

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0057579 (43) 공개일자 2014년05월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 47/34</i> (2006.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01) <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)		(71) 출원인 오메로스 코퍼레이션 미국, 워싱턴 98119, 시애틀, 201 엘리엇 에버뉴 웨스트
(21) 출원번호 10-2014-7005619		(72) 발명자 데모푸로스, 그레고리, 에이. 미국, 워싱턴 98040, 머서 아일랜드, 4845 포레스 트 애비뉴 에스이
(22) 출원일자(국제) 2012년08월03일 심사청구일자 없음		곰보츠, 웨인, 알. 미국, 워싱턴 98028, 켄모어, 15545 61번 애비뉴 엔이
(85) 번역문제출일자 2014년02월28일		셴, 후이-룽 미국, 워싱턴 98021, 보셀, 23802 17번 애비뉴 웨 스트
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/049463		(74) 대리인 손민
(87) 국제공개번호 WO 2013/020021 국제공개일자 2013년02월07일		
(30) 우선권주장 61/515,234 2011년08월04일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 주사를 위한 안정한 항-염증성 용액

(57) 요약

본 발명은 케포프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 안정한 액상 제형에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

550 μM 내지 1 M의 케토프로펜, 55 μM 내지 1 M의 아미트립틸린, 350 μM 내지 1 M의 옥시메타졸린, 1-100%(v/v) 폴리올, 및 10-500 mM 시트르산 나트륨을 포함하는 pH 4.5-7.0인 액상 약학 제형으로서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 가용성이고, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2°C 내지 30°C의 온도에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 것인, 액상 약학 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 폴리올 농도가 10-70%(v/v)인 약학 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 폴리올 농도가 15-25%(v/v)인 약학 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 폴리올 농도가 20%(v/v)인 약학 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 폴리올이 PEG 400인 약학 제형.

청구항 6

제5항에 있어서, 폴리올이 PEG 400인 약학 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 제형이 30-90%(v/v) 물을 포함하는 수성 제형인 것인 약학 제형.

청구항 8

제5항에 있어서, 제형이 75-85%(v/v) 물을 포함하는 수성 제형인 것인 약학 제형.

청구항 9

제5항에 있어서, 제형이 80%(v/v) 물을 포함하는 수성 제형인 것인 약학 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, pH는 5.0 내지 6.2인 것인 약학 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, pH는 5.2 내지 5.8인 것인 약학 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, pH는 5.4 내지 5.6인 것인 약학 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, pH는 약 5.5인 것인 약학 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2°C 내지 30°C의 온도로 저장되는 경우 적어도 12개월 동안 안정한 것인 약학 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도로 저장되는 경우 적어도 18개월 동안 안정한 것인 약학 제형.

청구항 16

제1항에 있어서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도로 저장되는 경우 적어도 24개월 동안 안정한 것인 약학 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도로 저장되는 경우 적어도 30개월 동안 안정한 것인 약학 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도로 저장되는 경우 적어도 36개월 동안 안정한 것인 약학 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도로 저장되는 경우 적어도 48개월 동안 안정한 것인 약학 제형.

청구항 20

제1항에 있어서, 0.002-1.0%(w/v) Na₂ EDTA를 추가로 포함하는 것인 약학 제형.

청구항 21

제1항에 있어서, Na₂ EDTA의 농도가 0.01-0.5%(w/v)인 것인 약학 제형.

청구항 22

제1항에 있어서, Na₂ EDTA의 농도가 0.05%(w/v)인 것인 약학 제형.

청구항 23

제1항에 있어서, 약학 제형이 저장 전에 N₂에 노출되는 것인 약학 제형.

청구항 24

제1항에 있어서, 약학 제형이 암실에서 저장되는 것인 약학 제형.

청구항 25

제1항에 있어서, 시트르산 나트륨 농도는 약 50 mM인 것인 약학 제형.

청구항 26

제1항의 약학 제형 및 이의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 27

제26항에 있어서, 약학 제형이 염증 국소 부위 내로 직접 주사하기 위해 시린지 내에 포장되는 것인 키트.

청구항 28

제26항에 있어서, 약학 제형이 바이알 내에 포장되는 것인 키트.

청구항 29

약 10-70%(v/v) PEG 400 및 30-90% v/v 물을 포함하는 배지 중에, 0.1-1.0 g/L 케토프로펜, 0.05-0.5 g/L 아미

트립틸린, 0.05-0.5 g/L 옥시메타졸린, 약 0.002-1.0%(w/v) Na₂EDTA, 및 10-500 mM 시트르산 나트륨을 포함하는, pH 5.0-6.2인 액상 약학 제형으로서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 가용성이고, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 것인 액상 약학 제형.

청구항 30

약 20%(v/v) PEG 400 및 약 80%(v/v) 물을 포함하는 배지 중에, 약 0.687 g/L 케토프로펜, 약 0.227 g/L 아미트립틸린, 약 0.215 g/L 옥시메타졸린, 약 0.05%(w/v) Na₂EDTA 및 약 50 mM 시트르산 나트륨을 포함하는, pH 5.0-6.2인 액상 약학 제형으로서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 가용성이며, 케토프로펜, 아미트립틸린, 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 온도에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 것인 액상 약학 제형.

청구항 31

염증이 생기거나 염증의 위험이 있는 해부학적 부위의 염증을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 외과적 절차 없이, 생리적 담체 중에 항염증제 케토프로펜, 아미트립틸린 및 옥시메타졸린을 포함하는 조성물을 상기 부위로 주사하는 단계를 포함하며, 상기 조성물은 충분한 기간 동안 상기 부위에 유지되며, 상기 항염증제는 상기 부위의 염증을 억제하기에 충분한 양으로 주사되는 것인, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2011년 8월 4일자로, 출원된 미국 가특허 출원 제61/515,234호의 이익을 주장하며, 이의 전체는 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0003] 본 발명은 주사를 위한 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 안정한 약학 제형에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 약학 제제는 때때로 염증의 국소 부위 또는 외상이 염증을 초래할 가능성이 있는 부위에 직접 투여된다. 약학 제제의 투여는 주사 또는 다른 수단을 통해 발생할 수 있다. 예를 들면, 약학 제제는 관절경검사 과정 중에 투여될 수 있다. 관절경검사는 덮여있는(overlying) 피부 및 관절낭 내의 소문맥 절개를 통해 원격 광원 및 비디오 모니터에 부착된 카메라가 해부학적 관절(예컨대, 무릎, 어깨, 등) 내로 삽입되는 외과적 절차이다. 각각의 관절경검사 내내, 생리학적 세척액(예컨대, 정상 식염수, 락테이트화된 링거액 또는 글리세린)은 관절을 통해 계속적으로 흐르며, 관절낭은 팽창하고, 수술 잔해가 제거됨으로써, 더 선명한 관절내 시각화가 제공된다.

[0005] 세척(irrigation)은 또한 다른 절차 예를 들면, 심혈관 및 일반적 혈관 진단 및 치료 절차, 비뇨기과 절차, 및 화상의 치료 및 임의의 수술 상처에 사용된다. 각각의 경우에, 생리학적 유액은 상처 또는 체강 또는 관(passage)을 세척하기 위해 사용된다. 종래의 생리학적 세척액은 진통, 항-염증 효과를 제공하지 못한다.

[0006] 종래의 생리학적 세척액은 환자에게 치료제를 투여하기 위해 사용되지는 않는다. 그러나, 희석된 세척 용액은 외과적 절차 동안 수술 부위에 직접 치료제를 전달하기 위해 사용되었다. 예컨대, Demopoulos et al의 국제 PCT 특허 공개공보 W096/19,233 A2, W097/21,445 A1 및 W000/23,066 A2, 미국 특허 공개공보 20030096807 A1, 20030087962A1 및 200320090253795 A1, 및 미국 특허 제5,860,950호, 제6,645,168호 및 제7,973,068호를 각각 참고하라. 생리학적 담체 중에 희석 용액 내에 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 3개 약물의 조합은 100,000 나노몰 미만의 농도로 세척 용액 내에 각각의 약리학체가 존재하며, 이는 미국 특허 제7,973,068호에 개시되어 있다.

[0007] 이 약물 조합(케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린)은 관절경검사 수술 동안 관절을 통해 관류된 희석 세척 용액 중에서 무릎 관절로 직접적으로 투여되는 경우 수술후 기능을 개선시키는 것으로 확인되었다. 세척 담체 중에 각각 4.55 µg/mL, 1.50 µg/mL, 및 1.42 µg/mL인 농도의 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸

린을 포함하는 용액은 관절경검사 수술 동안 관절을 통해 관류되었다. 관절경 검사적 전십자 인대 재건술 동안 3개의 약물 조합을 투여받은 환자는 약제처리되지 않은 세척 비히클 단독을 투여받은 환자와 비교할 때 무릎 기능, 동작의 범위 및 통증 감소에서 수술후 유의미한 개선이 나타난 것으로 증명되었다. 문헌 [Fanton *et al.*, *Arthroscopy* 24:625-636 (2008)]. 부분적인 반월상 연골 절제술 동안 무릎 관절을 통해 관류된 희석 세척 용액 중에서 동일한 3개의 약물 조합을 투여받은 환자는 무릎 손상 및 골관절염 결과 점수(Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; KOOS), 시각적 아날로그 규모 점수에 의해 평가된 수동적 무릎 굽힘 및 통증을 사용하여 환자-보고된 기능적 점수에 의해 측정된 바와 같이 세척 비히클에 비하여 통계학적으로 유의미한 개선을 나타냈다. 수술한 무릎과 관련된 증상, 통증, 일상 활동, 스포츠 및 레크리에이션 활동 및 삶의 질을 측정하는 환자-보고된 결과는 수술후 90일 내내 일관적으로 유익한 것으로 나타났다. 문헌 [Garrett *et al.*, *Arthroscopy* 27:1060-1070 (2011)]. 이들 연구에서 투여된 용액은 동결건조된 산물로서 제형화되었다. 그후 동결건조된 약물 조합을 락테이트화된 링거액 중에서 재구성하고, 관절경검사 수술 내내 이러한 극도로 희석된 형태로 환자에게 투여하기 전에 세척 유액 백(bag) 내로 주입하였다. 수술 절차 말미에, 30 mL의 이 세척 용액을 이전에 폐쇄된 문맥 부위를 통해 관절내 주사에 의해 무릎 내로 투여하고, 추가적인 소량의 케토프로펜(137 μ g), 아미트립틸린(45 μ g) 및 옥시메타졸린(43 μ g)을 전달하여, 수술 부위에서 염증 반응의 지속적인 억제제를 제공하였다.

[0008] 치료 제제는 또한 주사에 의해 목적하는 국소 해부학적 부위에 직접적으로 전달될 수 있다. 예를 들면, 코르티코스테로이드는 다양한 염증 상태, 예컨대 활액막염, 관절염, 활액낭염, 건염, 수근관 증후군, 근막염, 결절성 낭종(ganglionic cyst) 및 신경종을 성공적으로 치료하기 위해 연조직 또는 관절 내로 주사되었다. Salinas and Rosenberg, emedicine.medscape.com/article/325370-overview, (2009), 2010년 9월 16일 접속되었다. 그러나, 관절 내로 코르티코스테로이드의 국소 주사는 연골 손상과 연관어 있어서, 많은 의사들은 이러한 주사의 수를 제한한다. 예컨대, 문헌 [Shapiro, The Effect of Local Corticosteroid or Ketorolac Exposure on Histologic and Biomechanical Properties of Rabbit Tendon and Cartilage, *Hand*, 2(4): 165-172 (2007)]을 참고하라. 결론적으로 주사가능한 비스테로이드성 항염증제의 사용은 관절내 및 힘줄 주변 투여 후 국소 조직에 위험을 줄일 수 있음이 제기될 수 있다.

[0009] 관절 내로 외과적 세척 및 직접 주사는 전형적으로 약학 제제의 액상 제형을 사용해 수행된다. [Fanton *et al.* 및 Garrett *et al.*]에 의해 투여된 3개의 약물 조합, 즉 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 동결건조 상태로부터의 세척 유액 중에서 가용화된다. 이들 3개의 약물은 치료적 잇점이 증명되었으며, 또한 특히 안정한 액상 제형에 도전하는 안정하고 비용-효율적인 약물 제형을 설계한다는 특성을 가진다. 예를 들면, 케토프로펜은 수성 용액 중에 최소량으로 가용성이며, pH 6.0 이상에서 더욱 가용성이다. 제작 도중에, 케토프로펜은 아르기닌 및 라이신의 존재 하에서 조차 케토프로펜 염을 형성하기 위해 수성 매질 내로 적시고 용해시키는 것이 어렵다. 아미트립틸린 HCl은 일반적으로 수성 용액 중에 화학적으로 불안정하며 pH 6.0 이상에서 저장되는 경우 덜 안정하다. 추가로, 아미트립틸린은 또한 미셀 입자를 형성함으로써 물리적 불안정성을 나타내므로, 특정 조건 하에서 농도의 감소를 겪는다. (첨부된 EP 특허 0 431 663 B1 참고). 용액 중에 제형화된 대부분의 약물은 동결건조되거나 건조 상태에서 제형화된 약물에 비해 덜 안정하며, 특히 약물이 가수분해 및 산화와 같은 화학 분해 작용에 더 민감한 수성 용액인 경우 덜 안정하다. 본 발명은 이들 및 다른 문제점들을 해결한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 2°C 내지 30°C의 범위에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 액상 약학 제형을 제공한다. 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 또한 이들 제형 내에서 가용성이다. 제형은 1-99%(v/v) 폴리올, 및 pH 4.5-7.0인 10-500 mM 시트르산 나트륨(Na citrate)를 포함한다. 일 실시양태에서, 약학 제형은 액상 용액 중에 550 μ M 내지 1 M 케토프로펜, 55 μ M 내지 1M 아미트립틸린, 및 350 μ M 내지 1 M 옥시메타졸린을 함유한다. 본 발명의 일 실시양태에서, 액상 제형은 수성 용액이다.

