



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105073138 B

(45)授权公告日 2018.06.05

(21)申请号 201480005642.9

(72)发明人 M·G·沙阿

(22)申请日 2014.01.23

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105073138 A

代理人 陈润杰 黄革生

(43)申请公布日 2015.11.18

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

61/755,723 2013.01.23 US

A61K 47/36(2006.01)

61/776,617 2013.03.11 US

A61K 31/573(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.07.22

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/012824 2014.01.23

US 3962430 A, 1976.06.08,

US 2007099882 A1, 2007.05.03,

US 2005095235 A1, 2005.05.05,

CN 1843333 A, 2006.10.11,

CN 101918002 A, 2010.12.15,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/116876 EN 2014.07.31

审查员 李双双

(73)专利权人 塞姆努尔药物公司

地址 美国加利福尼亚州

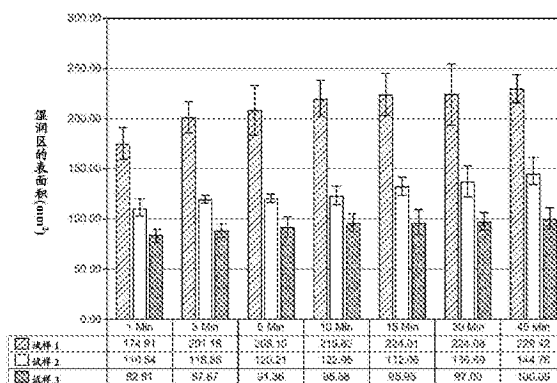
权利要求书1页 说明书30页 附图11页

(54)发明名称

包含不溶性皮质类固醇和可溶性皮质类固醇的药物制剂

(57)摘要

公开了提供持续释放递送皮质类固醇化合物的水性药物组合物。该药物组合物包含不溶性皮质类固醇；可溶性皮质类固醇；和至少一种粘度增强剂。还提供了所述药物组合物在硬膜外注射、关节内注射、病灶内注射或眼内注射中的使用方法。



1. 水性药物组合物, 包含
不溶性皮质类固醇;
可溶性皮质类固醇; 和
至少一种粘度增强剂, 其中所述至少一种粘度增强剂是透明质酸钠或透明质酸并且不溶性皮质类固醇和可溶性皮质类固醇是地塞米松;
其中所述至少一种粘度增强剂的分子量为1.0MDa—2.0MDa;
其中所述至少一种粘度增强剂的浓度为1.0%w/v—1.5%w/v;
其中皮质类固醇的不溶性形式具有小于10 μ m的平均颗粒大小; 并且
其中该药物组合物具有1kcP—200kcP的粘度。
2. 权利要求1的水性药物组合物, 其中可溶性皮质类固醇是地塞米松磷酸钠且不溶性皮质类固醇是醋酸地塞米松。
3. 权利要求1的水性药物组合物, 其中所述至少一种粘度增强剂的分子量为1.2MDa—1.8MDa。
4. 权利要求1的水性药物组合物, 其中可溶性皮质类固醇与不溶性皮质类固醇重量之比为1:4至4:1。
5. 权利要求1的水性药物组合物, 其中所述至少一种粘度增强剂的浓度为1.25%w/v。
6. 权利要求1的水性药物组合物, 还包含防腐剂和/或麻醉剂。
7. 权利要求5的水性药物组合物, 其中可溶性皮质类固醇是地塞米松磷酸钠且不溶性皮质类固醇是醋酸地塞米松。
8. 权利要求1-7任一项的水性药物组合物, 其中所述至少一种粘度增强剂的分子量为1.56MDa。
9. 权利要求8的水性药物组合物, 其中所述至少一种粘度增强剂是透明质酸钠。
10. 权利要求8的水性药物组合物, 其中不溶性皮质类固醇与可溶性皮质类固醇重量之比为1:4至4:1。
11. 权利要求8的水性药物组合物, 其中所述水性药物组合物还包含防腐剂和/或麻醉剂。
12. 注射器, 包含权利要求1-11任一项的水性药物组合物。
13. 权利要求1-11任一项的水性药物组合物在制备用于治疗有需要的个体的炎症和/或疼痛的制剂中的用途, 其中将该制剂注入所述个体。
14. 权利要求13的用途, 其中将所述水性药物组合物注入关节内空间。
15. 权利要求13的用途, 其中使用小于20N的力将所述水性药物组合物以0.5"/min的速率注入关节内空间。
16. 权利要求13的用途, 其中每4至24周对所述个体注射所述水性药物组合物。

包含不溶性皮质类固醇和可溶性皮质类固醇的药物制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2013年1月23日提交的美国临时申请顺序号US 61/755,723和2013年3月11日提交的美国临时申请顺序号US 61/776,617的权益,将这些公开文献完整地引入本文参考。

发明领域

[0003] 本申请涉及包含在水中的不溶性形式和可溶性形式皮质类固醇的药物组合物。该药物组合物适合于局部施用,例如硬膜外注射、关节内注射和病灶内注射和眼内注射。

[0004] 发明背景

[0005] 在脊柱中,硬膜外腔(也称作“硬膜外隙”或“硬膜周空间”)是椎管的最外面部分。它是位于硬膜(包封蛛网膜层、蛛网膜下腔、脑脊髓液和脊髓)外部的管(由周围的椎骨形成)内的空间。在人体中,硬膜外腔包含淋巴管、脊神经根、松弛的脂肪组织、小动脉和称作硬膜外静脉丛的大薄壁血管网状构造。

[0006] 硬膜外类固醇注射是可以有助于减轻因脊神经发炎导致的个体颈部、臂、背部和腿部疼痛的最低侵害程度的方法。例如,可以进行硬膜外类固醇注射以便缓解由个体的脊柱狭窄、脊椎滑脱(spondylolysis)或椎间盘突出(disc herniation)导致的疼痛。通过硬膜外腔将药物递送至脊神经,即脊髓的防护层(硬膜)与椎骨之间区域。皮质类固醇注射可以减轻炎症并在直接递送入个体疼痛区域时可能是有效的。

[0007] 泼尼松龙(prednisolone)是具有突出糖皮质激素和低盐皮质激素活性的皮质类固醇药物,使得它可用于治疗广泛的炎症和自身免疫病症,例如哮喘、葡萄膜炎、坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum)、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、颞动脉炎和局限性回肠炎、贝尔麻痹(Bell palsy)、多发性硬化、丛集性头痛、脉管炎、急性成淋巴细胞性白血病和自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、川崎病(Kawasaki disease)和皮炎。

[0008] 甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)典型地用于其抗炎作用。处方甲基泼尼松龙的医学病症的清单相当长,与其它皮质类固醇如泼尼松龙类似。通常的应用包括关节炎疗法和由各种呼吸系统疾病导致的支气管炎或急性支气管炎的短期治疗。其既用于治疗急性期,也用于长期处置自身免疫疾病,最主要的是系统性红斑狼疮。它还用作多发性硬化的治疗。

[0009] 地塞米松是糖皮质激素类类固醇药物的有效合成成员。它作为抗炎药和免疫抑制剂起作用。地塞米松用于治疗许多炎症和自身免疫病症,例如类风湿性关节炎和支气管痉挛。地塞米松还用于治疗特发性血小板减少性紫癜,其为因免疫问题导致的血小板数量减少。

[0010] 曲安奈德是具有显著抗炎作用的合成皮质类固醇。**Kenalog®-10**注射剂(曲安奈德注射用悬液,USP)是无菌水性混悬液形式的曲安奈德,其适合于病灶内和关节内注射,但不适合于静脉内、肌内、眼内、硬膜外或鞘内应用。每mL该无菌水性悬液提供10mg曲安奈德、用于等渗性的氯化钠、作为防腐剂的0.9% (w/v) 苯醇、0.75% 羧甲基纤维素钠和0.04%

聚山梨醇酯80;可以添加氢氧化钠或盐酸以便将pH调整至5.0至7.5。

[0011] 倍他米松是具有抗炎和免疫抑制特性的有效糖皮质激素类固醇。倍他米松用于治疗炎症、肿胀和关节炎疼痛。**CELESTONE® SOLUSPAN®** (倍他米松注射用悬液) 注射用悬液是无菌水性悬液,其包含3mg/mL倍他米松磷酸钠、3mg/mL醋酸倍他米松、7.1mg/mL磷酸氢二钠、3.4mg/mL磷酸二氢钠、0.1mg/mL依地酸二钠和0.2mg/mL作为防腐剂的苯扎氯铵。pH为6.8至7.2。**CELESTONE® SOLUSPAN®**用于关节内施用和病灶内施用。

[0012] 现有的药物组合物可以对缓解疼痛具有即刻或短期作用。这对于短期施用目的如用于克服疼痛急性发作或加剧而言是足够的。然而,这样的制剂可能需要反复施用,尤其是对于持续或慢性疼痛而言。此外,对于局部疼痛,导致活性成分扩散出靶区域的硬膜外注射可能是不期望的,并且可能增加对总体较高剂量的需求,以确保靶区域暴露于有效剂量。此外,促成不期望的组合物分布的药物组合物和施用方法可能导致不期望的作用,例如因硬膜外注射导致的蛛网膜炎(arachnoiditis)。

[0013] 对于改进的药物组合物存在需求,该药物组合物可以提供快速起效的作用以及长效作用;具有有利于注入不同身体部位的物理特征;和贮存稳定。特别地,适合于硬膜外、关节内、病灶内或眼内注射的稳定、长效药物组合物是期望的。

[0014] 发明概述

[0015] 在一个方面,本申请公开了水性药物组合物,包含不溶性皮质类固醇;可溶性皮质类固醇;和至少一种粘度增强剂;具有至少一个选自如下的特征:1) 皮质类固醇的不溶性形式具有小于10 μ m的平均粒度;和2) 该药物组合物具有1kP至200kP的粘度。

[0016] 在一个实施方案中,本申请公开了水性药物组合物,其中不溶性和可溶性皮质类固醇选自地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙、曲安奈德、倍他米松及其盐和酯。在另一个实施方案中,可溶性皮质类固醇选自地塞米松磷酸钠、甲氢泼尼松琥珀酸钠、氢化泼尼松琥珀酸钠、曲安奈德磷酸酯、倍他米松磷酸钠;且不溶性皮质类固醇选自醋酸地塞米松、醋酸甲基泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、醋酸曲安奈德和醋酸倍他米松。在另一个实施方案中,可溶性皮质类固醇是地塞米松磷酸钠,且不溶性皮质类固醇是醋酸地塞米松。

[0017] 在一个实施方案中,至少一种粘度增强剂选自透明质酸钠、透明质酸、交联透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和甘油。

[0018] 在另一个实施方案中,不溶性皮质类固醇与可溶性皮质类固醇之比约为1:4至4:1。在一些实施方案中,所述水性药物组合物包含小于2%w/v的粘度增强剂。在其它实施方案中,所述水性药物组合物还包含防腐剂和/或麻醉剂。

[0019] 在另一个方面,本申请提供用于治疗需要个体的炎症和/或疼痛的方法,包括将本文公开的水性药物组合物注入个体。在一个实施方案中,将所述药物组合物注入硬膜外腔。在另一个实施方案中,使用小于20N的力将所述药物组合物以约0.5"/min的速率注入硬膜外腔。在另一个实施方案中,每4至24周给所述个体注射所述制剂。在一些实施方案中,皮质类固醇的不溶性形式具有小于20 μ m的平均粒度。在一些实施方案中,所述制剂具有1kP至200kP的粘度。在一些实施方案中,不溶性和可溶性皮质类固醇选自地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和去炎松或其盐和酯。在其它实施方案中,皮质类固醇的可溶性形式选自地塞米松磷酸钠、甲氢泼尼松琥珀酸钠、氢化泼尼松琥珀酸钠和曲安奈德磷酸酯;且不溶性皮质

类固醇选自醋酸地塞米松、醋酸甲基泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、醋酸曲安奈德。在其它实施方案中,所述至少一种粘度增强剂选自透明质酸钠、透明质酸、交联透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和甘油。在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇与可溶性皮质类固醇之比约为1:4至4:1。在其它实施方案中,所述制剂包含小于2%的粘度增强剂。在其它实施方案中,所述制剂还包含防腐剂和/或麻醉剂。

[0020] 在另一个方面,本申请提供包含本文公开的药物组合物的注射器。

[0021] 附图简述

[0022] 图1显示试样1 (1A)、2 (1B) 和3 (1C) 和市售样品1 (1D)、2 (1E) 和3 (1F) 的粒度分布。

[0023] 图2显示试样1-3和市售产品的显微照片。

[0024] 图3显示铺展性试验的示例性设置的照片。

[0025] 图4概述了试样1-3的棉垫上的铺展性结果和湿润区的表面积随时间的函数。

[0026] 图5显示一式三份的3份试样的照片并概述垂直移动时间。

[0027] 图6显示用于溶出测试的示例性设置的照片。

[0028] 图7显示试样1-3各自的溶出的地塞米松磷酸钠 (7A) 和醋酸地塞米松 (7B) 百分比作为时间的函数的示意图。

[0029] 图8显示因透明质酸钠分子量和浓度改变的不同制剂的粘度与剪切力之间的关系。

[0030] 图9显示因透明质酸钠浓度 (MW 1.56MDa) 改变的不同制剂的粘度与剪切力之间的关系。

[0031] 图10显示以3500rpm离心90分钟后、0.1%w/v—1.50%w/v透明质酸钠 (1.56MDa) 的制剂在试管中的照片。

[0032] 图11显示以3500rpm离心360分钟后、0.75%w/v—1.5%w/v透明质酸钠 (1.56MDa) 的制剂在试管中的照片。

[0033] 发明详述

[0034] 本申请涉及包含在水中的不溶性形式和可溶性形式的皮质类固醇的药物组合物。该药物组合物适合于局部施用,例如硬膜外注射、关节内注射和病灶内注射和眼内注射。用于本申请的适合的皮质类固醇包括甲基泼尼松龙、地塞米松、泼尼松龙、曲安奈德和倍他米松;及其盐或酯。

[0035] 发明人已经发现,在药物组合物中合并皮质类固醇的不溶性形式和可溶性形式在局部注射中的优势。与可溶性较低的制剂相比,可溶性形式的局部注射可以提供快速起效,但作用期限短。可溶性形式的类固醇提供对靶点如发炎的神经和组织的快速作用,而不溶性形式的类固醇的作用变得缓慢可利用,同时提供较长效作用。长效作用允许类固醇周期性地注射而不是每日注射,其难以通过硬膜外或关节内施用进行。本申请的药物组合物可以提供快速起效作用和长效作用。

[0036] 皮质类固醇

[0037] 皮质类固醇的可溶性形式:皮质类固醇的非限制性实例包括地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和曲安奈德及其盐或酯。如本文提供的可溶性皮质类固醇在施用于个体后提供即刻或快速起效的作用。可溶性皮质类固醇可以具有一定的溶解度范围,然而,其可溶性足以溶于药物组合物。皮质类固醇的溶解度部分由其化学形式确定,例如盐或酯。皮质类

固醇的可溶性形式包括其盐,例如其钠盐、磷酸盐、琥珀酸盐及其组合。

[0038] 可溶性皮质类固醇的非限制性实例包括地塞米松磷酸钠、甲氢泼尼松琥珀酸钠、氢化泼尼松琥珀酸钠、曲安奈德磷酸酯和倍他米松磷酸钠。

[0039] 皮质类固醇的不溶性形式:如本文提供的不溶性皮质类固醇在施用于个体后提供延迟或长效的作用。本文所用的“不溶性皮质类固醇”可以具有一定范围的溶解度,且在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇作为颗粒存在于药物组合物中。不溶性皮质类固醇并非是完全不溶性的,而是随时间溶解,以便在可溶性皮质类固醇不再可利用后为个体提供药物来源。应理解,作为本文所用的术语“可溶性”和“不溶性”是用于描述关联术语中的皮质类固醇的两种形式,且用于描述在施用于个体后分别提供即刻和延迟作用的皮质类固醇的形式。在一些实施方案中,一次注射不溶性皮质类固醇于个体提供至少约4、约6、约8、约10、约12、约14、约16、约18、约20、约22或约24周的皮质类固醇来源。在一些实施方案中,皮质类固醇来源提供有效地减轻或抑制炎症和/或疼痛的用量。

