(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0097405
(43) 공개일자 2022년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 1/14* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7015336
(22) 출원일자(국제) 2020년10월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/079178
(87) 국제공개번호 WO 2021/089300
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
1951265-6 2019년11월05일 스웨덴(SE)

(71) 출원인
툴린, 클라에스
스웨덴 112 20 스톡홀름 야코프 웨스틴스가탄 1비
(72) 발명자
툴린, 클라에스
스웨덴 112 20 스톡홀름 야코프 웨스틴스가탄 1비
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **포유동물에서의 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 4-[5-[(rac)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘**

(57) 요 약

본 발명은 개, 돼지, 고양이 또는 말과 같은 포유동물에서, 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및/또는 식욕부진에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 4-[5-[(rac)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT00, TT001 및/또는 TT002), 또는 상기 TT00, TT001 및/또는 TT002를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 1/04 (2018.01)
A61P 1/14 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

포유동물에서의 혹사(surmenage)의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 4-[5-[(rac)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT00), 또는 4-[5-[(1*R*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT001) 및/또는 4-[5-[(1*S*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT002), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 수술 조건 하의 포유동물에 사용하기 위한, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 포유동물에 사용하기 위한, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 화합물은 수술 전에 투여되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 화합물은 수술 후에 투여되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 개, 고양이, 말 또는 돼지에 사용하기 위한, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 궤양, 신장 및/또는 혈관 질환의 예방 및/또는 치료와 조합되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상처 치유 및/또는 식욕부진의 예방 및/또는 치료와 조합되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 수술 위식도 역류의 예방 및/또는 치료와 조합되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 불안과 조합되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 수술 위식도 역류 및 불안의 예방 및/또는 치료와 조합되는, 화합물

TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물.

청구항 12

임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및 식욕부진을 포함하는 군에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물을, 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, (i) 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위 원소 또는 혼합물, (ii) 추가의 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 (iii) 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, (i) 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위 원소 또는 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제, (ii) 추가의 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제는 부틸 피롤리돈, 옥시캄(oxicam), 프로피온산 유도체, 페남산, 콕시브(coxib) 및 다른 비스테로이드성 항염증제를 포함하는 군에서 선택되는 NSAID인 약학 조성물.

청구항 16

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제는 트라마돌 및 타펜타돌을 포함하는 군에서 선택되는 아편제인 약학 조성물.

청구항 17

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제는 항류머티즘제(antirheumatic agent)인 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제1항 및 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 포유동물에게 0.1 내지 5.0 mg/kg의 용량으로 투여되는, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물, 또는 약학 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 TT001, 또는 이의 히드로클로라이드 염인, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물, 또는 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 개, 돼지, 고양이 또는 말과 같은 포유동물에서, 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및/또는 식욕부진에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 4-[5-[(rac)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT00, TT001 및/또는 TT002), 또는 상기 TT00, TT001 및/또는 TT002를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 포유동물에서 마취 유도는 여러 수준의 문제를 일으킨다. 고양이, 돼지, 개 및 말과 같은 포유동물의 일반적인 스트레스 경험은 마취를 유도하고 유지하기 위해 더 높은 농도의 약품의 사용을 필요로 하게 만들 수 있다.

[0003] 회복 기간 동안 환자는 다시 불편함, 통증 및 스트레스를 경험한다. 이러한 조건은 회복 및 비활동 단계를 연장한다. 환자의 회복 기간이 길수록 혈관 및 신장 질환의 위험이 증가하고 상처 치유가 감소한다. 또한 식욕에 영향을 줄 수 있어서 식욕부진이 발생할 수 있다.

[0004] 오늘날 수술 환경에서 일반적으로 사용되는 것은 수술 전후 스트레스와 통증을 처리하기 위한 불안 완화제 및 진통제이다. 비스테로이드성 항염증제(NSAID)가 일반적으로 사용된다. 개의 NSAID에 대한 일반적인 부작용은 구토, 식욕부진, 우울증 및 설사이다. 다른 심각한 부작용은 위장관 궤양, 간/신부전이며, 심지어 사망까지 보고되었다.

[0005] 문헌[CG Abdallah, et al., Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017 Feb;1. doi:10.1177/2470547017704763. Epub 2017 Jun 8]은 질환 통증과 스트레스의 차이점을 설명하고, 스트레스의 정의가 매우 광범위하다고 명시하고 있으며; 예컨대, 폭력적인 그림과 급성 혐오 자극과 같은 급성 통증을 보여주는 것은 둘다 스트레스를 줄 수 있지만. 다른 생리학을 수반할 수 있다. 또한 스트레스를 받은 후에는 코티솔의 방출과 해마의 활성화가 종종 관찰되지만, 급성 통증 후에는 거의 나타나지 않는다. 통증에 효과적일 수 있는 물질이 스트레스에 대해서는 그다지 효과적이지 않을 수 있다.

[0006] 문헌[Christian L.M. et al., Stress and Wound Healing, Neuroimmunomodulation. 2006 ; 13(5-6): 337-346, doi.org/10.1159/000104862]은, 스트레스가 상처 치유를 상당히 느리게 할 수 있음이 분명해졌다고 개시하는데; 크기와 기간이 다양한 스트레스 요인은 인간과 동물의 치유를 손상시킨다. 예컨대, 인간의 경우 돌봄의 만성 스트레스와 비교적 짧은 학업 시험 스트레스가 치유를 방해한다. 유사하게, 구속 스트레스는 마우스의 치유를 느리게 한다. 상처 치유 및 외과적 회복에 대한 스트레스의 영향은 실험실 상처와 수술 모두의 일반적인 증상인 육체적 고통의 영향에 의해 복합될 수 있다.

[0007] 문헌[G.B.Glavin, et al., The neurobiology of Stress ulcers, Brain Research Reviews, 16 (1991) 301-343, 1991 Elsevier Science Publishers B.V., doi.org/10.1016/0165-0173(91)90012-W]은, 급성 위 병변이 정량화하기 어려운 일부를 포함하여 다양한 스트레스 요인에 노출된 후 동물과 인간 모두에서 발생한다고 개시한다. 1936년 Selye은 매우 다양한 스트레스 요인에 대한 반응으로 특정 생리학적 변화가 발생한다는 두 편의 짧은 논문을 발표하였다. 이러한 반응은 부신 비대, 흉선 림프절 퇴행 및 위의 급성 궤양을 포함하였다. 이것들은 스트레스 증후군의 전형적인 증상이 되었다. 그 당시 Selye은 실험용 쥐를 고정하면 이 증후군이 발생한다고 보고하였다. 따라서 1936년에 기사의 그림 1에서 볼 수 있는 것처럼 스트레스와 위궤양 사이의 연관성이 만들어졌다. 그러나 이 분야에서 중요한 추가의 간행물이 등장하려면 20년이 더 걸렸을 것이다. 구속 스트레스를 받은 쥐는 스트레스를 받지 않은 대조군에 비해 혈청 코르티코스테론 수치가 상당히 높았다. 스트레스를 받은 동물을 글루코코르티코이드 수용체 길항제(RU40555)로 치료했을 때 치료 속도가 스트레스를 받지 않은 동물과 동등했기 때문에, 혈청 코르티코스테론의 상승은 치유 지연 및 감염 발생률 증가에 중요한 것으로 밝혀졌다. 이러한 결과는 상처 부위의 염증 활성에 대한 글루코코르티코이드의 억제 효과가 스트레스와 치유를 연결하는 핵심 인자임을 입증하였다.

