



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0040351
(43) 공개일자 2017년04월12일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/07 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 38/07 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7006761</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년08월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년03월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/045071</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/025721
국제공개일자 2016년02월18일</p> <p>(30) 우선권주장
62/037,374 2014년08월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
노렉스, 인크.
미합중국 뉴저지주 07054 파시퍼니 인터페이스 파크웨이 400 모리스 코퍼레이트 센터 III</p> <p>(72) 발명자
버치, 론
미합중국 코네티컷주 06763, 모리스, 더블유. 모리스 로드 433</p> <p>(74) 대리인
최경준</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 NMDA 조절인자를 사용하여 우울증을 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시 내용은 환자(예를 들어, 우울증 치료를 필요로 하는 환자)에서 우울증(예를 들어, 치료 저항성 우울증)을 치료하기 위한 방법 및 요법을 제공한다.

명세서

청구범위

청구항 1

우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 GLYX-13을 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 유도 시간 기간 동안 매주 1회 또는 2주마다 1회 환자에게 투여되는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 우울증에 대하여 치료 중인 환자는 다른 항우울제 단독 치료에 대하여 완전한 반응을 달성하지 않으면서 다른 항우울제를 투여받는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 유도 시간 기간은 약 5주 내지 약 8주, 또는 약 3주 내지 약 12주 또는 그 이상인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도 시간 기간은 약 6주인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도 시간 기간 후, 상기 GLYX-13을 포함하는 조성물은 휴식 시간 기간 동안 상기 환자에게 투여되지 않은 것인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 휴식 시간 기간 동안 다른 항우울제를 투여받는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도 시간 기간은 3주, 4주, 5주, 2개월, 또는 그 이상인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 휴식 시간 기간 동안, 상기 환자는 HDRS-17 척도에 의해 나타낸 바와 같이 상기 유도 시간 기간 후의 개선에 비하여 우울증 증상의 개선을 실질적으로 유지하는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 휴식 시간 기간 동안, 상기 환자는 HDRS-17 척도에 의해 나타낸 바와 같이 상기 유도 시간 기간 후의 개선에 비하여 다른 항우울제의 투여에 의한 우울증 증상의 개선을 실질적으로 유지하는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 휴식 시간 기간 동안, 상기 환자는 HDRS-17 점수가 약 7 이하인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 11

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 휴식 시간 기간 동안, 상기 환자는 MADRS 척도에 의해 나타낸

바와 같이 상기 유도 시간 기간 후의 개선에 비하여 우울증 증상의 개선을 실질적으로 유지하는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 휴식 시간 기간 동안, 상기 환자는 MADRS 점수가 약 10 이하인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유도 시간 기간 직후 및 상기 휴식 시간 기간 동안, 상기 환자는 우울증 증상에 있어서 약 50% 이하의 감소를 유지하는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 환자는 또한 상기 유도 시간 기간 전, 동안 또는 후에 다른 항우울제를 투여받는, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법.

청구항 15

우울증 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법으로서, 제1 기간 동안 약 2.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 의 GLYX-13을 환자에게 연속적으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 연속적으로 투여하는 단계 다음에 휴식 시간 기간 동안 GLYX-13을 투여하지 않는 단계가 이어지는, 우울증 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 연속적으로 투여하는 단계 및 투여하지 않는 단계는 적어도 1회 반복되는, 우울증 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 GLYX-13은 약 3주 내지 약 12주의 제1 기간 동안 매주 또는 격주로 투여되고, 상기 휴식 시간 기간은 약 1 내지 약 6주 또는 그 이상인, 우울증 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 6 내지 12주 동안 매주 또는 격주로 약 5 mg/kg 또는 약 10 mg/kg 을 연속적으로 투여하는 단계를 포함하는, 우울증 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 또한 상기 제1 기간 전 및/또는 동안 또는 후에 다른 항우울제를 투여받는, 우울증 치료가 필요한 환자에서 우울증을 치료하는 방법.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 휴식 시간 기간 동안 또 다른 항우울제를 투여받는, 방법.

청구항 21

인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법으로서, 상기 요법은 치료 주기에서 GLYX-13을 환자에게 전달하는 단계를 포함하고, 상기 주기는 상기 주기에서 적어도 4주 동안 주당 또는 격주로 약 225 mg 내지 약 900 mg의 GLYX-13의 투여량을 정맥내 투여한 다음, GLYX-13을 투여하지 않는 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 2개월 또는 그 이상이 이어지는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법.

청구항 22

제16항에 있어서, 상기 주기는 적어도 3주의 투약 투여를 포함하는, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 주기는 적어도 1회 반복되는, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주기는 2 내지 12주기 동안 반복되는, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주기는 연속적인, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 주기 전 및/또는 동안 또 다른 항우울제를 투여 받는, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우울증은 치료 저항성 우울증인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 치료 저항성 환자는 GLYX-13의 투여 전에 적어도 1종의 항우울제 치료로 치료받은 자로서 식별되는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 치료 저항성 환자는 GLYX-13의 투여 전에 적어도 2종의 항우울제 치료로 치료받은 자로서 식별되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 우울증은 주요 우울 장애, 기분 부전 장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 계절성 우울증, 양극성 장애, 양극성 우울증, 기분 장애, 암 또는 만성 통증과 같은 만성적인 의학 병태, 화학요법, 만성 스트레스, 외상후 스트레스 장애, 및 조울증에 의해 야기되는 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은, 본 명세서에 전문이 참조로 포함된, 2014년 8월 14일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/037,374호에 대한 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003] 우울증은 계속되는 슬픈 감정과 흥미 상실을 야기하는 기분 장애이다. 우울증이 있는 환자의 50% 이상은 공지된 투여 약물에 대하여 적절한 치료 반응을 경험하지 않은 것으로 추산된다. 우울증의 약물 치료에 대한 개방 연구(open-label study)에서 언급된 바와 같이, 대부분의 경우에는, 유의미한 개선이 관찰되기 전에 2주 이상의 약물 치료법이 필요하다(Rush et al, Am. J. Psychiatry 2006, 163: 1905). 현재는 우울증, 불안, 및 다른 관련된 질환에 대한 단일의 효과적인 치료가 없다.

[0004] N-메틸-d-아스파테이트(NMDA) 수용체(NMDAR)는, 특히 흥분성 아미노산 글루타메이트와 글리신 및 합성 화합물

NMDA에 반응하는 시냅스후부의 이온성 수용체이다. NMDA 수용체는 수용체 연관 채널을 통하여 2가 및 1가 이온 둘 다의 시냅스후부 신경 세포로의 흐름을 제어한다(Foster *et al.*, Nature 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). NMDA 수용체는 명시적인 뉴런 구조 및 시냅스 연결성의 발달 과정에 연관되어 있으며, 경험-의존성 시냅스 변형에 관여할 수 있다. 추가적으로, NMDA 수용체는 또한 장기간의 강화 및 중추 신경계 장애에 관여하는 것으로 생각된다.

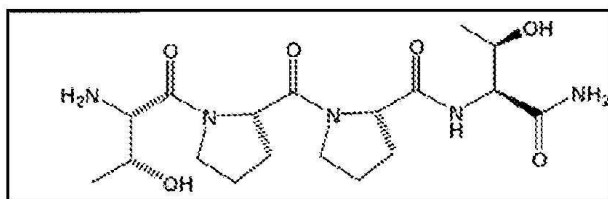
[0005] NMDA 수용체는 시냅스후부 막에 박혀있는 여러 개의 단백질 사슬로 이루어진 것으로 여겨진다. 지금까지 발견된 처음 2가지 유형의 서브유닛은 아마도 대부분의 알로스테릭 결합 부위를 포함하는 큰 세포의 영역, Ca^{++} 에 대해 투과성인 기공 또는 채널을 형성하기 위한 여러 개의 고리형 및 접힌 막관통 영역, 및 카복실 말단 영역을 형성한다. 채널의 개폐는 세포의 표면에 존재하는 단백질의 도메인(알로스테릭 부위)에 대한 다양한 리간드의 결합에 의해 조절된다. 리간드의 결합은 채널 개방, 부분 개방, 부분 폐쇄, 또는 폐쇄에 최종적으로 반영되는 단백질의 전반적인 구조에서의 형태 변화에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

[0006] NMDA 수용체는 다수의 고등 인지 기능, 예컨대 기억의 획득, 유지 및 학습의 기저를 이루는 시냅스 가소성뿐만 아니라, 특정 인지 경로 및 통증 인식에서 중요한 역할을 한다(Collingridge *et al.*, The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). 추가적으로, NMDA 수용체의 특정 특성은 이들 NMDA 수용체가 의식 자체의 기저를 이루는 뇌에서의 정보-처리에 관여할 수 있음을 시사한다.

[0007] NMDA 수용체가 광범위한 CNS 장애에 관여하는 것으로 보이기 때문에, NMDA 수용체는 특히 관심을 끌었다. 예를 들어, 뇌졸중 또는 외상성 손상에 의해 야기되는 뇌 허혈 동안, 과도한 양의 흥분성 아미노산 글루타메이트가 손상되거나 산소가 결핍된 뉴런으로부터 방출된다. 이러한 과량의 글루타메이트는 리간드 개폐형 이온 채널을 개방하는 NMDA 수용체에 결합하고; 차례로 칼슘 유입이 고수준의 세포내 칼슘을 생성하며, 이는 생화학적 캐스케이드를 활성화시켜 단백질 분해 및 세포 사멸을 일으킨다. 흥분독성으로 알려진 이러한 현상은 또한 저혈당증 및 심장정지로부터 뇌전증에 이르는 다른 장애와 연관된 신경 손상의 원인인 것으로 생각된다. 추가적으로, 헌팅턴병, 파킨슨병, 및 알츠하이머병의 만성 신경퇴화에서 유사한 관련성을 나타내는 예비 보고서가 있다. NMDA 수용체의 활성화는 뇌졸중후 경련의 원인이 되는 것으로 나타났으며, 뇌전증의 특정 모델에서 NMDA 수용체의 활성화는 발작의 발생에 필수적인 것으로 나타났다. 동물 마취제인 PCP(펜시클리딘)에 의한 NMDA 수용체 Ca^{++} 채널의 차단이 조현병과 유사한 인간의 정신병 상태를 생성하기 때문에 NMDA 수용체의 신경 정신병학적 관련성이 또한 인식되어 왔다(문헌[Johnson, K. and Jones, S., 1990]에서 검토됨). 추가로, NMDA 수용체는 또한 특정 유형의 공간 학습에 연관되어 있다.

