(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116367835 A
(43)申请公布日 2023.06.30

(21)申请号 202180074582.6
(22)申请日 2021.09.21
(30)优先权数据
63/081164 2020.09.21 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/051349 2021.09.21
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/061303 EN 2022.03.24
(71)申请人 安塔雷斯药品公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 X·陈 S·昂
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 童春媛 林毅斌
(51)Int.Cl.
A61K 31/4439(2006.01)

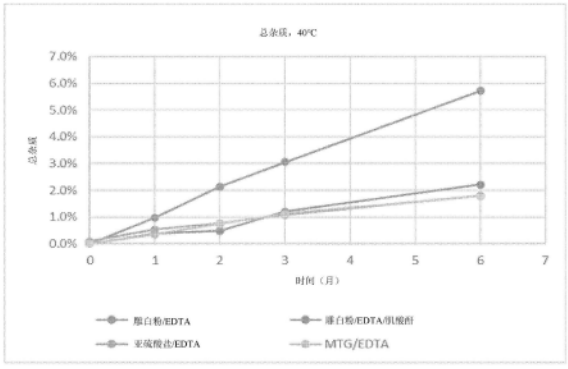
权利要求书4页 说明书58页 附图13页

(54)发明名称

氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油的水性药物调配物

(57)摘要

公开了水性氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油调配物。



CN 116367835 A

1.一种水性药物调配物，其包括约50mg/mL至约150mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

2.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约50mg/mL至约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约60mg/mL至约70mg/mL氢化可的松磷酸钠或约70mg/mL至约80mg/mL氢化可的松磷酸钠。

3.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约60mg/mL至约65mg/mL氢化可的松磷酸钠或约65mg/mL至约70mg/mL氢化可的松磷酸钠。

4.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约120mg/mL至约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约130mg/mL至约140mg/mL氢化可的松磷酸钠或约140mg/mL至约150mg/mL氢化可的松磷酸钠。

5.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约130mg/mL至约135mg/mL氢化可的松磷酸钠或约135mg/mL至约140mg/mL氢化可的松磷酸钠。

6.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约50mg/mL氢化可的松磷酸钠、约55mg/mL氢化可的松磷酸钠、约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约65mg/mL氢化可的松磷酸钠、约70mg/mL氢化可的松磷酸钠、约75mg/mL氢化可的松磷酸钠、约80mg/mL氢化可的松磷酸钠、约85mg/mL氢化可的松磷酸钠、约90mg/mL氢化可的松磷酸钠、约95mg/mL氢化可的松磷酸钠、约100mg/mL氢化可的松磷酸钠、约105mg/mL氢化可的松磷酸钠、约110mg/mL氢化可的松磷酸钠、约115mg/mL氢化可的松磷酸钠、约120mg/mL氢化可的松磷酸钠、约125mg/mL氢化可的松磷酸钠、约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约140mg/mL氢化可的松磷酸钠、约145mg/mL氢化可的松磷酸钠或约150mg/mL氢化可的松磷酸钠。

7.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约61mg/mL氢化可的松磷酸钠、约62mg/mL氢化可的松磷酸钠、约63mg/mL氢化可的松磷酸钠、约64mg/mL氢化可的松磷酸钠、约65mg/mL氢化可的松磷酸钠、约66mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67mg/mL氢化可的松磷酸钠、约68mg/mL氢化可的松磷酸钠、约69mg/mL氢化可的松磷酸钠或约70mg/mL氢化可的松磷酸钠。

8.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约67mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.1mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.2mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.3mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.4mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.5mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.6mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.7mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.8mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.9mg/mL氢化可的松磷酸钠或约68mg/mL氢化可的松磷酸钠。

9.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约131mg/mL氢化可的松磷酸钠、约132mg/mL氢化可的松磷酸钠、约133mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134mg/mL氢化可的松磷酸钠、约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约136mg/mL氢化可的松磷酸钠、约137mg/mL氢化可的松磷酸钠、约138mg/mL氢化可的松磷酸钠、约139mg/mL氢化可的松磷酸钠或约140mg/mL氢化可的松磷酸钠。

10.根据权利要求1所述的水性药物调配物，其包括约134mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.1mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.2mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.3mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.4mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.5mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.6mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.7mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.8mg/mL氢化可的松磷酸钠、

约134.9mg/mL氢化可的松磷酸钠或约135mg/mL氢化可的松磷酸钠。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的水性药物调配物，其包括约2.5mg/mL至约3.5mg/mL单硫代甘油、约3.5mg/mL至约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.5mg/mL至约5.5mg/mL单硫代甘油、约5.5mg/mL至约6.5mg/mL单硫代甘油、约6.5mg/mL至约7.5mg/mL单硫代甘油、约7.5mg/mL至约8.5mg/mL单硫代甘油、约8.5mg/mL至约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.5mg/mL至约10.5mg/mL单硫代甘油、约10.5mg/mL至约11.5mg/mL单硫代甘油或约11.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的水性药物调配物，其包括约4mg/mL至约4.25mg/mL单硫代甘油、约4.25mg/mL至约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.5mg/mL至约4.75mg/mL单硫代甘油、约4.75mg/mL至约5mg/mL单硫代甘油、约5mg/mL至约5.25mg/mL单硫代甘油、约5.25mg/mL至约5.5mg/mL单硫代甘油、约5.5mg/mL至约5.75mg/mL单硫代甘油或约5.75mg/mL至约6mg/mL单硫代甘油。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的水性药物调配物，其包括约9mg/mL至约9.25mg/mL单硫代甘油、约9.25mg/mL至约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.5mg/mL至约9.75mg/mL单硫代甘油、约9.75mg/mL至约10mg/mL单硫代甘油、约10mg/mL至约10.25mg/mL单硫代甘油、约10.25mg/mL至约10.5mg/mL单硫代甘油、约10.5mg/mL至约10.75mg/mL单硫代甘油或约10.75mg/mL至约11mg/mL单硫代甘油。

14.根据权利要求1至10中任一项所述的水性药物调配物，其包括约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.6mg/mL单硫代甘油、约4.7mg/mL单硫代甘油、约4.8mg/mL单硫代甘油、约4.9mg/mL单硫代甘油、约5mg/mL单硫代甘油、约5.1mg/mL单硫代甘油、约5.2mg/mL单硫代甘油、约5.3mg/mL单硫代甘油、约5.4mg/mL单硫代甘油或约5.5mg/mL单硫代甘油。

15.根据权利要求1至10中任一项所述的水性药物调配物，其包括约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.6mg/mL单硫代甘油、约9.7mg/mL单硫代甘油、约9.8mg/mL单硫代甘油、约9.9mg/mL单硫代甘油、约10mg/mL单硫代甘油、约10.1mg/mL单硫代甘油、约10.2mg/mL单硫代甘油、约10.3mg/mL单硫代甘油、约10.4mg/mL单硫代甘油或约10.5mg/mL单硫代甘油。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的水性药物调配物，其进一步包括约0.5mg/mL至约2.5mg/mL磷酸二氢钠。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的水性药物调配物，其进一步包括约5mg/mL至约25mg/mL磷酸氢二钠。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的水性药物调配物，其进一步包括约0.1mg/mL至约1mg/mL EDTA二钠。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的水性药物调配物，其中所述药物调配物的pH为约7.5至约9.5。

20.根据权利要求1至18中任一项所述的水性药物调配物，其中所述药物调配物的pH为约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9、约8、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约8.6、约8.7、约8.8、约8.9或约9。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.05％的杂质。

22.根据权利要求1至20中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储

存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.07%的杂质。

23.根据权利要求1至20中任一项所述的水性药物调配物,其中在25℃下储存约3个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.01%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.02%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.03%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.04%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.05%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.06%的杂质或不包括杂质至包括小于或不超过0.07%的杂质。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.20%的杂质。

25.根据权利要求1至23中任一项所述的水性药物调配物,其中在25℃下储存约6个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.1%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.11%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.12%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.13%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.14%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.15%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.16%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.17%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.18%的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.19%的杂质或不包括杂质至包括小于或不超过0.2%的杂质。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约1个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.35%的杂质。

27.根据权利要求1至25中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约2个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.7%的杂质。

28.根据权利要求1至25中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约3个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过1.5%的杂质。

29.根据权利要求1至25中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约6个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过2%的杂质。

30.一种治疗通过向有需要的患者施用氢化可的松或氢化可的松磷酸钠而减轻的疾病、病状或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至29中任一项所述的水性药物调配物。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括关节和/或肌腱肿胀、关节和/或肌腱疼痛、网球肘和/或高尔夫肘中的一种或多种。

32.根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括哮喘、过敏反应、由于损伤或感染引起的严重休克和/或肾上腺衰竭中的一种或多种。

33.根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括炎症。

34.根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括哮喘、特应性皮炎、接触性皮炎、药物超敏反应、常年性或季节性过敏性鼻炎、血清病和/或输血反应。

35.根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的皮肤病:疱疹样大疱性皮炎、剥脱性红皮病、蕈样真菌病、天疱疮、严重多形性红斑(史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome))。

36.根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的内分泌紊乱:原发性或继发性肾上腺皮质功能不全、先天性肾上腺增生、与癌症相关的高钙血症和/

或非化脓性甲状腺炎。

37.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括胃肠道疾病。

38.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自局部性肠炎(全身疗法)和溃疡性结肠炎的胃肠道疾病。

39.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的血液学病症：获得性(自身免疫性)溶血性贫血、先天性(红系)再生不良性贫血(戴蒙德-布莱克范贫血(Diamond-Blackfan anemia))、成人特发性血小板减少性紫癜、纯红细胞再生障碍、继发性血小板减少症的选定病例。

40.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括伴有神经或心肌受累的旋毛虫病、伴有蛛网膜下腔阻滞或即将阻滞的结核性脑膜炎中的一种或多种。

41.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括赘生性疾病。

42.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括白血病和/或淋巴瘤的姑息性管理。

43.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的神经系统病状：多发性硬化症急性加重；与原发性或转移性脑瘤相关的脑水肿；或开颅手术。

44.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的眼科疾病：交感性眼炎、葡萄膜炎和眼部炎性病状。

45.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括肾脏疾病。

46.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括在特发性肾病综合征或由于红斑狼疮引起的肾病综合征中诱导利尿或蛋白尿缓解。

47.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的呼吸道疾病：铍中毒、暴发性或播散性肺结核、特发性嗜酸性粒细胞肺炎、症状性结节病。

48.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的风湿性病症：急性痛风性关节炎；急性风湿性心脏炎；强直性脊柱炎；银屑病关节炎；类风湿性关节炎，包含幼年型类风湿性关节炎。

49.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括皮肌炎、颞动脉炎、多肌炎和系统性红斑狼疮。

50.根据权利要求30所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的肾上腺机能不全：原发性肾上腺机能不全、急性肾上腺机能不全和继发性肾上腺机能不全。

氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油的水性药物调配物

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年9月21日提交的美国临时专利申请第63/081,164号的权益，所述美国临时专利申请以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及氢化可的松和氢化可的松前药以及其药学上可接受的盐和相关调配物。

背景技术

[0004] 氢化可的松是作为药物提供的皮质醇激素的名称。其用于口服施用、静脉注射或局部应用。其被用作免疫抑制药物，通过注射治疗严重过敏反应，如过敏反应和血管性水肿。其可以局部用于过敏性皮疹、湿疹、牛皮癣、瘙痒和其它炎症性皮肤病状。

[0005] 治疗性氢化可的松是由肾上腺产生的天然氢化可的松激素的合成或半合成类似物，具有原发性糖皮质激素和轻微的盐皮质激素作用。作为一种糖皮质激素受体激动剂，氢化可的松促进蛋白质分解代谢、糖异生、毛细血管壁稳定性、肾脏钙排泄，并且抑制免疫和炎性应答。

发明内容

[0006] 本公开提供了一种水性药物调配物，其包括约50mg/mL至约150mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。在一些实施例中，所述调配物包括约50mg/mL至约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约60mg/mL至约70mg/mL氢化可的松磷酸钠或约70mg/mL至约80mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约60mg/mL至约65mg/mL氢化可的松磷酸钠或约65mg/mL至约70mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约120mg/mL至约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约130mg/mL至约140mg/mL氢化可的松磷酸钠或约140mg/mL至约150mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约130mg/mL至约135mg/mL氢化可的松磷酸钠或约135mg/mL至约140mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约50mg/mL氢化可的松磷酸钠、约55mg/mL氢化可的松磷酸钠、约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约65mg/mL氢化可的松磷酸钠、约70mg/mL氢化可的松磷酸钠、约75mg/mL氢化可的松磷酸钠、约80mg/mL氢化可的松磷酸钠、约85mg/mL氢化可的松磷酸钠、约90mg/mL氢化可的松磷酸钠、约95mg/mL氢化可的松磷酸钠、约100mg/mL氢化可的松磷酸钠、约105mg/mL氢化可的松磷酸钠、约110mg/mL氢化可的松磷酸钠、约115mg/mL氢化可的松磷酸钠、约120mg/mL氢化可的松磷酸钠、约125mg/mL氢化可的松磷酸钠、约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约140mg/mL氢化可的松磷酸钠、约145mg/mL氢化可的松磷酸钠或约150mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约61mg/mL氢化可的松磷酸钠、约62mg/mL氢化可的松磷酸钠、约63mg/mL氢化可的松磷酸钠、约64mg/mL氢化可的松磷酸钠、

约65mg/mL氢化可的松磷酸钠、约66mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67mg/mL氢化可的松磷酸钠、约68mg/mL氢化可的松磷酸钠、约69mg/mL氢化可的松磷酸钠或约70mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约67mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.1mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.2mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.3mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.4mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.5mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.6mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.7mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.8mg/mL氢化可的松磷酸钠、约67.9mg/mL氢化可的松磷酸钠或约68mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约131mg/mL氢化可的松磷酸钠、约132mg/mL氢化可的松磷酸钠、约133mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134mg/mL氢化可的松磷酸钠、约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约136mg/mL氢化可的松磷酸钠、约137mg/mL氢化可的松磷酸钠、约138mg/mL氢化可的松磷酸钠、约139mg/mL氢化可的松磷酸钠或约140mg/mL氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述调配物包括约134mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.1mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.2mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.3mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.4mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.5mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.6mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.7mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.8mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.9mg/mL氢化可的松磷酸钠或约135mg/mL氢化可的松磷酸钠。

[0007] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠水性药物调配物，所述调配物包括约2.5mg/mL至约3.5mg/mL单硫代甘油、约3.5mg/mL至约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.5mg/mL至约5.5mg/mL单硫代甘油、约5.5mg/mL至约6.5mg/mL单硫代甘油、约6.5mg/mL至约7.5mg/mL单硫代甘油、约7.5mg/mL至约8.5mg/mL单硫代甘油、约8.5mg/mL至约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.5mg/mL至约10.5mg/mL单硫代甘油、约10.5mg/mL至约11.5mg/mL单硫代甘油或约11.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油。在一些实施例中，所述调配物包括约4mg/mL至约4.25mg/mL单硫代甘油、约4.25mg/mL至约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.5mg/mL至约4.75mg/mL单硫代甘油、约4.75mg/mL至约5mg/mL单硫代甘油、约5mg/mL至约5.25mg/mL单硫代甘油、约5.25mg/mL至约5.5mg/mL单硫代甘油、约5.5mg/mL至约5.75mg/mL单硫代甘油或约5.75mg/mL至约6mg/mL单硫代甘油。在一些实施例中，所述调配物包括约9mg/mL至约9.25mg/mL单硫代甘油、约9.25mg/mL至约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.5mg/mL至约9.75mg/mL单硫代甘油、约9.75mg/mL至约10mg/mL单硫代甘油、约10mg/mL至约10.25mg/mL单硫代甘油、约10.25mg/mL至约10.5mg/mL单硫代甘油、约10.5mg/mL至约10.75mg/mL单硫代甘油或约10.75mg/mL至约11mg/mL单硫代甘油。在一些实施例中，所述调配物包括约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.6mg/mL单硫代甘油、约4.7mg/mL单硫代甘油、约4.8mg/mL单硫代甘油、约4.9mg/mL单硫代甘油、约5mg/mL单硫代甘油、约5.1mg/mL单硫代甘油、约5.2mg/mL单硫代甘油、约5.3mg/mL单硫代甘油、约5.4mg/mL单硫代甘油或约5.5mg/mL单硫代甘油。在一些实施例中，所述调配物包括约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.6mg/mL单硫代甘油、约9.7mg/mL单硫代甘油、约9.8mg/mL单硫代甘油、约9.9mg/mL单硫代甘油、约10mg/mL单硫代甘油、约10.1mg/mL单硫代甘油、约10.2mg/mL单硫代甘油、约10.3mg/mL单硫代甘油、约10.4mg/mL单硫代甘油或约10.5mg/mL单硫代甘油。

[0008] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，所述调配物进一步包括约0.5mg/mL至约2.5mg/mL磷酸二氢钠。

[0009] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，所述调配物进一步包括约5mg/mL至约25mg/mL磷酸氢二钠。

[0010] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，所述调配物进一步包括约0.1mg/mL至约1mg/mL EDTA二钠。

[0011] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中所述药物调配物的pH为约7.5至约9.5。

[0012] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中所述药物调配物的pH为约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9、约8、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约8.6、约8.7、约8.8、约8.9或约9。

[0013] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.05％的杂质。

[0014] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.07％的杂质。

[0015] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中在25℃下储存约3个月后，所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.01％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.02％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.03％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.04％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.05％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.06％的杂质，或不包括杂质至包括小于或不超过0.07％的杂质。

[0016] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.20％的杂质。

[0017] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中在25℃下储存约6个月后，所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.1％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.11％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.12％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.13％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.14％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.15％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.16％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.17％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.18％的杂质、不包括杂质至包括小于或不超过0.19％的杂质，或不包括杂质至包括小于或不超过0.2％的杂质。

[0018] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中在40℃下储存约1个月后，所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.35％的杂质。

[0019] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中在40℃下储存约2个月后，所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.7％的杂质。

[0020] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘

油水性药物调配物，其中在40℃下储存约3个月后，所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过1.5％的杂质。

[0021] 在一些实施例中，本公开提供了一种本文所描述的氢化可的松磷酸钠和单硫代甘油水性药物调配物，其中在40℃下储存约6个月后，所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过2％的杂质。

[0022] 在一个实施例中，本公开一种药物调配物包括氢化可的松、氢化可的松前药和/或其任一种的药学上可接受的盐，以及一种或多种非活性成分。在一些实施例中，所述氢化可的松前药是氢化可的松酯。在一些实施例中，所述氢化可的松前药或其药学上可接受的盐选自氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松琥珀酸氢、氢化可的松丁酸酯和氢化可的松乙酸酯。在一些实施例中，所述氢化可的松前药或其药学上可接受的盐是氢化可的松磷酸钠。在一些实施例中，所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度介于约5mg/mL与约100mg/mL之间。在一些实施例中，所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度介于约50mg/mL与约100mg/mL之间。在一些实施例中，所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度介于约25mg/mL与约75mg/mL之间。在一些实施例中，所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度为约50mg/mL、约51mg/mL、约52mg/mL、约53mg/mL、约54mg/mL、约55mg/mL、约56mg/mL、约57mg/mL、约58mg/mL、约59mg/mL、约60mg/mL、约61mg/mL、约62mg/mL、约63mg/mL、约64mg/mL、约65mg/mL、约66mg/mL、约67mg/mL、约68mg/mL、约69mg/mL或约70mg/mL。在一些实施例中，所述一种或多种非活性成分选自缓冲剂、螯合剂、抗氧化剂、pH调节剂和溶剂。在一些实施例中，所述缓冲剂选自无水磷酸二氢钠和无水磷酸氢二钠。在一些实施例中，所述螯合剂是EDTA二钠。在一些实施例中，所述抗氧化剂是单硫代甘油。在一些实施例中，所述pH调节剂选自氢氧化钠和HCl。在一些实施例中，溶剂是水。

附图说明

[0023] 当结合附图阅读时，将更好地理解以上发明内容以及以下本发明的实施例的具体实施方式。

[0024] 图1展示了三种铅调配物的稳定性。

[0025] 图2展示了使用本文所描述的开发的分析方法的HCP的典型色谱图。

[0026] 图3A展示了使用0.1N HCl的HCP的酸水解。图3B展示了使用0.1NNaOH的HCP的碱水解。图3C展示了使用干热的HCP的热降解。

[0027] 图4展示了两种调配物(#3和#7)在6个月内的稳定性。

[0028] 图5展示了两种调配物(#3和#10)在6个月内的稳定性。

[0029] 图6是根据本发明的示例性实施例的注射器的透视图。

[0030] 图7是图6的注射器的剖面图。

[0031] 图8是图6的注射器的剖面图，其中护针器处于缩回位置。

[0032] 图9是图6的注射器的剖面图，其中药物容器处于注射位置。

[0033] 图10是图6的注射器在已注射药物后的剖面图。

[0034] 图11是图6的注射器在注射后的剖面图，其中护针器处于伸出位置。

[0035] 虽然上文鉴定的附图阐述了当前公开的实施例，但如讨论中所述，也考虑了其它实施例。本公开通过表示而非限制的方式呈现了说明性实施例。本领域技术人员可以设计

