



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년09월20일
(11) 등록번호 10-0760326
(24) 등록일자 2007년09월13일

(51) Int. Cl.

A61K 31/55(2006.01)

(21) 출원번호 10-2000-7003210

(22) 출원일자 2000년03월24일

심사청구일자 2003년08월29일

번역문제출일자 2000년03월24일

(65) 공개번호 10-2001-0072533

공개일자 2001년07월31일

(86) 국제출원번호 PCT/EP1998/006382

국제출원일자 1998년10월07일

(87) 국제공개번호 WO 1999/18966

국제공개일자 1999년04월22일

(30) 우선권주장

9721497.7 1997년10월09일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

WO 9420110

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이재정

(54) 카르밤아제핀 또는 그의 유도체를 포함하는 비경구 제형

(57) 요약

본 발명은 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드 및 수성 기재 용매를 포함하는 비경구 제형에 관한 것이다. 비경구 제형은 예를 들면 간질 발작으로 부터 초래된 간질의 치료에 유용하다.

(56) 선행기술조사문헌

US 5466683

EP 0435826

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

10-히드록시-10,11-디하이드로카르바미제핀, 물 및 글루코오스를 포함하는 비경구 제형.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제3항에 있어서, 글루코오스가 비경구 제형의 전체 중량을 기준으로 0.5 내지 5 중량%의 양으로 제형내 존재하는 비경구 제형.

청구항 7

제3항 또는 제6항에 따른 제형을 포함하는 단위 투여형.

청구항 8

100 내지 250 ml의 충전 부피를 가지고, 제3항 또는 제6항에 따른 제형을 포함하는 컨테이너.

청구항 9

삭제

청구항 10

발작을 치료하기 위한 제3항 또는 제6항에 따른 비경구 제형.

명세서

발명의 상세한 설명

- <1> 본 발명은 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드의 비경구 제형에 관한 것이다.
- <2> 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드는 예를 들면 간질 발작에 기인하는 발작의 치료에 유용한 항경련제로 알려져 있다.
- <3> 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드의 경구형은 공지되어 있으며 연장된 치료 기간에 걸쳐 반복 투여하여 균일한 농도의 유효 성분을 혈액 중에 확보하기에 적합하다. 그러나, 긴급 상황에서 간질 환자에 대한 경구 투여는 가능하지 않을 수도 있고, 어떠한 경우에도 필요한 즉시 응답을 제공하지 못할 수도 있다.
- <4> 따라서, 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드에 기초한 항경련제의, 특히 정맥내 용도로 적합한, 비경구 제형을 개발할 필요가 있다.
- <5> 본 발명자들은 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드가 임의로 유기 공용매를 포함한 물 중의 비경구 제형으로서 제형화될 수 있음을 발견하기에 이르렀다.
- <6> 본 발명은 일면에 있어서 유효 성분으로서 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드 및 물 및 임의로 유기 공용

매를 포함하고 기타의 가용화 보조제를 포함하지 않는 비경구 제형을 제공한다.

