



등록특허 10-2121633



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년06월10일  
(11) 등록번호 10-2121633  
(24) 등록일자 2020년06월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/57* (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 47/40* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/57* (2013.01)  
*A61K 31/573* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7007115
- (22) 출원일자(국제) 2013년08월21일  
심사청구일자 2018년08월20일
- (85) 번역문제출일자 2015년03월20일
- (65) 공개번호 10-2015-0054846
- (43) 공개일자 2015년05월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/056062
- (87) 국제공개번호 WO 2014/031792  
국제공개일자 2014년02월27일
- (30) 우선권주장  
61/691,545 2012년08월21일 미국(US)  
61/789,491 2013년03월15일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문헌  
US20110306579 A1  
WO2012075286 A2  
the journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1997, vol. 282, no. 2, pp. 543-553.

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 김희승

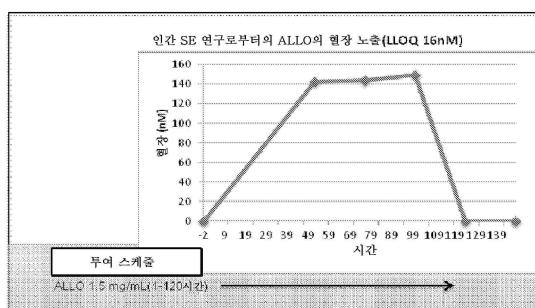
## (54) 발명의 명칭 간질 또는 간질지속 상태를 치료하는 방법

## (57) 요약

대상체에게 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 간질 또는 간질지속 상태, 예를 들어 경련성 간질지속 상태, 예를 들어 조기 간질지속 상태, 확립된 간질지속 상태, 불응성 간질지속 상태, 초-불응성 간질지속 상태, 예를 들어 초-불응성 전신 간질지속 상태; 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어 전신 간질지속 상태, 복합부분 간질지속 상태; 전신 주기성 간질모양 뇌파; 주기성 편측 간질모양 뇌파; 발작, 예를 들어 급성 반복 발작, 군발성 발작을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

## 대 표 도 - 도2

인간 SE 연구로부터의 알로프레그나놀론의 혈장 노출



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 47/40* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

불응성 간질지속 상태 (RSE) 또는 초-불응성 간질지속 상태 (SRSE)를 갖는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 알로프레그나놀론을 포함하는 조성물이며, 상기 방법은

부하 용량일 수 있는 제1 용량의 알로프레그나놀론을 투여하는 것;

유지 용량일 수 있고 상기 제1 용량보다 낮은 제2 용량의 알로프레그나놀론을 투여하는 것; 및

하향 감소 용량일 수 있는 제3 용량의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하고,

상기 알로프레그나놀론 용량은 상기 대상체를 치료하기에 충분한 것이며,

여기서 알로프레그나놀론은 상기 대상체가 전신 마취 하에 있는 동안 상기 대상체에게 투여되는 것인, 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제2 용량이

a) 상기 제1 용량의 지속기간보다 적어도 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110 또는 120배 더 긴 지속시간인 기간에 걸쳐;

b) 상기 제1 용량의 지속기간보다 80, 90, 100, 110, 120, 130 또는 140배 이하로 더 긴 지속시간인 기간에 걸쳐;

c) 상기 제3 용량의 지속기간보다 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6배 더 긴 지속시간인 기간에 걸쳐; 또는

d) 상기 제3 용량의 지속기간보다 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 이하로 더 긴 지속시간인 기간에 걸쳐  
투여되는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 제2 용량에서,  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정된 바와 같은 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 제1 용량의 것보다 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6배 더 낮은 것인 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용량 중 한가지, 두가지 또는 모두가 IV 투여되는 것인 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 마취제가 벤조디아제핀, 프로포폴, 펜토바르비탈 및 케타민으로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 대상체가 상기 전신 마취를 중단하는 중단 기간을 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

a) 상기 중단 기간이 상기 제2 용량의 투여 동안 개시되거나;

b) 상기 중단 기간이 상기 제2 용량의 투여 동안 완료되거나;

c) 상기 중단 기간이 알로프레그나놀론의 제1 용량의 개시 또는 완료 후 12, 24, 36, 48, 60 또는 72시간 내에 또는 알로프레그나놀론의 제1 용량의 개시 또는 완료 48시간 후에 개시되거나; 또는

d) 상기 중단 기간이 18 내지 30시간, 20 내지 28시간 또는 22 내지 26시간의 지속기간이거나, 또는 상기 중단 기간이 24시간의 지속기간인 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 제1 용량의 투여가 미리 선택된 기간 내에 개시되며, 여기서 상기 미리 선택된 기간이 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이하이거나; 또는 상기 미리 선택된 기간이 120, 60, 30, 15 또는 5분 이하인 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제2 용량에서 시간당 전달되는 알로프레그나놀론의 양이 상기 제1 용량에서 시간당 전달되는 양과 동일하거나 또는 그보다 낮은 것인 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 알로프레그나놀론의 제1 용량의 투여가 미리 선택된 기간 내에 개시되고, 여기서 상기 기간은 마취제의 투여 또는 전신 마취의 유도에서부터 시작되며;

- a) 상기 미리 선택된 기간이 적어도 6, 12, 24, 48 또는 60시간이거나;
- b) 상기 미리 선택된 기간이 24, 48 또는 60시간 이하이거나;
- c) 상기 미리 선택된 기간이 2 내지 120, 2 내지 60, 4 내지 120, 4 내지 60, 4 내지 48, 4 내지 36 또는 4 내지 24시간이거나;
- d) 상기 미리 선택된 기간이 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이하이거나; 또는
- e) 상기 미리 선택된 기간이 120, 60, 30, 15 또는 5분 이하인 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1 용량이

- a) 50 내지 500 nM, 100 내지 400 nM 또는 200 내지 300 nM의 혈장 농도;
  - b) 500 내지 1000 nM, 600 내지 900 nM 또는 700 내지 800 nM의 혈장 농도;
  - c) 1000 내지 1500 nM, 1100 내지 1400 nM 또는 1200 내지 1300 nM의 혈장 농도;
  - d) 1500 내지 2000 nM, 1600 내지 1900 nM 또는 1700 내지 1800 nM의 혈장 농도;
  - e) 2000 내지 2500 nM, 2100 내지 2400 nM 또는 2200 내지 2300 nM의 혈장 농도;
  - f) 300 내지 800 nM, 400 내지 700 nM 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도;
  - g) 800 내지 1300 nM, 900 내지 1200 nM 또는 1000 내지 1100 nM의 혈장 농도;
  - h) 1300 내지 1800 nM, 1400 내지 1700 nM 또는 1500 내지 1600 nM의 혈장 농도;
  - i) 1800 내지 2300 nM, 1900 내지 2200 nM 또는 2000 내지 2100 nM의 혈장 농도;
  - j) 2300 내지 2600 nM 또는 2400 내지 2500 nM의 혈장 농도;
  - k) 300 내지 400 nM, 400 내지 500, 600 내지 700, 800 내지 900, 1100 내지 1200, 1300 내지 1400, 1400 내지 1500, 1600 내지 1700, 1800 내지 1900, 1900 내지 2000, 2100 내지 2200 또는 2300 내지 2400 nM의 혈장 농도;
  - l) 500 내지 2500 nM, 500 내지 1500 nM, 500 내지 1000 nM, 500 내지 800 nM 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도; 또는
  - m) 50 내지 250 nM, 100 내지 200 nM 또는 140 내지 160 nM의 혈장 농도
- 를 유팔하는 것인 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 제1 용량의 혈장 농도가 상기 제1 용량의 개시 후 미리 선택된 시간, 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 또는 4일에서 측정되는 것인 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 제1 용량이

- a) 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이하인 기간;
- b) 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90분의 지속기간인 기간;
- c) 30 내지 120분, 45 내지 100분 또는 50 내지 70분의 지속기간인 기간; 또는
- d) 60 +/- 15분, 60 +/- 10분, 60 +/- 5분 또는 60분의 지속기간인 기간

에 걸쳐 투여되는 것인 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 제1 용량이 200-3500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 투여량 속도로 투여되며; 여기서 상기 제1 용량이, 1시간 동안 200-350  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 250-300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 280-290  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 286  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 287  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$  또는 288  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 투여량 속도로 투여되는 것인 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 제2 용량의 투여가 미리 선택된 기간 내에 개시되며, 여기서

- a) 상기 미리 선택된 기간은 제1 용량의 종료에서부터 시작되거나;
- b) 상기 미리 선택된 기간은 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료에서부터 시작되고, 240, 180, 120, 60, 30, 15 또는 5분 이하이거나; 또는
- c) 상기 미리 선택된 기간은 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료에서부터 시작되고, 90, 80, 70 또는 60분 이하인 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서,

- a) 제2 용량의 투여가 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 90, 80, 70, 60 또는 30분 이하에서 시작되거나;
- b) 제2 용량의 투여가 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 50 내지 70, 55 내지 65, 또는 60분에서 시작되거나;
- c) 제2 용량의 투여가 제1 용량의 투여의 종료 후 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1분 이하에서 시작되거나; 또는
- d) 제2 용량의 투여가 제1 용량의 투여의 종료시에 시작되는 것인 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 제2 용량이

- a) 48 내지 192시간, 60 내지 144시간, 60 내지 120시간, 80 내지 110시간 또는 90 내지 100시간인 기간 동안;
- b) 95+/-5시간 동안; 또는
- c) 95시간 동안

투여되는 것인 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 제2 용량이

- a) 50 내지 500 nM, 100 내지 400 nM 또는 200 내지 300 nM의 혈장 농도;
- b) 500 내지 1000 nM, 600 내지 900 nM 또는 700 내지 800 nM의 혈장 농도;
- c) 1000 내지 1500 nM, 1100 내지 1400 nM 또는 1200 내지 1300 nM의 혈장 농도;
- d) 1500 내지 2000 nM, 1600 내지 1900 nM 또는 1700 내지 1800 nM의 혈장 농도;
- e) 2000 내지 2500 nM, 2100 내지 2400 nM 또는 2200 내지 2300 nM의 혈장 농도;
- f) 300 내지 800 nM, 400 내지 700 nM 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도;
- g) 800 내지 1300 nM, 900 내지 1200 nM 또는 1000 내지 1100 nM의 혈장 농도;
- h) 1300 내지 1800 nM, 1400 내지 1700 nM 또는 1500 내지 1600 nM의 혈장 농도
- i) 1800 내지 2300 nM, 1900 내지 2200 nM 또는 2000 내지 2100 nM의 혈장 농도;
- j) 2300 내지 2600 nM 또는 2400 내지 2500 nM의 혈장 농도;
- k) 300 내지 400 nM, 400 내지 500, 600 내지 700, 800 내지 900, 1100 내지 1200, 1300 내지 1400, 1400 내지 1500, 1600 내지 1700, 1800 내지 1900, 1900 내지 2000, 2100 내지 2200 또는 2300 내지 2400 nM의 혈장 농도
- l) 500 내지 2500 nM, 500 내지 1500 nM, 500 내지 1000 nM, 500 내지 800 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도; 또는
- m) 50 내지 250 nM, 100 내지 200 nM 또는 140 내지 160 nM의 혈장 농도

를 유발하는 것인 조성물.

### 청구항 19

제18항에 있어서,

- a) 상기 제2 용량의 혈장 농도가 상기 제2 용량의 개시 후 미리 선택된 시간, 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 또는 4일에서 측정되거나; 또는
- b) 상기 제2 용량이 상기 제2 용량의 개시 후, 미리 선택된 시간, 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 또는 4일에서 측정된 바와 같이, 150 nM의 혈장 농도를 유발하는 것인 조성물.

### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 제2 용량이 전체 제2 용량에 걸쳐 알로프레그나놀론의 동일한 양/단위 시간으로 투여되거나; 또는 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 제2 용량 동안 변화되는 것인 조성물.

### 청구항 21

제1항에 있어서, 상기 제2 용량이 25-1500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여되며; 여기서 상기 제2 용량이 25-150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 50-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 75-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 85  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 86  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간 또는 87  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여되는 것인 조성물.

### 청구항 22

제1항에 있어서, 상기 하향 감소 용량을 투여하는 것이

- a) 알로프레그나놀론의 연속적으로 감소되는 양;
- b) 알로프레그나놀론의 연속적으로 감소되는 양/단위 시간; 또는
- c) 각각의 후속 단계 용량이 선행하는 단계 용량보다 낮은 것인 다수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 제1, 제2 및 제3 단계 용량을 투여하는 것을 포함하는 조성물.

**청구항 24**

제23항에 있어서,

a) 상기 제1 단계 용량이 제2/유지 용량의 60 내지 90%이고;

상기 제2 단계 용량이 제2/유지 용량의 40 내지 70%이고;

상기 제3 단계 용량이 제2/유지 용량의 10 내지 40%이거나;

b) 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 60 내지 90%이고;

상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 40 내지 70%이고;

상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 10 내지 40%이거나;

c) 상기 제1 단계 용량이 제2/유지 용량의 70 내지 80%이고;

상기 제2 단계 용량이 제2/유지 용량의 40 내지 60%이고;

상기 제3 단계 용량이 제2/유지 용량의 20 내지 30%이거나;

d) 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 70 내지 80%이고;

상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 40 내지 60%이고;

상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 20 내지 30%이거나;

e) 상기 제1 단계 용량이 제2/유지 용량의 75%이고;

상기 제2 단계 용량이 제2/유지 용량의 50%이고;

상기 제3 단계 용량이 제2/유지 용량의 25%이거나; 또는

f) 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 75%이고;

상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 50%이고;

상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간이 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 25%인

조성물.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 상기 제3 단계 용량의 완료 후, 적어도 10, 20, 30, 40, 50 또는 60일 동안 또는 환자에게 후속적인 SRSE 발현이 있을 때까지 알로프레그나놀론은 대상체에게 투여되지 않는 것인 조성물.

**청구항 26**

제23항에 있어서,

a) 상기 제1 단계 용량이 25-1000  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 25-100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 50-75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 60-70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ ,

63  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 64  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간 또는 65  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여되거나;  
 b) 상기 제2 단계 용량이 10-700  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 10-70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 25-55  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 40-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 42  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 43  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간 또는 44  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여되거나; 또는  
 c) 상기 제3 단계 용량이 5-500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 5-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 10-35  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 15-25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간 또는 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여되는 것인 조성물.

### 청구항 27

제23항에 있어서,

- a) 제3/감소 용량의 투여가 제2 용량의 투여 또는 종료 후 90, 80, 70, 60 또는 30분 이하에서 시작되거나; 제3/감소 용량의 투여가 제2 용량의 투여의 종료시에 시작되거나; 또는 상기 제2 단계 용량의 투여의 종료와 상기 제3 단계 용량의 투여의 개시 사이의 시간이 120, 60, 30, 15 또는 5분 미만이고/거나;
- b) 상기 제1 단계 용량의 투여의 종료와 상기 제2 단계 용량의 투여의 개시 사이의 시간이 120, 60, 30, 15 또는 5분 미만이고/거나;
- c) 상기 제3 용량이 10 내지 100시간, 12 내지 96시간, 12 내지 48시간, 16 내지 32시간 또는 20 내지 30시간인 기간 동안 투여되는 것인

조성물.

### 청구항 28

제1항에 있어서,

- a) 상기 제1 용량의 투여가 상기 대상체가 전신 마취 하에 있는 동안 개시되거나;
- b) 상기 제1 용량의 투여가 마취제의 투여의 개시 전에 개시되거나;
- c) 상기 제1 용량의 투여가 마취제의 투여의 개시 후에 개시되거나; 또는
- d) 제1 용량의 투여 및 마취제의 투여가 동시에 개시되는 것인 조성물.

### 청구항 29

제1항에 있어서, 제1 용량의 투여 및 마취제의 투여가 서로 5, 10, 60, 120, 180, 240 또는 300분 내에 개시되는 것인 조성물.

### 청구항 30

삭제

### 청구항 31

삭제

### 청구항 32

삭제

### 청구항 33

삭제

### 청구항 34

삭제

### 청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

우선권 주장

[0002] 본원은 2012년 8월 21일에 출원된 U.S.S.N. 61/691,545 및 2013년 3월 15일에 출원된 U.S.S.N. 61/789,491을 우선권 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

발명의 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 신경활성 스테로이드를 투여함으로써 간질 또는 간질지속 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 발명의 내용

발명의 개요

[0006] 대상체에게 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 간질 또는 간질지속 상태, 예를 들어 경련성 간질지속 상태, 예를 들어 조기 간질지속 상태, 확립된 간질지속 상태, 불응성 간질지속 상태, 초-불응성 간질지속 상태; 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어 전신 간질지속 상태, 복합 부분 간질지속 상태; 전신 주기성 간질모양 뇌파; 주기성 편측 간질모양 뇌파; 발작, 예를 들어 급성 반복 발작, 군발성 발작을 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 한 측면에서, 본 발명은 간질 또는 간질지속 상태를 갖는 대상체에게 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀을 조합하여 투여함으로써 상기 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아제핀 중 적어도 하나를 비경구로 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로) 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경 활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 둘 다는 비경구로 투여된다.

[0007] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀은 공-투여된다 (예를 들어, 동시에 투여됨). 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀은 단일 투여량 형태로 투여된다.

[0008] 본원에 기재된 작용제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀)가 조합하여 투여되는 경우에, 작용제 둘 다는 조합 요법의 부재 하에 통상적으로 투여되는 투여량의 약 1 내지 100%, 보다 바람직하게는 약 5 내지 95%의 투여량 수준으로 존재해야 한다. 작용제는 다중 용량 요법의 일부로서, 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 작용제는 단일 조성물로의 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다.

[0009] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론은 비경구 투여 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로)를 위해 제제화된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론은 시클로렉스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 캡티솔(CAPTISOL)®, 복합체를 포함하는 조성물로 투여된다.  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 캡티솔®, 예를 들어  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로렉스트린, 예를 들어 캡티솔®.

[0012] 일부 실시양태에서, 시클로렉스트린은  $\beta$ -시클로렉스트린이다. 한 실시양태에서, 시클로렉스트린은 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로렉스트린이다. 한 실시양태에서, 시클로렉스트린은 캡티솔®이다. 일부 실시양태에서, 시클로렉스트린은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,874,418; 6,046,177; 또는 7,635,733에 개시되어 있는  $\beta$ -시클로렉스트린이다.

[0013]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은 캡티솔®이다.