[0040] 不溶性皮质类固醇的非限制性实例是地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙、曲安奈德、其盐和酯。具体实例是皮质类固醇的醋酸酯。在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇的非限制性实例包括醋酸地塞米松、醋酸甲基泼尼松龙、醋酸泼尼松龙、醋酸曲安奈德和醋酸倍他米松。

[0041] 不溶性皮质类固醇的粒度:不溶性皮质类固醇可以作为颗粒混悬和遍布分散于药物组合物中。不溶性皮质类固醇的粒度与其它因素例如温度和组合物粘度的组合可以影响颗粒聚集、沉降、不均匀分散在药物组合物中的倾向性。不溶性皮质类固醇颗粒聚集可以改变药物的释放特性。

[0042] 在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇的粒度小于 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 、 $8\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 或 $20\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇的颗粒为 $2\mu\text{m}-20\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}-10\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}-5\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}-3\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}-20\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}-10\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}-5\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}-4\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}-20\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}-10\mu\text{m}$ 或 $4\mu\text{m}-5\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,不溶性颗粒为 $0.1\mu\text{m}-40\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}-35\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}-30\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}-25\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}-20\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}-15\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}-10\mu\text{m}$ 、 $2.0\mu\text{m}-40\mu\text{m}$ 、 $2.0\mu\text{m}-35\mu\text{m}$ 、 $2.0\mu\text{m}-30\mu\text{m}$ 、 $2.0\mu\text{m}-25\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}-20\mu\text{m}$ 、 $2.0\mu\text{m}-15\mu\text{m}$ 或 $2.0\mu\text{m}-10\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,上述大小范围适用于药物组合物的大部分不溶性颗粒。在一些实施方案中,上述大小范围适用于药物组合物的不溶性颗粒的至少75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%。

[0043] 在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇颗粒是大小均匀的,+10%。在一些实施方案中,不溶性皮质类固醇颗粒是大小均匀的,+5%。

[0044] 可溶性和不溶性形式之比:一般地,类固醇的不溶性形式和可溶性形式的摩尔比约为65-95至5-35。不溶性与可溶性皮质类固醇的摩尔比可以具有2:1-19:1;2:1-10:1;或2:1-5:1的范围。在一个实施方案中,不溶性与可溶性皮质类固醇的摩尔比为65:35、75:25、95:5或4:1。

[0045] 在另一个实施方案中,不溶性与可溶性皮质类固醇的重量比可以具有2:1-19:1;2:1-10:1;或2:1-5:1的范围。在一个实施方案中,不溶性与可溶性皮质类固醇的重量比为65:35、75:25、95:5或4:1。

[0046] 在上述实施方案的一些中,可溶性皮质类固醇和不溶性皮质类固醇选自1)地塞米松磷酸钠和醋酸地塞米松;2)甲氢泼尼松琥珀酸钠和醋酸甲基泼尼松龙;3)氢化泼尼松琥

珀酸钠和醋酸泼尼松龙;4) 曲安奈德磷酸酯和醋酸曲安奈德;和5) 倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松。

[0047] 另外的任选成分

[0048] 粘度增强剂:在一个实施方案中,药物组合物中包括粘度增强剂。粘度增强剂提供了这样的优势:在将药物组合物施用入靶点(例如个体的硬膜外腔)时,由于粘性制剂在靶点中的循环程度低,制剂在靶点停留较长。粘度增强剂还可以促进活性药物与靶点结合并且提高药物吸收和局部生物利用度。

[0049] 组合物的粘度还有助于药物组合物的稳定性。较高的粘度可以有助于减少不溶性颗粒的沉降并且改善贮存期限。组合物的粘度大部分受到粘度增强剂用量的影响。与较低浓度相比,较高浓度的粘度增强剂导致较高的粘度。温度也影响粘度,与同一组合物的较高温度相比,较低温度导致较高粘度。

[0050] 适合的粘度增强剂包括透明质酸钠、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联透明质酸、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甘油或其混合物。优选的粘度增强剂包括透明质酸钠、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基纤维素钠和羧甲基纤维素。本发明的制剂因潜在的副作用而不包括聚乙二醇。

[0051] 粘度增强剂的量基于所用的活性剂,且用量一般约为0.05-30% (w/v)。在一些实施方案中,粘度增强剂的浓度约为0.1%w/v、约0.25%w/v、约0.5%w/v、约0.75%w/v、约1.0%w/v、约1.1%w/v、约1.15%w/v、约1.20%w/v、约1.25%w/v、约1.30%w/v、约1.35%w/v、约1.40%w/v、约1.45%w/v或约1.5%w/v。

[0052] 在一些实施方案中,粘度增强剂的浓度为0.05%w/v-1.5%w/v;0.05%w/v-0.5%w/v;0.1%w/v和3.0%w/v;0.1%w/v和1.5%w/v;0.1%w/v和1.0%w/v;0.5%w/v-1%w/v;0.5%w/v-2.5%w/v;1.0%w/v-3.0%w/v;1.0%w/v-1.5%w/v;1.0%w/v-1.25%w/v;1.25%w/v-1.5%w/v;或1.5%w/v-3.0%w/v。

[0053] 在一些实施方案中,粘度增强剂的分子量为500kDa-5.0MDa;500kDa-3.0MDa;500kDa-2.0MDa;500kDa-1.0MDa;500kDa-2.0MDa;1.0MDa-3.0MDa;1.0MDa-2.5MDa;1.0MDa-2.0MDa;和1.2MDa-1.8MDa。在一些实施方案中,透明质酸钠的分子量约为711kDa;约880kDa;约1.56MDa;约1.8MDa和约2.65MDa。在一些实施方案中,分子量为数均分子量,在其它实施方案中,分子量为重均分子量。在上述实施方案的一些中,粘度增强剂为透明质酸钠。在一些实施方案中,粘度增强剂为透明质酸或透明质酸的药学上可接受的盐,例如钠盐、磷酸盐或钙盐。

[0054] 在一些实施方案中,药物组合物的粘度约为300kcP、约250kcP、约200kcP、约150kcP、约140kcP、约130kcP、约120kcP、约110kcP、约100kcP、约90kcP、约80kcP、约70kcP、约40kcP、约30kcP、约25kcP、约20kcP、约10kcP、约5kcP或约1kcP。

[0055] 在一些实施方案中,组合物的粘度为1kcP-300kcP;1kcP-100kcP;1kcP-50kcP;1kcP-10kcP;10kcP-50kcP;10kcP-100kcP;50kcP-100kcP;100kcP-300kcP;50kcP-200kcP;75kcP-180kcP;100kcP-150kcP;150kcP-200kcP;200kcP-250kcP;250kcP-300kcP。

[0056] 粒度和粘度组合:在一些组合物中,粒度小于约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约6 μ m、约8 μ m、约10 μ m或约20 μ m,且制剂的粘度为1kcP和300kcP。在一些组合物中,粒度小于约2 μ m、

约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约6 μ m、约8 μ m、约10 μ m或约20 μ m,且制剂的粘度为1kcP—200kcP。在一些组合物中,粒度小于约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约6 μ m、约8 μ m、约10 μ m或约20 μ m,且制剂的粘度为1kcP—100kcP。在一些组合物中,粒度小于约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约6 μ m、约8 μ m、约10 μ m或约20 μ m,且制剂的粘度为100kcP—150kcP。在一些组合物中,粒度小于约5 μ m,且制剂的粘度为100kcP—150kcP。在一些组合物中,粒度约为5 μ m,且制剂的粘度为100kcP—150kcP。在一些组合物中,粒度约为5 μ m,且制剂的粘度为1kcP—50kcP。

[0057] 在一些实施方案中,所述药物组合物是凝胶。在可选的实施方案中,所述药物组合物是水溶液。

[0058] 缓冲剂:用于本文公开的药物组合物的适合的缓冲剂包括但不限于有机酸盐,如柠檬酸、抗坏血酸、葡糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或苯二甲酸的盐;Tris、氨丁三醇盐酸盐或磷酸盐缓冲液。在一些实施方案中,缓冲剂是生理学相容性的。

[0059] pH:制剂的pH可以由存在于制剂中的赋形剂内在地提供;或者,可以使用pH调节剂。可以将pH调节剂如缓冲剂或简单的酸或碱加入到药物组合物中以维持pH至6-8。例如,pH调节剂的用量一般为0.1-10%。在一些实施方案中,制剂的pH在生理学范围内。

[0060] 重量克分子渗透浓度:制剂的重量克分子渗透浓度为200mOsm/kg—350mOsm/kg、250mOsm/kg—300mOsm/kg、280mOsm/kg—290mOsm/kg。在一些实施方案中,制剂的重量克分子渗透浓度在生理学范围内。在一些实施方案中,所述药物组合物在人体中是等渗的。

[0061] 麻醉剂:在一个实施方案中,所述药物组合物还包含麻醉剂,如利多卡因、布比卡因或苯佐卡因(benzocaine)。

[0062] 表面活性剂:本发明的制剂优选不包括表面活性剂。然而,在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种非离子表面活性剂。包含表面活性剂增加药物颗粒的溶解度和可湿性。适合的非离子表面活性剂包括聚山梨醇酯类(例如**TWEEN®-80**、**TWEEN®-20**)、泰洛沙泊、聚氧乙烯蓖麻油(polyoxyl castor oil)、伯洛沙姆、聚乙二醇、辛酸甘油三酯、聚氧乙烯硬脂酸酯(polyoxyl stearate)(例如氧乙烯单硬脂酸酯)、聚氧乙基化植物油和单硬脂酸甘油酯。优选的非离子表面活性剂是聚山梨醇酯,例如**TWEEN®-80**。如果存在,则非离子表面活性剂在药物组合物中的量一般占该药物组合物的0.001-10或0.01-1% (w/v)。

[0063] 贮存期限:术语“贮存期限”是指在不失去效能和/或性能特性的情况下贮存药物组合物的时间期限。在一些实施方案中,贮存期限是指可以在失去效能和/或性能不超过2%、5%、8%或10%的情况下储存药物组合物的时间期限。将本文提供的不含防腐剂的药物组合物设计成具有至少12、24或36个月的贮存期限。在一些实施方案中,药物组合物具有12—24个月的贮存期限。在一些实施方案中,将药物组合物贮存在室温并可以稳定地贮存至少12、24或36个月。在一些实施方案中,将药物组合物贮存在低于室温且可具有至少12、24或36个月的贮存期限。

[0064] 防腐剂:在一些实施方案中,所述药物组合物还包含防腐剂,如抗微生物防腐剂,以便增加药物组合物的贮存期限。可以使用不会与活性药物或任意赋形剂发生不良相互作用的任意防腐剂。例如,防腐剂包括乙醇、苄醇、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、溴硝丙二醇(bronopol)、对羟基苯甲酸丁酯、西曲溴铵(cetrimide)、氯己定。防腐剂的用量可以在例如约0.01-1%的范围。

[0065] 示例性制剂

[0066] 在一个实施方案中,药物组合物包含在水溶液如水中的不溶性醋酸甲基泼尼松龙和可溶性甲氢泼尼松琥珀酸钠。例如,醋酸甲基泼尼松龙的用量为65—95%、且甲氢泼尼松琥珀酸钠的用量为5—35%的甲基泼尼松龙当量。每次注射的甲基泼尼松龙剂量为1—10mL无菌溶液如注射用水或盐水中20—120mg/剂量。

[0067] 在一个实施方案中,药物组合物包含在水溶液如水中的不溶性醋酸泼尼松龙和可溶性氢化泼尼松琥珀酸钠。例如,醋酸泼尼松龙的用量为65—95%、且氢化泼尼松琥珀酸钠的用量为5—35%的泼尼松龙当量。每次注射的泼尼松龙剂量为在1—10mL无菌溶液如注射用水或盐水中的20—120mg/剂量。

[0068] 在一个实施方案中,药物组合物包含在水溶液如水中的不溶性醋酸地塞米松和可溶性地塞米松磷酸钠。例如,醋酸地塞米松的用量为65—95%、且地塞米松磷酸钠的用量为5—35%的地塞米松当量。每次注射的地塞米松剂量为在1—10mL无菌溶液如注射用水或盐水中3—20mg/剂量。

[0069] 在另一个实施方案中,药物组合物包含在水中的不溶性醋酸曲安奈德和可溶性曲安奈德磷酸酯。例如,醋酸曲安奈德的用量为65—95%、且曲安奈德磷酸酯的用量为5—35%的去炎松当量。每次注射的去炎松剂量为在1—10mL无菌溶液如注射用水或盐水中20mg—120mg/剂量。

[0070] 在一个实施方案中,药物组合物包含在水溶液如水中的不溶性醋酸倍他米松和可溶性倍他米松磷酸钠。例如,醋酸倍他米松为主要量65—95%、且倍他米松磷酸钠为少量5—35%的倍他米松当量。每次注射的倍他米松剂量为在1—10mL无菌溶液如注射用水或盐水中3—50或3—20或6—50mg/剂量。

[0071] 在一个实施方案中,所述水性药物组合物包含不溶性皮质类固醇;可溶性皮质类固醇;和至少一种粘度增强剂;其中该水性药物组合物包含选自如下特征的至少一种:1) 皮质类固醇的不溶性形式具有小于10 μ m的平均粒度;和2) 该药物组合物具有1kP—200kP的粘度。在一些实施方案中,所述水性药物组合物是单位剂量形式且具有1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL或10mL的体积。在一些实施方案中,粘度增强剂浓度为0.05%w/v—1.5%w/v;0.05%w/v—0.5%w/v;0.1%w/v—1.5%w/v;0.1%w/v—1.0%w/v;0.5%w/v—1%w/v;0.5%w/v—2.5%w/v;1.0%w/v—1.5%w/v;1.0%w/v—1.25%w/v;或1.25%w/v和1.5%w/v。

[0072] 在其它实施方案中,所述水性药物组合物包含醋酸地塞米松;磷酸地塞米松;和透明质酸钠;其中该水性药物组合物包含选自如下特征的至少一种:1) 皮质类固醇的不溶性形式具有小于10 μ m的平均粒度;和2) 该药物组合物具有1kP—200kP的粘度。在一些实施方案中,所述水性药物组合物是单位剂量形式且具有1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL或10mL的体积。

[0073] 在其它实施方案中,所述水性药物组合物包含醋酸地塞米松;磷酸地塞米松;和透明质酸钠;其中该水性药物组合物包含选自如下特征的至少一种:1) 醋酸地塞米松具有小于10 μ m的平均粒度;和2) 该药物组合物具有1kP—200kP的粘度;其中透明质酸钠浓度为0.05%w/v—1.5%w/v;0.05%w/v—0.5%w/v;0.1%w/v—1.5%w/v;0.1%w/v—1.0%w/v;0.5%w/v—1%w/v;0.5%w/v—2.5%w/v;1.0%w/v—1.5%w/v;1.0%w/v—1.25%w/v;

或1.25%w/v—1.5%w/v。在一些实施方案中,透明质酸钠的分子量为500kDa和2.0MDa。在其它实施方案中,透明质酸钠的分子量为1.2MDa和1.8MDa。在一些实施方案中,所述水性药物组合物是单位剂量形式且具有1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL或10mL的体积。

[0074] 在其它实施方案中,所述水性药物组合物包含醋酸地塞米松;磷酸地塞米松;和透明质酸钠;其中该水性药物组合物包含选自如下特征的至少一种:1) 醋酸地塞米松具有小于5 μ m的平均粒度;和2) 该药物组合物具有1kcP—200kcP的粘度;其中透明质酸钠浓度为0.05%w/v—1.5%w/v;0.05%w/v—0.5%w/v;0.1%w/v—1.5%w/v;0.1%w/v—1.0%w/v;0.5%w/v—1%w/v;0.5%w/v—2.5%w/v;1.0%w/v—1.5%w/v;1.0%w/v—1.25%w/v;或1.25%w/v—1.5%w/v。在一些实施方案中,透明质酸钠的分子量为500kDa和2.0MDa。在其它实施方案中,透明质酸钠的分子量为1.2MDa和1.8MDa。在一些实施方案中,所述水性药物组合物是单位剂量形式且具有1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL或10mL的体积。

[0075] 表1中的示例性试剂各自包含4:1重量比的不溶性与可溶性皮质类固醇,总皮质类固醇重量为5mg、10mg、15mg、20mg或30mg/剂量。不溶性皮质类固醇颗粒大小约为5 μ m。透明质酸钠的分子量为1.56MDa。这些制剂还包含生理学相容性缓冲溶液,例如15mM PBS溶液。将这些制剂各自制备成1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL和10mL单位剂量。

[0076] 表1.

