

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0104131
(43) 공개일자 2023년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)

A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/20 (2017.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7012932

(22) 출원일자(국제) 2021년09월21일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년04월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/051349

(87) 국제공개번호 WO 2022/061303

국제공개일자 2022년03월24일

(30) 우선권주장

63/081,164 2020년09월21일 미국(US)

(71) 출원인

안타레스 팔마, 인코퍼레이티드

미국, 뉴저지 08628, 유잉, 스위트 300, 프린스턴
사우스 100

(72) 발명자

첸, 샤오밍

미국, 뉴저지 07090, 웨스트필드, 블레바드 620

웅, 샤오웨이

미국, 뉴저지 08502, 벨 미드, 리젠트 코트 1

(74) 대리인

강명구

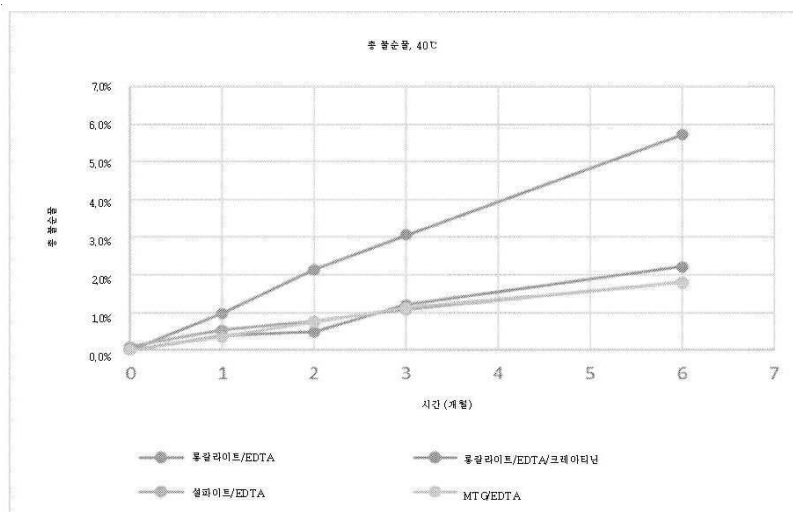
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤의 수성 약학 제형

(57) 요약

수성 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 제형이 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/20 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약 50 내지 약 150 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 50 내지 약 60 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 60 내지 약 70 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 70 내지 약 80 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 약 60 내지 약 65 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 65 내지 약 70 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 약 120 내지 약 130 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 130 내지 약 140 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 140 내지 약 150 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 약 130 내지 약 135 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 135 내지 약 140 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 약 50 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 55 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 60 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 65 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 70 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 75 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 80 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 85 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 90 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 95 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 100 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 105 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 110 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 115 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 120 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 125 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 130 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 135 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 140 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 145 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 150 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 약 60 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 61 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 62 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 63 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 64 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 65 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 66 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 68 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 69 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 70 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 약 67 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.1 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.2 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.3 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.4 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.5 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.6 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.7 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.8 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.9 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 68 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 약 130 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 131 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 132 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 133 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 135 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 136 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 137 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 138 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 139 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 140 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 약 134 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.1 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.2 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.3 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.4 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.5 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.6 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.7 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.8 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.9 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 135 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2.5 내지 약 3.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 3.5 내지 약 4.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.5 내지 약 5.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.5 내지 약 6.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 6.5 내지 약 7.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 7.5 내지 약 8.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 8.5 내지 약 9.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.5 내지 약 10.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.5 내지 약 11.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 11.5 내지 약 12.5 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4 내지 약 4.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.25 내지 약 4.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.5 내지 약 4.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.75 내지 약 5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5 내지 약 5.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.25 내지 약 5.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.5 내지 약 5.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 5.75 내지 약 6 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 9 내지 약 9.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.25 내지 약 9.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.5 내지 약 9.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.75 내지 약 10 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10 내지 약 10.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.25 내지 약 10.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.5 내지 약 10.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 10.75 내지 약 11 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.6 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.7 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.8 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.9 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.1 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.2 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.3 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.4 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 5.5 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 15

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 9.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.6 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.7 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.8 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.9 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.1 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.2 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.3 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.4 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 10.5 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.5 내지 약 2.5 mg/mL 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5 내지 약 25 mg/mL 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 내지 약 1 mg/mL 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 약학 제형이 약 7.5 내지 약 9.5의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 약학 제형이 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 약 8.5, 약 8.6, 약 8.7, 약 8.8, 약 8.9, 또는 약 9의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제형이 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.05% 미만 또는 0.05% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3개월 동안 25°C에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.07% 미만 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3개월 동안 25°C에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.01% 미만, 또는 0.01% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.02% 미만, 또는 0.02% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.03% 미만, 또는 0.03% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.04% 미만, 또는 0.04% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.06% 미만, 또는 0.06% 이하의 불순물, 또는 불순물을 포함하지 않거나, 0.07% 미만, 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6개월 동안 25°C에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.20% 미만, 또는 0.02% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6개월 동안 25°C에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.1% 미만, 또는 0.1% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.11% 미만, 또는 0.11% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.12% 미만, 또는 0.12% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.13% 미만, 또는 0.13% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.14% 미만, 또는 0.14% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.15% 미만, 또는 0.15% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.16% 미만, 또는 0.16% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.17% 미만, 또는 0.17% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.18% 미만, 또는 0.18% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.19% 미만, 또는 0.19% 이하의 불순물, 또는 불순물을 포함하지 않거나, 0.2% 미만, 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.35% 미만, 또는 0.35% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.7% 미만, 또는 0.7% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 1.5% 미만, 또는 1.5% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 2% 미만, 또는 2% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

청구항 30

히드로코티손 또는 히드로코티손 인산나트륨을 이룰 필요로 하는 환자에서 투여함으로써 완화되는 질환, 병태 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 수성 약학 제형의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 부은 관절 및/또는 힘줄, 통증성 관절 및/또는 힘줄, 테니스 엘보 및/또는 골프의 엘보 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 천식, 알레르기성 반응, 상해 또는 감염으로 인한 중증 쇼크, 및/또는 부신의 부전 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 염증을 포함하는, 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 천식, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 약물 과민 반응, 다년성 또는 계절성 알레르기성 비염, 혈청병, 및/또는 수혈 반응을 포함하는, 방법.

청구항 35

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 수포성 포진성 피부염(bullous dermatitis herpetiformis), 박탈성 홍피증(exfoliative erythroderma), 균상 식육종(mycosis fungoides), 천포창(pemphigus), 중증 다형 홍반(severe erythema multiforme)(스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome))으로부터 선택되는 피부 질환을 포함하는, 방법.

청구항 36

제30항에 있어서, 질환, 병태, 또는 장애가 원발성 또는 속발성 부신피질 부전(primary or secondary adrenocortical insufficiency), 선천성 부신 과형성(congenital adrenal hyperplasia), 암과 관련된 고칼슘혈증(hypercalcemia), 및/또는 비화농성 갑상선염(nonsuppurative thyroiditis)으로부터 선택되는 내분비 장애를 포함하는, 방법.

청구항 37

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 위장 질환을 포함하는, 방법.

청구항 38

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 국소 장염(전신 요법) 및 궤양성 대장염으로부터 선택되는 위장 질환을 포함하는, 방법.

청구항 39

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 후천성(자가면역) 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 선천성(에리트로이드) 저형성 빈혈(hypoplastic anemia)(다이아몬드-블랙판 빈혈(Diamond-Blackfan anemia)), 성인에서의 특발성 혈소판감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), 순수 적혈구 무형성증(pure red cell aplasia), 이차 혈소판감소증(secondary thrombocytopenia)의 선택된 사례로부터 선택되는 혈액학적 장애를 포함하는, 방법.

청구항 40

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 신경 또는 심근 침범을 동반한 선모충증(trichinosis), 지주막하 차단 또는 임박한(impending) 차단을 동반한 결핵성 수막염(tuberculous meningitis) 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 41

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 신생물 질환을 포함하는, 방법.

청구항 42

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 백혈병 및/또는 림프종의 완화적 관리를 포함하는, 방법.

청구항 43

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 다발성 경화증의 급성 악화; 원발성 또는 전이성 뇌 종양, 또는 개두술(craniotomy)과 관련된 뇌 부종으로부터 선택되는 신경계 병태를 포함하는, 방법.

청구항 44

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 포도막염(uveitis) 및 안구염증 병태로부터 선택되는 안구 질환을 포함하는, 방법.

청구항 45

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 신장 질환을 포함하는, 방법.

청구항 46

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 특발성 신증후군(idiopathic nephrotic syndrome) 또는 홍반성 낭창(lupus erythematosus)으로 인한 단백뇨의 이뇨 또는 관해를 유도하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 47

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 베릴륨증(berylliosis), 전격성(fulminating) 또는 파종성(disseminated) 폐 결핵, 특발성 호산구성 폐렴(idiopathic eosinophilic pneumonias), 증상성 사르코이드증(symptomatic sarcoidosis)으로부터 선택되는 호흡기 질환을 포함하는, 방법.

청구항 48

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 급성 통풍성 관절염(acute gouty arthritis); 급성 류마티스성 심장염(acute rheumatic carditis); 강직성 척추염(ankylosing spondylitis); 건선성 관절염(psoriatic arthritis); 소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis)을 포함하는 류마티스 관절염으로부터 선택되는 류마티스 장애를 포함하는, 방법.

청구항 49

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 피부근염(dermatomyositis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 다발근육염(polymyositis), 및 전신 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)을 포함하는, 방법.

청구항 50

제30항에 있어서, 질환, 병태 또는 장애가 원발성 부신 기능 부전, 급성 부신 기능 부전, 및 속발성 부신 기능 부전으로부터 선택되는 부신 기능 부전을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 21일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/081,164호의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 히드로코티손 및 히드로코티손 전구약물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 관련 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 히드로코티손(hydrocortisone)은 약제로서 공급될 때 호르몬 코티솔의 명칭이다. 이는 경구 투여, 정맥 주사, 또는 국소 적용에 사용된다. 이는 아나필락시스 및 혈관 부종과 같은 중증 알레르기 반응의 치료에 주사로 투여되는 면역억제 약물로서 사용된다. 이는 알레르기성 발진, 습진, 건선, 가려움증 및 기타 염증성 피부 병태에 국소적으로 사용될 수 있다.

[0006] 치료적 히드로코티손은 일차 글루코코르티코이드 및 경미한 무기질코르티코이드 효과를 갖는 부신에 의해 생산된 천연 히드로코티손 호르몬의 합성 또는 반합성 유사체이다. 글루코코르티코이드 수용체 작용제로서, 히드로코티손은 단백질 이화작용, 글루코코르티코이드, 모세관 벽 안정성, 칼슘의 신장 배설을 촉진하고, 면역 및 염증 반응을 억제한다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 약 50 내지 약 150 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형을 제공한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 50 내지 약 60 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 60 내지 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 70 내지 약 80 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 60 내지 약 65 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 65 내지 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 120 내지 약 130 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 130 내지 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 140 내지 약 150 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 130 내지 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 135 내지 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 50 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 55 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 60 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 65 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 75 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 80 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 85 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 90 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 95 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 100 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 105 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 110 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 115 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 120 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 125 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 130 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 145 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 150 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 60 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 61 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 62 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 63 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 64 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 65 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 66 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 68 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 69

mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 67 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.1 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.2 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.3 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.4 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.5 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.6 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.7 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.8 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 67.9 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 68 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 130 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 131 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 132 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 133 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 136 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 137 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 138 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 139 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 134 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.1 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.2 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.3 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.4 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.5 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.6 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.7 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.8 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.9 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함한다.

[0008] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 수정 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 약 2.5 내지 약 3.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 3.5 내지 약 4.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.5 내지 약 5.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.5 내지 약 6.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 6.5 내지 약 7.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 7.5 내지 약 8.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 8.5 내지 약 9.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.5 내지 약 10.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.5 내지 약 11.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 또는 약 11.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 4 내지 약 4.25 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.25 내지 약 4.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.5 내지 약 4.75 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.75 내지 약 5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5 내지 약 5.25 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.25 내지 약 5.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.5 내지 약 5.75 mg/mL의 모노티오글리세롤, 또는 약 5.75 내지 약 6 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 9 내지 약 9.25 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.25 내지 약 9.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.5 내지 약 9.75 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.75 내지 약 10 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10 내지 약 10.25 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.25 내지 약 10.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.5 내지 약 10.75 mg/mL의 모노티오글리세롤, 또는 약 10.75 내지 약 11 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 4.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.6 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.7 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.8 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 4.9 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.1 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.2 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.3 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 5.4 mg/mL의 모노티오글리세롤, 또는 약 5.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 약 9.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.6 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.7 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.8 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 9.9 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.1 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.2 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.3 mg/mL의 모노티오글리세롤, 약 10.4 mg/mL의 모노티오글리세롤, 또는 약 10.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함한다.

[0009] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수정 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 약 0.5 내지 약 2.5 mg/mL의 일염기(monobasic) 인산나트륨을 추가로 포함한다.

[0010] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수정 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 약 5 내지 약 25 mg/mL의 이염기(dibasic) 인산나트륨을 추가로 포함한다.

[0011] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수정 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 약 0.1 내지 약 1 mg/mL의 이나트륨(disodium) EDTA를 추가로 포함한다.

[0012] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수정 약학 제형을 제공하며, 상기 약학 제형은 약 7.5 내지 약 9.5의 pH를 갖는다.

[0013] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수정 약학 제형을 제공하며, 상기 약학 제형은 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 약 8.5, 약 8.6, 약 8.7, 약 8.8, 약 8.9, 또는 약 9의 pH를 갖는다.

- [0014] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0015] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.07% 미만, 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0016] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 25℃에서 약 3개월 동안 저장 시, 상기 제형은 불순물을 포함하지 않거나, 0.01% 미만, 또는 0.01% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.02% 미만, 또는 0.02% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.03% 미만, 또는 0.03% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.04% 미만, 또는 0.04% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.06% 미만, 또는 0.06% 이하의 불순물, 또는 불순물을 포함하지 않거나, 0.07% 미만, 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0017] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 상기 제형은 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.20% 미만, 또는 0.20% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0018] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시, 상기 제형은 불순물을 포함하지 않거나, 0.1% 미만, 또는 0.1% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.11% 미만, 또는 0.11% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.12% 미만, 또는 0.12% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.13% 미만, 또는 0.13% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.14% 미만, 또는 0.14% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.15% 미만, 또는 0.15% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.16% 미만, 또는 0.16% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.17% 미만, 또는 0.17% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.18% 미만, 또는 0.18% 이하의 불순물, 불순물을 포함하지 않거나, 0.19% 미만, 또는 0.19% 이하의 불순물, 또는 불순물을 포함하지 않거나, 0.2% 미만, 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0019] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 약 1개월 동안 40℃에서 저장 시, 상기 제형은 불순물을 포함하지 않거나, 0.35% 미만, 또는 0.35% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0020] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 약 2개월 동안 40℃에서 저장 시, 상기 제형은 불순물을 포함하지 않거나, 0.7% 미만, 또는 0.7% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0021] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 약 3개월 동안 40℃에서 저장 시, 상기 제형은 불순물을 포함하지 않거나, 1.5% 미만, 또는 1.5% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0022] 일부 실시예에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 히드로코티손 인산나트륨 및 모노티오글리세롤 수성 약학 제형을 제공하며, 약 6개월 동안 40℃에서 저장 시, 상기 제형은 불순물을 포함하지 않거나, 2% 미만, 또는 2% 이하의 불순물을 포함한다.
- [0023] 일 실시예에서, 본 개시내용은 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 및/또는 이의 임의의 하나의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 비활성 성분을 포함하는 약학 제형이다. 일부 실시예에서, 히드로코티손 전구약물은 히드로코티손 에스테르다. 일부 실시예에서, 히드로코티손 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 히드로코티손 인산나트륨, 히드로코티손 숙신산염, 히드로코티손 수소 숙신산염, 히드로코티손 부티레이트, 히드로코티손 아세테이트로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 히드로코티손 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 히드로코티손 인산나트륨이다. 일부 실시예에서, 약학 제형에서 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시예에서, 약학 제형에서 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시예에서, 약학 제형에서 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 25 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시예에서, 약학 제형에서 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 50 mg/mL, 약 51 mg/mL, 약 52 mg/mL, 약 53 mg/mL, 약 54 mg/mL, 약 55 mg/mL, 약 56 mg/mL, 약 57 mg/mL, 약 58 mg/mL, 약

59 mg/mL, 약 60 mg/mL, 약 61 mg/mL, 약 62 mg/mL, 약 63 mg/mL, 약 64 mg/mL, 약 65 mg/mL, 약 66 mg/mL, 약 67 mg/mL, 약 68 mg/mL, 약 69 mg/mL, 또는 약 70 mg/mL이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 비활성 성분은 완충제, 킬레이트제, 항산화제, pH 조절제, 및 용매로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 완충제는 무수 일염기 인산나트륨 및 무수 이염기 인산나트륨으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 킬레이트제는 이나트륨 EDTA이다. 일부 실시예에서, 항산화제는 모노티오글리세롤이다. 일부 실시예에서, pH 조절제는 수산화나트륨 및 HCl로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 용매는 물이다.

도면의 간단한 설명

[0024]

전술한 요약뿐만 아니라 본 발명의 실시예에 대한 다음의 상세한 설명은 첨부된 도면 및 도면과 함께 관독될 때 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 3개의 선도(lead) 제형의 안정성을 도시한다.

도 2는 본원에 기술된 개발된 분석 방법을 사용하는 HCP의 전형적인 크로마토그램을 도시한다.

도 3a는 0.1 N HCl을 사용하는 HCP의 산 가수분해를 도시한다. 도 3b는 0.1 N NaOH를 사용하는 HCP의 알칼리 가수분해를 도시한다. 도 3c는 건조 열을 사용하는 HCP의 열적 열화를 도시한다.

도 4는 6개월에 걸쳐 2개의 제형(#3 및 #7)의 안정성을 도시한다.

도 5는 6개월에 걸쳐 2개의 제형(#3 및 #10)의 안정성을 도시한다.

도 6은 본 발명의 예시적인 실시예에 따른 주입기(injector)의 사시도이다.

도 7은 도 6의 주입기의 단면도이다.

도 8은 후퇴 위치에 바늘 가드를 갖는 도 6의 주입기의 단면도이다.

도 9는 주입 위치에 약물 용기를 갖는 도 6의 주입기의 단면도이다.

도 10은 약물이 주입된 후의 도 6의 주입기의 단면도이다.

도 11은 연장된 위치에 있는 바늘 가드로 주입한 후의 도 6의 주입기의 단면도이다.

현재 개시된 실시예들에 기재된 상기한 도면들이 있지만, 논의에서 언급한 바와 같이 다른 실시예들도 고려된다. 본 개시내용은 한정적이지 않고 진술에 의한 예시적인 실시예를 제시한다. 현재 개시된 실시예의 원리의 범위 및 사상 내에 속하는 다수의 다른 변형에 및 실시예가 당 기술분야의 숙련자에 의해 고안될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

본 발명은 히드로코티손, 하나 이상의 히드로코티손 전구약물, 예를 들어, 히드로코티손 에스테르, 및/또는 활성 성분으로서 히드로코티손 인산나트륨을 사용하는 안정한 액상 제형을 포함하지만 이에 한정되지 않는 이의 임의의 염을 포함하는 약학 제형에 관한 것이다.

[0026]

정의

[0027]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당 기술분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 인용되어 포함된다.

[0028]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다(administer)", "투여(administration)" 또는 "투여하는(administering)"은, (1) 본 개시내용에 따라 보건 종사자 또는 그의 위임 대리인에 의해 또는 그의 지시에 따라 공급, 제공, 투약 및/또는 처방되는 것, 및/또는 (2) 본 개시내용에 따라 대상체, 예를 들어 인간을 포함하는 포유동물에 넣거나, 취하거나, 섭취하는 것을 지칭한다.

