



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0130253
(43) 공개일자 2022년09월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7031562(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년11월14일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7017795
원출원일자(국제) 2019년11월14일
심사청구일자 2020년07월03일
- (85) 번역문제출일자 2022년09월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/061363
- (87) 국제공개번호 WO 2020/102474
국제공개일자 2020년05월22일
- (30) 우선권주장
62/767,448 2018년11월14일 미국(US)
- (71) 출원인
에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨
미국, 워싱턴 98109, 시애틀, 1749 텍스터 예비뉴
엔
- (72) 발명자
데이셔, 테레사
미국, 워싱턴 98109, 시애틀, 1749 텍스터
에비뉴, 에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨
잘지나, 아달베르트
미국, 워싱턴 98109, 시애틀, 1749 텍스터
에비뉴, 에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨
덩컨, 이안
미국, 워싱턴 98109, 시애틀, 1749 텍스터
에비뉴, 에이브이엠 바이오테크놀로지, 엘엘씨
- (74) 대리인
이처영, 장제환

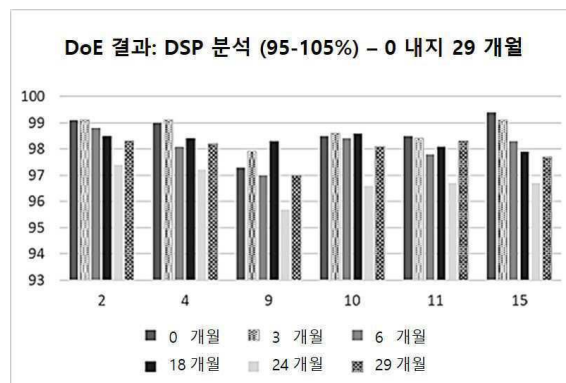
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **안정한 글루코코르티코이드 제제**

(57) 요약

본 발명은 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제에 관한 것이다. 이들은 고농도의 글루코코르티코이드 및 감소된 수준의 보존제를 함유하도록 제제화되었다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/186 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

글루코코르티코이드 및 0.1 mg/ml 미만의 농도의 보존제를 포함하는 수용성 약제학적 제제로서, 상기 제제는 헤드스페이스(headspace) 부피(ml) 대 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.0065 이하인 용기에 포장된 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도가 24 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.00588 이하인 수용성 약제학적 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 21% 미만의 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 보존제의 농도는 0.035 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 보존제는 설파이트(sulfite), 파라벤(paraben), 벤질 알코올(benzyl alcohol), 벤제토늄 클로라이드(benzethonium chloride), 프로필렌 글리콜(propylene glycol) 및/또는 크레아티닌(creatinine)인 수용성 약제학적 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 설파이트는 아황산나트륨(무수)(sodium sulfite(anhydrous)), 중아황산나트륨(sodium bisulfite) 및/또는 메타중아황산나트륨(sodium metabisulfite)인 수용성 약제학적 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제제는 보존제를 포함하지 않는 수용성 약제학적 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제제는 하나 이상의 킬레이트제(chelating agent)를 포함하며, 킬레이트제의 농도는 0.50 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 킬레이트제는 다이소듐 에테데이트(disodium edetate)(다이소듐 EDTA(disodium EDTA))인 수용성 약제학적 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제제는 킬레이트제를 포함하지 않는 수용성 약제학적 제제.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부테소니드, 베타메타손 및 베클로메타손으로 구성된 군에서 선택되는 수용성 약제학적 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 베타메타손인 수용성 약제학적 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제제의 저장 수명(shelf-life)은 2℃ 내지 40℃에서 보관될 때 18, 24, 36 또는 48 개월 이상인 수용성 약제학적 제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 제제에서 글루코코르티코이드의 양은 제제가 2℃ 내지 40℃에서 적어도 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 보관될 때 제조일과 비교하여 $\pm 5.0\%$ 사이로 유지되는 수용성 약제학적 제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 제제는 2℃ 내지 40℃에서 적어도 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 보관될 때 pH 변화가 ± 0.5 미만인 수용성 약제학적 제제.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 제제는 2℃ 내지 40℃에서 적어도 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 불특정 불순물(unspecified impurity)의 축적량이 0.20 % 미만인 수용성 약제학적 제제.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 제제는 2℃ 내지 40℃에서 적어도 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 총 불순물의 축적량이 3.0 % 미만인 수용성 약제학적 제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 방법에 사용하기 위한 수용성 약제학적 제제.

청구항 20

글루코코르티코이드 및 보존제를 포함하는 수용성 약제학적 제제를 안정화시키는 방법으로서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.0065 이하인 용기에 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 수용성 약제학적 제제를 포장하는 단계를 포함하고, 상기 보존제의 농도는 0.1 mg/ml 미만인 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 저농도의 보존제를 갖는 안정한 글루코코르티코이드 제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 낮은 수준의 항산화 작용 보존제와 함께 제제화된 글루코코르티코이드 함유 수용성 약제학적 조성물의 고농도 제제에 관한 것이다. 이전에 고용량 수준으로 제제화된 이러한 보존제는 환자 독성과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 개시된 바와 같이, 낮은 수준의 항산화제의 존재 하에 지속적인 약물 안정성 및 순도를 달성하는 능력이 매우 바람직하다.

배경 기술

[0003] 안정성을 유지하기 위해 약제학적 조성물에 전형적으로 첨가되는 보존제 및 항산화제의 사용과 관련된 많은 단점이 보고되었다(American Hospital Formulary Service, Volumes I and II, Washington, DC: American Society of Hospital Pharmacists, to 1984., p. 40:08). 예를 들어, 소아과 분야는 전체 산업이 새로운 고체 제형 형태로 전환하기 위해 노력할 정도로 액체 제제의 독성 부형제로 어려움을 겪고 있다(mini-tablets, orodisperse films etc.; Thabet et al. 2018). European Pediatric Formulation Initiative는 소아과용 선택된 약제학적 부형제에 대한 독성학적 정보(임계값 등)를 제공하는 "소아용 부형제의 안전 및 독성"(STEP) 데이터베이스를 연구하고 있다(<http://www.eupfi.org/step-database-info/> 참조). STEP 데이터베이스 목록에 없거나 설정된 임계값이 없는 부형제가 있는 새로운 액체 제제가 절실히 필요하다.

[0004] 파라벤은 화장품과 약제학적 제품 모두에서 널리 사용되는 보존제의 일종이다. 파라벤이 독성 부작용과 관련이 있다는 보고가 있다. 예를 들어, 생식 독성에 관한 프로필 파라벤의 논란(Oisi et al., 2002년)은 아직 해결되지 않았다(EFSA(유럽식품안전청)에서 식품 첨가물에 대해 더이상 다루지 않음; EFSA는 특정 허용 일일 섭취량(ADI)을 권장할 수 없음). 파라벤은 에어로알레젠 감작성(aeroallergen sensitization)(Savage et al. 2012; Spanier et al. 2014) 및 알레르기 질환의 잠재적 위험 증가와 관련이 있었다. 특히 합성제제(수치 증가)로 인해 고용량 분(high-dose bolus)으로 투여할 경우 파라벤은 알레르기에 위험한 유발요인이 될 수 있다.

[0005] 벤질 알코올은 다수의 정맥주사(intravenous medications), 화장품(cosmetics), 국소주사(topical drugs) 등에서 저농도로 세균성 보존제로 사용된다. 신생아에 대한 벤질 알코올의 심각한 독성은 잘 알려져 있다(Gershanik et al., 1982; Hiller et al., 1986; Benda et al., 1986; Jardine and Rogers et al., 1989). 일반적으로 인정된 독성때문에(신경, 용혈성, 점막 자극성) 세계보건기구(FAO/WHO 식품첨가물 공동위원회; JECFA)는 ADI 임계값을 5 mg/kg으로 설정했다.

[0006] 염화벤제토늄은 의약품과 화장품에서 보존제로 사용된다. 그것은 인간에게 있어 자극제 및 알레르기 증감제다(Benjamin et al. 2011, Dao et al. 2012). 매우 최근의 데이터는 염화벤제토늄이 염증성 장질환과 관련 대장암을 잠재적으로 악화시킬 수 있음을 시사한다(Sanidad et al. 2018).

[0007] 프로필렌 글리콜은 국소(topical), 경구(oral), 정맥주사(intravenous) 의약품 조제용 비히클로 사용된다. 그것은 또한 제약 및 화장품에 보존제로 사용될 수 있다. 프로필렌 글리콜은 ≥ 3 g/day IV 양으로 제공되며 젖산증(lactic acidosis), CNS 우울증(CNS depression), 혼수상태(coma), 저혈당(hypoglycemia), 발작(seizures) 및 용혈증(hemolysis)을 유발할 수 있다(Lim et al. 2014). 독성의 위험이 있는 환자로는 영유아, 신부전 환자, 간

질 환자 등이 있다. 따라서 인간 의약품 위원회, EMA/CHMP/334655/2013(2014년 11월)는 임계값을 1 mg/kg(신생아~28일), 50mg/kg(29일~4세), 500mg/kg(5세~17세 및 성인)으로 설정했다.

[0008] 크레아티닌은 과거에 고농도, 저용량 텍사메타손 나트륨 포스페이트 (DSP; withdrawn) 제제를 위한 안정화 부형제로서 사용되어 왔다. 이러한 제제의 정맥 투여는 부형제로서 첨가된 크레아티닌의 분석적으로 정확한 측정으로 인해 환자 크레아티닌 실험실 결과를 상승시켰다(Darby et al. 2012).

[0009] 설파이트는 제약 산업에서 보존제 및 항산화 첨가제로도 널리 사용된다. 이러한 설파이트에 노출되면 피부염, 두드러기, 홍조, 저혈압 및 복통에서 생명을 위협하는 아나필락시스 및 천식 반응에 이르기까지 민감한 개인에게 다양한 임상적 부작용을 유발하는 것으로 보고되었다. 설파이트 유발 증상은 경증에서 중증에 이르기까지 다양하며 일부 개인에서는 반응이 생명을 위협할 수 있다(EFSA Journal 2016;14(4):4438; <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4438> 참조).

[0010] 보존제 및 안정제의 잠재적인 독성 부작용 없이 약물 제제의 안정성을 확보하는 것은 달성하기가 어려울 수 있으며 부작용 및/또는 안전 문제가 발생하는 것을 방지하기 어려울 수 있다. 보다 구체적으로, 제제의 안정성에 필요한 보존제의 농도는 독성 효과의 잠재성을 발생시킬 수 있다. 낮은 농도의 보존제를 사용하는 것은 이러한 독성 부작용의 가능성을 감소시키는데 도움이 될 수 있지만, 더 낮은 농도의 보존제도 원하는 분석 수준을 달성하기에 불충분 할 수 있다. 즉, 더 낮은 농도의 보존제를 사용하면 이러한 독성 부작용의 가능성을 줄이는 데 도움이 될 수 있지만, 더 낮은 농도의 방부제는 또한 시간이 지남에 따라 제제의 요구되는 수준의 화학적 및 물리적 안정성을 유지하기에 부적절할 수 있다. 시간에 따른 제제의 안정성은 예를 들어 활성 제약 성분(API) 또는 그의 분해 생성물의 수준과 같은 제제의 정량적 화학적 특성을 분석함으로써 결정할 수 있다.

[0011] 상기 언급된 바와 같이, 약학 조성물은 전형적으로 조성물의 안정성을 유지하기 위해 보존제, 안정화제 및 아황산나트륨과 같은 항산화 첨가제의 첨가를 필요로 한다. 이러한 약제학적 조성물의 예는 인간 또는 다른 포유 동물의 신체에 주사되는 용액 및 현탁액을 포함한다. 불활성 가스 및 질소가 주사용 바이알 내에서 내부 가스로 사용되는 비경구 제품의 경우, 제조업체는 API의 산화 분해에 기여할 수 있는 산소량을 제한하기 위해 바이알 헤드스페이스 내에서 선택된 가스의 100 % 수준의 포화에 도달하려고 노력한다. 그러나 우수의약품제조관리기준(GMP) 제조 및 충전 시 제조상의 한계로 인해 미량의 산소가 실수로 유입되어 등록 라벨과 비교할 때 제품의 저장 수명과 안정성이 감소할 수 있다.

[0012] 또한, 어떤 용기도 완벽하게 가스를 꽉 채우지 않는 것으로 알려져 있기 때문에(예. 동결건조된 제품으로 스톱퍼 바이알 테스트: 연간 ~1.3% atm 산소 투투투; Lighthouse Instruments webinar “민감성 제제에서 산소 수준 결정 및 제어” - <https://www2.lighthouseinstruments.com/1/302881/2018-02-26/2nytk>), 산소는 시간이 지남에 따라 바이알에 침투한다. 투과는 바이알의 고무 스톱퍼 물질을 통해 또는 고무 스톱퍼와 바이알 넥 사이의 마이크로 채널을 통해 발생한다.

[0013] 따라서, 새로운 제제를 계획할 때, 헤드스페이스 산소의 임계값이 고려될 필요가 있다. 과잉 산소의 영향을 알면 제조업체는 의약품의 안정성에 미치는 영향을 계산하고 해당 제제에 사용되는 부형제의 양을 잠재적으로 줄일 수 있다. 실험 설계(Design of Experiment; DoE) 연구를 위해 산소 함량이 백분율로 증가하는 제제를 제조하여 최악의 상황을 시뮬레이션할 수 있다. 다양한 수준의 헤드스페이스 산소를 갖는 제제가 안정성에 설정되고, 결국 산소 수준의 증가에 대한 분석 및 저장 수명이 결정된다. 즉, 다양한 수준의 헤드스페이스 산소를 갖는 제제가 안정성에 대해 테스트되고 정량적 화학적 속성(예를 들어, API 양, 분해 생성물의 존재, pH 등)의 분석 및 저장 수명은 증가하는 산소 수준의 증가에 결정한다.

[0014] 주어진 헤드스페이스 부피에서 헤드스페이스 산소 수준을 결정하기 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 헤드스페이스 산소 수준은 전기화학적 방법 또는 가스 크로마토그래피와 같은 종래의 파괴적 기술(destructive techniques) 또는 레이저 기반 주파수 변조 분광법과 같은 비파괴적 방법(non-destructive methods)에 의해 측정될 수 있다(Pharmaceutical Technology, July 2002; Lighthouse Instruments Application Note 102).

[0015] 따라서, 일단 포장된 이러한 조성물 및 제제는 제조 공정으로부터 미량의 산소를 운반할 수 있어, 조성물 또는 제형의 안정성을 감소시킨다. 또한, 산화 과정을 분해하는 것 외에도 가수분해는 API의 분해에 기여하고 분석법을 감소시킬뿐만 아니라 원하지 않는 불순물의 축적을 안전한 임계값 이상으로 증가시킨다.

[0016] 따라서, 이러한 분해가 발생하는 것을 방지하기 위한 수단을 사용할 필요가 있으며, 사용되는 수단은 조성물의 분석을 유지하는 항산화제, 안정제 및/또는 항균 화학 물질(여기서는 "보존제"라 함)일 수 있다.

- [0017] Merck가 제조한 DecadronTM 24 mg/ml는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.0075이고, "(설파이트:API) x 헤드스페이스" 값이 0.03750을 가지며, 항산화제(보존제)는 1 mg/ml 중아황산나트륨, 1.5 mg/ml 메틸파라벤, 0.2 mg/ml 프로필파라벤, 8 mg/ml 크레아티닌으로 존재한다. Hospira가 제조한 DBLTM 텍사메타손 나트륨 포스페이트 24 mg/ml는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.0075이며, 항산화제(보존제)가 8 mg/ml 크레아티닌 및 0.5 mg/ml 나트륨 에데테이트로 존재한다. Fuji Pharma(일본)가 제조한 SolcortTM 24 mg/ml의 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.0075이며 항산화제(보존제)는 벤제토늄 클로라이드 0.5 mg/5 ml로 존재한다.
- [0018] Hameln Pharmaceuticals이 제조한 텍사메타손 10 mg/ml는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.0075로 프로필렌 글리콜과 다이소듐 에데테이트를 항산화제(보존제)로 한다. Physicians Total Care, Inc.가 배포한 텍사메타손 나트륨 포스페이트 10 mg/ml는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.01920이고, "(설파이트:API) x 헤드스페이스" 값이 0.19200이며, 1 mg/ml 메타중아황산나트륨 및 10 mg/ml 벤질 알코올의 항산화제(보존제)를 갖는다. West-Ward Pharmaceuticals Corp.가 제조한 텍사메타손 나트륨 포스페이트 10 mg/ml는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.02이고, "(설파이트:API) x 헤드스페이스" 값이 0.03이며, 항산화제(보존제)는 1.5 mg/ml 아황산나트륨 및 10.42 mg/ml 벤질 알코올로 존재한다. Mylan가 제조한 텍사메타손 나트륨 포스페이트 10 mg/ml는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.02이며, 항산화제(보존제)가 1.5 mg/ml 메틸파라벤, 0.2 mg/ml 프로필파라벤, 0.11 mg/ml 나트륨 에데 테이트(1 mL 중 0.11 mg)로 존재한다. Fresenius가 제조한 텍사메타손 나트륨 포스페이트(preservative free) 10 mg/ml(only 1 ml 총 부피)는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.02이다. Fresenius가 제조한 텍사메타손 나트륨 포스페이트(preserved) 10 mg/ml(총 부피 10 ml)는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.0404이고 항산화제(보존제)는 10 mg/ml 벤질 알코올로 존재한다.
- [0019] West-Ward Pharmaceuticals Corp.가 제조한 텍사메타손 나트륨 포스페이트 4 mg/ml은 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.0375이고, "(설파이트:API) x 헤드스페이스" 값이 0.1875이며, 항산화제(보존제)는 1 mg/ml 무수 아황산나트륨, 10.42 mg/ml 벤질 알코올로 존재한다. Hospira가 제조한 텍사메타손 4 mg/ml(2 ml 총 부피)는 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.05이고, "(설파이트:API) x 헤드스페이스" 값이 0.007이며, 항산화제(보존제)는 0.5 mg/ml 다이소듐 에데테이트, 0.07 mg/ml 무수 아황산나트륨으로 존재한다.
- [0020] Henry Schein Animal Health가 제조한 Dexaject SP 3.66 mg/ml은 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 0.04918이고, "(설파이트:API) x 헤드스페이스" 값이 9.836이며, 항산화제(보존제)는 2 mg/ml 중아황산나트륨, 1.5 % 벤질 알코올로 존재한다.
- [0021] 이들 및 다른 텍사메타손 함유 제제는 보충 표 A-F에 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0023] 따라서 제품을 더 이상 안전하게 사용할 수 없을 정도로 제품의 저장 수명을 줄이지 않고 매우 낮은 농도의 보존제가 활용될 수 있도록 의약품 환경의 안정성을 유지할 수 있는 수단이 필요하다.
- [0024] 글루코코르티코이드 및 저농도의 보존제를 함유하는 수용성 약제학적 제제의 안정성을 유지할 수 있는 수단이 필요하다. 글루코코르티코이드 및 안정성 또는 저장 수명을 감소시키지 않는 보존제의 양이 적거나 전혀 없는 수용성 약제학적 제제가 바람직하다.

과제의 해결 수단

- [0026] 본 발명은 감소된 수준의 항산화-작용 보존제를 포함하는 고농도 글루코코르티코이드 함유 약제학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제에 관한 것이다. 본 발명에 개시된 약제학적 제제는 공지된 글루코코르티코이드-함유 제제와 비교하여 감소된 수준의 보존제 및/또는 킬레이트제를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0028] 본 발명의 원리를 설명하는 실시예 및 실험은 첨부 도면을 참조하여 논의될 것이다:

도 1은 25℃/60%RH(29개월)에서 분석을 유지하기 위해 시험된 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 6가지 제제를 나타낸 것이다. 제제 2 및 4 (F2, 4)는 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 (무수) 및 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 갖는 타겟 포인트 제제이다. 결과는 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값에 대하여 95-105% DSP 함량 범위에 있고, 시험된 임의의 제제에 대해 95% 이하로 떨어지지 않음을 입증하였다.

도 2는 제제 15를 제외하고(대기 헤드스페이스 산소), 시험된 모든 제제가 프리 텍사메타손의(나중에 1%로 변경; Imp A) 초기 NMT(no more than) 0.5%의 범위를 갖는다. 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값은 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 이다. DSP의 산성 가수분해로 인해 프리 텍사메타손이 축적된다(25℃/60%RH; 29 개월).

도 3은 아직 확인되지 않은 불순물에 대해 모든 시험된 제제가 NMT 0.2%의 범위에 있음을 나타낸 것이다. 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값은 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 이다. 제제 F15만(대기 산소 레벨에서) 18개월 이후 시점으로 임계값을 초과하였다(25℃/60%RH; 29 개월).

도 4는 총 불순물(USP와 일치)에 대해 모든 시험된 제제가 NMT 3%의 범위에 있음을 나타낸 것이다. 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값은 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 이다(25℃/60%RH; 29 개월).

도 5는 타겟 포인트 제제 2 및 4(F2, F4: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량에 대해 95% 이상의 분석값을 가질 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 6은 제제 9(F9: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량에 대해 95% 이상의 분석값을 가질 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 7은 제제 10(F10: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량에 대해 95% 이상의 분석값을 가질 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 8은 제제 11(F11: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량에 대해 95% 이상의 분석값을 가질 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 9는 제제 15(F15: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량에 대해 95% 이상의 분석값을 가질 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 10은 제제 2 및 4(F2, F4: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 불순물 A(Impurity A)에 대해 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 11은 제제 9(F9: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 불순물 A에 대해 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 12는 제제 10(F10: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 불순물 A에 대해 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 13은 제제 11(F11: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 불순물 A에 대해 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25℃/60%RH).

도 14는 제제 15(F15: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 산소 헤드스페이스; 대기)가 24개월 동안 불순물 A에 대해 0.5%를 넘어섰음을 보여준다. 이 예측에 따르면 불순물이 48개월 동안 1% 미만이 될 것으로 예상된다

(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 15는 제제 2(F2: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 산소 헤드스페이스)가 29개월만에 불특정 불순물(Unspecified Impurity)에 대해 0.2%에 도달했지만, 48개월 동안 0.5% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 16은 제제 4(F4: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 산소 헤드스페이스)가 29개월만에 0.2%에 도달했지만, 48개월 동안 0.5% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 17은 제제 9(F9: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 약 32개월만에 0.2%를 넘을 것으로 예상되지만, 48개월 동안 0.5% 미만임을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 18은 제제 10(F10: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 약 32개월만에 0.2%를 넘을 것으로 예상되지만, 48개월 동안 0.5% 미만임을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 19는 제제 11(F11: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 산소 헤드스페이스)가 약 31개월만에 0.2%를 넘을 것으로 예상되지만, 48개월 동안 0.5% 미만임을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 20은 제제 15(F15: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 산소 헤드스페이스; 대기)가 10개월만에 0.2%를 넘어서고, 30개월에 0.5%를 넘어설 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 21은 제제 2(F2: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 총 불순물(Total Impurities)에 대해 3% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 22는 제제 4(F4: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 총 불순물에 대해 3% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 23은 제제 9(F9: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 총 불순물에 대해 3% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 24는 제제 10(F10: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 총 불순물에 대해 3% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 25는 제제 11(F11: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 산소 헤드스페이스)가 48개월 동안 총 불순물에 대해 3% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 26은 제제 15(F15: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 산소 헤드스페이스; 대기)가 48개월 동안 총 불순물에 대해 3% 미만이 될 것으로 예상됨을 보여준다(6개의 측정된 데이터 포인트로 예측; 최대 29 개월, 25°C/60%RH).

도 27은 저장 중 텍사메타손 나트륨 포스페이트(텍사메타손 나트륨 포스페이트 (DSP; 9-플루오로-11 β ,17,21-트리하이드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 21-(디하이드로젠 포스페이트) 다이소듐 염, Dexamethasone sodium phosphate (DSP; 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-(dihydrogen phosphate) Disodium Salt) 용액에서 유래한 공지된 불순물(불순물 A, B, C, D, E, F, G)의 정체성(identity) 및 구조를 나타낸 것이다. 불순물 A: (9-플루오로-11 β ,17,21-트리하이드록시-16 α -메틸프레그나-3,20-디온 (텍사메타손))((9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-3,20-dione (dexamethasone)); 불순물 B: (9-플루오로-11 β ,17-디하이드록시-16 β -메틸-3,20-디옥소프레그나-1,4-디엔-21-일 디하이드로젠 포스페이트 (베타메타손 포스페이트))((9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dihydrogen phosphate (betamethasone phosphate)); 불순물 C, D, E, F: 각각의 불순물에 대해, (9-플루오로-11 β ,17 α -디하이드록시-16-메틸-3,17-디옥소-D-호모-안드로스타-1,4-디엔-17 α -일)메틸 디하이드로젠 포스페이트((9-fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16-methyl-3,17-dioxo-D-homo-androsta-1,4-dien-17 α -yl)methyl dihydrogen phosphate)(C-16 및 C-17a에서 정의되지 않은 입체화학), 또는 (9-플루오로-11 β ,17-디하이드록시-

16 α -메틸-3,17a-디옥소-D-호모-안드로스타-1,4-디엔-17-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트((9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3,17a-dioxo-D-homo-androsta-1,4-dien-17-yl)methyl dihydrogen phosphate)(C-17에서 정의되지 않은 입체화학)의 하나 이상의 부분입체 이성질체(diastereoisomer); 불순물 G: 9-플루오로-11 β ,17-디하이드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르복실 산(9-fluoro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid). 동등한 USP 불순물 명칭이 설명되어 있다.

도 28은 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 또는 EDTA의 존재 없이 제제의 안정성을 평가하기 위해 DSP 분석(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP)에 대해 10 개의 제제가 시험되었음을 나타낸 것이다: 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명(description)을 통과(passed)하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전(precipitation)을 보여주었다. 상기 결과는 제제 2-1이 6개월 시점에서 모든 제제 중에서 분해가 가장 적으면서도 여전히 설명을 통과하는 것을 보여준다(침전 없음).

도 29는 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 및/또는 EDTA의 존재 없이 제제의 불순물 A에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여주었다. 상기 결과는 제제 2-1이 6개월 시점에서 모든 제제 중에서 불순물 A(텍사메타손) 축적량이 가장 낮음을 보여준다.

도 30은 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 및/또는 EDTA의 존재 없이 제제의 불순물 B에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 불순물 B는 어떤 제제에서도 증가하지 않았다.

도 31은 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 및/또는 EDTA의 존재 없이 제제의 불순물 C에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여주었다. 상기 결과는 가장 높은 헤드스페이스 산소 값을 갖는 제제가 6개월 시점에서 모든 제제 중에서 불순물 C 축적량이 가장 낮음을 보여준다.

도 32는 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 및/또는 EDTA의 존재 없이 제제의 불순물 C에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여주었다. 불순물 D는 모든 제제에 대해 3개월 시점부터 6개월 시점까지 가장 많이 증가하였다. 0% 헤드스페이스 산소(HO)에서 아황산 나트륨 및 EDTA가 존재하는 제제 3-1은 침전물 없이 설명을 통과한 3개의 제제 중 6개월 에서 가장 낮은 값을 가졌다.

도 33은 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 및/또는 EDTA의 존재 없이 제제의 불순물 F에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만

이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여준다. 상기 결과는 제제 중 어느 것도 0.2% 임계값을 초과하여 불순물 F에 대해 증가하지 않음을 보여준다.

도 34는 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= H₂O: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 및/또는 EDTA의 존재 없이 제제의 불순물 G에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여준다. 상기 결과는 불순물 G에 대하여, 제제 2-1이 6개월 시점에서 모든 제제 중에서 축적량이 가장 낮음을 보여준다.

도 35는 불특정 불순물에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여준다. 상기 결과는 EDTA가 결여된 2개(2-1, 2-2)의 아황산 나트륨 제제(6개월에 석출되지 않은 3개 모두)가 가장 높은 불특정 불순물의 가장 낮은 값을 나타낸다는 것을 보여준다.

도 36은 총 불순물에 대한 실험 결과의 추가 설계를 보여준다(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP): 모든 10 개의 제제는 3개월에 설명을 통과하였지만, 6개월의 안정성 시점에서 하기 제제만이 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든것들은 6개월에 침전을 보여준다. 총 불순물은 상기 모든 불순물(A, B, C, D, F, G, 가장 높은 불특정 불순물) 및 더 낮은 가치의 다른 불특정 불순물(유지 시간이 다름)의 총 합계이다. 상기 결과는 EDTA가 결여된 2개(2-1, 2-2)의 아황산 나트륨 제제(6개월에 석출되지 않은 3개 모두)가 가장 낮은 값의 총 불순물 중 가장 적은 양을 나타낸다는 것을 보여준다. 따라서, 이 제제의 경우 0% 또는 5% 헤드스페이스 산소에서 40°C/75%RH의 저장 조건에서 EDTA가 필요하지 않다.

도 37은 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 DSP 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 제제 2-1의 경우 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 12개월 동안 95% (40°C/75%RH)일 것으로 예상되는 반면, 2-2 및 3-1의 수치는 각각 약 93% 및 93.5% 일 것으로 예상됨을 보여준다. 상기 결과는 제제에 대해 더 나은 안정성을 달성하기 위하여 EDTA가 필요하지 않다는 것을 보여준다.

도 38은 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 불순물 A 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 제제 2-1 및 2-2의 경우 불순물 A 수준이 12개월 동안 1% (40°C/75%RH) 미만일 것으로 예상되는 반면, 제제 3-1은 약 9개월에 1%에 도달할 것으로 예상됨을 보여준다. 상기 결과는 제제에 대해 더 나은 안정성을 달성하기 위하여 EDTA가 필요하지 않다는 것을 보여준다.

도 39는 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 불순물 C 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 제제 2-1의 경우 불순물 C 수준이 12개월 동안 0.5% (40°C/75%RH) 일 것으로 예상되는 반면, 제제 2-2 및 3-1은 그 시점에 0.5% 미만일 것으로 보여진다.

도 40은 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 불순물 D 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의

측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 3개의 제제 모두 불순물 D 수준이 12개월에 0.5% (40℃/75%RH) 미만일 것으로 예상됨을 보여준다.

도 41은 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 불순물 F 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 3개의 제제 모두 불순물 F 수준이 12개월에 0.5% (40℃/75%RH) 미만일 것으로 예상됨을 보여준다.

도 42는 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 불순물 G 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 3개의 제제 모두 불순물 G 수준이 12개월에 0.5% (40℃/75%RH) 미만일 것으로 예상됨을 보여준다.

도 43은 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 불특정 불순물 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 3개의 제제 모두 불특정 불순물 수준이 12개월에 0.5% (40℃/75%RH) 미만일 것으로 예상됨을 보여준다. 또한, EDTA가 결여된 2개의 제제(2-1 및 2-2)는 12개월에 0.2 % 미만의 예상 수준을 나타낸다.

도 44는 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 총 불순물 결과 및 예측을 나타낸 것이다. 4개의 측정된(최대 6개월) 데이터 포인트를 사용한 상기 예측은 EDTA가 결여된 2개 제제의 경우(2-1, 2-2)의 경우 총 불순물 수준이 12개월에 3% (40℃/75%RH) 미만일 것으로 예상되는 반면, 설파이트 및 EDTA가 존재하는 제제 3-1의 경우 3%에 도달할 것으로 예상된다. 상기 결과는 제제에 대해 안정성을 증가시키기 위하여 EDTA가 필요하지 않다는 것을 보여준다.

도 45는 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)의 농도 증가 실험의 추가 설계의 불순물 A 및 C에 대한 결과를 나타낸 것이다. 3개의 다양한 DSP 수준(10, 30 및 45 mg/ml)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않은 6개의 제제가 제조되었고, 안정성을 유지했다(50 ml 황색 바이알; 40℃/75%RH에서 0, 1, 3, 6 개월). 모든 6개 제제는 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 포함하고, 설파이트는 부족했다. 6개월에 걸쳐 모든 제제에 대한 불순물 C의 명확한 감소는 있지만 EDTA를 포함하는 제제에서 불순물 A에 대하여 명백한 추세는 없는 것으로 보여진다. EDTA가 없는 제제에서 불순물 A의 경우, 결국 정체되는 초기 증가가 일시적으로 나타난다.

도 46은 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)의 농도 증가 실험의 추가 설계의 불순물 D 및 G에 대한 결과를 나타낸 것이다. 3개의 다양한 DSP 수준(10, 30 및 45 mg/ml)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않은 6개의 제제가 제조되었고, 안정성을 유지했다(50 ml 황색 바이알; 40℃/75%RH에서 0, 1, 3, 6 개월). 모든 6개 제제는 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 포함하고, 설파이트는 부족했다. 6개월에 걸쳐 모든 제제에 대한 불순물 G의 명확한 감소는 있지만 EDTA를 포함하는 제제에서 불순물 D에 대하여 명백한 추세는 없는 것으로 보여진다. EDTA를 포함하는 제제에서 불순물 D의 경우, 시간이 지남에 따라 최대 0.2%까지 눈에 띄게 증가한다.

도 47은 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)의 농도 증가 실험의 추가 설계의 총 불순물에 대한 결과를 나타낸 것이다. 3개의 다양한 DSP 수준(10, 30 및 45 mg/ml)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않은 6개의 제제가 제조되었고, 안정성을 유지했다(50 ml 황색 바이알; 40℃/75%RH에서 0, 1, 3, 6 개월). 모든 6개 제제는 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 포함하고, 설파이트는 부족했다. DSP 함량이 45 mg/ml로 가장 높은 제제는 3개월에 설명을 여전히 통과한 반면, 나머지 제제는 모두 실패하며 침전물을 보였다. 상기 결과는 증가하는 DSP 농도를 갖는 제제가 EDTA의 존재 또는 부재와 무관하게 시간에 따른 총 불순물을 덜 형성함을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

다음의 간단한 요약은 본 발명의 모든 특징과 관점을 포함하려는 것이 아니며, 또한 본 발명이 이 요약에서 논

의된 모든 특징과 관점을 포함해야 한다는 것을 의미하지도 않는다.

- [0030] 본 발명은 감소된 수준의 항산화-작용 보존제를 포함하는 고농도 글루코코르티코이드 함유 약제학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제에 관한 것이다. 본 발명에 개시된 약제학적 제제는 공지된 글루코코르티코이드-함유 제제와 비교하여 감소된 수준의 보존제 및/또는 킬레이트제를 포함한다.
- [0031] 본 발명은 제제를 바이알에 충전하는 동안 한정된 헤드스페이스 부피 대 API 비의 사용이 감소된 수준의 항산화 보존제의 존재하에 제조 직후 상태에 근접한 조성물의 안정성을 유지한다는 발견에 기초한다.
- [0032] 즉, 본 발명은 글루코코르티코이드 함유 제제를 용기(예를 들어, 바이알)에 포장하는 동안 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비를 사용하면 제조 직후 제제가 그 상태와 가깝게 유지되는 안정성이 나타난다는 사실에 기초한다. 놀랍게도, 이 효과는 제제가 보존제(예를 들어, 항산화제)의 양을 감소시키거나 포함하지 않는 경우에도 관찰된다. 본 발명에 개시된 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비는 공지된 글루코코르티코이드 제제에 사용된 것 보다 낮다(실시 예 1, 표 1 참조).
- [0033] 이론에 얽매이지 않고, 본 발명에 공지된 바와 같이 정의된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율을 사용하면(그리고 알려진 글루코코르티코이드 제제에 사용된 것보다 낮음) 주어진 글루코코르티코이드 분자당 존재하는 산소 분자가 더 적어진다고 여겨진다. 따라서, 주어진 양의 글루코코르티코이드 분자에는 더 적은 산소 분자가 제공되어 산화분해(그리고 시간 경과에 따른 불순물의 축적됨)가 감소한다.
- [0034] 보다 구체적으로, 본 발명은 전형적인 제조(표 1 참조)를 넘어, 헤드스페이스 부피 대 API 비를 줄이면 설파이트 보존제는 35 ppm 이하, 킬레이터(다이소듐 에데테이트)는 500 ppm 이하를 허용하고(실시예 2), 2°C 내지 30°C에서 최소 24 개월의 저장 수명을 달성할 수 있다는 연구 결과에 근거하고 있다(표 4, 도 1 내지 26).
- [0035] 즉, 본 발명자들은 이러한 헤드스페이스 용적(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비를 줄이면 설파이트 보존제는 0.035 mg/ml(35ppm) 이하, 킬레이터제(다이소듐 에데테이트)는 0.5mg/ml(500ppm) 이하를 허용하고, 25°C/60 % RH에 저장되었을 때 저장 수명이 최대 48 개월을 갖는 제제임을 입증하였다(실시예 2 참조).
- [0036] 또한, 본 발명은 추가적으로 용액 내 고농도의 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)는 가수분해 및 산화와 같은 분해 공정에 대해 API로서 자체적으로 보호되어(업계에 알려지지 않은 농도 의존성), 설파이트 보존제의 경우 0-35ppm 및 킬레이터(다이소듐 에데테이트)의 경우 0-500ppm의 범위를 가능하게 한다는 사실에 근거하고 있다.
- [0037] 즉, 본 발명은 또한 글루코코르티코이드 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)가 수용성 제제에서 고농도로 존재할 때 가수 분해 및 산화와 같은 분해 공정에 대해 점차 자기-보호적이라는 예상치 못한 발견에 근거하고 있다. 이전에 보고되지 않았던 이러한 농도-의존적 자기-보호는 공개된 수용성 제제의 안정성에도 기여한다.
- [0038] 본 발명자들의 이러한 예상치 못한 발견은 글루코코르티코이드 및 적은 양의 보존제 및/또는 킬레이트제를 함유하는 수용성 약제학적 제제를 제조할 수 있게 해주며, 제제는 알려진 보존제 함유 글루코코르티코이드 제제와 유사하거나 더 긴 저장 수명을 가지고 있다. 즉, 본 발명의 조성물 및 제제는 보존제 및/또는 킬레이트제를 소량 또는 전혀 함유하지 않는 글루코코르티코이드 용액의 장기 저장을 허용한다.
- [0039] 따라서, 본 발명은 제 1 관점에서 (i) 헤드스페이스(부피; [ml]) 대 글루코코르티코이드(무게 [mg]) 비율이 0 - 0.00588로 포장된 글루코코르티코이드, 및 (ii) 농도가 70ppm 미만인 보존제를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0040] 본 발명의 약제학적 조성물은 기존 제제 보다 몇 가지 장점을 제공한다. 항산화 보존제가 환자 민감성(sensitivity) 및 독성(toxicity)과 관련이 있는 것으로 밝혀졌으므로, 조성물의 안정성을 유지하면서 보다 낮은 수준의 이러한 보존제를 포함하는 약학 조성물이 매우 바람직하다. 본 발명의 특정 실시예에서, 항산화제는 STEP-데이터베이스에 없는 부형제인, 나트륨 설파이트(무수)이며, 이는 소아 집단에 사용하기 위해 독성 부형제를 모니터링하고 있다(Thabet et al. 2018; Nellis et al. 2015; Turner et al. 2014). 본 발명의 특정 실시예에서, AVM0703은 DoE 연구의 초기 표적 제제(initial target formulation)를 지칭한다(표 4 내지 7의 제제 2, 4, 6, 8, 12 참조).
- [0041] 본 발명은 제 2 관점에서 헤드스페이스(부피; [ml]) 대 글루코코르티코이드(중량 [mg]) 비율이 0 - 0.00588인 상기 약제학적 조성물의 패키징에 기초하여 저농도의 보존제를 갖는 약제학적 조성물의 제조 장법을 제공한다.
- [0042] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 또한 감소된 수준의 항산화 보존제를 포함하는 고농도 글루코코르티코이드

함유 억제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 조성물의 성분을 혼합하고 상기 조성물을 헤드스페이스 부피 대 API 비율 및 항산화제 대 총 API 비율이 감소되는 환경에서 포장하는 단계를 포함한다.

