



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0018438  
(43) 공개일자 2020년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61P 23/02 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/08 (2013.01)  
A61K 31/445 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7036432  
(22) 출원일자(국제) 2018년05월10일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년12월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/IL2018/050511  
(87) 국제공개번호 WO 2018/207188  
국제공개일자 2018년11월15일  
(30) 우선권주장  
62/504,546 2017년05월11일 미국(US)

(71) 출원인  
스테디메드 리미티드  
이스라엘 레호보트 오픈하이머 스트리트 5  
(72) 발명자  
허리 마이클 레어드  
미국 캘리포니아주 94583 샌 라몬 세네카 레인 35  
오스토빅 드라젠  
미국 캘리포니아주 94061 레드우드 시티 듀이 스트리트 1222  
노이머 피터  
미국 캘리포니아주 95032 로스 가토스 안드레 코트 111  
(74) 대리인  
제일특허법인(유)

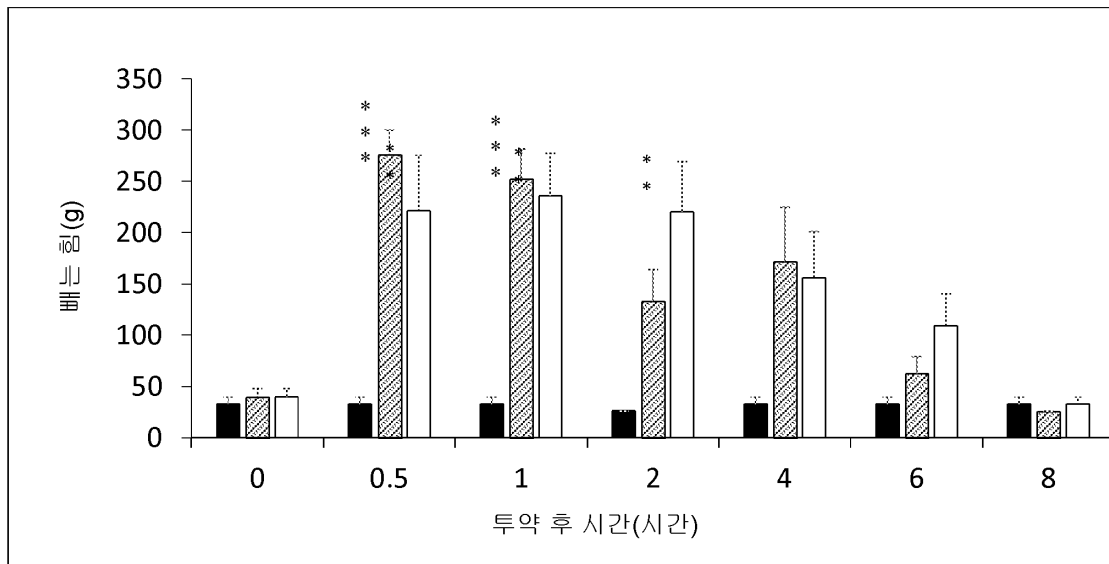
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 향상된 용해도의 약물-함유 제형

(57) 요약

본 발명은 수성 환경에서 75 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 3개 이상의 산의 조합을 추가로 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 통증 상태를 나타내는 대상에서 무통증, 해열 효과 또는 통증 감소를 제공하는 방법, 상기 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 투여 부위 자극, 염증 또는 이들의 조합을 감소시키는 방법, 상기 조성물을 함유하는 주입-펌프에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 47/02* (2013.01)

*A61K 47/12* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61P 23/02* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

수성 환경에서 75 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 3개 이상의 산의 조합을 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

3개 이상의 산의 조합이 아세트산, 인산, 염산 및 황산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

3개 이상의 산의 조합이 아세트산, 인산, 염산, 황산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

4개 이상의 산의 조합을 포함하는 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

4개의 산의 조합을 포함하는 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

다르게는 난용성인 약물이 유리-염기 형태인, 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

다르게는 난용성인 약물이 마취제인, 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

다르게는 난용성인 약물이 부피바카인, 로피바카인, 메피바카인, 레보부피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 에티도카인, 프틸로카인 또는 테트라카인인, 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서,

다르게는 난용성인 약물이 부피바카인 또는 로피바카인인, 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

약물이 부피바카인이고, 산의 조합이 6:1:1:2 몰비의 황산, 아세트산, 인산 및 염산으로 본질적으로 이루어진,

조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

약물이 로피바카인이고, 산의 조합이 6:1:1:2 몰비의 황산, 아세트산, 인산 및 염산으로 본질적으로 이루어진, 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

약 5 또는 5.1 내지 약 5.6의 pH로 존재하는 조성물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,

3개 이상의 산의 조합이 6:1:1:2 몰비의 황산:아세트산:인산:염산 비로 4개의 산을 포함하는, 조성물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,

1.5 내지 1의 산에 대한 약물의 몰비를 제공하는 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,

하나 이상의 강산 및 하나 이상의 약산의 조합을 포함하는 조성물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

하나 이상의 약산이 다르게는 난용성인 약물의 pKa 값보다 2 이상 작은 pKa 값을 특징으로 하는, 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,

하나 이상의 강산이 하나 이상의 약산의 pKa 값보다 2 이상 작은 pKa 값을 특징으로 하는, 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,

하나 이상의 강산이 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 19

제1항에 있어서,

보존제-부제이거나 부형제-부제이거나 이들의 조합인 조성물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서,

5 내지 10 mL를 초과하지 않는 부피로 제공되는 조성물.

#### 청구항 21

제1항에 따른 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 무통증, 해열 효과 또는 통증 감소를 제공하는 방법.

## 청구항 22

제1항에 따른 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 투여 부위 자극, 염증 또는 이들의 조합을 감소시키는 방법.

## 청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서,

선택적으로 활성화가능한 신체-작용 주입-펌프 어셈블리를 사용하는 방법.

## 청구항 24

제23항에 있어서,

주입-펌프 어셈블리가 10 mL를 초과하지 않는 부피의 일회용 전달을 위해 제형화된 조성물을 포함하는, 방법.

## 청구항 25

제1항에 따른 조성물이 로딩(loading)된 약물 주입-펌프.

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### 관련 출원에 대한 상호참조

본원은 2017년 5월 11일자 출원된 미국 가출원 제62/504,546호(이의 전문은 본원에 참조로 혼입됨)를 우선권 주장한다.

