



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0038840  
(43) 공개일자 2019년04월09일

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/145</i> (2006.01) <i>A61K 31/138</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/165</i> (2006.01) <i>A61K 31/495</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/554</i> (2006.01) <i>A61K 8/41</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 8/49</i> (2006.01) <i>A61P 17/00</i> (2006.01)<br/> <i>A61Q 19/00</i> (2006.01) <i>A61Q 7/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/145</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/138</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7004019<br/>                 (22) 출원일자(국제) 2017년07월13일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2019년02월11일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/067791<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2018/011382<br/>                 국제공개일자 2018년01월18일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>                 PCT/IB2016/001136 2016년07월15일<br/>                 국제사무국(IB)(IB)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>앵스띠뛰 파스티르</b><br/>                 프랑스 에프-75015 파리 튀 뒤 독뽀르-루 28<br/> <b>위니베르시떼 파리 데카르트</b><br/>                 프랑스 에프-75270 파리 세텍스 06, 튀 드 레폴<br/>                 드 메드신 12<br/> <b>센트레 호스피탈리에르 상트 앤 파리</b><br/>                 프랑스, 75674 파리 세텍스 14, 파리 14, 1 튀 카<br/>                 바니스</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>길야드 라파엘</b><br/>                 프랑스, 75013 파리, 149-151 튀 레옹 모리스 노<br/>                 르만<br/> <b>크리티엔 파브리스 브루노</b><br/>                 프랑스, 75008 파리, 튀 데 라 뱅파이상스, 33<br/>                 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>손민</b></p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **피부 및/또는 모발 복구를 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체-자극제**

**(57) 요약**

본 발명은 치료 목적 및 미용 목적을 위한 피부 및/또는 모발 복구의 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은, 피부 및/또는 모발 복구의 부스팅에 사용하기 위한, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체를 자극하는 약제에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/165* (2013.01)

*A61K 31/495* (2013.01)

*A61K 31/554* (2013.01)

*A61K 8/41* (2013.01)

*A61K 8/4933* (2013.01)

*A61P 17/00* (2018.01)

*A61Q 19/00* (2013.01)

*A61Q 7/00* (2019.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**로세트 피에르**

프랑스, 75014 파리, 뤼 디돛, 63

**토르노 니콜라스**

프랑스, 75724 파리 세텍스 15, 인스티튜트 파스퇴르 28 뤼 두 디아 루

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

병리학적 조직, 피부, 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 환자에서 피부 및/또는 모발 복구의 부스터(booster)로서의 치료적 용도를 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

항우울제 및 편두통 치료 약물(antimigraine drug), 약제학적으로 허용되는 그의 유도체, 유사체, 이성체, 대사산물, 염, 용매화물, 포접체(clathrate), 다형체, 및 공-결정(co-crystal), 및 그의 조합으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 약제.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

상기 항우울제가

- 비정형 항우울제, 바람직하게 비스아릴설파닐 아민, 예컨대 보티옥세틴, 및 티아넵틴, 아고멜라틴, 네파조돈, 트라조돈, 부스피론, 탄도스피론, 및 케타민;
- 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 바람직하게 플루옥세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 세르트랄린, 노르세르트랄린, 플루복사민, 페복세틴, 인달핀, 알라프로클레이트, 세리클라민, 이폭세틴, 지멜리딘, 다폭세틴, 에토펜리돈, 및 그의 대사산물, 예컨대 데스메틸시탈로프람, 디데스메틸시탈로프람, 및 세프록세틴;
- 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 바람직하게 둘록세틴, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 밀나시프란, 레보미날시프란, 및 시부트라민;
- 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 저해제(SNDRI), 바람직하게 비시파딘, 브라소펜신, 테소펜신, 및 노미펜신;
- 삼환계 항우울제(TCA), 바람직하게 클로미프라민, 아목사핀, 노르트립틸린, 마프로틸린, 트리미프라민, 이미프라민, 데시프라민, 및 프로트립틸린;
- 모노아민 옥시다제 저해제(MAO), 바람직하게 이프로니아지드, 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 셀레길린, 및 라사길린; 및
- 노르아드레날린계 및 특이적 세로토닌계 항우울제(NaSSA), 바람직하게 미르타자핀, 미안세린, 압타자핀, 에스미르타자핀, 세틸립린, 및 S32212 (N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1,2-디하이드로-3H-벤조[e]인돌-3-카복사미드라고도 공지됨)로 구성된 그룹 중에서 선택되는 약제.

#### 청구항 4

제2항에 있어서,

상기 편두통 치료 약물이 에르고타민 또는 트립타민이고, 상기 트립타민은 수마트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 아비트립탄, 및 도니트립탄으로 구성된 그룹 중에서 바람직하게 선택되는 약제.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제가 비정형 항우울제, 바람직하게 비스아릴설파닐 아민, 예컨대 보티옥세틴, 티아넵틴, 아고멜라틴, 네파조돈, 트라조돈, 부스피론, 탄도스피론, 및 케타민인 약제.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의 하전된 화학적 부분(charged chemical moiety), 바람직하게 양성 하전된 화학적 부분을 포함하도록 개조되는 약제.

**청구항 7**

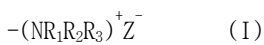
제6항에 있어서,

상기 양성 하전된 화학적 부분이 4차 암모늄 기 또는 3차 설포늄 기인 약제.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

상기 4차 암모늄 기가 화학식 (I)을 나타내거나, 상기 3차 설포늄 기가 화학식 (II)를 나타내는 약제:



상기 식에서

Z는 유기 또는 무기 음이온이고;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 및 R<sub>3</sub> 은 각각 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>은 각각 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

**청구항 9**

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

보티옥세틴의 염, 양성 하전된 아미노산, 예컨대 히스티딘, 아르기닌 또는 리신(lysine)에 커플링된 보티옥세틴, 피롤리디늄-보티옥세틴, 피페라지늄-보티옥세틴, 디메틸암모늄-보티옥세틴, 설포늄-보티옥세틴, N-옥사이드-보티옥세틴, 설폭사이드-보티옥세틴, 및 포스포늄-보티옥세틴으로 구성된 그룹 중에서 선택된 양성 하전된 보티옥세틴인 약제.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1BR)-자극제 및 적어도 하나의 허용되는 부형제를 포함하는, 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애(impairment)의 치료 또는 복구를 위한 치료 조성물.

**청구항 11**

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 약제의 국부 투여용 제1 제품 및 제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 약제의 전신 투여용 제2 제품을 포함하며, 여기에서 제1 제품 및 제2 제품 양자 모두는 병리학적 조직, 피부, 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 환자에서의 동시, 별도 또는 부수적 사용을 위해 포장되고, 여기에서 제1 제품은 생착 전, 후, 또는 양자 모두에 피부, 조직, 또는 두피의 생착을 수용하는 영역에서의 국부 투여용으로 제형화되며, 제2 제품은 경구 경로 또는 치료하고자 하는 영역에서의 피하 주사와 같은 전신 투여용으로 제형화되는 패키지 제품.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

피부 또는 두피와 같은 이식편 재료(graft material)를 수술 전에 제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 약

제로 생체내 전처리하는 패키지 제품.

**청구항 13**

제11항에 있어서,

피부 또는 두피와 같은 이식편 재료를 수술 전에 제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 약제로 생체의 전처리하기 위한 제품으로 구성된 제3 제품을 포함하는 패키지 제품.

**청구항 14**

제11항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 제1 제품 및 제3 제품 또는 제2 제품 및 제3 제품을 포함하는 패키지 제품.

**청구항 15**

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

약제가 플루옥세틴 또는 보티옥세틴인 패키지 제품.

**청구항 16**

조직, 모발, 또는 피부의 원래의 천연적 외관, 구조, 기능, 또는 이들 3가지를 유의적으로 회복시키는 정도로 조직, 모발, 또는 피부 복구를 가속시키거나, 조직, 모발, 또는 피부 기능을 개선하거나, 조직, 모발, 또는 피부 구조를 개선하기 위한 유효량으로 제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 약제를 포함하는 사전-함유 (pre-containing) 주사기.

**청구항 17**

제16항에 있어서,

상기 약제가 플루옥세틴 또는 보티옥세틴인 사전-함유 주사기.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 정의된 바와 같은 적어도 6개, 12개 또는 24개의 사전-함유 주사기를 포함하는 패키지 키트.

**청구항 19**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서 또는 제10항에 있어서, 상기 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애가 피부 발적 또는 동통, 피부 자극, 수포, 상처, 화상, 농양, 욕창 및 피부 궤양으로 구성된 그룹 중에서 선택되는, 약제, 또는 치료 조성물.

**청구항 20**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서 또는 제10항에 있어서, 상기 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애가 탈모증, 바람직하게 두피의 염증을 수반하는 탈모증, 예컨대 반흔형성 탈모증인, 약제, 또는 조성물.

**청구항 21**

예를 들어 미세-찰상 또는 미세피부찰상과 같은 찰상, 미세-절개와 같은 절개, 미세주사와 같은 주사, 미세천공과 같은 천공, 박리, 모발 탈모 또는 제모, 전기 자극, 레이저, 모발 또는 피부 이식, 수술, 및 이의 조합으로 구성된 그룹 중에서 선택된 수단에 의해 이루어진 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하기 위한, 제2항 내지 제9항에 정의된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도.

**청구항 22**

대상(subject)에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅(boosting)하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키거나 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한, 제2항

내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도.

**청구항 23**

대상에서 피부를 회춘시키고/시키거나 모발의 천연적 손실을 제한하기 위한, 제2항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도.

**청구항 24**

병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 대상을 치료하기 위한 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위한 복합 제제로서의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 활성 약제.

**청구항 25**

병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 대상을 치료하기 위한 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위한, 제13항에 정의된 바와 같은 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 수단과 조합된 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제.

**청구항 26**

피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키기 위한, 하기 단계를 포함하는 미용 방법의 용도:

- a) 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에), 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 치료 목적 및 미용 목적을 위한 피부 및/또는 모발 복구의 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은, 피부 및/또는 모발 복구의 개선 또는 부스팅에 사용하기 위한, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체를 자극하는 약제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 유럽 및 미국에서 외상성 손상은 사망의 주된 원인이며, 부가적으로 일상적인 의료 과정에서 연간 수백만의 수술 상처가 생성된다(문헌[Sen et al., 2009]). 이들 손상의 치유를 촉진하고 환자에 대한 심미적 영향을 최소화하는 것과 조직 기능의 최대 회복은 임상 치료에 있어서 중요한 관심사로 남아 있다. 건강한 개체에서 경미한 손상은 일반적으로 잘 치유되지만, 더 큰 손상, 또는 연령, 감염, 당뇨병/혈관 질환, 및 암을 포함하는 다양한 생리학적 또는 통상의 질환 상태의 존재는 현재 잘 이해되지 않는 방식으로 치유 과정에 부정적인 영향을 줄 수 있다. 또한, 비후성 반흔형성 및 더 심한 켈로이드 형성을 포함하는 병리학적 반흔형성의 기저 메커니즘은 난해하며, 현재로서는 효율적인 치료 선택이 없다(문헌[Reish and Eriksson, 2008]).

[0003] 인구학적으로, 만성 상처 및 악화된 치유 조건을 겪는 환자의 수는 급속 확산되고 있으며, 인류 건강 및 경제적 관점 양자 모두에 있어서 더욱 더 부담이 될 것이다(문헌[Brem and Tomic-Canic, 2007]). 따라서 치유되지 않는 상처의 새로운 치료법 또는 급성 상처의 복구를 가속시키고 반흔 형성을 감소시키기 위한 새로운 치료법을 발견하는 것이 중요하다.

[0004] 외측 장벽으로서, 피부는 빈번한 세포 및 장벽 손상을 유발하는 다양한 외부 스트레스 인자에 의해 가장 많은 공격을 받는 기관이다. 그러므로, 피부에는 폐혈증을 유발하지 않으면서 손상시에 자신을 보호하고 조직 완전성을 회복시키기 위한 복잡한 메커니즘의 세트가 발달되어 있다. 실험적으로, 그의 접근가능성으로 인해, 피부는 조직 손상에 대한 반응 메커니즘 및 복구 중의 반응 메커니즘을 연구하기 위한 최상의 기관 중 하나이다. 피부에서의 그러한 연구로부터의 발견은 재생 생물학의 신규 근본 원리의 규명에 기여해 왔다. 정상적인 생리학적

조건에서, 기능성 표피 장벽의 회복은 고도로 효율적인 반면에, 더 깊은 진피층의 출생 후 복구는 덜 효율적이며 원래의 조직 구조 및 기능의 실질적인 손실을 동반하는 반흔 형성을 유발한다. 정상적 복구 반응이 적절하게 작동하지 않는 경우, 궤양성 피부 결함(만성 상처) 또는 반흔의 과도한 형성(비후성 반흔 또는 켈로이드)의 2가지 주요 결과가 있다. 이러한 반흔화(Scarification) 및 반복되는 반흔화는 또한 다수의 만성 염증성 장애 또는 자가면역 장애에서, 또는 심지어 자폐 스펙트럼 장애(ASD: Autism Spectrum Disorder)와 같은 특정 정신 장애를 앓는 환자에서의 자가-반흔화(self-scarification)에서 발생하며; 이는 적당한 치료시에 경감되거나 심지어 치료될 수 있지만 피부 발적, 비-심미적 복구가 남는다. 이하 완전히 기재되는 바와 같이 본 발명은, 원래의 천연적 외관, 구조, 기능, 또는 양자 모두의 유의적인 회복을 유발하는 정도로 조직 및 피부 복구를 가속시키고 기능을 개선할 뿐 아니라 조직 및 피부 구조를 개선하기 위한 해결책을 제공한다.

[0005] 피부는 그의 놀라운 재생 능력 및 그의 용이한 접근성으로 인해 재생 과정을 연구하기 위한 매우 흥미로운 패러다임이며, 재생 생물학에서 다수의 근본 과정 원리를 규명했다. 따라서 치료 목적, 즉, 피부의 임의의 손실, 손상, 또는 장애, 예컨대 반흔, 화상, 또는 상처의 치료를 위한 목적 뿐 아니라 미용 목적으로도, 피부를 재생시킬 수 있는 새로운 약제를 동정할 필요성이 당업계에 존재한다. 하기 기술된 바와 같이 본 발명은, 조직 또는 피부의 천연적 재구성 또는 대체를 가속시키기 위해 줄기 세포를 촉진함에 있어서 피부 노화를 지연시키거나 둔화시키기 위한 해결책을 제공한다. 더욱 구체적으로 본 발명은, 천연적 노쇠 또는 유도된 노쇠 사이의 균형을 조직 또는 피부 대체 쪽으로 이동시키며, 이는 줄기 세포의 저장소의 소진의 관찰을 동반하지 않는다.

[0006] 한편, 피부의 중요한 부분은 모발이다. 모발 성장은 진피 세포와 표피 세포 사이의 유도성 상호작용을 필요로 하고 성체 생애 전체에 걸쳐 주기적으로 일어나며, 포유류 신호전달 경로의 연구를 위해 독특하게 접근가능한 시스템을 제공한다. 정상적 모발 성장은 활성 모낭의 모구부(bulb region) 내의 만능 표피 세포의 증식과 분화 사이의 정교한 균형을 필요로 한다. 모낭 표피 세포의 분화의 결함은 전신 탈모증과 같은 모발-손실 질환을 유발할 수 있다(문헌[Ahmad et al., 1998]). 따라서 탈모증과 같은 병리학적 모발 손실의 치료 뿐 아니라 미용 목적의 천연적 모발 성장의 촉진을 위해 모발 성장을 자극할 수 있는 새로운 약제를 동정할 필요성이 당업계에 존재한다.

[0007] 지금까지, 모발 성장을 촉진하기 위한 화합물 또는 식물 추출물에 대한 다수의 주장이 있어 왔으며, 이는 사실상 최상의 경우에 모발 손실의 둔화를 유발할 뿐이다. 그러한 효과를 나타내는 것으로 가장 잘 알려진 화합물은 스테목시딘, 아미넥실, 미녹시딘, 및 피나스테린이다. 예를 들어, 스테목시딘에 관하여, 약 100 명의 환자에서 90 일 내에 평균 1500개의 새로운 모발이 나타났으며, 이는 매일 성장하는 50개 내지 100개의 새로운 모발의 정상 평균에 비교하여 +4%이다. 그러므로, 본 기술 분야의 결과에는 여전히 개선의 여지가 많이 있다. 사실상, 두피 및 모발의 치료의 증점은 시간 경과에 따른 천연적이거나 유도된 모발 디밍(hair deeming) 또는 손실을 둔화시키기 위한 다소 예방적인 것이다. 본 발명자들은 줄기 세포 활성화를 가속시킴에 있어서 이러한 예방적 필요성을 다루는(단독으로, 또는 스테목시딘과 같은 상기 분자와 조합하여) 새로운 부류의 화합물을 동정하였다.

**발명의 내용**

[0008] 상기와 관련하여 본 발명자들은 실제로, 5-하이드록시트리프타민 1B 수용체를 자극하는 약제(즉, 본 명세서에서 플루옥세틴 및 보티옥세틴)가, 마우스에서 피부 손상을 유도한 후에 직접적 또는 간접적으로 피부 재생을 촉발할 수 있으며, 또한 제모된 마우스에서 모발 성장을 촉진한다는 것을 최초로 관찰하고 입증하였다.

[0009] 이들 결과는 매우 유망하며 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시킬 수 있는 새로운 약물 및 화장품의 개발을 위한 기틀을 마련한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0010] 발명의 상세한 설명

[0011] 달리 언급되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학적 용어 및 기술적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 추가로, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 명명법, 및 분자 생물학의 기술, 세포 배양, 및 약리학은 당업계에 주지되고 통상적으로 사용되는 것들이다. 그러한 기술은 문헌에 완전히 설명되어 있다(문헌[Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Eds., John Wiley & Sons, Inc. New York, 2013]; 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 2012] 참조).

[0012] 정의는 명세서 전체에 걸쳐 제공되어 있다.

- [0013] 본 명세서에 기재된 본 발명의 상이한 태양 및 실시 형태에 따라, "대상(subject)" 또는 "숙주"는 세로토닌계 시스템을 보유하는 대상을 지칭하며, 더욱 특히 상기 시스템은 특히 5-하이드록시트립타민 1B 수용체를 포함하는 5-하이드록시트립타민 수용체를 포함한다. 따라서 상기 대상은 바람직하게 동물 및 인간을 포함한다. 한편, 본 발명에 관련하여, 대상은 바람직하게 편두통, 두통, 및/또는 정신 장애, 몇가지 예를 들면 예컨대 우울증, 불안증, 또는 양극성 장애를 앓고 있지 않거나 이에 대한 치료를 받지 않는다.
- [0014] 본 명세서에 포함된 실시예, 및 본 발명의 바람직한 실시 형태를 포함하는 하기 상세한 설명을 참조하여 본 발명을 더 용이하게 이해할 수 있다.
- [0015] 본 발명에 따른 응용
- [0016] 상기 나타난 바와 같이, 본 발명자들은 세로토닌 재흡수의 주지된 저해제인 보티옥세틴 또는 플루옥세틴의 투여가 손상된 마우스의 상처 봉합을 가속시키고 제모 후의 모발 성장을 증가시킨다는 것을 발견하였다. 흥미롭게, 동일한 기간에 대해 평가할 경우에 상처 치유 및 모발 성장은 플루옥세틴에서보다 보티옥세틴에서 더 컸다. 본 발명자들은 이들 효과가 5-HT1BR 세로토닌 수용체를 통해 이들 저해제에 의해 매개되었음을 추가로 확인하였다.
- [0017] 본 발명은 피부 및/또는 모발 복구의 부스터(booster)로서의 그의 치료적 용도를 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 피부 및/또는 모발 복구의 부스팅(boosting)을 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도에 관한 것이다.
- [0018] 더욱 정확하게 본 발명은, 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하도록 의도된 의약품 또는 화장품 조성물의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 피부 및/또는 모발을 복구하거나 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하는 방법에 관한 것이다.
- [0019] 본 명세서에서 피부 및/또는 모발 복구의 "부스터" 또는 "부스팅"은, 살아 있는 대상에서 천연적으로 일어나는 피부 및/또는 모발 복구의 촉진 및/또는 가속화를 의미한다.
- [0020] 본 명세서에서 "피부 복구" 또는 "피부 재생"은, 살아 있는 대상의 피부의 일부인 세포 또는 조직, 예컨대 완전히 성숙한 피부 세포로 분화될 수 있는 줄기 세포의 복구 또는 재생을 의미한다. 이하 실시예에 나타난 바와 같이, 피부 생검 샘플의 재-상피화 및/또는 과립화 조직 형성의 정도를 측정함으로써, 또는 당업계의 임의의 다른 관용적인 방법에 의해, 피부 재생을 평가할 수 있다(문헌[Zhang et al., 2015]; 문헌[Braiman-Wiksmann et al., 2007]). 상기 고찰된 용도는 반흔화 또는 반복되는 반흔화의 치료를 포함한다. 이들 반흔은 자해성일 수 있거나, 만성 염증성 장애 또는 자가면역 장애로부터 기인할 수 있다. 일 실시 형태에서, "자가-반흔화"는 도안, 그림, 또는 단어를 피부에 스크래칭(scratching)하거나, 에칭(etching)하거나, 버닝(burning)하거나, 피상적으로 절개하는 것인, 영구적 신체 개조(permanent body modification)로서 문신이다. 다른 실시 형태에서 본 발명은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 5-HT1BR 활성화제의 적합한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 특정 정신 장애, 또는 ASD를 앓는 환자에서 자해 피부 병변(SISL: self inflicted skin lesion)의 치료의 용도 또는 방법에 관한 것이다. 이는 더욱 구체적으로 강박성(compulsive) 및 충동성(impulsive) 피부 피킹(skin picking); 충동 조절 장애; 강박 스펙트럼 장애(obsessive compulsive spectrum disorder); 발모벽; 접촉성 피부염(dermatitis art facta); 인공 피부염; 찰상성 여드름; 및 신경성 및 심인성 찰과상을 나타내는 환자에서의 투여에 관한 것이다. 특이적 실시 형태에서, 치료는 전신적 또는 국부적이며, 예를 들어 플루옥세틴 또는 보티옥세틴과 같은 5-HT1BR 활성화제로 이전에 치료하지 않은 환자에게 적용된다.
- [0021] 이하 완전히 기재되는 바와 같이, 본 발명은 조직 및 피부의 원래의 천연적 외관, 구조, 기능, 또는 이들 3가지를 유의적으로 회복시키는 유의적인 정도로 조직 및 피부 복구를 가속시키고 기능을 개선할 뿐 아니라 조직 및 피부 구조를 개선하기 위한 해결책을 제공한다.
- [0022] 상기 정의된 SISL 환자에게 적용될 때, 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 상기 화합물의 전신 투여와 조합되어, 패치, 크림, 연고, 밴드-에이드, 또는 반창고의 형태로 피부의 국부 치료로서 투여될 수 있다. 그러므로 그것은 본 명세서에 정의된 약제의 국부 투여용 제1 제품 및 본 명세서에 정의된 약제의 전신 투여용 제2 제품을 포함하는 키트(kit)에 관한 것이며, 여기에서 제1 및 제2 제품 양자 모두는 환자에 의한 동시, 별도 또는 부수적 사용을 위해 포장된다.
- [0023] 일반적인 실시 형태에서 본 발명은, 조직, 모발, 또는 피부의 천연적 재구성 또는 대체를 가속시키기 위해 줄기

세포를 촉진함에 있어서 피부 또는 모발 노화를 지연시키거나 둔화시키기 위한, 플루옥세틴 또는 보티옥세틴과 같은 5-HT1BR 활성화제를 제공한다. 더욱 구체적으로 본 발명은, 천연적 노쇠 또는 유도된 노쇠 사이의 균형을 조직 또는 피부 대체 쪽으로 이동시키며, 이는 줄기 세포의 저장소의 소진의 관찰을 동반하지 않는다. 본 태양에서 본 발명은, 원래의 천연적 외관, 구조, 기능, 또는 이들 3가지를 유의적으로 회복시키는 정도로 기능을 개선할 뿐 아니라 조직, 모발, 또는 피부 구조를 개선하기 위해 조직, 모발, 또는 피부 복구를 가속시키는 방법에 관한 것이다.

