(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[7]
A61K 31/55

(11) 공개번호 특2001-0043731
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호 10-2000-7013060
(22) 출원일자 2000년11월21일
번역문제출일자 2000년11월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/11314
(87) 국제공개번호 WO 1999/62522
(86) 국제출원출원일자 1999년05월21일
(87) 국제공개일자 1999년12월09일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 감비아 시에라리온

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쏘

국내특허 : 아랍에미리트 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 그레나다 가나 감비아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 러시아 수단 싱가포르 남아프리카 크로아티아 인도네시아 인도 시에라리온 유고슬라비아 짐바브웨

(30) 우선권주장 60/087,126 1998년05월29일 미국(US)
(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니 피터 지. 스트링거
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자 톨레프슨,게리,데니스
미국46236인디애나주인디애나폴리스다이아몬드포인테9052
(74) 대리인 장수길, 김영

심사청구 : 없음

(54) 양극성 장애의 치료를 위한 조합 치료법

요약

본 발명은 정신병적 특징이 있는 또는 없는 양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증 모두를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 방법은 비정형적 항정신병약으로서의 활성을 갖는 화합물 및 세로토닌 재흡수 억제제를 사용한다.

색인어

양극성 장애, 양극성 우울증, 단극성 우울증, 비정형적 항정신병약, 세로토닌 재흡수 억제제

명세서

본 발명은 약물학, 의약 및 의약 화학 분야에 관한 것으로, 양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

양극성 장애는 문화 및 연령 군에 따라 지배적인 정신의학적인 질환이다. 양극성 장애의 수명 지배는 1.6 %로 높을 수 있다 (DSM-IV, p.353 (American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1997). 양극성 장애는 주요 우울성 에피소드 직전 또는 직후의 1종 이상의 조증성 에피소드를 특징으로 하는 재발성 질환이거나, 또는 하나 이상의 경조증성 에피소드를 수반하는 1종 이상의 주요 우울성 에피소드를 특징으로 할 수 있다. 이외에, 상기 증상은 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 직무 영역에서의 임상적으로 현저한 궁박이나 장해를 초래한다.

몇몇 경우에, 경조증성 에피소드 그 자체는 장해를 초래하지 않을 수 있으나, 이러한 장해는 주요 우울성 에피소드로부터 또는 예견치못한 소인 에피소드의 만성적인 경향으로부터 초래되어 신뢰할 수 없는 대인관계 및 직업적인 직무를 동요시킬 수 있다. 양극성 장애의 증상은 정신병적 질환이나, 또는 약물, 우울증에 대한 기타 신체 처리, 약물 남용 또는 독물 노출에 기인한 직접적인 생리학적 영향에 의한 것으로 고려되어서는 안된다.

양극성 장애는 자살의 현저한 위험과 관련된다. 더욱이, 양극성 장애의 환자는 학교의 무단결석, 학습태만, 직무태만, 또는 이혼을 경험하기 쉽다.

따라서, 양극성 장애는 심각하고, 꽤 지배적인 심리학적 질환으로, 정신분열증과 같은 정신병적 질환과는 분명히 구별된다 (DSM-IV, p.353 (American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1994).

양극성 장애의 환자에게 유리한 안전한 프로파일을 제공하며, 효과적으로 안정감을 제공하는 치료에 대한 필요가 오랫동안 있어왔다.

본 발명은 비정형적 항정신병약인 제1 성분의 유효량을 세로토닌 재흡수 억제제, 진경제 및 리튬으로 이루어지는 군에서 선택된 제2 성분의 유효량과 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 정신병적인 특징을 갖거나 또는 갖지않는 양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

본원에서 사용된 용어 "양극성 장애"는 문헌 (DSM-IV-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 3rd Ed. (1994), 부류 296.xx)에서 양극성 장애로 특성화된 질환을 의미한다. 더욱 명확히하기 위하여, 본 출원인은 DSM-IV-R에서 설명된 양극성 장애 I 및 양극성 장애 II 모두의 치료를 의도한다. DSM-IV-R은 미국 정신의학 협회의 명명법 및 통계에 대한 과제 사업으로 제작되었으며, 진단학적 분류에 대한 명확한 설명을 제공한다. 당업자는 병리학적 심리학 질환을 위한 대안적인 명명법, 질병분류학, 및 분류 시스템이 있으며, 이들 시스템은 의과학적 진전에 따라 발생된다는 것을 인식할 것이다.

본 출원에서, 모든 온도는 섭씨이며, 모든 양, 양의 비율 및 농도는 다르게 지시되지 않는 한 중량 단위로 설명된다.

본원에서 사용된 용어 "포유류"는 고등 척추동물의 포유류과를 의미한다. 용어 "포유류"에는 인간이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용된 용어 "치료"는 명명된 질환의 예방 또는 발생된 질환의 완화 또는 제거를 포함한다.

화합물

본 발명의 일반적인 표현에서, 제1 성분은 비정형적 항정신병약으로 작용하는 화합물이다. 비정형적 항정신병약의 기본적인 특징은 할로페리돌과 같은 정형적 항정신병약과 비교되는 치료법과 관련된 덜 급성인 추체외로 (extrapyramidal) 증상으로, 특히 근긴장이상이다. 기본적인 비정형적 항정신병약인 클로자핀은 (1) 정형적 항정신병약에 대해 비반응성인 정신분열증의 환자에서의 전체 정신병리학의 치료에 매우 효과적이며, (2) 정신분열증의 음성 증상의 치료에 매우 효과적이며, (3) 덜 빈번하고, 양적으로 치료와 관련된 혈청 프로락틴 농도의 증가가 더 작다는 특성을 갖는다는 점에서 정형적 항정신병약과 다르다 (Beasley, et al., Neuropsychopharmacology, 14(2), 111-123, (1996)). 비정형적 항정신병약에는 하기의 화합물이 포함되나, 이들에 제한되지 않는다.

