



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년06월24일
(11) 등록번호 10-0840957
(24) 등록일자 2008년06월18일

(51) Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7003769(분할)

(22) 출원일자 2007년02월16일

심사청구일자 2007년03월15일

번역문제출일자 2007년02월16일

(65) 공개번호 10-2007-0032822

(43) 공개일자 2007년03월22일

(62) 원출원 특허 10-2000-7003683

원출원일자 2000년04월06일

심사청구일자 2003년10월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US1998/020906

국제출원일자 1998년10월05일

(87) 국제공개번호 WO 1999/17779

국제공개일자 1999년04월15일

(30) 우선권주장

60/060,973 1997년10월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO 94/08588 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

더 보드 오브 트러스티스 오브 더 리랜드 스템포드 쥬니어 유니버시티

미국 94306-1106 캘리포니아 팔로 알토 엘 카미노 리얼 1705

(72) 발명자

샤츠버그, 알랜, 에프.

미국 94024 캘리포니아주 로스 알토스 웨스트 로울라 드라이브10380

벨라노프, 조셉, 케이

미국 94062 캘리포니아주 우드사이드 원 사우쓰케이트 드라이브

(74) 대리인

강승옥, 김진희

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 신영신

(54) 글루코코르티코이드 관련 장애와 관련된 정신병을 치료하는방법

(57) 요 약

본 발명은 통상적으로, 정신 의학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 정신병과 관련된 질환 또는 질병을 완화시키기 위한 방법에서 코르티졸의 그의 수용체와의 결합을 억제하는 제제가 사용될 수 있다는 발견에 관한 것이다. 이들 질병 또는 질환은 정신병적 주요 우울증, 분열정동 장애, 알쓰하이머병 및 코카인 중독증을 포함한다. 이러한 치료 방법에서 강력한 글루코코르티코이드 수용체 길항제인 미페프리스톤이 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 길항제, 및 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 처방, 투여량 및 투여 스케줄을 교시하는 사용설명서를 포함하는 사람의 정신병 완화를 위한 키트를 제공한다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마카도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 크로아티아, 인도네시아, 가나, 감비아, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 그라나다

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

글루코코르티코이드 수용체 길항제를 포함하는, 정신병적 주요 우울증과 관련된 정신병(단, 쿠싱(Cushing)병은 아님)을 완화시키기 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 스테로이드 골격의 11-베타 위치에 1 개 이상의 페닐-함유 잔기를 갖는 스테로이드 골격을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 스테로이드 골격의 11-베타 위치의 페닐-함유 잔기가 디메틸아미노페닐 잔기인 제약 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 미페프리스톤을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 11-베타-(4-디메틸-아미노에톡시페닐)-17-알파-(프로피닐-17-베타-히드록시-4,9-에스트라디엔-3-온) (RU009) 및 17-베타-히드록시-17-알파-19-(4-메틸페닐)-안드로스터-4,9(11)-디엔-3-온 (RU044)으로 이루어진 군에서 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 1일 체중 1 kg당 8 내지 20 mg의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 1일 체중 1 kg당 8 내지 12 mg의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 4 일 동안 투여되는 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 1일 600 mg의 양으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 1일 1회 투여되는 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 경구 투여되는 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 경피 투여되는 제약 조성물.

청구항 13

미페프리스톤을 포함하는, 정신병적 주요 우울증과 관련된 정신병의 완화를 위한 제약 조성물로서, 미페프리스톤은 1일 체중 1 kg당 8 내지 12 mg의 양으로 4 일 동안 연속 투여되는 것인 제약 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<1> 기술분야

<관련 출원에 대한 참고>

<3> 본 출원은 1997년 10월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 제60/060,973호의 일부 계속 출원("CIP")이다. 상기 출원은 모든 목적을 위하여 그 전체가 참고문헌으로서 본 명세서에 인용되어 있다.

<4> 본 발명은 통상적으로 정신 의학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 정신병 증상을 갖는 상태 또는 병리학의 정신병적 요소를 포함하는 정신병을 완화시키는 방법에 있어서 코르티졸이 그의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 제제가 사용될 수 있다는 발견에 관한 것이다.

<5> 배경기술

<6> 본 발명은 병의 발생이 글루코코르티코이드 조절 장애에 관련된 정신병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 의해서 치료되는 정신병의 유형은 정신분열증 및 조증이라고 불리는 정신병의 오래된 정의와는 구별되어야 한다. 정신분열증 및 조증은 글루코코르티코이드 조절 경로의 장애와는 연관이 없고, 그러한 가능성은 믿을 만한 근거도 없다. 따라서, 본 발명의 치료 방법은 정신병이라는 용어의 근대적 사용, 즉, 비-정신분열증 및 비-조증과 관련된 정신병을 포함한다.

<7> 정신병의 정의에 있어서 오래 동안 혼란이 있었다. 그것은 일부, 다양한 질환에서 정신병을 유발하는 통상적인 병태생리학 기작에 대한 이해의 부족에 근거한다. 예를 들어, 오버랜더(Oberlander) 등의 WO 98/26785에는 정신분열증 및 조증을 치료하기 위하여 항(anti)-글루코코르티코이드의 사용을 교시한다. 그러나, 정신분열증 및 조증은 비정상적인 신경 구조, 즉, "하드-와어어링(hard-wiring)"의 문제로부터 기인하는 것으로 믿어진다. 반대로, 정신병(본 발명에서 사용된 바와 같이, 근대적 의미로 사용되는 용어)의 병태생리학은 신경화학적(글루코코르티코이드 조절) 문제와 관련되는 것으로 생각된다. 이러한 이론은 코르티졸이 그의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 제제가 놀랍게도 정신병을 치료하는데 사용될 수 있다는 발견의 본 발명에 의해서 확장된다.

<8> 오늘날, 정신병 환자는 글루코코르티코이드 조절 장애를 갖는다는 점에서 다른 정신 의학적 문제와는 구별될 수 있는 것으로 알려져 있다. 대조적으로, 정신분열증 및 조증 환자는 글루코코르티코이드 조절 장애를 갖지 않는다(예를 들어 문헌[Rothschild (1982) Br. J.Psychiatry 141:471-474; Clower (1986) J. Clin. Psychopharmacol. 6:363-365] 참고). 따라서, 정신분열증 및 조증은 "정신병"(본 명세서에서 사용되는 바와 같거나 의료 전문가에 의해 정의되는 바와 같음) 정의의 범위에 속하지 않고, 따라서, 본 발명의 방법에 의해서 치료되지 않는다.

<9> 사람을 포함하여 대부분의 종에서, 생리학적 글루코코르티코이드는 코르티졸(히드로코르티손)이다. 글루코코르티코이드는 스트레스와 음식물에 반응하는 상승 및 24 시간 주기 리듬의 변화 모두를 나타내는 ACTH (코르티코트로핀)에 반응하여 분비된다. 코르티졸 수준은 외상, 외과 수술, 운동, 걱정 및 우울을 포함하는 많은 신체적 및 심리학적 스트레스에 대하여 수분 내에 반응한다. 코르티졸은 스테로이드이고, 세포내의 글루코코르티코이드 수용체 (GR)에 결합함으로써 작용한다. 사람에 있어서, 글루코코르티코이드 수용체는 777 개 아미노산의 리간드-결합 GR-알파, 및 단지 마지막 15 개 아미노산에서 상이한 GR-베타 이소형의 2 개 형태로 존재한다. 상기 두 유형의 GR은 그들의 특이 리간드에 대하여 높은 친화성을 가지며, 동일한 신호 전달 경로를 통하여 작용하는 것으로 생각된다.

<10> 고코르티졸혈증에 의해서 유발되는 것들을 포함하여 코르티졸의 생물학적 효과는 수용체 길항제를 사용하여 GR 수준에서 조절될 수 있다. 몇몇 다른 종의 제제가 GR-작동물질 결합의 생리학적 효과를 차단할 수 있다. 이들

길항체는, GR에 결합함으로써 GR에 효과적으로 결합하고(거나) 이를 활성화시키는 작동물질의 능력을 차단하는 조성물을 포함한다. 이러한 공지된 GR 길항체 중의 하나인 미페프리스톤은 사람에게 효과적인 항-글루코코르티코이드 제제인 것으로 밝혀졌다(Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). 미페프리스톤은 해리상수 $K \leq 10^{-9}$ M으로 높은 친화성으로 GR에 결합한다(Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129).

<11> 어떤 형태의 정신 의학적 질병을 갖는 환자는 증가된 코르티졸 수준을 갖는 것으로 밝혀졌다(Krishnan (1992) Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 16:913-920). 예를 들어, 몇몇 우울증 환자는 코르티졸 수준을 저하시키는 처리를 함으로써 그들의 기분이 전환되었다. 몇몇 사람에서는, 스테로이드 생합성 억제제를 사용하여 증가된 코르티졸 수준을 역전시키는 것이 우울증을 치료하는데 효과적일 수 있다(Murphy (1991) J Steroid Biochem. Mol. Biol. 39:239; Murphy (1991) J. Clin. Psychopharmacol. 11:121; Dhar (1989) Clin. Invest. Med. 12:B27). 대안으로, 몇몇 우울증 환자는 GR 길항제를 투여함으로써 코르티졸의 효과를 차단하는 치료에 반응할 수 있다(Van Look (1995) Human Reproduction Update 1:19-34). 어떤 연구에서 쿠싱병(부신 피질 기능 항진증)에 후속되는 우울증을 나타내는 환자는 1 일 최대 1400 mg의 높은 투여량의 GR 길항제 미페프리스톤에 반응하였다(Nieman (1985) J. Clin Endocrinol Metab. 61:536). 쿠싱병을 치료하는데 미페프리스톤을 사용한 또 다른 연구에서는 이것이 그들의 정신의학적 상태를 포함한 환자의 상태를 향상시킨다를 것을 밝혔다(Chrousos, pp 273-284, In: Baulieu, ed. The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control. Plenum Press, New York (1989), Sartor (1996) Clin. Obstetrics 및 Gynecol. 39:506-510). 미페프리스톤은 주요 우울증을 치료하는데 사용되어 왔다. 한 그룹은 8 주 이하의 기간 동안 1 일 약 2.5 내지 4.4 mg/kg을 사용함으로써, 통상적인 치료법에는 저항성이 있었던 4 명의 만성적인 심한 우울증 환자가 치료에 반응하였다는 것을 발견하였다 (Murphy (1993) J. Psychiatr. Neurosci. 18:209).

<12> 정신병은 또한 쿠싱병과 관련되어 있다(Gerson (1985) Can. J. Psychiatry 30:223-224; Saad (1984) Am. J. Med. 76:759-766). 미페프리스톤은 쿠싱병에 후발되는 급성 정신 의학적 장애를 치료하는데 사용되어 왔다. 하나의 연구에서는, 비교적 높은 투여량의 미페프리스톤(1 일 400 내지 800 mg)이 부신 암 및 폐암 유래의 ACTH의 이상(ectopic) 분비로 인한 심한 쿠싱병 환자의 급성 정신병을 신속하게 역전시키는데 유용함을 밝혔다(Van der Lely (1991) Ann. Intern. Med. 114:143; Van der Lely (1993) Pharmacy World & Science 15:89-90; 상기 Sartor(1996)).

<13> 정신병적 주요 우울증은, 정신병 요소 및 우울증 요소 모두를 갖는 뚜렷한 정신의학적 질병으로서 오래 동안 인식되어 왔다. 차별 진단에서, 정신병적 주요 우울증이 비-정신병적 주요 우울증과 구별되어야 한다는 것이 중요한데, 그 이유는 정신병적 주요 우울증을 위한 약물학적 치료에 대한 반응 패턴 및 효과적인 치료는 비-정신병적 주요 우울증의 경우와 매우 다르기 때문이다. 성공적인 치료는 초기 진단의 정확성에 의존한다(Glassman (1981) Arch. Gen. Psychiatry 38:424-427, Schatzberg (1992) Am. J. Psychiatry. 149:733-745, Schatzberg (1988) Annals N.Y. Acad. of Sci. 537:462). 정신병적 주요 우울증은 매우 통상적이다. 병원에 수용된 우울증 환자의 25 %는 정신병적 주요 우울증인 것으로 추정된다 (Coryell (1984) J. Nerv. Ment. Dis. 172:521).