[0029]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동-투여(co-administration)", "공동-투여하는(co-administering)", "함께 투여하는(administering in combination with)", "함께 투여되는(administering in combination with)", "동시에(simultaneous)", 및 "동시발생하는(concurrent)"은 둘 이상의 활성 약학 성분을 대상체에게 투여하여, 활성 약학 성분 및/또는 이들의 대사산물 모두가 동시에 대상체 내에 존재하도록 하는 것을 포함한다. 공동-투여는 별도의 조성물에서의 동시 투여, 별도의 조성물에서의 상이한 시간에서의 투여, 또는 둘 이상의 활성 약학 성분이 존재하는 조성물에서의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 별도의 조성물에서의 동시 투여 및 두 제제

가 모두 존재하는 조성물에서의 투여가 바람직하다.

[0030] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 질환 치료를 포함하지만 이에 한정되지 않는 의도된 적용에 영향을 미치기에 충분한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 화합물의 조합의 그 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 의도된 적용(시험관 내 또는 생체 내), 또는 치료 중인 대상체 및 질환 병태(예를 들어, 대상체의 체중, 연령 및 성별), 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 당 기술분야의 숙련자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응을 유도하는 용량(예를 들어, 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소)에 적용된다. 특정 용량은 용량이 투여되는 대상체, 선택된 특정 화합물, 후속 투약 요법, 화합물이 다른 화합물과 병용하여 투여되는지 여부, 투여 시기, 투여되는 조직, 및 화합물이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0031] 이러한 용어가 본원에서 사용되는 바와 같은 "치료 효과"는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함한다. 예방적 효과는 질환 또는 병태의 출현을 지연시키거나 제거하는 것, 질환 또는 병태의 증상의 개시를 지연시키거나 제거하는 것, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나 중단시키거나 역전시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다(treat)", "치료(treatment)", 및/또는 "치료하는(treating)"은 질환, 장애, 또는 이의 병리학적 병태, 또는 증상을 치유, 개선, 안정화 및/또는 조절하기 위한 의도로 질환, 장애, 또는 이의 병리학적 병태, 또는 증상의 관리를 지칭할 수 있다. 질환, 장애 또는 보다 구체적으로 병리학적 병태의 조절과 관련하여, "대조군"은 본원에 인용된 방법에 대한 반응에 의해 평가되는 병태 진행의 부재를 포함할 수 있으며, 여기서 이러한 반응은 완료되거나(예를 들어, 질환을 관해 상태로 만드는 것) 부분적일 수 있다(예를 들어, 병태와 관련된 임의의 증상을 완화시키거나 개선하는 것). 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하다(prevent)", "예방하는(preventing)" 및/또는 "예방(prevention)"은 질환, 장애 또는 병리학적 병태가 발생할 위험을 감소시키는 것을 지칭할 수 있다.

[0033] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 당업계에서 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유래된 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 바람직한 무기산은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 바람직한 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 인산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함하는 치환된 아민을 포함한다. 구체적인 예는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시예에서, 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다. 용어 "공결정(cocrystal)"은 당업계에서 공지된 다수의 공결정 형성제로부터 유도된 분자 복합체를 지칭한다. 염과 달리, 공결정은 일반적으로 공결정과 약물 사이의 수소 전달을 포함하지 않고, 대신에 공결정 형성제와 결정 구조 내의 약물 사이의 수소 결합, 방향족 고리 적층, 또는 분산력과 같은 분자간 상호작용을 포함한다.

[0034] "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제" 또는 "생리학적으로 호환되는(physiologically compatible)" 담체 또는 담체 매질은 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제, 및 불활성 성분을 포함하도록 의도된다. 활성 약학 성분에 대한 이러한 약학적으로 허용되는 담체 또는 약학적으로 허용되는 부형제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 종래의 약학적으로 허용되는 담체 또는 약학적으로 허용되는 부형제가 활성 약학 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 본 발명의 치료 조성물에서의 이의 용도가 고려된다. 다른 약물과 같은 추가적인 활성 약학 성분이 또한 기술된 조성물 및 방법에 혼입될 수 있다.

[0035] "전구약물"은 본원에 기술된 화합물의 유도체를 지칭하며, 이의 약리학적 작용은 생체 내에서의 화학적 또는 대사 과정에 의한 활성 화합물로의 전환으로부터 기인한다. 전구약물은, 제한 없이, 아미노산 잔기, 또는 2개 이상의(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개) 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 히드로코티손의 유리 아미노, 히드록실 또는 카르복실산기에 공유 결합되는 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 비제한적으로 1개 또는 3개의 문자 기호에 의해 일반적으로 지정된 20개의 자연 발생 아미노산을 포함하지만, 예를 들어, 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 테스모신, 이소테스모신, 3-메틸히스티딘, 베타-알라닌, 감마-아

미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 또한 포함한다. 추가 유형의 전구약물도 또한 포함된다. 예를 들어, 유리 카르복실기는 아마이드 또는 알킬 에스테르(예를 들어, 메틸 에스테르 및 아세톡시 메틸 에스테르)로서 유도체화될 수 있다. 본원에서 사용되는 전구약물 에스테르는, 아세테이트, 포스페이트, 숙시네이트, 부티레이트, 피발레이트, 메틸카보네이트, 벤조에이트 등을 생성하기 위해 당 기술분야의 숙련자에게 공지된 절차를 사용하여 본 발명의 방법의 화합물의 하나 이상의 히드록실을 알킬, 알콕시, 또는 아릴 치환된 아실화제와 반응시켜 형성된 에스테르 및 카보네이트를 포함한다. 추가의 예로서, Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115에 개략된 바와 같이, 유리 히드록실기는 헤미숙시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시카보닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는 기를 사용하여 유도체화될 수 있다. 카보네이트 전구약물, 설포네이트 전구약물, 설포네이트 에스테르 및 히드록실기의 설페이트 에스테르와 마찬가지로, 히드록실 및 아미노기의 카바메이트 전구약물도 또한 포함된다. 유리 아민은 또한 아마이드, 설포아미드 또는 포스포아미드로 유도체화될 수 있다. 언급된 전구약물 모이어티 모두는 에터, 아민 및 카르복실산 작용기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 기를 포함할 수 있다. 또한, 생체 내에서 전환되어 생리활성제를 제공할 수 있는 임의의 화합물(예를 들어, 히드로코티손)은 본 발명의 범위 내의 전구약물이다. 다양한 형태의 전구약물이 당 기술분야에 잘 알려져 있다. 전구약물 및 전구약물 유도체에 대한 종합적인 설명은 (a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth 등, (Academic Press, 1996); (b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); (c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds., (Harwood Academic Publishers, 1991)에 기술되어 있다. 일반적으로, 전구약물은 개선된 약물 흡수를 얻기 위해 생물학적 막을 가로지르는 약물의 침투를 개선하기 위해, 약물 작용의 지속기간을 연장하기 위해(전구약물로부터 모약물의 방출을 늦춤, 약물의 1차 통과 대사 감소), 약물 작용을 표적으로 하기 위해(예를 들어, 장기 또는 중앙-표적화, 림프구 표적화), 약물의 수용성 용해도를 변형시키거나 개선하기 위해(예를 들어, i.v. 제제 및 안약), 국소 약물 전달을 개선하기 위해(예를 들어, 진피 및 안구 약물 전달), 약물의 화학적/효소적 안정성을 개선하기 위해, 또는 표적-외 약물 효과를 감소시키기 위해, 보다 일반적으로는 본 발명에서 사용되는 화합물의 치료 효능을 개선하기 위해 설계될 수 있다.

[0036] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 화학 구조는 하나 이상의 동위원소로 농축된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 트리튬으로 치환되거나, 하나 이상의 탄소 원자가 ¹³C-농축된 탄소 또는 ¹⁴C-농축된 탄소를 치환되는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0037] 예를 들어, 분자량 또는 화학식과 같은 물리적 또는 화학적 특성을 설명하기 위해 범위를 본원에서 사용하는 경우, 범위 및 그 특정 실시예의 모든 조합 및 하위 조합이 포함되도록 의도된다. 숫자 또는 수치 범위를 지칭할 때 용어 "약"의 사용은 언급된 숫자 또는 수치 범위가 실험 가변성 내에서(또는 통계적 실험 오차 내에서) 근사치이며, 따라서 숫자 또는 수치 범위가 변할 수 있음을 의미한다. 변동은 전형적으로 언급된 숫자 또는 수치 범위의 0% 내지 15%, 0% 내지 10%, 0% 내지 5% 등이다.

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 양, 크기, 화학식(formulation), 파라미터, 형상 및 기타 수량 및 특징이 정확하지 않고, 정확할 필요는 없지만, 원하는 경우, 근사치일 수 있고/있거나 더 크거나 작을 수 있으며, 허용 오차, 변환 인자, 반올림, 측정 오차 등, 및 당 기술분야의 숙련자에게 공지된 다른 인자들을 반영하는 것을 의미한다. 일반적으로, 양, 크기, 화학식, 파라미터, 형상 또는 다른 양 또는 특징은 명시적으로 언급되었든 아니든 간에 "약" 또는 "대략"이다. 용어 "약"은 일반적으로 당 기술분야의 숙련자에 의해 결정되는 허용가능한 오차 범위 내에 있는 특정 수치 값을 지칭하며, 이는 수치 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 부분적으로 의존할 것이다. 예를 들어, "약"은 주어진 수치 값의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, 또는 $\pm 5\%$ 의 범위를 의미할 수 있다.

[0039] 원래 및 보정된 형태로 첨부된 청구범위에서 사용되는 경우, "포함하는(comprising)", "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)" 및 "이루어지는(consisting of)"이라는 이행 용어는, 어떤 인용되지 않은 추가 청구범위 요소 또는 단계가 청구범위에서 제외되는지에 관한 청구범위를 정의한다. 용어 "포함하는(comprising)"은 포괄적이거나 개방형(open-ended)인 것으로 의도되며 임의의 추가의, 인용되지 않은 요소, 방법, 단계 또는 재료를 배제하지 않는다. 용어 "이루어지는(consisting of)"은 청구범위에 명시된 것 이외의 임의의 요소, 단계 또는 재료를 배제하고, 후자의 경우, 통상적으로 특정 재료와 연관된 불순물을 배제한다. 용어 "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)"은 청구범위의 범위를 특정 요소, 단계 또는 재료 및 청구된 발명의 기본 및 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들로 제한한다. 본 발명을 구현하는 본원에 기술된 모든 화합물, 조성물, 제형, 및 방법은, 대안적인 실시예에서, "포함하는(comprising)", "본질적으로 이

루어지는(consisting essentially of)", 및 "다음으로 이루어지는(consisting of)" 중 임의의 하나의 이행 용어에 의해 보다 구체적으로 정의될 수 있다. 용어 "포함하는(comprising)"(및 "포함하는(comprising)" 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "갖는(having)" 또는 "포함하는(including)"과 같은 관련 용어)은, 예를 들어, 기술된 특징부로 "이루어지거나(consist of)" "본질적으로 이루어지는(consist essentially of)" 재료, 방법 또는 공정의 임의의 조성의 실시예와 같은 실시예를 포함한다.

[0040] "알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지며, 불포화물을 함유하지 않고, 1 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어, (C_{1-10}) 알킬 또는 C_{1-10} 알킬)를 갖는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 본원에서 나타나는 경우, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭하며, 예를 들어, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있고, 최대 10개의 탄소 원자를 포함할 수 있음을 의미하지만, 정의는 또한 구체적으로 어떠한 수치 범위도 지정되지 않은 경우에 용어 "알킬"의 발생을 포함하도록 의도된다. 전형적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 삼차 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 섹틸, 옥틸, 노닐 및 데실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 알킬 모이어티는, 예를 들어 메틸(Me), 에틸(Et), *n*-프로필(Pr), 1-메틸에틸(이소프로필), *n*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸) 및 3-메틸헥실과 같은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬기는 독립적으로 헤테로알킬, 아실설폰아미도, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 히드록사메이트, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 트리메틸실릴, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 또는 $PO_3(R^a)_2$ 인 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되며 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다. 알킬 모이어티는, 포화 또는 불포화 여부와 상관없이, 분지쇄, 직쇄, 또는 환형일 수 있다.

[0041] "알켄" 또는 "알케닐" 모이어티는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합으로 이루어진 기를 지칭하며, "알킨" 모이어티는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합으로 이루어진 기를 지칭한다.

[0042] "알케닐"은 탄소 및 수소 원자로만 이루어지며, 적어도 하나의 이중 결합을 함유하고, 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, (C_{2-10}) 알케닐 또는 C_{2-10} 알케닐)를 갖는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼 기를 지칭한다. 본원에서 나타나는 경우, "2 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 지칭하며, 예를 들어, "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알케닐기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있고, 최대 10개의 탄소 원자를 포함할 수 있음을 의미한다. 알케닐 모이어티는 예를 들어, 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-에닐(즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐 및 헥트-1,4-디에닐과 같이 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알케닐기는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 아실설폰아미도, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 히드록사메이트, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 트리메틸실릴, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 또는 $PO_3(R^a)_2$ 인 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0043] "알케닐-사이클로알킬"은 -(알케닐)사이클로알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 알케닐 및 사이클로알킬은 본원에 개시된 바와 같으며, 알케닐 및 사이클로알킬에 대해 각각 적절한 치환기로 기술된 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다.

[0044]

"사이클로알킬"은 탄소 및 수소만을 함유하는 단환식 또는 다환식 라디칼을 지칭하며, 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기(즉, (C_3-10) 사이클로알킬 또는 C_3-10 사이클로알킬)를 포함한다. 본원에서 나타나는 경우, "3 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭하며, 예를 들어, "3 내지 10개의 탄소 원자"는 사이클로알킬기가 3개의 탄소 원자 등으로 이루어지고, 최대 10개의 탄소 원자를 포함할 수 있음을 의미한다. 사이클로알킬기의 예시적인 예는 하기의 모이어티를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 노르보르닐, 등. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 사이클로알킬기는 독립적으로 다음의 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다: 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아실설폰아미도, 헤테로사이클로알킬, 히드록사메이트, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$ -(여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ -(여기서 t 는 1 또는 2임), $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 또는 $PO_3(R^a)_2$, 여기서 각각의 R^a 은 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0045]

"사이클로알킬-알케닐"은 -(사이클로알킬)알케닐 라디칼을 지칭하며, 여기서 사이클로알킬 및 알케닐은 본원에 개시된 바와 같으며, 사이클로알킬 및 알케닐에 대한 적절한 치환기로서 각각 기술된 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다.

[0046]

"아실"은 (알킬)-C(O)-, (아릴)-C(O)-, (헤테로아릴)-C(O)-, (헤테로알킬)-C(O)- 및 (헤테로사이클로알킬)-C(O)- 기를 지칭하며, 이러한 기는 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 부착된다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로 고리 또는 사슬 원자는 사슬 또는 고리 원자의 총 수에 기여한다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬, 아실기의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티는 독립적으로 알킬인 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 헤테로알킬, 아실설폰아미도, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시메이트, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 하이드록시, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2), $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)R^a$ 또는, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$ 또는, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2), $-S(O)_tR^a$ 또는 (여기서 t 는 1 또는 2), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 또는 $PO_3(R^a)_2$, 여기서 각각의 R^a 은 독립적으로 수소이고, 알킬, 플루오로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬.

[0047]

"에스테르"는 화학식 $-COOR$ 의 화학 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리사이클릭(고리 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 에스테르를 제조하기 위한 절차 및 특정 기는 당 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 그 전체가 인용되어 본원에 포함되는 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999과 같은 유력한 소스에서 쉽게 확인할 수 있다. 본 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 에스테르기는 독립적으로 하기의 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다: 알킬, 아실설폰아미도, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 히드록사메이트, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$ -(여기서 t 는 1 또는 2임), $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임),

$-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 또는 $PO_3(R^a)_2$, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0048] "에스테르"는 또한, 제한 없이, 포스페이트를 지칭한다.

[0049] "플루오로알킬"은 위에서 정의된 바와 같이, 위에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 플루오로 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 등으로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0050] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체이성질체"는, 원자가 공간 내에 배열되는 방식, 즉 상이한 입체화학적 배열(configuration)을 갖는 방식으로만 상이한 이성질체이다. "거울상이성질체"는 서로의 비-가시중첩성(non-superimposable) 거울상인 입체이성질체 쌍이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)"는 적절한 경우 라세미 혼합물을 지정하는 데 사용된다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 Cahn-Ingold-Prelog R-S 시스템에 따라 지정된다. 화합물이 순수 거울상이성질체인 경우, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 (R) 또는 (S)에 의해 특정될 수 있다. 절대 배열(absolute configuration)이 알려지지 않은 분해된 화합물은 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광 광을 회전시키는 방향(우선성(dextrorotatory) 또는 좌선성(levorotatory))에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 본원에 기술된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하므로, 절대 입체화학의 관점에서 (R) 또는 (S)로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기타 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명의 화학 실재물, 약학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 이러한 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 종래의 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다.

[0051] "모이어티"는 분자의 특정 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자에 매립되거나(embedded) 분자에 부착된(appended) 것으로 인식되는 화학 실재물이다.

[0052] "호변이성질체"는 호변이성질체화에 의해 상호전환되는 구조적으로 구별되는 이성질체이다. "호변이성질체화"는 이성질체화의 형태이며, 산-염기 화학의 하위 집합으로 간주되는, 양성자성(prototropic) 또는 양성자-이동(proton-shift) 호변이성질체화를 포함한다. "양성자성(prototropic) 호변이성질체화" 또는 "양성자-이동(proton-shift) 호변이성질체화"는 결합 순서의 변화를 수반하는 양성자의 이동, 종종 인접한 이중 결합과 단일 결합의 교환을 수반한다. 호변이성질체화가 가능한 경우(예를 들어, 용액 중에서), 호변이성질체의 화학적 평형에 도달할 수 있다. 호변이성질체화의 예는 케토-에놀 호변이성질체화다. 케토-에놀 호변이성질체화의 특정 예는 펜탄-2,4-디온 및 4-히드록시펜트-3-엔-2-온 호변이성질체의 상호전환이다. 호변이성질체화의 다른 예는 페놀-케토 호변이성질체화다. 페놀-케토 호변이성질체화의 특정 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4(1H)-온 호변이성질체의 상호전환이다.

[0053] "치환된"은 언급된 기가 예를 들어, 아실, 알킬, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 탄수화물, 카보네이트, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 히드록사메이트, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로, 카보닐, 에스테르, 티오카보닐, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 옥소, 퍼할로알킬, 퍼플루오로알킬, 포스페이트, 실릴, 설퍼닐, 설폰, 설포닐, 설포나미드, 설폭실, 설포네이트, 우레아, 및 일- 및 이-치환된 아미노기를 포함한 아미노, 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가 기, 라디칼 또는 모이어티를 부착시킬 수 있음을 의미한다. 치환기 자체는 치환될 수 있으며, 예를 들어, 사이클로알킬 치환기 자체는 이의 고리 탄소 중 하나 이상에서 할라이드 치환기를 가질 수 있다. 용어 "선택적으로 치환된"은 특정 기, 라디칼 또는 모이어티와의 선택적인 치환을 의미한다.

[0054] 상세한 설명

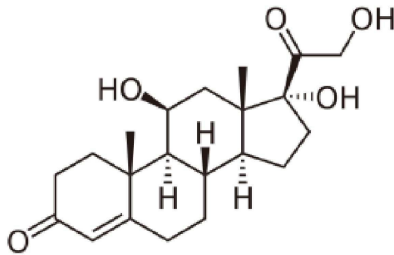
[0055] 제형

[0056] 일 실시예에서, 본 발명은 히드로코티손, 하나 이상의 히드로코티손 전구약물, 예를 들어, 히드로코티손 에스테르, 및/또는 이의 임의의 염을 포함하는 약학 제형에 관한 것이다.

[0057] 히드로코티손은 약제로서 공급될 때 호르몬 코티솔의 명칭이다. 이는 경구 투여, 정맥 내 주사, 또는 국소 적용에 사용된다. 이는 아나필락시스 및 혈관 부종과 같은 중증 알레르기 반응의 치료에 주사로 투여되는 면역억제 약물로서 사용된다. 이는 알레르기성 발진, 습진, 건선, 가려움증 및 기타 염증성 피부 병태에 국소적으로 사용될 수 있다.

[0058] 치료적 히드로코티손은 일차 글루코코르티코이드 및 경미한 무기질코르티코이드 효과를 갖는 부신에 의해 생산된 천연 히드로코티손 호르몬의 합성 또는 반합성 유사체이다. 글루코코르티코이드 수용체 작용제로서, 히드로코티손은 단백질 이화작용, 글루코신합성, 모세관 벽 안정성, 칼슘의 신장 배설을 촉진하고, 면역 및 염증 반응을 억제한다.