- [0043] 본 발명은 제 3 관점에서 본 발명의 억제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 글루코코르티코이드 치료가 필요한 호스트를 치료하는 방법을 제공한다. 즉, 본 개시 내용은 글루코코르티코이드 약물을 필요로 하는 환자의 치료를 위한 본 발명에 개시된 억제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0044] 호스트를 치료하는 방법에는 예를 들어 암 및 자가면역질환을 포함하지만 이에 국한되지 않는 질병 환자 중 항염증(anti-inflammatory), 면역억제(immunosuppression), 림프절제(lymphoablation), 배 중심 제거(center elimination), IL-2 IL-7 IL-12 및/또는 IL-15 상승, 중간엽 줄기 세포 상승(mesenchymal stem cell elevation), G-CSF 증가, 호중구(neutrophil) 증가, 세포 기반 요법 전의 종양/암(tumor/cancer) 사멸 또는 림프구 제거(전제 조건), FGF-18 상승, 연골(cartilage) 생성, 조혈 줄기 세포(hematopoietic stem cell) 상승 및/또는 호중구 생성, 또는 수행 상태 개선이 필요한 환자에게 상기 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0045] 본 발명은 제 4 관점에서 텍사메타손 및 보존제를 포함하는 수용성 억제학적 제제로서, 제제는 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율이 0.007 미만인 용기에 포장되고, 보존제의 농도가 약 0.1 mg/ml 이하인 제제를 제공한다. 본 발명자들은 글루코코르티코이드 함유 제제를 용기(예를 들어, 바이알)에 포장하는 동안 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율을 사용하면 제조 직후 제제의 상태와 가깝게 유지되는 안정성이 있다는 것을 발견하였다. 놀랍게도, 상기 효과는 제제가 보존제(예: 항산화제)의 양을 줄이거나 이에 포함하지 않는 경우에도 관찰된다.
- [0046] 일 실시예에서, 텍사메타손은 텍사메타손 나트륨 포스페이트이다. 일 실시예에서, 제제 중 텍사메타손 포스페이트의 농도는 24 mg/ml 이상이다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율은 0.00588 이하이다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 10 % 미만의 산소, 보다 바람직하게는 약 5 % 미만의 산소를 포함한다.
- [0047] 일 실시예에서, 보존제의 농도는 약 0.035 mg/ml 이하이다. 일 실시예에서, 보존제는 설파이트, 파라벤, 벤질알코올, 벤제토늄 클로라이드, 프로필렌 글리콜 및/또는 크레아티닌이다. 일 실시예에서, 설파이트는 아황산 나트륨 (무수), 중아황산 나트륨 및/또는 메타중아황산 나트륨이다. 일부 특히 바람직한 실시예에서, 제제는 보존제를 포함하지 않는다. 본 발명자들은 본 발명의 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율을 사용하면 본 발명의 제제가 제조 후 최대 29 개월(및 48 개월까지 예상)까지, 보존제가 낮거나 전혀 없더라도 안정적으로 유지될 수 있음을 입증하였다.
- [0048] 일 실시예에서, 제제는 하나 이상의 킬레이트제를 포함한다. 일 실시예에서, 킬레이트제의 농도는 약 0.50 mg/ml 이하이다. 일 실시예에서, 킬레이트제는 다이소듐 에데타이트(다이소듐 EDTA)이다. 일부 특히 바람직한 실시예에서, 제제는 킬레이트제를 포함하지 않는다. 본 발명자들은 본 발명의 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율을 사용하면 본 발명의 제제가 킬레이트제를 사용하지 않고도 안정적으로 유지될 수 있음을 입증하였다.
- [0049] 일 실시예에서, 텍사메타손은 텍사메타손 염기, 텍사메타손 인산 나트륨 및 텍사메타손 아세테이트로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시예에서, 텍사메타손은 텍사메타손 나트륨 포스페이트이다.
- [0050] 일 실시예에서, 제제의 저장 수명은 2°C 내지 40°C에서 보관될 때 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월이다. 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 보관될 때 안정하게 유지된다.
- [0051] 일 실시예에서, 제제에서 글루코코르티코이드의 양은 제제가 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 보관될 때 제조일과 비교하여 ± 5.0 % 사이로 유지된다. 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 보관될 때 pH에서 ± 0.5 미만의 변화를 나타낸다.
- [0052] 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 약 0.50 % 미만의 불순물 A 축적량을 나타낸다. 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 약 0.50 % 미만의 불순물 B 축적량을 나타낸다. 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 약 0.50 % 미만의 불순물 G 축적량을 나타낸다. 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 약 0.20 % 미만의 불특정 불순물 축적량을 나타낸다. 일 실시예에서, 제제는 2°C 내지 40°C에서 적어도 약 18, 24, 36 또는 48 개월 동안 저장될 때 약 3.0 % 미만의 총 불순물 축적량을 나타낸다.

- [0053] 본 발명은 제 5 관점에서 치료 방법에 사용하기 위하여 본 발명에 따른 수용성 약제학적 제제를 제공한다.
- [0054] 본 발명은 제 6 관점에서 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조를 위하여 본 발명에 따른 수용성 약제학적 제제의 용도를 제공한다.
- [0055] 본 발명은 제 7 관점에서 본 발명의 수용성 약제학적 제제의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0056] 본 발명은 제 8 관점에서 텍사메타손 및 보존제를 포함하는 수용성 약제학적 제제를 안정화시키는 방법으로서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율이 0.007 이하인 용기에 본 발명의 수용성 약제학적 제제를 포장하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0057] 본 발명은 이러한 조합이 명확하게 허용되지 않거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고 기술된 관점 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.
- [0058] **표의 간단한 설명(BRIEF DESCRIPTION OF TABLES)**
- [0059] 표 1은 AVM0703이 헤드스페이스 부피 [ml] 대 총 API (텍사메타손 포스페이트 당량) [mg] 비율, 총 아황산염 [mg] 대 총 API (텍사메타손 포스페이트 당량) [mg] 비율뿐만 아니라, 가장 낮은 "(설과이트/API) x 헤드스페이스 부피" 값 중 하나와 관련하여 업계에서 제조된 텍사메타손 나트륨 포스페이트 제제에서 일반적으로 발견되는 값보다 낮다는 것을 보여준다. 또한, 비교는 추정/측정된 헤드스페이스 부피, API 농도 및 함량, 아황산염 농도 및 함량뿐만 아니라 AVM0703과 비교하여 시장에서 선택된(시판되는) 텍사메타손 나트륨 포스페이트 용액(바이알 또는 앰플)의 계산된 비율을 보여준다.
- [0060] 표 2는 실험 설계(25°C/60%RH)의 타겟 포인트(센터 포인트) 제제의 조성을 mg/ml로 나타낸 것이다.
- [0061] 표 3은 실험 설계의 타겟 포인트 제제의 조성을 중량 퍼센트로 나타낸 것이다.
- [0062] 표 4는 장기 보관(25°C/60%RH)을 위해 모니터링한 16개 제제 중 10개의 조성을 나타낸 것이다. 이 제제는 실험의 첫 번째 설계 연구의 일부였다.
- [0063] 표 5는 18개월의 분석(25°C/60%RH)을 유지하기 위해 시험된 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 6가지 제제를 나타낸 것이다. F15(대기 산소 수준 20.9 %) 외에, 5개의 다른 모든 제제(F2, 4, 9, 10 및 11)는 필요한 API 분석 또는 불순물 임계값 내에 있었다. 이들 6개 제제는 DoE 연구를 위해 제조된 16개 제제 중에서 선택되어 2 가지 요소를 평가하였다: 0 내지 0.07 mg/mL 범위의 아황산 나트륨 (무수) 및 0 내지 10 % 범위의 헤드스페이스 산소를 평가하기 위한 14개 제제(F1 - F13), 대기 산소(20.9%)에서 0.035 또는 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 (무수)을 각각 사용했을 때 안정성을 평가하기 위한 2개의 추가 제제(F15, F16)를 제조하였다.
- [0064] 표 6은 24개월의 안정성을 위해 시험된 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 9가지 제제를 나타낸 것이다. F15(대기 산소 수준 20.9 %) 외에, 8개의 다른 모든 제제(F2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 및 12)는 필요한 API 분석 또는 불순물 임계값 내에 있었다. 이들 9개 제제는 DoE 연구를 위해 제조된 15개 제제 중에서 선택되어 2 가지 요소를 평가하였다: 0 내지 0.07 mg/mL 범위의 아황산 나트륨 (무수) 및 0 내지 10 % 범위의 헤드스페이스 산소를 평가하기 위한 13개 제제(F1 - F13), 대기 산소(20.9%)에서 0.035 또는 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 (무수)을 각각 사용했을 때 안정성을 평가하기 위한 2개의 추가 제제(F15, F16)를 제조하였다.
- [0065] 표 7은 29개월의 안정성을 위해 시험된 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 9가지 제제를 나타낸 것이다. F15(대기 산소 수준 20.9 %) 외에, 8개의 다른 모든 제제(F2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 및 12)는 필요한 API 분석 또는 불순물 임계값 내에 있었다. 이들 9개 제제는 DoE 연구를 위해 제조된 15개 제제 중에서 선택되어 2 가지 요소를 평가하였다: 0 내지 0.07 mg/mL 범위의 아황산 나트륨 (무수) 및 0 내지 10 % 범위의 헤드스페이스 산소를 평가하기 위한 13개 제제(F1 - F13), 대기 산소(20.9%)에서 0.035 또는 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 (무수)을 각각 사용했을 때 안정성을 평가하기 위한 2개의 추가 제제(F15, F16)를 제조하였다.
- [0066] 표 8은 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= HO: 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 또는 EDTA의 존재 없이 제제의 안정성을 평가하기 위한 실험 시리즈의 설계(40°C/60% RH에서 최대 6개월)에 사용된 10개 제제의 조성을 나타낸 것이다: 표에 표시된 항목을 갖는 10개의 제제를 제조(GLP 등급)하여 안정성 시험을 하였다. 26.23

mg/ml DSP는 24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트와 같다.

- [0067] 표 9는 다양한 헤드스페이스 산소 수준(0, 5, 10, 15%)에서 아황산 나트륨 (무수) 및/또는 다이소듐 에테데이트의 부재 하에 제제의 저장 수명을 평가하기 위해 수행된 확장 DoE 연구를 위해 추가로 제조된 10개 제제를 나타낸 것이다. 보관 조건은 0, 1, 3 및 6개월에 샘플링을 수행한 상태에서 40℃/75%RH(반전된 바이알 위치)이다.
- [0068]
- [0069] 표 10은 다이소듐 에테데이트(0.5 mg/ml)의 존재 또는 부재 하에 증가하는 DSP 농도를 갖는 제제의 저장 수명을 평가하기 위해 수행된 확장 DoE 연구를 위해 2가지 다양한 수준의 DSP(10 및 30 mg/ml)를 갖는 추가로 제조된 4개 제제를 나타낸 것이다. 4개 제제 모두 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 함유하고 설파이트는 없었다. 보관 조건은 0, 1, 3 및 6개월에 샘플링을 수행한 상태에서 40℃/75%RH(반전된 바이알 위치)이다.
- [0070] 표 11은 다이소듐 에테데이트(0.5 mg/ml)의 존재 또는 부재 하에 증가하는 DSP 농도를 갖는 제제의 저장 수명을 평가하기 위해 수행된 확장 DoE 연구를 위해 45 mg/ml DSP를 갖는 추가로 제조된 2개 제제를 나타낸 것이다. 2개 제제 모두 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 함유하고 설파이트는 없었다. 보관 조건은 0, 1, 3 및 6개월에 샘플링을 수행한 상태에서 40℃/75%RH(반전된 바이알 위치)이다.
- [0071] 표 12는 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)의 농도 증가에 대한 추가 실험 설계의 결과를 나타낸 것이다. 이 6개 제제(표 10 및 11에 나타냄)는 각각 0.5 mg/ml EDTA를 포함하거나 포함하지 않은, 3개의 다양한 수준의 DSP를 갖도록(10, 30 및 45 mg/ml, 당량 대 9.15, 27.45 및 41.17 텍사메타손 포스페이트(DP)) 제조되어 안정성을 유지하였다(50 ml 황색 바이알; 40℃/75%RH에서 0, 1, 3, 6 개월). 6개 제제 모두 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 함유하고 설파이트는 없었다. 그 결과 DSP 농도가 증가하는 제제가 시간이 지남에 따라 더 적은 총 불순물을 형성하는 것을 입증했다.
- [0072] * * *
- [0073] 보충 표 A는 미국 내 사람에게 사용하기 위해 시판되는 텍사메타손 나트륨 포스페이트 주사제의 부형제 프로파일, 강도 및 바이알 부피를 나타낸 것이다.
- [0074] 보충 표 B는 부형제 프로파일을 포함하는 텍사메타손 나트륨 포스페이트 제제의 예를 나타낸 것이다(미국 시장).
- [0075] 보충 표 C는 부형제 프로파일을 포함하는 텍사메타손 나트륨 포스페이트 제제의 예를 나타낸 것이다(미국 수의학 시장).
- [0076] 보충 표 D는 부형제 프로파일을 포함하는 고용량의 텍사메타손 나트륨 포스페이트 제제(주사제)의 예를 나타낸 것이다(국제 시장).
- [0077] 보충 표 E는 훨씬 높은 설파이트 함량을 갖는 텍사메타손 제제를 개시하는 선행 특허의 예를 나타낸 것이다.
- [0078] 보충 표 F는 제조자에 의해 개시된 바와 같이 저장 수명을 포함하는 텍사메타손 제제의 예를 나타낸 것이다.
- [0079] **상세한 설명(DETAILED DESCRIPTION)**
- [0080] 본 발명은 감소된 수준의 항산화제 활성 보존제를 포함하는 고농도 글루코코르티코이드 함유 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 조성물을 패키징 용기(receptacles)로 분배하는 동안 한정된 헤드스페이스 부피 대 API 비율의 사용이 감소된 수준의 항산화 보존제의 존재 하에서 조성물의 안정성을 증가시킨다는 발견에 기초한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 기존의 제제보다 몇 가지 장점이 있다. 항산화 보존제가 환자 민감성 및 독성과 관련이 있는 것으로 밝혀졌으므로, 이러한 보존제를 더 낮은 수준으로 포함하는 약제학적 조성물은 2℃ 내지 40℃에서 조성물의 안정성을 유지하는 것이 매우 바람직하다.
- [0081] 즉, 본 발명은 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제에 관한 것이다. 수용성 약제학적 제제는 감소된 수준의 보존제를 포함하며, 이는 항산화제 활성 보존제일 수 있다. 본 발명의 수용성 약제수성 약학 제제는 기존 제제보다 몇 가지 장점이 있다. 보존제가 환자 감수성 및 독성과 관련이 있는 것으로 밝혀졌으므로, 제제의 안정성을 유지하면서, 보다 낮은 수준의 이러한 보존제를 포함하는 약제학적 제제가 매우 바람직하다.
- [0082] 본 발명은 용기에 제제를 포장하는 동안 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율을 사용하면 보존제의 양이 감소거나 전혀 없는 경우에도 제제의 안정성을 증가시킨다는 발견에 부분적으로 기초한다. 따라서, 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 제제는 헤드스페이스 부피(ml)

대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.007 이하인 용기에 포장된다. 일부 구체예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.0065 이하, 0.0060 이하, 0.00588 이하, 0.0055 이하, 0.0050 이하, 0.0045 이하, 0.0040 이하, 0.0035 이하, 0.0030 이하, 0.0025 이하, 0.0020 이하, 0.0015 이하 또는 0.0010 이하일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.00588 이하일 수 있다.

[0083] 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 상기 제제는 약 0.0046 내지 약 0.0099의 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율을 갖는 용기에 포장된다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 약 0.003 내지 0.007, 또는 약 0.004 내지 0.006일 수 있다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 약 0.001 내지 0.00588일 수 있다.

[0084] 당업자는 아래에 상세히 설명된 바와 같이 주어진 글루코코르티코이드에 대한 텍사메타손의 등가 농도를 쉽게 계산할 수 있다. 따라서, 일부 경우에 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드 함량(mg)의 비율로 표현될 수 있으며, 상기 글루코코르티코이드 함량은 텍사메타손(mg)의 등가 함량으로 표현된다. 즉, 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비는 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율일 수 있거나 또는 표현될 수 있다.

[0085] 용기에서 헤드스페이스 부피를 결정하기 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 포장하는 동안 헤드스페이스 부피는 다음 계산에 의해 측정될 수 있다: (바이알 브림(brim) 부피 - 스톱퍼 부피 - 유체 충전 부피); 또는, 모든 가스가 교체되었을 때 액체를 첨가하고 부피를 측정한다.

[0086] 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 제제는 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.0040 이하, 0.0035 이하, 0.0030 이하, 0.0025 이하, 0.0020 이하, 0.0015 이하, 0.00146 이하 또는 0.0010 이하인 용기에 포장된다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.00150 이하인 용기에 포장된다. 특히 바람직한 실시예에서, 제제는 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.00146 이하인 용기에 포장된다.

[0087] 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 제제는 설파이트 함량(mg) : 글루코코르티코이드 함량(mg) : 헤드스페이스 부피(ml) 비율이 0.000203 이하인 용기에 포장될 수 있다.

[0088] 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 제제는 0.01050 이하의 ((설파이트 함량(mg) : 글루코코르티코이드 함량(mg)) x 헤드스페이스 부피(ml)) 값을 갖는 용기에 포장될 수 있다.

[0089] 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 8 ml 이하일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 7.2 ml 이하일 수 있다.

[0090] 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 총 용기 부피의 약 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 % 일 수 있다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 총 용기 부피의 약 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 % 미만일 수 있다.

[0091] 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 % 산소를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 % 미만의 산소를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 5% 산소를 포함하거나 5% 미만의 산소를 포함할 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 헤드스페이스 부피는 약 0% 산소를 포함할 수 있다.

[0092] 주어진 헤드스페이스 부피에서 헤드스페이스 산소 수준을 결정하기 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 헤드스페이스 산소 수준은 전기화학적 방법 또는 가스 크로마토그래피와 같은 종래의 파괴적 기술(destructive techniques) 또는 레이저 기반 주파수 변조 분광법과 같은 비파괴적 방법(non-destructive methods)에 의해 측정될 수 있다(Pharmaceutical Technology, 2002 년 7 월; Lighthouse Instruments Application Note 102).

[0093] 본 발명의 수용성 약제학적 제제는 유리하게는 공지된 글루코코르티코이드 제제보다 적은양의 보존제(항산화제

또는 항균제와 같은)를 포함한다. 따라서, 일 실시예에서, 제제는 약제학적으로 허용되는 보존제를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 일 실시예에서, 제제는 약 1 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 설파이트 보존제; 약 0.2 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 파라벤 보존제; 약 8 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 크레아티닌; 및/또는 약 0.1 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 벤제토늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제 중 보존제의 총 농도는 약 0.1 mg/ml 미만일 수 있다.

[0094] 일 실시예에서, 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml, 약 0.08 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.035 mg/ml, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 또는 약 0.01 mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml 미만, 약 0.08 mg/ml 미만, 약 0.07 mg/ml 미만, 약 0.06 mg/ml 미만, 약 0.05 mg/ml 미만, 약 0.04 mg/ml 미만, 약 0.035 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml 미만, 약 0.02 mg/ml 미만, 또는 약 0.01 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 보존제의 농도는 약 0.07 mg/ml 일 수 있거나, 약 0.07 mg/ml 미만일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 보존제의 농도는 약 0.035 mg/ml 일 수 있거나, 약 0.035 mg/ml 미만일 수 있다.

[0095] 특히 바람직한 실시예에서, 보존제의 농도는 0 mg/ml 일 수 있다. 즉, 특히 바람직한 실시예에서 제제는 보존제를 포함하는 않는다.

[0096] 상술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적 제제는 제제의 안정성을 유지하기 위해 약제학적으로 허용가능한 보존제(항산화제 또는 항균제와 같은) 첨가제를 포함할 수 있다(포함하지 않을 수 있다). 항산화제는 공지된 글루코코르티코이드 함유 제제에 전형적으로 사용되는 수준과 비교하여 감소된 양으로 첨가되어, 이러한 항산화 보존제의 사용과 관련된 독성 및 부작용을 감소시킨다.

[0097] 본 발명에 사용된 바와 같이, 항산화제(항산화 보존제)는 분자의 산화 과정을 지연시키거나 억제하여 조성물의 안정성을 증가시키는 것으로 당업자에게 공지된 부형제이다. 이러한 항산화제는 아스코르브산(ascorbic acid), 아세틸시스테인(acetylcysteine), 부틸하이드록시아니솔(butylhydroxyanisole), 시스테인 하이드로클로라이드(cysteine hydrochloride), 디티오나이트 나트륨(thionite sodium), 겐트산(gentisic acid), 글루타메이트 모노소듐(glutamate monosodium), 글루타티온(glutathione), 포름알데하이드 설펜시레이트 나트륨(formaldehyde sulfoxylate sodium), 메티오닌(methionine), 모노티오글리세롤(monothioglycerol), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 설파이트(sulfites), 나트륨 티오글리콜레이트(sodium thioglycolate), α-티오글리세롤(α-thioglycerol), 토코페롤 알파(tocopherol alpha), 알파 토코페롤 하이드로젠 숙시네이트(alpha tocopherol hydrogen succinate), 비타민 A(vitamin A), 비타민 C(vitamin C), 비타민 E(vitamin E), 베타-카로틴(beta-carotene), 리코펜(lycopene), 루테인(lutein), 셀레늄(selenium), 망간(manganese), 제아잔틴(zeaxanthin), 플라보노이드(flavonoids), 플라본(flavones), 카테킨(catechins), 폴리페놀(polyphenols), 및 피토에스트로젠(phytoestrogens), 및 티오글리콜레이트 나트륨(thioglycolate sodium)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 어떤 경우에 항산화제(항산화 보존제)는 설파이트이다. 상기 설파이트는 아황산나트륨(무수)(Na_2SO_3), 중아황산나트륨(NaHSO_3), 중아황산칼륨(KHSO_3), 메타중아황산칼륨($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$) 및 중아황산나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)과 관련이 있지만 이에 한정되지 않는다.

[0098] 따라서, 본 발명의 약제학적 제제의 일 실시예에서, 상기 보존제는 설파이트, 파라벤, 벤질 알코올, 벤제토늄 클로라이드, 프로필렌 글리콜 및/또는 크레아티닌일 수 있다. 일 실시예에서, 설파이트는 아황산나트륨(무수), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 중아황산칼륨, 메타중아황산칼륨일 수 있다. 일 실시예에서, 파라벤은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 이소프로필파라벤 및/또는 이소부틸파라벤일 수 있다. 일 실시예에서, 파라벤은 메틸파라벤 및/또는 프로필파라벤일 수 있다.

[0099] 일 실시예에서, 설파이트 보존제의 농도는 약 1 mg/ml 일 수 있거나 약 1 mg/ml 미만일 수 있다. 일 실시예에서, 설파이트 보존제의 농도는 약 0.9 mg/ml, 약 0.8 mg/ml, 약 0.7 mg/ml, 약 0.6 mg/ml, 약 0.5 mg/ml, 약 0.4 mg/ml, 약 0.3 mg/ml, 약 0.2 mg/ml, 또는 약 0.1mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 설파이트 보존제의 농도는 약 0.9 mg/ml 미만, 약 0.8 mg/ml 미만, 약 0.7 mg/ml 미만, 약 0.6 mg/ml 미만, 약 0.5 mg/ml 미만, 약 0.4 mg/ml 미만, 미만 약 0.3 mg/ml, 약 0.2 mg/ml 미만, 또는 약 0.1 mg/ml 미만일 수 있다. 일 실시예에서, 설파이트 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml, 약 0.08 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 또는 약 0.01 mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 설파이트 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml 미만, 약 0.08 mg/ml 미만, 약 0.07 mg/ml 미만, 약 0.06 mg/ml 미만, 약 0.05 mg/ml 미만, 약 0.04 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 미만, 또는 약 0.01 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 설파이트 보존제의 농도는 0 mg/ml 일 수 있다. 즉, 일부 바람직한

실시예에서, 제제는 설파이트 보존제를 포함하지 않는다.

[0100] 일 실시예에서, 파라벤 보존제의 농도는 약 0.2 mg/ml 이하일 수 있다. 일 실시예에서, 파라벤 보존제의 농도는 약 0.1 mg/ml 이하일 수 있다. 일 실시예에서, 파라벤 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml, 약 0.08 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml, 또는 약 0.01 mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 파라벤 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml 미만, 약 0.08 mg/ml 미만, 약 0.07 mg/ml 미만, 약 0.06 mg/ml 미만, 약 0.05 mg/ml 미만, 약 0.04 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 미만, 또는 약 0.01 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 파라벤 보존제의 농도는 0 mg/ml 일 수 있다. 즉, 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 파라벤 보존제를 포함하지 않는다.

[0101] 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 8 mg/ml 일 수 있거나 약 8 mg/ml 미만일 수 있다. 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 7mg/ml, 약 6mg/ml, 약 5mg/ml, 약 4mg/ml, 약 3mg/ml, 약 2mg/ml 또는 약 1mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 7 mg/ml 미만, 약 6 mg/ml 미만, 약 5 mg/ml 미만, 약 4 mg/ml 미만, 약 3 mg/ml 미만, 약 2 mg/ml 미만, 또는 약 1 mg/ml 미만일 수 있다. 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 0.9 mg/ml, 약 0.8 mg/ml, 약 0.7 mg/ml, 약 0.6 mg/ml, 약 0.5 mg/ml, 약 0.4 mg/ml, 약 0.3 mg/ml, 약 0.2 mg/ml, 또는 약 0.1mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 0.9 mg/ml 미만, 약 0.8 mg/ml 미만, 약 0.7 mg/ml 미만, 약 0.6 mg/ml 미만, 약 0.5 mg/ml 미만, 약 0.4 mg/ml 미만, 약 0.3 mg/ml 미만, 약 0.2 mg/ml 미만, 또는 약 0.1 mg/ml 미만일 수 있다. 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 0.09 mg/ml, 약 0.08 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml, 또는 약 0.01 mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 약 0.09 mg/ml 미만, 약 0.08 mg/ml 미만, 약 0.07 mg/ml 미만, 약 0.06 mg/ml 미만, 약 0.05 mg/ml 미만, 약 0.04 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 미만, 또는 약 0.01 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 크레아티닌의 농도는 0 mg/ml 일 수 있다. 즉, 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 크레아티닌을 포함하지 않는다.

[0102] 일 실시예에서, 벤제토늄 클로라이드의 농도는 약 0.1 mg/ml 이하일 수 있다. 일 실시예에서, 벤제토늄 클로라이드의 농도는 약 0.09 mg/ml, 약 0.08 mg/ml, 약 0.07 mg/ml, 약 0.06 mg/ml, 약 0.05 mg/ml, 약 0.04 mg/ml, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml, 또는 약 0.01mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 벤제토늄 클로라이드의 농도는 약 0.09 mg/ml 미만, 약 0.08 mg/ml 미만, 약 0.07 mg/ml 미만, 약 0.06 mg/ml 미만, 약 0.05 mg/ml 미만, 약 0.04 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml, 약 0.02 mg/ml 미만, 또는 약 0.01 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 벤제토늄 클로라이드의 농도는 0 mg/ml 일 수 있다. 즉, 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 벤제토늄 클로라이드를 포함하지 않는다.

[0103] 본 발명의 수용성 약제학적 제제는 유리하게는 공지된 글루코코르티코이드 제제보다 적은양의 킬레이트제를 포함한다. 킬레이트제는 일반적으로 제제에 존재할 수 있는 금속 이온의 반응성을 격리(sequester) 및 감소(decrease)시키기 위해 약제학적 제제에 포함된다.

[0104] 따라서, 일 실시예에서, 본 발명의 제제는 킬레이트제를 포함할 수 있다(포함하지 않을 수 있다.) 일 실시예에서, 제제는 킬레이트제를 포함하고, 상기 킬레이트제의 농도는 약 0.50 mg/ml 이하일 수 있다. 일 실시예에서, 킬레이트제의 농도는 약 0.45 mg/ml, 약 0.40 mg/ml, 약 0.35 mg/ml, 약 0.30 mg/ml, 약 0.25 mg/ml, 약 0.20 mg/ml, 약 0.15 mg/ml, 약 0.10 mg/ml, 또는 약 0.05 mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 킬레이트제의 농도는 약 0.45 mg/ml 미만, 약 0.40 mg/ml 미만, 약 0.35 mg/ml 미만, 약 0.30 mg/ml 미만, 약 0.25 mg/ml 미만, 약 0.20 mg/ml 미만, 약 0.15 mg/ml, 약 0.10 mg/ml 미만, 또는 약 0.05 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 킬레이트제의 농도는 0 mg/ml 일 수 있다. 즉, 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 킬레이트제를 포함하지 않는다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 다이소듐 에테데이트(다이소듐 EDTA)를 포함하지 않는다.

[0105] 가능한 킬레이트제는 칼슘 다이소듐 EDTA 0.01-0.1%(EDTA = Ethylenediaminetetra acetic acid or Edetate), 다이소듐 EDTA 0.01-0.11%, 나트륨 EDTA 0.20%, 칼슘 버세타미드(Versetamide) 나트륨 2.84%, 칼테리돌(Calteridol) 0.023%, 및 DTPA 0.04-1.2%(Diethylenetriaminepenta acetic acid)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 킬레이트제는 아세트산(acetic acid), 시트르산(citric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 락트산(lactic acid), 에데트산(edetic acid), 니트릴로아세트산(nitriloacetic acid), 디피콜린산(dipicolinic acid), 가도테릭산(gadoteric acid), 펜트산(pentetic acid), 글루콘산(gluconic acid), L-타르타르산(L-tartaric acid), 티오황산(thiosulfuric acid), 에메라미드(emeramide), 폴리글루삼(poliglusam), 악테오사이드(acteoside), 테노일트리플루오로아세톤(thenoyltrifluoroacetone), 타가토스(tagatose), 테트라티오몰리브데이트(tetrathiomolybdate), 아라노신(alanosine), 디머카프롤(dimercaprol), 트리에틸테트라민

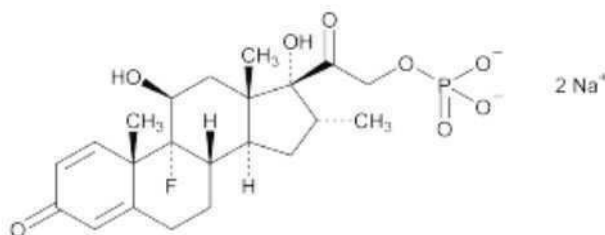
(triethyltetramine), 데페리프론(deferiprone), 칼슘 아세테이트(calcium acetate), 숙시머(succimer), 세벨라머(sevelamer), 데페록사민(deferoxamine), 페니실라민(penicillamine), 톨레바머(tolevamer), 데페라시록스(deferasirox), 1,10-페난트롤린(1,10-phenanthroline), 및 디티오카브(ditiocarb)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일 실시예에서, 킬레이트제는 이들 중 하나 이상일 수 있다. 일 실시예에서, 킬레이트제는 에틸렌디아민(ethylenediamine), 에틸렌디아민테트라아세트산(ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA), 나트륨 에데테이트(sodium edetate), 다이소듐 에데테이트(disodium edetate), 테트라나트륨 에데테이트(tetrasodium edetate), 칼슘 다이소듐 에데테이트(calcium disodium edetate), 칼슘 베르세타미드 나트륨(calcium versetamide sodium), 칼테리톨(calteridol) 및/또는 디에틸렌트리아민펜타 아세트산(diethylenetriaminepenta acetic acid; DPTA)일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 킬레이트제는 다이소듐 에데테이트(다이소듐 EDTA)일 수 있다.

[0106] 본 발명에 사용된 용어 글루코코르티코이드는 글루코코르티코이드 수용체 작용제(receptor agonists) 및 글루코코르티코이드 수용체에 결합하는 임의의 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 덱사메타손, 덱사메타손 함유제(dexamethasone containing agents), 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손 및 베클로메타손에 관한 것이나 이에 한정되지 않는다. 다른 글루코코르티코이드에는 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 트리암시놀론 아세토나이드(Triamcinolone Acetonide) 및 메틸프레드니손(methylprednisone)이 포함된다. 글루코코르티코이드는 글루코코르티코이드 수용체 조절 작용제를 추가로 포함한다. 추가로, 선택적 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 조절제(modulators)가 본 발명에 개시된 약제학적 제제에 사용될 수 있다. 이러한 작용제 또는 조절제는 예를 들어 선택적 글루코코르티코이드 수용체 조절제(selective glucocorticoid receptor modulators; SEGRMs) 및 선택적 글루코코르티코이드 수용체 작용제(selective glucocorticoid receptor agonists; SEGRAs)를 포함한다. 본 발명에 개시된 제제 및 방법에 사용될 수 있는 글루코코르티코이드, 글루코코르티코이드 수용체 조절제 및 선택적 글루코코르티코이드 수용체 작용제(SEGRA)는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0107] 본 발명에 사용된 용어 글루코코르티코이드-수용체 조절제는 비제한적으로 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 글루코코르티코이드 수용체 조절제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 화합물 A [CpdA; (2-((4-acetophenyl)-2-chloro-N-methyl)ethylammoniumchloride)] 및 N-(4-methyl-1-oxo-1H-2,3-benzoxazine-6-yl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)-4-methylpentanamide(ZK216348), AL-438, Mapracorat, LGD-5552, RU 24858, Fosdagrocorat, PF-802, 화합물 10, MK5932, C108297, LGD5552, 및 ORG 214007-0.

[0108] 글루코코르티코이드 및 글루코코르티코이드-수용체(GR) 조절제는 유전자 발현을 활성화 또는 억제하는 멤브레인 글루코코르티코이드 수용체 및 세포질(cytoplasmic) GR을 통해 이들의 효과를 발휘한다. 글루코코르티코이드 및 GR 조절제의 바람직한 림프구제거(lymphodepletion) 효과 중 일부는 유전적(genomic) 효과 외에 멤브레인 GR 또는 다른 비-유전적(non-genomic) 효과를 통해 매개되는 것으로 나타났다. 흥미롭게도, 덱사메타손과의 공동 처리는 글루코코르티코이드 저항성을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다(Serafin et al., 2017).

[0109] 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 덱사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부데소니드, 베타메타손 및 베클로메타손으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드는 덱사메타손 염기, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 덱사메타손 헤미숙시네이트, 덱사메타손 나트륨 숙시네이트, 덱사메타손 숙시네이트 및 덱사메타손 아세테이트로 이루어진 군에서 선택되는 덱사메타손을 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드는 덱사메타손 나트륨 포스페이트이다. 일부 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드는 하기 화학식을 갖는 덱사메타손(덱사메타손 포스페이트(나트륨))이다.



[0110]

- [0111] 텍사메타손 포스페이트(나트륨)는 흰색(white) 또는 약간 황색(slightly yellow)이고, 흡습성(hygroscopic)이 높은 결정성 분말(crystalline powder)이다. 무취(odorless) 혹은 알코올 냄새가 약간 있다. 텍사메타손 포스페이트(나트륨)는 물에서 1/2 용해되고, 알코올에서는 약간 용해되며, 클로로포름 및 에테르에서는 실질적으로 용해되지 않고, 디옥산에는 아주 약간 용해된다.
- [0112] 본 발명은 부분적으로 글루코코르티코이드 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)가 수용성 제제 중에 고농도로 존재할 때 가수분해(hydrolyzation) 및 산화(oxidization)와 같은 분해 과정에 대해 점차 자기-보호 적이라는 발견에 기초한다. 따라서, 글루코코르티코이드를 함유하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 26.23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45 mg/ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, or 45 mg/ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 24 mg/ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 24 mg/ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 26.23 mg/ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 26.23 mg/ml 일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 30 mg/ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 30 mg/ml 일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 45 mg/ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 45 mg/ml 일 수 있다.
- [0113] 글루코코르티코이드를 함유하는 수용성 약제학적 제제의 일 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 500, 457, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 또는 100 mg/ml 미만일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 457 mg/ml 미만일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 250 mg/ml 미만일 수 있다.
- [0114] 당업자는 예를 들어 공개적으로 이용 가능한 코르티코이드 전환 알고리즘을 사용하여 동등한 농도의 글루코코르티코이드 또는 글루코코르티코이드 수용체 조절제를 쉽게 계산할 수 있다. 당업자는, 예를 들어 10, 26.23, 30 및 45 mg/ml의 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)가 9.15, 24, 27.45 및 41.17 mg/ml의 텍사메타손 포스페이트(DP)에 각각 해당한다는 것을 알고있다. 유사하게, 26.23 및 45 mg/ml의 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)는 각각 텍사메타손의 19.94 및 34.2 mg/ml와 동일하다. 따라서, 일부 경우에, 글루코코르티코이드의 농도는 다른 글루코코르티코이드의 주어진 농도와 동등한 농도, 예를 들어 "소정의 농도의 텍사메타손과 동등한 농도"로 표현될 수 있다. 예를 들어, 9.15 mg/ml의 텍사메타손 포스페이트는 대안적으로 "텍사메타손 나트륨 포스페이트 10 mg/ml에 상응하는 텍사메타손 포스페이트의 농도"로 표현될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다. 다른 예로서, 34.2 mg/ml의 텍사메타손은 대안적으로 "45 mg/ml의 텍사메타손 나트륨 포스페이트와 동등한 텍사메타손의 농도"로 표현될 수 있다.
- [0115] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드의 농도는 약 4.4 mg/ml 내지 약 1000 mg/ml일 수 있다. 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 약 4.4 mg/ml 내지 약 457 mg/ml DP(텍사메타손 포스페이트)이고, 더욱 바람직하게는 24 mg/ml 내지 약 457 mg/ml DP의 농도에서 텍사메타손 포스페이트이다. 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 약 24 mg/ml 내지 약 450 mg/ml DP, 약 24 mg/ml 내지 약 400 mg/ml DP, 약 24 mg/ml 내지 약 350 mg/ml DP, 약 24 mg/ml 내지 약 300 mg/ml DP 이고, 더욱 바람직하게는 24 mg/ml 내지 약 250 mg/ml DP의 농도에서 텍사메타손 포스페이트이다.
- [0116] 일 실시예에서, 제제의 pH는 약 7.0 내지 약 8.2, 약 7.2 내지 약 8.0, 약 7.3 내지 약 7.9, 또는 약 7.4 내지 7.8 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제의 pH는 약 7.4 내지 7.8 일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 제제의 pH는 약 7.6 일 수 있다.
- [0117] 상술한 글루코코르티코이드, 보존제(항산화 보존제일 수 있음), 및 킬레이트 제 이외에, 당업자에게 공지된 추가 성분이 본 발명의 약제학적 제제에 포함될 수 있다. 약제학적 제제는 안전하고 효과적인 것으로 간주되는 물질로 구성되는 약제학적으로 허용가능한 "담체(carrier)"를 사용하여 제조될 수 있다. "약제학적으로 허용가능한(Pharmaceutically acceptable)"은 "일반적으로 안전하다고 여겨지는", 예를 들어 생리학적으로 허용 가능하고 일반적으로 사람에게 투여될 때 위경련(gastric upset) 등과 같은 알레르기나 이와 유사한 부반응(untoward reaction)을 일으키지 않는 분자 엔티티(molecular entities) 및 조성물을 지칭한다. 일부 실시예에서, 이 용어는 미국 연방(US federal) 또는 주 정부(state government)의 규제 기관에 의해 승인된 분자 엔티티 및 조성물을 지칭하며, 이는 연방 식품 의약 및 화장품(Federal Food, Drug and Cosmetic Act) 법의 섹션 204 (s) 및 409에 따른 GRAS 목록, 즉 FDA 또는 유사한 목록, 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) 또는 기타 동물, 특히 인간에

서 사용하기 위해 일반적으로 인정되는 다른 약전에 의한 시판전 검토 및 승인을 받아야 한다.