[0077]

#	透明质酸钠 1.56MDa(%w/v)	醋酸地塞米松 (mg)	地塞米松磷酸钠 (mg)
1	0.25	4	1
2	0.35	4	1
3	0.50	4	1
4	0.75	4	1
5	1.0	4	1
6	1.1	4	1
7	1.25	4	1
8	1.3	4	1
9	1.4	4	1
10	1.5	4	1
11	0.25	8	2
12	0.35	8	2
13	0.50	8	2
14	0.75	8	2

15	1.0	8	2
16	1.1	8	2
17	1.25	8	2
18	1.3	8	2
19	1.4	8	2
20	1.5	8	2
21	0.25	12	3
22	0.35	12	3
23	0.50	12	3
24	0.75	12	3
25	1.0	12	3

[0078]

26	1.1	12	3
27	1.25	12	3
28	1.3	12	3
29	1.4	12	3
30	1.5	12	3
31	0.25	16	4
32	0.35	16	4
33	0.50	16	4
34	0.75	16	4
35	1.0	16	4
36	1.1	16	4
37	1.25	16	4
38	1.3	16	4
39	1.4	16	4

[0079]

40	1.5	16	4
41	0.25	24	6
42	0.35	24	6
43	0.50	24	6
44	0.75	24	6
45	1.0	24	6
46	1.1	24	6
47	1.25	24	6
48	1.3	24	6
49	1.4	24	6
50	1.5	24	6

[0080] 表1中列出的制剂各自还任选地包含麻醉剂和/或防腐剂。在一些实施方案中,表1中公开的制剂各自的可溶性和不溶性皮质类固醇可以被选自如下的皮质类固醇替代:1) 甲氢泼尼松琥珀酸钠和醋酸甲基泼尼松龙;2) 氢化泼尼松琥珀酸钠和醋酸泼尼松龙;3) 曲安奈德磷酸酯和醋酸曲安奈德;和4) 倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松。

[0081] 包装和药盒:可以将本发明的制剂包装在单位剂量小瓶或注射器中。还可以将其包装在两隔室小瓶或注射器中,其中可溶性和不溶性类固醇各自在单独的隔室中。在一些实施方案中,单位剂量为1mL—10mL;2mL—8mL;和2mL—5mL。在一些实施方案中,单位剂量约为1mL、约2mL、约2.5mL、约3mL、约3.5mL、约4mL、约4.5mL、约5mL或约5.5mL。在任意上述实施方案中,单位剂量为凝胶组合物。在其它上述实施方案中,单位剂量为水性药物组合物。本公开文本还提供包含本文公开的药物治疗和使用说明书的药盒。

[0082] 在上述实施方案的一些中,所述药物组合物是无菌的。在上述实施方案的一些中,使用无菌技术制备所述药物组合物。例如,可以分别将组合物的不同成分灭菌且然后在无菌条件下合并以得到无菌药物组合物。在上述实施方案的一些中,将所述药物组合物在末期灭菌。

[0083] 方法

[0084] 本申请还提供了使用本文公开的任意水性药物组合物治疗炎症和/或疼痛的方法,所述炎症和/或疼痛例如与类风湿性关节炎、骨关节炎、下腰痛(lower back pain)、肌腱炎、椎管狭窄(spinal stenosis)、椎间盘突出、脊神经根炎(radiculitis)和慢性椎间盘性疼痛相关。

[0085] 在一个实施方案中,所述方法包括鉴定患有炎症和/或疼痛的个体并将本文公开的任意水性药物组合物注射至该个体的硬膜外腔的步骤。该方法任选地包括将麻醉剂如利多卡因、布比卡因或苯佐卡因注射至个体的硬膜外腔的步骤。可以将所述麻醉剂在单独的注射剂中施用或可以将其与水性药物组合物合并共同注射。

[0086] 在另一个实施方案中,所述方法包括鉴定患有炎症和/或疼痛的个体并且将本文公开的任意水性药物组合物注射至该个体皮肤病灶的步骤。该方法任选地包括将麻醉剂注射至个体皮肤病灶的步骤。可以将所述麻醉剂在单独的注射剂中施用或可以将其与水性药物组合物合并并且共同注射。

[0087] 在另一个实施方案中,所述方法包括鉴定患有炎症和/或疼痛的个体并且将本文公开的任意水性药物组合物注射至该个体受侵害的关节的步骤。该方法任选地包括将麻醉剂注射至个体受侵害的关节的步骤。可以将所述麻醉剂在单独的注射剂中施用或可以将其与水性药物组合物合并并且共同注射。

[0088] 在一些实施方案中,类固醇的注射剂量基于该类固醇的效能。在一些实施方案中,以单剂量施用于个体的皮质类固醇的用量为2mg—20mg;5mg—15mg;和5mg—10mg。在一些实施方案中,以单剂量施用于个体的皮质类固醇的用量约为2mg、5mg、8mg、10mg、15mg和20mg。

[0089] 在一些实施方案中,地塞米松的剂量约为3—20mg/剂量;甲基泼尼松龙的剂量约为20—120mg/剂量,泼尼松龙的剂量约为20—120mg/剂量;曲安奈德的剂量约为20—120mg/剂量。上述剂量代表剂量中不溶性和可溶性皮质类固醇的总剂量。

[0090] 在一些实施方案中,每4—24周;6—20周;或8—12周给个体注射所述药物组合物。在一些实施方案中,每约4、6、8、12、14、16、18或20周给个体注射所述药物组合物。

[0091] 本文公开的方法和组合物用于治疗哺乳动物如人、狗或猫的个体。本文公开的方法和组合物特别可用于治疗人。

[0092] 其它用途:病灶内注射直接将药物经皮递送入皮肤病灶。在病灶内导入或进行病灶内注射。皮肤用作储库,使得药物在一定时间期限内沉积在所递送的真皮,导致治疗延长,同时避免全身疗法的不良反应或将其减少到最低限度。

[0093] 关节内注射是用于治疗炎症性关节病症的方法,例如类风湿性关节炎、银屑病关节炎、痛风、肌腱炎、滑囊炎(bursitis)和偶发的骨关节炎。将皮下注射针头注入受侵害的关节,在那里它递送抗炎药,例如皮质类固醇。

[0094] 本申请公开了具有一定范围粘度的药物组合物。粘度的选择部分依赖于在个体中注射的药物组合物的期望位置。例如,当期望局部用量的药物组合物时,可以选择具有较高粘度的药物组合物。或者,如果期望药物组合物的较宽覆盖,则可以选择具有较低粘度的药物组合物。在一些实施方案中,所述方法包括通过椎间孔(transforaminal)注射施用所述药物组合物,其中药物组合物包含0.75%—1.5%、1.0%—1.5%或0.75%—1.25%的粘度增强剂。在一些实施方案中,所述方法包括通过板内(intralaminar)注射施用所述药物组合物,其中药物组合物包含0.1%—1.5%、0.1%—1.0%、0.1%—0.75%、0.1%—0.5%、0.1%—0.25%、0.75%—1.5%、1.0%—1.5%或0.75%—1.25%的粘度增强剂。在一些实施方案中,所述方法包括通过尾侧(cardal)注射施用所述药物组合物,其中药物组合物包含0.1%—1.5%、0.1%—1.0%、0.1%—0.75%、0.1%—0.5%或0.1%—0.25%的粘度增强剂。在上述实施方案的一些中,所述粘度增强剂是透明质酸或其盐。

[0095] 通针性能(syringeability)和注射性能(injectability):通针性能是可注射治疗剂在注射前从小瓶中转移时易于通过皮下注射针头的能力。通针性能包括例如易于撤回、阻塞和起泡倾向和剂量测量精确度这样的因素。注射性能是指注射期间制剂的性能。注射

性能包括注射所需的压力或力、流动的均匀度和无阻塞(即无注射器针头阻塞)。通针性能和注射性能部分地受药物组合物粘度、注射或转移流速和针头特性(例如长度和标准规格)影响。

[0096] 注射性能的期望特征包括例如在无过度力的情况下平稳和连续注射。这样的注射剂允许人们施用该注射剂以维持连续开展该操作而不发生过度使力。

[0097] 本申请公开了容易地可通针和/或可注射入个体的组合物。本申请还公开了用于给个体注射药物组合物的方法,其中注射是便利的且提供连续流动的药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括给注射器施加5N—90N、5N—50N、50N—100N、5N—25N、25N—50N或10N—40N的注射力。在一些实施方案中,该方法包括给注射器施加小于5N、小于7N、小于10N、小于15N、小于17、小于21N、小于27N、小于29N、小于33N、小于38N、小于39N、小于46N、小于59N、小于70、小于78N或小于90N的力。在一些实施方案中,该方法包括给注射器施加约5N、约7N、约10N、约15N、约17、约21N、约27N、约29N、约33N、约38N、约39N、约46N、约59N、约70、约78N或约90N的力。在一些实施方案中,注射力导致以约0.4"/min、约0.5"/min、约0.6"/min、约0.7"/min、约0.8"/min、约0.9"/min、约1.0"/min、约1.1"/min、约1.2"/min、约1.3"/min、约1.4"/min、约1.5"/min、约1.75"/min、约2.0"/min、约2.25"/min或约2.36"/min的速率注射所述药物组合物。

[0098] 在上述实施方案的任意种中,所述注射器包含具有19、20、21、22、23、24或25的针头规格的针头。

[0099] 本申请公开了减少“成串效应”(stringing effect)的注射方法,成串效应是指当将所述药物组合物注入个体完成时,用于注射的针头内腔中剩余的组合物接触个体。例如,当从靶点撤回针头时,因组合物的粘性而导致针头内腔中剩余的组合物掏出,且延伸如串。针头可能在其退出个体时留下组合物的尾迹,可能使非预期的区域和组织暴露于组合物。非预期的组合物布局可导致不期望的作用,如因硬膜外注射导致的蛛网膜炎。在一些情况中,在撤回针头时,注入靶点的组合物可能拖延和拉长并且可能接触个体的非预期区域和组织。

[0100] 在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物减少了成串效应的发生。在一些实施方案中,当从靶点撤回时,无本文公开的药物组合物脱离针头进入个体。在一些实施方案中,所述药物组合物仅在施加注射力时进入个体。在一些实施方案中,在分离或分开时,组合物彻底断开,几乎没有成串效应。

[0101] 在一些实施方案中,本申请公开了用于治疗需要的个体的炎症和/或疼痛的方法,包括将本文公开的水性药物组合物注入个体的硬膜、病灶内、关节内或眼部空间;且其中该方法包括选自如下步骤的一个或多个:1)施加小于5N、小于7N、小于10N、小于15N、小于17或小于21N的力,以便以约0.4"/min、约0.5"/min、约0.6"/min、约0.7"/min、约0.8"/min、约0.9"/min、约1.0"/min、约1.1"/min、约1.2"/min、约1.3"/min、约1.4"/min、约1.5"/min、约1.75"/min、约2.0"/min、约2.25"/min或约2.36"/min的速率注射所述水性药物组合物;和2)每4至24周注射该水性药物组合物。

[0102] 在一些实施方案中,本申请公开了用于治疗需要的个体的炎症和/或疼痛的方法,包括将本文公开的水性药物组合物注入个体的硬膜、病灶内、关节内或眼部空间;且其中该方法包括选自如下步骤的一个或多个:1)施加小于21N的力,以便以约0.5"/min的速率注射

所述水性药物组合物；和2) 每4至24周注射该水性药物组合物。

[0103] 在一些实施方案中，本申请公开了用于治疗需要的个体的炎症和/或疼痛的方法，包括将表1中的任意示例性制剂注入个体的硬膜、病灶内、关节内或眼部空间；且其中该方法包括选自如下步骤的一个或多个：1) 施加小于5N、小于7N、小于10N、小于15N、小于17或小于21N的力，以便以约0.4"/min、约0.5"/min、约0.6"/min、约0.7"/min、约0.8"/min、约0.9"/min、约1.0"/min、约1.1"/min、约1.2"/min、约1.3"/min、约1.4"/min、约1.5"/min、约1.75"/min、约2.0"/min、约2.25"/min或约2.36"/min的速率注射所述水性药物组合物；和2) 每4至24周注射该水性药物组合物。在其它实施方案中，注射所述水性药物组合物的步骤每约4、6、8、12、14、16、18或20周进行。

[0104] 在一些实施方案中，本申请公开了用于治疗需要的个体的炎症和/或疼痛的方法，包括将表1中的任意示例性制剂注入个体的硬膜外腔；且其中该方法包括选自如下步骤的一个或多个：1) 施加小于21N的力，以便以约0.5"/min的速率注射所述水性药物组合物；和2) 每4至24周注射该水性药物组合物。在其它实施方案中，注射所述水性药物组合物的步骤每约4、6、8、12、14、16、18或20周进行。

[0105] 在一些实施方案中，本申请公开了如本文所述的水性药物组合物在制备用于治疗需要的个体的炎症和/或疼痛的药剂中的用途，其中将该制剂注入个体。

[0106] 术语“和/或”包括主题之一以及和主题的组合。例如，“x和/或y”包括“x或y”和“x和y”。

[0107] 术语“约”包括和描述数值或参数自身。例如，“约x”包括和描述“x”自身。在一些实施方案中，术语“约”在与测量值结合或用于修饰数值、单位、常数或数值范围时，是指+1-10%的变化。在一些实施方案中，术语“约”在与测量值结合或用于修饰数值、单位、常数或数值范围时，是指+5%的变化。在一些实施方案中，术语“约”在与测量值结合或用于修饰数值、单位、常数或数值范围时，是指+10%的变化。

[0108] 术语“在...之间”包括和描述数值或参数自身。例如“x-y”包括和描述“x”和“y”自身。

[0109] 可以将任意上述实施方案与本文公开的一种或多种另外实施方案组合。例如，通过合并本文公开的不同实施方案，本申请提供了药物组合物，其包含4:1比例的不溶性与可溶性皮质类固醇(实施方案a)醋酸地塞米松/地塞米松磷酸钠组合(实施方案b)，和用量为0.05%w/v-1.5%w/v(实施方案d)的透明质酸钠(实施方案c)。在另一个实例中，通过合并本文公开的不同实施方案，本申请提供了治疗需要的个体的炎症和/或疼痛的方法(实施方案a)，该方法包括注射药物组合物，其包含4:1比例的不溶性与可溶性皮质类固醇(实施方案b)的醋酸地塞米松/地塞米松磷酸钠组合(实施方案c)，和用量为0.05%w/v-1.5%w/v(实施方案e)的透明质酸钠(实施方案d)。

[0110] 以下实施例进一步示例本申请的实施方案。这些实施例仅预以示例本申请的实施方案，但不预以作为限定。

实施例

[0111] 实施例1. 地塞米松制剂试样的制备

[0112] 本实施例描述用于实施例2-4中详细描述粒度、铺展性和溶出度研究的试样1-

3。

[0113] 用于试样1-3的透明质酸钠的分子量为1.56MDa。15mM PBS (磷酸缓冲盐水) 包含如下浓度的试剂: 2.75mg/mL $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0.65mg/mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 7.15mg/mL NaCl 。样品总体积为3mL。

