



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0128640
(43) 공개일자 2017년11월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A01N 43/48 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) A61K 47/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A01N 43/48 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7033129(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년10월23일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7012282
원출원일자(국제) 2013년10월23일
심사청구일자 2015년05월14일
(85) 번역문제출일자 2017년11월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/066349
(87) 국제공개번호 WO 2014/066485
국제공개일자 2014년05월01일
(30) 우선권주장
61/718,026 2012년10월24일 미국(US)
61/736,179 2012년12월12일 미국(US)
- (71) 출원인
오메로스 코퍼레이션
미국, 워싱턴 98119, 시애틀, 201 엘리엇 에버뉴
웨스트
(72) 발명자
데모폴로스, 그레고리, 에이.
미국, 워싱턴 98040, 머서 아일랜드, 4845 포레스
트 애비뉴 에스이
센, 후이-룽
미국, 워싱턴 98021, 보셀, 23802 17번 애비뉴 웨
스트
테드퍼드, 클라크, 이.
미국, 워싱턴 98370, 폴스보, 4058 엔이 록아웃
레인
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 주사용의 안전한 보존제-비함유 산동 및 항-염증 용액

(57) 요약

본 발명은 주사용 페닐에프린 및 케톨락의 안전한, 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 액체 제형에 관한 것이다.

대표도 - 도1

F1, G1 5mM Ketor/5mM Phen NaPhosphate, pH 7.4 부형제 또는 첨가제 비함유				
F1, G1 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과				
시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.00		
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.21
2	0.00	0.00	0.00	2.26
3	0.00	0.00	0.25	1.74
4	0.00	0.00	0.40	2.68
6	0.00	0.21	1.22	5.64
9	0.00	0.00	0.29	8.85
12	2.09	1.36	1.90	16.97
F1, G1 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과				
시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.09		
여과 후		0.00		
0		0.09		
0.5	0.08	0.08	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.09
2	0.00	0.00	0.00	0.67
3	0.00	0.00	0.00	0.74
4	0.00	0.00	0.23	1.12
6	0.00	0.21	0.66	3.51
9	0.00	0.05	0.36	2.65
12	0.00	0.00	0.64	3.30

(52) CPC특허분류

A61K 31/137 (2013.01)

A61K 31/138 (2013.01)

A61K 31/407 (2013.01)

A61K 47/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

수성 담체 중에 페닐에프린, 케토롤락 (ketorolac) 및 완충제를 포함하는 액체 약제학적 제형으로서, 상기 제형은 보존제 및 항산화제를 포함하지 않고, $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하는 경우, 적어도 6개월 동안 안정성을 유지하는, 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 완충제가 인산나트륨 완충제 및 시트르산나트륨 완충제로부터 선택되는, 약제학적 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 완충제가 20 mM 시트르산나트륨 완충제를 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약제학적 제형이 5.8 내지 6.8의 pH를 갖는, 약제학적 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 제형이, $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 24개월 동안 안정성을 유지하는, 약제학적 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제형이 단일 주사용 용기에 함유되어 있는, 약제학적 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제형이 46 내지 76 mM 페닐에프린 및 8.5 내지 14 mM 케토롤락을 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 제형이 60.75 mM 페닐에프린 및 11.25 mM 케토롤락을 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제형이 주사되는 안내 관주 담체(intraocular irrigation carrier)를 추가로 포함하고, 주사후 페닐에프린이 30 내지 720 μM 의 농도로 존재하고 케토롤락이 44 내지 134 μM 의 농도로 존재하는, 약제학적 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제형이 주사되는 안내 관주 담체를 추가로 포함하고, 주사후 페닐에프린이 240 내지 720 μM 의 농도로 존재하고 케토롤락이 10 내지 270 μM 의 농도로 존재하는, 약제학적 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 페닐에프린 및 케토롤락이 1:1 내지 13:1 페닐에프린 대 케토롤락의 몰 비로 포함되는, 약제학적 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 페닐에프린 및 케토롤락이 3:1 내지 10:1 페닐에프린 대 케토롤락의 몰 비로 포함되는,

약제학적 제형.

청구항 13

주사용의 단일-사용 용기에 패키징된 페닐에프린, 케토롤락, 완충제 및 수성 담체를 포함하는 주사용의 액체 약제학적 투약 제형으로서, 여기서, 상기 투약 제형이 보존제 및 항산화제를 포함하지 않는, 약제학적 투약 제형.

청구항 14

안내 수술에 사용하기 위한 안내 안과 관주액 내로 단일 주사하기 위한, 수성 담체 중에 페닐에프린, 케토롤락 및 완충제를 포함하는 액체 약제학적 제형을 포함하는 용기로서, 상기 제형은 보존제 및 항산화제를 포함하지 않고, 5 ± 3 내지 25 ± 2 에서 저장하는 경우, 적어도 6개월 동안 안정성을 유지하는, 용기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 안내 (intraocular) 안과 관주액 내로 주사하기 위한 케토롤락 (ketorolac) 및 페닐에프린의 안정적인, 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 액체 약제학적 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 안과 수술은 종종 안내 조직의 생리학적 완전성을 보호하고 유지하기 위해 생리학적 관주 용액의 사용을 필요로 한다. 관주 용액을 통상 필요로 하는 안과 외과적 수술의 예는 백내장 적출 및 렌즈 교환 및 굴절 렌즈 교환 수술, 각막 이식 수술 및 유리체망막 수술 및 녹내장의 섬유주 절제술을 포함한다. 안내 수술을 통해, 환자의 동공은 충분히 확장되어 명확한 수술 시야를 가능하게 하고 당해 수술과 연관될 수 있는 외상을 제한해야 한다.

[0004] 동공 확장(산동)은 통상 산동제의 국소 투여에 의해 수술 전에 눈을 확장시킴으로써 달성된다. 전형적으로 투여될 수 있는 수술전 적용된 산동제는 α -1 아드레날린 수용체 작동제 등의 교감신경흥분제 및 항-무스카린제 등의 항콜린제를 포함한다. 항콜린제는, 이들이 안근마비(모양근의 마비) 및 산동 둘 다를 제공하기 때문에, 예를 들면, 트로피카미드가 약 4 내지 6시간의 반감기를 나타내기 때문에, 보다 긴 작용이 요구되는 경우에 선택될 수 있다. 그러나, 다수의 수술을 위해, α -1 아드레날린 작동제는 이들이 산동을 제공하지만 안근마비를 제공하지 않기 때문에 바람직할 것이다. 따라서, α -1 아드레날린 작동제는 보다 단시간 작용하여, 외과적 수술 동안 산동을 유발하고 동공이 당해 수술의 완료 직후에 통상의 상태로 되돌아 가게 한다.

[0005] 수술 동안, 수술 기구의 선단은 눈의 전방에 삽입되기 때문에, 홍채 괄약근은 수축(산동)하여 동공에 의해 정의된 윈도우를 감소시키는 경향이 있다. 동공 직경이 수술 전체를 통해 적절하게 유지되지 않는 경우, 눈 내의 구조를 손상시킬 위험이 증가하고 필요한 수술 기간이 종종 연장된다. 동공 직경의 임상적으로 중요한 감소는 후방 캡슐 파열, 유지된 렌즈 단편 및 유리체 누출을 포함하여 수술-관련 합병증의 증가와 연관된다.

[0006] 다수의 안과적은 동공 확장의 유지를 지원하기 위해 안내 관주 용액 중에 에피네프린을 도입할 수 있다. 독성 전안 증후군(TASS)은 눈의 전안부의 급성의 비감염성 염증이다. TASS는 전안부 안과 수술, 가장 일반적으로는 백내장 수술과 연관될 수 있는 심각한 합병증이다. 다양한 오염물이 TASS의 원인으로서 관여하고 있다. 안내 관주 용액에 보존제를 포함하는 에피네프린의 사용은 백내장 수술 후에 TASS의 발생과 연관되는 다수의 요인 중의 하나이다[참조: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5625a2.htm>, 수정한 날짜: 2012년 7월 9일]. 항균제를 포함하지 않는 에피네프린을 의미하는 "보존제-비함유" 에피네프린은, 각막 내피에 대한 잠재적 독성과 연관된 바와 같이 안과적에 의해 또한 시사되고 있는 항산화제로서 나트륨 메타비설파이트를 여전히 포함한다[참조: Slack, et al., A bisulfite-free intraocular epinephrine solution, Am. J. Ophthalmol.; 110(1): 77-82 (1990)].

[0007] 페닐에프린은, 산동을 촉진하기 위해 수술 전에 종종 국소 투여되지만 단일-사용 주사용의 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 형태의 미국에서 승인되지 않은 또 다른 α -1 아드레날린 작동제이다. 승인된 페닐에프린 HCL 용액의 예는 0.01% 벤즈알코늄 클로라이드(2 mL 및 5 mL 플라스틱 점적 병으로 이용가능한 아콘사의 AK-DILATETM; 다중-사용 3 mL 및 5 mL 점적 병으로 팔콘 과마슈티칼스 및 알콘 라보라토리즈사로부터) 및, 항균성 보존제를 포함하지 않지만 항산화제로서 나트륨 메타비설파이트 2 mg을 여전히 포함하는 "보존제-비함유" 제형

(분무 병으로 이용가능한, 인터메드 메디칼 리미티드사의 Neo-Synephrine^R)을 포함한다.

- [0008] 또한, 환자의 쾌적함을 위해 수술후 통증 및 자극을 감소시키는 것이 바람직하다. 이 때문에, 환자는 비스테로이드성 항-염증 약물(NSAID)로 수술전 또는 수술후에 치료할 수 있다. 백내장 수술(예를 들면)은 통상적으로 고도의 수술후 통증과 연관되지 않지만, 보다 심각한 수술후 통증을 경험하는 소수의 이들 환자의 수를 최소화할 필요가 있다. 이는, 이러한 환자는 불편감을 경험하고 이들의 수술이 양호하게 진행되지 않았다는 생각을 가질 수 있기 때문에, 및 환자는 통증을 유도하는 심각한 합병증이 없다는 것을 확실하게 하기 위한 예방조치로서 재검사할 필요가 있을 수 있기 때문에 중요하다.
- [0009] NSAID 등의 안 약물의 다양한 전달 방법은 종래 사용되고 있고, 이들 각각은 제한을 갖는다. 이들 제한은 각막 및 결막 독성, 조직 손상, 글로브 천공, 시신경 외상, 망막 중심 동맥 및/또는 정맥 폐색, 직접 망막 약물 독성 및 전신 부작용을 포함할 수 있다. 예를 들면, 점적으로 적용된 국소 의약은 눈의 자연 보호 표면에 기인하여 표적화된 눈 부위에 도달하는데 있어서 빈번히 방해된다. 다수의 상황에서, 눈 표면에 적용된 의약의 작은 비율이 실제로 목적하는 작용의 치료 부위에 도달할 것이다.
- [0010] 눈의 후부에 전달되는 약물의 충분한 농도를 달성하기 위해, NSAID 등의 약물은 매우 높은 용량으로 빈번하게 전신 투여된다. 이들 수준은 혈류로부터 유래하는 선택된 약물 분자로부터 눈의 후부를 보호하는 혈액-망막 장벽을 극복할 필요가 있다. 외과적 수술의 경우, 주사가 가능한 약물 용액은 종종 눈의 후부에 직접 주사된다. 결막하 및 안구주위 안주위 주사는, 보다 높은 국소 농도가 필요한 경우 및 불량한 투과 특성을 갖는 약물이 전달될 필요가 있는 경우에 사용된다. 전방 내로의 직접 전방내 주사는 백내장 수술에 사용된다.
- [0011] 케토롤락은 안 사용을 위해 보존된 형태로 시판되고 있는 NSAID이다. 알러간(Allergan)사의 아쿨라(Acular^R)는 3 mL 및 6 mL 점적 병으로 이용가능한, 보존제로서 벤즈알코늄 클로라이드 0.01%를 포함하는 케토롤락 트로메타민 용액이다. 베드포드 라보라토리즈(Bedford Laboratories)는 또한 정맥내 또는 근육내 투여용의 주사를 위해 농축 형태(1 mL 중의 15 mg 또는 30 mg, 또는 10 mL 중의 60 mg 또는 300 mg)로 케토롤락 트로메타민을 공급한다. 알러간은 상표명 아쿠베일(Acuvail^R)하에 개개 사용 바이알 중의, 카복시메틸셀룰로즈 나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨 탈수화물로 제형화된 보존제-비함유 0.45% 케토롤락 트로메타민 안과 용액을 공급한다.
- [0012] 전방내 주사는 소정 농도를 달성하는 신속한 방법을 제공하지만, 이는 각막 독성과 연관될 수 있다. 그러나, 이러한 방법은 이들 약물이 눈의 자연 순환 프로세스에 의해 신속하게 제거되는 사실을 겪는다. 따라서, 주사가 가능한 용액은 이들의 치료 이익을 상실하고, 독성 위험을 운반할 수 있는 빈번하게 대용량의 주사를 종종 필요로 한다. 마이크로캡슐을 함유하는 점탄성 겔 등의 지속 방출 제형은 보다 긴 작용 기간 동안 안내 주사될 수 있다. 그러나, 약물의 국소 치료 농도를 달성하는데 일부 지연이 발생할 수 있다. 따라서, 안과 수술 중의 안 전달의 조절된 방법에 대한 필요성이 존재한다.
- [0013] 안과용 외과 관주에 사용된 용액은 표준 식염수, 락테이트화 링거 용액 및 하트만 락테이트화 링거 용액을 포함하지만, 잠재적인 불리한 각막 내피 효과에 기인하여 최적인 것은 아니다. 전해질 등의 제제, pH 조절을 위한 완충제, 텍스트로즈 등의 글루타티온 및/또는 에너지 공급원을 포함하는 기타 수용액은 눈의 조직을 보다 양호하게 보호하지만, 수술과 관련된 기타 생리학적 프로세스에 대처하지 않는다. 안과용 관주를 위한 한 가지 가장 일반적으로 사용되는 용액은 가라베디안(Garabedian) 등의 미국 특허 제4,550,022호에 개시된 2부분 완충된 전해질 및 글루타티온 용액이고, 상기 특허의 개시는 참조로서 본원에 명확하게 도입된다. 이 용액의 2개 부분은 안정성을 확보하기 위해 투여 직전에 혼합된다. 이들 용액은 수술중에 안 조직의 건강을 유지하는 것을 목표로 제형화된다.
- [0014] 변형된 용액의 또 다른 예는 간(Gan) 등의 발명자 성명으로 PCT 국제출원 제W0 94/08602호에 개시되어 있고, 이의 개시는 참조로서 본원에 도입된다. 이 출원은 안 관주 용액 중에 에피네프린 등의 산동제의 함유를 개시한다. 또 다른 예는 카글(Cagle) 등의 발명자 성명으로 PCT 국제출원 제W0 95/16435호에 의해 제공되고, 이는 안과 관주 용액 중에 비스테로이드 항-염증 약물(NSAID)의 함유를 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명은, 주사를 위한, 산동제, 페닐에프린 및 항-염증제, 케토롤락의 멸균, 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 액체 제형을 제공한다. 상기 제형은 안내 관주 담체에 적합하게 주사될 수 있고, 수술 중에 안 조직을 관주하기 위해 사용될 수 있다. 상기 제형은 보존제 및 항산화제와 연관될 수 있는 잠재적 독성을 회피하고 여전히 적절한 안정성을 갖는다.

과제의 해결 수단

[0018] 본 발명의 한 가지 실시형태는 수성 담체 중에 페닐에프린, 케토롤락 및 완충 시스템을 포함하는 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 멸균 액체 약제학적 제형으로서, $5+/-3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25+/-2^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 6개월 동안 안정한 약제학적 제형을 제공한다. 바람직하게는, 상기 제형은, $5+/-3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25+/-2^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 24개월 동안 안정하다.

[0019] 본 발명의 한 가지 양태에서, 상기 완충 시스템은 인산나트륨 완충 시스템 및 시트르산나트륨 완충 시스템으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 완충 시스템은 시트르산나트륨 완충 시스템, 예를 들면, 약 20 mM 시트르산나트륨 완충 시스템을 포함한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 약제학적 제형은 5.8 내지 6.8의 pH를 갖는다.

[0020] 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 제형은 단일-사용 용기, 예를 들면, 주사액을 잡아당길 수 있는 클로저(closure) 및 사전-충전된 시린지로 밀폐된 바이알에 함유되어 있다.

[0021] 본 발명의 적합한 제형은 46 내지 76 mM 페닐에프린 및 8.5 내지 14 mM 케토롤락을 포함하고, 한 가지 예로서 약 60.75 mM 페닐에프린 및 약 11.25 mM 케토롤락을 포함할 수 있다. 본 발명의 제형은 페닐에프린 및 케토롤락을 1:1 내지 13:1 페닐에프린 대 케토롤락의 몰 비로 포함하고, 적합하게는 이들 제제를 3:1 내지 10:1 페닐에프린 대 케토롤락의 몰 비로 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 또 다른 실시형태는, 수성 담체 중의 페닐에프린, 케토롤락 및 완충 시스템, 및 제형이 주사되는 안내 관주 담체를 포함하는 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 멸균 액체 약제학적 제형으로서, 주사후 페닐에프린이 30 내지 720 μM 의 농도로 존재하고 케토롤락이 44 내지 134 μM 의 농도로 존재하는, 약제학적 제형을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 안내 관주 담체 내로의 주사후 페닐에프린은 240 내지 720 μM 의 농도로 존재하고 케토롤락은 10 내지 270 μM 의 농도로 존재한다.

[0023] 본 발명의 또 다른 실시형태는, 수성 담체 중에 페닐에프린, 케토롤락 및 완충 시스템으로 실질적으로 이루어지는 멸균 액체 약제학적 제형으로서, 상기 제형은, $5+/-3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25+/-2^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 6개월 동안 안정한, 약제학적 제형을 제공한다. 바람직하게는, 상기 제형은, $5+/-3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25+/-2^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 24개월 동안 안정하다.

