(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0057802
(43) 공개일자 2020년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/08 (2019.01) *A61K 38/10* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/08 (2019.01)
A61K 38/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014227(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년12월13일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2014-7019192
원출원일자(국제) 2012년12월13일
심사청구일자 2017년11월14일
(85) 번역문제출일자 2020년05월18일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/057259
(87) 국제공개번호 WO 2013/088382
국제공개일자 2013년06월20일
(30) 우선권주장
61/570,264 2011년12월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
노노 인코포레이티드
캐나다 엠5브이 1이7, 온타리오, 토론토, 479에이 웰링턴가 웨스트
(72) 발명자
티미안스키, 마이클
캐나다 온타리오 엠4엔 1에이치6 토론토 돌리시 애비뉴 175
(74) 대리인
특허법인 남앤남

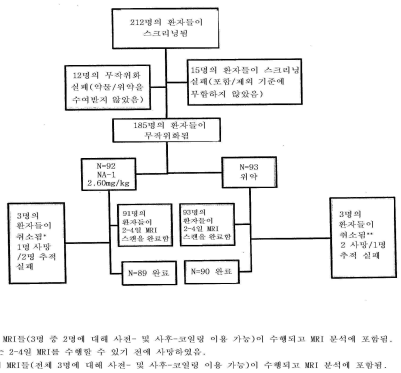
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 **지주막하 출혈 및 허혈에 대한 치료법**

(57) 요 약

본 출원은 CNS에서의 또는 이에 달리 영향을 미치는 동맥류의 혈관내 복구를 겪는 대상체들에서 PSD-95 저해제의 임상 연구 데이터를 제공한다. 대상체들은 혈관내 수술을 수행하기 전에 동맥류가 파열되었는지 여부에 따라 계층화되었다. 파열은 더 높은 사망률 또는 대상체가 생존하는 경우 증가된 쇠약에 연관된다. 연구에서는 혈관내 수술이 수행되기 전에 동맥류 파열이 있는 및 없는 대상체들에서의 유의미한 이익의 증거를 제공하였다. 놀랍게도 병리학 및 신경인지 결과 모두에 의해 판단되는 치료로부터 가장 큰 이익을 얻는 대상체들은 동맥류가 파열되어 지주막하 출혈을 일으킨 대상체들이었다. 이들 데이터는 PSD-95 저해제가 허혈성 및 출혈성 뇌졸중에서 뿐만 아니라 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈, 특히 지주막하 출혈 형태들에서 이익이 된다는 증거를 구성한다.

대 표 도



*전체 세트의 MRI들(3명 중 2명에 대해 사전- 및 사후-코일링 이용 가능)이 수행되고 MRI 분석에 포함됨. 1명의 환자는 2-4일 MRI를 수행할 수 있기 전에 사망하였음.
**전체 세트의 MRI들(전체 3명에 대해 사전- 및 사후-코일링 이용 가능)이 수행되고 MRI 분석에 포함됨.

(52) CPC특허분류
A61K 38/162 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
G01N 33/6893 (2013.01)
G01N 2800/2871 (2013.01)

(30) 우선권주장
2,762,338 2011년12월15일 캐나다(CA)
61/617,001 2012년03월28일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제를 지주막하 출혈이 있는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 지주막하 출혈의 손상 효과의 치료 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 지주막하 출혈이 물리적 외상의 결과인 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 지주막하 출혈이 자연 발생하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 지주막하 출혈이 파열된 동맥류에 기인하는 방법.

청구항 5

제 3항에 있어서, 지주막하 출혈이 동정맥 기형에 기인하는 방법.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체에서 신경인지 결손들의 발생을 저해하는 방법.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 MRI로 검출가능한 경색들의 발생을 저해하는 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 지주막하 출혈을 야기하는 파열된 혈관을 복구하기 위한 혈관내 수술을 받는 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서, 제제가 혈관내 수술로 일어나는 통증을 감소시키는 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 통증이 내시경 수술의 수행에서 사용되는 내시경이 통과하는 경로를 따르는 방법.

청구항 11

NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제를 뇌내 출혈이 있는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 뇌내 출혈의 손상 효과의 치료 방법.

청구항 12

제 11항에 있어서, 뇌내 출혈이 고혈압에 기인하는 방법.

청구항 13

제 13항에 있어서, 뇌내 출혈이 약물에 기인하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 약물이 항응고제인 방법.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체에서 신경인지 결손들의 발생을 저해하는 방법.

청구항 16

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 MRI로 검출가능한 CNS에서의 경색들의 발생을 저해하는 방법.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 출혈을 야기하는 혈관을 복구하기 위한 수술 이전, 동안 또는 이후 투여되는 방법.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 뇌내 출혈의 손상 효과들을 감소시키기 위한 또 다른 제제 효과의 투여 이전, 동안 또는 이후 투여되는 방법.

청구항 19

제 1항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 지주막하 출혈을 야기하는 파열 후 4일까지 투여되는 방법.

청구항 20

제 1항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 지주막하 출혈을 야기하는 파열 후 12일 내에 다회 투여되는 방법.

청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 적어도 2일 동안 1일 2회 또는 적어도 3일 동안 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 22

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 용량이 1-3mg/kg인 방법.

청구항 23

대상체의 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈 또는 출혈의 손상 효과를 감소시키고 허혈 또는 출혈을 구제하기 위한 수술로부터 대상체의 통증을 감소시키는데 사용하기 위한 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제.

청구항 24

제 23항에 있어서, 수술이 혈관내 수술인 제제.

청구항 25

제 23항에 있어서, 통증이 내시경 수술의 수행에서 사용되는 내시경이 통과하는 경로를 따르는 제제.

청구항 26

NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제를 혈관내 수술을 받는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 통증의 감소 방법에 있어서, 상기 제제가 혈관내 수술로 일어나는 대상체에서의 통증을 감소시키는 방법.

청구항 27

제 26항에 있어서, 통증이 내시경 수술의 수행에서 사용되는 내시경이 통과하는 경로를 따르는 방법.