[0114]	试样1:	无透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠 (2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样2:	1.0% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样3:	1.5% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠 (2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。

[0115] 将15mM PBS与透明质酸钠 (1.0%w/v, 分子量:1.56MDa)、地塞米松磷酸钠 (2mg) 和醋酸地塞米松 (8mg) 合并得到3mL体积。将该混合物在室温搅拌几小时, 使得透明质酸钠水化。得到的组合物具有凝胶-样粘度且包含醋酸地塞米松颗粒混悬液。试样1不含任何透明质酸钠, 且按照与试样2类似的方式制备试样3。

[0116] 实施例2. 使用光学显微镜的粒度分析

[0117] 本实施例描述了通过光学显微镜对分散相的粒度研究。

[0118] 用光学显微镜评价实施例1中所述的试样1-3和下述市售产品1-3。

[0119]	试样1:	无透明质酸钠。15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠 (2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样2:	1.0% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠 (2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样3:	1.5% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠 (2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	市售产品1	Celestone Soluspan(倍他米松磷酸钠和醋酸倍他米松注射混悬液, USP, 6 mg/mL, Merck/ Lot#043753)。
	市售产品2	Depo-Medrol(醋酸甲基泼尼松龙注射混悬液, USP, 40 mg/mL, Pfizer/ Lot#H18976)。
	市售产品3	Kenalog-40(曲安奈德注射混悬液, USP, 200 mg/5mL, BMS/ 批号3F75331)。

[0120] 将1滴试样或市售产品样品置于清洁载玻片上并用盖玻片覆盖。将样品载玻片转至显微镜平台上, 以40X放大倍数观察。取有代表性的显微镜视野的照片。使用Image J计算机程序测定来自显微镜视野的50个颗粒的大小。注意: 使用具有10微米标称粒度范围的校准的标准Borosilicate Glass Microspheres验证Image J计算机程序的粒度精确度。计算50个颗粒的平均大小和标准偏差, 确定粒度范围。使用粒度数据生成大小分布曲线。还对每

种样品报道了任意其它观察结果,例如聚集性。

[0121] 图1A-1F中分别提供了试样1-3和市售产品1-3的图形格式的粒度分布。试样和市售产品的显微照片如图2中所示。下表2和3提供了所有评价的样品颗粒的测量值的详细内容。

[0122] 表2. 试样的粒度分析

颗粒数	粒度(微米)		
	试样 #1	试样 #2	试样 #3
1	3.99	9.38	6.63
2	2.96	4.82	5.62
3	2.85	8.77	4.42
4	4.32	5.48	9.21
5	5.78	5.43	6.89
6	3.26	5.34	3.00
7	3.88	8.82	5.17
8	2.59	7.26	4.98
9	3.14	11.71	11.79
10	3.58	10.39	5.55
11	3.70	5.86	5.31
12	4.03	12.59	5.17
13	2.59	15.24	10.47
14	3.86	5.46	13.83
15	5.24	11.26	8.30
16	2.32	5.17	8.14
17	3.31	4.21	7.96
18	2.65	3.14	5.05
19	3.12	3.12	6.51
20	3.46	3.70	5.18
21	3.31	4.68	6.30
22	2.85	4.50	6.51
23	3.46	3.70	3.70
24	4.50	4.68	4.47
25	2.67	3.88	4.32
26	4.68	5.51	3.26
27	2.73	3.41	4.74
28	3.38	4.82	6.99
29	3.99	3.31	5.63
30	2.39	15.29	4.68
31	7.16	10.22	4.98
32	5.46	8.12	5.15
33	2.52	7.33	4.82
34	2.67	6.43	2.67
35	3.12	7.11	4.92
36	3.64	8.95	5.34
37	2.09	7.35	5.34
38	2.73	5.51	7.16
39	3.00	5.78	6.19
40	3.10	5.66	4.24

[0123]

[0124]

41	2.52	3.86	4.42
42	3.75	4.36	3.05
43	3.00	4.21	5.46
44	5.97	3.52	4.74
45	5.24	3.23	12.93
46	4.97	11.01	12.05
47	5.18	8.95	13.39
48	6.52	8.96	7.29
49	5.63	7.85	11.52
50	6.00	10.07	4.65
平均大小 (微米)	3.78	6.79	6.40
SD	1.23	3.11	2.78
大小范围 (微米)	2.09-7.16 微米	3.12-15.29 微米	2.67-13.83 微米
观察	离散颗粒/均匀分布 (图片附后)	很少聚集物 (图片附后)	很少聚集物 (图片附后)

[0125] 表3. 市售样品的粒度分析

[0126]

颗粒数	粒度(微米)		
	市售产品 1	市售产品 2	市售产品 3
1	20.14	4.91	6.99
2	11.32	6.87	3.65
3	32.40	14.88	11.33
4	9.09	7.14	6.49
5	4.42	5.17	4.64
6	26.45	3.53	4.38
7	26.67	2.94	4.44
8	11.20	7.63	5.23
9	21.35	4.95	2.31
10	10.47	11.38	4.13
11	8.28	2.81	5.59
12	11.26	5.89	2.94
13	18.85	3.65	4.26
14	3.14	7.87	5.28
15	12.14	3.61	4.16
16	10.37	5.82	2.18
17	15.20	2.79	4.62
18	5.78	9.52	9.53
19	16.38	8.33	6.51
20	6.70	6.01	3.53

[0127]

21	6.43	3.73	11.55
22	5.97	6.51	4.44
23	7.16	10.55	7.84
24	6.11	2.55	5.10
25	48.97	3.73	2.39
26	14.57	4.83	1.63
27	16.53	7.45	5.36
28	4.97	3.81	2.31
29	10.81	4.98	3.65
30	9.60	6.29	4.36
31	12.93	3.47	3.28
32	12.41	2.07	1.85
33	22.03	12.33	1.63
34	11.10	7.14	13.45
35	10.66	10.52	1.46
36	5.35	1.31	1.85
37	15.41	4.55	2.15
38	8.67	11.84	2.96
39	9.04	2.77	4.26
40	12.59	8.43	6.73
41	9.37	1.96	4.25
42	9.18	4.43	12.25
43	8.75	6.01	2.63
44	9.63	6.29	2.79
45	6.82	4.59	13.50
46	3.31	2.69	3.08
47	3.14	2.96	5.44
48	2.12	5.57	2.92
49	5.92	4.38	3.08
50	10.02	2.81	10.22
平均大小 (微米)	12.02	5.73	5.01
SD	8.34	3.01	3.14
大小范围 (微米)	2.12-48.97 微米	1.31-14.88 微米	1.46-13.50 微米
观察	宽泛粒度分布 (图片附后)	较多聚集物 (图片附后)	很少聚集物 (图片附后)

[0128] 实施例3:铺展性测试

[0129] 本实施例描述了使用Webril Cotton Padding对试样1-3的铺展性研究。用于本研究的试样1-3描述在实施例1中。

[0130]	试样1:	无透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样2:	1.0% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样3:	1.5% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。

[0131] 将卷曲的 **Webril®** Cotton Undercast Padding 切成 52x 38mm 尺寸。将棉垫置于 **Teejet®** 水敏感性喷雾卡上。将棉垫与水敏感性卡一起放入封闭的培养皿并标记。典型的实验设置如图3中所示。借助于注射器(无任何针头连接)以最低高度将约100微升的每种样品置于棉垫上。在1、3、5、10、15、30和45分钟使用数字测径器测定棉垫上湿润区域的尺寸并且计算不同时间间隔时湿润区域的表面积。在室温对每种样品一式三份进行实验。将结果概括在图4中。在每一时间点,具有较高浓度透明质酸钠的样品具有较小的湿润区域表面积。例如,将试样涂布于棉垫上后45分钟,试样1(无透明质酸钠)、2(1.0%w/v透明质酸钠)和3(1.5%w/v透明质酸钠)的湿润区域分别为229mm²、145mm²和100mm²。

[0132] 还注意到在水敏感性喷雾卡上从黄色到蓝色的颜色改变时间期限。卡片上从涂布试样到蓝色出现的时间代表每种样品从棉垫表面转移到其下部所需的时间。试样1(无透明质酸钠)、2(1.0%w/v透明质酸钠)和3(1.5%w/v透明质酸钠)的垂直移动时间分别为1分钟、3分钟和10分钟。图5显示一式三份的3种试样的照片且概括了垂直移动时间。这一结果启示:试样的垂直移动时间随较高浓度的透明质酸钠而增加。

[0133] 实施例4:地塞米松的体外溶出研究。

[0134] 本实施例描述了使用USP溶出仪对试样1-3中地塞米松的体外溶出测试。用于本研究的试样1-3描述在实施例1中。

[0135]	试样1:	无透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2 mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样2:	1.0% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。
	试样3:	1.5% w/v 透明质酸钠, 15 mM PBS, 地塞米松磷酸钠(2mg), 醋酸地塞米松(8 mg)。

[0136] 将约200mL纯水转入溶出容器并使其保持在37℃。将约1克的试样转入试样架并放入溶出容器底部。使用带有桨的2型USP溶出仪进行本研究。典型溶出设置如图6所示。将介质以25rpm搅拌并在10mins、20min、30min、1h、2h、4h、6h和24h抽取3mL样品。每次采样后,将3mL纯水重新放入溶出容器。用HPLC方法分析样品的地塞米松磷酸钠和醋酸地塞米松的量。注意:上述方法基于地塞米松磷酸钠注射剂USP测试法,同时评估地塞米松磷酸钠和醋酸地塞米松。生成地塞米松磷酸钠和醋酸地塞米松的溶出特性图,认为在24小时时溶出的药物

量与100%标记要求相当。图7显示了每个试样1-3中所溶解的地塞米松磷酸钠(7A)和醋酸地塞米松(7B)的百分作为时间的函数的示意图。

[0137] 实际上,在不含透明质酸钠的所有试样1中的地塞米松磷酸钠均在10分钟测量时间内溶出。在1小时时,试样2(1.0%w/v的透明质酸钠)中药物的约78%和试样3(1.5%w/v的透明质酸钠)中药物的约42%溶出。在2小时时,试样2中的全部药物和试样3中的约72%的药物溶出。

[0138] 醋酸地塞米松溶出需要比药物的可溶性形式所需的时间更多。在1小时时,当制剂试样1中无透明质酸钠存在时,约68%的醋酸地塞米松溶出。在1小时时,试样2(1.0%w/v的透明质酸钠)中药物的约62%和试样3(1.5%w/v的透明质酸钠)中药物的约20%溶出。在2小时时,试样1中药物的78%、试样2中药物的72%和试样3中药物的约54%溶出。

[0139] 这些结果启示:增加量的透明质酸钠导致地塞米松磷酸钠或醋酸地塞米松溶出时间较长。

[0140] 实施例5:作为透明质酸钠分子量和浓度的函数的制剂

[0141] 本实施例研究了改变透明质酸钠分子量和浓度的作用。提供所制备的制剂的pH和重量克分子渗透浓度特性和离心观察结果和挤出力。

[0142] 制剂:使用15mM PBS溶液(3.11mg/mL $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0.47mg/mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 和6.7mg/mL NaCl); 2mg地塞米松磷酸钠; 8mg醋酸地塞米松; 和透明质酸钠制备9种制剂。每种制剂的总体积为3mL。9种制剂各自因透明质酸钠的浓度和分子量而不同,概述在表4-6中。研究了粘度增强剂的3种分子量:MW1—711kDa、MW2—880kDa和MW3—2,650kDa。对于每种分子量MW1-MW3,使用3种不同浓度的透明质酸钠。表4-6中概述了MW1-MW3的9种制剂各自的浓度和测量的pH和重量克分子渗透浓度。

[0143] 表4.

[0144]	NaHy	MW1		
	MW	711kDa		
	浓度 (%) w/w)	2.0	3.0	4.0
	目标 pH	7.3 ± 0.3		
	实际 pH	7.5	7.5	7.5
	目标重量克分子 渗透浓度(mOsm/kg)	285 ± 20		
	实际重量克分子渗透浓度	321	349	369

[0145] 表5.

[0146]

NaHy	MW2		
MW	880kDa		
浓度 (%) w/w)	2.0	3.0	3.5
目标 pH	7.3 ± 0.3		
实际 pH	7.5	7.5	7.5
目标重量克分子 渗透浓度(mOsm/kg)	285 ± 20		
实际重量克分子渗透浓度	324	348	360

[0147] 表6.

[0148]

NaHy	MW3		
MW	2,650kDa		
浓度 (%) w/w)	1.5	2.0	2.5
目标 pH	7.3 ± 0.3		
实际 pH	7.5	7.5	7.5
目标重量克分子 渗透浓度(mOsm/kg)	285 ± 20		
实际重量克分子渗透浓度	324	331	342

[0149] 离心观察结果:将9份样品制剂各自放入试管并以3500rpm离心。在60min和90min观察样品且概述在下表7中。

[0150] 表7.

[0151]

样品	60 min	90 min
MW1-20 mg/mL	可见颗粒沉降	较大颗粒
MW1-30 mg/mL	少许可见颗粒	少许较大
MW1-40 mg/mL	无可见沉降	无可见沉降
MW2-20 mg/mL	可见颗粒沉降	较大颗粒
MW2-30 mg/mL	无可见沉降	少许可见颗粒
MW2-35 mg/mL	无可见沉降	无可见沉降
MW3-15 mg/mL	无可见沉降	无可见沉降
MW3-20 mg/mL	无可见沉降	无可见沉降
MW3-25 mg/mL	无可见沉降	无可见沉降

[0152] 挤出力测定：对于所述的9种制剂各自测定在2种测试速度2.36"/分钟和0.5"/min下所需的挤出力。将力的测量值概述在表8中。在每种分子量下，达到测试速度所需的力的量随增加的透明质酸钠浓度而增加。

[0153] 表8.

[0154]

测试速度	2.36"/分钟		0.5"/分钟	
力	N	lbf	N	lbf
MW1-20 mg/mL	37.5	8.4	27.7	6.2
MW1-30 mg/mL	70.0	15.8	58.1	13.1
MW1-40 mg/mL	未进行试验		97.3	21.9
MW2-20 mg/mL	39.4	8.9	29.8	6.7
MW2-30 mg/mL	69.6	15.7	59.2	13.3
MW2-35 mg/mL	超过最大力		78.0	17.5
MW3-15 mg/mL	20.6	4.6	17.3	3.9
MW3-20 mg/mL	32.9	7.4	27.2	6.1
MW3-25 mg/mL	46.2	10.4	39.7	8.9

[0155] 实施例6:作为1.56MDa透明质酸钠浓度的函数的制剂

[0156] 本实施例研究了改变1.56MDa分子量的透明质酸钠浓度的作用。提供所制备制剂的pH和重量克分子渗透浓度特性和离心观察结果和挤出力。

[0157] 使用15mM PBS溶液(2.75mg/mL $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0.65mg/mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 7.15mg/mL NaCl); 2mg地塞米松磷酸钠; 8mg醋酸地塞米松; 和透明质酸钠制备7种制剂, 达到3mL体积。7种制剂各自因透明质酸钠(分子量1.56MDa)浓度而不同。研究了粘度增强剂的7种浓度: 0.1%w/v, 0.25%w/v, 0.5%w/v, 0.75%w/v, 1.0%w/v, 1.25%w/v和1.5%w/v。将7种制剂各自测量的pH和重量克分子渗透浓度概述在表9和10中。

[0158] 表9.

[0159]

MW & Lot #	1.56MDa, 批号 024055		
浓度 (% w/w)	0.1	0.25	0.5
目标 pH	7.1 $\pm$ 0.3		
实际 pH	7.0	7.0	7.0
目标重量克分子 渗透浓度(mOsm/kg)	285 $\pm$ 20		
实际重量克分子渗透浓度	266	269	273

[0160] 表10.

