

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.  
A61K 31/343 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년07월25일  
(11) 등록번호 10-0604176  
(24) 등록일자 2006년07월18일

(21) 출원번호	10-2001-7016006	(65) 공개번호	10-2002-0015346
(22) 출원일자	2001년12월12일	(43) 공개일자	2002년02월27일
번역문 제출일자	2001년12월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/DK2000/000377	(87) 국제공개번호	WO 2001/03694
국제출원일자	2000년07월07일	국제공개일자	2001년01월18일

(81) 지정국      국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장      PA199900991      1999년07월08일      덴마크(DK)

(73) 특허권자      하. 룬트벡 아크티에 셀스카브  
    덴마크 디케이-2500 코펜하겐 발비 오틀리아베이 9

(72) 발명자      산체즈코니에  
    덴마크디케이-2600글로스트럽외스테라게르58

    호그산드라  
    덴마크디케이-1871프레데릭스베르그에스티브이토르발드센스브예19

(74) 대리인      정진상  
    박중혁  
    이기석

심사관 : 최원철

## (54) 신경증성 질환의 치료

### 요약

불안상태, 특히 범불안장애, 사회불안장애, 외상후 스트레스질환, 강박성 질환 및 공황발작을 포함하여 신경증성 질환의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 에스시탈로프람(시탈로프람의 S-(+)-거울상이성질체) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.

### 색인어

에스시탈로프람, 범불안장애, 공황발작, 신경증성 질환, 항우울

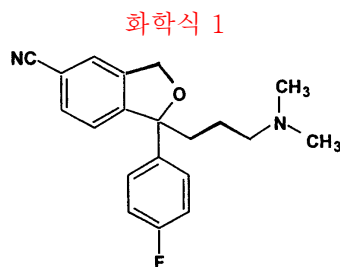
### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 공지의 항우울제 약물 시탈로프람, 즉 (S)-1-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로페닐)-1,3-디히드로-5-이소벤조푸란카르보닐의 S-거울상이성질체인 화합물 에스시탈로프람(INN-명명), 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 불안상태 및 공황발작을 포함하는 신경증성 질환에 대한 치료용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

시탈로프람은 현재 수년 동안 시중에 있어 왔고, 이하의 구조를 가지는 잘 알려진 항우울제이다.



이것은 선택적인 중추 작용 세로토닌(5-히드록시트립타민;5-HT) 재흡수 억제제이고, 따라서 항우울 활성을 가지고 있다. 이 화합물의 항우울 활성은 몇몇 문헌, 예컨대 J. Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, **1982**, 6,277-295 및 A. Gravem, *Acta Psychiatr. Scand.*, **1987**, 75,478-486에 보고되어 있고, 현재 우울증 및 공황장애의 치료를 위해 판매되고 있다. 또한 이 화합물은 치매 및 뇌혈관 장애의 치료에 있어서의 효과를 나타내는 것으로 개시되었다 (EP-A 474580 참조).

에스시탈로프람 및 그것의 제조방법이 미국특허 번호 4,943,590호에 개시되어 있다. 시탈로프람의 입체 선택성, 즉 S-거울상이성질체의 5-HT-재흡수 억제, 및 이에 따른 상기 거울상이성질체의 항우울 효과도 개시되어 있다. S-시탈로프람은 현재 항우울제로서 개발중에 있다.

연구들은 불안장애, 특히 일반화된 불안증, 및 특히 광장공포증과 관련한 공황발작을 앓는 환자가 알콜중독증, 정신분열증 또는 인격장애를 가진 환자에서 발견되는 무력에 비할 수 있거나 보다 큰 생활 장애의 특성을 가진다는 것을 시사하였다. 더욱이, 현재의 치료들은 늘 효과적인 것은 아니거나, 허용할 수 없는 부작용을 유발한다.

따라서, 신경증성 질환의 치료에 유용한 대체적인 요법이 필요하다.

에스시탈로프람은 불안제거 효과와 같은 신경증성 질환의 모델에서 강력한 효과와 공황발작 및 강박성 질환의 치료에 탁월한 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명에 따르면, 소위 신경증성 질환에 유용한 약제의 제조를 위한 에스시탈로프람의 신규 용도가 제공된다.

본 명세서 및 특허청구범위 전체에 걸쳐서, 용어 신경증성 질환은 불안상태, 특히 범불안장애 및 사회불안장애, 외상후 스트레스질환, 강박성 질환 및 공황발작을 포함하는 일군의 정신질환을 뜻하는 것으로 사용된다.

용어 범불안장애, 사회불안장애, 외상후 스트레스질환 및 강박성 질환은 DSM IV에 정의된 바와 같다.