### 배경 기술

용해도는 포화 용액 중 용질의 농도로 정의된다. 화합물의 용해도는 온도, 용매 유형, 용액의 pH 및 대기압과 같은 인자에 따라 변한다. 미국 약전에서 발견되는 약물의 용해도는 1 g의 용질이 용해될 수 있는 용매의 mL의 수로 표현된다. 용해도는 또한 몰농도, 백분율 및 몰랄농도로 표현될 수 있다. 전형적으로, "난용성"으로 정의된 약물은 용질 10 mg 당 1 mL 초과 용매가 필요한 약물이다. 일부 난용성 약물은, 예를 들어 간에 의한 광범위한 초회 통과 대사(초회 통과 효과)로 인해 고유한 생체이용률에 의해 추가로 제한되거나, 다양한 약물-약물 상호작용으로 인해 추가로 제한된다.

활성 약학 성분으로서 난용성 화합물의 사용이 증가하였다. 난용성 약물의 용해도 문제를 해결하기 위한 여러 가지 상이한 접근법이 존재한다. 이것은 용매, 계면활성제 및 공용매의 조합, 다양한 정교한 분산 시스템을 사용하는 전통적인 가용화 접근법, 및 미세화, 복합화 및 리포솜 전달을 비롯한 신규한 기술을 포함한다.

통증은 많은 유형의 외상 또는 질병의 증상이고, 의료 절차에 따라 자주 발생한다. 많은 마취제는 리포솜계 또는 수계 용액이다.

종래 마취 제형은 유용하지만 사용이 최적화되지는 못한 여러 가지 결점을 갖는다. 예를 들어, 일부 국소 마취제의 경우, 이러한 결점은 온전한 피부에 적용되는 경우의 제한된 효능, 부형제가 마취제의 용해도 및 안정성을 증가시키기 위해 사용된 경우의 감소된 효능, 수성 제형 중에서 마취제의 빠른 분해(특히 아미노-에스터 유래 마취제, 예컨대 테트라카인)(문헌[Smith G. G., Kennedy D. R., Nairn J. G., J. Pharm. Sci. (1974) 63 (5): 712-6], 문헌[Schreier, S., Do Amaral, A. T., Stachissini, A. S., Bianconi, M. L. B., Magn. Reson. (1986) 8 (3.4) : 166-71]), 및 친지성 비히클로부터의 마취제의 느린 방출(문헌[Campbell, D. and Adriani, J., JAMA (1956) 162: 527-520])을 포함하였다.

부피바카인 및 로피바카인은 유리-염기 형태에서 낮은 수 용해도를 갖는 마취제이다. 따라서, 부피바카인의 기존 비경구 제형은 HCl 염 수화물 또는 리포솜에 캡슐화된 유리-염기를 포함한다. 리포솜 제형은 13.3 mg/mL의 농도로 부피바카인을 포함하고, HCl 염 제형은 7.5, 5 및 2.5 mg/mL 용액으로서 공급된다. 로피바카인의 기존

비경구 제형은 10, 5 및 2 mg/mL 용액으로서 공급된 HCl 염 수화물을 포함한다.

- [0008] 이러한 약물의 특정 치료 적용례는 수술 후 통증 관리를 위한 말초 신경 블록과 같은 연속적인 주입을 위한 펌프를 필요로 한다. 이러한 유형의 치료 적용례에서, 환자는 24시간 내내 주입-펌프를 휴대해야 한다. 저농도 용액의 경우, 매우 많은 부피의 주입액 유체가 매일 효과적인 용량의 약을 전달하기 위해 필요하므로, 이러한 적용을 위한 주입-펌프는 매우 크고 복잡하다. 이 때문에, 환자에게 더 작은 외래 펌프 또는 편리한 패치 펌프 장치를 통해 국소 마취제를 투여할 수 있는 것이 유리하다. 따라서, 작은 부피로도 전달된 용량이 또한 효과적인 임을 보장하기 위해, 부피바카인 및 로피바카인의 더욱 고도로 농축된 제형이 매우 바람직하다.
- [0009] 로피바카인 및 부피바카인이 둘 다 염기성 분자이므로, 다양한 염 형태를 수득하기 위해 제형의 pH를 낮추는 것은 수성 매질에서 약물 용해도를 증가시키는 원하는 효과를 가질 수 있다.
- [0010] 부피바카인 하이드로클로라이드 일수화물의 용해도는 pH 1.8 내지 6의 물에서 40 내지 50 mg/mL인 것으로 보고되었다(문헌[pH-Dependent Solubility and Dissolution of Bupivacaine and its Relevance to the Formulation of a Controlled Release System, Jaymin Shah and Manoj Maniar Journal of Controlled Release 23(3) 261-270 March 1993]). 로피바카인 하이드로클로라이드 일수화물은 53.8 mg/mL의 물에서의 용해도를 갖는다(약물 기술: 나로핀(Naropin), [www.rxlist.com/naropin-drug.htm](http://www.rxlist.com/naropin-drug.htm)).
- [0011] 그러나, 산성 수성 매질을 사용함으로써 염기성 약물의 용해도를 증가시키는 전통적인 방법은 결점을 갖는다. 첫 번째로, 모든 염이 매우 수용성은 아니므로, 어느 정도의 용해도를 얻을 수 있는지는 확실하지 않다. 두 번째로, 생성된 산성 제형의 완충 능력이 높은 경우, 국소 주사 부위 자극이 더 클 것이다.
- [0012] 이러한 종래의 제형의 결점을 고려하여, 이에 따라, 기존 기술과 관련된 불리한 문제가 없는 비경구 제형에 대한 요구가 존재한다.

