



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0014186
A61K 31/496 (2006.01) (43) 공개일자 2007년01월31일

(21) 출원번호	10-2006-7024530	(87) 국제공개번호	WO 2005/102343
(22) 출원일자	2006년11월22일	(43) 공개일자	2007년01월31일
심사청구일자	없음		
번역문 제출일자	2006년11월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2005/004086	(87) 국제공개번호	WO 2005/102343
국제출원일자	2005년04월18일	국제공개일자	2005년11월03일

(30) 우선권주장 60/564,660 2004년04월22일 미국(US)

(71) 출원인 베링거 인겔하임 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
미합중국 코네티컷 06877 리취필드 피. 오. 박스 368 리취베리 로드 900

(72) 발명자 피케 로버트
미국 코네티컷주 06877 리취필드 리취베리 로드 900

(74) 대리인 이범래

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 월경전 및 기타 여성 성적 장애의 치료에서 플리반세린의용도

(57) 요약

본 발명은 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는 월경전 및 기타 여성 성적 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 월경전 장애를 치료하는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 월경전 불쾌감, 월경전 증후군 및 월경전 불쾌감 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 월경전 장애를 치료하는 방법.

청구항 3.

임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 성적 혐오감 장애를 치료하는 방법.

청구항 4.

임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 성홍분 장애를 치료하는 방법.

청구항 5.

임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 오르가즘 장애를 치료하는 방법.

청구항 6.

임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 성교 통증 장애를 치료하는 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 성교통, 질 경련, 비성교 통증 장애, 일반적인 의학적 증상으로 인한 성기능부진 및 물질 유도된 성기능부진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 성교 통증 장애를 치료하는 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 플리반세린이 숙신산, 브롬화수소산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 메탄설폰산, 락트산, 인산, 염산, 황산, 타르타르산, 시트르산 및 이의 혼합물로부터 선택되는 산으로부터 형성되는 염중에서 선택된 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 형태로 적용됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

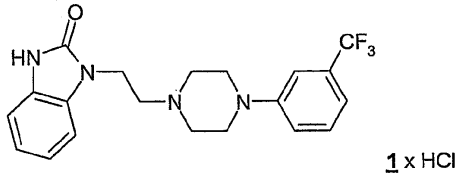
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 플리반세린이 하루 0.1 내지 400mg의 투여 범위로 적용되는 방법.

명세서

본 발명은 치료학적 유효량의 플리반세린의 투여를 포함하는, 월경전 및 기타 여성 성적 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

화합물 1-[2-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)피페라진-1-일)에틸]-2,3-디하이드로-1H-벤즈이미다졸-2-온(플리반세린)은 이의 하이드로클로라이드 형태로서 유럽 특허원 EP-A-526434에 기재되어 있고 하기의 화학식 구조를 갖는다:



플리반세린은 5-HT_{1A} 및 5-HT₂-수용체에 대해 친화성을 나타낸다. 따라서, 이는 다양한 질환, 예를 들어, 우울증, 정신 분열증 및 불안증을 치료하기 위한 유망한 치료제이다.

성기능부전을 앓고 있는 여성 환자의 연구에서, 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 플리반세린은 월경전 장애의 치료에 효과적인 것으로 입증되었다. 따라서, 본 발명은 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 월경전 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

바람직한 양태에서, 본 발명은 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 월경전 불쾌감, 월경전 증후군, 월경전 불쾌감 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 월경전 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 성적 혐오감 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 성흥분 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 오르가즘 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

또 다른 바람직한 양태에서, 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 여성에서 성교 통증 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

특히 바람직한 양태에서, 본 발명은 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 치료학적 유효량의 플리반세린을 투여함을 포함하는, 성교통, 질 경련, 비성교 통증 장애, 일반적인 의학적 증상으로 인한 성기능부전 및 물질 유도된 성기능부전으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 성교 통증 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는 상기된 장애의 치료용 약물을 제조하기 위한 임의로 약리학적으로 허용되는 산 부가염 형태의 플리반세린의 용도에 관한 것이다.