- [0118] 용어 "담체"는 희석제(diluents), 바인더(binders), 윤활제(lubricants) 및 분해제(disintegrants)에 관한 것이지만, 이에 한정되지 않는다. 당업자는 이러한 약제학적 담체 및 이러한 담체를 사용하여 약제학적 조성물 및 제제를 배합하는 방법에 익숙하다.
- [0119] 본 발명의 약제학적 제제는 하나 이상의 부형제(excipients), 예를 들어, 용매(solvents), 용해도 증강제(solubility enhancers), 현탁제(suspending agents), 완충제(buffering agents), 등장화제(isotonicity agents), 안정화제(stabilizers), 및 항산화제(antioxidants) 또는 항균성 보존제(antimicrobial preservatives)를 포함할 수 있다(포함하지 않을 수 있다). IID는 사용되는 각 투여 형태에서 단위 용량 당 부형제의 최고양을 열거한다. 최대 효력에 대해 표시된 양은 목록 작성의 기초가 되는 제품의 최대 일일 투여량이 단위당 아닌 한 최대 일일 섭취량(MDI)을 반영하지 않는다. 사용할 경우, 조성물의 부형제는 제제에 사용되는 활성 성분(예: 글루코코르티코이드)의 안정성, 생체이용성, 안전성 및/또는 유효성에 부정적인 영향을 미치지 않는다. 따라서, 상기 투약 형태의 모든 구성 요소 간에 비호환성이 없는 제제가 제공된다. 부형제는 완충제, 계면활성제(solubilizing agents), 등장화제, 킬레이트제, 항산화제, 항균제 및 보존제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 일 실시예에서, 약제학적 제제는 버퍼(완충제)를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 버퍼는 구연산 나트륨(sodium citrate)일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 버퍼의 농도는 약 10 mg/ml 일 수 있다.
- [0120] 본 발명은 부분적으로 용기에 제제를 포장하는 동안 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율의 사용이 제조 직후의 상태에 가까운 제제의 안정성을 유지한다는 발견에 기초한다. 일 실시예에서, 용기는 바이알, 앰플, 용매 저장소, 저장 병, 의료용 병, 주사기, 또는 병이고, 바람직하게는 바이알, 앰플, 또는 병일 수 있다.
- [0121] 당업자는 더 작은 부피로 포장된 제제가 안정화하기 쉬우므로 보존제가 덜 필요하다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 소량으로 포장된 제제는 산소에 대해 안정화하기가 더 쉽다(산화 분해). 놀랍게도, 본 발명의 한정된 헤드스페이스 부피(ml) 대 글루코코르티코이드(mg) 비율의 사용은 심지어 대량 용기에서도 보존제의 양이 감소되거나 전혀없는 수용성 제제의 안정성을 증가시킨다. 따라서, 일 실시예에서, 용기의 부피는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 용기의 부피는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 용기의 부피는 약 59 ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 59 ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 용기의 부피는 약 51 ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 51 ml 일 수 있다. 다른 바람직한 실시예에서, 용기의 부피는 약 50 ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 50 ml 일 수 있다. 일 실시예에서, 용기에 포장된 약제학적 제제의 부피는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 용기에 포장된 약제학적 제제의 부피는 약 43 ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 43 ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 용기에 포장된 약제학적 제제의 부피는 약 50 ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 50 ml 일 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 용기에 포장된 약제학적 제제의 부피는 약 51 ml 일 수 있고, 또는 적어도 약 51 ml 일 수 있다.
- [0122] 본 발명의 수용성 약제학적 제제는 유리하게는 보존제 함유 글루코코르티코이드 제제와 비교하여 안정성을 유지하면서 소량의 또는 보존제 및/또는 킬레이트제를 포함한다.
- [0123] 따라서, 일 실시예에서, 본 발명의 수용성 약제학적 제제는 제조 후 적어도 18, 24, 36, 또는 48 개월 동안 안정하게 유지한다. 일 실시예에서, 수용성 약제학적 제제는 제조 후 적어도 약 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, or 48 개월 동안 안정하게 유지한다. 따라서, 본 제제의 안정성은 제조 후 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 또는 48 개월에 평가될 수 있다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제의 안정성은 제조 후 18, 24, 36, 또는 48 개월에 평가될 수 있다.
- [0124] 일 실시예에서, 수용성 약제학적 제제는 제조 후 적어도 약 18, 24, 36, 또는 48 개월의 저장 수명을 갖는다. 일 실시예에서, 수용성 약제학적 제제는 제조 후 적어도 약 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 또는 48 개월의 저장 수명을 갖는다.
- [0125] 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제의 안정성 및 저장 수명을 결정하기 위한 수단은 당업자에

게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 제제의 안정성 및 저장 수명은 글루코코르티코이드 API 또는 이의 분해 생성물의 수준과 같은 제형의 정량적 화학적 속성을 분석함으로써 결정될 수 있다.

- [0126] 일 실시예에서, 안정성은 2℃ 내지 40℃에서 제제 저장 후 결정된다. 일 실시예에서, 안정성은 15℃ 내지 40℃에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 20℃ 내지 40℃에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 15℃ 내지 20℃에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 상온(room temperature)에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 25℃에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 40℃에서 제제 저장 후 결정된다.
- [0127] 일 실시예에서, 안정성은 40 내지 80% 상대습도(relative humidity; RH)에서 제제 저장 후 결정된다. 일 실시예에서, 안정성은 50 내지 70% RH 에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 60% RH 에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 75% RH 에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 25℃, 60% RH 에서 제제 저장 후 결정된다. 일부 바람직한 실시예에서, 안정성은 40℃, 75% RH 에서 제제 저장 후 결정된다.
- [0128] 일 실시예에서, 제제에서 글루코코르티코이드 API의 분해 정도를 결정하여 안정성을 결정한다. 제제 중 글루코코르티코이드 API의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져있다 - 예를 들어 UV 분광법 방법에 결합된 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC-UV), 또는 고성능 액체 크로마토 그래피(UPLC) 방법. 일 실시예에서, 제제는 글루코코르티코이드 API의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0 % 미만의 분해를 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 글루코코르티코이드 API의 약 5.0 % 미만의 분해를 나타낸다.
- [0129] 일 실시예에서, 제제에서 글루코코르티코이드의 양은 제조일자와 비교하여 약 95.0, 95.2, 95.4, 95.6, 96.0, 96.2, 96.4, 96.6, 96.8, 97.0, 97.2, 97.4, 97.6, 98.0, 98.2, 98.4, 98.6, 98.8, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 또는 99.9 % 이상으로 유지된다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제에서 글루코코르티코이드의 양은 제조일자와 비교하여 약 95.0 % 이상으로 유지된다.
- [0130] 일 실시예에서, 제제에서 글루코코르티코이드의 양은 제조일자와 비교하여 약 \pm 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 또는 5.0 % 로 유지된다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제에서 글루코코르티코이드의 양은 제조일자와 비교하여 약 \pm 5.0 % 로 유지된다.
- [0131] 일 실시예에서, 안정성은 제제의 pH 변화 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제의 pH를 결정하기 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 약 \pm 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 또는 2.0 미만의 pH 변화를 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 약 \pm 0.5 미만의 pH 변화를 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 약 \pm 0.2 미만의 pH 변화를 나타낸다.
- [0132] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 A(9-플루오로-11 β , 17,21-트리하이드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-3,20-디온 (텍사메타손))의 추적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 A의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 A의 추적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 A의 추적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다. 다른 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 A의 추적량이 약 1.0% 미만을 나타낸다.
- [0133] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 B(9-플루오로-11 β , 17-디하이드록시-16 α -메틸-3,20-디옥소프레그나-1,4-디엔-21-일 디하이드로젠 포스페이트 (베타메타손 포스페이트))의 추적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 B의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 B의 추적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 B의 추적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다.
- [0134] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 C의 추적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 C의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 C의 추적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 C의 추적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다.

- [0135] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 D의 축적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 D의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 D의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 D의 축적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다.
- [0136] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 E의 축적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 E의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 E의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 E의 축적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다.
- [0137] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 F의 축적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 F의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 F의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 F의 축적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다.
- [0138] 일 실시예에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고, 안정성은 제제 중 불순물 G(9-플루오로-11 β , 17-디하이드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르복실산)의 축적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불순물 F의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불순물 F의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불순물 F의 축적량이 약 0.50% 미만을 나타낸다.
- [0139] 일 실시예에서, 안정성은 제제 중 불특정 불순물의 축적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 불특정 불순물의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 불특정 불순물의 축적량의 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 또는 0.30 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 불특정 불순물의 축적량이 약 0.20% 미만을 나타낸다.
- [0140] 일 실시예에서, 안정성은 제제 중 총 불순물의 축적 정도를 결정함으로써 결정된다. 제제 중 총 불순물의 양을 결정하는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시예에서, 제제는 총 불순물의 축적량의 약 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 또는 5.0 % 미만을 나타낸다. 일부 바람직한 실시예에서, 제제는 총 불순물의 축적량이 약 3.0% 미만을 나타낸다.
- [0141] 본 발명의 수용성 약제학적 제제의 일부 구체적인 실시예는 다음과 같다.
- [0142] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 DSP 분석이 94% 이상, 바람직하게는 97% 이상으로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 DSP 분석이 94% 이상, 바람직하게는 96% 이상으로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불순물 A의 수준이 0.35% 이하, 바람직하게는 0.25% 이하, 보다 바람직하게는 0.20% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0143] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불순물 A(텍사메타손)의 수준이 2.0% 이하 및 1.5% 이하, 바람직하게는 0.9% 이하, 보다 바람직하게는 0.8% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0144] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불순물 B(베타메타손 나트륨 포스페이트)의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.2% 이하, 보다 바람직하게는 0.1% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불순물 B의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.2% 이하, 보다 바람직하게는 0.07% 이하로 유지되도록 할 수 있다.

- [0145] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불순물 C의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.2% 이하, 보다 바람직하게는 0.11% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불순물 C의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.26% 이하, 보다 바람직하게는 0.25% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0146] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불순물 D의 수준이 0.2% 이하, 바람직하게는 0.1% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불순물 D의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.26% 이하, 보다 바람직하게는 0.25% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0147] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불순물 F의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.11% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불순물 F의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.11% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0148] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불순물 G의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.11% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불순물 G의 수준이 0.3% 이하, 바람직하게는 0.11% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0149] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 셀파이트 부가물의 수준이 0.21% 이하, 바람직하게는 0.1% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 셀파이트 부가물의 수준이 0.21% 이하, 바람직하게는 0.1% 이하, 보다 바람직하게는 0.05% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0150] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 불특정 불순물의 수준이 0.21% 이하, 바람직하게는 0.17% 이하, 보다 바람직하게는 0.14% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 불특정 불순물의 수준이 0.21% 이하, 바람직하게는 0.16% 이하, 보다 바람직하게는 0.11% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0151] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 총 불순물의 수준이 2.9% 이하, 바람직하게는 1% 이하, 보다 바람직하게는 0.6% 이하로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 총 불순물의 수준이 2.9% 이하, 바람직하게는 2% 이하, 보다 바람직하게는 1.7% 이하로 유지되도록 할 수 있다.
- [0152] 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 24 개월 또는 29 개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장한 후 pH 수준이 7.4 - 7.8 범위, 바람직하게는 7.5 - 7.7 범위 내로 유지되도록 할 수 있다. 일 실시예에서, 조성물에 의해 달성되는 안정성은 6 개월 동안 40℃ 및 75% RH에서 저장한 후 pH 수준이 7.4 - 7.8 범위, 바람직하게는 7.5 - 7.7 범위 내로 유지되도록 할 수 있다.
- [0153] 일 실시예에서, 아황산나트륨이 항산화 보존제인 경우, 농도는 0 - 70 ppm 아황산나트륨(무수)이다. 본 발명의 특정 실시예에서, 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소, 및 약 6 내지 9 ml의 헤드스페이스 부피를 포함하는 제제 10(F10)로 지칭되는 제제는 약 906 내지 1306 mg의 텍사메타손 포스페이트 등가 함량 측면에서 안정적인 분석 프로파일을 보여주었으며(48 개월로 예상한 29 개월 동안), 아황산나트륨이 없는 경우에도 허용되는 불순물 프로파일을 보여주었다.
- [0154] 본 발명은 감소된 수준의 항산화제를 갖는 글루코코르티코이드 함유 약제학적 조성물에 관한 것이다. 항산화제의 수준을 감소시키는 능력은 이러한 항산화제의 사용과 관련된 독성 부작용을 감소시키는 것으로 업계에서 일반적으로 사용되는 것보다 헤드스페이스 부피 대 총 API 비율을 감소시킨 결과입니다(표 1). 따라서, 본 발명의 특정 측면에서, 헤드스페이스 부피[ml] 대 총 API(텍사메타손 포스페이트 당량)[mg]의 비는 0 내지 약 0.00588 이다. 일부 바람직한 실시예에서, "(셀파이트:API) x 헤드스페이스" 값은 0 내지 약 0.05 이다. 가장 바람직한 실시예에서, "(셀파이트:API) x 헤드스페이스" 값은 0 내지 약 0.02 이다.
- [0155] 두 개의 서로 다른 헤드스페이스 산소 레벨(0%, 5%)에서 다이소듐 에테데이트를 40℃(70% 상대습도-RH) 제거한

다는 가속 저장 조건에서, 약 6-9 ml 사이의 헤드스페이스 볼륨은 약 0.0046 내지 약 0.0099 사이의 감소된 헤드스페이스 볼륨 대 API 비율에서 약 12 개월까지(12 개월로 예상한 6 개월 동안 측정) 안정성을 유지한다. 후자는 GRAS 부형제로만 이루어진 제제를 구성한다. 가속화된 보관 조건(40 °C/ 75% RH)에서 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 약 0.0046 내지 약 0.0099 사이에서 3 개월까지 안정성을 유지하면서 아황산나트륨(무수) 및 아황산나트륨의 제거가 가능하다. F10(25°C/ 60% RH)의 결과는 항산화제가 존재하지 않으면서 최소 29 개월 이상의 저장 수명이 달성될 수 있음을 나타낸다. 또한, ICH-정의된 가속화된 저장 조건 40°C/ 75% RH(6 개월까지 테스트)에서 다이소듐 에데테이트가 없고, 텍사메타손 나트륨 포스페이트(10 - 40 mg/ml 또는 10 - 200 mg/ml의) 농도 증가는 총 불순물의 감소로 이어진다.

[0156] 상세하게 기술된 바와 같이, 감소된 수준의 항산화제를 사용하는 능력은 조성물이 포장 용기에 분포될 때 헤드스페이스 부피 대 API 비율의 감소뿐만 아니라 텍사메타손 나트륨 포스페이트가 용액에서 더 높은 농도로 점점 자기-보호성이(분해에 대해) 강해진다는 발견에 기인한다.

[0157] * * *

[0158] 본 발명은 또한 글루코코르티코이드 약물을 필요로 하는 환자의 치료를 위해 개시된 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 이러한 치료는 예를 들어, 항염증, 면역억제, 림프절제, 배 중심 제거, IL-2, IL-7, IL-12 및/또는 IL-15 상승, 중간엽 줄기 세포 상승, G-CSF 증가, 호중구 증가, 세포-기반 치료 전 종양/암 사멸 또는 림프구 고갈(예비 조건)이 필요한 환자에게 조성물의 투여를 포함한다.

[0159] 따라서, 본 발명은 또한 치료 방법에 사용하기 위해 개시된 수용성 약제학적 제제를 제공한다.

[0160] 본 발명은 또한 치료 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에 개시된 수용성 약제학적 제제의 용도를 제공한다.

[0161] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 수용성 약제학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0162] 일 실시예에서, 방법은 대상체에서 비장에서의 줄기 세포 축적을 감소시키는 방법이며, 상기 방법은 줄기 세포 치료 전에 대상체에게 제제를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 예를 들어 WO 2012/024519에 개시되어 있다. 일 실시예에서, 방법은 대상체에서 입양 세포 요법(ACT)을 향상시키는 방법이며, 상기 방법은 입양 세포 요법 전에 대상체에게 제제를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 예를 들어 WO 2018/183927에 개시되어 있다. 일 실시예에서, 방법은 대상체에서 림프구 매개 질환의 치료 방법이며, 상기 방법은 대상체에게 제제를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 예를 들어 PCT/US2019/054395에 개시되어 있다.

[0163] 본 발명에 사용된 "이를 필요로 하는 환자(patient in need thereof)" 및 "이를 필요로 하는 대상(subject in need thereof)"은 염증성, 면역억제성 또는 암 장애로 진단된 개체, 예를 들어, 인간, 개, 고양이, 돼지 등과 같은 포유 동물을 포함 할 수 있다. "치료하는(Treating)", "치료(treatment)" 또는 "치료하다(treat)"는 다음을 참조할 수 있다: 질병 또는 질환으로 고통받거나 질병에 걸리기 쉽지만 아직 질병이나 질환의 임상적 또는 하위 임상적 증상을 경험하거나 표시하지 않는 환자의 질병 또는 질환의 임상적 증상의 발생을 완화 또는 지연시킨다.

[0164] 특정 실시예에서, "치료하는", "치료" 또는 "치료하다"는 질병이나 질환으로 인해 고통받거나 성향이 있을 수 있지만 아직 질병이나 질환의 임상적 또는 하위 임상적 증상을 경험하거나 표시하지 않는 환자에게 질병이나 질환의 임상적 증상의 출현을 막는 것을 의미할 수 있다. "치료하는", "치료" 또는 "치료하다"는 질병이나 상태를 억제하는 것을 의미하기도 한다. 예를 들어 질병의 발생을 막거나 감소시키거나 적어도 하나의 임상적 또는 하위 임상적 증상이다. "치료하는", "치료" 또는 "치료하다"는 질병이나 상태를 완화하는 것을 의미하며, 예를 들어 질병이나 상태가 퇴행하거나 임상 또는 임상 이하의 증상 중 하나 이상을 유발한다. 치료해야 할 환자에 대한 편익은 통계적으로 유의하거나 수학적으로 유의하거나 최소한 환자 및/또는 의사가 인식할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 예방적(prophylactic; preventive) 치료와 치료적(therapeutic; curative) 치료는 여기서 공개의 두 가지 별개의 구현이다.

[0165] 조성물의 다른 용도는 항암치료, 비-골수치료(non-myeloablative) 또는 화학요법, 방사선치료, 복합치료를 포함한 골수치료(myeloablative therapy)로 인해 혈액학적 회복이 필요없는 대상에서 손상된 조직이나 장기를 재생하기 위한 약품의 제조에서, 줄기세포 제제 및 림프 조직 내에서 줄기세포의 배아 중심에 대한 결합을 억제하는 치료제의 사용하는 것을 포함하고, 여기서 치료제는 손상된 장기나 조직에 대한 줄기세포의 결합을 막지 않으며, 따라서 손상된 장기나 조직을 재생하기 위해 대상 조직이나 장기로 유인될 수 있는 순환 줄기세포의 수

를 증가시킨다.

- [0166] "투여(Administering)"는 당업자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 어느 하나를 사용하여 대상에게 제제를 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본 발명에 개시된 제제의 예시적인 투여 경로는, 예를 들어 주사(injection) 또는 주입(infusion)에 의한 정맥내(intravenous), 근육내(intramuscular), 피하(subcutaneous), 복강내(intraperitoneal), 척추(spinal) 또는 다른 비경구 투여 경로를 포함한다.
- [0167] 본 발명에 사용된 어구 "비경구 투여(parenteral administration)"는 일반적으로 주사에 의한 장내(enteral) 및 국소(topical) 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내(intraarterial), 척수강내(intrathecal), 림프내(intralymphatic), 병변내(intralesional), 캡슐내(intracapsular), 안와내(intraorbital), 심내(intracardiac), 피내(intradermal), 복강내(intraperitoneal), 기관내(transtracheal), 피하(subcutaneous), 피하(subcuticular), 관절내(intraarticular), 피막밑(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척추내(intraspinal), 경막외(epidural) 및 흉골내(intrasternal) 주사 및 주입, 및 생체 내 전기천공법(in vivo electroporation)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 실시예에서, 제제는 비경구 경로(non-parenteral route), 예를 들어 경구(orally)를 통해 투여된다. 다른 비경구 경로는 국소(topical), 표피(epidermal) 또는 점막(mucosal) 투여 경로, 예를 들어 비강내(intranasally), 질(vaginally), 직장(rectally), 설하(sublingually) 또는 국소(topically) 경로를 포함한다.
- [0168] 본 발명에 사용된 용어 "주입 부위(site of injection)"는 비제한적으로 종양내(intra-tumor), 또는 신장(kidney) 또는 간(liver) 또는 췌장(pancreas) 또는 심장(heart) 또는 폐(lung) 또는 뇌(brain) 또는 비장(spleen) 또는 눈(eye)과 같은 기관내(intra-organ), 근육내(intra-muscular), 안구내(intro-ocular), 심방내(intra-striatal), 피내(intradermal), 피부패치(by dermal patch), 피부패치(by skin patch), 패치(by patch), 뇌척수액(cerebrospinal fluid), 뇌(brain) 등과 관련이 있다.
- [0169] * * *
- [0170] 본 발명은 또한 감소된 수준의 항산화 보존제를 포함하는 고농도 글루코코르티코이드 함유 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 조성물의 성분을 혼합하고 헤드스페이스 부피 대 API 비율이 감소되는 환경에서 상기 조성물을 포장하는 단계를 포함한다.
- [0171] 본 발명의 특정 측면에서, 헤드스페이스 부피 대 API 비율은 0-0.00588이다. 이러한 경우에, 포장하는 동안 이러한 비율을 사용하면 예를 들어 아황산염의 감소와 같은 감소된 농도의 보존제를 사용할 수 있다. 일 측면에서, 아황산염의 농도는 0 - 70 ppm이다. 포장의 경우, 헤드스페이스 부피는 계산에 의해(바이알 브림 부피 - 스톱퍼 부피 - 유체 충전 부피) 또는 액체를 첨가하고 모든 가스가 교체 될 때 부피를 측정하여 측정 할 수 있다.
- [0172] 또한, 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제를 안정화시키는 방법이 개시되며, 상기 방법은 0.007 이하의 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 대 헤드스페이스 부피(ml)를 갖는 용기에 본 발명에 따른 수용성 약제학적 제제를 포장하는 단계를 포함한다. 일부 바람직한 실시예에서, 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.00588 이하이다.
- [0173] 본 발명의 다른 실시예는 본 명세서 및 본 명세서에 개시된 본 발명의 실시를 고려하여 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 다음의 청구범위 및 그 등가물에 의해 지시되는 본 발명의 진정한 범위 및 사상을 갖는 예시로서만 고려되는 것으로 의도된다.
- [0174] **정의(Definitions)**
- [0175] 본 발명에 사용된 "분석 유지(maintaining the assay)"는 제조사의 값과 비교하여 제제의 정량적 화학적 속성(quantitative chemical attributes)을 허용 가능한 한계 내로 유지하는 것을 의미한다. 이는 예를 들어 제제의 정량적 화학적 속성을 분석하고 이들을 제조사 측정 된 동일한 속성과 비교함으로써 결정될 수 있다. 특정 경우에, 이는 제제 중 활성 제약 성분(active pharmaceutical ingredient; API)의 수준/양을 분석하고 이를 제조사 수준/양과 비교하는 것을 나타낸다. 다른 경우에, 이는 또한 활성 제약 성분(API)의 분해 산물 수준/양, 또는 제제 중 미지의 불순물 수준/양을 분석하는 것을 의미할 수 있다. 다른 경우에, 이는 또한 제제 중 총 불순물의 수준/양을 분석하는 것을 의미할 수 있다.
- [0176] 본 발명에서 사용되는 용어 "및/또는"은 두 가지 구체적인 특징 각각 또는 다른 것을 포함하거나 포함하지 않은 구성요소에 대한 구체적인 공개로 간주된다. 따라서, 본원의 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또

는 "은 "A 및 B", "A 또는 B", "A(단독)", 및 "B(단독)"을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 다음 각 측면을 포함하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0177] 대안(예를 들어, "또는")의 사용은 대안의 하나, 둘 다 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 부정 관사 "a" 또는 "an"은 임의의 언급되거나 열거된 구성 요소의 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0178] 본 발명에 기술된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 명시되는 않는 한 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우 이들의 분율(예를 들어, 10 분의 1 및 100 분의 1)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0179] 용어 "약"은 양 또는 시간 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급 할 때 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 의 변동을 지칭한다. 즉, 용어 "약"은 당업자가 결정한 특정값 또는 조성물에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성물을 지칭하며, 이는 값 또는 조성물이 측정 또는 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 부분적으로 의존한다. 예를 들어, "약"은 당 업계의 관례에 따라 1 개 또는 1 개 초과와 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 최대 20 % (즉, $\pm 20\%$)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg은 2.3 mg 내지 3.6 mg (20 %) 사이의 임의의 수를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 상기 용어는 최대 10 배 또는 최대 5 배의 값을 의미할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 특정 값 또는 조성물이 출원 및 청구범위에 제공될 때, "약"의 의미는 10 분의 1과 같은 특정 값 또는 조성물에 대해 허용 가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0180] 본 발명에서 농도는 예를 들어, 리터 당 그램 (g/l) 또는 밀리리터 당 밀리그램(mg/ml)으로 표현할 수 있다. 농도는 ppm(parts per million)으로 표현될 수도 있다. 1000 ml 중 1 g(1 g/l)은 1000 ppm에 해당한다. 따라서, 1000 ml 중 1 mg(1 mg/l)은 1 ppm이고, 1 ml 중 1 mg(1 mg/ml)은 1000 ppm입니다. 마찬가지로, 0.1 mg/ml는 100 ppm, 0.07 mg/ml는 70 ppm, 0.01 mg/ml는 10 ppm이다. 당업자는 mg/ml 및 ppm으로 표현된 농도 사이에서 쉽게 전환할 수 있다.

[0181] 하기 실시예는 본 발명의 선택된 실시예를 추가로 설명하기 위해 제공된다.

[0182] 실시예(EXAMPLES)

[0183] 실시예 방법(EXAMPLE METHOD)

[0184] 텍사메타손 포스페이트 주사를 위한 분석 및 관련 물질(UPLC). 약제학적 제제 중 텍사메타손 포스페이트 및 관련 물질의 측정을 위한 UPLC 방법의 세부사항.

방법 요구사항	설명
기술	초고성능 액체 크로마토그래피 (Ultra Performance Liquid Chromatography; UPLC)
시약	주사용 증류수(Water for Injection; WFI) 암모늄 아세테이트(Ammonium Acetate, ACS reagent grade or equivalent) 아세트산(Acetic Acid, ACS reagent) 메탄올(Methanol, HPLC Grade or equivalent)
UPLC 시스템	Column: C8 Detector: UV Total Run Time: 10 minutes Elution Method: Gradient elution
이동상 (Mobile phase)	이동상 A (에시 준비) <ul style="list-style-type: none"> • 암모늄 아세테이트 3.5 g 을 WFI 1000 mL 에 용해. • 빙초산을 사용하여 암모늄 아세테이트 완충액의 pH 를 3.8 로 조절. 이동상 B 100% 메탄올
희석제	에시 준비 메탄올 및 이동상 A, 완전히 혼합
표준 시약	1mg/ml in Dexamethasone Phosphate in diluent
분석 및 관련물질 제조를 위한 샘플준비	1mg/ml in Dexamethasone Phosphate in diluent

[0185]

실시예 1

[0186]

표 1은 추정/측정된(estimated/measured) 헤드스페이스 부피, API 농도 및 함량, 아황산염 농도 및 함량뿐만 아니라 선택된, 계산된 비율의 관점에서 시장에서 선택된 텍사메타손 나트륨 포스페이트 용액(바이알 또는 앰플)과 AVM0703의 비교를 보여준다: AVM0703은 헤드스페이스 부피[mL] 대 총 API(텍사메타손 포스페이트 당량)[mg] 비율, 총 아황산염[mg] 대 총 API(텍사메타손 포스페이트 당량)[mg] 비율뿐만 아니라, "(설파이트/API) x 헤드스페이스 부피" 값과 관련하여 가장 낮은 값 중 하나로, 업계에서 제조된 텍사메타손 나트륨 포스페이트 제제에서 일반적으로 발견되는 값보다 낮다.

[0187] 표 1.

회사명	제품명	NDC (또는 외국 약품 코드)	예상 헤드스페이스 (ml)	API 농도 (as DP in mg/ml)	바이알 (또는 앰플) 부피 (ml)	총 API (as DP in mg)	설파이트 농도(mg/ml)	총 설파이트 (mg)	실제 헤드스페이스 (액체 주입, 부피 측정) (ml)
AVM Biotechnology	AVM0703		8.00	24	51	1224	0.035	1.785	7.2
Hameln pharmaceuticals	Dexamethasone	01502/007 9	0.75	10	10	100			
Merck	Decadron, withdrawn	0006- 7646-03	0.90	24	5	120	1	5	
Hospira	DBLTM (Dexamethasone Sodium Phosphate)	n/a	0.90	24	5	120			
Fuji Pharma (Japan)	Solcort	22000AM X0034600 0	0.90	24	5	120			
Physicians Total Care, Inc.	Dexamethasone Sodium Phosphate	54868- 6099-0	1.92	10	10	100	1	10	
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Dexamethasone Sodium Phosphate	0641- 0367-25	0.20	10	1	10	1.5	1.5	
Mylan	Dexamethasone Sodium Phosphate	67457- 420-00	1.92	10	10	100			2
Fresenius (pres. free)	Dexamethasone Sodium Phosphate	63323- 506-01	0.20	10	1	10			
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Dexamethasone Sodium Phosphate	0641- 6146-01	0.75	4	5	20	1	5	
Fresenius (preserved)	Dexamethasone Sodium Phosphate	63323- 516-10	3.64	10	10	100			4.04
Henry Schein Animal Health	Dexaject SP*	11695- 4013-1	18.00	3.66	100	366	2	200	
Hospira	Dexamethasone	04515/001 9	0.40	4	2	8	0.07	0.14	

* Dexaject SP(말)을 제외하고 모든 제품은 사람용

[0188]

회사명	제품명	헤드스페이스 부피(ml) 대 총 API (as DP in mg) 비율	설파이트(mg) 대 총 (as DP in mg) 비율	설파이트: API : 헤드스페이스 비율	(설파이트 : API) x 헤드스페이스 값
AVM Biotechnology	AVM0703	0.00588	0.00146	0.000203	0.01050
Hameln pharmaceuticals	Dexamethasone	0.00750			
Merck	Decadron, withdrawn	0.00750	0.04167	0.046296	0.03750
Hospira	DBLTM (Dexamethasone Sodium Phosphate)	0.00750			
Fuji Pharma (Japan)	Solcort	0.00750			
Physicians Total Care, Inc.	Dexamethasone Sodium Phosphate	0.01920	0.10000	0.052083	0.19200
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Dexamethasone Sodium Phosphate	0.02000	0.15000	0.750000	0.03000
Mylan	Dexamethasone Sodium Phosphate	0.0200			
Fresenius (pres. free)	Dexamethasone Sodium Phosphate	0.0200			
West-Ward Pharmaceuticals Corp.	Dexamethasone Sodium Phosphate	0.03750	0.25000	0.333333	0.18750
Fresenius (preserved)	Dexamethasone Sodium Phosphate	0.04040			
Henry Schein Animal Health	Dexaject SP*	0.04918	0.54645	0.030358	9.83607
Hospira	Dexamethasone	0.05000	0.01750	0.043750	0.00700

* Dexaject SP(말)을 제외하고 모든 제품은 사람용

[0189]

실시예 2

[0190]

mg/ml 단위의 DoE 실험의 타겟 포인트 제제의 조성물.

표 2. AVM0703 타겟 포인트 제제, 실험 설계.

구성 요소(Component)	양/값(Amount/value)	
텍사메타손 포스페이트	24 mg	텍사메타손 나트륨 포스페이트 당량: 26.23 mg; 텍사메타손 당량: 19.94 mg
구연산 나트륨	10 mg	GRAS 부형제
다이소듐 EDTA	0.5 mg	
아황산 나트륨 무수	0.035 mg	GRAS 부형제
주사용 증류수	q.s. to 1.00 ml	
pH (NaOH/HCl 0.1/1N)	7.6	
산소 헤드스페이스	5%	

중량 퍼센트(농도) 단위의 DoE 실험의 타겟 포인트(센터 포인트) 제제의 조성물.

표 3.

구성 요소(Component)	농도(concentration; %)	형태(Type)
텍사메타손 나트륨 포스페이트	2.53	액티브(Active)
구연산 나트륨	0.96	완충액(Buffer)
다이소듐 에데테이트	0.048	킬레이트제(Chelator)
아황산 나트륨 (무수)	0.0034	항산화제(Antioxidant)
주사용 증류수	96.45	용매(Solvent)

실험 연구 제제의 설계: 16 개 제제 중 10 개의 제제를 장기간 저장 동안(25℃/60%RH) 모니터링 하였다. 25℃/60%RH에서 29 개월 동안 모니터링된 실험 연구의 설계 일부로서 16 개의 제제를 제조하였다. 표 4는 16 개 제제 중 10 개 제제의 사양/조성물을 나타낸 것이다. 제제 14는 우연히 대기 노출을 경험하였으며, 연구에 사용되지 않았다. 모든 제제는 투명한(clear), 노르스름한(yellowish) 용액으로 설명되었다. 모든 제제는 26.23 mg/ml DSP를 함유하였으며, 이는 24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트(DP)뿐만 아니라 0.05 mg/ml 다이소듐 EDTA 및 10 mg/ml 구연산 나트륨과 동등하다. 모든 제제를 표 1에 요약된 AVM0703 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율을 사용하여 포장하였다(24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트; 51 ml 바이알; 7.2 ml 헤드스페이스 부피; 약 0.00588의 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율).

표 4.

제제 No.	DSP (mg/ml)	구연산 나트륨 (mg/ml)	다이소듐 에데테이트 (mg/ml)	아황산 나트륨 (mg/ml)	헤드스페이스 산소(%), set point	헤드스페이스 산소(%), actual
2	26.23	10	0.5	0.035	5.00	5.4
4				0.035	5.00	5.4
6				0.035	5.00	5.2
8				0.035	5.00	5.1
9				0.070	5.00	5.1
10				0.000	5.00	5.1
11				0.035	10.00	10.4
12				0.035	5.00	5.1
15				0.035	20.90	n/a
16				0.070	20.90	n/a

AVM0703 - 실험의 설계 - 6개의 제제를 18 개월 이상(25℃/60%RH) 모니터링 하였다. 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 6개의 제제로, 18 개월에서 안정성을 시험하였다. F15(대기 산소 수준 20.9 %) 외에, 5개의 다른 모든 제제(F2, 4, 9, 10 및 11)는 필요한 API 분석 또는 불순물 임계 값 내에 있었다. 상기 6개 제제는 DoE 연구를 위해 제조된 15개 제제 중 2가지 요인을 평가하기 위해 선택되었다: 0 내지 0.07 mg/mL 범위의 아황산나트륨(무수) 및 0 내지 10 % 범위의 헤드스페이스 산소를 평가하기 위한 13개의 제제(F1 - F13), 0.035 또는 0.07 mg/ml를 각각 사용하여 대기 산소(20.9 %)에서 안정성을 평가하기 위해 2개의 추가 제제(F15, F16)가 제조되었다. 결과를 표 5에 나타냈다.

[0200] 표 5. 18 개월 안정성

	Target point			No sulfite		
제제 #	2	4	9	10	11	15
분석 % (95.0 – 105.0 %)	98.5	98.4	98.3	98.6	98.1	97.9
불순물 A (%) (NMT 0.5%)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.40
불순물 B (%) (NMT 0.5%)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
불순물 C (%) (NMT 0.5%)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
불순물 D (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불순물 F (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불순물 G (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	0.10	0.10	0.10
철과이트 부가물 (NMT 0.2%)	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
불특정 불순물 (%) (NMT 0.2%)	0.17	0.16	0.17	0.15	0.17	0.37
총 불순물 (%) (NMT 3.0%)	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	1.0
pH (7.4-7.8)	7.6	7.7	7.7	7.6	7.6	7.5
아황산 나트륨 (mg/ml)	0.035	0.035	0.070	0.000	0.035	0.035
헤드스페이스 산소 (%), set point	5.00	5.00	5.00	5.00	10.00	20.90
헤드스페이스 산소 (%), actual	5.4	5.4	5.1	5.1	10.4	n/a

NMT = not more than (threshold)

[0201]

[0202]

AVM0703 - 실험의 설계 - 9개의 제제를 24 개월 이상(25°C/60%RH) 모니터링 하였다. 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 9개의 제제로, 24 개월에서 안정성을 시험하였다. F15(대기 산소 수준 20.9 %) 외에, 8개의 다른 모든 제제(F2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 및 12)는 필요한 API 분석 또는 불순물 임계 값 내에 있었다. 상기 9개 제제는 DoE 연구를 위해 제조된 15개 제제 중 2가지 요인을 평가하기 위해 선택되었다: 0 내지 0.07 mg/mL 범위의 아황산나트륨(무수) 및 0 내지 10 % 범위의 헤드스페이스 산소를 평가하기 위한 13개의 제제(F1 - F13), 0.035 또는 0.07 mg/ml를 각각 사용하여 대기 산소(20.9 %)에서 안정성을 평가하기 위해 2개의 추가 제제(F15, F16)가 제조되었다. 결과를 표 6에 나타냈다.