[0014]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 비경구 투여를 위해 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-15mg/mL; 0.5-10mg/mL; 1-15mg/mL, 1-10mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL; 또는 3-4mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL의 농도; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL 또는 30mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 1.5mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 5mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 15mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0015]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25-400mg/mL; 25-300mg/mL; 25-200mg/mL; 25-100mg/mL; 25-50mg/mL; 50-400mg/mL; 50-300mg/mL; 60-400mg/mL; 60-300mg/mL; 150-400mg/mL; 150-300mg/mL; 200-300mg/mL; 200-400mg/mL; 30-100mg/mL; 300-400mg/mL; 30-100mg/mL; 45-75mg/mL; 50-70mg/mL; 55-65mg/mL 또는 50-60mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25mg/mL; 30mg/mL; 35mg/mL; 40mg/mL; 45mg/mL; 50mg/mL; 55mg/mL; 60mg/mL; 65mg/mL; 70mg/mL; 75mg/mL; 80mg/mL; 85mg/mL; 90mg/mL, 95mg/mL; 100mg/mL; 150mg/mL; 200mg/mL; 250mg/mL; 300mg/mL; 350mg/mL; 또는 400mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 60mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 2.5-40%, 2.5-30%, 2.5-20%, 2.5-10%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-10%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-40%, 20-30%, 25-40%, 25-30%, 3-10%, 4.5-7.5%, 5-7%, 5.5-6.5%의 시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 2.5%, 3%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40%의 시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 6%의 시클로텍스트린을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 15%의 시클로텍스트린을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 30%의 시클로텍스트린을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 3-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 4.5-7.5 또는 5.5-7.5의 pH를 갖는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 pH 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5 또는 9를 갖는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 pH 약 6을 갖는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0017] 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론, 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체를 포함하는 조성물은 100ppm 미만의 포스페이트를 포함하고, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은, 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 300 mg을 포함하는 수용액에 대해 245 nm 내지 270 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 약물-분해 작용제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0018] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 색 형성제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0019] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 20 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.5 중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 1 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.25 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 245 nm 내지 270 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 약물-분해 작용제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0021] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 50 ppm 미만의 포스페이트; 10 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.2 중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 0.5 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.1 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함하고; 여기서 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 색-형성제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

- [0022] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 10 ppm 미만의 포스페이트; 2 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.1 중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 0.2 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.08 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함하고; 여기서 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 색-형성제로 인해 0.1 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 5 ppm 미만의 포스페이트; 0.1 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.05 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함한다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 시작된 후 10시간, 8시간, 5시간, 3시간, 1시간 또는 0.5시간 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 시작된 후 60분, 45분, 30분, 15분, 10분 또는 5분 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 5분, 10분, 15분, 20분, 30분 또는 60분 지속된 후에 투여된다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작의 발병 전에 투여된다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 클로나제팜, 로라제팜, 미다졸람 또는 디아제팜이다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 경구 전달을 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 비경구 전달 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로)을 위해 제제화된다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 둘 다는 비경구 전달 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로)을 위해 제제화된다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론 및 벤조디아제핀은 조합하여 투여되는 경우에, 돌발파 억제(burst suppression) (예를 들어, 미리 결정된 돌발파 억제 패턴, 예를 들어 2-30초의 돌발파 간 간격; 신경생리학적 모니터링, 예를 들어 EEG, CFM의 방법에 의해 측정됨)를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론 및 벤조디아제핀은 조합하여 투여되는 경우에, 신경생리학적 모니터링, 예를 들어 EEG, CFM의 방법에 의해 측정된 바와 같은 미리 결정된 돌발파 억제 패턴, 예를 들어 2-30초, 5-30초, 10-30초, 15-30초, 1-30초, 0-30초, 2-20초, 2-10초, 5-20초, 10-20초, 15-25초, 5-15초 또는 5-10초의 돌발파 간 간격을 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0030] 한 측면에서, 본 발명은 발작-관련 장애, 예를 들어 간질지속 상태 (SE), 예를 들어 불응성 간질지속 상태 (RSE) 또는 초-불응성 간질지속 상태 (SRSE)를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)에게 유효량의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 투여와 동반하여 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 전신 마취 하에 있고, 이에 따라 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하는 것인, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0031] 한 측면에서, 본 발명은 제1 용량, 예를 들어 부하 용량 (load dose)의 알로프레그나놀론을 예를 들어, 전신 마취 하의 환자에게 투여하고, 상기 제1 용량보다 낮은 제2 용량, 예를 들어 유지 용량의 알로프레그나놀론을 투여하고; 제3 용량, 예를 들어 하향 감소 용량의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하며, 상기 알로프레그나놀론 용량은 발작-관련 장애, 예를 들어 간질지속 상태 (SE), 예를 들어 불응성 간질지속 상태 (RSE) 또는 초

-불응성 간질지속 상태 (SRSE)를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하는데 충분한 것인, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 제2 용량의 적어도 일부에 대해 전신 마취되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 제3 용량의 적어도 일부에 대해 전신 마취되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 제1 용량을 투여하는 동안 및 제2 용량의 일부를 투여하는 동안, 예를 들어 제2 용량의 적어도 또는 최대 6, 12, 24 또는 47시간 동안 전신 마취하에 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 제2 용량은 상기 제1 용량의 지속기간보다 적어도 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120배 더 긴 지속시간인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 상기 제1 용량의 지속기간보다 80, 90, 100, 110, 120, 130 또는 140배 이하로 더 긴 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다.

[0034] 일부 실시양태에서, 제2 용량은 상기 제3 용량의 지속기간보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6배 더 긴 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 상기 제3 용량보다 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 이하로 더 긴 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다.

[0035] 일부 실시양태에서, 제2 용량에서의 주입 속도, 예를 들어  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로서 측정되는 바와 같은, 예를 들어 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 제1 용량의 주입 속도보다 적어도 2, 3, 4, 5 또는 6배 더 낮다.

[0036] 일부 실시양태에서, 상기 용량 중 한가지, 두가지 또는 모두가 주입되고, 예를 들어 IV 투여된다.

[0037] 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는, 예를 들어 돌발파 억제의 EEG 패턴 유도의 실패, 발작 제어의 실패, 제1선 치료에 대해 24시간 이상 경과 후 EEG 기록 상의 지속된 발작 활동, 또는 EEG 기록에 의해 입증되는 것으로서 발작 활동이 재개되지 않고 제1선 치료를 중단하는 것의 실패에 의해 입증되는 것으로서 제1선 치료, 예를 들어 벤조디아제핀 (예를 들어, 미다졸람)에 대해 반응하는데 실패하였다.

[0038] 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는, 예를 들어 돌발파 억제의 EEG 패턴 유도의 실패, 발작 제어의 실패, 제1선 치료에 대해 24시간 이상 경과 후 EEG 기록 상의 지속된 발작 활동, 또는 EEG 기록에 의해 입증되는 것으로서 발작 활동이 재개되지 않고 제1선 치료를 중단하는 것의 실패에 의해 입증되는 것으로서 제2선 치료, 예를 들어 페니토인, 포스-페니토인, 밸프로에이트, 페노바르비톨 또는 레베티라세탐에 대해 반응하는데 실패하였다.

[0039] 일부 실시양태에서, 방법은 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 전신 마취 하에 있도록 하는 유효량의 마취제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 마취제는 벤조디아제핀 (예를 들어 미다졸람), 프로포폴 및 펜토바르비탈로부터 선택된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 방법은 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)가 상기 전신 마취를 중단하게 되는 중단 기간을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 중단 기간은 상기 제2 용량의 투여 동안 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 중단 기간은 상기 제2 용량의 투여 동안 완료된다. 일부 실시양태에서, 상기 중단 기간은 알로프레그나놀론의 제1 용량의 개시 또는 완료 후 12, 24, 36, 48, 60 또는 72시간 내에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 중단 기간은 알로프레그나놀론의 제1 용량의 개시 또는 완료 48시간 후에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 중단 기간은 18 내지 30시간, 20 내지 28시간 또는 22 내지 26시간의 지속기간이다. 일부 실시양태에서, 상기 중단 기간은 24시간의 지속기간이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론의 투여, 예를 들어 제1 또는 부하 용량은 미리 선택된 기간 내에 개시되며, 여기서 상기 기간은 상기 마취제의 투여; 또는 전신 마취의 유도에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 120, 60, 30, 15 또는 5분 이하이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)가 전신 마취 하에 있는 동안 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량에서 시간당 전달되는 알로프레그나놀론의 양은 상기 제1 용량에서 시간당 전달되는 양과 동일하거나 그보다 낮다.

[0043] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론의 제1 용량의 투여는 미리 선택된 기간 내에 개시되며, 여기서 상기 기간은 상기 마취제의 투여 또는 전신 마취의 유도에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 적어도 6, 12, 24, 48 또는 60시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 24, 48 또는 60시간 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 2 내지 120, 2 내지 60, 4 내지 120, 4 내지 60, 4 내

지 48, 4 내지 36 또는 4 내지 24시간이다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이하이다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 120, 60, 30, 15 또는 5분 이하이다.

[0044] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)가 이전의 치료에 대한 반응의 실패 후에 시작된다. 일부 실시양태에서, 반응에 대한 실패는 돌발과 억제의 EEG 패턴 유도의 실패, 발작 제어의 실패, 제1선 치료에 대해 24시간 이상 경과 후 EEG 기록 상의 지속된 발작 활동, 또는 EEG 기록에 의해 입증되는 것으로서 발작 활동이 재개되지 않고 제1선 치료를 중단하는 것의 실패 중 하나 이상에 의해 입증된다. 일부 실시양태에서, 상기 이전의 치료는 제1선 치료, 예를 들어 벤조디아제핀 (예를 들어, 미다졸람)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 이전의 치료는 제2선 치료, 예를 들어 페니토인, 포스-페니토인, 발프로에이트, 페노바르비톨 또는 레베티라세탐의 투여를 포함한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 부하, 예를 들어 볼루스, 용량이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 50 내지 500 nM, 100 내지 400 nM 또는 200 내지 300 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 500 내지 1000 nM, 600 내지 900 nM 또는 700 내지 800 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 1000 내지 1500 nM, 1100 내지 1400 nM 또는 1200 내지 1300 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 1500 내지 2000 nM, 1600 내지 1900 nM 또는 1700 내지 1800 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 2000 내지 2500 nM, 2100 내지 2400 nM 또는 2200 내지 2300 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 300 내지 800 nM, 400 내지 700 nM 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 800 내지 1300 nM, 900 내지 1200 nM 또는 1000 내지 1100 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 1300 내지 1800 nM, 1400 내지 1700 nM 또는 1500 내지 1600 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 1800 내지 2300 nM, 1900 내지 2200 nM 또는 2000 내지 2100 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 2300 내지 2600 nM, 2400 내지 2500 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 300 내지 400 nM, 400 내지 500 nM, 600 내지 700 nM, 800 내지 900 nM, 1100 내지 1200 nM, 1300 내지 1400 nM, 1400 내지 1500 nM, 1600 내지 1700 nM, 1800 내지 1900 nM, 1900 내지 2000 nM, 2100 내지 2200 nM, 2300 내지 2400 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 500 내지 2500 nM, 500 내지 1500 nM, 500 내지 1000 nM, 500 내지 800 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 50 내지 250 nM, 100 내지 200 nM 또는 140 내지 160 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 150 +/- 30 nM, 150 +/- 20 nM, 150 +/- 10 nM 또는 150 nM의 혈장 농도를 유발한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량의 혈장 농도는 미리 선택된 시간, 예를 들어 상기 제1 용량의 시작 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에서 측정된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 이하인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90분 이하의 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 30 내지 120분, 45 내지 100분 또는 50 내지 70분의 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 60 +/- 15분, 60 +/- 10분, 60 +/- 5분 또는 60분의 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다.

[0048] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 200-3500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 투여 속도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 200-350  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 250-300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 280-290  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 286  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 287  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ , 또는 288  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 투여 속도로, 예를 들어 1시간 동안 투여된다.

[0049] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 유지 용량이다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량 투여는 미리 선택된 기간 내에 개시되고, 여기서 상기 기간은 상기 마취제의 투여에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량 투여는 미리 선택된 기간 내에 개시되고, 여기서 상기 기간은 전신 마취의 유도에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량 투여는 미리 선택된 기간 내에 개시되고, 여기서 상기 기간은 제1 용량의 시작에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량 투여는 미리 선택된 기간 내에 시작되고, 여기서 상기 기간은 제1 용량의 종료에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량 투여는 미리 선택된 기간 내에 개시되고, 여기서 상기 기간은, 예를 들어 혈장 중 알로프레그나놀론의 미리 결정된 수준의 달성에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 제1 용량의 종료에서부터 시작된다. 일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료와 함께 시작되고, 240, 180, 120, 60, 30, 15 또는 5분 이하이다.

일부 실시양태에서, 상기 미리 선택된 기간은 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료와 함께 시작되고, 90, 80, 70 또는 60분 이하이다. 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 90, 80, 70, 60 또는 30분 이하에서 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 50 내지 70, 55 내지 65 또는 60분에서 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여의 종료 후 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에서 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여의 종료시에 시작된다.

- [0050] 일부 실시양태에서, 제1 용량의 투여 및 제2 용량의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소로 수행된다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 48 내지 192시간, 60 내지 144시간, 60 내지 120시간, 80 내지 110시간 및 90 내지 100시간인 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 95+/-5시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 95시간 동안 투여된다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 50 내지 500 nM, 100 내지 400 nM 또는 200 내지 300 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 500 내지 1000 nM, 600 내지 900 nM 또는 700 내지 800 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 1000 내지 1500 nM, 1100 내지 1400 nM 또는 1200 내지 1300 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 1500 내지 2000 nM, 1600 내지 1900 nM 또는 1700 내지 1800 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 2000 내지 2500 nM, 2100 내지 2400 nM 또는 2200 내지 2300 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 300 내지 800 nM, 400 내지 700 nM 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 800 내지 1300 nM, 900 내지 1200 nM 또는 1000 내지 1100 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 1300 내지 1800 nM, 1400 내지 1700 nM 또는 1500 내지 1600 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 1800 내지 2300 nM, 1900 내지 2200 nM 또는 2000 내지 2100 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 2300 내지 2600 nM, 2400 내지 2500 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 300 내지 400 nM, 400 내지 500 nM, 600 내지 700 nM, 800 내지 900 nM, 1100 내지 1200 nM, 1300 내지 1400 nM, 1400 내지 1500 nM, 1600 내지 1700 nM, 1800 내지 1900 nM, 1900 내지 2000 nM, 2100 내지 2200 nM, 2300 내지 2400 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 500 내지 2500 nM, 500 내지 1500 nM, 500 내지 1000 nM, 500 내지 800 nM 또는 500 내지 600 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 50 내지 250 nM, 100 내지 200 nM 또는 140 내지 160 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 150 +/- 30 nM, 150 +/- 20 nM, 150 +/- 10 nM 또는 150 nM의 혈장 농도를 유발한다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량의 혈장 농도는 미리 선택된 시간, 예를 들어 상기 제2 용량의 개시 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일 후에 측정된다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은, 예를 들어 미리 선택된 시간, 예를 들어 상기 제2 용량의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에서 측정된 바와 같이, 150 nM의 혈장 농도를 유발한다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 전체 제2 용량에 걸쳐 동일한 주입 속도, 예를 들어 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 주입 속도, 예를 들어 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 제2 용량 동안에 달라진다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 주입 속도, 예를 들어 25-1500  $\mu$  g/kg/시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 주입 속도, 예를 들어 25-150  $\mu$  g/kg/시간, 50-100  $\mu$  g/kg/시간, 75-100  $\mu$  g/kg/시간, 85  $\mu$  g/kg/시간, 86  $\mu$  g/kg/시간 또는 87  $\mu$  g/kg/시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 상기 하향 감소 용량은 연속적으로 감소되는 양의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 하향 감소 용량은 연속적으로 감소되는 양의 알로프레그나놀론/단위 시간을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 하향 감소 용량은 다수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 선행하는 단계 용량보다 낮다. 일부 실시양태에서, 상기 하향 감소 용량은 다수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 선행하는 단계 용량보다 알로프레그나놀론의 더 낮은 양/단위 시간을 전달한다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 방법은 제1, 제2 및 제3 단계 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기

제1 단계 용량은 제2/유지 용량의 60 내지 90%이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 용량의 40 내지 70%이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 용량의 10 내지 40%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 60 내지 90%이고; 상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 40 내지 70%이고; 상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 주입 속도, 예를 들어 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 10 내지 40%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 제2/유지 용량의 70 내지 80%이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 용량의 40 내지 60%이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 용량의 20 내지 30%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 70 내지 80%이고; 상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 40 내지 60%이고; 상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 20 내지 30%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 제2/유지 용량의 75%이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 용량의 50%이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 용량의 25%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 75%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 50%이다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 25%이다.

[0058] 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량의 완료 후에, 알로프레그나놀론은 적어도 10, 20, 30, 40, 50 또는 60 일 동안, 또는 환자에게 후속적인 SRSE 빌현이 있을 때까지 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)에게 투여되지 않는다.

[0059] 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 25-1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 25-100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 50-75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 60-70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 63  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 64  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 또는 65  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-700  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 25-55  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 40-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 42  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 43  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 또는 44  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 5-500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 5-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 10-35  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 15-25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 21  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 또는 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 알로프레그나놀론의 양/단위 시간으로 투여된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 제3/감소 용량은 제2 용량의 투여 또는 종료 후 90, 80, 70, 60 또는 30분 이하에서 시작된다. 일부 실시양태에서, 제3/감소 용량은 제2 용량의 투여의 종료시에 시작된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여 및 제3/감소 용량의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라로 수행된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량의 투여의 종료와 상기 제2 단계 용량의 투여의 개시 사이의 시간은 120, 60, 30, 15 또는 5분 미만이다.

[0063] 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량의 투여의 종료와 상기 제3 단계 용량의 투여의 개시 사이의 시간은 120, 60, 30, 15 또는 5분 미만이다.

[0064] 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량은 10 내지 100시간, 12 내지 96시간, 12 내지 48시간, 16 내지 32시간 또는 20 내지 30시간인 기간 동안 투여된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량은 24시간에 걸쳐 투여된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 카피솔을 포함하는 조성물로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 0.1 내지 10  $\text{mg}/\text{ml}$  알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9 또는 10  $\text{mg}/\text{ml}$  알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일

부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 1.25 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 2.5 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 3.75 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 5 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다.

[0067] 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1-30 중량%, 2-18 중량%, 10-15 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1, 2.5, 5, 10, 12, 13, 15, 30 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1-30 중량%, 2-18 중량%, 10-15 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 알로프레그나놀론은 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9 또는 10 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1, 2.5, 5, 10, 12, 13, 15, 30 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 알로프레그나놀론은 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9 또는 10 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다.

[0069] 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 알로프레그나놀론은 5 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 알로프레그나놀론은 3.75 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 알로프레그나놀론은 2.5 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 알로프레그나놀론은 1.25 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다.

[0070] 일부 실시양태에서, 방법은, c-ECG를 수행하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은, EEG를 수행하는 것을 포함하는, 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 평가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은, 혈청 화학 (예를 들어, 알부민, AST, ALT, 비카르보네이트, 빌리루빈, BUN, 칼슘, 클로라이드, 크레아틴 키나제, 리파제, 크레아티닌, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 총 단백질 또는 글루코스 중 하나 이상)에 대해 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은, CBC (예를 들어, RBC, 혜모글로빈, 적혈구용적률, MCV, MCH, MCHC, 혈소판 계수, WBC, 예컨대 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 또는 단핵구의 감별계산 중 하나 이상)에 대해 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 혈청 알로프레그나놀론, 프로게스테론 및 5 $\alpha$ -디히드로테스토스테론에 대해 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 평가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 관찰값을 기준값과 비교하는 것을 포함한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)는 상기 중단 기간 동안 본원에 기재된 파라미터에 대해 평가된다.