[0008] 문헌[Lloyd JKF, et al., Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital, Veterinary Sciences, 13 Apr 2017, 4(2) DOI: 10.3390/vetsci4020022]은, 개에서 두려움을 악화시키고 공격성을 유발하는 요인이 고양이에게도 적용됨을 개시한다. 개와 고양이는 주인과 분리되어 우리에 갇히게 되면 극심한 스트레스를 받을 수 있다. 이 동물들은 심박수 증가와 코티솔 분비와 같은 생리학적 변화를 겪는데, 이 두 가지는 모두 두려움과 불안과 같은 부정적인 감정과 관련될 수 있다. 또한 스트레스를 받은 동물은 적절하게 먹거나 마시지 않을 수 있어서 회복이 지연될 수 있다.

[0009] 문헌[Balcome at al., Contemporary Topics 2004, American Association for Laboratory Animal Science. Vol 43. No.6/November 2004]은, 실험실 루틴이 스트레스와 관련되어 있으며 동물이 스트레스에 쉽게 익숙해지지 않는다고 개시한다. 데이터는 상당한 두려움, 스트레스 및 고통이 일상적인 실험실 절차의 예측 가능한 결과이며 이러한 현상이 실험실 연구에서 동물을 사용하는 데 상당한 과학적 및 인도적 의미를 가지고 있음을 시사한다.

[0010] 고정은 단독으로 또는 다른 요인인 가장 일반적으로 저온인 실온과 함께 치료 전략을 찾기 위해 위궤양의 조절제로서 약리학적 제제를 연구하는 데 광범위하게 사용되었다. 현재 사용되는 가장 일반적인 절차는 차가운(4℃)

방에서의 앙와위 구속 또는 튜브 구속 + 실온(20℃) 물에 부분적으로 담그는 것이다. 이러한 기술은 스트레스 궤양 유도 기술, 사전 스트레스 문제와 같은 조작 전후에 여러 치료에 의해 수정할 수 있는 비교적 많은 양의 궤양(평균 15-40 mm의 선형 침식이 일반적임) 또는 궤양성 스트레스 요인에 따른 휴식 상태를 생성하기 때문에 선택된다.

[0011] 실온의 물(23℃)에서의 5시간 동안의 '강제 수영'도 출혈성 위선 병변을 일으킨다고 보고한 문헌[Nagy et al., Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity, February 2005, Psychopharmacology 177(3):245-55]이 있다.

[0012] 문헌[Saeid Golbidi, et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 308: H1476-H1498, 2015. 2015년 4월 17일에 처음 공개된 리뷰]은, 만성 스트레스가 심혈관계에 미치는 영향을 개시한다. 강제 수영의 죽상경화증 촉진 효과는 정상적인 식단을 먹인 쥐의 구속 및 강제 수영으로 이루어진 스트레스 프로토콜에서 나타났다. 이 만성 스트레스 모델은 콜레스테롤 및 트리글리세리드 혈중 농도 증가, HDL 감소, 산화 스트레스 증가, 혈관 탄성 섬유 감소 및 거품 세포 형성 촉진을 비롯한 죽상동맥경화증의 다양한 양태를 향상시켰다. 스트레스의 고콜레스테롤혈증 및 산화 효과는 스트레스 프로토콜 중단 후에도 20주 동안 유지되었다. 강제 수영이 심장 기능에 미치는 해로운 영향도 이 실험 환경에서 나타났다.

[0013] 문헌[Marchon R.G, et al., Kidney Blood Press Res 2018;43:1919-1926, 2018 The Author(s). S. 바젤 소재 Karger AG 공개, doi.org/10.1159/000496004]은, 스트레스가 사춘기 이전 및 성체 쥐의 신장에 미치는 즉각적 및 후기적 영향을 개시한다. 결과는 사춘기 이전의, 스트레스를 받은 동물이 즉시 평가했을 때 대조군에 비해 신장 중량과 부피가 감소하고 피질-수질 비율이 증가했음을 보여주었다. 또한, 즉시 평가된 스트레스를 받은 사춘기 이전 및 성체 동물은 사구체 부피 밀도가 감소하였다. 가장 중요한 것은 스트레스를 받은 모든 그룹에서 신장당 사구체 수가 감소했다는 것이다. 다른 분석된 매개변수는 크게 다르지 않았다. 사춘기 전후에 유발된 만성 스트레스는 돌이킬 수 없는 사구체 손실을 초래했지만, 스트레스 자극의 제거로 신질환이 중단되었다고 결론지었다.

[0014] 최근 몇 년 동안 반려동물의 수술 환경에서 역류로 인한 합병증이 문헌["Prevalence of and risk factors for intraoperative gastroesophageal reflux and postanaesthetic vomiting and diarrhoea in dogs undergoing general anaesthesia, Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 27(4) 2017, pp 397-408 doi: 10.1111/vec.12613"]에서 강조되었다. 저자는 마취 중 개에서 역류의 유병률이 높다고 결론지었다. 이것은 고양이의 경우도 마찬가지이다[문헌("Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Cats During Anaesthesia and Effect of Omeprazole on Gastric pH, J Vet Intern Med 2017;31:734-742")].

[0015] 역류가 포유동물의 수술에서 흔한 질병이라는 인식은 연구용 의약품의 새로운 분야를 열었다. 문헌[Rodriguez-Alarcon, C. A. et al. "Gastroesophageal reflux in anesthetized dogs: a review" In: Rev Colomb Cienc Pecu, 2015, Vol. 28, pp. 144-155]은, 수술 후 위식도 역류(GER) 사례를 줄이기 위한 라니티딘과 같은 활성 성분의 사용을 개시한다. 라니티딘은 산 생성을 감소시켜 위의 pH를 낮추지만 라니티딘은 역류 자체에는 영향을 미치지 않는다.

[0016] 역류는 소화성 궤양 및 기타 합병증을 유발할 수 있으며, 수술 후 포유동물 또는 환자의 회복 기간에 영향을 미칠 수 있다.

[0017] 설치류의 동물 모델로 인간에서의 영향을 예측할 수 있지만, 설치류 모델로 개의 결과를 예측하는 연구는 발표되지 않았다. 동시에 이러한 효과를 측정할 수 있는 더 큰 동물에 대한 모델은 거의 없다.

[0018] *종 대사산물 비교*

[0019] 분자가 약물 후보가 되기 전에, 많은 것들이 제거되어야 한다. 분자가 통과해야 하는 두 가지 중요한 단계는 대사산물 프로필 평가에 의한 종 호환성이다.

[0020] 약물 개발의 비임상 부분에서, 쥐와 인간 간세포에서 분자를 배양한 후 생성되는 대사산물 프로필을 결정하고 선택된 대사산물을 특성화하기 위한 연구가 설계되었다. 얻어진 결과는 인간의 간 대사를 안전성 연구에 사용된 설치류 모델의 간 대사와 비교하는 데 사용될 것이다.

[0021] 사용된 한 가지 방법은 쥐와 인간 간세포를 가져와 분자와 함께 배양하는 것이다. 상층액의 대사산물 프로필은 액체 크로마토그래피로 기록된다. 선택된 대사산물은 정확한 질량 분석으로 특성화된다. 간 대사로부터의 10가지 이상의 다른 대사산물이 있을 수 있다.

[0022] 대사산물 프로파일은 두 종 간에 유사해야 한다. 그렇지 않은 경우, 인간에 대한 설치류 모델의 예측 가능성은 분명하지 않으며, 분자는 약물 후보가 되지 않을 것이다.