<14> 본 발명 전에는 정신병, 또는 정신병적 주요 우울증과 같은 정신병과 관련된 질병 및 상태의 정신병적 요소의 치료에 있어서 큰 부작용없이 신속하게 작용하는 효과적인 치료법이 없었다. 정신병적 주요 우울증 환자는 낮는 위약(placebo) 반응율을 가지며, 항정신병적 약물과 함께 치료하지 않고 항우울제의 치료만으로는 저조하게 반응한다(Glassman (1975) Am. J. Psychiatry 132:716-719; Avery (1979) Am. J. Psychiatry 135:559-562). 정신병적 우울증은 전기 경련(electroconvulsive) 요법(ECT)에 반응할 수 있는 반면, 이러한 치료 형태는 논쟁의 여지가 있고, 심각한 부작용을 나타낼 수 있으며, 비교적 느린 반응 속도를 가지고, 높은 수준의 관련 질병률(morbidity)을 갖는다. 유사하게, 또 다른 통상적으로 사용되는 정신병적 주요 우울증에 대한 치료법, 현재 이용가능한 항정신병적 및 항우울제 약물의 조합 치료법은 작용의 느린 개시 및 비교적 높은 질병률을 갖는다 (Minter (1979) J. Nerv. Ment. Dis. 167:726-733).

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<15> 따라서, 정신병, 및 정신병적 주요 우울증을 포함한 정신병과 관련된 질병 및 상태에 대하여 보다 효과적이고 안전한 치료가 크게 요구된다. 신속한 반응 시간을 가지며, 부작용이 없고, 환자가 시설에 수용되어야 하는 시간을 감소시키며, 보다 낮은 질병률을 갖는 정신병적 주요 우울증에 대한 새로운 치료법이 크게 요구된다. 더 우기, 공지된 치료법 또는 효과적인 치료법이 없는, 정신병적 요소를 갖는 많은 질환이 존재한다. 이는 분열정동 장애, 알쓰하이머병 및 코카인 중독증을 포함한다. 따라서, 이러한 질환에 대한 안전하고 효과적인 치료법

이 크게 요구된다. 본 발명은 이들 및 다른 요구를 충족시킨다.

발명의 구성 및 작용

발명의 요약

본 발명은 쿠싱(Cushing)병 환자가 아닌 경우, 정신병을 완화시키는 유효량의 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 투여함으로써 글루코코르티코이드 관련 장애와 연관된 정신병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법의 또 다른 실시태양에서 상기 정신병은 정신병적 주요 우울증, 분열정동 장애, 알츠하이머병 및 코카인 중독증과 관련된다.

또 다른 실시태양에서는 본 방법에서 사용되는 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 스테로이드 골격의 11-베타 위치에 적어도 1개의 폐닐-함유 잔기를 갖는 스테로이드 골격을 포함할 수 있다. 스테로이드 골격의 11-베타 위치의 폐닐-함유 잔기는 디메틸아미노페닐 잔기일 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시태양에서 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 미페프리스톤(RU486), RU009 또는 RU044를 포함할 수 있다. 상기 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 1 일 체중 1 kg 당 약 8 내지 20 mg의 양, 또는 1 일 체중 1 kg 당 약 8 내지 12 mg의 양으로 투여될 수 있다. 상기 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 약 4 일 동안 투여될 수 있다. 1 일 약 600 mg의 양으로 투여될 수 있다. 투여는 1 일 1 회일 수 있다. 투여 방식은 경구 투여 또는 경피 투여일 수 있다.

바람직한 실시태양에서 본 발명은 미페프리스톤을, 연속 약 4 일 동안 1 일 체중 1 kg 당 약 8 내지 12 mg의 양으로 투여하는 것을 포함하는, 정신병적 우울증을 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 길항제; 및 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 적응증, 투여량 및 투여 스케줄을 교시하는 사용설명서를 포함하는, 사람의 정신병 완화용 키트에 관한 것이다. 상기 키트의 사용설명서는 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 1 일 체중 1 kg당 약 8 내지 12 mg의 양으로 투여될 수 있음을 표시할 수 있다. 또한, 상기 사용설명서는 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 투여를 약 4 일 동안 계속 할 수 있다고 표시할 수 있다.

하나의 실시태양에서 상기 키트는 정신병적 주요 우울증의 요소로서의 정신병의 완화를 위한 것이고, 상기 사용설명서는 글루코코르티코이드 수용체 길항제가 상기 정신병적 주요 우울증의 치료를 위하여 사용될 수 있음을 표시한다. 바람직한 실시태양에서 키트의 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 미페프리스톤이고, 이는 정제 형태일 수 있다.

또한, 본 발명은 색상-단어 인식 시험을 사용하여 정신병의 치료를 진단하고 평가하는 신규 방법에 관한 것이다. 하나의 실시태양에서, 스트롭 색상(Stroop Color) 및 단어 시험(Word Test), 또는 그의 변형법은 환자의 정신병 여부, 정신병 정도, 및 항-정신병 치료 처방전의 효능을 객관적으로 측정하는데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 비-정신병적 주요 우울증과 정신병적 주요 우울증을 차별 진단하는 색상-단어 시험을 제공한다.

명세서의 남은 부분, 도면 및 청구항을 참고하면 본 발명의 특성 및 잇점을 보다 잘 이해할 수 있다.

본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특히 및 특허 출원은 모든 목적을 위하여 참고문헌으로 특별히 인용되어 있다.

<정의>

"완화시키는" 또는 "완화시키다"라는 용어는 증상의 경감, 진정 또는 감소 또는 환자의 신체적 또는 정신적 행복의 향상과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는, 병리 또는 상태의 치료에 있어서 성공적인 모든 조짐을 말한다. 증상의 완화는 신체적 검사 및(또는) 정신 의학적 평가의 결과를 포함하는 객관적 또는 주관적 파라미터에 근거할 수 있다. 예를 들어, 정신병 또는 우울증과 같은 정신 의학적 장애의 효과적인 완화를 모니터하는 임상적 지침은 DSM-IV 액시스(Axis) I 기분 장애 ("SCID-P")를 위한 구조화된 임상 인터뷰(Structured Clinical Interview)에서 발견된다(문헌[fourth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (1994) Task Force on DSM-IV, American Psychiatric Association ("DSM-IV"); Kaplan, Ed. (1995) Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, vol. 1, sixth ed., pp 621-627, Williams & Wilkins, Balt., MD] 참고).

용어 "글루코코르티코이드 수용체 길항제"는 글루코코르티코이드 수용체 (GR) 작동물질, 예를 들어, 코르티졸, 또는 합성 또는 천연의 코르티졸 동족체의 GR에의 결합을 부분적으로 또는 완전히 억제하는(길항하는) 임의의

조성물 또는 화합물을 말한다. 또한, "글루코코르티코이드 수용체 길항제"는 GR의 작동물질에의 결합과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하는 임의의 조성물 또는 화합물을 말한다.

<29> 용어 "글루코코르티코이드 수용체"("GR")는 또한 코르티졸 수용체라고 불리는 세포내 수용체 종류를 말하며, 이들은 코르티졸 및(또는) 코르티졸 동족체에 특이적으로 결합한다. 이 용어는 GR의 이소형, 재조합 GR 및 변이된 GR을 포함한다.

<30> 용어 "코르티졸"은 또한 히드로코르티손 및 그의 임의의 합성 또는 천연 동족체라고 불리는 조성물 종류를 말한다.

<31> 용어 "미페프리스톤"은 RU486, 또는 RU38.486, 즉 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-온) 또는 그의 동족체라고 불리는 조성물의 종류를 말하고, 이들은 통상적으로 높은 친화성으로 글루코코르티코이드 수용체에 결합하여 임의의 코르티졸 또는 코르티졸 동족체의 수용체에 대한 결합에 의해 개시된/매개된 생물학적 효능을 억제한다. RU-486의 화학명은 다양하다: 예를 들어, RU486은 또한

11B-[p-(디메틸아미노)페닐]-17B-히드록시-17-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온;

<33> 11B-(4-디메틸-아미노페닐)-17B-히드록시-17A-(프로프-1-이닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온;

<34> 17B-히드록시-11B-(4-디메틸아미노페닐)-17A-(프로피닐-1)-에스트라-4,9-디엔-3-온;

<35> 17B-히드록시-11B-(4-디메틸아미노페닐)-17A-(프로피닐-1)-E;

<36> (11B, 17B)-11-[(4-디메틸아미노)-페닐]-17-히드록시-17-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온; 및

<37> 11B-[4-(N,N-디메틸아미노)페닐]-17A-(프로프-1-이닐)-D-4,9-에스트라디엔-17B-올-3-온이라고 불린다.

<38> 본 명세서에 사용되는 용어 "정신병적"은 DSM-IV(상기 Kaplan, ed. (1995))에 정의되고, 하기에 서술된 바와 같이, 그의 가장 넓은 의미에서 정신 의학적 상태를 말한다. 용어 "정신병"은 역사적으로 좁은 범위 내지 넓은 범위에 걸쳐, 다수의 상이한 정의를 수용해왔다. 정신병적 상태는 개인이 인식하는 것이 환각의 체험인 현저한 환각, 및 그들의 병리학적 특성을 인식하지 못한 상태에서 발생하는 환각을 포함하는, 망상 또는 현저한 환각을 포함할 수 있다. 마지막으로, 이 용어는 실체성 시험에서 자아 경계의 상실 또는 전체적인 장애를 특징으로 하는 정신병 질환을 포함한다. 광범위하고 주로 증상에 근거한 이러한 정의와는 달리, 초기 분류(예를 들어, DSM-IL 및 ICD-9)에서 정신병의 특징은 보다 범위가 크고 기능 손상의 심각도에 초점을 두고 있었다(그 결과, 정신적 장애는 일상 생활의 필요를 충족시키는 능력을 크게 방해하는 "손상"을 초래하는 경우, 정신적 장애는 "정신병"이라고 부름). 정신병 요소를 갖는 다른 장애는 "정신병"의 이러한 정의의 다른 측면을 포함한다. 예를 들어, 정신분열형 장애, 분열정동 장애 및 간단한 정신병 장애에서 "정신병"이라는 용어는 망상, 임의의 현저한 환각, 혼란스런 언어 또는 혼란스럽거나 긴장된 행동을 말한다. 일반적인 의학적 질환으로 인한 정신병 장애 및 물질-유도된 정신병 장애에서 "정신병"은 망상, 또는 단지 명식(insight)이 수반되지 않는 그러한 환각을 말한다. 마지막으로, 망상 장애 및 공유된 정신병 장애에서, "정신병"은 "망상"과 동일하다(상기 DSM-IV, 273 페이지 참고).

<39> 또한, 환자가 정신병인지 아닌지를 결정하고, 특정 치료 스케줄 또는 처방전의 성공을 측정하고 평가하기 위하여 객관적인 시험이 사용될 수 있다. 예를 들어, 인식 능력의 변화를 측정하는 것은 정신병 환자의 진단 및 치료 평가를 돋는다. 예를 들어, 이를바 "왈라크(Wallach) 시험"이라고 불리는 당업계 공지된 임의의 시험이 인식 기억을 평가하는데 사용될 수 있다(하기 문헌[Wallach (1980) J. Gerontol. 35:371-375] 참고). 예를 들어, 실시예 1에서 서술된 바와 같이, 왈라크 인식 시험이 연구 대상의 정신병 완화 정도를 측정하기 위하여 사용되었을 경우, 평균적으로 시험 대상은 그들이 그전에 실제로 들었던 단어들에 대하여 보다 적은 오답을 선택하였다. 실제 시험에 나온 단어로서 오인된 오답 단어의 수는 치료후 25 % 내지 100 % 줄었다. 환자가 정신병인지 아닌지를 결정하고, 항-정신병 치료의 효능을 측정하기 위하여 사용될 수 있는 객관적 시험의 또다른 예는 스트롭 색상 및 단어 시험(Stroop test)이다(하기 문헌[Golden, C.J., Cat. No.30150M, In A Manual for Clinical and Experimental Uses, Stoelting, Wood Dale, IL] 참고). 스트롭 시험은 정신병을 가진 사람과 그렇지 않은 사람을 구별하는 객관적인 신경정신 의학적 시험이고, 하기에 상세히 서술된다.

<40> 용어 "정신병"은 DSM-IV에 정의된 바와 같이 그의 넓은 의미에서 정신 의학적 증상, 질환 또는 증후군을 말하고(상기 Kaplan, ed.(1995)), 이는 상기 넓게 정의된 바와 같이 "정신병적" 요소를 포함한다. 정신병이라는 용어는 일반적인 의학적 질환, 질병 상태 또는 다른 질환, 예를 들어, 약물 남용의 부작용(물질-유도

장애) 또는 약물 부작용과 관련된 증상을 말한다. 달리는, 정신병이라는 용어는 임의의 질병 상태, 의학적 질환, 약물 섭취 등과 관련되지 않는 질환 및 증상을 말할 수 있다. 정신병은 통상적으로, 사람의 정신적 능력, 정서적 반응, 및 실제 인식 및 소통 능력을 크게 왜곡시키거나 혼란스럽게 하는 정신적 장애 또는 질환으로서 정의되고, 사람에게 일상 생활의 통상적인 요구에 대응하는 능력을 방해하는 정도의 질병을 말한다.