[0059] 히드로코티손의 화학식은 $C_{21}H_{30}O_5$ 이다. 분자량은 362.46 g/mol이다. 구조식은 다음과 같다:

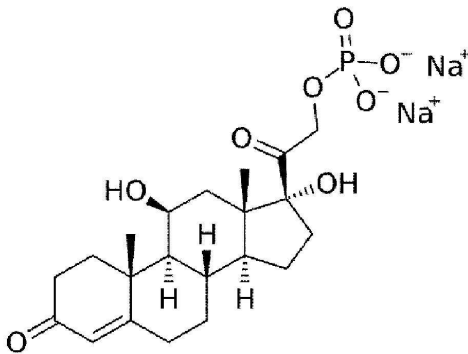


[0060]

[0061] 히드로코티손

[0062] 히드로코티손은 결정질의 백색 분말로서 이용가능하며 쓴 맛이 있다. 이의 융점은 220℃이다. 이는 수불용성이며, 보고된 용해도는 물에서 약 0.32 mg/mL이다. 프로필렌 글리콜에서 보고된 용해도는 12.7 mg/mL이다. 히드로코티손의 옥탄올/물 분배 계수 값은 1.61이다. 이는 광에 민감하고 강산과 알칼리에서 불안정하다.

[0063] 히드로코티손 인산나트륨은 유기 염이다. 이의 분자식은 $C_{21}H_{29}Na_2O_8P$ 이고, 이의 분자량은 486.4 g/mol이며, 하기 구조를 갖는다:



[0064]

[0065] 히드로코티손 인산나트륨

[0066] 비경구 투여에 적합한 임의의 항산화제가 본 발명의 제형에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 항산화제는 부틸화된 히드록시 톨루엔(BHT), 토코페롤, 부틸화된 히드록시 아니솔(BHA), 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산 및 이의 염, 비타민 E, 니아신아미드, 메티오닌, 모노티오글리세롤, 아황산수소 나트륨, 시스테인, 나트륨 디티오나이트, 겐티스산, 및/또는 일나트륨 글루타메이트 중 하나 이상이다.

[0067] 약학적 조성물

[0068] 일부 실시예에서, 본원에 기술된 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 농도는, 예를 들어 본원에 기술된 약학 제형의 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 미만이거나 그 이하이다.

- [0069] 일부 실시예에서, 본원에 기술된 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 농도는, 본원에 기술된 약학 제형의 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25% 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25% 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25% 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25% 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.
- [0070] 일부 실시예에서, 본원에 기술된 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 농도는, 본원에 기술된 약학 제형의 약 0.0001% 내지 약 50%, 약 0.001% 내지 약 40%, 약 0.01% 내지 약 30%, 약 0.02% 내지 약 29%, 약 0.03% 내지 약 28%, 약 0.04% 내지 약 27%, 약 0.05% 내지 약 26%, 약 0.06% 내지 약 25%, 약 0.07% 내지 약 24%, 약 0.08% 내지 약 23%, 약 0.09% 내지 약 22%, 약 0.1% 내지 약 21%, 약 0.2% 내지 약 20%, 약 0.3% 내지 약 19%, 약 0.4% 내지 약 18%, 약 0.5% 내지 약 17%, 약 0.6% 내지 약 16%, 약 0.7% 내지 약 15%, 약 0.8% 내지 약 14%, 약 0.9% 내지 약 12% 또는 약 1% 내지 약 10% w/w, w/v, 또는 v/v의 범위이다.
- [0071] 일부 실시예에서, 본원에 기술된 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 농도는, 본원에 기술된 약학 제형의 약 0.001% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.02% 내지 약 4.5%, 약 0.03% 내지 약 4%, 약 0.04% 내지 약 3.5%, 약 0.05% 내지 약 3%, 약 0.06% 내지 약 2.5%, 약 0.07% 내지 약 2%, 약 0.08% 내지 약 1.5%, 약 0.09% 내지 약 1%, 약 0.1% 내지 약 0.9% w/w, w/v, 또는 v/v의 범위이다.
- [0072] 일부 실시예에서, 본 발명의 약학 조성물에 제공된 활성 및/또는 비활성 약학 성분, 예를 들어 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 항산화제 각각의 양은 본원에 기술된 약학 제형 중에서 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g이거나, 이들 미만이거나, 이들 이하이다.
- [0073] 일부 실시예에서, 본 발명의 약학 조성물에 제공된 활성 및/또는 비활성 약학 성분, 예를 들어 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 항산화제 각각의 양은 본원에 기술된 약학 제형 중에서 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5 g, 7 g, 7.5 g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, 또는 10 g 초과이다.
- [0074] 본 발명에 따른 각각의 활성 약학 성분은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간을 치료하는 경우, 독립적으로 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 일일 1 내지 50 mg, 및 일일 5 내지 40 mg의 범위의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 주 당 50 내지 200 mg의 유효 투여량도 또한 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 일 실시예에서, 유효 주간(weekly) 투여량은 약 50 mg이다. 일 실시예에서, 유효 주간 투여량은 약 100 mg이다. 일 실시예에서, 유효 주간 투여량은 약 150 mg이다. 일 실시예에서, 유효 주간 투여량은 약 200 mg이다. 일 실시예에서, 유효 주간 투여량은 약 250 mg이다.
- [0075] 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료 대상 대상체의 성별 및 연령, 치료 대상 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호도 및 경험에 따라 달라질 것이다. 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 즉, 히드로코티손 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 히드로코티손 포스페이트의 임상적으로 확

립된 투여량이 적절한 경우 또한 사용될 수 있다.

- [0076] 일부 실시예에서, 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 50 mg/mL 내지 200 mg/mL의 범위이다. 일부 실시예에서, BHT의 농도는 0.01% 내지 0.1%의 범위이다. 일부 실시예에서, 모노티오글리세롤의 농도는 0.1 mg/mL 내지 10 mg/mL의 범위이다.
- [0077] 주사용 약학 조성물
- [0078] 일부 실시예에서, 활성 약학 성분 또는 히드로코티손 에스테르, 예를 들어, 히드로코티손 인산나트륨과 같은 활성 약학 성분의 조합을 함유하는 주사, 및 주사에 적합한 약학적 부형제용 약학 조성물이 제공된다.
- [0079] 주사에 의해 투여하기 위해 본 발명의 조성물이 혼입될 수 있는 형태는, 참기름, 옥수수유, 목화씨유, 또는 땅콩유뿐만 아니라 엘릭서, 만니톨, 텍스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 비히클을 갖는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 유화액을 포함한다.
- [0080] 식염수 중의 수용액은 또한 통상적으로 주사에 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜(및 이들의 적절한 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지를 위한 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용을 방지하는 것은 다양한 항균 및 항진균 보존제 또는 보존 제제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살에 의해 이루어질 수 있다.
- [0081] 멸균 주사가 가능한 용액은, 필요에 따라, 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합을 필요한 양으로 혼입한 다음, 여과 멸균하여 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을, 염기성 분산액 매질 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 소정의 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말 및 이전에 이의 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 원하는 추가 성분을 생성하는 진공-건조 및 냉동-건조 기술이다.
- [0082] 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합 또는 이의 약학적 조성물의 투여는 작용 부위에 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 실시될 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주사(정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 피부 내, 혈관 내, 복강 내 또는 주입 포함), 국소(예를 들어, 경피 적용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 또는 흡입을 통한 국소 전달을 통한 것을 포함한다. 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합은 또한 지방 내(intraadiposally) 또는 척수강 내(intrathecally) 투여될 수 있다.
- [0083] 주입기는 본원에 기술된 약학 제형을 주입하는데 사용될 수 있다. 제형은 피하 또는 근육 내 주사될 수 있다. 일부 실시예에서, 주입기는 단일 용량을 투여한 후 폐기되거나 재활용되는 일회용 장치이다. 다른 실시예에서, 주입기는 다중-용량 주입기이다. 본원에 기술된 제형과 함께 사용하기 위해 고려되는 일부 주입기는 미국 특허 제8,021,335호; 제8,814,834호; 제8,945,063호; 및 제10,300,207호에 개시되어 있으며, 이들 모두는 인용되어 본원에 포함된다.
- [0084] 도 5 내지 도 11을 참조하면, 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 일반적으로 30으로 지정된 주입기가 도시되어 있다. 주입기(30)는 자동-주입기일 수 있다. 주입기(30)는 하우징(32)을 포함할 수 있다. 단부 캡(34)은 하우징(30)에 결합될 수 있다. 주입기(30)는 제형 용기(72)(예를 들어, 주사기)에 유체 결합된 바늘(74)을 포함할 수 있다. 플런저(70)는 제형 용기(72)에 대해 이동가능하여 주입 동안 제형이 바늘(74) 밖으로 나오도록 할 수 있다. 램(58)의 축 방향 이동이 플런저(70)의 이동을 야기하도록, 램(58)은 플런저(70)와 작동가능하게 관련될 수 있다. 에너지원(66)(예를 들어, 편향 요소, 스프링)은 주입기(30)가 촉발될 때 플런저(70)를 이동시킬 수 있다.
- [0085] 바늘 가드(78)는 하우징(32)에 이동가능하게 결합될 수 있다. 바늘 가드(78)는 연장된 위치(도 7)와 후퇴된 위치(도 8) 사이에서 이동가능할 수 있다. 바늘 가드(78)는 바늘 가드(78)의 원위 단부가 주사 부위에 대해 가압될 때 이동가능할 수 있다. 하우징(32)에 대한 바늘 가드(78)의 이동은 주입기(30)를 촉발시켜 주입 순서를 시작할 수 있다.
- [0086] 제형 용기(72)는 저장 위치(도 7)와 주입 위치(도 9) 사이에서 하우징(32)에 대해 이동가능할 수 있다. 제형 용기(72)는 바늘 가드(78)가 주입기(30)를 촉발시킨 후에 주입 위치로 이동될 수 있다. 제2 에너지원(56)(예를 들어, 편향 요소 또는 스프링)은 제형 용기(72)를 저장 위치로부터 주입 위치로 이동시킬 수 있다. 에너지원(66)은, 제형 용기(72)가 주입 위치에 있으면 램(58)을 이동시켜 바늘(74)을 통해 제형을 분배할 수 있다. 바늘 가

드(78)는 제형이 분배되면 연장된 위치(도 11)로 복귀할 수 있다.

[0087] 키트

[0088] 본 발명은 또한 키트를 제공한다. 키트는 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합을 단독으로 또는 적절한 포장에 조합하여 포함하고, 사용 지침, 임상 연구 논의 및 부작용 목록을 포함할 수 있는 서면 자료를 포함한다. 이러한 키트는 또한, 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 확립하고/하거나, 투여량, 투여, 부작용, 약물 상호작용, 또는 의료 제공자에게 유용한 다른 정보를 기술하는, 과학적 문헌 참조, 패키지 삽입 물질, 임상 시험 결과, 및/또는 이들의 요약 등과 같은 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 다양한 연구의 결과, 예를 들어, 생체 내 모델과 관련된 실험 동물을 사용하는 연구 및 인간 임상시험에 기초한 연구에 기초할 수 있다. 키트는 또 다른 활성 약학 성분을 추가로 함유할 수 있다. 선택된 실시예에서, 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합은 키트 내의 별도의 용기에 별도의 조성물로서 제공된다. 선택된 실시예에서, 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합은 키트 내의 용기 내의 단일 조성물로서 제공된다. 사용하기 위한 적절한 포장 및 추가 물품(예를 들어, 액체 제조를 위한 계량 컵, 공기에 대한 노출을 최소화하기 위한 호일 포장 등)이 당 기술분야에 공지되어 있고, 키트에 포함될 수 있다. 본원에 기술된 키트는 의사, 간호사, 약사, 처방집 관리 등을 포함하는 의료 제공자에게 제공, 시판 및/또는 판촉될 수 있다. 또한, 선택된 실시예에서, 키트는 소비자에게 직접 시판될 수 있다.

[0089] 일부 실시예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 활성 약학 성분(예를 들어, 히드로코티손 인산나트륨) 또는 활성 약학 성분의 조합 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 이들 조성물은 통상적으로 약학적 조성물이다. 키트는 동시에 또는 개별적으로, 활성 약학 성분 또는 활성 약학 성분의 조합의 공동-투여를 위한 것이다.

[0090] 일부 실시예에서, 본 발명은, 사전충전된 주사기(PFS: prefilled syringe) 또는 바이알에서 항산화제와 조합된 오일 중의 히드로코티손 인산나트륨을 단독으로 또는 활성 약학 성분과 조합하여 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 또는 전구약물과 조합하여 치료적으로 유효한 양을 포함하는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시예에서, 사전충전된 주사기 또는 바이알은 투명하다. 키트는 사전충전된 주사기 또는 바이알을 차광하기 위한 적절한 포장을 포함한다. 일부 실시예에서, 이는 자동주입기를 포함한다. 다른 실시예에서, 이는 주사 전에 약물의 검사를 허용하기 위한 활상 윈도우를 갖는 자동주입기를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 자동주입기는 약물에 대한 광 접근을 방지하기 위해 카톤 내에 있다.

[0091] 사전충전된 주사기 또는 바이알은 1회 용량 또는 다회 용량을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 다회 용량을 포함하는 사전충전된 주사기 또는 바이알은 1회 용량만을 포함하는 사전충전된 주사기 또는 바이알보다 더 크다, 즉, 더 큰 부피를 갖는다. 일부 실시예에서, 사전충전된 주사기 또는 바이알의 부피비에 대한 표면적은 사전충전된 주사기 또는 바이알의 부피가 더 커짐에 따라 더 작아진다.

[0092] 이러한 키트는 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 확립하고/하거나, 투여량, 투여, 부작용, 약물 상호작용, 또는 의료 제공자 및/또는 환자에게 유용한 다른 정보를 기술하는, 과학적 문헌 참조, 패키지 삽입 물질, 임상 시험 결과, 및/또는 이들의 요약 등과 같은 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는, 제약 성분을 차광하기 위해 사전충전된 주사기 또는 사전충전된 주사기 및 자가주입기를 카톤에 유지하도록 사용자에게 지시할 수 있다.

[0093] 일부 실시예에서, 본 발명은 (1) 치료적 유효량의 활성 약학 성분(예를 들어, 히드로코티손 인산나트륨) 또는 활성 약학 성분의 조합 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물, 및 (2) 환자가 히드로코티손 인산나트륨 투여를 필요로 하는지 여부를 결정하기 위한 진단 시험을 포함하는 키트를 제공한다.

[0094] 투여량 및 투약 요법

[0095] 히드로코티손 인산나트륨의 투여량과 같은 본원의 방법을 사용하여 투여되는 약학 조성물의 양은 대상체, 예를 들어, 치료 중인 인간 또는 포유동물, 장애 또는 병태의 중증도, 투여 속도, 활성 약학 성분의 배치 및 처방 의사의 재량에 따라 달라질 것이다. 인간에게 투여하기 위한 주 당 50 내지 100 mg 범위의 투여량은 효과적인 치료 수준을 달성하기에 적절할 수 있다. 때때로, 원하는 치료 수준을 달성하기 위해 몇 주에 걸쳐 주 당 50 내지 100 mg의 투여량이 필요할 수 있다. 그러나, 유효 투여량은 단일 또는 분할 용량으로, 약 1 내지 약 35 mg/kg/일과 같이, 1일 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg의 범위이다. 70 kg 인간의 경우, 이는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일과 같이, 약 0.05 내지 7 g/일의 양에 해당할 것이다. 일부 경우에, 전술한 범위의 하한 미만의 투여량

수준은 적절한 것보다 더 많을 수 있는 반면, 다른 경우에, 임의의 유해한 부작용을 야기하지 않고, -예를 들어, 하루에 걸쳐 투여하기 위해 이러한 더 큰 용량을 여러 개의 작은 용량으로 나누어서 더 큰 투여량을 사용할 수 있다. 약학적 조성물 및 활성 약학 성분의 투여량은 mg/ 체질량의 kg 또는 mg/체표면적의 m^2 단위로 제공될 수 있다.

[0096] 일부 실시예에서, 약학적 조성물 또는 활성 약학 성분은 다중 용량으로 투여된다. 일 실시예에서, 약학적 조성물은 다중 용량으로 투여된다. 투약은 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과일 수 있다. 투약은 월 1회, 2주 마다 1회, 주 1회, 또는 2일에 1회 이루어질 수 있다. 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 1일 약 1회 내지 1일 약 6회 투여된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 1일 1회 투여되는 반면, 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 1일 2회 투여되고, 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 1일 3회 투여된다.

[0097] 활성 약학 성분의 투여는 필요한 한 계속될 수 있다. 선택된 실시예에서, 약학적 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 또는 28일 초과 동안 투여된다. 다른 실시예는 약학적 조성물이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 또는 28주를 초과하는 기간 동안 투여되는 것을 필요로 한다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 일 또는 1일 미만, 또는 그 이하 동안 투여된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 만성 효과의 치료를 위해 지속적으로, 예를 들어, 만성적으로 투여된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물의 투여는 약 7일 미만, 또는 약 7일 이하 동안 계속된다. 또 다른 실시예에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년을 초과하는 기간 동안 계속된다. 일부의 경우, 지속적인 투약이 달성되고 필요한 만큼 유지된다.

[0098] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 활성 약학 성분의 유효 투여량은 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 20 mg 내지 약 250 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 50 mg 내지 200 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, about 30 mg 내지 약 120 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, about 30 mg 내지 약 70 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 48 mg 내지 약 52 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 140 mg, 약 70 mg 내지 약 130 mg, 약 80 mg 내지 약 120 mg, 약 90 mg 내지 약 110 mg, 약 95 mg 내지 약 105 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 160 mg 내지 약 240 mg, 약 170 mg 내지 약 230 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 190 mg 내지 약 210 mg, 약 195 mg 내지 약 205 mg, 또는 약 198 내지 약 202 mg의 범위에 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 활성 약학 성분의 유효 투여량은 약 25 mg 미만, 또는 약 25 mg 이하, 약 50 mg 미만, 또는 약 50 mg 이하, 약 75 mg 미만, 또는 약 75 mg 이하, 약 100 mg 미만, 또는 약 100 mg 이하, 약 125 mg 미만, 또는 약 125 mg 이하, 약 150 mg 미만, 또는 약 150 mg 이하, 약 175 mg 미만, 또는 약 175 mg 이하, 약 200 mg 미만, 또는 약 200 mg 이하, 약 225 mg 미만, 또는 약 225 mg 이하, 또는 약 250 mg 미만, 또는 약 250 mg 이하이다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 활성 약학 성분의 유효 투여량은 약 25 mg 초과, 약 50 mg 초과, 약 75 mg 초과, 약 100 mg 초과, 약 125 mg 초과, 약 150 mg 초과, 약 175 mg 초과, 약 200 mg 초과, 약 225 mg 초과, 또는 약 250 mg 초과이다.

[0099] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 활성 약학 성분의 유효 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 또는 약 0.1 내지 100 mg/kg, 또는 약 1 내지 50 mg/kg의 범위이다. 일부 실시예에서, 활성 약학 성분은 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 또는 200 mg BID를 포함하여 10 내지 200 mg BID의 투여량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 활성 약학 성분은 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 또는 500 mg BID를 포함하여 10 내지 500 mg BID의 투여량으로 투여된다.

[0100] 일부 경우에, 전술한 범위의 하한 미만의 투여량 수준은 적절할 수 있는 반면, 다른 경우에, 더 큰 투여량은 임의의 유해한 부작용을 야기하지 않고, 예를 들어, 하루 종일 투여를 위해 이러한 더 큰 용량을 여러 개의 작은 용량으로 나누어서 사용될 수 있다. 당 기술분야의 숙련자가 이해할 수 있는 바와 같이, 실제로 투여되는 투여량은 치료되는 병태, 수용자의 연령, 건강 및 체중, 동시 치료 유형(존재하는 경우), 및 치료 빈도에 따라 달라질 것이다. 또한, 유효 투여량은 생물검정에서 화합물의 생물활성을 측정하기 위한 일상적인 경험적 활성 시험에 기초하여 당 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있고, 이에 따라 투여될 적절한 투여량을 확립할 수 있다.