许多其它修改和实施例，这些修改和实施例属于当前公开的实施例的原理的范围和精神内。

具体实施方式

[0036] 本发明涉及药物调配物，所述药物调配物包含氢化可的松、一种或多种氢化可的松前药，例如，氢化可的松酯和/或其任何盐，包含但不限于使用氢化可的松磷酸钠作为活性成分的稳定液体调配物。

[0037] 定义

[0038] 除非另外规定，否则本文中所使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。本文提及的所有专利和出版物均通过引用整体并入。

[0039] 如本文所使用的，术语“施用(administer)”、“施用(administration)”或“施用(administering)”是指(1)根据本公开，由健康从业者或其授权代理人或在其指示下提供、给予、给药和/或开处方，和/或(2)根据本公开，由受试者(例如哺乳动物，包含人)放入体内、服用或食用。

[0040] 如本文所使用的术语“共施用(co-administration)”、“共施用(co-administering)”、“与……组合施用(administered in combination with)”、“与……组合施用(administering in combination with)”、“同时(simultaneous)”和“同时(concurrent)”涵盖向受试者施用两种或更多种活性药物成分，使得两种活性药物成分和/或其代谢物同时存在于受试者体内。共同施用包含以独立组合物形式同时施用、以独立组合物形式在不同时间施用或以存在两种或更多种活性药物成分的组合物形式施用。在一些实施例中，以独立组合物形式同时施用和以存在两种药剂的组合物形式施用是优选的。

[0041] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指如本文所述的足以实现预期应用(包含但不限于疾病治疗)的化合物或化合物组合的量。治疗有效量可以根据预期应用(体外或体内)或受试者和正在治疗的疾病状况(例如，受试者的体重、年龄和性别)、疾病状况的严重程度、施用方式等而变化，这可以由本领域的普通技术人员容易地确定。所述术语也适用于将在靶细胞中诱导特定应答的剂量(例如，血小板粘附和/或细胞迁移的减少)。具体剂量将根据剂量施用的受试者、所选择的特定化合物、所遵循的给药方案、所述化合物是否与其它化合物组合施用、施用定时、施用化合物的组织和化合物被承载的物理递送系统而发生变化。

[0042] 如本文所使用的，术语“治疗效果”涵盖治疗益处和/或预防益处。预防效果包含延迟或消除疾病或病状的出现，延迟或消除疾病或病状的发作，减缓、停止或逆转疾病或病状的进展，或其任何组合。

[0043] 如本文所使用的，术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和/或“治疗(treating)”可以指对疾病、病症或病理性病状或其症状的管理，目的是治愈、改善、稳定和/或控制所述疾病、病症、病理性病状或其症状。关于疾病、病症或病理性病状的控制，更具体地，“控制”可以包含通过对本文所述方法的应答来评估的病状进展的缺失，其中此类应答可以是完全的(例如，使疾病得到缓解)或部分的(例如，减轻或改善与病状相关的任何症状)。如本文所使用的，术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和/或“预防(prevention)”可以指降低患疾病、病症或病理性病状的风险。

[0044] 术语“药学上可接受的盐”是指衍生自本领域已知的各种有机和无机反离子的盐。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可以衍生出盐的优选的无机酸包含例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可以衍生出盐的优选的有机酸包含例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、磷酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可以用无机和有机碱形成。可以衍生出盐的无机碱包含例如，钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。可以衍生出盐的有机碱包含例如，伯胺、仲胺和叔胺，经取代的胺，包含天然存在的经取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂。具体实例包含异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施例中，所述药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。术语“共晶体”是指衍生自本领域已知的多种共晶体形成体的分子复合物。与盐不同，共晶体通常不涉及共晶体与药物之间的氢转移，而是涉及分子间相互作用，如氢键、芳香环堆叠或晶体结构中的共晶体形成体与药物之间分散力。

[0045] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”或“生理相容”载体或载体介质旨在包含任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗剂和延迟吸收剂以及惰性成分。此类药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂用于活性药物成分的用途是本领域熟知的。除了任何常规的药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂与活性药物成分不相容的情况之外，设想了其在本发明的治疗组合物中的用途。另外的活性医药成分(如其它药物)也可以并入到所描述的组合物和方法中。

[0046] “前药”是指本文所描述的化合物的衍生物，其药理作用是通过体内化学或代谢过程转化为活性化合物。前药包含但不限于其中氨基酸残基或两个或多个(例如，两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键与氢化可的松的游离氨基、羟基或羧酸基团共价连接的化合物。氨基酸残基包含但不限于通常由一个或三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸，但也包含例如4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素、异锁链素、3-甲基组氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸、瓜氨酸、同型半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。还涵盖另一种类型的前药。例如，游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯(例如，甲酯和乙酰氧基甲酯)。本文所用的前药酯包含通过使用本领域技术人员已知的程序使本发明的方法的化合物的一个或多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂反应以产生乙酸酯、磷酸酯、琥珀酸酯、丁酸酯、新戊酸酯、碳酸甲酯、苯甲酸酯等而形成的酯和碳酸酯。作为另外的实例，游离羟基可以使用包含但不限于琥珀酸半酯、磷酸酯、二甲氨基乙酸酯和磷酰氧基甲氧羰基的基团进行衍生化，如《先进药物递送评论(Advanced Drug Delivery Reviews)》,1996,19,115中所概述的。还包含羟基和氨基基团的氨基甲酸酯前药，以及羟基基团的碳酸酯前药、磺酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。游离胺还可以衍生为酰胺、磺酰胺或磷酰胺。所有所述前药部分都可以并入包含但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。此外，任何可以在体内转化以提供生物活性剂的化合物(例如，氢化可的松)都是本发明范围内的前药。各种形式的前药在本领域中是众所周知的。前药和前药衍生物的综合描述在以下中进行了描述：(a)《药物化学实践(The Practice of Medicinal Chemistry)》,Camille G.Wermuth等人，(学术出版社(Academic Press),1996)；(b)《前药设计(Design of Prodrugs)》,H.Bundgaard编辑，(爱思唯尔(Elsevier),1985)；(c)《药物设计与开发教科书(A Textbook of Drug Design and Development)》,P.Krogsgaard-Larson和H.Bundgaard编辑，(哈伍德学术出版社(Harwood

Academic Publishers),1991)。一般来说,前药可被设计为改善药物穿过生物膜的渗透,以获得改善的药物吸收,延长药物的作用持续时间(母体药物从前药缓慢释放,药物的第一程代谢降低),靶向药物作用(例如,器官或肿瘤靶向,淋巴细胞靶向),改变或改善药物的水溶性(例如,i.v.制剂和滴眼液),改善局部药物递送(例如,皮肤和眼部药物递送),改善药物的化学/酶稳定性,或减少脱靶药物作用,以及更一般地,提高本发明中所用化合物的治疗功效。

[0047] 除非另外说明,否则本文所描述的化学结构还旨在包含仅在一或多个同位素富集的原子是否存在方面不同的化合物。例如,其中一个或多个氢原子被氘或氚取代,或其中一个或者多个碳原子被^{13}C富集或^{14}C富集碳取代的化合物在本发明的范围内。

[0048] 当本文中使用范围来描述例如物理或化学特性(如分子量或化学式),旨在包含范围的所有组合和子组合以及其中的特定实施例。当提及数字或数值范围时,使用术语“约”意指所提及的数字或数值范围是在实验可变性内(或在统计实验误差内)的近似值,并且因此数字或数值范围可以变化。变化通常为所述数字或数值范围的0%至15%、0%至10%、0%至5%等。

[0049] 如本文所使用的,术语“约”意指量、大小、调配物、参数、形状和其它量和特性不是并且不必是精确的,而是根据需要可以是近似的和/或更大或更小,从而反映公差、转换因子、舍入、测量误差等以及本领域的技术人员已知的其它因素。通常,量、大小、调配物、参数、形状或其它量或特性是“约”或“近似的”,无论是否明确如此陈述。术语“约”通常是指由本领域普通技术人员确定的在可接受的误差范围内的特定数值,这将部分取决于如何测量或确定数值,即测量系统的限制。例如,“约”可以意指给定数值的±20%、±10%或±5%的范围。

[0050] 过渡术语“包括(comprising)”、“基本上由……组成(consisting essentially of)”和“由……组成(consisting of)”以原始及修改的形式用于所附权利要求书时其定义了相对于哪些未列出的另外的权利要求要素或步骤(如果存在的话)排除在一项或多项权利要求的范围之外的权利要求范围。术语“包括”旨在包含端点或为开放式的并且不排除任何另外的未列出的要素、方法、步骤或材料。术语“由……组成”排除权利要求书中指定的那些之外的任何要素、步骤或材料,并且在后一种情况下,排除与一种或多种指定材料普通相关的杂质。术语“基本上由……组成”将权利要求书的范围限制于一种或多种指定要素、步骤或材料和实质上不影响所要求保护的发明的一个或多个基本和新颖特性的要素、步骤或材料。在替代性实施例中,本文所述的体现本发明的所有化合物、组合物、调配物和方法可以由任何过渡术语“包括(comprising)”、“基本上由……组成(consisting essentially of)”和“由……组成(consisting of)”更具体地定义。术语“包括(comprising)”(以及相关术语,如“包括”(comprise)或“包括(comprises)”或“具有(having)”或“包含(including)”)包含那些实施例,例如,“由”或“基本上由”所述特征“组成”的物质、方法或过程的任何组成的实施例。

[0051] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直烃链或支烃链烃基,不含不饱和度,具有一个至十个碳原子(例如,(C_{1-10})烷基或C_{1-10}烷基)。无论何时出现在本文中,如“1至10”的数值范围指给定范围内的每个整数,例如,“1个至10个碳原子”意指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多10个(并且包含10个)碳原子,尽管所述定义也旨在涵盖

术语“烷基”的出现，其中没有具体指定数字范围。典型的烷基包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、辛基、壬基和癸基。烷基部分可以通过单键与分子的其余部分连接，例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(Pr)、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和3-甲基己基。除非说明书中另有特别说明，否则烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为杂烷基、酰基磺酰胺基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a-$(其中t为1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。烷基部分，无论是饱和的还是不饱和的，都可以是支链的、直链的或环状的。

[0052] “烯烃”或“烯基”部分是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的基团，“炔烃”部分是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的基团。

[0053] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直烃链或支烃链烃基，含有至少一个双键，并且具有两个至十个碳原子(即(C_{2-10})烯基或C_{2-10}烯基)。无论其何时出现在本文中，如“2至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数，例如，“2个至10个碳原子”意指烯基可以由2个碳原子、3个碳原子等组成，至多10个(并且包含10个)碳原子。烯基部分可以通过单键与分子的其余部分连接，例如乙烯基(即乙烯基)、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基和戊-1,4-二烯基。除非说明书中另有特别说明，否则烯基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为烷基、杂烷基、酰基磺酰胺基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a-$(其中t为1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)或$PO_3(R^a)_2$，其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0054] “烯基-环烷基”是指-(烯基)环烷基，其中烯基和环烷基如本文所公开的，并且其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基分别被描述为烯基和环烷基的合适取代基。

[0055] “环烷基”是指仅含有碳和氢的单环或多环基团，并且可以是饱和的，或部分不饱和的。环烷基包含具有3个至10个环原子的基团(即(C_{3-10})环烷基或C_{3-10}环烷基)。无论其何时出现在本文中，如“3至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数，例如，“3个至10个碳原子”意指环烷基可以由3个碳原子等组成，至多10个(并且包含10个)碳原子。环烷基的示例性实例包含但不限于以下部分：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片基等。除非说明书中另有特别说明，否则环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为：烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、酰基磺酰胺基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a-$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a-$(其中t为1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N$

$(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0056] "环烷基-烯基"是指-(环烷基)烯基,其中环烷基和烯基如本文所公开的,并且其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基分别被描述为环烷基和烯基的合适取代基。

[0057] "酰基"是指基团(烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(杂芳基)-C(O)-和(杂环烷基)-C(O)-,其中所述基团通过所述羰基官能团于母体结构连接。如果R基团是杂芳基或杂环烷基,则杂环或链原子对链或环原子的总数有贡献。除非说明书中另有特别说明,否则酰基的烷基、芳基或杂芳基部分任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为烷基、杂烷基、酰基磺酰胺基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t为1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0058] "酯"是指但不限于式-COOR的化学基团,其中R选自由以下组成的组:烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环族(通过环炭键合)。制备酯的程序和特定基团是本领域技术人员已知的,并且可以容易地在开创性来源中找到,如Greene和Wuts,《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,纽约州纽约的约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons,New York,N.Y.),1999,所述文献通过全文引用的方式并入本文。除非说明书中另有特别说明,酯基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为烷基、酰基磺酰胺基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、异羟肟酸酯、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、三甲基硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)_tR^a$-(其中t为1或2)、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2)或$PO_3(R^a)_2$,其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、碳环基、碳环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0059] "酯"也指但不限于磷酸酯。

[0060] "氟烷基"是指如上文所定义的烷基,其被一个或多个如上文所定义的氟基取代,例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。氟烷基的烷基部分可以任选地被取代,如上文针对烷基所定义的。

[0061] "异构体"是具有相同分子式的不同化合物。"立体异构体"是指只有原子在空间中排列方式不同的异构体,即具有不同的立体化学构型。"对映异构体"是一对立体异构体,所述立体异构体是彼此不可重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是"外消旋"混合物。术语"(±)"在适当情况下用于表示外消旋混合物。"双立体异构体"是指至少有两个不对称原子,但彼此不是镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统规定的。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳的立体化学可以通过(R)或(S)来指定。绝对

构型未知的解析化合物可以指定为(+)或(-),这取决于其在钠D线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)。本文所描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映异构体、非对映体和其它立体异构形式,所述形式可以在绝对立体化学方面定义为(R)或(S)。本化学实体、药物组合物和方法旨在包含所有此类可能的异构体,包含外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或可以使用传统技术来解析。当本文所描述的这些化合物含有烯烃双键或几何不对称的其它中心时,并且除非另外指明,否则意图是这些化合物包含E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0062] “部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常是嵌入分子中或附加到分子的公认化学实体。

[0063] “互变异构体”是结构上不同的异构体,通过互变异构化相互转化。“互变异构化”是异构化的一种形式,并且包含质子异变或质子移位互变异构,其被认为是酸碱化学的子集。“质子异变互变异构化”或“质子移位互变构化”涉及质子的迁移,伴随着键序的变化,通常是单键与相邻双键的交换。在可能发生互变异构化的情况下(例如,在溶液中),可以达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的实例是酮-烯醇互变异构化。酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构化的另一个实例是苯酚-酮互变异构化。苯酚-酮互变异构化的具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0064] “经取代的”意指所述基团可以与一个或多个另外的基团、基团或部分连接,其单独且独立地选自,例如酰基、烷基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、碳水化合物、碳酸酯、杂芳基、杂环烷基、异羟肟酸酯、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、卤基、羰基、酯、硫代羰基、异氰基、氰硫基、异硫氰基、硝基、氧基、全卤代烷基、全氟烷基、磷酸酯、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸酯、脲和氨基,包含单取代和二取代的氨基,以及其受保护的衍生物。取代基本身可以被取代,例如,环烷基取代基本身在其一个或多个环碳上可以具有卤化物取代基。术语“任选地经取代的”意指用特定基团、基团或部分的任选取代。

具体实施方式

[0065]

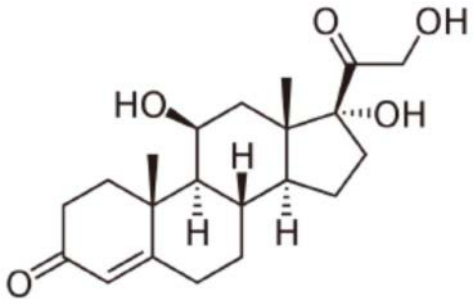
[0066] 调配物

[0067] 在一个实施例中,本发明涉及包含氢化可的松、一种或多种氢化可的松前药(例如,氢化可的松酯)和/或其任何盐的药物调配物。

[0068] 氢化可的松是作为药物提供的皮质醇激素的名称。其用于口服施用、静脉注射或局部应用。其被用作免疫抑制药物,通过注射治疗严重过敏反应,如过敏反应和血管性水肿。其可以局部用于过敏性皮疹、湿疹、牛皮癣、瘙痒和其它炎症性皮肤病状。

[0069] 治疗性氢化可的松是由肾上腺产生的天然氢化可的松激素的合成或半合成类似物,具有原发性糖皮质激素和轻微的盐皮质激素作用。作为一种糖皮质激素受体激动剂,氢化可的松促进蛋白质分解代谢、糖异生、毛细血管壁稳定性、肾脏钙排泄,并且抑制免疫和炎性应答。

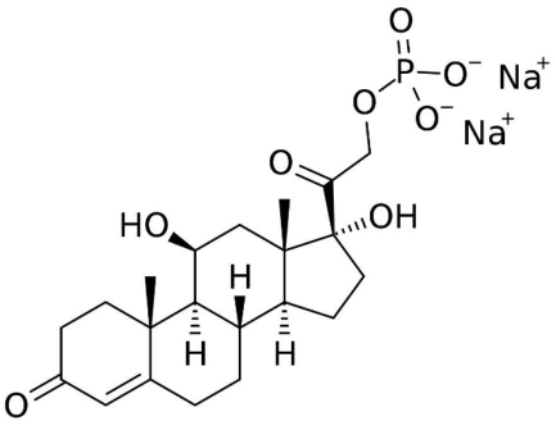
[0070] 氢化可的松的实验式为$C_{21}H_{30}O_5$。分子量为362.46g/mol。结构式为:

[0071] 

氢化可的松

[0072] 氢化可的松可作为结晶的白色粉末获得，并且有苦味。其熔点为220℃。其不溶于水，据报道在水中的溶解度约为0.32g/mL。据报道，丙二醇的溶解度为12.7mg/mL。氢化可的松的辛醇/水分配系数值为1.61。其对光敏感，并且在强酸和碱中不稳定。

[0073] 氢化可的松磷酸钠是一种有机盐。其分子式为$C_{21}H_{29}Na_2O_8P$并且其分子量为486.4g/mol，并且其具有以下结构：

[0074] 

氢化可的松磷酸钠

[0075] 任何适用于肠胃外施用的抗氧化剂都可以用于本发明的调配物中。在一些实施例中，抗氧化剂是丁基化羟基甲苯(BHT)、生育酚、丁基化羟基茴香醚(BHA)、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸及其盐、维生素E、烟酰胺、甲硫氨酸、单硫代甘油、亚硫酸氢钠、半胱氨酸、连二亚硫酸钠、龙胆酸和/或谷氨酸一钠中的一种或多种。

[0076] 药物组合物

[0077] 在一些实施例中，本文所描述的氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐的浓度小于或不超过，例如，本文所描述的药物调配物的100％、90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％、19％、18％、17％、16％、15％、14％、13％、12％、11％、10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％、1％、0.5％、0.4％、0.3％、0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.009％、0.008％、0.007％、0.006％、0.005％、0.004％、0.003％、0.002％、0.001％、0.0009％、0.0008％、0.0007％、0.0006％、0.0005％、0.0004％、0.0003％、0.0002％或0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0078] 在一些实施例中，本文所描述的氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐的浓度大于本文所描述的药物调配物的90％、80％、70％、60％、50％、

40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、125%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0079] 在一些实施例中，本文所描述的氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐的浓度在本文所描述的药物调配物的约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%或约1%至约10%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0080] 在一些实施例中，本文所描述的氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐的浓度在本文所描述的药物调配物的约0.001%至约10%、约0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0081] 在一些实施例中，本发明的药物组合物中提供的每种活性和/或非活性药物成分，如氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐，和/或抗氧化剂在本文所描述的药物调配物中的量等于或小于或不超过10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0082] 在一些实施例中，本发明的药物组合物中提供的每种活性和/或非活性药物成分，如氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐，和/或抗氧化剂在本文所描述的药物调配物中的量超过0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、

0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0083] 根据本发明的每种活性药物成分在宽剂量范围内是有效的。例如，在治疗成人时，范围独立地为0.01mg至1000mg每天、0.5mg至100mg每天、1mg至50mg每天以及5mg至40mg每天的剂量是可以使用的剂量的实例。每周50mg至200mg的有效剂量也是可以使用的剂量的实例。在一个实施例中，有效每周剂量为约50mg。在一个实施例中，有效每周剂量为约100mg。在一个实施例中，有效每周剂量为约150mg。在一个实施例中，有效每周剂量为约200mg。在一个实施例中，有效每周剂量为约250mg。

