



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0075818
(43) 공개일자 2020년06월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/19 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/19 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7008630
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월23일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/057150
- (87) 국제공개번호 WO 2019/084038
 국제공개일자 2019년05월02일
- (30) 우선권주장
 62/575,770 2017년10월23일 미국(US)

- (71) 출원인
 세레브럴 세라퓨틱스 엘엘씨
 미국 콜로라도 80045 오로라 이스트 몽뷰 불러바드 12635
- (72) 발명자
 에이브람스 다니엘 제이.
 미국 콜로라도 80045 오로라 이스트 몽뷰 불러바드 12635
 앵커도가이 토마스 조셉
 미국 콜로라도 80215 레이크우드 웨스트 11 아베뉴 9210
- (74) 대리인
 특허법인와이에스장

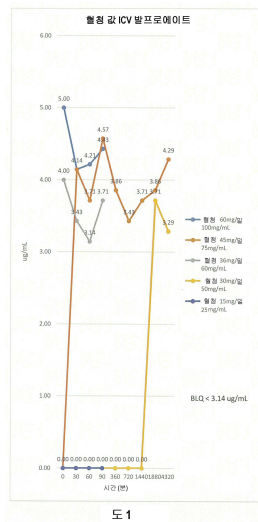
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **신경학적 장애를 치료하기 위한 고농도 발프로산 용액**

(57) 요약

고도로 농축된 용액이 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 방법과 함께 개시된다. 방법은 약제를 적어도 2일의 기간에 걸쳐 여러 번 대상체의 뇌에 직접 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 약제는 뇌척수액에서 2시간 미만의 반감기를 포함할 수 있다. 방법은 약제를 사용하여 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 단계를 포함할 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0085 (2013.01)

A61P 25/08 (2018.01)

A61P 25/18 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체의 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 데 사용하기 위한 제제로서, 그 사용은

대상체의 뇌에 약제를 적어도 2일의 기간에 걸쳐 직접적으로 여러 번 투여하고, 그로써 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 단계를 포함하며, 여기서 약제는 뇌척수액에서 24시간 미만의 반감기를 나타내는 것인, 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 약제는 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함하고 반감기는 16시간 미만인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약제는 카테터를 통해 대상체의 뇌척수액에 투여되고, 기능성 신경학적 장애는 간질, 지속적인 간질 상태, 양극성, 양극성 스펙트럼 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 기타 간질, 양극성 스펙트럼 및 불안 관련 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 뇌척수액에서 약 2시간 미만의 반감기를 나타내고, 치료 중에 약제는 약 1 마이크로그램/ml 내지 500 마이크로그램/ml의 뇌척수액 중의 농도를 가지는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함하고, 치료 중에 약제는 2 마이크로그램/mL 내지 200 마이크로그램/mL의 뇌척수액 중의 농도를 가지며; 투여는 대상체 뇌의 뇌척수액에 직접 이루어지고, 카테터를 통해 치료 중에 실질적으로 연속적인 약제의 투여인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 뇌에 직접적으로 투여하는 사용은 치료 중에 약제의 다중 볼루스 펄스를 통한 것임을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 뇌에 직접적으로 투여하는 것은 치료 중에 약제의 다중 볼루스 펄스로 이루어지고, 투여량은 의미있는 표적 치료 수준을 달성하기 위하여 치료 기간 중의 표적 치료 투여량에 치료 기간의 공백 중에 발생하는 손실된 반감기의 수가 곱해지도록 약제의 표적 치료 투여량 및 뇌척수액 중의 약제의 반감기를 토대로 하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 뇌척수액 중의 약제의 농도와 약제의 일일 투여량 사이에 실질적으로 선형 관계가 있는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 자신의 체온에 대한 자각을 모니터링함으로써 약제의 투여를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는 것

을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 시트르산, 아세테이트, 및 포스페이트를 포함하는 제약학적 조성물의 일부로서 투여되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 두 뇌실에 양측으로 투여되는 것이 아니라 뇌의 한 쪽의 한 측뇌실에만 투여되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 농도는 측뇌실로부터 뇌척수액을 샘플링하고 임상 증상의 개선을 달성하기 위하여 (주입된 약물의 일일 유량 및/또는 농도를 변화시킴으로써) 주입량을 상향 또는 하향 조정하기 위한 분자 테스트를 수행하는 단계에 의해 결정되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 13

뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 데 사용하기 위한 화학적 화합물로서, 그 사용은 대상체의 뇌에 직접 투여되는 약제로서, 뇌척수액에서 2시간 미만의 반감기를 포함하는 약제를 포함하며, 약제는 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선 및/또는 변형시키는 것인, 화학적 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 약제는 적어도 50 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL 및 300 mg/mL로 이루어지는 군으로부터 선택된 수준의 용해도를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학적 화합물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 상호 참조
- [0002] 본 출원은 본원에 참조로 포함되는 출원인, 2017년 10월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 62/575,770호의 이익을 주장한다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 개시는 일반적으로 의학의 직접적인 뇌 투여에 관한 것이고 기능성 신경학적 장애를 치료하기 위하여 대상체에게 의학(medicant)을 투여하는 방법뿐만 아니라 고농축 약물/의학의 용액을 포함한다.

배경 기술

- [0005] 신체의 특정 부분으로의 약물의 직접적인 전달은 전신적 투여를 넘는 여러 장점을 가진다. 저용량의 약물은 부위 특이적 투여로 사용될 수 있고 약물 요법의 전신성 독성이 경감될 수 있다. 나아가, 정맥계, 중추 신경계 및 복강에의 직접적인 접근을 통해 최상으로 투여된 특정 약물의 직접적인 투여를 허용하기 위한 화학요법 및 약물의 전달에서 전달 포트 이식 가능한 장치가 정기적으로 사용된다.
- [0006] 신체의 일부 장기에서, 특정 약물의 직접 투여는 심각한 독성을 유도하지 않으면서 약물의 치료적 용량을 달성하기 위해 필요할 수 있다. 예를 들어, 혈액 뇌 장벽 (BBB)은 뇌를 잠재적으로 독성인 물질로부터 보호하지만, 또한 대부분의 약물 부하의 통과도 제한한다. BBB 때문에, 약물의 직접 투여는 알츠하이머병 (AD) 및 파킨슨병 (PD)와 같은 신경퇴행성 질환, 및 기타 상태의 치료를 위한 치료적 농도를 달성하기 위해 필요할 수 있다.
- [0007] 대안적으로, 국소, 반복 가능한, 그리고 만성 약물 전달을 위한 장치가 사용될 수 있다. 이들 장치는 약물을 특이적 조직으로 분배하고 약물을 보관하기 위한 저장소를 함유하거나 함유하지 않을 수 있는 카테터를 함유한다. 이들 장치로 이식 가능한 약물 펌프 시스템, 예를 들어 Ommaya Rickham 저장소 및 Port-A-Cath® 장치를 들 수 있다. 이들 장치는 신체의 특정 영역으로 약물의 볼투스 또는 느린 주입을 전달한다. 사용될 수 있는 약물의 유

형은 통증 약물 (예컨대, 몰핀)로부터 화학요법제 (예컨대, 메토티렉세이트, 시타라빈)까지 다양할 수 있다.

[0008] 뇌척수액 (CSF)은 뇌 및 척수에서 발견되는 투명한, 무색, 체액이다. CSF는 뇌실의 맥락막 신경총에서 생성되고 거미막 과립(arachnoid granulations)에서 흡수된다. 어느 한 순간에도 약 125 mL의 CSF가 있고, 매일 약 500 mL이 생성된다. CSF는, 부분적으로, 뇌를 위한 쿠션으로서 작용하여 두개 내에서 뇌에 대한 기본적인 기계적 및 면역학적 보호를 제공한다. CSF는 또한 뇌의 혈행의 뇌 자동조절에서 중요한 기능을 수행한다. 소분자 약물의 뇌 CSF로의 만성적인 투여는 특히 짧은 반감기를 가진 약물에 대해서는 연구되지 않았다. 만성적으로 검토된 유일한 두 분자는 몰핀과 바클로펜(baclofen)으로, 이것들은 별로 탐색되지 않았지만 이미 척추에서 CSF 투여에 사용되고 있었기 때문에 사용되어 왔다. 바클로펜의 반감기는 5시간 정도이고 몰핀의 반감기는 2시간 정도이다.

[0009] 급성 투여는 주로 단기 볼루스의 형태로 및 주로 연수막(leptomeningeal) 질환의 치료를 위해 검토되었다. 실제로, 약물의 CSF에의 만성 투여는 뇌 자체의 내부에 있는 것이 아닌 연수막 질환 이외의 뇌 질환에 대해서는 작용하지 않을 것으로 결론지어졌다.

[0010] CSF 흐름은 전형적으로 뇌로부터 하나의 측뇌실로, 제3 뇌실로 및 제4 뇌실로 가고 재흡수되기 전에 뇌 볼록체 (brain convexities) 위로 및 아래로 유출된다. 이에 더불어, 동물은 그들의 뇌에 대해 대단히 상이한 크기 및 규모를 가지며 다른 신체 장기 및 시스템에 비해 탐색되지 않았다. CSF 흐름의 대부분의 시험에 사용된 동물은 래트로, 기껏해야 큰 실험 영장류에 대한 인간 뇌의 1/10의 크기를 가진다. 나아가, 임상 결과는 동물에서보다 인간 대상체에서 상이한 것으로 예상된다. 이들 및 기타 인자의 결과로서 알로메트릭 스케일링(allometric scaling)은 일반적으로 $Y = aM^b$ 의 형태를 취하는 알로메트릭 식에서 크게 벗어나는 것으로 예상되고, 식에서 Y는 일부 생물학적 변수이며, M은 신체 크기의 척도이고, b는 일부 스케일링 지수이다. 알로메트리에서, 식은 종종 신체 크기의 다양한 범위가 단일 그래프 상에 도표화되도록 대수 형태로 표시된다.

[0011] 그러므로, 단기 반감기를 가진 약물의 뇌로의 성공적인 만성 투여를 초래하는 방법, 시스템, 조성물, 및/또는 프로토콜을 결정하는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 방법과 함께 고도로 농축된 용액이 개시된다. 방법은 대상체의 뇌에 약제(medicament)를 2, 3, 4, 6, 6, 7일 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 여러 번 직접 투여하는 것을 포함할 수 있다. 약제는 뇌척수액에서 1일, 16시간, 8시간, 4시간 또는 2시간 미만의 반감기를 포함할 수 있다. 방법은 약제를 사용하여 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 것을 포함할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 일부 구체예에서, 약제는 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 약제는 뇌척수액에서 약 30분 미만의 반감기를 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 중에 약제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 뇌척수액에서 1 내지 500 마이크로그램/mL, 또는 5 내지 200 마이크로그램/mL 또는 50 마이크로그램/mL $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ 의 농도를 유지하기 위한 양으로 연속적으로 전달된다. 일부 구체예에서, 뇌척수액에서의 약제의 농도와 약제의 일일 투여량 사이에는 실질적으로 선형 관계가 있다.