[0024] 본 발명의 한 가지 양태에서, 완충 시스템은 인산나트륨 완충 시스템 및 시트르산나트륨 완충 시스템으로부터 선택된다. 바람직하게는, 완충 시스템은 약 20 mM 시트르산나트륨 완충 시스템 등의 시트르산나트륨 완충 시스템이다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 제형은 5.8 내지 6.8의 pH를 갖는다.

[0025] 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 제형은 단일-사용 용기, 예를 들면, 주사액을 잡아당길 수 있는 스톱퍼 및 사전-충전된 시린지로 밀폐된 바이알에 함유되어 있다.

[0026] 본 발명의 또 다른 양태는, 주사용의 단일-사용 용기에 패키징된, 페닐에프린, 케토롤락, 완충 시스템 및 수성 담체를 포함하는 주사용의 멸균 액체 약제학적 투약형을 제공한다.

[0027] 본 발명의 또 다른 양태에서, 페닐에프린, 케토롤락, 완충 시스템 및 안내 관주 담체를 포함하는 멸균 액체 약제학적 제형으로서, 상기 페닐에프린이 30 내지 720 μM 의 농도로 포함되고 케토롤락이 10 내지 270 μM 의 농도로 포함되거나, 바람직하게는 페닐에프린이 90 내지 720 μM 의 농도로 포함되고 케토롤락이 44 내지 134 μM 의 농도로 포함되는 약제학적 제형이 제공된다. 이러한 제형은 또한 보존제-비함유 및 항산화제-비함유일 수 있다.

[0028] 또한, 수성 담체 중에 페닐에프린, 케토롤락 및 완충 시스템을 포함하고, $5+/-3^{\circ}\text{C}$ 내지 $25+/-2^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 6개월 동안 안정한, 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 멸균 액체 약제학적 제형의 제조

방법이 개시되어 있다. 바람직하게는, 상기 제형은, 5+/-3℃ 내지 25+/-2℃의 온도에서 저장하는 경우, 적어도 24개월 동안 안정하다.

[0029] 추가로, 수성 담체 중에 페닐에프린, 케토롤락 및 완충 시스템을 포함하고, 상기 페닐에프린이 30 내지 720 μM의 농도로 포함되고 케토롤락이 10 내지 270 μM의 농도로 포함되거나, 바람직하게는 페닐에프린이 90 내지 720 μM의 농도로 포함되고 케토롤락이 44 내지 134 μM의 농도로 포함되는, 멸균 액체 약제학적 제형의 제조 방법이 개시되어 있다.

발명의 효과

[0031] 본 발명은 페닐에프린 및 케토롤락의 멸균, 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 주사용의 액체 제형을 제공한다. 상기 제형은 안내 관주 담체에 적합하게 주사될 수 있고, 수술 중에 안 조직을 관주하기 위해 사용될 수 있으며, 보존제 및 항산화제와 연관될 수 있는 잠재적 독성을 회피하고 여전히 적절한 안정성을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0033] 본 발명은 이제 첨부 도면을 참조로 하여 예로서 보다 상세히 기재된다.

도 1 내지 12는, 활성 약제학적 성분 농도의 농도, 상이한 완충 시스템, 보존제 EDTA의 첨가 및 보존제 EDTA + 항산화제 나트륨 메타비설파이트의 첨가의 변수와 함께, 활성 약제학적 성분의 분해로부터 관련 물질의 비율의 측정에 의해 결정된 바와 같이, 2-8℃ 내지 60℃의 조절된 온도에서 저장하는 경우에 12개월 기간에 걸쳐 상이한 시점에서 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형의 안정성에 대한 연구 결과를 제공한다.

도 13 및 14는, 4℃ 내지 60℃의 조절된 온도에서 저장하는 경우에 1년 기간에 걸쳐 상이한 시점에서 보존제 EDTA의 존재 또는 부재하에 2개 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형의 안정성에 대한 질소 오버레이의 효과를 평가하는 연구 결과를 제공한다.

도 15 내지 18은, 2-8℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 샘플을 저장한 후에 1개월 기간에 걸쳐 시점에서 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형의 안정성에 대한 상이한 항산화제의 효과를 평가하는 연구 결과를 제공한다.

도 19는 4℃ 내지 40℃의 온도에서 저장하는 경우에 4개월 기간에 걸쳐 고농도 페닐에프린 제형의 안정성을 평가하는 연구 결과를 제공한다.

도 20a 및 20b는 2 내지 8℃에서 30개월 동안 저장한 경우에 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형에서 각각 페닐에프린 및 케토롤락의 효능을 증명한다.

도 21 내지 25는, 관찰되는 산동(도 21 및 22) 및 플레어(도 23 내지 25)의 측정과 함께, 개별적으로 제공되는 경우 및 수정체유화 렌즈 적출 및 교환 수술 동안 평형 염 용액(BSS) 중의 안내 관주를 통해 조합하는 경우에 페닐에프린 및 케토롤락을 평가하는 비-인간 영장류 농도-범위 효능 연구의 결과를 설명한다.

도 26 내지 28은 수정체유화 렌즈 적출 및 교환 수술 동안 BSS 중의 안내 관주를 통해 전달되는 경우에 산동(도 26) 및 플레어(도 27 및 28)에 대한 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형의 효과를 평가하는 비-인간 영장류 연구의 결과를 설명한다.

도 29는 비-인간 영장류에서 수정체유화 렌즈 적출 및 교환 수술 동안 BSS 중에 전달되는 경우에 산동에 대한 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형의 상이한 농도를 평가하는 용량-범위 연구의 결과를 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명은, 산동제로서 페닐에프린 및 항-염증제로서 케토롤락을 포함하는, 안내 및 국소 적용을 포함하여 안 조직에 대한 수술주기 국소 적용을 위한 관주 용액의 멸균 제형을 제공한다. 이들 제형은 보존제 및 항산화제들 다를 함유하지 않고, 여전히 예상치 못한 우수한 안정성을 나타낸다. 이들은 바람직하게는 주사용의 단일-사용 용기에 패키징되고, 안내 수술 전에 대용적의 안내 관주 담체에 주사될 수 있고, 안내 수술, 예를 들면, 백내장 적출 및 렌즈 교환 및 굴절 렌즈 교환 수술 동안 사용될 수 있다.

- [0036] **정의**
- [0037] 본원에 사용된 바와 같은 "보존제"는 안정성을 유지하고 미생물 성장에 의한 분해를 방지하기 위해 약제 생성물에 첨가되는 항균제를 의미한다. 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 통상의 항균성 보존제는 소르브산 및 이의 염, 벤조산 및 이의 염, 칼슘 프로피오네이트, 아질산나트륨(및 "동일반응계"에서 아질산나트륨으로 전환하는 질산나트륨), 아황산염(이산화황, 아황산나트륨, 아황산수소칼륨 등) 및 금속 킬레이트 나트륨 에틸렌디아민 테트라아세트산(또한 에데테이트 이나트륨, EDTA 또는 Na₂ EDTA로서 지칭됨)을 포함한다.
- [0038] 본원에 사용된 바와 같은 "항산화제"는 우선적으로 산소와 반응하고 이에 의해 산화에 기인하여 열화로부터 첨가되는 약제학적 생성물을 보호하는 물질을 지칭한다. 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 수용성 또는 유용성 항산화제의 예는 나트륨 비설파이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 티오설파이트, 나트륨 포름알데히드 설폭실레이트, 1- 및 d-아스코르브산, 아세틸시스테인, 시스테인, 티오글리세롤, 티오글리콜산, 티오락트산, 티오우레아, 디히드레이톨, 글루타티온, 프로필 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 3급 부틸 하이드로퀴논, 아스코르빌 팔미테이트, 노르디하이드로구아아이라트산 및 알파-토코페롤을 포함한다.
- [0039] "보존제-비함유" 용액은 벤즈알코늄 클로라이드 또는 기타 항균제를 포함하지 않는 용액을 지칭한다.
- [0040] "항산화제-비함유" 용액은, 항산화제-비함유 용액이 pH 완충 시스템, 즉 항산화제 활성을 가질 수 있는 하나의 성분을 포함할 수 있지만, 나트륨 메타비설파이트, 또는 단독 기능 또는 항산화제로서의 사용을 위해 포함되는 기타 제제를 포함하지 않는 용액을 지칭한다.
- [0041] "케토롤락"은 염 형태의 케토롤락, 예를 들면, 케토롤락 트로메타민 [(+/-)-5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카복실산:2-아미노-2(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올(1:1)]을 의미한다.
- [0042] "페닐에프린"은 염 형태의 페닐에프린, 예를 들면, 페닐에프린 HCL [(-)-m-하이드록시-a-[(메틸 아미노)메틸]벤질 알콜 하이드로클로라이드]를 의미한다.
- [0043] 소정 약제학적 성분과 관련하여 "관련 물질"은, 제형 중의 약제학적 성분의 전체 농도의 비율로서 표시되는, 성분의 분해로부터 발생하는 물질을 지칭한다. 본 발명과 관련하여 본원에 사용된 바와 같이, "전체 관련 물질"은, 당해 제형 중의 약제학적 성분의 전체 농도의 비율로서 표시되는, 당해 제형 중의 활성 약제학적 성분 케토롤락 및 페닐에프린의 분해로부터 발생하는 모든 관련 물질의 전체를 지칭한다. 관련 물질을 측정하기 위해 사용된 분석을 위해 정량 하한치(예: 0.1%) 미만으로 존재하는 임의의 관련 물질은 전체 관련 물질의 측정에서 합계에 포함되지 않는다. 본원의 예를 첨부하는 도면에서, 성분에 대해 0% 관련 물질에 대한 언급은 분석되는 물질에 대해 정량 하한치(예: 0.1%) 이상의 수준으로 존재하는 성분에 대한 관련 물질이 없음을 의미한다.
- [0044] "안정한"은, 특정 시간의 저장 기간 말기에, 5% 미만의 전체 관련 물질을 함유하는 액체 약제학적 제형을 지칭한다. 한 가지 실시형태에서, 안정한 액체 제형은 적어도 6개월의 기간 동안 5+/-3℃(즉, 2-8℃) 내지 25+/-2℃(즉, 23-27℃)의 온도에서 안정하다. 바람직한 실시형태에서, 적합한 액체 제형은 적어도 1년의 기간 동안 5+/-3℃ 내지 25+/-2℃의 온도에서 안정하다. 바람직한 실시형태에서, 안정한 액체 제형은 적어도 24개월의 기간 동안 5+/-3℃ 내지 25+/-2℃의 온도에서 안정하다. 바람직한 실시형태에서, 적합한 액체 제형은 적어도 30개월의 기간 동안 5+/-3℃ 내지 25+/-2℃의 온도에서 안정하다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 안정한 제형은 소정 저장 기간 후에 1.0% 미만의 전체 관련 물질을 갖는다.
- [0045] 용어 "약"은 5%, 10%, 15% 이하일 수 있고 소정 수치의 20%를 포함할 수 있는 기재된 제형 성분의 농도의 변화가 존재할 수 있는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 문구 "약 20 mM 시트르산나트륨을 갖는 제형"은 당해 제형이 16 mM 내지 24 mM 시트르산나트륨을 가질 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0046] 용어 "멸균"은 무균적으로 처리되고 생존 세균, 진균 또는 기타 미생물을 결여하는 약제학적 제품을 지칭한다.
- [0048] **약제학적 제제**
- [0049] 본 발명은 2개의 활성 약제학적 성분(API), 산동제로서의 페닐에프린 및 항-염증제로서의 NSAID 케토롤락의 조합의 안정한, 액체 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 약제학적 제형을 제공한다.
- [0050]

[0051] 케토롤락

[0052] 본 발명의 바람직한 제형에서 "케토롤락"은 케토롤락 트로메타민 염 [(+/-)-5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카복실산:2-아미노-2(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올 (1:1)]로서 포함된다. 케토롤락은 비스테로이드성 항-염증 약물의 피롤로-피롤 그룹의 구성원이다. 케토롤락 HCL은, 모두 물에 균등하게 가용성인 3개의 결정 형태로 존재할 수 있는 R-(+) 및 S-(-) 에난티오머의 라세미 혼합물이다. 이 제제는 광에 장시간 노출시에 변색하고, 따라서 광 차폐된 팩키징(예: 상부-박싱 또는 앰버 바이알의 사용)이 본 발명의 제형의 팩키징에 적합하게 사용될 수 있다.

[0054] 페닐에프린

[0055] "페닐에프린"은 페닐에프린 HCL [(-)-m-하이드록시-a-[(메틸 아미노)메틸]벤질 알콜 하이드로클로라이드] 등의 염 형태의 페닐에프린을 의미한다. 페닐에프린은 알파 수용체 교감신경 작동제이다. 페닐에프린 HCL은 물 및 알콜에 자유롭게 가용성이다.

[0057] 수성 담체

[0058] API는 담체로서 수성 용매에 첨가되고, 본 발명자들은 어떠한 가용화제도 요구되지 않는 것을 결정했다. 수성 담체는 적합하게는 주사용의 물(WFI)이고, 이는 증류수의 멸균 용질-비함유 제제이다. 또는, 안내 조직에 유해하지 않고 제형의 안정성에 악영향을 미치지 않는 기타 수성 담체, 예를 들면, 탈이온수, 또는 안정성에 대한 잠재적 영향을 최초로 평가한 후에, 하기 기재된 것과 같은 염수 또는 평형 염 용액이 사용될 수 있다.

[0060] 완충 시스템

[0061] 본 발명의 제형은 5.8 내지 6.8의 pH 및 바람직하게는 약 6.3의 pH로 조절된다. 수산화나트륨 및 염산을 필요에 따라 첨가하여 당해 제형을 이러한 pH로 조절할 수 있다. 목적하는 pH는 완충 시스템의 사용시까지 적합하게 유지된다. 이러한 한 가지 적합한 시스템은 시트르산 일수화물 및 시트르산나트륨 탈수화물을 포함하는 시트레이트 완충제이고, 또 다른 적합한 시스템은 이염기성 인산나트륨 및 일염기성 인산나트륨을 포함하는 인산나트륨 완충제이다. 어느 하나의 완충 시스템은 10 mM 내지 100 mM 범위의 적절한 농도로 사용될 수 있고, 적합하게는 20 mM일 수 있다. 실시예 1에서 하기 기재된 바와 같이, 시트르산나트륨은 보존제-비함유 제형에 사용하기 위한 바람직한 완충제이다. 이가 양이온을 킬레이트화하는 능력을 갖고 따라서 산화를 방지할 수 있는 시트레이트 완충제 중의 시트르산은 완충 효과 뿐만 아니라 항산화 효과를 제공한다. 그러나, 이의 존재는, 다른 항산화제가 하는 것과 같이(하기 실시예 3), 안정성을 저하시키지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항산화제 비함유"는 다른 항산화제의 사용을 배제하지만 완충 시스템의 일부로서 포함되는 시트르산 등의 완충제의 사용을 배제하는 것은 아니다.

[0063] 기타 부형제 비함유

[0064] 본 발명의 추가의 양태에서, 임의의 보존제 또는 항산화제를 포함하지 않는 이외에, 본 발명에 따르는 제형은 또한 완충 시스템 이외의 임의의 부형제를 포함하지 않는다. 예를 들면, 에탄올 또는 에탄올 등의 가용화제는 사용되지 않는다(즉, 당해 제형은 가용화제-비함유이다). 본 발명의 바람직한 제형은 주사용 물에 2개의 API 및 완충 시스템으로 실질적으로 이루어져, 안내 조직에 대한 독성의 감소된 가능성을 갖는 매우 순수한 제형을 제공한다.

[0066] 단일-사용 용기

[0067] 본 발명의 추가의 양태에서, 본 발명의 페닐에프린 및 케토롤락 조합 제형은 이러한 단일-사용을 촉진시키고 다중-사용 투여를 촉진시키지 않는 용기에 안내 수술 동안 단일 사용에 충분한 양으로 함유된다. 따라서, 안내관주 담체의 표준 용기에 첨가될 필요가 있는 약물 조성물의 양에 상당하거나 이보다 약간 많은(즉, 25% 이하의 과량) 본 발명에 따라 제형화된 약물 조성물의 충분한 양은 주사에 의해 약물 조성물의 분배를 촉진시키는 단일

사용 용기에 함유된다. 예를 들면, 페닐에프린 및 케토를락 조합 약물 조성물의 목적하는 단일-사용 양은, 약물 조성물을 인출하기 위해 피하 주사바늘이 삽입할 수 있는 격막을 포함하는 스톱퍼 또는 기타 클로저로 밀폐된 유리 바이알에 캡키징되거나, 사전충전된 시린지에 캡키징될 수 있다. 적합한 용기 및 클로저 시스템의 한 가지 예는 웨스트 20 mM 회색 부틸 스톱퍼 및 20 mM 플립-오프 실을 갖는 5 mL USP 유형 1 보로실리케이트 폴린트 유리 바이알이다.

[0068] 용기를 밀폐시키기 전에, 하기 실시예 2에 기재된 결과에 기초하여, 본 발명에 따라 제형화된 약물 조성물을 질소 오버레이에 노출시키는 것이 바람직하다(즉, 바이알을 밀봉하기 전에, 바이알 중의 헤드 공간으로부터의 공기를 질소로 대체). 용액을 통해 불활성 기체를 산포하는 것과 같이, 공기를 배기시키고 이를 불활성 기체로 대체하는 한 가지 방법이 또한 이용될 수 있다.