[0023] 또한 염증성 질환과 같은 특정 징후에 대해 인간에 대한 설치류 모델의 예측 가능성이 매우 낮다는 것도 잘 알려져 있다[문헌(PNAS | February 26, 2013 | vol. 110 | no. 9 | 3507-3512, Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases)].

[0024] 이는 임상적 통증에도 해당된다. 불행히도, 설치류의 생물학이 인간의 임상 통증 상태의 생물학 및 약리학을 정확하게 예측하지 못할 수 있는 많은 방법이 있다. [문헌(Blackburn-Munro 2004; Le Bars et al. 2001, Translational Pain Research: From Mouse to Man. Kruger L, Light AR, editors. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2010. Chapter 17 Large Animal Models for Pain Therapeutic Development, Darrell A. Henze and Mark O. Urban)].

[0025] 설치류 모델을 기반으로 한 약물의 신진 대사와 종 간의 대사산물 프로파일 모두 및 인간의 반응을 모두 예측하는 어려움을 기반으로, 당업자는 화합물의 활성을 확인하기 위한 특정 연구가 수행되지 않는 한 다른 종의 데이터를 기반으로, 한 종에 대한 약물의 효능 및 독성을 예측할 수 없다.

[0026] *다른 종에서 다른 효과를 갖는 약물의 예*

[0027] 트라마돌은 인간에게 좋은 효능을 가진 진통제로 널리 사용되지만, 개에서는 효과가 없다. [문헌(J Am Vet Med Assoc. 2018 Feb 15;252(4):427-432. doi: 10.2460/javma.252.4.427., Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis., Budsberg SC, Torres BT, Kleine SA, Sandberg GS, Berjeski AK)].

[0028] 또한 트라마돌은 개로 하여금 개념과 균형을 잃게 하여 "높다"라는 인상을 줄 수 있는 역효과가 있는 것으로 알려져 있다. 동물에게 유독한, 인간에게 사용되는 약물도 있다. 고양이에게 주어서는 안 되는 아세트아미노펜과 아스피린을 포함한 페놀계 약물이 그 예이다. [문헌(PLoS One. 2011 Mar 28;6(3):e18046. doi: 10.1371/journal.pone. 0018046, Evolution of a major drug metabolizing enzyme defect in the domestic cat and other felidae: phylogenetic timing and the role of hypercarnivory. Shrestha B1, Reed JM, Starks PT, Kaufman GE, Goldstone JV, Roelke ME, O'Brien SJ, Koepfli KP, Frank LG, Court MH., and Author information Comparative and Molecular Pharmacogenomics Laboratory, Department of Molecular Physiology and Pharmacology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States of America. Life Sci. 2006 Nov 25;79(26):2463-73. Epub 2006 Oct 5)].

[0029] 수술 중 사용되는 약제의 양이 상대적으로 많으면 회복 기간을 최적화하기가 더 어렵다.

[0030] *복합 약물 요법(CDT)*

[0031] 통증 관리를 위해 CDT를 살펴보는 여러 연구가 있다.

[0032] 문헌(Mao et al. J. Pain, 2011, vol 12, pp 157-166)은 통증 치료를 위한 다양한 복합 약물 요법을 개시한다. 대부분의 치료법은 다른 진통제와 함께 아편제를 사용한다. mGluR은 전혀 언급되지 않는다. Mao J. 등은 인간의 CDT에 대한 사용 가능한 데이터를 검토하나, 표 1에는 다양한 조합이 나열되고 긍정적 또는 부정적 결과에 따라 등급이 매겨져 있지만, 동물에 대한 언급은 전혀 없다. Mao 등의 표 1에서는 또한 트라마돌과 아세트아미노펜[경구]의 조합이 인간에서의 추가의 약물과 함께 긍정적이고 더 나은 통증 완화를 보였다고 언급하였다. 이 CDT가 고양이에게 주어졌다면, 독성으로 인해 고양이를 죽였을 것이다.

[0033] 문헌[Vet Rec. 2019 Oct 5;185(13):406. doi: 10.1136/vr.105009. Epub 2019 Jul 18., Randomised trial of perioperative tramadol for canine sterilisation pain management, and Meunier NV1, Panti A2, Mazeri S1, Fernandes KA3, Handel IG2, Bronsvoort BMC1, Gamble L3, Mellanby RJ2., Author information The Roslin Institute and Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, Easter Bush, UK. Royal (Dick) School of Veterinary Studies, University of Edinburgh, Easter Bush, UK. Worldwide Veterinary Service, Cranborne, UK. Life Sci. 2006 Nov 25;79(26):2463-73. Epub 2006 Oct 5., cDNA cloning and characterization of feline CYP1A1 and CYP1A2., Tanaka N1, Miyasho T, Shinkyo R, Sakaki T, Yokota H., Author information Laboratory of Veterinary Biochemistry, Graduate School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan]도 참조.

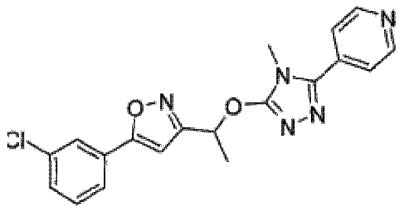
[0034] 다른 약물을 결합하는 것만으로도 부가적인 효과가 있을 것이라는 일반적인 오해가 있을 수 있다. Mao 등의 표

1에서, 4개 조합 중 1개는 긍정적인 결과를 제공하지 않는다. 조합이 치료의 총 효능을 낮추는 상황도 있다.

[0035] 당업자에게 있어서, 상이한 종의 임상 결과가 자동으로 다른 종에 적용되지 않는다는 것은 명백해야 한다. 따라서 당업자는 각 종에 대한 효능 및 독성에 대한 독립적인 평가를 제안해야 하고 제안할 것이다. 이것은 분명히 대부분의 국가에서 의료 제품 에이전시의 입장이기도 하다.

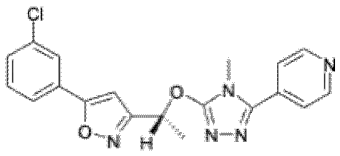
[0036] 따라서, 특히 개, 돼지, 고양이 및 말과 같은 포유동물에서 수술 후 회복 시간을 단축하는 것이 과제이다.

[0037] TT00, 또는 4-[5-[(rac)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘



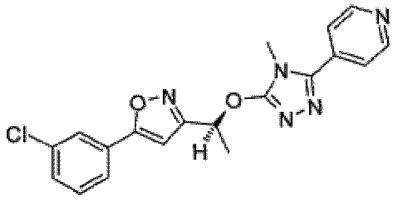
[0038] , 및

[0039] TT001, 또는 4-[5-[(1*R*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘, AZD2066, CAS 번호 934282-55-0,



[0040] , 및

[0041] TT002, 또는 4-[5-[(1*S*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘



[0042] 는 분자식 $C_{19}H_{16}ClN_5O_2$ 및 381.8(염기)의 상대 분자 질량을 갖는다.

[0043] TT00, 특히 TT001은 대사성 글루타메이트 수용체 아형 5(mGluR5)의 선택적 비경쟁적 길항제로서, 인간의 신경병성 기원 만성 통증 증후군, 불안 및 위식도 역류 질환(GERD)의 경구 치료를 위해 개발되었다.

[0044] TT00은 중추신경계의 mGluR5 수용체에 영향을 주어 중추 통증 완화, 불안 감소 및 위식도 역류 감소를 유발할 수 있다. TT001의 임상 개발은 모든 적응증에서 물질의 효과가 부족하여 중단되었다.