청구항 28

CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈 또는 출혈이 있거나 있는 것으로 추정되는 대상체에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 유효 요법을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈 또는 출혈의 손상 효과의 저해 방법에 있어서, 상기 대상체는 투여가 수행될 때 허혈을 출혈과 구분하기 위한 스캔을 받지 않는 방법.

청구항 29

제 28항에 있어서, 대상체에 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈이 있는 방법.

청구항 30

제 28항 또는 제 29항에 있어서, 대상체가 재관류 치료법을 받지 않는 방법.

청구항 31

허혈 또는 출혈이 있거나 그 위험이 있는 대상체로 제제를 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계에서의 허혈 또는 출혈의 손상 효과의 치료 방법에 있어서, 제제가 NMDAR2 서브유닛 또는 nNos로의 PSD-95의 결합을 저해하는 방법.

청구항 32

제 31항에 있어서, 제제가 재관류 치료법과 함께 투여되며, 제제 및 재관류 치료법이 중추 신경계에 대한 허혈의 손상 효과를 치료하는 방법.

청구항 33

제 31항에 있어서, 대상체에 중추 신경계의 허혈이 있거나 그 위험이 있는 방법.

청구항 34

제 31항에 있어서, 방법이 출혈성 뇌졸중의 손상 효과를 치료하는 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서, 제제가 출혈의 혈관내 복구 이전, 동안 또는 이후 투여되는 방법.

청구항 36

제 34항 또는 제 35항에 있어서, 제제가 중추 신경계에 영향을 미치는 출혈의 치료를 위한 다른 약물들을 이용한 치료 이전, 동안 또는 이후 투여되는 방법.

청구항 37

재관류의 결과 출혈성 뇌졸중으로 전환되는 허혈성 뇌졸중의 치료에 사용하기 위한 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제에 있어서, 상기 제제가 허혈성 및 출혈성 뇌졸중의 손상 효과들을 저해하는 제제.

청구항 38

제 1항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 X_1tSX_2V(서열 목록 번호 7)로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드이며, t 및 S는 대안적인 아미노산들이고, X_1는 E, Q, 및 A 중에서 선택되고, X_2는 A, Q, D, N, (N-메틸)-A, (N-메틸)-Q, (N-메틸)-D, 및 (N-메틸)-N 중에서 선택되는 방법 또는 제제.

청구항 39

제 38항에 있어서, 펩티드가 내재화 펩티드에 연결되거나 또는 지질화되어 세포막 또는 혈액 뇌 장벽을 통한 펩티드의 통과를 촉진하는 방법 또는 제제.

청구항 40

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 YGRKKRRQRRRKLSSIESDV(서열 목록 번호 6) 또는 YGRKKRRQRRRKLSSIETDV(서열 목록 번호 37)로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드인 방법 또는 제제.

청구항 41

제 1항 내지 제 40항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 미리스토일화된 펩티드인 방법 또는 제제.

청구항 42

제 41항에 있어서, 펩티드가 KLSSIESDV 또는 KLSSIETDV로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열인 방법 또는 제제.

청구항 43

제 41항 또는 제 42항에 있어서, 미리스토일화가 펩티드의 N-말단에 있는 방법.

청구항 44

화합물을 중추 신경계에 영향을 미치는 혈관내 복구 시술을 받는 인간들에 투여하고, 상기 화합물이 음성 대조군에 비해 MRI에 의해 관찰되는 경색들의 수를 감소시키는지 결정하는 것을 포함하는, CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 뇌졸중 또는 출혈의 치료 또는 예방 수행에 유용한 활성에 대한 화합물의 스크리닝 방법.

청구항 45

제 44항에 있어서, MRI 조영에 DWI MRI가 포함되는 방법.

청구항 46

제 44항에 있어서, MRI 조영에 FLAIR MRI가 포함되는 방법.

청구항 47

제 44항에 있어서, MRI 조영에 DWI 및 FLAIR MRI가 포함되며, 혈관내 시술로 생기는 경색들이 DWI 및 FLAIR MRI 모두에 존재하는 경색들을 확인하여 결정되는 방법.

청구항 48

제제를 대상체들에 투여하는 것을 포함하는, 허혈 징후(들) 및/또는 증상(들)을 나타내는 대상체 모집단의 치료 방법에 있어서, 상기 제제는 NDMAR2 서브유닛 또는 nNOS에 대한 PSD-95 저해제의 결합을 저해하며, 상기 대상체들은 재관류 치료법의 허용되지 않는 부작용들의 위험에 대해 분석되고, 허용되지 않는 부작용들의 위험이 없는 대상체들은 재관류 치료법을 수여받고 허용되지 않는 부작용들의 위험이 있는 대상체들은 재관류 치료법을 수여받지 않으며, 선택적으로 상기 제제는 NDMAR2 서브유닛 또는 nNOS에 대한 PSD95의 결합을 저해하는 펩티드이고, 상기 펩티드는 내재화 펩티드에 연결되거나 지질화되어 세포막 또는 혈액 뇌 장벽의 통과가 증가되는 방법.

청구항 49

X_1tSX_2V(서열 목록 번호 7)로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 단리된 펩티드에 있어서, t 및 S는 대안적인 아미노산들이고, X_1는 E, Q, 및 A 중에서 선택되고, X_2는 A, Q, D, N, (N-메틸)-A, (N-메틸)-Q, (N-메틸)-D, 및 (N-메틸)-N 중에서 선택되고, 상기 펩티드는 N-말단 아미노산에서 지질화되는 단리된 펩티드.

청구항 50

제 49항에 있어서, 펩티드가 KLSSIESDV 또는 KLSSIETDV을 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열을 갖는 단리된 펩티드.

청구항 51

NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제를 지주막하 출혈이 있는 대상체들에 투여하는 것을 포함하는, 대상체들의 모집단에서 지주막하 출혈의 손상 효과의 치료 방법에 있어서, 상기 손상 효과는 제제를 수여받지 않는 대조 대상체들에 비해 투여 모집단에서 감소되는 방법.

