



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I772659 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108125361

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K31/56 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61P19/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/01/21 美國

62/106,045

(71)申請人：美商桑紐爾製藥公司 (美國) SEMNUR PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：夏 瑪亨德拉 G SHAH, MAHENDRA G. (US)

(74)代理人：李世章

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：14 共 75 頁

(54)名稱

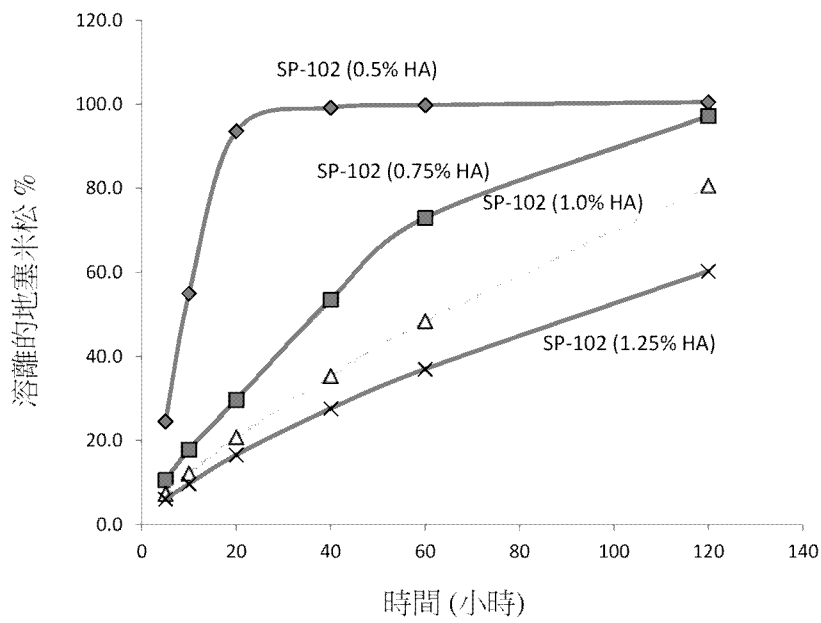
醫藥配方

(57)摘要

本案揭示水性醫藥組成物，該等醫藥組成物可持續釋放遞送皮質類固醇化合物。該醫藥組成物包括可溶性皮質類固醇及至少一種增黏劑。本發明亦提供在硬膜外注射、關節內注射或病灶內注射方面使用該醫藥組成物的方法。

Disclosed are aqueous pharmaceutical compositions which provide sustained released delivery of corticosteroid compounds. The pharmaceutical composition comprises a soluble corticosteroid and at least one viscosity enhancing agent. Also provided are methods for using the pharmaceutical compositions in an epidural injection, intra-articular injection, or an intra-lesional injection.

指定代表圖：



第1圖



公告本

I772659

【發明摘要】

【中文發明名稱】醫藥配方

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATION

【中文】

本案揭示水性醫藥組成物，該等醫藥組成物可持續釋放遞送皮質類固醇化合物。該醫藥組成物包括可溶性皮質類固醇及至少一種增黏劑。本發明亦提供在硬膜外注射、關節內注射或病灶內注射方面使用該醫藥組成物的方法。

【英文】

Disclosed are aqueous pharmaceutical compositions which provide sustained released delivery of corticosteroid compounds. The pharmaceutical composition comprises a soluble corticosteroid and at least one viscosity enhancing agent. Also provided are methods for using the pharmaceutical compositions in an epidural injection, intra-articular injection, or an intra-lesional injection.

【指定代表圖】第（ 1 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】醫藥配方

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATION

【技術領域】

【0001】 本申請案關於一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含可溶性皮質類固醇及至少一增黏劑。該醫藥組成物適用於局部給藥，例如適用於硬膜外注射、關節內注射或病灶內注射。

【先前技術】

【0002】 在脊柱中，硬膜上隙（亦稱為「硬膜外腔」或「圍硬膜間隙」）是椎管的最外圍部分。硬膜上隙是在椎管內（由周圍脊椎骨所形成）位於硬膜（硬膜包圍住蛛網膜、蛛網膜下腔、腦脊髓液及脊髓）外側的間隙。在人體內，硬膜上隙含有淋巴管、脊神經根、鬆散脂肪組織、小動脈及由大的薄壁血管網路（稱為硬膜外靜脈叢）。

【0003】 硬膜外類固醇注射是一種微侵入性手術，可幫助病患緩解因脊椎神經發炎所造成的頸部、手臂、背部及腿部疼痛。例如，可進行硬膜外類固醇注射以舒緩病患體內因椎管狹窄、椎弓解離或椎間盤突出所造成的疼痛。透過硬膜上隙 - 介於脊髓保護層（硬膜）與椎骨之間的區域 - 來遞送藥物給脊神經。皮質類固醇注射能降低發炎反應並可有效地直接遞送至病患的疼痛部位中。

【0004】 硬膜外類固醇注射的目的是要將藥物放置在脊柱內的受傷及 / 或病灶部位附近。層間注射法 (interlaminar injection)、尾部注射法 (caudal injection)、椎間孔注射法 (transforaminal injection) 常用來進行硬膜外類固醇注射。層間硬膜外注射的進行是將注射針放置在硬膜上隙中的脊骨之間，隨後注入藥物。尾部注射是注射至硬膜上隙的最下方部分，而進入介於含有脊髓液的膜與位在椎骨間的最厚韌帶之間的部位。椎間孔注射法是注射到位在脊柱神經根所在之側處的開孔 (亦稱為椎間孔) 內。

【0005】 普賴蘇濃 (Prednisolone 音譯) 是一種皮質類固醇藥物，其主要具有醣皮質素性質且具有低的礦物性皮質素活性，使得普賴蘇濃可用來治療廣泛的發炎及自體免疫症狀，例如氣喘、葡萄膜炎、膿皮病、壞疽性膿瘡、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、顫動脈炎及克羅恩氏症 (Crohn's disease)、貝爾氏麻痺 (Bell's palsy)、多發性硬化症、叢集性頭痛、血管炎、急性淋巴細胞白血病和自體免疫性肝炎、全身性紅斑狼瘡、川崎氏症 (Kawasaki disease) 及皮膚炎。

【0006】 甲基普賴蘇濃 (methylprednisolone) 因其具有抗發炎效果而常被使用。使用甲基普賴蘇濃做為處方用藥的常規身體疾病相當多，且甲基普賴蘇濃所針對的疾病與其他皮質類固醇 (例如，普賴蘇濃) 針對的疾病相似。常見的用途包括用於關節炎治療及用於各種呼吸道疾

病所造成支氣管炎或急性支氣管炎的短期治療。甲基普賴蘇濃可用來治療自體免疫疾病的急性發病期及自體免疫疾病的長期控制，用在全身性紅斑狼瘡上最為明顯。甲基普賴蘇濃亦可用來治療多發性硬化症。

【0007】 地塞米松 (Dexamethasone 音譯) 是一種屬於甾皮質素類型的強效人工合成類固醇藥物。地塞米松可作為抗發炎劑及免疫抑制劑。地塞米松可用來治療諸多發炎症狀及自體免疫疾病，例如可用來治療類風濕性關節炎及支氣管痙攣。地塞米松亦可用來治療因免疫問題導致血小板數目減少的特發性血小板低下紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)。

【0008】 曲安奈德 (音譯自 triamcinolone acetonide) 是一種具有顯著抗發炎作用的人工合成皮質類固醇。Kenalog®-10 注射液 (曲安奈德注射用懸浮液，USP) 是適合用於病灶內注射及關節內注射的曲安奈德無菌水性懸浮液，但不適合靜脈內、肌肉內、眼內、硬膜外或鞘內使用。每毫升的無菌水性懸浮液提供 10 毫克的曲安奈德、用以維持等滲性的氯化鈉、0.9% (重量/體積) 的苯甲醇作為防腐劑、0.75% 的羧甲基纖維素鈉及 0.04% 的聚山梨醇酯 80；並可添加氫氧化鈉或鹽酸以將酸鹼值 (pH) 調整到介於 5.0 至 7.5 之間。

【0009】 現行的醫藥組成物在緩解疼痛上可能具有立即或短期效果。這可能足以應付短期用藥目的，例如用來壓制疼痛的急性發作或疼痛加劇。然而，此等配方可能需

要經常給藥，尤其是針對持續性或慢性疼痛。此外，就局部疼痛而言，硬膜外注射會導致活性成分擴散至目標部位以外之處，使得硬膜外注射可能不盡理想且對於較高總劑量的需求可能增加以確保目標部位接觸到有效劑量。再者，醫藥組成物及未能按照計畫置入組成物的給藥方法可能帶來不良影響，例如因硬膜外注射所造成的蛛網膜炎。

【0010】 目前需要一種改良醫藥組成物，該改良組成物的局部藥效作用快速且持續效果長、具有方便注射至身體各部位中的生理特性且可耐貯存。特別是期望能有適用於硬膜外注射、關節內注射或病灶內注射的穩定長效醫藥組成物。

【0011】 此需求的其中一種解決之道是提出一種於水中同時含有可溶形式及不溶形式之皮質類固醇的醫藥組成物（見PCT國際專利申請案公開號：WO 2014/116876）。可溶形式的皮質類固醇提供立即緩解效果，而不溶形式的皮質類固醇則提供較長持續藥效。然而，於2014年，美國食品藥物管理局（FDA）警告注射皮質類固醇至脊柱硬膜上隙中可能造成罕見但嚴重的副作用，例如喪失視力、中風、癱瘓及死亡。回應這項警告，批准多元疼痛工作小組（Multi-Society Pain Workgroup，MPW）所提出的17項安全建議，包括微粒類固醇不應用於椎間孔注射的建議。由於椎間孔注射的注射處位置最靠近所推測的發炎位置，故椎間孔注射是頗受注目的疼痛藥物給藥途徑。因此，需要可快速作用且長效

的改良醫藥組成物，且該等改良醫藥組成物准予用於三種注射途徑（椎間孔注射、層間注射及尾部注射）。

【發明內容】

【0012】 在一態樣中，本申請案揭示一種水性醫藥組成物，該水性醫藥組成物包括可溶性皮質類固醇及至少一增黏劑，該醫藥組成物具有介於1千厘泊（k c P）至200 k c P之間的黏度。

【0013】 在一實施例中，本申請案揭示一種水性醫藥組成物，其中該可溶性皮質類固醇為選自以下群組中之皮質類固醇所形成的鹽及酯：地塞米松、甲基普賴蘇濃、普賴蘇濃及曲安奈德。在另一實施例中，該可溶性皮質類固醇選自於以下群組中：地塞米松磷酸鈉、甲基普賴蘇濃丁二酸鈉、普賴蘇濃丁二酸鈉及曲安奈德磷酸酯。在又另一實施例中，該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉。

【0014】 在一實施例中，至少一增黏劑選自於以下群組中：玻尿酸鈉（sodium hyaluronate）、玻尿酸（hyaluronic acid）、交聯玻尿酸（cross-linked hyaluronic acid）、聚乙烯吡咯酮（polyvinylpyrrolidone）、羥丙基甲基纖維素（hydroxypropyl methylcellulose）、羥丙基纖維素（hydroxypropyl cellulose）、羥乙基纖維素（hydroxyethyl cellulose）及甘油（glycerol）。在另一實施例中，至少一增黏劑為玻尿酸鈉。

【0015】 在某些實施例中，該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉，及至少一增黏劑為玻尿酸鈉。在某些實施例中，該水性醫藥組成物包含少於2%(重量/體積)的增黏劑。在又一些其他實施例中，該水性醫藥組成物進一步包括防腐劑及/或麻醉劑。

【0016】 在另一態樣中，本申請案提供一種用於治療有需要的病患之發炎及/或疼痛的方法，該方法包括為病患注射本發明所揭示的水性醫藥組成物。在一實施例中，該醫藥組成物是注射至硬膜上隙中。在進一步實施例中，使用小於20N的力以約0.5英吋/分鐘的速度將該醫藥組成物注射至硬膜上隙中。在又另一實施例中，該病患每1週至每12週注射該配方一次。在一實施例中，該可溶性皮質類固醇是選自於以下群組中之皮質類固醇所形成的鹽及酯：地塞米松、甲基普賴蘇濃、普賴蘇濃及曲安奈德。在另一實施例中，該可溶性皮質類固醇選自於以下群組中：地塞米松磷酸鈉、甲基普賴蘇濃丁二酸鈉、普賴蘇濃丁二酸鈉及曲安奈德磷酸酯。在又另一實施例中，該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉。在一實施例中，至少一增黏劑選自於以下群組中：玻尿酸鈉、玻尿酸、交聯玻尿酸、聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素及甘油。在另一實施例中，至少一增黏劑為玻尿酸鈉。在某些實施例中，該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉，及至少一增黏劑為玻尿酸鈉。在某些實施例

中，該配方包含少於2%(重量/體積)的增黏劑。在又一些其他實施例中，該配方進一步包括防腐劑及/或麻醉劑。

【0017】 在又另一態樣中，本申請案提供一種包含本發明所揭示之水性醫藥組成物的注射器。

【圖式簡單說明】

【0018】 第1圖示出SP-102配方在磷酸鹽緩衝液(0.05M，pH7及0.5%的Tween 80)中的溶離曲線。

【0019】 第2圖示出SP-102配方在磷酸鹽緩衝液(0.05M，pH7)中的溶離曲線。

【0020】 第3圖示出動物#1在注射控制配方(第3A圖)、配方SP-102(0.5%HA)(第3B圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第3C圖)之後立即紀錄的影像。

【0021】 第4圖示出動物#1在注射控制配方(第4A圖)、配方SP-102(0.5%HA)(第4B圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第4C圖)後30分鐘所紀錄的影像。

【0022】 第5圖示出動物#1在注射控制配方(第5A圖)、配方SP-102(0.5%HA)(第5B圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第5C圖)後60分鐘所紀錄的影像。

【0023】 第6圖示出動物#1在注射控制配方(第6A圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第6B圖)後120分鐘所紀錄的影像。

【0024】第7圖示出動物#1在注射配方SP-102(1.25%HA)後180分鐘所紀錄的影像。

【0025】第8圖示出動物#2在注射配方SP-102(1.0%HA)(第8A圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第8B圖)之後立即紀錄的影像。

【0026】第9圖示出動物#2在注射配方SP-102(1.0%HA)(第9A圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第9B圖)後30分鐘所紀錄的影像。

【0027】第10圖示出動物#2在注射配方SP-102(1.0%HA)(第10A圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第10B圖)後60分鐘所紀錄的影像。

【0028】第11圖示出動物#2在注射配方SP-102(1.0%HA)(第11A圖)及配方SP-102(1.25%HA)(第11B圖)後120分鐘所紀錄的影像。

【0029】第12圖示出動物#2在注射配方SP-102(1.25%HA)後180分鐘所紀錄的影像。

【0030】第13圖示出配方SP-102(0.5%HA)、配方SP-102(1.0%HA)及配方SP-102(1.25%HA)之造影劑預估百分比與時間的關係。

【0031】第14圖示出市售注射用類固醇產品之造影劑預估百分比與時間的關係。

【實施方式】

【0032】 本申請案是關於一種含有可溶性皮質類固醇及增黏劑的醫藥組成物。該醫藥組成物適用於局部給藥，例如硬膜外注射、關節內注射或病灶內注射。適用於本發明的皮質類固醇包括以下化合物所形成的鹽或酯：甲基普賴蘇濃、地塞米松、普賴蘇濃及曲安奈德。

【0033】 本案發明人發現在局部注射用的醫藥組成物中合併使用可溶形式之皮質類固醇與增黏劑的優點。增黏劑顯著延長注射部位處直接接觸皮質類固醇的時間。該增黏劑亦可提供緩慢釋放類固醇的效果。釋出的類固醇以持續及/或拉長時間的方式作用在目標部位處(例如，發炎的神經及組織)。經硬膜外給藥或關節內給藥難以做到每天注射，而較長的持續效果可允許定期施打類固醇，而無需每天注射。