올란자핀, 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-10H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀으로 공지된 화합물로, 미국특허 제5,229,382호에 정신분열병, 정신분열형 장애, 급성 조증, 경도의 불안상태, 및 정신병의 치료에 유용한 것으로 설명되어 있다;

클로자핀, 8-클로로-11-(4-메틸-1-피페라지닐)-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀으로 본원에서 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제3,539,573호에 설명되어 있다. 정신분열병 치료에서의 임상적 효능이 문헌 (Hanes, et al., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988)에 설명되어 있다;

리스페리돈, 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)피페리디노]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리도-[1,2-a]피리미딘-4-온으로, 정신병 질환의 치료에서의 그의 용도가 본원에서 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제4,804,663호에 설명되어 있다;

세르트인돌, 1-[2-[4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리디닐]에틸]이미다졸리딘-2-온이 미국특허 제4,710,500호에 설명되어 있다. 미국특허 제5,112,838호 및 동 제5,238,945호에 정신분열병의 치료에서의 그 용도가 설명되어 있다. 미국특허 제4,710,500호, 동 제5,112,838호 및 동 제5,238,945호 전체가 본원에 참고로 도입된다;

퀴에티아핀, 5-[2-(4-디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일-1-피페라지닐)에톡시]에탄올로, 정신분열병의 치료에서의 용도를 입증하는 분석에서의 활성이 본원에서 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제4,879,288호에 설명되어 있다. 퀴에티아핀은 통상 그 (E)-2-부텐디오에이트 (2:1) 염으로서 투여된다; 및

지프라시돈, 5-[2-[4-(1,2-벤조이소티아졸-3-일)-1-피페라지닐]에틸]-6-클로로-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온으로, 통상 염산염 일수화물로 투여된다. 본 화합물은 미국특허 제4,831,031호 및 동 제5,312,925호에 설명되어 있다. 정신분열병 치료에서의 용도를 입증하는 분석에서의 그 활성이 미국특허 제4,831,031호에 설명되어 있다. 미국특허 제4,831,031호 및 동 제5,312,925호 그 전체가 본원에 참고로 도입된다.

유사하게, 본 발명이 그의 가장 넓은 의미로 고려될 때, 제2 성분 화합물은 세로토닌 재흡수 억제제, 진경제 또는 리튬으로 기능하는 화합물이다. 이제 화합물의 활성을 SSRI로 측정하는 것이 표준적인 약물학적인 분석법이다 (Wong et. al., Neuropsychopharmacology 8, 337-344 (1993)). 상기에서 충분히 논의된 것을 포함하여 많은 화합물이 그러한 활성을 가지며, 장래에 더욱 많은 화합물이 동정될 것이다. 본 발명의 수행에서, 상기 웡의 문헌에서 설명된 절차에서 약 1000 nM 이하의 50 % 효과 농도를 나타내는 재흡수 억제제를 포함하는 것을 의도한다. 세로토닌 재흡수 억제제에는 하기의 것이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

플루오크세틴, N-메틸-3-(p-트리플루오로메틸페녹시)-3-페닐프로필아민으로, 그 두 거울상이성질체의 라세미체 혼합물로 염산염 형태로 판매된다. 미국특허 제4,314,081호가 본 화합물에 대한 초기의 참고문헌이다. 문헌 (Robertson et al., J. Med. Chem. 31, 1412 (1988)이 플루오크세틴의 R 및 S 거울상이성질체의 분리를 교시하고 있으며, 세로토닌 재흡수 억제제로서의 그 활성은 서로 유사하다는 것을 보여준다.

본 문헌에서, 용어 "플루오크세틴"은 임의의 산 부가염 또는 유리 염기를 의미하고, 라세미체 혼합물, 또는 R 및 S 거울상이성질체 중 하나를 포함하는 것을 의미하기 위하여 사용된다;

둘로크세틴, N-메틸-3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(2-티에닐)프로판아민으로 일반적으로 염산염 및 (+) 거울상이성질체로서 투여된다. 이것은 그 높은 효능을 나타내는 미국특허 제4,956,388호에 최초로 교시되었다. 용어 "둘로크세틴"은 본원에서 본 분자의 임의의 산 부가염 또는 유리 염기를 의미하기 위하여 사용된다;

벤라팍신은 문헌에 공지되어 있으며, 세로토닌 및 노르에피네프린 흡수의 억제제로서의 그 합성 방법 및 활성이 미국특허 제4,761,501호에 교시되어 있다. 벤라팍신은 상기 특허에서 화합물 A로서 특정되어 있다;

밀나시프란, (N,N-디에틸-2-아미노메틸-1-페닐시클로프로판카르복스아미드)가 미국특허 제4,478,836호에 교시되어 있으며, 실시예 4에서처럼 밀나시프란이 제조된다. 상기 특허는 항우울증제로서 그 화합물을 설명한다. 문헌 (Moret et al., Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985))은 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수의 억제제로서의 약물학적 활성을 설명한다;

시탈로프람, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-디히드로-5-이소벤조푸란카르보니트릴로 미국특허 제4,136,193호에 세로토닌 재흡수 억제제로서 개시되어 있다. 그 약물학은 문헌 (Christensen et al., Eur. J. Pharmacol. 41, 153 (1977))에 개시되었고 우울증에서의 그의 임상적 효능은 문헌 (Dufour et al., Int. Clin. Psychopharmacol. 2, 225 (1987)) 및 문헌 (Timmerman et al., 동 문헌, 239)에서 볼 수 있다;

플루복스아민, 5-메톡시-1-[4-(트리플루오로메틸)-페닐]-1-펜탄온 O-(2-아미노에틸)옥심으로, 미국특허 제4,085,225호에 교시되어 있다. 본 약물에 대한 과학적 문헌은 클라센 등의 문헌 (Brit. J. Pharmacol. 60, 505 (1977)), 및 데 윌드 등의 문헌 (J. Affective Disord. 4, 249 (1982)) 및 벤 필드 등의 문헌 (Drugs 32, 313 (1986))으로 간행되었다;

파로크세틴, 트랜스-(-)-3-[(1,3-벤조디옥솔-5-일옥시)메틸]-4-(4-플루오로페닐)피페리딘으로 미국특허 제3,912,743호 및 동 제4,007,196호에서 발견될 수 있다. 약물 활성의 보고는 라센의 문헌 (Eur. J. Pharmacol. 47, 351 (1978)), 하센 등의 문헌 (Brit. J. Clin. Pharmacol. 19, 705 (1985)), 라우센 등의 문헌 (Acta Psychiat. Scand. 71, 249 (1985)); 및 바터게이 등의 문헌 (Neuropsychobiology 13, 31 (1985))에 있다;