청구항 52

제 51항에 있어서, 감소되는 손상 효과가 신경 세포 사멸 또는 인지 결손인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차 참고

[0002] 본 출원은 가출원이며, 각각 그 전문이 모든 목적들을 위해 참고문헌으로 도입된 2012. 3. 28.자로 출원한 US 61/617,001 및 2011. 12. 13.자로 출원한 US 61/570,264 그리고 2011. 12. 15.자로 출원한 CA 2762338의 이익을 청구한다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출되고 본원에 그 전문이 참고문헌으로 도입된 서열 목록을 포함한다. 2012. 12. 12.자로 생성된 ASCII 사본의 명칭은 427647SEQLIST.txt이며, 15킬로바이트 크기이다.

배 경 기 술

[0005] 매년 USA에서 대략 800,000명의 개인들이 뇌졸중을 겪으며, 해마다 직간접 사회 비용들이 400억$를 초과한다. 뇌졸중은 모든 사망 원인들 가운데 세 번째를 차지한다. 현재 허혈성 뇌의 재관류를 유도하는 치료법들만이 급성 뇌졸중을 위한 치료들로 널리 승인되어 있다(예로, 알테플라아제(조직 플라스미노겐 활성화제 또는 rt-PA)를 이용한 혈전용해). 이들의 균형은 중증 합병증들에 대한 가능성과 함께 전체적 결과를 개선시켰으며 사용되고 있다. 허혈에 대한 뇌의 복원력을 증강시킴으로써 안전한 약리학적 신경보호인 뇌 구제는 급성 뇌졸중 치료로부터 이익을 볼 수 있는 환자들의 수를 극적으로 증강시킬 수 있었다. 그러나 수십 년들에 걸친 연구는 1000개를 초과하는 신경보호 치료들에서 세포들 및 설치류들에서의 발견을 인간들에서의 유용성으로 옮기는데 실패하였고, 추정 신경보호제들의 임상 연구들이 실패하였다. 이러한 과학적 위기는 약리학적 신경보호가 인간들에서 타당하거나 실시가능하지 않다는 지배적인 패러다임을 낳았다. 따라서 인간들에서 신경보호가 가능한지 여부를 결정하기 위한 긴급하고 해결되지 않은 필요성이 존재한다.

[0006] 뇌졸중은 허혈 또는 출혈의 결과일 수 있다. 출혈성 뇌졸중은 뇌졸중들의 약 17%를 차지하지만, 사망들 및 쇠약하게 만드는 부상의 불균형한 점유로 이어진다. 출혈성 뇌졸중은 혈류를 복원하기 위해 작용하는 유일하게 승인된 뇌졸중 약물들, 예컨대 tPA에 의해 완화되기 보다는 악화된다. 너무 자주 대상체를 병원에 데려가야 하는 시간에 이르러서야 최초 진단이 이뤄지고 tPA가 효과적일 수 있는 윈도우 밖에 대상체를 두게 되는 허혈성 및 출혈성 뇌졸중 간을 구분하기 위한 뇌 스캔이 수행된다. 따라서 tPA로 이익을 볼 수 있었을 여러 허혈성 뇌졸중 대상체들이 이를 수여받지 못한다.

[0007] CNS 내부 또는 근처에서의 출혈은 또한 허혈성 뇌졸중, 특히 지주막하 출혈들, 및 경막 또는 경막하 혈종 및 뇌좌상과 무관하게 일어날 수 있다. 이러한 출혈들은 신체적 외상, 예컨대 낙하 또는 두부로의 다른 강타 또는 흔들린 아이 증후군의 결과로 일어날 수 있다. 이러한 출혈들의 즉각적 증상들은 기만적으로 경증 내지 중증 범위일 수 있지만, 이들은 모두 급격하게 중증이 되고 생명을 위협할 수 있다. 따라서 이러한 출혈들은 현재 최상의 치료로도 종종 사망 또는 쇠약하게 만드는 부상으로 이어지는 생명을 위협하는 응급상황이다.

[0008] 지주막하 출혈(SAH)은 지주막하 공간 내로의 출혈을 특징으로 한다. SAH는 만성 쇠약을 일으킬 수 있는 중증이고 급성인 생명을 위협하는 이벤트이다. 자연적 SAH 케이스들의 약 85%에서, 그 원인은 동맥류 SAH로 명명되는 두개내 동맥류의 파열이다. 동맥류 SAH는 가장 일반적으로는 40 내지 60세 연령들의 개인들에 영향을 미치며 여성들에서 발생할 가능성이 더 높다. 동맥류 SAH의 발생률은 U.S.에서 매년 100,000명 당 10건이다. SAH의 다른 덜 일반적인 원인들에는 혈관 기형들과 같은 상태들이 포함된다. 획득 위험 인자들에는 고혈압, 알코올 남용, 약물 남용, 흡연 및 피임제 사용이 포함된다. 다른 위험 인자들에는 다른 혈관들에서의 동맥류, 섬유근육 형성

이상 및 다른 연결 조직 장애들, 및 다낭성 신장 질환의 이력이 포함된다.

[0009] SAH는 다단계 이벤트로, 초기 출혈 시 일어나는 급성 뇌 손상에 이어 대뇌 혈관연축 및 수두증으로 발생하는 허혈과 같은 이차적인 잠재 손상성인 이벤트들이 포함된다. 급성 SAH-유도 부상에서, 지주막하 공간 내 혈액의 분포, 두개내 압력(ICP)의 상승, 감소된 대뇌 관류 압력(CPP) 및 대뇌 혈류(CBF)는 일과성 뇌 허혈을 일으키는 급성 부상 캐스케이드, ICP의 급격한 상승으로 일어나는 자극으로 인한 뇌 외상, 그리고 일부 경우들에서는 뇌내 혈종 형성으로 인한 뇌 부상을 개시한다. 부가적으로 이들 초기 이벤트들은 직접적인 미세혈관 부상, 혈관들의 막힘 및 혈소판 응집물들에 의한 혈관작용성 물질들의 방출로 이어질 수 있다.