[0008] 최근 인간 임상 연구는 우울증 치료를 위하여 높은 관심이 있는 신규 표적으로서 NMDAR을 확인하였다. 공지된 NMDAR 길항제인 CPC-101,606과 케타민을 사용하여 수행한 이들 연구는 난치성 우울증을 앓고 있는 환자에서 해밀턴 우울증 평가 척도(Hamilton Depression Rating Score)에서 상당한 감소를 나타내었다. 효능이 상당한 반면, 보고에 따르면 이들 NMDAR 길항제 사용의 부작용이 심각하였다.

[0009] 최근, GLYX-13으로 불리는 NMDAR의 개선된 부분 작용제가 보고되었다. GLYX-13은 다음과 같은 구조로 예시되며:



[0010]

[0011] 분자량이 413.47이고, 화학식은 $C_{18}H_{31}N_5O_6$ 이다. GLYX-13은 생체내에서 항정신성, 신경보호 및 통각억제 활성을 나타내고, 학습, 기억 및 인지를 향상시킨다. GLYX-13은 또한 초속효성(rapid-acting)의 강력하고 지속적인 항우울제 활성을 나타내며, NMDA 수용체를 표적으로 하는 다른 약물 및 메커니즘과 연관된 정신이상발현 부작용이 없는 것으로 나타났다.

발명의 내용

[0012] 본 개시 내용은 환자(예를 들어, 우울증의 치료를 필요로 하는 환자), 예를 들어 다른 항우울제 단독 치료에 대하여 상당히 충분한 반응 또는 효과를 달성하지 않으면서 또 다른 항우울제에 의하여 우울증에 대한 치료를 받는 환자에서 우울증(예를 들어, 치료 저항성 우울증)을 치료하기 위한 방법 및 요법을 제공한다. 후보 환자

(들)는 (i) 자가 보고한 하나 이상의 우울증 증상을 가진 개체(들); 및/또는 (ii) 우울증(예를 들어, 치료되지 않은, 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 동안 치료되지 않은 우울증)을 앓고 있는 것으로 진단받은, 예를 들어 해밀턴 우울증 평가 척도("HDRS")에 대하여 7 초과점의 점수 및/또는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS)에 대하여 10 초과점의 점수를 받은 개체(들); 및/또는 (iii) 적어도 1종의 다른 항우울제로 우울증에 대한 치료를 받았거나, 현재 받고 있는 개체(들); 및/또는 (iv) 우울증에 걸리기 쉽거나, 우울증의 위험이 있는 개체(들)를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 개시된 방법 및 요법은 환자에게 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회) 용량의 GLYX-13을 제공하기에 충분한 기간에 걸쳐서 상기 기간 동안 특정 빈도(또는 빈도 범위, 예를 들어 매주 또는 2주마다 1회)로 특정 용량(또는 용량 범위)의 GLYX-13(또는 GLYX-13을 함유하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 환자가 2회 이상의 용량을 받는 기간은 때때로 "유도 시간 기간"으로 지칭된다(또는 때때로 "반복" 또는 "반복된" 투약으로 지칭됨). 본 명세서에 기재된 방법 및 요법은, 환자가 GLYX-13(또는 이를 함유하는 조성물)을 받지 않는 "휴식 시간 기간"을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법 및 요법은 2회 이상의 치료 주기(예를 들어, 연속 주기)를 포함하며, 여기서 각각의 주기는 유도 시간 기간 및 휴식 시간 기간을 포함한다. 당업자가 이해할 바와 같이, 각각의 치료 주기는 투여량, 빈도, 유도 시간 기간의 지속 기간, 휴식 시간 기간의 지속 기간 등에 관하여 서로 독립적으로 변할 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법 및 요법은 임의의 유도 시간 기간 및/또는 임의의 휴식 시간 기간 전, 동안 또는 후의 임의의 시점에 1종 이상의 다른 항우울제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0013] 유리하게, 본 명세서에 개시된 방법 및 요법은 원치않는 부작용을 일으키지 않으면서 오래 지속되는 효능을 초래한다. 일부 실시형태에서, 유도 시간 기간 종료시 달성된 효능은 후속 휴식 시간 기간 동안 유지된다. 일부 실시형태에서, 달성된 효능은 GLYX-13의 투여시 비교적 신속하고 실질적으로 완전한 방식으로 (예를 들어, 재발, 예를 들어 강제 재발로 인해) 회복된다.

[0014] 따라서, 하나의 양상에서, 본 개시 내용은, 환자에게 유효량의 GLYX-13을 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 유도 시간 기간 동안 매주 1회 또는 2주마다 1회 환자에게 투여되는 것인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 우울증에 대하여 치료 중인 환자는 다른 항우울제 단독에 대하여 완전한 반응을 달성하지 않으면서 또 다른 항우울제를 투여받고 있다.

[0015] 다른 양상에서, 본 개시 내용은, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 GLYX-13을, 또는 제1 기간 동안 환자에게 연속적으로 투여하는 단계를 포함하되, 상기 연속적으로 투여하는 단계 다음에 휴식 시간 기간 동안 GLYX-13을 투여하지 않는 단계가 이어지는, 우울증 치료를 필요로 하는 환자에서 우울증을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0016] 추가 양상에서, 본 개시 내용은, 치료 주기에서 GLYX-13을 환자에게 전달하는 단계를 포함하는, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법을 특징으로 하며, 상기 주기는 주기에서 적어도 4주 동안 주당 또는 격주로 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 GLYX-13(또는 약 2.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 GLYX-13, 또는 예를 들어 약 225mg 내지 약 900mg의 GLYX-13)의 투여량을 정맥내 투여한 다음 GLYX-13을 투여하지 않는 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 2개월 또는 그 이상이 이어지는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은, HDRS 점수가 투여량 빈도에 따라 차이가 있었지만, 유도 시간 기간(그래프 상에서 "안정화"로 식별됨) 동안 달성된 개선(HDRS 척도에 기반함)이 휴식 시간 기간(그래프 상에서 "무작위 추출 중단"으로 식별됨) 전반에 걸쳐 유지됨을 나타내는 그래프.

도 2는 도 1에 나타난 그래프로부터 하위 세트의 데이터를 나타내는 그래프로써 약물 투여를 중단한 대상체에 대한 데이터가 GLYX-13의 오래 지속되는 효과를 나타내는 것을 보임.

도 3은 GLYX-13 메타가소성이 단일 용량 24시간 및 1주일 후 장기간 강화("LTP")를 향상시키고, 다회의 격주 용량 후 LTP를 지속적으로 향상시킴을 나타내는 일련의 그래프.

도 4는, Bech-6 점수가 투여량 빈도에 따라 차이가 있었지만, 유도 시간 기간(그래프 상에서 "안정화"로 식별됨) 동안 달성된 개선(Bech-6 척도에 기반함)이 일반적으로 휴식 시간 기간(그래프 상에서 "무작위 추출 중단"으로 식별됨) 전반에 걸쳐 유지됨을 나타내는 그래프.

도 5는, CGI-S 점수가 투여량 빈도에 따라 차이가 있었지만, 유도 시간 기간 동안 달성된 개선(CGI-S 척도에 기

반함)이 일반적으로 휴식 시간 기간(그래프 상에서 "7주" 및 "13주"로 식별됨) 전반에 걸쳐 유지됨을 나타내는 그래프.

도 6은 강제 재발 후 회복되는 경우 GLYX-13의 안정화 단계의 예를 나타내는 그래프. 반복된 교차는 GLYX-13에 대한 반복된 반응 및 위약에 대한 재발을 입증할 수 있다.

도 7a 및 도 7b는 무작위 추출 중단 유지 연구의 전형적인 설계.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 개시 내용은 환자(예를 들어, 우울증의 치료를 필요로 하는 환자)에서 우울증(예를 들어, 치료 저항성 우울증)을 치료하기 위한 방법 및 요법을 제공한다. 후보 환자(들)는 (i) 자가 보고한 하나 이상의 우울증 증상을 가진 개체(들); 및/또는 (ii) 우울증(예를 들어, 치료되지 않은, 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 동안 치료되지 않은 우울증)을 앓고 있는 것으로 진단받은, 예를 들어 해밀턴 우울증 평가 척도("HDRS")에 대하여 7 초과점의 점수 및/또는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS)에 대하여 10 초과점의 점수를 받은 개체(들); 및/또는 (iii) 적어도 1종의 다른 항우울제로 우울증에 대한 치료를 받았거나, 현재 받고 있는 개체(들); 및/또는 (iv) 우울증에 걸리기 쉽거나, 우울증의 위험이 있는 개체(들)를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 개시된 방법 및 요법은 환자에게 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회) 용량의 GLYX-13을 제공하기에 충분한 기간에 걸쳐서 상기 기간 동안 특정 빈도(또는 빈도 범위, 예를 들어 매주 또는 2주마다 1회)로 특정 용량(또는 용량 범위)의 GLYX-13(또는 GLYX-13을 함유하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 환자가 2회 이상의 용량을 받는 기간은 때때로 "유도 시간 기간"으로 지칭된다(또는 때때로 "반복" 또는 "반복된" 투약으로 지칭됨). 본 명세서에 기재된 방법 및 요법은, 환자가 GLYX-13(또는 이를 함유하는 조성물)을 받지 않는 "휴식 시간 기간"을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법 및 요법은 2회 이상의 치료 주기(예를 들어, 연속 주기)를 포함하며, 여기서 각각의 주기는 유도 시간 기간 및 휴식 시간 기간을 포함한다. 당업자가 이해할 바와 같이, 각각의 치료 주기는 투여량, 빈도, 유도 시간 기간의 지속 기간, 휴식 시간 기간의 지속 기간 등에 관하여 서로 독립적으로 변할 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법 및 요법은 임의의 유도 시간 기간 및/또는 임의의 휴식 시간 기간 전, 동안 또는 후의 임의의 시점에 1종 이상의 다른 항우울제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0019] 우울증

[0020] 우울증은 일반적인 정신 장애이며, 기분이 가라앉아 있고 활동에 대한 혐오감이 있는 정신 상태를 말한다. 우울증과 연관된 다양한 증상은 지속적인 불안 또는 슬픈 감정, 무기력감, 절망감, 비관적인 감정 및/또는 무가치한 감정, 낮은 에너지, 안절부절못함, 성급함, 피로감, 즐거운 활동 또는 취미에 대한 관심 상실, 과도한 수면, 과식, 식욕 상실, 불면증, 자살 생각, 및 자살 시도를 포함한다. 상기 언급한 증상의 존재, 심각성, 빈도 및 지속 기간은 경우에 따라 다르다. 일부 실시형태에서, 환자는 이들 증상 중 적어도 1가지, 적어도 2가지, 적어도 3가지, 적어도 4가지, 또는 적어도 5가지를 가질 수 있다.

