

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0098494 (43) 공개일자 2008년11월10일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/4535</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>A61K 31/197</i> (2006.01) <i>A61P 1/16</i> (2006.01)	(71) 출원인 하. 룬트벡 아크티에 셀스카브 덴마크 디케이-2500 코펜하겐 발비 오티리아베이 9	
(21) 출원번호 10-2008-7020060	(72) 발명자 에베르트 비아르케 덴마크 디케이-3520 파룸 콜룬스바이 5	
(22) 출원일자 2008년08월14일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년08월14일	본너트 티모시 피 영국 이엔11 9비유 호데스든 허트포드셔 허트포드 로드 (뒷면에 계속)	
(86) 국제출원번호 PCT/DK2007/050019 국제출원일자 2007년02월13일	(74) 대리인 특허법인코리아나	
(87) 국제공개번호 WO 2007/093183 국제공개일자 2007년08월23일		
(30) 우선권주장 60/773,475 2006년02월14일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 염증 질환 치료를 위한 GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물의 용도

(57) 요약

본 발명은 염증 질환의 치료를 위한, 가복사물, 또는 가복사물 및 하나 이상의 항염증 화합물의 조합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 가복사물 및 하나 이상의 항염증 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물을 치료적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 염증 마커가 증가된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

허트슨 피터 하인스

영국 이엔11 9비유 호테스든 허트포드셔 허트포드
로드

루터 리차드 안토니

영국 이엔11 9비유 호테스든 허트포드셔 허트포드
로드

특허청구의 범위

청구항 1

GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물을 치료적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 염증 마커가 증가된 질환의 치료 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화합물이 GABA_A 아고니스트, GABA_A 수용체 복합체의 알로스테릭 조정자 및 GABA_A 취득 억제자를 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 화합물이 가복사돌, 시클로프로필GABA, 이소구바신, 무스시물, 이미다졸-4-아세트산, 가바펜틴 및 티아가빈, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 염증 마커가 Apo A1 (아포지단백질 A1), 베타-2 마이크로글로불린, 클루스테린, CRP (C 반응성 단백질), 시스탄틴-C, 에오타신, 인자 VII, FGF-9 (섬유아세포 성장 인자-9), GCP-2 (과립구 화학주성 단백질-2), 성장 호르몬, IgA (면역글로불린 A), IL-10 (인터루킨-10), IL-1베타 (인터루킨-1베타), IL-2 (인터루킨-2), IL-4 (인터루킨-4), IL-5 (인터루킨-5), 인슐린, IP-10 (유도성 단백질-10), 랩틴, LIF (백혈병 억제 인자), MDC (대식세포-유도성 케모카인), MIP-1알파 (대식세포 염증 단백질-1알파), MIP-1베타 (대식세포 염증 단백질-1베타), MIP-1감마 (대식세포 염증 단백질-1감마), MIP-2 (대식세포 염증 단백질-2), MIP-3베타 (대식세포 염증 단백질-3베타), MPO (골수 과산화효소), 미오글로빈, NGAL (리포칼린-2), OSM (온코스타틴 M), 오스테오펀틴, SAP (혈청 아밀로이드 P), SCF (줄기 세포 인자), SGOT (혈청 글루타믹-옥살로아세트 트랜스아미나제), TIMP-1 (메탈로프로티네이즈의 조직 억제자 유형-1), 조직 인자, TPO (트롬보포이에틴) 및 VEGF (혈관 내피 세포 성장 인자) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 염증 질환인 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 염증 질환이 류마티스성 관절염이 아닌 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 염증 질환이 혈관염, 만성 기관지염, 폐장염, 골수염, 사구체신염, 시신경염, 측두 동맥염, 뇌염, 수막염, 횡단성 척수염, 피부근염, 다발성근염, 괴사성 근막염, 간염, 및 괴사성 전장염로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 화합물이 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 병용해서 투여되는 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 항염증 화합물이 NSAID, 코르티코스테로이드, 아세타미노펜, 글루코코르티코이드, 스테로이드, 베타-아고니스트, 항콜린제, 메틸 잔틴, 금 주입물, 술과살라진, 페니실라민, 항혈관신생제, 답손, 프솔랄렌, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

청구항 11

GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물 및 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 항염증 화합물이 NSAID, 코르티코스테로이드, 아세트아미노펜, 글루코코르티코이드, 스테로이드, 베타-아고니스트, 항콜린제, 메틸 잔틴, 금 주입물, 술과살라진, 페니실라민, 항혈관신생제, 답손, 프솔랄렌, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 화합물이 가복사돌, 시클로프로필GABA, 이소구바신, 무스시물, 이미다졸-4-아세트산, 가바펜틴 및 티아가빈, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 14

제 11 항에 있어서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물 및 항염증 화합물(들)의 병용량이 염증 질환을 치료하기에 효과적인 약학적 조성물.

청구항 15

치료적 유효량의 가복사돌, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 염증 질환 치료 방법으로서, 단, 상기 염증 질환이 류마티스성 관절염은 아닌 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 염증 질환이 혈관염, 만성 기관지염, 궤장염, 골수염, 사구체신염, 시신경염, 측두 동맥염, 뇌염, 수막염, 횡단성 척수염, 피부근염, 다발성근염, 괴사성 근막염, 간염, 및 괴사성 전장염으로부터 선택되는 방법.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 가복사돌이 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 병용해서 투여되는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 항염증 화합물이 NSAID, 코르티코스테로이드, 아세트아미노펜, 글루코코르티코이드, 스테로이드, 베타-아고니스트, 항콜린제, 메틸 잔틴, 금 주입물, 술과살라진, 페니실라민, 항혈관신생제, 답손, 프솔랄렌, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제 15 항에 있어서, 가복사돌이 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여되는 방법.

청구항 20

제 15 항에 있어서, 치료적 유효량이 약 0.1 mg/일 내지 약 50 mg/일인 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 양이 수면-유도량보다 적은 방법.