문구 "공황발작"은 공황장애, 특정공포증, 사회공포증 및 공황발작이 일어나는 광장공포증을 포함하는 공황발작과 연관된 모든 질환의 치료를 예상케한다. 또한 이들 질환도 DSM IV에 정의되어 있다. 공황발작은 종종 임박한 죽음의 느낌에 연관된 극도의 불안, 두려움 또는 공포가 돌연 발현하는 분리성 시간이다. 발작중에, 심계항진, 발한, 진전, 숨이찬 감각, 질식의 느낌, 흉통, 불쾌감, 오심, 현기증, 비현실감의 느낌, 조절 상실 또는 광란의 공포, 죽음의 공포, 지각이상 및 오한 또는 안면홍조와 같은 증상이 존재한다.

공황장애는 지속적인 걱정꺼리가 있는 것에 관하여 반복적인 불시의 공황발작을 특징으로 한다. 광장공포증은 도피가 곤란할 수 있거나 공황발작시 도움을 구할 수 없는 장소나 상황에 대한 불안 또는 회피이다. 특정공포증 및 사회공포증(원래는 모두 단순 공포증)은 특정 대상의 존재 또는 직감 또는 상황(비행, 고도, 동물, 피를 보는 것 등) 또는 사회 행동 상황에 의하여 암시되는 극단적이거나 비이성적인 현저하고 지속적인 공포를 특징으로 한다.

공황발작이 일어나는 상기 질환들은 발작 발생의 예측가능성으로써 서로 구별되는데, 예컨대, 공황장애에서 발작은 예측 불가능하고 어떤 특정 사건과 연관되지 않는 반면에, 특정공포증에서 발작은 특수자극에 의하여 유발된다.

문구 "공황장애의 치료"는 발작의 횟수의 감소 또는 예방 및/또는 발작의 강도의 완화를 의미한다. 마찬가지로, 범불안장애, 사회불안장애, 외상후 스트레스 질환 및 강박성 질환은 이들 질환의 치료 또는 예방, 또는 그의 증상의 완화를 의미한다.

본 발명에 따르면, 에스시탈로프람은 화합물의 기본 또는 약제학적으로 허용가능한 산 부가염 또는 이러한 염의 무수물 또는 수화물로서 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 화합물의 염은 비독성 유기 또는 무기 산으로 형성된 염, 특히 옥살산염이다.

에스시탈로프람은 "성숙 래트에서 발바닥자극-유발 초음파 발성의 억제" 테스트, "Mice Black 및 White 테스트" 기구, 및 번갈아음증 테스트에서 라세미체의 효과와는 다른 현저한 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이들 모델은 각각 불안제거 효과 및 공황발작에 관한 효과에 대해서 그리고 강박성 질환에 대해서 표준 동물모델이다.

본 발명에 따르면, 에스시탈로프람 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 산 부가염은 어떤 적합한 방식으로 예컨대, 경구 또는 비경구적으로 투여될 수 있고, 그러한 투여를 위한 어떤 적합한 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 시럽 또는 주사용 용액 또는 분산액의 형태로 제공될 수 있다. 그리고, 바람직하게는 본 발명의 목적에 부합하도록, 본 발명의 화합물은 적합하게는 정제 또는 캡슐인 고형 제제의 형태로, 아니면 주사용 현탁액, 용액 또는 분산액의 형태로 투여된다.

고형 제제의 제조방법이 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 정제는 보통의 애주버트 및/또는 희석제와 유효성분을 혼합하고 이어서, 종래의 정제화 기계에서 혼합물을 압착함으로써 제조될 수 있다. 애주버트 또는 희석제의 예는 옥수수 전분, 락토오스, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 젤라틴, 락토오스, 고무 등을 포함한다. 그 외의 어떤 색소, 향, 보존제 등과 같은 애주버트 또는 첨가제도 그들이 유효 성분과 적합성이라면 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 용량 약 1.0 mg 내지 50 mg, 바람직하게는 5 mg/일 내지 40 mg/일, 가장 바람직하게는 10 mg/일 내지 20 mg/일로 유효성분을 함유하는, 정제 또는 캡슐과 같은 단위 용량 형태로 경구적으로 가장 편리하게 투여된다.

에스시탈로프람의 옥살산염을 미국특허 번호 4,943,590호에 기술된 것과 같이 제조할 수 있고, 표준 방법에 의하여 그로부터 염기 및 다른 약제학적으로 허용가능한 염을 얻을 수 있다.

따라서, 본 발명에 따라서 사용되는 산 부가염을 불활성 용매중의 산과 에스시탈로프람의 처리에 이어서 침전, 단리 및 선택적으로 공지 방법에 의한 재결정 및 원한다면 습식 또는 건식 밀링 또는 다른 편리한 방법에 의한 결정성 생성물의 미세화, 또는 용매-에멀전화 공정으로부터 입자의 제조로써 얻을 수 있다.

