

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0021477

(43) 공개일자 2020년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/42 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/42 (2013.01)

A61K 31/135 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7038209

(22) 출원일자(국제) 2018년05월24일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/IL2018/050570

(87) 국제공개번호 WO 2018/216020

국제공개일자 2018년11월29일

(30) 우선권주장

62/510,801 2017년05월25일 미국(US)

62/518,020 2017년06월12일 미국(US)

(71) 출원인

글리테크 엘엘씨.

미국 뉴저지 07024 에프티. 리 스위트 1803 파크

에비뉴 800

(72) 발명자

자비트, 다니엘 씨.

이스라엘 9318711 예루살렘 여호수아 빈 넌 스트

리트 34

(74) 대리인

특허법인 무한

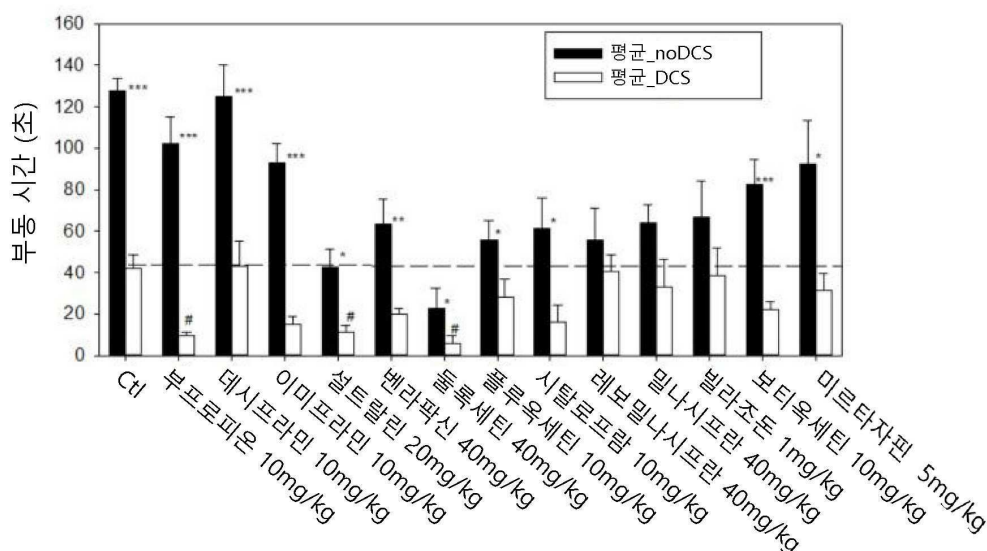
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 NMDAR 길항제-반응성 신경정신 질환을 위한 병용 요법

(57) 요약

우울증 및 강박장애(obsessive compulsive disorder)와 같은 NMDAR에 관련된 신경정신 질환의 치료를 위한 조성물 - 경구 투여 요법(oral dosage regimen)을 포함하는 - 이 본원에서 개시된다. 상기 조성물은 더욱 최근에 개발된 항-우울제와 병용되어, 25 마이크로그램(microgram)/mL을 초과하는 혈장 수준을 생성하도록 제형화된 D-사이클로세린과 같은 NMDAR 길항제를 포함한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/165 (2013.01)

A61K 31/405 (2013.01)

A61K 31/495 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61P 25/22 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

NMDA 수용체 신경정신 질환(NMDA receptor neuropsychiatric disorder)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서, 상기 치료에 이용하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은,

NMDA 수용체 길항제로 이루어진 제1 제제; 및

레보밀나시프란(levomilnacipran), 밀나시프란(milnacipran), 빌라자돈(vilazadone), 보티옥세틴(vortioxetine), S-미르타자핀(S-mirtazapine) 및 R-미르타자핀(R-mirtazapine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-우울제(anti-depressant)로 이루어진 제2 제제;의 치료학적 유효량을 포함하고,

상기 NMDA 수용체 신경정신 질환은 우울증(depression), 강박장애(obsessive compulsive disorder), 및 불안장애(anxiety disorder)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제1 제제는 순-길항 용량(net antagonistic dose)으로 제공된 D-사이클로세린(D-cycloserine)인 것인, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 D-사이클로세린은 500 mg/일(day) 이상 내지 1000 mg/일 이하의 용량으로 투여되고, 상기 대상체에서 25 µg/mL을 초과하는 평균 혈장 수준을 생성하도록 제형화되는 것인, 조성물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 D-사이클로세린은 7.5-12.5 mg/kg/일의 용량으로 투여되는 것인, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제1 제제는 케타민(ketamine), GlyX-13, NRX-1074, NYX-2925, AGN-241751 및 가베스티넬(Gavestinel)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 NMDA 수용체 신경정신 질환은 우울증인 것인, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 우울증은 주요 우울증(major depression), 주요 우울장애(major depressive disorder), 비정형 우울증(atypical depression), 초조 우울증(agitated depression), 멜랑콜리형 우울증(melancholic depression) 또는 기분저하 장애(dysthymic disorder)인 것인, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 우울증은 양극성 장애(bipolar disorder)인 것인, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 양극성 장애는 제I형 양극성 우울장애 (bipolar type I depressive disorder) 또는 제2형 양극성 우울장애 (bipolar type 2 depressive disorder)인 것인, 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 양극성 장애는 양극성 우울증(bipolar depression)과 관련된 우울 삽화(depressive episode) 또는 혼재성 삽화(mixed episode)와 관련된 것인, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 상기 대상체에서 우울증의 증상을 감소시키거나, 자살 발생률(suicide incidence)을 감소시키거나, 또는 자살 관념(suicide ideation)을 치료하는 것인, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기재된 질환은 자살 경향성(suicidality)과 관련된 것인, 조성물.

청구항 13

NMDA 수용체 길항제로 이루어진 제1 제제; 및

레보밀나시프란, 밀나시프란, 빌라자돈, 보티옥세틴, S-미르타자핀 및 R-미르타자핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-우울제로 이루어진 제2 제제;를 포함하는, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 제1 제제는 순-길항 용량으로 제공된 D-사이클로세린인 것인, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 D-사이클로세린은 500 mg/일 이상 내지 1000 mg/일 이하의 용량을 제공하고, 대상체에서 25 µg/mL 초과
의 평균 혈장 수준을 생성하도록 제형화되는 것인, 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 D-사이클로세린은 7.5-12.5 mg/kg/일의 용량을 제공하도록 제형화되는 것인, 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서,

상기 제1 제제는 케타민, GlyX-13, AGN-241751 및 가베스티넬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 2017년 5월 25일자 미국 가출원 제62/510,801호 및 2017년 6월 12일자 미국 가출원 제62/518,020호
를 우선권으로 주장한다. 상기 두 가출원의 전체내용이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 우울증 및 강박장애와 같은 NMDAR에 관련된 신경정신 질환의 치료를 위한, 경구 투여 요법이 본원에 제시된다.
상기 치료는, 더욱 최근에 개발된 항-우울제와 병용되어 25 마이크로그램/mL을 초과하는 혈장 수준을 생성하도
록 제형화된 D-사이클로세린과 같은 NMDAR 길항제를 포함한다.

배경 기술

[0005] 주요 우울증(Major depression)은 지속적인 슬픈 기분 또는 활동에 대한 흥미 상실을 포함하는 임상 증후군
(clinical syndrome)으로, 치료 없이 적어도 2주 동안 지속된다. 주요 우울증의 증상은 전형적으로, 해밀턴 우
울증 평가척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) 또는 벡 우울 척도 (Beck Depression Inventory,
BDI)와 같은 평가척도(rating scale)를 이용하여 측정된다. 우울한 기분에 관한 증상을 포함하는 것에 더하여,
HAM-D는 또한, 죄책감(guilt), 이인증(depersionalization)/비현실감(derealization) 및 편집증(paranoia)에 대
한 문항(item)을 포함하며, 정신병(psychosis)에 민감한 증상을 함유한다. 또한, 주요 우울증은 불안의 증상과
관련될 수 있으며, 이는 해밀턴 불안 평가척도 (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A)와 같은 평가척도
로 측정될 수 있다. 우울장애는 주요 우울 장애(major depression disorder, MDD)와 양극성 우울 장애
(bipolar depression disorder, BPD)로 분류된다. 또한, 주요 우울증은 멜랑콜리형 특징(melancholic
feature)을 동반하거나, 또는 동반하지 않고 발생할 수 있다. 또한, 우울증 증상은 우울한 기분을 동반한 범-
불안장애(generalized anxiety disorder), 해리장애(dissociative disorder), 인격장애(personality disorder)
또는 적응장애(adjustment disorder)와 같은 불안장애의 맥락에서 발생할 수 있다 (DSM-IV).

[0006] 우울증의 다른 형태는 비정형 우울증(atypical depression), 초조 우울증(agitated depression), 혼재된 감정
특징(mixed emotional feature)을 동반한 우울증, 순환 기분장애(cyclothymia), 기분저하 경도 우울증

(dysthymia minor depression) 및 우울한 기분을 동반한 적응장애(adjustment disorder)를 포함한다. 양극성 우울증은 조증 삽화(manic episode)의 존재 또는 부재에 따라서, 제I 양극성 및 제II 양극성 하위 유형으로 분류될 수 있다. 양극성 장애에서, 우울증 증상은 우울 삽화(depressive episode); 또는 조증(mania) 및 우울증의 증상이 동시에 또는 연달아(in rapid sequence) 발생하는 혼재 상태(mixed state);의 맥락에서 발생할 수 있다. 또한, 조증과 우울 삽화 사이의 빠른 순환이 몇몇 개체들에서 발생할 수 있다.

[0007] 자살의 위험은 우울장애에서 유의하게 증가되나, 우울증 증상 전체에 대해서, 약제에 차등적으로 반응할 수 있다. 자살이 발생한 경우에, 보통, 무가치감(feeling of worthlessness) 또는 부적절한 죄책감(feeling of inappropriate guilt), 및 죽음 또는 자살 관념(suicidal ideation)의 반복된 생각이 동반되고, 죄책감은 자살에 대한 용인된 대용물(accepted proxy for suicide)이다. 우울장애를 갖는 대상체에서 자살의 위험이 증가하는 동안에, 우울장애를 전형적으로 치료하기 위해 지금까지 이용된 약제는 역설적으로, 자살 경향(suicidal tendency)을 증가시킨다.

[0008] 우울증에 대한 가장 최근의 이론은 세로토닌(serotonergic) 및/또는 노르아드레날린 뇌 시스템 (noradrenergic brain system)에 초점을 맞추고 있다. 주요 우울증에 대한 현재의 치료는 주로, 1960년대에 처음 개발된 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 및 트리사이클릭 항-우울제 (tricyclic antidepressant, TCA) [예, 이미프라민(imipramine), 아미트립틸린(amitryptiline), 데시프라민(desipramine), 클로미프라민(clomipramine)]와 같은 오래된 항-우울제 (older antidepressants); 및 테트라사이클릭 항-우울제(tetracyclic antidepressant, TeCA) [예, 미안세린(mianserin), 미르타자핀(mirtazapine)], 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)[예, 플루옥세틴(flouxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 둘록세틴(duloxetine), 벤라팍신(venlafaxine), 다폭세틴(dapoxetine), 인달핀(indalpine), 밀나시프란(milnacipran), 레보밀나시프란(levomilnacipran)]와 같은 새로운 제제(newer agent);로 이루어진다. MAOI 및 TCA는 추후에 개발된 SSRI/SNRI 보다 "광범위" 제제로 여겨진다.

[0009] 글루타메이트(Glutamate)는 우울증 또는 다른 정동장애(affective disorder)에 관련해 제한된 정도로 연구된 대안적인 뇌 신경전달물질(brain neurotransmitter)이다. 글루타메이트는 N-메틸-D-아스파테이트형 글루타메이트 수용체 (N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor, NMDAR)를 포함하는 몇몇 수용체 유형들에 결합한다. NMDAR은 내인성 뇌 아미노산(endogenous brain amino acid)인 글리신과 D-세린에 민감성인 알로스테릭 조절부위(allosteric modulatory site) [일명, 글리신 B 수용체, 스트리크닌-불감성 글리신 수용체(strychnine-insensitive glycine receptor)] 및 글루타메이트에 대한 작용제 부위(agonist site)를 포함한 다중 결합 부위(multiple binding site)를 함유한다. 글리신 부위에서의 작용제는 글루타메이트에 반응하여 NMDAR 활성화를 증가시키는 반면, 길항제는 NMDAR 활성화를 감소시킨다.

[0010] 글리신 부위에서의 기능성 작용제 및 길항제는 NMDAR 글루타메이트-부위 작용제에 대한 NMDAR-매개 반응의 변형과 같은 잘-입증된 전기생리학적 검정(electrophysiological assay); 또는 NMDAR PCP-수용체 채널 결합 부위에 대한 결합의 변형과 같은 방사성-수용체 검정(radio-receptor assay);을 이용하여 확인될 수 있다. 또한, 글리신 부위 작용제 및 길항제는 NMDAR의 채널 부위(일명, PCP 수용체, 비-경쟁적 길항제 부위)에 결합하는 펜시클리딘(phencyclidine, PCP) 또는 케타민과 같은 화합물로부터 결합하는 수용체 및 전기생리학 모두에 기초하여 구별될 수 있다. 효과적인 작용제 및 길항제는 예를 들어, 이들의 표적에 대한 100 nM 미만의 친화도 및 다른 관련 표적에 비해서 10배를 초과하는 선택성을 갖는 화합물로 확인될 수 있다. 부분 작용제(Partial agonist)는 완전 작용제(full agonist)에 비해서 수용체의 구조 변화(conformational change)를 유도하는 효능을 감소시키는(일반적으로 40-80%) 화합물로 정의되고, 낮은 용량에서 작용제 효과를 유도할 수 있으나, 높은 용량에서는 길항제 효과를 유도할 수 있다.

[0011] 광범위한 약리학적 선택지에도 불구하고, 우울증에 대한 현재의 치료 접근법은 심각한 한계점을 가진다. 60-65%의 환자만 초기 요법에 반응하고, 이러한 반응중에서도 절반 미만이 완화(remission)에 도달하거나, 또는 증상-없음(symptom-free)이 된다. 항-우울제 치료의 제1 과정에 반응하지 않는 개체들은 보통 상이한 약물로 전환되는데, 이는 일반적으로 보통이고(modest), 증분하는(incremental) 결과를 가진다.

[0012] 주요 우울증에서, 치료-불응성 우울증(treatment-refractory depression)은 현재 이용가능한 치료(예, nimh.nih.gov/trials/practical/stard/index.shtml June 2011을 참고)에 좋지 않게 반응하고, 다른 형태의 우울증에 비해서, 상이한 근본적인 병인병리학적 메커니즘(etiological mechanism)을 가질 수 있는 우울증의

형태를 의미한다. 항-우울제의 병용은 불응성-우울증에 대한 단일요법(monotherapy)에 우수할 것으로 나타나지 않았고, 일반적으로는 부작용의 위험을 증가시켜, 권고되지 않는다. 따라서, 주요 우울증 및 과도한 NMDAR 활성화에 관련된 기타 질환에 있어, 효과적인 치료에 대한 지속적인 필요성이 존재한다.