[0072] 한 측면에서, 본 발명은, 전신 마취와 동반하여 제1/부하, 예를 들어 볼루스, 용량을 투여하고 (여기서 상기 제1 용량의 투여는 전신 마취의 유도 후 2-120시간째에 시작하고; 30-90분 동안 지속하고; 100-2000 nM 알로프레그나놀론의 알로프레그나놀론 혈장 수준이 유도됨); 제2/유지 용량을 투여하고 (여기서 상기 제2 용량의 투여는 제2 용량의 종료 후 1-60분 이하에서 시작하고; 1-6일 동안 지속하고; 100-2000 nM 알로프레그나놀론의 알로프레그나놀론 혈장 수준이 유도됨); 제3 하향 감소 용량을 투여하는 것 (여기서 상기 제3 하향 감소 용량의 투여는 제3 용량의 종료 후 1-60분 이하에서 시작하고; 10-100시간 동안 지속하고; 0-1500 nM 알로프레그나놀론의 알로프레그나놀론 혈장 수준이 유도됨)을 포함하고; 여기서 총괄적으로 투여는 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, SE, RSE 또는 SRSE를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 방법은 전신 마취와 동반하여 제1/부하, 예를 들어 볼루스, 용량을 투여하고 (여기서 상기 제1 용량의 투여는 전신 마취의 유도 후 2-120시간에서 시작하고; 60 +/-15분 동안 지속함); 제2/유지 용량을 투여하고 (여기서 상기 제2 용량의 투여는 제2 용량의 종료 후 30분 이하에서 시작하고; 70 내지 110시간 동안 지속함); 제3 하향 감소 용량을 투여하는 것 (여기서 상기 제3 하향 감소 용량의 투여는 제3 용량의 종료 후 1-60분 이하에서 시작하고; 10-30시간 동안 지속함)을 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 전신 마취와 동반하여 제1/부하, 예를 들어 볼루스, 용량을 투여하고 (여기서 상기 제1 용

량의 투여는 전신 마취의 유도 후 2-120시간째에 시작하고; 60 +/-15분 동안 지속함); 제2/유지 용량을 투여하고 (여기서 상기 제2 용량의 투여는 제2 용량의 종료 후 30분 이하에서 시작하고; 70 내지 110시간 동안 지속함); 제3 하향 감소 용량을 투여하는 것 (여기서 상기 제3 하향 감소 용량의 투여는 제3 용량의 종료 후 1-60분 이하에서 시작하고; 24 +/- 2시간 동안 지속하고, 상기 제3 하향 감소 용량은 제1, 제2 및 제3 단계 용량을 포함함)이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 전신 마취와 동반하여 제1/부하, 예를 들어 볼루스, 용량을 투여하고 (여기서 상기 제1 용량의 투여는 60 +/-15분 동안 지속함); 제2/유지 용량을 투여하고 (여기서 상기 제2 용량의 투여는 제2 용량의 종료 후 30분 이하에서 시작하고; 85 내지 105시간 동안 지속함); 제3 하향 감소 용량을 투여하는 것 (여기서 상기 제3 하향 감소 용량의 투여는 제3 용량의 종료 후 1-60분 이하에서 시작하고; 10-30시간 동안 지속함)이고, 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 70 내지 80%이고; 상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 40 내지 60%이고; 상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 20 내지 30%이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 전신 마취와 동반하여 제1/부하, 예를 들어 볼루스, 용량을 투여하고 (여기서 상기 제1 용량의 투여는 60 +/-5분 동안 지속함); 제2/유지 용량을 투여하고 (여기서 상기 제2 용량의 투여는 제2 용량의 종료 후 30분 이하에서 시작하고; 96+/-4시간 지속함); 제3 하향 감소 용량을 투여하는 것 (여기서 상기 제3 하향 감소 용량의 투여는 제3 용량의 종료 후 1-60분 이하에서 시작하고; 24+/-2시간 동안 지속됨)이고, 상기 제1 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 75%이고; 상기 제2 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 50%이고; 상기 제3 단계 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간은 상기 제2/유지 용량에서의 전달되는 알로프레그나놀론의 양/단위 시간의 25%이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 방법은 상기 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 전신 마취 하에 두기에 충분한 벤조디아제핀 (예를 들어, 미다졸람), 프로포폴, 바르비투레이트 및 케타민으로부터 선택된 조성물의 양으로 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0078] 한 측면에서, 본 발명은 알로프레그나놀론의 제제, 예를 들어 제1, 제2 및 제3 용량으로 사용하기에 적합한 농도의 알로프레그나놀론의 복수의 제제 중 하나 이상; 및 발작-관련 장애, 예를 들어 간질지속 상태 (SE), 예를 들어 초-불응성 간질지속 상태 (SRSE)를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)를 치료하기 위한 사용 지침서를 포함하는 키트를 특징으로 한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 키트는 적합한 희석제 (예를 들어, 물, 염수, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔)를 추가로 포함한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 0.1-10 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 0.5-7.5 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 1-6 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 5 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 3.75 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 2.5 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론은 1.25 mg/ml 알로프레그나놀론의 농도로 제공된다.

[0081] 한 측면에서, 본 발명은, 희석제 및 알로프레그나놀론을 제1, 제2 및 상기 제3 용량에 대한 1개 이상의 단계 용량으로서 사용하기에 적합한 투여 형태를 형성하는 비율로 조합하는 것을 포함하는, 일련의 투여량 제조 방법을 특징으로 한다.

[0082] 한 측면에서, 본 발명은, 전달 장치 내로 유입되는 알로프레그나놀론의 유량을 변경, 예를 들어 감소시켜 제1 투여량, 제2 투여량 및 제3 용량 중의 1개 이상의 단계 용량 중 2개 이상을 연속적으로 방출하도록 하는 것을 포함하는, 전달 장치, 예를 들어 카테터, 저장소 내로 유입 또는 유출되는 희석제 및/또는 알로프레그나놀론의 양을 조절하는 방법을 특징으로 한다.

[0083] 한 측면에서, 본 발명은 발작, 간질 또는 간질지속 상태를 갖는 대상체에게 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제를 조합하여 투여함으로써 상기 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시양

태에서, 방법은 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 중 적어도 하나를 비경구로 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로) 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다는 비경구로 투여된다.

[0084] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 공-투여된다 (예를 들어, 동시 투여, 병행 투여). 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 단일 투여량 형태로 투여된다.

[0085] 본원에 기재된 작용제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제)를 조합하여 투여 하는 경우에, 작용제 둘 다는 조합 요법의 부재 하에 통상적으로 투여되는 투여량의 약 1 내지 100%, 보다 바람직하게는 약 5 내지 95%의 투여량 수준으로 존재해야 한다. 작용제는 다중 용량 요법의 일부로서, 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 작용제는 단일 조성물 중의 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다.

[0086] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론은 비경구 투여 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로)를 위해 제제화된다.

[0088] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론은 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체를 포함하는 조성물로 투여된다.

[0089] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 캡티솔®이다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,874,418; 6,046,177; 또는 7,635,733에 개시되어 있는  $\beta$ -시클로텍스트린이다.

[0090] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은 캡티솔®이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 비경구 투여를 위해 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-15mg/mL; 0.5-10mg/mL; 0.5-7 mg/mL; 1-15mg/mL, 1-10mg/mL; 1-7 mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 3-7 mg/mL; 4-6 mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL 또는 3-4mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL 또는 30 mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 1.5mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드

이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 2.5mg/mL의 농도에 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 3.5mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 5 mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 6 mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 15 mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0092]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.1-50  $\mu$ M; 0.1-40  $\mu$ M; 0.1-30  $\mu$ M; 0.1-20  $\mu$ M; 0.1-15  $\mu$ M; 0.5-50  $\mu$ M; 0.5-40  $\mu$ M; 0.5-30  $\mu$ M; 0.5-20  $\mu$ M; 0.5-15  $\mu$ M; 1-50  $\mu$ M; 1-40  $\mu$ M; 1-30  $\mu$ M; 1-20  $\mu$ M; 1-15  $\mu$ M; 2-50  $\mu$ M; 2-40  $\mu$ M; 2-30  $\mu$ M; 2-20  $\mu$ M; 2-15  $\mu$ M; 0.5-15  $\mu$ M; 1-15  $\mu$ M; 2-15  $\mu$ M; 3-15  $\mu$ M; 1-20  $\mu$ M의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.1  $\mu$ M; 0.5-1  $\mu$ M; 2  $\mu$ M; 4  $\mu$ M; 5  $\mu$ M; 7  $\mu$ M; 10  $\mu$ M; 15  $\mu$ M; 20  $\mu$ M; 25  $\mu$ M; 40  $\mu$ M; 50  $\mu$ M의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 1  $\mu$ M의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 2  $\mu$ M의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 5  $\mu$ M의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0093]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25-400mg/mL; 25-300mg/mL; 25-200mg/mL; 25-100mg/mL; 25-50mg/mL; 50-400mg/mL; 50-300mg/mL; 60-400mg/mL; 60-300mg/mL; 150-400mg/mL; 150-300mg/mL; 200-300mg/mL; 200-400mg/mL; 30-100mg/mL; 30-300mg/mL; 30-400mg/mL; 45-75mg/mL; 50-70mg/mL; 55-65mg/mL 또는 50-60mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25mg/mL; 30mg/mL; 35mg/mL; 40mg/mL; 45mg/mL; 50mg/mL; 55mg/mL; 60mg/mL; 65mg/mL; 70mg/mL; 75mg/mL; 80mg/mL; 85mg/mL; 90mg/mL; 95mg/mL; 100mg/mL; 150mg/mL; 200mg/mL; 250mg/mL; 300mg/mL; 350mg/mL; 또는 400mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 60mg/mL의 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0094]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로덱스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 2.5-40중량%, 2.5-30중량%, 2.5-20중량%, 2.5-15중량%, 2.5-10중량%, 5-40중량%, 5-30중량%, 5-20중량%, 5-15중량%, 5-10중량%, 6-40중량%, 6-30중량%, 6-20중량%, 6-10중량%, 6-20중량%, 6-30중량%, 10-40중량%, 10-30중량%, 10-20중량%, 20-40중량%, 20-30중량%, 25-40중량%, 25-30중량%, 3-10중량%, 3-15중량%, 4.5-7.5중량%, 4-13중량%, 5-7중량





- [0101] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 근육내로 투여된다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1-10, 1-5, 5-10, 1-6, 2-6, 3-6, 4-5 또는 1-9일 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 5일 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여의 지속시간은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일이다. 일부 실시양태에서, 투여의 지속시간은 3-7, 4-6, 4-5 또는 5-6일이다. 일부 실시양태에서, 투여의 지속시간은 5일이다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 동일한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여된 다음, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 유지, 예를 들어 주입, 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 1일 동안 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론은 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL 또는 30 mg/mL의 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여되고, 이어서 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론은 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL 또는 30 mg/mL 연속된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 동안 유지, 예를 들어 주입, 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 유지, 예를 들어 주입, 용량은 본원에 기재된 부하, 예를 들어 볼루스, 용량보다 낮다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 유지, 예를 들어 주입, 용량은 본원에 기재된 부하, 예를 들어 볼루스, 용량과 동일하다. 일부 실시양태에서, 유지, 예를 들어 주입, 용량은 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL 또는 30 mg/mL 미만이다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여되고, 이어서 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 감소 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여되고, 이어서 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 유지, 예를 들어 주입, 용량으로 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제1 단계 용량으로 투여된다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여되고, 이어서 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 유지, 예를 들어 주입, 용량으로 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제2 단계 용량에 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여되고, 이어서 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제2 단계 용량으로 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제3 단계 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 부하, 예를 들어 볼루스, 용량으로 투여되고, 이어서 연속된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 동안 유지, 예를 들어 주입, 용량으로 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제1 단계 용량으로 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제2 단계 용량으로 투여되고, 이어서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 동안 제3 단계 용량으로 투여된다.
- [0106] 일부 실시양태에서 제1, 제2 또는 제3 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량 미만이다. 일부 실시양태에서, 제2 감소 또는 제3 단계 용량은 제1 단계 용량 미만이다. 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 제2 단계 용량 미만이다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5%이다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 95-50%, 75-50%, 85-50%, 90-50%, 80-50% 또는 75-100%이다. 한 실

시양태에서, 제1 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 75%이다.

[0107] 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5%이다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 95-30%, 75-30%, 85-30%, 60-30%, 70-30%, 50-30% 또는 50-40%이다. 한 실시양태에서, 제2 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 50%이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5%이다. 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 50-5%, 40-5%, 30-5%, 25-5%, 25-10%, 25-20% 또는 25-40%이다. 한 실시양태에서, 제2 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 50%이다. 한 실시양태에서, 제3 단계 용량은 유지, 예를 들어 주입, 용량의 25%이다.

[0109] 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체를 포함하는 조성물은 100ppm 미만의 포스페이트를 포함하고, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은, 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 300 mg을 포함하는 수용액에 대해 245 nm 내지 270 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 약물-분해 작용제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0110] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은, 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 색 형성제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0111] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 20 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.5 중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 1 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.25 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은, 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 245 nm 내지 270 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 약물-분해 작용제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0113] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 50 ppm 미만의 포스페이트; 10 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.2 중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 0.5 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.1 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함하고; 여기서 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은, 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 색-형성제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0114] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 10 ppm 미만의 포스페이트; 2 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.1 중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 0.2 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.08 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함하고; 여기서 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은, 1cm 경로 길이를 갖는 셀에서의 용액 mL당 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔® 500 mg을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정된 바와 같이, 색-형성제로 인해 0.1 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.

[0115] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍

트린, 예를 들어 캡티솔®은 5 ppm 미만의 포스페이트; 0.1 중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.05 중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 시작된 후 48시간, 24시간, 10시간, 8시간, 5시간, 3시간, 1시간 또는 0.5시간 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 알로프레그나놀론 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 시작된 후 60분, 45분, 30분, 15분, 10분, 또는 5분 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 5분, 10분, 15분, 20분, 30분 또는 60분 지속된 후에 투여된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 및 캡티솔® 복합체는 수성 조성물로서 제제화되고, 발작, 예를 들어 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 간질지속 상태 발작이 발병하기 전에 투여된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 클로나제팜, 로라제팜, 미다졸람 또는 디아제팜이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 경구 전달을 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 비경구 전달 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로)을 위해 제제화된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 마취제/진정제는 프로포폴 또는 바르비투레이트, 예를 들어 펜토바르비탈이다.

[0121] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다는 비경구 전달 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 정맥내로 또는 근육내로)을 위해 제제화된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 조합하여 투여되는 경우에, 돌발파 억제 (예를 들어, 신경생리학적 모니터링의 방법, 예를 들어 EEG, CFM에 의해 측정된 바와 같은 미리 결정된 돌발파 억제 패턴, 예를 들어 2-30초의 돌발파 간 간격)를 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 조합하여 투여되는 경우에, 신경생리학적 모니터링의 방법, 예를 들어 EEG, CFM에 의해 측정된 바와 같은 미리 결정된 돌발파 억제 패턴, 예를 들어 2-30초, 5-30초, 10-30초, 15-30초, 1-30초, 0-30초, 2-20초, 2-10초, 5-20초, 10-20초, 15-25초, 5-15초 또는 5-10초의 돌발파 간 간격을 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다.

### 도면의 간단한 설명

[0123] 도 1. 캡티솔을 함유하는 ALLO 제제의 물리적 외관.

도 2. 인간 SE 연구로부터의 알로프레그나놀론의 혈장 노출. 단일 남성 환자에서의 알로프레그나놀론의 시간 경과에 따른 혈장 농도 프로파일. 환자는 5일 (120시간) 동안 정맥내로 0.9% 염화나트륨 중 1.5 mg/ml의 6% 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 중의 알로프레그나놀론 (ALLO)을 투여받았다. 주입 속도는 86 μg/kg/시간이었다. 환자는 3.8 mL/시간으로 알로프레그나놀론을 5.6 mg/시간 투여받았다. 혈장 농도를 주입 시작 2시간 전에 분석한 다음, 주입 후 52, 76, 100, 124 및 148시간에서 분석하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] 본원에 사용된 바와 같이, "조합하여 투여되는" 또는 2종의 작용제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제)의 조합 투여는 2종 이상의 작용제를 대상체에게 동시에 또는 환자에 대한 각각의 작용제의 효과의 오버랩이 존재하도록 하는 간격 내로 투여된다. 바람직하게는 이들은 서로 15, 10, 5 또는 1분 내로 투여된다. 바람직하게는 작용제의 투여는 조합 효과가 달성되도록 서로 충분히 가까운 간격을 둔다. 작용제는, 예를 들어 조합된 단위 용량으로, 동시에 투여될 수 있다 (작용제 둘 다의 동시 전달을 제공함). 대안적으로, 작용제는 명시된 시간 간격, 예를 들어 분, 시간, 일 또는 주의 간격으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 작용제는 대상체에서, 병행하여 생체이용가능한, 예를 들어 겸출가능한 것이다. 한 실시양태에서, 작용제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드와 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제)는 본질적으로 동시에 투여되고, 예를 들어 2개 단위 투여량이 동시에 투여되거나, 또는 2종의 작용제의 조합된 단위 투여량이 투여된다. 또 다른 실시

양태에서, 작용제는 분리된 단위 투여량으로 전달된다. 작용제는 임의의 순서로, 또는 2종 이상의 작용제를 포함하는 1종 이상의 제제로서 투여된다. 한 실시양태에서, 작용제 중 1종, 예를 들어 제1 작용제의 적어도 한번의 투여는 다른 작용제, 예를 들어 제2 작용제의 수분, 1, 2, 3 또는 4시간 내에, 또는 심지어 1 또는 2일 내에 이루어진다. 일부 경우에서, 조합은 예를 들어, 상가적 결과보다 더 큰 상승작용적 결과, 예를 들어 상가적 결과보다 적어도 20, 50, 70 또는 100% 더 큰 결과를 달성할 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 바와 같이, 선택된 상태, 예를 들어 전신 마취 하의 또는 제2 치료 양식이 투여되거나, 또는 미리 선택한 수준, 예를 들어 치료 수준으로 존재하는 동안의 치료 양식의 "병행" 투여는 해당 치료 양식의 투여가, 예를 들어 제2 치료 양식의 투여와 중첩되거나, 또는 동시에 발생한다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 장애를 치료하는데 유효한 화합물의 양 또는 "치료 유효량"은 대상체에 대한 단일 또는 다중 용량 투여시, 세포를 치료하는데, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 장애를 갖는 대상체를 치유, 완화, 경감 또는 개선하는데 효과적인 화합물의 양을 지칭한다.

[0127] 본원에 사용된 바와 같이, "전신 마취" 또는 "GA"는 대상체가, 예를 들어 기억상실, 무통증, 근육 마비 및 진정을 위해 의약을 받는 경우에 생성되는 상태이다. 예를 들어, GA는 대상체가 수술 동안 고통을 느끼지 않도록 전형적으로 사용되는 깊은 수면을 유도하는 치료이다. 마취된 환자는 가역적이고 제어된 무의식 상태에 있는 것으로서 생각할 수 있다. GA 작용제는 정맥내로 투여되거나 또는 흡입될 수 있다.

[0128] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 대상체는 장애, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 갖는 인간 환자, 또는 정상 대상체를 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 비-포유동물 (예컨대 닭, 양서류, 파충류) 및 포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 가축 및/또는 농업적으로 유용한 동물, 예를 들어 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등을 포함한다.