과제의 해결 수단

[0011] 일 실시양태에서, 약학 제형은 10-70%(v/v) 폴리올을 함유한다. 다른 실시양태에서, 약학 제형은 15-25%(v/v)

폴리올을 함유한다. 추가적인 실시양태에서, 약학 제형은 20%(v/v) 폴리올을 함유한다.

- [0012] 본 발명에서 사용하기에 바람직한 폴리올은 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예컨대 PEG 400이다. 일 실시양태에서, 약학 제형은 10-70%(v/v) PEG, 예컨대, 10-70%(v/v) PEG 400을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 제형은 15-25%(v/v) PEG, 예컨대, 15-25%(v/v) PEG 400을 포함한다. 추가적인 실시양태에서, 약학 제형은 20%(v/v) PEG, 예컨대 20%(v/v) PEG 400을 함유한다.
- [0013] 본 발명의 일 실시양태에서, 제형은 액상 매질로서 폴리올에 추가로 물을 포함하는 수성 용액이다. 일 실시양태에서, 약학 제형은 30-90%(v/v) 물을 함유한다. 다른 실시양태에서, 약학 제형은 75-85%(v/v) 물을 함유한다. 추가적인 실시양태에서, 약학 제형은 80%(v/v) 물을 함유한다.
- [0014] 본 발명의 일 실시양태에서, 약학 제형의 pH는 5.0 내지 6.2이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 약학 제형의 pH는 5.2 내지 5.8이다. 본 발명의 추가적인 실시양태에서, 약학 제형의 pH는 5.4 내지 5.6이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 약학 제형의 pH는 약 5.5이다.
- [0015] 본 발명의 액상 약학 제형은 매우 안정하다. 예를 들면, 일 실시양태에서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 범위에서 저장되는 경우 적어도 12개월 동안 안정하다. 다른 실시양태에서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃의 범위에서 저장되는 경우 적어도 18개월 동안 안정하다. 다른 실시양태에서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃ 범위에서 저장되는 경우 적어도 24개월 동안 안정하다. 추가적인 실시양태에서, 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 2℃ 내지 30℃ 범위에서 저장되는 경우 적어도 30개월 또는 적어도 36개월, 또는 적어도 48개월 동안 안정하다.
- [0016] 일 실시양태에서, 약학 제형은 0.002-1.0%(w/v) 나트륨 에틸렌디아민 테트라아세트산(Na_2 EDTA)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약학 제형은 0.01-0.5%(w/v) Na_2 EDTA를 포함한다. 추가적인 실시양태에서, 약학 제형은 0.05%(w/v) Na_2 EDTA를 포함한다.
- [0017] 일 실시양태에서, 약학 제형은 약 50 mM 시트르산 나트륨(Na citrate)를 포함한다.
- [0018] 일 관점에서, 약학 제형은 안정성을 향상시키기 위해 저장 전에 질소 가스(N_2)에 노출된다. 추가적인 관점에서, 약학 제형은 또한 안정성을 향상시키기 위해 암실에서 저장된다.
- [0019] 일 관점에서, 약학 제형은 외과적 절차 동안 사용하기 위해 세척 용액 내로 희석을 제공하기 위한 방식으로 제조된다. 다른 관점에서, 약학 제형은 세척을 위한 세척 비히클 중에 희석 후에 사용되는 것과 동일할 수 있거나 희석하기 전에 약학 제형의 농도와 같이 더욱 농축될 수 있는 농도로 염증의 국소 부위로 직접 주사하기 위해 제조된다. 본 발명에 따른 국소 주사에 의해 치료되는 염증이 생긴 조직 부위는 관절 연결부(articular joint), 힘줄 주변 또는 인대 주변 지역, 근육 또는 다른 연결 조직, 근육, 또는 다른 조직일 수 있다. 일 실시양태에서, 염증의 국소 부위는 급성 손상된 힘줄 또는 힘줄 주변 지역, 인대 또는 인대 주변 지역, 연결 조직, 사지의 근육 또는 관절, 예컨대 발목, 무릎, 둔부, 손목, 팔꿈치, 어깨, 또는 턱관절, 또는 신체 내의 다른 관절이다. 다른 실시양태에서, 염증의 국소 부위는 예를 들면, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절염증, 유착성 관절, 굴근 건초염, 족저근막염, 활액낭염, 건염, 수근관 증후군, 결절성 낭종, 만성 요통, 및 반복적 스트레스 또는 남용 손상과 같은 아급성 또는 만성 상태에 기인하여 염증이 생긴 부위이다.
- [0020] 본 발명의 하나의 관점은 외과적 절차 없이, 생리학적 담체 중에 항염증제 케토프로펜, 아미트립틸린 및 옥시메타졸린을 포함하는 조성물을 부위 내로 주사함으로써 염증이 생기거나 염증의 위험이 있는 해부학적 부위의 염증을 예방 또는 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 조성물은 충분한 기간 동안 상기 부위에 유지되며, 상기 항염증제는 상기 부위의 염증을 억제하기에 충분한 양으로 주사된다.
- [0021] 일 관점에서, 약학 제형은 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트의 일 부분이다. 약학 제형은 염증의 국소 부위 내로 직접 주사를 위해 단일 투약 시린지 내에 포장될 수 있다. 대안적으로, 약학 제형은 바이알, 카트리지 또는 앰플 내에 포장될 수 있다.
- [0022] 일 관점에서, 본 발명은 2-30℃에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 액상 약학 제형을 제공한다. 제형은 0.1-1.0 g/L 케토프로펜, 0.05-0.5 g/L 아미트립틸린, 0.05-0.5 g/L 옥시메타졸린, 1-99%(v/v) PEG 400, 약 0.002-1.0%(w/v) Na_2 EDTA, 및 pH 5.0-6.2의 10-500 mM 시트르산 나트륨을 포함한다. 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 이 안정한 액상 제형 중에 가용성이다.

[0023]

다른 관점에서, 본 발명은 2-30℃에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 액상 약학 제형을 제공한다. 제형은 약 0.687 g/L 케토프로펜, 약 0.227 g/L 아미트립틸린, 약 0.215 g/L 옥시메타졸린, 20%(v/v) PEG 400, 약 0.05%(w/v) Na₂EDTA, 및 pH 5.0-6.2의 약 50 mM 시트르산 나트륨을 포함한다. 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린은 액상 제형 중에 가용성이다.

도면의 간단한 설명

[0024]

여기서 본 발명은, 첨부되는 도면을 참조하여, 예로써, 더욱 자세히 상세설명될 것이다:

도 1A 및 1B는 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl 및 이들의 관련 물질을 정량화하기 위해 사용된 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 구배의 조건 및 결과를 제공한다. 도 1A는 사용된 구배 및 용출 완충액을 제공한다. 도 1B는 대표적인 크로마토그램 및 피크를 보여준다.

도 2A 및 2B는 상이한 완충액을 함유하는 액상 약학 제형 중에 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl을 저장한 결과를 제공한다. 제형 및 시험한 완충액은 도 2A에 제공된다. 도 2B는 4℃, 25℃, 40℃, 또는 60℃에서 84일 동안 저장한 후 확인한 각각의 약물 성분에 대한 관련 물질의 백분율을 제공한다.

도 3A 및 3B는 상이한 pH 값에서 액상 약학 제형 중에 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl을 저장한 결과를 제공한다. 제형 및 시험한 pH 값은 도 3A에 제공된다. 도 3B는 4℃, 25℃, 40℃, 또는 60℃에서 84일 동안 저장한 후 확인한 각각의 약물 성분에 대한 관련 물질의 백분율을 제공한다.

도 4A 및 4B는 빛의 존재 또는 부재 및 N₂ 오버레이의 존재 또는 부재시에 액상 약학 제형 중에 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl을 저장한 결과를 제공한다. 제형 및 채움/저장(fill/storage) 조건은 도 4A에서 제공된다. 도 4B는 4℃, 25℃, 30℃, 또는 40℃에서 28일 동안 저장 후에 발견된 각각의 약물 성분에 대한 관련 물질의 백분율을 제공한다.

도 5A 및 5B는 Na₂ EDTA의 존재 또는 부재시에 액상 약학 제형 중에 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl을 저장한 결과를 제공한다. 제형 및 Na₂ EDTA 농도는 도 5A에서 제공된다. 도 4B는 4℃, 25℃, 30℃, 또는 40℃에서 30일 동안 저장한 후 확인한 각각의 약물 성분에 대한 관련 물질의 비율을 제공한다.

도 6A 및 6B는 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl을 포함하는 액상 약학 제형을 저장한 결과를 제공한다. 나타난 결과는 본 발명의 약학 제형의 하나의 대표적인 로트(lot)에 대한 관련 물질이다. 약학 제형의 성분은 pH 5.5인 약 50mM 시트르산 나트륨; 20% v/v PEG 400, 0.05% w/v Na₂ EDTA, 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, 및 (0.227 mg/mL). 바이알 중에 부분표본은 5℃ 내지 25℃에서 적어도 24개월 동안 및 30℃ 내지 40℃에서 12개월까지 저장하였다. 바이알은 수직(upright) 또는 도립(inverted)으로 위치시켜 보관하였다.

도 7은 Na₂ EDTA의 함유 또는 불함유 액상 약학 제형 중에 총 관련 물질의 분석을 제공한다. 시료는 N₂를 사용해 오버레이하거나 살포하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

본 발명은 2℃ 내지 30℃에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정한 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린(3개의 활성 약학 성분, 또는 "API")의 액상 약학 제형을 처음으로 제공한다. 일부 실시양태에서, 개시된 액상 약학 제형은 놀랍게도 동일한 3개의 활성 성분(25℃에서 18개월 동안 저장하였을 때, 대략 5.9%의 총 분해물(degradant))을 함유하는 유의미하게 덜 안정한 동결건조된 약물 산물과 비교할 때, 25℃에서 오랜 기간 동안, 예컨대 1년, 2년, 3년 또는 4년동안 안정하다. 본 발명에서 언급한 3개의 API의 불안정성은 산화, 산 가수분해, 염기 가수분해, 및 광분해와 같은 다양한 분해 경로에 대한 이들의 감수성에 기인한다. 약물의 연장된 장기적인 안정성은 시간 경과에 따라 용액 중에, 특히 수성 용액 중에서 화학 분해를 겪는 대부분의 약물의 감수성을 감안하면 예기치 않은 것이다. 본 명세서에 개시된 액상 약학 제형은 유사한 온도에서 저장된 동일한 약물의 동결건조된 조합에 비해 약 7배 더 안정하다.