[0014] 기능성 신경학적 장애로는 간질, 간질 지속상태, 양극성, 양극성 스펙트럼 장애, 외상후 스트레스 장애 또는 기타 간질, 양극성 스펙트럼 및 불안 관련 장애를 들 수 있다.

[0015] 일부 구체예에서, 카테터를 통해 대상체 뇌의 뇌척수액에 직접적으로 투여하는 것은 치료 중에 카테터를 통한 뇌척수액으로의 약제의 실질적으로 연속적인 투여를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여량은 약제의 바람직한 일일 투여량 및 뇌척수액에서의 약제의 반감기를 토대로 한다. 대상체 뇌로의 직접적인 투여는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 약 50 마이크로그램/mL $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ 의 농도가, 환자에게 의미있는 치료적 이익을 제공하기에 효과적인 치료 기간 중에 뇌척수액에서 유지되도록 하는 약제의 투여량을 연속적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0016] 일부 구체예에서, 카테터를 통해 대상체 뇌의 뇌척수액에 직접적으로 투여하는 것은 치료 중에 약제의 다수의 볼루스 펄스(볼루스 pulses)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 투여량은 의미있는 표적 치료 수준을 달성하기 위하여 치료 기간 중의 표적 치료 투여량에 치료 기간의 공백 중에 발생하는 손실된 반감기의 수가 곱해지도록 약제의 표적 치료 투여량 및 뇌척수액에서의 약제의 반감기를 토대로 할 수 있다. 대상체 뇌에 직접 투여하는

것은 1 내지 500 마이크로그램/ml, 또는 5 내지 200 마이크로그램/ml 또는 50 마이크로그램/ml $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ 의 평균 농도가 환자에게 의미있는 이익을 제공하기에 충분한 치료 기간 중에 뇌척수액에서 유지되도록 약제의 다수의 볼루스 펄스 투여량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0017] 일부 구체예에서, 약제는 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함할 수 있다. 투여량은 마이크로그램/밀리리터의 발프로산 농도가 대략 발프로산 용량 mg/일의 용량과 동등한 것으로 규정된 관계를 사용하여 결정될 수 있다. 그러므로 예를 들어 50 mg/일의 농도는 대략 50 마이크로그램/ml에 동등하다.
- [0018] 일부 구체예에서, 방법은 대상체의 체온에 대한 대상체의 자각을 모니터링함으로써 약제의 투여를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0019] 일부 구체예에서, 약물은 뇌의 한쪽에서 두 뇌실에 양측으로 투여되는 것이 아니라 한 측뇌 뇌실에만 투여될 수 있다.
- [0020] 일부 구체예에서 약물은 제3 뇌실, 대조(cisterna magna), 또는 뇌바닥 수조(basilar cisterns)로 투여될 수 있다.
- [0021] 일부 구체예에서, 농도는 임상 증상에서 개선을 달성하기 위하여 주입 양을 상향 또는 하향 조정하기 위하여 (주입된 약물의 일일 유량 및/또는 농도를 변화시킴으로써) 측뇌실 또는 제3 뇌실 또는 대조 또는 뇌바닥 수조로부터 뇌척수액을 샘플링하고 약제 및/또는 그것의 유도체의 농도를 측정함으로써 측정될 수 있다.
- [0022] 일부 구체예에서, 화학적 화합물은 뇌의 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하기 위해 기능할 수 있다. 화학적 화합물은 대상체의 뇌에 직접 약제 투여를 포함할 수 있다. 약제는 제약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 약제는 뇌척수액에서 0.5, 1, 2, 4, 8 또는 16시간 미만의 반감기를 포함할 수 있다. 약제는 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선 및/또는 변형시킬 수 있다. 약제는 10, 25, 50, 100 또는 200 mg/ml의 용해도를 포함할 수 있다.
- [0023] 일부 구체예에서, 약제는 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함한다. 투여량은 로그 (발프로산 농도)에 의해 정의된 관계를 사용하여 결정될 수 있고 대략 로그 (발프로산 용량 mg/일) - 약 3 내지 약 30의 고정된 수와 대략 동등하다.
- [0024] 발명의 일부 구체예에서, 추가적인 부형제 물질이 발프로산일 수 있는 약물과의 제제 내에 포함된다. 부형제는 시트레이트의 형태일 수 있고 0.1 내지 4 중량% 또는 0.2 내지 2 중량% 또는 $0.4\% \pm 10\%$ 의 범위의 양으로 존재할 수 있는 시트르산일 수 있다. 제제는 또한 1 내지 25 밀리몰 또는 10 밀리몰의 농도의 아세테이트 완충제, 10 내지 50 밀리몰 또는 약 20 밀리몰의 양의 인산 나트륨 완충제, 및 10 내지 50 밀리몰 또는 약 20 밀리몰까지의 양의 식염수를 포함할 수 있다.
- [0025] 발명의 이들 및 다른 목적, 장점, 및 특징은 하기에서 더 완전하게 기술되는 제제, 그것의 용도 및 치료 방법의 상세한 설명을 읽을 때 기술분야의 숙련된 사람들에게 드러날 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 발명은 첨부되는 도면과 함께 읽힐 때 다음의 상세한 설명으로부터 가장 잘 이해된다. 통상적인 실시예 따라, 도면의 다양한 특징은 축척대호가 아닌 것이 강조된다. 그 반대로, 다양한 특징의 치수는 명료함을 위해 임의로 확대되거나 감소된다. 도면에는 다음의 특징이 포함된다:
 - 도 1은 발프로에이트가 1주일 동안 투여가 중단된 후 시간 경과에 따른 인간 대상체의 혈청 중의 발프로에이트의 농도의 그래프를 도시한다.
 - 도 2는 발프로에이트가 1주일 동안 투여가 중단된 후 시간 경과에 따른 인간 대상체의 뇌척수액 중의 발프로에이트의 농도의 그래프를 도시한다.
 - 도 3은 발프로에이트가 1주일 동안 투여가 중단된 후 시간 경과에 따른 인간 대상체의 뇌척수액 및 혈청 중의 발프로에이트의 농도의 그래프를 도시한다.
 - 도 4는 뇌척수액 중의 발프로에이트의 표적화된 농도 대비 뇌척수액 중의 발프로에이트의 실제 농도의 그래프를 도시한다.
 - 도 5는 뇌척수액 중의 발프로산 농도와 발프로산의 투여량 사이의 관계의 그래프를 도시한다.

도 6은 상이한 투여량 비율을 사용하여 발프로에이트의 표적화된 농도에 도달하는 데 걸리는 시간의 그래프를 도시한다.

도 7은 0.1 mL의 25 mM HCl의 점진적인 첨가에 의한 상이한 발프로산 나트륨 용액 (5 mL)의 pH 적정의 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 발명이 다양한 변형 및 대체 형태에 민감한 한편, 발명의 특정 구체예는 도면의 실례에 의해 나타나고 본원에서 상세하게 기술될 수 있다. 도면은 축척대호가 아닐 수 있다. 그러나, 도면 및 그것에 대한 상세한 설명은 개시된 특정 형태로 발명을 제한하려는 의도가 아니며, 그 반대로, 의도는 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 것과 같은 본 발명의 사상 및 범주 내에 속하는 모든 변형, 동등물 및 대체물을 포함하는 것이다.

[0028] 본원에서 사용된 제목은 조직적인 목적만을 위한 것이고 기술의 범주를 제한하기 위해 사용된 것을 의미하는 것이 아니다. 본 출원 전체에서 사용되는 것과 같이, 단어 "~수 있다"는 강제적인 의미 (즉, 반드시를 의미함)보다는, 허용적인 의미 (즉, 잠재성을 가지는 것을 의미함)로 사용된다. 단어 "포함하다", "포함하는" 및 "포함한다"는 열린 결말 관계를 나타내며, 그러므로 포함하는을 의미하지만, 그것에 한정되는 것은 아니다. 유사하게, 단어 "가지다", "갖는" 및 "가지는"은 또한 열린 결말 관계를 나타내고, 따라서 가지는 것을 의미하지만, 그것에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 사용되는 바 용어 "제1", "제2", "제3" 등은 이 용어가 선행하는 명사에 대한 라벨로서 사용되며, 이러한 순서가 분명하게 표시되지 않는 한 어떠한 형태의 순서 (예컨대, 공간적, 시간적, 논리적, 등)를 암시하지 않는다. 예를 들어, "모듈 기질에 전기적으로 연결된 제3 다이"는, 다르게 명시되지 않는 한, "모듈 기질에 전기적으로 연결된 제4 다이"가 제 3 다이 전에 연결되는 시나리오를 배제한다. 유사하게, "제2" 특징은 "제1" 특징이 "제2" 특징 전에 실행되는 것을 필요로 하지 않는다.

[0029] 다양한 구성요소가 과업 또는 과업들을 수행"하기 위하여 구성되는" 것으로서 기술될 수 있다. 이러한 맥락에서, "하기 위하여 구성된"은 작업 중에 과업 또는 과업들을 수행하는 "구조를 가지는" 것을 일반적으로 의미하는 광범위한 설명이다. 따라서, 구성요소는 그것이 과업을 현재 수행하고 있지 않은 때에도 그 과업을 수행하기 위해 구성될 수 있다 (예컨대, 전도체 세트는, 두 모듈이 연결되어 있지 않은 때에도, 한 모듈을 다른 모듈에 전기적으로 연결시키기 위하여 구성될 수 있다). 일부 맥락에서, "하기 위하여 구성된"은 작업 중에 과업 또는 과업들을 수행하는 "회로를 가지는" 것을 일반적으로 의미하는 광범위한 설명일 수 있다. 따라서, 구성요소는 현재 구성요소가 온 상태가 아닌 때에도 과업을 수행하기 위해 구성될 수 있다. 일반적으로, "하기 위하여 구성된"에 상응하는 구조를 형성하는 회로는 하드웨어 회로를 포함할 수 있다.

[0030] 다양한 구성요소가 설명에서의 편리함을 위해 과업 또는 과업들을 수행하는 것으로서 기술될 수 있다. 이러한 설명은 "하기 위하여 구성된"이란 구절을 포함하는 것으로서 해석되어야 한다. 하나 이상의 과업을 수행하기 위하여 구성된 구성요소를 인용하는 것은 분명하게 35 U.S.C. § 112 단락 (f), 그 구성요소에 대한 설명을 인용하지 않는 것으로 의도된다.