[0024] 본 명세서에서 "조직, 모발, 또는 피부의 원래의 천연적 외관, 구조, 기능(또는 이들 3가지)를 유의적으로 회복"은, 예를 들어 소정 기간 후에 모발의 수를 적어도 4%, 5%, 또는 10% 만큼 증가시키는 것, 모발 손실의 속도를 적어도 10% 또는 20% 만큼 둔화시키는 것, 리들(riddle)의 깊이를 적어도 10%, 20%, 또는 심지어 30% 만큼 감소시키는 것, 조직 기능을 적어도 10%, 20%, 또는 심지어 30% 만큼 회복시키는 것을 의미한다.

[0025] 본 명세서에서 "모발 복구" 또는 "모발 재생"은, 살아 있는 대상의 모발의 일부인 세포 또는 조직의 복구 또는 재생을 의미한다. 더욱 특히 모발 복구 또는 재생은 모발 성장에 의해 일어날 수 있다.

[0026] 본 명세서에서 용어 "모발 성장"은, 신체의 임의의 부분 상에서, 살아 있는 대상에서의 모발 생성 또는 발생의 유지, 유도, 또는 자극으로서 정의된다. 이 용어는 부족한 모발 성장, 모발 주기의 생장기의 연장, 및/또는 연모(vellus hair)의 종모(terminal hair)로의 전환을 포함할 수 있다. 그러나 모발 크기 및/또는 모발 길이의 증가가 항상 모발 성장과 연계되는 것은 아니다. 이하 실시예에 나타난 바와 같이, 모발 성장은 피부색의 평가에 의해, 또는 당업계의 임의의 다른 관용적인 방법에 의해 평가될 수 있다(문헌[Muller-Rover et al., 2001]).

[0027] 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 피부 및/또는 모발 복구 또는 재생은 대상에서의 외부 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애(impairment)에 의해 유도되거나, 다시 말해서, 대상에서 의도적으로 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애와 연계된다.

[0028] 따라서, 본 발명에 관련하여, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 대상에 내재하거나, 상기 대상에서 자발적으로 유도될 수 있다. 예를 들어, 대상은 (내재적으로) 병리학적 병태를 앓고 있을 수 있으며 상기 병태로부터 기인하는 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하기를 원하거나, 대상은 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있지 않으며 천연적 피부 및/또는 모발 복구가 촉진되도록 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 (자발적으로) 유도하기를 원한다.

[0029] 특정 일 태양에서 본 발명은, 모발 손실을 둔화시키기 위한, 본 명세서에 정의된 약제의 용도 또는 그의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 치료하지 않은 대상과 비교하여 +4% 초과 모발 수의 증가는 당업계에서 모발 손실의 유의적 둔화로서 간주된다. 이는 시간 경과에 따른 천연적 및 유도된 모발 디밍(deeming) 또는 손실을 포함한다. 그것은 또한, 조직, 모발, 또는 피부 내의 줄기 세포 활성화를 가속시키기 위한 방법 또는 상기 약제의 용도에 관한 것이다. 줄기 세포의 저장소의 소진을 동반하지 않는 그러한 동원은 본 발명에 따른 용도, 방법, 및/또는 조성물을 수주, 수개월, 또는 심지어 수년 동안 적용하는 것을 가능하게 한다.

[0030] 모발에 대하여, 동일한 제품 또는 패키지로서의 별도의 제품에서 상기 방법 및 용도를 모발 강도 또는 교체에 대해 유익한 작용을 나타내는 것으로 당업계에 공지된 임의의 모든 활성 성분 또는 보충제와 조합할 수 있다. 이들 성분은, 예를 들어 스테코시딘, 아미넥실, 미녹시딘, 또는 피나스테린 뿐 아니라 아연 아연, 마그네슘, 비타민, 또는 아미노산, 예컨대 아르기닌, 또는 천연 추출물일 수 있다. 본 발명은 또한 5HT1BR 활성화제에 대해 무경험인 환자에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 약제의 전신 투여를 포함한다. 하기 상술되는 바와 같이, 상기 전신 약제는 혈액 뇌 장벽(BBB: blood brain barrier)을 통과하지 않도록 바람직하게 제형화되거나 개조된다. 모든 환자에 대해 본 명세서에 정의된 바와 같은 국부 치료 제품과 함께 전신 투여 제품을 포장할 수 있다.

[0031] 피부에 대하여, 동일한 제품 또는 패키지로서의 별도의 제품에서 상기 방법 및 용도를 피부 강도, 인장, 수화, 또는 교체에 유익한 작용을 나타내는 것으로 당업계에 공지된 임의의 모든 활성 성분 또는 보충제와 조합할 수 있다. 이들 성분은, 예를 들어 히알루론산, 비타민, 아미노산, 예컨대 아르기닌, 또는 천연 추출물일 수 있다. 본 발명은 또한 5-HT1BR 활성화제에 대해 무경험인 환자에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 약제의 전신 투여를 포함한다. 하기 상술되는 바와 같이, 상기 전신 약제는 혈액 뇌 장벽(BBB)을 통과하지 않도록 바람직하게 제형화되거나 개조된다. 모든 환자에 대해 본 명세서에 정의된 바와 같은 국부 치료 제품과 함께 전신 투여 제품을 포장할 수 있다.

[0032] 상기 제품, 또는 제품의 패키지는 또한, 심층 복구가 요구되는 조직, 예컨대 중증 화상 또는 상처, 또는 욕창(bedscar)과 같은 반복되는 상처에, 특히 고령자 또는 침상에 고정된 사람에서 그것이 세포괴사로 진행하기 전

에 사용할 수 있다. 국부 투여용 제품은 피부 이식이 필요한 유의적인 영역에, 또는 두피 이식을 받는 환자에서, 전처리, 후처리, 또는 양자 모두로서 적용된다.

[0033] 다른 특정 태양에서 본 발명은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 약제의 전신 투여, 또는 생착 전, 후, 또는 양자 모두에 피부, 조직, 또는 두피의 생착을 수용하는 영역에서의 국부 투여를 포함한다. 일 실시 형태에서는 또한, 피부 또는 두피와 같은 이식편 재료(graft material)를 수술 전에 상기 약제로 전처리할 수 있다.

[0034] 본 출원에서, 용어 "패키지", "패키지 제품", 및 "포장된 제품"은 호환적으로 사용된다.

[0035] 다른 특정 태양에서 본 발명은, 본 발명의 화합물이 단독으로, 또는 상기 화합물의 전신 투여와 조합되어, 패치, 크림, 연고, 밴드-에이드, 또는 반창고의 형태로 피부의 국부 치료로서 투여될 수 있는 키트 또는 패키지를 포함한다. 그러므로 그것은 본 명세서에 정의된 약제의 국부 투여용 제1 제품 및 본 명세서에 정의된 약제의 전신 투여용 제2 제품을 포함하는 키트 또는 패키지에 관한 것이며, 여기에서 제1 및 제2 제품 양자 모두는 동시, 별도 또는 부수적 사용을 위해 포장되고; 여기에서 제1 제품은 생착 전, 후, 또는 양자 모두에 피부, 조직, 또는 두피의 생착을 수용하는 영역에서의 국부 투여용으로 제형화되고, 제2 제품은 치료하고자 하는 영역에서의 피하(sc) 주사 또는 경구 경로와 같은 전신 투여용으로 제형화된다. 일 실시 형태에서는 또한, 피부 또는 두피와 같은 이식편 재료를 수술 전에 상기 약제로 전처리할 수 있으며, 제3 제품으로서 패키지 내에 첨가할 수 있다. 본 발명은 또한, 상기 언급된 바와 같이 제1 및 제3 제품 또는 제2 및 제3 제품을 포함하는 키트 또는 패키지 제품에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 피하 투여용으로 제형화된, 플루옥세틴 또는 보티옥세틴과 같이 5-HT1BR을 자극하는 약제 및 사전-함유(pre-containing) 주사기 또는 빈 주사기를 포함하는, 상기 언급된 바와 같은 제3 제품에 관한 것이다. 상기 제3 제품은 상기 자극제로 충전된 주사기(이하 "사전-함유 주사기"라고 칭함) 또는 빈 주사기를 포함할 수 있다. 이 제품은 환자에 대한 생착 전에 이식편의 생체의 전처리에, 또는 수술 시행 전에 공여자 대상 또는 환자 상의 이식할 영역에서의 이식편의 생체내 제조에 사용할 수 있다.

[0036] 본 발명은 조직, 모발, 또는 피부의 원래의 천연적 외관, 구조, 또는 기능, 또는 이들 3가지(외관, 구조, 및 기능)를 유의적으로 회복시키는 정도로 조직, 모발, 또는 피부 복구를 가속시키거나, 조직, 모발, 또는 피부 기능을 개선하거나, 조직, 모발, 또는 피부 구조를 개선하기 위한 유효량으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 5-HT1BR을 자극하는 약제를 포함하는 "사전-함유 주사기"에 관한 것이다. 일 태양에서, 주사기 내에 함유된 유체는 피하 투여용으로 제형화된다. 일 실시 형태에서 이 패키지는 자극제 플루옥세틴 또는 보티옥세틴을 포함한다. 본 발명은 또한, 조직, 모발, 또는 피부의 원래의 천연적 외관, 구조, 또는 기능, 또는 이들 3가지(외관, 구조, 및 기능)를 유의적으로 회복시키는 정도로 조직, 모발, 또는 피부 복구를 가속시키거나, 조직, 모발, 또는 피부 기능을 개선하거나, 조직, 모발, 또는 피부 구조를 개선하기 위한 유효량으로 본 명세서에 정의된 약제를 포함하는 사전-함유 주사기를 포함한다. 바람직하게, 본 명세서에 상기 정의된 바와 같이 주사기 내의 약제는 플루옥세틴 또는 보티옥세틴이며; 주사기는 적어도 6개, 12개, 또는 24개의 사전-함유된 주사기를 포함하는 패키지로 제공될 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 "조직, 모발, 또는 피부의 원래의 천연적 외관, 구조, 또는 기능(또는 이들 3가지)를 유의적으로 회복"은, 예를 들어 소정 기간 후에 모발의 수를 적어도 4%, 5%, 또는 10% 만큼 증가시키는 것, 모발 손실의 속도를 적어도 10% 또는 20% 만큼 둔화시키는 것, 리들의 깊이를 적어도 10%, 20%, 또는 심지어 30% 만큼 감소시키는 것, 조직 기능을 적어도 10%, 20%, 또는 심지어 30% 만큼 회복시키는 것을 의미한다.

[0038] 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 대상에서 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 병리학적 병태로부터 기인한다. 이 경우에, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 "병리학적"이라고 한다.

[0039] 이러한 바람직한 실시 형태에서, 본 발명은 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 관한 것이다.

[0040] 본 명세서에서 "치료하는"은, 요법에 개입하고/하거나 그로부터 기인하는 것들을 포함하는 결핍, 기능부전, 질환, 또는 다른 유해 과정을 예방, 완화, 저해, 또는 치료하는 것을 의미한다.

[0041] 용어 "병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애"는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애로부터 기인하지 않는 임의의 유형의 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 포함한다. 이러한 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 상기 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 대상의 건강 및/또는 완전성에 영향을 준다. 예를 들어, 피부 및/또는 모발의 병리학적 손실, 손상 또는 장애는 질환 또는 장애로부터, 및/또는 피부 및/또는 모발에 대한 외상 또는 손상으로부터 기인할 수 있다. 후자의 경우에, 상기 외상 또는 손상은 바람직하게 실질적이다. 한편, 상기 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 본 명세서에서 "수동적 피부 및/

또는 모발 손실, 손상 또는 장애"라고도 지칭되는데, 이는 그것이 대상에 내재하기 때문이다(즉, 자발적으로 유도되지 않음).

- [0042] 병리학적 피부 손실, 손상 또는 장애의 예는 피부 발적 또는 동통, 피부 자극, 수포, 상처(예컨대 개방 상처, 봉합 상처, 급성 상처, 또는 만성 상처), 화상, 농양, 욕창 및/또는 피부 궤양을 제한 없이 포함한다.
- [0043] 상처는 본 발명에 따라 복구하기에 특히 바람직한 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애이다. 따라서 바람직하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 상처를 복구하거나 치유하거나 복구를 부스팅하기 위한 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 상처를 복구하거나 치유하거나 복구를 부스팅하도록 의도된 의약품의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 상처를 복구하거나 치유하거나 복구를 부스팅하는 방법에 관한 것이다.
- [0044] 병리학적 모발 손실, 손상 또는 장애의 예는 탈모증 및 관련 장애를 제한 없이 포함한다. 더욱 특히 탈모증은 모발이 정상적으로 존재하는 피부 영역에서의 부분적 또는 전체적인 모발의 병리학적 손실을 지칭한다. 그것은 전형적으로, 예를 들어 유전적 인자, 국부 또는 전신 질환, 열성 병태, 호르몬 문제, 및 약물의 2차적 효과의 결과로서 모발 주기(pilar cycle)가 교란되는 경우에 발생한다. 가장 빈번한 현상은 세포 증식의 중단으로 인한 모발 성장 주기 또는 생장기의 단축이다. 이는 퇴행기의 조기 개시, 및 결과적으로 휴지기 중의 많은 수의 모발을 유발하며, 그 동안에 모낭이 진피 유두로부터 탈리되고 모발이 빠진다. 탈모증은 유전적 인자, 노화, 국부 및 전신 질환, 열성 병태, 정신적 스트레스, 호르몬 문제, 및 약물의 2차적 효과를 포함하는 많은 수의 병인을 가지고 있다. 상이한 유형의 탈모증이 동정되었으며, 이는 안드로겐 탈모증, 전두 탈모증, 전신 탈모증, 모낭염 탈모증(alopecia barbae), 점액성 탈모증, 폐경후 탈모증, 임신후 탈모증, 질환-유도 탈모증(예를 들어 감염, 피부 질환, 종양, 내분비 장애, 대사성 장애, 영양 장애로부터 기인함), 약물-유도 탈모증(예를 들어 화학요법으로부터 기인하는 의원성 탈모증이라고도 공지됨), 독성 탈모증, 스트레스-유도 탈모증, 반흔성 탈모증 또는 반흔형성 탈모증, 원형 탈모증 또는 가성 독발, 선천성 탈모증, 생장기 탈모, 휴지기 탈모, 견인성 탈모증, 및 발모벽을 제한 없이 포함한다.
- [0045] 탈모증은 본 발명에 따라 복구하거나 치료하기에 특히 바람직한 병리학적 모발 손실, 손상 또는 장애이다. 따라서, 바람직하게 본 발명은 이를 필요로 하는 대상에서 탈모증을 치료하거나 복구하기 위한 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 그것은 또한 이를 필요로 하는 대상에서 탈모증을 치료하거나 복구하기 위해 사용하기 위한 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 탈모증을 치료하거나 복구하는 방법에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명에 따른 더욱 특히 바람직한 탈모증은 두피의 염증을 수반하는 탈모증, 예컨대 반흔형성 탈모증이다.
- [0047] 다른 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 대상에 적용된 의도적인 작용으로부터 기인한다. 이 경우에, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 "유도된다"고 한다.
- [0048] 바람직하게, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 대상에서 유도된다(예를 들어, 기계적으로). 실제로, 본 발명자들은 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 5-HT1 BR-자극제의 투여와 조합하여 수행하는 경우에 피부 및/또는 모발의 복구를 크게 가속시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애, 예컨대 피부 노화 또는 천연적 모발 손실을 단지 약화시키고/시키거나 대응하고자 한다면 이러한 바람직한 실시 형태가 특히 유리하다.
- [0049] 이러한 바람직한 실시 형태에서 본 발명은, 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하기 위한 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다.
- [0050] 본 명세서에서 용어 "유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애"는, 천연적 과정으로부터 기인하지 않으며 대상의 건강 및/또는 완전성에 영향을 주지 않거나 실질적으로 영향을 주지 않는 임의의 유형의 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 포함한다. 즉, 대상은 병리학적 피부 손실, 손상 또는 장애를 앓지 않는다. 바람직하게, 대상은 건강하다.
- [0051] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 병리학적 피부 손실, 손상 또

는 장애, 또는 자해 피부 병변(SISL)을 앓고 있는 대상에서 유도된다(예를 들어, 기계적으로). 이 경우에 본 발명은, 상기 정의된 바와 같은 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애, 또는 SISL을 앓고 있는 대상에서 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하기 위해 사용하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 관한 것이다.

- [0052] 한편, 상기 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 본 명세서에서 "능동적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애"라고도 지칭되는데, 이는 그것이 대상에게 자발적으로 유도되기 때문이다(즉, 상기 대상에 내재하지 않음).
- [0053] "유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애"는 기계적 및/또는 물리적 수단, 예컨대 찰상, 절개, 주사, 천공, 박리, 모발 탈모 또는 제모, 전기 자극, 레이저, 모발 또는 피부 이식, 또는 수술을 사용함으로써 얻어질 수 있다.
- [0054] 본 발명의 이러한 목적에 적합한 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 수단의 예는 미세-찰상 또는 미세피부찰상과 같은 찰상, 미세-절개와 같은 절개, 미세주사와 같은 주사, 미세천공과 같은 천공, 박리, 모발 탈모 또는 제모, 전기 자극, 레이저, 모발 또는 피부 이식, 수술, 및 이의 조합을 제한 없이 포함한다.
- [0055] 더욱 특히 "유효량"은, 본 발명의 약제가 그것이 나타내는 효과, 즉, 상기 기재된 바와 같이 평가될 수 있는 피부 및/또는 모발 복구를 제공하기에 충분한 양으로 투여됨을 의미한다. 예를 들어, 상기 5-HT1 BR-자극제는, 특히 상기 약제가 경구 투여되는 경우, 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 바람직하게 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 더욱 바람직하게 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 가장 바람직하게 약 18 mg/kg으로 이루어진 유효량으로 대상에게 투여될 수 있다. 그러나, 다른 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 5-HT1 BR-자극제는, 특히 상기 약제가 국소 투여되는 경우, 약 0.5 μM 내지 약 100 μM, 바람직하게 1 μM 내지 약 50 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 25 μM, 가장 바람직하게 약 10 μM로 이루어진 유효량으로 대상에게 투여될 수 있다. 당업계의 일상적 방법에 의해 전달할 5-HT1 BR-자극제의 목적하는 양을 결정하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0056] 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제는 또한 부가적인 활성 약제(들)를 포함할 수 있는 치료 조성물 또는 화장품 조성물에 채용될 수 있다.
- [0057] 따라서, 다른 태양에서 본 발명은, 피부 및/또는 모발 복구의 부스터로 사용하기 위한 치료 조성물을 추가로 제공하며, 여기에서 상기 조성물은 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 적어도 하나의 허용되는 부형제를 포함한다. 구체적으로, 상기 조성물은 피부 및/또는 모발 복구의 부스팅; 또는 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 복구; 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애(예컨대 탈모증)의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0058] 더욱 정확하게 본 발명은, 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 치료하거나, 복구하거나, 복구를 부스팅하도록 의도된 의약품의 제조를 위한 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0059] 다른 태양에서 본 발명은, 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하거나, 피부 및/또는 모발을 복구하거나, 피부 및/또는 모발을 재생시키기 위한, 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 적어도 하나의 허용되는 부형제를 포함하는 화장품 조성물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0060] 그것은 또한 피부 및/또는 모발의 재생, 또는 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 복구 또는 복구의 부스팅을 위한, 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 적어도 하나의 허용되는 부형제를 포함하는 화장품 조성물의 용도를 제공한다.
- [0061] 더욱 정확하게 본 발명은, 피부 및/또는 모발을 재생시키거나, 비-병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하거나, 복구를 부스팅하도록 의도된 화장품 조성물의 제조를 위한, 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0062] 다시 말해서 본 발명은, 상기 조성물의 유효량을 상기 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 피부 및/또는 모발을 재생시키거나, 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하거나, 복구를 부스팅하는 미용 방법에 관한 것이다.
- [0063] 상기 조성물에 포함되는 "허용되는 부형제"는 비활성 또는 불활성이며, 따라서 그것은 생리학적 작용을 나타내지 않으므로 비독성 구성요소이고, 저장-수명, 적용 부위에서의 체류 시간, 소비자 수용성 등과 같은 상기 조성물의 특성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 부형제는 생리학적으로 상용성인 계면활성제(양이온성, 음

이온성, 또는 중성); 표면 안정화제; 다른 인헨서, 예컨대 방부제, 습윤제, 또는 유화제; 용매; 완충제; 염 용액; 분산 매질; 등장화제 및 흡수 지연제 등을 제한 없이 포함한다.

[0064] 특히 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 조성물은 피부 및/또는 모발 복구를 또한 촉진할 수 있는 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 포함한다. 그러한 약제는 당업계에 주지되어 있다.

[0065] 피부 및/또는 모발 복구를 위한 본 발명의 목적을 위해 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제와 함께 적합한 활성 약제의 비제한적 예는, 산화방지제, 예컨대 리포좀성 아스코르빌 팔미테이트, 소듐 아스코르빌 포스페이트(INCI), 유비퀴놀(즉, 조효소 Q10), 리포산, 예컨대 알파-리포산(ALA), 요산, 예컨대 페룰산, 카로틴 (예를 들어 베타-카로틴), 루테인, 리코펜, 셀레늄, 커피산, 케르세틴, 루틴, 부틸하이드록시아니솔(BHA), 부틸하이드록시톨루엔(BHT), 과일산(AHA 산), 예컨대 글리콜산 및 락트산; 비타민, 그의 전구체 및 유도체, 예컨대 비타민 E(a-토코페롤, 이는 또한 산화방지제임) 및 그의 유도체 토코페릴 아세테이트, 비타민 A(아스코르브 산, 이는 또한 산화방지제임), 레티노이드, 예컨대 레티노산 및 레티놀, 비타민 B2(리보플라빈), 비타민 B3(니아사이드 및 니아신아미드), 프로비타민 B5(판토텐올), 비타민 B5(판토텐산), D-칼슘 판토텐네이트, 비타민 B6 (피리독신), 피리독신 하이드로클로라이드, 비타민 B8(바이오틴), 비타민 B9(엽산), 비타민 B10(파라-아미노벤조산), 비타민 B12(코발라민), 비타민 C(또한 산화방지제), 이노시톨, 미오-이노시톨; 식물 호르몬, 예컨대 피토크스트로겐, 옥신, 에틸렌, 자스몬산(JA), 브라시노스테로이드(BR), 및 스트리고락톤(SL); 펩티드, 예컨대 글루타티온(또한 산화방지제), 콜라겐, 엘라스틴, 밀 추출물; 필수 및 비-필수 아미노산; 필수 지방산, 예컨대 리놀레산 및 알파리놀레산; 아젤라산; 5-리폭시게나제 저해제; 티로시나제 저해제; 모발 매트릭스 세포 활성화제, 예컨대 특허 출원 제US20020052498호(원용에 의해 포함됨)에 기재된 화합물 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 예컨대 특허 출원 제US20040071647호(원용에 의해 포함됨)에 기재된 것들; 미량 원소, 예컨대 구리, 아연, 셀레늄(또한 산화방지제), 망간, 및 규소; 및 그의 조합을 포함한다.

