

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 371**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2016 PCT/US2016/014165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16118649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2016 E 16705864 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **09.02.2022 EP 3247329**

54 Título: **Composición farmacéutica inyectable que comprende fosfato sódico de dexametasona**

30 Prioridad:

21.01.2015 US 201562106045 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente limitada:
24.05.2022

73 Titular/es:

SEMNUR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
960 San Antonio Road Suite 100
Palo Alto, CA 94303, US

72 Inventor/es:

SHAH, MAHENDRA, G.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 877 371 T7

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica inyectable que comprende fosfato sódico de dexametasona

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 62/106.045, presentada el 21 de enero de 2015.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un corticosteroide soluble y un agente potenciador de la viscosidad. La composición farmacéutica es adecuada para administración local, tal como inyección epidural, inyección intrarticular o inyección intralesional.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En la columna vertebral, el espacio epidural (también conocido como el "espacio extradural" o "espacio peridural") es la parte más externa del canal espinal. Es el espacio dentro del canal (formado por las vértebras circundantes) que se encuentra fuera de la duramadre (que encierra la materia aracnoidea, el espacio subaracnoideo, el líquido cefalorraquídeo y la médula espinal). En los seres humanos, el espacio epidural contiene vasos linfáticos, raíces de los nervios raquídeos, tejido graso laxo, pequeñas arterias y una red de grandes vasos sanguíneos de paredes delgadas llamados el plexo venoso epidural.

Una inyección epidural de esteroides es un procedimiento mínimamente invasivo que puede ayudar a aliviar el dolor de cuello, brazo, espalda y pierna en un individuo causado por nervios raquídeos inflamados. Por ejemplo, se puede realizar una inyección epidural de esteroides para aliviar el dolor causado por la estenosis espinal, espondilolisis o hernia de disco en un individuo. Las medicinas se administran al nervio raquídeo a través del espacio epidural, el área entre la cubierta protectora (dura) de la médula espinal y las vértebras. Las inyecciones de corticosteroide pueden reducir la inflamación y pueden ser eficaces cuando se administran directamente en el área dolorida del individuo.

El objetivo de una inyección epidural de esteroides es poner la medicación cerca del área de lesión y/o patología dentro de la columna vertebral. Las inyecciones interlaminares, caudales y transforaminales se usan normalmente para inyecciones epidurales de esteroide. Se realiza una inyección epidural interlaminar poniendo una aguja entre las vértebras óseas en el espacio epidural, seguido por la inyección de medicina. Una inyección caudal es una inyección en la porción más baja del espacio epidural, en el área entre la membrana que contiene el líquido cefalorraquídeo y el ligamento más grueso entre las vértebras. Una inyección transforaminal es una inyección en la abertura (también conocida como un forámen) en el lado de la columna vertebral donde sale una raíz nerviosa.

La prednisolona es un fármaco corticosteroide con glucocorticoide predominante y baja actividad mineralocorticoide, que hace que sea útil para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias y autoinmunitarias, tales como asma, uveítis, pioderma gangrenosa, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, arteritis temporal y enfermedad de Crohn, parálisis de Bell, esclerosis múltiple, cefaleas en brotes, vasculitis, leucemia linfoblástica aguda y hepatitis autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki y dermatomiositis.

La metilprednisolona se usa normalmente por sus efectos antiinflamatorios. La lista de afecciones médicas para las que se receta la metilprednisolona es bastante larga, y es similar a otros corticosteroides, tales como la prednisolona. Los usos comunes incluyen terapia de la artritis y tratamiento a corto plazo de inflamación bronquial o bronquitis aguda debido a diversas enfermedades respiratorias. Se usa tanto en el tratamiento de periodos agudos como en el abordaje a largo plazo de enfermedades autoinmunitarias, más en particular lupus eritematoso sistémico. También se usa como un tratamiento para la esclerosis múltiple.

La dexametasona es un potente miembro sintético de la clase de los glucocorticoides de fármacos esteroides. Actúa de antiinflamatorio e inmunosupresor. La dexametasona se usa para tratar muchas afecciones inflamatorias y autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide y broncoespasmo. La dexametasona también se puede usar para tratar púrpura trombocitopénica idiopática, que es un número reducido de plaquetas debido a un problema inmunitario.

El acetónido de triamcinolona es un corticosteroide sintético con una considerable acción antiinflamatoria. Kenalog®-10 Injection (suspensión inyectable de acetónido de triamcinolona, USP) es acetónido de triamcinolona, en una suspensión acuosa estéril adecuada para inyección intralesional e intrarticular, y no es adecuada para uso intravenoso, intramuscular, intraocular, epidural ni intratecal. Cada mL de la suspensión acuosa estéril proporciona 10 mg de acetónido de triamcinolona, con cloruro sódico para isotonicidad, 0,9 % (p/v) de alcohol bencílico como conservante, 0,75 % de carboximetilcelulosa sódica y 0,04 % de polisorbato 80; se pueden haber añadido hidróxido sódico o ácido clorhídrico para ajustar el pH entre 5,0 y 7,5.

Las composiciones farmacéuticas existentes pueden tener efectos inmediatos o a corto plazo sobre el alivio del dolor. Esto puede ser suficiente para fines de administración a corto plazo, tal como para vencer un episodio agudo o agravamiento del dolor. Sin embargo, dichas formulaciones pueden requerir administración repetida, especialmente

para dolor continuo o crónico. Además, para el dolor localizado, las inyecciones epidurales que dan como resultado la difusión del principio activo fuera del área objetivo puede ser no deseables y pueden aumentar la necesidad de una dosis global más alta para garantizar que el área objetivo se exponga a una dosis eficaz. Además, las composiciones farmacéuticas y los métodos de administración que contribuyen a la colocación involuntaria de la composición pueden conducir a efectos no deseables, tales como aracnoiditis causada por una inyección epidural.

Existe una necesidad de una composición farmacéutica mejorada que pueda proporcionar una rápida aparición local de la acción, así como un efecto de larga duración; tenga características físicas que faciliten la inyección en diversas partes del cuerpo; y sea estable en anaquel. En particular, se desea una composición farmacéutica estable de acción prolongada apta para inyección epidural, intrarticular o intralesional.

Una solución a esta necesidad se propuso en forma de una composición farmacéutica que comprende tanto una forma soluble como una forma insoluble de un corticosteroide en agua (publicación internacional PCT N° WO 2014/116876). La forma soluble del corticosteroide ofrece alivio inmediato, mientras que la forma insoluble proporciona un efecto de mayor duración. Sin embargo, en 2014, la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) emitió una advertencia de que la inyección de corticosteroides en el espacio epidural de la columna vertebral podía producir efectos adversos raros pero graves, tales como pérdida de visión, accidente cerebrovascular, parálisis y muerte. En respuesta, se autorizaron 17 recomendaciones de seguridad propuestas por el Multi-Society Pain Workgroup (MPW), que incluyen la recomendación de que no se deben usar esteroides en partículas en inyecciones transforaminales. Las inyecciones transforaminales son vías atractivas de administración de medicación para el dolor debido a que la localización del lugar de inyección es la más próxima al supuesto sitio de inflamación. Por consiguiente, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas que puedan proporcionar tanto la rápida aparición de la acción como un efecto de larga duración, y están autorizadas para tres vías de inyección (transforaminal, interlaminar y caudal).

El documento de patente JP H11 279065A desvela un agente de tratamiento de inflamación para administración local.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la solicitud desvela una composición farmacéutica acuosa inyectable según la reivindicación 1, que comprende: un corticosteroide soluble que es fosfato sódico de dexametasona; y al menos un agente potenciador de la viscosidad, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 500 kDa y 2,0 MDa, y la concentración del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,0 % p/v y 1,5 % p/v; en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 10 kcP; y en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable está sustancialmente libre de corticosteroides insolubles.

En una realización, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,2 MDa y 2,0 MDa; opcionalmente entre 1,2 MDa y 1,8 MDa. En una realización, el al menos un agente potenciador de la viscosidad es ácido hialurónico. En otra realización, el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico.

En algunas realizaciones, la concentración del al menos un agente potenciador de la viscosidad es 1,25 % p/v. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica acuosa comprende además un conservante y/o un anestésico.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 5 kcP. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa inyectable comprende fosfato sódico de dexametasona presente en un peso equivalente para lograr una concentración de dexametasona de aproximadamente 5 mg/mL.

En otro aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso según la reivindicación 9 en el tratamiento de inflamación y/o dolor por inyección en el espacio epidural en un individuo en necesidad del mismo, comprendiendo la composición farmacéutica acuosa inyectable: un corticosteroide soluble que es fosfato sódico de dexametasona; y al menos un agente potenciador de la viscosidad, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico; en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 200 kcP; y en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable está sustancialmente libre de corticosteroides insolubles. En algunas realizaciones, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 500 kDa y 2,0 MDa, o entre 1,2 MDa y 1,8 MDa. En otras realizaciones, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,2 MDa y 2,0 MDa. En algunas realizaciones, la concentración del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,0 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 10 kcP, opcionalmente entre 1 kcP y 5 kcP. En algunas realizaciones, se usa no más de 27 N de fuerza para inyectar la composición farmacéutica acuosa inyectable. En otra realización más, el individuo se inyecta la composición farmacéutica acuosa inyectable una vez cada 1 a 12 semanas. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más de artritis reumatoide, osteoartritis, lumbalgia, estenosis del conducto vertebral, hernia de disco, radiculitis o dolor discogénico crónico. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más de lumbalgia, estenosis del conducto vertebral, hernia de disco, radiculitis o dolor discogénico crónico. En algunas realizaciones, el individuo tiene dolor discogénico crónico. En algunas realizaciones, la inyección es por: (i) una inyección interlaminar; (ii) una inyección caudal; o (iii) una inyección transforaminal.

También se describe en el presente documento una jeringa que comprende una composición farmacéutica acuosa como se desvela en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La Figura 1 muestra el perfil de disolución de formulaciones SP-102 en tampón fosfato (0,05 M, pH 7) y 0,5 % de Tween 80.
- La Figura 2 muestra el perfil de disolución de formulaciones SP-102 en tampón fosfato, (0,05 M, pH 7).
- La Figura 3 muestra las imágenes grabadas inmediatamente después de la inyección en el animal N° 1 inyectado con el control (3A) y las formulaciones SP-102 (0,5 % de HA) (3B) y SP-102 (1,25 % de HA) (3C).
- 10 La Figura 4 muestra las imágenes grabadas 30 minutos después de la inyección en el animal N° 1 inyectado con el control (4A) y las formulaciones SP-102 (0,5 % de HA) (4B) y SP-102 (1,25 % de HA) (4C).
- La Figura 5 muestra las imágenes grabadas 60 minutos después de la inyección en el animal N° 1 inyectado con el control (5A) y las formulaciones SP-102 (0,5 % de HA) (5B) y SP-102 (1,25 % de HA) (5C).
- La Figura 6 muestra las imágenes grabadas 120 minutos después de la inyección en el animal N° 1 inyectado con el control (6A) y la formulación SP-102 (1,25 % de HA) (6B).
- 15 La Figura 7 muestra la imagen grabada 180 minutos después de la inyección en el animal N° 1 inyectado con la formulación SP-102 (1,25 % de HA).
- La Figura 8 muestra las imágenes grabadas inmediatamente después de la inyección en el animal N° 2 inyectado con las formulaciones SP-102 (1,0 % de HA) (8A) y SP-102 (1,25 % de HA) (8B).
- 20 La Figura 9 muestra las imágenes grabadas 30 minutos después de la inyección en el animal N° 2 inyectado con las formulaciones SP-102 (1,0 % de HA) (9A) y SP-102 (1,25 % de HA) (9B).
- La Figura 10 muestra las imágenes grabadas 60 minutos después de la inyección en el animal N° 2 inyectado con las formulaciones SP-102 (1,0 % de HA) (10A) y SP-102 (1,25 % de HA) (10B).
- La Figura 11 muestra las imágenes grabadas 120 minutos después de la inyección en el animal N° 2 inyectado con las formulaciones SP-102 (1,0 % de HA) (11A) y SP-102 (1,25 % de HA) (11B).
- 25 La Figura 12 muestra la imagen grabada 180 minutos después de la inyección en el animal N° 2 inyectado con la formulación SP-102 (1,25 % de HA).
- La Figura 13 muestra un gráfico del porcentaje estimado de colorante de contraste visible en función del tiempo para las formulaciones SP-102 (0,5 % de HA), SP-102 (1,0 % de HA) y SP-102 (1,25 % de HA).
- 30 La Figura 14 muestra un gráfico del porcentaje estimado de colorante de contraste visible en función del tiempo para productos inyectables de esteroide comerciales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica acuosa inyectable que comprende fosfato sódico de dexametasona (un corticosteroide soluble) y al menos un agente potenciador de la viscosidad. La composición farmacéutica es adecuada para administración local, tal como inyección epidural, inyección intrarticular o inyección intralesional. El al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico.

- El inventor ha descubierto las ventajas de combinar el corticosteroide soluble anterior con un agente potenciador de la viscosidad en una composición farmacéutica para una inyección local. El agente potenciador de la viscosidad prolonga significativamente la duración de la exposición directa al corticosteroide en el lugar de inyección. El agente potenciador de la viscosidad también proporciona liberación lenta del esteroide. El esteroide liberado proporciona la aparición de acción en un sitio diana, tal como nervios y tejidos inflamados en un modo sostenido y/o prolongado. El efecto de mayor duración puede permitir que un esteroide se inyecte periódicamente en lugar de diariamente, que es difícil de hacer por administración epidural o intrarticular.
- 40

- Se han descrito previamente mezclas de esteroides solubles y agentes potenciadores de la viscosidad para administración intraocular (documento de patente EP0244178). Sin embargo, la viscosidad de las preparaciones oftalmológicas es normalmente 25-50 cps. Para lograr un efecto suficientemente duradero de un esteroide soluble administrado por inyección epidural, la viscosidad de la disolución para inyección debe ser mucho más alta (mínimo de 2000-3000 cps). Sin embargo, las disoluciones altamente viscosas pueden ser difíciles de inyectar sin excesiva fuerza. Por ejemplo, mezclas del fármaco anestésico bupivacaína con 1 % (p/p) de ácido hialurónico podrían no administrarse a través de una aguja o catéter epidural (Dollo, G. et al. Intl. J. Pharmaceutics, 2004, 272, 109-119). La presente invención proporciona mezclas de esteroides solubles y agentes potenciadores de la viscosidad que tienen
- 50

características deseables de capacidad para ser inyectada e inyectabilidad para administración local, tal como inyección epidural, inyección intrarticular o inyección intralesional.