세르트랄린, (1S-시스)-4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로-N-메틸-1-나프틸아민 염산염으로, 항우울제로 판매되는 세로토닌 재흡수 억제제이다. 미국특허 제4,536,518호에 개시되어 있다;

카르바메제핀, 발프로산, 라모트리긴, 가바펜틴 및 토피라메이트가 포함되나, 이에 제한되지 않는 제2 성분으로서 고려되는 진경제;

카르바메제핀, 5H-디벤즈[b,f]아제핀-5-카르복스아미드로, 삼차신경통을 위하여 판매되는 진경제 및 진통제이며, 미국특허 제2,948,718호 (본원에서 그 전체가 참고로 도입됨)에는 카르바메제핀 및 사용 방법을 설명한다;

발프로산, 2-프로필펜타노산 또는 디스프로필아세트산은 위장관에서 발프로에이트 이온을 해리하는 잘 알려진 항간질제이다. 다양한 제약상 허용되는 염이 미국특허 제4,699,927호에 개시되어 있다;

라모트리긴, 6-(2,3-디클로로페닐)-1,2,4-트리진-3,5-디아민은 간질병의 성인에서 부분적인 발작의 치료에서의 보조 치료법으로서 처방되는 항간질 약물이다; 라모트리긴 및 그 용도는 본원에 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제4,486,354호에 설명되어 있다;

가바펜틴, 1-(아미노메틸)시클로헥산 아세트산은 간질병의 성인에서 2차 전신화의 존재 또는 부재의 부분적인 발작의 치료에서의 보조 치료법으로서 처방되는 진경제이다. 가바펜틴 및 그의 사용 방법이 본원에 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제4,024,175호 및 동 제4,087,544호에 설명되어 있다;

토피라메이트, 2,3:4,5-디-O-(1-이소프로필리딘)-3-D-프럭토피라노스 술파메이트로 2차 전신화의 존재 또는 부재의 난치의 부분적인 발작의 치료를 위하여 처방되는 항간질약물로 본원에 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제4,513,006호에 개시되었다; 및

리튬, 바람직하게는 탄산 리튬이 조울병의 조증성 에피소드의 치료에 처방된다.

본 발명에서 사용되는 화합물과 관련되어 상기 설명된 미국 특허 모두는 본원에 참고로 도입된다.

제1 성분 화합물로서 단일의 비정형적 항정신병약의 사용이 바람직하며, 필요하거나 소망될 때 둘 이상의 비정형적 항정신병약의 조합물이 제1 성분으로서 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 유사하게, 제2 성분 화합물로서 단일의 세로토닌 재흡수 억제제를 사용하는 것이 바람직하며, 필요하거나 소망될 때 둘 이상의 세로토닌 재흡수 억제제의 조합물이 제2 성분으로서 사용될 수 있다.

제1 및 제2 성분 화합물의 모든 조합물이 유용하고 가치있지만, 다음과 같은 특정한 조합물이 특히 가치있으며 바람직하다.

올란자핀/플루오크세틴

올란자핀/벤라팍신

올란자핀/시트랄로프람

올란자핀/플루복스아민

올란자핀/파로크세틴

올란자핀/세르트랄린

올란자핀/밀나시프란

올란자핀/둘로크세틴

클로자핀/플루오크세틴

리스페리돈/플루오크세틴

세르트인돌/플루오크세틴

퀴에티아핀/플루오크세틴

지프라시돈/플루오크세틴

일반적으로, 제1 성분으로 올란자핀을 사용하는 조합물 및 치료 방법이 바람직하다. 더욱이, 제2 성분으로서 플루오크세틴을 사용하는 조합물 및 치료 방법이 바람직하다. 제1 성분으로서 올란자핀 및 제2 성분으로 플루오크세틴을 사용하는 조합물 및 치료 방법이 특히 바람직하다.

제1 성분이 올란자핀일 때, 하기 결정면간 거리로 표시되는 전형적인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 형태 II의 올란자핀 다형이 특히 바람직하다.

d

10.2689

8.577

7.4721

7.125

6.1459

6.071

5.4849

5.2181

5.1251

4.9874

4.7665

4.7158

4.4787

4.3307

4.2294

4.141

3.9873

3.7206

3.5645

3.5366

3.3828

3.2516

3.134

3.0848

3.0638

3.0111

2.8739

2.8102

2.7217

2.6432

2.6007

형태 II의 x-선 회절 패턴의 전형적인 예는 다음과 같으며, 여기서 d는 결정면간 거리를 나타내고, I/I_1은 전형적인 상대강도를 나타낸다.

d	I/I_1
10.2689	100.00
8.577	7.96
7.4721	1.41
7.125	6.50
6.1459	3.12
6.071	5.12
5.4849	0.52
5.2181	6.86
5.1251	2.47
4.9874	7.41
4.7665	4.03
4.7158	6.80
4.4787	14.72
4.3307	1.48
4.2294	23.19
4.141	11.28
3.9873	9.01
3.7206	14.04
3.5645	2.27
3.5366	4.85
3.3828	3.47
3.2516	1.25
3.134	0.81
3.0848	0.45
3.0638	1.34
3.0111	3.51
2.8739	0.79
2.8102	1.47
2.7217	0.20
2.6432	1.26
2.6007	0.77

본원에서 기록된 x-선 회절 패턴은 파장 l=1.541 Å의 구리 Ka 조사원을 갖는 지멘스 D5000 x-선 분말 회절계를 사용하여 얻었다.

실질적으로 순수한 형태 II의 올란자핀 다형으로서 형태 II 올란자핀 다형을 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

본원에서 사용된 "실질적으로 순수한"은 약 5% 미만, 바람직하게는 약 3 % 미만, 더욱 바람직하게는 약 1 % 미만의 형태 I을 갖는 형태 II를 의미한다. 더욱이, "실질적으로 순수한" 형태 II는 약 0.5 % 미만의 관련 물질을 함유하며, 여기서 "관련 물질"은 목적하지 않은 화학적 불순물 또는 잔류 용매 또는 물을 의미한다. 특히, "실질적으로 순수한" 형태 II는 0.05 % 함량 미만의 아세토니트릴, 더욱 바람직하게는 약 0.005 % 함량 미만의 아세토니트릴을 함유하여야 한다. 이외에, 본 발명의 다형은 0.5 % 미만의 결합수를 함유하여야 한다.

