(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월26일
(11) 등록번호 10-2824858
(24) 등록일자 2025년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61K 31/58 (2021.01) *A61K 47/36* (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7038308(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년01월20일
심사청구일자 2023년12월07일
(85) 번역문제출일자 2023년11월07일
(65) 공개번호 10-2023-0157534
(43) 공개일자 2023년11월16일
(62) 원출원 특허 10-2017-7023066
원출원일자(국제) 2016년01월20일
심사청구일자 2021년01월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/014165
(87) 국제공개번호 WO 2016/118649
국제공개일자 2016년07월28일
(30) 우선권주장
62/106,045 2015년01월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP11279065 A*
WO2014116876 A1*
KR1020150114505 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
셈누르 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94303 팔로 알토 산 안토니오 로드 960 스위트 100
(72) 발명자
샤 마헨드라 지.
미국 캘리포니아 94022 로스 알토스 엘 까미노 레알 4970 스위트 205
(74) 대리인
특허법인와이에스장

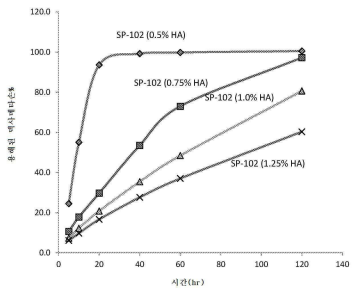
전체 청구항 수 : 총 16 항 심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 **약제학적 제형**

(57) 요 약

코르티코스테로이드 화합물의 지속 방출 전달을 제공하는 수성 약제학적 조성물이 개시된다. 약제학적 조성물은 가용성 코르티코스테로이드 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함한다. 또한 경막외주사, 관절내 주사, 또는 병변내 주사에서 약제학적 조성물을 이용하는 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/58 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 9/0085 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)

명 세 서

청구범위

청구항 1

덱사메타손의 가용성 염들로 구성되는 군으로부터 선택된 용량 당 가용성 코르티코스테로이드 2 mg 내지 20 mg, 및

적어도 1종의 점도 향상제

를 포함하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물로서,

적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨 또는 하이알루론산이고, 적어도 1종의 점도 향상제의 분자량은 500 kDa 내지 3.0 MDa이며, 적어도 1종의 점도 향상제의 농도는 1.0% w/v 내지 1.5% w/v이고;

상기 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물은 불용성 코르티코스테로이드를 포함하지 않고, 보존제를 함유하지 않으며, 1 kcP 내지 10 kcP의 점도를 가지는, 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 용량 당 가용성 코르티코스테로이드 5 mg 내지 15 mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 용량 당 가용성 코르티코스테로이드 10 mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 6.58 mg/mL의 농도로 덱사메타손 인산나트륨을 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 5 mg/mL의 덱사메타손 농도를 달성할 수 있는 등가의 중량으로 가용성 코르티코스테로이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제의 농도는 1.25% w/v인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 마취제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제의 분자량은 500 kDa 내지 2.0 MDa인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제의 분자량은 1.0 MDa 내지 2.5 MDa인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제의 분자량은 1.0 MDa 내지 2.0 MDa인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 적어도 1종의 점도 향상제의 분자량은 1.2 MDa 내지 1.8 MDa인 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물은 1 kcP 내지 5 kcP의 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물.

청구항 16

그것을 필요로 하는 개체의 경막외 공간에 주사하기 위한, 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 수성 경막외 투여용 약제학적 조성물을 포함하는 주사기를 포함하는 키트.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 1월 21일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/106,045호에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초출원의 개시내용은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 가용성 코르티코스테로이드 및 점도 향상제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적 조성물은 경막외 주사, 관절내 주사, 또는 병변내 주사와 같은 국소 투여에 적합하다.

배 경 기 술

[0005] 척추에서, 경막외 공간(또한 "경질막바깥 공간" 또는 "경막주위 공간"으로서 알려짐)은 척추관의 가장 바깥쪽 부분이다. (거미막, 지주막하 공간, 뇌척수액 및 척수를 둘러싸는) 경막 밖에 놓인 (주위의 척추골에 의해 형성된) 관 내에 공간이 있다. 인간에서, 경막외 공간은 림프관, 척추 신경근, 헐렁한 지방 조직, 소형 동맥 및 경

막외 정맥총으로 불리는 거대하고, 얇은 벽의 혈관 그물을 포함한다.

[0006] 경막외 스테로이드 주사는 염증 척수 신경에 의해 야기된 개체에서의 목, 팔, 등 및 다리 통증을 완화시킬 수 있는 최소 침습적 절차이다. 예를 들어, 경막외 스테로이드 주사는 개체에서의 척추관 협착증, 척추 분리증 또는 추간판 탈출증에 의해 야기되는 통증을 완화시키기 위해 수행될 수 있다. 의약은 척수(경막)의 보호적 덮개와 척추골 사이의 영역인 경막외 공간을 통해 척추 신경으로 전달된다. 코르티코스테로이드 주사는 염증을 감소시킬 수 있고, 개체의 통증 영역으로 직접적으로 전달될 때 효과적일 수 있다.

[0007] 경막외 스테로이드 주사의 목적은 척추 내에서 손상 및/또는 병변 영역 근처에 의약을 넣는 것이다. 추궁판간, 미골부 및 경추간공 주사는 전형적으로 경막외 스테로이드 주사에 대해 사용된다. 추궁판간 경막외주사는 경막외 공간 내 뼈 척추골 사이에 바늘을 넣은 다음에 의약의 주사에 의해 수행된다. 미골부 주사는 경막외 공간의 가장 낮은 부분으로의, 척수액을 함유하는 막과 척추골 사이의 가장 두꺼운 인대 사이의 영역으로의 주사이다. 경추간공 주사는 신경근이 존재하는 척추 측면에서 구멍(또한 소공으로서 알려짐) 내로의 주사이다.

[0008] 프레드니솔론은 우세한 글루코코르티코이드 및 낮은 무기질 코르티코이드 활성을 지니는 코르티코스테로이드 약물이며, 넓은 범위의 염증 및 자가면역질환, 예컨대 천식, 포도막염, 괴저성 농피증, 류마티스 관절염, 궤양성 대장염, 측두동맥염 및 크론병, 벨마비, 다발성 경화증, 군발성 두통, 혈관염, 급성 림프구성 백혈병 및 자가면역 간염, 전신 홍반성 낭창, 가와사키병 및 피부근육염의 치료에 유용하게 만든다.

[0009] 메틸프레드니솔론은 전형적으로 그의 항염증 효과를 위해 사용된다. 메틸프레드니솔론이 처방된 의학적 병태의 목록은 꽤 길며, 프레드니솔론과 같은 다른 코르티코스테로이드와 유사하다. 통상적인 용도는 관절염 치료법 및 다양한 호흡 질환에 기인하는 기관지 염증 또는 급성 기관지염의 단기간 치료를 포함한다. 이는 자가면역 질환, 가장 현저하게는 전신 홍반성 낭창의 급성기간의 치료와 장기간 관리 둘 다에서 사용된다. 이는 또한 다발성 경화증에 대한 치료로서 사용된다.

[0010] 덱사메타손은 스테로이드 약물의 글루코코르티코이드 부류의 강한 합성 구성원이다. 이는 항염증 및 면역억제제로서 작용한다. 덱사메타손은 다수의 염증 및 자가면역 질환, 예컨대 류마티스 관절염 및 기관지 경련을 치료하기 위해 사용된다. 덱사메타손은 또한 면역문제에 기인하여 혈소판 수가 감소된 특발성 혈소판 감소성 자반증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0011] 트라이암시놀론 아세토나이드는 뚜렷한 항염증 작용을 지니는 합성 코르티코스테로이드이다. 케날로그(Kenalog)(등록상표)-10 주사(트라이암시놀론 아세토나이드 주사용 현탁액, USP)는 병변내 및 관절내 주사에 적합하고, 정맥내, 근육내, 안구내, 경막외, 또는 척추 강내 용도에 적합하지 않은 멸균 수성 현탁액 중의 트라이암시놀론 아세토나이드이다. 멸균 수성 현탁액의 각각의 ㎖는 등장성을 위해 염화나트륨, 보존제로서 0.9%(w/v) 벤질 알코올, 0.75% 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 및 0.04% 폴리솔베이트 80과 함께 10㎎ 트라이암시놀론 아세토나이드를 제공하며; pH를 5.0 내지 7.5로 조절하기 위해 수산화나트륨 또는 염산이 첨가될 수 있다.

[0012] 존재하는 약제학적 조성물은 통증을 완화시키는 것에 대해 즉시 또는 단기간 효과를 가질 수 있다. 이는 단기간 투여 목적을 위해, 예컨대 통증의 급성 상황 또는 악화를 극복하기에 충분할 수 있다. 그러나, 이러한 제형은 반복된 투여, 특히 지속 또는 만성 통증이 필요할 수 있다. 추가로, 국소화된 통증을 위해, 표적 영역 밖에서 활성 성분의 확산을 초래하는 경막외 주사는 표적 영역이 유효 용량에 노출된다는 것을 보장하기 위해 전반적인 더 고용량에 대한 필요를 증가시킬 수 있다. 더 나아가, 약제학적 조성물 및 조성물의 의도되지 않은 위치에 기여하는 투여 방법은 경막외주사로부터 야기된 지주막염과 같은 바람직하지 않은 효과를 야기할 수 있다.

[0013] 작용의 빠른 국소 개시뿐만 아니라 긴 지속적 효과를 제공하며; 신체의 다양한 부분 내로의 주사를 용이하게 하는 물리적 특징을 가지고; 저장 안정적일 수 있는 개선된 약제학적 조성물에 대한 필요가 존재한다. 특히, 경막외, 관절내 또는 병변내 주사에 적합한 안정하고, 장기 지속적인 약제학적 조성물이 바람직하다.

[0014] 이런 필요에 대한 한 가지 해결책은 수 중에서 코르티코스테로이드의 가용성 형태와 불용성 형태를 둘 다 포함하는 약제학적 조성물의 형태로 제안되었다(PCT 국제 특허 출원 공개 WO 2014/116876). 코르티코스테로이드의 가용성 형태는 즉각적인 경감을 제공하는 반면, 불용성 형태는 더 긴 지속적 효과를 제공한다. 그러나, 2014년에, 미국 식품 의약국(FDA)은 척추의 경막외 공간 내로의 코르티코스테로이드의 주사가 실명, 뇌졸중, 마비 및 사망과 같은 드물지만, 심각한 역효과를 초래할 수 있다는 것을 발표하였다. 반응에서, 미립자 스테로이드가 경추간공 주사에서 사용되어서는 안 된다는 권고를 포함하는 다원 사회 통증 작업그룹(Multi-Society Pain Workgroup: MPW)에 의해 제안된 17가지의 안전성 권고가 승인되었다. 경추간공 주사는 주사 부위 위치가 염증의 추정 부위에 가깝기 때문에 통증 의약의 투여를 위한 매력적인 경로이다. 따라서, 작용의 빠른 개시를 제공할 수 있

고, 모두 3개의 주사 경로(경추간공, 추궁판간 및 미골부)에 대해 승인된 개선된 약제학적 조성물에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0015] 일 양상에서, 본 출원은 가용성 코르티코스테로이드 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함하는 수성 약제학적 조성물을 개시하되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다.

[0016] 일 실시형태에서, 본 출원은 수성 약제학적 조성물을 개시하되, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 트라이암시놀론 아세토나이드로 이루어진 군의 염 및 에스터로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨, 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨, 프레드니솔론 숙신산나트륨, 및 트라이암시놀론 아세토나이드 인산에스터로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨이다.

[0017] 일 실시형태에서, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨, 하이알루론산, 가교된 하이알루론산, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 글리세롤로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨이다.

[0018] 일부 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨이고, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 2% w/v 미만의 점도 향상제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 보존제 및/또는 마취제를 추가로 포함한다.

[0019] 다른 양상에서, 본 출원은 개체에게 본 명세서에 개시된 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함하는, 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서 염증 및/또는 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경막외 공간으로 주사된다. 추가 실시형태에서, 약제학적 조성물을 약 0.5"/분의 속도로 경막외 공간으로 주사하기 위해 20N 미만의 힘이 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 개체는 1 내지 12주마다 1회 제형으로 주사된다. 일 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 트라이암시놀론 아세토나이드로 이루어진 군의 염 및 에스터로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨, 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨, 프레드니솔론 숙신산나트륨, 및 트라이암시놀론 아세토나이드 인산에스터로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨이다. 일 실시형태에서, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨, 하이알루론산, 가교된 하이알루론산, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 글리세롤로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨이다. 일부 실시형태에서, 가용성 코르티코스테로이드는 덱사메타손 인산나트륨이고, 적어도 1종의 점도 향상제는 하이알루론산나트륨이다. 일부 실시형태에서, 상기 제형은 2% w/v 미만의 점도 향상제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 보존제 및/또는 마취제를 추가로 포함한다.

[0020] 또 다른 양상에서, 본 출원은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 포함하는 주사기를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 인산염 완충제, (0.05 M, pH 7) 및 0.5% 트윈 80(Tween 80) 중의 SP-102 제형의 용해 프로파일을 도시한 도면.

도 2는 인산염 완충제, (0.05 M, pH 7) 중의 SP-102 제형의 용해 프로파일을 도시한 도면.