【0034】 先前已有文獻(EP0244178)描述可溶性類固醇與增黏劑的混合物以供眼內給藥之用。然而，眼科製品的黏度通常在25cps至50cps間。為了使經由硬膜外注射給藥的可溶性類固醇達到足夠長的持續效果，注射溶液的黏度必需高上許多(最少2000cps至3000cps)。然而，高黏性溶液若無大力施打的情況下可能難以注射。例如，麻醉藥物布比卡因(音譯bupivacaine)與1%(重量/重量)玻尿酸的混合物可能無法經由硬膜外穿刺針或導管來進行施打(見Dollo, G.等人發表於2004年國際藥學

研究雜誌 (*Intl. J. Pharmaceutics*) 272 期 第 109-119 頁)。本發明提供可溶性類固醇與增黏劑的混合物，該混合物具有期望的可灌注及可注射特性以供局部給藥之用，例如可用於硬膜外注射、關節內注射或病灶內注射。

配方成分

【0035】 可溶性皮質類固醇：可溶性皮質類固醇的非限制性實例包括以下化合物的鹽或酯：地塞米松、甲基普賴蘇濃、普賴蘇濃及曲安奈德。可溶性皮質類固醇可具有一定範圍的溶解度，但其溶解度足以溶解在該醫藥配方中。皮質類固醇的化學形式（例如鹽或酯）可部分決定該皮質類固醇的溶解度。皮質類固醇的可溶形式包括由皮質類固醇所形成的鹽，例如皮質類固醇所形成的鈉鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽及其組合物。

【0036】 可溶性皮質類固醇的非限制性實例包括地塞米松磷酸鈉、甲基普賴蘇濃丁二酸鈉、普賴蘇濃丁二酸鈉及曲安奈德磷酸酯。

【0037】 可理解到，在病患接受注射後，藉著從增黏劑中釋出可溶性皮質類固醇，該可溶性皮質類固醇能同時提供快速及持續作用效果。在某些實施例中，將可溶性皮質類固醇注射至病患體內可提供至少約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週或約 12 週的皮質類固醇藥效。在某些實施例中，該皮質類固醇的藥效作用提供可有效降低或抑制發

炎及/或疼痛的有效量。在某些實施例中，該皮質類固醇的藥效作用提供可有效降低或抑制發炎及/或疼痛長達8週的有效量。在某些實施例中，該皮質類固醇的藥效作用提供可有效降低或抑制發炎及/或疼痛長達12週的有效量。

【0038】 應明白本案中所描述的醫藥組成物實質上不含不溶性的皮質類固醇。在某些實施例中，該等醫藥組成物不含不溶性皮質類固醇。

【0039】 增黏劑：該醫藥組成物中包含增黏劑。增黏劑有利於當該醫藥組成物施打至目標部位中(例如施打至病患的硬膜上隙中)時，由於該黏稠配方在目標部位中的流動度低，而使該配方在目標部位內停留更長時間。增黏劑亦可促進活性藥物黏著於目標部位以增進局部的藥物吸收作用及生物利用性。

【0040】 該組成物的黏度亦有助於該醫藥組成物的穩定。較高的黏度可延長保存期限。該組成物的黏度在很大程度上受到增黏劑含量的影響。相較於較低的增黏劑濃度而言，較高的增黏劑濃度會得到較高黏度。溫度亦會影響黏度，在相同組成下，相較於較高溫度而言，較低溫度會得到較高黏度。

【0041】 適用的增黏劑包括玻尿酸鈉、玻尿酸、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、交聯玻尿酸、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甘油或以上所述增黏劑之混合物。較佳的增黏劑包括玻尿酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮

(PVP)、羥丙基甲基纖維素鈉及羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)。由於聚乙二醇可能有副作用，因此本發明配方不包含聚乙二醇。

【0042】 增黏劑的量依據所使用的增黏劑來計算且通常含量約0.05%至30%(重量/體積，w/v)。在某些實施例中，增黏劑的濃度為約0.1%(重量/體積)、約0.25%(重量/體積)、約0.5%(重量/體積)、約0.75%(重量/體積)、約1.0%(重量/體積)、約1.1%(重量/體積)、約1.15%(重量/體積)、約1.20%(重量/體積)、約1.25%(重量/體積)、約1.30%(重量/體積)、約1.35%(重量/體積)、約1.4%(重量/體積)、約1.45%(重量/體積)或約1.5%(重量/體積)。

【0043】 在某些實施例中，增黏劑的濃度介於0.05%(重量/體積)至1.5%(重量/體積)；0.05%(重量/體積)至0.5%(重量/體積)；0.1%(重量/體積)至3.0%(重量/體積)；0.1%(重量/體積)至1.5%(重量/體積)；0.1%(重量/體積)至1.0%(重量/體積)；0.5%(重量/體積)至1%(重量/體積)；0.5%(重量/體積)至2.5%(重量/體積)；1.0%(重量/體積)至3.0%(重量/體積)；1.0%(重量/體積)至1.5%(重量/體積)；1.0%(重量/體積)至1.25%(重量/體積)；1.25%(重量/體積)至1.5%(重量/體積)；或1.5%(重量/體積)至3.0%(重量/體積)之間。

【0044】 在某些實施例中，增黏劑的分子量介於500 kDa至5.0 MDa；500 kDa至3.0 MDa；500 kDa至2.0 MDa；500 kDa至1.0 MDa；500 kDa至2.0 MDa；1.0 MDa至3.0 MDa；1.0 MDa至2.5 MDa；1.0 MDa至2.0 MDa；及1.2 MDa至1.8 MDa之間。在某些實施例中，玻尿酸鈉的分子量為約711 kDa、約880 kDa、約1.56 MDa、約1.8 MDa及約2.65 MDa。在該等實施例之中的某些實施例中，該分子量是數量平均分子量，及在其他實施例中，該分子量是重量平均分子量。在上述實施例之中的某些實施例裡，該增黏劑是玻尿酸鈉。在某些實施例中，該增黏劑為玻尿酸或藥學上可接受的玻尿酸鹽，例如鈉鹽、磷酸鹽或鈣鹽。

【0045】 在某些實施例中，該醫藥組成物的黏度為約300 k cP、約250 k cP、約200 k cP、約150 k cP、約140 k cP、約130 k cP、約120 k cP、約110 k cP、約100 k cP、約90 k cP、約80 k cP、約70 k cP、約40 k cP、約30 k cP、約25 k cP、約20 k cP、約15 k cP、約10 k cP、約5 k cP、約4 k cP、約3 k cP、約2 k cP或約1 k cP。

【0046】 在某些實施例中，該組成物的黏度介於1 k cP至300 k cP；1 k cP至100 k cP；1 k cP至50 k cP；1 k cP至10 k cP；10 k cP至50 k cP；10 k cP至100 k cP；50 k cP至100 k cP；100 k cP至300 k cP；50 k cP至200 k cP；75 k cP至180 k cP；100 k cP至150 k cP；

150 k c P 至 200 k c P ; 200 k c P 至 250 k c P ; 250 k c P 至 300 k c P 之間。

【0047】 在某些實施例中，該醫藥組成物為凝膠。在替代實施例中，該醫藥組成物為水性溶液。

【0048】 緩衝劑：適合與文中所揭示之醫藥組成物併用的緩衝劑包括，但不限於，有機酸鹽，例如由檸檬酸、抗壞血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、丁二酸、醋酸或鄰苯二甲酸所形成的鹽；三羥甲基氨基甲烷(Tris)；三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽(thomethamine hydrochloride)；或磷酸鹽緩衝劑。在某些實施例中，該緩衝劑為生理可相容。

【0049】 酸鹼值(pH)：該配方中的輔劑本身可為該配方提供酸鹼值(pH)；或者，可使用pH調整劑。可在該醫藥組成物中添加pH調整劑(例如緩衝劑或單純的酸或鹼)以使pH維持在6-8。例如，pH調整劑的量通常為0.1%至10%。在某些實施例中，該配方的pH在生理範圍內。

【0050】 滲透壓：該配方的滲透壓介於200 m O s m / k g 至350 m O s m / k g 、250 m O s m / k g 至300 m O s m / k g 、280 m O s m / k g 至290 m O s m / k g 之間。在某些實施例中，該配方的滲透壓在生理範圍內。在某些實施例中，該醫藥組成物在人體內為等滲透性。

【0051】 麻醉劑：在一實施例中，該醫藥組成物進一步包括麻醉劑，例如利多卡因(lidocaine音譯)、布比卡因

(bupivacaine) 或苯唑卡因(benzocaine 音譯，即氨基苯甲酸乙酯)。

【0052】 界面活性劑：本發明配方較佳不包含界面活性劑。然而，在某些實施例中，該醫藥組成物包括一或更多種非離子型界面活性劑。含有界面活性劑可提高藥物顆粒的溶解度及濕潤性(wettability)。合適的非離子型界面活性劑包括聚山梨醇酯(例如，TWEEN®-80、TWEEN®-20)、泰洛沙伯(tyloxapol 音譯，即四丁酚醛)、聚乙氧基蓖麻油(polyoxyl castor oil)、泊洛沙姆(polaxamers 音譯)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、三辛酸甘油酯(caprylic triglyceride)、聚乙氧基硬脂酸酯(polyoxyl stearates)，例如乙氧基單硬脂酸酯(oxyethylene monostearate)、聚乙氧基化植物油(polyoxyethylated vegetable oils)及單硬脂酸甘油酯(glyceryl monostearate)。較佳的非離子型界面活性劑為聚山梨醇酯，例如TWEEN®-80。若該醫藥組成物存在有非離子型界面活性劑時，該醫藥組成物中的非離子型界面活性劑含量通常占該醫藥組成物的0.001%-10%(重量/體積)或0.01%-1%(重量/體積)。

【0053】 保存期：「保存期(Shelf life)」一詞意指該醫藥組成物在不會損失效價及/或藥性下可保存的時間長度。在某些實施例中，保存期意指該醫藥組成物在不損失超過2%、5%、8%或10%之效價及/或藥性下可保存的時間長度。本案中所提供不含防腐劑的醫藥組成物設計

成具有至少 12 個月、24 個月或 36 個月的保存期。在某些實施例中，該等醫藥組成物具有 12 個月至 24 個月的保存期。在某些實施例中，該醫藥組成物是存放在室溫下且可安定貯存至少 12 個月、24 個月或 36 個月。在某些實施例中，該醫藥組成物存放在低於室溫的溫度下且具有至少 12 個月、24 個月或 36 個月的保存期。

【0054】防腐劑：本發明配方較佳不含防腐劑。然而，在某些實施例中，該醫藥組成物包括一或更多種防腐劑。含有防腐劑（例如含有抗微生物防腐劑）可增長該醫藥組成物的保存期。任何不會與活性藥物或任何輔劑產生不良相互作用的防腐劑皆可採用。例如，防腐劑包括乙醇、苯甲醇、氯化烷基苄基二甲基銨（benzalkonium chloride）、苄索氯銨（benzethonium chloride）、苯甲酸、溴硝丙二醇（bronopol）、對羥基苯甲酸丁酯（butyl-paraben）、西曲溴銨（cetrimide 音譯）、氯己定（chlorhexidine，即，雙氯苯雙胍己烷）。防腐劑的量可在例如約 0.01% - 1% 的範圍內。

示例性配方

【0055】在一實施例中，該水性醫藥組成物包括可溶性皮質類固醇及至少一增黏劑，其中該水性醫藥組成物具有介於 1 k c P 至 200 k c P 之間的黏度。在某些實施例中，該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有 1 毫升、2 毫升、3 毫升、4 毫升、5 毫升、6 毫升、7 毫升、8 毫升或 10 毫升的體積。在某些實施例中，該增黏劑的濃度介於

0.05 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.05 % (重量 / 體積) 至 0.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.0 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 1 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 2.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.25 % (重量 / 體積) ; 或 1.25 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) 之間。

【0056】 在一實施例中，該醫藥組成物包括溶於水性溶液(例如水)中的可溶性甲基普賴蘇濃丁二酸鈉及至少一增黏劑，其中該醫藥組成物具有介於 1 k c P 至 200 k c P 間的黏度。在某些實施例中，該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有 1 毫升、2 毫升、3 毫升、4 毫升、5 毫升、6 毫升、7 毫升、8 毫升或 10 毫升的體積。在某些實施例中，該增黏劑濃度介於 0.05 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.05 % (重量 / 體積) 至 0.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.0 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 1 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 2.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.25 % (重量 / 體積) ; 或 1.25 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) 之間。在某些實施例中，甲基普賴蘇濃每次注射的劑量範圍是在 1 毫升至 10 毫升的無菌溶液(例如，注射用水或生理食鹽水)中含 20 毫克 / 劑至 120 毫克 / 劑的範圍內。

【0057】 在一實施例中，該醫藥組成物包括溶於水性溶液（例如水）中的可溶性普賴蘇濃丁二酸鈉及至少一增黏劑，其中該醫藥組成物具有介於1 k c P至200 k c P間的黏度。在某些實施例中，該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有1毫升、2毫升、3毫升、4毫升、5毫升、6毫升、7毫升、8毫升或10毫升的體積。在某些實施例中，該增黏劑濃度介於0.05%（重量/體積）至1.5%（重量/體積）；0.05%（重量/體積）至0.5%（重量/體積）；0.1%（重量/體積）至1.5%（重量/體積）；0.1%（重量/體積）至1.0%（重量/體積）；0.5%（重量/體積）至1%（重量/體積）；0.5%（重量/體積）至2.5%（重量/體積）；1.0%（重量/體積）至1.5%（重量/體積）；1.0%（重量/體積）至1.25%（重量/體積）；或1.25%（重量/體積）至1.5%（重量/體積）之間。在某些實施例中，普賴蘇濃每次注射的劑量範圍是在1毫升至10毫升的無菌溶液（例如，注射用水或生理食鹽水）中含20毫克/劑至120毫克/劑的範圍內。

【0058】 在一實施例中，該醫藥組成物包括溶於水性溶液（例如水）中的可溶性地塞米松磷酸鈉及至少一增黏劑，其中該醫藥組成物具有介於1 k c P至200 k c P間的黏度。在某些實施例中，該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有1毫升、2毫升、3毫升、4毫升、5毫升、6毫升、7毫升、8毫升或10毫升的體積。在某些實施例中，該增黏劑濃度介於0.05%（重量/體積）至1.5%（重量/體積）；0.05%（重量/體積）至0.5%（重量/體積）；0.1%（重

量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.0 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 1 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 2.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.25 % (重量 / 體積) ; 或 1.25 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) 之間。地塞米松每次注射的劑量範圍是在 1 毫升至 10 毫升的無菌溶液 (例如, 注射用水或生理食鹽水) 中含有 3 毫克 / 劑至 20 毫克 / 劑的範圍內。

【0059】 在又另一實施例中, 該醫藥組成物包括溶於水性溶液 (例如水) 中的可溶性曲安奈德磷酸酯及至少一增黏劑, 其中該醫藥組成物具有介於 1 k c P 至 200 k c P 間的黏度。在某些實施例中, 該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有 1 毫升、2 毫升、3 毫升、4 毫升、5 毫升、6 毫升、7 毫升、8 毫升或 10 毫升的體積。在某些實施例中, 該增黏劑濃度介於 0.05 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.05 % (重量 / 體積) 至 0.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 0.1 % (重量 / 體積) 至 1.0 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 1 % (重量 / 體積) ; 0.5 % (重量 / 體積) 至 2.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) ; 1.0 % (重量 / 體積) 至 1.25 % (重量 / 體積) ; 或 1.25 % (重量 / 體積) 至 1.5 % (重量 / 體積) 之間。曲安奈德每次注射的劑量範圍是在 1 毫升至 10 毫升的無菌溶液 (例如, 注射用水或生理食鹽水) 中含 20 毫克 / 劑至 120 毫克 / 劑的範圍內。

