



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0096847
(43) 공개일자 2024년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019305(분할)
(22) 출원일자(국제) 2020년05월16일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7040545
원출원일자(국제) 2020년05월16일
심사청구일자 2023년05월16일
(85) 번역문제출일자 2024년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/033310
(87) 국제공개번호 WO 2020/232424
국제공개일자 2020년11월19일
(30) 우선권주장
62/849,125 2019년05월16일 미국(US)

(71) 출원인
넥서스 파마슈티칼스, 인크.
미국 60069 일리노이주 링컨셔 나이즈브리지 파크
웨이 400
(72) 발명자
아메드, 샤히드
미국 60069 일리노이주 링컨셔 나이즈브리지 파크
웨이 400
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 조성물 및 그의 제조 및 사용 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 임상 상황에서 즉시 사용할 준비가 된 에페드린 술페이트를 포함하는 조성물, 및 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61P 9/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

용도.

발명의 설명

기술분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2019년 5월 16일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/849,125를 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함되고 신뢰된다.

배경기술

[0003] 에페드린 술페이트 ((1R,2S)-(-)-2-메틸아민-1-페닐프로판-1-올 술페이트)는 알파- 및 베타-아드레날린성 효능제이고, 마취 상황에서 발생하는 임상적으로 중요한 저혈압의 치료를 위해 FDA-승인된 노르에피네프린-방출제이다. 그러나, 모든 FDA-승인된 제제는 환자에게 투여하기 전에 10-배 희석되어야 한다. 희석 단계를 필요로 하는 것은 불편하고, 필요한 치료적 개입의 투여를 지연시키고, 임상 상황에서 유의하고 위험한 잠재적 오류원을 도입한다. 투여 직전의 희석은 또한 다른 멸균 조성물에 유의한 오염 위험을 도입한다. 예를 들어, 안전 의학 관리 연구소(Institute for Safe Medicine Practices)에 의한 최근 연구는 거의 10종 중 1종의 약물 제품이 환자에게 분배되기 전에 부정확하게 제조된다는 것을 밝혀내었다. 2009년의 조사는 이전 5-년의 기간 내 병원의 30%가 배합 오류를 수반한 환자 사건을 보고하였음을 보고하였다.

[0004] 저장-안정성 즉시 사용가능한 제제는 통상적으로 부형제, 예컨대 보존제 및/또는 킬레이트화제를 포함한다. 이러한 작용제의 사용은, 안정성 관점에서 유리하지만, 알레르기 반응, 환자 감수성, 및 다른 의약품과의 바람직하지 않은 교차-반응성의 위험으로 인해 사전희석된 조성물의 광범위한 사용을 막는다. 이들 위험은, 종종 완전한 환자 기록의 부재 하에, 빠른 조치가 요구되는 응급실과 같은 특정 상황에서 유의하다.

[0005] 전형적으로, 에페드린 술페이트 조성물은 배합 실험실에 의해 또는 현장에서 의료 전문가에 의해 무균 배합 기술을 사용하여 제조된다. 일반적으로 안전한 것으로 간주되지만, 무균 배합은 생물학적 물질에 의한 빈번한 (약 1/1,000) 오염을 여전히 초래한다. 예를 들어, 산도즈(Sandoz), 유에스 컴파운딩(US Compounding), 파마콘 파마슈티칼스(Pharmakon Pharmaceuticals), 알레르기 래보러토리즈(Allergy Laboratories), 칸트렐 드러그 캄파니(Cantrell Drug Company), 에스씨에이 파마슈티칼스(SCA Pharmaceuticals), 배너 파마슈티칼스(Banner Pharmaceuticals) 및 페르메디움(PherMEDium)은 2012년 이래로 멸균성 보증의 결여로 인해 수백만개의 용량에 상당하는 수십 개의 로트의 배합된 에페드린 술페이트를 회수하였다. 따라서, 에페드린 술페이트 조성물을 투여하는 현행 방법은 환자에게 심각한 감염 위험을 지운다.

[0006] 에페드린 술페이트 조성물은 광, pH 변화, 및 습도에 감수성인 것으로 공지되어 있다. FDA-승인된 제제는 전형적으로 약 24개월의 짧은 보관 수명을 갖는다. 에페드린 술페이트의 즉시 사용가능한 (예를 들어, 사전희석된) 제제는 60일 초과 동안 안정한 것으로 공지되어 있지 않고; 다른 에페드린 염의 즉시 사용가능한 제제는 12개월 초과 동안 안정한 것으로 공지되어 있지 않다.

[0007] 이들 임상적으로 관련된 단점을 고려하여, 에페드린 술페이트의 개선된 제제에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 에페드린 술페이트를 포함하는 제제를 제공한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 물 중 에페드린 술페이트를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 에페드린 술페이트는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 존재한다.

[0010] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약 3.8 mg/mL의 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염; 약 9 mg/mL 염화나트륨; 및 물을 포함하는 멸균 사전희석된 의약을 제공한다.

[0011] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 바이알; 및 바이알 내에 수용된 용액을 포함하는 포장된 제약 제품을 제공하며, 여기서 용액은 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트; 약 9 mg/mL 염화나트륨; 및 물을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다.

[0012] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 에페드린 술페이트를 그들 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 멸균 사전혼합된 제약 제품으로부터 에페드린 술페이트를 포함하는 조성물을 시린지 내로 뽑아내는 단계; 및 시린지를 사용하여 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계를 포함하고, 여기서 에페드린 술페이트는 조성물 중에 약 5 mg/mL의 양으로 존재한다.

[0013] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 에페드린 또는 에페드린 염, 염화나트륨 및 물을 합하여 약 3.8 mg/mL 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염, 및 약 9 mg/mL 염화나트륨을 포함하는 용액을 제공하는 단계; 및 그 후 용액을 멸균하여 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 제약 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 제약 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0014] 이들 및 다른 실시양태는 본원에서 하기에 추가로 상세히 기재된다.

[0015] 본원에 제공된 상세한 설명 및 예는 단지 예시의 목적으로 본 개시내용의 다양한 실시양태를 도시한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 논의로부터 본원에 예시된 구조 및 방법의 대안적 실시양태가 본원에 기재된 실시양태의 원리로부터 벗어나지 않으면서 사용될 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

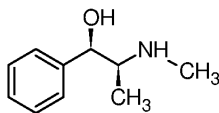
[0016] 본 개시내용은 임상 상황에서 즉시 사용할 준비가 된 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 조성물 (예를 들어, 즉시 사용가능한 사전혼합된 제약 조성물)을 제공한다.

[0017] 본 개시내용은, 부분적으로, 대상체에게 투여하기 전에 재구성 또는 희석을 필요로 하지 않는 사전혼합된 (예를 들어, 즉시 사용가능한) 제제 중에 본원에 개시된 것과 일치하는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)을 포함하는 제약 조성물이 장기간 저장 후에 안정하고 활성으로 유지된다는 본 발명자들의 발견에 기초한다.

[0018] 에페드린 및 에페드린 염

[0019] 본 개시내용의 조성물은 에페드린 또는 그의 생물학적 활성 염을 포함한다.

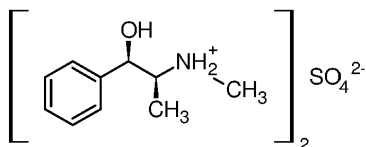
[0020] 에페드린은 C₁₀H₁₅N₀의 실험식, 165.2 g/mol의 분자량 및 하기 제시된 바와 같은 그의 입상적으로 중요한 1R,2S 거울상이성질체의 구조 화학식을 갖는다:



(-)- 에페드린

[0021]

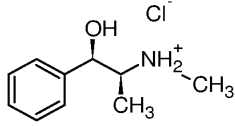
[0022] 에페드린 술페이트는 C₂₀H₃₂N₂O₆S의 실험식, 428.5 g/mol의 분자량 및 하기 제시된 바와 같은 그의 입상적으로 중요한 1R,2S 거울상이성질체의 구조 화학식을 갖는다:



(-)- 에페드린 술페이트

[0023]

[0024] 에페드린 히드로클로라이드는 C₁₀H₁₆N₀Cl의 실험식, 201.7 g/mol의 분자량 및 하기 제시된 바와 같은 그의 입상적으로 중요한 1R,2S 거울상이성질체의 구조 화학식을 갖는다:



(-)-에페드린 히드로클로라이드

[0025]

에페드린 및 그의 염은 적어도 2개의 화학적 반응성 중심, 즉 C-2에서의 2급 아민 및 C-1에서의 2급 알코올 특색으로 한다. 또한, 에페드린 조성물은 광에 의한 접촉 시를 포함하여, 투명 용기에서의 저장 동안 분해되는 것으로 공지되어 있다.

[0027]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린은 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린이다.

[0028]

일부 실시양태에서, 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린을 포함하는 조성물을 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 조성물은 약 30 wt.% 이하의 (+)-에페드린, 예를 들어 약 30 wt.% 이하, 약 29 wt.% 이하, 약 28 wt.% 이하, 약 27 wt.% 이하, 약 26 wt.% 이하, 약 25 wt.% 이하, 약 24 wt.% 이하, 약 23 wt.% 이하, 약 22 wt.% 이하, 약 21 wt.% 이하, 약 20 wt.% 이하, 약 19 wt.% 이하, 약 18 wt.% 이하, 약 17 wt.% 이하, 약 16 wt.% 이하, 약 15 wt.% 이하, 약 14 wt.% 이하, 약 13 wt.% 이하, 약 12 wt.% 이하, 약 11 wt.% 이하, 약 10 wt.% 이하, 약 9 wt.% 이하, 약 8 wt.% 이하, 약 7 wt.% 이하, 약 6 wt.% 이하, 약 5 wt.% 이하, 약 4 wt.% 이하, 약 3 wt.% 이하, 약 2 wt.% 이하, 약 1 wt.% 이하의 (+)-에페드린을 포함한다.

[0029]

일부 실시양태에서, 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린을 포함하는 조성물을 약 20°C에서 적어도 24개월 동안 저장한 후에, 조성물은 약 30 wt.% 이하의 (+)-에페드린, 예를 들어 약 30 wt.% 이하, 약 29 wt.% 이하, 약 28 wt.% 이하, 약 27 wt.% 이하, 약 26 wt.% 이하, 약 25 wt.% 이하, 약 24 wt.% 이하, 약 23 wt.% 이하, 약 22 wt.% 이하, 약 21 wt.% 이하, 약 20 wt.% 이하, 약 19 wt.% 이하, 약 18 wt.% 이하, 약 17 wt.% 이하, 약 16 wt.% 이하, 약 15 wt.% 이하, 약 14 wt.% 이하, 약 13 wt.% 이하, 약 12 wt.% 이하, 약 11 wt.% 이하, 약 10 wt.% 이하, 약 9 wt.% 이하, 약 8 wt.% 이하, 약 7 wt.% 이하, 약 6 wt.% 이하, 약 5 wt.% 이하, 약 4 wt.% 이하, 약 3 wt.% 이하, 약 2 wt.% 이하, 약 1 wt.% 이하의 (+)-에페드린을 포함한다.

[0030]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 황산염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 황산염은 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 황산염 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 황산염이다.

[0031]

일부 실시양태에서, 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 황산염 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 황산염을 포함하는 조성물을 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 조성물은 약 30 wt.% 이하의 (+)-에페드린 또는 그의 염, 예를 들어 약 30 wt.% 이하, 약 29 wt.% 이하, 약 28 wt.% 이하, 약 27 wt.% 이하, 약 26 wt.% 이하, 약 25 wt.% 이하, 약 24 wt.% 이하, 약 23 wt.% 이하, 약 22 wt.% 이하, 약 21 wt.% 이하, 약 20 wt.% 이하, 약 19 wt.% 이하, 약 18 wt.% 이하, 약 17 wt.% 이하, 약 16 wt.% 이하, 약 15 wt.% 이하, 약 14 wt.% 이하, 약 13 wt.% 이하, 약 12 wt.% 이하, 약 11 wt.% 이하, 약 10 wt.% 이하, 약 9 wt.% 이하, 약 8 wt.% 이하, 약 7 wt.% 이하, 약 6 wt.% 이하, 약 5 wt.% 이하, 약 4 wt.% 이하, 약 3 wt.% 이하, 약 2 wt.% 이하, 약 1 wt.% 이하의 (+)-에페드린 또는 그의 염을 포함한다.