발명의 내용

- [0013] 더 새로운 SNRI 및 비정형 항-우울제는, 이들이 세로토닌 수송체(serotonin transporter)를 제외한 표적에 대해서 더 높은 특이성을 가진다는 점에서 전통적인 약제와 상이하므로, 세로토닌 및 노르아드레날린 증상의 균형 잡힌 변형을 가지는 데 있어, TCA에 상대적으로 더 유사하다. 대체로, 더 새로운 제제는 더욱 전통적인 SSRI와 SNRI의 효능과 유사한 효능을 가지나, 차등적인 부작용 프로파일(differential side effect profile)을 가진다 (Wagner 외, Journal of Affective Disorders 228:1-12, 2018). 케타민 또는 다른 NMDAR-기반 항-우울증 제제와 이들의 상대적인 상호작용 (relative interaction)은 이전에 연구되지 않았다. 이제, 더 새로운 SNRI/비정형 항-정신병제(atypical antipsychotics)가 25 마이크로그램/mL을 초과하는 혈장 수준과 관련된 D-사이클로세린-용량과 병용되어, 우선적인 유익한 활성을 가진다는 것이 예상외로 관찰되었으므로, 고용량의 D-사이클로세린과 더 새로운 항-우울제 제제를 포함하는 병용의 예상 밖의 유용성을 제시한다.
- [0014] 따라서, 레보밀나시프란, 밀나시프란, 빌라자돈, 보티옥세틴, S-미르타자핀 및 R-미르타자핀을 포함하는 리스트로부터 얻은, 항-우울제와 병용된 NMDAR 길항제를 함유하는 제형이 본원에 기재된다.
- [0015] 또한, 우울증, OCD, 및 불안장애의 치료방법, 및 이러한 치료에 이용하기 위한 약제의 제조방법에서, 기재된 조성물의 용도가 기재된다.
- [0016] 상기 기재된 및 기타 목적, 특징, 및 이점들이 아래의 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이며, 이는 첨부된 도면을 참고하여 진행된다.

도면의 간단한 설명

- [0017] **도 1**은 대조군(ct1) 또는 활성 대조약(active comparator) [설트랄린(sertraline)]에 관한 경구 투여(P0) 후 강제 수영 테스트(forced swim test, FST)에서의 부동 시간(immobility time)에 대한 기재된 mg/kg (mpk) 용량의 D-사이클로세린(DCS)의 효과를 나타내는 그래프이다. * p<0.05 vs. Ctl; ***p<0.001 vs. Ctl.
- 도 2**는 기재된 항-우울증 제제와 병용된 DCS의 효과를 나타내는 그래프이다. 기재된 바와 같이, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, No DCS vs. 300 mg/kg. #p<0.05 vs. DCS 300 mg/kg 단독.
- 도 3**은 구슬 묻기(marble burying)에 대한 DCS와 미르타자핀(mirtazapine)의 상승적 효과를 나타낸다. ***p<0.001 vs. 비히클. #p<0.05 미르타자핀 + DCS 300 mg/kg vs. 미르타자핀 단독. 10마리의 마우스에 비히클(대조군); 파록세틴(Paroxetine)(5 mg/kg); 미르타자핀 (5.5 mg/kg); D-사이클로세린 (30 mg/kg); D-사이클로세린 (300 mg/kg); 또는 D-사이클로세린 (300 mg/kg) + (미르타자핀 5.5 mg/kg); 중 하나를 테스트 30분 전에 IP 투여했다. 테스트 동안 이동한 거리를 카메라로 촬영했고, Video Tracker 소프트웨어를 이용하여 정량했다 (프랑스 소재, ViewPoint Life Sciences Software). 테스트의 말에서, 마우스를 케이지로부터 꺼내, 묻히지 않은 구슬의 수를 계수했다. 구슬의 적어도 2/3이 깔짚(bedding)으로 덮인 경우에, 이 구슬을 묻힌 것으로 고려했다. p < 0.05인 경우에, 효과를 유의한 것으로 고려했다.
- 도 4**는 구슬 묻기에 대한 미르타자핀의 R-이성질체 및 S-이성질체의 상대적인 효과를 나타내며, S-이성질체에 대한 (vs) R-이성질체의 더 큰 효과를 나타낸다. ***p<0.001 vs. 라세미 미르타자핀. 10마리의 마우스에 비히클(대조군); 파록세틴(5 mg/kg); S-미르타자핀 (1, 2.5, 5.0, 및 10 mg/kg); R-미르타자핀 (1, 2.5, 5.0, 및 10 mg/kg); R-미르타자핀 (2.5mg/kg)+ D-사이클로세린 (300 mg/kg); 중 하나를 테스트 30분 전에 IP 투여했다. 테스트 동안 이동한 거리를 카메라로 촬영했고, Video Tracker 소프트웨어(프랑스 소재, ViewPoint Life Sciences Software)를 이용하여 정량했다. 테스트의 말에서, 마우스를 케이지로부터 꺼내, 묻히지 않은 구슬의 수를 계수했다. 구슬의 적어도 2/3이 깔짚(bedding)으로 덮인 경우에, 이 구슬을 묻힌 것으로 고려했다. p < 0.05인 경우에, 효과를 유의한 것으로 고려했다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] **I. 용어**
- [0019] 달리 설명되지 않는 한, 본원에서 이용된 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의

통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 문맥이 분명하게 달리 나타내지 않는 한, 단수형 용어인 "부정관사 (a, an)" 및 "정관사 (the)"는 복수의 지시대상들을 포함한다. 마찬가지로, 문맥이 분명하게 달리 나타내지 않는 한, 단어 "또는"은 "및"을 포함하도록 의도된다. 핵산 또는 폴리펩티드에 대해서 제공된 모든 염기 크기 또는 아미노산 크기, 및 모든 분자 질량(molecular weight) 또는 분자량(molecular mass)의 값은 근사치이고, 설명을 위해 제공된다는 것이 추가로 이해될 것이다. 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사하거나 또는 등가인 방법 및 물질이 본 개시내용의 실행 또는 테스트에서 이용될 수 있으나, 적합한 방법 및 물질이 아래에서 기재된다. 용어 "포함하다(comprise)"는 "포함하다(include)"를 의미한다. "-로 본질적으로 이루어진(Consisting essentially of -)"은 활성 성분 또는 필수 성분으로서 열거된 특정만 포함하는 조성물, 방법, 또는 과정을 나타내며, 비-활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 약칭 "예 (e.g.)"는 라틴어 "exempli gratia"로부터 비롯되었고, 본원에서 비-제한적 예시를 나타내는 데 이용된다. 따라서, 약칭 "예"는 "예를 들어(for example)"와 동의어이다.

[0020] 충돌하는 경우에, 용어의 설명을 포함하는 본 명세서가 우위에 있을 것이다. 또한, 모든 물질, 방법, 및 예시는 예시적인 것이고, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0021] **투여:** 선택된 경로에 의해 대상체로 조성물을 투여하는 것. 활성 화합물 또는 조성물의 투여는 통상의 기술자에게 공지된 임의의 경로에 의할 수 있다. 투여는 국소적이거나 또는 전신적일 수 있다. 전신 투여는 활성 화합물 또는 조성물을 순환계(circulatory system)를 통해서 신체 전반에 걸쳐 널리 분포시키도록 설계된 임의의 경로의 투여를 포함한다. 따라서, 전신 투여는 경구, 동맥내(intra-arterial) 및 정맥내(intravenous) 투여를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0022] **유사체(analog), 유도체(derivative) 또는 모방체(mimetic):** 유사체는 모-화합물(parent compound)과 화학적 구조가 상이한 분자이고, 그 예로는 동족체(homolog)[알킬쇄의 길이와 같은, 화학적 구조의 증가량(increment)에 의해 상이함], 분자 단편(molecular fragment), 하나 이상의 작용기에 의해 상이한 구조, 및 이온화의 변화가 있다. 구조 유사체(Structural analog)는 보통, *Remington (The Science and Practice of Pharmacology, 19th Edition (1995), chapter 28)*에 개시된 기법을 비롯한 기법들과 함께, 정량적 구조활성 관계(quantitative structure activity relationship, QSAR)를 이용하여 발견된다. 유도체는 염기 구조로부터 유래된 생물학적 활성 분자이다. 모방체는 생물학적 활성 분자와 같은 다른 분자의 활성을 모방하는 분자이다. 생물학적 활성 분자는 화합물의 생물학적 활성을 모방하는 화합물의 화학적 구조를 포함할 수 있다. 상기 기재된 용어들이 몇몇 상황에서 중복될 수 있다는 것이 인정된다. 본원에 기재된 활성 제제가, 유사한 효과에 대해서 기능적으로 등가의 유도체 및 유사체에 의해 치환될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0023] **길항제:** 다른 것의 작용을 무효화시키는 경향이 있거나, 또는 몇몇 경우들에서, 제시된 화합물이 이의 수용체 또는 다른 상호작용 분자에 결합하는 능력을 차단하는 분자 또는 화합물로서, 생물학적 반응을 방지한다.

[0024] **유효량 또는 치료학적 유효량:** 목적하는 효과를 제공하는 비-독성이지만, 충분한 양을 의미한다. 본 발명의 병용 치료에서, 병용물의 한 구성성분의 "유효량"은 병용물의 다른 구성성분들과 병용되어 이용되는 경우에, 목적하는 효과를 제공하기에 효과적인 화합물의 양이다. 개체의 나이 및 일반적인 조건, 특정한 활성 제제 또는 활성 제제들 등에 따라서, "효과적인" 양은 대상체 마다 달라질 것이다. 그러므로, 정확한 "유효량"을 명시하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별적인 경우에서 대략적인 "유효"량은 통상의 기술자에 의해, 통상적인 실험을 이용하여 결정될 수 있다.

[0025] **D-사이클로세린 (D-cycloserine, DCS):** 화합물질인 D-사이클로세린[CA Index Name: 3-이소사졸리딘, 4-아미노-, (4R)- (9CI)[3-Isloxazolidinone, 4-amino-, (4R)- (9CI)]; CAS 등록번호 68-41-7] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 의미한다. DCS는 미국 식품의약국 (United States Food and Drug Administration, FDA)에 의해 허가된 결핵(tuberculosis)의 치료를 위한 약물이고, 엘리 릴리 앤 컴퍼니(Eli Lilly and Company)에 의해 상품명 세로마이신®(Seromycin®)하에 판매된다. DCS는 D-알라닌의 구조 유사체이고, 스트렙토마이세스 오르키다세우스(*Streptomyces orchidaceus*) 및 *S. 가르팔루스(S. garphalus)*의 몇몇 균주에 의해 생성되는 광범위 항생제이다. 또한, DCS는 본원에서 "사이클로세린"으로 기재된다.

[0026] **비-경구(Parenteral):** 장의 외부에서, 예를 들어, 소화관(alimentary tract)을 통하지 않고 투여되는 것. 일반적으로, 비-경구 제형은 섭취를 제외한 임의의 가능한 방식을 통해 투여될 제형이다. 예를 들어, 이 용어는 특히 주사 - 정맥내로(intravenously), 정맥내로(intrathecal), 근육내로, 복강내로(intraperitoneally), 또는 피하로 투여되는 것과 상관없음 - 및 비강내 도포, 진피내(intradermal) 도포, 및 국소적 도포를 포함한 다양한 표면 도포(surface application);를 의미한다.

- [0027] **약제학적으로 허용가능한 담체:** 본 개시내용에서 유용한 약제학적으로 허용가능한 담체는 통상적이다. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, by E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15th Edition (1975)는 본원에 개시된 화합물의 약제학적 전달에 적합한 조성물 및 제형을 기재한다. 대체로, 담체의 성질은 이용되고 있는 특정한 방식의 투여에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 모-제형(parenteral formulation)은 대개, 비히클로서 물, 생리 식염수, 평형 염액(balanced salt solution), 수성 텍스트로스(aqueous dextrose), 글리세롤 등과 같은 약제학적으로 및 생리학적으로 허용가능한 유체를 포함하는 주사가능한 유체를 포함한다. 고체 조성물(예를 들어, 파우더, 알약, 정제, 또는 캡슐 형태)의 경우, 통상적인 비-독성 고체 담체는 예를 들어, 약제 등급(pharmaceutical grade)의 만니톨, 락토오스, 전분 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다. 생물학적으로 중립적인 담체(biologically-neutral carrier)에 더하여, 투여될 약제학적 조성물은 소량의 습윤제 또는 유화제, 보존제, 및 예를 들어, 소듐 아세테이트 또는 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate)와 같은 pH 완충제 등과 같은 비-독성 보조물질(non-toxic auxiliary substance)을 소량 함유할 수 있다.
- [0028] **약제학적 제제:** 대상체 또는 세포에 적합하게 투여되는 경우에, 목적하는 치료학적 또는 예방적 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물.
- [0029] **대상체:** 인간 및 비-인간 포유동물을 모두 포함하는 카테고리인 척추동물 유기체(vertebrate organism)를 비롯한 살아있는 다세포 유기체. 또한, 본원에 기재된 인간 대상체는 "환자"로 나타낼 수 있다.
- [0030] **질병 또는 질환에 감수성인 대상체:** 질병 또는 질환을 발달시킬 수 있는, 발달시키는 경향이 있는, 또는 발달시키는 성향이 있는 대상체. 질병 또는 질환의 증상을 이미 가지거나 또는 보이는 대상체는, 이들이 이미 이를 발달시켰기 때문에, "감수성"으로 고려되는 것이 이해된다. 예를 들어, 우울증을 앓고 있는 환자는 자살 경향성(suicidality)에 감수성이라는 것이 인지된다.
- [0031] **치료하는 것 및 치료:** 증상의 중증도 및/또는 빈도의 감소; 증상 및/또는 이들의 근본적인 원인의 제거; 증상 및/또는 이들의 근본적 원인의 발생의 예방; 및 손상의 개선 또는 복원(remediation);을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 환자를 "치료하는 것"은 감수성 개체 및 임상적인 증상 개체(clinically symptomatic individual)의 치료에서 특정한 질환 또는 유해한 생리학적 사례(adverse physiological event)의 예방을 포함한다.
- [0032] **II. 몇몇 양태들의 개요**
- [0033] 인간 대상체에서 NMDA 수용체 신경정신 질환의 치료에 이용하기 위한 조성물이 본원에 기재된다. 상기 조성물은 NMDA 수용체 길항제인 제1 제제; 및 레보밀나시프란(levomilnacipran), 밀나시프란(milnacipran), 빌라자돈(vilazodone), 보티옥세틴(vortioxetine), S-미르타자핀(S-mirtazapine) 및 R-미르타자핀(R-mirtazapine)으로부터 선택된 항-우울제인 제2 제제;의 치료학적 유효량을 포함하고, 상기 NMDA 수용체 신경정신 질환은 우울증, 강박장애(obsessive compulsive disorder), 및 불안장애(anxiety disorder)로부터 선택된다.
- [0034] 특정 양태에서, 상기 제1 제제는, 500 mg/일 이상 내지 1000 mg/일 이하의 용량과 같은 순-길항 용량(net antagonistic dose)으로 제공된 D-사이클로세린(D-cycloserine)이고, 상기 대상체에서 25 µg/mL을 초과하는 평균 혈장 수준을 생성하도록 제형화되며, 더욱 바람직하게는 7.5-12.5 mg/kg/일의 용량이다.
- [0035] 다른 특정한 양태에서, 상기 제1 제제는 케타민(ketamine), GlyX-13, NRX-1074, NYX-2925, AGN-241751 및 가베스티넬(Gavestinel)로부터 선택된다.
- [0036] 몇몇 양태에서, 상기 기재된 조성물은, 주요 우울증(major depression), 주요 우울장애(major depressive disorder), 비정형 우울증(atypical depression), 초조 우울증(agitated depression), 멜랑콜리형 우울증(melancholic depression) 또는 기분저하 장애(dysthymic disorder)인 우울증의 치료에 이용된다. 다른 양태에서, 상기 우울증은 제1형 양극성 우울장애 (bipolar type I depressive disorder) 또는 제2형 양극성 우울장애 (bipolar type 2 depressive disorder)와 같은 양극성 장애(bipolar disorder)이거나, 또는 양극성 우울증(bipolar depression)과 관련된 우울 삽화(depressive episode) 또는 혼재성 삽화(mixed episode)와 관련된다.
- [0037] 몇몇 양태에서, 상기 기재된 조성물은 상기 대상체에서 우울증의 증상을 감소시키거나, 자살 발생률(suicide incidence)을 감소시키거나, 또는 자살 관념(suicide ideation)을 치료한다. 다른 양태에서, 상기 기재된 질환은 자살 경향성(suicidality)과 관련된다.
- [0038] 또한, NMDA 수용체 길항제인 제1 제제; 및 레보밀나시프란, 밀나시프란, 빌라자돈, 보티옥세틴, S-미르타자핀 및 R-미르타자핀으로부터 선택된 항-우울제인 제2 제제;를 포함하는 조성물이 본원에서 제시된다.