【0060】 在進一步實施例中，該水性醫藥組成物包括可溶性地塞米松磷酸鈉及玻尿酸鈉，其中該水性醫藥組成物具有介於1 k c P至200 k c P間的黏度。在某些實施例中，玻尿酸鈉的分子量為500 k D a至2.0 M D a。在其他實施例中，玻尿酸鈉的分子量為1.2 M D a至1.8 M D a。在某些實施例中，玻尿酸鈉的濃度介於0.05 % (重量 / 體積) 至1.5 % (重量 / 體積)；0.05 % (重量 / 體積) 至0.5 % (重量 / 體積)；0.1 % (重量 / 體積) 至1.5 % (重量 / 體積)；0.1 % (重量 / 體積) 至1.0 % (重量 / 體積)；0.5 % (重量 / 體積) 至1 % (重量 / 體積)；0.5 % (重量 / 體積) 至2.5 % (重量 / 體積)；1.0 % (重量 / 體積) 至1.5 % (重量 / 體積)；1.0 % (重量 / 體積) 至1.25 % (重量 / 體積)；或1.25 % (重量 / 體積) 至1.5 % (重量 / 體積)之間。在某些實施例中，該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有1毫升、2毫升、3毫升、4毫升、5毫升、6毫升、7毫升、8毫升、9毫升或10毫升的體積。

【0061】 在進一步實施例中，該水性醫藥組成物包括可溶性地塞米松磷酸鈉及玻尿酸，其中該水性醫藥組成物具有介於1 k c P至200 k c P間的黏度。在某些實施例中，玻尿酸的分子量為500 k D a至2.0 M D a。在其他實施例中，玻尿酸的分子量為1.2 M D a至1.8 M D a。在某些實施例中，玻尿酸的濃度介於0.05 % (重量 / 體積) 至1.5 % (重量 / 體積)；0.05 % (重量 / 體積) 至0.5 % (重量 / 體積)；0.1 % (重量 / 體積) 至1.5 % (重量 / 體積)；0.1 % (重量 / 體

積)至1.0%(重量/體積);0.5%(重量/體積)至1%(重量/體積);0.5%(重量/體積)至2.5%(重量/體積);1.0%(重量/體積)至1.5%(重量/體積);1.0%(重量/體積)至1.25%(重量/體積);或1.25%(重量/體積)至1.5%(重量/體積)之間。在某些實施例中,該水性醫藥組成物以單位劑量計且具有1毫升、2毫升、3毫升、4毫升、5毫升、6毫升、7毫升、8毫升、9毫升或10毫升的體積。

【0062】 表1中的示例性配方各自包含可溶性地塞米松磷酸鈉(相當於5毫克/毫升的地塞米松)及不同量的玻尿酸鈉。該玻尿酸鈉的分子量為1.56MDa。該等配方進一步包括生理上可相容的緩衝溶液,例如15mM的磷酸鹽緩衝溶液(PBS)。每個配方皆製備成1毫升、2毫升、3毫升、4毫升、5毫升、6毫升、7毫升、8毫升、9毫升或10毫升的單位劑量。

表1、可溶性地塞米松磷酸鹽及玻尿酸的示例性配方

#	玻尿酸鈉 1.56MDa(%重量/體積)	地塞米松鹽酸鈉 (毫克/毫升)
1	0.05	6.58
2	0.055	6.58
3	0.06	6.58
4	0.065	6.58
5	0.07	6.58
6	0.075	6.58
7	0.08	6.58

8	0 . 0 8 5	6 . 5 8
9	0 . 0 9	6 . 5 8
1 0	0 . 0 9 5	6 . 5 8
1 1	0 . 1 0	6 . 5 8
1 2	0 . 1 5	6 . 5 8
1 3	0 . 2 0	6 . 5 8
1 4	0 . 2 5	6 . 5 8
1 5	0 . 3 0	6 . 5 8
1 6	0 . 3 5	6 . 5 8
1 7	0 . 4 0	6 . 5 8
1 8	0 . 4 5	6 . 5 8
1 9	0 . 5 0	6 . 5 8
2 0	0 . 5 5	6 . 5 8
2 1	0 . 6 0	6 . 5 8
2 2	0 . 6 5	6 . 5 8
2 3	0 . 7 0	6 . 5 8
2 4	0 . 7 5	6 . 5 8
2 5	0 . 8 0	6 . 5 8
2 6	0 . 8 5	6 . 5 8
2 7	0 . 9 0	6 . 5 8
2 8	0 . 9 5	6 . 5 8
2 9	1 . 0	6 . 5 8
3 0	1 . 0 5	6 . 5 8

3 1	1 . 1	6 . 5 8
3 2	1 . 1 5	6 . 5 8
3 3	1 . 2	6 . 5 8
3 4	1 . 2 5	6 . 5 8
3 5	1 . 3	6 . 5 8
3 6	1 . 3 5	6 . 5 8
3 7	1 . 4	6 . 5 8
3 8	1 . 4 5	6 . 5 8
3 9	1 . 5	6 . 5 8

【0063】 表1中所列出的各個配方進一步選用性地包含麻醉劑及/或防腐劑。在某些實施例中，表1所揭示之各配方的可溶性皮質類固醇可替換成選自以下群組中的皮質類固醇：甲基普賴蘇濃丁二酸鈉、普賴蘇濃丁二酸鈉及曲安奈德磷酸酯。

【0064】 包裝及套組：本發明配方可包裝成單位劑量小瓶或單位劑量注射器。本發明配方億可包裝成雙室型小瓶或雙室型注射器，且該可溶性類固醇及增黏劑分別置於不同隔室內。在某些實施例中，該單位劑量介於1毫升至10毫升；2毫升至8毫升；及2毫升至5毫升之間。在某些實施例中，該單位劑量為約1毫升、約2毫升、約2.5毫升、約3毫升、約3.5毫升、約4毫升、約4.5毫升、約5毫升或約5.5毫升。在任一上述實施例中，該單位劑量為凝膠狀醫藥組成物。在其他上述實施例中，該單位劑量為水性

醫藥組成物。本發明亦提供包含本發明所揭示之醫藥配方及使用說明書的套組。

【0065】 在某些上述實施例中，該醫藥組成物是無菌的。在某些上述實施例中，該醫藥組成物是使用無菌技術製備而成。例如，該組成物中的各種成份可分別經過滅菌且隨後在無菌環境下混合該等成分以提供無菌的醫藥組成物。在某些上述實施例中，該醫藥組成物是最後才進行滅菌。

方法

【0066】 本申請案亦提供使用文中揭示的任一種水性醫藥組成物來治療發炎及/或疼痛的方法，例如用來治療伴隨類風濕性關節炎、骨關節炎、下背痛、肌腱炎、椎管狹窄、椎間盤突出、脊神經根炎及慢性椎間盤疼痛而來的發炎及/或疼痛。

【0067】 在一實施例中，該方法包括以下步驟：確認病患遭受發炎及/或疼痛，及將本發明揭示的任一種水性醫藥組成物注射至該病患的硬膜上隙。該方法可選用性地包括以下步驟：將麻醉劑（例如利多卡因、布比卡因或苯唑卡因）注射至該病患的硬膜上隙。該麻醉劑與該水性醫藥組成物可分開注射給藥，或該麻醉劑可與該水性醫藥組成物混合並一起注射。

【0068】 在另一實施例中，該方法包括以下步驟：確認病患遭受發炎及/或疼痛，及將本發明揭示的任一種水性醫藥組成物注射至該病患的皮膚病灶。該方法可選用性地

包括以下步驟：將麻醉劑注射至該病患的皮膚病灶。該麻醉劑與該水性醫藥組成物可分開注射給藥，或該麻醉劑可與該水性醫藥組成物混合並一起注射。

【0069】 在另一實施例中，該方法包括以下步驟：確認病患遭受發炎及/或疼痛，及將本發明揭示的任一種水性醫藥組成物注射至該病患的患部關節中。該方法可選用性地包括以下步驟：將麻醉劑注射至該病患的患部關節。該麻醉劑與該醫藥組成物可分開注射給藥，或該麻醉劑可與該醫藥組成物混合並一起注射。

【0070】 在某些實施例中，所注射的類固醇劑量是依據該類固醇的效價而定。在某些實施例中，在單劑中給予病患的皮質類固醇量介在2毫克(mg)至20毫克；5毫克至15毫克；及5毫克至10毫克之間。在某些實施例中，在單劑中給予病患的皮質類固醇量為約2毫克、5毫克、8毫克、10毫克、15毫克及20毫克之間。

【0071】 在某些實施例中，地塞米松的劑量為約3毫克/劑至20毫克/劑；甲基普賴蘇濃的劑量為約20毫克/劑至120毫克/劑；普賴蘇濃的劑量為約20毫克/劑至120毫克/劑；及曲安奈德的劑量為約20毫克/劑至120毫克/劑。

【0072】 在某些實施例中，該病患每1至12週、每1至8週、每1至4週、每2至12週、每4至12週、每8至12週、每2至8週或每2至4週注射該醫藥組成物一次。在某些實施例中，該病患約每1週、每2週、每4週、每6週、每8週、每10週或每12週注射該醫藥組成物。

【0073】 本案所揭示的該等方法及組成物可用於治療哺乳動物病患，例如用於治療人、狗或貓。本案所揭示的該等方法及組成物特別適用於治療人。

【0074】 其他用途：病灶內注射是將藥物經由皮膚直接遞送至皮膚病灶內。病灶內注射是在病灶內部進行或將注射引入病灶內。皮膚可作為貯存處以使藥物在真皮內存放一段時間，而得以延長治療且同時避免發生全身性治療的副作用或使副作用減到最小。

【0075】 關節內注射是一種用來治療發炎關節症狀(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、痛風、腱炎、滑液囊炎及偶發性骨關節炎)的程序。皮下注射針插入患部關節並在該關節內注射抗發炎劑，例如皮質類固醇。

【0076】 本申請案揭示具有一黏度範圍的醫藥組成物。黏度的選擇則是部分取決於期望所注射之醫藥組成物在病患體內的位置。例如，當期望該醫藥組成物的量限制在局部時，可選擇具有較高黏度的醫藥組成物。或者，若期望該醫藥組成物具有較廣的覆蓋範圍，可選擇具有較低黏度的醫藥組成物。在某些實施例中，該方法包括經由椎間孔注射來施用該醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括介於0.5%至1.5%、1.0%至1.5%或0.75%至1.25%之間的增黏劑。在某些實施例中，該方法包括經由層間注射來施用該醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括介於0.1%至1.5%、0.1%至1.0%、0.1%至0.75%、0.1%至0.5%、0.1%至0.25%、0.75%至1.5%、1.0%至1.5%或

0.75%至1.25%之間的增黏劑。在某些實施例中，該方法包括經由尾部注射來施用該醫藥組成物，其中該醫藥組成物包括介於0.1%至1.5%、0.1%至1.0%、0.1%至0.75%、0.1%至0.5%、0.1%至0.25%、0.75%至1.5%、1.0%至1.5%或0.75%至1.25%之間的增黏劑。在一些上述實施例中，該增黏劑是玻尿酸或玻尿酸鹽。

【0077】 可灌注性及可注射性：可灌注性是在注射之前，注射用治療劑從小瓶中轉移出來且易於通過皮下注射針的能力。可灌注性包括如以下這類因素：易於取出、堵塞與起泡性及劑量測量的準確度。可注射性意指該配方在注射期間的性能表現。可注射性包括：注射所需要的壓力或力量、流動均勻性及不會堵塞(即，注射針不會阻塞)。可灌注性及可注射性會部分受到醫藥組成物的黏性、注射或輸送流率及注射針特性(例如長度及粗細)的影響。

【0078】 可注射性的期望特性包括例如無需過大力量便可平順連續地進行注射。這樣的注射可使執行注射的人保持連續控制整個注射過程而不會造成過度拉扯(undue strain)。

【0079】 本申請案揭示易於灌注及/或注射至病患體內的組成物。本申請案亦揭示使用醫藥組成物注射病患的方法，其中該注射步驟簡單且提供醫藥組成物的連續流動。在某些實施例中，該方法包括對注射器施加介於5 N至90 N、5 N至50 N、50 N至100 N、5 N至25 N、25 N至50 N或10 N至40 N間的注射力。在某些實施例中，該方法包

括對注射器施加不超過 5 N、不超過 7 N、不超過 10 N、不超過 15 N、不超過 17 N、不超過 21 N、不超過 27 N、不超過 29 N、不超過 33 N、不超過 38 N、不超過 39 N、不超過 46 N、不超過 59 N、不超過 70 N、不超過 78 N 或不超過 90 N 的注射力。在某些實施例中，該方法包括對注射器施加約 5 N、約 7 N、約 10 N、約 15 N、約 17 N、約 21 N、約 27 N、約 29 N、約 33 N、約 38 N、約 39 N、約 46 N、約 59 N、約 70 N、約 78 N 或約 90 N 的注射力。在某些實施例中，該注射力造成以約 0.4 英吋/分鐘、約 0.5 英吋/分鐘、約 0.6 英吋/分鐘、約 0.7 英吋/分鐘、約 0.8 英吋/分鐘、約 0.9 英吋/分鐘、約 1.0 英吋/分鐘、約 1.1 英吋/分鐘、約 1.2 英吋/分鐘、約 1.3 英吋/分鐘、約 1.4 英吋/分鐘、約 1.5 英吋/分鐘、約 1.75 英吋/分鐘、約 2.0 英吋/分鐘、約 2.25 英吋/分鐘或約 2.36 英吋/分鐘的速率（即，擠出速率）注射該醫藥組成物。

【0080】 在任一上述實施例中，該注射器包括具有 19、20、21、22、23、24 或 25 號針頭規格的注射針。在一實施例中，注射器包括具有 25 號針頭規格的注射針。

【0081】 本申請案揭示一種減少「拖尾效應（stringing effect）」的注射方法。拖尾效應是指當完成將該醫藥組成物注射至病患體內時，注射時所用針頭之針孔內的殘留組成物會接觸到病患的現象。例如，當從目標部位抽出針頭時，該針頭之針孔內的殘留組成物會因該組成物的黏性而被拖出並拉長成線狀。當該針頭離開病患

時可能會留下一串組成物，而可能使非預期中的區域及組織接觸到該組成物。非預期中的組成物落點可能造成不欲見到的作用，例如因硬膜外注射所導致的蛛網膜炎。在某些情況下，當抽出針頭時，注射至目標部位中的組成物可能會拉長並展開且可能接觸到該病患身上非預定的區域及組織。

【0082】 在某些實施例中，本案揭示的該等方法及組成物降低拖尾效應的發生率。在某些實施例中，當從注射部位抽出時，沒有本發明所揭示的醫藥組成物脫離該針頭而進入病患中。在某些實施例中，在某實施例中，僅在施加注射力時，該醫藥組成物才會進入病患內。在某些實施例中，當該組成物分離或分割時，該組成物可做到俐落的斷開，只有極少的拖尾。

【0083】 在某些實施例中，本申請案揭示一種用於治療有需要的病患之發炎及/或疼痛的方法，該方法包括將本發明所揭示的水性醫藥組成物注射至病患的硬膜外、病灶內或關節內的空間中；及其中該方法包括選自以下群組中的一或更多個步驟：1) 施加小於 5 N、小於 7 N、小於 10 N、小於 15 N、小於 17 N 或小於 21 N 的力以約 0.4 英吋/分鐘、約 0.5 英吋/分鐘、約 0.6 英吋/分鐘、約 0.7 英吋/分鐘、約 0.8 英吋/分鐘、約 0.9 英吋/分鐘、約 1.0 英吋/分鐘、約 1.1 英吋/分鐘、約 1.2 英吋/分鐘、約 1.3 英吋/分鐘、約 1.4 英吋/分鐘、約 1.5 英吋/分鐘、約 1.75 英吋/分鐘、約 2.0 英吋/分鐘、約 2.25 英吋/分鐘或約 2.36 英

吋/分鐘的速率注射該水性醫藥組成物；及2)每1週至12週注射該水性醫藥組成物一次。

【0084】 在某些實施例中，本申請案揭示一種用於治療有需要的病患之發炎及/或疼痛的方法，該方法包括將本發明所揭示的水性醫藥組成物注射至病患的硬膜外、病灶內或關節內的空間中；及其中該方法包括選自以下群組中的一或更多個步驟：1)施加小於21N的力以約0.5英吋/分鐘的速率注射該水性醫藥組成物；及2)每1週至12週注射該水性醫藥組成物一次。