도 3은 대조군(3a) 및 제형 SP-102(0.5% HA)(3b) 및 SP-102(1.25% HA)(3c)를 주사한 동물 #1에서 주사 직후에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 4는 대조군(4a) 및 제형 SP-102(0.5% HA)(4b) 및 SP-102(1.25% HA)(4c)를 주사한 동물 #1에서 주사 후 30분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 5는 대조군(5a) 및 제형 SP-102(0.5% HA)(5b) 및 SP-102(1.25% HA)(5c)를 주사한 동물 #1에서 주사 후 60분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 6은 대조군(6a) 및 제형 SP-102(1.25% HA)(6b)를 주사한 동물 #1에서 주사 후 120분에 기록한 이미지를 도시

한 도면.

도 7은 제형 SP-102(1.25% HA)를 주사한 동물 #1에서 주사 후 180분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 8은 제형 SP-102(1.0% HA)(8a) 및 SP-102(1.25% HA)(8b)를 주사한 동물 #2에서 주사 직후에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 9는 제형 SP-102(1.0% HA)(9a) 및 SP-102(1.25% HA)(9b)를 주사한 동물 #2에서 주사 후 30분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 10은 제형 SP-102(1.0% HA)(10a) 및 SP-102(1.25% HA)(10b)를 주사한 동물 #2에서 주사 후 60분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 11은 제형 SP-102(1.0% HA)(11a) 및 SP-102(1.25% HA)(11b)를 주사한 동물 #2에서 주사 후 120분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 12는 제형 SP-102(1.25% HA)를 주사한 동물 #2에서 주사 후 180분에 기록한 이미지를 도시한 도면.

도 13은 제형 SP-102(0.5% HA), SP-102(1.0% HA) 및 SP-102(1.25% HA)에 대한 시간의 함수로서 가시적 콘트라스트 염료의 추정 백분율의 플롯을 도시한 도면.

도 14는 상업적 주사용 스테로이드 제품에 대한 시간의 함수로서 가시적 콘트라스트 염료의 추정 백분율 플롯을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 출원은 가용성 코르티코스테로이드 및 점도 향상제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적 조성물은 경막외주사, 관절내 주사, 또는 병변내 주사와 같은 국소 투여에 적합하다. 본 출원에 대한 적합한 코르티코스테로이드는 다음의 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 프레드니솔론 및 트라이암시놀론 아세토나이드의 염 또는 에스터를 포함한다.

[0023] 본 발명자들은 국소 주사용의 약제학적 조성물에서 코르티코스테로이드의 가용성 형태와 점도 향상제를 배합하는 것의 이점을 발견하였다. 점도 향상제는 주사 부위에서 직접적 코르티코스테로이드 노출의 지속기간을 상당히 연장시킨다. 점도 향상제는 또한 스테로이드의 서방출을 제공한다. 방출된 스테로이드는 지속 및/또는 연장된 방식으로 표적 부위, 예컨대 염증 신경 및 조직에 대한 작용의 개시를 제공한다. 더 길게 지속되는 효과는 경막외 또는 관절내 투여를 통해 주사하는 것이 어려운 스테로이드가 매일 대신 주기적으로 투여되는 것을 허용할 수 있다.

[0024] 가용성 스테로이드와 점도 향상제의 혼합물은 안구내 투여에 대해 이전에 기재하였다(유럽 특허 제0244178호). 그러나, 안과학적 제제의 점도는 전형적으로 25 내지 50cps이다. 경막외주사에 의해 투여된 가용성 스테로이드의 충분히 장기 지속적인 효과를 달성하기 위해, 주사 용액의 점도는 훨씬 더 높아야 한다(최소 2000 내지 3000cps). 그러나, 고도로 점성인 용액은 과도한 힘 없이 주사하는 것이 어려울 수 있다. 예를 들어, 마취제 약물 부피바카인과 1%(w/w) 하이알루론산의 혼합물은 경막외 바늘 또는 카테터를 통해 투여될 수 없었다(Dollo, G. et al. Intl. J. Pharmaceutics, **2004**, 272, 109-119). 본 발명은 경막외주사, 관절내 주사 또는 병변내 주사와 같은 국소 투여를 위한 주사능(syringeability) 및 주입능(injectability)의 바람직한 특징을 갖는 가용성 스테로이드와 점도 향상제의 혼합물을 제공한다.

[0025] **제형 성분**

[0026] **가용성 코르티코스테로이드.** 가용성 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 다음의 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 트라이암시놀론 아세토나이드의 염 또는 에스터를 포함한다. 가용성 코르티코스테로이드는 다양한 용해도를 가질 수 있지만, 약제학적 제형 중에 용해되기에 충분히 가용성이다. 코르티코스테로이드의 용해도는 그의 화학적 형태, 예컨대 염 또는 에스터에 의해 부분적으로 결정된다. 코르티코스테로이드의 가용성 형태는 이의 염, 예컨대 이의 나트륨, 인산염, 숙신산염 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0027] 가용성 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 덱사메타손 인산나트륨, 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨, 프레드니솔론 숙신산나트륨 및 트라이암시놀론 아세토나이드 인산에스터를 포함한다.

[0028] 가용성 코르티코스테로이드는 개체에 대한 투여 후 점도 향상제로부터의 방출 때문에 빠르고 지속적인 효과를 둘 다 제공할 수 있다는 것이 이해된다. 일부 실시형태에서, 개체에 대한 가용성 코르티코스테로이드의 주사는

적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11 또는 약 12주 동안 코르티코스테로이드의 약역학적 작용을 제공한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드의 약역학적 작용은 염증 및/또는 통증을 감소 또는 저해하는 데 유효한 양을 제공한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드의 약역학적 작용은 8주까지 동안 염증 및/또는 통증을 저해하는 데 유효한 양을 제공한다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드의 약역학적 작용은 12주까지 동안 염증 및/또는 통증을 저해하는 데 유효한 양을 제공한다.

[0029] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 불용성 코르티코스테로이드가 실질적으로 없다는 것이 이해된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 불용성 코르티코스테로이드가 완전히 없다.

[0030] **점도 향상제.** 점도 향상제는 약제학적 조성물 중에 포함된다. 점도 향상제는 약제학적 조성물이 표적 부위(예를 들어, 개체의 경막외 공간)로 투여될 때, 제형은 표적 부위에서 점성 제형의 낮은 순환 정도에 기인하여 표적 부위에서 더 길게 머무른다는 이점을 제공한다. 점도 향상제는 또한 약물 흡수 및 생체 이용 가능성을 국소로 향상시키기 위해 표적 부위에 대한 활성 약물의 결합을 촉진시킬 수 있다.

[0031] 조성물의 점도는 또한 약제학적 조성물의 안정성에 기여한다. 점도가 높을 수록 저장 수명을 개선시킬 수 있다. 조성물의 점도는 아주 크게 점도 향상제의 양에 의해 영향받는다. 보다 고농도의 점도 향상제는 보다 저농도에 비해 보다 높은 점도를 초래한다. 온도는 또한 점도에 영향을 미치는데, 보다 낮은 온도는 동일한 조성의 보다 높은 온도에 비해 보다 높은 점도를 초래한다.

[0032] 적합한 점도 향상제는 하이알루론산나트륨, 하이알루론산, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 가교된 하이알루론산, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록실에틸 셀룰로스, 글리세롤 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 점도 향상제는 하이알루론산나트륨, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 하이드록시프로필 셀룰로스나트륨 및 카복시 메틸셀룰로스를 포함한다. 본 제형은 잠재적 부작용에 기인하여 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지 않는다.

[0033] 점도 향상제의 양은 사용되는 제제에 기반하며, 일반적으로 약 0.05 내지 30%(w/v)의 양이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제의 농도는 약 0.1% w/v, 약 0.25% w/v, 약 0.5% w/v, 약 0.75% w/v, 약 1.0% w/v, 약 1.1% w/v, 약 1.15% w/v, 약 1.20% w/v, 약 1.25% w/v, 약 1.30% w/v, 약 1.35% w/v, 약 1.40% w/v, 약 1.45% w/v 또는 약 1.5% w/v이다.

[0034] 일부 실시형태에서, 점도 향상제의 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 3.0% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 3.0% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 1.25% w/v 내지 1.5% w/v; 또는 1.5% w/v 내지 3.0% w/v이다.

[0035] 일부 실시형태에서, 점도 향상제의 분자량은 500kDa 내지 5.0MDa; 500kDa 내지 3.0MDa; 500kDa 내지 2.0MDa; 500kDa 내지 1.0MDa; 500kDa 내지 2.0MDa; 1.0MDa 내지 3.0MDa; 1.0MDa 내지 2.5MDa; 1.0MDa 내지 2.0MDa; 및 1.2MDa 내지 1.8MDa이다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산나트륨의 분자량은 약 711 kDa; 약 880 kDa; 약 1.56MDa; 약 1.8MDa 내지 약 2.65MDa이다. 일부 실시형태에서, 분자량은 수 평균 분자량이고, 다른 실시형태에서, 분자량은 중량 평균 분자량이다. 일부 앞서 언급한 실시형태에서, 점도 향상제는 하이알루론산나트륨이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제는 하이알루론산 또는 하이알루론산의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 나트륨염, 인산염 또는 칼슘염이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 점도는 약 300kcP, 약 250kcP, 약 200kcP, 약 150kcP, 약 140kcP, 약 130kcP, 약 120kcP, 약 110kcP, 약 100kcP, 약 90kcP, 약 80kcP, 약 70kcP, 약 40kcP, 약 30kcP, 약 25kcP, 약 20kcP, 약 15kcP, 약 10kcP, 약 5kcP, 약 4kcP, 약 3kcP, 약 2kcP, 또는 약 1kcP이다.

[0037] 일부 실시형태에서, 조성물의 점도는 1kcP 내지 300kcP; 1kcP 내지 100kcP; 1kcP 내지 50kcP; 1kcP 내지 10kcP; 10kcP 내지 50kcP; 10kcP 내지 100kcP; 50kcP 내지 100kcP; 100kcP 내지 300kcP; 50kcP 내지 200kcP; 75kcP 내지 180kcP; 100kcP 내지 150kcP; 150kcP 내지 200kcP; 200kcP 내지 250kcP; 250kcP 내지 300kcP이다.

[0038] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 겔이다. 대안의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 수용액이다.

[0039] **완충제.** 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물과 함께 사용하기 위한 적합한 완충제는 유기산염, 예컨대 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 카본산, 타르타르산, 숙신산, 아세트산 또는 프탈산의 염, 트리스(Tris), 트로메타민 염산염 또는 인산염 완충제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 완충제는 생리적으로 적합하다.

[0040] **pH.** 제형의 pH는 제형 중에 존재하는 부형제에 의해 선천적으로 제공될 수 있고, 대안적으로, pH 조절제가 사용될 수 있다. pH 조절제, 예컨대 완충제 또는 단순한 산 또는 염기는 pH 6 내지 8을 유지하기 위해 약제학적 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, pH 조절제의 양은 일반적으로 0.1 내지 10%이다. 일부 실시형태에서, 제형의 pH는 생리학적 범위 내이다.

[0041] **삼투압몰농도.** 제형의 삼투압몰농도는 200mOsm/kg 내지 350mOsm/kg, 250mOsm/kg 내지 300mOsm/kg, 280mOsm/kg 내지 290mOsm/kg이다. 일부 실시형태에서, 제형의 삼투압몰농도는 생리학적 범위 내이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 인간에서 등장성이다.

[0042] **마취제.** 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 리도카인, 부피바카인 또는 벤조카인과 같은 마취제를 추가로 포함한다.

[0043] **계면활성제.** 본 제형은 바람직하게는 계면활성제를 포함하지 않는다. 그러나, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 비이온성 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 포함은 약물 입자의 용해도 및 습윤성을 증가시킨다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리솔베이트(예를 들어, 트윈(TWEEN)(등록상표)-80, 트윈(등록상표)-20), 틸록사폴, 폴리옥실 피마자유, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 카프릴 트라이글리세라이드, 폴리옥실 스테아레이트(예를 들어, 옥시에틸렌 모노스테아레이트), 폴리옥시에틸화된 식물성 오일 및 글리세릴 모노스테아레이트를 포함한다. 바람직한 비이온성 계면활성제는 폴리솔베이트, 예컨대 트윈(등록상표)-80이다. 약제학적 조성물 중의 비이온성 계면활성제의 양은, 존재한다면, 일반적으로 약제학적 조성물의 0.001 내지 10, 또는 0.01 내지 1%(w/v)이다.

[0044] **저장 수명.** 용어 "저장 수명"은 약제학적 조성물이 효능 및/또는 성능 프로파일의 상실 없이 저장될 수 있는 시간의 양을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 저장 수명은 약제학적 조성물이 효능 및/또는 성능의 2%, 5%, 8% 또는 10% 초과의 상실 없이 저장될 수 있는 시간의 양을 지칭한다. 본 명세서에 제공된 무 보존제(preservative-free) 약제학적 조성물은 적어도 12, 24 또는 36개월의 저장 수명을 갖도록 설계된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 12 내지 24개월의 저장 수명을 가진다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 실온에서 저장되고, 적어도 12, 24 또는 36개월 동안 저장 안정성이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 실온 미만에서 저장되고, 적어도 12, 24 또는 36개월의 저장 수명을 가진다.

[0045] **보존제.** 본 제형은 바람직하게는 보존제를 포함하지 않는다. 그러나, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 보존제를 포함한다. 보존제, 예컨대 항균 보존제의 포함은 약제학적 조성물의 저장 수명을 증가시킨다. 활성 약물 또는 임의의 부형제와 유해하게 상호작용하지 않는 임의의 보존제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 보존제는 에탄올, 벤질 알코올, 염화벤즈알코늄, 염화벤제토늄, 벤조산, 브로노폴, 뷰틸-파라벤, 세트리마이드, 클로르헥시딘을 포함한다. 보존제의 양은, 예를 들어, 약 0.01 내지 1%의 범위일 수 있다.