Componentes de formulación

5 **Corticosteroide soluble.** El corticosteroide soluble es suficientemente soluble para ser disuelto en la formulación farmacéutica. La solubilidad del corticosteroide se determina en parte por su forma química, tal como sales o ésteres. El corticosteroide soluble de las composiciones de la presente invención es fosfato sódico de dexametasona. Otros ejemplos de corticosteroide solubles que no son según la presente invención incluyen metilprednisolona succinato sódico, prednisolona succinato sódico y éster de fosfato de acetónido de triamcinolona.

10 Se entiende que el corticosteroide soluble puede proporcionar un tanto efecto rápido como sostenido, en virtud de la liberación del agente potenciador de la viscosidad, después de la administración al individuo. En algunas realizaciones, la inyección del corticosteroide soluble en un individuo proporciona una acción farmacodinámica del corticosteroide durante al menos aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11 o aproximadamente 12 semanas. En algunas realizaciones, la acción farmacodinámica del corticosteroide proporciona una cantidad eficaz para reducir o inhibir la inflamación y/o el dolor. En algunas realizaciones, la acción farmacodinámica del corticosteroide proporciona una cantidad eficaz para inhibir la inflamación y/o dolor durante hasta 8 semanas. En algunas realizaciones, la acción farmacodinámica del corticosteroide proporciona una cantidad eficaz para reducir la inflamación y/o el dolor durante hasta 12 semanas.

20 Se entiende que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están sustancialmente libres de corticosteroides insolubles. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están completamente libres de corticosteroides insolubles.

25 **Agente potenciador de la viscosidad.** Al menos un agente potenciador de la viscosidad se incluye en la composición farmacéutica. El agente potenciador de la viscosidad proporciona una ventaja de que cuando la composición farmacéutica se administra en un sitio diana (por ejemplo, el espacio epidural de un individuo), la formulación permanece más tiempo en el sitio diana debido a un bajo grado de circulación de la formulación viscosa en el sitio diana. El agente potenciador de la viscosidad también puede promover la unión del fármaco activo a un sitio diana y potenciar la absorción de fármaco y biodisponibilidad localmente.

30 La viscosidad de la composición también contribuye a la estabilidad de la composición farmacéutica. Mayores viscosidades pueden mejorar la estabilidad en almacén. La viscosidad de la composición está influida, en gran parte, por la cantidad de agente potenciador de la viscosidad. Concentraciones más altas del agente potenciador de la viscosidad en comparación con concentraciones más bajas dan como resultado una mayor viscosidad. La temperatura también afecta la viscosidad, con temperaturas más bajas dando como resultado viscosidades más altas en comparación con temperaturas más altas de la misma composición.

35 El al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico. La presente formulación no incluye polietilenglicol debido a posibles efectos secundarios.

40 La cantidad del agente potenciador de la viscosidad se basa en el agente usado, y está en general en una cantidad de aproximadamente 0,05-30 % (p/v). En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, la concentración del agente potenciador de la viscosidad es aproximadamente 1,0 % p/v, aproximadamente 1,1 % p/v, aproximadamente 1,15 % p/v, aproximadamente 1,20 % p/v, aproximadamente 1,25 % p/v, aproximadamente 1,30 % p/v, aproximadamente 1,35 % p/v, aproximadamente 1,40 % p/v, aproximadamente 1,45 % p/v o aproximadamente 1,5 % p/v. En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la concentración del agente potenciador de la viscosidad es aproximadamente 0,1 % p/v, aproximadamente 0,25 % p/v, aproximadamente 0,5 % p/v, aproximadamente 0,75 % p/v, aproximadamente 1,0 % p/v, aproximadamente 1,1 % p/v, aproximadamente 1,15 % p/v, aproximadamente 1,20 % p/v, aproximadamente 1,25 % p/v, aproximadamente 1,30 % p/v, aproximadamente 1,35 % p/v, aproximadamente 1,40 % p/v, aproximadamente 1,45 % p/v o aproximadamente 1,5 % p/v.

50 En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, la concentración del agente potenciador de la viscosidad es entre 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la concentración del agente potenciador de la viscosidad es entre 0,05 % p/v y 1,5 % p/v; 0,05 % p/v y 0,5 % p/v; 0,1 % p/v y 3,0 % p/v; 0,1 % p/v y 1,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,0 % p/v; 0,5 % p/v y 1 % p/v; 0,5 % p/v y 2,5 % p/v; 1,0 % p/v y 3,0 % p/v; 1,0 % p/v y 1,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; 1,25 % p/v y 1,5 % p/v; o 1,5 % p/v y 3,0 % p/v.

55 En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 500 kDa y 2,0 MDa; 500 kDa y 1,0 MDa; 1,0 MDa y 2,0 MDa; o 1,2 MDa y 1,8 MDa. En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 500 kDa y 5,0 MDa; 500 kDa y 3,0 MDa; 500 kDa y 2,0 MDa; 500 kDa y 1,0 MDa; 500 kDa y 2,0 MDa; 1,0 MDa y 3,0 MDa; 1,0 MDa y 2,5 MDa; 1,0 MDa y 2,0 MDa; o 1,2 MDa y 1,8 MDa. En algunas realizaciones, los pesos moleculares de hialuronato sódico son aproximadamente 711 kDa;

aproximadamente 880 kDa; aproximadamente 1,56 MDa; aproximadamente 1,8 MDa y aproximadamente 2,65 MDa. En algunas de las realizaciones, el peso molecular es el peso molecular medio numérico y en otras realizaciones el peso molecular es el peso molecular medio ponderal. En algunas de las realizaciones anteriores, el agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico. En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad es ácido hialurónico.

En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, la viscosidad de la composición es aproximadamente 10 kCP, aproximadamente 5 kCP, aproximadamente 4kCP, aproximadamente 3 kCP, aproximadamente 2kCP o aproximadamente 1 kCP.

En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la viscosidad de la composición es aproximadamente 200 kCP, aproximadamente 150 kCP, aproximadamente 140 kCP, aproximadamente 130 kCP, aproximadamente 120 kCP, aproximadamente 110 kCP, aproximadamente 100 kCP, aproximadamente 90 kCP, aproximadamente 80 kCP, aproximadamente 70 kCP, aproximadamente 40 kCP, aproximadamente 30 kCP, aproximadamente 25 kCP, aproximadamente 20 kCP, aproximadamente 15 kCP, aproximadamente 10 kCP, aproximadamente 5 kCP, aproximadamente 4kCP, aproximadamente 3 kCP, aproximadamente 2kCP o aproximadamente 1 kCP.

En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la viscosidad de la composición es entre 1 kCP y 100 kCP; 1 kCP y 50 kCP; 1 kCP y 10 kCP; 10 kCP y 50 kCP; 10 kCP y 100 kCP; 50 kCP y 100 kCP; 50 kCP y 200 kCP; 75 kCP y 180 kCP; 100 kCP y 150 kCP; o 150 kCP y 200 kCP.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un gel. En realizaciones alternativas, la composición farmacéutica es una disolución acuosa.

Tampón. Los agentes de tamponamiento adecuados para su uso con las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos, tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico; Tris, clorhidrato de trometamina o tampón fosfato. En algunas realizaciones, el tampón es fisiológicamente compatible.

pH. El pH de formulación puede ser inherentemente proporcionado por los excipientes presentes en la formulación; alternatively, se puede emplear un agente de ajuste del pH. Se puede añadir un agente de ajuste del pH tal como un tampón o un simple ácido o base a la composición farmacéutica para mantener el pH a 6-8. Por ejemplo, la cantidad de un agente de ajuste del pH es en general 0,1-10 %. En algunas realizaciones, el pH de la formulación está dentro del intervalo fisiológico.

Osmolalidad. La osmolalidad de la formulación es entre 200 mOsm/kg y 350 mOsm/kg, 250 mOsm/kg y 300 mOsm/kg, 280 mOsm/kg y 290 mOsm/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la formulación está dentro de un intervalo fisiológico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es isotónica en un ser humano.

Anestésico. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un anestésico tal como lidocaína, bupivacaína o benzocaína.

Tensioactivo. La presente formulación no incluye preferentemente un tensioactivo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o más tensioactivos no iónicos. La inclusión de un tensioactivo aumenta la solubilidad y la humectabilidad de las partículas de fármaco. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen polisorbatos (por ejemplo, TWEEN®-80, TWEEN®-20), tiloxapol, polioxil aceite de ricino, poloxámeros, polietilenglicol, triglicérido caprílico, estearatos de polioxilo (por ejemplo, monoestearato de oxietileno), aceites vegetales polioxietilados y monoestearato de glicerilo. Un tensioactivo no iónico preferido es un polisorbato, tal como TWEEN®-80. La cantidad del tensioactivo no iónico en la composición farmacéutica, si está presente, es, en general, 0,001-10, o 0,01-1 % (p/v) de la composición farmacéutica.

Estabilidad en almacén. El término "estabilidad en almacén" se refiere a la cantidad de tiempo que se puede almacenar la composición farmacéutica sin pérdida de potencia y/o perfil de rendimiento. En algunas realizaciones, la estabilidad en almacén se refiere a la cantidad de tiempo que se puede almacenar la composición farmacéutica sin una pérdida de superior al 2 %, 5 %, 8 % o 10 % de la potencia y/o rendimiento. Las composiciones farmacéuticas sin conservante proporcionadas en el presente documento se diseñan para tener estabilidad en almacén de al menos 12, 24 o 36 meses. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas tienen una estabilidad en almacén de entre 12 y 24 meses. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se almacena a temperatura ambiente y es estable en anaquel durante al menos 12, 24 o 36 meses. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se almacena por debajo de temperatura ambiente y tiene una estabilidad en almacén de al menos 12, 24 o 36 meses.

Conservantes. La presente formulación no incluye preferentemente un conservante. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o más conservantes. La inclusión de un conservante, tal como un conservante antimicrobiano, aumenta la estabilidad en almacén de la composición farmacéutica. Se puede emplear cualquier conservante que no interactúe adversamente con el fármaco activo o cualquiera de los excipientes. Por ejemplo, los conservantes incluyen etanol, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido

benzoico, bronopol, butil-parabeno, cetrimida, clorhexidina. La cantidad de conservante puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01-1 %.

Formulaciones a modo de ejemplo

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa inyectable está en una dosis unitaria y tiene un volumen de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL o 10 mL. En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, la concentración del agente potenciador de la viscosidad es entre 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la concentración del agente potenciador de la viscosidad es entre 0,05 % p/v y 1,5 % p/v; 0,05 % p/v y 0,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,0 % p/v; 0,5 % p/v y 1 % p/v; 0,5 % p/v y 2,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v.

En algunas realizaciones, la dosis por inyección de dexametasona está en el intervalo de 3 a 20 mg/dosis en 1 a 10 mL de una disolución estéril, tal como agua para inyección o solución salina.

15 En realizaciones adicionales, el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico. En algunas realizaciones, el peso molecular de hialuronato sódico es entre 500 kDa y 2,0 MDa. En otras realizaciones, el peso molecular de hialuronato sódico es entre 1,2 MDa y 1,8 MDa. En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, la concentración de hialuronato sódico es entre 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la concentración de hialuronato sódico es entre 0,05 % p/v y 1,5 % p/v; 0,05 % p/v y 0,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,0 % p/v; 0,5 % p/v y 1 % p/v; 0,5 % p/v y 2,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa está en una dosis unitaria y tiene un volumen de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL o 10 mL.

25 En realizaciones adicionales, el al menos un agente potenciador de la viscosidad es ácido hialurónico. En algunas realizaciones, el peso molecular del ácido hialurónico es entre 500 kDa y 2,0 MDa. En otras realizaciones, el peso molecular de ácido hialurónico es entre 1,2 MDa y 1,8 MDa. En algunas realizaciones de la composición farmacéutica acuosa inyectable, la concentración de ácido hialurónico es entre 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones de la composición para su uso según la reivindicación 9, la concentración de ácido hialurónico es entre 0,05 % p/v y 1,5 % p/v; 0,05 % p/v y 0,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,5 % p/v; 0,1 % p/v y 1,0 % p/v; 0,5 % p/v y 1 % p/v; 0,5 % p/v y 2,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,5 % p/v; 1,0 % p/v y 1,25 % p/v; o 1,25 % p/v y 1,5 % p/v. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa está en una dosis unitaria y tiene un volumen de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL o 10 mL.

35 Cada una de las formulaciones a modo de ejemplo en la Tabla 1 comprende fosfato sódico de dexametasona soluble en un peso equivalente a 5 mg/mL de dexametasona y cantidades variables de hialuronato sódico. El peso molecular del hialuronato sódico es 1,56 MDa. Las formulaciones comprenden además una disolución fisiológicamente compatible de tampón, tal como disolución 15 mM de PBS. Cada una de las formulaciones se prepara en una dosis unitaria de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL y 10 mL.

Tabla 1. Formulaciones a modo de ejemplo de fosfato sódico de dexametasona soluble y hialuronato sódico.

