

의학적 처치를 요하는 IBS를 앓고 있는 것으로 추정된다. 명백히 여성은 남성보다 보다 빈번하게 영향을 받는다. 또한, 심리적 인자, 예를 들어 감정적 스트레스 또는 공공연한 심리적 질병이 IBS에서 작용하는 생리적 메카니즘을 조절 및 악화시킨다.

IBS에 있어서 용이하게 확인가능한 구조적 또는 생화학적 변칙성의 결여로 인해, 의료계는 IBS의 진단을 돕기 위해 Rome II 표준으로서 공지된 일치된 정의 및 표준을 개발해 왔다. 따라서, IBS의 진단은 예외 중의 하나이며, 주어진 임의의 경우에서 관찰된 증상을 기준으로 한다. IBS에 대한 Rome II 표준은 이전의 12개월 내에 연속적일 필요가 없는 12주 이상의 하기 세 가지 특징 중 둘을 지니는 복부 통증 또는 불편함을 포함한다:

- (1) 배변 완화; 및/또는
- (2) 대변 빈도의 변화 관련 개시; 및/또는
- (3) 대변 형태(외형)의 변화 관련 개시.

다른 증상, 예컨대 비정상적인 대변 빈도, 비정상적인 대변 형태, 비정상적인 대변 통과, 점액의 통과, 및/또는 팽만 또는 복부 팽창감이 누적하여 IBS의 진단을 입증한다.

추가로, IBS에 걸린 피검체는 내장 과민증을 나타내고, 거동 연구에 따르면 이의 존재는 가장 일관된 IBS에서 변칙성을 나타내었다. 예를 들어, 환자 및 대조군은 별론에 의해 유도된 S자 결장의 진행성 팽창에 반응하는 이의 통증 역치에 대해 평가되었다. 동일한 부피의 팽창에서, 환자는 대조군과 비교하여 보다 높은 통증 점수를 보고하였다. 이러한 발견은 많은 연구에서 재현되었고, 컴퓨터화된 팽창 장치인 바로스태트(barostat)의 도입으로 팽창 과정이 표준화되었다. 내장 과민증의 두 가지 개념으로서 통각과민 및 무해자극통증이 도입되었다. 보다 구체적으로, 통각과민은 정상의 내장 감각이 보다 낮은 관내 부피에서 경험되는 상태를 언급한다. 한편, 무해자극통증의 발견의 경우, 통증 또는 불편함이 일반적으로 정상의 내부 감각을 생성시키는 크기에서 경험된다. 참조[예를 들어, Mayer E.A. 및 Gebhart, G.F., *Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal Pain, Vol 9, 1st ed.* Amsterdam: Elsevier, 1993:3-28].

이와 같이, IBS는 복부 통증 또는 불편함이 배변 또는 장 습성의 변화와 관련된 기능성 장 질환이다. 따라서, IBS는 장 운동성 질환, 내장 감각 질환 및 중추 신경 질환의 요소를 지닌다. IBS의 증상이 생리적 근거를 지니지만, IBS에 유일한 생리적 메카니즘은 확인되지 않았다. 몇몇 경우, 건강한 개체에서 가끔 복부 불편함을 초래하는 동일한 메카니즘이 작동하여 IBS 증상을 생성시킨다. 따라서 IBS 증상은 장관의 운동 반응성의 정량적 차이, 및 자극 또는 자발적 수축에 대해 증가된 민감성의 산물이다.

IBS에 대한 통상적인 치료는 환자에 의해 경험된 증상의 경중도 및 특성, 및 임의의 생리적 인자가 수반되는지 여부를 기준으로 한다. IBS의 치료는 하기 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 생활 양식의 변화, 약리 치료 및 심리적 치료. 그러나, 모든 경우의 IBS에 적용될 수 있는 일반적인 치료는 없다.

특정 경우에, IBS 증상을 악화시키는 식품의 배제가 추천된다. 그러나 이러한 유형의 치료는 IBS의 근원적이거나 기여하는 원인이 식이와 관련이 있는 경우에만 유효하다. 심리적 치료가 IBS의 치료에 이용될 수 있다. 그러나, 또 다시 모든 경우의 IBS가 심리적 인자에 기인한 것이 아니므로 IBS의 증상에 대한 보편적인 치료를 제공하지 못한다.

약리적 활성제를 종종 IBS를 치료하기 위해 이용된다. 설사-우세성 IBS에 대하여 항-설사제, 예컨대 로페르아미드, 디페녹실레이트 및 코데인 포스페이트; 및 설사-우세성 IBS 및 복부 통증에 대해 항콜린성제와 같은 항연축제 및 시메트로피움 브로마이드, 피나베리움 브로마이드, 옥틸리움 브로마이드, 트리메부틴 및 메베베린과 같은 평활근육 이완제를 이용한다. 반복하여, 항콜린성제 및 평활근육 이완제는 약간의 통증 경감을 제공하는 한편, IBS와 관련된 다른 증상들에 대한 이들의 효과는 불명확하다.

트리시클릭 항우울제, 예컨대 아미트립틸린, 이미프라민 및 독세핀을 종종 IBS를 치료하기 위해 이용한다. 트리시클릭은 이들의 정신작용 효과와 별개로, 이들이 지니는 항콜린성 및 진통 특성에 근거하여 IBS에 사용되기 위해 선택되어 왔다. 위장관에 대하여 트리시클릭 항우울제의 항콜린성 및 진통 효과가 24 내지 48시간내에 발생하고 트리시클릭 항우울제가 통증 우세성 IBS 및 증가된 장 빈도를 지니는 환자에게 이로울 수 있다고 보고되었다. 참조[Clouse, R.R., *Dig. Dis. Sci.*, 39:2352-2363 (1994)].

그러나, IBS를 치료하기 위해 사용된 트리시클릭 항우울제와 관련된 바람직하지 않은 부작용이 상기 치료의 상당한 단점이다. 예를 들어, 트리시클릭 항우울제의 항콜린 특성은 구강 건조, 변비, 흐린 시력, 뇨 축적, 체중 증가, 고혈압 및 심장 부작용, 예컨대 두근거림 및 부정맥을 야기할 수 있다.

추가로, 많은 환자가 우울증을 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 약물로 IBS를 치료하는 것을 꺼린다. 즉, 트리시클릭 항우울제가 이의 항콜린성 및 진통 특성으로 인해 IBS에서의 사용이 처방되나, 이러한 구별은 대개의 집단(예컨대 의료계 외부인들)에 의해 달갑지 않으며 트리시클릭 항우울제의 사용에 부속되는 오명이 지속된다.

더욱이, 신규한 항우울제, 특히 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제, 예컨대 플루오세틴, 세르트랄린 및 파록세틴은, 몇몇 입증자료가 이들 화합물이 부작용을 덜 지닐 수 있다고 제안함에도 불구하고, 트리시클릭 항우울제보다 효과적인 것으로 나타나지 않았다.

중추신경계(CNS) 치료는 CNS, 및 장 신경계를 형성하는 창자벽내 신경 네트워크간의 관계로 인하여, 잠재적인 IBS 치료 요법으로서 주목되어 왔다. 참조[예컨대 Wood 등, *Gut*, 45 (Suppl II):II6-II16 (1999)]. 5-HT₃ 수용체 길항제의 사용이 IBS에 대한 가능한 치료로서 제안되었다. 5-HT₃ 수용체는 세로토닌(5-히드록시트립타민, 5-HT)의 탈분극 작용을 유도하는 리간드-게이팅된(gated) 이온 채널로서, 신경전달물질의 방출을 촉진한다. 위장관에서, 5-HT₃ 수용체는 시냅스후 장 뉴런(postsynaptic enteric neuron) 및 구심 감각 섬유(afferent sensory fiber)상에 위치한다. 5-HT₃ 수용체는 또한 먼쪽 위장관에서 척수 코드까지 감각 정보를 전달하는 등쪽 뿌리 신경 뉴런에서 발견된다. 이러한 수용체의 길항작용이 내장 통증을 감소시키고, 결장 통과를 방해하며, 소장 흡수를 개선시키는 것이 발견되었다.

실제로, 임상적 약리학 연구로부터 5-HT₃ 수용체 길항제가 건강한 지원자에서 전체 창자 통과 시간을 늦추고, 결장 순응도를 개선시키며, IBS에 걸린 환자에서 팽창에 근거한 부피의 인식을 감소시키고, 설사 증상이 있는 환자에게서 결장을 통한 통과를 지연시키는 것으로 나타났다. 그러나, 결장 수술을 초래하는 변비 및 후유증 뿐 아니라, 급성 허혈결장염은 IBS의 치료에 대하여 5-HT₃ 수용체 길항제인 알로세트론의 사용시 현저한 역 효과를 나타내었다. 예를 들어, 다소 치명적인 이러한 유형의 합병증은 미국 시장으로부터 IBS를 치료하기 위한 5-HT₃ 수용체 길항제인 알로세트론 사용의 일시적인 증지를 초래하였다.

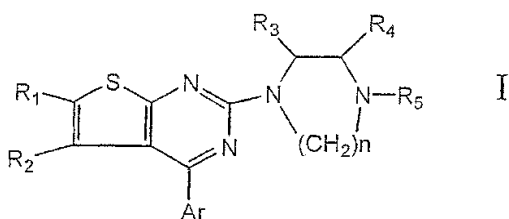
상기로부터, 기능성 장 질환, 특히 IBS를 치료하기 위한 개선된 치료법이 요구된다.

발명의 개요

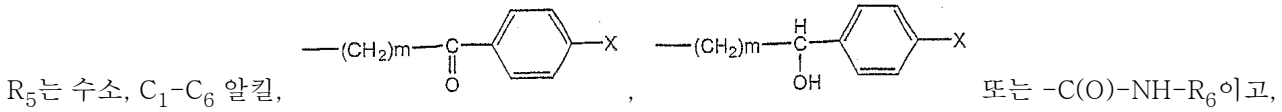
본 발명은 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 치료가 필요한 피검체에 5-HT₃ 수용체 길항제 활성화 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(NARI) 활성을 지니는 화합물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

특정 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성화 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 본원에서 그 전체 내용이 참조로서 포함되는 미국특허 제 4,695,568호에 개시된 것들과 같은 티에노[2,3-d]피리미딘 유도체이다.

구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성화 및 NARI 활성을 지니는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기 화학식 (I)로 표시된다:



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬기이거나; R₁ 및 R₂는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 탄소 원자가 5 내지 6개인 시클로알킬렌기를 형성하고; R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

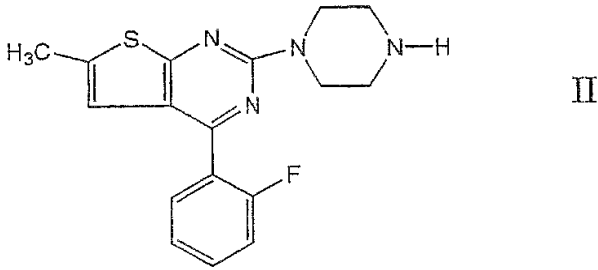


여기에서, m은 약 1 내지 약 3의 정수이고, X는 할로겐이고, R₆은 C₁-C₆ 알킬기이고;

Ar은 치환되거나 비치환된 페닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐기이고;

n은 2 또는 3이다.

구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기 화학식 (II)로 표시된다:



이 화합물은 일반적으로 MCI-225 또는 DDP-225로서 언급된다. 화학식으로 기술된 구조의 화학적 명칭은 4-(2-플루오로페닐)-6-메틸-2-(1-피페라지닐)티에노[2,3-d]피리미딘이다.

특정 구체예에서, 기능성 장 질환은 IBS이다. 특정 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체예에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

본 발명은 추가로 치료적 유효량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 치료적 유효량의 NARI를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 피검체의 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

본 발명은 추가로 제 1량의 5-HT₃ 수용체 및 제 2량의 NARI를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하여 치료가 필요한 피검체의 기능성 장 질환을 치료하는 방법으로서, 제 1량 및 제 2량이 함께 치료적 유효량을 구성한다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

특정 구체예에서, 공동투여 방법이 IBS를 치료하는데 이용될 수 있다. 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체예에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

또한, 본 발명은 치료적 유효량의 NARI를 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 구체예에서, NARI는 항콜린성 효과의 실질적인 부재를 특징으로 한다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

특정 구체예에서, NARI의 투여는 IBS를 치료하는데 이용될 수 있다. 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서 IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체예에서 IBS는 비변비성 IBS이다.

본 발명은 추가로 기능성 장 질환의 치료에 유용한 약제 조성물에 관한 것이다. 약제 조성물은 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 화합물 및 제 2량의 NARI 화합물을 포함한다. 본 발명의 약제 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI는 각각 약제 조성물에 치료적 유효량으로 존재할 수 있다. 또다른 측면에서, 제 1량 및 제 2량이 함께 치료적 유효량을 구성할 수 있다.

약제 조성물은 기능성 장 질환, 예컨대 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로 구성된 군으로부터 선택된 기능성 장 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 특정 구체예에서, 기능성 장 질환은 IBS이다. 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체예에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

본 발명은 추가로 5-HT₃ 수용체 길항제 활성화 및 NARI 활성을 지니는 화합물의 기능성 장 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용되는 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 화합물 및 제 2량의 NARI 화합물을 포함하는 약제 조성물의 기능성 장 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용되는 용도에 관한 것이다. 기능성 장 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용되는 약제 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI는 각각 약제 조성물에 치료적 유효량을 존재할 수 있거나 제 1량 및 제 2량이 함께 치료적 유효량을 구성할 수 있다. 추가로, 본 발명은 기능성 장 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 NARI의 용도에 관한 것이다.

상기 및 그밖의 목적, 특징 및 본 발명의 이점이 본 발명의 바람직한 구체예의 하기 보다 구체적인 기술로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 치료되지 않은(운반체 또는 약물 투여되지 않음) 민감하고 민감하지 않은 수컷 랫트 및 MCI-225로 치료된 민감한 수컷 랫트에 대하여 10분 동안의 직장결장 팽창 대 팽창 압력을 기록한 내장운동 반응(복부 근육 수축의 수)의 그래프이다.

도 2는 치료되지 않은(운반체 또는 약물 투여되지 않음) 민감하고 민감하지 않은 수컷 랫트 및 운반체 단독으로 치료된 민감한 수컷 랫트에 대하여 10분 동안의 직장결장 팽창 대 팽창 압력을 기록한 내장운동 반응(복부 근육 수축의 수)의 그래프이다.

도 3은 1 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 온단세트론 (i.p.) 또는 운반체만으로 치료된 민감한 수컷 랫트에 대하여 10분 동안의 직장결장 팽창 대 팽창 압력을 기록한 내장운동 반응(복부 근육 수축의 수)의 그래프이다.

도 4는 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 니소세틴 (i.p.) 또는 운반체만으로 치료된 민감한 수컷 랫트에 대하여 10분 동안의 직장결장 팽창 대 팽창 압력을 기록한 내장운동 반응(복부 근육 수축의 수)의 그래프이다.

도 5는 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 MCI-225 (i.p.) 또는 운반체만으로 치료된 민감한 수컷 랫트에 대하여 10분 동안의 직장결장 팽창 대 팽창 압력을 기록한 내장운동 반응(복부 근육 수축의 수)의 그래프이다.

도 6은 지시된 워터 어보이던스 스트레스(WAS: Water Avoidance Stress) 모델의 대조군에서 수컷 랫트에 대한 시간 당 피콜 펠렛 배출의 막대 그래프이다.

도 7은 WAS 모델 및 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 MCI-225 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 시간 당 피콜 펠렛 배출의 막대 그래프이다.

도 8은 WAS 모델 및 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 니소세틴 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 시간 당 피콜 펠렛 배출의 막대 그래프이다.

도 9는 WAS 모델 및 1 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 온단세트론 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 시간 당 피콜 펠렛 배출의 막대 그래프이다.

도 10은 WAS 모델 및 온단세트론 (10 mg/kg) 및 니소세틴 (30 mg/kg)의 조합물로 치료된 수컷 랫트에 대한 시간 당 피콜 펠렛 배출의 막대 그래프이다.

도 11은 지시된 소장 통과(SIT: Small Intestinal Transit) 설치류 모델의 대조군(비치료됨; 운반체(프로필렌 글리콜))에서 수컷 랫트에 대한 소장 통과%의 막대 그래프이다.

도 12는 SIT 설치류 모델 및 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 MCI-225 (i.p.) 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 소장 통과%의 막대 그래프이다.

도 13은 SIT 설치류 모델 및 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 30 mg/kg의 니소세틴 (i.p.) 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 소장 통과%의 막대 그래프이다.

도 14는 SIT 설치류 모델 및 1 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 온단세트론 (i.p.) 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 소장 통과%의 막대 그래프이다.

도 15는 SIT 설치류 모델 및 니소세틴 (10 mg/kg) 및 온단세트론 (5 mg/kg)의 조합물 또는 운반체만으로 치료된 수컷 랫트에 대한 소장 통과%의 막대 그래프이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 치료가 필요한 피검체에서 IBS를 치료하는 방법에 관한 것이다.

