

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2014-0109430

(43) 공개일자

2014년09월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/713 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2014-7019172

(22) 출원일자(국제)

2013년01월03일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2014년07월10일

(86) 국제출원번호

PCT/US2013/020012

(87) 국제공개번호

WO 2013/103632

국제공개일자

2013년07월11일

(30) 우선권주장

61/582,886 2012년01월04일 미국(US)

61/596,231 2012년02월08일 미국(US)

(71) 출원인

쿠아크 파마수티칼스 인코퍼레이티드

미국 캘리포니아주 94555 프리몬트 덤바튼 서클 6501

(72) 발명자

에를리치 샤이

미국 94002 캘리포니아 벨몬트 아파트 215 컨티넨탈스 1000

톰슨 제임스 디.

미국 80504 콜로라도 롱몬트 플란토 로드 822

오즈덴 라비아

미국 07020 뉴저지 엡지워터 언더클리프 애비뉴 584

(74) 대리인

이재민

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **CASP2에 대한 이중-가닥 RNA 화합물 및 그 용도**

(57) 요약

본 상세한 설명은 안질환, 장애 또는 손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험이 있는 환자들을 치료하는 방법에 관한 것이고, 그리고 CASP2 발현을 하향-조절하는 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염을 사용하는 치료요법을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기의 구조:

5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)

를 가지며,

여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오타이드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오타이드는 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오타이드에 결합되고;

여기에서 각 뉴클레오타이드는 독립적으로 미변성된 리보뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 또는 L-DNA 뉴클레오타이드이고;

여기에서 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 5' 말단에 공유적으로 결합된 역전된 어베이지 디옥시리보오스 캡(iB)을 포함하고;

여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19 각각에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드를 포함하며, 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험이 있는 환자의 치료에 사용하기 위한 것이며;

여기에서 화합물이 상기 환자의 눈에 약 0.05 내지 약 10mg/눈의 용량으로 투여되는 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염.

청구항 2

하기의 구조:

5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)

를 가지며 CASP2 발현을 하향-조절하는 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오타이드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오타이드가 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오타이드에 결합되고;

여기에서 각 뉴클레오타이드가 독립적으로 미변성된 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 또는 L-DNA 뉴클레오타이드이고;

여기에서 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 5' 말단에 공유적으로 결합된 역전된 어베이지 디옥시리보오스 캡(iB)을 포함하고;

여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19 각각에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드를 포함하고;

여기에서 상기 화합물이 환자의 눈에 약 0.05mg 내지 약 10mg/눈의 용량으로 투여되는 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험이 있는 환자를 치료하는 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 환자의 눈에 약 0.2mg 내지 약 6.0mg/눈의 용량으로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 환자의 눈에 약 0.6mg/눈의 용량으로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 1.2mg/눈의 용량으로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 2.4mg/눈의 용량으로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 4.8mg/눈의 용량으로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 화합물이 6.0mg/눈의 용량으로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 유리체내(IVT) 주사로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 유리체내(IVT) 주사가 단회 치료로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 치료가 상기 화합물의 다회(즉, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상)의 연속적인 투여를 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 다회의 연속적인 투여들이 다회의 연속적인 유리체내(IVT) 주사들을 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 유리체내(IVT) 주사들이 6회 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 다회 투여들이 규칙적인 간격들에서 발생하는 화합물 또는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 규칙적인 간격들이 1주, 2주, 1개월, 6주, 2개월 또는 2개월 이상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 규칙적인 간격들이 약 1개월인 화합물 또는 방법.

청구항 17

제 1 항 내지 제 8 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 약 1개월의 규칙적인 간격으로 6회의 연속적인 유리체내 주사들로 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 18

제 9 항 내지 제 17 항 중의 어느 한 항에 있어서,

각 유리체내(IVT) 주사의 용적이 $50\mu\text{l}$ 내지 $100\mu\text{l}$ 이내인 화합물 또는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 유리체내 주사의 용적이 $50\mu\text{l}$ 또는 $100\mu\text{l}$ 인 화합물 또는 방법.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 시야 손실 및/또는 시각 결함을 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 21

제 1 항 내지 제 19 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 신경퇴화, 증가된 안내압, 허혈 사건, 망막손상, 시신경손상을 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 망막손상 또는 시신경손상을 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 안손상 또는 시신경손상이 허혈 손상 또는 저산소혈증손상을 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 24

제 1 항 내지 제 19 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 시신경병증, 상승된 안내압(IOP), 녹내장, 급성 폐쇄각(AAC), 급성 폐쇄각 녹내장(AACG), 원발성 폐쇄각(PAC), 원발성 폐쇄각 녹내장(PACG), 안구건조증, 쇼그렌 증후군, 당뇨병 망막증

(DR), 당뇨병 황반부종(DME), 노화 황반변성(AMD), 시신경염, 중추 망막 정맥 폐쇄증, 분지 망막 정맥 폐쇄증, 허혈성 시신경병증, 시신경위축증, 시신경손상, 비동맥 전방허혈성시신경병증(NAION), 조숙의 망막병증(ROP), 색소성 망막염(RP), 망막 변성, 망막 신경절 변성, 황반 변성, 유전시신경병증, 레베르유전시신경병증, 대사성 시신경병증, 독성 제제로 인한 신경병증, 모든 속발성 녹내장, 고안압증, 정상 안압 녹내장 및 약물부작용이나 비타민 결핍에 기인한 신경병증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 시신경 위축증인 화합물 또는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 시신경 위축증이 만성 시신경 위축증인 화합물 또는 방법.

청구항 27

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 망막 변성인 화합물 또는 방법.

청구항 28

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 비동맥 전방허혈성시신경병증(NAION)인 화합물 또는 방법.

청구항 29

제 24 항에 있어서,

상기 비동맥 전방허혈성시신경병증(NAION)이 급성 비동맥 전방허혈성시신경병증(acute NAION)인 화합물 또는 방법.

청구항 30

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 시신경염인 화합물 또는 방법.

청구항 31

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 녹내장인 화합물 또는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 녹내장이 원발성 녹내장 또는 속발성 녹내장인 화합물 또는 방법.

청구항 33

제 31 항에 있어서,

상기 녹내장이 원발성 개방우각 녹내장, 정상 안압 녹내장, 원발성 우각폐색성 녹내장(PACG), 급성 우각폐색성 녹내장(AACG) 및 우각폐색성 녹내장으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 원발성 녹내장인 화합물 또는 방법.

청구항 34

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 장애 또는 손상이 원발성 폐쇄각(PAC) 또는 급성 폐쇄각(AAC)인 화합물 또는 방법.

청구항 35

제 32 항에 있어서,

상기 녹내장이 거각성 녹내장, 색소성 녹내장, 혈관신생성 녹내장, 스테로이드 유발 녹내장 및 난치성 녹내장으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 속발성 녹내장인 화합물 또는 방법.

청구항 36

제 24 항에 있어서,

상기 안질환, 안장애 또는 안손상이 레베르유전시신경병증인 화합물 또는 방법.

청구항 37

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서,

상기 화합물이 NAION 증후군의 발병으로부터 14일 이내에 환자의 눈에 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 38

제 28 항 또는 제 29 항에 있어서,

상기 화합물이 NAION 증후군의 발병으로부터 28일 이내에 환자의 눈에 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 39

제 1 항 내지 제 38 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 이중-가닥 RNA 화합물이 약제학적으로 수용가능한 염의 형태인 화합물 또는 방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

상기 약제학적으로 수용가능한 염이 나트륨염인 화합물 또는 방법.

청구항 41

제 39 항 또는 제 40 항에 있어서,

상기 화합물이 약제학적으로 수용가능한 담체를 포함하는 액체 조성물로서 환자의 눈에 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

상기 약제학적으로 수용가능한 담체가 눈 내로 주사하기에 적절한 멸균 염수용액인 화합물 또는 방법.

청구항 43

제 41 항 또는 제 42 항에 있어서,

상기 조성물이 보존제를 더 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 44

제 41 항에 있어서,

상기 액체 용액이 단위 용량 유리체내(IVT) 주사용으로 제조되는 화합물 또는 방법.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

상기 단위 용량 유리체내 주사의 용적이 약 $20\mu\text{l}$ 내지 약 $200\mu\text{l}$, 바람직하게는 약 $50\mu\text{l}$ 내지 약 $100\mu\text{l}$ 이내인 화합물 또는 방법.

청구항 46

제 1 항 내지 제 45 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 약제학적으로 수용가능한 수성 부형제를 포함하는 주사용 조성물로 환자에 투여되는 화합물 또는 방법.

청구항 47

제 1 항 내지 제 46 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 환자에 투여될 상기 화합물 및 용도에 대한 지시서를 포함하는 키트 내에서 제공되는 화합물 또는 방법.

청구항 48

제 47 항에 있어서,

상기 키트가 환자에게 투여될 상기 화합물의 용량 단위들을 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

상기 키트 내에서 상기 화합물이 적절히 밀봉된 용기 내에 포장되고; 그리고 상기 키트가 적어도 하나의 자가-밀봉 주사기 바늘; 및 적어도 하나의 정밀하게 눈금이 매겨진 주사기를 더 포함하는 화합물 또는 방법.

청구항 50

제 49 항에 있어서,

상기 키트가 상기 화합물 또는 상기 조성물, 그의 투여 방법 및 정부 규제에 의해 요구되는 임의의 안전성 및 요구될 수 있는 효능 정보를 기술하는 인쇄된 정보제공재료를 더 포함하는 화합물 또는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 연관된 출원들

[0002] 본 출원은 "안질환들을 치료하기 위한 방법"이라는 명칭으로 2012년 1월 4일 출원된 미합중국 가특허출원 제 61/582,886호 및 2012년 2월 8일 출원된 미합중국 가특허출원 제 61/596,231호의 우선권을 주장하며, 그의 전체로서 그리고 모든 목적들에 대하여 참조로 본 출원에 포함된다.

[0003] 시퀀스 목록(SEQUENCE LISTING)

[0004] 본 출원은 "243-PCT1 .ST25.txt"로 명명된 파일 내에 존재하는 뉴클레오타이드 및/또는 아미노산 시퀀스들을 참조로 포함하며, 이는 25킬로바이트(kilobytes)의 크기이고, 이는 마이크로소프트-윈도우(MS-Windows)와 호환되는 운영체제를 갖는 아이비엠-퍼스널 컴퓨터 머신 형식(IBM-PC machine format)으로 2013년 1월 3일자로 생성되었다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 출원에서는 안질환(ocular disease), 안장애(ocular disorder) 또는 안손상(ocular injury)을 치료하는 조성물 및 방법들이 제공된다.

배경 기술

- [0007] 시신경병증(optic neuropathies)에 대한 요법은 대체로 결여되어 있다. 녹내장(glaucoma)은 안내압(intraocular pressure)을 저감시키는 것에 의하여 부분적으로 치료된다. 시신경염(optic neuritis)은 부신피질호르몬들(corticosteroids)로 관리되나, 그러나 이는 상기 질환의 장기 경과(long-term course)에는 영향을 주지 않는다. 압박시신경병증(compressive optic neuropathy)은 시신경 또는 시교차(chiasm) 상을 압박하는 종양 또는 동맥류(aneurysm)를 제거하는 것에 의하여 치료된다. 비동맥전방허혈성시신경병증(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: NAION)을 포함하여 모든 다른 시신경병증들은 미충족 의료(unmet medical needs)를 제공한다(문헌 Levin LA. Axonal loss and neuroprotection in optic neuropathies. Can J Ophthalmol. 2007, 42(3):403-8 참조).
- [0008] 국제특허 공개공보 제W0 2008/050329호 및 동 제W0 2009/044392호들은 세포자멸 전구 유전자들(pro-apoptotic genes)의 억제제들에 관한 것이고 그리고 그 중에서도 카스파제 2(Caspase 2)를 표적하는 이중-가닥 RNA 분자를 기술한다.
- [0009] 국제특허 공개공보 제W0 2010/048352호는 안질환들을 치료하는 조성물 및 방법들에 관한 것이고 그리고 그 중에서도 상기 카스파제 2 유전자를 표적하는 화학적으로 변성된, 이중-가닥 RNA 화합물 QPI-1007을 기술한다.
- [0010] 아메드 지.와 그의 동료들(Ahmed Z. et al.)(문헌 Cell Death and Disease (2011) 2, e173)은 시신경 횡단절단 집쥐 모델에서 시신경손상에 의해 유발된 망막신경절 세포(retinal ganglion cell: RGC) 세포자멸이 카스파제 2의 활성화를 수반한다는 것과 카스파제 2의 발현을 억제하도록 디자인된 합성 이중가닥 RNA 화합물들이 망막신경절 세포 손실을 수반하는 인간 질환들에서의 개재(intervention)를 위한 잠재적 신경보호제(neuroprotective agents)를 제공한다는 것을 제안하고 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0011] 본 출원에서는 대상체를 치료하는 데 사용되기 위한 화합물 및 조성물들이 제공되며, 여기에서 상기 대상체는 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있다. 상기 치료는 단일 치료에서 또는 1주, 2주, 1개월, 6주, 2개월 및 그 이상 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 투약간격(dosing interval)을 갖는 치료 요법에 따라 카스파제 2(CASP2) 발현을 하향 조절하는 이중-가닥 RNA 화합물을 상기 대상체의 눈에 치료학적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 상기 요법은 상기 대상체에 대하여 소정의 치료학적 효과가 달성될 때까지 유지된다. 본 출원에서 제공되는 용량들은 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험이 있거나 또는 예를 들어 망막신경절 세포들(RGCs)의 사멸의 결과를 가져오는 비동맥전방허혈성시신경병증(NAION) 및 녹내장 등과 같은 다른 시신경병증으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있는 환자 등과 같이 시신경보호(ocular neuroprotection)의 필요가 있는 환자들에 대하여 선호되는 결과를 제공한다. 본 출원에서 제공되는 상기 치료 요법들은 NAION 및 녹내장 등을 포함하나 이들로 제한되지 않는 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있는 환자들에 대하여 선호되는 결과를 제공한다.
- [0012] 본 출원에서 제공되는 여러 관점들 및 구체예들에는 대상체의 눈에서 CASP2의 발현을 하향-조절하고, CASP2를 인코딩하는 뉴클레오타이드 시퀀스(mRNA 시퀀스), 예를 들면, 시퀀스 동정 번호: 6 내지 8로 예시화된 하나 또는 그 이상의 단백질들 또는 단백질 서브유닛들(protein subunits)을 인코딩하는 인간 CASP2에 대한 시퀀스(시퀀스 동정 번호: 3 내지 5)를 코딩하는 mRNA를 결합하는 핵산 분자 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염의 사용을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, CASP2 유전자의 발현을 하향 조절하거나 또는 표적하는 핵산 분자 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 대상체의 눈에 각 눈 마다 약 0.2mg 내지 약 6.0mg 등과 같이 약 0.05mg 내지 약 10mg의 용량(dose)으로 투여된다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 핵산 분자 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 유리체내(intravitreal: IVT) 주사로 투여된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 핵산 분자 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 일측으로(unilaterally) 투여된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 핵산 분자 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 양측으로(bilaterally) 투여된다. 일부 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 핵산 분자는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하는 이중-가닥 RNA(dsRNA) 화합물이다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 시퀀스: 5' AGGAGUCCACAUUCUGGC 3' (시퀀스 동정 번호: 2)를 수반하는 안티센스 가닥 및 시퀀스 5' GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (시퀀스 동정 번호: 1)를 수반하는 센스 가닥을 포함한다.

- [0013] 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물(본 출원에서는 "QPI-1007"로 언급됨)은 하기의 구조:
- 5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)
- [0014] 3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)
- [0015] 를 가지며,
- [0016] 여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오타이드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오타이드는 포스포디에스테르 결합(phosphodiester bond)에 의하여 다음의 뉴클레오타이드에 결합되고;
- [0017] 여기에서 각 뉴클레오타이드는 독립적으로 미변성된 리보뉴클레오타이드(unmodified ribonucleotide), 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드(2'-O-Methyl sugar modified ribonucleotide) 또는 L-DNA 뉴클레오타이드(L-DNA nucleotide)이고;
- [0018] 여기에서 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘(L-deoxycytidine) 및 5' 말단에 공유적으로 결합된 역전된 어베이지 디옥시리보오스 캡(inverted abasic deoxyribose cap)(iB)을 포함하고; 그리고
- [0019] 여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19 각각에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0020] 바람직한 구체예들에 있어서, 하기 구조:
- 5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)
- [0021] 3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)
- [0022] 를 가지며, 여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오타이드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오타이드가 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오타이드에 결합되고;
- [0023] 여기에서 각 뉴클레오타이드가 독립적으로 미변성된 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 또는 L-DNA 뉴클레오타이드이고;
- [0024] 여기에서 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 5' 말단에 공유적으로 결합된 역전된 어베이지 디옥시리보오스 캡(iB)을 포함하고;
- [0025] 여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19 각각에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18 각각에 미변성된 리보뉴클레오타이드를 포함하며; 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있는 환자의 치료에 유용한 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염이 제공되며;
- [0026] 여기에서 상기 화합물 또는 그의 염이 환자의 눈에 각 눈 당 약 0.05mg 내지 약 10mg의 용량으로 투여된다.
- [0027] 여러 구체예들에 있어서, QPI-1007은 환자의 눈에 각 눈 당 약 0.05mg 내지 약 10mg의 용량으로, 각 눈 당 약 0.2mg 내지 약 6.0mg의 용량으로 또는 약 2.4mg 내지 약 6.0mg의 용량으로 투여되어야 한다.
- [0028] 여러 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 환자의 눈에 약 0.05mg, 0.06mg, 0.07mg, 0.08mg, 0.09mg, 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1.0mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2.0mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3.0mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4.0mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5.0mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6.0mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7.0mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8.0mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9.0mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg 또는 약 10.0mg의 용량으로, 또는 0.05mg, 0.06mg, 0.07mg, 0.08mg, 0.09mg, 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5

mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1.0mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2.0mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3.0mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4.0mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5.0mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6.0mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7.0mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8.0mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9.0mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg 또는 10.0mg의 용량으로 투여된다.