[0066] 더욱 특히 피부 복구를 촉진하는 것으로 공지된 활성 약제는 코르티스테로이드, 알로에 베라(*Aloe Vera*), 히포페람노이드데스 L. (*Hippophaerhamnoides L.*), 카타란투스 로제우스 플랜트(*Catharanthus roseus plant*), 리코포디움 세라툼(*Lycopodium serratum*), 세사뭄 인디쿰(*Saesamum indicum*), 라디스파에오니아에(*Radixpaeoniae*), 모린다 시트리폴리아 린(*Morinda citrifolia Linn*), 테르미나 리아벨리리카 Roxb(*Termina liabelliricaRoxb*), 모링가오라이페라 린(*Moringaoleifera Linn*)으로부터의 식물 추출물, 날트렉손, 플라스민, 테옥시리보뉴클레아제와 혼합된 플라스민, 피브린, 질산은, 성장 인자, 에카베트 소듐, 태반 추출물, 트롬빈, 베카플레르민, 및 그의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0067] 더욱 특히 모발 복구를 촉진하는 것으로 공지된 활성 약제는 혈관확장제, 예컨대 미녹시딜 및 특허 출원 제 US20040157856호 및 제US20050053572호(모두 원용에 의해 포함됨)에 기재된 화합물; 항-안드로젠, 예컨대 피나스테라이드 및 특허 출원 제US20060009430호, 제US20060009427호, 제US20050085467호, 제US20050118282호, 제US20060009429호, 제US20030007941호, 제US20030073616호, 및 제EP0279010호(모두 원용에 의해 포함됨)에 기재된 화합물; 혈관확장제 및 항-안드로젠 양자 모두로서 작용하는 약제, 예컨대 특허 출원 제US20060052405호, 제US20050123577호, 제US6447762호(모두 원용에 의해 포함됨)에 기재된 화합물; PUVA 요법과 조합되는 경우의 소랄렌; 접촉성 알러지원, 예컨대 디니트로클로로벤젠(DNCB), 스쿠아르산 디부틸에스테르(SADBE), 및 디펜사이프론(DPCP), 및 그의 조합을 제한 없이 포함한다.

[0068] 본 발명의 목적을 위해 5-HT1 BR-자극제 및 활성 약제의 적당한 조합을 선택하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.

[0069] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 상기 기재된 바와 같은 활성 약제와 조합하는 것이 특히 유리하다.

[0070] 따라서, 피부 및/또는 모발 복구를 필요로 하는 대상에서 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위한 복합 치료 제제로서 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 활성 약제를 제공하는 것은 본 발명의 다른 태양이다.

[0071] 구체적으로, 이러한 조합된 제품은 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애(예컨대 탈모증)을 복구하거나 치료하기 위해 사용하기 위한 것이다.

[0072] 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.

[0073] 다른 태양에서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 대상을 치료하기 위한 미용 또는 치료 방법에 관한 것이다:

- [0074] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0075] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 투여하는 단계.
- [0076] 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0077] 이러한 특정 태양에서, 대상은 피부 및/또는 모발 복구를 필요로 할 수 있다. 대안적으로, 대상은 건강할 수 있거나, 적어도 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애를 앓지 않는다. 바람직하게, 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0078] 특정 실시 형태에서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하거나 피부 및/또는 모발을 재생시키기 위한 미용 방법에 관한 것이다:
- [0079] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0080] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 투여하는 단계.
- [0081] 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0082] 이러한 특정 실시 형태에서, 대상은 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애를 앓지 않는다. 바람직하게, 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다. 더욱 바람직하게, 대상은 건강하다.
- [0083] 다른 특정 실시 형태에서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 대상에서 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애를 복구하거나 치료하기 위한 치료 방법에 관한 것이다:
- [0084] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0085] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 투여하는 단계.
- [0086] 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0087] 이러한 특정 실시 형태에서, 대상은 상기 정의된 바와 같은 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애를 앓는다. 그러나, 바람직하게, 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0088] 이하 실시예에 예시된 바와 같이, 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 외부 수단과 조합하는 것 또한 유리할 수 있다.
- [0089] 상기 외부 수단은, 예를 들어 기계적 및/또는 물리적 수단, 예컨대 찰상, 절개, 주사, 천공, 박리, 모발 탈모 또는 체모, 전기 자극, 레이저, 모발 또는 피부 이식 또는 수술이다.
- [0090] 따라서, 대상에서의 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위해, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 외부 수단을 제공하는 것은 본 발명의 다른 태양이다.
- [0091] 다시 말해서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- [0092] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0093] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.
- [0094] 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 바람직한 수단은 상기 기재된 바와 같다.
- [0095] 이러한 특정 태양에서, 대상은 상기 정의된 바와 같은 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있으므로, 대상은 피부 및/또는 모발 복구를 필요로 할 수 있다. 바람직하게, 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0096] 다른 태양에서 본 발명은,
- [0097] - 수동적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애, 예컨대 피부 발적 또는 동통, 피부 자극, 수포, 상처,

화상, 농양, 욕창 및/또는 피부 궤양, 또는 탈모증과 관련하여, 또는

- [0098] - 상기 기재된 바와 같은 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 수단에 의한 능동적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애와 관련하여,
- [0099] 피부 및/또는 모발 복구의 부스터로서의, 또는 피부 및/또는 모발을 복구하거나 재생시키기 위한 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도에 관한 것이다.
- [0100] 이러한 후자의 경우에 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 대상에서 피부 및/또는 모발을 재생시키거나 복구하거나 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하기 위한 미용 방법에 관한 것이다:
- [0101] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0102] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.
- [0103] 상기 수단은 상기 기재된 바와 같다.
- [0104] 이러한 실시 형태에서, 대상은 건강할 수 있거나 적어도 병리학적 피부 손실, 손상, 또는 장애를 앓지 않는다. 바람직하게, 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0105] 본 발명에 따른 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 또는 조성물을 개체에게 투여하는 방법은 당업자에게 주지되어 있다. 그러한 방법은 비경구 투여(예를 들어, 피내, 정맥내, 피하 등) 또는 국소 적용(예를 들어, 상처, 화상 등과 같은 피부 영역 상에, 또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 나타내는 피부 상에)을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0106] 본 명세서에서는 관심의 대상인 부위에 대한 국부 투여가 특히 바람직하며, 본 명세서에서 상기 부위는 바람직하게 피부 및/또는 모발을 복구하고자 하는 피부이지만(즉, 국소 투여), 경구 투여 또한 본 발명의 목적에 적합하다. 국소 투여가 더욱 더 특히 바람직하다.
- [0107] 따라서, 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 또는 조성물은 바람직하게 본 발명의 목적에 적합한 형태이다. 예를 들어, 상기 약제 또는 조성물은 비경구, 경구(즉, 경장 또는 구강으로), 또는 국부 투여(예를 들어 국소 투여)에 적합한 형태, 예컨대 액체 현탁액, 고체 투여형(과립, 환제, 캡슐, 또는 정제), 또는 페이스트 또는 겔일 수 있다.
- [0108] 국소 적용의 경우, 본 발명의 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 또는 조성물은 수성 또는 오일 성 용액 또는 로션-유형 또는 세럼-유형 분산액, 실리콘상 중의 수성상의(W/Si), 수성상 중의 지방상의(O/W: 수중유 에멀전), 또는 역으로, 지방상 중의 수성상의(W/O: 유중수 에멀전) 분산에 의해 얻어진, 액체 또는 반-액체 주도를 나타내는 밀크-유형 에멀전, 또는 크림-유형 또는 겔-유형 연성 주도를 나타내는 수성 또는 무수 현탁액 또는 에멀전, 또는 미세캡슐 또는 미립자, 또는 이온성 및/또는 비-이온성-유형 소포형 분산액, 또는 포말의 형태를 나타낼 수 있다. 이들 약제 또는 조성물은 당업계의 관용적인 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 5-HT1 BR-자극제 또는 조성물은 모발에 대한 세정, 보호, 치료, 또는 관리를 위한 샴푸, 또는 피부에 대한 세정, 보호, 치료, 또는 관리를 위한 크림(예를 들어, 데이 크림, 나이트 크림, 메이크업 리무버 크림, 파운데이션 크림, 선스크린 크림)의 형태 뿐 아니라, 액체 파운데이션, 메이크업 리무버 밀크, 바디 보호 또는 관리 밀크, 선스크린 밀크, 피부관리 로션, 겔 또는 포말, 예컨대 세정 로션, 선스크린 로션, 인공 태닝 로션, 목욕용 조성물, 예를 들어 살균제를 포함하는 탈취제 조성물, 애프터웨이브 겔 또는 로션, 제모제 크림일 수 있다.
- [0110] 본 발명에 따른 5-HT1 BR-자극제 또는 조성물은 또한, 예를 들어 스틱, 압축 분말, 세정 비누 또는 바의 형태인 분말 또는 비-분말 고체 제제로 구성될 수 있다. 그것은 또한 피부 또는 모발 상의 국부화 적용을 가능하게 하는 패치, 브러쉬, 및 어플리케이터(applicator)로서 제공될 수 있다. 그것은 관리 제품 또는 메이크업 제품으로 사용될 수 있다.
- [0111] 본 발명에 따른 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 또는 조성물의 투여 계획은 연령, 체중, 및 복구하고자 하는 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 중증도에 따라 당업자에 의해 조정될 수 있다.
- [0112] 따라서, 본 발명에 따른 5-하이드록시 트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR) 또는 조성물은, 바람직하게 약 6 주의 기간

동안(특히 플루옥세틴과 같은 지효성 5-HT1 BR-자극제의 경우), 또는 약 12 일의 기간 동안(특히 보티옥세틴과 같은 속효성 5-HT1 BR-자극제의 경우) 일 1회 투여될 수 있다.

- [0113] 본 발명에 따른 치료적 응용
- [0114] 더욱 특히 본 명세서에는, 이를 필요로 하는 환자에서, 또는 다시 말해서, 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있거나 이를 앓을 위험이 있는 환자에서, 피부 및/또는 모발 복구를 자극하기 위한 신규 치료 약물로서 5-HT1 BR 활성을 자극하는 약제를 사용하는 것이 제안된다.
- [0115] 따라서, 이러한 태양에서 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구의 부스팅 및/또는 촉진 및/또는 가속에서의 치료적 용도를 위한, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 복구 및/또는 치료에서의 용도를 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 관한 것이다.
- [0116] 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키도록, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 치료하고/하거나 복구하도록 의도된 의약품의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다.
- [0117] 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키는 치료 방법, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하고/하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0118] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하는", "치료", 또는 "치료하다"는 특히 요법에 개입하고/하거나 그로부터 기인하는 것들을 포함하는 결핍, 기능부전, 질환, 또는 다른 유해 과정을 예방, 완화, 저해, 또는 치료하는 것을 포함한다.
- [0119] 본 발명의 치료적 태양과 관련하여, "이를 필요로 하는 대상"은 더욱 특히 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키는 요법을 필요로 하거나 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애에 대한 치료가 필요한 상기 정의된 바와 같은 대상을 지칭함을 이해해야 하며; 다시 말해서, 상기 대상은 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시킴으로써 치료할 수 있는 질환, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓는다. 바람직하게, 상기 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0120] 상기 언급된 바와 같이, 본 조성물의 병리학적 용도에 관련하여 "이를 필요로 하는 대상"은 특정 정신 장애, 예컨대 자폐 스펙트럼 장애(ASD)를 앓는 환자일 수 있다.
- [0121] 이들 환자는 실제로 강박성 및 충동성 피부 피킹; 충동 조절 장애; 강박 스펙트럼 장애; 발모벽; 접촉성 피부염; 인공 피부염; 찰상성 여드름; 및 신경성 및 심인성 찰과상을 앓을 수 있다.
- [0122] 이들 환자는 자해 피부 병변(SISL)을 앓을 수 있다. 이 경우에 본 발명은, SISL을 앓고 있는 대상에서 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 복구에 사용하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 관한 것이다.
- [0123] 특이적 실시 형태에서, 본 발명의 치료는 전신적이거나 국부적이며, 예를 들어 플루옥세틴 또는 보티옥세틴과 같은 5-HT1BR 활성화제로 이전에 치료한 적이 없는 환자에게 적용된다.
- [0124] 본 명세서에서 병리학적 피부 손실, 손상 또는 장애의 예는 피부 발적 또는 동통, 피부 자극, 수포, 상처(예컨대 개방 상처, 봉합 상처, 급성 상처, 또는 만성 상처), 화상, 농양, 욕창 및/또는 피부 궤양을 제한 없이 포함한다.
- [0125] 상처는 본 발명에 따라 복구하고/하거나 치료하기에 특히 바람직한 병리학적 피부 손실, 손상 또는 장애이다. 따라서 본 발명은, 바람직하게 이를 필요로 하는 대상에서 상처의 복구를 부스팅하기 위한, 상처를 치유하고/하거나 복구하고/하거나 치료하기 위한, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 치료적 용도에 관한 것이다. 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 상처의 복구를 부스팅하고/하거나 상처를 치유하고/하거나 복구하고/하거나 치료하도록 의도된 의약품의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는,

이를 필요로 하는 상기 대상에서 상처의 복구를 부스팅하기 위한, 상처를 치유하고/하거나 복구하고/하거나 치료하기 위한 치료 방법에 관한 것이다.

- [0126] 본 명세서에서 병리학적 모발 손실, 손상 또는 장애의 예는 상기 기재된 바와 같은 탈모증 및 관련 장애를 제한 없이 포함한다.
- [0127] 탈모증은 본 발명에 따라 치료하기에 특히 바람직한 병리학적 모발 손실, 손상 또는 장애이다. 따라서 본 발명은, 바람직하게 이를 필요로 하는 대상에서 탈모증을 치료하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 치료적 용도에 관한 것이다. 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 탈모증을 치료하도록 의도된 의약품의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 탈모증을 치료하기 위한 치료 방법에 관한 것이다.
- [0128] 본 발명에 따른 더욱 특히 바람직한 탈모증은 두피의 염증을 수반하는 탈모증, 예컨대 반흔형성 탈모증이다.
- [0129] 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 5-HT1 BR-자극제는, 특히 상기 약제가 경구 투여되는 경우, 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 바람직하게 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 더욱 바람직하게 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 가장 바람직하게 약 18 mg/kg으로 이루어진 유효량으로 대상에게 투여될 수 있다. 그러나, 다른 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 5-HT1 BR-자극제는, 특히 상기 약제가 국소 투여되는 경우, 약 0.5  $\mu$ M 내지 약 100  $\mu$ M, 바람직하게 1  $\mu$ M 내지 약 50  $\mu$ M, 더욱 바람직하게 약 5  $\mu$ M 내지 약 25  $\mu$ M, 가장 바람직하게 약 10  $\mu$ M로 이루어진 유효량으로 대상에게 투여될 수 있다. 당업계의 일상적 방법에 의해 전달할 5-HT1 BR-자극제의 목적하는 치료적 양을 결정하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0130] 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제는 또한 부가적인 활성 약제(들)를 포함할 수 있는 약제학적 조성물에서의 치료적 용도로 채용될 수 있다.
- [0131] 따라서, 다른 태양에서 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구의 부스팅 및/또는 촉진 및/또는 가속에서의 치료적 용도를 위한, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 복구 및/또는 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물을 추가로 제공하며, 여기에서 상기 조성물은 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키도록, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하고/하거나 치료하도록 의도된 의약품의 제조를 위한, 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0132] 다시 말해서 본 발명은, 상기 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키기 위한 치료 방법, 또는 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 복구하고/하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0133] 특히 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 약제학적 조성물은 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 포함하며, 이는 또한 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하거나, 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 치료에 기여할 수 있다. 바람직한 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0134] 본 발명의 치료적 목적을 위해 5-HT1 BR-자극제와 활성 약제의 적당한 조합을 선택하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0135] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 상기 기재된 바와 같은 활성 약제와 조합하는 것이 특히 유리하다.
- [0136] 따라서, 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키는 요법을 필요로 하거나 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 대상에서의 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위한 복합 제제로서 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 활성 약제를 제공하는 것은 본 발명의 다른 태양이다.
- [0137] 다시 말해서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키는 요법을 필요로 하거나, 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있는 대상을 치료하기 위한 치료 방법에 관한 것이다:

- [0138] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0139] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 투여하는 단계.
- [0140] 따라서, 대상에서의 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 외부 수단을 제공하는 것은 본 발명의 다른 태양이다.
- [0141] 다시 말해서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- [0142] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0143] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.
- [0144] 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 바람직한 수단은 상기 기재된 바와 같다. 이러한 특정 태양에서, 대상은 상기 정의된 바와 같은 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓고 있으므로 대상은 피부 및/또는 모발 복구를 필요로 할 수 있다. 바람직하게, 대상은 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0145] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 상기 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애는 자해 피부 병변(SISL)을 수반하는 정신 장애를 앓고 있는 대상에서 유도된다(예를 들어, 기계적으로). 이 경우에 본 발명은, 상기 기재된 정신 장애 중 하나를 앓고 있는 대상에서 유도된 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 복구에 사용하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 관한 것이다.
- [0146] 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 또는 약제학적 조성물을 개체에게 투여하는 방법 및 투여 계획은 상기 기재된 바와 같다.
- [0147] 본 발명에 따른 미용적 응용
- [0148] 본 명세서에 나타난 실험 데이터에 기초하여, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제는 또한 단지 미용 목적으로, 특히 피부를 회춘시키고/시키거나 모발의 천연적 손실을 제한하기 위해 사용될 수 있음을, 당업자는 용이하게 이해할 것이다.
- [0149] 따라서, 다른 태양에서 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속하기 위한, 또는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도에 관한 것이다.
- [0150] 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키도록, 또는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하도록 의도된 화장품 조성물의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다.
- [0151] 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키기 위한, 또는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 미용 방법에 관한 것이다.
- [0152] 용어 "천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애"는, 천연적 과정으로부터 기인하므로 대상의 건강 및/또는 완전성에 영향을 주지 않는 임의의 유형의 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 포함한다. 예를 들어, 피부 및/또는 모발의 천연적 손실, 손상 또는 장애는 노화로부터 기인할 수 있다.
- [0153] 본 발명에 따른 천연적 피부 손실, 손상 또는 장애의 비-제한적인 예는 피부 노화이다.
- [0154] 본 명세서에서 표현 "피부 노화"는 그의 가장 넓은 의미로 간주되며, 콜라겐 섬유 번들 구조의 붕괴, 주름의 형성, 피부 탄성의 손실, 피부 질감의 변화, 및 피부 표면의 만입과 움기 사이의 차이의 감소 중에서 선택되는 적어도 하나의 병태와 연계될 수 있다. 본 명세서에서 용어 "피부 노화"는 내적 노화 및 외적 노화를 포함한다.
- [0155] "정상적" 또는 시간생물학적 노화라고도 공지된 "내적 피부 노화"는, 본 명세서에서 내인성 인자를 수반하는 프

로그래밍된 노쇠로부터 기인하는 대상 피부의 분자, 세포, 및/또는 조직 수준의 생리학적 변화를 의미한다. 이러한 내적 노화는 특히 피부 세포, 케라티노사이트의 교체의 둔화를 야기하며, 이는 피하 지방 조직의 감소 및 잔주름 또는 주름의 출현과 같은 임상적 변화의 출현에 의해, 그리고 탄성 섬유소의 수 및 두께의 증가, 탄성 조직의 막의 수직 섬유소의 손실, 및 이러한 탄성 조직의 세포 내의 거대 불규칙 섬유모세포(large irregular fibroblast)의 존재와 같은 조직학적 변화에 의해 주로 반영된다.

- [0156] 본 명세서에서 "외적 피부 노화"는, 피부의 정상적인 기능을 저하시킬 수 있지만 그럼에도 불구하고 병리학적 피부 노화를 유도하지는 않는 화학적 자극 및 물리적 자극과 같은 외인성 인자에 대한 노출로부터 기인하는 대상 피부의 분자, 세포, 및/또는 조직 수준의 생리학적 변화를 의미한다. 그러한 자극은 특히 태양, 광, UV, 스트레스, 및 영양실조에 대한 노출을 포함한다. 이러한 외적 노화는 깊은 주름, 및 그의 견고성, 그의 유연성, 및 그의 탄성을 상실한 피부의 형성과 같은 임상적 변화를 유발한다. 이들 변형은 상부 진피(upper dermis) 내의 탄성 조직의 과도한 변화 및 콜라겐 섬유소의 정량적 및 정성적 변성과 같은 조직학적 변화에 주로 기인한다.
- [0157] 대상의 안면, 목, 낮은 목선, 또는 손에 나타날 수 있는 잔주름 및 주름과 같은 피부 노화는, 본 발명에 따라 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기에 특히 바람직한 천연적 피부 손실, 손상 또는 장애이다. 이들 노화의 징후는 본 발명의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제에 의해 완화될 수 있다. 따라서 본 발명은, 바람직하게 이를 필요로 하는 대상에서 피부 노화를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도에 관한 것이다. 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 노화를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하도록 의도된 화장품 조성물의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 피부 노화를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 미용 방법에 관한 것이다.
- [0158] 바람직하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 천연적 모발 손실을 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 미용적 용도에 관한 것이다. 더욱 정확하게 본 발명은, 이를 필요로 하는 대상에서 천연적 모발 손실을 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하도록 의도된 화장품 조성물의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 관한 것이다. 다시 말해서 본 발명은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 천연적 모발 손실을 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 미용 방법에 관한 것이다.
- [0159] 본 명세서에서 "천연적 모발 손실"은 더욱 특히 생리학적으로 정상적인 모발 주기(즉, 교란되지 않은 모발 주기)를 나타내는 대상에서 관찰되는 모발의 손실로서 정의될 수 있다. 더욱 바람직하게, 그러한 대상에서 모발 손실은 일 당 약 100개의 모발이고/이거나 상기 대상의 모발 밀도는 두피 상에서 약 200개 내지 약 300개의 모발/cm<sup>2</sup>, 안면 상에서 약 50개의 모발/cm<sup>2</sup>, 및/또는 안면 상에서 약 10개의 모발/cm<sup>2</sup>이다. 그러나, 더욱 더 바람직하게, 상기 대상은 탈모증을 앓고 있지 않다.
- [0160] 본 발명의 미용적 태양과 관련하여, "이를 필요로 하는 대상"은 더욱 특히 피부 및/또는 모발 복구를 부스팅하고/하거나 촉진하고/하거나 가속시키는 미용적 치료를 필요로 하거나, 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기를 원하는 대상을 지칭함을 이해해야 하며; 다시 말해서, 상기 대상은 병리학적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 앓지 않는다. 이러한 의미에서, 상기 대상은 "건강한" 것으로 간주될 수 있다.
- [0161] 이러한 태양에서, 대상은 바람직하게 임의의 퇴행성 질환 또는 임의의 혈관 장애를 앓지 않는다. 특히, 대상은 당뇨병, 정맥부전, 또는 비만을 앓지 않는다.
- [0162] 본 발명은 또한, 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 피부 및/또는 모발을 재생시키거나 복구하기 위한, 및/또는 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키고/시키거나 부스팅하기 위한 미용 방법에 관한 것이다.
- [0163] 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 5-HT1 BR-자극제는, 특히 상기 약제가 경구 투여되는 경우, 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 바람직하게 약 10 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 더욱 바람직하게 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 가장 바람직하게 약 18 mg/kg으로 이루어진 유효량으로 대상에게 투여될 수 있다. 그러나, 다른 바람직한 실시

형태에 따라, 상기 5-HT1 BR-자극제는, 특히 상기 약제가 국소 투여되는 경우, 약 0.5  $\mu\text{M}$  내지 약 100  $\mu\text{M}$ , 바람직하게 1  $\mu\text{M}$  내지 약 50  $\mu\text{M}$ , 더욱 바람직하게 약 5  $\mu\text{M}$  내지 약 25  $\mu\text{M}$ , 가장 바람직하게 약 10  $\mu\text{M}$ 로 이루어진 유효량으로 대상에게 투여될 수 있다. 당업계의 일상적 방법에 의해 전달할 5-HT1 BR-자극제의 목적하는 미용적 양을 결정하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.