미국특허 제'382호에 교시된 방법에 의하여 수득될 수 있는 다형은 형태 I로 지정될 수 있으며, 지멘스 D5000 x-선 분말 회절계를 사용하여 측정하였을 때 실질적으로 하기와 같은 전형적인 x-선 분말 회절 패턴을 가지며, 여기서 d는 결정면간 거리를 의미한다.

d

9.9463

8.5579

8.2445

6.8862

6.3787

6.2439

5.5895

5.3055

4.9815

4.8333

4.7255

4.6286

4.533

4.4624

4.2915

4.2346

4.0855

3.8254

3.7489

3.6983

3.5817

3.5064

3.3392

3.2806

3.2138

3.1118

3.0507

2.948

2.8172

2.7589

2.6597

2.6336

2.5956

형태 I에 대한 x-선 회절 패턴의 전형적인 예는 다음과 같다 (여기서, d는 결정면간 거리를 나타내고, I/I_1은 전형적인 상대강도를 나타낸다).

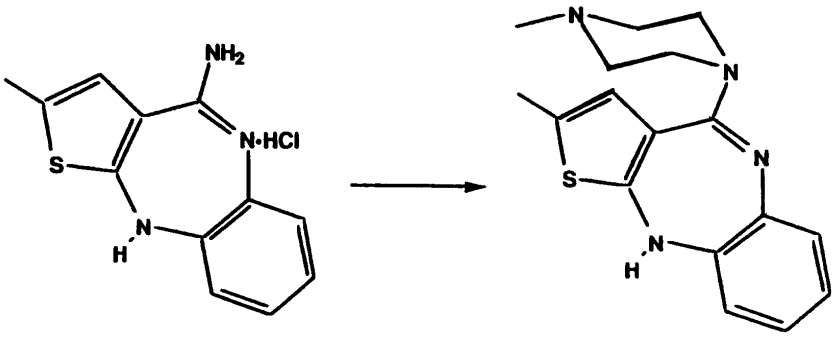
d	I/I_1
9.9463	100.00
8.5579	15.18
8.2445	1.96
6.8862	14.73
6.3787	4.25
6.2439	5.21
5.5895	1.10
5.3055	0.95
4.9815	6.14
4.8333	68.37
4.7255	21.88
4.6286	3.82
4.533	17.83
4.4624	5.02
4.2915	9.19
4.2346	18.88
4.0855	17.29
3.8254	6.49
3.7489	10.64
3.6983	14.65
3.5817	3.04
3.5064	9.23
3.3392	4.67
3.2806	1.96
3.2138	2.52
3.1118	4.81
3.0507	1.96
2.948	2.40
2.8172	2.89
2.7589	2.27
2.6597	1.86
2.6336	1.10
2.5956	1.73

파장 l=1.541 Å의 구리 Ka로 본원의 x-선 회절 패턴을 얻었다. "d"로 표시된 컬럼에서의 결정면간 거리는 단위가 Å이다. 전형적인 상대 강도는 I/I_1로 표시된 컬럼에 있다.

형태 II의 올란자핀이 바람직하지만, 본원에서 사용된 용어 "올란자핀"은 구체적으로 지시되지 않는 한 모든 용매화물 및 다형 형태를 포함하는 것으로 이해된다.

<제조예 1>

공업용 등급의 올란자핀



중간체 1

적합한 3구 플라스크에 하기 성분을 첨가하였다:

디메틸술폭시드 (분석용)	6 부피
중간체 1	75 g
N-메틸피페라진 (시약용)	6 당량

중간체 1은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 중간체 1의 제법은 상기 인용된 미국특허 제'382호에 교시되어 있다.

표면하의 질소 살포 라인을 가하여 반응동안 형성된 암모니아를 제거하였다. 반응물을 120 ℃로 가열하고, 반응 전반에 걸쳐 이 온도를 유지하였다. 그 후, 5 %의 중간체 1이 미반응된 채로 남을 때까지 반응물을 HPLC하였다. 반응이 종료된 후, 혼합물을 20 ℃로 서서히 냉각하였다 (약 2 시간). 그 후, 반응 혼합물을 적절한 3구의 둥근 바닥 플라스크 및 수조에 옮겼다. 이 용액에 교반하면서 10 부피의 시약 등급의 메탄올을 첨가하고, 반응물을 30 분 동안 20 ℃에서 교반하였다. 3 부피의 물을 약 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 슬러리를 0 내지 5 ℃로 냉각하고, 30분 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 습윤 케이크를 냉각 메탄올로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공하에서 45 ℃로 밤새 건조하였다. 생성물은 공업용 올란자핀으로 동정되었다.

수율: 76.7 %, 역가: 98.1 %

<제조예 2>

형태 II의 올란자핀 다형

공업용 등급의 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-10H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 시료 270 g을 무수 에틸 아세테이트 (2.7 리터)에 현탁하였다. 본 혼합물을 76 ℃로 가열하고, 76 ℃에서 30 분간 유지하였다. 혼합물을 25 ℃로 냉각하였다. 생성된 산물을 진공 여과법을 사용하여 단리하였다. 생성물은 x-선 분말 분석을 사용하였을 때 형태 II로 동정되었다.

수득량: 197 g

형태 II를 제조하기 위한 상기 설명된 방법은 97 % 이상의 역가, 0.5 % 미만의 총 관련 물질, 및 73 % 이상의 단리 수율을 갖는 제약상 우수한 생성물을 제공한다.

당업자들은 본 발명에서 사용되는 화합물의 대부분 또는 모두가 염을 형성할 수 있으며, 염이 유리 염기보다 더욱 용이하게 결정화되고 정제될 수 있기 때문에, 일반적으로 약물의 염 형태가 사용된다는 것을 이해할 것이다. 모든 경우에서, 본원의 설명에서 상기 설명된 약물의 염으로서의 사용이 고려되며, 때때로 바람직하고, 본 화합물 모두의 제약상 허용되는 염이 그의 범주에 포함된다.