- [0029] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 약 0.2mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 0.2mg의 용량으로 투여된다.
- [0030] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 약 0.6mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 0.6mg의 용량으로 투여된다.
- [0031] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 약 1.2mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 1.2mg의 용량으로 투여된다.
- [0032] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 약 2.4mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 2.4mg의 용량으로 투여된다.
- [0033] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 약 4.8mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 4.8mg의 용량으로 투여된다.
- [0034] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 약 6.0mg의 용량으로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 각 눈 당 6.0mg의 용량으로 투여된다.
- [0035] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 유리체내(IVT) 주사용으로 제조된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 유리체내(IVT) 주사로 투여된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 유리체내(IVT) 주사는 단일 치료(single treatment)로 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 치료는 상기 이중-가닥 RNA 화합물의 다회(즉, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상)의 투여를 포함한다. 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 치료는 다회 용량 요법(multiple dose regimen)(즉, 즉, 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상)의 연속적인 투여들을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 다회 투여들에는 다회 유리체내(IVT) 주사들이 포함된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 6회의 연속적인 유리체내(IVT) 주사로 투여된다. 본 출원에서 제공되는 바와 같이, 상기 다회 투여들은 규칙적인 간격 또는 불규칙적인 간격들로 이루어질 수 있다. 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 다회 투여들은 규칙적인 간격들로 이루어진다. 본 출원에서 제공되는 바와 같이, 상기 규칙적인 간격들은 약 1주, 2주, 1개월, 6주, 2개월 및 2개월 이상으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 규칙적인 간격들은 약 1개월이다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 유리체내(IVT) 주사들로 6연속월 동안 1개월의 규칙적인 간격들로 투여된다.
- [0036] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 예를 들면, 만성 안질환의 치료에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 유리체내(IVT) 주사들로 6개월 이상 동안, 12개월 또는 24개월 또는 그 이상 동안 1개월 또는 2개월의 규칙적인 간격들로 투여된다.
- [0037] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특정의 구체예들에 있어서, 단일의 유리체내(IVT) 주사의 용적은 약 $1\mu\text{l}$ 내지 약 $200\mu\text{l}$ (μl 는 마이크로리터를 의미함)이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 주사 용적은 약 $5\mu\text{l}$ 내지 약 $200\mu\text{l}$ 이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 주사 용적은 약 $20\mu\text{l}$ 내지 약 $200\mu\text{l}$ 이다. 일부 구체예

들에 있어서, 상기 주사 용적은 약 $50\mu\text{l}$ 내지 약 $100\mu\text{l}$ 이다. 일부 구체예들에 있어서, 단일 유리체내 주사의 용적은 약 $50\mu\text{l}$ 또는 $100\mu\text{l}$ 이다.

- [0038] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 예를 들어 시야 손실(visual field loss) 및 시력 손실(visual acuity loss), 신경퇴화, 증가된 안압, 허혈 사건(ischemic event), 망막손상, 시신경손상을 포함하여 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있는 대상체의 치료에 유용하다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 망막손상 또는 시신경손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있는 대상체의 치료에 유용하다. 본 출원에서 제공되는 일부 구체예들에 있어서, 상기 망막손상 또는 시신경손상은 허혈성 또는 저산소혈증손상(hypoxic injury)을 포함한다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 대상체의 눈에서의 신경보호 예를 들어 망막신경절 세포의 신경보호 및/또는 시신경의 신경보호를 달성하는 데 유용하다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 대상체의 눈에서의 시야 손실을 감소시키거나 또는 방지하는 데 유용하다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 대상체의 눈에서의 시력 손실을 감소시키거나 또는 방지하는 데 유용하다.
- [0039] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 대상체의 눈에서, 특히 NAION 또는 녹내장 환자의 눈에서 시력을 증가시키거나 또는 강화시키는 데 유용하다.
- [0040] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 여러 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 시신경병증, 상승된 안압(IOP), 녹내장, 급성 폐쇄각(acute angle closure: AAC), 급성 폐쇄각 녹내장(acute angle closure glaucoma: AACG), 원발성 폐쇄각 질환(primary angle closure disease: PACD), 원발성 폐쇄각 녹내장(primary angle closure glaucoma: PACG), 안구건조증(dry eye), 쇼그렌 증후군(Sjogrens Syndrome), 당뇨병 망막증(diabetic retinopathy: DR), 당뇨병 황반부종(diabetic macular edema: DME), 노화 황반변성(age related macular degeneration: AMD), 시신경염, 중추 망막 정맥 폐쇄증(central retinal vein occlusion), 분지 망막 정맥 폐쇄증(branch retinal vein occlusion), 허혈성 시신경병증(ischemic optic neuropathy), 시신경위축증(optic nerve atrophy), 시신경손상, 비동맥 전방허혈성시신경병증(NAION), 조숙의 망막병증(retinopathy of prematurity: ROP), 색소성 망막염(retinitis pigmentosa: RP), 망막 변성(retinal degeneration), 망막 신경절 변성(retinal ganglion degeneration), 황반 변성(macular degeneration), 유전시신경병증(hereditary optic neuropathy), 레베르유전시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy), 대사성 시신경병증(metabolic optic neuropathy), 독성 제제로 인한 신경병증(neuropathy due to a toxic agent), 모든 속발성 녹내장(all secondary glaucomas), 고안압증(ocular hypertension), 정상 안압 녹내장(normal tension glaucoma) 및 약물부작용이나 비타민 결핍에 기인한 신경병증으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0041] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 시신경위축증이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 시신경위축증은 만성 시신경위축증이다.
- [0042] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 망막 변성이다.
- [0043] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 비동맥전방허혈성시신경병증(NAION)이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 NAION은 급성 NAION이다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 안질환, 안장애 또는 안손상은 NAION 또는 급성 NAION이고 그리고 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 NAION 증후군들의 발병(onset)의 14일 내에 환자의 눈에 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 NAION 또는 급성 NAION이고 그리고 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 NAION 증후군들의 발병의 28일 내에 환자의 눈에 투여된다. 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 시신경염이다.
- [0044] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 녹내장 예를 들어 원발성 녹내장 또는 속발성 녹내장이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 녹내장은 원발성

개방우각 녹내장(primary open angle glaucoma), 정상 안압 녹내장, 원발성 우각폐색성 녹내장(primary angle-closure glaucoma: PACG), 급성 우각폐색성 녹내장(acute angle -closure glaucoma: AACG) 및 우각폐색성 녹내장(angle-closure glaucoma)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 원발성 녹내장이다. 상기 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 일부 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 원발성 폐쇄각(primary angle closure: PAC) 또는 급성 폐쇄각(AAC)이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 녹내장은 거짓낙설 녹내장(pseudoexfoliation glaucoma), 색소성 녹내장(pigmentary glaucoma), 혈관신생성 녹내장(neovascular glaucoma), 스테로이드 유발 녹내장(steroid-induced glaucoma) 및 난치성 녹내장(treatment refractory glaucoma)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 속발성 녹내장이다.

[0045] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 레베르유전시신경병증이다.

[0046] 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 여러 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물은 약제학적으로 수용가능한 염의 형태이다. 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 약제학적으로 수용가능한 염은 나트륨염이다. 상기 화합물의 나트륨염은 적어도 하나의 나트륨 원자를 포함하는 임의의 화합물을 의미한다.

[0047] 본 출원에서 제공되는 상기 치료의 용도 또는 방법을 위한 상기 화합물의 여러 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물이 상기 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 담체(carrier)를 포함하는 조성물 내에 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 약제학적으로 수용가능한 담체는 눈 안으로 주사하기에 적절한 멸균 염용액(sterile saline solution)이다. 특징의 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 보존제(preservative)를 더 포함한다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 크림(cream), 폼(foam), 페이스트(paste), 연고(ointment), 에멀전(emulsion), 액체 용액, 점안액(eye drop), 젤(gel), 스프레이(spray), 현탁액(suspension), 마이크로에멀전(microemulsion), 미소구(microspheres), 마이크로캡슐(microcapsules), 나노구(nanospheres), 나노입자(nanoparticles), 지질소포(lipid vesicles), 리포좀(liposomes), 중합체성 소포(polymeric vesicles), 패치(patch) 또는 콘택트렌즈(contact lens)로 제형화된다. 바람직한 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 액체 용액으로 제형화된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 액체 용액은 단일 용량 유리체내(IVT) 주사용으로 제조되고 그리고 단일 용량 IVT 주사의 용적은 약 $20\mu\text{l}$ 내지 약 $200\mu\text{l}$, 바람직하게는 약 $50\mu\text{l}$ 내지 약 $100\mu\text{l}$ 사이이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 액체 용액은 단일 용량 유리체내(IVT) 주사용으로 제조되고 그리고 단일 용량 IVT 주사의 용적은 $100\mu\text{l}$ 이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 액체 용액은 단일 용량 유리체내(IVT) 주사용으로 제조되고 그리고 단일 용량 IVT 주사의 용적은 $50\mu\text{l}$ 이다.

[0048] 다른 관점에 있어서, 본 출원에서는 약제학적으로 수용가능한 수성 부형제(aqueous excipient) 및 상기 및 하기에서 기술되는 상기 이중-가닥 RNA 화합물을 포함하는 주사가 가능한 조성물이 제공된다. 본 출원에서 제공되는 여러 구체예들에 있어서, 상기 주사가 가능한 조성물은 안질환, 안장애 또는 안손상으로 고통받거나 또는 이들로 발전할 위험에 있는 환자의 치료용이고 그리고 환자의 눈에 투여하기 위한 것이다.

[0049] 본 출원에서 제공되는 다른 관점에 있어서, 하기의 구조:

5' iB - GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)

[0050]

[0051] 여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오티드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오티드가 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오티드에 결합되고;

[0052] 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19에 미변성된 리보뉴클레오티드들 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 역전된 어베이지 디옥시리보오스 성분 5' 말단 캡을 포함하고; 그리고

[0053] 여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오티드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18에 미변성된 리보뉴클레오티드들을 포함하고;

[0054] 여기에서 분자식이 $\text{C}_{375}\text{H}_{439}\text{N}_{143}\text{Na}_{37}\text{O}_{266}\text{P}_{37}$ 이고; 그리고

[0055] 여기에서 분자량이 13,202돌톤(Da)인 카스파제 2를 표적하는 이중-가닥 RNA 화합물의 나트륨염이 제공된다.

- [0056] 다른 관점에 있어서, 본 출원에서 하기 구조:
- 5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)
- [0057] 3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)
- [0058] 여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오타이드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오타이드는 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오타이드에 결합되고;
- [0059] 여기에서 상기 센스 가닥은 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19에 미변성된 리보뉴클레오타이드 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 역전된 어베이지크 디옥시 리보오스 성분 5' 캡을 포함하고; 그리고
- [0060] 여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오타이드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18에 미변성된 리보뉴클레오타이드를 포함하고;
- [0061] 여기에서 분자식이 $C_{375}H_{439}N_{143}Na_{37}O_{266}P_{37}$ 이고; 그리고 분자량이 13,202돌턴인 이중-가닥 RNA 화합물의 나트륨염; 및
- [0062] 약제학적으로 수용가능한 부형제 또는 담체 또는 이들의 혼합물을 를 갖는 을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0063] 여러 구체예들에 있어서, 본 출원에서 제공되는 바와 같은 상기 이중-가닥 RNA 화합물의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 0.05mg 내지 약 10.0mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 본 출원에서 제공되는 바와 같은 상기 이중-가닥 화합물의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 0.05mg 내지 10.0mg의 양으로 존재한다.
- [0064] 상기 약제학적 조성물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 0.1mg 내지 약 8.0mg 또는 0.1mg 내지 8.0mg의 양으로 존재한다. 특징의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 0.2mg 내지 약 6.0mg 또는 0.2mg 내지 6.0mg의 양으로 존재한다.
- [0065] 상기 약제학적 조성물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 0.05mg, 0.06mg, 0.07mg, 0.08mg, 0.09mg, 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1.0mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2.0mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3.0mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4.0mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5.0mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6.0mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7.0mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8.0mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9.0mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg 또는 10.0mg 또는 용량 형태 당 0.05mg, 0.06mg, 0.07mg, 0.08mg, 0.09mg, 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 0.6mg, 0.7mg, 0.8mg, 0.9mg, 1.0mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2.0mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3.0mg, 3.1mg, 3.2mg, 3.3mg, 3.4mg, 3.5mg, 3.6mg, 3.7mg, 3.8mg, 3.9mg, 4.0mg, 4.1mg, 4.2mg, 4.3mg, 4.4mg, 4.5mg, 4.6mg, 4.7mg, 4.8mg, 4.9mg, 5.0mg, 5.1mg, 5.2mg, 5.3mg, 5.4mg, 5.5mg, 5.6mg, 5.7mg, 5.8mg, 5.9mg, 6.0mg, 6.1mg, 6.2mg, 6.3mg, 6.4mg, 6.5mg, 6.6mg, 6.7mg, 6.8mg, 6.9mg, 7.0mg, 7.1mg, 7.2mg, 7.3mg, 7.4mg, 7.5mg, 7.6mg, 7.7mg, 7.8mg, 7.9mg, 8.0mg, 8.1mg, 8.2mg, 8.3mg, 8.4mg, 8.5mg, 8.6mg, 8.7mg, 8.8mg, 8.9mg, 9.0mg, 9.1mg, 9.2mg, 9.3mg, 9.4mg, 9.5mg, 9.6mg, 9.7mg, 9.8mg, 9.9mg, 또는 10.0mg의 양으로 존재한다.
- [0066] 상기 약제학적 조성물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 0.2mg의 양으로 또는 용량 형태 당 0.2mg의 양으로 존재한다.
- [0067] 상기 약제학적 조성물의 특징의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 0.6mg의 양으로 또는 용량 형태 당 0.6mg의 양으로 존재한다.

- [0068] 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 1.2mg의 양으로 또는 용량 형태 당 1.2mg의 양으로 존재한다.
- [0069] 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 2.4mg의 양으로 또는 용량 형태 당 2.4mg의 양으로 존재한다.
- [0070] 특성의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 4.8mg의 양으로 또는 용량 형태 당 4.8mg의 양으로 존재한다.
- [0071] 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, 상기 QPI-1007의 나트륨염은 상기 조성물 중에 용량 형태 당 약 6.0mg의 양으로 또는 용량 형태 당 6.0mg의 양으로 존재한다.
- [0072] 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 약제학적으로 수용가능한 부형제 또는 담체 내에 약 0.5mg/ml 내지 약 100.0mg/ml의 농도 또는 0.5mg/ml 내지 100.0mg/ml의 농도로 제형화된다. 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 약제학적으로 수용가능한 부형제 또는 담체 내에 약 1.0mg/ml 내지 약 80.0mg/ml의 농도 또는 1.0mg/ml 내지 80.0mg/ml의 농도로 제형화된다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 약제학적으로 수용가능한 부형제 또는 담체 내에 약 2.0mg/ml 내지 약 60.0mg/ml의 농도 또는 2.0mg/ml 내지 60.0mg/ml의 농도로 제형화된다.
- [0073] 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 2.0mg/ml의 농도 또는 2.0mg/ml의 농도로 존재한다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 12.0mg/ml의 농도 또는 12.0mg/ml의 농도로 존재한다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 24.0mg/ml의 농도 또는 24.0mg/ml의 농도로 존재한다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 48.0mg/ml의 농도 또는 48.0mg/ml의 농도로 존재한다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 60.0mg/ml의 농도 또는 60.0mg/ml의 농도로 존재한다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 100.0mg/ml의 농도 또는 100.0mg/ml의 농도로 존재한다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염은 상기 조성물 중에 약 120.0mg/ml의 농도 또는 120.0mg/ml의 농도로 존재한다.
- [0074] 상기 약제학적 조성물의 특성의 구체예들에 있어서, QPI-1007 또는 그의 나트륨염은 약제학적으로 수용가능한 부형제 또는 담체 또는 이들의 혼합물 내에 약 60mg/ml의 농도로 제형화된다. 특성의 구체예들에 있어서, QPI-1007 또는 그의 나트륨염은 무-보존제(preservative-free)의, 염수 용액 내에 약 60mg/ml의 농도로 제형화된다. 특성의 구체예들에 있어서, 상기 염수 용액은 인산염-완충 염수(phosphate-buffered saline)이다.
- [0075] 일부 구체예들에 있어서, 본 출원에서 기술되는 용도를 위한 상기 화합물은 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 상기 또는 하기에서 기술되는 조성물 및 이들의 용도에 대한 지시서(instructions)를 포함하는 키트(kit) 내에 제공된다. 상기 키트의 여러 구체예들에 있어서, 상기 용도는 안질환, 안장애 또는 안손상의 치료용이며, 예를 들면, 여기에서 상기 안손상은 허혈성 안손상(ischemic injury), 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury), 기계적 손상, 신경섬유(nerve fibers)의 손상 또는 차단(interruption)을 포함하거나 및/또는 신경 영양 인자(neurotrophic factor)의 공급의 결여에 연관되는 것이거나, 또는 여기에서 상기 안질환, 안장애 또는 안손상은 망막신경절 세포들(RGCs)의 사멸과 연관되는 것이다.
- [0076] 상기 키트의 여러 구체예들에 있어서, 상기 질환은 본 출원에서 기술되는 질환들 및 장애들의 군으로부터 선택된다. 상기 키트의 여러 구체예들에 있어서, 상기 키트는 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염의 약물(medication) 또는 본 출원에서 기술되는 상기 조성물의 용량 단위들(dosage units)을 포함한다.
- [0077] 여러 구체예들에 있어서, 안질환, 안장애 또는 안손상의 치료용의 상기 키트는 적절히 밀봉된 용기 내에 포장된 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 상기 및 하기에서 기술되는 상기 조성물; 유리체내 주사를 위해 적절한 적어도 하나의 주사기 바늘(syringe needle); 및 적어도 하나의 주사기를 포함한다. 상기 키트의 일부 구체예들에 있어서, 상기 주사기는 정밀하게 눈금이 매겨진 주사기이다. 상기 키트의 일부 구체예들에 있어서, 상기 바늘은 유리체내 주사를 위해 적절한 자가-밀봉 주사기 바늘(self-sealing

syringe needle)이다. 상기 키트의 일부 구체예들에 있어서, 안질환, 안장애 또는 안손상의 치료용의 상기 키트는 적절히 밀봉된 용기 내에 포장된 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 상기 및 하기에 기술되는 상기 조성물; 유리체내 주사를 위해 적절한 적어도 하나의 자가-밀봉 주사기 바늘; 및 적어도 하나의 정밀하게 눈금이 매겨진 주사기를 포함한다. 상기 키트의 여러 구체예들에 있어서, 상기 바늘은 30-게이지(30-gauge), 31-게이지 및 32-게이지 바늘들로부터 선택된다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 키트는 상기 이중-가닥 RNA 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 또는 상기 조성물, 그의 투여 방법 및 정부 규제(government regulations)에 의해 요구되는 임의의 안전성 및 요구될 수 있는 효능 정보를 기술하는 인쇄된 정보제공재료(informational material)를 더 포함한다.