[0045] 임상 개발에서, 개는 독성 연구에 사용되지만, 이러한 적응증에 대한 효능 연구는 수행되지 않았다. 서지 검색에서는 상기 분자에 대한 개, 돼지, 고양이 또는 말의 불안 및/또는 통증 치료 및 회복 단축에 대한 논문을 찾을 수 없다.

[0046] WO2007/040982는 신경, 정신 또는 통증 질환의 치료를 위한 인간에서의 TT00, TT001 및/또는 TT002의 용도를 개시한다. mGluR 수용체의 IC50 결합 데이터뿐만 아니라 음식 섭취와 관련하여 건강한 개의 TLESR에 대한 TT00, TT001 또는 TT002의 효과에 대한 연구도 표시된다. 연구 결과는 개시되지 않았다. 임상 데이터가 전혀 존재하지 않으며, 특히 TT00, TT001 및/또는 TT002 투여 후 연관 통증 치료에 대한 임상 데이터가 없다.

[0047] 문헌[Rohof, et al., Aliment. Pharmacol. Ther. 2012, vol 35, pp 1231-1242]은, 음식 섭취와 관련하여 건강한 지원자의 TLESR에 미치는 영향을 측정하기 위해 TT001을 사용한 임상 연구를 개시한다. 도 2 및 4의 결과는 13 mg(약 0.19 mg/kg)의 고용량만으로도 음식 섭취 후 2 내지 3시간에 약간의 효과가 있으나, 음식 섭취 전에도 음식 섭취 후 1-2시간에도 역류에 유의한 영향은 없었다. 13 mg의 고용량과 관련된 몇 가지 심각한 부작용이 언급되었다. TT00, TT001 및/또는 TT002 투여 후 통증 치료와 관련된 임상 데이터는 개시되지 않았다.

[0048] 또한, TT001 및 쥐와 개의 간 대사 및 대사산물 프로필과 관련된 공개된 데이터가 없으며, 고양이 및 말과 비교

하여 쥐에 대한 데이터는 확실히 없다.

[0049] 문헌[Richard H. P., The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics JPET 315:711-721, 2005]은, 인간의 불안에 대한 대사성 글루타메이트(mGlu)5 수용체 길항제인 페노밤의 사용을 개시한다. 결과는 용량 10 mg/kg($p<0.001$) 및 30 mg/kg($p<0.001$)에서 페노밤이 마우스의 스트레스 유발 온열 요법(SIH)을 유의하게 역전시켰음을 보여준다. 인간에서 TT001로 수행된 연구는 인간의 불안에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0050] 개, 돼지, 고양이 또는 말과 같은 포유동물에서, 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및/또는 식욕부진에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 대한 충족되지 않은 요구가 있다. 위장 및 신장 독성과 같은 부작용이 감소된 치료에 대한 요구가 있다.

과제의 해결 수단

[0051] 발명의 개요

[0052] 본 발명은 포유동물에서의 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 4-[5-[(rac)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT00), 4-[5-[(1*R*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT001) 및/또는 4-[5-[(1*S*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘(TT002), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물에 관한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서의 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다.

[0053] 문헌[CG Abdallah, et al., Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017 Feb;1]을 참조하면, 통증에 작용하는 물질이 스트레스 표시에 사용될 수 있다고 가정할 이유가 없다. 또한 TT001의 통증 치료 사용 효과는 아직까지 밝혀진 적이 없다. TT001은 항우울증 및 불안 치료에 효과가 없는 것으로 나타났다. 그러나 새로운 결과는 스트레스/혹사의 치료에서 물질의 예상치 못한 효과를 보여준다.

[0054] 다른 양태에서, 상기 화합물은 TT001의 히드로클로라이드 염이다. 추가의 양태에서, 상기 화합물은 TT001의 설페이트 염이다. 일양태에서, 상기 포유동물은 개, 고양이, 말 또는 돼지이다.

[0055] 정상적인 수술 환경에서는, 아세프로마진, 모르핀 및 프로포폴 등과 같은 마취제가 사용된다. 아세프로마진과 같은 마취제는 하부 식도 괄약근(LES)에 영향을 미치는 근육 이완 특성이 있어서 마취 중에 더 많은 역류를 유발한다. 따라서 수술 조건 하에 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002를 투여하는 것이 유리할 수 있다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 수술 조건 하의 포유동물에서 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 다른 양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 포유동물에서 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 추가의 양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 수술 조건 하의 그리고 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 포유동물에서 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 상기 화합물은 포유동물에 대한 수술 전, 동안 및/또는 후에 투여될 수 있다. 일양태에서, 상기 화합물은 수술 전에 투여된다. 포유동물이 수술 전에 이완될 때/스트레스를 받지 않을 때 유리하다. 스트레스가 줄어들면 수술 전에 동물을 다루기가 더 쉬워진다. 또한, 화합물 TT001이 이러한 역류를 감소시킬 수 있기 때문에, 위식도 역류에 대한 영향이 감소될 것이다. 다른 양태에서, 상기 화합물은 수술 후에 투여된다. 수술 후 포유동물이 이완되었을 때 유리하다. 수술 후 포유동물의 스트레스 감소 수준은 위장 질환, 뇌 손상, 신장 및/또는 혈관 질환, 상처 치유 및/또는 식욕부진과 같은 수술 후 스트레스로 인해 발생할 수 있는 스트레스 관련 합병증을 줄이는 것으로 여겨진다.

[0056] 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 궤양, 신장 및/또는 혈관 질환의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 궤양의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 신장 및/또는 혈관 질환의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 다른 양태에서, 포유동물은 수술 조건 하에

있고/있거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료된다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 상기에서 언급한 바와 같이, 궤양, 신장 및/또는 혈관 질환과 같은 질환은 스트레스를 받는 포유동물에서 또는 수술과 관련하여 발생할 수 있다. 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002와 같은 mGluR 길항제는 특히 스트레스를 받는 포유동물에서 이러한 질환의 발생을 예방하고 및/또는 이러한 질환을 치료할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0057] 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 (불량한) 상처 치유의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 식욕부진의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 다른 양태에서, 포유동물은 수술 조건 하에 있고/있거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료된다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 상기에서 언급한 바와 같이, 불량한 상처 치유 및/또는 식욕부진과 같은 질환은 스트레스를 받은 포유동물에서 또는 수술과 관련하여 발생할 수 있다. 수술 후 회복의 두 가지 중요한 부분은 상처가 합병증 없이 빠르게 치유되고 포유동물이 먹고 마시기 시작하는 것이다. 상처 치유와 음식 섭취라는 두 가지 조건은 포유동물의 스트레스 수준에 의해 제어된다. 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002와 같은 mGluR 길항제는 특히 스트레스를 받는 포유동물에서 이러한 질환의 발생을 예방하고 및/또는 이러한 질환을 치료할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0058] 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 수술 위식도 역류의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 다른 양태에서, 포유동물은 수술 조건 하에 있고/있거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료된다. 역류는 수술 전 위식도 역류, 수술 중 위식도 역류 및/또는 수술 후 위식도 역류일 수 있다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 상기 화합물은 스트레스를 받는 포유동물, 특히 수술 조건 하의 포유동물에서 증가할 수 있는 위식도 역류에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002와 같은 mGluR 길항제는 포유동물, 특히 스트레스를 받는 포유동물에서 위식도 역류의 발생을 예방하고 및/또는 위식도 역류를 치료할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0059] 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 불안과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 다른 양태에서, 포유동물은 수술 조건 하에 있고/있거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료된다. 화합물 TT001이 불안 치료에 효과적이지 않은 것으로 나타났지만, 혹사/스트레스의 예방 및/또는 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 따라서, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002와 같은 mGluR 길항제는 포유동물, 특히 스트레스를 받는 포유동물에서 불안의 발생을 예방하고 및/또는 불안을 치료할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0060] 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 수술 위식도 역류 및 불안의 예방 및/또는 치료와 조합하여 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 것이다. 다른 양태에서, 포유동물은 수술 조건 하에 있고/있거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료된다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002와 같은 mGluR 길항제는 또한 포유동물에서 위식도 역류 및 불안의 발생을 예방하고 및/또는 위식도 역류 및 불안을 치료할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0061] 일부 양태에서, 포유동물은 임의의 용도 또는 상기 언급된 용도의 조합에서의 개, 고양이, 말 또는 돼지이다. 일양태에서, 포유동물은 개이다. 다른 양태에서, 포유동물은 고양이 또는 말이다.