- [0026] **정의**
- [0027] 폴리에틸렌 글리콜은 하나 이상의 하이드록실기를 함유하는 화합물을 나타낸다. 바람직한 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예컨대, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1540, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20,000, 및 PEG 35,000; 프로필렌 글리콜; 에틸 알코올; 및 디에틸렌글리콜 모노 메틸에테르를 포함한다.
- [0028] 안정한 약학 제형은 액상 상태 중에 존재한다. 활성 약학 성분은 액상 매질, 담체 또는 용매 중에 용해된다. 액상 매질은 예컨대, PEG400과 같은 폴리에틸렌 글리콜; 물; 또는 글리세린일 수 있다. 안정한 수성 약학 제형은 액상 매질로서 물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 액상 매질로서 폴리에틸렌 글리콜 및 물을 포함한다.
- [0029] 안정하다는 것은 명시된 저장 기간의 말미에 총 관련 물질, 즉 활성 약학 성분 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 분해로부터 얻은 물질을 5% 미만 함유하는 액상 약학 제형을 의미한다. 일 실시양태에서, 안정한 액상 제형은 적어도 6개월의 기간 동안 2°C 내지 30°C의 온도에서 안정하다. 바람직한 실시양태에서, 안정한 액상 제형은 적어도 1년의 기간 동안 2°C 내지 30°C의 온도에서 안정하다.
- [0030] N₂에 노출된 또는 N₂에 노출은 전형적으로 채움/피니쉬(fill/finish) 공정 동안, 기재된 약학 제형을 N₂ 가스로 접촉시키는 공정을 말한다. N₂ 노출은 약학 제형의 저장 내내 계속될 수 있다. N₂ 노출은 다양한 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, N₂는 배합된 벌크 약학 제형에 걸쳐 살포되거나 기포화(bubbled)될 수 있다. 제형을 위해 사용되는 물은 또한 배합 전에 N₂에 노출될 수 있다. 약학 제형은 또한 일반적으로 저장 직전에 N₂를 사용해 오버레이할 수 있다.
- [0031] 용어 "약"은 기술된 제형의 성분의 농도에서 변형이 있을 수 있으며, 이는 주어진 값의 5%, 10%, 15% 또는 그 이하 및 20%를 포함할 수 있다는 의미로 이해된다. 예를 들면, 구질 "약 50 mM 시트르산 나트륨을 갖는 제형"은 제형이 40 mM 내지 60 mM의 시트르산 나트륨을 가질 수 있다는 의미로 이해된다.
- [0032] **약학 제제**
- [0033] 본 발명은 수술, 의약, 진단 및 중재(interventional) 절차 동안 통증 및 염증을 억제하고 국소 염증 부위, 예컨대, 관절, 힘줄, 인대, 및 다른 해부학적 구조 내로의 주사를 위해 사용되는 3개 약물의 조합의 안정한, 액상 약학 제형을 제공한다. 개시된 액상 제형은 2°C 내지 30°C의 온도에서 저장되는 경우 적어도 6개월 동안 안정하다. 3개의 약물은 사이클로옥시게나제(COX) 억제제 케토프로펜, 5-하이드록시트립타민2A (5-HT2A) 수용체 길항제 아미트립틸린, 및 5-HT1B 및 5-HT1D 수용체를 활성화시키는 옥시메타졸린이다.
- [0034] **케토프로펜**
- [0035] 케토프로펜은 프로스타글란딘 합성의 억제 및 브라디키닌의 효과의 길항작용과 관련된 강력한 항-염증, 진통, 및 해열 작용을 나타낸다. 케토프로펜은 COX-1 및 COX-2의 활성을 비-선택적으로 억제하며, 이는 프로스타글란딘, 특히 PGE₂의 생산을 차단하여 통각과민증이 발달하는 것을 방지한다. 케토프로펜은 비-선택적인 COX 분석에서 4-8 nM의 IC₅₀ 값을 가지며, 평가된 다른 NSAID (예컨대, 나프록센 또는 인도메타신)에 비해 기능적으로 6-12배 더 강하다. 문헌 [Kantor, T., *Pharmacotherapy* 6:93-103 (1986)]. 케토프로펜은 또한 기능적 브라디키닌 길항제 활성을 가지며, 이의 효과는 전통적인 NSAID인 인도메타신에서 확인된 것에 비해 8배 더 높다. 문헌 [Julou, L., et al., *Scand J Rheumatol Suppl.* 0:33-44 (1976)]. 사이클로옥시게나제를 억제하는 것에 추가하여, 케토프로펜은 리폭시게나제를 억제하는 추가적인 항-염증성 이점을 제공하는 것으로 여겨진다.
- [0036] 케토프로펜은 수성 용액 중에 최소량으로 가용성인 것으로 알려져 있다. 케토프로펜의 예상되는 물 가용성은 Drugbank.ca 데이터베이스에 따르면 0.0213 mg/mL이다. 예컨대, 문헌 [Wishart et al., *Nucl. Acids Res.* 34:D668-672 (2006) 및 Wishart et al., *Nucl. Acids Res.* 36:D901-908 (2008)]을 참고하라. 케토프로펜은 분자의 아미노산 염을 만들어 수성 제형 중에서 제조하였다. 최상의 결과는 케토프로펜의 라이신 염을 사용하여 얻었다. 예컨대, 미국 특허 제5,895,789호를 참고하라. 케토프로펜은 35% PEG 400 용액 및 40% 에탄올 중에 가용성화 되었다. 예컨대, 미국 특허 공개공보 2003/0096807 및 2006/026339를 참고하라.

- [0037] 아미트립틸린
- [0038] 아미트립틸린은 항-우울제로서 수년간 임상적으로 사용되어온 세로토닌 수용체 길항제이며, 특정한 만성 통증 환자에게 이로운 효과를 가진다. 아미트립틸린은 말초 염증 및 통증의 기전과 관련되는 아드레날린성제, 히스타민, 무스카린 콜린성제, 및 5-HT를 포함하는 복수의 수용체 아형에서 이의 길항제 작용을 함으로써 매개되는 이의 뚜렷한 말초, 급성, 및 국소 항-염증/진통 효과에 기반을 둔 본 발명의 제형 중에 포함된다. 이전 연구는 통증 및 염증을 생산하기 위한 세로토닌(5-하이드록시트립타민, 종종 "5-HT"로서 본원에서 지칭됨)과 같은 내인성 제제, 브라디키닌 및 히스타민의 능력을 증명하였다. 문헌 [Sicuteri, F., et al., *Life Sci.* 4: 309-316 (1965); Rosenthal, S.R., *J. Invest. Dermat.* 69:98-105 (1977); Richardson, B.P., et al., *Nature* 316:126-131 (1985); Whalley, E.T., et al., *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 36:652-57 (1987); Lang, E., et al., *J. Neurophysiol.* 63:887-901 (1990)]. 세로토닌(5-HT)은 주변부에서 통각 뉴런에 대해 세로토닌₂(5-HT₂) 및/또는 세로토닌₃(5-HT₃) 수용체를 자극함으로써 통증을 일으키는 것으로 여겨진다.
- [0039] 아미트립틸린은 수성 용액 중에서 불안정한 것으로 알려져 있다. 아미노산, 예컨대, 트립토판 또는 메티오닌을 포함시키거나, 긴 목록의 완충액 및 보존제, 예컨대, 벤잘코늄 클로라이드, Na EDTA, 나트륨 바이설페이트, 페닐머큐릭 아세테이트, 세틸피리디늄 클로라이드, 티메로살, 클로로부타몰, 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 및 부틸파라벤을 포함시켜 아미트립틸린의 액상 제형을 안정화시키려는 시도가 있었다. 예컨대, EP 0 431 663, GB 2,082,910, 및 EP 93,373을 참고하라.
- [0040] 아미트립틸린은 HCl 염, 예컨대, 아미트립틸린, HCl로서 가장 흔하게 사용된다. 그러나, 용어 아미트립틸린은 아미트립틸린의 다른 염 형태를 포함하는, 아미트립틸린의 다른 형태를 포함한다.
- [0041] 옥시메타졸린
- [0042] 옥시메타졸린은 α -아드레날린수용체 패밀리의 구성원과 상호작용하는 복합체를 갖는 강한 선택성의 α 2A-아드레날린수용체 작용제이다. 문헌 [Hoffman and Taylor Neurotransmission. In: Hardman, Limbird, and Gilman eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed. 105-139 (2001) and Watling, the Sigma-RBI Handbook of Receptor classification and Signal Transduction. 4th Ed. (2001)]. 수용체 결합 분석에서, 옥시메타졸린은 또한 비-인간 5-HT1A, 5-HT1B 및 5-HT1D 수용체(IC₅₀=3-26 nM)에서 강한 활성을 가진다. 문헌 [Schoeffter and Hoyer *Eur. J. Pharmacol.* 196: 213-216 (1997)]. 옥시메타졸린은 인간 5-HT1B 및 5-HT1D 수용체에서 10-배 더 강하며(Ki=0.3-0.4nM); 인간 복재정맥(saphenous vein)에서 기능적인 5-HT1B/1D 수용체 작용제이다(IC₅₀+30nM). 문헌 [Law et al., *J. Med. Chem.* 41:2243-2251 (1998) and Molderings et al., *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 342:371-377 (1990)].
- [0043] 옥시메타졸린은 α 1A- 및 α 2A-아드레날린수용체 둘 모두에 강하게 결합하는 반면(Ki =3-6nM), 이는 두 수용체 모두에 부분적인 작용제이며 또한 α -아드레날린수용체 패밀리의 다른 구성원과 상호작용한다. 문헌 [Newman-Tancredi et al., *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 358:197-206 (1998); Bylund et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:1171-1177 (1997); Naselsky et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:219-225 (2001); Horie et al., *Br. J. Pharmacol.* 116:1611-1618 (1995); Ruffolo et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 209:429-436 (1979); Bylund et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245:600-607 (1988); Ruffolo et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 224:559-566 (1983); and Murphy et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244:571-578 (1988)]. 이런 점에도 불구하고, 상기 화합물은 선택적인 α 2A-아드레날린수용체 작용제로 받아들여지는 것이 일반적이다. 상기 문헌 [Hoffman and Taylor and Schoeffter and Hoyer]. 추가로, 옥시메타졸린은 통증 및 염증의 몇몇 동물 모델에서 용량-의존적인, 항통각/항-염증 활성을 가진다. 문헌 [Reddy et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 213:525-533 (1980); Sherman et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245:319-326 (1988); and Loomis et al., *Brain Res.* 599:73-82 (1992)].
- [0044] 옥시메타졸린은 이의 혈관수축성 효과를 기반으로 하여 눈 및 비강에 사용하기 위한 충혈완화제로서 잘-확립된 활성을 가진다. 문헌 [Physicians' Desk Reference, 25th Ed. (2004)]. 옥시메타졸린의 혈관수축성 효과는 또한 수술 부위, 급성 손상된 관절, 만성적으로 염증이 생긴 관절 또는 다른 조직을 포함하는 염증 부위에서 발생하는 혈관 색조(tone)를 회복시킬 수 있다. 문헌 [Najafipour, *Exp. Physiol.* 85:267-273 (2000)]. 5-HT1B/1D 수

용체에서 옥시메타졸린의 활성은 또한 전-염증성 매개자의 방출을 억제하여, 염증 부위에 추가적인 항-염증 활성을 제공할 수 있다. 상기 문헌 [Law et al.,].

[0045] 옥시메타졸린은 HCl 염, 예컨대, 옥시메타졸린 HCl로서 가장 흔하게 사용된다. 그러나, 용어 옥시메타졸린은 옥시메타졸린의 다른 염 형태를 포함하는, 옥시메타졸린의 다른 형태를 포함한다.

[0046] 제형

[0047] 본 발명의 안정한, 액상 약학 제형은 폴리오 메질에서 농축된 형태 중에 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린을 포함하고, 저장한 다음 비경구 전달을 위해 수성 용액 중에 희석하여 제조될 수 있다.

[0048] 하나의 바람직한 실시양태에서, 안정한 액상 약학 제형은 수술 부위로 국소 전달하기 위해 적합한 농도로 생리학 적 세척액 담체 중에 희석된다. 다른 바람직한 실시양태에서, 안정한 액상 약학 제형은 그의 농축된 안정한 형태로 사용되거나, 또는 환자의 국소 염증 부위로 주사에 의해 투여되기 전에 생리학적 액상 담체 중에 희석될 수 있다. 추가적인 바람직한 실시양태에서, 안정한 액상 약학 제형은 염증의 국소 부위, 만성적으로 염증이 생긴 부위 또는 급성 손상된 부위 내로 직접 주사하기에 적합한 활성 성분의 농도로 제조될 수 있다.

[0049] 제형 중에 포함된 약학적으로 활성인 성분의 양은 몰비로서 표현될 수 있다. 전형적으로 아미트립틸린 HCl과 옥시메타졸린 HCl의 비는 1:1이다. 케토프로펜 대 아미트립틸린 HCl 및 옥시메타졸린 HCl의 비는 10:1:1 내지 1:10:10의 범위일 수 있다. 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl 및 옥시메타졸린 HCl은 10:1:1 내지 1:10:10, 바람직 하게는 5:1:1 내지 1:5:5, 더욱 바람직하게는 4:1:1 내지 1:1:1, 및 가장 바람직하게는 대략(즉, +/- 20%) 3.5:1:1의 몰비(케토프로펜:아미트립틸린 HCl:옥시메타졸린 HCl)로 적절하게 포함된다. 다른 예시적인 몰비(케 토프로펜:아미트립틸린 HCl:옥시메타졸린 HCl)는 1:1:1, 1:2:1, 1:1:2, 2:1:1, 2:2:1, 2:1:2, 1:2:2, 1:5:1, 1:1:5, 5:1:1, 5:5:1, 5:1:5, 1:5:5, 1:10:1, 1:1:10, 10:1:1, 10:10:1, 10:1:10, 1:10:10, 1:50:1, 1:1:50, 50:1:1, 50:50:1, 50:1:50, 1:50:50, 1:100:1, 1:1:100, 100:1:1, 100:100:1, 100:1:100, 및 1:100:100이다.

[0050] 케토프로펜은 550 μM 내지 1 M, 바람직하게는 800 μM 내지 100 mM, 더욱 바람직하게는 1 mM 내지 10 mM, 및 가장 바람직하게는 1 mM 내지 5 mM의 농도로 안정한 액상 약학 제형 중에 포함된다. 아미트립틸린은 55 μM 내 지 1 M, 바람직하게는 100 μM 내지 100 mM, 더욱 바람직하게는 200 μM 내지 10 mM, 및 가장 바람직하게는 300 μM 내지 1.5 mM의 농도로 안정한 액상 약학 제형 중에 포함된다. 옥시메타졸린은 350 μM 내지 1 M, 바람직하 게는 350 μM 내지 100 mM, 더욱 바람직하게는 350 μM 내지 10 mM, 및 가장 바람직하게는 350 μM 내지 1.5 mM의 농도로 안정한 액상 약학 제형 중에 포함된다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 안정한 액상 제약 제형은 약 2.7 mM 케토프로펜, 약 720 μM 아미트립틸린, 및 약 720 μM 옥시메타졸린을 포함한다. 이 실시양태에서, 케토프로펜:아미트립틸린:옥시메타졸린의 몰비는 약 3.5:1:1이다.