[0078] 연관된 관점에 있어서, 환자에 의한 사용을 위하여 포장된 상기 QPI-1007 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염을 포함하는 조성물 또는 키트들이 제공된다. 상기 포장은 표지되거나(labeled) 또는 상기 포장의 내용물을 표시하고 그리고 상기 화합물이 어떻게 사용되어야 한다거나 또는 환자에 의해 사용될 수 있다는 것과 연관되는 특정의 정보를 제공하는 포장 표지(package label) 또는 삽입물(insert)을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 상기 표지는 투약 정보(dosing information) 및/또는 용도에 대한 지시들을 포함할 수 있다. 특정의 구체예들에 있어서, 상기 표지의 내용은 정부 기관, 예를 들면, 미합중국 식품의약국(United States Food and Drug administration)에 의해 처방된 형태의 고지(notice)를 포함할 수 있다. 특정의 구체예들에 있어서, 상기 표지는 상기 화합물이 카스파제 2의 증가된 발현 및/또는 망막신경절 세포(RGC)의 세포자멸 및/또는 시신경 손상과 연관되는 질환으로 고통받는 환자의 치료에 사용하기에 적절하다는 것을 지시할 수 있거나; 예를 들면, 상기 표지는 상기 화합물이 NAION 또는 녹내장의 치료에 사용하기에 적절하다는 것을 지시할 수 있거나; 또는 예를 들면, 상기 표지는 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염이

[0079] 시신경병증, 상승된 안내압(IOP), 녹내장, 급성 폐쇄각(AAC), 급성 폐쇄각 녹내장(AACG), 원발성 폐쇄각(PAC), 원발성 폐쇄각 녹내장(PACG), 안구건조증, 쇼그렌 증후군, 당뇨병 망막증(DR), 당뇨병 황반부종(DME), 노화 황반변성(AMD), 시신경염, 중추 망막 정맥 폐쇄증, 분지 망막 정맥 폐쇄증, 허혈성 시신경병증, 시신경위축증, 시신경손상, 비동맥전방허혈성시신경병증(NAION), 조숙의 망막병증(ROP), 색소성 망막염(RP), 망막 변성, 망막 신경절 변성, 황반 변성, 유전시신경병증, 레베르유전시신경병증, 대사성 시신경병증, 독성 체제로 인한 신경병증, 모든 속발성 녹내장, 고안압증, 정상 안압 녹내장 및 약물부작용이나 비타민 결핍에 기인한 신경병증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 안질환의 치료에 사용하기에 적절하다는 것을 지시할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0080] 도 1은 3개월 및 6개월에서 이력학적 대조들(historical controls)과 비교하여 집단으로 QPI-1007의 단일의 유리체내 주사를 수령한 후 시력(visual acuity: VA)의 3개 이상(> 3)의 선들(lines)의 이득을 얻거나 손실된 NAION 대상체들의 비율을 나타내는 막대그래프이다.

도 2는 용량 증가 프로그램(Dose Escalation program)을 개괄하는 흐름도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 정의

[0082] 편의를 위하여 본 상세한 설명, 실시예들 및 특허청구범위들에서 사용된 특정의 용어들을 본 출원에 기술한다.

[0083] 여기서 사용된 것으로, 단수 형태들 "하나(a)", "하나(an)" 및 "그(the)"들은 그 내용이 명백하게 다른 것을 언급하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0084] 본 출원에서 사용된 바와 같이, 수치(numerical value)에 관하여 용어 "약(about)"은 상기 수치 $\pm 10\%$ 를 의미한다.

[0085] 본 출원에서 사용된 바와 같이, 유전자 발현에 대하여 용어 "억제하다(inhibit)", "하향-조절하다(down-regulate)" 또는 "감소시키다(reduce)"는 상기 유전자의 발현 또는 RNA 분자들의 수준 또는 하나 또는 그 이상의 단백질 또는 단백질 서브유닛들(예를 들면, mRNA)을 인코딩하는 등가의 RNA 분자들 또는 하나 또는 그 이상의 단백질 또는 단백질 서브유닛들의 활성이 억제 인자(inhibitory factor)(핵산 분자, 예를 들면, 본 출원에서 기술되는 구조적 특징들을 갖는, 예를 들면, siNa 등과 같은)의 부재 중에서 관측된 것 이하로 감소되는 것을 의미하며; 예를 들면, 상기 발현이 억제제(inhibitor)의 부재 중에서 관측된 것의 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5% 또는 그 이하로 감소될 수 있다.

- [0086] "뉴클레오티드"는 디옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드들을 포함하는 것으로 의도되며, 이들은 천연의 또는 합성의 그리고 변성되거나 또는 미변성된 것들이 될 수 있다. 뉴클레오티드들에는 합성, 천연적으로 발생하는 그리고 비-자연적으로 발생하는 공지된 뉴클레오티드 유사체들(nucleotide analogues)이 포함된다. 이러한 유사체들의 예들에는 비제한적으로 포스포로티오에이트(phosphorothioates), 포스포르아미다이트(phosphoramidites), 메틸포스포네이트(methyl phosphonates), 키랄-메틸포스포네이트(chiral-methyl phosphonates), 2'-O-메틸 리보뉴클레오티드(2'-O-methyl ribonucleotides) 및 펩티드-핵산(peptide-nucleic acids: PNAs)들이 포함된다. 변성들에는 당 성분, 염기 성분 및 또는 올리고리보뉴클레오티드에서의 리보뉴클레오티드들 간의 연결들에 대한 변화들이 포함된다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 용어 "리보뉴클레오티드"는 천연 및 합성의, 미변성되고 그리고 변성된 리보뉴클레오티드들 및 합성의, 천연적으로 발생하는 그리고 비-천연적으로 발생하는 리보뉴클레오티드 유사체들을 포함한다. 변성들에는 당 성분에, 염기 성분에 및/또는 올리고뉴클레오티드에서 리보뉴클레오티드들 간의 연결들에의 변화들이 포함된다.
- [0087] "미러 뉴클레오티드(mirror nucleotide)"는 천연적으로 발생하거나 또는 통상적으로 사용되는 뉴클레오티드에 대하여 역전된 키랄성(reversed chirality), 즉 미러 뉴클레오티드에 대하여 L-RNA로 언급되는, 천연적으로 발생하는 D-뉴클레오티드의 거울상(mirror image)(L-뉴클레오티드)을 갖는 뉴클레오티드이다. 상기 L-리보뉴클레오티드 또는 L-디옥시리보뉴클레오티드는 적어도 하나의 당, 염기 및 또는 백본(backbone) 변성을 더 포함할 수 있다. 미합중국 특허 제6,586,238호를 참조하시오. 미합중국 특허 제6,602,858호는 적어도 하나의 L-뉴클레오티드 치환을 포함하는 핵산 촉매들(nucleic acid catalysts)을 기술하고 있다. 미러 뉴클레오티드에는, 예를 들면, L-DNA(L-디옥시리보아데노신-3'-인산(L-deoxyriboadenosine-3'-phosphate ; 미러 dA); L-디옥시리보시티딘-3'-인산(L-deoxyribocytidine-3'-phosphate ; 미러 dC); L-디옥시리보구아노신-3'-인산(L-deoxyriboguanosine-3'-phosphate ; 미러 dG); L-디옥시리보티미딘-3'-인산(L-deoxyribothymidine-3'-phosphate (미러 dT) 및 L-RNA(L-리보아데노신-3'-인산(L-riboadenosine-3'-phosphate ; 미러 rA)); L-리보시티딘-3'-인산(L-ribocytidine-3'-phosphate ; 미러 rC); L-리보구아노신-3'-인산(L-riboguanosine-3'-phosphate ; 미러 rG); L-리보우라실-3'-인산(L-ribouracil-3'-phosphate ; 미러 dU)들이 포함된다.
- [0088] 안질환
- [0089] 여러 구체예들에 있어서, 본 출원에서 제공되는 상기 이중-가닥 RNA 화합물들은 시신경의 신경보호가, 예를 들면, 비제한적으로 NAION을 포함하여 ION, 녹내장성 시신경병증(glaucomatous optic neuropathy)을 포함하여 녹내장, 레베르유전시신경병증(LHON) 또는 레베르시신경위축증(Leber's optic atrophy)을 치료하는 데 이로울 수 있는 안질환, 장애 및 손상으로 고통받는 환자들을 치료하는 데 유용하다.
- [0090] 용어 "치료(treatment)"는 치료상의 치료(therapeutic treatment) 및 예방적(prophylactic) 또는 예방책(preventative measures) 둘 다를 의미하며, 여기에서 상기 대상체는 상기 나열된 바와 같은 연관된 안장애가 방지되거나(prevent), 지연되거나(retard) 또는 약화된다(attenuate). 치료를 필요로 하는 대상체들은 이미 상기 질환 또는 장애를 경험하고 있는 대상체들, 상기 질환 또는 상태를 갖게되기 쉬운 대상체들 및 상기 질환 또는 상태가 방지되어야 하는 대상체들이 포함된다. 용어들 "방지하다(prevent)", "방지하는(preventing)" 및 "방지(prevention)"는 대상체에서의 장애; 및/또는 그의 수반되는 증후군들의 발병을 지연시키거나 또는 억제하거나(precluding) 또는 대상체가 장애를 획득할 위험을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0091] 용어 "대상체(subject)"는 동물, 바람직하게는 유인원(primates)(예를 들면, 인간, 원숭이, 침팬지, 고릴라 등)을 포함하여 포유동물을 의미한다. 용어들 "대상체" 및 "환자(patient)"는, 예를 들면, 본 출원에서는 인간 환자 등과 같은 포유동물 대상체와 관련하여 상호호환적으로 사용된다.
- [0092] 비록 유리체내 주사가 가장 바람직한 투여의 방법이나, 국소적(topical), 결막하(subconjunctival) 및 건주하(subtenon) 투여를 포함하여 다른 투여의 모드들도 고려된다.
- [0093] 시신경위축증은 선천적이거나 또는 후천적일 수 있다. 선천적인 경우, 이는 대개 유전적으로 유년기 또는 청소년기에서의 퇴화(deterioration)의 발병을 수반한다(예를 들면, 레베르유전시신경병증(LHON) 또는 레베르시신경위축증, 우성 시신경위축증(dominant optic atrophy) 또는 제르 시신경병증(Kjer's optic neuropathy) 및 여러 덜 흔한 유전적으로 연관된 증후군들). 달리, 선천적 시신경위축증은 임신, 분만(labor) 동안 또는 출생 직후의 기간 동안의 산소의 결핍에 의해 야기될 수 있다. 임신 동안에 섭취된 일부 약물들이 또한 시신경위축증과 연관된다. 후천적 시신경위축증들은 눈 또는 시신경의 감소된 혈액 공급(전방허혈성시신경병증(anterior ischemic optic neuropathy) 또는 후방허혈성시신경병증(posterior ischemic optic neuropathy)), 시신경 내에서의 감염 또는 팽윤(swelling)(시신경염) 및 시신경에 대한 압력(종양 또는 녹내장으로부터와 같은) 등과 같은

다중의 병인들로부터 야기된다. 비록 덜 흔하기는 하나, 또한 대사성 질환들(예를 들면, 진성 당뇨병), 외상 또는 독성(메탄올, 담배 또는 다른 독소들)에 연관될 수도 있다. 비타민 B12 결핍 및 빠의 파제트병(Paget's disease)에서도 또한 나타난다.

- [0094] 가장 흔한 시신경병증은 잔여의 신경 망막 주위(neuroretinal rim)의 명백한 창백함(pallor) 없이 시각신경원반(optic nerve head)의 독특하고 그리고 진행성인 천공(excavation)으로 구별되는 녹내장성 시신경병증(녹내장으로 알려진)이다. 녹내장성 시신경병증에 있어서, 망막신경절 세포들(RGCs)은 사멸한다.
- [0095] 망막신경절 사멸의 진행은 2상(biphasic)인 것으로 여겨지며, 여기에서 손상의 개시의 원인이 되는 1차 손상에 변성하는 세포들을 둘러싸는 유해한 환경과 연관되는 보다 느린 2차 변성이 후속한다. 예를 들면, 증가된 안내압의 결과로서의 망막허혈(retinal ischemia)이 극단적으로는 세포 사멸의 결과를 가져오는 변화들의 연쇄반응(cascade)을 구축할 수 있다. 저산소증(hypoxia)은 세포 내 칼슘의 증가를 야기하는 흥분독성(excitotoxic) 수준의 글루타메이트를 야기하고, 이는 차례로, 세포사멸(apoptosis) 또는 괴사(necrosis)로 인한 뉴런의 사멸(neuronal death)을 야기한다(문헌 Kaushik et al., Neuroprotection in glaucoma. J Postgrad Med. 2003, 49(1):90-5 참조).
- [0096] 증가된 안내압(IOP)(약 22mmHg 또는 2.9kPa)은 녹내장으로 발전하는 명백한 위험 인자이다. 그러나, 비록 다른 환자들이 수년간 높은 압력을 가질 수 있으나 그러나 손상으로 발달하지 않을 수 있음에도 불구하고 상대적으로 낮은 압력에서 신경 손상으로 발전하는 일부 환자들에 대하여는 증가된 안내압에 대한 민감도에 관하여 명백한 가변성이 존재한다. 게다가, 일부 위험에 있는 개체들(at-risk individuals)(예를 들면, 고안압증(ocular hypertension)을 앓는 환자들)에서 안내압을 감소시키는 것이 녹내장을 방지하는 데 도움을 줄 수 있고 그리고 또한 현재 병을 앓고 있는 일부 개체들에서 녹내장의 진전을 방지할 수 있음에도 불구하고, 단순히 안내압을 감소시키는 것이 항상 유효한 것은 아니다. 게다가, 적절한 압력 낮춤을 달성하는 것은 어렵거나 또는 부작용(adverse effects: AE)과 연관될 수 있다. 반면에, 신경보호는 초기의 손상(initial insult) 동안에 예비되었던 세포들을 보존하기 위한 시도의 과정이나, 그러나 여전히 손상에 대하여는 취약하다. 비록 아직 사용가능하지는 않으나, 신경보호제(neuroprotective agent)는 잠재적으로 녹내장의 진전을 막는 데 크게 유용할 것이다.
- [0097] 시신경의 저산소증 손상은 녹내장에 한정되는 것은 아니다. 허혈성 시신경병증(ischemic optic neuropathy: ION)은 시신경의 허혈과 연관된 다양한 장애들을 포함하는 시신경위축증의 다른 중요한 아형(subtype)이다. 전방허혈시신경병증(Posterior Ischemic Optic Neuropathy: PION)은 시신경의 안구후부(retrobulbar portion)에 대한 허혈성 손상으로 특징지어지는 희귀한 의학적 상태이다(문헌 Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management. Eye. 2004, 18(11): 1188-206 참조).
- [0098] 보다 흔한 형태의 ION인 전방허혈성시신경병증(Anterior Ischemic Optic Neuropathy: AION)은 시각신경원반의 시신경 축삭들(optic nerve axons)의 허혈성 손상 및 후속하는 망막신경절 세포들의 손실을 야기하는 전방섬모동맥들(posterior ciliary arteries)을 통한 혈류에서의 장애(disturbances)의 결과이다. AION이 소인적 해부학적 구조(predisposing anatomy) 및 심혈관의 위험인자들을 갖는 환자들에서 자발적으로 그리고 일측으로 일어난다는 사실에 의하여 AION이 PION과는 구별될 수 있다. 게다가, 정의상, ION은 유두 부종(disc edema)이 급성으로 존재하는 경우에 전방으로 칭하여진다(문헌 Biousse V, Newman NJ. Neuro-Ophthalmology Illustrated. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 2009 참조).
- [0099] 녹내장 이후, AION은 성인에서 두 번째로 영구 시력 손실의 가장 일반적인 시신경-연관 원인이다. 임상적으로 AION은 2가지의 형태들이다:
- [0100] 1. 동맥성 AION(A-AION)은: 심각한 시력의 손실을 야기하고 그리고 대형(large-sized) 및 중형의 동맥들의 육아종성(granulomatous)(거대세포들) 염증으로 특징지어지는 1차적으로 노인(elderly)에 영향을 주는 전신적 장애(systemic disorder)인 측두동맥염(temporal arteritis)(또한 거대세포 동맥염(giant cell arteritis)이라고도 함)을 앓는 환자들에서의 시력 손실의 1차적인 원인이다. A-AION은 AION의 모든 사례들 중의 6% 이하를 나타낸다(문헌 Miller et al., Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology: The Essentials. 2 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins; 2007 참조).
- [0101] 2. 비-동맥성 AION(NAION)은: "크라우디드(crowded)"(즉, 낮은 유두함몰비(cup-to-disc ratio)를 갖는) 시신경 유두(optic discs)를 앓는 환자들에서 심혈관 위험 인자들과 일치하는 모든 다른 AION의 사례들을 포함한다. NAION은 돌발적인 시신경-연관 시력 손실의 가장 일반적인 원인이고 그리고 모든 AION의 사례들의 95%를 차지하고 있다.

- [0102] 기계론적으로 NAION 사례들은 넓게 2개의 군들로 분류될 수 있다:
- [0103] 전방섬모동맥들 또는 이들의 일부들(subdivisions)의 혈전증(thrombosis) 또는 색전증(embolism) - 이들은 NAION에서는 희귀한 사건들임;
- [0104] 시각신경원반의 혈관들에서의 일시적인 낮은 순환 또는 무순환이 NAION의 가장 일반적인 원인이다(문헌 Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. Prog Retin Eye Res. 2009, 28(1):34-62 참조). 시각신경원반에서의 일시적으로 낮은 순환 또는 순환의 손실은 민감한 개인들에서 NAION의 결과를 가져올 수 있는 혈압의 일시적인 하강으로 인하여 일어날 수 있다. NAION의 이러한 병인에 있어서, 상기 전방섬모동맥들의 실제적인 차단(blockage)은 없다. 시각신경원반의 섬모들 내에서의 국소 혈압의 하강은 또한 내경동맥(internal carotid artery) 및/또는 안동맥(ophthalmic artery)의 차단 또는 심각한 협착화(narrowing)에 의하여 또는 안내압의 상승 또는 이들 인자들의 일부 조합들에 의하여 야기될 수 있다. 상기 시각신경원반에 대한 손상의 중증도(severity)는 그 결과의 허혈의 정도 및 지속기간에 의존적이나, 그러나 대개는 혈전증 또는 색전증에 의해 야기되는 손상에 비해 덜 광범위하고 그리고 덜 심각하다.
- [0105] 비록 일부 환자들이 약간의 불편함을 경험하기는 하나, NAION은 전형적으로 돌발적인, 무통증의, 단안(monocular) 시력 손실로 나타난다.
- [0106] 시력 손실은 시력의 약간의 손실로부터 완전한 맹목(complete blindness)에까지에 걸쳐 광범위하게 변한다. 시력의 악화는 대개 아침에 잠에서 깨어남에 따라 발견된다(문헌 Hayreh et al., Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: time of onset of visual loss. Am J Ophthalmol. 1997, 124(5):641-7 참조).
- [0107] NAION에서의 시야 결함들(visual field defects)은 전형적으로는 코 쪽으로의 시력의 손실 그리고 덜 일반적으로는 고도 감각 손실(altitudinal loss)에 불편해하는 환자들에 대한 특징이다. 나중에, 수명(photophobia: 광협기증)이 특히 희귀한 양측의 사례들(bilateral cases)에서 일반적인 불편점이다. 상기 시각신경원반은 급성으로 수종(edematous)을 나타내며, 이는 이러한 장애의 전방 속성(anterior nature)을 확증한다. 상기 유두 상의 출혈(hemorrhage)가 일반적으로 나타난다.
- [0108] 50세 또는 그 이상의 사람들 중에서의 NAION의 추산 평균 연간 발생은 10,000명 당 2.30 내지 10.2명의 범위 이내이고(문헌 Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. J Neuro Ophthalmol. 1994, 14(1):38-44 참조) 그리고 많은 자료들이 미국에서의 NAION의 발생을 약 8,000/1년으로 언급하고 있다(문헌 Hattenhauer et al., Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1997, 123(1): 103-7 참조). 비록 모든 연령들의 사람들이 위험에 있기는 하나, NAION은 1차적으로는 중년 및 노년의 질환이다. 이는 남성들에서 그리고 다른 종족군들에 비해 백인 개체군에서 보다 우세하다. 현재, NAION에 대하여는 검증된 요법들이 존재하지 않는다.
- [0109] 신경 퇴화 과정은 3단계들: 즉, 1차적인 액손 손상(axon damage), 그와 동시에 연관된 신경 세포체들(neuronal cell bodies)의 퇴행적인 사멸 및 후속하여 "2차 퇴화(secondary degeneration)"라고도 불리우는 과정에서의 인접하는 뉴런들의 손상/사멸로 기술될 수 있다. 이 2차 퇴화는 초기에는 손상되지 않았으나 그러나 1차적인 액손 손상을 경험한 인접하는 뉴런들의 사멸 동안에 방출된 세포독소들(cytotoxin)에 노출됨에 따라 일어난다. 액손 손상에 따른 1차의 퇴행적 세포 사멸 및 2차 퇴화 둘 다 1차적으로는 세포자멸 또는 프로그래밍된 세포 사멸에 의해 매개되는 것으로 여겨지고 있다. 따라서, 세포자멸을 억제하는 형태의 치료적 개입(therapeutic intervention)이 1차적인 액손 손상에 따른 뉴런들 및 2차 퇴화의 결과로서 손실된 뉴런들을 보호하는 데 효과적일 수 있다. 이러한 전략이 시신경위축증을 야기하는 내재하는 세포상 메카니즘을 차단하는 것에 의하여 신경 손상/사멸을 제한하거나 또는 방지하는 것에 목표를 두고 있기 때문에 상기 질환의 초기 원인(initial cause)이 알려지지 않은 경우에서조차도 이러한 전략은 유용할 수 있다(문헌 Brao-Osuna et al., New therapeutic systems of neuroprotectors agents in the treatment of glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007, 82(4): 191-3 참조).
- [0110] 예를 들면, 망막의 중심동맥의 폐색 동안에 일어나는 신경절 세포체에 대한 직접적인 손상은 20분 정도로 짧은 시간 내에 신경의 급속한 사멸을 야기하며, 이는 이러한 손상이 왜 중대질환(catastrophic disease)인지의 이유이다. 대조적으로, NAION 같은 액손 질환들(axogenic diseases)에서의 손상의 자리(site)가 퇴행적 세포 사멸의 진행이 훨씬 더 느린 액손이다.
- [0111] 시신경 위축증은 시신경의 섬유들의 손실로 정의되고, 그리고 망막신경절 세포들(RGCs)의 사멸로부터 야기된다.