- [0164] 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제는 또한 부가적인 활성 약제(들)를 포함할 수 있는 화장품 조성물에 채용될 수 있다.
- [0165] 따라서, 다른 태양에서 본 발명은 추가로, 이를 필요로 하는 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키기 위한, 또는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 화장품 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기에서 상기 조성물은 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 적어도 하나의 미용적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0166] 더욱 정확하게 본 발명은, 상기 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상에서 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키기 위한, 또는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하기 위한 미용 방법에 관한 것이다.
- [0167] 특히 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 화장품 조성물은 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 포함하며, 이는 또한 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하거나, 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하는 데에 기여할 수 있다. 바람직한 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0168] 이러한 바람직한 실시 형태에 따라, 본 발명의 미용 방법은 하기와 같이 수행될 수 있다:
- [0169] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0170] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 투여하는 단계.
- [0171] 본 발명의 미용 목적을 위해 5-HT1 BR-자극제 및 활성 약제의 적당한 조합을 선택하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0172] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 활성 약제와 조합하는 것이 특히 유리하다.
- [0173] 따라서, 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키거나, 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하는 미용적 치료를 필요로 하는 대상에서의 동시, 별도로 또는 순차적 투여를 위한 복합 제제로서 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 활성 약제를 제공하는 것은 본 발명의 다른 태양이다.
- [0174] 다시 말해서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 피부 및/또는 모발 복구, 또는 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애의 둔화, 약화, 및/또는 대응을 필요로 하는 대상을 미용적으로 치료하는 방법에 관한 것이다:
- [0175] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0176] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 적어도 하나의 활성 약제를 추가로 투여하는 단계.
- [0177] 바람직한 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0178] 본 발명은 또한, 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 함유하는 화장품 조성물에 관한 것이며, 대상에서 피부 및/또는 모발을 재생시키거나 복구하기 위해, 및/또는 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키고/시키거나 부스팅하기 위해 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 활성 약제를 첨가할 수 있다. 바람직한 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0179] 본 발명은 또한, 대상에서 피부 및/또는 모발을 재생시키거나 복구하기 위한, 및/또는 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키고/시키거나 부스팅하기 위한, 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 상기 정의된 바와 같은 활성 약제를 함유하는 화장품 조성물의 용도에 관한 것이다. 바람직한 활성 약제는 상기 기재된 바와 같다.
- [0180] 본 발명의 미용적 태양에서, 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 외부 수단과 조합하는 것이 또한 특히 바람직하다. 실제로, 본 발명자들

은 5-HT1 BR-자극제의 투여와 조합하여 그러한 유도를 수행하는 경우에 피부 및/또는 모발의 천연적 복구가 크게 가속될 수 있음을 발견하였다.

- [0181] 따라서, 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키거나, 천연적 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 둔화시키고/시키거나 약화시키고/시키거나 대응하는 미용적 치료를 필요로 하는 대상에서의 동시, 별도 또는 순차적 투여를 위한, 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 및 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 외부 수단을 제공하는 것은 본 발명의 다른 태양이다.
- [0182] 다시 말해서 본 발명은, 하기 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상을 미용적으로 치료하는 방법에 관한 것이다:
- [0183] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0184] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.
- [0185] 상기 기재된 바와 같이, 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 바람직한 수단은 기계적 및/또는 물리적 수단, 예컨대 칼상, 절개, 주사, 천공, 박리, 모발 탈모 또는 제모, 전기 자극, 레이저, 모발 또는 피부 이식, 또는 수술이다.
- [0186] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 대상에서 피부 및/또는 모발을 재생시키거나 복구하기 위한, 및/또는 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키고/시키거나 부스팅하기 위한 미용 방법에 관한 것이다:
- [0187] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0188] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.
- [0189] 상기 수단은 상기 기재된 바와 같다.
- [0190] 본 발명은 또한, 하기 단계를 포함하는, 대상에서 피부 및/또는 모발을 재생시키거나 복구하기 위한, 및/또는 피부 및/또는 모발 복구를 촉진하고/하거나 가속시키고/시키거나 부스팅하기 위한 미용 방법의 용도에 관한 것이다:
- [0191] a) 상기 대상에게 적어도 하나의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제를 투여하는 단계; 및
- [0192] b) 단계 a)와 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 전 또는 후에) 상기 대상에게 피부 및/또는 모발 손실, 손상 또는 장애를 유도하는 적어도 하나의 수단을 추가로 투여하는 단계.
- [0193] 상기 수단은 상기 기재된 바와 같다.
- [0194] 본 발명에 따른 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제 또는 화장품 조성물을 개체에게 투여하는 방법, 및 투여 계획은 또한 상기 기재된 바와 같다.
- [0195] 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제
- [0196] 본 발명의 상이한 태양 및 실시 형태는 5-HT1 BR에 직접적 또는 간접적으로 작용할 수 있는 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제의 용도에 의존한다.
- [0197] 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제는 본 명세서에 기재된 바와 같으며, 다만 그것은 파록세틴이 아니다.
- [0198] 바람직한 실시 형태에 따라, 본 발명에 사용되는 5-HT1 BR-자극제는 항우울제 및 편두통 치료 약물(antimigraine drug), 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 그의 유도체, 유사체, 이성체, 대사산물, 염, 용매화물, 포접체(clathrate), 다형체, 및 공-결정(co-crystal), 및 그의 조합으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0199] 본 명세서에서 "유도체"는, 관심의 대상인 화학적 화합물(즉, 5-HT1 BR-자극제)로부터 직접 유도되고, 상기 화합물과 동일하지는 않지만 구조적으로 유사하며, 동일한 생물학적 활성 및/또는 물리-화학적 특성을 유지하는 화합물을 의미한다.
- [0200] 본 명세서에서 "유사체" 또는 "기능성 유사체"는, 관심의 대상인 화학적 화합물로부터 직접 유도되지 않으며, 따라서 구조적으로 상이하지만, 동일한 생물학적 활성 및/또는 물리-화학적 특성을 나타내는 화합물, 예컨대 동

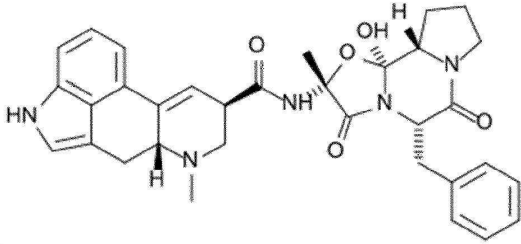
배체를 의미한다.

- [0201] 하기 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 5-HT1 BR-자극제의 "유도체" 및 "유사체"는, 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같은 5-HT1 BR-자극 활성을 유지하지만 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않는 화합물을 포함한다.
- [0202] 본 명세서에서 "이성체"는, 관심의 대상인 화합물과 동일한 화학식을 나타내지만 상이한 화학 구조를 나타내는 화합물을 의미한다. 이 용어는 구조 이성체 및 입체 이성체를 포함한다. 본 발명의 이성체가 입체 이성체라면, 개별적인 입체 이성체(거울상 이성체 및 부분입체 이성체) 및 그의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에 따른 화합물 중 일부는 호변체(tautomeric) 형태(구조 이성체의 일 유형)로 존재할 수 있으며, 이 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0203] 본 명세서에 사용되는 "대사산물"은, 대사작용의 중간체 및/또는 산물이 임의의 화합물을 의미한다. 화학적 화합물로부터의 대사산물은 통상적으로, 관심의 대상인 화합물을 그것이 투여되는 대상에서 분해하고 제거하는 천연 생화학적 과정의 일부로서 형성된다. 본 발명에 따른 항우울제의 대사산물의 예가 하기 추가로 제공된다.
- [0204] 본 명세서에 사용되는 용어 "약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 염" 또는 "염"은, 본 발명에 관련하여 적당한 방식으로 사용되는 경우, 특히 포유류에 사용되는 경우, 생리학적으로 용인되는(즉, 비-독성) 염을 지칭한다. 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 염은 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도되는 것들을 포함한다. 본 발명에 따른 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 툴루엔-p-황산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-황산, 벤젠설폰산, 글루콘산, 글루탐산, 비스-메틸렌 살리실산, 에탄디설폰산, 프로피온산, p-아미노-벤조산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 및 설판산 뿐 아니라 테오필린 아세트산 및 8-할로테오필린, 예컨대 8-브로모테오필린을 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산을, 그들 자체는 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되지 않지만, 화합물 및 그들의 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 산 부가 염을 얻음에 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 채용할 수 있다. 적당한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들어, 소듐), 알칼라인 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄, 및 N-(C1-C4 알킬)<sub>4</sub><sup>+</sup> 염을 포함한다.
- [0205] 본 발명에 따른 용어 "용매화물"은, 특히 수화물 및 알코올화물, 예컨대 메탄올화물을 포함하는, 상기 화합물이 비-공유적 상호작용을 통해 다른 분자(통상적으로 극성 용매)에 연결된, 본 발명에 따른 활성 약제(즉, 5-HT1 BR-자극제)의 임의의 형태를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화의 방법은 당업계에 주지되어 있다.
- [0206] 본 명세서에서 "포접체"는, 관심의 대상인 제2 유형의 분자/화합물을 포획하거나 함유하는 격자 또는 케이지로 구성되며 관심의 대상인 분자/화합물의 물 중의 용해도 및 안정성을 증가시키기 위해 사용할 수 있는 화학 물질을 의미한다. 포접체는 전형적으로 중합체성이다.
- [0207] 본 명세서에서 용어 "다형체"는, 분자가 상이한 배열 및/또는 상이한 분자 입체배치를 나타내는, 관심의 대상인 화합물의 상이한 결정질 형태를 의미한다. 그것은 관심의 대상인 화합물의 결정질 액체 형태 또는 결정질 고체 형태를 포함한다. 수화물 및 포접체는 다형체일 수 있다.
- [0208] 본 명세서에서 "공-결정"은, 적어도 2개의 구성요소로 구성된 결정질 구조를 의미하며, 여기에서 구성요소는 원자, 이온, 또는 분자일 수 있다. 소정의 조건에서 용매화물 및 포접체는 공-결정일 수 있다.
- [0209] 본 발명에 관련하여, 상기 정의된 바와 같은 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 유도체, 유사체, 이성체, 대사산물, 염, 용매화물, 포접체, 다형체, 및 공-결정은 활성이며, 즉, 그들은 5-HT1 BR-자극 활성을 나타낸다. 문헌[Hinton JM et al. 2000]에 기재된 바와 같이 5-HT1 BR에 관련된 사이클릭 AMP의 증가 또는 MAK 키나아제의 활성화를 측정함으로써 상기 활성을 평가할 수 있다. 또한, 문헌[Chabbi-Achengli Y et al. (2012)]에 기재된 바와 같이 NFκB의 활성화를 통해(핵 내의 전위 및 그의 표적 유전자의 전사), 또는 백일해 독소-감수성 G 단백질의 활성화 및 더욱 일반적으로 G 단백질 활성화를 측정함으로써(문헌[Pauwels PJ et al, 1998]) 5HT1 BR 수용체의 활성화를 측정할 수 있다.
- [0210] 본 명세서에 기재된 바와 같은 5-HT1 BR-자극제, 또는 그들의 유도체, 유사체, 이성체, 대사산물, 염, 용매화물, 포접체, 다형체, 및 공-결정은 바람직하게 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되거나 실질적으로 순수한 형태임을 추가로 이해해야 한다. 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 형태는, 특히, 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 수준의 순도를 나타냄, 즉, 희석제 및 담체와 같은 통상의 약제학적 또는 미용적 첨가제, 및 통상의 투여량 수준에서 독성인 것으로 간주되는 임의의 재료가 배제됨을 의미한다. 본 발명에

관련하여, 순도 수준은 바람직하게 98% 초과, 더욱 바람직하게 99% 초과, 더욱 더 바람직하게 99.9% 초과이다. 바람직한 실시 형태에서, 상기 순도 수준은 99.9%이다.

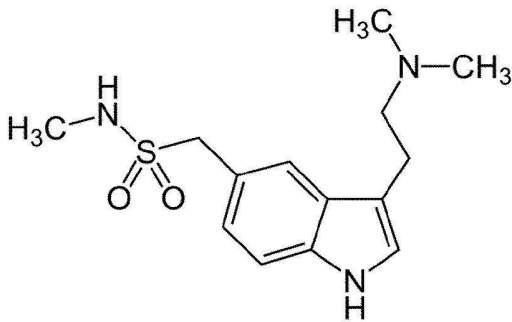
[0211] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 5-HT1 BR-자극제는 트립탄 또는 에르고타민과 같은 편두통 치료 약물 중에서 선택될 수 있다. 트립탄은, 5-HT1 BR 및 5-HT1 DR에 대한 그들의 작용제 효과로 인해, 편두통 및 군발성 두통의 치료에 사용되는 트립타민계 약물로서 당업계에 주지되어 있다. 본 발명에 따른 트립탄의 예는 수마트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 아비트립탄, 및 도니트립탄을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 상기 화합물의 염의 비제한적 예는 도니트립탄 하이드로클로라이드, 엘레트립탄 하이드로브로마이드, 및 리자트립탄 벤조에이트이다.

[0212] 에르고타민:



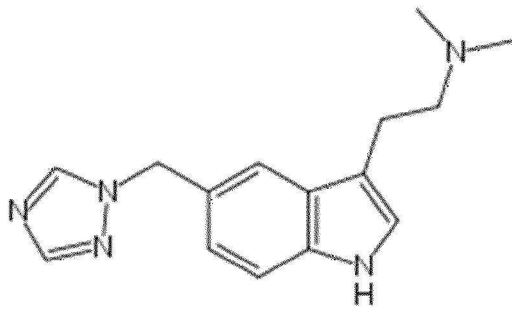
[0213] ;

[0214] 수마트립탄:



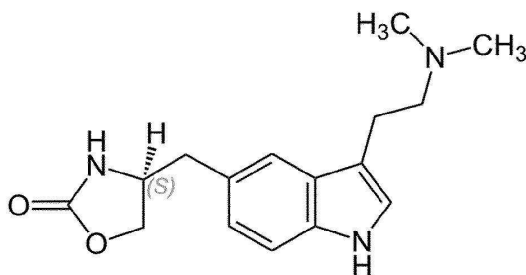
[0215] ;

[0216] 리자트립탄:



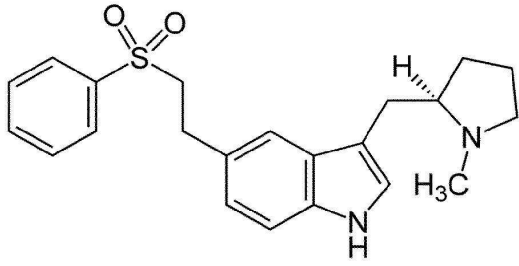
[0217] ;

[0218] 졸미트립탄:



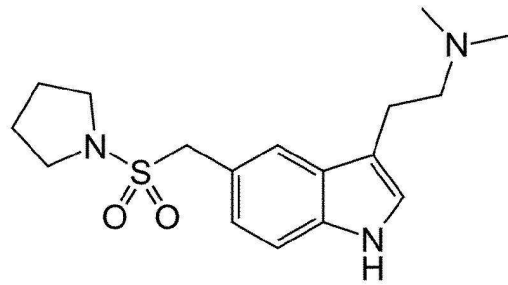
[0219] ;

[0220] 엘레트립탄:



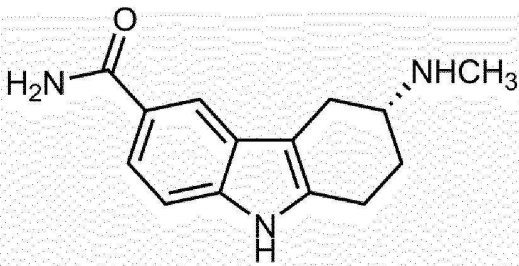
[0221]

[0222] 알모트립탄:



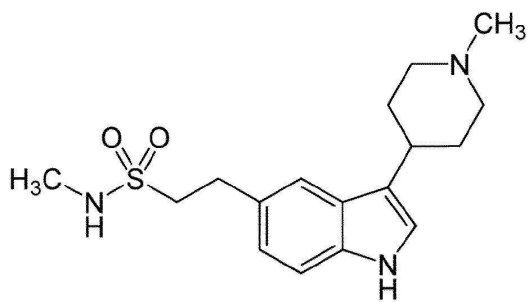
[0223]

[0224] 프로바트립탄:



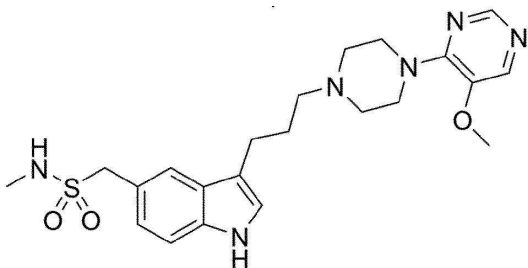
[0225]

[0226] 나라트립탄:



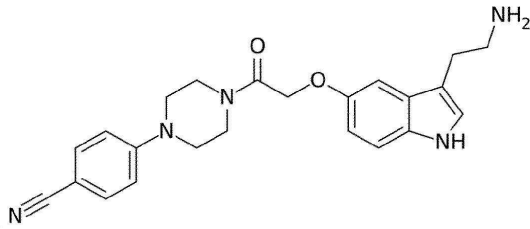
[0227]

[0228] 아비트립탄 :



[0229]

[0230] 도나트립탄:



[0231]

[0232] 본 발명에 따른 특히 바람직한 트립탄은 수마트립탄, 리자트립탄, 줄미트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 및 프로바트립탄으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

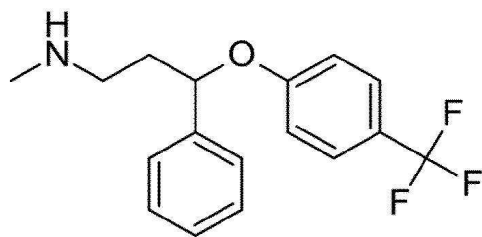
[0233] 본 발명에 따른 5-HT1 BR-자극제는 대안적으로 항우울제 중에서 선택될 수 있다.

[0234] 본 명세서에서 "항우울제"는, 우울증(중증 우울증을 포함함) 및/또는 감정부전과 같은 기분 장애를 치료할 수 있는 활성 약제를 의미한다. 본 발명에 따른 항우울제는 세로토닌 재흡수 저해제(SRI); 삼환계 항우울제(TCA); 모노아민 옥시다제 저해제(MAO); 노르아드레날린계 및 특이적 세로토닌계 항우울제(NaSSA); 비정형 항우울제 또는 항우울제 인헨서를 제한 없이 포함한다.

[0235] 세로토닌 재흡수 저해제(SRI)는, 세로토닌 신경전달물질의 시냅스 전 말단 내로의 재흡수를 저해함으로써 세로토닌 세포의 수준 및 따라서 세로토닌계 전달을 증가시킴에 의해 전형적으로 작용하는 화합물의 부류를 나타낸다. 그러한 화합물은 신경전달물질 세로토닌에 선택적으로, 또는 비선택적으로 작용할 수 있다. SRI는 또한 실제로 다른 모노아민 재흡수 시스템, 특히 노르에피네프린 및 도파민을 위한 수송체에 대한 다양한 정도의 선택성을 나타낼 수 있다. SRI는 전형적으로 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI), 및 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 저해제(SNDRI)를 포함한다.

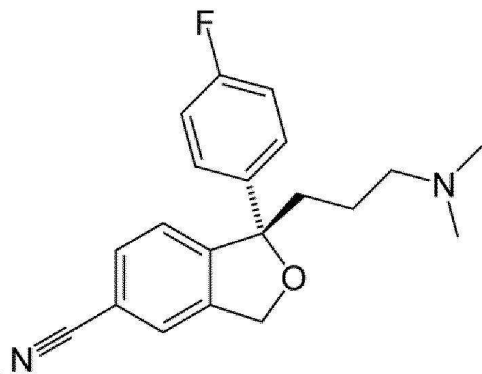
[0236] 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI)의 예는 플루옥세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 세르트랄린, 노르세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 페복세틴, 인달핀, 알라프로클레이트, 세리클라민, 이폭세틴, 지멜리딘 다폭세틴, 및 에토펜리돈, 바람직하게 플루옥세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 세르트랄린, 노르세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 페복세틴, 인달핀, 알라프로클레이트, 세리클라민, 이폭세틴, 및 지멜리딘을 제한 없이 포함한다. 상기 언급된 바와 같이, 파록세틴은 바람직하게 본 발명에 의해 포함되지 않는 SSRI이다.

[0237] 플루옥세틴:



[0238]

[0239] 시탈로프람:

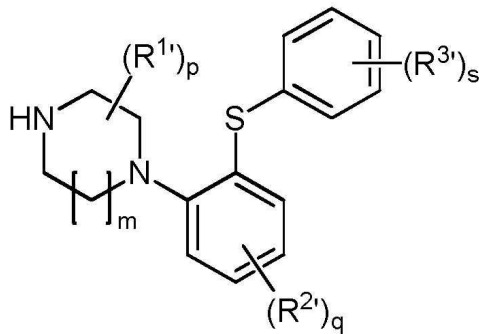


[0240]

[0241] 활성 SSRI 대사산물의 예는 데스메틸시탈로프람, 디데스메틸시탈로프람, 및 세프록세틴(즉,

(S)-노르플루옥세틴)을 제한 없이 포함한다.