[0129] 치료제

[0130] 신경활성 스테로이드

[0131] 신경활성 스테로이드 (또는 신경스테로이드)는 신경전달물질-케이팅 이온 채널과의 상호작용에 의해 뉴런 흥분성을 신속하게 변경하는 천연, 합성 또는 반합성 스테로이드이다. 신경활성 스테로이드는 막-결합 수용체, 예컨대 GABA<sub>A</sub>, NMDA 및 시그마 수용체를 비롯한 억제성 및 (또는) 흥분성 신경전달물질을 위한 수용체에 대해 결합을 생성한다.

[0132] 스테로이드는 화학 구조 및 생리학적 활성에 따라 관능기로 분류될 수 있고, 에스트로겐성 호르몬, 월경 전기 호르몬 및 안드로겐 호르몬을 포함할 수 있다. 특히 관심있는 것은, "프로게스틴" 또는 "프로게스토겐"으로서 본원에 지칭되는 월경 전기 호르몬 및 그의 유도체 및 생물활성 대사물이다. 상기 광범위한 패밀리의 구성원은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro et al., Mack Publishing Co. (18th ed. 1990), 990-993]에 개시되어 있는 스테로이드 호르몬을 포함한다. 다른 모든 스테로이드 부류에서와 같이, 입체이성질현상은 성 호르몬에 있어서 기본적인 중요성을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, 다양한 프로게스틴 (예를 들어, 프로게스테론) 및 그의 유도체, 예컨대 합성 및 천연 산물 둘 다, 뿐만 아니라 프로게스틴 대사물, 예컨대 프로게스테론이 사용될 수 있다.

[0133] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "프로게스테론"은 프로게스틴 패밀리의 구성원을 지칭하고, 21개의 탄소 스테로이드 호르몬을 포함한다. 프로게스테론은 또한 D4-프레그넨-3,20-디온;  $\Delta$ 4-프레그넨-3,20-디온; 또는 프레곤-4-엔-3,20-디온으로서 공지되어 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "합성 프로게스틴"은 그의 구조가 프로게스테론의 구조와 관련되어 있고, 합성적으로 유도되고, 프로게스테론의 생물학적 활성을 유지하는 문자이다.

[0134] 대표적인 합성 프로게스틴은 히드록실, 아세틸, 히드록실 아세틸, 지방족, 니트로 또는 헤테로시클릭 기를 도입하는 프로게스테론 고리의 17-위치에서의 치환, 17 $\alpha$ -OH 에스테르를 생성하는 변형 (예를 들어, 17 $\alpha$ -히드록시프로게스테론 카프로에이트), 뿐만 아니라 프로게스테론 상에 6-메틸, 6-엔 및 6-클로로로 치환기를 도입하는 변형 (예를 들어, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트를 아세테이트 및 클로르마디논 아세테이트)을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이는 프로게스테론의 생물학적 활성을 유지한다. 이러한 프로게스틴 유도체는 5-데히드로프로게스테론, 6-데히드로-레트로프로게스테론 (디드로게스테론), 알로프레그나놀론 (알로프레그난-3 $\alpha$  또는 3 $\beta$ -올-20-온), 에티노디올 디아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트 (프레곤-4-엔-3,20-디온, 17-(1-옥소헥시)옥시); 레보노르게스트렐, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트 (19-노르프렌-4-엔-20-인-3-온, 17-(아세틸옥시)-,(17 $\alpha$ )-); 노르에티노드렐, 노르게스트렐, 프레그네놀론 및 메게스트를 아세테이트를 포

함한다.

- [0135] 유용한 프로게스틴은 또한 알로프레그논-3 $\alpha$  또는 3 $\beta$ , 20 $\alpha$  또는 20 $\beta$ -디올 (머크(Merck) 인덱스 258-261 참조); 알로프레그난-3 $\beta$ , 21-디올-11,20-디온; 알로프레그난-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -디올-20-온; 3,20-알로프레그난디온, 알로프레그난, 3 $\beta$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-펜톨; 알로프레그난-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-테트롤; 알로프레그난-3 $\alpha$  또는 3 $\beta$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-테트롤-20-온, 알로프레그난-3 $\beta$ , 17 $\alpha$  또는 20 $\beta$ -트리올; 알로프레그난-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-트리올-11,20-디온; 알로프레그난-3 $\beta$ , 11 $\beta$ , 21-트리올-20-온; 알로프레그난-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-트리올-20-온; 알로프레그난-3 $\alpha$  또는 3 $\beta$ -올-20-온; 프레그난디올; 3,20-프로그난디온; 프레그난-3 $\alpha$ -올-20-온; 4-프레그넨-20,21-디올-3,11-디온; 4-프레그넨-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-테트롤-3-온; 4-프레그넨-17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-트리올-3,11-디온; 4-프레그넨-17 $\alpha$ , 20 $\beta$ , 21-트리올-3-온 및 프레그네놀론 메틸 에테르를 포함할 수 있다. 추가의 프로게스틴 유도체는 비-독성 유기 산, 예컨대 아세트산, 벤조산, 말레산, 말산, 카프로산 및 시트르산과의 에스테르 및 무기 염, 예컨대 히드로클로라이드, 술페이트, 니트레이트, 비카르보네이트 및 카르보네이트 염을 포함한다. 다른 적합한 프로게스틴은 알파살론, 알파돌론, 히드록시디온 및 미낙솔론을 포함한다.
- [0136] 추가의 적합한 신경활성 스테로이드는 그 안에 기재된 신경활성 스테로이드에 대해 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2011/0092473 및 US 2010/0317638 및 미국 특허 번호 5,232,917에 개시되어 있다.
- [0137] 특정한 실시양태에서, 스테로이드는 각각 프로게스테론 및 데옥시코르티코스테론의 주요 대사물인 3 알파-히드록시-5 알파-프레그난-20-온 (알로프레그나놀론) 및 3 알파, 21-디히드록시-5 알파-프레그난-20-온 (알로테트라히드로DOC)을 포함하는 일련의 진정-수면제 3 알파-히드록시 고리 A-환원된 프레그난 스테로이드 중 하나 이상이다. 이들 3 알파-히드록시스테로이드는 전형적인 세포내 스테로이드 수용체와 상호작용하지는 않지만, 뇌에서의 주요 억제 신경전달물질인 감마-아미노-부티르산 (GABA)에 대한 수용체에 입체선택적으로 높은 친화도로 결합한다.
- [0138] 특정 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스테론, 알로프레그나놀론 또는 다른 프로게스테론 유사체이다. 특정한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론 또는 그의 유도체이다. 예시적인 유도체는 (20R)-17베타-(1-히드록시-2,3-부타디에닐)-5알파-안드로스탄-3알파-올 (HBAO)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 유도체는 WO 2012/127176에 기재되어 있다.
- [0139] 본원에 사용된 바와 같이, "알로프레그나놀론"은 또한 달리 나타내지 않는 한, 제약상 허용되는, 약리학상 활성 유도체, 예컨대 개별 거울상이성질체 (우선성 및 좌선성 거울상이성질체) 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상 이성질체의 혼합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 활성 대사물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 경우에서 거울상이성질체, 유도체 및 대사물의 투여량이 알로프레그나놀론의 라세미 혼합물의 상대 활성을 기준으로 하여 조정될 필요가 있을 수 있음이 이해된다.
- [0140] 알로프레그나놀론의 친지성 특성은 이것을 다양하게 하여 생체내 투여를 위해 제제화될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 알로프레그나놀론은 호스트, 예컨대 시클로텍스트린과 함께 제제화하여 용해도가 개선될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 알로프레그나놀론은 용해도를 개선시키기 위한 시도로 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kasal et al., J. Med. Chem., 52(7), 2119-215 (2009)]에 기재된 바와 같이 수용해도, 뇌 접근성 및 신경활성 스테로이드의 효력을 증가시키는 목적으로 위치 16 $\alpha$  상에 극성 기가 도입될 수 있다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)은 전신 마취 하의 대상체에게 투여된다.
- [0142] 마취제 및 진정제
- [0143] 마취제 (예를 들어, 전신 마취제) 또는 진정제는 의식의 가역적 상실을 유발하고, 유도하고, 유지할 수 있는 약물이다. 진정제는 대상체에서 과민성 또는 홍분을 감소시킴으로써 진정을 유도하는 물질이다. 마취제의 정맥내 주사는 보다 빠르고, 일반적으로 보다 덜 통증성이고, 보다 신뢰 가능하기 때문에 일반적으로 흡입, 근육내 또는 피하 주사에 비해 바람직하다. 예시적인 마취제는 프로포폴, 에토미데이트, 바르비투레이트 (예를 들어, 펜토바르비탈, 메토헥시탈, 티오펜톤/티오펜탈), 벤조디아제핀 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 것, 예를 들어 미다졸람) 및 케타민을 포함한다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 마취제 또는 마취약을 투여받은 대상체는 전신 마취 하에 있다.
- [0145] 벤조디아제핀
- [0146] 벤조디아제핀은 벤젠 고리와 디아제핀 고리의 융합의 코어 화학 구조를 갖는 화합물이다. 벤조디아제핀, 클로

르디아제폭시드는 1955년에 처음 발견되었다. 벤조디아제핀은 신경전달물질 감마-아미노부티르산 (GABA)의 GABA<sub>A</sub> 수용체에서의 효과를 증진시킬 수 있고, 진정제, 수면제 (수면유도제), 불안완화제 (항불안제), 항경련제 또는 근육 이완제 특성을 유도할 수 있다. 벤조디아제핀은 단기-, 중간- 또는 장기-작용으로서 분류될 수 있다. 예시적인 벤조디아자핀은 알프라졸람, 브레타제닐, 브로마제팜, 브로티졸람, 클로리다제폭시드, 시놀라제팜, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로티아제팜, 클록사졸람, 텔로라제팜, 디아제팜, 에스타졸람, 에티졸람, 에틸 로플라제페이트, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 플루토프라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로프라졸람, 로라제팜, 로르메타제팜, 메다제팜, 미다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜, 페나제팜, 피나제팜, 프라제팜, 프레마제팜, 퍼라졸람, 쿠아제팜, 테마제팜, 타트라제팜 및 트리아졸람을 포함한다.

[0147] 통상적으로 사용되는 마취제는 미다졸람이다. 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀은 미다졸람이다.

[0148] 바르비투레이트

[0149] 바르비투레이트는 CNS 진정제로서 사용되고, 예를 들어 경도 진정, 전체 마취를 유도하기 위해 사용되는 약물이고; 불안완화제, 수면제, 항경련제, 진통제로서 사용된다. 바르비투레이트의 부작용은 중독 가능성, 예를 들어 물리적 및 심리적 중독을 포함한다. 바르비투레이트는, 예를 들어 초단기-작용, 단기/중간-작용 및 장기-작용으로서 분류될 수 있다. 예시적인 바르비투레이트는 펜토바르비탈, 알로바르비탈, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 바르비탈, 브랄로바르비탈을 포함한다.

[0150] 프로포폴

[0151] 프로포폴 (2,6-디이소프로필페놀)은 의식의 상실을 제공하는 정맥내로 투여되는 약물이고, 다른 전신 마취제와 함께 사용될 수 있다. 주요 이점은 유리한 수술 조건 및 신속한 회복이지만, 무호흡 및 혈압 감소의 상대적으로 높은 발생률을 포함하는 단점을 갖는다.

[0152] 본원에 사용된 바와 같이, "신경활성 스테로이드"는 또한 달리 나타내지 않는 한, 이들 작용제의 제약상 허용되는, 약리학적 활성 유도체 (예를 들어, 신경활성 스테로이드의 개별 거울상이성질체 (우선성 및 좌선성 거울상 이성질체)를 둘 다 포함하는 신경활성 스테로이드) 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체의 혼합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 활성 대사물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 경우에서, 거울상이성질체, 유도체 및 대사물의 투여량이 라세미 혼합물의 상대 활성을 기준으로 하여 조정될 필요가 있을 수 있다는 것이 이해된다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같은 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산-부가 또는 염기-부가 염을 제조함으로써 모 화합물을 변형시키는 것인, 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 이러한 통상의 비-독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산으로부터 제조된 염, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 밀산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔슬론산, 나프탈렌슬론산, 메탄슬론산, 에탄 디슬론산, 옥살산, 및 이세티온산의 염을 포함한다.

[0154] 화합물의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해, 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로 비-수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704]에서 찾아볼 수 있다.

[0155] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0156] 본원에 기재된 화합물, 예컨대 신경활성 스테로이드는 일반적으로 1개 이상의 키랄 중심을 함유하고, 따라서 1종 이상의 입체이성질체가 존재한다. 이러한 입체이성질체는 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 라세미 혼합물로서 제조 및/또는 단리될 수 있다.

[0157]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "입체이성질체"는 동일한 결합 순서를 갖지만 상호교환가능하지 않은 원자의 상이한 3차원 배열을 갖는 동일한 원자로 구성된 화합물을 지칭한다. 3차원 구조는 배위로 불린다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 2종의 입체이성질체를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "광학 이성질체"는 용어 "거울상이성질체"에 해당된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "부분입체이성질체"는 거울상도 아니고, 중첩가능하지 않은 2종의 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "라세미체", "라세미 혼합물" 또는 "라세미 변형"은 거울상이성질체의 동일한 부분의 혼합물을 지칭한다. 용어 "키랄 중심"은 4개의 상이한 기가 부착되어 있는 탄소 원자를 지칭한다. 거울상이성질체의 쌍의 분리를 달성하는데 필요한 적절한 키랄 칼럼, 용리액 및 조건의 선택은 표준 기술을 사용하여 관련 기술분야에서 통상의 기술자에게 익히 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Jacques, J. et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981] 참조).

[0158]

투여량 및 약동학

[0159]

본원에 기재된 조성물은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론, 및 치료 유효량의 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 단일 조성물 또는 투여량으로 공-제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 개별적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 개별적으로 및 순차적으로 투여된다. 일반적으로, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 중 적어도 하나는 비경구로 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로, 예를 들어 근육내 (IM) 주사 또는 정맥내로) 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다는 비경구로 (예를 들어, 비강내로, 협측으로, 정맥내로 또는 근육내로) 투여된다.

[0160]

한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 체중 kg당 약 0.1 ng 내지 약 100 g, 체중 kg당 약 10 ng 내지 약 50 g, 체중 kg당 약 100 ng 내지 약 1 g, 체중 kg당 약 1 μg 내지 약 100 mg, 체중 kg당 약 10 μg 내지 약 10 mg, 체중 kg당 약 100 μg 내지 약 5 mg, 체중 kg당 약 250 μg 내지 약 3 mg, 체중 kg당 약 500 μg 내지 약 2 mg, 체중 kg당 약 1 μg 내지 약 50 mg, 체중 kg당 약 1 μg 내지 약 500 μg; 및 체중 kg당 약 1 μg 내지 약 50 μg의 비경구 투여에 해당하는 용량으로 투여된다. 대안적으로, 치료 유효 용량을 달성하기 위해 투여되는 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 양은 체중 kg당 약 0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 μg, 10 μg, 100 μg, 1 mg, 1.5mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg 또는 그 초과이다.

[0161]

한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 체중 kg당 약 0.1 ng 내지 약 100 g, 체중 kg당 약 10 ng 내지 약 50 g, 체중 kg당 약 100 ng 내지 약 1 g, 체중 kg당 약 1 μg 내지 약 100 mg, 체중 kg당 약 1 μg 내지 약 50 mg, 체중 kg당 약 10 μg 내지 약 5 mg, 체중 kg당 약 100 μg 내지 약 500 μg, 체중 kg당 약 100 μg 내지 약 400 μg, 체중 kg당 약 150 μg 내지 약 350 μg, 체중 kg당 약 250 μg 내지 약 300 μg의 비경구 투여와 동등한 용량으로 정맥내 볼루스 주입으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 100 내지 약 400 μg/kg의 비경구 투여와 동등한 용량으로 정맥내 볼루스 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 150 내지 약 350 μg/kg의 정맥내 볼루스 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 250 내지 약 300 μg/kg의 정맥내 볼루스 주입으로서 투여된다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 100 μg/kg, 125 μg/kg, 150 μg/kg, 175 μg/kg, 200 μg/kg, 225 μg/kg, 250 μg/kg, 260 μg/kg, 270 μg/kg, 280 μg/kg, 290 μg/kg, 300 μg/kg, 325 μg/kg, 또는 350 μg/kg과 동등한 용량으로 정맥내 볼루스 주입으로서 투여된다.

[0162]

한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 체중 kg당 약 0.1 nmol/L 내지 약 100 μmol/L, 체중 kg당 약 1 nmol/L 내지 약 10 μmol/L, 체중 kg당 약 10 nmol/L 내지 약 10 μmol/L, 체중 kg당 약 100 nmol/L 내지 약 10 μmol/L, 체중 kg당 약 300 nmol/L 내지 약 5 μmol/L, 체중 kg당 약 500 nmol/L 내지 약 5 μmol/L, 체중 kg당 및 약 750 nmol/L 내지 약 1 μmol/L의 비경구 투여와 동등한 용량으로 정맥내 볼루스 주입으로서 투여된다. 대안적으로, 치료 유효 용량을 달성하기 위해 투여되는 신경활성 스테로이드의 양은 체중 kg당 약 0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 μg, 10 μg, 100 μg, 1 mg, 1.5mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500

mg 또는 그 초과이다.

[0163] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제는 1일 1회 또는 수회 투여될 수 있다. 치료의 지속기간은, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과의 기간 동안 1일 1회에 따른다. 일부 실시양태에서, 개별 투여 단위 또는 보다 적은 여러 투여 단위 형태로 단일 용량이 또는 특정 간격에서의 분할된 투여량의 다중 투여에 의해 투여된다. 예를 들어, 투여 단위는 손상 후 약 0시간 내지 약 1시간, 약 1시간 내지 약 24시간, 약 1 내지 약 72시간, 약 1 내지 약 120시간 또는 약 24시간 내지 적어도 약 120시간에서 투여될 수 있다. 대안적으로, 투여 단위는 손상 후 약 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 48, 72, 96, 120시간에서 또는 그 초과의 시간에 투여될 수 있다. 후속적인 투여 단위는 초기 투여 후 치료 효과가 달성되는 임의의 시간에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 추가의 투여 단위는 손상 후 처음 수일에 걸쳐 발생할 수 있는 2차 부종으로부터 대상체를 보호하기 위해 투여될 수 있다.

[0164] 곡선하 면적 (AUC)은 참조 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 표준의 IV 투여 후 주어진 시간에 걸쳐 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 혈청 농도 (nmol/L)를 추적하는 곡선하 면적을 지칭한다. "참조 신경활성 스테로이드" 또는 "벤조디아제핀 표준" 또는 "마취제/진정제 표준"은, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 투여 없이 관찰되는 효과와 대비하여 개선된 목적하는 긍정적 효과, 즉 양성 치료 반응을 달성하기 위해 간질 또는 간질지속 상태를 갖는 인간 대상체에게 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 전체 시간당 투여 용량의 결정을 위한 기반으로서 역할을 하는 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 제제를 뜻한다. 한 실시양태에서, 투여되는 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 용량은 약 100 ng/ml 내지 약 1000 ng/mL, 약 1100 ng/ml 내지 약 1450 ng/mL, 100 ng/ml 내지 약 250 ng/mL, 약 200 ng/ml 내지 약 350 ng/mL, 약 300 ng/ml 내지 약 450 ng/mL, 약 350 ng/ml 내지 약 450 ng/mL, 약 400 ng/ml 내지 약 550 ng/mL, 약 500 ng/ml 내지 약 650 ng/mL, 약 600 ng/ml 내지 약 750 ng/mL, 약 700 ng/ml 내지 약 850 ng/mL, 약 800 ng/ml 내지 약 950 ng/mL, 약 900 ng/ml 내지 약 1050 ng/mL, 약 1000 ng/ml 내지 약 1150 ng/mL, 약 100 ng/ml 내지 약 1250 ng/mL, 약 1200 ng/ml 내지 약 1350 ng/mL, 약 1300 ng/ml 내지 약 1500 ng/mL의 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 최종 혈청 수준을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 혈청 수준은 약 100 ng/mL, 250 ng/mL, 300 ng/mL, 350 ng/mL, 360 ng/mL, 370 ng/mL, 380 ng/mL, 390 ng/mL, 400 ng/mL, 410 ng/mL, 420 ng/mL, 430 ng/mL, 440 ng/mL, 450 ng/mL, 500 ng/mL, 750 ng/mL, 900 ng/mL, 1200 ng/mL, 1400 ng/mL 또는 1600 ng/mL이다.