이들이 구분될 수 없기 때문에, 망막신경절 세포들의 손실은 시력의 비가역적인 손실을 야기한다. 따라서, 신경보호제들에 대하여 시신경 위축증을 야기하는 질환들에서의 치료적 개입이 망막신경절 세포들을 보존하고 그리고 그에 의하여 시력을 보존할 수 있다.

[0112] 녹내장의 사례들의 대부분은 또한 만성 개방각 녹내장(chronic open-angle glaucoma)이라고도 불리우는 원발성 개방각 녹내장(primary-open-angle glaucoma: POAG)로 알려진 형태이다. POAG는 안내압(IOP)을 야기하는 눈의 전방(anterior chamber) 내의 수성 체액(aqueous humor fluid)의 누적으로부터 야기된다. "안압계(tonometry)" 시험에 의해 측정될 수 있는 상승된 안내압은 눈으로 유체가 유입되고 그리고 유체가 충분히 눈을 빠져나가지 못함에 따라 야기된다. 정상적으로, 유체는 섬모체(ciliary body) 내에서 혈관으로부터 스며나가는 것에 의해 눈으로 유입된다. 이 유체는 마침내 동공을 통하여 수정체(crystalline lens)를 지나고 그리고 홍채와 각막이 서로 만나는 곳에 형성된 해부학적 각도인 전방우각(홍채각각: irido-corneal angle) 내로 흘러간다. 계속해서 상기 유체는 상기 각 내에서 섬유주대(trabecular meshwork)를 통하여 통과하고 그리고 슬렘관(canal of Schlemm)을 경유하여 눈에 잔류한다.

[0113] 과량의 유체가 눈으로 유입되는 경우 또는 섬유주대 "배출(drain)"이 막혀(예를 들어 찌꺼기 또는 세포들로) 유체가 충분히 눈에서 빠져나가지 못하는 경우, "개방각 녹내장으로 알려진 경우에서와 같이 압력이 누적된다. 개방각 녹내장은 또한 홍채의 후방부가 수정체의 전방표면에 밀착되어 "동공차단(pupillary block)"을 생성하고 그리고 안내 유체가 동공을 통하여 전방(anterior chamber)을 형성하는 경우에 야기될 수 있다.

[0114] 홍채와 각막 사이의 각이 너무 좁거나 또는 심지어 닫혀진 경우, 상기 유체가 되차올라(backs up) "폐쇄각 녹내장"으로도 알려진 압력 증가의 원인이 된다.

[0115] 급성 폐쇄각 녹내장(AACG)(또한 협우각 녹내장(narrow angle glaucoma)으로도 불리움)은 즉각적인 치료를 요구하는 급성의 호소(acute presentation) 및 확고한 해부학적 병적 측면을 수반하는 안과의 응급사태(ocular emergency)이다. AACG는 하기의 증후군들, 즉: 안구 통증(ocular pain), 메스꺼움/구토 및 무리들(halos)을 수반하는 시각의 간헐적 흐려짐(blurring)의 이력 중의 적어도 2가지 및 하기의 징후들(signs), 즉: 21mmHg 이상의 안내압, 결막 충혈(conjunctival injection), 각막상피부종(corneal epithelial edema), 중-확장성 무반응 동공(mid-dilated nonreactive pupil) 및 폐색의 존재 중에서의 천심 챔버(shallower chamber) 중의 적어도 3가지로 정의된다.

[0116] 원발성 폐쇄성 녹내장(PACG)은 폐색가능 방출각(occludable drainage angle) 및 주변부홍채에 의한 섬유주 폐색이 녹내장성 시신경병증의 존재를 수반하여 발생하는 것을 나타내는 특징들로 정의된다.

[0117] 미치료된 녹내장은 종국적으로 시신경 위축증 및 맹목을 야기하게 된다.

[0118] CASP2 이중-가닥 RNA(dsRNA) QPI-1007

[0119] CASP2 dsRNA QPI-1007 또는 그의 나트륨염은 카스파제2 mRNA, 예를 들면, 인간 CASP2에 대한 mRNA 코딩 시퀀스(시퀀스 동정 번호: 3 내지 5)를 표적하는 이중-가닥(19개의 염기쌍 듀플렉스)의, 화학적으로 변성된, 합성 RNA이고, 그리고 하기의 이중-가닥 구조:

5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 1)

3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥; 시퀀스 동정 번호: 2)

[0120]

[0121] 를 가지며,

[0122] 여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오티드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오티드는 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오티드에 결합되고;

[0123] 여기에서 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19에 미변성된 리보뉴클레오티드, 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 역전된 디옥시어페이적 5' 캡(iB)을 포함하고; 그리고

[0124] 여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 2'-O-메틸 당 변성 리보뉴클레오티드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18에 미변성된 리보뉴클레오티드를 포함한다.

- [0125] QPI-1007의 상기 센스 가닥의 상기 5' 말단은 핵산가수분해효소(nuclease) 분해에 대하여 저항성을 부여하는 것에 더하여 상기 센스 가닥의 상기 5' 말단이 포스포릴화되는 능력을 또한 차단하는 역전된 어베이지 당을 포함한다. 이론에 구애됨을 희망함이 없이, 이러한 변형은 상기 센스 가닥의 RNAi-매개 활성을 방지한다. 게다가, L-DNA 성분이 상기 센스 가닥의 포지션 18에 포함되어 듀플렉스 내에 열역학적 불안정성을 도입하여 RISC 내로의 안티센스 가닥의 적하(loading)를 용이하게 하도록 한다. 이론에 구애됨을 희망함이 없이, QPI-1007의 상기 안티센스 가닥 만이 RNAi 활성을 유도해낼 수 있다. QPI-1007의 상기 안티센스 가닥은 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19들에 상기 안티센스 가닥에 핵산가수분해효소 저항성을 부여하고 그리고 잠재적인 시드영역-매개 오프-타겟 활성(seed region-mediated off-target activity)을 약화시키고 그에 의하여 그의 의도되는 표적 카스파제 2 mRNA에 대한 QPI-1007의 특이성을 개선시키는 다중의 2'-O 메틸(2'-OMe) 당 변형 뉴클레오타이드들을 포함한다(문헌 Jackson et al., Position specific chemical modification of siRNAs reduces "off-target" transcript silencing. RNA. 2006, 12(7): 1197-205 참조).
- [0126] 이론에 구애됨을 희망함이 없이, 이들 화학적 변형들은 핵산가수분해효소 저항성을 부여하고 그리고 상기 센스 가닥 또는 상기 안티센스 가닥의 상기 시드영역 둘 중의 어느 하나에 의하여 유도되는 잠재적인 오프-타겟 활성을 완화시킨다.
- [0127] 카스파제 2의 기능
- [0128] 상기 카스파제들은 세포자멸 또는 프로그래밍된 세포 사멸에서 주요 역할을 수행하는 시스테인 프로테아제들(cysteine proteases)의 일족이다. 12종의 인간 카스파제들이 동정되었고 그리고 이들 모두는 초기에는 프로카스파제들(procaspases)로 불리우는 효소전구체(zymogen) 상태로 존재한다(문헌 Logue and Martin, Caspase activation cascades in apoptosis. Biochem Soc Trans. 2008, 36(Pt 1): 1-9 참조). 외부 스트레스 또는 사멸 신호들 또는 중요한 세포내 손상들이 세포자멸 및 후속하는 카스파제 경로들(caspase pathways)의 활성화를 촉발시킬 수 있다(문헌 Fan et al., Caspase family proteases and apoptosis. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2005, 37(1 1):719-27 참조). 세포자멸 연쇄반응에는 2가지 주요 클래스들 즉 개시자들/활성화제들(initiators/activators) 및 실행자들(executioners)이 존재한다. 상기 세포자멸 연쇄반응에서 개시자들은 실행자 카스파제들을 그들의 활성 형태들로 개열시키거나 또는 다른 단백질들로 개열시키며, 이는 후속하여 실행자 카스파제 활성화를 야기한다. 활성화된 실행자들은 상기 세포자멸 연쇄반응을 지속시킨다(문헌 Logue and Martin, 2008, op. cit; Kumar S. Caspase function in programmed cell death. Cell Death Differ. 2007, 14(1):32-43 참조). 카스파제2는 동정된 최초의 카스파제들 중의 하나이나, 그러나 상기 세포자멸 연쇄반응에서의 그의 역할 및 위치는 여전히 논란 중이다(문헌 Logue, 2008, 상기 문헌(ibid.); Troy CM, Shelanski ml. Caspase-2 redux. Cell Death Differ. 2003, 10(1): 101-7 참조). 구조적으로, 카스파제 2는 비록 이것이 뉴런들에서 개시자 및 실행자 활성 둘 다를 갖는 것으로 제안되기는 하나, 개시자로서 분류될 수 있다(상기 문헌 Fan et al., 2005.; 문헌 Kumar S. Caspase function in programmed cell death. Cell Death Differ. 2007, 14(1):32-43; 상기 문헌 Troy and Shelanski, 2003 참조).
- [0129] 망막신경절 세포들에서의 카스파제 2의 활성화
- [0130] NAION에 있어서, 망막신경절 세포 손상은 세포체 보다는 오히려 액손에 대하여 개시되고(상기 문헌(op. cit) Levin, 2007 참조) 그리고 세포 사멸은 연장(즉, 수일 간에 걸쳐)될 수 있다(문헌 Slater et al., Rodent anterior ischemic optic neuropathy (rAION) induces regional retinal ganglion cell apoptosis with a unique temporal pattern. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008, 49(8):3671-6 참조). NAION 등과 같은 허혈 사건에서의 망막신경절 세포 사멸은 1차적으로는 세포자멸사를 통한 것이다(문헌 Katai N, Yoshimura N. Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999, 40(11):2697-705; Lam et al., Apoptosis and caspases after ischemia-reperfusion injury in rat retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999, 40(5):967-75; Singh et al., Cell-specific caspase expression by different neuronal phenotypes in transient retinal ischemia. J Neurochem. 2001, 77(2):466-75 참조). 상기 카스파제들은 세포자멸사에서 주요 역할을 수행하고, 그리고 카스파제 2는 특히 망막 허혈 손상의 집쥐 모델들에서의 망막신경절 세포들에서 활성화되는 것으로 나타났다(상기 문헌 Singh et al., 2001; 문헌 Kurokawa et al., BDNF diminishes caspase-2 but not c-Jun immunoreactivity of neurons in retinal ganglion cell layer after transient ischemia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999, 40(12):3006-11 참조). 일시적 전역 망막 허혈의 집쥐 모델에 있어서, 판-카스파제 억제제(pan-caspase inhibitor)(상기 문헌 Lam et al., 1999 참조) 또는 카스파제 2-특이 억제제(Caspase 2-specific

inhibitor)(상기 문헌 Singh et al., 2001 참조)의 유리체내 투여가 약화된 망막 손상의 결과를 가져왔다.

[0131] RNA 간섭 경로(RNA Interference Pathway)

[0132] RNAi는 식물들 및 동물들에서 존재하는 흔한 경로이고 그리고 바이러스 감염에 대한 방어로써 진화된 것으로 고려된다. 종종, 바이러스들은 복제 동안에 긴 이중-가닥 RNA들을 생성한다. 긴 이중-가닥 RNA들은 진핵세포들의 천연 구성성분은 아니다. "다이스(DICER)"라 불리는 리보엔도뉴클레아제(riboendonuclease)는 긴 이중-가닥 RNA를 인식하고 그리고 작은 간섭 RNA들(siRNAs)로 불리는 별개의 19 내지 21개의 염기쌍 이중-가닥 RNA 생성물들로 개열시킨다. RNA-유발 침묵화 복합체(RNA-induced silencing complex: RISC)로 불리는 효소 복합체는 다이스에 의해 생성된 상기 단편들을 가이드 시퀀스들(guide sequences)로 활용하여 적하된 siRNA와 일치하는(matching) RNA들을 찾고 그리고 개열시키고 그에 의하여 자가 RNA로부터 외인성 바이러스 RNA들을 식별한다.

[0133] 합성 siRNA들

[0134] 내인성 유전자들의 발현을 억제하는 RNAi 경로의 조작은 파이어와 멜로(Fire and Mello)에 의하여 내인성 유전자들을 일치시키는 긴 이중-가닥 RNA 촉발자들(triggers)을 사용하여 예쁜 꼬마선충(*C. elegans*)에서 처음 입증되었다(문헌 Fire et al., Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature. 1998, 391(6669): 806-11 참조). 이러한 긴 이중-가닥 RNA들은 이들 형태들에서 다이스에 의하여 siRNA들로 처리되어 표적화된 유전자들의 침묵화를 야기한다. 그러나, 포유동물들에서의 이러한 강력한 기술의 사용은 긴 이중-가닥 RNA들이 인터페론 경로의 유발을 유도하는 잠재적인 선천성 면역 반응을 유발하기 때문에 저해되었다(문헌 Robbins et al, siRNA and innate immunity. Oligonucleotides. 2009, 19(2): 89-102 참조).

[0135] 엘바셔와 그의 동료들(Elbashir et al.)(문헌 RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs. Genes Dev. 2001, 15(2): 188-200 참조)은 내인성 포유동물 유전자들과 일치하는 21개-뉴클레오타이드 합성 siRNA 듀플렉스들을 생성하였고, 그리고 이러한 합성 siRNA들이 유효하게 RISC 내로 적하되어(그에 의하여 다이스 가공을 우회하여) 인간 세포들 내에서의 RNAi-매개 유전자 침묵화를 야기하고 그리고 이들 작은 합성 올리고 뉴클레오타이드들이 앞서 보다 긴 이중-가닥 RNA들에 대하여 나타난 바와 같은 강력한 인터페론 반응을 개시시키지 않는다는 것을 입증하였다. 그러나, 보다 최근의 연구는 일부 합성 siRNA들이 선천성 면역계, 특히 톨-형 수용기 3(Toll-like Receptor 3)의 구성성분들을 활성화시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다(문헌 Kleinman, et al., Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. Nature. 2008, 452(7187):591-7 참조). 상기 RNA 가닥들 중의 어느 하나 또는 둘 다의 화학적 변형은 면역계 활성화를 약화시키거나 또는 심지어 폐지시킬 수 있다.

[0136] QPI-1007의 약리학

[0137] QPI-1007에 대한 약리학 프로그램에는 카스파제 2 mRNA의 RNAi-매개 환원, 카스파제 2 mRNA의 개열(RACE로 나타난) 및 오프-타겟 활성에 대한 감소된 잠재성을 입증하는 시험관 내 시험들; 및 i) 유리체내(IVT) 투여 후의 망막신경절 세포들에서의 형광-표지된 siRNA(fluorescent-labeled siRNA)의 섭취(uptake), ii) 유리체내 투여 후 수확된 안조직들에서의 QPI-1007의 작용의 RNAi-매개 메커니즘, iii) 3가지 동물 모델들 즉: 녹내장의 집쥐 고안압증 모델 및 NAION에서의 망막신경절 세포 사멸의 특징인 퇴행적 망막신경절 세포 사멸의 2가지 모델들인 시신경 축색절단술(optic nerve axotomy) 및 시신경 분쇄(optic nerve crush) 모델들에서의 QPI-1007의 효능을 입증하는 동물 시험들이 포함된다.

[0138] QPI-1007의 RNAi 활성은 여러 농도들에서의 QPI-1007의 인간(HeLa) 및 집쥐(PC12) 세포들 내로의 형질감염(transfection)에 후속하여 시험관 내 평가되었다. 두 세포 형태들에서 카스파제 2 mRNA 수준들의 용량-의존적인 감소(dose-dependent reduction)가 관측되었다. 의도하지 않은 표적들을 억제하는 QPI-1007의 잠재능은 세포 배양 시스템에서 평가되었다. 데이터는 실질적인 오프-타겟 효과를 유도하는 QPI-1007에 대한 잠재능이 낮다는 것을 입증하고 있다.

[0139] 퇴행적 망막신경절 세포 사멸의 집쥐 축색절단술 및 시신경 분쇄(ONC) 모델들에 있어서, siRNA의 유리체내 투여는 망막신경절 세포들의 유의미한 보호의 결과를 가져왔다. 집쥐 축색절단술 모델에 있어서, CASP2 siRNA의 2회 10 μ g/눈(10마이크로그램/눈) 유리체내 투여는 축색절단술 2주 후 망막신경절 세포 생존율이 2배 이상이었다. 집쥐 ONC 모델에서의 QPI-1007의 유리체내 투여는 20 μ g/눈 및 35 μ g/눈의 용량들에서 축색절단술 7일 후 망막신경절 세포들의 완전한 보존과 함께 망막신경절 세포들의 용량-의존적 보호를 야기하였다. 녹내장의 집쥐 고안

압증 모델에 있어서, 증가된 안내압의 유발 2주 후 QPI-1007의 단회의 20 μ g/눈 유리체내 투여가 망막신경절 세포들의 유의미한 보호를 제공하였다.