【0085】 在某些實施例中，本申請案揭示一種用於治療有需要的病患之發炎及/或疼痛的方法，該方法包括將一種表1中的示例性配方注射至病患的硬膜外、病灶內或關節內的空間中；及其中該方法包括選自以下群組中的一或更多個步驟：1)施加小於5N、小於7N、小於10N、小於15N、小於17N或小於21N的力以約0.4英吋/分鐘、約0.5英吋/分鐘、約0.6英吋/分鐘、約0.7英吋/分鐘、約0.8英吋/分鐘、約0.9英吋/分鐘、約1.0英吋/分鐘、約1.1英吋/分鐘、約1.2英吋/分鐘、約1.3英吋/分鐘、約1.4英吋/分鐘、約1.5英吋/分鐘、約1.75英吋/分鐘、約2.0英吋/分鐘、約2.25英吋/分鐘或約2.36英吋/分鐘的速率注射該水性醫藥組成物；及2)每1週至12週注射該水性醫藥組成物一次。在進一步實施例中，約每1週、每2週、每4週、每6週、每8週、每10週或每12週施行注射該水性醫藥組成物的步驟。

【0086】 在某些實施例中，本申請案揭示一種用於治療有需要的病患之發炎及/或疼痛的方法，該方法包括將任一種表1中的示例性配方注射至病患的硬膜上隙中；及其中該方法包括選自以下群組中的一或更多個步驟：1)施加小於21N的力以約0.5英吋/分鐘的速率注射該水性醫藥組成物；及2)每1週至12週注射該水性醫藥組成物一次。在進一步實施例中，約每1週、每2週、每4週、每6週、每8週、每10週或每12週施行注射該水性醫藥組成物的步驟。

【0087】 在某些實施例中，本申請案揭示本發明所述水性醫藥組成物用於製備供有需要的病患治療發炎及/或疼痛之配方的用途，其中該配方被注射至病患內。

【0088】 「及/或」一詞包括所述標的之其中一者或所屬標的的組合。例如，「x及/或y」包括「x或y」及「x與y」。

【0089】 「約」一詞包含及描述數值或參數本身。例如，「約x」包括及描述「x」本身。在某些實施例中，當「約」一詞與測量值併用或用來修飾數值、單位、常數或數值範圍時，「約」意指+1%-10%的變化。在某些實施例中，當「約」一詞與測量值併用或用來修飾數值、單位、常數或數值範圍時，「約」意指+5%的變化。在某些實施例中，當「約」一詞與測量值併用或用來修飾數值、單位、常數或數值範圍時，「約」意指+10%的變化。

【0090】 「介於...之間」一詞包含及描述數值或參數本身。例如，「介於x至y之間」包含及描述「x」及「y」本身。

【0091】 上述實施例中的任一實施例可與本案中所描述的一或更多個其他實施例組合。例如，藉由組合本案所述的各種實施例，本申請案提出溶於水性溶液(例如水)中之包含可溶性地塞米松磷酸鈉、可溶性甲基普賴蘇濃及玻尿酸鈉的醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有介於1 k c P至200 k c P之間的黏度。在另一實例中，藉由組合本案所述的各種實施例，本申請案提出一種治療有需要之病患的發炎及/或疼痛的方法，該方法包括注射溶於水性溶液(例如水)中之包含可溶性地塞米松磷酸鈉、可溶性甲基普賴蘇濃及玻尿酸鈉的醫藥組成物，其中該醫藥組成物具有介於1 k c P至200 k c P之間的黏度。

【0092】 以下實例進一步示出本申請案的實施例。此等實例僅用來說明本申請案之實施例且不應作為限制之用。

實例

實例1、製備地塞米松磷酸鈉(SP-102)配方試驗樣本

【0093】 此實例描述在實例2至實例5中詳述之生理與化學分析研究、溶離研究、體內研究及組織病理學研究中所使用的地塞米松磷酸鈉配方(SP-102)。

【0094】 在HPLC級用水中混合地塞米松磷酸鈉($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)與NaCl。緩慢加入玻尿酸鈉(HA，1.56 MDa)，並使得到的混合物攪

拌過夜而得到透明無色的凝膠。通常製備出100毫升的批量配方。所使用之地塞米松磷酸鈉的量相當於5.0毫克/毫升的地塞米松。玻尿酸鈉的添加量則如表2中所示般做變化。

表2、具有不同玻尿酸鈉用量之SP-102配方的成分

藥劑	濃度 (毫克/毫升)	毫克(每100毫升的批量)			
		SP-102 (0.5% HA)	SP-102 (0.75% HA)	SP-102 (1.0% HA)	SP-102 (1.25% HA)
地塞米松磷酸鈉	6.58	658	658	658	658
玻尿酸鈉	視需要	500	750	1000	1250
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	2.75	275	275	275	275
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0.65	65	65	65	65
NaCl	7.0	700	700	700	700
水	適量	97082	97552	97302	97052
總重量(克)=		100.0	100.0	100.0	100.0

【0095】發明人於先前描述過一種同時包含不溶形式及可溶形式之皮質類固醇且混有增黏劑(例如玻尿酸)的醫藥組成物(見PCT國際專利申請案公開號WO 2014/116876)。如以上所討論般，新的安全建議限制微粒類固醇在椎間孔注射上的使用。表3提供本發明配方SP-102與微粒配方SP-101的比較。

表3、配方SP-101與配方SP-102的比較

藥劑	濃度(毫克/毫升)	
	SP-101	SP-102
醋酸地塞米松	4.43	—
(相當於地塞米松)	4.0	—

地塞米松磷酸鈉	1.32	6.58
(相當於地塞米松)	1.0	5.0
玻尿酸鈉	12.5	12.5
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	2.75	2.75
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0.65	0.65
NaCl	6.5	7.0
注射用水	適量	適量

實例 2 、 S P - 1 0 2 配方的生理及化學分析

【 0 0 9 6 】 此 實 例 描 述 含 有 0 . 5 % 、 0 . 7 5 % 、 1 . 0 % 及 1 . 2 5 % 玻 尿 酸 鈉 之 S P - 1 0 2 配 方 的 生 理 及 化 學 分 析 。 表 4 中 示 出 該 等 樣 本 的 外 觀 及 所 測 得 的 p H 。 表 4 中 亦 示 出 該 等 樣 本 中 之 地 塞 米 松 磷 酸 鈉 的 H P L C 分 析 結 果 。

表 4 、 S P - 1 0 2 樣 本 的 生 理 及 化 學 分 析

樣本	外觀	pH	HPLC 分析
SP-102 (0.5% HA)	無色透明凝膠	7.2	未測得
SP-102 (0.75% HA)	無色透明凝膠	7.2	103.6%
SP-102 (1.0% HA)	無色透明凝膠	7.2	107.7%
SP-102 (1.25% HA)	無色透明凝膠	7.2	109.5%

【 0 0 9 7 】 使 用 布 氏 黏 度 計 (B r o o k f i e l d V i s c o m e t e r) 以 圓 錐 - 平 板 C P - 5 2 轉 子 及 2 0 r p m 的 轉 子 速 度 (5 分 鐘 ， 2 5 ° C) 測 量 該 等 S P - 1 0 2 配 方 的 黏 度 。 表 5 中 整 理 出 該 等 黏 度 結 果 。

表 5 、 S P - 1 0 2 配 方 的 黏 度

樣本	黏度 (厘泊，cps)
----	----------------

SP-102 (0.5% HA)	334
SP-102 (0.75% HA)	1108
SP-102 (1.0% HA)	2110
SP-102 (1.25% HA)	3647

實例 3 、 S P - 1 0 2 配方的溶離度研究

【 0 0 9 8 】 此實例描述含有 0.5 % 、 0.7 5 % 、 1.0 % 及 1.2 5 % 玻尿酸鈉之 S P - 1 0 2 配方的溶離度。

【 0 0 9 9 】 使用配備有攪拌槳的 2 U S P 型溶離度設備進行溶離度研究。以 25 ± 2 r p m 的速度 (37 ± 0.5 C) 攪拌該介質 (0.0 5 M 的磷酸鹽緩衝液、pH 7.0 、 0.5 % 的 T W E E N ® - 8 0) 。於不同時間點取出採樣 (2 毫升) ，並利用 H P L C 分析法對該等採樣進行地塞米松磷酸鈉含量分析。所使用的 H P L C 條件如下：

管柱：沃特斯公司 (W a t e r s) 的 X T e r r a R P 1 8 管柱，3.5 微米，4.6 ´ 1 5 0 毫米

移動相 (等強度) ： 0.1 % 磷酸水溶液：乙腈 (7 0 : 3 0)

管柱溫度：4 0 C

自動採樣器溫度：周遭環境溫度

偵測方式：紫外線 (U V) 2 4 2 奈米

流速：1 毫升 / 分鐘

注入體積：1 0 微升

分析時間：1 0 分鐘

稀釋劑：溶離介質

【 0 1 0 0 】 表 6 及 表 7 中 示 出 溶 離 研 究 結 果 。

表 6 、 S P - 1 0 2 配 方 的 溶 離 曲 線

樣本	樣本 編號	釋出的地塞米松磷酸鈉%						
		5 分鐘	10 分鐘	20 分鐘	40 分鐘	60 分鐘	120 分鐘	無限大*
SP-102 (0.5% HA)	1	31.1	60.9	95.5	100.2	101.2	101.9	101.5
	2	18.3	50.0	93.4	100.2	100.3	101.0	100.5
SP-102 (0.75% HA)	1	10.6	18.1	30.9	55.4	78.1	105.5	109.4
	2	13	21.4	35.2	63.8	84.4	111.1	113.4
SP-102 (1.0% HA)	1	9.5	15.5	25.9	43.3	59.5	97.0	124.0
	2	7.7	13.3	23.3	40.5	54.8	93.6	112.6
SP-102 (1.25% HA)	1	6.9	10.9	18.9	31.3	42.5	70.0	116.2
	2	7.2	11.6	19.7	32.9	43.7	70.4	116.6

* 無 限 長 ： 以 2 5 0 r p m 持 續 1 5 分 鐘

表 7 、 S P - 1 0 2 配 方 的 溶 離 曲 線

(以 完 全 溶 離 的 無 限 大 結 果 進 行 標 準 化 後)

時間(分鐘)	樣本			
	SP-102 (0.5% HA)	SP-102 (0.75% HA)	SP-102 (1.0% HA)	SP-102 (1.25% HA)
5	24.5	10.6	7.3	6.1
10	55.0	17.8	12.2	9.7
20	93.6	29.7	20.8	16.6
40	99.2	53.5	35.4	27.6
60	99.8	73.0	48.4	37.0
120	100.5	97.2	80.6	60.3

【 0 1 0 1 】 表 6 及 表 7 中 所 示 數 據 證 明 樣 本
S P - 1 0 2 (0 . 5 % H A) 在 2 0 分 鐘 內 釋 出 超 過 9 0 % 的 地 塞 米

松磷酸鈉。該釋放速率隨著該等 SP-102 配方中的玻尿酸含量提高而降低。每個樣本在釋放介質中以 250 rpm 的轉速混合 15 分鐘之後會釋放出全部的地塞米松磷酸鈉。然而，樣本 SP-102 (1.25 % HA) 及樣本 SP-102 (1.0 % HA) 以 25 rpm 的轉速攪拌 2 小時之後，樣本 SP-102 (1.25 % HA) 及樣本 SP-102 (1.0 % HA) 僅分別釋出約 60 % 及 80 % 的地塞米松磷酸鈉 (見表 7)。該等數據亦顯示出玻尿酸鈉含量對所研究得到的釋放曲線具有非線性的相依性 (見第 1 圖)。

【0102】 當在不含 0.5 % 之 TWEEN®-80 的介質中針對此等樣本進行溶離研究時，此等樣本會得到相似的釋放曲線，這表示界面活性劑 (TWEEN®-80) 不會對該等 SP-102 的釋放曲線造成顯著衝擊 (見第 2 圖)。

實例 4、SP-102 配方的安定性研究

【0103】 此實例描述 SP-102 (1.25 % HA) 配方的安定性。

【0104】 在加速條件下進行安定性研究。於老化後，利用 HPLC 分析樣本，並評估該等樣本的雜質 (已知雜質：地塞米松；及未知雜質：RRT 0.97、RRT 0.89、RRT 1.47)。該等安定性結果以控制組 (冷凍樣本) 的百分比來表示。所使用的 HPLC 條件如下：

管柱：沃特斯公司的 XTerra RPC18 管柱，5 微米，
4.6 × 250 毫米

移動相 A (MP A)：0.02 M 的甲酸銨

移動相 B (M P B) : 乙 腈

管柱溫度 : 4 0 C

偵測方式 : 紫外線 (U V) 2 4 2 奈 米

梯度條件 :

時間 (分鐘)	MP A (%)	MP B (%)
0	90	10
2	90	10
20	40	60
24	40	60
24.1	90	10
30	90	10

注入體積 : 5 0 微 升

分析時間 : 3 0 分 鐘

稀釋劑 : 含 3 0 % 乙 腈 的 0 . 0 2 M 甲 酸 銨

【 0 1 0 5 】 表 8 中 示 出 安 定 性 研 究 結 果

表 8 、 S P - 1 0 2 (1 . 2 5 % H A) 配 方 的 安 定 性 概 要 整 理

貯存溫度 (°C)	時間 (天數)	分析 (控制組%)	% 雜質 (地塞米松)	% 未知雜質
2-8	72	100.0	0.08	0.00 (RRT 0.97) 0.00 (RRT 0.89) 0.18 (RRT 1.47)
室溫	72	99.6	0.11	0.25 (RRT 0.97) 0.00 (RRT 0.89) 1.71 (RRT 1.47)
50	7	100.4	0.33	0.25 (RRT 0.97) 0.00 (RRT 0.89) 1.23 (RRT 1.47)
50	14	99.6	0.55	0.25 (RRT 0.97) 0.11 (RRT 0.89) 1.51 (RRT 1.47)

50	34	98.4	1.08	0.25 (RRT 0.97) 0.17 (RRT 0.89) 1.74 (RRT 1.47)
----	----	------	------	---

【0106】 該安定性數據證明SP-102(1.25% HA)配方在環境室溫下可保持安定長達2.4個月或在50°C的溫度下保持安定至少34天且分解量(degradation)少於2%。已知的雜質(地塞米松)提高到1.1%，及未知雜質(RRT 1.47)提高到1.7%。該SP-102(1.25% HA)配方的安定性與市售含有硫酸氫鈉(抗氧化劑)及苯甲醇(防腐劑)之地塞米松磷酸鈉的安定性相似。

實例5、SP-102配方的體內研究

【0107】 此實例描述含有0.5%、1.0%及1.25%玻尿酸鈉之SP-102配方的體內研究。

【0108】 使用兩隻豬進行體內研究。於相同的解剖學位置處進入兩動物的硬膜上隙：介於L4腰椎與L5腰椎之間及介於最後一塊胸椎與L1腰椎之間。將數種試驗配方注射至硬膜上隙中。該等配方中的某些配方是分開注射，而其他配方則是在手術房中混合而得。在手術房中混合而得的該等配方為市售地塞米松(4毫克/毫升)與造影劑或)的組合物，且該造影劑可為液體(例如，碘帕醇(Isovue® 300)或粉末形式。在注射該等試驗配方之後，每隔15分鐘紀錄數張螢光透視檢查影像(fluoroscopic cine)，藉以監視在硬膜上隙中之該等試驗配方的擴散情形。

【0109】 隨後將該等動物重新安置成仰姿平躺狀，並依照經股動脈穿刺術(seldinger technique)從右股動脈

(right femoral artery) 進入，經由左鎖骨下動脈 (left subclavian artery) 插管至椎動脈 (vertebral arteries) 中。椎動脈用來遞送該等試驗配方，同時對於腦幹上特別感興趣處紀錄腦部的螢光透視檢查影像。在一動物 (動物 #1) 中使用右側椎動脈，及在第二隻動物 (動物 #2) 中使用左側椎動脈。