Nº	Hialuronato sódico, 1,56 MDa (% p/v)	Fosfato sódico de dexametasona (mg/mL)
1	0,05	6,58
2	0,055	6,58
3	0,06	6,58
4	0,065	6,58
5	0,07	6,58
6	0,075	6,58
7	0,08	6,58
8	0,085	6,58
9	0,09	6,58
10	0,095	6,58
11	0,10	6,58

Nº	Hialuronato sódico, 1,56 MDa (% p/v)	Fosfato sódico de dexametasona (mg/mL)
12	0,15	6,58
13	0,20	6,58
14	0,25	6,58
15	0,30	6,58
16	0,35	6,58
17	0,40	6,58
18	0,45	6,58
19	0,50	6,58
20	0,55	6,58
21	0,60	6,58
22	0,65	6,58
23	0,70	6,58
24	0,75	6,58
25	0,80	6,58
26	0,85	6,58
27	0,90	6,58
28	0,95	6,58
29	1,0	6,58
30	1,05	6,58
31	1,1	6,58
32	1,15	6,58
33	1,2	6,58
34	1,25	6,58
35	1,3	6,58
36	1,35	6,58
37	1,4	6,58
38	1,45	6,58
39	1,5	6,58

Cada una de las formulaciones enumeradas en la Tabla 1 contiene opcionalmente además un anestésico y/o conservante.

Presentación y kits. La presente formulación se puede envasar en un vial o jeringa de dosis unitaria. También se puede envasar en un vial o jeringa de dos compartimentos con el esteroide soluble y el agente potenciador de la viscosidad, cada uno en un compartimento separado. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es entre 1 mL y 10 mL; 2 mL y 8 mL; y 2 mL y 5 mL. En algunas realizaciones, la dosis unitaria es aproximadamente 1 mL, aproximadamente 2 mL, aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 3 mL, aproximadamente 3,5 mL, aproximadamente 4 mL, aproximadamente 4,5 mL, aproximadamente 5 mL o aproximadamente 5,5 mL. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la dosis unitaria es una composición farmacéutica en gel. En otras realizaciones

anteriores, la dosis unitaria es una composición farmacéutica acuosa. La presente divulgación también proporciona un kit que comprende una formulación farmacéutica desvelada en el presente documento e instrucciones para su uso.

En algunas de las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica es aséptica. En algunas de las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica se prepara usando técnicas asépticas. Por ejemplo, los diversos componentes de la composición pueden ser individualmente esterilizados y luego se combinan en condiciones asépticas para proporcionar la composición farmacéutica estéril. En algunas de las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica se esteriliza en el envase final.

Métodos

La presente solicitud también proporciona una composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso en el tratamiento de inflamación y/o dolor por inyección en el espacio epidural en un individuo en necesidad de la misma, comprendiendo la composición farmacéutica acuosa inyectable: un corticosteroide soluble que es fosfato sódico de dexametasona; y al menos un agente potenciador de la viscosidad, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico; en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kCP y 200 kCP; y en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable está sustancialmente libre de corticosteroides insolubles. La inflamación y/o el dolor se pueden asociar a artritis reumatoide, osteoartritis, lumbalgia, estenosis del conducto vertebral, hernia de disco, radiculitis y dolor discogénico crónico.

La composición farmacéutica acuosa inyectable anterior es para su uso en el tratamiento de inflamación y/o dolor por inyección en el espacio epidural del individuo. También se puede inyectar un anestésico tal como lidocaína, bupivacaína o benzocaína en el espacio epidural del individuo. El anestésico se puede administrar en una inyección separada o se puede combinar con la composición farmacéutica acuosa e inyectarse juntos.

En algunas realizaciones, la dosis del esteroide se basa en la potencia del esteroide. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide administrada a un individuo en una dosis única es entre 2 mg y 20 mg; 5 mg y 15 mg; y 5 mg y 10 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de corticosteroide administrada a un individuo en una dosis única es aproximadamente 2 mg, 5 mg, 8 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg.

La dosificación de dexametasona puede ser aproximadamente 3 a 20 mg/dosis.

El individuo puede ser inyectado con la composición farmacéutica una vez cada 1 a 12 semanas; 1 a 8 semanas; 1 a 4 semanas; 2 a 12 semanas; 4 a 12 semanas; 8 a 12 semanas; 2 a 8 semanas; o 2 a 4 semanas. El individuo puede ser inyectado con la composición farmacéutica aproximadamente cada 1, 2, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas.

Las composiciones desveladas en el presente documento son útiles en el tratamiento de un individuo que es un mamífero, tal como un humano, perro o gato. Las composiciones desveladas en el presente documento son particularmente útiles en el tratamiento de seres humanos.

Otros usos. La inyección intralesional es una administración directa de medicación por vía percutánea en lesiones dérmicas. Las inyecciones intralesionales se introducen en o se realizan dentro de una lesión. La piel sirve de reservorio, que permite que la medicación se deposite en la dermis a la que se va a administrar durante un periodo de tiempo, dando como resultado una terapia prolongada, mientras que se previenen o minimizan los efectos adversos de la terapia sistémica.

La inyección intrarticular es un procedimiento usado en el tratamiento de afecciones inflamatorias de las articulaciones, tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, gota, tendinitis, bursitis y ocasionalmente osteoartritis. Se inyecta una aguja hipodérmica en la articulación afectada donde se administra un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide.

La solicitud desvela composiciones farmacéuticas con un intervalo de viscosidades. La elección de la viscosidad es en parte dependiente de la localización deseada de la composición farmacéutica inyectada en el individuo. Por ejemplo, cuando se desea una cantidad localizada de la composición farmacéutica, se puede seleccionar una composición farmacéutica con una mayor viscosidad. Alternativamente, si se desea mayor cobertura de la composición farmacéutica, se puede seleccionar una composición farmacéutica con menor viscosidad. En algunas realizaciones, la inyección es por una inyección transforaminal (en donde la composición farmacéutica puede comprender entre 0,5 % y 1,5 %, 1,0 % y 1,5 %, o 0,75 % y 1,25 %, del agente potenciador de la viscosidad). En algunas realizaciones, la inyección es por una inyección interlaminar (en donde la composición farmacéutica puede comprender entre 0,1 % y 1,5 %, 0,1 % y 1,0 %, 0,1 % y 0,75 %, 0,1 % y 0,5 %, 0,1 % y 0,25 %, 0,75 % y 1,5 %, 1,0 % y 1,5 %, o 0,75 % y 1,25 % del agente potenciador de la viscosidad). En algunas realizaciones, la inyección es por una inyección caudal (en donde la composición farmacéutica puede comprender entre 0,1 % y 1,5 %, 0,1 % y 1,0 %, 0,1 % y 0,75 %, 0,1 % y 0,5 %, 0,1 % y 0,25 %, 0,75 % y 1,5 %, 1,0 % y 1,5 %, o 0,75 % y 1,25 % de un agente potenciador de la viscosidad).

Capacidad para ser inyectada e inyectabilidad. La capacidad para ser inyectada es la capacidad de un terapéutico inyectable de atravesar fácilmente una aguja hipodérmica al ser transferida de un vial antes de una inyección. La capacidad para ser inyectada incluye factores tales como la facilidad de extracción, obstrucción y tendencias de espumación, y la exactitud de mediciones de dosis. La inyectabilidad se refiere al rendimiento de la formulación durante

la inyección. La inyectabilidad incluye la presión o fuerza requerida para la inyección, uniformidad de flujo y libertad de obstrucción (es decir, ningún bloqueo de la aguja de la jeringa). La capacidad para ser inyectada e inyectabilidad está influida en parte por la viscosidad de la composición farmacéutica, la inyección o transferencia de caudal y las características de la aguja (tales como longitud y calibre).

- 5 Las características de inyectabilidad deseables incluyen, por ejemplo, una inyección suave y continua sin fuerza excesiva. Dicha inyección permite que la persona que administra la inyección mantenga el control continuo durante el procedimiento sin incurrir en un excesivo esfuerzo físico.

La solicitud desvela composiciones que son fácilmente capaces de ser inyectadas y/o inyectables en un individuo. La solicitud también desvela métodos de inyección de un individuo con una composición farmacéutica, en donde la inyección es fácil y proporciona un flujo continuo de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar una fuerza de inyección de entre 5 N y 90 N, 5 N y 50 N, 50 N y 100 N, 5 N y 25 N, 25 N y 50 N, o 10 N y 40 N a la jeringa. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar una fuerza de no más de 5 N, no más de 7 N, no más de 10 N, no más de 15 N, no más de 17, no más de 21 N, no más de 27 N, no más de 29 N, no más de 33 N, no más de 38 N, no más de 39 N, no más de 46 N, no más de 59 N, no más de 70, no más de 78 N o no más de 90 N a la jeringa. En algunas realizaciones, el método comprende aplicar una fuerza de aproximadamente 5 N, aproximadamente 7 N, aproximadamente 10 N, aproximadamente 15 N, aproximadamente 17, aproximadamente 21 N, aproximadamente 27 N, aproximadamente 29 N, aproximadamente 33 N, aproximadamente 38 N, aproximadamente 39 N, aproximadamente 46 N, aproximadamente 59 N, aproximadamente 70, aproximadamente 78 N o aproximadamente 90 N a la jeringa. En algunas realizaciones, la fuerza de inyección da como resultado la inyección de la composición farmacéutica a una tasa (es decir, tasa de extrusión) de aproximadamente 1,0 cm/min (0,4"/min), aproximadamente 1,3 cm/min (0,5"/min), aproximadamente 1,5 cm/min (0,6"/min), aproximadamente 1,8 cm/min (0,7"/min), aproximadamente 2,0 cm/min (0,8"/min), aproximadamente 2,3 cm/min (0,9"/min), aproximadamente 2,5 cm/min (1,0"/min), aproximadamente 2,8 cm/min (1,1 "/min), aproximadamente 3,0 cm/min (1,2"/min), aproximadamente 3,3 cm/min (1,3"/min), aproximadamente 3,6 cm/min (1,4"/min), aproximadamente 3,8 cm/min (1,5"/min), aproximadamente 4,44 cm/min (1,75"/min), aproximadamente 5,1 cm/min (2,0"/min), aproximadamente 5,72 cm/min (2,25"/min) o de aproximadamente 5,99 cm/min (2,36"/min).

La jeringa puede comprender una aguja que tiene un calibre de aguja de 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En un ejemplo, la jeringa comprende una aguja que tiene un calibre de aguja de 25.

Las composiciones desveladas en el presente documento pueden reducir la aparición de "efecto de ensartado". El efecto de ensartado se refiere al fenómeno de que cuando se finaliza la inyección de la composición farmacéutica en un individuo, la composición restante en el taladro de la aguja usada en la inyección se pone en contacto con el individuo. Por ejemplo, cuando la aguja se saca del sitio diana, la composición restante en el taladro de la aguja se estira debido a la naturaleza viscosa de la composición y se alarga como una sarta. La aguja puede dejar un rastro de la composición a medida que sale del individuo exponiendo posiblemente áreas y tejidos no previstos a la composición. La colocación no prevista de la composición puede conducir a efectos no deseables, tales como aracnoiditis causada de una inyección epidural. En algunos casos, después de sacar la aguja, la composición inyectada en el sitio diana se puede alargar y estirar y se puede poner en contacto con áreas y tejidos no previstos del individuo.

Puede ser que, después de sacarla del lugar de inyección, nada de la composición farmacéutica desvelada en el presente documento salga de la aguja en el individuo. Puede ser que la composición farmacéutica de la presente invención entre en un individuo solo cuando se aplica una fuerza de inyección. La composición puede hacer una rotura limpia con muy poco ensartado después de la separación o división.

También se desvela un método de tratamiento de inflamación y/o dolor en un individuo en necesidad del mismo, que comprende inyectar una composición farmacéutica acuosa desvelada en el presente documento en el espacio epidural, intralesional o intrarticular del individuo; y en donde el método comprende una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en 1) aplicar una fuerza inferior a 5 N, inferior a 7 N, inferior a 10 N, inferior a 15 N, inferior a 17 o inferior a 21 N para inyectar la composición farmacéutica acuosa a una tasa de aproximadamente 1,0 cm/min (0,4"/min), aproximadamente 1,3 cm/min (0,5"/min), aproximadamente 1,5 cm/min (0,6"/min), aproximadamente 1,8 cm/min (0,7"/min), aproximadamente 2,0 cm/min (0,8"/min), aproximadamente 2,3 cm/min (0,9"/min), aproximadamente 2,5 cm/min (1,0"/min), aproximadamente 2,8 cm/min (1. 1 "/min), aproximadamente 3,0 cm/min (1,2"/min), aproximadamente 3,3 cm/min (1,3"/min), aproximadamente 3,6 cm/min (1,4"/min), aproximadamente 3,8 cm/min (1,5"/min), aproximadamente 4,44 cm/min (1,75"/min), aproximadamente 5,1 cm/min (2,0"/min), aproximadamente 5,72 cm/min (2,25"/min), o a aproximadamente 5,99 cm/min (2,36"/min); y 2) inyectar la composición farmacéutica acuosa una vez cada 1 a 12 semanas.

También se desvela un método de tratamiento de inflamación y/o dolor en un individuo en necesidad del mismo, que comprende inyectar una composición farmacéutica acuosa desvelada en el presente documento en el espacio epidural, intralesional o intrarticular del individuo; y en donde el método comprende una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en 1) aplicar una fuerza inferior a 21 N para inyectar la composición farmacéutica acuosa a una tasa de aproximadamente 1,3 cm/min (0,5"/min); y 2) inyectar la composición farmacéutica acuosa una vez cada 1 a 12 semanas.

5 También se desvela un método de tratamiento de inflamación y/o dolor en un individuo en necesidad del mismo, que comprende inyectar cualquiera de las formulaciones a modo de ejemplo en la Tabla 1 en el espacio epidural, intralesional o intrarticular del individuo; y en donde el método comprende una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en 1) aplicar una fuerza inferior a 5 N, inferior a 7 N, inferior a 10 N, inferior a 15 N, inferior a 17, o inferior a 21 N para inyectar la composición farmacéutica acuosa a una tasa aproximadamente 1,0 cm/min (0,4"/min), aproximadamente 1,3 cm/min (0,5"/min), aproximadamente 1,5 cm/min (0,6"/min), aproximadamente 1,8 cm/min (0,7"/min), aproximadamente 2,0 cm/min (0,8"/min), aproximadamente 2,3 cm/min (0,9"/min), aproximadamente 2,5 cm/min (1,0"/min), aproximadamente 2,8 cm/min (1,1"/min), aproximadamente 3,0 cm/min (1,2"/min), aproximadamente 3,3 cm/min (1,3"/min), aproximadamente 3,6 cm/min (1,4"/min), aproximadamente 3,8 cm/min (1,5"/min), aproximadamente 4,44 cm/min (1,75"/min), aproximadamente 5,1 cm/min (2,0"/min), aproximadamente 5,72 cm/min (2,25"/min), o a aproximadamente 5,99 cm/min (2,36"/min); y 2) inyectar la composición farmacéutica acuosa una vez cada 1 a 12 semanas. La etapa de inyectar la composición farmacéutica acuosa puede ocurrir aproximadamente cada 1, 2, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas.