[0032]

일부 실시양태에서, 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 황산염 또는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 (-)-에페드린 황산염을 포함하는 조성물을 약 20°C에서 적어도 24개월 동안 저장한 후에, 조성물은 약 30 wt.% 이하의 (+)-에페드린 또는 그의 염, 예를 들어 약 30 wt.% 이하, 약 29 wt.% 이하, 약 28 wt.% 이하, 약 27 wt.% 이하, 약 26 wt.% 이하, 약 25 wt.% 이하, 약 24 wt.% 이하, 약 23 wt.% 이하, 약 22 wt.% 이하, 약 21 wt.% 이하, 약 20 wt.% 이하, 약 19 wt.% 이하, 약 18 wt.% 이하, 약 17 wt.% 이하, 약 16 wt.% 이하, 약 15 wt.% 이하, 약 14 wt.% 이하, 약 13 wt.% 이하, 약 12 wt.% 이하, 약 11 wt.% 이하, 약 10 wt.% 이하, 약 9 wt.% 이하, 약 8 wt.% 이하, 약 7 wt.% 이하, 약 6 wt.% 이하, 약 5 wt.% 이하, 약 4 wt.% 이하, 약 3 wt.% 이하, 약 2 wt.% 이하, 약 1 wt.% 이하의 (+)-에페드린 또는 그의 염을 포함한다.

[0033]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 히드로클로라이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페

µg/mL 이하, 약 1 µg/mL 이하, 약 0.9 µg/mL 이하, 약 0.8 µg/mL 이하, 약 0.7 µg/mL 이하, 약 0.6 µg/mL 이하, 약 0.5 µg/mL 이하, 약 0.4 µg/mL 이하, 약 0.3 µg/mL 이하, 약 0.2 µg/mL 이하, 또는 약 0.1 µg/mL 이하의 디클로로벤조산을 포함한다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 약 25°C +/- 2°C에서 적어도 약 24개월 동안 저장한 후에 약 2 µg/mL 이하, 예를 들어 약 2 µg/mL 이하, 약 1.9 µg/mL 이하, 약 1.8 µg/mL 이하, 약 1.7 µg/mL 이하, 약 1.6 µg/mL 이하, 약 1.5 µg/mL 이하, 약 1.4 µg/mL 이하, 약 1.3 µg/mL 이하, 약 1.2 µg/mL 이하, 약 1.1 µg/mL 이하, 약 1 µg/mL 이하, 약 0.9 µg/mL 이하, 약 0.8 µg/mL 이하, 약 0.7 µg/mL 이하, 약 0.6 µg/mL 이하, 약 0.5 µg/mL 이하, 약 0.4 µg/mL 이하, 약 0.3 µg/mL 이하, 약 0.2 µg/mL 이하, 또는 약 0.1 µg/mL 이하의 디클로로벤조산을 포함한다.

[0062] 즉시 사용가능한 에페드린 제제

[0063] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 또는 에페드린 염, 등장화제, 및 물을 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 보존제를 포함하지 않는다. 보존제의 비제한적 예는 (예를 들어, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 페닐 에틸 알콜), 파라벤 (예를 들어, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸 파라벤), 페놀 (예를 들어, 페놀, 클로로크레졸, o-페닐 페놀), 수은 화합물 (예를 들어, 티오메르살, 니트로메르술, 질산페닐제2수은, 아세트산페닐제2수은), 및 4급 암모늄 화합물 (예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 벤질 알콜을 포함하지 않는다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 킬레이트화제를 포함하지 않는다. 킬레이트화제의 비제한적 예는 EDTA, 칼슘 디소듐 에테데이트 및 디소듐 에테데이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 EDTA를 포함하지 않는다.

[0066] 일부 실시양태에서, 조성물은 보존제 또는 킬레이트화제를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 벤질 알콜 또는 EDTA를 포함하지 않는다.

[0067] 일부 실시양태에서, 에페드린 또는 에페드린 염은 약 3.8 mg/mL의 에페드린 유리 염기와 등가인 양으로 존재한다. 예를 들어 및 비제한적으로, 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 유리 염기로 이루어진 실시양태에서, 에페드린 유리 염기는 약 3.8 mg/mL의 양으로 존재할 수 있다. 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 술페이트로 이루어진 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 5 mg/mL의 양으로 존재할 수 있다. 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 히드로클로라이드로 이루어진 실시양태에서, 에페드린 히드로클로라이드는 약 4.6 mg/mL의 양으로 존재할 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, 등장화제는 염화나트륨이다. 다른 실시양태에서, 등장화제는 텍스트로스이다. 등장화제가 염화나트륨인 실시양태에서, 염화나트륨은 등장성 양, 예컨대 약 9 mg/mL로 존재할 수 있다. 등장화제가 텍스트로스인 실시양태에서, 염화나트륨은 등장성 양, 예컨대 약 5%로 존재할 수 있다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 (예를 들어, (-)-에페드린), 염화나트륨 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린은 약 3.8 mg/mL의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 약 9 mg/mL의 양으로 존재한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 술페이트 (예를 들어, (-)-에페드린 술페이트), 염화나트륨 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 5 mg/mL의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 약 9 mg/mL의 양으로 존재한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 히드로클로라이드 (예를 들어, (-)-에페드린 히드로클로라이드), 염화나트륨 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 히드로클로라이드는 약 4.6 mg/mL의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 약 9 mg/mL의 양으로 존재한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 (예를 들어, (-)-에페드린), 텍스트로스 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린은 약 3.8 mg/mL의 양으로 존재하고, 텍스트로스는 약 5%의 양으로 존재한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 술페이트 (예를 들어, (-)-에페드린 술페이트), 텍스트로스 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 5 mg/mL의 양으로 존재하고, 텍스트로스는 약 5%의 양으로 존재한다.

- [0074] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 에페드린 히드로클로라이드 (예를 들어, (-)-에페드린 히드로클로라이드), 텍스트로스 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 히드로클로라이드는 약 4.6 mg/mL의 양으로 존재하고, 텍스트로스는 약 5%의 양으로 존재한다.
- [0075] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 조성물은 대상체에게 효과적인 용량의 에페드린을 제공하기에 충분한 총 부피를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 총 부피는 약 5 mL 내지 약 25 mL, 예를 들어 약 5 mL, 약 10 mL, 약 15 mL, 약 20 mL, 또는 약 25 mL이다. 일부 실시양태에서, 총 부피는 약 10 mL이다.
- [0076] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 조성물은 용기, 예컨대 단회 사용 용기 내에 수용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 바이알, 예컨대 유리 바이알이다. 다른 실시양태에서, 단회 사용 용기는 시린지, 예컨대 폴리프로필렌 시린지이다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약 38 mg의 에페드린 (예를 들어, (-)-에페드린), 약 90 mg의 염화나트륨, 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함하는 조성물을 약 10 mL 포함하는 단회 사용 용기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 유리 바이알이다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 시린지이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약 50 mg의 에페드린 술페이트 (예를 들어, (-)-에페드린 술페이트), 약 90 mg의 염화나트륨, 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함하는 조성물을 약 10 mL 포함하는 단회 사용 용기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 유리 바이알이다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 시린지이다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약 46 mg의 에페드린 히드로클로라이드 (예를 들어, (-)-에페드린 히드로클로라이드), 약 90 mg의 염화나트륨, 및 물 (예를 들어, 주사용수)을 포함하는 조성물을 약 10 mL 포함하는 단회 사용 용기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 유리 바이알이다. 일부 실시양태에서, 단회 사용 용기는 시린지이다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 보존제, 예컨대 벤질 알콜을 포함하지 않는, 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)을 포함하는 저장-안정성 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 저장-안정성 조성물은 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트), 등장화제 (예를 들어, 염화나트륨) 및 물을 포함하지만, 보존제 (예를 들어, 벤질 알콜)는 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 저장-안정성 조성물은 에페드린 술페이트 (예를 들어, (-)-에페드린 술페이트), 염화나트륨 및 물을 포함하지만, 벤질 알콜은 포함하지 않는다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 킬레이트화제, 예컨대 EDTA를 포함하지 않는, 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)을 포함하는 저장-안정성 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 저장-안정성 조성물은 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트), 등장화제 (예를 들어, 염화나트륨) 및 물을 포함하지만, 킬레이트화제 (예를 들어, EDTA)는 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 저장-안정성 조성물은 에페드린 술페이트 (예를 들어, (-)-에페드린 술페이트), 염화나트륨 및 물을 포함하지만, EDTA는 포함하지 않는다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 보존제 (예를 들어, 벤질 알콜) 또는 킬레이트화제 (예를 들어, EDTA)를 포함하지 않는, 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)을 포함하는 저장-안정성 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 저장-안정성 조성물은 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트), 등장화제 (예를 들어, 염화나트륨) 및 물을 포함하지만, 보존제 (예를 들어, 벤질 알콜) 또는 킬레이트화제 (예를 들어, EDTA)는 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 저장-안정성 조성물은 에페드린 술페이트 (예를 들어, (-)-에페드린 술페이트), 염화나트륨 및 물을 포함하지만, 벤질 알콜 또는 EDTA는 포함하지 않는다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 4.5 내지 7.0의 pH 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 5.5 내지 6.5의 pH 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 5.6 내지 6.2의 pH 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 또는 약 7.0의 pH 값을 갖는다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 mL당 10 이하의 콜로니 형성 단위 ("CFU"), 예를 들어 10 이하 CFU/mL, 9 이하 CFU/mL, 8 이하 CFU/mL, 7 이하 CFU/mL, 6 이하 CFU/mL, 5 이하 CFU/mL, 4 이하 CFU/mL, 3 이

하 CFU/mL, 2 이하 CFU/mL, 1 이하 CFU/mL, 0.5 이하 CFU/mL, 0.4 이하 CFU/mL, 0.3 이하 CFU/mL, 0.2 이하 CFU/mL, 또는 0.1 이하 CFU/mL를 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 박테리아 내독소를 1.7 이하 Eu/mg, 1.6 이하 Eu/mg, 1.5 이하 Eu/mg, 1.4 이하 Eu/mg, 1.3 이하 Eu/mg, 1.2 이하 Eu/mg, 1.1 이하 Eu/mg, 1.0 이하 Eu/mg, 0.9 이하 Eu/mg, 0.8 이하 Eu/mg, 0.7 이하 Eu/mg, 0.6 이하 Eu/mg, 0.5 이하 Eu/mg, 0.4 이하 Eu/mg, 0.3 이하 Eu/mg, 0.2 이하 Eu/mg, 또는 0.1 이하 Eu/mg의 양으로 포함한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 물 중 에페드린 술페이트를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 에페드린 술페이트는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 2 mg/mL 내지 약 8 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 3 mg/mL 내지 약 7 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 약 5 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 염화나트륨을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 염화나트륨은 약 9 mg/mL의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장 시 안정하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 보존제, 예컨대 벤질 알콜을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 킬레이트화제, 예컨대 EDTA를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본질적으로 에페드린 술페이트, 염화나트륨 및 물로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 조성물은 에페드린 술페이트, 염화나트륨 및 물로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 (-)-에페드린 술페이트이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약 3.8 mg/mL의 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염; 약 9 mg/mL 염화나트륨; 및 물을 포함하는 멸균 사전희석된 의약을 제공한다. 일부 실시양태에서, 의약은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 의약은 벤질 알콜을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 의약의 총 부피는 약 10 mL이다. 일부 실시양태에서, 의약은 바이알에 수용된다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 저장한 후에, 의약은 적어도 3 mg/mL의 에페드린 또는 물 당량의 에페드린 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 또는 에페드린 염은 에페드린 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 (-)-에페드린 술페이트이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약 3.8 mg/mL의 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염 (예를 들어, 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트); 약 9 mg/mL의 염화나트륨; 및 물을 포함하는 즉시 사용가능한 단위 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 즉시 사용가능한 단위 투여 형태는 바이알에 수용된다. 일부 실시양태에서, 즉시 사용가능한 단위 투여 형태는 약 10 mL의 총 부피를 갖는다. 일부 실시양태에서, 즉시 사용가능한 단위 투여 형태는 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 즉시 사용가능한 단위 투여 형태는 벤질 알콜을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 저장한 후에, 즉시 사용가능한 단위 투여 형태는 적어도 3 mg/mL의 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염 (예를 들어, 적어도 4 mg/mL의 에페드린 술페이트)을 포함한다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 바이알; 및 바이알 내에 수용된 용액을 포함하는 포장된 제약 제품을 제공하며, 여기서 용액은 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트; 약 9 mg/mL 염화나트륨; 및 물을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 10 mL의 총 부피를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용액은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 바이알은 유리를 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 바이알은 폴리프로필렌을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장 시 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 용액은 에페드린 술페이트를 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 용액은 적어도 4 mg/mL의 에페드린 술페이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 용액은 적어도 4.5 mg/mL 에페드린 술페이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 (-)-에페드린 술페이트이다.

[0090] 즉시 사용가능한 에페드린 조성물의 사용 방법

[0091] 본 개시내용은 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 조성물의 사용 방법을 제공한다. 일반적으로, 본원에 개시된 방법은 임상이가 즉시 사용가능한 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 즉시 사용가능한 조성물을 희석할 것을 요구하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 미생물 오염의 위험은, 농축 포장된 에페드린 제약 조성물의 희석을 필요로 하는 에페드린 조성물을 투여한 대상체 (예를 들어, 유사한 상황의 대상체)에 대한 미생물 오염의 위험과 비교하여, 본 개시내용과 일치하는 즉시 사용가능한 에페드린 조성물을 투여한 경우에 더 낮고, 예컨대 실질적으로 더 낮다.