[0031] 본 개시의 범주는 본원에서 다루어진 임의의 또는 모든 문제를 완화시키든 그렇지 않든간에, 본원에 개시된 임의의 특징 또는 특징의 조합 또는 그것의 임의의 일반화를 (명시적으로 또는 암시적으로) 포함한다. 따라서, 새로운 청구범위가 임의의 그러한 특징의 조합에 대해 본 출원 (또는 이에 대한 우선권을 주장하는 출원)의 수형 중에 만들어질 수 있다. 특히, 첨부된 청구범위를 참조로, 종속항으로부터의 특징은 독립항으로부터의 특징과 조합될 수 있고 각각의 독립항으로부터의 특징은 단순히 첨부된 청구범위에서 열거된 특정 조합으로가 아니라 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.

[0032] 본 발명은, 당연히 달라질 수 있는 특정 장치 또는 생물학적 시스템에 한정되지 않는 것이 이해되어야 한다. 또한 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 기술할 목적을 위한 것이며 한정하려고 의도된 것이 아님이 이해되어야 한다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 것과 같이, 단일 형태의 단어는 맥락이 분명하기 다르게 지시하지 않는 한, 단수 및 복수의 대상물을 포함한다. 그러므로, 예를 들어, "링커"에 대한 언급은 하나 이상의 링커를 포함한다.

[0033] "약" 또는 "실질적으로"와 같은 용어 또는 다른 유사한 용어는 숫자 설명자와 함께 사용될 때 본원에서 대안적으로 규정되지 않는 한 및/또는 기술 상태에 의해 규정되는 것과 같이 +/-10%를 의미하는 것으로서 해석되는 것으로 이해되어야 한다.

[0034] **발명의 상세한 설명**

- [0035] 본 발명의 제제, 그것의 용도 및 치료 방법이 기술되기 전에, 본 발명이, 당연히 달라질 수 있는 것으로 기술되는 특정 구체예에 한정되지 않는 것이 이해되어야 한다. 또한 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 기술할 목적을 위한 것이며, 첨부되는 청구범위에 의해서만 본 발명의 범주가 제한될 것이기 때문에, 한정하는 것으로 의도된 것이 아님이 이해되어야 한다.
- [0036] 다양한 값이 제공되는 경우에, 맥락이 분명히 다르게 지시하지 않는 한 하한선 단위의 1/10까지, 그 범위의 상한선과 하한선 사이의 각각의 개재하는 값 또는 구체적으로 개시되는 것이 이해된다. 표시된 범위에서 임의의 표시된 값 또는 개재하는 값과 그 표시된 범위에서 임의의 다른 표시된 또는 개재하는 값 사이의 각각의 보다 작은 범위는 발명 내에 포함된다. 이들 보다 작은 범위의 상한선 및 하한선은 독립적으로 범위에 포함되거나 배제될 수 있고, 보다 작은 범위에 어느 하나의 한계가 포함되거나, 둘 다 포함되지 않거나 또는 둘 다 포함되는 경우에 각각의 범위 또한 발명 내에 포함되며, 표시된 범위에서 임의의 특정하게 배제된 한계의 대상이 된다. 표시된 범위가 하나 또는 둘 다의 한계를 포함하는 경우, 어느 하나 또는 둘 다의 그런 포함된 한계를 배제하는 범위 또한 발명에 포함된다.
- [0037] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적이고 과학적인 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 비록 본원에 기술된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 일부 강력하고 바람직한 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본원에서 언급된 모든 공보는 인용되는 그 공보와 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술하기 위하여 본원에 참조로 포함된다.
- [0038] 본원에서 및 첨부되는 청구범위에서 사용되는 것과 같이, 단일한 것을 나타내는 단어는 맥락이 분명하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 대상물을 포함하는 것으로 주지되어야 한다. 그러므로, 예를 들어, "투여"에 대한 언급은 복수의 그러한 투여 또는 용량을 포함하며 "볼루스"에 대한 언급은 기술분야의 숙련자들에게 알려져 있는 하나 이상의 볼루스 용량 및 그것의 동등물에 대한 언급을 포함하는 식이다.
- [0039] 본원에서 논의된 공보는 본 발명의 출원일 이전의 개시에 대해 단독으로 제공된다. 본원에는 본 발명이 선행 발명에 의해 그러한 공개를 선행하는 것으로 자격이 부여되지 않는다는 인정으로서 해석될 것이 없다. 추가로, 제공된 공개일은 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 다를 수 있다.
- [0040] **정의**
- [0041] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적이고 과학적인 용어는 기술분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바, 용어 "투여", "투여하는" 등은 제약, 약용화장품 또는 기능성 식품 조성물을 대상체에게 제공하는 맥락에서 사용될 때 하나 이상의 제약, 처방전 없이 살 수 없는 (OTC) 또는 기능성 식품 조성물을 투여된 화합물이 그 화합물이 투여되는 하나 이상의 의도된 생물학적 효과를 달성하도록 적절한 전달 비히클과 함께 임의의 수단에 의해 대상체에게 제공하는 것을 나타낸다. 비제한적인 예를 들자면, 조성물은 비경구, 피하, 정맥내, 관상동맥내, 직장, 근육내, 복강내, 경피, 또는 불의 전달 경로로 투여될 수 있다. 대안적으로, 또는 동시에, 투여는 경구 경로에 의한 것일 수 있다. 투여되는 약학적으로 활성인 화합물의 투여량은 다중 인자, 예컨대, 수령체의 연령, 건강, 체중, 및/또는 질환 상태, 만약 있다면 동시 치료, 치료의 빈도, 및/또는 바람직한 생물학적 효과의 성질 및 크기에 좌우될 것이다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바 용어 "볼루스"는 일반적으로 한번에 전부 제공된 약물 또는 다른 의학적 조제물의 단일 용량을 나타낸다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바 용어 "카테터"는 일반적으로 질환을 치료하기 위해 또는 수술 과정을 수행하기 위해 신체에 삽입될 수 있는 의료 장치를 나타낸다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바 용어 "연결된"은 일반적으로 함께 합쳐지거나 연결될 수 있는 조각을 나타낸다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바 용어 "커플링된"은 일반적으로 하나 이상의 개재하는 구성원이 있거나 없이, 서로와 작동 가능하게 사용될 수 있거나, 또는 함께 합쳐지거나 연결될 수 있는 조각을 나타낸다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바 용어 "직접적으로"는 일반적으로 다른 구조와 물리적으로 접촉하는 한 구조를 나타내거나, 또는 과정과 관련하여 사용될 때, 한 과정이 중간 단계 또는 구성요소의 관여 없이 다른 과정 또는 구조에 영향을 미치는 것을 의미한다.

- [0048] 본원에서 사용되는 바 용어 "유효 농도" 또는 "유효량"은 바이러스의 성장 및/또는 암성 성장을 감소, 방지 또는 억제하기 위해 첨가되는 제약학적으로 활성인 작용제의 충분한 양을 나타낸다. 양은 각 화합물에 대해 및 제약학적 활성제가 적용되는 대상 또는 용도와 관련된 공지 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0049] 본원에서 사용되는 바 용어 "기능성 신경학적 장애"는 일반적으로 대상체의 뇌가 구조적으로 정상 (또는 적어도 유의할만한 구조적 비정상을 갖지 않음)이지만, 부정확하게 기능하는 상태를 나타낸다. 장애는 허약, 운동 장애, 감각 증상, 발작, 및 블렛아웃과 같은 신경학적 증상을 겪고 있는 대상체로 이어질 수 있다.
- [0050] 제약학적으로 활성인 조성물이 투여되고 있는 대상체의 맥락에서 사용될 때 용어 "치료를 필요로 하는" 또는 "그럴 필요가 있는"은 일반적으로, 개체 또는 동물이 명시된 치료 또는 의학적 개입을 필요로 하거나 또는 그것으로부터 이익을 얻을 적절한 의료 제공자에 의해 이루어진 판단을 나타낸다. 이러한 판단은 의료 제공자의 전문 분야이지만 개체 또는 동물이, 명시된 의료적 개입으로 개선되거나 치료될 수 있는 상태의 결과로서, 아프거나, 아프게 되거나, 또는 아프게 될 위험이 있다는 지식을 포함한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 바 용어 "질병"은 일반적으로 신체의 임의의 장애 또는 질환 또는, 한정하는 것은 아니지만, 병, 아픔, 고통, 불만, 가벼운 병, 몸의 불편함, 바이러스, 질환, 곰팡이, 감염, 질환 등을 포함한 임의의 바람직하지 못한 또는 장애 상태를 나타낸다.
- [0052] 본원에서 사용되는 바 용어 "의약"은 일반적으로 사용된 또는 질환을 예방, 치료, 또는 완화시키기 위한 의료 물질을 나타낸다.
- [0053] 본원에서 사용되는 바, "제약학적 조성물", "제약학적 제제", 또는 "제약학적 조제물" 등과 같은 용어는 일반적으로 세포, 세포 그룹, 기관 또는 조직, 동물 또는 인간에게 하나 이상의 약물학적으로 활성인 화합물의 처방된 투여량을 전달하기 위해 적용된 제제를 나타낸다. 약물학적으로 활성인 화합물을 제약학적 조제물에 포함시키는 방법은 기술분야에 널리 알려져 있다. 원하는 생물학적 결과를 달성하기 위하여 제약학적 조성물에 포함시키기 위한 약물학적으로 활성인 화합물의 적절한 처방 투여량의 결정은 기술분야의 통상적인 전문가의 기술 수준 내에 있다. 제약학적 조성물은 지속성 방출 또는 정시형 방출 제제로서 제공될 수 있다. 이러한 제제는 원하는 시간에 제제로부터의 화합물의 불루스를 방출하거나 또는 투여량에 존재하는 상대적으로 일정한 양이 주어진 기간에 걸쳐 방출되는 것을 보장할 수 있다. "지속성 방출", "제어된 방출", 또는 "정시형 방출" 등과 같은 용어는 제약 기술분야에서 광범위하게 사용되며 기술분야의 통상적인 기술을 가진 전문가에 의해 쉽게 이해된다. 제약학적 조제물은 고체, 반고체, 겔, 하이드로겔, 액체, 용액, 현탁액, 에멀션, 에어로졸, 분말, 또는 이것들의 조합으로서 제조될 수 있다. 제약학적 조제물에는 전형적으로 약물학적으로 비활성인 하나 이상의 담체, 보존제, 풍미제, 부형제, 코팅, 안정화제, 결합제, 용매 및/또는 보조제가 포함된다. 기술분야의 통상적인 전문가에게는, 용어의 의미에 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이 포함되는 것이 쉽게 인지될 것이다. 기술분야의 통상적인 전문가에게는, 용어가 또한 둘 이상의 약물학적으로 활성인 화합물의 혼합물을 함유하고, 이러한 화합물은, 예를 들어 병용 요법으로서 투여되는 것이 추가로 인지될 것이다.
- [0054] 본원에서 사용되는 바 용어 "약물학적으로 비활성"은 일반적으로, 실질적으로 임의의 약물학적 또는 "약물-유사" 활성이 없는 화합물, 첨가제, 결합제, 비히클 등을 나타낸다.
- [0055] 본원에서 사용되는 바 용어 "감소시키는", "억제하는" 및 "개선하는"은, 병리적 또는 질환 상태를 조절하는 맥락에서 사용될 때, 일반적으로 질환 상태의 적어도 일부의 부정적 결과의 예방 및/또는 감소를 나타낸다. 대상체에의 약물의 투여와 관련된 부작용의 맥락에서 사용될 때, 용어(들)는 일반적으로 상기 부작용의 중증도 또는 심각성의 총 감소를 나타낸다. 본원에서 사용되는 바 용어 "대상체"는 일반적으로 포유류, 및 특히 인간을 나타낸다.
- [0056] 구절 "치료적 유효량"은 일반적으로 연구자, 의사, 또는 기타 간병인에 의해 추구되는 세포, 조직, 체계, 동물 또는 인간의 적어도 하나의 원하는 생물학적 또는 생리적 반응을 유도할 약물 또는 제약학적 조성물의 양을 나타낸다.
- [0057] **투여 구체예:**
- [0058] 본원에서 뇌의 질환을 치료하는 데 중요한 매우 짧은 반감기 의약이 기술된다. 전형적으로, 뇌의 질환, 특히 기능성 신경학적 장애를 치료하기 위해 사용된 의약은 2시간 이상 정도의 상대적으로 긴 반감기를 가지며, 물편을 제외하고, 전형적으로 2시간보다 훨씬 더 길다. 긴 반감기를 가지는 의약이 사용되는 이유는 분명하고 적어도 부분적으로는, 만약 의약이 너무 빨리 분해되면 대상체에서 의약의 치료 수준을 달성하기가 어렵다는 사실에 근