청구항 22

제 15 항에 있어서, 가복사돌이 아침에 투여되는 방법.

청구항 23

제 15 항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

청구항 24

제 15 항에 있어서, 개체가 수면 장애 또는 수면 상태를 겪고 있지 않은 방법.

청구항 25

가복사돌 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 항염증 화합물이 NSAID, 코르티코스테로이드, 아세타미노펜, 글루코코르티코이드, 스테로이드, 베타-아고니스트, 항콜린제, 메틸 잔틴, 금 주입물, 술파살라진, 페니실라민, 항혈관신생제, 답손, 프솔랄렌, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 가복사돌 및 항염증 화합물(들)의 병용량이 염증 질환을 치료하는데 효과적인 약학적 조성물.

청구항 28

제 25 항에 있어서, 가복사돌 및 항염증 화합물(들)의 병용량이 수면-유도량보다 적은 약학적 조성물.

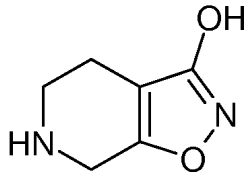
명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 염증 질환의 치료를 위한 가복사돌 (gaboxadol), 또는 가복사돌과 하나 이상의 항염증 화합물과의 조합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 가복사돌 및 하나 이상의 항염증 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물을 치료적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 염증 마커가 증가된 질환 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

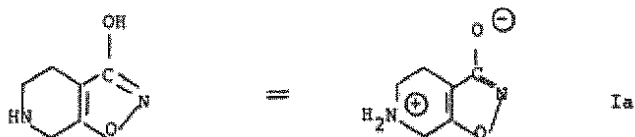
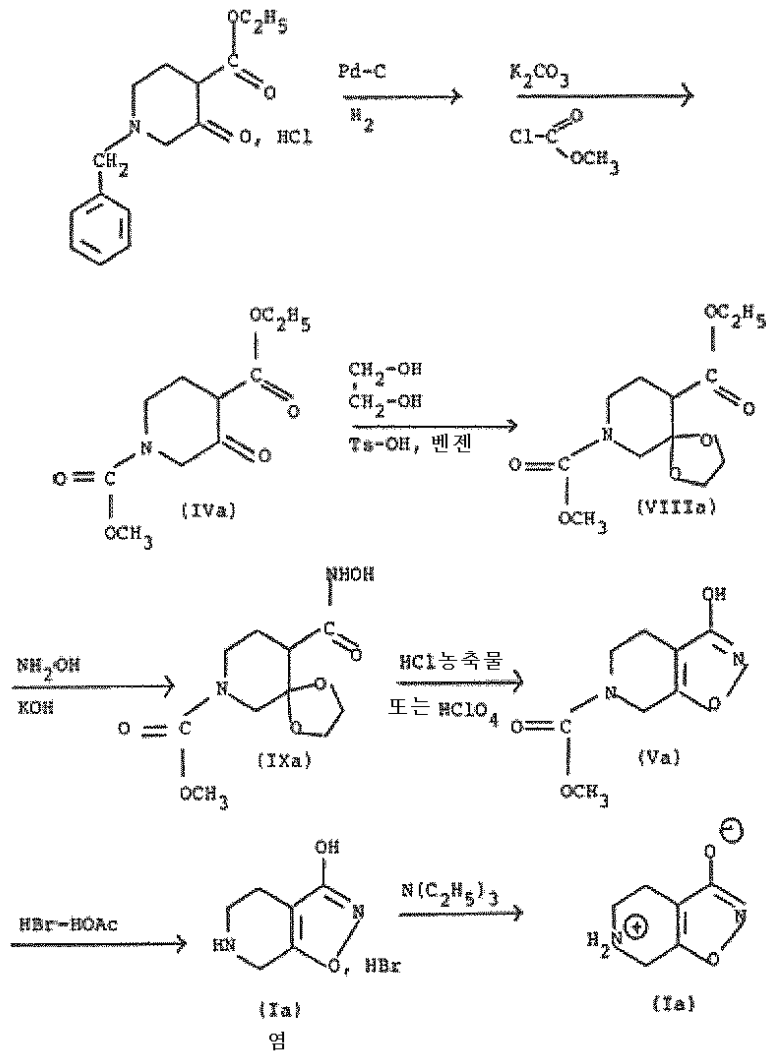
- <2> 주요 억제 신경전달물질인 감마아미노 부티르산 (GABA)에 대한 수용체는 2 가지 주요 부류 : 리간드 게이트드 (gated) 이온 채널 슈퍼패밀리의 일원인 GABA_A 수용체 ; 및 G-단백질 커플드 (coupled) 수용체인 GABA_B 수용체로 구분된다.
- <3> GABA_A 수용체는 상이한 패밀리의 수용체 하위단위의 5량체 조립물로서 형성된다. 대부분의 수용체에서, 2 α 하위단위, 2 β 하위단위 및 γ 또는 δ 하위단위를 포함하는 조립물은 기능적 수용체의 약물학을 결정한다. 벤조디아제핀에 대한 결합 부위는 α 및 γ 하위단위 사이의 경계면에 위치하고, 반면 GABA 및 기타 GABA_A 아고니스트에 대한 결합 부위는 α 및 β 하위단위 사이의 경계면에 위치한다.
- <4> 존재하는 GABA_A 수용체 조립물은 많은 다른 것들 중에서도, α₁β₂γ₂, α₁β_{2/3}γ₂, α₃β₃γ_{2/3}, α₅β₃γ_{2/2}, α₆β₃γ₂α₆β₃δ, α₄β₃δ 및 α₄β₂γ₂를 포함한다. α₁ 하위단위를 함유하는 하위유형은 대부분의 뇌 영역에 존재하고, 많은 벤조디아제핀의 기능적 작용에 기여할 수 있다.
- <5> 많은 임상 조건에서, 억제성 GABA 시스템의 저활성 (hypoactivity)은 중대한 병리학의 기본적인 기작으로서 가정되어 왔다.
- <6> 가복사돌 (4,5,6,7-테트라하이드로이속사졸로[5,4-c]피리딘-3-올) (THIP)은 유럽 특허 제 0000338 호 및 유럽 특허 제 0840601 호에 기술되어 있고, 이미 수면 장애의 치료에 있어서 큰 잠재력을 보여주었다. 가복사돌은 하기 화학식을 가진다 :



<7>

<8>

가복사들은 당업계에서 잘 알려진 방법을 사용해 제조될 수 있다. 예를 들어, 하기 반응 도식은 유럽 특허 제 0000338 호에 기술된 바와 같이, 공지된 출발 물질로부터 가복사들의 전체 합성을 보여준다.



