



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0098865
 (43) 공개일자 2014년08월08일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/445</i> (2006.01) <i>A61P 5/24</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7020772(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2007년07월31일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2009-7004195
 원출원일자(국제) 2007년07월31일
 심사청구일자 2012년07월30일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년07월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/017062</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/019010
 국제공개일자 2008년02월14일</p> <p>(30) 우선권주장
 11/499,586 2006년08월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 노벤 테라퓨틱스, 엘엘씨
 미국 플로리다주 33186 마이애미 사우스 웨스트
 144번가 11960</p> <p>(72) 발명자
 리차드 파트리시아 엘리슨 튜이즈
 미국 뉴욕주 10583 뉴욕 에지몬트 로드 148</p> <p>(74) 대리인
 김진희, 김성기</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **파록세틴으로 체온 조절 기능 이상을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 체온 조절 기능 이상, 특히 자연 발생적인 폐경(남성 또는 여성)으로 인한 또는 화학적으로 유발되거나 수술에 의하여 유발된 폐경으로 인한 호르몬 변화와 관련된 일과성 열감 및 안면 홍조로 고생하는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 본 방법은 또한 정상적인 호르몬성 체온 조절을 파괴하는 질병 상태와 관련된 일과성 열감, 안면 홍조 또는 야간 발한의 치료에 적용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

파록세틴을 포함하는 체온 조절 기능 이상 환자의 치료를 위한 약학 조성물로서, 파록세틴 성분을 기준으로 하여 1일 7~8 mg의 양으로 상기 환자에게 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 체온 조절 기능 이상은 여성 폐경과 관련된 호르몬 변화, 남성 폐경과 관련된 호르몬 변화, 화학적으로 유발된 호르몬 변화, 수술로 유발된 호르몬 변화, 호르몬 교란 질병 상태 및 이들의 임의의 조합에서 선택되는 병태의 결과인 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 체온 조절 기능 이상은 일과성 열감, 안면 홍조, 야간 발한 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 병태인 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 파록세틴 유리 염기를 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 파록세틴의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 파록세틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 파록세틴 염산염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 파록세틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 파록세틴 메실산염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 파록세틴을 결정형으로 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 파록세틴을 무정형으로 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

파록세틴을 포함하는 체온 조절 기능 이상 환자의 치료를 위한 단위 용량 약학 조성물로서, 상기 단위 용량은 파록세틴 성분을 기준으로 하여 7~8 mg인 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 체온 조절 기능 이상은 여성 폐경과 관련된 호르몬 변화, 남성 폐경과 관련된 호르몬 변화, 화학적으로 유발된 호르몬 변화, 수술로 유발된 호르몬 변화, 호르몬 교란 질병 상태 및 이들의 임의의 조합에서 선택되는 병태의 결과인 것인 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 체온 조절 기능 이상은 일과성 열감, 안면 홍조, 야간 발한 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 병태인 것인 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 파록세틴 유리 염기를 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 파록세틴의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 파록세틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 파록세틴 염산염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 파록세틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 파록세틴 메실산염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 17

제10항에 있어서, 파록세틴을 결정형으로 포함하는 것인 조성물.

청구항 18

제10항에 있어서, 파록세틴을 무정형으로 포함하는 것인 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원 정보

[0002] 해당 사항 없음

[0003] 연방 정부 지원 연구 또는 개발에 관한 언급

[0004] 해당 사항 언급

[0005] 기술 분야

[0006] 본 발명은 체온 조절 기능 이상, 특히 자연 발생적인 폐경(남성 또는 여성)으로 인한 또는 화학적으로 유발되거나 수술에 의하여 유발된 폐경으로 인한 호르몬 변화와 관련된 일과성 열감(hot flash) 및 안면 홍조(hot flush)로 고생하는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 본 방법은 또한 정상적인 호르몬성 체온 조절을 파괴하는 질병 상태와 관련된 일과성 열감, 안면 홍조 또는 야간 발한의 치료에 적용될 수 있다.