- [0242] 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제(SNRI)의 예는 돌록세틴, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 밀나시프란, 레보미날시프란, 및 시부트라민을 제한 없이 포함한다.
- [0243] 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 저해제(SNDRI)(삼중 재흡수 저해제 또는 TRI라고도 공지됨)의 예는 비시파딘, 브라소펜신, 테소펜신, 및 노미펜신, 바람직하게 비시파딘을 제한 없이 포함한다.
- [0244] 본 발명에 따른 삼환계 항우울제(TCA)의 예는 클로미프라민, 아목사핀, 노르트립틸린, 마프로틸린, 트리미프라민, 이미프라민, 데시프라민, 및 프로트립틸린을 제한 없이 포함한다.
- [0245] 본 발명에 따른 모노아민 옥시다제 저해제(MAO)의 예는 이프로니아지드, 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드, 셀레길린, 및 라사길린을 제한 없이 포함한다.
- [0246] 바람직하게 시냅스 전 알파-2 아드레날린 수용체를 차단함으로써 작용하는 노르아드레날린계 및 특이적 세로토닌계 항우울제(NaSSA)의 예는 특히 미르타자핀, 미안세린, 압타자핀, 에스미르타자핀, 세탑틸린, 및 S32212 (N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1,2-디하이드로-3H-벤조[e]인돌-3-카복사미드라고도 공지됨), 바람직하게 미르타자핀 및 미안세린을 포함한다.
- [0247] 비정형 항우울제(그들은 전술한 항우울제의 부류 중 임의의 것에 속하지 않으므로 그렇게 정의됨) 또는 항우울제 인헨서의 예는 비스아릴설파닐 아민, 예컨대 보티옥세틴 뿐 아니라 티아넵틴, 아고멜라틴, 네파조돈, 트라조돈, 부스피론, 탄도스피론, 및 케타민, 바람직하게 보티옥세틴, 티아넵틴, 아고멜라틴, 네파조돈, 트라조돈, 부스피론, 탄도스피론, 및 케타민을 제한 없이 포함한다.
- [0248] 비스아릴설파닐 아민은 원용에 의해 포함된 특허 출원 제WO 2003/029232호에 개시되었으며, 본 발명에 따른 5-HT1 BR-자극제의 범위 내에 있다. 상기 화합물은 하기 일반식 (A) 또는 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 그의 염에 따라 기재될 수 있다:

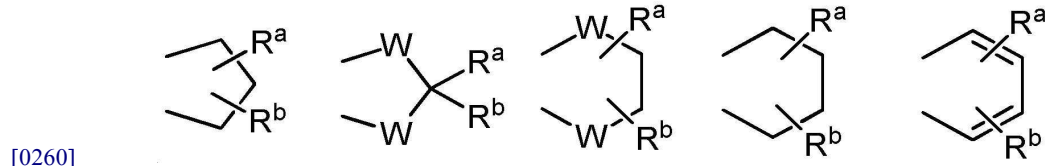


- [0249] .
- [0250] (A)
- [0251] 상기 식에서
- [0252] \* m은 1 또는 2이고;
- [0253] \* p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이며;
- [0254] \* q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0255] \* s는 1 또는 2이며;
- [0256] \* 각각의  $R^{1'}$ 은  $C_{1-6}$ -알킬에 의해 대표되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의  $R^{1'}$ 이 3-6-원 스피로-부착 사이클로알킬을 형성할 수 있고;
- [0257] \* 각각의  $R^{2'}$ 은 할로젠, 시아노, 니트로,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일옥시,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일설파닐, 하이드록시, 하이드록시- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일, 할로- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일, 할로- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일옥시,  $C_{3-8}$ -사이클로알킬(엔)일,  $C_{3-8}$ -사이클로알킬(엔)일- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일, 아실,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일옥시카보닐,  $C_{1-6}$ -알크(엔/

인)일설편, 또는  $-NR^xR^y$ ;  $-NR^xCO-C_{1-6}$ -알크(엔/인)일에 의해 대표되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

[0258] \* 각각의  $R^{3'}$ 은 할로젠, 시아노, 니트로,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일옥시,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일설편, 하이드록시, 하이드록시- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일, 할로- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일, 할로- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일옥시,  $C_{3-8}$ -사이클로알크(엔)일,  $C_{3-8}$ -사이클로알크(엔)일- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일설편, 아릴,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일 옥시카보닐, 아실,  $-NR^xCO-C_{1-6}$ -알크(엔/인)일,  $CONR^xR^y$ , 또는  $NR^xR^y$ 에 의해 대표되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나;

[0259] 2개의 인접한  $R^{3'}$  치환체가 함께



[0261] 로 구성된 그룹 중에서 선택된 폐닐 환에 융합된 헤테로사이클을 형성하고,

[0262] 여기에서 W는 O 또는 S이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ -알킬이거나; 2개의 인접한  $R^{3'}$  치환체가 함께 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 헤테로방향족 시스템을 형성하며,

[0263] 여기에서 각각의  $R^x$  및  $R^y$ 는 수소,  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일,  $C_{3-8}$ -사이클로알크(엔)일,  $C_{3-8}$ -사이클로알크(엔)일- $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일, 또는 아릴에 의해 대표되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나;  $R^x$  및  $R^y$ 가 그들이 부착된 질소와 함께 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3-7-원 환을 형성한다.

[0264] 일반식 (A)의 화합물의 합성은 제WO 2003/029232호에 완전히 기재되어 있으므로 본 명세서에 상술할 필요가 없다.

[0265] 일반식 (A)의 바람직한 실시 형태는 p가 0인 것이다.

[0266] 일반식 (A)의 바람직한 실시 형태는 m이 1 또는 2인 것이다.

[0267] 일반식 (A)의 바람직한 실시 형태는  $R^{2'}$ 이 트리플루오로메틸 또는  $C_{1-6}$ -알킬인 것이다.

[0268] 일반식 (A)의 바람직한 실시 형태는  $R^{3'}$ 이 할로젠,  $C_{1-6}$ -알콕시,  $C_{1-6}$ -설편,  $C_{1-6}$ -알킬 하이드록시, 및 트리플루오로메틸로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것이다.

[0269] 일반식 (A)의 더욱 바람직한 실시 형태는 m=1, p=0, q=0이고,  $R^{3'}$ 이 메틸이며, s=2인 것이다.

[0270] 일반식 (A)의 특히 바람직한 실시 형태는 화학식 (A)의 화합물이 하기 중 어느 하나인 것이다:

[0271] 1-[2-(2-트리플루오로메틸페닐설편)페닐]피페라진,

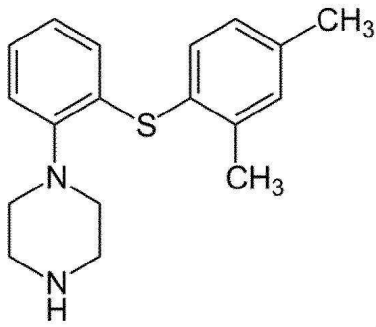
[0272] 1-[2-(4-브로모페닐설편)페닐]피페라진,

[0273] 1-{2-[4-(메틸설편)페닐설편]페닐}피페라진,

[0274] 1-[2-(4-하이드록시페닐설편)]페닐]피페라진,

[0275] 보티옥세틴이라고도 공지된 1-[2-(2,4-디메틸페닐설편)페닐]피페라진

[0276] 보티옥세틴:

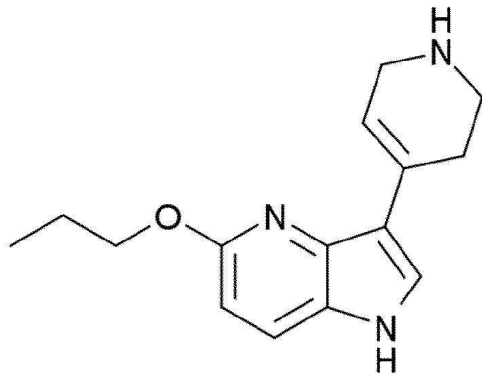


- [0277] ,
- [0278] 1-[2-(3,5-디메틸페닐설파닐)페닐]피페라진,
- [0279] 1-[2-(2,6-디메틸페닐설파닐)페닐]피페라진,
- [0280] 1-[2-(2,5-디메틸페닐설파닐)페닐]피페라진,
- [0281] 1-[2-(2-트리플루오로메틸페닐설파닐)페닐][1,4]디아제판,
- [0282] 1-[2-(3-메틸페닐설파닐)페닐]-[1,4]-디아제판,
- [0283] 2-(4-메틸페닐설파닐)페닐-1-피페라진,
- [0284] 1-[2-(4-클로로페닐설파닐)페닐]-피페라진,
- [0285] 1-[2-(4-메톡시페닐설파닐)-4-클로로페닐]피페라진,
- [0286] 1-[2-(4-메톡시페닐설파닐)-4-메틸페닐]피페라진,
- [0287] 1-[2-(4-메톡시페닐설파닐)-5-메틸페닐]피페라진,
- [0288] 1-[2-(4-플루오로페닐설파닐)-5-메틸페닐]피페라진,
- [0289] 1-[2-(4-메톡시페닐설파닐)-5-트리플루오로메틸페닐]피페라진,
- [0290] 1-[2-(4-클로로페닐설파닐)페닐]-3-메틸피페라진,
- [0291] 1-[2-(4-클로로페닐설파닐)페닐]-3,5-디메틸피페라진,
- [0292] 또는 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 그의 염.
- [0293] 가장 바람직한 실시 형태는 화학식 (A)의 화합물이 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)페닐]피페라진(즉, 보티옥세틴)인 것이다.
- [0294] 본 명세서에서 "할로젠"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 또는 요오도(I)를 의미한다.
- [0295] "알킬", "알케닐", "알키닐", 및 "아릴"은 하기 추가로 정의된다.
- [0296] 표현 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일은 C<sub>1-6</sub>-알킬, C<sub>2-6</sub>-알케닐, 또는 C<sub>2-6</sub>-알키닐 기를 의미한다.
- [0297] 표현 C<sub>3-8</sub>-사이클로알크(엔)일은 C<sub>3-8</sub>-사이클로알킬- 또는 사이클로알케닐 기를 의미한다.
- [0298] 용어 C<sub>1-6</sub> 알킬은, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 및 2-메틸-1-프로필을 포함하나 이로 제한되지 않는, 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 분지형 또는 비분지형 알킬 기를 지칭한다.
- [0299] 마찬가지로, C<sub>2-6</sub> 알케닐 및 C<sub>2-6</sub> 알키닐은 각각, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 포함하나 이로 제한되지 않는, 각각 1개의 이중 결합 및 1개의 삼중 결합을 포함하는, 2개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 그러한 기를 나타낸다.
- [0300] 용어 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬은, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하나 이로 제한되지 않는, 3개 내지 8개의 C-원자를 가진 모노사이클릭 또는 비사이클릭(bicyclic) 카보사이클을 나타낸다.

- [0301] 용어 C<sub>3-8</sub>-사이클로알케닐은, 3개 내지 8개의 C-원자를 가지며 하나의 이중 결합을 포함하는, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 나타낸다.
- [0302] 용어 C<sub>3-8</sub>-사이클로알크(엔)일-C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일에서, C<sub>3-8</sub>-사이클로알크(엔)일 및 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일은 상기 정의된 바와 같다.
- [0303] 용어 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일옥시, C<sub>1-6</sub> 알크(엔/인)일설펜, 하이드록시-C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일, 할로-C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일, 할로-C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일옥시, C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일설펜 등은 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일이 상기 정의된 바와 같은 그러한 기를 나타낸다.
- [0304] 본 명세서에 사용되는 용어 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일옥시카보닐은 화학식 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일-0-CO-의 기를 지칭하며, 여기에서 C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일은 상기 정의된 바와 같다.
- [0305] 본 명세서에 사용되는 용어 아실은 포르밀, C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일카보닐, 아틸카보닐, 아틸-C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일카보닐, C<sub>3-8</sub>-사이클로알크(엔)일카보닐, 또는 C<sub>3-8</sub>-사이클로알크(엔)일-C<sub>1-6</sub>-알크(엔/인)일-카보닐 기를 지칭한다.
- [0306] 본 명세서에 사용되는 용어 하나의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 3-7-원 환은 1-모폴리닐, 1-피페리디닐, 1-아제피닐, 1-피페라지닐, 1-호모피페라지닐, 1-이미다졸릴, 1-피롤릴, 또는 피라졸릴과 같은 환 시스템을 지칭하며, 이들 모두는 C<sub>1-6</sub>-알킬에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- [0307] 2개의 인접한 R<sup>3'</sup> 치환체에 의해 형성되고 모환에 융합된 헤테로사이클은 5-원 모노사이클릭 환, 예컨대 3H-1,2,3-옥사티아졸, 1,3,2-옥사티아졸, 1,3,2-디옥사졸, 3H-1,2,3-디티아조트, 1,3,2-디티아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1H-1,2,3-트리아졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1H-이미다졸, 1H-피라졸, 1H-피롤, 푸란, 또는 티오펜, 및 6-원 모노사이클릭 환, 예컨대 1,2,3-옥사티아진, 1,2,4-옥사티아진, 1,2,5-옥사티아진, 1,4,2-옥사티아진, 1,4,3-옥사티아진, 1,2,3-디옥사진, 1,2,4-디옥사진, 4H-1,3,2-디옥사진, 1,4,2-디옥사진, 2H-1,5,2-디옥사진, 1,2,3-디티아진, 1,2,4-디티아진, 4H-1,3,2-디티아진, 1,4,2-디티아진, 2H-1,5,2-디티아진, 2H-1,2,3-옥사디아진, 2H-1,2,4-옥사디아진, 2H-1,2,5-옥사디아진, 2H-1,2,b-옥사디아진, 2H-1,3,4-옥사디아진, 2H-1,2,3-티아디아진, 2H-1,2,4-티아디아진, 2H-1,2,5-티아디아진, 2H-1,2,6-티아디아진, 2H-1,3,4-티아디아진, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 2H-1,2-옥사진, 2H-1,3-옥사진, 2H-1,4-옥사진, 2H-1,2-티아진, 2H-1,3-티아진, 2H-1,4-티아진, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 4H-1,3-옥사티인, 1,4-옥사티인, 4H-1,3-디옥신, 1,4-디옥신, 4H-1,3-디티인, 1,4-디티인, 피리딘, 2H-피란, 또는 2H-티인과 같은 환을 함께 형성할 수 있다.
- [0308] 추가로, 일반식 (A)의 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 또는 미용적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다.
- [0309] 일반식 (A)의 화합물 중 일부는 키랄 중심을 함유하며, 그러한 화합물은 이성체(즉, 거울상 이성체)의 형태로 존재한다. 그러한 이성체 및 라세미 혼합물을 포함하는 그의 임의의 혼합물 또한 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0310] 본 발명에 따른 특히 바람직한 항우울제는 플루옥세틴, 상기 기재된 바와 같은 비스아릴설펜 아민, 예컨대 보티옥세틴, 및 시탈로프람, 에스시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 페목세틴, 인달핀, 알라프로클레이트, 지멜리딘, 둘록세틴, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 밀나시프란, 레보미날시프란, 시부트라민, 비시파딘, 클로미프라민, 아목사핀, 마프로틸린, 이미프라민, 데시프라민, 모클로베미드, 셀레길린, 미르타자핀, 미안세린, 티아넵틴, 아고멜라틴, 트라조돈, 부스피론, 탄도스피론, 및 케타민으로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 바람직하게 파록세틴은 이들 바람직한 항우울제 중에 포함되지 않는다.
- [0311] 더욱 바람직하게, 본 발명에 따른 항우울제는 플루옥세틴 및 상기 기재된 바와 같은 비스아릴설펜 아민, 예컨대 보티옥세틴으로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 더욱 더 바람직하게, 본 발명에 따른 5-HT<sub>1</sub> BR-자극제는 상기 정의된 바와 같은 비스아릴설펜 아민으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0312] 본 발명에 따른 다른 적합한 5-HT<sub>1</sub> BR-자극제는 안피르톨린 하이드로클로라이드, CGS-12066A, CGS 12066B 디말레이트, 옥시메타졸린, 5-카복사미도트립타민, CP-93129 및 그의 염, 예컨대 CP-93129 디하이드로클로라이드, CP-94253 및 그의 염, 예컨대 CP-94253 하이드로클로라이드, CP-122,288, CP-135,807, RU-24969 및 그의 염, 예컨대 RU-24969 헤미석시네이트, 지프라시돈, 아세나핀, 5-노닐옥시트립타민 옥살레이트, 핀돌롤 및 (S)-(-

)-편돌물일 수 있다.

[0313] 바람직하게, 본 발명에 따른 5-HT1 BR-자극제는 CP-94253이며, 그의 화학식은



[0314] 이다.

[0315] 바람직한 실시 형태에 따라, 본 발명에 사용되는 5-HT1 BR-자극제는 SRI, 바람직하게 SSRI, 및 비정형 항우울제, 바람직하게 비정형 항우울제로 구성된 그룹 중에서 선택된 항우울제이다.

[0316] 더욱 바람직하게, 본 발명의 5-HT1 BR-자극제는 SSRI 플루옥세틴 또는 비정형 항우울제 보티옥세틴이다. 가장 바람직하게, 본 발명의 5-HT1 BR-자극제는 비정형 항우울제 보티옥세틴이다.

[0317] 그럼에도 불구하고, 본 발명의 5-하이드록시트립타민 1B 수용체(5-HT1 BR)-자극제가 목적하지 않는 CNS-관련 유해 효과를 내는 경우, 상기 약제의 효과를 말초 세로토닌 시스템으로 제한하는 것이 특히 유리하다. 항우울제는 그러한 부작용을 내는 것으로 특히 주지되어 있다. 상기 약제의 구조를 화학적으로 개조함으로써, 특히 혈액-뇌 장벽의 통과를 방지하기 위해 하전된 화학적 부분(charged chemical moiety)을 이식함으로써, 부작용을 방지할 수 있다.

[0318] 따라서, 바람직한 실시 형태에서, 본 발명에 사용되는 5-HT1 BR-자극제는 적어도 하나의 하전된 화학적 부분, 바람직하게 양성 하전된 화학적 부분을 포함하도록 개조된다. 특히, 양성 전하는 광범위한 pH에서, 특히 생리학적 pH에서 유지될 수 있다.

[0319] 달리 말해서, 본 발명에 따른 그러한 개조된 5-HT1 BR-자극제는 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 없다. 따라서 이러한 방식으로 개조된 항우울제 및 편두통 치료 약물은 각각 항우울 효과가 없고 편두통 치료 효과가 없다.

[0320] 그러한 화학적 개조는, 원용에 의해 본 명세서에 포함된 특허 출원 제WO 2007/148341호에 광범위하게 기재되었으며, 그들이 혈액-뇌 장벽을 통과하는 것을 방지하면서 화합물의 5-HT1 BR-자극 활성을 유지하도록 수행될 수 있다.

[0321] 본 명세서에 사용되는 용어 "하전된 화학적 부분", "하전된 부분", "하전된 화학적 기", 또는 "하전된 기"는, 유기 분자의 일부를 형성하며 양성 또는 음성 정전하를 특징으로 하는 원자 또는 원자단을 지칭한다.

[0322] 따라서, 본 명세서에서 "양성 하전된 화학적 부분", "양성 하전된 부분", "양성 하전된 화학적 기", 또는 "양성 하전된 기"는, 양성 정전하를 특징으로 하는, 상기 정의된 바와 같은 하전된 화학적 부분을 의미한다. 하나 이상의 양성 하전된 부분을 포함하는 화합물은 종종 분자 양이온이라고 지칭되는 분자 이온이다. 양성 하전된 원자단은 이들 원자 내의 양성자의 수보다 적어도 하나가 더 적은 전자를 가진다. 양성 하전된 화학적 부분은 암모늄 및 설포늄 기를 제한 없이 포함한다.

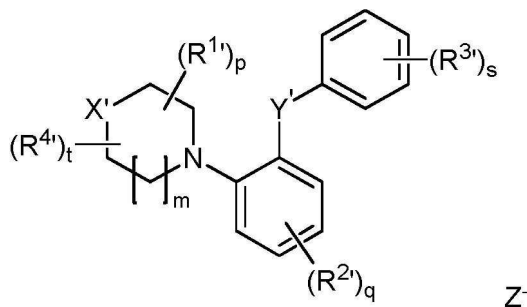
[0323] 생리학적 pH에서 그의 전하를 유지하는 양성 하전된 기는 5-HT1-BR 자극제가 활성인 신체 내의 생리학적 환경에 대해 전형적인 pH 범위에서 양성자-교환 상호작용에 참여할 수 없는 기이다. 전형적으로, 생리학적 pH는 약 7.4 이므로; 생리학적 pH에서 그의 전하를 유지하는 양성 하전된 기는 약 5-8의 pH 범위에서 계속 이온화되어 있는 양성 하전된 화학적 기를 지칭한다. 심지어 생리학적 pH의 관점에서 pH 수준이 극도로 낮은 GI에서도, 본 발명에 따른 양성 하전된 화학적 부분은 양성 하전된 채로 남아 있으므로, 본 발명에 따른 개조된 5-HT1-BR 자극제는 GI pH 수준에 의해 유해한 영향을 받지 않음에 유의한다. 그러나 또한, 추가의 바람직한 실시 형태에 따라, 상기 양성 하전된 화학적 부분은 4차 암모늄 기 또는 3차 설포늄 기이다.

[0324] 본 명세서에서 "4차 암모늄"은, 4개의 비-수소 치환체에 부착되고, 따라서 양성 하전된, 분자(아민)의 일부를 형성하는 질소 원자를 의미한다. 용어 "아민"은 -NR'R" 기를 기재하며, 여기에서 R' 및 R" 각각은 독립적으로

수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알리사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

- [0325] 본 명세서에서 "3차 설포늄 기"는, 3개의 비-수소 치환체에 부착되고, 따라서 양성 하전된, 분자(설포늄)의 일부를 형성하는 황 원자를 의미한다. 용어 "설포늄"은  $-SR^+R''$ 을 지칭하며, 여기에서 R' 및 R''은 각각 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알리사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.
- [0326] 본 발명에 따라, 용어 "알킬 기"는 선형 또는 분지형 포화 지방족 기를 지칭한다. 바람직하게, 알킬 기는 1개 내지 20개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게 1-10개의 탄소 원자, 더욱 더 바람직하게 1-6개의 탄소 원자를 가진다. 본 명세서에서 수치 범위; 예를 들어, "1-10"이 언급될 경우에는 언제나, 기, 이 경우에는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 내지 10개의 탄소 원자(이를 포함함)를 함유할 수 있음을 시사한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, tert-부틸, 및 이소프로필 기를 제한 없이 포함한다. 알킬 기는 추가로 치환될 수 있다. 치환되는 경우에 치환체는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할라이드, 하이드록시, 알콕시, 및 하이드록시아킬일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "알킬"은 포화 또는 불포화 탄화수소를 추가로 포함하므로, 이 용어는 알케닐 및 알키닐을 추가로 포함한다.
- [0327] 용어 "사이클로알킬"은 3개 내지 8개의 탄소 원자를 가진 지방족 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환을 지칭하며, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 제한 없이 포함한다.
- [0328] 상기 정의된 바와 같이 용어 "알케닐"은, 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 불포화 알킬을 기재한다. 용어 "알키닐"은, 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 불포화 알킬이다.
- [0329] 용어 "아릴"은, 완전히 공액을 이룬 파이-전자 시스템을 가진, 모두 탄소인 모노사이클릭 또는 융합-환 폴리사이클릭(즉, 인접하는 쌍의 탄소 원자를 공유하는 환) 기를 기재한다.
- [0330] 본 명세서에서 "아릴 또는 헤테로아릴 기"는, 바람직하게 4개 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게 5개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 모노- 또는 폴리사이클릭 방향족 기를 의미한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸 등을 제한 없이 포함한다. 본 발명에 따른 아릴 기는 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기는 전형적으로 적어도 하나의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소, 및 황(탄소 또는 수소가 아닌 임의의 원자인 헤테로원자)을 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 및 퓨린을 제한 없이 포함한다. 헤테로아릴 기는 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있으며; 대표적인 예는 티아디아졸, 피리딘, 피롤, 옥사졸, 인돌, 퓨린 등이다.
- [0331] 더욱 바람직한 실시 형태에서, 상기 4차 암모늄 기는 화학식 (I)을 나타낸다:
- [0332]  $-(NR_1R_2R_3)^+Z^-$  (I)
- [0333] 상기 식에서
- [0334] Z는 유기 또는 무기 음이온, 예컨대  $NO_3^-$ ,  $H_2PO_4^{2-}$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ , 또는 타르타르산 음이온이고;
- [0335]  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0336] 바람직하게,  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가진 알킬이고, 더욱 바람직하게,  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $R_3$ 은 각각 메틸이며, 양성 하전된 기, 또는 4차 암모늄 기  $-(NMe_3)^+$ 를 생성시킨다.
- [0337] 다른 바람직한 실시 형태에서, 상기 3차 설포늄 기는 화학식 (II)를 나타낸다:
- [0338]  $-(SR_4R_5)^+Z^-$  (II)
- [0339] 상기 식에서
- [0340] Z는 유기 또는 무기 음이온, 예컨대  $NO_3^-$ ,  $H_2PO_4^{2-}$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ , 또는 타르타르산 음이온이고;