[0203] 표 6. 24 개월 안정성

	Target point (TP)					No sulfite		TP	
제제 #	2	4	6	8	9	10	11	12	15
분석 % (95.0 – 105.0 %)	97.4	97.2	96.7	96.8	95.7	96.9	96.7	98.1	96.7
불순물 A (%) (NMT 0.5%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5
불순물 B (%) (NMT 0.5%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
불순물 C (%) (NMT 0.5%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
불순물 D (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.1
불순물 F (%) (NMT 0.5%)	<0.05	0.1	0.1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불순물 G (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.10	<0.05	0.10
철과이트 부가물 (NMT 0.2%)	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
불특정 불순물 (%) (NMT 0.2%)	0.13	0.16	0.13	0.14	0.13	0.15	0.16	0.13	0.41
총 불순물 (%) (NMT 3.0%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	1.2
pH (7.4-7.8)	7.7	7.7	7.7	7.6	7.7	7.7	7.6	7.6	7.5
아황산 나트륨 (mg/ml)	0.035	0.035	0.035	0.035	0.070	0.000	0.035	0.035	0.035
헤드스페이스 산소 (%), set point	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	10.00	5.00	20.90
헤드스페이스 산소 (%), actual	5.4	5.4	5.2	5.1	5.1	5.1	10.4	5.1	n/a

NMT = not more than (threshold)

[0204]

[0205] AVM0703 - 실험의 설계 - 9개의 제제를 29 개월 이상(25℃/60%RH) 모니터링 하였다. 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 9개의 제제로, 29 개월에서 안정성을 시험하였다. F15(대기 산소 수준 20.9 %) 외에, 8개의 다른 모든 제제(F2, 4, 6, 8, 9, 10, 11 및 12)는 필요한 API 분석 또는 불순물 임계 값 내에 있었다. 상기 9개 제제는 DoE 연구를 위해 제조된 15개 제제 중 2가지 요인을 평가하기 위해 선택되었다: 0 내지 0.07 mg/mL 범위의 아황산나트륨(무수) 및 0 내지 10 % 범위의 헤드스페이스 산소를 평가하기 위한 13개의 제제(F1 - F13), 0.035 또는 0.07 mg/ml를 각각 사용하여 대기 산소(20.9 %)에서 안정성을 평가하기 위해 2개의 추가 제제(F15, F16)가 제조되었다. 결과를 표 7에 나타냈다.

[0206] 표 7. 29 개월 안정성

	Target point (TP)					No sulfite		TP	
제제 #	2	4	6	8	9	10	11	12	15
분석 % (95.0 – 105.0 %)	98.3	98.2	97.9	97.5	97.0	98.1	98.3	99.0	97.7
불순물 A (%) (NMT 0.5%)	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.6
불순물 B (%) (NMT 0.5%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
불순물 C (%) (NMT 0.5%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
불순물 D (%) (NMT 0.5%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
불순물 F (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불순물 G (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.10	<0.05	<0.05	0.10
철과이트 부가물 (NMT 0.2%)	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a	*n/a
불특정 불순물 (%) (NMT 0.2%)	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.19	0.19	0.20	0.48
총 불순물 (%) (NMT 3.0%)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.4
pH (7.4-7.8)	7.6	7.7	7.6	7.6	7.7	7.6	7.6	7.6	7.5
아황산 나트륨 (mg/ml)	0.035	0.035	0.035	0.035	0.070	0.000	0.035	0.035	0.035
헤드스페이스 산소 (%), set point	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	10.00	5.00	20.90
헤드스페이스 산소 (%), actual	5.4	5.4	5.2	5.1	5.1	5.1	10.4	5.1	n/a

NMT = not more than (threshold)

[0207]

[0208]

AVM0703 제제에서 활성 약제학적 성분 API에 대한 29 개월 동안의 실험 결과의 설계. (도 1) 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP). 다양한 수준의 아황산 나트륨 (무수) 및 헤드스페이스 산소를 갖는 6가지 제제의 안정성에 대해 테스트되었다. 제제 2 및 4(F2, 4)는 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 (무수) 및 5 % 헤드스페이스 산소(95 % 질소)를 갖는 타겟 포인트 제제이다. 결과는 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값에 대하여 95-105% DSP 함량 범위에 있고, 시험된 임의의 제제에 대해 95% 이하로 떨어지지 않음을 입증하였다(25°C/60%RH).

[0209]

AVM0703 제제에서 "불순물 A"(free Dexamethasone)에 대한 29 개월 동안의 실험 결과의 설계. (도 2) 결과는 시험된 모든 제제가 프리 텍사메타손(Imp A)에 대해 NMT 1%(초기 0.5%, 이어서 1%로 증가)의 범위 내에 있음을 입증한다. 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값은 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 이다. DSP의 산성 가수분해로 인해 프리 텍사메타손이 축적된다(25°C/60%RH).

[0210]

AVM0703 제제에서 "임의의 불특정 불순물"에 대한 29 개월 동안의 실험 결과의 설계. (도 3) 결과는 시험된 모든 제제가 아직 확인되지 않은 불순물에 대해 NMT 0.2%의 범위 내에 있음을 나타낸 것이다. 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값은 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 이다. 제제 F15만(대기 산소 레벨에서) 마지막 시점(25°C/60%RH)의 임계값을 초과하였다.

[0211]

AVM0703 제제에서 "총 불순물"에 대한 29 개월 동안의 실험 결과의 설계. (도 4) 결과는 시험된 모든 제제가 아직 확인되지 않은 불순물에 대해 NMT 3%의 범위 내에 있음을 나타낸 것이다. 아황산 나트륨 (무수)의 시험된 값은 5% (F2, 4, 9, 10), 10% (F11) 및 20.90% (F15) 헤드스페이스 산소에서 0 (F10), 0.035 (F2, 4, 11, 15) 및 0.07 mg/ml (F9) 이다(25°C/60%RH).

[0212]

도 5: 타겟 포인트 제제 2 및 4(F2, F4)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 헤드스페이스 산

소. 6개의 측정된(최대 29 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 두 제제 모두에 대해 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 48개월 동안 95% 이상일 것으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).

- [0213] 도 6: 제제 9(F9)의 실험 설계: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된(최대 29 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 48개월 동안 95% 이상일 것으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0214] 도 7: 제제 10(F10)의 실험 설계: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 48개월 동안 95% 이상일 것으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0215] 도 8: 제제 11(F11)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 36개월 동안 95% 이상일 것으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0216] 도 9: 제제 15(F15)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 48개월 동안 95% 이상일 것으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0217] 도 10: 타겟 포인트 제제 2 및 4(F2, F4)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 두 제제 모두에 대해 불순물 A가 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0218] 도 11: 제제 9(F9)의 실험 설계: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불순물 A가 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0219] 도 12: 제제 10(F10)의 실험 설계: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불순물 A가 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0220] 도 13: 제제 11(F11)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불순물 A가 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60 %RH).
- [0221] 도 14: 제제 15(F15)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 헤드스페이스 산소(대기). 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불순물 A가 24개월에 0.5%를 넘어섰음을 보여주고, 이 불순물은 48개월 동안 1% 미만이 될 것으로 예상된다(25℃/60 %RH).
- [0222] 도 15: 제제 2(F2)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트(최대 29 개월)를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불특정 불순물이 29개월에 0.2%에 도달했지만, 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0223] 도 16: 제제 4(F4)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불특정 불순물이 29개월에 0.2%에 도달했지만, 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0224] 도 17: 제제 9(F9)의 실험 설계: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불특정 불순물이 약 32개월에 0.2%를 넘어섰지만, 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0225] 도 18: 제제 10(F10)의 실험 설계: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불특정 불순물이 32개월에 0.2%를 넘어섰지만, 48개월 동안 0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0227] *도 19: 제제 11(F11)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불특정 불순물이 약 31개월에 0.2%를 넘어섰지만, 48개월 동안

0.5% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).

- [0228] 도 20: 제제 15(F15)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 헤드스페이스 산소(대기). 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 불특정 불순물이 약 10개월에 0.2%를 넘어서고, 약 30개월에 0.5%를 넘어서는 것으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0229] 도 21: 제제 2(F2)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 총 불순물이 48개월 동안 3% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0230] 도 22: 제제 4(F4)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 총 불순물이 48개월 동안 3% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0231] 도 23: 제제 9(F9)의 실험 설계: 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 총 불순물이 48개월 동안 3% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0232] 도 24: 제제 10(F10)의 실험 설계: 0 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 5.1% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 총 불순물이 48개월 동안 3% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0233] 도 25: 제제 11(F11)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 10.4% 헤드스페이스 산소. 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 총 불순물이 48개월 동안 3% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).
- [0234] 도 26: 제제 15(F15)의 실험 설계: 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 무수, 20.9% 헤드스페이스 산소(대기). 6개의 측정된 데이터 포인트를 갖는 예측은 상기 제제에 대해 총 불순물이 48개월 동안 3% 미만으로 예상됨을 보여준다(25℃/60%RH).

실시예 3

- [0235] 확장된 DoE - 아황산 나트륨/다이소듐 에데테이트가 없는 제제의 안정성.
- [0236] 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소에서(0%, 5%, 10% 및 15%) 아황산 나트륨 또는 EDTA가 없는 제제의 안정성을 평가하기 위한 실험 시리즈의 설계(40℃/75%RH에서 최대 6 개월): 표 8에 표시된 사양을 갖는 10 개의 제제를 제조하고(GLP grade), 안정성에 대해 테스트하였다. 26.23 mg/ml DSP 는 24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트와 같다. 모든 제제는 표 1에 요약된 AVM0703 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율을 사용하여 포장하였다(24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트; 51 ml 바이알; 7.2 ml 헤드스페이스 부피; 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율은 약 0.00588).

- [0237] 표 8.

저장조건	배치	제제	물질				헤드스페이스 산소(%)
			DSP (mg/ml)	구연산 나트륨 (mg/ml)	다이소듐 에데테이트 (mg/ml)	아황산나트륨 (무수) (mg/ml)	Target
40° C - Inverted	1	1	26.23*	10	0.50	0	0
40° C - Inverted	1	2					5
40° C - Inverted	1	3					10
40° C - Inverted	1	4					15
40° C - Inverted	2	1			0	0.035	0
40° C - Inverted	2	2					5
40° C - Inverted	2	3					10
40° C - Inverted	2	4					15
40° C - Inverted	3	1			0.50	0.035	0
40° C - Inverted	4	1			0	0	5

* 19.94 mg 텍사메타손 및 24 mg 텍사메타손 포스페이트에 해당

- [0238]
- [0239] 표 9. 1 개월 안정성 데이터(40℃/75%RH - inverted vial); 전제: 텍사메타손 포스페이트 24 mg/ml, 구연산 나

트립 10 mg/ml

제제 #	1-1	1-2	1-3	1-4	2-1	2-2	2-3	2-4	3-1	4-1
다이소듐 EDTA (mg/ml)	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0	0.5	0
아황산 나트륨 (mg/ml)	0	0	0	0	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0
헤드스페이스 산소 (%)	0	5	10	15	0	5	10	15	0	5
설명	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass	Pass
pH	7.7	7.7	7.6	7.6	7.8	7.8	7.8	7.7	7.7	7.7
분석 (%)	98.6	98.3	98.2	97.8	97.5	97.3	97.8	97.4	97.6	96.5
불순물 A (%) (NMT 1%)	0.15	0.13	0.11	0.11	0.13	0.13	0.13	0.13	0.17	0.12
불순물 B (%) (NMT 0.5%)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
불순물 C (%) (NMT 0.5%)	0.1	0.1	0.09	0.09	0.11	0.11	0.1	0.1	0.1	0.1
불순물 D (%) (NMT 0.5%)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불순물 F (%) (NMT 0.5%)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
불순물 G (%) (NMT 0.5%)	0.16	0.18	0.19	0.19	0.15	0.19	0.2	0.21	0.15	0.18
불특정 불순물 (%) (NMT 0.2%)	0.1	0.09	0.1	0.1	0.1	0.1	0.09	0.09	0.1	0.1
총 불순물 (%) (NMT 3.0%)	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7

[0240]

[0241]

아황산 나트륨 또는 다이소듐 에테데이트 또는 둘 다 없는, 1 개월 동안 실험(확장된 DoE) 결과의 설계(표 9). 2 가지 다른 수준(0 또는 0.035 mg/ml)의 아황산 나트륨 (무수), 2 가지 다른 수준(0 또는 0.5 mg/ml)의 다이소듐 에테데이트 및 4 가지 다른 수준(0, 5, 10, 15%)의 헤드스페이스 산소를 갖는 10 개의 제제(모두: 24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트 등가물로 26.23 DSP mg/ml; 10 mg/ml 구연산 나트륨)의 안정성을 테스트하였다(40 °C/75%RH). 제제 1-1, 1-2, 1-3 및 1-4는 아황산 나트륨 (무수)이 없고, 0.5 mg/ml 다이소듐 에테데이트 및 증가하는 양의 헤드스페이스 산소(1-1: 0%, 1-2: 5%, 1-3: 10%, 1-4: 15%)를 포함한다. 제제 2-1, 2-2, 2-3 및 2-4는 다이소듐 에테데이트가 없고, 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 (무수) 및 증가하는 양의 헤드스페이스 산소(2-1: 0%, 2-2: 5%, 2-3: 10%, 2-4: 15%)를 포함한다. 제제 3-1 0.035 mg/ml 아황산 나트륨 (무수) 및 0.5 mg/ml 다이소듐 에테데이트를 포함하지만, 헤드스페이스 산소는 없다. 제제 4-1 아황산 나트륨 (무수) 및 0.5 mg/ml 다이소듐 에테데이트가 없고, 5% 헤드스페이스 산소를 포함한다. 10 개의 제제는 DSP 함량에 대해 95-105%의 범위 내에 있을뿐만 아니라, 알려진 (A: 1% 이하; B, C, D, F 및 G: 0.5% 이하) 및 알려지지 않은 불순물(0.2% 이하)에 대해 설정된 임계값 내에 있으며, '총 불순물' 값이 3%의 임계값보다 훨씬 아래에 있는 결과를 나타내었다(저장 조건은 40°C/75%RH 이다, inverted).

[0242]

아황산 나트륨 또는 다이소듐 에테데이트 또는 둘 다 없는, 1, 3, 및 6 개월 동안 실험(확장된 DoE) 결과의 설계(도 28-44). 10 개의 제제 모두가 3 개월에 설명(description)을 통과하였지만, 다음의 제제만이 6 개월의 안정성 시점에서 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다. (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든 제제들은 6 개월에 침전(precipitation)을 나타내었다. 이러한 3 개의 제제(2-1, 2-2 및 3-1)는 모두 DSP 분석의 허용 기준(acceptance criteria)내에 있었다(95-105%).

[0243]

도 28: 증가하는 수준의 헤드스페이스 산소(= H0 : 0%, 5%, 10% 및 15%)에서 아황산 나트륨 또는 EDTA가 없는 제제의 안정성을 평가하기 위한 DSP 분석(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP) 실험 결과의 설계: 10 개의 제제 모두 26.23 mg/ml DSP를 포함하고, 이는 24 mg/ml 텍사메타손 포스페이트(DP)와 동량이다. 10 개의 제제 모두 3 개월에 설명을 통과하였지만, 다음의 제제만이 6 개월의 안정성 시점에서 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이

스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든 제제들은 6 개월에 침전(precipitation)을 나타내었다. 맨 위 차트는 절대값을 백분율로 사용한 DSP 분석 결과를 보여주고, 맨 아래 차트는 0 개월 값에서 1, 3, 및 6 개월을 뺀 백분율 차이를 나타내었다. 결과는 제제 2-1이 6 개월 시점에서 모든 제제의 분해가 가장 적으며 여전히 설명을 통과함을 보여준다(침전 없음).

[0244] **도 29 & 30:** 불순물 A 및 B(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP)에 대한 실험 결과의 설계: 10 개의 제제 모두 3 개월에 설명을 통과하였지만, 다음의 제제만이 6 개월의 안정성 시점에서 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든 제제들은 6 개월에 침전(precipitation)을 나타내었다. 도 29는 불순물 A의 결과를 나타내고, 도 30은 불순물 B를 나타내었다. 결과는 제제 2-1이 6 개월 시점에서 모든 제제의 불순물 A(텍사메타손)의 가장 낮은 축적량을 보였다. 불순물 B는 어떤 제제에서도 증가하지 않았다.

[0245] **도 31 & 32:** 불순물 C 및 D(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP)에 대한 실험 결과의 설계: 10 개의 제제 모두 3 개월에 설명을 통과하였지만, 다음의 제제만이 6 개월의 안정성 시점에서 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든 제제들은 6 개월에 침전(precipitation)을 나타내었다. 도 31은 불순물 C의 결과를 나타내고, 도 32는 불순물 D를 나타내었다. 결과는 가장 높은 헤드스페이스 산소 값을 갖는 제제가 6 개월 시점에서 모든 제제의 불순물 C의 축적량이 가장 낮음을 보여준다. 불순물 D는 모든 제제에 대하여 3 개월 시점부터 6 개월 시점으로 가장 많이 증가하였다. 셀파이트 및 EDTA를 갖고 0% 헤드스페이스 산소(HO)로 존재하는 제 3-1은 침전없이 설명을 통과한 3 가지 제제의 6 개월에서 가장 낮은 값을 갖는다.

[0246] **도 33 & 34:** 불순물 F 및 G(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP)에 대한 실험 결과의 설계: 10 개의 제제 모두 3 개월에 설명을 통과하였지만, 다음의 제제만이 6 개월의 안정성 시점에서 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든 제제들은 6 개월에 침전(precipitation)을 나타내었다. 도 33은 불순물 F의 결과를 나타내고, 도 34는 불순물 G를 나타내었다. 결과는 불순물 F에 대해 어떠한 제제도 0.2% 임계값을 초과하여 증가하지 않음을 보여준다. 불순물 G와 관련하여, 제제 2-1은 6 개월 시점에서 모든 제제의 가장 낮은 축적량을 보여주었다.

[0247] **도 35 & 36:** 가장 높은 값을 갖는 불특정 불순물 및 총 불순물(40°C/75%RH에서 최대 6 개월; 26.23 mg/ml DSP = 24 mg/ml DP)에 대한 실험 결과의 설계: 10 개의 제제 모두 3 개월에 설명을 통과하였지만, 다음의 제제만이 6 개월의 안정성 시점에서 명확한 용액으로서 설명을 통과시켰다: (배치#-제제#) 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA, 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA, 0% 헤드스페이스 산소). 다른 모든 제제들은 6 개월에 침전(precipitation)을 나타내었다. 도 35는 가장 높은 값을 갖는 불특정 불순물의 결과를 나타내고, 도 36은 총 불순물을 나타낸 것으로, 이는 이전의 모든 불순물(A, B, C, D, F, G, 가장 높은 미확인 불순물) 및 더 낮은 값의 다른 불특정 불순물(유지시 간이 다름)의 합계이다. 결과는 EDTA가 없는(2-1, 2-2) 2 개의 셀파이트 제제(6 개월에 침전이 없는 3개 모두)가 가장 높은 불특정 불순물의 가장 낮은 값을 나타냄을 보여준다. 마찬가지로, 이들 동일한 2 개의 제제(2-1 및 2-2)는 가장 낮은 총 불순물의 가장 낮은 양을 특징으로 한다. 따라서, 이 제제의 경우 0 또는 5% 헤드스페이스 산소에서 40°C/75%RH의 저장 조건에서 EDTA가 필요하지 않다.

[0248] **도 37:** DSP 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 텍사메타손 나트륨 포스페이트 함량이 제제 2-1의 경우 12 개월 동안(40°C/75%RH) 95%일 것으로 예상되는 반면, 2-2 및 3-1은 각각 약 93% 및 93.5% 수준으로 예상된다. 결과는 제제에 대해 더 나은 안정성을 달성하기 위해 EDTA가 필요하지 않음을 보여준다.

- [0249] **도 38:** 불순물 A 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 불순물 A 수준이 제제 2-1 및 2-2의 경우 12 개월 동안(40°C/75%RH) 1% 미만일 것으로 예상되는 반면, 제제 3-1은 약 9 개월에 1%에 도달할 것으로 예상된다. 결과는 제제에 대해 더 나은 안정성을 달성하기 위해 EDTA가 필요하지 않음을 보여준다.
- [0250] **도 39:** 불순물 C 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 불순물 C 수준이 제제 2-1의 경우 12 개월 동안(40°C/75%RH) 0.5%일 것으로 예상되는 반면, 제제 2-2 및 3-1은 이 시점에 0.5% 보다 약간 낮을 것으로 예상된다.
- [0251] **도 40:** 불순물 D 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 불순물 D 수준이 3개의 제제 모두 12 개월에(40°C/75%RH) 0.5% 미만일 것으로 예상된다.
- [0252] **도 41:** 불순물 F 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 불순물 F 수준이 3개의 제제 모두 12 개월에(40°C/75%RH) 0.5% 미만일 것으로 예상된다.
- [0253] **도 42:** 불순물 G 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 불순물 G 수준이 3개의 제제 모두 12 개월에(40°C/75%RH) 0.5% 미만일 것으로 예상된다.
- [0254] **도 43:** 불특정 불순물 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 불특정 불순물 수준이 3개의 제제 모두 12 개월에(40°C/75%RH) 0.5% 미만일 것으로 예상된다. 또한, EDTA가 결여된 2 개의 제제(2-1 및 2-2)는 12 개월에 0.2% 미만일 것으로 예상된다.
- [0255] **도 44:** 총 불순물 결과 및 실험 제제 2-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소), 2-2 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0 mg/ml EDTA 및 5% 헤드스페이스 산소) 및 3-1 (0.035 mg/ml 아황산 나트륨, 0.5 mg/ml EDTA 및 0% 헤드스페이스 산소)의 추가 설계의 예측. 4개의 측정된(최대 6 개월) 데이터 포인트를 갖는 예측은 제제에 대해 총 불순물 수준이 EDTA가 결여된 2 개의 제제(2-1 및 2-2)의 경우 12 개월 동안(40°C/75%RH) 3% 미만일 것으로 예상되는 반면, 설파이트 및 EDTA가 존재하는 제제 3-1은 3%에 도달할 것으로 예상된다. 결과는 제제의 안정성을 증가시키기 위하여 EDTA가 필요하지 않음을 보여준다.

실시예 4

- [0256] 3개의 다양한 DSP 수준(10, 30 및 45 mg/ml, 9.15, 27.45 및 41.17 텍사메타손 포스페이트(DP)에 해당)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않은 6개의 제제가 제조되었다. 이들 6 개 제제의 조성물은 표 10 및 11에 요약되어있다. 배치 1 및 2에서 제제는(표 10) 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg)이 0.01543 으로 포장하였다(10 mg/ml 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 9.15 mg/ml 텍사메타손 포스페이트에 해당; 51 ml 바이알; 7.2 ml 헤드스페이스 부피; 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율은 약 0.01543). 배치 3 및 4에서 제제는(표 10) 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg)이 0.0514 으로 포장하였다(30 mg/ml 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 27.45 mg/ml 텍사메타손 포스페이트에 해당; 51 ml 바이알; 7.2 ml 헤드스페이스 부피; 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율은 약 0.00514). 배치 1 및 2에서 제제는(표 11) 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg)이 0.00343 으로 포장하였다(45 mg/ml 텍사메타손 나트

를 포스페이트, 41.17 mg/ml 텍사메타손 포스페이트에 해당; 51 ml 바이알; 7.2 ml 헤드스페이스 부피; 헤드스페이스 부피(ml) 대 텍사메타손 함량(mg) 비율은 약 0.00343).

표 10.

저장조건	배치	물질				헤드스페이스 산소(%)
		DSP (mg/ml)	구연산 나트륨 (mg/ml)	다이소듐 에테데이트 (mg/ml)	아황산나트륨 (무수) (mg/ml)	Target
40° C - Inverted	1	10	10	0.50	0	5
40° C - Inverted	2			0		
40° C - Inverted	3	30		0.50		
40° C - Inverted	4			0		

표 11.

저장조건	배치	물질				헤드스페이스 산소(%)
		DSP (mg/ml)	구연산 나트륨 (mg/ml)	다이소듐 에테데이트 (mg/ml)	아황산나트륨 (무수) (mg/ml)	Target
40° C - Inverted	1	45*	10	0.50	0	5
40° C - Inverted	2			0		

텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)의 농도를 증가시키기 위한 추가 실험 설계 결과. 3개의 다양한 DSP 수준 (10, 30 및 45 mg/ml, 9.15, 27.45 및 41.17 텍사메타손 포스페이트(DP)에 해당)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않은 6개의 제제가 제조되고, 안정성을 유지했다(50 ml 황색 바이알; 40°C/75%RH에서 0, 1, 3, 6 개월). 모든 6개 제제는 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 포함하고, 실리카이트는 부족했다. 결과는 증가하는 DSP 농도를 갖는 제제가 시간이 지남에 따라 총 불순물을 덜 형성 함을 입증한다. 이 결과의 개요는 표 12에 표시되어 있다.

표 12.

				40° C - Inverted											
				설명				pH				분석 (DSP) (95.0-105.0%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		Pass	Pass	Fail	Fail	7.6	7.6	7.6	7.6	99.7	98.2	97.9	96.5
2	10	-		Pass	Pass	Fail	Fail	7.6	7.7	7.7	7.7	98.5	97.6	97.3	95.4
3	30	+		Pass	Fail	Fail	Fail	7.6	7.6	7.6	7.7	95.9	94.7	94.8	93.3
4	30	-		Pass	Pass	Fail	Fail	7.7	7.6	7.6	7.7	94.6	93.5	94.2	92.3
				40° C - Inverted											
				설명				pH				분석 (DSP) (95.0-105.0%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		Pass	Pass	Pass	Fail	7.7	7.7	7.7	7.7	97.3	96.8	96.6	95.4
2	45	-		Pass	Pass	Pass	Fail	7.7	7.7	7.6	7.7	97.7	96.9	96.7	96.4

				40° C - Inverted											
				불순물 A (%)				불순물 B (%)				불순물 C (%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		<0.05	0.16	0.27	0.58	0.08	0.07	0.06	0.06	0.05	0.11	0.22	0.31
2	10	-		<0.05	0.17	0.31	0.47	0.09	0.07	0.07	0.06	0.05	0.11	0.19	0.24
3	30	+		<0.05	0.16	0.41	0.75	0.08	0.07	0.07	0.07	0.05	0.1	0.18	0.24
4	30	-		<0.05	0.13	0.32	0.64	0.09	0.07	0.07	0.07	0.05	0.1	0.16	0.22
				40° C - Inverted											
				불순물 A (%)				불순물 B (%)				불순물 C (%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		<0.05	0.15	0.34	0.62	0.08	0.08	0.08	0.07	0.05	0.1	0.16	0.21
2	45	-		<0.05	0.14	0.37	0.64	0.08	0.08	0.08	0.07	0.05	0.09	0.15	0.19

				40 ° C - Inverted											
				설명				pH				분석 (DSP) (95.0-105.0%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		Pass	Pass	Fail	Fail	7.6	7.6	7.6	7.6	99.7	98.2	97.9	96.5
2	10	-		Pass	Pass	Fail	Fail	7.6	7.7	7.7	7.7	98.5	97.6	97.3	95.4
3	30	+		Pass	Fail	Fail	Fail	7.6	7.6	7.6	7.7	95.9	94.7	94.8	93.3
4	30	-		Pass	Pass	Fail	Fail	7.7	7.6	7.6	7.7	94.6	93.5	94.2	92.3
				40 ° C - Inverted											
				설명				pH				분석 (DSP) (95.0-105.0%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		Pass	Pass	Pass	Fail	7.7	7.7	7.7	7.7	97.3	96.8	96.6	95.4
2	45	-		Pass	Pass	Pass	Fail	7.7	7.7	7.6	7.7	97.7	96.9	96.7	96.4

				40 ° C - Inverted											
				불순물 A (%)				불순물 B (%)				불순물 C (%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	10	+		<0.05	0.16	0.27	0.58	0.08	0.07	0.06	0.06	0.05	0.11	0.22	0.31
2	10	-		<0.05	0.17	0.31	0.47	0.09	0.07	0.07	0.06	0.05	0.11	0.19	0.24
3	30	+		<0.05	0.16	0.41	0.75	0.08	0.07	0.07	0.07	0.05	0.1	0.18	0.24
4	30	-		<0.05	0.13	0.32	0.64	0.09	0.07	0.07	0.07	0.05	0.1	0.16	0.22
				40 ° C - Inverted											
				불순물 A (%)				불순물 B (%)				불순물 C (%)			
배치 #	DSP mg/ml	EDTA mg/ml	months	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
1	45	+		<0.05	0.15	0.34	0.62	0.08	0.08	0.08	0.07	0.05	0.1	0.16	0.21
2	45	-		<0.05	0.14	0.37	0.64	0.08	0.08	0.08	0.07	0.05	0.09	0.15	0.19

[0264]

[0265]

도 45 & 46: AVM0703 제제: 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)에서 활성 약제학적 성분(API)의 농도를 증가시키는 추가 실험 설계 결과. 3개의 다양한 DSP 수준(10, 30 및 45 mg/ml)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않은 6개의 제제가 제조되고, 안정성을 유지했다(50 ml 황색 바이알; 40°C/75%RH에서 0, 1, 3, 6 개월). 모든 6개 제제는 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 포함하고, 셀파이트는 부족했다. 6 개월에 걸쳐 모든 제제에 대해 불순물 C 및 G의 명백한 감소가 있지만, EDTA를 포함하는 제제에서 불순물 A 또는 EDTA가 결여된 제제에서 불순물 D에 대한 명확한 경향은 없는 것으로 보인다. EDTA가 결여된 제제에서 불순물 A의 경우 초기 증가가 눈에 띄게 나타나고, EDTA를 포함하는 제제의 불순물 D의 경우 시간이 지남에 따라 ~ 0.2% 까지 가시적인 증가가 나타났다.

[0266]

도 47: AVM0703 제제: 텍사메타손 나트륨 포스페이트(DSP)에서 활성 약제학적 성분(API)의 농도를 증가시키기 위한 실험 설계 결과. 3개의 다양한 DSP 수준(10, 30 및 45 mg/ml, 9.15, 27.45 및 41.17 텍사메타손 포스페이트(DP)에 해당)을 갖고, 각각 0.5 mg/ml EDTA를 함유하거나 함유하지 않고, 각각 5% 헤드스페이스 산소(95% 질소)를 함유하는 6 가지 제제를 안정성에 대해 시험하였다. 상단 차트에는 모든 제제가 포함되며 가운데 및 하단에는 EDTA를 함유하는 제제(중간) 또는 EDTA를 함유하지 않은 제제(아래)에 대해 각각 3 개의 제제가 표시된다. 45 mg/ml의 가장 높은 DSP 함량을 갖는 제제는 여전히 3 개월에 설명을 통과한 반면, 다른 모든 것은 실패하고 침전을 나타냈다. 결과는 증가하는 DSP 농도를 갖는 제제가 EDTA의 존재 또는 부재와 무관하게 시간에 따른 총 불순물을 덜 형성 함을 입증하였다.

[0267]

보충 표(SUPPLEMENTARY TABLES)

[0268]

표 A. 부형제 / 바이알 프로파일(U.S.)을 포함하는 덱사메타손 나트륨 포스페이트 주사제의 예 - 사람 용(미국)

제품 NDC	상품명	제형명	라벨명	강도	단위	부형제	바이알
0641-0367	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	10	mg/mL	아황산 나트륨(1.5 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UOK3G); 구연산 나트륨(16.5 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR); 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
0641-0367-25	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	10	mg/mL	아황산 나트륨(1.5 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UOK3G); 구연산 나트륨(16.5 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR); 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
52584-420	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	General Injectables and Vaccines, Inc.	10	mg/mL	페틸과라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H97); 프로필과라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에테레이트, 다에소놀 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	10 ml
54868-6099-0	DEXAMETHASONE Sodium Phosphate	INJECTION	Physicians Total Care, Inc.	10	mg/mL	무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 메타중어황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 4YON5FNS3C); 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	10 ml
55154-5118	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	Cardinal Health	10	mg/mL	아황산 나트륨 무수(1.5 mg in 1 mL) (UNII: 38KCS9K750); 무수 구연산 삼나트륨(16.5 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
55154-9371	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	Cardinal Health	10	mg/mL	구연산 나트륨, 불특정 양식(24.75 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321)	1 ml
63323-506-01	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	Fresenius Kabi USA, LLC	10	mg/mL	구연산 나트륨(24.75 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml

[0269]

63323-516-10	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	Presenius Kabi USA, LLC	10	mg/mL	구연산 나트륨(13.5 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR); 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG849WEH); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	10 ml
67457-420-00	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	Mylan Institutional LLC	10	mg/mL	메틸파라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T); 프로필파라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에테레이트 다이소플 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	10 ml
70069-021	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	Somerset Therapeutics, LLC	10	mg/mL	구연산 삼나트륨 이수화물(4.75 mg in 1 mL) (UNII: B22547F85K); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I); 중류수(UNII: 059QFK0OR)	1 ml
70518-0532	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	REMEDYREPAK K INC.	10	mg/mL	아황산 나트륨(1.5mg in 1 mL) (UNII: VTK01UQK3G); 구연산 나트륨(16.5mg in 1mL) (UNII: 107302JULR); 벤질 알코올(10.42mg in 1mL) (UNII: LKG8 49 WEH); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
71872-7090	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	mg/mL	메틸파라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T); 프로필파라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에테레이트 다이소플 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I); 중류수(UNII: 059QFK0OR)	10 ml
71872-7091	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	mg/mL	아황산 나트륨(1.5 mg in 1 mL) (Unii: VTK01UQK3G); 구연산 나트륨(16.5 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR); 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LKG849WEH); 중류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
76420-270	DMT SUK	INJECTION, SOLUTION	Asclermed USA, Inc.	10	mg/mL	구연산 나트륨(UNII: 107302JULR); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I)	1 ml

[0270]

69677-071	MAS CARE-PAK DEXAMETHASONE	KIT	MAS Management Group Inc.	10	mg/mL	수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D), 구연산 나트륨(24.5 mg in 1 mL)(UNII: 1Q73Q2ULR), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
53225-3660	RevoSharp Dexamethasone	INJECTION	Terrain Pharmaceuticals	10	mg/mL	이황산 나트륨(1.5 mg in 1 mL)(UNII: VTK01UOK3G), 구연산 나트륨(16.5 mg in 1 mL)(UNII: 1Q73Q2ULR), 펩질 알코올(10.42 mg in 1 mL)(UNII: LK68 49 4WBH), 중류수(UNII: 059QF0K0OR), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
76420-810	Mardex 25 Kit	KIT: 1 ml 바이알 Size 50060163323- 506-0110 mg/mL Packed in twenty- fives	Asclermed USA, Inc.	10	mg/mL	구연산 나트륨(UNII: 1Q73Q2ULR), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D)	1 ml 바이알-
70112-555	TopiDex	KIT	Topicare Management, LLC	10	mg/mL	수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D), 구연산 나트륨(24.5 mg in 1 mL)(UNII: 1Q73Q2ULR), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)	1 ml
0641-6146-01	DEXAMETHASONE E SODIUM PHOSPHATE		West-Ward Pharmaceuticals Corp.	4	mg/ml	주사용 중류수 중 이황산 나트륨 무수(1 mg/ml), 구연산 나트륨 무수(19.4 mg/ml) 및 (0.01 mL) 벤질 알코올 10.42 mg/ml (보존제)	5 ml
0006-7646-03 (withdrawn)	DECADRON Phosphate injection	INJECTION, SOLUTION	Merck	24	mg/ml	8 mg/ml 크레아티닌, 10 mg/ml 구연산 나트륨, 0.5 mg/ml 다이소플 에테레이트, pH 조절용 수산화 나트륨, 및 보존제로서 1 mg/ml 중이황산 나트륨, 1.5 mg/ml 메틸파라벤, 및 0.2 mg/ml 프로페닐라렌이 첨가된 주사용 중류수 q.s.	5 ml

[0271]

[0272] 표 B. 부형제 프로파일(U.S.)을 포함하는 덱사메타손 나트륨 포스페이트 제제의 예

제품 NDC (USA)	상표명	제형명	경로명	적용 번호	라벨명	강도	단위	부형제
64679-810	Baycadron	ELIXIR	ORAL	ANDA 088254	Wockhardt USA, LLC	0.5	mg/5mL	베조산, USP (as preservative) (0.1%); 알코올 (5.1%); 클로팅(U.N.I.: 8M7070X5GH); 프로피렌 글리콜(U.N.I.: 6DC9Q167V3); 베조산(U.N.I.: 8SKN0B0MM); 알코올 (U.N.I.: 3K9585V90M); 부수 구현산(U.N.I.: XF417D3FSL), FD&C red no. 40 (U.N.I.: WZB9127XOA), 증류수(U.N.I.: 059QF0K0OR), 구현산 나트륨(U.N.I.: 1073Q2JULR), 구현산 인산화물(U.N.I.: 2968PHW8QP)
58463-010	Decadron	ELIXIR	ORAL	ANDA 090891	Pragma Pharmaceuticals, LLC	0.5	mg/5mL	베조산, USP (as preservative) (0.1%); 알코올(%) v/v (5.1%); 알코올 (U.N.I.: 3K9585V90M); 베조산 (U.N.I.: 8SKN0B0MM); 구현산 인산화물(U.N.I.: 2968PHW8QP), FD&C red no. 40 (U.N.I.: WZB9127XOA), 프로필렌 글리콜(U.N.I.: 6DC9Q167V3), 라즈페리(U.N.I.: 4N14V5R27W), 수크로스 (U.N.I.: C151H8M554), 구현산 산나트륨 이수화물(U.N.I.: B22547B95K), 증류수(U.N.I.: 059QF0K0OR)
58463-014	Decadron	TABLET	ORAL	ANDA 088461	Pragma Pharmaceuticals, LLC	0.5	mg/1	부수 락토오스(U.N.I.: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(U.N.I.: M28OLHH48); 스테아린산 마그네슘(U.N.I.: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(U.N.I.: OP1R32D61U); 스테아르산(U.N.I.: 4ELV7Z65AP); D&C Yellow No. 10 (U.N.I.: 35SW5USQ3G); FD&C Yellow No. 5 (U.N.I.: 1753WB2F1M)
58463-015	Decadron	TABLET	ORAL	ANDA 088461	Pragma Pharmaceuticals, LLC	0.75	mg/1	부수 락토오스(U.N.I.: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(U.N.I.: M28OLHH48); 스테아린산 마그네슘(U.N.I.: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(U.N.I.: OP1R32D61U); 스테아르산(U.N.I.: 4ELV7Z65AP); D&C Yellow No. 10 (U.N.I.: 35SW5USQ3G); FD&C Blue No. 1 (U.N.I.: H3K473BD)
58463-016	Decadron	TABLET	ORAL	ANDA 088461	Pragma Pharmaceuticals, LLC	4	mg/1	부수 락토오스(U.N.I.: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(U.N.I.: M28OLHH48); 스테아린산 마그네슘(U.N.I.: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(U.N.I.: OP1R32D61U); 스테아르산(U.N.I.: 4ELV7Z65AP)

[0274]

