(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
A61K 31/425

(45) 공고일자 2001년12월28일
(11) 등록번호 10-0311165
(24) 등록일자 2001년09월24일

(21) 출원번호 10-1995-0702272
(22) 출원일자 1995년06월05일
번역문 제출일자 1995년06월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1993/03389
(86) 국제출원출원일자 1993년12월02일
(65) 공개번호 특1995-0703953
(43) 공개일자 1995년11월17일
(87) 국제공개번호 WO 1994/13287
(87) 국제공개일자 1994년06월23일

(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아, 불가리아, 캐나다, 체코, 헝가리, 일본, 대한민국, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 슬로바키아, 우크라이나, 미국,
EA 유라시아특허: 벨라루스, 카자흐스탄, 러시아,
EP 유럽특허: 핀랜드,

(30) 우선권주장 P4241013.4 1992년12월05일 독일(DE)

(73) 특허권자 베링거 인겔하임 카게
독일 데-55216 인겔하임 암 라인 포스트파흐 200

(72) 발명자 루돌프함머
독일연방공화국데-55218잉겔하임그룬트슈트라쎄64
요아힘미라우
독일연방공화국데-55127마인츠안덴바이덴3
에리히레르
독일연방공화국데-55425발달게스하임인데어토펠5
프란코보르시니
이탈리아공화국아이-50047프라토비아지.브루노70

(74) 대리인 이병호

심사관 : 이유형

(54) 프라미펠솔을 함유하는 우울증 치료용 약제학적 조성물

요약

본 발명은 프라미펙솔의 항우울제로서의 용도에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

프라미펙솔을 함유하는 우울증 치료용 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항우울증 활성(antidepressant activity)을 갖는 약제학적 조성물로서 2-아미노-6-n-프로필아미노-4,5,6,7-트라하이드로벤조티아졸, 특히 이의 (-)-에난티오머 및 약리학적으로 허용되는 이의 산 부가염의 용도에 관한 것이다.

상기한 화합물은 주로 정신분열증 및 파킨슨 질환(Parkinson's disease)을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서 공지되어 있다. 이러한 화합물, 이의 (-)-에 난티오머[이는 문헌에서 SND 919 또는 프라미펙솔(pramipexol)로 칭해진다]의 제조 방법에 대한 상세한 사항은 유럽 특허원(EP-A) 제 85 116 016호에 기술되어 있다. 놀랍게도, 본 발명에 이르러 프라미펙솔이 항우울성을 지닌다는 것이 밝혀졌다. 이러한 맥락에서 특히 중요한 점은 이 화합물이 예기치 않게 낮은 α-수용체 친화도를 지니고, 이로 인해 내성이 매우 높으면서도 매우 높은 선택적 활성을 지닌다는 것이다. 이전에 공지되지 않은 프라미펙솔 활성의 오랜 지속기간(반감기 : 12.5시간) 및 이의 예기치않게 높은 80%이상의 생체이용율(bioavailability)로 이 물질을 항우울증제(antidepressant)로서 사용할때 특히 유용하다는 것이 입증되었다.

프라미펙솔의 항우울증 활성은 " 강제 수영 시험" 에서의 임상전 실험에서 입증되었다. 이러한 행동 시험의 상세한 사항은 하기 문헌에 기술되어 있다[참조 : Willner, Psychopharmacology 83, 1-16(1984) and Borsini and Meli, Psychopharmacology 94, 147-160(1988)].

프라미펙솔(SND 919)을 공지된 항우울증제인 아미넵틴(amineptine)과 비교하여 8마리 래트에 대해 조사하였다.

두 물질을 생리학적 식염수 용액에 용해시키고, 비경구적 경로로 투여한다. 결과는 표 1에 기재되어 있다.

화합물	용량(mg/kg)	정지 시간(초)
식염수 용액	-	208±10
SND 919	0.03	210±14
SND 919	0.10	165±6
SND 919	0.30	102±17
아미넵틴	20.00	134±19

상기의 결과로부터, SND 919가 아미넵틴에 비해 월등히 우수함이 입증된다.

프라미펙솔은 불활성 약제학적 담체 및 유효 용량의 활성 물질로 필수적으로 이루어진 통상의 생약(galenic) 제제형, 예를 들어 보통 또는 피복 정제, 캡슐, 로젠지(lozenge), 산제, 액제, 현탁제, 유제, 시럽, 좌제 등의 형태로 우울증을 치료하기 위해 투여할 수 있다. 본 발명에 따라 발견된 증상에 있어서, 치료학적으로 활성인 단일 용량은 0.1 내지 30 mg, 바람직하게는 1 내지 5mg의 범위이다. 프라미펙솔은 경구 또는 정맥내 투여 이외에, 경필도 투여할 수 있다. 이러한 목적에 적합한 방출 시스템은 선행 기술, 예를 들어 유럽 특허원 제428,038호로부터 공지되어 있다.