- [0039] 상기 기재된 조성물의 특정 양태에서, 상기 제1 제제는 500 mg/일 이상 내지 1000 mg/일 이하 및 대상체에서 25 μ g/mL를 초과하는 평균 혈장 수준을 생성하기 위한 7.5-12.5 mg/kg/일과 같은 순-길항 용량으로 제공된 D-사이클로세린이다.
- [0040] 상기 기재된 조성물의 다른 특정 양태에서, 상기 제1 제제는 케타민, GlyX-13, AGN-241751 및 가베스티넬로부터 선택된다.
- [0041] 추가 양태에서, 상기 기재된 조성물은 서방형 제형(sustained release formulation)으로 제형화된다.
- [0042] 또한, 상기 기재된 조성물 중 임의의 것의 치료학적 유효량을 대상체에 투여함으로써, 우울증, 강박장애, 및 불안장애로부터 선택된 NMDA 수용체-반응성 신경정신 질환을 치료하는 방법이 기재된다.
- [0043] 상기 기재된 질환들의 치료를 위한 약제의 제조에서, 상기 기재된 조성물의 용도가 추가로 제시된다.
- [0044] **III. 우울증, OCD, 및 불안장애의 치료방법**
- [0045] 길항성 D-사이클로세린의 혈장 수준(antagonistic D-cycloserine plasma level)이 설치류의 항-우울증 효과(anti-depressive effect)와 관련 있다는 발견이 본원에서 입증된다. 또한, 보행 과다활동(locomotor hyperactivity)의 D-사이클로세린 확대(augmentation)의 첫번째 입증; 및 순-길항 용량으로 제공되는 D-사이클로세린과 병용되는 경우에 상이한 부류의 항-우울제가 보행 과다활동을 조절하는 것이 차등적으로 가능하다는 - 차등적인 임상적 유효(differential clinical effectiveness)를 시사함 - 첫번째 입증;이 제시된다. 이러한 발견은 인간 신경정신 질환의 치료를 위한 D-사이클로세린에 대한 예상 밖의 투약 전략의 개발을 허용하고, 특정한 유형의 항-우울제 약제 및, 특히, 더욱 최근에 개발된 항-우울제 제제와 D-사이클로세린의 예상 밖의 유의한 병용 효과(combinatorial effect)를 시사한다. 이러한 관찰 및 기타 기재된 관찰을 고려하여, 과량의 NMDR 신경전달(neurotransmission)과 관련된 신경정신 질환, 및 특히, 우울증, 강박장애, 및 불안장애의 치료를 위한 조성물 및 방법이 본원에서 제시된다.
- [0046] 한 양태에서, 기재된 조성물은 2개의 활성 성분을 포함하고, 상기 2개의 활성 성분 중 제1 성분은 25 마이크로그램/mL을 초과하는 지속적인 혈장 D-사이클로세린 수준을 생성하도록 제형화된 D-사이클로세린과 같은 NMDAR 길항제 제제이며, 상기 2개의 활성 성분 중 제2 성분은 항-우울제이고, 상기 항-우울제는 어떤 양태에서, 레보밀나시프란, 밀나시프란, 빌라자돈, 보티옥세틴, S-미르타자핀 및 R-미르타자핀으로부터 선택될 수 있다.
- [0047] 본원에 기재된 조성물은 NMDAR 길항제 화합물로 구성된다. NMDAR은 뇌 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate)에 대한 신경 수용체(neuronal receptor)의 유형이다. NMDAR은 감각 처리(sensory processing), 인지(cognition), 및 감정 조절(emotion regulation)을 포함하는 뇌 기능의 범위에 참여한다. NMDAR은 GluN1, GluN2 및 GluN3 (이전에, NR1, NR2, NR3)으로 명명된 복수의 서브유닛들로 구성된다. GluN1, GluN2 및 GluN3의 복수의 형태가 존재한다. NMDAR은 다양한 양의 GluN1, GluN2 및 GluN3 서브유닛의 다양한 조합으로 이루어질 수 있다. 작용제 및 길항제는 모든 NMDAR에 등가로 영향을 미칠 수 있거나, 또는 특정한 서브유닛 유형을 함유하는 NMDAR에 대해서 선택적일 수 있다. 본원에 기재된 방법은 NMDAR 길항제의 이용을 포함한다.
- [0048] 최근, 비-경쟁적 NMDAR 길항제인 케타민을 치료-저항성 우울증(treatment-resistant depression)을 앓고 있는 개체에서 테스트한 경우에, 케타민이 인간에서 항-우울제 효과를 가지는 것으로 또한 나타났다. 화합물은 단극성 우울증(unipolar depression) 및 양극성 우울증 모두에서 동일한 효과를 나타낸다. 또한, MK-801과 같은 다른 비-경쟁적 NMDAR 길항제는 동물 모델에서 항-우울제 효과를 나타낸다. 그러나, 케타민에 의해 유도된 항-우울제 효과는 임상적 상황에서 이들의 유용성을 크게 감소시키는 정신병(psychosis)의 악화(exacerbation)와 관련 있다.
- [0049] NMDAR은 신경전달물질인 글루타메이트 및 내인성 조절 아미노산인 글리신과 D-세린에 대한 결합 부위를 함유한다. 또한, NMDAR은 산화 환원 부위(redox site)/폴리아민 결합 부위를 통해서 주변 조직의 산화 환원 상태(redox state)에 민감성이다. 이들 부위에 결합하고, NMDAR 활성을 감소시키는 제제를 경쟁적 억제제로 명명한다.
- [0050] NMDAR 글루타메이트 결합 부위는 합성 글루타메이트 유도체인, 높은 친화도를 갖는 N-메틸-D-아스파테이트에 선택적으로 결합한다. 이 부위는 대안적으로는, NMDAR의 글루타메이트 인식 부위 또는 NMDA 인식 부위라고 한다.
- [0051] NMDAR 글리신/D-세린 결합 부위는 글리신 조절 부위(glycine modulatory site), 알로스테릭 조절 부위(allosteric modulatory site) 또는 글리신-B 수용체(glycine-B receptor)라고 한다.

- [0052] NMDAR은 펜시클리딘 (phencyclidine, PCP), 케타민, 또는 디조실핀(dizocilpine) (MK-801)과 같은 몇몇 약물 오용(drugs of abuse)에 의해 차단된 이온 채널을 형성한다. 이들 화합물은 PCP 수용체로 명명된 부위에 결합한다. NMDAR-관련 이온 채널을 차단하는 제제는 집합적으로, 비-경쟁적 NMDAR 길항제 또는 NMDAR 채널 차단제로 명명된다. 채널 차단제에 의한 NMDAR의 차단은 정신분열증(schizophrenia)과 매우 닮은 임상적 정신병 상태(clinical psychotic state)를 초래한다.
- [0053] 상기 기재된 방법에서, NMDAR은 글루타메이트 인식 부위, 글리신 인식 부위, 또는 폴리아민 결합 부위에 결합하는 길항제에 의해 또한 억제될 수 있다. 역사적으로, 높은 친화도 NMDAR 길항제는 복수의 임상적 환경(clinical setting)에서 이용되어왔다.
- [0054] 셀포텔(Selfotel) (CGS19755)은 글루타메이트 인식 부위에 결합하는 길항제의 예시이다. 이러한 화합물 몇몇은 뇌졸중 또는 뇌전증(epilepsy)과 같은 CNS 적응증(indication)에 대해서 개발되었다. NMDAR의 유의한 억제에 충분한 용량으로 이용되는 경우에, 채널 차단제와 같은 이들 화합물은 임상적인 정신병 유사 증상(clinical psychotomimetic symptom)을 초래한다.
- [0055] 글루타메이트 인식 부위의 길항제로 작용하는 추가의 화합물은 앵티가넬(aptiganel) (Cerestat, CNS-1102) 및 Reddy 외 (J Med Chem 37:260-7. 1994)에 기재된 관련 화합물을 포함한다. 글루타메이트 인식 부위의 길항제로 작용하는 추가의 화합물은 다양한 스페이서 유닛(spacer unit)에 의해 분리된 알파-아미노-카르복시산(alpha-amino-carboxylic acid) 및 포스포산(phosphonic acid) 작용성(functionality)을 포함한다. 꾸밈없는 예시(unembellished example)는 2-아미노-5-포스포노발레르산(2-amino-5-phosphonovaleric acid) (AP5) (Watkins, J. C.; Evans, R. H., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1981, 21, 165)이고, 이는 포화 탄소사슬을 함유한다. 구조 강성(structural rigidity)을 강화시킴으로써 효능(potency)을 강화시키는 구성요소를 함유하는, 더욱 복잡한 예시는 CPP, 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카르복시산 (CGS-19755) (Lehman, J. 외, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246, 65), 및 (E)-2-아미노-4-메틸-5-포스포노-3-펜탄산 (CGP-37849) (Schmutz, M. 외, Abs. Soc. Neurosci. 1988, 14, 864)을 포함한다. 2008년 3월 18일자 미국 특허 제7,345,032호 및 미국 특허 제5,168,103호를 참고한다. 이들의 전체 기재내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0056] 상기 기재된 방법에서, NMDAR은 또한, 글리신 인식 부위에 결합하는 길항제에 의해 억제될 수 있다. 특정 양태에서, 이러한 억제는 길항제 생성 용량(antagonist producing dosage)으로 투여된 D-사이클로세린에 의한 것이다.
- [0057] 본원에서 "사이클로세린"이라고도 하는 D-사이클로세린은 결핵(tuberculosis, TB)의 치료에 대해서 현재 승인된 화합물이다. 사이클로세린의 향정신 효과(Psychotropic effect)는 1950년대 말에, TB를 치료받고 있는 환자에서 주목되었다. 초기의 보고서에서, 사이클로세린의 효과는 식욕부진(anorexia), 무력증(asthenia) 및 불면증(insomnia)과 같은 증상에 대해서 주목되었다. 그러나, 형식적인 정신과 진단(formal psychiatric diagnosis)이 만들어지지 않았다. 더욱이, 사이클로세린은 우울증이 아닌, 긴장(tension) 및 불면증의 치료에 주로 권고되었다.
- [0058] NMDAR에 결합하는 이의 능력과 정신분열증(schizophrenia)에 NMDAR을 연관짓는 이론으로 인해, D-사이클로세린은 치료 저항성 정신분열증(treatment resistant schizophrenia)에서 연구되어 왔다. 저용량에서, D-사이클로세린은 모든 연구는 아니지만, 몇몇 연구들에서 유익한 효과를 초래하는 것으로 밝혀졌고, 클로자핀(clozapine)을 수여 받은 개체들에서 증상을 악화시킬 수 있다. 또한, 보다 높은 용량 (>250 mg)에서, 그러나, D-사이클로세린은 정신병을 악화키므로, 패키지 라벨 삽입물(package label insert)에 따라서, 정신분열증, 우울증 및 불안장애에서 사용을 금한다(contra-indicated). 또한, 전-임상 모델(preclinical model)에서 D-사이클로세린을 이용한 연구는, 우울증의 치료에서 고용량의 D-사이클로세린의 유용성을 제안하지 않았다. NMDAR의 부분 작용제, 특히 1-아미노사이클로프로판카르복시산(1-aminocyclopropanecarboxylic acid, ACPC)은 동물모델에서 효능을 갖는 것으로 보고되었으나, 인간 연구에서는 아직 테스트되지 않았다. 또한, 효과는 테스트된 최저 용량에서만 관찰되었는데, 이는 인간에서의 고용량 치료로부터 벗어나서 논증한다. 동물 우울증 모델에서, 주(week)별 내성이 또한 관찰되었는데, 이는 지속적인 장기간의 이용에 대해서 반론을 제기한다.
- [0059] 예를 들어, 250 mg/일의 용량으로 이용하는 것에 대해 보고된 D-사이클로세린은 주요 우울증의 증상에 대한 유의한 효과를 가지지 않는 것으로 밝혀졌고, 또한, 통상적으로 이용가능한 처방 정보는 D-사이클로세린 이용이 뇌전증, 우울증, 중증 불안, 또는 정신병의 병력을 지닌 개체에서 사용을 금한다는 것을 명시한다 (Lilly. Seromycin (cycloserine) capsules prescribing information. Indianapolis, Ind.; 2005 Apr. 28).

- [0060] D-사이클로세린은 약 100 mg 이하의 용량에서 작용제 효과를 주로 초래하고, 500 mg을 초과하는 용량에서 길항제 효과를 주로 초래하며, 중간 용량(intermediate dose)에서 중간 효과(intermediate effect)를 가진다. 주로 작용제 효과와 관련된 혈장 농도는 주로 10 µg/mL 미만이다. 길항제 효과와 관련된 혈장 농도는 25 µg/mL을 초과한다. 독성에 대한 증가된 부담(liability)은 35 µg/mL을 초과하는 혈장 수준에서 관찰된다.
- [0061] D-사이클로세린은 결핵의 치료를 위해 통상적으로 250-1000 mg의 용량으로 투여된다. 따라서, 통상적인 용량은 250 mg, 500 mg, 750 mg 또는 1000 mg이다. 또한, 550, 600, 650, 700, 800, 850 또는 900 mg과 같은 중간 용량이 가능하다. 기재된 조성물 및 방법의 특정 양태에서, D-사이클로세린은 상기 중간 용량을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌 500 mg/일 초과 내지 1000 mg/일 이하의 용량으로 대상체에 투여된다. 인간에서의 의도된 용도를 위한 D-사이클로세린의 유효 용량은 >25 ug/ml를 초과하는 지속적인 혈장 농도를 필요로 하고, 이는 특정 양태에서, 10 mg/kg 이상의 용량에 의해 성인 대상체에 제공된다. 이러한 수준의 달성은 500 mg/일을 초과하는 인간 용량을 필요로 하고, 이는 평균적인 성인에서 약 700 mg/일 이상일 것이다. 순-길항제 효과(net antagonist effect)를 초래하기 위한 D-사이클로세린의 인간 투약은 인간 약동학 연구로부터 이해될 수 있다.
- [0062] 500 mg의 투약 후에, 인간에서 D-사이클로세린의 약동학 (Pharmacokinetics, PK)이 이전에 연구되었다. 임상 파라미터는 투약 간격 동안 달성된 최대 (피크) 농도 (Cmax), 최대 농도에 도달되기까지의 시간 (Tmax) 및 곡선 하 면적(area under the curve, AUC)을 포함한다.
- [0063] 예를 들어, Zhu 외 (Zhu M, Nix DE, Adam RD, Childs JM, Peloquin CA. Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. Pharmacotherapy. 2001;21(8):891-7)는 공복조건(fasting condition)하에서 12.1-30.6 마이크로그램/mL의 범위와 함께, 14.8 마이크로그램/mL의 Cmax 중앙값을 보였다. 24시간 동안의 AUC 수준의 중앙값은 6.8 - 14.7 마이크로그램/mL의 범위를 갖는 8.9 마이크로그램/mL의 지속적인 혈장 수준의 중앙값(median sustained plasma level)에 대응하는, 163-352의 범위를 갖는 214 마이크로그램-시(microgram-hr)/mL이었다.
- [0064] Park 외 (Park SI, Oh J, Jang K, Yoon J, Moon SJ, Park JS, Lee JH, Song J, Jang IJ, Yu KS, Chung JY. Pharmacokinetics of Second-Line Antituberculosis Drugs after Multiple Administrations in Healthy Volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8):4429-35.)는 12시간 마다 제공되는 250 mg의 PO D-사이클로세린의 약동학을 평가했고, 24.9 마이크로그램/mL의 평균 Cmax 값, 및 20.2 마이크로그램/mL의 평균 혈장 수준에 대응하는 242.3 mg-시/L의 12시간 동안의 평균 AUC를 관찰했다.
- [0065] Hung 외, 2014 (Hung WY, Yu MC, Chiang YC, Chang JH, Chiang CY, Chang CC, Chuang HC, Bai KJ. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(5):601-6)는 DCS를 이용한 임상 치료 동안에 PK 수준을 평가했다. 대상체 전체에 걸친 평균 용량은 8.8 mg/kg이었고, 다수의 대상체 (n=27)는 500 mg/일의 DCS를 투여받았고, 소수의 대상체는 750 mg/일 (n=4)을 투여받거나 또는 250 mg/일 (n=2)을 투여받았다. 투약 후, 2시간째 및 6시간째의 DCS 농도는 19.7 마이크로그램/mL과 18.1 마이크로그램/mL이었다.
- [0066] 따라서, 인간 PK 연구의 일관된 발견은, D-사이클로세린을 500 mg 투여한 후에 지속적인 혈장 용량이 지속적으로 25 마이크로그램/mL 미만이라는 것이다. 본원에 기재된 대로, D-사이클로세린의 항-우울제 효과는 25 마이크로그램/mL을 초과하는 용량에서 관찰된다. 따라서, 이러한 혈장 수준을 생성하는 일일 용량은 본원에 기재된 500 mg/일을 필연적으로 초과할 것이다. 이러한 용량은 10, 12, 14, 16, 및 18 mg/kg/일과 같은 10 mg/kg/일을 초과하는 양을 포함한다.
- [0067] 펠바메이트(Felbamate)는 글리신 결합 부위를 통해 작용할 수 있고, 기재된 방법에서 이용될 수 있는 화합물의 다른 예시이다. 인간에 투여되는 경우에, 펠바메이트는 이의 임상적 유용성을 제한하는 정신병 효과(psychotic effect)를 초래한다 (예, Besag FM, Expert Opin Drug Saf 3:1-8, 2004).
- [0068] 가베스티넬 (GV-150,526)은 본원에 기재된 대로 이용하기 위한 글리신 결합 부위에서의 길항제의 다른 예시이다. 기타 유사하게 유용한 화합물은 DiFabrio 외, J Med Chem 40:841-50, 1997에서 기재되며, 이 문헌은 본원에 참고로 포함된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물 및 방법에서 이용하기에 적합한 글리신 부위 길항제의 다른 예시는 다음에서 언급된다: 2003년 12월 23일자 미국 특허 제6,667,317호; 2000년 6월 27일자 미국 특허 제6,080,743호; 1999년 11월 23일자 미국 특허 제5,990,108호; 1999년 8월 24일자 미국 특허 제5,942,540호; 1999년 7월 15일자 국제 특허출원 WO 제99/34790호; 1998년, 10월 29일에 공개된 국제특허공보 WO 제98/47878호; 1998년 10월 1일에 공개된 국제 특허출원 WO 제98/42673호; 1991년 12월 29일에 공개된 유럽 특허

