

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

**(51) Int. Cl.<sup>7</sup>**  
A61K 31/565

**(11) 공개번호** 특2001-0043630  
**(43) 공개일자** 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7012796		
(22) 출원일자	2000년11월15일		
번역문제출일자	2000년11월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/20908	(87) 국제공개번호	WO 1999/59596
(86) 국제출원출원일자	1998년10월05일	(87) 국제공개일자	1999년11월25일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허	부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쓰	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 형가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지ки스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 그레나다 가나 감비아 크로아티아 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 짐바브웨	
(30) 우선권주장	60/085,703 1998년05월15일 미국(US)		
(71) 출원인	더 보드 오브 트러스티스 오브 더 리랜드 스탠포드 쥬니어 유니버시티		
(72) 발명자	미국 94304-1850 캘리포니아주 스탠포드 팔로 alto 슈트 350 웨일즈로드 900 샤츠버그, 알란, 애프.		
(74) 대리인	미국94024캘리포니아주로스알토스10380웨스트로울라드라이브 벨라노프, 죠셉, 케이. 미국94062캘리포니아주우드사이드1사우스게이트드라이브 장수길, 김영		

**심사청구 : 없음**

**(54) 치매의 치료를 위한 글루코코티코이드 수용체 길항제**

**요약**

본 발명은 일반적으로 정신 의학 분야에 속한다. 특히, 본 발명은 코티솔이 그 수용체에 결합하는 것을 억제하는 시약을 치매 치료 방법에 사용할 수 있다는 사실의 발견에 관한 것이다. 강력한 글루코코티코이드 수용체 길항제인 미페프리스톤을 이를 방법에 사용할 수 있다. 본 발명은 또한 글루코코티코이드 수용체 길항제, 및 글루코코티코이드 수용체 길항제의 지시문, 복용량 및 투여 스케줄을 교시하는 지시물을 포함하는, 인간의 치매 치료용 키트를 제공한다.

**색인어**

코티솔, 글루코코티코이드, 치매, 미페프리스톤, 수용체, 길항제, 글루코코티코이드 수용체 길항제

**명세서**

<관련 출원의 교차 참조문현>

본 출원은 1998년 5월 15일에 출원된 미합중국 가출원 일련번호 제60/085,703호의 PCT 출원이다. 상기 출원은 그 전체로서 그리고 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로서 명백히 포함되었다.

## 기술분야

본 발명은 일반적으로 정신 의학 분야에 속한다. 특히, 본 발명은 코티솔이 그 수용체에 결합하는 것을 억제하는 시약을 치매의 치료 방법에 사용할 수 있다는 사실의 발견에 관한 것이다.

## 배경기술

치매란 사고 및 기억 능력을 상실하는 것이다. 이 증상은 수천명의 사람들, 특히 고령의 사람들을 괴롭히고 있으며, 현 세대에 있어 더욱 흔해지고 있다. 전형적으로, 이러한 지각 능력 및 기억의 상실은 느리고 점진적이며 수개월 또는 수년이 걸린다. 근래까지도, 이 과정을 정지시키거나 속도를 늦추거나 또는 역전시킬 수 있는 효과적인 치료법이 없다.

치매의 원인에 관해서는 의견이 분분하여 그 원인 및 치료 방법에 관한 수많은 상이하고 대조적인 이론들이 제안되었다. 치매는 흔히 알츠하이머 병 및 다경색 치매 또는 혈관 치매와 연관되어 있지만, 다양한 기타 증상에서도 나타난다. 일반적으로 의견이 일치되는 한 이론에서는, 뇌 뉴런의 사망 또는 손상은, 특히 해마의 경우, 치매를 유발한다. 치매는 또한 코티솔의 수준 증가와 연관되어 왔다. 이러한 고코티솔혈증이 뇌 손상이 원인인지 또는 그 결과인지에 관해 상반되는 증거가 있다. 예를 들어, 쿠싱 증후군과 같이 고코티솔혈증을 특징으로 하는 모든 증상들이 치매와 관련된 것은 아니다. 한 그룹에서는 뇌 손상이 코티솔 조절 시스템의 활성을 증가시켜 고코티솔혈증을 유발할 수 있다고 제안한다. 이들은 증가된 코티솔이 치매의 생물학적 표식이 될 수 있으며 치매의 진단에 있어 가치가 있을 수 있다고 제안한다. 이들은 또한, 이러한 활성화가 인식의 저하 그 자체와 일반적으로 관련되며 치매의 병인학과 관련된 것은 아니라고 제안한다 (마다(Maeda)의 문헌 [Neurobiol Aging 12:161-163 (1991)] 참조). 또 다른 이론에서는, 코티솔의 농도가 증가되면, 특히 해마의 경우, 복잡한 정보 및 기억의 처리 및 임시 저장에 중심이 되는 것으로 생각되는 뇌 구조에 신경독성이 있다고 제안한다 (사폴스키(Sapolsky)의 문헌 [Ann. NY Acad. Sci. 746: 294-304 (1994)] 및 실바(Silva)의 문헌 [Annu. Rev. Genet. 31: 527-546 (1997)] 참조). 해마 위축증은 장래의 알츠하이머 병의 전조라고 제안되어 왔다 (드 레옹(de Leon)의 문헌 [Int. Psychogeriatr. 9 Suppl 1: 183-190 (1997)] 참조).

또 하나의 다른 이론은 본 발명과 정반대이다. 우리는 코티솔의 활성을 (수용체 길항제를 사용하여) 억제하면 치매를 유발하는 뇌 손상을 방지할 것이라고 제안한다. 정반대로, 또 다른 이론에서는 치매를 유발하는 뇌 손상이 자가면역에서 볼 수 있는 바와 같이 염증에 기인한다고 제안한다. 이에 근거를 두어, 상기 타 이론에서는 알츠하이머 병이 병리학적 뇌 조직에 대향하는 자가면역 반응이라고 제안한다 (예. 이영양증 신경돌기류 포함하는 노인성 반점, 타우 단백질 및 응집된 베타 아밀로이드 축적물; 가시오로브스키(Gasiorowski)의 문헌 [Med. Hypotheses 49: 319-326 (1997)] 및 헐(Hull)의 문헌 [Neurobiol. Aging. 17:795-800 (1996)] 참조). 따라서, 알츠하이머 병은 그것이 염증에 의해 매개되는 신경변성 질환이라는 전제 하에, 합성 코티솔에 의한 면역억제에 의해 치료되고 있다. 진행중인 임상 연구는 합성 코티솔 (아고니스트)인 프레드니손을 사용하고 있다 (아이센(Aisen)의 문헌 [Drugs Aging 12:1-6 (1998)], [Gerontology 43:143-149 (1997)] 및 [Mol. Chem. Neuropathol. 28:83-88 (1996)] 참조). 기타 항 염증성 약물 (예. 히드록시클로로퀸 및 콜치신) 또한 알츠하이머 병의 치료를 위한 임상 시도를 진행 중이다 (상기 아이센의 1998년 문헌 참조).

당 분야의 혼동에 더하여, 치매 및 알츠하이머 병에 관한 수 가지 추가적인 이론 및 치료 방법들이 연구 중이다. 흑자는 기억 유도 신경전달물질(전뇌 콜린작동성 뉴런)을 생산하는 세포의 죽음에 의해 치매가 일어난다고 믿는다. 따라서, 알츠하이머 병은 기억력을 향상시키기 위한 노력으로 콜린작동성 아고니스트를 사용하여 또한 치료되고 있다 (아스타나(Asthana)의 문헌 [Clin. Pharmacol. Ther. 60:76-282 (1996)] 참조). 또 다른 그룹은 기억 유도 뉴런의 성장을 촉진시키기 위한 에스트로겐의 사용을 제안한다. 치매를 치료하기 위한 또 다른 이론은 비타민 E (알파-토코페롤)의 사용을 제안하며, 이는 이것이 신경 세포의 죽음을 늦추기 때문이다. 신경 성장 인자도 동일한 이유로 제안되어 왔다. 칼슘 차단제 (예. 니모디핀) 또한, 세포내 유리 칼슘의 증가의 차단이 뉴런 사망의 과정을 지체시키고 병의 진행 속도를 늦출 수 있다는 것을 근거로 하여 알츠하이머 병의 치료제로서 가치가 평가되어 왔다 (브로더티(Brodaty)의 문헌 [Med. J. Aust. 167:447-449 (1997)] 참조).

따라서, 최근까지 치매의 병인 또는 치료에 관해 의견이 일치되지 못한 것은 분명하다. 본 발명 이전에, 치매를 치료하거나 또는 알츠하이머 병 또는 다경색 치매와 같은 질병에 있어서 인식 감퇴의 속도를 늦추기 위한 효과적인 치료방법은 없었다. 따라서, 치매의 효과적이고도 안전한 치료법, 특히 인식 감퇴의 속도 및 심각도를 감소시킬 수 있는 치료법이 대단히 요구되고 있다. 본 발명은 이를 및 기타 요구를 만족시킨다.

### <발명의 요약>

본 발명은 치매를 치료하는 데에 효과적인 글루코코티코이드 수용체 길항제 일정량을 투여함으로써 치매의 증후를 갖는 것으로 진단된 개체에서 치매를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시태양에서, 폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험(Folstein Mini Mental Status Exam.)에서 개체가 30점 미만일 때 글루코코티코이드 수용체 길항제를 투여한다. 다른 실시태양에서, 개체가 폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험에서 약 21 내지 29점 사이의 점수에 의해 나타나는, 알츠하이머 병의 초기 단계로 진단될 때 글루코코티코이드 수용체 길항제를 투여한다. 치매는, 알츠하이머 병 및 다경색 치매로 이루어진 군으로부터 선택된 증상과 연관될 수 있다. 치매는 알츠하이머 병과 관련될 수 있으며, 이 때 치매는 아포리포단백질 E4 대립 유전자의 부재 또는 아포리포단백질 E4의 발현의 결여를 수반한다.

일 실시태양에서, 본 발명의 치매 치료 방법은 스테로이드 골격의 11-베타 위치에 하나 이상의 페닐 함유 부분을 가지는 스테로이드 골격을 포함하는 글루코코티코이드 수용체 길항제를 사용한다. 스테로이드 골격의 11-베타 위치의 페닐 함유 부분은 디메틸아미노페닐 부분일 수 있다. 다른 실시태양에서, 글루코코티코이드 수용체 길항제는 미페프리스톤을 포함하거나, 또는 RU009 및 RU044로 구성된 군으로부터 선택된

다.

다른 실시태양에서, 글루코코티코이드 수용체 길항제는 1일당 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 20 mg 사이, 1일당 체중 1 kg당 약 1 내지 약 10 mg 사이, 또는 1일당 체중 1 kg당 약 1 내지 약 4 mg 사이의 일일 량으로 투여된다. 투여는 1일 1회일 수 있다. 다른 실시태양에서, 글루코코티코이드 수용체 길항제 투여방식은 경구, 또는 경피 적용, 연무 혼탁액, 또는 에어로졸 분무에 의해서이다.

본 발명은 또한, 글루코코티코이드 수용체 길항제, 및 글루코코티코이드 수용체 길항제 투여에 관한 지시문, 용량 및 스케줄을 지시하는 지시물을 포함하는, 인간의 치매 치료를 위한 키트를 제공한다. 다른 실시태양에서, 지시물은 글루코코티코이드 수용체 길항제를 1일에 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 20 mg, 1일에 체중 1 kg당 약 1 내지 약 10 mg, 또는 1일에 체중 1 kg당 약 1 내지 약 4 mg의 일일량으로 투여할 수 있음을 지시한다. 지시물은 코티콜이 치매 환자에 있어 인식 감퇴의 속도에 기여함, 및 글루코코티코이드 수용체 길항제를 사용하여 치매를 치료할 수 있음을 지시할 수 있다. 키트의 지시물은 추가로, 아포리포프로토인 E4 대립유전자를 가지지 않는 환자의 알츠하이머 병의 초기단계의 치료를 위해 글루코코티코이드 수용체 길항제를 사용할 수 있음을 지시할 수 있다. 일 실시태양에서, 키트 중의 글루코코티코이드 수용체 길항제는 미페프리스톤이다. 미페프리스톤은 정제 형태일 수 있다.

본 명세서의 나머지 부분, 도면 및 특허청구범위를 참조하여 본 발명의 성질 및 장점을 추가적으로 이해할 수 있다.

본 명세서에 인용된 모든 문헌, 특히 및 특허 출원들은 모든 목적을 위해 참고로써 명백히 포함되었다.