[0101] 활성 약학 성분의 조합의 유효량은, 직장, 협측, 비강 내 및 경피 경로, 동맥 내 주사, 정맥 내로, 복강 내로, 비경구로, 근육 내로, 피하로, 피내로, 경구로, 국소적으로, 또는 흡입제에 의한 것을 포함하는 유사한 유틸리티를 갖는 제제의 허용가능한 투여 모드 중 어느 하나에 의해 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0102] 일부 실시예에서, 본원에 기술된 조성물은 본원에 기술된 화합물의 투여를 위한 조절-방출형, 서방형, 또는 연장-방출형 치료 투약 형태를 추가로 포함하며, 이러한 화합물은 특정 조성물의 형성에 있어서 적절한 전달 시스템으로의 화합물 혼입을 포함한다. 이러한 투약 형태는 혈류 중 화합물의 유효 농도가 장기간에 걸쳐 유지될 수

있고, 혈액 내 농도가 상대적으로 일정하게 유지되는 방식으로 화합물의 방출을 조절하여, 치료 결과를 개선하고/하거나 부작용을 최소화한다. 또한, 방출-제어 시스템은 화합물의 혈장 수준의 최소 피크 내지 최저 변동을 제공할 것이다.

- [0103] 다음 조항은 특정 실시예를 기술한다.
- [0104] 조항 1. 히드로코티손, 히드로코티손 전구약물, 및/또는 이의 임의의 하나의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 비활성 성분을 포함하는 약학 제형.
- [0105] 조항 2. 조항 1에 있어서, 히드로코티손 전구약물은 히드로코티손 에스테르인, 약학 제형.
- [0106] 조항 3. 조항 1 또는 2에 있어서, 히드로코티손 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 히드로코티손 인산나트륨, 히드로코티손 소듐 숙시네이트, 히드로코티손 수소 숙시네이트, 히드로코티손 부티레이트, 히드로코티손 아세테이트부터 선택되는, 약학 제형.
- [0107] 조항 4. 조항 1 또는 2에 있어서, 히드로코티손 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 히드로코티손 인산나트륨인, 약학 제형.
- [0108] 조항 5. 조항 4에 있어서, 약학 제형 중의 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 100 mg/mL인, 약학 제형.
- [0109] 조항 6. 조항 4에 있어서, 약학 제형 중의 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 100 mg/mL인, 약학 제형.
- [0110] 조항 7. 조항 4에 있어서, 약학 제형 중의 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 25 mg/mL 내지 약 75 mg/mL인, 약학 제형.
- [0111] 조항 8. 조항 4에 있어서, 약학 제형 중의 히드로코티손 인산나트륨의 농도는 약 50 mg/mL, 약 51 mg/mL, 약 52 mg/mL, 약 53 mg/mL, 약 54 mg/mL, 약 55 mg/mL, 약 56 mg/mL, 약 57 mg/mL, 약 58 mg/mL, 약 59 mg/mL, 약 60 mg/mL, 약 61 mg/mL, 약 62 mg/mL, 약 63 mg/mL, 약 64 mg/mL, 약 65 mg/mL, 약 66 mg/mL, 약 67 mg/mL, 약 68 mg/mL, 약 69 mg/mL, 또는 약 70 mg/mL인, 약학 제형.
- [0112] 조항 9. 조항 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 비활성 성분은 완충제, 킬레이트제, 항산화제, pH 조절제, 및 용매로부터 선택되는, 약학 제형.
- [0113] 조항 10. 조항 9에 있어서, 완충제는 무수 일염기 인산나트륨 및 무수 이염기 인산나트륨으로부터 선택되는, 약학 제형.
- [0114] 조항 11. 조항 9에 있어서, 킬레이트제는 이나트륨 EDTA인, 약학 제형.
- [0115] 조항 12. 조항 9에 있어서, 항산화제는 모노티오글리세롤인, 약학 제형.
- [0116] 조항 13. 조항 9에 있어서, pH 조절제는 수산화나트륨 및 HCl로부터 선택되는, 약학 제형.
- [0117] 조항 14. 조항 9에 있어서, 상기 용매는 물인, 약학 제형.
- [0118] 조항 101. 약 50 내지 약 150 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0119] 조항 102. 약 60 내지 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 5 내지 약 10 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0120] 조항 201. 조항 101 또는 102에 있어서, 약 50 내지 약 60 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 60 내지 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 70 내지 약 80 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0121] 조항 301. 조항 101 또는 102에 있어서, 약 60 내지 약 65 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 65 내지 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0122] 조항 401. 조항 101 또는 102에 있어서, 약 120 내지 약 130 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 130 내지 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 140 내지 약 150 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.

- [0123] 조항 501. 조항 101 또는 102에 있어서, 약 130 내지 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 135 내지 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0124] 조항 601. 조항 101 또는 102에 있어서, 약 50 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 55 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 60 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 65 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 70 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 75 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 80 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 85 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 90 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 95 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 100 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 105 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 110 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 115 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 120 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 125 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 130 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 135 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 140 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 145 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 150 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0125] 조항 701. 약 60 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0126] 조항 702. 약 61 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0127] 조항 703. 약 62 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0128] 조항 704. 약 63 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0129] 조항 705. 약 64 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0130] 조항 706. 약 65 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0131] 조항 707. 약 66 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0132] 조항 708. 약 67 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0133] 조항 709. 약 68 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0134] 조항 710. 약 69 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0135] 조항 711. 약 70 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0136] 조항 801. 약 67 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0137] 조항 802. 약 67.1 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0138] 조항 803. 약 67.2 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0139] 조항 804. 약 67.3 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0140] 조항 805. 약 67.4 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.

- [0141] 조항 806. 약 67.5 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0142] 조항 807. 약 67.6 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0143] 조항 808. 약 67.7 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0144] 조항 809. 약 67.8 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0145] 조항 810. 약 67.9 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0146] 조항 811. 약 68 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0147] 조항 901. 약 130 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0148] 조항 902. 약 131 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0149] 조항 903. 약 132 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0150] 조항 904. 약 133 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0151] 조항 905. 약 134 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0152] 조항 906. 약 135 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0153] 조항 907. 약 136 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0154] 조항 908. 약 137 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0155] 조항 909. 약 138 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0156] 조항 910. 약 139 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0157] 조항 911. 약 140 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL의 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0158] 조항 1001. 약 134 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.1 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.2 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.3 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.4 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.5 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.6 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.7 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.8 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 134.9 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 또는 약 135 mg/mL 히드로코티손 인산나트륨, 약 2.5 내지 약 12.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 및 물을 포함하는 수성 약학 제형.
- [0159] 조항 1101. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 2.5 내지 약 3.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 3.5 내지 약 4.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.5 내지 약 5.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.5 내지 약 6.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 6.5 내지 약 7.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 7.5 내지 약 8.5 mg/mL 모노티오글리세롤,

약 8.5 내지 약 9.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.5 내지 약 10.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.5 내지 약 11.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 11.5 내지 약 12.5 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0160] 조항 1201. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 4 내지 약 4.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.25 내지 약 4.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.5 내지 약 4.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 4.75 내지 약 5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5 내지 약 5.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.25 내지 약 5.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 5.5 내지 약 5.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 5.75 내지 약 6 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0161] 조항 1301. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 9 내지 약 9.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.25 내지 약 9.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.5 내지 약 9.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 9.75 내지 약 10 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10 내지 약 10.25 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.25 내지 약 10.5 mg/mL 모노티오글리세롤, 약 10.5 내지 약 10.75 mg/mL 모노티오글리세롤, 또는 약 10.75 내지 약 11 mg/mL 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0162] 조항 1401. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 4.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0163] 조항 1402. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 4.6 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0164] 조항 1403. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 4.7 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0165] 조항 1404. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0166] 조항 1405. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 4.9 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0167] 조항 1406. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0168] 조항 1407. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 5.1 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0169] 조항 1408. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 5.2 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0170] 조항 1409. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 5.3 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0171] 조항 1410. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 5.4 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0172] 조항 1411. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 5.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0173] 조항 1501. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 9.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0174] 조항 1502. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 9.6 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0175] 조항 1503. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 9.7 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

[0176] 조항 1504. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 9.8 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.

- [0177] 조항 1505. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 9.9 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0178] 조항 1506. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 10 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0179] 조항 1601. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 10.1 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0180] 조항 1602. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 10.2 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0181] 조항 1603. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 10.3 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0182] 조항 1604. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 10.4 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0183] 조항 1605. 조항 101 내지 1001 중 어느 하나에 있어서, 약 10.5 mg/mL의 모노티오글리세롤을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0184] 조항 1701. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 0.5 내지 약 2.5 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0185] 조항 1702. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 0.5 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0186] 조항 1703. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 0.6 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0187] 조항 1704. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 0.7 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0188] 조항 1705. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 0.8 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0189] 조항 1706. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 0.9 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0190] 조항 1707. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0191] 조항 1708. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.1 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0192] 조항 1709. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.2 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0193] 조항 1710. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.3 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0194] 조항 1711. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.4 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0195] 조항 1712. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.5 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0196] 조항 1713. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.6 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0197] 조항 1714. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.7 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.

- [0198] 조항 1715. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.8 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0199] 조항 1716. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 1.9 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0200] 조항 1717. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 2 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0201] 조항 1718. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 2.1 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0202] 조항 1719. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 2.2 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0203] 조항 1720. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 2.3 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0204] 조항 1721. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 2.4 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0205] 조항 1722. 조항 101 내지 1606 중 어느 하나에 있어서, 약 2.5 mg/mL의 일염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0206] 조항 1801. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 5 내지 약 25 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0207] 조항 1802. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 5 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0208] 조항 1803. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 6 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0209] 조항 1804. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 7 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0210] 조항 1805. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 8 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0211] 조항 1806. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 9 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0212] 조항 1807. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 10 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0213] 조항 1808. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 11 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0214] 조항 1809. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 12 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0215] 조항 1810. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 13 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0216] 조항 1811. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 14 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0217] 조항 1812. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 15 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0218] 조항 1813. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 16 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.

- [0219] 조항 1814. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 17 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0220] 조항 1815. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 18 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0221] 조항 1816. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 19 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0222] 조항 1817. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 20 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0223] 조항 1818. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 21 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0224] 조항 1819. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 22 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0225] 조항 1820. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 23 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0226] 조항 1821. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 24 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0227] 조항 1822. 조항 101 내지 1722 중 어느 하나에 있어서, 약 25 mg/mL의 이염기 인산나트륨을 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0228] 조항 1901. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.1 내지 약 1 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0229] 조항 1902. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.1 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0230] 조항 1903. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.2 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0231] 조항 1904. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.3 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0232] 조항 1905. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.4 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0233] 조항 1906. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.5 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0234] 조항 1907. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.6 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0235] 조항 1908. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.7 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0236] 조항 1909. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.8 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0237] 조항 1910. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 0.9 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0238] 조항 1911. 조항 101 내지 1822 중 어느 하나에 있어서, 약 1 mg/mL의 이나트륨 EDTA를 추가로 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0239] 조항 2001. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.5 내지 약 9.5의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.

- [0240] 조항 2002. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.5 내지 약 8의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0241] 조항 2003. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8 내지 약 8.5의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0242] 조항 2004. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.5 내지 약 9의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0243] 조항 2101. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.5의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0244] 조항 2102. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.6의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0245] 조항 2103. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.7의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0246] 조항 2104. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.8의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0247] 조항 2105. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 7.9의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0248] 조항 2106. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0249] 조항 2107. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.1의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0250] 조항 2108. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.2의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0251] 조항 2109. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.3의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0252] 조항 2110. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.4의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0253] 조항 2111. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.5의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0254] 조항 2112. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.6의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0255] 조항 2113. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.7의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0256] 조항 2114. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.8의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0257] 조항 2115. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 8.9의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0258] 조항 2116. 조항 101 내지 1911 중 어느 하나에 있어서, 약학 제형이 약 9의 pH를 갖는, 수성 약학 제형.
- [0259] 조항 2201. 조항 1 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형이 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0260] 조항 2202. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.04% 미만, 또는 0.04% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0261] 조항 2203. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.03% 미만, 또는 0.03% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0262] 조항 2204. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.02% 미만, 또는 0.02% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0263] 조항 2205. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.01% 미만, 또는 0.01% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0264] 조항 2206. 조항 1 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.1% 미만, 또는 0.1% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0265] 조항 2207. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.09% 미만, 또는 0.09% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0266] 조항 2208. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.08% 미만, 또는 0.08% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0267] 조항 2209. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.07% 미

만, 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

- [0268] 조항 2210. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.06% 미만, 또는 0.06% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0269] 조항 2211. 조항 1 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.5% 미만, 또는 0.5% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0270] 조항 2212. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.45% 미만, 또는 0.45% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0271] 조항 2213. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.4% 미만, 또는 0.4% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0272] 조항 2214. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.35% 미만, 또는 0.35% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0273] 조항 2215. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.3% 미만, 또는 0.3% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0274] 조항 2216. 조항 1 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.25% 미만, 또는 0.25% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0275] 조항 2217. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.2% 미만, 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0276] 조항 2218. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.15% 미만, 또는 0.15% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0277] 조항 2219. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.14% 미만, 또는 0.14% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0278] 조항 2220. 조항 101 내지 2116 중 어느 하나에 있어서, 제형은 제형화 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.13%, 0.12%, 또는 0.11% 미만, 또는 0.13%, 0.12%, 또는 0.11% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0279] 조항 2301. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.07% 미만, 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0280] 조항 2302. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.06% 미만, 또는 0.06% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0281] 조항 2303. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0282] 조항 2304. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.04% 미만, 또는 0.04% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0283] 조항 2305. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.03% 미만, 또는 0.03% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0284] 조항 2306. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.02% 미만, 또는 0.02% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0285] 조항 2307. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 불순물을 포함하지 않거나, 0.01% 미만, 또는 0.01% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0286] 조항 2308. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.07% 미만, 또는 0.07% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0287] 조항 2309. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.06% 미만, 또는 0.06% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0288] 조항 2310. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순

물 내지 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

- [0289] 조항 2311. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.04% 미만, 또는 0.04% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0290] 조항 2312. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.03% 미만, 또는 0.03% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0291] 조항 2313. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.02% 미만, 또는 0.02% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0292] 조항 2314. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.1% 미만, 또는 0.1% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0293] 조항 2315. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.15% 미만, 또는 0.15% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0294] 조항 2316. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.2% 미만, 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0295] 조항 2317. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.25% 미만, 또는 0.25% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0296] 조항 2318. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.3% 미만, 또는 0.3% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0297] 조항 2319. 조항 101 내지 2205 중 어느 하나에 있어서, 제형이 약 3개월 동안 25℃에서 저장 시 0.01%의 불순물 내지 0.35%, 0.4%, 또는 0.5% 미만, 또는 0.35%, 0.4%, 또는 0.5% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0298] 조항 2401. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.20% 미만, 또는 0.20% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0299] 조항 2402. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.19% 미만, 또는 0.19% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0300] 조항 2403. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.18% 미만, 또는 0.18% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0301] 조항 2404. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.17% 미만, 또는 0.17% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0302] 조항 2405. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.16% 미만, 또는 0.16% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0303] 조항 2406. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.15% 미만, 또는 0.15% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0304] 조항 2407. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.14% 미만, 또는 0.14% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0305] 조항 2408. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.13% 미만, 또는 0.13% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0306] 조항 2409. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.12% 미만, 또는 0.12% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0307] 조항 2410. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.11% 미만, 또는 0.11% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0308] 조항 2411. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 불순물을 포함하지 않거나, 0.10% 미만, 또는 0.10% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.

- [illegible]

- [0330] 조항 2433. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 0.01% 불순물 내지 0.45% 미만, 또는 0.45% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0331] 조항 2434. 조항 101 내지 2307 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 25℃에서 저장 시 제형이 0.01% 불순물 내지 0.5% 미만, 또는 0.5% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0332] 조항 2501. 조항 101 내지 2428 중 어느 하나에 있어서, 약 1개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나 0.35% 미만, 또는 0.35% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0333] 조항 2601. 조항 101 내지 2428 중 어느 하나에 있어서, 약 2개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나 0.7% 미만, 또는 0.7% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0334] 조항 2701. 조항 101 내지 2428 중 어느 하나에 있어서, 약 3개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나 1.5% 미만, 또는 1.5% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0335] 조항 2801. 조항 101 내지 2428 중 어느 하나에 있어서, 약 6개월 동안 40℃에서 저장 시, 제형이 불순물을 포함하지 않거나 2% 미만, 또는 2% 이하의 불순물을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0336] 조항 2901. 조항 2301 내지 2801 중 어느 하나에 있어서, 불순물 농도는 스톱퍼 표면, 바늘 표면, 바늘 팁 캡 표면, 바늘 차폐 표면, 격막 표면, 주사기 플런저 표면, 유리 주사기 표면, 플라스틱 주사기 표면(예를 들어, 네오프렌, 폴리이소프렌, 실리콘), 주입기 표면, 고무 표면 등으로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 표면에 대해 저장 시 측정되는, 수성 약학 제형. 임의의 표면은 당 기술분야에 공지된 임의의 재료, 예를 들어, 그리고 제한 없이, 네오프렌, 폴리이소프렌, 실리콘 등을 포함할 수 있다.
- [0337] 조항 3001. 조항 2201 내지 2901 중 어느 하나에 있어서, 불순물은 히드로코티손을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0338] 조항 3002. 조항 2201 내지 2901 중 어느 하나에 있어서, 불순물은 히드로코티손으로 본질적으로 이루어지는, 수성 약학 제형.
- [0339] 조항 3003. 조항 2201 내지 2901 중 어느 하나에 있어서, 제형은 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.01% 미만, 또는 0.01% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.025% 미만, 또는 0.025% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.05% 미만, 또는 0.05% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.1% 미만, 또는 0.1% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.15% 미만, 또는 0.15% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.2% 미만, 또는 0.2% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.25% 미만, 또는 0.25% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.3% 미만, 또는 0.3% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.35% 미만, 또는 0.35% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.4% 미만, 또는 0.4% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.45% 미만, 또는 0.45% 이하의 히드로코티손; 히드로코티손을 포함하지 않거나 0.5% 미만, 또는 0.5% 이하의 히드로코티손을 포함하는, 수성 약학 제형.
- [0340] 조항 3101. 조항 101 내지 3003 중 어느 하나에 있어서, 임의의 제형 성분 농도는 1 mg/mL = 0.1% w/v의 변환 인자를 사용하여, % w/v로 표현될 수 있는, 수성 약학 제형.
- [0341] 조항 3201. 히드로코티손 또는 히드로코티손 인산나트륨을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 완화되는 질환, 병태 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 조항 101 내지 3101 중 어느 하나의 수성 약학 제형의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0342] 조항 3301. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 부은 관절 및/또는 힘줄, 통증성 관절 및/또는 힘줄, 테니스 엘보 및/또는 골퍼의 엘보 중 하나 이상을 포함하는, 방법.
- [0343] 조항 3401. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 천식, 알레르기성 반응, 부상 또는 감염으로 인한 중증 쇼크, 및/또는 부신의 부전 중 하나 이상을 포함하는, 방법.
- [0344] 조항 3501. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 염증을 포함하는, 방법.
- [0345] 조항 3601. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 천식, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 약물 과민 반응, 다년생 또는 계절성 알레르기성 비염, 혈청병, 및/또는 수혈 반응을 포함하는, 방법.
- [0346] 조항 3701. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 수포성 포진성 피부염(bullous dermatitis herpetiformis), 박탈성 홍피증(exfoliative erythroderma), 균상식육증(mycosis fungoides), 천포창

(pemphigus), 중증 다형 홍반(severe erythema multiforme)(스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome))으로부터 선택되는 피부 질환을 포함하는, 방법.