[0051] 본 발명의 다른 관점에 따라, 예로써, 본 명세서에 기술된 안정한 액상 약학 제형을 포함하는, 케토프로펜, 아 미트립틸린 및 옥시메타졸린의 항-염증 조성물은 의료인에 의해 결정되는 특정 투여량을 염증의 국소 부위로 직 접 주사하기 위해 적합한 활성 성분의 농도로 본 발명에 따라 제조될 수 있다. 일 실시양태에서, 상기 기술된 본 발명의 제형은 희석되지 않거나, 환자에게 투여되기 전에 제형의 1부(part)에 대해 10부 희석액 이하로 희석 된다. 이 농축된 형태 중에 직접 주사하기 위해 적절한 활성 성분의 농도는 하기 범위 이내이다: 40-750 $\mu\text{g/mL}$ 및 더욱 바람직하게는 40-75 $\mu\text{g/mL}$ 케토프로펜, 12-240 $\mu\text{g/mL}$ 및 더욱 바람직하게는 12-24 $\mu\text{g/mL}$ 아미트립틸린 HCl, 및 12-240 $\mu\text{g/mL}$ 및 더욱 바람직하게는 12-24 $\mu\text{g/mL}$ 옥시메타졸린 HCl.

[0052] 다른 실시양태에서, 제형은 주사의 국소 부위 내로 주사되기 전에, 세척 비히클과 같은 생리학적 담체와 함께 희석된다. 이 실시양태에서, 케토프로펜은 500,000 나노몰 이하, 바람직하게는 300,000 나노몰 이하, 더욱 바람 직하게는 100,000 나노몰 이하 및 가장 바람직하게는 50,000 나노몰 미만의 농도로 희석된 주사 용액 중에 존재 한다. 아미트립틸린은 50,000 나노몰 이하, 바람직하게는 30,000 나노몰 이하, 더욱 바람직하게는 25,000 나노 몰 이하 및 가장 바람직하게는 10,000 나노몰 미만의 농도로 희석된 주사 용액 중에 적절하게 포함된다. 옥시메 타졸린은 25,000 나노몰 이하, 바람직하게는 20,000 나노몰 이하, 더욱 바람직하게는 15,000 나노몰 이하 및 가 장 바람직하게는 10,000 나노몰 미만의 농도로 희석된 주사 용액 중에 적절하게 포함된다. 더욱 더 바람직하게 는, 액상 주사를 위해 희석된 제형은 3.0-6.0 $\mu\text{g/mL}$ 내지 더욱 바람직하게는 4.0-5.0 $\mu\text{g/mL}$ 케토프로펜, 0.5-3.0 $\mu\text{g/mL}$ 내지 더욱 바람직하게는 1.0-2.0 $\mu\text{g/mL}$ 아미트립틸린, 및 0.5-3.0 $\mu\text{g/mL}$ 내지 더욱 바람직하게는 1.0-2.0 $\mu\text{g/mL}$ 옥시메타졸린을 포함한다.

[0053] 다른 실시양태에서, 본 발명의 제형은 국소 염증 부위 내로 주사를 위해 오일 또는 다른 생체적합성 용매, 현

탁액, 중합성 또는 비-중합성 겔, 페이스트 또는 연고 내로 화합될 수 있다. 본 발명의 제형은 또한 치료제의 전달, 흡수, 안정성 또는 약물동태학을 향상시키기 위해 선택되는 담체 내로 배합되거나, 단백질, 리포솜, 탄수화물, 합성 유기 화합물, 또는 무기 화합물 뿐만 아니라, 중합성 및 비-중합성 겔로 구성되는 극미립자, 미소구체 또는 나노입자와 같은 국소 주사시 데포(depot)를 형성하기 위한 지효성 방출 전달 비히클과 함께 배합될 수 있다. 본 발명의 국소 주사 제형은 또한 지속적이거나 간헐적인 펌프에 의해 국소 염증 부위로 투여될 수 있다.

[0054] 본 발명의 제형의 국소 주사는, 상기 기술된 바와 같은 농축된 형태, 상기 기술된 바와 같은 희석된 형태, 또는 이들 사이의 임의의 농도에서, 손상의 성질을 고려하여 의사가 본 발명에 따라 결정될 것이다. 예를 들면, 온전한 관절낭을 갖는 관절에 급성 손상의 치료의 경우에는, 희석된 주사 용액이 적합할 수 있다. 추가의 예로서, 힘줄내 주사 또는 용액의 체류 시간이 더 짧을 수 있는 조직 내로 주사하는 경우, 농축된 주사 용액이 바람직하다. 주사되는 농도 및 부피는 주사 제제의 유효량이 국소 부위에 유지되어 그 부위의 염증을 효과적으로 억제하도록 보장하기 위해 해부학적 부위의 특성, 예컨대 부위가 에워싸인 공간(예컨대, 관절낭)인지 여부, 공간의 부피, 주사의 부위로부터 약물의 확산, 유출, 또는 흡수의 잠재적인 비율 등에 의해 결정될 것이다.

[0055] 국소 부위의 제형 내로 주사되는, 농축되거나 희석된 형태 중에 본 발명의 제형의 부피는 치료될 부위 및 관련 장애에 의해 필요한 바에 따라 다양할 것이며, 1 mL 내지 30 mL, 및 바람직하게는 5 mL 내지 20 mL 범위로 적절할 수 있다. 비-제한적인 예로서, 대략 20 mL의 부피가 무릎 관절 내로 주사될 수 있으며, 대략 20 mL가 견봉하 공간 내로 주사될 수 있으며, 대략 10 mL가 어깨 관절 내로 주사될 수 있으며, 대략 8-10 mL가 둔부 관절 내로 주사될 수 있으며, 대략 5-10 mL가 발목 관절 내로 주사될 수 있으며, 대략 3-5 mL가 팔꿈치 관절 내로 주사될 수 있고, 대략 1 mL가 손목 관절 내로 주사될 수 있고, 대략 10 mL가 더 큰 전자 점액낭 내로 주사될 수 있고, 대략 3-5 mL가 외측 대퇴상과에서 장경인대(iliotibial band) 내로 주입될 수 있다.

[0056] 안정한 액상 약학 제형은 관절경검사 수술 동안 예컨대, 활성 약학 성분의 국소 전달을 위한 세척 비히클 내로 희석될 수 있다. 희석 후 국소 전달을 위해, 케토프로펜은 500,000 나노머 이하, 바람직하게는 300,000 나노머 이하, 더욱 바람직하게는 100,000 나노머 이하 및 가장 바람직하게는 50,000 나노머 미만의 농도이다. 희석 후 국소 전달을 위해, 아미트립틸린은 50,000 나노머 이하, 바람직하게는 30,000 나노머 이하, 더욱 바람직하게는 25,000 나노머 이하 및 가장 바람직하게는 10,000 나노머 미만의 농도이다. 희석 후 국소 전달을 위해, 옥시메타졸린은 25,000 나노머 이하, 바람직하게는 20,000 나노머 이하, 더욱 바람직하게는 15,000 나노머 이하 및 가장 바람직하게는 10,000 나노머 미만의 농도이다. 안정한 액상 약학 제형이 수술 부위를 세척하기 위해 사용되는 생리학적 유액 내로 희석되는 경우, 기술자는 전달된 세척 유액과 비교할 때 약학 제형에서 활성 성분의 농도가 더 높을 것이라는 것을 인식할 것이다. 다시 말하면, 농축된 약학 제형 중에 케토프로펜의 농도는 수술 부위를 세척하기 위해 사용되는 희석된 케토프로펜의 농도에 비해 적어도 5, 10, 100, 150, 500 또는 1000배 더 클 것이다. 유사하게, 농축된 약학 제형 중에 아미트립틸린의 농도는 수술 부위를 세척하기 위해 사용되는 희석된 아미트립틸린의 농도에 비해 적어도 5, 10, 100, 150, 500 또는 1000배 더 클 것이다. 그리고 농축된 약학 제형 중의 옥시메타졸린의 농도는 수술 부위를 세척하기 위해 사용되는 희석된 옥시메타졸린의 농도에 비해 적어도 5, 10, 100, 150, 500 또는 1000배 더 클 것이다. 표 1은 세척 비히클 내로 차후 희석을 위해 제조된 제형 중에 케토프로펜, 아미트립틸린, 및 옥시메타졸린의 예시적인 농도를 제공한다.

[0057] 본 발명의 조성물은 전형적으로 수성 매질에서 제형화되지만, 물은 필요하지 않다. PEG 400 또는 다른 폴리올이 약물, 특히 케토프로펜의 희석을 보조하기 위해 포함된다. PEG 400 또는 다른 폴리올은 1 내지 100%(v/v)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 제형은 환자에게 투여되기 전에, 전형적으로 관절경검사 절차 동안, 의사에 의해 희석된다. 희석되지 않은 제형에서, PEG 400 농도는 전형적으로 2.0% 내지 99%(v/v)이다. 바람직한 실시양태에서, 희석되지 않은 제형 중에 PEG 400 농도는 10% 내지 70%(v/v)이다. 더욱 바람직한 실시양태에서, PEG 400 농도는 15% 내지 50%(v/v)이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 희석되지 않은 제형 중의 PEG 400 농도는 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50%이다. 더욱 바람직한 실시양태에서, 희석되지 않은 제형 중의 PEG 400 농도는 20% 또는 약 20%이다.

[0058] 산화 반응을 촉매하는 2가 양이온의 개입으로 인하여, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)은 본 명세서에 개시된 액상 약학 제형 중에 포함될 수 있다. 전형적으로, 이나트륨 염, Na₂ EDTA가 사용된다. Na₂ EDTA의 농도는 전형적으로 0.01-0.5%(w/v)이다. 일 실시양태에서, Na₂ EDTA 농도는 0.05-0.2%이다. 바람직한 실시양태에서, Na₂ EDTA 농도는 0.05% 또는 약 0.05%이다.

[0059] 본 명세서에 기술된 액상 약학 제형은 pH를 유지하기 위해 완충액으로써 시트르산을 적절하게 포함한다. 시트르

산은 또한 2가 양이온을 킬레이트화시키는 능력을 가지며, 따라서 산화 또한 방지할 수 있으므로, 이에 따라 완충제 및 항산화 안정화제의 두 가지 기능을 수행할 수 있다. 시트르산은 전형적으로 나트륨 염의 형태로 사용된다. 시트르산 나트륨의 농도는 전형적으로 10-500 mM이다. 일 실시양태에서, 시트르산 나트륨의 농도는 약 50 mM이다.

[0060] 활성 약학 성분의 최적 안정성을 위해, 안정한 액상 제형의 pH는 4.5-7.0, 바람직하게는 5.0-6.2, 더욱 바람직하게는 5.2-5.8, 및 가장 바람직하게는 5.4-5.6에서 유지된다. 다른 바람직한 실시양태에서, pH는 약 5.5로 유지된다.

[0061] 표 1은 본 명세서에 개시된 안정한 액상 약학 제형의 예시적인 제형을 제공한다. 나트륨 하이드록사이드 및 염산은 약 5.5로 pH를 조정하기에 필요한 바와 같이 첨가된다. N₂는 안정성을 강화하기 위해 최종 제제에 레이오버된다. 바람직한 실시양태에서, 표 1에서 나타난 제형의 20 밀리리터가 관절경검사 세척 용액의 3,000 밀리리터 내로 희석된 후, 수술 동안 환자에게 투여된다.

[0062] 표 1. 1 리터 최종 부피 중에 예시적인 희석되지 않은 제형.

성분	바람직한 표적 조성물	적절한 조성물 범위
케토프로펜, USP	0.687 g/L	0.550-0.824 g/L
아미트립틸린 HCl, USP	0.227 g/L	0.182-0.272 g/L
옥시메타졸린 HCl, USP	0.215 g/L	0.172-0.258 g/L
PEG 400, NF	225.6 g/L	180.5-270.7 g/L
시트르산 모노하이드레이트, USP	1.968 g/L	1.589-2.362 g/L
시트르산 나트륨 디하이드레이트, USP	9.078 g/L	7.262-10.894 g/L
EDTA 이나트륨, USP	0.500 g/L	0.400-0.600 g/L
주사용 물, USP	798.3 g/L	639-958 g/L
나트륨 하이드록사이드, NF*	---	---
염산, NF*	---	---
질소, NF*	---	---

[0063]

[0064] *국민 처방식

[0065] 사용 방법

[0066] 안정한 액상 제형은 다양한 수술/중재 절차를 위한 적용을 갖는다. 희석되지 않은 안정한 액상 제형은 사용자에게 의해 필요할 때까지 저장된다. 일부 실시양태에서, 그후 제형은 생리학적 세척 비히클 내로 희석되고, 수술, 예컨대 관절경검사 수술 또는 개방 수술 동안 수술 부위를 세척하기 위해 사용된다. 적절한 바와 같이 희석되거나 희석되지 않은 안정한 액상 제형은 또한 국소화된 염증 부위 내로 주사될 수 있다. 국소 염증 부위는 예컨대, 급성 손상 관절 또는 다른 해부학적 구조 또는 염증의 만성 부위, 예를 들면 관절염 관절일 수 있다.