[0140] 결국, 비임상 약리학 연구들(nonclinical pharmacology studies)은 다양한 시험관 내 및 생체 내 시스템들에서의 QPI-1007의 약학적 활성의 증거를 제공하고 있다. 함께 고려해 볼 때, 이들 데이터는 망막신경절 세포들의 사멸의 결과를 가져오는 비동맥전방허혈성시신경병증 및 다른 시각 신경병증들(optic neuropathies) 등과 같은 안질환, 장애 및 손상의 치료를 위한 신경보호제로서의 QPI-1007의 임상적 개발을 지지하고 있다.

[0141] 약제학적 조성물들, 키트들 및 용기들

[0142] 본 출원에서는 환자, 바람직하게는 환자의 눈에의 투여를 위한 본 출원에서 제공되는 상기 이중-가닥 RNA 화합물을 포함하는 조성물들, 키트들, 용기들 및 제형들이 제공된다.

[0143] 특정의 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 마취제와 조합하여 투여된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 마취제는 인간의 눈에 투여하기에 적절한 국소 마취제이다.

[0144] 특정의 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 광역 미생물 살생제(broad-spectrum microbicide)와 조합하여 투여된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 광역 미생물 살생제는 광역 국소 미생물 살생제이다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 광역 국소 미생물 살생제.

[0145] 특정의 구체예들에 있어서, 국소 마취제 및 광역 국소 미생물 살생제가 상기 조성물의 투여에 앞서 눈에 적용된다.

[0146] 특정의 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 항생제와 조합하여 투여된다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 항생제는 눈에 투여하기에 적절한 항생제이다. 여러 구체예들에 있어서, 상기 항생제는 점안액으로 제형화된다. 특정의 구체예들에 있어서, 상기 항생제는 상기 조성물의 투여에 후속하여 환자에 투여된다.

[0147] 특정의 구체예들에 있어서, 상기 조성물은 광역 미생물 살생제, 항생제 및 이들의 조합을 더 포함한다.

[0148] 본 출원에서 제공되는 바와 같이, 하나의 키트는 적어도 하나의 용기 및 적어도 하나의 표지를 포함할 수 있다. 적절한 용기들에는, 예를 들면, 병(bottle), 바이알(vials), 주사기 및 시험관들이 포함된다. 상기 용기들은 유리, 금속 또는 플라스틱 등과 같은 다양한 재료들로 형성될 수 있다. 상기 용기는 상기 화합물을 보유할 수 있다. 상기 용기는 달리 상기 화합물을 포함하는 조성물을 보유할 수 있다.

[0149] 하나의 키트는 인산염-완충 염수, 링거액(Ringer's solution) 및/또는 텍스트로스 용액약제학적으로 수용가능한 완충제를 포함하는 제2 용기를 더 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 교반기, 바늘, 주사기 및/또는 사용을 위한 표시들(indications) 및/또는 지시들(instructions)에 대한 포장 삽입물(package inserts) 등을 포함하여 상용적이고 그리고 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료들을 더 포함할 수 있다.

[0150] 사용에 앞서 상기 화합물이 포장되는 단위 용량 앰플들(unit dosage ampoules) 또는 다회 용량 용기들(multidose containers)은 약제학적으로 유효한 용량 또는 유효 용량들의 배량들에 적절한 양을 포함하는 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 상기 화합물은 멸균 제형으로 포장될 수 있고 그리고 상기 밀봉된 용기는 사용할 때까지 상기 제형의 멸균상태를 보존하도록 설계된다.

[0151] 상기 화합물을 포함하는 상기 용기는 표지된 포장을 더 포함할 수 있고, 그리고 상기 표지는 정부 기관, 예를 들면, 식품의약국에 의해 규정된 형태의 경고(notice)를 포함할 수 있으며, 이 경고는 연방법 하의 기관에 의한 승인, 제조업자, 그 안의 화합물의 인간 투여에 대한 사용 또는 판매를 반영한다.

[0152] 연방법은 인간의 치료에서의 약제학적 조성물의 사용이 연방정부의 기관에 의해 승인되어야 할 것을 요구하고 있다. 미합중국에서는, 시행령은 식품의약국의 책임이며, 식품의약국은 이러한 승인을 확고히 하는 적절한 법령들을 상세하게는 21 U.S.C. 섹션(section) 301-392에 공표하고 있다. 대부분의 외국들에서도 유사한 승인이 요구된다. 법령들은 나라마다 다르기는 하나, 그러나 개개 절차들은 당해 기술 분야에 속하는 자에게는 잘 알려져 있으며, 따라서 본 출원에서 제공되는 상기 조성물 및 방법들은 바람직하게는 만족한다.

[0153] 실시예들

[0154] 더 이상의 노력 없이, 당해 기술분야에서 숙련된 자는 앞서의 상세한 설명을 사용하여 본 발명을 그 최대한으로 활용할 수 있다고 여겨진다. 따라서, 하기의 바람직한 특정의 구체예들은 어떠한 방법으로도 특허청구된 발명의 제한이 아닌 단순히 설명으로 이해되어야 한다.

- [0155] 실시예 1: 시험 화합물
- [0156] 시험 화합물 QPI-1007은 하기 구조를 갖는 이중-가닥 RNA 화합물의 나트륨염이며:
- 5' iB – GCCAGAAUGUGGAACUCCU 3' (센스 가닥: 시퀀스 동정 번호: 1)
- 3' CGGUCUUACACCUUGAGGA 5' (안티센스 가닥: 시퀀스 동정 번호: 2)
- [0157]
- [0158] 여기에서 A, C, U 및 G 각각은 뉴클레오티드이고 그리고 각 연속적인 뉴클레오티드는 포스포디에스테르 결합에 의하여 다음의 뉴클레오티드에 결합되고;
- [0159] 여기에서 상기 센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 및 19에 미변성된 리보뉴클레오티드 및 포지션 18에 L-디옥시시티딘 및 역전된 디옥시리보오스 5' 캡을 포함하고; 그리고
- [0160] 여기에서 상기 안티센스 가닥이 5' 말단으로부터 계수하여 포지션 2, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 17 및 19에 2'-O-Me(2'-O-메틸, 2' 메톡시) 당 변성 리보뉴클레오티드 및 포지션 1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16 및 18에 미변성된 리보뉴클레오티드를 포함한다;
- [0161] QPI-1007 나트륨염의 분자식은: C(375) H(439) N(143) Na(37) O(266) P(37)이다.
- [0162] QPI-1007 나트륨염의 분자량은: 13,202돌턴이다.
- [0163] 실시예 2: NAION 환자들에서의 QPI-1007의 최초 인간 대상 오픈 라벨 단계 1 임상 1기 시험(First In Human Open Label Phase I Clinical Trial Of QPI-1007 In NAION Patients)
- [0164] 상기 시험은 하기 기술한 바와 같이 2개의 별개의 계층들에 66인의 환자들을 등록하도록 설계되었다.
- [0165] 계층 I(Stratum I)의 제1 집단(first cohort)의 용량은 한 쪽의 눈에 0.2mg의 용량 수준으로 시작하였고 그리고 후속하여 계층 I 집단들이 지원되어 순차적으로 증가하는 용량들의 QPI-1007을 수령하였다(도 1). 이 계층에 있어서, 단지 1인의 환자만이 24-시간의 기간 이내에 QPI-1007을 수령하였다.
- [0166] 계층 I의 계층 내의 마지막 환자에서의 QPI-1007의 투여, 7일의 추가기간(follow-up period)에 후속하여 다음의 계층에서의 최초의 환자가 QPI-1007을 수령하기 이전에 획득가능한 안정성 자료의 검토가 요구되었다.
- [0167] 도 2는 용량 증가 프로그램의 개요를 짜는(outlining) 흐름도를 제공한다.
- [0168] 참여 기준(inclusion criteria): 환자들은 하기의 참여 기준을 만족한다:
- [0169] 계층 I
- [0170] 1. 본 시험에서는 20/200 또는 그 이하의 시력 또는 20° (degrees) 이하의 시각의 미합중국 정의를 사용하여 "법적으로 맹목(legally blind)"인 눈. 시각 기능의 이러한 수준은 앞서와 동일한 시력검사(visual acuity test: ETDRS 또는 스넬렌(Snellen))를 사용하여 검색(screening) 시 그리고 적어도 6개월 간 동일한 시력 점수로 정의된다.
- [0171] 2. 맹목은 시험 눈의 후역(posterior segment)에 영향을 주는 비가역적인 상태의 결과이다. 이들 상태들에는 망막 퇴화, 시신경염 말기 녹내장, 임의의 병인에 의한 시신경 위축증, 적어도 검색 2년 전에 발병한 레베르유 전신신경병증이 포함되나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0172] 3. 투명한 시각적 매체(ocular media) 양호한 안저 검사(fundus examination)를 허용하는 적절한 동공 팽창을 수행할 수 있음.
- [0173] 4. 비-시험 눈에서의 시력 및 시각 둘 다가 검색 시 시험 눈 보다 더 낮거나 동등하다.
- [0174] 계층 II.
- [0175] 1. QPI-1007로의 계획된 투여 이전 14일 이내에 발병된 증후군을 수반하는 NAION의 양성 진단.
- [0176] 상기 NAION 진단은 하기의 것들, 즉: 유두 부종, 시신경병증 및 -3.0데시벨(dB) 보다 나쁜 매트릭스시야검사법(Humphrey SITA standard 24-2)에 대한 평균편차(mean deviation)와 일치하는 시험 눈에서의 시각 결함, 상대적구심성동공장애(Relative afferent pupillary defect)(만일 상기 시험 눈이 발병된 첫 번째 눈인 경우) 모두

를 요구한다.

- [0177] 2. 상기 시험 눈에서 최고 교정 시력은 20/64 보다 나쁘거나 그와 같고 그리고 광감수(light perception)에 대하여는 더 낮거나 또는 그와 같다.
- [0178] 3. 비-시험 눈 에서 최고 교정 시력 및 시야는 검색 시 상기 시험 눈보다 더 낮거나 또는 그와 같다.
- [0179] 시험 제품, 용량 및 투여의 모드(mode):
- [0180] 시험 제품: QPI-1007의 활성의 약제학적 성분은 카스파제 2 mRNA를 표적하는 이중-가닥(19-염기쌍)의, 화학적으로 변성된, 합성 siRNA의 나트륨염이다. QPI-1007은 우수제조관리기준들(Good Manufacturing Practices: GMP)에 따라 제조되었다.
- [0181] 약품, "QPI-1007 주사제(QPI-1007 Injection)"는 인산염-완충 염수 중에 60mg/mL으로 제형화된 무-보존제의, 멸균용액이다. QPI-1007은 알루미늄 플립-오프 오버실(aluminum flip-off overseals)을 갖는 테프론-코팅된 부틸고무 마개(Teflon-coated butyl rubber stoppers)로 밀봉된 2mL I형 유리바이알(Type I glass vials) 내에 유리체내 주사용의 멸균용액으로 공급되었다. 각 바이알은 단회용으로 의도되었고 그리고 상기한 프로토콜(protocol)로 정의된 용량 농도들을 충족하는 용적을 포함한다. QPI-1007을 적절한 용적의 희석제로 목표 농도로 희석시켰다. 제조되어야 할 최종 농도는 의도된 용량 수준에 의해 결정되었다.
- [0182] QPI-1007 주사제를 빛을 차단한 채 2 내지 8°C에서 냉장보관하였다. 상기 용액을 사용 전에 실온으로 가온시켰다.
- [0183] 투여의 방법(Method of Administration)
- [0184] 본 시험에 있어서, QPI-1007을 유리체내(IVT) 주사로 투여하였다. QPI-1007을 눈 내로 주사하기에 적절한 멸균 염수용액(sterile saline solution)로 희석시켜 유리체내 주사로 정확한 농도가 전달되도록 하였다.
- [0185] 투여를 위한 준비는 무균 기술(aseptic techniques)을 사용하여 수행되었다. 상기 유리체내 주사 절차는 제어된 무균 상태들 하에서 실행되었으며, 여기에는 멸균 장갑, 멸균 드레이프(sterile drape) 및 멸균 안검경(sterile eyelid speculum)(또는 등가물)의 사용이 포함된다. 주사에 앞서 적절한 국소 마취 및 광역 국소 미생물 살생제가 주어졌다.
- [0186] 유리체내 주사에 후속하여, 안내압의 상승, 감소된 시각신경원반 관류(optic nerve head perfusion)에 대하여 그리고 가능한 주사 부작용(초자체 출혈(vitreous hemorrhage), 망막 개열(retinal tears))에 대하여 환자들을 모니터링하였다. 게다가, 환자들은 안구 통증, 팽윤, 발적(redness), 흐려짐(haze) 및 점진적인 시력의 손실 등과 같이 내안구염(endophthalmitis)을 시사하는 임의의 증후군들을 즉시로 보고하도록 하였다.
- [0187] 환자들은 QPI-1007의 투여 후에 항생 점안액(antibiotic eye drops)을 처방받았다.
- [0188] 유리체내 주사 절차에 대한 상세한 가이드라인은 당해 기술분야에서 공지되어 있다(문헌 Aiello, et al., Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina. 2004, 24(5 Suppl):S3-19; Brucker (Brucker AJ. Maximizing the Safety of Intravitreal Injections. Medscape Ophthalmology [Internet]. 2006 7(2) 참조).
- [0189] 용량
- [0190] 계층 I: QPI-1007을 표 1의 하기 스케줄에 따라 각 집단 내의 환자들에 단회의 유리체내 주사로 투여하였다.

표 1

집단	환자들의 수(N)	주사 당 용량(mg)
1	3 내지 6	0.2
2	3 내지 6	0.6까지
3	3 내지 6	1.2까지
4	3 내지 6	2.4까지
5	3 내지 6	4.8까지
6	3 내지 6	6.0까지

- [0192] 계층 II: QPI-1007을 표 2의 하기 스케줄에 따라 각 집단 내의 환자들에 단회의 유리체내 주사로 투여하였다.

표 2

집단	환자들의 수(N)	주사 당 용량(mg)
1(계층 I, 집단 3에 후속)	10까지	1.2까지
2(계층 I, 집단 4에 후속)	10까지	2.4까지
3(계층 I 및 II, 집단 1 및 2에 후속)	10까지	1.2 초과 6.0이하

[0193]

치료 및 추가의 지속기간:

[0195]

계층 I

[0196]

계층 I에 있어서, QPI-1007의 유리체내 주사 전(시험 0일차) 28일 이내에 모든 검색 절차들이 수행되었다.

[0197]

검색 시, 환자에게 대하여 최고 교정 시력(best corrected visual acuity: BCVA) 평가, 시야 측정, 안압 검사(tonometry), 전역의 세극등 검사(slit lamp examination) 및 후역의 세극등/검안경 검사(slit lamp/ophthalmoscope examination), 안저 사진촬영(fundus photography: FP) 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층(peripapillary retinal nerve fiber layer)의 광 간섭성 단층촬영(optical coherence tomography: OCT)을 포함하여 안과 평가(ophthalmic evaluation)(두 눈 모두)가 수행되었다.

[0198]

시험 0일차에서의 QPI-1007의 유리체내 주사에 앞서, 환자에게 대하여 두 눈에서의 최고 교정 시력 평가 및 안압 검사가 수행되었다. 유리체내 주사 30분 후, 환자들의 시험 눈을 안압 검사로 검사하여 안내압을 결정하고 그리고 세극등/검안경에 의하여 시신경 관류를 결정하고 그리고 임의의 망막 출혈 또는 눈물을 확인하였다. 사건들의 스케줄 마다 주사 후 4시간 동안 임상에서 환자를 모니터링하였다. 환자를 유리체내 주사 익일(시험 1일차)에 임상으로 복귀시켜 최고 교정 시력 평가, 안압 검사, 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사를 포함하여 두 눈들의 안정성 평가를 수행하였다.

[0199]

QPI-1007의 유리체내 주사 이후 시험 7일차, 14일차 및 28일차 그리고 시험 8주차 및 12주차에서, 환자에게 대하여 최고 교정 시력 평가, 안압 검사 및 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사를 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행되었다. 게다가, 시험 12주차에서만 환자에게 대하여 시야 평가, 안저 사진촬영 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영을 수행하였다.

[0200]

QPI-1007의 유리체내 주사 이후 시험 6월차 및 12월차에서 추가 방문들이 이루어졌다. 환자에게 대하여 최고 교정 시력 평가, 안압 검사 및 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사를 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행되었다.

[0201]

활력 징후들(vital signs), 임상 실험 시험(clinical laboratory testing), 신체 검사(physical examinations), 부작용 보고들(adverse events: AEs)의 수집 및 병용 의약(concomitant medications)의 검토에 의하여 시험 동안의 환자의 안정성을 모니터링 하였다.

[0202]

계층 II

[0203]

계층 II에 있어서, 모든 검색 절차들이 QPI-1007의 유리체내 주사(시험 0일차) 이전 48시간 이내에 수행되었고, 그리고 유리체내 주사와 동일한 날에 실행되었다. 환자들은 NAION 증후군들의 발병으로부터 14일 이내에 상기 QPI-1007 주사를 수령하였다.

[0204]

검색 시, 환자에게 대하여 최고 교정 시력 평가, 시야 평가, 안압 검사, 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사, 안저 사진촬영 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영을 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행되었다.

[0205]

시험 0일차에서의 QPI-1007의 유리체내 주사에 앞서, 환자에게 대하여 안압 검사(두 눈 모두)가 수행되었다. 유리체내 주사 30분 후, 환자들의 시험 눈을 안압계로 검사하여 안내압을 결정하고 그리고 세극등/검안경으로 검사하여 시신경 관류의 상태를 결정하고 그리고 임의의 망막 출혈 또는 눈물을 확인하였다. 사건들의 스케줄 마다 유리체내 주사 후 4시간 동안 임상에서 환자를 모니터링하였다. 환자를 유리체내 주사 익일(시험 1일차)에 임상으로 복귀시켜 최고 교정 시력 평가, 안압 검사, 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사를 포함하여 두 눈들의 안정성 평가를 수행하였다.

[0206]

QPI-1007의 유리체내 주사 이후 시험 7일차, 14일차 및 28일차 그리고 시험 8주차 및 12주차에서, 환자에게 대하여 최고 교정 시력 평가, 안압 검사, 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사, 안저 사진촬영 및

황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영을 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행되었다. 게다가, 시험 12주차에서만 환자들에 대하여 시야 평가, 안저 사진촬영 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영을 수행하였다. 게다가, 시험 7일차 및 28일차 그리고 시험 12주차에서, 환자들에 대하여 시야 평가를 수행하였다.