- [0092] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)을 그들 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것과 연관된 미생물 감염의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 본 개시내용과 일치하는 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)을 포함하는 즉시 사용가능한 조성물을 투여받은 대상체에 대한 미생물 오염의 위험은 5 mg/mL의 농도로 희석된 (예를 들어, 임상외에 의해 희석된) 에페드린 술페이트를 투여받은 제2 대상체에 대한 미생물 오염의 위험보다 더 낮거나 또는 실질적으로 더 낮다. 일부 이러한 실시양태에서, 제2 대상체는 50 mg/mL 에페드린 술페이트를 포함하는 멸균 포장된 제약 제품으로부터의 농축된 에페드린 술페이트 조성물을 희석제, 예컨대 염수와 혼합하여 (예를 들어, 희석하여) 희석된 에페드린 술페이트 조성물을 형성하는 것에 의해 제조된 에페드린 술페이트를 제공한다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 에페드린 술페이트를 그들 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 멸균 사전혼합된 제약 제품으로부터 에페드린 술페이트를 포함하는 조성물을 시린지 내로 뽑아내는 단계; 및 시린지를 사용하여 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계를 포함하고, 여기서 에페드린 술페이트는 조성물 중에 약 5 mg/mL의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 염화나트륨을 약 9 mg/mL의 양으로 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 물을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 시린지를 사용하여 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계 전에 멸균 사전혼합된 제약 제품을 희석하는 단계를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 멸균 사전혼합된 제약 제품의 바이알 내에 수용된 조성물은 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장 시 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 조성물은 에페드린 술페이트를 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 (-)-에페드린 술페이트이다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 저혈압의 치료를 필요로 하는 대상체에서 저혈압을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 포장된 조성물의 유효량을 시린지 내로 뽑아내는 단계; 및 포장된 조성물의 유효량을 그들 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 에페드린 또는 에페드린 염을 약 3.8 mg/mL 에페드린에 등가인 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 염화나트륨을 약 9 mg/mL의 양으로 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 물을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 포장된 조성물의 유효량을 그들 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계 전에 포장된 조성물을 희석하는 단계를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장 시 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 포장된 조성물은 에페드린 술페이트를 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 또는 에페드린 염은 (-)-에페드린 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 방법은 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 포장된 조성물의 유효량을 시린지 내로 뽑아내는 단계 전에 대상체에서 저혈압 판독치를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 저혈압은 임상적으로 중요한 저혈압이다. 일부 실시양태에서, 임상적으로 중요한 저혈압은 마취 상황에서 임상적으로 중요한 저혈압이다. 일부 실시양태에서, 방법은 포장된 조성물의 유효량을 대상체 내로 주사하는 단계 전에 대상체와 연관된 저혈압성 상태 (예를 들어, 임상적으로 중요한 저혈압성 상태)를 검출하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 혈압 증가를 필요로 하는 대상체에서 혈압을 증가시키는 방법을 제공하며, 방법은 대상체와 연관된 저혈압 판독치를 결정하는 단계; 약 5.0 mg/mL 에페드린 술페이트를 포함하는 포장된 조성물의 약 1 mL 내지 약 10 mL를 시린지 내로 뽑아내는 단계; 포장된 조성물의 약 1 mL 내지 약 10 mL를 그들 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체와 연관된 혈압 판독치는 포장된 조성물을 그들 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계 후에 증가하고, 여기서 방법은 포장된 조성물을 그들 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계 전에 포장된 조성물을 희석하는 단계를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 염화나트륨을 약 9 mg/mL의 양으로 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 물을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 포장된 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계 후에 대상체와 연관된 제2 혈압 판독치를 결정하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 제2 혈압 판독치는 저혈압성이다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체와 연관된 제2 저혈압성 혈압 판독치를 결정하는 단계 후에 포장된 조성물의 약 1 mL 내지 약 10 mL를 대상체 내로 주사하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 포장된 조성물은 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장 시 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 포장된 조성물은 에페드린 술페이트를 적어도 약 4 mg/mL의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에,

포장된 조성물은 에페드린 술페이트를 적어도 약 4.5 mg/mL의 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 술페이트는 (-)-에페드린 술페이트이다.

[0097]

즉시 사용가능한 에페드린 조성물의 제조 방법

[0098]

본 개시내용은 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 조성물의 제조 방법을 추가로 제공한다.

[0099]

일반적으로, 에페드린 또는 에페드린 염 (예를 들어, 에페드린 술페이트)은 주사용수 중에서 염화나트륨 또는 텍스트로스와 조합되고 혼합되어 투명한 무색 용액을 형성한다. 일부 실시양태에서, 용액의 pH는 산 (예를 들어, 빙초산) 또는 염기 (예를 들어, 수산화나트륨)를 사용하여 4.5 내지 7.0으로 조정된다. 임의로 pH-조정된 용액 중 에페드린 또는 에페드린 염의 최종 농도는 약 3.8 mg/mL의 에페드린 유리 염기와 동등하다. 따라서, 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 술페이트인 실시양태에서, 임의로 pH-조정된 용액 중 에페드린 술페이트의 최종 농도는 약 5.0 mg/mL이다. 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 히드로클로라이드인 실시양태에서, 임의로 pH-조정된 용액 중 에페드린 히드로클로라이드의 최종 농도는 약 4.6 mg/mL이다. 임의로 pH-조정된 용액 중 염화나트륨 또는 텍스트로스의 농도는 인간 혈청에 대해 등장성이어야 한다 (예를 들어, 약 9 mg/mL 염화나트륨 또는 약 5% 텍스트로스).

[0100]

에페드린 또는 에페드린 염 용액은 임상적에 의해 사용되기 전에 멸균되어야 한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 또는 에페드린 염 용액을 바이알 (예를 들어, 유리 또는 플라스틱 단회 사용 바이알)에 넣은 다음, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 멸균한다.

[0101]

일부 실시양태에서, 본 개시내용은 에페드린 또는 에페드린 염, 염화나트륨 및 물을 합하여 약 3.8 mg/mL 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염, 및 약 9 mg/mL 염화나트륨을 포함하는 용액을 제공하는 단계; 및 그 후 용액을 멸균하여 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 제약 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 제약 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 멸균하는 단계 전에 용액을 1개 이상의 바이알에 넣는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용액은 텍스트로스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장 시 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 20°C에서 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 제약 조성물은 약 3.8 mg/mL 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염의 적어도 80%인 양의 에페드린 또는 에페드린 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에페드린 또는 에페드린 염은 에페드린 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 에페드린 염은 (-)-에페드린 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 등몰량의 에페드린 염은 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 에페드린 또는 에페드린 염은 에페드린 히드로클로라이드이다. 일부 실시양태에서, 에페드린 히드로클로라이드는 (-)-에페드린 히드로클로라이드이다. 일부 실시양태에서, 등몰량의 에페드린 염은 약 4.6 mg/mL의 에페드린 히드로클로라이드이다.

[0102]

실시에

[0103]

실시양태의 측면은 하기 실시예를 고려하여 추가로 이해될 수 있으며, 이는 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0104]

실시에 1. 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물

[0105]

에페드린 술페이트 USP/EP 분말 (로트 #18130597, 시그프리드 파마케미칼리엔(Siegfried PharmaChemikalien), 독일 민덴), 염화나트륨 USP/EP (로트 #18804697, 머크 앤 캄파니(Merck & Co.), 뉴저지주 케널워스), 및 주사용수를 하기 표 1에 제시된 양으로 200 L 스테인레스 스틸 용기에서 혼합함으로써 에페드린 술페이트의 즉시 사용가능한 주사용가능한 조성물을 50 L 규모로 제조하였다.

[0106]

표 1.

성분	공정서 명칭	10 cc 바이알당 양
에페드린 술페이트	USP/EP	50 mg
염화나트륨	USP/EP	90 mg
주사용수	USP/EP	10 mL까지의 q.s.

[0107]

혼합 용액의 2개의 20 mL 바이알을 이 단계에서 샘플링하였고, 이는 에페드린 술페이트가 목적하는 5 mg/mL 양

의 100.2%-102.2%로 용액 중에 존재함을 나타내었다. 이 단계에서 200 mL의 혼합 용액의 바이오버든 시험은 또한 허용되는 수준의 생물학적 성분 (0-0.1 CFU/mL)을 밝혀내었다.

[0109] 혼합한 후, 용액을 옵티캡 XL 4 캡슐 듀라포어 막 (로트 #18131597, 머크 밀리포어(Merck Millipore), 매사추세츠주 버링턴)을 통해 여과한 다음, 세척되고 발열원제거된 10 cc 투명 유리 유형 I 바이알 (로트 #18500797, 게레샤이머(Gerresheimer)/보르미올리(Bormioli), 독일 뒤셀도르프)에 충전하였다. 바이알을 클로로부틸 플루오로틱 코팅된 마개 (로트 #18803297, 웨스트 파마(West Pharma), 펜실베니아주 엑스톤) 및 플립-오프 캡 (로트 #18700897, 캡슐리트 에스.피.에이.(Capsulit S.p.A.), 이탈리아 론첼로)으로 캡핑하였다.

[0110] 바이알 내 용액의 pH 수준은 5.6-6.2의 범위였고, 이는 충분히 4.5-7.0의 허용되는 범위 내였다. 에페드린 술페이트는 바이알 내 용액 중에 목적하는 5 mg/mL 농도의 100.8% 내지 102.5% 범위의 양으로 존재하였다. 바이알 내 용액의 바이오버든 시험은 0 CFU/mL를 밝혀내었다.

[0111] 캡핑한 바이알을 크림핑하고, A601A 오토클레이브 내의 스틸 카세트에서 15분 동안 122.1°C에서 과잉사멸 접근법에 의해 멸균하였다.

[0112] 최종 멸균된 바이알의 육안 검사로 이물질, 낮은 생성물 부피 또는 외관상 결함의 부재를 밝혀내었다. 멸균된 바이알은 USP 방법 <71>과 일치하는 멸균 시험을 통과하였고, USP 방법 <87>에 의한 박테리아 내독소 시험을 통과하였다 (≤ 1.7 Eu/mg).

[0113] 충전 후 20개의 풀링된 마개에 대한 바이오버든 시험은 0-0.5 CFU/mL의 범위를 나타내었다.

[0114] 이 방법에 의해 제조된 에페드린 술페이트의 즉시 사용가능한 10-mL 바이알의 3개의 로트의 분석을 하기 표 2에 제시한다:

[0115] 표 2.

분석	로트 1	로트 2	로트 3
외관	투명, 무색, 가시적 미립자 물질 없음		
UV에 의한 확인	UV 스펙트럼은 USP 참조 표준물과 일치함		
HPLC에 의한 확인	에페드린 피크의 체류 시간은 USP 참조 표준물에 상응함		
용기 내 부피	10.6 mL	10.7 mL	10.6 mL
오스몰랄농도	316 mOsm/kg	314 mOsm/kg	319 mOsm/kg
pH	5.8	5.5	5.8
(-)-에페드린	라벨 클레임의 101.1%	라벨 클레임의 101.0%	라벨 클레임의 101.4%
(+)-에페드린	ND*	ND	ND
개별 미지 불순물	<LOQ**	<LOQ	<LOQ
총 불순물	<LOQ	<LOQ	<LOQ
미립자 물질	≥10 µm: 용기당 9; ≥25 µm: 용기당 2	≥10 µm: 용기당 19; ≥25 µm: 용기당 5	≥10 µm: 용기당 41; ≥25 µm: 용기당 11
멸균성 (USP <71>)	통과	통과	통과
박테리아 내독소 (USP <87>)	통과	통과	통과

[0116] * ND = 검출되지 않음.

[0117] ** LOQ = 정량 수준.

[0119] 실시예 2. 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 실시간 안정성.

[0120] 표준 생산 장비, 공정, 요원 및 절차를 사용하여 생산 시설에서 에페드린 술페이트 주사액, 5 mg/mL의 10-mL 배치를 510개의 각각의 10-mL 유형 I 플린트 유리 바이알 (게레샤이머/보르미올리) 내에서 제조하고, 20 mm 클로로부틸 플루오로틱-코팅된 마개 (웨스트)로 막고, 20 mm 플립-오프 알루미늄 크림프 밀봉 (캡슐트(Capsult))으로 밀봉하였으며, 이들 모두는 실시예 1에 개시된 방법과 일치한다. 에페드린 술페이트 API는 시그프리트 파마케미칼리엔 민덴 게엠베하 (독일)로부터 공급받았다.