[0084] 确切的剂量将取决于施用途径、化合物的施用形式、待治疗个体的性别和年龄、待治疗个体的体重以及主治医师的偏好和经验。如果合适，也可以使用临床确定剂量的氢化可的松、氢化可的松前药，即氢化可的松酯或其药学上可接受的盐，例如氢化可的松磷酸酯。

[0085] 在一些实施例中，氢化可的松磷酸钠的浓度范围为50mg/mL至200mg/mL。在一些实施例中，BHT的浓度在0.01％至0.1％的范围内。在一些实施例中，单硫代甘油的浓度在0.1mg/mL至10mg/mL的范围内。

[0086] 用于注射的药物组合物

[0087] 在一些实施例中，提供了一种用于注射的药物组合物，其含有活性药物成分或活性药物成分的组合，如氢化可的松酯，例如氢化可的松磷酸钠，以及适合注射的药物赋形剂。

[0088] 可以掺入本发明的组合物以通过注射施用的形式包含具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酏剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液和类似药物媒剂的水性或油悬浮液或乳剂。

[0089] 盐水中的水溶液也通常用于注射。还可以采用乙醇、甘油、丙二醇和液体聚乙二醇(以及其适合的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过使用如卵磷脂等包衣，通过在分散剂的情况下保持所需的粒度并且通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。通过各种抗细菌和抗真菌防腐剂或防腐剂，例如，对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞等可以带来防止微生物的作用。

[0090] 通过将所需量的活性药物成分或活性药物成分的组合与上述各种其它成分在适当的溶剂中混合，然后根据需要进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常，通过将各种灭菌的活性成分并入无菌媒剂中来制备分散液，所述无菌媒剂含有基础分散介质和来自上文列举的那些的所需其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉剂的情况下，某些令人期望的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，所述技术产生活性成分的粉剂并且由其先前经过无菌过滤的溶液产生任何另外的期望成分。

[0091] 活性药物成分或活性药物成分的组合或其药物组合物的施用可以通过能够将化合物递送到作用位点的任何方法来实现。这些方法包含口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包含静脉内、动脉内、皮下、肌内、皮内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如，经皮应用)、直肠施用、通过导管或支架进行的局部递送或通过吸入。活性药物成分或活性药物成分的组合也可以脂肪内或鞘内施用。

[0092] 注射器可以用于注射本文所描述的药物调配物。调配物可以皮下注射或肌肉内注

射。在一些实施例中，注射器是一次性装置，其在施用单剂量后被丢弃或回收。在其它实施例中，注射器是多剂量注射器。在美国专利第8,021,335号；第8,814,834号；第8,945,063号；以及第10,300,207号中公开了一些设想与本文所描述的调配物一起使用的注射器，所述所有美国专利通过引用并入本文。

[0093] 参考图5-11，示出了根据本发明的示例性实施例的注射器，总体上用30表示。注射器30可以是自动注射器。注射器30可以包含壳体32。端盖34可以与壳体30联接。注射器30可以包含与调配物容器72(例如，注射器)流体联接的针74。柱塞70可以相对于调配物容器72移动，以在注射期间迫使调配物离开针74。撞锤58可操作地与柱塞70相关联，使得撞锤58的轴向移动引起柱塞70的运动。当注射器30被触发时，能量源66(例如，偏置元件、弹簧)可以移动柱塞70。

[0094] 护针器78可以与壳体32可移动地耦接。护针器78可以在伸出位置(图7)与缩回位置(图8)之间移动。当护针器78的远端压靠注射部位时，护针器78可以是可移动的。护针器78相对于壳体32的移动可以触发注射器30开始注射序列。

[0095] 调配物容器72可以相对于壳体32在储存位置(图7)与注射位置(图9)之间移动。在护针器78触发注射器30之后，调配物容器72可以移动到注射位置。第二能量源56(例如，偏置元件或弹簧)可以将调配物容器72从储存位置移动到注射位置。一旦调配物容器72处于注射位置，能量源66可以移动撞锤58以通过针74分配调配物。一旦调配物被分配，护针器78可以返回到伸出位置(图11)。

[0096] 试剂盒

[0097] 本发明还提供了试剂盒。试剂盒包含单独或组合在合适的包装中的活性药物成分或活性药物成分的组合，以及书面材料，所述书面材料可以包含使用说明、临床研究讨论和副作用列表。此类试剂盒还可以包含指示或确立组合物的活性和/或优点和/或描述信剂量、施用、副作用、药物相互作用的信息，如科学文献参考、包装插页材料、临床试验结果和/或这些的摘要等或对卫生保健提供体有用的其它信息。此类信息可以基于各种研究的结果，例如，使用涉及体内模型的实验动物的研究和基于人类临床试验的研究。试剂盒可以进一步含有另一种活性药物成分。在选定的实施例中，活性药物成分或活性药物成分的组合作为单独的组合物在试剂盒内的单独容器中提供。在选定的实施例中，活性药物成分或活性药物成分的组合作为单一组合物在试剂盒中的容器内提供。适当的包装和另外的使用物品(例如，用于液体制剂的量杯、最小化暴露于空气的箔包装等)是本领域已知的，并且可以包含在试剂盒中。可以向包含医师、护士、药剂师、处方官员等健康提供体提供、销售和/或推广本文所述的试剂盒。在选定的实施例中，也可以将试剂盒直接销售给消费者。

[0098] 在一些实施例中，本发明提供了包含组合物的试剂盒，所述组合物包含治疗有效量的活性药物成分(例如，氢化可的松磷酸钠)或活性药物成分的组合或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体或前药。这些组合物通常是药物组合物。试剂盒用于同时或单独共同施用活性药物成分或活性药物成分的组合。

[0099] 在一些实施例中，本发明提供了一种试剂盒，所述试剂盒包含组合物，所述组合物仅包含治疗有效量的氢化可的松磷酸钠或与活性药物成分组合的氢化可的松磷酸钠，或在预充式注射器(PFS)或小瓶中与抗氧化剂组合的油中的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体或前药。在一些实施例中，预充式注射器或小瓶是透明的。试剂盒包含适当的包

装，用于保护预充式注射器或小瓶免受光线照射。在一些实施例中，这包含自动注射器。在其它实施例中，这包含具有观察窗的自动注射器，以允许在注射之前检查药物。在其它实施例中，自动注射器在纸箱中以防止光照射药物。

[0100] 预充式注射器或小瓶可以包含一个剂量或多个剂量。在一些实施例中，包含多个剂量的预充式注射器或小瓶比仅包含一个剂量的预充式注射器或瓶更大，即具有更大的体积。在一些实施例中，预充式注射器或小瓶的表面积与体积比随着预充式注射器或小瓶的体积变大而变小。

[0101] 此类试剂盒可以包含指示或确立组合物的活性和/或优点和/或描述信剂量、施用、副作用、药物相互作用的信息，如科学文献参考、包装插页材料、临床试验结果和/或这些的摘要等或对卫生保健提供体和/或患者有用的其它信息。此类信息可以指示用户将预充式注射器或预充式注射器和自动注射器保持在纸箱中，以保护药物成分免受光照。

[0102] 在一些实施例中，本发明提供了试剂盒，所述试剂盒包含(1)组合物，所述组合物包含治疗有效量的活性药物成分(例如，氢化可的松磷酸钠)或活性药物成分的组合或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶体或前药，以及(2)用于确定患者是否需要施用氢化可的松磷酸钠的诊断测试。

[0103] 剂量和给药方案

[0104] 使用本文方法施用的药物组合物的量，如氢化可的松磷酸钠的剂量，将取决于受试者，例如正在治疗的人或哺乳动物，病症或病状的严重程度、施用速率、活性药物成分的处置以及处方医师的判断。向人施用的剂量在每周50mg至100mg的范围内可能足以达到有效的治疗水平。有时，可能需要在若干周内每周50mg至100mg的剂量来达到所需的治疗水平。然而，无论是以单剂量还是以分剂量，有效剂量都在约0.001mg至约100mg每kg体重每天，如约1毫克/千克/天至约35毫克/千克/天的范围内。对于70kg的人，这将相当于约0.05克/天至7克/天，如约0.05克/天至约2.5克/天。在一些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可能超过足够量，而在其它情况下，可以采用仍更大的剂量，而不会引起任何有害的副作用，例如通过将此类较大剂量分成几个小剂量以供全天施用。药物组合物和活性药物成分的剂量可以以mg/kg体重为单位或以mg/m^2体表面积为单位提供。

[0105] 在一些实施例中，药物组合物或活性药物成分以多剂量施用。在一个实施例中，药物组合物以多剂量施用。给药可以是每天一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。给药可以是每月一次、每两周一次、一周一次或每隔一天一次。在其它实施例中，药物组合物每天施用约一次至每天施用约6次。在一些实施例中，药物组合物每天施用一次，而在其它实施例中，药物组合物每天施用两次，并且在其它实施例中，药物组合物每天施用三次。

[0106] 只要有必要，活性药物成分的施用可以继续进行。在选定的实施例中，药物组合物施用超过1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天或28天。其它实施例要求药物组合物施用超过1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、14周或28周。在一些实施例中，药物组合物施用少于或不超过28天、14天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天。在一些实施例中，药物组合物在持续的基础上长期施用，例如用于治疗慢性作用。在一些实施例中，药物组合物的施用持续少于或不超过约7天。在又另一实施例中，施用持续多于约6天、10天、14天、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下，实现连续给药，并且连续给药持续所需时长。

[0107] 在一些实施例中，本文所公开的活性药物成分的有效剂量在约1mg至约500mg、约

10mg至约300mg、约20mg至约250mg、约25mg至约200mg、约50mg至200mg、约10mg至约200mg、约20mg至约150mg、约30mg至约120mg、约10mg至约90mg、约20mg至约80mg、约30mg至约70mg、约40mg至约60mg、约45mg至约55mg、约50mg至约100mg、约48mg至约52mg、约50mg至约150mg、约60mg至约140mg、约70mg至约130mg、约80mg至约120mg、约90mg至约110mg、约95mg至约105mg、约150mg至约250mg、约160mg至约240mg、约170mg至约230mg、约180mg至约220mg、约190mg至约210mg、约195mg至约205mg或约198mg至约202mg的范围内。在一些实施例中，本文所公开的活性药物成分的有效剂量小于或不超过约25mg、小于或不超过约50mg、小于或不超过约75mg、小于或不超过约100mg、小于或不超过约125mg、小于或不超过约150mg、小于或不超过约175mg、小于或不超过约200mg、小于或不超过约225mg或小于或不超过约250mg。在一些实施例中，本文所公开的活性药物成分的有效剂量大于约25mg、大于约50mg、大于约75mg、大于约100mg、大于约125mg、大于约150mg、大于约175mg、大于约200mg、大于约225mg或大于约250mg。

[0108] 在一些实施例中，本文所公开的活性药物成分的有效剂量在约0.01mg/kg至约200mg/kg、或约0.1mg/kg至100mg/kg、或约1mg/kg至50mg/kg的范围内。在一些实施例中，活性药物成分以10mg BID至200mg BID的剂量施用，包含50mg BID、60mg BID、70mg BID、80mg BID、90mg BID、100mg BID、150mg BID或200mg BID。在一些实施例中，活性药物成分以10mg BID至500mg BID的剂量施用，包含1mg BID、5mg BID、10mg BID、15mg BID、25mg BID、50mg BID、75mg BID、100mg BID、150mg BID、200mg BID、300mg BID、400mg BID或500mg BID。

[0109] 在一些情况下，低于上述范围的下限的剂量水平可能超过足够量，而在其它情况下，可以采用仍更大的剂量，而不会引起任何有害的副作用，例如通过将此类较大剂量分成几个小剂量以供全天施用。如本领域技术人员将理解的，实际施用的剂量将取决于正在治疗的病状、接受者的年龄、健康和体重、同时治疗的类型(如果有的话)以及治疗的频率。此外，有效剂量可以由本领域技术人员在常规经验活性测试的基础上确定，以在生物测定中测量化合物的生物活性，并且从而确定要施用的适当剂量。

[0110] 有效量的活性药物成分的组合可以通过任何可接受的具有类似效用的药剂施用模式，包含直肠、经颊、鼻内和经皮途径，通过动脉内注射、静脉内、腹腔内、肠胃外、肌内、皮下、皮内、口服、局部或作为吸入剂以单剂量或多剂量施用。

[0111] 在一些实施例中，本文所描述的组合物进一步包含用于施用本文所描述化合物的控释、持续释放或缓释治疗剂型，其涉及在某些组合物的调配物中将化合物掺入合适的递送系统中。此剂型控制化合物的释放，使得化合物在血流中的有效浓度可以在较长的时间段内维持，血液中的浓度保持相对恒定，以提高治疗效果和/或最小化副作用。另外，控释系统将提供化合物血浆水平的最小峰谷波动。

[0112] 以下条款描述了某些实施例。

[0113] 条款1.一种药物调配物，其包括氢化可的松、氢化可的松前药和/或其任一种的药学上可接受的盐，以及一种或多种非活性成分。

[0114] 条款2.根据条款1所述的药物调配物，其中所述氢化可的松前药是氢化可的松酯。

[0115] 条款3.根据条款1或2所述的药物调配物，其中所述氢化可的松前药或其药学上可接受的盐选自氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松琥珀酸氢、氢化可的松丁酸酯和氢化可的松乙酸酯。

[0116] 条款4.根据条款1或2所述的药物调配物，其中所述氢化可的松前药或其药学上可接受的盐是氢化可的松磷酸钠。

[0117] 条款5.根据条款4所述的药物调配物，其中所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度介于约5mg/mL与约100mg/mL之间。

[0118] 条款6.根据条款4所述的药物调配物，其中所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度介于约50mg/mL与约100mg/mL之间。

[0119] 条款7.根据条款4所述的药物调配物，其中所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度介于约25mg/mL与约75mg/mL之间。

[0120] 条款8.根据条款4所述的药物调配物，其中所述药物调配物中氢化可的松磷酸钠的浓度为约50mg/mL、约51mg/mL、约52mg/mL、约53mg/mL、约54mg/mL、约55mg/mL、约56mg/mL、约57mg/mL、约58mg/mL、约59mg/mL、约60mg/mL、约61mg/mL、约62mg/mL、约63mg/mL、约64mg/mL、约65mg/mL、约66mg/mL、约67mg/mL、约68mg/mL、约69mg/mL或约70mg/mL。

[0121] 条款9.根据条款1至8中任一项所述的药物调配物，其中所述一种或多种非活性成分选自缓冲剂、螯合剂、抗氧化剂、pH调节剂和溶剂。

[0122] 条款10.根据条款9所述的药物调配物，其中所述缓冲剂选自无水磷酸二氢钠和无水磷酸氢二钠。

[0123] 条款11.根据条款9所述的药物调配物，其中所述螯合剂是EDTA二钠。

[0124] 条款12.根据条款9所述的药物调配物，其中所述抗氧化剂是单硫代甘油。

[0125] 条款13.根据条款9所述的药物调配物，其中所述pH调节剂选自氢氧化钠和HCl。

[0126] 条款14.根据条款9所述的药物调配物，其中所述溶剂是水。

[0127] 条款101.一种水性药物调配物，其包括约50mg/mL至约150mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0128] 条款102.一种水性药物调配物，其包括约60mg/mL至约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约5mg/mL至约10mg/mL单硫代甘油以及水。

[0129] 条款201.根据条款101或102所述的水性药物调配物，其包括约50mg/mL至约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约60mg/mL至约70mg/mL氢化可的松磷酸钠或约70mg/mL至约80mg/mL氢化可的松磷酸钠。

[0130] 条款301.根据条款101或102所述的水性药物调配物，其包括约60mg/mL至约65mg/mL氢化可的松磷酸钠或约65mg/mL至约70mg/mL氢化可的松磷酸钠。

[0131] 条款401.根据条款101或102所述的水性药物调配物，其包括约120mg/mL至约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约130mg/mL至约140mg/mL氢化可的松磷酸钠或约140mg/mL至约150mg/mL氢化可的松磷酸钠。

[0132] 条款501.根据条款101或102所述的水性药物调配物，其包括约130mg/mL至约135mg/mL氢化可的松磷酸钠或约135mg/mL至约140mg/mL氢化可的松磷酸钠。

[0133] 条款601.根据条款101或102所述的水性药物调配物，其包括约50mg/mL氢化可的松磷酸钠、约55mg/mL氢化可的松磷酸钠、约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约65mg/mL氢化可的松磷酸钠、约70mg/mL氢化可的松磷酸钠、约75mg/mL氢化可的松磷酸钠、约80mg/mL氢化可的松磷酸钠、约85mg/mL氢化可的松磷酸钠、约90mg/mL氢化可的松磷酸钠、约95mg/mL氢化可的松磷酸钠、约100mg/mL氢化可的松磷酸钠、约105mg/mL氢化可的松磷酸钠、约110mg/

mL氢化可的松磷酸钠、约115mg/mL氢化可的松磷酸钠、约120mg/mL氢化可的松磷酸钠、约125mg/mL氢化可的松磷酸钠、约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约140mg/mL氢化可的松磷酸钠、约145mg/mL氢化可的松磷酸钠或约150mg/mL氢化可的松磷酸钠。

[0134] 条款701.一种水性药物调配物,其包括约60mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0135] 条款702.一种水性药物调配物,其包括约61mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0136] 条款703.一种水性药物调配物,其包括约62mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0137] 条款704.一种水性药物调配物,其包括约63mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0138] 条款705.一种水性药物调配物,其包括约64mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0139] 条款706.一种水性药物调配物,其包括约65mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0140] 条款707.一种水性药物调配物,其包括约66mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0141] 条款708.一种水性药物调配物,其包括约67mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0142] 条款709.一种水性药物调配物,其包括约68mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0143] 条款710.一种水性药物调配物,其包括约69mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0144] 条款711.一种水性药物调配物,其包括约70mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0145] 条款801.一种水性药物调配物,其包括约67mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0146] 条款802.一种水性药物调配物,其包括约67.1mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0147] 条款803.一种水性药物调配物,其包括约67.2mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0148] 条款804.一种水性药物调配物,其包括约67.3mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0149] 条款805.一种水性药物调配物,其包括约67.4mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0150] 条款806.一种水性药物调配物,其包括约67.5mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0151] 条款807.一种水性药物调配物,其包括约67.6mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/

mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0152] 条款808.一种水性药物调配物,其包括约67.7mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0153] 条款809.一种水性药物调配物,其包括约67.8mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0154] 条款810.一种水性药物调配物,其包括约67.9mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0155] 条款811.一种水性药物调配物,其包括约68mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0156] 条款901.一种水性药物调配物,其包括约130mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0157] 条款902.一种水性药物调配物,其包括约131mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0158] 条款903.一种水性药物调配物,其包括约132mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0159] 条款904.一种水性药物调配物,其包括约133mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0160] 条款905.一种水性药物调配物,其包括约134mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0161] 条款906.一种水性药物调配物,其包括约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0162] 条款907.一种水性药物调配物,其包括约136mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0163] 条款908.一种水性药物调配物,其包括约137mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0164] 条款909.一种水性药物调配物,其包括约138mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0165] 条款910.一种水性药物调配物,其包括约139mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0166] 条款911.一种水性药物调配物,其包括约140mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0167] 条款1001.一种水性药物调配物,其包括约134mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.1mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.2mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.3mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.4mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.5mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.6mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.7mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.8mg/mL氢化可的松磷酸钠、约134.9mg/mL氢化可的松磷酸钠或约135mg/mL氢化可的松磷酸钠、约2.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油以及水。

[0168] 条款1101.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约2.5mg/mL至约3.5mg/mL单硫代甘油、约3.5mg/mL至约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.5mg/mL至约

5.5mg/mL单硫代甘油、约5.5mg/mL至约6.5mg/mL单硫代甘油、约6.5mg/mL至约7.5mg/mL单硫代甘油、约7.5mg/mL至约8.5mg/mL单硫代甘油、约8.5mg/mL至约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.5mg/mL至约10.5mg/mL单硫代甘油、约10.5mg/mL至约11.5mg/mL单硫代甘油或约11.5mg/mL至约12.5mg/mL单硫代甘油。

[0169] 条款1201.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约4mg/mL至约4.25mg/mL单硫代甘油、约4.25mg/mL至约4.5mg/mL单硫代甘油、约4.5mg/mL至约4.75mg/mL单硫代甘油、约4.75mg/mL至约5mg/mL单硫代甘油、约5mg/mL至约5.25mg/mL单硫代甘油、约5.25mg/mL至约5.5mg/mL单硫代甘油、约5.5mg/mL至约5.75mg/mL单硫代甘油或约5.75mg/mL至约6mg/mL单硫代甘油。