[0046] **예시적인 제형**

[0047] 일 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 가용성 코르티코스테로이드 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함하되, 수성 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이며, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖ 또는 10㎖이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다.

[0048] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 수용액, 예컨대 물 중에서 가용성 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함하되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이며, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖ 또는 10㎖이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다. 일부 실시형태에서, 메틸프레드니솔론의 주사 당 용량은 멸균 용액, 예컨대 주사용수 또는 식염수 1 내지 10㎖ 중에서 20 내지 120mg/용량이다.

[0049] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 수용액, 예컨대 물 중에서 가용성 프레드니솔론 숙신산나트륨 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함하되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이며, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖ 또는 10㎖이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1%

w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다. 일부 실시형태에서, 프레드니솔론의 주사 당 용량은 멸균 용액, 예컨대 주사용수 또는 식염수 1 내지 10㎖ 중에서 20 내지 120㎎/용량이다.

[0050] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 수용액, 예컨대 물 중에서 가용성 덱사메타손 인산나트륨 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함하되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이며, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖ 또는 10㎖이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다. 덱사메타손의 주사 당 용량은 멸균 용액, 예컨대 주사용수 또는 식염수 1 내지 10㎖ 중에서 3 내지 20㎎/용량이다.

[0051] 또한 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 수용액, 예컨대 물 중에서 가용성 트라이암시놀론 아세토나이드 인산에스터 및 적어도 1종의 점도 향상제를 포함하되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이며, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖ 또는 10㎖이다. 일부 실시형태에서, 점도 향상제 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다. 트라이암시놀론의 주사 당 용량은 멸균 용액, 예컨대 주사용수 또는 식염수 1 내지 10㎖ 중에서 20 내지 120㎎/용량이다.

[0052] 추가 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 가용성 덱사메타손 인산나트륨 및 하이알루론산나트륨을 포함하되, 수성 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산나트륨의 분자량은 500kDa 내지 2.0MDa이다. 다른 실시형태에서, 하이알루론산나트륨의 분자량은 1.2MDa 및 1.8MDa이다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산나트륨 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이고, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖, 9㎖ 또는 10㎖이다.

[0053] 추가 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 가용성 덱사메타손 인산나트륨 및 하이알루론산을 포함하되, 수성 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산의 분자량은 500kDa 내지 2.0MDa이다. 다른 실시형태에서, 하이알루론산의 분자량은 1.2MDa 내지 1.8MDa이다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산 농도는 0.05% w/v 내지 1.5% w/v; 0.05% w/v 내지 0.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.5% w/v; 0.1% w/v 내지 1.0% w/v; 0.5% w/v 내지 1% w/v; 0.5% w/v 내지 2.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.5% w/v; 1.0% w/v 내지 1.25% w/v; 또는 1.25% w/v 내지 1.5% w/v이다. 일부 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물은 단위 용량이고, 용적이 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖, 9㎖ 또는 10㎖이다.

[0054] 표 1에서 각각의 예시적인 제형은 5㎎/㎖의 덱사메타손과 동일한 중량 및 다양한 양의 하이알루론산나트륨에서 가용성 덱사메타손 인산나트륨을 포함한다. 하이알루론산나트륨의 분자량은 1.56MDa이다. 제형은 생리적으로 적합한 완충제 용액, 예컨대 15㎜ PBS 용액을 추가로 포함한다. 각각의 제형은 1㎖, 2㎖, 3㎖, 4㎖, 5㎖, 6㎖, 7㎖, 8㎖, 9㎖, 및 10㎖ 단위 용량으로 제조된다.

표 1

가용성 덱사메타손 인산염 및 하이알루론산의 예시적 제형.

#	하이알루론산나트륨, 1.56 MDa (% w/v)	덱사메타손 인산나트륨 (mg/mL)
1	0.05	6.58
2	0.055	6.58
3	0.06	6.58
4	0.065	6.58
5	0.07	6.58
6	0.075	6.58
7	0.08	6.58
8	0.085	6.58
9	0.09	6.58
10	0.095	6.58
11	0.10	6.58
12	0.15	6.58
13	0.20	6.58
14	0.25	6.58
15	0.30	6.58
16	0.35	6.58
17	0.40	6.58
18	0.45	6.58
19	0.50	6.58
20	0.55	6.58
21	0.60	6.58
22	0.65	6.58
23	0.70	6.58
24	0.75	6.58
25	0.80	6.58
26	0.85	6.58
27	0.90	6.58
28	0.95	6.58
29	1.0	6.58
30	1.05	6.58

[0055]

31	1.1	6.58
32	1.15	6.58
33	1.2	6.58
34	1.25	6.58
35	1.3	6.58
36	1.35	6.58
37	1.4	6.58
38	1.45	6.58
39	1.5	6.58

[0056]

[0057] 표 1에 열거된 각각의 제형은 추가로 마취제 및/또는 보존제를 선택적으로 함유한다. 일부 실시형태에서, 표 1에 개시된 각각의 제형의 가용성 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨, 프레드니솔론 숙신산나트륨 및 트라이암시놀론 아세토나이드 인산에스터로 이루어진 군으로부터 선택된 코르티코스테로이드로 대체될 수 있다.

[0058] **패키징 및 키트.** 본 제형은 단위 용량 바이알 또는 주사기에 패키징될 수 있다. 또한 별개의 구획에서 각각 가용성 스테로이드 및 점도 향상제를 지니는 2구획 바이알 또는 주사기에 패키징될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 1 ㎖ 내지 10 ㎖; 2㎖ 내지 8 ㎖; 및 2㎖ 내지 5㎖이다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 약 1㎖, 약 2㎖, 약 2.5㎖, 약 3㎖, 약 3.5㎖, 약 4㎖, 약 4.5㎖, 약 5㎖, 또는 약 5.5㎖이다. 임의의 앞서 언급한 실시형태에서, 단위 용량은 겔 약제학적 조성물이다. 다른 앞서 언급한 실시형태에서, 단위 용량은 수성 약제학적 조성물이다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 개시된 약제학적 제형 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0059] 일부 앞서 언급한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 무균성이다. 일부 앞서 언급한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 무균성 기법을 이용하여 제조된다. 예를 들어, 조성물의 다양한 성분은 개개로 멸균될 수 있고, 이어서, 무균 조건 하에 배합되어 멸균 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 앞서 언급한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 종말에 멸균된다.

[0060] **방법**

[0061] 본 출원은 또한 본 명세서에 개시된 임의의 수성 약제학적 조성물을 이용하여 염증 및/또는 통증, 예컨대 류마티스 관절염, 골관절염, 하부 요통, 건염, 척추관 협착증, 추간판 탈출증, 신경근염 및 만성 추간판성 통증과 관련된 것을 치료하는 방법을 제공한다.

[0062] 일 실시형태에서, 상기 방법은 염증 및/또는 통증으로 고통받는 개체를 동정하는 단계, 및 개체의 경막외 공간에 본 명세서에 개시된 임의의 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 개체의 경막외 공간에 마취제, 예컨대 리도카인, 부피바카인 또는 벤조카인을 주사하는 단계를 선택적으로 포함한다. 마취제는 별개의 주사로 투여될 수 있거나 또는 수성 약제학적 조성물과 조합되고, 함께 주사될 수 있다.

[0063] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 염증 및/또는 통증으로 고통받는 개체를 동정하는 단계, 및 개체의 피부 병변에 본 명세서에 개시된 임의의 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 개체의 피부 병변에 마취제를 주사하는 단계를 포함한다. 마취제는 별개의 주사로 투여될 수 있거나 또는 수성 약제학적 조성물과 조합되고, 함께 주사될 수 있다.

[0064] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 염증 및/또는 통증으로 고통받는 개체를 동정하는 단계, 및 개체의 병에 걸린 관절에 본 명세서에 개시된 임의의 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 개체의 병에 걸린 관절에 마취제를 주사하는 단계를 포함한다. 마취제는 별개의 주사로 투여될 수 있거나 또는 약제학적 조성물과 조합되고, 함께 주사될 수 있다.

[0065] 일부 실시형태에서, 주사된 스테로이드의 용량은 스테로이드의 효능에 기반한다. 일부 실시형태에서, 단일 용량으로 개체에게 투여되는 코르티코스테로이드의 양은 2㎎ 내지 20㎎; 5㎎ 내지 15㎎; 및 5㎎ 내지 10㎎이다. 일부 실시형태에서, 단일 용량으로 개체에게 투여된 코르티코스테로이드의 양은 약 2㎎, 5㎎, 8㎎, 10㎎, 15㎎ 내

지 20㎎이다.

[0066] 특정 실시형태에서, 덱사메타손의 투약량은 약 3 내지 20㎎/용량이고; 메틸프레드니솔론의 투약량은 약 20 내지 120㎎/용량이며, 프레드니솔론의 투약량은 약 20 내지 120㎎/용량이고; 트라이암시놀론 아세토나이드의 투약량은 약 20 내지 120㎎/용량이다.

[0067] 일부 실시형태에서, 개체는 1 내지 12 주; 1 내지 8 주; 1 내지 4주; 2 내지 12주; 4 내지 12주; 8 내지 12주; 2 내지 8주; 또는 2 내지 4주마다 1회로 약제학적 조성물이 주사된다. 일부 실시형태에서, 개체는 약 1, 2, 4, 6, 8, 10 또는 12주마다 약제학적 조성물이 주사된다.

[0068] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 포유류, 예컨대 인간, 개 또는 고양이인 개체를 치료하는 데 유용하다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 인간을 치료하는 데 특히 유용하다.

[0069] **기타 용도.** 병변내 주사는 경피적으로 피부 병변 내로의 의약의 직접 전달이다. 병변내 주사는 병변 내로 도입되거나 또는 병변 내에서 수행된다. 피부는 저장소로서 작용하여, 의약이 일정 시간에 걸쳐 전달되도록 진피에서 의약이 침착되도록 허용하여, 연장된 치료법을 야기하는 한편, 전신 치료법의 역효과를 피하거나 또는 최소화한다.

[0070] 관절내 주사는 염증성 관절 병태, 예컨대 류마티스 관절염, 건선 관절염, 통풍, 건염, 점액낭염 및 때때로 골관절염의 치료에서 사용되는 절차이다. 피하주사바늘은 그것이 코르티코스테로이드와 같은 항염증제를 전달하는 병에 걸린 관절에 주사된다.

[0071] 본 출원은 다양한 점도로 약제학적 조성물을 개시한다. 점도의 선택은 개체에서 주사된 약제학적 조성물의 목적으로 하는 위치에 부분적으로 의존한다. 예를 들어, 국소화된 양의 약제학적 조성물이 요망될 때, 더 고점도를 지니는 약제학적 조성물이 선택될 수 있다. 대안적으로, 더 넓은 범위의 약제학적 조성물이 요망된다면, 더 저점도를 지니는 약제학적 조성물이 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 경추간공 주사를 통해 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 약제학적 조성물은 0.5% 내지 1.5%, 1.0% 내지 1.5%, 또는 0.75% 내지 1.25%의 점도 향상제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 추궁판간 주사를 통해 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 약제학적 조성물은 0.1% 내지 1.5%, 0.1% 내지 1.0%, 0.1% 내지 0.75%, 0.1% 내지 0.5%, 0.1% 내지 0.25%, 0.75% 내지 1.5%, 1.0% 내지 1.5%, 또는 0.75% 내지 1.25%의 점도 향상제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 미골부 주사를 통해 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 약제학적 조성물은 0.1% 내지 1.5%, 0.1% 내지 1.0%, 0.1% 내지 0.75%, 0.1% 내지 0.5%, 0.1% 내지 0.25%, 0.75% 내지 1.5%, 1.0% 내지 1.5%, 또는 0.75% 내지 1.25%의 점도 향상제를 포함한다. 일부의 앞서 언급한 실시형태에서, 점도 향상제는 하이알루론산 또는 이의 염이다.

[0072] **주사능 및 주입능.** 주사능은 주사 전에 바이알로부터 전달 시 주사 가능한 치료제가 피하주사바늘을 통해 용이하게 통과하는 능력이다. 주사능은 회수의 용이함, 막힘 및 거품 발생 경향 및 용량 측정의 정확성과 같은 인자를 포함한다. 주입능은 주사 동안의 제형의 성능을 지칭한다. 주입능은 주사를 위해 필요한 압력 또는 힘, 유동의 균일함 및 막힘 없음(즉, 주사기 바늘의 폐색이 없음)을 포함한다. 주사능 및 주입능은 약제학적 조성물의 점도, 주사 또는 전달 유속, 및 바늘 특징(예컨대, 길이 및 게이지)에 의해 부분적으로 영향 받는다.

[0073] 주입능의 바람직한 특징은, 예를 들어, 과도한 힘 없이 매끄럽고 지속적인 주사를 포함한다. 이러한 주사는 과도한 변형을 발생시키는 일 없이 절차에 따라 연속적 제어를 유지하기 위해 사람이 투사를 투여하는 것을 허용한다.