[0062] 일부 양태에서, 화합물은 TT001, 또는 그의 히드로클로라이드 또는 설페이트 염이다.

[0063] 일부 양태에서, 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및/또는 식욕부진에서 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 및/또는 치료는 스트레스를 받는 동물에서, 즉 상승된 수준의 코티솔의 방출과 해마의 활성화를 받는 포유동물에서 이루어진다.

[0064] 일부 양태에서, 통증의 예방 및/또는 치료는 포기된다. 일부 양태에서, 우울증의 예방 및/또는 치료는 포기된다.

[0065] 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 의도된 용량에서 부작용이 거의 없다. 이들은 더 긴 관리 기간 동안 효능을 잃지 않는다. 위에 정의된 화합물은 NSAIDS와 같이 오늘날 포유동물에 사용되는 기존 약물과 비교하여 부작용 가능성이 감소된 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물은 감소된 위장 및 신장 독성을 갖는 것으로 여겨진다.

[0066] 본 발명은 추가로 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 동위 원소 또는 혼합물을, 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 수술 위식도 역류, 불안,

궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및 식욕부진을 포함하거나 또는 이로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 질환과 임의로 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 다른 양태에서, 포유동물은 수술 조건 하에 있고/있거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료된다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다. 역류는 수술 전 위식도 역류, 수술 중 위식도 역류 및/또는 수술 후 위식도 역류일 수 있다.

[0067] 본 발명은 또한 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002를 약학적으로 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 상기 정의된 약학 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 일양태에서, 화합물은 TT001, 또는 그의 히드로클로라이드 또는 설페이트 염이다.

[0068] 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 1일 0.1 내지 5.0 mg/kg, 또는 0.1 내지 2.0 mg/kg, 또는 0.1 내지 1.0 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 일양태는 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002가 1일 1회 또는 1일 2회 0.1 내지 5.0 mg/kg의 용량으로 포유동물에게 투여되는 투여 요법에 관한 것이다. 일양태에서, 투여 요법은 1일 1회 0.1 내지 1.0 mg/kg의 용량으로의 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002의 투여이다. 일부 양태에서, 화합물은 TT001, 또는 그의 히드로클로라이드 또는 설페이트 염이다. 일부 양태에서, 화합물은 TT001, 또는 그의 히드로클로라이드 염이다.

[0069] 본원에 정의된 회복 기간의 단축 및 관련 병리의 예방 및/또는 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 상기 화합물에 추가하여 본원에 언급된 1종 이상의 질병 병태를 예방 및 치료하는 데 가치가 있는 통상적인 요법과의 공동 치료를 포함할 수 있다. 이러한 통상적인 요법은 다음 범주의 제제 중 하나 이상을 포함할 수 있다: NSAID 및 아편제.

[0070] 문헌(Mao et al. J. Pain, 2011, vol 12, pp 157-166)은, 통증 치료를 위한 다양한 조합 약물 요법을 개시한다. 대부분의 요법은 다른 진통제와 함께 아편제를 사용한다. mGluR은 병용 요법에 사용하기 위해 전혀 언급되지 않았다.

[0071] 이러한 공동 치료는 치료의 개별 성분을 동시, 순차 또는 개별 투여함으로써 달성될 수 있다. 이러한 조합 생성물은 상기에서 언급한 임의의 질환에 사용하기 위해 상기에 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002를 사용한다.

[0072] 일양태에서, 본 발명은 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및 식욕부진을 포함하거나 또는 이로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (i) 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위 원소 또는 혼합물, (ii) 추가의 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 (iii) 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다.

[0073] 다른 양태에서, 본 발명은 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및 식욕부진을 포함하거나 또는 이로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (i) 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 동위 원소 또는 혼합물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제, (ii) 추가의 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다.

[0074] 다른 양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 NSAID 및 아편제로 이루어진 군에서 선택된다.

[0075] 일양태에서, 추가의 치료제는 NSAID, 예컨대 부틸 피롤리딘, 옥시캄, 프로피온산 유도체, 페남산, 콕시브 및 다른 비스테로이드성 항염증제 및 항류마티스제이다.

[0076] NSAID의 예는 항염증제, 항류마티스제 및/또는 비스테로이드성 NDSAID를 포함할 수 있다. NSAID는 부틸피라졸리딘, 예컨대 페닐부타존, 또는 옥시캄, 예컨대 멜록시캄, 또는 프로피온시라데리바트, 예컨대 케토프로펜, 베다프로펜, 카프로펜 및 테폭살린, 또는 페나마터, 예컨대 톨페남시라, 메클로페남시라 및 플루닉신, 또는 콕시버, 예컨대 폴마콕시브, 피로콕시브, 로베나콕시브, 마바콕시브 및 시미콕시브, 또는 다른 비스테로이드성 항염증제 및 항류마티스제, 예컨대 글루코사미노글리칸폴리설페이트, 펜토산폴리설파트 및 그라피프란트를 포함하거나 또는 이로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0077] 일양태에서, 추가의 치료제는 트라마돌 및 타펜타돌과 같은 아편제이다.

[0078] 다른 양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제는 항류마티스제이다.

[0079] 일양태에서, 본 발명은 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및 식욕부진을 포함하거나 또는 이로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, (i) 화합물 TT001, 또는 이의 히드로클로라이드 또는 설페이트 염, (ii) NSAID, 예컨대 부틸 피롤리딘, 옥시캄, 프로피온산 유도체, 페남산, 콕시브 및 다른 비스테로이드성 항염증제 및 항류마티스제 및 아편제, 예컨대 트라마돌 및 타펜타돌로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 제제, 및 (iii) 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물은 포유동물에서 혹사의 예방에 사용하기 위한 것이다.

[0080] 이러한 조합 생성물은 본원에 기재된 투여량 범위 내의 상기 정의된 화합물 및 승인된 투여량 범위 및/또는 간행물 참고문헌에 기재된 투여량 내의 다른 약학 활성 화합물(들)을 사용한다. 일양태에서, 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 및 추가의 치료제가 조합 조성물에 사용되는 경우, 투여량 범위는 처방된 투여량의 75 중량% 또는 50 중량%이다.

[0081] 상기 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002를 포함하는 약학 조성물은 임의로 상기 정의된 추가의 제제와 함께 정맥내, 근육내 또는 경구 투여될 수 있다. 일양태에서, 약학 조성물은 정맥내 또는 근육내 투여된다. TT001은 마취 프로토콜과 함께 수술 전, 동안 및 후에 투여할 수 있다. 일양태에서, 상기 화합물은 근육내 투여될 수 있다.