硬膜外注射時程

【0110】 使用三種不同配方注射動物 #1。該等配方如下：

注射 1 (控制組)：2 毫升的地塞米松磷酸鈉 (4 毫克 / 毫升) 及 647 毫克的碘苯六醇 (iohexol，造影劑)。

注射 2：2 毫升的 SP-102 (0.5 % HA) 配方及 647 毫克的碘苯六醇。

注射 3：2 毫升的 SP-102 (1.25 % HA) 配方及 647 毫克的碘苯六醇。

【0111】 第 3 A 圖至第 3 C 圖中示出動物 #1 在注射控制組及注射配方 SP-102 (0.5 % HA) 及配方 SP-102 (1.25 % HA) 之後立即紀錄的注射後影像。第 4 A 圖至第 4 C 圖中及第 5 A 圖至第 5 C 圖中分別示出對應注射後 30 分鐘及 60 分鐘所記錄的影像。第 6 A 圖至第 6 B 圖中示出在注射該控制組及配方 SP-102 (1.25 % HA) 後 120 分鐘所記錄的影像。最後，第 7 圖中示出在注射配方 SP-102 (1.25 % HA) 後 180 分鐘所記錄的影像。

【0112】 使用二種不同配方注射動物#2。該等配方如下：

注射1：2毫升的SP-102(1.0% HA)配方及647毫克的碘苯六醇。

注射2：2毫升的SP-102(1.25% HA)配方及647毫克的碘苯六醇。

【0113】 第8A圖至第8B圖中示出在注射配方SP-102(1.0% HA)及配方SP-102(1.25% HA)之後立即紀錄的注射後影像。第9A圖至第9B圖、第10A圖至第10B圖及第11A圖至第11B圖中分別示出對應注射後30分鐘、60分鐘及120分鐘所記錄的影像。最後，第12圖中示出在注射配方SP-102(1.25% HA)後180分鐘所記錄的影像。

【0114】 該等硬膜外注射時程研究顯示出，SP-102(1.25% HA)配方比市售產品在注射部位停留明顯較長的時間。

【0115】 藉著追蹤造影劑之估計百分比隨時間變化的關係以圖形方式來描述該兩動物的注射後影像(見第13圖)。顯然，添加玻尿酸鈉會呈現以劑量依賴性的方式造成地塞米松的停留時間延長。配方SP-102(1.25% HA)的硬膜外停留半衰期(epidural residency half-life)約為110分鐘。相較之下，市售注射用類固醇產品(例如延效美卓爾注射劑(音譯Depo-Medrol)及

迪皮質醇 (Decadron)) 的硬膜外停留半衰期約為 15 分鐘 (見第 14 圖)。

實例 6、SP-102 配方的組織病理研究

【0116】 利用肉眼病理學及組織病理學分析市售地塞米松及來自實例 4 之 SP-102 (1.25 % HA) 樣本的注射情形。簡單來說，屍體剖驗包括檢查身體的外表面、所有孔口及胸腔和腹腔，包括腔內的內含物。亦對腦部進行肉眼檢查。收集腦部，並使腦部浸泡在 10 % 的 NBF (中性福馬林緩衝液) 中至少 24 小時。隨後，切成 4 微米厚的切片，該等切片經蘇木精及伊紅 (H&E) 染色後使用光學進行檢查。表 9 中整理出血及 / 或壞死 / 梗塞的觀察結果。病理學數據顯示在注射市售地塞米松或 SP-102 (1.25 % HA) 配方之後，皆未有感染或出血跡象。

表 9、市售地塞米松及 SP-102 (1.25 % HA) 配方的

組織病理學

動物#	切片#	出血*	壞死/梗塞*
1	1	0	0
1	2	0	0
1	3	0	0
1	4	0	0
1	5	0	0
1	6	0	0
1	7	0	0
1	8	0	0
1	9	0	0
1	10	0	0
1	11	0	0
1	12	0	0
1	13	0	0
1	14	0	0

1	15	0	0
1	16	0	0
1	17	0	0
1	18	0	0
2	1	0	0
2	2	0	0
2	3	0	0
2	4	0	0
2	5	0	0
2	6	0	0
2	7	0	0
2	8	0	0
2	9	0	0
2	10	0	0
2	11	0	0
2	12	0	0
2	13	0	0
2	14	0	0
2	15	0	0
2	16	0	0
2	17	0	0
2	18	0	0

* 評 分：0 ， 無 ； 1 ， 極 微 ； 2 ， 輕 度 ； 3 ， 中 度 ； 4 ， 重 度

【 0 1 1 7 】

無

【符號說明】

【 0 1 1 8 】

無

【生物材料寄存】

【 0 1 1 9 】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【 0 1 2 0 】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種可注射水性醫藥組成物，包括：

一可溶性皮質類固醇，選自由地塞米松(dexamethasone)的可溶性鹽及酯所組成的群組；及

至少一增黏劑，

其中該至少一增黏劑為玻尿酸鈉或玻尿酸，該至少一增黏劑的分子量介於 1.0 MDa 至 2.5 MDa 之間，而該至少一增黏劑的濃度介於 1.0 % w/v 至 1.5 % w/v 之間；

其中該可注射水性醫藥組成物具有一介於 1 k c P 至 10 k c P 之間的黏度；

其中該可注射水性醫藥組成物係經配製用於注射至對該可注射水性醫藥組成物有需求之病患的硬膜上隙中；及

其中該可注射水性醫藥組成物不含不溶性醋酸地塞米松。

【第2項】 如請求項 1 所述之可注射水性醫藥組成物，其中該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉。

【第3項】 如請求項 1 所述之可注射水性醫藥組成物，其中該至少一增黏劑為玻尿酸。

【第4項】 如請求項 1 所述之可注射水性醫藥組成物，其中該至少一增黏劑為玻尿酸鈉。

【第5項】 如請求項 1 所述之可注射水性醫藥組成物，其中該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉，而該至少一增黏劑為玻尿酸鈉。

【第6項】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，其中該至少一增黏劑的濃度為約 1.25 % w / v 。

【第7項】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，更包括一防腐劑及 / 或一麻醉劑。

【第8項】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，其中該至少一增黏劑的分子量介於 1.0 MDa 至 2.0 MDa 之間。

【第9項】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，其中該至少一增黏劑的分子量介於 1.2 MDa 至 1.8 MDa 之間。

【第10項】 如請求項 1 所述之可注射水性醫藥組成物，其中該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉，而該至少一增黏劑為玻尿酸鈉，

其中該玻尿酸鈉的分子量介於 1.0 MDa 至 2.0 MDa 之間，而該玻尿酸鈉的濃度為約 1.25 % w / v 。

【第11項】 如請求項 1 至 5 或 10 中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，包括一濃度約 6.58 mg / ml 的

地塞米松磷酸鈉。

【第12項】 如請求項1至5或10中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，包括一地塞米松的可溶性鹽或酯，其重量等效於達到約5 mg/mL的地塞米松濃度。

【第13項】 如請求項1至5或10中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，其中該可注射水性醫藥組成物不含防腐劑。

【第14項】 如請求項1至5或10中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，具有一介於1 k c P至5 k c P間的黏度。

【第15項】 如請求項1至5或10中任一項所述之可注射水性醫藥組成物，包含每劑量介於2 mg至20 mg之間的可溶性皮質類固醇。

【第16項】 如請求項15所述之可注射水性醫藥組成物，包含每劑量約10 mg的可溶性皮質類固醇。

【第17項】 一種包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該可注射水性醫藥組成物包括：

一可溶性皮質類固醇，選自由地塞米松(dexamethasone)的可溶性鹽及酯所組成的群組；及

至少一增黏劑，

其中該至少一增黏劑為玻尿酸鈉或玻尿酸，該至少一增黏劑的分子量介於1.0 MDa至2.5 MDa之間，

而該至少一增黏劑的濃度介於 1.0 % w / v 至 1.5 % w / v 之間；

其中該可注射水性醫藥組成物具有一介於 1 k c P 至 10 k c P 之間的黏度；

其中該可注射水性醫藥組成物係經配製用於注射至對該可注射水性醫藥組成物有需求之病患的硬膜上隙中；及

其中該可注射水性醫藥組成物不含不溶性醋酸地塞米松。

【第 18 項】 如請求項 17 所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉。

【第 19 項】 如請求項 17 所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該可注射水性醫藥組成物包括一地塞米松的可溶性鹽或酯，其重量等效於達到約 5 m g / m L 的地塞米松濃度。

【第 20 項】 如請求項 17 所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該至少一增黏劑為玻尿酸。

【第 21 項】 如請求項 17 所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該至少一增黏劑為玻尿酸鈉。

【第 22 項】 如請求項 17 所述之包含一可注射水性醫

藥組成物的注射器，其中該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉，而該至少一增黏劑為玻尿酸鈉。

【第23項】 如請求項17至22中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該至少一增黏劑的濃度為約1.25% w/v。

【第24項】 如請求項17至22中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，更包括一防腐劑及/或一麻醉劑。

【第25項】 如請求項17至22中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該至少一增黏劑的分子量介於1.0 MDa至2.0 MDa之間。

【第26項】 如請求項17至22中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該至少一增黏劑的分子量介於1.2 MDa至1.8 MDa之間。

【第27項】 如請求項17所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該可溶性皮質類固醇為地塞米松磷酸鈉，而該至少一增黏劑為玻尿酸鈉，

其中該玻尿酸鈉的分子量介於1.0 MDa至2.0 MDa之間，而該玻尿酸鈉的濃度為約1.25% w/v。

【第28項】 如請求項17至22或27中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，包括一濃度

約 6.58 mg/ml 的地塞米松磷酸鈉。

【第 29 項】 如請求項 27 所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該地塞米松磷酸鈉以等效於達到約 5 mg/mL 的地塞米松濃度之重量存在。

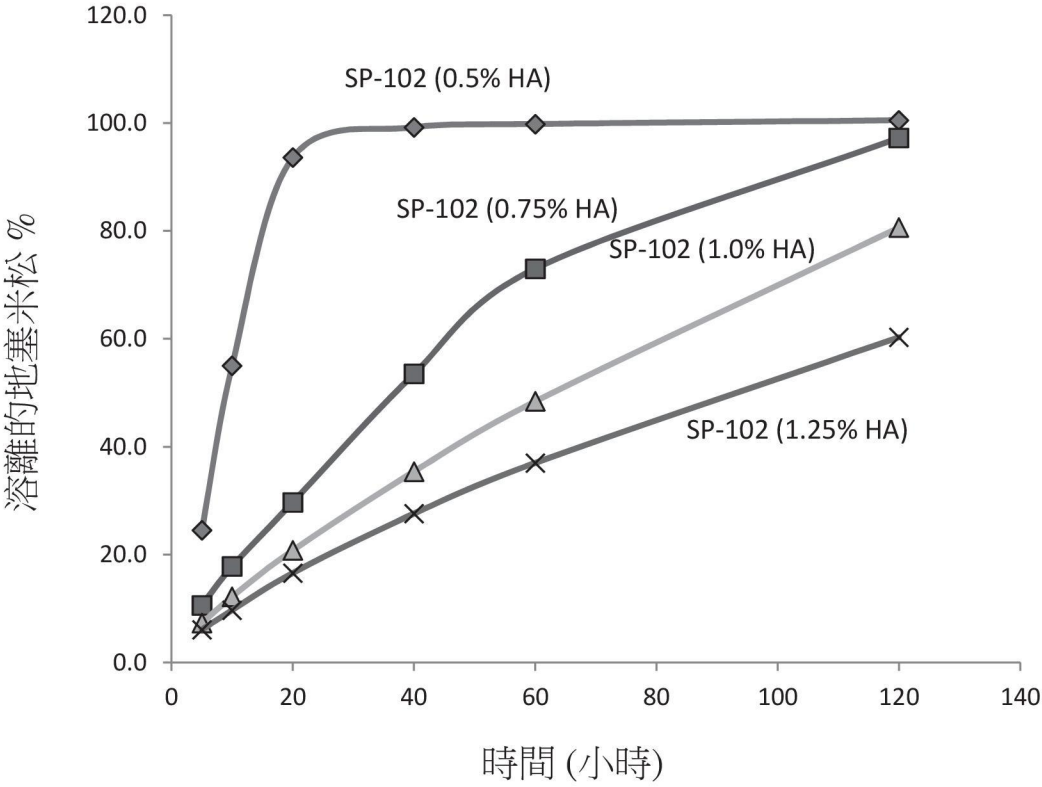
【第 30 項】 如請求項 17 至 22、27 或 29 中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，其中該可注射水性醫藥組成物不含防腐劑。

【第 31 項】 如請求項 17 至 22、27 或 29 中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，具有一介於 1 k c P 至 5 k c P 之間的黏度。

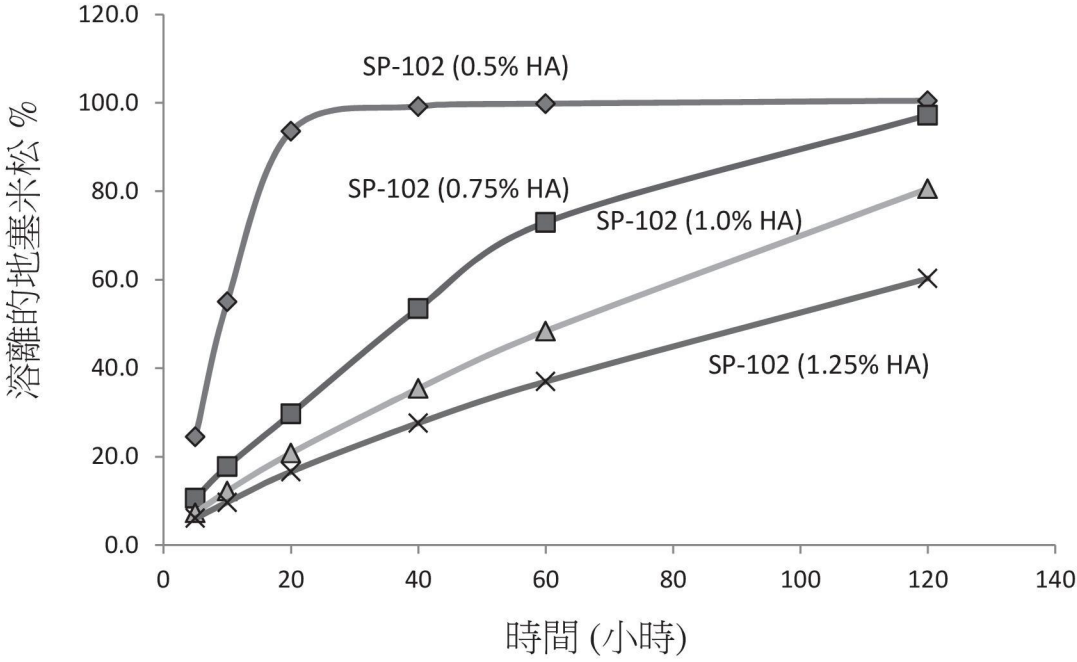
【第 32 項】 如請求項 17 至 22、27 或 29 中任一項所述之包含一可注射水性醫藥組成物的注射器，包含每劑量介於 2 mg 至 20 mg 之間的可溶性皮質類固醇。