<41> 오래 동안, 용어 "정신병"은 때때로 정신분열증 및 조증(이러한 질환은 상기 DSM-IV에 별도로 서술되어 있음)을 서술하는데 사용되어 왔다. 그러나, 현재 의학적 관점은 상기 서술한 DSM-IV에 기술된 바와 같이, 정신병을 말할 때 이러한 정신 의학적 질환을 포함하지 않는다. 이러한 구별에는 생리학적 근거가 있으며, 이는 문헌 [Rothschild et al.,(1982) "The dexamethasone suppression test as a discriminator among subtypes of psychotic patients," Br. J Psychiatry 141:471-474; and, Clower (1986) "The 2-mg dexamethasone suppression test in differentiating major depression with psychosis from schizophrenia," J. Clin. Psychopharmacol. 6:363-365]에서 만큼이나 일찌기 인식되어 왔다. 상기 텍사메타손 억제 (DS) 시험은 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 엑시스에 의해 제어되는 글루코코르티코이드 조절 피드백 경로의 장애를 나타낸다(시험에서 비-반응성은 환자가 합성 글루코코르티코이드, 텍사메타손의 시험 투여량으로 자극한 경우 코르티졸 생산을 억제(음의 피드백)할 수 없다는 것을 의미함). 대부분의 정신병 환자는 글루코코르티코이드 조절 장애를 갖는다(DS 시험에서 비-반응성으로 나타나는 것과 같음). 반대로, 예를 들어, 정신분열증 (오랫동안 "정신병적 정신분열"로서 기술된 것들을 포함함) 및 조증 환자는 글루코코르티코이드 조절 장애를 갖지 않는다(DS 시험에서 반응성으로 나타남). 정신분열증 및 조증은 비정상적 신경 구조, 즉, "하드-와어어링"의 문제로부터 기인하는 것으로 널리 믿어진다. 반대로, 정신병의 병태생리학은 신경화학 문제, 특히 HPA 엑시스(axis) 조절 장애와 관련되는 것으로 믿어진다(이러한 이론은 코르티졸의 그의 수용체에 대한 결합을 억제하는 제제가 정신병을 치료한다는 발견을 한 본 발명에 의해서 확장됨). 따라서, 정신분열증 및 조증은 "정신병"(의료 전문가에 의해 정의된 바와 같거나 본 명세서에서 사용되는 바와 같음)의 정의의 범주에 속하지 않고 따라서 본 발명의 방법에 의해서 치료되지 않는다.

<42> 또한 "정신병적 우울증"(Schatzberg (1992) Am. J. Psychiatry 149:733-745), "정신병적 (망상) 우울증" (동일 문헌), "망상 우울증" (상기 Glassman (1981)) 및 "정신병 특징을 갖는 주요 우울증"(DSM-III-R 참조)이라고 불리는 용어 "정신병적 주요 우울증"은 우울증 및 정신병적 특징을 모두 포함하는 뚜렷한 정신 의학적 장애를 말한다. 우울증 및 정신병 모두를 나타내는, 즉 정신병적 우울증 환자는 본 명세서에서 "정신병적 우울증"이라고 부른다. 예를 들어, 상기의 Schatzberg (1992)에 의해서 서술된 바와 같이 별개의 증후군으로서 당업계에 오래 동안 인식되어 왔다. 이러한 구별을 나타내는 예는, 글루코코르티코이드 활성, 도파민-베타-히드록실라제 활성, 도파민 및 세로토닌 대사물질의 수준, 수면 방법들 및 심실 대 뇌의 비율에서 정신병 및 비정신병적 우울증 환자간의 큰 차이를 발견한 연구들이다. 정신병적 우울증은 "비-정신병적 주요 우울증"과 같은 다른 우울증 형태를 갖는 사람들과 비교하여 치료에 대하여 매우 다르게 반응한다. 정신병적 우울증은 낮은 위약 반응률, 및 항우울제 단독 치료(항-정신병적 치료를 동시에 수행하지 않음)에 대하여 낮은 반응성을 갖는다. 정신병적 우울증은 삼환식(항-우울증) 약물 치료에 크게 반응하지 않는다(상기 Glassman, et al. (1975)). 정신병적 우울증은 전기경련 치료(ECT)에 반응할 수 있으나, 그들의 반응 시간은 비교적 느리고, ECT는 높은 수준의 관련 질병률을 갖는다. "정신병적 주요 우울증"의 임상적 증상 및 진단 파라미터는 DSM-IV(상기 Kaplan, ed.(1995))에 상세하게 기재되어 있다. 따라서, 그의 독특한 병태생리학, 높은 질병률 및 치료에 대한 반응으로 인하여, 비정신병적 우울증과 비교시 정신병적 주요 우울증을 차별 진단하고 특이적으로 치료하기 위한 실질적인 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

<43> 본 발명은 작동물질-결합된(occupied) 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 의해서 유발된 생물학적 반응을 억제할 수 있는 제제가 정신병의 정신적 장애 또는 증후군을 완화시키는데 효과적이라는 발견에 대한 것이다. 정신병 질환이 다양한 질환 및 질병 진행과 관련되거나 그에 의해 유발될 수 있으므로, 본 발명의 방법은 정신병과 관련된 질병 또는 질환의 정신병 요소를 완화시키는데 사용된다. 이러한 병리 또는 질병은 정신병적 주요 우울증, 분열정동성 장애, 알츠하이머병, 코카인 중독증, 약물 부작용 등을 포함한다.

<44> 하나의 실시태양에서, 본 발명의 방법은 GR과 코르티졸의 상호작용을 차단함으로써 정신병을 완화시키는 GR 길항제로서 작용하는 제제를 사용한다. 또 다른 실시태양에서, 강력한 GR 길항제인 미페프리스톤이 정신병을 완화시키는 방법에 사용된다. 본 발명은 정신병적 주요 우울증에 대하여 효과적인 신규의 치료법을 제공하는데, 이는 다른 치료법과 비교할 때 비교적 신속하고, 부작용이 보다 적고, 환자가 시설에 수용되어야 하는 시간을 감

소시키며, 보다 낮은 질병률을 갖는다.

<46> 정신병은 증후군 형태의 정신적 질병으로서, 또는 질병 진행 또는 다른 질환의 요소로서 나타내지므로, 치료의 성공, 즉, 정신병이 완화되는 정도 및 성공을 진단하고 평가하는 다양한 방법이 하기에 제시된다. 이들 수단은 고전적인 심리학적 평가 및 다양한 실험실 방법을 포함한다. 본 발명의 방법은 정신병을 완화하기 위하여 GR의 생물학적 효과를 억제하는 임의의 방법의 사용을 포함하므로, 정신병을 치료하는데 사용될 수 있는 예시적인 화합물 및 조성물도 제시된다. 본 발명의 방법을 실시하기 위하여 GR-작동물질 상호작용에 의해 유발되는 생물학적 반응을 차단할 수 있는 추가적인 화합물 및 조성물을 확인하는데 사용할 수 있는 통상적인 방법도 기술된다. 본 발명이 약제로서 이들 화합물 및 조성물의 투여를 제공하므로, 본 발명을 실시하기 위하여 GR 길항제 약물 처방전 및 제형을 결정하는 통상적인 방법이 하기에 제시된다.

<47> 1. 일반적 실험실 방법

<48> 많은 일반적인 실험실 시험이 환자의 진단, 진전 및 예후를 돋는데 사용될 수 있다. 모든 환자는 독특하게 대사하고 약물에 반응하기 때문에 혈액 코르티졸, 약물 대사, 뇌 기능 등과 같은 파라미터를 모니터하는 것을 필요로 할 수도 있다. 또한, 각 GR 길항제는 다른 약물 작동성을 가지므로 이러한 모니터링은 중요할 수 있다. 다른 질병 상태는 다른 1 회 투여량 처방전 및 제형을 요구할 수 있다. 이러한 방법은 과학 및 특히 문헌에 기재되어 있다. 몇몇 예시적인 실시예를 하기에 제시한다.

<49> 2. 혈액 코르티졸 수준 결정

<50> 혈액 코르티졸 수준은 정신병 및 우울증과 관련되어 있으므로, 혈액 코르티졸 수준을 모니터하는 것은, 환자의 진단, 치료 및 예후를 돋는데 유용한 실험실 시험이 있다. 사람이 정상인지 아닌지, 저- 또는 고코르티졸혈증인지를 결정하는데 사용될 수 있는 다양한 실험실 시험이 있다. 방사면역분석과 같은 면역분석법은 정확하고 수행하기 쉬우며 비교적 경제적이기 때문에 통상적으로 사용된다. 순환성 코르티졸의 수준은 부신코르티졸 기능의 표시자이므로, 다양한 자극 및 억제 시험, 예를 들어, ACTH 자극, ACTH 저장, 텍사메타손 억제는 또한 본 발명의 방법에서 보조적으로 사용되는 진단, 예후 또는 다른 정보를 제공할 수 있다.

<51> 키트 형태로 이용가능한 이러한 하나의 분석은 "이중 항체 코르티졸 키트(상표명)(Double Antibody Cortisol Kit™)"로서 입수 가능한 방사면역분석이다 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, (1984) Acta Psychiatr. Scand. 70:239-247). 이 시험은 경쟁적 방사면역분석이고, 여기서 ¹²⁵I-표지된 코르티졸이 항체 사이트에 대하여 임상적 시료로부터의 코르티졸과 경쟁한다. 이 시험에서, 항체의 특이성 및 임의의 유의적인 단백질 효과의 손실로 인하여, 혈청 및 혈장 시료는 예비추출 또는 예비희석을 요구하지 않는다. 이 분석은 하기 실시예 1에 보다 상세히 기재된다.

<52> i. 혈액/소변 중 미페프리스톤 수준의 결정

<53> 잠재적인 1차 또는 2차 질병 상태, 약력(drug histroy), 나이, 일반적 의료 상태 등에서 환자의 대사, 제거율 (clearance rate), 독성 수준 등은 매우 다르기 때문에, 혈액 및 소변 중의 GR 길항제 수준을 측정하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 모니터링의 수단은 과학 및 특히 문헌에 잘 기재되어 있다. 본 발명의 하나의 실시태양에서 정신병을 완화하기 위하여 미페프리스톤이 투여되므로, 혈액 및 소변 중의 미페프리스톤 수준을 측정하는 예시적인 실시예가 하기에 제시된다.

<54> ii. 다른 실험실 방법

<55> 정신병은 다양한 질병, 질환 및 약물 효과와 관련될 수 있으므로, 많은 부가적인 실험실 시험이 본 발명의 방법에서 보조적으로 사용되어 진단, 치료 효능, 예후, 독성 등을 도울 수 있다. 예를 들어, 증가된 고코르티졸혈증이 정신병 및 우울증과 관련되므로, 공복시 혈당, 당의 경구 투여후 혈당, 혈장 중의 갑상선 자극 호르몬(TSH) 농도, 코르티코스테로이드-결합 글로불린, 황체형성 호르몬(LH), 테스토스테론-에스트라디올-결합 글로불린, 및(또는) 총 및 유리 테스토스테론을 포함하나 이에 제한되지는 않는 글루코코르티코이드-민감 변수를 모니터하고 측정함으로써 진단 및 치료 평가를 증대시킬 수 있다. 길항제 및 대사물질의 소변 중의 농도를 포함하여 GR 길항제 대사물질 생성, 혈장 농도 및 제거율을 모니터하고 측정하는 실험실 시험이 또한 본 발명의 방법을 수행하는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 미페프리스톤은 2 개의 친수성 N-모노메틸화 및 N-디메틸화 대사물질을 갖는다. 이러한 대사물질(RU486 이외)의 혈장 및 소변 중의 농도는 예를 들어, 문헌 [Kawai (1987) Pharmacol. and Experimental Therapeutics 241:401-406]에 기재된 바와 같이 박막 크로마토그래피를 사용하여 측정될 수 있다.