[실시예 1]

2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-디하이드로클로라이드 5mg을 함유하는 정제 코어

조성 :

1개의 정제 코어는 다음을 함유한다 :

SMD 919 5.0mg

락토오즈 33.5mg

옥수수 전분 10.0mg

젤라틴 1.0mg

스테아르산마그네슘 0.5mg

50.0mg

[제조방법]

활성 물질과 락토오즈 및 옥수수 전분의 혼합물을 10% 젤라틴 수용액과 함께 1mm메쉬 스크린을 통과시켜 과립화한 후, 40℃에서 건조시키고, 동일한 스크린을 통해 1회 더 연마시킨다. 이렇게 하여 수득한 과립을 스테아르산마그네슘과 혼합한 후 타정하여 정제 코어를 형성한다. 이 과정은 암실에서 수행하여야 한다.

코어 중량 : 50mg

천공 : 5mm, 볼록체

이렇게 하여 수득한 정제 코어를 슈가 및 활석으로 본질적으로 이루어진 피복물로 공지된 방법을 사용하여 피복한다. 밀랍을 사용하여 완성된 피복 정제의 광택을 낸다.

피복 정제의 중량 : 100mg

[실시예 2]

2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-디하이드로클로라이드 5mg을 함유하는 드롭제(drop)

조성

드롭제 10ml는 다음을 함유한다 :

메틸-p-하이드록시벤조에이트 0.035g

n-프로필-p-하이드록시벤조에이트 0.015g

아니스유(Aniseed oil) 0.05g

멘톨 0.06g

순수 에탄올 10.0g

SND 919 0.5g

시트르산 0.7g

제2인산 나트륨·2H2O 0.3g

나트륨 사이클라메이트 1.0g

글리세롤 15.0g

증류수 100.0ml가 되도록 가한다.

[제조방법]

p-하이드록시벤조에이트, 아니스유 및 멘톨을 에탄올에 용해시킨다(용액 I). 완충 물질, 활성 물질 및 나트륨 사이클라메이트를 증류수에 용해시키고, 글리세롤을 가한다(용액 II). 용액 I을 용액 II에 교반하면서 가하고, 이 혼합물에 증류수를 가하여 특정 용량이 되도록 한다. 완성된 드롭액을 적합한 여과기를 통해 여과한다. 드롭액은 빛으로부터 멀리하여 보호 기체하에서 제조하고 병에 담아야 한다.

[실시예 3]

2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-디하이드로클로라이드 10mg을 함유하는 좌제

1개는 좌제 다음을 함유한다 :

SND 919 10.0mg

좌제 매스(예: 위텝솔(Witepsol)W 45) 1690.0mg

1700.0mg

[제조방법]

침지 균질화기를 사용하여 미분된 물질을 40℃로 냉각시킨 용융 좌제 매스에 교반하면서 가한다. 35℃에서 매스를 약간 냉각된 금형 속에 붓는다.

좌제의 중량 : 1.7g

[실시예 4]

2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-디하이드로클로라이드 5mg을 함유하는 앰플제

1개는 앰플제 다음을 함유한다 :

SND 919 5.0mg

시트르산 7.0mg

제2인산나트륨·$2H_2O$ 3.0mg

피로아황산나트륨 1.0mg

증류수 1.0ml가 되도록 가한다.

[제조방법]

완충 물질, 활성 물질 및 피로아황산나트륨을 전출(decoction)시키고, CO_2 기체하에서 냉각시킨 물에 연속적으로 용해시킨다. 용액을 전출수를 사용하여 특정 용적으로 만들고 여과하여 발열물질(pyrogen)을 제거한다.

패키징(packaging) : 보호 기체하에서 갈색 앰플에 패키징함

멸균 : 120℃에서 20분 동안 수행함.

앰플 용액은 암실에서 제조하고 패키징하여야 한다.

[실시예 5]

2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-디하이드로클로라이드 10mg을 함유하는 피복정제

1개의 정제 코어는 다음을 함유한다 :

SND 919 10.0mg

락토오즈 35.5mg

옥수수 전분 12.0mg

젤라틴 1.0mg

스테아르산 마그네슘 0.5mg

59mg

[제조방법]

실시예 1에서와 같다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸 및 약리학적으로 허용되는 이의 산 부가염을 함유하는, 우울증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2.

(-)-2-아미노-6-n-프로필-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸 및 약리학적으로 허용되는 이의 산 부가염을 함유하는, 항우울증 활성을 갖는 약제학적 조성물.