배경 기술

[0007] 일과성 열감 또는 안면 홍조는 가장 일반적으로는 폐경을 거치는 과정에 있는 여성에서 관찰되지만 수술에 의하여 유발되거나 화학적으로 유발된 폐경을 경험한 여성에게서도 관찰된다. 일과성 열감 또는 안면 홍조는 또한 소위 "남성 폐경"을 거치고 있거나 또는 호르몬 제거 요법을 경험한 남성에서도 (빈번하지는 않지만) 관찰된다. 일과성 열감 및 안면 홍조는 호르몬의 체온 조절 기능의 제어가 파괴된 것과 관련된다. 또한, 체온 조절 기능에 대한 정상적인 호르몬 제어를 파괴하는 질병 상태는 또한 이러한 일과성 열감 및 발한을 유발한다.

[0008] 과거, 이러한 체온 조절 기능 이상이 있는 주폐경기 여성 또는 폐경후기 여성에 대한 일차적인 치료는, 공지된 에스트로겐 레벨의 실질적인 변동 때문에 호르몬 대체 요법이 주류였다. 그러나, 다수의 여성, 특히 유방암의 병력이 있거나 또는 유방암의 위험이 높은 여성은 호르몬 대체 요법을 받기를 꺼려하거나 받으려고 하지 않는다. 더 최근에는, (세로토닌 수용체 재흡수 억제제와 같은) 세로토닌성 화합물 및 노르에피네프린형 화합물 (특히 노르에피네프린 흡수 억제제)이 남성 및 여성 모두에서 어느 정도 일과성 열감 및 안면 홍조를 치료한다는 조사 결과가 나왔다. 문헌[Berendsen; *Hypothesis, The role of Serotonin in hot flushes*; *Maturitas* 36 (2000) 155-164]에는 신경 전달 물질, 에스트로겐 및 세르트랄린 및 벤라팍산 약물의 역할이 개시되어 있다.

[0009] US 2006-0100263호는 일과성 열감에 대한 비시파딘 및 또다른 약물의 배합물에 관한 것이다. 파록세틴은 병용 치료에 적합하다고 언급된 "다른" 약물 중 하나이다. US 2006-0020015호는 세로토닌 재흡수 억제제와 배합된 노르에피네프린 재흡수 억제제 배합물의 용도를 주장한다. '015 출원은 또한 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제가 안면 홍조에서 임상적으로 평가되고 있음을 언급하며 특히 플루옥세틴이 이러한 맥락에서 WO 9944601호에 언급되어 있다고 언급한다. US 2006-0020014호 및 US 2004-0130987호에 유사한 기재가 있다. US 2004-1052710호에

는 혈관운동성 증상(여기에는 일과성 열감 및 안면 홍조가 포함됨)의 치료를 위한 노르에피네프린 재흡수 억제제와 세로토닌성 재흡수 억제제의 병용이 언급되어 있으며, 구체적으로 파록세틴이 하나의 가능한 세로토닌 재흡수 억제제로서 언급되어 있다. US 2002-0042432호 (현재 US 6,369,051호)는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 에스트로겐성 물질의 배합을 주장하며 구체적으로 파록세틴이 주장되는 발명에 사용하기 위한 가능한 SSRI 중 하나로서 언급된다.

[0010] 또한, 세르트랄린 (또다른 SSRI)은 독립적인 용법으로서 일과성 열감에서 어느 정도 효과적인 것으로 발견되었다[문헌(Trott, et al *An Open Trial of Sertraline for Menopausal Hot Flashes: Potential Involvement of Serotonin in Vasomotor Instability*; Del. Med. Jr1, September 1997, 69권, 9호, 481-482 및 Roth et al; *SERTRALINE RELIEVES HOT FLASHES SECONDARY TO MEDICAL CASTRATION AS TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER*; Psycho-Oncology 7: 129-132 (1998)]. US 6,498,184호는 안면 홍조의 치료를 위한 선택적 5-HT_{2c}(세로토닌 수용체 아형) 아고니스트의 역할을 논한다. US 2004-0092519호는 일과성 열감의 치료를 위한 레복세틴(선택적 노르아드레날린 재흡수 억제제, 즉 NARI)의 용도에 관한 것이다. 최종적으로, 문헌[Stearns et al; *A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride(Paxif[®]) in controlling hot flashes in breast cancer survivors*; Annals of Oncology 11: 17-22, 2000]에는 안면 홍조의 제어를 위하여 여성에서 파록세틴 염산염 단독 요법으로 1일 10 mg 및 20 mg 투약하는 것에 대한 연구가 보고되어 있다.