(4,5,6,7-테트라히드로이속사졸로[5,4-c]피리딘-3-올)

<9>

<10>

염증은 감염 또는 과민증에 대한 면역계의 첫번째 반응으로서 나타난다. 염증 질환은 전형적으로, 하기 증상 중 하나 이상을 특징으로 한다 : 붓어짐, 만졌을 때 따뜻해지는 부어오른 관절, 관절 통증, 관절 뻣뻣해짐, 및 관절 기능의 상실. 관절 통증, 및 부어오름 및 염증을 감소시키기 위해 현재, 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손), 항말라리아제 (예를 들어, 히드록시클로로퀸), 및

아세타미노펜과 같은 여러 치료제가 이용가능하다.

<11> 미국 특허 출원 공개 제 2005/0288371 호는 신경병증 통증, 섬유근통 또는 류마티스성 관절염의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 가복사물의 용도를 개시한다. 상기 공개문헌에 따르면, 가복사물은 포르말린 통증 모델 2 기에서 통증 반응을 억제시키는 것으로 밝혀졌다.

<12> 향상된 항염증 제제에 대한 필요성은 여전히 존재한다.

발명의 상세한 설명

<13> 발명의 개요

<14> 본 발명자들은, 가복사물이 전-염증 매개체의 방출을 유의하게 감소시키고, 따라서 염증 질환의 치료에 유용하다는 것을 발견하였다. 특정 이론에 구애받지 않으면서, 본 발명자들은, 가복사물이 아교 세포 상의 GABA 수용체를 활성화시키고, 이것이 GABA 수용체의 과분극화를 유도하고, 전-염증 매개체의 방출을 감소시킨다고 가정한다. 이는, 즉 염증을 감소시킨다.

<15> 본 발명의 한 구현예에 따르면, 가복사물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 단독으로, 또는 하나 이상의 항염증 화합물이나 그의 약학적으로 허용가능한 염과 병용해서 투여되었을 때, 염증 질환을 효과적으로 치료하는데 사용된다. 또다른 구현예에서, 염증 질환은 류마티스성 관절염이 아니다.

<16> 본 발명의 또다른 구현예는 치료적 유효량의 가복사물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 단독으로, 또는 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 병용해서 이를 필요로 하는 개체에 투여함으로써 염증 질환을 치료하는 방법이다. 또다른 구현예에서, 투여되는 가복사물의 양은 염증 질환을 치료하기에는 효과적이나, 수면-유도량보다는 적다. 한 구현예에서, 개체는 류마티스성 관절염을 앓고 있지 않다.

또다른 구현예에서, 개체는 류마티스성 관절염, 섬유근통, 신경병증 통증, 또는 전술한 것 중 임의의 조합을 앓고 있지 않다.

<17> 더욱 또다른 구현예는 가복사물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물이다. 또다른 구현예에서, 약학적 조성물은 항염증성 유효량의 가복사물 및 항염증 화합물(들) 을 포함한다.

<18> 본 발명은 또한, 치료적 유효량의 가복사물을 단독으로 또는 하나 이상의 항염증 화합물과 병용해서 이를 필요로 하는 개체에 투여함으로써, 염증을 감소시키고, 면역 반응을 증가시키고, 박테리아나 바이러스 감염에 대한 내성을 증가시키고, 인간 (예를 들어, 박테리아나 바이러스 감염을 앓고 있는 환자에서) 의 총 림프구 수를 증가시키고, 면역억제된 환자를 치료하고, 상처 치료를 가속화시키고, 지연된 상처 치료를 치료하고, 수술로부터의 회복을 가속화시키고, 화상 환자의 회복을 가속화시키거나, 또는 화상 환자의 입원을 감소시키기 위해, 가복사물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 단독으로, 또는 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 병용해서 사용하는 것에 관한 것이다.

<19> 본 발명은 또한, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물을 치료적 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 염증 마커가 증가된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 더욱 또다른 구현예에서, 본 발명은 GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물 및 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<20> 본 발명은 또한, 하나 이상의 염증 마커가 증가된 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위해 본 발명의 화합물(들) 을 사용하는 것에 관한 것이다. 한 구현예에서, 상기 질환은 염증 질환이다. 또다른 구현예에서, 염증 질환이 류마티스성 관절염은 아니다.

<21> 발명의 상세한 설명

<22> 정의

<23> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "염증 질환" 은 급성 또는 만성 염증 상태를 말하고, 이는 감염성 또는 비-감염성 원인으로 인한 것일 수 있다. 다양한 감염 원인에는, 수막염, 뇌염, 포도막염, 대장염, 결핵, 피부염, 및 성인 호흡 곤란 증후군이 포함된다. 비-감염성 원인에는, 외상 (화상, 절단, 타박상, 압궐 손상), 자가면역 질환, 및 기관 거부 반응이 포함된다. 따라서, 특정 구현예에서, 염증 상태는 하기를 포함하는 군으로부터 선택되는 상태로 인한 것이다 : 아테롬성 동맥 경화증 (동맥 경화증) ; 다발성 경화증, 전신성 루푸스 홍