[0161]

MW & Lot #	1.56MDa, 批号 024055			
浓度 (% w/w)	0.75	1.0	1.25	1.5
目标 pH	7.1 ± 0.3			
实际 pH	7.0	7.0	7.0	7.0
目标重量克分子 渗透浓度(mOsm/kg)	285 ± 20			
实际重量克分子渗透浓度	284	287	291	308

[0162] 离心观察结果:将7种样品制剂各自放入试管并在室温以3500rpm离心。在30min、90min、180min、270min和360min对样品进行观察并概述在表11中。在90分钟和360分钟取试管照片且如图10和11中所示。

[0163] 表11.

[0164]

样品	30-min.	90-min.	180-min.	270-min.	360-min.
0.1%	完全分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒	N/A	N/A
0.25%	完全分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒	N/A	N/A
0.5%	一些分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒	N/A	N/A
0.75%	一些分离 可见颗粒	一些分离 w/可见颗粒	分离 w/较大颗粒	完全分离 w/大颗粒	完全分离 w/大颗粒
1.0%	小颗粒	可见颗粒	较大颗粒	较大颗粒	大颗粒
1.25%	无颗粒	无颗粒	适度颗粒	较大颗粒	颗粒
1.5%	无颗粒	无颗粒	无颗粒	适度颗粒	可见颗粒

[0165] 挤出力测定:对于所述的7种制剂各自测定0.5"/min测试速度所需的挤出力。增加的透明质酸钠浓度导致达到测试速度所需的挤出力的量增加。将力的测量值概述在表12中。

[0166] 表12.

[0167]

测试速度	0.5"/1 分钟	
浓度 (%)	N	lbf
0.10		
0.25		
0.50	4.93	1.1
0.75	7.28	1.6
1.00	10.27	2.3
1.25	15.33	3.4
1.50	20.87	4.7

[0168] 实施例7:制剂物理特性的计算评估

[0169] 冲程定律 (Stoke' s Law) 用于计算作为粒度和粘度函数的不同物理特性。

[0170] 冲程定律: $V = gd^2 (\rho_p - \rho_f) / 18\eta$ [0171] V = 以 cm/s 计的速度[0172] g = 以 cm/s^2 计的重力加速度[0173] d = 以 cm 计的球体颗粒直径[0174] ρ_p = 以 g/cm^3 计的颗粒密度[0175] ρ_f = 以 g/cm^3 计的混悬介质密度[0176] η = 以泊 (g/cm-s) 计的混悬介质粘度[0177] 基于如下概述的参数,将粒度为 $8\mu\text{m}$ 和 $5\mu\text{m}$ 、2年内以小于或等于 1mm 的速率沉降的估计最小零剪切粘度概述如下。

[0178]

$g (\text{cm/s}^2) = 980.665$
$\rho_p (\text{g/cm}^3) \approx 1.261$
$\rho_f (\text{g/cm}^3) \approx 1.01$
$d (\mu\text{m}) = 8$
2 年内沉降 $\leq 1\text{-mm}$ 的估计最小零剪切粘度: $> 552(\text{kP})$

[0179]

$g \text{ (cm/s}^2\text{)} = 980.665$
$\rho_p \text{ (g/cm}^3\text{)} \approx 1.261$
$\rho_f \text{ (g/cm}^3\text{)} \approx 1.01$
$d \text{ (}\mu\text{m)} = 5$
2 年内沉降 $\leq 1\text{-mm}$ 的估计最小零剪切粘度: $> 216(\text{kcP})$

[0180] 研究3种分子量的粘度增强剂:MW1—711kDa、MW2—880kDa和MW3—2,650kDa。对于每种分子量MW1—MW3,使用3种不同浓度的透明质酸钠。实施例5的表4-6的MW1—MW3,概括9种制剂,并将预测的沉降速率概括在表13-15中。

[0181] 表13:8 μm 颗粒的预测的1mm沉降天数、零剪切粘度和估计时间。

[0182]

MW	MW1			MW2			MW3		
	711kDa			880kDa			2,650kDa		
mg/ml	20	30	40	20	30	35	15	20	25
$\eta \text{ (kcP)}$	25	98	253	49	202	348	769	2,420	5,502
$V \text{ (cm/s)}$	3.6E-08	9.0E-09	3.4E-09	1.8E-08	4.3E-09	2.5E-09	1.1E-09	3.6E-10	1.6E-10
1-mm 沉降的天数	33	129	335	64	268	461	1017	3200	7276

[0183] 表14:8 μm 颗粒的预测的1mm沉降天数、Viscosity@0.3/s和估计时间。

[0184]

MW	MW1			MW2			MW3		
	711kDa			880kDa			2,650kDa		
mg/ml	20	30	40	20	30	35	15	20	25
η (kcP)	16	77	209	39	159	269	205	426	652
V (cm/s)	5.3E-08	1.1E-08	4.2E-09	2.2E-08	5.5E-09	3.2E-09	4.3E-09	2.1E-09	1.3E-09
1-mm 沉降的天数	22	102	276	52	211	356	271	563	862

[0185]

表15: 8 μ m颗粒的预测的1mm沉降天数、viscosity@1/s和估计时间。

[0186]

MW	MW1			MW2			MW3		
	711kDa			880kDa			2,650kDa		
mg/ml	20	30	40	20	30	35	15	20	25
η (kcP)	15	67	171	33	124	194	99	196	295
V (cm/s)	5.8E-08	1.3E-08	5.1E-09	2.6E-08	7.1E-09	4.5E-09	8.9E-09	4.5E-09	3.0E-09
1-mm 沉降的天数	20	88	226	44	163	257	131	260	390

[0187] 图8显示对不同样品计算的粘度与剪切力之间的关系。结果显示: 当将增加的剪切施加于样品时, 测定的速度下降, 启示高粘度样品相对易于注射。

[0188] 实施例8: 制剂物理特性的计算评估

[0189] 冲程定律用于计算不同的物理特性。

[0190] 基于如下概括的参数, 将在2年内粒度为8 μ m和5 μ m以小于或等于1mm的速率沉降的估计最小剪切粘度概括如下。

[0191]

$g \text{ (cm/s}^2\text{)} = 980.665$
$\rho_p \text{ (g/cm}^3\text{)} \approx 1.261$ (晶体类固醇)
$\rho_f \text{ (g/cm}^3\text{)} \approx 1.01$
$d \text{ (}\mu\text{m)} = 8$ (晶体类固醇)
2 年内沉降 $\leq 1\text{-mm}$ 的估计最小零剪切粘度: $> 552(\text{kcP})$

[0192]

$g \text{ (cm/s}^2\text{)} = 980.665$
$\rho_p \text{ (g/cm}^3\text{)} \approx 1.299$ (Sanofi 类固醇)
$\rho_f \text{ (g/cm}^3\text{)} \approx 1.01$
$d \text{ (}\mu\text{m)} = 5$ (Sanofi 类固醇)
2 年内沉降 $\leq 1\text{-mm}$ 的估计最小零剪切粘度: $> 248(\text{kcP})$

[0193] 研究了具有1.56MDa分子量的不同浓度的透明质酸钠。研究了7种浓度的粘度增强剂:0.1%w/v、0.25%w/v、0.5%w/v、0.75%w/v、1.0%w/v、1.25%w/v和1.5%w/v。将7中制剂概括在表9和10中并描述在实施例6中,将预测的沉降速率概括在表16-22中。

[0194] 表16. 在25℃5 μm 颗粒的预测的1mm沉降天数、零剪切粘度和估计时间

[0195]

1.56MDa,批号 024055							
Natty (%)	0.1	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5
$\eta \text{ (kcP)}$	未测试		6	18	24	81	158
$V \text{ (cm/s)}$			6.4E-08	2.2E-08	1.6E-08	4.9E-09	2.5E-09
1-mm 沉降的天数			18	53	71	238	464

[0196] 表17. 在5℃5 μm 颗粒的预测的1mm沉降天数、零剪切粘度和估计时间

[0197]

	1.56MDa, 批号 024055			
NaHy (%)	0.75	1.0	1.25*	1.5
η (kCP)	40	70	116*	388
V (cm/s)	9.83E-09	5.66E-09	3.39E-09	1.01E-09
1-mm 沉降的天数	118	205	341*	1141
*: 在 25℃的再测试结果显示 1.25%样品具有粘度下降, 但其它样品未改变。				

[0198] 表18. 5 μ m颗粒的预测的1mm沉降天数、零剪切粘度和温度, 透明质酸钠浓度从0.75%w/v改变至1.50%w/v。

[0199]

		0.75%	1.00%	1.25%	1.50%
25℃	η (cP)	18,060	24,065	81,047	157,900
	1-mm 沉降的天数	53	71	238	464
5℃	η (cP)	40,060	69,555	116,133	388,100
	1-mm 沉降的天数	118	205	341*	1141
*: 在 25℃的再测试结果显示 1.25%样品具有粘度下降, 但其它样品未改变。					

[0200] 表19. 在25℃5 μ m颗粒的预测的1mm沉降天数、Viscosity@0.3/s和估计时间, 透明质酸钠浓度从0.1%w/v改变至1.50%w/v。

[0201]

	1.56MDa, 批号 024055						
NaHy (%)	0.1	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5
η (kCP)	未测试		1	7	21	49	90
V (cm/s)			3.2E-07	5.5E-08	1.8E-08	8.1E-09	4.4E-09
1-mm 沉降的天数			4	21	63	143	266

[0202] 表20. 在5℃5 μ m颗粒的预测的1mm沉降天数、Viscosity@0.3/s和估计时间, 透明质酸钠浓度从0.1%w/v改变至1.50%w/v。

[0203]

	1.56MDa, 批号 024055			
NaHy (%)	0.75	1.0	1.25*	1.5
η (kcP)	16	45	62*	181
V (cm/s)	2.40E-08	8.75E-09	6.32E-09	2.17E-09
1-mm 沉降的天数	48	132	183*	532
*: 在 25℃的再测试结果显示 1.25%样品具有粘度下降, 但其它样品未改变。				

[0204] 表21. 在25℃5 μ m颗粒的预测的1mm沉降天数、Viscosity@1/s和估计时间, 透明质酸钠浓度从0.1%w/v改变至1.50%w/v。

[0205]

	1.56MDa, 批号 024055						
NaHy (%)	0.1	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5
η (kcP)	未测试		1	6	16	33	57
V (cm/s)			3.4E-07	6.9E-08	2.5E-08	1.2E-08	6.9E-09
1-mm 沉降的天数			3	17	47	97	168

[0206] 表22. 在5℃5 μ m颗粒的预测的1mm沉降天数、Viscosity@1/s和估计时间, 透明质酸钠浓度从0.75%w/v改变至1.50%w/v。

[0207]

	1.56MDa, 批号 024055			
NaHy (%)	0.75	1.0	1.25*	1.5
η (kcP)	12	29	40*	98
V (cm/s)	3.38E-08	1.38E-08	9.96E-09	4.01E-09
1-mm 沉降的天数	34	84	116*	289
*: 在 25℃的再测试结果显示 1.25%样品具有粘度下降, 但其它样品未改变。				