[0070] 안내 관주 담체

[0071] 페닐에프린 및 케토를락 조합 약물 조성물(즉, 조합 약물 생성물)은 안내 또는 국소 관주 또는 세척에 의해 투여 전에 안내 관주 용액의 백, 병 또는 기타 용기 내로 주사함으로써 적합하게 첨가된다. 적합한 안내 관주 용액은 염수, 락테이트화된 링거 용액, 평형 염 용액 또는, 수성 제형과 적합성이 있고 안 조직에 유해하지 않은 임의의 기타 관주 용액을 포함한다. 한 가지 적합한 안내 관주 담체는 하나 이상 및 바람직하게는 모든 하기 보조제를 포함한다: 생리학적 평형 염 용액을 제공하기에 충분한 전해질; 세포 에너지 공급원; 완충제; 및 유리-라디칼 스캐빈저. 한 가지 적합한 용액(하기 실시예에서 "평형 염 용액" 또는 "BSS"로서 지칭됨)은 다음을 포함한다: 50 내지 500 mM 나트륨 이온, 0.1 내지 50 mM 칼륨 이온, 0.1 내지 5 mM 칼슘 이온, 0.1 내지 5 mM 마그네슘 이온, 50 내지 500 mM 클로라이드 이온 및 0.1 내지 10 mM 포스페이트의 전해질; 10 내지 50 mM의 농도로 완충제로서 중탄산염; 1 내지 25 mM의 농도로 텍스트로즈 및 글루코즈로부터 선택된 세포 에너지 공급원; 및 0.05 내지 5 mM의 농도로 유리-라디칼 스캐빈저(즉, 항산화제)로서 글루타티온.

[0072] 본 발명의 조합 약물 조성물을 희석시키고 투여하는 적합한 방법의 한 가지 예는 하기 표 2에서 제형 2로 기재된 본 발명의 제형을 이용한다. 단일 사용을 위한 의도된 용량으로서 4.0 mL 및 과량의 0.5 mL를 포함하여 이 용액의 4.5 mL의 분액이 멸균 밀폐된 단일-사용 바이알에 함유되고, 안내 수술 동안 투여를 위한 관주 용액과의 혼합을 위해 의도된다. 바이알로부터, 4 mL는 시린지에 의해 인출하고, 눈의 국소 전달을 위해 관주 용액 중의 483 μ M 페닐에프린 및 89 μ M 케토를락의 최종 농도를 제공하기 위해 BSS의 500 mL 백 또는 병 내로의 주사에 의해 BSS 500 mL와 혼합한다.

[0073] 본 발명의 또 다른 양태에서, 관주를 위한 멸균 액체 약제학적 제형이 제공될 수 있고, 여기서 페닐에프린 및 케토를락은, 수술 동안 안내 조직으로의 국소 전달에 필요한 각각의 활성 약제학적 성분의 농도로 희석되고 멸균 백, 병 또는 기타 단일-사용 관주 용기 내에 함유되도록 안내 관주 담체 내에서 이미 혼합된다. 예를 들면, 관주를 위한 이러한 제형은 30 내지 720 μ M 농도의 페닐에프린 및 10 내지 270 μ M 농도의 케토를락을 포함할 수 있거나, 바람직하게는 90 내지 720 μ M 농도의 페닐에프린 및 44 내지 134 μ M 농도의 케토를락을 포함할 수 있다. 한 가지 실시양태에서, 페닐에프린 및 케토를락 조합물은 안내 관주 담체로서 상기 기재된 바와 같은 것 등의 평형 염 용액 중에서 혼합된다. 관주를 위한 이러한 약제학적 제형은 적합하게는 전체적으로 보존제-비함유 및 항산화제-비함유일 수 있거나, 상기 기재된 평형 염 용액 중의 글루타티온 등과 같이 비-약물의 안내 관주 담체에 전형적으로 포함되는 항-산화제만을 임의로 포함하고 보존제를 포함하지 않을 수 있다.

[0075] 예시적 제형

[0076] 상기 기재한 바와 같이, 본 발명의 안정한 액체 약제학적 제형은 완충된 수성 담체 중에 페닐에프린 및 케토를락을 포함한다. 본 발명의 조합 약물 조성물 중의 페닐에프린의 적합한 농도는 10 mM 내지 500 mM, 및 바람직하게는 45 mM 내지 112 mM의 범위이다. 본 발명의 조합 약물 조성물 중의 케토를락의 적합한 농도는 2 mM 내지 75 mM, 및 바람직하게는 8.5 mM 내지 24 mM의 범위이다. 시트르산나트륨 완충 시스템 등의 완충 시스템은 적합하게는 10 내지 100 mM, 및 바람직하게는 약 20 mM의 농도로 적합하게 포함된다. 본 발명에 따르는 2개의 예시적 제형은 하기 표 1 및 2에 기재되어 있다. 각각의 경우에, 수산화나트륨 및/또는 염산은 pH를 약 6.3으로 조절하기 위해 제형을 제조할 때에 필요에 따라 첨가할 수 있다.

[0077]

예시적 제형 1

주사용 물에 첨가된 성분(USP)	바람직한 농도		적합한 농도		대표적 회석된 투약 농도 (μ M)	
	mg/mL	mM	mg/mL	mM	바람직	적합
페닐에프린 HCl	18.33	90	13.7-22.9	68-112	720	360-1,080
케토롤락 트로메타민	4.24	11.25	3.2-5.3	8.5-14	89	44-134
시트르산 일수화물	0.24*		0.12-1.20**			
시트르산나트륨 이수화물	5.48*		2.74-27.4**			

[0078]

* 20 mM 시트레이트 완충제에 상응.

[0079]

** 10 mM 내지 100 mM 시트레이트 완충제에 상응.

표 2

[0081]

예시적 제형 2

주사용 물에 첨가된 성분(USP)	바람직한 농도		적합한 농도		대표적 회석된 투약 농도 (μ M)	
	mg/mL	mM	mg/mL	mM	바람직	적합
페닐에프린 HCl	12.37	60.75	9.2-15.5	45-76	483	240-720
케토롤락 트로메타민	4.24	11.25	3.2-5.3	8.5-14	89	44-134
시트르산 일수화물	0.24*		0.12-1.20**			
시트르산나트륨 이수화물	5.48*		2.74-27.4**			

[0082]

* 20 mM 시트레이트 완충제에 상응.

[0083]

** 10 mM 내지 100 mM 시트레이트 완충제에 상응.

[0085]

제형에 포함된 약제학적 활성 성분의 양은 몰 비로 표시될 수 있다. 페닐에프린 대 케토롤락의 몰 비는 1:1 내지 13:1의 범위일 수 있고, 보다 적합하게는 3:1 내지 10:1의 범위일 수 있다. 상기 표 1에서 제형 1로 표시된 바와 같이 페닐에프린 및 케토롤락의 예시적 몰 비는 8:1의 페닐에프린 대 케토롤락이다. 상기 표 2에서 제형 2로 표시된 바와 같이 페닐에프린 및 케토롤락의 예시적 몰 비는 5.4:1의 페닐에프린 대 케토롤락이다.

[0086]

국소 전달을 위한 안내 관주 담체 내로 본 발명의 제형의 회석 후, 페닐에프린의 투약 용량은 3 내지 7,200 μ M, 보다 적합하게는 30 내지 720 μ M, 보다 바람직하게는 90 내지 720 μ M, 보다 더 바람직하게는 240 내지 720 μ M 및 가장 바람직하게는 약 483 μ M일 수 있다. 국소 전달을 위한 안내 관주 담체 내로 본 발명의 제형의 회석 후, 케토롤락의 투약 농도는 3 내지 900 μ M, 보다 적합하게는 10 내지 270 μ M, 보다 바람직하게는 44 내지 134 μ M, 보다 더 바람직하게는 30 내지 90 μ M 및 가장 바람직하게는 약 90 μ M일 수 있다.

[0088]

사용 방법

[0089]

본 발명의 안정한 액체 제형은 다양한 안과 수술에서 안내 관주 담체와 혼합한 후에 이용될 수 있다. 이들은 백내장 적출 및 렌즈 교환 및 굴절 렌즈 교환 수술, 각막 이식 수술 및 유리체망막 수술 및 녹내장의 섬유주 절제술을 포함한다.

[0090] 본 발명의 조합 약물 조성물을 희석 및 투여하는 적합한 방법의 한 가지 예는 상기 표 2에서 제형 2로서 기재된 본 발명의 제형을 이용한다. 조성물 4.5 mL를 함유하는 멸균 단일-사용 5 mL 바이알이 제공되고, 이로부터 조성물 4 mL는 시린지에 의해 인출되어, 483 μ M 페닐에프린 및 89 μ M 케톨락의 최종 농도를 제공하기 위해 BSS의 500 mL 백 또는 병 내로 주사에 의해 BSS 500 mL와 혼합된다. 이 용액은 수술 전체에 걸쳐 일정 농도로 눈의 전방을 통해 관주된다. 이와 같이, 본 실시예에서, 약물 생성물은 수술 동안 전방내 투여된다.

[0091] 활성 약제학적 제제는 안내 관주 담체 중에 희석 농도로 포함된다. 당해 제제의 농도는 외과 수술 동안 안 조직에 직접 국소 적용을 위해 본 발명의 교시에 따라 측정된다. 용액의 적용은 수술시에 수행할 수 있다: 즉, 수술중; 수술전 및 수술 후; 수술내 및 수술후; 또는 수술전, 수술내 및 수술후.

[0092] 본원 및 첨부 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나 (a, and)" 및 "상기 (the)"는, 당해 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "부형제"에 대한 언급은 복수의 이러한 부형제 및 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 이의 등가물 등을 포함한다.

[0093] 본원에 언급된 간행물은 본 발명의 출원일 전에 단지 이들의 개시를 위해 제공된다. 이는 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 간행물에 선행하는 권리가 없다는 승인으로서 해석되어서는 않된다. 추가로, 제공된 간행물의 일자 는 독립적으로 확인될 필요가 있는 실제의 공개일과 상이할 수 있다. 모든 인용문헌은 참조로서 본원에 도입된다.

[0095] 실시예

[0096] 실시예 1 내지 5

[0097] 하기 실시예 1 내지 5에 기재된 연구에서, 관련 물질(RS)의 존재 및 효능은, 분해 생성물의 존재를 나타내는 검출된 관련 물질의 비율의 증가와 함께, 안정성의 지표로서 UV 검출기를 사용한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC-UV)에 의해 측정했다. 이들 연구에서, HPLC-UV는 조르박스(Zorbax) XDB-C8, 5 μ M, 1.2 mL/분의 유속을 갖는 4.6 mM $\times$ 150 mM 컬럼을 사용했다. 이동상 A 및 B는 다음과 같다: 이동상 A: 650 mL의 1.1 mg/mL 1-옥탄설폰산, pH 3.0:50 mL의 Milli-Q 물:300 mL 메탄올. Milli-Q 물: 300 mL 메탄올; 이동상 B: 300 mL의 1.1 mg/mL 1-옥탄설폰산, pH 3.0:50 mL의 Milli-Q 물:650 mL 메탄올. 사용된 희석제는 이동상 A였다. 40분 내에 100% B로 100% A의 구배를 사용했다. 280 nm UV 검출기를 사용했다.

[0099] 실시예 1: 보존제 및 항산화제의 사용에 의존하고 상이한 완충제를 사용한 제형의 안정성 비교

[0100] 연구는 수용액 중의 각각 5 mM 또는 1 mM의 동일한 농도에서 2개 활성 약제학적 성분(API), 페닐에프린 HCl(PE) 및 케톨락 트로메타민(KE)의 조합물의 상이한 제형을 비교하기 위해 수행했다. 2개의 상이한 완충 시스템을 사용하여 용액을 3개의 상이한 pH: 7.4의 pH를 위해 20 mM 인산나트륨 완충제(이염기성 인산나트륨 및 일염기성 인산나트륨); 6.5의 pH를 위해 20 mM 시트르산나트륨 완충제(시트르산 일수화물 및 시트르산나트륨 탈수화물); 및 5.5의 pH를 위해 20 mM 시트르산나트륨 완충제. 이들 API의 4개 보존제-비함유 및 항산화제-비함유 제형을 개발했고, 각각은 다음과 같이 저장 및 샘플링을 위해 복수의 1 mL 바이알에 등분했다:

표 3

[0101]

제형 ID	pH	완충제	API 농도
F1	7.4	인산나트륨	5 mM KE
			5 mM PE
F2	6.5	시트르산나트륨	5 mM KE
			5 mM PE
F3	5.5	시트르산나트륨	5 mM KE
			5 mM PE
F4	4.5	시트르산나트륨	1 mM KE
			1 mM PE

[0103] 이어서, 추가의 제형은 보존제 또는 항산화제를 첨가하지 않음으로써(대조군 그룹) 또는 보존제 나트륨 에틸렌디아민 테트라아세트산(에데테이트 이나트륨 또는 EDTA로서 또한 지칭됨) 또는 EDTA + 항산화제 나트륨 메타비설파이트를 첨가함으로써 다음과 같이 제조했다:

표 4

연구 그룹	연구 조건			
그룹 1 (G1)	F1	F2	F3	F4
그룹 2 (G2)	F1 + 0.05% w/v EDTA	F2 + 0.05% w/v EDTA	F3 + 0.05% w/v EDTA	F4 + 0.05% w/v EDTA
그룹 3 (G3)	F1 + 0.05% w/v EDTA + 0.05% w/v Na 메타비설파이트	F2 + 0.05% w/v EDTA + 0.05% w/v Na 메타비설파이트	F3 + 0.05% w/v EDTA + 0.05% w/v Na 메타비설파이트	F4 + 0.05% w/v EDTA + 0.05% w/v Na 메타비설파이트

[0106] 이어서, 이들 그룹 각각에서 다양한 제형의 샘플을 2-8℃, 25℃, 40℃ 또는 60℃의 조절된 온도에서 광 차폐 조건하에 저장했다. 각 제형의 샘플을 12개월에 걸쳐 다양한 시점에서 인장하고, 각각의 API에 대한 관련 물질을 측정함으로써 결정되는 API의 분해에 대해 분석했다. 이 연구의 결과는 도 1 내지 12의 표에 기재되어 있고, 하기 결론에 도달했다.

[0108] 1개월 저장 후의 안정성 평가에 기초:

[0109] 1. 대조군 그룹(G1)은 두 API가 7.4의 pH에서 인산나트륨 완충제 중에서 및 6.5의 pH 및 5.5의 pH에서 시트르산나트륨 완충제 중에서 안정한 것을 입증했다. 제시된 대조군 그룹은 60℃에서 약간의 분해를 나타내고, pH 4.5(시트르산나트륨)은 최대를 나타낸다.

[0110] 2. G1 그룹과 비교하여 G2 그룹은 EDTA가 보다 높은 온도에서 PE의 분해를 억제하는 것을 입증한다.

[0111] 3. G3 그룹은 놀랍게도 Na 메타비설파이트가 승온에서 API, 특히 KE의 분해를 현저히 증가시키는 것을 입증한다. 추가로, 1개월에서, 40℃ 및 60℃에서 저장한 일부 G3 샘플은 황색으로 변했다.

[0113] 6개월 저장 후의 안정성 평가에 기초:

[0114] 4. EDTA는 놀랍게도 6.5의 pH에서 API, 특히 시트레이트 완충제 중에서 안정성에 대한 현저한 효과를 갖는 것으로 나타나지 않는다.

[0115] 5. 6개월에서 관련 물질의 최대 비율 증가는 60℃에서 유지된 샘플에서 발생한다.

[0116] 6. 두 API는, 특히 6.5의 pH에서 시트레이트 완충제 중에서 40℃에서 관련 물질의 약간의 비율 증가와 함께, 4℃ 및 25℃에서 안정한 것으로 나타난다.

[0117] 6개월에서, 40℃ 및 60℃에서의 샘플은 밝은 황색을 나타내지만, 가시적 침전 또는 결정화는 나타나지 않는다.

[0119] 실시예 2: 안정성에 대한 질소 오버레이의 효과

[0120] 이어서, 연구는 질소 오버레이의 효과를 결정하기 위해 수행했다(즉, 바이알을 밀봉시키기 전에 바이알 중의 헤드 공간으로부터의 공기를 질소로 대체). 실시예 1의 제형 F2(수용액에서 pH 6.5로 조절된 시트르산나트륨 완충제 중의 5 mM 케토롤락, 5 mM 페닐에프린)을 보존제 또는 항산화제의 첨가 없이(그룹 1, G1) 또는 보존제로서 0.05% w/v EDTA의 첨가와 함께(그룹 2, G2) 평가했다. 각 API에 대한 관련 물질은 4℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 샘플을 저장한 후에 1년에 걸쳐 시점에서 측정했다.

[0121] 이 연구 결과는 도 13 및 14에 제시되어 있고, 질소 오버레이의 사용이, 산소 함유 공기의 존재와 비교하여, 특히 40℃ 및 60℃의 승온에서 두 API의 분해를 현저히 감소시켰음을 입증한다. 질소 오버레이를 사용하는 경우, EDTA의 존재 또는 부재는 API의 안정성에 대해 약간의 차이를 생성했다.

[0123] **실시예 3: 안정성에 대한 상이한 항산화제의 효과**

[0124] 이어서, 연구는 보존제로서 0.05% w/v EDTA를 또한 포함하는 실시예 1의 제형 F2(수용액에서 pH 6.5로 조절된 시트르산나트륨 완충제 중의 5 mM 케토롤락 및 5 mM 페닐에프린)에 대해 항산화제를 첨가하는 효과를 평가하기 위해 수행했다(그림 2, G2). 평가된 항산화제는 0.1% 아스코르브산(A1), 0.1% L-시스테인 HCL 일수화물(A2), 0.1% L-글루타티온, 환원(A3) 및 0.1% 모노티오글리세레이트(A4)였다. 각각의 API에 대한 관련 물질은 2-8℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 샘플을 저장한 후에 1개월에 걸쳐 시점에서 측정했다.

[0125] 이 연구 결과는 도 15 내지 18에 제시되어 있고, 1개월 시점에서 이들 4개 항산화제 각각이 놀랍게도 특히 40℃ 및 60℃의 승온에서 각 API의 분해를 증가시켰음을 입증한다.