반, 다발성 류마티스성 근육통 (PMR), 통풍성 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 활액낭염, 건선, 섬유증, 관절골염, 류마티스성 관절염 및 기타 형태의 염증 관절염, 쇼그렌 증후군, 진행성 전신성 경화증 (경피증), 강직성 척추염, 다발성근염, 피부근염, 수포창, 유천포창, 당뇨병 제 1 형, 중증근육 무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스 질환, 굿파스처 질환, 혼합 결합 조직 질환, 경화성 담관염, 크론 질환 (국한성 창자염) 및 췌장성 대장염을 포함하여 염증성 장질환, 악성 빈혈, 염증 피부병과 같은 자가면역 상태 ; 통상성 간질성 폐장염 (UIP), 아스베스토스증, 규폐증, 기관지 확장증, 베릴륨중독증, 활석침착증, 모든 형태의 진폐증, 유육종증 (폐 및 기타 기관에서), 탈락성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴, 거대 세포 간질성 폐렴, 세포성 간질성 폐렴, 외인성 알레르기성 폐포염, 베게너 육아종증 및 관련 형태의 맥관염 (측두 동맥염 및 결절다발 동맥염) ; 자가면역이 아닌 것으로 생각되는 염증성 피부병 ; 만성 활성 간염 ; 지연형 과민 반응 (예를 들어, 옷 피부염) ; 임의의 원인으로 인한 폐렴 또는 기타 호흡경로 염증 ; 임의의 병인으로 인한 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS) ; 염증 부종을 동반하는 뇌염 ; 천식, 건초염, 피부 알레르기, 급성 아나필락시스를 포함하나 이에 제한되지 않는 즉시형 과민 반응 ; 류마티스성 열, 구체적으로는 감염-후 (예를 들어, 포스트-스트렙토코칼 (post-Streptococcal)) 사구체신염을 포함하여 임의의 병인으로 인한 급성 및/또는 만성 사구체신염, 전신성 루푸스 홍반의 급성 악화를 포함하나 이에 제한되지 않는, 면역 복합체의 급성 침착을 포함하는 질환 ; 신우신염 ; 봉와직염 ; 방광염 ; 급성 및/또는 만성 담낭염 ; 및 위장관 경로, 방광, 심장, 또는 기타 기관 중 어디에서나, 특히 파열되기 쉬운 곳에서 일시적인 허혈증을 일으키는 상태 ; 동종이계 기관 또는 조직 이식 후 급격한 시간 내에 일어나는 동종이식편 거부 반응 및 만성 숙주 편대 이식 거부를 포함하여 기관 이식 또는 조직 동종이식편의 후유증. 용어 "염증 질환" 에는 또한, 중수염, 동맥염, 안검염, 세관지염, 기관지염, 자궁 경관염, 담관염, 용모양막염, 결막염, 눈물샘염, 피부근염, 심장 내막염, 자궁 내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합 조직염, 위염, 위장염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 간질성 폐렴, 직장염, 전립선염, 비염, 나팔관염, 부비강염, 구내염, 활액막염, 편도선염, 포도막염, 질염, 맥관염, 외음염, 및 외음부질염, 혈관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 측두 동맥염, 횡단성 척수염, 괴사성 근막염, 간염, 및 괴사성 전장염이 포함된다.

<24> 임의의 항염증 화합물(들), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명에 따라, 염증 질환의 치료, 또는 염증 및 통증의 치료를 위해 가복사돌과 병용해서 사용될 수 있다. 적합한 항염증 화합물에는 하기가 포함되나, 이에 제한되지 않는다 : 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) (예를 들어, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 인도메타신, 숄린탁, 디클로페낙, 케토프로펜, 케토롤락, 카프로펜, 페노프로펜, 메페나믹산, 피록시캄, 멜록시캄, 셀렉코시브, 박테코시브, 파레코시브, 에토리코시브 및 니메술리드), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손, 베타메타손, 부테소니드, 코티손, 텍사메타손, 히드로코티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 트람시놀론, 및 플루티카손), 항말라리아제 (예를 들어, 히드로키클로로퀸), 아세타미노펜, 글루코코르티코이드, 스테로이드, 베타-아고니스트, 항콜린제, 메틸 잔틴, 금 주입물, 술파살라진, 페니실라민, 항혈관신생제, 다프손, 프소랄렌, 항바이러스제, 및 항생제.

<25> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "개체" 는 포유류를 말한다. 가복사돌로 치료되는 인간과 같은 개체는 어린이, 성인, 또는 노인으로 구분될 수 있는 인간 집단, 남성 또는 여성일 수 있다. 이러한 환자군 중 임의의 군이 본 발명의 구현예에 관한 것이다. 한 구현예에서, 개체는 노인이다. 한 구현예에서, 개체는 수면 장애 또는 수면 상태를 겪고 있지 않다.

<26> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량" 은 개체에 투여 시, 효과적인 반응 (즉, 연구원, 의사, 또는 기타 임상외에 의해 조사되는 조직, 계, 동물, 또는 인간의 생물학적 또는 의료적 반응) 을 일으키기에 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양/투여량을 말한다. "치료적 유효량" 은 특히 질환 및 그의 심각성, 및 치료 개체의 연령, 체중, 신체 상태 및 반응성에 따라 다양할 것이다.

<27> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하기" 는 질환 또는 상태의 임상적 또는 준임상적 증후를 아직 겪고 있지 않거나 또는 나타내지 않으나, 상기 질환 또는 상태로 고통을 받고 있거나 또는 걸리기 쉬울 수 있는 개체에서 상기 질환 또는 상태의 임상적 증후의 발현을 예방 또는 지연하는 것을 말한다. "치료하기" 는 또한, 상기 질환 또는 상태를 억제시키는 것, 즉, 그의 발달 또는 그의 하나 이상의 임상적 또는 준임상적 증후를 저지 또는 감소시키는 것을 말한다. "치료하기" 는 추가로, 상기 질환 또는 상태를 완화시키는 것, 즉, 상기 질환 또는 상태, 또는 그의 하나 이상의 임상적 또는 준임상적 증후의 퇴화를 야기하는 것을 말한다. 치료되는 대상이 받을 이점은 개체 및/또는 의사에게 통계적으로 유의하거나 또는 적어도 인지가가능할 수 있다.