<56> 2. 정신병을 치료하는 글루코코르티코이드 수용체 길항제

<57> 본 발명은 코르티졸 또는 코르티졸 동족체의 GR에의 결합과 관련된 생물학적 반응을 차단할 수 있는 임의의 조성물 또는 화합물을 사용하여 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 사용되는 GR 활성의 길항제는 과학 및 특히 문헌에 잘 기재되어 있다. 예시적인 몇몇 실시예가 하기에 제시된다.

<58> a. GR 길항제로서 스테로이드성 항-글루코코르티코이드

<59> 본 발명의 하나의 실시태양에서, 스테로이드성 글루코코르티코이드 길항제는 정신병의 완화를 위하여 투여된다. 스테로이드성 글루코코르티코이드는 글루코코르티코이드 길항제의 기본 구조의 변형, 즉 스테로이드 주체의 변형에 의해서 얻어질 수 있다. 상기 코르티졸의 구조는 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 글루코코르티코이드 길항제를 생성하는 코르티졸 스테로이드 주체의 구조적 변형의 가장 통상적으로 공지된 2 종류는 11-베타 히드록시기의 변형 및 17-베타 측쇄의 변형을 포함한다(Lefebvre (1989) J. Steroid Biochem. 33:557-563).

<60> i. 11-베타 히드록시기의 제거 또는 치환

<61> 본 발명의 또 다른 실시태양에서는 11-베타 히드록시기의 제거 또는 치환을 포함하는 변형된 스테로이드 주체를 갖는 글루코코르티코이드 길항제가 투여된다. 이 종류는 코르텍솔론, 프로게스테르론 및 테스토스테론 유도체를 포함하여 천연 항글루코코르티코이드, 및 미페프리스톤과 같은 합성 조성물을 포함한다(Lefebvre, et al. (1989) 동일 문헌). 본 발명의 바람직한 실시태양은 11-베타-아릴 스테로이드 주체 유도체를 모두 포함하는데, 이는 이러한 화합물에는 프로게스테론 수용체(PR) 결합 활성이 없기 때문이다(Agarwal (1987) FEBS 217:221-226). 또 다른 바람직한 실시태양은 미페프리스톤과 같이 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드 주체 유도체를 포함하고, 이는 효과적인 항-글루코코르티코이드 및 항-프로게스테론 제제이다. 이들 조성물은 가역적으로-결합하는 스테로이드 수용체 길항제로서 작용한다. 예를 들어, 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드에 결합시, 스테로이드 수용체는 GR의 경우 코르티졸과 같이 그의 천연 리간드를 결합할 수 없는 형태로 유지된다(상기 Cadepond, et al., (1997)).

<62> 합성 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드는 또한, RU486으로 공지된 미페프리스톤, 또는 17-베타-히드록시-11-베타-(4-디메틸-아미노페닐) 17-알파-(1-프로피닐)에스트라-4,9-디엔-3-온을 포함한다. 이것은 프로게스테론 및 글루코코르티코이드 (GR) 수용체 모두의 강력한 길항제인 것으로 나타났다. GR 길항제 효과를 갖는 것으로 나타난 또 다른 11-베타 페닐-아미노디메틸 스테로이드는 RU009 (RU39.009), 11-베타-(4-디메틸-아미노에톡시페닐)-17-알파-(프로피닐-17-베타-히드록시-4,9-에스트라디엔-3-온)을 포함한다(문헌[Bocquel(1993) J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45:205-215] 참고). RU486과 관련된 또 다른 GR 길항제는 RU044(RU43.044) 17-베타-히드록시-17-알파-19-(4-메틸페닐)-안드로스타-4,9(11)-디엔-3-온(상기 Bocquel(1993))이다. 또한, 문헌[Teutsch(1981) Steroids 38:651-665; U.S. Patent Nos. 4,386,085 및 4,912,097]을 참고한다.

<63> 하나의 실시태양은 비가역적 항-글루코코르티코이드인 기본적인 글루코코르티코이드 스테로이드 구조를 함유하는 조성물을 포함한다. 이 화합물은 코르티졸-21-메실레이트 (4-프레그넨-11-베타, 17-알파, 21-트리올-3,20-디온-21-메탄-술포네이트 및 텍사메타손-21-메실레이트 (16-메틸-9 알파-플루오로-1,4-프래그나디엔-11 베타, 17-알파, 21-트리올-3,20-디온-21-메탄-술포네이트)을 포함하여 코르티졸의 알파-케토-메탄술포네이트 유도체를 포함한다. 문헌[Simons (1986) J. Steroid Biochem. 24:25-32 (1986); Mercier (1986) J. Steroid Biochem. 25:11-20; U.S. Patent No. 4,296,206]을 참조한다.

<64> ii. 17-베타 측쇄기의 변형

<65> 17-베타 측쇄의 다양한 구조 변형에 의해서 얻어질 수 있는 스테로이드 항글루코코르티코이드가 또한 본 발명의 방법에서 사용된다. 이 종류는 텍사메타손-옥세타논, 다양한 17,21-아세토나이드 유도체, 및 텍사메타손의 17-베타-카르복스아미드 유도체와 같은 합성 항글루코코르티코이드를 포함한다(상기 Lefebvre(1989); Rousseau (1979) Nature 279:158-160).

<66> iii. 다른 스테로이드 주체 변형

<67> 본 발명의 다양한 실시태양에서 사용되는 GR 길항제는 GR 작용물질 상호작용으로부터 생성되는 생물학적 반응에 영향을 주는 임의의 스테로이드 주체 변형을 포함한다. 스테로이드 주체 길항제는 코르티졸의 임의의 천연 또는 합성 변형에, 예를 들어, 19-노르데옥시코르티코스테론 및 19-노르프로게스테론과 같은 C-19 메틸기를 소실한 부신 스테로이드일 수 있다(Wynne (1980) Endocrinology 107:1278-1280).

<68> 통상, 11-베타 측쇄 치환체, 및 특히 그 치환체의 크기는 스테로이드의 항글루코코르티코이드 활성도를 결정하

는데 주요 역할을 할 수 있다. 또한, 스테로이드 주체의 A 고리에서의 치환도 중요할 수 있다. 17-히드록시프로페닐 측쇄는 17-프로페닐 측쇄 함유 화합물과 비교하여 통상적으로 항글루코코르티코이드성 활성을 감소시킨다.

<69> b. 길항제로서 비-스테로이드성 항-글루코코르티코이드

<70> 또한, 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 길항제는 정신병을 완화시키는 본 발명의 방법에 사용된다. 이들은 부분적으로 웹티드성, 가웹티드성 및 비-웹티드성 분자 전체를 포함하여 단백질의 합성 유사체 및 동족체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명에서 유용한 올리고머 웹티도유사체는 (알파-베타-불포화된) 웹티도슬론아미드, N-치환된 글리신 유도체, 올리고 카르바메이트, 올리고 우레아 웹티도유사체, 히드라지노웹티드, 올리고슬론 등을 포함한다(de Bont (1996) *Bioorganic & Medicinal Chem.* 4:667-672). 합성 분자의 거대 라이브러리의 생성 및 동시 스크리닝은 조합 화학에서 널리 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문현[van Breemen (1997) *Anal Chem* 69:2159-2164; Lam (1997) *Anticancer Drug Des* 12:145-167 (1997)] 참고). GR에 특이한 웹티도유사체 형태는 조합 화학(조합 라이브러리) 스크리닝 방법과 함께 컴퓨터 프로그램을 사용하여 고안될 수 있다(Murray (1995) *J. of Computer Aided Molec. Design* 9:381-395); Bolun (1996) *J. of Computer-Aided Molec. Design* 10:265-272). 이러한 "합리적인 약물 고안"은 고리이성체, 레트로-인벌소(retro-inverso) 이성체, 레트로-이성체 등을 포함하는, 웹티드 이성체 및 컴포머(conformers)의 개발을 도울 수 있다(문현[Chorev (1995) *TibTech* 13:438-445]에 논의된 바와 같음).

<71> c. 글루코코르티코이드 수용체 길항제 확인

<72> 상기 서술한 화합물 및 조성물에 부가적으로, 본 발명의 방법에서 정신병의 완화를 위하여 임의의 GR 길항제가 사용될 수 있으므로, 부가적인 유용한 GR 길항제는 당업자에 의해서 결정될 수 있다. 일반적이고 공지된 각종 방법이 사용될 수 있고, 이들은 과학 및 특허 문헌에 기재되어 있다. 이들은 부가적인 GR 길항제의 확인을 위한 시험관내 및 생체내 분석을 포함한다. 몇몇 예시적인 실시예가 하기에 기재된다.

<73> 본 발명의 GR 길항제를 확인하는데 사용될 수 있는 하나의 분석은 문현[Granner (1970) *Meth. Enzymol.* 15:633]의 방법에 따라서 티로신 아미노-트랜스퍼라제 활성을 대하여 추정(putative) GR 길항제의 효과를 측정하는 것이다. 이 분석은 랫트 간암 세포 (RHC) 배양액의 간 효소 티로신 아미노-트랜스퍼라제 (TAT)의 활성 측정을 기본으로 한다. TAT는 티로신 대사의 제1 단계를 촉매하고, 간 및 간암 세포 모두에서 글루코코르티코이드(코르티졸)에 의해서 유도된다. 이 활성은 생 추출물에서 쉽게 측정된다. TAT는 티로신의 아미노기를 2-옥소글루타르산으로 전환시키고, 또한 p-히드록시페닐피루메이트가 생성되며, 이는 알칼리 용액내에서 보다 안정한 p-히드록시벤즈알데히드로 전환되고, 이는 331 nm에서 측정될 수 있다. 추정되는 GR 길항제가 코르티졸과 함께 생체내 또는 생체외 완전한 간, 또는 간암세포 또는 세포 추출물에 동시 투여된다. 화합물의 투여가 대조구(즉, 단지 코르티졸 또는 GR 작동물질만 가해진 것)와 비교하여 유도되는 TAT 활성량을 감소시키는 경우, 이 화합물은 GR 길항제로서 확인된다(문현[Shirwany (1986) "Glucocorticoid regulation of hepatic cytosolic Glucocorticoid receptors in vivo and its relationship to induction of tyrosine aminotransferase," *Biochem. Biophys. Acta* 886:162-168] 참조).

<74> TAT 분석과 함께 본 발명의 방법에서 이용되는 조성물을 확인하는데 사용될 수 있는 추가의 예시적인 많은 분석은 생체내 글루코코르티코이드 활성을 근거로 하는 분석이다. 예를 들어, 글루코코르티코이드에 의해 촉진되는 세포내 DNA로 ³H-티미딘의 흡수를 억제하는 추정 GR 길항제의 능력을 평가하는 분석이 사용될 수 있다. 대안으로, 추정되는 GR 길항제는 ³H-덱사메타손과 함께 간암 조직 배양물 GR에 대한 결합을 완성할 수 있다(예를 들어, 문현[Choi (1992) "Enzyme induction and receptor-binding affinity of Steroidal 20-Carboxamides in rat hepatoma tissue culture cell," *Steroids* 57:313-318] 참조). 또 다른 예로서, ³H-덱사메타손-GR 복합체의 핵 결합을 차단하는 추정 GR 길항제의 활성이 사용될 수 있다(Alexandrova (1992) "Duration of antagonizing effect of RU486 on the agonist induction of tyrosine aminotransferase via Glucocorticoid receptor," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 41:723-725). 추정되는 GR 길항제를 더 확인하기 위하여, 수용체-결합 동력학에 의해 글루코코르티코이드 작동물질 및 길항제를 구별할 수 있는 동력학적 분석도 사용될 수 있다(문현[Jones (1982) *Biochem J.* 204:721-729]).

<75> 또 다른 예시적인 실시예에서, 문현[Daune (1977) *Molec. Pharm.* 13:948-955; U.S. Patent No. 4,386,085]에 기재된 분석을 사용하여 항글루코코르티코이드 활성을 확인할 수 있다. 간단하게는, 신장부위절단된 (surrenalectomized) 랫의 흉선세포를, 변화하는 농도의 시험 화합물(추정되는 GR 길항제)과 함께 덱사메타손

을 포함하는 영양 배지에서 배양한다. ^3H -우리딘을 상기 세포 배양액에 가하고, 더 배양한 후, 방사표지가 폴리뉴클레오티드 중으로 삽입되는 정도를 측정한다. 글루코코르티코이드 작동물질은 혼입된 ^3H -우리딘의 양을 감소시킨다. 따라서, GR 길항제는 이러한 효과에 반대일 것이다.