출원 EP 제966475A1호; 1998년 9월 11일에 공개된 국제 특허출원 제98/39327호; 1998년 2월 5일에 공개된 국제 특허출원 WO 제98/04556호; 1997년 10월 16일에 공개된 국제 특허출원 WO 제97/37652호; 1996년 10월 9일자 미국 특허 제5,837,705호; 1997년 6월 12일자에 공개된 국제 특허출원 WO 제97/20553호; 1999년 3월 23일자 미국 특허 제5,886,018호; 1998년 9월 1일자 미국 특허 제5,801,183호; 1995년 3월 2일자 국제 특허출원 WO 제95/07887호; 1997년 11월 11일자 미국 특허 제5,686,461호; 1997년 4월 22일자 미국 특허 제5,622,952호; 1997년 3월 25일자 미국 특허 제5,614,509호; 1996년 4월 23일자 미국 특허 제5,510,367호; 1992년 12월 9일에 공개된 유럽 특허출원 제517,347A1호; 및 1993년 11월 9일에 공개된 미국 특허 제5,260,324호. 상기 기재된 특허 및 특허 출원은, 이의 전체 기재내용이 본원에 참고로 포함된다.

[0069] GlyX-13 [라파스티넬(Rapastinel)]은 글리신 부위에서 혼합 작용제/길항제로 작용하는 테트라-펩티드 (트레오닌-프롤린-프롤린-트레오닌)이다. NRX-1074 [아포스티멜(apostimel)]은 GlyX-13와 유사한 특성을 갖는 경구로 이용가능한 분자이다. NYX-2925 [(2S, 3R)-3-히드록시-2-((R)-5-이소부틸릴-1-옥소-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일)부탄아미드]는 GlyX-13의 효과에 기초하여 설계된 소분자이다. AGN-241751 [엘러간(Allergan)]은 GlyX-13의 경구로 이용가능한, 소분자 유사체이다. CERC-301 [리스레넬다즈(Rislenemdaz)]은 경구-활성, 선택적 NMDAR 서브유닛 2B 길항제이다. AZD-6765 [라니세민(Lanicemine)]은 저-트래핑 NMDAR 길항제(low-trapping NMDAR antagonist)이다. S-케타민 [에스케타민(esketamine)]은 라세미 케타민의 S-이성질체이다. R-케타민은 라세미 케타민의 R-이성질체이다. AV-101 [4-클로로키뉴레닌 (4-Cl Kyn)]은 7-클로로키뉴렌산의 경구 활성 소분자 전구약물이고, NMDAR 글리신-결합 길항제로서 작용한다.

[0070] 본원에 기재된 약제학적 조성물 및 방법에 이용될 수 있는 글리신 결합 길항제의 다른 예시는 N-(6,7-디클로로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀살린-5-일)-N-(2-히드록시-에틸)-메탄술폰아미드 및 6,7-디클로로-5-[3-메톡시메틸-5-(1-옥시피리딘-3-일)-[1,2,4]트리아졸-4-일]-1,4-디하이드로-퀴놀사-린-2,3-디온이다.

[0071] 본원에서 이용하기 위한 추가의 NMDAR 길항제는 Schiene 외, 미국 특허출원 US 제2001/0306674 A1호에 기재되어 있고, 이의 전체 기재내용은 본원에 참고로 포함되며, 상기 추가의 NMDAR 길항제는 다음을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 노르발린(norvaline) (AP5), D-노르발린 (D-AP5), 4-(3-포스포노-프로필)-피페라진-2-카르복시산 (CPP), D-(E)-4-(3-포스포노프로프-2-에닐)피페라진-2-카르복시산 (D-CPPene), 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘 카르복시산 (셀포텔, CGS 19755), SDZ-220581, PD-134705, LY-274614 및 WAY-126090와 같은, N-함유 포스포산; 키누렌산(kynurenic acid), 7-클로로-키누렌산, 7-클로로-티오키누렌산 및 5,7-디클로로-키누렌산과 같은 퀴놀린산(quinolinic acid); 4-클로로키뉴레닌 및 3-히드록시-키뉴레닌과 같은 이의 전구약물; L-689,560과 같은 4-아미노테트라하이드로퀴놀린-카르복실레이트; L-701,324와 같은 4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온; 리코스티넬(licostinel) (ACEA-1021) 및 CGP-68,730A와 같은 퀴놀살린디온(quinoxalinedione); MDL-105,519, 가베스티넬 (GV-150,526) 및 GV-196,771A와 같은 4,6-디클로로-인돌-2-카르복실레이트 유도체; ZD-9,379 및 MRZ-2/576, (+)-HA-966과 같은 트리사이클릭 화합물(tricyclic compound); 텍스트로메토르판(dextromethorphan) 및 텍스트로판(dextrophan)과 같은 모르핀 유도체(morphinan derivative); BIII-277CL과 같은 벤조모르판(benzomorphan); 텍스트로프로폭시펜(dextropropoxyphene), 케토베미돈(ketobemidone), 텍스트로메타돈(dextromethadone) 및 D-모르핀과 같은 기타 오피오이드(opioid); 아만타딘(amantadine) 및 메만틴(memantine)과 같은 아미노-아다만탄(amino-adamantane); MRZ-2/579와 같은 아미노-알킬-사이클로헥산; 엘리프로딜(eliprodil) 및 PD-196,860과 같은 이펜프로딜(ifenprodil) 및 이펜프로딜-유사 화합물(ifenprodil-like compound); 이미노피리미딘(iminopyrimidine); 또는 니트로프로시드(nitroprusside), D-사이클로세린, 1-아미노사이클로프로판-카르복시산, 디조실핀(dizocilpine) (MK 801) 및 이의 유사체, 펜시클리딘 (PCP), 케타민 ((R,S)-2-(2-클로로페닐)-2-(메틸아미노)사이클로헥산-1-온)[(R,S)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-on], (R)-케타민, (S)-케타민, 레마세미드(remacemide) 및 이의 데스-글리시닐-대사물(des-glycynyl-metabolite) FPL-12,495, AR-R-15,896, 메타돈, 설파조신(sulfazocine), AN19/AVex-144, AN2/AVex-73, 베손프로딜(Besonprodil), CGX-1007, EAB-318, 펠바메이트(Felbamate) 및 NPS-1407과 같은 기타 NMDAR-길항제. NMDAR-길항제는 예를 들어, 2002에 H. Buschmann, T. Christoph, E. Friderichs, C. Maul, B. Sundermann에 의해 편찬된, "Analgesics," (독일, 바인하임(Weinheim) 소재, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA)에, 특허 389-428 페이지에 개시된다. 이 기재의 각 파트는 본원에 참고로 포함되고, 본 개시의 일부를 구성한다.

[0072] 확인된 NMDAR 길항제와 함께, 추가의 효과적인 화합물은 NMDAR 글루타메이트-부위 작용제에 대한 NMDAR-매개 반응의 변형과 같은 잘-입증된 전기생리학적 검정(electrophysiological assay); 또는 NMDAR PCP-수용체 채널 결합 부위에 대한 결합의 변형과 같은 방사성-수용체 검정(radio-receptor assay)을 이용하여 확인될 수 있다.

또한, 글리신 부위 작용제 및 길항제는 채널 부위에 결합하는 케타민 또는 센시클리딘(PCP)과 같은 화합물로부터의 수용체 결합 및 전기생리학 모두에 기초하여 구별될 수 있다. 부분 작용제(Partial agonist)는 전체 작용제에 비해서 수용체의 구조 변화(conformational change)(일반적으로 40-80%)를 유도하는 감소된 효능을 갖는 화합물로 정의된다. 혼합 작용제/길항제는 저용량에서 작용제 효과를 유도할 수 있으나, 고용량에서 길항제 효과를 유도할 수 있는 화합물이다.

- [0073] 기재된 방법은 25 마이크로그램/mL을 초과하는 혈액 및/또는 혈장 농도를 생성하도록 의도된 투여량으로 제공되는 DCS에 관한 것이다. 고압 액체 크로마토그래피(high-pressure liquid chromatography)와 같은 표준 분석 기법을 이용하여, 혈중 및/또는 혈장 중 D-사이클로세린 수준이 측정될 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0074] D-사이클로세린의 항-우울제 효과와 관련된 혈장 수준은 강제 수영 테스트 (forced swim test, FST)와 같은 설치류 행동 테스트(rodent behavioral test)를 이용하여 측정할 수 있고, 이는 이전에, 1-아미노사이클로프로판 카르복실레이트 (ACPC)와 같은 NMDAR 글리신 부위 길항제의 효과에 민감성인 것으로 나타났다 (Trullas 외, *Eur J Pharmacol.* 1991;203:379-385).
- [0075] 대체로, 보행 과다활동 (locomotor hyperactivity)은 정신병유사 효과(psychotomimetic effect)의 설치류 유사형(rodent analog)으로 고려된다. 이전의 연구는 D-사이클로세린이 160 mg/kg 이하의 용량으로 제공된 경우에, 마우스에서 보행 활동의 유의한 증가를 발견하지 못했다. 그럼에도, D-사이클로세린은 저용량의 비-경쟁적 NMDAR 길항제인 MK-801의 효과를 강화시켰다(potentiating) (Carlsson ML, Engberg G, Carlsson A. Effects of D-cycloserine and (+)-HA-966 on the locomotor stimulation induced by NMDAR antagonists and clonidine in monoamine-depleted mice. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994;95(3):223-233).
- [0076] 기재된 약제학적 조성물에 존재하는 두 활성 제제 중 제2 제제는 항-우울증 제제이다.
- [0077] 몇몇 양태에서, 항-우울제는 테트라사이클릭 항-우울제(TeCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 우울증의 치료에 대해서 승인된 항-정신병제(antipsychotic), 또는 이의 병용물이다. 기재된 조성물 및 방법에서 이용하기 위한 기타 항-우울제는 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI); 이미프라민(imipramine), 아미트립틸린(amitryptiline), 데시프라민(desipramine), 클로미프라민(clomipramine)과 같지만 이에 한정되는 것은 아닌 TCA; 미안세린(mianserin), 미르타자핀(mirtazapine)과 같은 TeCA; 플루옥세틴(fluxoxetine), 플루복사민(fluxoxamine), 파록세틴(paroxetine), 시탈로프라ם(citalopram), 에스시탈로프라ם(escitalopram), 둘록세틴(duloxetine), 벤라팍신(venlafaxine) 등과 같은 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)를 포함하고, 이는 통상의 기술자에 의해 인식될 것이다.
- [0078] 주요 우울증을 위한 현재의 치료는 주로, 1960년대에 처음 개발된 모노아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 및 테트라사이클릭 항-우울제 (TCA) [예, 이미프라민(imipramine), 아미트립틸린(amitryptiline), 데시프라민(desipramine), 클로미프라민(clomipramine)]와 같은 오래된 항-우울제 (older antidepressants); 및 테트라사이클릭 항-우울제(tetracyclic antidepressant, TeCA) [예, 미안세린(mianserin), 미르타자핀(mirtazapine)], 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 및 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)[예, 플루옥세틴(fluxoxetine), 플루복사민(fluxoxamine), 파록세틴(paroxetine), 시탈로프라ם(citalopram), 에스시탈로프라ם(escitalopram), 둘록세틴(duloxetine), 벤라팍신(venlafaxine), 다록세틴(dapoxetine), 인달핀(indalpine), 밀나시프란(milnacipran), 레보밀나시프란(levomilnacipran)]와 같은 새로운 제제(newer agent);로 이루어진다. MAOI 및 TCA는 추후에 개발된 SSRI/SNRI보다 "광범위" 제제로 여겨진다.
- [0079] 기타 항-우울제 제제는 작용의 차등적 메커니즘(differential mechanism)을 보인다. 부프로피온(Bupropion)은 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI)로 작용하는 항-우울제 약제이고, 또한 금연(smoking cessation)에 대해서 승인된다.
- [0080] SNRI는 세로토닌 수송체(serotonin transporter, SERT) vs 노르에피네프린 수송체(norepinephrine transporter, NET)에 대한 상대적인 특이도에서 상이할 수 있다. 예를 들어, 벤라팍신, 둘록세틴 및 데스벤라팍신(desvenlafaxine)과 같은 전통적인 SNRI 제제는 NET 수송체에 대한 친화도에 비해, SERT에 대해서 실질적으로 더 큰 친화도를 보인 반면에, 밀나시프란 및 레보밀나시프란과 같은 새로운 제제는 NET vs. SERT 수송체에 대한 더 균형 잡힌 친화도를 보인다. 따라서, 이들 화합물은 SSRI 또는 다른 SNRI의 세로토닌:노르에피네프린

재흡수 비율보다, TCA의 세로토닌:노르에피네프린 재흡수 비율에 더욱 유사하다.