[0021] 가장 흔한 우울증 병태는 주요 우울 장애 및 기분 부전 장애를 포함한다. 다른 우울증 병태는 독특한 상황에서 발생한다. 이와 같은 우울증 병태는 정신병적 우울증, 산후 우울증, 계절성 우울증(Seasonal affective disorder; SAD), 기분 장애, 암 또는 만성 통증과 같은 만성적인 의학 병태, 화학요법, 만성 스트레스, 외상후 스트레스 장애, 및 양극성 장애(또는 조울증)에 의해 야기되는 우울증을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0022] 치료 저항성 우울증(때때로 본 명세서에서 난치성 우울증으로 지칭됨)은 표준 약물 치료, 예를 들어 삼환계 항우울제, MAOI, SSRI, 에스케타민 또는 다른 NMDA 조절인자, 이중 및 삼중 흡수 저해제 및/또는 항불안제, 및 항정신병 치료뿐만 아니라, 비약물 치료, 예컨대 심리 치료, 전기 충격 치료법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극에 저항성인 우울증을 앓고 있는 환자에서 일어난다. 치료 저항성 환자는 1종 이상의 표준 약물 또는 비약물 치료를 받았음에도 불구하고, 하나 이상의 우울증 증상(예를 들어, 지속적인 불안 또는 슬픈 감정, 무기력감, 절망감, 비관적인 감정)의 완화를 경험하지 못한 사람으로 식별될 수 있다. 특정 실시형태에서, 치료 저항성 환자는 2종의 상이한 항우울제 약물로 치료받고 있음에도 불구하고, 하나 이상의 우울증 증상의 완화를 경험하지 못한 사람이다. 다른 실시형태에서, 치료 저항성 환자는 3종 또는 4종의 상이한 항우울제 약물로 치료받고 있음에도 불구하고, 하나 이상의 우울증 증상의 완화를 경험하지 못한 사람이다. 치료 저항성 환자는 또한 하나 이상의 표준 약물 또는 비약물 치료의 부작용을 참는 것을 꺼려하거나 참을 수 없는 사람으로 식별될 수 있다.

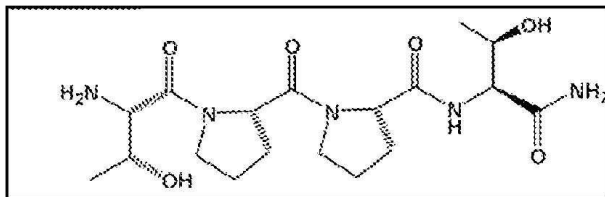
[0023] "치료"는 병태, 질환, 장애 등의 개선을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어 완화, 감소, 조절 또는 제거를 포함

한다. "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용되며, 임의의 동물, 예를 들어 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0024] 용어 "유효량"은 연구자, 의사, 또는 다른 임상의로 인해 모색되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 대상 성분, 예를 들어 GLYX-13(또는 GLYX-13을 함유하는 조성물)의 양을 말한다. GLYX-13(또는 GLYX-13을 함유하는 조성물)뿐만 아니라, GLYX-13과 함께 사용되는 임의의 다른 항우울제의 치료적 유효량은 각각 치료될 우울증 병태의 형태, 원하는 치료 시간의 길이, 환자의 연령 및 상태에 따라 다를 수 있으며, 최종적으로 주치의에 의해 결정된다. 예로서, 유효량은 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 및 병태(예를 들어, 치료 저항성 우울증) 중 임의의 것을 치료하는 데 효과적인 양일 수 있다. 대안적으로, 유효량은, 예를 들어 후속 휴식 시간 동안, 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 달성하는 데 필요한 양을 말할 수 있으며, 환자는 HDRS, MADRS 척도 또는 측정값 중 하나 이상에 의해 나타낸 바와 같은 유도 시간 기간 후 달성되는 개선 수준에 비한 우울증 증상의 개선 수준, 또는 (예를 들어, 유도 시간 기간 직후 및 휴식 시간 기간 동안 결정되는 바와 같은) 기준선으로부터의 증상에서의 % 감소를 실질적으로 유지한다. 예로서, 후속 휴식 시간 기간 동안, 환자는 실질적으로 약 7 이하의 HDRS-17 점수를 유지하고/유지하거나; 약 10 이하의 MADRS 점수를 유지하고/유지하거나; 우울증 증상에 있어서 기준선으로부터 약 50% 이상의 감소를 유지한다. 환자에서 우울증 증상의 개선을 달성 및 유지하는 것(예를 들어, 약 7 이하의 HDRS-17 점수; 및/또는 약 10 이하의 MADRS 점수; 및/또는 우울증 증상에 있어서 기준선으로부터 약 50% 이상의 감소를 달성 및 유지하는 것)은 때때로 본 명세서에서 환자를 "안정화시키는 것"으로 지칭된다.

[0025] **GLYX-13**

[0026] "GLYX-13"은 하기 화학식으로 표현되며:



[0027]

[0028] 상기 화합물의 다형체, 수화물, 용매화물, 유리 염기 및/또는 적합한 염 형태를 포함한다.

[0029] GLYX-13은 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제5,763,393호 및 제4,086,196호에 기재된 것과 같은 제조 또는 합성 방법에 의해 수득될 수 있다. 또한 다형체, 수화물, 동족체, 용매화물, 유리 염기 및/또는 GLYX 13의 적합한 염 형태, 예컨대 아세테이트 염(이로 제한되지는 않음)이 고려된다. 펩타이드는 미국 특허 제5,763,393호에 추가로 기재된 바와 같은 고리화 또는 비고리화 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, GLYX-13 유사체는 Thr 또는 Pro기 중 하나 이상에서의 모이어티의 삽입 또는 결실, 예컨대 CH₂, OH, 또는 NH₂ 모이어티의 결실을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, GLYX-13은 하나 이상의 할로젠, C₁-C₃ 알킬(선택적으로 할로젠 또는 아미노로 치환됨), 하이드록실, 및/또는 아미노로 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에서 사용하기 위하여 고려되는 다른 화합물은 미국 특허 제5,763,393호, 미국 특허 제6,107,271호, 및 문헌(Wood et al., *Neuro. Report*, 19, 1059-1061, 2008)(이들의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함되어 있음)에 개시된 NMDAR의 글리신-부위 부분 작용제를 포함한다.

[0030] 본 명세서에 개시된 펩타이드는 천연 및 비천연 아미노산 모두, 예를 들어 모든 천연 아미노산(또는 이들의 유도체), 모든 비천연 아미노산(또는 이들의 유도체), 또는 천연 및 비천연 아미노산의 혼합물을 포함할 수 있음이 이해될 수 있다. 예를 들어, GLYX-13에서 아미노산 중 1종, 2종, 3종 또는 그 이상은 각각 독립적으로 d- 또는 l-배열을 가질 수 있다.

[0031] **방법**

[0032] 일 양상에서, 본 개시 내용은, 환자에게 유효량의 GLYX-13을 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 유도 시간 기간 동안 매주 1회 또는 2주마다 1회 환자에게 투여되는 것인, 우울증에 대하여 치료 중인 환자를 안정화시키는 방법을 특징으로 한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 각각의 유도 시간 기간은, 독립적으로 약 1주 내지 약 6개월(예를 들어, 약 2주 내지 약 6

개월, 약 3주 내지 약 6개월, 약 4주 내지 약 6개월, 약 5주 내지 약 6개월, 약 6주 내지 약 6개월)이다. 특정 실시형태에서, 각각의 유도 시간 기간은, 독립적으로 약 3주 내지 약 16주, 약 3주 내지 약 12주, 약 3주 내지 약 10주, 약 3주 내지 약 8주, 약 3주 내지 약 6주; 약 4주 내지 약 16주, 약 4주 내지 약 12주, 약 4주 내지 약 10주, 약 4주 내지 약 8주, 약 4주 내지 약 6주; 약 5주 내지 약 16주, 약 5주 내지 약 12주, 약 5주 내지 약 10주, 약 5주 내지 약 8주, 약 5주 내지 약 6주; 약 6주 내지 약 16주, 약 6주 내지 약 12주, 약 6주 내지 약 10주, 또는 약 6주 내지 약 8주이다.

[0034] 특정 실시형태에서, 각각의 유도 시간 기간은, 독립적으로 약 3주 내지 약 12주, 예를 들어 약 4주 내지 약 12주, 약 6주 내지 약 12주, 약 5주 내지 약 8주이다. 특정 실시형태에서, 각각의 유도 시간 기간은, 독립적으로 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 10주, 또는 약 12주, 예를 들어 약 6주이다.

[0035] 일부 실시형태에서, 유도 시간 기간 후, GLYX-13(또는 GLYX-13을 함유하는 조성물)은 휴식 시간 기간(또는 중단 기간) 동안 환자에게 투여되지 않는다. 일부 실시형태에서, 각각의 휴식 시간 기간은, 독립적으로 약 1주 내지 약 6개월(예를 들어, 약 1주 내지 약 16주, 약 1주 내지 약 12주, 약 1주 내지 약 10주, 약 1주 내지 약 8주, 약 1주 내지 약 6주, 약 1주 내지 약 4주, 약 1주 내지 약 3주)이다. 특정 실시형태에서, 각각의 휴식 시간 기간은, 독립적으로 약 1주 내지 약 6주이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 각각의 유도 시간 기간은, 독립적으로 약 3주 내지 약 12주, 예를 들어 약 4주 내지 약 12주, 약 6주 내지 약 12주, 약 5주 내지 약 8주이고, 각각의 휴식 시간 기간은, 독립적으로 약 1주 내지 약 6주이다. 특정 실시형태에서, 각각의 유도 시간 기간은, 독립적으로 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 10주, 또는 약 12주, 예를 들어 약 6주이고, 각각의 휴식 시간은, 독립적으로 약 1주 내지 약 6주이다.