<28> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한" 은 인간에게 투여 시, "일반적으로 안전하다고 여겨지

는" 분자 실체 (molecular entity) 및 조성물을 말하며 - 예를 들어, 생리학적으로 허용가능하고 전형적으로 위 역류 등과 같은 알레르기 또는 유사한 부적당한 반응을 유발하지 않는 조성물을 말한다. 또다른 구현예에서, 상기 용어는 동물, 및 더욱 특히 인간에서 사용되도록 연합 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 승인 되거나 또는 미국 약전 또는 또다른 일반적으로 승인된 약전에서 열거된 분자 실체 및 조성물을 말한다.

- <29> 본 명세서를 통틀어서, "가복사들" 은 자유 염기 (쌍성 이온), 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 상기 염기 또는 염의 수화물 또는 용매화물, 뿐만 아니라 무수물, 및 또한 비정질 또는 결정질 형태와 같은 임의의 형태의 화합물을 포함하는 것이다.
- <30> 추가의 구현예에서, 가복사들은 쌍성 이온, 전형적으로는 그의 수화물로부터 선택되나, 무수물이 또한 적합하다. 적합한 구현예는 쌍성 이온 일수화물이다.
- <31> 추가의 구현예에서, 가복사들은 산 부가염, 전형적으로 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로부터 선택된다. 적합한 구현예는 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 옥살산, 비스-메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄-디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노-벤조산, 글루탐산, 벤젠 술폰산 또는 테오필린 아세트산 부가염과 같은 유기 산 부가염, 뿐만 아니라, 8-할로테오필린, 예를 들어, 8-브로모-테오필린이다. 또다른 적합한 구현예는 염산, 브롬화수소산, 황화수소산, 인산 또는 질산 부가염 중 어느 하나와 같은 무기 산 부가염이다.
- <32> 또다른 구현예에서, 가복사들은 염산염, 브롬화수소산염, 또는 쌍성 이온 일수화물의 형태로 있다.
- <33> 추가의 구현예에서, 가복사들은 결정질 염산염, 결정질 브롬화수소산염, 또는 결정질 쌍성 이온 일수화물과 같은 결정질이다.
- <34> 본 발명에 따른 산 부가염은 불활성 용매 내에서 산으로 가복사들을 처리한 다음, 공지된 방법에 의해 침전, 분리 및 임의로 재결정화시키고, 필요하다면, 습식 또는 건식 제분 또는 또다른 통상의 방법에 의해 결정질 생성물을 미세화시키거나, 또는 용매-유화 방법으로부터 입자를 제조하여 수득할 수 있다. 적합한 방법은 예를 들어, 유럽 특허 제 0000338 호에 기술되어 있다.
- <35> 염의 침전은 전형적으로 불활성 용매, 예를 들어, 알콜 (예를 들어, 에탄올, 2-프로판올 및 n-프로판올) 과 같은 불활성 극성 용매 내에서 수행되나, 물 또는 물과 불활성 용매의 혼합물 또한 사용될 수 있다.
- <36> 또다른 구현예에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물은 GABA_A 아고니스트, GABA_A 수용체 복합체의 알로스테릭 조정자 및 GABA_A 취득 억제자를 포함하는 군으로부터 선택된다. 한 구현예에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물은 가복사들, 시클로프로필GABA, 이소구바신, 무스시물, 이미다졸-4-아세트산, 가바펜틴 및 티아기빈, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군으로부터 선택된다. 더욱 또다른 구현예에서, 염증 마커는 ApoA1 (아포지단백질 A1), 베타-2 마이크로글로불린, 클루스테인, CRP (C 반응성 단백질), 시스타틴-C, 예오타신, 인자 VII, FGF-9 (섬유아세포 성장 인자-9), GCP-2 (과립구 화학주성 단백질-2), 성장 호르몬, IgA (면역글로불린 A), IL-10 (인터루킨-10), IL-1베타 (인터루킨-1베타), IL-2 (인터루킨-2), IL-4 (인터루킨-4), IL-5 (인터루킨-5), 인슐린, IP-10 (유도성 단백질-10), 랩틴, LIF (백혈병 억제 인자), MDC (대식세포-유도성 케모카인), MIP-1알파 (대식세포 염증 단백질-1알파), MIP-1베타 (대식세포 염증 단백질-1베타), MIP-1감마 (대식세포 염증 단백질-1감마), MIP-2 (대식세포 염증 단백질-2), MIP-3베타 (대식세포 염증 단백질-3베타), MPO (골수 과산화효소), 미오글로빈, NGAL (리포칼린-2), OSM (온코스타틴 M), 오스테오폰틴, SAP (혈청 아밀로이드 P), SCF (줄기 세포 인자), SGOT (혈청 글루타믹-옥살로아세트 트랜스아미나제), TIMP-1 (메탈로프로테이네이즈의 조직 억제자 유형-1), 조직 인자, TPO (트롬보포이에틴) 및 VEGF (혈관 내피 세포 성장 인자) 를 포함하는 군으로부터 선택된다.
- <37> 더욱 또다른 구현예에서, 하나 이상의 염증 마커가 증가된 질환은 염증 질환이다. 또다른 구현예에서, 염증 질환은 류마티스성 관절염이 아니다.
- <38> 더욱 또다른 구현예에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물은 하나 이상의 항염증 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 병용해서 투여된다. 더욱 또다른 구현예에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물 및 하나 이상의 항염증 화합물을 포함하는 약학적 조성물에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 상기 화합물은 GABA_A 아고니스트, GABA_A 수용체 복합체의 알로스테릭 조정자 및 GABA_A 취득 억제자를 포함

하는 군으로부터 선택된다. 한 구현예에서, 화합물은 가복사돌, 시클로프로필GABA, 이소구바신, 무스시물, 이미다졸-4-아세트산, 가바펜틴 및 티아가빈, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군으로부터 선택된다. 더욱 또다른 구현예에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물 및 하나 이상의 항염증 화합물을 포함하는 약학적 조성물에서, GABA_A-활성화된 신경전달을 증진시키는 화합물 및 항염증 화합물(들)의 병용량은 염증 질환을 치료하는데 효과적이다.