15 También se desvela un método de tratamiento de inflamación y/o dolor en un individuo en necesidad del mismo, que comprende inyectar cualquiera de las formulaciones a modo de ejemplo en la Tabla 1 en el espacio epidural del individuo; y en donde el método comprende una o más de las etapas seleccionadas del grupo que consiste en 1) aplicar una fuerza inferior a 21 N para inyectar la composición farmacéutica acuosa a una tasa de aproximadamente 1,3 cm/min (0,5"/min); y 2) inyectar la composición farmacéutica acuosa una vez cada 1 a 12 semanas. La etapa de inyectar la composición farmacéutica acuosa puede ocurrir aproximadamente cada 1, 2, 4, 6, 8, 10 o 12 semanas.

20 También se desvela el uso de una composición farmacéutica acuosa, como se describe en el presente documento, en la fabricación de una formulación para el tratamiento de inflamación y/o dolor en un individuo en necesidad de la misma, en donde la formulación se inyecta en el individuo.

El término "y/o" incluye materia alternativamente, así como materia en combinación. Por ejemplo, "x y/o y" incluye "x o y" y "x e y".

25 El término "aproximadamente" incluye y describe el valor o parámetro en sí. Por ejemplo, "aproximadamente x" incluye y describe "x" en sí. En cierta realización, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones de + 1-10 %. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones de + 5 %.

30 En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" cuando se usa en asociación con una medición, o se usa para modificar un valor, una unidad, una constante o un intervalo de valores, se refiere a variaciones de + 10 %.

El término "entre" incluye y describe el valor o parámetro en sí. Por ejemplo, "entre x e y" incluye y describe "x" e "y" en sí.

35 Una cualquiera de las realizaciones anteriores se puede combinar con una o varias de otras realizaciones desveladas en el presente documento.

Los siguientes ejemplos ilustran además realizaciones de la presente solicitud. Estos ejemplos están previstos simplemente para ser ilustrativos de realizaciones de la presente solicitud y no se deben interpretar que sean limitantes.

EJEMPLOS

40 Ejemplo 1. Preparación de muestras de prueba de formulación de fosfato sódico de dexametasona (SP-102)

Este ejemplo describe las formulaciones de fosfato sódico de dexametasona (SP-102) usadas en el análisis físico y químico, estudios de disolución, *in vivo* e histopatológicos detallados en los Ejemplos 2-5.

45 Se combinaron fosfato sódico de dexametasona, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y NaCl en agua de calidad para HPLC. Se añadió lentamente hialuronato sódico (HA, 1,56 MDa) y la mezcla resultante se agitó durante la noche dando un gel incoloro claro. Se preparó normalmente una formulación de lote de 100 mL. La cantidad de fosfato sódico de dexametasona usada fue equivalente a 5,0 mg/mL de dexametasona. La cantidad de hialuronato sódico añadida varió como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Composiciones de las formulaciones SP-102 con cantidades variables de hialuronato sódico.

Reactivo	Concentración (mg/mL)	mg (por 100 mL de lote)			
		SP-102 (0,5 % de HA)	SP-102 (0,75 % de HA)	SP-102 (1,0 % de HA)	SP-102 (1,25 % de HA)
fosfato sódico de dexametasona	6,58	658	658	658	658
hialuronato sódico	según se necesite	500	750	1000	1250
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	2,75	275	275	275	275
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0,65	65	65	65	65
NaCl	7,0	700	700	700	700
agua	c.s.	97082	97552	97302	97052
Peso total (g) =		100,0	100,0	100,0	100,0

Los inventores describieron previamente una composición farmacéutica que comprendía tanto una forma insoluble como una forma soluble de un corticosteroide en combinación con un agente potenciador de la viscosidad, tal como ácido hialurónico (publicación internacional PCT N° WO 2014/116876). Como se trató anteriormente, las nuevas recomendaciones de seguridad restringen el uso de esteroides en partículas en inyecciones transforaminales. La Tabla 3 proporciona una comparación de la formulación SP-102 de la presente invención con la formulación en partículas SP-101.

Tabla 3. Comparación de las formulaciones SP-101 y SP-102.

Reactivo	Concentración (mg/mL)	
	SP-101	SP-102
acetato de dexametasona	4,43	-
(equivalente a dexametasona)	4,0	-
fosfato sódico de dexametasona	1,32	6,58
(equivalente a dexametasona)	1,0	5,0
hialuronato sódico	12,5	12,5
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	2,75	2,75
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0,65	0,65
NaCl	6,5	7,0
agua para inyectables	c.s.	c.s.

Ejemplo 2. Análisis físico y químico de formulaciones SP-102

Este ejemplo describe el análisis físico y químico para las formulaciones SP-102 que contienen 0,5 %, 0,75 %, 1,0 % y 1,25 % de hialuronato sódico. El aspecto de las muestras y el pH medido se presentan en la Tabla 4.

El análisis de fosfato sódico de dexametasona en las muestras por HPLC también se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis físico y químico de formulaciones SP-102.

Muestra	Aspecto	pH	Ensayo de HPLC
SP-102 (0,5 % de HA)	gel claro incoloro	7,2	no medido
SP-102 (0,75 % de HA)	gel claro incoloro	7,2	103,6 %
SP-102 (1,0 % de HA)	gel claro incoloro	7,2	107,7 %
SP-102 (1,25 % de HA)	gel claro incoloro	7,2	109,5 %

Se determinó la viscosidad de las formulaciones SP-102 usando un viscosímetro Brookfield con husillo CP-52 de cono y placa y una velocidad del rotor de 20 rpm (5 min, 25 °C). Los resultados de la viscosidad se resumen en la Tabla 5.

5

Tabla 5. Viscosidad de formulaciones SP-102.

Muestra	Viscosidad (cps)
SP-102 (0,5 % de HA)	334
SP-102 (0,75 % de HA)	1108
SP-102 (1,0 % de HA)	2110
SP-102 (1,25 % de HA)	3647

Ejemplo 3. Estudio de disolución de formulaciones SP-102

Este ejemplo describe la disolución de formulaciones SP-102 que contienen 0,5 %, 0,75 %, 1,0 % y 1,25 % de hialuronato sódico.

- 10 El estudio de disolución se realizó usando un aparato de disolución USP de tipo 2 con pala. El medio (tampón fosfato 0,05 M, pH 7,0, 0,5 % de Tween®-80) se agitó a 25 ± 2 rpm ($37 \pm 0,5$ °C). Las muestras (2 mL) se tomaron en diversos momentos de tiempo y se analizaron para el contenido de fosfato sódico de dexametasona por análisis de HPLC. Las condiciones de HPLC usadas fueron las siguientes:

Columna: columna Waters XTerra RP18, 3,5 μ m, 4,6 \times 150 mm

- 15 Fase móvil (isocrática): 0,1 % de ácido fosfórico en agua : acetonitrilo (70:30)

Temperatura de la columna: 40 °C

Temperatura del inyector automático: Ambiente

Detección: UV 242 nm

Caudal: 1 mL/min

- 20 Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de desarrollo: 10 min

Diluyente: Medio de disolución

Los resultados el estudio de disolución se presentan en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Perfiles de disolución de formulaciones SP-102.

Muestra	Muestra N°	% de fosfato sódico de dexametasona liberado						
		5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	120 min	Infinito*
SP-102 (0,5 % de HA)	1	31,1	60,9	95,5	100,2	101,2	101,9	101,5
	2	18,3	50,0	93,4	100,2	100,3	101,0	100,5
SP-102 (0,75 % de HA)	1	10,6	18,1	30,9	55,4	78,1	105,5	109,4
	2	13	21,4	35,2	63,8	84,4	111,1	113,4
SP-102 (1,0 % de HA)	1	9,5	15,5	25,9	43,3	59,5	97,0	124,0
	2	7,7	13,3	23,3	40,5	54,8	93,6	112,6
SP-102 (1,25 % de HA)	1	6,9	10,9	18,9	31,3	42,5	70,0	116,2
	2	7,2	11,6	19,7	32,9	43,7	70,4	116,6
* Infinito a 250 rpm durante 15 min.								

Tabla 7. Perfiles de disolución de formulaciones SP-102 (normalizadas al infinito con disolución completada).

Tiempo (min)	Muestra			
	SP-102 (0,5 % de HA)	SP-102 (0,75 % de HA)	SP-102 (1,0 % de HA)	SP-102 (1,25 % de HA)
5	24,5	10,6	7,3	6,1
10	55,0	17,8	12,2	9,7
20	93,6	29,7	20,8	16,6
40	99,2	53,5	35,4	27,6
60	99,8	73,0	48,4	37,0
120	100,5	97,2	80,6	60,3

- 5 Los datos presentados en las Tablas 6 y 7 muestran que la muestra SP-102 (0,5 % de HA) liberó más del 90 % de fosfato sódico de dexametasona en 20 minutos. La tasa de liberación disminuyó con cantidades crecientes de hialuronato sódico en las formulaciones SP-102. Cada muestra liberó todo el fosfato sódico de dexametasona después de mezclar en medios de liberación a 250 rpm durante 15 minutos. Sin embargo, solo aproximadamente el 60 % y el 80 % del fosfato sódico de dexametasona se liberó en muestras SP-102 (1,25 % de HA) y SP-102 (1,0 % de HA), respectivamente, después de 2 horas a 25 rpm (Tabla 7). Los datos también revelan que existe una dependencia no lineal del contenido de hialuronato sódico en los perfiles de liberación estudiados (Figura 1).

Se obtuvieron perfiles de liberación similares para estas muestras cuando el estudio de disolución se realizó en medio que carecía de 0,5 % de Tween®-80, que indica que el tensioactivo (TWEEN®-80) no tiene impacto significativo sobre el perfil de liberación de las formulaciones SP-102 (Figura 2).

15 Ejemplo 4. Estudio de estabilidad de formulaciones SP-102

Este ejemplo describe la estabilidad de formulaciones SP-102 (1,25 % de HA).

- El estudio de estabilidad se realizó en condiciones aceleradas. Después del envejecimiento, las muestras se analizaron por HPLC y se evaluaron para impurezas (impureza conocida: dexametasona; impurezas desconocidas: RRT 0,97, RRT 0,89, RRT 1,47). Los resultados de estabilidad se presentan como un porcentaje del control (muestra refrigerada). Las condiciones de HPLC usadas fueron las siguientes:

Columna: columna Waters XTerra RPC18, 5 µm, 4,6 × 250 mm

Fase móvil A (FM A): formiato de amonio 0,02 M

Fase móvil B (FM B): acetonitrilo

Temperatura de la columna: 40 °C

Detección: UV 242 nm

Condiciones del gradiente:

Tiempo (min)	FM A (%)	FM B (%)
0	90	10
2	90	10
20	40	60
24	40	60
24,1	90	10
30	90	10

5

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de desarrollo: 30 min

Diluyente: 30 % de acetonitrilo en formiato de amonio 0,02 M

Los resultados del estudio de estabilidad se presentan en la Tabla 8.

10

Tabla 8. Resumen de estabilidad de SP-102 (1,25 % de HA).

Temperatura de almacenamiento (°C)	Tiempo (días)	Ensayo (% de control)	% de impureza (dexametasona)	% de impurezas desconocidas
2-8	72	100,0	0,08	0,00 (RRT 0,97) 0,00 (RRT 0,89) 0,18 (RRT 1,47)
temperatura ambiente	72	99,6	0,11	0,25 (RRT 0,97) 0,00 (RRT 0,89) 1,71 (RRT 1,47)
50	7	100,4	0,33	0,25 (RRT 0,97) 0,00 (RRT 0,89) 1,23 (RRT 1,47)
50	14	99,6	0,55	0,25 (RRT 0,97) 0,11 (RRT 0,89) 1,51 (RRT 1,47)
50	34	98,4	1,08	0,25 (RRT 0,97) 0,17 (RRT 0,89) 1,74 (RRT 1,47)

Los datos de estabilidad muestran que SP-102 (1,25 % de HA) es estable a temperatura ambiente hasta 2,4 meses o a 50 °C durante al menos 34 días con menos de 2 % de degradación. La impureza conocida (dexametasona) aumentó al 1,1 % y la impureza desconocida (RRT 1,47) aumentó al 1,7 %. La estabilidad de SP-102 (1,25 % de HA) es similar a la del fosfato sódico de dexametasona comercial que contiene bisulfato de sodio (antioxidante) y alcohol bencílico (conservante).

15

Ejemplo 5. Estudio *in vivo* de formulaciones SP-102

Este ejemplo describe los estudios *in vivo* de las formulaciones SP-102 que contienen 0,5 %, 1,0 % y 1,25 % de hialuronato sódico.

20

Los estudios *in vivo* se realizaron usando dos cerdos. Se accedió al espacio epidural de ambos animales en las mismas localizaciones anatómicas: entre las vértebras L4 y L5 y entre la última vértebra torácica y L1. Se inyectaron varias formulaciones de prueba en el espacio epidural. Algunas de las formulaciones se inyectaron por separado, mientras que las otras formulaciones se combinaron en el quirófano. Las formulaciones que se combinaron en el quirófano fueron combinaciones de dexametasona comercial (4 mg/mL) y un agente de contraste, ya fuera en forma líquida

(Isovue® 300) o de polvo. Después de la inyección de las formulaciones de prueba, se registraron varias radiocinematografías fluoroscópicas en intervalos de 15 min para monitorizar la difusión de las formulaciones de prueba en el espacio epidural.

