

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/00
A61K 31/135

(11) 공개번호 특1999-0067698
(43) 공개일자 1999년08월25일

(21) 출원번호	10-1998-0703729		
(22) 출원일자	1998년05월18일		
번역문제출일자	1998년05월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/00586	(87) 국제공개번호	WO 1997/29739
(86) 국제출원출원일자	1997년02월07일	(87) 국제공개일자	1997년08월21일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 키르기즈 몰도바		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈		
	국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아		
(30) 우선권 주장	96200380.2 1996년02월15일 EPO(EP)		
(71) 출원인	안센 파마슈티카 엔.브이. 디르크 반테		
	벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30		
(72) 발명자	을레망스 안 루이스 가브리엘		
	벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센 파마슈티카 엔.브이.		
	보스망스 장-폴 올 르네 마리 안드레		
	벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센 파마슈티카 엔.브이.		
(74) 대리인	김석중, 최규팔		

심사청구 : 없음

(54) 세로토닌 재흡수 억제제의 위장 효과를 극복하기 위한 5HT4수용체 길항제의 용도

요약

본 발명은 세로토닌 재흡수 억제제의 위장 효과를 피하거나, 완화하거나, 억제하거나 극복하기 위한 5HT4 수용체 길항제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 세로토닌 재흡수 억제제의 위장 효과를 피하거나, 완화하거나, 억제하거나 극복하기 위한 5HT4 수용체 길항제를 함유하는 약제학적 제제, 및 5HT4 수용체 길항제 세로토닌 재흡수 억제제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 (선택적) 세로토닌 재흡수 억제제의 위장 부작용을 방지하거나, 완화하거나, 억제하거나, 극복하기 위한 5HT4 수용체의 길항제의 사용에 관한 것이다. 본 발명은 또한 세로토닌 재흡수 억제제의 위장 부작용을 방지하거나(avoiding), 완화하거나, 억제하거나 극복하기 위한 5HT4-수용체 길항제 및 세로토닌 재흡수 억제제를 함유하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

배경기술

우울증은 최근에 그의 많은 변형(variations) 우울증으로 전보다도 많이 일반 대중에게서 볼 수 있다. 이는 현재 매우 증상적인 질환 및 놀라울게 많은 부분의 인구를 괴롭히는 질환으로 인식되고 있다. 자살은 우울증의 가장 극단적인 증상이나, 심하게 괴롭힘을 받지 않는 사람들은 정신적 고통 및 부분적인 또는 완전한 무용(uselessness)의 상태에서 생활하며, 이는 그들의 가족을 또한 괴롭힌다.

우울증은 종종 다른 질병 또는 증상과 관련되어 있거나 이러한 다른 증상에 의해서 야기된다. 예를들어 이는 파킨슨 병; HIV 감염; 알츠하이머 병; 및 동화촉진성의(anabolic) 스테로이드의 남용과 관련되어 있다. 우울증은 어떤 물질의 남용과 또한 관련될 수 있거나, 머리 손상, 정신 지체 또는 발작으로 부터 생기거나 그와 조합하여 일어나는 행동적 문제와 관련될 수 있다(EP 0714663).

지난 20년간, 항우울제로 우울증을 치료하는 것은 울병(melancholic) 입원 환자의 치료에서 외래 환자 지정으로 변화했다. 지난 수년간 온건하거나 가벼운 우울 증상의 환자를 포함하는 우울증 환자의 대부분은 현재 1차 진료로 치료된다. 최근 연구는 가벼운 우울증이 심각한 상태이고 환자에게는 사회적 및 경제적 부담을 의미하고 사회에는 고비용을 의미한다. 이러한 환자는 분명히 항우울제 치료로 부터 이익을

받는다. 실제 치료에서 이러한 진전에 기여한 주요 인자중의 하나는 새로운 항우울제의 도입이고, 이중 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)가 가장 중요하고 가장 널리 처방된다. SSRI는 부작용의 빈도가 덜하다고 말해지지만, SSRI의 사용은 여전히 다수의 역효과에 의해 방해 받는다. SSRI로 치료받는 동안 가장 빈번히 일어나는 역효과는 6 내지 37%(Drugs 43(Suppl.2), 1992)의 빈도로 예를들어 구역, 설사/흐트러진 변과 같은 위장 장애이다. 구역이 빈도로 볼 때 주요한 역효과이다. 이들 역효과는 심각성에 있어서 가볍거나 온건하지만 몇몇 환자는 SSRI로 하는 치료를 피하게 만든다. 구역 때문에 회피하는 환자의 퍼센트는 3 내지 8%이다. 또한 SSRI 투여후, 환자가 소화 불량을 겪는 것이 빈번히 관찰되었다.

본 출원인은 SSRI의 투여와 관련된 위장 장애가 주로 위의 순응이 감소되었기 때문인 것을 발견하였다. '위의 순응'이란 위벽에 의해 수행되는 압력에 대한 위부피의 비로 표현될 수 있다. 위의 순응은 기부(proximal) 위(stomach)의 근육 섬유의 긴장성 수축의 결과인 위 긴장과 관련된다. 상기 기부는 조절된 긴장 수축(위의 긴장)을 수행하여 위의 저장소 기능, 즉 위의 수용 및 비움을 달성한다. 음식물 섭취의 반응으로서 적응성 이완의 결함이 SSRI의 사용과 관련된 몇몇 위장 장애 또는 질환의 병태생리 기초일 수 있다.

SSRI의 섭취후 소화불량을 겪는 환자는 배고픔을 느끼나 정상적인 식사를 마칠 수 없다. 이는 상기 감소된 위 순응에 의해 설명된다. 보통 피실험자가 먹기를 시작했을 때, 위는 적응성 이완을 보인다. 즉 위가 소화되는 음식물을 받아들이기 위하여 이완된다. 이 적응성 이완이 위순응성이 방해 받을 때는 가능하지 않다.

해결하려는 문제는 SSRI의 섭취와 관련된 위장 장애의 방지, 완화, 억제 또는 극복하는 수단을 제공하는 것이다. 즉 위 긴장을 보통 수준으로 감소시켜 위의 순응성을 정상화 시키는 것이다.