모노아민 신경전달물질:

노르아드레날린 (또한 노르에피네프린으로서 언급됨), 세로토닌 (5-히드록시트립타민, 5-HT) 및 도파민과 같은 모노아민 신경전달물질이 공지되어 있고, 상기 신경전달물질에 있어서의 장애는 우울증과 같은 많은 유형의 질환에서 지적되었다. 신경전달물질은 뉴런의 말단으로부터 시냅스 틈새로 일컬어지는 작은 틈을 거쳐 이동하여 제 2 뉴런의 표면에 있는 수용체 분자와 결합한다. 결합은 시냅스후 뉴런에서의 반응 또는 변화를 개시하거나 활성화시키는 세포내 변화를 유도한다. 비활성화는 주로 신경전달물질이 시냅스전 뉴런으로 다시 전달됨에 의해 발생하고, 이것은 재흡수라 언급된다. 상기 뉴런은 중추신경계(CNS) 및 장 신경계(ENS) 둘 모두에서 발견될 수 있다.

노르아드레날린 및 노르아드레날린 재흡수 억제제:

본원에서 사용된 노르아드레날린 재흡수 억제제(NARI)라는 용어는 노르아드레날린 전달체 기능을 억제할 수 있는 물질(예컨대, 분자, 화합물)을 언급한다. 예를 들어, NARI는 상기 전달체에 대한 노르아드레날린 전달체의 리간드의 결합을 억제하고/거나 전달을 억제할 수 있다(예컨대, 노르아드레날린의 흡수 또는 재흡수), 이와 같이, 피검체에서 노르아드레날린 전달 기능의 억제는 생리적으로 활성인 노르아드레날린 농도의 증가를 초래할 수 있다. 노르아드레날린성 재흡수 억제제 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(NERI)는 노르아드레날린 재흡수 억제제(NARI)와 동의어인 것으로 이해된다.

본원에서 사용된 노르아드레날린 전달체는 천연으로 발생한 노르아드레날린 전달체 (예컨대, 포유동물 노르아드레날린 전달체(예컨대, 사람(호모 사피엔스) 노르아드레날린 전달체, 뮌린(예컨대, 랫트, 마우스) 노르아드레날린 전달체)) 및 상응하는 천연으로 발생한 노르아드레날린 전달체의 것과 동일한 아미노산 서열을 지니는 단백질(예컨대, 재조합 단백질)을 언급한다. 이 용어는 다형 또는 대립 변이체 및 스플라이스 변이체와 같은 천연으로 발생한 변이체를 포함한다.

특정 구체에에서, NARI는 노르아드레날린 전달체에 대한 리간드 (예컨대, 노르아드레날린과 같은 천연 리간드, 또는 니소세틴과 같은 다른 리간드)의 결합을 억제할 수 있다. 다른 구체에에서, NARI는 노르아드레날린 전달체에 결합할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 구체에에서, NARI는 노르아드레날린 전달체에 결합하여, 상기 전달체에 대한 리간드의 결합을 억제하여 상기 리간드의 전달을 억제할 수 있다. 또다른 바람직한 구체에에서, NARI는 노르아드레날린 전달체에 결합하여, 전달을 억제할 수 있다.

화합물의 NARI 활성은 적합한 검정을 적용시켜 측정될 수 있다. 보다 구체적으로, 노르아드레날린 재흡수에 대한 억제 상수(Ki)를 측정하기 위해, 노르아드레날린(NA) 흡수의 억제를 모니터링하는 검정을 사용할 수 있다. 예를 들어, 방사선표

지된 노르아드레날린, 예컨대 [³H]NA 및 대상이 되는 시험 화합물을 뇌 조직 또는 적합한 이의 분획, 예를 들어 랫트의 뇌 조직으로부터의 시냅토소말(synaptosomal) 분획(일반적으로 허용되는 기술에 따라 수집 및 분리됨)과 함께 흡수에 적합한 조건하에 인큐베이션하고, 조직 또는 분획 중의 [³H]NA의 흡수량을 측정할 수 있다(예컨대, 액체 섬광 분광계에 의해). 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 산출할 수 있다. 이후 억제 상수인 Ki 값을 첵-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 산출될 수 있다:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([L]/K_d)}$$

상기 식에서, [L]은 검정에 사용된 유리 방사선리간드의 농도이고 K_d는 방사선리간드의 평형 분리 상수이다. 비특이적인 흡수를 측정하기 위해, 동일한 검정에 따라 인큐베이션을 수행할 수 있으나, 4°C에서 시험 화합물이 존재하지 않는다(즉, 흡수에 적합하지 않은 조건하에).

바람직한 구체예에서, NARI 활성을 문헌[Eguchi 등, *Arzneim, -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997)]에 상세된 공정에 따라, 상기 기술된 방사선리간드 흡수 검정을 사용하여 측정한다.

구체적으로, 랫트의 두상을 제거하고 피질, 시상하부, 해마 및 줄무늬 조직을 신속하게 해부하였다. 조직을 10 부피의 빙냉 0.32 mol/L 수크로오스에서 균질화하였다(테플론 막자를 이용한 포터 균질화기). P₂ 분획을 1000 x g에서 10분 및 11500 x g에서 20분 동안의 원심분리에 의해 수득하고, 크렙스-링거(Krebs-Ringer) 인산염 완충액(pH 7.4)(124 mmol/L NaCl, 5 mmol/L KCl, 20 mmol/L Na₂HPO₄, 1.2 mmol/L KH₂PO₄, 1.3 mmol/L MgSO₄, 0.75 mmol/L CaCl₂, 10 mmol/L 글루코오스)에 현탁시켰다. [³H]NA 흡수 검정을 피질 및 시상하부 시냅토솜(synaptosome)상에서 수행하였다.

검정 튜브는 방사선표지된 노르아드레날린, 0.2 mL 부피의 [³H]NA, 0.1 mL의 부피에서 농도가 5 이상인 화합물, 및 0.5 mL 부피의 상기 기술된 산화된 완충액을 함유한다. 37°C에서 5분 동안 예비인큐베이션한 후, 0.2 mL 부피의 시냅토소말 분획을 첨가하여 흡수를 개시하였다. 인큐베이션 혼합물에서 [³H]NA의 최종 농도는 0.25 μmol/L이었다. 세포 수집기를 지니는 와트만(Whatman) GF/B 유리 섬유 필터를 통해 진공하에 여과하여 5분 후 반응을 정지시켰다. 필터를 4 mL의 염수로 3회 세정하고, 10 mL의 아톰라이트(Atomlight)를 함유하는 섬광 바이알에 놓았다(Du Pont/NEN Research Products). 액체 섬광 분광계에 의해 방사선활성을 측정하였다. 비특이적인 흡수를 측정하기 위해, 시험 화합물을 첨가하지 않고 4°C에서 인큐베이션을 수행하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 산출하였다. 억제 상수인 Ki 값을 첵-프루소프 방정식을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 산출하였다.

본 발명에 사용하기 적합한 NARI 화합물은 약 500 nmol/L 이하, 예컨대, 약 250 nmol/L 이하, 예를 들어 약 100 nmol/L 이하의 NARI 활성에 대한 Ki 값을 지닌다. NARI 활성에 대한 Ki 값이 100 nmol/L 이하인 것이 바람직하다. 특정 화합물에 대한 Ki의 정확한 값은 측정에 적용되는 검정 조건(예컨대, 방사선리간드 및 조직원)에 따라 다양할 수 있는 것으로 이해된다. 이에 따라, NARI 활성은 문헌[Eguchi 등, *Arzneim, -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997)]에 기술되고 상기에 상세하게 논의된 방사선리간드 결합 검정에 따라 본질적으로 평가되는 것이 바람직하다.

또한, 충분한 NARI 활성을 소유하기 위하여, NARI 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징을 지니는 것이 바람직하다:

- a) 항콜린성 효과의 실질적인 부재;
- b) 세로토닌 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제; 및
- c) 도파민 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제.

세로토닌 또는 도파민 재흡수와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제제는 개개의 재흡수 억제에 대한 Ki 값을 비교함에 의해 결정될 수 있다. 세로토닌 및 도파민 재흡수에 대한 억제 상수는 노르아드레날린에 대하여 상기 기술된 대로 결정될 수 있으나, 측정되는 활성에 따라 적합한 방사선리간드 및 조직을 적용한다 (예컨대, 세로토닌에 대한 [³H] 5-HT는, 예컨대 시상하부 또는 피질 조직을 이용하고 도파민(DA)에 대한 [³H]DA는, 예컨대 줄무늬 조직을 이용함).

세로토닌 재흡수 억제 및 도파민성 재흡수 억제를 결정하는 바람직한 방법이 문헌[Eguchi 등, *Arzneim, -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997)]에 기술되어 있다. 구체적으로, 랫트의 두상을 제거하고 피질, 시상하부, 해마 및 줄무늬 조직을 신속하게 해부하였다. 조직을 10 부피의 빙냉 0.32 mol/L 수크로오스에서 균질화하였다 (테플론 막자를 이용한 포터 균질화기). P₂ 분획을 1000 x g에서 10분 및 11500 x g에서 20분 동안의 원심분리에 의해 수득하고, 크랩스-링거 인산염 완충액 (pH 7.4)(124 mmol/L NaCl, 5 mmol/L KCl, 20 mmol/L Na₂HPO₄, 1.2 mmol/L KH₂PO₄, 1.3 mmol/L MgSO₄, 0.75 mmol/L CaCl₂, 10 mmol/L 글루코오스)에 현탁시켰다. [³H]5-HT 흡수 검정을 피질, 시상하부 및 해마 시냅소솜상에서 수행하고, [³H]DA 흡수 검정을 줄무늬 시냅소솜상에서 수행하였다.

검정 튜브는 0.2 mL 부피의 적합한 방사선표지된 리간드 (즉, [³H]5-HT 또는 [³H]DA), 0.1 mL의 부피에서 농도가 5 이상인 화합물, 및 0.5 mL 부피의 상기 기술된 산화된 완충액을 함유한다. 37°C에서 5분 동안 예비인큐베이션한 후, 0.2 mL 부피의 시냅소솜 분획을 첨가하여 흡수를 개시하였다. 줄무늬 인큐베이션 혼합물에서 [³H]DA의 최종 농도는 0.4 μmol/L이었다. 피질, 시상하부 및 해마 시냅소솜 인큐베이션 혼합물에서 [³H]5-HT의 최종 농도는 0.02 μmol/L, 0.04 μmol/L 및 0.08 μmol/L이었다. 세포 수집기를 지니는 와트만 GF/B 유리 섬유 필터를 통해 진공하에 여과하여 5분 후 ([³H]5-HT) 또는 3분 후([³H]DA)에 반응을 정지시켰다. 필터를 4 mL의 염수로 3회 세정하고, 10 mL의 아톰라이트를 함유하는 섬광 바이알에 놓았다 (Du Pont/NEN Research Products). 액체 섬광 분광계에 의해 방사선흡성을 측정하였다. 비특이적인 흡수를 측정하기 위해, 시험 화합물을 첨가하지 않고 4°C에서 인큐베이션을 수행하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 산출하였다. 억제 상수인 Ki 값을 쉐-프루소프 방정식을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 산출하였다.

노르아드레날린, 세로토닌 및/또는 도파민 흡수의 억제에 대한 Ki 값을 결정함에 따라 활성 비율이 결정될 수 있다. 세로토닌 재흡수 및/또는 도파민성 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제제는 노르아드레날린 (재)흡수의 억제에 대한 Ki 값보다 약 10배 이상 더 큰 세로토닌 (재)흡수 및/또는 도파민 (재)흡수의 억제에 대한 Ki 값을 지니는 화합물을 언급한다. 즉, 세로토닌 (재)흡수의 억제 Ki / 노르아드레날린 (재)흡수의 억제 Ki의 비율이 약 10배 이상, 예컨대 약 15배 이상, 약 20배 이상, 예를 들어 약 30, 40 또는 50배 이상이다. 유사하게, 도파민 (재)흡수의 억제 Ki / 노르아드레날린 (재)흡수의 억제 Ki의 비율이 약 10배 이상, 예컨대 약 15배 이상, 약 20배 이상, 예를 들어 약 30, 40 또는 50배 이상이다.

비교를 위한 Ki 값은 상기에서 상세하게 논의된 Eguchi 등의 방법에 따라 결정되었다. 가장 바람직하게는 선택적인 억제를 측정하기 위해 비교되는 NARI 활성 및 세로토닌 재흡수 활성의 억제에 대한 Ki 값이 랫트의 시상하부 조직으로부터의 시냅소솜 분획을 사용하여 Eguchi 등의 방법에 따라 결정되었다. 추가로, 가장 바람직하게는 선택적인 억제를 측정하기 위해 비교되는 NARI 활성 및 도파민 재흡수 활성의 억제에 대한 Ki 값이 노르아드레날린 흡수의 억제에 대해서는 랫트의 시상하부 조직 및 도파민 흡수의 억제에 대해서는 랫트 줄무늬 조직으로부터의 시냅소솜 분획을 사용하여 Eguchi 등의 방법에 따라 결정되었다.

또다른 구체예에서, NARI는 항콜린성 효과의 실질적인 부재를 특징으로 한다. 본원에서 사용된 항콜린성 효과가 실질적으로 부재한다는 것은 약 1 μmol/L 이상의 무스카린 수용체에 결합하기 위한 IC₅₀ 값을 지니는 화합물을 언급한다. 무스카린 수용체에 결합하기 위한 IC₅₀ 값은 무스카린 수용체에 대한 적합한 방사선리간드의 결합을 억제하는 화합물의 능력을 결정하기 위한 검정과 같은 적합한 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 무스카린 수용체에 화합물을 결합시키기 위한 IC₅₀ 값을 결정하는 바람직한 검정이 문헌[Eguchi 등, *Arzneim, -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997)]에 기술되어 있다.

구체적으로, 무스카린 수용체에 대한 결합을 결정하기 위한 결합 검정은 랫트 대뇌 피질로부터 분리된 조직상에서 수행될 수 있다. 완충액은 임의의 적합한 완충액이고, 예를 들어 50 mmol/L 트리스-HCl (pH=7.4)이다. 바람직한 방사선표지된 리간드는 0.2 nmol/L의 최종 농도로 존재하는 [³H]QNB (3-퀴누클리디닐 벤질레이트)이다. 시험 화합물을 다양한 농

도로 첨가하고, 생성된 혼합물을 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 유리 섬유 필터상에서 신속한 진공 여과에 의해 반응을 종료시켰다. 필터상에 트래핑된 방사선활성을 섬광 분광계에 의해 측정하였다. 비특이적인 결합을 100 μmol/L 아트로핀을 사용하여 결정하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 산출할 수 있다.

특정 구체에에서, NARI 화합물은 벤라팍신, 돌록세틴, 부프로프리온, 밀나시프란, 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로부터 선택될 수 있다.

바람직한 구체에에서, NARI 화합물은 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로부터 선택될 수 있다.

세로토닌 및 5-HT₃ 수용체 길항제:

신경전달물질 세로토닌이 1948년에 최초로 발견되었고 후속하여 실질적인 과학적 연구의 대상이 되어 왔다. 또한 5-히드록시트립타민(5-HT)으로서 언급되는 세로토닌은 별개의 5-HT 수용체상에서 중추적으로 및 말초적으로 모두 기능한다. 현재, 14개 부속군의 세로토닌 수용체가 인지되었고 5-HT₁ 내지 5-HT₇의 7개 과로 묘사되었다. 상기 부속군은 서열 상동성을 공유하며 특정 리간드에 대한 이들의 특이성에 있어서 상당한 유사성을 나타낸다. 5-HT 수용체의 명명 및 분류에 관한 검토는 문헌[*Neuropharm.*, 33: 261-273 (1994) 및 *Pharm. Rev.*, 46: 157-203 (1994)]에서 찾아볼 수 있다.

5-HT₃ 수용체는 사람 위장관의 장 뉴런 뿐 아니라, 다른 말초 및 중추 부위에 광범하게 분포된 리간드-게이팅된 이온 채널이다. 상기 채널의 활성화 및 생성된 뉴런의 탈분극이 내장 통증, 결장 통과 및 위장 분비의 조절에 영향을 미치는 것이 발견되었다. 5-HT₃ 수용체의 길항성은 창자의 감각 및 운동 기능에 영향을 미칠 잠재성을 지닌다.

본원에서 사용된 5-HT₃ 수용체는 천연으로 발생한 5-HT₃ 수용체 (예컨대, 포유동물 5-HT₃ 수용체(예컨대, 사람(호모 사피엔스) 5-HT₃ 수용체, 뮤린(예컨대, 랫트, 마우스) 5-HT₃ 수용체)) 및 상응하는 천연으로 발생한 5-HT₃ 수용체의 것과 동일한 아미노산 서열을 지니는 단백질(예컨대, 재조합 단백질)을 언급한다. 이 용어는 다형 또는 대립 변이체 및 스플라이스 변이체와 같은 천연으로 발생한 변이체를 포함한다.

본원에서 사용된 5-HT₃ 수용체 길항제라는 용어는 5-HT₃ 수용체 기능을 억제할 수 있는 물질(예컨대, 분자, 화합물)을 언급한다. 예를 들어, 5-HT₃ 수용체 길항제는 상기 수용체에 대한 5-HT₃ 수용체의 리간드의 결합을 억제하고/거나 5-HT₃ 수용체-매개된 반응을 억제할 수 있다 (예컨대 5-HT₃의 능력을 감소시켜 본 베졸드-자리스(von Bezold-Jarisch) 리플렉스를 초래함).

특정 구체에에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 5-HT₃ 수용체에 대한 리간드(예컨대, 세로토닌(5-HT₃))과 같은 천연 리간드, 또는 GR65630과 같은 다른 리간드)의 결합을 억제할 수 있다. 구체에에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 5-HT₃ 수용체에 결합할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 구체에에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 5-HT₃ 수용체에 결합하여, 상기 수용체에 대한 리간드의 결합 및 리간드 결합에 대한 5-HT₃ 수용체-매개된 반응을 억제할 수 있다. 또다른 바람직한 구체에에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 5-HT₃ 수용체에 결합하여, 5-HT₃ 수용체-매개된 반응을 억제할 수 있다.