[0165] 한 실시양태에서, 투여되는 신경활성 스테로이드의 용량은 약 100 nmol/L 내지 약 5000 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 2500 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 1000 nmol/L, 100 nmol/L 내지 약 500 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 250 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 200 nmol/L, 약 125 nmol/L 내지 약 175 nmol/L 또는 약 140 nmol/L 내지 약 160 nmol/L의 신경활성 스테로이드의 최종 혈청 수준을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 혈청 수준은 약 100 nmol/L, 125 nmol/L, 150 nmol/L, 175 nmol/L, 200 nmol/L, 250 nmol/L, 300 nmol/L, 350 nmol/L, 500 nmol/L, 750 nmol/L, 1000 nmol/L, 1500 nmol/L, 2000 nmol/L, 2500 nmol/L 또는 5000 nmol/L이다.

[0166] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여는 벤조디아제핀 요법 또는 마취제/진정제의 투여를 중단하는 기간을 포함한다.

[0167] 본원에 사용된 바와 같은, "중단하는" 또는 "중단 용량"은 환자에 대한 투여의 용량을 감소시키고, 이에 따라 대상체의 치료 반응의 규칙적인 모니터링에 기반하여 의사의 평가에 의해 경험적으로 결정된 시간 또는 고정 기간에 걸쳐, 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 점진적인 감소 및 최후 제거를 유도하는 투여 프로토콜을 지칭한다. 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여의 중단 기간은 약 12, 24, 36, 48시간 또는 그 초과일 수 있다. 대안적으로, 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여의 기간은 약 1 내지 12시간, 약 12 내지 약 48시간 또는 약 24 내지 약 36시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여의 중단 기간은 약 24시간이다.

[0168] 사용된 중단은 "선형" 중단일 수 있다. 예를 들어, 500 mg으로부터의 "10%" 선형 중단은 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50이 될 것이다. 대안적으로, 기하급수적 중단은, 상기 개략된 프로그램이 예로서 사용되는 경우에 기하급수적 중단이, 예를 들어 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239 등인 것으로 사용될

수 있다. 따라서, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40% 선형 또는 기하급수적 중단이 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 또한, 약 1% 내지 5%, 약 6% 내지 10%, 약 11% 내지 15%, 약 16% 내지 20%, 약 21% 내지 25%, 약 26% 내지 30%, 약 31% 내지 35%, 약 36% 내지 40%의 선형 또는 기하급수적 중단이 사용될 수 있다.

[0169] 다른 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여는 신경활성 스테로이드의 투여가 점점 감소되는 최종 기간을 포함한다.

[0170] 본원에 사용된 바와 같은, "감소되는 투여", "감소되는 용량" 및 "하향 감소 용량"은 환자에 대한 투여의 용량을 감소시키고, 이에 따라 대상체의 치료 반응의 규칙적인 모니터링에 기반하여 의사의 평가에 의해 경험적으로 결정된 시간 또는 고정 기간에 걸쳐, 신경활성 스테로이드의 점진적인 감소 및 최후 제거를 유도하는 투여 프로토콜을 지칭한다. 감소되는 신경활성 스테로이드 투여의 기간은 약 12, 24, 36, 48시간 또는 그 초과일 수 있다. 대안적으로, 감소되는 신경활성 스테로이드 투여의 기간은 약 1 내지 12시간, 약 12 내지 약 48시간 또는 약 24 내지 약 36시간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 감소되는 신경활성 스테로이드 투여의 기간은 약 24시간이다.

[0171] 사용된 약물 감소는 "선형" 감소일 수 있다. 예를 들어, 500 mg으로부터의 "10%" 선형 감소는 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50이 될 것이다. 대안적으로, 기하급수적 감소는, 상기 개략된 프로그램이 예로서 사용되는 경우에 기하급수적 감소가, 예를 들어 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239 등인 것으로 사용될 수 있다. 따라서, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40% 선형 또는 기하급수적 감소는 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 또한, 약 1% 내지 5%, 약 6% 내지 10%, 약 11% 내지 15%, 약 16% 내지 20%, 약 21% 내지 25%, 약 26% 내지 30%, 약 31% 내지 35%, 약 36% 내지 40%의 선형 또는 기하급수적 감소가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물 감소는 약 25%의 선형 감소이다.

[0172] 요법을 겪은 대상체가 부분 반응, 또는 요법의 제 1 사이클의 완료 후 재발이 나타나는 경우에, 신경활성 스테로이드 요법의 후속적인 과정은 부분적이거나 또는 완전한 치료 반응을 달성할 필요가 있을 수 있다. 따라서, 일정한 신경활성 스테로이드 투여 요법 또는 2단계 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여 요법이 포함될 수 있는 제1 치료 기간의 일시적 중단 기간 후에, 대상체는 일정한 또는 2단계 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 투여 요법을 포함하는 하나 이상의 추가의 치료 기간을 받을 수 있다. 치료 기간 사이의 이러한 일시적 중단 기간은 단절 기간으로서 본원에서 지칭된다. 단절 기간의 길이는 신경활성 스테로이드의 임의의 이전의 치료 기간을 통해 달성된 대상체 반응 정도 (즉, 완전함 대부분적)에 좌우된다는 것이 인식된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 5분 내지 약 1주; 약 30분 내지 약 24시간, 약 1시간 내지 약 12시간, 약 2시간 내지 약 12시간, 약 4시간 내지 약 12시간, 약 6시간 내지 약 12시간, 약 6시간 내지 약 10시간; 약 5분 내지 약 1시간, 약 5분 내지 약 30분; 약 12시간 내지 약 1주, 약 24시간 내지 약 1주, 약 2일 내지 약 5일, 또는 약 3일 내지 약 5일 동안 정맥내 주입으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 5, 10, 15, 30, 45 또는 60분 또는 그 초과; 약 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 또는 24시간 또는 그 초과; 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 또는 그 초과 동안 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0174] 이를 다수의 치료 기간은 유지 사이클로서 본원에서 지칭되고, 여기서 각각의 유지 사이클은 완전한 일정한 또는 2단계 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아자핀 투여 요법을 포함한다. "완전한 2-단계 프로게스테론, 알로프레그나놀론 또는 합성 프로게스틴 투여 요법"은, 대상체에게 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아자핀 투여의 제1 기간 및 제2 기간 둘 다에서 투여된 것을 의도한다. 다중 유지 사이클에 대한 필요성은 환자의 생리학적 및 행동 개선을 모니터링함으로써 평가될 수 있다. 유지 사이클 사이의 지속시간은 약 1시간, 15시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 약 1일 내지 약 14일의 범위 내에 속하는 이러한 다른 기간일 수 있다.

[0175] 일부 실시양태에서, 유지 사이클은 약 2일이다. 일부 실시양태에서, 유지 사이클은 약 3일이다. 일부 실시양태에서, 유지 사이클은 약 4일이다. 일부 실시양태에서, 유지 사이클은 약 5일이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 유지 사이클은 초기 볼루스 주입 투여 후 약 30분 내지 약 24시간, 약 30분 내지 약 12시간, 약 30분 내지 약 8시간, 약 30분 내지 약 4시간, 약 30분 내지 약 2시간, 약 30분 내지 약 1시간에서 시작된다. 일부 실시양태에서, 유지 사이클은 초기 볼루스 주입 투여 후 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간에서 또는 그 초과 시간에 시작된다.

[0177] 한 실시양태에서, 유지 사이클 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드

의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 사이클 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 2500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 유지 사이클 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 20 내지 약 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 70 내지 약 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 약 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 85  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 86  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 87  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 88  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 89  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 125  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간, 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간 또는 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ /시간의 신경활성 스테로이드의 양/단위 시간으로 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0178] 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 체중 kg당 약 0.1 ng 내지 약 100 g, 체중 kg당 약 10 ng 내지 약 50 g, 체중 kg당 약 100 ng 내지 약 1 g, 체중 kg당 약 1  $\mu\text{g}$  내지 약 100 mg, 체중 kg당 약 1  $\mu\text{g}$  내지 약 50 mg, 체중 kg당 약 10  $\mu\text{g}$  내지 약 5 mg; 및 체중 kg당 약 100  $\mu\text{g}$  내지 약 1000  $\mu\text{g}$ 의 비경구 투여와 동등한 용량으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 체중 kg당 약 0.1 nmol/L 내지 약 100 nmol/L, 체중 kg당 약 1 nmol/L 내지 약 10 nmol/L, 체중 kg당 약 10 nmol/L 내지 약 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 체중 kg당 약 100 nmol/L 내지 약 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 체중 kg당 약 300 nmol/L 내지 약 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 체중 kg당 약 500 nmol/L 내지 약 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  및 체중 kg당 약 750 nmol/L 내지 약 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 의 비경구 투여와 동등한 용량으로 정맥내 주입으로서 투여된다. 대안적으로, 치료 유효 용량을 달성하기 위해 투여되는 신경활성 스테로이드의 양은 체중 kg당 약 0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1  $\mu\text{g}$ , 10  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ , 1 mg, 1.5mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg 또는 그 초과이다.

[0179] 본원에 사용된 바와 같은, "약"은 대략 + 또는 - 10 퍼센트를 의미한다.

[0180] 제제

[0181] 본원에 기재된 제제는 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합하여 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다를 포함한다.

[0182] 매트릭스-형성 물질

[0183] 매트릭스 형성 물질은 수화에 강한 점성 겔을 형성하고, 약물 확산 및 방출의 제어를 제공하는 물질이다. 친수성 매트릭스 시스템에서, 매트릭스 형성 물질은 정제 전체에 걸쳐 균일하게 혼입된다. 물과의 접촉시, 외부 정제 층은 부분적으로 겔 층을 형성하면서 수화된다. 겔 층으로부터의 약물(들)의 확산 속도 및 겔 층의 침식 속도는 전체 정제 용해 및 약물 전달 속도를 결정한다. 매트릭스 형성 물질의 예는 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스와 같이 수용성인 셀룰로스 에테르를 포함한다.

[0184] 신경활성 스테로이드의 가용화

[0185] 다수의 신경활성 스테로이드는 제한된 수용해도를 보유한다. 치료 유효 투여량을 전달할 수 있는 제제를 제공하기 위해, 다양한 방법을 사용하여 신경활성 스테로이드의 용해도 및 생체이용률을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Water-Insoluble Drug Formulation", 2nd Edition, edited by Rong Liu (CRC Press, Boca Raton, FL, 2008)]을 참조한다. 하기 기재된 기술을 사용하여, 하나 이상의 신경활성 스테로이드의 용해된 제제를 제조할 수 있다. 이를 용해된 제제는 섹션 2 및 3에서 기재된 비경구 및 비-비경구 제제로 추가로 혼입될 수 있다.

[0186] 포접 복합체

[0187] 신경활성 스테로이드의 용해도는 포접 복합체화 (예를 들어, 호스트-계스트 제제)에 의해 개선될 수 있다. 포접 복합체는 비극성 분자 (즉, 계스트, 예컨대 불량한 수성 안정성을 갖는 약물) 또는 분자의 일부가 또 다른 분자 또는 분자의 군 (즉, 호스트)의 비극성 공동에 삽입될 때 형성된다. 호스트 분자 또는 분자들이 우수한

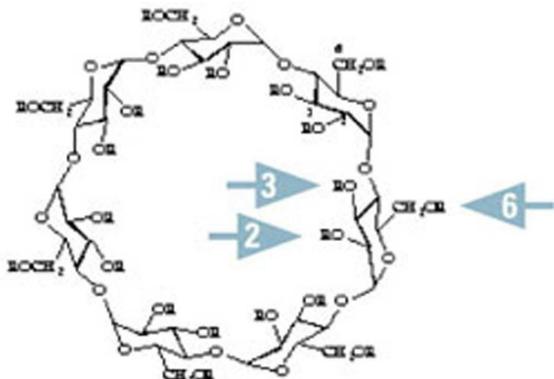
수용해도를 나타내는 경우에, 호스트-게스트 복합체의 용해도는 게스트 단독의 용해도보다 더 클 것이다.

[0188] 하나 이상의 신경활성 스테로이드를 함유하거나 또는 포함하는 포접 복합체는 임의의 적합한 호스트 분자 또는 분자들을 사용하여 형성될 수 있다. 예를 들어, 신경활성 스테로이드의 수용해도는 시클로텍스트린과의 포접 복합체화에 의해 증가될 수 있다. 스테로이드-시클로텍스트린 복합체는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 백켄스펠트(Backensfeld) 등에게 허여된 미국 특허 번호 7,569,557, 및 조페티(Zoppetti) 등에게 허여된 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0058262를 참조한다.

[0189] 텍스트린은 박테리아 및 효모에 의해 생산된 가용성 폴리사카라이드이다. 이것은 분기점 1, 2에서 전형적으로  $\alpha$  (1-6) 백본 연결의 우세 (>95%) 및  $\alpha$  (1-2),  $\alpha$  (1-3) 및  $\alpha$  (1-4) 연결의 다양한 비율을 특징으로 한다. 텍스트린은  $\alpha$  (1-4) 백본 연결만으로 구성된 부분적으로 가수분해된 글루코스 단독중합체이다.

[0190] 시클로텍스트린은 6개 ( $\alpha$ -시클로텍스트린), 7개 ( $\beta$ -시클로텍스트린), 8개 ( $\gamma$ -시클로텍스트린), 또는 보다 다수의  $\alpha$ -(1,4)-연결된 글루코스 잔기를 함유하거나 또는 포함하는 시클릭 올리고사카라이드이다. 시클로텍스트린의 히드록실 기는 고리의 외부로 배향되는 반면, 글루코시드의 산소 및 비-상호교환가능한 수소 원자의 2개의 고리는 공동의 내부를 향한다. 그 결과, 시클로텍스트린은 수용해도를 부여하는 친수성 외부와 조합된 소수성 내부 공동을 보유한다. 소수성 약물, 예컨대 신경활성 스테로이드와의 조합시, 신경활성 스테로이드 (즉, 게스트)는 시클로텍스트린 (즉, 호스트)의 소수성 내부에 삽입된다. 호스트-게스트 복합체는 시클로텍스트린 고리의 소수성 외부에 의해 수용해도를 유지한다.

[0191] 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체는 용해도가 허용되면, 하기 기재된 비경구 및 비-비경구 제제 중 임의의 것에 흡입될 수 있다. 원하는 경우에, 고체 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체의 수용해도는 동결건조를 통해 및/또는 고체 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체를 마이크로화하는 것을 통해 고체로서 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체를 단리시킴으로써 추가로 증진될 수 있다.



[0192]

[0193] 상기 시클릭 배향은 외부는 친수성 및 내부는 친지성인 말단절단된 원추 구조를 제공한다. 시클로텍스트린 복합체는 게스트 분자가 부분적으로 또는 완전히 공동의 내부에 함유될 때 형성된다. 모  $\alpha$ -,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -시클로텍스트린 (특히  $\beta$ )은 제한된 수용해도를 갖고, 비경구로 주어질 때 독성을 나타낸다. 따라서, 비경구로 안전한 CD-유도체를 생성하도록 모 시클로텍스트린 구조를 화학적으로 변형할 수 있다. 변형은 2, 3 또는 6 위치 히드록실 중 하나 이상에서 전형적으로 이루어진다.

[0194] 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체는 바람직하게는  $\alpha$ -시클로텍스트린,  $\beta$ -시클로텍스트린,  $\gamma$ -시클로텍스트린 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로텍스트린으로부터 형성된다. 시클로텍스트린은 마크로사이클의 1급 또는 2급 히드록실 기의 일부 또는 모두, 또는 둘 다가 펜던트 기로 관능화되도록 화학적으로 변형될 수 있다. 적합한 펜던트 기는 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 히드록시, 카르복시, 카르보닐, 아실, 옥시, 옥소로 임의로 치환된 솔피닐, 솔포닐, 포스페이트, 아실 및 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬 기 또는 그의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이들 알콜 잔기를 변형하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 다수의 시클로텍스트린 유도체는 리간드 파마슈티칼스(Ligand Pharmaceuticals) (캘리포니아주 라 호야)로부터의 상표명 캡티솔® 하에 입수 가능한 솔포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린을 비롯하여 상업적으로 입수가능하다.

[0195] 신경활성 스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론 제제에 사용하기에 적합한 시클로텍스트린의 예는 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,874,418; 6,046,177; 및 7,635,733에 개시되어 있는 시클로텍스트린을 포함할

수 있다. 신경활성 스테로이드 제제에 사용하기에 적합한 시클로텍스트린의 다른 예는 비-제한적으로  $\alpha$ -시클로텍스트린;  $\beta$ -시클로텍스트린;  $\gamma$ -시클로텍스트린; 메틸  $\alpha$ -시클로텍스트린; 메틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 메틸  $\gamma$ -시클로텍스트린; 에틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 부틸  $\alpha$ -시클로텍스트린; 부틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 부틸  $\gamma$ -시클로텍스트린; 펜틸  $\gamma$ -시클로텍스트린; 히드록시에틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 히드록시에틸  $\gamma$ -시클로텍스트린; 2-히드록시프로필  $\alpha$ -시클로텍스트린; 2-히드록시프로필  $\beta$ -시클로텍스트린; 2-히드록시프로필  $\gamma$ -시클로텍스트린; 2-히드록시부틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 아세틸  $\alpha$ -시클로텍스트린; 아세틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 아세틸  $\gamma$ -시클로텍스트린; 프로피오닐  $\beta$ -시클로텍스트린; 부티릴  $\beta$ -시클로텍스트린; 숙시닐  $\alpha$ -시클로텍스트린; 숙시닐  $\beta$ -시클로텍스트린; 숙시닐  $\gamma$ -시클로텍스트린; 벤조일  $\beta$ -시클로텍스트린; 팔미틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 툴루엔술포닐  $\beta$ -시클로텍스트린; 아세틸 메틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 아세틸 부틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 글루코실  $\alpha$ -시클로텍스트린; 글루코실  $\beta$ -시클로텍스트린; 글루코실  $\gamma$ -시클로텍스트린; 말토실  $\alpha$ -시클로텍스트린; 말토실  $\beta$ -시클로텍스트린; 말토실  $\gamma$ -시클로텍스트린;  $\alpha$ -시클로텍스트린 카르복시메틸에테르;  $\beta$ -시클로텍스트린 카르복시메틸에테르;  $\gamma$ -시클로텍스트린 카르복시메틸에테르; 카르복시메틸에틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 포스페이트 에스테르  $\alpha$ -시클로텍스트린; 포스페이트 에스테르  $\beta$ -시클로텍스트린; 포스페이트 에스테르  $\gamma$ -시클로텍스트린; 3-트리메틸암모늄-2-히드록시프로필  $\beta$ -시클로텍스트린; 술포부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린; 카르복시메틸  $\alpha$ -시클로텍스트린; 카르복시메틸  $\beta$ -시클로텍스트린; 카르복시메틸  $\gamma$ -시클로텍스트린 및 그의 조합을 포함한다.