[0127] **실시예 4: 보다 고농도의 페닐에프린의 안정성의 평가**

[0128] 페닐에프린 HCl 및 케토롤락 트로메타민 조합 제형 중의 페닐에프린의 농도가 페닐에프린의 안정성에 대한 유해한 효과 없이 증가될 수 있는지를 평가하기 위해, 6.5의 pH로 조절되고 보존제, 항산화제 또는 기타 부형제를 첨가하지 않은 시트르산칼슘 완충제 중의 450 mM 페닐에프린의 수성 제형을 제조하고, 샘플을 4개월에 걸쳐 4℃ 내지 40℃의 온도에서 저장하는 경우에 평가했다.

[0129] 이 연구 결과는 도 19에 제공된다. 이러한 고농도 페닐에프린 제형은 4개월 동안 4℃ 내지 30℃에서 안정했다.

[0131] **실시예 5: 페닐에프린 및 케토롤락 조합의 확장 안정성의 평가**

[0132] 확장 안정성 연구는 임의의 보존제 또는 항산화제의 첨가 없이 pH 6.5로 조절된 20 mM 시트르산나트륨 완충제 중의 페닐에프린 HCl(12.37 mg/mL) 및 케토롤락 트로메타민(4.24 mg/mL)의 고정된 조합의 제형에 대해 수행했다. 5 mL USP 유형 1 유리 바이알에 분액한 제형의 샘플을 다이코(Daiko) D777-1 플루로텍(Flurotec[®]) 코팅된 20 mM 스토퍼로 밀폐하고, 반전 저장하고, 광 차폐를 위해 호일로 싸 다음, 장기간(5±3℃) 및 촉진 저장 조건(25±2℃/60±5% RH)하에 유지했다. 각각의 바이알은 0.5 mL 과량을 포함하여 용액 4.5 mL를 함유했다.

[0133] 이들 조건하에 30개월 저장후에 측정하는 경우, 생성물 외관, 용액의 pH 또는 효능의 측정가능한 변화는 없었다. 이러한 30개월 시점에서, 5℃ 및 25℃에서의 저장은 각각 전체 1.17% 및 1.36% 관련 물질을 제공했다. 2℃ 내지 8℃의 표지된 저장 조건하에 유지된 이러한 제형에 대해 페닐에프린 HCl 및 케토롤락 트로메타민의 측정된 효능의 그래프 표시는 각각 도 20a 및 20b에 제공된다. 이들 도면에서 입증된 바와 같이, 30개월을 통해 관찰된 효능의 현저한 감소는 없었다(3개 바이알은 각각의 시점에서 분석했다).

[0135] **실시예 6 내지 9**

[0136] 하기 실시예 6 내지 9는 본 발명에 따르는 페닐에프린 HCl 및 케토롤락 트로메타민 조합 제형의 시험관내 연구 결과를 제공하며, 이는 관주 용액 내로의 주사에 의해 회식시킨 다음, 렌즈 대체 및 교환 수술 동안 안내 관주에 사용했다. 하기 제형이 이러한 일련의 연구에서 평가되었다: (a) 페닐에프린 HCl 단독(PE), (b) 케토롤락 트로메타민 단독(KE), (c) 페닐에프린 HCl 및 케토롤락 트로메타민의 조합(PE-KE) 또는 (d) 활성 약제학적 성분 없음(비히클 대조군), 각각의 경우에 임의의 보존제 또는 항산화제의 첨가 없이 pH 6.5로 조절된 20 mM 시트르산나트륨 완충제를 포함하는 수용액에서 제형화했고, 각각의 경우에 2.5 mL 분액으로 제공했다. 각각의 경우에, 제형의 분액은 하기 기재된 바와 같이 특정 최종 투약 농도로 관주 비히클 담체로서 평형 염 용액(BSS, Baxter Healthcare, produce code 1A7233)에 주사했다. 연구는 또한 하기 기재된 정도로 프로파라카인 HCl(0.5%, Bausch & Lomb), 트로피카미드(1.0%, Bausch & Lomb) 및 시프로플록사신 HCl(3%, Alcon)을 사용했다.

[0137] 시험 제제의 산동 및 항-염증 특성은 인간 수정체유화 수술의 아프리카 그린 원숭이 모델에서 평가했다. 수술 전에, 기준선 측정 및 평가는 각각의 원숭이에서 양쪽 눈에 대해 수행하여, 코와 FM-500 기구를 사용하여 생체 현미경 및 정량적 플레어 광도측정하에 정성적 스코어에 의해 동공 직경, 렌즈 및 홍채 완전성, 각막 두께 및 전방 플레어 및 세포 수를 측정했다. 폴리메틸 메타크릴레이트(P MMA) 인공 렌즈를 사용한 렌즈 교환에 의한

수정체유화 수술은 스토르츠 프리미어(Storz Premier) 전방 수정체유화 기계를 사용하여 수행했다. 당해 수술은 수술 위치 변동을 최소화하고 좌측 눈을 대조군으로 사용하고 유도된 임의의 가능한 시력 상실의 결과를 최소화하기 위해 단지 우측 눈에 대해 수행했다.

[0138] 시험 동물은 국소 프로파라카인의 1 액적으로 증가시킨 케나민/크실라진 마취하에 복와위로 위치시켰다. 작은 절개를 MVR 20G 란스 블레이드로 우측 눈의 각막에 생성하고, 이를 통해 0.4 내지 0.6 mL의 점탄성물(2% 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, CyeCoat, Eyekon Medical)을 점탄성 주사기에 의해 전방에 도입했다. 각막 절개는 2.65 mm 직선 투명 각막 이중-사면 블레이드를 사용하여 각막윤에 1.0 mm 전방에 생성했다. 관주는 점탄성물을 제거하고 시험 관류액을 도입하기 위해 수정체유화 핸드 피스로 적용했다. 전체 4분의 관주 후, 관주를 중단하고, 전방을 점탄성물로 채충전했다. 수정체낭절개를 수행하고, 수정체유화 선단을 유정체유화 에너지의 적용과 함께 전방에 재도입하여, 렌즈를 파단하고 흡인 및 렌즈 단편 제거를 가능하게 했다. 관주는 모든 처리 그룹에 대해 안내 관류 전달을 표준화하기 위해 렌즈 제거 후에 소장 기간 동안 연장했다(관주의 이러한 수정체유화 세그먼트 동안 전체 14분). 수정체유화 및 관주 수술 후, P mMA 안내 렌즈(IOL)을 삽입하고, 추가로 2분의 관주를 수행하고, 이어서 각막 절개부를 2개의 12.0 나일론 봉합사로 밀폐시켰다. 하기 기재된 바와 같이, 시험 유체 또는 비히클 대조군을 사용한 관주는 수정체유화 및 렌즈 교환 전에, 동안 및 후에 20 mL/분의 유속으로 전체 20분 동안 수행했다.

[0139] 이들 연구에서, 레이저 플레어 광도측정은 코와 FM-500(Kowa Company, Tokyo Japan)을 사용하여 기준선, 외과 수술의 개시 후 4.5, 24, 48시간 및 1주 후에 수행했다. 코와 FM-500은 전방 플레어를 정량화하기 위해 레이저 광 산란을 측정한다. 레이저는 전방 및 단백질 분자로 지향되고, 염증 반응 동안 전방으로 방출되고, 초점 산란 레이저 광을 통과한다. 이러한 광 산란은 양자 수/밀리초로서 광전자증폭기에 의해 정량화된다. 각각의 관찰 시점에서, 측정치는 7개의 허용되는 측정치(2개 배경 측정치 사이의 차 < 15%)가 수득될 때까지 수집하고, 최저 및 최고 판독치는 삭제하고, 평균치 +/- 표준 편차는 제조업자에 의해 지정된 바와 같이 계산했다.

[0140] 산동 효과의 시간 경과에는 관류 과정 동안 동공의 비디오 녹화를 통해 기록했다. 동공 직경 및 리드 검경의 고정된 폭(11 mm)을 스크린 이미지로 측정하여, 동공 직경의 계산을 mm로 가능하게 했다. 측정은 각각의 기록된 과정에 대해 비디오 시간 log에 따라 주입 절차의 과정 동안 주기적 간격으로 생성했다.

[0141] 일차 효능 변수는 동공 직경 및 레이저 플레어 광도 측정이다. 일차 효능 변수는 SAS(SAS Institute Inc.)를 사용하는 포스트 hoc 스튜던트 뉴만-케울 시험으로 1방향 반복 측정 ANOVA 방법을 사용하여 프로토콜 정확한 모집단(주요 프로토콜 편차 없이 연구를 완성한 모든 대상체)에서 분석했다. ANOVA 분석의 조건은 순서(=시간, 캐리오버 효과와 혼동), 눈, 원숭이 및 처리를 포함했다. 적절한 모델-기반 비교는 모든 시점에서 동공 직경 및 플레어 측정에 대해 $p < 0.05$ 의 유의 수준에서 처리 차이를 검출하기 위해 사용했다.

[0143] 실시예 6: 수정체유화 외과적 모델에서 수술중 관주 후에 페닐에프린 및 케토롤락의 농도-범위 연구

[0144] 비-GLP 연구는, 백내장 수술 동안 BSS에서 안내 관주를 통해 개별적으로 제공되고 조합되는 경우, PE 및 KE를 평가하기 위한 농도-범위 효능 연구로서 수행했다. 목적은 산동 및 염증 중점 둘 다에 대한 각 체제의 이점을 평가하기 위한 것이었다.

[0145] 상 1로 지정된 제1 일련의 실험에서, 16마리 동물을 4개 그룹으로 나누고, 수정체유화 수술의 이러한 모델에서 BSS 관주 용액 중의 페닐에프린의 최대 유효 농도를 확립하기 위해 연구했다. 상 1 코호트 중의 4마리 원숭이에게 트로피카미드, 무스카린 산동제를 제공하여, 양성 대조군으로 사용하고 표준 국소 수술전 전달 경로에 의한 적절한 동공 확장하에 목적하는 중점 측정의 결정을 가능하게 했다. 페닐에프린 처리 그룹은 저농도(3 μ M), 중농도(10 μ M), 고농도(30 μ M) 및 최고농도(90 μ M)의 페닐에프린-함유 BSS 관류액을 제공했다. 저농도 및 최고농도 처리 그룹은 각각 2마리 동물로 구성되었고, 이러한 결정은 상 1 부분이 진행중이기 때문에 보다 고농도의 페닐에프린을 평가하기 위해 이루어졌다. 페닐에프린 효능의 일차 중점은 산동이였다. 수술 후의 염증 중점이 또한 평가되었다.

[0146] 페닐에프린 부재하에 또는 페닐에프린을 3.0 μ M, 10 μ M, 30 μ M 또는 90 μ M의 농도로 함유하는 BSS 관류액은 수정체유화 주사바늘을 통해 전달했다(표 1 참조). 단계 1 관주(0:00 내지 2:00분)는 점탄성을 제거하고 페닐에프린의 산동 효과를 평가하기 위해 적용했고, 단계 2 관주(2:00 내지 4:00분)를 통해 계속하고, 이후 점탄성을 전방에 재도입하고, 수정체절개를 수행했다. 단계 3 관주(4:00 내지 18:00분)은 수정체절개 후에 개시하고, 전체 14분 동안 계속하고, 이의 초기 단계 동안 렌즈를 단편화하고 수정체유화 에너지의 적용에 의해 흡인시켰

다. 단계 4 관주는 당해 수술 동안 도입된 점탄성 물질을 평가하고 임의의 추가 렌즈 단편을 제거하기 위해 P mMA 렌즈의 도입 후에 수행했다. 트로피카미드 대조군 동물은 BSS 단독을 사용한 전방 관주의 개시 20분 전에 1% 트로피카미드의 2개 점적으로 전처리했다.

[0147] 최초의 몇몇 동물 수술 후, 초기 사전-수정체유화 관주의 기간은 최대 동공 확장을 포획하기 위해 2분에서 4분으로 연장했다.

[0148] 상 2로 지정된 제2 일련의 실험은, 저농도, 중농도 및 고농도의 케토롤락을 함유하거나 케토롤락을 함유하지 않는(음성 대조군) BSS 관류액을 사용하는 수정체유화 수술 후에 산동 및 염증을 평가했다. 전방 관류는 케토롤락 및 BSS 단독의 산동 효과를 평가하기 위해 관주 용액 중에 산동제를 사용하지 않고서 개시했다. 관주 및 산동의 평가 2분 후, 상 1 실험에서 산동을 달성하는데 효과적인 것으로 밝혀진 페닐에프린의 농도(30 μ M)를 관류 용액에 포함시켜, 수정체유화 수술을 수행하기에 충분한 확장을 제공했다. 케토롤락 효능에 대한 이차 종점은 산동이고, 일차 종점은 레이저 플레어 광도측정, 전방 염증의 실증 척도였다.

[0149] 케토롤락을 함유하지 않거나 케토롤락을 3.0 μ M, 10 μ M 또는 30 μ M의 농도로 함유하는 BSS 관류액은 수정체유화 주사바늘을 통해 전달했다(표 1 참조). 단계 1 관주(0:00 내지 2:00분)은 점탄성을 제거하고 케토롤락의 산동 효과를 평가하기 위해 적용했다. 이어서, 고농도의 페닐에프린을 관류 병(30 μ M의 농도를 달성하기 위해)에 첨가하고, 라인을 분출시키고, 관주를 단계 2(2:00 내지 4:00분)를 통해 계속하고, 이어서 점탄성물을 전방에 재도입하고, 수정체절개를 수행했다. 단계 3 관주(4:00 내지 18:00분)는 수정체절개 후에 개시하고, 전체 14분 동안 계속하고, 이의 초기 단계 동안 수정체유화 에너지를 적용했다. 단계 4 관주는 P mMA 렌즈의 도입 후에 수행했다.

[0151] 결과

[0152] 전방 관류 개시의 1분 이내에 1 내지 2 mM의 초기 동공 확장 후, 동공 직경은 직경에 대한 시간의 유의한 효과($F = 2.75$, $P < 0.0001$)와 함께 모든 처리 그룹에 대한 대략 5분 이내에 최대 확장에 점근적으로 도달했다(도 21 및 22 참조). 최초의 실험 세트에서, 경향은 BSS 관류액 중의 페닐에프린의 존재가 동공 직경의 농도-의존적 증가에 기여했음을 시사한다. BSS 단독으로 관주 20분 전에 국소 트로피카미드를 제공한 대조군 그룹에서 나타난 초기 확장(0 내지 2분)은 약학적 효과가 아니라, 모든 그룹에서 전방 관주의 개시의 최초 2분 이내에 측정된 확장의 성분이 각막 절개의 생성 및 관주/흡인의 가능한 유체역학 효과를 가능하게 하기 위해 도입된 점탄성의 소거와 관련되어 있음을 반영한다. 그러나, 흥미롭게도, 트로피카미드 대조군 그룹에서 초기 추가의 확장은 당해 수술의 개시에서 모든 기타 처리 그룹보다 큰 기준선 확장으로부터 개시했고($F = 7.73$, $P < 0.0001$), 중농도, 고농도 및 최고농도의 페닐에프린 그룹에 의해 나타난 것보다 낮은 최대 확장을 제공했다. 최고농도, 고농도 및 중농도 페닐에프린 그룹과 저농도 페닐에프린 그룹 사이의 차이는 6:00, 8:00, 10:00, 14:00, 18:00 및 19:00분의 시점에서 유의적이었고(각각 $F = 2.41$, $p < 0.043$; $F = 2.66$, $p < 0.0315$; $F = 3.24$, $p < 0.0136$; $F = 6.62$, $p < 0.0002$; $F = 9.26$, $p < 0.0001$; $F = 3.79$, $p < 0.005$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 23$, 도 21 참조), 이는 수술중 산동의 진폭에 대한 페닐에프린 관류액의 농도-의존적 효과를 확인시켜 준다. 최고농도, 고농도 및 중농도 페닐에프린 대 저농도의 페닐에프린 및 트로피카미드 대조군 그룹 사이의 차이는 14:00 및 18:00분 시점에서 유의적이었고(각각 $F = 6.62$, $p < 0.0002$; $F = 9.26$, $p < 0.0001$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 23$, 도 21 참조), 이는 수술중 산동의 연장에 있어서 페닐에프린의 농도-의존적 효과를 나타낸다. 모든 기타 시점에서 모든 기타 그룹 사이의 차이는 스튜던트 뉴만-케울 기준에 의해 유의적이지 않았지만, 그룹 내의 평균 동공 직경에서 관찰된 경향은 페닐에프린 그룹에 걸쳐 산동 효과의 개시 속도 및 진폭 둘 다에 대한 농도 의존성을 시사한다. 후기 시점에서 고농도 페닐에프린 처리 그룹에서의 평균 확장은 이러한 종의 성인 눈에서 8.3 mM의 동공 산동의 해부학적 한계에 접근한다(각막 윤부의 내부 직경에 상응).