[0074] 본 출원은 개체에게 용이하게 주사 가능한 및/또는 주입 가능한 조성물을 개시한다. 본 출원은 또한 개체에게 약제학적 조성물을 주사하는 방법을 개시하되, 주사는 용이하며, 약제학적 조성물의 연속적 유동을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 주사기에 5N 내지 90N, 5N 내지 50N, 50N 내지 100N, 5N 내지 25N, 25N 내지 50N, 또는 10N 내지 40N의 주입력을 적용하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 주사기에 5N 이하, 7N 이하, 10N 이하, 15N 이하, 17 이하, 21N 이하, 27N 이하, 29N 이하, 33N 이하, 38N 이하, 39N 이하, 46N 이하, 59N 이하, 70 이하, 78N 이하 또는 90N 이하의 힘을 적용하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 주사기에 약 5N, 약 7N, 약 10N, 약 15N, 약 17, 약 21N, 약 27N, 약 29N, 약 33N, 약 38N, 약 39N, 약 46N, 약 59N, 약 70, 약 78N 또는 약 90N의 힘을 적용하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 주입력은 약 0.4"/분, 약 0.5"/분, 약 0.6"/분, 약 0.7"/분, 약 0.8"/분, 약 0.9"/분, 약 1.0"/분, 약 1.1"/분, 약 1.2"/분, 약 1.3"/분, 약 1.4"/분, 약 1.5"/분, 약 1.75"/분, 약 2.0"/분, 약 2.25"/분, 또는 약 2.36"/분의 속도(즉, 압출속도)로 약제학적 조성물의 주사를 야기한다.

[0075] 임의의 앞서 언급한 실시형태에서, 주사기는 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25 바늘 게이지를 갖는 바늘을 포함한다. 일 실시형태에서, 주사기는 25 바늘 게이지를 갖는 바늘을 포함한다.

[0076] 본 출원은 "끈 효과(stringing effect)"를 감소시키는 주사 방법을 개시한다. 스트링 효과는 개체에 대한 약제학적 조성물의 주사가 완료될 때, 주사에서 사용되는 바늘 보어(bore)에 남아있는 조성물이 개체와 접촉하게 되는 현상을 지칭한다. 예를 들어, 바늘이 표적 부위로부터 회수될 때, 바늘 보어 내 남아있는 조성물은 조성물의 점성 특성에 기인하여 회수되고, 끈처럼 길게 늘어진다. 바늘은 그것이 개체를 나감에 따라 조성물 자국을 남겨서, 조성물에 의도된 영역 및 조직을 잠재적으로 노출시킬 수 있다. 조성물의 의도되지 않은 위치는 경막외주사로부터 야기된 지주막염과 같은 바람직하지 않은 효과를 야기할 수 있다. 일부 예에서, 바늘의 회수 시, 표적 부위에 주사된 조성물은 세장되며 늘어질 수 있고, 개체의 의도하지 않은 영역 및 조직과 접촉될 수 있다.

[0077] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물은 끈 효과의 발생을 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 주사 부위로부터 회수 시, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 바늘로부터 개체로 나가지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주입력이 적용될 때에만 개체에 유입된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 분리 또는 분할 시 매우 작은 끈에 의해 깨끗하게 절단되게 한다.

[0078] 일부 실시형태에서, 본 출원은 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서 본 명세서에 개시된 수성 약제학적 조성물을 개체의 경막외, 병변내 또는 관절내 공간에 주사하는 단계를 포함하는 염증 및/또는 통증을 치료하는 방법을 개시하되, 상기 방법은 1) 약 0.4"/분, 약 0.5"/분, 약 0.6"/분, 약 0.7"/분, 약 0.8"/분, 약 0.9"/분, 약 1.0"/분, 약 1.1"/분, 약 1.2"/분, 약 1.3"/분, 약 1.4"/분, 약 1.5"/분, 약 1.75"/분, 약 2.0"/분, 약 2.25"/분, 또는 약 2.36"/분의 속도로 수성 약제학적 조성물을 주사하기 위해 5N 미만, 7N 미만, 10N 미만, 15N 미만, 17 미만, 또는 21N 미만의 힘을 적용하는 단계; 및 2) 1 내지 12주마다 1회로 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계로 이루어진 군으로부터 선택된 단계들 중 하나 이상을 포함한다.

[0079] 일부 실시형태에서, 본 출원은 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서 본 명세서에 개시된 수성 약제학적 조성물을 개체의 경막외, 병변내 또는 관절내 공간에 주사하는 단계를 포함하는 염증 및/또는 통증을 치료하는 방법을 개시하되, 상기 방법은 1) 약 0.5"/분의 속도로 수성 약제학적 조성물을 주사하기 위해 21N 미만의 힘을 적용하는 단계; 및 2) 1 내지 12주마다 1회로 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계로 이루어진 군으로부터 선택된 단계들 중 하나 이상을 포함한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 본 출원은 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서 표 1의 임의의 예시적인 제형을 개체의 경막외, 병변내 또는 관절내 공간에 주사하는 단계를 포함하는 염증 및/또는 통증을 치료하는 방법을 개시하되, 상기 방법은 1) 약 0.4"/분, 약 0.5"/분, 약 0.6"/분, 약 0.7"/분, 약 0.8"/분, 약 0.9"/분, 약 1.0"/분, 약 1.1"/분, 약 1.2"/분, 약 1.3"/분, 약 1.4"/분, 약 1.5"/분, 약 1.75"/분, 약 2.0"/분, 약 2.25"/분, 또는 약 2.36"/분의 속도로 수성 약제학적 조성물을 주사하기 위해 5N 미만, 7N 미만, 10N 미만, 15N 미만, 17 미만, 또는 21 N 미만의 힘을 적용하는 단계; 및 2) 1 내지 12주마다 1회로 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계로 이루어진 군으로부터 선택된 단계들 중 하나 이상을 포함한다. 추가 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계는 약 1, 2, 4, 6, 8, 10 또는 12주마다 일어난다.

[0081] 일부 실시형태에서, 본 출원은 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서표 1의 임의의 예시적인 제형을 개체의 경막외 공간에 주사하는 단계를 포함하는 염증 및/또는 통증을 치료하는 방법을 개시하되, 상기 방법은 1) 약 0.5"/분의 속도로 수성 약제학적 조성물을 주사하기 위해 21N 미만의 힘을 적용하는 단계; 및 2) 1 내지 12주마다 1회로 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계로 이루어진 군으로부터 선택된 단계들 중 하나 이상을 포함한다. 추가 실시형태에서, 수성 약제학적 조성물을 주사하는 단계는 약 1, 2, 4, 6, 8, 10 또는 12주마다 일어난다.

[0082] 일부 실시형태에서, 본 출원은 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서 염증 및/또는 통증의 치료를 위한 제형의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 수성 약제학적 조성물의 용도를 개시하되, 제형은 개체에게 주사된다.

[0083] 용어 "및/또는"은 대안의 대상뿐만 아니라 조합한 대상을 포함한다. 예를 들어, "x 및/또는 y"는 "x 또는 y" 및 "x 및 y"를 포함한다.

[0084] 용어 "약"은 그 자체로 값 또는 매개변수를 포함하고, 기재한다. 예를 들어, "약 x"는 "x" 그 자체를 포함하고 기재한다. 특정 실시형태에서, 측정과 관련하여 사용될 때, 또는 값, 단위, 상수 또는 값의 범위와 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 + 1 내지 10%의 변화를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 측정과 관련하여 사용될 때, 또는

값, 단위, 상수 또는 값의 범위와 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 + 5%의 변화를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 측정과 관련하여 사용될 때, 또는 값, 단위, 상수 또는 값의 범위와 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 + 10%의 변화를 지칭한다.

[0085] 용어 "내지"는 그 자체로 값 또는 매개변수를 포함하고, 기재한다. 예를 들어, "x 내지 y"는 "x" 및 "y" 그 자체를 포함하고 기재한다.

[0086] 앞서 언급한 실시형태 중 임의의 하나는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 다른 실시형태와 조합될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 다양한 실시형태를 조합함으로써, 물과 같은 수용액 중에서 가용성 덱사메타손 인산나트륨, 가용성 메틸프레드니솔론, 및 하이알루론산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 본 출원에 의해 제공되되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다. 다른 예에서, 본 명세서에 개시된 다양한 실시형태를 조합함으로써, 물과 같은 수용액 중에서 가용성 덱사메타손 인산나트륨, 가용성 메틸프레드니솔론 및 하이알루론산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 주사하는 단계를 포함하는 염증 및/또는 통증의 치료가 필요한 개체에서 염증 및/또는 통증을 치료하는 방법이 본 출원에 의해 제공되되, 약제학적 조성물은 점도가 1kcP 내지 200kcP이다.

[0087] 다음의 예는 본 출원의 실시형태를 추가로 예시한다. 이들 실시예는 단지 본 출원의 예시적인 실시형태인 것으로 의도되며, 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0088] **실시예**

[0089] **실시예 1. 덱사메타손 인산나트륨(SP-102) 제형 시험 샘플의 제조**

[0090] 본 실시예는 실시예 2 내지 5에서 상술하는 물리적 및 화학적 분석, 용해, 생체내 및 조직병리학적 연구에서 사용하는 덱사메타손 인산나트륨(SP-102)의 제형을 기재한다.

[0091] 덱사메타손 인산나트륨, Na2HPO4 · 7H2O, NaH2PO4 · H2O 및 NaCl을 HPLC 등급 물에서 배합하였다. 하이알루론산나트륨(HA, 1.56MDa)을 서서히 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 밤새 교반시켜 맑은 무색 겔을 수득하였다. 100㎖의 배취 제형을 전형적으로 제조하였다. 사용한 덱사메타손 인산나트륨의 양은 5.0㎎/㎖ 덱사메타손과 동일하였다. 첨가한 하이알루론산나트륨의 양은 표 2에 나타낸 바와 같이 변화시켰다.

표 2

하이알루론산나트륨의 양을 달리한 SP-102 제형의 조성물.

[0092]

시약	농도 (mg/㎖)	mg(100㎖ 배취 당)			
		SP-102 (0.5% HA)	SP-102 (0.75% HA)	SP-102 (1.0% HA)	SP-102 (1.25% HA)
덱사메타손 인산나트륨	6.58	658	658	658	658
하이알루론산 나트륨	필요한 경우	500	750	1000	1250
$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$	2.75	275	275	275	275
$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$	0.65	65	65	65	65
NaCl	7.0	700	700	700	700
물	적당량	97082	97552	97302	97052
총 중량 (g) =		100.0	100.0	100.0	100.0

[0093] 본 발명자들은 점도 향상제, 예컨대 하이알루론산과 조합한 코르티코스테로이드의 불용성 형태와 가용성 형태를 둘 다 포함하는 약제학적 조성물을 이전에 기재하였다(국제 특허 출원 공개 WO 2014/116876). 상기 논의한 바와 같이, 새로운 안전성 권고는 경추간공 주사에서 미립자 스테로이드의 용도를 제한한다. 표 3은 본 발명의 제형 SP-102와 미립자 제형 SP-101의 비교를 제공한다.

표 3

제형 SP-101 및 SP-102의 비교.

[0094]

시약	농도(mg/mℓ)	
	SP-101	SP-102
덱사메타손 아세테이트	4.43	—
(덱사메타손과 동일)	4.0	—
덱사메타손 인산나트륨	1.32	6.58
(덱사메타손과 동일)	1.0	5.0
하이알루론산나트륨	12.5	12.5
$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$	2.75	2.75
$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$	0.65	0.65
NaCl	6.5	7.0
주사용수	적당량	적당량

[0095] **실시예 2. SP-102 제형의 물리적 및 화학적 분석**

[0096] 본 실시예는 0.5%, 0.75%, 1.0% 및 1.25% 하이알루론산나트륨을 함유하는 SP-102 제형에 대한 물리적 및 화학적 분석을 기재한다. 샘플의 외관 및 측정된 pH를 표 4에 제시한다. HPLC에 의한 샘플 내 덱사메타손 인산나트륨의 분석을 또한 표 4에 제시한다.

표 4

[0097]

SP-102 제형의 물리적 및 화학적 분석.			
샘플	외관	pH	HPLC 분석
SP-102(0.5% HA)	무색의 투명한 겔	7.2	측정하지 않음
SP-102(0.75% HA)	무색의 투명한 겔	7.2	103.6%
SP-102(1.0% HA)	무색의 투명한 겔	7.2	107.7%
SP-102(1.25% HA)	무색의 투명한 겔	7.2	109.5%

[0098] 원뿔 평판(cone-and-plate) CP-52 스핀들 및 20rpm(5분, 25℃)의 로터 속도를 지니는 브룩필드(Brookfield) 점도계를 이용하여 SP-102 제형의 점도를 결정하였다. 점도 결과를 표 5에 요약한다.

표 5

[0099]

SP-102 제형의 점도.	
샘플	점도(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

[0100] **실시예 3. SP-102 제형의 용해 연구**

[0101] 본 실시예는 0.5%, 0.75%, 1.0% 및 1.25% 하이알루론산나트륨을 함유하는 SP-102 제형의 용해를 기재한다.

[0102] 패들이 있는 2형 USP 용해 장치를 이용하여 용해 연구를 수행하였다. 배지(0.05M 인산염 완충제, pH 7.0, 0.5% 트윈(등록상표)-80)를 25 ± 2 rpm(37 ± 0.5℃)에서 교반시켰다. 다양한 시점에 샘플(2mℓ)을 회수하고 나서, HPLC 분석에 의해 덱사메타손 인산나트륨 함량에 대해 분석하였다. 사용한 HPLC 조건은 다음과 같았다:

[0103] 칼럼: 워터스 엑스테라(Waters XTerra) RP18 칼럼, 3.5㎛, 4.6×150㎜

[0104] 이동상(등용매): 수 중의 0.1% 인산: 아세토나이트릴(70:30)

[0105] 칼럼 온도: 40℃

[0106] 오토샘플러 온도: 주위

[0107] 검출: UV 242nm

[0108] 유속: 1㎖/분

[0109] 주사 용적: 10㎕

[0110] 실행 시간: 10분

[0111] 희석제: 용해 배지

[0112] 용해 연구의 결과를 표 6 및 표 7에 제시한다.