거한다. 이것은 특히 의약이 전형적으로 특정 지역적 투여 (예컨대, 국소 피부 상태에 대해 국소적으로)와는 반대로 일반적으로 (예컨대, 경구로, 정맥내로 등) 대상체에게 투여되는 방식으로 인해 문제가 될 수 있다. 의약이 일반적으로 (예컨대, 경구로 관련되지 않은 신체의 특정 영역을 치료하기 위해 경구로) 투여되는 경우, 의약은 대상체 신체를 통해 확산하고 실질적인 반감기를 가진 의약을 필요로 하는 특정 영역에서 인지할만한 수준으로 축적되기 위해 시간이 걸릴 수 있다.

[0059] 일부 구체예에서, 화학적 조성물 및/또는 방법은 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 뇌의 기능성 신경학적 장애는 간질을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 뇌의 기능성 신경학적 장애는 양극성 및 양극성 스펙트럼 장애를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 기능성 신경학적 장애는 외상후 스트레스 장애 또는 기타 불안 관련 장애를 포함할 수 있다.

[0060] 본원에서 사용되는 바 용어 "기능성 신경학적 장애"는 일반적으로 대상체의 뇌가 구조적으로 정상 (또는 적어도 유의할만한 구조적 비정상을 갖지 않음)이지만, 부정확하게 기능하는 상태를 나타낸다. 장애는 허약, 운동 장애, 감각 증상, 발작, 및 블렛아웃과 같은 신경학적 증상을 겪고 있는 대상체로 이어질 수 있다.

[0061] 방법은 대상체의 뇌에 하나 이상의 의약을 직접적으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 의약은 만성적으로 투여될 수 있다. 일반적으로 만성 투여는 의약이 하나 이상의 실험 세션 중에 제공되는 경우 임의의 의약 패러다임을 포함할 수 있다. 그러나, 각 실험 세션은 다중 용량 또는 약물 용량 및 행동 패러다임을 포함할 수 있음이 유지되어야 한다. 전형적으로, 패러다임은 만약 그것이 대상체에 대해 여러 날에 걸쳐 반복되었다면 만성으로 간주될 수 있다. 만성 투여는 적어도 2일의 기간에 걸쳐 여러 번을 투여할 수 있다. 대조적으로 의약의 급성 투여는 일반적으로 약물이 24시간 기간 내에 한 번의 실험 세션 중에 제공되는 경우 (실험 중 1회, 또는 여러 번) 약물 투여 패러다임으로서 정의될 수 있다.

[0062] 만성 투여는 치료 기간 중에 의약의 연속적인 투여를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체의 뇌에 직접적으로 투여하는 것은 치료 중에 실질적으로 연속적인 의약의 투여를 포함할 수 있다.

[0063] 일부 구체예에서, 대상체의 뇌에 직접적으로 투여하는 것은 치료 중에 의약의 다중 볼루스 펄스를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 볼루스 펄스는 일반적으로 수일의 간격 후에 반복되어야 할 단일한, 큰 용량의 의약의 투여로서 기술될 수 있다. 보다 빈번한 투여와 관련된 높은 조직 수준 및 더 적은 바람직하지 못한 효과의 장점을 가지는 것으로 여겨진다. 일부 구체예에서, 본원의 볼루스 펄스는 투여 사이의 시간이 의약의 반감기보다 더 큰, 여러 번의 의약 투여로서 간주될 수 있다. 투여량은 의미있는 표적 치료 수준을 달성하기 위하여 치료 기간 중의 표적 치료 투여량에 치료 기간의 공백 중에 발생하는 손실된 반감기의 수가 곱해지도록 의약의 표적 치료 투여량 및 뇌척수액에서의 의약의 반감기를 토대로 할 수 있다.

[0064] 일부 구체예에서, 투여량은 의약의 원하는 일일 투여량 및 뇌척수액에서의 의약의 반감기를 토대로 한다. 뇌척수액 의약 농도 수준은, 예를 들어, 양호한 예측자가 아니고 신뢰할 수 없는 혈청 수준에 비하여 뇌에서의 의약의 농도 수준의 더 나은 예측자이다. 도 1은 발프로에이트가 1주일 동안 투여가 중단된 후 시간 경과에 따른 인간 대상체의 혈청 중의 발프로에이트의 농도의 그래프를 도시한다. 대상체는 용액 중의 상이한 발프로에이트 농도를 사용하여 상이한 투여량 수준의 발프로에이트가 투여되었다. 도 1에서 알 수 있는 것과 같이 발프로에이트 농도는 아주 불규칙하였고 발프로에이트 투여량에 비해 예측할 수 없었다. 도 2는 발프로에이트가 1주일 동안 투여가 중단된 후 시간 경과에 따른 인간 대상체의 뇌척수액 중의 발프로에이트의 농도의 그래프를 도시한다. 대상체는 용액 중의 상이한 발프로에이트 농도를 사용하여 상이한 투여량 수준의 발프로에이트가 투여되었다. 알 수 있는 것과 같이 발프로에이트의 농도는 발프로에이트의 짧은 반감기로 인해 예상되는 것과 같이 빠르게 강하하다. 도 3은 발프로에이트가 1주일 동안 투여가 중단된 후 시간 경과에 따른 인간 대상체의 뇌척수액 및 혈청 중의 발프로에이트의 농도의 그래프를 도시한다. 대상체는 100 mg/mL 용액을 사용하여 대상체의 뇌에 발프로에이트의 직접적인 국소 투여를 제공하는 펌프를 사용하여 총 60 mg/일의 발프로에이트가 투여되었다. 도 3은 뇌척수액을 테스트하는 것이 혈청보다 훨씬 더 나은 의약 농도의 예측자인 것을 추가로 입증한다.

[0065] 일부 구체예에서, 뇌척수액 중의 의약의 농도와 의약의 일일 투여량 사이에 실질적으로 선형 관계가 있다. 일부 구체예에서, 의약 및/또는 그것의 유도체의 농도는 임상 증상의 개선을 달성하기 위하여 (일일 유량 및/또는 주입된 약물의 농도를 변화시킴으로써) 주입량을 성형 또는 하향 조정하기 위해 측뇌실로부터 뇌척수액을 샘플링함으로써 측정될 수 있다. 이런 선형 관계는 간병인이 원하는 발프로에이트 투여량 표적을 정확하게 맞추는 기회를 크게 증가시키는 것을 허용한다. 도 4는 뇌척수액 중의 발프로에이트의 표적화된 농도 대비 뇌척수액 중의 발프로에이트의 실제 농도의 그래프를 도시한다.