본 발명에서 사용되는 화합물 대부분은 아민이며, 따라서, 임의의 많은 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 산 부가염을 형성한다. 본 발명의 화합물의 유리 아민 중 몇몇은 통상 실온에서 오일이며, 취급 및 투여의 용이함을 위하여 실온에서 일반적으로 고체인 제약상 허용되는 산 부가염으로 유리 아민을 전환시키는 것이 바람직하다. 이러한 염을 형성하기 위하여 일반적으로 사용되는 산은 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 인산 등과 같은 무기 산, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브로모페닐술폰산, 카본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등과 같은 유기산이다. 따라서, 제약상 허용되는 염의 예는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술폰네이트, 크실렌술포네이트, 페닐락테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, b-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만델레이트 등이다. 염산, 옥살산 또는 푸마르산과 형성된 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

투여

본 발명에 사용되는 약물의 투여량은 최종 분석에서 의사가 환자를 치료하고자 하는 질환 이외의 질환을 포함하여 약물에 대한 지식, 임상적 시험에서 결정된 조합의 약물의 특성, 및 환자의 특성을 사용하여 담당 의사에 의하여 정해져야 한다. 투여량의 일반적인 개요 및 바람직한 투여량은 본원에서 제공될 수 있다. 먼저 몇몇 약물에 대한 투여량의 지침은 별도로 주어지며, 임의의 바람직한 조합물에 대한 지침을 만들기 위하여 각 성분 약물의 지침이 선택될 수 있다.

올란자핀: 1일 1회 약 0.25 내지 100 mg; 바람직하게는 1일 1회 1 내지 30 mg; 및 가장 바람직하게는 1일 1회 1 내지 25 mg;

클로자핀: 1일 약 12.5 내지 900 mg; 바람직하게는 1일 150 내지 450 mg;

리스페리돈: 1일 약 0.25 내지 16 mg; 바람직하게는 1일 2 내지 8 mg;

세르트인돌: 1일 약 0.0001 내지 1.0 mg/kg;

퀴에티아핀: 1일 1회 또는 나누어 약 1.0 내지 40 mg/kg;

지프라시돈: 1일 약 5 내지 500 mg; 바람직하게는 1일 50 내지 100 mg;

플로크세틴: 1일 1회 약 1 내지 약 80 mg; 바람직하게는 1일 1회 약 10 내지 약 40 mg; 및 대식증 및 강박질환의 경우 바람직하게는 1일 1회 약 20 내지 약 80 mg;

둘로크세틴: 1일 1회 약 1 내지 약 160 mg 또는 1일 2회 80 mg 이하; 바람직하게는 1일 1회 약 5 내지 약 20 mg;

벤라팍신: 1일 1회 내지 3회 약 10 내지 약 150 mg; 바람직하게는 1일 3회 약 25 내지 약 125 mg;

밀나시프란: 1일 1 내지 2회 약 10 내지 약 100 mg; 바람직하게는 1일 2회 약 25 내지 50 mg;

시탈로프람: 1일 1회 약 5 내지 약 50 mg; 바람직하게는 1일 1회 약 10 내지 약 30 mg;

플루복스아민: 1일 1회 약 20 내지 약 500 mg; 바람직하게는 1일 1회 약 50 내지 약 300 mg;

파로크세틴: 1일 1회 약 20 내지 약 50 mg; 바람직하게는 1일 1회 약 20 내지 약 30 mg;

세르트랄린: 1일 1회 약 20 내지 약 500 mg; 바람직하게는 1일 1회 약 50 내지 약 200 mg;

리튬: 1일 약 600 내지 2100 mg; 바람직하게는 1일 1200 mg;

카르바메제핀: 1일 약 200 내지 1200 mg; 바람직하게는 1일 400 mg;

발프로산: 1일 약 250 내지 2500 mg; 바람직하게는 1일 1000 mg;

라모트리긴: 1 내지 2회의 투여로 1일 약 50 내지 600 mg; 바람직하게는 200 내지 400 mg; 가장 바람직하게는 200 mg;

가바펜틴: 2 내지 3회의 투여로 1일 약 300 내지 3600 mg; 바람직하게는 300 내지 1800 mg; 가장 바람직하게는 900 mg;

토피라메이트: 2회로 나누어 1일 약 200 내지 600 mg; 가장 바람직하게는 1일 400 mg.

더욱 일반적인 면에서, 상기 지침의 정신에 따라 제1 및 제2 성분 화합물의 투여량을 선택함으로써 본 발명의 조합물을 생성할 수 있다.

올란자핀/플루오크세틴의 바람직한 중량비에는 1/5, 6/25, 12.5/25, 25/50, 17.5/50, 25/75이 포함된다.

체내에 화합물의 유효 수준을 제공하는 임의의 방식으로 제1 성분을 제2 성분과 함께 동시에 투여함으로써 본 발명의 보조 치료법이 수행될 수 있다. 고려된 화합물 모두는 경구적으로 이용가능하고, 일반적으로 경구적으로 투여되며, 이러한 보조 조합물의 경구 투여가 바람직하다. 이들은 단일 투여 형태로 함께 투여되거나 별도로 투여될 수 있다.

그러나, 경구 투여가 유일한 경로 또는 유일한 바람직한 경로가 아니다. 예를 들면, 경구 의약을 섭취하는 것을 잊기 쉽거나 까다로운 환자에게 있어 경피 투여가 매우 바람직할 수 있다. 약물 중 일부는 경구와 같은 하나의 경로로 투여될 수 있으나, 다른 것들은 특정의 경우에 경피성의, 경피의, 정맥내, 근육내, 비강내 또는 직장내 경로로 투여될 수 있다. 투여 경로는 약물의 물리적 특성, 및 환자 및 간호자의 편리함에 의하여 제한되는 임의의 방식으로 달라질 수 있다.