[0196] 바람직한 시클로텍스트린은 알킬 시클로텍스트린, 히드록시 알킬 시클로텍스트린, 예컨대 히드록시 프로필  $\beta$ -시클로텍스트린, 카르복시 알킬 시클로텍스트린 및 술포알킬 에테르 시클로텍스트린, 예컨대 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0197] 특정한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 표면 상에 다수의 전하 (예를 들어, 음성 또는 양성)를 갖는 알파, 베타 또는 감마 시클로텍스트린이다. 보다 특정한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 생리학상 pH에서 음으로 하전된 다수의 관능기를 함유하거나 또는 포함하는  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 이러한 관능기의 예는 카르복실산 (카르복실레이트) 기, 술포네이트 ( $\text{RSO}_3^-$ ), 포스포네이트 기, 포스파이트 기 및 생리학상 pH에서 음으로 하전된 아미노산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 하전된 관능기는 시클로텍스트린에 직접 결합될 수 있거나, 또는 스페이서, 예컨대 알킬렌 쇄에 의해 연결될 수 있다. 알킬렌 쇄의 탄소 원자의 수는 달라질 수 있지만, 일반적으로 약 1 내지 10개의 탄소, 바람직하게는 1-6개의 탄소, 보다 바람직하게는 1-4개의 탄소이다. 고도의 황산화 시클로텍스트린은 미국 특허 번호 6,316,613에 기재되어 있다.

[0198] 한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 다수의 술포부틸 에테르 기로 관능화된  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 이러한 시클로텍스트린은 상표명 캡티솔® 하에 시판된다.

[0199] 캡티솔®은 소듐 술포네이트 염이 부틸 에테르 스페이서 기 또는 술포부틸에테르 (SBE)에 의해 친지성 공동으로 부터 이격되어 있는 다가음이온성 베타-시클로텍스트린 유도체이다. 캡티솔®은 단일 화학종은 아니지만, 불순물을 제거하기 위해 일관되게 수행되고 개선된 특허받은 제조 방법에 의해 균일한 패턴으로 지시되고 제어되는 다양한 정도의 치환 및 위치/부위 이성질체의 다수의 중합 구조로 구성된다.

[0200] 캡티솔®은 시클로텍스트린 문자당 6 내지 7개의 술포부틸 에테르 기를 함유한다. 술포산 기의 매우 낮은 pKa 때문에, 캡티솔®은 생리학상 적합성인 pH 값에서의 다수의 음전하를 보유한다. 말단 기 음전하의 척력에 의해 연결된 4개-탄소 부틸 쇄는 시클로텍스트린 공동의 "확장"을 허용한다. 이는 종종 다른 변형된 시클로텍스트린을 사용하여 달성될 수 있는 것보다 약물 후보에 대한 더 강한 결합을 유도한다. 이는 또한 시클로텍스트린과 양으로 하전된 약물 분자 사이의 이온성 전하 상호작용에 대한 잠재력을 제공한다. 또한 이를 유도체는 우수한 용해도 및 비경구 안전성을 분자에게 부여한다. 베타-시클로텍스트린과 관련하여, 캡티솔®은 보다 높은 상호 작용 특성 및 50배의 개선된 100 그램/100 mL를 초과하는 우수한 수용해도를 제공한다.

[0201] 다른 실시양태에서, 시클로텍스트린은 생리학적 pH에서 음으로 하전된 다수의 관능기를 갖는다. 적합한 양으로 하전된 기는 4급 암모늄 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시클로텍스트린은 모노-6(A)-부틸암모늄-6(A)-데옥시-베타-시클로텍스트린 토실레이트 ( $\text{BuAM-}\beta\text{-CD}$ ) 및 아민- 및 구아니딘- 유도체화된  $\beta$ -시클로텍스트린 ( $\beta\text{CD}$ )을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0202] 바람직하게는, 시클로텍스트린은 전체 제제 중 약 0.1% 내지 약 40% w/w, 바람직하게는 약 5% 내지 약 40% w/w, 보다 바람직하게는 약 10% 내지 약 40% w/w, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린의 농도는 약 15% 내지 약 35% w/w, 바람직하게는 약 20% 내지 약 35% w/w, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 약 35% w/w이다. 한 실시양태에서, 제제는 시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔

®의 ml당 약 1 내지 약 2, 바람직하게는 약 1.5 mg 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 함유한다.

[0203] 이온 교환 수지

이온 교환 수지 (IER)는 반대로 하전된 반대이온에 대해 친화도를 갖는, 그의 매트릭스에서 양으로 또는 음으로 하전된 고정된 관능기를 함유하거나 또는 포함하는 고분자량 수불용성 중합체이다. IER은 가역적으로 및 화학적으로 주위 매질과 상호교환할 수 있는 고체 불용성 고분자량 폴리 전해질이다.

[0205] IER은

[0206] - 산성 기: 양이온 E.R.에 대한 카르복실산 또는 술폰산

[0207] - 염기성 기: 음이온 E.R에 대한 4급 암모늄

[0208] 을 함유하거나 또는 포함하는 스티렌 (디 비닐 벤젠) 공중합체이다.

[0209] 상호교환되는 이온 종의 특성에 기반하여, IE 과정은 양이온 교환 (CE) 또는 음이온 교환 (AE)으로서 공지되어 있다. IE 과정은 사실상 경쟁적이다. 실제로, 이온 형태의 약물 (통상적으로 용액)은 적절한 IER과 혼합되어 '레지네이트'로서 공지되어 있는 복합체를 형성한다.

[0210] 레지네이트의 성능은 여러 인자, 예컨대

[0211] 1. 약물 용액의 pH 및 온도;

[0212] 2. 약물 및 IER의 분자량 및 전하 강도;

[0213] 3. 기하형태;

[0214] 4. 혼합 속도;

[0215] 5. 약물 용액의 이온 강도;

[0216] 6. IER의 가교되는 정도 및 입자 크기;

[0217] 7. 용매의 특성; 및

[0218] 8. 약물 종과 IER 사이의 접촉 시간

[0219]에 의해 제어된다.

[0220] 일반적으로, IER은 직경이 대략 0.5-1.2 mm인 등근 비드로 이루어진다. 다른 색도 보고되어 있지만, 가장 통상적인 유형은 색이 불투명한 황색인 것이다. IER의 각각의 구형 입자의 구성은 균질한 젤의 것과 유사하다. 수행되는 구형 부피의 수축 또는 확대는 IER이 존재하는 이온성 환경에 기반한다.

[0221] 제어 또는 지속 방출 시스템의 주요 단점은 독성의 증가된 위험을 유발하는 용량 과량방출이다. 이온 교환 수지는 보다 우수한 약물 유지 특성 및 용량 과량방출의 방지를 제공한다. 이온 교환 수지의 중합체성 (물리적) 및 이온성 (화학적) 특성으로 단순한 매트릭스의 방출보다 더 균일하게 약물이 방출될 것이다 (단지 물리적 특성 때문에). 강한 IER 레지네이트 상에 로딩된 약물은 제어 또는 지속 방출 전달 시스템의 가장 단순한 형태를 제공한다. 레지네이트는 캡슐 내에 직접 충전되거나, 액체 중에 혼탁되거나, 매트릭스 중에 혼탁되거나, 또는 정제 내로 압축될 수 있다. 약물은 이온 교환 현상에 의해 서서히 방출되고 흡수될 것이다.

[0222] 레지네이트의 마이크로캡슐화는 경구 또는 데포 방출을 위해 약물 방출에 비해 보다 우수한 제어를 제공한다. 코팅된 레지네이트로부터의 약물의 흡수는 약물 이온의 용해 매질로의 막을 통한 이온 교환 과정 및 확산에 의한, 코팅된 레지네이트 내로의 반대이온의 진입 및 약물 수지 복합체로부터 약물 이온의 방출의 결과이다. 바람직한 수준에서 설계된 방출 속도는 코팅 두께의 최적화에 의해 수득할 수 있다. 레지네이트의 마이크로캡슐화는 공기 혼탁액 코팅 (부르스터(Wurster) 과정), 계면 중합, 용매 증발 또는 팬 코팅에 의해 달성될 수 있다.

[0223] 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400으로의 전처리에 의한 레지네이트의 코팅의 변형을 이용하여 기하 형태를 유지하고 코팅 과정을 개선할 수 있다. 이어서, 미리 처리된 레지네이트는 에틸 셀룰로스 또는 임의의 다른 수불용성 중합체로 코팅된다. 폴리에틸렌 글리콜은 물 중에서 매트릭스의 팽윤 속도를 제어하는데 도움이 되고, 외부 에틸 셀룰로스 코팅은 시스템 내외에서 이온의 확산 패턴을 변형한다. 제어 또는 지속 방출 시스템의 주요 단점은 독성의 증가된 위험을 유발하는 용량 과량방출이다. 이온 교환 수지는 보다 우수한 약물 유지 특성 및

용량 과량방출의 방지를 제공한다. 이온 교환 수지의 중합체성 (물리적) 및 이온성 (화학적) 특성으로 단순한 매트릭스의 방출보다 더 균일하게 약물을 방출한다.

[0224] 강한 IER 레지네이트 상에 로딩된 약물은 제어 또는 지속 방출 전달 시스템의 가장 단순한 형태를 제공한다. 레지네이트는 캡슐 내에 직접 충전되거나, 액체 중에 혼탁되거나, 매트릭스 중에 혼탁되거나, 또는 정제 내로 압축된다. 약물은 이온 교환 현상에 의해 서서히 방출되고, 흡수될 것이다.

[0225] 약물의 정맥내 투여에 적합한 몇몇 이온 교환 수지가 존재한다. 예를 들어, 문헌 [Shimada, et al., in Jpn J. Antbiot. 1985 Sep;38(9):2496-502]은 명백한 해열 효과, 옵소닌 효과 또는 치유 손상 없이 효능을 나타냈던 비변형된 정맥내 건조 이온-교환 수지 처리된 인간 노르말 이뮤노글로불린 SM-4300에 대한 임상 연구를 기재하고 있다.

[0226] 지질 담체

[0227] 불량한 수용해도를 보유하는 신경활성 스테로이드의 투여를 용이하게 하기 위해, 다양한 지질 담체가 사용될 수 있다.

[0228] 지질 에멀젼

[0229] 신경활성 스테로이드는 지질 에멀젼을 사용하여 조합, 혼탁 또는 용해될 수 있다. 지질 에멀젼은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 롱(Long) 등에게 허여된 미국 특허 번호 6361792; 장(Zhang) 등에게 허여된 미국 특허 번호 7,550,155, 및 미국 특허 출원 공개 번호 US 2006/0067952를 참조한다. 지질 에멀젼 제제는 전형적으로 하나 이상의 신경활성 스테로이드, 오일 성분, 유화제 및 물을 포함한다.

[0230] 오일 성분은 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드 또는 그의 조합일 수 있다. 일부 경우에서, 오일 성분은 하나 이상의 지방산과 글리세롤 이외의 알콜 사이에 형성된 에스테르를 포함한다. 오일 성분은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 아몬드 오일, 보리지 오일, 블랙 커런트 종자 오일, 옥수수 오일, 홍화 오일, 대두 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 올리브 오일, 평지씨 오일, 코코넛 오일, 팜 오일, 카놀라 오일 또는 그의 조합일 수 있다. 식물성 오일은 전형적으로 C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> 지방산으로부터 형성된 장쇄 트리글리세리드이다.

오일 성분은 또한 C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 지방산, 예컨대 미글리올(Miglyol) 812, 크로다몰(Crodamol)® GTCC-PN 또는 네오비스(Neobees) M-5 오일로부터 형성된 중쇄 트리글리세리드를 포함할 수 있다.

[0231] 유화제는 개별 오일 및 수성 상으로의 에멀젼의 분리를 방지함으로써 지질 에멀젼을 안정화시키는 역할을 한다. 적합한 유화제는 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 블록 공중합체, 지방 알콜 슬페이트의 염, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌-글리콜 글리세롤 에테르의 에스테르, 오일 및 왁스 기재 유화제, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세린 소르비탄 지방산 에스테르 및 인지질을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 않는다. 일부 경우에서, 유화제는 인지질이다.

[0232] 일부 경우에서, 유화제는 비타민 E 유도체이다. 적합한 비타민 E 유도체는 α-토코페릴 옥살레이트, α-토코페릴 말로네이트, α-토코페릴 숙시네이트, α-토코페릴 글루타레이트, α-토코페릴 아디페이트, α-토코페릴 피넬레이트, α-토코페릴 수베레이트, α-토코페릴 아젤레이트 및 D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (비타민 E TPGS)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0233] 예시적인 인지질은 포스파티딜 염소, 레시틴 (인산화 디아실글리세리드의 콜린 에스테르의 혼합물), 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 약 4 내지 약 22개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 약 10 내지 약 18개의 탄소 원자를 갖고 다양한 포화 정도를 갖는 포스파티드산을 포함한다. 바람직하게는, 인지질은 천연 기원의 것이다. 자연 발생 인지질은 대두 레시틴, 난황 레시틴, 수소화 대두 레시틴, 수소화 난황 레시틴, 스팽고신, 강글리오시드 및 피토스팡고신 및 그의 조합을 포함한다.

[0234] 적합한 지질 에멀젼은 일반적으로 약 1% 내지 40% w/v의 오일 성분 및 약 0.1% 내지 7.5% w/v의 유화제를 함유 한다. 상업적으로 입수가능한 적합한 지질 에멀젼은 대두 오일을 함유하거나 또는 포함하는 지질 에멀젼, 예컨대 인트라리피드(Intralipid)® 10%, 인트라리피드® 20% 및 인트라리피드® 30%, 뿐만 아니라 대두 및 홍화 오일의 혼합물을 함유하거나 또는 포함하는 지질 에멀젼, 예컨대 리포신(Liposyn)® II 10% 및 리포신® II 20%를 포함한다.

[0235] 지질 에멀젼은 임의로 하나 이상의 추가의 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어, 지질 제제는 하나 이상의 비-수

성 혼화성 공-용매, 예컨대 알콜 또는 글리콜을 함유할 수 있다. 일부 바람직한 제제에서, 글리세롤 및/또는 프로필렌 글리콜은 공-용매로서 존재한다.

[0236] 다수의 지질 에멀젼은 박테리아 성장을 지지할 수 있다. 따라서, 일부 경우에서, 하나 이상의 성분은 박테리아 성장을 방지하거나 또는 지연시키기 위해 지질 에멀젼 제제에 첨가될 수 있고, 예를 들어 이나트륨 에데테이트, 시트르산, 메타비솔페이트, 벤질 알콜, 하나 이상의 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 또는 티메로살이다.

[0237] 추가로, 지질 에멀젼은 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 시트레이트 완충제를 비롯하여, 용액의 pH를 변형하거나 또는 안정화시키는데 사용되는 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다.

[0238] 한 실시양태에서, 제제는 약 1% w/v 내지 약 25% w/v의 대두 오일, 약 0.5% 내지 약 7.5% w/v의 난황 인지질 및 약 0.5% w/v 내지 약 5% w/v의 혼화성 공-용매를 함유하거나 또는 포함하는 용액 중에 용해된 치료 유효량의 하나 이상의 신경활성 스테로이드를 함유하거나 또는 포함하는 수중유 에멀젼이다.

[0239] 또 다른 실시양태에서, 제제는 약 1% w/v 내지 약 15% w/v의 대두 오일, 약 1% w/v 내지 약 15% w/v의 흥화 오일, 약 0.5% 내지 약 7.5% w/v의 난황 포스파티드, 및 0.5% w/v 내지 약 5% w/v의 혼화성 공-용매를 함유하거나 또는 포함하는 용액 중에 용해된 치료 유효량의 하나 이상의 신경활성 스테로이드를 함유하거나 또는 포함하는 수중유 에멀젼이다.

[0240] 지질 에멀젼은 상기 기재된 바와 같이 투여되거나, 또는 하기 기재된 비경구 제제로 흡입될 수 있다.

#### 리포솜

[0242] 하나 이상의 신경활성 스테로이드는 리포솜으로 흡입될 수 있다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 예를 들어, 문헌 ["Remington- The science and practice of pharmacy", 20th Edition, Jennaro et al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000)]을 참조한다.

[0243] 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 리포솜은 수성 매질 중에 분산된 단층 또는 다층 수화된 액정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비독성의 생리학상 허용되고 대사가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태로 개시된 조성물은 하나 이상의 신경활성 스테로이드 이외에 안정화제, 보존제, 부형제 및 다른 적합한 부형제를 함유할 수 있다.

[0244] 적합한 지질의 예는 천연 및 합성 둘 다인 인지질 및 포스파티딜콜린 (레시틴)이다. 리포솜 형성 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York p. 33 et seq., 1976]을 참조한다. 리포솜은 양이온성 리포솜 (예를 들어, DOTMA, DOPE, DC 콜레스테롤) 또는 음이온성 리포솜일 수 있다. 리포솜은 원하는 경우에 특정한 세포를 표적화하는 것을 용이하게 하기 위해 추가로 단백질을 포함할 수 있다. 화합물 및 양이온성 리포솜을 포함하는 조성물의 투여는 표적 기관에 대해 구심성인 혈액에 투여될 수 있거나, 또는 기도의 세포를 표적화하기 위해 기도로 흡입될 수 있다.

[0245] 하나 이상의 신경활성 스테로이드는 상업적으로 입수가능한 리포솜 제제, 예컨대 리포펙틴(LIPOFECTIN)®, 리포펙타미(LIPOFECTAMIE)® (깁코-BRL, 인크.(GIBCO-BRL, Inc.), 메릴랜드주 게이더스버그), 슈퍼펙트(SUPERFECT)® (퀴아젠, 인크.(Qiagen, Inc.) 독일 힐덴) 및 트랜스펙탐(TRANSFECTAM)® (프로메가 바이오텍, 인크.(Promega Biotec, Inc.), 위스콘신주 매디슨), 뿐만 아니라 관련 기술분야에서의 절차 표준에 따라 개발된 다른 리포솜을 사용하여 제제화될 수 있다. 리포솜으로부터의 화합물의 확산 또는 화합물의 전달이 특정 속도 또는 투여량을 위해 설계되는 리포솜이 또한 사용될 수 있다.

[0246] 하나 이상의 신경활성 스테로이드는 노이솜을 사용하여 또한 제제화될 수 있다. 노이솜은 비-이온성 계면활성제를 포함하는 다층 또는 단층 소포이다. 용질의 수용액은 계면활성제 거대분자의 조직으로부터 유래하는 이중 층에 의해 둘러쌓인다. 리포솜과 유사하게, 노이솜은, 예를 들어 메토트렉세이트, 독소루비신 및 면역보조제를 비롯한 항암 약물의 표적화 전달에 사용된다. 이것은 일반적으로 친양쪽성 탄수화물 및 아미노 기 함유 또는 포함 중합체, 예를 들어 키토산으로부터 제조된 소포인 트랜스페로솜과 상이한 것으로 이해된다.