예기치않게, 본 출원인은 5HT4 수용체 길항제가 SSRI의 투여에 의해 야기되는 감소된 위 순응성을 정상화시키고, 따라서 SSRI의 투여에 의해 야기되는 위장 장애를 방지하거나, 완화하거나, 억제하거나, 극복할 수 있음을 밝혀냈다. 5HT4 수용체 길항제는 그자체로 위 순응성에 영향을 끼치는 것이 아니라 단지 SSRI에 의해 야기되는 위에 대한 효과에 길항작용하는 것으로 보인다.

그러므로, SSRI에 의해 야기되는 위장장애의 방지, 완화, 억제 또는 극복하는 약제의 제조를 위한 5HT4 수용체 길항제의 용도가 제공된다. 또한, SSRI의 위장 장애를 방지, 완화, 억제 또는 극복하는 방법이 제공된다.

본 명세서에서 사용된 용어 '선택적 세로토닌 재흡수 억제제'는 세로토닌의 (재)흡수를 선택적으로 억제하는 화합물을 의미한다. 화합물이 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인지를 결정하는 관련 시험은 본 분야에 알려져 있다(참조, Life Sciences, 57, 411-441, 1995).

용어 '선택적 세로토닌 재흡수 억제제' 또는 'SSRI'는 이하에서 함께 사용된다. 이 용어들은 그자체로서의 화합물 또는 적합한 경우 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 또는 다시 적합한 경우 그의 입체화학적 이성체 형태를 의미한다.

용어 '5HT4 수용체 길항제'는 그자체로서의 화합물 또는 적합한 경우 그의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가염, 또는 다시 적합한 경우 그의 입체화학적 이성체 형태를 의미한다.

상기 언급된 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 화합물이 형성할 수 있는 치료적 활성 비-독성 산 부가염 형태를 포함한다. 염기성 성질을 갖는 화합물은 상기 염기를 적절한 산으로 처리하여 약제학적으로 허용되는 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 적절한 산은 예를들어 할로겐화 수소산, 예로 염화수소산 또는 브롬화 수소산; 황산; 질산 인산 등의 무기산; 또는 예를들어 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산(즉 부탄디산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 펄산 등의 유기산이다.

상기 언급된 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 염기 부가염이다. 이러한 염기 부가염 형태의 예는 예를들어 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 및 또한 약제학적으로 허용되는 아민, 예를들어 암모니아, 알킬아민, 벤즈아민, N-메틸-D-글루카민, 히드라바민, 아미노산, 예 아르기닌, 라이신과의 염이다.

상기 사용된 용어 부가염은 또한 화합물 또는 그의 염이 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물에는 예를들어 수화물, 알콜레이트등이 있다.

이하에서 사용되는 용어 입체화학적 이성체 형태는 화합물이 소유할 수 있는 가능한 상이한 이성체 형태를 정의한다.

용어 '선택적 세로토닌 재흡수 억제제' 또는 'SSRI'는 또한 프로드럭 또는 실제적 활성 성분을 방출할 수 있는 형태를 의미할 수 있다.

선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 예를들어 플루복사민(flvoxamine), 플루옥세틴(fluxetine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline), 시탈로프람(citalopram), 벤라팍신(venlafaxine), 세리클라민(cericlamine), 돌록세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran), 네파조돈(nefazodone), 시아노도티에핀(cyanodothiepin), CGP-6085-A, FG-7080, LY-280253, LY-285974 또는 RP 68303이다(이 목록은 전부를 예시한 것은 아니다). 이들 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 대한 개략은 예를들어 문헌[The Year Drugs News, 1995 Edition, page 47 and 48 by Prous J.R.]에 제공된다. CGP-6085-A는 4-(5,6-디메틸-2-벤조푸라닐)피페리딘 HCl이고, 문헌[Eur. J. Pharmacol., 46, 387(1977)]에 언급되었다.

본 명세서에서 사용된 용어 '5HT4 수용체 길항제'는 IUPHAR(참조, Pharmacological Reviews, 1994, 44, 157-203)에 정의된 바와 같이 5HT4 수용체에 결합하고 5HT4 작용제의 효과에 길항작용하는 화합물을 의미한다. 화합물이 5HT4 수용체 길항제인지를 결정하는 관련 시험은 문헌[Br. J. Pharm.(1993), 1593-1599] 또는 문헌[Arch. Pharmacol. (1991) 343, 439-446]에 기술된 시험에서 기술된 바와 같은 '기니아-피그 말

단 결장(Guinea-pig distal colon)'-시험이다.

하기 화합물은 공지된 5HT₄ 수용체 길항제이다(이 목록은 전부를 예시한 것은 아니다):

A-853(Abbott Laboratories)(WO 9408994)
SB 204070(SmithKlineBeecham)(Drugs Fut. (1994) 19: 1109-1121),
SB 207226(SmithKlineBeecham)(Market letter 22-1 22 en 22-18(1995)),
SB 207058(SmithKlineBeecham)(Exp Opin Invest Drugs(1994) 3(7):767),
SB 207710(SmithKlineBeecham)(Drug Data Report(1993) 15(10): 949),
SB 205800(SmithKlineBeecham)(Drug Data Report(1993) 15 10):949),
SB 203186(SmithKlineBeecham)(Br J Pharmacol(1993) 110: 1023-1030),
SDZ 205557(Sandoz)(Eur J Pharmacol(1992) 211:1),
N 3389(Nisshin Flour Milling)(Eur J Pharmacol (1994) 271:159),
FK 1052(Fujisawa)(J Pharmacol Exp Ther (1993) 265:752),
SC 56184(Searle)(R&D Focus(1993) 2(37) 10),
SC 53606(Searle/Monsanto)(J Pharmacol Exp Ther 226:1339),
DAU 6285(Boehringer Ingelheim)(Br J Pharmacol (1992) 105:973),
GR 125487(Glaxo)(Br J Pharmacol(1994) 113 suppl. 119P & 120P),
GR 113808(Glaxo)(Br J Pharmacol 110:1172),
RS 23597(Syntex)(Bioorg Med Chem Lett(1994)4(20): 2477),
RS 39604(Syntex)(Br J Pharmacol. (1995) 115, 1087-1095),
LY-353433(Eli Lilly Co Ltd)(J. Pharmacol. Exp. Ther. (1996), 277(1), 97-104),
R 50595(Eur. J. Pharmacol., 212 (1992), 51-59)

유용한 약리학적 성질로 볼 때, 5HT₄ 수용체 길항제 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 투여 목적을 위해 다양한 약제학적 형태로 제형화될 수 있다.