[0082] 일양태에서, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이들의 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 동위 원소, 프로드럭 또는 대사산물 또는 혼합물은, 포유동물이 스트레스를 경험하거나 포유동물의 스트레스를 감소시키기 위해 포유동물 수술과 같은 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 상황 전에, 동안 및/또는 후에 사용하기 위한 것이다. 일양태에서, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이들의 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 동위 원소, 프로드럭 또는 대사산물 또는 혼합물은 포유동물에서 수술 후 회복을 위한 시간 단축에 사용하기 위한 것이고, 여기서 시간은 수술 전, 동안 및/또는 후에 TT00, TT001 및/또는 TT002를 사용하지 않는 것과 비교하여 1시간 이상 단축된다.

[0083] 본 발명은 또한 수술과 관련된 불안 및/또는 통증, 즉 수술과 관련된 불안과 조합된 수술 위식도 역류, 또는 수술과 관련된 통증과 조합된 수술 위식도 역류, 또는 수술과 관련된 불안 및 통증과 조합된 수술 위식도 역류와 조합하여, 수술 위식도 역류의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이들의 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 동위 원소, 프로드럭 또는 대사산물 또는 혼합물에 관한 것이다. 역류는 수술 전 위식도 역류, 수술 중 위식도 역류 및/또는 수술 후 위식도 역류일 수 있다.

[0084] 본 발명은 또한 포유동물이 수술과 같은 스트레스를 경험하거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 상황과 관련된 궤양, 신장 및/또는 혈관 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이들의 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 동위 원소, 프로드럭 또는 대사산물 또는 혼합물에 관한 것이다.

[0085] 본 발명은 포유동물, 임의로 수술 조건 하에 있고 및/또는 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 포유동물에서, 임의로 수술 위식도 역류, 불안, 궤양, 신장 및 혈관 질환, 상처 치유 및/또는 식욕부진에서 선택되는 1종 이상의 질환과 조합된 혹사의 위험을 치료, 예방 또는 감소시키는 방법으로서, 상기 위험의 치료, 예방 또는 감소를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 개, 돼지, 고양이 또는 말에게 상기에서 정의된 화합물 TT00, TT001 및 /또는 TT002의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0086] 본 발명은 포유동물의 스트레스 또는 수술 위식도 역류, 또는 포유동물이 포유동물에서의 수술과 같은 스트레스를 경험하거나 1종 이상의 근육 이완 약물로 치료되는 상황과 관련된, 수술 또는 궤양, 신장 및/또는 혈관 질환과 관련된 불안 및/또는 통증과 조합된 수술 위식도 역류의 위험을 치료, 예방 또는 감소시키는 방법으로서, 상기 위험의 치료, 예방 또는 감소를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 개, 돼지, 고양이 또는 말에게 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 이들의 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 동위 원소, 프로드럭 또는 대사물 또는 혼합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 일양태에서, 화합물은 TT001, 또는 그의 히드로클로라이드 또는 설페이트 염이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 본 발명의 다양한 구체예에 대한 상세한 설명

[0088] 본원에 설명된 정의는 본원 전체에서 사용되는 용어를 명확히 하기 위한 것이다. "본원에서"라는 용어는 전체 출원을 의미한다.

[0089] 본원에 사용된 "회복"은 건강 및 기능의 정상 상태로의 회복 또는 복원을 의미한다.

[0090] 달리 명시되지 않는 한, 표현 "화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002"는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 동위 원소, 프로드럭 또는 대사물질 또는 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0091] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 염"은, 모화합물이 이의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된, 개시된 화합물의 형태를 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산염 또는 유기산염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염; 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 비독성 염 또는 예컨대 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모화합물의 4차 암모늄 염을 포함한다. 이러한 통상적인 비독성 염은 염산과 같은 무기산에서 유래된 염을 포함한다. 염의 예는 히드로클로라이드 또는 설페이트 염, 특히 4-[5-[(1*R*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘 히드로클로라이드 또는 4-[5-[(1*R*)-1-[5-(3-클로로페닐)-3-이속사졸일]에톡시]-4-메틸-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일]피리딘 설페이트이다.

[0092] 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있으며; 일반적으로 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매체가 사용된다.

[0093] 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 특히 TT001은 특히 기하학적 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에서 호변 이성질체, R- 및 S-거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물, 및 이들의 기타 혼합물을 포함하는 이러한 모든 화합물이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주한다.

[0094] 본원에 사용된 문구 "또는 약학적으로 허용되는 염"은 이의 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0095] 본원에 사용된 "수술"은 혼수 상태 및 비혼수 상태 수술을 의미하며, 이에 의해 포유동물은 의식이 없거나 의식이 있다. 수술(오퍼레이션)은 수술(써저리)일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "수술 조건(들) 하의"는 포유동물에 대해 수술을 수행하는 것을 의미하며, 수술 전 기간 내지 수술 후 기간을 포함하며, 이에 의해 수술 전 기간은 1 내지 4일일 수 있고, 수술 후 기간은 1 내지 21일일 수 있다. 따라서 상기 용어는 포유동물에 대한 수술 수행으로 인해 포유동물이 스트레스를 경험하는 전체 기간을 포함한다.

[0096] 본원에 사용된 "혹사" 또는 "스트레스" 또는 "포유동물이 스트레스를 경험하는 상황"은 임상의가 포유동물에 존재하는 1종 이상의 스트레스 증상을 진단하는 포유동물의 임상 상태를 지칭한다.

[0097] 본원에 사용된 "TLESR"은 일시적인 하부 식도 괄약근 이완을 의미한다. 하부 식도 괄약근이 이완되는 동안, 위에서 나온 액체가 식도로 들어갈 수 있다. 이 현상을 "역류"라고 지칭한다.

[0098] 본 명세서에 사용된 "상처 치유"는 불량한 또는 감소된 상처 치유, 즉 표준에 비해 더 많은 시간이 소요되는 포유동물의 상처 치유를 의미한다.

[0099] 본원에 사용된 "포유동물"은 임의의 포유동물을 포함할 수 있다. 일부 질환 또는 질환 조합의 경우, "포유동물"은 인간을 포함할 수도 있다. 일부 양태에서 "포유동물"은 개, 돼지, 고양이 또는 말, 토끼, 기니피그, 래트, 새, 마우스 및 소를 의미한다. 다른 양태에서, "포유동물"은 개, 돼지, 고양이 또는 말을 의미한다.

[0100] 본원에 정의된 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 특히 TT001은 동위 원소 표지(또는 "방사선 표지")될 수 있다. 그 경우에, 1종 이상의 원자는 자연에서 일반적으로 발견되는(즉, 자연 발생) 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다. 포함될 수 있는 적절한 동위 원소의 예는 ^{2}H(중수소의 경우 "D"라고도 표기), ^{3}H(삼중수소의 경우 "T"라고도 표기), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl,

^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I를 포함한다. 사용되는 방사성 핵종은 해당 방사성 표지 유도체의 특정 용도에 따라 다르다. 예컨대, 시험관 내 수용체 표지 및 경쟁 분석의 경우, ^{3}H 또는 ^{14}C를 포함하는 화합물이 종종 유용하다. 무선 이미징 용도의 경우, ^{11}C 또는 ^{18}F가 종종 유용하다. 일부 실시양태에서, 방사성 핵종은 ^{3}H이다. 일부 실시양태에서, 방사성 핵종은 ^{14}C이다. 일부 실시양태에서, 방사성 핵종은 ^{11}C이다. 그리고 일부 실시양태에서, 방사성 핵종은 ^{18}F이다. 본 발명은 개, 돼지, 고양이 또는 말과 같은 포유동물에 대한 진단에 사용하기 위한 임의의 동위 원소를 포함한다.