표 6

SP-102 제형의 용해 프로파일.

샘플	샘플 번호	방출된 덱사메타손 인산나트륨%						
		5 분	10 분	20 분	40 분	60 분	120 분	무한대*
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

* 15 분 동안 250 rpm 에서 무한대.

[0113]

표 7

SP-102 제형의 용해 프로파일(완전한 용해에 의해 무한대로 정규화).

시간(분)	샘플			
	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

[0114]

[0115] 표 6 및 표 7에 제시한 데이터는 샘플 SP-102(0.5% HA)가 20분 내에 90% 초과의 덱사메타손 인산나트륨을 방출하였다는 것을 입증한다. SP-102 제형에서 하이알루론산나트륨의 양이 증가함에 따라 방출률은 감소되었다. 각각의 샘플은 250rpm에서 15분 동안 방출 배지에서 혼합한 후에 덱사메타손 인산나트륨 모두를 방출하였다. 그러나, 25rpm에서 2시간 후에 대략 60% 내지 80%의 덱사메타손 인산나트륨 만이 샘플 SP-102(1.25% HA) 및 SP-102(1.0% HA)에서 방출되었다(표 7). 데이터는 또한 연구한 방출 프로파일에 대해 하이알루론산나트륨 함량의 비선형 의존도가 있다는 것을 나타낸다(도 1).

[0116] 0.5% 트윈(등록상표)-80이 없는 배지에서 용해 연구를 수행하였을 때 이들 샘플에 대해 샘플 방출 프로파일을 얻었는데, 이는 계면활성제(트윈(등록상표)-80)가 SP-102 제형의 방출 프로파일에 대해 상당한 영향이 없다는 것을 나타낸다(도 2).

[0117] **실시예 4. SP-102 제형의 안정성 연구**

[0118] 본 실시예는 SP-102(1.25% HA) 제형의 안정성을 기재한다.

[0119] 가속화된 조건 하에 안정성 연구를 수행하였다. 숙성 후에, 샘플을 HPLC에 의해 분석하고 나서, 불순물(알려진 불순물: 덱사메타손; 알려지지 않은 불순물: RRT 0.97, RRT 0.89, RRT 1.47)에 대해 평가하였다. 안정성 결과를 대조군의 백분율로서 제시한다(냉장 샘플). 사용한 HPLC 조건은 다음과 같았다:

[0120] 칼럼: 워터스 엑스테라 RPC18 칼럼, 5㎛, 4.6×250㎜

[0121] 이동상 A(MP A): 0.02M 폼산암모늄

[0122] 이동상 B(MP B): 아세토나이트릴

[0123] 칼럼 온도: 40℃

[0124] 검출: UV 242㎚

[0125] 구배 조건:

[0126]

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

[0127] 주사 용적: 50㎕

[0128] 실행 시간: 30분

[0129] 희석제: 0.02M 폼산암모늄 중에서 30% 아세토나이트릴

[0130] 안정성 연구 결과를 표 8에 제시한다.

표 8

SP-102 (1.25% HA)의 안정성 요약

저장 온도 (℃)	시간 (일수)	분석 (대조군의 %)	불순물% (덱사메타손)	알려지지 않은 불순물%
2-8	72	100.0	0.08	0.00 (RRT 0.97) 0.00 (RRT 0.89) 0.18 (RRT 1.47)
실온	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)

[0131]

[0132] 안정성 데이터는 SP-102(1.25% HA)가 주위 실온에서 2.4개월까지 또는 2% 미만의 분해와 함께 50℃에서 적어도 34일까지 안정하다는 것을 입증한다. 공지된 불순물(덱사메타손)은 1.1%로 증가되었고, 알려지지 않은 불순물(RRT 1.47)은 1.7%로 증가되었다. SP-102(1.25% HA)의 안정성은 황산수소나트륨(항산화제) 및 벤질 알코올(보존제)를 함유하는 상업적 덱사메타손 인산나트륨과 유사하다.

[0133] **실시예 5. SP-102 제형의 생체내 연구**

[0134] 본 실시예는 0.5%, 1.0% 및 1.25% 하이알루론산나트륨을 함유하는 SP-102 제형의 생체내 연구를 기재한다.

[0135] 2마리의 돼지를 이용하여 생체내 연구를 수행하였다. 동물 둘 다의 경막외 공간을 동일한 해부학적 위치(L4과 L5 척추골 사이 그리고 마지막 가슴과 L1 척추골 사이)에서 접근하였다. 몇몇 시험 제형을 경막외 공간에 주사하였다. 일부 제형을 별개로 주사한 반면, 다른 제형을 작업실에서 조제하였다. 작업실에서 조제한 제형은 상업적 덱사메타손(4㎎/㎖)과 조영제(액체(이소뷰(Isovue)(등록상표) 300) 또는 분말 형태 중 하나)의 조합물이었다. 시험 제형의 주사 후에, 경막외 공간에서 시험 제형의 확산을 모니터링하기 위해 몇몇 형광투시경 영상을 15분 간격으로 기록하였다.

[0136] 동물을 후속적으로 앙와 횡와로 재위치시켰고, 우측 넙다리동맥 상에서의 셀징거(seldinger) 기법 접근 후에 척추 동맥은 좌측 쇄골하동맥으로부터 캐뉼러를 삽입하였다. 시험 제형을 전달하기 위해 추골동맥을 사용한 한편, 뇌줄기 상에 특별한 관심을 두고 뇌로부터의 형광 투시경 영상을 기록하였다. 한 마리 동물에서 우측 추골 동맥을 사용하였고(동물 #1), 두 번째 동물에서 좌측 추골동맥을 사용하였다(동물 #2).

[0137] 경막외 주사 시험 과정

[0138] 동물 #1에 3가지 별개의 제형을 주사하였다. 제형은 다음과 같았다:

[0139] 주사 1(대조군): 2㎖의 덱사메타손 인산나트륨(4㎎/㎖) 및 647 이오헥솔(조영제).

[0140] 주사 2: 2㎖ SP-102(0.5% HA) 및 647㎎ 이오헥솔.

[0141] 주사 3: 2㎖ SP-102(1.25% HA) 및 647㎎ 이오헥솔.

[0142] 동물 1의 주사 직후에 기록한 주사후 이미지를 대조군에 대해 그리고 제형 SP-102(0.5% HA) 및 SP-102(1.25% HA)에 대해 도 3a 내지 도 3c에 나타낸다. 주사 후 30분 및 60분에 기록한 대응하는 이미지를 도 4a 내지 도 4c 및 도 5a 내지 도 5c에 제시한다. 대조군 및 제형 SP-102(1.25% HA)에 대한 주사 후 120분에 기록한 이미지를 도 6a 내지 도 6b에 나타낸다. 마지막으로, 제형 SP-102(1.25% HA)에 대한 주사 후 180분에 기록한 이미지를 도 7에 나타낸다.

[0143] 동물 #2에 2가지 별개의 제형을 주사하였다. 제형은 다음과 같았다:

[0144] 주사 1: 2㎖ SP-102(1.0% HA) 및 647㎎ 이오헥솔.

[0145] 주사 2: 2㎖ SP-102(1.25% HA) 및 647㎎ 이오헥솔.

[0146] 주사 직후에 기록한 주사후 이미지를 제형 SP-102(1.0% HA) 및 SP-102(1.25% HA)에 대해 도 8a 내지 도 8b에 나타낸다. 주사 후 30분, 60분 및 120분에 기록한 대응하는 이미지를 도 9a 내지 도 9b, 도 10a 내지 도 10b, 및 도 11a 내지 도 11b에 각각 제시한다. 마지막으로, 제형 SP-102(1.25% HA)에 대한 주사 후 180분에 기록한 이미지를 도 12에 나타낸다.

[0147] 경막외주사 시간 과정 연구는 SP-102(1.25% HA)가 상업적 제품보다 상당히 더 긴 시간 동안 주사 부위에 국소화된다는 것을 나타낸다.

[0148] 시간의 함수로서 가시적 콘트라스트 염료의 추정 백분율을 추적함으로써 두 동물의 주사후 이미지를 그래프로 도시한다(도 13). 하이알루론산나트륨의 첨가가 용량 의존적 방식으로 덱사메타손의 체류 시간 연장을 초래한다는 것은 분명하다. SP-102(1.25% HA)의 경막외 체류 반감기는 대략 110분이다. 대조적으로, 상업적 주사용 스테로이드 제품(예컨대 데포-메드롤(Depo-Medrol) 및 데카드론(Decadron))의 경막외 체류 반감기는 대략 15분이다(도 14).

[0149] **실시예 6. SP-102 제형의 조직병리학적 연구**

[0150] 실시예 4로부터의 상업적 덱사메타손 및 SP-102(1.25% HA)의 주사는 육안병리학에 의해 그리고 조직병리학에 의해 분석하였다. 간략하게, 검시는 신체의 외면, 모든 구멍 및 가슴 및 복강(이들의 내용물을 포함) 검사를 포함하였다. 뇌의 육안 검사를 또한 수행하였다. 뇌를 수집하고 나서, 적어도 24시간 동안 10% NBF(중성 완충 포말린) 중에 침지시켰다. 후속적으로, 절편을 4㎛로 절단하고, 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하고 나서, 광현미경을 이용하여 시험하였다. 출혈 및/또는 괴사/경색증의 관찰을 표 9에 요약한다. 병리 데이터는 상업적 덱사메타손 또는 SP-102(1.25% HA) 중 하나의 주사 후에 감염 또는 출혈의 징후가 없다는 것을 나타낸다.

표 9

상업적 덱사메타손 및 SP-102(1.25% HA)의 조직병리학

동물 #	슬라이드 #	출혈 *	괴사/경색 *
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

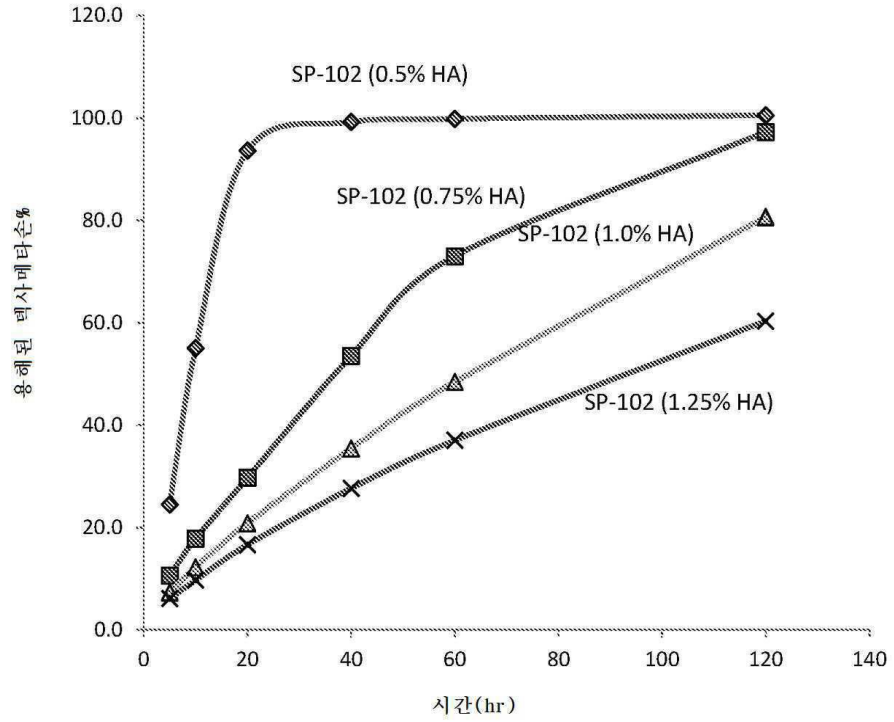
[0151]

* 스코어링: 0, 없음; 1, 최소; 2, 경증; 3, 중등증; 4, 중증

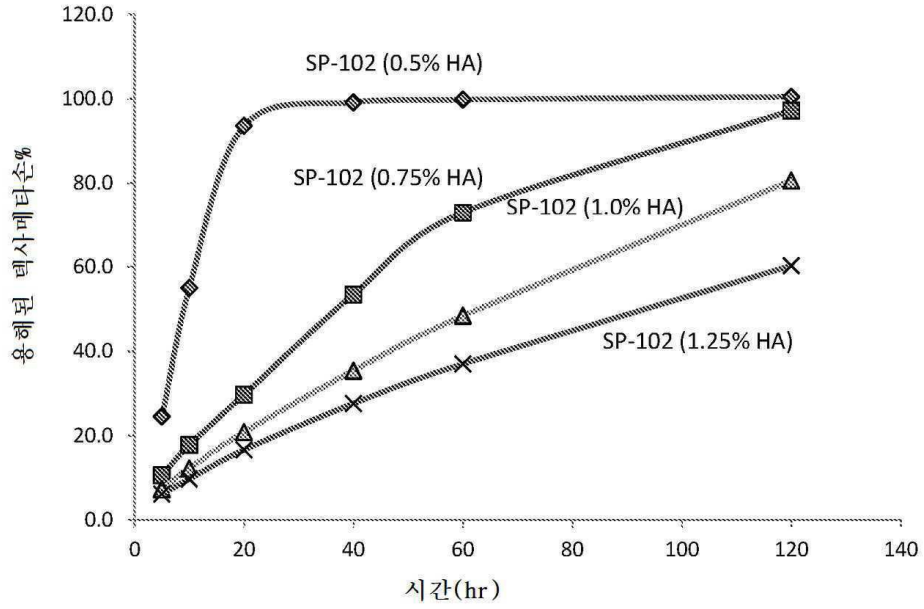
[0152]