- [0347] 조항 3801. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태, 또는 장애는 원발성 또는 속발성 부신피질 부전(primary or secondary adrenocortical insufficiency), 선천성 부신 과형성(congenital adrenal hyperplasia), 암과 관련된 고칼슘혈증(hypercalcemia), 및/또는 비화농성 갑상선염(nonsuppurative thyroiditis)으로부터 선택되는 내분비 장애를 포함하는, 방법.
- [0348] 조항 3901. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 위장 질환을 포함하는, 방법.
- [0349] 조항 4001. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 국소 장염(전신 요법) 및 궤양성 대장염으로부터 선택되는 위장 질환을 포함하는, 방법.
- [0350] 조항 4101. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 후천성(자가면역) 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 선천성(에리트로이드) 저형성 빈혈(hypoplastic anemia)(다이아몬드-블랙판 빈혈(Diamond-Blackfan anemia)), 성인에서의 특발성 혈소판감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), 순수 적혈구 무형성증(pure red cell aplasia), 이차 혈소판감소증(secondary thrombocytopenia)의 선택된 사례로부터 선택되는 혈액학적 장애를 포함하는, 방법.
- [0351] 조항 4201. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 신경 또는 심근 침범을 동반한 선모충증(trichinosis), 지주막하 차단 또는 임박한(impending) 차단을 동반한 결핵성 수막염(tuberculous meningitis) 중 하나 이상을 포함하는, 방법.
- [0352] 조항 4301. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 신생물 질환을 포함하는, 방법.
- [0353] 조항 4401. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 백혈병 및/또는 림프종의 완화 관리를 포함하는, 방법.
- [0354] 조항 4501. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 다발성 경화증의 급성 악화; 원발성 또는 전이성 뇌종양, 또는 개두술(craniotomy)과 관련된 뇌 부종으로부터 선택되는 신경계 병태를 포함하는, 방법.
- [0355] 조항 4601. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 포도막염(uveitis) 및 안구 염증 병태로부터 선택되는 안구 질환을 포함하는, 방법.
- [0356] 조항 4701. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 신장 질환을 포함하는, 방법.
- [0357] 조항 4801. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 특발성 신증후군(idiopathic nephrotic syndrome) 또는 홍반성 낭창(lupus erythematosus)으로 인한 단백뇨의 이뇨 또는 관해를 유도하는 것을 포함하는, 방법.
- [0358] 조항 4901. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 베릴륨증(berylliosis), 전격성(fulminating) 또는 파종성(disseminated) 폐 결핵, 특발성 호산구성 폐렴(idiopathic eosinophilic pneumonias), 증상성 사르코이드증(symptomatic sarcoidosis)으로부터 선택되는 호흡기 질환을 포함하는, 방법.
- [0359] 조항 5001. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 급성 통풍성 관절염(acute gouty arthritis); 급성 류마티스성 심장염(acute rheumatic carditis); 강직성 척추염(ankylosing spondylitis); 건선성 관절염(psoriatic arthritis); 소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis)을 포함하는 류마티스 관절염으로부터 선택되는 류마티스 장애를 포함하는, 방법.
- [0360] 조항 5101. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 피부근염(dermatomyositis), 측두 동맥염(temporal arteritis), 다발근육염(polymyositis), 및 전신 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)을 포함하는, 방법.
- [0361] 조항 5201. 조항 3201에 있어서, 질환, 병태 또는 장애는 원발성 부신 기능 부전, 급성 부신 기능 부전, 및 속발성 부신 기능 부전으로부터 선택되는 부신 기능 부전을 포함하는, 방법.
- [0362] 다수의 특허 및 비특허 간행물이 본 발명이 속하는 기술의 상태를 기술하기 위해 본원에서 인용된다. 이들 간행물 각각의 전체 개시내용은 본원에 인용되어 포함된다.
- [0363] 다음의 예들은 본 발명을 더욱 상세히 기술한다. 이 예들은 단지 예시적인 목적을 위해 제공되며, 결코 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0364] 예

[0365] 예 1

[0366] 안정성 연구에 사용된 항산화제, 킬레이트제, 완충제는 다음 표에 열거되어 있다:

[0367] 제형 개발에 사용된 비활성 성분;

표 1

비활성 성분	기능성	품질 표준	연구에 사용된 수 준	IM에 대한 FDA IIG 한도
에테트산 이나트륨	킬레이트제	USP	0.02% w/v	10% w/v
아황산 나트륨	항산화제	USP	0.2% w/v	0.2% w/v
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	항산화제	USP-NF	0.2% w/v	0.2% w/v
모노티오글리세롤	항산화제	USP-NF	0.5% w/v	0.5% w/v
아스코르브산	항산화제	USP	0.2% w/v	0.2% w/v
메티오닌	항산화제	USP	0.05% w/v	0.05% w/v
니아신아미드	안정화제	USP	2.5% w/v	2.5% w/v
크레아티닌	안정화제	USP	0.8% w/v	0.8% w/v
히드록시프로필 베타 사이클로덱스트린	안정화제	USP-NF	10% w/v	33.33% w/v
인산나트륨 이염기	완충제	USP-NF	0.1-0.8%	27.8%
인산나트륨 일염기	완충제	USP-NF	0.01-0.08%	2.56%

[0369] 제형 제조 절차: 용기에 물의 약 90%를 첨가한다; 혼합기를 켜고; 무수 일염기 인산나트륨, 무수 이염기 인산나트륨, 이나트륨 EDTA, 항산화제, 또는 제3 안정화제를 첨가하고, 필요한 경우 물의 일부를 사용하여 행구고, 적어도 15분 동안 또는 용해될 때까지 혼합한다; 히드로코티손 인산나트륨을 칭량하고 이전 단계의 용기에 충전한다, 적어도 30분 동안 그리고 용해될 때까지 혼합한다; pH를 측정하고, 0.1 N HCl 또는 0.1 N NaOH를 사용하여 pH를 약 8.0으로 조정한다; 최종 부피(중량)까지 적량으로(Q.S.) 물을 사용하고, 적어도 15분 동안 혼합한다.

[0370] 히드로코티손 전구약물 및 기타 유사한 산물에 대한 문헌 방법에 기초하여 히드로코티손 인산나트륨 및 기타 분해의 가수분해를 모니터링하는데 적합한, 안정성을 나타내는 HPLC 방법을 개발하였다. 크로마토그래피 조건 및 샘플 제조와 같은 정보가 있는 HPLC 방법에 대한 상세한 설명은 본원에 5.0 분석 방법 개발에 기술되어 있다.

[0371] 일차 패키징 재료:

재료	설명
주사기 배럴	Ompi Article #7600007.6977, Syringe EZ-Fill 1 mL Long, 22G 5/8 3B, NS 4800GS, NE160, EB, IUP
스토퍼	West Stoppers Item # 10149656, Article 2340 4432/50 Gry B2-40 Westar RU

[0372]

[0373] pH 효과는 13.42% 히드로코티손 인산나트륨의 제형 F#1 내지 F#4에 대해 평가하였으며, 이나트륨 에테테이트 및 주입가능한 제품에 일반적으로 사용되는 수준에 포함된 소듐 포름알데히드를 사용하였다. 안정성에 대한 약물 농도의 효과를 다른 제형의 경우 13.42%(100 mg/mL 히드로코티손)와 비교하여 6.71%(50 mg/mL 히드로코티손)의 농도를 갖는 F#5에서 연구하였다.

[0374] pH 및 농도를 평가하기 위한 프로토타입 제형:

표 2

[0375]

성분	F #1	F#2	F#3	F#4	F#5
히드로코티손 인산 나트륨 (w/v)	13.42%	13.42%	13.42%	13.42%	6.71%
무수 일염기 인산 나트륨	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
무수 이염기 인산 나트륨	1.09%	1.09%	1.09%	1.09%	1.09%
이나트륨 EDTA	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
수산화나트륨/HCl	pH 7.0까지 적량	pH 7.5까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.5까지 적량	pH 8.0까지 적량
물	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량

[0376]

아황산 나트륨, 모노티오글리세롤, 아스코르브산 및 메티오닌과 같은 포름알데히드 설폭실레이트 나트륨에 대한 대체 항산화제, 더 우수한 안정화 효과를 달성할 수 있는지 여부를 연구하기 위해 제2의 제형군을 설계하였다 (F#6-9):

[0377]

항산화제의 효과를 평가하기 위한 프로토타입 제형:

표 3

[0378]

성분	F #6	F#7	F#8	F#9
히드로코티손 인산나트륨	13.42%	13.42%	13.42%	13.42%
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	1.09%	1.09%	1.09%
이나트륨 EDTA	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
아황산 나트륨	0.2%			
모노티오글리세롤		0.5%		
아스코르브산			0.2%	
메티오닌				0.05%
수산화나트륨/HCl	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량
물	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량

[0379]

그 전체가 본원에 포함된 미국특허 제2,970,944호에 개시된 바와 같이, 히드로코티손 인산나트륨을 포함하는 수성 스테로이드 인산염의 안정성은 니아신아미드 및 크레아티닌과 같은 소량의 질소 함유 화합물의 혼입에 의해 증가될 수 있다. 스테로이드 포스페이트에 대한 주요 불안정성은 저장 중 침전물의 형성이며, 이는 가수분해에 기인하여 훨씬 적은 수성 용해도를 갖는 유리 히드로코티손을 형성한다. 니아신아미드와 크레아티닌이 히드로코티손의 용해도를 증가시켜, 형성 후 침전물이 가수분해되는 것을 방지하는 것이 가능하다.

[0380]

제형 F#10 내지 F#13을 연구하는 목적은 니아신아미드, 크레아티닌, 히드록실프로필 베타 사이클로덱스트린과 같은 가용화제가 히드로코티손 인산나트륨 주사를 안정화시켜 안정성 시험 동안 투명한 용액으로서 유지할 수 있는지 여부를 평가하는 것이었다.

[0381]

가용화제를 평가하기 위한 프로토타입 제형

표 4

[0382]

성분	F #10	F#11	F#12	F#13	F#14	F#15
히드로코티손 인산 나트륨	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v	13.42% w/v
무수 일염기 인산 나트륨	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v	0.1% w/v
무수 이염기 인산 나트륨	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v	1.09% w/v
이나트륨 EDTA	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v	0.02% w/v

포름알데히드 설펍 실레이트 나트륨	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v	0.2% w/v
크레아티닌	0.8% w/v					
니아신아미드		2.5% w/v				
히드로시프로필 베타 사이클로텍스트린			5.0% w/v	10.0% w/v		
락토비온산					0.2% w/v	
수산화나트륨/HCl	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량	pH 8.0까지 적량
물	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량

[0383] PFS 내의 바늘 차폐부는 산소에 투과성이다. 임의의 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 호일 파우치와 같은 장벽 포장의 사용은 PFS에서 히드로코티손 인산나트륨 주사의 안정성을 향상시킬 가능성이 있는 것으로 여겨진다. 평가될 호일 파우치는 필름 구조 EFS 477-001을 갖는 Glenroy로부터 유래한다. 본원에 기술된 바와 같이, 장벽 포장이 임의의 안정화 효과를 제공하는지 여부를 평가하기 위해, 2세트의 제형 F#8 및 F#15 PFS를 질소로 퍼징된 호일 파우치로 충전하고, 또 다른 세트는 파우치 당 1개의 PFS/2팩의 산소 제거제인, Stabi10x 산소 제거제로 포일 파우치를 충전하였다.

[0384] Glenroy 호일 파우치 사양:

[0385] 기준 세부사항

[0386] 제품명 Glenroy 호일 파우치

[0387] 공급업체 항목 # EFS 477-001

[0388] 치수 폭 - 3.246-인치, 길이 - 9.75인치 및 밀봉 - 3/8인치

[0389] 재료 구성 코팅된 폴리에스테르(PET) - 0.48 mm,

[0390] LDPE 흰색 - 0.75 mm, 알루미늄

[0391] 호일 - 0.5 mm, HPC - 0.75 mm,

[0392] LLDPE - 1.25 mm

[0393] Stabi10x, D100-H60 산소 흡수기 팩킷의 세부사항:

표 5

[0394] 기준	세부사항
제품명	Stabi10x®, D-100-H60은 절단된 스트립 형태의 산소 흡수 팩킷이다.
부품 번호	02-02937CG10
설명	Stabi10x®, D-100-H60 산소 흡수제는 화씨 30도 이하의 주변 온도 또는 냉장 온도에서 저장 및 유통하기 위한 목적으로 수분 활성도가 0.7 미만인 건조 또는 반-습식 제품의 개질된 대기 포장을 위해 최소 100 cc의 산소를 흡수하도록 설계하였다. 흡수율은 평형 상대 습도와 패키지 내 대기 조성에 따라 달라진다.
물리적 특성	0.76" 너비 ± 0.04" X 1.83" 길이 ± 0.07", D-100-H60은 공기 중에서 활성이며 보호 장벽 파우치를 제거한 후 30분 이내에 반응하기 시작할 것이다
재료	제품 접촉 표면은 Tyvek®이며 직접적인 식품 접촉에 적합하다.

[0395] PFS에서 HCP 주입의 안정성에 대한 포장 관리 연구:

표 6

[0396]

서브롯#	F#-A	F#-B	F#-C
제형	제형 F#8 및 F#15		
파우치	없음	하나의 PFS, 퍼징 질소, 파우치	1개의 PFS, 2개의 산소 제거제, 파우치

[0397]

모든 제형을 함께 제조하고, PFS에 충전하고, 안정성 시험에 배치하였다. 제형의 세트는 상이하다. 각 세트에 대한 제형을 별도의 날에 제조하였고, PFS를 채우고, 0시간(zero time) 분석을 다음 날에 수행하였다. 15개의 프로토타입 제형의 실제 조성에 대한 정보가 본원에 기술되어 있다.

[0398]

안정성 작업을 위한 안정성 프로그램은 아래에 정의되어 있다:

표 7

[0399]

저장 조건	간격									컨틴전시 샘플
	초기	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M	
25°C				X	X	(X)	(X)	(X)	(X)	5
40°C	X	X	X	X	X		-		-	2

[0400]

X = 색상, 색상/투명도, pH, 분석 및 관련 물질

[0401]

(X) 이들 샘플을 분석하기 위한 결정은 6 M 시점에서 이루어져야 한다.

[0402]

히드로코티손 인산나트륨 주사제 중의 히드로코티손 인산나트륨의 역가(potency)와 히드로코티손 불순물 및 기타 알려지지 않은 불순물의 면적 %를 결정하기 위해 다음 HPLC 방법을 개발하였다. 이러한 방법은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC: High Performance Liquid Chromatography)를 사용하여 히드로코티손 인산나트륨의 역가와 히드로코티손 불순물 및 히드로코티손 인산나트륨 주사제 중의 기타 알려지지 않은 불순물의 면적 %를 결정한다.

[0403]

장비 및 재료:

[0404]

HPLC: Waters Alliance 2695 with Waters 2998 PDA 검출기; Empower 2 소프트웨어를 갖춘 데이터 처리 시스템.

[0405]

시약:

[0406]

1) 트리플루오로아세트산

[0407]

2) 증류수

[0408]

3) 아세토니트릴, HPLC 등급

[0409]

4) 히드로코티손 인산나트륨 표준(별규(in-house))

[0410]

5) 히드로코티손 불순물 표준(별규)

[0411]

크로마토그래피 조건:

[0412]

컬럼: Waters Sunfire C18, 250 X 4.6 mm, 5 μm

[0413]

컬럼 온도: 주변

[0414]

이동상 A: 물 중 0.2% v/v TFA

[0415]

이동상 B: ACN 중 0.2% v/v TFA

[0416]

희석제: 물: ACN(80: 20)

[0417]

펌프 세척 및 바늘 세척: 희석제

[0418]

유속: 1.5 mL/분

[0419]

주입 부피: 10 μL

- [0420] 실행 시간: 45분
- [0421] 검출 파장: 254 nm
- [0422] 용리 기술: 기올기(선형):

표 8

분 단위 시간	이동상 A %	이동상 B %
0.00	85	15
10.00	85	15
22.40	55	45
38.00	30	70
38.10	85	15
45.00	85	15

[0424] 히드로코티손 인산나트륨 표준 용액의 제조:

[0425] 희석제를 사용하여 히드로코티손 인산나트륨 0.5 mg/mL 용액을 제조하였다. 깨끗한 빈 건조 메스 플라스크에 표준의 필요량을 칭량하였다. 플라스크에 약 80% 부피의 희석제를 첨가하여 표준 용액을 용해시켰다. 필요한 경우, 초음파 처리하였다. 희석제를 사용하여 표식에 맞게 부피를 채우고, 잘 혼합하고, 분석에 사용하였다. 표준을 중복으로 제조하였다.

[0426] 히드로코티손 불순물 원액의 제조:

[0427] 정성적 목적으로 ACN을 사용하여 히드로코티손 불순물의 원액을 제조하였다.

[0428] 피크 식별 용액의 제조:

[0429] 히드로코티손 불순물 원액을 2개의 히드로코티손 인산나트륨 표준 용액 중 하나에 별도로 스파이크하여 피크 식별 용액을 제조하였다. HPLC 시퀀스에 이러한 용액을 주입하여 크로마토그램에서 히드로코티손 인산나트륨 및 히드로코티손 불순물의 피크 형상, 피크 대칭성 및 실제 유지 시간을 알아냈다. 이러한 용액을 정성적 목적으로만 사용하였다.

[0430] 히드로코티손 인산나트륨 주입 시험 용액의 제조:

[0431] 희석제에 히드로코티손 인산나트륨을 주입한 시험 용액을 제조하였다. 깨끗하고 빈 건식 메스 플라스크에 든 0.5 mg/mL의 히드로코티손 인산나트륨과 등가인 필요한 양의 제형을 칭량하였다. 약 80% 부피의 희석제를 플라스크에 첨가하여 제형을 용해시켰다. 필요한 경우, 초음파 처리하였다. 희석제를 사용하여 표식에 맞게 부피를 채우고, 잘 혼합하고, 분석에 사용하였다. 0시간 분석을 위한 시험 용액을 중복으로 제조하였다.

[0432] 분석을 위한 시스템 적합성 기준:

[0433] 1) 2개의 HCP 표준 간의 반응 정확성은 98% 내지 102%여야 한다. 반응 정확도는 다음 식을 사용하여 계산된다:

$$\text{반응 정확도 \%} = \left(\frac{\text{표준 2의 피크 면적}}{\text{표준 1의 피크 면적}} \right) \times \left(\frac{\text{표준 1의 농도}}{\text{표준 2의 농도}} \right) \times 100$$

[0435] 2) HCP 표준의 5회 반복 주입에 대한 피크 면적의 상대 표준 편차%는 2% 미만이어야 한다.

[0436] 3) 블랭크(희석제)의 크로마토그램은 원하지 않는 피크 또는 폭이 없어야 한다.

[0437] 4) 0시간 분석 시, 히드로코티손 인산나트륨 및 히드로코티손 불순물의 유지 시간을 주목한다. 이러한 유지 시간은 1분 범위(즉, ± 0.5 분)를 초과하지 않아야 한다.

[0438] 개발된 분석 방법을 사용하는 HCP의 전형적인 크로마토그램은 도 2에 도시된 바와 같다.

[0439] 6개월 동안 pH 효과, 항산화제의 조합을 평가하기 위해, PFS 중 40°C 및 25°C에서 안정성 연구 하에 15개의 제형을 평가하였다. 40°C 및 25°C에서의 안정성 데이터로부터의 결과:

[0440] o 최적 pH 범위 7.5 내지 8.5, USP 각조 규격과 일치

[0441] o EDTA/모노티올글리세롤, EDTA/설파이트의 조합은 그 전체가 본원에 포함된 미국특허 제10,456,355호에 의해 포함되는 EDTA/롱갈라이트의 조합보다 더 우수한 안정성을 나타낸다.

[0442] o 제3의 안정화제인 크레아티ンを 첨가하면 EDTA/롱갈라이트를 함유하는 제형의 안정성이 상당히 개선된다

[0443] o 제3의 안정성으로서 크레아티닌을 첨가해도 EDTA/모노티올글리세롤, EDTA/설파이트 조합에 대한 추가적인 눈에 띄는 안정성 개선은 나타나지 않았다.

[0444] 미국특허제10,456,355호의 제형에 비해 안정성이 훨씬 더 우수한 3개의 리드 제형으로, 40℃에서 6개월 후 분해가 약 60% 더 적고, 현재 안정성 경향에 기초하여 24개월차에 저장 수명을 외삽하였다(도 1 참조). 50 mg/mL의 제형은 물에 가까운 점도를 가지며 2 mL 충진을 위해 약 3초의 주입 시간을 갖는다. EDTA/MTG 및 EDTA/설파이트에 대한 제3의 안정화제로서 크레아티닌을 추가함으로써 3개월차 데이터를 근거로 눈에 띄는 개선을 제공하지 않았다.