[0037] 일부 실시형태에서, 예를 들어 유도 시간 기간 동안 성인 인간 치료를 위하여 투여되는 GLYX-13의 치료적 유효량은, 투여당 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg(예를 들어, 예를 들어 1주에 1회, 1주에 2회 또는 1주에 3회로, 투여당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 1일당 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 범위이다. GLYX-13의 투여량은 약 1 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg, 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 또는 100 mg/kg을 포함하지만, 이로 제한되는 않는 임의의 투여량일 수 있다. 특정 실시형태에서, GLYX-13은 약 1 내지 약 10 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 약 10 mg/kg, 예를 들어 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg의 범위(예를 들어, 정맥내 용량 범위)로 우울증에 대하여 치료적으로 효과적일 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, 예를 들어 유도 시간 기간 동안 성인 인간 치료를 위하여 투여되는 GLYX-13의 치료적 유효량은, 약 1000mg 내지 약 200mg, 또는 900mg 내지 약 100mg, 예를 들어 약 200mg 내지 약 500mg, 예를 들어 50 mg, 100mg, 225mg, 250mg, 200mg, 300mg, 350mg, 450mg, 500mg, 600mg, 700mg, 750mg 및/또는 900mg 단위 용량의 고정 용량일 수 있다. 유지 용량은 유도 용량보다 더 낮을 수 있음이 이해될 것이다.

[0039] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 GLYX-13 투여량 중 임의의 것은 1일 기준 미만, 예를 들어 격일마다(예를 들어, 2일마다); 1주에 1회 또는 2회; 1주에 1회, 2회 또는 3회; 1주에 2회 또는 3회; 1주에 2회(예를 들어, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 또는 예를 들어 투약 사이에 약 2 내지 약 3일의 간격으로 투여됨); 3일 내지 4일마다; 1주에 1회; 2주에(격주로) 1회; 1개월에 2회; 1개월에 1회 또는 훨씬 덜 자주 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, GLYX-13은 1주에 1회, 1주에 2회, 2주마다 1회, 또는 이들의 임의의 조합의 빈도로 투여된다.

[0040] 특정 실시형태에서, GLYX-13(라파스티넬)은 약 1 내지 약 10 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 약 10 mg/kg의 범위(예를 들어, 정맥내 용량 범위), 예를 들어 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg로 투여되고/투여되거나, GLYX-13은 1주에 1회, 2주마다 1회, 또는 이들의 임의의 조합의 빈도로 투여된다.

- [0041] 예로서, 우울증의 치료를 필요로 하는 환자에서 우울증을 치료하는 방법은 제1 기간(즉, 유도 시간 기간) 동안 약 2.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 GLYX-13(또는 약 225mg 내지 약 900mg의 GLYX-13)을 환자에게 연속적으로 투여하는 단계를 포함할 수 있되, 연속적으로 투여하는 단계 다음에 휴식 시간 기간 동안 GLYX-13을 투여하지 않는 단계가 이어진다. 특정 실시형태에서, 연속적으로 투여하는 단계와 투여하지 않는 단계는 적어도 1회(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회) 반복된다. 특정 실시형태에서, GLYX-13은 약 3주 내지 약 12주의 제1 기간(즉, 유도 시간 기간) 동안 매주 또는 격주로 투여되되(예를 들어, 3 내지 12주, 5 내지 10주, 3 내지 6주, 6 내지 12주 또는 그 이상 동안 매주 또는 격주로 약 5 mg/kg 또는 약 10 mg/kg을 연속적으로 투여함), 휴식 시간 기간은 약 1 내지 약 6주(또는 그 이상), 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 또는 그 이상이다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 방법 및 요법은 2회 이상의 치료 주기(예를 들어, 연속 주기)를 포함하며, 여기서 각각의 주기는 유도 시간 기간 및 휴식 시간 기간을 포함한다. 당업자가 이해할 바와 같이, 각각의 치료 주기는 투여량, 빈도, 유도 시간 기간의 지속 기간, 휴식 시간 기간의 지속 기간 등에 관하여 서로 독립적으로 변할 수 있다.
- [0043] 예로서, 인간 환자에서 우울증을 치료하기 위한 요법은 치료 주기에서 환자에게 GLYX-13을 전달하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 주기에서 적어도 4주 동안 주당 또는 격주로 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 GLYX-13의 투여량을 정맥내 투여하는 주기 다음에, 어떠한 GLYX-13도 투여되지 않는(휴식 시간 기간) 적어도 1주, 2주, 3주, 4주, 2개월 또는 그 이상이 이어진다. 특정 실시형태에서, 주기의 유도 시간 기간은 적어도 매주 3회의 투여량 투여를 포함한다. 특정 실시형태에서, 주기는 적어도 1회(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회) 반복된다. 특정 실시형태에서, 주기는 연속적이다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 환자(들)는 (i) 자가 보고한 하나 이상의 우울증 증상을 가진 개체(들); 및/또는 (ii) 우울증(예를 들어, 치료되지 않은, 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8주 또는 그 이상 동안 치료되지 않은 우울증)을 앓고 있는 것으로 진단받은, 예를 들어 해밀턴 우울증 평가 척도("HDRS")에 대하여 7 초과점수 및/또는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS)에 대하여 10 초과점수를 받은 개체(들); 및/또는 (iii) 적어도 1종(예를 들어, 적어도 2종, 적어도 3종)의 다른 항우울제로 우울증에 대한 치료를 받았거나, 현재 받고 있는 개체(들); 및/또는 (iv) 우울증에 걸리기 쉽거나, 우울증의 위험이 있는 개체(들)를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다. 특정 실시형태에서, 환자는 치료 저항성 환자(예를 들어, GLYX-13의 투여 전에 적어도 1종의 항우울제 치료를 이용하여 치료된 자 또는 GLYX-13의 투여 전에 적어도 2종의 항우울제 치료를 이용하여 치료된 자로 식별됨)이다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 우울증은 주요 우울 장애, 기분 부전 장애, 정신병적 우울증, 산후 우울증, 계절성 우울증, 양극성 장애, 양극성 우울증, 기분 장애, 암 또는 만성 통증과 같은 만성적인 의학 병태, 화학요법, 만성 스트레스, 외상후 스트레스 장애, 및 조울증에 의해 야기되는 우울증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 우울증은 치료 저항성 우울증이다.
- [0046] **병용 요법**
- [0047] 본 개시 내용은 GLYX-13과 1종 이상의 다른 생물학적 활성제(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제)의 유효량을 이러한 치료제의 공동 작용으로부터 유익한 효과를 제공하는 것으로 의도된 구체적인 치료 요법의 부분으로서 공동투여하는 단계를 포함하는(그러나, 이로 제한되지는 않음), "병용 요법"을 고려한다. 병용의 유익한 효과는 치료제의 병용으로 인한 약동학적 또는 약물학적 공동작용을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 기재된 방법 및 요법은 임의의 유도 시간 기간 및/또는 임의의 휴식 시간 기간 전, 동안 또는 후의 임의의 시점에 1종 이상의 다른 항우울제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 병용 요법은 연속적인 방식으로, 즉 각각의 치료제가 상이한 시점에 투여될 뿐만 아니라, 이들 치료제, 또는 치료제 중 적어도 2종의 투여가 실질적으로 동시 방식으로 이루어지는 다수의 치료제의 투여를 포괄하는 것으로 의도된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에 단일 정제 또는 캡슐 또는 각각의 치료제의 고정 비율을 포함하는 i.v. 용액 또는 다수의 단일 정제, 캡슐, 또는 치료제 각각에 대한 i.v. 용액을 투여함으로써 이루어질 수 있다. 각각의 치료제의 연속적 투여 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는 임의의 적절한 경로에 의해 이행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택되는 조합의 제1 치료제(예를 들어, GLYX-13)는 정맥내 주입에 의하여 투여될 수 있는 반면, 조합의 다른 치료제는 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 모든 치료제는 경구로 투여될 수 있거나 모든 치료제는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