- 5 Los animales se cambiaron posteriormente de posición a decúbito supino y se canularon las arterias vertebrales desde la arteria subclavia izquierda siguiendo un acceso por técnica de Seldinger en la arteria femoral derecha. Se usó la arteria vertebral para administrar las formulaciones de prueba, mientras que se registraron radiocinematografías fluoroscópicas del cerebro con especial interés en el tronco encefálico. Se usó la arteria vertebral derecha en un animal (animal N° 1) y se usó la arteria vertebral izquierda en el segundo animal (animal N° 2).

Evolución temporal de la inyección epidural

- 10 El animal N° 1 se inyectó con tres formulaciones separadas. Las formulaciones fueron las siguientes:
- Inyección 1 (control): 2 mL de fosfato sódico de dexametasona (4 mg/mL) y 647 iohexol (un agente de contraste).
- Inyección 2: 2 mL de SP-102 (0,5 % de HA) y 647 mg de iohexol.
- Inyección 3: 2 mL de SP-102 (1,25 % de HA) y 647 mg de iohexol.
- 15 Las imágenes posteriores a la inyección, grabadas inmediatamente después de la inyección del animal N° 1, se muestran en las Figuras 3A-3C para el control y para las formulaciones SP-102 (0,5 % de HA) y SP-102 (1,25 % de HA). Las imágenes correspondientes, grabadas 30 min y 60 min después de la inyección, se presentan en las Figuras 4A-4C y las Figuras 5A-5C, respectivamente. Las imágenes grabadas 120 min después de la inyección para el control y la formulación SP-102 (1,25 % de HA) se muestran en las Figuras 6A-6B. Finalmente, la imagen grabada 180 min después de la inyección para la formulación SP-102 (1,25 % de HA) se muestra en la Figura 7.
- 20 El animal N° 2 se inyectó con dos formulaciones separadas. Las formulaciones fueron las siguientes:
- Inyección 1: 2 mL de SP-102 (1,0 % de HA) y 647 mg de iohexol.
- Inyección 2: 2 mL de SP-102 (1,25 % de HA) y 647 mg de iohexol.
- 25 Las imágenes posteriores a la inyección, grabadas inmediatamente después de la inyección, se muestran en las Figuras 8A-8B para las formulaciones SP-102 (1,0 % de HA) y SP-102 (1,25 % de HA). Las imágenes correspondientes, grabadas 30 min, 60 min y 120 min después de la inyección, se presentan en las Figuras 9A-9B, las Figuras 10A-10B y las Figuras 11A-11B, respectivamente. Finalmente, la imagen grabada 180 min después de la inyección para la formulación SP-102 (1,25 % de HA) se muestra en la Figura 12.
- Los estudios de evolución temporal de la inyección epidural muestran que SP-102 (1,25 % de HA) se localiza en el lugar de inyección durante un periodo de tiempo significativamente más largo que los productos comerciales.
- 30 Las imágenes posteriores a la inyección de los dos animales se representan gráficamente siguiendo el porcentaje estimado de colorante de contraste visible en función del tiempo (Figura 13). Es evidente que la adición de hialuronato sódico da como resultado la prolongación del tiempo de residencia de la dexametasona de un modo dependiente de la dosis. La semivida de residencia epidural de SP-102 (1,25 % de HA) es aproximadamente 110 min. A diferencia, la semivida de residencia epidural de productos esteroides inyectables comerciales (tal como Depo-Medrol y Decadron)
- 35 es aproximadamente 15 min (Figura 14).

Ejemplo 6. Estudio histopatológico de formulaciones SP-102

- Se analizaron inyecciones de dexametasona comercial y SP-102 (1,25 % de HA) del Ejemplo 4 por patología macroscópica y por histopatología. Brevemente, la autopsia incluyó el examen de la superficie externa del cuerpo, todos los orificios y las cavidades torácica y abdominal, que incluyen sus contenidos. También se realizó el examen macroscópico del cerebro. Se recogió el cerebro y se sumergió en 10 % de NBF (formalina tamponada neutra) durante al menos 24 horas. Posteriormente, se cortaron secciones de 4 µm, se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y se examinaron usando microscopía óptica. Las observaciones de hemorragia y/o necrosis/infarto se resumen en la Tabla 9. Los datos de patología muestran que no existen signos de infección o hemorragia después de la inyección ni de dexametasona comercial ni de SP-102 (1,25 % de HA).

45

Tabla 9. Histopatología de dexametasona comercial y SP-102 (1,25 % de HA).

Animal Nº	Portaobjetos Nº	Hemorragia*	Necrosis/infarto*
1	1	0	0
1	2	0	0
1	3	0	0
1	4	0	0
1	5	0	0
1	6	0	0
1	7	0	0
1	8	0	0
1	9	0	0
1	10	0	0
1	11	0	0
1	12	0	0
1	13	0	0
1	14	0	0
1	15	0	0
1	16	0	0
1	17	0	0
1	18	0	0
2	1	0	0
2	2	0	0
2	3	0	0
2	4	0	0
2	5	0	0
2	6	0	0
2	7	0	0
2	8	0	0
2	9	0	0
2	10	0	0
2	11	0	0
2	12	0	0
2	13	0	0
2	14	0	0
2	15	0	0
2	16	0	0
2	17	0	0
2	18	0	0
* puntuación: 0, ausente; 1, mínima; 2, leve; 3, moderada; 4, intensa			

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa inyectable que comprende:
 - un corticosteroide soluble que es fosfato sódico de dexametasona y
 - al menos un agente potenciador de la viscosidad, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico, el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 500 kDa y 2,0 MDa, y la concentración del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,0 % p/v y 1,5 % p/v;
 - en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 10 kcP; y
 - en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable está sustancialmente libre de corticosteroides insolubles.
2. La composición farmacéutica acuosa inyectable de la reivindicación 1, en donde el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,2 MDa y 2,0 MDa; opcionalmente entre 1,2 MDa y 1,8 MDa.
3. La composición farmacéutica acuosa inyectable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es ácido hialurónico.
4. La composición farmacéutica acuosa inyectable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico.
5. La composición farmacéutica acuosa inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la concentración del al menos un agente potenciador de la viscosidad es 1,25 % p/v.
6. La composición farmacéutica acuosa inyectable de la reivindicación 1, que comprende además un conservante y/o un anestésico.
7. La composición farmacéutica acuosa inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 5 kcP.
8. La composición farmacéutica acuosa inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable comprende fosfato sódico de dexametasona presente en un peso equivalente para lograr una concentración de dexametasona de aproximadamente 5 mg/mL.
9. Una composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso en el tratamiento de inflamación y/o dolor por inyección en el espacio epidural en un individuo en necesidad del mismo, comprendiendo la composición farmacéutica acuosa inyectable:
 - un corticosteroide soluble que es fosfato sódico de dexametasona y al menos un agente potenciador de la viscosidad, en donde el al menos un agente potenciador de la viscosidad es hialuronato sódico o ácido hialurónico;
 - en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 200 kcP; y
 - en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable está sustancialmente libre de corticosteroides insolubles.
10. La composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso de la reivindicación 9, en donde el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 500 kDa y 2,0 MDa; opcionalmente entre 1,2 MDa y 1,8 MDa.
11. La composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso de la reivindicación 9, en donde el peso molecular del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,2 MDa y 2,0 MDa.
12. La composición farmacéutica acuosa inyectable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la concentración del al menos un agente potenciador de la viscosidad es entre 1,0 % p/v y 1,5 % p/v.
13. La composición farmacéutica acuosa inyectable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde la composición farmacéutica acuosa inyectable tiene una viscosidad de entre 1 kcP y 10 kcP; opcionalmente entre 1 kcP y 5 kcP.
14. La composición farmacéutica acuosa inyectable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde se usa no más de 27 N de fuerza para inyectar la composición farmacéutica acuosa inyectable.
15. La composición farmacéutica acuosa inyectable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde el individuo se inyecta con la composición farmacéutica acuosa inyectable una vez cada 1 a 12 semanas.

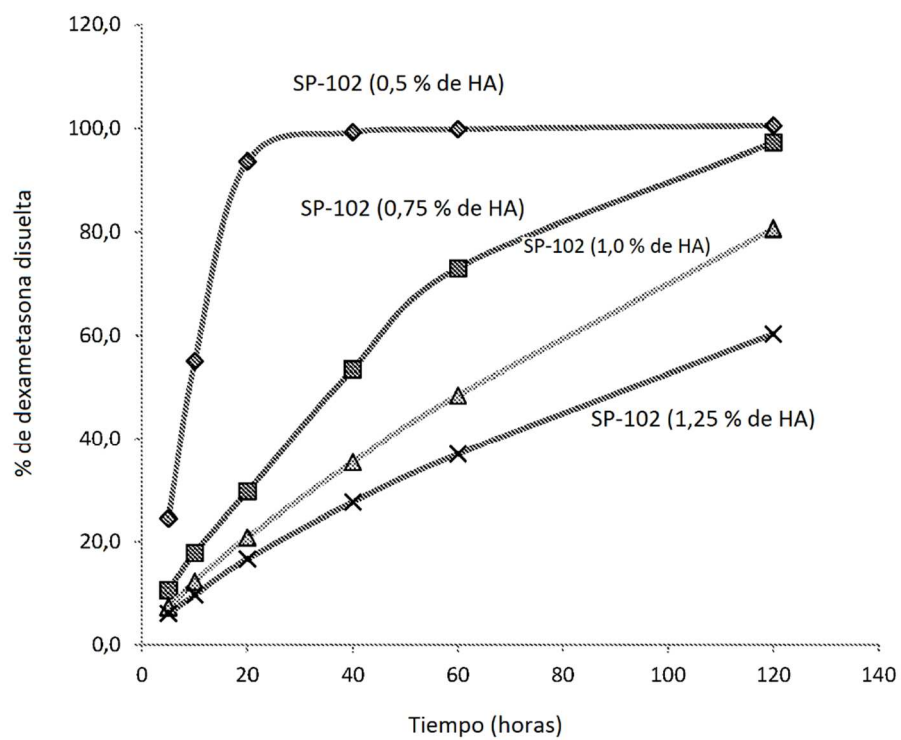
16. La composición farmacéutica acuosa inyectable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde el individuo tiene uno o más de artritis reumatoide, osteoartritis, lumbalgia, estenosis del conducto vertebral, hernia de disco, radiculitis o dolor discogénico crónico.

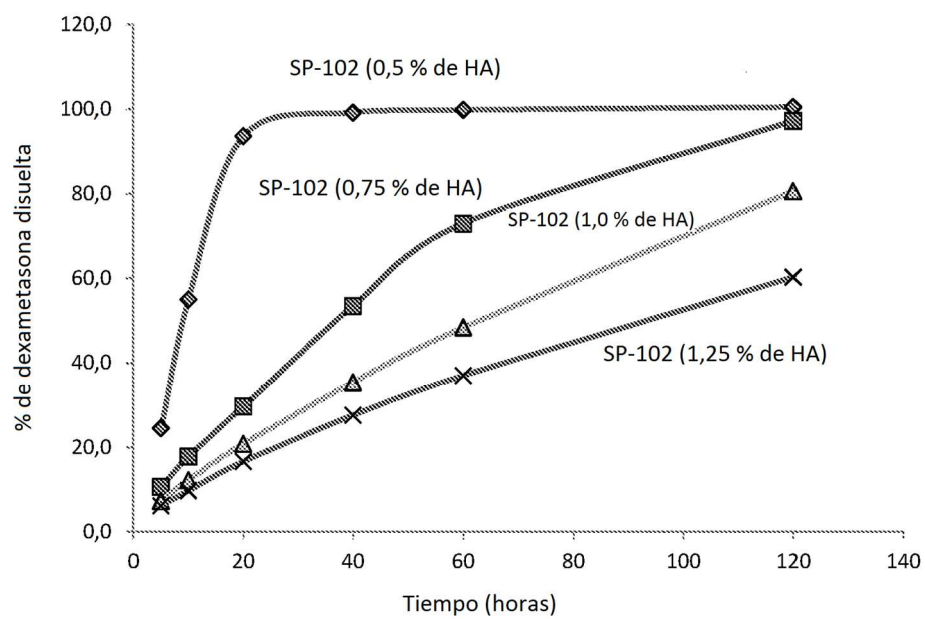
5 17. La composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso de la reivindicación 16, en donde el individuo tiene uno o más de lumbalgia, estenosis del conducto vertebral, hernia de disco, radiculitis o dolor discogénico crónico.

18. La composición farmacéutica acuosa inyectable para su uso de la reivindicación 16, en donde el individuo tiene dolor discogénico crónico.

19. La composición farmacéutica acuosa inyectable para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde la inyección es por:

- 10 (i) una inyección interlaminar;
(ii) una inyección caudal; o
(iii) una inyección transforaminal.