표 9

제형	성분	의견
F#3	EDTA/롱갈라이트	미국특허 제10,456,355
F#10	EDTA/롱갈라이트/크레아티닌	특허받은 제형에 대한 개선
F#6	EDTA/아황산염	아황산염 알레르기 우려
F#7	EDTA/MTG	최선의 후보

표 10

[0445] 25℃에서의 총 불순물:

시간 (개월)	롱갈라이트/EDTA	롱갈라이트/EDTA/크레아티닌	설파이트/EDTA	MTG/EDTA
0	0.00%	0.00%	0.09%	0.00%
3	0.20%	0.09%	0.04%	0.06%
6	0.61%	0.12%	0.21%	0.12%

표 11

성분	기능	1 mL 당 조성물	단위 투여량 당 조성물, 2 mL	FDA 비활성 성분 데이터베이스 한도
히드로코티손 인산나트륨	활성 성분	67.1 mg (50 mg 히드로코티손)	134.2 mg (100 mg 히드로코티손)	-
무수 일염기 인산나트륨	완충제	1.0 mg	2.0 mg	1.2% w/v, IM
무수 이염기 인산나트륨	완충제	10.9 mg	21.8 mg	1.75% w/v, IM
이나트륨 에데테이트	킬레이트제	0.2 mg	0.4 mg	10% w/v, IM
모노티올글리세롤	항산화제	5.0 mg	10.0 mg	0.5% w/v, IM
수산화나트륨/HCl	pH 조절제	적정 pH(약 8.0)	적정 pH(약 8.0)	-
물	용매	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	-

[0448] 이러한 방법을 개발하기 위해, 히드로코티손 인산나트륨 API를 스트레스 조건 하에서 유지하였다. 이러한 스트레스 조건은 0.1 N HCl, 0.1 N NaOH 및 건열을 이용한 처리를 포함하였다. 이는 API의 성질 및 가혹 조건과의 호환성을 조사하기 위해 수행하였다. 이는 또한 분해 산물을 생성하여 개발 중인 HPLC 방법의 특이성을 평가하는데 도움이 되었다. 분해 산물 및 분해 산물을 생성하는데 사용된 조건에 대한 정보를 사용하여 크로마토그램에서 이러한 분해 산물의 더 나은 해상도를 위한 방법을 최적화하였다. 도 3a 내지 3c는 스트레스 조건 하에서 HCP의 크로마토그램을 보여준다.

[0449] 3가지 상이한 스트레스 조건 하에서 HCP의 강제 분해는 히드로코티손, 다른 혼한 분해물의 형성을 초래하였다. 분해물이 형성된 비율은 스트레스 조건에 따라 달라졌다. API에 대해 수행한 스트레스 연구는 정성적 목적으로

만 수행하였다.

[0450] HCP 프로토타입 제형의 제조.

[0451] 다음 표 12 내지 26은 본 연구를 위해 제조된 HCP 프로토타입 제형의 실제 조성을 함유한다. 각 표는 또한 제조된 각 제형에 대한 밀도에 대한 값을 갖는다. 밀도는 제형을 제조하는데 사용된 플라스크에서 중량측정을 사용하여 계산하였다.

표 12

HCP 제형 #1 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 7.0

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7110 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.3 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.4 mg
이 나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.1 mg
포름알데히드 설푃실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	102.2 mg
수산화나트륨/HCl	pH 7.0 까지 적량	pH 7.0 까지 적량	7.08
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0602 g/mL

[0452]

표 13

HCP 제형 #2 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 7.5

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7100 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.0 mg
무수 이염기인산 나트륨	1.09%	545 mg	545.1 mg
디소듐 EDTA	0.02%	10 mg	9.8 mg
포름알데히드 설푃실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	100.1 mg
수산화나트륨/HCl	pH 7.5 까지 적량	pH 7.5 까지 적량	7.55
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0587 g/mL

[0453]

표 14

HCP 제형 #3 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7102 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.9 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.6 mg
이 나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.0 mg
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	102.0 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.03
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0597 g/mL

[0454]

표 15

HCP 제형 #4 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.5

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7107 g
무수 일염기인산나트륨	0.1%	50 mg	50.7 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	544.9 mg
이 나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.4 mg
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	99.9 mg
소듐 히드로시드/HCl	pH 8.5 까지 적량	pH 8.5 까지 적량	8.50
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0602

[0455]

표 16

HCP 제형 #5 의 조성

설명: 약물 농도: 6.71%, pH 8.0

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	6.71%	3.355 g	3.3556 g
무수 일염기인 산나트륨	0.1%	50 mg	50.2 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	544.9 mg
이 나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	9.9 mg
포름알데히드 설포실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	100.7 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.03
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0329 g/mL

[0456]

표 17

HCP 제형 #6 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 아황산 나트륨의 효과

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7107 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.4 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.2 mg
이 나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.0 mg
아황산 나트륨	0.2%	100 mg	100.0 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.04
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0584 g/mL

[0457]

표 18

HCP 제형 #7 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 모노티오글리세롤의 효과

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7100 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.5 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.2 mg
이 나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.3 mg
모노티오글리세롤	0.5%	250 mg	256.6 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.15
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0600 g/mL

[0458]

표 19

HCP 제형 #8 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 아스코르브산의 효과.

성분	양 w/v	양/ 200 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	26.84 g	26.838 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	200 mg	200.1 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	2.180 g	2.1806 g
이 나트륨 EDTA	0.02%	40 mg	40.0 mg
아스코르브산	0.2%	400 mg	400.2 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	7.98
물	1 mL 까지 적량	200 mL 까지 적량	200 mL 까지 적량

밀도: 1.0598 g/mL

[0459]

[0460] HCP 제형 #8의 주사기를 3개의 하위 슬롯 HCP F#8A, HCP F#8B 및 HCP F#8C로 나누었다. HCP F#8A 주사기를 파우치 없이 유지하였다.

[0461] HCP F#8B 주사기를 질소 퍼징과 함께 파우치에 넣었다.

[0462] HCP F#8C 주사기를 2개의 산소 제거제(질소 퍼징 없음)와 함께 파우치에 넣었다.

표 20

HCP 제형 #9 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 메티오닌의 효과.

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7113 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.0 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.0 mg
이나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.2 mg
메티오닌	0.05%	25 mg	25.1 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.14
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0592 g/mL

[0463]

표 21

HCP 제형 #10 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 크레아티닌 효과.

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7109 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.2 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.5 mg
이나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.0 mg
포름알데히드 설희실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	101.0 mg
크레아티닌	0.8%	400 mg	400.2 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.09
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0610 g/mL

[0464]

표 22

HCP 제형 #11의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 니아신아미드의 효과.

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7107 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.0 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.2 mg
이나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.4 mg
포름알데히드 설푼실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	100.9 mg
니아신아미드	2.5%	1.25 g	1.2504 g
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	7.98
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0655 g/mL

[0465]

표 23

HCP 제형 #12의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 5% HP-β-사이클로덱스트린의 효과.

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7106 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.0 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.2 mg
이나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	9.9 mg
포름알데히드 설푼실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	100.9 mg
HP-β-사이클로덱스트린	5.0 %	2.5 g	2.5002 g
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.06
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0749 g/mL

[0466]

표 24

HCP 제형 #13 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 10% HP-β-사이클로덱스트린의 효과.

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7098 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	50.1 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	544.8 mg
이나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	10.3 mg
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	100.9 mg
HP-β-사이클로덱스트린	10.0%	5.0 g	5.0007 g
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	7.98
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0883 g/mL

[0467]

표 25

HCP 제형 #14 의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 락트비온산의 효과.

성분	양 w/v	양/ 50 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	6.71 g	6.7100 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	50 mg	49.9 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	545 mg	545.3 mg
이나트륨 EDTA	0.02%	10 mg	9.8 mg
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	0.2%	100 mg	101.8 mg
락토비온산	0.2%	100 mg	100.4 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	8.04
물	1 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량	50 mL 까지 적량

밀도: 1.0607 g/mL

[0468]

표 26

HCP 제형 #15(이전 HCP F #3)의 조성

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0.

성분	양 w/v	양/ 200 mL	실제 양
히드로코티손 인산나트륨 (w/v)	13.42%	26.840 g	26.838 g
무수 일염기 인산나트륨	0.1%	200 mg	200.3 mg
무수 이염기 인산나트륨	1.09%	2.180 g	2.1806 g
디소듐 EDTA	0.02%	40 mg	40.3 mg
포름알데히드 설폭실레이트 나트륨	0.2%	400 mg	402.0 mg
수산화나트륨/HCl	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량	7.98
물	1 mL 까지 적량	200 mL 까지 적량	200 mL 까지 적량

밀도: 1.0603 g/mL

[0469]

[0470] HCP 제형 #15의 주사기를 3개의 하위 슬롯 HCP F#15A, HCP F#15B 및 HCP F#15C로 나누었다.

[0471] HCP F#15A 주사기를 파우치 없이 유지하였다.

[0472] HCP F#15B 주사기를 질소 퍼징과 함께 파우치에 넣었다.

[0473] HCP F#15C 주사기를 2개의 산소 제거제(질소 퍼징 없음)와 함께 파우치에 넣었다.

[0474] HCP 프로토타입 제형에 대한 안정성 데이터.

[0475] 다음의 표 27 내지 45는 25°C 및 40°C에서 6개월까지 보관하는 HCP 제형 1 내지 15에 대한 안정성 프로파일을 함유한다. 이는 분석법%, HCP의 피크 면적%, 알려진 불순물 히드로코티손의 및 기타 알려지지 않은 불순물의 면적%에 대한 데이터를 갖는다. 히드로코티손 불순물은 주요 분해산물이므로, 이에 대한 보고 임계값은 0.01%로 유지됨에 유의한다. 다른 불순물의 경우, 크로마토그램에서 0.05%로 유지하였다. 일단 이러한 알려지지 않은 불순물의 식별 및 적격성 평가가 완료되면, 적절한 식별 임계값 및 적격성평가 임계값이 향후 연구에 사용될 수 있다.

[0476] 다음의 4가지 알려지지 않은 불순물에 대한 안정성 데이터를 이의 형성에 따라 표에 유지하였다. HCP의 피크 면적%를 계산했을 때, 더 낮은 양인 총 기타 알려지지 않은 불순물의 합을 고려하였다. 다음의 식을 사용하여 불순물을 계산할 수 있다.

$$\text{총 불순물의 합} = 100 - \text{HCP의 피크 면적\%}$$

$$\text{총 알려지지 않은 불순물의 합} = 100 - (\text{HCP의 피크\%} + \text{히드로코티손 불순물의 피크\%})$$

$$\text{기타 알려지지 않은 불순물의 합} = 100 - (\text{HCP, 히드로코티손\& 불순물 1-4의 피크\%의 합})$$

[0477]

[0478] 안정성 데이터 표의 불순물 1은 크로마토그램에서 5.00분에 용리되는 분해 산물의 피크로서 확인되었다. 이러한 불순물에 대한 상대 유지 시간은 0.26이다. 이러한 불순물은 방법 개발 동안 0.1N NaOH를 사용하여 HCP의 알칼리 가수분해 동안 관찰되었다. 이러한 불순물은 또한, 항산화제로서 이의 조성물에 포름알데히드 설폭실레이트 나트륨을 갖는 제형에서 가속 안정성 조건(40°C)의 초기 단계로부터 만연하였다.

- [0479] 안정성 데이터 표의 불순물 2는 크로마토그램에서 15.07분에 용리되는 분해 산물의 피크로서 확인되었다. 이러한 불순물에 대한 상대 유지 시간은 0.79이다. 이러한 불순물은 방법 개발에서 HCP의 강제 분해 동안 관찰되지 않았다.
- [0480] 안정성 데이터 표의 불순물 3은 크로마토그램에서 17.25분에 용리되는 분해 산물의 피크로서 확인되었다. 이러한 불순물의 상대 유지 시간은 0.91이다. 이러한 불순물은 방법 동안 0.1 N NaOH를 사용하여 HCP의 알칼리 가수 분해 동안 관찰되었다.
- [0481] 안정성 데이터 표의 불순물 4는 크로마토그램에서 23.64분에 용리되는 분해 산물의 피크로서 확인되었다. 이러한 불순물의 상대 유지 시간은 1.24이다. 이러한 불순물은 방법 개발 동안 건열을 사용하여 HCP의 열적 분해 동안 관찰되었다.
- [0482] 이들 4개의 알려지지 않은 불순물의 양은 다른 알려지지 않은 불순물의 양과 비교하여 제형에서 더 많다. 이러한 알려지지 않은 불순물에 대한 추가 조사를 수행하여 향후 제형에서 불순물이 형성될 위험을 감소시켜야 한다.

표 27

HCP 제형#1의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 7.0

저장 조건: 25°C

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.03%	피크 면적 %	제형의 pH
초기	101.27	-	-	-	-	0.0	100.0	7.08
3 M	97.53	-	-	-	0.16	0.18	99.6	7.08
6 M	95.30	-	-	-	0.28	0.28	99.2	7.04
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40°C

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.03%	피크면적 %	제형의 pH
초기	101.27	-	-	-	-	0.0	100.0	7.08
1 M	100.64	-	-	-	0.21	0.70	98.3	7.05
2 M	91.53	0.13	0.11	0.05	0.93	0.87	96.5	6.99
3 M	89.05	0.24	0.14	0.06	1.50	0.92	94.9	7.10
6 M	80.32	0.63	0.23	0.14	3.42	1.40	89.6	7.04

[0483]

표 28

HCP 제형 #2의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 7.5

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.85	-	-	-	-	0.0	100.0	7.61
3 M	95.53	-	-	-	0.07	0.08	99.8	7.56
6 M	95.80	-	0.08	-	0.10	0.10	99.5	7.51
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.85	-	-	-	-	0.0	100.0	7.61
1 M	96.49	-	0.13	0.11	0.13	0.31	98.9	7.52
2 M	95.21	0.27	0.22	0.09	0.44	0.30	97.7	7.50
3 M	92.30	0.45	0.24	0.16	0.55	0.25	97.4	7.54
6 M	86.72	1.36	0.41	0.22	1.36	0.41	94.1	7.44

표 29

HCP 제형 #3의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.62	-	-	-	-	0.0	100.0	8.17
3 M	95.08	-	0.10	-	-	0.04	99.8	7.97
6 M	95.84	0.14	0.16	-	0.05	0.05	99.4	7.88
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.62	-	-	-	-	0.0	100.0	8.17
1 M	96.17	-	0.25	0.10	0.16	0.11	99.0	8.05
2 M	95.58	0.72	0.36	0.18	0.21	0.14	97.7	7.89
3 M	92.89	1.13	0.47	0.25	0.35	0.13	96.9	7.86
6 M	85.66	2.30	0.57	0.45	0.75	0.16	94.3	7.75

표 30

HCP 제형 #4 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.5

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.41	-	-	-	-	0.0	100.0	8.54
3 M	95.95	-	0.14	-	-	0.04	99.7	8.30
6 M	95.36	0.19	0.23	-	0.06	0.03	99.3	8.06
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.41	-	-	-	-	0.0	100.0	8.54
1 M	96.64	-	0.31	0.12	0.10	0.08	99.0	8.27
2 M	94.39	0.80	0.44	0.21	0.12	0.09	98.0	8.07
3 M	92.66	1.20	0.52	0.30	0.22	0.09	97.2	8.08
6 M	88.67	2.42	0.63	0.55	0.55	0.12	94.4	7.88

[0486]

표 31

HCP 제형 #5 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 6.71%, pH 8.0

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.63	-	-	-	-	0.0	100.0	8.02
3M	88.39	-	0.12	-	-	0.06	99.7	7.99
6 M	92.41	0.12	0.19	-	0.06	0.10	99.3	7.76
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.63	-	-	-	-	0.0	100.0	8.02
1 M	91.10	-	0.29	0.10	0.10	0.15	99.0	7.88
2 M	88.86	0.93	0.55	0.16	0.23	0.20	97.5	7.79
3 M	87.25	1.37	0.71	0.22	0.42	0.17	96.3	7.78
6 M	79.67	3.11	1.16	0.35	0.84	0.22	92.6	7.64

[0487]

표 32

HCP 제형 #6 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 아황산 나트륨의 효과

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	103.37	-	-	-	-	0.0	99.9	8.34
3 M	101.28	-	-	-	-	0.00	99.9	8.50
6 M	99.59	-	-	0.07	0.06	0.02	99.8	8.40
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	103.37	-	-	-	-	0.0	99.9	8.34
1 M	100.02	-	-	0.29	-	0.07	99.5	8.44
2 M	99.71	-	-	0.45	0.13	0.07	99.2	8.41
3 M	99.46	-	-	0.75	0.19	0.07	98.9	8.47
6 M	95.26	0.06	-	1.16	0.26	0.06	98.2	8.46

[0488]

표 33

HCP 제형 #7 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 모노타 오글리세롤의 효과

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	103.06	-	-	-	-	0.0	100.0	8.56
3 M	98.87	-	-	0.05	-	0.00	99.9	8.65
6 M	99.58	-	-	0.09	-	0.03	99.9	8.58
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	103.06	-	-	-	-	0.0	100.0	8.56
1 M	100.27	-	-	0.27	-	0.07	99.7	8.59
2 M	101.01	-	-	0.51	-	0.10	99.3	8.51
3 M	99.27	-	-	0.84	-	0.12	98.9	8.49
6 M	97.99	-	-	1.39	-	0.12	98.2	8.58

[0489]

표 34

HCP 제형 #8A 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 아스코르브산 및 파우치가 없는 없는 샘플의 효과

저장 조건: 25°C

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
3 M	99.94	-	-	-	0.05	0.04	99.9	8.08
6 M	99.40	-	-	0.04	0.08	0.05	99.8	7.96
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40°C

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
1 M	99.04	-	-	0.13	-	0.10	99.6	8.19
2 M	99.84	-	-	0.16	0.15	0.14	99.5	7.94
3 M	99.41	-	-	0.28	0.29	0.24	99.1	7.88
6 M	95.40	-	-	0.46	0.71	0.46	97.9	7.72

[0490]

표 35

HCP 제형 #8B 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 아스코르브산 및 질소 퍼징과 함께 파우치에 담긴 것의 효과

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
3 M	100.16	-	-	-	0.07	0.04	99.8	7.97
6 M	98.25	-	-	0.03	0.10	0.06	99.8	7.82
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
1 M	99.74	-	-	0.11	0.11	0.10	99.5	8.47
2 M	99.63	-	-	0.18	0.17	0.16	99.4	7.94
3 M	99.55	-	-	0.25	0.28	0.22	99.1	7.90
6 M	98.84	-	-	0.45	0.70	0.44	98.0	7.72

[0491]

표 36

HCP 제형 #8C의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 2 개의 산소 제거제와 함께, 아스코르브산 및 파우치에 담긴 것의 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
3 M	101.20	-	-	-	0.05	0.04	99.9	8.12
6 M	100.06	-	-	0.03	0.07	0.05	99.9	7.89
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.92	-	-	-	-	0.0	100.0	8.37
1 M	99.73	-	-	0.11	-	0.10	99.6	8.06
2 M	99.96	-	-	0.23	0.18	0.15	99.4	8.03
3 M	100.11	-	-	0.37	0.30	0.21	99.0	8.00
6 M	97.27	-	-	0.55	0.58	0.31	98.3	7.93

[0492]

표 37

HCP 제형 #9의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 메토이닌의 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.86	-	-	-	-	0.0	100.0	8.61
3 M	97.89	0.05	-	0.04	0.06	0.00	99.7	8.38
6 M	98.37	0.07	-	0.06	0.08	0.02	99.6	8.26
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.86	-	-	-	-	0.0	100.0	8.61
1 M	96.11	-	-	0.22	0.34	0.05	99.4	8.19
2 M	99.09	0.05	-	0.39	0.14	0.07	99.0	8.29
3 M	97.52	0.06	-	0.56	0.24	0.08	98.7	8.29
6 M	95.08	0.07	-	0.95	0.42	0.10	97.6	8.16

[0493]