- [0207] QPI-1007의 유리체내 주사 이후 시험 6월차 및 12월차에서 추가 방문들이 이루어졌다. 환자들에 대하여 최고 교정 시력 평가, 안압 검사 및 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사, 안저 사진촬영 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영을 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행되었다. 게다가, 시험 6월차에서만 환자들은 시야 평가를 받았다.
- [0208] 활력 징후들, 임상 실험 시험, 신체 검사, 부작용 보고들의 수집 및 병용 의학의 검토를 포함하나 이들로 제한되지 않는 시험 평가를 포함하여 진행 중에 기초하여 시험 동안의 환자의 안정성을 모니터링 하였다.
- [0209] 안과 평가
- [0210] 계층 I에 등록된 환자들에 대하여 두 눈에 대하여 하기의 안과 평가들이 수행되었다:
- [0211] 최고 교정 시력(BCVA)은 검색 시 그리고 시험 0일차(검색 평가가 이미 48시간 이상 수행된 경우, 주사-이전), 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(Week 12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 ETDRS 차트를 사용하여 4m에서 출발하여 평가되었다.
- [0212] 시야는 검색 시 및 시험 12주차/ET에서 SITA 표준 알고리즘(SITA Standard algorithm)을 사용하여 평가되었다.
- [0213] 상기 눈의 전역의 세극등 검사는 가능할 때에는 언제나 동공 팽창 없이 수행되었다. 전방, 눈꺼풀, 결막, 홍채, 수정체 및 각막의 임의의 비정상들이 검색 시 및 시험 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 기록되었다. 임의의 전방 감염, 유수정체 상태(phakic status) 및 후방의 수정체 캡슐 상태들이 주목되었다.
- [0214] 검색 시 및 시험 0일차(주사-이전), 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 골드만 압평 안압계(Goldmann applanation tonometry)를 사용하여 안내압(IOP)이 측정되었다. 가능할 때에는 언제나, 동공 확장 이전에 안압검사가 수행되었다.
- [0215] 초자체(vitreous body), 시각신경유두, 황반 및 망막 주변 및 안저를 검사하기 위하여 동공 확장 후 눈의 후역의 세극등/안검경 검사가 검색 시 및 시험 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 수행되었다. 임의의 유리체 감염이 주목되었다.
- [0216] 검색 시 및 시험 12주차(12/ET)에서만 안저 사진들이 수득되었다.
- [0217] 검색 시 그리고 시험 12주차(12/ET)에서만 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영이 수득되었다.
- [0218] 게다가, 시험 눈에서 단지 시험 0일차에서 계층 I에 등록된 환자들에 대하여 주사-이후 30분에서만 하기의 안과 평가들이 수행되었다: 전역의 세극등 검사, 후역의 세극등/검안경 검사, 골드만 압평 안압계에 의해 측정된 안내압.
- [0219] 계층 II에 등록된 환자들에 대하여 두 눈 모두에 대하여 하기의 안과 평가들이 수행되었다:
- [0220] 최고 교정 시력(BCVA)은 검색 시 그리고 시험 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 ETDRS 차트를 사용하여 4m에서 출발하여 평가되었다.
- [0221] 시야는 검색 시 및 시험 7일차 및 28일차, 시험 12주차(12/ET) 및 시험 6월차에서 평가되었다.
- [0222] 상기 눈의 전역의 세극등 검사는 가능할 때에는 언제나 동공 팽창 없이 수행되었다. 전방, 눈꺼풀, 결막, 홍채, 수정체 및 각막의 임의의 비정상들이 검색 시 및 시험 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 기록되었다. 임의의 전방 감염, 유수정체 상태 및 후방의 수정체 캡슐 상태들이 주목되었다.
- [0223] 검색 시 및 시험 0일차(주사-이전), 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 골드만 압평 안압계를 사용하여 안내압(IOP)이 측정되었다. 가능할 때에는 언제나, 동공 확장 이전에 안압검사가 수행되었다.

- [0224] 초자체, 시각신경유두, 황반 및 망막 주변 및 안저를 검사하기 위하여 동공 확장 후 눈의 후역의 세극등/안검경 검사가 검색 시 및 시험 1일차, 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET) 및 시험 6월차 및 12월차에서 수행되었다. 임의의 유리체 감염이 주목되었다.
- [0225] 검색 시 및 시험 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET)에서 안저 사진들이 획득되었고, 그리고 시험 6월차 및 12월차에서 획득되었다.
- [0226] 검색 시 및 시험 7일차, 14일차 및 28일차, 시험 8주차 및 12주차(12/ET)에서 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영이 획득되었고, 그리고 시험 6월차 및 12월차에서 획득되었다.
- [0227] 게다가, 시험 눈에서 단지 시험 0일차에서 계층 II에 등록된 환자들에 대하여 주사-이후 30분에서만 하기의 안과 평가들이 수행되었다: 전역의 세극등 검사, 후역의 세극등/검안경 검사, 골드만 압평 안압계에 의해 측정된 안내압.

표 3

[0228] QPI-1007 시험 스케줄 - 계층 I - 시신경 위축증 환자들

절차	검색 (주사 2 8일 이전)	능동 시험 기간 시험 방문							추가 6개월	추가 12개월
		0 일차	1 일차	7 일차	14 일차	28 일차	8 주차	12 주차		
기록된 정보 동의	×									
인구통계	×									
신체검사	×							×		
의료 이력	×									
투약 이력	×									
임상 실험	×							×		
임신 테스트	×	×						×		
평가 적법성 기준	×	×								
QPI-1007 투여		×								
활력 징후들	×	×	×	×	×	×	×	×		
최고 교정 시력	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
시야	×							×		
세극등 검사(전역)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
안내압/골드만 압평 안압계	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
세극등/검안경 검사(후역)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
안저 촬영	×							×		
광 간섭성 단층 촬영	×							×		
PK 채혈(PK blood draw)		×	×	×	×					
비용 의약		×	×	×	×	×	×	×		
모든 부작용 보고들		×	×	×	×	×	×	×		
특정 대상들 만의 눈의 부작용 보고들									×	×

- [0229] 1 주사-이전에만 - 검색이 QPI-1007 주사 48시간 이내에 수행되는 경우에는 반복하지 않음
- [0230] 2 주사-이후, 주사-이후 30분 및 4시간
- [0231] 3 주사-이후 30분(시험 눈에만)
- [0232] 4 주사-이후(두 눈 모두) 및 주사-이후 30분(시험 눈에만)
- [0233] 5 주사-이후, 주사-이후 1시간 및 4시간

- [0234] 6 주사-이후 24시간
- [0235] 7 매 집단의 최초 3인의 환자들에 대해서만

표 4

[0236] QPI-1007 시험 스케줄 - 계층 II - NAION 환자들

절차	검색 ¹ (주사 48 일 이전)	능동 시험 기간 시험 방문							추가 6개월	추가 12개월
		0 일차	1 일차	7 일차	14 일차	28 일차	8 주차	12 주차		
기록된 정보 동의	×									
인구통계	×									
신체검사	×							×		
의료 이력	×									
투약 이력	×									
임상 실험	×							×		
임신 테스트	×							×		
평가 적법성 기준	×									
QPI-1007 투여		×								
활력 징후들	×	×	×	×	×	×	×	×		
최고 교정 시력	×		×	×	×	×	×	×	×	×
시야	×			×		×		×	×	
세극등 검사(전역)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
안내압/골드만 압평 안압계	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
세극등/검안경 검사(후역)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
안저 촬영	×			×	×	×	×	×	×	×
광 간섭성 단층 촬영	×			×	×	×	×	×	×	×
PK 채혈(PK blood draw)		×	×	×	×					
병용 의약		×	×	×	×	×	×	×		
모든 부작용 보고들		×	×	×	×	×	×	×		
특정 대상들 만의 눈의 부작용 보고들									×	×

- [0237] 1 검색 및 시험 0일차가 동일자에서 일어날 수 있음
- [0238] 2 주사-이전, 주사-이후 30분 및 4시간
- [0239] 3 주사-이후 30분(시험 눈에만)
- [0240] 4 주사-이후(두 눈 모두) 및 주사-이후 30분(시험 눈에만)
- [0241] 5 주사-이후, 주사-이후 1시간 및 4시간
- [0242] 6 주사-이후 24시간
- [0243] 7 매 집단의 최초 3인의 환자들에 대해서만

[0244] 결과들:

[0245] 망막 또는 시신경 병인으로 인한 장기 저-시력을 앓는 대상체들 및 급성 NAION을 앓는 대상체들이 1년, 2-계층, 임상 1상(Phase I), 다-중심(multi-center), 오픈-라벨, 용량 상승 시험에서 시험되어 카스파제 2의 발현을 억제하는 합성의, 화학적으로 변성된 siRNA인 QPI-1007의 단회 유리체내 주사 이후의 안전성, 견딤(tolerability) 및 구조적 및 기능적인 변화들을 결정하였다.

[0246] 20/200 미만의 시력(VA)을 갖는 저-시력 대상체들(계층 I) 및 20/40 미만 그리고 시험 약물 주사 이전 28일 이내에 증후군 발병을 앓는 NAION 대상체들(계층 II-S2)이 각각 6 그룹들(0.2 내지 6mg) 및 3 그룹들(1.2, 2.4 및

6mg)에 등록되었다. 단회 유리체내 주사를 수령한 후, 대상체들은 1일차, 7일차, 14일차, 28일차 및 2월차, 3월차, 6월차, 12월차들에서 시력, 시야(VF) 및 망막신경 섬유층(RNFL)에 대하여 평가되었다.

[0247] 48개체의 대상체들(18개체의 저-시력, 30개체의 NAION)이 등록되었다. 최종 등록된 집단(S2, 6mg)에 대한 최종의 추가 방문(12월차)을 제외하고는 모든 대상체들에 대하여 모든 예정된 시험 방문들이 완료되었다. 3개월(n = 48), 6개월(n = 48) 및 12개월(n = 38)에 걸쳐 두 계층들로부터 획득가능한 데이터들이 분석되었다. 273건의 부작용보고들(AEs) 중의 261건들이 경미 내지 중등도(mild-to-moderate)의 중증도(severity)이었다. 중증(serious)의 부작용보고들은 없었다. 가장 흔한 부작용보고들은 결막 출혈(n = 29), 결막 부종(n = 11) 및 안통(n = 11)이었다. 차트 상(on-chart) 시력에 대하여 S2 내의 28개체의 NAION 대상체들 중, 최대 시력 이득(maximum VA gain)은 2월차에서 이었다(평균±표준편차: 16.4±10.4 문자들). 3월차 및 6월차들에서 3개의 선들 초과(>3 lines) 개선된 S2(도 1)에서의 대상체들의 비율은 허혈 시신경병증 감압 시도(Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial IONDT) 이력 대조들(각각 p = 0.2 및 0.5; 피셔 정확검정(Fisher exact test)(문헌 Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial, Arch Ophthalmol. 2000; 118(6):793-797 참조)의 39.7%(n = 48) 및 42.6%(n = 52)에 비하여 53.6%(n = 15) 및 50.0%(n = 14) 이었다. 획득가능한 추가 데이터를 갖는 S2 대상체들 전부 중에서, 상기 IONDT 이력 대조들에서 3월차, 6월차 및 12월차에서 각각 9.1%(n = 11), 14.8%(n = 18) 및 15.8%(n = 18)에 비하여 시력의 3개의 선들 초과 손실된 대상체는 없었다. 시야 평균 결함(VF mean defect)이 기저선(baseline)에 상당하였다. RNFL 두께에서의 감소는 이력 대조들과 유사하였다(문헌 Contreras et al., 2007 참조).

[0248] 결론

[0249] QPI-1007의 단회 유리체내 주사는 장기 저-시력 또는 급성 NAION을 앓는 대상체들에서 잘 견딜 수 있었다. QPI-1007의 단회 유리체내 주사로 치료된 환자들은 유사한 초기 질환 중증도를 앓는 미치료된 NAION 환자에 대한 간행된 이력 데이터에 비하여 추가의 시력의 손실로부터 보호되었다.

[0250] 실시예 3: 급성 비동맥전방허혈성시신경병증(NAION)을 앓는 환자들에의 유리체내 주사에 의하여 전달된 QPI-1007의 임상 II상의 중심축 무작위화, 이중 맹검, 위약-대조군 시험(A Phase II pivotal randomized, double masked, Sham-controlled trial of QPI 1007 Delivered by a Intravitreal Injections to Patients with Acute Non Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy(NAION))

[0251] 시험 디자인:

[0252] 이는 이중맹검의, 무작위화된, 위약-대조 효능 및 안전성 시험이다. 상기 시험은 급성 NAION을 앓는 240개체 이상의 환자들이 등록될 것이다. 환자들은 1 : 1 : 1의 비율로 3개의 그룹들 중의 하나에 무작위화될 것이다. 2 그룹들은 QPI-1007로 치료를 받을 것이고, 그리고 제3의 그룹은 위약 주사를 수령할 것이다.

[0253] 치료군들 중의 하나로 무작위화된 환자들은 월간으로 시험 눈 내에 무작위의 날에 그리고 시험 1월차, 2월차, 3월차, 4월차 및 5월차에 2.4mg 또는 6.0mg 중의 하나의 QPI-1007의 유리체내 주사들을 수령하게 될 것이다. 대상체들은 기저선(0일차) 최고 교정 시력(20/64 초과(>20/64) 및 20/64 미만(<20/64)) 및 국가 별로 계층화될 것이다. 위약-대조 아암(sham-control arm)으로 무작위화된 환자들은 시험 눈 내에 무작위의 날에 그리고 시험 1월차, 2월차, 3월차, 4월차 및 5월차에 위약-주사를 수령하게 될 것이다. 환자들, 기술자들 및 조사자들은 아암 치료(treatment arm)에 대하여 마스크를 착용하게 될 것이다. 단지 주사를 놓는 의사 만이 마스크를 착용하지 않을 것이나, 그러나 이들은 주사-직후 환자 평가 이외의 환자 평가들에는 참여하지 않을 것이다.

[0254] 환자들은 12월차에서의 최종의 추가 방문과 함께 6개월 간 월간으로 추적될 것이다. 시험 절차들은 하기의 사건표(Events Table)에 나열되어 있다.

[0255] 포함 기준(Inclusion Criteria):

[0256] 환자들은 하기의 포함 기준에 만족하여야 한다:

[0257] 1. QPI-1007으로의 계획된 투약 이전 28일 이내에 발병 증후군을 앓는 비-동맥성 AION(NAION)의 양성 진단. 상기 NAION 진단은 하기의 것들 모두를 요구한다: 유두 부종, -3.0데시벨 보다 나쁜 매트릭스시야검사법에 대한 평균편차와 일치하는 시험 눈에서의 시각 결함, 상대적구심성동공장애(만일 상기 시험 눈이 발병된 첫 번째 눈인 경우)

[0258] 2. 시험 눈에서의 최고 교정 시력 점수는 20/20 보다 나쁘거나 또는 그와 동등하고 그리고 ETDRS 차트로

측정된, 20/400의 스넬른 등가(20/400 Snellen equivalents) 보다 낮거나 또는 그와 동등함

- [0259] 3. 검색 시 50세 또는 그 이상의 연령
- [0260] 4. 투명한 시각적 매체 양호한 안저 검사를 허용하는 적절한 동공 팽창을 수행할 수 있음.
- [0261] 5. 기록된 정보 동의를 제공할 수 있음.
- [0262] 6. 시험 절차들을 의도하고 그리고 시험절차들 및 추가 방문들을 포함하여 방문 스케줄들을 충족함.
- [0263] 7. 여성 환자들은 반드시: (1) 폐경-후(post-menopausal)이거나, (2) 외과적으로 불임이거나(surgically sterile) 또는 (3) QPI-1007의 투여 이전 48시간 이내에서의 음성의 임신 시험과 함께 시험 6월차 방문때까지 지속할 수 있는 유효한 피임의 수단들을 사용하여야 한다. 아이 임신이 가능한 여성 파트너를 동반하는 남성 환자들은 시험 6월차 방문때까지 지속할 수 있는 유효한 피임의 수단들을 사용하는 것에 동의하여야 한다. 주의: 본 시험의 목적을 위하여는, 폐경-후는 적어도 1년 동안의 월경의 부재 및 20IU/ℓ 초과 혈청 난포자극 호르몬 수준(serum FSH level)으로 정의된다. 조사자들은 혈청 난포자극호르몬 수준이 폐경-후 상태를 입증하는 데 요구되는 지의 여부를 결정할 수 있다. 여성은 그녀가 QPI-1007의 투여의 적어도 6개월 이전에 양측의 난관 결찰(tubal ligation), 양측의 난소적출(oophorectomy) 또는 완전 자궁적출(hysterectomy)을 받은 경우 외과적으로 불임인 것으로 고려된다. 유효한 피임 수단들에는 하기의 것들 중의 하나의 사용이 포함된다: QPI-1007의 투여의 적어도 3개월 동안의 안정한 용량의 호르몬 피임약(경구, 이식(implant), 경피 패치(transdermal patch) 또는 주사), 장벽(barrier)(살정자제(transdermal patch) 수반 콘돔(condom), 살정자제 수반 격막(diaphragm)), 자궁 내 장치(IUD) 또는 QPI-1007의 투여의 적어도 6개월 이전에 정관절제수술(vasectomized)을 받은 남성 환자/파트너.
- [0264] 시험 제품, 용량 및 투여의 모드
- [0265] QPI-1007은 카스파제 2 mRNA를 표적하는 이중-가닥(19-염기쌍)의, 화학적으로 변성된, 합성 siRNA이고, 그리고 카스파제 2의 발현을 일시적으로 억제하도록 디자인되었다. QPI-1007은 2ml 유리바이알 내에 유리체내 주사용의 멸균용액으로 공급될 것이다. 상기 약물 제품은 적절한 용적의 희석제로 목표 농도로 희석될 것이다. QPI-1007은 유리체내 주사로 투여될 것이다. 모든 유리체내 주사들은 동일 용적의 주사(100μℓ)가 될 수 있다. 본 시험에서는 다른 참조 요법이 투여되지 않는다.
- [0266] 치료의 지속기간 및 추가 기간
- [0267] 환자들은 NAION 증후군의 발병으로부터 28일 이내에 최초의 QPI-1007 주사를 수령하여야 한다. 두 눈 모두 NAION을 앓고 그리고 시험 등록에 적절한 경우, 더 나쁜 시력을 갖는 눈이 시험 눈으로서 선택될 수 있다. 두 눈 모두 동일한 시력을 갖는 경우, 환자에 의해 선택되고 그리고 조사자가 동의한 눈이 시험 눈으로 할당될 것이다.
- [0268] 검색 시, 환자들에 대하여 최고 교정 시력 평가, 시야 평가, 안압 검사, 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사, 안저 사진촬영 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 광 간섭성 단층촬영을 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행될 것이다.
- [0269] QPI-1007의 유리체내 주사에 앞서, 환자들에 대하여 하기 표의 사건들에서 상술된 바와 같이 최고 교정 시력 평가 및 안압 검사(두 눈 모두) 및 종합적 전역 및 후역 검안(eye exam)이 수행될 것이다. 상기 유리체내 주사 직후, 환자들의 주사된 눈은 시각신경유두 관류에 대하여 검사를 받을 것이다. 유리체내 주사 후 30분 이내에, 상기 환자들의 시험 눈은 안압계로 검사를 받아 안압을 그리고 세극등/검안경 검사로 시신경 관류의 상태를 결정하고 그리고 임의의 망막 출혈 또는 눈물을 확인하게 될 것이다. 환자들은 사건들의 스케줄 마다 유리체내 주사 4시간까지 임상에서 모니터링될 것이다.
- [0270] 시험 7일차 및 시험 1월차, 2월차, 3월차, 4월차, 6월차 및 12월차에서, 환자들에 대하여 최고 교정 시력 평가, 안압 검사, 전역의 세극등 검사 및 후역의 세극등/검안경 검사를 포함하여 안과 평가(두 눈 모두)가 수행될 것이다. 게다가, 시험 0일차 및 시험 3월차, 6월차 및 12월차에서, 환자들에 대하여 안저 사진촬영, 색각 테스트(color vision testing), 대조 민감도 테스트(contrast sensitivity testing) 및 황반의 그리고 주위 망막신경 섬유층의 스펙트럼 영역-광 간섭성 단층촬영(SD-OCT)을 수행할 것이다. 시험 0일차 및 시험 6월차 및 12월차에서, 환자들은 시야 평가를 수행하게 될 것이다.
- [0271] 스펙트럼 영역-광 간섭성 단층촬영 및 시야 평가들은 평가를 위하여 중앙 관독 센터(central reading center)로

보내지게 될 것이다.