58463-017	Decadron	TABLET	ORAL	ANDA 088481	Pragna Pharmaceutic als, LLC	6	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SYJLH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OJLHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OF1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
0054-4179	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084611	West-Ward Pharmaceutic als Corp.	0.5	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 3SSW5USQ3G); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35J); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-4180	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084613	West-Ward Pharmaceutic als Corp.	0.75	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35J); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-4181	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088306	West-Ward Pharmaceutic als Corp.	1	mg/1	산화철 Yellow (1 mg) (UNII: EX498O2MFT); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35J); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-4182	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084610	West-Ward Pharmaceutic als Corp.	1.5	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C Red No. 3 (1.5 mg) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C Red No. 40 (1.5 mg) (UNII: WZB9127XGA); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35J); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-4183	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	West-Ward Pharmaceutic als Corp.	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35J); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-4184	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	West-Ward Pharmaceutic als Corp.	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 3SSW5USQ3G); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR6Q1S); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35J); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)

0054-4186	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088316	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	6	mg/1	FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3F3ONR6015); 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554) 산화철 Yellow (1 mg) (UNII: EX4802MKD); 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-8174	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088306	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	1	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3F3ONR6015); 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-8175	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	4	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-8176	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-8179	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084611	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	0.5	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-8180	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084613	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	0.75	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
0054-8181	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084610	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	1.5	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C Red No. 3 (1.5 mg) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C Red No. 40 (1.5 mg) (UNII: WZB9127XOA); 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII:70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)

[0275]

[0276]

0054-8183	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088316	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	6	mg/1	FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3F30NR6015); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C151H8M554) 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 aluminum lake
0095-0087	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 040700	ECR Pharmaceuticals	1.5	mg/1	마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 aluminum lake
0095-0088	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 040700	ECR Pharmaceuticals	1.5	mg/1	마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 aluminum lake
0095-0089	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 040700	ECR Pharmaceuticals	1.5	mg/1	마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 aluminum lake
10544-211	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088237	Blenheim Pharmaceutical, Inc.	1.5	mg/1	FD&C Red No. 40 (UNII: WZB9127XOA); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 aluminum lake
10544-212	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	Blenheim Pharmaceutical, Inc.	4	mg/1	마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 (UNII: WZB9127XOA); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); FD&C Red No. 40 aluminum lake
21695-290	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084613	Rebel Distributors Corp.	0.75	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75, 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35D); 수크로스 (UNII: C151H8M554)

21695-382	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Rebel Distributors Corp	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5, 4 mg) (UNII: 35SW5U3Q3); FD&C Green No. 3 (4, 6 mg) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C Yellow No. 6 (0.5, 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0822NY3S); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
21695-728	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088306	Rebel Distributors Corp	1	mg/1	신화철 Yellow (1 mg) (UNII: EX438O2MRT); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0822NY3S); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
21695-745	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	Rebel Distributors Corp	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0822NY3S); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
24236-550	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	REMEDYREPACK INC.	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5U3Q3); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0822NY3S); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
33261-625	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	Aidarex Pharmaceuticals LLC	4	mg/1	무수 락토오스 (UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨 (UNII: M28O1JHH48); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 (UNII: OP1R32D61U); 스테아트산 (UNII: 4ELV7Z65AP)
42195-015	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088237	Xspire Pharma, LLC	1.5	mg/1	FD&C Red No. 40 (UNII: WZB9127XOA); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 (UNII: OP1R32D61U); 무수 락토오스 (UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨 (UNII: M28O1JHH48); 스테아트산 (UNII: 4ELV7Z65AP)
43063-266	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	PD-Rx Pharmaceuticals, Inc.	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0822NY3S); 수크로스 (UNII: C15IHM554)

[0277]

48102-045	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	0.5	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 35SW5U3Q3G); FD&C Yellow No. 5 (UNII: 1753WB2F1M) 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-046	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	0.75	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 35SW5U3Q3G); FD&C Blue No. 1 (UNII: H3R47K3TBD) 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-047	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	4	mg/1	크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
48102-048	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088481	Fera Pharmaceuticals, LLC	6	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-084	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088148	Par Pharmaceutical, Inc.	0.5	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 35SW5U3Q3G); FD&C Yellow No. 5 (UNII: 1753WB2F1M) 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-085	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088160	Par Pharmaceutical, Inc.	0.75	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 35SW5U3Q3G); FD&C Blue No. 1 (UNII: H3R47K3TBD) 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)

[0278]

[0279]

49884-086	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088237	Par Pharmaceutical Inc.	1.5	mg/1	FD&C Red No. 40 (UNII: WZB9127XOA); 푸수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-087	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	Par Pharmaceutical Inc.	4	mg/1	푸수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
49884-373	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088481	Par Pharmaceutical Inc.	6	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 33SW5LSQ3G); FD&C Blue No. 1 (UNII: H3K47K3TBD); FD&C Yellow No. 6 (UNII: H77VE193A8); 푸수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
49909-059	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Lake Erie Medical DBA Quality Care 제형s LLC	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5, 4 mg) (UNII: 33SW5LSQ3G); FD&C Green No. 3 (4, 6 mg) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C Yellow No. 6 (0.5, 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY3SD); 수크로스 (UNII: C151H8M554)
50090-0088	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	A-S Medication Solutions	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 33SW5LSQ3G); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY3SD); 수크로스 (UNII: C151H8M554)

[0280]

50990-0989	Dexamethasone	Tablet	ORAL	ANDA 084612	A-S Medication Solutions	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 7097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082NY3S); 수크로스 (UNII: C15H8M554) 부수 락토오스 (UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로스 나트륨 (UNII: M28O1JHH48); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 7097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 (UNII: OP1R2D61U); 스테아린산 (UNII: 4ELV7Z65AP)
52959-547	Dexamethasone	Tablet	ORAL	ANDA 088238	H.J. Harkins Company, Inc.	4	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 7097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082NY3S); 수크로스 (UNII: C15H8M554)
53217-231	Dexamethasone	Tablet	ORAL	ANDA 084613	Aidarex Pharmaceuticals LLC	0.75	mg/1	벤조산, USP (as preservative) (0.1%); 알코올 (5%)
53217-310	Dexamethasone	ELIXIR	ORAL	ANDA 084754	Aidarex Pharmaceuticals LLC	0.5	mg/5mL	D&C Yellow No. 10 (0.5, 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Green No. 3 (4, 6 mg) (UNII: 3P3ONR6O1S); FD&C Yellow No. 6 (0.5, 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 7097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082NY3S); 수크로스 (UNII: C15H8M554)
54868-0218	Dexamethasone	Tablet	ORAL	ANDA 084612	Physicians Total Care, Inc	4	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75, 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 7097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082NY3S); 수크로스 (UNII: C15H8M554)
54868-0916	Dexamethasone	Tablet	ORAL	ANDA 084613	Physicians Total Care, Inc	0.75	mg/1	

[0281]

54868-0927	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084611	Physicians Total Care, Inc	0.5	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5, 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Yellow No. 6 (0.5, 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082ZNY3SD); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
54868-1744	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084610	Physicians Total Care, Inc	1.5	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75, 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); FD&C Red No. 3 (1.5 mg) (UNII: PN2ZH5LOQY); FD&C Red No. 40 (1.5 mg) (UNII: WZB9127XOA); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082ZNY3SD); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
54868-3157	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	Physicians Total Care, Inc	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082ZNY3SD); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
54868-5334	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 040700	Physicians Total Care, Inc.	1.5	mg/1	무수 락토오스 (UNII: 3SY5LH9PM3); 크로스카멜로오스 나트륨 (UNII: M28OIJHH48); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 (UNII: OF1J32D61U); FD&C Red No. 40
54868-5903	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088316	Physicians Total Care, Inc	6	mg/1	FD&C Green No. 3 (4, 6 mg) (UNII: 3P3ONR6OIS); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082ZNY3SD); 수크로스 (UNII: C15IHM554)
54879-003	Dexamethasone	ELIXIR	ORAL	ANDA 084754	STI Pharma LLC	0.5	mg/5mL	벤조산, USP (as preservative) (0.1%); 알코올 (5%)
55154-4901	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Cardinal Health	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR6OIS); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE193A8); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 082ZNY3SD); 수크로스 (UNII: C15IHM554)

[0282]

55154-4914	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	Cardinal Health	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130), 옥수수 전분(UNII: 0823NY35), 수크로스 (UNII: C151H8M554)
55289-562	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	PD-Rx Pharmaceutical als. Inc.	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5U5Q3G), FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR60IS), FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE19348), 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130), 옥수수 전분(UNII: 0823NY35), 수크로스 (UNII: C151H8M554)
55289-903	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084613	PD-Rx Pharmaceutical als. Inc.	0.75	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD), 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130), 옥수수 전분(UNII: 0823NY35), 수크로스 (UNII: C151H8M554)
60432-466	Dexamethasone	ELIXIR	ORAL	ANDA 088254	Morton Grove Pharmaceutical als. Inc.	0.5	mg/5mL	벤조산 USP (as preservative) (0.1%), 알코올 (5.1%)
61919-269	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088237	Direct Rx	1.5	mg/1	FD&C Red No. 40 (UNII: WZB9127XOA), 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK), 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280L1HH48), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130), 다이크로크리 스팅린 셀룰로오스(UNII: OF1R32D61U), 스테아린산(UNII: 4ELV7Z55AP)
63187-383	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 087916	Proficient Rx LP	2	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130), 옥수수 전분(UNII: 0823NY35), 수크로스 (UNII: C151H8M554)
63187-561	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Proficient Rx LP	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg, 4 mg) (UNII: 35SW5U5Q3G), FD&C Green No. 3 (4 mg, 6 mg) (UNII: 3P3ONR60IS), FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg, 4 mg) (UNII: H77VE19348), 락토오스 일수화물 (UNII: EW057Q815X), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130), 옥수수 전분(UNII: 0823NY35), 수크로스 (UNII: C151H8M554)

[0283]

63629-3742	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Bryant Ranch Prepack	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5, 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Green No. 3 (4, 6 mg) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C Yellow No. 6 (0.5, 4 mg) (UNII: H77VE19348); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0823NY3S); 수크로스 (UNII: C151H8M554)
63629-4129	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084613	Bryant Ranch Prepack	0.75	mg/1	FD&C Blue No. 1 (0.75 mg and 1.5 mg) (UNII: H3R47K3TBD); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0823NY3S); 수크로스 (UNII: C151H8M554)
64980-509	Dexamethasone	ELIXIR	ORAL	ANDA 090891	Rising Pharmaceuticals, Inc.	0.5	mg/5mL	배조산 USP (as preservative) (0.1%); 알코올 (% v/v) (5%)
66267-067	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	NuCare Pharmaceuticals, Inc.	4	mg/1	무수 락토오스 (UNII: 35SW5USQ3G); 크로스카펠로오스 나트륨 (UNII: M280L1HH48); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 (UNII: OP1R3D61U); 스테아린산 (UNII: 4ELV7Z65AP)
66336-479	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Dispensing Solutions, Inc.	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5, 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Green No. 3 (4, 6 mg) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C Yellow No. 6 (0.5, 4 mg) (UNII: H77VE19348); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0823NY3S); 수크로스 (UNII: C151H8M554)
67296-0326	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	RedPharm Drug	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5USQ3G); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3ONR601S); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE19348); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘 (UNII: 70097M6130); 옥수수 전분 (UNII: 0823NY3S); 수크로스 (UNII: C151H8M554)

[0284]

67296-1090	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	RePharm Drug, Inc.	4	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
68047-702	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 201270	Larken Laboratories, Inc.	1.5	mg/1	락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); Maltodextrin (UNII: 7CVRT4A2D); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
68071-4127	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	NuCare Pharmaceuticals, Inc.	4	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
68788-7142	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Preferred Pharmaceuticals Inc.	4	mg/1	D&C Yellow No. 10 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: 35SW5LSQ3G); FD&C Green No. 3 (4 mg and 6 mg) (UNII: 3P3QNR601S); FD&C Yellow No. 6 (0.5 mg and 4 mg) (UNII: H77VE1B348); 락토오스 일수화물 (UNII: EWQ57Q815X); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 옥수수 전분(UNII: 0823NY35); 수크로스 (UNII: C15JH8M554)
68788-9938	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	Preferred Pharmaceuticals, Inc.	4	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
68788-9939	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088160	Preferred Pharmaceuticals, Inc.	0.75	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 35SW5LSQ3G); FD&C Blue No. 1 (UNII: H3K47K3T8D) 무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M28OLJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
69189-4186	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088316	Avera McKennan Hospital	6	mg/1	

[0285]

70518-0643	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	REMEDYREP ACK INC.	4	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SY3LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OF1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
71335-0077	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088160	Bryant Ranch Prepack	0.75	mg/1	D&C Yellow No. 10 (UNII: 33SW5U3Q3G); FD&C Blue No. 1 (UNII: H3K47K3TBD) 무수 락토오스(UNII: 3SY3LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OF1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
71335-0177	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 088238	Bryant Ranch Prepack	4	mg/1	무수 락토오스(UNII: 3SY3LH9PMK); 크로스카멜로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48); 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6130); 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OF1R32D61U); 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP)
0054-3176	Dexamethasone Intensol	SOLUTION, CONCENTRATE	ORAL	ANDA 088252	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	1	mg/mL	알코올 (UNII: 3K3 9 58V9 0M); 벤조산 (UNII: 8 SKN0BMM), 구연산 일수화물(UNII: 29 6 8 PHW8QP), 에데타이트 다이소듐 (UNII: 7FLD9 1C8 6K), 프로필렌 글리콜(UNII: 6DC9Q16 7V3), 증류수(UNII: 0 59OF0K00R)
68151-5026	Dexamethasone Intensol	SOLUTION, CONCENTRATE	ORAL	ANDA 088252	Carlton Materials Management	1	mg/mL	알코올 (UNII: 3K3 9 58V9 0M); 벤조산 (UNII: 8 SKN0BMM); 구연산 일수화물(UNII: 29 6 8 PHW8QP); 에데타이트 다이소듐 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 프로필렌 글리콜(UNII: 6DC9Q16 7V3); 증류수(UNII: 0 59OF0K00R)
0641-0367	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 087702	West-Ward Pharmaceuticals Corp.	10	mg/mL	아황산 나트륨(15 mg in 1 mL) (UNII: VT001UOK3G); 구연산 나트륨(6.5 mg in 1 mL) (UNII: I073Q2JULR); 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LK68494WBH); 증류수(UNII: 059OF0K00R); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)

0641-6145	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRARTICULAR; INTRALESIONAL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 084282	West-Ward Pharmaceutical Corp.	4	mg/mL	이황산 나트륨(19.4 mg in 1 mL) (UNII: VTK0UQK3G); 구연산 나트륨(19.4 mg in 1 mL) (UNII: 1O73Q2ULR); 벤질 알코올(0.42 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 증류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
0641-6146	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRARTICULAR; INTRALESIONAL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 084282	West-Ward Pharmaceutical Corp.	4	mg/mL	이황산 나트륨(19.4 mg in 1 mL) (UNII: VTK0UQK3G); 구연산 나트륨(19.4 mg in 1 mL) (UNII: 1O73Q2ULR); 벤질 알코올(0.42 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 증류수(UNII: 059QFK0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
0904-3006	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION/DROPS	OPHTHALMIC	ANDA 040069	Major Pharmaceuticals	1	mg/mL	벤잘코늄 클로라이드(0.02%) (UNII: F5UN2KM3W7); 크레아티닌 (UNII: 7FLD91C86K); 에데타이트 다이소듐 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 염산(UNII: ML9LGA7468); 페네틸 알코올 (0.25%) (UNII: ML9LGA7468); 폴리스orb이트 80 (UNII: 6OZP38ZG8H); 증류수(UNII: 0 59QFK0OR); 증이황산 나트륨 (0.1%) (UNII: TZX5469Z6D); 용산 나트륨(UNII: 91NEZ8HQO); 구연산 나트륨(UNII: 1O73Q2ULR); 벤잘코늄 클로라이드(0.02%) (UNII: F5UN2KM3W7); 크레아티닌 (UNII: 7FLD91C86K); 에데타이트 다이소듐 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 염산(UNII: ML9LGA7468); 페네틸 알코올 (0.25%) (UNII: ML9LGA7468); 폴리스orb이트 80 (UNII: 6OZP38ZG8H); 증류수(UNII: 0 59QFK0OR); 증이황산 나트륨 (0.1%) (UNII: TZX5469Z6D); 용산 나트륨(UNII: 91NEZ8HQO); 구연산 나트륨(UNII: 1O73Q2ULR)
11695-1411	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION/DROPS	OPHTHALMIC	ANDA 040069	Butler Animal Health Supply	1	mg/mL	벤잘코늄 클로라이드(0.02%) (UNII: F5UN2KM3W7); 크레아티닌 (UNII: 7FLD91C86K); 에데타이트 다이소듐 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 염산(UNII: ML9LGA7468); 페네틸 알코올 (0.25%) (UNII: ML9LGA7468); 폴리스orb이트 80 (UNII: 6OZP38ZG8H); 증류수(UNII: 0 59QFK0OR); 증이황산 나트륨 (0.1%) (UNII: TZX5469Z6D); 용산 나트륨(UNII: 91NEZ8HQO); 구연산 나트륨(UNII: 1O73Q2ULR)

[0286]

21695-847	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION	OPHTHALMIC	ANDA 088771	Rebel Distributors Corp	1	mg/mL	별칭코남 플로라이드(0.01%) (UNII: F5UN2KM3W7); 나트륨 포스페이트, 단염기(UNII: 3980JH25W); 염화 이염기(UNII: GR686LBA74); 에데타이트 나트륨 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 나트륨 포스페이트, 단염기(UNII: 3980JH25W); 나트륨 포스페이트, 이염기(UNII: GR686LBA74); 중류수(UNII: 0 59QF0K0R)
24208-720	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION/ DROPS	OPHTHALMIC	ANDA 040069	Bausch & Lomb Incorporated	1	mg/mL	별칭코남 플로라이드(0.02%) (UNII: F5UN2KM3W7); 크레아티닌 (UNII: 7FLD91C66K); 에데타이트 나트륨 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 염산(UNII: ML9LGA7468); 페넬 알코올 (0.25%) (UNII: ML9LGA7468); 플리스토메이트 80 (UNII: 60ZP39ZG58H); 중류수(UNII: 0 59QF0K0R); 증아황산 나트륨 (0.1%) (UNII: TZX5469Z6); 용산 나트륨(UNII: 91MBZ8H3QO); 구연산 나트륨, 물결정 양식(UNII: 1073021ULR)
42254-088	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION/ DROPS	OPHTHALMIC	ANDA 040069	Rebel Distributors Corp	1	mg/mL	별칭코남 플로라이드(0.02%) (UNII: F5UN2KM3W7); 크레아티닌 (UNII: 7FLD91C66K); 에데타이트 나트륨 (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 염산(UNII: ML9LGA7468); 페넬 알코올 (0.25%) (UNII: ML9LGA7468); 플리스토메이트 80 (UNII: 60ZP39ZG58H); 중류수(UNII: 0 59QF0K0R); 증아황산 나트륨 (0.1%) (UNII: TZX5469Z6); 용산 나트륨(UNII: 91MBZ8H3QO); 구연산 나트륨(UNII: 1073021ULR)
52584-420	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION; SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 040802	General Injectables and Vaccines, Inc.	10	mg/mL	메틸과라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T); 프로필과라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8XZ5C1OH); 에데타이트 나트륨 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: R57A450LGA); 중류수(UNII: 059QF0K0R); 수산화 나트륨(UNII: 55X04C32J) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)

[0287]

52584-421	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESIONAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 040803	General Injectables and Vaccines, Inc	4	mg/mL	메틸파라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T); 프로필파라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에테레이트 다이소들 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7ELD9 IC8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수(UNII: 059QFKOOR); 수산화 나트륨(UNII: 55X94OC32) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
52584-422	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESIONAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 040803	General Injectables and Vaccines, Inc	4	mg/mL	메틸파라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T); 프로필파라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에테레이트 다이소들 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7ELD9 IC8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수(UNII: 059QFKOOR); 수산화 나트륨(UNII: 55X94OC32) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
54868-3129	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION	OPHTHALMIC	ANDA 088771	Physicians Total Care, Inc.	1	mg/mL	벤잘코늄 클로라이드(0.01%) (UNII: F5UN2KM3W7); 나트륨 포스페이트, 단일기 (UNII: 3960IH2SW); 염화 나트륨(UNII: 451W47C8X); 나트륨 포스페이트 이염기 (UNII: GR666LBY4); 에테레이트 다이소들 (UNII: 7ELD9 IC8 6K); 중류수(UNII: 059QFKOOR); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 메타중이황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 4VONSFNS3C); 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 중류수(UNII: 059QFKOOR); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
54868-6099	DEXAMETHASONE Sodium Phosphate	INJECTION	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS	ANDA 081126	Physicians Total Care, Inc.	10	mg/mL	벤잘코늄 클로라이드(0.01%) (UNII: F5UN2KM3W7); 나트륨 포스페이트, 단일기 (UNII: 3960IH2SW); 염화 나트륨(UNII: 451W47C8X); 나트륨 포스페이트 이염기 (UNII: GR666LBY4); 에테레이트 다이소들 (UNII: 7ELD9 IC8 6K); 중류수(UNII: 059QFKOOR)
55045-1755	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION	OPHTHALMIC	ANDA 088771	Dispensing Solutions, Inc.	1	mg/mL	벤잘코늄 클로라이드(0.01%) (UNII: F5UN2KM3W7); 나트륨 포스페이트, 단일기 (UNII: 3960IH2SW); 염화 나트륨(UNII: 451W47C8X); 나트륨 포스페이트 이염기 (UNII: GR666LBY4); 에테레이트 다이소들 (UNII: 7ELD9 IC8 6K); 중류수(UNII: 059QFKOOR)

[0288]

55150-237	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESIONAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 206781	AuroMedics Pharma LLC	4	mg/mL	무수 구연산 삼나트륨(UNII: RS7A450LGA); 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: YTK01UOK3G); 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG849WBH); 중류수(UNII: 0590F0K0OR); 무수 구연산(UNII: XF417D3FSL); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321)
55150-238	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESIONAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 206781	AuroMedics Pharma LLC	4	mg/mL	무수 구연산 삼나트륨(UNII: RS7A450LGA); 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: YTK01UOK3G); 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG849WBH); 중류수(UNII: 0590F0K0OR); 무수 구연산(UNII: XF417D3FSL); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321)
55150-239	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESIONAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 206781	AuroMedics Pharma LLC	4	mg/mL	무수 구연산 삼나트륨(UNII: RS7A450LGA); 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: YTK01UOK3G); 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG849WBH); 중류수(UNII: 0590F0K0OR); 무수 구연산(UNII: XF417D3FSL); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321)
55154-5118	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS	ANDA 087702	Cardinal Health	10	mg/mL	황산 나트륨 무수(1.5 mg in 1 mL) (UNII: 36KCS0R750); 무수 구연산 삼나트륨(16.5 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LKG849WBH); 중류수(UNII: 0590F0K0OR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321); 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW9QP)

[0289]

55154-7075	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESIONAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 040803	Cardinal Health	4	mg/mL	베립파라렌 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T); 프로필파라렌 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에테레이트 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7ELD9 1C8 6K); 문수 구역산 산나트륨(0 mg in 1 mL) (UNII: KS7A4501GA); 중류수(UNII: 059QFKOOR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D) 구역산 염수화물(UNII: 2968PHW8QP)
55154-9364	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS	ANDA 084916	Cardinal Health	4	mg/mL	구역산 나트륨, 불특정 양식(11 mg in 1 mL) (UNII: 1073Q2JULR); 이황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UQ3G); 벤질 알코올(0 mg in 1 mL) (UNII: LKQ8494WBH); 구역산 염수화물(UNII: 2968PHW8QP); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D)
55154-9371	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS	ANDA 040491	Cardinal Health	10	mg/mL	구역산 나트륨, 불특정 양식(24.75 mg in 1 mL) (UNII: 1073Q2JULR); 구역산 염수화물(UNII: 2968PHW8QP); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32D)
57319-065	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION/ DROPS	OPHTHALMIC	ANDA 040069	Phoenix Pharmaceutical, Inc.	1	mg/mL	베일코남 클로라이드(0.02%) (UNII: F5UN2KM3W7); 크테이트 (UNII: 7ELD9 1C8 6K); 염산(UNII: ML9LGA7468); 페넬 알코올 (0.25%) (UNII: ML9LGA7468); 폴리스티레이트 80 (UNII: 60ZP38ZG8H); 중류수(UNII: 0 59QFKOOR); 중아황산 나트륨 (0.1%) (UNII: TZX5469Z6H); 분산 나트륨(UNII: 91MBZ8H9QO); 구역산 나트륨(UNII: 1073Q2JULR); 베일코남 클로라이드(0.01%) (UNII: F5UN2KM3W7); 나트륨 포스페이트, 단형기 (UNII: 3960IH2SW); 염화 나트륨(UNII: 451W47C8X); 나트륨 포스페이트, 이형기 (UNII: GR666LBA74); 에테레이트, 다이소를 (UNII: 7ELD9 1C8 6K); 중류수(UNII: 0 59QFKOOR)
61314-294	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION	OPHTHALMIC	ANDA 088771	Sundaz Inc	1	mg/mL	

[0290]

61786-479	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 084916	REMEDYREPACK INC.	4	mg/mL	구연산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR); 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: YTK0UOK3G); 베질 염코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
63323-165	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 084916	Presenius Kabi USA, LLC	4	mg/mL	구연산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR); 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: YTK0UOK3G); 베질 염코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
63323-165	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 084916	Presenius Kabi USA, LLC	4	mg/mL	구연산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR); 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: YTK0UOK3G); 베질 염코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
63323-506	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 040491	Presenius Kabi USA, LLC	10	mg/mL	구연산 나트륨(24.75 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
63323-506	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 040491	Presenius Kabi USA, LLC	10	mg/mL	구연산 나트륨(24.75 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
63323-516	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 040572	Presenius Kabi USA, LLC	10	mg/mL	구연산 나트륨(13.5 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR); 베질 염코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494WBH); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
67457-420	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 040802	Mylan Institutional LLC	10	mg/mL	메틸파라벤 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A2B8C7H9T); 포도당파라벤 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X2SC1OH); 에테레이트 다이소플 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7HLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수(UNII: 059QFKO0R); 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC321) 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)

[0291]

67457-421	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESION AL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 040803	Mylan Institutional LLC	4	mg/mL	메틸프레데니솔 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H97T); 프로피페라데니솔 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에데테이트 다이소듐 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨 (10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수 (UNII: 059QFK00R); 수산화 나트륨 (UNII: 55X04QC32L) 구연산 염수화물 (UNII: 2968PHW8QP)
67457-422	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESION AL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 040803	Mylan Institutional LLC	4	mg/mL	메틸프레데니솔 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H97T); 프로피페라데니솔 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에데테이트 다이소듐 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨 (10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수 (UNII: 059QFK00R); 수산화 나트륨 (UNII: 55X04QC32L) 구연산 염수화물 (UNII: 2968PHW8QP)
67457-423	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESION AL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 040803	Mylan Institutional LLC	4	mg/mL	메틸프레데니솔 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H97T); 프로피페라데니솔 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH); 에데테이트 다이소듐 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6K); 무수 구연산 삼나트륨 (10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA); 중류수 (UNII: 059QFK00R); 수산화 나트륨 (UNII: 55X04QC32L) 구연산 염수화물 (UNII: 2968PHW8QP)
68071-1866	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESION AL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 206781	NuCore Pharmaceuticals, Inc.	4	mg/mL	무수 구연산 삼나트륨 (UNII: RS7A450LGA); 이황산 나트륨 (1 mg in 1 mL) (UNII: YTK01U0K3C); 벤질 알코올 (10 mg in 1 mL) (UNII: LKG8494VBH); 중류수 (UNII: 059QFK00R); 무수 구연산 (UNII: XF417D3FSL); 수산화 나트륨 (UNII: 55X04QC32L)

[0292]

70069-021	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 207442	Somerset Therapeutics, LLC	10	mg/mL	구연산 삼나트륨 이수화물(24.75 mg in 1 mL) (UNII: B22547B85K), 구연산 이수화물(UNII: 2968PHW8QP), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 중류수(UNII: 059QFK00R) 벨질코남 클로라이트(UNII: F5UN2K3W7), 크레아티닌 (UNII: AYBEX34EO), 에데레이트 다이소플 (UNII: 7FLD91C86K), 염산(UNII: QTT17582CB), PHENYLETHYL 알코올 (UNII: ML9LGA7468), 폴리소르베이트 80 (UNII: 6OZP38ZG8H), 중류수(UNII: 059QFK00R), 중아황산 나트륨 (UNII: TZX5468Z6D, 분산 나트륨(UNII: 91M6Z8HQO), 구연산 나트륨, 불투명 액상(UNII: 1Q73Q2JULR)
70518-0410	Dexamethasone Sodium Phosphate	SOLUTION/DROPS	OPHTHALMIC	ANDA 040069	REMEDYREPACK INC.	1	mg/mL	아황산 나트륨(1.5mg in 1 mL) (UNII: VTK0LUQK3G), 구연산 나트륨(16.5mg in 1mL) (UNII: 1Q73Q2JULR), 패질 알코올(10.42mg in 1mL) (UNII: LK08 49 4WBH), 중류수(UNII: 059QFK00R), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 구연산 이수화물(UNII: 2968PHW8QP)
70518-0532	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 087702	REMEDYREPACK INC.	10	mg/mL	구연산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK0LUQK3G), 패질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LK08494WBH), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 구연산 이수화물(UNII: 2968PHW8QP)
70518-0621	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 084916	REMEDYREPACK INC.	4	mg/mL	구연산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK0LUQK3G), 패질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LK08494WBH), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 구연산 이수화물(UNII: 2968PHW8QP)
70518-0672	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 084916	REMEDYREPACK INC.	4	mg/mL	구연산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK0LUQK3G), 패질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LK08494WBH), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 구연산 이수화물(UNII: 2968PHW8QP)

[0293]

71872-7021	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESION AL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 206781	Medical Purchasing Solutions, LLC	4	mg/mL	별칭: 양크롬(10 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UOK3G), 무수 구연산 삼나트륨(UNII: RS7A450LGA), 무수 구연산(UNII: XF417D3PSL), 수산화 나트륨(55X04QC32), 중류수(059QF0K00R)
71872-7090	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS	ANDA 040802	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	mg/mL	베틸파라핀 (1.5 mg in 1 mL) (UNII: A28C7H9T), 프로피파라핀 (0.2 mg in 1 mL) (UNII: Z8X25C1OH), 에테레이트 다이소드 (0.11 mg in 1 mL) (UNII: 7FLD9 1C8 6S), 무수 구연산 삼나트륨(10 mg in 1 mL) (UNII: RS7A450LGA), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 중류수(UNII: 059QF0K00R)
71872-7091	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS	ANDA 087702	Medical Purchasing Solutions, LLC	10	mg/mL	아황산 나트륨(1.5 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UOK3G), 구연산 나트륨(0.5 mg in 1 mL) (UNII: I07302JULR), 별칭: 양크롬(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH), 중류수(UNII: 059QF0K00R), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32), 구연산 일수화물(UNII: 296PHW8QP)
71872-7092	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, INTRALESION AL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOUS, SOFT TISSUE	ANDA 206781	Medical Purchasing Solutions, LLC	4	mg/mL	별칭: 양크롬(10 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UOK3G), 무수 구연산 삼나트륨(UNII: RS7A450LGA), 무수 구연산(UNII: XF417D3PSL), 수산화 나트륨(55X04QC32), 중류수(059QF0K00R)

[0294]

71872-7128	DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, AL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 206781	Medical Purchasing Solutions, LLC	4	mg/mL	별정 함코용(10 mg in 1 mL) (UNII: LK6849WBH), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK0UOK3G), 무수 구연산 삼나트륨(UNII: RS74M0LGA), 무수 구연산(UNII: XF417D3PS), 수산화 나트륨(55X04QC32), 중유수(059QF0K0R)
76045-106	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	INTRARTICULAR, AL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 203129	Presenius Kabi USA, LLC	4	mg/mL	구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP), 구연산 삼나트륨 일수화물(UNII: B22547B5K), 중유수(UNII: 059QF0K0R), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32)
51655-012	Dexamethasone	TABLET	ORAL	ANDA 084612	Northwind Pharmaceuticals, LLC	4	mg/1	
71879-001	Dexycu	INJECTION, SUSPENSION	INTRAOCULAR	NDA208912	EyePoint Pharmaceuticals US, Inc	517	ug/0.05mL	아세틸트라이에틸 구약산염(5233 ug in 0.005 mL) (UNII: 5WBR36T90E); 젤소(UNII: N76292IK75)
76420-270	DMT 5UIK	INJECTION, SOLUTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS		Asclemed USA, Inc.	10	mg/mL	구연산 나트륨(UNII: 1Q79Q2ULR), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32)
0998-0615	Maxdex	SUSPENSION	OPHTHALMIC	NDA013422	Alcon Laboratories, Inc.	1	mg/mL	별정코남 클로라이드(UNII: F5UN2KM3W7), HYPRMELLOSES (UNII: 3NXW29V3WO), 열화 나트륨(UNII: 451W47C8X), 나트륨 포스페이트, 이엘기 (UNII: GR6861BAY4), 폴리소르베이트 80 (UNII: 6OZP29ZC8H), 에라레이트 다이소플 (UNII: 7FLD91C68X), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32) 중유수(UNII: 059QF0K0R)

[0295]

[0296]

71205-013	TaperDex 12-day	TABLET	ORAL	ANDA 088237	Proficient Rx LP	1.5	mg/l	무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK), 크로스카펠로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6I30), 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D6IU), 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP), FD&C RED NO.40 (UNII: WZB9127XOA)
71205-012	TaperDex 6-day	TABLET	ORAL	ANDA 088237	Proficient Rx LP	1.5	mg/l	무수 락토오스(UNII: 3SY5LH9PMK), 크로스카펠로오스 나트륨(UNII: M280LJHH48), 스테아린산 마그네슘(UNII: 70097M6I30), 마이크로크리스탈린 셀룰로오스(UNII: OP1R32D6IU), 스테아르산(UNII: 4ELV7Z65AP), FD&C RED NO.40 (UNII: WZB9127XOA)
69677-071	MAS CARE-PAK DEXAMETHASONE	KIT	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; TOPICAL	ANDA 040491	MAS Management Group Inc.	10	mg/mL	수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I), 구연산 나트륨(24.5 mg in 1 mL)(UNII: 107302JULR), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
70529-112	Neutromaquel Neutroma/Anti-inflammatory System	KIT	INTRACULAR; INTRALESIONAL; INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS; SOFT TISSUE	ANDA 084916	IT3 Medical LLC	4	mg/mL	구연산 나트륨, 불특정 양식(1 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR), 아황산 나트륨(1 mg in 1 mL) (UNII: VTK0 1UOK3G), 벤질 알코올(10 mg in 1 mL) (UNII: LK68 49 4WBH), 수산화 나트륨(UNII: 55X0 4QC32I), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)
53225-3660	ReadySharp Dexamethasone	INJECTION	INTRAMUSCULAR; INTRAVENOUS	ANDA 087702	Terrain Pharmaceuticals	10	mg/mL	아황산 나트륨(1.5 mg in 1 mL) (UNII: VTK01UOK3G), 구연산 나트륨(6.5 mg in 1 mL) (UNII: 107302JULR), 벤질 알코올(10.42 mg in 1 mL) (UNII: LK68 49 4WBH), 증류수(UNII: 059QF0K0OR), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I), 구연산 일수화물(UNII: 2968PHW8QP)

[0297]

76420-810	Mardex 25 Kit	KIT	EPIDURAL INFLTRATION : INTRAMUSCU LAR; INTRAVENOU S; TOPICAL		Asclemed USA, Inc.	10	mg/mL	구연산 나트륨(UNII: 1Q73Q2JULR), 구연산 일수화물(UNII: 2368PHW8QP), 수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I)
70112-555	TopiDex	KIT	INTRAMUSCU LAR; INTRAVENOU S	ANDA 040491	Topicare Management, LLC	10	mg/mL	수산화 나트륨(UNII: 55X04QC32I), 구연산 나트륨(24.5 mg in 1 mL) (UNII: 1Q73Q2JULR), 구연산 일수화물(UNII: 2368PHW8QP)
withdrawn 0006-7646-03	DECADRON Phosphate injection	INJECTION, SOLUTION	INTRAVENOU S		Merck	24	mg/ml	8 mg/ml 크세타라민, 10 mg/ml 구연산 나트륨, 0.5 mg/ml 다이소들 에테레이드, 수산화 나트륨 to adjust pH, 및 보존제로서 1 mg/ml 중이황산 나트륨, 1.5 mg/ml 메틸파라벤, 및 0.2 mg/ml 프로필파라벤이 첨가된 주사용 증류수 q.s.