- [0081] 빌라조돈(Vilazodone)은 5HT1A 수용체에서, SSRI 및 부분 작용제 모두로서 작용한다는 점에서, 비정형 항-우울제로 고려되므로, 세로토닌 부분 작용제 및 재흡수 억제제 (serotonin partial agonist and reuptake inhibitor, SPARI)로 명명되었다 (Schwartz 외, Vilazodone: A Brief Pharmacological and Clinical Review of the Novel Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitor, Ther Adv Psychopharmacol. 1:81-87, 2011). 세로토닌 재흡수 억제 및 5-HT1A 작용제의 병용은 그렇지 않은 것보다, 더 낮은 수준의 세로토닌 수송체 점유(serotonin transporter occupancy)에서 항-우울제로 작용하는 것으로 여겨진다 (Kohler 외, J Psychopharmacology, 30:13-22, 2016).
- [0082] 보티옥세틴은 1) 세로토닌 수송체 억제제, 2) 5-HT1A 수용체에서의 부분 작용제; 및 3) 5-HT1B, 5HT1D 및 5-HT7 수용체의 부분 길항제;로 작용한다는 점에서, 다중작용 항-우울제(multimodal antidepressant)로 고려된다 (Stahl SM, Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors) CNS Spectrums (2015), 20, 93-97).
- [0083] 레보밀나시프란(Levopmilnacipran) 및 밀나시프란이 SNRI로 고려되나, 이들은 이전에 출시된 SNRI 제제보다 훨씬 더 낮은 비율의 세로토닌:노르에피네프린 비율을 가진다. 따라서, 벤라팍신, 돌록세틴, 및 데스벤라팍신 모두가 10:1 이상의 세로토닌:노르에피네프린 비율을 가지는 반면에, 레보밀나시프란은 단지 1.2:1의 비율을 가지고, 밀나시프란은 단지 1.6:1의 비율을 가진다 (Sansone RA, Sansone LA Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. Innov Clin Neurosci. 11 (3-4): 37-42). 따라서, 밀나시프란 및 레보밀나시프란의 결합 프로파일은 다른 SNRI보다 TCA에 더 유사하다.
- [0084] 미르타자핀은 S (+) 미르타자핀 (또한, S-미르타자핀이라고 함) 및 R (-) 미르타자핀 (또한, R-미르타자핀이라고 함)의 라세미 혼합물로서, 노르아드레날린성 특정 세로토닌 항-우울제 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)로 작용한다. S (+) 미르타자핀 및 R (-) 미르타자핀 거울상 이성질체 모두 약리학적으로 활성이나, 상쇄 효과(offsetting effect)를 가질 수 있다. 따라서, 예를 들어, 한 연구에서, 라세미 미르타자핀은 설치류 통각 검정(rodent nociception assay)에서 이상성 효과(biphasic effect)를 초래한 반면에, R (-) 미르타자핀은 항-통각 효과 (anti-nociceptive effect)만 초래했고, S (+) 미르타자핀은 전-통각 효과(pro-nociceptive effect)를 발휘했다 (Freynhagen 외, Brain Res Bull 69:168-173, 2006). 또한, 특정한 질환의 치료를 위한 라세미체보다 이점을 부여할 수 있는, 결합의 특정한 측면에 차등적 효과를 부여하는 거울상 이성질체들 사이에서 결합 프로파일의 차이가 관찰된다.
- [0085] 본원에 기재된 항-우울제 제제에 대한 승인된 투약 수준은 미국 식품 의약국(FDA)에 의해 승인된, 패키징된 삽입물(packaged insert)과 같은 표준 자료(standard source)로부터 결정될 수 있다.
- [0086] 몇몇 양태에서, 제2 치료제가 단독으로 제공된 경우에, 상기 제2 치료제는 치료용량 미만의 용량(subtherapeutic dose)으로 제공된다.
- [0087] 제공된 조성물은 우울증, OCD, 및 불안장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법에 이용될 수 있고, 상기 방법에서 상기 대상체는 본원에 기재된, 기재된 조성물의 경구 용량을 투여받는다.
- [0088] 우울증을 치료하는 방법의 몇몇 양태에서, 기재된 조성물의 2개의 활성 성분이 단일 약제학적 조성물로 제공된다. 다른 양태에서, 활성 제제는 별도로 제공된다.
- [0089] 몇몇 양태에서, 대상체는 이전에 항-우울제 제제를 이용한 치료를 받았다. 몇몇 양태에서, 상기 항-우울제 제제는 케타민이다. 몇몇 양태에서, 항-우울제 제제는 항-NMDAR 제제이다.
- [0090] 몇몇 양태에서, 대상체는 조증(mania)을 앓고 있고, 또는 몇몇 양태에서 대상체는 양극성 장애(bipolar disorder)를 앓고 있다.
- [0091] 몇몇 양태에서, 본 발명은 자살 발생률(suicide incidence)을 감소시키거나, 또는 자살 또는 자살 관념을 치료하는 방법을, 이를 필요로 하는 대상체 또는 집단에 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에 본원에 기재된 경구 투여 요법(oral dosage regimen)을 제공하는 단계를 포함한다. 이러한 양태에서, 상기 방법은 우울증의 치료; 또는 자살 발생률의 감소; 또는 자살 또는 자살 관념의 치료;를 위한 제2 치료제를 이를 필요로 하는 대상체 또는 집단에 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0092] 몇몇 양태에서, 요법은 항-우울제인 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 투여는 표준 처방 가이드라

인(standard prescribing guideline)을 따른다.

- [0093] 몇몇 양태에서, 요법은 항정신 약제(psychotropic medication)인 제2 치료제를 포함한다.
- [0094] 몇몇 양태에서, 약제학적 조성물은 몇몇 경로들 중 임의의 경로, 또는 이들 경로들의 결합에 의해 환자에 투여될 수 있다. 예를 들어, D-사이클로세린은 경구 투여될 수 있는 반면에, 본원에 기재된 대로 투여되는 제2 치료제는 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 제2 치료제는 경구, 정맥내, 점막-관통(예, 비강, 질 등), 폐(pulmonary), 경피(transdermal), 안구(ocular), 협측(buccal), 설하(sublingual), 복강내(intraperitoneal), 수막강내(intrathecal), 근육내, 또는 장기간의 데포 제제(long term depot preparation)로 제공될 수 있다.
- [0095] 몇몇 양태에서, 경구 투여용 고체 조성물은 옥수수 전분, 젤라틴, 락토오스, 아카시아, 수크로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 카올린(kaolin), 만니톨, 디칼슘 포스페이트(dicalcium phosphate), 칼슘 카보네이트, 소듐 클로라이드, 지질, 알긴산 또는 제어된 서방(controlled slow release)을 위한 성분과 같은 적합한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다. 이용될 수 있는 붕해제(Disintegrator)는 미세결정성 셀룰로오스, 옥수수 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 및 알긴산을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이용될 수 있는 정제 결합제(tablet binder)는 아카시아, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 (포비돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 수크로오스, 전분 및 에틸셀룰로오스를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0096] 몇몇 양태에서, 수 중에 제조되거나 또는 다른 수성 비히클 중에 제조된 경구 투여용 액체 조성물은 활성 화합물(들)과 함께 습윤제, 감미제, 착색제, 및 향미제를 함유하는, 용액, 에멀전, 시럽, 및 엘릭시르제(elixir)를 포함할 수 있다. 다양한 액체 및 파우더 조성물은 통상의 방법에 의해서, 치료될 환자의 폐로 흡입되기 위한 것으로 제조될 수 있다.
- [0097] 몇몇 양태에서, 제2 치료제는 식물성 오일, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 에틸 락테이트, 에틸 카보네이트, 이소프로필 미리스테이트, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등)과 같은 다양한 담체를 함유할 수 있는 주사가능한 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0098] 몇몇 양태에서, 제2 치료제는 정맥내 주사제로 제형화될 수 있고, 화합물은 점적 방법(drip method)에 의해 투여될 수 있으며, 이로써 활성 화합물(들) 및 생리학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물이 주입된다.
- [0099] 생리학적으로 허용가능한 부형제는 예를 들어, 5% 텍스트로스, 내지 0.9% 염수, 링거액(Ringer's solution) 또는 기타 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 근육내 제제의 경우, 화합물의 적합한 가용성 염 형태의 멸균 조성물이 약제학적 부형제, 예를 들어, 주사-용-수(Water-for-Injection), 0.9% 염수, 또는 5% 글루코스 용액 중에 용해 및 투여될 수 있거나, 또는 화합물 [예, 데카노에이트, 팔미테이트, 운데실레닉(undecylenic), 에난테이트(enanthate)]의 데포형이 참기름 중에 용해될 수 있다. 대안적으로는, 약제학적 조성물은 씹임검(chewing gum), 막대 사탕 등으로 제형화 될 수 있다.
- [0100] 본원에 기재된 투여 요법 및 방법이 D-사이클로세린을 경구로 투여함으로써 도달된 최적을 대표하나, 통상의 기술자는 최초 통과대사(first pass metabolism)를 겪지 않는 경로에 의해 D-사이클로세린을 투여함으로써, 동일한 달성된 혈장수준과 함께, 낮은 투여량이 달성될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 이러한 측면에 따라서, 투여는 그에 맞춰 시차를 두도록(staggered) 조정 - 비-경구 투여 경로를 제공하기 위해, 비례해서 더 낮은 투여량으로 본원에 기재된 경구 투여 요법에 대해서 제시됨 - 될 수 있고, 이러한 변형은 본 발명의 구현된 요법이 될 것으로 고려될 것이다.
- [0101] 또한, 통상의 기술자는 감소된 위 분해(gastric degradation)를 겪는 제형의 D-사이클로세린을 투여함으로써, 예를 들어, 장용 코팅을 적용함으로써 동일한 달성된 혈장 수준과 함께, 더 낮은 투여량이 달성될 수 있다는 것을 인식할 것이다.
- [0102] 다른 양태에서, 본원에 기재된, 특히 경구 제형에 관해 기재된 제형은 서방 정제 제형(slow release tablet formulation)을 포함하도록 고안된다. 이러한 서방 정제 제형은 예를 들어, 공지된 항-우울제 약제, 예를 들어, 에펙서(Effexor) (벤라팍신) 또는 세로렐 (쿠에티아핀) [Seroquel (quetiapine)] - 이들 모두는 이미 연장된 길이 (extended length) (XR) 제형으로 입수 가능함 - 을 함유하는 시판중인 제형을 포함할 수 있지만, 제형은 D-사이클로세린을 추가로 포함하도록 변형될 수 있다.
- [0103] 다른 양태에서, 본원에 기재된, 특히 경구 제형에 관해 기재된 제형은 속효성 제형(short acting formulation)

및 연장된 방출 제형(extended release formulation) 모두를 포함하도록 고안된다. 연장된 방출 제형은 이점, 그 중에서도, 약물 수준의 피크와 저점(trough) 사이의 차이를 최소화하는 이점을 가지므로, 약제의 유효를 증가시키고/시키거나 부작용을 감소시킨다.

- [0104] 본원의 기재된 요법의 제형화 방법은 주지되어 있고, 통상의 기술자는 본원에 기재된 경구 투여 요법을 준비하는 것이 간단하다는 것을 인식할 것이다. 본 발명의 출원인들은, 예를 들어, Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care, Desai A & Lee M (eds), Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2007을 참고한다.
- [0105] D-사이클로세린은 사람(man)에서 상대적으로 짧은 반감기를 가지므로, 현재 BID 투약에 이용된다. 본 발명의 몇몇 양태에서, BID 투약이 고안된다. 이러한 측면에 따라, 몇몇 양태에서 이러한 고려는 그럼에도, 본원에서 정의된 요법에 대해서 기재된 일일 투여량이 초과되지 않는다는 것을 확신할 것이다.
- [0106] 본 발명의 몇몇 양태에서, D-사이클로세린은 미세캡슐화되어(microencapsulated) 이의 순환 반감기를 증가시킨다. 이러한 측면에 따라, 몇몇 양태에서, 미세캡슐화된 화합물은 이어서, 이미 일일 일회 투여된 항-우울제 약제[예, 설탈라린(sertraline), 시탈로프라ם(citalopram), 아리피프라졸(aripiprazole)]와 병용되어, 사이클로세린이 항-우울제 (CNS 부작용의 위험을 증가시킬)를 동반하지 않고 이용될 수 있다는 것을 확신할 것이다. 대안적으로는, 약물은 이미 통상적으로 분할된 용량으로 제공된 항-우울제 화합물(예, 벤라팍신, 쿼에티아핀)과 병용될 수 있고, 이들 두 약물은 이어서, 공동으로 미세캡슐화되어 두 성분 사이에서 유사한 반감기를 지니는 일일-일회 제형(once-daily formulation)을 수득할 수 있다. 예를 들어, 코팅 물질 또는 매트릭스-기반 경구 전달 시스템을 이용하는 표준 접근법을 이용하는 미세캡슐화 (비교. Doshi DH, Oral Drug Delivery Systems, in Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care, Desai A & Lee M (eds), Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2007. pp. 23-43). 한 접근법에서, 예를 들어, 약물은 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 히드록실프로필셀룰로오스와 같은 겔화제(gelling agent)와 혼합되고, 이는 물과 접촉하는 경우에 화합물의 방출을 지연시키는 친수성 기질 (겔)을 형성한다. 방출 특성은 당해분야에 공지된 특정한 겔화제의 선택에 의해 조절될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제5,948,437호; 유럽 특허 EP 제20040765928호, 미국 특허 제7,807,195호를 참고).
- [0107] 방출을 제어하는 데 이용될 수 있는 다른 화합물은 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 하이프로멜로오스(hypromellose), 산화철(iron oxide), 산화 티타늄(titanium oxide)을 포함한다. 몇몇 기질 시스템(matrix system)에서, 약물 방출은 주로, 기질 세공(matrix pore)을 통한 확산(diffusion)에 의해 조절되는 것이지만, 폴리머의 침식(erosion)에 의해 조절되는 것은 아니다. 또한, 약물 전달은 리저버형 시스템(reservoir type system)의 이용에 의해 제어될 수 있고, 상기 리저버형 시스템에서, 방출은 코팅막에 걸친 삼투 기울기(osmotic gradient)에 의해 제어된다. 배합되어 목적하는 방출 속도(release rate)를 가지는 조성물을 달성할 수 있는, 상이한 미세캡슐화 특성을 지니는 과립을 함유하는 캡슐제가 제조될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 한 양태에서, D-사이클로세린은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스와 같은 겔화제를 이용하여, 쿼에티아핀(quetiapine) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 함께 미세캡슐화된다. 몇몇 양태에서, 서방형 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 겔화제, 바람직하게는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, D-사이클로세린, 쿼에티아핀 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 친수성 매트릭스를 포함한다.
- [0109] 상기 기재된 대로, 본원에 제시된 치료방법은 우울증 및 기타 신경정신 질환의 치료를 위한 적어도 2개의 활성 성분을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0110] NMDAR은 우울증, 강박성 성격장애(obsessive compulsive personality disorder, OCD), 외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD), 또는 기타 스트레스-관련 장애(stress-related disorder, SD); 및 우울증 특징(depressive feature), 불안 특징(anxious feature) 또는 혼재성 특징(mixed feature)을 갖는 적응 장애와 같은 불안장애를 비롯한 질환에서 과도할 수 있는 장기적인 강화작용(long-term potentiation)으로 명명된 과정을 매개한다. NMDAR 과다 질환은 자기 공명 분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)을 이용해 검출되는, 감소된 뇌 글루타메이트 + 글루타메이트 (Glx) 수준과 같은 객관적인 생물학적 마커(objective biological marker)에 의해 확인될 수 있다 (예, Milak 외, Mol Psychiatry. 2016;21(3):320-7; Kantrowitz 외, Am J Psychiatry. 2016;173(12):1241-2).
- [0111] 주요 우울증은 지속적인 슬픈 기분 또는 활동에 대한 흥미 상실을 포함하는 임상 증후군(clinical syndrome)으

로, 치료 없이 적어도 2주 동안 지속된다. 주요 우울증의 증상은 전형적으로, 해밀턴 우울증 평가척도 (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) 또는 벡 우울 척도 (Beck Depression Inventory, BDI)와 같은 평가척도(rating scale)를 이용하여 측정된다. 우울한 기분에 관련된 증상을 포함하는 것에 더하여, HAM-D는 또한 죄책감(guilt), 이인증(depersionalization)/비현실감(derealization) 및 편집증(paranoia)에 대한 문항(item)을 비롯한 정신병(psychosis)에 민감한 증상을 포함한다.