[0153] 전방을 30 μ M 페닐에프린의 도입 2분 전에 3 내지 30 μ M 케토롤락 또는 BSS 단독을 함유하는 BSS로 관주하는 제2 실험 세트에서, 관류 개시 30초 이내에 동공 직경의 신속한 1 내지 2 mM 증가, 이어서 30초 내지 2분 사이에 보다 덜 신속한 농도-의존적 상승이 있었다. 초기 2분 동안 케토롤락-처리된 그룹 및 BSS-처리된 동물 사이에서 통계학적 차이는 관찰되지 않았다. 동일한 거동이 BSS 대조군 그룹에 의해 입증되었지만, 이러한 초기 확장은, 제1 실험 세트에서 페닐에프린 및 트로피카미드 대조군 그룹의 거동에 의해 입증된 바와 같이, 점탄성 소거 및 관주/흡인의 유체역학 효과와 관련되는 것으로 생각된다. 2분에서 모든 케토롤락- 및 BSS-처리 동물에서 30 μ M 페닐에프린의 도입 후, 4분에서 최대 확장에 도달하는 모든 그룹에서 동공 직경의 추가의 신속한 증가가

있었다. 최대 확장은, 수정체절개를 수행하는 경우, 4분 초기 관류와 수정체유화 개시 사이의 간격에서 동공 직경의 약간의 감소 후에 나머지 관류 기간을 통해 지속했다. 14:00 및 18:00분 시점에서 저농도 및 중농도 케토롤락 그룹 대 BSS 및 고농도 케토롤락 그룹 사이를 제외하고는 통계학적으로 그룹 유의차는 없었다(각각 낮은 및 중간 > BSS 및 높은; $F = 6.62$, $p < 0.0002$; $F = 9.26$, $p < 0.0001$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 23$, 도 2 참조). 그러나, 이러한 차이의 처리 그룹화는 당해 차이가 케토롤락 효과로부터 기인하지 않고 한정된 샘플 크기와 관련되고 동물간 및 수술간 차이를 반영하는 것을 시사한다. 실험 연구의 두 세트에서 모든 처리 그룹에서 동공은 수술 말기에 후속 렌즈 위치를 제한했다.

[0154] 기준선 수술전 전방 플레어 측정은 처리된(우측) 눈에서 모든 처리 그룹에서 3.0 내지 12.7 광자 단위/ms(평균 = 6.0 ± 2.4 SD) 범위였다. 대조군(좌측) 눈에서 플레어 측정치는 연구 기간 전체에 걸쳐 이러한 범위로 유지했다. 이들 측정은, 눈의 정지 자연 상태에서 전방 중의 단백질 밀도를 정량화하는데 있어서 레이저 플레어 광도측정의 유용성을 입증하는, 세극등 생체현미경에 의해 수행했다. 모든 처리 그룹에서, 처리된 눈에서 플레어 측정치에 대한 시간의 유의한 효과가 있었고($F = 2.16$, $p < 0.0034$), 이는 개입 관련 염증을 정량화하는데 있어서 플레어 광도측정의 유용성을 추가로 확인시켜 준다(도 23, 24 및 25 참조). 기준선 대 4.5 및 24시간 대 48 및 168시간에서 처리된 눈의 플레어 측정은 모든 처리 그룹에 대해 유의차가 있었다($F = 2.16$, $p < 0.0034$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 75$). 대조군 및 처리된 눈 사이의 차이는 모든 대상체에 대해 모든 수술후 검사 시점에서 차이가 있었다($F = 236.64$, $P < 0.0001$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 195$).

[0155] 제1 실험 세트에서, 수정체유화 기간은 이상적 파라미터가 정련되기 때문에 처리 그룹에서 상이했다. 수정체유화 시간은 심각한 염증 반응을 유발하고 수정체유화의 감소는 합치한다는 것이 제1 4개 외과적 수술에서 확립되었다. 4.5시간 및 24시간 시점에서 보다 긴 기간의 수정체유화(45 내지 55초) 대 보다 짧은 기간(15 내지 25초) 그룹의 분석은 수정체유화 기간을 사용한 플레어 측정에서 통계학적으로 유의한 증가를 나타냈고($F = 4.42$, $p < 0.0018$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 14$; 도 24 참조), 이는 전방 손상 및 염증의 정도를 정량화하는데 있어서 레이저 플레어 광도측정의 유용성을 확인시켜 준다. 이러한 차이는 48시간 및 1주 시점에 의해 해결되었다.

[0156] 고농도 페닐에프린 및 트로피카미드 그룹 각각에서 2마리 원숭이를 포함하는 높은 수정체유화 에너지 대상체를 제외한 분석은 모든 시점에서 트로피카미드 대조군과 비교하여 페닐에프린의 플레어 측정에 대한 처리 효과가 없음을 나타냈다(스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 7$).

[0157] 제2 실험 세트에서, 작은 그룹 크기에도 불구하고, 중농도 및 고농도 케토롤락 그룹에서 플레어 측정치의 감소에 대한 일정한 경향이 있었다. 이들 2개 처리 그룹을 조합하여 배율을 분석에 부가하는 경우, BSS 대조군 그룹 대 4.5시간 시점에서 유의성을 달성한 중농도 및 고농도 케토롤락 그룹의 플레어 측정 사이에서 통계학적 유의차가 있었다($F = 5.17$, $P < 0.0223$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 13$; 도 25 참조). 고용량 및 중용량 케토롤락 그룹에서 플레어 측정치는 24 및 48시간 시점에서 대조군 그룹과 비교하여 보다 낮게 유지했지만, 이들 차이는, 고용량 및 중용량 케토롤락 그룹을 조합 또는 개별적으로 분석하여 분석 배율을 제공하더라도, 통계학적 유의성을 달성하지 않았다. 1주에서, 임의의 처리 그룹 사이에서 통계학적 유의차는 없었지만, 고농도 케토롤락 그룹은 유사한 경향을 유지했다.

[0159] 결론

[0160] 아프리카 그린 원숭이 수정체유화 모델은 인간 임상 종점과 관련하여 산동 및 염증 측정의 정량화를 가능하게 했다. 이들 측정 중에서, 비디오 동공 직경 평가 및 전방 플레어 광도측정은 평가된 시점에서 처리 효과에 가장 반응성이었다. 비디오 동공 데이터는 전방 관류액 중의 페닐에프린의 수술중 전달이 외과적 수술 전체에 유지되는 신속한 개시 산동을 제공했음을 입증했다. 수득된 최대 산동은, 평가된 모든 농도에서 수행되는 수정체유화 외과적 수술에 적절한 산동과 함께, 농도-의존성이었다. $10 \mu\text{M}$ 이상의 농도는 수술전 국소 1% 트로피카미드, 백내장 수술에 대한 관리 표준에 의해 수득되는 것을 초과하는 산동을 제공했다. 플레어 광도 및 두께 측정은 전방 관류액에 대한 페닐에프린의 첨가와 연관되는 전방 염증 또는 각막 부종의 감소를 나타내지 않았다.

[0161] 비디오 동공 데이터는 전방 관류액 중의 케토롤락의 수술중 전달이 BSS 단독으로 관찰된 것과 실질적으로 상이한 산동의 변화를 제공하지 않았음을 입증했다. 그러나, $30 \mu\text{M}$ 농도의 페닐에프린을 관류액에 첨가하는 경우,

신속한 확장이 발생했고, 이는 페닐에프린의 수술중 전달의 사전 입증된 유용성을 확인시켜 준다. 플레어 광도 측정은 4.5시간에서 수술 직후에 전방 염증에 대한 케톨락의 양성 효과를 나타냈다.

[0163] 실시예 7: 수정체유화 외과적 모델에서 페닐에프린 및 케톨락 조합의 연구

[0164] 비-GLP 연구는, 산동 및 염증 종점에 대한 백내장 수술 동안 안내 관주를 통해 투여하는 경우에 조합 효과를 평가하기 위해 90 μ M PE 및 30 μ M KE를 함유하는 관주 용액으로 수행했다. 이러한 일련의 실험에서, 14마리 원숭이를 7개 그룹으로 나누고, BSS 단독 대 PE 및 KE 조합물을 함유하는 BSS 관류액의 효능을 확립하기 위해 연구했다. 효능 종점은 전방 염증의 척도로서 산동 및 레이저 플레어 광도측정을 포함했다. 대조군 그룹은, 충분한 확장이 수정체유화 수술의 아프리카 그린 원숭이 모델을 사용하도록 하기 위해 수술전에 무스카린 산동 트로피카미드를 추가로 제공했다.

[0166] 결과

[0167] PE-PK 조합물로 관주한 동물은 관주의 대략 60초 이내에 6.0 내지 6.5 mM 동공 확장을 달성했다(도 26 참조). 이들 수치는 트로피카미드를 사용한 수술전 처리 후에 수득한 것들과 동등했다. 전방 관류 개시의 1분 이내에 3.0 내지 4.0 mM의 초기 동공 확장 후, 동공 직경은, 동공 직경에 대한 시간의 유의한 효과와 함께($F = 86.69$, $P < 0.0001$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 12$), 각각 트로피카미드 대조군 및 PE-PK 처리 그룹들 다에 있어서 대략 2.5 및 3.5분 이내에 안정화했다(도 1 참조). BSS 단독으로 관주 20분 전에 국소 트로피카미드를 제공한 대조군 그룹에서 나타난 초기 확장(0 내지 2분)은 약리학적 효과가 없었고, 각막 절개의 생성을 가능하게 하기 위해 도입된 점탄성물의 소거와 연관되는 관주/흡인 및/또는 확장의 유체역학 효과를 반영한다. 그러나, 흥미롭게도, 트로피카미드 대조군 그룹에서 초기 추가의 확장은 수술 개시에서 처리 그룹보다 큰 기준선 확장으로부터 개시했고($F = 86.69$, $P < 0.0001$; 도 26 참조), PE-PK 처리 그룹에 의해 나타난 것보다 낮은 최대 확장을 제공했다. PE-PK-매개된 동공 확장은 전방 관주 개시의 90초 이내에 트로피카미드의 수술전 투여에 의해 달성된 확장을 초과했다. 대조군 그룹 및 PE-KE를 제공한 처리 그룹 사이의 차이는 0:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 12:30 및 13:00분 시점에서 유의적이었다(각각 $F = 25.08$, $p < 0.003$; $F = 5.61$, $p < 0.0355$; $F = 9.95$, $p < 0.0083$; $F = 14.71$, $p < 0.0024$; $F = 18.01$, $p < 0.0011$; $F = 9.93$, $p < 0.0084$; $F = 10.39$, $p < 0.0073$; $F = 14.77$, $p < 0.0023$; $F = 14.77$, $p < 0.0023$; $F = 28.65$, $p < 0.0002$; $F = 20.51$, $p < 0.0007$; $F = 8.66$, $p < 0.0134$; $F = 5.48$, $p < 0.0391$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 12$; 도 26 참조).

[0168] 관찰된 그룹 차이는 수술중 산동의 진폭 및 수술중 산동의 연장에 대한 페닐에프린 및 케톨락을 함유하는 PE-KE 관류액의 처리 효과를 확인시켜 준다. 초기 시점에서 2개 그룹 사이의 차이는 스튜던트 뉴만-케울 기준에 의해 유의적이지 않았고, 이는 그룹내 변동을 반영하지만, 평균 동공 직경에서 관찰된 경향은 산동 효과의 개시 속도 및 진폭 둘 다에 대한 처리 효과를 시사한다. 이후의 시점에서, PE-KE 처리 그룹에서 일부 대상체의 평균 확장은 이러한 종의 성인 눈에서 약 10.5 mM의 동공 산동의 해부학적 한계에 도달했다(각막 윤부의 내부 직경에 상응).

[0169] 기준선 수술전 전방 플레어 측정은 수술(우측) 눈에서 두 처리 그룹에서 1.6 내지 9.9 양자 단위/ms(평균 = 5.3 $\pm$ 2.3) 범위였다. 두 처리 그룹에서, 처리 눈에서 플레어 측정치에 대한 시간의 유의한 효과가 있었고, 이는 개입 관련 염증의 정량화에 있어서 플레어 광도측정의 유용성을 추가로 확인시켜 준다(도 27 참조). 기준선 대 2, 4.5, 24, 48시간 및 1주에서 처리된 눈의 플레어 측정치는 두 처리 그룹 사이에서 유의차가 있었다($F = 4.94$, $p < 0.0008$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 59$).

[0170] PE-KE 처리 그룹은 트로피카미드 대조군 그룹과 비교하여 시간에 따라 플레어 측정의 보다 낮은 값을 가졌지만, 이들은 임의의 시점에서 통계학적 유의성을 달성하지 못했고($F = 3.32$, $P < 0.0935$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 12$; 도 27 참조), 이는 실험 개입에 대한 대상체 반응의 큰 변동을 부분적으로 반영한다. 하나의 PE-KE 처리된 대상체는 전방 관주 동안 보다 제한된 동공 확장을 나타냈고, 이는 렌즈 제거를 복잡하게 한다. 이러한 동물을 제외한 플레어 측정의 분석은 2, 4.5, 24 및 48시간 시점에서 PE-KE 처리 그룹과 트로피카미드 대조군 그룹 사이에서 통계학적 유의차를 나타낸다($F = 9.74$, $P < 0.0097$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 11$; 도 28 참조). 1주에서, 처리 그룹 사이에 통계학적 유의차는 없었다.

[0172] **결론**

[0173] 아프리카 그린 원숭이 수정체유화 모델은 인간 임상 종점과 관련하여 산동 및 염증 측정의 정량화를 가능하게 했다. 이들 측정 중에서, 비디오 동공 직경 평가 및 전방 플레어 광도측정은 평가된 시점에서 처리 효과에 가장 반응성이었다. 비디오 동공은 전방 관류액 중의 PE-KE의 수술중 전달이 외과적 수술 전체에 걸쳐 유지되는 산동의 신속한 개시를 생성했음을 입증했다. 수득된 산동은 관주의 초기 60초 이내에 수행되는 수정체유화 외과적 수술에 적절했다. 산동의 정도는 수술전 국소 1% 트로피카미드, 백내장 수술에 대한 관리 기준에 의해 수득된 것을 초과했다. 플레어 광도 측정은 수술 직후에 전방 염증에 대한 PE-KE의 양성 효과를 시사한다.

[0175] **실시예 8: 수정체유화 외과적 모델에서 페닐에프린 및 케토롤락 조합의 용량 반응 연구**

[0176] 이 비-GLP 연구는 아프리카 그린 원숭이에 대해 PE 및 KE를 함유하는 저농도, 중농도 및 고농도 관주 용액의 전방내 전달 후에 용량 반응 및 산동의 시간 경과를 확립하기 위해 수행했다. PE-KE 제형은 20 mM 시트르산나트륨 완충제(pH 6.5) 중에 45 mM 페닐에프린 및 15 mM 케토롤락의 3:1의 고정 비를 함유했다. 추가 농축된 450 mM 페닐에프린 HCl(PE) 제형은 고용량 그룹에서 페닐에프린 농도를 평가하기 위해 제공했다. 산동의 시간 과정은 저농도의 PE 및 KE(90:30 μ M) 관주 용액의 전방내 투여 후의 4마리 원숭이, 중농도(268:89 μ M) 투여 후의 4마리 원숭이 및 고농도(1165:89 μ M) 투여 후의 4마리 원숭이에서 비디오에 의해 평가했다. 모든 전방내 투여의 용적은 대략 5초 기간에 걸쳐 발생하는 전방 내로 시린지 용적의 사출을 사용한 150 μ L였다.

[0177] 저농도(90:30 μ M의 PE:KE)를 혼합하기 위해, PE-KE 약물 조성물의 1개 바이알로부터 1.0 mL를 인출하고, 500 mL BSS 관주 병에 주사했다. 중농도(268:89 μ M의 PE:KE)의 경우, PE-KE 약물 조성물의 3개 바이알을 각 바이알로부터 1.0 mL로 사용하여 인출하고, 500 mL BSS 관주 병에 주사했다. 고농도 그룹(1165:89 μ M의 PE-KE)의 경우, 추가의 페닐에프린 HCl을 BSS 용액 중의 PE:KE에 첨가했다.

[0179] **결과**

[0180] 전방내 PE/KE 관주 용액으로 주사한 원숭이는 관주 60초 이내에 대략 6 내지 7 mM 동공 확장을 달성했다. 도 29에 제시된 바와 같이, 초기 신속한 동공 확장 후, 동공 직경은 모든 처리 그룹 중에서 동공 직경에 대한 시간의 유의한 효과와 함께($F = 64.33$, $p < 0.0001$), 대략 1분 시점에서 안정화했다. 저용량 그룹(90:30 μ M) 및 고용량 그룹(1165:89 μ M) 사이의 차이는 1:30, 3:00 및 3:30분 시점에서 통계학적으로 유의적이었다(스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha = 0.05$, $df = 9$).

[0182] **결론**

[0183] 아프리카 그린 원숭이 산동 모델은 인간 임상 종점과 관련되는 동공 반응의 정량화를 가능하게 했다. 비디오 동공 데이터는 전방 내로 PE-KE의 전방내 전달이, 비디오 기록이 발생하는 10분 기간 전체에 걸쳐 유지되는 신속한 개시 산동을 생성했음을 입증했다. 수득된 산동은 투여후 초기 60초 이내에 수행되는 수정체유화 외과적 수술에 적절했다. 산동의 정도는 국소 1% 트로피카미드(5.9 mM의 평균 동공 직경), 백내장 수술에 대한 관리 표준의 수술전 전달에 의한 이전 효능 연구의 대조군에서 수득된 것보다 컸다.

[0185] **실시예 9: 수정체유화 외과적 모델에서 페닐에프린 및 케토롤락 조합의 안전성 연구**

[0186] 비임상적 GLP 독성 연구는 아프리카 그린 원숭이에서 수행했다. 12마리 수컷 및 12마리 암컷 원숭이는 이 연구에서 렌즈 교환 및 2주 회복으로 수정체유화 수술을 받았다. 전방 및 연관된 안 구조체 전체에 걸쳐 PE-KE 관주 용액의 연속 관주는 수술 동안 수행했고, 이 생성물의 의도된 투여 경로를 나타낸다. 3개 농도가 평가되었다: 저농도 그룹에서 720 μ M PE 및 90 μ M KE(720:90 μ M), 중농도 그룹에서 2160 μ M PE 및 270 μ M KE(2160:270 μ M) 및 고농도 그룹에서 7200 μ M PE 및 900 μ M KE(7200:900 μ M).