[0011] 상기 문헌들은 안면 홍조에 대하여 SSRI를 다른 약물과 병용하거나 또는 파록세틴을 특히 다른 약물과 병용하는 것을 언급하거나, 또는 심지어 파록세틴을 단독요법으로서 안면 홍조에 대하여 사용하는 것을 언급하지만, 이들 모든 문헌은 파록세틴의 투약량을 1일 10 mg 이상, 일반적으로 1일 20~50 mg 범위로 언급할 뿐이다. 유일한 예외는 SSRI/에스트로겐성 물질 배합물의 SSRI 성분에 대한 넓은 용량 범위를 언급하고 있는 US 6,369,051호인데, 여기서 SSRI 용량은 0.1~500 mg/일, 바람직하게는 1~200 mg/일, 더 바람직하게는 20~50 mg/일로 개시되어 있다. 그러나, 이러한 사용은 에스트로겐과의 배합에서이다. 따라서, 일반적으로, SSRI의 항우울제로서의 치료적 투약량이 일반적으로 지시되어 있거나 또는 상기 범위가 너무 광범위하여 특정 용량에 대한 임의의 실제적인 교시를 효과적으로 제공하지 못하는 것을 알 수 있다.

[0012] SSRI (파록세틴 포함)의 항우울 치료적 투약량에서는 환자가 견딜 수 없는 중요한 부작용이 있다는 것은 일반적으로 인식되어 있다. 폐경기 일과성 열감을 겪고 있는 여성은 우울증에 일반적으로 처방되는 치료제 복용에 대한 거부감과 부작용 때문에 항우울 용량의 항우울 약물을 복용하고자 하지 않을 수 있다. 또한, 일반적으로, 다중적인 다른 약물 치료, 특히 암 치료 요법을 받고 있는 환자 또는 암 생존자는 대처해야 할 다른 의학적 문제를 가지려고 하지 않는다. 다른 맥락에서의 부작용을 감수할 의사가 있는 대부분의 환자에게 있어서의 단순한 부작용이 다른 병태로 인하여 다중 약물 치료에 대처해야 하는 환자에게는 벽찬 것일 수 있다. 따라서, 상기 언급한 치료제와 관련된 부작용 및 위험을 최소화하면서 일과성 열감 및 안면 홍조의 체온 조절 기능 이상 및 다른 혈관운동성 열조절 붕괴로부터 안전을 확보할 필요가 있다.