표 38

HCP 제형 #10 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 크레아티닌 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	103.32	-	-	-	-	0.0	100.0	8.11
3 M	95.68	-	0.03	-	-	0.04	99.9	8.01
6 M	93.95	-	0.05	-	-	0.03	99.9	7.95
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	103.32	-	-	-	-	0.0	100.0	8.11
1 M	91.71	0.07	0.08	0.08	-	0.09	99.6	8.05
2 M	101.45	0.11	0.10	0.11	-	0.09	99.5	7.82
3 M	93.59	0.27	0.13	0.17	0.07	0.12	98.8	7.85
6 M	90.78	0.44	0.14	0.30	0.15	0.13	97.8	7.75

[0494]

표 39

HCP 제형 #11의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 니아신아미드의 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.15	-	-	-	-	0.0	100.0	8.11
3 M	95.69	-	-	-	-	0.05	99.9	8.01
6 M	93.72	-	0.06	-	-	0.05	99.8	7.95
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.15	-	-	-	-	0.0	100.0	7.95
1 M	92.79	0.14	0.15	0.07	-	0.15	99.4	7.95
2 M	94.22	0.33	0.20	0.13	0.19	0.16	98.8	7.77
3 M	91.85	0.76	0.33	0.14	0.40	0.16	97.5	7.86
6 M	88.89	1.09	0.38	0.32	0.69	0.16	96.2	7.78

[0495]

표 40

HCP 제형 #12 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 5% HP-β-사이클로덱스트린의 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.1
3 M	98.38	-	0.08	-	-	0.05	99.8	8.04
6 M	94.96	-	0.16	-	0.04	0.05	99.5	7.92
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.1
1 M	91.91	0.17	0.18	0.07	-	0.10	99.3	7.98
2 M	94.04	0.43	0.30	0.14	0.14	0.13	98.6	7.82
3 M	92.70	0.84	0.41	0.21	0.30	0.15	97.5	7.85
6 M	87.37	1.81	0.61	0.33	0.63	0.14	95.0	7.79

[0496]

표 41

HCP 제형 #13의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 10% HP-β-사이클로덱스트린의 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.01
3 M	96.97	-	0.09	-	-	0.05	99.8	8.00
6 M	95.41	0.08	0.15	-	-	0.06	99.5	7.90
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	99.99	-	-	-	-	0.0	100.0	8.01
1 M	94.62	0.15	0.19	0.08	-	0.13	99.2	8.02
2 M	94.66	0.36	0.27	0.12	0.12	0.13	98.8	7.79
3 M	92.40	0.88	0.44	0.20	0.30	0.15	97.4	7.90
6 M	88.55	1.54	0.56	0.30	0.58	0.14	95.5	7.78

[0497]

표 42

HCP 제형 #14 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 락트비온산의 효과.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.34	-	-	-	-	0.0	100.0	8.04
3 M	96.09	-	0.08	-	-	0.05	99.8	8.00
6 M	94.21	0.10	0.15	-	0.05	0.05	99.5	7.87
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	100.34	-	-	-	-	0.0	100.0	8.04
1 M	94.32	0.14	0.20	0.06	-	0.10	99.4	8.02
2 M	95.79	0.40	0.28	0.11	0.12	0.13	98.8	7.81
3 M	94.63	0.82	0.40	0.17	0.29	0.13	97.7	7.88
6 M	88.85	1.67	0.54	0.30	0.62	0.13	95.4	7.79

[0498]

표 43

HCP 제형 #15A 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 파우치가 없는 샘플.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
3 M	95.80	-	0.09	-	-	0.04	99.8	7.90
6 M	94.80	0.12	0.16	-	0.06	0.05	99.4	7.87
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
1 M	93.50	0.34	0.26	0.11	0.08	0.13	98.8	7.94
2 M	93.67	0.98	0.44	0.22	0.33	0.15	97.4	7.90
3 M	91.42	1.11	0.46	0.23	0.40	0.15	96.9	7.81
6 M	87.07	2.06	0.58	0.38	0.72	0.16	94.7	7.79

[0499]

표 44

HCP 제형 #15B 의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 질소 퍼징과 함께 파우치에 담김.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
3 M	96.23	-	0.08	-	-	0.04	99.8	7.88
6 M	95.35	0.13	0.17	-	0.06	0.05	99.4	7.85
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
1 M	94.57	0.21	0.20	0.05	0.03	0.11	99.2	7.93
2 M	95.28	0.83	0.41	0.18	0.28	0.13	97.7	7.94
3 M	91.77	0.89	0.44	0.21	0.34	0.15	97.4	7.83
6 M	88.69	1.88	0.54	0.35	0.65	0.16	95.1	7.84

[0500]

표 45

HCP 제형 #15C의 안정성 프로파일

설명: 약물 농도: 13.42%, pH 8.0, 2개의 산소 제거제와 함께 파우치에 담김.

저장 조건: 25℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
3 M	93.75	-	0.07	-	-	0.05	99.9	7.85
6 M	94.81	0.07	.012	-	-	0.07	99.6	7.75
9 M								
12 M								
18 M								
24 M								

저장 조건: 40℃

지속시간	분석법%	불순물 1 RRT 0.26%	불순물 2 RRT 0.79%	불순물 3 RRT 0.91%	불순물 4 RRT 1.24%	히드로코티손 RRT 1.09%	피크 면적%	제형의 pH
초기	102.24	-	-	-	-	0.0	100.0	7.98
1 M	94.04	0.20	0.20	0.07	0.02	0.12	99.2	7.98
2 M	94.34	0.58	0.27	0.19	0.21	0.24	98.2	7.96
3 M	92.25	0.57	0.27	0.21	0.26	0.27	98.2	7.82
6 M	90.92	1.02	0.24	0.37	0.66	0.39	96.7	7.81

[0501]

표 46

25℃ 및 40℃에서 6 개월 동안 저장 후 모든 HCP 제형에 대한 요약.

제형, #	pH	약물 농도	항산화제 또는 가용화제	포장 유형	HCP 의 분석 값%	
					25℃	40℃
1	7.0	13.42	없음	-	95.30	80.32
2	7.5	13.42	없음	-	95.80	86.72
3	8.0	13.42	없음	-	95.84	85.66
4	8.5	13.42	없음	-	95.36	88.67
5	8.0	6.71	없음	-	92.41	79.67
6	8.0	13.42	아황산 나트륨	-	99.59	95.26
7	8.0	13.42	모노티오글리세롤	-	99.58	97.99
8A	8.0	13.42	아스코르브산	파우치 없음	99.40	95.40
8B	8.0	13.42	아스코르브산	N ₂ 퍼징	98.25	98.84
8C	8.0	13.42	아스코르브산	O ₂ 제거제	100.06	97.27
9	8.0	13.42	메티오닌	-	98.37	95.08
10	8.0	13.42	크레아티닌	-	93.95	90.78
11	8.0	13.42	니아신아미드	-	93.72	88.89
12	8.0	13.42	5% HP-β-CD	-	94.96	87.37
13	8.0	13.42	10% HP-β-CD	-	95.41	88.55
14	8.0	13.42	락토비온산	-	94.21	88.85
15A	8.0	13.42	없음	파우치 없음	94.80	87.07
15B	8.0	13.42	없음	N ₂ 퍼징	95.35	88.69
15C	8.0	13.42	없음	O ₂ 제거제	94.81	90.92

[0502]

[0503]

임의의 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 25℃ 및 40℃에서 6개월 동안 모든 HCP 제형의 안정성 분석 후, HCP F#7이 가장 안정한 제형인 것으로 보인다. 이는 항산화제로서 0.5% w/v 모노티오글리세롤을 함유한다. 모노티오글리세롤은 액체 부형제이다.

[0504] 예 2: 예시적인 히드로코티손 주사 제형

성분	기능	1 mL 당 조성물	단위 투여량 당 조성물, 2 mL	FDA 비활성 성분 데이터베이스 한도
히드로코티손 인산나트륨	활성 성분	67.1 mg (50 mg 히드로코티손)	134.2 mg (100 mg 히드로코티손)	-
무수 일염기 인산나트륨	완충제	1.0 mg	2.0 mg	1.2% w/v, IM
무수 이염기 인산나트륨	완충제	10.9 mg	21.8 mg	1.75% w/v, IM
이나트륨 에데테이트	킬레이트제	0.2 mg	0.4 mg	10% w/v, IM
모노티오글리세롤	항산화제	5.0 mg	10.0 mg	0.5% w/v, IM
수산화나트륨/HCl	pH 조절제	적정 pH(약 8.0)	적정 pH(약 8.0)	-
물	용매	1 mL 까지 적량	1 mL 까지 적량	-

[0505]

[0506] 예 3: 대안적인 항산화제를 평가하기 위한 예시적인 제형에 대한 안정성 데이터

시간 (개월)	총 불순물(면적%), 40 °C				
	F#3, EDTA/퉁갈라이트	F#6, EDTA/셀파이트	F#7, EDTA/MTG	F#8, EDTA/아스코르브산	F#9, EDTA/메티오닌
0	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%	0.00%
1	0.97%	0.53%	0.35%	0.42%	0.50%
2	2.14%	0.77%	0.74%	0.52%	0.98%
3	3.05%	1.07%	1.13%	0.93%	1.31%
6	5.72%	1.80%	1.78%	2.08%	2.42%

[0507]

[0508] 또한, 도 4에 도시된 바와 같이, 6개월에 걸쳐 2개의 제형(#3 및 #7)의 안정성을 도시한다.

시간 (개월)	총 불순물(면적%), 25 °C				
	F#3, EDTA/퉁갈라이트	F#6, EDTA/셀파이트	F#7, EDTA/MTG	F#8, EDTA/아스코르브산	F#9, EDTA/메티오닌
0	0.00%	0.09%	0.00%	0.00%	0.00%
3	0.20%	0.04%	0.06%	0.15%	0.31%
6	0.61%	0.21%	0.12%	0.17%	0.42%

[0509]

[0510] 제3 첨가물인 크레아티닌에 대한 예시적인 제형에 대한 안정성 데이터

시간 (개월)	총 불순물(면적%), 40℃	
	F#3, EDTA/통갈라이트	F#10, EDTA/통갈라이트/크레아티닌
0	0.00%	0.00%
1	0.97%	0.38%
2	2.14%	0.48%
3	3.05%	1.20%
6	5.72%	2.22%

[0511]
[0512] 도 5는 6개월에 걸쳐 2개의 제형(#3 및 #10)의 안정성을 도시한다.

시간 (개월)	총 불순물(면적%), 25℃	
	F#3, EDTA/통갈라이트	F#10, EDTA/통갈라이트/크레아티닌
0	0.00%	0.00%
3	0.20%	0.09%
6	0.61%	0.12%

[0513]

[0514] 표 4: 제형 양식

성분	제형:	다음과 등가: 50 mg/ml 히드로코티손	다음과 등가: 100 mg/ml 히드로코티손	다음과 등가: 100 mg/ml 히드로코티손	다음과 등가: 100 mg/ml 히드로코티손
히드로코티손		67.1 mg	134.2 mg	6710.0 mg	2.013.0 g
인산나트륨		1.0 mg	1.0 mg	50.0 mg	19.5 g ⁽¹⁾
일염기 나트륨		10.9 mg	10.9 mg	545.0 mg	205.5 g ⁽²⁾
포스페이트		0.2 mg	0.2 mg	10.0 mg	3.0 g
이염기 나트륨		5.0 mg	5.0 mg	250.0 mg	75.0 g
포스페이트		1 mL	1 mL	50 mL	15,900.0 g ⁽³⁾
이염기 나트륨					
모노티오글리세롤					
수산화나트륨					
물(적정량)					
(1) 일염기 인산나트륨 이수화물 (2) 이염기 인산나트륨 이수화물 (3) 15 리터와 동등					

[0515]

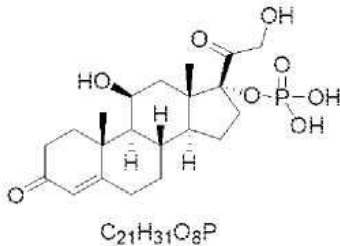
[0516] 예 5: 안정성 데이터

분석	방법(시간 0) 한계	인정성 허용 한계	시간 (개월)	
			0	3
정성 및 pH				6
용액의 외관	회색 스토퍼가 있는 2.25 mL 유리 주사기 내 무색 내지 황색의 투명한 용액	회색 스토퍼가 있는 2.25 mL 유리 주사기 내 무색 내지 황색의 투명한 용액	회색 스토퍼가 있는 2.25 mL 유리 주사기 내 무색 내지 황색의 투명한 용액	회색 스토퍼가 있는 2.25 mL 유리 주사기 내 무색 내지 황색의 투명한 용액
pH	7.5-8.5	7.5-8.5	8.0	8.0
불순물 불순물				
히드로코티손 인산나트륨의 분석	127.5-140.9 (mg/mL)	120.8-147.6 (mg/mL)	137.2	136.6
히드로코티손 당기물의 분석	포시량의 95-105%	포시량의 90-110%	102.2	101.8
투광 불순물, %				
히드로코티손	≤0.5%	≤2.0%	≤0.05%	≤0.05%
RRT 0.91	≤0.1%	≤0.5%	≤0.05%	≤0.05%
단일 피지점 불순물, %				
RRT 0.23	≤0.1%	≤0.2%	0.05%	0.07%
RRT 1.03	≤0.1%	≤0.2%	0.05%	≤0.05%
RRT 1.16	≤0.1%	≤0.2%	-	0.05%
불순물의 합, %	≤1.0%	≤3.0%	0.05%	0.16%
눈에 보이지 않는 입자				
≥10 µm	≤ 6000 부, 용기 당	≤ 6000 부, 용기 당	433	95
≥25 µm	≤ 600 부, 용기 당	≤ 600 부, 용기 당	4	1
투여량의 균일성				2
용기 내 부피	1.0-1.2 mL 개별 전달 부피(mL): 보고 예정	1.0-1.2 mL 개별 전달 부피(mL): 보고 예정	준수, 1) 1.06 2) 1.06 3) 1.05 4) 1.07 5) 1.06	추가 예정
투여량 단위의 균일성	10개의 투여량 단위 ≤ 15.0에 대한 허용 값(AV) AV > 15.0인 경우, 다음 20개의 투여량 단위 시험, 30개의 투여량 단위 ≤ 15.0에 대한 AV 임의의 투여량 단위의 개별 함량이 [0.75M] 미만 또는 [1.25M] 초과, 평균 부피, 보고 예정.	10개의 투여량 단위 ≤ 15.0에 대한 허용 값(AV) AV > 15.0인 경우, 다음 20개의 투여량 단위 시험, 30개의 투여량 단위 ≤ 15.0에 대한 AV 임의의 투여량 단위의 개별 함량이 [0.75M] 미만 또는 [1.25M] 초과, 평균 부피, 보고 예정.	첫 번째 단계 후 준수, 허용 값 = 20, 평균 부피 = 1.05 mL	추가 예정
비정질학적 시험				
무균성	필감	필감	필감	시험되지 않음
박테리아 내독소	≤1.25 EU/mg 히드로코티손	≤1.25 EU/mg 히드로코티손	≤1.25 EU/mg 히드로코티손	시험되지 않음

[0517]

[0518] 예 6:

[0519] 하나의 미지의 불순물 피크(RRT=0.91)-인-히드로코티손-포스페이트 생성물을 분취-HPLC를 통해 정제하고 LCMS, HPLC-및-NMR로 특성분석하였다. 이의 구조는 히드로코티손 포스페이트의 인산염 이동 이성질체로서 잠정적으로 제안되었다.



[0520]

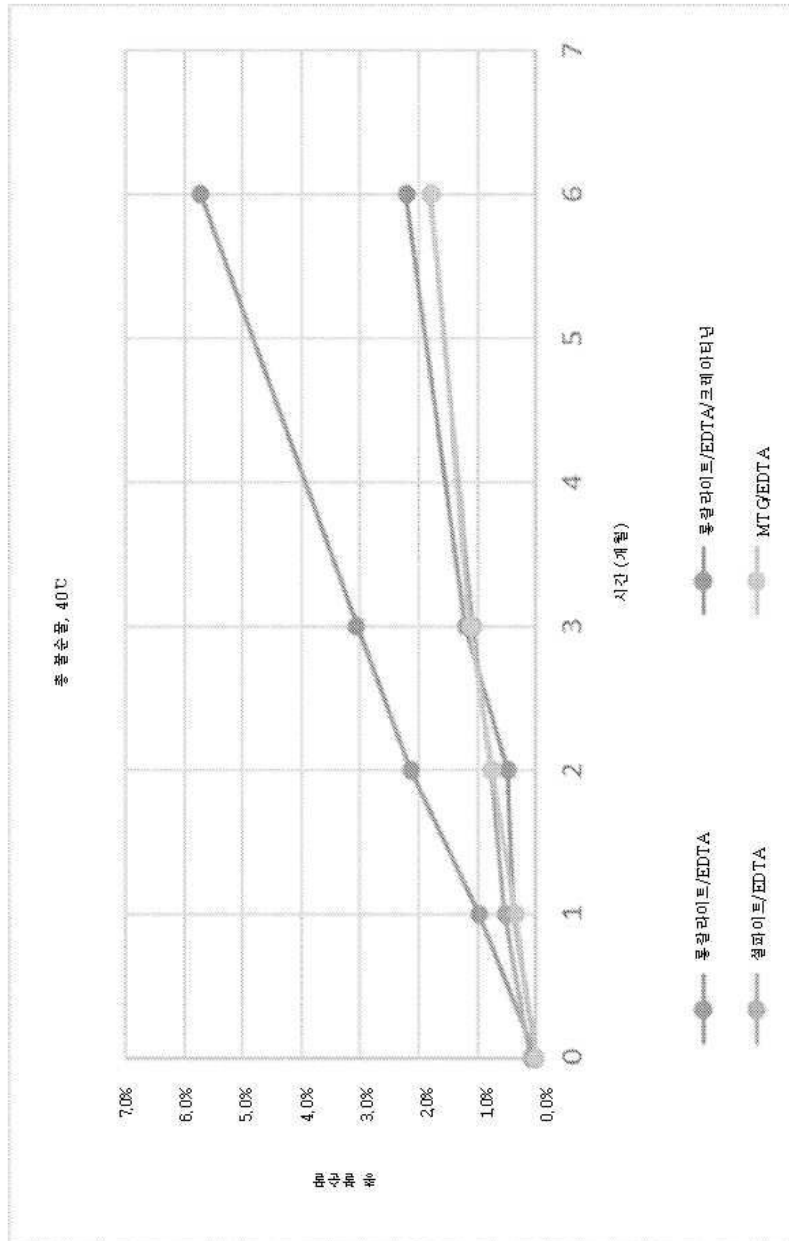
[0521] 정확한 질량: 442.18

[0522] RRT 0.91의 구조

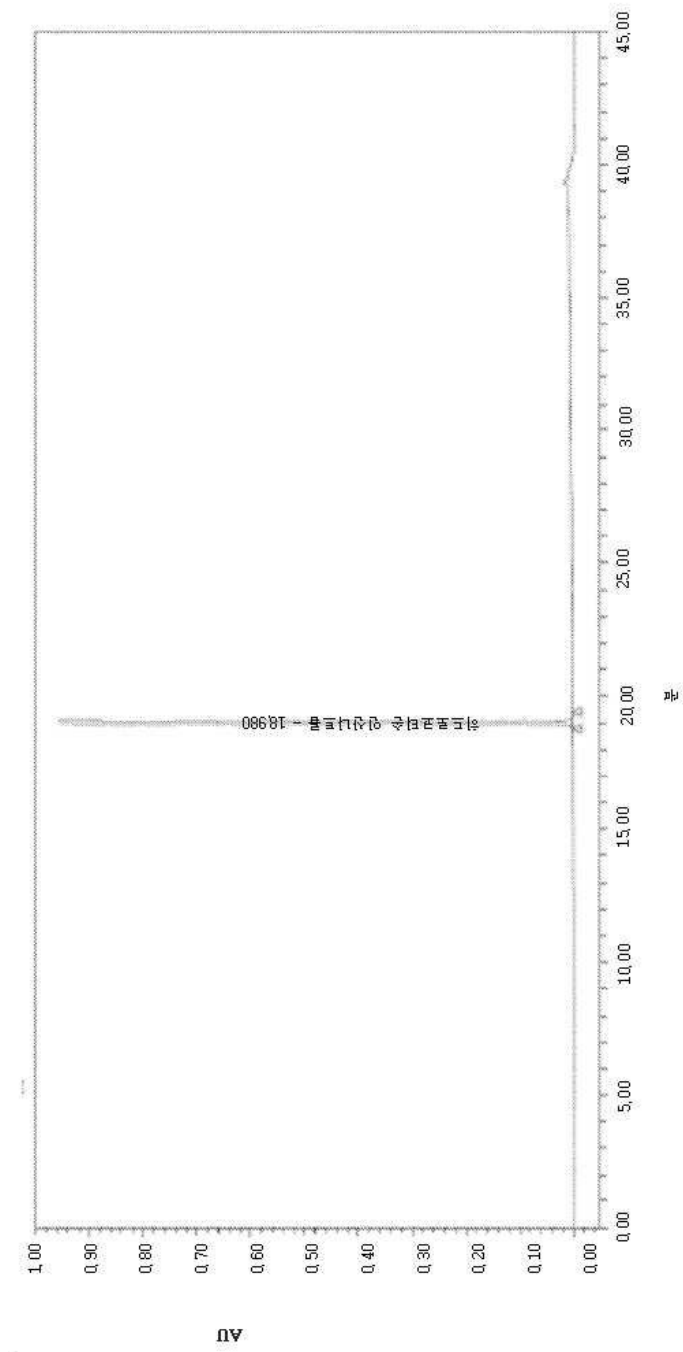
[0523] 본 발명의 소정의 실시예가 전술되고/되거나 예시되었지만, 다양한 다른 실시예가 전술한 개시내용으로부터 당 기술분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 따라서, 본 발명은, 기술되고/되거나 예시된 특정 실시예에 한정되지 않지만, 첨부된 청구범위의 범주 및 사상으로부터 벗어나지 않고 상당한 변형 및 변형이 가능하다.