5HT₄ 수용체 길항제 및 SSRI는 동일한 약제학적 투여 형태, 예를들어 동일한 정제에 존재할 수 있다. 이러한 경우에 5HT₄ 수용체 길항제 및 SSRI는 명백히 동시에 투여된다. 물론 5HT₄ 수용체 길항제는 SSRI와 별개로 제형화될 수 있다. 그러나, 5HT₄ 수용체 길항제 단위 투여형 및 SSRI 단위 투여형을 동일한 팩키지, 보다 특히 동일한 블리스터(blisters)안에 넣는 것이 유리할 수도 있다. 예를들어, 한줄의 5HT₄ 수용체 길항제 정제가 한줄의 SSRI 정제와 나란히 있는 블리스터가 판매될 수 있다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 항우울제 치료에서 동시, 별개 또는 연속적으로 사용하기 위한 조합된 제제로서 5HT₄ 수용체 길항제 및 SSRI를 함유하는 생성물을 포함한다.

본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서 염기 또는 산부가염 형태의 특별한 화합물의 유효량이 약제학적으로 허용되는 담체와의 밀접한 혼합물로서 배합될 수 있고, 이 담체는 투여시 원하는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 바람직하게는 이들 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구, 직장, 경피, 또는 비경구 주사에 의한 투여에 적절한 단위 투여량 형태일 수 있다. 예를들어, 경구 투여 형태의 조성물을 제조하는데 있어서, 예를들어 현탁액, 시럽, 엘릭서 및 용액과 같은 경구용 액체 제제 경우에 물, 글리콜, 오일, 알콜 등; 또는 분제, 환제, 캡슐 및 정제 경우에 전분, 슈가, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제등과 같은 고체 담체와 같은 어떠한 보통의 약제학적 매체가 이용될 수 있다. 투여에 있어서, 용이함 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 단위투여형을 나타내며, 이 경우에 고체 약제학적 담체가 명백히 이용된다. 비경구 조성물 경우, 예를들어 용해도를 돕기 위하여 다른 성분들이 포함될 수 있지만, 담체는 보통 적어도 큰 비율로 멸균수를 포함한다. 예를들어 담체가 염수 용액, 글루코즈 용액 또는 염수와 글루코즈 용액의 혼합물을 포함하는 주사 용액이 제조될 수 있다. 적절한 액체 담체, 현탁화제등이 이용될 수 있는 주사용 현탁제가 이용될 수 있다. 경피 투여용으로 적절한 조성물에서, 담체는 피부에 심각한 해로운 효과를 일으키지 않는 소수 비율의 어떤 성질의 적절한 첨가제와 임의로 혼합되어 침투 증진제 및/또는 적절한 습윤제를 임의로 함유한다. 상기 첨가제는 피부에의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나 원하는 조성물을 제조하는데 도움을 줄 수 있다. 이들 조성물은 다양한 방법, 예로 경피 패취로서, 점적제로서, 연고로서 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 특히 상기 언급된 약제학적 조성물을 투여의 용이 및 투여량의 단일성을 단위 투여용으로 제형화 시키는 것이 특히 유리하다. 본 명세서 및 청구 범위에서 사용된 단위 투여형은, 각 유니트가 필요한 약제학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 얻도록 계산된 예정된 양의 활성 성분을 함유하는, 단위 투여량으로 적절한 물리적으로 분리된 유니트를 의미한다. 이러한 단위 투여형의 예는 정제(선이 그어진 또는 피복된 정제를 포함), 캡슐, 환제, 분말 팩, 웨이퍼, 주사 용액 또는 현탁제, 찻숟갈 가득한 양, 식탁용 큰 스푼 가득한 양 등 및 분리된 다중화분이다.

5HT₄ 수용체 길항제 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 각각의 투여량은 특별한 환자를 치료하는 의사에 의해 설정된다.

몇몇 약제의 투여량 가이드 라인은 이미 문헌에서 발견될 수 있다. 몇몇 SSRI 경우, 다음의 투여량 가이드라인이 적용된다.

시탈로프람(Citalopram): 하루에 1회 약 5 내지 약 50 mg; 바람직하게는 하루에 1회 약 10 내지 약 30 mg;

플루복사민(fluvoxamine): 하루에 1회 약 20 내지 약 500 mg; 바람직하게는 하루에 1회 50 내지 약 300 mg;

파록세틴(paroxetine): 하루에 1회 약 5 내지 약 100 mg; 바람직하게는 하루에 1회 약 5 내지 약 300 mg.

본 분야에 숙련된자는 이하 제공되는 시험 결과로부터 5HT₄ 수용체 길항제에 대한 유효량을 쉽게 결정할 수 있다. 일반적으로, 5HT₄의 수용체 길항제의 유효량은 체중 kg당 0.001 mg 내지 10 mg, 및 특히 체중 kg당 0.04mg 내지 1mg이다. 하루에 적절한 간격으로 2회, 3회, 4회 또는 그이상의 부투여량(subdose)으로 필요한 투여량을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 상기 부투여량은 예를들어 단위 투여형당 0.01 내지 약 250 mg, 흥미롭게는 0.01 내지 약 100 mg, 특히 0.1 내지 10 mg의 5HT₄ 수용체 길항제를 함유하는 단위 투여형으로 제형화될 수 있다.

SSRI 및 5HT₄ 수용체 길항제의 하기 배합이 흥미로운 것으로 직시된다:

시탈로프람/GR 125487;

플루복사민/GR 125487

파록세틴/GR 125487

플루옥세틴/GR 125487

시탈로프람/SB 204070;

플루복사민/SB 204070

파록세틴/SB 204070

플루옥세틴/SB 204070

바람직한 배합 제제는 SSRI로서 플루복사민 및 5HT₄ 수용체 길항제로서 GR 125487이다.