[0298]

표 C. 텍사메타손 나트륨 포스페이트 제제의 예(미국 수의학 시장) - 수의학용 제품

NDC 또는 약품 코드	형식 성분	브랜드명	부형제	농도	바이알	총량
0061-0864-01	Dexamethasone	Azium	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, pH를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 및 주사용 증류수 q.s.	2 mg/ml dexamethasone	100 mL	200 mg dexamethasone
2314118 ACVM A001421	Dexamethasone sodium phosphate	Dexacort 5	1 mg/ml 메틸파라하이드록시벤조에이트, 0.1 mg/ml 프로필파라하이드록시벤조에이트, 15.6 mg/mL 벤질 알코올	5 mg/ml	100 ml	500 mg
11695-4017	Dexamethasone sodium phosphate	Dexadreson	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, pH를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/mL	50 ml	100 mg
11695-4013	Dexamethasone sodium phosphate	Dexaject SP	Per ml: 주사용 증류수 q.s. 중 보존제로서 구연산 나트륨 10mg, 중이황산 나트륨 2mg, 벤질 알코올 1.5%, pH 7.0 내지 8.5로 조절하는 NaOH 및/또는 HCl	4 mg/mL DSP	100 mL	400 mg
50989-074-12	dexamethasone	Dexamethasone (Vedco, Inc)	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, pH를 약 4.9 로 조절하는 HCl 및/또는 NaOH, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/mL	100 mL	200 mg
57561-953	dexamethasone	Dexamethasone (Agri Laboratories, Ltd.)	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 1.75% 알코올, PH를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/mL	100 mL	200 mg
57319-560-05	Dexamethasone	Dexamethasone (Phoenix Pharmaceuticals)	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, PH를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/mL	100 mL	200 mg
57561-953-04	Dexamethasone	Dexamethasone injection (Agri Labs)	폴리에틸렌 글리콜 400, 벤질 알코올, 메틸파라벤 및 프로필파라벤.	2 mg/ml	100 mL	200 mg
49684-084-01	Dexamethasone	Dexamethasone injection (Vetrek)	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤, 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올: PH를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/mL	100 mL	200 mg

[0299]

54925-067-10	Dexamethasone Solution	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, pH 를 약 4.9 로 조절하는 HCl 및/또는 NaOH, 증류수 for Injection q.s.	2 mg/mL	100 mL	200 mg
13985-043-29	Dexamethasone sodium phosphate	Per ml: 주사용 증류수 q.s. 중 보존제로서 구연산 나트륨 10mg, 중이황산 나트륨 2 mg, 벤질 알코올 1.5% pH 7.0 내지 8.5 로 조절하는 NaOH 및/또는 HCl	4 mg/mL DSP	100 mL	400 mg
61133-0899-9	dexamethasone	Per ml: 보존제로서 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, PH 를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/ml dexamethasone	100 mL	200 mg
	Dexamethasone	15 mg/ml 벤질 알코올	2 mg/mL	50 or 100 ml	100 or 200 mg
11695-4013-1	Dexamethasone Sodium Phosphate	Per ml: 주사용 증류수 q.s. 중 보존제로서 구연산 나트륨 10mg, 중이황산 나트륨 2 mg, 벤질 알코올 1.5% pH 7.0 내지 8.5 로 조절하는 NaOH 및/또는 HCl	4 mg/mL	100 mL	400 mg
2/5412/2006	Dexamethasone Sodium phosphate	비공개	5 mg/ml	100 mL	500 mg
13985-533-25, 13985-533-03	Dexamethasone	Per ml: 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, PH 를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/ml	100 ml	200 mg
50989-437-12	Dexamethasone	Per ml: 500 mg 폴리에틸렌 글리콜 400, 9 mg 벤질 알코올, 1.8 mg 메틸파라벤 및 0.2 mg 프로필파라벤, 4.75% 알코올, PH 를 약 4.9 로 조절하는 HCl, 주사용 증류수 q.s.	2 mg/ ml	100 ml	200 mg
17033-207-76	Per ml: 40 mg thiabendazole, 1 mg dexamethasone, 3.2 mg neomycin (from neomycin sulfate)	글리세린, 프로펠렌 글리콜, 정제수, 하이드로아인산, 하이드로아인산칼슘, 약 8.5% 에틸 알코올 및 약 0.5% 벤질 알코올.	1 mg/ml	7.5 ml	7.5 mg

표 D. 고용량의 덱사메타손 나트륨 포스페이트 제제의 예(국제 시장)

[0302] 고농도 덱사메타손 나트륨 포스페이트 승인 제품

화합물	브랜드	강도 (mg/ml)	바이알 크기	환상/ml	분량성/ml	보존제/ml	메모	승인/등록국 시장
Dexamethasone Sodium Phosphate NDC 0006-7646-03	Decadron (Merck)	24	5 ml (120 mg)	20 mg 덱사메타손 (100 mg)	10 mg 구연산 나트륨-0.5 mg 다이소듐 에테데이트 pH 조절용 NaOH 주사용 증류수 q.s.	1 mg 중이황산 나트륨 1.5 mg 메틸파라벤 0.2 mg 프로필파라벤 8 mg 크레아티닌	NOT AVAILABLE. 정맥 주사 전용. DECADRON 인산염 주사는 바이알에서 직접 투여하거나 멸화나트륨 주사 또는 포도당 주사에 첨가하여 정맥 주사로 투여할 수 있다. 신생아, 특히 조산아에게 정맥 투여 또는 이 제품의 추가 희석에 사용되는 용액은 방부제가 없어야 한다. 주입 용액과 혼합되면 평균 예방 조치를 준수해야 한다. 주입 용액은 일반적으로 방부제가 포함되어 있지 않으므로 24 시간 이내에 혼합물을 사용해야 한다. 비경구 약물 제품은 용액과 용기가 허용될 때마다 투여 전에 입자상 물질 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다.	1. USA 2. UK 3. Ireland
Dexamethasone Sodium Phosphate NDC N/A	DEL TM Dexamethasone (Hospira)	24	5 ml (120 mg)	20 mg 덱사메타손 (100 mg)	10 mg 구연산 나트륨-0.5 mg 다이소듐 에테데이트 pH 조절용 NaOH 주사용 증류수 q.s.	8 mg 크레아티닌	NOT AVAILABLE. DEL TM 덱사메타손 나트륨 포스페이트 주사의 정맥 및 근육 내 투여 경로는 급성 질환 또는 생명을 위협하는 상황이 존재하는 경우에만 사용해야 한다. 구강 치료는 가능한 한 빨리 대체되어야 한다.	1. Australia 2. New Zealand (active) 3. Ireland 4. United Kingdom

[0303]

[0304]

Dexamethasone Sodium Phosphate NDC 63323-516-10	Fresenius Kabi APP Pharma	10	10 ml (100 mg)	8.30 mg 덤사메타손 (82.5 mg)	13.5 mg 구연산 나트륨, 이수화물, 및 주사용 증류수 q.s. 필요한 경우, 구연산 또는 NaOH 로 pH 조절. pH: 7.0 to 8.5.	10 mg 벤질 알코올	AVAILABLE	
Dexamethasone Sodium Phosphate NDC 0069-4541-02	Pfizer	10	10 ml (100 mg)	덤사메타손 나트륨 포스페이트 11 mg (덤사메타손 포스페이트 동등).	에데타이트 다이소듐 0.11 mg, 구연산 나트륨 무수 10 mg, 구연산 및/또는 NaOH 로 pH 조절 및 주사용 증류수 q.s. to 1 mL	메틸파라벤 1.5 mg, 프로필파라벤 0.2 mg	AVAILABLE	
Dexamethasone Sodium Phosphate NDC 22000AMX0 0346000	Solcott™ Injection Fuji Pharm (Shelf life: 3 years)	24	5 ml (120 mg)	20 mg 덤사메타손 (100 mg)	Per 5 ml: 구연산 일수화물 100 mg pH 조절제 (적절한 양)	벤제토늄 클로라이드 0.5 mg/5 ml	AVAILABLE	1. Japan 중격 치료 제한, 출혈성 쇼크, 외상성 쇼크, 응급 상황, 및 수술 전/후 쇼크.

[0305] 표 E. 훨씬 낮은 설파이트 함량 또는 부형제 함량을 갖는 덱사메타손 제제를 개시하는 선행 특허의 예

특허	명칭	조성물										안정성	AVM0703와 비교	
WO 2017/097 432 A1	Preservative free pharmaceutical composition for ophthalmic administration containing dexamethasone	덱사메타손 포스페이트	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	최종 제제는 장기(25° C / 60% RH) 및 가속(40° C / 75% RH) 저장 조건 하에서 0, 1, 3, 6 및 9 개월에 저장되었으며, 이는 사양 한계에 부합하는 실제 물질 프로파일을 크게 변화시키지 않았다.	DSP 농도의 1/24, 다이소늄 EDTA 농도의 2 배		
		덱사메타손 나트륨 포스페이트	1.093	1.093	1.093	1.093	1.093	1.093	1.093	1.093			1.093	
		다이소늄 EDTA	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000			1.000	
		나트륨 클로라이드	7.500	7.500	6.920	7.600	6.600	6.600	6.600	6.600			6.600	
		다이소늄 포스페이트 12 수화물	4.500	6.000	6.000	6.000	7.450	7.450	7.450	7.450			7.450	
CN 1073752 00 A	Dexamethasone sodium phosphate injection and preparing method thereof	NaOH/HCl 0.1/1N 총 용액 부피 (ml)	q.s. to 7.6										2년 이상 보관, 제품 수명 동안 석출물이 침전되지 않음 (at 50° C)	전제: 2000 ppm 설파이트 혼제 (AVM0703 오직 35 ppm) = AVM0703의 57 배 이상, 30 분(증기 밀군) AVM0703; 무균 제조
		이황산 수소 나트륨 (g)	0.4											
		무수 설파이트 (g)	1.6											
		덱사메타손 나트륨 포스페이트 (g)	1											
		프로필렌 글리콜(ml)	250											
CN 1016232 91 A	Dexamethasone sodium phosphate injection	NaOH 1N 주사용 증류수 (ml)	pH 7.5-8.0										오직 3 개월 안정성 (at 60° C / 75% RH)	항산화제, 중이황산 나트륨, 이황산 나트륨, A-트코페롤, 메카중이황산 나트륨, 및 티오황산 나트륨 중 하나 이상에서 0.05% - 0.2% (AVM0703 보다 14.7 배 이상, 오직 이황산 나트륨 함량 0.0034%)
		주사용 증류수 (ml)	1000											
		덱사메타손 나트륨 포스페이트	0.1 내지 1%											
		약제학적으로 허용 가능한 글리콜 (약용 프로필렌 글리콜)	0 내지 2%											
		나트륨 디하이드로겐 포스페이트: 다이소늄 하이드로겐 포스페이트 주사용 증류수	0-1.10 비율에 따라 혼합된 포스페이트 버퍼 0.01 내지 0.1 %											
		실시예 5												
		덱사메타손 나트륨 포스페이트 (g)	5											
		다이소늄 하이드로겐 포스페이트 (g)	0.5											
		약용 프로필렌 글리콜(g)	10											

[0306]

[0307]

EP 2735305 A1	Stabilised liquid pharmaceutical preparations	pH 8.0 으로 조절하고, 여과하고, 분배하고, 멸균하여 테사메타손 나트륨 포스페이트 5 mg 의 1 ml 용액당 주사를 제공	1000	Quantity for 1ml: 2.00 mg 1.50 mg 700.00 mg 5.50 mg 2.00 mg 6.50 mg 1.00 mg 0.6667 mg q.s. to 1.00 ml (328 mg)	상온에서 보관하는 경우, 36 개월 미만 (25° C / 62° C / 65% RH 65%) m	사이클로헥스테리핀의 사용은 높은 용량에서 비용과 독성에 의해 제한된다. 프로필렌 글리콜의 경우와 마찬가지로, 특히 소아용에 대한 용량 제한!	
							주사용 증류수 (ml)
							성분: 제제 A (발명예 따라); oral drops
							테사메타손 나트륨 포스페이트
							나트륨 벤조산염
							프로필렌 글리콜
							나트륨 디하이드로겐 포스페이트 이수화물
							사카린 나트륨
							하이드록시프로필베타덱스 타이스트렌 에피메이트
							나트륨 하이드록사이드 정제수
실시예 4							
[0068]							
주사액용 수용액 제조							
성분							
테사메타손 나트륨 포스페이트				단위	Per 100ml		
프로필렌 글리콜				mg	200		
하이드록시프로필 베타 사이클로헥스테린				g	10		
나트륨 디하이드로겐 포스페이트 이수화물				g	0.65		
나트륨 하이드록사이드 정제수					q.s. for pH 7.0-8.0		
					q.s. for pH 7.0-8.0		
					q.s. for 100 ml		

[0308] 표 F. AVM0703 F10 제제와 비교하여 제조자에 의해 개시된 저장 수명을 포함하는 덱사메타손 제제의 예

명칭	약품 코드	활성 약제학적 성분	제형 및 투여	회사	강도	용도	조성물	부피	저장 수명	비교
AVM0703 (F10)		Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION, Oral Administration	AVM Biotechnology	24 mg/ml	Human Use	구연산 나트륨(10 mg in 1 ml); 다이소듐 에테레이트 (0.5 mg in 1 ml); 수산화 나트륨(pH를 7.6으로 조절)	50 ml (Target fill: 51.0 ml; nominal fill 50.0 ml)	29 - 48 개월	높은 강도, 부피 및 가장 긴 저장 수명, 보존제 없음
Dexamethasone Sodium Phosphate	63323-506-01	Dexamethasone Sodium Phosphate	INJECTION, SOLUTION	Fresenius Kabi USA, LLC	10 mg/ml	Human Use	구연산 나트륨(24.75 mg in 1 ml); 수산화 나트륨, 구연산 일수화물	1 ml	24 개월	낮은 강도, 매우 작은 부피
Dexamethasone	PL 04515/00 20	Dexamethasone Sodium Phosphate	Injection	Hospira	4 mg/ml	Human Use	10 mg/ml 구연산 나트륨, 0.5 mg/ml 다이소듐 에테레이트, 0.07 mg/ml 아황산 나트륨 무수 (E221), 주사용 클루수, 수산화 나트륨 및 염산.	2 ml	18 개월	70 ppm 철바이트 존재
Dexa-ject		Dexamethasone Sodium Phosphate	Injection	Dopharma	2 mg/ mL	Animal Use	15 mg/ml 벤질 알코올	100 ml	18 개월	벤질 알코올 존재

[0309] [0310] 참고문헌 (REFERENCES)

[0311] 본 발명 및 본 발명과 관련된 기술의 상태를 보다 완전하게 기술하고 공개하기 위해 많은 공보가 상기에 인용되어 있다. 이러한 참고문헌에 대한 전체 인용문은 다음과 같이 제공된다:

[0312] American Hospital Formulary Service. Volumes I and II. Washington, DC: American Society of Hospital Pharmacists, to 1984., p. 40:08

[0313] Thabet et al. 2018; J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58 Suppl 10:S26-S35

[0314] Oishi et al 2002; Food Chem Toxicol. 2002 Dec;40(12):1807-13.

[0315] Savage et al. 2012; J Allergy Clin Immunol. 2012 Aug;130(2):453-60.e7.

[0316] Spanier et al. 2014; Allergy Asthma Proc. 2014 Nov-Dec;35(6):475-81.

[0317] Gershanik et al., 1982; N Engl J Med. 1982 Nov 25;307(22):1384-8.

[0318] Hiller et al., 1986; Pediatrics. 1986 Apr;77(4):500-6.

- [0319] Benda et al., 1986; Pediatrics. 1986 Apr;77(4):507-12.
- [0320] Jardine and Rogers, 1989; Pediatrics. 1989 Feb;83(2):153-60.
- [0321] Benjamin et al. 2011; Skin Res Technol. 2012 Aug;18(3):272-7
- [0322] Dao et al. 2012; Dermatitis. 2012 Jul-Aug;23(4):162-6
- [0323] Sanidad et al. 2018; Toxicol Sci. 2018 Jun 1;163(2):490-499
- [0324] Lim et al. 2014; J Pediatr Pharmacol Ther. 2014 Oct-Dec; 19(4): 277-282.
- [0325] Darby et al. 2012; Ann Clin Biochem. 2012 May;49(Pt 3):292-4
- [0326] EFSA Journal 2016;14(4):4438
- [0327] Nellis et al. 2015; Arch Dis Child. 2015 Jul;100(7):694-9
- [0328] Turner et al. 2014; Adv Drug Deliv Rev. 2014 Jun;73:89-101
- [0329] Serafin et al., 2017; Blood. 2017 Dec 21;130(25):2750-2761
- [0330] WO 2012/024519
- [0331] WO 2018/183927
- [0332] PCT/US2019/054395
- [0333] WO 2017/097432 A1
- [0334] CN 107375200 A
- [0335] CN 101623291 A
- [0336] EP 2735305 A
- [0337] **발명의 명세서(STATEMENTS OF INVENTION)**
- [0338] 101. (i) 헤드스페이스(부피; [ml]) 대 글루코코르티코이드(중량; [mg]) 비율이 0 - 0.00588로 포장된 글루코코르티코이드, 및 (ii) 농도가 70 ppm 미만인 보존제를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0339] 102. statement 101에 있어서, 상기 글루코코르티코이드가 텍사메타손인 약제학적 조성물.
- [0340] 103. statement 101에 있어서, 상기 보존제가 설파이트인 약제학적 조성물.
- [0341] 104. statement 103에 있어서, 상기 설파이트가 아황산나트륨인 약제학적 조성물.
- [0342] 105. statement 101에 있어서, 상기 보존제의 농도가 0 ppm인 약제학적 조성물.
- [0343] 106. statement 101에 있어서, 킬레이트제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.
- [0344] 107. statement 106에 있어서, 상기 킬레이트제가 다이소듐 에데테이트인 약제학적 조성물.
- [0345] 108. statement 101에 있어서, 상기 다이소듐 에데테이트 킬레이트제의 농도가 0 ppm인 약제학적 조성물.
- [0346] 109. 헤드스페이스(부피; [ml]) 대 글루코코르티코이드(중량; [mg]) 비율이 0 - 0.00588인 상기 약제학적 조성물의 패키징을 기반으로, 저농도의 보존제를 갖는 약제학적 조성물의 제조 방법.
- [0347] 110. statement 109에 있어서, 상기 보존제가 설파이트인 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0348] 111. statement 109에 있어서, 상기 설파이트가 아황산나트륨인 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0349] 112. statement 109에 있어서, 상기 보존제의 농도가 0 ppm인 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0350] 113. statement 109에 있어서, 킬레이트제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0351] 114. statement 109에 있어서, 킬레이트제로서 다이소듐 에데테이트를 포함하는 약제학적 조성물의 제조방법.
- [0352] 115. statement 109에 있어서, 상기 다이소듐 에데테이트 킬레이트제의 농도가 0 ppm인 약제학적 조성물의 제조

방법.

- [0353] 116. claim statement 101의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 글루코코르티코이드 치료가 필요한 호스트를 치료하는 방법.
- [0354] 117. statement 116에 있어서, 상기 글루코코르티코이드가 덱사메타손인 방법.
- [0355] 118. statement 116에 있어서, 상기 헤드스페이스 대 글루코코르티코이드가 0 - 0.00588인 방법.
- [0356] 119. statement 116에 있어서, 상기 보존제가 설파이트인 방법.
- [0357] 120. statement 116에 있어서, 상기 설파이트가 아황산나트륨인 방법.
- [0358] 121. statement 116에 있어서, 상기 보존제의 농도가 0 ppm인 방법.
- [0359] 122. statement 116에 있어서, 킬레이트제를 추가로 포함하는 방법.
- [0360] 123. statement 116에 있어서, 킬레이트제로서 다이소듐 에테데이트를 포함하는 방법.
- [0361] 124. statement 116에 있어서, 상기 다이소듐 에테데이트 킬레이트제의 농도가 0 ppm인 방법.
- [0362] - - - - -
- [0363] 201. 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제로서, 상기 제제는 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg)의 비율이 0.007 이하인 용기에 포장된 제제.
- [0364] *헤드스페이스 대 API 비율*
- [0365] 202. statement 201에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.0065 이하, 0.0060 이하, 0.00588 이하, 0.0055 이하, 0.0050 이하, 0.0045 이하, 0.0040 이하, 0.0035 이하, 0.0030 이하, 0.0025 이하, 0.0020 이하, 0.0015 이하 또는 0.0010 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0366] 203. statement 201에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.00588 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0367] *설파이트 대 API 비율*
- [0368] 204. statement 201 내지 203 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.0040 이하, 0.0035 이하, 0.0030 이하, 0.0025 이하, 0.0020 이하, 0.0015 이하, 0.00146 이하 또는 0.0010 이하인 용기에 포장되는 수용성 약제학적 제제.
- [0369] 205. statement 204에 있어서, 상기 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.00150 이하, 바람직하게는 0.00146 이하인 용기에 포장되는 수용성 약제학적 제제.
- [0370] *헤드스페이스 부피*
- [0371] 206. statement 201 내지 205 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0372] 207. statement 206에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 8 ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0373] *헤드스페이스 산소*
- [0374] 208. statement 201 내지 207 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 % 미만의 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0375] 209. statement 208에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 5 % 미만의 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0376] 210. statement 201 내지 207 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 0 % 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0377] *보존제 농도*
- [0378] 211. statement 201 내지 210 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 하나 이상의 보존제를 포함하고, 보존제의 농도는 약 0.1 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.

- [0379] 212. statement 211에 있어서, 상기 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml 이하, 약 0.08 mg/ml 이하, 약 0.07 mg/ml 이하, 약 0.06 mg/ml 이하, 약 0.06 mg/ml 이하 0.05 mg/ml이거나, 약 0.04 mg/ml 이하, 약 0.035 mg/ml 이하, 약 0.03 mg/ml 이하, 약 0.02 mg/ml 이하, 또는 약 0.01 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0380] 213. statement 212에 있어서, 상기 보존제의 농도는 약 0.07 mg/ml 이하, 바람직하게는 보존제의 농도가 약 0.035 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0381] 214. statement 201 내지 210 중 어느 하나에 있어서, 상기 보존제의 농도가 0 mg/ml 인 수용성 약제학적 제제.
- [0382] 215. statement 201 내지 210 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 보존제를 포함하는 않는 수용성 약제학적 제제.
- [0383] 보존제 정체성
- [0384] 216. statement 211 내지 215 중 어느 하나에 있어서, 상기 보존제는 설파이트, 파라벤, 벤질 알코올, 벤제토늄 클로라이드, 프로필렌 글리콜 및/또는 크레아티닌인 수용성 약제학적 제제.
- [0385] 217. statement 216에 있어서, 상기 설파이트는 아황산 나트륨 (무수), 중아황산 나트륨 및/또는 메타중아황산 나트륨인 수용성 약제학적 제제.
- [0386] 218. statement 216에 있어서, 상기 파라벤은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 이소프로필 파라벤 및/또는 이소부틸파라벤이고, 바람직하게는 파라벤은 메틸파라벤 및/또는 프로필파라벤인 수용성 약제학적 제제.
- [0387] 킬레이트제 농도
- [0388] 219. statement 201 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 하나 이상의 킬레이트제를 포함하고, 킬레이트제의 농도는 약 0.50 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0389] 220. statement 219에 있어서, 상기 킬레이트제의 농도는 약 0.45 mg/ml 이하, 약 0.40 mg/ml 이하, 약 0.35 mg/ml 이하, 약 0.30 mg/ml 이하, 약 0.25 mg/ml 이하, 약 0.20 mg/ml 이하, 약 0.15 mg/ml 이하, 약 0.10 mg/ml 이하, 약 0.10 mg/ml 이하 또는 약 0.05 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0390] 221. statement 201 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 상기 킬레이트제의 농도가 0 mg/ml 인 수용성 약제학적 제제.
- [0391] 222. statement 201 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 킬레이트제를 포함하지 않는 수용성 약제학적 제제.
- [0392] 킬레이트제 정체성
- [0393] 223. statement 201 내지 222 중 어느 하나에 있어서, 상기 킬레이트제는 에틸렌 디아민 테트라 아세트산 (ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA), 나트륨 에데테이트(sodium edetate), 다이소듐 에데테이트(disodium edetate), 테트라나트륨 에데테이트(tetrasodium edetate), 칼슘 다이소듐 에데테이트(calcium disodium edetate), 칼슘 베르세타미드 나트륨(calcium versetamide sodium), 칼테리돌(calteridol) 및/또는 디에틸렌 트리아민 펜타 아세트산 (diethylenetriaminepenta acetic acid; DPTA)인 수용성 약제학적 제제.
- [0394] 224. statement 223에 있어서, 상기 킬레이트제는 다이소듐 에데테이트(다이소듐 EDTA)인 수용성 약제학적 제제.
- [0395] 글루코코르티코이드 정체성
- [0396] 225. statement 201 내지 224 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 덱사메타손(dexamethasone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드닐리덴(prednylidene), 코르티손(cortisone), 부데소니드(budesonide), 베타메타손(betamethasone) 및 베클로메타손(beclomethasone)로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 약제학적 제제.
- [0397] 226. statement 225에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 덱사메타손을 포함하고, 선택적으로 글루코코르티코이드는 덱사메타손 염기(dexamethasone base), 덱사메타손 나트륨 포스페이트(dexamethasone sodium phosphate), 덱사메타손 헤미숙시네이트(dexamethasone hemisuccinate), 덱사메타손 나트륨 숙시네이트(dexamethasone sodium succinate), 덱사메타손 숙시네이트(dexamethasone succinate) 및 덱사메타손 아세테이

트(dexamethasone acetate)로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 약제학적 제제.

- [0398] 227. statement 226에 있어서, 상기 텍사메타손은 텍사메타손 나트륨 포스페이트인 수용성 약제학적 제제.
- [0399] *글루코코르티코이드 농도*
- [0400] 228. statement 201 내지 207 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도가 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0401] 229. statement 228에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 24 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0402] 230. statement 228에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 30 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0403] 231. statement 228에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 45 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0404] *제제 pH*
- [0405] 232. statement 201 내지 231 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제의 pH는 약 7.0 내지 약 8.2, 약 7.2 내지 약 8.0, 약 7.3 내지 약 7.9 또는 약 7.4 내지 7.8인 수용성 약제학적 제제.
- [0406] 233. statement 232에 있어서, 상기 제제의 pH는 약 7.4 내지 7.8이고, 바람직하게는 제제의 pH가 약 7.6인 수용성 약제학적 제제.
- [0407] *제제의 다른 성분*
- [0408] 234. statement 201 내지 233 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 버퍼(buffer)를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0409] 235. statement 234에 있어서, 상기 버퍼는 구연산 나트륨(sodium citrate)인 수용성 약제학적 제제.
- [0410] 236. statement 234 또는 235에 있어서, 상기 버퍼의 농도는 약 10 mg/ml 인 수용성 약제학적 제제.
- [0411] *용기 타입 & 부피*
- [0412] 237. statement 201 내지 236 중 어느 하나에 있어서, 상기 용기(container)는 바이알(vial), 앰플(ampoule), 용매 저장소(solvent reservoir), 저장 병(storage bottle), 의료용 병(medical bottle), 주사기(syringe), 또는 병(bottle)이고, 바람직하게는 바이알, 앰플, 또는 병인 수용성 약제학적 제제.
- [0413] 238. statement 201 내지 237 중 어느 하나에 있어서, 상기 용기의 부피는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0414] 239. statement 238에 있어서, 상기 용기의 부피가 약 51 ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0415] 240. statement 201 내지 239 중 어느 하나에 있어서, 상기 용기에 포장된 글루코코르티코이드의 부피는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0416] *기능적 특징*
- [0417] 241. statement 201 내지 240 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제의 저장 수명은 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때, 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0418] 242. statement 201 내지 240 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 안정하게 유지되는 수용성 약제학적 제제.
- [0419] 243. statement 201 내지 242 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 글루코코르티코이드의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0 % 미만의 분해(degradation)를 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0420] 244. statement 201 내지 242 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제 중 글루코코르티코이드의 양은 제제를 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 제조일과 비교하여

약 95.0, 95.2, 95.4, 95.6, 96.0, 96.2, 96.4, 96.6, 96.8, 97.0, 97.2, 97.4, 97.6, 98.0, 98.2, 98.4, 98.6, 98.8, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 또는 99.9 % 이상 유지하는 수용성 약제학적 제제.

- [0421] 245. statement 201 내지 242 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제 중 글루코코르티코이드의 양은 제제를 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 제조일과 비교하여 약 \pm 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, or 5.0 %를 유지하는 수용성 약제학적 제제.
- [0422] 246. statement 201 내지 245 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 pH 변화가 \pm 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 또는 2.0 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0423] 247. statement 201 내지 246 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0424] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 A의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0425] 248. statement 201 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0426] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 B의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0427] 249. statement 201 내지 248 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0428] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 C의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0429] 250. statement 201 내지 249 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0430] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 D의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0431] 251. statement 201 내지 250 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0432] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 E의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0433] 252. statement 201 내지 251 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0434] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 F의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0435] 253. statement 201 내지 252 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0436] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 G의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60,

0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.

- [0437] 254. statement 201 내지 253 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20 ° C 내지 40 ° C 또는 15 ° C 내지 20 ° C 에서 보관했을 때 불특정 불순물의 축적량이 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 또는 0.30 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0438] 255. statement 201 내지 254 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20 ° C 내지 40 ° C 또는 15 ° C 내지 20 ° C 에서 보관했을 때 총 불순물의 축적량이 약 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 또는 5.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0439] *의료 용도*
- [0440] 256. statement 201 내지 255 중 어느 하나에 있어서, 치료 방법에 사용하기 위한 수용성 약제학적 제제.
- [0441] 257. 치료 방법에 사용하기 위한 의약품의 제조를 위한 statement 201 내지 255 중 어느 하나에 따른 수용성 약제학적 제제의 용도.
- [0442] 258. statement 201 내지 255 중 어느 하나에 따른 수용성 약제학적 제제의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [0443] 259. statement 256 내지 258 중 어느 하나의 사용하기 위한 제제, 용도 또는 방법에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 비장에서 줄기 세포 축적을 감소시키는 방법이며, 상기 방법은 줄기 세포 치료 전에 대상체에게 제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0444] 260. statement 256 내지 258 중 어느 하나의 사용하기 위한 제제, 용도 또는 방법에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 차용 세포 요법(adoptive cellular therapy; ACT)을 향상시키는 방법이며, 상기 방법은 차용 세포 요법 전에 대상체에게 제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0445] 261. statement 256 내지 258 중 어느 하나의 사용하기 위한 제제, 용도 또는 방법에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 림프구 매개 질환의 치료 방법이며, 상기 방법은 대상체에게 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0446] *제조 방법*
- [0447] 262. 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제를 안정화시키는 방법으로서, 상기 방법은 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.007 이하인 용기에 statement 201 내지 255 중 어느 하나의 수용성 약제학적 제제가 포장하는 단계를 포함하는 방법.
- [0448] - - - - -
- [0449] 301. 글루코코르티코이드 및 보존제를 포함하는 수용성 약제학적 제제로서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 24 mg/ml 이상이고, 보존제의 농도는 약 0.1 mg/ml 미만인 제제.
- [0450] 302. 글루코코르티코이드 및 보존제를 포함하는 수용성 약제학적 제제로서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 24 mg/ml 이상이고, 보존제는 다음을 포함하는 제제:
- [0451] 약 1 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 설파이트;
- [0452] 약 0.2 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 파라벤;
- [0453] 약 8 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 크레아티닌; 및/또는
- [0454] 약 0.1 mg/ml 미만의 농도로 존재하는 벤제토늄 클로라이드.
- [0455] 303. statement 302에 있어서, 상기 보존제의 농도는 약 0.1 mg/ml 미만인 수용성 약제학적 제제.
- [0456] *헤드스페이스 대 API 비율*
- [0457] 304. statement 301 내지 303 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.007 이하인 용기에 포장되는 수용성 약제학적 제제.
- [0458] 305. statement 304에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.0065 이하, 0.0060 이하, 0.0058 이하, 0.0055 이하, 0.0050 이하, 0.0045 이하, 0.0040 이하, 0.0035 이하,

0.0030 이하 0.0025 이하, 0.0020 이하, 0.0015 이하 또는 0.0010 이하인 수용성 약제학적 제제.

- [0459] 306. statement 305에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율은 0.00588 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0460] *설파이트 대 API 비율*
- [0461] 307. statement 301 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.0040 이하, 0.0035 이하, 0.0030 이하, 0.0025 이하, 0.0020 이하, 0.0015 이하, 0.00146 이하 또는 0.0010 이하인 용기에 포장되는 수용성 약제학적 제제.
- [0462] 308. statement 307에 있어서, 상기 제제는 총 설파이트 함량(mg) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.0015 이하, 바람직하게는 0.00146 이하인 용기에 포장되는 수용성 약제학적 제제.
- [0463] *헤드스페이스 부피*
- [0464] 309. statement 301 내지 308 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0465] 310. statement 309에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 8 ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0466] *헤드스페이스 산소*
- [0467] 311. statement 301 내지 310 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 % 미만의 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0468] 312. statement 311에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 약 5% 미만의 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0469] 313. statement 312에 있어서, 상기 헤드스페이스 부피는 0% 산소를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0470] *보존제 농도*
- [0471] 314. statement 301 내지 313 중 어느 하나에 있어서, 상기 보존제의 농도는 약 0.09 mg/ml 이하, 약 0.08 mg/ml 이하, 약 0.07 mg/ml 이하, 약 0.06 mg/ml 이하; 약 0.05 mg/ml 이하, 약 0.04 mg/ml 이하, 약 0.035 mg/ml 이하, 약 0.03 mg/ml 이하, 약 0.02 mg/ml 이하, 또는 약 0.01 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0472] 315. statement 314에 있어서, 상기 보존제의 농도는 약 0.07 mg/ml 이하이고, 바람직하게는 상기 보존제의 농도가 약 0.035 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0473] 316. statement 301 내지 313 중 어느 하나에 있어서, 상기 보존제의 농도는 0 mg/ml 인 수용성 약제학적 제제.
- [0474] 317. statement 301 내지 313 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 보존제를 포함하지 않는 수용성 약제학적 제제.
- [0475] *보존제 정체성*
- [0476] 318. statement 301 내지 317 중 어느 하나에 있어서, 상기 보존제는 설파이트, 파라벤, 벤질 알코올, 벤제토늄 클로라이드, 프로필렌 글리콜 및/또는 크레아티닌인 수용성 약제학적 제제.
- [0477] 319. statement 318에 있어서, 상기 설파이트는 아황산 나트륨 (무수), 중아황산 나트륨 및/또는 메타중아황산 나트륨인 수용성 약제학적 제제.
- [0478] 320. statement 318에 있어서, 상기 파라벤은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 이소프로필 파라벤 및/또는 이소부틸파라벤이고, 바람직하게는 파라벤은 메틸파라벤 및/또는 프로필파라벤인 수용성 약제학적 제제.
- [0479] *킬레이트제 농도*
- [0480] 321. statement 301 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 하나 이상의 킬레이트제를 포함하고, 킬레이트제의 농도는 약 0.50 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.
- [0481] 322. statement 321에 있어서, 상기 킬레이트제의 농도는 약 0.45 mg/ml 이하, 약 0.40 mg/ml 이하, 약 0.35 mg/ml 이하, 약 0.30 mg/ml 이하, 약 0.25 mg/ml 이하, 약 0.20 mg/ml 이하, 약 0.15 mg/ml 이하, 약 0.10 mg/ml 이하, 약 0.10 mg/ml 이하 또는 약 0.05 mg/ml 이하인 수용성 약제학적 제제.

- [0482] 323. statement 301 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 상기 킬레이트제의 농도가 0 mg/ml 인 수용성 약제학적 제제.
- [0484] *324. statement 301 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 킬레이트제를 포함하지 않는 수용성 약제학적 제제.
- [0485] 킬레이트제 정제성
- [0486] 325. statement 301 내지 324 중 어느 하나에 있어서, 상기 킬레이트제는 에틸렌 디아민 테트라 아세트산 (EDTA), 나트륨 에데테이트, 다이소듐 에데테이트, 테트라나트륨 에데테이트, 칼슘 다이소듐 에데테이트, 칼슘 베르세타미드 나트륨, 칼테리톨 및/또는 디에틸렌 트리아민 펜타 아세트산(DPTA)인 수용성 약제학적 제제.
- [0487] 326. statement 325에 있어서, 상기 킬레이트제는 다이소듐 에데테이트(다이소듐 EDTA)인 수용성 약제학적 제제.
- [0488] 글루코코르티코이드 정제성
- [0489] 327. statement 301 내지 326 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 코르티손, 부테소니드, 베타메타손 및 베클로메타손으로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 약제학적 제제.
- [0490] 328. statement 327에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손을 포함하고, 선택적으로 글루코코르티코이드는 텍사메타손 염기, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손 헤미숙시네이트, 텍사메타손 나트륨 숙시네이트, 텍사메타손 숙시네이트 및 텍사메타손 아세테이트로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 약제학적 제제.
- [0491] 329. statement 328에 있어서, 상기 텍사메타손은 텍사메타손 나트륨 포스페이트인 수용성 약제학적 제제.
- [0492] 글루코코르티코이드 농도
- [0493] 330. statement 301 내지 329 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도가 약 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0494] 331. statement 330에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 30 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0495] 332. statement 330에 있어서, 상기 글루코코르티코이드의 농도는 약 45 mg/ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0496] 제제 pH
- [0497] 333. statement 301 내지 332 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제의 pH는 약 7.0 내지 약 8.2, 약 7.2 내지 약 8.0, 약 7.3 내지 약 7.9 또는 약 7.4 내지 7.8인 수용성 약제학적 제제.
- [0498] 334. statement 333에 있어서, 상기 제제의 pH는 약 7.4 내지 7.8이고, 바람직하게는 제제의 pH가 약 7.6인 수용성 약제학적 제제.
- [0499] 제제의 다른 성분
- [0500] 335. statement 301 내지 334 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 버퍼(buffer)를 포함하는 수용성 약제학적 제제.
- [0501] 336. statement 335에 있어서, 상기 버퍼는 구연산 나트륨인 수용성 약제학적 제제.
- [0502] 337. statement 335 또는 336에 있어서, 상기 버퍼의 농도는 약 10 mg/ml인 수용성 약제학적 제제.
- [0503] 용기 타입 & 부피
- [0504] 338. statement 301 내지 337 중 어느 하나에 있어서, 상기 용기는 바이알, 앰플, 용매 저장소, 저장 병, 의료용 병, 주사기, 또는 병이고, 바람직하게는 바이알, 앰플, 또는 병인 수용성 약제학적 제제.
- [0505] 339. statement 301 내지 338 중 어느 하나에 있어서, 상기 용기의 부피는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 이상인 수용성 약제학적 제제.

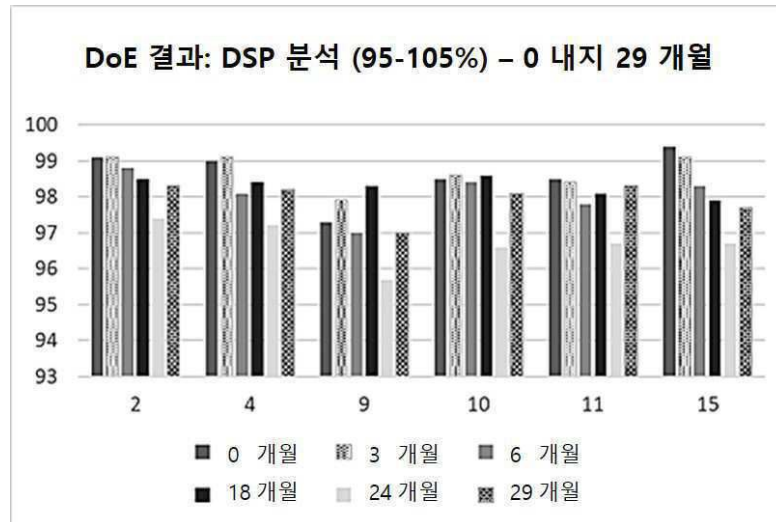
- [0506] 340. statement 339에 있어서, 상기 용기의 부피가 약 51 ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0507] 341. statement 301 내지 340 중 어느 하나에 있어서, 상기 용기에 포장된 글루코코르티코이드의 부피는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100 ml 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0508] 기능적 특징
- [0509] 342. statement 301 내지 341 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제의 저장 수명은 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때, 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상인 수용성 약제학적 제제.
- [0510] 343. statement 301 내지 341 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 안정하게 유지되는 수용성 약제학적 제제.
- [0511] 344. statement 301 내지 343 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 글루코코르티코이드의 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0 % 미만의 분해(degradation)를 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0512] 345. statement 301 내지 343 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제 중 글루코코르티코이드의 양은 제제를 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 제조일과 비교하여 약 95.0, 95.2, 95.4, 95.6, 96.0, 96.2, 96.4, 96.6, 96.8, 97.0, 97.2, 97.4, 97.6, 98.0, 98.2, 98.4, 98.6, 98.8, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 또는 99.9 % 이상 유지하는 수용성 약제학적 제제.
- [0513] 345. statement 301 내지 343 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제 중 글루코코르티코이드의 양은 제제를 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 제조일과 비교하여 약 \pm 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, or 5.0 %를 유지하는 수용성 약제학적 제제.
- [0514] 347. statement 301 내지 346 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 pH 변화가 \pm 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 또는 2.0 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0515] 348. statement 301 내지 347 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0516] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 A의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0517] 349. statement 301 내지 348 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0518] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 B의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0519] 350. statement 301 내지 349 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0520] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 C의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0521] 351. statement 301 내지 351 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0522] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 D의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60,

0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.