- [0066] 일부 구체예에서, 투여량은 로그 (발프로산 용량 mg/일)에 대략적으로 동등한 로그 (발프로산 농도)에 의해 규정된 관계를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0067] 투여량은 로그 (발프로산 용량 mg/일) - 약 0 내지 약 사이의 고정된 수에 동등한 log (발프로산 농도)에 의해 규정된 관계를 사용하여 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, 투여량은 로그 (발프로산 용량 mg/일) - 약 0 내지 약 30 사이의 고정된 수에 동등한 로그 (발프로산 농도)에 의해 규정된 관계를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0068] 일부 구체예에서, 의약은 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함할 수 있다. 투여량은 로그 (발프로산 용량 mg/일)에 대략적으로 동등한 로그 (발프로산 농도)에 의해 규정된 관계를 사용하여 결정될 수 있다. 투여량은 로그 (발프로산 용량 mg/일) - 3에 동등한 로그 (발프로산 농도) 10에 의해 규정된 관계를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0069] 사람은 뇌척수액이 뇌를 통한 뇌척수액의 자연적인 흐름 중에 의약을 뇌 안으로 넣기 위하여 충분히 높은 뇌척수액 농도 수준을 가져야 한다. 도 5는 뇌척수액 중의 발프로산 농도와 발프로산의 투여량 사이의 관계의 그래프를 도시한다. 그래프는 다양한 장기에 대한 상이한 독성이 알려져 있는 투여량뿐만 아니라 효능이 관찰되지 않는 투여량 범위를 나타낸다. 대상체의 뇌에 직접 투여하는 것은 적어도 10 마이크로그램/mL의 평균 농도가 치료 기간 중에 뇌척수액에서 유지되도록 의약의 투여량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 평균 농도는 다중 볼투스 펄스가 의약을 투여하기 위해 사용될 때 사용될 수 있다. 만약 연속적인 또는 실질적으로 연속적인 투여가 의약을 전달하기 위해 사용된다면 적어도 10 마이크로그램/mL의 농도가 치료 기간 중에 뇌척수액에서 유지된다. 일부 구체예에서, 치료 중에 의약은 뇌척수액에서 약 10 마이크로그램/mL 내지 약 150 마이크로그램/mL의 농도를 가진다. 도 6은 상이한 투여량 비율을 사용하여 발프로에이트의 표적화된 농도에 도달하는 데 걸리는 시간의 그래프를 도시한다. 동물로부터 인간까지 투여량을 축적하는 것은 분명하지 않다. 동물 시험으로부터의 결과가 인간 투여량을 축적하기 위해 사용되었을 때 결과적으로 얻어진 투여량은 400% 정도 떨어질 수 있다. 그러므로, 인간 데이터가 매우 중요하다.
- [0070] 일부 구체예에서, 의약은 뇌척수액에서 2시간 미만의 반감기를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 의약은 뇌척수액에서 1시간 미만의 반감기를 포함할 수 있다. 방법은 의약을 사용하여 뇌의 기능성 신경학적 장애를 억제 및/또는 개선하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약은 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 의약 (예컨대, 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 활성인 유도체)은 뇌척수액에서 약 30분 미만의 반감기를 포함할 수 있다.
- [0071] 뇌척수액 흐름은 전형적으로 뇌로부터 하나의 측뇌실로, 제3 뇌실로 및 제4 뇌실로 가고 재흡수되기 전에 뇌 볼록체 위로 및 아래로 유출되는 것으로 여겨진다. 놀랍게도 그리고 예상치 못하게, 뇌실은 혼합되어 있는 것으로 나타나는 것으로 밝혀졌다. 일부 구체예에서, 의약은 뇌의 한 쪽에서 하나의 측뇌실로만 투여될 수 있는 한편으로 의약은 여전히 두 뇌실로 투여될 수 있다. 이런 발견으로 인해 의약은 의약을 두 뇌실에 제공하기 위하여 두 뇌실에 대해 측면으로 투여될 필요가 없을 수 있다.
- [0072] 일부 구체예에서, 방법은 대상체의 체온 감각 및/또는 메스꺼움에 대한 대상체의 자각을 모니터링함으로써 의약의 투여를 모니터링하는 단계를 포함할 수 있다. 그것은 감기에 걸린 대상체의 모든 그룹에서 그들이 투여된 의약의 치료 수준에 도달함에 따라 발견되었다. 이것은 예상치 못한 전례없는 결과이고 더 높은 약물 용량이 시상하부를 변화시킨 것으로 추정된다. 처음에는 투여량에 대한 관심이 있어야 한다고 생각되었지만 대상체는 이들 증상에 빠르게 순응하였고 이점을 발견하였다. 흥미롭게도, 그것은 임상에게 그것이 실시예에서 추가로 논의된 임상적 개선의 신호임을 알려준다.
- [0073] **고농도 구체예:**
- [0074] 발프로산 나트륨은 100 mg/mL 이하의 농도에서 임상적으로 사용된다. 임의의 약산과 같이, 발프로에이트 분자는 그것의 pKa 값 (4.8) 이상에서 대전될 것이고, 따라서 높은 pH에서 쉽게 용해된다. 높은 pH에서의 그것의 대전 특성에도 불구하고, 물에서의 용해도 한계가 흔히 50-100 mg/mL로서 보고된다. 실제로, 이것은 임의의 용질에 대해서는 꽤 농축된 것으로, 100 mg/mL은 10% 용액과 동등하다. 보고된 용해도 한계를 고려하면, 실험이 발프로산 나트륨이 완전히 용해되어 적어도 500 mg/mL까지의 투명한, 균일한 수용액을 형성한 것을 입증했을 때 예상치 못한 것이었다. 일부 구체예에서, 발프로산 나트륨은 200mg/mL 이상, 300mg/mL 이상, 또는 400 mg/mL 이상의 농도를 가질 수 있다.
- [0075] 4.8의 pKa를 고려하면, 수용된 일반화를 기반으로 발프로산 나트륨의 농축 용액이 pKa의 약 1 pH 유닛 내에서 pH를 가질 것이라고 예상될 수 있을 것이다. 그러므로, 발프로산 나트륨에 의해 완충된 용액은 pH 3.8 - 5.8의

pH 변화를 저항해야 하고, 이때 최소 완충 용량 (β)은 pH 5.8 이상이다. 그러나, 물 중의 150 mg/mL 발프로산 나트륨의 용액은 대략 8.3의 pH를 유발한다. 보다 농축된 용액 (> 350 mg/mL)은 9 이상의 pH 값을 가진다. 이런 예상치 못한 발견은 발프로산 나트륨이 흔히 보고된 것보다 훨씬 더 가용성인 것을 나타낸다.

[0076] 도 7은 0.1 mL의 25 mM HCl을 점진적으로 첨가함으로써 상이한 발프로산 나트륨 용액 (5 mL)의 pH 적정의 그래프를 도시한다. 전형적인 완충제 농도는 10 mM이고, 이것은 1.7 mg/mL 발프로산 나트륨: 본원에서 예시된 구체 예보다 약 90배와 동등하다. 만약 10 mM 발프로산 나트륨의 적정을 나타낸 선 (도 7에서 개방 사각형)을 주시하게 되면, 1 mL의 산이 0.1 mL 증분으로 첨가됨에 따라 pH가 6.6에서 4.36으로 변화하는 것을 알 수 있다. 이 용액의 pH는 0.6 mL의 25 mM HCl이 첨가된 후에 pKa에 도달한다; 이것이 최대 완충제 용량 지점이다. 비록 육안으로 분명하게 분별하는 것이 어렵긴 하지만, pH 변화 (4.81 내지 4.74)는 0.1 mL 산이 첨가됨에 따라 최소화된다 (즉, 임의의 다른 0.1 mL 산의 첨가와 비교하여 0.6 mL에서 0.7 mL로 진행됨). 이것은 반 슬라이크(Van Slyke) 완충식으로부터 계산될 수 있는 최대 완충제 용량의 실험적인 예시이다:

[0077]

$$\beta = 2.3C \frac{K_a [H_3O^+]}{(K_a + [H_3O^+])^2}$$

[0078] 10 mM 발프로산 나트륨 (즉, pH = pKa = 4.8에서)의 최대 완충제 용량을 계산했을 때, 5.75×10^{-3} 의 값을 얻는다. 비교를 위해, 혈액은 3.9×10^{-2} 의 완충제 용량을 가진다. 도 7에 도시된 그래프로부터 150 mg/mL 발프로산 나트륨의 pH의 변화가 최소인 것을 알 수 있고, 그것이 그것의 pKa보다 꽤 높아도 (> 3 pH 유닛) 완충제와 같이 작용하는 것을 나타낸다. 도 7은 0.4% 시트르산 나트륨의 첨가가 실제로 150 mg/mL 발프로산 나트륨의 완충제 용량에 아무런 영향을 나타내지 않는 것을 도시한다. 만약 150 mg/mL 발프로산 나트륨의 적정 곡선에서 마지막 두 점을 주시한다면, 7.34로부터 7.30으로의 pH 변화를 알 수 있고, 이것은 발프로산 나트륨의 pKa보다 2.5 pH 유닛이나 위에 있음에도 불구하고 매우 강력한 완충 용량을 나타낸다. 반 슬라이크 식에 따르면, 대략 7.4의 pH에서 150 mg/mL 발프로산 나트륨의 계산된 (이론적인) 완충제 용량은 그것의 최대 완충제 용량 (pH = 4.8)에서 전형적인 완충제 (10 mM)에서 볼 수 있는 것과 대충 동등하다 ($\beta = 5.19 \times 10^{-3}$). 간단히 말하면, 이것은 150 mg/mL 발프로산 나트륨이 pH 4.8에서 "전형적인" 완충제 농도에서 달성된 최대 완충제 용량에 대해 그 강도에 있어 동등한 생리적 pH (pH = 7.4)에서 완충제로서 작용하는 것을 입증하며, 이것은 관찰된 적정시 pH 변화와 일치한다. 이것은 이런 강력한 완충제 용량이 4.8의 pKa를 가진 전형적인 완충제 용액에 대해 예상된 범위를 꽤 벗어나도 관찰된다는 의미에서 예상치 못한 것이다. 이것이 관찰된다는 사실은 상기에서 기술된 식과 일치하며, 그로써 이런 행동이 기본적인 이론으로부터 예측되는 것이 논쟁될 수 있을 것이다. 그러나, 이런 고농도의 완충제 종이 예상치 못한 정상적인 완충제 용액, 즉 제제와 상이하기 때문에, 과학자들은 전형적으로 pKa로부터 ± 1 pH 유닛의 "경험의 법칙"을 사용한다.

[0079] 투여 중에 감소된 pH 또는 오염원인 금속 이온으로 인한 잠재적인 침전에 대한 관심이 본 발명자들로 하여금 완충 구성요소 및 금속 이온의 킬레이터 둘 다로서의 시트르산 나트륨을 탐색하도록 촉진하였다. 시트레이트는 6.4의 pKa를 가지기 때문에, 발프로산 나트륨 용액에 시트레이트의 포함은 생리적 pH 범위에서 완충작용을 강화시켜야 한다. 시트레이트는 펌프 내에서 용해/방출될 수 있을 미량 금속 이온을 킬레이터화할 수 있다. 발프로산 나트륨에 의한 예상치 못하게 강력한 완충 (상기에서 기술됨)을 고려하면, 추가적인 완충 용량은 필요하지 않을 수 있다. 실제로, 0.4% 시트르산 나트륨 (13.6 mM)이 있거나 없는 150 mg/mL (0.9 M) 발프로산 나트륨 용액을 사용한 결과는 이런 저수준의 시트레이트가 pH 7 이상의 완충 용량에 어떠한 측정 가능한 증가를 제공하지 않을 뿐만 아니라 이들 용액의 pH를 유의하게 변화시키지 않음을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 양이온/금속 킬레이터로서의 시트르산 나트륨의 포함은 개선된 제제를 제공할 수 있다. 시트레이트가 뇌척수액에 자연적으로 존재하는 것은 주목할만한 가치가 있다. 뇌척수액에서 시트레이트의 자연적인 존재는 시트레이트가 제약학적 조성물에 사용될 때 안전해야 하는 것을 가리킨다.

