



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0087135
(43) 공개일자 2009년08월14일

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7015714(분할)

(22) 출원일자 2000년06월22일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2006-7017835

원출원일자 2006년09월01일

심사청구일자 2006년09월01일

(85) 번역문제출일자 2009년07월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2000/017256

(87) 국제공개번호 WO 2001/01973

국제공개일자 2001년01월11일

(30) 우선권주장

60/141,968 1999년07월01일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

파마시아 앤드 업존 캄파니 엘엘씨

미국 미시간주 칼라마주

(72) 발명자

윙, 에릭, 에이취., 에프.

미국 49024 미시간주 포티지 햄스테드 레인 7352

아흐메드, 사에두딘

미국 49002 미시간주 포티지 디포우 코트 9899

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 주성민

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 고선택성 노르에피네프린 재흡수 억제제 및 그의 이용 방법

(57) 요약

노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 이로운 생리적 또는 정신과적 질환, 장애 또는 증상을 앓고 있는 인간을 치료하거나 예방하기 위한 방법 및 조성물이 개시된다. 본 조성물은 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상인 화합물을 포함한다. 이러한 화합물의 예에는 레복세틴, 더욱 바람직하게는 레복세틴의 광학적으로 순수한 (S,S) 거울상이성질체가 포함된다. 본 방법은 일반적으로 이러한 조성물의 치료량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 상기 조성물로부터 생리적 또는 정신과적 질환, 장애 또는 증상을 앓고 있는 인간을 치료하거나 이 질환을 예방하기 위한 의약의 제조 방법 및 의약의 제조에서의 상기 조성물의 용도가 개시된다.

(72) 발명자

마샬, 로버트, 클라이드

미국 49071 미시간주 마타완 필드우드 씨클 7560

맥아더, 로버트

미국 49009 미시간주 칼라마주 캐링턴 코트 531

테일러, 던컨, 피.

미국 49009 미시간주 칼라마주 웨스트 에프 애비뉴 8722

버거슨, 라스

미국 08836 뉴저지주 마틴스빌 힐크레스트 로드 54

세데라, 파스쿠알레

미국 08801 뉴저지주 애넌데일 파인 플레이스 5

(30) 우선권주장

60/144,131 1999년07월16일 미국(US)

60/158,256 1999년10월06일 미국(US)

60/170,381 1999년12월13일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

존재하는 (S,S) 및 (R,R) 레복세틴의 총 중량을 기준으로, 90 중량% 이상의 (S,S) 레복세틴 및 10 중량% 이하의 (R,R) 레복세틴을 포함하는 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 만성 피로 증후군의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.1 내지 10 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.5 내지 8 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.5 내지 5 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.5 내지 2.5 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.5 내지 0.9 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.5 내지 0.8 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴이 0.5 내지 0.75 mg/일의 양으로 투여되는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (S,S) 레복세틴의 제약상 허용되는 염이 메탄술포네이트인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 존재하는 (S,S) 및 (R,R) 레복세틴의 총 중량을 기준으로, 97 중량% 이상의 (S,S) 레복세틴 및 3 중량% 이하의 (R,R) 레복세틴을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 존재하는 (S,S) 및 (R,R) 레복세틴의 총 중량을 기준으로, 99 중량% 이상의 (S,S) 레복세틴 및 1 중량% 이하의 (R,R) 레복세틴을 포함하는 것인 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한 다양한 질환을 앓고 있는 개인을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 세로토닌 재흡수 부위에 비하여 노르에피네프린 재흡수 부위에 대하여 높은 약

물학적 선택성을 나타내는 (S,S) 레복세틴과 같은 화합물을 개인에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 이 조성물을 함유하는 의약의 제조 방법에 관한 것이다.

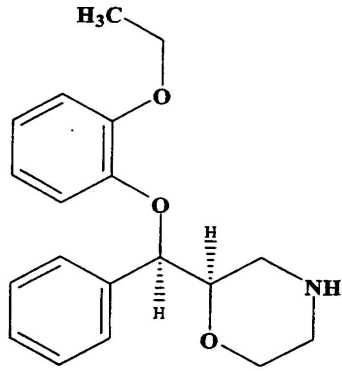
배경 기술

- <2> 많은 유형의 우울증, 정신적, 행동학적 및 신경학적 장애는 특정의 모노아민 신경전달물질을 사용하여 신호를 전달하는 뇌 회로의 장애로부터 기원한다. 모노아민 신경전달물질에는 예를 들면 노르에피네프린 (노르아드레날린), 세로토닌 (5-HT) 및 도파민이 포함된다. 정상 수준보다 낮은 수준의 노르에피네프린은 활력, 의욕, 및 삶에 대한 흥미의 부족을 포함하는 다양한 증상과 관련된다. 따라서, 정상 수준의 노르에피네프린은 동인 및 보상에 대한 능력을 유지하는데 필수적이다.
- <3> 이러한 신경전달물질은 한 뉴우런의 말단으로부터 작은 갭 (즉, 시냅스 간극)을 가로질러 이동하여 두 번째 뉴우런의 표면 상의 수용체 분자에 결합한다. 이러한 결합은 후시냅스 뉴우런에서의 반응 및 변화를 개시하거나 활성화시키는 세포내 변화를 초래한다. 불활성화는 주로 신경전달물질을 시냅스전 뉴우런으로 되돌리는 수송 (즉, 재흡수)에 의하여 일어난다. 노르에피네프린 전달의 이상은 활력, 의욕, 및 삶에 대한 흥미의 부족을 포함하는 다양한 증상에 기여하는 다양한 유형의 우울증, 정신적, 행동학적, 및 신경학적 질환을 초래한다. 일반적으로, 문헌 (R.J. Baldessarini, "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania" in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, NY, NY, pp. 432-439 (1996))이 참조된다.
- <4> 레복세틴 (reboxetine) (즉, 2-[(2-에톡시페녹시)(페닐)메틸]모르폴린)은 예를 들면 노르에피네프린의 재흡수를 방지함으로써 생리적 활성의 노르에피네프린의 농도를 증가시킨다. 레복세틴은 노르에피네프린의 재흡수 억제제이며, 우울증의 단기 (즉, 8주 미만) 및 장기 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 사실상, 레복세틴은 성인 및 고령의 환자 모두에게서 일반적으로 처방되는 항우울제인 플루옥세틴, 이미프라민, 및 데시프라민과 유사한 효과를 가지는 것으로 밝혀졌다. 문헌 (S.A. Montgomery, Reboxetine: Additional Benefits to the Depressed Patient, Psychopharmacol (Oxf) 11:4 Suppl., S9-15 (Abstract) (1997))이 참조된다.
- <5> 항우울제는 종종 "세대"로 구분된다. 제1 세대에는 모노아민 옥시다제 억제제 (예컨대, 이소카르복사지드 및 페닐히드라진) 및 삼환계 제제 (예컨대, 이미프라민) 등이 있다. 제2 세대 항우울제에는 미안세린 및 트라조돈과 같은 화합물이 포함된다. 제3 세대에는 선택적 재흡수 억제제로 불리는 약물 (예컨대, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴 및 레복세틴)이 포함된다. 이들 약물은 우울증에 관련된 것으로 생각되는 세 가지 주요 모노아민 시스템 (즉, 5-HT (세로토닌), 노르아드레날린 (노르에피네프린) 및 도파민) 중 하나에 대해서만 비교적 선택적으로 작용하는 것이 특징이었다 (APP Textbook of Psychopharmacology (A.F. Schtzb erg and C.B. Nemeroff), American Psychiatric Press, 2판, (1998); Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neuroscience (F.J. Ayd., Jr.) Williams and Wilkins (1995)). 레복세틴의 항우울제 효능은 생쥐의 레스페린-유도된 안검연축 및 저체온증, β -아드레날린 수용체의 하향 조절과 노르아드레날린-연결된 아데닐레이트 시클라제의 탈감작을 방지하는 능력으로 입증된다 (M. Brunello and G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake Inhibitors," Human Psychopharmacology, vol. 13, S-13-519, Suppl. 13-519 (1998) 참조).
- <6> 브라이언 이. 레오나드의 조사에 따르면, 데시프라민, 마프로틸린, 및 로페프라민은 입증된 효능을 갖는 상대적인 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제이다. 이들 물질은 뇌의 노르아드레날린을 증가시켜, 우울증을 완화시키는 기능을 한다. 또한, 미안세린 및 미르타제핀도 시냅스전 α_2 -아드레날린수용체를 차단하여 노르아드레날린 이용성을 증가시킴으로써 항우울제-유사 효과를 나타낸다. 더욱이, 옥사프로틸린, 페졸아민, 및 토목세틴은 신경전달물질 수용체 상호작용이 없는 효과적이고 선택적인 노르에피네프린 재흡수 억제제로서, 따라서 고전적인 삼환계 항우울제의 많은 부작용 특성을 일으키지 않는다 (참조. Brian E. Leonard, "The Role of Noradrenaline in Depression: A Review," Journal of Psychopharmacology, vol. 11, no. 4 (suppl), pp.S39-S47 (1997)).
- <7> 또한, 레복세틴은 선택적인 노르에피네프린 재흡수 억제제로서, 고전적인 삼환계 항우울제의 투여와 관련된 부작용의 수를 감소시킨다. 레복세틴의 항우울제 효능은 생쥐에서 레스페린-유도된 안검연축 및 저체온증, β -아드레날린 수용체의 하향 조절과 노르아드레날린-연결된 아데닐레이트 시클라제의 탈감작을 방지하는 능력에 의해 입증된다 (참조. M. Brunello and G. Racagni, "Rationale for the Development of Noradrenaline Reuptake