플리반세린의 이로운 효과는 질병의 근원(유기적- 신체적 및 약물 유도된 것 모두, 심인성적, 신체적 및 약물 유도된 것 모두)의 조합 및 심인성적이거나 공지되지 않음)과 무관하게, 장애가 원래 있었는지 또는 후천적으로 발생했는지에 상관없이 관찰될 수 있다.

플리반세린은 임의로 약제학적으로 허용되는 산 부가염 형태로 사용될 수 있다. 적합한 산 부가염은 예를 들어, 숙신산, 브롬화수소산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 메탄설폰산, 락트산, 인산, 염산, 황산, 타르타르산 및 시트르산으로부터 선택되는 산의 염들을 포함한다. 상기된 산 부가염의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 상기된 산 부가염으로부터, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 특히 하이드로클로라이드가 바람직하다.

임의로 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 형태로 사용되는 플리반세린은 고체, 액체 또는 분무 형태로 통상적인 약제에 혼입될 수 있다. 당해 조성물은 예를 들어, 경구, 직장, 비경구 투여 또는 비강 흡입용으로 적합한 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 형태는 예를 들어, 캡슐제, 정제, 피복 정제, 앰푸울제, 좌제 및 비강 분무제를 포함한다.

활성 성분은 통상적으로 약제학적 조성물에 사용되는, 예를 들어, 탈크, 아라비아 고무, 락토스, 젤라틴, 마그네슘 스테아레이트, 옥수수 전분, 수성 또는 비수성 비히클, 폴리비닐 피롤리돈, 지방산의 반합성 글리세라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 인산나트륨, EDTA 및 폴리소르베이트 80과 같은 부형제 또는 담체로 혼입될 수 있다. 당해 조성물은 투여 용량 단위체로

유리하게 제형화되고 각각의 투여 용량 단위체는 1회 투여량의 활성성분을 제공하도록 되어 있다. 하루당 적용될 수 있는 투여 범위는 0.1 내지 400, 바람직하게는 1.0 내지 300, 보다 바람직하게는 2 내지 200mg이다. 각각 투여 용량 단위체는 간편하게 0.01mg 내지 100mg, 바람직하게는 0.1 내지 50mg을 함유할 수 있다.

예를 들어, 공지된 부형제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스와 같은 불활성 희석제, 옥수수 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크와 같은 윤활제 및/또는 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐 아세테이트와 같은 서방성 제제와 활성 성분을 혼합하여 적합한 정제를 수득할 수 있다. 정제는 또한 여러 층을 포함할 수 있다.

피복 정제는 정제와 유사하게 제조되는 코어를 정제 피복을 위해 통상적으로 사용되는 물질, 예를 들어, 콜리돈 또는 셀락, 아라비아 고무, 탈크, 이산화티탄 또는 당으로 피복시킴에 의해 제조될 수 있다. 서방성을 수득하거나 불화합성을 예방하기 위해, 코어는 또한 다수의 층으로 이루어질 수 있다. 유사하게 정제 피복물은 능히 상기 정제용으로 언급된 부형제를 사용하여 다수의 층으로 이루어져 서방성을 성취할 수 있다.

본 발명에 따른 활성 물질 또는 이의 배합물을 함유하는 시럽 또는 엘릭시르제는 사카린, 사이클라메이트, 글리세롤 또는 당과 같은 감미제 및 향 증진제, 예를 들어, 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 또한 현탁 보체제 또는 나트륨 카복시메틸 셀룰로스와 같은 증점제, 예를 들어, 지방 알콜과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물과 같은 습윤제 또는 p-하이드록시벤조에이트와 같은 방부제를 함유할 수 있다.

주입 용액은 통상적인 방식, 예를 들어, p-하이드록시벤조에이트와 같은 방부제 또는 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속 염과 같은 안정화제를 첨가하여 제조되고 주사 바이엘 또는 앰푸울에 넣는다.