**Figura 1**

**Figura 2**

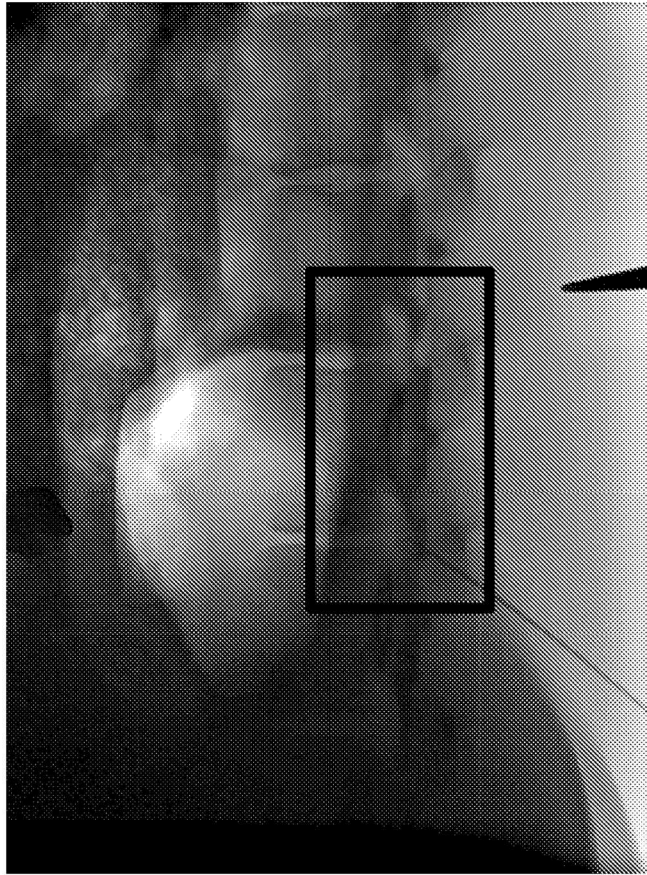


Figura 3A

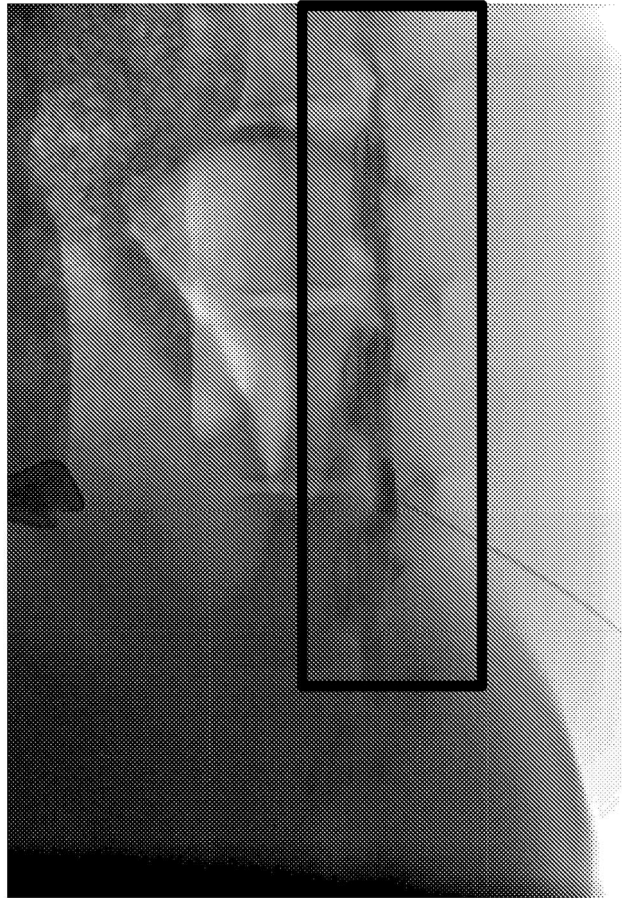


Figura 3B

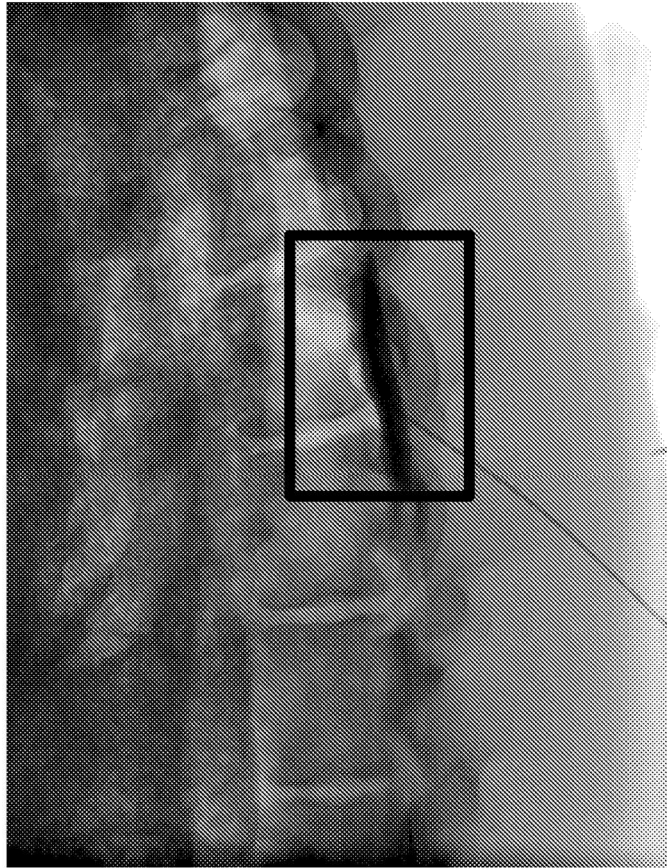


Figura 3C

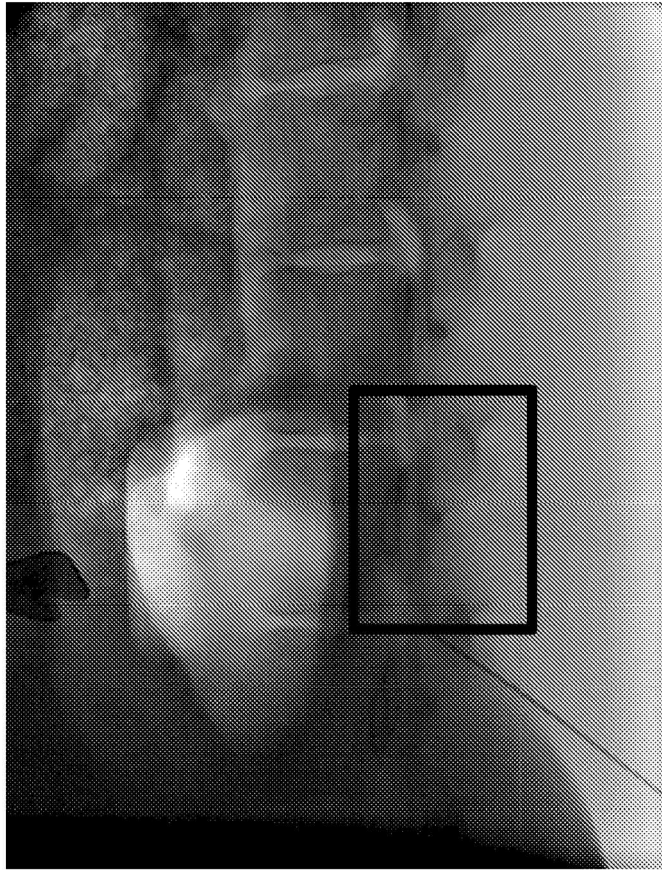


Figura 4A

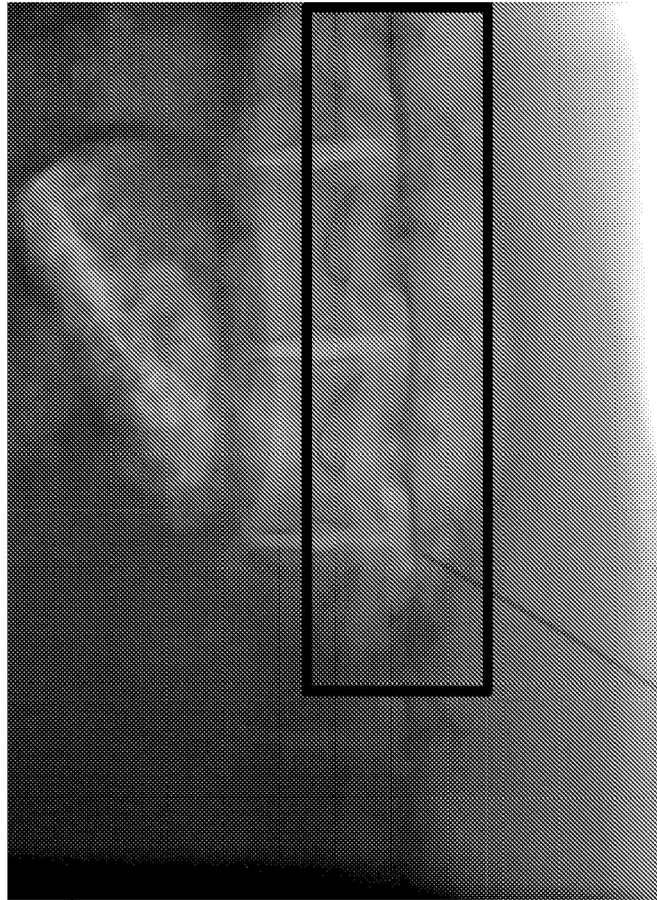


Figura 4B

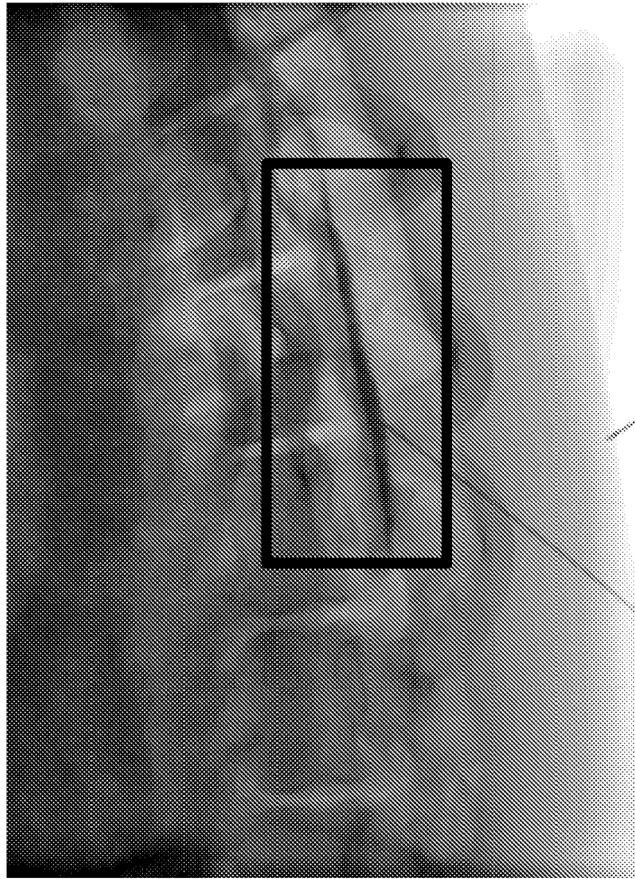


Figura 4C

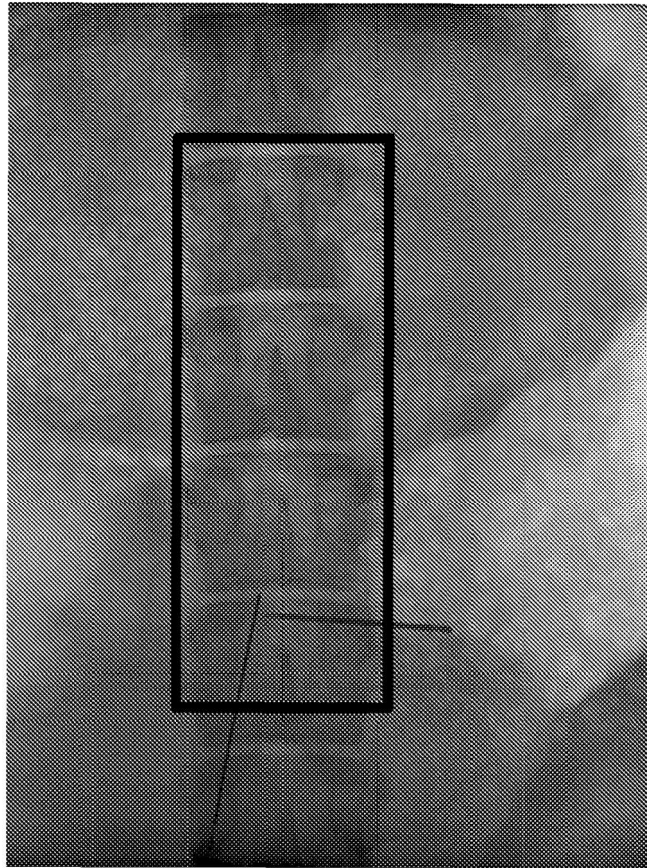
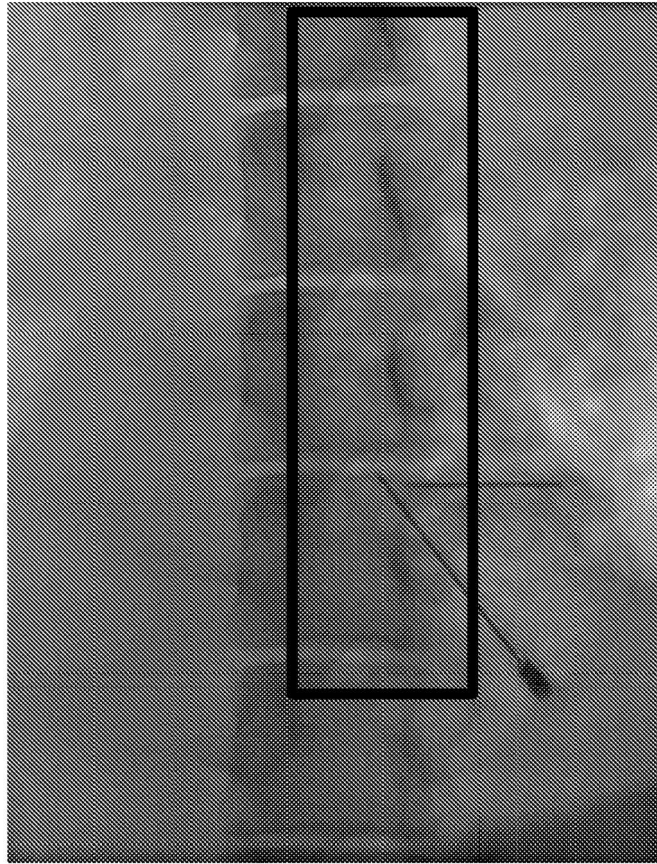