[0067] 일 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 안정한 액상 약학 제형은 생리학적 세척 비히클 내로 희석된 후, 해부학적 관절의 관절경검사 수술 동안 수술주변 (perioperatively)에 적용된다. 다른 적용은 다양한 수술/중재 절차, 예를 들어 수술, 진단 및 치료 기술을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "수술주변"은 절차중 (intraprocedurally), 절차이전- 및 절차중, 절차중- 및 절차후, 및 절차이전-, 절차전- 및 절차후인 것을 포함한다. 바람직하게는 세척 용액은 절차전 및/또는 절차후 뿐만 아니라 절차중에 적용된다. 제형의 희석을 위해 적절한 비히클인 생리학적 세척 유액은 정상 식염수, 글리신, 또는 락테이트화된 링거액을 포함하며, 당업자에게 잘 알려진 기술에 의해 수술 부위로 적용된다. 본 발명의 세척 용액은 바람직하게는 절차의 시작 전에 상처

또는 수술 부위로, 바람직하게는 조직 외상 이전, 및 절차의 지속기간 내내 계속적으로 적용되어, 통증 및 염증을 예방적(preemptively)으로 차단한다. 본 명세서 전반에서 사용된 바와 같이, 용어 "세척(irrigation)"은 액상의 흐름을 사용해 상처 또는 해부학적 구조에 흘려보내는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "적용(application)"은 조성물을 국소적으로 도입하는 세척 및 본 발명의 다른 방법을 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서 전반에서 사용된 바와 같이, "계속적으로(continuously)"는 적용된 제제의 미리결정된 치료학적 국소 농도를 유지하기에 충분한 빈도로 상처를 반복적이며 빈번하게 세척하는 상황, 및 수술 기술에 의해 요구되는 세척 유액 흐름의 간헐적인 중단이 있을 수 있는 적용을 포함하는 것으로 또한 의도된다.

[0068] 안정한 액상 제형이 수술 부위의 세척을 위해 희석되면, 활성 약학 성분의 최종, 희석 농도는 다음과 같다: 케토프로펜 바람직하게는 1,000-500,000 nM, 더욱 바람직하게는 5,000-100,000 nM; 아미트립틸린 바람직하게는 100-50,000 nM, 더욱 바람직하게는 1,000-25,000 nM; 및 옥시메타졸린 바람직하게는 0.01-25,000 nM, 더욱 바람직하게는 0.05-15,000 nM. 바람직한 실시양태에서, 희석 세척 용액은 다음의 활성 성분의 농도를 사용해 제조된다: 4.5 µg/mL 케토프로펜, 1.50 µg/mL 아미트립틸린, 및 1.42 µg/mL 옥시메타졸린. 기술자는 케토프로펜, 아미트립틸린 및 옥시메타졸린의 적절한 치료 용량을 결정할 수 있으며, 안정한 액상 약학 제형의 조성물을 기준으로 임의의 필요한 희석을 계산할 수 있을 것이다.

[0069] 관절경 검사 절차 동안 사용 뿐만 아니라, 적절한 바와 같이 세척 유액 내로 희석된, 개시된 제형 또는 약학 조성물은 또한 무릎, 둔부, 발목, 어깨, 팔꿈치, 손목 및 손가락뼈사이 관절 대체, 사지의 관절 내로 이식물의 배치, 및 사지에 대한 다른 외과적 절차를 위한 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 사지의 관절에 대한 개방 수술 절차 동안에 국소적으로 전달되고 수술주변 전달될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "사지"는 둔부를 포함하는 다리, 또는 어깨를 포함하는 팔의 해부학적 구조를 나타낸다. 관절 또는 사지에서 개방 수술 부위의 세척은 벌브 시린지를 사용하여 주기적인 직접 세척에 의해 본 발명에 따라 또는 다른 종래 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

[0070] 바람직한 실시양태에서, 본 명세서에 개시된 안정한 액상 약학 제형은 생리학적 유액 중에 희석되며 관절경검사 절차 동안 수술 부위를 세척하기 위해 사용된다. 본 발명의 용액이 적용될 수 있는 관절경검사 기술은, 비-제한적인 예로써, 무릎에서 부분적인 반월상 연골 절제술 및 인대 재건술, 어깨 건봉성형술(acromioplasty), 회전근개 변연절제술(rotator cuff debridement), 팔꿈치 활액막절제술, 및 손목 및 발목 관절경 검사를 포함한다. 세척 용액은 관절낭을 팽창시키기 위해 충분한 유속으로 관절로 수술주변에 계속적으로 적용되고, 수술 잔해를 제거하여, 방해 없이 관절내 시각화를 가능하게 한다.

[0071] 다른 실시양태에서, 본 명세서에 기술된 안정한 액상 제형과 같은 케토프로펜, 아미트립틸린 및 옥시메타졸린의 조합을 포함하는 조성물은 국소 염증 부위로 직접 주사되어, 그 부위의 염증을 억제, 감소 또는 조절할 수 있다. 희석되거나 농축된 형태 중의 본 발명의 조성물은 무릎, 둔부, 어깨, 팔꿈치, 발목, 팔목, 턱관절, 엄지손가락의 기저(base of thumb) 및 손 및 발의 작은 관절 및 다른 관절 연결부를 포함하는 염증이 생긴 관절 또는 염증의 위험이 있는 관절 내로 관절 내적으로 국소 주사될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 염증이 생기거나 염증의 위험이 있는 힘줄 또는 힘줄주변 지역, 인대 또는 인대주변 지역, 근육 또는 다른 연조직 지역 내로 주사될 수 있다.

[0072] 예컨대, 관절내 장애, 관절의 아탈구 또는 탈구, 염좌, 좌상을 치료하고 통증 유발부위 주사하기 위한, 본 발명에 따른 직접적인 주사에 의해 치료될 수 있는 국소적으로 염증이 생긴 부위는 급성 조건에 의해 영향을 받은 관절, 힘줄주변 지역 및 다른 해부학적 구조를 포함한다. 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사는 또한 아급성 손상, 예컨대 굴근 건초염, 또는 족저근막염과 같은 근막염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사는 또한 만성 염증 질환 또는 상태, 예컨대, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염 및 다른 관절염(arthritides)을 포함하는 퇴행성 관절염, 활액막염, 활액낭염, 건염, 수근관 증후군, 결절성 낭종, 섬유근육통, 또는 반복성 또는 남용 손상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사는 또한 오래된 손상 또는 상태의 악화 또는 재발을 피하도록 선수가 스포츠 경기에 참여하기 전에 선수의 관절 내로 주사하는 것과 같이 예상된 손상을 억제하기 위해 예방적으로 사용될 수 있다.

[0073] 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사는 조성물을 온전한 관절, 힘줄주변 지역, 근육 또는 다른 조직 내로 주사하고, 주입된 조성물을 치료적 효과를 위해 충분한 기간 동안 국소 부위에서 머물도록 유지하여, 외과적 절차 없이 염증 상태를 치료하도록 의도된다.

[0074] 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사에 의해 적절하게 치료될 수 있는 예시적인 적응증은, 비-제한적인 예로써, 외상적 손상(예컨대, 관절 장애, 반월상 파열) 후의 염증 및 통증을 억제하기 위한 치료; 수술후 염증/통증

장애(예컨대, 관절염유증, 동결건)를 완화하기 위한 치료; 퇴행성 및 남용 장애(예컨대, 관절염, 건봉하 충돌 증후군)를 위한 치료; 관절내 주사(예컨대, 관절염, 관절내 장애, 관절염); 통증 유발부위 주사(예컨대, 근육근 막 통증 증후군); 점액낭내 주사(예컨대, 더 큰 전자 점액낭(trochanteric bursa)); 마찰 증후군을 위한 치료 (예컨대, 장경인대 증후군); 건초(tendon-sheath) 주사(예컨대, 굴근 건초염, 드 피르뱅병(de Quervain's disease)); 근육 통증을 위한 근육내 주사(예컨대, 근조직근막 부착); 및 건염을 위한 힘줄내 주사(예컨대, 아킬레스건염, 슬개건)를 포함한다.

[0075] 추가적으로, 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사는 다른 치료 양상 예를 들어, 근골격 주사(예컨대, 코르티코스테로이드, 국소 마취, 혈소판 풍부 혈장(PRP), 인터루킨-1 수용체 길항제(IL-1Ra) 및 항-종양 괴사 인자 알파(항-TNFα) 항체와 함께 투여되거나, 또는 Graston 기술 및 근막 조작과 함께 사용하기 위해 투여될 수 있다. 다른 치료 양상과 함께 투여되는 경우, 본 발명의 제형 및 조성물은 다른 치료의 효과를 부가 또는 강화하거나, 또는 다른 치료의 하나 이상의 부작용을 완화시키기 위해 다른 치료의 전달 전에, 다른 치료와 함께, 또는 다른 치료 후에 전달될 수 있다. 본 발명의 제형 및 조성물의 이러한 투여는 다른 치료에 대해 투여량을 변화시키는 것이 요구될 수 있다.

[0076] 의사는 본 발명의 제형 및 조성물의 국소 주사의 빈도를 결정할 것이다. 예를 들면, 단일 주사는 급성 손상 직후 또는 예방적 목적을 위해 충분할 수 있다. 다른 급성, 아급성 및 만성 상태의 경우, 최초 주사는 1일 1회, 2일 마다 1회, 수일 마다 1회 또는 매주마다, 필요한 바와 같이, 일련의 반복된 주사에 의해 뒤따를 수 있다. 주사는 직접 시각화하거나 초음파 또는 다른 영상화 유도의 보조를 사용해 완성될 수 있다.

[0077] 안정한 액상 제형은 키트의 부분으로서 제공될 수 있다. 이러한 키트는 안정한 액상 제형의 바이알을 포함할 수 있으며, 이는 외과적 절차를 위해 또는 염증 부위 내로 직접 주사하기 위해, 예컨대 세척 유액 중에서, 사용 전에 담체 내로 희석될 수 있다.

[0078] 다른 실시양태에서, 안정한 액상 제형은 국소 염증 부위, 예컨대, 급성으로 손상된 관절 또는 만성 염증 부위 내로 직접 주사하기 위해 시린지 중에 멸균 포장된다. 본 명세서에 개시된 제형의 안정성 때문에, 이러한 시린지는 장기간 저장할 수 있고 의사 또는 의료인에 의해 필요할 때까지 수중에(on hand) 유지될 수 있다.

[0079] 일 실시양태에서, 환자에게 투여되기 전에 활성 성분의 추가적인 희석이 필요하지 않도록 직접 주사를 위한 안정한 액상 제형이 제조된다. 임의의 특정 환자의 경우 구체적인 용량 수준은 나이, 체중, 일반 건강, 손상의 정도, 및 손상 관절의 정체성을 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다. 그러나, 전형적으로 활성 약학 성분의 용량은 본 명세서에 개시된 바와 같이, 전신계적 투여를 위한 용량보다 적고, 관절경검사 수술을 위한 세척 유액 중에 사용되는 용량보다 많을 것이다. 바람직한 실시양태에서, 손상된 관절 내로 직접 주사하기 위한 제형은 다음의 활성 성분의 농도를 사용해 제조된다: 40-75 µg/mL 케토프로펜, 12-24 µg/mL 아미트립틸린, 및 12-24 µg/mL 옥시메타졸린. 기술자는 손상된 관절 내로 직접 주사하기 위한 케토프로펜, 아미트립틸린 및 옥시메타졸린의 적절한 치료 용량을 결정할 수 있다.

[0080] 본 명세서 및 첨부된 특허 청구 범위에서 사용된 바와 같이, 단일 형태 "하나(a)", "및(and)", 및 "상기(the)"는 문맥이 명확히 다르게 명시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "첨가제"에 대한 언급은 이러한 첨가제의 복수형 및 당업자에게 공지된 이의 등가물을 포함한다.

[0081] 본 명세서에 논의된 공보들은 단지 본 출원의 출원일 전에 이들의 설명을 위해 단지 제공된다. 본 명세서 내의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 공보 보다 선행하는 권리를 가지지 않는다는 시인으로서 이해되지 않을 것이다. 추가로, 제공된 공보의 공개일자는 실제 공개 일자와 상이할 수 있으며, 이는 독립적으로 확인할 필요가 있다. 모든 인용은 참조로서 본 명세서에 포함되어 있다.

[0082] 실시예

[0083] 실시예 1: PEG 400은 액상 제형 중의 활성 약학 성분의 가용성을 강화시킨다.

[0084] 활성 성분 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl의 2가지 액상 제형을 PEG 400의 존재 및 부재하에서 제조하였다. 액상 제형 F1 및 F2의 조성은 하기 표 2에 나타낸다. 두 제형 모두에서, pH 5.5인 50 mM 시트르산 나트륨 완충액을 사용하였다.