[0208] 图9显示: 对于不同制剂计算的粘度与剪切力之间的关系作为透明质酸钠浓度 (MW

1.56MDa)的函数。结果显示:当将增加的剪切力施加于样品时,测量的粘度下降且启示高粘度样品相对易于注射。

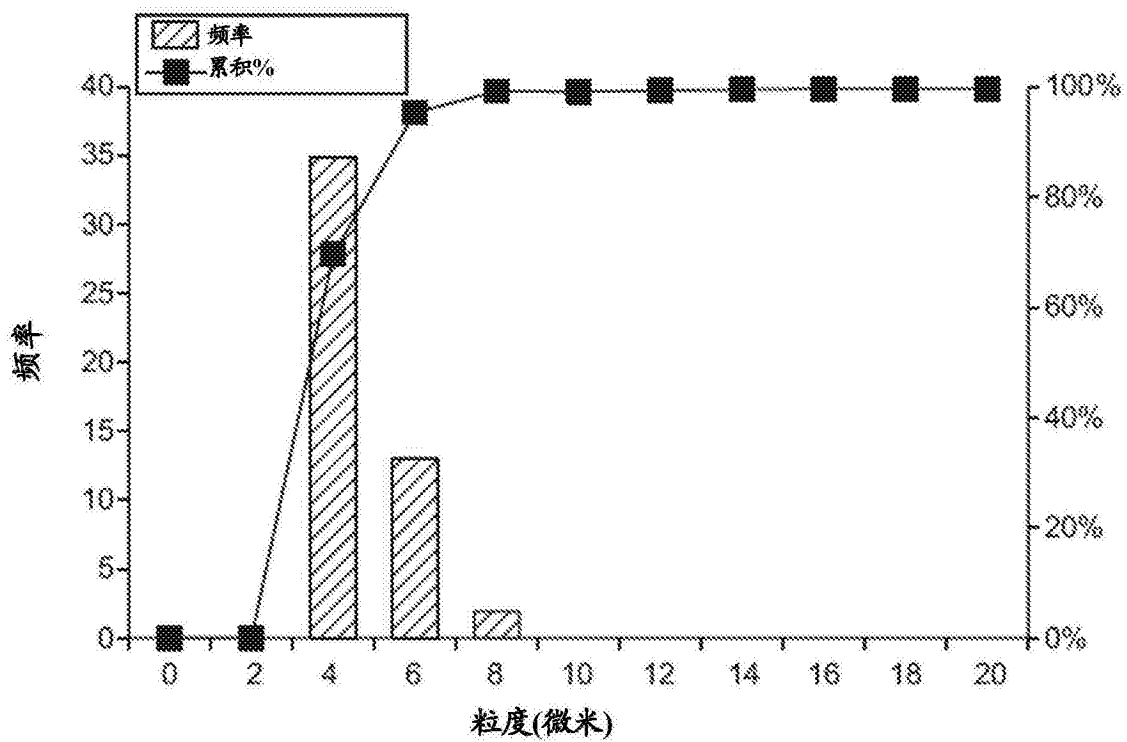


图1A

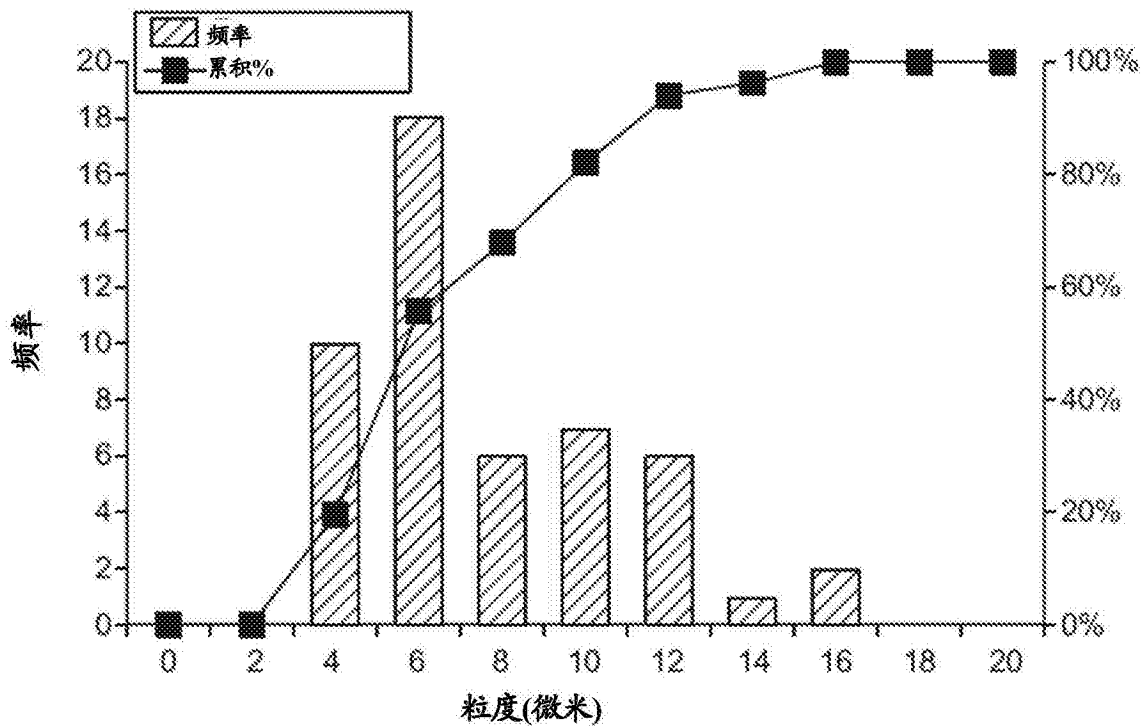


图1B

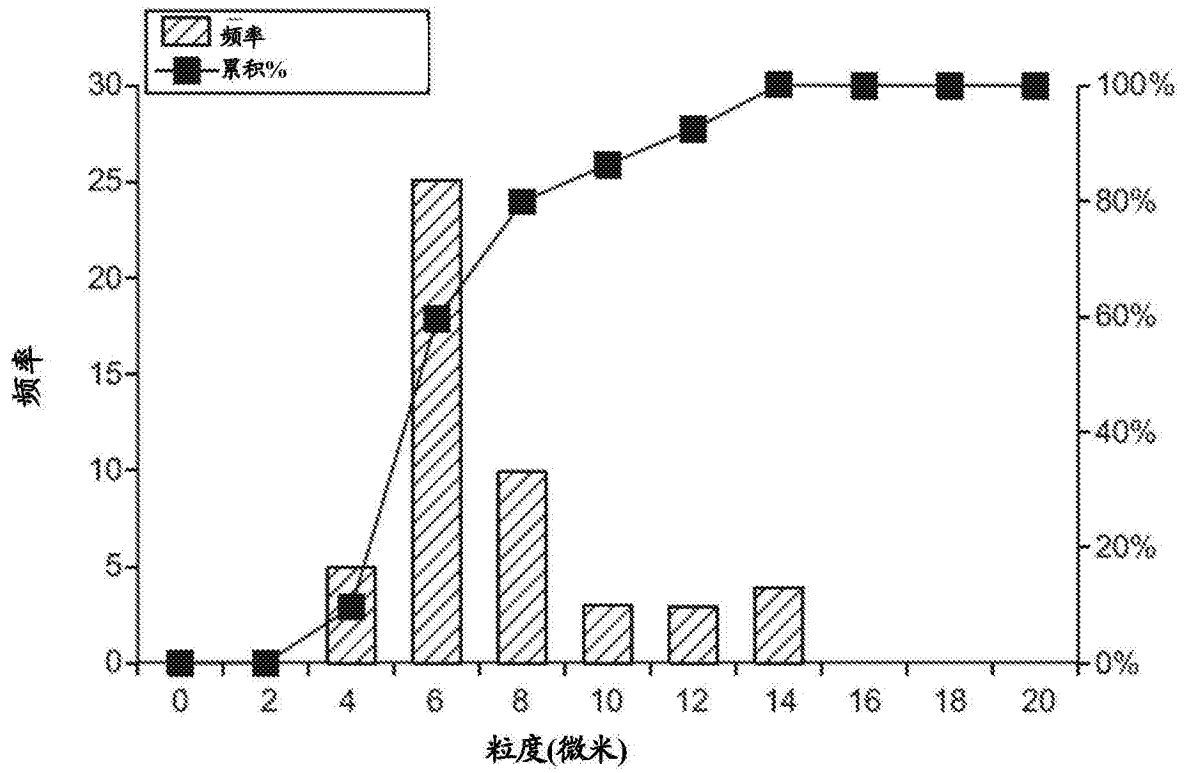


图1C

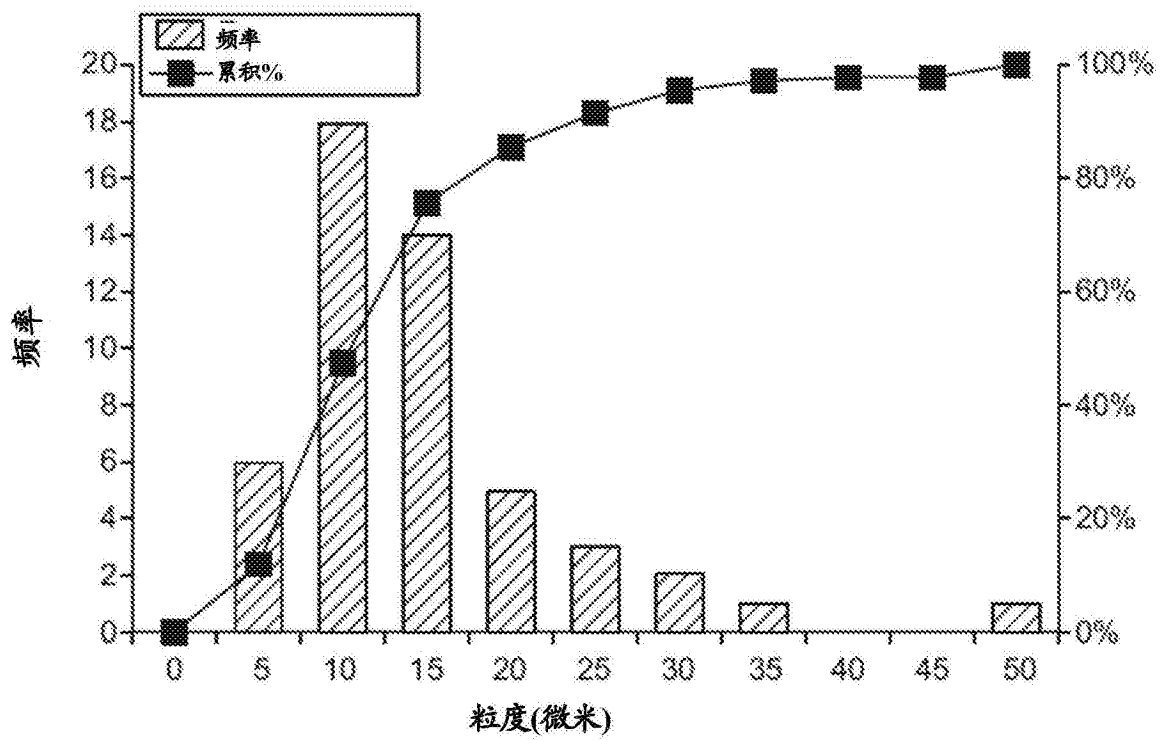


图1D