Figura 5A



10

Figura 5B

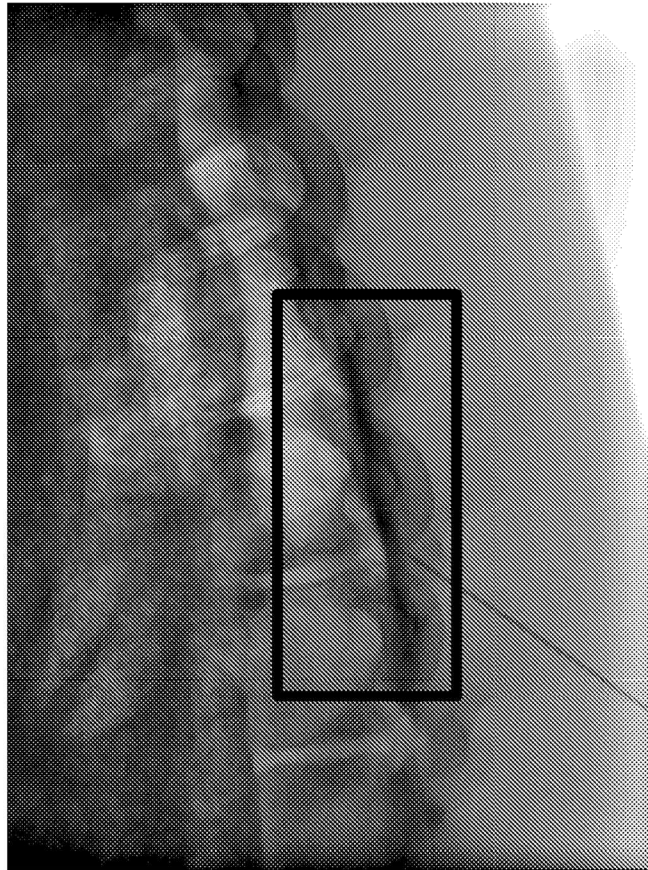


Figura 5C

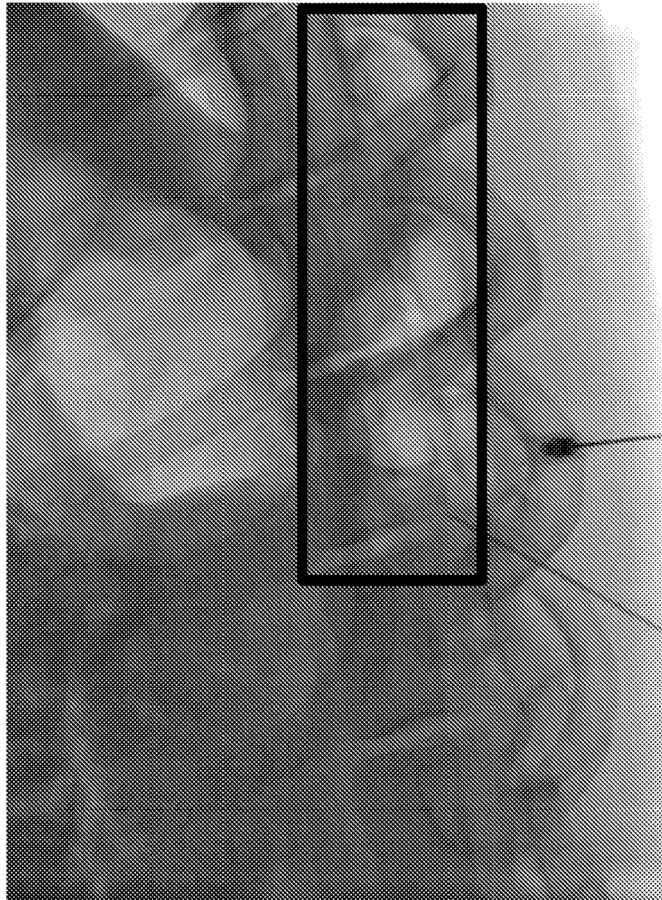


Figura 6A

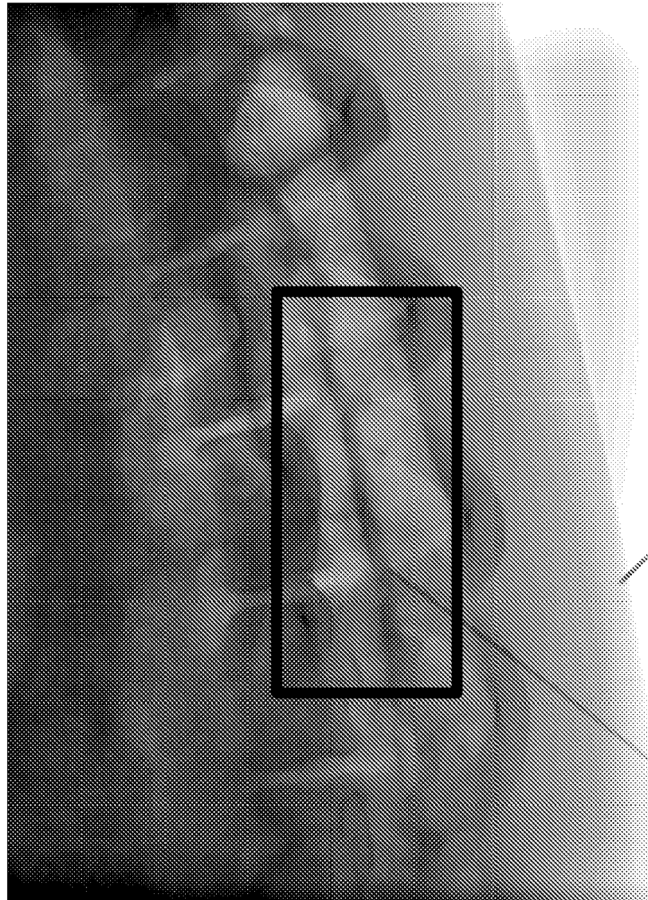


Figura 6B

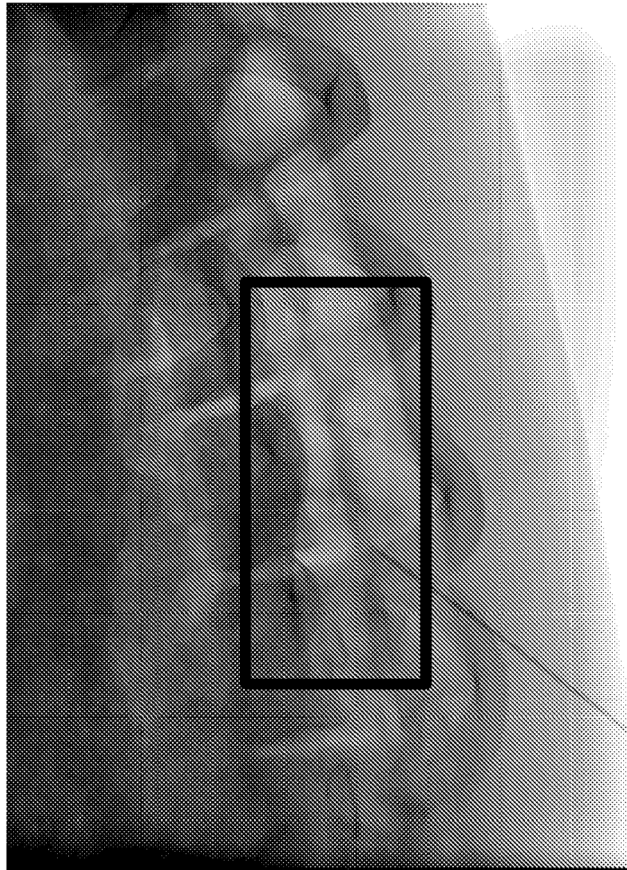


Figura 7

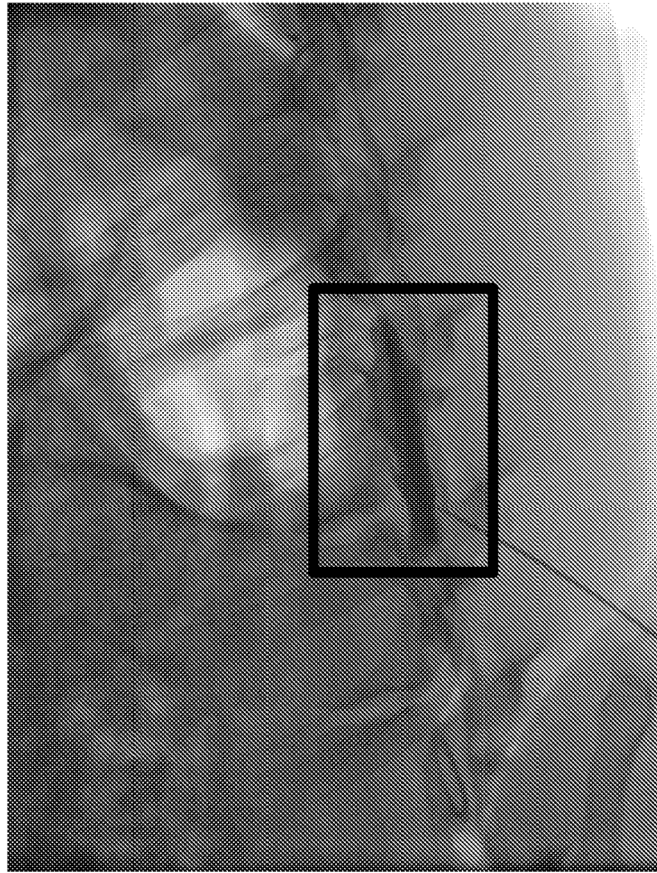


Figura 8A

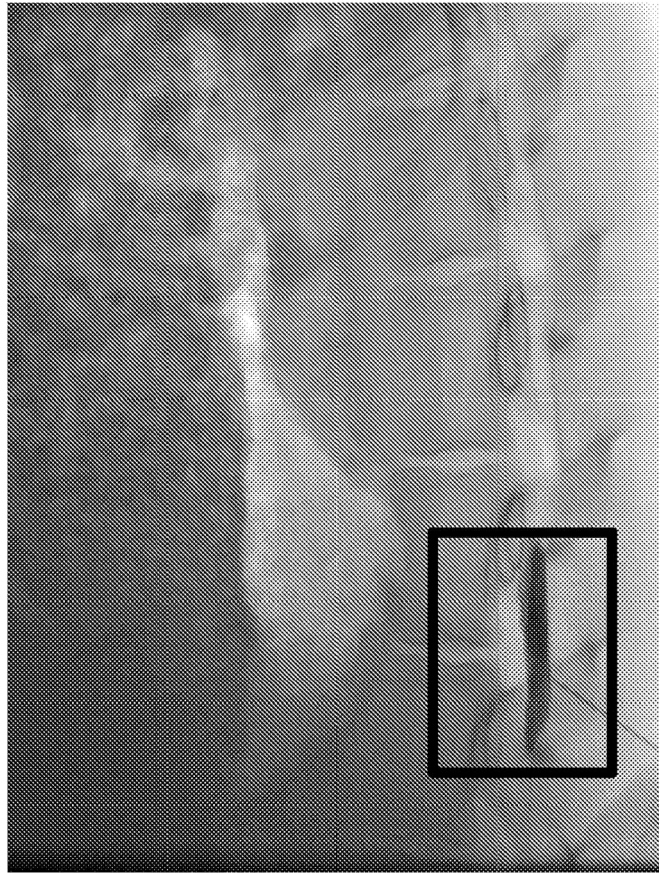


Figura 8B

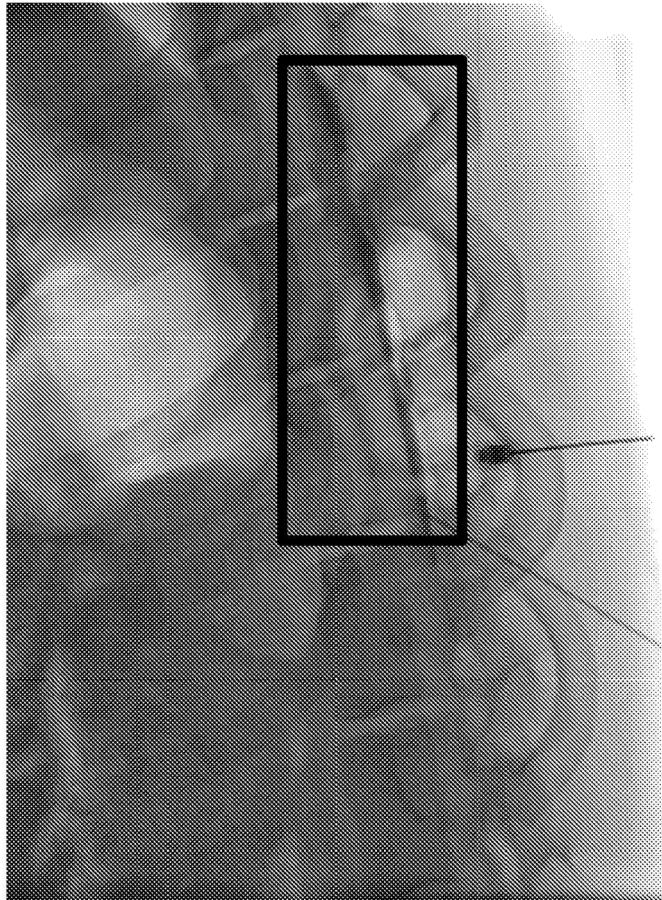


Figura 9A