Inhibitors," Human Psychopharmacology, vol. 13, Supp. 13-519 (1998)).

- <8> 레복세틴은 일반적으로 멜로니 등의 미국특허 제4,229,449호, 제5,068,433호 및 제5,391,735호 및 영국특허 제 GB2,167,407호에서 설명되며, 이 문헌들이 본원에 참고로 도입된다. 화학적으로, 레복세틴에는 키랄 중심이 두 개 있으며, 따라서 하기 이성질체 (1) 내지 (4)로 나타나는 두 쌍의 거울상이성질체로서 존재한다.

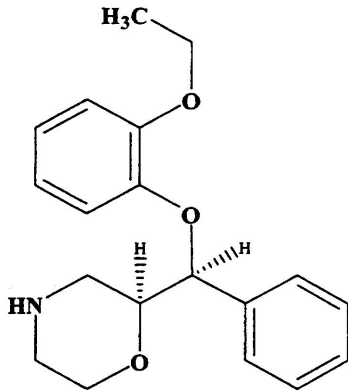
화학식 1



<9>

- <10> (R,R) 2-[(2-에톡시페녹시)(페닐)메틸]모르폴린

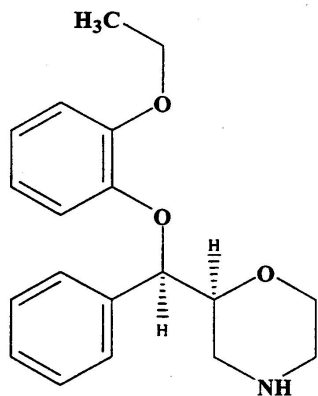
화학식 2



<11>

- <12> (S,S) 2-[(2-에톡시페녹시)(페닐)메틸]모르폴린

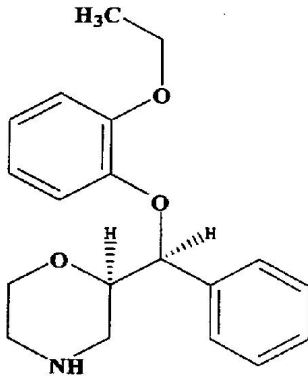
화학식 3



<13>

- <14> (R,S) 2-[(2-에톡시페녹시)(페닐)메틸]모르폴린

화학식 4



<15>

<16>

(S,R) 2-[(2-에톡시페녹시)(페닐)메틸]모르폴린

<17>

많은 유기 화합물은 광학 활성인 형태로 존재한다. 즉, 평면 편광의 면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학적으로 활성인 화합물을 설명하기 위하여, 접두어 R 및 S를 사용하여 그 키랄 중심과 관련한 분자의 절대 배열을 표시한다. 접두어 D 및 L, 또는 (+) 또는 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전 부호를 가리키며, L 또는 (-)는 화합물이 좌선성임을 의미한다. 이와는 달리, D 또는 (+)가 붙은 화합물은 우선성이다. 절대 입체화학과 거울상이성질체의 회전에 대한 명명법 사이에는 상관관계가 없다. 따라서, D-락트산은 (-)-락트산과 동일하며, L-락트산은 (+)-락트산과 동일하다. 소정의 화학 구조에서, 거울상이성질체의 각 쌍은 서로 중첩되지 않는 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 또한, 특정의 입체이성질체는 한 거울상이성질체로 지칭할 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물로 불리운다.

<18>

입체화학적 순도는 가장 빈번히 처방되는 대부분의 약물이 키랄성을 나타내는 제약 분야에서 중요하다. 예를 들면, 베타-아드레날린 차단제인 프로프라놀롤의 L-거울상이성질체는 D-거울상이성질체보다 100 배 더 효과적이라고 알려져 있다. 게다가, 특정의 이성질체가 이롭거나 또는 불활성의 효과보다는 해로운 효과를 부여하는 것으로 밝혀졌기 때문에 제약학적 약물 분야에서 광학 순도는 중요하다. 예를 들면, 탈리도미드의 D-거울상이성질체가 임신동안 조병 (morning sickness)의 치료를 위하여 처방될 때 안전하며 효과적인 진정제인 반면, 그 대응하는 L-거울상이성질체는 잠재적인 기형발생제로 생각되고 있다.

<19>

두 키랄 중심이 한 분자에 존재할 때, 4개의 가능한 입체이성질체 (R,R), (S,S), (R,S), 및 (S,R)이 있다. 이들 중, (R,R) 및 (S,S)는 한 쌍의 거울상이성질체 (서로 거울상)의 일례로서 통상적으로 임의의 다른 거울상이성질체 쌍과 같은 화학적 특성과 용점을 공유한다. 그러나, (R,R) 및 (S,S)의 거울상은 (R,S) 및 (S,R)과 중첩되지 않는다. 이러한 관계를 부분입체이성질체라 부르며, (S,S) 분자는 (R,S) 분자의 부분입체이성질체이고, 반면에 (R,R) 분자는 (S,R) 분자의 부분입체이성질체이다.

<20>

현재, 레복세틴은 단지 거울상이성질체 (R,R) 및 (S,S)가 1:1의 비율인 라세미 혼합물로서만 상업적으로 시판되며, 본원에서 참조되는 일반명 "레복세틴"은 이러한 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 의미한다. 레복세틴은 EDRONAX (등록상표), PROLIFT (등록상표), VESTRA (등록상표) 및 NOREBOX (등록상표)라는 상품명으로 상업적으로 시판된다. 앞서 언급한 것처럼, 레복세틴은 인간 우울증의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. 경구 투여된 레복세틴은 쉽게 흡수되며, 일일 1회 또는 2회 투여를 필요로 한다. 바람직한 성인 일일 투여량은 약 8 내지 약 10 mg 범위이다. 어린이의 경우 레복세틴의 효과적인 일일 투여량은 더 작으며, 통상적으로 약 4 내지 약 5 mg의 범위이다. 그러나, 각 환자의 최적 일일 투여량은 환자의 크기, 환자가 섭취할 다른 의약, 특정 질환의 정제 및 심각성, 및 환자의 다른 모든 환경을 치료 의사가 고려하여 결정되어야 한다.

<21>

그러나, 레복세틴의 투여는 약물-약물 상호작용과 관련된 바람직하지 못한 부작용 및, 예를 들면, 어지럼증, 불면증, 실신감, 혈압 변화, 발한, 위장관 장애, 남성의 성기능 장애, 특정한 항콜린성 유사 효과 (예를 들면, 빈맥 및 요폐)와 같은 다른 바람직하지 못한 효과를 초래할 수 있다. 이러한 부작용은 부분적으로 레복세틴이 노르에피네프린 재흡수의 억제에 충분히 높은 선택도를 갖지 못하기 때문에 일어나는 것으로 밝혀졌다. 달리 말하면, 레복세틴은 바람직하지 못한 부작용의 원인이 되기에 충분한 정도로 세로토닌 및 도파민과 같은 다른 모노아민의 재흡수를 차단한다.