- <7> 용어 "가용화 보조제"는 약물 분자를 가용화 보조제 내에 형성된 공동에 수용하여 포접 복합체를 형성함으로써 약물 분자의 가용화를 보조하는 임의의 성분을 의미한다. 상기 가용화 보조제는 특히 사이클로덱스트린, 더욱 구체적으로는 베타-사이클로덱스트린이다.
- <8> 비경구 제형은 정맥내로 투여하기에 적합할 수 있다. 이 형태의 투여형의 즉시 응답은 긴급 상황에서 아주 바람직하다. 더욱이, 흡수 과정이 수반되지 않기 때문에 유효 성분의 투여량 또는 혈중 농도를 아주 정확하게 신속하게 얻을 수 있다.
- <9> 유효 성분 및 그의 합성 방법은 당업계에 알려져 있다. 유효 성분은 10- 또는 11-위치에서 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 10- 또는 11-위치는 옥사-, 할로겐 또는 히드록시기, 바람직하게는 옥사- 또는 히드록시기로부터 선택된 일가- 또는 이가 치환체로 치환될 수 있다.
- <10> 10-위치에서 옥사- 또는 히드록시기가 존재할 경우, 11-위치는 비치환되는 것이 바람직하고, 그 역도 바람직하다.
- <11> 바람직한 화합물은 카르바마제핀(Tegretol[®]), 10-옥사카르바제핀 (Trileptal[®]) 및 10-히드록시-10,11-디하이드로카르바마제핀(이하, 화합물 A라고 부름) 중에서 선택된다. 화합물 A는 키랄 중심을 가지며 그의 라세미 혼합물로서 사용될 수도 있다.
- <12> 본 발명자들은 이전에는 상업적으로 입수가능하지 않았던 화합물 A가 예를 들면 3 개월 내지 2년 또는 3년 까지 상업적으로 용인되고, 내약성이 우수하고, 안정되게 정맥내 투여용으로 제조될 수 있음을 발견하기에 이르렀다.
- <13> 바람직한 유효 성분, 즉 화합물 A는 25℃의 물 중에서 4.5 mg/ml 이하, 바람직하게는 3.2 내지 4.2 mg/ml, 더욱 바람직하게는 2.5 mg/ml의 용해도 및 4.0 내지 7.0의 pH를 가지는 것이 좋다. 이들 용해도 범위 내에서, 유효 성분들은 유기 공용매 또는 임의의 기타 가용화 보조제에 대한 필요성이 없이 유리하게 제형화된다.
- <14> 정맥내 투여용으로 적합한 비경구 제형에 있어서, 유효 성분은 물이거나 또는 수성 기재이다. 용어 "수성 기재(aqueous based, 이하 수-기체라고도 함)"는 물 및 수혼화성 유기 용매(들)로 이루어진 용액을 의미한다. 유기 공용매를 사용할 경우 이것은 10 중량% 이하, 예컨대 0.5 내지 10 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 10 중량%의 양으로 사용된다. 적합한 용매는 당업계에서 흔히 사용되는 수혼화성 용매로서, 그 예로서는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 300, 폴리에틸렌글리콜 400 및 에탄올이 있다. 바람직하게는 유기 공용매는 유효 성분이 단일 투여형으로 제공되는 치료학상 유효한 양으로 물 중에서 충분히 용해되지 않은 경우에만 사용하는 것이 좋다. 용매는 물로만 구성되는 것이 바람직하다.
- <15> 별법으로 또는 유기 공용매의 사용에 더하여, 가용화 보조제, 예컨대 사이클로덱스트린을 사용하는 것이 유용할 수 있다. 사이클로덱스트린은 유효 성분이 10-옥사카르바제핀(Trileptal[®]) 및 화합물 A로부터 선택되는 경우에 유용한 가용화 보조제일 수 있다.
- <16> 본 발명은 다른 일면에 있어서 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드, 예를 들면 화합물 A 및 물로 이루어진 용매를 포함하는 비경구 제형, 예컨대 정맥내 제형을 제공한다.
- <17> 바람직하게는 정맥내 투여에 적합한 비경구 제형은 체액과 동일한 삼투압을 갖도록 제형화되는 것이 좋다. 따라서, 본 발명에 따른 비경구 제형은 제형의 삼투압을 체액의 것과 동일하게 하는 효과를 갖는 등장화제를 포함한다.
- <18> 따라서, 또다른 일면에 있어서, 유효 성분으로서 5H-디벤즈(b,f)아제핀-5-카르복스아미드, 예컨대 화합물 A 및 물 단독, 또는 물 및 유기 공용매로 이루어진 용매 및 등장화제를 포함하는 비경구 제형이 제공된다.
- <19> 등장화제는 당업계에 흔히 사용되는 것, 예컨대 만니톨, 염화나트륨, 텍스트란 및 글루코오스 중에서 선택될 수 있다. 등장화제로서 특히 염화 나트륨 및 글루코오스를 언급할 수 있다.
- <20> 등장화제는 비경구 제형에 체액과 동일한 삼투압을 부여하는 양으로 사용될 수 있다. 목적하는 효과를 얻기에 충분한 정확한 양은 비경구 제형 중의 유효 성분의 농도와 같은 인자들에 의존할 것이며, 당업자가 어떠한 발명적인 착상을 사용하지 않고 단지 통상의 일반 상식을 사용하여 결정할 수 있는 통상의 실험의 문제이다.
- <21> 등장화제는 유효 성분의 특성, 예컨대 안정성에 관련하여 선택하는 것이 바람직하다. 특정 등장화제, 예를 들면 염화 나트륨은 유효 성분의 산화적 분해 생성물의 형성을 촉진하는 것으로 밝혀졌다. 이는 비경구 제형이 전적