[0170] 条款1301.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约9mg/mL至约9.25mg/mL单硫代甘油、约9.25mg/mL至约9.5mg/mL单硫代甘油、约9.5mg/mL至约9.75mg/mL单硫代甘油、约9.75mg/mL至约10mg/mL单硫代甘油、约10mg/mL至约10.25mg/mL单硫代甘油、约10.25mg/mL至约10.5mg/mL单硫代甘油、约10.5mg/mL至约10.75mg/mL单硫代甘油或约10.75mg/mL至约11mg/mL单硫代甘油。

[0171] 条款1401.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约4.5mg/mL单硫代甘油。

[0172] 条款1402.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约4.6mg/mL单硫代甘油。

[0173] 条款1403.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约4.7mg/mL单硫代甘油。

[0174] 条款1404.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约4.8mg/mL单硫代甘油。

[0175] 条款1405.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约4.9mg/mL单硫代甘油。

[0176] 条款1406.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约5mg/mL单硫代甘油。

[0177] 条款1407.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约5.1mg/mL单硫代甘油。

[0178] 条款1408.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约5.2mg/mL单硫代甘油。

[0179] 条款1409.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约5.3mg/mL单硫代甘油。

[0180] 条款1410.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约5.4mg/mL单硫代甘油。

[0181] 条款1411.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约5.5mg/mL单硫代甘油。

[0182] 条款1501.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约9.5mg/mL单硫代甘油。

[0183] 条款1502.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约9.6mg/

mL单硫代甘油。

[0184] 条款1503.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,所述水性药物调配物包括约9.7mg/mL单硫代甘油。

[0185] 条款1504.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约9.8mg/mL单硫代甘油。

[0186] 条款1505.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约9.9mg/mL单硫代甘油。

[0187] 条款1506.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约10mg/mL单硫代甘油。

[0188] 条款1601.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约10.1mg/mL单硫代甘油。

[0189] 条款1602.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约10.2mg/mL单硫代甘油。

[0190] 条款1603.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约10.3mg/mL单硫代甘油。

[0191] 条款1604.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约10.4mg/mL单硫代甘油。

[0192] 条款1605.根据条款101至1001中任一项所述的水性药物调配物,其包括约10.5mg/mL单硫代甘油。

[0193] 条款1701.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.5mg/mL至约2.5mg/mL磷酸二氢钠。

[0194] 条款1702.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.5mg/mL磷酸二氢钠。

[0195] 条款1703.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.6mg/mL磷酸二氢钠。

[0196] 条款1704.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.7mg/mL磷酸二氢钠。

[0197] 条款1705.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.8mg/mL磷酸二氢钠。

[0198] 条款1706.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.9mg/mL磷酸二氢钠。

[0199] 条款1707.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1mg/mL磷酸二氢钠。

[0200] 条款1708.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.1mg/mL磷酸二氢钠。

[0201] 条款1709.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.2mg/mL磷酸二氢钠。

[0202] 条款1710.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.3mg/mL磷酸二氢钠。

[0203] 条款1711.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.4mg/mL磷酸二氢钠。

[0204] 条款1712.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.5mg/mL磷酸二氢钠。

[0205] 条款1713.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.6mg/mL磷酸二氢钠。

[0206] 条款1714.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.7mg/mL磷酸二氢钠。

[0207] 条款1715.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.8mg/mL磷酸二氢钠。

[0208] 条款1716.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1.9mg/mL磷酸二氢钠。

[0209] 条款1717.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约2mg/mL磷酸二氢钠。

[0210] 条款1718.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约2.1mg/mL磷酸二氢钠。

[0211] 条款1719.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约2.2mg/mL磷酸二氢钠。

[0212] 条款1720.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约2.3mg/mL磷酸二氢钠。

[0213] 条款1721.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约2.4mg/mL磷酸二氢钠。

[0214] 条款1722.根据条款101至1606中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约2.5mg/mL磷酸二氢钠。

[0215] 条款1801.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约5mg/mL至约25mg/mL磷酸氢二钠。

[0216] 条款1802.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约5mg/mL磷酸氢二钠。

[0217] 条款1803.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约6mg/mL磷酸氢二钠。

[0218] 条款1804.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约7mg/mL磷酸氢二钠。

[0219] 条款1805.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约8mg/mL磷酸氢二钠。

[0220] 条款1806.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约9mg/mL磷酸氢二钠。

[0221] 条款1807.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约10mg/mL磷酸氢二钠。

[0222] 条款1808.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约

11mg/mL磷酸氢二钠。

[0223] 条款1809.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约12mg/mL磷酸氢二钠。

[0224] 条款1810.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约13mg/mL磷酸氢二钠。

[0225] 条款1811.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约14mg/mL磷酸氢二钠。

[0226] 条款1812.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约15mg/mL磷酸氢二钠。

[0227] 条款1813.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约16mg/mL磷酸氢二钠。

[0228] 条款1814.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约17mg/mL磷酸氢二钠。

[0229] 条款1815.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约18mg/mL磷酸氢二钠。

[0230] 条款1816.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约19mg/mL磷酸氢二钠。

[0231] 条款1817.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约20mg/mL磷酸氢二钠。

[0232] 条款1818.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约21mg/mL磷酸氢二钠。

[0233] 条款1819.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约22mg/mL磷酸氢二钠。

[0234] 条款1820.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约23mg/mL磷酸氢二钠。

[0235] 条款1821.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约24mg/mL磷酸氢二钠。

[0236] 条款1822.根据条款101至1722中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约25mg/mL磷酸氢二钠。

[0237] 条款1901.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.1mg/mL至约1mg/mL EDTA二钠。

[0238] 条款1902.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.1mg/mL EDTA二钠。

[0239] 条款1903.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.2mg/mL EDTA二钠。

[0240] 条款1904.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.3mg/mL EDTA二钠。

[0241] 条款1905.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.4mg/mL EDTA二钠。

[0242] 条款1906.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.5mg/mL EDTA二钠。

[0243] 条款1907.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.6mg/mL EDTA二钠。

[0244] 条款1908.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.7mg/mL EDTA二钠。

[0245] 条款1909.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.8mg/mL EDTA二钠。

[0246] 条款1910.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约0.9mg/mL EDTA二钠。

[0247] 条款1911.根据条款101至1822中任一项所述的水性药物调配物,其进一步包括约1mg/mL EDTA二钠。

[0248] 条款2001.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.5至约9.5。

[0249] 条款2002.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.5至约8。

[0250] 条款2003.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8至约8.5。

[0251] 条款2004.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.5至约9。

[0252] 条款2101.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.5。

[0253] 条款2102.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.6。

[0254] 条款2103.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.7。

[0255] 条款2104.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.8。

[0256] 条款2105.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约7.9。

[0257] 条款2106.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8。

[0258] 条款2107.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.1。

[0259] 条款2108.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.2。

[0260] 条款2109.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.3。

[0261] 条款2110.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调

配物的pH为约8.4。

[0262] 条款2111.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.5。

[0263] 条款2112.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.6。

[0264] 条款2113.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.7。

[0265] 条款2114.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.8。

[0266] 条款2115.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约8.9。

[0267] 条款2116.根据条款101至1911中任一项所述的水性药物调配物,其中所述药物调配物的pH为约9。

[0268] 条款2201.根据条款1至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.05%的杂质。

[0269] 条款2202.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.04%的杂质。

[0270] 条款2203.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.03%的杂质。

[0271] 条款2204.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.02%的杂质。

[0272] 条款2205.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.01%的杂质。

[0273] 条款2206.根据条款1至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.1%的杂质。

[0274] 条款2207.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.09%的杂质。

[0275] 条款2208.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.08%的杂质。

[0276] 条款2209.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.07%的杂质。

[0277] 条款2210.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.06%的杂质。

[0278] 条款2211.根据条款1至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.5%的杂质。

[0279] 条款2212.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.45%的杂质。

[0280] 条款2213.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.4%的杂质。

[0281] 条款2214.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.35％的杂质。

[0282] 条款2215.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.3％的杂质。

[0283] 条款2216.根据条款1至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.25％的杂质。

[0284] 条款2217.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.2％的杂质。

[0285] 条款2218.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.15％的杂质。

[0286] 条款2219.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.14％的杂质。

[0287] 条款2220.根据条款101至2116中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在调配后不包括杂质至包括小于或不超过0.13％、0.12％或0.11％的杂质。

[0288] 条款2301.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.07％的杂质。

[0289] 条款2302.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.06％的杂质。

[0290] 条款2303.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.05％的杂质。

[0291] 条款2304.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.04％的杂质。

[0292] 条款2305.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.03％的杂质。

[0293] 条款2306.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.02％的杂质。

[0294] 条款2307.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.01％的杂质。

[0295] 条款2308.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.07％的杂质。

[0296] 条款2309.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.06％的杂质。

[0297] 条款2310.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.05％的杂质。

[0298] 条款2311.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.04％的杂质。

[0299] 条款2312.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.03％的杂质。

[0300] 条款2313.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物

在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.02％的杂质。

[0301] 条款2314.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.1％的杂质。

[0302] 条款2315.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.15％的杂质。

[0303] 条款2316.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.2％的杂质。

[0304] 条款2317.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.25％的杂质。

[0305] 条款2318.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.3％的杂质。

[0306] 条款2319.根据条款101至2205中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约3个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.35％、0.4％或0.5％的杂质。

[0307] 条款2401.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.20％的杂质。

[0308] 条款2402.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.19％的杂质。

[0309] 条款2403.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.18％的杂质。

[0310] 条款2404.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.17％的杂质。

[0311] 条款2405.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.16％的杂质。

[0312] 条款2406.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.15％的杂质。

[0313] 条款2407.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.14％的杂质。

[0314] 条款2408.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.13％的杂质。

[0315] 条款2409.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.12％的杂质。

[0316] 条款2410.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.11％的杂质。

[0317] 条款2411.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.10％的杂质。

[0318] 条款2412.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.09％的杂质。

[0319] 条款2413.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.08％的杂质。

[0320] 条款2414.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后不包括杂质至包括小于或不超过0.07％的杂质。

[0321] 条款2415.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.20％的杂质。

[0322] 条款2416.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.19％的杂质。

[0323] 条款2417.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.18％的杂质。

[0324] 条款2418.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.17％的杂质。

[0325] 条款2419.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.16％的杂质。

[0326] 条款2420.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.15％的杂质。

[0327] 条款2421.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.14％的杂质。

[0328] 条款2422.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.13％的杂质。

[0329] 条款2423.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.12％的杂质。

[0330] 条款2424.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.11％的杂质。

[0331] 条款2425.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.10％的杂质。

[0332] 条款2426.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.09％的杂质。

[0333] 条款2427.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.08％的杂质。

[0334] 条款2428.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.07％的杂质。

[0335] 条款2429.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.25％的杂质。

[0336] 条款2430.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.3％的杂质。

[0337] 条款2431.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.35％的杂质。

[0338] 条款2432.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01％的杂质至小于或不超过0.4％的杂质。

[0339] 条款2433.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物，其中所述调

配物在25℃下储存约6个月后包括0.01%的杂质至小于或不超过0.45%的杂质。

[0340] 条款2434.根据权利要求101至2307中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物在25℃下储存约6个月后包括0.01%的杂质至小于或不超过0.5%的杂质。

[0341] 条款2501.根据条款101至2428中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约1个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.35%的杂质。

[0342] 条款2601.根据条款101至2428中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约2个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过0.7%的杂质。

[0343] 条款2701.根据条款101至2428中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约3个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过1.5%的杂质。

[0344] 条款2801.根据条款101至2428中任一项所述的水性药物调配物,其中在40℃下储存约6个月后,所述调配物不包括杂质至包括小于或不超过2%的杂质。

[0345] 条款2901.根据条款2301至2801中任一项所述的水性药物调配物,其中杂质浓度在储存时相对于选自塞子表面、针表面、针尖盖表面、针护罩表面、隔膜表面、注射器柱塞表面、玻璃注射器表面、塑料注射器表面(例如氯丁橡胶、聚异戊二烯、硅酮)注射器表面、橡胶表面等中的至少一个药学上可接受的表面测量。任何表面都可以包含本领域已知的任何材料,例如但不限于氯丁橡胶、聚异戊二烯、硅酮等。

[0346] 条款3001.根据条款2201至2901中任一项所述的水性药物调配物,其中杂质包括氢化可的松。

[0347] 条款3002.根据条款2201至2901中任一项所述的水性药物调配物,其中杂质基本上由氢化可的松组成。

[0348] 条款3003.根据条款2201至2901中任一项所述的水性药物调配物,其中所述调配物不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.01%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.025%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.05%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.1%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.15%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.2%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.25%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.3%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.35%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.4%的氢化可的松;不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.45%的氢化可的松;或不包括氢化可的松至包括小于或不超过0.5%的氢化可的松。

[0349] 条款3101.根据条款101至3003中任一项所述的水性药物调配物,其中任何调配物组分浓度可以使用1mg/mL=0.1%w/v的转换因子表示为%w/v。

[0350] 条款3201.一种治疗通过向有需要的患者施用氢化可的松或氢化可的松磷酸钠而减轻的疾病、病状或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据条款101至3101中任一项所述的水性药物调配物。

[0351] 条款3301.根据条款3201所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括关节和/或肌腱肿胀、关节和/或肌腱疼痛、网球肘和/或高尔夫肘中的一种或多种。

[0352] 条款3401.根据条款3201所述的方法,其中所述疾病、病状或病症包括哮喘、过敏反应、由于损伤或感染引起的严重休克和/或肾上腺衰竭中的一种或多种。

[0353] 条款3501.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括炎症。

[0354] 条款3601.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括哮喘、特应性皮炎、接触性皮炎、药物超敏反应、常年性或季节性过敏性鼻炎、血清病和/或输血反应。

[0355] 条款3701.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的皮肤病：疱疹样大疱性皮炎、剥脱性红皮病、蕈样真菌病、天疱疮、严重多形性红斑(史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome))。

[0356] 条款3801.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的内分泌紊乱：原发性或继发性肾上腺皮质功能不全、先天性肾上腺增生、与癌症相关的高钙血症和/或非化脓性甲状腺炎。

[0357] 条款3901.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括胃肠道疾病。

[0358] 条款4001.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自局部性肠炎(全身疗法)和溃疡性结肠炎的胃肠道疾病。

[0359] 条款4101.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的血液学病症：获得性(自身免疫性)溶血性贫血、先天性(红系)再生不良性贫血(戴蒙德-布莱克范贫血(Diamond-Blackfan anemia))、成人特发性血小板减少性紫癜、纯红细胞再生障碍、继发性血小板减少症的选定病例。

[0360] 条款4201.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括伴有神经或心肌受累的旋毛虫病、伴有蛛网膜下腔阻滞或即将阻滞的结核性脑膜炎中的一种或多种。

[0361] 条款4301.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括赘生性疾病。

[0362] 条款4401.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括白血病和/或淋巴瘤的姑息性管理。

[0363] 条款4501.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的神经系统病状：多发性硬化症急性加重；与原发性或转移性脑瘤相关的脑水肿；或开颅手术。

[0364] 条款4601.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的眼科疾病：交感性眼炎、葡萄膜炎和眼部炎性病状。

[0365] 条款4701.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括肾脏疾病。

[0366] 条款4801.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括在特发性肾病综合征或由于红斑狼疮引起的肾病综合征中诱导利尿或蛋白尿缓解。

[0367] 条款4901.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的呼吸道疾病：铍中毒、暴发性或播散性肺结核、特发性嗜酸性粒细胞肺炎、症状性结节病。

[0368] 条款5001.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的风湿性病症：急性痛风性关节炎；急性风湿性心脏炎；强直性脊柱炎；银屑病关节炎；类风湿性关节炎，包含幼年型类风湿性关节炎。

[0369] 条款5101.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括皮肌炎、颞动脉炎、多肌炎和系统性红斑狼疮。

[0370] 条款5201.根据条款3201所述的方法，其中所述疾病、病状或病症包括选自以下的

肾上腺机能不全:原发性肾上腺机能不全、急性肾上腺机能不全和继发性肾上腺机能不全。

[0371] 本文引用了许多专利和非专利出版物,以描述本发明所属的技术状态。这些出版物中的每一个的全部公开内容通过引用并入本文。

[0372] 以下实例进一步详细地描述了本发明。提供这些实例仅用于说明目的,并且不应被视为限制本发明。

[0373] 实例

[0374] 实例1

[0375] 稳定性研究中使用的抗氧化剂、螯合剂、缓冲剂如下表所示:

[0376] 调配物开发中使用的非活性成分;

[0377] 表1

[0378]

非活性成分	功能	质量标准	研究中使用的水平	IM的FDA IIG限制
依地酸二钠	螯合剂	USP	0.02%w/v	10%w/v
亚硫酸钠	抗氧化剂	USP	0.2%w/v	0.2%w/v
甲醛次硫酸氢钠	抗氧化剂	USP-NF	0.2%w/v	0.2%w/v
单硫代甘油	抗氧化剂	USP-NF	0.5%w/v	0.5%w/v
抗坏血酸	抗氧化剂	USP	0.2%w/v	0.2%w/v
甲硫氨酸	抗氧化剂	USP	0.05%w/v	0.05%w/v
烟酰胺	稳定剂	USP	2.5%w/v	2.5%w/v
肌酸酐	稳定剂	USP	0.8%w/v	0.8%w/v
羟丙基β环糊精	稳定剂	USP-NF	10%w/v	33.33%w/v
磷酸氢二钠	缓冲剂	USP-NF	0.1-0.8%	27.8%
磷酸二氢钠	缓冲剂	USP-NF	0.01-0.08%	2.56%

[0379] 调配物制备程序:向容器中添加约90%的水;打开搅拌器;添加无水磷酸二氢钠、无水磷酸氢二钠、EDTA二钠、抗氧化剂或第三种稳定剂,如果需要,使用一部分水冲洗,混合至少15分钟或直到溶解;称取氢化可的松磷酸钠并装入前一步骤中的容器中,混合至少30分钟并直到溶解;测量pH,使用0.1N HCl或0.1N NaOH将pH调节到约8.0;使用水适量补充至最终体积(重量),混合至少15分钟。

[0380] 基于氢化可的松前药和其它类似产品的文献方法,开发了一种稳定性指示HPLC方法,适用于监测氢化可的松磷酸钠的水解和其它降解。本文在5.0分析方法开发中描述了HPLC方法的详细描述,其中包含如色谱法条件和样品制备等信息

[0381] 主要包装材料:

[0382]

材料	描述
注射器筒	Ompi 制品#7600007.6977,注射器 EZ-Fill 1 mL 长,22G 5/8 3B,NS 4800GS,NE160,EB,IUP
塞子	West Stoppers 物品# 10149656,制品 2340 4432/50 Gry B2-40 Westar RU

[0383] 对调配物F#1至F#4在13.42%氢化可的松磷酸钠的情况下的pH影响进行了评估,其中包含通常在可注射产品中使用的依地酸二钠和甲醛钠的水平。在F#5中研究了药物浓度对稳定性的影响,其浓度为6.71%(50mg/mL氢化可的松),相比之下其它调配物的浓度为13.42%(100mg/mL氢化可的松)。

[0384] 用于评估pH和浓度的原型调配物：

[0385] 表2

[0386]

成分	F #1	F#2	F#3	F#4	F#5
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	13.42%	13.42%	13.42%	6.71%
无水磷酸二氢钠	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
无水磷酸氢二钠	1.09%	1.09%	1.09%	1.09%	1.09%
EDTA 二钠	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 7.0	适量补充至 pH 7.5	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.5	适量补充至 pH 8.0
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL

[0387] 第二组调配物旨在研究甲醛次硫酸氢钠的替代抗氧化剂，如亚硫酸钠、单硫代甘油、抗坏血酸和甲硫氨酸是否可以实现更好的稳定效果(F#6-9)：

[0388] 用于评估抗氧化剂效果的原型调配物：

[0389] 表3

[0390]

成分	F #6	F#7	F#8	F#9
氢化可的松磷酸钠	13.42%	13.42%	13.42%	13.42%
无水磷酸二氢钠	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
无水磷酸氢二钠	1.09%	1.09%	1.09%	1.09%
EDTA 二钠	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
亚硫酸钠	0.2%			
单硫代甘油		0.5%		
抗坏血酸			0.2%	
甲硫氨酸				0.05%
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL

[0391] 如美国专利2,970,944(全文并入本文)所公开的，包含氢化可的松磷酸钠在内的水性类固醇磷酸酯的稳定性可以通过掺入少量含氮化合物(如烟酰胺和肌酸酐)来提高。类固醇磷酸酯的主要不稳定性是在储存期间形成沉淀，这是由于水解形成水溶性小得多的游离氢化可的松。烟酰胺和肌酸酐可能会增加氢化可的松的溶解度，从而防止水解形成后的沉淀。

[0392] 研究调配物F#10至F#13的目的是评估烟酰胺、肌酸酐、羟丙基β环糊精等增溶剂是否能稳定氢化可的松磷酸钠注射液，使其在稳定性测试期间维持为澄清溶液。

[0393] 用于评估增溶剂的原型调配物

[0394] 表4

[0395]