#### < 정의 >

"치료"라는 용어는, 중단; 소강; 징후의 감소 또는 상해, 병리 또는 증상을 환자가 좀 더 참을 만하게 함; 퇴보 또는 감퇴의 속도의 완화; 퇴보의 최종점을 덜 쇠약하게 함; 환자의 신체적 또는 정신적 복지의 개선; 또는, 특정 경우, 치매의 시작의 방지;와 같은 임의의 객관적 또는 주관적 변수를 포함하여, 상해, 병리 또는 증상의 치료 또는 개선에 있어서의 임의의 성공 표지를 일컫는다. 징후의 치료 또는 개선은 신체 검사 및(또는) 정신 평가의 결과를 포함하여 객관적 또는 주관적 변수를 근거로 할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 인식 감퇴의 속도 또는 정도를 낮춤으로써 환자의 치매를 성공적으로 치료한다.

"코티솔"이라는 용어는, 히드로코티손이라고도 불리우는 일족의 조성물, 및 그 임의의 합성 또는 천연 유사체를 일컫는다.

"치매"라는 용어는, 미국 정신병 협회(American Psychiatric Association)가 정의한 바와 같이, 가장 광범위한 의미로 정신병 증상을 일컫는다 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 제4판, 워싱턴 디.씨. (1994); "DSM-IV"). DSM-IV는 "치매"를 기억의 손상을 포함하는 다수의 인식 결핍을 특징으로 하는 것으로 정의하며 추정되는 병인에 따라 다양한 치매를 열거한다. DSM-IV는 치매, 및 알츠하이머 병 및 다경색 치매를 포함하는 관련 정신병의 진단, 분류화 및 치료에 대한 일반적으로 수용되는 기준을 후술하는 바와 같이 기술한다.

"알츠하이머 병의 초기 단계"라는 용어는, 폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험에서 약 21 내지 29 사이의 시험 점수로 객관적으로 측정될 수 있는, 알츠하이머 병의 초기 단계를 일컫는다.

"폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험"이라는 용어는, 폴스타인 저, 1975년 문헌 ["Mini-mental state"]. 임상 의학자를 위한, 환자의 인식 상태의 등급을 결정하는 객관적이고 실용적인 방법.: J. Psychiatr. Res. 12:189-198]에 기술된, 미니 멘탈 스테이터스 시험 (MMSE)을 일컫는다. MMSE는 치매의 치료 또는 개선, 즉, 중단, 소강, 증후의 감소, 퇴보 또는 감퇴의 속도의 완화, 발병의 자연 또는 방지, 또는 환자의 인식 안녕의 향상을 객관적으로 평가하는 데 사용될 수 있는 많은 시험 중 하나이다.

"글루코코티코이드 수용체 길항제"라는 용어는, 코티솔 또는 합성 또는 천연의 코티솔 유사체와 같이, 글루코코티코이드 수용체(GR) 길항제가 GR에 결합하는 것을 부분적으로 또는 완전히 억제(길항)하는 임의의 조성물 또는 화합물을 일컫는다. "글루코코티코이드 수용체 길항제"는 또한, GR의 아고니스트에의 결합과 관련된 임의의 생물학적 응답을 억제하는 임의의 조성물 또는 화합물을 일컫는다.

"글루코코티코이드 수용체"("GR")라는 용어는, 코티솔 수용체라고도 불리우는 일족의 세포내 수용체를 일컬으며, 이는 코티솔 및(또는) 코티솔 유사체에 특이적으로 결합한다. 이 용어는 GR의 이형체, 재조합 GR 및 돌연변이 GR을 포함한다.

"미페프리스톤"이라는 용어는, RU486 또는 RU38.486 또는 17-베타-히드록시-11-베타-(4-디메틸-아미노페닐)-17-알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온) 또는 11-베타-(4-디메틸아미노페닐)-17-베타-히드록시-17-알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온이라고도 불리우는 일족의 조성물, 또는 그 유사체를 일컬으며, 이는 전형적으로 높은 친화도로 GR에 결합하고, 임의의 코티솔 또는 코티솔 유사체의 GR 수용체에의 결합에 의해 개시/매개되는 생물학적 효과를 억제한다. RU-486의 화학 명칭은 다양하며, 예를 들어 RU486은 11B-[p-(디메틸아미노)페닐]-17B-히드록시-17-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온, 11B-(4-디메틸-아미노페닐)-17B-히드록시-17A-(프로프-1-이닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온, 17B-히드록시-11B-(4-디메틸아미노페닐)-17A-(프로피닐-1)-에스트라-4,9-디엔-3-온, 17B-히드록시-11B-(4-디메틸아미노페닐)-17A-(프로피닐-1)-E, (11B, 17B)-11-[4-디메틸아미노]-페닐]-17-히드록시-17-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 및 11B-[4-(N,N-디메틸아미노)페닐]-17A-(프로프-1-이닐)-D-4,9-에스트라디엔-17B-올-3-온,이라고도 불리운다.

#### 발명의 상세한 설명

본 발명은 아고니스트에 의해 정유된 글루코코티코이드 수용체(GR)에 의해 야기되는 생물학적 응답을 억제할 수 있는 시약이 치매 치료에 효과적이라는 놀라운 발견에 관한 것이다. 치매 치료에 있어, 특히 알츠하이머 타입 및 다경색 치매의 1차 퇴보성 치매의 경우, 본 발명의 방법은 인식 감퇴의 속도 또는 정도

를 늦출 수 있다. 일 실시태양에서, 본 발명의 방법은 GR 길항제로서 작용하여 코티솔과 GR의 상호작용을 차단하는 시약을 사용하여 치매를 치료하거나 개선시킨다. 본 발명의 방법은 정상 또는 증가된 수준의 코티솔 또는 기타 천연 또는 합성 글루코코티코이드로 치매로 고생하는 환자의 인식 감퇴의 속도를 늦추는 데 효과적이다.

코티솔은 스테로이드이며 세포내, 글루코코티코이드 수용체(GR)에 결합함으로써 작용한다. 고코티솔혈증에 의해 야기되는 병리학 또는 기능장애를 포함하여 코티솔의 생물학적 효과는 수용체 길항제를 사용하여 GR 수준에서 조절 및 제어할 수 있다. 몇몇 상이한 부류의 시약이 GR 길항제로서 작용, 즉 GR-아고니스트 결합(천연 아고니스트는 코티솔임)의 생리학적 효과를 차단할 수 있다. 이들 길항제는 GR에 결합함으로써 아고니스트가 GR에 효과적으로 결합하고(하거나) GR을 활성화시키는 능력을 차단하는 조성물을 포함한다. 일족의 공지된 GR 길항제인 미페프리스톤 및 관련 화합물은 인간에 있어 효과적이고 강력한 항-글루코코티코이드 시약이다 (베르타나(Bertagna)의 문헌 [J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25 (1984)] 참조).

미페프리스톤은 높은 친화도로 GR과 결합하며, 분리 상수 K는  $10^{-9}$  M 이하이다 (케이드폰드(Cadepend)의 문헌 [Annu. Rev. Med. 48:129 (1997)] 참조). 따라서, 본 발명의 일 실시태양에서, 미페프리스톤 및 관련 화합물들은 치매의 치료에 사용된다.

치매는 기억 및 인식의 손상을 포함하는 정신적 또는 심리적 결핍으로서 입증될 수 있다. 따라서, 치매를 진단하고 치료의 성공(즉, 본 발명의 방법에 의한 치매 치료의 성공 및 정도)를 평가하는 다양한 방법을 사용할 수 있으며, 몇몇 예를 후술하였다. 이들 방법은 후술된 객관적 시험에 더하여, 고전적이고 주관적인 심리학적 평가법도 포함할 수 있다.

치매는 물리적 또는 구조적 변화에 의해 입증될 수도 있다. 따라서, 주관적 및 객관적 기억 및 인식 시험에 더하여, 다양한 실험실 과정을 사용할 수 있다. 이들은 혈액 또는 조직 분석 및 뇌 기능 및 구조 분석을 포함한다. 이들을 사용하여 치매를 진단하고 본 발명의 방법의 유효성을 평가할 수 있다. 물리적 변수를 평가하는 몇몇 예시적인 방법을 후술한다.

본 발명의 방법이 아고니스트가 결합된 GR의 생물학적 효과를 억제하는 임의의 수단의 사용을 포함하므로, 치매 치료에 사용할 수 있는 예시적인 화합물 및 조성을 또한 기술된다. 본 발명의 방법의 실시에 사용되기 위해 GR-아고니스트 상호작용에 의해 야기되는 생물학적 응답을 차단할 수 있는 추가의 화합물 및 조성을 확인하는 데 사용할 수 있는 일상적인 방법들 또한 기술한다. 본 발명은 제약으로서 이들 화합물 및 조성을 투여하는 것을 제공하므로, 본 발명의 방법을 실시하기 위한 GR 길항제 약물 섭생법 및 제형을 결정하는 상례적인 방법을 후술한다.

### 1. 치매를 포함하는 증상 및 질병의 진단 및 평가

치매는 전형적으로, 기억 손상을 포함하는 다수의 인식 결핍을 특징으로 한다. 치매는 증후군과 관련되거나, 또는 다양한 질병 과정의 요인일 수 있다. 치매의 시작, 치매의 다양한 형태 또는 정도를 진단하고 본 발명의 방법을 사용하여 치료의 성공을 평가하는 다양한 방법이 있다. 이들 방법은 알츠하이머 병 또는 다경색 치매와 같은, 만성 질환을 앓고 있는 환자의 인식 감퇴의 속도를 감소시키거나 저하시키는데 있어 본 발명의 방법의 유효성을 평가하는 데 특히 유용하다. 이들 방법은 기술된 다양한 실험실적 방법 외에 고전적인 심리적 평가를 포함한다. 이러한 방법들은 과학 및 특히 문헌들에 잘 기술되어 있으며, 몇몇 예시적인 방법들을 후술한다.

#### a. 치매의 평가 및 진단

인식 감퇴의 속도가 빠를 수 있고, 전형적으로 치매 과정은 역전되거나 정지될 수는 없고 단지 속도가 느려지거나 감소될 뿐이므로, 치매의 임의의 표시 또는 징후가 나타나자마자 본 발명의 방법을 적용하는 것이 중요하다. 예를 들어, 알츠하이머 병의 경우, 본 발명의 방법은 증상의 초기 단계에 실시하며, 가장 바람직하게는, 질병의 첫번째 신호에 실시한다. 이는 인식 감퇴의 속도가 비교적 빠른 초기 발병 알츠하이머 병의 경우에 특히 중요하다. 상해 또는 음독의 경우, 어느 정도의 치매가 후유증으로 발병할 수 있다고 타당하게 예상된다면, 본 발명의 방법을 예방적으로 사용할 수 있다. 본 발명의 방법이 예방적으로 적용될 수 있는 또 다른 시나리오는 환자가 뇌졸증(뇌경색) 및 동시 뇌성 죽상동맥경화증 또는 해마의 구조적 뇌손상을 가진다고 진단되는 경우이다.

본 발명의 방법으로 치료되는 치매는 상기 정의한 DSM-IV에서 광범위하게 기술된 대로, 광범위한 정신병 증상 및 징후를 포함한다. 실시자는 본 발명의 방법의 실시에 관한 지시로서 치매의 존재를 진단하는 임의의 세트의 규정 또는 실험적 기준을 사용할 수 있으나, 관련 징후 및 증상에 관한 몇몇 예시적인 진단 지침 및 예를 후술한다.

치매는, 개체가 치매에 걸려 있는지 또는 점진적인 인식 감퇴가 진행 중인지를 결정하는 주관적 진단 또는 객관적 시험 기준을 사용하여 형식적인 정신병 판단법으로 진단할 수 있다. 주관적 및 객관적 기준을 사용하여 특정 GR 길항제, 제약 조성을, 용량, 치료 스케줄 또는 식이요법의 성공 여부를 측정 및 평가할 수 있다. 치매 진단의 특징(징후) 및 기준은 예를 들어 상기 DSM-IV에 기술된다. 실시자는 본 발명의 방법을 실시하기 위해 임의의 기준 또는 방법을 사용하여 치매를 평가할 수 있으나, DSM-IV는 치매, 및 알츠하이머 병 및 다경색 치매를 포함한 관련 정신 질환을 진단, 분류 및 치료하기 위한 일반적으로 수용되는 표준을 기술한다. 본 발명의 방법에서 사용된 기준의 몇몇 예시적인 예를 후술한다.