[0080] **실시예**

[0081] 다음의 실시예는 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 기술분야에 통상적인 지식을 가진 사람들에게 제공하기 위해 제시되며, 발명자들이 그들의 발명으로서 간주하는 것의 범주를 제한하려는 의도이거나 하기의 실험이 수행된 실험의 전부이거나 유일한 것임을 나타내려는 의도가 아니다. 사용된 숫자 (예컨대 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만 일부 실험적 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 다르게 표시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고 압력은 대기압이거나 거의 대기압이다.

[0082] 실시예 1

[0083] 양측 주입 데이터

[0084] 체온의 지각: 대상체 01-01, 01-03 및 01-04는 전부 그들이 언제나 감기에 걸렸다고 보고하였다 - 매주 그들이 언급하는 것들 중 하나임 - 처음에 본 연구자는 마크가 수술했기 때문이라고 생각했으나, 1번 및 3번 대상체는 여전히 그들이 늘 춥게 느낀다고 주장하는 것으로 알고 있다. 날씨가 따뜻해질 때 그들이 어떻게 느끼는지를 보는 것은 흥미로운 것이다. 1번 대상체는 그녀가 항상 히터와 껌을 여분의 옷을 두고 있어야 한다고 말하고, 때로 그녀의 치아가 부딪힐 정도로 춥다고 말한다. 3번 대상체는 아주 저체중이어서 리필을 위해 올때 따뜻한 담요를 많이 필요로 하며 언제나 여러겹의 옷을 입고 있다. 4번 대상체 역시 발프로에이트를 받는 짧은 시간 동안 (3주) 감기에 걸렸다고 말하였다. 2번 대상체는 실제로 춥다고 말하진 않았지만 논의된 것과 같이, 논의된 것 이외의 약간의 다른 문제가 있고 본 연구자는 금요일에 그녀에게 질문을 하려고 한다. 본 연구자는 내일 5번 대상체에게 그녀가 발프로에이트를 "받았던" 한 주인 지난 주에 그리고 위약을 완료함으로써 실제로 오랫동안 활성 치료를 받지 않은 현재 춥게 느꼈는지 물어볼 것이다. 모든 환자가 말하는 다른 것은 그들이 치료적 수준에 도달하는 때 그들이 또한 시간이 경과함에 따라 메스꺼움을 느낀다는 것이다.

[0085] 본 특허에서, 특정 미국 특허, 미국 특허 출원, 및 다른 자료 (예컨대 논문)는 참조로 포함되었다. 그러나, 이러한 미국 특허, 미국 특허 출원, 및 다른 자료의 텍스트는 이러한 텍스트와 다른 진술 및 본원에 제시된 도면 사이에 충돌이 존재하지 않는 정도로만 참조로 포함된다. 이러한 충돌이 있는 경우에는, 그렇게 참조로 포함된 미국 특허, 미국 특허 출원, 및 다른 자료에서의 임의의 그러한 충돌하는 텍스트는 본 특허에서 구체적으로 참조로 포함되지 않는다.

[0086] 발명의 다양한 측면의 추가의 수정 및 대체 구체예가 본 설명의 관점에서 기술분야의 숙련자들에게 드러날 것이다. 따라서, 이런 설명은 단지 예시적인 것으로서 해석되어야 하고 기술분야의 숙련자들에게 발명을 수행하는 일반적인 수단을 교시할 목적을 위한 것이다. 본원에서 제시되고 기술된 발명의 형태는 현재 바람직한 구체예로서 택해진 것임이 이해되어야 한다. 요소 및 물질은 본원에서 예시되고 기술된 것들에 대해 대체될 수 있고, 부분 및 과정은 반전될 수 있으며, 발명의 특정 특징은 전부 발명의 이런 설명의 이점을 가진 후에 기술분야의 숙련자에게 드러나는 것과 같이, 독립적으로 활용될 수 있다. 변화는 다음의 청구범위에서 기술된 것과 같은 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 본원에서 기술된 요소에서 만들어질 수 있다.

[0087] 이들 용액의 높은 pH는 농도에서의 발프로산 나트륨이 그것의 pKa보다 꽤 높은 곳에서 완충제로서 작용할 수 있음을 시사한다. 전형적으로, 완충제의 유용한 범위는 그것의 pKa 위/아래로 약 1 pH 유닛인 것으로 추정된다. 그러므로, 발프로산 나트륨은 pH 3.8 - 5.8에서 완충제로서 유용한 것으로 예상할 수 있을 것이다. 따라서, 발프로산 나트륨 용액은 이 범위 밖의 pH 변화에 저항하는 능력은 거의 가지지 않아야 한다. 실제로, 발프로산 나트륨 용액은 생리적 pH (7 - 7.4)에 이르기까지 쉽게 적정될 수 있고, 이것은 생리적 pH 범위에서 발프로산 나트륨 용액을 유지하기 위해 완충제 (예컨대, 포스페이트, Tris, 시트레이트)의 첨가를 필요로 할 것으로 예상되었다. 예상치 못하게, 본 발명자들의 실험은 발프로산 나트륨의 이들 농축된 용액이 pH > 8에서 용액을 강력하게 완충하고, pH를 생리적 범위로 저하시키기 위해 상당량의 산이 필요한 것을 나타낸다. 다시 한 번 말하면, 4.8의 pKa를 고려하면, 당업자는 pH 6 이상에서 발프로산 나트륨의 최소 완충작용을 기대할 수 있지만, 이것은 사실이 아니다. 따라서, 발프로산 나트륨의 농축 용액은 실온에서 용해시킴으로써 쉽게 제조될뿐 아니라, 그것의 pKa에 의해 예측된 것보다 꽤 높은 pH 값에서 스스로 완충된다. 이런 예상치 못한 특성은 고도로 농축된 발프로산 나트륨 수용액이 균일하고 안정한 pH를 유지하며; 비경구 투여 및 펌프 내에서의 연장된 보관에 적합한 것을 시사한다.

[0088] 감소된 pH 또는 오염시키는 금속 이온으로 인한 투여 중의 잠재적인 침전에 대한 관심이 본 발명자들로 하여금 완충 구성요소 및 금속 이온의 킬레이터 둘 다로서의 시트르산 나트륨을 탐색하도록 촉진하였다. 시트레이트는 6.4의 pKa를 가지기 때문에, 발프로산 나트륨 용액에 시트레이트의 포함은 생리적 pH 범위에서 완충작용을 강화시켜야 한다. 시트레이트는 펌프 내에서 용해/방출될 수 있는 미량 금속 이온을 킬레이트화할 수 있다.

[0089] 발프로산 나트륨에 의한 예상치 못하게 강력한 완충작용 (상기에서 기술됨)을 고려하면, 추가적인 완충 용량은 필요하지 않을 수 있다. 실제로, 0.4% 시트르산 나트륨 (13.6 mM)이 있거나 없는 150 mg/mL (0.9 M) 발프로산 나트륨 용액을 사용한 결과는 이런 저수준의 시트레이트가 pH 7 이상의 완충 용량에 어떠한 측정 가능한 증가를 제공하지 않을 뿐만 아니라, 이들 용액의 pH를 유의하게 변화시키지 않음을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 양이온/금속 킬레이터로서의 시트르산 나트륨의 포함은 개선된 제제를 제공할 수 있다. 시트레이트가 뇌척수액에 자연적으로 존재하는 것은 주목할만한 가치가 있다. 뇌척수액에서 시트레이트의 자연적인 존재는 시트레이트가 제

약학적 조성물에 사용될 때 안전해야 하는 것을 가리킨다.

[0090] 실시예 2

[0091] 체온의 지각:

[0092] 대상체 01-01, 01-03 및 01-04는 전부 그들이 언제나 감기에 걸렸다고 보고하였다 - 매주 그들이 본 연구자에게 처음으로 언급하는 것들 중 하나이다. 마크는 그것을 수술 탓으로 돌렸지만, 본 연구자는 1번 및 3번 대상체가 여전히 그들이 늘 춥게 느낀다고 주장하는 것으로 알고 있다. 날씨가 따뜻해질 때 그들이 어떻게 느끼는지를 보는 것은 흥미로운 것이다. 1번 대상체는 그녀가 항상 히터와 여분의 껌을 입을 옷을 두고 있어야 한다고 말하고, 때로 그녀의 치아가 부딪힐 정도로 춥다고 말한다. 3번 대상체는 아주 저체중이어서 리필을 위해 올때 따뜻한 담요를 많이 필요로 하며 언제나 여러겹의 옷을 입고 있다. 4번 대상체 역시 발프로에이트를 받는 짧은 시간 동안 (3주) 감기에 걸렸다고 말하였다. 2번 대상체는 실제로 춥다고 말하진 않았지만 논의된 것과 같이, 논의된 것 이외의 약간의 다른 문제가 있고 본 연구자는 금요일에 그녀에게 질문을 하려고 한다. 본 연구자는 내일 5번 대상체에게 그녀가 발프로에이트를 "받았던" 한 주인 지난 주에 그리고 위약을 완료함으로써 실제로 오랫동안 활성 치료를 받지 않은 현재 춥게 느꼈는지 물어볼 것이다. 모든 환자가 말하는 다른 것은 그들이 치료적 수준에 도달하는 때 그들이 또한 시간이 경과함에 따라 메스꺼움을 느낀다는 것이다.

[0093] 실시예 3

[0094] 티타늄 펌프와 관련된 후기 상호작용 또는 분해를 피한다

[0095] 발프로산 나트륨의 고도로 농축된 제제의 발생에 대하여:

[0096] 본 발명자들은 처음에 발프로산 나트륨의 보고된 용해도 (50-100 mg/mL) 한계보다 높은 농도를 달성하기 위하여 순수한 발프로산의 용해된 액적을 함유한 제제 (액체)를 개발하는 잠재성을 탐색하였다. 액체 형태의 발프로산을 사용한 초기 실험에서, 발프로산의 액적은 물에 용해된 것으로 나타났고, 이것은 안정적인 에멀션의 발생을 암시하였다 (에멀션은 한 상이 다른 상에 용해되지 않는 경우에만 가능하다). 이들 실험의 과정에서, 발프로산 나트륨의 보고된 용해도 한계가 매우 부정확한 것이 분명해졌고, 본 발명자들은 적어도 500 mg/mL까지의 매우 고농도를 물에 녹일 수 있었다. 그러므로, 안정적인 에멀션을 개발하는 작업을 계속할 필요가 없었고 (실제로, 이것은 그것의 고용해도를 고려하면 상당히 어려운 일일 것이다), 약물의 고농도는 용액으로서 달성될 수 있었다. 따라서, 본 발명자들은 고도로 농축된 발프로산 나트륨의 단일 상 용액을 더 이상 추구하지 않기로 하였다.