[0187] 별개의 대조군 그룹이 또한 평가되었다. 동일한 수의 수컷 및 암컷 동물은 평형 평균 중량을 달성하기 위해 중량 순위에 기초한 지정으로 각 그룹으로 할당했다. 모든 동물은 안내 렌즈를 교환하기 위해 0일에 외과적 수술

을 받았다.

[0189] **결과**

[0190] 외과적 수술을 양호하게 용인한 모든 동물은 평온하게 회수하고, 예정된 희생 및 부검까지 생존했다. 처리-관련된 효과는 호흡 및 심혈관 관찰 및 모든 임상 실험 파라미터에 대해 관찰되지 않았다.

[0191] 각각의 PE/KE 관주 용액 150 μ L의 초기 전방내 전달은, 용량-의존적 방식으로 6.76 ± 0.15 내지 7.29 ± 0.15 mM(평균 $\pm$ SD)까지 확장 증가하면서, 30초 이내에 신속한 동공 확장을 제공했다. BSS 150 μ L 단독의 전방내 전달 30초 후, 트로피카미드 대조군 그룹의 동공 직경은 5.18 ± 0.18 mM이었다.

[0192] 저농도 처리 그룹은 4.5시간 및 14일에서 트로피카미드 대조군 그룹과 비교하여 보다 낮은 플레어 측정치를 가졌지만, 이들은 임의의 시점에서 통계학적 유의성을 달성하지 못했고, 고농도 처리 그룹에서의 플레어 반응은 모든 시점에서 대조군 그룹의 것과 거의 동일했다. 중농도 처리 그룹은 트로피카미드 대조군과 비교하여 보다 높은 플레어 측정치를 가졌고, 모든 수술후 시점에서 저농도 및 고농도 처리 그룹은 2, 4.5 및 24시간에서 유의성을 달성했다. 이들 발견은 중농도 처리 그룹에서 보다 큰 외과적 외상에 부차적인 것으로 생각된다. 플레어에 대한 농도-의존적 효과는 관찰되지 않았다. 2주에서, 처리 그룹 사이에 통계학적 유의차는 없었다.

[0193] 대조군, 저농도 및 고농도 처리 그룹에서, 수정체유화 수술 후에 안압의 감소가 있었지만, 기준선으로부터의 차이는 유의성을 달성하지 못했다. 4.5시간 시점에서, 중농도 처리 그룹에서의 안압은 다른 처리 그룹보다 유의적으로 높았지만, 기준선과 비교하여 차이가 없었다. 수술후 안압의 전체적인 감소 경향이 있었다.

[0194] 동공, 각막, 렌즈 및 홍채의 기준선 임상 평가는 모든 동물의 수술(우측) 및 비수술(좌측) 눈에서 정상 범위 내에 있었다. 동공 직경은 24시간 시점 이내에 기준선으로 복귀했고, 이는 최소 잔류 처리 연관된 산동 또는 동공축소 효과를 나타낸다.

[0196] **실시예 10: 임상 연구**

[0197] 상 2b 인간 임상 연구는, 수술중 산동(동공 확장)의 유지 및, 백내장 및 기타 렌즈 교환 수술로부터 발생하는 수술후 통증 및 자극의 감소에 대한 이의 효과에 있어서 본 발명의 제형 1에 따라 제형화된 케토롤락 및 페닐에프린 조합 약물 조성물을 평가했다. 조합 약물 조성물은 안내 외과적 수술 동안 안내 투여 전에 평형 염 용액 관주 담체로 희석시켰다.

[0198] 대상체 상 2b 연구는 랜덤화, 평행 그룹, 비히클-조절된, 요인 계획 연구이고, 아크릴 렌즈의 삽입과 함께 동측 수정체 유화 공정을 사용하는 렌즈 교환을 갖는 일방적 백내장 적출(CELR)을 받은 대상체에서 페닐에프린(PE), 케토롤락(KE) 및, PE 및 KE 둘 다를 함유하는 조합 약물 조성물을 비교하기 위해 수행했다. 시험 관주 용액의 투여는 이중 맹검 방식으로 발생했다. 연구는, 4지 완전-요인 설계법으로, 평형 염 용액(BSS)에서 희석시켜 투여하는 경우에서 산동의 유지 및 수술후 통증의 감소에 대해 2개 활성 약제학적 성분(PE 및 KE, 단독 및 조합하여)의 기여를 평가했다. 연구는 또한 수술후 염증에 대한 조합 약물 조성물, PE 및 KE의 효과를 검토했다. 대상체는 1:1:1:1 방식으로 하기 4개 처리 암 중의 하나로 랜덤화시켰다:

[0199] a. BSS 비히클

[0200] b. BSS 중의 483 μ M PE

[0201] c. BSS 중의 89 μ M KE

[0202] d. BSS 중에 483 μ M PE 및 89 μ M KE를 함유하는 조합 약물 조성물

[0203] 이 연구에서 모든 대상체는 수술전 산동제 및 마취제를 제공받았다. 4개 그룹 각각에서, 각각의 관주 처리는, 이 연구에서 평균 8분의 노출과 함께, CELR 외과적 수술 동안 눈의 전방의 단일 관주로서 투여되었다. 또한, 과정의 말기에, 전방은 관주 처리로 충전되었다. 수술 기준선(외과적 절개 직전)으로부터 외과적 수술의 말기(창상 폐쇄)까지의 시간에 따른 동공 직경의 변화는, 2, 4.6, 8 및 10-12시간에서 및 구조 진통제의 복용 전에 환자에 의해 기록된 다른 시간에서 시각적 아날로그 스케일(VAS)에 의해 측정되는 수술일의 수술후 통증인 것으로 측정했다.

[0204] 이러한 223명 환자의 상 2b 임상 연구에서, 조합 약물 조성물로 치료한 대상체는 BSS 또는 KE 그룹과 비교하여

백내장 수술 전체에 걸쳐 산동의 통계학적으로 유의한($p<0.0001$) 및 임상적으로 의미있는 유지를 입증했다. 산동의 유지는, 안과 의사 동공을 통해 수술하는 것을 고려하여, 렌즈 교환을 안전하고 능숙하게 수행하는데 중요하다. 산동이 수술 전체에 걸쳐 유지되지 않는 경우, 눈 내의 구조물의 손상 위험이 증가하고, 요구되는 수술 시간이 종종 연장된다. 수술 동안 동공 크기의 임의의 감소는 외과적 기술을 방해할 수도 있다. 이 연구에서, 평균 동공 직경은 절개시에 8.3 mm이었다. 2 mm 이상의 감소("극단적 수축")은, 수술에 대한 극단적 영향의 가능성과 함께, 직경의 30% 및 평균 동공 면적의 52%의 손실을 나타낸다. 예상치 않게, 본 연구는 BSS 그룹에서 대상체의 21% 및 KE 그룹에서 대상체의 21%가, 조합 약물 조성물 그룹에서 대상체의 단지 4%와 비교하여, 이러한 극단적 수축을 경험했음을 입증했다.

[0205] 동공 직경이 렌즈 교환 수술 동안 6 mm보다 작은 경우, 수술중 합병증의 증가한다. 수술중 동공 직경의 치료 의도 기초에 대한 단정적 분석은 동공 수축의 이러한 수준을 경험한 연구 대상체의 비율을 확인한다. 본 연구에서, 조합 약물 조성물은, 기타 3개 처리 암의 각각과 비교하는 경우, 이러한 정도의 동공 수축, 즉 6 mm 미만의 직경으로 축동을 방지하는데 있어서 통계학적으로 유의하게 우수하다(표 XX).

표 5

[0206] CELR 동안 < 6 mm 동공 직경을 갖는 대상체

BSS (n=54)	KE/PE 조합 (n=49)	KE (n=52)	PE (n=49)
25 (46%)	3 (6%)	18 (35%)	11 (22%)
$p<0.0001^*$		$p=0.0005^*$	$p=0.0404^*$

[0207] * PE-KE 조합에 대한 FET 비교

[0209] 동공 직경의 임상적으로 현저한 감소는 전방 캡슐 파열, 체류된 렌즈 단편 및 유리체 누출을 포함하여 공정-관련 합병증의 증가와 연관되어 있다. 이들 발견은 페닐에프린 및 케토롤락이 각각 임상적으로 의미 있는 축동의 방지에 기여하고 상승작용적으로 작용함을 입증한다.

[0210] 이러한 발견은, 페닐에프린이 강력한 산동제이고 단독으로 축동을 억제할 것으로 예상되기 때문에 놀라운 것이다. 놀랍게도, 케토롤락도 또한 페닐에프린의 효과 이상으로 항-축동 효과를 제공한다.

[0211] 추가로, 조합 약물 조성물은 또한 PE($p=0.0089$) 또는 BSS($p=0.0418$) 그룹과 비교하여 초기 수술후 기간(수술후 10 내지 12시간)에서 통증을 현저히 감소시켰다. 놀랍게도, 조합 약물 조성물은 또한 중간 및 심각한 통증의 불평 빈도를 감소시켰다(BSS-처리된 대상체에서 2.5배 이상의 통증). 약물 조성물은 본 연구에서 안전하고 양호하게 허용되었다.

[0212] 본 연구는 상기 확인된 출원에 청구된 본 발명의 조성물 및 용도가 놀라운 정도의 극단적 동공 축소를 방지할 뿐만 아니라, 수술 동안 시험 약물에 대한 수분의 노출 후에 수술후 최대 10 내지 12시간까지 중간 및 심각한 수술후 통증의 예상치 않은 감소를 제공하는 것을 입증한다.

[0213] 상기 발명은 이해를 명확히 하기 위한 목적으로 예시 및 실시예에 의해 어느 정도 상세하게 기재되었지만, 본 발명의 교시에 비추어 첨부된 특허청구범위의 정신 또는 범주로부터 이탈하지 않고서 특정한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음은 당해 기술분야의 숙련자에게 용이하게 명백할 것이다.

도면

도면1

F1, G1
5mM Ketor/5mM Phen
NaPhosphate, pH 7.4
부형제 또는 첨가제 비함유

F1, G1 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.00		
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.21
2	0.00	0.00	0.00	2.26
3	0.00	0.00	0.25	1.74
4	0.00	0.00	0.40	2.68
6	0.00	0.21	1.22	5.64
9	0.00	0.00	0.29	8.85
12	2.09	1.36	1.90	16.97

F1, G1 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.09		
여과 후		0.00		
0		0.09		
0.5	0.08	0.08	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.09
2	0.00	0.00	0.00	0.67
3	0.00	0.00	0.00	0.74
4	0.00	0.00	0.23	1.12
6	0.00	0.21	0.66	3.51
9	0.00	0.05	0.36	2.65
12	0.00	0.00	0.64	3.30

도면2

F1, G2 5mM Ketor/5mM Phen NaPhosphate, pH 7.4 EDTA
--

F1, G1 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.36
3	0.00	0.00	0.00	1.17
4	0.00	0.00	0.50	1.82
6	0.00	0.00	0.77	2.85
9	0.00	0.00	0.47	2.70
12	0.99	1.01	1.38	5.19

F1, G1 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.07		
0.5	0.07	0.00	0.00	0.00
1	0.11	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.28	0.51
4	0.00	0.00	0.13	1.07
6	0.10	0.00	0.43	3.05
9	0.00	0.00	0.13	1.47
12	0.00	0.00	0.33	1.78

도면3

F1, G3
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaPhosphate, pH 7.4
EDTA + Na metabisulfite

F1, G3 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.12	0.29	0.32
1	0.00	0.27	0.46	1.20
2	0.34	0.22	0.44	0.90
3	0.40	0.82	1.77	2.90

F1, G3 pH 7.4에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.56		
0.5	1.65	1.71	2.74	1.31
1	2.91	3.38	3.84	4.72
2	2.60	2.64	3.22	4.33
3	4.03	4.97	4.76	5.37

도면4

F2, G1
 5 mM Ketor/5mMPhen
 NaCitrate, pH 6.5
 부형제 또는 첨가제 비함유

F2, G1 pH 6.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.00		
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.44
2	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.15
4	0.22	0.00	0.33	0.32
6	0.00	0.00	0.87	3.24
9	0.00	0.00	0.48	1.97
12	0.27	0.00	0.93	5.53

F2, G1 pH 6.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.05		
0		0.00		
0.5	0.09	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.20
2	0.00	0.00	0.00	0.49
3	0.00	0.00	0.00	0.61
4	0.17	0.33	0.00	1.72
6	0.00	0.00	0.41	1.99
9	0.00	0.00	0.18	1.99
12	0.00	0.00	0.25	2.32

도면5

F2, G2 5mM Ketor/5 mM Phen NaCitrate, pH 6.5 EDTA

F2, G2 pH 6.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.53
3	0.00	0.00	0.00	0.09
4	0.00	0.00	0.32	1.26
6	0.16	0.16	0.40	1.58
9	0.00	0.00	0.48	1.97
12	0.00	0.00	0.76	2.83

F2, G2 pH 6.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.08		
0.5	0.00	0.17	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.04	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.51
3	0.00	0.00	0.10	0.09
4	0.37	0.23	0.24	0.97
6	0.00	0.00	0.12	1.62
9	0.00	0.00	0.19	0.70
12	0.00	0.00	0.44	0.94

도면6

F2, G3
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
EDTA + Na metabisulfite

F2, G3 pH 6.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.08	0.38
1	0.00	0.00	0.71	0.73
2	0.00	0.18	1.30	1.76

F2, G3 pH 6.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.31	0.62	0.60	0.94
1	0.74	1.35	3.02	4.55
2	1.64	1.93	3.97	4.32

도면7

F3, G1
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 5.5
부형제 또는 첨가제 비함유

F3, G1 pH 5.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.00		
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.65
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.74
6	0.00	0.00	0.44	1.73
9	0.00	0.00	0.09	0.63
12	0.20	0.00	1.25	4.39

F3, G1 pH 5.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.00		
0		0.20		
0.5	0.18	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.08	0.00	0.22
2	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.52
4	0.07	0.00	0.50	3.43
6	0.00	0.00	0.47	3.37
9	0.17	0.15	0.33	0.32
12	0.00	0.00	0.98	3.74

도면8

F3, G2 5 mM Ketor/5 mM Phen NaCitrate, pH 5.5 EDTA
--

F3, G2 pH 5.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.52
3	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	1.04
6	0.00	0.00	0.13	1.74
9	0.00	0.05	0.35	2.17
12	0.00	0.14	0.45	4.28

F3, G2 pH 5.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.18	0.00	0.00
1	0.21	0.00	0.00	0.15
2	0.00	0.00	0.00	0.30
3	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.16	0.10	0.16	0.75
6	0.00	0.00	0.00	3.45
9	0.00	0.00	0.35	1.42
12	0.00	0.00	0.52	3.59

도면9

F3, G3
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 5.5
EDTA + Na metabisulfite

F3, G3 pH 5.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.27	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	1.02

F3, G3 pH 5.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.04	0.26	1.03
1	0.12	0.15	0.67	3.44
2	0.00	0.64	2.48	3.59

도면10

F4, G1
 1 mM Ketor/1 mM Phen
 NaCitrate, pH 4.5
 부형제 또는 첨가제 비함유

F4, G1 pH 4.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.00		
여과 후		0.00		
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.16	0.70
1	0.00	0.00	0.00	1.06
2	0.15	0.13	0.82	3.09

F4, G1 pH 4.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
여과 전		0.18		
여과 후		0.09		
0		0.00		
0.5	0.13	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.11	1.03

도면11

F4, G2 1 mM Ketor/1 mM Phen NaCitrate, pH 4.5 EDTA
--

F4, G2 pH 4.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.09	0.00	0.42
1	0.00	0.00	0.00	0.52
2	0.14	0.00	0.68	2.34

F4, G2 pH 4.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.07		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.15
2	0.00	0.00	0.00	0.40

도면12

F4, G3 1 mM Ketor/1 mM Phen NaCitrate, pH 4.5 EDTA + Na metabisulfite

F4, G3 pH 4.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.24	0.17
2	0.00	0.00	0.00	0.89

F4, G3 pH 4.5에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.19	0.38	0.56	1.12
1	0.15	0.67	1.12	2.52
2	0.88	3.61	5.07	10.08

도면13

F2, G1
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
부형제 또는 첨가제 비함유

F2, G2
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
EDTA

시점	F2, G1 w/O2 페닐에프린				F2, G1 w/O2 케토롤락			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
0 일		0.00				0.00		
14 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
28 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12
60 일	0.00	0.00	0.00	1.46	0.00	0.00	0.06	1.79
90 일	0.47	0.36	0.25	0.60	0.77	0.64	0.53	0.80
120 일	0.00	0.00	0.18	3.20	0.11	0.07	0.14	2.18
180 일	0.00	0.00	0.58	6.38	0.00	0.00	0.25	2.84
270 일	0.15	0.16	0.63	9.60	0.00	0.00	0.19	3.43
365 일	2.61	0.70	1.71	15.85	0.00	0.03	0.34	4.17

시점	F2, G2 w/O2 페닐에프린				F2, G2 w/O2 케토롤락			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
0 일		0.00				0.00		
14 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
28 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.23
60 일	0.42	0.23	0.59	1.41	0.15	0.00	0.30	2.33
90 일	0.33	0.37	0.36	0.62	0.41	0.21	0.27	1.38
120 일	0.00	0.00	0.77	3.20	0.04	0.04	0.54	3.63
180 일	0.00	0.13	1.09	4.97	0.00	0.00	0.52	5.52
270 일	0.00	0.14	2.21	6.55	0.00	0.06	0.59	6.36
365 일	0.47	2.47	7.61	10.34	0.00	0.16	2.35	6.77