도면

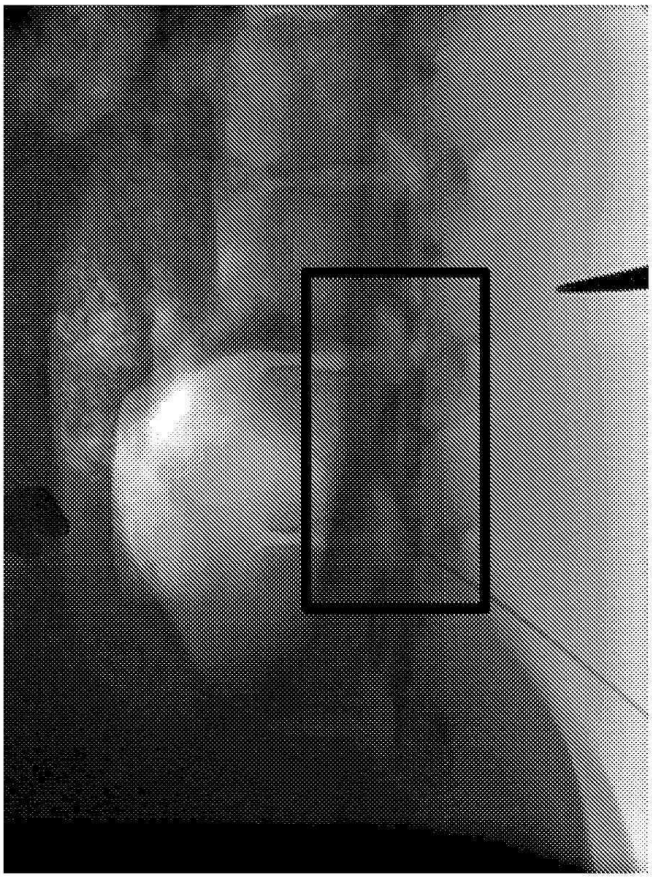
도면1


120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
20
40
60
80
100
120
140
SP-102 (0.5% HA)
SP-102 (0.75% HA)
SP-102 (1.0% HA)
SP-102 (1.25% HA)
용해된 텍사메타손%
시간(hr)

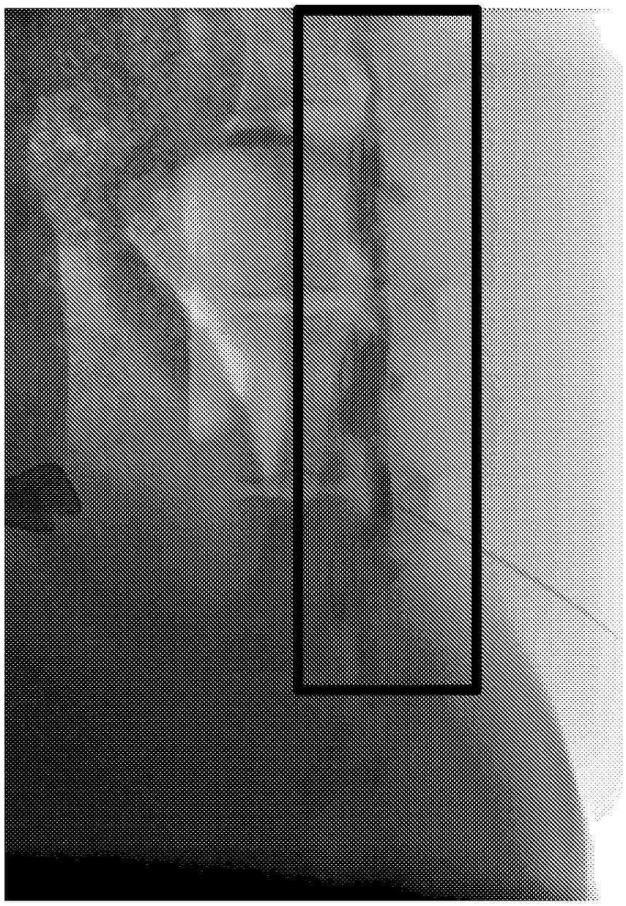
도면2


120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
20
40
60
80
100
120
140
SP-102 (0.5% HA)
SP-102 (0.75% HA)
SP-102 (1.0% HA)
SP-102 (1.25% HA)
용해된 텍사메타손%
시간(hr)