<76> 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 부가적인 화합물 및 그러한 화합물을 확인하고 제조하는 방법에 대하여 하기 U.S. 특허 4,296,206 (상기 참조); 4,386,085 (상기 참조); 4,447,424; 4,477,445; 4,519,946; 4,540,686; 4,547,493; 4,634,695; 4,634,696; 4,753,932; 4,774,236; 4,808,710; 4,814,327; 4,829,060; 4,861,763; 4,912,097; 4,921,638; 4,943,566; 4,954,490; 4,978,657; 5,006,518; 5,043,332; 5,064,822; 5,073,548; 5,089,488; 5,089,635; 5,093,507; 5,095,010; 5,095,129; 5,132,299; 5,166,146; 5,166,199; 5,173,405; 5,276,023; 5,380,839; 5,348,729; 5,426,102; 5,439,913; 및 5,616,458과, 스테로이드 수용체, 예를 들어, 6-치환된 1,2-디히드로 N-1 보호된 퀴놀린에 대하여 높은 친화성이고 매우 선택적인 조절자(길항제)인 비-스테로이드성 화합물이 기재된 WO 96/19458을 참조.

<77> 3. 정신병 관련 질병 및 상태의 진단 및 평가

<78> 정신병은 종후군 형태의 정신적 질병으로서, 또는 다양한 질병 진행의 요소로서 나타내질 수 있다. 다양한 형태의 정신병을 진단하고, 치료의 성공을 평가하는 다양한 방법이 있다. 그러한 방법은 상기 서술된 다양한 실험실 방법 이외에 전통적인 심리학적 평가를 포함한다. 이러한 방법은 과학 및 특허 문헌에 잘 기재되어 있고, 몇몇 예시적인 예가 하기에 제공된다.

<79> a. 정신병 평가 및 진단

<80> 본 발명의 방법에서 완화되는 정신병은 DSM-IV(상기 Kaplan, ed. (1995))에 널리 기재된 바와 같이, 넓은 범위의 정신적 질환 및 증상을 포함한다. 정신병은 일반적인 의학적 질환과 관련된 증상, 질병 상태, 또는 약물 남용의 부작용(물질-유도 장애) 또는 의약의 부작용과 같은 기타 증상을 의미한다. 의사는 본 발명의 방법을 수행하는데 지표로서 정신병의 존재를 진단하기 위하여 공고되거나 경험적인 기준의 임의 세트를 사용할 수 있지만 예시적인 몇몇 진단 지침 및 관련 증상 및 질환의 예가 하기에 기재되어 있다.

<81> 정신병은 예를 들어, 문헌["The Structured Clinical Interview for DSM-11-R]에서 기재된 반구조화된 임상적 인터뷰, 즉 "SCID"와 같은 정규적인 정신 의학적 평가에 의해서 진단될 수 있다. SCID는 DSM-II-R (DSM의 개정 3판)에 사용되는 진단 기준에 익숙한 임상의 및 연구원에 의해 투여되도록 고안된다. 상기 SCID는 두 개의 부분을 갖는데, 하나는 액시스(Axis) I 장애(임상적 장애, 및 임상적 치료가 촉점이 될 수 있는 다른 질환)이고 다른 하나는 액시스 II 성격 장애(성격 장애 및 정신 지체)이다(치료를 계획하고 결과를 예상하는데 있어서 임상의를 안내하는 "다중축(multiaxial) 평가 시스템"에 대한 일반적 설명에 대하여 상기 DSM-IV, 25-31 페이지를 참조한다). SCID 인터뷰의 시작시, 환자에게 특정 증상에 대하여 체계적인 질문을 하기 전에, 개략적인 현재 질병, 주요 불만, 주요 정신병리학적 과거 에피소드를 얻는다. 인터뷰 스케줄 그 자체가 환자로 하여금 그들 자신의 말로 증상을 설명할 기회를 가지도록 개방적인 많은 질문을 갖는다.

<82> 또한, 인터뷰 결과에서 인터뷰하는 사람은 DSM-IV의 다중축 시스템에 대한 제5번("V") 액시스인 기능의 전체 평가(Global Assessment of Functioning) (GAF) 스케일을 완성한다. 액시스 V는 사람의 전체적인 기능의 수준에 대한 임상의의 의견을 보고하기 위한 것이다. 이 정보는 치료를 계획하고, 그의 효과를 측정하며 결과를 예상하는데 유용하다. GAF 스케일은 단일 척도를 사용하여 전체적인 차원에서 사람의 임상적 진전을 추적하는데 특히 유용하다(상기 DSM-IV, 30 내지 31 페이지; 상기 Kaplan, ed. (1995) 참고). 어떤 셋팅에서는 사회적 및 직업적 무능력을 평가하고 심리학적 증상의 심도와는 독립적인 회복의 진행을 추적하는데 유용할 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 예를 들어, 제안된 문헌[Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS), 상기 DSM-IV, 760 페이지, 부록 B]을 참고한다. 부가적인 평가 계획, 예를 들어, 관련 기능의 전체 평가(Global Assessment of Relational Functioning)(GARF) 스케일(상기 DSM-IV, 758 페이지, 부록 B) 또는 방어 기능 스케일(Defensive Functioning Scale)(상기 DSM-IV, 751 페이지, 부록 B)이 사용될 수 있다.

<83> 정신병 치료의 진행을 평가하거나 그의 진단 또는 예후를 돋기 위하여 "간단한 정신 의학적 등급화 스케일 (Brief Psychiatric Rating Scale) (BPRS)"도 환자와의 반구조적 인터뷰후에 사용될 수 있다. 상기 BPRS는 18-차원 등급화 스케일이다. 각 차원은 예를 들어, 걱정, 분노, 정서, 죄책감 및 지향과 같은 행동 및 정신 의학적 증상의 영역(domain)을 나타낸다. 이들은 "나타나지 않음" 내지 "극히 심함"까지 7-점 "리커트(Likert) 스케일"상에서 등급화된다. BPRS는 간단하고, 쉽게 익힐 수 있고, 전체적인 병리학을 반영하는 정량적인 점수를 제공한다. BPRS는 치료로부터 환자의 전체적 유익의 대충적인 바로미터(barometer)를 제공하는데 유용하고,

따라서, 본 발명의 방법을 사용하여 치료 및 완화후 개인 질환의 변화를 평가하는데 유용하다(Overall (1962) Psychol. Rep. 10: 799; 상기 Kaplan (1995)).

- <84> 사람이 정신병인지 아닌지를 결정하고, 특정 치료 스케줄 또는 처방전의 성공을 측정하고 평가하기 위하여, 이러한 주관적인 진단 기준과 함께 객관적인 시험도 사용될 수 있다. 정신병 또는 임의의 정신 의학적 질환 치료의 진단, 분류 또는 평가는 문헌[Wallach (1980) J. Gerontol. 35:371-375]에 기재된 것, 또는 스트롭 색상 및 단어 시험과 같은 당업계에 공지된 임의의 시험을 사용하여 객관적으로 평가될 수 있다.
- <85> 소위 "왈라크 시험"은 개인의 인식 변화를 평가함으로써 정신병의 존재 및 정도를 측정할 수 있다. 상기 시험은 상기 기재된 바와 같이 인식 기억을 평가한다. 실시예 1에 논의된 바와 같이, 왈라크 인식 시험은 연구 대상의 정신병의 완화 정도를 측정하는데 사용되었다.
- <86> 스트롭 색상 및 단어 시험 ("스트롭 시험")은 사람이 정신병인지 아닌지 객관적으로 결정하고, 치료의 효능을 측정하는 또다른 수단이다(상기 Golden, 참고). 스트롭 시험은 정신병이 있는 사람과 없는 사람 사이를 구별할 수 있다. 간단하게, 상기 시험은 색상을 읽는 것(naming)이 식자 능력이 있는 성인이 색상 이름을 읽는 것보다 항상 더 느리다는 관찰에서부터 개발되었다. 예를 들어, 단어가 어떤 색상으로 인쇄되었는지(예를 들어, 노란 잉크로 인쇄된 "XXX") 인식하는 것보다 인쇄된 단어 "옐로우(yellow)"를 읽는 것이 시간이 항상 덜 소요된다. 더우기, 색상 단어가 착색된 색상과 일치되지 않게 인쇄된 경우(예를 들어, 단어 옐로우가 적색 잉크로 인쇄됨), 이는 단지 그 색상(적색 적사각형 또는 적색의 "XXX"와 같이)만을 보여준 경우보다 정상적인 사람이 합당한 색상(적색)으로 부르는데 걸리는 시간이 50%가 더 걸린다. 색상 인식의 이러한 지체는 "색상-단어의 간섭 효과"라고 부르고, 스트롭 시험에서 측정된 변화가능한 파라미터는 시간이다. 지체가 클수록 스트롭 시험 점수는 낮아진다(문헌[Uttl (1997) J. Clin. Exp. Neuropsychol. 19:405-420] 참고). 정신병을 갖는 사람은 정신병이 없는 사람보다 스트롭 시험에서 통계적으로 상당히 낮은 점수를 갖는다. 중요하게는, 정신병적 주요 우울증을 가진 사람은 주요 우울증을 가진 사람보다 스트롭 시험에서 통계적으로 유의적으로 낮은 점수를 갖고, 더우기, 정신병적 주요 우울증이 비-정신병적 심한 우울증과 비교할 때 명백한 질환이라는 사실을 확인한다.
- <87> 정신병과 같은 정신 의학적 질환은 심리학 또는 정신 의학 분야에서 널리 공지되고 허용되는 임의의 많은 시험 또는 기준을 사용하여 추가 진단되고 평가될 수 있다.
- <88> 정신병적 주요 우울증과 같은 정신병 장애를 진단하기 위한 기준 및 특징(증상)은 상기 DSM-IV에 설명되어 있다. 의사는 본 발명의 방법을 실시하기 위하여 사람이 정신병인지 아닌지를 평가하는 임의의 기준 또는 방법을 사용할 수 있는 반면, DSM-IV는 정신병을 포함하는 정신 의학적 장애를 진단하고 분류하고 치료하기 위한 일반적으로 허용된 표준을 제시한다. 본 발명의 방법에 이용되는 그러한 기준의 예시적인 몇몇 예가 하기에 제시된다.
- <89> 정신병은 통상적으로, 사람의 정신적 능력을 크게 왜곡시키거나 혼란스럽게 하는 정신적 장애 또는 상태, 정서적 반응 및 일상 생활의 통상적인 요구에 대처하는 능력을 방해하는 정도로 현실 인식, 의사 소통 및 타인과 관계하는 것을 특징으로 한다. 정신병을 포함하는 질환 또는 상태에서, 망상 또는 환각이 나타날 수 있다. 망상 또는 환각의 내용은 많은 우울성 주제를 갖는다. 정신병적 주요 우울증에서는, 예를 들어, 죄책감 망상, 별 받는 망상(예를 들어, 성격 결함 또는 도덕적 위반에 의해), 허무적 망상 (예를 들어, 세계 또는 사람의 파괴), 신체에 대한 망상 (예를 들어, 암에 걸리는 것), 또는 빈곤의 망상을 포함하는 "감정 일치(mood-congruent)"의 정신병적 특징이 존재할 수 있다. 정신병적 주요 우울증에서 나타나는 환각은 보통 일시적이고 상세하지 않으며, 결점이나 죄에 대하여 환자를 몹시 꾸짖는 소리를 포함할 수도 있다. 보다 드물게는, 망상 또는 환각의 내용이 우울증 주제와 뚜렷한 관련이 없다. 이러한 상황에서 이를 "감정-불일치" 정신병적 특징은 예를 들어, 과대 망상을 포함한다.
- <90> 정신병은 정신병적 특징과 함께 이극성 I 장애를 포함할 수 있다. 이러한 장애의 주요 특징은 하나 이상의 조병 에피소드 또는 혼합 에피소드의 발생을 특징으로 하는 임상적인 과정이다. 종종 사람은 하나 이상의 주요 우울증 에피소드를 갖는다. 또한, 상기 에피소드는 분열정동 장애에 의해서보다 잘 설명되지 않고, 달리 구체화되지 않은 정신분열증, 정신분열형 장애, 망상 장애 또는 정신병적 장애와 겹치지 않는다(문헌[상기 DSM-IV, 350-352, 320, 328, 333 페이지] 참고). 정신병 특징을 갖는 이극성 I 장애에는 망상 또는 환각, 진형적으로는 환청도 존재한다. 망상 또는 환각의 내용은 통상적으로 조병의 주제를 갖는다. 상기 특징은, 예를 들어 그 사람이 특별한 사명을 갖는 것을 설명하는 신의 음성이 들리는 망상 또는 피해 망상을 포함하는 "감정 일치(mood-congruent)" 정신병적 특징일 수 있다. 보다 드물게, 망상 또는 환각의 내용이 조병의 주제와 뚜렷한 관련이 없다. 이 상황에서 이를 "감정-불일치(mood-incongruent)" 정신병적 특징은, 정신병적 특징을 갖는 심한 우울

증의 "감정 일치" 특징에 대해 서술된 것과 동일한 것을 포함한다.