### 발명의 내용

- [0013] 본 발명의 목적은 유리-염기 난용성 약물의 더욱 농축된 제형을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 보존제, 안정화제 또는 지질 부형제가 필요하지 않는 제형을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 목적은 제한된 부피로 사용하기에 적합한 제형을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 일부 양상에서, 개선된 용해도 및 감소된 국소 주사 부위 자극을 갖는 제형으로 유리-염기 난용성 약물을 제공하는 방법이 제공된다.
- [0016] 일부 양태에서, 본 발명은 3개 이상의 산의 조합을 포함하는 제형으로 난용성 약물을 포함하는 조성물을 제공하고, 이에 의해 생성된 조성물은 100 mg/mL 이상의 약물을 포함하는 안정한 수성 제형이다.
- [0017] 일부 양상에서, 이러한 조성물은 난용성 유리-염기 마취제를 혼입하고, 일부 양태에서, 부피바카인 및 로피바카인을 포함한다.
- [0018] 본 발명은 유리-염기 난용성 약물을 고농도에서 개선된 용해도를 갖는 제형 내에 작은 부피로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0019] 일부 양상에서, 이상적인 무통증이 신경 조직으로의 직접 주사를 위한 시간에 걸쳐 지속된 전달 부피의 저농도에 의해 제공되는 종래 제안과는 달리, 한 양상에서, 본 발명은 관절에서 직접 신경으로 투여되는 유리-염기 난용성 진통제의 향상된 용해도의 제형을 제공한다.
- [0020] 일부 양상에서, 본 발명의 제형은 공지된 제형보다 더 중성인 pH를 갖는다(일부 양태에서, 5 내지 5.5, 일부 양태에서 5.2 내지 5.5, 일부 양태에서 5.3 내지 5.5, 일부 양태에서 5.4 내지 5.5, 일부 양태에서 약 5.5이고, 일부 양태에서, 이렇게 처리된 신경 조직에 대한 부정적인 효과/영향을 감소시킨다).
- [0021] 본 발명은 수성 환경에서 100 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 3개 이상의 산의 조합을 추가로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0022] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 아세트산, 인산, 염산 및 황산으로 이루어진 군으로부터 임의의 조합으로 선택된다. 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 아세트산, 인산, 염산, 황산 및 시트르산으로 이루어진 군으로부터 임의의 조합으로 선택된다.
- [0023] 일부 양태에서, 본 발명은 수성 환경에서 100 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 산

의 조합을 추가로 포함하고, 이에 의해 생성된 염에 대한 용해도 생성물 상수( $K_{sp}$ ) 값 미만인 각각의 산의 농도에 의해 용해도를 증가시키는 데 충분한, 용액 중 산성 상호작용이 존재하는, 조성물을 제공한다.

- [0024] 일부 양태에서, 본 발명은 수성 환경에서 100 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 산의 조합을 추가로 포함하고, 이에 의해 약산 및 강산 둘 다의 산의 조합이 그 안에 혼입되는 조성물을 제공한다.
- [0025] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물은 유리-염기 형태이다.
- [0026] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 약산은 난용성 약물의  $pK_a$ 보다 2 이상 작은  $pK_a$  값에 의해 특징지어질 것이고, 강산은 약산의  $pK_a$ 보다 2 이상 작은  $pK_a$  값에 의해 특징지어진다.
- [0027] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 강산은 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.
- [0028] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 각각 1:1:1 또는 상이한 비율 수 있는 비로 제공된다.
- [0029] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산은 적어도 2개의 강산 및 1 개의 약산을 포함하거나, 일부 양태에서, 강산 대 약산의 비는 적어도 2:1을 초과하여 존재한다.
- [0030] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 4개의 산을 6:1:1:2 몰비의 황산:아세트산:인산:염산으로 제공하고, 일부 양태에서, 혼입된 2개의 강산은 동일한 산을 포함하지 않는다. 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 4개의 산을 6:1:1:2 몰비의 강산:약산:약산:강산으로 제공하고, 이때 강산은 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 및 당업계에 공지된 다른 산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 일부 양태에서 혼입된 2개의 강산은 동일한 산을 포함하지 않는다.
- [0031] 일부 양태에서, 혼입된 강산의 선택은 또한 비를 변화시켜, 전체 비는 여전히 약산의 존재보다 강산의 존재를 선호하지만, 몰비는 5:1:1:3 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있거나, 일부 양태에서, 몰비는 4:1:1:4 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있거나, 일부 양태에서, 몰비는 3:1:1:5 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있거나, 일부 양태에서, 몰비는 6:1:1:2의 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있고, 이때 혼입된 2개의 강산은 동일한 산을 포함하지 않는다.
- [0032] 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 3개의 산을 약산 대 강산의 1:2 또는 2:1의 비로 제공한다.
- [0033] 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물:총 산 비의 몰비는 1.5:1이고, 다른 양태에서, 비는 >1:1이다.
- [0034] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 조성물은 0.1 내지 10 mL의 부피로 제공된다. 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 조성물은 5 내지 10 mL를 초과하지 않는 부피로 제공된다.
- [0035] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 난용성 약물은 마취제이다.
- [0036] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물은 부피바카인, 로피바카인, 메피바카인, 레보부피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 에티도카인, 프릴로카인 또는 테트라카인이다.
- [0037] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물은 부피바카인 또는 로피바카인이다.
- [0038] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 조성물은 보존제-부재이거나 부형제-부재이거나 이들의 조합이다.
- [0039] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 무통증, 해열 효과 또는 통증 감소를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0040] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 투여 부위 자극, 염증 또는 이들의 조합을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0041] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 상기 방법은 선택적으로 활성화가능한 신체-착용 주입-펌프 어셈블리를 사용한다. 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 주입-펌프 어셈블리는 10 mL를 초과하지 않는 부피로 일회용 전달을 위해 제형화된 상기 조성물을 포함한다.
- [0042] 일부 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 조성물이 로딩(loading)된 약물 주입-펌프를 제공한다.



## 도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 식염수 처리된 군이 흑색 막대로 표시되고, 부피바카인의 본 발명의 구현된 제형으로 처리된 대상이 빗금친 막대로 표시되고, 부피바카인의 시판되는 제형으로 처리된 대상이 백색 막대로 표시되는 동물 대상의 폰 프레이(Von Frey) 필라멘트 시험의 결과를 도시한다. 부피바카인-함유 제형은 둘 다 대조군과 비교하여 필적할 만한 크기의 진통 효과 및 진통 효과의 지속시간을 나타낸다.

도 2는 시험된 동물 대상에서 총 운동 제어의 평가 결과를 도시한다. 식염수만을 수용한 대상은 흑색 막대로 표시되고, 부피바카인의 본 발명의 구현된 제형으로 처리된 대상은 빗금친 막대로 표시되고, 부피바카인의 시판되는 제형으로 처리된 대상은 백색 막대로 표시된다. 촉각 반응 시험에서와 같이 대조군은 8시간에 걸쳐 아무런 효과도 나타내지 않았지만, 부피바카인-함유 제형은 둘 다 대조군과 비교하여 필적할 만한 크기의 진통 효과 및 진통 효과의 지속시간을 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자를 위한 유리-염기 난용성 약물에 의한 치료를 제공하는 것을 목적으로 하고, 이는 동일한 약물의 기존 제형보다 작은 부피로 전달되고, 일부 양태에서, 동일한 약물의 대체 제형을 수용한 대상에서 현재까지 나타난 바보다 감소된 부작용을 제공한다.