[0112] 또한, 주요 우울증은 불안의 증상과 관련 있을 수 있으며, 이는 해밀턴 불안 평가척도 (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A)와 같은 평가척도를 이용하여 측정될 수 있다. 우울장애는 주요 우울장애(major depression disorder, MDD)와 양극성 우울장애(bipolar depression disorder, BPD)로 분류되며, 이는 정신 질환에 대한 추가의 기재를 또한 제공하는 Diagnostic and Statistical Manual, 5th edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-5)에 제시된 기준을 이용하여 진단될 수 있다. 또한, 주요 우울증은 멜랑콜리형 특징을 동반하거나, 또는 동반하지 않고 발생할 수 있다. 이에 더하여, 우울증 증상은 우울한 기분을 수반하는 범-불안장애(generalized anxiety disorder), 해리장애(dissociative disorder), 인격장애(personality disorder) 또는 적응장애(adjustment disorder)와 같은 불안장애의 맥락에서 발생할 수 있다 (DSM-5).

[0113] 우울증의 다른 형태는 비정형 우울증, 초조 우울증, 혼재된 감정적 특징(mixed emotional feature)을 수반한 우울증, 순환 기분장애(cyclothymia), 기분저하 경도 우울증(dysthymia minor depression) 및 우울한 기분을 수반하는 적응장애를 포함한다. 양극성 우울증은 조증 삽화(manic episode)의 존재 또는 부재에 기초하여, 제I형 양극성 및 제II형 양극성 하위 유형으로 분류될 수 있다. 양극성 장애에서, 우울증 증상은 우울 삽화(depressive episode); 또는 조증(mania) 및 우울증의 증상이 동시에 또는 연달아(in rapid sequence) 발생하는 혼재 상태(mixed state); 중 하나의 맥락에서 발생할 수 있다. 또한, 조증과 우울 삽화 사이의 빠른 순환이 몇몇 개체들에서 발생할 수 있다.

[0114] 기재된 방법에서 제1 치료제는 본원에 기재된 순-길항 용량으로 제공된 DCS와 같은 NMDAR 길항제를 포함한다. 상기 방법은 우울증의 치료를 위한 제2 치료제를 대상체에 투여하는 단계를 더 포함한다. 특정 양태에서, 상기 제2 치료제는 NMDAR 길항제와 동일한 조성물로 투여된다. 다른 양태에서, 이는 별도로 투여된다.

[0115] 이러한 측면에 따르면, 본 발명의 방법이 제2 치료제로 이미 치료된 대상체 또는 D-사이클로세린 및 제2 치료제로 부수적으로 치료된 치료 경험이 없는 대상체(naive subject)를 포함하거나, 또는 몇몇 양태에서, D-사이클로세린으로 초기에 치료된 대상체가 이어서, 제2 치료제를 투여받도록 - 이들 시나리오 각각은 본 발명의 양태를 대표함 - 상기 방법은 상기 제2 치료제의 투여 시기의 관점에서 제한되지 않는다. 이러한 제2 치료제는 테트라사이클릭 항-우울제(TeCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 비정형 항-우울제, 우울증의 치료에 허가된 항-정신병제(antipsychotic) 또는 이들의 병용물을 포함하는 본원에 기재된 임의의 이러한 제제일 것이다.

[0116] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법/용도에 따라서, 대상체를 제2 치료제 단독으로 치료하는 경우에, 요법은 상기 대상체에서 상기 제2 치료제를 우울증을 치료하기 위한 차선(suboptimal)으로 고려되는 투여량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0117] 몇몇 양태에서, 치료방법은 대상체 또는 집단에서 자살 발생률을 감소시키는 것; 또는 자살 또는 자살 관념을 치료하는 것;에 관한 것이다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 기재된 용도에 따른 약제는 대상체 또는 집단에서 자살 발생률의 감소; 또는 자살 또는 자살 관념을 치료;하기 위한 제2 치료제를 더 포함한다.

[0118] 이러한 측면에 따라, 본 발명의 방법이 제2 치료제로 이미 치료된 대상체 또는 집단, 또는 D-사이클로세린 및 제2 치료제로 부수적으로 치료된 치료 경험이 없는 대상체 또는 집단을 포함하거나, 또는 몇몇 양태에서, 대상체 또는 집단이 D-사이클로세린으로 초기에 치료된 후에 제2 치료제를 투여받도록 - 이들 시나리오 각각은 본 발명의 양태를 대표함 - 상기 방법은 제2 치료제 투여 시기의 관점에서 제한되지 않는다. 이러한 제2 치료제는 테트라사이클릭 항-우울제(TeCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 비정형 항-우울제, 또는 대상체 또는 집단에서 자살 발생률을 감소시키거나, 또는 자살 또는 자살 관념을 치료하는 데 허가된 항-정신병제(antipsychotic) 또는 이들의 병용물을 포함하는 본원에 기재된 임의의 이러한 제제일 것이다.

[0119] 몇몇 양태에서, 본 발명의 방법에 따라서, 대상체를 제2 치료제 단독으로 치료하는 경우에, 요법은 대상체 또는 집단에서 상기 제2 치료제를 자살 발생률의 감소, 또는 자살 또는 자살 관념의 치료에 대해서 차선으로 고려되

는 투여량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0120] INTERNAL MEDICINE, Kelley, et al. (eds.), Part X: Neurology, Chapter 469: Major Psychiatric Disorders, (J. Lippincott Co., Philadelphia), pp. 2198-2199 (1992)의 교과서에 기재된 대로, 우울증은 평생 발생할 수 있고, 남성에서 보다 여성에서 적어도 2배 흔하다. 대개, 환자들은 우울하다는 주관적 느낌(subjective sense)은 없지만, 우울증의 신체 증상(somatic symptom), 가장 통상적으로는 피로(fatigue), 수면 장애(sleep disturbance), 또는 발기부전(impotence)을 호소한다. 환자들은 슬픔, 울적함(blue), 무기력함(low), 짜증, 또는 불안함 및 우울함을 말할 수 있다. 주요 우울증(major depression)의 진단은 현저하고, 일반적으로 하루 종일 계속되며, 최소한 2주 동안에 매일 발생하는 기분의 분명한 변화; 또는 동일한 기간 동안의 대부분의 활동에서 두드러지게 감소된 흥미 또는 기쁨; 중 하나에 기초한다. 진단은 다음의 증상들 중 적어도 4개의 증상이 2주의 기간 동안에 거의 매일 나타나는 것을 필요로 한다: 심각한 체중 감소 (또는 몇몇 젊은 환자들에서 체중 증가), 현저한 수면 장애, 초조(agitation) 또는 느린 말투(slow speech)를 수반한 지연(retardation), 피로, 무기력감 및 죄책감, 느려진 사고, 및 절망.
- [0121] 마찬가지로, 우울증은 질병 [예, 전신성 홍반 루푸스 (systemic lupus erythematosus)의 증상, 또는 질병 치료 [예, 항-고혈압 치료(antihypertensive therapy)]의 부작용과 관련될 수 있다. 우울증, 분만 후 우울증 (postpartum depression)의 한 형태는 출산 후 시기 동안에 여성에서 통상적으로 발견된다.
- [0122] 그러므로, 본 발명의 방법 및 물질은 본원에 기재된 다른 질병과 관련된 우울증 또는 우울증의 증상의 치료에 적합하다.
- [0123] 몇몇 양태에서, 이러한 측면에 따라, 대상체는 우울증의 치료를 위한 제2 치료제로 이전에 투여되었거나, 또는 동시에 투여된다.
- [0124] 몇몇 양태에서, 이러한 측면에 따라, 제2 치료제는 본원에 기재된 임의의 이러한 제제, 예를 들어, 테트라사이클릭 항-우울제(TeCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 또는 감소된 세로토닌 효과를 갖는 비정형 항-우울제, 우울증의 치료에 이용하는 데 허가된 항-정신병제 또는 이들의 병용물을 포함한다.
- [0125] 몇몇 양태에서, 이러한 측면에 따라, 제2 치료제는 대상체를 상기 제2 치료제 단독으로 치료하는 경우에, 상기 대상체에서 우울증을 치료하는 데 차선으로 고려되는 투여량으로 투여된다.
- [0126] 몇몇 양태에서, 본 발명은 우울증의 치료를 필요로 하는 대상체에서, 이의 치료를 위한 500 mg/일 초과 내지 1000 mg/일 미만의 투여량으로 경구 투여하는 것을 위해 제형화된 약제의 제조에서 D-사이클로세린의 용도를 추가로 제시하고, 용량은 25 - 35 마이크로그램/mL 사이의 지속적인 혈장 수준을 생성하도록 제형화된다.
- [0127] 몇몇 양태에서, 이러한 측면에 따라, 본 발명은 우울증의 치료를 필요로 하는 대상체에서, 이의 치료를 위한 10-25 mg/kg/일의 투여량으로 경구 투여하는 것을 위해 제형화된 약제의 제조에서, D-사이클로세린의 용도를 추가로 제시하고, 용량은 25 - 35 마이크로그램/mL 사이의 지속적인 혈장 수준을 생성하도록 제형화된다. 상기 기재된 DCS 투여량이 본원에 기재된 모든 조성물 및 방법에 적용가능하다는 것이 인식될 것이다.
- [0128] 몇몇 양태에서, D-사이클로세린 투여에 의해 생성된 혈장 수준은 투여 후 30분 내지 2시간 동안 지속된다.
- [0129] 이러한 측면에 따른 몇몇 양태에서, D-사이클로세린 투여에 의해 생성된 혈장 수준은 투여 후 30분 내지 12시간 동안 지속된다.
- [0130] 본 발명의 방법을 이용한 치료를 겪은 대상체는 우울증의 유의한 개선을 경험할 수 있다. 우울증에 대한 대안적 치료로 치료된 대상체에 비해서, 본 발명의 방법에 따라 치료된 대상체는 몇몇 양태에서, 더 큰 개선, 또는 더 길게 지속되는 개선을 경험할 것이며, 이는 우울증에 대한 임의의 임상적으로 인정된 평가 방법에 의해 측정된다 (예, 21-항목 해밀턴 우울증 평가 척도). 다른 약제학적 제제가 통상적으로, 모든 환자들에게 이로운 것은 아니라는 것처럼, 모든 대상체가 본 발명의 방법으로부터 이득을 보는 것은 아니라는 것을 주의해야 한다.
- [0131] 다음의 실시예는 어떤 특정한 특징들 및/또는 양태들의 설명을 위해 제공된다. 이들 실시예가 본 개시내용을 기재된 특정한 특징들 또는 양태들에 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0132] [실시예]
- [0133] [실시예 1: 설치류에서의 D-사이클로세린의 보행 과다활동 효과 및 항-우울제 제제(anti-depressant agent)의 효과의 입증]

- [0134] 본 연구에서는, 항-우울제 제제와 함께, 또는 항-우울제 제제 없이 D-사이클로세린을 투여한 후에, 설치류 개방장 테스트(rodent open field test)를 이용하여 D-사이클로세린의 정신운동 효과(psychomotor effect)를 평가했다.
- [0135] 모든 테스트는 미국, 뉴욕주 10591, 테리타운, 올드 소우 밀 리버 로드 765 소재의 PsychoGenics Inc에서 수행되었다.
- [0136] Jackson Laboratories (메인 주, 바 하버 소재)로부터 입수한 수컷 C57BL/6J 마우스 (8주령)를 이용했다. 마우스가 수령되면, 이들에 고유한 식별 번호(꼬리에 표시함)를 할당했고, OPTImice 케이지에 집단으로 수용했다(group housing). 모든 동물을 테스트 전에 1주일 동안 콜로니 룸(colony room)에 순응시켰다. 순응 기간 동안에, 동물들을 정기적으로 진찰했고(examining), 다루었으며(handling), 체중을 측정하여 충분한 건강 및 적합성(suitability)을 확인했다. 동물들을 12/12 명/암 사이클에서 유지했다. 상대 습도를 30% 내지 70%로 유지하며, 실온을 20 내지 23° C로 유지했다. Chow 및 물을 연구 기간 동안에 *자유식으로(ad libitum)* 제공했다. 모든 테스트는 동물의 명 사이클기(light cycle phase) 동안에 수행했다.
- [0137] 테스트 화합물은 다음을 포함했다:
- [0138] • D-사이클로세린 (300 mg/kg)을 PTS 비히클 (5% PEG200: 5% Tween80: 90% NaCl) 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0139] • 부프로피온 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0140] • 데시프라민 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0141] • 설트랄린 (20 mg/kg)을 멸균수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0142] • 벤라팍신 (40 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피를 IP 투여함;
 - [0143] • 돌록세틴 (40 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0144] • 플루옥세틴 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피를 IP 투여함;
 - [0145] • 이미프라민 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0146] • 시탈로프람 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0147] • 레보밀나시프란 (40 mg/kg)을 멸균수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0148] • 밀나시프란 (40 mg/kg)을 멸균수 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0149] • 빌라조돈 (1 mg/kg)을 PTS 비히클 (5% PEG200: 5% Tween80: 90% NaCl) 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
 - [0150] • 보티옥세틴 (10 mg/kg)을 PTS 비히클 (5% PEG200: 5% Tween80: 90% NaCl) 중에 용해시켰고, 개방장 테스트에서 D-사이클로세린 투여 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함.

[0151] 수평 및 수직적 활동을 측정하기 위해, 적외선 포토빔(infrared photobeam) (16 x 16 x 16)에 의해 둘러싸인 Plexiglas 사각 챔버(square chamber) (27.3 x 27.3 x 20.3 cm; 버몬트 주, 세인트 올번스 소재, Med Associates Inc)를 이용하여, 개방장 (open field, OF) 테스트를 수행했다. 테스트 전에, 마우스를 활동 실험실(activity experimental room)에 두어, 실험실 조건에 대해서 적어도 1시간 순응시켰다. 비히클, 또는 테스트 화합물을 동물에 투여했고, OF에 넣었다. D-사이클로세린 효과의 평가를 위해, 테스트 챔버(test chamber)에 진입하기 전에 마우스에 DCS 주사했고, 활동을 60분 동안 모니터링했다. 대안적으로는, 비히클 또는 D-사이클로세린을 유발(challenge) 30분 전에 암페타민 (4 mg/kg) 또는 펜시클리딘 (5 mg/kg)과 함께 투여했고, 비히클 또는 D-사이클로세린 투여 후 60분 동안 활동을 합계했다. 다른 조건에서는, 동물을 비히클 또는 항-우울제 제제로 처리한 후에, 기조선 활동(baseline activity)을 30분 동안 기록했다. 이어서, 마우스에 DCS를 주사했고, 60분의 세션(session) 동안에 OF 챔버로 다시 넣었다. 각각의 OF 테스트 세션의 종료에서, OF 챔버를 철저히 청소했다.

[0152] 데이터를 분산분석(analysis of variance, ANOVA)에 의해 분석한 후에, 적절하게, 피셔의 LSD 검정(Fishers's LSD test)을 이용한 사후 비교(post-hoc comparison)에 의해 분석했다. $p < 0.05$ 인 경우에, 효과를 유의한 것으로 고려했다.