[0010] 이차적인 허혈성 절차들에는 혐기성 세포 호흡, 에너지 고갈, 손상된 단백질 합성, 흥분독성, 자유 라디칼 공격, 신경 스트레스, 데옥시리보핵산(DNA) 손상, 아폽토시스 및 괴사, 산화질소(NO)/산화질소 합성효소(NOS) 경로들의 변형 및 지질 과산화가 포함된다. SAH 이후 뇌 부상을 일으키는데 관여할 수 있는 이차적인 절차들의 범위에 대해 광범위한 동의가 존재하나, 급성 부상 기간 동안 개별 기전들의 정확한 기여는 완전히 이해되지 않고 남아 있다.

[0011] SAH에서 대뇌 허혈은 대뇌 동맥 혈관연축의 결과이며, 대략 30%의 케이스들의 임상 경과에서 합병증으로 나타난다. SAH에서 임상적으로 연관된 혈관 연축의 발생률은 SAH 후 5 내지 12일 사이가 가장 높다. 그러나 상기 합병증은 SAH 후 최초 3일 동안에는 매우 드물다. SAH 후 환자의 궁극적인 임상 결과는 인구통계 인자들, 예컨대 연령 및 동반 이환들, SAH의 중증도 및 SAH의 다양한 합병증들, 예컨대 수두증 및 혈관 연축을 포함하는 여러 요인들에 의존할 수 있다. 따라서 혈관연축으로 인한 대뇌 허혈은 증상들이 파열 즉시 나타나므로 SAH로부터의 유해 임상 결과에 대한 유일한 기여자가 아니다.

[0012] 뇌졸중 및 관련 상태들에 대한 상이한 형태의 치료가 이제 임상 연구들에 들어가 있다(WO 2010144721 및 Aarts 등, Science 298, 846-850(2002) 참고). 상기 치료는 NMDAR 2 패밀리 구성원들에 대한 PSD-95의 결합을 저해하여 대뇌 허혈에 의해 유도되는 흥분독성을 감소시키는 제제인 Tat-NR2B9c(YGRKKRRQRRRKLSSIESDV; 서열 목록 번호 6)로도 알려져 있는 TAT-NR2B9C를 이용한다. 치료는 허혈성 뇌졸중 및 외상성 뇌 부상들에서 경색 크기 및 기능적 결손들을 감소시키는 것으로 보고되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 지주막하 출혈이 있는 대상체에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는, 대상체에서 지주막하 출혈의 손상 효과의 치료 방법들을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0014] 청구 발명의 요약

[0015] 본 발명은 지주막하 출혈이 있는 대상체에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는, 대상체에서 지주막하 출혈의 손상 효과의 치료 방법들을 제공한다. 일부 방법들에서, 지주막하 출혈은 물리적 외상의 결과이다. 일부 방법들에서, 지주막하 출혈은 자연적으로 일어난다. 일부 방법들에서, 지주막하 출혈은 파열된 동맥류에 기인한다. 일부 방법들에서, 지주막하 출혈은 동정맥 기형에 기인한다. 일부 방법들에서, 제제는 대상체에서 신경인지 결손들의 발달(development)을 저해한다. 일부 방법들에서, 제제는 MRI로 검출가능한 경색들의 발달(development)을 저해한다. 일부 방법들에서, 대상체는 지주막하 출혈을 야기하는 누출 혈관을 복구하기 위해 혈관내 수술을 받는다. 일부 방법들에서, 제제는 혈관내 수술로 야기되는 통증을 감소시킨다. 일부 방법들에서, 통증은 내시경 수술의 수행에서 사용되는 내시경이 통과하는 경로를 따른다. 일부 방법들에서, 제제는 지주막하 출혈을 야기하는 파열 후 4일까지 투여된다. 일부 방법들에서, 제제는 지주막하 출혈을 야기하는 파열 후 12일 내에 다회 투여된다. 일부 방법들에서, 제제는 1일 2회 적어도 2일 동안 또는 1일 1회 적어도 3일 동안 투여된다. 일부 방법들에서, 제제의 용량은 1-3mg/kg이다.

[0016] 본 발명은 뇌내 출혈이 있는 대상체에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는, 대상체에서 뇌내 출혈의 손상 효과의 치료 방법들을 추가로 제공한다. 일부 방법들에서, 뇌내 출혈은 고혈압에 기인한다. 일부 방법들에서, 뇌내 출혈은 약물에 기인한다. 일부 방법들에서, 약물은 항응고제이다. 일부 방법들에서, 제제는 대상체에서 신경인지 결손들의 발달을 저해한다. 일부 방법들에서, 제제는 MRI로 검출가능한 CNS에서의 경색들의 발달을 저해한다. 일부 방법들에서, 제제는 출혈을 야기하는 혈관을 복구하기 위해 수술

이전, 동안 또는 이후 투여된다. 일부 방법들에서, 제제는 뇌내 출혈의 손상 효과들을 감소시키기 위한 또 다른 제제 효과의 투여 이전, 동안 또는 이후 투여된다.

[0017] 본 발명은 대상체의 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈 또는 출혈의 손상 효과 감소 및 허혈 또는 출혈을 완화하기 위한 수술로부터 대상체의 통증 감소에 사용하기 위한 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제를 추가로 제공한다. 일부 방법들에서, 수술은 혈관내 수술이다. 일부 방법들에서, 통증은 내시경 수술의 수행에서 사용되는 내시경이 통과하는 경로를 따른다.

[0018] 본 발명은 혈관내 수술을 받는 대상체에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는 통증 감소 방법을 추가로 제공하며, 여기서 제제는 혈관내 수술로부터 생기는 대상체에서의 통증을 감소시킨다. 일부 방법들에서, 통증은 내시경 수술의 수행에서 사용되는 내시경이 통과하는 경로를 따른다.