도면14

F2, G1
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
부형제 또는 첨가제 비함유

F2, G2
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
EDTA

시점	F2, G1 w/N2 페닐에프린				F2, G1 w/N2 케토롤락			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
0 일		0.00				0.00		
14 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00
28 일	0.00	0.00	0.00	0.44	0.00	0.00	0.00	0.20
60 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.49
90 일	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.61
120 일	0.22	0.00	0.33	0.32	0.17	0.33	0.00	1.72
180 일	0.00	0.00	0.87	3.24	0.16	0.16	0.40	1.58
270 일	0.00	0.00	0.09	4.68	0.00	0.00	0.18	1.99
365 일	1.13	0.89	2.14	7.10	0.00	0.00	0.27	2.74

시점	F2, G2 w/N2 페닐에프린				F2, G2 w/N2 케토롤락			
	4° C	25° C	40° C	60° C	4° C	25° C	40° C	60° C
0 일		0.00				0.10		
14 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.22	0.00	0.00
28 일	0.00	0.00	0.00	0.53	0.00	0.00	0.04	0.00
60 일	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.51
90 일	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.10	0.09
120 일	0.00	0.00	0.32	1.26	0.37	0.23	0.24	0.97
180 일	0.00	0.00	0.41	1.99	0.13	0.07	0.12	1.62
270 일	0.00	0.00	0.48	1.97	0.00	0.00	0.19	0.70
365 일	0.00	0.66	2.29	4.43	0.00	0.00	0.47	0.94

도면15

F2, G2, A1
 5 mM Ketor/5 mM Phen
 NaCitrate, pH 6.5
 EDTA+ 아스코르브산 ; no N2
 오버레이

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		1.71		
0.5	6.45	6.20	6.03	12.73
1	5.87	4.30	11.59	15.72

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케톨락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.74		
0.5	20.69	27.61	24.13	43.65
1	20.54	23.31	26.53	37.17

도면16

F2, G2, A2
 5 mM Ketor/5 mM Phen
 NaCitrate, pH 6.5
 EDTA+ 시스테인 ; no N2
 오버레이

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.57	24.16
1	0.00	0.00	3.85	25.24

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	9.78	38.77
1	0.00	2.05	20.47	56.81

도면17

F2, G2, A3
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
EDTA+ 글루타티온 ; no N2
오버레이

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	0.08	3.31
1	0.00	0.00	0.71	10.05

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	1.90	16.08
1	0.72	1.20	8.21	34.62

도면18

F2, G2, A4
5 mM Ketor/5 mM Phen
NaCitrate, pH 6.5
EDTA+모노티오글리세레이트 ; noN2
오버레이

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.00	1.72	9.50
1	0.00	0.51	2.76	5.77

f5/5_F2, G2, A1에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	케토롤락 관련 물질 %			
	2-8° C	25° C	40° C	60° C
0		0.00		
0.5	0.00	0.42	10.84	29.94
1	0.31	10.23	20.00	29.06

도면19

450 mM PE
NaCitrate, pH 6.5
부형제 또는 첨가제 비함유

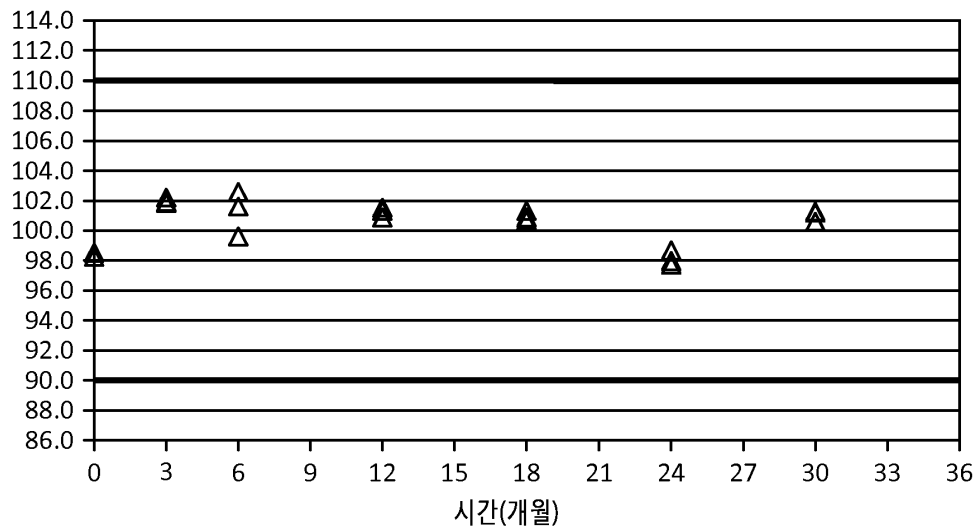
PE-f450; Lot 1050193에 대한 관련 물질 분석 결과

시간(개월)	페닐에프린 관련 물질				케토롤락 관련 물질			
	4° C	25° C	30° C	40° C	4° C	25° C	30° C	40° C
0		0.00				0.00		
0.5								
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01
4	0.01	0.00	0.00	0.06	0.01	0.00	0.00	0.06

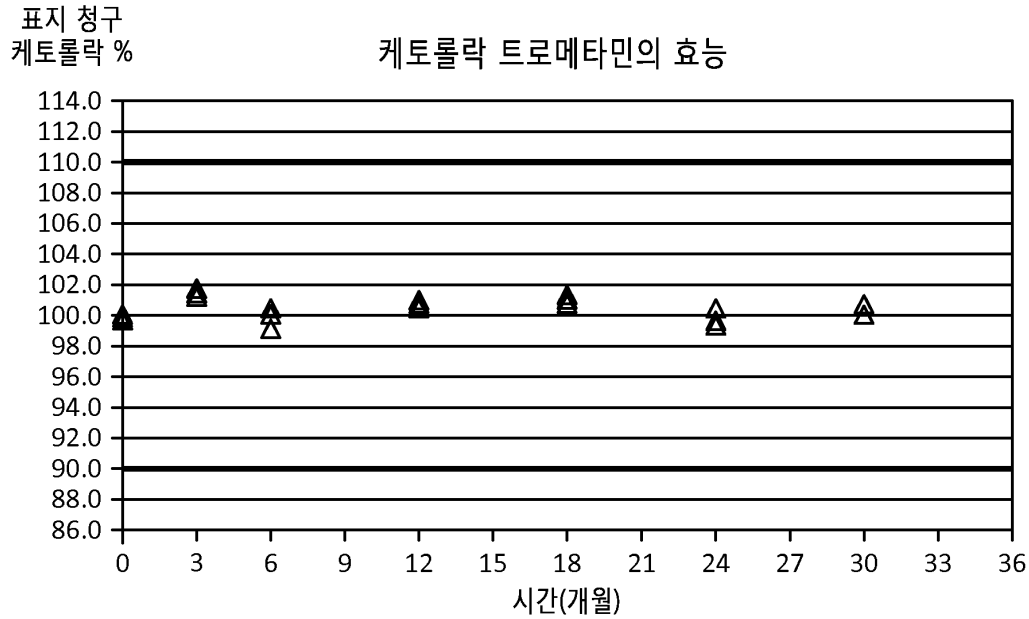
도면20a

표지 청구
페닐에프린 HCl %

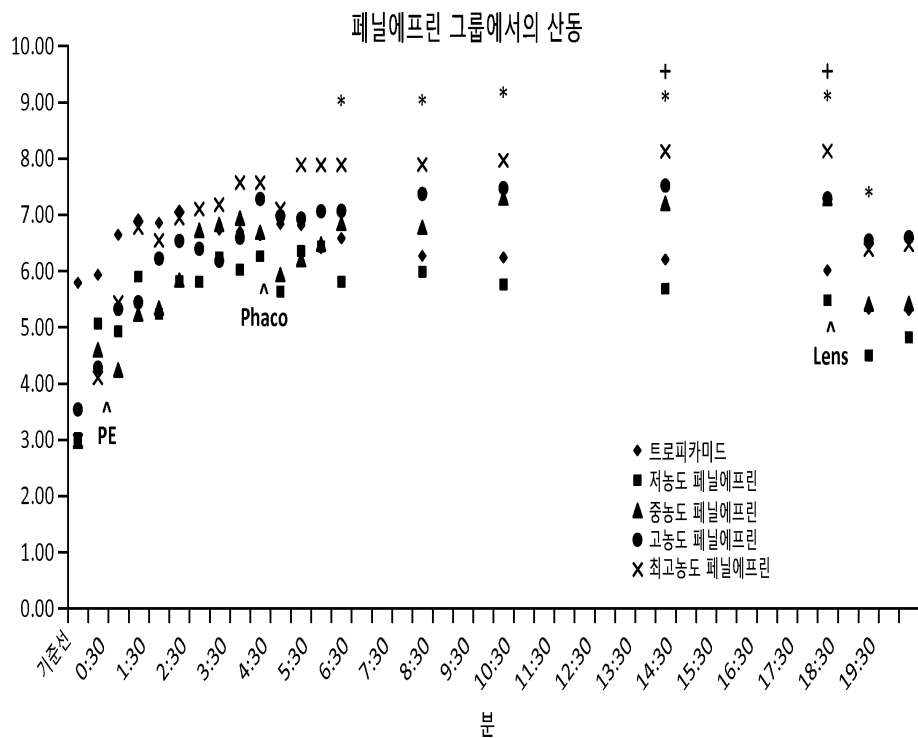
페닐에프린 HCl의 효능



도면20b



도면21

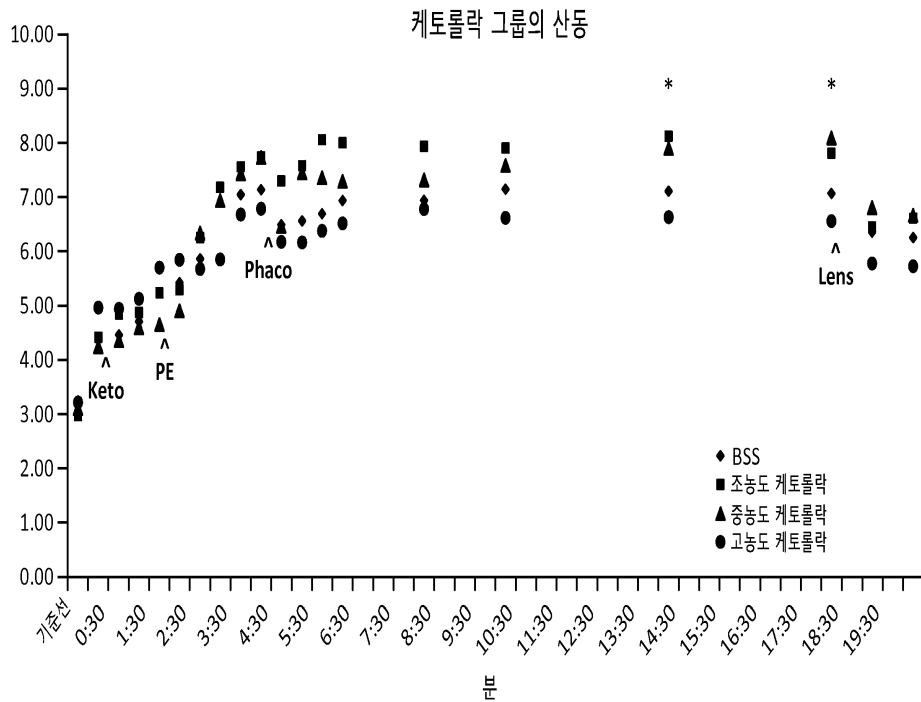


수술중 비디오 녹화로부터 측정되는 시간에 따른 평균 동공 직경(mm)은 각각의 처리 그룹에 대해 지시되어 있다(저농도 및 최고농도 페닐에프린 그룹에 대해 N=4, N=2). 페닐에프린(PE)을 사용한 전방 관류의 개시 시간, 유정체유화(Phaco)의 개시 및 후방 안내 렌즈(Lens)의 배치가 추가로 지시되어 있다. 관주가 중단되는 경우, 수정체절개 및 렌즈 교환이 발생하는 간격은 시각표에 포함되지 않는다.

*는 최고농도, 고농도 및 중농도 페닐에프린 그룹 대 저농도 페닐에프린 그룹이 유의적으로 차이가 있는 시점을 나타낸다(스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=23$).

+는 최고농도, 고농도 및 중농도 페닐에프린 그룹 대 저농도 페닐에프린 그룹 및 트로피카미드 그룹이 유의적으로 차이가 있는 시점을 나타낸다(스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=23$. 트로피카미드, 중농도 및 고농도 PE 그룹에 대해 N=4, 저농도 및 최고농도 PE 그룹에 대해 N=2).

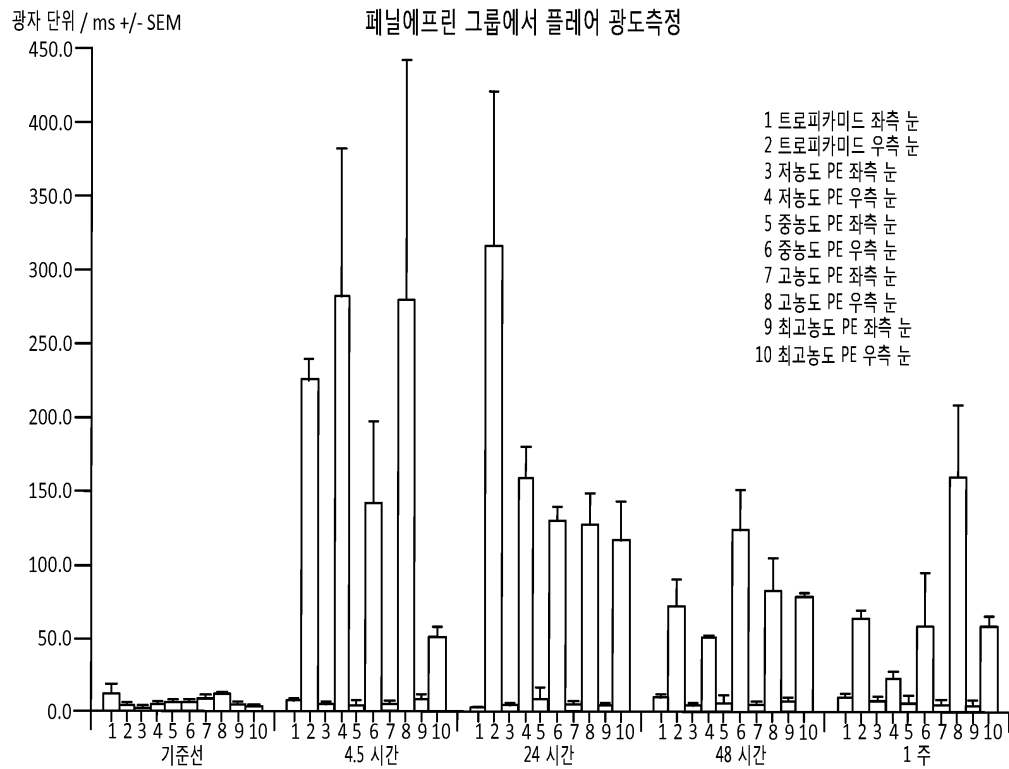
도면22



수술중 비디오 녹화로부터 측정되는 시간에 따르는 평균 동공 직경(mm)이 각각의 처리 그룹(N=4)에 대해 지시되어 있다. 페닐에프린(PE)을 사용한 전방 관류의 개시 시간, 유정체유화(Phaco)의 개시 및 후방 안내 렌즈(Lens)의 배치가 추가로 지시되어 있다. 관주가 중단되는 경우, 수정체절개 및 렌즈 교환이 발생하는 간격은 시각표에 포함되지 않는다.

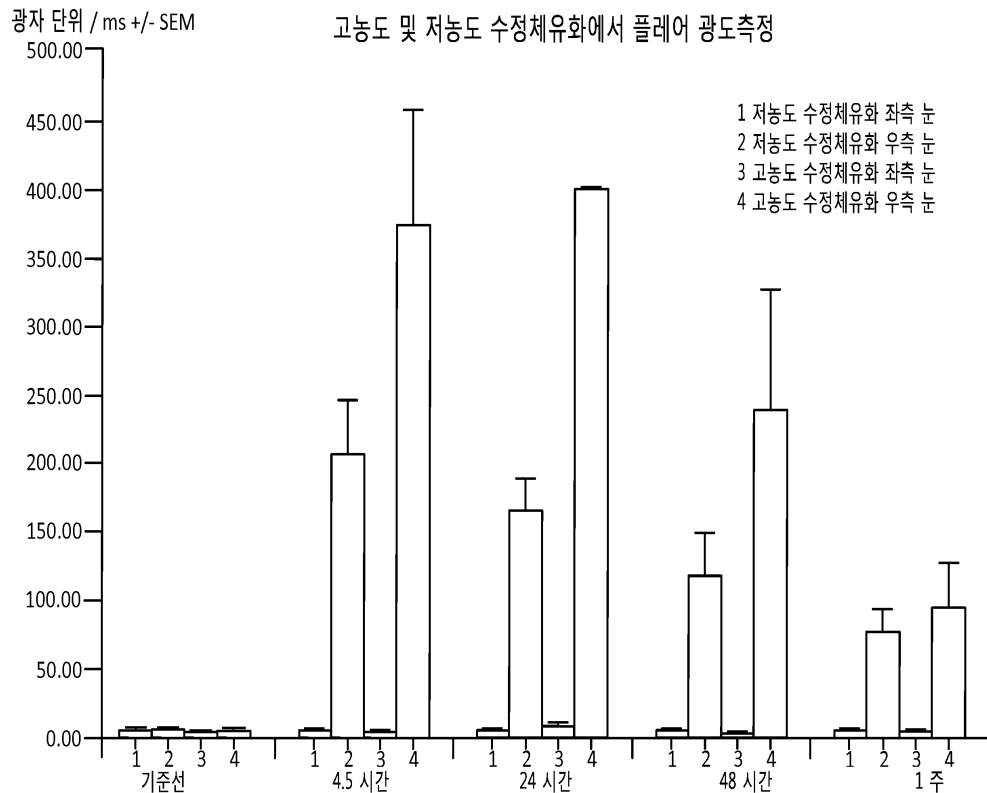
*는 저농도 및 중농도 케토롤락 그룹 대 BSS 및 고농도 케토롤락 그룹 대 BSS 및 고농도 케토롤락 그룹이 유의적으로 차이가 있는 시점을 나타낸다 (스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05=0.05$, $df=23$). 그룹당 N=4.