- <91> 또한, 정신병을 포함하는 상태 또는 질병은 간단한 정신병성 장애를 포함할 수 있으며, 망상, 환각, 혼란스런 말(예를 들어, 자주 이치에 벗어나거나 모순됨) 및 크게 혼란스럽거나 긴장된 행동 중 하나 이상의 증상이 존재할 수 있다. 상기 장애의 에피소드 기간은 하루 이상 한 달 미만이다.
- <92> 또한, 정신병은 "망상 장애"로서 분류될 수 있다. DSM IV에 따르면 망상 장애의 진단 기준은 하기를 포함한다: 1개월 이상 지속되는 기이하지 않은(nonbizarre) 망상; 망상 효과를 제외하면, 정신분열증에 대한 기준 A가 충족되지 않고; 기능이 크게 손상되지 않으며; 행동이 뚜렷하게 이상하거나 기괴하지 않다.
- <93> 정신병과 관련된 상태 또는 질병은 "유발성(shared) 정신병 장애"로서 분류될 수 있다. DSM IV에 따르면, 유발성 정신병적 장애의 진단 기준은 하기를 포함한다: 이미 확립된 망상을 갖는 타인과 가까운 관계 상황에서의 망상; 그 망상은 이미 확립된 망상을 갖는 사람의 망상 내용과 유사하고; 상기 장애는 다른 정신병적 장애 (예를 들어, 정신분열증) 또는 정신병적 특징을 갖는 기분 장애에 의해서보다 더 잘 설명되지는 않으며, 물질의 직접적인 생리학적 효과 또는 일반적인 의학적 질환으로 인한 것이 아니다.
- <94> 정신병과 관련된 질병 또는 상태는 "물질 유도된" 정신병적 장애로서 분류될 수 있다. DSM IV에 따르면, 최근 또는 장기간의 물질 사용, 물질 투여 중지 또는 독성에 대한 노출의 증거가 있어야 한다. 또는, 정신병과 관련된 질병 또는 상태는 "일반적인 의학적 질환으로 인한 정신병적 장애"로서 분류될 수 있다. DSM IV에 따르면, 상기 장애가 일반적인 의학적 질환, 현저한 환각 또는 망상의 직접적인 생리학적 결과이고, 상기 장애가 또다른 정신적 장애에 의해서보다 더 잘 설명되지는 않으며, 상기 장애는 일시적 정신 착란 과정 동안 예외적으로 발생하지 않는다는 전력, 진찰 또는 실험실 발견의 증거가 있어야 한다.
- <95> 정신병과 관련된 질병 또는 상태는 달리 특정하지 않는 한 정신병 장애로서 분류될 수 있다. DSM IV 기준에 따르면, 이러한 카테고리는 정신병적 증상학(즉, 망상, 환각, 혼란스런 말, 크게 혼란스럽거나 긴장된 행동)(여기에는 특정 진단을 하게 하는 부적합한 정보 또는 모순된 정보가 있음) 또는 임의의 특정 정신병 장애에 대한 기준을 만족시키지 못하는 정신병 증상을 갖는 장애를 포함한다. 예로는, 다른 DSM IV 종류를 충족시키기 못하는 산후 정신병; 한 달 미만 동안 지속되지만 아직 경감되지 않는 정신병 증상; 다른 특징 없이 지속적인 환청 환각; 망상 장애의 실질적인 부분에서 나타났던 기분 에피소드를 겹치는 기간과 함께 지속적인 평범한 망상; 및 정신병 장애가 존재하지만, 그것이 일반적인 의학적 질환으로 인한 것인지 물질-유도에 의한 것인지 결정할 수 없다고 임상의가 결론내린 상태를 포함한다.
- <96> b. 우울증의 평가 및 진단
- <97> 정신병 및 우울증의 요소를 갖는 정신병적 주요 우울증의 정신병적 요소는 본 발명의 방법에 의해서 완화된다. 또한, 정신병과 관련된 우울증 형태 또는 약간 정도를 갖는 다른 상태 및 질병도 본 발명의 방법에 의해서 완화된다. 따라서, 본 발명의 몇몇 실시태양을 수행하는데 있어서, 의사는 우울증을 평가하고 진단하는 방법을 잘 알아야 한다. 이러한 기준은 당업계에 잘 공지되어 있고, 몇몇 예시적인 실시예가 하기에 제시된다.
- <98> 우울증 진단은 SCID (상기 논의됨)와 같은 구조화된 인터뷰 기구를 사용하는 정규적인 정신 의학적 평가, 또한 우울증 증상의 정도 측정, 예를 들어, 널리 사용되는 스케일인 우울증을 위한 해밀턴 등급화 스케일(Hamilton Rating Scale for Depression) ("HAM-D") (Hamilton (1962) J. Neirol. Psychiatry 23:56-62, Avery (1979) Am. J Psychiatry 135:559-562))에 의해서 보조될 수 있다. 상기 HAM-D은 반구조화된 인터뷰를 기초로 하여 점수가 매겨진다. 상기 환자는 정신운동 지체, 불면증, 기분 및 병식을 포함하는 우울증-관련 증상에 대하여 등급화된다. 다른 많은 수의 증상 등급을 갖는 몇몇 형태의 우울증이 존재하여 약간의 혼동을 초래한다. 그러나, 합한 점수가 우울증 심각 정도와 크게 관련된다. 등급화 스케일은 시간에 따른 우울증 상태를 모니터하는데 효과적이고, 이는 치료 효율의 지수로서 유용하다. 해밀턴 등급화 스케일은 주요 우울증을 동반하는 것으로 알려진 기분, 정서 및 인식 변화에 촻점을 두는 부가적인 평가 장치와 함께 사용될 수 있다(상기 Kaplan, et al., (1995)).
- <99> 정신병에 있어서 "간단한 정신 의학적 등급화 스케일(BPRS)"이 또한 반구조화된 인터뷰와 함께 우울증에 대한 치료 효능을 진단하거나 평가하는데 사용될 수 있다. 상기 BPRS는 치료로부터 환자의 전체적인 유의의 대체적인 바로미터를 제공하는데 유용하며, 따라서, 본 발명의 방법을 사용하여 치료 및 완화시킨 후 개인 상태의 변화를 평가하는데 유용하다(상기 Overall (1962), 상기 Kaplan(1995)). 또한, 정신병에 있어서 우울증은 왈라크 문현 [Wallach (1980) J. Gerontol. 35:371-375]에 기재된 바와 같은 당업계 공지된 임의의 시험을 사용하여 인식의 변화 평가에 의해 평가할 수 있다. 소위 "왈라크 시험"은 인식 기억을 평가한다. 우울증과 같은 정신

의학적 질환은 심리학 또는 정신 의학 분야에서 널리 공지되고 허용되는 기준 또는 임의의 많은 시험을 사용하여 추가 진단되거나 평가될 수 있다.

c. 분열정동 장애의 평가 및 진단

분열정동 장애의 정신병적 요소는 본 발명의 방법에 의해서 완화된다. 분열정동 장애에 대한 진단 기준은 질병의 연속되는 기간 중에 때로 정신분열증에 대한 기준을 만족시키는 증상과 함께 일어나는 주요 우울증 에피소드, 또는 조병 에피소드 또는 혼합 에피소드가 있는 것을 포함한다. 분열정동 장애는 정신분열증의 활성기 증상과 함께 일어나는 기분장애 에피소드가 있어야 하고, 상기 장애의 전체 지속 기간 중 상당 부분 동안 기분장애 증상이 존재해야 하며, 현저한 기분장애 증상 없이 망상 또는 환각이 적어도 2 주 동안 존재해야 한다. 반대로, 정신분열증의 기분장애 증상은 상기 장애의 총 지속 시간에 비해 짧은 지속 시간을 가지며, 단지 전구증상 또는 잔류증상 동안 발생하거나, 기분장애 에피소드에 대한 기준을 충분히 만족시키지 않는다. 정신분열증에 대한 상기 진단 기준은 특징적 증상, 사회적 또는 직업적 장애, 및/또는 증상의 지속 시간을 포함한다. 분열정동 장애에 대한 상기 "정신분열증" 기준은 또한 "정신분열형태 장애"로서 분류될 수 있는데, 이는 정신분열증의 DSM IV 기준 A, D 및 E가 만족되는 경우 진단한다. 이러한 장애의 에피소드는 한 달 이상 6 개월 미만 동안 지속된다. 또한 하기 문헌[Shama (1997) Am. J. Psychiatry 154:1019-1021; McElroy (1991) J. Clin. Psychiatry 52:411-414]을 참고한다.

또한, "간단한 정신 의학적 등급화 스케일(BPRS)"은 본 발명의 방법에 의해서 치료되는 바와 같이 정신분열증을 평가하고, 이를 정신분열증형태 장애(SD) 및 SD와 관련된 정신병과 구별하기 위하여 환자와 반-구조화된 인터뷰 후 사용될 수 있다(상기 Overall(1962); 상기 Kaplan(1995)). 이는 본 발명의 방법을 이용시 치료 및 완화 후 상태의 변화를 평가하는데 사용될 수 있다(상기 Kaplan (1995)).

d. 알쓰하이머병 관련 정신병의 진단 및 평가

노인성 치매 및 알쓰하이머병과 관련된 정신병이 본 발명의 방법에 의해서 완화된다. 알쓰하이머병에서는 행동 변화가 통상적이고, 정신병, 흥분, 우울증, 걱정, 성격 변화 및 신경성장 변화를 포함한다. 하기 문헌 [Engelborghs (1997) Acta Neuro Belg. 97:67-84; Cummings (1996) Neurology 47:876-883; Samson (1996) Eur. Neurol. 36:103-106] 참고.

알쓰하이머병과 관련된 정신병을 평가하고 진단하는 기준은 상기 섹션 3.a에 기재된 바와 같은 정신병에 사용된 것들과 동일하다.

e. 약물 관련 정신병의 진단 및 평가

물질 남용과 관련된 정신병 또는 약물 부작용과 같은 정신병이 본 발명의 방법에 의해서 완화된다. 예를 들어, 정신병은 코카인 남용 및 중독과 관련된다. 따라서, 미페프리스톤과 같은 본 발명의 GR 길항제가 코카인-유도 정신병에 대한 치료로서 사용될 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 대마초-유도된 만성 정신병을 치료할 수 있다. 문헌[Longhurst(1997) Aust. N. Z. J. Psychiatry 31:304-305]을 참고한다. 또한 문헌 [Evans (1997) "Drug induced psychosis with doxazosin," BMJ 314:1869; Bhatia (1996) "Chloroquine-induced recurrent psychosis," Indian J. Med. Sci. 50:302-304; Scurlock (1996) "Another case of nicotine psychosis" Addiction 91:1388; Cohen (1996) "Substance-induced psychosis" Br. J. Psychiatry 168:651-652; Popli (1997) "Sertraline 및 psychotic symptoms: a case series," Ann. Clin. Psychiatry 9:15-17; Schreiber (1997) "Metronidazole-induced psychotic disorder," Am. J. Psychiatry 154:1170-1171]도 참고한다.

약물 남용 및 약물 중독증과 관련된 정신병을 평가하고 진단하는 기준은 상기 섹션 3.a에 기재된 바와 같은 정신병에 사용된 것들과 동일하다.

f. 다른 정신병-관련 질환

항-정신병적 GR 길항제 및 본 발명의 방법은 정신병성의 공격적 환자, 행동-장애 아동, 및 정신 지체 환자를 치료하는데 효과적일 수 있다. 문헌[Fava(1997) Psychiatr. Clin. North Am. 20:427-451]을 참고한다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 정신 의학적 장애를 갖는 AIDS 환자를 치료하는데 부가적으로 사용될 수 있는데, 그 이유는 AIDS 감염에 후발되는 정신병은 일반적이기 때문이다(Susser (1997) Am. J. Psychiatry 154:864-866; Schiff (1997) N. Engl. J. Med. 336:1190 참고). 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 파킨스 병과 관련된 정신병을 치료하는데 사용될 수 있다. 파킨스병 및 치매를 갖는 환자는 정신병 및 정신병적

증상을 경험한다. 파킨스병에서 치매는 주요 행동적, 인식적 및 기능적 문제와 관련된다(Naimark (1996) "Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia." J. Am. Geriatr. Soc. 44:296-299). 이러한 질환을 진단하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있고, 이를 참고 문헌 및 다른 관련 서적에 기재되어 있다.