## 약리학적 시험

에스시탈로프람을 신경증성 질환상의 효과에 대해 상당히 인정되고 신뢰가능한 시험 모델에서 시험하였다. 시탈로프람-라세미체를 비교 목적으로 포함시켰다.

### 성숙 래트에서 발바닥자극-유발 발성 시험

성숙 래트에서 발바닥자극-유발 발성 시험(Sanchez C., Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. Behav. Pharmacol. 1993; 4:267-277에서 상세히 설명됨)을 불안제거 및 항공황 효과에 대하여 시험하였다.

#### 실험 방법

연구 초기에 150-175g 체중의 수컷 래트(Wistar WU, Charles River, Germany)를 사용하였다.

요약하면, 회색 퍼스펙스(Perspex)로 구성되고 금속 격자판 바닥이 설치된 시험 케이지(22 cm x 22 cm x 22 cm)를 사용하였다. 발바닥자극을 두 막대 충격기(pole shocker)로부터 행하고, 20-30 kHz의 범위의 초음파에 민감한 마이크로폰을 시험 케이지의 뚜껑의 중심에 배치하였다. 초음파를 마이크로폰으로부터 전치증폭기로 보내고, 신호 정류기에서 AC신호에서 DC신호로 전환시켰다. 정류된 신호의 전압이 사전에 측정된 한계 수준의 전압보다 큰 누적된 시간을 기록하였다.

제 1의 시험 기간 24시간 전에 동물을 준비하였다. 래트를 각 시험 케이지에 넣고, 그후 즉시 각기 10초의 지속 및 5초의 자극사이 간격으로 4회의 1.0 mA 피할 수 없는 발바닥자극을 가했다. 최종 자극후 동물을 6분 동안 시험 케이지에 방치하였다. 시험일에, 시험 30분 전에 약물 또는 식염수를 주었다. 래트는 각각 10초 지속하는 4회의 1.0 mA 피할 수 없는 자극을 가했다. 자극사이 간격은 5초였다. 초음파 발성의 기록은 최종 자극 1분 후에 시작하였고 5분 동안 계속하였다. 발성에 대한 전체 소요 시간을 기록하였다. 일주일의 워시아웃기간 후, 래트를 새로운 시험 기간에 사용하였다. 래트를 총 7-8주간 사용하였다. 각 시험 기간에서, 동물군을 함염물 또는 시험 약물로의 치료에 무작위로 배치하였다. 각 치료군은 8마리 동물로 구성되었고, 하나의 식염수 군 및 2-4개의 약물 치료군을 각 기간에 포함시켰다. 각 약물을 공통 용량으로 두 실험 이상의 별도 실험으로 시험하였다.

#### 결과

실험은 최대 효과가 시탈로프람 라세미체에 대하여 60-70% 억제인 반면, 에스시탈로프람은 발성을 완전히 억제할 수 있다는 것을 보여주었다.

### 흑색 및 백색 상자 시험

이것은 불안제거 효과에 대한 시험이다. 시험 모델은 Sanchez, C. (1995) Pharmacol. Toxicol. 77,71-78에 더 잘 설명되어 있다.

#### 시험 방법

30-35 g 체중의 숫컷 마우스(Lundbeck strain, Charles River, Germany)를 뒤바뀐 12 h 낮/밤 주기(오후 7시 소등)하에 마크로론 케이지 타입 II에서의 4 마리의 군들로 수용하였다. 마우스를 시험에 앞서서 최소한 3주동안 뒤바뀐 밤/낮 주기에 적응시켰다. 실온( $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ), 상대습도( $55 \pm 5\%$ ), 및 공기 교체(시간당 16회)를 자동 제어하였다. 동물은 시판 먹이 펠릿 및 물에 자유로이 접근하였다.

사용되는 시험 상자를 Sanchez (1995) (상기참조)에 의하여 설명된 바와 같이 설계하였다. 요약하면, 시험 상자(45 cm x 27 cm x 27 cm)는 상부 개방되어 있고, 흑색의 격실에 면한 측면은 흑색이고, 백색의 격실에 면한 측면은 백색인 칸막이로써 두 격실(비율 2:3)로 분할되었다. 더 작은 챔버는 흑색 퍼스펙스로 구성되었다. 더 큰 챔버는 최저 7.5 cm를 제외하고