본 보조 조합물은 단일의 제약 조성물로서 투여될 수 있으며, 이러한 두 화합물 모두를 혼입한 제약 조성물은 본 발명의 중요한 구현예이다. 이러한 조성물은 제약상 허용되는 임의의 물리적 형태를 취할 수 있으나, 경구적으로 사용될 수 있는 제약 조성물이 특히 바람직하다. 이러한 보조의 제약 조성물은 각 화합물의 유효량을 함유하며, 이들 유효량은 투여될 화합물의 1일 투여량과 관련된다. 각 보조 투여량 단위는 모든 성분의 1일 투여량을 함유할 수 있으며, 투여량의 1/3과 같은 일일 투여량의 분획을 함유할 수 있다. 이외에 각 투여량 단위는 한 화합물의 전체 투여량 및 다른 화합물의 투여량의 분획을 함유할 수 있다. 이러한 경우, 환자는 1일 하나의 조합물의 투여 단위와, 다른 화합물만을 함유하는 하나 이상의 단위를 섭취할 수 있다. 각 투여 단위에 함유되는 각 약물의 양은 치료에 선택되는 약물의 특성 및 보조 치료법이 주어지는 처방과 같은 다른 요인에 의하여 달라진다.

불활성 성분 및 보조 제약 조성물의 제형 방법은 본 발명의 조합물의 존재를 제외하고는 통상적인 것이다. 제약 과학에 사용되는 일반적인 제형 방법이 본원에서 사용될 수 있다. 정제, 츄잉 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 비강 분무액 또는 분말, 구내정, 좌약, 경피 패치 및 현탁액을 포함하는 일반

적인 모든 유형의 조성물이 사용될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 사용되는 조성물의 소망되는 투여량 및 유형에 따라 총 약 0.5 내지 약 50 %의 화합물을 함유할 수 있다. 그러나, 화합물의 양은 유효량, 즉 치료를 필요로 하는 환자에게 소망되는 투여량을 제공하는 각 화합물의 양으로 정의되는 것이 가장 좋다. 보조 조합물의 활성은 조성물의 성상에 따라 달라지지 않으며, 조성물은 편리함 및 경제성 만을 위하여 선택되고 제형될 수 있다. 임의의 조합물이 임의의 바람직한 형태의 조성물로 제형될 수 있다. 상이한 조성물에 대한 몇몇 논의와 이어서 몇가지 통상적인 제형이 제공된다.

캡슐은 화합물을 적당한 희석제와 혼합하고, 캡슐 내에 적합한 양의 혼합물을 충진함으로써 제조된다. 일반적인 희석제에는 많은 상이한 종류의 전분, 분말 셀룰로오스, 특히 결정성 및 미소결정성 셀룰로오스, 프럭토스, 만니톨, 수크로스와 같은 당류, 미맥분, 및 유사한 식용 분말과 같은 불활성 분말 물질이 포함된다.

정제는 직접 압착법, 습식 과립법, 또는 건식 과립법에 의하여 제조된다. 이러한 제형은 일반적으로 화합물과 함께 희석제, 결합제, 윤활제 및 붕괴제를 혼입한다. 통상의 희석제에는 다양한 유형의 전분, 락토스, 만니톨, 카올린, 칼슘 포스페이트 또는 술페이트, 염화나트륨과 같은 무기염 및 분말 당류가 포함된다. 분말 셀룰로오스 유도체도 또한 유용하다. 통상의 정제 결합제는 전분, 겔라틴, 및 락토스, 프럭토스, 글루코스 등과 같은 당류와 같은 물질이다. 아카시아, 알기네이트, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 천연 검 및 합성 검이 또한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로오스 및 왁스가 또한 결합제로서 제공될 수 있다.

정제 제형에 있어, 정제 제형 및 천공기가 다이에 점착되는 것을 방지하기 위하여 윤활제가 필요하다. 상기 윤활제는 활석, 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트, 스테아산 및 수소화 식용 오일과 같은 미끄러운 고형물에서 선택된다.

정제 붕괴제는 습윤시 팽윤되어 정제를 파괴하고, 화합물을 방출하는 물질이다. 이들에는 전분, 점토, 셀룰로오스, 알긴 및 검이 포함된다. 더욱 구체적으로는, 예를 들면 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 목질 셀룰로오스, 분말 천연 스폰지, 양이온교환 수지, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프 및 카르복시메틸셀룰로오스와 나트륨 라우릴 술페이트가 사용될 수 있다.

종종 위의 강산 내용물로부터 활성 성분을 보호하기 위하여 장용 제형이 사용된다. 이러한 제형은 고형 투여 형태를 산성 환경에 불용성이며, 염기성 환경에서 가용성인 중합체 필름으로 피복함으로써 생성된다. 예시적인 필름에는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트이다. 둘로크세틴 및 둘로크세틴 함유 조합물을 장용 조성물로, 특히 장용 펠렛으로 제형하는 것이 바람직하다.

바람직한 둘로크세틴 장용 제형은 a) 둘로크세틴 및 제약상 허용되는 부형제로 이루어진 코어; b) 선택적인 분리층; c) 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 장용층; d) 선택적인 마감층을 포함하는 펠렛 제형이다. 이러한 장용 제형은 본원에 그 전체가 참고로 도입되는 미국특허 제5,508,276호에 설명되어 있다.

정제는 종종 향미제 및 밀봉제로서 당으로 피복된다. 본 화합물은 또한 잘 구축된 실무에서 처럼 제형중에 만니톨과 같은 다량의 향미제를 사용하여 츄잉 정제로 제형될 수 있다. 환자가 투여 형태를 소모하는 것을 보장하고, 몇몇 환자를 괴롭히는 고형 목적물을 삼키는 데 있어서의 곤란성을 피하기 위하여 즉석 용해 정제와 같은 제형이 빈번히 사용된다.

조합물을 좌약으로 투여하는 것이 소망될 때, 일반적인 기제가 사용될 수 있다. 통상적인 좌약 기제는 코코아 버터이며, 그 융점을 다소 높히기 위하여 왁스를 첨가하여 변형시킬 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수 혼화성 좌약 기제가 폭넓게 사용된다.

최근 경피성 패치가 대중적이 되었다. 통상적으로, 이들은 조성물을 보호하는 필름에 의하여 피부에 접촉하도록 유지되고, 약물이 용해되거나 또는 부분적으로 용해되는 수지성 조성물을 포함한다. 최근에 이 분야에서 많은 환자들에게서 출현된다. 이외에, 더욱 복잡한 패치 조성물, 특히 약물이 삼투 작용에 의하여 펌핑되는 무수한 구멍을 갖는 천공된 막을 갖는 것이 사용된다.