[0013] 파록세틴은 약학 문헌 및 특허 문헌에서 양호하게 특성화된 분자이다. 이의 화학적 제조 방법은 US 4,861,893호; US 6,172,233호; US 6,326,496호; US 6,433,179호; US 6,541,637호; US 6,686,473호; US 6,716,985호; US 6,881,845호; US 6,900,327호; 및 US 6,956,121호 등에 상세히 개시되어 있다. 이것은 예컨대 특허 US 4,721,723호; US 5,039,803호; US 5,672,612호; US 5,872,132호; US 5,900,423호; US 6,080,759호; US 6,133,277호; US 6,436,956호; US 6,440,459호; 및 US 6,638,948호에 개시되어 있는 바와 같이, 각종 용매 화물 및 다형체 형태, 예컨대 각종 수화물, 무수물 형태, 이소프로판올레이트, 에탄올레이트 등, 무정질 및 다결정질 형태로 존재하는 것으로 공지되어 있다. 각종 약학 제형이 상기 특허 및 예컨대 US 5,955,475호; US 6,113,944호; US 6,645,523호; US 6,660,298호; 및 US 6,699,882호 등으로부터 공지되어 있다. 일부 파록세틴 유도체는 US 6,063,927호에 개시되어 있다. US 6,440,459호 및 US 2004/0143120호에는 파록세틴 말레산염 및 상기 말레산염으로부터 파록세틴 염산염을 제조하는 것이 개시되어 있다. US 2002/0193406호; US 2002/0035130호; 및 US 2001/0023253호는 특허 메실레이트 염을 개시하지만 다수의 다른 것들도 개시한다. US 2002/0090394호는 파록세틴의 제어 방출 조성물을 개시한다. 파록세틴은 또한 항우울제로서의 용도(US 4,007,196호)로부터 신경 질환 및 정신 질환(US 5,470,846호), CNS 질환(US 5,985,322호), 니코틴 금단 현상, 생리전 증상, 외상후 스트레스 질환, 헤로인 중독 등의 치료에 이르기까지 광범위한 치료에 처방되어 왔다. 상기 특허 문헌 각각은 참고문헌으로서 (전체가) 본원에 인용되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 따라서, 본 발명의 목적은 체온 조절 기능 이상을 겪고 있는 환자에게 1일 0.1 mg 내지 1일 항우울제로서 유효한 용량 미만의 파록세틴을 투여하기에 적당한 파록세틴의 제형을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또다른 목적은 체온 조절 기능 이상을 겪고 있는 환자에게 1일 0.1 mg 내지 10 mg 미만을 투여하기에 적당한 파록세틴의 제형을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 또다른 목적은, 체온 조절 기능 이상을 겪고 있는 환자에게, 일반적으로 항우울제로서 유효한 양의 파록세틴으로부터 얻어지는 부작용을 실질적으로 대부분 회피하거나 및/또는 실질적으로 감소시키는 파록세틴을 사용한 체온 조절 기능 이상의 치료를 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 추가의 목적은 당업자에게 명백할 것이다.

과제의 해결 수단

- [0018] 상기 목적은 파록세틴을 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 무수물, 수화물 또는 용매화물 형태로, 임의의 비결정질 또는 임의의 결정질 다형체 형태로 1일 약 0.1 mg 내지 파록세틴의 항우울제로서의 치료 유효량 미만까지의 용량으로 사용하는 체온 조절 기능 이상의 치료 방법을 제공함으로써 달성된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] **발명의 상세한 설명**
- [0020] 본 발명은, 파록세틴을 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 무수물, 수화물 또는 용매화물 형태로, 임의의 비결정질 또는 임의의 결정질 다형체 형태로 1일 약 0.1 mg 내지 파록세틴의 항우울제로서의 치료 유효량 미만까지의 용량으로 사용하는 체온 조절 기능 이상의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항우울제로서 사용하기에 유효한 용량 미만의 용량인 파록세틴의 제형에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명에서, 파록세틴은 유리 염기 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 히드로할라이드 (예컨대, 염산염, 브롬산염, 요오드산염), 황산염 (예컨대, 황산염, 중황산염), 인산염 (예컨대, 일염기성, 이염기성 또는 삼염기성 인산염), 옥살레이트, 메실레이트, 토실레이트, 파모에이트, 시트레이트, 카르보네이트, 비카르보네이트, 말레에이트, 말레이트, 푸마레이트 및 위의 문단에 개시한 특허 문헌에 개시된 다수의 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 파록세틴은 유리 염기, 염산염의 염 또는 메실산염의 염 또는 이의 혼합물로서 존재한다. 가장 바람직하게는 파록세틴은 염산염의 염 또는 메실산염의 염으로서 존재한다. 본 발명에서 사용하기 위한 파록세틴은 무수물, 반수화물, 일수화물 또는 더 고급의 수화물 형태일 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 파록세틴은 또한 무정질 또는 결정질일 수 있으며, 소정 조제 및 용해 특성에 따라 제조자가 선택한다. 결정질 형태는 안정성이 더 양호하지만 무정질 형태는 더 빠른 용해 프로필을 가진다.
- [0022] 파록세틴의 용량은 약 0.1 mg/일 내지 항우울제로서 유효한 양 미만까지(유리 염기, 무수물 기준); 바람직하게는 약 9.5 mg/일까지이다. 본 발명을 달성하기 위하여 파록세틴은 바람직하게는 0.5 mg/일 이상, 더 바람직하게는 1 mg/일 이상, 더욱 바람직하게는 2 mg/일 이상, 훨씬 더 바람직하게는 4 mg/일 이상, 바람직하게는 약 9 mg/일 이하, 더 바람직하게는 약 8.5 mg/일 이하, 더욱 바람직하게는 약 8 mg/일 이하의 양으로 투여할 수 있다. 본 발명에 특별히 적당한 다른 비제한적 용량은 2 mg/일, 2.5 mg/일, 3 mg/일, 3.5 mg/일, 4 mg/일, 4.5 mg/일, 5 mg/일, 5.5 mg/일, 6 mg/일, 6.5 mg/일, 7 mg/일, 7.5 mg/일, 8 mg/일, 및 8.5 mg/일을 포함한다.
- [0023] 본 발명은 체온 조절 기능 이상의 치료 및 특히 (남성 또는 여성) 폐경기, 주폐경기, 호르몬 제거 요법 (항에스트로겐 요법 및 항안드로겐 요법을 포함하나 이에 한정되지 않음), 항에스트로겐성 또는 항안드로겐성이거나 또는 체온 조절 기능을 방해하는 기타 화학 제제 또는 치료제를 사용하는 치료, 수술 절차 (예컨대, 비제한적으로 거세, 자궁 적출, 난자 적출 등), 및 정상적인 체온 조절 기능을 방해하는 질병 상태와 무관하게 안면 홍조, 일과성 열감, 야간 발한 등의 이러한 병태(제한 없음)에 적용할 수 있다. 가장 바람직하게는, 본 발명은 연령으로 인한, 치료에서 유발되는 폐경 또는 수술로 유발되는 폐경과 무관하게 여성에서 주폐경기 및 폐경후기 일과성 열감, 안면 홍조 및 야간 발한의 치료에 관한 것이다. 본 발명은 또한 바람직하게는 남성에서의 일과성 열감 또는 안면 홍조 또는 야간 발한에 관한 것으로, 이러한 증상은 연령으로 인한 것이든, 화학적 거세로 인한 것이든, 호르몬 제거 요법 또는 수술적 거세로 인한 것이든 무관하다.