<22>

다른 항우울제가 노르에피네프린 재흡수의 억제에 높은 약물학적 선택도를 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들

면, 옥사프로틸린은 세로토닌 재흡수와 비교하여 노르에피네프린 재흡수의 억제에 대하여 K_i 값의 비율을 기준으로 약 4166의 약물학적 선택도를 갖는다. 데시프라민의 해당 약물학적 선택도는 약 377이며, 마프로틸린의 경우 약 446이다 (참조. Elliott Richelson and Michael Pfenning, "Blockade by Antidepressants and Related Compounds of Biogenic Amine Uptake in Rat Brain Synaptosomes: Most Antidepressants Selectively Block Norepinephrine Uptake," European Journal of Pharmacology, vol. 14, pp.277-286 (1984)). 옥사프로틸린, 데시프라민 및 마프로틸린의 상대적으로 높은 선택도에도 불구하고, 이들 및 다른 공지된 물질들은 이들이 또한 해로운 부작용의 원인이 되기에 충분한 정도로 다른 신경전달물질의 수용체를 바람직하지 못하게 차단한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <23> 따라서, 당 분야에서는 종래의 노르에피네프린 재흡수 억제제와 관련된 불리한 부작용을 감소시키거나 또는 제거하면서 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한 다양한 질환을 앓고 있는 개인을 치료하는 방법에 대한 요구가 존재한다. 또한, 세로토닌 및 도파민과 같은 다른 신경전달물질에 비하여 노르에피네프린의 재흡수를 선택적으로 억제하는 방법에 대한 요구가 존재한다. 구체적으로, 당 분야에서는 높은 선택도의 (하나의 재흡수 부위), 특이적이고 (다른 수용체에서는 활성이 없음), 효과적인 노르에피네프린 재흡수 억제제에 대한 요구가 존재한다. 더욱이, 높은 선택도의 효과적인 노르에피네프린 재흡수 억제제를 함유하는 제약 조성물에 대한 요구가 존재한다. 또한, 이러한 제약 조성물을 함유하는 의약품, 이러한 의약품의 제조에서 상기 조성물의 사용에 대한 요구가 존재한다.

과제 해결수단

- <24> 발명의 요약
- <25> 본 발명은 일반적으로 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한, 더욱 구체적으로는 노르에피네프린의 선택적이고, 특이적이며, 효과적인 억제가 유익한 다양한 질환을 치료하거나 또는 예방하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 더욱 특별하게는, 본 발명은 레복세틴 또는 그의 광학적으로 순수한 (S,S) 입체이성질체와 같은 화합물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질환의 효과적인 치료 또는 예방에 관한 것이다.
- <26> 따라서, 본 발명의 한 구현에는 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 노르에피네프린의 재흡수를 선택적으로 억제하는 방법에 관한 것이다.
- <27> 본 발명의 또 다른 구현에는 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한 다양한 질환을 앓고 있는 인간을 치료하거나, 상기 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- <28> 본 발명의 또 다른 구현에는 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물로부터, 중독성 장애 (알콜, 니코틴 및 다른 정신활성 물질에 기인한 질환 포함) 및 금단 증후군, 적응 장애 (우울병, 불안, 혼재성 불안우울병, 행실 장애, 및 혼재성 행실우울 장애 포함), 연령 관련 학습 및 정신 장애 (알츠하이머병 포함), 신경성 식욕부진, 무감동, 전반적인 의학적 상태에 기인한 주의력 결핍 (또는 다른 인지) 장애, 주의력 결핍 행동과다 장애 (ADHD), 양극성 장애, 신경성 대식증, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 만성 통증, 행실 장애, 순환성기분 장애, 우울증 (청년기 우울증 및 경우우울증 포함), 기분저하 장애, 섬유훈통 및 기타 신체형 장애 (신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체이형 장애, 미분화 신체형 장애, 및 신체형 NOS 포함), 범불안 장애 (GAD), 실금 (즉, 복잡성 실금, 진성 복잡성 실금, 및 혼합성 실금), 흡입 장애, 중독 장애 (알콜 중독), 조병, 편두통, 비만 (즉, 비만 또는 과체중 환자의 중량을 감소시키는 것), 강박 장애 및 관련 범주 장애, 반항성 도전 장애, 공황 장애, 말초신경병증, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애 (즉, 월경전 증후군 및 말기 황체기 불쾌 장애), 정신병성 장애 (정신분열증, 정신분열정동 및 정신분열형 장애 포함), 계절 정동 장애, 수면 장애 (예컨대, 수면발작 및 야뇨증), 사회 공포증 (사회 불안 장애 포함), 특정 발달 장애, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) "고갈 (poop out)" 증후군 (즉, SSRI 요법에 대한 반응이 만족스러운 초기

이후에 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자인 경우), 및 TIC 장애 (뚜렛 질환)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 신경계 질환을 치료하거나 예방하기 위한 의약을 제조하는 방법에 관한 것이다.

<29> 본 발명의 또 다른 구현에는 상기 언급된 하나 이상의 신경계 질환을 치료하거나 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

<30> 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상인 화합물의 일례는 실질적으로 (R,R) 입체이성질체가 없는 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴이다. 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴으로 처리된 개인은 (R,R) 및 (S,S) 레복세틴의 라세미 혼합물의 투여와 관련된 특성의 불리한 부작용을 경험하지 않는다. 따라서, 본 발명은 노르에피네프린 재흡수를 선택적으로 억제하기 위하여 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 인간에게 투여하여 레복세틴의 라세미 혼합물의 투여에 의하여 초래되는 부작용을 조절하거나, 감소시키거나, 또는 제거하는 것을 포함한다.

<31> 더욱 구체적으로, 본 발명의 또 다른 구현에는 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한 인간 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 본 방법은 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량, 통상적으로 약 0.5 mg/일 내지 약 10 mg/일을 투여하는 단계를 포함한다. 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴은 (R,R) 레복세틴이 실질적으로 없다.

<32> 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴은 (R,R) 및 (S,S) 레복세틴의 라세미 혼합물을 이용하는 선행의 치료 또는 예방 방법에 비해 이롭다. 특히, (R,R) 및 (S,S) 입체이성질체의 라세미 혼합물을 함유하는 조성물에 비해 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하는 조성물을 사용하는 처리가 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 데 있어서 약 5 내지 약 8.5 배 더 효과적인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 더욱 낮은 투여량에서 재흡수 차단이 달성될 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 사용하기 때문에, 라세미 혼합물 (즉, 상업적으로 시판되는 레복세틴)의 일반적인 일일 투여량을 실질적으로 약 50% 내지 약 80% 감소시키는 것을 허용할 수 있다. 이외에, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 이용한 치료는 노르에피네프린의 재흡수 억제에 대한 (S,S) 레복세틴의 높은 선택도와 효능 때문에 상기 치료와 관련된 바람직하지 못한 불리한 부작용의 수를 감소시킬 수 있다.

<33> 본 발명의 또 다른 구현에는 라세미 레복세틴의 치료적 유효 투여량을 개인에게 투여하는 단계를 포함하는 적응 장애, 연령 관련 학습 및 정신 장애, 신경성 식욕부진, 무감동, 전반적인 의학적 상태에 기인한 주의력 결핍 장애, 양극성 장애, 신경성 대식증, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 만성 통증, 순환성기분 장애, 기분저하 장애, 섬유근통 및 기타 신체형 장애, 실금, 조병, 편두통, 비만, 말초신경병증, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 정신병성 장애, 계절 정동 장애, 수면 장애, 특정 발달 장애, SSRI "고갈 (poop out)" 증후군, 및 TIC 장애 중 하나 이상의 신경계 질환을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 구현에는 레복세틴을 포함하는 조성물로부터 상기 언급된 신경계 질환 중 하나 이상을 치료하거나 예방하기 위한 의약을 제조하는 방법 및 의약의 제조에서의 레복세틴의 용도에 관한 것이다.

<34> 본 발명의 추가의 이점 및 특징은 실시예 및 첨부된 청구의 범위와 관련하여 하기 상세한 설명의 개요로부터 당 분야의 숙련자에게 자명해질 것이다. 그러나 본 발명은 다양한 형태의 구현예가 용인되며, 본원에서 설명된 특정 구현예는 예시적인 것일 뿐 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니라는 이해하에서 본 발명의 특정 바람직한 구현예가 이하에서 설명된다는 것에 주의하여야 한다.