[0019] 본 발명은 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈 또는 출혈이 있거나 이것이 있는 것으로 추정되는 대상체에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD95의 결합을 저해하는 제제의 유효 요법의 투여를 포함하는, 대상체에서 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈 또는 출혈의 손상 효과의 저해 방법들을 추가로 제공하며, 여기서 대상체는 투여가 수행될 때 허혈을 출혈과 구분하기 위한 스캔을 받지 않았다. 일부 방법들에서, 대상체에는 CNS에 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈이 있다. 일부 방법들에서, 대상체는 재관류 치료법을 받지 않는다.

[0020] 본 발명은 허혈 또는 출혈이 있거나 그 위험이 있는 대상체에 NMDAR2 서브유닛들에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는, 중추 신경계에 대한 허혈 또는 출혈의 손상 효과의 치료 방법들을 추가로 제공한다. 일부 방법들에서, 제제는 재관류 치료법과 함께 투여된다. 일부 방법들은 출혈성 뇌졸중의 손상 효과를 치료한다. 일부 방법들에서, 제제는 출혈의 혈관내 복구 이전, 동안 또는 이후 투여된다. 일부 방법들에서, 제제는 중추 신경계에 영향을 미치는 출혈들의 치료를 위한 다른 약물들을 이용한 치료 이전, 동안 또는 이후 투여된다.

[0021] 본 발명은 재관류의 결과로 출혈성 뇌졸중으로 전환되는 허혈성 뇌졸중의 치료에 사용하기 위한 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD95의 결합을 저해하는 제제를 추가로 제공하며, 여기서 제제는 허혈성 및 출혈성 뇌졸중의 손상 효과들을 저해한다.

[0022] 본 발명은 대상체들에게 NDMAR2 서브유닛 또는 nNOS에 대한 PSD-95 저해제의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는, 허혈 징후(들) 및/또는 증상(들)을 나타내는 대상체 모집단의 치료 방법들을 추가로 제공하며; 여기서 대상체들은 재관류 치료법 허용되지 않는 부작용들의 위험에 대해 분석되며 허용되지 않는 부작용들의 위험이 없는 대상체들은 재관류 치료법을 받고 허용되지 않는 부작용들의 위험이 있는 대상체들은 재관류 치료법을 받지 않으며, 선택적으로 제제는 NMDAR2 서브유닛 또는 nNOS에 대한 PSD95의 결합을 저해하는 펩티드이고, 펩티드는 내재화 펩티드에 연결되거나 세포막 또는 혈액 뇌 장벽의 통과가 증가하도록 지질화된다.

[0023] 임의의 상기 방법들 또는 제제에 있어서, 제제는 X_1tSX_2V(서열 목록 번호 7)로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드일 수 있고, 여기서 t 및 S는 대안적인 아미노산들이고, X_1은 E, Q, 및 A, 또는 이들의 유사체 중에서 선택되고, X_2는 A, Q, D, N, (N-메틸)-A, (N-메틸)-Q, (N-메틸)-D, 및 (N-메틸)-N 또는 이들의 유사체 중에서 선택되고, 펩티드는 그 N-말단 아미노산에서 내재화 펩티드에 연결된다. 임의의 상기 방법들 및 제제들에 있어서, 제제는 YGRKKRRQRRRKLSSIESDV(서열 목록 번호 6) 또는 YGRKKRRQRRRKLSSIETDV(서열 목록 번호 37)로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열을 가질 수 있다. 임의의 상기 방법들에 있어서, 펩티드 또는 다른 제제는 내재화 펩티드에 연결되거나 지질화되어 세포막 또는 혈액 뇌 장벽을 통한 펩티드의 통과를 촉진할 수 있다. 일부 펩티드들 또는 다른 제제들은 미리스토일화된다. 펩티드들은 바람직하게는 N-말단에서 미리스토일화된다.

[0024] 본 발명은 중추 신경계에 영향을 미치는 혈관내 복구 시술을 받는 인간들에게 화합물을 투여하고, 화합물이 음성 대조군에 비해 MRI에 의해 관찰되는 경색들의 수를 감소시키는지 결정하는 것을 포함하는, CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 뇌졸중 또는 출혈의 치료 또는 예방 수행에 유용한 활성에 대한 화합물의 스크리닝 방법들을 추가로 제공한다. 일부 방법들에서, MRI 조영에는 DWI MRI가 포함된다. 일부 방법들에서, MRI 조영에는 FLAIR MRI가 포함된다. 일부 방법들에서, MRI 조영에는 DWI 및 FLAIR MRI가 포함되며, 혈관내 시술로 생기는 경색들은 DWI 및 FLAIR MRI 모두에 존재하는 경색들을 확인하여 결정된다.

[0025] 본 발명은 X_1tSX_2V(서열 목록 번호 7)로 구성되거나 이를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 단리된 펩티드를 추가로 제공하며, 여기서 t 및 S는 대안적인 아미노산들이고, X_1은 E, Q, 및 A 중에서 선택되고, X_2는 A, Q, D, N,

(N-메틸)-A, (N-메틸)-Q, (N-메틸)-D, 및 (N-메틸)-N 중에서 선택되고, 펩티드는 N-말단 아미노산에서 지질화된다. 일부 펩티드들은 KLSSIESDV 또는 KLSSIETDV를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도면들의 간략한 설명

도 1A. 등록(시술 전) 및 혈관내 시술 후 2일(시술 후)에 얻은 단일 환자의 샘플 DWI 및 FLAIR MRI 스캔들. 화살표들은 DWI-양성 색전성 뇌졸중들의 예들(노란색; 상부 패널들) 및 이들의 FLAIR-양성 대응부들(빨간색; 하부 패널들)을 나타낸다. 가장 오른쪽 패널들(ROIs)은 허혈성 병소들의 개수들을 계수하고 부피들을 계산하는데 이용되는 선택 관심 영역들을 나타낸다.