【第 33 項】 如請求項 32 所述之可注射水性醫藥組成物的注射器，包含每劑量約 10 mg 的可溶性皮質類固醇。

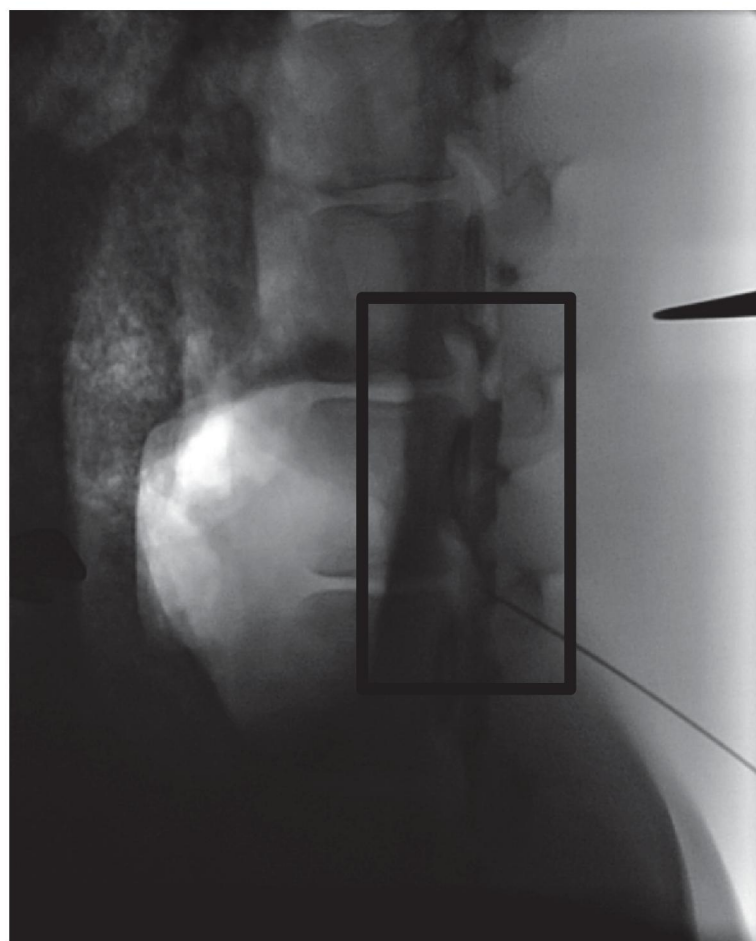
【發明圖式】



第1圖



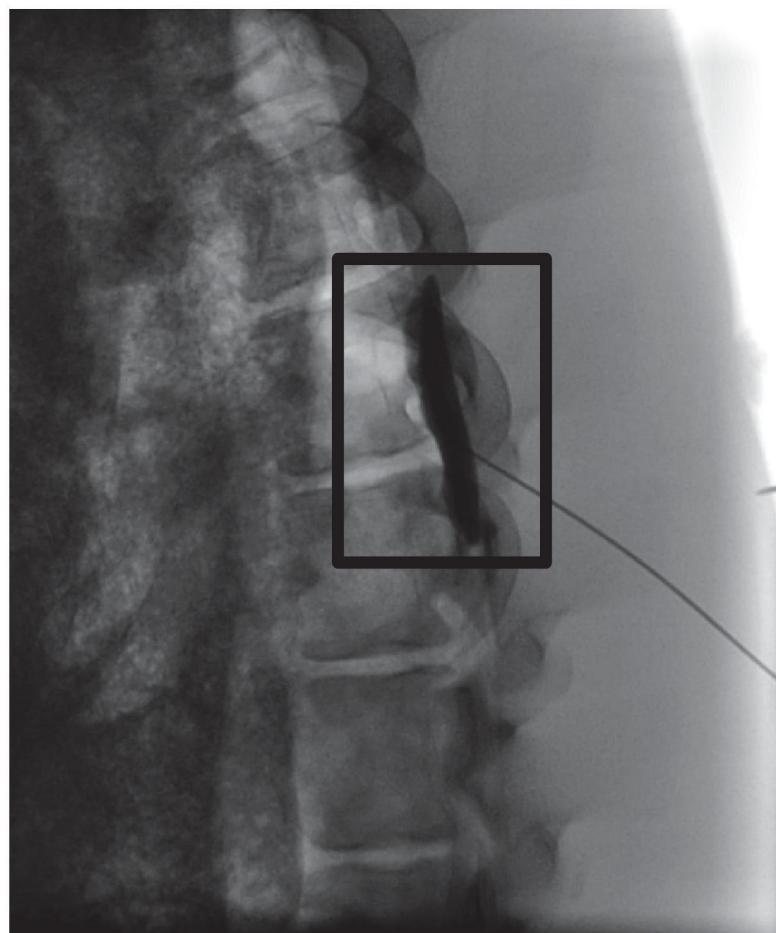
第2圖



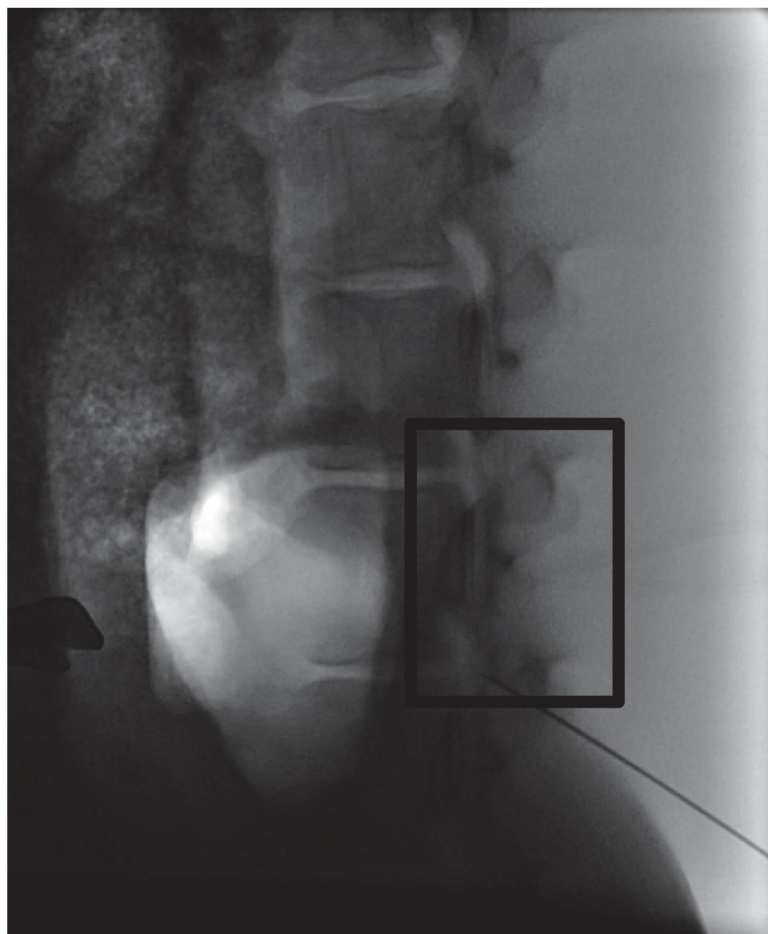
第3A圖



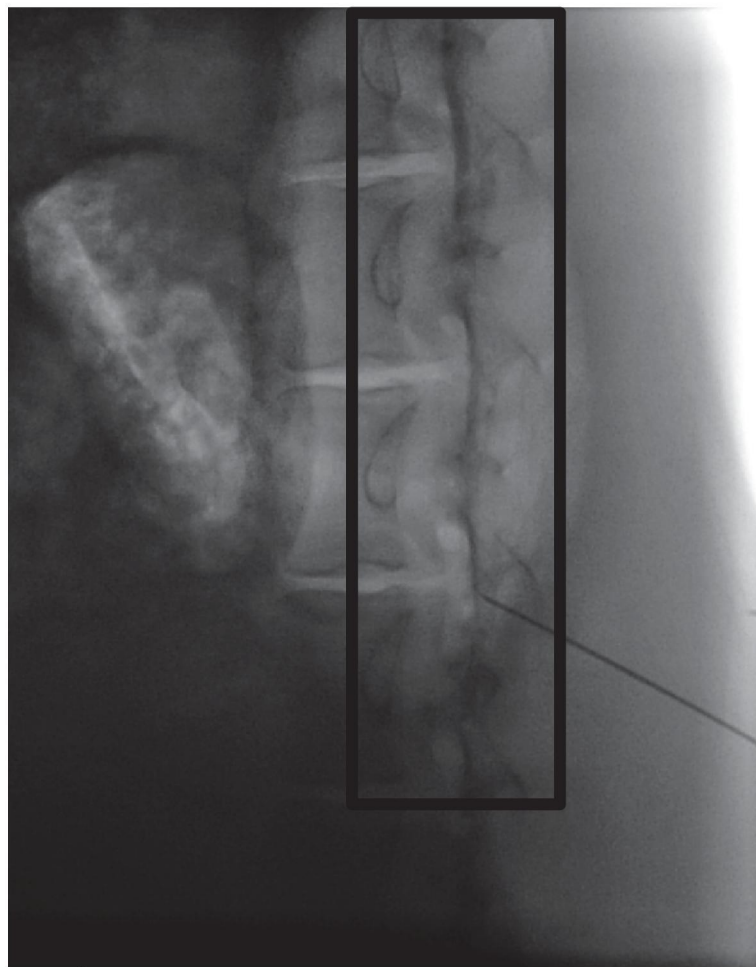
第3B圖



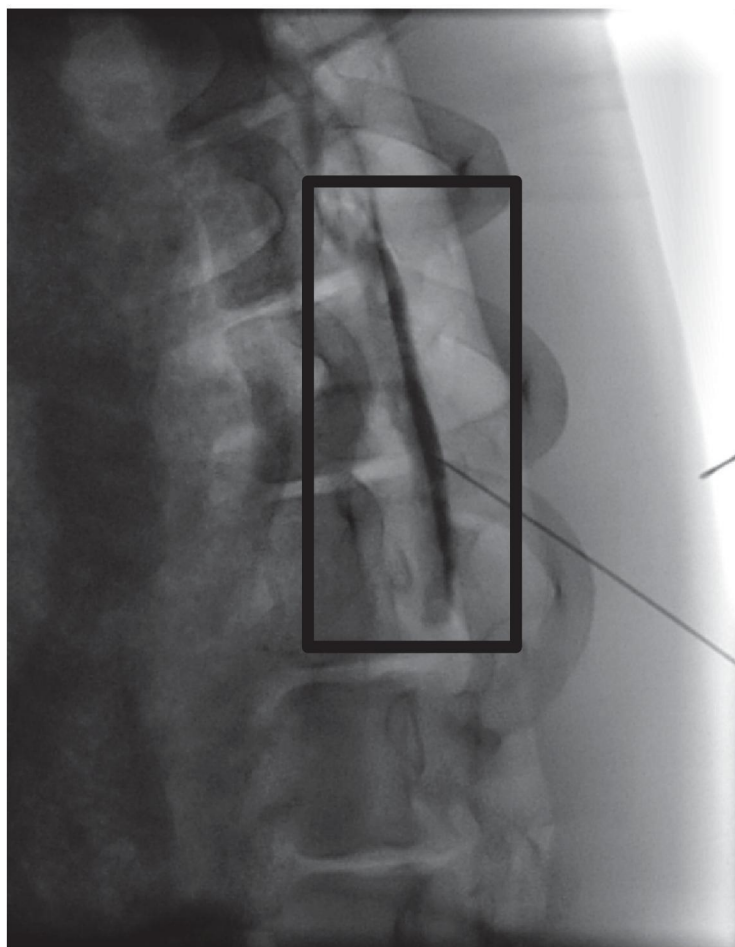
第3C圖



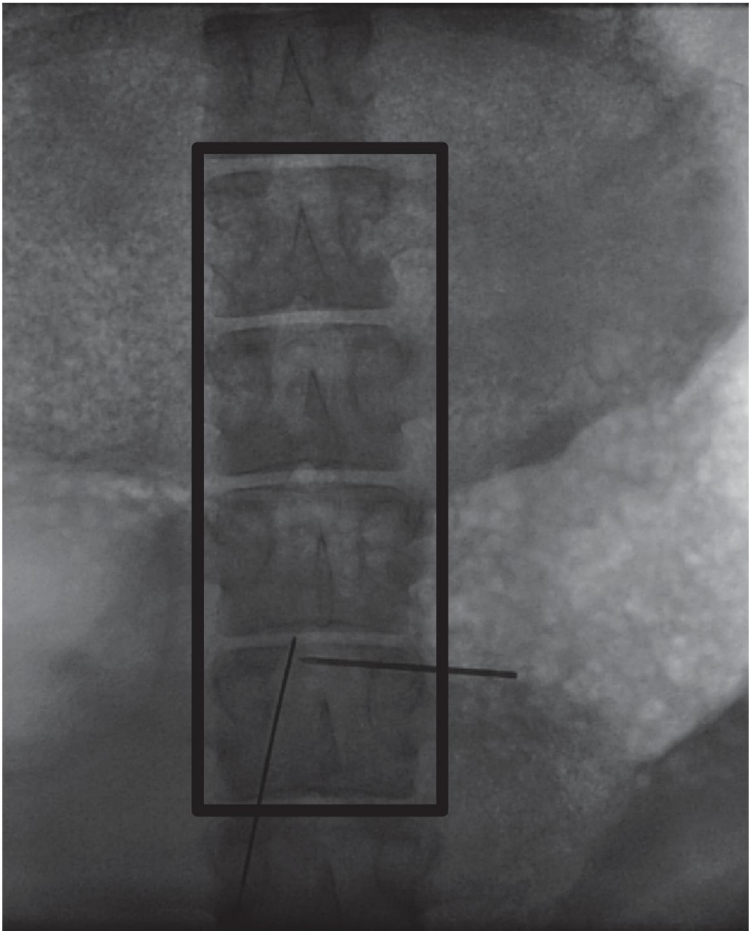
第4A圖