<39> 제제

<40> 본 발명은 또한, 약제가 단위 투여량으로서 투여되는 상기와 같은 용도를 제공한다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 단위 투여량은 활성 성분을 약 10 µg/kg 내지 10 mg/kg 체중, 또다른 구현예에서 약 25 µg/일/kg 내지 1.0 mg/일/kg, 더욱 또다른 구현예에서, 약 0.1 mg/일/kg 내지 1.0 mg/일/kg 체중의 양으로 함유하고 있다. 또다른 구현예에서, 단위 투여량은 활성 성분을 약 0.1 mg/일/kg 내지 1.0 mg/일/kg 체중의 양으로 함유하고 있다.

<41> 본 발명에 따르면, 상기 언급된 화합물은 화합물의 염기로서, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로서, 또는 그러한 염의 무수물 또는 수화물로서 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면, 상기 언급된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 또는 비경구와 같은 적합한 방식으로 투여될 수 있고, 정제, 캡슐, 분말, 시럽 또는 주사용 용액이나 현탁액의 형태와 같이, 상기 투여를 위한 적합한 형태로 존재할 수 있다. 또다른 구현예에서 그리고 본 발명의 목적에 따르면, 본 발명의 화합물은 고체 약학적 실체의 형태, 적합하게는 정제 또는 캡슐로서, 또는 주사용 현탁액, 용액 또는 분산액의 형태로 투여된다. 본 발명의 화합물은 가장 편리하게는 활성 성분을 약 10 µg/kg 내지 10 mg/kg 체중, 예를 들어 25 µg/일/kg 내지 1.0 mg/일/kg 함유하는 정제 또는 캡슐과 같은 단위 투여량 형태로 경구 투여된다.

<42> 가복사돌은 전형적으로는 정제 또는 캡슐과 같은 고체 경구 투여량 형태, 또는 액체 경구 투여량 형태와 같은 경구 투여량 형태로서 투여될 수 있다. 가복사돌은 속방성 투여량 형태, 또는 제어성 또는 서방성 투여량 형태로 투여될 수 있다. 한 구현예에 따르면, 투여량 형태는 가복사돌을 수면-유도량보다 적은 양으로 제어성 또는 서방성 방출한다. 가복사돌은 편리하게는 활성 성분을 약 0.1 내지 약 150 mg/일, 약 0.2 내지 약 100 mg/일, 약 0.5 내지 약 50 mg/일, 약 0.1 내지 약 50 mg/일, 약 1 내지 약 15 mg/일, 또는 약 2 내지 약 5 mg/일 함유하는 정제 또는 캡슐과 같은 단위 투여량 형태로 경구 투여될 수 있다. 전형적으로, 약학적 조성물은 가복사돌을 약 0.5 mg 내지 약 20 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 5.5 mg, 약 6 mg, 약 6.5 mg, 약 7 mg, 약 7.5 mg, 약 8 mg, 약 8.5 mg, 약 9 mg, 약 9.5 mg, 약 10 mg, 약 10.5 mg, 약 11 mg, 약 11.5 mg, 약 12 mg, 약 12.5 mg, 약 13 mg, 약 13.5 mg, 약 14 mg, 약 14.5 mg, 약 15 mg, 약 15.5 mg, 약 16 mg, 약 16.5 mg, 약 17 mg, 약 17.5 mg, 약 18 mg, 약 18.5 mg, 약 19 mg, 약 19.5 mg 또는 약 20 mg 포함한다. 가복사돌의 양은 자유 염기(쌍성 이온) 형태를 기준으로 계산된다.

<43> 한 구현예에서, 가복사돌은 약 2.5 mg 내지 약 20 mg의 투여량을 사용하여 일일 1 회(예를 들어, 아침 또는 오후에) 투여된다. 또다른 구현예에서, 가복사돌은 가복사돌의 비-수면 유도 농도를 사용하여 더 연장되고 지속적인 방출로 투여된다 - 예를 들어, 당업계에 공지된 통상의 방법을 사용해 제조된 개질된 방출 제제 또는 낮은 투여량으로 매일 2 ~ 3 회 투여하여, 약 5 내지 약 50 mg의 가복사돌이 24 시간 당 개체에 투여되게 한다. 더욱 또다른 구현예에서, 가복사돌은 수면-유도량보다 적은 양으로 투여된다.

<44> 본 발명에 따르면, 가복사돌 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 또는 비경구와 같은 적합한 방식으로 투여될 수 있고, 정제, 캡슐, 분말, 시럽 또는 주사용 용액이나 현탁액의 형태와 같이 상기 투여를 위한 적합한 형태로 존재할 수 있다. 또다른 구현예에서, 그리고 본 발명의 목적에 따르면, 가복사돌은 적합하게는 정제 또는 캡슐로서 고체 약학적 실체의 형태로, 또는 주사용 현탁액, 용액 또는 분산액의 형태로 투여된다. 추가로, 가복사돌은 보조제 및/또는 희석제와 같은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여될 수 있다.