[0272] 활력 징후들, 임상 실험 시험, 신체 검사 및 부작용 보고들의 수집 및 병용 의약의 검토를 포함하나 이들로 제한되지 않는 평가들을 검토하여 상기 시험 동안 지속적으로 환자의 안정성이 모니터링 될 것이다.

표 5

[0273]

주/월	검색	0 일차	7 일차	1 월차	2 월차	3 월차	4 월차	5 월차	6 월차	12 월차
방문	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
정보 동의 서명	×									
인구통계	×									
의료/안과 이력	×	×								
신체 검사	×									
활력 징후들 및 체중	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
임상 실험	×								×	×
임신 테스트	×		×	×	×	×	×	×	×	×
심전도 검사(EKG)	×								×	×
최고 교정 시력(ETDRS)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
상대적구심성동공장애(RAPD)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
색각	×	×				×			×	×
대조 민감도	×	×				×			×	×
시야(매트릭스시야검사)	×	×							×	×
세극등 검사(전역)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
안내압	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
후역 평가	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
안저 촬영		×				×			×	×
스펙트럼 영역-광 간섭성 단층 촬영		×				×			×	×
유리체내 2.4 또는 6.0 또는 위약 주사		×		×	×	×	×	×		
주사-이후 후역 평가		×		×	×	×	×	×		
주사-이후 안내압		×		×	×	×	×	×		
병용 의약	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
부작용 보고들		×	×	×	×	×	×	×	×	×

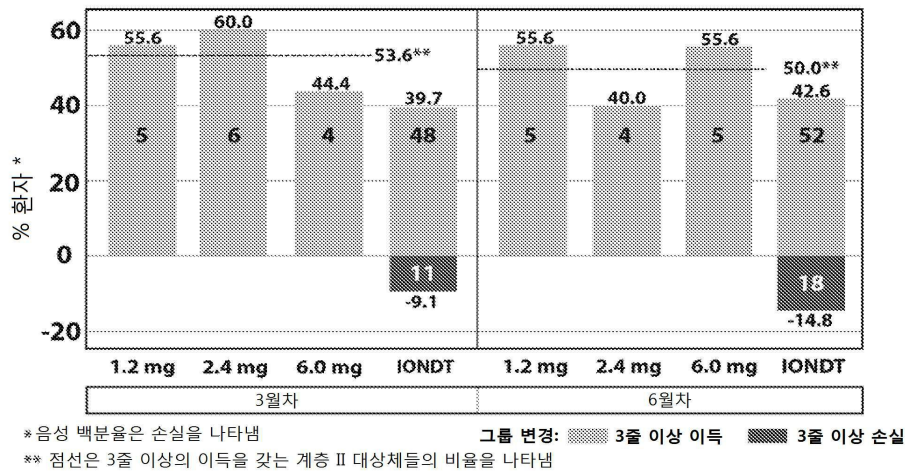
[0274] 결과들: 이 시험에서 수득된 결과들에 따르면, QPI-1007의 다회의 월간 유리체내 주사들이 급성 NAION을 앓는 대상체들에서 잘 견디어졌다. QPI-1007의 다회의 월간 유리체내 주사들로 치료된 환자들은 유사한 초기 질환 중증도를 앓는 미치료된 NAION 환자들에 대한 간행된 이력 데이터에 비하여 추가의 시력의 손실로부터 보호되었다.

[0275] 비록 상기 실시예들이 본 발명의 구체예들을 실행하는 특정한 방법들로 설명되었으나, 실제로 당해 기술분야에서 숙련된 자들에게는 본 출원에서는 명백하게 나타내지 않은 본 발명의 구체예들을 실행하는 다른 방법들을 인식할 수 있을 것이다. 본 상세한 설명은 본 발명의 원리들의 예시로서 고려되어야 하고, 그리고 설명된 구체예들로 본 발명을 한정하는 것으로 의도되는 것이 아님은 이해되어야 한다.

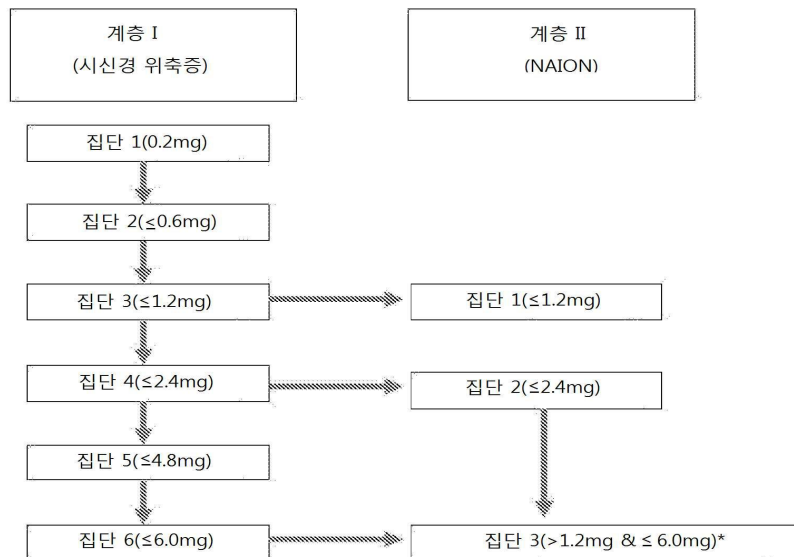
[0276] 당해 기술분야에서 숙련된 자들에게는 통상적인 실험 이상을 사용하지 않고, 본 출원에서 기술된 본 발명의 특정의 구체예들의 등가물들을 인식하거나 또는 인지할 수 있을 것이다. 이러한 등가물들은 하기의 특허청구범위들에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

<110> Quark Pharmaceuticals, Inc.

ERLICH, Shai

THOMPSON, James D.

OZDEN, Rabia

<120> METHODS FOR TREATING EYE DISORDERS

<130> 243/PCT1

<160> 8

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 1
 gccagaaugu ggaacuccu 19
 <210> 2
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial
 <220><223> Chemically synthesized
 <400> 2
 aggaguucca cauucuggc 19
 <210> 3
 <211> 4242
 <212> RNA
 <213> Homo_sapiens
 <300><308> NM_032982
 <309> 2012-12-23
 <313> (1)..(4242)
 <400> 3
 cuuuugucug uccgccgagc accccacuuc accccauugg accgcgcggc cgccgcuaga 60
 gcucugcgcc ugcgcacgca ccgggccggg gacugggugg ccuggugugu gggcgcgga 120
 gggcgcgaggc gcaggcgagc ugugcguccg cgucugaggg gagggauug ggggaagcga 180
 cggccccgg uuuguuuggg cugugggcgg ugcgcagcgg agagcccggg aaaagcggga 240
 aauggcggcg ccgagcgagg ggucuuuguc caccuuccag cacaaggagc ugauggccgc 300
 ugacagggga cgcaggauau ugaggagugug uggcaugcau ccucaucauc aggaaacucu 360
 aaaaaagaac cgaguggugc uagccaaaca gcuguuguug agcgaaugu uagaacauca 420
 ucuggagaag gacaucauca ccuuggaaaau gaggagcuc auccaggcca aagugggcag 480
 uuucagccag aauguggaac uccucaacu gcugccuag aggggucgcc aagcuuuuga 540
 ugccuucugu gaagcacuga gggagaccaa gcaaggccac cuggaggaua uguugcucac 600
 caccuuucu gggcuucagc auguacucc accguagagc ugugacuac acuugagucu 660

cccuuuuccg gugugugagu ccuguccccu uuacaagaag cuccgccugu cgacagauac 720
 uguggaacac ucccuagaca auaaagaugg uccugucugc cuucagguga agccuugcac 780

 uccugaauuu uaucaaacac acuuccagcu ggcauuuagg uugcagucuc ggccucgugg 840
 ccuagcacug guguugagca augugcacuu cacuggagag aaagaacugg aauuucgcuc 900
 uggaggggau guggaccaca guacucuagu caccucuuc aagcuuuugg gcuaugacgu 960
 ccauguucua ugugaccaga cugcacagga aaugcaagag aaacugcaga auuuugcaca 1020
 guuaccugca caccgaguca cggacuccug caucguggca cuccucucgc auggugugga 1080
 gggcgccauc uauggugugg augggaaacu gcuccagcuc caagagguuu uucagcucuu 1140
 ugacaacgcc aacugcccaa gccuacagaa caaaccaaaa auguucuua uccaggccug 1200

 ccguggagau gagacugauc gugggguuga ccaacaagau ggaaagaacc acgcaggauc 1260
 cccugggugc gaggagagug augccgguua agaaaaguug ccgaagauga gacugcccac 1320
 gcgcucagac augauaugcg gcuaugccug ccucaaaggg acugccgcca ugcggaacac 1380
 caaacgaggu uccugguaca ucgaggcucu ugcucaagug uuuucugagc gggcuuguga 1440
 uaugcacgug gccgacaugc ugguuaaggu gaacgcacuu aucaaggau ggggaagguua 1500
 ugcuccuggc acagaauucc accggugcaa ggagaugucu gaauacugca gcacucugug 1560
 ccgccaccuc uaccguuucc caggacacc ucccacauga ugucaccucc ccaucaucca 1620

 cgccaagugg aagccacugg accacaggag gugugauaga gccuuugauc uucaggaugc 1680
 acgguuucug uucugcccc ucagggauug gggaauucc cagacuuguu uccugugccc 1740
 aucaucucug ccuuugagug ugaggacucca ggccagcucc uuuucuguga agcccuuugc 1800
 cuguagagcc agccuugguu ggaccuauug ccaggaauug uucagcugca guugaagagc 1860
 cugacaagug aaguuguaaa cacagugugg uuauggggag agggcauua aauuccccau 1920
 auuuguguuc aguuccagcu uuuguagaug gcacuuuagu gauugcuuu auuacauuag 1980
 uuaagaugc ugagagacca ucuccuaucu uuuaauucau ucauauccuc cgccuuuuu 2040

 guccuagagu gagauuugg aaggugucca aauuuauug agacauuauc uuuuggcucu 2100
 gaagaagcaa acaugacuag agacgaccu ugcugcagug uccagaagcg gccugugcgu 2160
 ucccuucagu acugcagcg caccagugg aaggacacuc uggcucguu ugggcucaag 2220
 gcaccgcagc cugucagcca acauugccu gcauuuguac cuuauugauc uuugccaug 2280
 gaagucuaa agaucuuucg uugguuguuu cucugagcu uguuacugaa augagccucg 2340
 uggggagcau cagagaaggc caggagaau gguguguuuc ccuagacucu guaaccaccu 2400

cucugucuuu uuccuuccug agaaacgucc aucucucucc cuuacuauc ccacuuuau 2460

ucaaaucaacc ugcacuucau aucuagauuu cuagaaaagc uuccuagcuu aucucccugc 2520

uucauaucuc ucccuucuuu accuucuuu cauccuguug gcugcugcca ccaaauucgu 2580

cuagaaucuu gcuuuacagg aucauguaaa ugcucuaaga uguaauguag uucuuuguuc 2640

cugcuuuuc uucaguuu aaacucuccu uugauuuuu guggcuuuu uucagugcc 2700

auacauguua uuguuuucaa ccuagaaacc uuuaucuccug cuuauucugaa acuucccaac 2760

uucccuguc uuaagacuu uuuuuuuuu uuuuuuuuu uuugagacag agucucguc 2820

ugucgcccag gcuggagggc aguggcacga ucucagcuca cugcaagcuc caacucccg 2880

guucacgcca uucuccugcc ucagccuucc aaguagcugg gacuacaggu gcccgccacc 2940

gugcccgccu auuuuuuuu uauuuuuuagu agagacaggg uuucaccaug uuagccggga 3000

uggucuuuau cuccugaccu caugauccac ccaccucagc cucccaaagu guugggauua 3060

caggcgugag ccacugcgcc cgggcaagac cuuuuuuuu aaaaaaaaa aaaaaacu 3120

ccauucuuu uuccuccagu cuguucucac auaacagagu aguuuugguu uuuauuuuu 3180

uuugguuguu ugcuguuuu uguuuuuuua ggugaguuc cacauguuu cucagacugg 3240

ucucgaacuc cuggccucaa gccaucuucc cggcucagcc ucucuuuag cugggcuuac 3300

aggcaugagc caccacaccu ggccaggauu ugguuguuuu auauuuuauc ugaucacccc 3360

ccugcuuaga acccuucugc uuucuuuuu ccucuuuuu aaauuuuauc ucuuacccu 3420

gguuuauag aacugguuuc ugccuuccc uugaaccuca uuuuuuugug auuuuugcu 3480

aagcuccagc ccgagugguc uccucucagc uucuuuuuu gucucuuuc cugccuuuu 3540

ccugggcuu cucagcuc cccccacc acucuuuagc cagguggugu ccuucuccu 3600

caagucuga caauuccgg gcccuuagc ccugagcag ucuacuucug ugucugucac 3660

cacaucuugu cuuuucccu cauugcauu auugcaguu auauuuuagc uacuuuuacu 3720

uguuauuuu ugucucccu accaggcugu aaauaggggc agaaaccuug uuuguuuuu 3780

ucaccauau guaccaagug cuuggcacau agugggcuu cauuaauuug uuguugaaua 3840

aaagaggga gaaggcaagc caaccuagc uacaauccu cccuuuugau aaauuuuccu 3900

uuugacaaua uacacggaau auuuuuuua cuuuuuuuu ccauguguuu ugcuuuuau 3960

cacuggaau uuuagcuccu ugaagacaua ucauguguga gauaacuucc uucacauc 4020

ccaugguccc uagcaaaaug cuaggccgu aguuuagca ggcucuaau auuuuuuuu 4080

ugggugguuu gugagccuug cugccaaguc cugccuuug gucgacauag uauugaagua 4140

uuugagagag agaaccuuuc cacucccacu gccaggauuu uguauugcca ucgggugcca 4200
aaauaaugcu cauuuuuuuu acugaaaaaa aaaaaaaaaa aa 4242
<210> 4
<211> 4057
<212> RNA
<213> Homo_sapiens
<300><308> NM_001224.4
<309> 2012-12-23
<313> (1)..(4057)
<400> 4
agaggaagag aacgauuuaa ggagcgaaua cuacugguua acuaauggaa gaaaucugcu 60
gcaccacugg auauugggag uguguggcau gcaucccau caucaggaaa cucuaaaaaa 120
gaaccgagug gugcuagcca aacagcuguu guugagcgaa uuguuagaac aucuucugga 180
gaaggacauc aucaccuugg aaaugaggga gcucauccag gccaaagugg gcaguuucag 240
ccagaaugug gaacuccuca acuugcugcc uaagagggggu cccaagcuu uugaugccuu 300
cugugaagca cugagggaga ccaagcaagg ccaccuggag gauauguugc ucaccacccu 360
uucuggggcuu cagcauguac ucccaccguu gagcugugac uacgacuuga gucuccuuu 420
uccggugugu gaguccuguc ccuuuacaa gaagcuccgc cugucgacag auacugugga 480
acacuccua gacaauaaag augguccugu cugccuucag gugaagccuu gcacuccuga 540
auuuuaucaa acacacuucc agcuggcaua uagguugcag ucucggccuc guggccuagc 600
acugguuguu agcaauguc acuucacugg agagaaagaa cuggaaauuc gcucuggagg 660
ggauguggac cacaguacuc uagucacccu cuucaagcuu uugggcuaug acguccaugu 720
ucuauugac cagacugcac aggaaaugca agagaaacug cagaauuuug cacaguuacc 780
ugcacaccga gucacggacu ccugcaucgu ggcacuccuc ucgcauggug uggagggcgc 840
caucuauugu guggauggga aacugcucca gcuccaagag guuuuucagc ucuuugacaa 900
cgccaacugc ccaagccuac agaacaaacc aaaaauguuc uucauccagg ccugccgugg 960
aggugcuauu ggaucuuug ggcaccuccu ucuguucacu gcugccaccg ccucucuugc 1020
ucuauagac ugaucguggg guugaccaac aagauggaaa gaaccacga ggaucuccug 1080
ggugcgagga gagugaugcc gguaaagaaa aguugccgaa gaugagacug cccacgcgc 1140
cagacaugau augcggcuau gccugccuca aagggacugc cgccaucggg aacaccaaac 1200
gagguuccug guacaucgag gcucuugcuc aaguguuuuc ugagcgggcu ugugauaugc 1260
acguggccga caugcugguu aaggugaacg cacuuaucaa ggaucgggaa gguuauugc 1320

cuggcacaga auuccaccgg ugcaaggaga ugucugaaua cugcagcacu cugugccgcc 1380
accucuaccu guucccagga caccuccca caugauguca ccucccauc auccacgcca 1440

aguggaagcc acuggaccac aggaggugug auagagccuu ugaucuucag gaugcacggu 1500
uucuguucug ccccccaggg gaugugggaa ucucccagac uuguuuccug ugcccacau 1560
cucugccuuu gaguguggga cuccaggcca gcuccuuuuc ugugaagccc uuugccugua 1620
gagccagccu ugguuggacc uauugccagg aauguuucag cugcaguuga agagccugac 1680
aagugaaguu guaaacacag ugugguuau gggagagggc auauaaauc cccauuuug 1740
uguucaguuc cagcuuuuuu agauggcacu uuagugauug cuuuuuuac auuaguuag 1800
augucugaga gaccaucucc uaucuuuuau uucauucua uccuccgcc uuuuuguccu 1860