[0121] 바이알을 제어된 접근처, 안전 캐비닛 또는 보안 챔버에서 24개월 동안 25 +/-2°C 및 60 +/-5% 상대 습도 (RH)에서 저장하고, 오직 시험을 위해서만 꺼내었다. 일부 바이알은 직립으로 저장한 반면, 다른 것은 역립으로 저장하였다 (예를 들어, 액체가 바이알 마개와 접촉함). 샘플을 확인하고, 기록을 안정성 연구 로그에 유지시켰다.

[0122] 바이알을 하기 표 3에 제시된 파라미터에 따라, 표 4에 제시된 시점에서, 및 표 5에 제시된 바와 같은 직립/역립 바이알 지정별로 시험하였다:

[0123] 표 3.

시험	세부사항	시험 방법	바이알 계수
육안 검사: A) 물리적 외관 B) 투명도 C) 미립자 물질 D) 육안 색상	A) 마개 및 알루미늄 밀봉으로 밀봉된 10 cc 플린트 유리 바이알 B) 투명 C) 가시적 미립자 없음 D) 무색	QC-021	검정 바이알 사용
pH	4.5 내지 7.0	USP <791>	2
미립자 물질 (HIAC)	입자 $\geq 10 \mu\text{m}$ 의 경우: 용기당 NMT 6000; 입자 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 경우: 용기당 NMT 600	USP <788>	10
오스몰랄농도	270-330 mOsm/kg	QC-028	2
에페드린 술페이트 검정 (5 mg/mL)	라벨 클레임의 95.0-105.0%	EPH-001	3
거울상이성질체 순도 (키랄 HPLC)	NMT 0.5% (+)-1S,2R-에페드린	EPH-003	2
관련 물질	$\leq 0.2\%$ 미지의 개별 불순물; $\leq 0.75\%$ 총 불순물	EPH-001	검정 바이알 사용
멸균성	멸균	USP <71>	20
박테리아 내독소	NMT 7.0 EU/mg	USP <85>	3

[0124]

[0125] 표 4.

데이터 포인트	시기
제0 시점	샘플을 안정성 챔버에 넣어둔 날
3개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 3-개월 갱신일의 +/- 1주에 존재함
6개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 6-개월 갱신일의 +/- 1주에 존재함
9개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 9-개월 갱신일의 +/- 1주에 존재함
12개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 12-개월 갱신일의 +/- 2주에 존재함
18개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 18-개월 갱신일의 +/- 2주에 존재함
24개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 24-개월 갱신일의 +/- 4주에 존재함

[0126]

[0127] 표 5.

시험	시점 (개월)						
	0	3	6	9	12	18	24
육안 검사: A) 물리적 외관 B) 투명도 C) 미립자 물질 D) 육안 색상	U	UI	UI	UI	UI	UI	UI
pH	U	UI	UI	UI	UI	UI	UI
미립자 물질 (HIAC)	U	UI	UI	UI	UI	UI	UI
오스몰랄농도	U	NP	NP	NP	UI	NP	UI
에페드린 술페이트 검정 (5 mg/mL)	U	UI	UI	UI	UI	UI	UI
거울상이성질체 순도 (키랄 HPLC)	U	UI	UI	UI	UI	UI	UI
관련 물질	U	UI	UI	UI	UI	UI	UI
멸균성	U	NP	NP	NP	I	NP	NP
박테리아 내독소	U	NP	NP	NP	NP	NP	I
원소 불순물	NP	NP	NP	NP	I	NP	I
용기/밀폐 완전성 시험 (CCIT)	UI	NP	NP	NP	NP	NP	I

[0128]

[0129] U: 직립 배향; I: 역립 배향; NP: 수행되지 않음

[0130] 각각의 시점에서 시험을 위해 꺼낸 바이알의 수를 하기 표 6에 요약한다:

[0131] 표 6.

시험	시점 (개월)						
	0	3	6	9	12	18	24
직립	46	17	17	17	19	17	19
역립	NP	17	17	17	39	17	42

[0132]

[0133] NP: 수행되지 않음

[0134] 정량적 분석을 평균 값으로 시간의 함수로서 플롯팅하는 한편, 정성적 분석을 기록하고 요약하여 프로파일 변화를 검토하고 결론을 도출할 수 있었다.

[0135] 실시간 안정성 연구의 결과

[0136] 1. 물리적 외관

[0137] 세부사항:

[0138] A) 마개 및 알루미늄 밀봉에 의한 10 cc 플린트 유리 바이알 밀봉

[0139] B) 투명

[0140] C) 가시적 미립자 없음

[0141] D) 무색

[0142] 표 7. 물리적 외관 결과

	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
로트		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR
2	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR
3	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR

[0143]

[0144] MR = 요건을 충족시킴

[0145] 2. 오스몰랄농도

[0146] 세부사항: 270-330 mOsm/kg

[0147] 표 8. 오스몰랄농도 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	316	NP	NP	NP	NP	NP	NP	320	319	NP	NP	327	323
2	314	NP	NP	NP	NP	NP	NP	317	316	NP	NP	318	317
3	319	NP	NP	NP	NP	NP	NP	318	317	NP	NP	319	318

[0148]

[0149] NP = 수행되지 않음

[0150] 3. pH

[0151] 세부사항: 4.5 내지 7.0

[0152] 표 9. pH 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	5.8	6.1	5.9	5.4	5.5	5.9	5.8	6.7	6.2	5.7	5.7	5.7	5.6
2	5.5	5.8	5.8	5.7	5.6	5.7	5.7	6.5	6.6	5.8	5.7	5.6	5.6
3	5.8	5.9	6.2	6.0	5.9	5.8	5.9	6.5	6.6	5.8	5.8	5.7	5.7

[0153]

[0154] 4. 에페드린 술페이트 검정 (5 mg/mL)

[0155] 세부사항: 라벨 클레임의 95.0%-105.0%

[0156] 표 10. 에페드린 술페이트 검정 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	101.1%	101.0	100.9	100.9	101.1	101.5	101.3	100.7	100.7	101.0	101.2	102.2	101.6
2	101.0%	100.4	100.4	100.3	100.8	100.8	102.0	100.1	100.0	100.8	101.1	101.5	101.0
3	101.4%	100.7	100.4	100.6	100.9	101.8	101.0	99.4	99.2	101.0	100.5	101.1	101.2

[0157]

[0158] 5. 거울상이성질체 순도

[0159] 세부사항: (+)-1S,2R-에페드린, NMT 0.5%, 키랄 HPLC에 의한

[0160] 표 11. 거울상이성질체 순도 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0161]

[0162] ND = 검출되지 않음; LOQ = 정량 한계

[0163] 6. 관련 물질: 임의의 미지의 개별 불순물

[0164] 세부사항: 임의의 미지의 개별 불순물, ≤ 0.2%, HPLC에 의한

[0165] 표 12A. 관련 물질 결과: 임의의 미지의 개별 불순물

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	<LOQ	<LOD	<LOQ	ND	<LOQ	0.0	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.2%
2	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOQ	<LOQ	0.0	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.1%	0.1%
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	0.0	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.1%	<LOQ

[0166]

[0167] LOQ = 정량 한계; LOD = 검출 한계; ND = 검출되지 않음

[0168] 7. 관련 물질: 총 불순물

[0169] 세부사항:

[0170] 총 불순물, ≤ 0.75%, HPLC에 의함

[0171] 표 12B. 관련 물질 결과: 총 불순물

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	<LOQ	<LOD	<LOQ	ND	<LOQ	0.02	0.02	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.19%
2	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOQ	<LOQ	0.02	0.02	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.09%
3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	0.02	0.01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.11%

[0172]

[0173] LOQ = 정량 한계; LOD = 검출 한계; ND = 검출되지 않음

[0174] 8. 미립자 물질

[0175] 세부사항:

[0176] A) 입자 ≥ 10 μm의 경우, 용기당 NMT 6000, HIAC에 의함

[0177] B) 입자 ≥ 25 μm의 경우, 용기당 NMT 600, HIAC에 의함

[0178] 표 13. 미립자 물질 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	A) 9	A) 94	A) 167	A) 1113	A) 363	A) 133	A) 94	A) 149	A) 199	A) 73	A) 59	A) 174	A) 139
	B) 2	B) 0	B) 0	B) 1	B) 0	B) 1	B) 0	B) 1	B) 0	B) 0	B) 0	B) 1	B) 0
2	A) 19	A) 96	A) 63	A) 717	A) 273	A) 215	A) 189	A) 83	A) 134	A) 45	A) 124	A) 254	A) 518
	B) 5	B) 0	B) 0	B) 1	B) 0	B) 0	B) 1	B) 0	B) 1	B) 0	B) 1	B) 0	B) 0
3	A) 41	A) 315	A) 45	A) 673	A) 354	A) 209	A) 237	A) 173	A) 97	A) 201	A) 85	A) 145	A) 121
	B) 11	B) 0	B) 0	B) 4	B) 1	B) 0	B) 0	B) 0	B) 0	B) 0	B) 1	B) 0	B) 1

[0179]

[0180] 9. 멸균성

[0181] 세부사항: 멸균

[0182] 표 14. 멸균성 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	멸균	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	멸균	NP	NP	NP	NP
2	멸균	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	멸균	NP	NP	NP	NP
3	멸균	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	멸균	NP	NP	NP	NP

[0183]

[0184] NP = 수행되지 않음

[0185] 10. 박테리아 내독소

[0186] 세부사항: NMT 7.0 EU/mg

[0187] 표 15. 박테리아 내독소 결과

로트	초기	안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
		Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	MR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<0.2
2	MR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<0.2
3	MR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	<0.2

[0188]

[0189] MR = 요건을 충족시킴; NP = 수행되지 않음

[0190] 11. 원소 불순물

[0191] 세부사항: USP <232>의 요건을 충족시킴

[0192] 표 16. 원소 불순물 결과

		안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
로트	초기	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	MR	NP	NP	NP	MR
2	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	MR	NP	NP	NP	MR
3	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	MR	NP	NP	NP	MR

[0193]

[0194] MR = 요건을 충족시킴; NP = 수행되지 않음

[0195] 12. 용기/밀폐 완전성 시험 (CCIT)

[0196] 세부사항: 완전함

[0197] 표 17. CCIT 결과

		안정성 시점											
		3개월		6개월		9개월		12개월		18개월		24개월	
로트	초기	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	MR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	MR
2	MR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	MR
3	MR	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	MR

[0198]

[0199] MR = 요건을 충족시킴; NP = 수행되지 않음

[0200] 실시예 3. 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 가속 안정성 연구.

[0201] 표준 생산 장비, 공정, 요원 및 절차를 사용하여 생산 시설에서 에페드린 술페이트 주사액, 5 mg/mL의 10-mL 배치를 510개의 각각의 10-mL 유형 I 플린트 유리 바이알 (게레샤이머/보르미올리) 내에서 제조하고, 20 mm 클로로부틸 플루로텍-코팅된 마개 (웨스트)로 막고, 20 mm 플립-오프 알루미늄 크립프 밀봉 (캡슐트)으로 밀봉하였으며, 이들 모두는 실시예 1에 개시된 방법과 일치한다. 에페드린 술페이트 API는 시그프리드 파마케미칼리엔 민덴 게엠베하 (독일)로부터 공급받았다.

[0202] 바이알을 제어된 접근처, 안전 안정성 챔버에서 6개월 동안 40 +/-2°C 및 75 +/-5% 상대 습도 (RH)에서 저장하고, 오직 시험을 위해서만 꺼내었다. 일부 바이알은 직립으로 저장한 반면, 다른 것은 역립으로 저장하였다 (예를 들어, 액체가 바이알 마개와 접촉함). 샘플을 확인하고, 기록을 안정성 연구 로그에 유지시켰다.

[0203] 바이알을 하기 표 18에 제시된 파라미터에 따라, 표 19에 제시된 시점에서, 및 표 20에 제시된 바와 같은 직립/역립 바이알 지정별로 시험하였다:

[0204] 표 18.

시험	세부사항	시험 방법	바이알 계수
육안 검사: A) 물리적 외관 B) 투명도 C) 미립자 물질 D) 육안 색상	A) 마개 및 알루미늄 밀봉으로 밀봉된 10 cc 플린트 유리 바이알 B) 투명 C) 가시적 미립자 없음 D) 무색	QC-021	검정 바이알 사용
pH	4.5 내지 7.0	USP <791>	2
미립자 물질 (HIAC)	입자 $\geq 10 \mu\text{m}$ 의 경우: 용기당 NMT 6000; 입자 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 경우: 용기당 NMT 600	USP <788>	10
오스몰랄농도	270-330 mOsm/kg	QC-028	2
에페드린 술페이트 검정 (5 mg/mL)	라벨 클레임의 95.0-105.0%	EPH-001	3
거울상이성질체 순도 (키랄 HPLC)	NMT 1.0% (+)-1S,2R-에페드린	EPH-003	2
관련 물질	$\leq 0.2\%$ 미지의 개별 불순물; $\leq 0.75\%$ 총 불순물	EPH-001	검정 바이알 사용
멸균성	멸균	USP <71>	20
박테리아 내독소	NMT 7.0 EU/mg	USP <85>	3

[0205]

[0206] 표 19.