5-HT₃ 수용체 길항제는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 5-HT₃ 수용체에 결합하는 방사선리간드를 억제하는 화합물의 능력을 평가하는 방법(참조, Eguchi 등, *Arzneim, -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997) 및 G.Kilpatrick 등, *Nature*, 330: 746-748 (1987)] 및/또는 고양이 또는 랫트에서 5-HT₃-유도된 본 베졸드-자리스(B-J) 리플렉스에 대한 이들의 효과 (각각 Butler 등, *Br.J.Pharmacol.*, 94: 397-412 (1998) 및 Ito 등, *J.Pharmacol.Exp. Ther.*, 280(1): 67-72 (1997)에 기술된 일반적인 방법에 따라)에 의해 동정되고 활성이 측정될 수 있다.

바람직한 구체에에서, 화합물의 5-HT₃ 수용체 길항제 활성은 문헌[Eguchi 등, *Arzneim, -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997)]에 기술된 방법에 따라 결정될 수 있다. 구체적으로 5-HT₃ 수용체에 대한 결합을 측정하기 위한 결합 검정은 150 mmol/L의 NaCl, 0.35 mmol/L의 방사선표지된 리간드 ([³H]GR65630) 및 농도가 6 이상인 시험 화합물을 함유하는 20 mmol/L HEPES 완충액(pH = 7.4)중의 NIE-1 15 마우스 신경모세포종 세포(아메리칸 타입 컬처 콜

렉션(ATCC) 수탁 번호 CRL-2263)상에서 25°C에서 60분 동안 수행될 수 있다. 유리 섬유 필터상으로 신속하게 진공 여과하여 반응을 종료시켰다. 필터상에 트랩핑된 방사선활성을 섬광 분광계에 의해 측정하였다. 비특이적인 검정을 1 μmol/L의 MDL-7222 (엔도-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-3-일-3,5-디클로로벤조에이트)를 사용하여 결정하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 산출하였다. 친화성 상수인 Ki 값은 쉥-프루소프 방정식을 사용하여 IC₅₀ 값으로부터 산출되었다.

본 발명에 사용하기 적합한 5-HT₃ 수용체 길항제 활성을 지니는 화합물은 5-HT₃ 수용체에 대한 온단세트론의 Ki의 약 250배 이하의 5-HT₃ 수용체에 대한 친화성(Ki)을 지닌다. 온단세트론에 대한 상기 비교 활성은 (5-HT₃ 수용체에 대한 시험 물질의 Ki / 5-HT₃ 수용체에 대한 온단세트론의 Ki) 조절된 조건, 예를 들어 주로 시험되는 물질에서 달라지는 조건 하에 적합한 검정을 사용하여 대상 화합물 및 온단세트론을 검정함에 의해 결정될 수 있다. 5-HT₃ 수용체 길항제 활성의 비교 활성은 온단세트론의 약 200배 이하이고, 예를 들어 온단세트론의 약 150배 이하이며, 예컨대, 온단세트론의 약 100배 이하이고, 예를 들어 온단세트론의 약 50배 이하인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성을 지니는 화합물은 온단세트론에 대하여 약 10배 이하의 비교 활성을 지닌다.

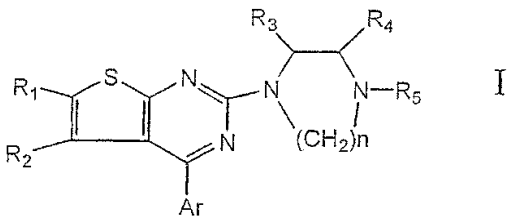
특정 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 인디세트론, YM-114 ((R)-2,3-디히드로-1-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일-)카르보닐]-1H-인돌), 그라니세트론, 탈리페퀼, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, N-3389, 자코프라이드, 실란세트론, E-3620 ([3(S)-엔도]-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-3-일-2-[(1-메틸-2-부티닐)옥시]벤즈아미드), 린토프라이드, KAE-393, 이타세트론, 자토세트론, 돌라세트론, (±)-자코프라이드, (±)-렌자프라이드, (-)-YM-060, DAU-6236, BIMU-8 및 GK-128 [2-[2-메틸이미다졸-1-일)메틸]-벤조[f]티오크로멘-1-온 모노히드로클로라이드 헤미히드레이트]로부터 선택될 수 있다.

바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 인디세트론, 그라니세트론, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, 실란세트론, 이타세트론, 자토세트론, 및 돌라세트론이다.

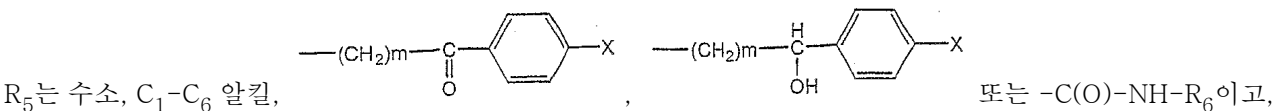
본 발명은 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물을 치료가 필요한 피검체에게 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

특정 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 본원에서 그 전체 내용이 참조로서 포함되는 미국특허 제 4,695,568호에 개시된 것들과 같은 티에노[2,3-d]피리미딘 유도체이다.

구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기 화학식 (I)로 표시된다:



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬기이거나; R₁ 및 R₂는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 탄소 원자가 5 내지 6개인 시클로알킬렌기를 형성하고; R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;



여기에서, m은 약 1 내지 약 3의 정수이고, X는 할로젠이고, R₆은 C₁-C₆ 알킬기이고;

Ar은 치환되거나 비치환된 페닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐기이고;

n은 2 또는 3이다.

치환된 페닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐기는 치환에 사용될 수 있는 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 기(즉, 치환기)로 대체된 페닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐기를 언급한다. 페닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐 고리상에 다수의 치환기가 존재할 수 있다. 다수의 치환기가 존재하는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있고, 치환기가 고리상의 임의의 치환가능한 부위에 존재할 수 있다. 치환기는, 예를 들어 할로젠 원자(플루오린, 클로린, 브로민 또는 요오딘); 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실기와 같은 C₁-C₆ 알킬기; 알콕시기, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시와 같은 C₁-C₆ 알콕시기; 히드록시기; 니트로기; 아미노기; 시아노기; 또는 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노기와 같은 알킬 치환된 아미노기일 수 있다.

C₁-C₆ 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 직쇄 또는 분지형 알킬기를 언급한다. 예를 들어, C₁-C₆ 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필 등과 같은 직쇄 알킬일 수 있다. 대안적으로 알킬기는 이소프로필 또는 t-부틸기와 같은 분지형일 수 있다.

할로젠은 플루오린, 클로린, 브로민 또는 요오딘을 언급한다.

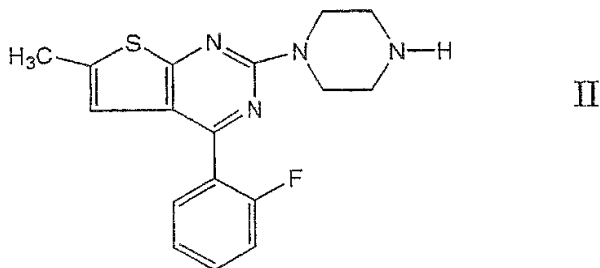
바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 R₁이 C₁-C₆ 알킬기이고 Ar이 치환된 페닐인 화학식 (I)로 표시된다. 이 구체예에서, 페닐기는 할로젠으로 치환되는 것이 바람직하다.

특히 바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 n이 2이고, R₁이 C₁-C₆ 알킬기이고 Ar이 치환된 페닐인 화학식 (I)로 표시된다. 바람직하게는, 페닐기가 할로젠으로 치환되고 R₁의 알킬기는 메틸기이다.

또다른 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 R₁이 C₁-C₆ 알킬기 또는 할로젠이고 Ar이 비치환된 페닐인 화학식 (I)로 표시된다. 추가로, R₁이 알킬기이고 Ar이 비치환된 페닐일 때, R₂는 또한 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기일 수 있다.

특히 바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 n이 2이고, R₁이 C₁-C₆ 알킬기이고, Ar이 비치환된 페닐인 화학식 (I)로 표시된다. 특정 구체예에서, n이 2이고, R₁이 C₁-C₆ 알킬기이고, Ar이 비치환된 페닐인 경우, R₂는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기일 수 있다.

특히 바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기 화학식 (II)로 표시된다:



이 화합물은 일반적으로 MCI-225 또는 DDP-225로서 언급된다. 화학식으로 기술된 구조의 화학적 명칭은 4-(2-플루오로페닐)-6-메틸-2-(1-피페라지닐)티에노[2,3-d]피리미딘이다.

특정 구체예에서, 기능성 장 질환은 IBS이다. 특정 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체예에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

또다른 구체예에서, 이 방법은 또한 치료적 유효량의 (즉, 하나 이상의) 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

화학식 (I) 및 (II)로 표시된 화합물들과 같이, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 이들이 나타낼 수 있는 이중 치료 방식에 의해 IBS와 같은 기능성 장 질환을 치료하는데 유용하다. 즉, 5-HT₃ 수용체 및 노르아드레날린 재흡수 메카니즘 둘 모두의 기능을 조절하는 능력은 치료가 진행되는 피검체에게 개선된 치료 요법을 제공할 수 있다.

바람직한 구체예에서, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물과 같이 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성을 지니는 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징을 소유한다:

- a) 항콜린성 효과의 실질적인 부재;
- b) 세로토닌 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제; 및
- c) 도파민 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제.

예를 들어, 특정 화합물 MCI-225는 실질적으로 항콜린 활성을 지니지 않은 선택적인 NARI 및 5-HT₃ 수용체 길항제인 것으로 나타났다. 문헌[Eguchi 등, *Arzneim. -Forschung/Drug Res.*, 47(12): 1337-47 (1997)]은 다양한 랫트의 뇌 조직에서 [³H]모노아민 신경전달물질 노르아드레날린, 세로토닌 및 도파민의 흡수에 대한 MCI-225의 억제 상수를 보고하였다. 보다 특히, MCI-225는 각각 Ki=35.0 nmol/L 및 Ki=491 nmol/L의 억제 상수를 지니며 랫트의 시상하부 조직으로부터의 시냅토솜에 의한 [³H]NA 및 [³H]5-HT의 흡수를 억제하였다. 또한, MCI-225는 각각 Ki=0.696 nmol/L 및 Ki=1070 nmol/L의 억제 상수를 지니며 랫트의 피질 조직으로부터의 시냅토솜에 의한 [³H]NA 및 [³H]5-HT의 흡수를 억제하였다. 또한 MCI-225는 Ki=244 nmol/L의 억제 상수를 지니며 랫트의 해마 조직으로부터의 시냅토솜에 의한 세로토닌의 흡수를 억제하는 것으로 보고되었다. 추가로, 랫트의 줄무늬 조직으로부터의 시냅토솜에 의한 [³H]DA의 흡수에 대한 MCI-225 억제 상수는 Ki=14,800 nmol/L인 것으로 보고되었다. MCI-225는 모노아민 옥시다아제-A (MAO-A) 및 모노아민 옥시다아제-B (MAO-B) 활성을 억제하지 않았다.

5-HT₃ 수용체 길항제 활성에 관하여, Eguchi 등은 MCI-225가 시험된 다른 수용체와 비교하여 5-HT₃ 수용체에 대하여 높은 친화성을 나타냈다고 보고하였다 (Ki는 100 nmol/L 미만임). 또한, MCI-225는 동일한 방사선리간드 결합 검정에서 온단세트론에 대해 보고된 것과 유사한 5-HT₃ 수용체에 대한 친화성을 나타내었다. 간단히 말해, MCI-225에 의한 방사선표지된 리간드 결합의 억제는 대상이 되는 수용체에 적합한 방사선리간드 및 조직 조합물을 이용하여 결정되었다. 시험된 수용체는 α₁, α₂, β₁, β₂, 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇, D₁, D₂, 무스카린, M₁, M₂, M₃, 니코톤(Nicotonic), H₁, H₂, GABA-A, GABA-B, BZP, 오피에이트 비특이적인, 오피에이트 κ, 오피에이트 μ, 오피에이트 δ, CRF(코르티코트로핀 방출 인자) 및 글루코코르티코이드를 포함한다. 상기 추가의 수용체에서 MCI-225에 결정된 IC₅₀ 값은 모두 1μmol/L 보다 컸다.

본 발명은 추가로 치료적 유효량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 치료적 유효량의 NARI를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

본 발명은 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 제 2량의 NARI를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기에서 제 1량 및 제 2량은 함께 치료적 유효량을 구성한다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

특정 구체예에서, 공동투여 방법이 IBS를 치료하는데 이용될 수 있다. 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체예에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

또다른 구체예에서, 공동투여 방법은 또한 치료적 유효량의 (즉, 하나 이상의) 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

공동투여 방법의 특정 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 인디세트론, YM-114 ((R)-2,3-디히드로-1-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일-)카르보닐]-1H-인돌), 그라니세트론, 탈리팍솔, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, N-3389, 자코프라이드, 실란세트론, E-3620 ([3(S)-엔도]-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-3-일-2[(1-메틸-2-부티닐)옥시]벤즈아미드), 린토프라이드, KAE-393, 이타세트론, 자토세트론, 돌라세트론, (±)-자코프라이드, (±)-렌자프라이드, (-)-YM-060, DAU-6236, BIMU-8 및 GK-128 [2-[2-메틸이미다졸-1-일)메틸]-벤조[*f*]티오프로벤-1-온 모노히드로클로라이드 헤미히드레이트]로부터 선택될 수 있다.

바람직한 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제는 인디세트론, 그라니세트론, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, 실란세트론, 이타세트론, 자토세트론, 및 돌라세트론이다.

특정 구체예에서, NARI 화합물은 벤라팍신, 돌록세틴, 부프로피온, 밀나시프란, 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로부터 선택될 수 있다.

바람직한 구체예에서, NARI 화합물은 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로부터 선택될 수 있다.

바람직한 구체예에서, NARI 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징을 소유한다:

- a) 항콜린성 효과의 실질적인 부재;
- b) 세로토닌 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제; 및
- c) 도파민 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제.

또한, 본 발명은 치료적 유효량의 NARI를 투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 구체예에서, NARI는 항콜린성 효과가 실질적으로 부재하는 것을 특징으로 한다.

추가 구체예에서, NARI는 세로토닌 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제 및/또는 도파민 재흡수의 억제와 비교하여 노르아드레날린 재흡수의 선택적인 억제를 소유한다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다.

특정 구체예에서, NARI의 투여는 IBS를 치료하는데 이용될 수 있다. 구체예에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체예에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가 구체예에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

또다른 구체예에서, 이 방법은 또한 치료적 유효량의 (즉, 하나 이상의) 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 추가로 기능성 장 질환을 치료하는데 유용한 약제 조성물에 관한 것이다. 약제 조성물은 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 화합물 및 제 2량의 NARI 화합물을 포함한다. 본 발명의 약제 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI는 각각 약제 조성물에 치료적 유효량으로 존재할 수 있다. 또 다른 측면에서, 제 1량 및 제 2량이 함께 치료적 유효량을 구성할 수 있다.

추가 구체예에서, 약제 조성물은 또한 (즉, 하나 이상의) 추가의 치료제를 포함한다.

약제 조성물은 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 본원에 기술된 약제 조성물을 치료적 유효량으로 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 피검체에서 기능성 장 질환을

치료하는 방법에 관한 것이다. 기능성 장 질환은 IBS, 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사로부터 선택될 수 있다. 특정 구체에에서, 기능성 장 질환은 IBS이다. 구체에에서, IBS는 설사 우세성 IBS이다. 또다른 구체에에서, IBS는 변비/설사가 교대로 일어나는 IBS이다. 추가의 구체에에서, IBS는 비변비성 IBS이다.

본원에 기술된 방법 및 약제 조성물에 사용하기 적합한 추가의 치료제는, 예를 들어 항콜린성 약물(예컨대, 디시클로민, 히오스시아민 및 시메트로피움)과 같은 연축억제제; 평활근육 이완제(예컨대, 메베베린); 칼슘 차단제(예컨대, 베라파밀, 니페디핀, 옥틸오늄 브로마이드, 페퍼민트 오일 및 피나베륨 브로마이드); 지사제(예컨대, 로페르아미드 및 디페녹실레이트); 대변 충전제(stool bulking agent)(예컨대, 실리움, 폴리카르보필); 항구심제(예컨대, 옥트레오타이드 및 페도토진); 도파민 길항제(예컨대, 돛페리돈 및 메토클로프라마이드) 또는 5-HT₃ 길항제(예컨대, 시사프라이드)와 같은 위장운동 촉진제; 트리스클릭 항우울제와 같은 정신작용제; 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

기능성 장 질환:

기능성 장 질환(FBD)은 중간 또는 하부 위장관에 영향을 미칠 수 있는 증상을 지니는 기능성 위장 질환이다. FBD는 과민 대장증후군(IRS), 기능성 복부팽만, 기능성 변비 및 기능성 설사를 포함할 수 있다. 참조[예를 들어, Thompson 등, *Gut*, 45 (Suppl. II):1143-1147 (1999)].