으로 수-기재(water-based)일 때 및 유효 성분, 예컨대 화합물 A의 분해 생성물(들)이 수불용성일 경우에 문제가 될 수 있다.

- <22> 산화적 분해 생성물의 형성 가능성을 줄이기 위해서는 특히 전적으로 수-기재 용액의 경우에, 비경구 제형은 이를 패키징할 때 세밀하게 공기를 피어징을 하는 것이 바람직하다. 그럼에도 불구하고 공기로, 등장화제로서 염화 나트륨을 포함하고, 예컨대 100 ml 이상, 더욱 구체적으로 약 250 ml의 유효 성분, 예컨대 화합물 A의 Large Volume 비경구 제형으로 충전된 컨테이너에서 공기를 피어징할 때 주의를 기울였다 하더라도, 산화적 분해 생성물은 단지 비교적 짧은 저장 기간후에도 검출될 수 있다. 놀랍게도, 본 발명자들은, 예컨대 약 100 ml 이하의 유효 성분, 예컨대 화합물 A의 Low Volume 비경구 제형의 경우에, 충전된 컨테이너를 질소 또는 기타 불활성 가스로 조심스럽게 피어징함으로써 산화적 분해 생성물의 형성이 방지될 수 있음을 발견하였다. 상기 제형에서 산소를 조심스럽게 피어징할 때, 용존 산소 함량은 2mg/ml 이하, 예컨대 1mg/ml 이하일 수 있다.
- <23> 본 발명자들은 또한 유효 성분, 예컨대 화합물 A의 Large Volume 비경구 제형에 대해서도, 등장화제의 형태 및 양을 사려깊게 선택함으로써 산화적 분해 산물의 형성이 방지될 수 있음을 발견하였다. 이것은 시스템에서 공기를 피어징할 때 주의를 기울이는 지의 여부와는 무관한 것일 수도 있다. 바람직하게는 등장화제는 글루코오스이다. 주사 용액이 전적으로 수-기재이고, 사용된 유효 성분, 예를 들면 화합물 A가 산화적으로 분해되어 착색까지도 될 수 있는 고도로 불용성인 화합물을 형성하는 경우에 글루코오스의 사용이 특히 유리하다.
- <24> 사용되는 글루코오스의 양은 사용되는 유효 성분의 농도에 의존한다. 바람직한 제형에 있어서 글루코오스는 비경구 제형의 중량을 기준으로 5 중량% 이하, 예컨대 0.5 내지 5 중량%, 더욱 바람직하게는 4.75 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- <25> 본 발명의 바람직한 실시 태양에 있어서 화합물 A 및 글루코오스의 완전 수-기재 용액을 포함하는 비경구 제형이 제공된다.
- <26> 바람직한 비경구 제형에 있어서 화합물 A는 2 내지 4.5, 더욱 바람직하게는 2 내지 3.5, 예컨대 2.5 mg/ml의 농도로 존재한다. 글루코오스는 바람직하게는 비경구 제형의 중량을 기준으로 5 중량% 이하, 예컨대 0.5 내지 5 중량%, 더욱 바람직하게는 4.75 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- <27> 본 발명에 따른 비경구 제형은 필요한 안정성 및 치료 효능을 제공하기 위하여 정맥내 투여용의 비경구 제형에서 흔히 사용되는 기타의 부형제를 포함할 수 있다. 부형제들은 항산화제 및 산성화제 및 정맥내 투여용의 비경구 제형의 제조에 흔히 사용되는 기타 부형제들을 포함한다.
- <28> 항산화제를 사용하여 유효 성분이 특히 가속화된 가열살균의 조건하에서 산화적 분해되는 것을 방지할 수 있다. 항산화제는 당업계에 알려진 화합물로부터 선택할 수 있다. 마찬가지로, 사용되는 항산화제의 양은 통상의 실험만을 사용해서 결정할 수 있다. 항산화제 화합물의 사용에 대한 별법으로서, 항산화 효과는 산소(공기)를 유효 성분의 용액과의 접촉으로부터 배제시킴으로써 얻을 수 있다. 이는 통상 용액을 포함하는 컨테이너를 예를 들면 질소로 피어징함으로써 수행한다.
- <29> 본 발명은 또다른 일면에 있어서, 상기 정의한 바의 비경구 제형을 제조하는 방법을 제공한다.
- <30> 이 제법은 비경구 제형, 예컨대 정맥내 제형을 제조하는 당업계에서 사용되는 통상의 방법으로 수행할 수 있다.
- <31> 비경구 제형의 제법은 불활성, 예를 들면 스테인레스강 반응 용기 중에서 임의로 불활성 분위기, 예컨대 질소에서 수행할 수 있다. 이 제법은 등장화제, 예컨대 임의로 그의 일수화물 형태인 글루코오스를 유효 성분, 예컨대 화합물 A 및 임의의 기타 부형제의 수용액 또는 수-기재 용액에 첨가하는 단계를 포함한다.
- <32> 바람직하게는 반응 용기는 물 또는 물 및 수산화성 유기 용매로 충전시키고 약 80℃의 온도까지 가열시킨다. 유효 성분, 예컨대 화합물 A는 승온에서 교반하에 용매에 첨가할 수 있다.
- <33> 이어서 등장화제를 유효 성분의 용액에 첨가할 수 있다. 글루코오스가 등장화제로서 사용된다면 이는 그의 일수화물 형태로 사용하여 용해도를 높이는 것이 유리하다. 글루코오스가 사용될 경우 이것은 글루코오스의 임의의 분해를 막기 위하여 유효 성분, 예컨대 화합물 A의 냉각 용액에 첨가할 수 있다. 이어서, 생성된 용액을 물 또는 수성 기재 용매로 희석하여 주사용 최종 부피로 만든다.
- <34> 얻어진 비경구 제형은 바람직하게는 불활성 분위기하에서 유지시키고 컨테이너로, 예컨대 마찬가지로 불활성 분위기 하에서 캐놀라 시스템에 의해 옮긴다. 컨테이너를 충전시키는 공정을 이하 기재한다.
- <35> 필요에 따라 물 이외의 용매 및 기타 반응 시약을 의약 등급의 시약 및 당업계에 잘 알려진 용매로부터 선택한