- [0048] 일부 실시형태에서, GLYX-13은 우울증, 불안의 완화를 제공하고 우울증 및 불안의 재발을 방지하는 것을 포함하여 우울증, 불안, 및/또는 다른 관련 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 1종 이상의 다른 항우울제 치료, 예컨대 삼환계 항우울제, MAO-I, SSRI, SNRI 및 이중 및 삼중 흡수 저해제, 비전형적 항정신병 약물, 및/또는 항불안제와 함께 투여된다. GLYX 펩타이드와 함께 사용될 수 있는 예시적인 약물은 아나프라닐(Anafranil), 아다핀(Adapin), 아벤틸(Aventyl), 부프로프리온(Bupropion), 엘라빌(Elavil), 노르프라민(Norpramin), 파멜로르(Pamelor), 페르토프레인(Pertofrane), 사인완(Sinequan), 서몬틸(Surmontil), 토프라닐(Tofranil), 비박틸(Vivactil), 파네이트(Parnate), 나르딜(Nardil), 마플란(Marplan), 셀렉사(Celexa), 렉사프로(Lexapro), 루복스(Luvox), 파실(Paxil), 프로작(Prozac), 졸로프트(Zoloft), 웰부트린(Wellbutrin), 에펙서(Effexor), 레메론(Remeron), 심발타(Cymbalta), 데시렐(Desyrel)(트라조돈(trazodone)), 및 루디오밀(Ludiomil)을 포함한다. 일부 실시형태에서, GLYX-13의 투여는 공동투여되는 항우울제 치료보다 더 신속하게 작용할 수 있고, 따라서 이와 같은 공동투여(예를 들어, 거의 동시에 더 느리게 작용하는 다른 항우울제와 함께 요법을 시작하면서, 급성 또는 즉각적인 기반에 대한 GLYX-13의 투여)는 제2 항우울제가 더 느리게 작용하는 일반적인 상황에서 특히 유리할 수 있음이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, GLYX-13은 1종 이상의 NMDAR 길항제와 함께 투여된다. 특정 실시형태에서, 개시된 화합물, 예를 들어 GLYX-13은 인지 장애를 역전시키거나 예방하는 양으로 투약될 수 있다. 일부 실시형태에서, NMDAR 길항제는 케타민, 에스케타민, 메만틴, 라니세민(AZD6765), CERC-301, 텍스트로메토판, 텍스트로판, 펜실클리딘, 디조실핀(MK-801), 아만타딘, 이펜프로딜, 및 릴루졸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한 상기 언급된 NMDAR 길항제의 유도체가 고려된다.
- [0049] 또한, 다른 비약물 치료, 예컨대 심리 치료, 전기 충격 치료법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극과 함께(예를 들어, 동시에 또는 연속적으로) GLYX-13을 투여하는 단계를 포함하는 우울증을 치료하는 방법이 본 명세서에서 고려된다.
- [0050] 특정 실시형태에서, 유도 시간 기간 전 및/또는 동안 또는 후에 1종 이상의 다른 약물 및/또는 비약물 치료(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제)를 환자에게 투여한다. 다른 실시형태에서, 휴식 시간 기간 동안 1종 이상의 다른 약물 및/또는 비약물 치료(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제)를 환자에게 투여한다. 또 다른 실시형태에서, 유도 시간 기간 전 및/또는 동안 또는 후에 1종 이상의 다른 약물 및/또는 비약물 치료(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제)를 환자에게 투여하고, 휴식 시간 기간 동안 1종 이상의 다른 약물 및/또는 비약물 치료(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제)를 환자에게 투여한다. 따라서, 환자는 임의의 치료 주기 전 및/또는 동안 상기 기재된 다른 약물 및/또는 비약물 치료 중 임의의 것을 받을 수 있는 것으로 이해된다.
- [0051] **투여 및 제형**
- [0052] 본 발명의 GLYX-13뿐만 아니라 임의의 다른 약리학적 제제(예를 들어, 1종 이상의 다른 항우울제)가 당업계에 잘 공지된 바와 같이 의도된 용도에 따라서 다양한 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물이 경구로 투여되어야 한다면, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제형은 주사(정맥내, 근육내 또는 피하), 점적 주입 제조물, 또는 좌제로서 비경구 투여될 수 있다. 안 점막 경로에 의한 적용을 위하여, 본 발명의 조성물은 점안제 또는 안연고로서 제형화될 수 있다. 이들 제형은 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있으며, 원한다면, 조성물은 임의의 통상적인 첨가제, 예컨대 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 교정제, 가용화제, 현탁 보조제, 유화제 또는 코팅제와 혼합될 수 있다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 GLYX-13은 피하, 근육내, 및 정맥내를 포함하여(이로 제한되지는 않음) 환자에게 비경구로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조합의 성분 중 1종 이상은 또한 저속 제어된 i.v. 주입을 통해 또는 임플란트 장치로부터의 방출에 의해 투여될 수 있다.
- [0054] 대상 발명의 제형에서, 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 착향료, 및 향료, 방부제 및 산화방지제가 제형화된 제제에 존재할 수 있다.
- [0055] 대상 조성물은 경구, 비강내, 국소(협착 및 설하를 포함함), 직장, 질, 에어로졸 및/또는 비경구 투여에 적합할 수 있다. 제형은 편리하게 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 용량을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 조성물의 양은 치료될 대상체, 및 특정 투여 방식에 따라 다르다.
- [0056] 이들 제형을 제조하는 방법은 본 발명의 조성물을 담체, 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 결합시키는 단

계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 제제를 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하게 그리고 밀접하게 결합시킨 다음, 필요하다면 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0057] 구강 투여에 적합한 제형은 캡슐, 카시이제, 환제, 정제, 로젠지(향료 기제, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 고무를 사용함), 분말, 과립의 형태; 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전; 또는 엘릭시르제 또는 시럽; 또는 캔디(불활성 기제, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함)일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 대상 조성물을 함유한다. 본 발명의 조성물은 또한 볼루스, 연약, 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0058] 경구 투여용 고체 투약형(캡슐, 정제, 환제, 드라제, 분말, 과립 등)에서, 대상 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보수제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 아가-아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트; (5) 용액 반응 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점도; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제 중 임의의 것과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질의 충전 젤라틴 캡슐 중 충전제로서 이용될 수 있다.

[0059] 정제는 압축 또는 성형에 의해, 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보조제, 붕해제(예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카복시메틸 셀룰로스), 표면 활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 대상 조성물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제, 및 다른 고체 투약 형태, 예컨대 드라제, 캡슐, 환제 및 과립은 선택적으로 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 약학-제형 분야에서 잘 공지된 다른 코팅으로 스코어링 또는 제조될 수 있다.

[0060] 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르제를 포함한다. 대상 조성물에 추가적으로, 액체 투약 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄, 사이클로덱스트린 및 이들의 혼합물의 지방산 에스터를 함유할 수 있다.

[0061] 대상 조성물에 추가적으로, 현탁액은, 예를 들어 에톡시화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이드, 아가-아가 및 트래거캔스 고무, 및 이들의 혼합물로서 현탁화제를 함유할 수 있다.

[0062] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 주사가능한 멸균 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 함께 대상 조성물을 포함하며, 이는 산화방지제, 완충제, 정균제, 제형을 의도된 수용체의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.

[0063] "약학적으로 또는 약리학적으로 허용가능한"은 동물 또는 인간에게 적절하게 투여될 때 이상 반응, 알레르기 반응 또는 부반응을 일으키지 않는 조성물 및 분자 실체를 포함한다. 인간 투여에 있어서, 제조물은 생물학적치료제 표준의 FDA 사무소(FDA Office of Biologics standards)에 의해 요구되는 바와 같은 무균성, 발열성, 일반 안전성 및 순도 표준을 충족해야 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 약학 투여와 양립가능한 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 말한다. 약학적으로 활성인 물질에 대한 이와 같은 매질 및 제제의 사용은 당업계에 잘 공지되어 있다. 본 명세서에 기재된 조합물은 또한 보충적, 부가적, 또는 향상된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물에서 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스터, 예컨대 에틸 올레에이트 및 사이클로덱스트린을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의

유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0064] 개시된 화합물은 액체 또는 고체 제형, 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽, 및/또는 엘릭시르제의 일부로서 제공될 수 있다. 조성물은 또한 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제형화될 수 있다. 이와 같은 액체 제조물은, 현탁화제, 유화제, 비수성 비히클 및 보존제를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는 첨가제를 함유할 수 있다. 현탁화제는 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔, 및 하이드로제네이티드 식용 지방을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 유화제는 레시틴, 솔비탄 모노올레에이트, 및 아카시아를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 비수성 비히클은 식용 오일, 아몬드 오일, 분별화 코코넛 오일, 유성 에스터, 프로필렌 글리콜, 및 에틸 알코올을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 보존제는 메틸 또는 프로필 하이드록시벤조에이트 및 소르빈산을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 고려되는 화합물은 또한 주사 또는 연속 주입을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 현탁액, 용액, 또는 유성 또는 수성 비히클 중 에멀전의 형태일 수 있고, 현탁화제, 안정화제, 및 분산제를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는 제형화제를 함유할 수 있다. 조성물은 또한 멸균 발열성 물질 제거수를 포함하지만 이로 제한되지는 않는 적합한 비히클을 이용한 재구성을 위한 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0065] 본 발명은, 다음 비제한적인 예에 의해 예시되는, 다수의 양상을 가진다.

[0066] 실시예

[0067] 실시예 1 반복 용량 연구

[0068] 보조 투약을 사용하여 인간 대상체에 대하여 반복 용량 연구를 수행하였다(환자는 현재 다른 항우울제 약물을 복용중이었다). 5 mg/kg 및 10 mg/kg의 용량 수준은 도 7a 및 도 7b(무작위화 추출 중단 유지 연구의 전형적인 설계를 나타냄)에 나타난 바와 같이 초기의 안정화 기간 동안 매주 또는 격주 용량으로 사용하였다. 도 7a 및 도 7b에 나타난 바와 같이, 대상체의 소인은 비반응자 144명 및 반응자 164명이었으며, 반응자 중 70명의 환자는 매주 투약에 할당하였고, 36명의 환자는 격주 투약에 할당하였으며, 55명의 환자는 위약으로 무작위 추출하였다. 안정화 단계 동안, 적은 용량으로 식별된 대부분의 반응자, 예를 들어 최종 반응자 중 약 65%가 1회 용량 후 반응을 나타내었고, 최종 반응자의 약 72%가 2회 용량 후 반응을 나타내었으며, 최종 반응자의 약 85%가 3회 용량 후 반응을 나타내었다. 연구는 제3 평가자(HDRS-17) 및 치료 그룹의 임상(CGI-S)에 대하여 맹검(blind)으로, 즉, 모르게 하였다.

[0069] 도 1은, HDRS 점수가 투여량 빈도에 따라 차이가 있었지만, 유도 시간 기간(그래프 상에서 "안정화"로 식별됨) 동안 달성된 개선(HDRS 척도에 기반함)이 휴식 시간 기간(그래프 상에서 "무작위 추출 중단"으로 식별됨) 전반에 걸쳐 유지됨을 나타내는 그래프이다.

[0070] 도 2는 도 1에 나타난 그래프로부터 하위 세트의 데이터를 나타내는 그래프로서 약물 투여를 중단한 대상체에 대한 데이터가 GLYX-13의 오래 지속되는 효과를 나타내는 것을 나타낸다.

[0071] 도 3은 GLYX-13 메타가소성이 단일 용량 24시간 및 1주일 후 장기간 강화("LTP")를 향상시키고, 다회의 격주 용량 후 LTP를 지속적으로 향상시킴을 나타내는 일련의 그래프.

[0072] 도 4는, Bech-6 점수가 투여량 빈도에 따라 차이가 있었지만, 유도 시간 기간(그래프 상에서 "안정화"로 식별됨) 동안 달성된 개선(Bech-6 척도에 기반함)이 일반적으로 휴식 시간 기간(그래프 상에서 "무작위 추출 중단"으로 식별됨) 전반에 걸쳐 유지됨을 나타내는 그래프이다.