제약학 과학자의 관심 및 정보를 위하여 하기 전형적인 처방이 제공된다.

<제형 1>

하기 성분을 사용하여 경질 겔라틴 캡슐을 제조하였다.

	양 (mg/캡슐)
올란자핀	25
플루오크세틴, 라세미체, 염산염	20
전분, 건조	150
마그네슘 스테아레이트	10
총	210 mg

<제형 2>

하기 성분을 사용하여 정제를 제조하였다.

	캡슐 (mg)
올란자핀	10
플루오크세틴, 라세미체, 염산염	10
셀룰로오스, 미세결정성	275
이산화규소, 흄드	10
스테아산	5
총	310 mg

성분을 배합하고, 압착하여 각 465 mg의 정제를 형성하였다.

<제형 3>

하기 성분을 함유하는 에어로졸 용액을 제조하였다.

	중량
리스페리돈	5 mg
(+)-둘로크세틴, 염산염	10
에탄올	25.75
추진제 22 (클로로디플루오로메탄)	60.00
총	100.75 mg

활성 화합물을 에탄올과 혼합하고, 상기 혼합물을 추진제 22의 일부에 첨가하고, -30 ℃로 냉각하고, 충진 기구에 옮겼다. 필요한 양을 스테인레스 강철 용기에 주입하고, 나머지 추진제로 희석하였다. 그 후 밸브 유닛을 용기에 달았다.

<제형 4>

각 80 mg의 활성 성분을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조하였다.

	중량
세르트인돌	60 mg
(+)-둘로크세틴, 염산염	20 mg
전분	30 mg
미세결정성 셀룰로오스	20 mg
폴리비닐피롤리돈 (물 중의 10 % 용액으로서)	4 mg
나트륨 카르복시메틸 전분	4.5 mg
마그네슘 스테아레이트	0.5 mg
활석	1 mg
총	140 mg

활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 45번 메쉬의 U.S. 체를 통과시키고, 완전히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 수용액을 생성된 분말과 혼합하고, 그 혼합물을 14번 메쉬의 U.S. 체를 통과시켰다. 그렇게 제조된 과립을 50 ℃에서 건조하고, 18번 메쉬의 U.S. 체를 통과시켰다. 앞서 60번 메쉬 U.S. 체를 통과시킨 나트륨 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 활석을 상기 과립에 첨가하고, 혼합한 후 정제기 상에서 압착하여 각 170 mg의 정제를 수득하였다.

<제형 5>

각 130 mg의 활성 성분을 함유하는 캡슐을 하기와 같이 제조하였다.

	중량
퀴에티아핀	70 mg
플루오크세틴, 라세미체, 염산염	30 mg
전분	39 mg
미세결정성 셀룰로오스	39 mg
마그네슘 스테아레이트	2 mg
총	180 mg

활성 성분, 셀룰로오스, 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하고, 45번 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 경질 겔라틴 캡슐에 250 mg의 양으로 충진하였다.

<제형 6>

각 45 mg의 활성 성분을 함유하는 좌약을 하기와 같이 제조하였다.

	중량
지프라시돈	75 mg
(+)-둘로크세틴, 염산염	5 mg
포화 지방산 글리세라이드	2,000 mg
총	2,080 mg

활성 성분을 60번 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 앞서 최소 열 필요량을 사용하여 용융시킨 포화 지방산 글리세라이드에 현탁하였다. 그 후 상기 혼합물을 공칭 2 g 용량의 좌약 금형에 부어 냉각하였다.

<제형 7>

5 ml 투여량 당 각 70 mg의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 하기와 같이 제조하였다.

	양
올란자핀	20 mg
세르트랄린	100 mg
나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스	50 mg
시럽	1.25 ml
벤조산 용액	0.10 ml
향미제	적량
착색제	적량
총량에 대한 정제수	총 5 ml 잔량

활성 성분을 45번 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 및 시럽과 혼합하여 평활 페이스트를 형성하였다. 벤조산 용액, 향미제, 및 착색제를 일부의 물로 희석하고, 교반하면서 첨가하였다. 그 후 충분한 물을 첨가하여 필요한 부피를 제조하였다.

<제형 8>

정맥내 제형을 하기와 같이 제조하였다.

	양
올란자핀	20 mg
파로크세틴	25 mg
등장 식염수	1,000 ml

모노아민의 미세투석 분석

체중 270 내지 300 g의 스프라그-돌리 쥐 (할란 또는 찰스 리버)에 클로랄 수화물/펜토바르비탈 마취 (170 및 36 mg/kg, 복강내, 30 % 프로필렌 글리콜, 14 % 에탄올 중)하에서 외과적으로 미세투석 프로브를 이식하였다 (Perry and Fuller, Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan, Life Sci., 50, 1683-90 (1992)). 데이비드 코프 (David Kopf) 입체고정성 기구를 사용하여 전측 -1.5 mm, 측면 -1.3 mm 및 복측 -9.0 mm의 좌표에서 시상하부의 측벽에 프로브를 이식하였다 (Paxinos and Watson, 1986). 48 시간의 회복 기간 후에, 쥐를 함침된 액체 받침 시스템이 구비된 큰 플라스틱 사발 (자유 이동 동물을 위한 CMA/120 시스템, 바이오어날라이티컬 시스템, 인디아나주의 웨스트 라파예트)에 두었다. 여과된 인공 뇌척수액 (CSF) (150 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.7 mM $CaCl_2$ 및 0.9 mM $MgCl_2$)를 1.0 ml/분의 속도로 프로브를 통해 관류하였다. 출력 투석물 라인을 20 ml 루프가 구비된 텐포트 HPLC 밸브에 장착하였다. 각 30 분의 시료채취 기간의 종료에서 투석물을 루프에서 모아 분석 컬럼 (Spherisorb 3 m ODS2, 2×150 mm, 케이스톤 사이언티픽)에 주입하였다.