도 1B, C: 2-4일 MRI를 받은 모든 무작위화된 환자들(B; n=184) 및 뇌졸중들이 <10cc인 환자들(C; n=182)에 대한 DWI MRI-검출가능한 병소 개수들 및 병소 부피들의 분포. 데이터의 극도로 왜곡된 분포로 인해, 평균들 및 이들의 표준 편차들은 범위 외 값들에 의해 크게 영향을 받을 것으로 예상된다. B에서의 삽입물들은 시술 합병증들의 결과 큰 뇌졸중들(>10cc)을 겪은 두 환자들의 DWI MRI 스캔들의 대표적 슬라이스들을 제공한다. 병소들의 계수들은 부피와 무관하므로, 계수들은 큰 뇌졸중들에 덜 민감하다.

도 2. 스크리닝되고, 연구군에 무작위 배정되고, 계획서 순응 모집단에 포함된 환자들의 수들. 개질된 치료 의향 모집단은 등록되고 연구군에 무작위 배정되고 연구 약물(TAT-NR2B9C 또는 위약)을 수여받은 전체 환자들로 정의되었다. 계획서 순응 모집단은 TAT-NR2B9C 또는 위약을 수여받고 혈관내 시술 후 MRI 스캔들을 완료하지 못함에 포함되거나(스캔 수행 전에 사망한 1명의 환자) 또는 사망 또는 추적을 위해 복귀하기를 거부함으로 인해 연구 종료 30일 방문에 참석하지 않은 것을 포함하는 중대한 계획서 위반들로 인해 제외되지 않은 모든 무작위 배정된 환자들로 정의되었다. 그러나 무작위화된 185명의 환자들 가운데 184명이 이들의 2-4일 시술 후 MRI 스캔들을 완료하여 이들이 분석에 포함되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 정의들

[0028] "키메라성 펩티드"는 화학적 결합에 의해 또는 융합 단백질로서 서로 연결되어 자연적으로 연합되지 않은 2 성분 펩티드들을 갖는 펩티드를 의미한다.

[0029] "융합" 단백질 또는 폴리펩티드는 복합 폴리펩티드, 즉 보통 단일 폴리펩티드 서열로 함께 융합되지 않은 2개(또는 그 초과)의 구별되는 이종성 폴리펩티드들로부터의 서열들로 만들어진 하나의 인접한 아미노산 서열을 나타낸다.

[0030] "PDZ 도메인"이라는 용어는 뇌 시냅스 단백질 PSD-95, 초파리 중격 접합 단백질 Discs-Large(DLG), 및 상피 치밀 접합 단백질 ZO1(ZO1)에 대해 상당한 서열 동일성(예로, 적어도 60%)을 특징으로 하는, 약 90개 아미노산들의 모듈형 단백질 도메인을 나타낸다. PDZ 도메인들은 또한 Discs-Large 상동성 반복체들("DHRs") 및 GLGF(서열 목록 번호 68) 반복체들로도 알려져 있다. PDZ 도메인들은 일반적으로 코어 공통 서열을 유지하는 것으로 나타난다(Doyle, D. A., 1996, Cell 85: 1067-76). 예시적인 PDZ 도메인-함유 단백질들 및 PDZ 도메인 서열들은 U.S. 출원 번호 10/714,537에 개시되며, 본원에 그 전문이 참고문헌으로 도입된다.

[0031] "PL 단백질" 또는 "PDZ 리간드 단백질"이라는 용어는 PDZ-도메인을 갖는 분자 복합체를 형성하는 천연 생성 단백질 또는 전장 단백질과 별도로 발현되는 경우 그 카르복시-말단(예로, 3-25개 잔기들, 예로 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 14 또는 16개 잔기들의 펩티드 단편)이 이러한 분자 복합체를 형성하는 단백질을 나타낸다. 분자 복합체는 시험관 내에서 예로 U.S. 출원 번호 10/714,537에 기재된 바와 같은 "A 분석" 또는 "G 분석"을 이용하여 또는 생체 내에서 관찰될 수 있다.

[0032] "NMDA 수용체" 또는 "NMDAR"이라는 용어는 후술되는 다양한 서브유닛 형태들을 포함하는 NMDA와 상호작용하는 것으로 알려져 있는 막 연합 단백질을 나타낸다. 이러한 수용체들은 인간 또는 비인간(예로, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이)의 것일 수 있다.

[0033] "PL 모티프"는 PL 단백질의 C-말단(예로, C-말단 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20 또는 25개 인접 잔기들)의 아미노산 서열("C-말단 PL 서열") 또는 PDZ 도메인에 결합하는 것으로 알려져 있는 내부 서열("내부 PL 서열")을 나타낸다.

[0034] "PL 펩티드"는 PDZ 도메인에 특이적으로 결합하는 PL 모티프를 포함하거나 이로 구성되거나 달리 기반을 둔 펩티드이다.

[0035] "단리된" 또는 "정제된"이라는 용어들은 대상 종들(예로 펩티드)이 샘플, 예컨대 대상 종들을 함유하는 자연적 원천들로부터 수득되는 샘플에 존재하는 오염물들로부터 정제되었음을 의미한다. 대상 종들이 단리되거나 정제된 경우, 이것은 샘플에 존재하는 두드러진 거대분자(예로, 폴리펩티드) 종들이며(즉, 몰 농도 기준으로 조성 중 임의의 다른 개별 종들보다 풍부함), 바람직하게는 대상 종들은 존재하는 모든 거대분자 종들의 적어도 약 50%(몰 농도 기준)를 차지한다. 일반적으로 단리되거나 정제되거나 또는 실질적으로 순수한 조성물은 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종들의 80 초과 내지 90%를 차지한다. 가장 바람직하게는 대상 종들은 본질적 동질성(즉, 오염물 종들이 통상적 검출 방법들에 의해 조성물 중에서 검출될 수 없음)까지 정제되며, 여기서 조성물은 본질적으로 단일 거대분자 종들로 구성된다. 단리된 또는 정제된 이란 용어는 단리된 종들과 함께 작용하려는 다른 성분들의 존재를 반드시 배제하는 것은 아니다. 예를 들어, 내재화 펩티드는 이것이 활성 펩티드에 연결되거나 약학적으로 허용 가능한 부형제와 조합됨에도 불구하고 단리된 것으로 기재될 수 있다.