成分	F #10	F#11	F#12	F#13	F#14	F#15
氢化可的松磷酸钠	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v
无水磷酸二氢钠	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v
无水磷酸氢二钠	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v
EDTA 二钠	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v
甲醛次硫酸氢钠	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v
肌酸酐	0.8% w/v					
烟酰胺		2.5% w/v				
羟丙基 β 环糊精			5.0% w/v	10.0% w/v		
乳糖酸					0.2% w/v	
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL

[0396] PFS中的针护罩可渗透氧气。在不希望受任何特定理论束缚的情况下，认为使用如箔袋等屏障包装有可能增强氢化可的松磷酸钠注射液在PFS中的稳定性。待评估的箔袋来自Glenroy，具有薄膜结构EFS 477-001。如本文所述，两组调配物F#8和F#15PFS用箔袋包装，所述箔用氮气吹扫，每袋一个PFS，而另一组用Stabil0x除氧剂包装箔袋，每袋一个PFS/两包除氧剂，以评估屏障包装是否提供任何稳定效果。

[0397] Glenroy箔袋的规格：

[0398] 标准 细节

[0399] 产品名称 Glenroy箔袋

[0400] 供应商物品# EFS 477-001

[0401] 尺寸 宽度-3.246英寸，长度-9.75英寸，以及密封-3/8英寸

[0402] 材料构造 涂覆的聚酯(PET)-0.48mm，LDPE白色-0.75mm，铝箔-0.5mm，HPC-0.75mm，LLDPE-1.25mm

[0403] Stabil0x，D100-H60氧气吸收剂包装的详细信息：

[0404] 表5

[0405]

标准	细节
产品名称	StabilOx®，D-100-H60 是一种切割条状的氧气吸收包装。
部件编号	02-02937CG10
描述	StabilOx®，D-100-H60 氧气吸收剂设计用于吸收至少 100 cc 的氧气，用于水活性低于 0.7 的干燥或半潮湿产品的改良气氛包装，用于在环境或冷藏温度（低至 30 华氏度）下储存和分配。吸收速率取决于平衡相对湿度和包装内的大气成分。
物理属性	0.76"宽 ±0 .04" X 1.83"长± 0.07"， D-100-H60 在空气中具有活性，并且将在移除保护屏障袋后半小时内开始反应
材料	产品接触表面为 Tyvek®，并且适用于直接接触食物

[0406] 包装控制对HCP注射液在PFS中稳定性的研究：

[0407] 表6

[0408]

子批次#	F#-A	F#-B	F#-C
调配物	调配物 F#8 和 F#15		
袋	无	一个 PFS，吹扫氮气，装袋	一个 PFS，两个除氧剂，袋装

[0409] 将所有调配物一起制备，填充PFS并放置稳定。有不同组的调配物。每组的调配物在单独的一天制备，填充PFS，并且在第二天进行零时间分析。本文描述了15种原型调配物的实际组成信息。

[0410] 稳定性工作的稳定性程序定义如下：

[0411] 表7

[0412]

储存条件	间隔									应急样品
	初始	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M	
25℃				X	X	(X)	(X)	(X)	(X)	5

[0413]

40℃	X	X	X	X	X		-		-	2

[0414] X＝外观、颜色/澄清度、pH、测定和相关物质

[0415] (X)分析这些样品的决定将在6M的时间点做出

[0416] 开发了以下HPLC方法来确定氢化可的松磷酸钠注射液中氢化可的松磷酸钠的效力以及氢化可的松杂质和其它未知杂质的面积%。此方法采用高效液相色谱法(HPLC)确定氢化可的松磷酸钠注射液中氢化可的松磷酸钠的效力以及氢化可的松杂质和其它未知杂质的面积%。

[0417] 设备和材料：

[0418] HPLC:Waters Alliance 2695,配备Waters 2998PDA检测器;数据处理系统,配备Empower 2软件。

[0419] 试剂：

[0420] 1)三氟乙酸

[0421] 2)蒸馏水

[0422] 3)乙腈,HPLC级

[0423] 4)氢化可的松磷酸钠标准品(内部)

[0424] 5)氢化可的松杂质标准品(内部)

[0425] 色谱法条件:

[0426] 柱:Waters Sunfire C18,250×4.6mm,5μm

[0427] 柱温:环境

[0428] 流动相A:0.2%v/v TFA于水中

[0429] 流动相B:0.2%v/v TFA于ACN中

[0430] 稀释剂:水:ACN(80:20)

[0431] 泵洗涤和针洗涤:稀释剂

[0432] 流速:1.5毫升/分钟

[0433] 注射体积:10μL

[0434] 运行时间:45分钟

[0435] 检测波长:254nm

[0436] 洗脱技术:梯度(线性):

[0437] 表8

[0438]

时间（分钟）	流动相 A%	流动相 B%
0.00	85	15

[0439]

10.00	85	15
22.40	55	45
38.00	30	70
38.10	85	15
45.00	85	15

[0440] 氢化可的松磷酸钠标准溶液的制备:

[0441] 使用稀释剂制备0.5mg/mL的氢化可的松磷酸钠溶液。在干净且干燥的空容量瓶中称量所需量的标准品。向烧瓶中添加约80%体积的稀释剂以溶解标准品。如有必要,进行超声处理。使用稀释剂将体积补足到标记,充分混合并用于分析。制备的标准品一式两份。

[0442] 氢化可的松杂质储备溶液的制备:

[0443] 使用ACN制备氢化可的松杂质的储备溶液,用于定性目的。

[0444] 峰鉴定溶液的制备:

[0445] 将氢化可的松杂质储备溶液分别加入两种氢化可的松磷酸钠标准溶液中的一种,以制备峰鉴定溶液。按HPLC顺序注射此溶液,以找出氢化可的松磷酸钠和氢化可的松杂质在色谱图上的峰形、峰对称性和实际保留时间。此溶液仅用于定性目的。

[0446] 氢化可的松磷酸钠注射液测试溶液的制备:

[0447] 制备氢化可的松磷酸钠注射液在稀释剂中的测试溶液。在干净且干燥的空容量瓶中称量所需的调配物量,相当于0.5mg/mL的氢化可的松磷酸钠。向烧瓶中添加约80%体积的稀释剂以溶解调配物。如有必要,进行超声处理。使用稀释剂将体积补足到标记,充分混合并用于分析。准备一式两份的供零时间分析用的测试溶液。

[0448] 分析的系统适用性标准:

[0449] 1)2种HCP标准品之间的响应准确度应为98%至102%。使用以下方程计算响应的准确性:

[0450] $$响应准确度\% = \left(\frac{标准品2\ 的峰面积}{标准品1\ 的峰面积}\right) \times \left(\frac{标准品1\ 的浓度}{标准品2\ 的浓度}\right) \times 100$$

[0451] 2)HCP标准品5次重复注射的峰面积的%相对标准偏差应小于2%。

[0452] 3)空白(稀释剂)的色谱图应无不期望的峰或驼峰。

[0453] 4)记录氢化可的松磷酸钠和氢化可的松杂质在零时间分析时的保留时间。这些保留时间的变化不应超过1分钟范围(即±0.5分钟)

[0454] 使用所开发的分析方法的HCP的典型色谱图如图2所示。

[0455] 在40℃和25℃下的PFS稳定性研究中评估了15种调配物,以评估抗氧化剂组合的pH效应,持续6个月。40℃和25℃下的稳定性数据的结果:

[0456] o最佳pH范围为7.5至8.5,符合USP专论规范

[0457] oEDTA/单硫代甘油、EDTA/亚硫酸酯的组合显示出比EDTA/雕白粉(Rongalite)的组合更好的稳定性,其被美国专利10,456,355所涵盖,所述美国专利通过全文引用的方式并入本文

[0458] o第三种稳定剂肌酸的添加显著提高了含有EDTA/雕白粉的调配物的稳定性

[0459] o添加肌酸酐作为第三稳定性对EDTA/单硫代甘油、EDTA/亚硫酸酯组合的稳定性没有明显的进一步改善

[0460] 三种铅调配物的稳定性比美国专利10,456,355调配物好得多,在40℃下6个月后降解减少约60%,基于当前的稳定性趋势推断保质期为24个月(参见图1)。50mg/mL的调配物具有接近水的粘度,并且对于2mL填充,注射时间为约3秒。添加肌酸酐作为EDTA/MTG和EDTA/亚硫酸酯的第三稳定剂,基于3个月的数据没有明显改善。

[0461] 表9

[0462]

调配物	成分	备注
F#3	EDTA/雕白粉	美国专利10,456,355
F#10	EDTA/雕白粉/肌酸酐	改进了专利调配物
F#6	EDTA/亚硫酸酯	亚硫酸酯过敏问题
F#7	EDTA/MTG	最佳候选

[0463] 表10:25℃下的总杂质:

[0464]

时间(月)	雕白粉/EDTA	雕白粉/EDTA/肌酸酐	亚硫酸盐/EDTA	MTG/EDTA
0	0.00%	0.00%	0.09%	0.00%
3	0.20%	0.09%	0.04%	0.06%
6	0.61%	0.12%	0.21%	0.12%

[0465] 表11

[0466]

成分	**功能**	**每 1 mL 的成分**	**每单位剂量的成分，2 mL**	**FDA 非活性成分数据库限制**
氢化可的松磷酸钠	活性成分	67.1 mg（50 mg 氢化可的松）	134.2 mg（100 mg 氢化可的松）	-
无水磷酸二	缓冲剂	1.0 mg	2.0 mg	1.2% w/v，IM

[0467]

氢钠				
无水磷酸氢二钠	缓冲剂	10.9 mg	21.8 mg	1.75% w/v，IM
依地酸二钠	螯合剂	0.2 mg	0.4 mg	10% w/v，IM
单硫代甘油	抗氧化剂	5.0 mg	10.0 mg	0.5% w/v，IM
氢氧化钠/HCl	pH 调节剂	适量补充 pH（约 8.0）	适量补充 pH（约 8.0）	-
水	溶剂	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	-

[0468] 为了开发此方法，氢化可的松磷酸钠API被保持在应力条件下。这些应力条件包含用0.1N HCl、0.1N NaOH和干热处理。这是为了研究API的性质以及其与应力条件的相容性。其还帮助生成降解产物，以评估正在开发的HPLC方法的特异性。关于降解产物和用于产生所述降解产物的条件的信息被用于优化方法，以在色谱图上更好地分辨此类降解产物。图3A至3C示出了HCP在应力条件下的色谱图。

[0469] HCP在3种不同的应力条件下的强制降解导致氢化可的松和其它常见降解物的形成。降解物形成的比例取决于应力条件。对API进行的应力研究仅用于定性目的。

[0470] HCP原型调配物的制备。

[0471] 以下表12至26含有为此研究制备的HCP原型调配物的实际组成。每个表还具有所制备的每种调配物的密度值。在用于制备调配物的烧瓶中使用重量法计算密度。

[0472] 表12:HCP调配物#1的组成描述:药物浓度:13.42％,pH 7.0

[0473]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7110 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.3 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.4 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.1 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	102.2 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 7.0	适量补充至 pH 7.0	7.08
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0474] 密度:1.0602g/mL

[0475] 表13:HCP调配物#2的组成描述:药物浓度:13.42％,pH 7.5

[0476]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7100 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.0 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.1 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	9.8 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	100.1 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 7.5	适量补充至 pH 7.5	7.55
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0477] 密度:1.0587g/mL

[0478] 表14:HCP调配物#3的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0

[0479]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71g	6.7102 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.9 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.6 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.0 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	102.0 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.03
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0480] 密度:1.0597g/mL

[0481] 表15:HCP调配物#4的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.5

[0482]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7107 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.7 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	544.9 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.4 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	99.9 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.5	适量补充至 pH 8.5	8.50

[0483]

水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0484] 密度:1.0602

[0485] 表16:HCP调配物#5的组成描述:药物浓度:6.71%,pH 8.0

[0486]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	6.71%	3.355 g	3.3556 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.2 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	544.9 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	9.9 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	100.7 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.03
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0487] 密度:1.0329 g/mL

[0488] 表17:HCP调配物#6的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,亚硫酸钠的作用

[0489]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7107 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.4 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.2 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.0 mg
亚硫酸钠	0.2%	100 mg	100.0 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.04
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0490] 密度:1.0584 g/mL

[0491] 表18:HCP调配物#7的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,单硫代甘油的作用

[0492]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7100 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.5 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.2 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.3 mg

[0493]

单硫代甘油	0.5%	250 mg	256.6 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.15
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0494] 密度:1.0600g/mL

[0495] 表19:HCP调配物#8的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,抗坏血酸的作用。

[0496]

成分	量 w/v	量/ 200 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	26.84 g	26.838 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	200 mg	200.1 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	2.180 g	2.1806 g
EDTA 二钠	0.02%	40 mg	40.0 mg
抗坏血酸	0.2%	400 mg	400.2 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	7.98
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 200 mL	适量补充至 200 mL

[0497] 密度:1.0598g/mL

[0498] HCP调配物#8的注射器分为3个子批次:HCP F#8A、HCP F#8B和HCP F#8C。

[0499] HCP F#8A注射器保持未装袋。

[0500] HCP F#8B注射器用氮气吹扫装袋。

[0501] HCP F#8C注射器与2种除氧剂一起装袋(无氮气吹扫)。

[0502] 表20:HCP调配物#9的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,甲硫氨酸的作用。

[0503]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7113 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.0 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.0 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.2 mg
甲硫氨酸	0.05%	25 mg	25.1 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.14
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0504] 密度:1.0592g/mL

[0505] 表21:HCP调配物#10的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,肌酸酐的作用。

[0506]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7109 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.2 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.5 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.0 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	101.0 mg
肌酸酐	0.8%	400 mg	400.2 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.09
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0507] 密度:1.0610g/mL

[0508] 表22:HCP调配物#11的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,烟酰胺的作用。

[0509]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7107 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.0 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.2 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.4 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	100.9 mg
烟酰胺	2.5%	1.25 g	1.2504 g
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	7.98
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0510] 密度:1.0655g/mL

[0511] 表23:HCP调配物#12的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,5% HP-β-环糊精的作用。

[0512]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7106 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.0 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.2 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	9.9 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	100.9 mg
HP-ß-环糊精	5.0%	2.5 g	2.5002 g
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.06
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0513]

[0514] 密度:1.0749g/mL

[0515] 表24:HCP调配物#13的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,10% HP-β-环糊精的作用。

[0516]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7098 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	50.1 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	544.8 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	10.3 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	100.9 mg
HP-ß-环糊精	10.0%	5.0 g	5.0007 g
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	7.98
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0517] 密度:1.0883g/mL

[0518] 表25:HCP调配物#14的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,乳糖酸的作用。

[0519]

成分	量 w/v	量/ 50 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	6.71 g	6.7100 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	50 mg	49.9 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	545 mg	545.3 mg
EDTA 二钠	0.02%	10 mg	9.8 mg
甲醛次硫酸氢钠	0.2%	100 mg	101.8 mg
乳糖酸	0.2%	100 mg	100.4 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	8.04
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 50 mL	适量补充至 50 mL

[0520] 密度:1.0607g/mL

[0521] 表26:HCP调配物#15(先前的HCP F#3)的组成描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0。

[0522]

成分	量 w/v	量/ 200 mL	实际量
氢化可的松磷酸钠（w/v）	13.42%	26.840 g	26.838 g
无水磷酸二氢钠	0.1%	200 mg	200.3 mg
无水磷酸氢二钠	1.09%	2.180 g	2.1806 g
EDTA 二钠	0.02%	40 mg	40.3 mg

[0523]

甲醛次硫酸氢钠	0.2%	400 mg	402.0 mg
氢氧化钠/HCl	适量补充至 pH 8.0	适量补充至 pH 8.0	7.98
水	适量补充至 1 mL	适量补充至 200 mL	适量补充至 200 mL

[0524] 密度:1.0603g/mL

[0525] HCP调配物#15的注射器分为3个子批次:HCP F#15A、HCP F#15B和HCP F#15C。

[0526] HCP F#15A注射器保持未装袋。

[0527] HCP F#15B注射器用氮气吹扫装袋。

[0528] HCP F#15C注射器与2种除氧剂一起装袋(无氮气吹扫)。

[0529] HCP原型调配物的稳定性数据。

[0530] 下表27至45含有HCP调配物1至15在25℃和40℃下储存至多6个月的稳定性特性。其有关于%测定、HCP的峰面积%、已知杂质氢化可的松和其它未知杂质的面积%的数据。请注意,氢化可的松杂质的报告阈值一直保持在0.01%,因为其是主要降解物。对于其它杂质,在色谱图上保持为0.05%。一旦完成了对这些未知杂质的鉴定和限定,就可以在未来的研究中使用合适的鉴定阈值和限定阈值。

[0531] 以下4种未知杂质的稳定性数据已根据其调配物保存在表中。当计算HCP的峰面积%时,已经考虑了总量较低的其它未知杂质的总和。以下公式可以用于计算杂质。

[0532] 总杂质的总和＝100-HCP峰值区域的%

[0533] 总已知杂质的总和＝100-(HCP的峰值%+氢化可的松杂质的%)其它已知杂质的总和＝100-(HCP、氢化可的松以及杂质1至4的%的总和)

[0534] 稳定性数据表中的杂质1已被鉴定为在色谱图上5.00分钟时洗脱的降解产物的峰值。此杂质的相对保留时间为0.26。在方法开发期间,在使用0.1NNaOH对HCP进行碱水解期间观察到此杂质。在组成中含有甲醛次硫酸氢钠作为抗氧化剂的调配物中,此杂质在加速稳定性条件(40℃)的早期阶段也很普遍。

[0535] 稳定性数据表中的杂质2已被鉴定为在色谱图上15.07分钟时洗脱的降解产物的峰值。此杂质的相对保留时间为0.79。在方法开发期间,HCP的强制降解期间未观察到此杂质。

[0536] 稳定性数据表中的杂质3已被鉴定为在色谱图上17.25分钟时洗脱的降解产物的峰值。此杂质的相对保留时间为0.91。在方法开发期间,在使用0.1N NaOH对HCP进行碱水解期间观察到此杂质。

[0537] 稳定性数据表中的杂质4已被鉴定为在色谱图上23.64分钟时洗脱的降解产物的峰值。此杂质的相对保留时间为1.24。在方法开发期间,在使用干热对HCP进行热降解期间观察到此杂质。

[0538] 与其它未知杂质相比,这4种未知杂质在调配物中的量更多。应对此类未知杂质进

行进一步研究,以降低其在未来调配物中形成的风险。

[0539] 表27:HCP调配物#1的稳定性特性

[0540] 描述:药物浓度:13.42%,pH 7.0

[0541] 储存条件:25℃

[0542]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	101.27	-	-	-	-	0.0	100.0	7.08
3 M	97.53	-	-	-	0.16	0.18	99.6	7.08
6 M	95.30	-	-	-	0.28	0.28	99.2	7.04
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0543] 储存条件:40℃

[0544]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	101.27	-	-	-	-	0.0	100.0	7.08
1 M	100.64	-	-	-	0.21	0.70	98.3	7.05
2 M	91.53	0.13	0.11	0.05	0.93	0.87	96.5	6.99
3 M	89.05	0.24	0.14	0.06	1.50	0.92	94.9	7.10
6 M	80.32	0.63	0.23	0.14	3.42	1.40	89.6	7.04

[0545] 表28:HCP调配物#2的稳定性特性

[0546] 描述:药物浓度:13.42%,pH 7.5

[0547] 储存条件:25℃

[0548]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.85	-	-	-	-	0.0	100.0	7.61
3 M	95.53	-	-	-	0.07	0.08	99.8	7.56
6 M	95.80	-	0.08	-	0.10	0.10	99.5	7.51

[0549]

9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0550] 储存条件:40℃

[0551]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.85	-	-	-	-	0.0	100.0	7.61
1 M	96.49	-	0.13	0.11	0.13	0.31	98.9	7.52
2 M	95.21	0.27	0.22	0.09	0.44	0.30	97.7	7.50
3 M	92.30	0.45	0.24	0.16	0.55	0.25	97.4	7.54
6 M	86.72	1.36	0.41	0.22	1.36	0.41	94.1	7.44

[0552] 表29:HCP调配物#3的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0储存条件:25℃

[0553]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.62	-	-	-	-	0.0	100.0	8.17
3 M	95.08	-	0.10	-	-	0.04	99.8	7.97
6 M	95.84	0.14	0.16	-	0.05	0.05	99.4	7.88
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0554] 储存条件:40℃

[0555]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.62	-	-	-	-	0.0	100.0	8.17
1 M	96.17	-	0.25	0.10	0.16	0.11	99.0	8.05
2 M	95.58	0.72	0.36	0.18	0.21	0.14	97.7	7.89
3 M	92.89	1.13	0.47	0.25	0.35	0.13	96.9	7.86
6 M	85.66	2.30	0.57	0.45	0.75	0.16	94.3	7.75