<45> 고체 또는 액체 약학적 제제의 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, [Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)]을 참조한다. 따라서, 정제는 활성 성분을 보조제 및/또는 희석제와 같은 통상의 담체와 혼합하고, 이어서 상기 혼합물을 타정 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 보조제 및/또는 희석제의 비-제한적 예에는 : 옥수수 전분, 락토스, 탈크(talcum), 마그네슘 스테아레이트, 젤라틴, 락토스, 검 등이 포함된다. 활성 성분과 용화가능한 한, 착색제, 아로마, 및 방부제와 같은 기타 보조제 또는 첨가제가 또한, 사용될 수 있다. 본 발명의 약

학적 조성물은 전형적으로, 유효량의 가복사돌 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

<46> 가복사돌의 적합한 제제는 WO 02/094225 에 기술된다. 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하지 않으면서, 본 특허 출원의 측면 또는 구현예가 본원에 기술된 약제 또는 약학적 조성물에 적합하도록 한다. 예를 들어, "가복사돌의 과립형 제제" 라고 하는 WO 02/094225 는 산 부가염의 제형에 특히 유용한 특정 용융 과립화에 관한 것이나, 본 발명은 상기 제형에 제한되지 않는다.

실시예

<47> 약물학적 테스트

<48> 래트에서의 만성 온건한 스트레스 모델을 이용하여, 스트레스 관련 생화학적 변화에 대한 가복사돌의 잠재적인 효과를 평가하기 위해, 하기 테스트를 수행하였다 (Jayatissa MN, Bisgaard C, Tingstrom A, Papp M, Wiborg O. Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression. Neuropsychopharmacology. 2006 Nov; 31(11):2395-404)). 스트레스 모델에서 연구된 동물에서 유도된 생화학적 변화는 염증 매개체의 증가를 초래한다.

<49> 본 연구의 목적에서, 마커 분석을 위해 최종의 혈청 샘플을 수합하여, 약물이 있고 없을 때의 스트레스의, 약 60 가지의 혈액 마커의 수준에 대한 효과를 평가하였다. 이전에 공개된 데이터는, 만성 온건한 스트레스가 많은 혈장 단백질의 발현을 조정한다는 것을 제안하였다. 가복사돌 및 에스시탈로프람에 의한 이러한 반응의 차별적인 조정은 상이한 작용 기작에 대한 지표일 수 있고, 임상 효능의 예견자일 수 있다.

<50> 실험 과정

<51> 동물

<52> 혈청 샘플을 마지막 약물 주입 후 주간 24 시간 동안에 (09:00 ~ 17:00) 스테닝 (stunning) 없이 꼬리에서 취하였다. 혈액을 응고 촉진제 및 혈청 제조용 젤이 든 BD 채혈세트에 수합하고, 5 회 전좌 (invert) 시키고, 3000 rpm, 4℃ 에서 10 분 동안 원심분리할 때까지 얼음 상에서 유지시켰다. 혈청을 따르고, 얼음 상에 놓고, 마지막에는 -80℃ 에 보관하였다. 동물 치료군은 하기와 같았다 (표 1 참조).

표 1

<53>

동물 세트		
치료 코드	스트레스 조건	약물 치료 또는 거동
CMS-VEH	만성 온건한 스트레스	비히클
CMS-ECT	만성 온건한 스트레스	에스시탈로프람
CMS-GBX-5 mg/kg	만성 온건한 스트레스	가복사돌
CMS-GBX-10 mg/kg	만성 온건한 스트레스	가복사돌
CMS-RES	만성 온건한 스트레스	내성제
NS-VEH	비-스트레스	비히클
NS-ECT	비-스트레스	에스시탈로프람
NS-GBX	비-스트레스	가복사돌

<54> 분석

<55> 혈청 샘플의 후속한 분석은 하기를 보여주었다 (표 2 참조) :

표 2

증양값		제 1 연구				제 2 연구		
혈액 파라미터		대조군	스트레스	GBX 5mg/kg	ESC 5 mg/kg	대조군	스트레스	GBX 10 mg/kg
Apo A1 (아포지단백질 A1)	ug/mL	7,00	7,30	8,20	8,40	4,80	5,80	6,20
베타-2 마이크로글로불린	ug/mL					45,00	59,00	38,00
칼빈딘	ng/mL					0,40	0,12	
클루스테린	ug/mL					110,00	146,00	108,00
CRP (C 반응성 단백질)	ug/mL	1235,00	1105,00	1140,00	1060,00	1130,00	1190,00	1030,00
시스타틴-C	ng/mL	1045,00	1440,00	1165,00		717,00	956,00	696,00
에오타신	pg/mL	851,00	1210,00		1300,00	1362,00	1656,00	1072,00
인자 VII	ng/mL					0,48	0,07	0,30
FGF-9 (섬유아세포 성장 인자-9)	ng/mL	0,38	0,95	0,59	0,90	1,70	2,40	1,70
GCP-2 (과립구 화학주성 단백질-2)	ng/mL	0,14	0,23	0,19	0,21	0,28	0,31	0,29
성장 호르몬	ng/mL	1,66	5,67	7,67	1,38	12,00	23,00	3,10
GST-알파 (글루타티온 S-트랜스퍼라제 알파)	ng/mL					0,89	0,40	
GST-Mu	ng/mL					2080,00	60,00	1190,00
IgA (면역글로불린 A)	ug/mL	7,10	6,83	5,91	6,54	5,70	7,60	4,30
IL-10 (인터루킨-10)	pg/mL	278,00	228,00	249,00	317,00	360,00	411,00	362,00
IL-11 (인터루킨-11)	pg/mL	129,00	105,00	128,00	166,00	164,00	98,00	
IL-18 (인터루킨-18)	ng/mL	0,07	0,14	0,07		0,53	0,85	0,43
IL-1알파 (인터루킨-1알파)	pg/mL	8,12	13,80	11,30	15,40			
IL-1베타 (인터루킨-1베타)	ng/mL					0,53	0,65	0,56
IL-2 (인터루킨-2)	pg/mL	22,30	38,80	31,30	38,80	33,00	46,00	22,00
IL-4 (인터루킨-4)	pg/mL	24,65	46,70	29,60	51,70			
IL-5 (인터루킨-5)	ng/mL					0,26	0,51	0,24
IL-7 (인터루킨-7)	ng/mL	0,11	0,22	0,16	0,22	0,04	0,04	0,06
인슐린	uIU/mL	10,90	12,20	8,88	11,30	9,40	3,10	14,50
IP-10 (유도성 단백질-10)	pg/mL	86,70	186,00	138,00	194,00	31,00	36,00	41,00
렙틴	ng/mL	3,24	3,17	2,59	2,62	0,94	0,27	1,35
LIF (백혈병 억제 인자)	pg/mL	36,60	70,50	53,90	67,20	49,00	93,00	67,00
림포탁신	pg/mL	41,80	73,70	53,80	68,00	64,00	72,00	63,00