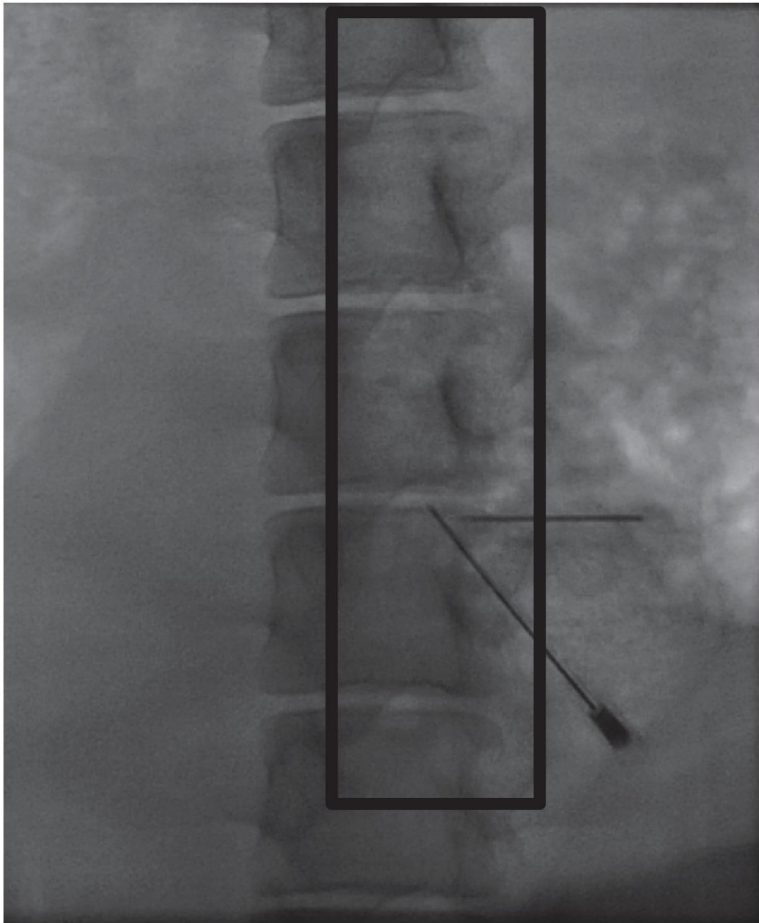
第4B圖



第4C圖

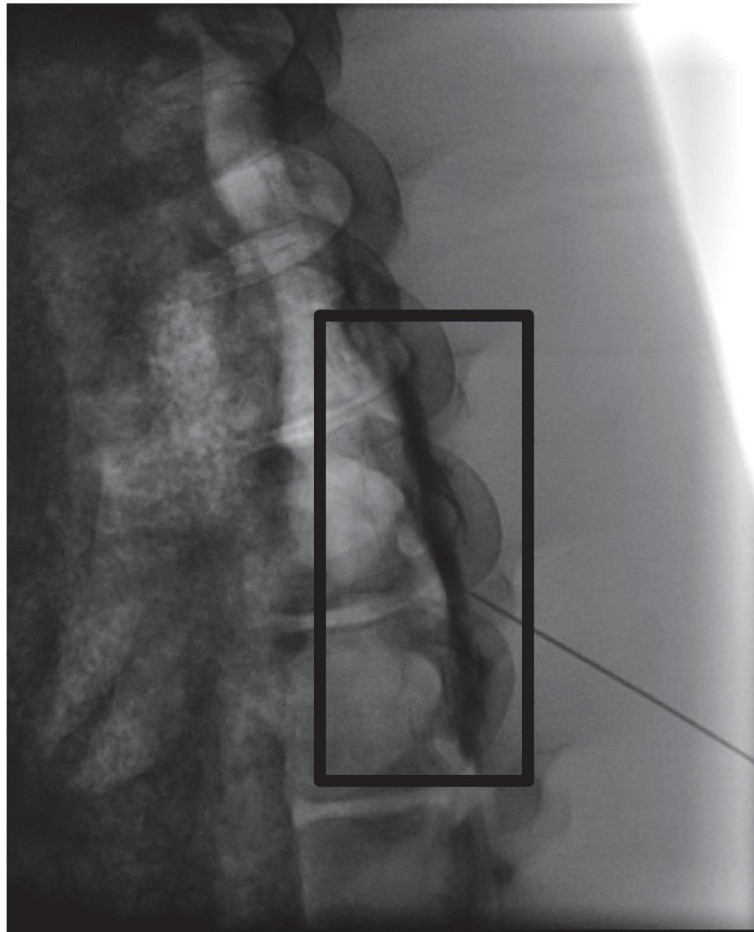


第5A圖

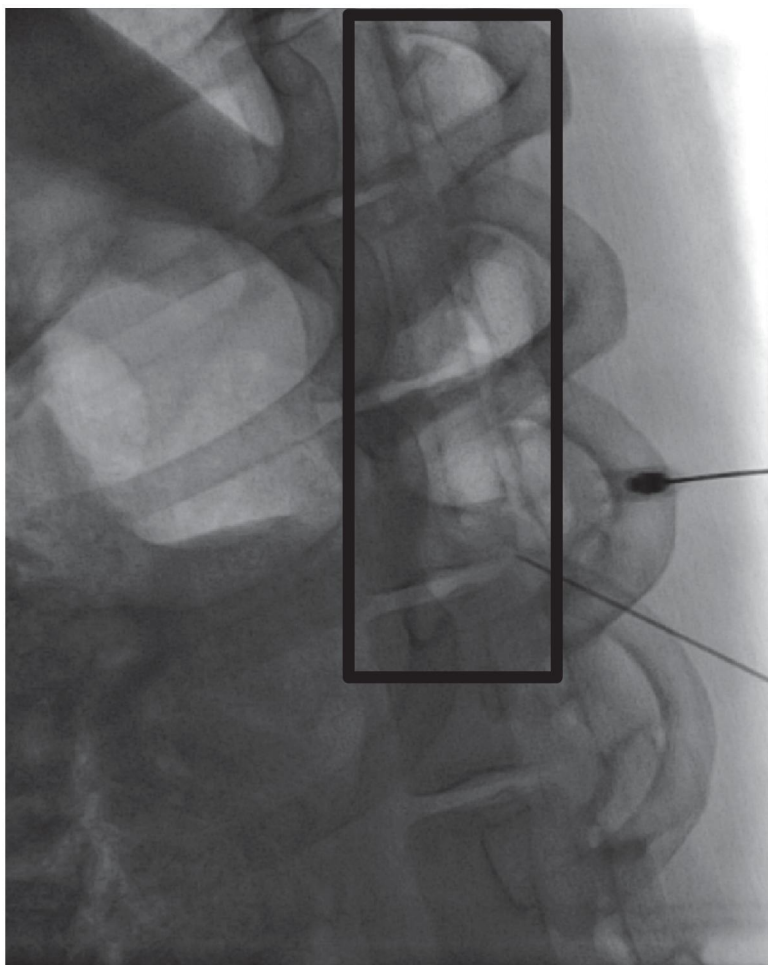


10

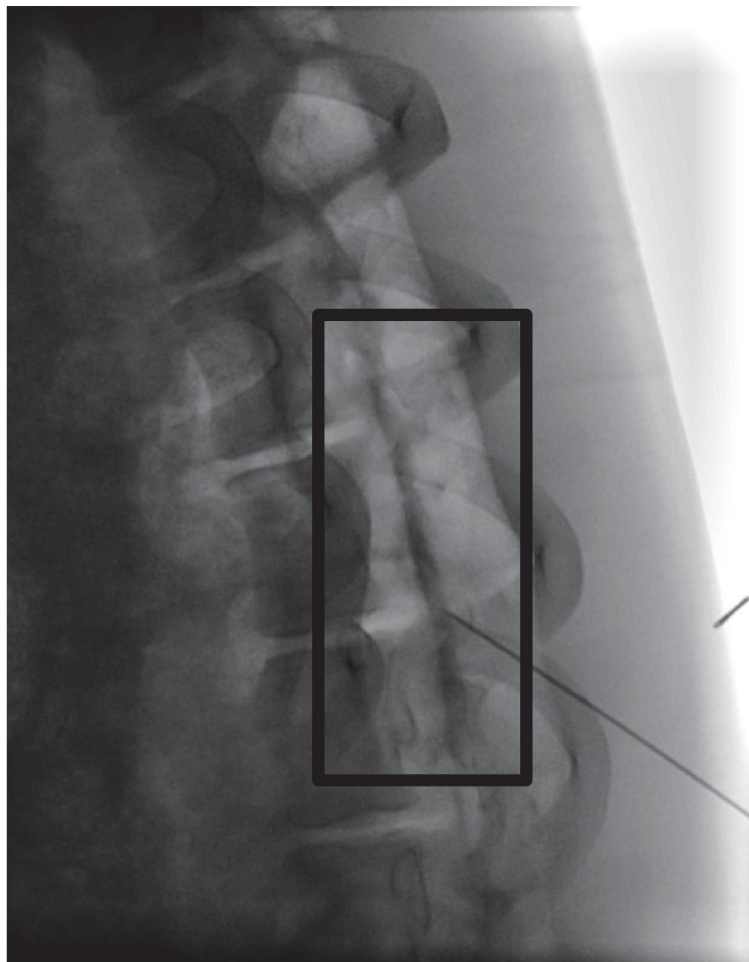
第5B圖



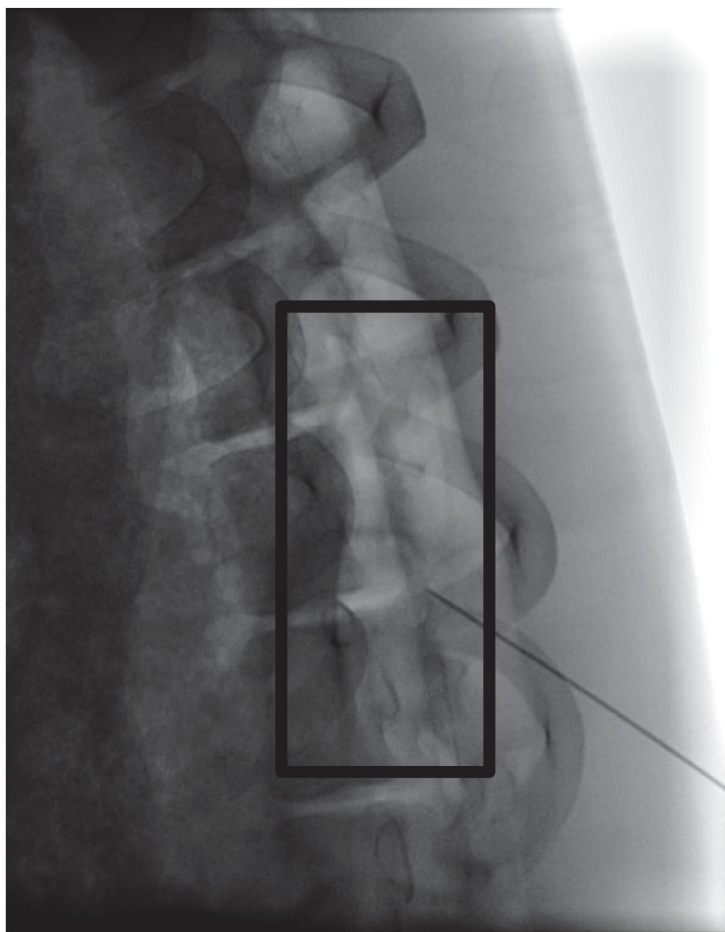
第5C圖



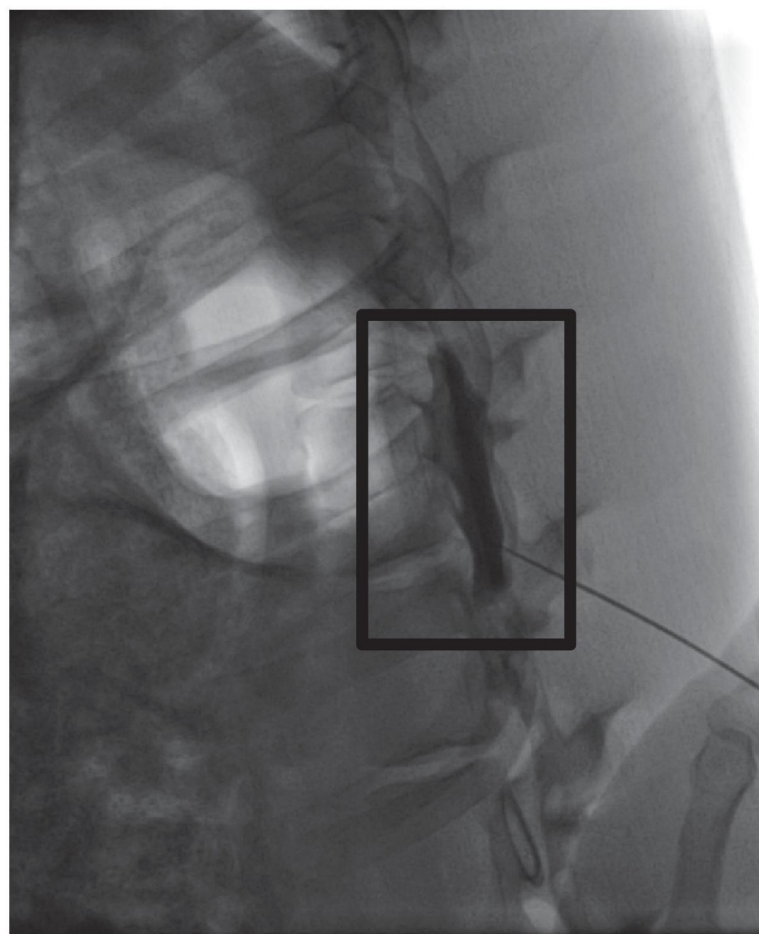
第6A圖



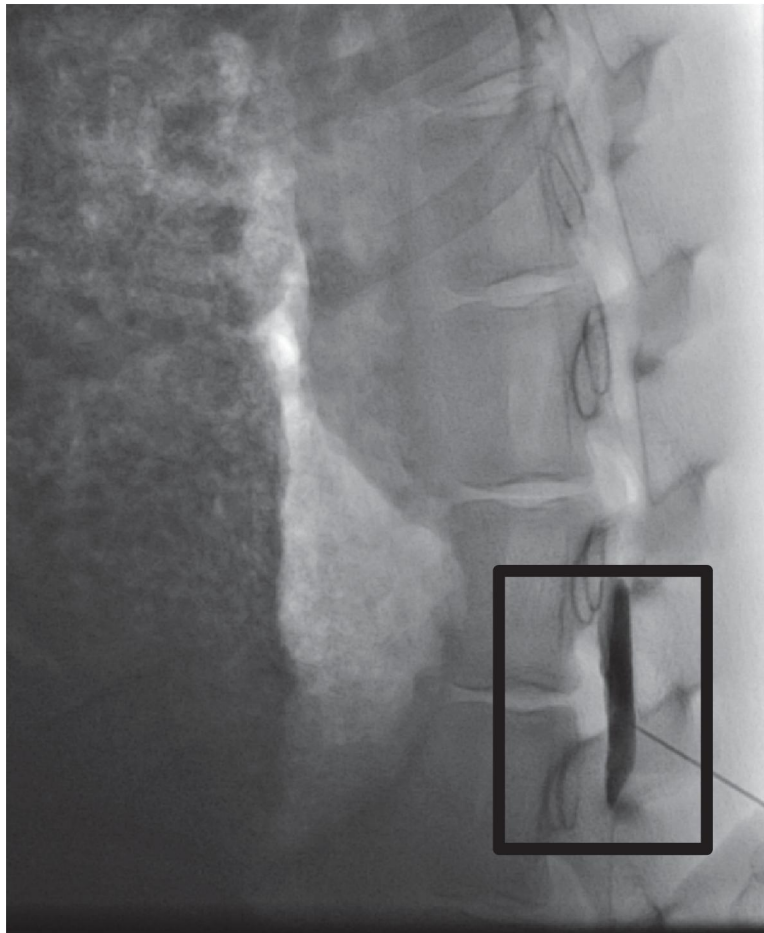
第6B圖



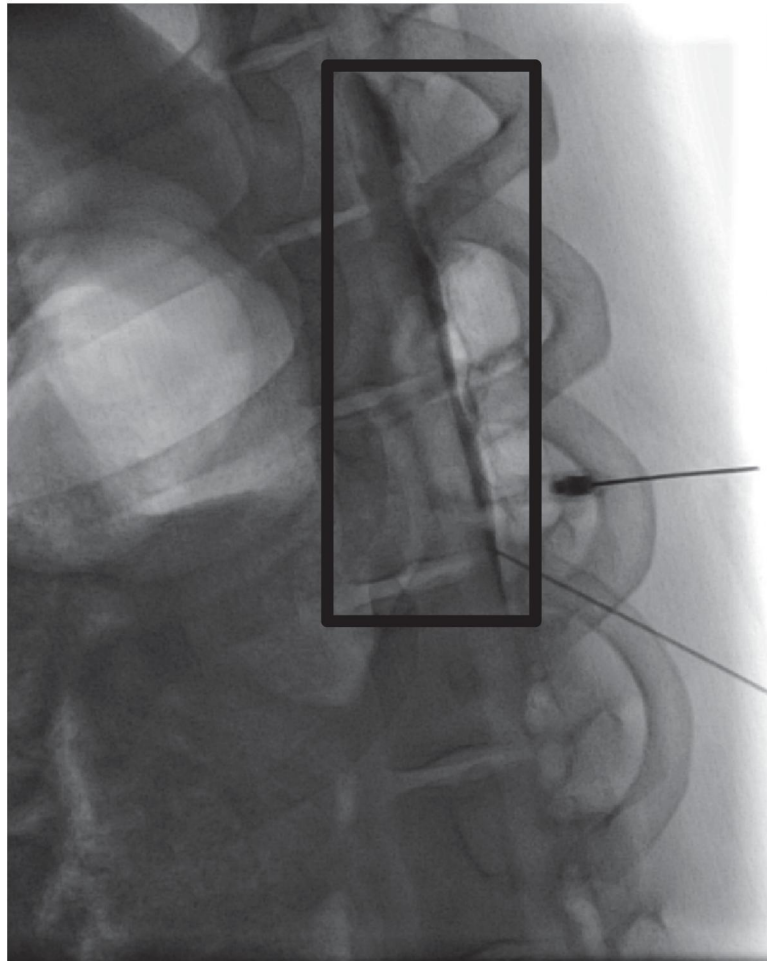
第7圖