[0556] 表30:HCP调配物#4的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.5储存条件:25℃

[0557]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.41	-	-	-	-	0.0	100.0	8.54
3 M	95.95	-	0.14	-	-	0.04	99.7	8.30
6 M	95.36	0.19	0.23	-	0.06	0.03	99.3	8.06
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0558] 储存条件:40℃

[0559]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.41	-	-	-	-	0.0	100.0	8.54
1 M	96.64	-	0.31	0.12	0.10	0.08	99.0	8.27
2 M	94.39	0.80	0.44	0.21	0.12	0.09	98.0	8.07
3 M	92.66	1.20	0.52	0.30	0.22	0.09	97.2	8.08
6 M	88.67	2.42	0.63	0.55	0.55	0.12	94.4	7.88

[0560] 表31:HCP调配物#5的稳定性特性描述:药物浓度:6.71%,pH 8.0储存条件:25℃

[0561]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.63	-	-	-	-	0.0	100.0	8.02
3M	88.39	-	0.12	-	-	0.06	99.7	7.99
6 M	92.41	0.12	0.19	-	0.06	0.10	99.3	7.76
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0562] 储存条件:40℃

[0563]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.63	-	-	-	-	0.0	100.0	8.02

[0564]

1 M	91.10	-	0.29	0.10	0.10	0.15	99.0	7.88
2 M	88.86	0.93	0.55	0.16	0.23	0.20	97.5	7.79
3 M	87.25	1.37	0.71	0.22	0.42	0.17	96.3	7.78
6 M	79.67	3.11	1 16	0.35	0.84	0.22	92.6	7.64

[0565] 表32:HCP调配物#6的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,亚硫酸钠的作用储存条件:25℃

[0566]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	103.37	-	-	-	-	0.0	99.9	8.34
3 M	101.28	-	-	-	-	0.00	99.9	8.50
6 M	99.59	-	-	0.07	0.06	0.02	99.8	8.40
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0567] 储存条件:40℃

[0568]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	103.37	-	-	-	-	0.0	99.9	8.34
1 M	100.02	-	-	0.29	-	0.07	99.5	8.44
2 M	99.71	-	-	0.45	0.13	0.07	99.2	8.41
3 M	99.46	-	-	0.75	0.19	0.07	98.9	8.47
6 M	95.26	0.06	-	1.16	0.26	0.06	98.2	8.46

[0569] 表33:HCP调配物#7的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,单硫代甘油的作用储存条件:25℃

[0570]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	103.06	-	-	-	-	0.0	100.0	8.56
3 M	98.87	-	-	0.05	-	0.00	99.9	8.65
6 M	99.58	-	-	0.09	-	0.03	99.9	8.58
9 M								
12 M								
18 M								

[0571]

24 M								

[0572] 储存条件:40℃

[0573]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	103.06	-	-	-	-	0.0	100.0	8.56
1 M	100.27	-	-	0.27	-	0.07	99.7	8.59
2 M	101.01	-	-	0.51	-	0.10	99.3	8.51
3 M	99.27	-	-	0.84	-	0.12	98.9	8.49
6 M	97.99	-	-	1.39	-	0.12	98.2	8.58

[0574] 表34:HCP调配物#8A的稳定性特性

[0575] 描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,抗坏血酸和未装袋样品的作用储存条件:25℃

[0576]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
3 M	99.94	-	-	-	0.05	0.04	99.9	8.08
6 M	9940	-	-	0.04	0.08	0.05	99.8	7.96
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0577] 储存条件:40℃

[0578]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
1 M	99.04	-	-	0.13	-	0.10	99.6	8.19
2 M	99.84	-	-	0.16	0.15	0.14	99.5	7.94
3 M	99.41	-	-	0.28	0.29	0.24	99.1	7.88
6 M	95.40	-	-	0.46	0.71	0.46	97.9	7.72

[0579] 表35:HCP调配物#8B的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,抗坏血酸和用氮气吹扫装袋的作用储存条件:25℃

[0580]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH

[0581]

初始	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
3 M	100.16	-	-	-	0.07	0.04	99.8	7.97
6 M	98.25	-	-	0.03	0.10	0.06	99.8	7.82
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0582] 储存条件:40℃

[0583]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
1 M	99.74	-	-	0.11	0.11	0.10	99.5	8.47
2 M	99.63	-	-	0.18	0.17	0.16	99.4	7.94
3 M	99.55	-	-	0.25	0.28	0.22	99.1	7.90
6 M	98.84	-	-	0.45	0.70	0.44	98.0	7.72

[0584] 表36:HCP调配物#8C的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,抗坏血酸和与2种除氧剂一起装袋的作用。

[0585] 储存条件:25℃

[0586]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
3 M	101.20	-	-	-	0.05	0.04	99.9	8.12
6 M	100.06	-	-	0.03	0.07	0.05	99.9	7.89
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0587] 储存条件:40℃

[0588]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
1 M	99.73	-	-	0.11	-	0.10	99.6	8.06
2 M	99.96	-	-	0.23	0.18	0.15	99.4	8.03
3 M	100.11	-	-	0.37	0.30	0.21	99.0	8.00
6 M	97.27	-	-	0.55	0.58	0.31	98.3	7.93

[0589] 表37:HCP调配物#9的稳定性特性

[0590] 描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,甲硫氨酸的作用。

[0591] 储存条件:25℃

[0592]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.86	-	-	-	-	0.0	100.0	8.61
3 M	97.89	0.05	-	0.04	0.06	0.00	99.7	8.38
6 M	98.37	0.07	-	0.06	0.08	0.02	99.6	8.26
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0593] 储存条件:40℃

[0594]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.86	-	-	-	-	0.0	100.0	8.61
1 M	96.11	-	-	0.22	0.34	0.05	99.4	8.19
2 M	99.09	0.05	-	0.39	0.14	0.07	99.0	8.29
3 M	97.52	0.06	-	0.56	0.24	0.08	98.7	8.29
6 M	95.08	0.07	-	0.95	0.42	0.10	97.6	8.16

[0595] 表38:HCP调配物#10的稳定性特性

[0596] 描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,肌酸酐的作用。

[0597] 储存条件:25℃

[0598]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	103.32	-	-	-	-	0.0	100.0	8.11
3 M	95.68	-	0.03	-	-	0.04	99.9	8.01
6 M	93.95	-	0.05	-	-	0.03	99.9	7.95
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0599] 储存条件:40℃

[0600]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	103.32	-	-	-	-	0.0	100.0	8.11

[0601]

1 M	91.71	0.07	0.08	0.08	-	0.09	99.6	8.05
2 M	101.45	0.11	0.10	0.11	-	0.09	99.5	7.82
3 M	93.59	0.27	0.13	0.17	0.07	0.12	98.8	7.85
6 M	90.78	0.44	0.14	0.30	0.15	0.13	97.8	7.75

[0602] 表39:HCP调配物#11的稳定性特性

[0603] 描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,烟酰胺的作用。

[0604] 储存条件:25℃

[0605]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.15	-	-	-	-	0.0	100.0	8.11
3 M	95.69	-	-	-	-	0.05	99.9	8.01
6 M	93.72	-	0.06	-	-	0.05	99.8	7.95
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0606] 储存条件:40℃

[0607]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.15	-	-	-	-	0.0	100.0	7.95
1 M	92.79	0.14	0.15	0.07	-	0.15	99.4	7.95
2 M	94.22	0.33	0.20	0.13	0.19	0.16	98.8	7.77
3 M	91.85	0.76	0.33	0.14	0.40	0.16	97.5	7.86
6 M	88.89	1.09	0.38	0.32	0.69	0.16	96.2	7.78

[0608] 表40:HCP调配物#12的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,5% HP-β-环糊精的作用。

[0609] 储存条件:25℃

[0610]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.1
3 M	98.38	-	0.08	-	-	0.05	99.8	8.04
6 M	94.96	-	0.16	-	0.04	0.05	99.5	7.92
9 M								
12 M								
18 M								

[0611]

24 M								

[0612] 储存条件:40℃

[0613]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.1
1 M	91.91	0.17	0.18	0.07	-	0.10	99.3	7.98
2 M	94.04	0.43	0.30	0.14	0.14	0.13	98.6	7.82
3 M	92.70	0.84	0.41	0.21	0.30	0.15	97.5	7.85
6 M	87.37	1.81	0.61	0.33	0.63	0.14	95.0	7.79

[0614] 表41:HCP调配物#13的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,10% HP-β-环糊精的作用。

[0615] 储存条件:25℃

[0616]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.01
3 M	96.97	-	0.09	-	-	0.05	99.8	8.00
6 M	95.41	0.08	0.15	-	-	0.06	99.5	7.90
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0617] 储存条件:40℃

[0618]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	99.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.01
1 M	94.62	0.15	0.19	0.08	-	0.13	99.2	8.02
2 M	94.66	0.36	0.27	0.12	0.12	0.13	98.8	7.79
3 M	92.40	0.88	0.44	0.20	0.30	0.15	97.4	7.90
6 M	88.55	1.54	0.56	0.30	0.58	0.14	95.5	7.78

[0619] 表42:HCP调配物#14的稳定性特性

[0620] 描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,乳糖酸的作用。

[0621] 储存条件:25℃

[0622]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH

[0623]

初始	100.34	-	-	-	-	0.0	100.0	8.04
3 M	96.09	-	0.08	-	-	0.05	99.8	8.00
6 M	94.21	0.10	0.15	-	0.05	0.05	99.5	7.87
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0624] 储存条件:40℃

[0625]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	100.34	-	-	-	-	0.0	100.0	8.04
1 M	94.32	0.14	0.20	0.06	-	0.10	99.4	8.02
2 M	95.79	0.40	0.28	0.11	0.12	0.13	98.8	7.81
3 M	94.63	0.82	0.40	0.17	0.29	0.13	97.7	7.88
6 M	88.85	1 67	0.54	0.30	0.62	0.13	95.4	7.79

[0626] 表43:HCP调配物#15A的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,未装袋样品。

[0627] 储存条件:25℃

[0628]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
3 M	95.80	-	0.09	-	-	0.04	99.8	7.90
6 M	94.80	0.12	0.16	-	0.06	0.05	99.4	7.87
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0629] 储存条件:40℃

[0630]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
1 M	93.50	0.34	0.26	0.11	0.08	0.13	98.8	7.94
2 M	93.67	0.98	0.44	0.22	0.33	0.15	97.4	7.90
3 M	91.42	1.11	0.46	0.23	0.40	0.15	96.9	7.81
6 M	87.07	2.06	0.58	0.38	0.72	0.16	94.7	7.79

[0631] 表44:HCP调配物#15B的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,用氮气吹扫装袋。

[0632] 储存条件:25℃

[0633]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
3 M	96.23	-	0.08	-	-	0.04	99.8	7.88
6 M	95.35	0.13	0.17	-	0.06	0.05	99.4	7.85
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0634] 储存条件:40℃

[0635]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
1 M	94.57	0.21	0.20	0.05	0.03	0.11	99.2	7.93
2 M	95.28	0.83	0.41	0.18	0.28	0.13	97.7	7.94
3 M	91.77	0.89	0.44	0.21	0.34	0.15	97.4	7.83
6 M	88.69	1.88	0.54	0.35	0.65	0.16	95.1	7.84

[0636] 表45:HCP调配物#15C的稳定性特性描述:药物浓度:13.42%,pH 8.0,与2种除氧剂一起装袋。

[0637] 储存条件:25℃

[0638]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
3 M	93.75	-	0.07	-	-	0.05	99.9	7.85
6 M	94.81	0.07	.012	-	-	0.07	99.6	7.75
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

[0639] 储存条件:40℃

[0640]

持续时间	%测定	杂质 1 RRT 0.26 的%	杂质 2 RRT 0.79 的%	杂质 3 RRT 0.91 的%	杂质 4 RRT 1.24 的%	氢化可的松 RRT 1.09 的%	峰面积%	调配物的 pH
初始	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98

[0641]

1 M	94.04	0.20	0.20	0.07	0.02	0.12	99.2	7.98
2 M	94.34	0.58	0.27	0.19	0.21	0.24	98.2	7.96
3 M	92.25	0.57	0.27	0.21	0.26	0.27	98.2	7.82
6 M	90.92	1.02	0.24	0.37	0.66	0.39	96.7	7.81

[0642] 表46:在25℃和40℃下储存6M后所有HCP调配物的总结。

[0643]

调配物#	pH	药物浓度	抗氧化剂或增溶剂	包装类型	HCP 的%测定值	
					25℃	40℃
1	7.0	13.42	无	-	95.30	80.32
2	7.5	13.42	无	-	95.80	86.72
3	8.0	13.42	无	-	95.84	85.66
4	8.5	13.42	无	-	95.36	88.67
5	8.0	6.71	无	-	92.41	79.67
6	8.0	13.42	亚硫酸钠	-	99.59	95.26
7	8.0	13.42	单硫代甘油	-	99.58	97.99
8A	8.0	13.42	抗坏血酸	未装袋	99.40	95.40
8B	8.0	13.42	抗坏血酸	N_2 吹扫	98.25	98.84
8C	8.0	13.42	抗坏血酸	除 O_2 剂	100.06	97.27
9	8.0	13.42	甲硫氨酸	-	98.37	95.08
10	8.0	13.42	肌酸酐	-	93.95	90.78
11	8.0	13.42	烟酰胺	-	93.72	88.89
12	8.0	13.42	5% HP-ß-CD	-	94.96	87.37
13	8.0	13.42	10% HP-ß-CD	-	95.41	88.55
14	8.0	13.42	乳糖酸	-	94.21	88.85
15A	8.0	13.42	无	未装袋	94.80	87.07
15B	8.0	13.42	无	N_2 吹扫	95.35	88.69
15C	8.0	13.42	无	除 O_2 剂	94.81	90.92

[0644] 在不希望受任何特定理论束缚的情况下，在对所有HCP调配物在25℃和40℃下储存6个月的稳定性进行分析后，HCP F#7似乎是最稳定的调配物。其含有0.5%w/v的单硫代甘油作为抗氧化剂。单硫代甘油是一种液体赋形剂。

[0645] 实例2：示例性氢化可的松注射调配物

[0646]

成分	功能	每 1 mL 的成分	每单位剂量的成分，2 mL	FDA 非活性成分数据库限制
氢化可的松磷酸钠	活性成分	67.1 mg（50 mg 氢化可的松）	134.2 mg（100 mg 氢化可的松）	-

[0647]

无水磷酸二氢钠	缓冲剂	1.0 mg	2.0 mg	1.2% w/v，IM
无水磷酸氢二钠	缓冲剂	10.9 mg	21.8 mg	1.75% w/v，IM
依地酸二钠	螯合剂	0.2 mg	0.4 mg	10% w/v，IM
单硫代甘油	抗氧化剂	5.0 mg	10.0 mg	0.5% w/v，IM
氢氧化钠/HCl	pH 调节剂	适量补充 pH（约 8.0）	适量补充 pH（约 8.0）	-
水	溶剂	适量补充至 1 mL	适量补充至 1 mL	-

[0648] 实例3：用于评估替代抗氧化剂的实例调配物的稳定性数据

[0649]

时间（月）	总杂质（面积%），40℃				
	F#3，EDTA/雕白粉	F#6，EDTA/亚硫酸酯	F#7，EDTA/MTG	F#8, EDTA/抗坏血酸	F#9，EDTA/甲硫氨酸
0	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%	0.00%
1	0.97%	0.53%	0.35%	0.42%	0.50%
2	2.14%	0.77%	0.74%	0.52%	0.98%
3	3.05%	1.07%	1.13%	0.93%	1.31%
6	5.72%	1.80%	1.78%	2.08%	2.42%

[0650] 如图4所示，其展示了两种调配物(#3和#7)在6个月内的稳定性。

[0651]

时间（月）	总杂质（面积%），25℃				
	F#3，EDTA/雕白粉	F#6，EDTA/亚硫酸酯	F#7，EDTA/MTG	F#8, EDTA/抗坏血酸	F#9，EDTA/甲硫氨酸
0	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%	0.00%
3	0.20%	0.04%	0.06%	0.15%	0.31%
6	0.61%	0.21%	0.12%	0.17%	0.42%

[0652] 第三添加剂肌酸酐的实例调配物的稳定性数据

[0653]

时间（月）	总杂质（面积%），40℃	
	F#3，EDTA/雕白粉	F#10，EDTA/雕白粉/肌酸酐
0	0.00%	0.00%
1	0.97%	0.38%
2	2.14%	0.48%
3	3.05%	1.20%
6	5.72%	2.22%

[0654] 图5展示了两种调配物(#3和#10)在6个月内的稳定性。

[0655]

时间（月）	总杂质（面积%），25℃	
	F#3，EDTA/雕白粉	F#10，EDTA/雕白粉/肌酸酐
0	0.00%	0.00%
3	0.20%	0.09%
6	0.61%	0.12%

[0656] 实例4：调配物浓度

[0657]

调配物：组分	等同于：50 mg/ml 氢化可的松		等同于：100 mg/ml 氢化可的松		等同于：100 mg/ml 氢化可的松		等同于：100 mg/ml 氢化可的松	
氢化可的松磷酸钠	67.1 mg	6.71%	134.2 mg	13.42%	6710.0 mg	13.42%	2,013.0 g	13.42%
磷酸二氢钠	1.0 mg	0.10%	1.0 mg	0.10%	50.0 mg	0.10%	19.5 g (1)	0.13% (1)
磷酸氢二钠	10.9 mg	1.09%	10.9 mg	1.09%	545.0 mg	1.09%	205.5 g (2)	1.37% (2)
EDTA 二钠	0.2 mg	0.02%	0.2 mg	0.02%	10.0 mg	0.02%	3.0 g	0.02%
单硫代甘油	5.0 mg	0.50%	5.0 mg	0.50%	250.0 mg	0.50%	75.0 g	0.50%
氢氧化钠								
水（适量补充）	1 mL		1 mL		50 mL		15,900.0 g (3)	

(1) 磷酸二氢钠二水合物
(2) 磷酸氢二钠二水合物
(3) 等同于 15 升

[0658] 实例5:稳定性数据

[0659]

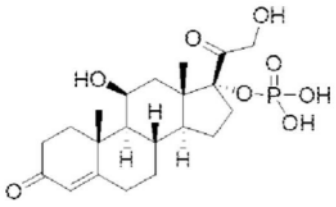
分析	**释放（时间零点）限制**	**稳定性验收限制**	**时间（月）**	**时间（月）**	**时间（月）**
			0	**3**	**6**
外观和 pH					
溶液的外观	2.25 mL 玻璃注射器中的透明无色至淡黄色溶液，带灰色塞子	2.25 mL 玻璃注射器中的透明无色至淡黄色溶液，带灰色塞子	2.25 mL 玻璃注射器中的透明无色至淡黄色溶液，带灰色塞子	2.25 mL 玻璃注射器中的透明无色至淡黄色溶液，带灰色塞子	2.25 mL 玻璃注射器中的透明无色至淡黄色溶液，带灰色塞子
pH	7.5-8.5	7.5-8.5	8.0	8.0	8.0
测定和杂质					

[0660]

氢化可的松磷酸钠的测定	127.5-140.9（mg/mL）	120.8-147.6（mg/mL）	137.2	139.0	136.6
氢化可的松当量的测定	95-105%标示量	90-110%标示量	102.2	103.6	101.8
指定杂质，%					
氢化可的松	≤0.5%	≤2.0%	<0.05%	<0.05%	0.05%
RRT 0.91	≤0.1%	≤0.5%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
单个未指定杂质，%					
RRT 0.23	≤0.1%	≤0.2%	–	0.05%	0.07%
RRT 1.03	≤0.1%	≤0.2%	0.05%	<0.05%	<0.05%
RRT 1.16	≤0.1%	≤0.2%	–	–	0.05%
杂质的总和，%	≤1.0%	≤3.0%	0.05%	0.05%	0.16%
亚可见颗粒					
≥10 μm	≤6000 份每容器	≤6000 份每容器	433	95	200
≥25 μm	≤600 份每容器	≤600 份每容器	4	1	2
剂量均匀性					
容器中的体积	1.0 mL 至 1.2 mL 单个递送体积（mL）：待报告	1.0 mL 至 1.2 mL 单个递送体积（mL）：待报告	符合， 1.） 1.5 2.） 1.05 3.） 1.05 4.） 1.05 5.） 1.05	符合， 1.） 1.06 2.） 1.06 3.） 1.05 4.） 1.07 5.） 1.06	待添加
剂量单位的均匀性	10 个剂量单位的验收值（AV）≤15.0，如果 AV>15.0，测试接下来的 20 个剂量单位，30 个剂量单位的 AV≤15.0，任何剂量单位的单个含量都不小于[0.75 M]或大于[1.25 M]，平均体积：待报告。	10 个剂量单位的验收值（AV）≤15.0，如果 AV>15.0，测试接下来的 20 个剂量单位，30 个剂量单位的 AV≤15.0，任何剂量单位的单个含量都不小于[0.75 M]或大于[1.25 M]，平均体积：待报告。	第一步后符合，验收值=2.0，平均体积=1.05 mL	第一步后符合，验收值=3.1，平均体积=1.05 mL	待添加
微生物测试					
无菌性	无菌	无菌	无菌	未测出	未测出
细菌内毒素	≤1.25 EU/mg 氢化可的松	≤1.25 EU/mg 氢化可的松	≤1.25 EU/mg 氢化可的松	未测出	未测出