<56>

MCP-1 (단핵구 화학주성 단백질-1)	pg/mL	1095,00	1095,00	1185,00	1500,00	1065,00	1025,00	1020,00
MCP-3 (단핵구 화학주성 단백질-3)	pg/mL	566,00	657,00	655,00	885,00	653,00	703,00	659,00
MCP-5 (단핵구 화학주성 단백질-5)	pg/mL	0,76	0,73	0,77	0,87	0,75	0,75	0,72
M-CSF (대식세포-콜로니 자극 인자)	ng/mL	813,00	875,00	865,00	941,00	1960,00	1610,00	1400,00
MDC (대식세포-유도성 케모카인)	pg/mL					0,13	0,26	0,12
MIP-1알파 (대식세포 염증 단백질-1알파)	ng/mL	116,00	209,00	173,00	244,00	120,00	107,00	127,00
MIP-1베타 (대식세포 염증 단백질-1베타)	pg/mL					0,01	0,02	0,01
MIP-1감마 (대식세포 염증 단백질-1감마)	ng/mL	6,42	13,10	7,95	11,50	16,00	15,00	19,00
MIP-2 (대식세포 염증 단백질-2)	pg/mL	0,05	0,11	0,08	0,09	0,21	0,34	0,22
MIP-3베타 (대식세포 염증 단백질-3베타)	ng/mL					21,75	13,70	29,70
MPO (폴수 과산화수소)	ng/mL	89,40	53,80	20,80	54,60	610,00	39,85	533,00
미오글로빈	ng/mL					408,00	351,00	520,00
NGAL (리포칼린-2)	ng/mL	0,21	0,12	0,17	0,22	0,10	0,11	0,15
OSM (온코스타틴 M)	ng/mL					21,95	33,90	19,10
오스테오폰틴	ng/mL	188,00	391,00	396,00	310,00	356,00	509,00	255,00
RANTES (활성화 시 조절, 발현 및 분비되는 정상 T-세포 (Regulation Upon Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted))	pg/mL					12,85	11,25	10,60
SAP (혈청 아밀로이드 P)	ug/mL	135,00	173,00	133,00	178,00	241,00	198,00	403,00
SCF (줄기 세포 인자)	pg/mL	12,55	15,30	14,85	16,95	39,20	50,80	11,30
SGOT (혈청 글루타믹-옥살로아세트 트랜스아미나제)	ug/mL	0,16	0,27	0,21	0,31	6,16	6,14	8,53
TIMP-1 (메탈로프로테나제 의 조직 억제자 유형-1)	ng/mL	0,09	0,28	0,16	0,22	0,37	0,77	0,24
조직 인자	ng/mL	0,08	0,13	0,10	0,15	0,06	0,03	0,06
TNF-알파 (종양 괴사 인자-알파)	ng/mL					2,55	4,14	4,45
TPO (트롬보포이에틴)	ng/mL	134,00	142,00	147,00	142,00	130,00	167,00	119,00
VCAM-1 (혈관 내피세포 부착 분자-1)	ng/mL	299,00	381,00	361,00	409,00	330,00	311,00	353,00
VEGF (혈관 내피세포 성장 인자)	pg/mL	55,00	89,00	81,00	106,00	69,00	243,00	78,00
vWF (본 빌레브란트 인자)	ng/mL							

표 2. 각 동물 치료군에 대한 각 테스트된 인자의 중앙값.

<57>

<58>

데이터

<59>

각 동물에 대한 각 인자의 농도의 수치를 모았다.

<60>

결과 및 결론

<61>

상기-기술된 약물학적 테스트는, 만성 온건한 스트레스가 비 (non)-스트레스 대조군에 비해 많은 혈청 단백질 마커를 유의하게 변경시킨다는 것을 보여주었다. CMS 치료 후 거동 반응을 보여주지 않은 래트 (CMS-RES 군) 는 비-스트레스 대조군과 비교해 상기 혈청 단백질 마커의 유의한 상향조절을 보여주지 않았다. 본 발명자들은, 가복사들을 이용한 치료는 혈청 마커 내 스트레스-유도성 변형을 비-스트레스 대조군에서 발견된 수준으로 유의하게 역행시켰음을 발견하였다.

<62>

따라서, 전술한 테스트 및 결과로부터, 본 발명자들은, 만성 온건한 스트레스가 일련의 혈청 마커 단백질의 발현을 유의하게 변경시키고, 가복사들 (그러나, 에스시칼로프람은 아님) 을 이용한 이러한 효과의 부분 또는 전체적인 역행은, 가복사들이 염증 매개체를 감소시킴으로써 스트레스-관련 생화학적 변화에 영향을 미친다는 것을 제안한다. 따라서, 가복사들은 투여량 의존적으로, 만성 온건한 스트레스에 의해 유도된 염증 파라미터의 대부분에서 역변화 또는 부분적인 역변화를 시킬 수 있다. 반대로, 에스시칼로프람은 이러한 변화의 대부분에서 비활성이었다. 따라서, 가복사들은 염증 및 염증 질환을 효과적으로 치료하는데 사용될 수 있다.

<63>

본 명세서에서 언급 및 논의된 모든 비-특허 참조문헌, 특허, 및 특허 출원은 그 전체가 참조로써 본원에 삽입

되고, 각각이 참조로써 개별적으로 삽입된 것과 동일한 범위로 삽입된다.