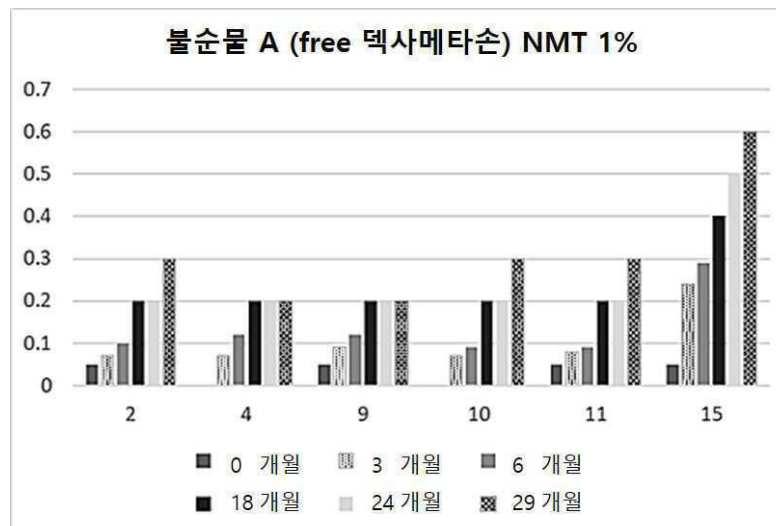
- [0523] 352. statement 301 내지 351 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0524] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 E의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0525] 353. statement 301 내지 352 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0526] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 F의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0527] 354. statement 301 내지 353 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 텍사메타손 나트륨 포스페이트이고,
- [0528] 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불순물 G의 축적량이 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 또는 1.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0529] 355. statement 301 내지 354 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 불특정 불순물의 축적량이 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24, 0.25, 0.26, 0.27, 0.28, 0.29, 또는 3.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0530] 356. statement 301 내지 355 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 약 18, 24, 36, 또는 48 개월 이상 동안 20° C 내지 40° C 또는 15° C 내지 20° C 에서 보관했을 때 총 불순물의 축적량이 약 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 또는 5.0 % 미만을 나타내는 수용성 약제학적 제제.
- [0531] *의료 용도*
- [0532] 357. statement 301 내지 356 중 어느 하나에 있어서, 치료 방법에 사용하기 위한 수용성 약제학적 제제.
- [0533] 358. 치료 방법에 사용하기 위한 의약품의 제조를 위한 statement 301 내지 356 중 어느 하나에 따른 수용성 약제학적 제제의 용도.
- [0534] 359. statement 301 내지 356 중 어느 하나에 따른 수용성 약제학적 제제의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.
- [0535] 360. statement 357 내지 359 중 어느 하나의 사용하기 위한 제제, 용도 또는 방법에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 비장에서 줄기 세포 축적을 감소시키는 방법이며, 상기 방법은 줄기 세포 치료 전에 대상체에게 제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0536] 361. statement 357 내지 359 중 어느 하나의 사용하기 위한 제제, 용도 또는 방법에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 차용 세포 요법(adoptive cellular therapy; ACT)을 향상시키는 방법이며, 상기 방법은 차용 세포 요법 전에 대상체에게 제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0537] 362. statement 357 내지 359 중 어느 하나의 사용하기 위한 제제, 용도 또는 방법에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 림프구 매개 질환의 치료 방법이며, 상기 방법은 대상체에게 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0538] *제조 방법*
- [0539] 363. 글루코코르티코이드를 포함하는 수용성 약제학적 제제를 안정화시키는 방법으로서, 상기 방법은 헤드스페이스 부피(ml) 대 총 글루코코르티코이드 함량(mg) 비율이 0.007 이하인 용기에 statement 301 내지 356 중 어느 하나의 수용성 약제학적 제제가 포장하는 단계를 포함하는 방법.

도면

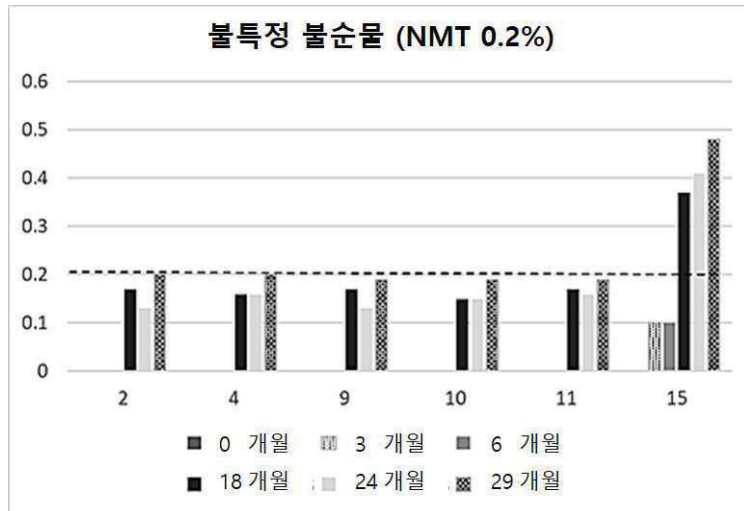
도면1



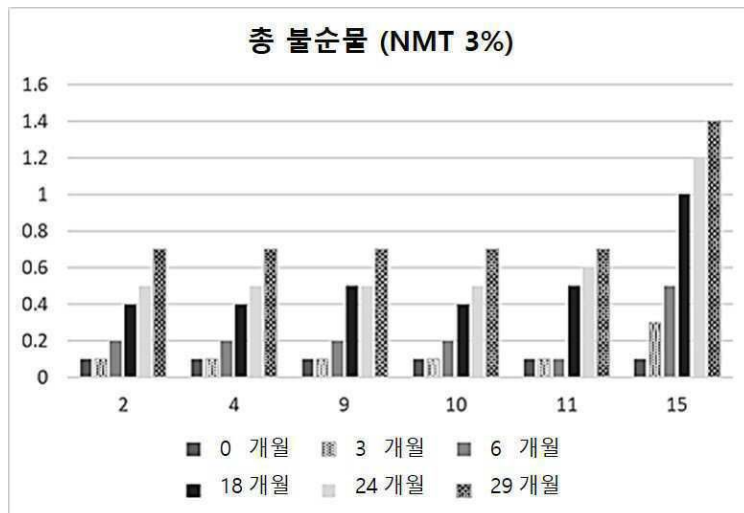
도면2



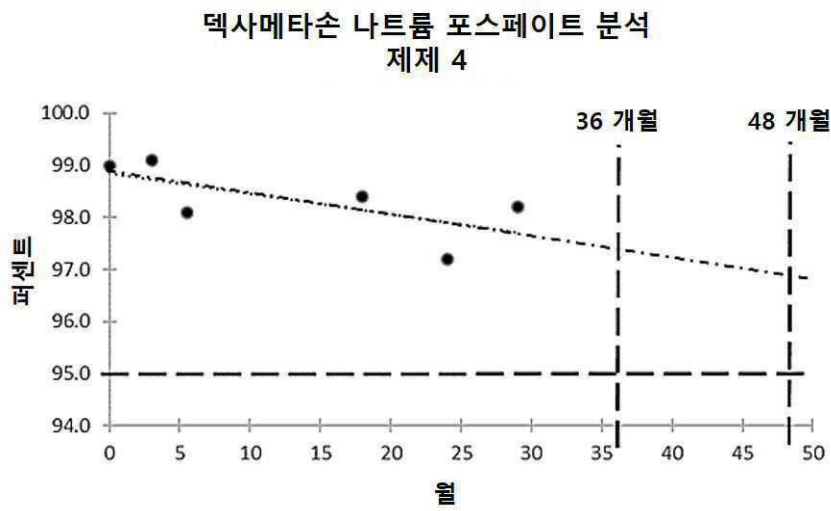
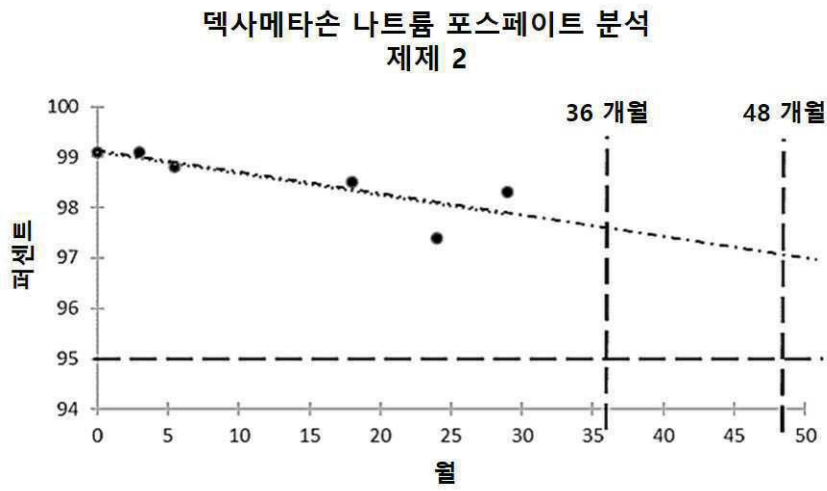
도면3



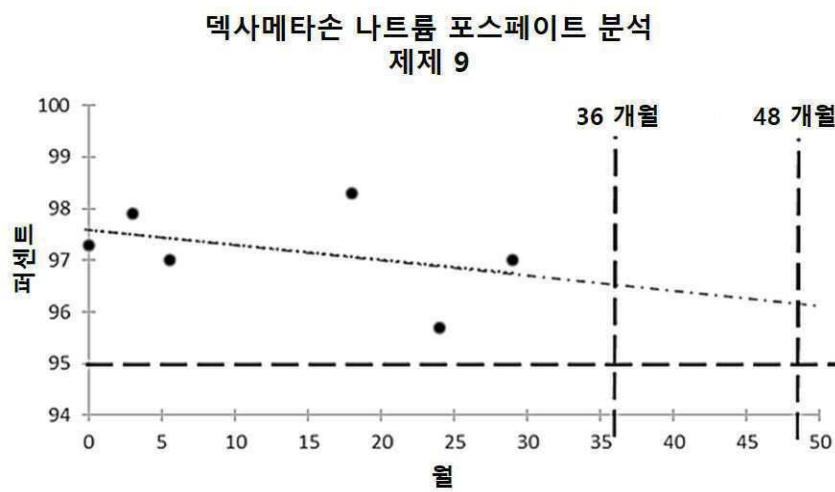
도면4



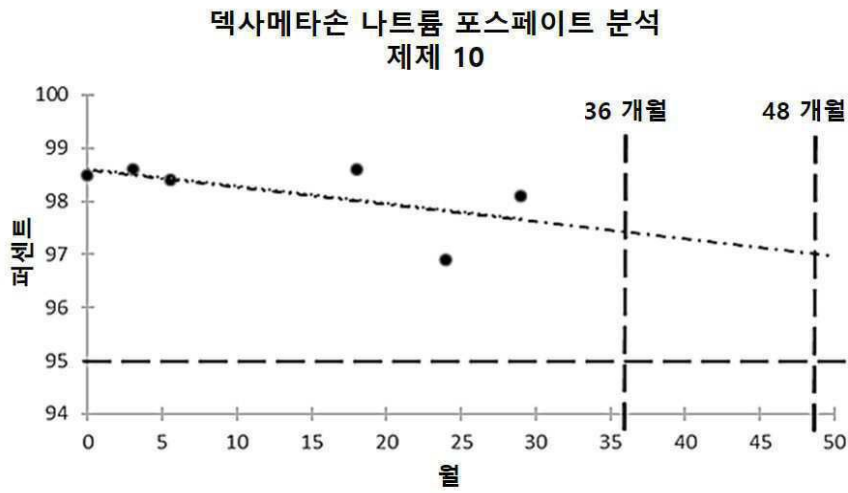
도면5



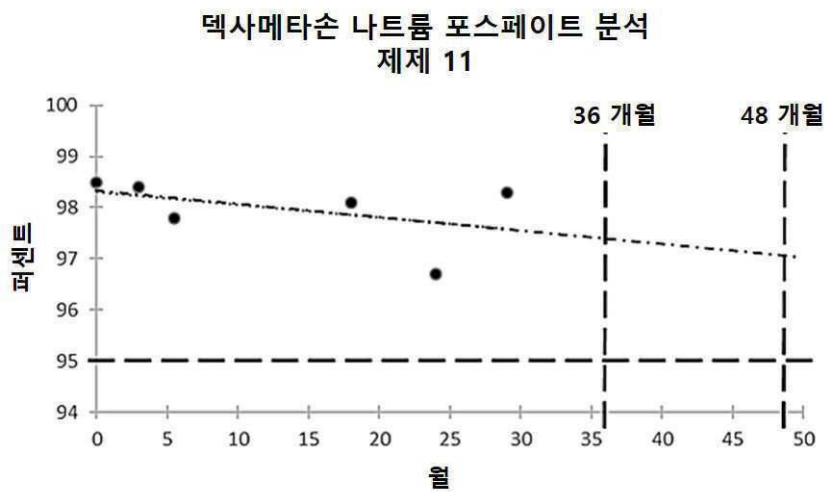
도면6



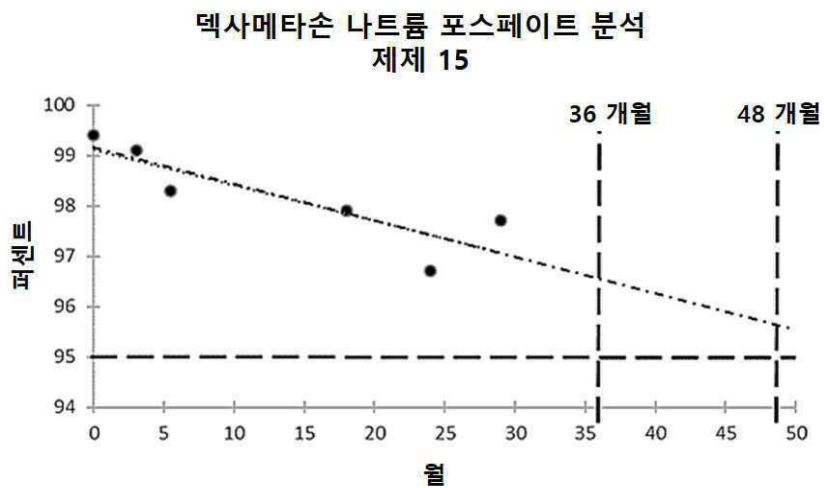
도면7



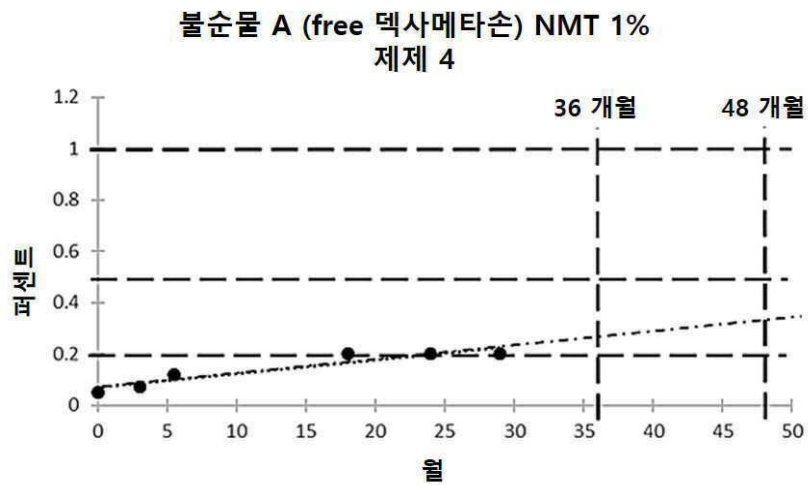
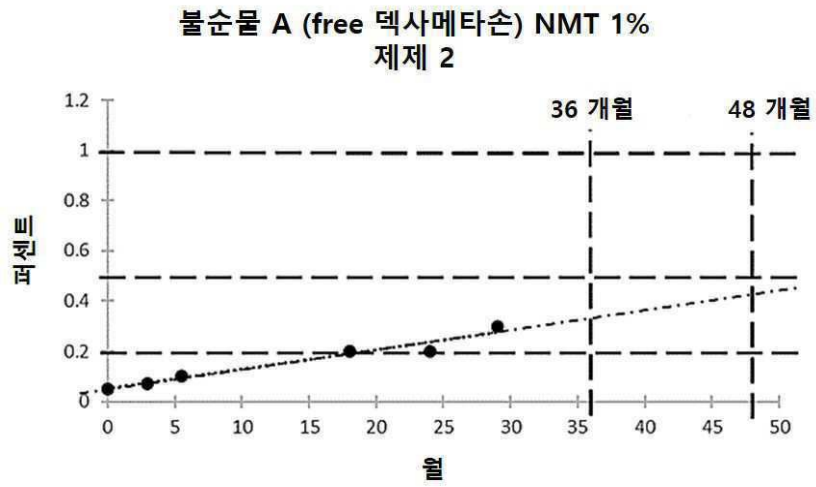
도면8



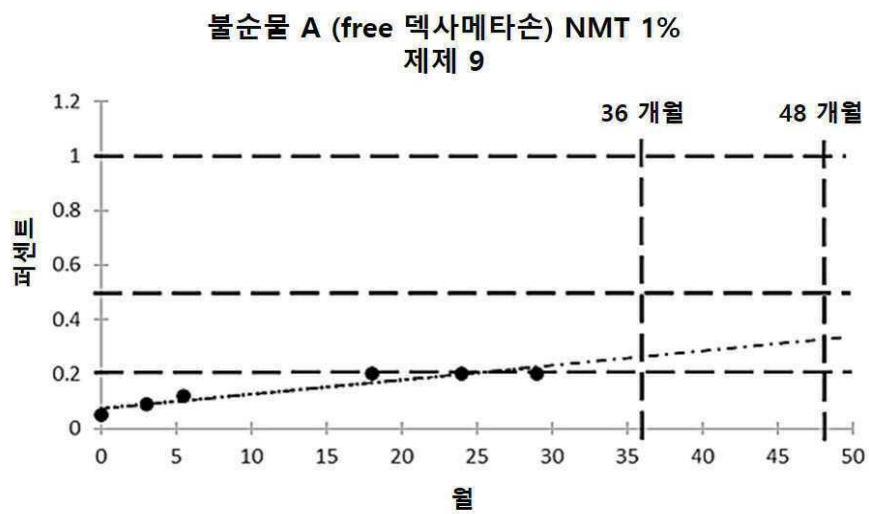
도면9



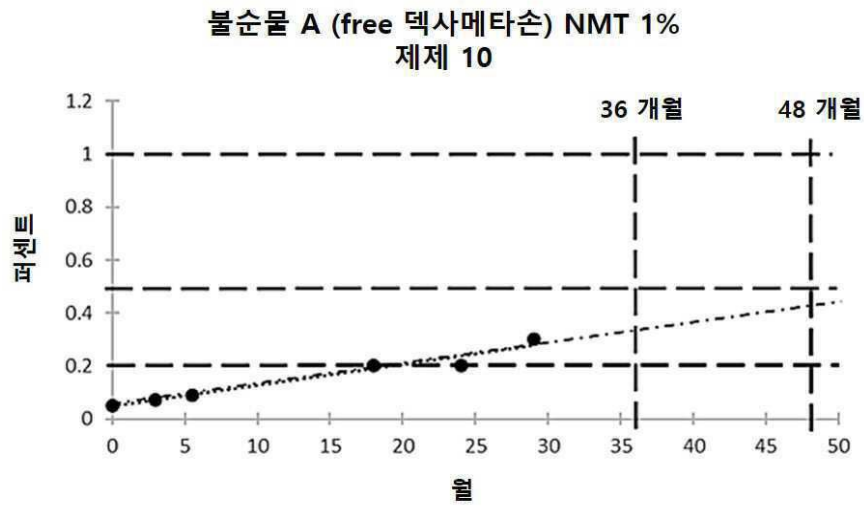
도면10



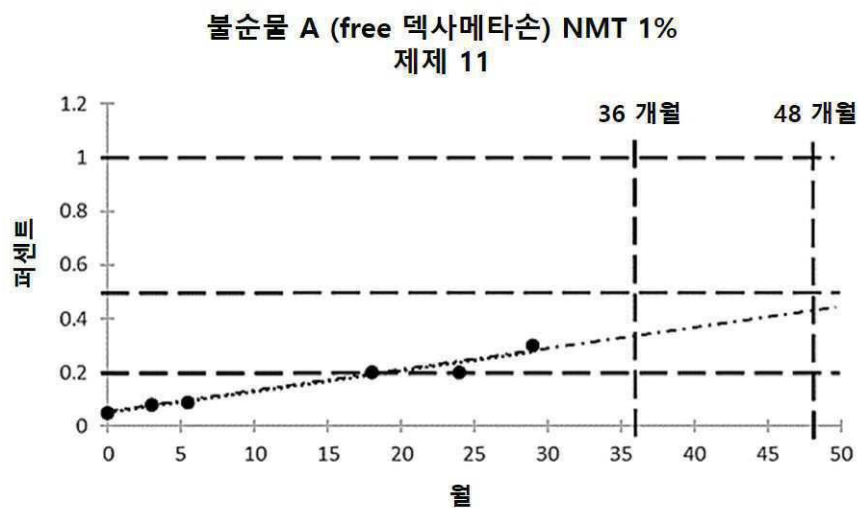
도면11



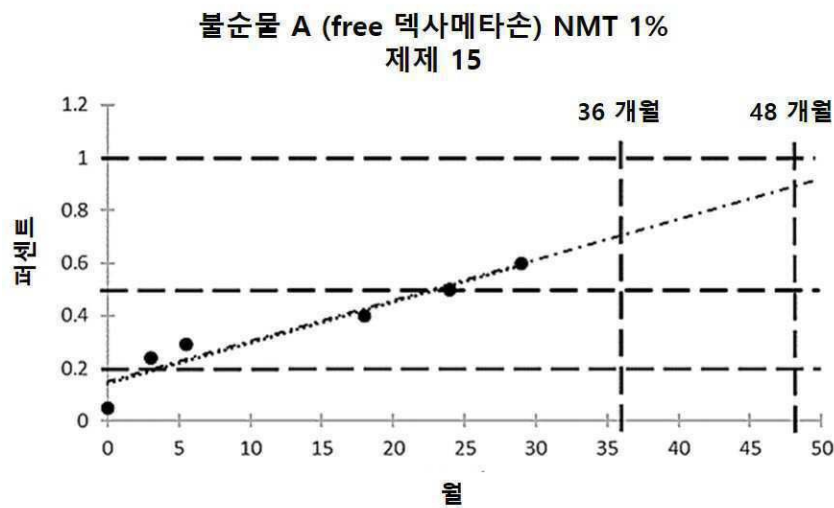
도면12



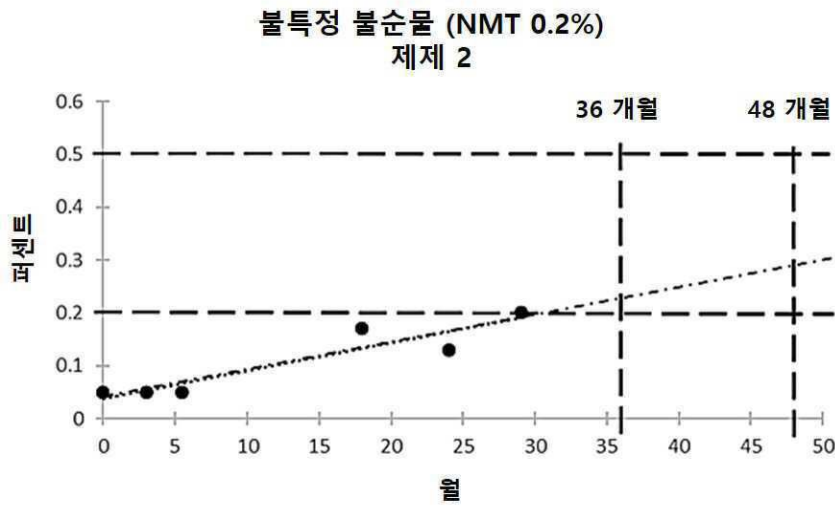
도면13



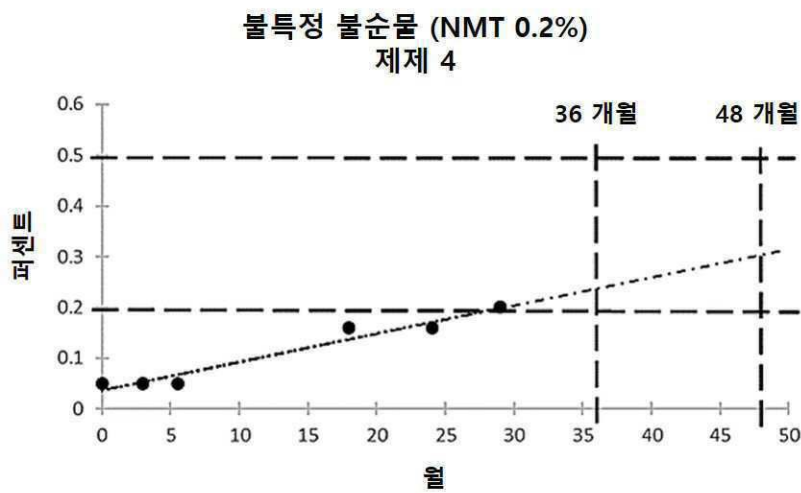
도면14



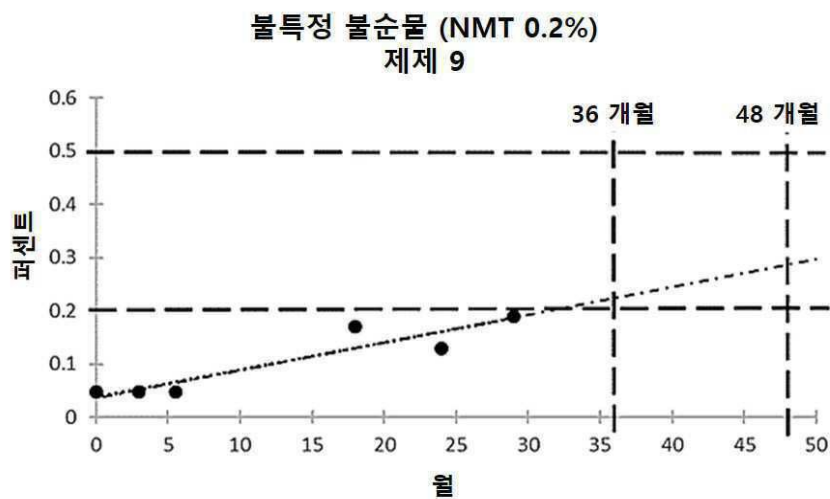
도면15



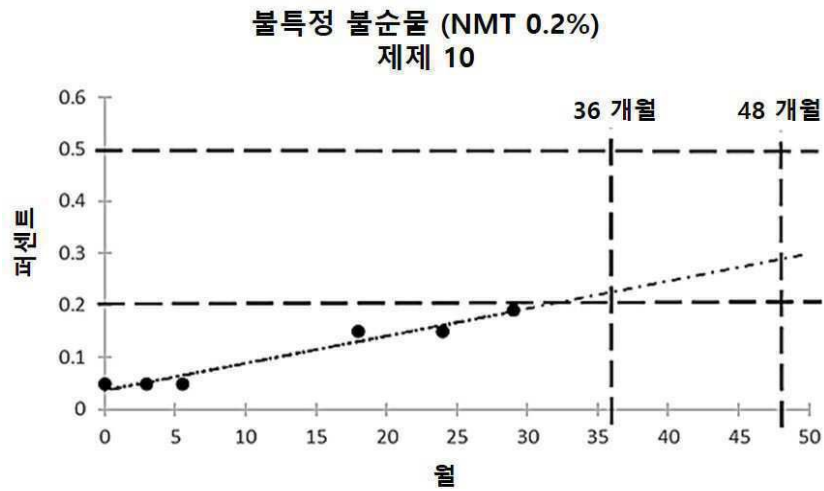
도면16



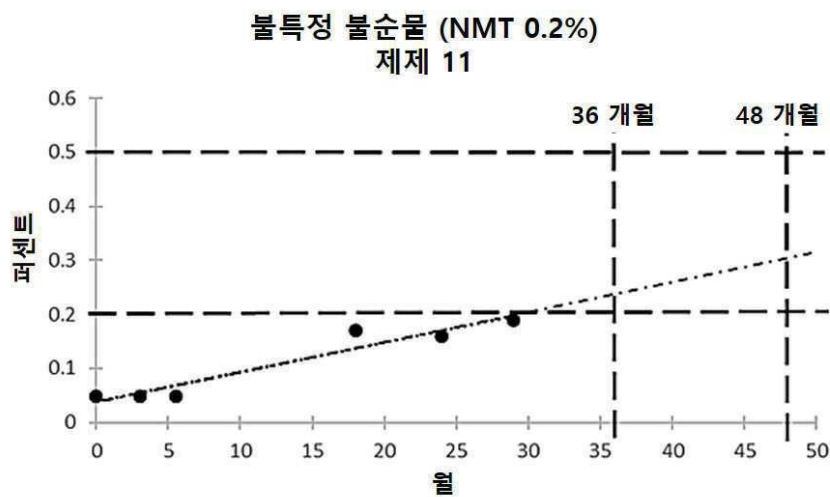
도면17



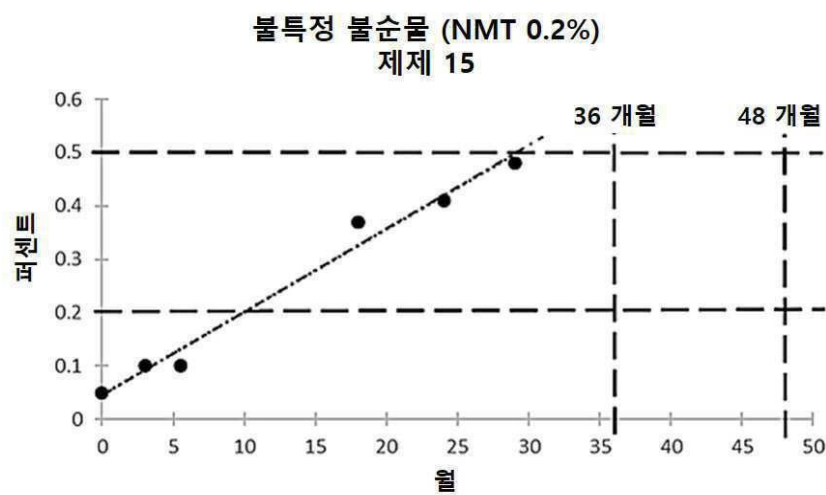
도면18



도면19

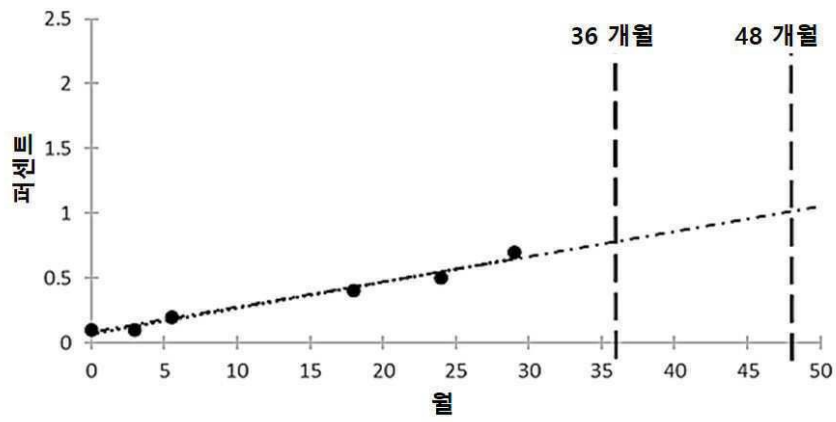


도면20



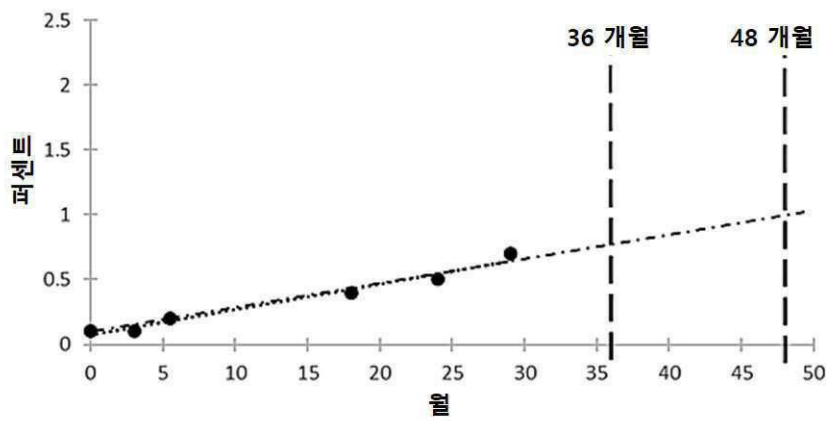
도면21

총 불순물 (NMT 3%) 제제 2



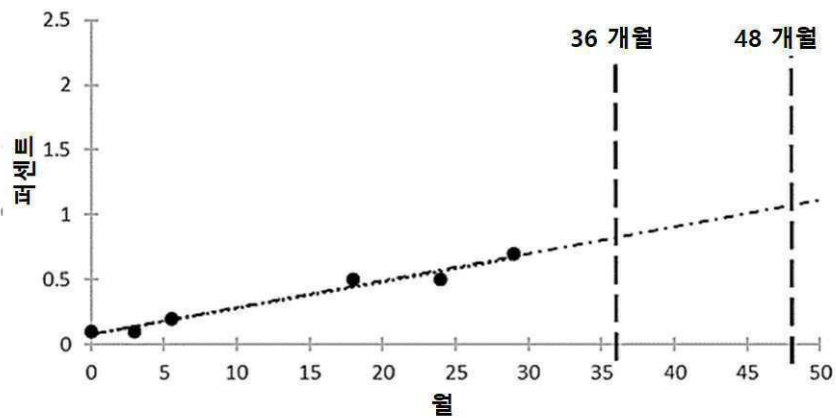
도면22

총 불순물 (NMT 3%) 제제 4



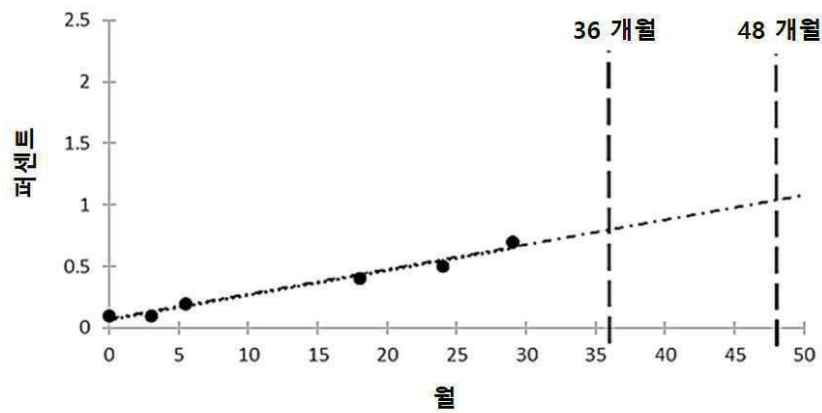
도면23

총 불순물 (NMT 3%) 제제 9



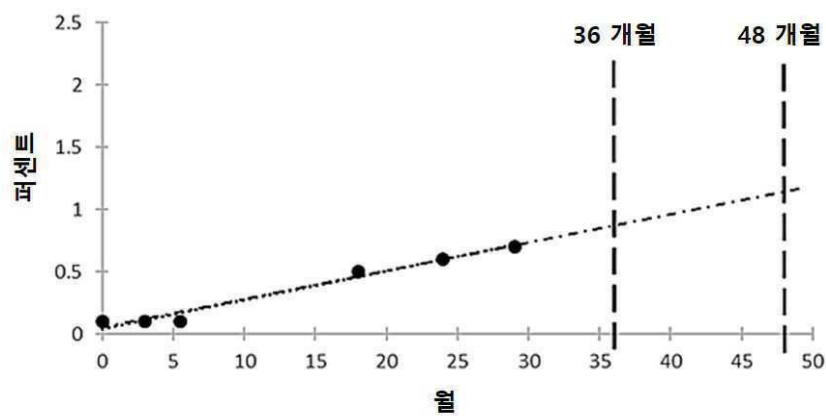
도면24

총 불순물 (NMT 3%) 제제 10



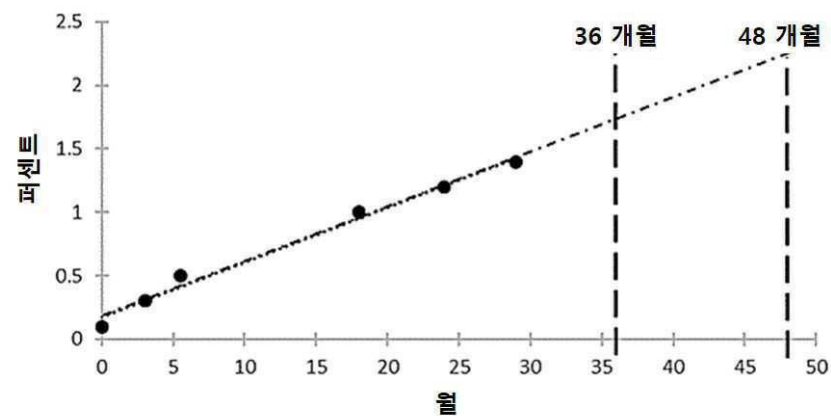
도면25

총 불순물 (NMT 3%) 제제 11

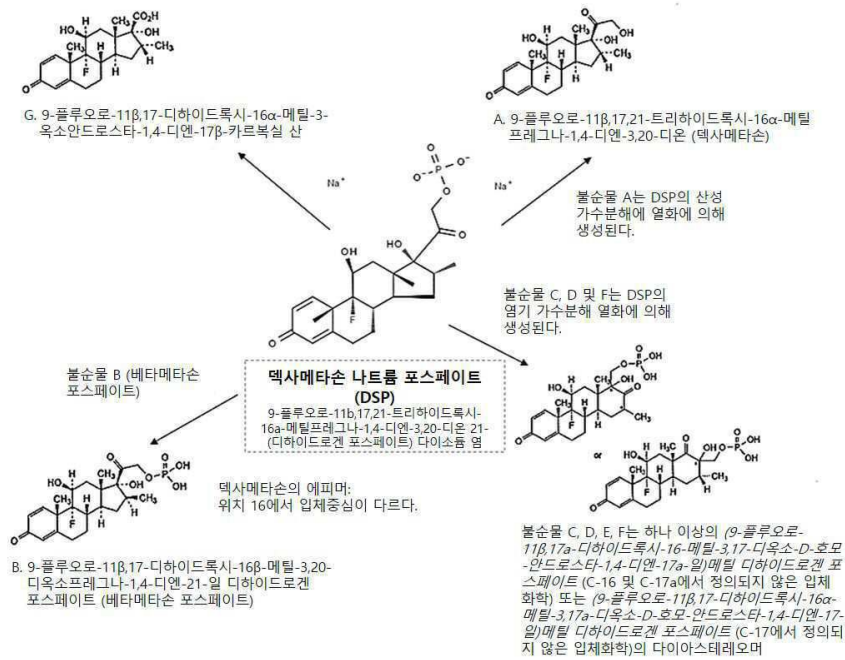


도면26

총 불순물 (NMT 3%) 제제 15

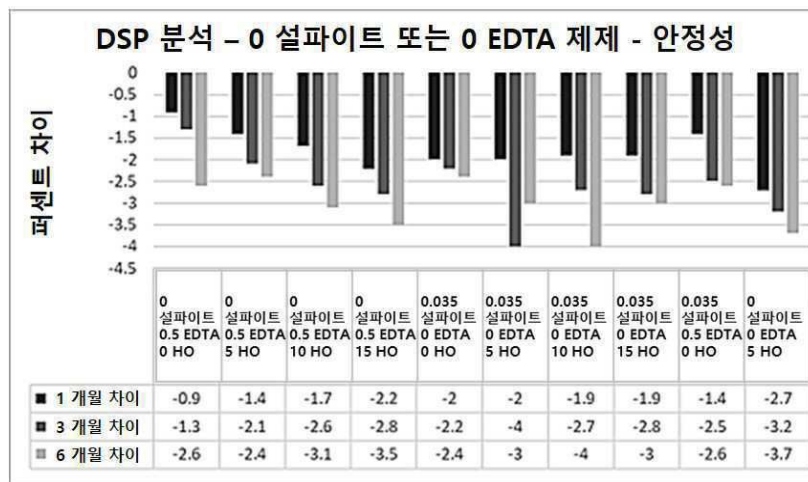
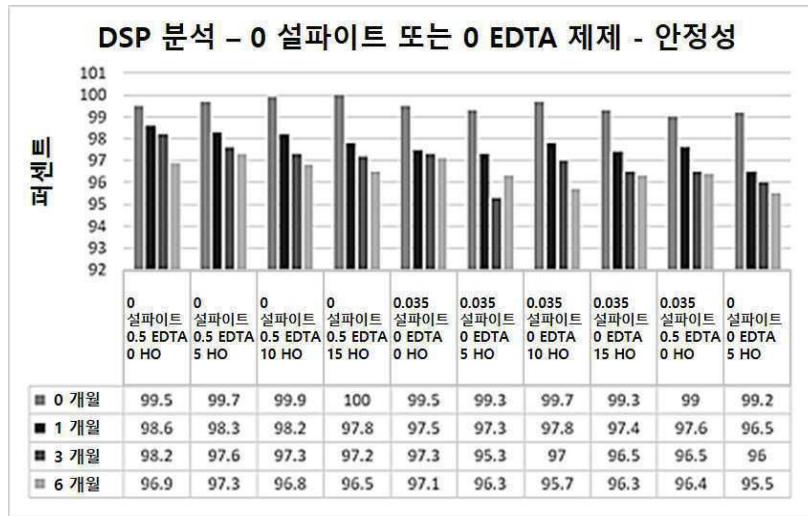