[0661] 实例6：

[0662] 通过制备型HPLC对磷酸氢化可的松磷酸酯产物中的一个未知杂质峰(RRT-0.91)进行纯化，并且通过LCMS、HPLC和NMR进行表征。其结构初步被认为是磷酸氢化可的松磷酸酯的迁移异构体。

[0663] 

$C_{21}H_{31}O_8P$

精确质量：442.18

RRT 0.91的结构 ¶

[0664] 虽然上文已经描述和/或例示了本发明的某些实施例，但是根据上述公开，各种其它实施例对本领域技术人员将显而易见。因此，本发明不限于所描述和/或例示的特定实施例，而是能够在不脱离所附权利要求的范围和精神的情况下进行相当大的变化和修改。

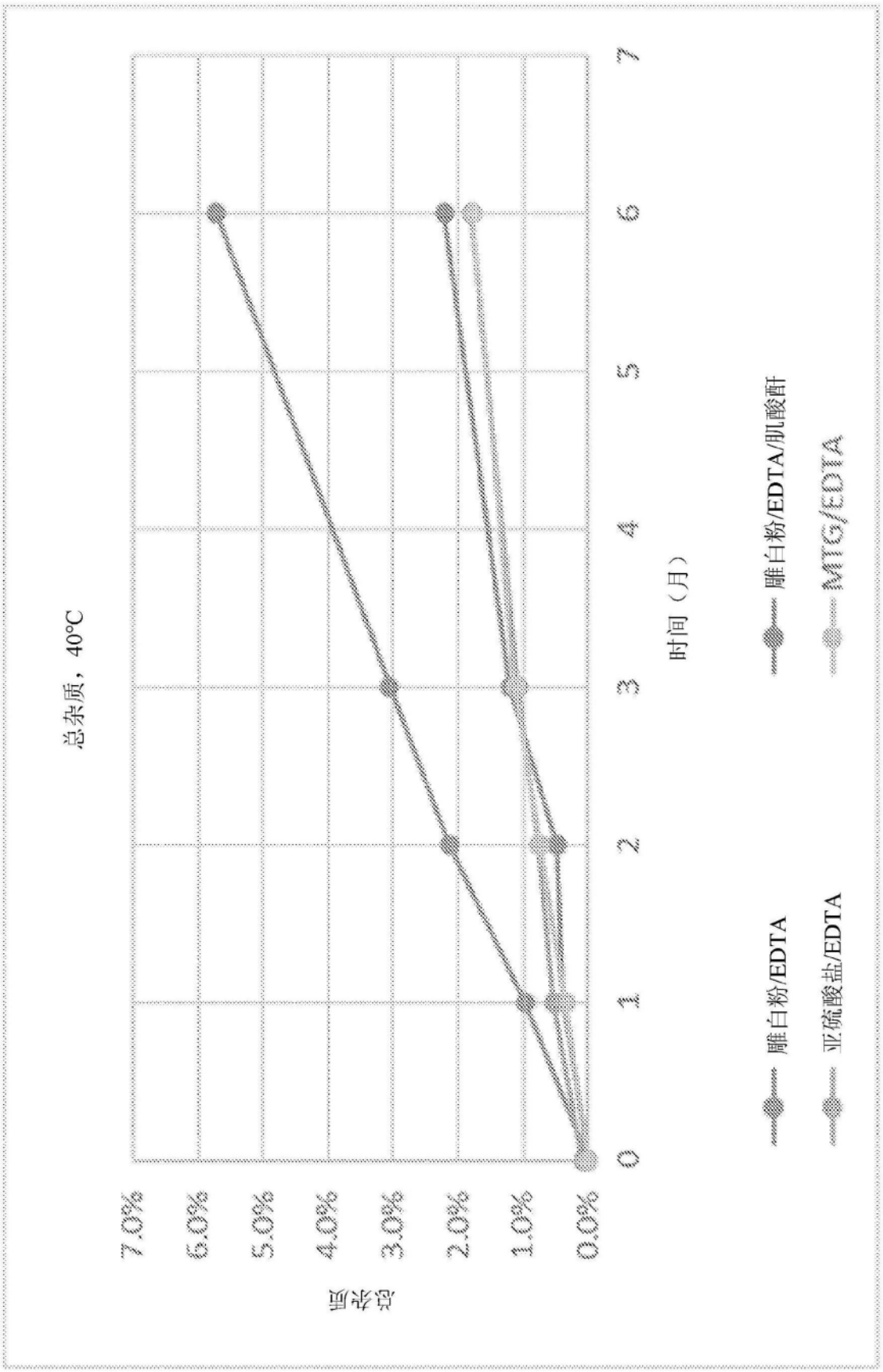

总杂质，40℃
总杂质
7.0%
6.0%
5.0%
4.0%
3.0%
2.0%
1.0%
0.0%
0
1
2
3
4
5
6
7
时间（月）
雕白粉/EDTA
亚硫酸盐/EDTA
雕白粉/EDTA/肌酸酐
MTG/EDTA

图1

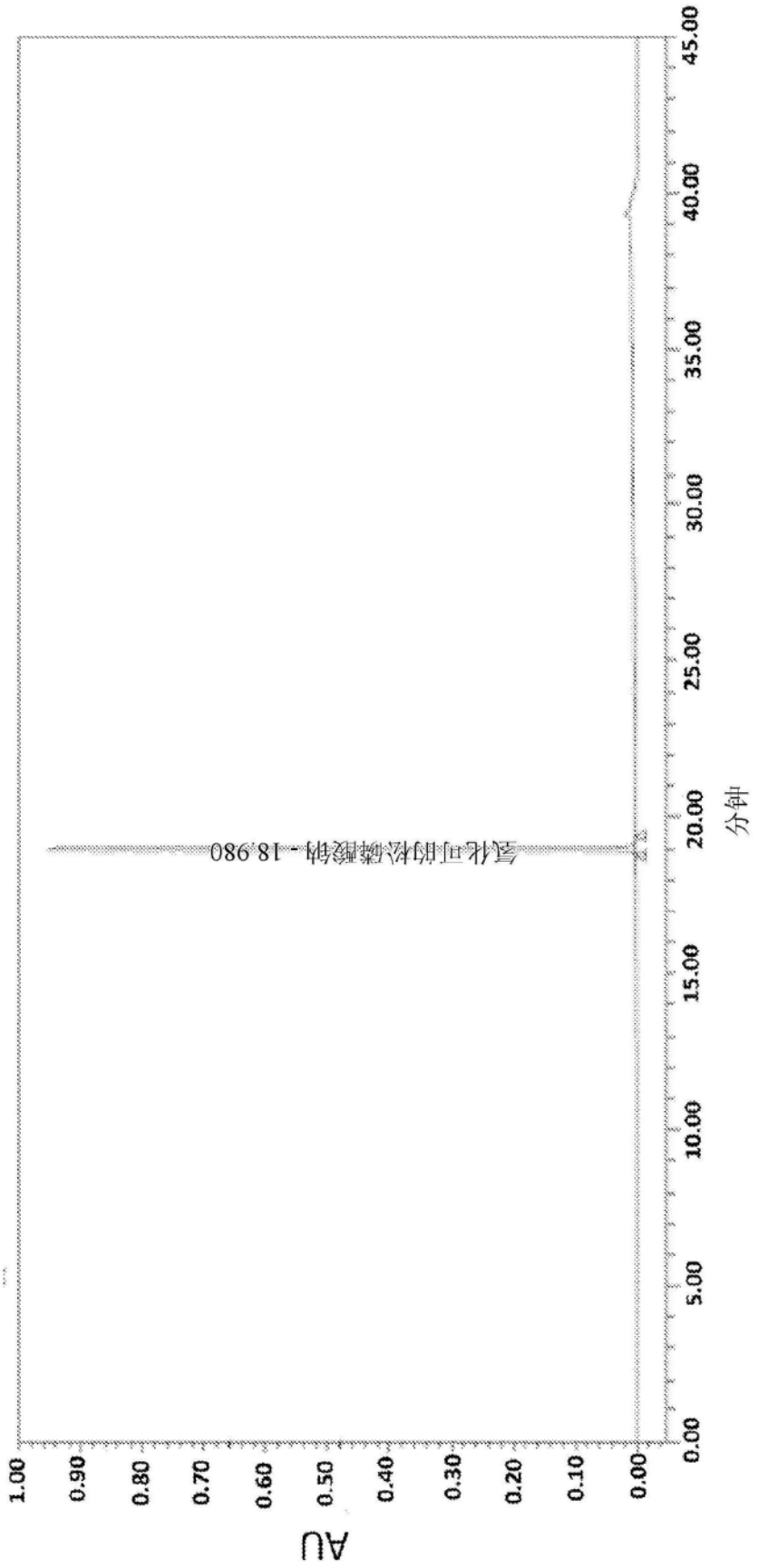

AU
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
45.00
分钟
氢化可的松磷酸钠 - 18.980

图2

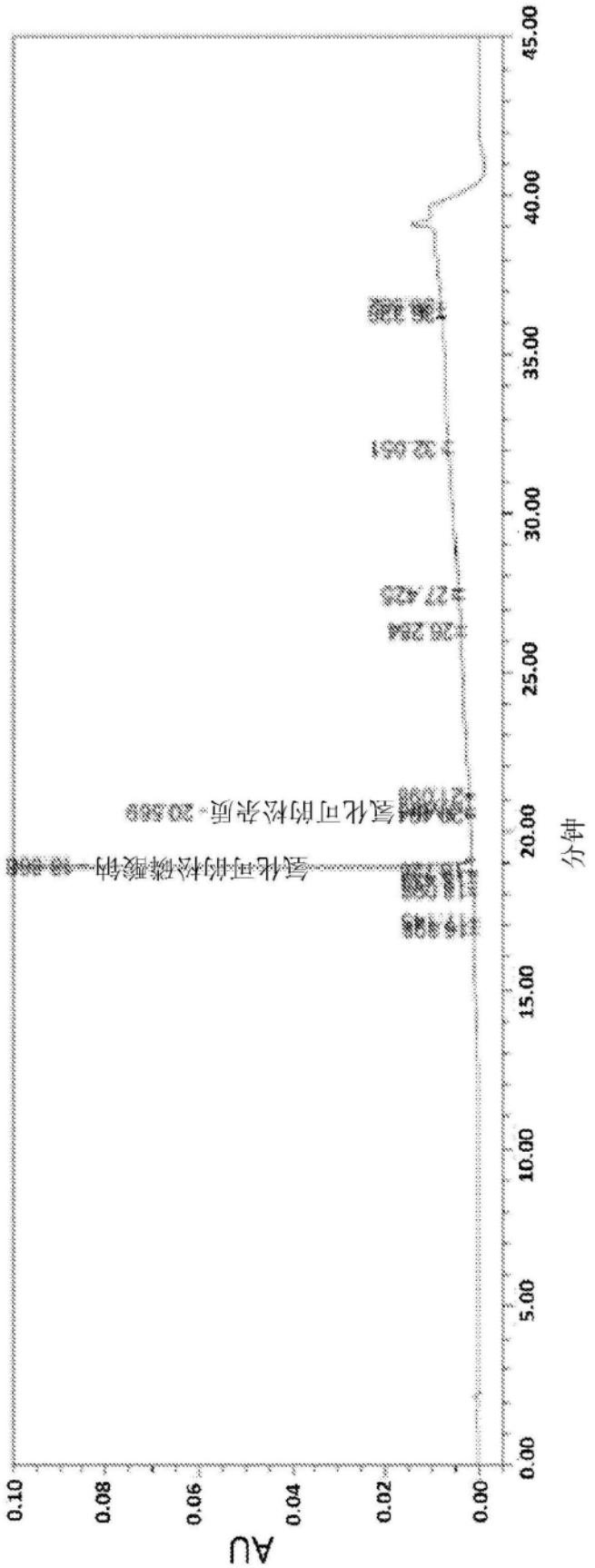

AU
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
45.00
分钟

图3A

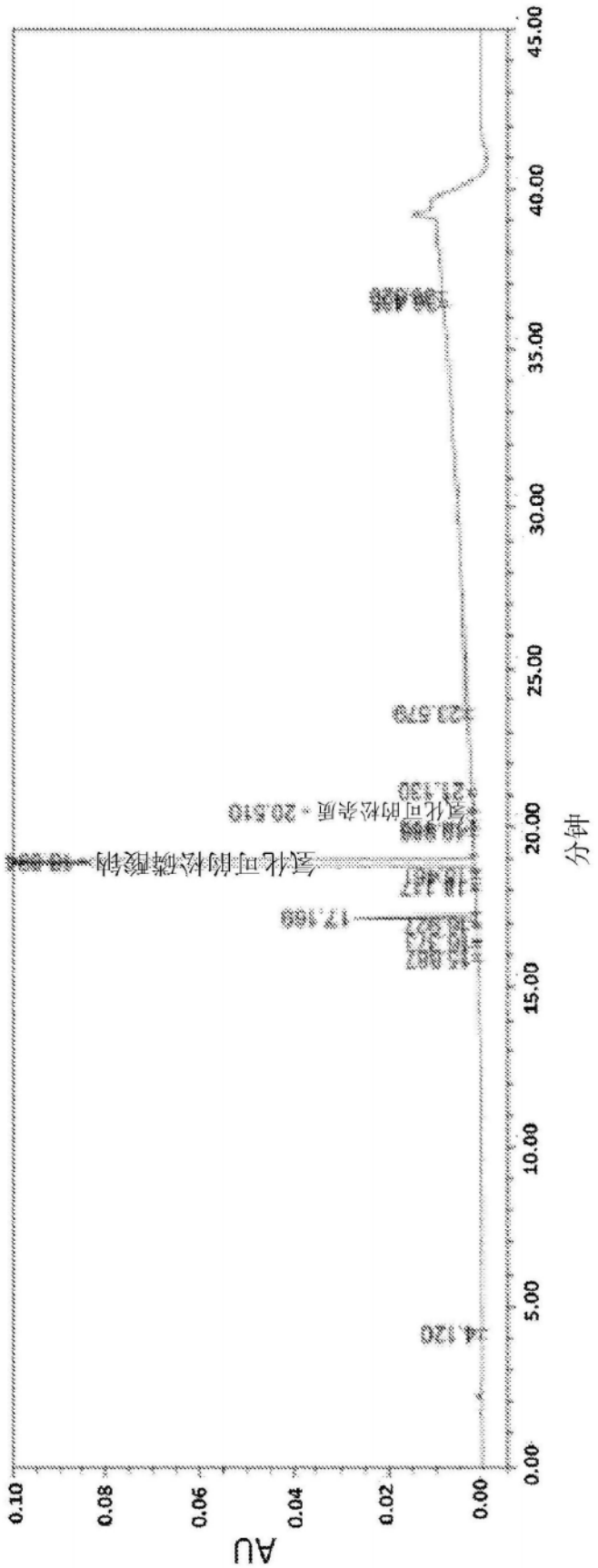

AU
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
分钟
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
45.00
14.120
17.169
23.579
39.435

图3B

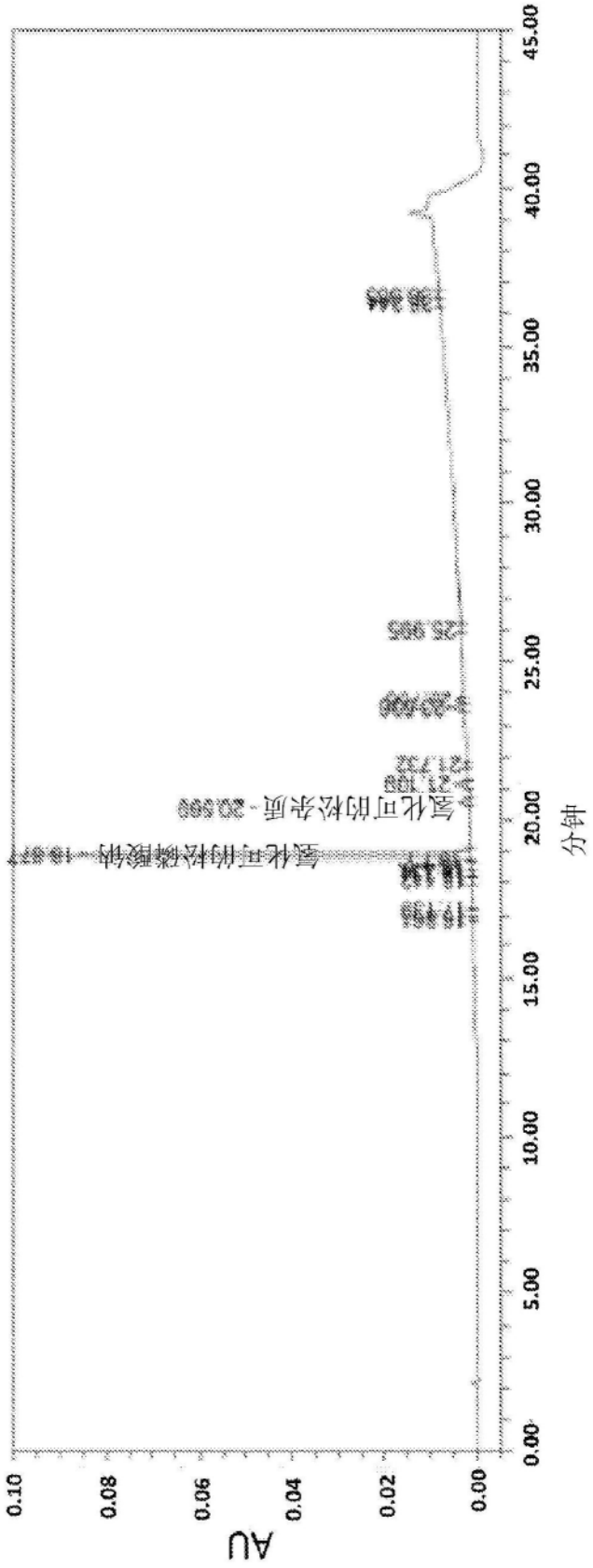

AU
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
45.00
分钟
氨化可的松磷酸钠
氨化可的松杂质-20.999