<35> 바람직한 구현예의 상세한 설명

<36> 레복세틴은 중추신경계 상에 활성인 공지된 화합물로서, 항우울제로서 사용되어 왔다. 지금까지, 레복세틴의 사용은 우울증, 반항성 도전 장애, 주의력 결핍/행동과다 장애, 및 행실 장애의 치료에 제한되었다. 이러한 제한된 치료는 국제특허 공보 제W099/15163호, 제W095/15176호 및 제W099/15177호에서 개시된다. 이러한 치료 방법은 (S,S) 및 (R,R) 레복세틴 입체이성질체의 라세미 혼합물의 투여에 제한된다.

<37> 레복세틴은 대부분의 항우울제처럼 작용하지 않는다. 삼환계 항우울제, 심지어는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)와도 달리, 레복세틴은 8-OH-DPAT 저체온증 실험에서 효과가 없으며, 이는 레복세틴이 SSRI가 아님을 가리킨다 (Brain E. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression." European-Neuropsychopharmacol, 7 Suppl. 1 pp. S11-6 and S71-3 (April 1997)). 레복세틴은 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제이며, 단지 최저의 세로토닌 재흡수 억제 활성을 가지며, 도파민 재흡수 억제 활성은 없다. 레복

세틴은 상이한 동물 모델에서 항콜린 결합 활성을 나타내지 않으며, 모노아민 옥시다제 (MAO) 억제 활성은 실질적으로 없다. 라세미 레복세틴은 약 80의 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도를 나타낸다. K_i 값은 하기에서 더욱 자세하게 논의된다.

- <38> 본 발명의 또 다른 구현에는 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 노르에피네프린의 재흡수를 선택적으로 억제하는 방법을 포함한다.
- <39> 본 발명의 또 다른 구현에는 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한 질환, 장애, 및 증상 (하기에서 더욱 자세하게 설명됨)의 치료 또는 예방에 유용하다. 이러한 화합물의 일례는 레복세틴의 광학적으로 순수한 (S,S) 입체이성질체, 또는 그의 제약상 유효한 염이다.
- <40> 노르에피네프린 재흡수 부위에 결합하는 화합물의 선택도를 측정하기 위하여, 세로토닌 재흡수 부위에 대한 화합물의 억제 상수 (또는 K_i 값)를 노르에피네프린 재흡수 부위에 대한 K_i 값으로 나누었다. 노르에피네프린 재흡수에 대한 낮은 K_i 의 값은 노르에피네프린 수용체에 대한 큰 결합 친화도를 가리킨다. 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i) 비율이 큰 것은 노르에피네프린 수용체 결합에 대한 높은 선택도를 시사한다. 이에 따라, 본 발명은 상기 언급한 것처럼 세로토닌 (K_i)/노르에피네프린 (K_i)의 약물학적 선택도가 약 5000 이상, 바람직하게는 약 10,000 이상, 더욱 바람직하게는 약 12,000 이상인 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 더욱이, 12,000 이상, 예컨대 25,000, 50,000, 75,000 및 심지어는 100,000 이상의 선택도 값이 또한 이로운 것으로 고려된다.
- <41> 본 발명에 따라 유효량으로 사용될 때, 본 발명의 조성물은 노르에피네프린 재흡수 부위에 대하여 선택적이며, 바람직하지 못한 부작용과 관련된 수용체, 예를 들면 세로토닌 및 도파민 수용체의 현저한 차단을 초래하지 않는다. 달리 말하면, 노르에피네프린 재흡수를 억제할 수 있는 본 발명의 조성물의 투여량은 기본적으로 다른 신경전달물질 수용체의 차단을 이끌어내는데 유효하지 않다. 통상적으로 나노몰 (nM)의 단위로 보고되는 억제 상수 (K_i)는 문헌 (Y.C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC_{50}) of an Enzymatic Reaction," *Biochemical Pharmacology*, vol. 22, pp. 3099-3108 (1973))에 기재된 방법에 따라 IC_{50} 값으로부터 계산되었다.
- <42> 본 발명의 또 다른 구현에는 노르에피네프린 재흡수의 억제가 이로운 증상을 치료하거나 또는 예방하기 위하여 레복세틴의 광학적으로 순수한 (S,S) 입체이성질체를 사용하는 효과적인 방법에 관한 것이다. (S,S) 레복세틴은 노르에피네프린 재흡수의 효과적이고, 선택적인 억제제이며, 따라서 투여 수준은 라세미 레복세틴에 비하여 실질적으로 감소될 수 있다. 이외에, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴이 처리된 개인은 (R,R) 및 (S,S) 레복세틴의 라세미 혼합물의 투여와 관련된 특정의 부작용을 경험하지 않는다. 이에 따라, 본 발명의 또 다른 구현에는 노르에피네프린의 재흡수를 억제하고, 라세미 레복세틴의 투여와 관련된 부작용을 조절하거나, 감소하거나 또는 제거하기 위하여 인간에게 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴의 치료량을 투여하는 것이 포함된다.
- <43> 본 발명의 또 다른 구현에는 노르에피네프린 재흡수를 억제하는 것이 유익한 인간 증상을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 약 0.1 mg/일 내지 약 10 mg/일, 바람직하게는 약 0.5 mg/일 내지 약 10 mg/일의 총 투여량의 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴 또는 그의 제약상 허용되는 염을 개인에게 투여, 바람직하게는 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- <44> 본원에서 사용된 용어 "레복세틴"은 레복세틴의 (R,R) 및 (S,S) 거울상이성질체의 라세미 혼합물을 의미한다. 대조적으로, 용어 "(S,S) 레복세틴"은 (S,S) 입체이성질체만을 의미한다. 유사하게, 용어 "(R,R) 레복세틴"은 (R,R) 입체이성질체만을 의미한다.
- <45> 본원에서 사용된 용어 "광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴" 및 "그의 (R,R) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 조성물이 (R,R) 레복세틴에 비하여 더욱 큰 비율의 (S,S) 레복세틴을 함유함을 의미한다. 바람직한 구현예에서, 상기 용어는 조성물이 90 중량% 이상의 (S,S) 레복세틴 및 10 중량% 이하의 (R,R) 레복세틴을 함유

함을 의미한다. 더욱 바람직한 구현예에서, 상기 용어는 조성물이 97 중량% 이상의 (S,S) 레복세틴 및 3 중량% 이하의 (R,R) 레복세틴을 함유함을 의미한다. 더 더욱 바람직한 구현예에서, 상기 용어는 조성물이 99 중량% 이상의 (S,S) 레복세틴 및 1 중량% 이하의 (R,R) 레복세틴을 함유함을 의미한다. 가장 바람직한 구현예에서, 본원에서 사용된 용어 "광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴" 및 "그의 (R,R) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 조성물이 99 중량%를 초과하는 (S,S) 레복세틴을 함유함을 의미한다. 상기 비율은 조성물에 존재하는 레복세틴의 총량을 기준으로 한다. 용어 "(R,R) 레복세틴이 실질적으로 없는", "레복세틴의 실질적으로 광학적으로 순수한 (S,S) 입체이성질체", "실질적으로 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴", "레복세틴의 광학적으로 순수한 (S,S) 입체이성질체" 및 "광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴"에도 또한 상기 언급된 양이 적용된다.

<46> 용어 "제약상 허용되는 염" 또는 "그의 제약상 허용되는 염"은 유기 및 무기산, 및 염기를 포함하여 제약상 허용되는 산 또는 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 본 발명에서 사용된 활성 화합물 (즉, (S,S) 레복세틴)은 염기성이기 때문에, 염은 제약상 허용되는 산으로부터 제조될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 산에는 아세트산, 벤젠술폰산 (베실레이트), 벤조산, p-브로모페닐술폰산, 캄포술폰산, 카본산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산 (메실레이트), 뮤신산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등이 포함된다. 따라서, (S,S) 레복세틴의 이러한 제약상 허용되는 염의 예에는 아세테이트, 벤조에이트, β-히드록시부티레이트, 비스페이트, 비스파이트, 브로마이드, 부탄-1,4-디오에이트, 카포에이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, 요오다이드, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 옥살레이트, 페닐부티레이트, 페닐프로이오네이트, 포스페이트, 프탈레이트, 필라세테이트, 프로판술포네이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 피로술포네이트, 세바케이트, 수베레이트, 숙시네이트, 술포이트, 술파이트, 술포네이트, 타르트레이트, 크실렌술포네이트 등이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다. (S,S) 레복세틴의 바람직한 제약상 염은 메탄술폰산을 사용하여 제조되는 메탄술포네이트 (즉, 메실레이트)이다.