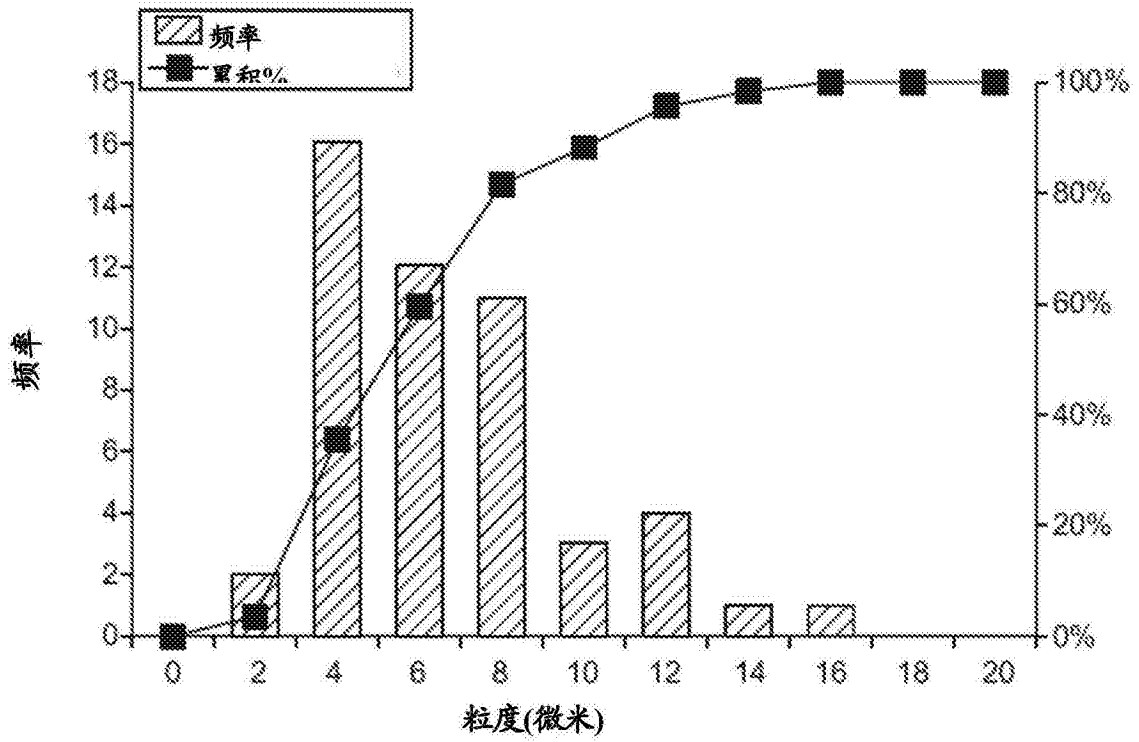


图1E

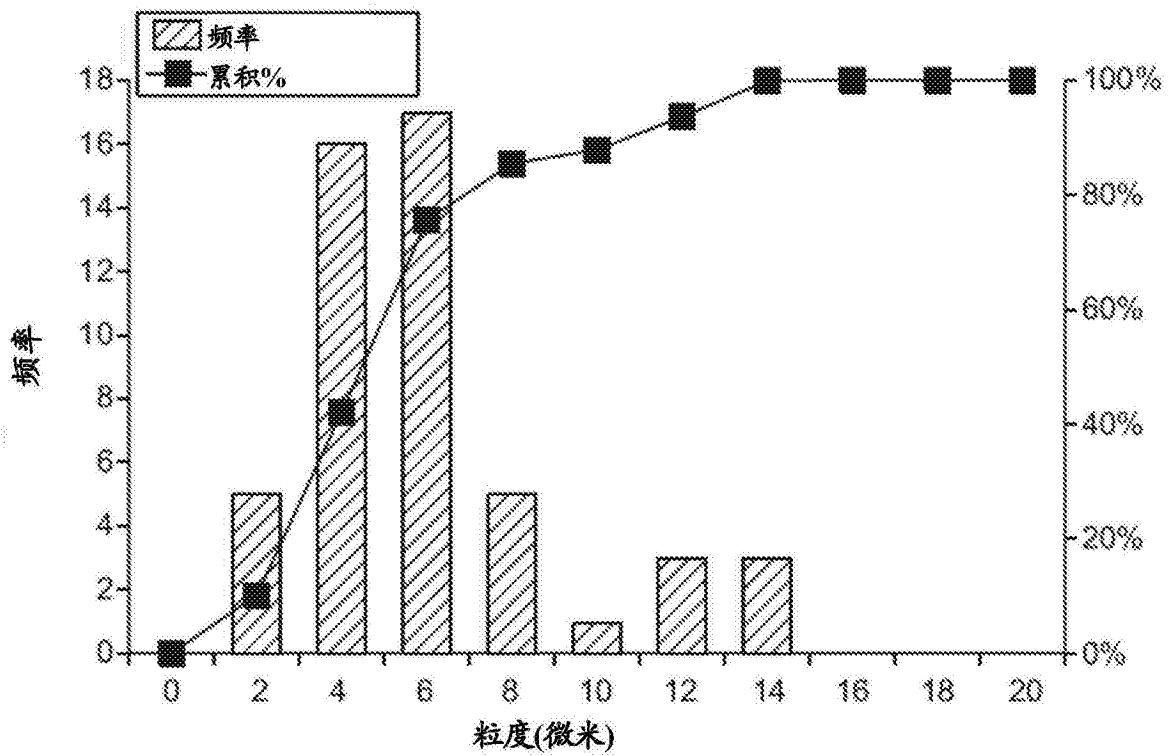


图1F

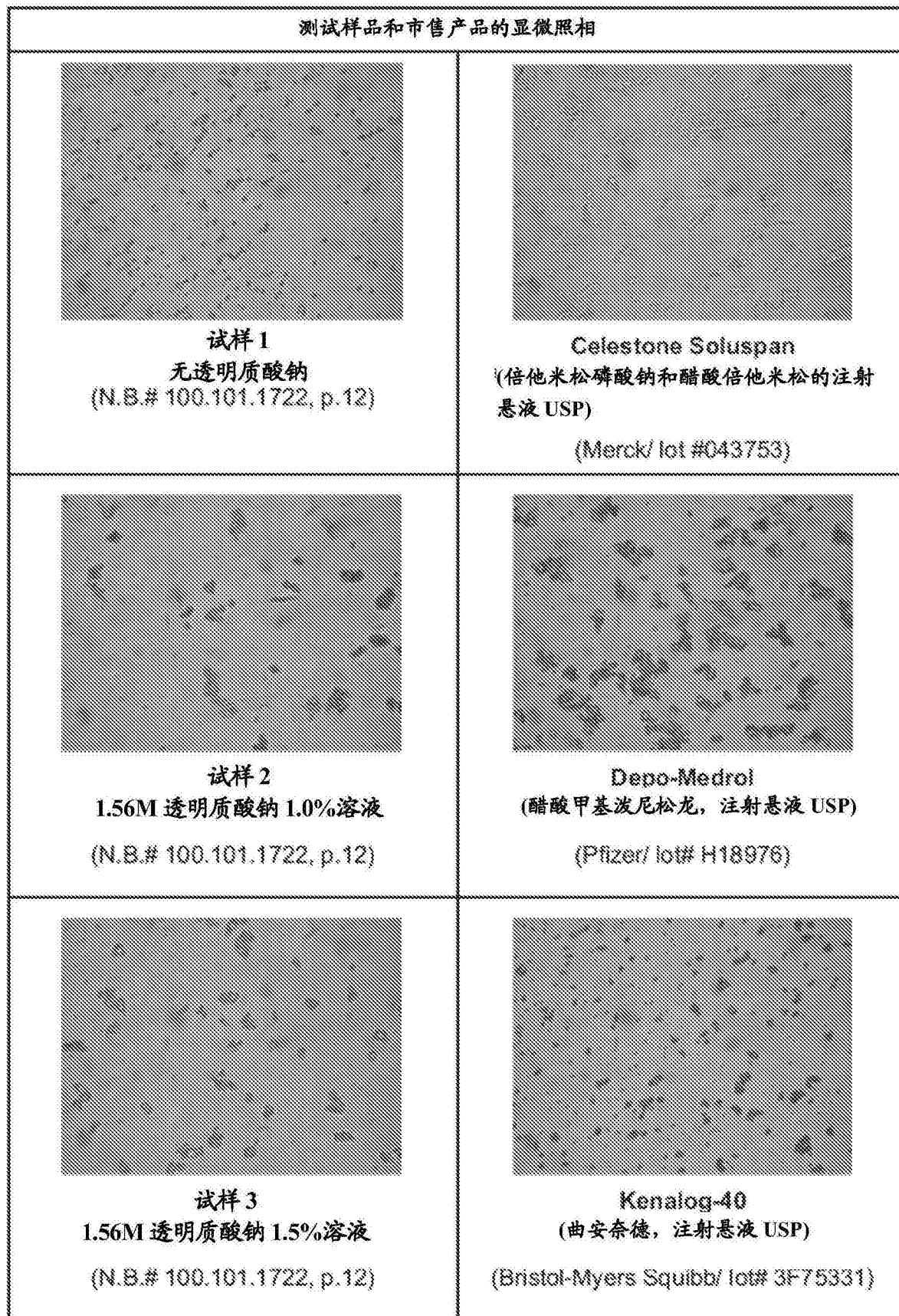


图2

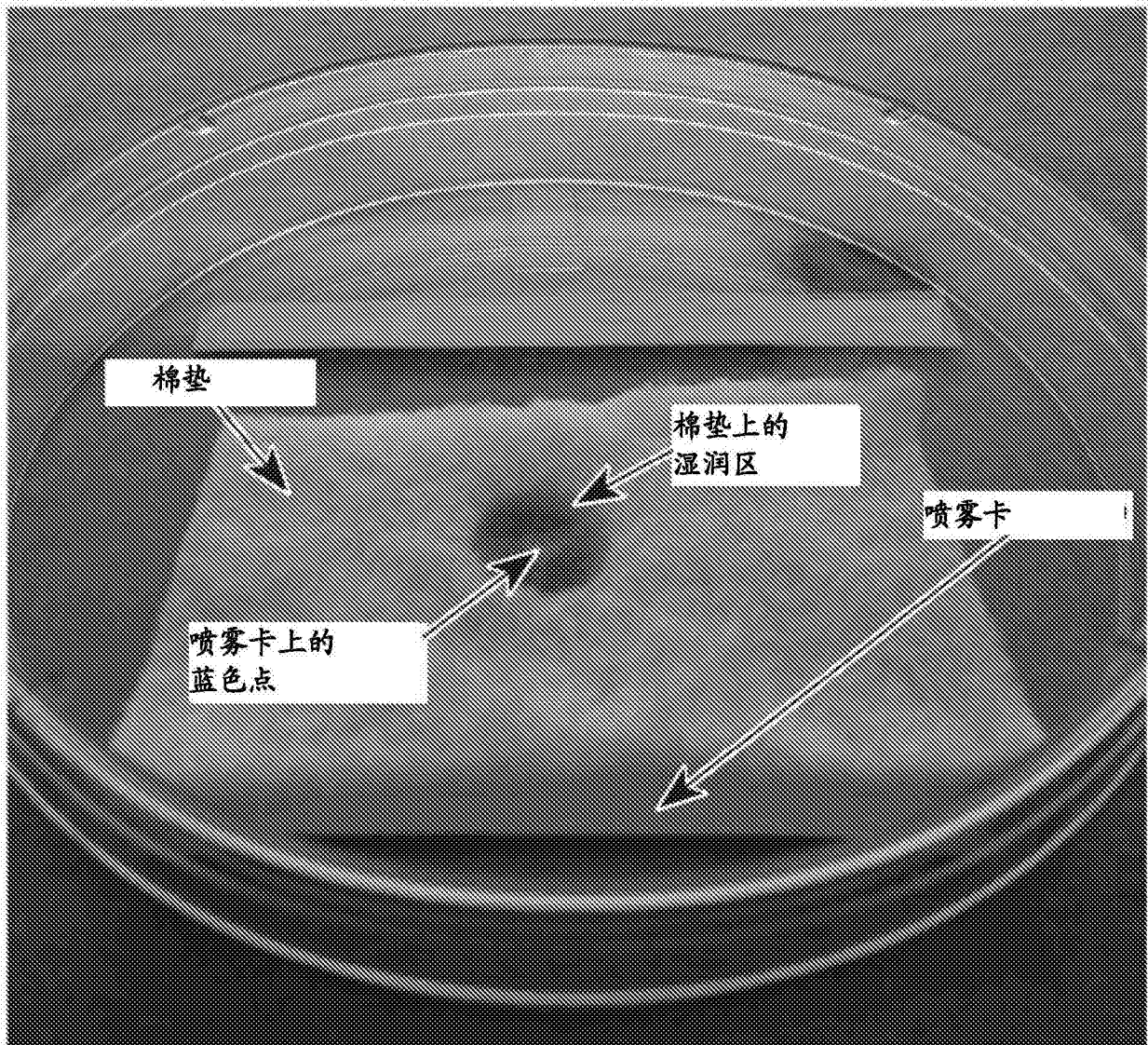


图3

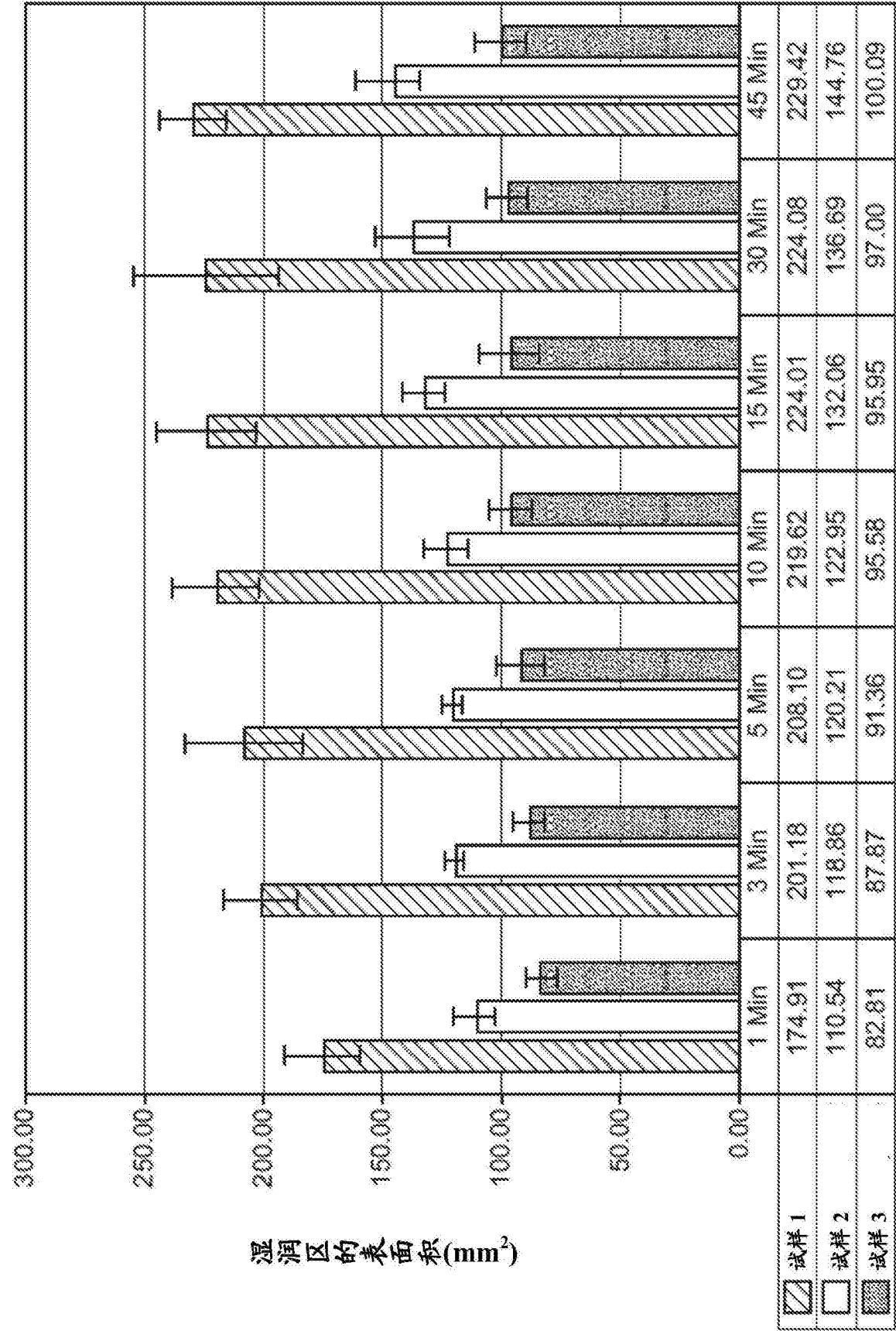


图4

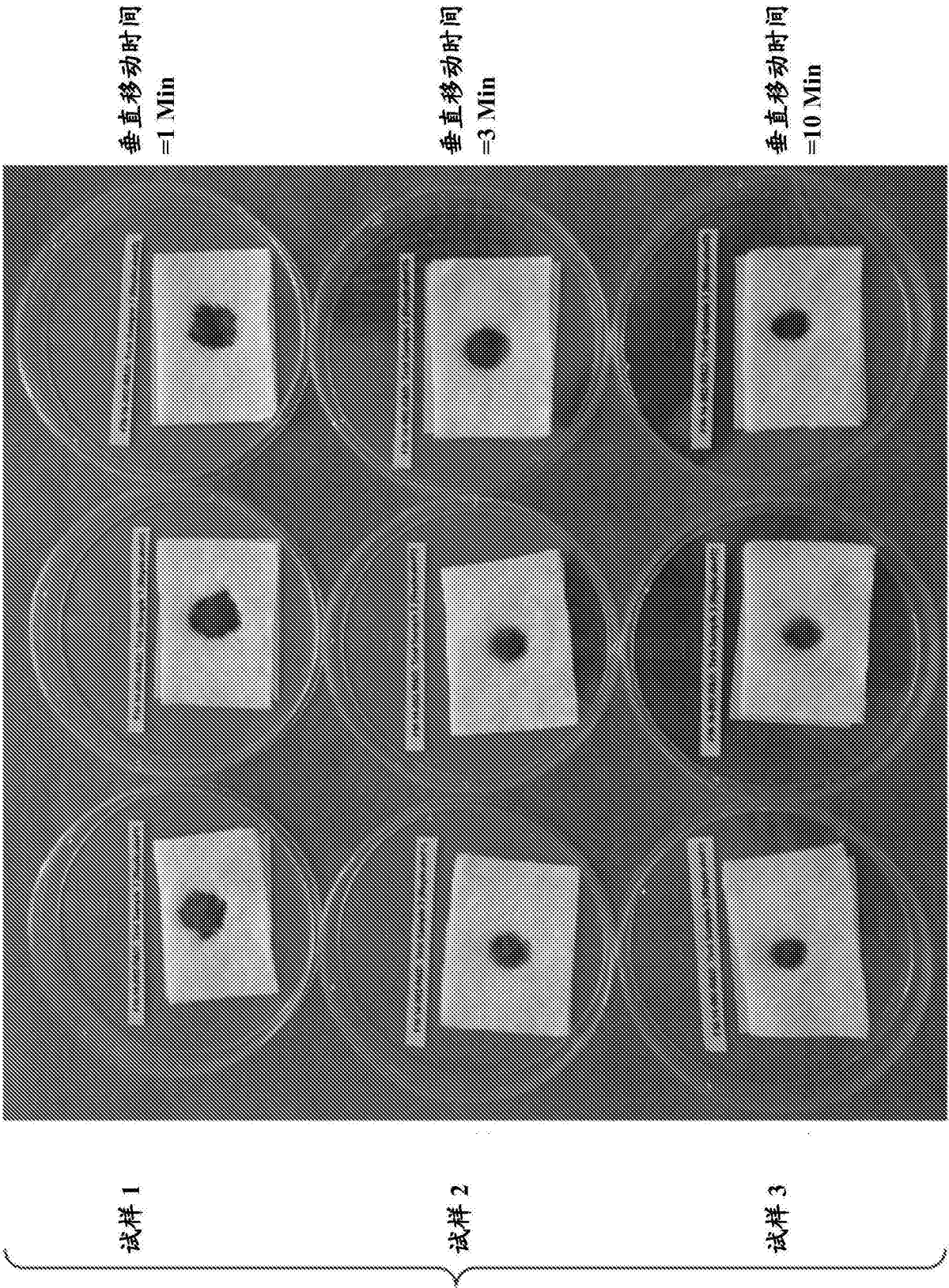


图5

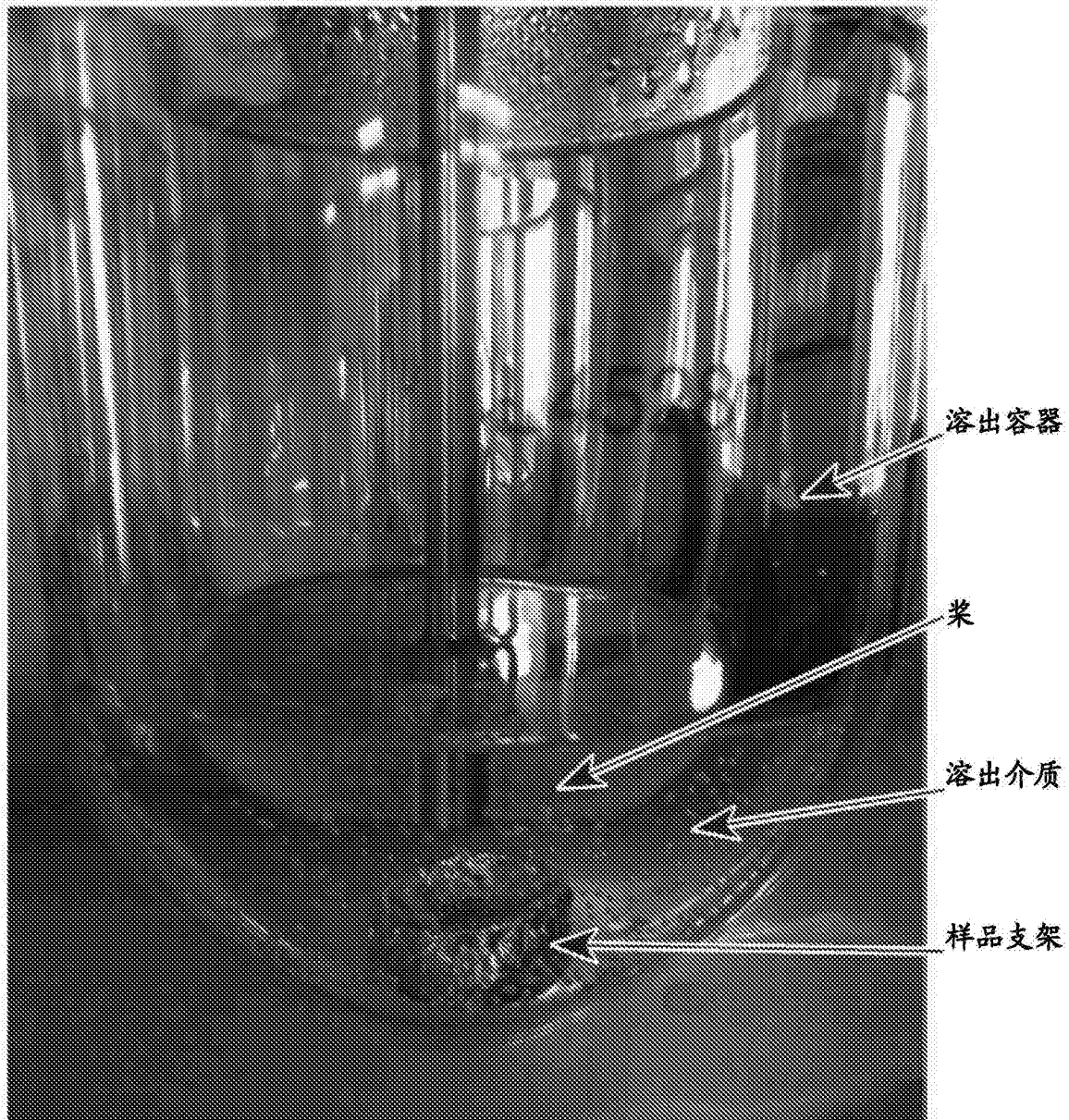