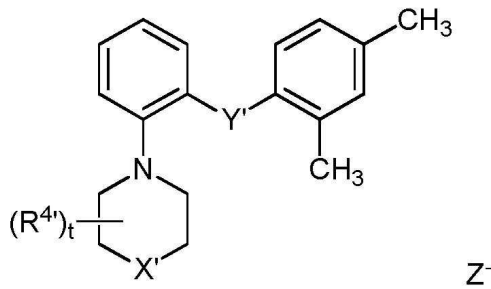
- [0341]  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0342] 바람직하게,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 1개 내지 4개의 탄소 원자를 가진 알킬이고, 더욱 바람직하게,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 메틸이며, 양성 하전된 기, 또는 설포늄  $-(SMe_2)^+$ 를 생성시킨다.
- [0343] 5-HT1 BR-자극제의 일부를 형성하는 기존의 기로부터 5-HT1 BR-자극제 상에 양성 하전된 기가 형성될 수 있으며, 즉, 부분적으로 하전되거나 하전되지 않은 기를 양성 하전된 기로 전환함으로써, 또는 양성자-교환 상호작용에 참여할 수 있는 기존의 양성 하전된 기를 그러한 상호작용에 참여할 수 없는 것으로 전환함으로써, 그것을 비가역적 양성 전하, 또는 영구적 양성 전하로 만들며, 이에 의해 5-HT1 BR-자극제를 개조한다.
- [0344] 대안적으로, 하나 이상의 탄소 원자를 양성 하전된 기로 치환함으로써, 예를 들어, 수소 원자 또는 임의의 다른 치환체를 4차 암모늄 또는 3차 설포늄 기로 대체함으로써, 5-HT1 BR-자극제에 양성 하전된 기를 첨가할 수 있다.
- [0345] 본 명세서에 기재된 화합물이 유도될 수 있는 바람직한 5-HT1 BR-자극제의 예는 플루옥세틴, 상기 기재된 바와 같은 비스아릴설파닐 아민, 예컨대 보티옥세틴 뿐 아니라 시탈로프람, 알라프로클레이트, 다폭세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 벤라팍신, 지멜리딘, 에토펜리돈, 덴스발라팍신, 둘록세틴, 미날시프란, 네 파조돈, 벤라팍신, 브라스펜신, 테소펜신, 및 노미펜신, 바람직하게 보티옥세틴, 플루옥세틴, 시탈로프람, 알라 프로클레이트, 다폭세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린, 벤라팍신, 및 지멜리딘을 제한 없이 포함한다. 실 제로, 이들 약제는 모두 적어도 하나의 아민 기를 이미 포함하며, 이는 4차 암모늄, 즉, 상기 정의된 바와 같은 양성 하전된 기로 용이하게 전환될 수 있다. 특히, 상기 약제는 상기 기재된 바와 같이 화학식 (I)의 적어도 하 나의 4차 암모늄 기를 포함하도록 개조될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 바람직하게 파록세틴은 본 발명에 의해 포함되지 않는다.
- [0346] 그러한 4차 암모늄 기를 포함하는 시탈로프람의 유도체의 예는 n-메틸-시탈로프람(NMC)이며, 그의 합성은 특허 출원 제W02007/128341호에 완전히 상술되어 있다.
- [0347] 본 명세서에서 화학식 (A)의 비스아릴설파닐 아민 또한 특히 유리한데, 이는 그들이 아민 기 뿐 아니라 황 기를 포함하며, 이는 각각 4차 암모늄 기 및/또는 3차 설포늄 기로 용이하게 전환될 수 있기 때문이다. 또한 양성 하 전된 부분은 상기 화합물의 피페라진 기의 탄소 원자(들)에 부착될 수 있다.
- [0348] 상기 비스아릴설파닐 아민의 특히 바람직한 유도체는 하기와 같은 화학식 (B)의 화합물이다:



- [0349] .
- [0350] (B)
- [0351] 상기 식에서
- [0352] \* Z는 상기 정의된 바와 같은 유기 또는 무기 음이온, 예컨대  $NO_3^-$ ,  $H_2PO_4^{2-}$ ,  $Br^-$ ,  $HSO_4^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ , 또는 타르타르 산 음이온, 또는 유기 또는 무기 음이온의 혼합물이며, 그의 전체 전하(global charge)는 화학식 (B)의 화합물 이 중성이 되도록 하는 것이고;
- [0353] \*  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , m, p, q, 및 s는 상기 정의된 바와 같으며, 여기에서  $R^3$ 은 임의로 상기 정의된 바와 같은 암모 늄 또는 설포늄 기에 의해 치환된  $C_{1-6}$ -알크(엔/인)일옥시 기일 수 있고, 바람직하게  $R^3$ 은 콜린이며;
- [0354] \* t는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8, 바람직하게 0 또는 1, 더욱 바람직하게 0이고, 다만  $t+p \leq 8$ 이며;

- [0355] \* 각각의  $R^{4'}$ 은 상기 정의된 바와 같이 동일하거나 상이한, 바람직하게 양성 하전된 적어도 하나의 하전된 화학적 부분, 예컨대 설포늄 또는 암모늄 기이고;
- [0356] \* X'은
- [0357] o  $-(NR^{5'}R^{6'})^+$ -(여기에서  $R^{5'}$  및  $R^{6'}$ 은 각각 본 명세서에 정의된 바와 같이 수소, 알킬, 아릴 및 사이클로알킬에 의해, 바람직하게 수소,  $C_{1-6}$ -알킬, 및  $C_{3-8}$ -사이클로알킬에 의해 대표되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나;  $R^{5'}R^{6'}$ 이 그들이 부착된 질소와 함께 사이클로헥테로알킬, 바람직하게 3-8-원 사이클로헥테로알킬, 더욱 바람직하게 3-6-원 사이클로헥테로알킬을 형성함);
- [0358] o  $-NH-$ ;
- [0359] o  $-NR^{7'}$ -(여기에서  $R^{7'}$ 은  $C_{1-6}$ -알킬임);
- [0360] o  $-N^+(O^-)R^{8'}$ -(여기에서  $R^{8'}$ 은  $C_{1-6}$ -알킬임);
- [0361] o  $-NC(O)R^{9'}$ -(여기에서  $R^{9'}$ 은 아미노산이고 상기 아미노산은 히스티딘, 아르기닌 또는 리신(lysine)과 같이 바람직하게 양성 하전되거나, 아미노산 유도체이고 상기 유도체는 콜린 또는 카르니틴과 같이 바람직하게 양성 하전되거나,  $C_{1-6}$ -알킬 포스포늄임)으로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0362] \* Y'은
- [0363] o  $-S-$ ;
- [0364] o  $-(SR^{10'})^+$ -(여기에서  $R^{10'}$ 은 본 명세서에 정의된 바와 같이 수소, 알킬, 아릴 및 사이클로알킬에 의해 대표되는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게  $C_{1-6}$ -알킬임); 및
- [0365] o  $-S^+(O)^-$ 으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0366] 분자 상의 양성 전하를 상쇄하기 위해 음이온 Z가 존재한다는 것을 당업자는 용이하게 이해할 것이다. 따라서, 화학식 (B)의 화합물은 분자의 양성 전하를 중화시키기 위해 필요한 수의 음이온 Z를 포함한다.  $p>0$ 이고  $t>0$ 인 경우에  $R^{1'}$  및  $R^{4'}$ 은 헤테로사이클릭 환의 탄소 원자 중 임의의 것(상이한 탄소이지만)에 부착된다는 것을, 당업자는 추가로 이해할 것이다.
- [0367] 바람직한 실시 형태에서, X', Y',  $R^{4'}$ ( $t>0$ 인 경우), 및  $R^{3'}$ (암모늄 또는 설포늄 기에 의해 치환된 경우) 중 하나만 양성 하전된 화학적 부분이다.
- [0368]  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$ , m, p, q, 및 s에 관한 바람직한 실시 형태는 상기 정의된 바와 같다.
- [0369] 본 발명의 바람직한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물이 특히 바람직하게 하전된 화학적 부분을 포함하도록 유도되는 5-HT1 BR-자극제는 SRI, 바람직하게 SSRI, 및 비정형 항우울제, 예컨대 상기 정의된 바와 같은 비스아릴설파닐 아민으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0370] 더욱 바람직하게, 개조될 5-HT1 BR-자극제는 SSRI 플루옥세틴 또는 비정형 항우울제 보티옥세틴이다.
- [0371] 가장 바람직하게, 개조될 5-HT1 BR-자극제는 보티옥세틴이다.

[0372] 예를 들어, 보티옥세틴은 하기와 같이 화학적으로 개조될 수 있다:

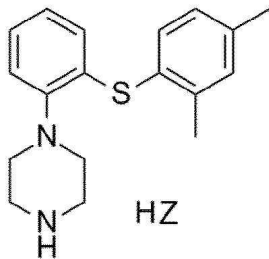


[0373]

[0374] 상기 식에서  $Z$ ,  $t$ ,  $R^{4'}$ ,  $X'$ , 및  $Y'$ 은 상기 정의된 바와 같다. 더욱 바람직하게,  $t=0$ 이다.

[0375] 적어도 하나의 하전된 화학적 부분을 포함하는, 바람직하게 양성 하전된, 특히 바람직한 보티옥세틴의 염, 유도체, 및/또는 유사체는 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:

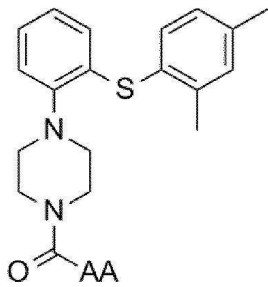
[0376] \*



[0377]

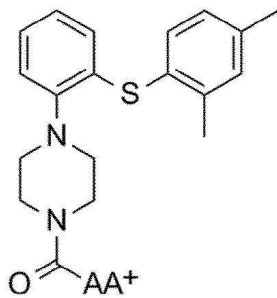
[0378] (상기 식에서  $HZ$ 는 바람직하게  $HNO_3$ ,  $H_3PO_4$ ,  $HBr$ ,  $H_2SO_4$ ,  $CH_3SO_3H$ , 또는 타르타르산 (보티옥세틴의 염)임);

[0379] \*



[0380]

[0381] (상기 식에서  $AA$ 는 아미노산임),



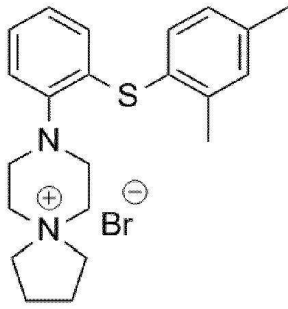
[0382] 바람직하게

$Z^-$

[0383] (상기 식에서  $AA^+$ 는 양성 하전된 아미노산, 예컨대 히스티딘, 아르기닌 또는 리신임);

[0384]

\*

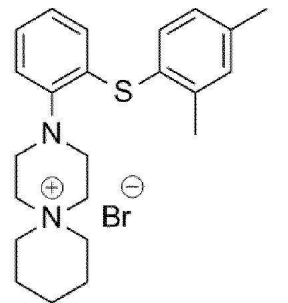


[0385]

[0386] (피롤리디늄-보티옥세틴);

[0387]

\*

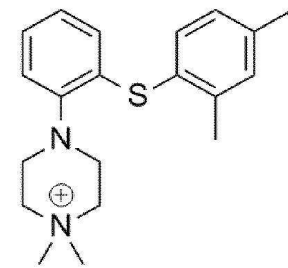


[0388]

[0389] (피페라지늄-보티옥세틴);

[0390]

\*



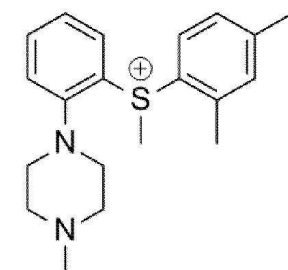
[0391]

Z<sup>-</sup>

[0392] (디메틸암모늄-보티옥세틴);

[0393]

\*



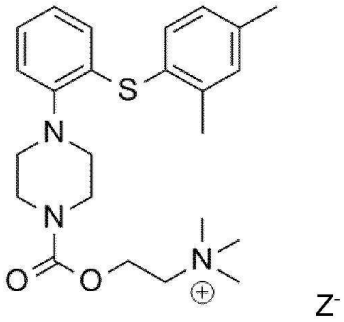
[0394]

Z<sup>-</sup>

[0395] (설포늄-보티옥세틴);

[0396]

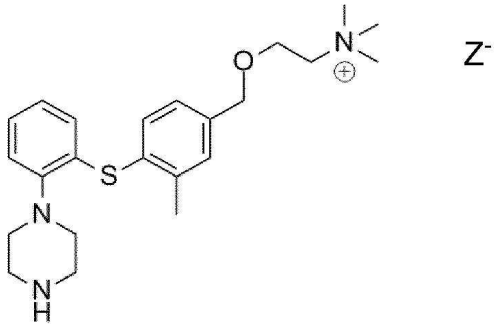
\*



[0397]

[0398] (콜린-보티옥세틴);

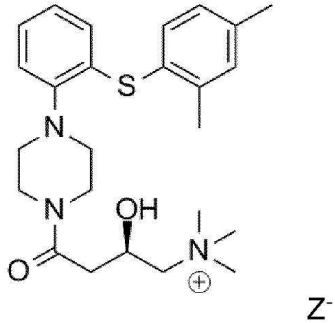
[0399] \*



[0400]

[0401] (벤질-콜린-보티옥세틴);

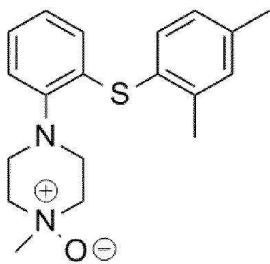
[0402] \*



[0403]

[0404] (L-카르니틴-보티옥세틴);

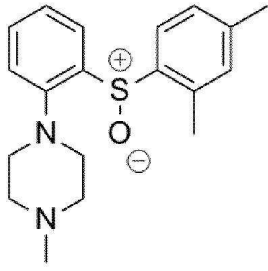
[0405] \*



[0406]

[0407] (N-옥사이드-보티옥세틴);

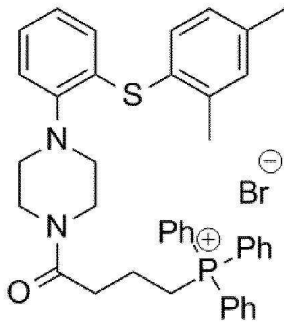
[0408] \*



[0409]

[0410] (설폭사이드-보티옥세틴);

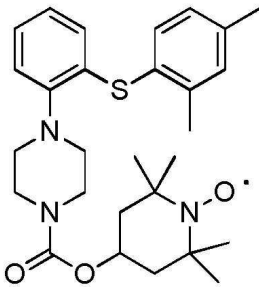
[0411] \*



[0412]

[0413] (포스포늄-보티옥세틴); 및

[0414] \*



[0415]

[0416] (템플-카바메이트-보티옥세틴).

[0417] 바람직하게, 적어도 하나의 하전된 화학적 부분을 포함하는, 바람직하게 양성 하전된, 보티옥세틴의 상기 염, 유도체, 및/또는 유사체는 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:

[0418] \* 상기 기재된 바와 같은 보티옥세틴의 염;

[0419] \* 상기 기재된 바와 같은, 양성 하전된 아미노산(바람직하게 적어도 하나), 예컨대 히스티딘, 아르기닌 또는 리신에 커플링된 보티옥세틴;

[0420] \* 피롤리디늄-보티옥세틴;

[0421] \* 피페라지늄-보티옥세틴;

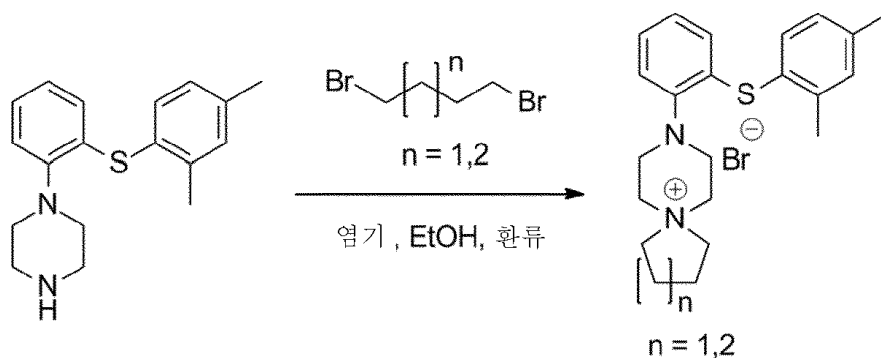
[0422] \* 디메틸암모늄-보티옥세틴;

[0423] \* 설포늄-보티옥세틴;

[0424] \* N-옥사이드-보티옥세틴;

[0425] \* 설폭사이드-보티옥세틴;

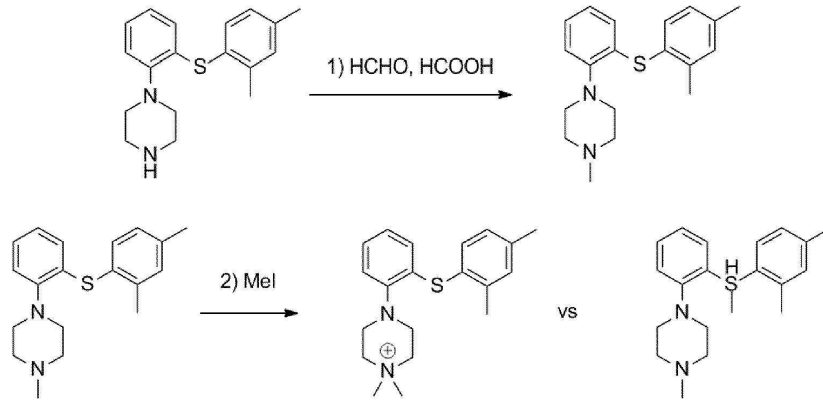
- [0426] \* 포스포늄-보티옥세틴; 및
- [0427] \* 템폴-카바메이트-보티옥세틴.
- [0428] 더욱 바람직하게, 적어도 하나의 양성 하전된 화학적 부분을 포함하는, 보티옥세틴의 상기 염, 유도체, 및/또는 유사체는 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:
- [0429] \* 상기 기재된 바와 같은 보티옥세틴의 염;
- [0430] \* 상기 기재된 바와 같은, 양성 하전된 아미노산(바람직하게 적어도 하나), 예컨대 히스티딘, 아르기닌 또는 리신에 커플링된 보티옥세틴;
- [0431] \* 피롤리디늄-보티옥세틴;
- [0432] \* 피페라지늄-보티옥세틴;
- [0433] \* 디메틸암모늄-보티옥세틴;
- [0434] \* 설포늄-보티옥세틴;
- [0435] \* N-옥사이드-보티옥세틴;
- [0436] \* 설폭사이드-보티옥세틴; 및
- [0437] \* 포스포늄-보티옥세틴.
- [0438] 그러나, 더욱 더 바람직하게, 적어도 하나의 양성 하전된 화학적 부분을 포함하는, 보티옥세틴의 상기 염, 유도체, 및/또는 유사체는 하기로 구성된 그룹 중에서 선택된다:
- [0439] \* 상기 기재된 바와 같은 보티옥세틴의 염;
- [0440] \* 상기 기재된 바와 같은, 양성 하전된 아미노산(바람직하게 적어도 하나), 예컨대 히스티딘, 아르기닌 또는 리신에 커플링된 보티옥세틴;
- [0441] \* 피롤리디늄-보티옥세틴;
- [0442] \* 피페라지늄-보티옥세틴;
- [0443] \* 디메틸암모늄-보티옥세틴;
- [0444] \* 설포늄-보티옥세틴; 및
- [0445] \* 포스포늄-보티옥세틴.
- [0446] 또한, 더욱 더 바람직하게, 상기 양성 하전된 보티옥세틴은 히스티딘-보티옥세틴 및 피롤리디늄-보티옥세틴으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0447] 상기 화합물은 당업계의 관용적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 방법은 하기 추가로 상세하게 기재되어 있다.
- [0448] 예를 들어, 피롤리디늄-보티옥세틴 또는 피페라지늄-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:



[0449]

[0450] 더욱 특히, 4-아릴피페라진 상의 피롤리디늄(n=1) 형성을 위해, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 에탄올(EtOH), 및 10 h 동안의 환류(원용에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Mokrosz et al., 1992]), 또는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 아세톤, 및 15 h 동안의 환류(원용에 의해 본 명세서에 포함된 제WO 2004/9914A1호 참조)를 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

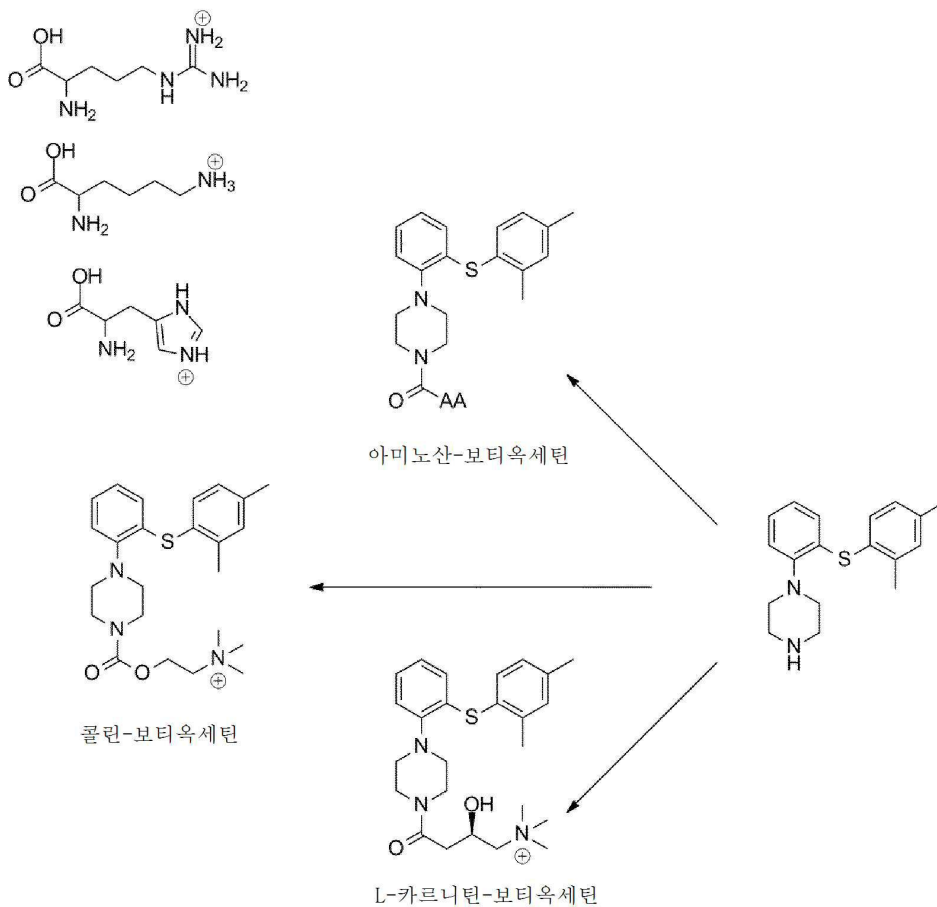
[0451] 또한, 예를 들어, 디메틸암모늄-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:



[0452]

[0453] 더욱 특히, 4-아릴피페라진 디메틸화를 위해, 문헌[Romanelli et al. (2001)](원용에 의해 본 명세서에 포함됨)을 참조할 수 있으며, 제1 단계는 에쉬바일러-클라크(Eschweiler-clarke) 반응이고, 제2 단계는 메틸화이다.