[0097] ICV 제제에서 시트레이트의 사용에 대하여:

[0098] 본 발명자들의 초기 제제는 시트레이트를 포함하지 않았다. 펌프를 사용할 때의 문제가 보고되었을 때, 본 발명자들은 튜빙이 막혔고, 따라서 일부 침전/응집이 발생했을 것으로 가정하였다. 제제가 발프로산 나트륨의 용해도 한계보다 상당히 아래에 있다는 것 (상기 참조)을 알게 된 후에, 본 발명자들은 무엇인가가 침전이 형성되도록 유발하였을 것으로 가설을 세웠다. 침전/응집에 대한 잠재력이 본 발명자들이 개발하고 있는 것과 같은 매우 농축된 제제에서 증가된다는 것을 인식하는 것은 중요하다. 또한, 금속 이온이 임의의 금속 표면으로부터 탈착될 수 있고, 용액 중의 분자와 상호작용할 수 있는 것은 잘 알려져 있다. 전형적으로, 금속 이온은 음이온성 분자 (예컨대, 발프로산)와 상호작용할 가능성이 있는 양이온 종으로서 탈착된다. 이에 더불어, 금속 이온은 약물 분자를 침전/응집이 보다 쉬울 수 있는 비활성 종으로 분해하는 산화 반응 (예컨대, 펜톤 화학)을 촉매할 수 있다. 이런 이유로, 금속 이온에 결합하는 부형제 (즉, 킬레이터)는 종종 물리적 (침전) 및 화학적 (산화) 분해에 대한 잠재력을 감소시키기 위하여 제약학적 제제에 사용된다. 실제로, 데파콘 (Depacon, 발프로산 나트륨의 IV-주사용 용액)은 EDTA를 함유하며, 본 발명자들은 이것이 금속을 킬레이트화하는 능력을 위해 첨가되어야 하고, 그로써 용액을 안정화시키는 것으로 추측하였다. ICV 투여에 적합할 것인 킬레이터를 고려하여, 본 발명자들은 EDTA가 뉴런 활성을 간섭할 수 있을 칼슘을 킬레이트화할 수 있을 것이라고 우려하였다. 뇌와 부합할 다른 킬레이터를 찾던 중에, 본 발명자들은 시트레이트가 CSF의 자연적인 구성요소이고, 그로써 이 투여 경로와 부합할 것이라는 것을 알게 되었다.

[0099] 금속-유도 침전에 더불어, 본 발명자들에게 발생한 다른 가능성은 pH 변화로 인한 침전 사건이었다. 본 발명자들은 pH 변화를 방지한 완충제가 또는 유의할 것이라고 추론하였다. 거의 생리적 pH (발프로산 나트륨의 pKa보다 꽤 위; 4.8)에서 제제를 개발하는 것이 유의하기 때문에, pH의 감소를 방지할 더 높은 Kasuch를 갖는 완충제 종을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 이런 견지에서, 시트레이트는 또한 그런 기능을 제공하였고, 3개의 pKa를 가져서 (3.13, 4.76 및 6.40) 킬레이터로서의 역할에 더불어 완충 기능을 수행하는 것을 가능하게 하였다. 본

발명자들이 발프로산 나트륨이 훨씬 더 높은 pH에서 스스로 완충할 수 있음을 알게 된 것은 그 후였다.

[0100] 발프로산 나트륨을 100 mg/mL의 농도에서 임상적으로 사용한다. 임의의 약산과 같이, 발프로에이트 분자는 그것의 pKa 값보다 위에서 (4.8) 대전될 것이고, 그로써 높은 pH에서 쉽게 용해될 수 있다. 높은 pH에서의 대전 특성에도 불구하고, 물에서의 용해도 한계는 보통 50-100 mg/mL로서 보고된다. 실제로, 이것은 임의의 용질에 대해 상당히 농축된 것으로, 100 mg/mL은 10% 용액과 동등하다. 보고된 용해도 한계를 고려하면, 본 발명자들은 우리의 실험이 발프로산 나트륨이 완전히 용해되어 적어도 500 mg/mL까지의 투명한, 균일한 수용액을 형성한 것을 입증했을 때 놀라웠다. 나아가, 4.8의 pKa를 고려하면, 발프로산 나트륨의 농축된 용액이 pKa보다 약간 위의 pH, 아마도 이 값보다 위의 전체 pH 유닛 (약 5.5 내지 6.0)을 가질 것이라고 예상할 수 있을 것이다. 그러나, 물 중의 150 mg/mL 발프로산 나트륨 용액은 대략 8.3의 pH를 유발한다. 보다 농축된 용액 (> 350 mg/mL)은 9 이상의 pH를 가진다. 이런 예상치 못한 발견은 발프로산 나트륨이 흔히 보고된 것보다 훨씬 더 가용성인 것을 나타낸다.

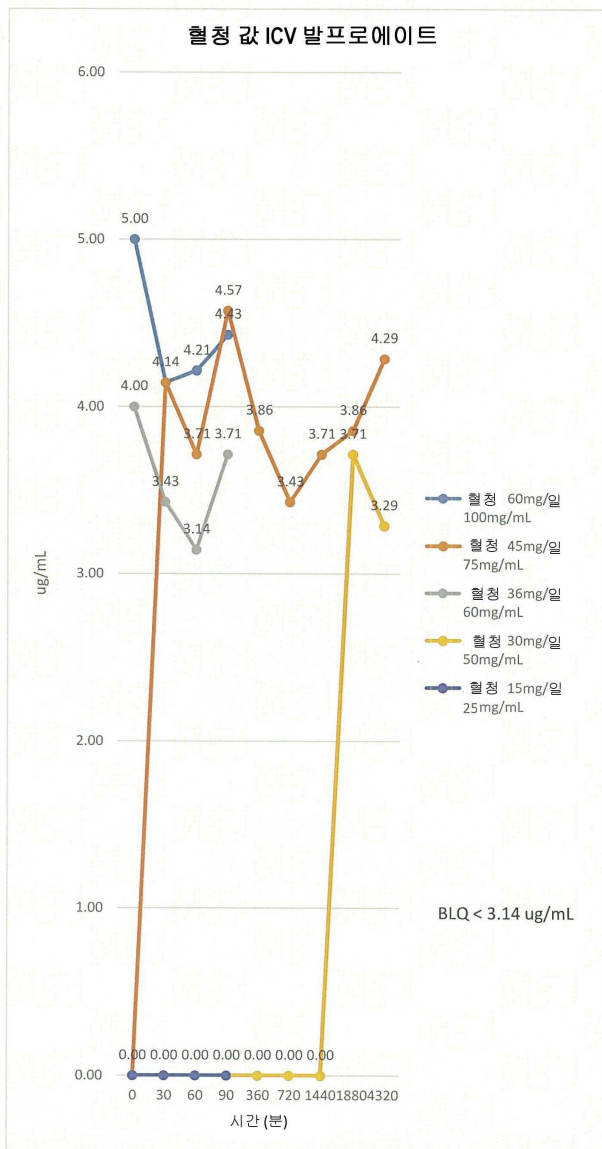
[0101] 이에 더불어, 이들 용액의 높은 pH는 고농도에서의 발프로산 나트륨이 그것의 pKa보다 꽤 높아도 완충제로서 작용할 수 있음을 시사한다. 전형적으로, 완충제의 유용한 범위는 그것의 pKa 위/아래로 약 1 pH 유닛인 것으로 추정된다. 그러므로, 발프로산 나트륨은 pH 3.8 - 5.8에서 완충제로서 유용한 것으로 예상할 수 있을 것이다. 따라서, 발프로산 나트륨 용액은 이 범위 밖의 pH 변화에 저항하는 능력은 거의 가지지 않아야 한다. 실제로, 본 발명자들은 발프로산 나트륨 용액이 생리적 pH (7 - 7.4)에 이르기까지 쉽게 적정될 수 있고, 이것은 생리적 pH 범위에서 발프로산 나트륨 용액을 유지하기 위해 완충제 (예컨대, 포스페이트, Tris, 시트레이트)의 첨가를 필요로 할 것으로 예상하였다. 놀랍게도, 본 발명자들의 실험은 발프로산 나트륨의 이들 농축된 용액이 pH > 8에서 용액을 강력하게 완충하고, pH를 생리적 범위로 저하시키기 위해 상당량의 산이 필요한 것을 나타낸다. 다시 한 번 말하면, 4.8의 pKa를 고려하면, 당업자는 pH 6 이상에서 발프로산 나트륨의 최소 완충작용을 기대하겠지만, 이것은 사실이 아니다. 따라서, 발프로산 나트륨의 농축 용액은 실온에서 용해시킴으로써 쉽게 제조될 뿐만 아니라, 그것의 pKa에 의해 예측된 것보다 꽤 높은 pH 값에서 스스로 완충된다. 이런 예상치 못한 특성은 고도로 농축된 발프로산 나트륨 수용액이 균일하고 안정한 pH를 유지하며; 비경구 투여 및 펌프 내에서의 연장된 보관에 적합한 것을 시사한다.

[0102] 감소된 pH 또는 오염시키는 금속 이온으로 인한 투여 중의 잠재적인 침전에 대한 관심이 본 발명자들로 하여금 완충 구성요소 및 금속 이온의 킬레이터 둘 다로서의 시트르산 나트륨을 탐색하도록 촉진하였다. 시트레이트는 6.4의 pKa를 가지기 때문에, 발프로산 나트륨 용액에 시트레이트의 포함은 생리적 pH 범위에서 완충작용을 강화시키고, 또한 펌프 내에서 용해/방출될 수 있는 미량 금속 이온을 킬레이트화할 수 있어야 한다. 발프로산 나트륨에 의한 예상치 못하게 강력한 완충작용 (상기에서 기술됨)을 고려하면, 추가적인 완충 용량은 필요하지 않을 수 있다. 실제로, 0.4% 시트르산 나트륨 (13.6 mM)이 있거나 없는 150 mg/mL (0.9 M) 발프로산 나트륨 용액을 사용한 본 발명자들의 결과는 이런 저수준의 시트레이트가 pH 7 이상의 완충 용량에 어떠한 측정 가능한 증가를 제공하지 않을 뿐만 아니라, 이들 용액의 pH를 유의하게 변화시키지 않음을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 양이온/금속 킬레이터로서의 시트르산 나트륨의 포함은 개선된 제제를 제공할 수 있다. 시트레이트가 뇌척수액에 자연적으로 존재하는 것은 주목할만한 가치가 있다.