<47> 레복세틴과 관련하여 용어 "부작용", "불리한 효과" 및 "불리한 부작용"에는 어지럼증, 불면증, 실신감, 혈압 변화, 위장관 장애, 남성의 성기능 장애, 추체외로 부작용, 특정의 항콜린성 유사 효과 (예를 들면, 빈맥, 흐린 시력), 및 약물-약물 상호작용과 관련된 바람직하지 못한 부작용이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다.

<48> 본원에서 사용된 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 (a) 질환, 장애 및(또는) 증상에 걸릴 수 있느냐, 아직 진단되지 않은 인간에게서 질환, 장애, 또는 증상이 발생하는 것을 예방하고; (b) 질환, 장애 또는 증상을 억제, 즉 그 발생을 저지하고; (c) 질환, 장애 또는 증상을 완화, 즉 질환, 장애 및(또는) 증상의 후퇴를 초래하는 것을 의미한다. 달리 말하면, 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 구축된 증상의 치료뿐만 아니라, 다른 용어로 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"의 예방으로 확장된다. 이에 따라, 용어 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"의 사용은 예를 들면 편두통과 같은 상기 언급된 증상을 과거에는 앓았지만 조성물의 투여 시기에는 앓고 있지 않은 사람에게 투여하는 것일 수 있다. 단순히, 하기에서 사용되는 용어 "증상"은 증상, 질환, 및 장애를 포함한다.

<49> 본 발명의 방법 및 조성물은 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 것이 유익한 인간 증상을 치료하는 데 유용하다. 상기 방법은 약 0.1 mg/일 내지 약 10 mg/일의 선택적 화합물의 총 투여량을 제공하기에 충분한 양의 본 발명의 조성물을 개인에게 투여, 바람직하게는 경구 투여하는 단계를 포함한다.

<50> 더욱 구체적으로, 본 발명 조성물 (예를 들면, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하는 조성물)의 투여는 중독성 장애 (알콜, 니코틴 및 다른 정신활성 물질에 기인한 질환 포함) 및 금단 증후군, 적응 장애 (우울병, 불안, 혼재성 불안우울병, 행실 장애, 및 혼재성 행실우울 장애 포함), 연령 관련 학습 및 정신 장애 (알츠하이머병 포함), 신경성 식욕부진, 무감동, 전반적인 의학적 상태에 기인한 주의력 결핍 (또는 다른 인지) 장애, 주의력 결핍 행동과다 장애 (ADHD), 양극성 장애, 신경성 대식증, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 만성 통증, 행실 장애, 순환성기분 장애, 우울증 (청년기 우울증 및 경우울증 포함), 기분저하 장애, 섬유근통 및 기타 신체형 장애 (신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체이형 장애, 미분화 신체형 장애, 및 신체형 NOS 포함), 범불안 장애 (GAD), 실금 (즉, 복잡성 실금, 진성 복잡성 실금, 및 혼합성 실금), 흡입 장애, 중독 장애 (알콜 중독), 조병, 편두통, 비만 (즉, 비만 또는 과체중 환자의 중량을 감소시키는 것), 강박 장애 및 관련 범주 장애, 반항성 도전 장애, 공황 장애, 말초신경병증, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애 (즉, 월경전 증후군 및 말기 황체기 불쾌 장애), 정신병성 장애 (정신분열증, 정신분열정동 및 정신분열형

장애 포함), 계절 정동 장애, 수면 장애 (예컨대, 수면발작 및 야뇨증), 사회 공포증 (사회 불안 장애 포함), 특정 발달 장애, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) "고갈 (poop out)" 증후군 (즉, SSRI 요법에 대한 반응이 만족스러운 초기 이후에 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자인 경우), 및 TIC 장애 (뚜렛 질환)을 포함하나 이들에 제한되지 않는 다양한 인간 증상을 치료하는데 효과적이다.

<51> 본 발명의 조성물의 투여는 중독성 장애 및 금단 증후군, 적응 장애, 무감동, 주의력 결핍 행동과다 장애, 의학 증상에 기인한 주의력 결핍 장애, 신경성 대식증, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 우울증, 기분저하 장애, 범불안 장애 (GAD), 니코틴 중독, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 정신분열정동 장애, 및 SSRI "고갈 (poop out)" 증후군의 치료에 매우 효과적이다. 더욱이, (S,S) 레복세틴의 투여는 중독성 장애 및 금단 증후군, 무감동, 주의력 결핍 행동과다 장애, 의학 증상에 기인한 주의력 결핍 장애, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 기분저하 장애, 우울증, 니코틴 중독, 비만, 외상후 스트레스 장애, 및 SSRI "고갈 (poop out)" 증후군의 치료 또는 예방에 특히 효과적이다.

<52> 또한, 본원의 "니코틴 중독"을 위한 치료에는 금연을 위한 치료가 포함된다. 많은 상기 인간 증상은 일반적으로 미국 정신과 협회가 그들의 문헌 ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders," 4th ed. rev. (Washington D.C. 1994))에서 설명하고 있으며, 그 개시 내용이 본원에 참고로 도입된다. 중독과 흡입과 관련된 장애를 포함하여 중독성 장애 및 니코틴 중독의 일반적인 설명은 많은 표준 참고 문헌 (예컨대, R.E. Hales et al., "The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry," 3d. ed. (1999))에서 발견될 수 있으며, 이러한 개시 내용이 본원에 참고로 도입된다.

<53> 본 발명의 조성물은 또한 편두통을 치료하는 데 사용될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 조성물은 증상 치료제의 효과를 촉진하거나 또는 이들 의약의 필요한 투여량 (및 부작용)을 감소시키기 위해 다른 의약 (증상 치료제 포함)과 함께 투여되는 보강제로서, 기존의 두통 증후의 치료, 두통의 발생, 강도 및 기간을 예방하기 위한 치료, 편두통의 발생 또는 기간을 방지하거나 감소시키기 위한 예방적 용도를 포함하는 편두통 환자 또는 편두통을 앓고 있는 사람의 두통을 치료하는 데 사용될 수 있다.

<54> 본 발명의 조성물의 바람직한 구현예에는 (S,S) 레복세틴이 포함된다. 상업적으로 시판되는 레복세틴은 2-[(2-에톡시페녹시)(페닐)메틸]모르폴린의 (R,R) 및 (S,S) 거울상이성질체의 라세미 혼합물인 것으로 알려져 있다. 이제, (S,S) 입체이성질체가 노르에피네프린의 재흡수 억제와 관련하여 가장 활성이 있으며, 가장 선택적인 입체이성질체인 것을 발견하였다. 이외에, 광학적으로 순수한 물질 (즉, 그 (R,R) 부분입체이성질체의 실질적인 부재하에서)로서 본원에서 설명된 투여량으로 개인에게 투여될 때, 개인은 상업적으로 시판되는 레복세틴의 투여와 관련된 많은 불리한 부작용을 경험하지 않는다. 더욱이, (S,S) 및 (R,R) 거울상이성질체가 세로토닌 신경 전달물질에 비하여 노르에피네프린 신경전달물질에 대한 역전된 선택도를 가지며, 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는데 (R,R) 거울상이성질체 또는 (S,S) 및 (R,R) 거울상이성질체의 라세미 혼합물보다 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴이 더욱 현저히 효과적이라는 것을 또한 발견하였다.

<55> 구체적으로, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하는 조성물은 노르에피네프린 재흡수를 억제하는데 (S,S) 및 (R,R) 입체이성질체의 라세미 혼합물을 함유하는 조성물보다 약 5 내지 약 8.5 배 더욱 효과적이라는 것을 발견하였다. 이에 따라, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 사용하는 경우 라세미 혼합물 (즉, 상업적으로 시판되는 레복세틴)의 통상적인 일일 투여량은 약 50% 내지 약 80% 감소될 수 있다. 투여량의 감소는 효능의 감소를 초래하지 않으면서 다양한 불리한 부작용의 감소 또는 제거가 관찰되었다.

<56> 특히, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴은 세로토닌 재흡수에 비하여 노르에피네프린 재흡수를 선택적으로 억제하기 때문에 세로토닌 재흡수와 관련된 불리한 부작용은 감소되거나 또는 제거된다. 이러한 부작용에는, 위장관 장애, 불안, 성적 부전, 및 약물-약물 상호작용과 관련된 바람직하지 못한 부작용이 포함되나 이들에 제한되지 않는다.