일반적으로, 치료하는 의사는 투여량당 약 1 내지 약 250 mg의 일반적인 범위에서 특정 SSRI에 대한 투여량을 선택하고 5HT₄ 수용체에 대한 투여량을 선택하여 본 발명의 배합물을 만들 수 있다. 화합물에 따라 보다 바람직한 투여량은 투여량당 약 1 내지 약 100 mg이다.

본 발명의 부속 치료는 동시에 체내에 두화합물의 효과적인 수준을 제공하는 어떠한 방법으로 제 1 성분을 제 2 성분들중 하나와 함께 투여하여 수행된다.

5HT₄ 수용체 길항제는 또한 프로필락틱(prophylactic) 처리로서 사용될 수 있으며, 즉 환자는 먼저 5HT₄ 수용체 길항제를 섭취하고 이어서 SSRI를 섭취하여, 위장 부작용을 전부 방지할 수 있다.

약리학적 실시예

의식있는 개에서 전자 바로스태트(barostat)에 의해 측정된 위긴장

위긴장은 압력계 방법으로 측정할 수 없다. 그러므로, 전자 바로스태트를 사용하였다. 이러한 장치는 의식있는 개에서 위 긴장의 생리학적 패턴과 조절 및 상기 긴장에 대한 시험 화합물의 영향을 연구할 수 있게 하였다.

바로스태트는 이중 관강(lumen) 14-프렌치 폴리비닐 튜브를 통해 초박형(ultrathin) 유연성 폴리에틸렌 백(최대 부피: ±700 ml)에 연결된 주입 시스템으로 구성된다. 위 긴장에서의 변화는 일정 압력에서 또는 압력 수준을 변화시켜 유지된, 위내 백내부의 공기의 부피 변화를 기록하여 측정하였다. 바로스태트는 위에 도입되는 공기가 채워진 유연성 백(bag)내의 일정한 압력(미리 선택된)을 유지하고 전자 피드백 시스템에 의해 백내의 공기 부피를 변화시킨다.

따라서, 바로스태트는 일정한 위내 압력에서 위내 부피에서의 변화로서 위 운동근육 활성화(수축 또는 이완)(각각 감소 또는 증가)를 측정했다. 바로스태트는 전자 릴레이에 의해 공기 주입 아스피레이션 시스템에 연결된 스트레인 게이지로 구성된다. 스트레인 게이지 및 주입 시스템은 이중-관강 폴리비닐 튜브에 의해 초박형 폴리에틸렌 백에 연결되어 있다. 바로스태트안의 다이알로 위내 백내부에 유지되는 압력 수준을 선택할 수 있다.

체중 7-17 kg의 암컷 비글 개를 파블로브(Pavlov) 프레임에 조용히 서있도록 훈련시켰다. 이들에 전신 마취 및 무균 조치하에서 위 캐놀라를 이식하였다. 중앙 개복 수술후, 라타르제트(Latarjet) 신경으로부터 2 cm 떨어진 큰 만곡부와 작은 만곡부사이에서 위벽을 종방향으로 절개했다. 캐놀라를 이중 낭 한 줄 봉합사(double purse string suture)로 위벽에 고정시키고 늑하부(hypochondrium)의 좌측사분면에 있는 베어낸 스텐트(stub)를 통해 꺼냈다. 개를 2주일간 회복시켰다.

실험의 개시시, 캐놀라를 어떤 위액 또는 음식을 찌꺼기를 제거하기 위하여 개방시켰다. 필요하다면, 위를 40 내지 50 ml의 미온의 물로 세정했다. 바로스태트의 초박 백을 위 캐놀라를 통해 위의 저부에 위치시켰다. 실험동안 위내의 백을 손쉽게 펼치기 위하여, 압력을 매우 짧게 최대 14 mmHg(약 1.87 kPa)로 상승시켜 백을 150 내지 200 ml로 만들었다. 이과정을 2회 반복하였다. 1시간동안의 안정화 기간을 두었다.

2mmHg(약 0.27 kPa)의 위내 압력에서 30분의 안정화 기간후, 2 mm Hg(0.27 kPa)단계들(최대 14 mmHg(약 1.87 kPa))(2 mmHg(0.27 kPa)에서 11분 및 각 단계에서 3분)로 위내 압력을 증가시켜 압력-부피 곡선을

작성했다. 압력에서의 이들 변화는 수동적으로 설정하거나 컴퓨터 프로그램(lab view)을 통해 설정할 수 있었다. 적어도 2개의 안정한 곡선이 약제 투여전 관찰되어야 했다.

이어서, 시험 화합물을 2 mmHg(0.27 kPa)에서 처음 3-5 분사이에 피하 투여하였다. 시험 화합물을 0.63mg/kg s.c.에서 스크리닝했다. 다른 투여량 및 경로를 스크리닝 과정동안 시험 화합물이 활성적으로 나타나면 시험하였다. 이어서 화합물에 의해 유도된 효과를 평가하기 위하여 4개의 새로운 압력-부피 곡선을 작성했다.

도면의 간단한 설명:

제 1 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 플루복사민(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

제 2 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 시탈로프람(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

제 3 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 파록세틴(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

제 4 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 플루옥세틴(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

제 5 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 CGP-6085-A(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

제 6 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 GR 125487(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

제 7 도: GR 125487은 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 플루복사민의 효과에 대해 길항작용함(n=4).

제 8 도: 의식있는 개에서의 압력의 변화에 의해서 유도된 위 이완에 대한 GR 125487의 존재하에서 플루복사민(0.63 mg/kg s.c.)의 효과(n=4).

도면에서의 정보의 추가의 설명:

먼저 플루복사민을 피하주사하고 제 1 도에서 나타나 바와 같이 감소된 순응을 관찰할 수 있다. 곡선에서 '전'이란 플루복사민의 투여전 측정을 의미한다. 곡선에서 '후'란 플루복사민의 투여후 위에서의 측정을 의미한다. 제 1 도는 분명히 위 긴장이 압력을 증가시킬 때 대조군 실험('전')과 비교하여 높게 남아 있음을 나타낸다.