[0085] 표 2. 액상 제형의 가용성

제형	완충제	% PEG 400 (v/v)	측정한 가용성 (케토프로펜/아미트립틸린 HCl/옥시메타졸린 HCl)	대략의 포화 가용성 (케토프로펜/아미트립틸린 HCl/옥시메타졸린 HCl)
F1	50 mM 시트르산 나트륨 pH 5.5	0%	0.687/0.227/0.215 (mg/mL)	1.5 X 측정된 가용성
F2	50 mM 시트르산 나트륨 pH 5.5	20%	1.370/0.452/0.427 (mg/mL)	1.5 X 측정된 가용성

[0086]

[0087] 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl 제형에 20% PEG 400(v/v)을 첨가하는 것은 공-용매가 없는 제형에 비해 거의 2배의 가용성이 측정되었다. 표 2의 결과는 PEG 400이 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl의 가용성을 강화시켜 농축된 제형의 제조를 가능하게 함을 나타낸다.

[0088] 20% PEG 400(w/v) 중의 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl의 가용성을 20% PEG 3350(w/v)의 존재 하의 가용성과 비교하였다. 3개의 액상 제형, F3, F4, 및 F5를 하기 표 3에 나타난 PEG 농도를 사용해 제조하였다. 각각의 3개의 제형은 pH 5.5의 약 50 mM 시트르산 나트륨, 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, (0.227 mg/mL)을 포함하였다. 제형은 1-리터 파일롯(pilot) 규모 상에서 제조하였다.

[0089] 표 3. 용해 및 여과 시간

제형 ID	첨가된 공-용매	케토프로펜에 대한 용해 시간	여과 시간*
F3	없음	~ 4 시간 /1-L 규모	23 초
F4	20% w/v PEG 400	~ 8 분/1-L 규모	56 초
F5	20% w/v PEG 3350	~ 4 시간 /1-L 규모	183 초

[0090]

[0091] 여과시간*: 진공 하에서 0.22 μ m 250-mL 폴리(비닐리덴 디플루오라이드)(PVDF) 필터를 통해 여과된 100 mL의 용액

[0092] 케토프로펜은 물 중에서 최소한으로 가용성이며 50 mM 시트르산 나트륨 완충액 pH 5.5(F3), 또는 20% w/v of PEG 3350(F5) 중에 용해되는데 4시간 걸렸다. PEG 3350은 케토프로펜의 가용성을 확실히 강화시켰지만, 임의의 PEG 존재하에 케토프로펜의 용해를 위해 필요한 시간을 감소시키지는 못했다. PEG 400은 실온에서 액체이며, 케토프로펜은 교반하면서 8분 이내에 100% PEG 400 중에 용해되었다. 케토프로펜 용해 후에, 50 mM 시트르산 나트륨 완충액을 최종 PEG 400 농도를 20%(w/v, F3)로 만들기 위해 첨가하였다.

[0093] 3가지 용액 F3, F4, 및 F5의 여과 시간은 진공 하에 0.22 μ m 250-mL PVDF 필터를 통해 각 용액 100 밀리리터를 여과시켜 평가하였다. 결과는 표 3에 나타낸다. 임의의 PEG 비존재하에, 100 밀리리터의 F3을 여과시키는데 23초가 걸렸다. 20% PEG 3350(w/v) 제형(F5)의 여과는 같은 조건 하에서 3분 3초가 걸렸다. 20% PEG 400(w/v) 제형(F4)의 여과는 56초가 걸렸다. 따라서, PEG 400의 첨가는 케토프로펜의 용해를 개선시켰으며, 완충액 단독 제형과 비교할 때 제형의 여과 시간을 유의미하게 증가시키지는 못했다.

[0094] 실시예 2: 시트르산 완충액은 3개의 활성 약학 성분의 화학적 안정성을 개선시킨다.

[0095] 활성 약학 성분의 안정성은 아세트산 또는 시트르산 완충액 중에서 시험하였다. 구배 HPLC를 사용하여 상이한 온도에서 84일까지 저장한 후 용액 제형 중에 3개의 활성 약학 성분인 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl, 및 관련 물질을 정량화하였다. 시험한 제형의 부분표본을 이동상으로 희석시켜 약 0.0687 mg/mL 내지 약 0.344 mg/mL 케토프로펜, 약 0.0227 mg/mL 내지 약 0.114 mg/mL 아미트립틸린 HCl, 및 약 0.0215 mg/mL 내지 약 0.108 mg/mL 옥시메타졸린 HCl의 최종 농도를 획득하였다. 관련 물질 분석의 크로마토그래피 조

건은 다음과 같았다: (a) 검출 파장 길이, UV 215 nm; (b) 컬럼, Zorbax SB-C8, 5 μ m, 4.6 x 250 mm; (c) 컬럼 온도, 30 $\pm$ 1°C; (d) 시료 온도, 주변; (e) 유속, 1.2 mL/분; (f) 주입 부피, 20 μ L; (g) 실행 시간, 30분. 구배는 도 1A에 나타나 있다. 도 1B는 약 4개월 동안 4°C에서 저장된 F7의 경우 관련 물질 분석의 크로마토그램을 보여준다. 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl은 각각 12.572분, 6.210분, 및 3.742분의 정체 시간을 보유한다.

[0096] F6 및 F7의 2개의 제형을 도 2A에 나타난 완충액을 사용해 제조하였다. F6는 pH 5.5인 50 mM 아세트산 나트륨 완충액을 포함하였고; F7는 pH 5.5인 50 mM 시트르산 나트륨 완충액을 포함하였다. F6 및 F7의 다른 성분은 동일하였다: 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, 및 (0.227 mg/mL), 및 20% PEG 400. 안정성 데이터는 도 2B에 요약되어 있다. pH 5.5인 50 mM 아세트산 나트륨과 비교할 때, 활성 성분, 특히 케토프로펜의 화학적 안정성은 pH 5.5인 50 mM 시트르산 나트륨을 사용해 완충된 경우 현저하게 개선되었다. 시트르산은 또한 2가 양이온을 킬레이트화하는 능력을 가지며, 산화를 방지하므로, 완충액 및 산화제 둘 모두로서 작용할 수 있다.

[0097] 실시예 3: 3개의 활성 약학 성분의 안정성이 pH 5.5에서 개선된다.

[0098] 활성 약학 성분의 안정성을 다양한 pH 값을 갖는 완충액 중에 시험하였다. 특히, 케토프로펜은 더 높은 pH에서 더 안정하다. 데이터 미표시. F8 및 F9의 2개의 제형을 도 3A에 나타난 완충액을 사용해 제조하였다. 두 제형 모두 50 mM 시트르산 나트륨 완충액을 포함하였다. F8의 pH는 6.5였고 F9의 pH는 5.5였다. F6 및 F7의 다른 성분은 동일하였다: 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, 및 (0.227 mg/mL), 및 20% PEG 400.

[0099] 상기한 바와 같이, 구매 HPLC를 사용하여 상이한 온도에서 84일 동안 저장한 후 용액 제형 중에 3개의 활성 약학 성분 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl, 및 관련 물질을 정량화하였다. 결과는 도 3B에 나타나 있다. 활성 약학 성분, 특히 아미트립틸린 HCl 및 옥시메타졸린 HCl의 화학적 안정성은 pH 5.5에서 50 mM 시트르산 나트륨 완충액에 저장하는 경우 현저하게 개선되었다.

[0100] 실시예 4: 화학적 안정성은 저장 동안 빛으로부터 보호하고 N₂ 오버레이를 사용하여 개선된다.

[0101] 액상 제형 중의 활성, 약학 성분의 안정성을 N₂ 오버레이 및 빛 보호의 존재 하에 시험하였다. F10 및 F11의 2가지 제형을 제조하여, 도 4A에 나타난 조건, 즉 N₂ 및 빛 보호의 존재 또는 부재 하에 28일까지 저장하였다. 두 제형 모두 50 mM 시트르산 나트륨 완충액, pH 5.5, 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, 및 (0.227 mg/mL), 및 20% PEG 400을 포함하였다. F10은 빛으로부터 보호하에 및 제형의 바이알 내로의 N₂ 오버레이 배합-후(post-compounding) 및 사전-채움(pre-filling)에서 제조하였으나, F11은 그렇지 않았다.

[0102] 상기한 바와 같이, 구매 HPLC를 사용하여 상이한 온도에서 84일 동안 저장한 후 용액 제형 중에 3개의 활성 약학 성분 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl, 및 관련 물질을 정량화하였다. 결과는 도 4B에 나타나 있다. 활성 약학 성분, 특히 옥시메타졸린 HCl 및 케토프로펜의 화학적 안정성은 배합 후 및 바이알 채움 전에 N₂를 사용해 오버레이하고, 저장 동안 빛으로부터 추가적으로 보호된 경우 현저하게 개선되었다.

[0103] 실시예 5: 산화제의 추가는 화학적 안정성을 개선한다.

[0104] 액상 제형 중의 활성 약학 성분의 안정성에 대한 산화제의 효과를 시험하였다. F12 및 F13의 2개의 제형을 도 5A에서 나타난 산화제를 사용해 제조하였다. F12는 0.05% w/v Na₂ EDTA를 포함하였고; Na₂ EDTA는 F13에 첨가하지 않았다. 두 제형 모두는 pH 5.5인 50 mM 시트르산 나트륨 완충액, 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, 및 (0.227 mg/mL), 및 20% PEG 400을 포함하였다. 추가로, 두 제형 모두를 바이알 내로 제형의 N₂ 오버레이 배합 후 및 사전-채움과 함께 빛으로부터 보호하는, 동일한 조건 하에서 제조하였다. Na 바이실라이트 또는 Na 메타바이실라이트를 함유하는 제형을 또한 시험하였다.

- [0105] 상기한 바와 같이, 구매 HPLC를 사용하여 상이한 온도에서 30일까지 저장한 후 용액 제형 중의 3개의 활성 약학 성분 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl, 및 관련 물질을 정량화하였다. 결과는 도 5B에 나타나 있다. 특히 아미트립틸린 HCl의 화학적 안정성은 0.05% w/v Na₂ EDTA의 존재하에서 개선되었다. 킬레이트화제인 이나트륨 EDTA는 2가 양이온을 킬레이트화시키고 활성 성분의 산화를 방지한다. Na 바이셀파이트 또는 Na 메타바이셀파이트를 함유하는 제형의 경우와 같이, 큰 아미트립틸린 HCl-관련 물질 피크를 30일 동안 저장 후에 두 시료 모두에서 확인하였다. 데이터 미표시. Na 바이셀파이트 또는 Na 메타바이셀파이트 항산화제를 사용하여 어떠한 추가 실험도 수행하지 않았다.
- [0106] 실시예 6: 3개의 활성 약학 성분의 액상 제형은 적어도 2년 동안 안정하다.
- [0107] 다음의 제형을 상이한 온도에서 장기간 저장의 분석을 위해 선택하였다: pH 5.5인 시트르산 나트륨; 20% v/v PEG 400, 0.05% w/v Na₂ EDTA, 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl(0.227 mg/mL). 케토프로펜을 100% 액상 PEG400 중에 용해시키고 50 mM 시트르산 나트륨의 용액에 첨가하여, 최종 부피의 용액을 만들었다. 따라서, 시트르산 나트륨의 최종 농도는 50 mM이었다. 각각 300 리터 부피인 제형의 이들 cGMP 등록 롯트(lot)를 제작하고 장기간 안정성 평가를 위해 5°C, 25°C, 30°C, 또는 40°C에서 저장하였다. 부분표본을 간격을 두고 각 롯트로부터 취하고 관련 물질의 강도 및 존재에 대해 분석하였다. 추가로, 롯트를 외형에 대해 시각적으로 검사하고, pH도 모니터링하였다. 5°C 또는 25°C에서 저장된 임의의 3개의 등록 롯트 중의 24개월에 걸쳐서 산물 색상 및 외형, 용액의 pH, 또는 강도에서 어떠한 측정가능한 변화도 검출되지 않았다. 데이터 미표시.
- [0108] 관련 물질(RS)은 HPLC를 사용해 검출하였다. 하나의 대표적인 롯트에 대한 관련 물질 데이터의 요약은 도 6A 및 6B에서 나타내고 있다. 5°C에서 24개월 동안 후, 단지 하나의 케토프로펜 불순물이 0.08%의 보고 역치 이상에서 재생가능하였다. 25°C에서 24개월 저장 후, 3개의 활성 약학 성분 각각으로부터 하나가 0.08%의 보고 역치 이상이었다. 총 관련 물질은 24개월 후, 0.21% 내지 0.35% 범위였다. 이들 결과의 외삽법은 이들 제형이 적어도 3 내지 4년, 가능하면 그 이상 안정할 것임을 나타낸다.
- [0109] 액상 제형 중의 옥시메타졸린 HCl은 5°C에서 0.00% 및 25°C에서 약 0.15%의 대표적인 RS%를 가지고 2년 동안 안정하게 남아 있었다. 그러나, 총 옥시메타졸린 HCl RS%는 30°C 내지 40°C에서 저장하는 경우 2년에 걸쳐 현저하게 증가하였는데, 이는 옥시메타졸린 HCl의 분해가 온도-의존적임을 나타낸다.
- [0110] 25°C 내지 30°C에서, 아미트립틸린 HCl RS의 비율은 처음 3개월에 걸쳐 증가한 후, 2년까지 안정하였다. 40°C에서, 아미트립틸린 HCl RS의 비율은 첫달 동안 증가한 후, 안정하였다. 4°C에서, 아미트립틸린 HCl은 산발적으로 존재하였다. 이들 결과는 아미트립틸린 HCl이 시험한 제형 중에 안정함을 나타낸다.
- [0111] 하나의 케토프로펜 불순물은 보고 역치 0.08% 보다 약간 높았지만, 30°C 및 40°C의 2개의 가속된 온도 조건에서 시간에 걸쳐 증가하지 않았다. 이 결과는 케토프로펜 또한 모든 4개의 저장 조건 하에서 시험한 제형 중에 안정하다는 것을 나타낸다.
- [0112] 실시예 7: 3개의 활성 약학 성분은 액상 제형 중에서 화학적으로 양립가능하다.
- [0113] 분자 사이의 화학적 양립불가능성은 분자 변화 또는 재배열을 초래하여 상이한 화학적 독립체를 형성한다. 약물은 가수분해, 산화(및 환원), 및 광분해로 기인한 다양한 화학적 분해 경로를 겪을 수 있다. 활성 약학 성분 서로 간 및 활성 약학 성분과 부형제와의 양립가능성을 시험하였다. 부형제 제형은 pH 5.5인 시트르산 나트륨; 20% v/v PEG 400, 0.05% w/v Na₂ EDTA이었다. 활성 성분을 다음의 농도에서 첨가하였다: 케토프로펜(0.687 mg/mL), 아미트립틸린 HCl(0.227 mg/mL), 및 옥시메타졸린 HCl, 및 (0.227 mg/mL). 3개의 활성 성분 및 부형제 제형, 비히클(부형제) 대조군 제형, 및 비히클 대조군 내의 각각의 개별 약물 물질의 제형을 시각적 외형(색상 및 선명도), 용액의 pH, 효능, 및 관련 물질에 대해 평가하였다. 5개의 제형 각각을 최종 산물 제조 공정을 자극함으로써 제조하고, 상업 시장을 위해 제안된 컨테이너 폐쇄 시스템(container closure system) 내로 채워넣었다. 시험 제형은 5°C, 25°C, 30°C, 및 40°C에서 수직 및 도립 둘 모두에서 저장하였다. 시료를 생산 직후 및 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월 시점에서 분석하였다.
- [0114] 가용성 변화 또는 컨테이너 상호작용과 관련된 물리적 양립불가능성은 침전, 탁도 또는 흐릿함, 색상 또는 점도