[0247] 하나 이상의 신경활성 스테로이드는 나노에리트로솜을 사용하여 또한 전달될 수 있다. 나노에리트로솜은 한정된 기공 크기의 필터를 통한 투석을 통해 적혈구로 이루어진 나노-소포이다. 이를 소포에 하나 이상의 신경활성 스테로이드가 로딩될 수 있다.

- [0248] 지질 나노에멀젼
- [0249] 지질 나노에멀젼이 또한 사용될 수 있다. 지질 나노에멀젼은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 첸(Chen) 등에게 허여된 미국 특허 출원 공개 번호 2007/0207173, 엘바유미(Elbayoumi) 등에게 허여된 미국 특허 출원 공개 번호 2001/0045050을 참조한다. 지질 나노에멀젼은, 예를 들어 고압 균질화기를 사용하여 상기 기재된 지질 에멀젼 중 임의의 것의 미세유화법에 의해, 또는 상 반전 온도 방법(PIT)을 통해 제조될 수 있다.
- [0250] 신경활성 스테로이드를 함유하거나 또는 포함하는 바람직한 지질 나노에멀젼에서, 비타민 E 숙시네이트 및/또는 비타민 E TPGS가 유화제로서 포함된다.
- [0251] 지질 나노에멀젼은 원하는 경우에 추가로 동결건조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 US 2011/0015266을 참조한다.
- [0252] 지질 나노에멀젼은 상기 기재된 바와 같이 투여되거나, 또는 하기 기재된 비경구 또는 비-비경구 제제로 혼입될 수 있다.
- [0253] 예비-농축물은 적어도 하나의 지방산 오일을 갖는 유상을 포함한다. 본 발명의 지방산 오일은 적어도 하나의 다중불포화 지방산을 포함한다. 용어 "다중불포화 지방산"은 적어도 50 중량% 또는 그 초과의 다중불포화 지방산을 갖는 지방산을 포함한다. 다중불포화 지방은 곡류 제품, 어류 및 바다 식품(청어, 연어, 고등어, 광어), 대두 및 어류 오일에서 찾을 수 있다. 다중불포화 지방산은 오메가-3 지방산 및 오메가-6 지방산을 포함한다. 다중불포화 지방산은 리놀산 및 리놀렌산을 포함한다. 바람직한 다중불포화 지방산은 에이코사펜타엔산, 에이코사펜타엔산의 염, 도코사헥사엔산, 도코사헥사엔산의 염, 에이코사펜타엔산의 트리글리세리드, 도코사헥사엔산의 트리글리세리드, 에이코사펜타엔산의 에틸 에스테르 또는 도코사헥사엔산의 에틸 에스테르를 포함한다.
- [0254] 다중불포화 지방산은 오메가-3 지방산 오일 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)를 포함한다. 중쇄 트리글리세리드는 약 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하고, 바람직하게는 약 8 내지 12개의 탄소 원자가 유상에 사용하기에 적합하다. 바람직한 매질 쇄 글리세리드는, 예를 들어 카프릴산/카프르산 트리글리세리드, 예컨대 "미그리올 810", "미그리올 812" (둘 다 홀스 캄파니, 리미티드(Huls Co., Ltd.)에 의해 제조되는 상표명, 미쓰바 트레이딩 캄파니, 리미티드(Mitsuba Trading Co., Ltd.)로부터 입수 가능한 상표명), 글리세릴 트리카프릴레이트(트리카프릴린), 예컨대 "파나세이트(Panasate) 800" (NOF 코포레이션(NOF Corporation) (일본)에 의해 제조되는 상표명)을 포함한다.
- [0255] 예비-농축물은 유화제 성분을 포함한다. 유화제 성분은 하나 이상의 계면활성제를 갖는다. 계면활성제는 물에 의한 용매화를 왕성하게 선호하는 극성 머리기, 및 물에 의해 잘 용매화되지 않는 소수성 꼬리 둘 다를 갖는 임의의 분자를 포함한다. 유상 대 유화제 성분의 비는 예비-농축물로부터 제조된 나노에멀젼의 독성에 중요하다. 예비-농축물 및 에멀젼에 사용하기에 적합한 계면활성제는 다양한 음이온성 및 비이온성 계면활성제, 뿐만 아니라 이것이 GRAS(일반적으로 안전한 것으로서 인식됨) 목록에 있고, 레시틴, 솔루톨 HS-15(12-히드록시스테아르산의 폴리옥시에틸렌 에스테르), 폴리소르베이트 80 또는 크레모포어(Cremophore) EL(폴리에톡실화 피마자오일)과 같이 인간 소비를 위해 승인된 것인 한, 수중유 에멀젼의 형성을 촉진할 수 있는 다른 유화제 화합물을 포함한다. 문헌 [McCutcheon's Volume 1: Emulsifiers and Detergents North American Edition, 1996] (본원에 참조로 포함됨)을 참조한다.
- [0256] 비경구 투여를 위한 제제
- [0257] 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 알로프레그나놀론)은 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 바람직한 용량, 투여 형태 또는 투여 방식은 비경구, 예를 들어 비강내로, 협측으로, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 점막, 설하, 안내 및 국소(예를 들어, 정맥내 또는 근육내)이다. 또 다른 실시양태에서, 정보 자료는 적합한 대상체, 예를 들어 인간, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 갖고 있거나 또는 이의 위협이 있는 인간에게 본원에 기재된 화합물을 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 중 적어도 하나는 비경구 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다는 비경구 투여를 위해 제제화된다.
- [0258] 비경구 제제는 관련 기술분야에 공지되어 있는 기술을 사용하여 수성 조성물로서 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 주사가능한 제제, 예를 들어 용액 또는 혼탁액; 주입 전에 재구성 매질의 첨가시 용액 또는 혼탁액을 제조하는데 사용하기에 적합한 고체 형태; 에멀젼, 예컨대 유중수(w/o) 에멀젼, 수중유(o/w) 에멀젼 및 그의 마이크로에멀젼, 리포솜 또는 에멀솜으로서 제조될 수 있다.

- [0259] 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 주사가능한 제제로서, 예를 들어 정맥내 투여를 위해 제조된다. 일부 실시 양태에서, 비경구 제제는 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 신경스테로이드, 예를 들어 알로프레그나놀론) 및 시클로텍스트린, 예를 들어  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®(을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 알로프레그나놀론 및 술포 부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함한다.
- [0260] 담체는, 예를 들어 물 (예를 들어, 주사용수, USP), 에탄올, 하나 이상의 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 오일, 예컨대 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 등) 및 그의 조합물을 함유하거나 또는 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0261] 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅제, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지, 및/또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다.
- [0262] 유리 산 또는 염기 또는 그의 약리학상 허용되는 염으로서의 활성 화합물의 용액 및 분산액은 계면활성제, 분산제, 유화제, pH 개질제 및 그의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 적합하게 혼합된 물 또는 또 다른 용매 또는 분산 매질 중에서 제조될 수 있다.
- [0263] 적합한 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 표면 활성제일 수 있다. 적합한 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 술포네이트 및 술페이트 이온을 함유하거나 또는 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 음이온성 계면활성제의 예는 장쇄 알킬 술포네이트 및 알킬 아릴 술포네이트의 소듐, 포타슘, 암모늄, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 비스-(2-에틸티옥실)-술포숙시네이트; 및 알킬 술페이트, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리모늄 브로마이드, 스테아릴 디메틸벤질 염화암모늄, 폴리옥시에틸렌 및 코코넛아민을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 비이온성 계면활성제의 예는 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리글리세릴-4-올레이트, 소르비탄 아실레이트, 수크로스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르, PEG-1000 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르, 폴록사머(Poloxamer)® 401, 스테아로일 모노이소프로판올아미드 및 폴리옥시에틸렌 수소화 탈로우 아미드를 포함한다. 양쪽성 계면활성제의 예는 소듐 N-도데실- $\beta$ -알라닌, 소듐 N-라우릴- $\beta$ -이미노디프로페오네이트, 미리스토암포아세테이트, 라우릴 베타인 및 라우릴 술포베타인을 포함한다.
- [0264] 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로실을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 제제는 활성제(들)의 분해를 방지하기 위해 또한 항산화제를 함유할 수 있다.
- [0265] 제제는 재구성시 비경구 투여를 위해 전형적으로 3-8의 pH로 완충된다. 적합한 완충제는 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 시트레이트 완충제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0266] 수용성 중합체는 종종 비경구 투여를 위한 제제에서 사용된다. 적합한 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 텍스트란, 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0267] 멸균 주사가능한 용액은 요구되는 양의 활성 화합물을, 필요한 경우, 상기 나열된 부형제 중 1종 이상과 적절한 용매 또는 분산 매질 중에 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 베이스 분산 매질 및 상기 나열된 성분 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은, 활성 성분 + 그의 이전의 멸균-여과된 용액으로부터의 추가의 목적하는 임의의 성분의 분말을 생성시키는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 분말은 입자가 사실상 다공성인 이러한 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 입자의 용해를 증가시킬 수 있다. 다공성 입자를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 익히 공지되어 있다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 중 적어도 하나는 비강내, 협측, 근육내 또는 정맥내 투여 (예를 들어, 근육내 또는 정맥내 투여)를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 둘 다는 비강내, 협측, 근육내 또는 정맥내 투여 (예를 들어, 근육내 또는 정맥내 투여)를 위해 제제화된다.

- [0269] 본원에 기재된 비경구 제제는 즉시 방출, 지연 방출, 연장 방출, 펄스형 방출 및 그의 조합을 비롯한 제어 방출을 위해 제제화될 수 있다.
- [0270] 나노- 및 마이크로입자
- [0271] 비경구 투여를 위해, 화합물 및 임의로 1종 이상 추가의 활성제는 마이크로입자, 나노입자 또는 그의 조합물에 혼입시켜 제어 방출을 제공할 수 있다. 제제가 2종 이상의 약물을 함유하는 실시양태에서, 약물은 제어 방출의 동일한 유형 (예를 들어, 지연, 연장, 즉시 또는 펄스형)을 위해 제제화될 수 있거나 또는 약물은 독립적으로 방출의 다양한 유형 (예를 들어, 즉시 및 지연, 즉시 및 연장, 지연 및 연장, 지연 및 펄스형 등)을 위해 제제화될 수 있다.
- [0272] 예를 들어, 화합물 및/또는 1종 이상의 추가의 활성제는 중합체성 마이크로입자에 혼입되어 약물(들)의 제어 방출을 제공할 수 있다. 약물(들)의 방출은 마이크로입자로부터의 약물(들)의 확산 및/또는 가수분해 및/또는 효소적 분해에 의한 중합체성 입자의 분해에 의해 제어된다. 적합한 중합체는 에틸셀룰로스 및 다른 천연 또는 합성 셀룰로스 유도체를 포함한다.
- [0273] 수성 환경, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 폴리에틸렌 옥시드 중에서 느린 가용성이고 겔을 형성하는 중합체는 또한 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자를 위한 물질로서 적합할 수 있다. 다른 중합체는 폴리무수물, 폴리(에스테르 무수물), 폴리히드록시산, 예컨대 폴리락티드 (PLA), 폴리글리콜리드 (PGA), 폴리(락티드-co-글리콜리드) (PLGA), 폴리-3-히드록시부티레이트 (PHB) 및 그의 공중합체, 폴리-4-히드록시부티레이트 (P4HB) 및 그의 공중합체, 폴리카프로락톤 및 그의 공중합체, 및 그의 조합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0274] 대안적으로, 약물(들)은 수용액 중에서 불용성이거나 또는 수용액 중에서 느린 가용성이지만, 효소적 분해, 담즙산의 계면활성제 작용 및/또는 기계적 침식을 비롯한 수단에 의해 GI관 내에 분해될 수 있는 물질로부터 제조된 마이크로입자로 혼입될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "물 중에서 느린 가용성"은 30분의 기간 내에 물 중에 용해되지 않는 물질을 지칭한다. 바람직한 예는 지방, 지방 물질, 왁스, 왁스-유사 물질 및 그의 혼합물을 포함한다. 적합한 지방 및 지방 물질은 지방산 에스테르, 지방산 글리세리드 (모노-, 디- 및 트리-글리세리드) 및 수소화 지방을 포함하지만 이에 제한되지 않는 지방 알콜 (예컨대 라우릴, 미리스틸 스테아릴, 세틸 또는 세토스테아릴 알콜), 지방산 및 유도체를 포함한다. 구체적 예는 수소화 식물성 오일, 수소화 목화씨 오일, 수소화 피마자 오일, 상표명 스테로텍스(Sterotex)® 하에 입수 가능한 수소화 오일, 스테아르산, 코코아 버터 및 스테아릴 알콜을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 왁스 및 왁스-유사 물질은 천연 또는 합성 왁스, 탄화수소 및 보통 왁스를 포함한다. 왁스의 구체적 예는 밀랍, 글리코왁스, 피마자 왁스, 카르나우바 왁스, 파라핀 및 칸데릴라 왁스를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 왁스-유사 물질은 실온에서 통상적으로 고체이고, 약 30 내지 300°C의 융점을 갖는 임의의 물질로서 정의된다.
- [0275] 일부 경우에서, 마이크로입자 내로의 물 침투 속도를 변경하는 것은 바람직할 수 있다. 이를 위해, 속도-제어 (흡상) 작용제는 상기에 나열된 지방 또는 왁스와 함께 제제화될 수 있다. 속도-제어 물질의 예는 특정 전분 유도체 (예를 들어, 왁스상 말토덱스트린 및 드럼 건조 옥수수 전분), 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸-셀룰로스), 알긴산, 락토스 및 활석을 포함한다. 추가로, 제약상 허용되는 계면활성제 (예를 들어, 레시틴)는 이러한 마이크로입자의 분해를 용이하게 하기 위해 첨가될 수 있다.
- [0276] 수불용성인 단백질, 예컨대 제인은 또한 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자의 형성을 위한 물질로서 사용될 수 있다. 추가로, 수용성인 단백질, 폴리사카라이드 및 그의 조합은 약물과 함께 마이크로입자로 제제화될 수 있고, 후속적으로 가교되어 불용성 네트워크를 형성할 수 있다. 예를 들어, 시클로덱스트린은 개별 약물 분자와 복합체를 형성할 수 있고, 후속적으로 가교될 수 있다.
- [0277] 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자를 생산하기 위한 담체 물질로의 약물의 캡슐화 또는 혼입은 공지된 제약 제제 기술을 통해 달성될 수 있다. 지방, 왁스 또는 왁스-유사 물질 중의 제제의 경우에, 담체 물질을 전형적으로 그의 용융 온도 초과로 가열하고, 약물을 첨가하여 담체 물질 중에 혼탁된 약물 입자, 담체 물질 중에 용해된 약물 또는 그의 혼합물을 포함하는 혼합물을 형성한다. 후속적으로 마이크로입자는 몇몇 방법, 예컨대 비제한적으로 응결, 압출, 분무 냉각 또는 수성 분산액의 방법을 통해 제제화될 수 있다. 바람직한 방법에서, 왁스를 그의 용융 온도 초과로 가열하고, 약물을 첨가하고, 용융된 왁스-약물 혼합물을 냉각시킬 때, 일정한 교반 하에 응결된다. 대안적으로, 용융된 왁스-약물 혼합물을 압출 및 구형화되어 펠릿 또는 비

드를 형성할 수 있다. 이들 방법의 상세한 설명은 문헌 ["Remington- The science and practice of pharmacy", 20th Edition, Jennaro et al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000)]에서 찾을 수 있다.

[0278] 일부 담체 물질에 대해, 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자를 생산하기 위해 용매 증발 기술을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이 경우에서, 약물 및 담체 물질은 상호 용매 중에 공-용해되고, 후속적으로 마이크로입자는 몇몇 기술, 예컨대 비제한적으로 물 또는 다른 적절한 매질 중에 에멀전을 형성하는 것, 또는 분무 건조에 의해서나 또는 벌크 용액으로부터 용매를 증발시키고, 생성 물질을 분쇄하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0279] 일부 실시양태에서, 미립자 형태인 약물은 수불용성 또는 느린 수용성인 물질 중에서 균질하게 분산된다. 조성물 내의 약물 입자의 크기를 최소화하기 위해, 약물 분말 자체는 제제화 전에 분쇄되어 미립자를 생성할 수 있다. 제약 관련 기술분야에 공지되어 있는 제트 분쇄의 과정이 상기 목적을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 미립자 형태인 약물은 왁스 또는 왁스 유사 물질을 그의 융점 초과로 가열하고, 혼합물을 교반하면서 약물 입자를 첨가함으로써 왁스 또는 왁스 유사 물질 중에 균질하게 분산된다. 이 경우에서, 제약상 허용되는 계면활성제를 혼합물에 첨가하여 약물 입자의 분산을 용이하게 할 수 있다.

[0280] 입자는 또한 하나 이상의 변형 방출 코팅으로 코팅될 수 있다. 리파제에 의해 가수분해된 지방산의 고체 에스테르는 마이크로입자 또는 약물 입자 상에 분무 코팅될 수 있다. 제인은 천연 수불용성 단백질의 예이다. 이것은 분무 코팅에 의해 또는 습식 과립화 기술에 의해 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자 또는 약물 입자 상에 코팅될 수 있다. 천연 수불용성 물질 이외에, 소화 효소의 일부 기질은 가교 절차로 처리되어 비-가용성 네트워크를 형성할 수 있다. 화학적 및 물리적 둘 다의 수단에 의해 시작된 가교 단백질의 다수의 방법이 보고되어 있다. 가교를 획득하기 위한 가장 통상적인 방법 중 하나는 화학적 가교 작용제의 사용이다. 화학적 가교 작용제의 예는 알데히드 (글루테르알데히드 및 포름알데히드), 에폭시 화합물, 카르보디이미드 및 게니핀을 포함한다. 이들 가교제, 뿐만 아니라 산화된 천연 당이 젤라틴을 가교시키는데 사용되었다 (Cortesi, R., et al., *Biomaterials* 19 (1998) 1641-1649). 가교는 또한 효소 수단을 사용하여 달성될 수 있고; 예를 들어, 트랜스글루타미나제는 해산물 제품 가교를 위한 GRAS 물질로서 승인되었다. 최종적으로, 가교는 물리적 수단, 예컨대 열 처리, UV 조사 및 감마선 조사에 의해 개시될 수 있다.

[0281] 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자 또는 약물 입자를 둘러싸는 가교 단백질 코팅 층을 생산하기 위해, 수용성 단백질을 마이크로입자 상에 분무 코팅하고, 후속적으로 상기 기재된 방법 중 하나에 의해 가교될 수 있다. 대안적으로, 약물을 함유하거나 또는 포함하는 마이크로입자는 코아세르베이션-상 분리에 의해 (예를 들어, 염의 첨가에 의해) 단백질 내에 마이크로캡슐화되고, 후속적으로 가교될 수 있다. 상기 목적을 위한 일부 적합한 단백질은 젤라틴, 알부민, 카세인 및 글루텐을 포함한다.