제 2 도 내지 제 5 도는 다른 SSRI이 투여되었을 때, 위긴장의 유사한 행동을 나타낸다. 시탈로프람(제 2 도), 파록세틴(제 3 도), 플루옥세틴(제 4 도) 및 CGP-6085-A(제 5 도)의 효과가 나타난다.

제 6 도는 GR 125487(5HT₄ 수용체 길항제)가 전혀 위 긴장에 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 대조군 실험에 대한 곡선은 GR 125487(0.04 mg/kg s.c.)의 투여후 얻어지는 곡선과 일치한다.

제 7 도는 GR 125487(0.04 mg/kg s.c.)(5HT₄ 수용체 길항제)가 플루복사민(0.63 mg/kg s.c.)(SSRI)으로 미리처리된 개의 위 긴장을 정상화 시킬 수 있음을 나타낸다. 플루복사민(SSRI)으로 미리처리된 개를 GR 125487로 처리한 후 위 긴장의 곡선은 대조군 곡선과 중대하게 차이가 나지 않는다.

제 8 도는 GR 125487(0.04 mg/kg s.c.)(5HT₄ 수용체 길항제)이 개의 위 긴장이 플루복사민(0.63 mg/kg s.c.)으로 영향받게 됨을 방지함을 나타낸다. GR 125487로 먼저 처리하고 이어서 플루복사민(0.63 mg/kg s.c.)으로 처리한 후의 위 긴장의 곡선.

조성물 실시예

이후 용어 'A.1'은 약 1/15의 비(5HT₄ 수용체 길항제/SSRI)로 5HT₄ 수용체 길항제와 SSRI를 배합한 것을 나타낸다.

실시예 D.1: 캡슐

A.1. 40 g, 나트륨 라우릴 설페이트 6 g, 전분 56 g, 락토즈 56 g, 콜로이드성 이산화 규소 0.8 g, 및 마그네슘 스테아레이트 1.2 g을 격렬하게 함께 교반했다. 생성된 혼합물을 이어서 각각 A.1. 40 mg을 함유하는 1000개의 적절한 경질라틴 캡슐에 채웠다.

실시예 D.2: 막 코팅된 정제

정제 코어의 제조

A.1. 500 g, 락토즈 570 g 및 전분 200 g의 혼합물을 잘 혼합하고, 물 약 200 ml중의 나트륨 도데실 설페이트 5 g 및 폴리비닐 피롤리돈 10 g의 용액으로 축축하게 했다. 습윤된 분말 혼합물을 체로치고, 건조하여 다시 체로 쳤다. 이어서, 미세 결정성 셀룰로즈 100 g 및 수소화 식물유 15 g을 첨가했다. 전체를 잘 혼합하고 정제로 압착하여 각각 활성 성분 50 mg을 함유하는 10,000개의 정제를 만들었다.

코팅

변성 에탄올 75 ml중의 메틸 셀룰로즈 10 g의 용액에 디클로로메탄 150 ml 중의 에틸 셀룰로즈 5 g의 용액을 첨가했다. 이어서, 디클로로메탄 75 ml 및 1,2,3-프로판트리올 2.5 ml를 첨가했다. 폴리메틸렌 글리콜 10 g을 용융시키고 디클로로메탄 75 ml에 용해시켰다. 후자 용액을 전자 용액에 첨가시키고, 마그네슘 옥타데카노에이트 2.5 g, 폴리비닐피롤리돈 5 g 및 진한 색상의 현탁제 30 ml를 첨가하고 전체를

균질화 시켰다. 코팅 장치에서 이렇게 얻어진 혼합물로 정제 코아를 코팅시켰다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 의해 야기되는 위장 효과를 방지하거나, 완화하거나, 억제하거나, 극복하기 위한 약제를 제조하기 위한 5HT4 수용체 길항제의 용도.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 5HT4 수용체 길항제가 A-85380, SB 204070, SB 207226, SB 207058, SB 207710, SB 205800, SB 203186, SDZ 205557, N 3389, FK 1052, SC 56184, SC 53606, DAU 6285, GR 125487, GR 113808, RS 23597, RS 39604, LY-353433 또는 R 50595로 부터 선택된 것인 용도.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 플루복사민(flvoxamine), 플루옥세틴(fluxetine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline), 시탈로프람(citalopram), 벤라팍신(venlafaxine), 세리클라민(cerclamine), 돌록세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran), 네파조돈(nefazodone), 시아노도티에핀(cyanodothiepin), CGP-6085-A, FG-7080, LY-280253, LY-285974 또는 RP 68303으로 부터 선택된 것인 용도.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 5HT4 수용체 길항제가 GR 125487인 용도.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 플루복사민, 시탈로프람, 파록세틴, 플루옥세틴 또는 CGP-6085-A인 용도.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한항에 있어서, 위장 효과가 구역(nausea)인 용도.

청구항 7

선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료량, 5HT4 수용체 길항제의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 플루옥세틴인 약제학적 조성물.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 5HT4 수용체 길항제가 GR 125487인 약제학적 조성물.