의 변화를 포함한다. 시험한 제형 중 어느 것에서도 임의의 양립불가능성이 관찰되지 않았다. 모든 온도에서, 수직 및 도립 둘 모두의 제형은 6개월 연구 내내 맑은 무색 용액이었다. 추가적으로, 시험 동안 어떠한 pH 변화도 검출되지 않았다.

[0115] 활성 약학 성분과 관련된 물질을 각각의 제형에서 측정하였다. 온도가 상승함에 따라, 각각의 제형 내의 관련 물질의 수가 증가하였다. 5개의 관련 물질(옥시메타졸린 HCl로부터 1개 및 케토프로펜으로부터 4개)를 5℃로 유지시킨 제형에서 관찰한 반면, 11개의 관련 물질(옥시메타졸린 HCl로부터 5개, 아미트립틸린 HCl로부터 2개, 케토프로펜으로부터 4개)은 25℃로 유지시킨 제형에서 검출하였다. 3개의 약물 산물에서 확인된 모든 관련 물질을 또한 개별 약물 물질 제형에서 확인하였다. 따라서, 제형 내의 3개의 활성 약학 성분 사이 또는 3개의 활성 약학 성분과 부형제 사이의 상호작용으로부터 어떠한 새로운 부산물 또는 불용성도 생성되지 않았다.

[0116] 실시예 8: 추가적인 액상 제형 안정성 연구

[0117] Na₂ EDTA의 추가는 활성 성분, 특히 아미트립틸린 HCl의 안정성을 개선하였다. Na₂ EDTA가 없는 제형을 또한 장기간 안정성에 대해 시험하였다. Na₂ EDTA가 있는 유사한 제형과 비교할 때 1-리터 규모에서 나트륨 Na₂ EDTA이 없는 후보자 제형의 안정성을 측정하기 위해 추가적인 장기간 연구를 수행하였다. 사전 제형 스크리닝 연구에서, 모든 원형 제형의 제조를 위해 유리 부피측정 플라스크를 사용하였다. 아세트산 나트륨 및 시트르산 나트륨 완충액과 같은 과량 부피의 완충액 용액을 케토프로펜 PEG 400 용액과 혼합하기 전에 만들고, 표적 제형 부피에 대해 QS를 사용하였다. 따라서, 최종 제형 용액 중의 정확한 양의 시트르산 모노하이드레이트 및 시트르산 나트륨 디하이드레이트는 알려져 있지 않다.

[0118] 의약품 제조 관리 기준(good manufacturing practice; GMP)을 사용하는 약물 산물을 만들기 위하여, 각각의 약물 산물 성분의 정확한 양을 아는 것이 필요하다. 그러므로, 고체 시트르산 모노하이드레이트 및 시트르산 나트륨 디하이드레이트를 수성 제형에 첨가하였다. 1-리터 과일맛 제형 규모에서, 3개의 활성 약학 성분인 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl, 및 옥시메타졸린 HCl의 배취량은 687.0 mg/L, 226.5 mg/L, 및 214.5 mg/L이었다. 20% PEG 400이 포함되었다. 케토프로펜은 100% PEG 400 중에 용해시켰다. PEG 400의 밀도는 25℃에서 1.128 g/mL이었다. 그러므로, 1-L 규모(200 mL)에서 20% v/v의 PEG 400은 225.60 g/L였다. 시트르산 모노하이드레이트 및 시트르산 나트륨 디하이드레이트의 배취량은 각각 1.969 g/L 및 9.086 g/L인 것으로 계산하였다. Na₂ EDTA가 없는 제형 1리터의 총 중량은 대략 1.036 g/mL의 밀도를 갖는 1036.09 그램인 것으로 측정하였다. 주입하기 위한 물의 배취량은 799.00 g/L인 것으로 계산하였다. Na₂ EDTA를 사용하는 제형의 경우, Na₂ EDTA 0.500 g/L을 첨가하였다. Na₂ EDTA의 배취량이 최소이기 때문에, Na₂ EDTA가 없는 제형의 밀도는 Na₂ EDTA를 사용하는 제형의 밀도와 같은 1.036 g/mL인 것으로 예상된다.

[0119] 제형의 생산은 다음과 같이 수행하였다. 일단, 687 mg의 케토프로펜 USP를 1-리터 스테인레스 스틸 컨테이너에 위치시켰다. 혼합하면서, 225.6 g의 PEG 400을 용기 내의 케토프로펜에 첨가하고, 최소 5분 동안 혼합하였다. 용해되지 않는 경우, 완전히 용해될 때까지, 혼합을 계속하였다. 첨가한 PEG 400의 양, 및 케토프로펜을 용해하는데 필요했던 혼합 시간을 기록하였다. 혼합하면서, 주사를 위해(WFI) 배취량 799.0 g의 물을 용기 내의 케토프로펜/PEG 400 용액에 첨가하고, 적어도 5분 동안 혼합하거나, 맑은 용액을 수득할 때까지 혼합하였다.

[0120] 혼합하면서, 배취량 1.969 g의 시트르산 모노하이드레이트, USP를 용기 내의 용액에 첨가하고, 최소 5분 또는 용해할 때까지 혼합하였다. 혼합하면서, 배취량 9.086 g의 시트르산 나트륨 디하이드레이트, USP를 용기 내의 용액에 첨가하고, 최소 5분 또는 용해될 때까지 혼합하였다. 혼합하면서, 배취량 0.500 g의 Na₂ EDTA, USP를 용기 내의 용액에 첨가하고, 최소 5분 동안 또는 용해될 때까지 혼합하였다. 이나트륨 EDTA는 하나의 제형에만 첨가하였다.

[0121] 혼합하면서, 배취량 226.5 mg의 아미트립틸린 HCl, USP를 용기 내의 용액에 첨가하고, 최소 5분 동안 또는 용해할 때까지 혼합하였다. 혼합하면서, 배취량 214.5 mg의 옥시메타졸린 HCl, USP를 용기 내의 용액에 첨가하고, 최소 5분 동안 또는 용해될 때까지 첨가하였다. 최종 제형의 pH를 측정하였다. 50 밀리리터의 용액을 조건화 단계로서 깨끗한 수납 용기 내로 0.22 μM Durapore 필터를 통해 여과시키고, 필터를 제거했다. 남아있는 용액은 수납 용기 내로 미리조건화된 0.22 μM Durapore 필터를 통해 여과시키고, 여과 시간을 기록하였다.

[0122] 각각의 제형으로부터의 대략 20 mL의 용액을 2개의 표지된 바이알 중 하나로 따라냈다. 바이알 헤드스페이스

(headspace)는 $N_2(N_2$ 오버레이)를 사용해 제거하였다. 각각의 채워진 바이알을 마개로 막고, 알루미늄 썸(seal)로 밀봉하였다. 바이알을 표지하고, $5^\circ C$ 안정성 챔버 내에 위치시키고, $t = 0$ 홀드 안정성 시료(hold stability sample)로서 사용하였다.

[0123] N_2 오버레이 배합-후 및 사전-채움의 경우: 1-리터 용기 헤드스페이스를 약 5분 동안 N_2 를 사용해 제거하고, 용기의 상부를 파라필름으로 밀봉하였다. N_2 살포 배합-후 및 사전-채움의 경우: 1-리터 용액을 교반하면서 30분 동안 N_2 를 사용해 제거하고, 용기의 상부를 파라필름으로 밀봉하였다.

[0124] 8시간 제에, 대략 20 mL의 용액을 용기로부터 빼서 2개의 표지된 바이알 각각으로 붓고, 바이알 헤드스페이스를 $N_2(N_2$ 오버레이)로 제거하였다. 각각의 채워진 바이알을 마개로 막고, 알루미늄 썸으로 봉합하였다. 바이알을 표지하고, $5^\circ C$ 안정성 챔버에 위치시킨 후, HPLC 분석을 수행하였다.

[0125] 24시간 후, 대략 20 mL의 용액을 용기로부터 빼서 2개의 표지된 바이알 각각으로 붓고, 바이알 헤드스페이스를 $N_2(N_2$ 오버레이)로 제거하였다. 각각의 채워진 바이알을 마개로 막고, 알루미늄 썸으로 봉합하였다. 바이알을 표지하고, $5^\circ C$ 안정성 챔버에 위치시킨 후, HPLC 분석을 수행하였다.

[0126] 약 20 mL의 제형을 정해진 바이알에 나누어 담고, 바이알 헤드스페이스를 15초 동안 $N_2(N_2$ 오버레이)를 사용해 제거하였다. 각각의 채워진 바이알을 마개로 막고, 알루미늄 썸을 사용해 밀봉하였다. 바이알을 표지하고, $5^\circ C$, $25^\circ C$, $30^\circ C$, 및 $40^\circ C$ 에서 다음의 안정성 챔버 내에 위치시켰다. 각각의 시점에서, 저장 조건 당 제형 당 하나의 시료를 꺼내고, 시각 분석, pH 분석, 활성 성분(즉, 케토프로펜, 아미트립틸린 HCl 및 옥시메타졸린 HCl), 및 관련 물질의 효능 분석을 위해 적용하였다. 남아 있는 용액의 1-리터 용기 헤드스페이스를 약 5분 동안 $N_2(N_2$ 오버레이)를 사용해 제거하고, 용기의 상부를 파라필름으로 밀봉하였다.

[0127] 32시간 제에, 대략 20 mL의 용액을 빼서 2개의 표지된 바이알 각각에 붓고, 바이알 헤드스페이스를 $N_2(N_2$ 오버레이)를 이용해 제거하였다. 각각의 채워진 바이알을 마개로 막고, 알루미늄 썸으로 밀봉하였다. 바이알을 표지하고, $5^\circ C$ 안정성 챔버 내에 위치시킨 후, HPLC 분석을 수행하였다.

[0128] 48시간 제에, 대략 20 mL의 용액을 용기로부터 빼서 2개의 표지된 바이알 각각으로 붓고, 바이알 헤드스페이스를 $N_2(N_2$ 오버레이)를 이용해 제거하였다. 각각의 채워진 바이알을 마개로 막고, 알루미늄 썸으로 밀봉하였다. 바이알을 표지하고, $5^\circ C$ 안정성 챔버 내에 위치시킨 후, HPLC 분석을 수행하였다.

[0129] **결과**

[0130] 케토프로펜은 6-10분 동안 간단히 교반하여 PEG 400 용액 내로 쉽게 용해시켰다. Na_2 EDTA가 없는 N_2 오버레이 및 N_2 살포의 측정된 pH 값은 PEG 400의 염기성 성질에 기인하여 약 5.76이었다. N_2 오버레이 및 N_2 살포, Na_2 EDTA-함유 제형의 측정된 pH 값은 Na_2 EDTA가 없는 제형의 5.76보다 아주 약간 낮은 대략 5.73이었는데, 이는 산성 Na_2 EDTA의 추가 때문이었다. 4개의 제형 모두는 배합 후 맑은 용액이었고, 가시적 분석에 의하면 저장 동안 맑게 남아 있었다.