[0045] 일부 양태에서, 유리-염기 난용성 약물은 추가의 부형제가 제형에 포함되지 않는 동일한 약물의 대체 제형과 비교하여 상당히 감소된 부피의 필적할 만한 용량의 전달을 위해 제형화된다.

[0046] 놀랍게도, 본 발명의 제형은 언급된 약물에 대한 공지된 용해도 한계를 상당히 초과하면서, 필적할 만한 효능을 제공하는 용량(mg/시간)의 관점에서 동일한 유리-염기 난용성 약물을 함유하는 기존 제형과 비교되었다.

[0047] 이러한 향상된 용해도는 또한 유리-염기 난용성 약물을 투여하기 위해 더 작은 펌핑 시스템의 사용을 용이하게 한다.

[0048] 일부 양상에서, 기존 용해도 한계는 효과적인 용량을 달성하기 위해 400 내지 500 mL의 크기일 수 있는 큰 벌룬 펌프의 사용을 필요로 한다. 본 발명의 제형은 펌프 크기를 95% 초과만큼 감소시킨다.

[0049] 일부 양태에서, 본 발명의 제형은 당업자에 의해 인정될 수 있는 바와 같이 필요에 따라 더 작은 일일 전달 부피 및 더 적은 용량의 투여 용이성을 갖는 더욱 적절한 소아과 제형을 제공한다.

[0050] 본 발명은 제형 중 현재 가용화된 형태인, 종래의 난용성 약물을 포함하는 조성물을 제공하고, 이는 일부 양상에서 아세트산, 인산, 염산 및 황산의 조합을 포함하고, 이에 의해 생성된 조성물은 100 mg/mL 이상의 가용화된 약물을 포함하는 안정한 수성 제형이다. 일부 양상에서, 이러한 조성물은 마취제와 같은 난용성 유리-염기 함유 약물을 혼입하고, 일부 양태에서 부피바카인 및 로피바카인을 포함한다.

[0051] 본 발명은 작은 부피로 고농도로 개선된 용해도를 갖는 제형 중에 난용성 약물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0052] 일부 양태에서, 본 발명은 작은 부피로, 고농도에서 개선된 용해도를 갖는 제형 중에 난용성 진통제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0053] 일부 양상에서, 신경 조직으로의 직접 주사를 위한 시간에 걸쳐 지속된 전달 부피의 저농도에 의해 이상적인 무통증이 제공된다는 종래의 제안과는 달리, 한 양상에서, 본 발명은 관절에서 신경으로 직접적으로 투여되는 유리-염기 난용성 진통제의 향상된 용해도의 제형을 제공한다.

[0054] 일부 양상에서, 본 발명의 제형은 공지된 제형보다 더 중성인 pH를 갖고(일부 양태에서, 5 내지 5.5, 일부 양태에서, 5.2 내지 5.5, 일부 양태에서, 5.3 내지 5.5, 일부 양태에서, 5.4 내지 5.5, 일부 양태에서, 약 5.5임), 일부 양태에서, 이렇게 처리된 신경 조직에 대한 부정적인 효과/영향을 감소시킨다.

[0055] 일부 양상에서, 본 발명은, 예를 들어, 난용성 약물의 다른 이용가능한 제형에 대한 용해도 한계보다 2배 이상 내지 20배 이상의 상당히 큰 용해도를 갖는 난용성 약물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0056] 일부 양상에서, 작은 부피로 향상된 용해도를 갖는 이러한 난용성 약물-함유 제형을 제공하는 것은 약물을 투여하기 위해 더 작은 펌핑 시스템의 사용을 용이하게 한다.

[0057] 본 발명의 일부 양상에서, 아세트산, 인산, 염산 및 황산의 조합을 포함하는 멸균 유체 조성물 중의 마취제를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 무통증, 해열 효과 또는 통증 감소를 제공



하는 방법이 제공되고, 이때 조성물은 100 mg/mL 이상의 약물을 포함하고, 훨씬 더 작은 부피의 약물이 임의의 적절한 수단을 통해 상기 대상에게 전달된다.

- [0058] 일부 양태에서, 본 발명은 아세트산, 인산, 염산 및 황산의 조합을 포함하는 멸균 유체 조성물 중의 마취제를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 통증 상태를 나타내는 대상에서 투여 부위 자극, 염증 또는 이들의 조합을 감소시키는 방법을 제공하고, 이때 조성물은 100 mg/mL 이상의 약물을 포함하고, 훨씬 더 작은 부피의 약물이 임의의 적절한 수단을 통해 상기 대상에게 전달된다.
- [0059] 일부 양상에서, 특정 부작용을 감소시키거나 없애는 것은 또한 더 큰 진통 효과를 초래할 수 있다.
- [0060] 일부 양태에서, 이러한 방법은 훨씬 더 작은 부피의 전달에 의해 환자에서 원하는 진통, 항염증, 해열 효과 또는 이들의 조합을 달성하는 능력을 초래한다.
- [0061] 일부 양태에서, 이러한 방법은 시간 경과에 따라 연속적인 용량을 투여할 필요성을 감소시키거나, 시간 경과에 따라 훨씬 더 작은 부피로 유사하거나 더 긴 전달 지속시간을 제공하고, 일부 양태에서, 이러한 방법은 시간 경과에 따라 상기 대상에게 제공된 용량을 조정할 필요성이 덜 빈번하게 하거나, 일부 양태에서, 이러한 방법은 이러한 현상의 조합을 제공한다.
- [0062] 일부 양태에서, 본 발명의 제형/조성물은 동일한 약물을 함유하는 다른 조성물로 얻을 수 있는 것보다, 대상에서 더 빠르고 더 작은 부피로 수득된 완전한 무통증의 궁극적인 전달을 제공한다.
- [0063] 일부 양태에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 투여하기 위한 난용성 유리-염기 형태의 약물을 포함하는 단위 투약 형태를 포함하는 주입-펌프 어셈블리를 사용하고, 조성물은 이를 위해 제형화된다.
- [0064] 일부 양태에서, 약물의 난용성 유리-염기 형태는 5 내지 10 mL 이하의 부피로 일회용 전달을 위해 제형화된다.
- [0065] 본 발명은 또한 전형적으로 제공되는 것보다 감소된 용량을 제공하는 소정량의 난용성 유리-염기 형태의 약물이 로딩된 약물 주입-펌프를 제공하고, 상기 약물은 멸균 유체 조성물 중에 존재하고, 상기 약물은 10 mL 이하의 부피의 일회용 전달을 위해 제형화된 75 내지 150 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0066] 일부 양태에서, 본 발명은 또한 소정량의 로피바카인이 로딩된 약물 주입-펌프를 제공하고, 이때 상기 로피바카인은 멸균 유체 조성물 중에 존재하고, 10 mL 이하의 부피의 일회용 전달을 위해 제형화된 88 내지 110 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0067] 일부 양태에서, 본 발명은 또한 소정량의 부피바카인이 로딩된 약물 주입-펌프를 제공하고, 이때 상기 부피바카인은 멸균 유체 조성물 중에 존재하고, 상기 약물은 10 mL 이하의 부피의 일회용 전달을 위해 제형화된 85 내지 150 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0068] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 약물 주입-펌프는 신체-착용 주입-펌프이고, 일부 양태에서, 펌프는 사전-충전되고 사전-프로그래밍된 펌프이다. 일부 양태에서, 약물 주입-펌프는 본원에 기술된 방법에 따라 약물을 투여하도록 사전-프로그래밍된다.
- [0069] 본원에 언급된 용어 "패치 펌프"는 임의의 신체-착용 주입-펌프와 관련되거나 교환될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0070] 일부 양태에서, 조성물의 pH는 약 5 또는 5.1 내지 약 5.6이다.
- [0071] 일부 양태에서, 약물은 부피바카인이다. 일부 양태에서, 약물은 로피바카인이다. 일부 양태에서, 약물은 리도카인, 메피바카인, 레보부피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 에티도카인, 프틸로카인 또는 테트라카인이다.
- [0072] 본 발명은 산성 수성 매질을 사용함으로써 염기성 약물의 용해도를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0073] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 본 발명은 염기성 약물의 고도의 용해도를 수득할 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0074] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 본 발명은 동일한 약물의 다른 유리-염기 약물 함유 조성물과 비교하여 국소 주사 부위 자극이 감소되는 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0075] 일부 양상에서, 아세트산, 인산, 염산 및 황산의 조합의 사용은 특히 패치-펌프 또는 다른 연속적인 또는 맥동 약물 전달 펌프에 사용하기에 매우 적합한 제한된 완충 능력을 갖는 100 mg/mL 초과와 유리-염기의 부피바카인 및 로피바카인의 안정한 수성 제형을 제공한다.