图3C

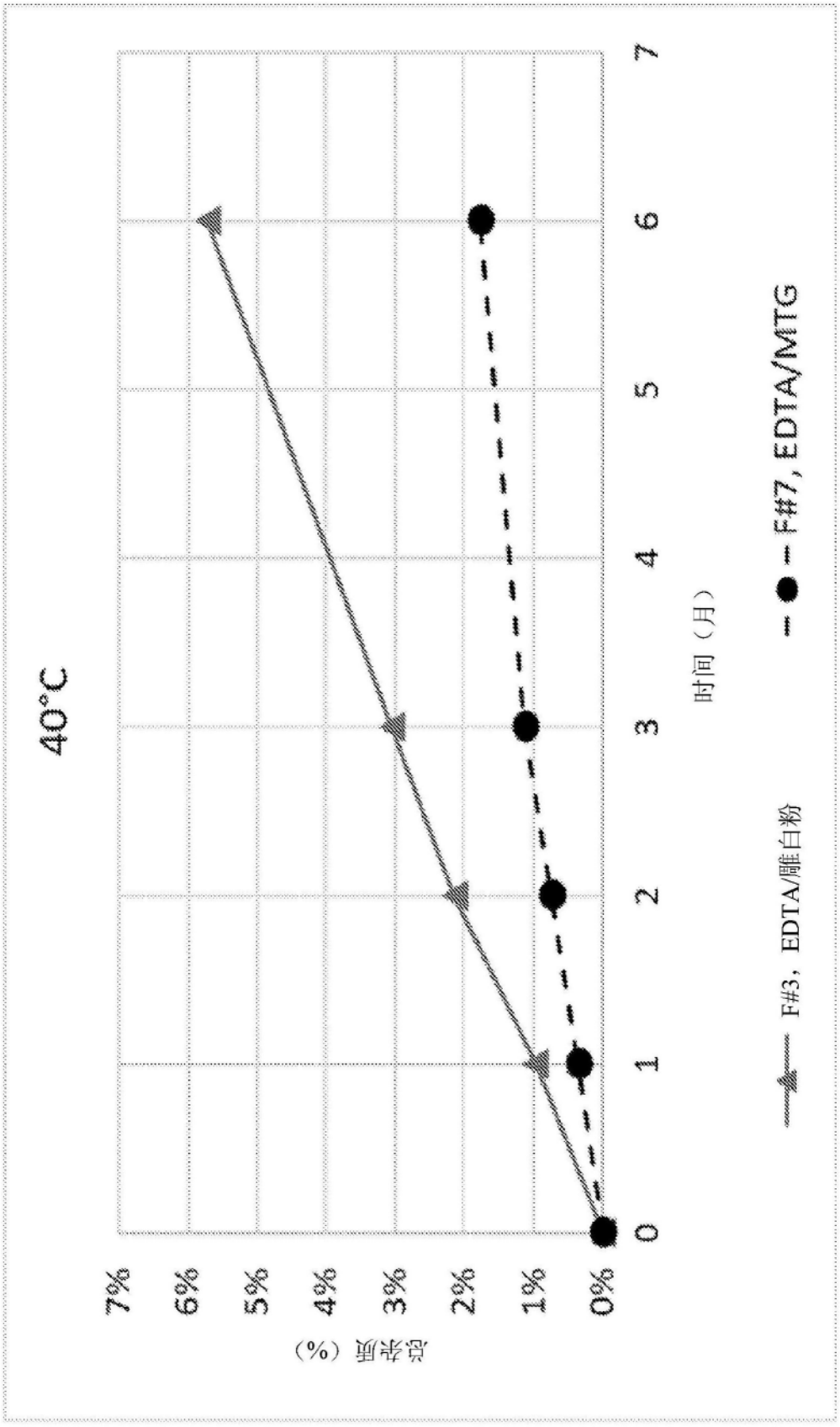


图4

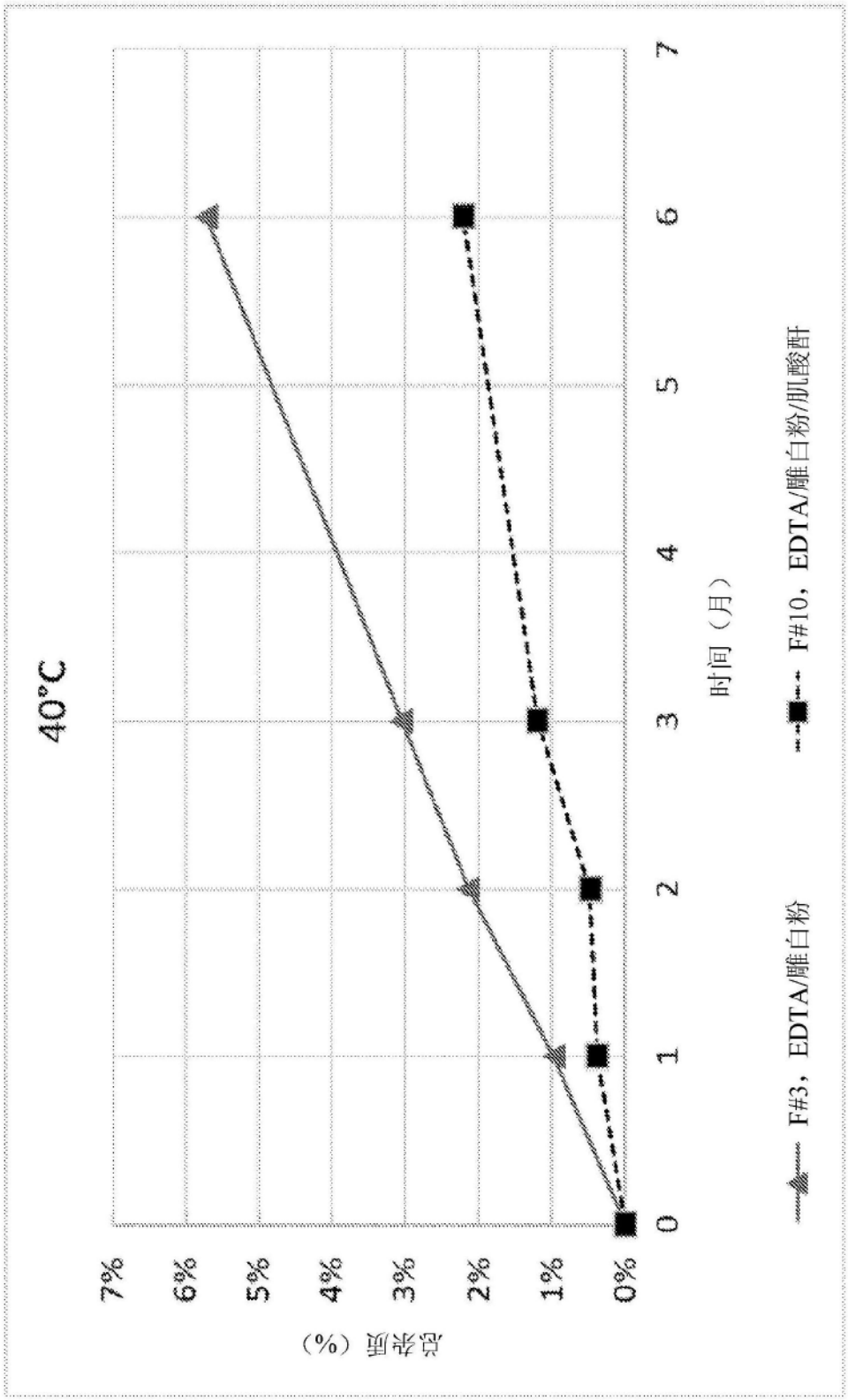


图5

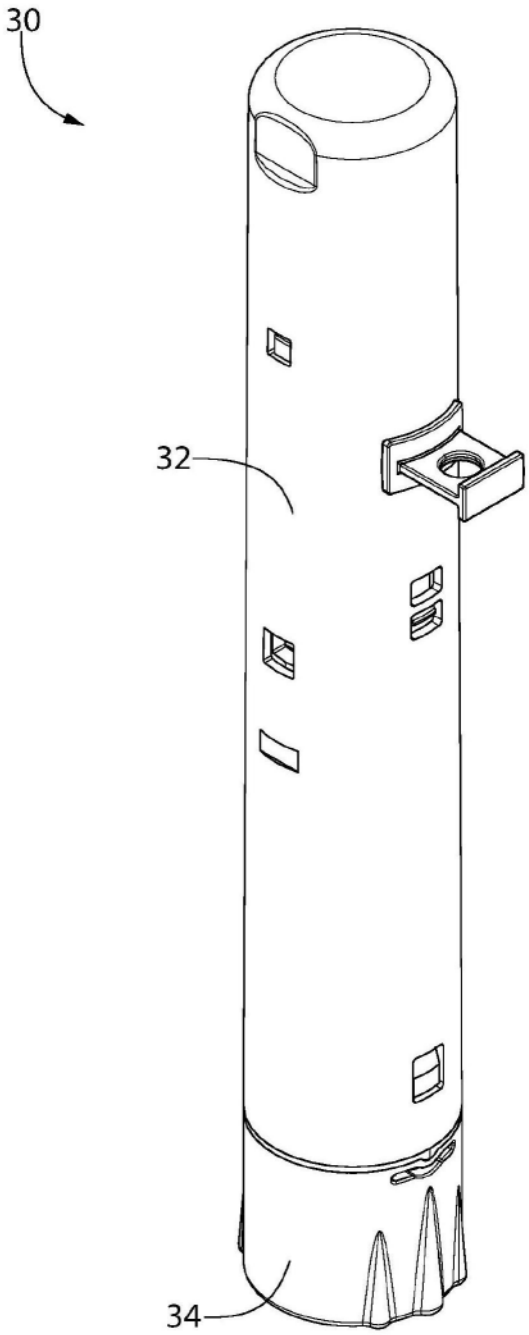


图6

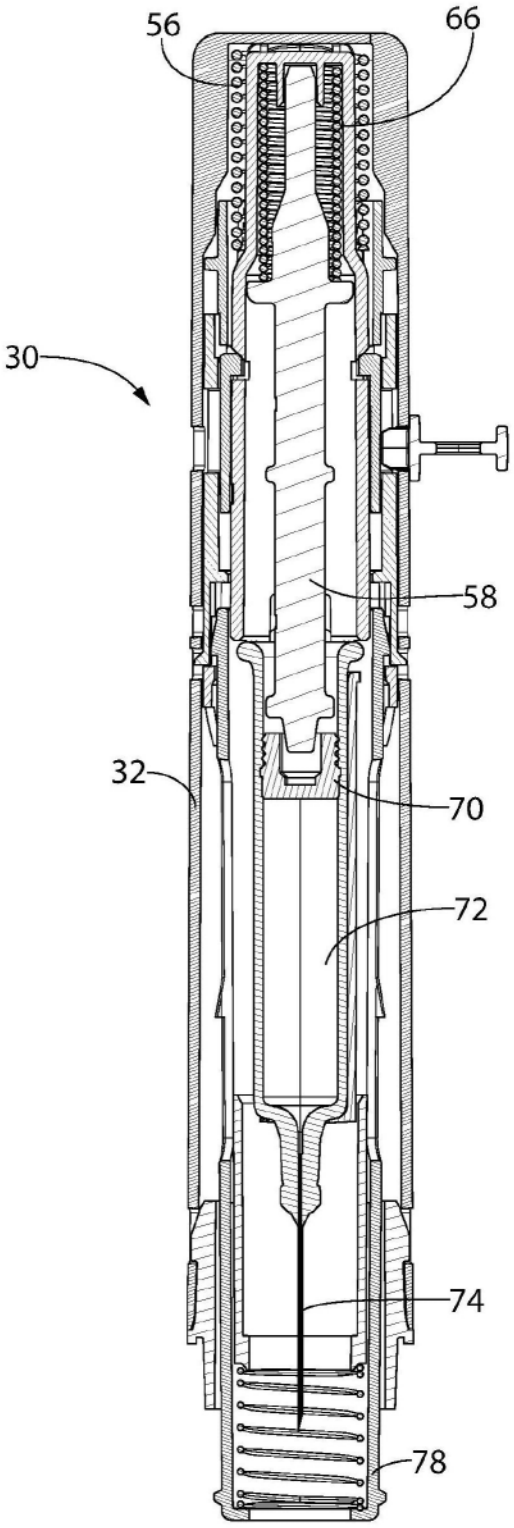


图7

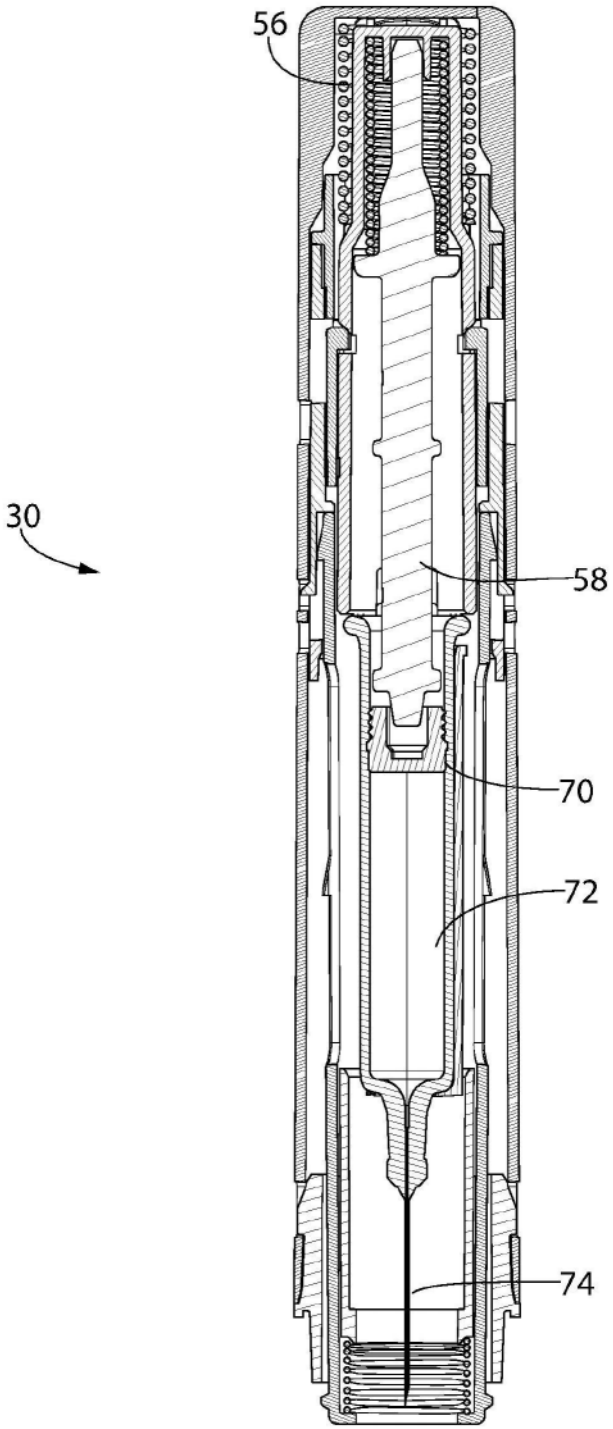


图8

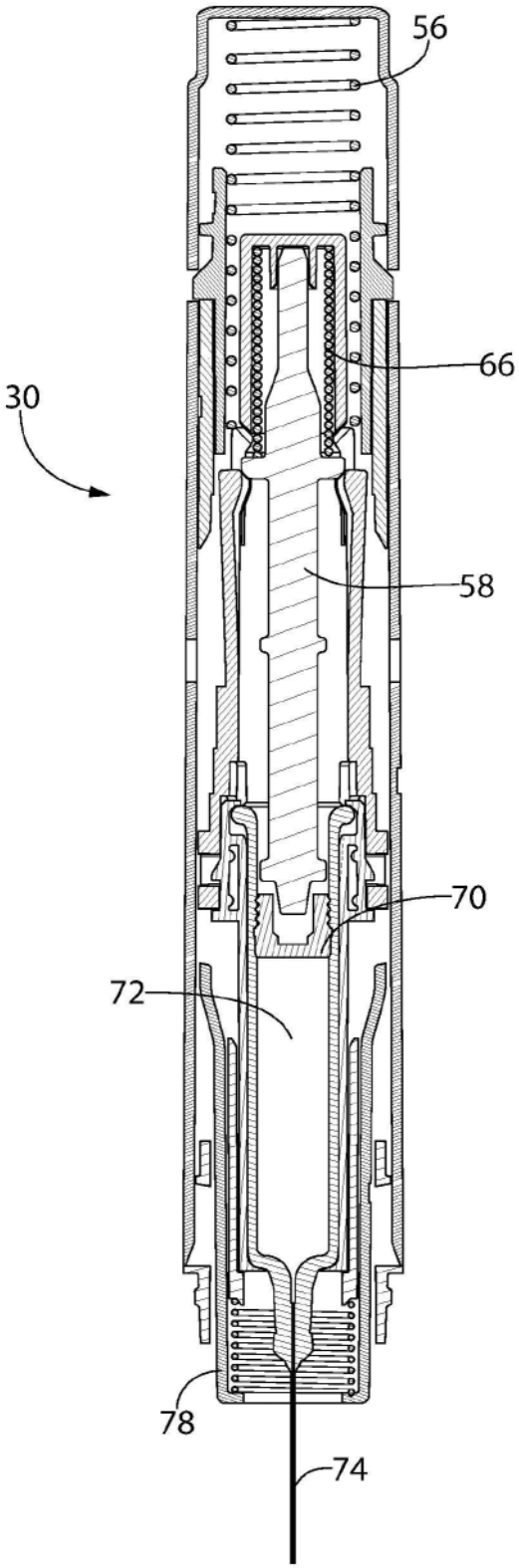


图9

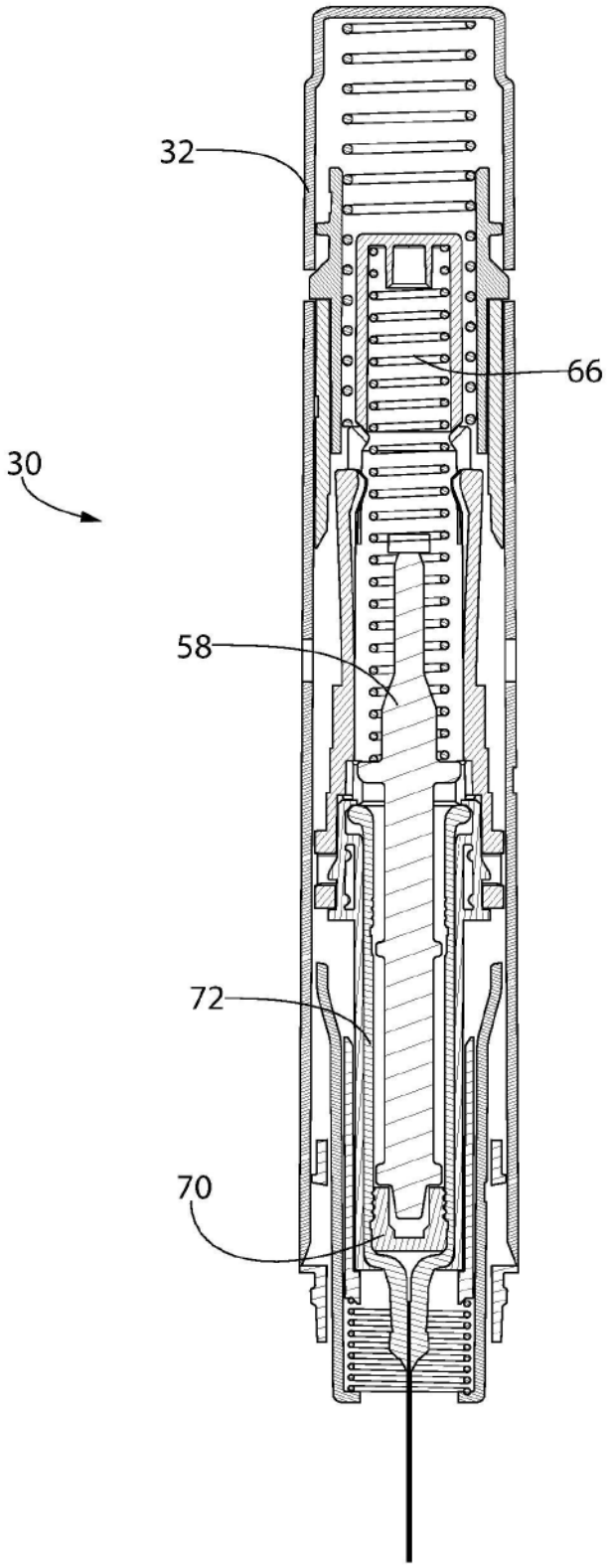


图10

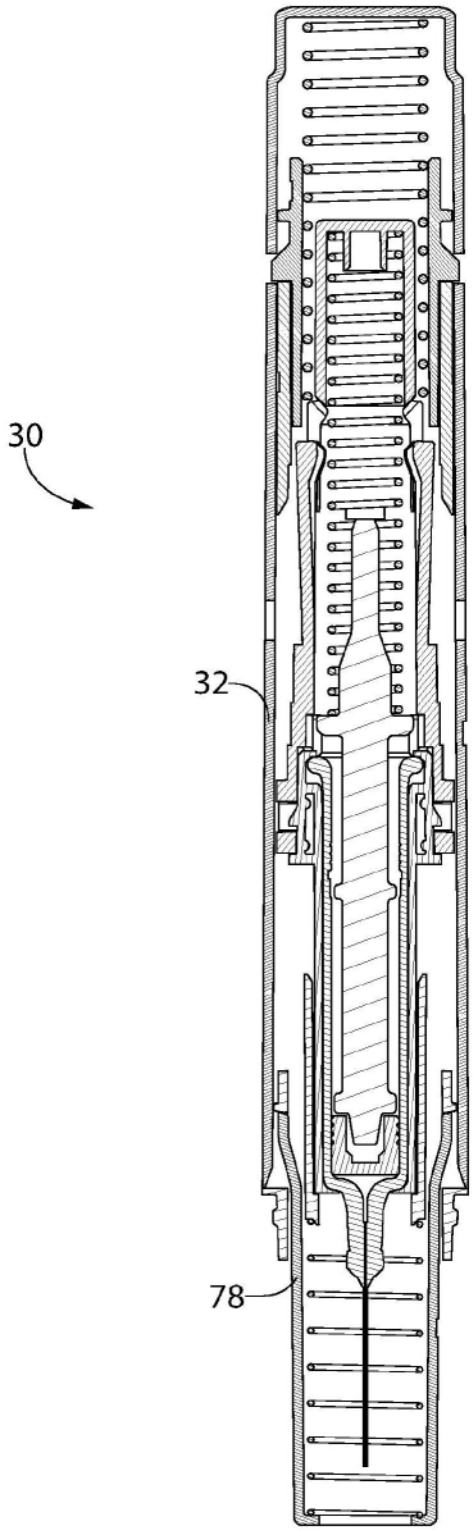


图11