다.

- <36> 본 발명에 따른 비경구 제형은 컨테이너에 패키징시킨다. 컨테이너는 비경구 제형과 비반응성이거나 또는 실질적으로 비반응성인 재료로 만들어진 것 중에서 선택한다.
- <37> 플라스틱 컨테이너, 예컨대 흡입 백(infusion bag)을 사용하는 것이 바람직하긴 하지만, 유리 컨테이너를 사용할 수도 있다.
- <38> 유리 컨테이너는, 예를 들면 소다 석회 또는 보로실리케이트로 만들어도 좋다. 소다 석회 유리는 USP Type II라고 하며, 보로실리케이트 유리는 USP Type I이라고 한다. 바람직한 유리 컨테이너는 파마시아 하멜른 에프알지(Pharmacia Hameln FRG)에 의해 제조된 것들이다.
- <39> 플라스틱 컨테이너 및 특히 흡입 백은 이들이 비교적 가볍고 깨지지 않아서 보다 용이하게 저장할 수 있으므로 유리 컨테이너에 비하여 바람직하다. 이는 Large Volume 비경구 제형의 경우에 특히 적합하다.
- <40> 플라스틱 컨테이너는 원칙적으로 열가소성 중합체로 구성될 수 있다. 플라스틱 재료들은 첨가제, 예를 들면 가소제, 충전제, 항산화제, 정전방지제 및 특정 목적으로 업계에 알려진 다른 성분을 추가로 첨가해도 좋다. 본 발명에 사용하기에 적합한 플라스틱은 바람직하게는 가열 살균에 필요한 승온에 저항성인 것이다. 바람직한 플라스틱 컨테이너는 비-PVC 플라스틱 재료로부터 제조되고 당업계에 알려진 플라스틱 흡입 백이다.
- <41> 컨테이너 시스템의 주요 문제는 UV 분해에 대한 용액의 보호이다. 필요에 따라, 컨테이너에 꼭맞고 산화철 또는 불투명 커버를 사용한 갈색병이 적절한 UV 보호를 제공할 수 있다.
- <42> 다양한 범위의 컨테이너 크기를 사용할 수 있다. 컨테이너 크기는 Low-Volume, 예컨대 100 ml 이하 및 High-Volume, 예컨대 100 ml 이상 및 대표적으로는 250 ml로서 편의상 분류될 수 있다. 유효 성분의 물에 대한 비교적 낮은 용해도, 예컨대 25°C에서 3.2 내지 4.2 mg/ml의 용해도 및 5.8 내지 6.0의 pH를 가지는 화합물 A에 비추어, 단일 컨테이너 중에 충분한 양의 유효 성분을 갖게하기 위해 High-Volume 비경구 제형, 예컨대 100 이상, 더욱 구체적으로는 250 ml을 사용하는 것이 바람직하다. Low-Volume 비경구 제형도 물론 사용할 수 있으나, 이는 완전 수-기재 제형 보다도 덜 바람직한 유기 공용매 또는 기타 가용화 보조제의 사용을 필요로 한다.