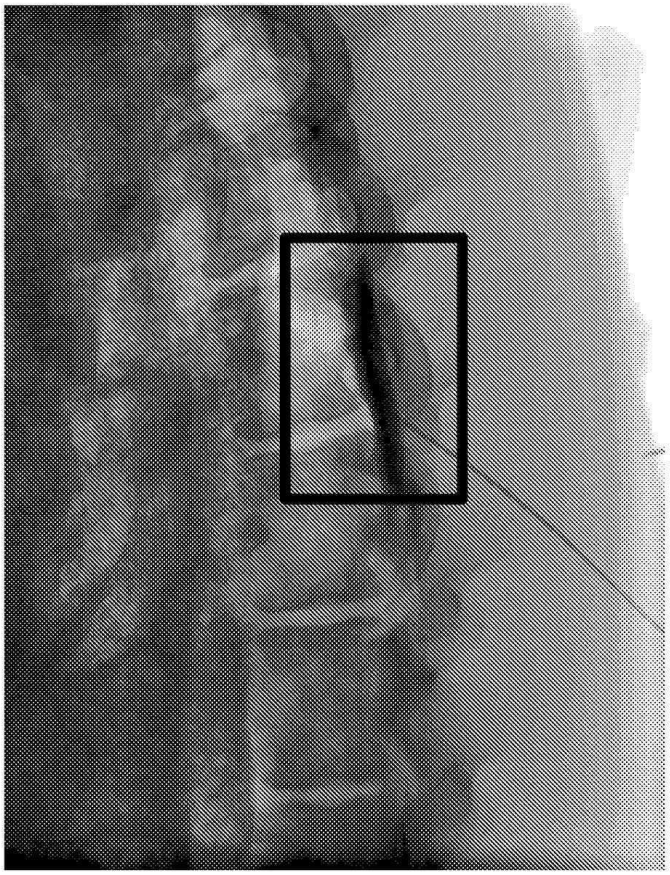
도면3a



도면3b



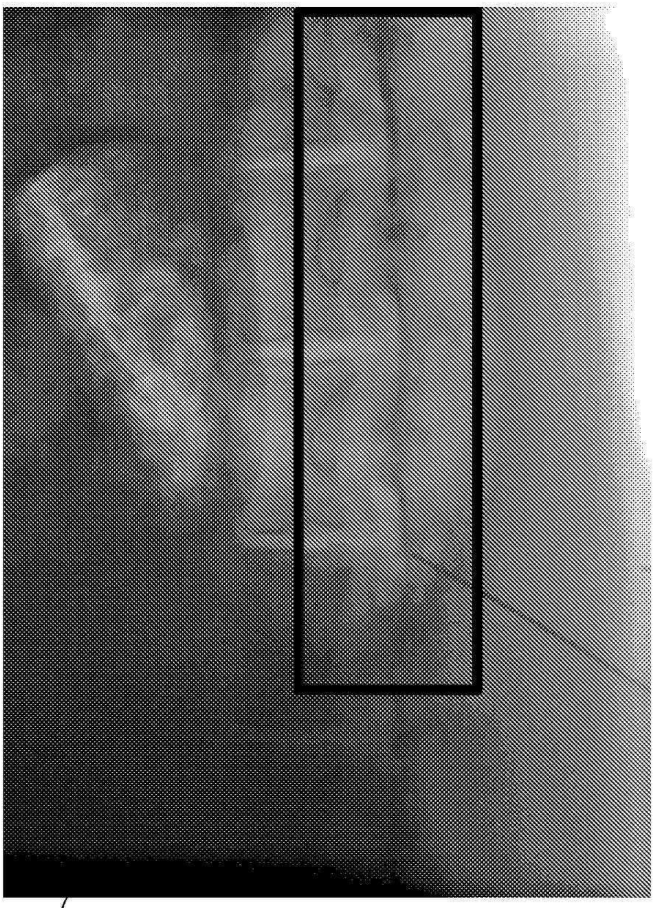
도면3c



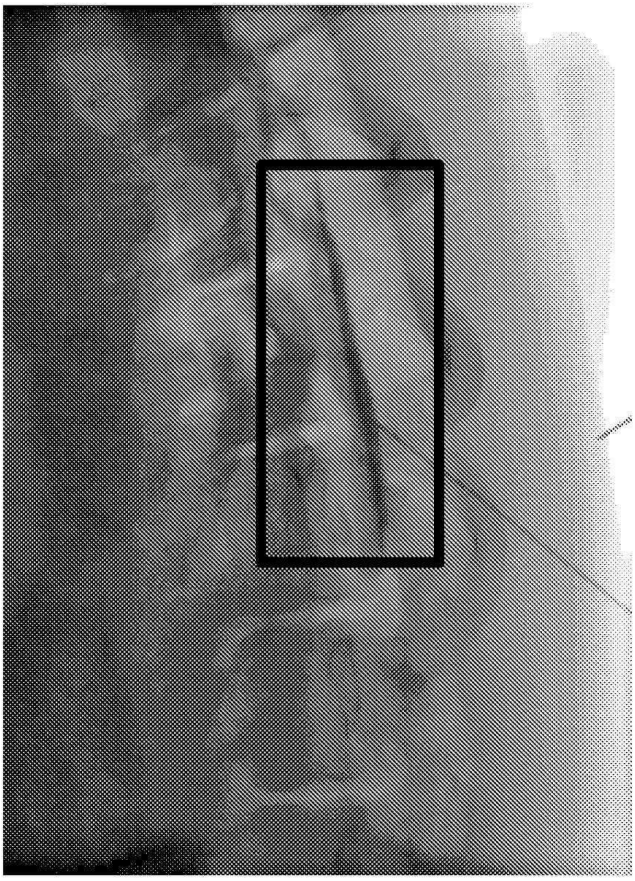
도면4a



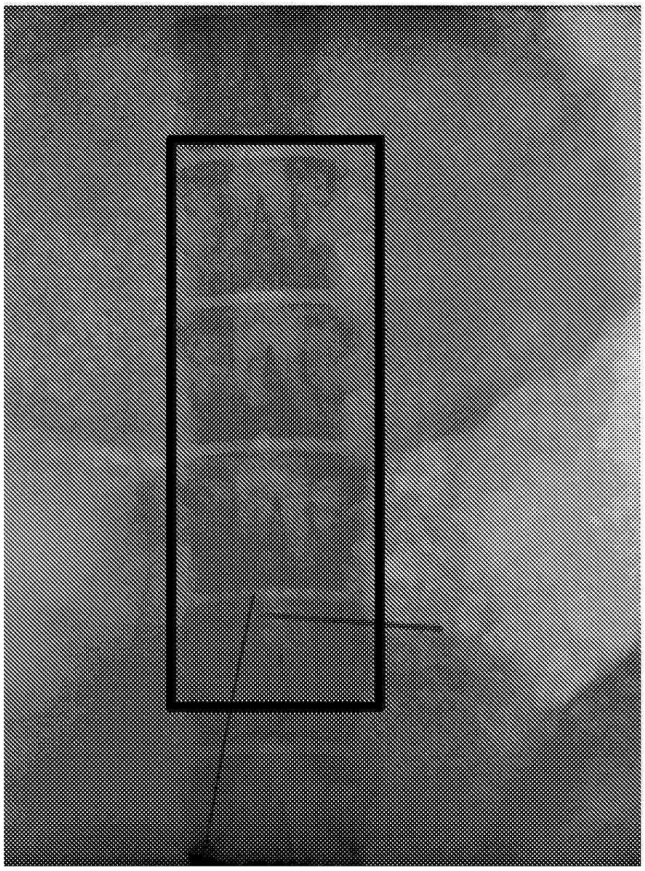
도면4b



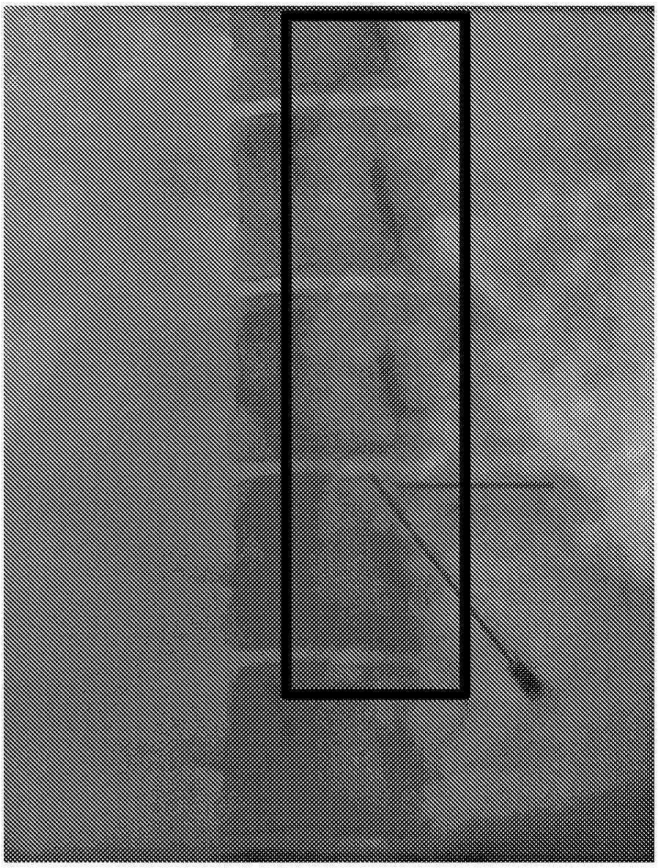
도면4c



도면5a

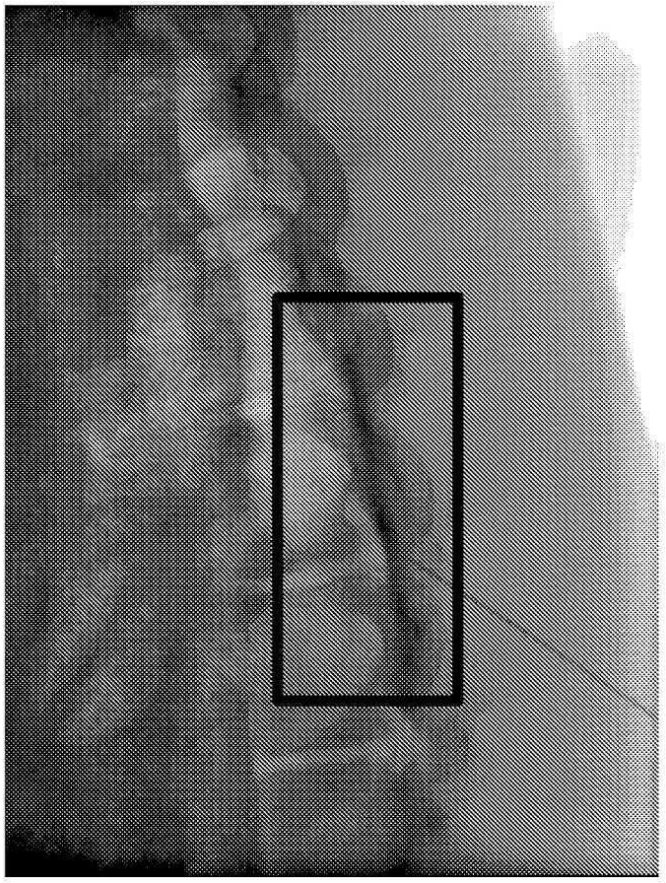


도면5b

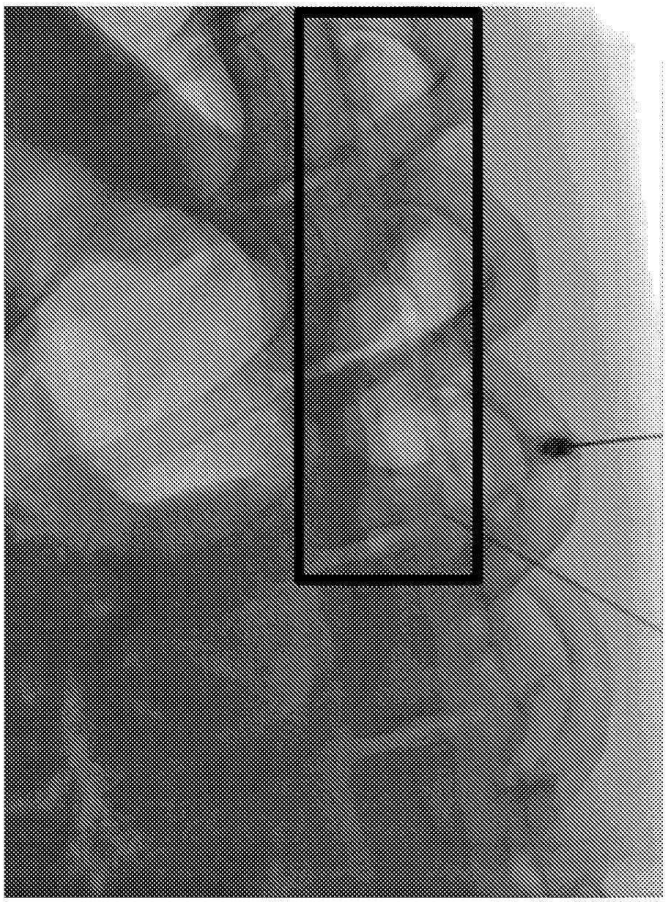


10

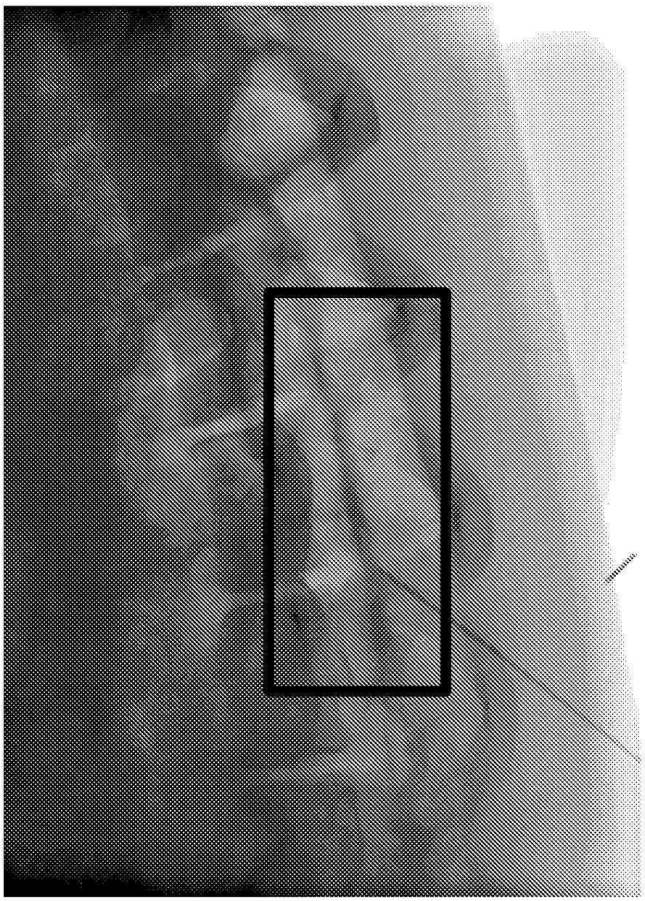
도면5c



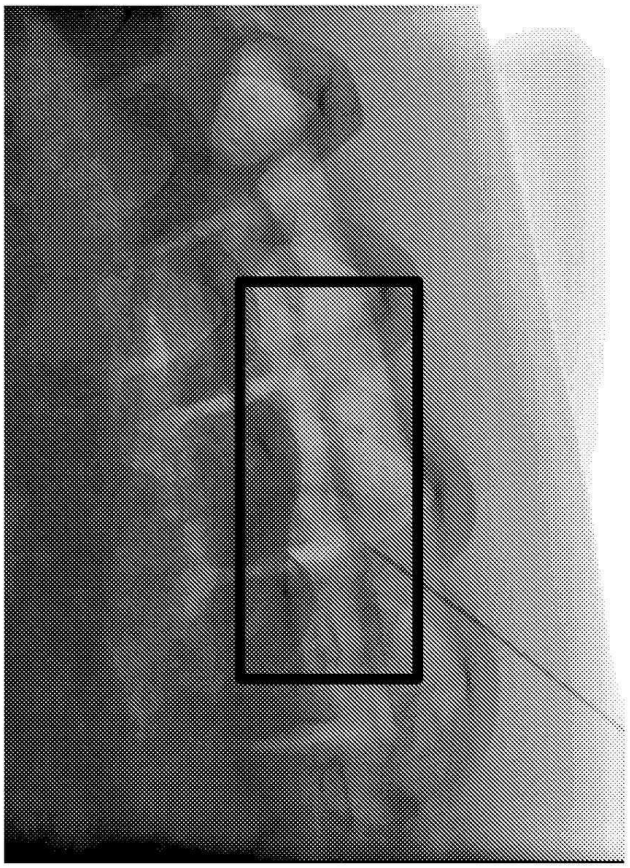
도면6a



도면6b



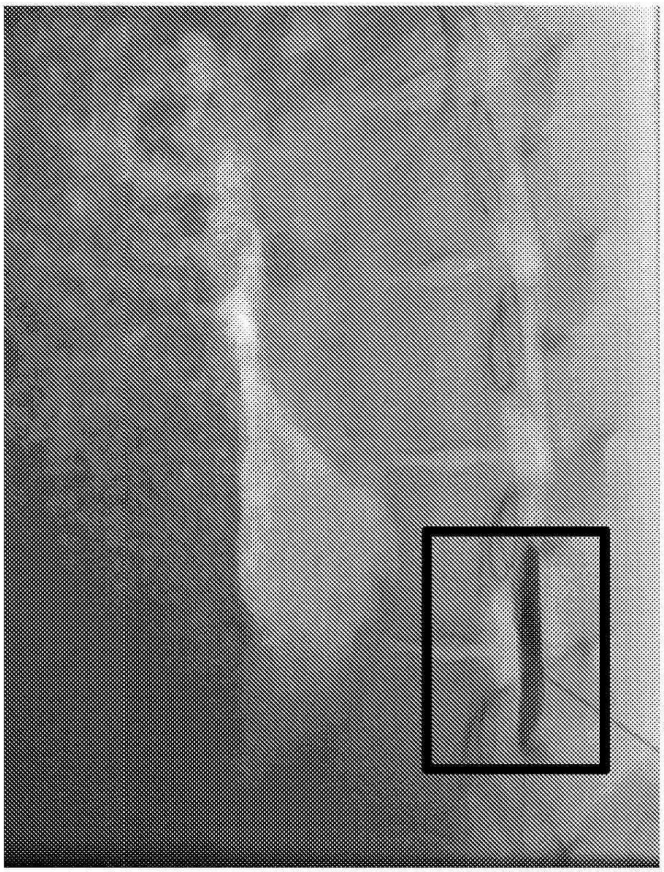
도면7



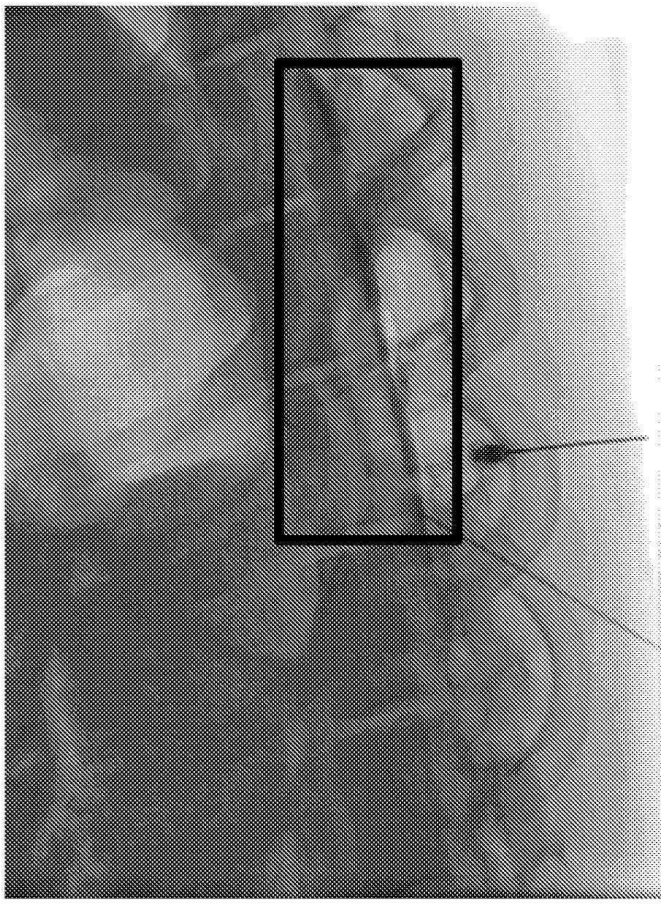
도면8a



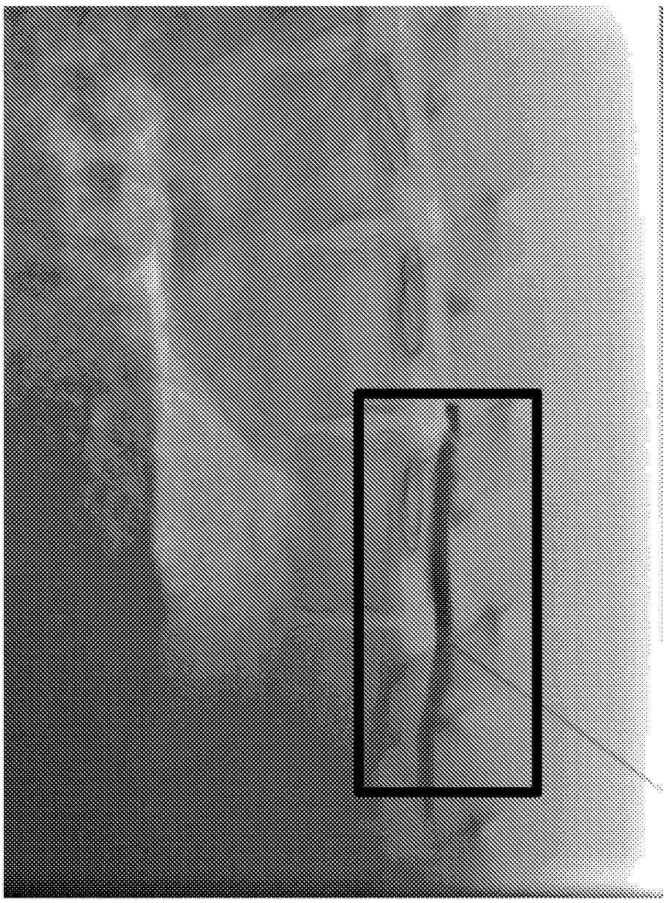