<111> 4. 글루코코르티코이드 수용체 길항제를 사용한 정신병 관련 상태 및 질병의 치료

<112> 미페프리스톤과 같은 항글루코코르티코이드는 약제로서 제제화되어 본 발명의 방법에 사용된다. 코르티졸 또는 코르티졸 동족체의 GR에 대한 결합과 관련된 생물학적 반응을 차단할 수 있는 임의의 조성물 또는 화합물이 약제로서 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명의 방법을 실시하기 위한 GR 길항제 약물 처방전 및 제형을 결정하는 통상적인 방법은 특허 및 과학적 문헌에 잘 기재되어 있고, 예시적인 몇몇 예가 하기 제시된다.

<113> a. 약제 조성물로서 글루코코르티코이드 수용체 길항제

<114> 본 발명의 방법에서 사용되는 상기 GR 길항제는 비경구, 국소, 경구, 또는 국부 투여, 예를 들어, 에어로졸 또는 경피로 투여될 수 있다. 본 발명의 방법은 예방학적 및(또는) 치료학적 방법을 제공한다. 제약 제제로서 GR 길항제는 정신병 질환 또는 질병 및 그의 정도, 각 환자의 일반적인 의학 상태, 이에 따른 바람직한 투여 방법 등에 따라서 다양한 단위 투여량 형태로 투여될 수 있다. 제형 및 투여 방법에 대한 상세한 설명은 과학 및 특허 문헌, 예를 들어, 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences"] (Maack Publishing Co, Easton PA)의 최종판에 잘 기재되어 있다.

<115> 약제 제조를 위한 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라서 GR 길항제 제약 제제를 제조할 수 있다. 이러한 약제는 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함할 수 있다. 임의의 GR 길항제 제제는 제조에 적합하고 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 함께 혼합될 수 있다.

<116> 경구 투여용 제약 제제는 경구 투여에 적합한 용량으로 당업계에 널리 공지된 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 담체는 제약 제제로 하여금 환자가 소화하기 적합한 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지, 겔, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등의 단위 제형으로 제조될 수 있도록 한다. 경구 투여용 제약 제제는 GR 길항제 화합물과 고체 부형제를 조합하여, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 필요에 따라 적합한 부가화합물을 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻음으로써 생성될 수 있다. 적합한 고체 부형제는 카르보히드레이트이거나, 단백질 충전제는 이에 제한된 것은 아니지만, 락토스, 슈크로스, 만니톨 또는 솔비톨 등의 당; 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분; 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸-셀룰로오스, 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 및 아라비아검 및 트라가간쓰와 같은 검; 뿐만 아니라 젤라틴 및 콜라겐과 같은 단백질을 포함한다. 필요하다면, 봉피제 또는 용해제, 예를 들어, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 알긴산, 또는 나트륨 알기네이트과 같은 그의 염이 가해질 수 있다.

<117> 또한, 당의정 코어에는 농축된 당용액과 같은 적합한 코팅이 제공되며, 아라비아검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및(또는) 이산화티탄, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 유기 혼합물을 포함할 수도 있다. 제품 확인을 위해 또는 활성 화합물의 양(즉, 투여량)을 특성화하기 위하여 염료 또는 색소가 정제 또는 당의정 코팅에 가해질 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 제제는 예를 들어, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐 아니라 젤라틴으로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐 및 글리세롤 또는 솔비톨과 같은 코팅을 이용하여 경구로 사용될 수 있다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스 또는 전분과 같은 결합제 또는 충전제, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼합된 GR 길항제를 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서는 GR 길항제 화합물이 안정화제의 존재 또는 부재하에 적합한 액체, 예를 들어, 지방산 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 혼탁될 수 있다.

<118> 본 발명의 수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 함께 혼합된 GR 길항제를 포함한다. 이러한 부형제는 혼탁화제, 예를 들어, 나트륨 카르복스메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가간스검 및 아카시아검(gum acacia), 및 분산화제 또는 습윤화제 예를 들어, 천연 발생 포스파티드(예를 들어, 렉시틴), 산화알킬렌과 지방산의 축합물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 산화에틸렌과 장쇄 지방족 알코올의 축합물(예를 들어, 헵타데카에틸렌 옥시세타놀), 산화에틸렌과 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노-올레이트), 또는 산화에틸렌과 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)을 포함한다. 상기 수성 혼탁액은 또한 1 종 이상의 보존제, 예를 들어, 에틸 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 1 종 이상의 착색제, 1 종 이상의 향미제 및 1 종 이상의 감미제, 예

를 들어, 슈크로스, 아스파르탐 또는 사카린을 포함할 수 있다. 제제는 삼투암을 위해 조정될 수 있다.

<119> 오일 혼탁액은 GR 길항제를 식물성 오일, 예를 들어, 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유, 또는 액상 파라핀과 같은 광유 중에 혼탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 상기 오일 혼탁액은 중점제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함할 수 있다. 감미제는 가하여 맛좋은 경구용 제제를 제공할 수 있다. 이러한 제제는 아스코르브산과 같은 산화방지제를 가함으로써 보존될 수 있다. 주사용 오일 비히클의 예로서는 문현[Minto (1997) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102]을 참고한다.

<120> 물을 가함으로써 수성 혼탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산화, 혼탁화 및(또는) 습윤화제, 및 1 종 이상의 보존제와 함께 혼합한 GR 길항제로부터 제조될 수 있다. 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 혼탁화제는 상기 기재된 것들로 예시된다. 부가적인 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 존재할 수도 있다.

<121> 본 발명의 제약 제제는 또한 수중유(oil-in-water) 에멀젼의 형태일 수 있다. 상기 오일상은 올리브유 또는 아라키스유와 같은 식물성유, 파라핀액과 같은 광유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀젼화제는 천연 발생 검, 예를 들어, 아카시아검 및 트라가간스검, 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 텍시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 솔비탄 모노-올레이트, 및 산화에틸렌과 이들 부분 에스테르의 축합물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트를 포함한다. 상기 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 솔비톨 또는 슈크로스로 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 진통제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 포함할 수도 있다.

<122> 본 발명의 GR 길항제 제약 제제는 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액과 같은 멸균 주사제 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 상기 언급된 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 혼탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄디올 용액 중의 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물 및 염화나트륨 등장액인 링거(Ringer)액이다. 또한, 멸균 불휘발성유는 통상적으로, 용매 또는 혼탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위하여 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 임의의 블랜드 불휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 역시 사용될 수 있다.

<123> 본 발명의 GR 길항제는 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 제제는 보통 온도에서 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장내에서는 녹아 약물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

<124> 이들은 또한 좌제, 취입제, 분말 및 에어로졸 제제(예를 들어, 스테로이드 흡입제)를 포함하여 코내, 눈내, 질내 및 직장내 경로에 의해서 투여될 수 있으며, 예를 들어 스테로이드 흡입제에 대해서는 문현[Rohatagi (1995) *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193; Tjwa (1995) *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111]을 참고한다.

<125> 바람직하게는 국소 경로로 투여되는 본 발명의 생성물은 애플리케이토 스틱(applicator sticks), 용액, 혼탁액, 에멀젼, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로 투여될 수 있다. 미페프리스톤과 같은 본 발명의 GR 길항제는 경피 또는 약물(미페프리스톤)-함유 미세구의 경피 주사를 통하여 전달될 수 있으며, 이는 피하에서 서서히 방출된다(문현[Rao (1995) *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645; 생분해성 및 주사용 젤 제제에 대하여 문현[Gao (1995) *Pharm. Res.* 12:857-863 (1995)] 참고; 경구 투여를 위한 미세구의 사용에 대하여 문현[Eyles (1997) *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674] 참고). 경피 및 피부내 경로 모두는 수 주 또는 수 개월 동안 꾸준하게 전달가능하다.

<126> 본 발명의 GR 길항제 제약 제제는 염으로서 제공될 수 있고, 많은 산, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등을 이용하여 제조될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 용매 또는 다른 양성자성 용매 중에 보다 잘 용해되는 경향이 있다. 다른 경우, 바람직한 제제는 4.5 내지 5.5의 pH 범위의 1 mM-50 mM 히스티딘, 0.1 %-2% 슈크로스, 2%-7% 만니톨 중에서 동결건조된 분말일 수 있고, 이들은 사용전에 완충제와 합해진다.

<127> 또다른 실시태양에서, 본 발명의 GR 길항제는 비경구 투여용, 예를 들어, 정맥내 투여 또는 체강내 또는 기관의 루멘내 투여에 유용하다. 상기 투여용 제제는 통상적으로 제약상 허용되는 담체, 바람직하게는 수성 담체 중에 용해된 미페프리스톤의 용액을 포함할 것이다. 다양한 수성 담체, 예를 들어, 완충된 염수 등이 사용될 수 있다. 이러한 용액은 멸균되고, 통상적으로 바람직하지 않은 물질은 존재하지 않는다. 이를 제제는 통상적으로 널리 공지된 멸균법에 의해서 멸균될 수 있다. 상기 제제는 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어,

아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨 등과 같이 생리학적 조건에 근접한 것이 필요한 경우 제약상 허용되는 보조 물질을 포함할 수 있다. 이들 제제에서 GR 길항제의 농도는 매우 다양할 수 있고, 선택된 특정 투여의 방식 및 환자의 필요에 따라서 주로 유체의 용량, 점도, 체중 등을 기초로 하여 선택될 것이다.

<128> 또다른 실시태양에서, 본 발명의 GR 길항제 제제는, 세포막과 융합하거나, 또는 엔도사이토시스되는 리포좀을 사용하여 전달할 수 있다. 즉, 엔도사이토시스를 생성하는 세포의 표면막 단백질 수용체에 결합하는 리포좀에 부착되거나 또는 올리고뉴클레오티드에 직접 부착되는 리간드를 사용하여 전달할 수 있다. 리포좀을 사용함으로써, 특히 리포좀 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 갖는 경우, 또는 달리 특정 기관에 우선적으로 지향되는 경우, 당업자는 생체내 표적 세포에 GR 길항제를 전달하는 것에 총점을 둘 수 있다. 문헌[Al-Muhammed (1996) *J. Microencapsul.* 13:293-306; Ostro (1989) *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587]을 참고한다.

<129> b. 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 투여 처방전 결정

<130> 본 발명의 방법은 정신병을 완화시키는데, 즉, 정신병 및(또는) 그의 합병증을 억제하고, 개시를 지체시키고 발생 횟수를 줄이고, 심도를 감소시키고 치료한다. 이를 달성하기에 적당한 GR 길항제의 양은 "치료학적 유효량"으로 정의된다. 이러한 용도를 위한 투여량 스케줄 및 유효량, 즉, "투여량 처방전"은 질병 또는 질환의 단계, 질병 또는 질환의 심도, 환자의 일반적 건강 상태, 환자의 신체 상태, 나이 등의 다양한 인자에 의존할 것이다. 환자에 대한 투여량 처방전을 계산하는데 있어서, 투여 방식도 고려되어야 한다.

<131> 또한, 투여량 처방전은 약물동력학 즉, GR 길항제의 흡수 속도, 생물이용성, 대사, 제거율 등도 고려되어야 한다(예를 들어, 문헌[Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108]; 상기 최종판 레밍顿 참고). 하나의 연구에서, 1 일 투여량의 0.5% 미만의 미페프리스톤이 소변에서 분비되고; 상기 약물은 순환성 알부민에 광범위하게 결합하였다(상기 Kawai (1989) 참고).

<132> 당업계의 상태는 임상의로 하여금 각 개별 환자, GR 길항제 및 치료될 질병 또는 질환에 대한 투여량 처방전을 결정하게 한다. 예시적인 실시예로서, 미페프리스톤에 대하여 하기 제시된 지침은 발명의 방법을 수행시에 투여되는 임의의 GR 길항제의 투여량 처방전, 즉, 투여 스케줄 및 투여 수준을 결정하기 위한 지침으로서 사용될 수 있다.