데이터 포인트	시기
제0 시점	샘플을 안정성 챔버에 넣어둔 날
1개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 1-개월 갱신일의 +/- 1주에 존재함
3개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 3-개월 갱신일의 +/- 1주에 존재함
6개월	분석을 위한 유효 날짜는 제0 시점의 6-개월 갱신일의 +/- 1주에 존재함

[0207]

[0208] 표 20.

시험	시점 (개월)			
	0	1	3	6
육안 검사: A) 물리적 외관 B) 투명도 C) 미립자 물질 D) 육안 색상	UI	UI	UI	UI
pH	UI	UI	UI	UI
미립자 물질 (HIAC)	UI	UI	UI	UI
오스몰랄농도	NP	NP	NP	UI
에페드린 술페이트 검정 (5 mg/mL)	UI	UI	UI	UI
거울상이성질체 순도 (키랄 HPLC)	U	UI	UI	UI
관련 물질	U	UI	UI	UI

[0209]

[0210] U: 직립 배향; I: 역립 배향; NP: 수행되지 않음

[0211] 각각의 시점에서 시험을 위해 꺼낸 바이알의 수를 하기 표 21에 요약한다:

[0212] 표 21.

시험	시점 (개월)			
	0	1	3	6
직립	NP	17	17	19
역립	NP	17	17	19

[0213]

[0214] NP: 수행되지 않음

[0215] 정량적 분석을 평균 값으로 시간의 함수로서 플롯팅하는 한편, 정성적 분석을 기록하고 요약하여 프로파일 변화를 검토하고 결론을 도출할 수 있다.

[0216] 가속 안정성 연구의 결과

[0217] 1. 물리적 외관

[0218] 세부사항:

[0219] A) 마개 및 알루미늄 밀봉에 의한 10 cc 플린트 유리 바이알 밀봉

[0220] B) 투명

[0221] C) 가시적 미립자 없음

[0222] D) 무색

[0223] 표 22. 물리적 외관 결과

	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
로트	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	MR	MR	MR	MR	MR	MR
2	MR	MR	MR	MR	MR	MR
3	MR	MR	MR	MR	MR	MR

[0224]

[0225] MR = 요건을 충족시킴

[0226] 2. 오스몰랄농도

[0227] 세부사항: 270-330 mOsm/kg

[0228] 표 23. 오스몰랄농도 결과

	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
로트	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	NP	NP	NP	NP	318	320
2	NP	NP	NP	NP	315	314
3	NP	NP	NP	NP	318	314

[0229]

[0230] NP = 수행되지 않음

[0231] 3. pH

[0232] 세부사항: 4.5 내지 7.0

[0233] 표 24. pH 결과

로트	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	5.6	5.7	5.8	5.6	6.0	6.1
2	5.7	5.7	5.8	5.8	6.2	5.8
3	5.9	5.8	5.9	5.8	5.8	5.9

[0234]

[0235] 4. 에페드린 술페이트 검정 (5 mg/mL)

[0236] 세부사항: 라벨 클레임의 95.0%-105.0%

[0237] 표 25. 에페드린 술페이트 검정 결과

로트	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	101.5%	101.6%	101.3%	100.9%	100.8%	100.9%
2	100.8%	100.3%	100.7%	100.3%	100.7%	99.9%
3	100.8%	100.7%	100.4%	100.6%	100.6%	100.1%

[0238]

[0239] 5. 거울상이성질체 순도

[0240] 세부사항: (+)-1S,2R-에페드린, NMT 0.5%, 키랄 HPLC에 의함

[0241] 표 26. 거울상이성질체 순도 결과

로트	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	ND	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND
2	ND	ND	<LOQ	<LOQ	ND	ND
3	ND	ND	<LOD	<LOQ	ND	ND

[0242]

[0243] ND = 검출되지 않음; LOQ = 정량 한계

[0244] 6. 관련 물질

[0245] 세부사항:

[0246] A) 미지의 개별 불순물, ≤ 0.2%

[0247] B) 총 불순물, ≤ 0.75%

[0248] 표 27. 관련 물질 결과

로트	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOD B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) ND B) ND	A) <LOQ B) <LOQ
2	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ
3	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) <LOD B) <LOQ	A) <LOQ B) <LOQ	A) ND B) ND

[0249]

[0250] LOQ = 정량 한계; LOD = 검출 한계; ND = 검출되지 않음

[0251] 7. 미립자 물질

[0252] 세부사항:

[0253] A) 입자 ≥ 10 μm의 경우, 용기당 NMT 6000, HIAC에 의함

[0254] B) 입자 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 경우, 용기당 NMT 600, HIAC에 의함

[0255] 표 28. 미립자 물질 결과

로트	안정성 시점					
	1개월		3개월		6개월	
	Up	Inv	Up	Inv	Up	Inv
1	A) 455 B) 1	A) 290 B) 1	A) 104 B) 0	A) 128 B) 0	A) 120 B) 0	A) 363 B) 0
2	A) 139 B) 1	A) 389 B) 1	A) 6 B) 5	A) 155 B) 0	A) 271 B) 1	A) 90 B) 1
3	A) 1087 B) 5	A) 552 B) 0	A) 101 B) 0	A) 101 B) 1	A) 196 B) 1	A) 120 B) 0

[0256]

[0257] 실시예 4. 추출성 물질 및 침출성 물질 연구.

[0258]

0.9% 염화나트륨 주사액 중 에페드린 술페이트, 50 mg/ 10 mL (5 mg/mL)를 플루로텍 코팅된 클로로부틸 고무 마개 (20 mm 4110/40, 그레이, B2-40, 웨스트(West)로부터의 것)가 있는 10 cc 유형 I 유리 바이알에 포장하였다. 이러한 추출성물질 및 침출성물질 (E&L) 연구는 USP <1663>, <1664>에 제공된 가이드라인에 기초하여 설계되었다.

[0259]

전체 마개를 3종의 용매: 물 pH 3.4, 물 pH 9.4 및 IPA/물 (50/50) 중에서 최소 12시간 동안 밤새 본 개시내용과 일치하는 즉시 사용가능한 에페드린 조성물보다 더 큰 추출력을 제공하는 추출 용매 중에 침지시키고 환류시켰다 (비코팅된 표면을 또한 노출시킴). 추가적으로, 25°C \pm 2°C 및 60% \pm 5% 상대 습도 (RH)에서 24개월 동안 역립 배향으로 저장된 실시예 2의 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물 샘플의 3개의 제시된 배치에 대해 QTOF GC-MS, QTOF LC-MS 및 HPLC에 의해 침출성물질 분석을 수행하였다. 금속 불순물을 추출하기 위해, 2% HNO₃을 사용하여 마개 및 바이알에 대해 추출성물질 연구를 수행하였고, ICP-MS 분석을 사용하여 추출물을 스크리닝하였다. 추가적으로, 25°C \pm 2°C 및 60% \pm 5% RH에서 24개월 동안 역립 위치로 저장된 실시예 2의 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물 샘플의 3개의 제시된 배치를 부류 1 및 2A 원소에 대해 분석하였다.

[0260]

요약 결과.

[0261]

마개에 대해 수행된 추출성물질 연구로부터의 추출물을 휘발성 및 반-휘발성 화합물에 대해서는 GC-MS에 의해 분석하고, 비-휘발성 화합물에 대해서는 LC-MS에 의해 분석하였다. 대조군 샘플을 또한 제조하고, 모든 노출된 추출성물질 샘플 및 약물 제품 안정성 샘플과 함께 분석하였다. 추출물 또는 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물 중 추출성물질 및 침출성물질을 확인하고 상대적으로 정량화하기 위해 LC-MS 및 GC-MS를 사용하여 독립적 실험실에 의해 MS 연구를 수행하였다. 후속적으로, 침출성물질 연구를 또한 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 기초한 검증된 방법 (EPH-006)에 의해 수행하였다.

[0262]

대부분의 확인된 추출성물질은 마개의 비코팅된 표면으로부터 기원하는 것으로 보였다. 추출성물질은 엘라스토머 성분의 제조에서 통상적으로 사용되는 실록산 올리고머, 비-이온성 계면활성제 (라우레트-9 및 관련된 것), 황 화합물, 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT) 및 지방산 (미네랄 충전제)을 포함하였다. LC-MS 분석에서 발견된 또 다른 추출성물질은 비닐 중합체의 제조에서 사용되는 통상의 가소제인 트리에틸렌 글리콜이었다. 침출성물질 분석 동안, 비스(2-에틸헥실) 이소프탈레이트와 일치하는 화합물이 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물 샘플에서 QTOF-GCMS에 의해 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도로 검출되었다. 디클로로벤조산 (DCBA)과 일치하는 또 다른 화합물이 또한 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물 샘플에서 QTOF-LCMS-UV-CAD에 의해 1.4 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 수준으로 검출되었다. 디클로로벤조산은 또한 시험 방법 EPH-006을 사용한 HPLC 분석 동안 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도로 검출되었다. MS 연구 및 HPLC 분석 둘 다에 의해 검출된 DCBA는 또한 이전에 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 18-개월 샘플의 침출성물질 분석 동안 검출되었음에 주목한다.

[0263]

MS 연구 및 HPLC 분석에 기초하면, 발견된 디클로로벤조산 (DCBA)의 최대량은 24개월 동안 역립 위치로 저장된 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 1개의 샘플에서 ~1.4 ppm (에페드린 술페이트와 관련하여 ~0.02%)이었다. ICH 가이드라인 (신규 약물 제품 중 불순물 Q3B R2)에 따르면, 에페드린 술페이트에 존재할 수 있는 임의의 불순물에 대한 확인 역치는 0.2%이고, 자격 역치는 0.5%이다. 이러한 역립 저장된 샘플에서 발견된 DCBA의 양은 정량 한계 (LOQ) 미만, 즉 <0.1 ppm이었다.

[0264]

원소 불순물의 평가를 위해, 마개 및 바이알로부터의 추출물을 ICP-MS에 의해 분석하였다. 추출 용액의 ICPMS 분석으로부터 수득된 결과는 부류 1, 2A 및 3이 각각의 확립된 PDE 미만인 것으로 밝혀졌음을 나타낸다. 또한,

25°C ± 2°C 및 60% ± 5% RH에서 24개월 동안 역립 위치로 저장된 실시예 2의 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 3개의 제시된 배치를 부류 1 및 2A 원소에 대해 ICP-MS에 의해 분석하였다. 모든 시험된 원소 불순물은 그의 확립된 허용 1일 노출 (PDE) 값보다 유의하게 더 낮은 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이러한 추출성 물질 및 침출성물질 연구로부터의 데이터에 기초하면, 본 개시내용과 일치하는 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물에서의 침출성물질 또는 금속성 불순물과 연관된 안전성 위험은 낮은 것으로 보인다.

[0265] 추출성물질 연구

[0266] 마개를 하기 언급된 3종의 추출 용매를 사용하여 추출하였다. a) 1N HCl을 사용하여 pH 3.4로 조정된 물 b) 1N NaOH를 사용하여 pH 9.4로 조정된 물 c) IPA/물 50%/50% (v/v). 10개의 마개 (각각 중량 ~ 16.8 g)의 3개 세트 3개의 별개의 250 mL 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 각각 100 mL의 pH 3.4 수용액, pH 9.4 수용액 및 IPA/물 (50:50 v/v) 혼합물을 3개의 별개의 상기 언급된 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 10개의 마개를 함유하는 각각의 용매를 밤새 (최소 12시간) 환류하여 비등시켰다. IPA/물 혼합물 및 pH 3.4 용액에 대해서는 각각 12시간 동안 및 pH 9.4 용액에 대해서는 20시간 동안 환류를 수행하였다. 각각의 환류 용매로부터의 생성 용액을 QTOF LC-MS 및 GC-MS를 사용하여 추출성물질에 대해 분석하였다.

[0267] 금속을 추출하도록 의도된 추출성물질 연구를 고무 마개 및 유리 바이알에 대해 수행하였다. 10개의 마개를 칭량하고 (중량 ~17 g), 1L 플라스틱 용기로 옮겼다. 대략 200 mL (마개를 침지시키기에 적절한 부피)의 2% HNO₃ 용액을 마개가 있는 용기로 옮기고, 60°C로 유지시킨 오븐 속에 ~24시간 동안 넣어두었다. 유사하게, 5개의 바이알 (각각 중량 ~ 20g)을 1L 플라스틱 용기로 옮겼다. 대략 300 mL (바이알을 침지시키기에 적절한 부피)의 2% HNO₃ 용액을 바이알이 담긴 용기로 옮기고, 60°C로 유지시킨 오븐 속에 ~24시간 동안 넣어두었다. 추가적으로, 금속이 보다 산성인 용액으로 추출되는 경향이 있기 때문에, 환류된 수용액 (상기 기재된 추출성물질 연구로부터 pH 3.4)을 또한 금속 불순물에 대해 분석하였다. 10개의 원소 (부류 1, 2A 및 3)를 검사하였다. 추출물을 ICP-MS에 의해 USP <233>에 기초하여 ICH Q3D 허용 1일 노출 (PDE) 한계에 따라 분석하였다.