IBS:

IBS는 복부 불편함 또는 통증이 배변 또는 장 습성의 변화 및 장애된 배변 특성과 관련이 있는 기능성 장 질환의 군을 포함한다. IBS에 대한 진단 표준은 이전의 12개월 내에 연속적일 필요가 없는 12주 이상의 하기 세 가지 특징 중 둘을 지니는 복부 불편함 또는 통증이다:

- (1) 배변 완화; 및/또는
- (2) 대변 빈도의 변화 관련 개시; 및/또는
- (3) 대변 형태(외형)의 변화 관련 개시.

하기 증상들이 누적하여 IBS의 진단을 입증한다:

- 비정상적인 대변 빈도 (연구 목적으로 "비정상적"은 >3/일 및 <3/주로서 정의될 수 있다);
- 비정상적인 대변 형태 (덩어리/굳거나 무름/물 대변);
- 비정상적인 대변 통과 (힘주기, 긴급함, 또는 불완전한 배설감);
- 점액의 통과;
- 팽만 또는 복부 팽창감.

추가로, IBS에 걸린 피검체는 내장 과민증을 나타내고, 생리적 연구에 따르면 이의 존재는 가장 일관된 IBS의 변칙성을 나타내었다.

IBS와 관련된 통증은 주로 내장 구심 신경계의 과민증의 결과로서 여겨진다. 예를 들어, 환자 및 대조군은 별론에 의해 유도된 S자 결장의 진행성 팽창에 반응하는 이의 통증 역치에 대해 평가되었다. 동일한 부피의 팽창에서, 환자는 대조군과 비교하여 보다 높은 통증 점수를 보고하였다. 이러한 발견은 많은 연구에서 재현되었고, 컴퓨터화된 팽창 장치인 바로스탯(barostat)의 도입으로 팽창 과정이 표준화되었다. 내장 과민증의 두 가지 개념으로서 통각과민 및 무해자극통증이 도입되었다. 보다 구체적으로, 통각과민은 정상의 내장 감각이 보다 낮은 관내 부피에서 경험되는 상태를 언급한다. 한편, 무해자극통증의 발견의 경우, 통증 또는 불편함이 일반적으로 정상의 내부 감각을 생성시키는 크기에서 경험된다. 참조[예를 들어, Mayer E.A. 및 Gebhart, G.F., *Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal Pain*, Vol 9, 1st ed. Amsterdam: Elsevier, 1993:3-28].

이와 같이, IBS는 복부 통증 또는 불편함이 배변 또는 장 습성의 변화와 관련되는 기능성 장 질환이다. 따라서, IBS는 장 운동성 질환, 내장 감각 질환 및 중추 신경 질환의 요소를 지닌다. IBS의 증상이 생리적 근거를 지니지만, IBS에 유일한 생리적 메카니즘은 확인되지 않았다. 몇몇 경우, 건강한 개체에서 가끔 복부 불편함을 초래하는 동일한 메카니즘이 작동하여 IBS 증상을 생성시킨다. 따라서 IBS 증상은 장관의 운동 반응성의 정량적 차이, 및 자극 또는 자발적 수축에 대해 증가된 민감성의 산물이다.

기능성 복부팽만:

기능성 복부팽만은 또다른 기능성 위장 질환에 대한 충분한 특징을 지니지 않는 복부 충만감 또는 팽만감이 두드러진 기능성 장 질환의 군을 포함한다.

기능성 복부팽만에 대한 진단 표준은 이전의 12개월 내에 연속적일 필요가 없는 12주 이상의 하기를 나타낸다:

- (1) 복부 충만감, 팽만감 또는 가시적인 팽창; 및
- (2) 기능성 소화불량, IBS, 또는 다른 기능성 질환의 불충분한 특징들.

기능성 변비:

기능성 변비는 배변의 곤란함, 드뭄 또는 표면적으로는 불완전한 배변으로서 나타나는 기능성 질환의 군을 포함한다.

기능성 변비에 대한 진단 표준은 이전의 12개월 내에 연속적일 필요가 없는 12주 이상의 하기 중 둘 이상의 특징을 지닌다:

- (1) >1/4 배변의 착색;
- (2) >1/4 배변이 덩어리지거나 굳은 대변;
- (3) >1/4 배변에서 불완전한 배설감;
- (4) >1/4 배변에서 항문직장 막힘/폐색감;
- (5) >1/4 배변을 돕는 인위적 조치 (예컨대, 손가락 배설, 골반 바닥의 지지); 및/또는
- (6) <3 배변/주.

무른 대변은 존재하지 않으며, IBS에 대한 불충분한 특징이 존재한다.

기능성 설사:

기능성 설사는 복부 통증 없이 무른(죽 같은) 또는 물 대변의 연속적인 또는 재발적인 통과이다. 기능성 설사에 대한 진단 표준은 이전의 12개월 내에 연속적일 필요가 없는 12주 이상의 하기를 나타낸다:

- (1) 액체(죽 같은) 또는 물 대변;
- (2) 시간의 >3/4에서 존재함; 및
- (3) 복부 통증 없음.

본원에서 사용된 피검체는 포유동물과 같은 동물을 언급하며, 영장류(예컨대, 사람), 암소, 양, 염소, 말, 돼지, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 랫트, 마우스 또는 다른 소과, 양과, 말과, 개과, 고양이과, 설치류 또는 뿔린 종을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에서 사용된 치료적 유효량은 요망되는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 언급한다. 본 발명에서, 요망되는 생물학적 반응은 치료되는 기능성 장 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 감소(완전 또는 부분적)이다. 예를 들어, 기능성 장 질환이 IBS인 경우, IBS와 관련된 통증 또는 불편함의 감소가 요망되는 생물학적 반응으로 고려된다. 임의의 치료, 특히 IBS와 같은 다-증상 질환의 치료에서, 피검체가 경험하는 많은 질환-관련 증상들을 치료하는 것이 바람직하다. 이와 같이 피검체가 IBS에 대해 치료되는 경우, IBS와 관련된 통증 또는 불편함이 감소되고, 비정상적인 대변 빈도, 비정상적인 대변 형태, 비정상적인 대변 통과, 점액의 통과 및 팽만 또는 복부 팽창감으로부터 선택된 IBS의 하나 이상의 다른 증상이 감소되는 것이 바람직하다.

투여 방식:

본 발명의 방법에서 사용하기 위한 화합물은 경구, 경피, 설하, 협측, 비경구, 직장, 비내, 기관지내 또는 폐내 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 경구 투여의 경우에, 화합물이 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 결합제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스); 충전제(예를 들어, 옥수수 전분, 락토오스, 미소결정 셀룰로오스 또는 칼슘 포스페이트); 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트)를 사용하는 전통적인 방식으로 제조된 정제 또는 캡슐의 형태를 지닐 수 있다. 요망되는 경우에, 정제는 적합한 방법 및 코팅 재료, 예를 들어 칼라콘(Colorcon, 웨스트 포인트, PA)(예를 들어, OPADRY[®]OY 형, OY-C 형, 유기 장 OY-P 형, 수성 장 OY-A 형, OY-PM 형 및 OPADRY[®]백색, 32K18400)에서 시판되는 OPADRY[®] 막 코팅 시스템을 사용하여 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 조제물은 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 액체 조제물은 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들어, 현탁제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 또는 수소화된 식용 지방); 에멀전화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 운반체(예를 들어, 아몬드유, 오일 에스테르 또는 에틸 알코올); 및 보존제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시 벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하는 전통적인 방식으로 제조될 수 있다.

협측 투여의 경우에, 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 전통적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지의 형태일 수 있다.

비경구 투여의 경우에, 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 주사 또는 주입, 예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사용 또는 주입용으로 제형화되거나 약당이 용량으로 투여용 및/또는 연속 주입용으로 제형화될 수 있다. 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 다른 제형화제를 임의로 함유하는 오일 또는 수성 운반체 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀전이 사용될 수 있다.

직장 투여의 경우에, 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 좌제 형태일 수 있다.

설하 투여의 경우에, 정제가 전통적인 방식으로 제형화될 수 있다.

비내, 기관지내 또는 폐내 투여의 경우에, 전통적인 제형이 이용될 수 있다.

추가로, 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 서방성 조제물로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 서방성 및/또는 조절 방출 특성을 활성 물질 화합물에 제공하는 적합한 중합체 또는 소수성 재료와 함께 제형화될 수 있다. 이처럼, 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 미소입자의 형태로, 예를 들어 주사에 의하거나, 이식에 의하여 웨이퍼 또는 디스크 형태로 투여될 수 있다.

본 발명의 추가의 투여 형태는 미국특허 제 6,340,475호, 미국특허 제 6,488,962호, 미국특허 제 6,451,808호, 미국특허 제 6,340,475호, 미국특허 제 5,972,389호, 미국특허 제 5,582,837호, 및 미국특허 제 5,007,790호에 기술된 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 추가의 투여 형태는 또한 미국특허 출원 제 20030147952호, 미국특허 출원 제 20030104062호, 미국특허 출원 제 20030104053호, 미국특허 출원 제 20030044466호, 미국특허 출원 제 20030039688호, 및 미국특허 출원 제 20020051820호에 기술된 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 추가의 투여 형태는 또한 PCT 특허 출원 WO 03/35041, PCT 특허 출원 WO 03/35040, PCT 특허 출원 WO 03/35029, PCT 특허 출원 WO 03/35177, PCT 특허 출원 WO 03/35039, PCT 특허 출원 WO 02/96404, PCT 특허 출원 WO 02/32416, PCT 특허 출원 WO 01/97783, PCT 특허 출원 WO 01/56544, PCT 특허 출원 WO 01/32217, PCT 특허 출원 WO 98/55107, PCT 특허 출원 WO 98/11879, PCT 특허 출원 WO 97/47285, PCT 특허 출원 WO 93/18755, 및 PCT 특허 출원 WO 90/11757에 기술된 투여 형태를 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명의 투여 형태는 미국특허 출원 제 20030104053호에서 설명된 바와 같이 경구 투여용 약제학적 정제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 적합한 투여 형태는 약물 전달의 즉시 방출형 및 지속 방출형 둘 모두를 조합할 수 있다. 본 발명의 투여 형태는 동일한 약물이 즉시 방출형 및 지속 방출형의 두 부분 모두에 사용되는 투여 형태뿐만 아니라 하나의 약물이 즉시 방출형으로 제형화되고 이와 상이한 또 다른 약물이 지속 방출형으로 제형화되는 투여 형태를 포함한다. 이러한 발명은 즉시 방출형 약물이 기껏해야 물 중에서 약하게 가용성이고, 다시 말해, 물 중에서 약하게 가용성이거나 불용성인 반면, 지속 방출형 약물이 임의의 수준의 가용성을 지닐 수 있는 투여 형태를 포함한다.

보다 자세하게는, 추가의 구체예에서, 투여 형태의 지속 방출형 부분이 한 시간 이상의 시간 동안 및 바람직하게는 수 시간 동안 연속적으로 소화 시스템으로 이의 약물을 전달하는 투여 형태일 수 있고, 이 약물이 미국특허 출원 제 20030104053호에 기술된 대로 제형화된다. 상기 구체예에서, 투여 형태의 즉시 방출 부분은 단일의 지속 방출 중심의 전 표면에 걸쳐 도포되거나 증착된 코팅일 수 있거나, 2개 이상의 층으로 구성된 정제의 단일층일 수 있고, 이의 다른 층들 중 하나는 지속 방출형 부분이고 미국특허 출원 제 20030104053호에 기술된 대로 제형화된다.

또 다른 본 발명의 구체예에서, 조절 방출형 정제 또는 정제의 조절 방출형 부분에서의 지지 매트릭스는, 식후 또는 "공급됨" 모드로서 또한 언급되는, 피검체가 소화 상태에 있는 동안에, 위에서의 보유를 촉진하기에 충분하게 큰 크기로 위액과 접촉하여 팽창하는 재료이다. 이는 위생장자 운동 활성의 명확한 패턴과는 다른 위의 두 개의 방식 중의 하나의 활성이다. "공급됨" 모드는 음식물 소화에 의해 유도되며 상부 위장(GI) 관의 운동 패턴에서 신속하고 충분한 변화를 지니며 개시된다. 상기 변화는 위가 겪는 수축의 크기에서의 감소 및 유문 개구에서 부분적으로 폐쇄 상태로의 감소로 구성된다. 그 결과는 액체 및 소입자가 부분적으로 개방된 유문을 통하여 통과하도록 하는 반면에, 유문보다 큰 불소화성 입자는 배척되어 위에서 보유되게 하는 체 과정(sieving process)이다. 이러한 과정은 위가 약 4 내지 6시간 동안 크기가 약 1 cm 보다 큰 입자를 보유하게 한다. 이와 같이, 본 발명의 이러한 구체예에서의 조절 방출형 매트릭스는 배척되기에 충분하게 큰 크기로 팽창하는 것으로서 선택되어 위에서 보유됨으로써 약물의 지속 방출이 장에서보다 위에서 발생하게 한다. 위에서 체류 시간을 지속시킬 크기로 팽창하는 경구 투여 형태는 미국특허 제 6,448,962호, 미국특허 제 6,340,475호, 미국특허 제 5,007,790호, 미국특허 제 5,582,837호, 미국특허 제 5,972,389호, PCT 특허 출원 WO 98/55107, 미국특허 출원 제 20010018707호, 미국특허 출원 제 20020051820호, 미국특허 출원 제 20030029688호, 미국특허 출원 제 20030044466호, 미국특허 출원 제 20030104062호, 미국특허 출원 제 20030147952호, 미국특허 출원 제 20030104053호, 및 PCT 특허 출원 WO 96/26718에 개시되어 있다. 특히, 특정 약물에 대한 위 보유 투여 제형이 기술되었고, 예를 들어 가바펜틴에 대한 위 보유 투여 제형이 PCT 특허 출원 WO 03/035040에서 개시되어 있다.

공동투여

본 발명의 발명을 수행하는 경우에, 공동투여는 기능성 장 질환을 치료하기 위한 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 화합물 및 제 2량의 NARI 화합물의 투여를 언급한다. 공동투여는 공동투여하는 제 1량 및 제 2량의 화합물을 단일한 약제 조성물과 같은 실질적인 동시 방식으로, 예를 들어 고정된 비율의 제 1량 및 제 2량을 지니는 캡슐 또는 정제로 투여하거나, 각각에 대한 별개의 캡슐 또는 정제를 다중 방식으로 투여하는 것을 포함한다. 또한, 상기 공동투여는 어느 쪽이든 순차적인 방식으로 각 화합물을 사용하는 것을 포함한다. 공동투여가 NARI 및 5-HT₃ 수용체 길항제의 별개 투여를 포함하는 경우에, 상기 화합물들은 요망되는 치료 효과를 지니도록 시간적으로 충분히 근접하게 투여된다.

용량

(a) 작용의 이중 치료 방식(즉, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성)을 지니는 화합물; (b) 조합물 중의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI; 또는 (c) NARI 단독의 치료적 유효량 또는 용량은 환자의 연령, 성별 및 체중, 환자의 현재 의학적인 상태 및 치료될 기능성 장 질환의 특성에 따라 달라질 것이다. 당업자는 상기 인자 및 다른 인자들에 따라서 적당한 용량을 결정할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 연속 용량은 선택적인 활성제의 지속적인 투여를 언급한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "필요시 복용" "prn" 용량, 및 "온 디맨드" 용량 또는 투여는 기능성 장 질환의 억제가 요망되는 활성의 개시 이전의 일정 시점에서 치료적 유효 용량의 화합물(들)을 투여하는 것을 의미한다. 투여는 상기 활성 직전에 이루어질 수 있고, 제형에 따라 약 0분, 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 또는 약 10시간 이전을 포함한다. 특정 구체예에서, 약물 투여 또는 용량은 요구되는 기준에 따르고, 지속적인 약물 투여를 포함하지 않는다. 즉시 방출 투여 형태를 이용한 필요한 만큼의 투여는 기능성

장 질환의 증상의 억제가 요망되는 활성의 개시 직전의 약물 투여를 포함할 수 있지만, 일반적으로 상기 활성의 약 0분 내지 약 10시간 이전, 바람직하게는 상기 활성의 약 0분 내지 약 5시간 이전, 가장 바람직하게는 상기 활성의 약 0분 내지 약 3시간 이전의 범위에 있다.

예를 들어, 5-HT₃ 수용체 길항제의 적합한 용량은 1일 약 0.01 mg 내지 약 100 mg와 같은 약 0.001 mg 내지 약 500 mg의 범위일 수 있고, 예를 들어, 1일 약 0.5 mg 내지 약 25 mg과 같은 0.05 mg 내지 약 50 mg의 범위일 수 있다. 용량은 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있는데, 예를 들어 1일 1 내지 4회 이상으로 투여될 수 있다. 다중 용량이 사용되는 경우에, 각 투여량은 동일하거나 상이할 수 있다.

예를 들어, NARI 화합물의 적합한 용량은 1일 약 0.05 mg 내지 약 500 mg과 같은 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 1일 약 0.02 mg 내지 약 200 mg과 같은 약 0.03 mg 내지 약 300 mg의 범위일 수 있다. 용량은 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있는데, 예를 들어 1일 1 내지 4회 이상으로 투여될 수 있다. 다중 용량이 사용되는 경우에, 각 투여량은 동일하거나 상이할 수 있다.