[0101] 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 특히 TT001은 경구, 비경구, 협측, 질, 직장, 흡입, 통기, 설하, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복강내, 흉강내, 정맥내, 경막외, 척수강내, 뇌실내 그리고 관절에의 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0102] 최적의 투여량과 투여 빈도는 치료되는 특정 병태와 그 중증도; 특정 포유동물의 종, 연령, 성별, 크기 및 체중, 식단 및 일반적인 신체 상태; 포유동물이 복용할 수 있는 다른 약물; 투여 경로; 제제; 및 의사 및 당업자에게 공지된 다양한 기타 요인에 따라 달라진다.

[0103] 투여될 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 특히 TT001의 양은 치료되는 포유동물에 따라 달라질 것이고, 1일에 약 0.01 ng/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중, 또는 0.1 ng/kg 내지 1 mg/kg으로 달라질 것이다. 예컨대, 투여량은 본 개시 및 당업계의 지식으로부터 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 따라서, 당업자는 본원에 언급된 방법으로 투여될 조성물 중의 화합물 및 임의의 첨가제, 비히클 및/또는 담체의 양을 쉽게 결정할 수 있다.

[0104] 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002는 본원에 참조로 포함된 US7,476,684B2 또는 WO2007/040982A1에 기재된 방법에 의해 유리 염기 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로서 제조될 수 있다.

[0105] 화합물 TT00, TT001 및/또는 TT002, 특히 TT001로부터 약학 조성물을 제조하기 위해, 불활성인 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세 및 좌제를 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제 또는 정제 붕해제로도 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있으며; 캡슐화 재료일 수도 있다.

[0106] 액체 형태의 조성물은 연고, 크림, 젤, 수성 액체를 포함하며, 이는 경피 패치 내부에 제제화될 수 있다.

[0107] 캡슐의 제조 방법은 다음 단계를 포함할 수 있다;

[0108] a) 화합물 TT00, TT001 또는 TT002, 특히 TT001을 인산수소칼슘 및 히드록시 프로필 셀룰로오스와 같은 첨가제와 함께 혼합하고, 일정 시간 동안 교반하는 단계,

[0109] b) 만니톨 및 크로스카멜로스 나트륨과 같은 추가의 첨가제를 첨가하는 단계,

[0110] c) 물을 첨가하고, 혼합물을 과립화하는 단계,

[0111] d) 얻어진 과립을 건조시키는 단계,

[0112] e) 건조된 과립을 밀링하는 단계,

[0113] f) 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 같은 추가의 첨가제를 첨가하는 단계,

[0114] g) 얻어진 혼합물을 혼합하는 단계,

[0115] h) 혼합물을 캡슐에 채우거나 혼합물을 정제로 압축하는 단계.

[0116] **약학 조성물**

[0117] 연고

[0118] TT001 중량: 0.1-100 mg

[0119] 탄산프로필렌 중량: 50 mg

[0120] 파라핀, 경질 중량: 30 mg

[0121] 밀랍 백색 중량: 35 mg

[0122] 파라핀, 액체 중량: 110 mg

[0123] 파라핀, 백색 연질 중량: 774.7 mg

[0124] 크림

[0125] TT001 중량: 0.1-100 mg

[0126] 프로필렌 글리콜 중량: 100 mg

[0127] 이소프로필 미리스테이트 중량: 50 mg

[0128] 세토스테아릴 알콜 중량: 52.5 mg

[0129] 시트르산, 일수화물(e330) 중량: 0.5 mg

[0130] 인산이나트륨, 무수 중량: 0.6 mg

[0131] 물 중량: 목표 중량 30 또는 100 g을 달성하기 위해 충분한 양을 첨가한다.

[0132] 파라핀, 액체 중량: 400 mg

[0133] 마크로골 세토스테아릴 에테르 중량: 7.5 mg

[0134] 인산이나트륨 12수화물(e339) 중량: 1.5 mg

[0135] 이미드우레아 중량: 2 mg

[0136] I.V. 투여용 TT001의 제조를 위한 제제화 방법, 0.1 내지 10 mg/ml

[0137] 제제화 방법은 0.262 내지 26.2 μmol/mL에 해당하는 0.1 내지 10 mg/mL의 제제 농도에서 적용할 수 있다.

[0138] TT001 M.W.: 381.8 g/mol

[0139] TT001의 용해는 보통이며, 완전한 용해를 위해 몇 시간을 두었다.

[0140] 비히클

[0141] 주사용수 중 40% w/v HPβCD 용액의 제조

[0142] 부형제 히드록시프로필-β-사이클로덱스트린, Kleptose, Roquette(HPβCD) 400 mg(40 % w/v)

[0143] 1 mL까지 주사용수(1.13 g)

[0144] 외관 투명

[0145] 밀도 1.13 g/cm^3

[0146] 제제화

[0147] 0.1 내지 10 mg/ml의 TT001 I.V. 제제의 제조

[0148] TT001 모형태 0.1-10 mg

[0149] 1 mL까지 비히클(주사용수 중 40% w/v HPβCD 용액)(1.13 g)

[0150] 외관 투명

[0151] 밀도 1.13 g/cm^3

[0152] 코멘트

[0153] TT001의 용해는 보통이며, 완전한 용해를 위해 몇 시간을 두었다.

[0154] 연고

[0155] TT001에 해당하는 활성제 중량: 0.1 내지 50 mg

[0156] 탄산프로필렌 중량: 50 mg

[0157] 파라핀, 경질 중량: 30 mg

[0158] 밀랍 백색 중량: 35 mg

[0159] 파라핀, 액체 중량: 110 mg

[0160] 파라핀, 백색 연질 중량: 774.7 mg

[0161] 크림

[0162] TT001 중량: 0.1-100 mg

[0163] 프로필렌 글리콜 중량: 100 mg

[0164] 이소프로필 미리스테이트 중량: 50 mg

[0165] 세토스테아릴 알콜 중량: 52.5 mg

[0166] 시트르산, 일수화물(e330) 중량: 0.5 mg

[0167] 인산이나트륨, 무수 중량: 0.6 mg

[0168] 물 중량: 목표 중량 30 또는 100 g을 달성하기 위해 충분한 양을 첨가한다.

[0169] 파라핀, 액체 중량: 400 mg

[0170] 마크로골 세토스테아릴 에테르 중량: 7.5 mg

[0171] 인산이나트륨 12수화물(e339) 중량: 1.5 mg

[0172] 이미드우레아 중량: 2 mg

[0173] 캡슐

표 1

TT001 캡슐 2 mg 및 8 mg 에 대한 성분 및 양

성분	2 mg	8 mg	작용	기준
TT001	2 mg	8 mg	약물 물질	AstraZeneca
인산수소칼슘 탈수물/이염기성 인산칼슘 이수화물	70.5 mg	68.5 mg	충전제	Ph Eur 또는 USP
히드록시프로필셀룰로오스/ 히드록시프로필 셀룰로오스	12 mg	12 mg	결합제	Ph Eur 또는 NF
만니톨	141.1 mg	137.1 mg	충전제	Ph Eur 또는 USP
크로스카멜로오스 나트륨	9.6 mg	9.6 mg	붕해제	Ph Eur 또는 NF
나트륨 스테아릴 푸마레이트	4.8 mg	4.8 mg	윤활제	Ph Eur 또는 NF
물, 정제됨/정제수[a]	q.s.	q.s.	과립화 액체	Ph Eur 또는 USP
캡슐	1 캡슐	1 캡슐	캡슐	JP

[0174]

[0175] 실시예 1

[0176] 선택적 거세 또는 난소 자궁적출술을 받는 고양이 또는 개에서, TT001은 회복 기간에 긍정적인 영향을 미친다.