도면27

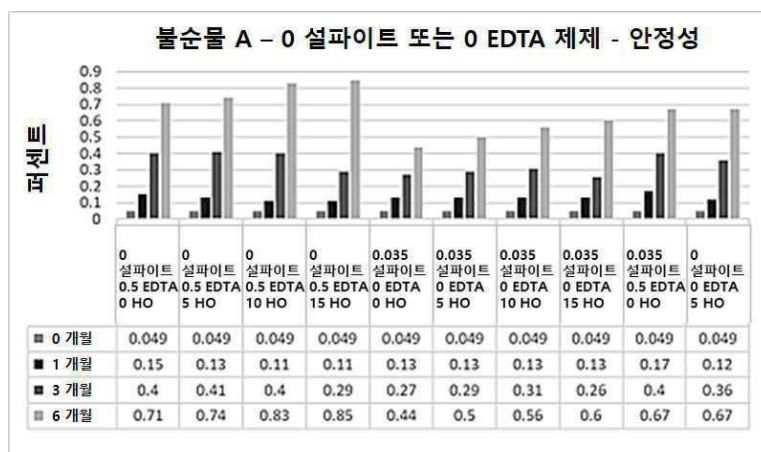


	등량의 USP 불순물
불순물 A	덱사메타손
불순물 B	덱사메타손 나트륨 포스페이트
불순물 C	USP 불순물 a
불순물 D	USP 불순물 b
불순물 E	USP 불순물 c
불순물 F	USP 불순물 d
불순물 G	USP 불순물 f

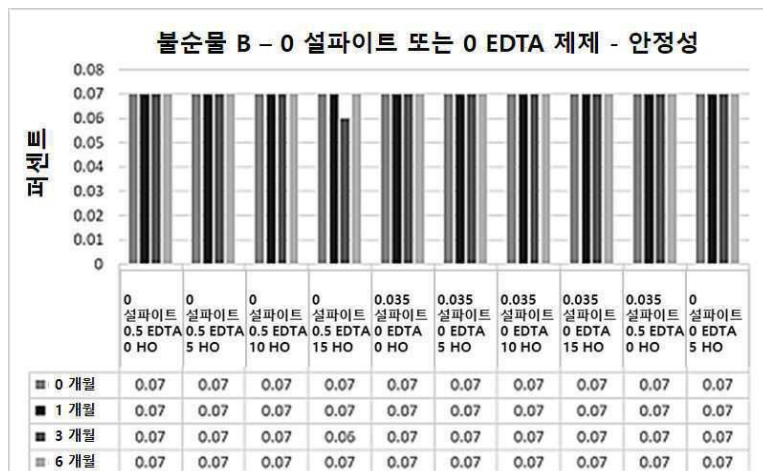
도면28



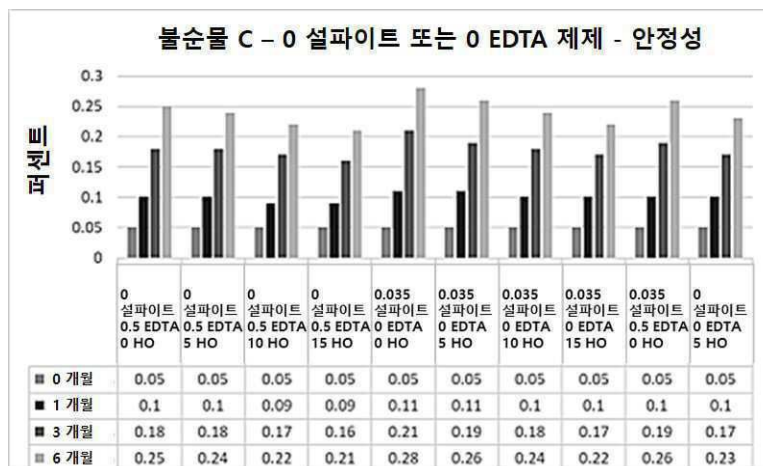
도면29



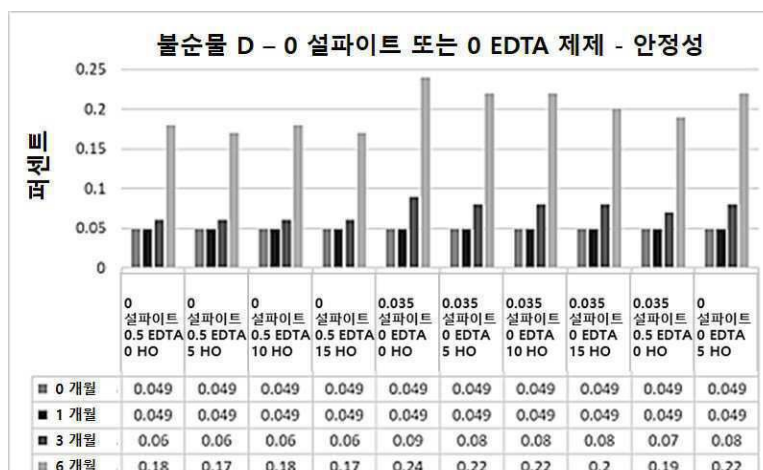
도면30



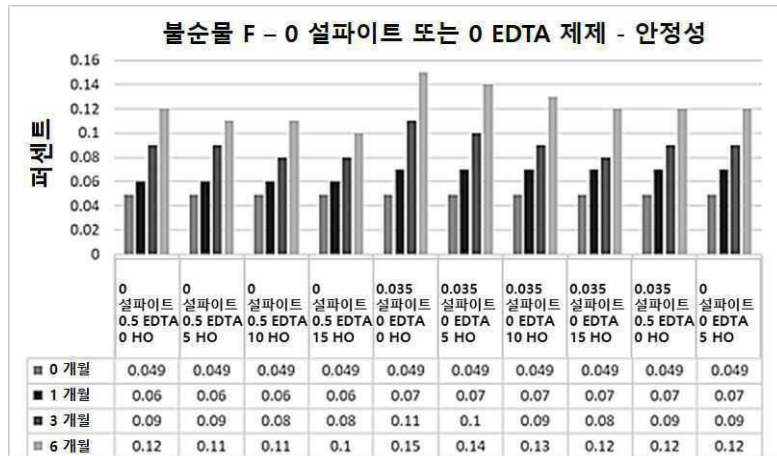
도면31



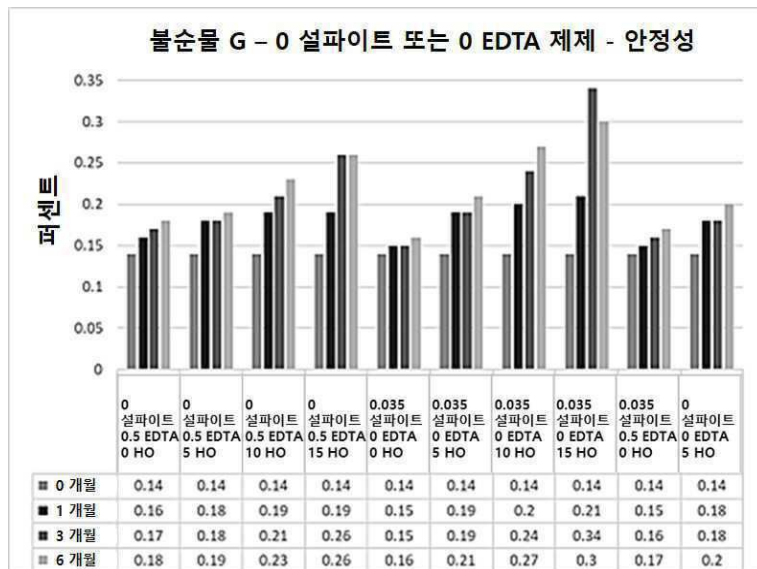
도면32



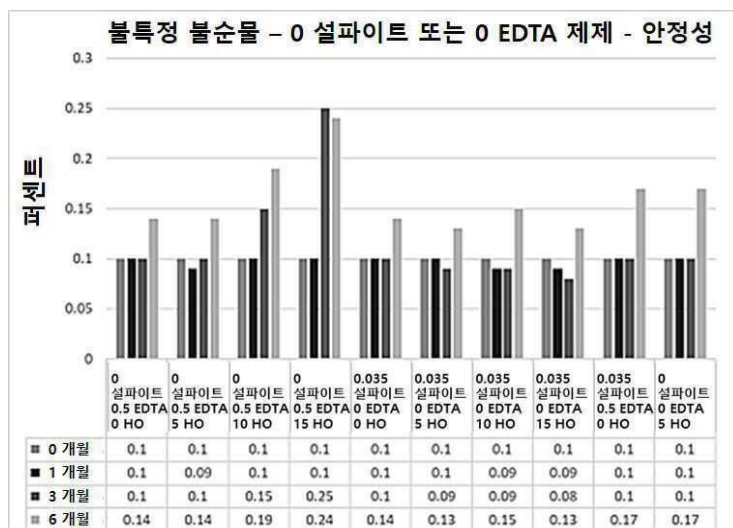
도면33



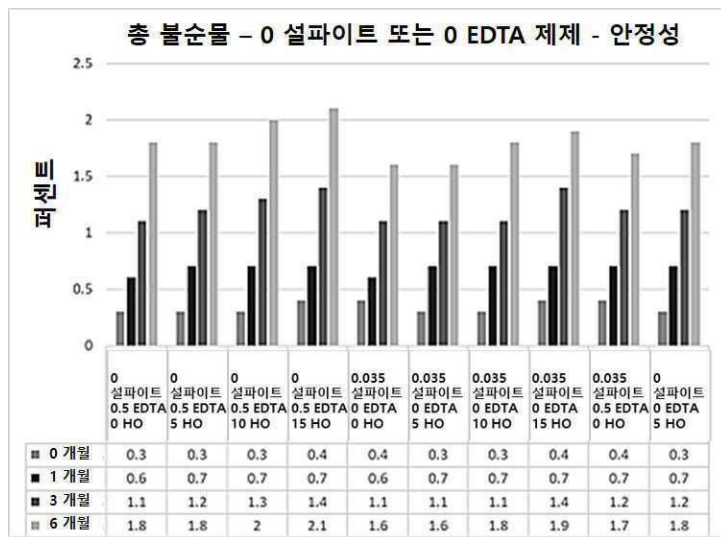
도면34



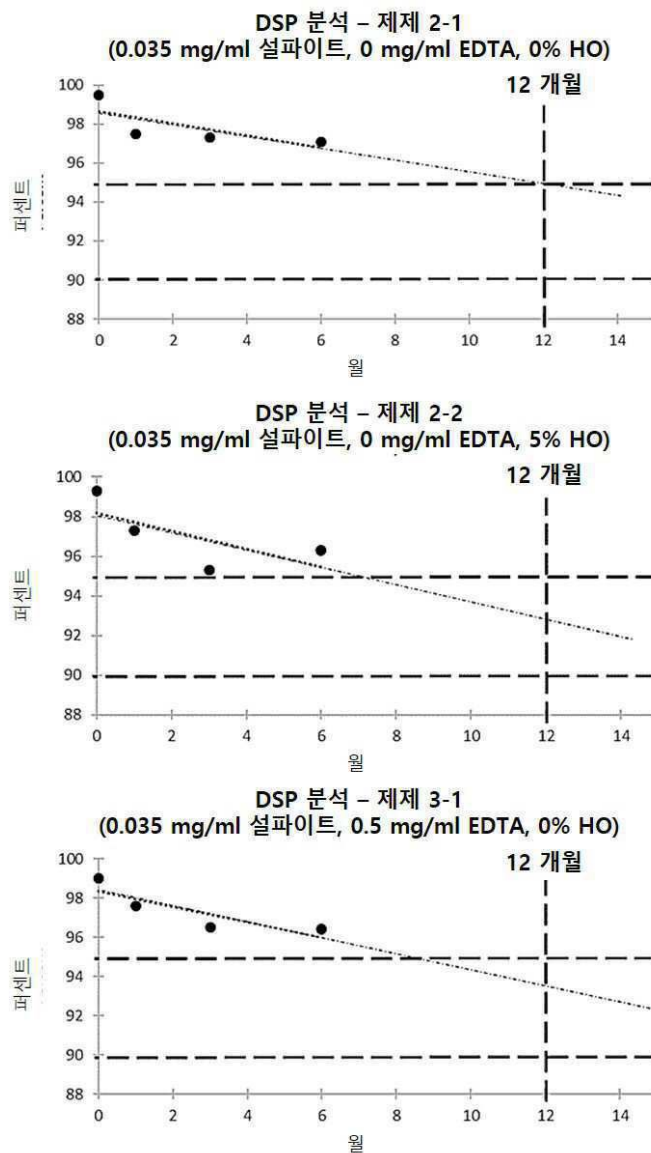
도면35



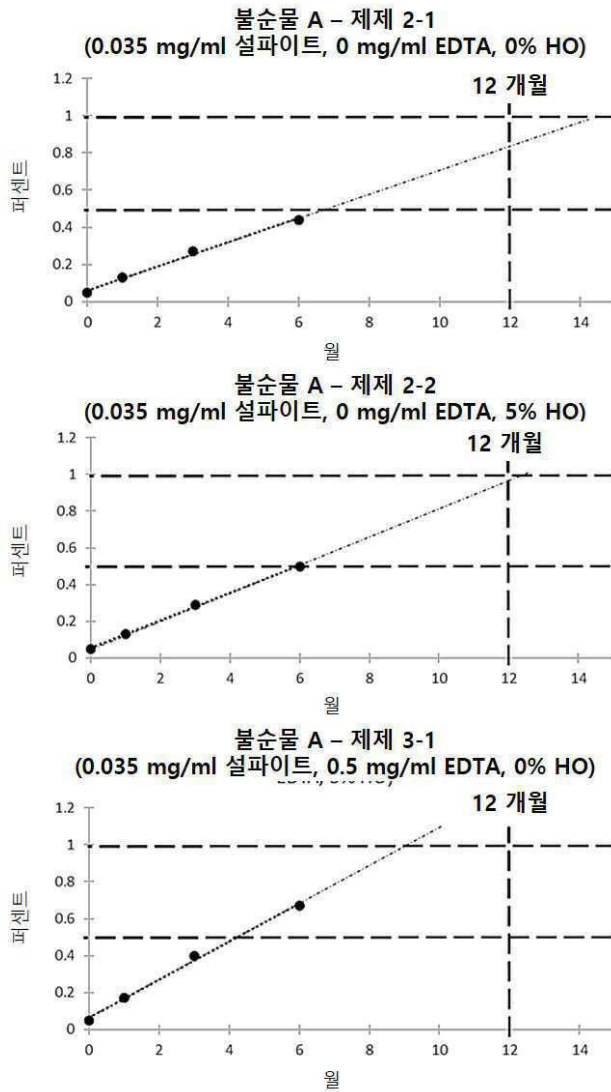
도면36



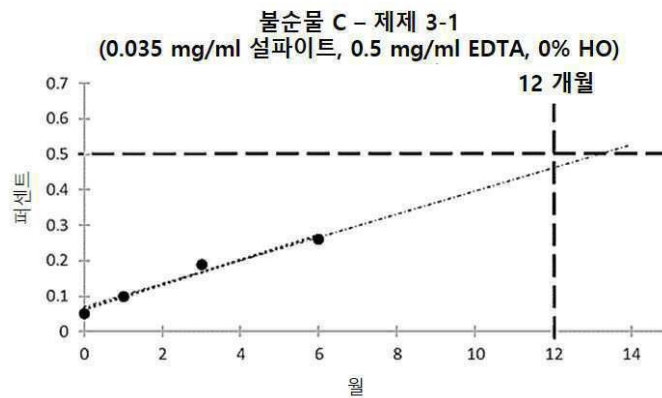
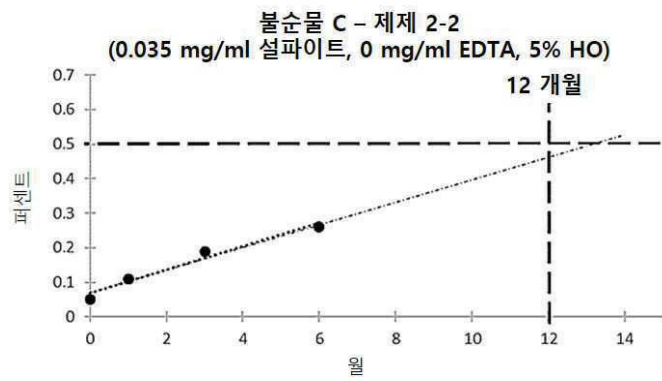
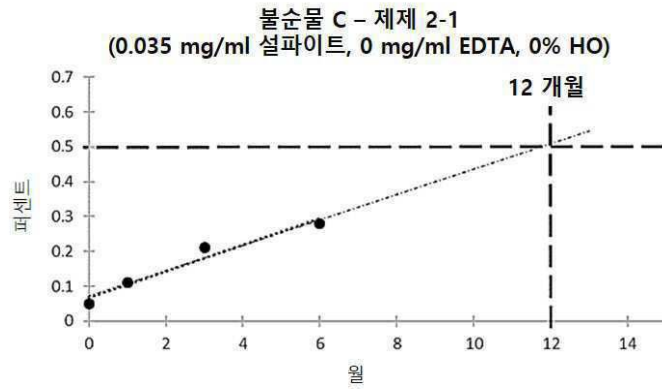
도면37



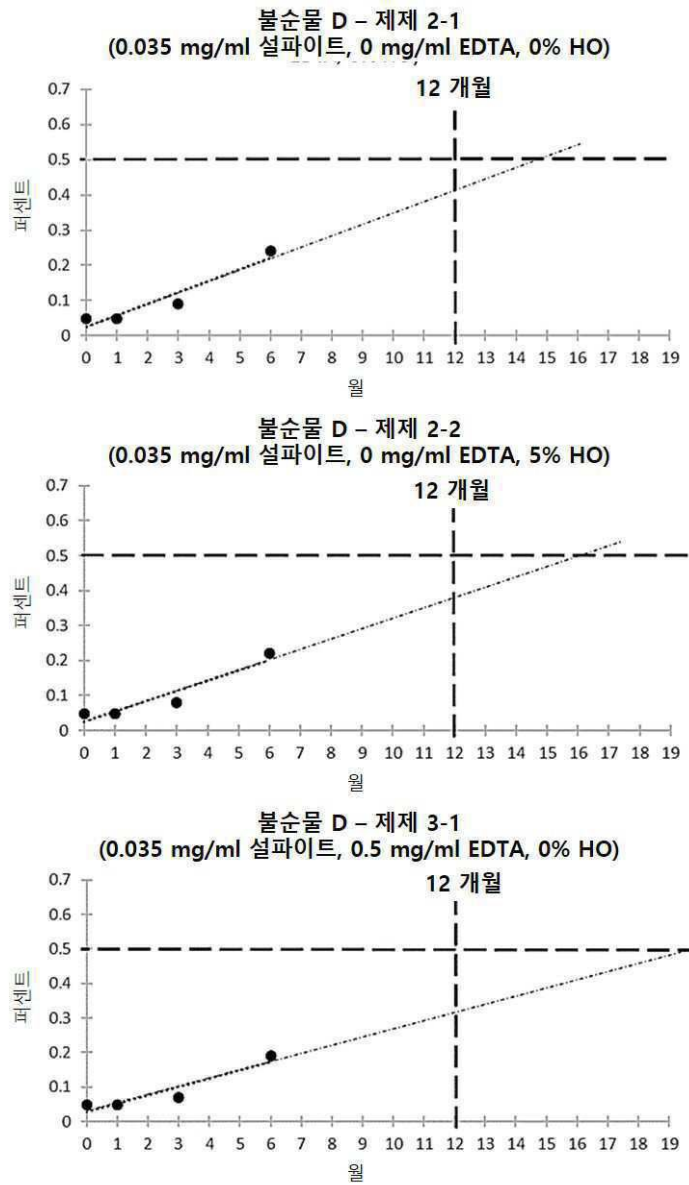
도면38



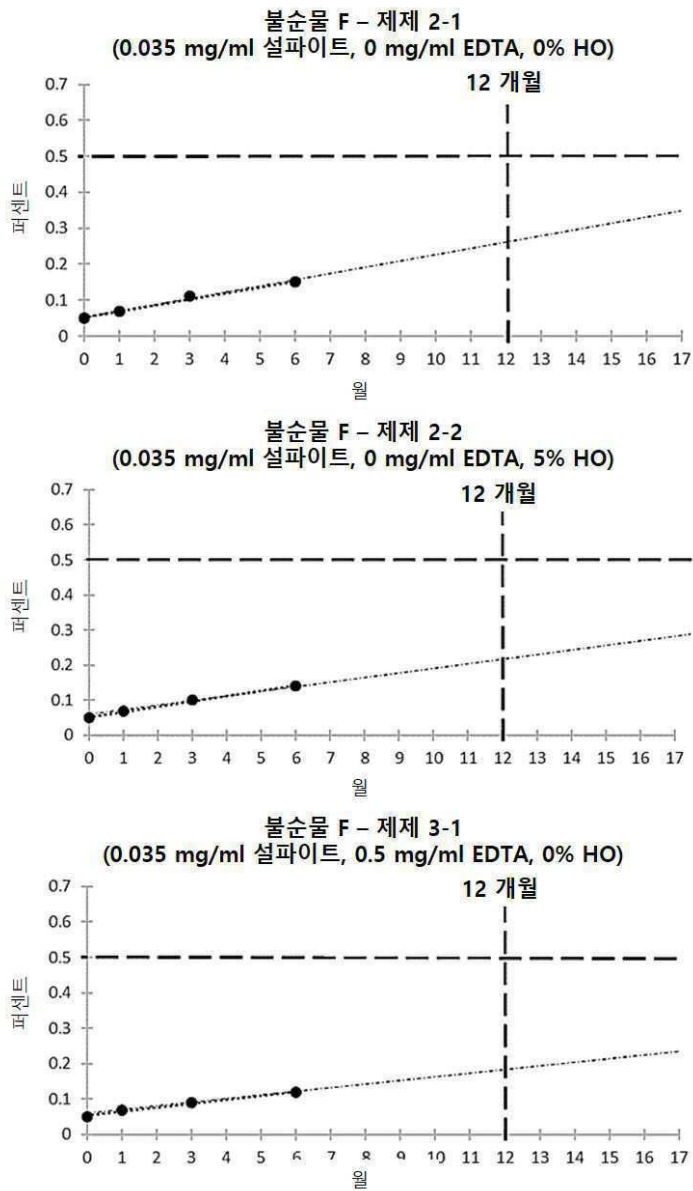
도면39



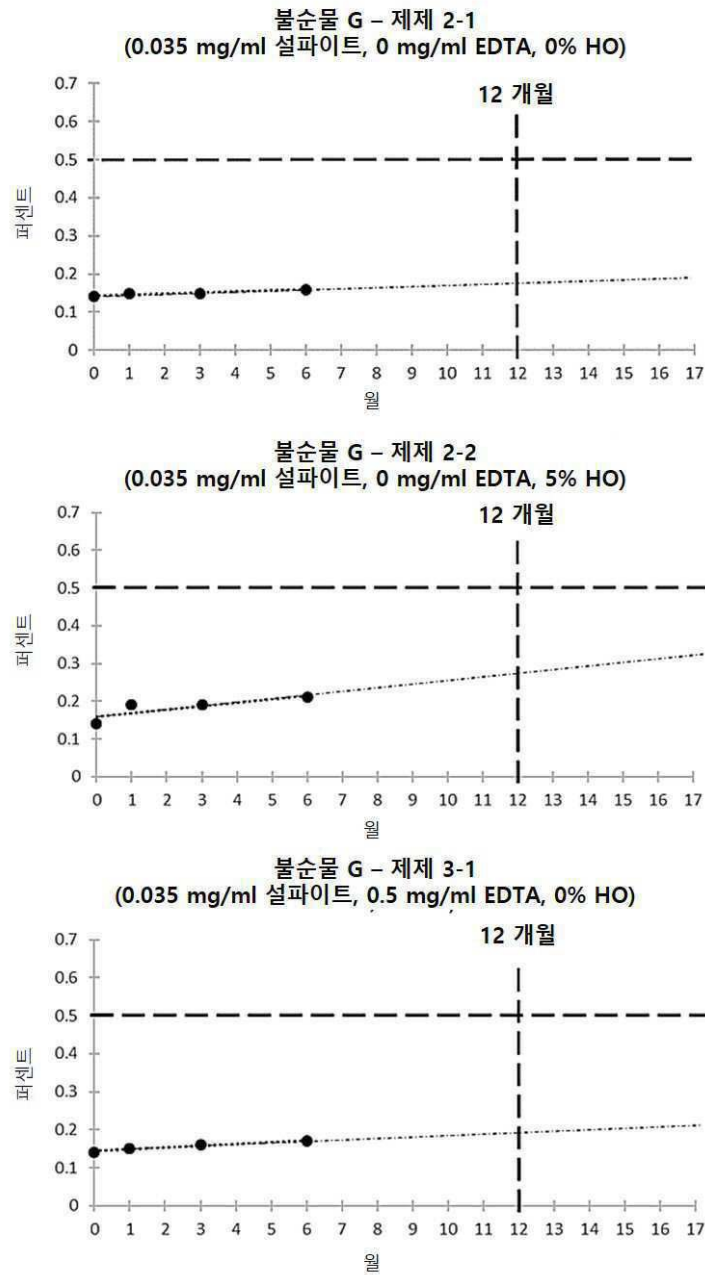
도면40



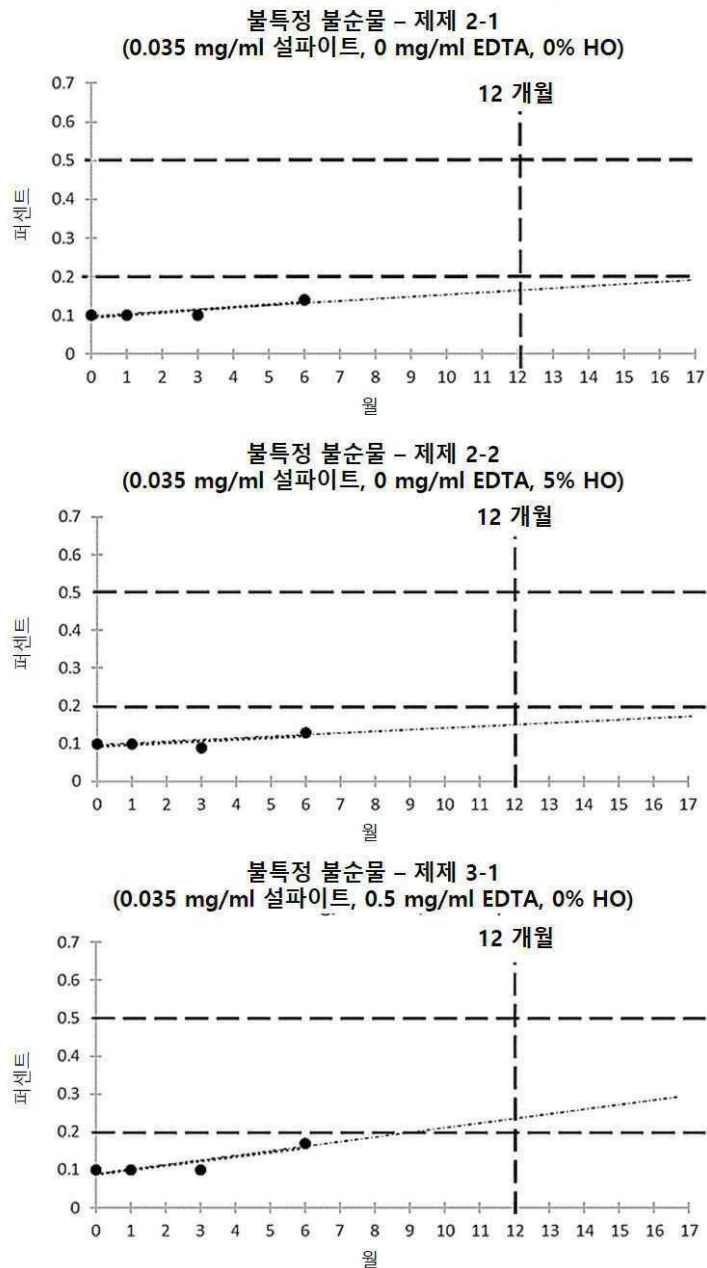
도면41



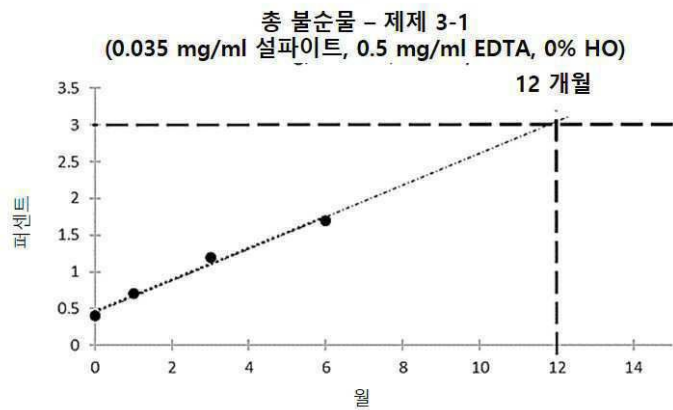
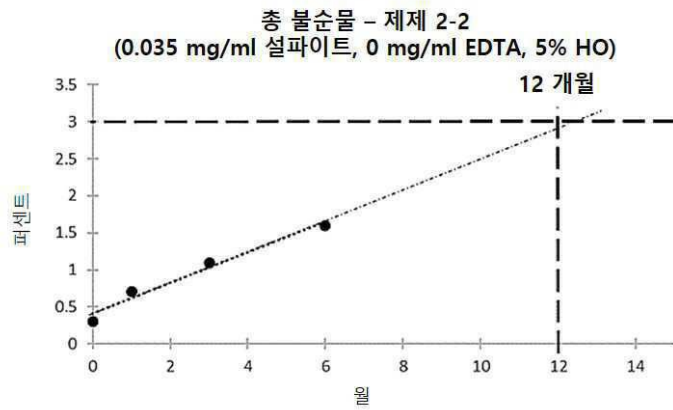
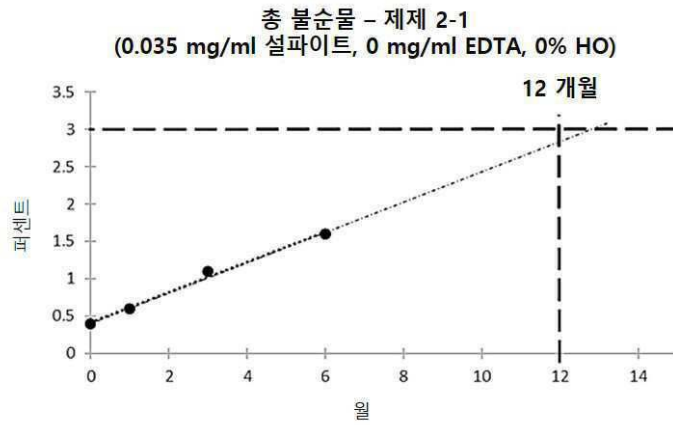
도면42



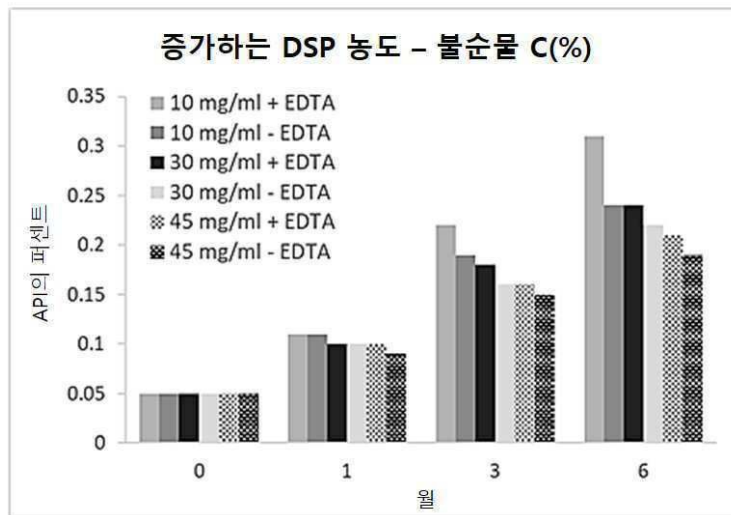
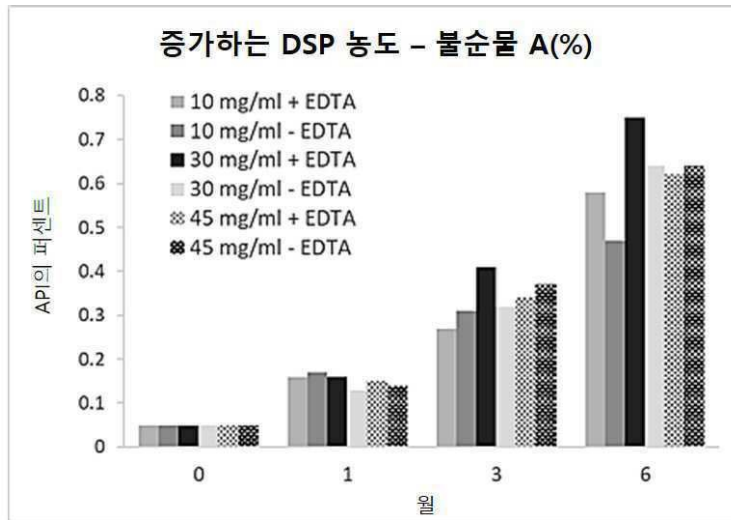
도면43



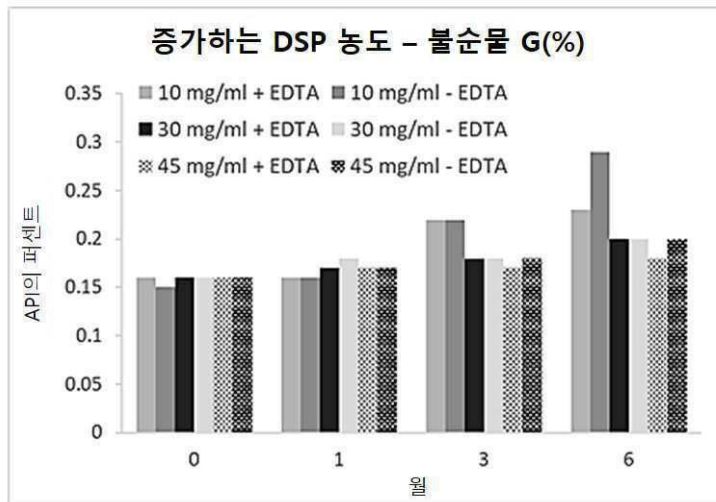
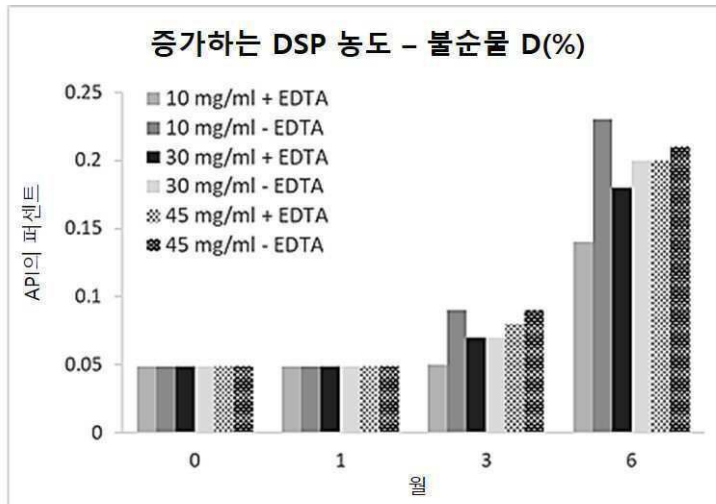
도면44



도면45



도면46



도면47