청구항 10

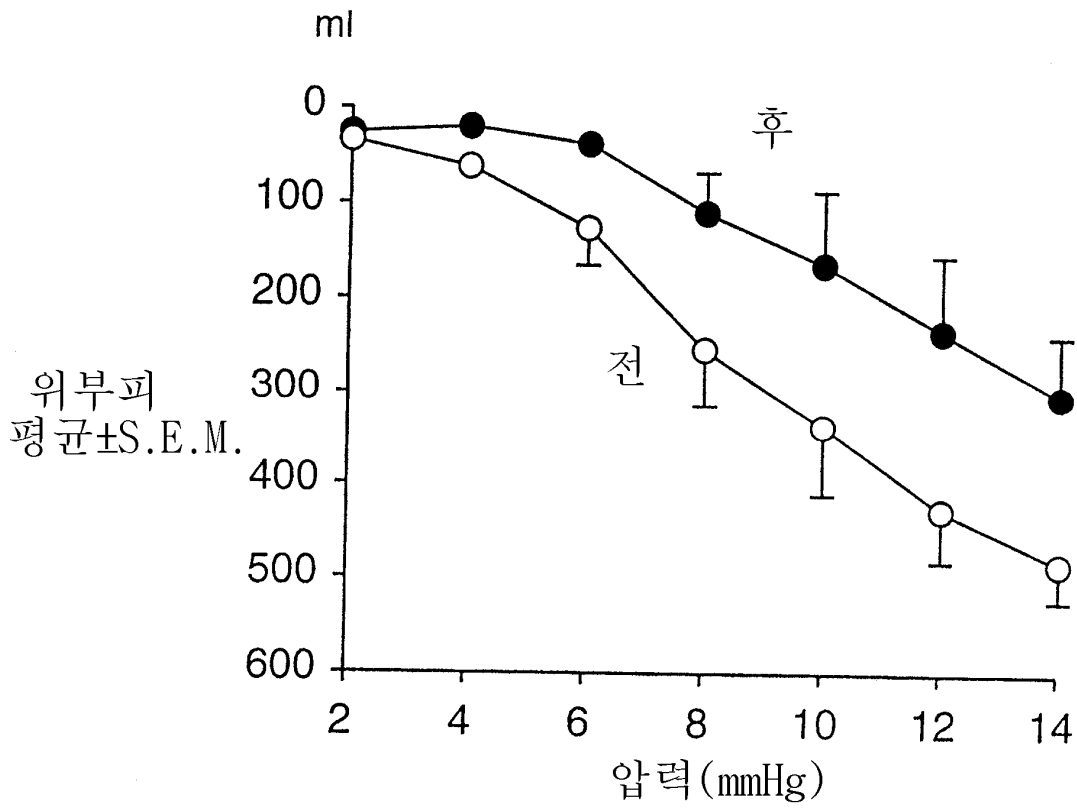
선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료량 및 5HT4 수용체 길항제의 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 밀접히 혼합시켜 제 7 항에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 11

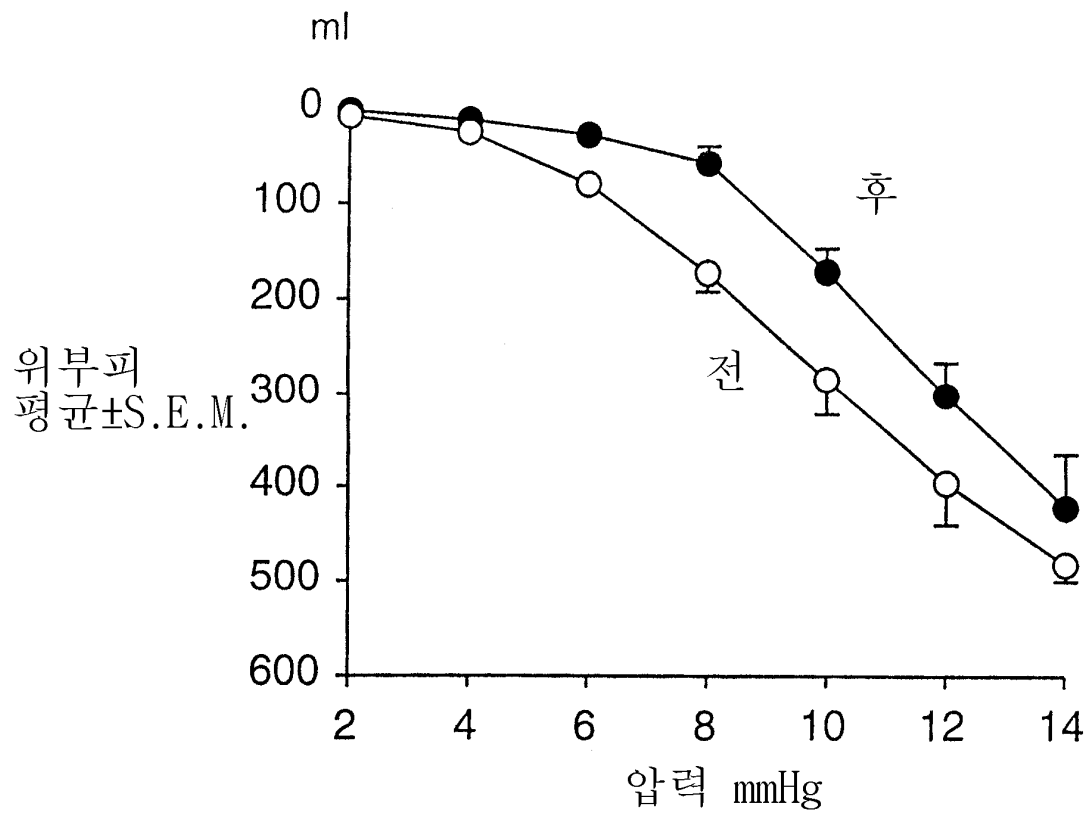
항우울제에 의한 치료와 동시에, 별개로 또는 연속적으로 사용하기 위한 배합된 제제로서 5HT4 수용체 길항제 및 SSRI를 함유하는 제품.