[0131] 실온에서 제형의 배합된 벌크 안정성을 0, 8, 24, 32 및 48시간 시점에서 측정하였다. 관련 물질의 효능 및 부재에 의해 분석된 바와 같이, 4개의 제형 모두는 48-시간 홀드 기간(hold period)에 걸쳐 안정하였다.

[0132] 48-시간 배합된 벌크 유지 연구 후, 모든 4개의 료트의 물질을 안정성 프로그램 상에 위치시키고, 효능 및 관련 물질에 대해 시험하였다. 6개월 후, 이들 시험으로부터 얻은 효능 데이터 결과는 임의의 유의미한 변화도 보이지 않았다.

[0133] 옥시메타졸린 HCl 관련 물질은 예컨대 1% 미만으로 6개월에 걸쳐 매우 낮았다. $60^\circ C$ 에서, 모든 제형은 적어도 일부 최소의 $60^\circ C$ 에서 옥시메타졸린 HCl 분해를 보였다.

[0134] 아미트립틸린 HCl은 6개월에 걸쳐 옥시메타졸린 HCl 보다 더 분해되었다. Na_2 EDTA가 있는 제형은 Na_2 EDTA가 없는 제형에 비해 아미트립틸린 HCl 분해가 덜했다. 모든 시료에서, 아미트립틸린 HCl 관련 물질은 5% 미만으로 존재하였다. 아미트립틸린 HCl 분해는 시료 배합 동안 N_2 살포에 영향을 받는 것으로 보이지 않았다.

- [0135] 케토프로펜 분해는 가속화된 안정성 온도에서조차 6개월 후 최소화되었다. 관련 물질은 1.5% 미만으로 존재하였다.
- [0136] 도 7에서 나타낸 바와 같이, 6개월 후 총 관련 물질은 모든 제형 내에서 최소, 즉 3% 이하였다. 배합 동안 벌크 제형의 N₂ 살포는 최종 산물 안정성에 영향을 미치지 않는 것이 명백했다.
- [0137] 진술한 발명이 이해를 명확하게 하려는 목적을 위해 예시 및 실시예 형식으로 일부 상세하게 설명되고 있지만, 첨부된 특허 청구 범위의 사상 또는 범주를 벗어 나지 않으면서 그것에 특정한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 본 발명의 가르침에 비추어 보아 당업자에게 용이하게 자명할 것이다.
- [0138] 특허청구된 독점권 또는 특권을 청구하는 본 발명의 실시양태는 다음과 같이 정의된다:

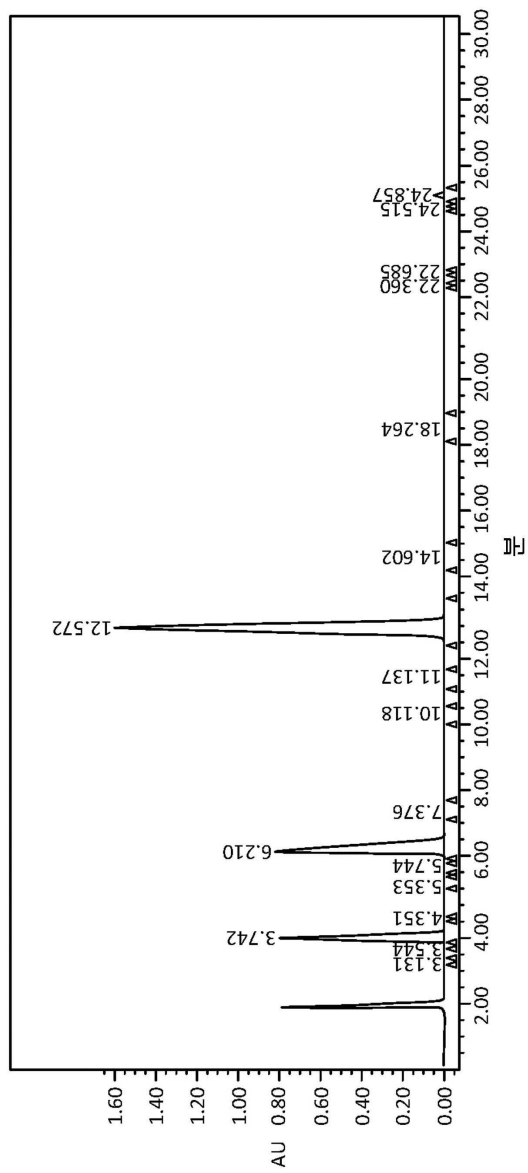
도면

도면1a

구배 :	시간	%A	%B
	0.0	100	0
	18	100	0
	19	0	100
	28	0	100
	28.1	100	0
	30	100	0

이동상 A : 62/38 KH₂PO₄, 25 mM, pH 2.5 완충액 / 아세토니트릴
 이동상 B : 35/65 KH₂PO₄, 25 mM, pH 2.5 완충액 / 아세토니트릴

도면1b



도면2a

제형 ID	제형 완충액
F6	50mM 아세트산 나트륨 완충액 pH5.5
F7	50mM 시트르산 나트륨 완충액 pH5.5

도면2b

시료	시간 (일)	4°C			25°C			40°C			60°C		
		케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)	케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)	케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)
F6	0	3.56	0.02	0.08	3.66	3.56	0.02	0.08	3.66	3.56	0.02	0.08	3.66
	7	3.96	0.03	2.12	6.11					4.09	0.46	3.23	7.78
	14	4.03	0.05	2.03	6.11					4.10	0.94	3.87	8.91
	28	3.98	0.08	1.40	5.46	4.45	0.19	2.26	6.90	4.01	1.40	4.44	9.85
	56	4.42	0.11	1.76	6.29	4.12	0.38	2.52	7.02	4.21	2.65	5.19	12.05
	84	4.02	0.08	1.89	5.99	3.82	0.31	2.99	7.12	3.15	2.58	5.56	11.29
F7	0	1.14	0.00	0.00	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14
	7	1.36	0.00	0.11	1.47					1.29	0.04	0.12	1.45
	14	1.66	0.00	2.15	3.81					1.49	0.08	3.28	4.85
	28	1.52	0.05	2.13	3.70	1.38	0.06	2.43	3.87	1.43	0.22	3.76	5.41
	56	1.34	0.05	2.01	3.40	1.43	0.06	3.67	5.16	3.30	0.36	3.54	7.20
	84	1.46	0.05	1.56	3.07	1.48	0.06	2.66	4.20	1.47	0.51	3.72	5.70

도면3a

제형 ID	제형 완충액	약물농도 (케토프로펜/아미트립틸린 HC1/옥시메타졸린 HC1)
F8	50mM 시트르산 나트륨 완충액 pH6.5	1.370/0.452/0.427 (mg/mL)
F9	50mM 시트르산 나트륨 완충액 pH5.5	0.687/0.227/0.215 (mg/mL)

도면3b

시료	시간 (일)	4°C				25°C				40°C				60°C			
		케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)	케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)	케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)	케토 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	총 (%)
F8	0	1.05	0.00	0.00	1.05	1.05	0.00	0.00	1.05	1.05	0.00	0.00	1.05	1.05	0.00	0.00	1.05
	7	1.04	0.00	2.09	3.13					1.00	0.11	6.05	7.16	1.14	1.80	12.23	15.17
	14	1.25	0.00	2.36	3.61					1.13	0.22	7.96	9.31	1.11	3.94	13.98	19.03
	28	1.25	0.04	2.39	3.68	1.32	0.08	3.94	5.34	1.05	0.70	9.15	10.90	1.19	10.60	15.91	27.70
	56	0.89	0.00	2.75	3.64	0.84	2.44	4.97	8.25	1.24	1.53	9.60	12.37	0.13	16.44	14.74	31.31
	84	1.14	0.04	2.99	4.17	1.25	0.10	5.48	6.83	1.09	1.97	9.99	13.05	1.34	20.43	18.94	40.71
F9	0	1.14	0.00	0.00	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14
	7	1.36	0.00	0.11	1.47					1.29	0.04	0.12	1.45	1.22	0.53	0.14	1.89
	14	1.66	0.00	2.15	3.81					1.49	0.08	3.28	4.85	1.32	0.95	5.27	7.54
	28	1.52	0.05	2.13	3.70	1.38	0.06	2.43	3.87	1.43	0.22	3.76	5.41	1.40	1.83	6.20	9.43
	56	1.34	0.05	2.01	3.40	1.43	0.06	3.67	5.16	3.30	0.36	3.54	7.20	1.75	3.42	6.94	12.11
	84	1.46	0.05	1.56	3.07	1.48	0.06	2.66	4.20	1.47	0.51	3.72	5.70	0.87	3.66	7.37	11.90

도면4a

제형 ID	조건
F10	빛으로부터 보호 & N ₂ 오버레이
F11	없음

도면4b

시료	시간 (일)	4°C				25°C				30°C				40°C			
		옥시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	옥시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)
F10	0	0.05	0.03	0.04	0.12	0.05	0.03	0.04	0.12	0.05	0.03	0.04	0.12	0.05	0.03	0.04	0.12
	0.3					0.00	0.03	0.00	0.03								
	1					0.00	0.03	0.00	0.03								
	1.3					0.00	0.00	0.12	0.12								
	2					0.00	0.00	0.07	0.07								
	30	0.00	0.04	0.25	0.29	0.00	0.28	0.18	.046	0.00	0.81	0.11	0.92	0.15	0.41	0.41	2.12
F11	0	1.14	0.00	0.00	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14					0.00	0.00	1.14	1.14
	7	1.36	0.00	0.11	1.47									0.04	0.12	1.29	1.45
	14	1.66	0.00	2.15	3.81									0.08	3.28	1.49	4.85
	28	1.52	0.05	2.13	3.70	1.38	0.06	2.43	3.87					0.22	3.76	1.43	5.41

도면5a

제형 ID	산화제
F12	0.05% w/v Na EDTA
F13	없음

도면5b

시료	시간 (일)	4°C				25°C				30°C				40°C			
		육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)
F12	0	0.05	0.03	0.00	0.08	0.05	0.03	0.00	0.08	0.05	0.03	0.00	0.08	0.05	0.03	0.00	0.08
	0.3					0.05	0.03	0.00	0.08								
	1					0.06	0.03	0.00	0.09								
	1.3					0.05	0.00	0.08	0.13								
	2					0.05	0.00	0.00	0.05								
	30	0.00	0.26	0.17	.043	0.06	0.20	0.89	1.15	0.05	0.37	0.23	0.65	0.25	0.50	0.71	1.46
F13	0	0.05	0.03	0.04	0.12	0.05	0.03	0.04	0.12	0.05	0.03	0.04	0.12	0.05	0.03	0.04	0.12
	0.3					0.00	0.03	0.00	0.03								
	1					0.00	0.03	0.00	0.03								
	1.3					0.00	0.00	0.12	0.12								
	2					0.00	0.00	0.07	0.07								
	30	0.00	0.04	0.25	0.29	0.00	0.28	0.18	0.46	0.00	0.81	0.11	0.92	0.15	1.56	0.41	2.12

도면6a

시간 (달)	배치	5 ± 3°C				25 ± 3°C			
		육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)
0	수직	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	도립	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3	수직	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.12	0.24
	도립	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.11	0.24
6	수직	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.10	0.00	0.18
	도립	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.09
9	수직	0.14	0.20	0.08	0.42	0.32	0.14	0.00	0.46
	도립	0.26	0.00	0.09	0.35	0.00	0.15	0.00	0.15
12	수직	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.10	0.00	0.24
	도립	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.09	0.00	0.21
18	수직	0.00	0.00	0.00	0.00	0.22	0.09	0.00	0.31
	도립	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.09	0.00	0.27
24	수직	0.00	0.00	0.13	0.13	0.14	0.10	0.09	0.33
	도립	0.00	0.00	0.11	0.11	0.16	0.09	0.10	0.35

도면6b

시간 (달)	배지	30 ± 3°C				40 ± 3°C			
		육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)	육시 RS (%)	아미 RS (%)	케토 RS (%)	총 RS (%)
0	수직	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	도립	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1	수직	N/A	N/A	N/A	N/A	0.20	0.20	0.00	0.40
	도립	N/A	N/A	N/A	N/A	0.20	0.20	0.00	0.40
2	수직	N/A	N/A	N/A	N/A	0.38	0.15	0.00	0.53
	도립	N/A	N/A	N/A	N/A	0.40	0.15	0.00	0.55
3	수직	0.17	0.16	0.12	0.45	0.59	0.21	0.00	0.80
	도립	0.16	0.18	0.11	0.45	0.60	0.21	0.00	0.81
6	수직	0.33	0.16	0.00	0.49	1.36	0.21	0.00	1.57
	도립	0.32	0.15	0.00	0.47	1.28	0.20	0.00	1.48
12	수직	0.44	0.14	0.00	0.58	N/A	N/A	N/A	N/A
	도립	0.47	0.13	0.00	0.60	N/A	N/A	N/A	N/A

도면7