[0454] 다른 예시적인 예로서, 보티옥세틴의 아미노산 유도체, 콜린-보티옥세틴, 및 카르니틴-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:

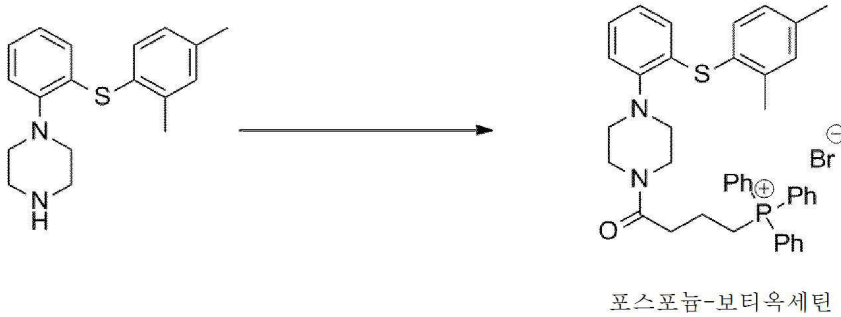


[0455]

[0456] 더욱 특히, 카르니틴 상의 아마이드 형성을 위해, 아실하이드라진 상에 피리딘, 에틸렌 디클로라이드(EDC), 디메틸포름아미드(DMF), 및 에탄올(EtOH)을 사용하여(원용에 의해 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Kuroda et al., 1996]), 또는 1차 아민 상에 피리딘, 에틸렌 디클로라이드(EDC), 메탄올(MeOH), 및 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN)을 사용

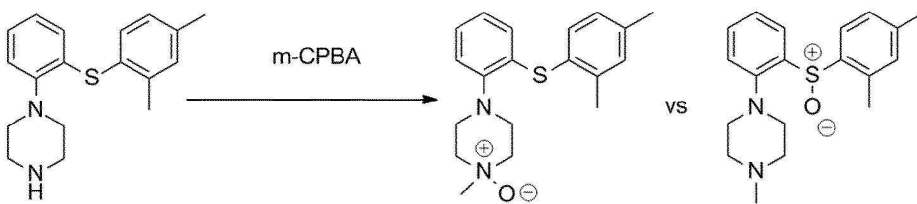
하여(원용에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Nakaya et al., 2001]) 반응을 수행할 수 있다.

[0457] 다른 예시적인 예로서, 포스포늄-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:



[0458]

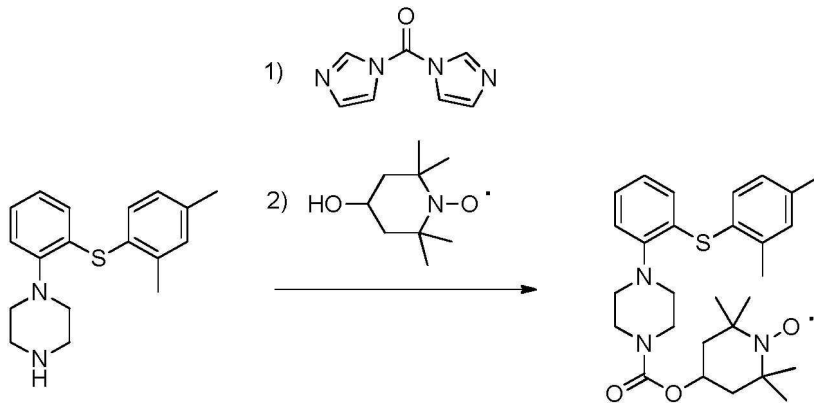
[0459] 다른 예시적인 예로서, N-옥사이드-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:



[0460]

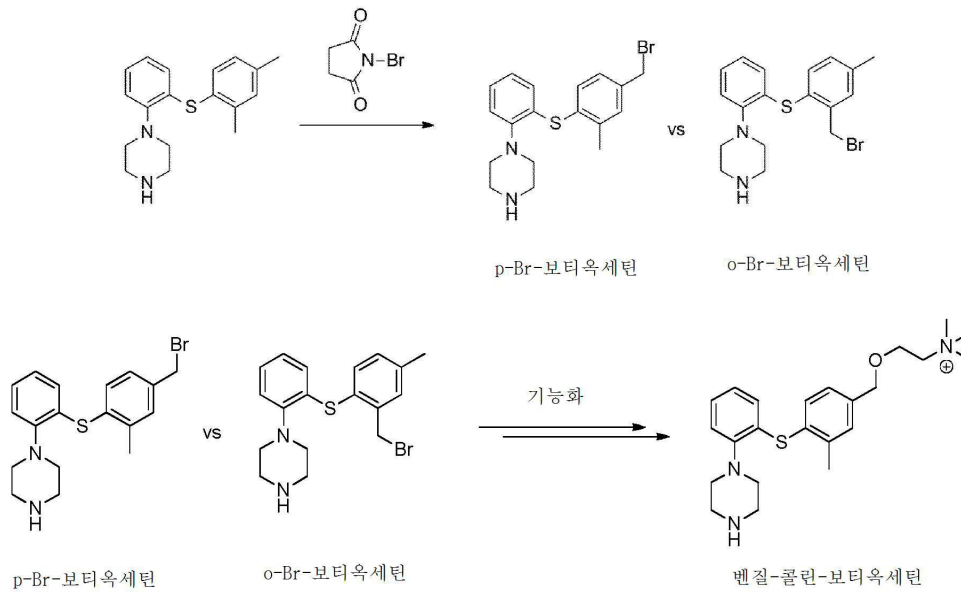
[0461] 더욱 특히, 4-아릴-피페라진의 N-산화물을 위해, 메타-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 사용하여 20-45 °C에서 반응을 수행할 수 있다(원용에 의해 본 명세서에 포함된 제US 2008/153812A1호, 제WO 2011/162515A2호, 또는 제WO 2004/104007A1호 참조).

[0462] 다른 예시적인 예로서, 템폴-카바메이트-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:



[0463]

[0464] 다른 예시적인 예로서, 벤질-콜린-보티옥세틴을 합성하기 위해, 당업자는 하기와 같이 진행할 수 있다:



[0465]

[0466] 더욱 특히, 벤질 위치 브롬화를 위해, N-브로모석신이미드, 아조비스이소부티로니트릴(AIBN), 및 테트라클로로메탄(CCl<sub>4</sub>)(원용에 의해 본 명세서에 포함된 제US 2010/4159A1호 참조), 또는 N-브로모석신이미드, 메타-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA), 및 테트라클로로메탄(CCl<sub>4</sub>)(원용에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Farmaco, 1989, 44, from p.683] 참조)을 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

[0467] 실시예를 포함하는 하기 실험의 상세한 설명에 비추어 본 발명이 더 잘 이해될 것이다. 그럼에도 불구하고, 이러한 상세한 설명은 제한적인 것이 아니며 본 발명의 범위로 부터 이탈하지 않으면서 다양한 개조, 치환, 생략, 및 변화를 실행할 수 있음을, 당업자는 인정할 것이다.

[0468] [도면의 간단한 설명]

[0469] 도 1: 플루옥세틴 및 보티옥세틴은 상처 치유 과정을 가속시킨다. 거시적 관찰. (A) 플루옥세틴 및 보티옥세틴 전달 및 샘플링 시간의 계획. (B) 치료 마우스 및 위약 마우스에서의 시간에 따른 상처의 크기. 치료는 손상 전에 제공되었으며 치유 과정 중에 계속되었다. (C-K) 상이한 치료 하의 상이한 시점에서의 상처의 예시. (L) 손상 및 보티옥세틴의 국소 적용 후의 상처의 크기. 전처리는 수행하지 않았다. 기준자는 4 mm, \*p<0.05; \*\*p<0.01; 무표시: 유의성 없음. 모든 통계 처리는 만-휘트니(Mann-Whitney) 검정으로 실행하고 위약과 비교한다.

[0470] 도 2: 플루옥세틴 및 보티옥세틴은 상처 치유 과정을 가속시킨다. 조직학적 관찰. (A-C) T0에서의 상처의 H&E 염색, 손상 직후에 생검물을 포르몰 중에 고정하고 H&E 염색하였다. 화살표는 혈관을 표시한다. (D) 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴 치료 마우스에서의 mm<sup>2</sup> 당 혈관의 수의 정량화. (E-G) 손상 후 5 일에 상처 주위 피부의 H&E. 화살표는 상처의 크기를 나타낸다. (H-J) 손상 후 16 일에 상처 주위 피부의 H&E. 화살표는 상처의 크기를 나타낸다. 기준자는 2 mm, \*p<0.05; \*\*p<0.01; 무표시: 유의성 없음. 모든 통계 처리는 만-휘트니 검정으로 실행하고 위약과 비교한다.

[0471] 도 3: 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 후, 상처 치유 부위에서의 세포 거동. (A) 상처 영역의 조직학적 측정. (B) 손상 후 5 일에 상피 팁(epithelial tip) 사이의 거리. (C) 손상 후 5 일에 상피 혀(epithelial tongue)의 길이. (D) 손상 후 5 일에 진피 내의 세포 침윤. (E) 플루옥세틴, 보티옥세틴, 및 위약 치료 마우스에서 5 일 및 14 일 후에 주기순환 세포(cycling cell)를 나타내는 Ki67의 백분율. \*p<0.05; \*\*p<0.01; 무표시: 유의성 없음. 모든 통계 처리는 만-휘트니 검정으로 실행하고 위약과 비교한다.

[0472] 도 4: 치료 하에 모발 길이의 변화는 검출되지 않으나 제모 후의 모발 성장은 더 빠르다. (A) 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴 치료 마우스에서 하나씩 측정된 모발의 길이(마우스 당 n=50 모발 및 n=4 마우스). (B) 치료 후의 모발의 크기. (C-E) 치료 후의 피부의 횡단 절개를 나타내는 H&E. 화살표는 모발을 표시한다.

(F) 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴 치료 후의 피부의 두께. (G) 동일한 마우스에 대해 사용된 2개의 프로토콜의 대표적인 사진. 우측 부분은 전기 클리퍼로 제모하고; 좌측 부분은 왁스로 제모한다. (H-M) 탈모 후 5 일 및 10 일에, 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴 치료 동물에서의 마우스 피부의 사진. (N) 휘도의 image J 상대 강도 및 사진 촬영 후에 측정된, 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴 치료 마우스에서의 피부 암도의 상대 강도. (O) 제모 후 5 일 및 10 일에 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴 치료 마우스에서의 피부 두께.

[0473] 도 5: 실시예 3에 개시된 바와 같은, 대조군 마우스, CP 94253(0.5  $\mu\text{mol}$ )으로 국소 치료한 마우스, 및 5HT1 BR 작용제 CP 94253 및 5HT1 BR 길항제 GR127935로 국소 치료한 마우스에서의, 손상 후 6 일의 상처 크기.

[0474] 실시예

[0475] 플루옥세틴 및 보티옥세틴은 상처 치유 및 모발 성장을 가속시킨다

[0476] 1. 재료 및 방법

[0477] 1.1. 마우스 및 주사

[0478] 본 연구에서의 모든 절차는 파스퇴르 연구소(Institut Pasteur)의 동물 관리 및 사용 위원회(Animal Care and Use committee)에 의해 승인되었다(CETEA 2016-0007). 명시되지 않는 한, 주령 6 주의 웅성 마우스 C57Bl/6Rj 를 본 연구에 사용하였으며, 온도 및 습도가 제어되는 무균 시설에서 12:12 명/암 주기로 사육하였다. 사료 및 음료는 자유 급이하였다. 플루옥세틴은 0.9% NaCl 중에 용해시키고 18 mg/Kg으로 복강내 주사에 의해, 또는 구강으로 전달하였다. 대조군은 0.9% NaCl의 주사를 매일 수용하였다. 보티옥세틴의 경우, 마우스는 또한 96% 에탄올에 용해시킨 후에 임의로 물 중에 20 mg/kg으로 1/200 희석하거나 96% 에탄올 중에 용해시킨 후에 0.9% NaCl 중에 1/200 희석하여 최종 농도 20 mg/kg 체중으로 보정한 제품을 수용하였다. 국소 적용의 경우, 보티옥세틴을 0.9% NaCl 중에 용해시키고 최초 3 일은 상처 내에 직접 적용한 후에 이후의 날들에는 매일 상처의 상부에 적용하였다.

[0479] 1.2. 상처 생검

[0480] 초기에 유도 챔버 내에서 이소플루란을 사용하여 마우스를 마취시켰다. 마취된 마우스를 마취 노즈-콘에 이전하고 절차 전체에 걸쳐 가열된 블록 상에 유지하였다(전형적으로 약 5 분 동안). 진통제, 예를 들어 30  $\mu\text{l}$ 의 멸균 수 중에 희석된 1.5  $\mu\text{l}$ 의 5% w/v 부프레노르핀 용액을 피하 주사에 의해 투여하였다. 생검 영역을 제모하였다. 이어서, Videne 외과용 스크럽에 이어서 멸균수로 닦음으로써 배측 피부 영역을 멸균화하였다. 8 mm 멸균 천공 생검을 사용하여 표피 / 진피를 통해 근막까지 절개를 생성시켰다. 이 단계에서 임의의 출혈을 신중하게 방지하였다. 겸자 또는 무딘 가위를 사용하여 천공 생검물을 제거하고 근육 결합 조직으로부터 피부를 분리하였다. 이어서, 마우스를 마취 노즈-콘으로부터 제거하고 종이 라이너 및 종이 침구를 포함하는 멸균 케이지 내에 사육하였다. 마취제의 효과로부터 완전히 회복될 때까지 그들을 따뜻하게 유지하였다(가열된 매트 상에 위치한 케이지를 사용함).

[0481]

[0482] 1.3. 마우스 제모

[0483] 2개의 상이한 프로토콜을 사용하여 마우스로부터 모발을 제거하였다. 초기에 유도 챔버 내에서 이소플루란을 사용하여 마우스를 마취시켰다. 마취된 마우스를 마취 노즈-콘에 이전하고 절차 전체에 걸쳐 가열된 블록 상에 유지하였다(전형적으로 약 5 분 동안). 프로토콜 1에서는, 모발을 절단함으로써 제모를 수행하였다: 마우스를 수동으로 부드럽게 억제하고 그들의 등의 절반을 휴대용 전기 모발 클리퍼로 제모하였다. 프로토콜 2에서는, 먼저 겸자로 일부 모발을 제거하고 왁스를 사용하여 모발을 언스택킹(unstacking)하였다. 최대 효율을 위해 왁스는 2 회 적용하였다.

[0484] 1.4. 조직학적 분석

[0485] 전경골근을 신중하게 해부하고, 액체-질소-냉각 이소펜탄 중에 수분 동안 급속 냉동시키고, -80  $^{\circ}\text{C}$ 에 저장한 후에 동결절편화하였다(10  $\mu\text{m}$  절편). 절편을 실온에서 밤새 유지한 후에 염색하였다. 이어서, 절편을 PBS 중에 10 분 동안 재수화하고 10% 포르말린 중에 3 분 동안 고정하였다. 이어서, 자동화 염색기를 사용하여 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 절편을 일상적으로 염색하였다. 슬라이드를 이중 맹검에 의해 평가하고 가능한 경우에 자동화하였다(섬유 직경, 세포 계수).

[0486] 1.5. 재-상피화 및 상피 허의 측정

- [0487] 상처의 너비 및 횡단된 상피의 거리를 H&E 상에서 측정하였다. 하기 수식식에 따라 재-상피화의 퍼센트를 계산하였다: [상피에 의해 커버된 거리] / [상처 베드 사이의 거리] X 100.
- [0488] H&E-염색 파라핀 조직 절편 상에서 상피화 및 과립화 조직 형성의 정도를 결정하였다. 상피 혀의 길이는, 상처가 나지 않은 피부에서 모낭의 존재에 의해 정의되는 바와 같은 상처의 변연부로부터 신생-상피가 이동한 거리로서 결정되었다.
- [0489] **1.6. 피부색**
- [0490] ImageJ를 사용하여, 제모된 피부의 5개의 상이한 위치에서 무작위로 마우스 피부의 피부색을 3회 측정하고 16 X 16 mm<sup>2</sup> 시야 내에서 평균하였다. 측정된 휘도는 백색(0) 내지 흑색(1 0 0) 범위의 상대 암도를 반영한다.
- [0491] **1.7. 면역염색법**
- [0492] 포르몰 고정 절편에 대해 면역염색법을 수행하였다. 0.5% Triton X-100으로 20 min 동안 실온에서 투과화하고, 세척하고, 10% BSA로 30 min 동안 차단하였다. 4 °C에서 밤새 1차 항체와 함께, 그리고 45 분 동안 Alexa-접합 2차 항체 1/250 및 Hoechst와 함께 절편을 인큐베이션하였다. 이어서, 자동화 axioscan(Zeiss) 또는 역상 Observer.Z1 Apotome(Zeiss)을 사용하여 절편을 분석하였다.
- [0493] **1.8. 통계적 분석**
- [0494] 적당한 검정(명시되지 않는 한 비-모수 만-휘트니) 및 유의성에 대한 최소 95%의 신뢰 구간을 사용하는 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 통계적 분석을 수행하였으며; 도면 상에 표시된 p 값은 < 0.05(\*), < 0.01(\*\*), 및 < 0.001(\*\*\*)이다. 도면은 RT-qPCR에 대해 시험한 모든 동물의 평균 값 ± SD 또는 ± SEM을 나타내거나, 표시된 바와 같다.
- [0495] **2. 결과**
- [0496] **2.1. 상처 치유의 거시적 관찰**
- [0497] 피부의 재생 잠재력을 평가하기 위해, 18 mg/kg의 플루옥세틴 또는 20 mg/kg의 보티옥세틴으로 각각 6 주 및 12 일 동안(도 1A), 그리고 치유 과정 중에 구강으로 치료한 C57Bl/6 마우스에서 피부의 8 mm 생검을 수행하였다.
- [0498] 최초 24 시간 동안 상처 크기의 차이가 관찰되지 않았다. 손상 후 2 일에는, 위약과 비교하여 치료한 동물에서 플루옥세틴의 상처에서 더 작은 크기가 관찰되었다(도 1B). 손상 후 4 일에는, 위약군과 비교하여 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 동물 양자 모두에서 상처가 더 작았다(도 1B). 상처 봉합의 과정에서는, 손상 후 16 일까지 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 동물에서 크기가 계속 더 작았다(도 1B-K). 손상 후 6 일에, 상처의 면적은 위약에서 15.67 mm<sup>2</sup>±4.2였고, 플루옥세틴 치료 동물에서 11.48 mm<sup>2</sup>±3.1이었으며, 보티옥세틴 치료 동물에서 10.10 mm<sup>2</sup>±4.4였다(도 1B, D, G). 손상 후 16 일에, 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 동물의 피부는 거시적 수준에서 사실상 완전히 재생되었다. 실제로 상처의 면적은 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 동물에서의 0.05 mm<sup>2</sup> ± 0.004에 비해 위약에서는 여전히 0.5 mm<sup>2</sup>±0.03이었다(도 1B, H, K).
- [0499] 데이터를 추가로 확인하기 위해, 8 mm 생검으로 상처가 난 C57Bl/6 마우스에 대해 동일한 프로토콜을 수행하였으나, 이번에는 마우스가 전처리되지 않았고 96% 에탄올 중에 희석된 20 mg/ml의 농도로 보티옥세틴의 국소(300 μl) 적용을 수용하였다. 위약은 동일한 양의 96% 에탄올을 수용하였다. T0(상처가 생성된 때)으로부터 손상 후 4 일까지는 상처 크기 사이에 차이가 관찰되지 않았다. 손상 후 6 일에는, 보티옥세틴으로 국소 치료한 동물에서 상처의 크기가 더 작았다(도 1L). 손상 후 8 일에는, 상처의 크기가 위약보다 10배 더 작았다(도 1L). 손상 후 16 일에는, 상처의 크기가 0.20 mm<sup>2</sup>±0.07인 반면에 국소 보티옥세틴 치료에서는 그것이 사실상 완전히 봉합되었다(도 1L).
- [0500] **2.2. 손상 후 5 일 및 14 일의 조직학적 관찰**
- [0501] 상처 봉합을 추가로 특성화하기 위해, 생검시(T0), 손상 후 5 일, 및 손상 후 14 일에 조직학적 분석을 수행하였다.
- [0502] 생검시에, 상처로부터 피부를 수집하고 H&E 염색에 의해 혈관의 수를 계수하였다. 플루옥세틴 또는 보티옥세틴

으로 치료한 동물은 위약을 수용한 마우스보다 더 많은 혈관을 가졌다(도 2A-D). 실제로, 위약은  $4.8 \pm 1.3$  혈관/ $\text{mm}^2$ 를 나타낸 반면에 플루옥세틴-치료 마우스는  $8.2 \pm 2.7$  혈관/ $\text{mm}^2$ 를 나타냈고 보티옥세틴-치료 마우스는  $8.7 \pm 3.5$  혈관/ $\text{mm}^2$ 를 나타냈다(도 2D).

[0503] 이들 거시적 관찰을 추가로 확인하기 위해, 생검 후 5 일 및 14 일의 손상된 피부에 대해 H&E 염색 또한 수행하였다. 플루옥세틴 및 보티옥세틴-치료 마우스에서 양자 모두 손상 후 5 일에 더 작은 개방 상처 면적이 관찰되었다(도 2E-J). 디지털 영상 상의 상처 면적의 측정은 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 마우스와 위약 마우스 사이의 차이가 손상 후 제5일 및 제14일에 통계적으로 유의했음을 나타냈다(도 3A).

[0504] 피부 재생의 다른 판독은 재-상피화의 정도이다. 상처의 종단 직경을 나타내는 H&E-염색 파라핀 절편 상에서, 손상 후 제5일에 위약 동물과 비교하여 플루옥세틴 및 보티옥세틴 마우스의 상처에 대해 상피 허의 틱들 사이의 유의적으로 더 짧은 거리가 측정되었다(도 3B). 상피 허 자체의 길이는, 상처가 나지 않은 피부에서 모낭의 존재에 의해 정의되는 바와 같은 상처의 변연부로부터 신생-상피가 이동한 거리로서 결정되었다. 마찬가지로, 손상 후 제5일에 위약 마우스와 비교하여 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 마우스에서 상피 허의 길이가 유의적으로 증가하였다(도 3C). 손상 후 5 일에 위약 치료 마우스와 비교할 경우에 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 마우스에서 흥미롭게 더 많은 세포가 검출되었다(도 3D). 이러한 침윤은 더 높은 세포 분열 및 면역 세포 침윤(염증)으로 인한 것이었다. 첫번째 증거는 손상 후 5 일에 위약과 비교하여 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 마우스의 상처에서 더 높은 KI67+ 세포(증식하는 세포의 표지자)의 수로부터 비롯된다(도 3E). 손상 후 14 일 에 주기순환 세포의 수에서는 차이가 검출되지 않았다(도 3E).

[0505] 2.3. 모발 성장은 상처 치유에 관련된다

[0506] 모낭(HF)은 포유류 신체에서 기능적으로 가장 다양한 소형-기관 중 하나이며, 이는 열적 항상성, 구조 단백질 및 호르몬 생합성, 면역 방어, UV 보호, 감각 지각처럼 다양한 기능을 매개한다(문헌[Schneider et al., 2009]). 수십년에 걸쳐, 활발한 연구가 항상성의 조건 하에 HF 세포의 표현형 유연성(phenotypical flexibility) 및 막대한 증식 능력을 특성화해 왔다. 반면에, HF와 피부 상처 치유/재생 사이의 관련성이 오랫동안 주목 받아 왔지만, 최근에서야 이들 관찰에 대한 분자적 기반 및 세포적 기반이 다루어지기 시작했다. 초기의 증거는 HF의 일부가 온전하게 남아 있는 얇은 상처가 더 빠르게 치유되었음을 규명했다. 최근의 연구는 상처가 난 피부에서 신생표피의 실질적인 부분이 HF 내에 체류하는 상피 줄기 세포에 의해 제공됨을 입증했다(문헌[Ito et al., 2005]; 문헌[Levy et al., 2007]; 문헌[Snippert et al., 2010]). HF는 생리학적 조건 하에 상피 항상성에 기여하는 것으로 나타나지 않으므로, 이러한 반응은 상처에 대해 특이적인 것으로 보인다.