[0153] [표 1: 비히클 또는 D-사이클로세린으로 처리된 동물의 수(N), 30분 동안 이동한 평균 거리(Mean), 표준편차 및 통계학적 비교를 나타내는 보행활동 데이터의 요약]

조건	N	Mean	표준편차	p vs. 비히클
비히클	10.0	4881.4	1165.3	
DCS, 30 mg/kg	10.0	4432.1	1712.9	0.5
DCS, 300 mg/kg	10.0	7588.5	1456.2	<0.001
DCS, 1000 mg/kg	9.0	9049.8	1862.9	<0.001

[0154] **결과:** 30 내지 1000 mg/kg의 용량으로 비히클 또는 D-사이클로세린을 투여한 후에, 30분 동안 용량-반응을 평가했다. 모든 조건에 걸쳐, 매우 유의한 효과가 존재했다 ($F=19.0$, $df=3,35$, $p<0.001$). 보행 활동은 30 mg/kg ($p=.5$)의 용량으로 투여된 D-사이클로세린에 의해 유의하게 영향을 받지 않았으나, 300 mg/kg ($p<0.001$) 및 1000 mg/kg ($p<0.001$) 용량의 D-사이클로세린에 의해 유의하게 증가되었다 (표 1).

[0156] NDRI (부프로피온), 트리스াই클릭 항-우울제 (데시프라민, 이미프라민), 높은 세로토닌 수송체(high serotonergic transport, SERT) 억제 활성화와 관련된 SSRI/SNRI (설트랄린, 벤라팍신, 돌록세틴, 플루옥세틴, 시탈로프람) vs. 노르에피네프린 수송체 또는 5-HT1A 수송체와 같은 다른 표적에 비해서 낮은 세로토닌 수송체 억제활성과 관련된 새로운 제제 (레보밀나시프란, 밀나시프란, 빌라조돈, 보티옥세틴)를 포함하는 약물 유형에 따라서 조건을 구별한 경우에, 약물 종류 사이에서 예상 밖의 차이점이 관찰되었다 (표 2).

[0157] 모든 약제 유형에 걸쳐, 치료 유형의 매우 유의한 주요 효과(main effect)가 존재했다 ($F=12.5$, $df=3,116$, $p<0.001$). 항-우울제들 중에서, 활동의 가장 높은 수준 (가장 큰 정신병유사 효과)은 전통적인 SSRI/SNRI 또는 부프로피온 중 하나와 병용된 DCS로 관찰되었다. 대조적으로, 보행 활동은 전통적인 SSRI/SNRI에 비해, TCA와 병용된 DCS ($p<0.001$) 또는 새로운 SNRI/비정형 항-우울제($p<0.001$)에서 유의하게 더 낮았다. 이에 더하여, 보행 활동은 전통적인 SSRI/SNRI와의 병용보다, 밀나시프란/레보밀나시프란($p=0.003$), 빌라조돈 ($p=0.007$) 및 보티옥세틴 ($p=0.014$) 과의 병용에서 유의하게 더 낮았는데, 이는 D-사이클로세린과 병용된 이들 제제의 유의한 개별적인 유용성을 시사한다.

[0158] [표 2: 비히클 또는 D-사이클로세린(DCS)으로 처리된 동물의 수(N), 60분 동안 이동한 평균 거리(Mean), 표준편차 및 통계학적 비교를 나타내는 보행활동 데이터의 요약]

조건 (DCS 300 mg/kg + 기재된 제제)	N	Mean	표준편차	p 값 vs. 전통적인 SSRI/SNRI
전통적인 SSRI/SNRI	50	11307.45	8447.01	---
부프로피온	10	11526.89	6781.38	p=0.9
TCA	20	2210.92	2216.64	p<0.001
밀나시프란/레보밀나시프란	20	5996.44	4680.51	p=0.003
빌라조돈	10	5118.55	3008.78	p=0.007
보티옥세틴	10	5682.96	6096.93	p=0.014

[0159]

[0160]

본 연구는 D-사이클로세린 자체가 설치류에서 보행 과다활동을 생성하는 것을 증명하는, 우리가 인식한 최초의 연구이고, 상기 연구는 임상적인 정신병유사 효과(clinical psychotomimetic effect)를 시사한다. 160 mg/kg의 용량으로 투여된 D-사이클로세린의 유의한 효과가 없음을 나타내는 선행 연구(Carlsson 외, J Neural Transm 95:223-233, 1994)를 함께 고려하여, 이들 발견은 정신병유사 효과가 25 마이크로그램/mL를 초과하는 혈장 수준에서 우선적으로 관찰된다는 것을 입증한다 (실시예 3을 참고).

[0161]

또한, 본 연구는 전통적인 SSRI/SNRI 또는 부프로피온, 도파민-노르에피네프린 재흡수 억제제(dopamine-norepinephrine reuptake inhibitor)에 비해서, 새로운 항-우울제인 빌라조돈, 보티옥세틴, 밀나시프란 및 레보밀나시프란 또는 TCA와 같은 제제로 유명한, 우선적 효과(preferential effect)와 함께 항-우울제가 D-사이클로세린의 존재하에 보행 과다활동에 대한 차등적 효과(differential effect)를 나타낸다는 것을 증명하는, 우리가 인식한 최초의 연구이다.

[0162]

새로운 SNRI 및 비정형 항-우울제는 세로토닌 수송체 외의 표적에 대해서 더 높은 특이도를 가진다는 점에서 전통적인 약제와 상이하므로, 상대적으로 TCA에 더 유사하다. 이러한 발견은 예상외로, 새로운 SNRI/비정형 항-정신병제가 25 마이크로그램/mL를 초과하는 혈장 수준과 관련된 D-사이클로세린-용량과 병용되어 우선적인 유의한 활성을 가진다는 것을 나타내므로, 고용량의 D-사이클로세린과 새로운 항-우울제 제제를 수반하는 병용의 예상밖의 유용성을 나타낸다.

[0163]

[실시예 2: 설치류 강제 수영 테스트에서 NMDAR 길항제 단독 및 항-우울제와 병용된 NMDAR 길항제, 및 항-우울제의 효과]

[0164]

본 연구에서는, 설치류 강제 수영 테스트를 이용하여 NMDAR 길항제의 항-우울제 효과를 평가했다. NMDAR 길항제를 단독으로 및 특정한 항-우울제 제제와 병용하여 연구했다.

[0165]

모든 테스트는 미국, 뉴욕주 10591, 테리타운, 올드 소우 밀 리버 로드 765 소재의 PsychoGenics Inc에서 수행했다.

[0166]

Jackson Laboratories (메인 주, 바 하버 소재)로부터 입수한 수컷 C57BL/6J 마우스 (8주령)를 이용했다. 마우스가 수령되면, 이들에 고유한 식별 번호(꼬리에 표시함)를 할당했고, OPTImice 케이지에 집단으로 수용했다. 모든 동물을 테스트 전 1주일 동안에 콜로니 룸(colony room)에 대해서 순응시켰다. 순응의 기간 동안에 동물들을 정기적으로 검진했고, 다루었으며(handling), 체중을 측정하여 충분한 건강 및 적합성(suitability)을 확인했다. 동물들을 12/12 명/암 사이클에 유지시켰다. 상대 습도를 30% 내지 70%로 유지하며, 실온을 20 내지 23° C로 유지했다. 초우(Chow) 및 물을 연구 기간 동안에 자유식으로(ad libitum) 제공했다. 모든 테스트는 동물의 명 사이클기(light cycle phase) 동안에 수행했다.

[0167]

테스트를 시작하기 적어도 1시간 전에, 마우스를 실온에 순응시켰다. 강제 수영 테스트는 각 테스트 동물별로, 온도가 23 ± 2 ° C이고, 깊이가 12 cm (약 800 ml)인 신선한 수돗물을 함유한 개별적인 불투명한 실린더(opaque cylinder) (높이 15 cm x 너비 10 cm, 1000 ml 비커)에서, 1회 6분 세션의 강제 수영으로 이루어졌다. 동물이 소요한, 부동 시간을 6분의 시험 동안에 기록했다. 1분 마다, 세션의 시작으로부터 누적 부동 시간을 기록했고, 연구 데이터 기록 시트에 메모했다. 부동은 물에 떠있는 자세 위치(postural position)로 정의된다. 동물은 대체로, 사지의 움직임 없이 또는 약간의 안정화된 움직임을 수반하며, 등은 살짝 구부렸고, 머리는 수면 위에 있는 것으로 관찰되었다. 수영 테스트 후에, 각 동물을 가열 패드(heating pad)로 미리 가열된 케이지(pre-heated cage)에 옮겨, 건조하도록 했다.

[0168]

본 연구에서 부동을 표현하는 데 이용된 주요 변수는 6분의 테스트 기간 동안의 총 부동 시간이었다. 통계를

던넛 사후 검정(Dunnett post-hoc testing) vs. 대조군 조건을 수반하는 분산 분석(ANOVA)에 의해 또는 t-검정에 의해 적절히 수행했다.

- [0169] NRI, SSRI, SNRI, TeCA, 비정형 및 다중작용 항-우울제는 우울증의 치료에 모두 권고된다. 본 실시예에서, 부가 효과(additive effect)에 대한 가능성을 항-우울제의 범위 전반에 걸쳐 평가했다. 강제 수영 테스트를 실시예 1에 기재된 대로 이용했다. 테스트된 화합물은 다음과 같았다:
- [0170] ● D-사이클로세린(DCS) (300 mg/kg)을 PTS 비히클 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0171] ● 부프로피온 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0172] ● 데시프라민 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0173] ● 이미프라민 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0174] ● 설트랄린 (20 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0175] ● 벤라팍신 (40 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피를 IP 투여함;
- [0176] ● 돌록세틴 (40 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0177] ● 플루옥세틴 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피를 IP 투여함;
- [0178] ● 시탈로프람 (10 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0179] ● 레보밀나시프란 (40 mg/kg)을 멸균수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0180] ● 밀나시프란 (40 mg/kg)을 멸균수 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0181] ● 빌라조돈 (1 mg/kg)을 PTS 비히클 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함;
- [0182] ● 보티옥세틴 (10 mg/kg)을 PTS 비히클 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여함.
- [0183] ● 미르타자핀 (5 mg/kg)을 PTS 비히클 중에 용해시켰고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피를 IP 투여함.
- [0184] 결과는 도 2에 제시된다. DCS 300 mg/kg의 효과는 테스트된 모든 제제 전반에서 매우 유의했다. 특정한 유의한 효과가 부프로피온, 설트랄린, 및 돌록세틴에 대해서 관찰되었는데, 병용된 항-우울제와 DCS 300 mg/kg의 효과는 항-우울제 단독 또는 DCS 단독을 이용한 경우의 효과보다 유의하게 더 컸다.
- [0185] D-사이클로세린 (DCS) 단독에 대한 결과가 도 1에 제시된다. DCS는 30 mg/kg의 용량에서, 강제 수영 테스트 검정에 대한 유의한 효과를 가지지 않았다. 대조적으로, DCS는 100 mg/kg 이상의 용량으로 투여되는 경우에, 통계학적으로 유의한 ($p < .001$) 감소를 가졌다.
- [0186] 병용된 DCS와 항-우울증 제제에 대한 결과는 도 2에 제시된다. 모든 경우들에서, DCS의 효과는 명시된 제제의 존재하에 유지되며, 이는 병용 치료 및 대조군인 no DCS 조건 사이의 차이에 반영된다. 부프로피온, TCA, 설트랄린, 벤라팍신, 돌록세틴, 플루옥세틴, 보티옥세틴 및 미르타자핀과 병용되어, 특정한 추가의 유의한 효과가 관찰되었다. 부프로피온, 설트랄린, 및 돌록세틴과의 병용은 DCS 단독보다 더 큰 효과를 초래했다.
- [0187] [실시예 3: 설치류에서의 D-사이클로세린의 약동학]
- [0188] 본 연구에서는, 설치류에서의 D-사이클로세린의 약동학을 평가했다. 본 연구는 상기 실시예에서 제시된 DCS의 항-우울제 효과가 25 마이크로그램/mL을 초과하는 지속적인 혈액 DCS 수준을 생성하는 치료 수준에서 특이적으로 관찰된다는 가설을 검정한다.
- [0189] 본 연구에서는, Jackson Laboratories (메인 주, 바 하버 소재)로부터 입수한 수컷 C57BL/6J 마우스 (8주령)를

이용했다. D-사이클로세린 (30, 100, 300, 500 및 1000 mg/kg)을 PTS 비히클 (5% PEG200: 5% Tween80: 90% NaCl) 중에 용해시켰고, 10 mL/kg의 용량 부피를 IP 투여했다.

[0190] 각 치료군 별로 총 12마리의 마우스를 투약했는데, 4마리의 마우스를 30분, 60분 및 120분에서 수집했다. 평균 혈장 수준을 30-60분의 시간 동안에 산출했다.

[0191] Acquity UPLC 크로마토그래피 시스템과 Quattro Premier XE triple quad 질량 분석기 - 모두 Waters로부터 입수 - 로 이루어진 UPLC/MS/MS 시스템을 활용하여, 혈장 중 DCS의 분석을 수행했다. 5ng/mL의 LLOQ를 제공하는 5분 (전체 실행 시간) HILIC 방법론을 이용하여, DCS의 분리를 달성했다.

[0192] 실험의 결과는 표 1에 제시된다. 나타낸 대로, 말초(peripheral) D-사이클로세린 투여는 30-60분의 시간 동안의 혈장 D-사이클로세린의 용량-의존적 증가와 관련 있었다($p < .0001$). 30 mg/kg의 DCS 치료와 관련된 혈장 수준은 25 마이크로그램/mL 미만의 평균 혈장 수준과 관련 있었다. 100 mg/kg의 용량 또는 그 이상과 관련된 혈장 수준은 모두, 25 μ g/mL과 유의하게 상이했다 ($p < .001$). 최대 내약용량(maximum tolerated dose)은 500-1000 mg/kg이었는데, 이는 최대 내약 혈액 수준이 약 500 μ g/mL라는 것을 시사한다.

[0193] 이러한 발견들은 설치류에서의 항-우울증 효과와 관련된 혈액 D-사이클로세린 수준 (300 mg/kg)이 25 마이크로그램/mL을 초과하는 혈장 수준을 생성한다는 입증을 제시한다.

[0194]

[0195] [표 3: 설치류에 D-사이클로세린을 투여한 후에, 30-60분 동안의 평균 혈장 수준(마이크로그램/mL)]

용량 (mg/kg)	평균	표준편차	표준오차	p-값 vs. 25 μ g/mL
30	24.89	4.86	2.43	0.966
100	74.92	7.26	3.63	<0.001
300	251.48	28.67	14.34	<0.001
500	375.44	25.20	12.60	<0.000
1000	510.73	71.56	35.78	<0.001

[0196]

[0197] [실시예 4: 병용된 DCS + 항-우울제의 항-우울제 및 항-불안제 효과]

[0198] 실시예 1에서 언급된, 유의한 유익한 효과가 미르타자핀 + D-사이클로세린의 병용으로 관찰되었다. 미르타자핀은 2개의 입체 이성질체인, R-케타민과 S-케타민으로 이루어진 라세미 화합물이다. 본원에서, 강제 수영 테스트 활동에 대한 이성질체의 상대적인 효과(relative effect)를 평가했다.

[0199] 테스트 화합물은 상기 기재된 대로 제형화된 DCS, 및 PTS 비히클 중에 용해시키고, 테스트 30분 전에 10 mL/kg의 용량 부피로 IP 투여된 미르타자핀, R-미르타자핀 및 S-미르타자핀 (5 mg/kg)을 포함했다.