[0268] 각각의 환류 용매로부터의 추출물을 QTOF LC-MS 및 GC-MS를 사용하여 추출성물질에 대해 분석하였다. 추출성물질은 엘라스토머 성분의 제조에서 통상적으로 사용되는 실록산 올리고머, 비-이온성 계면활성제 (라우레트-9 및 관련된 것), 황 화합물, 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT) 및 지방산 (미네랄 충전제)을 포함하였다. LC-MS 분석에서 발견된 또 다른 추출성물질은 비닐 중합체에서 사용되는 통상의 가소제인 트리에틸렌 글리콜이었다. 추출물에서 검출된 추출성물질 화합물을 상대 정량화와 함께 표 29-32에 제공한다. 제조업체에 따르면, 비스페놀 A (BPA), 멜라민, 2-메르캅토벤조티아졸, 니트로사민, 프탈레이트 및 폴리비닐클로라이드 (PVC)는 마개에 의도적으로 첨가되지 않는다.

[0269] 표 29. GCMS 추출성물질 결과: 50/50 IPA/물 추출물

RT (분)	화학식	가능한 확인	CAS	ID 공급원	Est. Conc. (µg/mL)*	정량화 표준
5.808	N/A	실록산-관련 (m/z 75, 77, 103, 117, 119, 161)	N/A	NIST	0.58	D5
6.802	N/A	실록산-관련 (m/z 75, 77, 103, 117, 119, 161)	N/A	NIST	0.16	D5
8.677	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	옥타메틸 시클로테트라실록산 (D4)	556-67-2	NIST	0.43	D5
10.638	C ₁₀ H ₃₀ O ₅ Si ₅	데카메틸 시클로펜타실록산 (D5)	541-02-6	NIST	0.18	D5
10.939	N/A	탄화수소**	N/A	NIST	1.39	데칸
14.16	C ₁₅ H ₂₄ O	부틸화 히드록시톨루엔**	128-37-0	NIST	1.30	BHT
14.216	S ₆	시클로헥사술페이트	13798-23-7	NIST	0.27	헥사데칸
14.454	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	도데칸산	143-07-7	NIST	0.19	헥사데칸
15.686	N/A	탄화수소**	N/A	NIST	4.46	헥사데칸
15.97	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	테트라데칸산	544-63-8	NIST	0.13	헥사데칸
17.396	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	헥사데칸산	57-10-3	NIST	2.59	에이코산
18.217	S ₈	황 팔량체	10544-50-0	NIST	0.78	에이코산
18.662	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	스테아르산	57-11-4	NIST	3.11	에이코산

[0270]

[0271] * 보정 방정식에 기초한 이중 주사의 평균으로부터 계산됨:

[0272] 데칸, $y = 6,247,104.5151x - 269,219.0219$, $R^2 = 0.9979$;

[0273] D5, $y = 16,686,845.9104x + 610,105.5710$, $R^2 = 0.9961$;

[0274] BHT, $y = 20,301,408.1745x - 86,101.7850$, $R^2 = 0.9967$;

[0275] 헥사데칸, $y = 8,934,944.7600x + 59,660.8105$, $R^2 = 0.9924$;

[0276] 디이소부틸 프탈레이트, $y = 14,576,196.4016x - 242,019.4874$, $R^2 = 0.9959$;

[0277] 에이코산, $y = 7,765,118.6556x - 109,508.8545$, $R^2 = 0.9923$.

[0278] ** 이 화합물은 5X 희석된 샘플 추출물에서 정량화하였다.

[0279] 표 30. HPLC-UV-CAD 추출성물질 결과: pH 3.4 추출물

RT (분)	양성 m/z	음성 m/z	질량	최상의 매칭	가능한 확인	Est. Conc. (µg/mL)*	정량화 표준
1.232	151.0969		150.0897	C ₆ H ₁₄ O ₄	트리에틸렌 글리콜	< 0.5	12-HDA
1.321	166.1232		165.1158	C ₁₀ H ₁₅ NO	에페드린**	0.14	이르가큐어 184

[0280]

[0281] * 보정 방정식에 기초한 이중 주사의 평균으로부터 계산됨:

[0282] 이르가큐어 184 (UV), $y = 133.41x + 23.048$, $R^2 = 0.9917$;

[0283] 12-HDA (12-히드록시도데칸산) (CAD), $y = 0.019x^2 - 0.0032x + 0.0866$, $R^2 = 1.0000$

[0284] ** 이 화합물은 약물 관련 화합물로서 간주되며, 이는 pH 3.4 대조군과 비교하여 pH 3.4 추출물에서 고유하다.

[0285] 표 31. HPLC-UV-CAD 추출성물질 결과: pH 9.4 추출물

RT (분)	양성 m/z	음성 m/z	질량	최상의 매칭	가능한 확인	Est. Conc. (µg/mL)*	정량화 표준
1.232	151.0969		150.0897	C ₆ H ₁₄ O ₄	트리에틸렌 글리콜	< 0.5	12-HDA
1.746		128.9321	129.9393	H ₂ O ₄ S ₂	디티온산	3.52	12-HDA
1.831		143.9011	144.9086	HO ₃ S ₃	티오나이트 관련		
9.846	196.1335		178.0998	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	1-히드록시-1-페닐-2-펜타논	0.10	이르가큐어 184
18.072	440.4109		439.4036	C ₂₇ H ₅₃ NO ₃	지방 아마이드 관련	< 0.5	올레아미드

[0286]

[0287] * 보정 방정식에 기초한 이중 주사의 평균으로부터 계산됨:

[0288] 이르가큐어 184 (UV), $y = 133.41x + 23.048$, $R^2 = 0.9917$;

[0289] 12-HDA (12-히드록시도데칸산) (CAD), $y = 0.019x^2 - 0.0032x + 0.0866$, $R^2 = 1.0000$;

[0290] 올레아미드 (CAD), $y = 0.0836x^2 - 0.4401x + 0.3694$, $R^2 = 1.0000$

[0291] 표 32. HPLC-UV-CAD 추출성물질 결과: 50/50 IPA/물 추출물

RT (분)	양성 m/z	음성 m/z	질량	최상의 매칭	가능한 확인	Est. Conc. (µg/mL)*	정량화 표준
1.113	173.0788		150.0895	C ₆ H ₁₄ O ₄	트리에틸렌 글리콜	< 0.5	12-HDA
5.765	205.1438		204.1365	C ₁₀ H ₂₀ O ₄	부틸디글리콜 아세테이트	< 0.5	12-HDA
6.883	223.0643		222.0566	C ₈ H ₁₄ O ₅ S	라우레트 술페이트 관련	< 0.5	12-HDA
6.887		275.0362	240.0669	C ₈ H ₁₆ O ₆ S	라우레트 술페이트 관련	< 0.5	12-HDA
7.012	343.2963		342.289	C ₁₉ H ₃₈ N ₂ O ₃	라우르아미도프로필 베타인	< 0.5	12-HDA
10.905		313.0784	268.0799	C ₁₀ H ₂₀ O ₄ S ₂	1,8,11,14-테트라옥사-4,5-디티아시클로헥사테칸	< 0.5	12-HDA
11.275	N/A	N/A	N/A	N/A	UV 미지	0.41	이르가큐어 184
11.672	N/A	N/A	N/A	N/A	UV 미지	0.22	이르가큐어 184
13.585	600.468		582.4341	C ₃₀ H ₆₂ O ₁₀	라우레트-9	< 0.5	12-HDA
13.847		199.1703	200.1776	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	라우르산	< 0.5	12-HDA
13.865	319.2845		318.2804	C ₁₈ H ₃₈ O ₄	라우레트-3 이성질체	< 0.5	12-HDA
13.893	429.319		406.3301	C ₂₂ H ₄₆ O ₆	라우레트-5 이성질체	< 0.5	12-HDA
13.958	385.2929		362.3036	C ₂₀ H ₄₂ O ₅	라우레트-4 이성질체	< 0.5	12-HDA
14.618	614.4841		596.4501	C ₃₁ H ₆₄ O ₁₀	라우레트-9 관련	< 0.5	12-HDA
14.965		297.2432	298.2507	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	리시놀레산	< 0.5	12-HDA
15.321	429.3191		406.33	C ₂₂ H ₄₆ O ₆	라우레트-5	< 0.5	12-HDA
15.393	385.2931		362.3039	C ₂₀ H ₄₂ O ₅	라우레트-4	< 0.5	12-HDA
15.427	319.2849		318.2779	C ₁₈ H ₃₈ O ₄	라우레트-3	< 0.5	12-HDA
15.461	275.2586		274.2513	C ₁₆ H ₃₄ O ₃	라우레트-2	< 0.5	12-HDA
15.913		309.1739	264.174	C ₁₃ H ₂₆ O ₃ S	도테실 메탄술포네이트	0.65	12-HDA
15.804	196.1333		178.0995	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	1-히드록시-1-페닐-2-펜타논	30.47	이르가큐어 184
15.924		389.1612	390.1685	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ S ₂	2,2'-디티오비스[6-(1,1-디메틸에틸)-4-메틸페놀]		
16.463		255.233	256.2402	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	팔미트산	10.74	올레아미드

[0292]

RT (분)	양성 m/z	음성 m/z	질량	최상의 매칭	가능한 확인	Est. Conc. (µg/mL)*	정량화 표준
16.563		227.0749	228.0821	C ₁₁ H ₁₆ O ₃ S	5-(tert-부틸)-3-톨루엔술포산	0.25	이르가큐어 184
16.845	306.2768		283.2881	C ₁₈ H ₃₇ NO	스테아르아미드	< 0.5	올레아미드
16.899		227.2015	228.2088	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	미리스트산	< 0.5	올레아미드
16.928	256.2642		255.2569	C ₁₆ H ₃₃ NO	팔미트아미드	< 0.5	올레아미드
17.107		353.2001	354.2074	C ₁₆ H ₃₄ O ₆ S	라우레트-2 술페이트	< 0.5	올레아미드
17.86	282.2799		281.2726	C ₁₈ H ₃₅ NO	올레아미드	< 0.5	올레아미드

[0293]

[0294] * 보정 방정식에 기초한 이중 주사의 평균으로부터 계산됨:

[0295] 이르가큐어 184 (UV), $y = 135.71x + 22.797$, $R^2 = 0.9913$;

[0296] 12-HDA (12-히드록시도데칸산) (CAD), $y = 0.0219x^2 - 0.0041x + 0.1085$, $R^2 = 1.0000$;

[0297] 올레아미드 (CAD), $y = 0.0944x^2 - 0.526x + 0.5834$, $R^2 = 1.0000$

[0298] 금속 불순물을 평가하기 위해, 2% 질산 마개 추출물 및 pH 3.4 환류 추출물을 USP <233> 기반 ICP-MS 분석에 따라 스크리닝하고, 결과를 각각의 원소의 확립된 PDE에 대해 비교하였다. 10개의 원소 (부류 1, 2A 및 3)를 선택하였다. 추출 용액의 ICPMS 분석으로부터 수득된 결과는 부류 1, 2A 및 3 원소가 각각의 확립된 PDE 미만인 것으로 밝혀졌음을 나타낸다. 추출성물질 연구로부터의 ICP-MS 결과를 표 33에 요약한다.

[0299] 표 33. 추출성물질 연구에 대한 ICP-MS 결과

원소	부류	모 PDE (µg/일)	10 mL 1일 최대 주사 부피에 기초하여 계산된 PDE 한계 (ppb)*	ICP-MS 결과 (ppb) 유리 바이알 (2% HNO ₃)**	ICP-MS 결과 (ppb) 마개 (2% HNO ₃)**	ICP-MS 결과 (ppb) 마개 (환류 pH 3.4)**
카드뮴	1	2	200	< 2.5	< 2.5	< 2.5
납	1	5	500	< 2.5	< 2.5	< 2.5
비소	1	15	1500	< 2.5	< 2.5	< 2.5
수은	1	3	300	< 2.5	< 2.5	< 2.5
코발트	2A	5	500	2.6	< 2.5	< 2.5
바나듐	2A	10	1000	< 2.5	< 2.5	14.5
니켈	2A	20	2000	< 2.5	< 2.5	62.5
리튬	3	250	25000	2.6	< 2.5	< 2.5
안티모니	3	90	9000	< 2.5	< 2.5	< 2.5
구리	3	300	30000	3.7	< 2.5	< 2.5

[0300]

[0301] * PDE 값 (ppb 단위) = 모 PDE 값 (µg/일) ÷ 최대 1일 부피 (mL/일), 즉 10 mL/일 * 1000.