<57> 레복세틴의 라세미 혼합물의 합성은 멜로니 등의 미국특허 제4,229,449호에 개시되어 있다. 개별적인 레복세틴의 입체이성질체는 일반적으로 당 분야의 숙련자에게 공지된 통상적인 방법을 사용하여 거울상이성질체의 라세미 혼합물을 분할함으로써 수득될 수 있다. 이러한 방법에는 영국 특허 제GB2,167,407호에 기재된 단순 결정법 및 크로마토그래피 기술에 의한 분할이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다.

<58> 높은 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제를 임의의 제제화없이 직접 투여하는 것이 가능하지만, 조성물은 바람직하게는 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제를 포함하는 의약 형태로 투여된다. 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐, 환제, 분말 또는 과립과 같은 경구 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한

제약 분야에 공지된 형태를 사용하여 비경구적 (예를 들면, 피하, 정맥내 또는 근육내)으로 도입될 수 있다. 본 발명은 조성물은 또한 좌제 또는 요도 좌제와 같은 형태로 직장내 또는 질내 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 활성 성분을 함유하는 "패치"를 사용하여 국소적으로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 경피 전달 패치를 사용하여 본 발명의 조성물을 연속식, 펄스식 또는 회답식(on-demand) 주입으로 조절된 양으로 제공할 수 있다. 경피 전달 패치의 구성 및 사용은 제약 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들면 미국특허 제3,742,951호, 제3,797,494호, 제3,996,934호, 제4,031,894호 및 제5,023,252호에서 설명된다.

<59> 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제를 함유하는 본 발명의 조성물 또는 제약 조성물을 직접 또는 간접적으로 뇌에 도입하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 직접적인 기술은 일반적으로 적합한 약물 전달 카테터를 혈액-뇌 장벽을 우회하도록 뇌실계에 위치시키는 것을 포함한다. 이러한 생물학적 인자의 신체 특정 해부학적 부위로의 수송에 사용되는 적합한 전달 시스템 중 하나는 미국특허 제5,011,472호에 설명되어 있으며, 이 문헌이 본원에 참고로 도입된다.

<60> 일반적으로, 본 발명 조성물의 바람직한 투여 경로는 일일 1회 또는 2회 경구투여이다. 본 발명의 조성물을 사용하여 환자를 치료하기 위한 투여 요법 및 양은 예를 들면 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 조건, 증상의 심각도, 투여 경로 및 사용되는 구체적인 화합물, 라세미체 또는 순수한 거울상이성질체를 포함하는 다양한 요인에 따라 선택된다. 당업자인 의사 또는 정신과 의사는 증상의 진전을 방지하거나 정지하기 위한 화합물의 유효한 (즉, 치료적) 양을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 그런 진행하에서, 의사 또는 정신과 의사는 먼저 비교적 낮은 투여량을 사용하면서, 후속적으로 최대 반응이 얻어질 때까지 투여량을 증가시킬 수 있을 것이다.

<61> 경구 투여에 적합한 제약 조성물은 각각 지정된 양의 활성 성분을 분말 또는 과립으로서, 또는 수성 액체, 비수성 액체, 유-중-수 에멀션 또는 수-중-유 액체 에멀션 중의 용액 또는 현탁액으로서 함유하는 샤세 (sachet), 정제, 캡슐, 환제, 또는 에어로졸 분무액과 같은 임의의 편리한 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 필요하거나 바람직한 성분을 구성하는 하나 이상의 담체와 활성 화합물을 긴밀하게 조합시키는 단계를 포함하는 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 조성물은 활성 성분을 액체 담체나 미분 고체 담체, 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합하고, 그 후 필요하다면 생성물을 목적 형태로 성형함으로써 제조된다.

<62> 예를 들면, 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분을 사용하는 압착 또는 성형 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 적합한 기계 중의 활성 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태로 압착함으로써 압착된 정제가 제조될 수 있다. 그후, 압착된 자유-유동 형태는 선택적으로 결합제, 희석제, 윤활제, 붕해제, 비등제, 색소, 감미제, 습윤제, 및 제약 조성물에 통상적으로 존재하는 비독성의 약물학적 불활성 물질과 혼합될 수 있다. 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계중에서 성형함으로써 성형된 정제가 제조될 수 있다.

<63> 제약 제조에 사용하기에 적합한 결합제에는 예를 들면 전분, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 아라비아 검, 트라가칸트, 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 제약 제조에 사용하기에 적합한 희석제에는 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨 및 셀룰로오스가 포함된다. 제약 제조에 사용하기에 적합한 윤활제에는 예를 들면 실리카, 활석, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 및(또는) 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 제약 제조에 사용하기에 적합한 붕해제에는 예를 들면 전분, 알긴산, 및 알기네이트가 포함된다. 제약 제조에 사용하기에 적합한 습윤제에는 예를 들면 레시틴, 폴리소르베이트, 및 라우릴설페이트가 포함된다. 일반적으로, 당 분야의 당업자에게 공지된 임의의 비등제, 색소 및(또는) 감미제가 제약 조성물의 제조에 사용될 수 있다.

<64> 바람직하게는, 일일 투여량의 본 조성물 (예를 들면, 정제, 샤세 또는 캡슐)은 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하며, (R,R) 입체이성질체는 실질적으로 없다. 더욱 바람직하게는, 각 투여량의 조성물은 약 0.5 mg 내지 약 8 mg의 활성 성분인 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하며, (R,R) 입체이성질체는 실질적으로 없다. 그러나, 더더욱 바람직하게는 각 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴과 같은 활성 성분을 함유하며, (R,R) 입체이성질체는 실질적으로 없다. 이러한 투여 형태는 1회 또는 2회의 경구 투여로 약 0.5 내지 약 2.5 mg의 총 일일 투여량이 투여되도록 허용할 수 있다. 이는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 또는 2.5 mg의 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하는 정제를 허용한다.

<65> 또 다른 구현예에서, 바람직한 일일 투여량의 본 조성물 (예를 들면, 정제, 샤세 또는 캡슐)은 약 0.1 mg 내지 약 0.9 mg의 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하며, 그의 (R,R) 입체이성질체는 실질적으로 없다. 더욱 바람직하게는, 각 투여량의 조성물은 약 0.5 mg 내지 약 0.8 mg의 활성 성분인 광학적으로 순수한 (S,S) 레

복세틴을 함유하며, 그의 (R,R) 입체이성질체는 실질적으로 없다. 그러나, 더 더욱 바람직하게는 각 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 0.75 mg의 활성 성분인 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하며, 그의 (R,R) 입체이성질체는 실질적으로 없다. 이러한 투여 형태는 1회의 경구 투여로 약 0.5 내지 약 0.9 mg의 총 일일 투여량이 투여되도록 허용한다.

<66> 우울증, 니코틴 중독, 행실 장애, 반항성 도전 장애, 및(또는) 주의력 결핍 행동과다 장애를 앓고 있는 환자는 이들 또는 다른 공존하는 병리학적 증상과 상관없이 본 발명의 조성물, 구체적으로 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하는 조성물의 투여로부터 이득을 얻는다. 이들 질환의 진단 기준은 일반적으로 미국 정신과 협회에 의해 제공되며, 문헌 ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders," 4th ed. rev. (Washington D.C. 1994)) 및 국제특허 공보 제W099/15177호, 제W099/15176호 및 제W099/15163호에 공개되어 있으며, 이들 내용이 본원에 참고로 도입된다.

<67> 더욱이, 중독성 장애 및 금단 증후군, 적응 장애, 무감동, 주의력 결핍 행동과다 장애, 의학 증상에 기인한 주의력 결핍 장애, 신경성 대식증, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 우울증, 기분저하 장애, 범불안 장애 (GAD), 니코틴 중독, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애, 정신분열정동 장애, 및 SSRI "고갈 (poop out)" 증후군을 앓고 있는 환자는 본 발명의 조성물, 구체적으로 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴을 함유하는 조성물의 투여로부터 이득을 얻을 것이다.

<68> 이들 장애는 어린이, 청년 및 성인에게서 유사한 형식으로 표현된다. 따라서, 본 발명의 방법은 어린이, 청년 및 성인 환자의 치료에 효과적이다. 본 발명의 목적상, 어린이는 사춘기 연령 미만의 사람인 것으로 고려하며, 청년은 사춘기 연령과 약 18세 이하의 사람인 것으로 고려하고, 성인은 일반적으로 약 18세 이상의 사람이다. 앞서 논의한 것처럼, 각 환자의 최적 일일 투여량은 환자의 크기, 환자에게 처리되는 다른 의약, 질환의 정제 및 심각도 및 환자의 모든 다른 환경을 고려하여 치료 의사에 의하여 결정되어야 한다.