- [0076] 일부 양태에서, 아세트산, 인산, 염산 및 황산의 조합은 각각 1:1:1:1 비를 제공한다.
- [0077] 일부 양태에서, 아세트산, 인산, 염산 및 황산의 비는 6:1:1:2 황산:아세트산:인산:염산의 범위이다. 일부 양태에서, 추가의 산이 사용될 수 있고, 예를 들어 시트르산, 말레산 또는 푸마르산이 상기 열거된 산과 상호교환될 수 있다.
- [0078] 일부 양태에서, 본 발명은 수성 환경에서 100 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 산의 조합을 추가로 포함하는 조성물을 제공하고, 이에 의해 생성된 염에 대한  $K_{sp}$  값 미만인 각각의 산의 농도에 의해 용해도를 증가시키기에 충분한, 용액 중 산성 상호작용이 존재한다.
- [0079] 일부 양태에서, 본 발명은 수성 환경에서 100 mg/mL 이상의 가용화된, 다르게는 난용성인 약물을 포함하고, 산의 조합을 추가로 포함하는 조성물을 제공하고, 이에 의해 약산 및 강산 둘 다의 산의 조합이 그 안에 혼입된다.
- [0080] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물은 유리-염기 형태이다.
- [0081] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 약산은 난용성 약물의  $pK_a$ 보다 적어도 2 미만의  $pK_a$  값을 특징으로 할 것이고, 강산은 약산의  $pK_a$ 보다 적어도 2 미만의  $pK_a$  값을 특징으로 한다.
- [0082] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 강산은 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.
- [0083] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 각각 1:1:1 또는 상이한 비율 수 있는 비로 제공된다.
- [0084] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산은 2개 이상의 강산 및 1 개의 약산을 포함하거나, 일부 양태에서, 강산 대 약산의 비는 적어도 2:1을 초과하여 존재한다.
- [0085] 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 4개의 산을 6:1:1:2 몰비의 황산:아세트산:인산:염산으로 제공한다. 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 4개의 산을 6:1:1:2 몰비의 강산:약산:약산:강산으로 제공하고, 이때 강산은 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 및 당업계에 공지된 다른 산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 양상에 따라, 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 4개의 산을 각각 6 내지 1:1:1:2 내지 1 비로 제공한다.
- [0086] 일부 양태에서, 혼입된 강산의 선택은 또한 비를 변화시켜, 전체 비가 여전히 약산의 존재보다 많은 강산의 존재를 선호하지만, 몰비는 5:1:1:3 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있거나, 일부 양태에서, 몰비는 4:1:1:4 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있거나, 일부 양태에서, 몰비는 3:1:1:5 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있거나, 일부 양태에서, 몰비는 6:1:1:2 몰비의 강산:약산:약산:강산일 수 있고, 혼입된 2개의 강한 산은 동일한 산을 포함하지 않는다.
- [0087] 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 3개의 산을 약산 대 강산의 1:2 또는 2:1의 비로 제공한다.
- [0088] 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물:총 산 비의 몰비는 1.5:1이고, 다른 양태에서 비는 >1:1이다.
- [0089] 일부 양태에서, 본 발명은 동일 반응계 염 형성이 발생하고 적어도 3개 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정된(GRAS) 산의 조합이 이러한 양상에 따라 사용되도록 보충된 조성물을 제공한다.
- [0090] 일부 양태에서, 3개 이상의 산의 조합은 3개의 산을 2:1, 1:1 또는 1:2의 비의 약산 대 강산 비로 제공한다.
- [0091] 일부 양태에서, 다르게는 난용성인 약물:총 산 비의 몰비는 1.5:1 또는 >1:1 비이다.
- [0092] 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 3개 이상, 일부 양태에서 4개 이상의 산을 포함할 것이고, 이때 산은 1-하이드록시-2-나프토산, 2,2-다이클로로아세트산, 2-하이드록시에탄설폰산, 2-옥소글루타르산, 4-아세트아미도벤조산, 4-아미노살리실산, 아세트산, 아디프산, 아스코르브산(L), 아스파르트산(L), 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르산(+), 캄포르-10-설폰산(+), 카프르산(데칸산), 카프로산(헥산산), 카프릴산(옥탄산), 탄산, 인산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산(D), 글루콘산(D), 글루쿠론산(D), 글루탐산, 글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이소부티르산, 락트산(DL), 락토비온산, 로르산, 말레산, 말산(-L), 말론산, 만델산(DL), 메탄설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 니코틴산, 질산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, 피로글루탐산(-L), 살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 황산, 타르