하나 이상의 활성 물질 또는 활성 물질의 배합물을 함유하는 캡셀제는 예를 들어, 락토스 또는 소르비톨과 같은 불활성 담체와 활성 물질을 혼합하고 이들을 젤라틴 캡셀제에 팩킹시킴으로써 제조될 수 있다.

적합한 좌제는 예를 들어, 중성 지방 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이의 유도체와 같은 당해 목적으로 제공되는 담체와 혼합하여 제조될 수 있다.

하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이고 발명의 범위를 제한하지 않는다.

약제학적 제형의 예

A) 정제 하나의 정제에 대해

플리반세린 하이드로클로라이드 100mg

락토스 240mg

옥수수 전분 340mg

폴리비닐피롤리돈 45mg

마그네슘 스테아레이트 15mg

=====

740mg

미세하게 분쇄된 활성 물질, 락토스 및 옥수수 전분 일부를 함께 혼합한다. 당해 혼합물을 체질함에 이어서 물중에서 폴리비닐피롤리돈으로 습윤화시키고 반죽하고 습윤 과립화시키고 건조시킨다. 당해 과립, 나머지 옥수수 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 체질하고 함께 혼합한다. 당해 혼합물을 타정하여 적합한 형태 및 크기를 갖는 정제를 제조한다.

B) 정제 하나의 정제에 대해

플리반세린 하이드로클로라이드 80mg

옥수수 전분 190mg

락토스 55mg

미세결정 셀룰로스 35mg

폴리비닐피롤리돈 15mg

나트륨-카복시메틸 전분 23mg

마그네슘 스테아레이트 2mg

=====

400mg

미세하게 분쇄된 활성 물질, 옥수수 전분의 일부, 미세결정 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합하고 당해 혼합물을 체질하고 나머지 옥수수 전분 및 물로 후처리하여 과립을 형성하고 이를 건조시키고 체질한다. 나트륨-카복시메틸 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 혼합하고 혼합물을 타정하여 적합한 크기의 정제를 형성한다.

C) 피복 정제 하나의 피복 정제에 대하여

플리반세린 하이드로클로라이드 5mg

옥수수 전분 41.5mg

락토스 30mg

폴리비닐피롤리돈 3mg

마그네슘 스테아레이트 0.5mg

=====

80mg

활성 물질, 옥수수 전분, 락토스 및 폴리비닐피롤리돈을 완전히 혼합하고 물로 습윤화시킨다. 습윤 매쓰를 메쉬 크기가 1mm인 체에 통과시키고 약 45°C에서 건조시킴에 이어서 과립을 동일한 체에 통과시킨다. 마그네슘 스테아레이트를 혼합시킨 후, 직경이 6mm인 볼록 정제 코어를 정제 제조기에서 타정한다. 따라서 제조된 정제 코어는 필수적으로 당 및 탈크로 이루어진 피복물로 피복시킨다. 마무리된 피복 정제를 왁스로 광을 낸다.

D) 캡셀제 하나의 캡셀제에 대해

플리반세린 하이드로클로라이드 150mg

옥수수 전분 268.5mg

마그네슘 스테아레이트 1.5mg

=====

420mg

물질 및 옥수수 전분을 혼합하고 물로 습윤화시킨다. 습윤 매쓰를 체질하고 건조시킨다. 건조 과립을 체질하고 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 마무리된 혼합물을 크기 1의 경질 젤라틴 캡셀체에 팩킹시킨다.

E) 앰푸울 용제

플리반세린 하이드로클로라이드 50mg

염화나트륨 50mg

주사용수 5ml

활성 물질을 이의 pH에서 또는 임의로 pH 5.5 내지 6.5에서 용해시키고 염화나트륨을 첨가하여 이것이 등장성이 되도록 한다. 수득된 용액을 여과하여 발열성 물질을 제거하고 여과물을 무균 조건하에 앰푸울로 이동시킴에 이어서 이를 멸균시키고 용합으로 밀봉시킨다.