도면

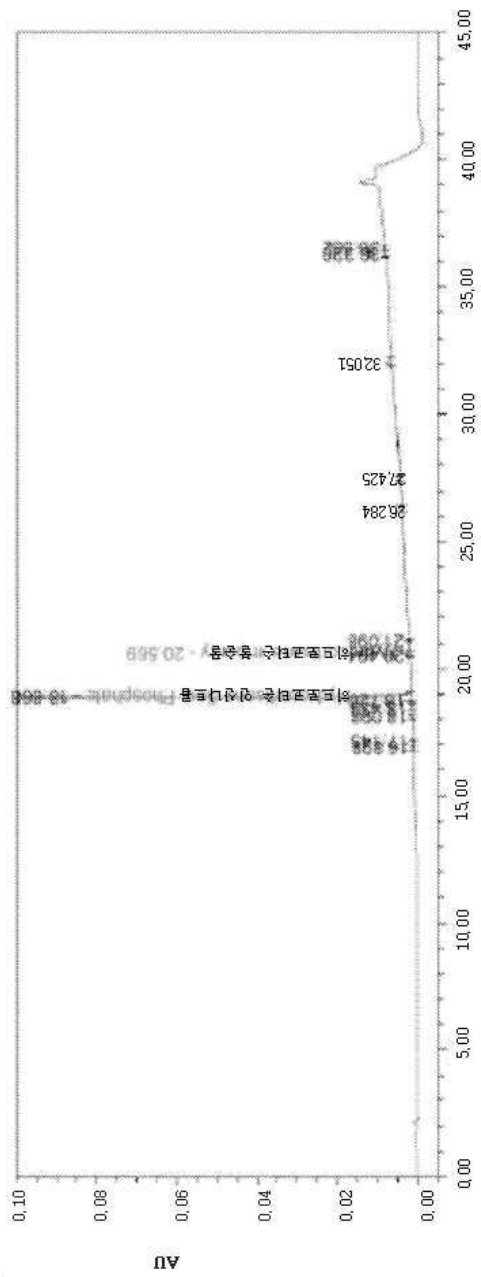
도면1



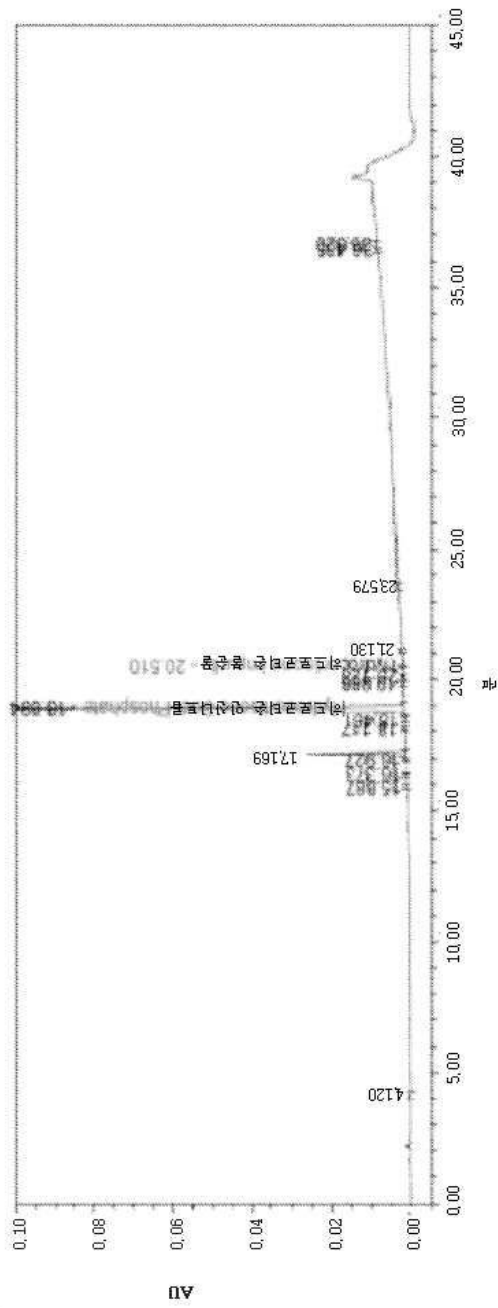
도면2



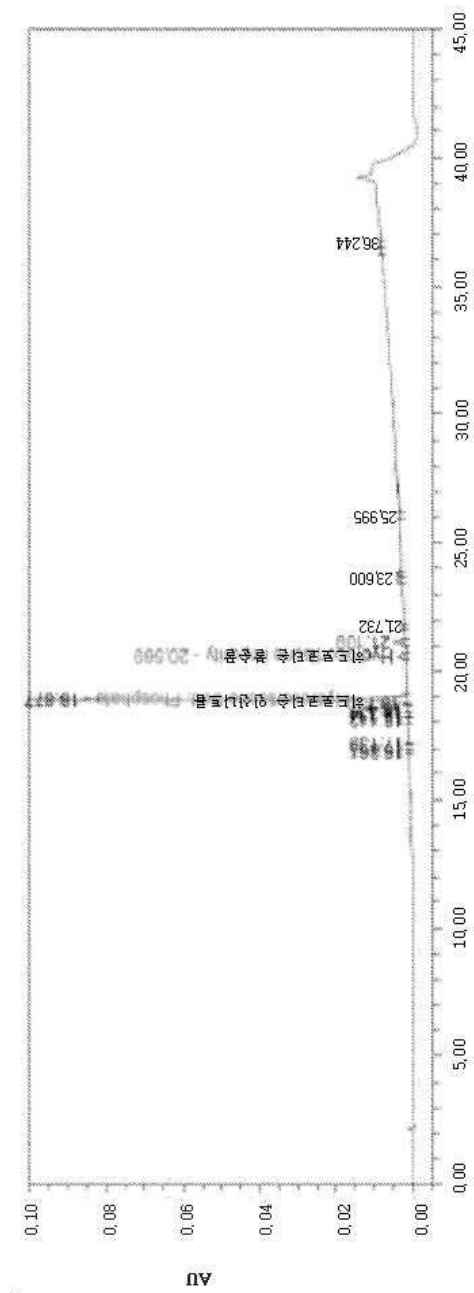
도면3a



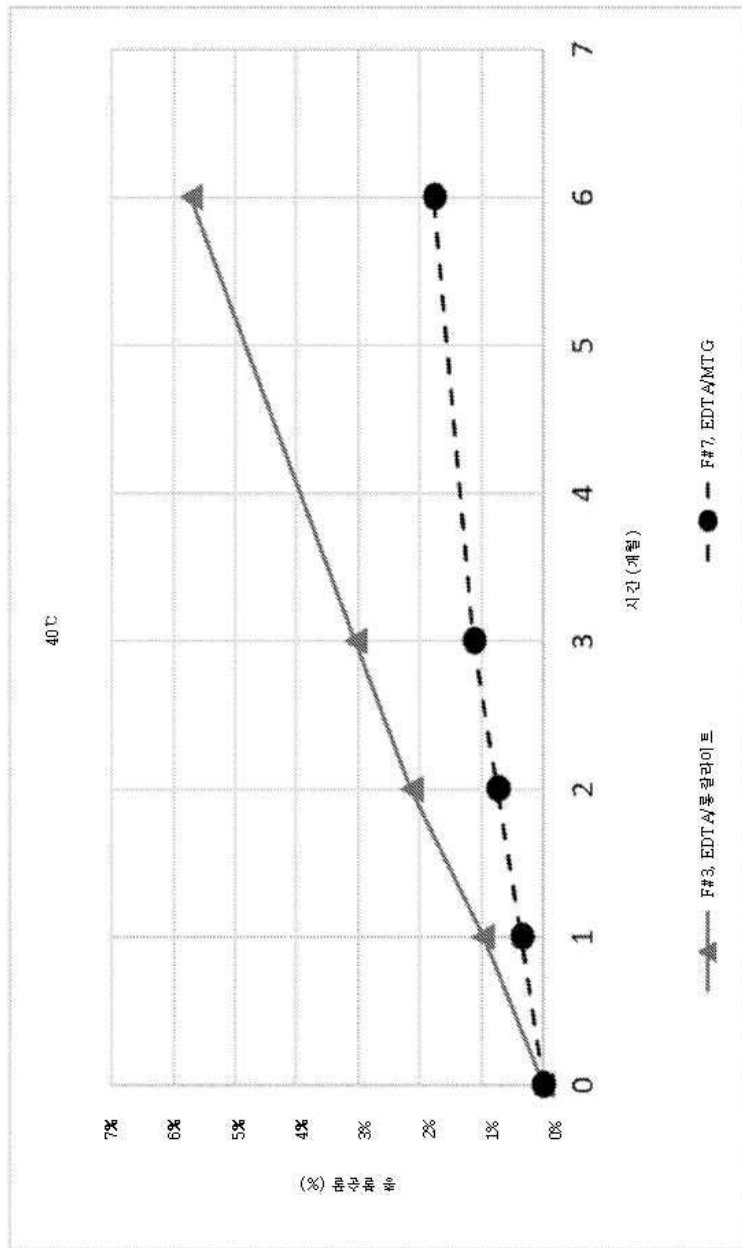
도면3b



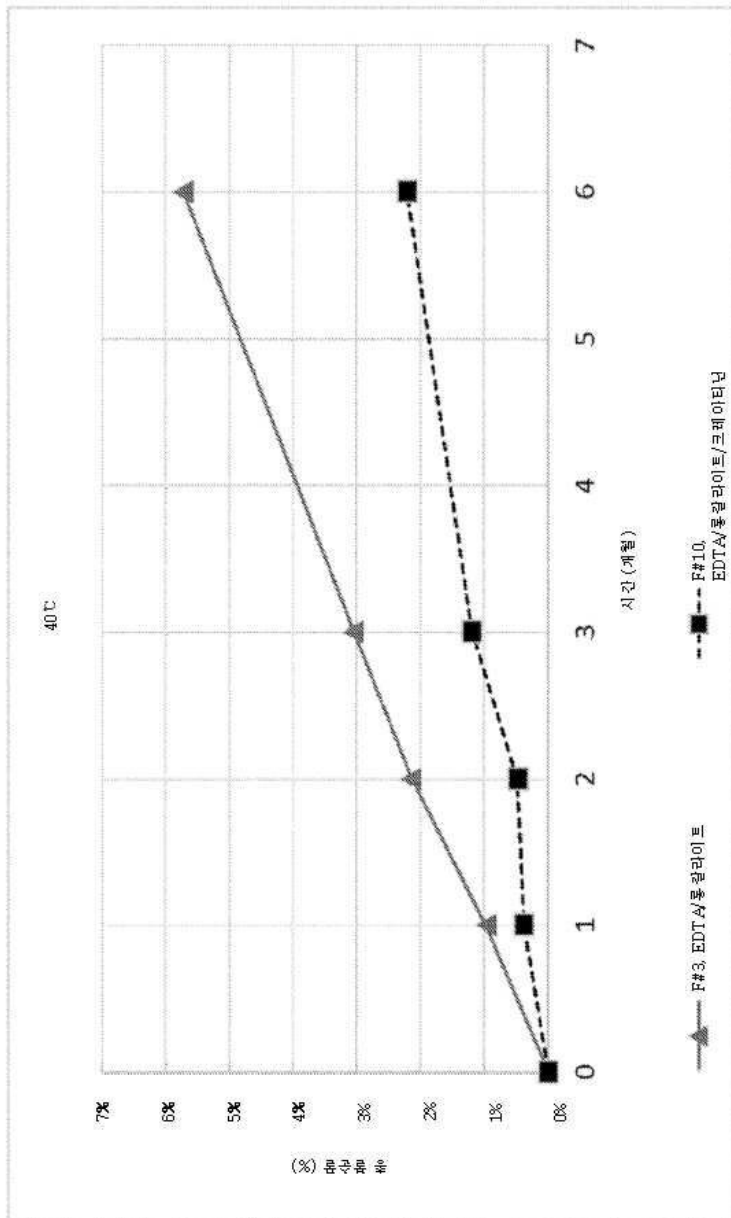
도면3c



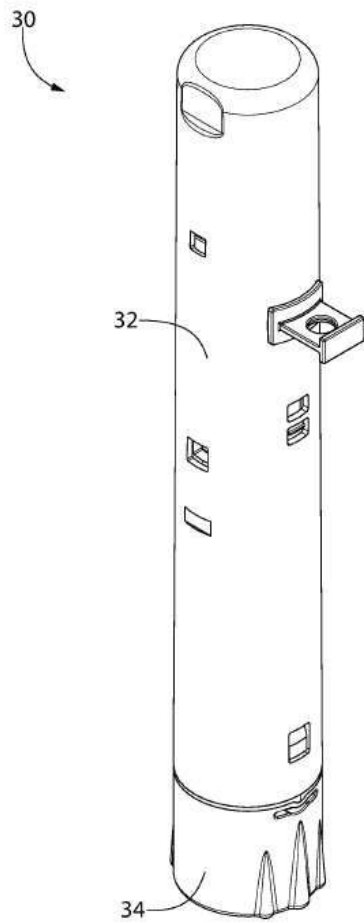
도면4



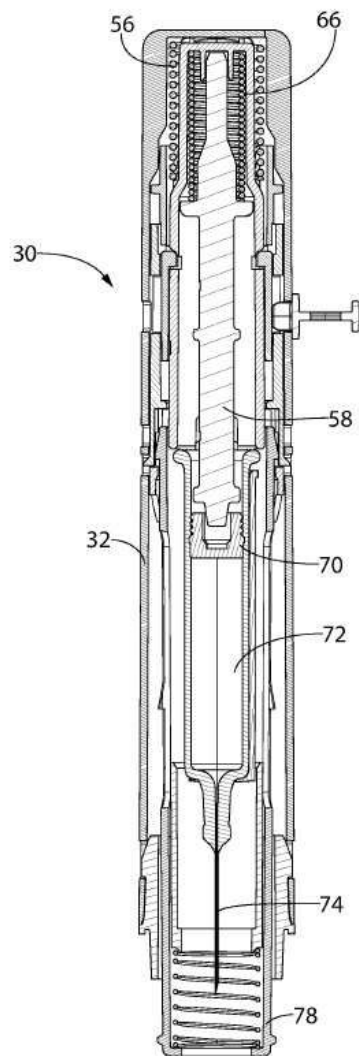
도면5



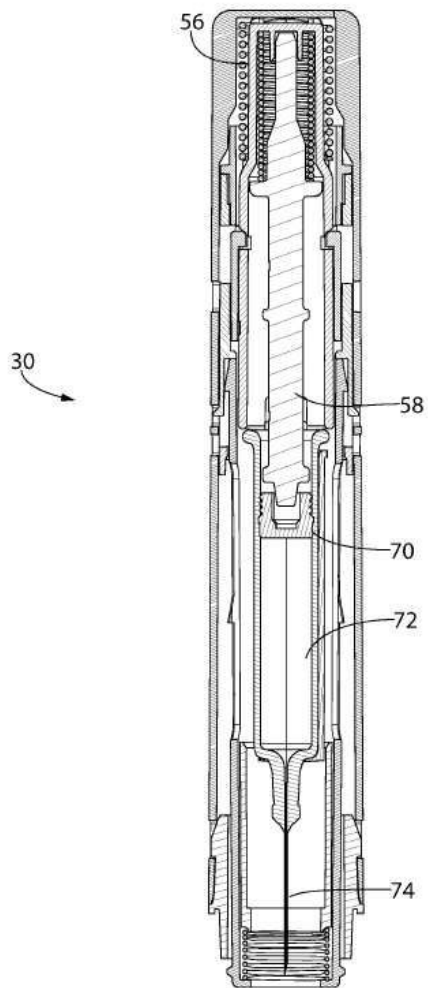
도면6



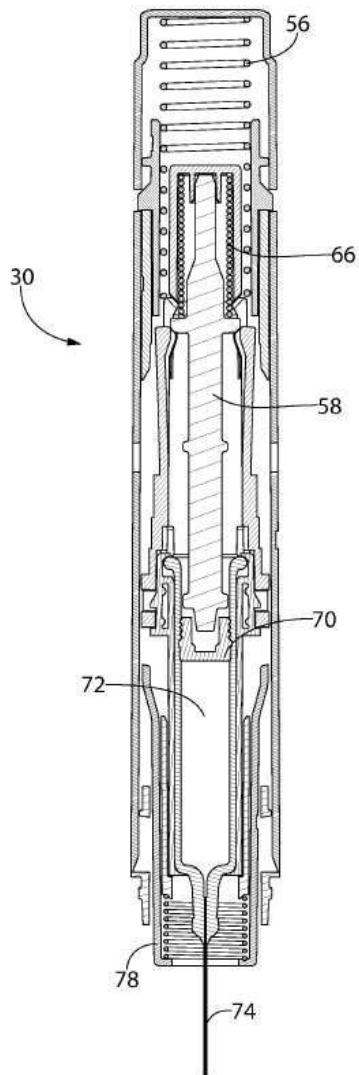
도면7



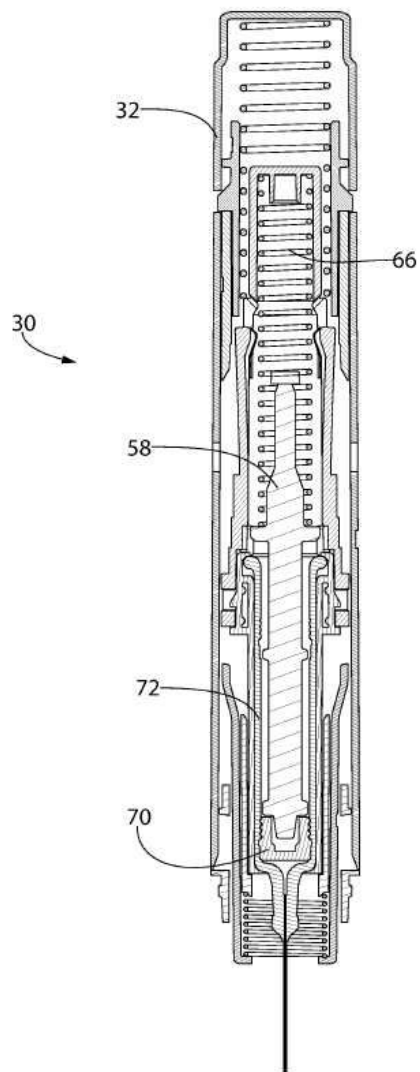
도면8



도면9



도면10



도면11