[0302] ** 2.5 ppb는 보정 곡선에서 각각의 원소의 최저 농도에 상응한다.

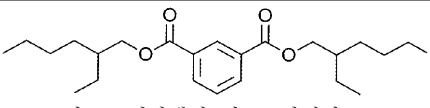
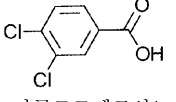
[0303] 침출성물질 연구

[0304] 25°C ± 2°C 및 60% ± 5% RH에서 24개월 동안 역립 위치로 저장된 실시예 2의 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 3개의 제시된 배치를 QTOF GC-MS 및 LC-MS에 의한 침출성물질 연구에 적용하였다. 또한, 에페드린 술페이트 API 5 g 및 NaCl 9 g을 정제수 1L 중에 용해시켜 대조군 샘플을 부피 플라스크에서 제조하였다. 생성된 용액의 pH는 ~5.6이었다.

[0305] MS 연구에서, GCMS QTOF 및 LC-MS QTOF 분석에 의해 침출성물질의 확인 및 상대 정량화를 달성하였다. 분석 평가 역치 (AET)는 제안된 약물 제품의 최대 1일 용량에 기초하여 0.15 µg/mL인 것으로 계산되었고, GC-MS 분석에서는 0.2 µg/mL 및 LC-MS 분석에서는 0.1 µg/mL로 설정되었다. 실시예 2에 기재된 3개의 로트로부터의 약물 제품 샘플을 그대로 및 보다 낮은 pH 및 보다 높은 pH에서 추출하여 GC-MS 분석을 위한 추출물을 제조하였다. 약물 제품 샘플을 추가의 제조 없이 LCMS 분석에 의해 분석하였다. 에페드린 술페이트 주사 샘플에 대한 침출성물질 데이터의 요약은 하기 표 34에 제공한다. 다양한 구조 및 발색단의 참조 표준물을 MS 연구에 사용하였고, 추출성물질 및 침출성물질의 정량화를 밀접하게 매칭되는 참조 표준물의 보정 곡선에 기초하여 수행하였다.

[0306] 또한 단편화 패턴으로부터의 확인을 돕기 위해 필요에 따라 MS/MS 연구를 수행하였다. 마개 추출물 중 추출성물질의 확인 및 정량화를 위해 동일한 시험 방법 (GC-MS 및 LC-MS)을 사용하였음에 주목한다. 이들 방법에 의해 검출된 다양한 구조의 추출성물질의 광범위한 목록은 이들 방법의 다용도성을 입증한다. 추출성물질 연구에 사용된 엄격한 조건으로 인해 수많은 추출성물질이 검출되었지만, 침출성물질 분석 동안 검출된 유일한 화합물은 디클로로벤조산 (1.4 µg/mL 이하) 및 미량의 비스(2-에틸헥실) 이소프탈레이트 (0.15 µg/mL 이하)였음이 MS 데이터로부터 명백하다. 침출성물질 확인으로부터의 결과 및 상대 정량화 값을 하기 표 34에 요약한다.

[0307] 표 34. 침출성물질 확인 및 상대 정량화

화학식	가능한 확인	샘플 내 추정 농도 (µg/mL)		
		로트 1	로트 2	로트 3
C ₂₄ H ₃₈ O ₄	 비스(2-에틸헥실) 이소프탈레이트	< 0.1	0.15	< 0.1
C ₇ H ₄ Cl ₂ O ₂	 디클로로벤조산*	1.43	1.04	< 0.1

[0308]

[0309]

* 몇몇 가능한 이성질체 중 오직 1종만이 제시된다.

[0310]

상기 언급된 약물 제품 샘플을 또한 검증된 HPLC 방법, EPH-006에 의해 침출성물질에 대해 분석하였다. EPH-006은 디클로로벤조산, 디에틸 프탈레이트 (비스(2-에틸헥실) 이소프탈레이트와 동일한 기능적 부류), BPA 및 이르가녹스 관련 침출성물질을 사용하여 정확도, 정밀도, 선형성 및 LOQ의 면에서 이전에 검증되었다. 디클로로벤조산이 또한 시험 방법 EPH-006을 사용한 HPLC 분석 동안 검출되었고, 결과를 표 35에 요약한다.

[0311]

표 35. EPH-006을 사용한 DCBA 정량화

로트	EPH-006에 의한 DCBA의 양 (µg/mL 또는 ppm)
1 (역립)	0.4
2 (역립)	0.7
3 (역립)	<LOQ (0.1)

[0312]

[0313]

방법의 LOQ는 AET, 즉 0.15 ppm보다 낮은 0.1 ppm인 것으로 결정되었다. 약물 제품 샘플에서 LOQ 수준 초과에서 검출된 유일한 화합물은 LC-MS 데이터와 일치하는 2,4-디클로로벤조산 또는 그의 가능한 이성질체였다. MS 연구 및 HPLC 분석 둘 다에 의해 검출된 디클로로벤조산은 또한 이전에 18M 샘플의 침출성물질 분석 동안 검출되었음에 주목한다. DCBA의 형성은 벤조산과 약물 제품 제제 내의 클로라이드 이온의 가능한 상호작용에 기인할 수 있다. 약물 제품 로트 1 및 2 (동일한 API 시그프리트 로트# 16152015를 사용하여 제조됨) 중 DCBA 양은 로트 3 (상이한 API 시그프리트 로트# 16152017을 사용하여 제조됨)의 것보다 비교적 더 높다. 이들 결과는 이전 결과에 따르며, DCBA의 형성이 본 개시내용과 일치하는 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물의 제제화 동안 벤조산과 클로라이드 이온의 상호작용에 기인할 수 있다는 본 발명자들의 가설을 추가로 지지한다.

[0314]

원소 불순물을 평가하기 위해, 25°C ± 2°C 및 60% ± 5% RH에서 24M 동안 역립 위치로 저장된 실시예 2의 로트 1-3의 3개의 제시된 배치를 부류 1 및 2A 원소에 대해 분석하였다. ICP-MS 데이터를 하기 표 36에 요약한다.

[0315]

표 36. 즉시 사용가능한 에페드린 술페이트 조성물 샘플에 대한 ICP-MS 결과

원소	부류	모 PDE (µg/일)	10 mL 1일 최대 주사 부피에 기초하여 계산된 PDE 한계 (ppb)*	ICP-MS 결과 (ppb): 로트 1	ICP-MS 결과 (ppb): 로트 2	ICP-MS 결과 (ppb): 로트 3
카드뮴	1	2	200	< 2.5	< 2.5	< 2.5
납	1	5	500	< 2.5	< 2.5	< 2.5
비소	1	15	1500	< 2.5	< 2.5	< 2.5
수은	1	3	300	2.5	< 2.5	< 2.5
코발트	2A	5	500	< 2.5	< 2.5	< 2.5
바나듐	2A	10	1000	< 2.5	< 2.5	< 2.5
니켈	2A	20	2000	7.0	< 2.5	3.6

[0316]

[0317]

* PDE 값 (ppb 단위) = 모 PDE 값 (µg/일) ÷ 최대 1일 부피 (mL/일), 즉 10 mL/일 * 1000.

[0318]

결론

[0319]

QTOF-GCMS 및 QTOF-LCMS-UV-CAD의 조합을 사용하여 추출성물질 및 침출성물질을 확인하였다. 확인된 추출성물질의 대부분은 엘라스토머 성분 또는 첨가제로부터 기원하는 것으로 보인다. LC-MS 분석의 경우 0.1 µg/mL 및

GC-MS 분석의 경우 0.2 µg/mL로 설정된 기기 분석 평가 역치 (AET)로 추출성물질 및 침출성물질 확인 및 상대-정량화를 위해 동일한 시험 방법을 사용하였다. 침출성물질 분석 동안, 비스(2-에틸헥실) 이소프탈레이트와 일치하는 화합물이 에페드린 술페이트 주사 샘플에서 QTOF-GCMS에 의해 0.15 µg/mL 이하의 농도로 검출되었다. 디클로로벤조산과 일치하는 화합물이 에페드린 술페이트 주사 샘플에서 QTOF-LCMS-UV-CAD에 의해 1.43 µg/mL 이하의 농도로 검출되었다. 디클로로벤조산은 또한 EPH-006에 의한 HPLC 분석에서 0.7 µg/mL 이하의 양으로 발견되었다. DCBA의 형성은 API에 존재하는 벤조산과 약물 제형 내의 클로라이드 이온의 가능한 상호작용에 기인할 수 있다. 따라서, 이러한 추출성물질 및 침출성물질 연구로부터의 데이터에 기초하면, 본 개시내용과 일치하는 즉시 사용가능한 에페드린 조성물에서의 침출성물질 또는 원소성 불순물과 연관된 안전성 위험은 낮은 것으로 보인다.

- [0320] 추가 실시예
- [0321] 추가 실시예 1. 물 중 에페드린 술페이트를 포함하며, 여기서 에페드린 술페이트는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0322] 추가 실시예 2. 추가 실시예 1에 있어서, 에페드린 술페이트가 약 2 mg/mL 내지 약 8 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0323] 추가 실시예 3. 추가 실시예 1에 있어서, 에페드린 술페이트가 약 3 mg/mL 내지 약 7 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0324] 추가 실시예 4. 추가 실시예 1에 있어서, 에페드린 술페이트가 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0325] 추가 실시예 5. 추가 실시예 1에 있어서, 에페드린 술페이트가 약 5 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 조성물.
- [0326] 추가 실시예 6. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 염화나트륨을 추가로 포함하는 조성물.
- [0327] 추가 실시예 7. 추가 실시예 6에 있어서, 염화나트륨이 약 9 mg/mL의 양으로 존재하는 것인 조성물.
- [0328] 추가 실시예 8. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장 시 안정한 조성물.
- [0329] 추가 실시예 9. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 텍스트로스를 포함하지 않는 조성물.
- [0330] 추가 실시예 10. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 벤질 알콜을 포함하지 않는 조성물.
- [0331] 추가 실시예 11. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 에페드린 술페이트, 염화나트륨 및 물로 본질적으로 이루어진 조성물.
- [0332] 추가 실시예 12. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 에페드린 술페이트, 염화나트륨 및 물로 이루어진 조성물.
- [0333] 추가 실시예 13. 임의의 상기 추가 실시예에 있어서, 에페드린 술페이트가 (-)-에페드린 술페이트인 조성물.
- [0334] 추가 실시예 14.
- [0335] 약 3.8 mg/mL의 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염;
- [0336] 약 9 mg/mL 염화나트륨; 및
- [0337] 물
- [0338] 을 포함하는 멸균 사전회석된 의약.
- [0339] 추가 실시예 15. 추가 실시예 14에 있어서, 텍스트로스를 포함하지 않는 멸균 사전회석된 의약.
- [0340] 추가 실시예 16. 추가 실시예 14 또는 추가 실시예 15에 있어서, 벤질 알콜을 포함하지 않는 멸균 사전회석된 의약.
- [0341] 추가 실시예 17. 추가 실시예 14 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 의약의 총 부피가 약 10 mL인 멸균 사전회석된 의약.
- [0342] 추가 실시예 18. 추가 실시예 14 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 바이알에 수용된 멸균 사전회석된 의약.