[0177] 중성화 후 회복을 연구하기 위해, 단순 서술 척도를 사용한 케이지 태도 점수를 사용하였다. 개에게 아세프로마진과 페티딘을 제1 그룹에서는 근육간(i.m.) 사전 투약하였고, 제2 그룹에서는 TT001도 사전 투약으로 추가하였다.

[0178] 사전 투약 후 20 내지 40분 후에, SDS(단순 서술 척도)로 진정을 점수화하였다. 개는 프로포폴로 유도하였다. 마취는 산소 중 이소푸란으로 유지하였다. 수술 전에 모르핀으로 수술 중 진통을 제공하였다. 수술이 끝날 때, 그룹 1은 멜록시캄을 받았고, 그룹 2는 추가의 치료를 받지 않았다.

[0179] 절차 및 회복이 끝나면, SDS를 점수화하였다.

[0180] 그룹 2는 다음을 보여주었다;

[0181] 발관 시간이 단축되었고,

[0182] 수술 후 머리를 들어 올리는 시간이 단축되었고,

[0183] 수술 후 침대에서 일어나는 시간이 단축되었고,

[0184] 수술 후 자발 배뇨 시작 시간이 단축되었고,

[0185] 메스꺼움이 덜했고,

[0186] 수술 후 식사 시작 시간이 단축되었고,

[0187] 일반적으로 사용되는 마취 프로토콜보다 코티솔 값이 낮았다.

[0188] 실시예 2

[0189] 선택적 거세 또는 난소 자궁적출술을 받는 고양이 또는 개에서, TT001은 회복 기간 동안 긍정적인 영향을 미친다.

[0190] 중성화 후 회복을 연구하기 위해, 단순 서술 척도를 사용한 케이지 태도 점수를 사용하였다. 개에게 제1 그룹에서는 아세프로마진과 페티딘을 i.m.으로 그리고 멜록시캄을 경구로 사전 투약하거나, 또는 제2 그룹에서는 TT001도 사전 약물로 추가하였다.

[0191] 사전 투약 후 20 내지 40분에, SDS(단순 서술 척도)로 진정을 점수화하였다. 개는 프로포폴로 유도하였다. 마취는 산소 중 이소푸란으로 유지하였다. 수술 전에 모르핀으로 수술 중 진통을 제공하였다. 수술이 끝날 때, 그룹 1은 멜록시캄을 계속 받았고, 그룹 2는 멜록시캄과 함께 TT001을 계속 받았다. 추가의 치료가 시행되지 않았다.

[0192] 절차 및 회복이 끝나면, SDS를 점수화하였다.

[0193] 그룹 2는 다음을 보여주었다;

[0194] 발관까지의 시간이 그룹 1보다 단축되었고,

[0195] 수술 후 머리를 드는 시간이 그룹 1보다 단축되었고,

[0196] 수술 후 침대에서 일어나기까지의 시간이 그룹 1보다 단축되었으며,

[0197] 수술 후 자발 배뇨 시작까지의 시간이 그룹 1보다 단축되었으며,

[0198] 그룹 1보다 메스꺼움이 덜 했고,

[0199] 수술 후 식사 시작까지의 시간이 그룹 1보다 단축되었으며,

[0200] 그룹 1보다 코티솔 값이 낮았고,

[0201] 그룹 1보다 집중 치료/PACU 단위에서 더 적은 시간이 걸렸다.

[0202] 이 연구에서, TT001은 LES 압력에 영향을 미치지 않았다. 이 연구에서 TT001로 관찰된 삼키기에 대한 유의미한 영향도 없었지만, CNS 매개 효과와 조화될 수 있는, 더 높은 투여량에 대한 삼키기의 감소를 향한 수치적 경향이 있었다.

[0203] 실시예 3, 강제 수영 시험

[0204] TT001을 강제 수영 시험에 사용하였다. 프로토콜은 문헌[Can A., et al., The Mouse Forced Swim Test, J Vis Exp. 2012; (59): 3638] 참조.

[0205] 표 2의 결과는 시험 동물이 여전히 위약군보다 상당히 짧은 기간임을 보여준다.

표 2

마우스 FST 거동에 대한 TT001 의 효과

치료(μmol/kg)	부동 지속기간 (sec)
비히클	112.5 ± 14.10
TT001 (3)	51.15 ± 7.788 [a]
TT001 (10)	47.45 ± 11.45 [a]
TT001 (30)	44.83 ± 4.693 [a]

[a] $p<0.01$ 는 비히클에 대해 TT001 을 비교하는 원웨이 ANOVA 와 관련된다.

[0206]

[0207] 이 시험은 TT001이 스트레스를 감소시킨다는 것을 보여준다. 또한, 실험 동물들 중 어느 것도 위궤양의 징후가 없거나, 심지어 점막의 변화도 없었다.

[0208] 실시예 4, 학습된 무력감 연구

[0209] 문헌[Nomura S. et al., Studies on animal model of depression: review and perspective, Review, Yakubutsu Seishin Kodo, 1989 Dec;9(4):349-58].

[0210] TT001을 래트의 학습된 무기력 연구에 사용하였다. 결과는 표 3에 나와 있다.

표 3

각각의 치료 수준 후의 도피 실패

치료		3 일		4 일		합계
화합물	용량	평균	SEM	평균	SEM	3 일 + 4 일
비히클	0	23.2	7.8	11.1	6.20	34.25
TT001	1.8 μmol/kg	6.9	2.5	2.2	1.27	9.1 [a]

[a] 비히클군에 대한 t-시험에 의한 $p < 0.05$

[0211]

[0212] 결과는 TT001이 스트레스를 낮추고 위궤양이 나타나지 않음을 보여준다. 따라서, TT001은 스트레스 및 위궤양에 대한 특정 치료 효과가 있다.

[0213] 실시예 5, 스트레스 및 실험실 작업 - 궤양

[0214] 개의 TT001에 대한 독성 연구를 최대 52주 동안 2, 6, 7 또는 31 mg/kg을 사용하여 개에 대해 수행하였다. 이 기간 동안 개에게 위관 영양을 공급하고, 혈액 샘플을 전체 기간 동안 채취하였다.

[0215] 문헌(Balcome at al Contemporary Topics 2004, American Association for Laboratory Animal Science. Vol 43. No.6/November 2004)은, 위관 영양법과 규칙적인 혈액 샘플링이 동물에게 많은 스트레스를 주며, 이러한 상황에서 코티솔 수치의 증가는 정상임을 보여주었다. 또한, 동물들은 분리되어 작은 면적에 살고 있어서 스트레스를 더욱 증가시킨다.

[0216] 52주 후, 52주 동안의 환경 및 취급이 스트레스를 유발했음에도 불구하고, 동물 중 어느 것도 위궤양의 징후를

나타내지 않았다. 결과는 TT001이 스트레스를 완화시켜 위궤양의 위험을 줄이는 물질임을 보여준다.