DSM-IV에서는 치매는 알츠하이머 병 (알츠하이머 타입 치매), "혈관 치매" (다경색 치매로도 알려짐) 또는 "일반적인 의학 증상에 기인한 치매"(예. 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1) 병, 뇌 손상, 파킨슨 병 또는 헌팅تون 병)와 전형적으로 연관되어 있다고 한다 (이하 상술함). 치매는 또한 "물질-유도 지속 치매", 즉 약물의 남용, 투약 또는 독소 노출에 의한 치매, "다수 병인에 의한 치매" 또는 병인이 불명확한 경우 "달리 특정되지 않는 치매"일 수도 있다.

치매는, 심리학 또는 정신병 분야에서 잘 알려져 있고 수용되는 많은 객관적인 시험 또는 기준 중 임의의 것을 사용하여 진단 및 평가할 수 있다. 객관적인 시험을 사용하여 개인이 치매로 고생하는가를 결정할 수 있으며 특정 GR 길항제, 제약 제형, 용량, 치료 스케줄 또는 식이요법의 성공 여부를 측정 및 평가할

수 있다. 예를 들어, 인식 능력 및 기억력의 변화의 측정은 치매 환자의 진단 및 치료 평가에 도움이 된다. 업계에 공지된 임의의 시험을 사용할 수 있다.

한 가지 객관적인 시험방법은 폴스타인의 1975년 문헌 [“'Mini-mental state’]. 임상 의학자를 위한, 환자의 인식 상태의 등급을 결정하는 객관적이고 실용적인 방법.”: J. Psychiatr. Res. 12:189-198]에 기술된, 소위 미니 멘탈 스테이트 시험(MMSE)이다. MMSE는 포괄적인 지적 퇴화의 존재 여부를 평가한다. 또한 폴스타인의 1997년 저서 [“치매의 시차 진단. 임상 과정”. Psychiatr Clin North Am. 20:45-57]도 참고할 수 있다. MMSE는 치매의 시작 및 알츠하이머 병 및 다경색 치매에서 볼 수 있는 바와 같은 포괄적인 지적 퇴화의 존재를 평가할 수 있는, 오랜 동안 인정되어 온 방법이다. 예를 들어 카우퍼(Kaufer)의 1998년 문헌 [J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 10:55-63], 베커(Becker)의 1998년 문헌 [Alzheimer Dis Assoc Disord. 12:54-57], 엘리스(Ellis)의 1998년 문헌 [Arch. Neurol. 55:360-365], 마그니(Magni)의 1996년 문헌 [Int. Psychogeriatr. 8:127-134], 몬슈(Monsch)의 1995년 문헌 [Acta Neurol. Scand. 92:145-150]을 참조할 수 있다. MMSE는 1부터 30까지 점수가 매겨진다. MMSE는 예를 들어 소위 IQ 시험처럼 기본적인 인지 잠재성을 평가하지 않는다. 대신, 지적 기능을 시험한다. “정상적인” 지적 능력을 가진 사람은 MMSE 객관식 시험에서 “30”점을 맞을 것이다 (그러나, MMSE에서 30점을 맞은 사람도 IQ 시험에서는 “정상”보다 훨씬 낮은 점수를 맞을 수도 있다). 따라서, 30점 미만의 점수는 지적 능력의 상당량의 손실, 치매의 중대한 징후를 나타낸다 (하기 DSM-IV 진단 표준 참조). 따라서, 본 발명의 방법은 개체가 MMSE에서 30점 미만을 기록할 때 적절하게 투여된다. 상기한 바와 같이, 본 발명의 방법의 투여는 MMSE에서의 30점 미만의 점수와 같은 치매의 최초 표시 (또는 임의의 객관적 또는 주관적 기준을 사용하여 질병의 최초 지시 또는 최초 표시) 때 중요하다. 또 다른 실시태양에서, 개체가 MMSE 상에서 약 21 내지 29 사이의 점수로 나타나듯 알츠하이머 병의 초기 단계로 진단될 때, 본 발명의 방법을 알츠하이머 병의 초기 단계에 적용한다.

인식 능력을 평가하는 또 다른 방법은 알츠하이머 병 평가 척도(ADAS-Cog) 또는 표준화된 알츠하이머 병 평가 척도(SADAS)라 불리우는 변화형이다. 이는 알츠하이머 병 및 인식 감퇴를 특징으로 하는 관련 질병의 임상 약물 시도에서 유효성 평가로서 흔히 사용된다. SADAS 및 ADAS-Cog는 알츠하이머 병을 진단하기 위해 고안된 것이 아니며, 치매의 징후를 특성화하는 데 유용하고 치매 진행에 대해 비교적 민감한 척도이다. 예를 들어, 도라이스워미(Doraiswamy)의 1997년 논문 [Neurology 48:1511-1517] 및 스탠디쉬(Standish)의 1996년 논문 [J. Am. Geriatr. Soc. 44:712-716]을 참조할 수 있다.

인식 감퇴의 존재 및 정도의 평가는 주관적 진단 및 객관적 시험의 조합을 이용할 수 있다. 예를 들어, 한 연구에서, 알츠하이머 병 평가 척도-인식 요소(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Component), 임상의학자 면담에 기초한 인상(Clinician Interview Based Impression), 미니-멘탈 스테이트 시험(Mini-Mental State Examination) 및 변화의 보호자 등급의 임상 포괄 인상(Caregiver-rated Clinical Global Impression of Change)을 사용하여 알츠하이머 병 환자의 치매의 정도를 측정하였다 (팔로우(Farlow)의 1998년 논문 [Neurology 50:669-677] 참조). 다른 연구에서는 고양된 신호 회상(Enhanced Cued Recall), 임시적 배향(Temporal Orientation), 언어 유창성(Verbal Fluency) 및 시계 그림(Clock Drawing) 시험을 사용하여 알츠하이머 병 가능성 있는 환자들 및 건강한 제어 대상들 사이를 구분하였다 (솔로몬(Solomon)의 1998년 논문 [Arch Neurol. 55:349-355] 참조). 정신착란 등급 척도(Delirium Rating Scale; DRS) 또는 반가운 치매 척도(Blessed Dementia Scale)와 같은 기타 시험도 사용할 수 있다 (락우드(Rockwood)의 1996년 논문 [J. Am. Geriatr. Soc. 44:839-842] 참조).

다경색증 관련 치매를 앓고 있는 것으로 의심되는 환자를 평가할 때, 예를 들어 기능 평가(예. 기능 독립성 측정, 바텔 인덱스, 란킨 기능 척도), 신경 평가(예. 카나다 신경학 척도, 국립 건강 출중 척도 기관), 물리적 평가(예. 모터 회복 단계, 임상 결과 변수 척도) 및 인식 평가(예. 출중 유닛 정신 상태 시험, 미니 멘탈 스테이트 시험, 라벤 매트릭스, 보스턴 작명 시험)를 포함하는 여러 시험의 조합이 주어질 수 있다 (하젝(Hajek)의 1997년 논문 [Arch. Phys. Med. Rehabil. 78:1331-1337] 및 와일러(Wyller)의 1997년 논문 [Clin. Rehabil. 11:139-145] 참조).

물리적 및 조직 구조 및 기능 시험 또한 상기한 주관적 진단 기준 및 객관적 시험에 부속하여 사용할 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머 병 또는 다경색증에 걸렸거나 걸렸을 거라고 의심되는 환자의 뇌 혈류역학을 본 발명의 방법과 함께 행할 수 있다. 예를 들어, 동적 감수성 대조 (DSC) MRI, 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 또는 단일 광자 방출 전산화 단층 촬영 (SPECT)에 의해 국소 뇌 혈액 부피를 측정할 수 있다 (예. 마스(Mass)의 1997년 논문 [J. Magn. Reson. Imaging 7:215-219] 및 자거스트(Jagust)의 1996년 논문 [J. Neuroimaging 6:156-160] 참조).

#### b. 알츠하이머 태입 치매의 진단 및 평가

알츠하이머 병과 관련된 치매를 본 발명의 방법으로 치료한다. 상기한 바와 같이, 초기 진단 및 치료가 중요하며, 이는 알츠하이머 태입의 치매는 정지되거나 역전될 수 없으며 특히 조기 발병 알츠하이머 병의 경우 빠르게 진행될 수 있기 때문이다.

알츠하이머 병은 가족성 및 비가족성 형태, 및 조기 발병 및 돌발적 형태로 세부분류되어왔다. 조기 발병 형태도 아포리포단백질 E e4 대립유전자의 존재 또는 부재에 따라 두 개의 서브타입을 갖는다고 제안되어 왔다 (브론조바(Bronzova)의 1996년 문헌 [J. Neurol. 243:465-468] 참조). 그러나, 본 발명에 따른 방법을 실시하기 위해 환자가 어떠한 형태의 알츠하이머 병을 가질 수 있는지 또는 가져서는 안되는지를 확인하는 것은 중요하지 않다. 전형적으로 치매인 병의 최초 신호의 조기 발견이 본 발명의 방법에 따른 치료를 가급적 빨리 시작할 수 있게 하는 중요 변수이다. 알츠하이머 병 발병의 조기 진단 또는 예견에 있어 치매 이외의 다른 기준도 사용할 수 있다고 제안되어 왔다 (오옴(Ohm)의 1997년 문헌 [Mol. Psychiatry 2:21-25] 참조). 따라서 본 발명의 방법을 사용하여 개체를 치료하는 것이 적합한지를 결정하기 위해 당업자는 임의의 물리적, 실험적 또는 유전적 변수를 사용할 수 있다. 치매의 조기 진단 및 조기 치료는 인식 감퇴의 속도 및 정도를 상당히 감소시킬 것이며 환자의 건강 및 복지를 증진시킬 것이다.

치매에서와 같이, 알츠하이머 병은 주관적 진단 또는 객관적 시험의 도움으로 진단 가능하다. 기타 물리

적 또는 유전적 기준을 사용하여 진단 및 예후에 도움을 줄 수도 있다 (부속적 실험실 시험이 하기 논의됨). 예를 들어, 조기 발병 가족성 알츠하이머 병을 진단하기 위한 현재 후보 마커로는 프레세닐린 1, 프레세닐린 2 및 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 유전자에서의 돌연변이가 포함된다. 이들 돌연변이를 가진 개체는 전형적으로 혈청 중의 증가된 아밀로이드 Abeta42 펩티드 농도 및 뇌척수액 중의 감소된 APP 농도를 갖는다. 후-발병 및 돌발적 알츠하이머 병에 있어, 이들 측정은 유용하지 않으나 아포리포단백질 E e4 대립유전자의 검출은 임상 진단에 확신을 더할 수 있다. 돌발적 알츠하이머 병에 대한 기타 제안된 분자 및 생화학 마커 중에, 낮은 농도의 Abeta42 및 높은 농도의 타우를 나타내는 뇌척수액 분석방법이 유용한 바이오마커에 대한 표준을 가장 가깝게 만족시킨다 (문헌[Neurobiol Aging (1998) Mar; 19(2):109-116] 참조).

DSM-IV에 의하면, 알츠하이머 타입의 치매에 대한 진단 표준으로서 기억 손상 및 하나 이상의 하기 인식 침해 모두에 의해 입증되는 바와 같은 다종 인식 결핍의 발견을 포함된다고 한다: 실어증 (언어 장애); 실행증 (손상되지 않은 운동 기능에 불구하고 운동 활동을 할 수 있는 능력의 손상); 실인증 (손상되지 않은 감각 기능에 불구하고 사물을 인식 또는 확인하지 못함); 또는 행동 기능 장애 (즉, 계획, 조식화, 서열화, 추상화). 기억 손상은 해로운 정보를 배우거나 또는 전에 학습된 정보를 생각해내는 능력의 손상이다.