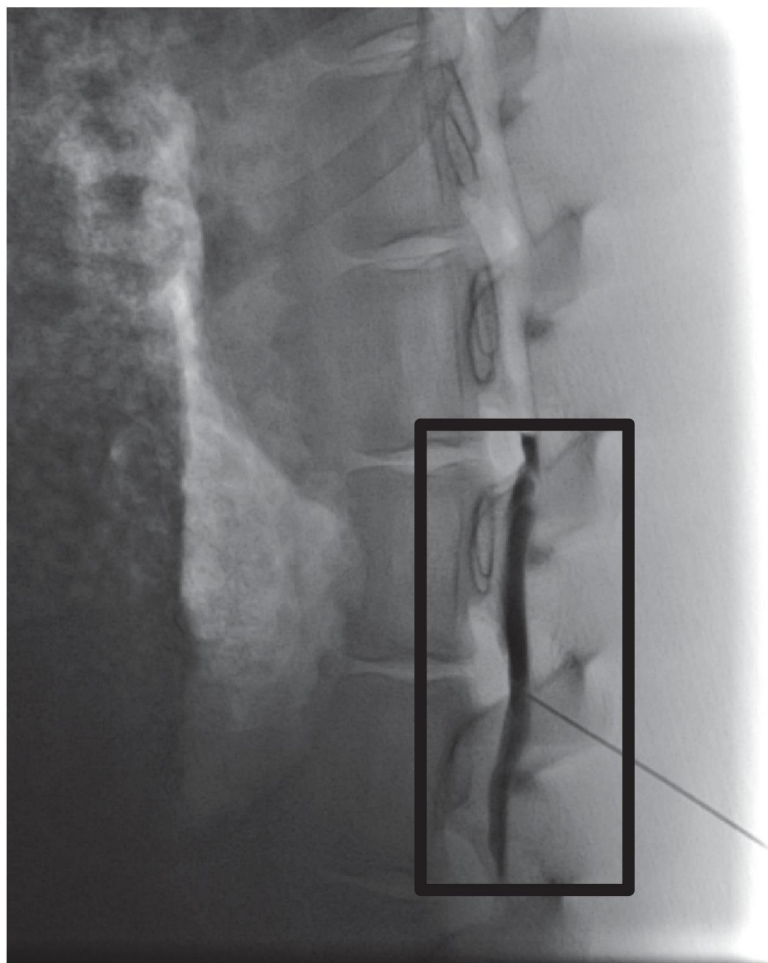
第8A圖



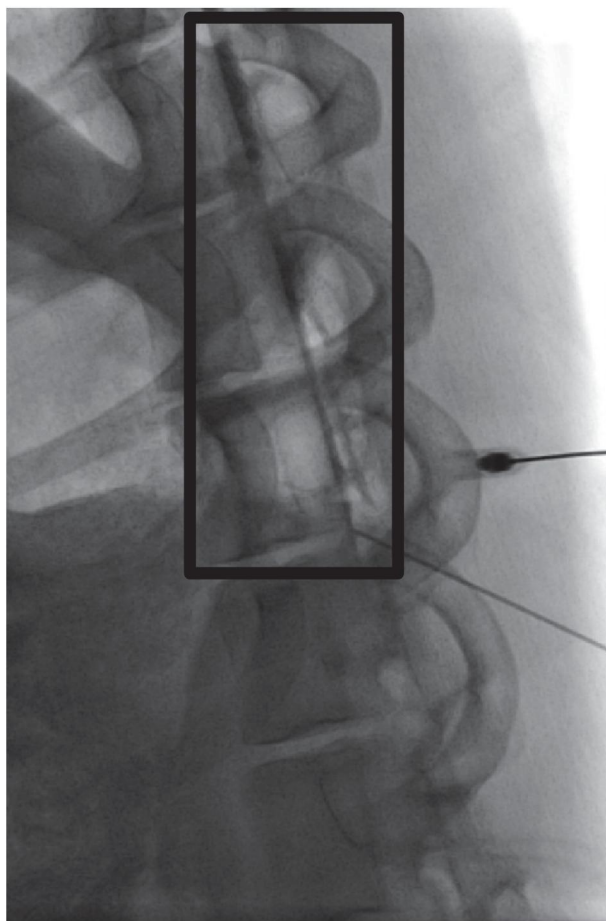
第8B圖



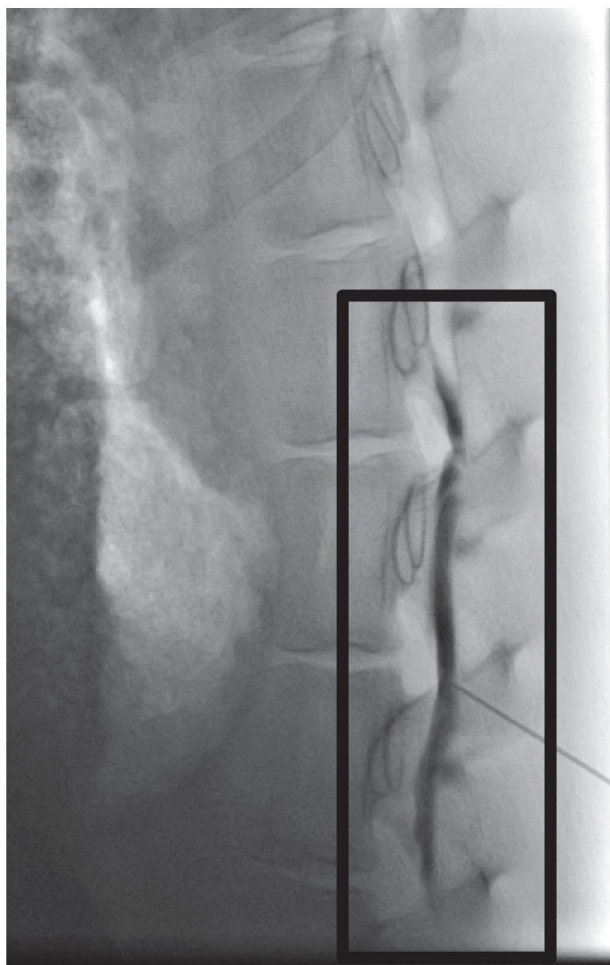
第9A圖



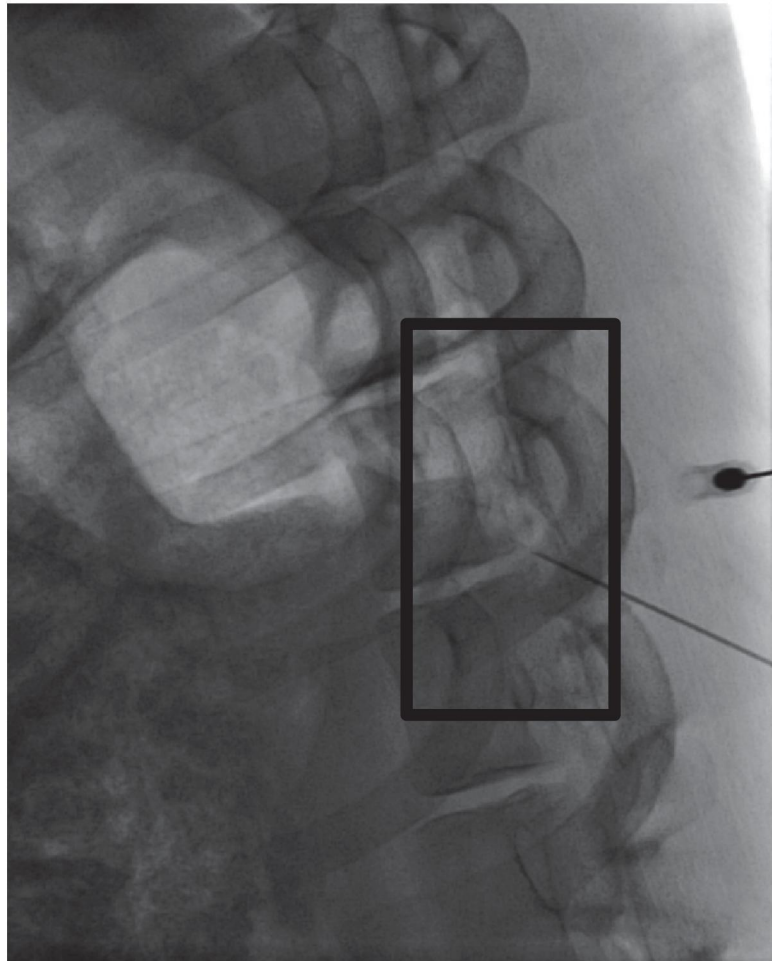
第9B圖



第10A圖



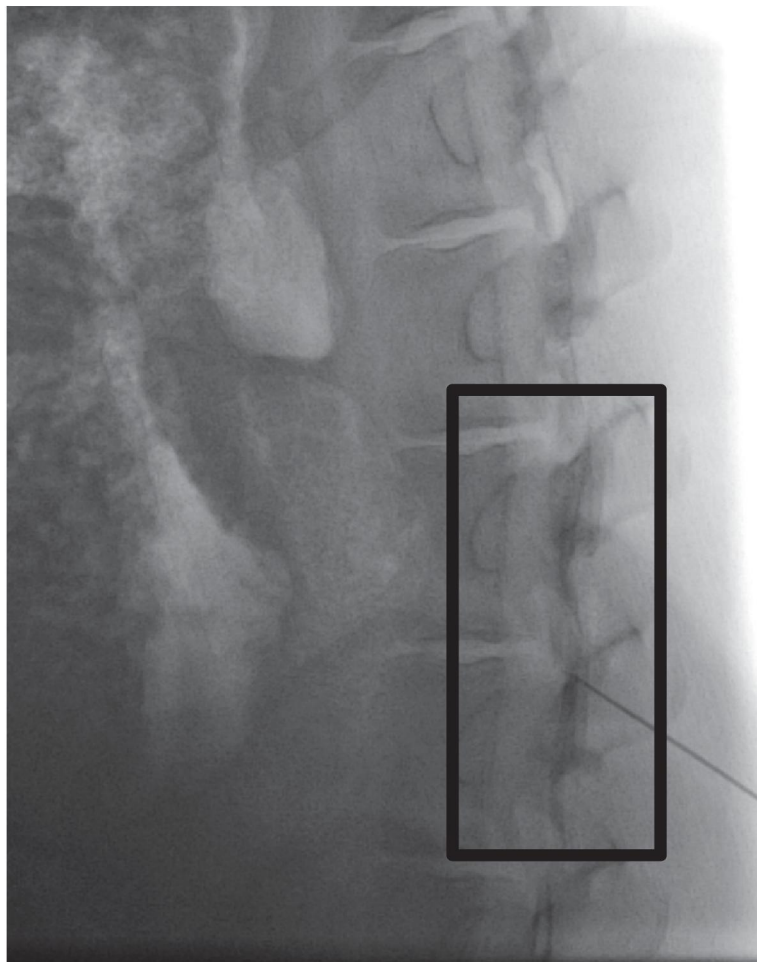
第10B圖



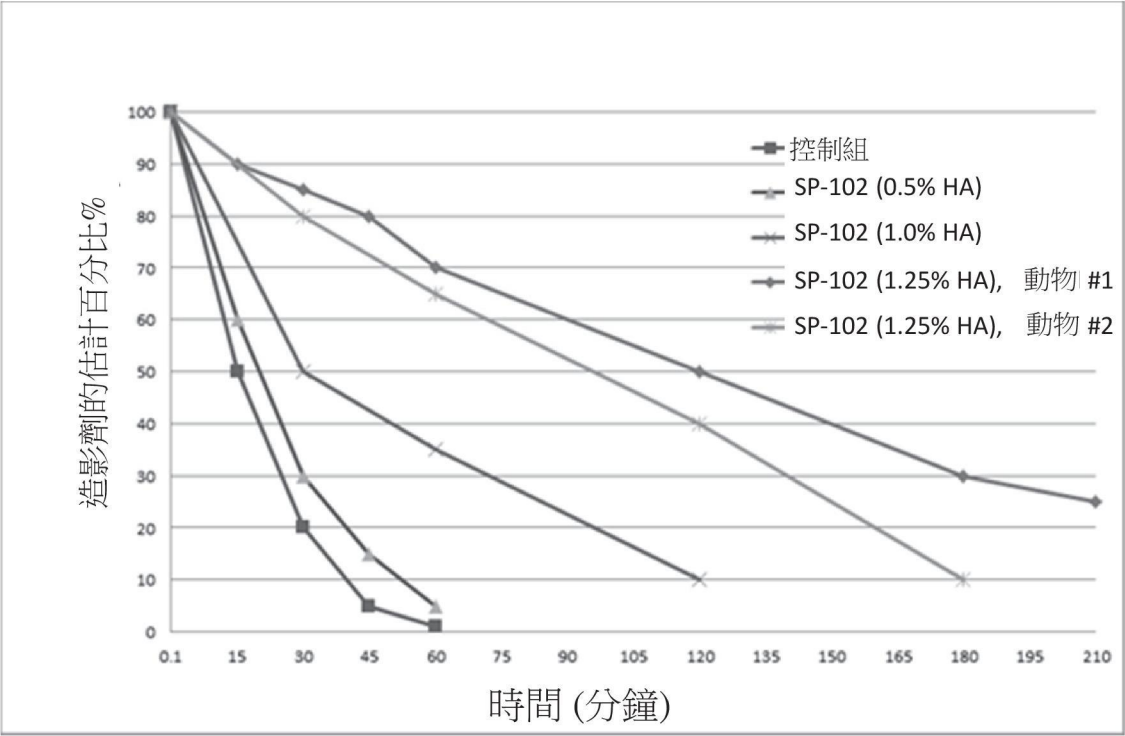
第11A圖



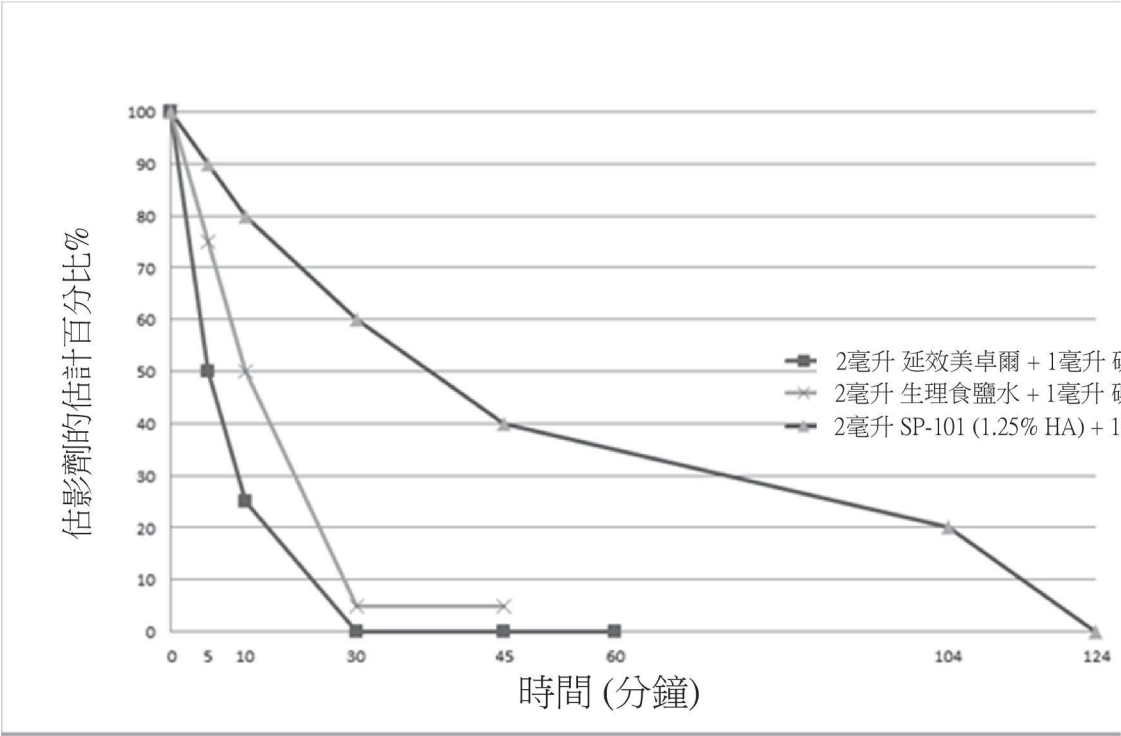
第11B圖



第12圖



第13圖



第14圖