- [0343] 추가 실시예 19. 추가 실시예 14 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 약 20℃에서 광 하에 저장한 후에, 적어도 3 mg/mL의 에페드린 또는 물 당량의 에페드린 염을 포함하는 멸균 사전희석된 의약.
- [0344] 추가 실시예 20. 추가 실시예 14 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 술페이트인 멸균 사전희석된 의약.
- [0345] 추가 실시예 21. 추가 실시예 20에 있어서, 에페드린 술페이트가 (-)-에페드린 술페이트인 멸균 사전희석된 의약.
- [0346] 추가 실시예 22.
- [0347] 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트;
- [0348] 약 9 mg/mL의 염화나트륨; 및
- [0349] 물
- [0350] 을 포함하는 즉시 사용가능한 단위 투여 형태.
- [0351] 추가 실시예 23. 추가 실시예 22에 있어서, 바이알에 수용된 즉시 사용가능한 단위 투여 형태.
- [0352] 추가 실시예 24. 추가 실시예 22 또는 추가 실시예 23에 있어서, 약 10 mL의 총 부피를 갖는 즉시 사용가능한 단위 투여 형태.
- [0353] 추가 실시예 25. 추가 실시예 22 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 텍스트로스를 포함하지 않는 즉시 사용가능한 단위 투여 형태.
- [0354] 추가 실시예 26. 추가 실시예 22 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 벤질 알코올을 포함하지 않는 즉시 사용가능한 단위 투여 형태.
- [0355] 추가 실시예 27. 추가 실시예 22 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 약 20℃에서 광 하에 저장한 후에, 적어도 4 mg/mL의 에페드린 술페이트를 포함하는 즉시 사용가능한 단위 투여 형태.
- [0356] 추가 실시예 28.
- [0357] 바이알; 및
- [0358] 바이알 내에 수용된 용액
- [0359] 을 포함하며,
- [0360] 여기서 용액은
- [0361] 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트;
- [0362] 약 9 mg/mL 염화나트륨; 및
- [0363] 물
- [0364] 을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진 것인 포장된 제약 제품.
- [0365] 추가 실시예 29. 추가 실시예 28에 있어서, 용액이 약 10 mL의 총 부피를 갖는 것인 포장된 제약 제품.
- [0366] 추가 실시예 30. 추가 실시예 28 또는 추가 실시예 29에 있어서, 용액이 텍스트로스를 포함하지 않는 것인 포장된 제약 제품.
- [0367] 추가 실시예 31. 추가 실시예 28 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 바이알이 유리를 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진 것인 포장된 제약 제품.
- [0368] 추가 실시예 32. 추가 실시예 28 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 바이알이 폴리프로필렌을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진 것인 포장된 제약 제품.
- [0369] 추가 실시예 33. 추가 실시예 28 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 용액이 약 20℃에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장 시 안정한 것인 포장된 제약 제품.
- [0370] 추가 실시예 34. 추가 실시예 33에 있어서, 약 20℃에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 용액이 에

페드린 술페이트를 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 농도로 포함하는 것인 포장된 제약 제품.

- [0371] 추가 실시예 35. 추가 실시예 33에 있어서, 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 용액이 적어도 4 mg/mL의 에페드린 술페이트를 포함하는 것인 포장된 제약 제품.
- [0372] 추가 실시예 36. 추가 실시예 33에 있어서, 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 용액이 적어도 4.5 mg/mL 에페드린 술페이트를 포함하는 것인 포장된 제약 제품.
- [0373] 추가 실시예 37. 추가 실시예 28 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 술페이트가 (-)-에페드린 술페이트인 포장된 제약 제품.
- [0374] 추가 실시예 38.
- [0375] 에페드린 술페이트를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법이며,
- [0376] 멸균 사전혼합된 제약 제품으로부터 에페드린 술페이트를 포함하는 조성물을 시린지 내로 뽑아내는 단계; 및
- [0377] 시린지를 사용하여 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계
- [0378] 를 포함하고,
- [0379] 여기서 에페드린 술페이트는 조성물 중에 약 5 mg/mL의 양으로 존재하는 것인 방법.
- [0380] 추가 실시예 39. 추가 실시예 38에 있어서, 조성물이 염화나트륨을 약 9 mg/mL의 양으로 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0381] 추가 실시예 40. 추가 실시예 38 또는 추가 실시예 39에 있어서, 조성물이 물을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0382] 추가 실시예 41. 추가 실시예 38 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 텍스트로스를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0383] 추가 실시예 42. 추가 실시예 38 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 시린지를 사용하여 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계 전에 멸균 사전혼합된 제약 제품을 희석하는 단계를 포함하지 않는 방법.
- [0384] 추가 실시예 43. 추가 실시예 38 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 멸균 사전혼합된 제약 제품의 바이알 내에 수용된 조성물이 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장 시 안정한 것인 방법.
- [0385] 추가 실시예 44. 추가 실시예 43에 있어서, 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 조성물이 에페드린 술페이트를 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 양으로 포함하는 것인 방법.
- [0386] 추가 실시예 45. 추가 실시예 38 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 술페이트가 (-)-에페드린 술페이트인 방법.
- [0387] 추가 실시예 46.
- [0388] 에페드린 또는 에페드린 염, 염화나트륨 및 물을 합하여
- [0389] 약 3.8 mg/mL 에페드린 또는 등몰량의 에페드린 염, 및
- [0390] 약 9 mg/mL 염화나트륨
- [0391] 을 포함하는 용액을 제공하는 단계; 및
- [0392] 그 후 용액을 멸균하여 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 제약 조성물을 제공하는 단계
- [0393] 를 포함하는, 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 즉시 사용가능한 제약 조성물을 제조하는 방법.
- [0394] 추가 실시예 47. 추가 실시예 46에 있어서, 멸균하는 단계 전에 용액을 1개 이상의 바이알에 넣는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0395] 추가 실시예 48. 추가 실시예 46 또는 추가 실시예 47에 있어서, 용액이 텍스트로스를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0396] 추가 실시예 49. 추가 실시예 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 제약 조성물이 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장 시 안정한 것인 방법.

- [0397] 추가 실시예 50. 추가 실시예 49에 있어서, 약 20℃에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 제약 조성물이 약 3.8 mg/mL 에페드린 또는 등물량의 에페드린 염의 적어도 80%인 양의 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 것인 방법.
- [0398] 추가 실시예 51. 추가 실시예 46 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 술페이트인 방법.
- [0399] 추가 실시예 52. 추가 실시예 51에 있어서, 에페드린 염이 (-)-에페드린 술페이트인 방법.
- [0400] 추가 실시예 53. 추가 실시예 51 또는 추가 실시예 52에 있어서, 등물량의 에페드린 염이 약 5 mg/mL의 에페드린 술페이트인 방법.
- [0401] 추가 실시예 54. 추가 실시예 46 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 또는 에페드린 염이 에페드린 히드로클로라이드인 방법.
- [0402] 추가 실시예 55. 추가 실시예 54에 있어서, 에페드린 히드로클로라이드가 (-)-에페드린 히드로클로라이드인 방법.
- [0403] 추가 실시예 56. 추가 실시예 54 또는 추가 실시예 55에 있어서, 등물량의 에페드린 염이 약 4.6 mg/mL의 에페드린 히드로클로라이드인 방법.
- [0404] 추가 실시예 57.
- [0405] 저혈압의 치료를 필요로 하는 대상체에서 저혈압을 치료하는 방법이며,
- [0406] 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 포장된 조성물의 유효량을 시린지 내로 뽑아내는 단계; 및
- [0407] 포장된 조성물의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계를 포함하는 방법.
- [0408] 를 포함하는 방법.
- [0409] 추가 실시예 58. 추가 실시예 57에 있어서, 포장된 조성물이 에페드린 또는 에페드린 염을 약 3.8 mg/mL 에페드린에 등가인 양으로 포함하는 것인 방법.
- [0410] 추가 실시예 59. 추가 실시예 57 또는 추가 실시예 58에 있어서, 포장된 조성물이 염화나트륨을 약 9 mg/mL의 양으로 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0411] 추가 실시예 60. 추가 실시예 57 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물이 물을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0412] 추가 실시예 61. 추가 실시예 57 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물이 텍스트로스를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0413] 추가 실시예 62. 추가 실시예 57 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물의 유효량을 그를 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계 전에 포장된 조성물을 희석하는 단계를 포함하지 않는 방법.
- [0414] 추가 실시예 63. 추가 실시예 57 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물이 약 20℃에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장 시 안정한 것인 방법.
- [0415] 추가 실시예 64. 추가 실시예 63에 있어서, 약 20℃에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 포장된 조성물이 에페드린 술페이트를 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 양으로 포함하는 것인 방법.
- [0416] 추가 실시예 65. 추가 실시예 57 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 또는 에페드린 염이 (-)-에페드린 술페이트인 방법.
- [0417] 추가 실시예 66. 추가 실시예 57 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 또는 에페드린 염을 포함하는 포장된 조성물의 유효량을 시린지 내로 뽑아내는 단계 전에 대상체에서 저혈압 판독치를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0418] 추가 실시예 67.
- [0419] 혈압 증가를 필요로 하는 대상체에서 혈압을 증가시키는 방법이며,
- [0420] 대상체와 연관된 저혈압 판독치를 결정하는 단계;

- [0421] 약 5.0 mg/mL 에페드린 술페이트를 포함하는 포장된 조성물의 약 1 mL 내지 약 10 mL를 시린지 내로 뽑아내는 단계;
- [0422] 포장된 조성물의 약 1 mL 내지 약 10 mL를 그를 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계
- [0423] 를 포함하고,
- [0424] 여기서 대상체와 연관된 혈압 판독치는 포장된 조성물을 그를 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계 후에 증가하고,
- [0425] 여기서 방법은 포장된 조성물을 그를 필요로 하는 대상체 내로 주사하는 단계 전에 포장된 조성물을 회석하는 단계를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0426] 추가 실시예 68. 추가 실시예 67에 있어서, 포장된 조성물이 염화나트륨을 약 9 mg/mL의 양으로 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0427] 추가 실시예 69. 추가 실시예 67 또는 추가 실시예 68에 있어서, 포장된 조성물이 물을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0428] 추가 실시예 70. 추가 실시예 67 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물이 텍스트로스를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0429] 추가 실시예 71. 추가 실시예 67 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물을 대상체 내로 주사하는 단계 후에 대상체와 연관된 제2 혈압 판독치를 결정하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 제2 혈압 판독치는 저혈압성인 방법.
- [0430] 추가 실시예 72. 추가 실시예 71에 있어서, 대상체와 연관된 제2 저혈압성 혈압 판독치를 결정하는 단계 후에 포장된 조성물의 약 1 mL 내지 약 10 mL를 대상체 내로 주사하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0431] 추가 실시예 73. 추가 실시예 67 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 포장된 조성물이 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장 시 안정한 것인 방법.
- [0432] 추가 실시예 74. 추가 실시예 73에 있어서, 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 포장된 조성물이 에페드린 술페이트를 적어도 약 4 mg/mL의 양으로 포함하는 것인 방법.
- [0433] 추가 실시예 75. 추가 실시예 73에 있어서, 약 20°C에서 광 하에 적어도 12개월 동안 저장한 후에, 포장된 조성물이 에페드린 술페이트를 적어도 약 4.5 mg/mL의 양으로 포함하는 것인 방법.
- [0434] 추가 실시예 76. 추가 실시예 67 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 술페이트가 (-)-에페드린 술페이트인 방법.
- [0435] 추가 실시예 77. 에페드린 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며, 적어도 24개월 동안 저장 시 에페드린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 농도에서 약 5% 이하의 감소를 나타내는, 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0436] 추가 실시예 78. 추가 실시예 77에 있어서, 염화나트륨을 추가로 포함하는 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0437] 추가 실시예 79. 추가 실시예 77 또는 78에 있어서, 밀봉된 유리 용기에 저장된 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0438] 추가 실시예 80. 추가 실시예 77 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 텍스트로스를 포함하지 않는 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0439] 추가 실시예 81. 추가 실시예 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 벤질 알콜을 포함하지 않는 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0440] 추가 실시예 82. 추가 실시예 77 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 또는 그의 제약상 허용되는 염, 염화나트륨 및 물로 본질적으로 이루어진 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0441] 추가 실시예 83. 추가 실시예 77 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 약 5 mg/mL 에페드린 술페이트를 포함하는 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.

- [0442] 추가 실시예 84. 추가 실시예 77 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 약 3.8 mg/mL 에페드린 염기를 포함하는 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0443] 추가 실시예 85. 추가 실시예 77 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 에페드린 술페이트가 (-)-에페드린 술페이트인 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0444] 추가 실시예 86. 추가 실시예 77 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 약 10 mL의 총 부피로 제제화된 즉시 사용가능한 포장된 제약 조성물.
- [0445] 결론
- [0446] 문맥상 달리 명시되거나 요구되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "에페드린"은 (-)-에페드린 (즉, (1R,2S)-2-메틸아미노-1-페닐프로판-1-올 술페이트)을 지칭한다.
- [0447] 본 발명의 구체적 실시양태의 상기 설명은 예시 및 설명의 목적으로 제시되었다. 이는 본 발명을 총망라하는 것으로 또는 개시된 정확한 형태로 제한하는 것으로 의도되지 않고, 상기 교시내용을 고려하여 명백하게 많은 변형 및 변경이 가능하다. 실시양태는 본 발명의 원리 및 그의 실제 적용을 가장 잘 설명하기 위해 선택되고 기재되었으며, 이에 의해 관련 기술분야의 다른 통상의 기술자가 고려되는 특정한 용도에 적합한 바와 같은 다양한 변형을 갖는 본 발명 및 다양한 실시양태를 가장 잘 이용할 수 있게 한다. 본 발명의 범주는 본원에 첨부된 청구범위 및 그의 등가물에 의해 규정되는 것으로 의도된다.
- [0448] 상기 설명은 둘 다 단지 예시적이고 설명적일 뿐이며, 본원에 기재된 방법 및 장치를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 또한, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 유사하게, "포함하다", "포함한다", "포함한", "비롯하다", "비롯한다" 및 "비롯한"은 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0449] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 공개물, 및 참고문헌은 각각의 개별 공개물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 명백하게 참조로 포함된다.