- <43> 따라서, 본 발명의 또다른 실시태양에 있어서 컨테이너 중의 완전 수-기재 용액 중의 유효 성분, 예를 들면 화합물 A를 유효량 함유하는 단일 투여형이 제공된다. 더욱 바람직한 실시태양에 있어서, 단일 투여형은 물 240 ml 중에 화합물 A 600 mg을 포함한다. 바람직하게, 단일 투여형이 물 240 ml 중에 화합물 A 600 mg을 포함하는 경우에, 등장화제는 바람직하게는 4.75 중량%의 양의 글루코오스이다.
- <44> Low-Volume 비경구 제형 중의 유기 공용매를 사용하는 것이 바람직할 수도 있음에도 불구하고, Low-Volume 비경구 제형은 저장 및 사용이 용이하다는 이점을 제공한다. 더욱이, Low-Volume 비경구 제형에 사용되는 컨테이너는 충전되었을 때 High-Volume 비경구 제형에 필요한 큰 컨테이너 보다 더 적은 산소(공기)를 포함하는 더 적은 헤드 공간을 갖는다. 따라서, Low-Volume 비경구 제형에 사용되는 컨테이너는 예를 들면 질소 또는 기타 불활성 가스들을 사용하여 공기를 더욱 용이하게 피어질시킬 수 있다.
- <45> 컨테이너에 밀봉되고 질소를 사용하여 공기를 피어질시킨 정맥 주사용액에 대하여, 유효 성분, 예컨대 화합물 A가 장기간 저장 동안, 예컨대 24 개월 까지 산화적 분해되지 않는다는 점은 Low-Volume 비경구 제형의 한 특징이다. 이것은 등장화제, 예컨대 NaCl 또는 글루코오스의 선택과는 무관한 것일 수 있다. 반면, High-Volume 비경구 제형에 대하여, 유효 성분, 예를 들면 화합물 A의 산화적 분해가 글루코오스 이외의 등장화제, 예를 들면 NaCl을 사용한 경우 질소 피어질 후에도 관찰될 수 있다. 글루코오스를 등장화제로서 사용한 High- 및 Low-Volume 비경구 제형에 있어서, 유효 성분, 예를 들면 화합물 A는 충전 컨테이너를 질소로 피어질을 하는지의 여부에 관계없이 장기간의 저장 예컨대 24 개월 까지의 기간 동안 산화적 분해되지 않는다.
- <46> 본 발명에 따른 비경구 제형의 저장에 사용하기 위한 컨테이너는 또한 유효 성분의 단일 투여량을 투여하는데 사용될 수 있다. 컨테이너로부터 환자의 체내까지 비경구 제형을 나르는데 사용되는 장치는 상기한 바의 High- 또는 Low-Volume 컨테이너와 같은 컨테이너로부터 비경구 제형으로서 치료 약물을 전달하는데 당업계에 흔히 사용되는 임의의 장치일 수 있다.
- <47> 장치 및 비경구 제형의 접촉 시간이 보통 짧은 시간이긴 하지만, 그럼에도 불구하고 이것은 친밀할 수 있으므로 주사용 제제와의 적합성이 확보되어야 한다. 따라서, 장치의 재료는 컨테이너와 같은 것일 수도 있거나 또는 그것과의 단기간 접촉이 가능한 것이라면 그러한 용기에 흔히 사용되는 다른 물질을 포함할 수도 있다.