알츠하이머 타입의 치매의 발병은 전형적으로 점진적이다. 발병은 기억 손상 및 실어증, 실행증, 실인증 또는 행동기능 장애와 같은 계속되는 인식 감퇴를 포함하며, 그 각각은 상당한 사회적 또는 직업적 기능의 손상을 유발한다. 이전 수준의 기능으로부터의 상당한 감퇴 또한 존재해야 한다. 알츠하이머 병의 존재에 대한 직접적인 병리학적 증거를 얻기가 어렵기 때문에, 치매에 대한 다른 병인들이 배제되었을 때에만 진단이 가능하다. 구체적으로, 인식 결핍은 기억 또는 인식의 진행성 결핍을 야기하는 기타 종주 신경계 (CNS) 증상에 의한 것이 아니다. 이는 예를 들어 뇌혈관성 질환, 파킨슨 병, 헌팅تون 병, 경막하 혈종, 정상압 수두증 또는 뇌 종양을 포함할 수 있다. 알츠하이머 타입의 치매의 진단에 있어, 인식 결핍은 또한, 예를 들어 갑상선기능감퇴증, 비타민 B<sub>12</sub> 결핍증, HIV 감염, 신경매독, 과칼슘혈증, 니아신 결핍증 또는 염산 결핍증과 같은 치매를 유발하는 것으로 알려진 전신 증상에 의한 것이 아니다. 인식 결핍은 또한 예를 들어 알코올 또는 살충제와 같은 물질 또는 독소의 지속적인 영향에 의한 것도 아니다. 정신착란이 기존의 알츠하이머 타입의 치매 위에 종복될 수도 있으며, 이 경우 "정신착란과 함께" 서브타입으로 진단되어야 한다. 마지막으로, 인식 결핍은 다른 DSM-IV 축 I 질환 (예. "주요 우울성 질환" 또는 정신분열증)에 의해 더 잘 설명되지 않는다.

알츠하이머 환자에 있어 치매 외에, 정신병, 우울증, 불안증, 인격 변화 및 교감신경 변화를 포함하는 행동 변화 또한 흔히 관찰된다. 예를 들어 엥겔보르(Engelborghs)의 1997년 문헌[Acta Neurol Belg. 97:67-84], 커밍스(Cummings)의 1996년 논문[Neurology 47:876-883] 및 샘슨(Samson)의 1996년 논문[Eur. Neurol. 36:103-106]을 참조할 수 있다. 알츠하이머 병 환자에 있어 불안이 특히 흔하고 지속적이다 (드바난드(Devanand)의 1997년 문헌 [Arch. Gen. Psychiatry 54:257-263] 참조).

알츠하이머 타입의 치매는 전형적으로 관련 실험실 발견을 가진다. 대부분의 경우, 뇌 위축이 존재하며, 정상적인 노화 과정에 기대되는 것에 비해 피질구는 더 넓고 뇌실은 더 크다. 이는 전산화 단층 촬영 (CT), 자기 공명 영상(MRI), 동적 감수성 대조(DSC) MRI, 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 전산화 단층 촬영(SPECT)에 의해 결정할 수 있다. 현미경 검사는 대개, 노인성 반점, 신경원섬유 엉킴, 과립공포 변성, 뉴런 손실, 성상세포 신경교증식증 및 아밀로이드 맥관병증을 포함하는 조직병리학적 변화를 드러낸다. 류이 바디(Lewy body)가 피질 뉴런에서 때때로 관찰된다. 예를 들어 딕슨(Dickson)의 1996년 문헌[J. Neural Transm. Suppl. 47:31-46] 및 메가(Mega)의 1997년 문헌[Neuroimages 5:147-153]을 참조할 수 있다.

알츠하이머 타입의 치매는 전형적으로 연관된 물리적 검사 발견 및 일반적인 의학적 증상을 가진다. 질병의 첫 해에, 알츠하이머 타입의 치매는 운동 및 감각 신호와 거의 연관되지 않는다. 과정의 후기에서, 간대성근경련 및 보행 장해가 나타날 수 있다. 급발작은 이 질병에 걸린 개체의 약 10%에서 나타난다. 문화 및 연령 특성도 치매와 연관지을 수 있다. 알츠하이머 타입의 치매의 늦은 발병(65세 이후)이 조기 발병보다 훨씬 더 흔하다. 50세 이전에 발병하는 경우는 드물다. 이 질병은 남자에서보다 여자에서 약간 더 흔하다. 65세를 넘는 인구 중 2%와 4% 사이가 알츠하이머 타입의 치매를 갖는 것으로 판단된다. 상기 병의 보급은 연령 증가에 따라, 특히 75세 이후에 증가한다.

알츠하이머 타입의 치매의 과정은 서서히 진행하는 경향이 있으며, 상기한 MMSE와 같은 표준 평가 기구로 측정시 1년에 3 내지 4점씩 떨어진다. 그러나, 알츠하이머 타입의 치매는 정지시키거나 역전시킬 수 없기 때문에, 본 발병에 따른 방법에 의한 조기 진단 및 치료가 여전히 중요하다. 따라서 본 발병의 일 실시태양에서, 질병의 최초 신호, 예를 들어 MMSE 상의 개인 점수가 30점 미만일 때 글루코코티코이드 수용체 길항제를 투여한다. 또다른 실시태양에서, 환자가 MMSE 상에서 약 21 내지 29점 사이의 점수에 의해 나타나는 알츠하이머 병의 조기 단계에 있을 때 글루코코티코이드 수용체 길항제를 투여한다.

다양한 결핍 양상이 나타난다. 흔한 양상은 잠행성 발병으로서, 최근 기억에 대한 조기 결핍 및 이어 수년 후 실어증, 실행증 및 실인증이 수반된다. 특정 개체는 초기 단계에 인격 변화 및 증가된 감응성을 나타낼 수 있다. 질병의 후반 단계에서, 개체는 보행 및 운동 장해를 겪을 수 있으며, 결국 빙어리 및 취상(bedridden)이 된다. 정후의 발발로부터 사망에 이르기까지의 질병의 평균 지속 기간은 8 내지 10년이다.

일반적인 인구와 비교하여, "조기 발병하는" 알츠하이머 타입의 치매에 걸린 개체들과 1촌간인 생물학적 친척들은 이 병에 걸릴 가능성이 더욱 높다. 후기 발병의 경우에도 유전적 요소를 가질 수 있다. 특정 가족에서의 알츠하이머 타입 치매는 크로모좀 21, 14 및 19를 포함하여 몇몇 크로모좀과 연관되어 우성 형질로서 유전되는 것으로 나타났다. 그러나, 특정 유전적인 이상과 연관된 경우의 비율은 알려져있지 않다.

#### c. 다경색 치매의 진단 및 평가 (혈관 치매)

다경색 치매(빈혈성 혈관 치매 또는 혈관 치매라고도 불리움)와 연관된 치매를 본 발명에 의한 방법으로 치료한다. 혈관 치매는 알츠하이머 병 다음으로 두번째로 가장 흔한 치매원인이라고 생각된다 (로우에 (Lowe)의 1998년 문헌 [Brain Pathol. 8:403-408] 참조). 병인학적으로, 혈관 치매는 뇌동맥경화증과 관련된 것으로 추정된다 (레흐너(Lechner)의 1998년 문헌 [Neuroepidemiology 17: 10-13] 참조). 감별진단을 위해, 한 연구에서는 다경색 치매에 걸린 개체들과 알츠하이머 병에 걸린 개체들을 비교연구하고, 발견된 환자들을 연령, 치매의 심각도, 교육 기간 및 성별을 기준으로 짹지웠다. 다경색 치매 환자들은 알츠하이머 병 환자들에 비해 열등한 언어 유창성, 우수한 자유 회상, 더 적은 회상 교육 및 우수한 인지 기억을 갖는다 (라포세(Lafosse)의 1997년 문헌 [Neuropsychology 11:514-522] 참조). 다경색 치매 환자 및 알츠하이머 병 환자간의 또 다른 비교에서는, 1차 기억 및 2차 기억 상의 치매 연관성 결핍을 반영하는 변수에 있어서 그룹간의 차이를 발견하지 못했고, 얼굴 인식 및 사물 기억에서도 그룹간의 차이를 발견하지 못했으며, 단어 기억에 있어서는 알츠하이머 병 환자와 비교하여 다경색 치매 환자가 우수했다 (하씽(Hassing)의 1997년 문헌 [Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 8:376-383] 참조). 예를 들어 에르킨준티(Erkinjuntti)의 1997년 문헌 [Int. Psychogeriatr. 9 Suppl 1:51-58] 및 코노(Konno)의 1997년 문헌 [Drugs Aging 11:361-373]을 참조할 수 있다.

DSM-IV에서는 혈관 치매에 대한 진단 기준이 기억 손상 및 하나 이상의 인식 장애(실어증, 실행증, 실인증 포함) 또는 행동 기능 장애 모두에 의해 명시되는 다중 인식 장애의 발견을 포함한다고 언급하고 있다. 혈관 치매에서, 인식 결핍은 기억 손상 및 실어증, 실행증, 실인증 또는 행동 기능 장애 등으로서 각각은 사회적 또는 직업적 기능에 상당한 손상을 야기하고 이전 수준의 기능으로부터 상당한 감퇴를 나타낸다.

혈관 치매를 진단하기 위해, 치매에 병인학적으로 연관되었다고 판단되는 뇌혈관성 질환의 증거, 즉 병소 신경학 표시(focal neurological signs) 및 징후 또는 실험실 증거가 또한 있어야 한다. 병소 신경학 표시 및 징후로는 신근 죽저 응답, 가성구연수마비, 보행 이상, 심부 건반사의 과장 또는 단(extremity)의 허약 또는 뇌혈관성 질환을 나타내는 실험실적 증거가 포함된다. 두부의 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기 공명 영상(MRI), 동적 강수성 대조(DSC) MRI, 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영(SPECT)은 대뇌 피질 및 피질 하부 구조의 다중 혈관 병변을 입증할 수 있다. 징후가 섬망 동안에만 나타난다면 혈관 치매는 진단되지 않는다. 그러나, 섬망은 기존의 혈관 치매에 중복될 수 있으며, 이 경우 "섬망과 함께"라는 서브타입이 진단되어야 한다.

혈관 치매에서 CT, MRI, PET 등에 의해 검출되는 CNS 병변의 정도는 건강한 성인의 두뇌에서 발견되는 변화의 정도를 전형적으로 능가한다 (예. MRI 주사에서 나타나는 실주위 및 백질 과강도). 병변은 피질 하부 지역 및 핵을 포함하여 백질 및 회백질 구조 모두에서 종종 나타난다. 오래된 경색증의 증거(예. 병소 위축)를 찾을 수 있을 뿐 아니라 더욱 최근의 질병도 찾을 수 있다. EEG 검출은 뇌 중의 병소 병변을 반영할 수 있다. 또한, 관련 심장 및 전신성 혈관 증상의 실험실적 증거가 있을 수 있다 (예. ECG 이상, 신부전의 증거).

관련 물리적 검사의 발견 및 혈관 치매에 걸린 개체에서 발견되는 일반적인 의학적 증상은 통상의 신경학적 표시(예. 상기한 비정상 반사, 단의 허약, 보행 장애)를 포함한다. 오랜기간에 걸친 동맥성 고혈압증(예. 안저검사경 이상, 심장 확대), 판 심장병 (예. 비정상 심장 소리) 또는 대뇌 수복의 원인이 될 수 있는 두개외 판 병의 증거가 종종 있다. 단일 출중은 비교적 한정된 정신 상태 변화(예. 좌반구 손상 후의 실어증, 또는 후대뇌동맥의 분포에서 경색증으로부터의 건망성 장애)를 초래할 수 있으나, 일반적으로 혈관 치매는 일으키지 않으며, 이는 통상적으로 다른 시기에 다중 출중의 발생으로부터 전형적으로 일어난다.

혈관성 치매의 발병은 전형적으로 급작성이며, 이어 완만한 진행보다는 기능에 있어서의 갑작스런 변화를 특징으로하는 단계적이고 동요하는 과정이 뒤따른다. 그러나 과정은 고도로 변화 가능하며 잠행성 발병 및 점진적인 감소 또한 나타난다. 통상적으로 결핍의 양상은 "패취(patchy)"식이며, 뇌의 어느 부분이 파괴되었는가에 따른다. 특정 인식 기능은 조기에 영향받을 수 있는 반면, 다른 것은 비교적 손상되지 않고 남아있다.

#### d. 일반적인 의학적 증상에 기인한 치매의 진단 및 평가

인식 감퇴를 포함하는 변성 병리학과 연관된 치매를 본 발명에 따른 방법으로 치료한다. 본 발명은 어떠한 특정 작용기작에 의해서도 제한되지 않으나, 투여된 GR 길항제는 코티솔의 치매 유발 효과를 상쇄할 수 있다. 코티솔은, 예를 들어 알츠하이머 병, 다경색 치매, 전두측두 치매 또는 DSM-IV에 요약된 것과 같은 기타 증상, 독소 또는 상해로부터의 인식 감퇴를 겪고 있는 개체에서 지적 퇴화 및 인식 감퇴를 악화시키고 그 속도를 가속화시키는 것으로 추측되어 왔다. 코티솔 또는 기타 글루코코티코이드에 의해 영향받는 것처럼, 병에 걸렸거나 다친 뇌는 추가적인 상해, 질병 또는 독소의 영향을 받기 쉽다고 여겨진다. 이러한 경향이 있는 환자에 있어, "정상" 범위 내이라고 여겨지는 코티솔의 수준은 인식 감퇴의 속도를 가속화시키거나 악화시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은, 독소, 약물 부작용, 상해, 일반적인 의학 증상, 전두측두 치매 등에 의한 것들을 포함한 임의의 형태의 치매를 겪고 있거나 걸리기 쉬운 환자의 치매를 치료하는 것에 관한 것이다.