[0073] 도 5는, CGI-S 점수가 투여량 빈도에 따라 차이가 있었지만, 유도 시간 기간 동안 달성된 개선(CGI-S 척도에 기반함)이 일반적으로 휴식 시간 기간(그래프 상에서 "7주" 및 "13주"로 식별됨) 전반에 걸쳐 유지됨을 나타내는 그래프이다.

[0074] 도 6은 강제 재발 후 GLYX-13의 효능이 회복되는 것을 나타내는 그래프이다. 반복된 교차는 GLYX-13에 대한 반복된 반응 및 위약에 대한 재발을 입증하였다.

[0075] 이 연구는 GLYX-13의 반복된 투약으로 상당한 부작용없이, 그리고 반복된 투약시 명백한 내성 없이 효능이 오래 지속되게 한다는 것을 나타내었다. 효능은 강제 재발 후 회복되었으며, 이 때 반복된 교차 연구는 GLYX-13에 대한 반복된 반응 및 위약에 대한 재발을 입증하였고, 대상체의 약 53%가 의학적 반응에 이르렀다. 반응자의 약 2/3는 초기 치료 동안 빠르게 재발하였고, 반응은 반복된 투약으로 오래 지속하게 되었다. 반응자의 약 1/3은 심지어 초기 치료 동안에도 서서히 재발하였다. 치료 그룹에 대하여 맹검으로 한 제3 평가자(HDRS-17) 및 맹검

으로 한 임상의 모두 효능에 대하여 동일한 상대적인 할당을 하였다.

[0076] **실시예 2 반복 용량 연구**

[0077] 실시예 1에서 반영된 바와 같이, 보조 투약을 사용하여 인간 대상체에 대하여 반복 용량 시험을 수행하였다(환자는 현재 다른 항우울제 약물을 복용 중이었다).

[0078] **방법.** 다른 항우울제에 대하여 부적절하게 반응한 대상체에게 12주에 걸쳐서 GLYX-13을 투여하였다. 대상체는 전체 연구 과정 동안 다른 항우울제를 계속 복용하였다. 연구를 3 부분으로 나누었다. 처음 6주 동안, 대상체를 무작위추출하여 5 mg/kg IV 또는 10 mg/kg IV로 GLYX-13을 투여하였다. 대상체는 매주 병원으로 되돌아왔다. 대상체가 이전 주에 투여된 GLYX-13에 대하여 임상 반응(HDRS-17이 기준선으로부터 50% 이상 감소함)에 이르렀다면, 재발(HDRS-17이 기준선으로부터 50% 미만으로 감소함)할 때까지 위약을 매주 투여하였다. 평가 6주째에, 일부 방문시 GLYX-13에 대한 반응에 도달한 대상체를 위약 투여 동안 재발까지의 시간을 기준으로 매주 또는 격주 투약으로 할당하고, 무작위 추출하여 이후 6주의 투약 동안 GLYX-13 또는 위약(무작위 추출 중단)를 계속 투여하였다. 무작위 추출 중단 기간 종료시, 대상체는 4주 동안 위약 주사를 맞았다. 대상체는 치료에 대하여 몰랐다. 치료 및 프로토콜에 대하여 맹검으로 제3 평가자를 이용하였다. 치료 용량 및 간격을 수학 알고리즘에 기반한 대화형 웹-기반 반응 시스템으로 계산하였으며; 현장 요원은 치료에 대하여 몰랐다.

[0079] 대상체 중 67%는 여성이었고, 33%는 남성이었으며, 중위 연령은 50세이었고, MDD의 중간 진단은 평균 18년이었다. 기준선 HDRS-17 점수는 그룹 전체에 걸쳐 23.2 내지 24.1이었다. 6주의 적응 용량 간격 주기 동안에 368명의 대상체 중 53%가 반응에 도달하였다. 반응자의 대략 67%가 GLYX-13의 중단 후 2주 이내에 재발하였고, 무작위 추출 중단 기간 동안 매주 투약으로 할당된 반면, 대상체의 33%는 더 서서히 재발하였고 격주 투약으로 할당되었다. 무작위 추출 중단 기간의 종료시, GLYX-13의 격주 용량을 받은 대상체의 65%가 반응에 도달하였고, 45%는 관해에 도달하였다(HDRS 점수가 7 이하인 것으로 정의됨). 5 mg/kg의 매주 그룹에서 관해에 도달한 대상체의 백분율은 격주 용량 그룹과 통계적으로 상이하지 않은 반면, 매주 10 mg/kg을 받은 대상체의 42%만 관해에 도달하였다. 치료 그룹 및 용량 수준에 대하여 맹검으로 한 현장 조사관은 또한 CGI-S를 사용하여 대상체를 평가하였다. 기준선에서의 CGI-I는 그룹 전체에 걸쳐 4.3 내지 4.6이었다. 무작위 추출 중단 기간의 종료시, CGI-I 점수는 격주 그룹에서 2.5 ± 0.12 , 5 mg/kg IV 매주 용량 그룹에서 2.5 ± 0.14 만큼 감소하였지만, 10 mg/kg IV 그룹에서는 단지 1.6 ± 0.15 감소하였다. HDRS-17 점수는 두번째 6주 기간 동안, 그리고 무작위 추출 중단 단계 후 4주의 약효 세척 단계 동안 위약에 대하여 무작위 추출된 대상체에서 기준선으로 돌아가지 않았고, HDRS-17 점수는 GLYX-13을 받은 대상체뿐만 아니라 위약을 받은 대상체에서도 낮은 수준으로 유지하였다. 따라서, GLYX-13에 대한 반응을 획득한 후 10주 동안 위약을 받은 대상체에서 낮은 HDRS-17 점수를 유지하였다.

[0080] 보조적인 GLYX-13은 다른 항우울제에 대하여 부적절하게 반응한 MDD가 있는 대상체에서 HDRS-17 점수의 감소를 야기하였다. 처음 몇 번의 투약 후, 반응은 1주 이상에 걸쳐 재발하였으나, 치료가 계속되면서 GLYX-13의 각각의 용량에 대한 반응에서 HDRS-17의 감소가 점진적으로 감소하여, 6주 후의 투약 점수가 반응자에서 기준선의 23.5 ± 0.34 에서 10.3 ± 0.65 로 감소하였다. 모든 투약 그룹에서 HDRS-17 점수의 최대 감소는 10주째(무작위 추출 중단 3주째)까지 명백하였다. 6주의 투약 후, GLYX-13의 중단은 10주까지 동안 기준선으로 HDRS-17 점수의 복귀와 연관되어 있지 않았다.

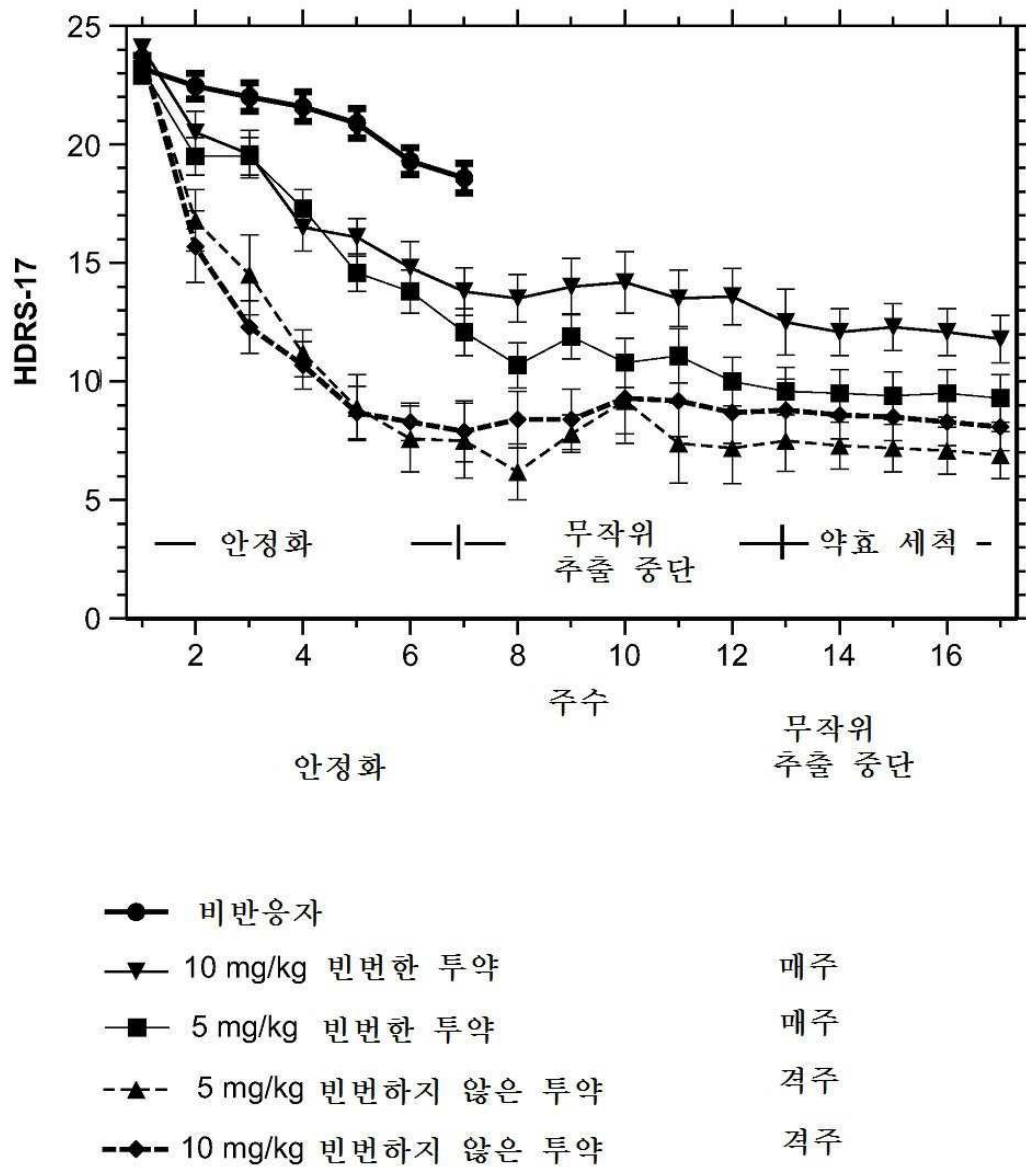
[0081] 모든 데이터는 평균 \pm S.E.M.으로 표현한다. 연구 데이터는 이원 분산 분석(ANOVA)에 의해 분석한다. 이는 약물 치료의 주요 효과, 과제에 주요 효과, 및 약물 치료 및 대상 탐구 사이의 상호작용을 탐지한다. 상당한 효과가 발견될 때, 사후 스튜던트 t-검정(post hoc Student's t-test)에 의한 추가 분석을 실행하여 신규하고 친숙한 대상을 탐색하는 데 소요된 시간을 비교한다. 주 평가변수는 변별도 지수(discrimination index; DI)이다. 유의한 효과가 ANOVA에 의해 탐지되었을 때, DI(신규-친숙함/신규+친숙함) 데이터는 일원분산분석(one-way ANOVA)을 사용한 다음 본페로니 시험을 사용하여 분석한다.