예를 들어, 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI 활성 둘 모두를 가지는 화합물의 적합한 용량은 1일 약 0.05 mg 내지 약 500 mg과 같은 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 1일 약 0.02 mg 내지 약 200 mg과 같은 약 0.03 mg 내지 약 300 mg의 범위일 수 있다. 특정 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI 활성 둘 모두를 가지는 화합물의 적합한 용량은 1일 약 0.5 mg 내지 약 10 mg과 같은 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, 예를 들어, 1일 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg일 수 있다. 1일 용량은 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있는데, 예를 들어 1일 1 내지 4회 이상으로 투여될 수 있다. 다중 용량이 사용되는 경우에, 각 투여량은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 1일 1 mg의 용량은 용량간에 약 12 시간 간격으로 2회의 0.5 mg 용량으로 투여될 수 있다.

1일의 화합물의 용량은 매일, 하루 걸러 한번씩, 2일 마다, 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다 등으로 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 하루 걸러 한번씩 투여하는 경우에, 1일 5 mg의 용량은 월요일에 시작하여 수요일에 제 1순차로 1일 5 mg의 용량이 투여되고, 금요일에 제 2순차로 1일 5mg의 용량 등으로 투여될 수 있다.

본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 단위 용량 형태로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 용량 형태"는 각 단위가 적합한 약제학적 담체와 임의적으로 연관되어, 요망되는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 소정량의 활성 재료를 함유하는, 치료를 수행하는 피검체에 대해 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구분되는 단위를 말한다. 단위 용량 형태는 단일의 1일 용량 또는 다중 1일 용량(즉, 1일 약 1 내지 4회 이상) 중의 하나일 수 있다. 다중 1일 용량이 사용되는 경우, 단위 용량 형태가 각 용량에 대하여 동일하거나 상이할 수 있다.

5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI 활성 둘 모두를 지니는 화합물의 경우에, 각 용량은 전형적으로 1일 약 0.05 mg 내지 약 500 mg과 같은 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 1일 약 0.02 mg 내지 약 200 mg과 같은 약 0.03 mg 내지 약 300 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

치료 방법이 NARI 및 5-HT₃ 수용체 길항제의 공동투여를 포함할 때, 각각의 용량은 통상적으로 약 .001 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 0.05 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 0.03 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 0.02 mg 내지 약 200 mg의 NARI를 함유할 수 있고, 통상적으로 약 0.001 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 0.05 mg 내지 약 50 mg, 예컨대 약 0.5 mg 내지 약 25 mg의 5-HT₃ 수용체 길항제를 함유할 수 있다.

치료 방법이 NARI만의 투여를 포함할 때, 각각의 용량은 통상적으로 약 .001 mg 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 0.05 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 0.03 mg 내지 약 300 mg, 예컨대 약 0.02 mg 내지 약 200 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

본 발명은 추가로 기능성 장 질환을 치료하기 위한 키트를 포함한다. 상기 키트는 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 NARI 활성 둘 모두를 지니는 하나 이상의 화합물(예컨대, 단일 화합물) 및 본 발명의 방법에 따라 화합물을 투여하기 위해 삽입된 지시서를 포함한다. 또한, 키트는 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 NARI인 제 2량의 화합물 및 본 발명의 방법에 따라 화합물을 투여하기 위해 삽입된 지시서를 포함할 수 있다. 제 1 및 제 2 화합물은 별개의 투여 형태일 수 있거나 단일 투여 형태로 조합될 수 있다.

본원에서 사용된 "치료적으로 허용되는 염"이란 용어는 무기산, 유기산, 이의 용매화물, 수화물, 또는 클라트레이트를 포함하는 약제학적으로 허용되는 무독성 산으로부터 제조된 투여되는 화합물의 염을 언급한다. 상기 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 및 인산이 있다. 적합한 유기산은 예를 들어 지방족, 방향족, 카르복실산 및 술폰산류의 유기산으로부터 선택되고, 이의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 캄포르술폰산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 이세티오산, 락트산, 말산, 뮤신산, 타르타르산, 파라-톨루엔술폰산, 글리콜산, 글루쿠론산, 말레산, 푸론산(furoic), 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(과몬산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 판토텐산, 벤젠술폰산(베실레이트), 스테아르산, 술파닐산, 알긴산, 갈락투론산 등이 있다.

5-HT₃ 수용체 길항제, NARI, 및 NARI 및 5-HT₃ 길항제 활성 둘 모두를 지니는 화합물은, 예를 들어 적합한 방법을 사용하여 라이브러리 및 분자의 집합을 스크리닝함에 의해 동정될 수 있다고 이해된다. 대상이 되는 화합물의 또다른 근원은 수많은 구조적으로 별개인 분자 종을 포함할 수 있는 조합적인 라이브러리이다. 조합적인 라이브러리는 리드(lead) 화합물을 동정하거나 사전에 동정된 리드를 최적화하는데 이용될 수 있다. 이러한 라이브러리는 조합 화학의 널리 공지된 방법에 의해 제조되고 적합한 방법에 의해 스크리닝될 수 있다.

본 발명은 또한 상기 기술된 대로 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권하에 지급 요구를 처리하는 방법에 관한 것이다.

한 구체예에서, 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권하에 지급 요구를 처리하는 방법은 상기 지급 요구를 검토하고; 상기 치료가 보험 증권하에 변상가능한지를 결정하고; 지급 요구를 처리하여 상기 비용의 일부 또는 전부에 해당하는 변상액을 제공하는 것을 포함하고, 여기에서 상기 치료는 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 제 2량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하고, 제 1량 및 제 2량은 함께 치료적 유효량을 구성한다.

한 구체예에서, 치료되는 기능성 장 질환은 과민대장증후군이다.

특정 구체예에서, 과민대장증후군은 설사 우세성 과민대장증후군이다.

추가적 구체예에서, 과민대장증후군은 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군이다.

또한 본 발명은 지급 요구를 검토하고; 치료가 보험 증권하에 변상가능한지를 결정하고; 지급 요구를 처리하여 비용의 일부 또는 전부에 해당하는 변상액을 제공하는 것을 포함하여, 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권하에 지급 요구를 처리하는 방법에 관한 것이고, 여기에서 상기 치료는 치료적 유효량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 치료적 유효량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 치료되는 기능성 장 질환은 과민대장증후군이다.

특정 구체예에서, 과민대장증후군은 설사 우세성 과민대장증후군이다.

추가적 구체예에서, 과민대장증후군은 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군이다.

또한 본 발명은 지급 요구를 검토하고; 치료가 보험 증권하에 변상가능한지를 결정하고; 지급 요구를 처리하여 비용의 일부 또는 전부에 해당하는 변상액을 제공하는 것을 포함하여, 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권하에 지급 요구를 처리하는 방법에 관한 것이고, 여기에서 상기 치료는 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 활성을 지니는 화합물을 치료적 유효량으로 피검체에게 투여하는 것을 포함한다.

특정 구체예에서, 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 활성을 지니는 화합물은 MCI-225이다.

한 구체예에서, 치료되는 기능성 장 질환은 과민대장증후군이다.

특정 구체예에서, 과민대장증후군은 설사 우세성 과민대장증후군이다.

추가 구체예에서, 과민대장증후군은 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군이다.

추가로 본 발명은 지급 요구를 검토하고; 치료가 보험 증권에 변상가능한지를 결정하고; 지급 요구를 처리하여 비용의 일부 또는 전부에 해당하는 변상액을 제공하는 것을 포함하여, 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권에 지급 요구를 처리하는 방법에 관한 것이고, 여기에서 상기 치료는 치료적 유효량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 피검체에게 투여하는 것을 포함하고, 노르아드레날린 재흡수 억제제는 항콜린성 효과가 실질적으로 부재함을 특징으로 한다.

한 구체예에서, 치료되는 기능성 장 질환은 과민대장증후군이다.

특정 구체예에서, 과민대장증후군은 설사 우세성 과민대장증후군이다.

추가 구체예에서, 과민대장증후군은 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군이다.

약리학적 방법

팽창 모델:

직장 팽창에 대한 내장운동 및 통증 반응을 평가하는 다양한 검정이 사용될 수 있다. 참조[Gunter 등, *Physiol. Behav.*, 69(3): 379-82 (2000), Depoortere 등, *J. Pharmacol. 및 Exp. Ther.*, 294(3): 983-990 (2000), Morteau 등, *Fund. Clin. Pharmacol.*, 8(6): 553-62 (1994), Gibson 등, *Gastroenterology (Suppl. 1)*, 120(5): A19-A20 (2001) 및 Gschossmann 등, *Eur. J. Gastro. Hepat.*, 14(10): 1067-72 (2002)]; 본원에서 그 전체 내용이 참조로서 포함된다.

내장 통증:

내장 통증은, 예를 들어 복부 근육을 수축시키는 것과 같이 그 자체로서 나타날 수 있는 내장 반응을 야기할 수 있다. 따라서 대장을 팽창시킴에 의해 생성되는 기계적인 통증 자극 후에 발생하는 복부 근육의 수축 수는 통증에 대한 내장 민감성을 측정하기 위한 측정치가 될 수 있다.

팽창-유도된 수축에 대한 시험 물질의 억제 작용을 랫트에서 시험할 수 있다. 벌룬이 도입된 대장의 팽창이 자극으로서 이용될 수 있고; 복부 근육의 수축이 반응으로서 측정될 수 있다.

예를 들어, 묽은 아세트산 용액의 주입에 의해 대장을 민감하게 한지 1시간 후, 라텍스 벌룬을 도입하고, 약 50 내지 100 mbar에서 약 5 내지 10분 동안 순차적인 방식으로 연속하여 팽창시켰다. 압력 값은 4°C에서 cm H₂O로서 표시될 수 있다 (mbar X 1.01973 = 4°C에서의 cm H₂O). 상기 시간 후, 복부 근육의 수축을 센다. 시험 물질을 피하 투여한지 약 20분 후, 이 측정을 반복하였다. 시험 물질의 작용은 대조군(즉, 민감하지 않은 랫트)과 비교하여 계수된 수축의 감소 백분율로서 산출하였다.

위장 (GI) 운동성 모델:

위장 운동성의 조사는 전체 동물에서 기계적 또는 전기적 사건과 관련된 장 근육 수축의 생체내 기록 또는 기관육에서 기록된 분리된 위장 근육 조제물의 시험관내 활성화에 기초할 수 있다. 참조[예를 들어, Yaun 등, *Br. J. Pharmacol.*, 112(4):1095-1100 (1994), Jin 등, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 288(1): 93-97 (1999) 및 Venkova 등, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 300(3):1046-1052 (2002)]. 특히 자각하여 자유롭게 움직이는 동물에서의 생체내 기록은 GI관의 운동 기능과 직접 관련된 운동성 패턴 및 추진 활성화의 특성을 나타내는 장점을 지닌다. 비교적으로, 시험관내 연구는 수축 활성화에 직접 영향을 미치는 메카니즘 및 물질의 작용 부위에 대한 데이터를 제공하며, 이는 장의 환상 및/또는 중주 평활근 층에 대한 효과들을 구별하기 위한 전통적인 도구이다.

생체내

결장 수축성:

이동성 원격 운동성 기록은 장시간 동안 의식적인 동물의 장 운동성을 조사하는 적합한 방법을 제공한다. 결장 운동성의 원격 기록은 자각하여 자유롭게 움직이는 동물의 비처리(unprepared) 결장에서 전파성 수축 활성을 연구하기 위해 도입되었다. 유카탄(Yucatan) 미니-피그는 사람 및 미니-피그의 위장관간의 해부학적 및 기능적 유사성에 기초하여, 운동성 조사를 위한 양호한 동물 모델을 제시한다. 결장 운동성 연구를 위한 처리로서, 어린 미니-피그를 외과 처리하여, 영구적인 만성 맹장 누관을 만들었다.

실험 동안, 동물을 조절된 조건하에 동물 설비에 수용하고, 임의로 물을 이용할 수 있게 하면서 표준 식이를 제공한다. 미니-피그의 기부 결장의 세그먼트에서 결장 운동성의 원격 기록을 약 1주 동안 수행하였다 [참조: McRorie 등, *Dig. Dis. Sci.* 43: 957-963 (1998); Kuge *et al.*, *Dig. Dis. Sci.* 47: 2651-6 (2002)]. 각 기록 기간에 수득된 데이터를 전파성 수축의 평균 진폭 및 총 수, 길고 짧게 지속되는 전파성 수축의 수를 정하고 각 유형의 수축의 상대 공유를 총 수축 활성의 %로서 산정하기 위해 이용할 수 있다. 결장 수축 활성의 특성을 나타내는 개요된 운동성 지수(MI)를 하기 방정식을 사용하여 산출할 수 있다:

$$MI = \# \text{ 수축} / 24\text{시간} \times \text{압력 피크하의 영역}$$

24시간

결장 운동성:

암컷 랫트에게 에탄올 중의 TNBS 및 염수(대조군)를 결장내 투여하였다. 카테터 팁을 항문 끝으로부터 2 내지 6 cm에 정위하였다 (n=6/군). TNBS를 투여한지 3일 쯤, 동물은 밤새 사료가 제한되었고, 다음날 아침 우레탄으로 마취되어 생리적/약리적 실험을 위한 기기가 장착되었다.

목의 앞면상에 배쪽 절개를 만들고, 경부 카테터를 삽입하고, 결찰사로 걸어서 피부의 상처를 봉합으로 닫았다. 콘돔 저장 팁 및 튜빙형의 결장내 벌룬-티핑(tipped)된 카테터를 항문으로 삽입하여 항문 끝으로부터 약 4 cm에 벌룬을 정위시켰다. 시린지 펌프 및 가압 변환기로의 3-식 꼭지를 통한 연결은 벌룬 부피의 조정 및 압력 기록을 동시에 가능하게 한다. 가는 와이어 전극을 외부 항문 괄약근(EAS) 및 복부벽 근육조직에 삽입하여 근전도(EMG) 기록을 가능하게 하였다. 상기 준비로부터, 결장내 압력, 결장 운동성, 복부 EMG 발사에 의한 결장 감각 역치, 및 EAS 발사 빈도 및 진폭을 대조군 및 자극된 동물 둘 모두에서 정량하였다.

기준이 되는 결장 운동성 및 관련 무해성 내장세포(viscerosomatic) 리플렉스 측정치를 결정하기 위해 약 0.025 ml의 벌룬 부피에서 약 1시간의 대조 기간 이후에, 3회의 잇따른 확대 램프의 단계적이거나 연속적인 벌룬 팽창을 수행하였다. 각 부피의 램프를 완료한 후, 벌룬의 공기를 30분 동안 빼서 추가의 결장 운동성 측정치를 회수 및 수집하였다. 벌룬 팽창에 대한 EMG 및 결장 압력 반응을 측정하고, 결장직장 팽창(CRD)에 대한 민감성으로서 분석하였다. 약리 물질의 투여를 용량 증가-반응 프로토콜로 수행하고, 마지막 대조 CRD 벌룬 수축에 이어서 개시한다.

시험관내

분리된 평활근 조제물의 수축 활성의 기록을 이용하여, "외부" 인자의 영향(혈중호르몬 등)이 제거된 한편 근육 자체는 이의 생체내 용량을 보유하는 조건하에 선택된 측면의 근육 기능을 연구할 수 있다.

연구는 한 말단은 고정되고 다른 말단은 등척력 변환기에 부착된 기관육에 수직으로 장착된 평활근 스트립(또는 전체 장 세그먼트)을 사용하여 수행되었다. 근육이 연속하여 개질된 크랩스 비카르보네이트 완충액에 입욕되고, 37°C에서 유지되며, 95%의 O₂ 및 5%의 CO₂로 통기된다. 조직이 약 5분 동안 초기 길이(Li-신장력이 0임)에서 평형을 이루게 한 다음, 힘을 조금씩 증가시킴에 의해 최적 길이(Lo-작용제에 반응하여 최대 활성 신장력이 생성된 경우의 길이)로 점차 늘렸다. 실험은 Lo에서 수행되어 표준화된 자발적인 활성 및 약리적 반응을 제공하여야 한다. 가장 일반적으로 사용되는 기록 방법은 적합한 기록 장치에 부착된 등척성 변환기를 포함한다. 장 말초 신경의 자극에 대한 기계적 반응이 생리적 전기 자극기에 연결된 백금 전극쌍을 지니는 공급된 기관육에서 연구될 수 있다. 분리된 평활근 조제물을 또한 사용하여 길이-신장력의 상관관계를 연구할 수 있고, 이것은 평활근의 능동 및 수동 특성을 나타낼 수 있다.

임상 평가

상 II의 시험 고안:

상 II는 성인 (연령 18세 이상) 남성 및 여성에서 무작위화된 이중 맹검 플라세보 조절된 평행군 다중심 연구로서의 용량 범위 연구이다. 몇몇 연구에서, 환자 집단은 여성으로 제한될 수 있다.

이것은 IBS에 걸린 환자에서의 약물 치료를 평가하기 위해 4주 또는 12주의 능동 치료상을 이용한 연구로 2주를 진행하고 최소 2주의 계속되는 상이 이어진다. 피검체는 6개월 이상의 증상을 지니는 IBS에 대한 Rome II-형 표준을 충족할 필요가 있을 것이다. 피검체는 보행이 가능한 외래 환자이고, 염증성 장 질환을 포함하는 다른 심각한 의학적 질환이 없는 대장의 최근 진료 기록을 지닌다.

본 연구에 3개의 상이 존재한다. 증상학을 확인하고 장 습성의 변화를 기록하는 2주의 스크리닝 기간이 있다. 계속하여 적격일 수 있는 모든 피검체의 무작위화를 군에 대하여 상기 2주 후에 수행할 것이다. 피검체를 치료군에 할당하고 (활성군 중의 하나 또는 플라세보) 4주 또는 12주 동안 계속하여 연구 약물을 수용시켰다. 피검체는 스크리닝 기간 동안에 한 것처럼, 복부 통증/불편함 및 다른 낮아진 GI 증상을 4주 또는 12주 동안 계속하여 기록하였다. 치료 기간이 종료된 후, 피검체는 모니터링을 진행하면서 최소 2주의 계속된 기간 동안 증상을 꾸준히 기록하였다.