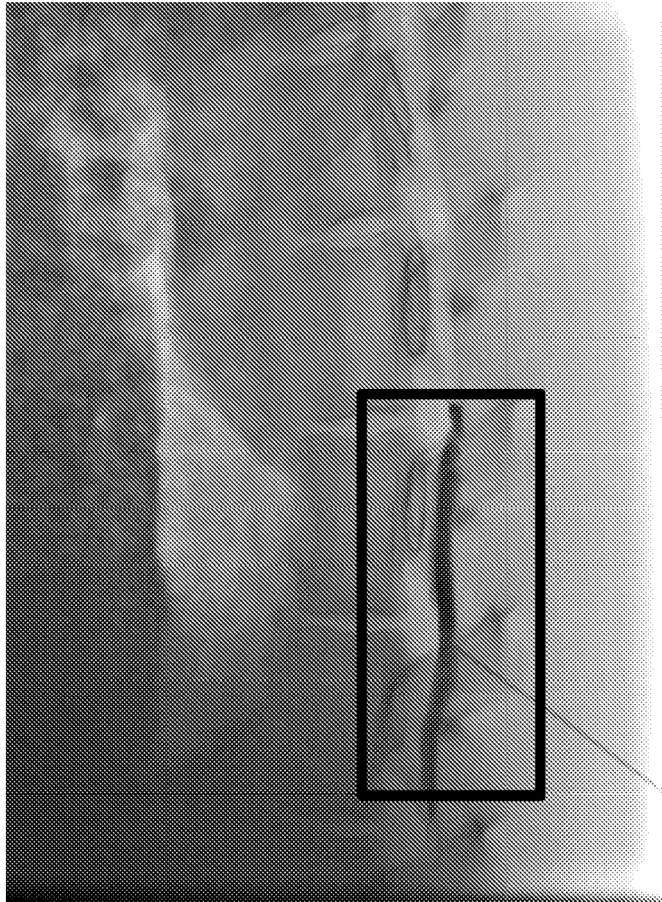


Figura 9B

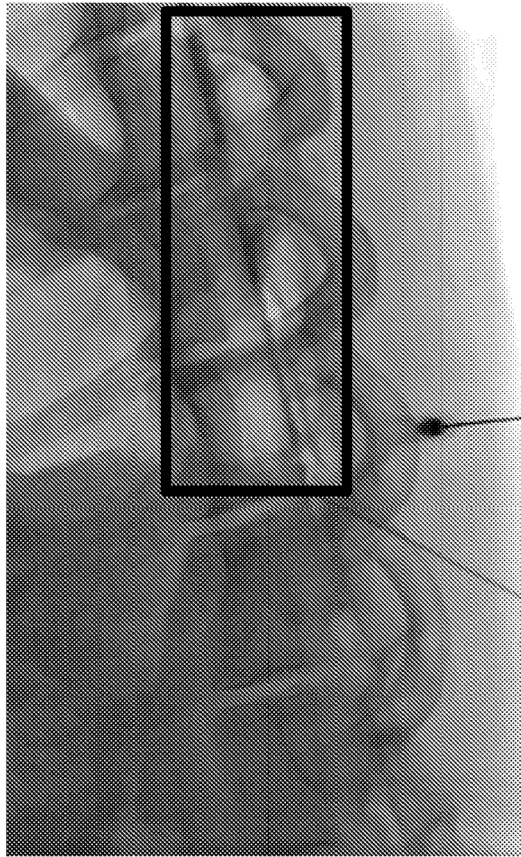


Figura 10A

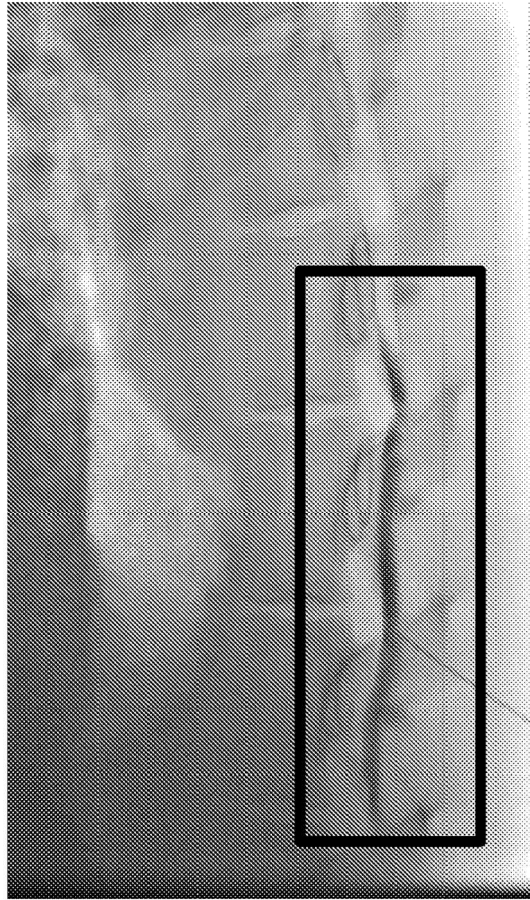


Figura 10B

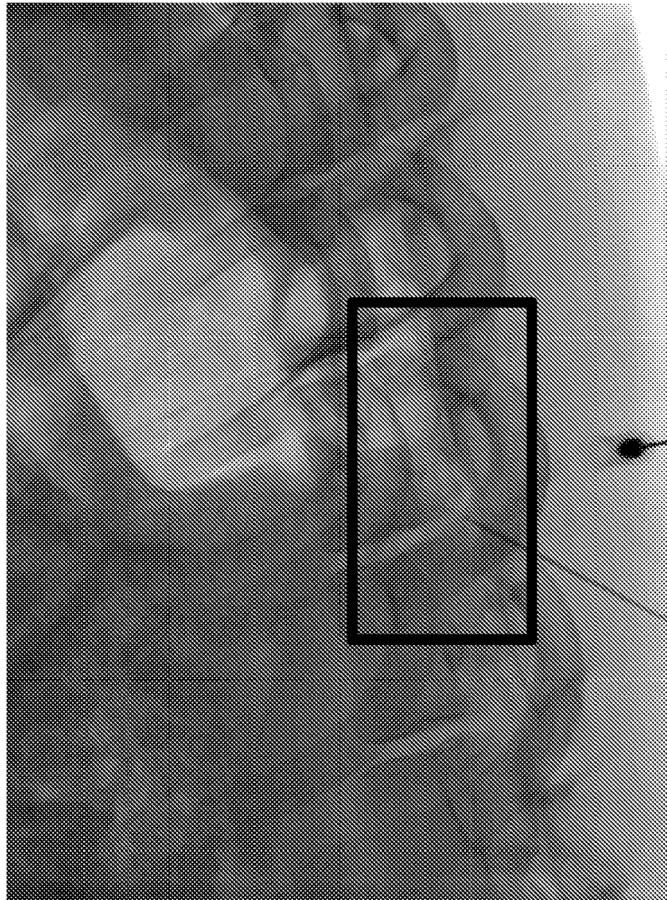


Figura 11A

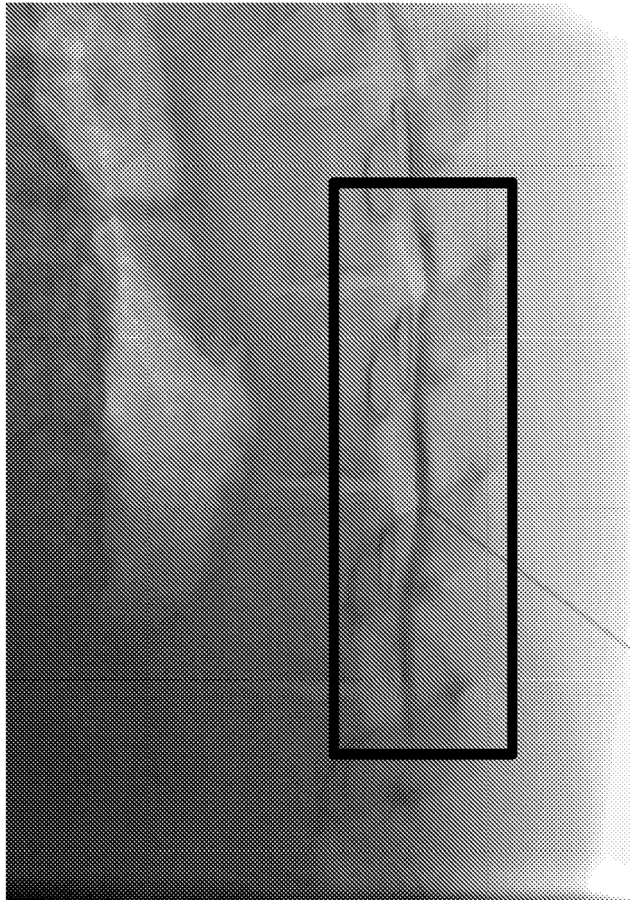


Figura 11B

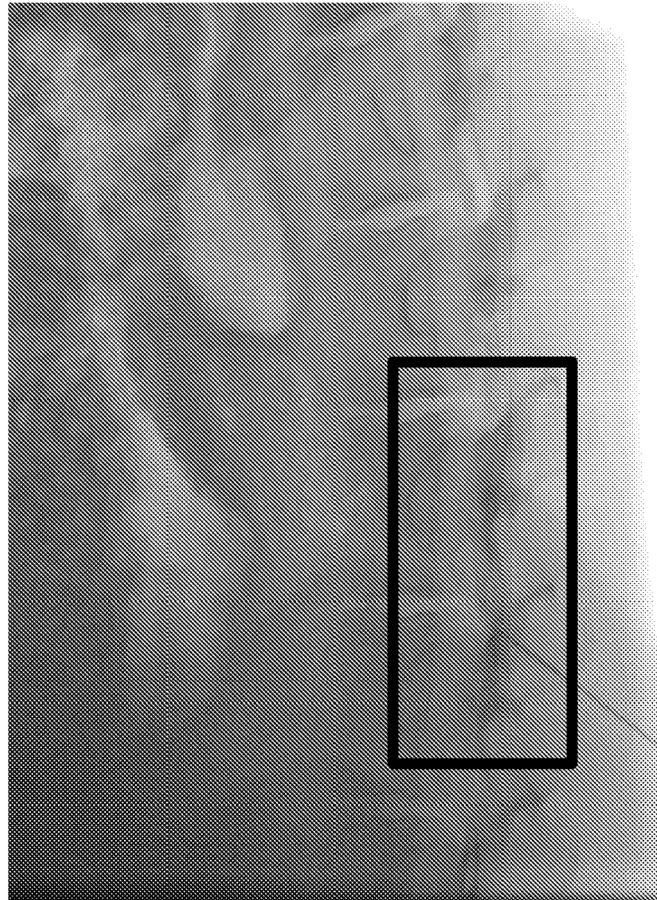


Figura 12

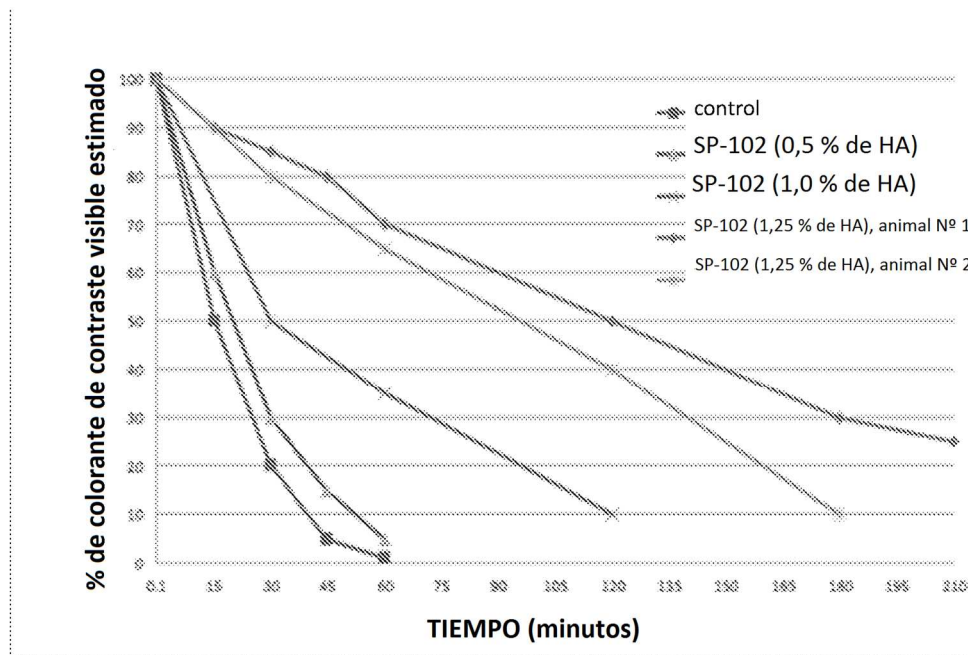


Figura 13

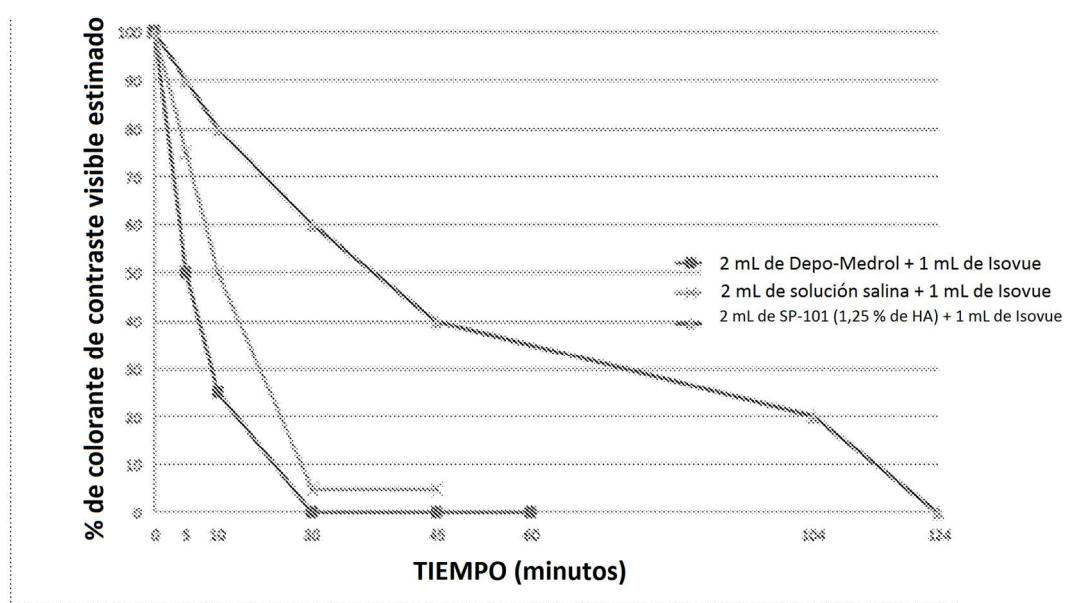


Figura 14