본 발명의 방법으로 치료되는 치매는, 상기한 바와 같이 DSM-IV에 기재되어 있는 일반적인 의학적 증상에 기인한 것을 포함하여 광범위한 정신 증상 및 장후를 포함한다. DSM-IV에 의하면 인식 결핍 및 기타 손상의 발견에 더하여, 역사, 신체적 검사 또는 실험실 발견으로부터 일반적인 의학적 증상이 병인학적으로 치매와 관련되어 있다는 증거가 있어야 한다. 그러한 일반적 의학 증상으로는 예를 들어, HIV-1에 의한 감염, 외상성 뇌손상, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 피크 병, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 뇌종양, 경막하 혈종, 갑상선기능감퇴증, 과칼슘혈증, 저혈당증과 같은 내분비성 증상, 티아민, 니아신 또는 비타민 B<sub>12</sub> 결핍증과 같은 영양 증상, 신경매독, 크립토콕쿠스증과 같은 감염, 신장 또는 간 기능 장애, 다발성 경화증 또는 드문 축적증과 같은 기타 신경학적 증상을 포함한다.

"피크병"은 비 알츠하이머 형태의 치매로 구성된 일군의 전두측두 치매(FTD)를 포함한다. 이는 무관심 및 무언증으로 이끄는 행동 및 인격 변화에 의해 임상적으로 특징지워진다. 하나의 장애는 뇌의 전두,

전방 측두 및 전방 두정엽의 진행성 위축증 및 몇 가지 유형의 기초 병리학과 연관되어 있다. 한 가지 유형(전두엽 변성)은 외부 피질 층의 미세공포 변성과 부드럽고 주로 유막하의 신경교증식증 및 신경 세포의 손실을 특징으로 한다. 다른 유형은 타우 및 유비퀴틴 양성 봉입체 및 알파베타-결정성-양성 공기 주입(ballooned) 뉴런의 존재를 특징으로 하는 뉴런 변성과 함께 피질간 조직 공동화 및 개화성 신경교증을 나타낸다. 그러한 변화는 "피크 타입 조직학"이라는 용어로 불려왔으며 근대 "피크 병"의 정의의 기본을 형성한다. 예를 들어, 만(Mann)의 1998년 문헌 [Brain Pathol. 8:325-338]을 참조할 수 있다.

치매는 약물치료의 부작용이든, 환경 중독이든 또는 물질 남용 때문이든, 물질 섭취에 의해 야기될 수도 있다. 이 형태의 치매는 DSM-IV에서 "물질-유도 지속성 치매"로서 분류된다. 이 형태의 치매는 알코올, 흡입제, 최면제 또는 불안제거약의 섭취와 관련하여 발생할 수 있다. 치매를 유발하는 것으로 보고된 약물로는 예를 들어 항경련제 및 초내의 메토트렉세이트를 포함한다 (페르난데스-보자스(Fernandez-Bouzas)의 1992년 문헌 [J. Neurosurg. Sci. 36:211-214] 참조). 치매를 유발한다고 보고된 독소로는 예를 들어 납, 수은, 일산화탄소, 유기인산염(예. 살충제) 및 공업용 용매를 포함한다 (예. 롤린(Lolin)의 1989년 문헌 [Hum Toxicol. 8:293-300] 참조).

## 2. 일반적인 실험 과정

다수의 일반적인 실험실 시험을 사용하여 치매 환자의 진단, 진행 및 예후를 보조할 수 있으며, 혈액 코티솔, 약물 대사, 뇌 구조 및 기능 등의 변수를 모니터하여 본 발명의 방법과 함께 실시할 수 있다. 모든 환자들이 독특하게 대사하고 약물에 반응하기 때문에 이들 과정은 도움이 될 수 있다. 또한, 각각의 GR 길항제가 상이한 약력학을 가지므로 그러한 모니터링은 중요할 수 있다. 상이한 환자 및 질병 증상은 상이한 용량 섭생 및 제형을 요할 수 있다. 용량 섭생 및 제형을 결정하는 그러한 과정 및 수단은 과학 문헌 및 특허문헌에 잘 기재되어 있다. 몇몇 예시적인 예들을 하기 기술한다.

### a. 혈액 코티솔 농도의 측정

다양한 농도의 혈액 코티솔, 특히 높은 농도의 코티솔은 치매 및 인식 감퇴의 속도 및 정도와 관련되어 왔다. 예를 들어, 아포리포단백질 E4 대립유전자를 가지지 않은 초기단계 알츠하이머 병을 가진 환자들 가운데, 더 높은 기저선의 코티솔 측정은 인식 기능 저하의 상당히 더 큰 속도와 관련있다. 따라서, 혈액 코티솔을 모니터링하고 기저선 코티솔 수준을 결정하는 것은 환자의 진단, 치료 및 예후에 있어 도움이 되는 유용한 실험실 시험일 수 있다. 개체의 코티솔 수준이 정상인지, 높은지 혹은 낮은지를 결정하는데 사용 가능한 광범위한 실험실 시험이 존재한다. 방사선면역측정법과 같은 면역측정법이 정확하고 행하기 쉽고 비교적 싸기 때문에 흔히 사용된다. 순환하는 코티솔 농도가 부신피질(adrenocortical) 기능의 지표가 되므로 ACTH 자극, ACTH 리저브(Reserve), 덱사메타손 억압 시험 (예를 들어 그린월드(Greenwald)의 1996년 문헌[Am. J. Psychiatry 143:442-446] 참조)과 같은 다양한 자극 및 억압 시험은 본 발명의 방법과 함께 사용될 진단, 예후 또는 기타 정보를 또한 제공할 수 있다.

키트 형태로 이용 가능한 그러한 검정분석의 하나는 상표명 "이중 항체 코티솔 키트" (미국 캘리포니아주 로스 앤젤레스 소재 다이아그노스틱 프로덕츠 코포레이션사(1984), 문헌[Acta Psychiatr. Scand. 70:239-247] 참조)로서 이용 가능한 방사선면역측정법이다. 이 시험은 <sup>125</sup>I-표지된 코티솔이 항체 부위에 대해 임상 샘플로부터의 코티솔과 경쟁하는 경쟁적 방사선면역측정법이다. 이 시험에서, 항체의 특이성 및 임의의 중요한 단백질 효과의 결여로 인해, 혈청 및 혈장 샘플은 예비추출 또는 예비희석을 요하지 않는다. 이 분석법을 하기 실시예 1에 추가로 상세히 기술한다.

### b. 혈액/뇨 미페프리스톤 농도의 측정

환자의 대사, 청소율, 독성 농도 등은 1차 또는 2차 질병 증상, 약력(drug history), 연령, 일반적인 의학 증상 등을 밀접히 관련하는 변화에 따라 상이하기 때문에, 혈액 및 뇌에서의 GR 길항제 농도를 측정하는 것이 필요할 수 있다. 그러한 모니터링을 위한 방법은 과학 및 특허 문헌에 잘 기재되어 있다. 본 발명의 일 실시태양에서 미페프리스톤을 투여하여 치매를 치료하므로, 혈액 및 뇌에서의 미페프리스톤 농도를 측정하는 예시적인 예를 하기 실시예에 기술하였다.

### c. 기타 실험 과정

치매는 다양한 질병, 증상 및 약물 효과와 관련될 수 있기 때문에, 수 가지의 추가적인 실험실적 시험을 본 발명의 방법과 함께 사용하여 진단, 치료 효율성, 예후, 독성 등에 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 증가된 고코티솔혈증은 정신병 및 우울증과 또한 연관되어 왔으며, 진단 및 치료 평가는 글루코코티코이드-감수성 변수 (금식 혈당, 경구 글루코스 섭취 후의 혈당, 혈장 농도 갑상선 자극 호르몬(TSH), 코티코스테로이드-결합 글로불린, 황체형성호르몬(LH), 테스토스테론-에스트라디올-결합 글로불린 및(또는) 총 및 유리 테스토스테론을 포함하나 이에 국한되는 것은 아님)를 모니터하고 측정함으로써 증가될 수 있다. 뇌의 길항제 및 대사산물 농도를 포함하여, GR 길항제 대사물질 발생, 혈장 농도 및 청소율을 모니터링하고 측정하는 실험실 시험 또한 본 발명의 방법을 실시하는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 미페프리스톤은 두 개의 친수성, N-모노메틸화 및 N-디메틸화, 대사산물을 갖는다. 이들 대사산물 (RU486 외에)의 혈장 및 뇌 농도는 예를 들어 박층 크로마토그래피를 사용하여 결정할 수 있다 (카와이(Kawai)의 1987년 문헌[Pharmacol. and Experimental Therapeutics 241:401-406] 참조).

## 3. 치매 치료를 위한 글루코코티코이드 수용체 길항제

본 발명은 코티솔 또는 코티솔 유사체의 GR에의 결합과 관련된 생물학적 응답을 차단할 수 있는 임의의 조성물 또는 화합물을 사용하여 치매를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에서 사용되는 GR 활성의 길항제는 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있다. 몇몇 예시적인 예들을 하기 기술하였다.

### a. GR 길항제로서의 스테로이드성 항-글루코코티코이드

본 발명의 다양한 실시태양에서 스테로이드성 글루코코티코이드 길항제를 치매 치료를 위하여 투여한다. 스테로이드성 글루코코티코이드는 글루코코티코이드 아고니스트의 기본 구조를 변형함으로써, 즉 스테로이드 골격의 변화된 형태로서 얻을 수 있다. 코티솔의 구조는 다양한 방법으로 변형할 수 있다. 글루코

코티코이드 길항제를 형성하기 위한 코티솔 스테로이드 골격의 구조적 변형의 가장 흔하게 알려진 두 가지 부류는 11-베타 히드록시기의 변형 및 17-베타 측쇄의 변형을 포함한다 (예. 레프브레(Lefebvre)의 1989년 문헌 [J. Steroid Biochem. 33:557-563] 참조).

### i. 11-베타 히드록시기의 제거 또는 치환

11-베타 히드록시기의 제거 또는 치환을 포함하는, 스테로이드 골격이 변형된 글루코코티코이드 아고니스트를 본 발명의 일 실시태양에서 투여한다. 이 부류는 코르텍솔론, 프로게스테론 및 테스토스테론 유도체를 포함하는 천연 항글루코코티코이드, 및 미페프리스톤과 같은 합성 조성물을 포함한다 (레프브레의 1989년 상기 문헌 참조). 본 발명의 바람직한 실시태양은 모든 11-베타-아릴 스테로이드 골격 유도체를 포함하는데, 이는 이들 화합물은 프로게스테론 수용체(PR) 결합 활성이 없기 때문이다 (아가왈(Agarwal)의 1987년 문헌 [FEBS 217:221-226] 참조). 또 다른 바람직한 실시태양은 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드 골격 유도체, 즉 미페프리스톤을 포함하며, 이는 동시에 유효한 항-글루코코티코이드 및 항-프로게스테론 제제이다. 이들 조성물을 역-결합 스테로이드 수용체 길항제로서 작용한다. 예를 들어, 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드에 결합할 때, 스테로이드 수용체는 그 천연 리간드(즉, GR의 경우라면 코티솔)에 결합할 수 없는 형태로 유지된다 (케이드폰드(Cadepond)의 1997년 상기 문헌 참조).

합성 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드는 RU486 또는 17-베타-히드록시-11-베타-(4-디메틸-아미노페닐)-17-알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온이라고도 알려진 미페프리스톤을 포함한다. 미페프리스톤은 프로게스테론 및 글루코코티코이드 (GR) 수용체 모두에 대해 강력한 길항제로서 나타났다. GR 길항 효과를 갖는 것으로 나타난 또 다른 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드로는 RU009(RU39.009), 11-베타-(4-디메틸-아미노에톡시페닐)-17-알파-(프로피닐-17 베타-히드록시-4,9-에스트라디엔-3-온)이 포함된다 (보쿠엘(Bocquel)의 1993년 문헌 [J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45:205-215] 참조). RU486에 관련된 또 다른 GR 길항제는 RU044 (RU43.044) 17-베타-히드록스-17-알파-19-(4-메틸-페닐)-안드로스터-4,9(11)-디엔-3-온이다 (상기 보쿠엘의 1993년 문헌 참조). 또한 토이취(Teutsch)의 1981년 문헌 [Steroids 38:651-665] 및 미합중국 특허 제4,386,085호 및 4,912,097호를 참조할 수 있다.