종료점은 복부 통증/불편함의 충분한 경감, 치료 기간 동안 통증/불편함이 없는 일수의 정도 비교, 대변 농도의 변화, 대변 빈도의 변화 및 위장 통과에의 변화를 측정하는 것을 포함한다.

예시

본 발명은 이제부터 하기 실시예에 의해 설명될 것이며, 이는 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 아니다.

실시예

실시예 1: 직장결장 팽창에 대한 내장운동 모델에서 MCI-225의 평가

MCI-225를 이용한 IBS의 치료

과민대장증후군의 설치류 모델에서 아세트산-유도된 결장 과민증을 역행시키는 MCI-225의 능력을 평가하였다. 구체적으로, 본원에 기술된 실험은 스트레스를 받지 않은 랫트의 원위 결장에서 아세트산-유도된 결장 과민증의 랫트 모델에서 내장운동 반응에 대한 MCI-225의 효과를 조사하였다.

방법

동물

성숙한 수컷 피셔(Fisher) 랫트를 표준 조건에서 동물 설비에 수용하였다 (케이지 당 2마리). 동물 설비에 1주 동안 환경 적응시킨 후, 랫트를 실험실로 옮기고, 실험을 수행하는 환경 및 연구원에 익숙해지도록 추가로 1주 동안 매일 핸들링하였다.

직장결장 팽창(CRD)에 대한 내장운동 반응

직장결장 팽창에 대한 내장운동 거동 반응을 깨어있는 자유로운 동물에서 문헌[Gunter 등, *Physiol. Behav.*, 69(3): 379-82 (2000)]에 기술된 대로 복부 근육조직상에 봉합된 변형 케이지에 의해 기록되는 복부 수축의 수를 계수함에 의해 측정하였다. 항문관을 통해 결장에 삽입된 5 cm 라텍스 벌룬 카테터를 직장결장 팽창을 위해 사용하였다. 일정압 강장 팽창을 등급화된 방식(15, 30 또는 60 mmHg)으로 수행하였고, 10분 동안 유지하였으며, 복부 근육 수축의 수를 기록하여 결장 감각의 정도를 측정하였다. 팽창간에 10분간 회복시켰다.

아세트산-유도된 결장 과민증

랫트에서의 아세트산-유도된 결장 과민증은 문헌[Langlois 등, *Eur. J. Pharmacol.*, 318: 141-144 (1996) 및 Plourde 등, *Am. J. Physiol.* 273: G191-G196 (1997)]에 기술되어 있다. 이 연구에서, 저 농도의 아세트산(1.5 ml, 0.6%)을 결장내 투여하여 사전 연구(Gunter 등, 상술함)에서 기술된 대로 결장 점막에 조직적 손상을 초래하지 않으며 결장을 민감하게 하였다.

시험

직장결장 팽창을 위한 프로토콜을 개시하기 30분 전에 MCI-225(30 mg/kg; n=6) 또는 운반체 단독(n=4)을 랫트에게 복강내 투여하였다. 주사 부피는 운반체로서 100% 프로필렌 글리콜을 사용한 0.2 mL이었다. 10분 간격으로 적용된 15, 30 또는 60 mmHg에서 3회의 연속적인 직장결장 팽창이 기록되었다. 내장운동 반응이 직장결장 팽창의 10분 기간 동안 기록된 복부 근육 수축의 수로서 평가되었다. 민감하지 않은 비주사된 대조군 동물 및 민감한 비주사된 대조군 동물을 각각 (n=2/군) 반응의 낮은 수준 및 높은 수준을 나타내기 위해 이용하였다.

결과

아세트산은 CRD에 대한 랫트의 내장운동 반응을 확실하게 민감하게 하였다(도 1). 운반체 단독은 아세트산으로 민감하게 된 동물에서 CRD에 대한 반응에 전혀 영향을 미치지 않았다(도 2). 30 mg/kg의 MCI-225은 50%의 동물에서 CRD에 대한 내장운동 반응을 제거하였다(도 1; 반응자, n=3).

결론

MCI-225는 사람의 IBS를 치료함에 있어서 약물 유효성이 예측될 수 있는 랫트 모델에서 유효한 것으로 나타났다. 구체적으로, 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, MCI-225는 직장결장 팽창에 대한 내장운동 반응에서 직장결장 민감화-유도된 증가를 시험된 동물의 50%에서 감소시켰다. 따라서, MCI-225는 IBS에 대한 적합한 치료제로서 사용될 수 있다.

실시예 2: 직장결장 팽창에 대한 내장운동 반응 모델에서 MCI-225, 온단세트론 및 니소세틴의 비교

실시예 1에 기술된 직장결장 팽창에 대한 내장운동 거동 반응의 동물 모델에서 MCI-225, 온단세트론 및 니소세틴의 효과를 비교하는 추가 연구가 수행되었다.

방법

성숙한 수컷 랫트를 연구에 이용하였다. 실시예 1과 유사하게, 아세트산의 결장내 투여에 의해 급성 결장 과민증을 유도하고 직장결장 팽창에 의해 유도된 리플렉스 복부 근육 수축의 증가된 수로서 평가하였다. 구체적으로, 랫트를 이소플루란(2%)으로 마취하고 복부 근육 수축을 기록하기 위해 변형 게이저력 변환기를 장치하였다. 라텍스 벌룬 및 카테터를 결장내 11 cm에 삽입하였다. 동물이 마취에서 완전히 회복되도록 30분의 시간을 허가하고, 아세트산을 결장내 주입하였다(1.5 mL, 0.6%). 결장이 민감해지도록 추가의 30분의 시간을 허가하였다. 이 기간의 끝에, 동물은 단일 용량의 MCI-225 또는 참조 약물 중의 하나 또는 운반체를 복강내 주사에 의해 수용하였다. 직장결장 팽창의 프로토콜을 약물 투여 30분 후에 개시하였다. 벌룬이 삽입되었으나 팽창되기 전의 복부 수축의 수를 기준으로서 관독한 후, 15, 30 및 60 mmHg에서 10분간 지속되는 3회의 연속적인 직장결장 팽창을 10분 간격으로 적용시켰다. 각 팽창 기간내에 관찰되는 리플렉스 복부 수축의 수(즉, 내장운동 반응)를 계수함에 의해 직장결장 민감성을 평가하였다.

동물들을 임의로 3개의 시험군으로 할당하고, 용량-의존성 조절 실험을 표 1에 설명된 대로 수행하였다. 동일한 과정을 진행하는 대조군 동물들은 운반체만으로 처리하였다. 각 용량에 대한 데이터를 요약하였다.

[표 1]

치료군	용량 (i.p.)	피검체 수
MCI-225	3 mg/kg	6
MCI-225	10 mg/kg	6
MCI-225	30 mg/kg	6
온단세트론	1 mg/kg	5

온단세트론	5 mg/kg	5
온단세트론	10 mg/kg	5
니소세틴	3 mg/kg	6
니소세틴	10 mg/kg	6
니소세틴	30 mg/kg	6
운반체 (100% 프로필렌 글리콜)	200 μ l	11

재료

시험 및 대조 물품

이 연구에 대한 대조 약물은 온단세트론 및 니소세틴이었다. 온단세트론은 APIN Chemicals LTD.로부터 공급되었다. 니소세틴은 Tocris로부터 공급되었다. MCI-225는 Mitsubishi Pharma Corp.로부터 제공되었다. 모든 약물을 10분 동안 초음파처리함에 의해 100% 프로필렌 글리콜(1,2-프로판디올)의 운반체에 용해시켰다. 프로필렌 글리콜은 Sigma Chemical Co.로부터 취득되었다.

시험

동물

성숙한 수컷 피셔 랫트를 본 연구에 이용하였다. 동물들을 표준 조건에서 동물 설비에 수용하였다 (12시간 광/암 주기, 사료 및 물에 접근이 자유로움). 동물 설비에 1주 동안 환경 적응시킨 후, 동물들을 실험실에 2주간 있게 하고, 실험을 수행하는 연구원에 의해 핸들링하였다. 이것은 동물이 실험 환경 뿐 아니라 실험을 수행하는 연구원에게 익숙해지도록 할 수 있다. 본 연구에 사용된 모든 시험 절차는 사전승인되었다.

아세트산-유도된 결장 과민증

랫트에서의 아세트산-유도된 결장 과민증은 상기 참조된 Langlois 등 및 Plourde 등에 의해 기술되었다. 이 연구에서, 저 농도의 아세트산(1.5 ml, 0.6%)을 결장내 투여하여 실시예 1에서 기술된 대로 결장 점막에 조직적 손상을 초래하지 않으며 결장을 민감하게 하였다.

직장결장 팽창(CRD)에 대한 내장운동 반응

상기 참조된 Gunter 등이 이미 기술한 대로 복부 근육조직상에 봉합된 변형 게이지에 의해 기록되는 복부 수축의 수를 계수함에 의해 직장결장 팽창에 대한 내장운동 거동 반응을 측정하였다. 항문관을 통해 결장에 삽입된 5 cm 라텍스 벌룬 카테터를 사용하여 직장결장 팽창을 수행하였다. 일정압 강장 팽창을 등급화된 방식, 즉 압력을 15, 30 또는 60 mmHg의 요망되는 수준으로 증가시키고, 복부 수축의 수가 기록되는 10분의 기간 동안 유지하여 결장 감각의 정도를 측정하는 방식으로 수행하였다. 각 팽창 이후 10분의 회복 기간을 허가하였다.

결과 및 논의

나이프(naive) 랫트에서, 팽창 사이에 10분의 간격을 두고 10분 동안 적용된 등급화된 관내 압력(0, 15, 30 및 60 mmHg)에서의 직장결장 팽창은 압력-의존성 내장운동 반응을 유도하였다. 아세트산-유도된 결장 과민증은 민감하지 않은 대조군과 비교하여 복부 수축의 수에 있어서 압력-의존성 선형 증가를 특징으로 하였다. 본 연구에서, 랫트를 시험 화합물 또는 참조 화합물로 처리하여 직장결장을 민감하게 함에 의해 취득된 약물 효과는 직장결장 과민증의 전개에 대해 억제 효과를 지니지 않으면서 결장 자극에 대한 과다-반응성을 변경시키는 메카니즘과의 상호작용을 반영한다.

참조 화합물의 효과

1, 5 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여된 온단세트론, 선택적인 5-HT₃ 수용체 길항제는 복부 수축의 수에 있어서 용량-의존성 감소를 유도하였다. 도 3에 도시된 요약된 데이터는 모든 팽창 압력에서 운반체의 효과와 비교하여 현저한 용량-

의존성 내장운동 반응의 억제를 나타낸다. 그러나, 심지어 가장 높은 용량인 10 mg/kg의 온단세트론도 적당한(30 mmHg) 및 높은(60 mmHg) 관내 압력에 대한 반응을 제거하지 않았으나, 오히려 이러한 반응을 민감하지 않은 나이브 랫트의 특징적인 수준으로 감소시켰다. 온단세트론 치료 후 랫트의 거동 활성화에서는 현저한 변화가 관찰되지 않았다.

노르아드레날린 재흡수의 억제제로서 작용하는 니소세틴은 3, 10 또는 30 mg/kg의 용량으로 투여시 직장결장 팽창에 대한 내장운동 반응에서 현저한 효과를 나타내지 않았다(도 4). 그러나 고용량인 30 mg/kg의 니소세틴은 실험 동안 수용 케이지에서의 증가된 탐색 거동과 관련이 있었다.

MCI-225의 효과

3, 10 또는 30 mg/kg의 용량으로 투여된 시험 화합물 MCI-225 및 운반체의 개요된 효과를 도 5에 도시하였다. 운반체와 비교하여, 10 mg/kg의 용량으로 투여된 MCI-225는 15, 30 및 60 mmHg에서 직장결장 팽창에 반응하여 기록된 복부 수축의 수를 현저히 감소시켰다. 그러나, MCI-225의 효과는 고용량인 30 mg/kg의 MCI-225가 덜 효과적인 것으로 나타났다기 때문에 정상적인 용량-의존성 관계를 나타내지 않았다. 참조 화합물과 비교하여, 10 mg/kg의 MCI-225에 의해 유도된 내장운동 반응의 최대 억제는 5 mg/kg의 온단세트론에 의해 야기된 억제와 유사하였다(도 3 참조).

통계적 분석

일원 변량(one-way ANOVA)에 이어 터키 후-시험(Tukey post-test)을 사용하여 치료군의 통계적 유의성을 평가하였다. 운반체 치료된 랫트 및 약물 치료된 랫트에서 관찰된 반응간의 차이는 $p < 0.05$ 에서 유의한 것으로 고려되었다. (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.001$

결론

MCI-225는 사람의 IBS를 치료함에 있어서 약물 유효성이 예측될 수 있는 랫트 모델에서 유효한 것으로 나타났다. 구체적으로, 도 5에서 볼 수 있는 바와 같이, MCI-225는 다양한 압력에서 직장결장 팽창에 반응하여 기록된 복부 수축의 수를 현저하게 감소시켰다.

실시에 3: 증가된 결장 통과 모델에서 MCI-225의 효과

방법

이 실시예에 사용된 모델은 워터 어보이던스 스트레스(WAS)에 의해 유도된 가속화된 결장 통과를 표준화하기 위해 MCI-225의 능력을 측정하는 방법을 제공하였다. 온단세트론(5-HT₃ 수용체 길항제), 니소세틴(NARI), 및 온단세트론 및 니소세틴의 조합물을 비교 화합물로서 사용하였다. 이 모델은 IBS에 걸린 특정 환자군에서 화합물의 유효성을 평가하는 방법을 제공하며, 스트레스 유도된 결장 운동성은 현저한 기여 인자로서 고려된다.

워터 어보이던스 스트레스 모델에서의 예비 시험에 의해 스트레스와 변경된 결장 운동성간에 관련성이 존재하는지를 확인하였다. WAS의 1시간 동안 생성된 피콜 펠렛의 총 수를 계수함에 의해 피콜 펠렛의 배출을 측정하였다. WAS 모델을 이용하여, 피콜 펠렛 배출에 미치는 MCI-225의 효과를 온단세트론(5-HT₃ 길항제) 또는 니소세틴(노르아드레날린 재흡수 억제제-NARI)의 효과와 비교하였다. 이 결과는 MCI-225가 스트레스-유도된 가속화된 결장 통과를 억제하므로 이것이 IBS, 특히 스트레스 유도된 결장 운동성이 현저한 기여 인자로서 고려되는 IBS의 치료에 유효할 수 있음을 나타내었다.

시험

동물

Charles River Laboratories에 의해 공급되고 270 내지 350g으로 칭량되는 성숙한 수컷 F-344 랫트를 본 연구를 완성하기 위해 이용하였다. 랫트를 표준 조건하에 케이지 당 2마리씩 수용하였다. 동물 설비에 1 내지 2주 동안 환경 적응시킨 후, 랫트를 실험실로 옮기고, 이들이 실험실 조건 및 연구를 수행하는 연구원에게 익숙해지도록 추가로 1주일 동안 매일 핸들링하였다. 본 연구에 사용된 모든 절차는 설비 표준에 따라 승인되었다.

실험 전 순응

WAS를 진행하기 전에 2 내지 4일 동안 연속하여 모든 랫트에게 삼 스트레스(물이 없는 스트레스 챔버에서 1시간)를 가하였다(삼은 랫트가 2일 동안 연속하여 0 내지 1개의 펠렛을 생성시킬 때까지 수행하였다). 1시간의 스트레스 기간의 끝에, 피콜 펠렛을 계수하고 기록하였다.

절차

WAS는 결장 통과를 가속화를 초래하였고, 이는 스트레스 과정 동안 생성된 피콜 펠렛의 수를 계수함에 의해 정량될 수 있다. 랫트를 실온의 물이 8 cm 깊이로 충전된 스트레스 챔버의 중앙에서 둔운 플랫폼 7.5 cm x 7.5 cm x 9 cm (L x W x H)상에 1시간 동안 정위시켰다. 스트레스 챔버는 직사각 플라스틱 통(40.2 x 60.2 x 31.2 cm)으로 구성되었다. 치료군 및 대조군의 개요를 하기 표 2에 기술한다.

[표 2]

치료군	용량(i.p.)	피검체 수
MCI-225	3 mg/kg	8
MCI-225	10 mg/kg	8
MCI-225	30 mg/kg	8
온단세트론	1 mg/kg	8
온단세트론	5 mg/kg	8
온단세트론	10 mg/kg	8
니소세틴	3 mg/kg	8
니소세틴	10 mg/kg	8
니소세틴	30 mg/kg	8
대조군 수용 케이지	n/a	8
대조군 삼 스트레스	n/a	8
대조군 WAS	n/a	8
대조군 운반체 (100% 프로필렌 글리콜)	200 μ l	8

재료

시험 및 대조 물질

이 연구에 대한 대조 약물은 온단세트론 및 니소세틴이었다. 온단세트론은 APIN Chemicals LTD.로부터 공급되었다. 니소세틴은 Tocris로부터 공급되었다. MCI-225는 Mitsubishi Pharma Corp.로부터 제공되었다. 모든 약물을 10분 동안 초음파처리함에 의해 100% 프로필렌 글리콜(1,2-프로판디올)의 운반체에 용해시켰다. 프로필렌 글리콜은 Sigma Chemical Co.로부터 취득되었고 니소세틴은 3, 10 및 30 mg/kg의 용량에서 시험되었으며, 온단세트론은 1, 5 및 10 mg/kg의 용량에서 시험되었다. 모든 약물 및 운반체는 0.2 mL의 부피로 i.p. 주사로서 투여되었다.