<69> 상기 설명한 것처럼, 레복세틴은 항우울제로서 작용한다. 그러나, 레복세틴은 대부분의 항우울제와 유사하게 작용하지 않는다. 삼환계 항우울제, 심지어는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)와 달리, 레복세틴은 8-OH-DPAT 저체온증 실험에서 효과가 없으며, 이는 레복세틴이 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 아님을 가리킨다. 이보다는 레복세틴은 노르아드레날린계에 선택적이다. 레복세틴은 SSRI가 아니며, 신규하고, 선택적인 노르아드레날린성 재흡수 억제제 (NRI)이다 (B. Leonard, "Noradrenaline in basic models of depression." European-Neuropsychopharmacol, 7 Suppl. 1 pp. S11-6 and S71-3 (Apr., 1997)). 대부분의 선행 세대의 약물과 달리, 레복세틴은 높은 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제이며, 단지 최저의 세로토닌 재흡수 억제 활성을 가지며, 도파민 재흡수 억제 활성은 없다. 레복세틴은 상이한 동물 모델에서 항콜린 결합 활성을 나타내지 않으며, 모노아민 옥시다제 (MAO) 억제 활성은 없다.

<70> 레복세틴은 또한 높은 효능의, 약물학적으로 특이적이고, 빠른 작용 제제이다. 조사 결과는 레복세틴이 효과적인 항레세르핀 활성을 가지며, 무스카린, 콜린, 히스타민, 및 α -아드레날린 수용체에서 임의의 감지할 수 있는 차단 작용을 나타내지 않으면서, 노르아드레날린의 재흡수에 대한 전통적인 삼환계 항우울제의 억제 특성과 β -아드레날린 수용체 기능을 탈감작할 수 있는 능력을 결합한다는 것을 시사한다. 더욱이, 레복세틴은 삼환계 항우울제보다 미주신경억제 활성을 덜 나타내며, 심장독성의 증거가 없다.

<71> 이에 따라, 본 발명의 다른 구현예에서, 라세미 레복세틴은 많은 정신 및 신경학적 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 구체적으로, 레복세틴은 공지된 약물에 의한 치료보다 더 큰 효능과 더 작은 부작용으로 다양한 정신학적 증후군 또는 장애를 치료하거나, 또는 치료 또는 예방을 강화하는데 특히 유용한 것으로 밝혀졌다. 더욱이, 레복세틴은 다른 특정 정신학적 증후군 또는 장애를 치료하거나, 또는 치료 또는 예방을 강화하는데 사용될 수 있다.

<72> 치료 유효량의 라세미 레복세틴 (또는 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 염)의 투여에 의하여 치료되거나 예방될 수 있는 정신 및 신경학적 장애에는 적응 장애 (우울병, 불안, 혼재성 불안우울병, 행실 장애, 및 혼재성 행실우울 장애 포함), 연령 관련 학습 및 정신 장애 (알츠하이머병 포함), 신경성 식욕부진, 무감동, 전반적인 의학적 상태에 기인한 주의력 결핍 (또는 다른 인지) 장애, 양극성 장애, 신경성 대식증, 만성 피로 증후군, 만성 또는 급성 스트레스, 만성 통증, 순환성기분 장애, 기분저하 장애, 섬유근통 및 기타 신체형 장애 (신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체이형 장애, 미분화 신체형 장애, 및 신체형 NOS 포함), 실금 (즉, 복잡성 실금, 진성 복잡성 실금, 및 혼합성 실금), 조병, 편두통, 비만 (즉, 비만 또는 과체중 환자의 중량을 감소하는 것), 말초 신경병증, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불쾌 장애 (즉, 월경전 증후군 및 말기 황체기 불쾌 장애), 정신병성 장애 (정신분열증, 정신분열정동 및 정신분열형 장애 포함), 계절 정동 장애, 수면 장

에 (예컨대, 수면발작 및 야뇨증), 특정 발달 장애, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) "고갈 (poop out)" 증후군, 및 TIC 장애 (뚜렛 질환)이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다.

<73> (S,S) 레복세틴과 유사하게, 라세미 레복세틴은 또한 편두통을 앓고 있는 환자를 치료하기 위하여, 특히 빈도, 기간, 강도 및 편두통으로부터 초래되는 합병증을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 더욱이, 라세미 레복세틴은 편두통을 예방하는데 사용될 수 있다.

<74> 이외에, 라세미 레복세틴은 실금 (즉, 복압성 실금, 진성 복압성 실금, 및 혼합성 실금)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 복압성 뇨실금은 기침 또는 재채기와 같은 복강내 압력을 증가시키는 임의의 작용시 수반되는 소변의 무의식적인 유실을 설명하는 증상이다. 복압성 실금은 또한, 환자가 기침을 하거나 긴장할 때, 소변의 분출액이 요도구 (개구부)로부터 새어나오는 것이 간병인에 의하여 관찰되는 임상적인 신호이다. 진성 복압성 실금은 뇨역학 실험에 의하여 진단된 요도 괄약근 부전의 병리학적 진단이다. 혼합성 실금은 절박요실금과 조합된 복압성 실금이다. 절박요실금은 방광의 복합 증상의 일부이다. 요폐는 배출 방해 (예를 들면, 높은 요도 압력), 불량한 배뇨근 (방광근) 신축성, 또는 배뇨근 수축과 요도 이완의 협조 부족에 기인할 수 있다.

<75> 레복세틴의 라세미 형태는 잘 용인될 수 있으며, 넓은 안전성 범위를 갖는다. 라세미 레복세틴은 환자당 일일 약 2 내지 약 20 mg (mg/일), 바람직하게는 약 4 내지 약 10 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 6 내지 약 10 mg/일 범위의 양으로 개인에게 투여될 수 있다. 제형 및 개인의 장애를 기준으로 총 일일 투여량이 일 2회까지 소량으로 투여될 수 있다. 레복세틴은 통상적으로 경구, 예를 들면 정제 형태로 투여되나, 비경구, 경피, 직장내, 또는 질내 투여될 수 있다.

<76> 라세미 레복세틴의 바람직한 투여 방법은 일일 1회 또는 2회의 경구 투여이다. 또한, 약 2, 4, 6, 8, 10 또는 12 mg/일 또는 그의 분획 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 아침에 약 4 mg, 오후 또는 저녁에 약 2 또는 약 4 mg이 적합한 투여일 수 있다. 몇몇 환자의 경우, 이상적인 투여량은 아침에 약 3 내지 약 5 mg과 오후의 약 3 내지 약 5 mg일 수 있다. 숙련된 의사 또는 정신과 의사는 명백한 투여 수준을 결정할 수 있다. 이상적인 투여량은 일반적으로 임상 실험 및 특정 환자의 요구를 평가하여 결정된다.

<77> 본 발명의 방법에 따라, 라세미 레복세틴은 또한 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 투여될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염" 또는 "그의 제약상 허용되는 염"은 상기 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴의 염과 관련하여 설명된 것과 같은 유기 및 무기산 및 염기를 포함하는 제약상 허용되는 산 또는 염기로부터 제조된 염을 의미한다. 레복세틴의 바람직한 제약상 염은 메탄술폰산을 사용하여 제조되는 메탄술포네이트 (즉, 메실레이트)이다.

<78> 상기 장애의 치료 또는 예방은 질환 또는 장애의 증후를 감소시키는 방법 및 형태로 레복세틴을 투여하는 것을 포함한다. 통상적으로, 어린이, 청년 및 성인에 의해 나타난 증후는 서로 유사하다. 따라서, 상기 논의한 것처럼, 본 발명의 방법은 어린이, 청년 및 성인 환자의 치료에 효과적이다.