[0507] 본 데이터가 플루옥세틴 또는 보티옥세틴으로 치료한 후의 더 양호한 피부의 재생을 입증한다는 것을 고려하여, 그리고 HF와 피부 재생 사이의, 그의 줄기 세포를 통한 기존의 강력한 연결에 의해, HF가 그러한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는지 여부를 추가로 조사하였다.

[0508] 모발 성장에 대한 플루옥세틴 및 보티옥세틴의 가능한 효과를 연구하기 위해, 마우스에게 플루옥세틴(18 mg/kg) 또는 보티옥세틴(20 mg/kg)을 각각 6 주 및 12 일 동안 구강으로 제공하였다. 모발 크기의 차이가 검출되지 않았고(도 4A), 모낭 길이의 차이도 검출되지 않았다(도 4B-E). 최종적으로, 모낭 길이에 상응하는 것으로 나타났고 표피 과립층으로부터 피하 근육층의 상부 에지까지의 거리로서 정의되는 피부 두께가 변화하지 않았다(도 4F). 그러나, 제모 또는 탈모로 모발을 공격했을 경우, 더 빠른 모발 성장이 관찰되었다.

[0509] 스트레스 후에 모발 성장에 대한 플루옥세틴 또는 보티옥세틴의 영향을 연구하기 위해 동일한 마우스에 대해 2 개의 상이한 프로토콜을 사용하였다. 마우스 등의 우측 절반 부분은 모발 클리퍼로 모발을 절단함으로써 제모하였고, 동시에 등의 좌측 부분 상의 모발을 언스택킹하기 위해 왁스를 사용하여 모발을 제거하였다(도 4G). 양자 모두의 프로토콜에서 더 빠른 모발 성장이 관찰되었다(도 4G-0). 위약과 비교하여 플루옥세틴 또는 보티옥세틴으로 치료한 동물에서 제모 후 5 일에 더 진행된 모발 성장이 관찰되었다(도 4I, L, N). 이는 제모 후 10 일에도 여전히 그러하였으며, 위약과 비교하여 치료한 동물에서 모발이 더 길었다(도 4J, M, N). 그러나, 모발이 완전히 재생된 것으로 추정된 제모 후 24 일에는, 그룹들 사이에 차이를 관찰할 수 없었다. H&E 염색에 의해 측정된 피부 두께에 의해, 플루옥세틴 및 보티옥세틴 치료 하에 제모 후의 모발 재생이 더 빠르고 더 진행된 이전의 관찰이 확인되었다(도 40). 이들 관찰은 더 크거나 더 긴 모발이 아니라 더 빠른 성장 및 더 빠른 재생을 지지한다.

[0510] 2. 토의

- [0511] 본 연구에서 본 발명자들은, 플루옥세틴 또는 보티옥세틴의 전달이 손상된 마우스의 상처 봉합을 가속시켰음을 입증했다. 실제로, 손상 후 제4일 내지 제14일에 상처는 플루옥세틴 치료 후에 평균 27% 더 작았고 보티옥세틴 치료 후에 35% 더 작았다. 임의의 전처리 없이 보티옥세틴을 피부 상에 직접 전달하는 경우(즉, 국소적으로)에도 동일한 관찰이 이루어졌으나, 더 긴 지연이 관찰되었다. 흥미롭게, 휴면(휴지기) 중에는, 모낭 또는 모발의 길이가 변화하지 않았으므로 모발이 치료에 대해 반응하는 것으로 보이지 않았다. 그러나, 위약과 비교하여 치료한 마우스에서 제모 후에 모낭 성장이 개선된 것으로 보였다.
- [0512] 플루옥세틴 또는 보티옥세틴 단독 치료(제모 또는 생검 없이) 후에도 피부가 영향을 받은 것으로 보였지만, 더 정확한 도구로 이러한 특정 조건을 추가로 조사할 필요가 있었다. 예를 들어, 혈관의 수의 명확한 증가가 관찰되었고, 피부가 더 두꺼운 것으로 보인다. 본 발명자들은 플루옥세틴 및 보티옥세틴이 5-HT1b 수용체의 자극을 통해 작용했음을 추가로 입증했다.
- [0513] 3. 5-HT1b 수용체의 자극은 재생 촉진 과정(pro-regenerative process)을 수반한다
- [0514] 상처 손상 후 12 h에, 다른 5HT1 BR 작용제(CP 94253)로 상처 상에 직접(국소 투여) 0.5  $\mu\text{mol}$ 의 농도로 마우스를 치료하였다.
- [0515] 이러한 세트의 실험에 대해 전처리는 수행하지 않았고, 약물은 상처 봉합의 전체 지속기간 동안 일 1회 투여하였다. 대조군은 치료의 총 지속기간 동안 PBS만 국소적으로 일 1회 수용했다.
- [0516] 이러한 5HT1 BR의 직접 자극은 상처의 더 빠른 재생 및 더 빠른 봉합을 촉발한다. 실제로 손상 후 6 일에, 상처는  $15.09 \pm 2.3$ 으로부터  $7.7 \pm 2.5$ 까지 하락한다( $p=0.0019$ )(도 5, 두번째 컬럼).
- [0517] 흥미롭게, 삼투 펌프에 의해 4 mg/kg으로 전달되는 5HT1 BR에 대한 길항제(GR127935 하이드로클로라이드 저해제)의 부수적 투여는, 작용제에 의해 관찰되는 긍정적 효과를 부분적으로 차단했다. 상처의 크기는  $15.09 \pm 2.3$ 으로부터  $10.3 \pm 3.1$ 까지 감소되었다( $p=0.01$ )(도 5, 마지막 컬럼).
- [0518] 이들 결과는 5HT1 BR 수용체의 직접 자극이 상처의 봉합을 가속시킴을 나타낸다.
- [0519] 5HT1 BR 길항제의 사용은 이러한 치유 효과의 부분적인 감소를 나타냈다. 이는 5HT1 BR이 피부 상에서 관찰되는 재생 촉진 효과를 촉발하기에 충분하지만 다른 수용체도 수반될 수 있음을 의미한다.
- [0520] 종합하면 이들 결과는 5HT1b의 자극이 재생 촉진 과정에 수반되지만 다른 메커니즘이 작동할 수 있음을 입증한다.

[0521] 참고문헌

Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V, Tsou HC, ul Haque S, Lam H, Aita VM, Owen J, deBlaquiere M, Frank J. et al. (1998). *Science*; 279: 720-4.

Braiman-Wiksman L, Solomonik I, Spira R, and Tennenbaum T (2007). *Toxicologic Pathology*; 35:767-779.

Brem H. and Tomic-Canic M. (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J. Clin. Invest.* 117, 1219-22.

Chabbi-Achengli Y, Coudert AE, Callebert J, Geoffroy V, Côté F, Collet C, de Vernejoul MC (2012) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 14;109(7):2567-72

Farmaco, 1989, 44, from p.683.

Hinton JM, Hill P, Jeremy J, Garland C. (2000). *J Vasc Res.* 2000 Nov-Dec;37(6):457-68.

Ito M, Liu Y, Yang Z, Nguyen J, Liang F, Morris RJ and Cotsarelis G (2005). *Nat. Med.*; 11: 1351-1354.

Kuroda N, Ohyama Y, Nakashima K, Nakashima K, and Akiyama S (1996). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*; 44(8): 1525-1529.

Levy V, Lindon C, Zheng Y, Harfe BD and Morgan B a (2007). *FASEB J.*; 21: 1358-1366.

Mokrosz JL, Pietrasiewicz M, Duszynska B, and Cegla M (1992). *J. Med. Chem.*; 35 (13): 2369-2374.

[0522]

Müller-Röver S, Handjiski B, Van der Veen C, Eichmüller S, Foitzik K, McKay IA, Stenn KS, and Paus R (2001). *J Invest Dermatol.*;117(1):3-15.

Nakaya K, Tanaka T, Shirataki Y, Shiozaki H, Funabiki K, Shibata K, Matsui M (2001). *Bulletin of the Chemical Society of Japan.*; 74(1): 173-177.

Pauwels PJ, Wurch T, Palmier C, Colpaert FC (1998) *Br J Pharmacol.* 1998 Jan;123(1):51-62.

Reish RG and Eriksson E (2008). *Plast. Reconstr. Surg.*; 122: 1068–78.

Romanelli MN, Manetti D, Scapecchi S, Borea PA, Dei S, Bartolini A, Ghelardini C, Gualtieri F, Guandalini L, and Varani K (2001). *J Med Chem.*; 44(23):3946-55.

Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, Gurtner GC and Longaker MT (2009). *Wound Repair Regen*; 17: 763–771.

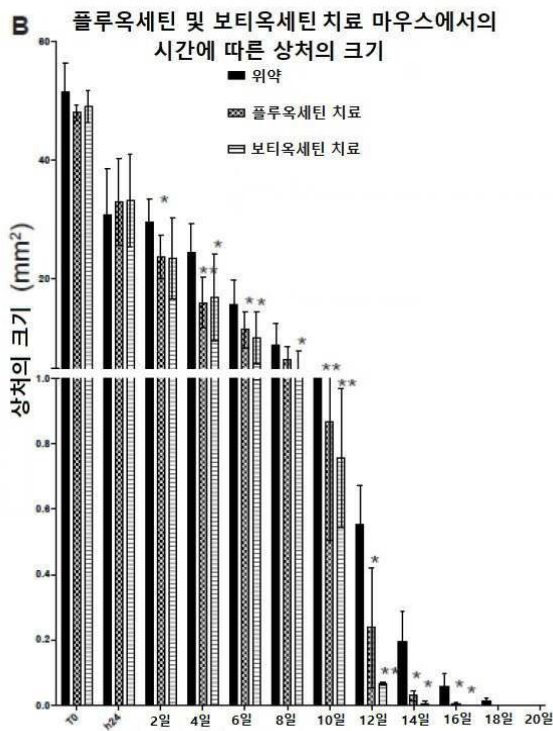
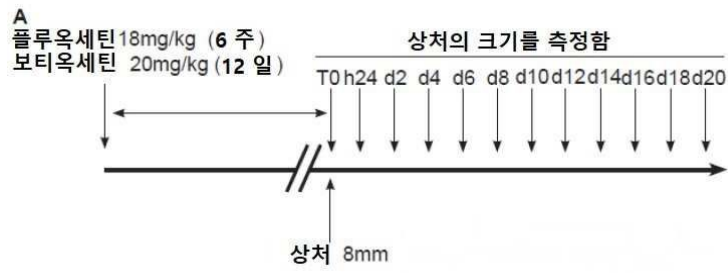
Snippert HJ, Haegebarth A, Kasper M, Jaks V, van Es JH, Barker N, van de Wetering M, van den Born M, Begthel H, Vries RG, et al. (2010). *Science (80-. )*; 327: 1385–1389.

Zhang X, Xu R, Hu X, Luo G, Wu J and Weifeng He Zhang et al. (2015). *Burns & Trauma* ; 3:15.

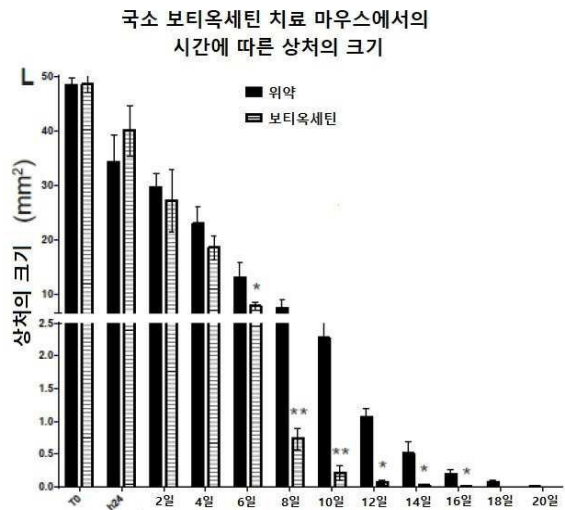
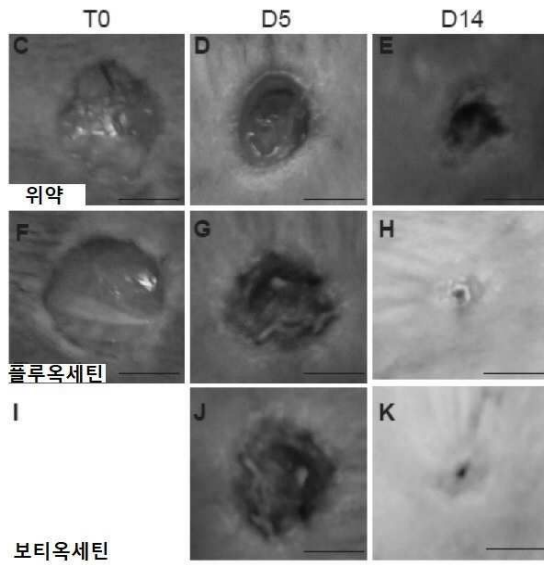
[0523]

도면

도면1a



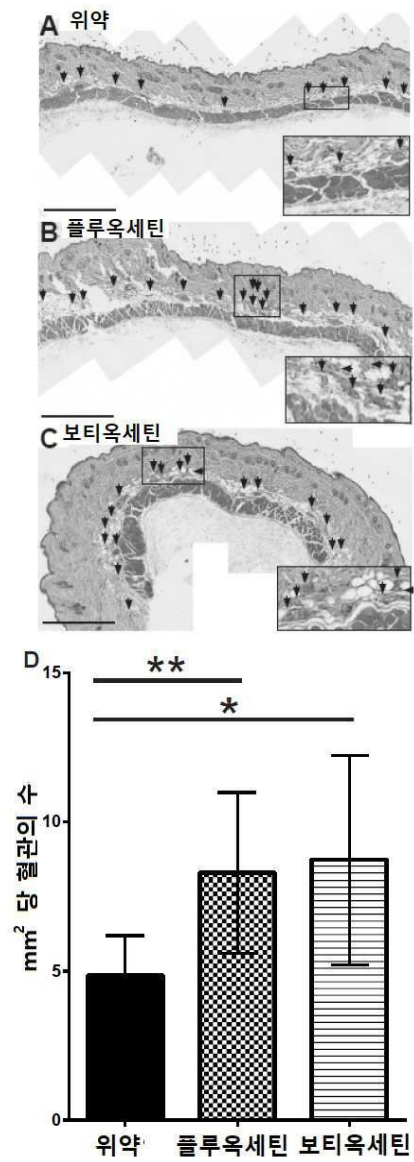
도면1b



(도 1(계속))

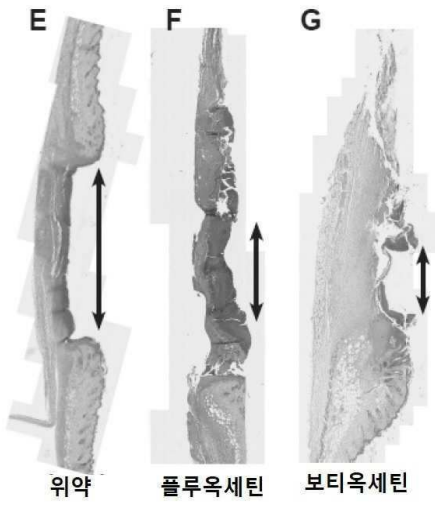
도면2a

T0에 위약, 플루옥세틴, 및 보티옥세틴  
치료 마우스에서의 상처 생검물의 H&E

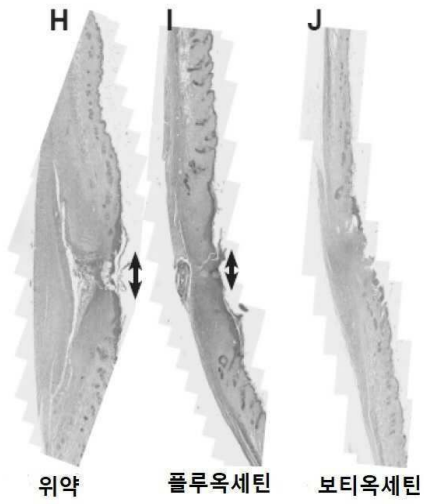


도면2b

손상 후 D5에 위약, 플루옥세틴, 및  
보티옥세틴 치료 마우스에서 생검물의  
H&E

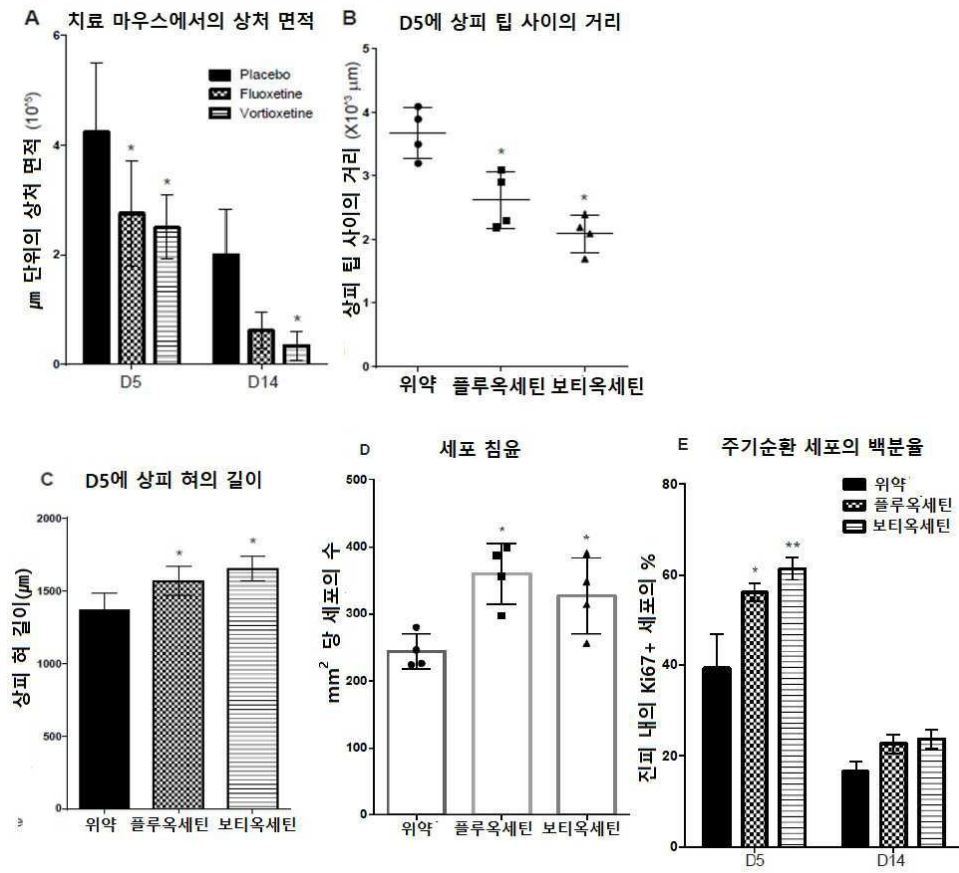


손상 후 D16에 위약, 플루옥세틴, 및  
보티옥세틴 치료 마우스에서 생검물의  
H&E

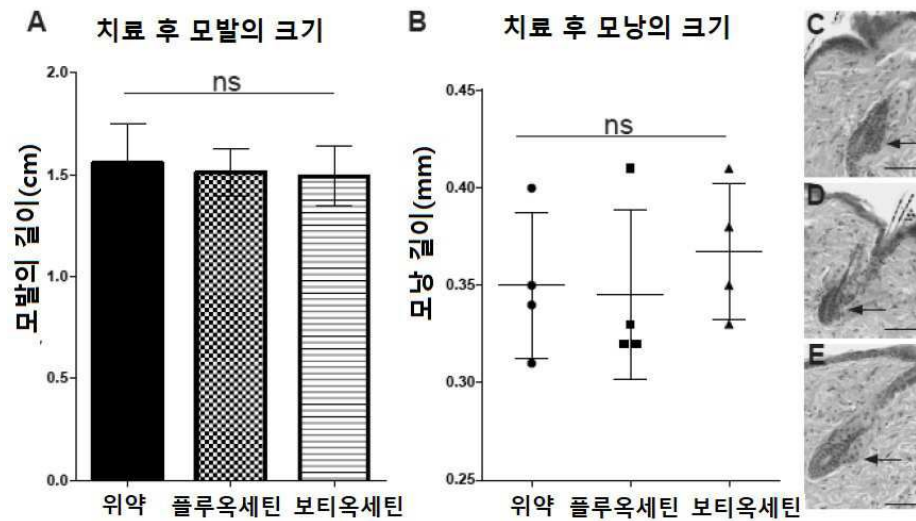


(도 2(계속))

도면3

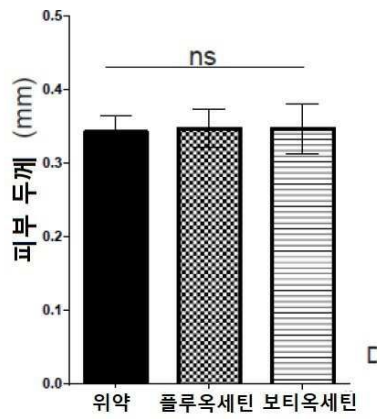


도면4a

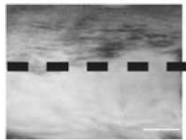


도면4b

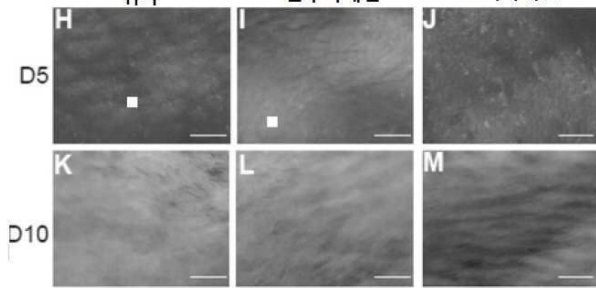
F 치료 후 피부 두께



G T0



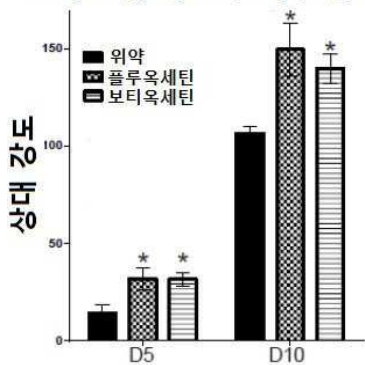
위약      플루옥세틴      보티옥세틴



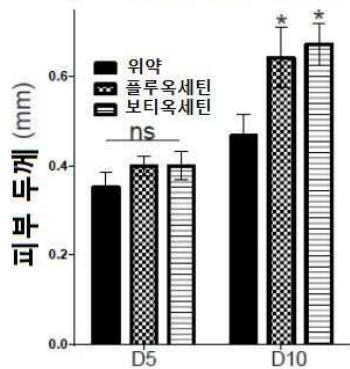
(도 4(계속))

도면4c

N 치료 및 제모 후 피부 압도



O 치료 및 제모 후 피부 두께



(도 4(계속))

도면5