도면

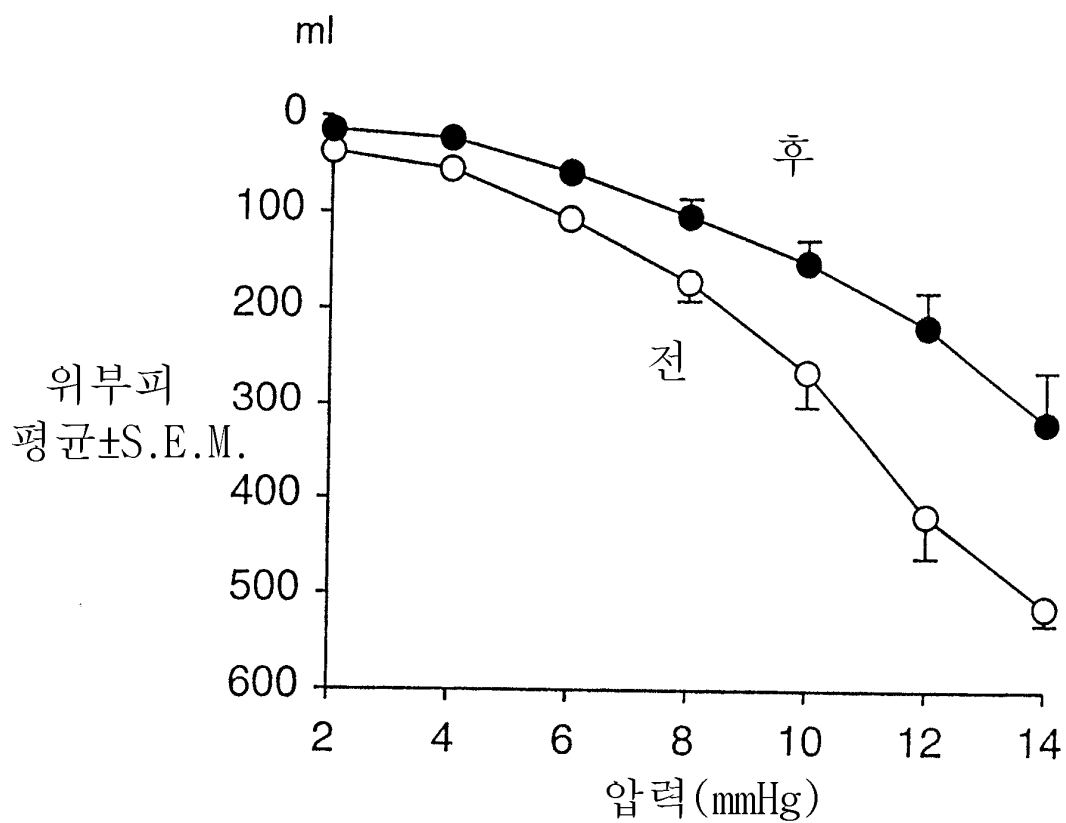
도면1



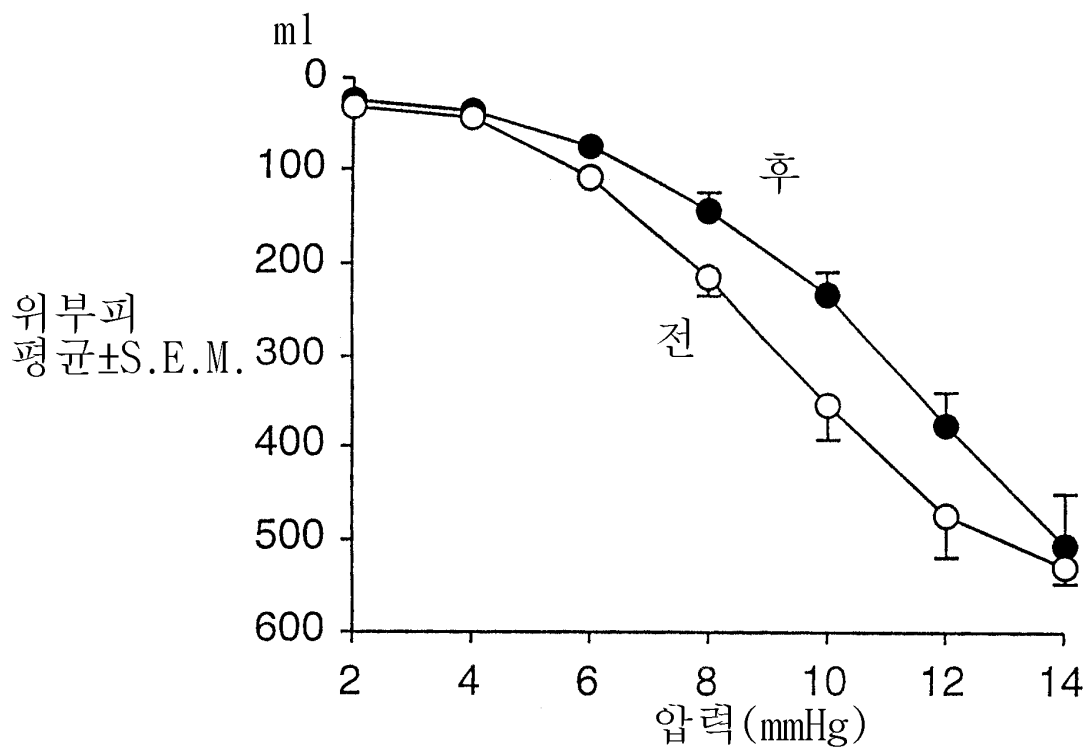
도면2



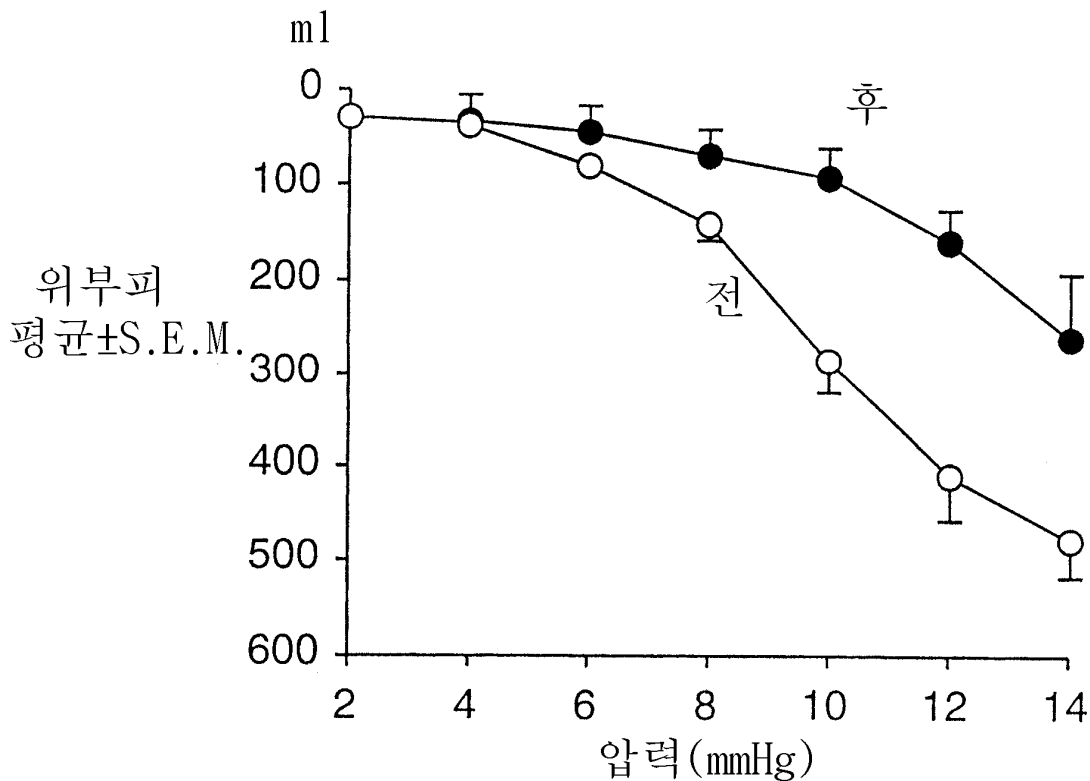