- <48> 비록 상기한 바의 특정 유효 성분, 예를 들면 화합물 A가 등장화제로서 글루코오스와 함께 사용될 때 산화적 분해에 민감하지 않을 수도 있지만, 예방책으로서 컨테이너의 충전 공정을 불활성 분위기, 예를 들면 질소 하에서 수행해도 좋다.
- <49> 컨테이너를 비경구 제형으로 충전하는 공정은 당업계에 잘 알려진 공정에 따라 멸균, 무균 조건하에서 수행되어야 한다. 바람직하게는 이 공정은 Grade C 청정 영역(Class 10,000)에서 수행한다. 상기한 바와 같이 제조된 비경구 제형은 질소 압력하에 예를 들면 0.22 미크론 공극의 멸균 필터를 통하여 여과하고 컨테이너 내에 수집한다. 이후, 컨테이너는 스톱퍼처리하여 밀봉하고, 불투명, 예컨대 알루미늄 호일 커버를 제공하고, 약 121℃ 이상의 온도에서 약 15 분 동안 가열시킨다.
- <50> 상기한 바와 같이 본 발명에 따라 컨테이너에 패키징된 비경구 제형은 고압멸균기 중에서의 멸균 공정 및 장기간의 저장 동안 모두에 대해 안정하다.
- <51> 유효 성분, 예컨대 화합물 A 및 글루코오스를 포함하는 비경구 제형은 질소 피어징을 하거나 또는 안하거나 25℃의 온도에서 적어도 24 개월 동안 안정할 것이다.
- <52> 유효 성분, 예컨대 화합물 A 및 등장화제로서 NaCl을 포함하는 Low-Volume 비경구 제형은 승온에서 멸균 동안 및 2 내지 8℃에서 적어도 10 개월 동안 저장시 안정한 반면, 유효 성분, 예컨대 화합물 A 및 등장화제로서 글루코오스를 포함하는 High-Volume 비경구 제형은 승온에서 멸균 동안 및 25℃에서 적어도 24 개월 동안 저장시 안정할 것이다.
- <53> 본 발명에 따른 비경구 제형은 뛰어난 항경련 작용을 나타내며 새로 발명한 간질, 간질 지속 상태, 대뇌혈관 질환, 두부 손상 및 알코올 중단으로부터 기인한, 발작을 겪고 있는 환자에 있어서 항경련 요법을 개시하는데 유용하다. 이들은 또한 경구 항경련제의 확립된 투여 경로가 가능하지 않을 때, 예컨대 약을 삼킬 수 없거나, 구토하거나 의식이 없거나 또는 외과 수술을 받는 환자에 있어서 대체 요법으로서 유용하다.
- <54> 10mg/kg 까지의 투여량을 정맥내 투여할 수 있다. 필요한 정확한 투여량 및 투여 기간은 치료되는 질환의 심도 및 투여 속도에 따라 다를 것이다. 바람직한 유효 성분, 화합물 A는 일일 4회 까지 600 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 바람직한 단일 투여량은 600 mg/240ml일 것이다. 투여량은 30분의 기간에 걸쳐서 240 ml의 속도로 전달하는 것이 바람직하다. 이 투여량이 정맥내 전달됨에 따라 수용되는 투여량 및 혈중 농도는 공지의 시험관내 및 생체내 기술을 사용하여 정확하게 결정할 수 있다.