백색 퍼스펙스로 구성되었다. 이 부분은 투명한 퍼스펙스(외벽) 및 흑색 퍼스펙스(칸막이)로 구성되었다. 백색 격실은 칸막이에서 7.5 cm x 7.5 cm 개구부에 의해서 흑색 격실에 연결되었다. 백색 격실의 바닥은 9개 영역으로 분할되었고, 흑색 격실의 바닥은 6개 영역으로 분할되었다. 백색 격실은 광도 560 룩스에 상당하는 냉광을 방출하는 Schott KL 1500 전기 램프에 의하여 조명되었다. 마우스 시험 시스템을 횡축 방향으로 2열의 11개 적외선 광원과 광전지 및 종축 방향(하위 열)으로 1열의 16개 광원에 의하여 완전히 자동화하였다. 광전지의 하위 열(케이지 바닥에서 2 cm위)은 수평 이동 활동도(각 격실에서 교차, 입장, 및 시간)를 검출한 반면에, 광전지의 상위 열(케이지 바닥에서 5 cm위)은 일어서기 활동도를 검출하였다. 1분 간격동안 축적된 데이터를 동시에 상자에 넣은 4회의 시험으로부터 기록하였고, 패러독스 데이터 베이스에 저장하였다.

시험 상자를 어둡고 조용한 방에 넣었다. 마우스를 시험 약 2시간 전에 어둡게 한 컨테이너중의 시험 방으로 운반하였다. 시험 방을 검은 커튼으로 두 부분으로 분리하였다. 최소한의 붉은 빛을 사용하면서 약물 치료가 방의 한 부분에서 이루어졌다. 투약 후, 마우스를 시험때까지 마크로론 타입 II 케이지에 개별적으로 넣었다. 전처리 시간은 30분이었다. 시험 상자를 방의 다른 부분에 넣었다. 흑색 격실에 대하여 개구부에 면한 밝은 백색 격실의 중심에 마우스를 넣음으로써 시험을 시작하였다. 시험 지속시간은 5분이었고, 흑색 및 백색 격실 둘다에서 사각방 사이에서 일어서기 및 교차의 횟수, 흑색 격실로의 입장의 횟수 및 백색 격실에서보내는 시간을 평가하였다.

## 결과

에스시탈로프람은 이 모델에서 현저한 효과를 나타냈다.

### 스케줄로 유발되는 번갈다움증

먹이가 간헐적으로 공급되는 과정에 노출된 먹이가 곤궁한 래트는 기회가 주어진다면 다량의 물을 마실 것이다. 이 행동 현상이 스케줄로 유발되는 번갈다움증으로 일컬어지고, 정상 행동의 과도한 표현으로 생각될 수 있다. 스케줄로 유발되는 번갈다움증은 강박성 질환의 모델로서 간주된다(Woods et al. 1993).

### 시험 방법:

숫컷 위스터 래트(Mollegard)를 쌍으로 수용하고, 시험 시작 2주 전과 시험 계속동안 내내 먹이-제한 식이(정상체중의 80%)를 유지하였다. 번갈다움증을 유발시키기 위하여 래트를 펠릿 디스펜서가 매 60초마다 하나의 60 mg 먹이 펠릿을 자동 분배하는 시험 챔버에 넣었다. 물은 이 시험 챔버에서 언제든지 구할 수 있었다. 래트를 주당 4-5회씩 시험하였다. 3-4주 훈련 후에 래트의 70%가 시험 기간 30분 당 10ml이상 마시고 있었다.

일단 래트가 일정한 음용 수준에 이르면, 화합물을 시험할 수 있었다. 시탈로프람 (40 mg/kg) 또는 Lu 26-054 (20 mg/kg)을 시험 60분 전, 그리고 비 시험일에는 10:00에 경구 투여하였다. 수분섭취는 예비-투약(기준선) 수준의 백분율로서 얻어졌다.

## 결과:

에스시탈로프람은 수분섭취에서 현저한 감소를 가져온 반면, 시탈로프람은 효과가 없었다.

상기 모든 연구는 에스시탈로프람이 효능있는 항신경증성 질환 효과, 특히 불안제거 효과 및 공황발작 및 강박성 질환에 관한 효과를 가지는 것을 나타낸다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

에스시탈로프람 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 범불안장애, 사회불안장애, 외상 후 스트레스 질환, 강박성 질환, 공황발작으로 구성된 군으로부터 선택된 신경증성 질환을 치료하기 위한 약제.

**청구항 2.**

제 1 항에 있어서, 상기 약제는 단위 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 3.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 단위 용량은 1.0 mg 내지 50 mg, 바람직하게는 5 mg/일 내지 40 mg/일, 가장 바람직하게는 10 mg/일 내지 20 mg/일의 양으로 유효성분을 함유하는 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 4.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제가 범불안장애의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 5.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제가 사회불안장애의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 6.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제가 외상 후 스트레스 질환의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 7.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제가 강박성 질환의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 8.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약제가 공황발작의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 9.**

제 8 항에 있어서, 약제가 공황장애의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 10.**

제 8 항에 있어서, 약제가 특정공포증의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 11.**

제 8 항에 있어서, 약제가 사회공포증의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 12.**

제 8 항에 있어서, 약제가 광장공포증의 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제.