한 실시태양은 비가역적 항-글루코코티코이드인 기본 글루코코티코이드 스테로이드 구조를 함유하는 조성물을 포함한다. 그러한 화합물로는 코티솔의 알파-케토-메탄솔포네이트 유도체가 포함되며, 그 예로는 코티솔-21-메실레이트(4-프레그넨-11-베타, 17-알파, 21-트리올-3, 20-디온-21-메탄-솔포네이트 및 덱사메타손-21-메실레이트 (16-메틸-9 알파-플루오로-1,4-프레그나디엔-11 베타, 17-알파, 21-트리올-3, 20-디온-21-메탄-솔포네이트)가 포함된다. 시몬스(Simons)의 1986년 문헌 [J. Steroid Biochem. 24:25-32], 메르시에(Mercier)의 1986년 문헌 [J. Steroid Biochem. 25:11-20] 및 미합중국 특허 제4,296,206호를 참조할 수 있다.

### ii. 17-베타 측쇄기의 변형

17-베타 측쇄의 다양한 구조적 변형에 의해 얻을 수 있는 스테로이드성 글루코코티코이드가 본 발명의 방법에도 사용된다. 이 부류는 덱사메타손-옥세타논, 덱사메타손의 다양한 17,21-아세토니드 유도체 및 17-베타-카르복스아미드 유도체와 같은 합성 항글루코코티코이드를 포함한다 (레프브레의 1989년 상기 문헌 및 루소(Rousseau)의 1979년 문헌 [Nature 279: 158-160] 참조).

### iii. 기타 스테로이드 골격 변형

본 발명의 다양한 실시태양에 사용되는 GR 길항제로는 GR-아고니스트 상호작용으로부터 기인하는 생물학적 응답을 일으키는 임의의 스테로이드 골격 변형을 포함한다. 스테로이드 골격 길항제는 코티솔의 임의의 천연 또는 합성 변형물일 수 있으며, 예를 들어 19-노르데옥시코티코스테론 및 19-노르프로게스테론과 같은 C-19 메틸기가 없는 아드레날 스테로이드가 포함된다 (와인(Wynne)의 1980년 문헌 [Endocrinology 107:1278-1280] 참조).

일반적으로, 11-베타 측쇄 치환체, 및 특히 치환체의 크기가 스테로이드의 항글루코코티코이드 활성의 정도를 결정하는 데 핵심적인 역할을 할 수 있다. 스테로이드 골격의 A 환에서의 치환 또한 중요할 수 있다. 17-히드록시프로페닐 측쇄는 일반적으로 17-프로피닐 측쇄 함유 화합물에 비해 항글루코코티코이드 활성을 감소시킨다.

### b. 길항제로서의 비-스테로이드성 항-글루코코티코이드

비-스테로이드성 항글루코코티코이드 길항제 또한 본 발명의 방법에서 치매 치료를 위해 사용된다. 이들은 부분적 펩티드성, 슈도펩티드성 및 비-펩티드성 분자 본체를 포함하여 단백질의 합성 의사체 및 유사체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 유용한 올리고머성 펩티드의사체로는 (알파-베타-불포화)펩ти도솔폰아미드, N-지환 글리신 유도체, 올리고 카바메이트, 올리고 우레아 펩티드의사체, 히드라지노펩티드, 올리고솔폰 등을 포함한다 (예. 아모르(Amour)의 1994년 문헌 [Int. J. Pept. Protein Res. 43:297-304] 및 드 봉(de Bont)의 1996년 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chem. 4:667-672] 참조). 조합 화학 분야의 주지 기술을 사용하여 합성 분자의 거대 라이브러리 제작 및 동시적인 스크리닝을 수행할 수 있다 (예. 반 브리멘(van Breemen)의 1997년 문헌 [Anal Chem 69:2159-2164] 및 램(Lam)의 1997년 문헌 [Anticancer Drug Des 12: 145-167 (1997)] 참조). 컴퓨터 프로그램 및 조합 화학(조합 라이브러리) 스크리닝 접근법을 함께 사용하여 GR에 특이적인 펩티드의사체를 디자인할 수 있다 (머레이(Murray)의 1995년 문헌 [J. of Computer-Aided Molec. Design 9:381-395] 및 보움(Bohm)의 1996년 문헌 [J. of Computer-Aided Molec. Design 10:265-272] 참조). 그러한 "합리적 약물 디자인"은 시클로이성체, 리트로-인버소 이성체, 리트로 이성체 등을 포함하는 펩티드 이성체 및 콘포머(conformer)를 개발하는 데 도움이 될 수 있다 (코레프(Chorev)의 1995년 문헌 [TibTech 13:438-445] 참조).

### c. 글루코코티코이드 수용체 길항제의 동정

본 발명의 방법에서 임의의 GR 길항제라도 치매 치료를 위해 사용 가능하기 때문에, 상기한 화합물 및 조성물 외에도 추가적인 유용한 GR 길항제를 당업자라면 결정할 수 있다. 다양한 종류의 그러한 통상적이 고 주지된 방법이 사용될 수 있으며 과학 문헌 및 특허 문헌에 기술되어 있다. 이들은 추가적인 GR 길항

제의 동정을 위한 시험관 내 및 생체 내 분석 방법들을 포함한다. 몇몇 예시적인 예들이 하기 기술되어 있다.

본 발명의 GR 길항제를 동정하기 위해 사용될 수 있는 한 가지 분석 방법은, 그레너(Granner)의 1970년 문헌 [Meth. Enzymol. 15:633]의 방법에 따라 추정적인 GR 길항제의 티로신 아미노-트랜스퍼라제 활성에 대한 효과를 측정하는 것이다. 이 분석법은 쥐 간암 세포(RHC)의 배양물에서 간 효소 티로신 아미노-트랜스퍼라제(TAT)의 활성의 측정에 기초한다. TAT는 티로신 대사의 제1 단계에서 촉매작용을 하며, 간 및 간암 세포 모두에서 글루코코티코이드(코티솔)에 의해 유도된다. 이 활성은 세포 추출물에서 쉽게 측정된다. TAT는 티로신의 아미노기를 2-옥소글루타르산으로 전환시킨다. P-히드록시페닐파루베이트 또한 형성된다. 이는 알칼리 용액 중에서 더욱 안정한 p-히드록시벤조알데하이드로 전환될 수 있으며 331nm에서의 흡광도로 정량될 수 있다. 추정적인 GR 길항제를 전체 간에 생체 내 또는 생체 외로, 또는 간암 세포 또는 세포 추출물에 코티솔과 함께 공동 투여한다. 화합물은, 투여시 대조군 (즉, 코티솔 또는 GR 아고니스트만을 첨가)과 비교하여 유도된 TAT 활성의 양을 감소시킬 때 GR 길항제로서 확인된다 (셔워니(Shirwany)의 1986년 문헌 ["Glucocorticoid regulation of hepatic cytosolic glucocorticoid receptors in vivo and its relationship to induction of tyrosine aminotransferase," Biochem. Biophys. Acta 886:162-168] 또한 참조).

TAT 분석법 외에, 본 발명의 방법에 사용되는 조성물을 동정하기 위해 사용될 수 있는 많은 분석법의 추가적인 예시로는 생체 내 글루코코티코이드 활성에 기초한 분석법들이 있다. 예를 들어, 추정적인 GR 길항제의, 글루코코티코이드에 의해 자극된 세포 중의 DNA로의 <sup>3</sup>H-티미딘의 섭취를 억제하는 능력을 평가하는 분석법을 사용할 수 있다. 별법으로는, 추정적인 GR 길항제는 간암 조직 배양 GR에의 결합에 있어 <sup>3</sup>H-덱사메타손과 경쟁할 수 있다 (예. 최(Choi)의 1992년 문헌 ["Enzyme induction and receptor-binding affinity of steroid 20-carboxamides in rat hepatoma tissue culture cells," Steroids 57:313-318] 참조). 또 다른 예로서, 추정적인 GR 길항제의 <sup>3</sup>H-덱사메타손-GR 복합체의 핵 결합을 억제할 수 있는 능력을 이용할 수 있다 (알렉산드로바(Alexandrova)의 1992년 문헌 ["Duration of antagonizing effect of RU486 on the agonist induction of tyrosine aminotransferase via glucocorticoid receptor," J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 41:723-725] 참조). 추정적인 GR 길항제를 추가로 동정하기 위해, 수용체-결합 역학에 의해 글루코코티코이드 아고니스트 및 길항제 사이를 구분할 수 있는 동력학 분석법 또한 사용 가능하다 (존스(Jones)의 1982년 문헌 [Biochem J. 204:721-729] 참조).

또 다른 예시적인 예에서, 다우네(Daune)의 1977년 문헌 [Molec. Pharm. 13:948-955] 및 미합중국 특허 제4,386,085호에 기재된 분석법을 사용하여 항-글루코코티코이드 활성을 확인할 수 있다. 간략히 말해, 신장상부가 절개된(surrenalectomized) 쥐의 흉선세포를, 액사메타손 및 다양한 농도의 시험 화합물(추정의 GR 길항제)을 함유하는 영양 배지에서 배양한다. <sup>3</sup>H-유리딘을 세포 배양액에 첨가하고, 이를 추가로 배양하고, 폴리뉴클레오티드로의 방사성 표지의 흔입의 정도를 측정한다. 글루코코티코이드 아고니스트는 흔입된 <sup>3</sup>H-유리딘의 양을 감소시킨다. 따라서, GR 길항제는 이 효과에 대립될 것이다.

본 발명의 방법에 사용될 수 있는 추가적인 화합물 및 그러한 화합물을 동정하고 제조하는 방법에 관하여는 미합중국 특허 제4,296,206호(상기 참조), 4,386,085호(상기 참조), 4,447,424호, 4,477,445호, 4,519,946호, 4,540,686호, 4,547,493호, 4,634,695호, 4,634,696호, 4,753,932호, 4,774,236호, 4,808,710호, 4,814,327호, 4,829,060호, 4,861,763호, 4,912,097호, 4,921,638호, 4,943,566호, 4,954,490호, 4,978,657호, 5,006,518호, 5,043,332호, 5,064,822호, 5,073,548호, 5,089,488호, 5,089,635호, 5,093,507호, 5,095,010호, 5,095,129호, 5,132,299호, 5,166,146호, 5,166,199호, 5,173,405호, 5,276,023호, 5,380,839호, 5,348,729호, 5,426,102호, 5,439,913호 및 5,616,458호, 및 WO 96/19458호를 참조할 수 있으며, 이는 6-치환-1,2-디하이드로 N-1 보호 퀴놀린과 같은, 스테로이드 수용체에 대해 친화성이 높고 선택성이 높은 조절제(길항제)인 비-스테로이드성 화합물을 기술한다.

#### 4. 글루코코티코이드 수용체 길항제를 사용한, 치매와 관련된 증상 및 질병의 치료

미페프리스톤과 같은 항글루코코티코이드를 제약으로서 제형하여 치매 치료를 위해 본 발명의 방법에 사용한다. 코티솔 또는 코티솔 유사체의 GR에의 결합과 관련된 생물학적 응답을 차단할 수 있는 임의의 조성물 또는 화합물을 본 발명에서 제약으로서 사용할 수 있다. 본 발명의 방법을 실시하기 위한 GR 길항제 약물 섭생 및 제형을 결정하기 위한 통상의 방법은 특허 및 과학 문헌들에 잘 기재되어 있으며, 몇몇 예시적인 예들을 하기 기술한다.

##### a. 제약 조성물로서의 글루코코티코이드 수용체 길항제

본 발명의 방법에 사용되는 GR 길항제를, 예를 들어 비경구적, 국소적, 경구적, 또는 에어로졸에 의한 것과 같은 국부 투여 또는 경피적과 같은, 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 투여할 수 있다. 본 발명의 방법은 예방적 및(또는) 치료적 처치법을 제공한다. 증상 또는 질병 및 치매의 정도, 각 환자의 일반적인 의학 증상, 결과적인 바람직한 투여 방법 등에 따라 제약 조성물로서의 GR 길항제를 다양한 단위 용량 형태로 투여할 수 있다. 제제화 및 투여에 관한 기술의 세부사항은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's")]의 최신판과 같은 과학 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있다.