[0024] 실시예

[0025] 이하의 비제한적인 실시예는 단지 본 발명의 여러 실시양태를 예시하고자 제시된 것이며 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하지 않는다.

[0026] 실시예 1

[0027] 폐경과 관련된 일과성 열감 증세를 보이는 여성에게 다음과 같이 파록세틴(유리 염기 비용매화물, 무수물 기준)을 투여한다:

표 1

[0028]

파록세틴의 형태	용량	파록세틴의 형태	용량
염산염	1.0	메실산염	1.0
염산염	2.0	메실산염	2.0
염산염	3.0	메실산염	3.0
염산염	4.0	메실산염	4.0
염산염	5.0	메실산염	5.0
염산염	6.0	메실산염	6.0
염산염	7.0	메실산염	7.0
염산염	8.0	메실산염	8.0
염산염	9.0	메실산염	9.0
염산염	9.5	메실산염	9.5

[0029] 수 일 내지 수 주 후 증상이 개선된다.

[0030] 실시예 2

[0031] 폐경과 관련된 일과성 열감 증세를 보이는 여성에게 다음과 같이 파록세틴(유리 염기 비용매화물, 무수물 기준)을 투여한다:

표 2

[0032]

파록세틴 HCl의 형태	용량	파록세틴 HCl의 형태	용량	파록세틴 HCl의 형태	용량
무수물	1.0	반수화물	1.0	일수화물	1.0
무수물	2.0	반수화물	2.0	일수화물	2.0
무수물	3.0	반수화물	3.0	일수화물	3.0
무수물	4.0	반수화물	4.0	일수화물	4.0
무수물	5.0	반수화물	5.0	일수화물	5.0
무수물	6.0	반수화물	6.0	일수화물	6.0
무수물	7.0	반수화물	7.0	일수화물	7.0
무수물	8.0	반수화물	8.0	일수화물	8.0
무수물	9.0	반수화물	9.0	일수화물	9.0
무수물	9.5	반수화물	9.5	일수화물	9.5

[0033] 수 일 내지 수 주 후 증상이 개선된다.