[0082] 당업자는 단지 일상적인 실험만을 사용하여 본 명세서에 기재된 발명의 구체적인 실시형태에 대한 다수의 균등물을 인식하거나, 확인할 수 있을 것이다. 이와 같은 균등물은 하기 청구항에 포함되는 것으로 의도된다.

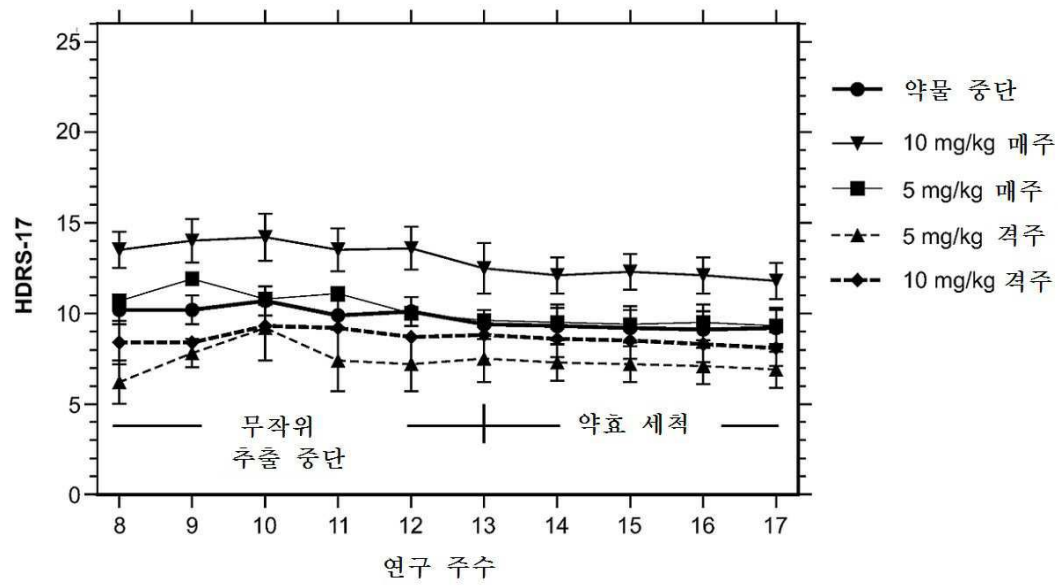
[0083] 모든 특허, 공개된 특허 출원, 웹사이트, 및 본 명세서에서 인용된 다른 참고문헌의 전체 내용은 본 명세서에 전문이 참고로 명백하게 포함되어 있다.

도면

도면1

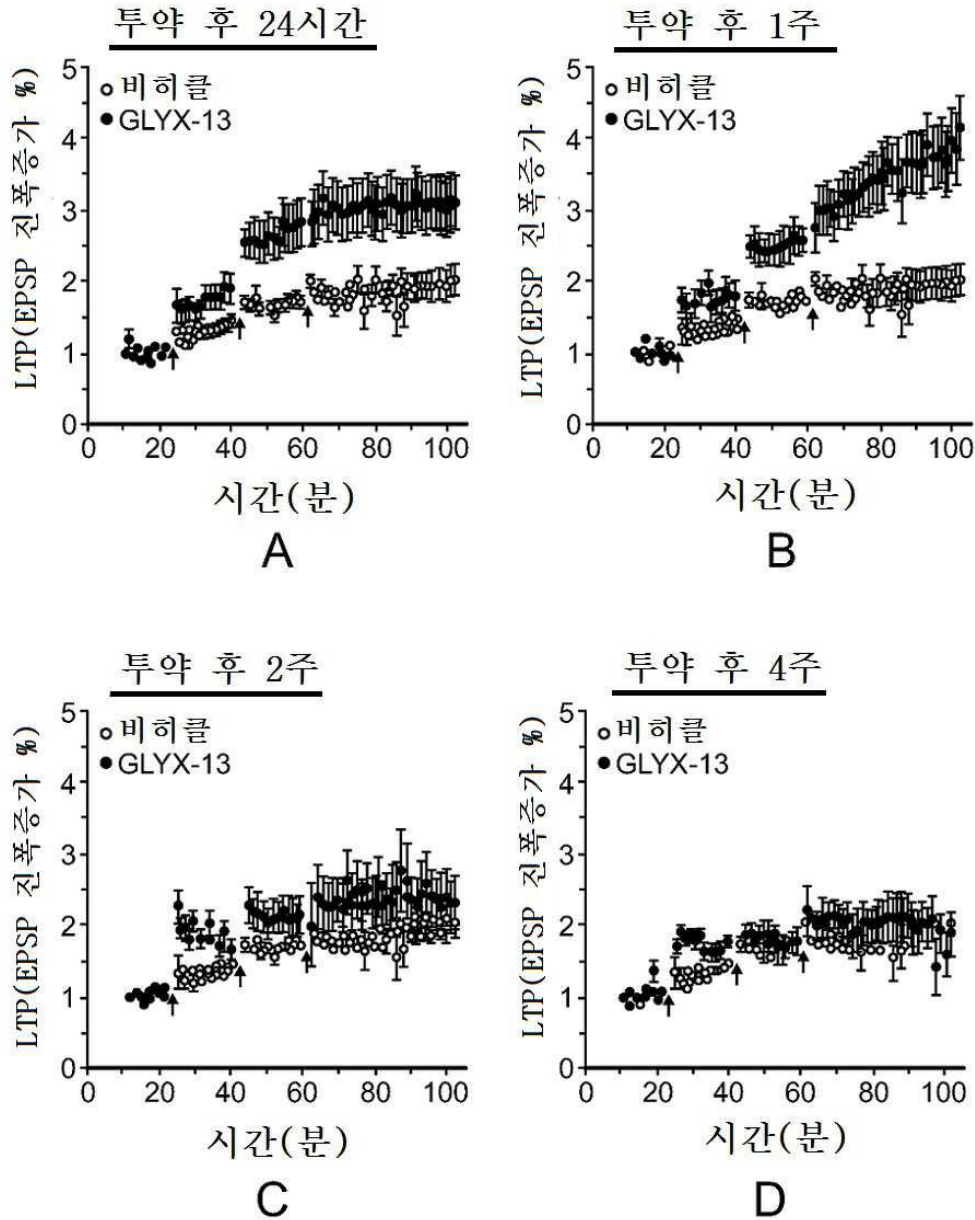


도면2

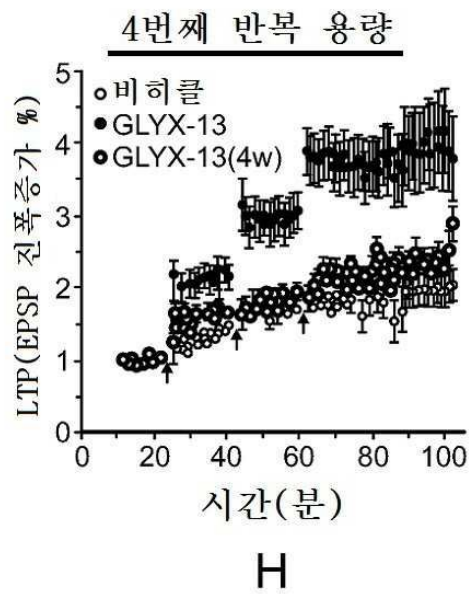
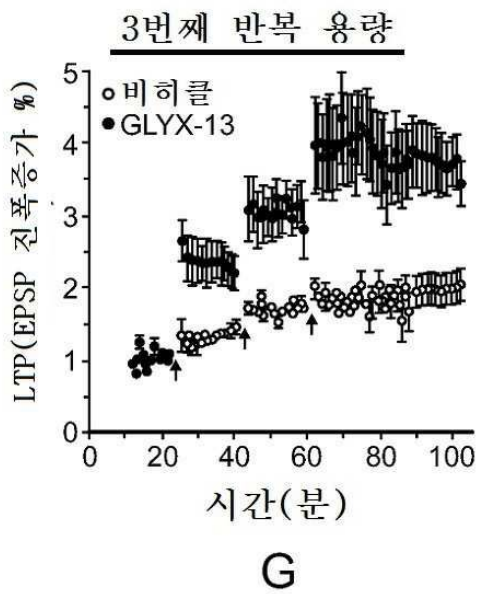
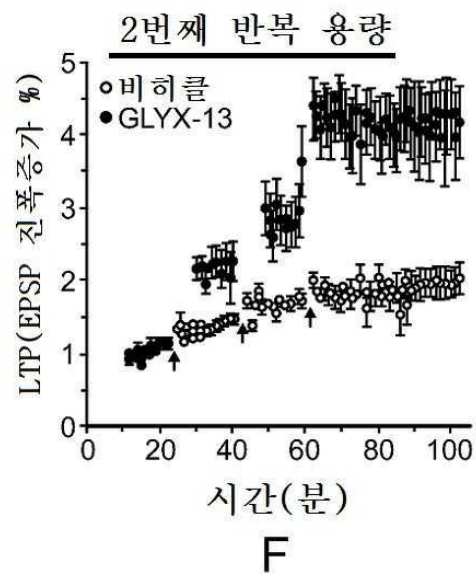
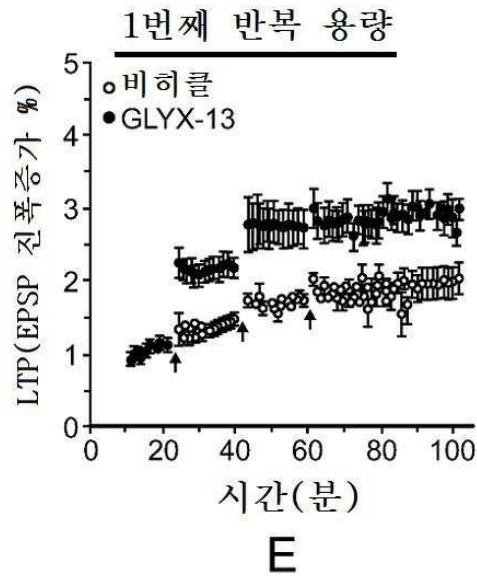