타르산(+L), 티오시안산, 톨루엔설펜산(p), 운데실렌산, 산 변성 전분, 아코니트산, 콜산, 테스옥시콜산, 에리 토르브산(D-이소아스코르브산), 리놀레산, 소르 브산, 스테아르산, 설팜산, 탄닌산(가수분해성 갈로탄닌), 타우 로콜산 및 티오다이프로피온산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0093] 본 발명은 조성물 및 이의 사용 방법을 제공하고, 이때 본 발명의 제형은 보존제-부재이고 부형제-부재이고, 다른 가용화제 또는 보존제가 필요하지 않다.
- [0094] 일부 양상에서, 4개의 상이한 산의 조합은 수성 제형에서 유리-염기 난용성 약물, 예를 들어 부피바카인 및 로 피바카인의 용해도를 크게 증가시키면서, 산성 매질의 낮은 완충 능력을 제공하고, 일부 양태에서, 투여 부위 자극이 최소화되도록 조직 침윤액의 pH가 우세한 생리학적 수준으로 빠르게 상승하는 것을 촉진시킨다.
- [0095] 일부 양태에서, 본 발명의 제형/조성물은 부피바카인을 포함하고, 동일한 약물을 함유하는 다른 조성물로 달성 된 것보다, 대상에서 더 빠르고 더 작은 부피로 수득된 완전한 무통증의 궁극적인 전달을 제공한다.
- [0096] 일부 양태에서, 본 발명의 제형/조성물은 로피바카인을 포함하고, 동일한 약물을 함유하는 다른 조성물로 달성 된 것보다, 대상에서 더 빠르고 더 작은 부피로 수득된 완전한 무통증의 궁극적인 전달을 제공한다.
- [0097] 일부 양태에서, 본 발명의 제형/조성물은 메피바카인, 레보부피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 에티도카인, 프틸로카인 또는 테트라카인을 포함하고, 동일한 각각의 약물을 함유하는 다른 조성물로 달성된 것보다, 대상에 서 더 빠르고 더 작은 부피로 수득된 완전한 무통증의 궁극적인 전달을 제공한다.
- [0098] 일부 양태에서, 본 발명의 제형, 키트, 장치 및 방법은 동일한 유리-염기 약물을 함유하는 다른 조성물과 비교 하여 보다 작은 부피/더욱 고도로 농축된 제형을 사용하는 다른 유리-염기 약물 함유 조성물로 수득되는 필적할 만한 효능을 제공한다.
- [0099] 일부 양태에서, 본 발명의 제형, 키트, 장치 및 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 더욱 작은 부피로 약물의 연 장되고 비교적 일관된 전달을 제공하고, 이는 또한 구현된 양상에서, 더욱 최적의 치료 프로파일, 예컨대 피험 자에 대한 양호한 무통증, 피험자에 대한 감소된 부작용, 피험자에 대한 더욱 일관된 전달 프로파일, 약물 함유 전달 장치의 사용 용이성 등을 제공한다.
- [0100] 일부 양상에서, 본 발명은 부피바카인, 일부 양태에서, 로피바카인, 일부 양태에서, 메피바카인, 일부 양태에서, 레보부피바카인, 일부 양태에서, 프로카인, 일부 양태에서, 클로로프로카인, 일부 양태에서, 에티도 카인, 일부 양태에서, 프틸로카인, 또는 일부 양태에서, 테트라카인의 제형을 제공하고, 더욱 빠르고 더욱 작은 부피로 수득된 완전한 무통증의 궁극적인 전달을 제공하고, 제형은 10 mL 이하의 최대 주입 부피를 갖는다. 일 부 양상에서, 전달 부피는 정상적인 성인의 경우 1 일 당 2 mL이고, 일부 양태에서, 전달 부피는 1일 당 1 내지 3 mL이다. 일부 양태에서, 전달 부피는 1일 당 0.5 내지 5 mL이다.
- [0101] 일부 양상에서, 본 발명은 주입-펌프에 의한 전달을 위한 기술된 부피바카인 제형을 포함하는 일회용 용기를 제 공하고, 제형은 이를 사용하는 환자가 경험하는 더 적은 부작용을 제공한다.
- [0102] 일부 양상에서, 본 발명은, 현재까지 사용되는 동일한 약물의 다른 제형과 비교하여, 주입-펌프에 의해 상당히 작은 전달 부피로 전달하기 위한, 기술된 부피바카인, 일부 양태에서, 로피바카인, 일부 양태에서, 메피바카인, 일부 양태에서, 레보부피바카인, 일부 양태에서, 프로카인, 일부 양태에서, 클로로프로카인, 일부 양태에서, 에 티도카인, 또는 일부 양태에서, 프틸로카인, 또는 일부 양태에서, 테트라카인 제형을 포함하는 일회용 용기를 제공한다.
- [0103] 일부 양태에서, 용어 "포함하다" 또는 "포함하는"을 지칭하는 본 발명의 조성물, 키트 및 방법/용도에 대한 언 급은 "이루어지다" 또는 "이루어진"을 포괄한다.
- [0104] 일부 양태에서, 단위 투약 형태, 조성물, 키트 및 방법은 기술된 제형에서 난용성 약물로 본질적으로 이루어지 고, 이때 용어 "본질적으로 이루어지다"는 해열 또는 항염증 활성을 갖는 추가의 활성 성분을 구체적으로 배제 한다. 일부 양태에서, 용어 "본질적으로 이루어진"은 항산화 활성을 갖는 추가의 활성 성분을 구체적으로 배제 한다.
- [0105] 일부 양태에서, 용어 "포함하다"는 기술된 활성제, 예컨대 기술된 진통제의 포함, 및 약학 산업에서 공지된 바 와 같은 다른 활성제, 및 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 연화제, 산화방지제, 안정화제 등의 포함을 지칭 한다. 일부 양상에서, 본 발명은 추가 부형제를 필요로 하지 않으면서, 수성 담체에 용해시키기 위한, 난용성 약물 및 지시된 산성 성분으로 본질적으로 이루어진 조성물을 구체적으로 고려한다.