제약의 제조에 관해 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 GR 길항제 제약 제형을 제조할 수 있다. 그러한 약물은 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 함유할 수 있다. 임의의 GR 길항제 제형을 제조에 적합한, 비독성이고 제약학적으로 수용 가능한 부형제와 함께 부가 혼합할 수 있다.

경구 투여를 위한 제약 제형은 당업계에 주지된 제약학상 허용 가능한 담체를 사용하여 적절하고 적합한 용량으로 제형할 수 있다. 그러한 담체는 제약 제형을 환자에 의한 섭취에 적합한 정제, 환제, 산제, 당제, 캡슐제, 액제, 로젠지제, 겔제, 시럽, 슬러리, 혼탁제 등으로서 단위 용량 형태로 제형 가능하게 한다. 경구 용도의 제약 제제는 GR 길항제 화합물과 고체 부형제의 조합을 통해 얻을 수 있으며, 임의적으로 생성 혼합물을 분쇄하고, 정제 또는 당제 코어를 얻기 위해 요망되는 경우 적합한 추가적인 화합물을

첨가한 후 과립 혼합물을 가공한다. 적합한 고체 부형제는 탄수화물 또는 단백질 충진제로서, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨 등의 당; 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 기타 식물로부터의 녹말; 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스 등의 셀룰로스; 및 아라비아 및 트라가칸트 등의 검; 및 젤라틴 및 콜라겐과 같은 단백질을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. 요망되는 경우, 가교결합된 폴리비닐 피클리돈, 아가, 알긴산 또는 소듐 알기네이트와 같은 염 등의 불괴제 또는 용해제를 첨가할 수 있다.

당제 코어는 농축 당 용액과 같은 적합한 코팅과 함께 제공되며, 이는 아라비아검, 활석, 폴리비닐피클리돈, 카르보풀겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및(또는) 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 또한 함유할 수 있다. 안료 또는 색소를 정제 또는 당제 코팅에 첨가하여 생성물을 확인하거나 또는 유효 화합물의 양 (즉, 용량)을 특성화할 수 있다. 본 발명의 제약 제제는 또한 예를 들어 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-피트 캡슐 및 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 코팅으로 만들어진 연질 밀봉 캡슐을 사용하여 경구적으로 사용될 수도 있다. 푸쉬-피트 캡슐은 락토스 또는 녹말과 같은 충진제 또는 결합제, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 유후제 및 임의의 안정화제와 혼합된 GR 길항제를 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서는, 안정화제가 들어있거나 들어있지 않은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체 중에 GR 길항제 화합물을 용해시키거나 혼탁시킬 수 있다.

본 발명의 수성 혼탁제는 수성 혼탁제 제조에 적합한 부형제와의 부가 혼합물로 GR 길항제를 함유한다. 그러한 부형제로는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알긴산 염, 폴리비닐피클리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아 등의 혼탁제, 및 자연발생 포스파티드 (예. 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산(예. 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)의 축합 생성물, 에틸렌 옥시드와 장쇄(long chain) 지방족 알코올(예. 헥타데카에틸렌 옥시세타놀)의 축합 생성물, 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르 (예. 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올리에이트)의 축합 생성물, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르 (예. 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올리에이트)의 축합 생성물 등의 분산제 또는 습윤제가 포함된다. 수성 혼탁제는 또한, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 보존제 하나 이상, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 수크로스, 아스파탐 또는 사카린과 같은 감미제 하나 이상을 함유할 수 있다. 삼투압을 위해 제형을 조정할 수 있다.

아라키스 오일, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일과 같은 식물성 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물 중에 GR 길항제를 혼탁함으로써 오일 혼탁제를 제형할 수 있다. 오일 혼탁제는 밀납, 고형 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 증량제를 함유할 수 있다. 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 같은 감미제를 첨가하여 입맛에 맞는 경구 제형을 제공할 수 있다. 이들 제형은 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가함으로써 보존할 수 있다. 주사 가능한 오일 부형제의 일 예로서, 민토(Minto)의 1997년 문헌 [J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102]을 참조할 수 있다. 본 발명의 제약 제형은 수중유(oil-in-water) 유화제의 형태일 수도 있다. 오일 상은 상기한 바와 같은 식물성 오일 또는 미네랄 오일이거나 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제로는 아카시아 검 및 트라가칸트 검 등의 자연발생 검, 대두 레시틴과 같은 자연발생 포스파티드, 소르비탄 모노-올리에이트와 같은 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올리에이트와 같은 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물이 포함된다. 유화제는 시럽 및 엘릭시르의 제형에서와 같이 감미제 및 향미제를 또한 함유할 수 있다. 그러한 제형은 또한 진통제, 보존제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

물의 첨가에 의해 수성 혼탁제의 제조에 적합한 본 발명의 분산 가능한 산제 또는 과립제를, GR 길항제 및 분산, 혼탁 및(또는) 습윤제 및 하나 이상의 보존제의 부가 혼합물로부터 제형할 수 있다. 상기 개시된 바에 의해 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제가 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어 감미, 향미 및 착색제 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 GR 길항제는 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로서 투여될 수도 있다. 이들 제형은 약물을, 통상의 온도에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체가 되며 따라서 직장에서 녹아 약물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

본 발명의 GR 길항제는 좌제, 취입, 산제 및 에어로졸 제형을 포함하여 비강내, 안내, 질내 및 직장내 경로로 투여될 수도 있다 (스테로이드 흡입제의 예의 경우, 로하타지(Rohatagi)의 1995년 문헌 [J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193] 및 타이와(Tjwa)의 1995년 문헌 [Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111] 참조).

본 발명의 GR 길항제는 경피적으로, 국소 경로로 전달될 수 있으며, 도포기 스틱, 용액, 혼탁제, 유화제, 젤제, 크림제, 연고제, 페이스트제, 젤리제, 페인트제, 산제 및 에어로졸로서 제형될 수 있다.

본 발명의 GR 길항제는 체내에서의 서방을 위해 마이크로스피어로서 전달될 수도 있다. 예를 들어, 마이크로스피어는 약물(예. 미페프리스톤)을 함유하는 마이크로스피어의 피부내 주입을 통해 투여될 수 있으며, 이는 피하에서 서방된다 (라오(Rao)의 1995년 문헌 [J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623:645] 참조; 생분해 가능하고 주사 가능한 겔 제형으로서는 예로써 가오(Gao)의 1995년 문헌 [Pharm. Res. 12:857-863 (1995)] 참조; 또는 경구 투여를 위한 마이크로스피어로서는 예로써 아일스(Eyles)의 1997년 문헌 [J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674] 참조). 경피적 및 피내 경로 모두 수 주 또는 수 개월 동안의 일정한 전달이 가능하다.

본 발명의 GR 길항제 제약 제형은 염으로서 제공될 수 있으며 많은 산으로 형성될 수 있는데, 이는 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등을 포함하나 이에 국한되지는 않는다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 기타 양자성 용매 중에서 더욱 잘 용해되는 경향이 있다. 기타의 경우, 바람직한 제제는 pH 4.5 내지 5.5에서 1 mM-50 mM 히스티딘, 0.1%-2% 수크로스, 2%-7% 만니톨 중의 동결건조된 산제일 수 있으며, 이는 사용 전에 완충액과 혼합된다.

또다른 실시태양에서, 본 발명의 GR 길항제 제형은 정맥내(IV) 투여 또는 체강 또는 기관의 루멘 내로의

투여와 같은 비경구 투여를 위해 유용하다. 투여를 위한 제형은 흔히 제약적으로 허용 가능한 담체 중에 용해된 GR 길항제(예. 미페프리스톤) 용액을 포함할 것이다. 사용될 수 있는 허용 가능한 담체 및 용매 중에, 물 및 등장 염화나트륨인 링거액이 있다. 또한, 멀균 고정유는 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무균성(bland) 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 마찬가지로 주사제 제조에 사용 가능하다. 이들 용액은 무균성이며 바람직하지 못한 물질이 일반적으로 없다. 이들 제형을 통상적인 주지의 멀균 기술에 의해 멀균할 수 있다. 이 제형은, 예를 들어 소듐 아세테이트, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소듐 락테이트 등의, pH 조정 및 완충제, 독성 조정제와 같은 대략의 생리학적 조건에 요구되는 제약학상 허용 가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 이들 제형 중의 GR 길항제의 농도는 광범위하게 변화 가능하며, 선택되는 특정 투여 모드 및 환자의 요구에 따라 유체 부피, 절도, 체중 등을 주로 기준으로 하여 선택될 것이다. IV 투여를 위해, 제형은 멀균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액과 같은 멀균 주사용 제제일 수 있다. 이 혼탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형할 수 있다. 멀균 주사용 제제는 1,3-부탄디올 용액과 같은 비독성, 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멀균 주사용 용액 또는 혼탁액일 수도 있다.

또 다른 실시태양에서, 본 발명의 GR 길항제 제형은, 세포막과 융합하거나 또는 세포내이입(endocytosis)되는 리포좀을 사용하여 전달, 즉 리포좀에 부착되는 리간드를 사용하여 전달되거나, 또는 올리고뉴클레오티드에 직접 부착되고 이것이 세포의 표면막 단백질 수용체에 결합되어 세포내이입으로 이어진다. 리포좀을 사용함으로써, 특히 리포좀 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하거나 그렇지 않으면 특정 기관에 우선적으로 배향되는 경우, 생체내 표적 세포 내로의 GR 길항제의 전달에 초점을 맞출 수 있다. 예를 들어, 알-무하메드(AI-Muhammed)의 1996년 문헌 [J. Microencapsul. 13:293-306]; 촌(Chon)의 1995년 문헌 [Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708] 및 오스트로(Ostro)의 1989년 문헌 [Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587]을 참조할 수 있다.

#### b. 글루코코티코이드 수용체 길항제에 대한 용량 섭생의 결정

본 발명의 방법은 치매를 치료, 즉 인식 감퇴를 방지하고, 발병을 늦추거나 또는 그 심각도를 감소시킨다. 이를 실행하기에 적합한 GR 길항제의 양을 "치료학상 유효 용량"이라 정의한다. 용량 스케줄 및 이 목적의 유효량, 즉 "용량 섭생"은 질병 또는 증상의 단계, 질병 또는 증상의 심각도, 환자 건강의 일반적 상태, 환자의 신체적 상태, 연령 등을 포함한 다양한 요소에 의존할 것이다. 환자에 대한 용량 섭생의 계산에 있어서, 투여 방식 또한 고려되어야 한다.

용량 섭생은 당업계에 주지된 약력학 매개변수, 즉 GR 길항제의 흡수 속도, 생체이용률, 신진대사, 청소율 등을 또한 고려한다 (예. 히달고-아라곤스(Hidalgo-Aragones)의 1996년 문헌 [J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:611-617]; 그로닝(Groning)의 1996년 문헌 [Pharmazie 51:337-341]; 포더비(Fotherby)의 1996년 문헌 [Contraception 54:59-69]; 존슨(Johnson)의 1995년 문헌 [J. Pharm. Sci. 84:1144-1146]; 로하타지(Rohatagi)의 1995년 문헌 [Pharmazie 50:610-613]; 브로피(Brophy)의 1983년 문헌 [Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:103-108]; 및 상기 레밍턴의 최신 문헌 참조). 예를 들어, 한 연구에서 미페프리스톤 일일량의 0.5% 미만이 노에서 분비되었으며, 약물은 순환 일부분에 광범위하게 결합되었다 (카와이의 1989년 상기문헌 참조). 당업계의 기술수준에 의해 임상의학자는 각각의 개개 환자, GR 길항제 및 치료되는 질병 또는 증상에 따른 용량 섭생을 결정할 수 있다. 예시적인 예로서, 미페프리스톤에 대해 하기 주어진 지침을 안내서로 사용하여, 본 발명의 방법을 실시할 때 투여되는 임의의 GR 길항제의 용량 섭생, 즉 용량 스케줄 및 용량 농도를 결정할 수 있다.