[0036] "펩티드 모사체"는 천연 아미노산들로 구성된 펩티드와 실질적으로 동일한 구조적 및/또는 기능적 특징들을 갖는 화학적 합성 화합물을 나타낸다. 펩티드 모사체는 아미노산들의 완전한 합성, 비천연 유사체들을 함유할 수도 있고, 부분적으로 천연 펩티드 아미노산들 및 부분적으로 아미노산들의 비천연 유사체들의 키메라성 분자일 수도 있다. 펩티드 모사체는 또한 해당 치환들이 모사체의 구조 및/또는 저해 또는 결합 활성을 실질적으로 변형시키지 않는 한 임의 양의 천연 아미노산의 보존적 치환들을 도입할 수 있다.

[0037] 개별 펩티드 모사체 잔기들은 펩티드 결합들, 다른 화학적 결합들 또는 커플링 수단, 예컨대 글루타르알데히드, N-히드록시숙신이미드 에스테르들, 2기능적 말레이미드들, N,N-디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 또는 N,N-디이소프로필카르보디이미드(DIC)에 의해 결합될 수 있다. 전통적인 아미드 결합("펩티드 결합")에 대안이 될 수 있는 연결기들에는, 예로 케토메틸렌(예로, -C(=O)-NH-를 위한 -C(=O)-CH_2-), 아미노메틸렌(CH_2-NH), 에틸렌, 올레핀(CH=CH), 에테르(CH_2-O), 티오에테르(CH_2-S), 테트라졸(CN_4.-), 티아졸, 레트로아미드, 티오아미드, 또는 에스테르가 포함된다(예로, Spatola(1983) in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Vol. 7, pp 267-357, A Peptide Backbone Modifications, Marcell Dekker, NY 참고).

[0038] 방향족 아미노산들의 모사체들은 예로, D- 또는 L-나프틸알라닌; D- 또는 L-페닐글리신; D- 또는 L-2 티에네일알라닌; D- 또는 L-1, -2,3-, 또는 A-피레네일알라닌; D- 또는 L-3 티에네일알라닌; D- 또는 L-(2-피리디닐)-알라닌; D- 또는 L-(3-피리디닐)-알라닌; D- 또는 L-(2-피라지닐)-알라닌; D- 또는 L-(4-이소프로필)-페닐글리신; D-(트리플루오로메틸)-페닐글리신; D-(트리플루오로메틸)-페닐알라닌; D-p-플루오로페닐알라닌; D- 또는 L-p-비페닐페닐알라닌; K- 또는 L-p-메톡시비페닐페닐알라닌; D- 또는 L-2-인돌(알킬)알라닌들; 및 D- 또는 L-알킬알라닌들의 교체에 의해 생성될 수 있고, 여기서 알킬은 치환 또는 미치환 메틸, 에틸, 프로필, 헥실, 부틸, 펜틸, 이소프로필, 이소-부틸, sec-이소틸, 이소-펜틸, 또는 비산성 아미노산들일 수 있다. 비천연 아미노산의 방향족 고리들에는 예로, 티아졸릴, 티오페닐, 피라졸릴, 벤즈이미다졸릴, 나프틸, 푸라닐, 피롤릴, 및 피리딜 방향족 고리들이 포함된다.

[0039] 산성 아미노산들의 모사체들은 예로, 음의 전하를 유지하면서 비카르복실레이트 아미노산들; (포스포노)알라닌; 설페이트화 트레오닌의 치환에 의해 생성될 수 있다. 카르복실 측쇄기들(예로, 아스파르틸 또는 글루타밀)도 카르보디이미드들(R-N-C-N-R=), 예컨대 1-시클로헥실-3(2-모르폴리닐(4-에틸) 카르보디이미드 또는 1-에틸-3(4-아조니아-4,4-디메톨펜틸) 카르보디이미드와의 반응으로 선택적으로 개질될 수 있다. 아스파르틸 또는 글루타밀도 암모늄 이온들과의 반응에 의해 아스파라기닐 및 글루타미닐 잔기들로 전환될 수 있다.

[0040] 염기성 아미노산들의 모사체들은 예로 (라이신 및 아르기닌에 부가하여) 아미노산들 오르니틴, 시트룰린, 또는 (구아니디노)-아세트산, 또는 (구아니디노)알킬-아세트산으로의 치환에 의해 생성될 수 있고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 니트릴 유도체(예로, COOH 대신 CN-부분 함유)는 아스파라긴 또는 글루타민을 치환할 수 있다. 아스파라기닐 및 글루타미닐 잔기들은 대응하는 아스파르틸 또는 글루타밀 잔기들로 탈아민화될 수 있다.

[0041] 아르기닌 잔기 모사체들은, 예로 페닐글리옥살, 2,3-부탄디온, 1,2-시클로헥산디온 또는 닌히드린을 포함하는 하나 이상의 통상적 시약들과 아르기닐을 바람직하게는 알칼리성 조건들 하에서 반응시켜 생성될 수 있다.

[0042] 티로신 잔기 모사체들은, 예로 방향족 디아조늄 화합물들 또는 테트라니트로메탄과 티로실을 반응시켜 생성될 수 있다. N-아세틸이미다졸 및 테트라니트로메탄을 이용하여 O-아세틸 티로실 종들 및 3-니트로 유도체들을 각

각 형성할 수 있다.

[0043] 시스테인 잔기 모사체들은, 예로 알파-할로아세테이트들, 예컨대 2-클로로아세트산 또는 클로로아세트아미드 및 대응 아민들과 시스테이닐 잔기들의 반응에 의해 생성되어 카르복시메틸 또는 카르복시아미도메틸 유도체들을 제공할 수 있다. 시스테인 잔기 모사체들은 또한, 예로 브로모-트리플루오로아세톤, 알파-브로모-베타-(5-이미도조일) 프로피온산; 클로로아세틸 포스페이트, N-알킬말레이미드들, 3-니트로-2-피리딜 디설피드; 메틸 2-피리딜 디설피드; p-클로로머큐리벤조에이트; 2-클로로머큐리-4-니트로페놀; 또는 클로로-7-니트로벤조-옥사-1,3-디아졸과 시스테이닐 잔기들의 반응에 의해 생성될 수 있다.