[0282] 폴리사카라이드도 또한 가교되어 수불용성 네트워크를 형성할 수 있다. 다수의 폴리사카라이드에 대해, 이는 중합체 주쇄를 가교하는 다가 양이온 또는 칼슘 염과의 반응으로써 달성될 수 있다. 펙틴, 알기네이트, 텍스트란, 아밀로스 및 구아 검은 다가 양이온의 존재 하에 가교된다. 반대로 하전된 폴리사카라이드 사이에서 복합체가 또한 형성될 수 있고; 펙틴 및 키토산은, 예를 들어 정전기 상호작용을 통해 복합체화될 수 있다.

[0283] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 중 적어도 하나는 비강내, 협측, 근육내 또는 정맥내 투여 (예를 들어, 근육내 또는 정맥내 투여)를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다는 비강내, 협측, 근육내 또는 정맥내 투여 (예를 들어, 근육내 또는 정맥내 투여)를 위해 제제화된다.

[0284] 본원에 기재된 화합물은 데포 주입을 위해 제제화될 수 있다. 데포 주입에서, 활성제는 주입 후 수시간 또는 수일의 기간에 걸쳐 활성제의 점진적인 방출을 제공하는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체로 제제화된다. 데포 제제는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있지만; 데포 제제는 피하 또는 근육내 주입을 통해 전형적으로 투여된다.

[0285] 다양한 담체가 데포 제제로 혼입되어 활성제의 제어 방출을 제공할 수 있다. 일부 경우에서, 데포 제제는 하나 이상의 생분해성 중합체 또는 올리고머 담체를 함유한다. 적합한 중합체 담체는 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산-co-글리콜산) (PLGA), 폴리(락트산)-폴리에틸렌글리콜 (PLA-PEG) 블록 공중합체, 폴리무수물, 폴리(에스테르 무수물), 폴리글리콜리드 (PGA), 폴리-3-히드록시부티레이트 (PHB) 및 그의 공중합체, 폴리-4-히드록시부티레이트 (P4HB), 폴리카프로락톤, 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 뿐만 아니라 그의 블

렌드, 유도체, 공중합체 및 조합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0286] 중합체 또는 올리고머 담체를 함유하거나 또는 포함하는 데포 제제에서, 담체 및 활성제는 용액, 에멀젼 또는 혼탁액으로서 제제화될 수 있다. 하나 이상의 신경활성 스테로이드 및 임의로 하나 이상의 추가의 활성제는 또한 중합체 또는 올리고머 마이크로입자, 나노입자 또는 그의 조합물로 혼입될 수 있다.

[0287] 일부 경우에서, 제제는 유체이고, 주입시 고체화 또는 겔화하도록 설계된다 (즉, 히드로겔 또는 유기겔을 형성함). 이것은 주입시, 또는 예를 들어, 개시제 및/또는 가교제와 혼합된 예비-중합체를 주입함으로써 조성물의 용해도를 변화시킴으로써 유도될 수 있다. 중합체 매트릭스, 중합체 용액 또는 중합체 입자는 주입 부위에서 활성제를 포획한다. 중합체 담체가 점진적으로 분해되면서, 활성제는, 매트릭스로부터의 작용제의 확산에 의해, 및/또는 매트릭스가 흡수되면서 매트릭스의 소산에 의해 방출된다. 주입 부위로부터의 활성제의 방출 속도는, 예를 들어 중합체 담체의 화학적 조성, 분자량, 가교 밀도 및 농도를 변화시킴으로써 제어될 수 있다. 이러한 시스템의 예는 미국 특허 번호 4,938,763, 5,480,656 및 6,113,943에 기재된 것을 포함한다.

[0288] 데포 제제는 또한 허용가능한 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일 등) 및 인지질을 비롯한 소수성 물질, 이온-교환 수지 및 난용성 담체를 포함하는 다른 속도-제어 부형제를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0289] 데포 제제는, 예를 들어 물, 에탄올, 하나 이상의 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 오일, 예컨대 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 등) 및 그의 조합물을 함유하거나 또는 포함하는 용매 또는 분산 매질을 추가로 함유할 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅제, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지, 및/또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다.

[0290] 유리 산 또는 염기 또는 그의 약리학상 허용되는 염으로서의 신경활성 스테로이드 또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제의 용액 및 분산액은 계면활성제, 분산제, 유화제, pH 개질제 및 그의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 적합하게 혼합된 물 또는 또 다른 용매 또는 분산 매질 중에서 제조될 수 있다.

[0291] 적합한 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 표면 활성제일 수 있다. 적합한 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 술포네이트 및 술페이트 이온을 함유하거나 또는 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 음이온성 계면활성제의 예는 장쇄 알킬 술포네이트 및 알킬 아릴 술포네이트의 소듐, 포타슘, 암모늄, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 비스-(2-에틸티옥실)-술포숙시네이트; 및 알킬 술페이트, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코올 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리모늄 브로마이드, 스테아릴 디메틸벤질 염화암모늄, 폴리옥시에틸렌 및 코코넛아민을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 비이온성 계면활성제의 예는 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리글리세릴-4-올레이트, 소르비탄 아실레이트, 수크로스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르, PEG-1000 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르, 폴록사마(Poloxamer)® 401, 스테아로일 모노이소프로판올아미드 및 폴리옥시에틸렌 수소화 탈로우 아미드를 포함한다. 양쪽성 계면활성제의 예는 소듐 N-도데실-β-알라닌, 소듐 N-라우릴-β-이미노디프로피오네이트, 미리스토암포아세테이트, 라우릴 베타인 및 라우릴 술포베타인을 포함한다.

[0292] 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 제제는 활성제(들)의 분해를 방지하기 위해 항산화제를 또한 함유할 수 있다.

[0293] 제제는 재구성시 비경구 투여를 위해 전형적으로 3-8의 pH로 완충된다. 적합한 완충제는 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 시트레이트 완충제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0294] 수용성 중합체는 종종 비경구 투여를 위한 제제에서 사용된다. 적합한 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 텍스트란, 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0295] 멸균 주사가능한 용액은 요구되는 양의 활성 화합물을, 필요한 경우, 상기 나열된 부형제 중 1종 이상과 적절한

용매 또는 분산 매질 중에 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 베이스 분산 매질 및 상기 나열된 성분 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은, 활성 성분 + 그의 이전의 멸균 여과된 용액으로부터의 추가의 목적하는 임의의 성분의 분말을 생성시키는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 분말은 입자가 사실상 다공성인 이러한 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 입자의 용해를 증가시킬 수 있다. 다공성 입자를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 익히 공지되어 있다.

[0296] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및/또는 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 중 적어도 하나는 비강내, 협측, 근육내 또는 정맥내 투여 (예를 들어, 근육내 또는 정맥내 투여)를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 및 벤조디아제핀 또는 마취제/진정제 둘 다는 비강내, 협측, 근육내 또는 정맥내 투여 (예를 들어, 근육내 또는 정맥내 투여)를 위해 제제화된다.

[0297] 활성 화합물과의 조합물

[0298] 본원에 기재된 조성물은 다른 활성 화합물, 예컨대 마취제 또는 진정제, 예를 들어 벤조디아제핀, 예를 들어 미다졸람, 프로포폴, 펜토바르비탈 및 케타민과 부가적으로 함께 투여될 수 있다.

[0299] 사용 방법

[0300] 본원에 기재된 조성물은 본원에 기재된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 이를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예시적인 장애는 간질, 예를 들어 경련성 간질지속 상태, 예를 들어 조기 간질지속 상태, 확립된 간질지속 상태, 불응성 간질지속 상태, 초-불응성 간질지속 상태; 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어 전신 간질지속 상태, 복합 부분 간질지속 상태; 발작, 예를 들어 급성 반복 발작, 군발성 발작을 포함한다.

[0301] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 (예를 들어, 알로프레그나놀론을 포함하는 조성물) 전신 마취 하의 대상체에게 투여된다.

[0302] 발작 및 발작-관련 장애

[0303] 본원에 기재된 발작은 간질성 발작; 급성 반복 발작; 군발성 발작; 연속된 발작; 끊임없는 발작; 장기간 발작; 재발성 발작; 간질지속 상태 발작, 예를 들어 불응성 경련성 간질지속 상태, 비-경련성 간질지속 상태 발작; 불응성 발작; 근간대성 발작; 긴장성 발작; 긴장성-간대성 발작; 단순 부분 발작; 복합 부분 발작; 속발성 전신 발작; 비정형 결신 발작; 결신 발작; 무긴장성 발작; 양성 르란딕 발작; 열성 발작; 정서적 발작; 초점성 발작; 홍소 발작; 전신 발병 발작; 영아 연축; 잭슨 발작; 대량 양측성 근간대성경련 발작; 다초점성 발작; 신생아 발병 발작; 야간 발작; 후두엽 발작; 외상후 발작; 비정형적 발작; 실반 발작; 시각 반사 발작; 또는 금단 발작을 포함할 수 있다.

[0304] 본원에 인용된 공보 및 이것이 인용된 자료는 본원에 구체적으로 참조로 포함된다.

[0305] 간질지속 상태 (SE)

[0306] 간질지속 상태 (SE)는 지속성 또는 재발성 발작을 모두 포함하는 장애의 군을 포함한다. 미국 (US)에서의 관리의 표준은 전형적으로 "조기" SE를 위한 제1선 작용제로서 벤조디아제핀으로 간질지속 상태를 초기에 치료하는 것을 포함한다. 최근 연구는 26.6%의 환자가 제1선 미다졸람 근육내 (IM) 치료에 반응하지 않았고, 36.6%의 환자가 로라제팜 정맥내 (IV) 치료에 반응하지 않았음을 나타내었다 (Silbergleit et al., 2012).

[0307] 환자가 벤조디아제핀의 투여 후에 계속 발작을 갖는 경우에, 이들은 미국에서 일반적으로 포스-페니토인 IV 또는 페니토인 IV인, "확립된" SE를 위한 제2선 항간질제 약물로 치료된다. 환자가 제1 및 제2 선 약물의 투여 후에 계속 발작을 갖는 경우에, 이들은 "불응성" SE (RSE)의 단계로 진입한 것이라 한다.

[0308] RSE의 환자를 위한 요법의 일반적으로 허용되는 과정은 미다졸람, 프로포폴, 펜토바르비탈 또는 케타민과 같은 작용제를 사용한 전신 마취 (GA)이다. RSE를 위해 승인된 약물은 존재하지 않고, 통상적으로 사용되는 약물의 비교 효능의 임상적 증거는 부족하다 (Shorvon, 2011). 이들 GA 작용제를 사용한 요법의 목적은 뇌의 지속되는 발작 활동의 결과로서 발생하는 것으로 여겨지는 흥분독성 뇌 손상을 차단하기 위한 시도로, 뇌파 "돌발파-억제" 상태를 유도하는 것이다. 돌발파-억제는 높은 진폭의 서파의 교대 기간 (돌발파) 및 평탄 뇌전도의 기간 (EEG) (억제)으로 이루어진 뇌파 패턴이고; 다양한 병인의 혼수 상태 및 마취에 연관된다 (Amzica & Kroeger, 2011). 요법의 목적은 환자에게 전신 마취를 중단할 때, 환자가 임상적인 또는 전기그래프 상의 발작 활동을 더이상 갖지 않는 것이다. EEG 및 EEG 용어는 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Hirsch et al., J. Clin.

Neurophysiol. 2013; 30: 1-27]에 기재되어 있다.

[0309] 초-불응성 SE (SRSE) 또는 초-불응성 전신 SE에 놓인 환자는 마취 요법의 개시 후 24시간 이상 지속 또는 재발성 발작을 갖는 RSE 환자의 하위군이고; 이는 환자가 마취 요법을 중단할 때 발작 활동의 재발로서 종종 나타난다. SE를 앓는 병원 입원 환자의 ~15%가 초-불응성이 되는 것으로 추정되었다 (Shorvon & Ferlisi, 2011).

[0310] SE는, 예를 들어 경련성 간질지속 상태, 예를 들어 조기 간질지속 상태, 확립된 간질지속 상태, 불응성 간질지속 상태, 초-불응성 간질지속 상태; 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어 전신 간질지속 상태, 복합 부분 간질지속 상태; 전신 주기성 간질모양 뇌파; 및 주기성 편측 간질모양 뇌파를 포함한다. 경련성 간질지속 상태는 경련성 간질지속 상태 발작의 존재를 특징으로 하고, 조기 간질지속 상태, 확립된 간질지속 상태, 불응성 간질지속 상태, 초-불응성 간질지속 상태를 포함할 수 있다. 조기 간질지속 상태는 제1선 요법을 사용하여 치료된다. 확립된 간질지속 상태는 제1선 요법을 사용한 치료에도 불구하고 지속되는 간질지속 상태 발작을 특징으로하고, 제2선 요법이 투여된다. 불응성 간질지속 상태는 제1선 및 제2선 요법을 사용한 치료에도 불구하고 지속되는 간질지속 상태 발작을 특징으로 하고, 전신 마취제가 일반적으로 투여된다. 초 불응성 간질지속 상태는 제1선 요법, 제2선 요법, 및 24시간 이상 동안의 전신 마취제를 사용한 치료에도 불구하고 지속되는 간질지속 상태 발작을 특징으로 한다.

[0311] 비-경련성 간질지속 상태는, 예를 들어 국소 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어 복합 부분 비-경련성 간질지속 상태, 단순 부분 비-경련성 간질지속 상태, 비정형적 비-경련성 간질지속 상태; 전신 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어 후기 발병 결신 비-경련성 간질지속 상태, 비정형 결신 비-경련성 간질지속 상태, 또는 정형 결신 비-경련성 간질지속 상태를 포함할 수 있다.

[0312] 본원에 기재된 조성물은 또한 발작의 발병 전에 CNS 장애, 예를 들어 외상성 뇌 손상, 간질지속 상태, 예를 들어 경련성 간질지속 상태, 예를 들어 조기 간질지속 상태, 확립된 간질지속 상태, 불응성 간질지속 상태, 초-불응성 간질지속 상태; 비-경련성 간질지속 상태, 예를 들어, 전신 간질지속 상태, 복합 부분 간질지속 상태; 전신 주기성 간질모양 뇌파; 및 주기성 편측 간질모양 뇌파를 갖는 대상체에게 예방제로서 투여될 수 있다.

### 간질

[0314] 간질은 시간 경과에 따라 반복되는 발작을 특징으로 하는 뇌 장애이다. 간질의 유형은 전신 간질, 예를 들어 소아 결신 간질, 소아 근간대성 간질, 각성시 대발작을 갖는 간질, 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 부분 간질, 예를 들어 측두엽 간질, 전두엽 간질, 소아의 양성 초점성 간질을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

### 실시예

#### 실시예 1: 캡티솔 중 ALLO의 제제화

[0317] 캡티솔 중 알로프레그나놀론의 4개의 프로토타입을 제조하였다: 25% 캡티솔 중 5 mg/mL, 7.5 mg/mL, 9 mg/mL 및 10 mg/mL의 알로프레그나놀론.

[0318] 모든 제제를 1시간 동안 고전단 혼합한 다음, 24시간 이하 동안 자기성 교반 플레이트 상에 놓고 혼합하였다.

[0319] · 5 mg/ml - 고전단 혼합의 대략 30분 내에 투명한 무색이 나타났다. 용액은 가시적인 미립자가 없는 투명한 무색이었다.

[0320] · 7.5 mg/ml - 고전단 혼합 동안 투명한 무색이 나타났다. 용액은 1시간의 고전단 혼합이 종료되었을 때, 이것을 흑색 배경에 대비하여 비교하였고, 가시적인 미세한 탁함이 나타났다. 밤새 교반 플레이트에서의 혼합 후에, 탁함이 여전히 가시적이었다.

[0321] · 9 mg/ml - 용액은 1시간의 고전단 혼합의 완료 후에도 탁하였다. 탁함은 19시간의 혼합 후에도 여전히 가시적이었다.

[0322] · 10 mg/ml - 용액은 1시간의 고전단 혼합의 완료 후에도 탁하였다. 탁함은 16시간의 혼합 후에도 여전히 가시적이었다.

[0323] 탁함은 ALLO의 농도에 대한 "구배"로서 나타난다.

[0324]

표 1. 캡티솔을 갖는 ALLO 제제의 물리적 외관의 기재

제제	물리적 외관
5.0 mg/ml ALLO, 25% 캡티솔	투명한 용액
7.5 mg/ml ALLO, 25% 캡티솔	아주 약간 탁함
9.0 mg/ml ALLO, 25% 캡티솔	약간 탁함
10.0 mg/ml ALLO, 25% 캡티솔	탁함

[0325]

실시예 2: 초-불응성 간질지속 상태의 치료에서의 ALLO 주입의 연구

[0327]

메사추세츠 종합 병원 (메사추세츠주 보스톤)의 의사는 1명의 SRSE 환자를 히드록실-프로필 베타 시클로덱스트린 제제 중 알로프레그나놀론으로 치료하였다. 환자는 그의 SRSE 92일째에 알로프레그나놀론을 시작한, 이전에 건강했던 23세의 대학 졸업생 남성이었다. 알로프레그나놀론의 시작 전에, 환자는 SE의 원인에 대해, 뇌 생검을 포함하여, 광범위한 정밀검사를 받았고; 정밀검사는 음성이었고, 그의 발작 활동의 원인은 결정되지 않았다.

[0328]

그의 진료 과정 동안, 환자는 이전에 프로포폴, 미다졸람, 라코사미드, 페니토인, 페노바르비탈, 케타민, 클로나제팜, 레베티라세탐, 밸프로에이트, 펜토바르비탈, 토피라메이트, 스테로이드, 피리독신, coq-10, 리도카인, 전기경련 요법 (ECT), 브로마이드, 저체온법, 케톤생성 식이요법 및 침술로 치료받았다. 돌발파 억제가 마취제로 달성되었지만, 환자는 이를 중단하기 위한 모든 노력에도 전신 발작 활성이 재개되었으며; 이는 알로프레그나놀론을 시작하기 1주 전에 시도된 중단을 포함하였다.

[0329]

알로프레그나놀론을 시작한 때에, 환자는 펜토바르비탈-유도된 코마에 여전히 있었을 뿐만 아니라 라코사미드, 페노바르비탈, 클로나제팜 및 레베티라세탐을 받았다. 환자는 5일 동안 86 μg/kg/시간의 연속된 주입 속도로 알로프레그나놀론을 시작하였고, 그 후에 알로프레그나놀론을 24시간의 기간에 걸쳐 신속하게 감소시켰고, 중단하였다. 혈장 샘플을 5시간, 29시간, 53시간, 77시간, 101시간, 125시간, 149시간 및 173시간째에 취하였고, 도 2에 나타내었다. 혈장 수준이 상승하였고, 2일째에는 150 nmol/L의 표적 수준을 달성하였다. 펜토바르비탈을 알로프레그나놀론 요법의 처음 36시간에 걸쳐 감소시키고 중단하였다. 36시간의 시점에서, 환자가 펜토바르비탈을 완전히 중단하고 알로프레그나놀론을 사용중일 때, EEG는 정상화하기 시작하였다. EEG는 계속 개선되었고, 72시간째에 환자는 깨어났고, 단순 중심선 커맨드가 이어졌다. 그는 계속 개선되었고, 놓담하는 것에 친숙해졌고, 2013년 4월부로 재활원에 있게 되었다. 알로프레그나놀론으로 인한 유해 사례는 없었다.

## 도면

### 도면1



5.0 mg/mL      7.5 mg/mL      9.0 mg/mL      10.0 mg/mL ALLO

## 도면2

인간 SE 연구로부터의 알로프레그나놀론의 혈장 노출