결과 및 논의

대조군

도 6에 도시된 대로, 수용 케이지의 동물 또는 삼 스트레스 대조군 간에는 1시간이 지나 생성된 피콜 펠렛의 수에 있어서 현저한 차이가 없었다. 예상대로, WAS (WAS 기준)에 1시간 동안 노출시, 수용 케이지의 랫트 또는 삼 스트레스 대조군으로부터의 피콜 펠렛과 비교하여 피콜 펠렛 배출이 매우 현저히 증가하였다 ($p < 0.001$). 2 내지 4일 동안 스트레스 챔버에 적응시킨 후, WAS 운반체 치료군의 피콜 펠렛 배출은 치료되지 않은 WAS 군의 피콜 펠렛 배출로부터 통계적으로 유의하지 않았다.

치료군 - MCI-225

MCI-225 (3, 10 또는 30 mg/kg i.p. 용량)로 예비치료되어 WAS에 놓인 랫트에서, 1시간 동안 생성된 피콜 펠렛의 수는 운반체로 치료된 군에서 WAS 동안 생성된 수 보다 현저히 감소하였다. 도 7에 도시된 대로, MCI-225는 모든 용량에서 WAS-유도된 피콜 펠렛 배출의 현저한 용량-의존성 억제를 야기하였다.

니소세틴

도 8에 도시된 대로, WAS 1시간 동안 생성된 피콜 펠렛의 수는 니소세틴의 모든 용량(3, 10 및 30 mg/kg i.p.)에서 감소하였다. 그러나, 운반체 치료군과 비교했을 때, WAS 동안 10 및 30 mg/kg의 니소세틴의 용량에서 생성된 피콜 펠렛이 훨씬 적었다.

온단세트론

온단세트론은 스트레스-유도된 피콜 펠렛 배출의 용량-의존성 억제를 야기하였다. 도 9에 도시된 대로, 모든 온단세트론 치료군에서 (1, 5 및 10 mg/kg i.p.) WAS 1시간 동안 생성된 피콜 펠렛의 수는 운반체 처리군에서 WAS 동안 생성된 수 보다 훨씬 미만이였다.

니소세틴 및 온단세트론의 조합물

조합물 치료군의 경우, 단독 투여시 가장 효능 있는 것으로 나타난 니소세틴 및 온단세트론의 용량을 사용하였다. 니소세틴(30mg/kg)을 온단세트론(10mg/kg)과 조합하여 투여하는 경우, WAS 1시간 동안 생성된 피콜 펠렛의 수는 운반체 대조군에서 WAS 동안 생성된 수 보다 훨씬 미만이였다 ($p < 0.01$). 상기 결과를 도 10에 그래프로 도시한다.

통계적 분석

일원 변량에 이어 터키 후-시험을 사용하여 통계적 유의성을 평가하였다. WAS 군 및 삼 스트레스 군 사이의 통계적 유의성을 비교하였고, $p < 0.05$ 경우 유의한 것으로 고려되었다. (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.001$

결론

이 실험은 피콜 펠렛 배출의 증가가 입증하는 대로, 스트레스, 이 경우 워터 어보이던스 스트레스가 결장 통과에 현저한 증가를 야기하였다는 것을 입증하였다. 전반적인 결론은 MCI-225가 피콜 펠렛 생성의 스트레스-유도된 증가를 니소세틴 또는 온단세트론에서 관찰된 것과 유사한 수준으로 현저하게 억제하였다는 것이다. 따라서, MCI-225는 비변비성 IBS를 치료하기 위한 적합한 치료제로서 사용될 수 있다.

실시예 4: 소장 통과에 대한 MCI-225의 효과

소장 통과에 대한 MCI-225의 효과를 평가하고, 하기 기술된 소장 통과 설치류 모델을 이용하여 온단세트론, 니소세틴 및 온단세트론과 니소세틴의 조합물을 사용하여 관찰된 결과와 비교하였다.

방법

구체적으로, 소장 통과에 대한 MCI-225, 참조 화합물(온단세트론 및 니소세틴) 및 운반체의 효과를 제어 조건하에 랫트에서 조사하였다. 밤새 금식시킨 후, 랫트를 이들의 수용 케이지에서 실험실로 옮기고 하기 중의 하나를 i.p. 주입하였다: MCI-225, 100% 프로필렌 글리콜(운반체), 온단세트론, 니소세틴 및 온단세트론과 니소세틴의 조합물. 대조군 랫트는 치료받지 않았다. 치료된 랫트를 수용 케이지로 돌려 보내고, 30분 후 구강을 통해 2 mL의 숯 식이(charcoal meal)를 공급하였다. 시험 15분 후에 소장 통과를 측정하였다. 각 랫트를 마취를 위해 이소플로(IsoFlo)를 지니는 유리 챔버에 잠시 두고 치사시켰다. 위 및 소장을 제거하고, 소장의 총 길이를 측정하였다. 이후 숯 식이가 소장을 따라 이동한 거리로서 통과를 측정하고 총 길이의 %로서 나타내었다. 동물을 임의로 실험군에 할당하고, 실험을 표 3에 설명된 대로 수행하였다.

[표 3]

치료군	용량 (i.p.)	피검체 수	평균	표준 편차	평균에 대한 표준 오차 (SEM)
MCI-225	3 mg/kg	6	30.1%	20.3%	8.3%
MCI-225	10 mg/kg	5	4.2%	5.8%	2.6%
MCI-225	30 mg/kg	4	8.8%	7.1%	3.5%
온단세트론	1 mg/kg	5	27.6%	16.0%	7.2%
온단세트론	5 mg/kg	5	32.1%	15.6%	7.0%
온단세트론	10 mg/kg	5	18.4%	11.8%	5.3%
니소세틴	3 mg/kg	6	40.3%	12.2%	5.0%
니소세틴	10 mg/kg	5	38.6%	26.7%	11.9%
니소세틴	30 mg/kg	5	4.7%	1.05%	4.7%
니소세틴 및 온단세트론	10 mg/kg 5 mg/kg	5	14.2%	11.8%	5.3%
대조군 운반체 (100% 프로필렌 글리콜)	200 μ l	5	56.0%	8.0%	3.6%
나이브 랫트 (비치료됨)	n/a	5	74.6%	12.4%	5.6%

재료

시험 및 대조 물질

온단세트론은 APIN Chemicals LTD.로부터 공급되었다. 니소세틴은 Tocris로부터 공급되었다. MCI-225는 Mitsubishi Pharma Corp.로부터 제공되었다. 모든 약물을 10분 동안 초음파처리함에 의해 100% 프로필렌 글리콜(1,2-프로판디올)의 운반체에 용해시켰다. 프로필렌 글리콜은 Sigma Chemical Co.로부터 취득되었다. 온단세트론, 5-HT₃ 수용체 길항제를 1, 5 및 10 mg/kg에서 i.p. 투여하였다. 니소세틴을 3, 10 및 30 mg/kg에서 i.p. 투여하였다. 모든 용량은 200 μ l의 최종 부피로 전달되었다. 운반체 대조군의 동물은 200 μ l의 100% 프로필렌 글리콜을 수용하였고, 정상 대조군의 동물은 치료되지 않았다.

시험

동물

성숙한 수컷 F-344 랫트 (230-330 g)를 본 연구에 이용하였다. 랫트를 표준 조건하에 케이지 당 2마리씩 수용하였다. 동물에게 표준 설치류 식이 및 사료를 공급하였고, 물을 "임의로" 공급하였다. 랫트가 통과 실험 전 1주 동안 동물 설비에 적응되게 하였다. 본 연구에 사용된 모든 절차는 사전승인되었다.

규정된 시간 동안(15분) 소장을 따라 숯 식이의 통과에 의해 랫트에서의 소장 통과를 조사하였다. 실험 전 12 내지 16시간 동안 동물에게 사료를 공급하지 않았다. 랫트에게 경구로 2 mL의 숯 식이(숯, 검 아라빅 및 증류수의 혼합물)를 공급하고, 15분의 시험 후 치사시켰다. 숯 식이가 이동한 거리를 하기 방정식을 이용하여 소장 길이의 %로서 정량하였다:

$$\text{통과 (\%)} = \text{식이}가\ \text{이동한}\ \text{cm} / \text{소장의}\ \text{총}\ \text{길이}\ \text{cm} \times 100$$

데이터 및 통계적 분석

상기한 약물 치료를 받은 하기 군에서 전체 소장 길이의 상대적인 유닛(%)으로서 소장 통과를 평가하였다: 나이브(비치료됨), 운반체(프로필렌 글리콜, 200 μ l i.p.), MCI-225(3, 10 및 30 mg/kg i.p.), 니소세틴(3, 10, 30 mg/kg i.p.), 온단세트론(1, 5 및 10 mg/kg i.p.) 및 니소세틴(10 mg/kg i.p.) 및 온단세트론(5 mg/kg i.p.)의 조합물. 총 61회의 실험을 수행하였다(군 당 4 내지 6마리의 랫트)

평균, 평균에 대한 표준 오차 및 각 군에 대한 표준 편차를 측정하기 위해 통계적 분석을 수행하였다(표 3 참조). 도 11 내지 도 15는 상기 데이터에 기초한다. 비교 유닛으로서 %가 사용될 때, t-통계가 적절함을 고려하여 언페어드(unpaired) t 시험을 사용하여, 치료된 개개의 용량군 간의 차이, 및 약물 치료된 군 및 운반체 치료된 군을 비교하였다. 모든 경우에, $p < 0.05$ 가 통계적으로 유의한 것으로 고려되었다. 통계적 유의성은 도 11 내지 도 15에서 $p < 0.05$, (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$, (***) $p < 0.001$ 로서 나타내었다.

결과 및 논의

나이브 비치료된 랫트에서, 숯 식이는 15분의 시험 기간 동안 총 길이의 $75 \pm 12\%$ 의 거리에 도달하였다. 비교적으로, 랫트가 숯 식이를 수용하기 30분 전에 운반체를 i.p. 주입으로 수용한 경우, 동일한 조건하에 측정된 소장 통과는 소장의 총 길이의 $56 \pm 8\%$ 까지 감소되었다. 본 연구의 데이터를 도 11에 요약하였다. 그러나, 운반체 치료된 동물은 소장 운반에서 균일하고 재현가능한 수치를 나타내었고, 이것은 약물 치료의 효과를 평가하기 위한 대조군으로서 기능한다.

MCI-225의 효과

소장 운반에 대해 3, 10 또는 30 mg/kg으로 MCI-225의 용량을 증가시킨 효과를 확인하기 위해 일련의 실험을 수행하였다. 본 연구로부터 수득된 데이터를 도 12에 요약하였다. 운반체와 비교하여, MCI-225는 10 mg/kg의 용량에서 숯 식이의 이동 거리가 소장의 총 길이의 $4.2 \pm 2.6\%$ 까지 최대 감소하면서 소장 통과 용량-의존성 억제를 유도하였다.

참조 화합물의 효과

별개의 연구에서, 동물들을 노르아드레날린 재흡수를 차단하는 니소세틴의 용량을 1, 10 또는 30 mg/kg으로 증가시키며 치료하였다. 3 또는 10 mg/kg의 용량으로 니소세틴을 투여한 경우, 소장 통과가 감소하는 경향이 나타난 반면, 30 mg/kg의 용량은 통과를 거의 완전하게 억제하였다(도 13). 1, 5 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여된 온단세트론의 효과를 또한 조사하였다. 도 14에 도시된 대로, 온단세트론은 정상적인 용량-의존성 관계를 나타내지 않으며, 소장 통과를 현저하게 감소시켰다.

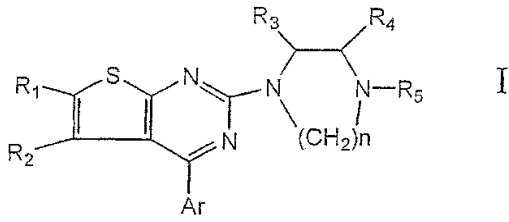
니소세틴에 의해 야기된 억제는, 30 mg/kg의 니소세틴을 투여한 후 5마리 중 4마리의 동물의 위에서 숯 식이가 완전하게 남아 있었기 때문에, 유예된 공복의 결과로서 여겨진다. 이 효과는 숯 식이의 일부가 위에서 소장으로 내보내어 항상 발견되는 온단세트론 또는 MCI-225에서 보여지는 효과와 다르다. 5 mg/kg의 온단세트론 및 10 mg/kg의 니소세틴을 동시에 주입한 경우, 약물은 식이의 이동 거리를 소장의 총 길이의 14%로 감소시켰다(도 15)(즉, 조합물의 최대 효과는 5 mg/kg의 온단세트론 또는 10 mg/kg의 니소세틴의 개개의 용량에서의 효과와 비교하여 더 크다(보다 낮은 % 수치)). 이러한 발견은 MCI-225에 의해 유도된 소장 통과 감소가 5-HT₃ 수용체 및 노르아드레날린 재흡수 메커니즘에 대한 조합된 효과로부터 초래될 수 있음을 확인시켜 준다.

본 발명이 이의 바람직한 구체예를 참조로 구체적으로 제시되고 기술되었으나, 당업자라면 형식 및 상세에서의 다양한 변화가 첨부된 청구항에 의해 포함된 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않으면서 그 안에서 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

(57) 청구의 범위

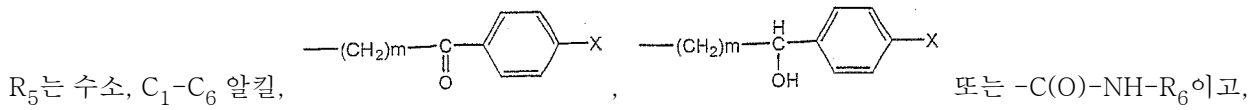
청구항 1.

치료적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법:



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬기이거나; R₁ 및 R₂는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 탄소 원자가 5 내지 6개인 시클로알킬렌기를 형성하고;

R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;



여기에서, m은 약 1 내지 약 3의 정수이고, X는 할로젠이고, R₆은 C₁-C₆ 알킬기이고;

Ar은 치환되거나 비치환된 페닐, 2-티에닐 또는 3-티에닐기이고;

n은 2 또는 3이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 2항에 있어서, 과민대장증후군이 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 2항에 있어서, 과민대장증후군이 비변비성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 피검체가 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, R_1 이 C_1-C_6 알킬기이고 Ar이 치환된 페닐임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 치환된 페닐기가 할로젠으로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, n이 2이고, R_1 이 C_1-C_6 알킬기이고, Ar이 치환된 페닐임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 치환된 페닐기가 할로젠으로 치환되고, R_1 이 메틸기임을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제 1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, R_1 이 C_1-C_6 알킬기 또는 할로젠이고, Ar이 비치환된 페닐임을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

제 11항에 있어서, R_2 가 수소 또는 C_1-C_6 알킬기임을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

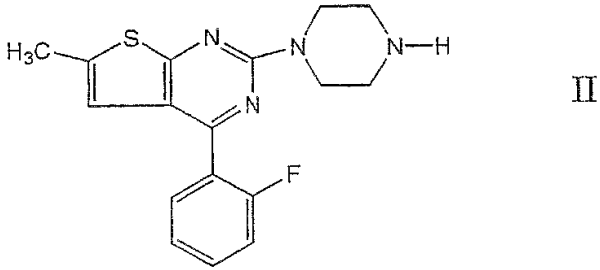
제 1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, n이 2이고, R_1 이 C_1-C_6 알킬기이고, Ar이 비치환된 페닐임을 특징으로 하는 방법.

청구항 14.

제 13항에 있어서, R_2 가 수소 또는 C_1-C_6 알킬기임을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.

치료적 유효량의 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법:



청구항 16.

제 15항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.

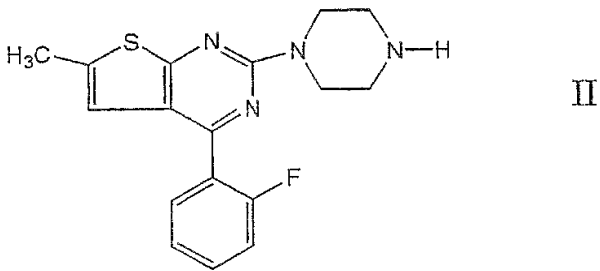
제 16항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군, 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군 또는 비변비성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제 15항에 있어서, 피검체가 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

치료적 유효량의 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 설사 우세성 과민대장증후군을 치료하는 방법:



청구항 20.

제 19항에 있어서, 피검체가 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.

a) 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제; 및

b) 제 2량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법으로서, 제 1량 및 제 2량이 함께 치료적 유효량을 구성하는 기능성 장 질환을 치료하는 방법.

청구항 22.

제 21항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 23.

제 22항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.