F) 좌제

플리반세린 하이드로클로라이드 50mg

고체 지방 1650mg

=====

1700mg

경질 지방을 용융시킨다. 40℃에서, 분쇄된 활성 물질을 균일하게 분산시킨다. 38℃로 냉각시키고 약하게 냉각된 좌제용 주형에 붓는다.

특히 본 발명의 바람직한 양태에서, 플리반세린은 특정 제피정 형태로 투여한다. 이들 바람직한 제제의 예는 하기에 열거되어 있다. 하기에 열거된 제피정은 당업계에 공지된 과정에 따라 제조할 수 있다(문헌참조: WO 03/097058)

G) 제피정

코어

성분	mg/정제
플리반세린	25.000
락토스 일수화물	71.720
미세결정 셀룰로스	23.905
HPMC(메토셀 E5)	1.250
카복시메틸셀룰로스 나트륨	2.500
마그네슘 스테아레이트	0.625

피복물

성분	mg/정제
HPMC(메토셀 E5)	1.440
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.420
이산화티탄	0.600
탈크	0.514
적색 산화철	0.026

총 제피정	128.000
-------	---------

H) 제피정

코어

성분	mg/정제
플리반세린	50.000
락토스 일수화물	143.440
미세결정 셀룰로스	47.810
HPMC(예를 들어, Pharmacoat 606)	2.500
카복시메틸셀룰로스 나트륨	5.000
마그네슘 스테아레이트	1.250

피복물

성분	mg/정제
HPMC(예를 들어, Pharmacoat 606)	2.400
폴리에틸렌 글리콜 600	0.700
이산화티탄	1.000
탈크	0.857
적색 산화철	0.043
총 제피정	255.000

I) 제피정

코어

성분	mg/정제
플리반세린	100.000
락토스 일수화물	171.080
미세결정 셀룰로스	57.020
HPMC(예를 들어, 메토셀 E5)	3.400
카복시메틸셀룰로스 나트륨	6.800
마그네슘 스테아레이트	1.700

피복물

성분	mg/정제
HPMC(예를 들어, 메토셀 E5)	3.360
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.980
이산화티탄	1.400
탈크	1.200
적색 산화철	0.060
총 제피정	347.000

J) 제피정

코어

성분	mg/정제
플리반세린	2.000
이염기성 무수 인산칼슘	61.010
미세결정 셀룰로스	61.010
HPMC(메토셀 E5)	1.950

카복시메틸셀룰로스 나트륨	2.600
콜로이드성 이산화규소	0.650
마그네슘 스테아레이트	0.780

피복물

성분	mg/정제
HPMC(메토셀 E5)	1.440
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.420
이산화티탄	0.600
탈크	0.514
적색 산화철	0.026
총 제피정	133.000

K) 제피정

코어

성분	mg/정제
플리반세린	100.000
이염기성 무수 인산칼슘	69.750
미세결정 셀룰로스	69.750
HPMC(예를 들어, 메토셀 E5)	2.750
카복시메틸셀룰로스 나트륨	5.000
콜로이드성 이산화규소	1.250
마그네슘 스테아레이트	1.500

피복물

성분	mg/정제
HPMC(예를 들어, 메토셀 E5)	2.400
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.700
이산화티탄	1.043
탈크	0.857
총 제피정	255.000

L) 제피정

코어

성분	mg/정제
플리반세린	20.000
락토스 일수화물	130.000
미세결정 셀룰로스	43.100
하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, Klucel LF)	1.900
나트륨 전분 글리콜레이트	4.000
마그네슘 스테아레이트	1.000

피복물

성분	mg/정제
HPMC(예를 들어, 메토셀 E5)	2.400
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.700
이산화티탄	1.043
탈크	0.857

총 제피정	205.000
-------	---------