도면8b



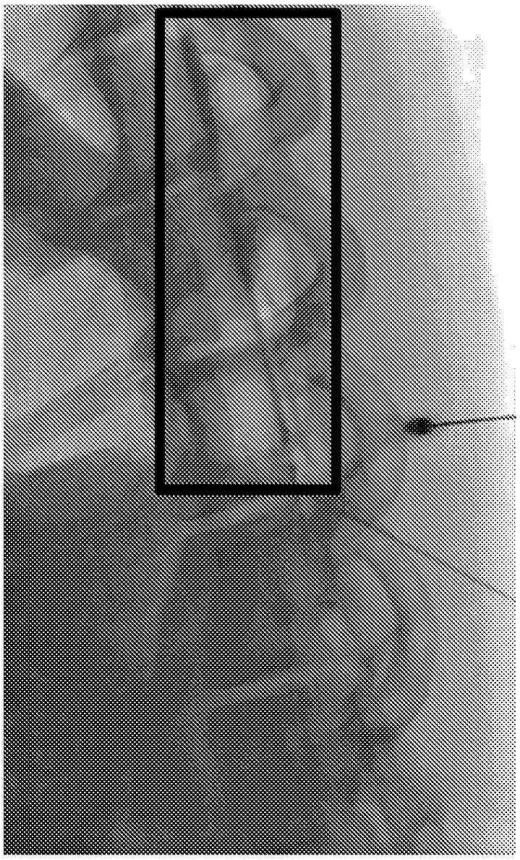
도면9a



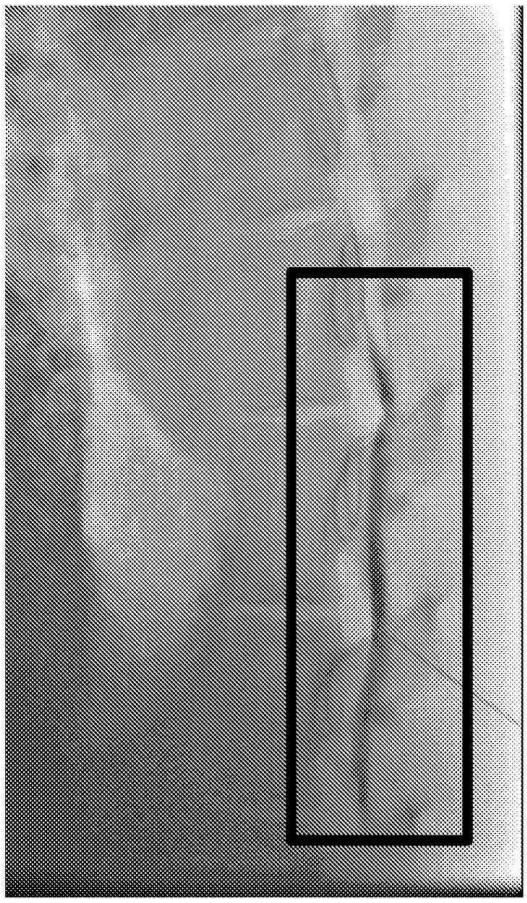
도면9b



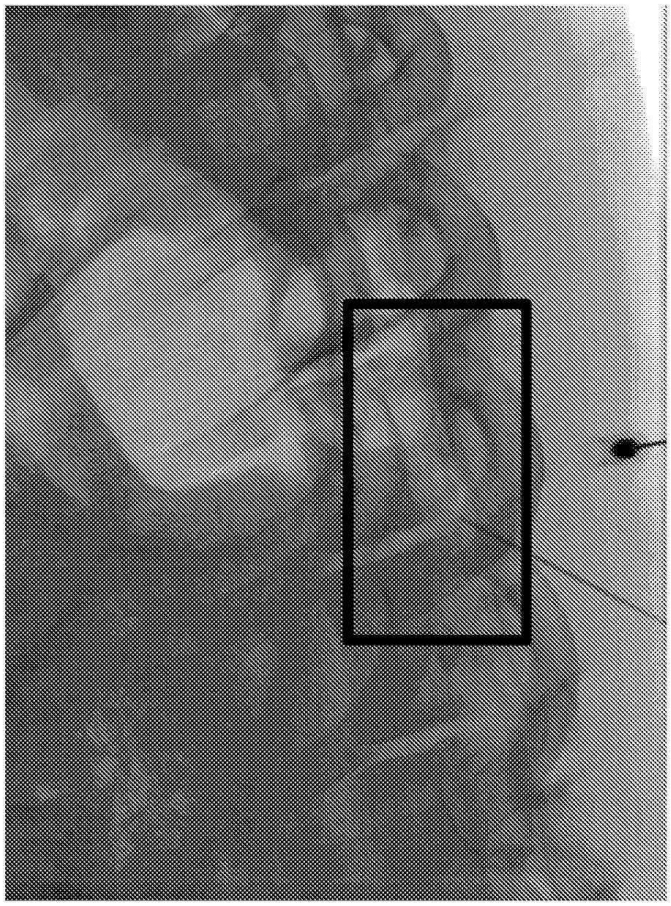
도면10a



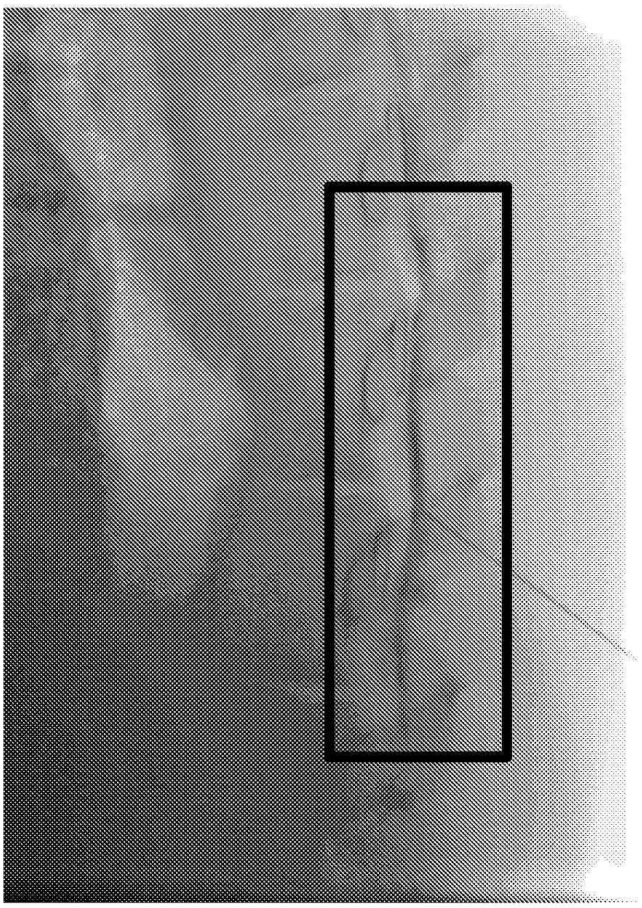
도면10b



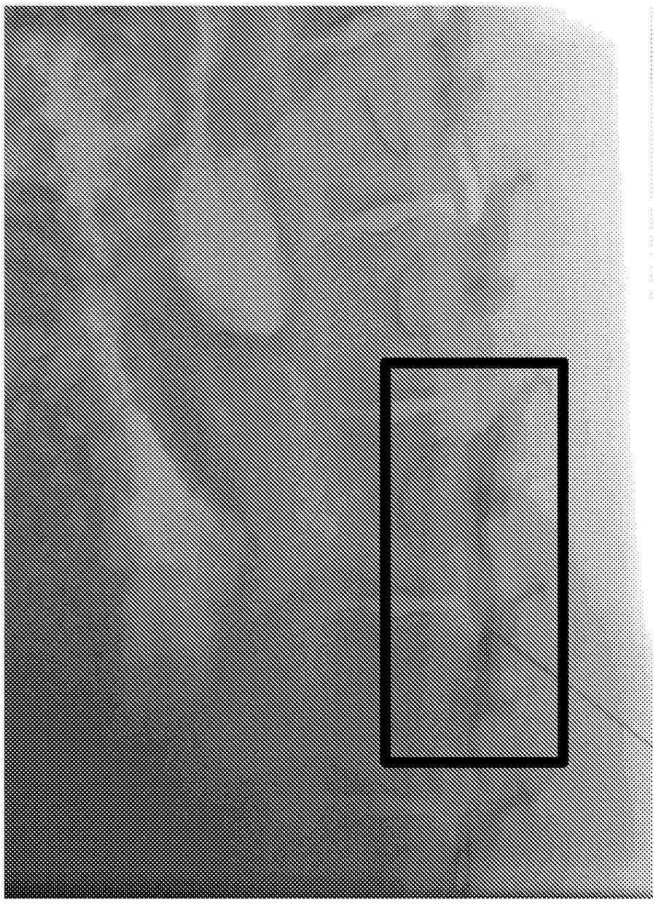
도면11a



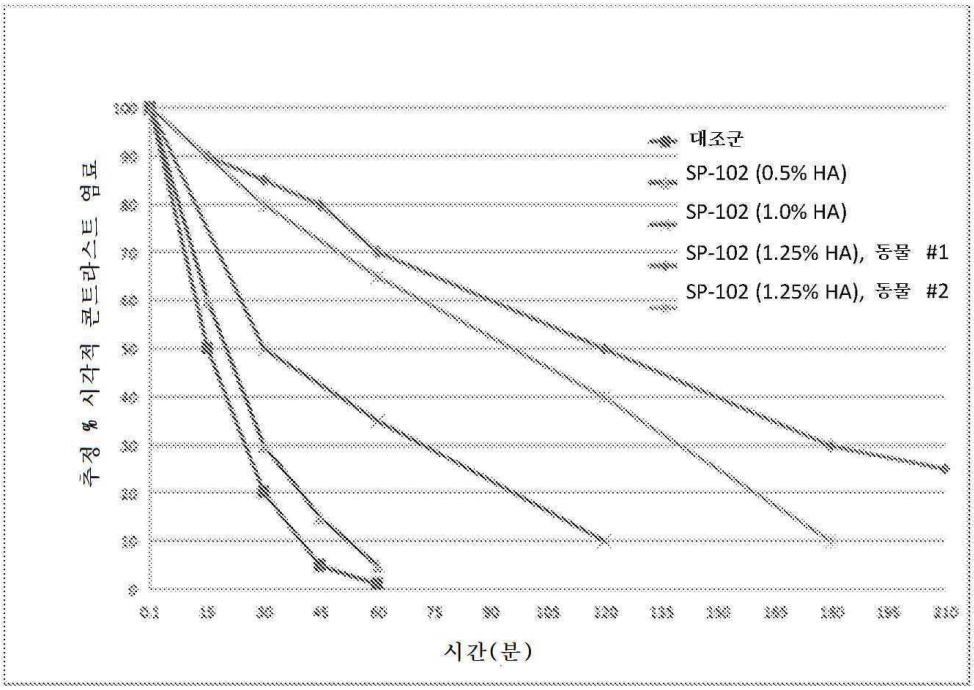
도면11b



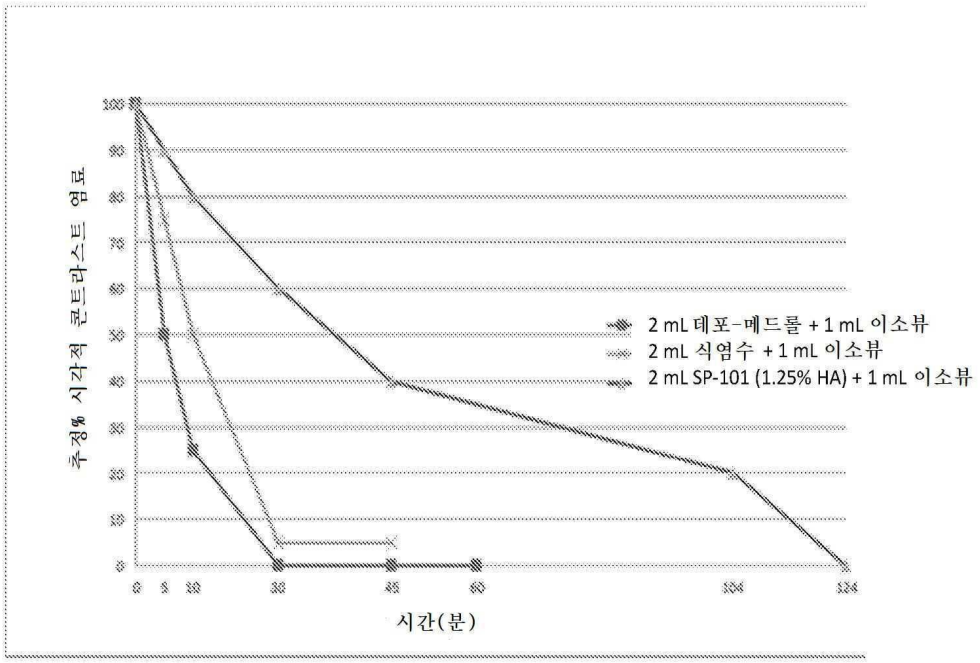
도면12



도면13


대조군
SP-102 (0.5% HA)
SP-102 (1.0% HA)
SP-102 (1.25% HA), 동물 #1
SP-102 (1.25% HA), 동물 #2
추정 % 시각적 콘트라스트 염료
시간(분)

도면14


추정% 시각적 콘트라스트 염료
시간(분)
2 mL 데포-메드롤 + 1 mL 이소뷰
2 mL 식염수 + 1 mL 이소뷰
2 mL SP-101 (1.25% HA) + 1 mL 이소뷰