효 과

<79> 라세미 레복세틴 및 (R,R) 레복세틴 모두에 비하여 (S,S) 거울상이성질체의 놀랍게도 높은 효능은 현재 일일 투여량의 레복세틴 (라세미체)의 약 10% 내지 약 20%인 노르에피네프린 재흡수 억제제, 즉 (S,S) 레복세틴의 유효 투여량을 처방하여 노르에피네프린 부위에서의 동일한 재흡수 억제를 달성할 수 있는 능력을 치료 의사에게 제공한다. 이외에, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴의 놀랍게도 높은 억제 선택도는 기본적으로 억제를 노르에피네프린 재흡수로 제한하여 세로토닌 재흡수 부위에서의 억제와 다른 수용체에서의 차단과 관련된 불리한 부작용을 감소시킨다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<80> 실시예

<81> 본 실시예는 본 발명에 따른 조성물의 우수한 약물학적 선택도 및 효능을 입증한다. 더욱 구체적으로, 본 실시예는 (R,R) 입체이성질체 및 라세미 레복세틴에 비하여 (S,S) 레복세틴의 우수한 약물학적 선택도 및 효능을 입증한다.

<82> 중량 약 250 내지 약 300 mg의 스프라그-돌리 쥐를 목을 베어 대뇌 피질 조직을 즉시 분리하였다. 대뇌 피질을 각 0.32 몰 (M) 수크로스를 함유하는 9 부피의 매질에서 회전 막자를 사용하여 균질화하였다. 수득된 균질물을 약 4 °C에서 10분 동안 1000x g로 원심분리하였다. 상층액을 모아 약 4 °C의 온도에서 약 20분 동안 20,000x g

로 원심분리하였다. 원심분리 단계에서 생성된 단백질 펠렛을 약 2 mg 단백질/ml 완충액의 농도가 되도록 크랩스-헤이프스 (Kreb's-Hepes) 완충액에 재현탁하였다. 완충액은 약 pH 7.0으로 유지하였으며, 20 mM Hepes, 4.16 mM NaHCO₃, 0.44 mM KH₂PO₄, 0.63 mM NaH₂PO₄, 127 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 1.26 mM CaCl₂ 및 0.98 mM MgCl₂를 함유하였다.

<83> 단백질/완충액 현탁액을 약 30 μ g (10^{-6} g) 내지 약 150 μ g의 단백질이 각 166 분석 튜브에 첨가되도록 166 분석 튜브에 첨가하였다 (즉, 수송체 분석당 80 분석). 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 부위에 대한 결합은 다음과 같이 측정하였다. 연접소체의 ³H-노르에피네프린의 흡수는 다음과 같이 측정하였다. 약 1.4 nM의 [³H] 시탈로프람과 약 1.9 nM의 [³H] 니속세틴을 사용하여 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 부위를 각각 표지하였다. 비특이적 결합은 100 마이크로몰 (μ M)의 플루옥세틴 (세로토닌의 경우) 및 10 μ M의 데시프라민 (노르에피네프린의 경우)에 의해 정의되었다. 약 500 마이크로리터 (μ l)의 총 분석 부피 중에서 약 60 분 (세로토닌의 경우) 및 120 분 (노르에피네프린의 경우) 동안 배양하였다. 양 배양을 약 25 °C에서 수행하고, 48-웰 세포 수확기 강성 GFT 필터 (약 0.5 PEI로 약 4시간 동안 예비침적시킴)를 통하여 3 x 5 ml의 빙냉 200 mM 트리스-HCl, pH 7.0에서 급속 여과하여 종료하였다. 천공된 필터를 7 ml의 미니마이알에 두고, 액체 섬광 계수로 방사활성 분석하였다.

<84> 노르에피네프린 및 세로토닌 재흡수 부위에 대한 레복세틴 (즉, (R,R) 및 (S,S) 레복세틴의 라세미 혼합물), (R,R) 레복세틴 및 (S,S) 레복세틴의 결합 능력을 두 방사성리간드 [³H] 시탈로프람과 [³H] 니속세틴을 사용하는 결합 분석으로 평가하였다. 두 재흡수 부위에서의 특이적 결합을 50% 억제하는데 필요한 실험 화합물의 농도 (IC₅₀)을 비선형 최소 제곱 회귀분석법을 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값의 K_i 값으로의 전환은 하기와 같은 쉐-프라소프 방정식을 사용하여 수행하였다.

<85> $K_i = IC_{50} / (1 + ([L] / [L의 K_d]))$

<86> 여기서, [L]은 사용된 방사성리간드 농도로 nM이고, K_d는 L의 결합 친화도로 nM이다 (참조. Y.C. Cheng and W.H. Prusoff, "Relationship Between the Inhibitory Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50% Inhibition (IC₅₀) of an Enzymatic Reaction," Biochemical Pharmacology, vol. 22, pp. 3099-3108 (1973)).

<87> 쉐-프라소프 방정식에 따라 계산된 K_i 값을 하기 표 1에 제공하였다.

표 1

화합물	노르에피네프린 재흡수 (K _i nM)	세로토닌 재흡수 (K _i nM)	세로토닌/노르에피네프린의 K _i 의 선택도
(S,S) 레복세틴	0.23 ± 0.06	2937 ± 246	12,770
(R,R) 레복세틴	7.0 ± 1.7	104 ± 43	15
레복세틴	1.6 ± 0.6	129 ± 13	81

<89> 상기 데이터는 노르에피네프린의 재흡수 억제와 관련하여 (S,S) 레복세틴이 레복세틴 라세미체보다 약 5 내지 약 8 배 더 효과적이라는 것을 보여준다. 이외에, 라세미 레복세틴은 세로토닌 재흡수 억제에 비해 노르에피네프린 재흡수 억제에 81 배의 선택도를 갖는다. 예기치 않게, 노르에피네프린 및 세로토닌의 재흡수 억제와 관련하여 (R,R) 및 (S,S) 레복세틴 입체이성질체의 거울상이성질체 선택도는 매우 상이하다. (S,S) 거울상이성질체는 세로토닌의 재흡수 억제와 관련하여 매우 불량하고 (즉, 높은 K_i), 따라서 노르에피네프린 재흡수 부위에 대하여 놀라운 높은 선택도를 갖는다. 특히, 세로토닌 대 노르에피네프린의 선택도는 81 (라세미체의 경우)에서 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴의 경우 12,770으로 증가한다. 이에 따라, 치료적 투여량의 (S,S) 레복세틴의 투여는 노르에피네프린 재흡수를 효과적으로 억제하지만, 세로토닌 재흡수는 기본적으로 영향을 받지 않는다. 유사하게, 노르에피네프린 재흡수 부위와 다른 수용체에 대한 작용 사이의 분리가 증가한다. 결과적으로, 세로토닌 재흡수의 억제 및 다른 수용체의 차단과 관련된 불리한 부작용이 나타나지 않는다.

<90> 놀랍게도, 이러한 효과는 (R,R) 레복세틴에서는 관찰되지 않을 뿐더러, 꽤 반대되는 것이다. (R,R) 레복세틴은

노르에피네프린 재흡수와 관련하여 (S,S) 레복세틴보다 더욱 약한 억제제로, 즉 (R,R) 레복세틴의 경우 친화도 (K_i)는 7 nM인 반면, (S,S) 레복세틴의 경우 K_i 는 0.23 nM이다. 이외에, (R,R) 레복세틴은 세로토닌 재흡수를 억제하는데 (S,S) 레복세틴보다 더욱 효과적으로, 즉 (R,R) 레복세틴의 경우 K_i 는 104 nM인 반면, (S,S) 레복세틴의 경우 K_i 는 2937 nM이다. 따라서, (R,R) 레복세틴은 노르에피네프린 재흡수 억제 대 세로토닌 재흡수 억제에 대한 낮은 선택도를 갖는다.

<91> 라세미 레복세틴 및 (R,R) 레복세틴 모두에 비하여 (S,S) 거울상이성질체의 놀랍게도 높은 효능은 현재 일일 투여량의 레복세틴 (라세미체)의 약 10% 내지 약 20%인 노르에피네프린 재흡수 억제제, 즉 (S,S) 레복세틴의 유효투여량을 처방하여 노르에피네프린 부위에서의 동일한 재흡수 억제를 달성할 수 있는 능력을 치료 의사에게 제공한다. 이외에, 광학적으로 순수한 (S,S) 레복세틴의 놀랍게도 높은 억제 선택도는 기본적으로 억제를 노르에피네프린 재흡수로 제한하여 세로토닌 재흡수 부위에서의 억제와 다른 수용체에서의 차단과 관련된 불리한 부작용을 감소시킨다.

<92> 상기 설명은 단지 이해의 분명함을 위해서 제공되었으며, 본 발명의 범위내에서의 변형이 당 분야의 당업자에게는 자명할 수 있는 것처럼 그로부터 어떠한 불필요한 제한도 없는 것으로 이해되어야 한다.