- [0106] "약학 조성물" 또는 "조성물"은 하나 이상의 약물 또는 전구약물, 및 임의적으로 하나 이상의 부형제를 함유하는 조성물, 및 임의의 2개 이상의 부형제 및/또는 약물 또는 전구약물의 조합, 복합화 또는 응집으로부터, 하나 이상의 부형제 및/또는 약물 및/또는 전구약물의 해리로부터, 또는 하나 이상의 부형제 및/또는 약물 및/또는 전구약물의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 담체-연결된 난용성 약물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 혼합함으로써 수득가능한 임의의 조성물을 포괄한다.
- [0107] 용어 "부형제"는 담체-연결된 난용성 약물이 투여되는 희석제, 보조제 또는 비히클을 의미한다. 이러한 약학 부형제는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있다.
- [0108] 적합한 약학 부형제의 예는 마틴(E. W. Martin)의 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 기술되어 있다.
- [0109] 용어 "약학적으로 허용되는"은 동물, 바람직하게는 인간에서 사용하기 위해 EMA(유럽) 및/또는 FDA(미국)와 같은 관리 기관 및/또는 임의의 다른 국가 또는 지역 관리 기관에 의해 승인됨을 의미한다.
- [0110] 일부 양상에서, 본 발명에 따른 약 또는 키트에 제공된 약물의 양은 원하는 효과를 달성하기에 충분하고, 이는 일부 양상에서, 사용되는 화합물의 농도, 및 환자의 체중 및 상태에 의존할 것이다.
- [0111] 이하 "제형"으로 지칭되는 본 발명에 따른 약제의 제조에서, 난용성 약물은 특히 허용가능한 담체와 혼합될 수 있다. 담체는 물론 제형 내의 다른 성분과 상용성이라는 의미로 허용가능해야 하고, 대상에게 유해하지 않아야 한다.
- [0112] 당업자에 의해 인정되는 바와 같이, 용어 "대상" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용되고, 본 발명에 의해 제공된 키트의 기술된 치료/투여 프로토콜/방법을 필요로 하거나 이로부터 임의의 방식으로 유익한 임의의 대상을 지칭한다.
- [0113] 본 발명은, 일부 양상에서, 본원에 기술된 바와 같이 제형화된 멸균 유체 조성물에 난용성인 단위 투약 형태를 함유하는 밀봉된 사전-충전 약물-저장기를 포함하는 선택적으로 활성화가능한 신체-착용 주입-펌프 어셈블리를 제공한다.
- [0114] 일부 양태에서, 용어 "자동 주입 장치"는 개인(본원에서 사용자, 환자 또는 대상으로도 지칭됨)이 액체 약과 같은 물질의 용량을 자가-투여할 수 있게 하는 장치를 지칭하고, 이때 장치는 메카니즘이 관여할 때 주입에 의해 약을 개인에게 자동으로 전달하기 위한 메커니즘을 포함한다는 점에서 표준 주사기와 다르다.
- [0115] 일부 양상에서, 당업자에 의해 인정되는 바와 같이, 임의의 적절한 자동 주입 장치는, 예를 들어 미국 특허공보 제3,910,260호, 제4,004,577호, 제4,689,042호, 제4,755,169호, 제4,795,433호, 제3,941,130호, 제4,261,358호, 제5,085,642호, 제5,092,843호, 제5,102,393호, 제5,267,963호, 제6,149,626호, 제6,270,479호, 제8,679,061호 및 제6,371,939호(이들의 전문은 각각 본원에 참조로 혼입됨)에 기술된 바와 같이 사용될 수 있다.
- [0116] 일부 양상에서, 본 발명은 주입을 위한 바이알, 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 약물-함유 제형을 함유하는 하나 이상의 사전-충전된 약물-저장기를 포함할 수 있는 용기를 포함하는 키트를 고려한다. 일부 양상에서, 키트는 제형의 적절한 투여 및 사용에 관해 사용자에게 지시하는 설명서, 예컨대 제품 삽입물 또는 라벨, 일부 양태에서, 예를 들어 상기 키트에 의해 제공된 부피 전달에 관하여 변하는 제형을 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0117] 일부 양태에서, 본 발명은 자극 및 염증, 또는 투여 부위 통증과 같은 부작용을 제거하거나 감소시킴으로써 기존 난용성 약물 제형에 관하여 종래 한계를 극복한다.
- [0118] 일부 양상에서, 이에 따라, 본 발명은 농축된 안전한 제형을 제공하고, 일부 양태에서, 예를 들어 현재 가능한 것보다 작은 부피로 더욱 안전한 투약 및 전달에 의해 더욱 안전하고 더욱 내약성인 약물 전달을 가능하게 하는 콤팩트 펌프 전달 시스템의 일부로서 제공된다.
- [0119] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로 혼입된 것으로 지시된 바와 같이 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입된다. 상충되는 경우, 임의의 정의를 포함하는 본원이 우선할 것이다.
- [0120] 본 발명의 특정 양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이고 제한적이지 않다. 본 명세서 및 하기 청구범

위를 검토하면 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 등가물의 전체 범주를 비롯한 청구범위, 및 상기 변형을 비롯한 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

#### [0121] 실시예

#### [0122] 실시예 1

#### [0123] 부피바카인을 함유하는 고도로 농축된 가용성 수성 제형의 제조

부피바카인(10 g, 유리-염기 형태)을 100 mL 유리 바이알에 첨가하였다. 바이알에 아세트산(0.142 mL), 85% 인산(0.17 mL) 및 1 M HCl(5 mL), 및 이어서 물(90 mL)을 첨가하였다. 이러한 혼합물에 황산(0.755 mL) 및 물(약 5 mL)을 첨가하여 100 mL의 혼합물을 수득하였다. 투명한 용액이 수득될 때까지 혼합물을 추가의 황산으로 처리하고, 생성된 용액을 25℃에서 24시간 동안 100 rpm으로 교반하였다.

#### [0125] 실시예 2

#### [0126] 로피바카인을 함유하는 고도로 농축된 가용성 수성 제형의 제조

로피바카인(10 g, 유리-염기 형태)을 100 mL 유리 바이알에 첨가하였다. 바이알에 아세트산(0.142 mL), 85% 인산(0.17 mL) 및 1 M HCl(5 mL), 및 이어서 물(90 mL)을 첨가하였다. 이러한 혼합물에 황산(0.850 mL) 및 물(약 5 mL)을 첨가하여 100 mL의 혼합물을 수득하였다. 투명한 용액이 수득될 때까지 혼합물을 추가의 황산으로 처리하고, 생성된 용액을 25℃에서 24시간 동안 100 rpm으로 교반하였다.

표 1은 실시예 1 및 2에서 수득된 제형의 특성을 제시한다.