agagugagag uuuggaaggu guccaaaauu aauguagaca uuauuuuug gcucugaaga 1920
agcaaacau acuagagacg caccuugcug caguguccag aagcggccug ugcguuccu 1980
ucaguacugc agcgccacc aguggaagga cacucuuggc ucguuugggc ucaaggcacc 2040
gcagccuguc agccaacauu gccuugcauu uguaccuuau ugaucuugc ccauggaagu 2100
cucaaagauc uuucguuggu uguuucucug agcuuuguaa cugaaaugag ccucgugggg 2160
agcaucagag aaggccagga agaauuggu guuucccuag acucuguaac caccucucug 2220
ucuuuuuccu uccugagaaa cguccaucuc ucucccuuac uauuccacu uucauucuu 2280

caaccugcac uucauauca gauuucuaga aaagcuuccu agcuuauuc ccugcuuau 2340
aucucuccu uuuuuaccu cauuuaucc uguuggcugc ugccaccaa ucugucuaga 2400
auccugcuu acaggaucuu guaaaugcuc aaagauguaa uguaguucuu uguuccugcu 2460
uucucuuaa guauuaacu cuccuugau auuauuggc uuuuuuua gugccauaca 2520
uguuauuguu uucaaccuag aaaccuuuau ccugcuuau cugaaacuuc ccaacuucc 2580
uguucuuuaa gacuuuuuu uuuuuuuuu uuuuuuuuga gacagagucu cgcucugucg 2640
cccaggcugg agggcagugg cagcaucua gcucacugca agcucaacu cccggguuca 2700

cgccauucuc cugccucagc cuccaagua gcugggacua caggugcccg ccaccugcc 2760
cggcuauuu uuuuguauu uuaguagaga caggguuua ccauguuagc cgggaugguc 2820
uugaucuccu gaccucauga uccaccacc ucagccucc aaaguguugg gauuacaggc 2880
gugagccacu gcgcccggg aagaccuuu uuuuuuuuu aaaaaaaaa aacuuccauu 2940
cuuucuccu ccagucuguu cucacuaac agaguaguu ugguuuuuu uuuuuuuugg 3000
uuuuuugcug uuuuuuguu uuuuagguga guucucacua uguuucucag acuggucucg 3060

aacuccuggc cucaagccau cuucccgccu cagccucuca aaucugugg cuuacaggca 3120

 ugagccacca caccuggccca ggauuugguu guuuuuuuuu aaucugauc accccccugc 3180
 uuagaacccu ucugcuuuu auuaccccuc auuuuuuuuu uaaacucuc accuugguuu 3240
 augagaacug guucuuugcu ucccuugaa ccucauuuuu uggugauuuc uugcuaagcu 3300
 ccagcccag uggucuccuc ucagcuucua auuuuugcu cuuuccugcc cuuuuccug 3360
 gccuucucag cucuccacc ccaccacuc ucagucaggu gguguccuuc uuccucaagu 3420
 cuugacauuu cccgggccc ucaguccug agcagucuc uucuguguc gucaccacau 3480
 cuugucuuuu ccccuauug cauuuuuugc aguuuuuuu uaugcuacu uuacuuguuc 3540

 auuucuguc cccuaccag gcuguuuuu agggcagaaa ccuuguuuu uuuuuucc 3600
 aucauguacc aagugcuugg cacauagug gccuucuuu aauguuuuu gaauuuuaga 3660
 gggaagaagg caagccaacc uuagcuaca uccuaccuu ugauuuuuu uccuuuuuga 3720
 caauauacac ggauuuuuu uuguacuuu uuuuuucca uguuuugcu uuauccacug 3780
 gcauuuuuag cuccuugaag acauaucaug ugugagauu cuuccuucac aucuccaug 3840
 gucccuagca aaauugcagg ccuguaguag ucaaggugcu caauuuuuu uuguuugggu 3900
 gguuugugag ccuugcugc aaguccugc uuugggucg cauaguauug aaguuuuuga 3960

 gagagagaac cuuuccacuc ccacugccag guuuuuuuu ugccaucggg ugccauuuu 4020
 augcucauu uuauuacuga aaaaaaaaa aaaaaaa 4057

 <210> 5
 <211> 4024
 <212> RNA
 <213> Homo_sapiens
 <300><308> NM_032983.3
 <309> 2012-12-23
 <313> (1)..(4024)
 <400> 5

 cuuuugucug uccgccgagc accccacuuc accccauugg accgcgcgc gccgcuaga 60
 gcucugcgc ugcgcacgca ccgggccggg gacugggugg ccuggugugu gggcgcgcca 120
 gggcgcgagg gcaggcgag ugugcguccg cgucugaggg gagggauug ggggaagcga 180

 cggccccgg uuuguuuggg cuugggcggg ugcgcagcgg agagcccgga aaaagcgga 240
 aauggcgcg ccgagcgcg ggucuuuggc caccuuccag cacaaggagc ugauggcgc 300
 ugacaggga cgaggauu ugggagugug uggaugcau ccucaucau aggaacucuc 360

aaaaaagaac cgaguggugc uagccaaaca gcuguuguug agcgaaugu uagaacaucau	420
ucuggagaag gacaucauca ccuuggaaau gagggagcuc auccaggcca aagugggcag	480
uuucagccag aauguggaac uccucaacuu gcugccuaag aggggucccc aagcuuuuga	540
ugccuucugu gaagccuugc acuccugaau uuuaucaaac acacuuccag cuggcauaua	600
gguugcaguc ucggccucgu ggccuagcac ugguguugag caaugugcac uucacuggag	660
agaaagaacu ggaauuucgc ucuggagggg auguggacca caguacucua gucaccucuc	720
ucaagcuuuu gggcuauagc guccauguuc uaugugacca gacugcacag gaaaugcaag	780
agaaacugca gaauuuugca caguuaaccug cacaccgagu cacggacucc ugcaucgugg	840
cacuccucuc gcauggugug gagggcgcca ucuauaggugu ggaugggaaa cugcuccagc	900
uccaagaggu uuucagcuc uuugacaacg ccaacugccc aagccuacag aacaaccaa	960
aaauguucuu cauccaggcc ugccguggag augagacuga ucgugggguu gaccaacaag	1020
auggaaagaa ccacgcagga uccccugggu gcgaggagag ugaugccggu aaagaaaagu	1080
ugccgaagau gagacugccc acgcgcucag acaugauaug cggcuaugcc ugccucaaag	1140
ggacugccgc caugcggaac accaaacgag guuccuggua caucgaggcu cuugcucaag	1200
uguuuucuga gcgggcuugu gauaugcacg ugcccgacau gcugguuaag gugaacgcac	1260
uuaucaagga ucgggaaggu uaugcuccug gcacagaauu ccaccggugc aaggagaugu	1320
cugaauacug cagcacucug ugccgccacc ucuaccuguu cccaggacac ccuccacau	1380
gaugucaccu ccccaucauc cagccaagu ggaagccacu ggaccacagg aggugugaua	1440
gagccuuuga ucuucaggau gcacgguuuc uguucugccc ccucagggau gugggaaucu	1500
cccagacuug uuuccuguc ccaucaucuc ugccuuugag ugugggacuc caggccagcu	1560
ccuuuucugu gaagccuuu gccuguagag ccagccuugg uuggaccuau ugccaggaau	1620
guuucagcug caguugaaga gccugacaag ugaaguugua aacacagugu gguuaugggg	1680
agagggaaua uaaaaucccc auuuuugugu ucaguuccag cuuuuguaga uggcacuuua	1740
gugauugcuu uuauuacauu aguuuagaug ucugagagac caucuccuau cuuuuuuuuc	1800
auucauaucc uccgcccuuu uuguccuaga gugagaguuu ggaagguguc caaaauuaau	1860
guagacauua uuuuuuggcu cugaagaagc aaacaugacu agagacgcac cuugcugcag	1920
guccagaag cggccuguc gucccuuca guacugcagc gccaccagu ggaaggacac	1980
ucuuggcucg uuugggcuca aggcaccgca gccugucagc caacauugcc uugcauuugu	2040
accuuauuga uuuuugccca uggaagucuc aaagaucuuu cguugguugu uucucugagc	2100
uuuguuacug aaaugagccu cguggggagc aucagagaag gccaggaaga augguguguu	2160
ucccuagacu cuguuaccac cucucugucu uuuccuucc ugagaaacgu ccaucucucu	2220

cccuuacuau ucccacuuuc auucaaucaa ccugcacuuc auaucuagau uucuagaaaa 2280

 gcuuccuagc uuaucucccu gcuucauau ucucccuucu uuaccuucan uucauccugu 2340
 uggcugcugc caccaaaucu gucuagaau cugcuuuaca ggaucaugua aaugcucaaa 2400
 gauguaaangu aguucuuugu uccugcuuuc ucuuucagua uaaaacucuc cuuugauuuu 2460
 auguggcuuu uauuucagug ccuaucaugu uauuguuuuc aaccuagaaa cccuuauccc 2520
 ugcuuuacug aaacuuccca acuucccugu ucuuuuagac uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu 2580
 uuuuugagac agagucucgc ucugucgccc aggcugggagg gcaguggcac gaucucagcu 2640
 cacugcaagc uccaacuccc ggguucacgc cauucuccug ccucagccuu ccaaguagcu 2700

 gggacuacag gugccccca ccgugccccg cuaauuuuuu uguauuuuuu guagagacag 2760
 gguuucacca uguuagccgg gaugguuug aucuccugac cucaugaucc acccaccuca 2820
 gccucccaaa gugugggau uacaggcgug agccacugcg cccgggcaag accuuuuuuu 2880
 aaaaaaaaa aaaaaaaac uuccauucuu ucuuccucca gucuguucuc acauaacaga 2940
 guaguuuugg uuuuuuuuuu uuuuugguug uuugcuguuu uuuguuuuuu aaggugaguu 3000
 cucacuangu uucucagacu ggucucgaac uccuggccuc aagccauuu cccgccucag 3060
 ccucucaaa agcugggcuu acaggcauga gccaccacac cuggccagga uuugguuguu 3120

 uaaaauaaaa ucugaucacc cccugcuua gaacccuucu gcuuucuuu accccucauu 3180
 uaaaauaaua acucucacc uugguuuuug agaacugguu cuugccuucc ccuugaaccu 3240
 cauuuuuugg ugauuucug cuaagucca gcccgagugg ucuccucua gcuucuaauu 3300
 uugugcucu uccugcccuu uuccugggcc uucucagcuc uccacccca ccacucuuga 3360
 cucagguggu guccuucuc cucaagucuu gacaauucc ggccccuua guccugagc 3420
 agucucucuc ugugucuguc accacauuu gucuuuucc cucauugcau uuauugcagu 3480
 uuauauauau gcuacuuuuu cuuguucauu ucugucucc cuaccaggu guaaaugagg 3540

 gcagaaaccu uguuuuuuu auucaccauc auguaccaag ugcuggcac auagugggcc 3600
 uucauuuuu guuuuugaa uaaaagaggg aagaaggcaa gccaccuua gcuacaucc 3660
 uaccuuuuga uaaaauuguc cuuuugacaa uauacacgga uuauuuuug uacuuuguuu 3720
 uucaugugu uuugcuuuu uccacuggca uuuuuagcuc cuugaagaca uaucaugugu 3780
 gagauaacuu ccuacauuc ucccaugguc ccuagcaaaa ugcuaaggccu guaguagca 3840
 aggugcucaa uaaaauuuug uuuggguggu uuugagccu ugcugccaag uccugccuuu 3900
 ggugcgacau aguauggaag uauuugagag agagaaccuu uccacucca cugccaggau 3960


```

uuuguauugc caucgggugc caauuaaauug cucauauuuu uuacugaaaa aaaaaaaaaa 4020
aaaa 4024
<210> 6
<211> 452
<212> PRT
<213> Homo_sapiens
<300><308> NP_116764.2
<309> 2012-12-23
<313> (1)..(452)
<400> 6
Met Ala Ala Pro Ser Ala Gly Ser Trp Ser Thr Phe Gln His Lys Glu
1 5 10 15
Leu Met Ala Ala Asp Arg Gly Arg Arg Ile Leu Gly Val Cys Gly Met
20 25 30
His Pro His His Gln Glu Thr Leu Lys Lys Asn Arg Val Val Leu Ala
35 40 45
Lys Gln Leu Leu Leu Ser Glu Leu Leu Glu His Leu Leu Glu Lys Asp
50 55 60
Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Glu Leu Ile Gln Ala Lys Val Gly Ser
65 70 75 80
Phe Ser Gln Asn Val Glu Leu Leu Asn Leu Leu Pro Lys Arg Gly Pro
85 90 95
Gln Ala Phe Asp Ala Phe Cys Glu Ala Leu Arg Glu Thr Lys Gln Gly
100 105 110
His Leu Glu Asp Met Leu Leu Thr Thr Leu Ser Gly Leu Gln His Val
115 120 125
Leu Pro Pro Leu Ser Cys Asp Tyr Asp Leu Ser Leu Pro Phe Pro Val
130 135 140
Cys Glu Ser Cys Pro Leu Tyr Lys Lys Leu Arg Leu Ser Thr Asp Thr
145 150 155 160
Val Glu His Ser Leu Asp Asn Lys Asp Gly Pro Val Cys Leu Gln Val
165 170 175

```

Lys Pro Cys Thr Pro Glu Phe Tyr Gln Thr His Phe Gln Leu Ala Tyr
 180 185 190
 Arg Leu Gln Ser Arg Pro Arg Gly Leu Ala Leu Val Leu Ser Asn Val
 195 200 205
 His Phe Thr Gly Glu Lys Glu Leu Glu Phe Arg Ser Gly Gly Asp Val
 210 215 220

 Asp His Ser Thr Leu Val Thr Leu Phe Lys Leu Leu Gly Tyr Asp Val
 225 230 235 240
 His Val Leu Cys Asp Gln Thr Ala Gln Glu Met Gln Glu Lys Leu Gln
 245 250 255
 Asn Phe Ala Gln Leu Pro Ala His Arg Val Thr Asp Ser Cys Ile Val
 260 265 270
 Ala Leu Leu Ser His Gly Val Glu Gly Ala Ile Tyr Gly Val Asp Gly
 275 280 285

 Lys Leu Leu Gln Leu Gln Glu Val Phe Gln Leu Phe Asp Asn Ala Asn
 290 295 300
 Cys Pro Ser Leu Gln Asn Lys Pro Lys Met Phe Phe Ile Gln Ala Cys
 305 310 315 320
 Arg Gly Asp Glu Thr Asp Arg Gly Val Asp Gln Gln Asp Gly Lys Asn
 325 330 335
 His Ala Gly Ser Pro Gly Cys Glu Glu Ser Asp Ala Gly Lys Glu Lys
 340 345 350

 Leu Pro Lys Met Arg Leu Pro Thr Arg Ser Asp Met Ile Cys Gly Tyr
 355 360 365
 Ala Cys Leu Lys Gly Thr Ala Ala Met Arg Asn Thr Lys Arg Gly Ser
 370 375 380
 Trp Tyr Ile Glu Ala Leu Ala Gln Val Phe Ser Glu Arg Ala Cys Asp
 385 390 395 400
 Met His Val Ala Asp Met Leu Val Lys Val Asn Ala Leu Ile Lys Asp
 405 410 415

 Arg Glu Gly Tyr Ala Pro Gly Thr Glu Phe His Arg Cys Lys Glu Met

420 425 430
 Ser Glu Tyr Cys Ser Thr Leu Cys Arg His Leu Tyr Leu Phe Pro Gly
 435 440 445
 His Pro Pro Thr
 450
 <210> 7
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Homo_sapiens
 <300><308> NP_001215.1
 <309> 2012-12-23
 <313> (1)..(312)
 <400> 7
 Met His Pro His His Gln Glu Thr Leu Lys Lys Asn Arg Val Val Leu
 1 5 10 15

 Ala Lys Gln Leu Leu Leu Ser Glu Leu Leu Glu His Leu Leu Glu Lys
 20 25 30
 Asp Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Glu Leu Ile Gln Ala Lys Val Gly
 35 40 45
 Ser Phe Ser Gln Asn Val Glu Leu Leu Asn Leu Leu Pro Lys Arg Gly
 50 55 60
 Pro Gln Ala Phe Asp Ala Phe Cys Glu Ala Leu Arg Glu Thr Lys Gln
 65 70 75 80

 Gly His Leu Glu Asp Met Leu Leu Thr Thr Leu Ser Gly Leu Gln His
 85 90 95
 Val Leu Pro Pro Leu Ser Cys Asp Tyr Asp Leu Ser Leu Pro Phe Pro
 100 105 110
 Val Cys Glu Ser Cys Pro Leu Tyr Lys Lys Leu Arg Leu Ser Thr Asp
 115 120 125
 Thr Val Glu His Ser Leu Asp Asn Lys Asp Gly Pro Val Cys Leu Gln
 130 135 140

 Val Lys Pro Cys Thr Pro Glu Phe Tyr Gln Thr His Phe Gln Leu Ala

145 150 155 160
Tyr Arg Leu Gln Ser Arg Pro Arg Gly Leu Ala Leu Val Leu Ser Asn
 165 170 175
Val His Phe Thr Gly Glu Lys Glu Leu Glu Phe Arg Ser Gly Gly Asp
 180 185 190
Val Asp His Ser Thr Leu Val Thr Leu Phe Lys Leu Leu Gly Tyr Asp
 195 200 205

Val His Val Leu Cys Asp Gln Thr Ala Gln Glu Met Gln Glu Lys Leu
 210 215 220
Gln Asn Phe Ala Gln Leu Pro Ala His Arg Val Thr Asp Ser Cys Ile
225 230 235 240
Val Ala Leu Leu Ser His Gly Val Glu Gly Ala Ile Tyr Gly Val Asp
 245 250 255
Gly Lys Leu Leu Gln Leu Gln Glu Val Phe Gln Leu Phe Asp Asn Ala
 260 265 270

Asn Cys Pro Ser Leu Gln Asn Lys Pro Lys Met Phe Phe Ile Gln Ala
 275 280 285
Cys Arg Gly Gly Ala Ile Gly Ser Leu Gly His Leu Leu Leu Phe Thr
 290 295 300
Ala Ala Thr Ala Ser Leu Ala Leu
305 310

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo_sapiens

<300><308> NP_116765.2

<309> 2012-12-23

<313> (1)..(108)

<400> 8

Met Ala Ala Pro Ser Ala Gly Ser Trp Ser Thr Phe Gln His Lys Glu

1 5 10 15

Leu Met Ala Ala Asp Arg Gly Arg Arg Ile Leu Gly Val Cys Gly Met

	20		25		30				
His	Pro	His	His	Gln	Glu	Thr	Leu	Lys	Lys
								Asn	Arg
							Val	Val	Leu
									Ala
	35						40		45
Lys	Gln	Leu	Leu	Leu	Ser	Glu	Leu	Leu	Glu
								His	Leu
								Leu	Glu
									Lys
									Asp
	50						55		60
Ile	Ile	Thr	Leu	Glu	Met	Arg	Glu	Leu	Ile
								Gln	Ala
								Lys	Val
								Gly	Ser
65				70				75	
									80
Phe	Ser	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Leu	Asn	Leu
								Leu	Pro
								Lys	Arg
								Gly	Pro
				85				90	
									95
Gln	Ala	Phe	Asp	Ala	Phe	Cys	Glu	Ala	Leu
									His
									Ser
	100							105	