[0200] 결과는 표 4에 제시된다. 제시된 대로, 매우 유의한 유익한 효과가 모든 배합물에서 관찰되었으며, 이는 매우 유의한 p-값 vs. 대조군에 의해 제시된다. 모든 배합물에서, DCS는 또한 미르타자핀 또는 이의 이성질체의 항-우울제 효과에 유의하게 추가했고, 이는 DCS vs. no DCS에 대한 유의한 p 값 의해 제시된다. 마지막으로, 병용된 DCS + R-미르타자핀 vs. DCS + S-미르타자핀에 의한, 유의하게 더 큰 유익한 개선에 주목했는데, 이는 두 화합물 사이의 유의한 값에 의해 제시된다. R-미르타자핀과 라세미 미르타자핀이 통계학적으로 상이하지 않음에도, 부동(immobility)의 감소는 DCS가 존재하지 않는 경우 및 존재하는 경우 모두에서, R-미르타자핀 vs. 라세미 미르타자핀이 존재하는 경우에 숫자상으로 더 컸다.

[0201] 이들 연구들은 R-미르타자핀 + DCS vs. 다른 배합물의 예상하지 못한 우선적 효과를 입증한다.

[0202] [표 4: 명시된 조건하에서 설치류 강제 수영 테스트(forced swim test, FST)에서의 부동 시간(sec)]

조건	N	평균	Std	p-값 vs. 대조군	p-값: DCS vs. no DCS	p-값: R vs. S- 미르타자핀
대조군	50	127.50	42.97	---	---	
DCS 300 mg/kg	50	42.08	47.60	p<0.001	p<0.001	
미르타자핀 5 mg/kg	10	92.30	66.59	p=0.03	---	
미르타자핀 + DCS	10	31.20	26.47	p<0.001	p<0.001	
S-미르타자핀 5 mg/kg	10	117.60	43.44	p<0.001	---	
S-미르타자핀 + DCS	10	72.50	48.04	p<0.001	p<0.001	
R-미르타자핀 5 mg/kg	110	68.40	42.64	p<0.001	---	p=0.016
R-미르타자핀 + DCS	110	27.60	32.80	p<0.001	p<0.001	p=0.028

[0203]

[0204] [실시예 5: 설치류에서 구슬 묻기 행동(marble burying behavior)에 대한 DCS와 미르타자핀의 상승적 효과]

[0205] 구슬 묻기는 PTSD를 포함하는 불안장애, 및 강박장애 (OCD) 모두에 대한 모델로 이용되고, 능동적 회피(active avoidance) 및 불안 각성(anxious arousal)의 제작물에 가장 결부되어 있다.

[0206] 유리 구슬을 함유하는 케이지 내 개별적인 배치에서, 마우스는 구슬을 묻는 것으로 나타났다. 벤조다이아제핀 (benzodiazepine)과 같은 항-불안 제제(Anxiolytic agent)는 설치류에서 구슬 묻기 행동을 감소시킨다. 본원
에서, NMDAR 길항제와 항-우울제가 구슬 묻기에 대한 상승적 효과를 가질 것이라는 가설을 세웠다.

[0207] 테스트 전에, 마우스를 활동 실험실(activity experimental room)에 두어, 실험실 조건에 대해서 적어도 1시간
순응시켰다. 마우스를 약 6 cm의 경질목 깔짚(hard wood bedding) 및 5개의 간격을 둔 행에 배치된 20개의 검은
구슬을 함유하는 클린 마우스 케이지(clean mouse cage)에 30분 동안 개별적으로 넣었다. 테스트 동안 이동
한 거리를 카메라로 촬영했고, Video Tracker 소프트웨어 (프랑스 소재, ViewPoint Life Sciences Software)를
이용하여 정량했다. 테스트의 말에서, 마우스를 케이지로부터 꺼내, 묻히지 않은 구슬의 수를 계수했다. 구슬
의 적어도 2/3이 깔짚(bedding)으로 덮인 경우에, 이 구슬을 묻힌 것으로 고려했다.

[0208] 다음의 화합물을 이용했다. 모든 화합물은 10 ml/kg의 용량 부피로 투여했다:

[0209] ● D-사이클로세린 (Sigma, DSC; 30 및 300 mg/kg)을 5% PEG 200: 5% Tween 80: 90% saline (PTS) 중에 용해
시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로, 테스트 30분 전에 IP 투여함;

[0210] ● 미르타자핀 (Sigma, 5.5 mg/kg)을 5% PEG 200: 5%Tween 80: 90% 염수 (PTS) 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의
용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함;

[0211] ● 파록세틴 (Sigma, 5 mg/kg)을 구슬 묻기 테스트에서 양성 표준(positive reference)으로 이용했다. 상기
화합물을 20%의 사이클로덱스트린 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함; 및

[0212] ● 병용 DSC (300 mg/kg) + 미르타자핀 (5.5 mg)을 테스트 30분 전에 10 ml/kg의 용량 부피로, 단일 주사의
혼합제(cocktail)로서 IP 투여함.

[0213] 10마리의 마우스를 다음의 테스트군 각각에서 테스트했다:

[0214] ● 비히클 (5% PEG200; 5% Tween80; 90% 염수);

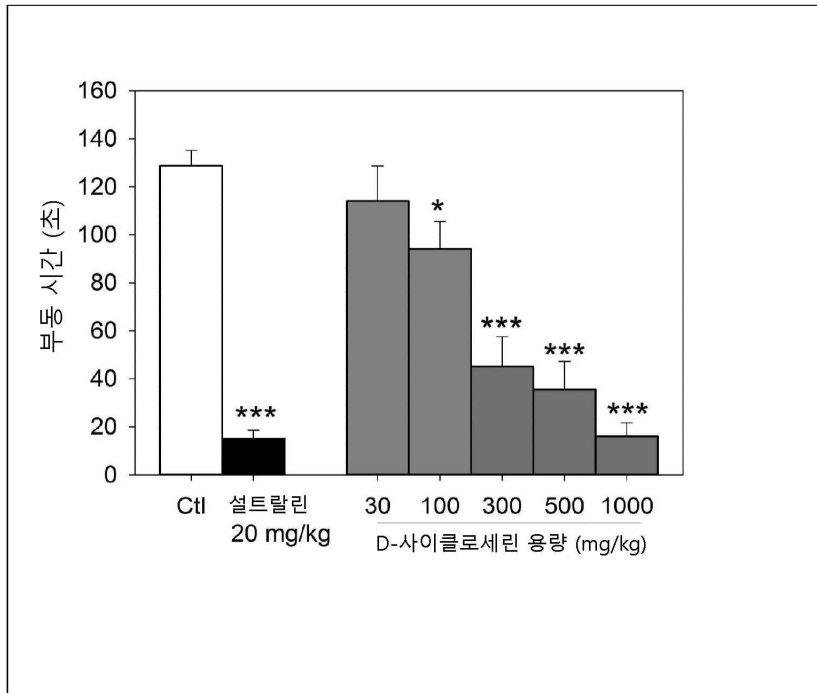
[0215] ● 파록세틴 (5 mg/kg);

[0216] ● 미르타자핀 (5.5 mg/kg);

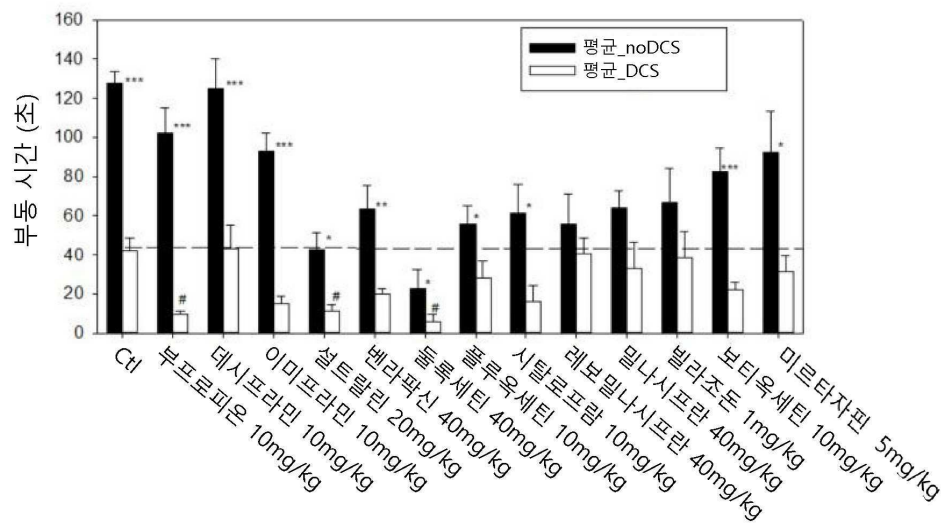
- [0217] ● D-사이클로세린 (30 mg/kg);
- [0218] ● D-사이클로세린 (300 mg/kg); 및
- [0219] ● D-사이클로세린 (300 mg/kg) + (미르타자핀 5.5 mg/kg).
- [0220] 본 연구의 결과를 도 3에 제시한다. 일원 ANOVA는 유의한 치료 효과를 밝혀냈다. 사후 비교(Post-hoc comparison)는 파록세틴 (5 mg/kg) 및 미르타자핀 (5.5 mg/kg)이 비히클에 비해서, 묻힌 구슬의 수를 유의하게 감소시켰다는 것을 입증했다. D-사이클로세린의 각 용량 (30 mg/kg, 및 300 mg/kg)을 이용한 동물의 치료는 이러한 측정에 영향을 미치지 않았다. D-사이클로세린 (300 mg/kg)과 미르타자핀 (5.5 mg/kg)의 병용은 비히클 및 미르타자핀 (5.5 mg/kg) 단독에 비해, 묻힌 구슬의 수를 유의하게 감소시켰다.
- [0221] 이러한 발견은 불안, OCD 및 PTSD에 관련된 행동에 대해서, 300 mg/kg 용량의 NMDAR 길항제에서 투여된 DCS와 항-우울제인 미르타자핀 사이의 유의한 예상 밖의 상승(synergy)을 입증하고, PTSD의 병용된 NMDAR 길항제와 항-우울제 치료를 제안한다.
- [0222] **[실시예 6: 구슬 묻기에 대한 미르타자핀의 R-이성질체 및 S-이성질체의 차등적 효과]**
- [0223] 미르타자핀은 별도의 R(-) 이성질체와 S(+) 이성질체의 라세미 혼합물이다. 추적 연구(follow-up study)는 두 이성질체의 상대적 효과를 독립적으로 평가했다. 방법은 실시예 3에서와 같다. 테스트 화합물은 다음과 같다:
- [0224] ● 5% PEG 200: 5% Tween 80: 90% 염수 (PTS)를 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함;
- [0225] ● 파록세틴 (5 mg/kg)을 염수 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함;
- [0226] ● D-사이클로세린 (*Sigma*, DSC; 300 mg/kg)을 5% PEG 200: 5% Tween 80: 90% 염수 (PTS) 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함;
- [0227] ● 미르타자핀 (*Sigma*, 1, 2.5, 5.0, 및 10 mg/kg)을 5% PEG 200: 5% Tween 80: 90% 염수 (PTS) 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함;
- [0228] ● S-미르타자핀 (*TRC*, 1, 2.5, 5.0, 및 10 mg/kg)을 5% PEG 200: 5% Tween 80: 90% 염수 (PTS) 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함; 및
- [0229] ● R-미르타자핀 (*TRC*, 1, 2.5, 5.0, 및 10 mg/kg)을 5% PEG 200: 5% Tween 80: 90% 염수 (PTS) 중에 용해시켰고, 10 ml/kg의 용량 부피로 테스트 30분 전에 IP 투여함.
- [0230] 구슬 묻기 행동에 대한 파록세틴, 미르타자핀, S-미르타자핀, R-미르타자핀 및 D-사이클로세린의 효과는 도 4에 제시된다. 일원 ANOVA는 유의한 치료 효과를 밝혀냈다. 사후 비교는 파록세틴 (5 mg/kg), 미르타자핀 (1, 2.5, 5, 및 10 mg/kg), S-미르타자핀 (1, 2.5, 5, 10 mg/kg) 및 R-미르타자핀 (10 mg/kg)이 비히클에 비해서, 묻힌 구슬의 수를 유의하게 감소시켰다는 것을 입증했다. R-미르타자핀 (1, 2.5, 및 5 mg/kg)은 이 측정에 영향을 미치지 않았다. S-미르타자핀의 효과는 라세미 미르타자핀보다 유의하게 더 강인(robust)했고, 반면에 R-미르타자핀의 효과는 덜 강인했는데 (도 2), 이는 OCD 및 PTSD를 비롯한 불안-관련 질환의 치료에 있어, 라세미체에 대한 S-이성질체의 우수성을 나타낸다.
- [0231] 3개의 미르타자핀 제형 (라세미체, R-, S-) 전체에서, DCS 치료의 매우 유의한 주요 효과 ($F=27.2$, $df=1,54$, $p<0.001$)는 존재했는데, 이는 이전의 발견을 지지한다. 미르타자핀 (2.5 mg/kg) + DSC (300 mg/kg) 병용은 미르타자핀 (2.5 mg/kg) 단독에 비해, 묻힌 구슬의 수를 유의하게 감소시켰다 ($p<0.01$). 추가로, R-미르타자핀 (2.5 mg/kg) + DSC (300 mg/kg)의 병용은 R-미르타자핀 (2.5 mg/kg) + PTS 비히클의 병용에 비해서, 묻힌 구슬의 수를 유의하게 감소시켰다($p<0.01$). S-미르타자핀이 존재하는 경우에, DCS가 존재하지 않는 경우 및 존재하는 경우 모두에서 바닥 수준 효과(floor level effect)가 관찰되었으므로, 수행될 수 있는 비교는 없었다.
- [0232] 개시된 발명의 원리가 적용될 수 있는 많은 가능한 양태를 고려하여, 도시된 양태가 본 발명의 단지 바람직한 예시라는 것을 인식해야 하고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 받아들여서는 안된다. 그 보다, 본 발명의 범위는 아래의 청구범위에 의해서 정의된다. 그러므로, 이들 청구범위의 범위 및 사상 내에서 비롯된 모든 것을 본 발명으로서 청구한다.

도면

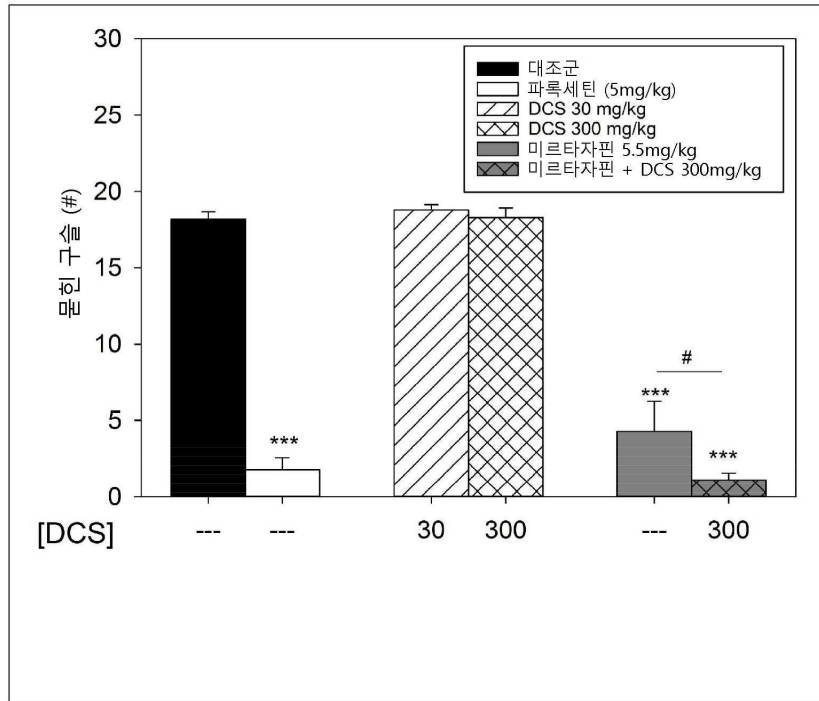
도면1



도면2



도면3



도면4