실시예

- <55> 이하 일련의 실시예를 사용하여 본 발명을 설명한다.
- <56> **실시예 1**
- <57> 화합물 A를 질소 블랭킷하에 60-80℃에서 교반하에 2.5 mg/ml의 농도의 주사용 수(WFI) 중에 용해시켰다. 실온으로 냉각시킨 후 주사용 무수 글루코오스를 첨가하고 질소 피어징 하에 교반에 의해 용해시켜 물 중의 4.75% 농도 글루코오스를 얻었다. 0.22 μm 공극 필터를 통해 여과시킨 후, 용액을 질소로 피어징시키고, 유리 바이알 (클래스 II 품질) 중에 충전시키고, 고무 마개로 밀봉하고 알루-캡을 씌우고 121℃에서 15분 동안 고압멸균시켰다.
- <58> 바이알들은 안정하였으며 2-8℃에서 2년 이상 동안 착색된 입자가 없었다.
- <59> **실시예 2**
- <60> 화합물 A를 60 - 80℃에서 교반하에 2.5 mg/ml의 농도의 주사용 수(WFI) 중에 용해시켰다. 실온으로 냉각시킨 후 주사용 무수 글루코오스를 첨가하고 교반에 의해 용해시켜 물중의 4.75% 농도 글루코오스를 얻었다. 0.22 μm 공극 필터를 통해 여과시킨 후, 용액을 유리 바이알 중에 충전시키고, 고무 마개로 밀봉하고 알루-캡을 씌우고 121℃에서 15분 동안 고압멸균시켰다.
- <61> 바이알들은 안정하였으며 2-8℃에서 3개월 이상 동안 착색된 입자가 없었다.

<62> 실시예 3

- <63> 화합물 A를 질소 블랭킷하에 60-80℃에서 교반하에 2.5 mg/ml의 농도의 주사용 수(WFI) 중에 용해시켰다. 실온으로 냉각시킨 후 염화나트륨을 첨가하고 질소 퍼어징 하에 교반에 의해 용해시켜 물중의 0.9 % 농도의 염화나트륨을 얻었다. 0.22 μ m 공극 필터를 통해 여과시킨 후, 용액을 질소로 퍼어징시키고, 유리 바이알 중에 충전시키고, 고무 마개로 밀봉하고 알루-캡을 씌우고 121℃에서 15분 동안 고압멸균시켰다.
- <64> 바이알들은 2-8℃에서 3개월 저장 후에 검사하였으며 적색의 입자의 존재가 나타났다.

<65> **실시예 4**

- <66> 화합물 A를 60-80℃에서 교반하에 2.5 mg/ml의 농도의 주사용 수(WFI) 중에 용해시켰다. 실온으로 냉각시킨 후 염화나트륨을 첨가하고 교반에 의해 용해시켜 물중의 0.9 % 농도의 염화나트륨을 얻었다. 0.22 μ m 공극 필터를 통해 여과시킨 후, 용액을 유리 바이알 중에 충전시키고, 고무 마개로 밀봉하고 알루-캡을 씌우고 121℃에서 15분 동안 고압멸균시켰다. 바이알 중의 용액들은 2-8℃에서 6주 저장 후에 적색의 입자의 존재가 나타났다.