도면3a

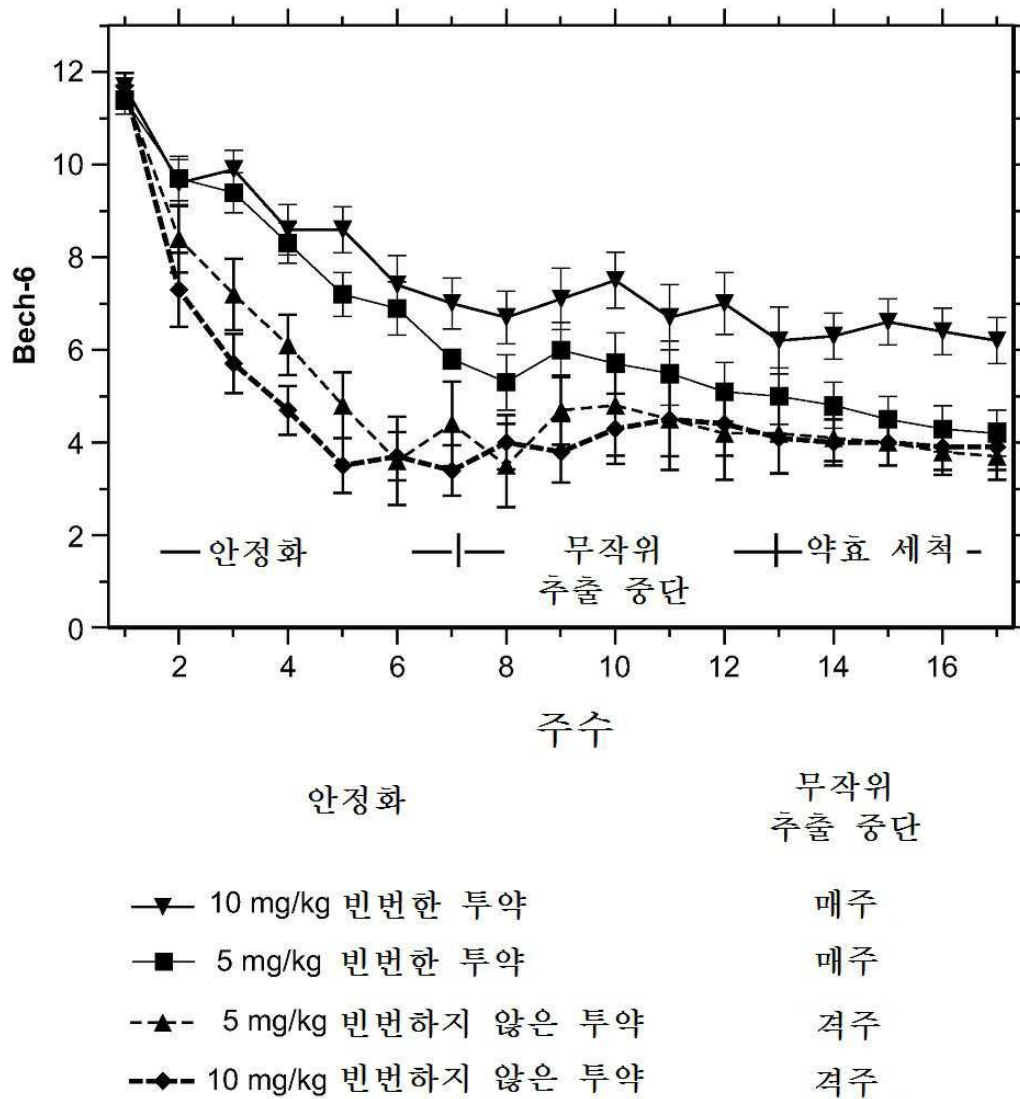
GLYX-13 메타가소성이 단일 용량 24시간 및 1주일 후 LTP를 향상시키고, 다회의 격주 용량 후 LTP를 지속적으로 향상시킴



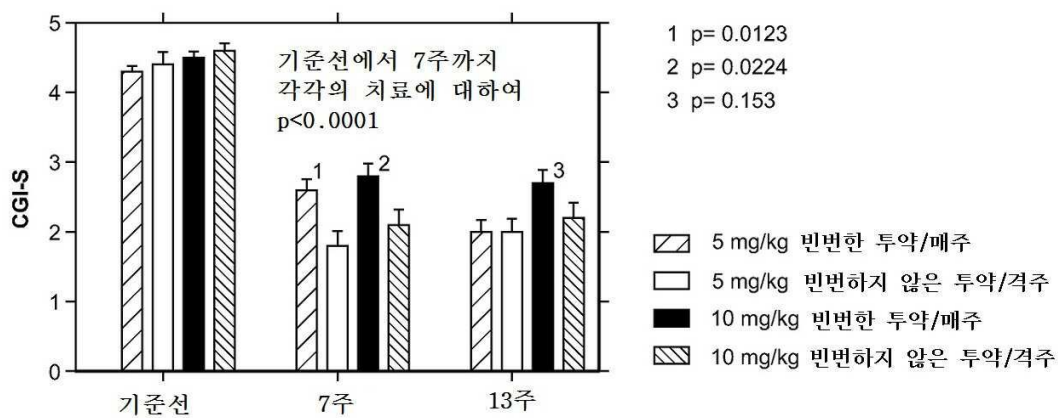
도면3b



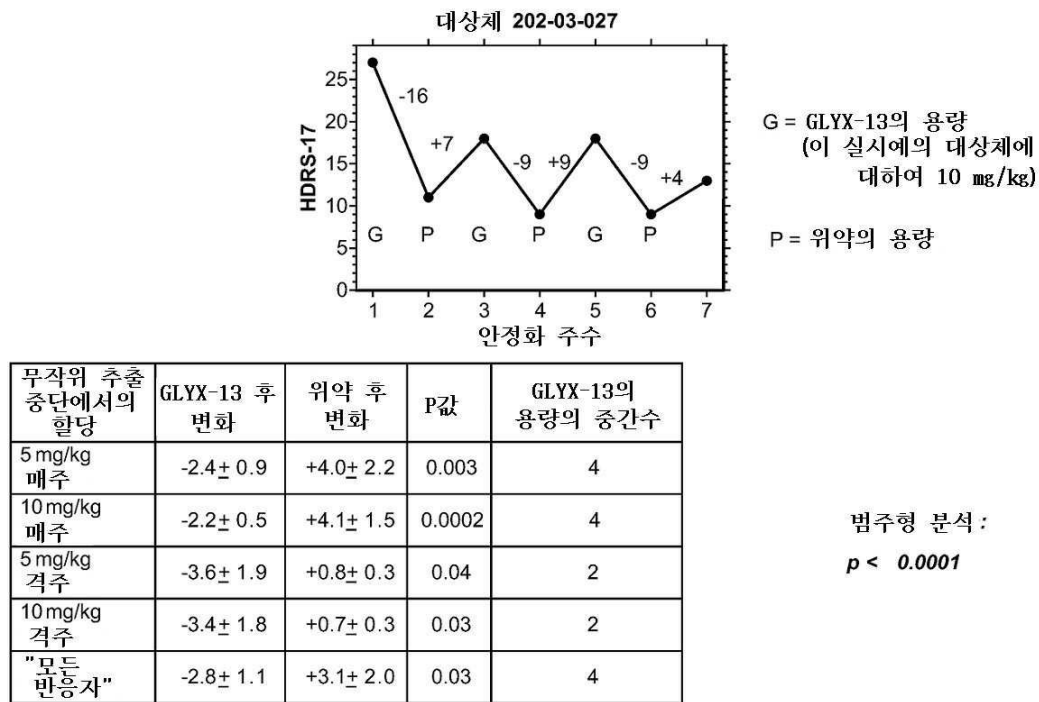
도면4



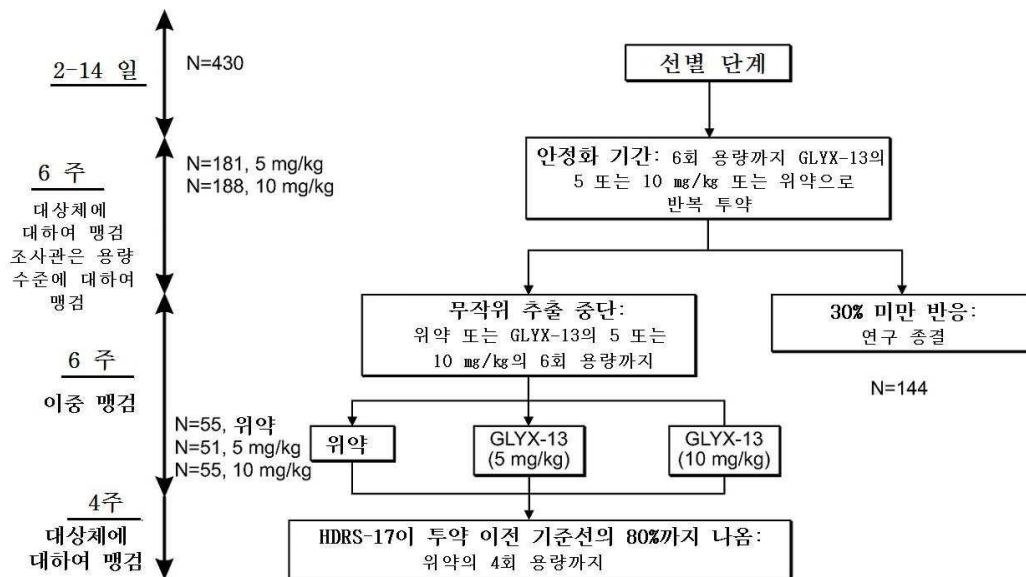
도면5



도면6



도면7a



도면7b