도면23



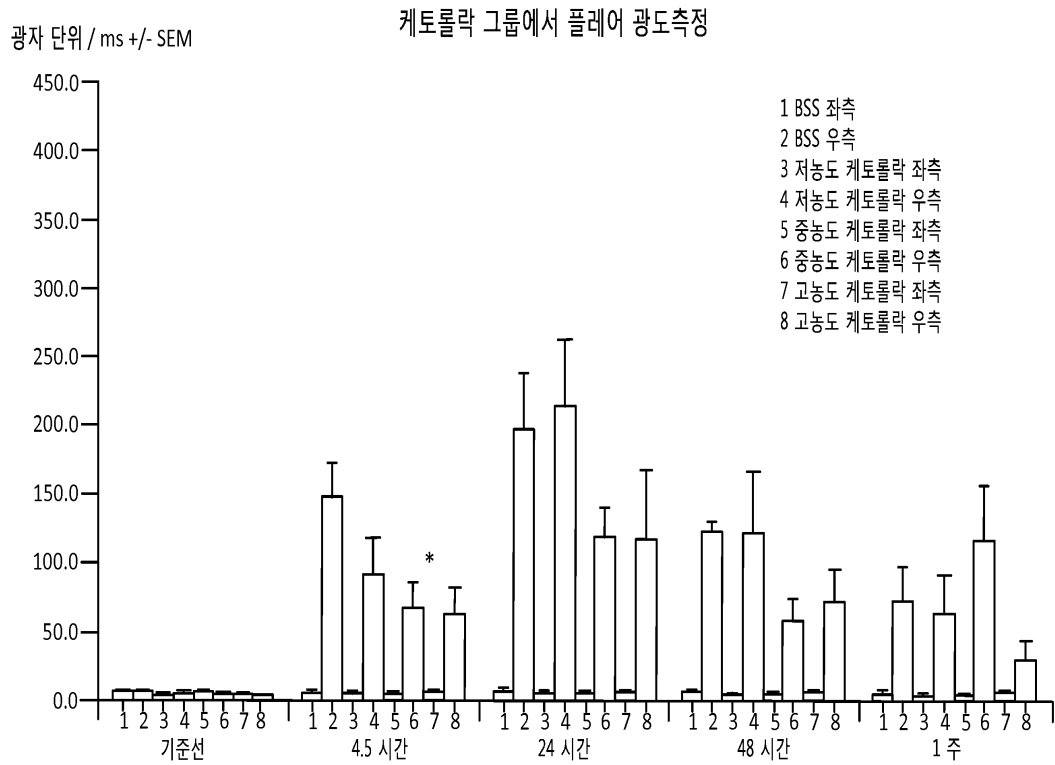
페닐에프린 처리 그룹에서 대조군 및 처리 눈에 대한 평균 플레어 측정 +/- 표준 오차. 평균은 보다 장기간 수정체유화(> 45초)를 제공받은 트로피카미드 대조군 및 고농도 페닐에프린 그룹 중의 4개 눈은 배제했다. 모든 처리 그룹에서 플레어 측정에 대한 시간의 유의한 효과가 있었고 ($F=17.14$, $p<0.0001$), 이는 외과적 개입에 대한 염증 반응을 반영하지만, 장기간 수정체유화 눈을 포함하거나 배제하는 경우에 처리 그룹 사이에 유의차가 없었다. 트로피카미드, 중농도 및 고농도 PE 그룹에 대한 $N=4$. 저농도 및 최고농도 PE 그룹에 대한 $N=2$.

도면24



저농도 수정체유화 에너지(< 25초) 또는 고농도 수정체유화 에너지(> 45초)를 제공받은 상 1 연구에서 페닐에프린 및 트로피카미드 처리된 눈에 대한 평균 플레어 측정 +/- 표준 오차. 차이는 모든 시점에 걸쳐 유의한 것으로 평가되고($F=4.42$, $p<0.0018$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=14$; 저농도 수정체유화에 대한 $N=12$ 및 고농도 수정체유화 그룹에 대한 $N=4$), 이는 수정체유화 기간 및 플레어 광도 측정 사이의 상관관계를 나타낸다.

도면25



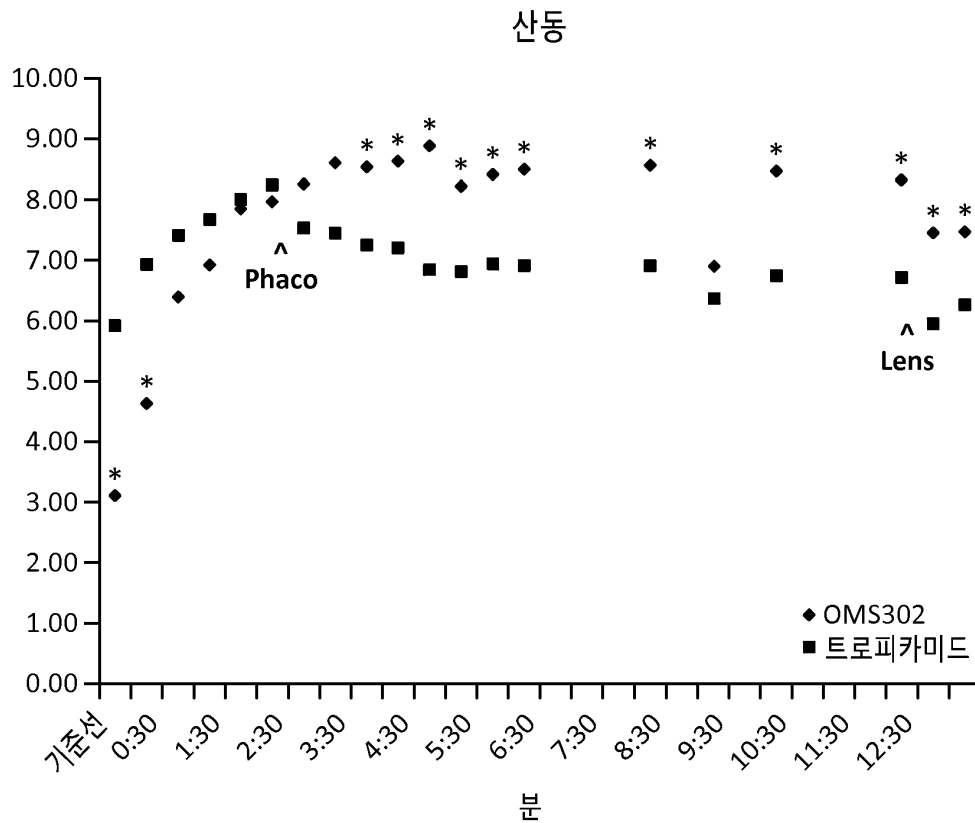
케토롤락 처리 그룹에서 대조군 및 처리된 눈에 대한 평균 플레어 측정 +/- 표준 오차.

* 조합된 및 고농도 케토롤락 그룹은 4.5시간 시점에서

BSS 대조군 그룹으로부터 유의적으로 차이가 있었다($F=5.17$, $P<0.0223$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=13$; 그룹당 $N=4$).

연구는 임의의 다른 시점에서 유의성을 나타내기 위해 충분히 동력이 공급되지 않았다.

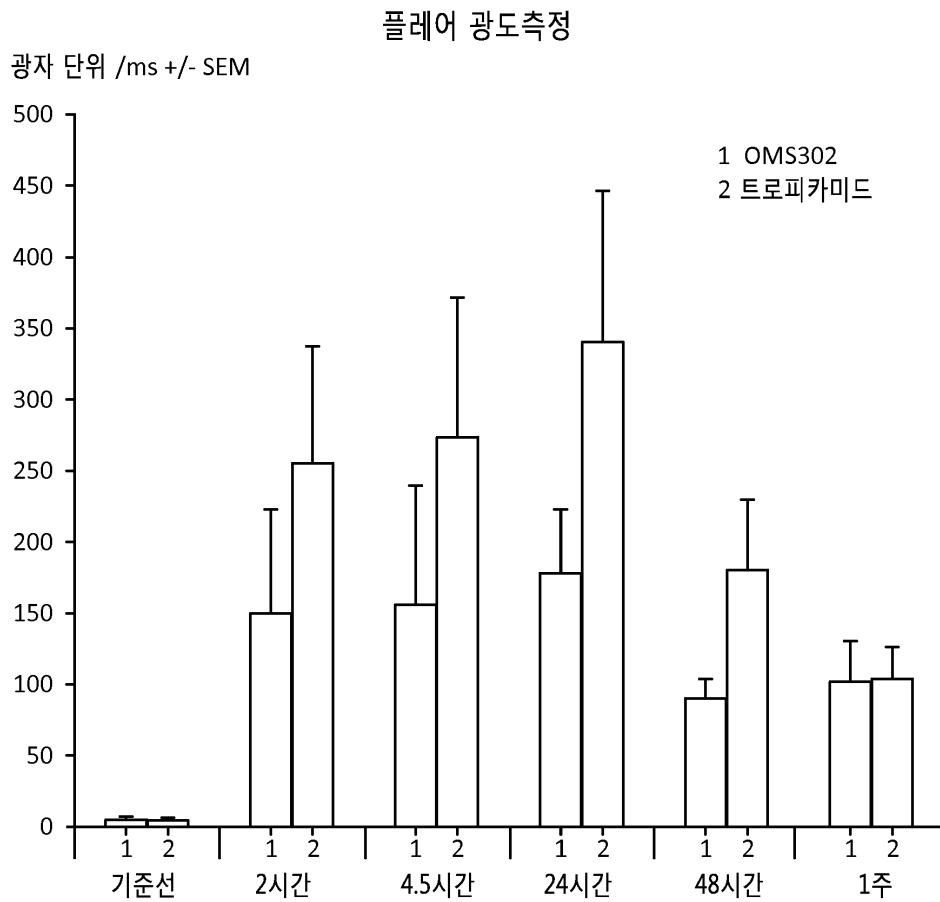
도면26



수술중 비디오 녹화로부터 측정되는 시간에 따른 평균 동공 직경(mm)은 각각의 처리 그룹 (그룹당 N=7)에 대해 지시되어 있다. 수정체유화(Phaco)의 개시 시간 및 후방 안구내 렌즈 (Lens)의 배치가 추가로 지시되어 있다. 관주가 중단되는 경우, 수정체절개 및 렌즈 교환이 발생하는 간격은 시각표에 포함되지 않는다.

*는 PE-KE(OMS302) 대 트로피카미드 대조군 그룹이 유의적으로 상이한 시점을 나타낸다 (스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=12$).

도면27

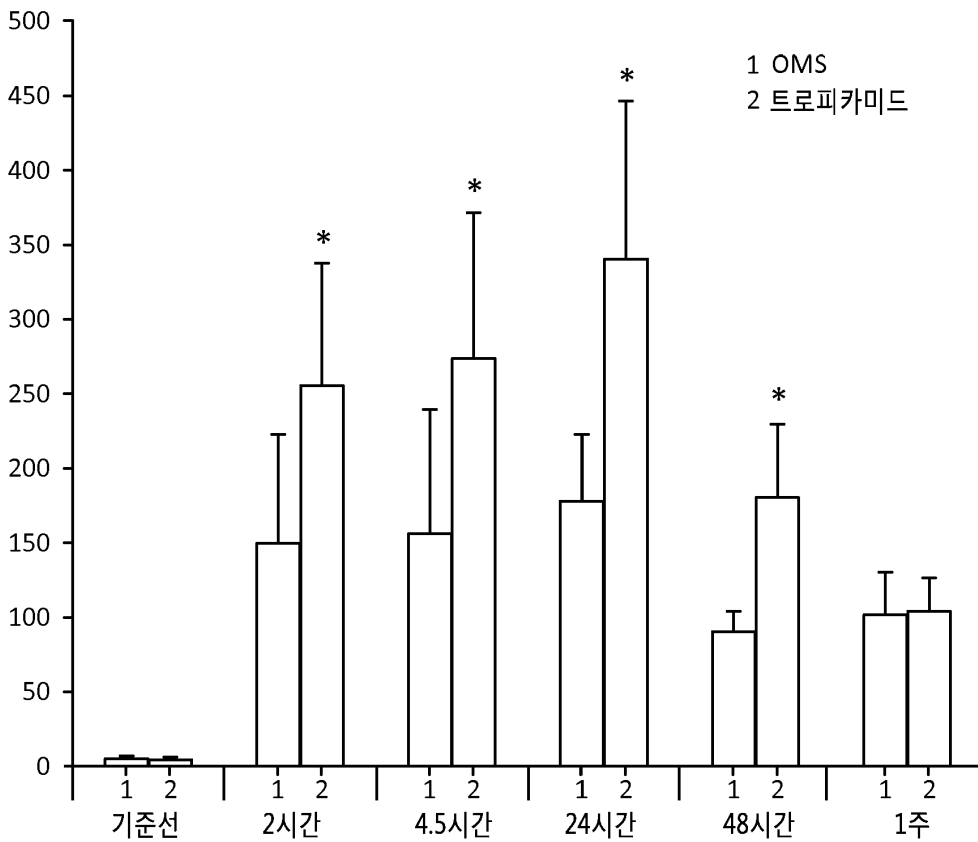


PE-KE(OMS302) 및 트로피카미드 대조군 처리 그룹에서 수술 눈에 대한 평균 플레어 측정 +/- 표준 오차. 처리 그룹 둘 다에서 플레어 측정에 대한 시간의 유의한 효과가 있었고 ($F=4.94$, $p<0.0008$), 이는 외과적 개입에 대한 염증 반응을 반영하지만, 모든 대상체를 포함하는 경우에 임의의 시점에서 처리 그룹 사이에는 유의차가 없었다 ($F=3.32$, $P<0.0935$; 스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=12$).

도면28

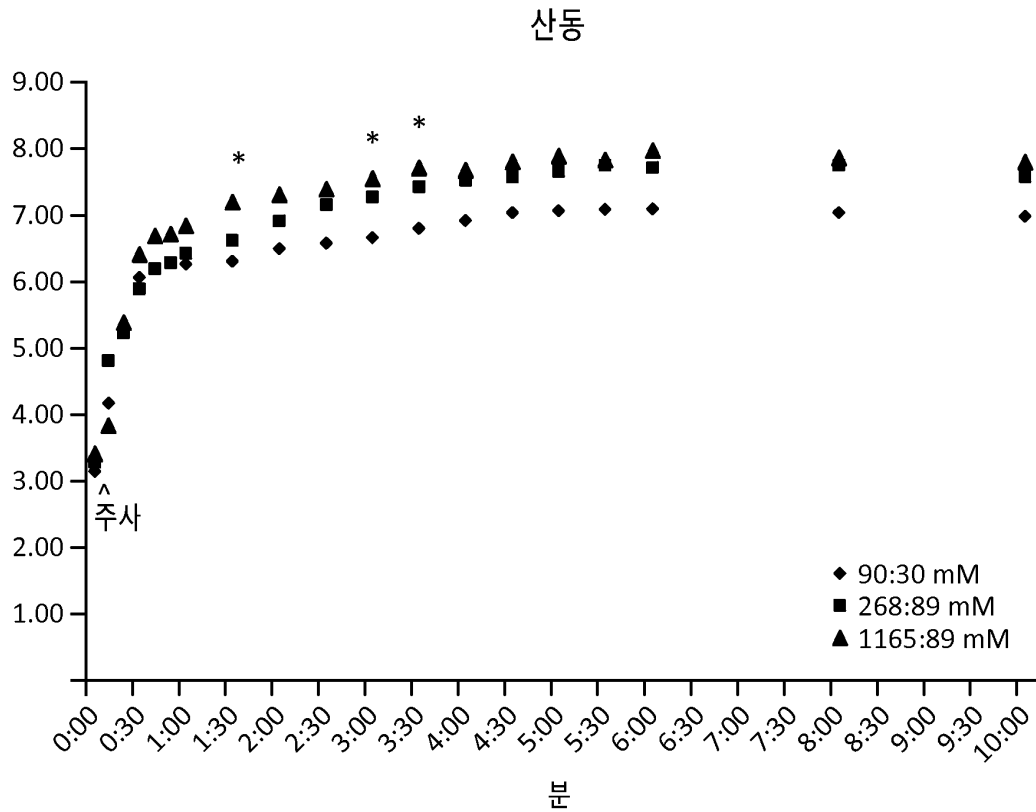
배제된 대상체 없이 플레어 광도측정

광자 단위/ms +/- SEM



제한된 페닐에프린 유도된 확장을 나타낸 대상체 X932를 제외한 PE-KE(OMS302) 및 트로피카미드 대조군 처리 그룹에서 수술 눈에 대한 평균 플레어 측정 +/- 표준 오차. *로 지시된 2, 4.5, 24 및 48시간에서 처리 그룹 사이에는 유의차가 있었다 (F=3.32, P<0.0935 검사 통계 p 값; 스튜던트 뉴만 케울 시험 $\alpha=0.05$, df=12).

도면29



수술중 비디오 녹화로부터 측정되는 시간에 따른 평균 동공 직경(mm)은 각각의 처리 그룹 (그룹당 N=4)에 대해 지시되어 있다. 전방내 투여의 시간(기준선 측정이 수득된 직후 T=0:00)이 추가로 지시되어 있다.

*는 PE-KE(OMS302) 90:30 대 OMS302 1165:89가 유의적으로 상이한 시점을 나타낸다 (스튜던트 뉴만-케울 시험, $\alpha=0.05$, $df=9$). 모든 기타 시점에서 그룹 차이 사이에는 이들 기준에 의해 유의적으로 차이가 없었다.