제 22항에 있어서, 과민대장증후군이 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

제 22항에 있어서, 과민대장증후군이 비변비성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제 21항에 있어서, 피검체가 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

제 21항에 있어서, 5-HT₃ 수용체 길항제가 인디세트론, YM-114 ((R)-2,3-디히드로-1-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일-)카르보닐]-1H-인돌), 그라니세트론, 탈리펙솔, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, N-3389, 자코프라이드, 실란세트론, E-3620 ([3(S)-엔도]-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-3-일-2-[(1-메틸-2-부티닐)옥시]벤즈아미드), 린토프라이드, KAE-393, 이타세트론, 자토세트론, 돌라세트론, (±)-자코프라이드, (±)-렌자프라이드, (-)-YM-060, DAU-6236, BIMU-8 및 GK-128 [2-[2-메틸이미다졸-1-일)메틸]-벤조[*f*]티오키로멘-1-온 모노히드로클로라이드 헤미히드레이트]로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

제 27항에 있어서, 5-HT₃ 수용체 길항제가 인디세트론, 그라니세트론, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, 실란세트론, 이타세트론, 자토세트론, 및 돌라세트론으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.

제 21항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 벤라팍신, 둘록세틴, 부프로프리온, 밀나시프란, 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 31.

a) 치료적 유효량의 5-HT₃ 수용체 길항제; 및

b) 치료적 유효량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법.

청구항 32.

제 31항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

제 32항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 34.

제 32항에 있어서, 과민대장증후군이 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.

제 32항에 있어서, 과민대장증후군이 비변비성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 36.

제 31항에 있어서, 피검체가 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 37.

제 31항에 있어서, 5-HT₃ 수용체 길항제가 인디세트론, YM-114 ((R)-2,3-디히드로-1-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일-)카르보닐]-1H-인돌), 그라니세트론, 탈리팍솔, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, N-3389, 자코프라이드, 실란세트론, E-3620 ([3(S)-엔도]-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-3-일-2-[(1-메틸-2-부티닐)옥시]벤즈아미드), 린토프라

이드, KAE-393, 이타세트론, 자토세트론, 둘라세트론, (±)-자코프라이드, (±)-펜자프라이드, (-)-YM-060, DAU-6236, BIMU-8 및 GK-128 [2-[2-메틸이미다졸-1-일)메틸]-벤조[*f*]티오크로멘-1-온 모노히드로클로라이드 헤미히드레이트]로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 38.

제 37항에 있어서, 5-HT₃ 수용체 길항제가 인디세트론, 그라니세트론, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, 실란세트론, 이타세트론, 자토세트론, 및 둘라세트론으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 39.

제 31항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 벤라팍신, 둘록세틴, 부프로피론, 밀나시프란, 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 40.

제 39항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 41.

치료적 유효량의 항콜린성 효과를 실질적으로 지니지 않음을 특징으로 하는 노르아드레날린 재흡수 억제제를 치료가 필요한 피검체에게 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 기능성 장 질환을 치료하는 방법.

청구항 42.

제 41항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 44.

제 42항에 있어서, 과민대장증후군이 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 45.

제 42항에 있어서, 과민대장증후군이 비변비성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 46.

제 41항에 있어서, 피검체가 사람임을 특징으로 하는 방법.

청구항 47.

제 41항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 벤라팍신, 둘록세틴, 부프로프리온, 밀나시프란, 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

제 47항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 49.

- a) 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제; 및
- b) 제 2량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 포함하는 약제 조성물.

청구항 50.

제 49항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 51.

제 49항에 있어서, 5-HT₃ 수용체 길항제가 인디세트론, YM-114 ((R)-2,3-디히드로-1-[(4,5,6,7-테트라히드로-1H-벤즈이미다졸-5-일-)카르보닐]-1H-인돌), 그라니세트론, 탈리팍솔, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, N-3389, 자코프라이드, 실란세트론, E-3620 ([3(S)-엔도]-4-아미노-5-클로로-N-(8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]-옥트-3-일-2[(1-메틸-2-부티닐)옥시]벤즈아미드), 린토프라이드, KAE-393, 이타세트론, 자토세트론, 둘라세트론, (±)-자코프라이드, (±)-렌자프라이드, (-)-YM-060, DAU-6236, BIMU-8 및 GK-128 [2-[2-메틸이미다졸-1-일)메틸]-벤조[*f*]티오크로멘-1-온 모노히드로클로라이드 헤미히드레이트]로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 52.

제 51항에 있어서, 5-HT₃ 수용체 길항제가 인디세트론, 그라니세트론, 아자세트론, 베메세트론, 트로피세트론, 라모세트론, 온단세트론, 팔로노세트론, 레리세트론, 알로세트론, 실란세트론, 이타세트론, 자토세트론, 및 둘라세트론으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 53.

제 49항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 벤라팍신, 둘록세틴, 부프로프리온, 밀나시프란, 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 54.

제 53항에 있어서, 노르아드레날린 재흡수 억제제가 레복세틴, 레페프라민, 데시프라민, 노르트립틸린, 토목세틴, 마프로틸린, 옥사프로틸린, 레보프로틸린, 빌록사진 및 아토목세틴으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 55.

a) 지급 요구를 검토하고;

b) 치료가 보험 증권하에 변상가능한지를 결정하고;

c) 지급 요구를 처리하여 비용의 일부 또는 전부에 해당하는 변상액을 제공하는 것을 포함하여, 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권하에 지급 요구를 처리하는 방법으로서, 여기에서 상기 치료는 제 1량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 제 2량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하고, 제 1량 및 제 2량은 함께 치료적 유효량을 구성하는 지급 요구를 처리하는 방법.

청구항 56.

제 55항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 57.

제 56항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 58.

제 56항에 있어서, 과민대장증후군이 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 59.

a) 지급 요구를 검토하고;

b) 치료가 보험 증권하에 변상가능한지를 결정하고;

c) 지급 요구를 처리하여 비용의 일부 또는 전부에 해당하는 변상액을 제공하는 것을 포함하여, 기능성 장 질환의 치료와 관련된 비용에 대해 변상을 요구하는 청구인에 의해 제출되는 건강 보험 증권하에 지급 요구를 처리하는 방법으로서, 여기에서 상기 치료는 치료적 유효량의 5-HT₃ 수용체 길항제 및 치료적 유효량의 노르아드레날린 재흡수 억제제를 피검체에게 공동투여하는 것을 포함하는 지급 요구를 처리하는 방법.

청구항 60.

제 59항에 있어서, 기능성 장 질환이 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 61.

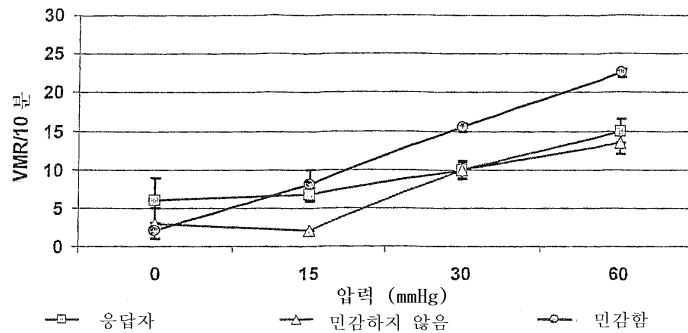
제 60항에 있어서, 과민대장증후군이 설사 우세성 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

청구항 62.

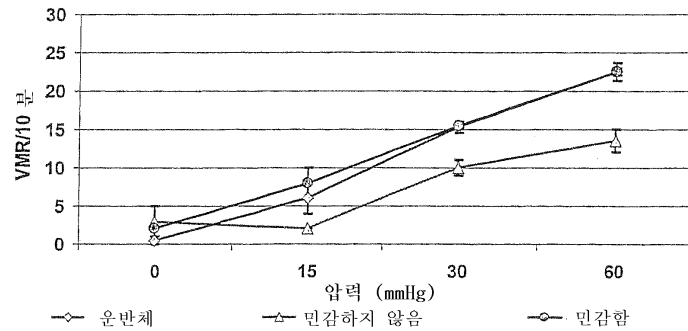
제 60항에 있어서, 과민대장증후군이 변비/설사가 교대로 일어나는 과민대장증후군임을 특징으로 하는 방법.

도면

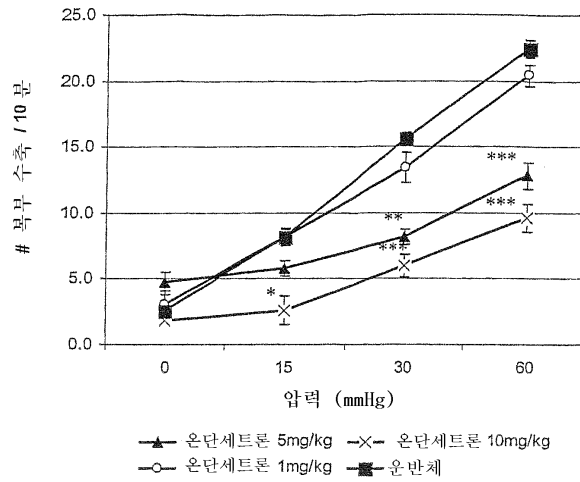
도면1



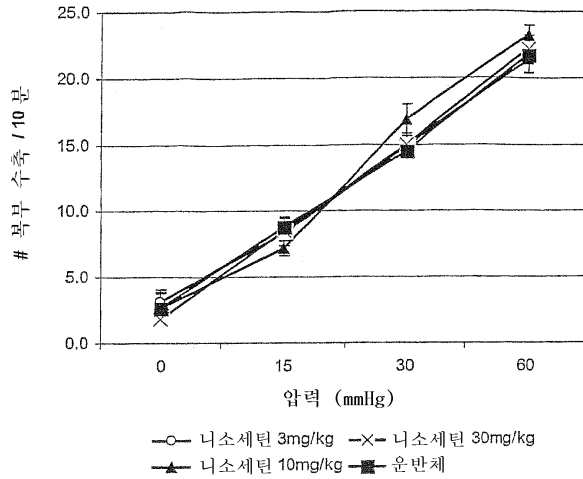
도면2



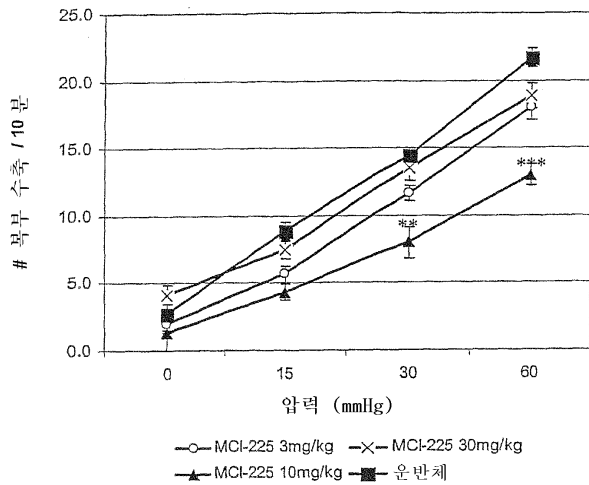
도면3



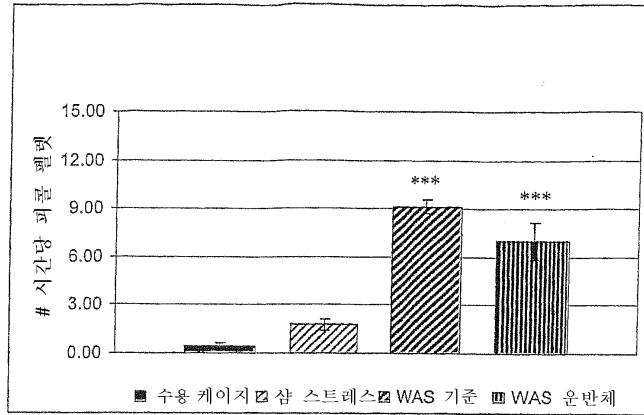
도면4



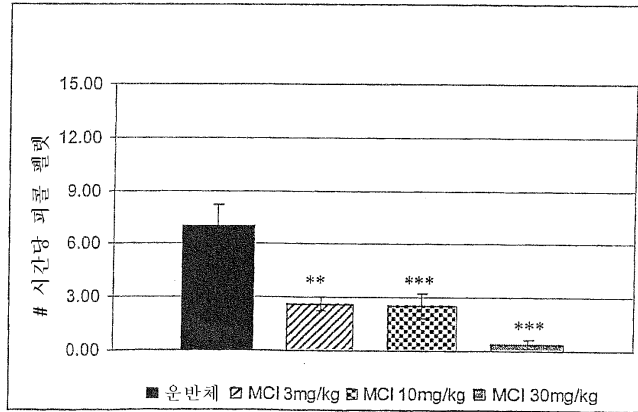
도면5



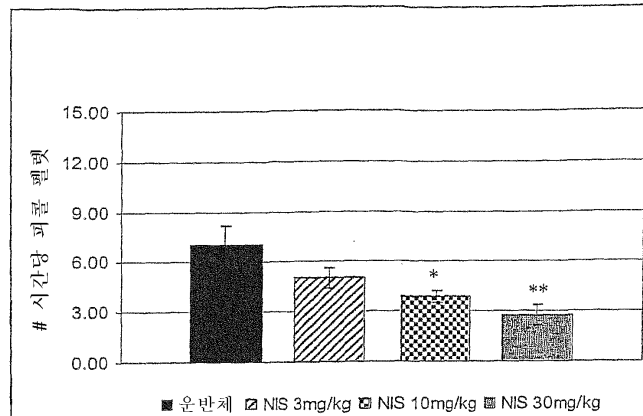
도면6



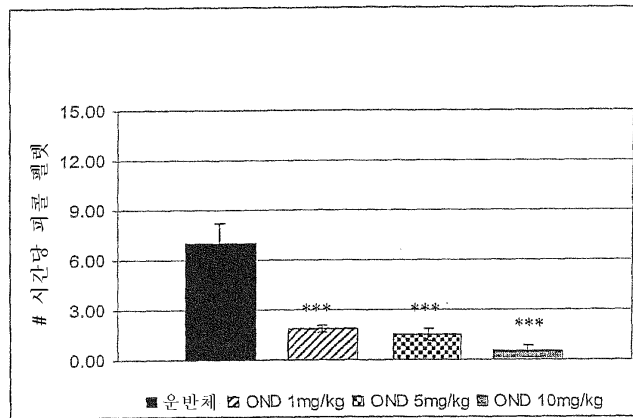
도면7



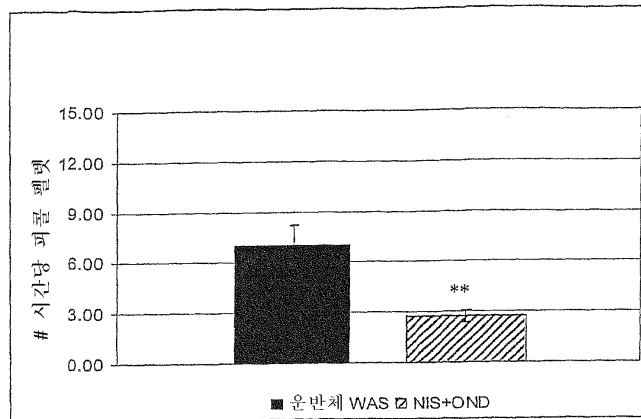
도면8



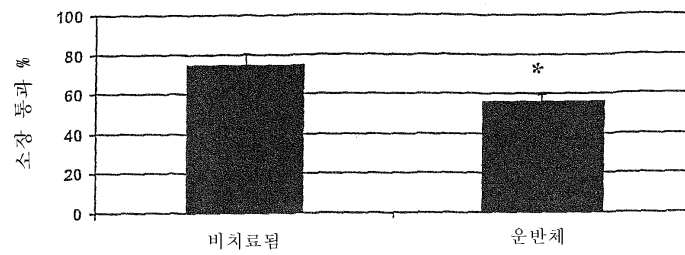
도면9



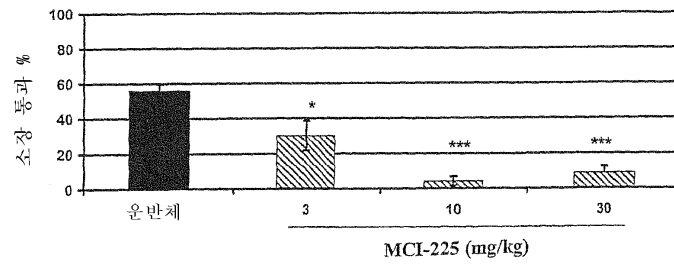
도면10



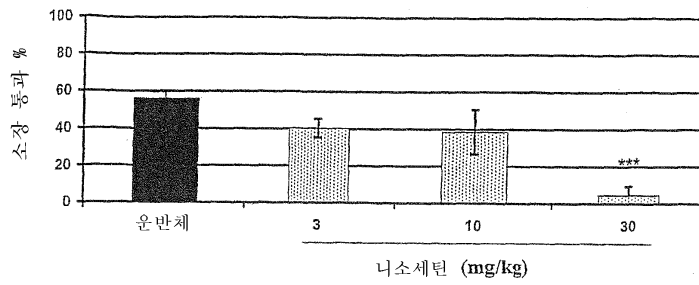
도면11



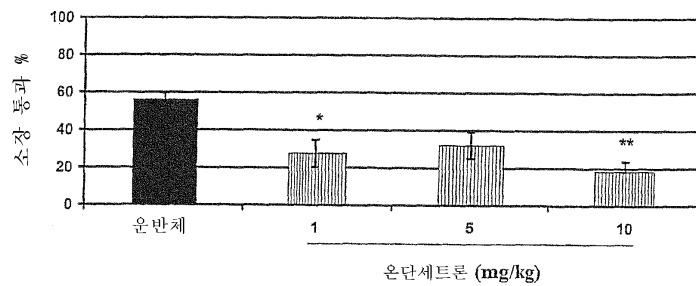
도면12



도면13



도면14



도면15