[0103] 전술한 설명은 단순히 발명의 원리를 예시한다. 기술분야의 숙련자들은, 비록 본원에서 분명하게 기술되거나 제시되지 않았어도, 발명의 원리를 구체화하고 그것의 사상 및 범주 내에 포함되는 다양한 준비를 고안할 수 있을 것임이 인정될 것이다. 나아가, 모든 실시예 및 본원에서 인용된 조건부 언어는 주로 독자가 발명자들에 의해 기술을 넓히기 위해 기여된 발명의 원리 및 개념을 이해하는 것을 돕고자 의도된 것이고, 그러한 구체적으로 인용된 실시예 및 조건에 제한받지 않으면서 해석되어야 한다. 더욱이, 발명의 원리, 측면, 및 구체예뿐만 아니라 발명의 특정 실시예를 인용하는 본원의 모든 진술은 발명의 구조적 및 기능적 동등물을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 그러한 동등물은 현재 알려진 동등물 및 미래에 개발될 동등물, 즉, 구조와 관계없이 동일한 기능을 수행하는 것으로 개발된 임의의 요소를 포함하는 것으로 의도된다. 그러므로, 발명의 범주는 본원에서 제시되고 기술된 예시적인 구체예에 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범주 및 사상은 첨부되는 청구범위에 의해 구체화된다.

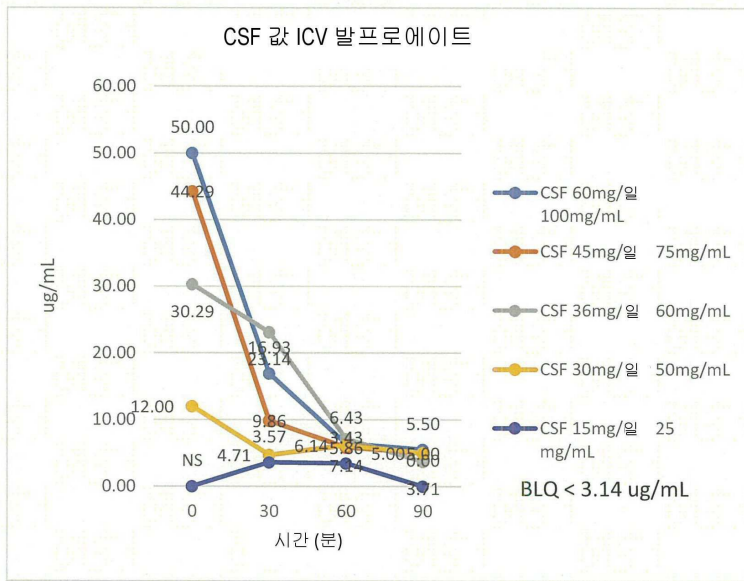
도면

도면1



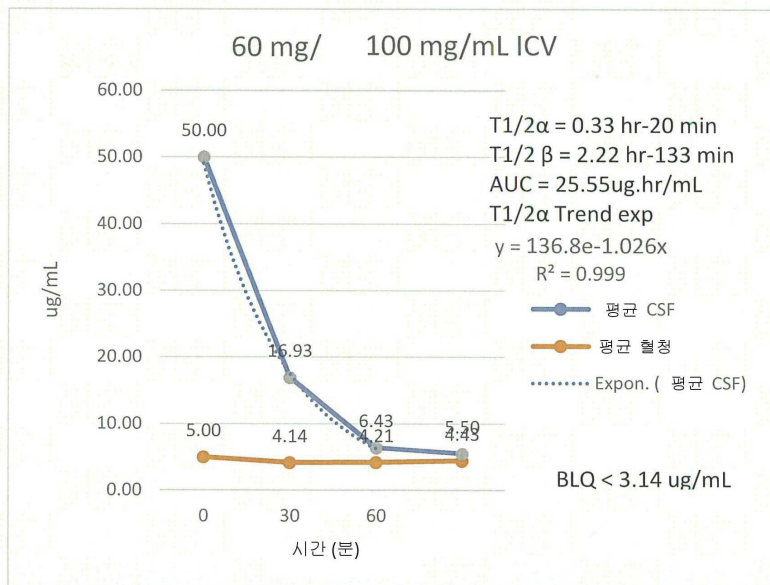
도 1

도면2



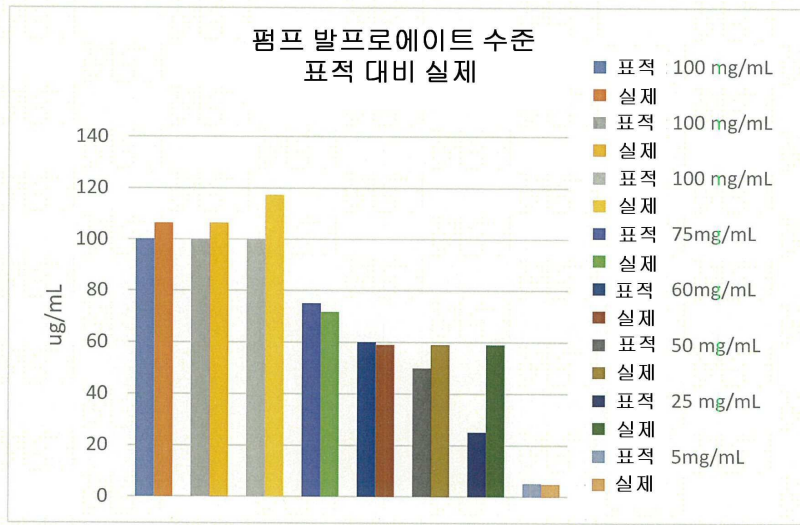
도 2

도면3



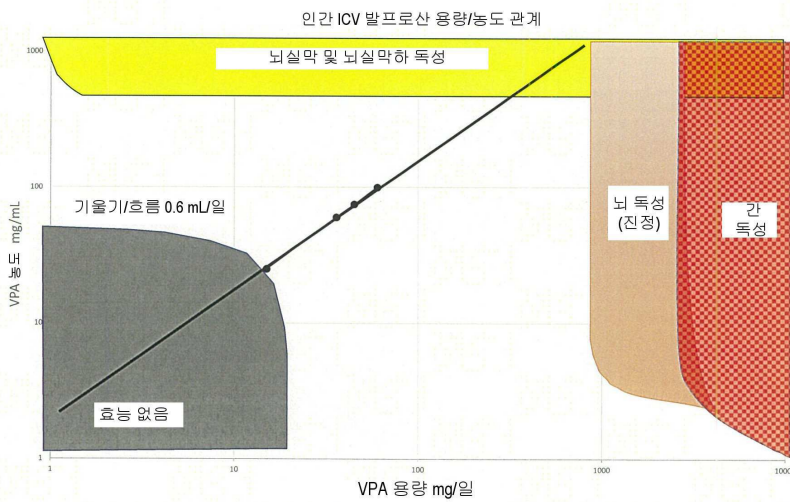
도 3

도면4



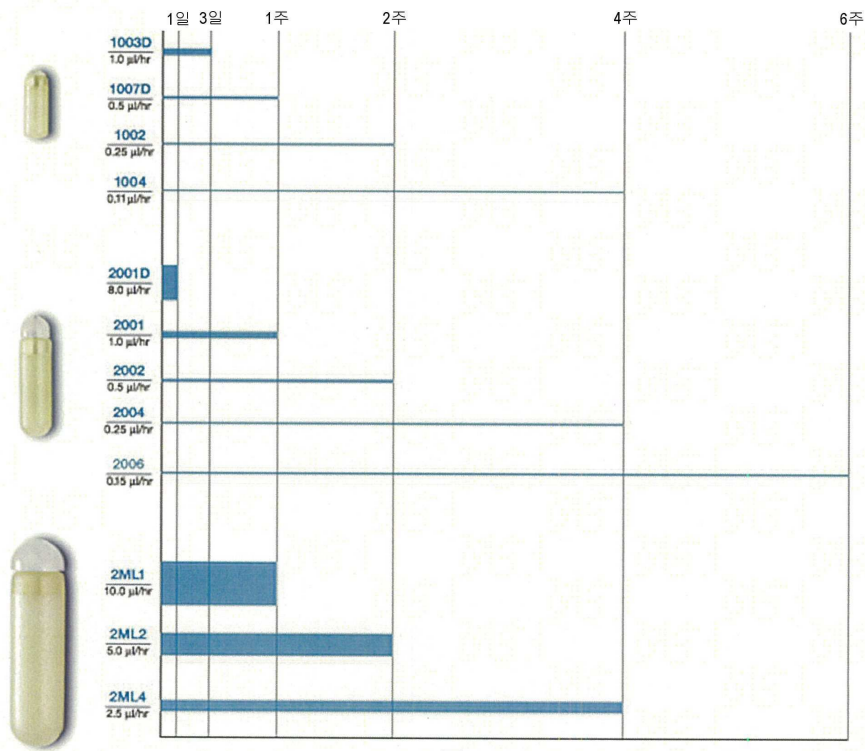
도 4

도면5



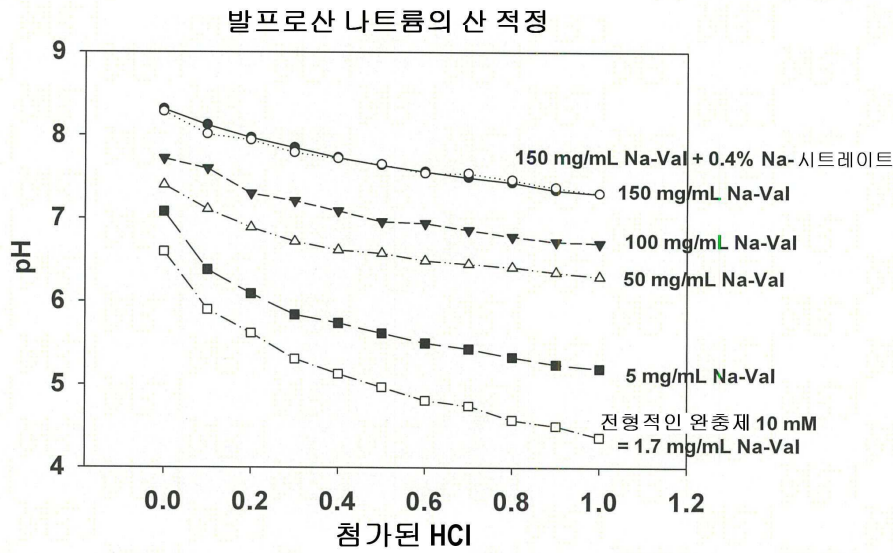
도 5

도면6



도 6

도면7



도 7