도면3



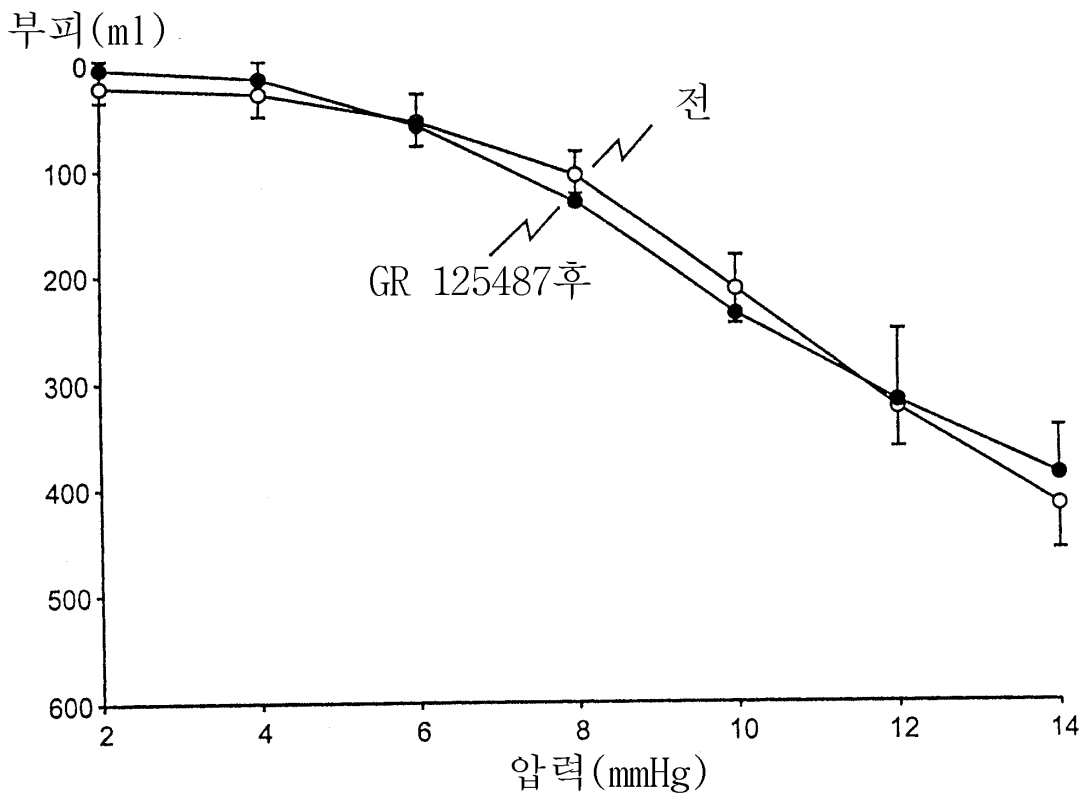
도면4



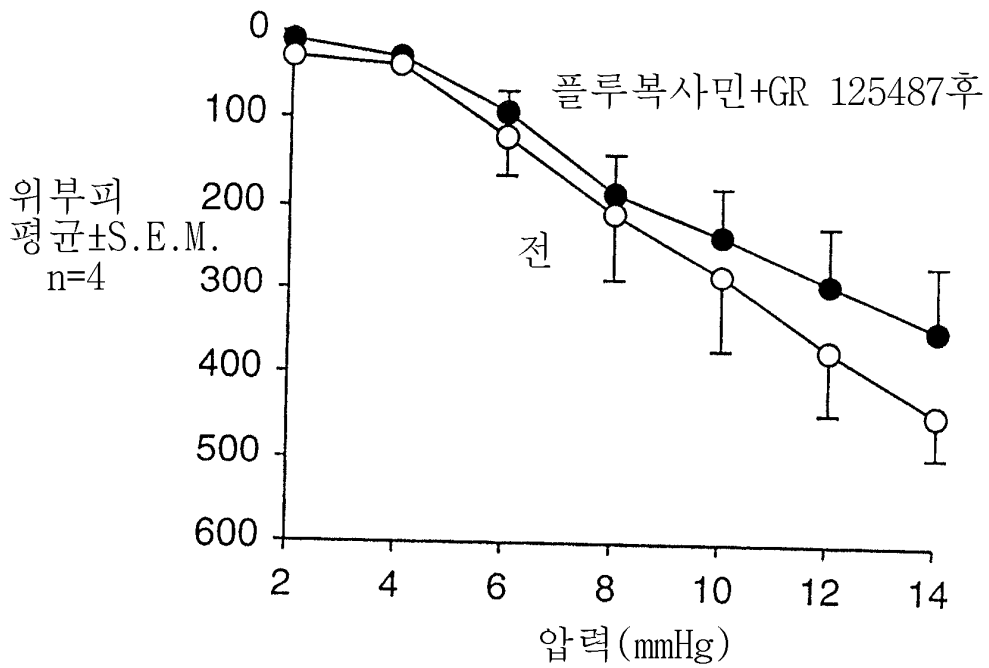
도면5



도면6



도면7



도면8