GR 길항제 제형은 용량 및 빈도에 따라 환자에 의해 요구되고 안내되는 대로 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 제형은 충분한 양의 유효 제제, 즉 미페프리스톤을 제공하여 치매를 효과적으로 치료해야 한다. 따라서, 미페프리스톤의 경우 투여를 위한 한가지 전형적인 제약 제형의 일일량은 1일에 체중 1 kg 당 약 0.5 내지 약 20 mg 사이이다. 또 다른 실시태양에서는, 1일에 환자 체중 1 kg 당 약 1 mg 내지 약 4 mg의 용량을 사용한다. 특히 약물을 뇌척수액(CSF) 공간과 같은 해부학적으로 격리된 위치에 투여하는 경우, 경구, 혈류내, 체강내 또는 기관의 루멘 내로 투여하는 것과 대조적으로, 더 낮은 양의 용량을 사용할 수 있다. 국소 투여시에는 실질적으로 더 높은 용량을 사용할 수 있다. 비경구적으로 투여 가능한 GR 길항제 제제를 제조하는 실질적인 방법은 당업자에게 공지되었거나 자명할 것이며 상기 레밍턴의 문헌 등에 더욱 상세히 기재되어 있다. 또한 니만(Nieman)의 문헌 ["Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York (1987)]을 참조할 수 있다.

본 발명의 GR 길항제를 포함하는 제약을 적합한 담체 중에 제형한 후, 지시된 증상의 치료를 위해 적당한 용기 내에 넣어 표기할 수 있다. GR 길항제의 투여를 위해, 그러한 표기화는 예를 들어 투여 양, 빈도 및 방법에 관한 지시를 포함할 것이다. 일 실시태양에서, 본 발명은 GR 길항제, 및 GR 길항제의 투여 지시, 용량 및 스케줄을 교시하는 지시물을 포함하는, 인간의 치매 치료를 위한 키트를 제공한다.

본 명세서에 기술된 예들 및 실시태양들은 단지 예시적인 목적일 뿐이며 그에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제시될 것이며 본 출원의 정신 및 범위 및 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함된다는 것을 이해해야 한다.

#### 실시예

하기 실시예들은 예시를 위해 주어진 것이며, 본 발명의 청구범위를 제한하려는 것이 아니다.

##### 실시예 1: 미페프리스톤으로 치매의 치료

하기 실시예는 본 발명의 방법이 치매의 효과적인 치료법임을 입증하는 연구의 세부사항을 기술한다.

##### 연구 배경

본 연구는 글루코코티코이드 수용체(GR) 길항제인 미페프리스톤을 일일 약 200 mg의 용량으로 투여하는 것이 알초하이머 병의 초기 단계의 인식 감퇴 속도를 늦추는 효과적인 치료법임을 입증할 것이다.

## 환자 선별

본 연구의 개체는, 국립 정신병 및 출중 기관(NNCDs) 및 상기한 DSM-IV에 의해 개시된 바와 같은 표준을 포함하여, 주관적 및 객관적 표준을 사용하여 알츠하이머 병의 초기 단계로 진단되었다. 모든 환자들은 스탠포드 대학 의학 센터의 인간 대상 위원회에 의해 승인된 프로토콜에 서면상의 동의서를 제출할 것이다.

두 명의 정신과의사에 의해 확인된 알츠하이머 타입의 치매로 진단된 환자들만을 본 연구에 포함시켰다. 비교적 병의 초기 단계인 환자들만이 선별될 것이며, 다시 말해 치매가 진전 상태로 진행되지 않은 개체들만이 본 연구에 포함될 것이다. 예를 들어, 어떤 개체가 폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험 상에서 약 21점 이상을 받을 수 있으면 그 환자는 알츠하이머 병의 초기 단계라고 생각된다. 대상의 MMSE 점수가 21점 이상이도록 요구하는 것은 그가 병의 과정상 충분히 일찍 진입하여 타당한 세로(longitudinal) 과정이 계산될 수 있음을 확실히 하는 것이다.

공지된 내분비성 질환 또는 임의의 기타 중요한 의학적 질병을 앓고 있는 환자들은 제외된다. ApoE e4 대립유전자를 가지는 알츠하이머 병 환자는 본 연구에 허용되지 않는다. 일일 알코올 사용량이 3 온스보다 많거나 또는 알코올 의존성 병력을 가진 대상 또한 배제될 것이다.

## 실험실 시험

오후 코티솔 시험 측정법에 의해 본 연구의 기저 코티솔을 측정할 것이다 (제 0일째 측정). 의약 또는 위약을 받은 후 1주일 후에 시작하고 (제 14일), 연구의 마지막까지 각각 방문하며, 대상은 혈액 시험 및 정신 및 인식 평가를 위한 외래환자로서 입원된다. 환자들은 나머지 4개월동안 4주마다 귀가한다. 코티솔 농도는 1300부터 1600까지 매 반시간마다 순차적으로 측정하고, 혈장 ACTH는 1300부터 1600까지 매 시간마다 순차적으로 측정한다. 또한, CBC 시차 및 캠 20 실험실 시험을 위해 혈액을 채취할 것이다. 이들 혈액학 시험은 제 0, 14 및 28일에 첫번째 복용(의약 또는 위약) 전에, 그리고 연구가 끝날 때까지 (총 6개월) 매 4주마다 수행될 것이다. 제 7일 이후 매 방문시 하기 스케줄이 사용될 것이다.

### 시간 조치

- 1130 입원 (외래 환자 상태)
- 1145 신체적 및 인식 정후 체크목록 작성
- 1200 점심 식사
- 1245 정맥 내 라인 설치
- 1300 – 1600 코티솔에 대해 매 반시간마다 혈액 채취
- 1300 – 1600 ACTH에 대해 매시간마다 혈액 채취
- 1600 미페프리스톤 또는 위약 복용(28-일 공급)

부작용은(존재한다면) 대상을 만나는 모든 연구 조사원들에 의해 매 방문시마다 주의하여 기록될 것이다. 연구 의사들은 프로토콜의 과정 동안 각 대상을 모니터링하고 역(adverse) 반응에 대해 적합한 조치를 권할 것이다.

## 혈액 코티솔 농도의 측정

"이중 항체 코티솔 키트 (상표명)" (미국 캘리포니아주 로스 앤젤레스 소재, 다이아그노스틱 프로덕츠 코포레이션사 제조)를 사용하여 혈액의 코티솔 농도를 측정한다. 이 시험은, <sup>125</sup>I-표지 코티솔이 항체 부위에 대해 임상 시료로부터의 코티솔과 경쟁하는 경쟁적 방사선면역측정법이며, 제조자에 의해 공급되는 시약을 사용하여 제조자의 지시에 따라 실질적으로 수행된다. 간략히 말해, 혈액을 정맥천자로 수집하고 혈청을 세포로부터 분리한다. 시료를 2 내지 8°C에서 최대 7일까지 저장하거나 또는 -20°C에서 동결시켜 최대 2개월까지 저장한다. 분석 전에, 시료를 부드럽게 휙젓거나 또는 뒤집어서 실온(15 내지 28°C)이 되게 한다. 투브당 혈청 25 µl로 하여 16개의 투브를 두 개씩(in duplicate) 준비한다. 제조된 보정 투브로부터 코티솔 농도를 계산한다. 알짜 계수는 평균 CPM에서 평균 비-특이적 CPM을 제한 값과 같다. 미지물에 대한 코티솔 농도를 보정 곡선으로부터 보간법에 의해 계산한다 (더들리(Dudley) 등의 1985년 문헌 [Clin. Chem. 31:1264-1271] 참조).

## 미페프리스톤의 용량 섭생 및 투여

글루코코티코이드 수용체(GR) 길항제인 미페프리스톤을 본 연구에 사용한다. 매일 200 mg의 용량으로 투여한다. 연구 진입 7일 후, 환자들을 두 그룹 중 하나로 무작위화한다. 첫번째 그룹의 개체들에게는 6개월간 매일 미페프리스톤 200 mg이 주어진다. 두번째 그룹의 개체들은 6개월간 매일 위약을 받는다. 대상 및 조사자 모두 어느 화합물을 환자가 받는지 모르게 한다.

미페프리스톤 정제는 중국 상하이에 소재한 상하이 후아리안 제약회사(Shanghai HuaLian Pharmaceuticals Co., Ltd.; 현재 미페프리스톤의 유일한 상업적 공급원)에 의해 공급된다.

## 치매 치료의 평가

알츠하이머 병의 고코티솔증과 관련된 임의의 특정 인식 결핍, 및 알츠하이머 타입의 치매의 경과 및 정도를 늦추거나 감소시킬 수 있는 미페프리스톤의 능력을 기술하기 위해, 형식적인 정신병 평가 및 한 벌의 신경-심리 시험 및 평가 (MMSE 포함)를 모든 대상에 대해 수행할 것이다. 이들 시험 및 진단 평가는 기저선 (환자의 연구 진입) 및 처음 6개월 후에 실시할 것이며, 6개월 후 환자는 약을 복용을 중지한다. 상기 한 벌의 시험은 언어 및 비언어 기억; 추상적 추론 및 문제 해결과 같은 수행 기능; 대면 명명 (confrontation naming) 및 단어 유창성 모두를 포함하는 언어; 시공간(visuospatial) 및 시지각

(visuoperceptual) 능력; 및 주의력 측정을 포함한다.

#### 결과

이들 데이터는 일일 약 200 mg 범위의 미페프리스톤이 알츠하이머 병의 인식감퇴의 속도를 감소시키는 효과적이고 안전한 치료임을 입증한다.

본 명세서에 기술된 예 및 실시태양은 단지 예시의 목적을 위한 것이며 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제시될 것이며 본 출원의 정신 및 범위 및 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함된다는 것을 이해해야 한다.

### **(57) 청구의 범위**

#### 청구항 1

치매 치료에 유효한 글루코코티코이드 수용체 길항제를 일정량 투여함으로써 치매 징후를 가지는 것으로 진단된 개체의 치매를 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 개체의 폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험 점수가 30점 미만일 때 글루코코티코이드 수용체 길항제를 투여하는 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 개체의 폴스타인 미니 멘탈 스테이터스 시험 점수가 약 21 내지 29점 사이의 점수로 나타나는 바와 같이 알츠하이머 병의 초기 단계일 때 글루코코티코이드 수용체 길항제를 투여하는 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 치매가 알츠하이머 병 및 다경색 치매로 구성된 군으로부터 선택된 증상과 관련된 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 치매가 알츠하이머 병과 관련되어 있고 아포리포단백질 E4 대립유전자의 부재 또는 아포리포단백질 E4의 발현의 결여를 수반하는 것인 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가, 스테로이드성 골격의 11-베타 위치에 하나 이상의 페닐 함유 부분을 가지는 스테로이드성 골격을 포함하는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 스테로이드성 골격의 11-베타 위치의 페닐 함유 부분이 디메틸아미노페닐 부분인 방법.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가 미페프리스톤을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 9

제6항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가 RU009 및 RU044로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가 하루에 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 20 mg의 일일량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가 하루에 체중 1 kg당 약 1 내지 약 10 mg 사이의 일일량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가 하루에 체중 1 kg당 약 1 내지 약 4 mg의 일일량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 투여를 하루에 한 번 하는 방법.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 투여 방식이 경구적인 방법.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 투여 방식이 경피 적용, 연무 혼탁 또는 에어로졸 분무에 의한 것인 방법.

#### **청구항 16**

글루코코티코이드 수용체 길항제, 및

지시문, 용량 및 글루코코티코이드 수용체 길항제의 투여 스케줄을 교시하는 지시물  
을 포함하는, 인간의 치매를 치료하기 위한 키트.

#### **청구항 17**

제16항에 있어서, 지시물이 글루코코티코이드 수용체 길항제가 하루에 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 20 mg의 일일량으로 투여될 수 있음을 나타내는 키트.

#### **청구항 18**

제17항에 있어서, 지시물이 글루코코티코이드 수용체 길항제가 하루에 체중 1 kg당 약 1 내지 약 10 mg의 일일량으로 투여될 수 있음을 나타내는 키트.

#### **청구항 19**

제18항에 있어서, 지시물이 글루코코티코이드 수용체 길항제가 하루에 체중 1 kg당 약 1 내지 약 4 mg의 일일량으로 투여될 수 있음을 나타내는 키트.

#### **청구항 20**

제16항에 있어서, 지시물이 코티콜이 치매 환자의 인식 감퇴 속도에 기여할 수 있음 및 글루코코티코이드 수용체 길항제가 치매 치료를 위해 사용될 수 있음을 나타내는 키트.

#### **청구항 21**

제16항에 있어서, 지시물이 글루코코티코이드 수용체 길항제가 아포리포단백질 E4 대립유전자를 가지지 않는 알츠하이머 병 환자의 초기 단계에서 치료를 위해 사용될 수 있음을 나타내는 키트.

#### **청구항 22**

제16항에 있어서, 글루코코티코이드 수용체 길항제가 미페프리스톤인 키트.

#### **청구항 23**

제16항에 있어서, 미페프리스톤이 정제 형태인 키트.