모노아민을 측정하기 위하여 사용된 방법은 문헌 (Perry and Fuller, 1992)에 설명되어 있다. 요약하면, 20 ml의 루프에서 투석물을 모아 5-HT, NE 및 DA에 대하여 분석하였다. 20 ml을 NE, DA 및 5-HT를 용해하는 이동상 (75 mM 아세트산 칼륨, 0.5 mM 에틸렌디아민테트라아세트산, 1.4 mM 나트륨 옥탄술폰산 및 8 % 메탄올, pH 4.9)의 컬럼상에 진행시켰다. 아민 컬럼을 위한 이동상을 0.2 ml/분의 초기 속도에서 5 분에 0.3 ml/분으로 증가시키고 그 후 26 분에 다시 0.2 ml/분의 유속으로 감소시킨 총 작동 시간 30 분으로 유속 프로그램화된 펌프로 전달하였다. 유속 프로그램을 사용하여 25 분의 시간 내에 5-HT를 용출하

였다. 아민 컬럼을 위한 전기화학 검출기 (EG&G, 모델 400)를 400 mV의 전위 및 0.2 nA/V의 감도로 고정하였다. 약물 투여에 앞서 90 분 이상 동안 기본값을 측정하였다. 목적의 투여량으로 투여를 위한 여과된 탈이온수 (부피 0.25-0.3 ml)에서 약물을 제조하였다.

임상 시험

양극성 장애를 치료하기 위한 본 화합물의 유용성은 하기 설명된 연구에 의하여 지지될 수 있다.

임상적 관찰

이중맹의 다기관 공동 임상 실험을 고안하여 양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증의 치료에 대해 플루오크세틴과 같은 SSRI과 조합된 비정형적 항정신병약의 안전성 및 효능을 평가하였다. 환자를 올란자핀과 같은 비정형적 항정신병약, 플루오크세틴과 같은 SSRI 또는 비정형적 항정신병약+SSRI로 무작위화하였다.

한 연구에서, 8 주의 이중맹 실험에서 대우울증의 치료 내성으로 진단된 28 명의 환자를 3 처리 부문 (1) 플루오크세틴 (20-60 mg/일) 및 위약; (2) 올란자핀 (5-20 mg/일) 및 위약 또는 (3) 플루오크세틴+올란자핀 (각각 20-60 mg/일 및 5-20 mg/일)중 하나로 무작위화하였다. 치료의 효능은 HAMD-21 (Hamilton M. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1960. 23:56-62, and Hamilton M. Development of a rating scal for primary depressive illness. British Journal of Social and Clinical Psychology. 1967;6:278-296), 몽고메리-에스베르그 우울증 등급 척도 (MADRS) (Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designated to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry. 1979; 134:382-389), 및 클리니컬 글로벌 임프레션 (Clinical Global Impression) - 우울증의 심각도 등급 척도 (Guy, W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised ed. US Dept of Health, Education and Welfare, Bethesda, MD. 1976)을 사용하여 모니터하였다. 단일치료군 중 어느 하나와 비교하여 올란자핀+플루오크세틴 군에서 HAMD-21 총 점수의 큰 개선이 있었다. CGI 척도를 사용하여 유사한 결과를 얻었다.

올란자핀+플루오크세틴의 항우울증 효과는 치료 7일내에 분명하였다. 이는 일반적으로 세로토닌 흡수 억제제 단독을 사용하는 단일치료에서 나타나는 것보다 현저히 빠른 것이며, 항정신병약 및 세로토닌 재흡수 억제제 사이의 유의한 불리한 상호작용의 증거는 없었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

비정형적 항정신병약인 제1 성분의 유효량을 세로토닌 재흡수 억제제, 진경제 및 리튬으로 이루어지는 군에서 선택된 제2 성분의 유효량과 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 환자를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 성분이 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 세르트인돌, 퀴에티아핀 및 지프라시돈으로 이루어지는 군에서 선택되고, 제2 성분은 플루오크세틴, 벤라팍신, 시탈로프람, 플루복스아민, 파로크세틴, 세르트랄린, 밀나시프란 및 둘로크세틴으로 이루어지는 군에서 선택되는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 성분 화합물이 올란자핀인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 제2 성분 화합물이 플루오크세틴인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물의 투여가 경구인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 양극성 장애가 양극성 장애 I인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 양극성 장애가 양극성 장애 II인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 올란자핀이 하기와 같은 전형적인 X-선 회절 패턴 (여기서, d는 결정면간 거리를 나타냄)을 갖는 형태 II의 올란자핀 다형인 방법.

d

10.2689

8.577

7.4721

7.125

6.1459

6.071

5.4849

5.2181

5.1251

4.9874

4.7665

4.7158

4.4787

4.3307

4.2294

4.141

3.9873

3.7206

3.5645

3.5366

3.3828

3.2516

3.134

3.0848

3.0638

3.0111

2.8739

2.8102

2.7217

2.6432

2.6007

청구항 9

제1항에 있어서, 올란자핀의 유효량이 약 1 mg/일 내지 약 25 mg/일인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 올란자핀의 유효량이 약 1 mg/일 내지 약 20 mg/일인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 올란자핀 대 플루오크세틴의 중량비가 1/5, 6/25, 12.5/25, 25/50, 17.5/50 및 25/75로 이루어지는 군에서 선택되는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 제1 성분이 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 세르트인돌, 퀴에티아핀 및 지프라시돈으로 이루어지는 군에서 선택되고, 제2 성분은 리튬, 카르바메제핀, 발프로산, 라모트리긴, 가바펜틴 및 토피라메이트로 이루어지는 군에서 선택되는 방법.

청구항 13

양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증의 치료용 의약의 제조를 위한, 세로토닌 재흡수 억제제, 진경제 및 리튬으로 이루어지는 군에서 선택된 유효량의 제2 성분과 조합된 유효량의 비정형적 항정신병약인 유효량의 제1 성분의 용도.

청구항 14

활성 성분으로서 비정형적 항정신병약과 세로토닌 재흡수 억제제, 진경제 및 리튬으로 이루어지는 군에서 선택된 제2 성분의 조합물을 포함하는, 양극성 장애, 양극성 우울증 또는 단극성 우울증을 앓고 있거나 걸리기 쉬운 환자를 치료하기에 적합한 제약 조성물.