<133> 미페프리스톤의 1 회 또는 다회 투여는 환자가 필요로 하거나 관용되는 투여량 및 횟수에 따라서 투여될 수 있다. 상기 제제는 정신병을 효과적으로 완화시키는 충분한 양의 미페프리스톤을 제공해야 한다. 따라서, 미페프리스톤의 경우 투여용의 전형적인 제약 제제는 1일 환자 체중 1 kg당 약 8 내지 20 mg일 수 있다. 특히, 혈액 스트림 또는 체강 또는 기관의 루멘에 경우 투여되는 대조적으로, 약물이 대뇌 척수액(CSF) 스페이스와 같은 해부학적으로 격리된 위치에 투여되는 경우, 1일 환자 체중 1 kg당 약 2 mg 내지 약 30 mg의 투여량이 사용될 수 있다. 실질적으로, 국부 투여에서는 보다 높은 투여량이 가능하다. 비경구 투여용 GR 길항제 제제를 제조하기 위한 실제 방법은 공지되거나 당업자에게 명백할 것이고, 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Maack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980)]과 같은 발행물에 보다 상세하게 기재되어 있다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서 본 발명은 미페프리스톤을 1일 체중 kg당 약 8 내지 12 mg의 양으로 투여함으로써 정신병을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 투여량을 사용하면, 투여는 약 4 일 동안 계속할 수 있다. 대안으로, 또다른 실시태양에서, 미페프리스톤은 1일 약 600 mg의 양으로 투여된다. 또한, 문헌[Nieman, In "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York (1987)]을 참고한다.

<134> 본 발명의 GR 길항제를 포함하는 약제가 허용가능한 담체내에서 제조된 후, 적당한 용기에 담고, 지시된 질환의 치료에 대하여 라벨링될 수 있다. GR 길항제의 투여에 대하여 이 라벨링은 예를 들어, 그의 양, 횟수 및 투여 방법에 대한 설명을 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 길항제; 및 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 표시, 투여량 및 투여 스케줄을 교시하는 사용설명서를 포함하는, 사람의 정신병 완화를 위한 키트를 제공한다. 미페프리스톤이 GR 길항제로서 사용시, 사용설명서는 GR 길항제가 1일 체중 kg당 약 8 내지 12 mg의 양으로 사용될 수 있음을 지시하고, 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 투여는 약 4 일 동안 계속된다.

<135> 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시태양은 단지 예시를 목적으로 제시되고, 이러한 관점에서 다양한 변형 또는

변화가 당업자에게 제시되는 것이며, 이는 청구된 청구항의 범위 및 이 출원의 목적 및 영역에 속하는 것으로 이해된다.

<136> 실시예

하기 실시예는 예시를 위하여 제의되지만 청구된 발명을 제한하려는 것이 아니다.

<138> <실시예 1> 미페프리스톤에 의한 정신병적 주요 우울증의 치료

하기 실시예는 본 발명의 방법이 정신병의 치료에 효과적임을 입증하는 연구를 구체화한다.

<140> <연구 배경>

이 연구는 비교적 짧은 치료 기간에 대하여 1일 체중 kg당 약 10 mg의 투여량으로 투여되는 글루코코르티코이드 수용체 길항제인 미페프리스톤이 정신병적 주요 우울증 치료에 효과적임을 입증하였다. 이러한 기본 전략은 비교적 짧은 치료 기간, 약 4 일에 걸쳐 1일 600 mg 범위의 높은 투여량의 미페프리스톤이 정신병적 주요 우울증 치료에 효과적임을 입증하였다. 이 연구에서는 9일간 병원에 체류하여 면밀히 관찰하였다.

<142> <환자 선택>

이 연구에 참여한 사람은 상기 서술된 바와 같은 DSM-IV에서 제시된 기준을 사용하여 정신병적 우울증으로 진단되었다. 이 진단은 2 명의 정신병 의사에 의해서 확인되었다. 나이는 모두 18 내지 75이었다. 고코르티졸혈증을 제외하고는, 주요 의학적 문제는 없었다. 그들은 쿠싱병의 증상도 없었다. 출산가능성한 사람은 이 연구에 포함되지 않았다. 연구에 들어가기 전 한 달 내에 불법 약물을 사용한 사람도 제외되었다. 매일 알코올 2 온스의 과량으로 음주한 사람도 연구에서 제외되었다. 이 연구에 들어가기 3 일내에 항-정신병적 약물은 복용하지 않았다. 한편, 동시적인 항-우울제가 이 연구로부터 어떤 사람을 제외하기 위해 사용된 기준은 아니지만, 연구에 참여하는 동안 항-우울제 약물을 투여한 사람은 없었다. 모든 환자는 스텐포드 대학 의료 센터의 휴먼서브젝트 커밋티(Human Subjects Committee)에 의해 승인된 프로토콜에 서면 동의를 하였다.

<144> 모든 참여자는 우울증에 대한 해밀تون 등급화 스케일(상기 논의된 HAM-D, Hamilton (1962) J. Neurol. Psychiatry) 및 DSM-IV 액시스 I 기분 장애 시험(상기 서술함)에 대한 구조화된 임상 인터뷰를 받았다. 단지, HAM-D 시험에 대하여 21 보다 높은 점수를 받은 사람이 연구에 계속 참여하였다(HAM-D 점수가 > 21인 것은 보통 내지 심한 우울증을 가리킴). 또한, HAM-D 등급화 스케일은 하기 서술된 바와 같이 미페프리스톤 투여 후에 받았다.

이러한 기준을 기초로 하여 정신병적 주요 우울증 환자 열 여섯(16)명이 선택되었다.

<146> <혈중 코르티졸 수준 측정>

<147> "이중 항체 코르티졸 KitTM"(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA)를 사용하여 혈중 코르티졸 수준을 측정하였다. 이 시험은 경쟁적 방사면역분석이며, 여기서, ¹²⁵I-표지된 코르티졸이 항체 사이트에 대한 임상 시료 유래의 코르티졸과 경쟁하고, 제조업체에서 공급된 시약을 사용하고 실질적으로 제조업체의 지침에 따라서 수행된다.

<148> 간단히, 혈액을 정맥천자에 의해서 수집하고, 혈청을 세포로부터 분리하였다. 시료를 7 일 이하 동안 2 내지 8 °C에서 저장하거나 또는 2 달 이하 동안 -20 °C에서 냉동시켰다. 분석 전에, 시료를 부드러운 소용돌이 또는 전회(inversion)에 의해서 실온으로 가온시켰다(15 내지 28 °C). 튜브당 25 마이크로리터의 혈청을 넣은 16 개 튜브 2 세트를 준비하였다. 코르티졸 농도는 준비된 검정용 튜브로부터 계산되었다. 전체수는 평균 CPM에서 평균 비-특이적 CPM을 제한 것과 동일하였다. 미지의 것에 대한 코르티졸 농도는 보정 곡선으로부터 내삽법에 의해서 추정되었다(Dudley, et al. (1985) Clin. Chem. 31:1264-1271).

<149> <정신병의 완화 평가>

<150> HAM-D 등급화 스케일 (상기 Overall (1962); 상기 Kaplan (1995)), 간단한 정신 의학적 등급화 스케일 (BPRS) (상기 Overall (1962); 상기 Kaplan (1995)) 및 임상적 전체 효과(GAF) 평가(상기 DSM-IV, 30 내지 31 페이지; 상기 Kaplan, ed. (1995))를 포함하는 정식 정신 의학적 평가가 연구의 1, 3, 5, 7 및 9일째의 10:00 AM(1000 시)에 수행되었다. 문구 기억 시험 (하기 참고)을 1, 5 및 9일째 11:30 AM (1130 시)에 받았다. 코르티졸 수준은 1, 5 및 9일째 1:30 내지 4:00 PM (1300 내지 1600 시)에 매일 30 분마다 연속적으로 측정하였다. 혈장 ACTH 및 혈장 HVA는 1, 5 및 9일째 1300 내지 1600에 매시 연속하여 측정하였다. 통상적인 생물학적 및 혈액학

적 연구는 매일 수행되었는데, 특히, 상대적인 부신 기능부전 증거, 즉, 저혈당증, 호산구증가증에 대하여 스크리닝하였다.

<151> 연구에서 정신병 완화 또는 개선 평가/측정에 사용되는 하나의 방법은 "왈라크 인식 시험"(문구 기억 시험)이었다. 상기 기재된 바와 같이 진단되어 정신병적 주요 우울증의 초기 진단으로 새롭게 평가된 사람이 상기 왈라크(1980)로부터 채택된 인식 과제를 받았다. 피험체는 10초당 한 단어의 속도로 제시되는 16 개 단어 목록의 테이프 레코드를 청취하였다. 피험체는 16 개 단어를 각각 반복하고, 그 단어들이 무엇을 의미하는지를 생각하게 하였다. 목록 제시 후, 피험체는 20 분 자동차 오락 과제(motor distraction task)를 수행하였다. 그 후, 피험체는 16 개의 원래 목적 단어 및 34 개의 주위 산란(distraction) 단어를 포함하는 50 개 단어 목록을 청취하였다. 그 후, 피험체에게 목적 단어 및 산란 단어를 구별하게 하였다.

<152> <미페프리스톤의 투여량 처방전 및 투여>

<153> 2 명의 정신병 의사에 의해 확인된 정신병적 주요 우울증의 진단을 받은 16 명의 새롭게 인정된 환자가 연구에 투입되었다. 각 환자는 상기 모든 기준에 일치하였다. 상기 피험체는 각각, 4 일에 걸쳐 한 번 투여시 경구로 매일 600 밀리그램의 미페프리스톤을 받은 후, 4 일의 위약을 투여하거나; 또는 4 일의 위약 후, 동일한 투여량 및 투여법으로 미페프리스톤을 투여받았다(이러한 "크로스-오우버" 연구에서 환자는 자기 자신의 대조군으로서 작용한다). 미페프리스톤 투여된 상기 환자에서, 1일 200 밀리그램 정제 3정을 4 일 동안 받았다. 상기 미페프리스톤 (RU486) 정제는 미국 미조리주 캠서스 시티의 The Population Council and Roussel Uclaf, Hoechst Marion Roussel USA에서 공급되었다. 상기 정제는 중국 상하이 소재의 Shanghai HuaLian 제약회사에 의해 제조되었다(RU486의 현재 유일한 시판 공급원).

<154> 환자 및 조사자 모두는 환자가 받은 화합물(시험 미페프리스톤 또는 위약)에 대하여 "눈가림(blind)"으로 시험하였다.

<155> <결과>

<156> 3 명의 환자에 대하여 상기 프로토콜이 경쟁되었다. 상기 연구가 이중 눈가림의 위약 관리되는 연구이고, 지금 까지 눈가림은 어기지 않았고, 2 종류의 예비 관찰을 할 수 있었다. 첫 번째는 상기 기재된 바와 같이 미페프리스톤을 받은 각 피험체가 그들의 정신 의학적 질환에 상당한 개선을 보였다. 두 번째는, 환자에 의해서 주관적으로 보고되거나 평가자 또는 스텝에 의해서 객관적으로 관찰된 부작용은 없었다.

<157> 연구 피험체에서 정신병의 완화 정도를 측정하는데 왈라크 인식 시험을 사용하는 경우, 미페프리스톤을 받은 모든 사람은 정신병의 완화를 나타내었다. 평균적으로, 산란 단어를 그들이 실제 그전(시험 테이프 레코드)에 들었던 단어로서 인식한 피험체의 수는 치료후 25% 내지 100%로 감소하였다.

<158> 평균 HAM-D 점수는 약 26에서 약 13.5로 감소하였다. 간단한 정신 의학적 등급화 스케일(BPRS) 점수는 약 40.5에서 약 29.5로 감소하였다.

<159> 임상적 전체 효과(CGI 스케일, 상기 논의된 바와 같은 GAF 평가에 기초함, 상기 DSM-IV 30 내지 31 페이지 참고; Kaplan, ed. (1995)) 점수는 약 5 ("뚜렷한 우울증"을 나타냄)에서 3 ("보통 우울증")으로 떨어졌다. 상기 논의된 바와 같이, GAF 스케일은 특히, 1 회 측정을 사용하여 전체적인 차원에서 개인의 임상적 진보를 추적하는데 유용하다.

<160> 이러한 데이터는 비교적 짧은 기간 약 4 일에 걸쳐 1일 600 mg 범위의 높은 투여량의 미페프리스톤이 정신병적 주요 우울증의 치료에 효과적이고 안전하다는 것을 입증한다.

<161> 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시태양은 단지 예시의 목적으로 제시되고, 이러한 관점에서 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제시될 것이며, 이는 첨구된 청구항의 범위 및 이 출원의 목적 및 영역에 속하는 것으로 이해된다.

발명의 효과

<162> 상기 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따르면 정신병적 주요 우울증과 관련된 정신병을 효과적이고 안전하게 치료하거나 완화시킬 수 있다.