[표 1]

부피바카인- 및 로피바카인-함유 제형의 특성

부피바카인						
		초기	24 시간	48 시간	1 개월	
	pH	1.0	1.2	5.6	5.6	
	용해도 mg/mL		85.5	147.7	135.8	
	순도 영역 %	99.9			99.9	
로피바카인						
	pH	1.4	1.6	5.2	5.3	
	용해도 mg/mL		88.0	109.6	101.0	
	순도 영역 %	100			99.7	

표로부터 명백한 바와 같이, pH 및 순도 값은 제조 후 1개월에 본질적으로 안정하게 유지되었다.

#### [0132] 실시예 3

#### [0133] 부피바카인을 함유하는 고도로 농축된 가용성 수성 제형의 비교 생체내 효능

신규한 100 mg/mL 부피바카인 제형의 효능을 마르카인(Marcaine: 등록상표)으로 시판되는 상업적으로 이용가능한 5 mg/mL 부피바카인 제형에 대해 동물에서 시험하였다. 동물 연구는 돼지의 3개의 코호트를 포함하였다(2개의 시험 코호트 및 1개의 대조군 코호트). 코호트 당 5 마리의 돼지가 존재하였다. 시험 코호트 내의 각각의 동물은 좌골 신경에서 25 mg의 부피바카인의 단일 주사, 즉 100 mg/mL 제형의 0.25 mL 또는 시판되는 5 mg/mL 제형의 5 mL를 수용하였다. 대조군 코호트는 마취 효과가 검출되지 않아야 하는 음성 대조군으로서 작용하는 0.25 mL의 식염수의 단일 주사를 수용하였다.

주사 직전 및 주사 후 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8시간에 주사의 마취 효과를 측정하였다. 2개 세트가 측정되었다. 첫 번째는 폰 프레이 필라멘트로 측정되고, 필라멘트로 찌르는 것에 대한 반응으로 돼지가 발을 빼도록 유도하



는 데 필요한 힘으로 표시되는, 발에 대한 국소 촉각 민감성였다(더 높은 힘 = 더 강한 마취 효과). 두 번째는 돼지가 주사 후 돌아다닐 때 뒷다리에서 총 운동 제어의 손실 정도를 평가하도록 의도된 일반적인 거동 점수였다(높은 점수 = 더 강한 마취 효과).

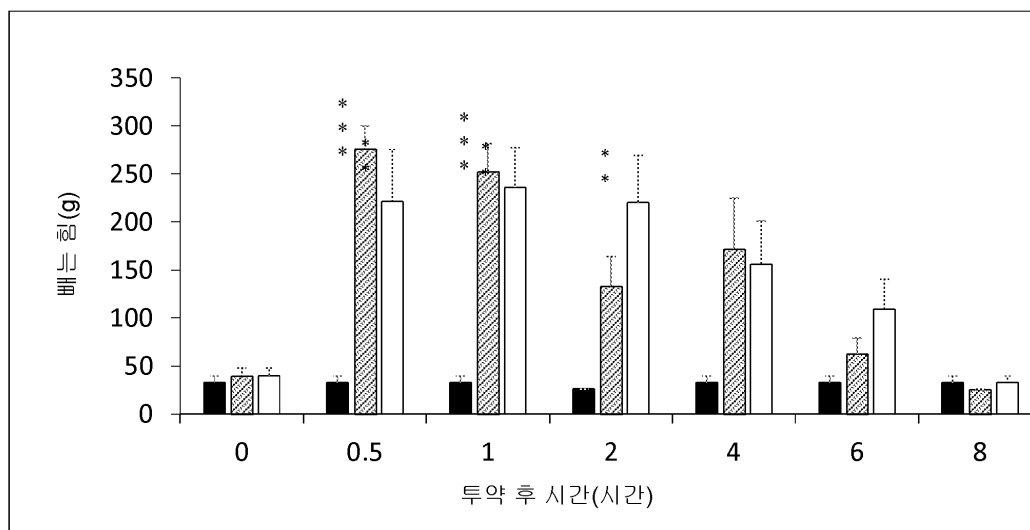
[0136] 도 1은 폰 프레이 필라멘트를 사용한 시험 결과를 나타낸다. 식염수 군은 흑색 막대에 의해 표시되고, 신규한 제형은 빗금친 막대에 의해 표시되고, 시판되는 제형은 백색 막대에 의해 표시된다. 도면에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조군은 8시간에 걸쳐 마취 효과를 나타내지 않는다. 신규한 제형 및 시판되는 제형은 둘 다 필적할 만한 크기의 효과 및 효과의 지속시간을 나타낸다. 막대 위의 별표는 대조군 제형과 비교되는 ANOVA에 의한 활성 제형 둘 다의 통계적 유의성을 시험하기 위한 p-값을 나타낸다. 별표의 수는 통계적 유의성의 정도를 나타낸다(\*는  $p<0.05$ 이고, \*\*는  $p<0.01$ 이고, \*\*\*는  $p<0.001$ 임). 처음 1시간 동안, 활성 제형은 둘 다 통계적으로 유의하게 마취 효과를 가지고, 신규 제형에 대한 유의도는 더 높다. 처음 시간 후, 제형 둘 다에 대해, 8시간 후 활성 제형과 식염수 제형 사이의 통계적 또는 실제적 차이 없이 효과가 없어지기 시작한다.

[0137] 도 2는 동물 대상에서 총 운동 제어의 평가 결과를 나타낸다. 또한, 식염수 군은 흑색 막대에 의해 표시되고, 신규한 제형은 빗금친 막대에 의해 표시되고, 시판되는 제형은 백색 막대에 의해 표시된다. 도면에서 볼 수 있는 바와 같이, 대조군은 8시간 동안 효과를 전혀 나타내지 않는다. 촉각 반응 시험에서와 같이, 신규한 제형 및 시판되는 제형은 둘 다 필적할 만한 크기의 효과 및 효과의 지속시간을 나타낸다. 처음 4시간 동안, 활성 제형은 둘 다 통계적으로 유의한 마취 효과를 가진다. 이어서, 8시간 후 활성 제형과 식염수 제형 사이의 통계적 또는 실제적 차이 없이 효과가 없어지기 시작한다.

[0138] 본 발명의 조성물 및 방법에 대해 다양한 변경 및 변형이 이루어질 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 변경 및 변형이 첨부된 청구범위 및 이의 등가물의 범주에 속하는 한, 상기 변경 및 변형을 포괄하는 것으로 의도된다. 상기 인용된 모든 간행물의 개시내용은 각각이 개별적으로 참조로 혼입된 바와 동일한 정도로 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입된다.

## 도면

### 도면1



도면2