图6

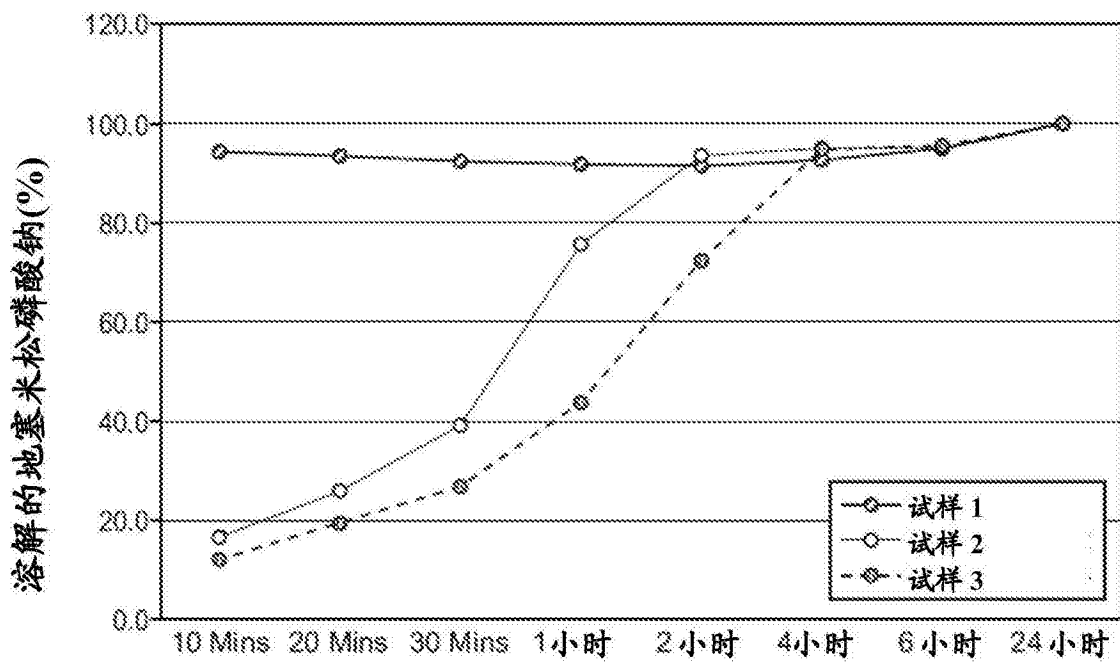


图7A

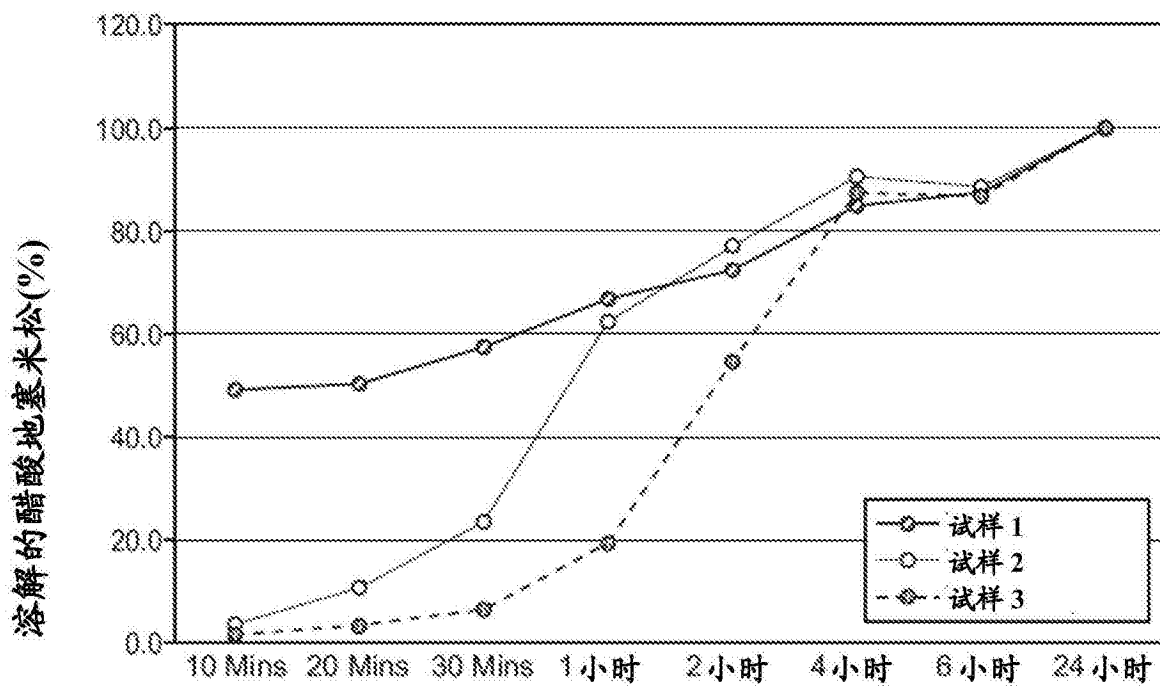


图7B

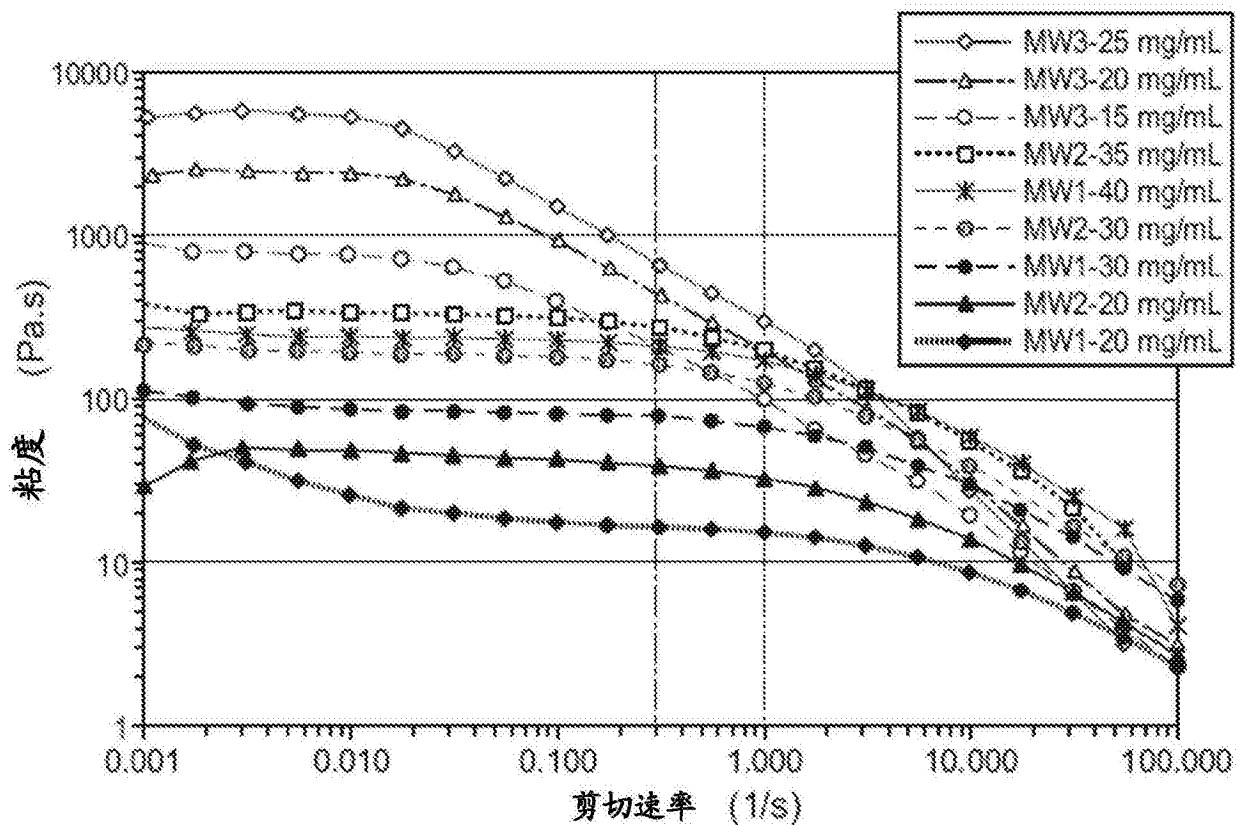


图8

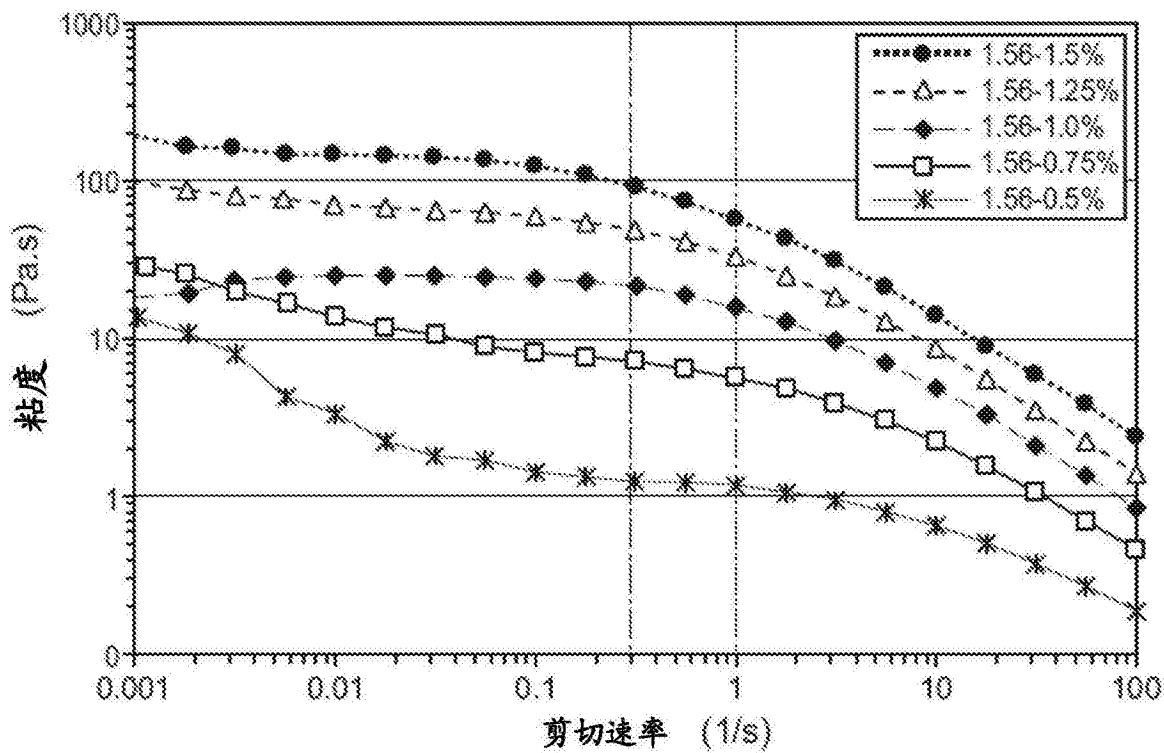


图9

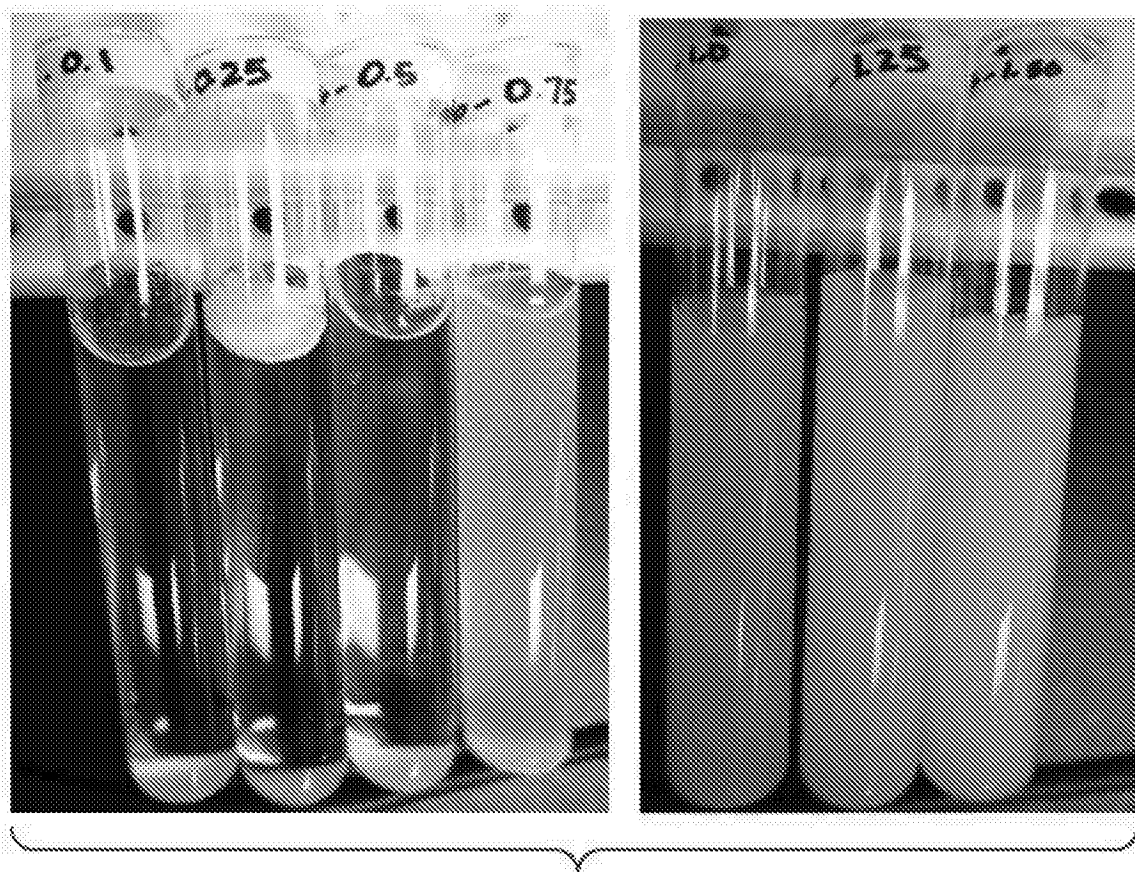


图10

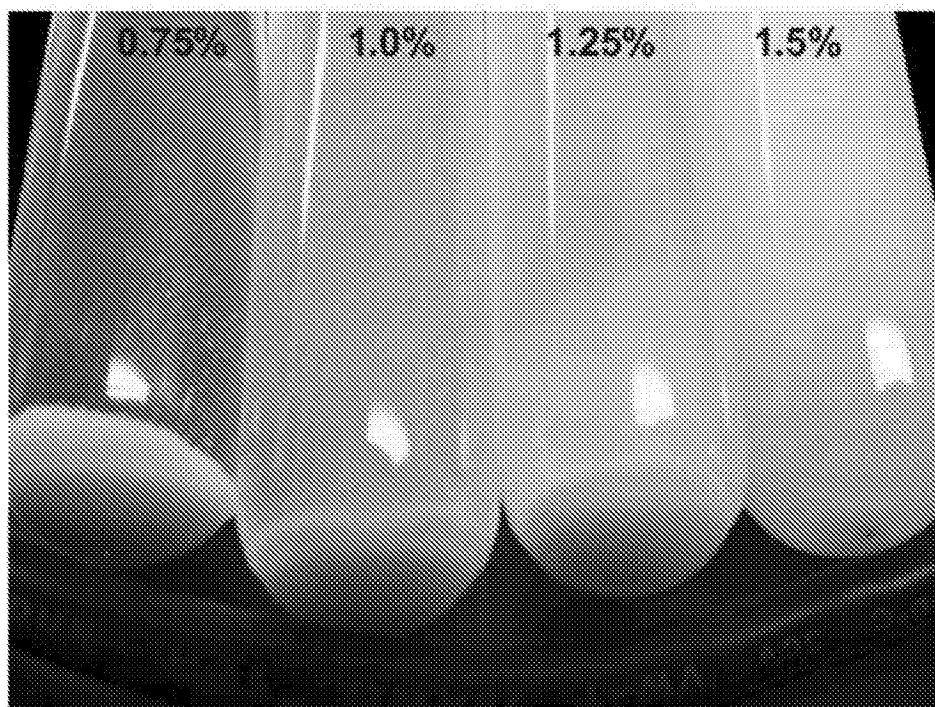


图11