[0044] 라이신 모사체들은, 예로 숙신 또는 다른 카르복실산 무수물들과 라이시닐의 반응에 의해 생성될 수 있다(그리고 아미노 말단 잔기들이 변형될 수 있다). 라이신 및 다른 알파-아미노 함유 잔기 모사체들은 또한 이미도에스테르들, 예컨대 메틸 피콜린이미데이트, 피리독살 포스페이트, 피리독살, 클로로보로하이드라이드, 트리니트로벤젠설폰산, O-메틸이소우레아, 2,4-펜탄디온과의 반응 및 글리옥실레이트와의 트랜스아미다아제 촉매 반응들에 의해 생성될 수 있다.

[0045] 메티오닌의 모사체들은, 예로 메티오닌 설폭시드와의 반응에 의해 생성될 수 있다. 프롤린 모사체들에는, 예로 피페콜산, 티아졸리딘 카르복실산, 3- 또는 4-히드록시 프롤린, 데히드로프롤린, 3- 또는 4-메틸프롤린, 또는 3,3-디메틸프롤린이 포함된다. 히스티딘 잔기 모사체들은, 예로 디에틸프로카르보네이트 또는 파라-브로모펜아실 브로마이드와 히스티딜의 반응에 의해 생성될 수 있다.

[0046] 다른 모사체들에는, 예로 프롤린 및 라이신의 히드록실화; 세릴 또는 트레오닐 잔기들의 히드록실기들의 인산화; 라이신, 아르기닌 및 히스티딘의 알파-아미노기들의 메틸화; N-말단 아민의 아세틸화; 주쇄 아미드 잔기들의 메틸화 또는 N-메틸 아미노산들로의 치환; 또는 C-말단 카르복실기들의 아미드화에 의해 생성된 것들이 포함된다.

[0047] 본 발명의 펩티드 모사체들에는 또한 구조적 모사체 잔기, 특히 이차 구조들, 예컨대 베타 회전, 베타 시트, 알파 나선 구조들, 감마 회전들 등을 유도하거나 모사하는 잔기가 포함될 수 있다. 예를 들어, 펩티드 내에서 천연 아미노산 잔기들의 D-아미노산들; N-알파-메틸 아미노산들; C-알파-메틸 아미노산들; 또는 데히드로아미노산들로의 치환은 베타 회전들, 감마 회전들, 베타 시트들 또는 알파 나선 구조들을 유도하거나 안정화할 수 있다. 베타 회전 모사체 구조들은, 예로 [Nagai(1985) Tet. Lett. 26:647-650; Feigl(1986) J. Amer. Chem. Soc. 108:181-182; Kahn(1988) J. Amer. Chem. Soc. 110:1638-1639; Kemp(1988) Tet. Lett. 29:5057-5060; Kahn(1988) J. Molec. Recognition 1:75-79]에 기재되어 있다. 베타 시트 모사체 구조들은 예로 [Smith(1992) J. Amer. Chem. Soc. 114:10672-10674]에 기재되어 있다. 예를 들어 시스 아미드 대용물 1,5-디치환 테트라졸에 의해 유도되는 VI형 베타 회전은 [Beusen(1995) Biopolymers 36:181-200]에 기재되어 있다. 아미드 결합들을 위한 치환으로서 폴리메틸렌 단위들을 생성하기 위한 비키랄성 오메가-아미노산 잔기들의 도입은 [Banerjee(1996) Biopolymers 39:769-777]에 기재되어 있다. 폴리펩티드들의 이차 구조들은, 예로 하이-필드 서프(.sup.) ^{1}H NMR 또는 2D NMR 분광측정에 의해 분석될 수 있으며, 예로 [Higgins(1997) J. Pept. Res. 50:421-435]를 참고하라. 또한 [Hruby(1997) Biopolymers 43:219-266, Balaji, 등, U.S. 특허 번호 5,612,895]를 참고하라.

[0048] 펩티드 모사체들은 전형적으로 다음의 세 구조군들에 속하는 비천연 구조 성분들의 임의 조합을 함유할 수 있다: a) 천연 아미드 결합("펩티드 결합") 연결들 이외의 잔기 결합군들; b) 천연 생성 아미노산 잔기들을 대신하는 비천연 잔기들; 또는 c) 이차적 구조 모사를 유도하는, 즉 이차 구조, 예로 베타 회전, 감마 회전, 베타 시트, 알파 나선 구조 등을 유도하거나 안정화하기 위한 잔기들. 활성 펩티드 및 내재화 펩티드를 포함하는 키메라성 펩티드의 펩티드 모사체에서 활성 부분 또는 내재화 부분 중 어느 하나 또는 둘 다는 펩티드 모사체일 수 있다.

[0049] "특이적 결합"이라는 용어는 여러 다른 다양한 분자들의 존재 하에서도 또 다른 특정 분자(수용체)와 연합하는, 즉 분자들의 이종성 혼합물 중에서 또 다른 것에 비해 한 분자의 선호 결합을 나타내는 분자(리간드)의 능력을 특징으로 하는 두 분자들, 예를 들어 리간드 및 수용체 간 결합을 나타낸다. 수용체에 대한 리간드의 특이적 결합은 또한 과량의 미표지 리간드의 존재 하에 수용체에 대한 검출 가능하게 표지된 리간드의 감소된 결합(즉, 결합 경쟁 분석)을 증거로 한다.

[0050] 흥분독성은 신경들이 흥분성 신경전달물질 글루타메이트에 대한 수용체들, 예컨대 NMDA 수용체들, 예로 NMDAR2B의 과활성화에 의해 손상받고 사멸되는 병리학적 공정이다.

[0051] "대상체"라는 용어에는 인간들 및 수의학 동물들, 예컨대 포유류들뿐만 아니라 실험실 동물 모델들, 예컨대 전임상 연구들에서 사용되는 마우스들 또는 래트들이 포함된다.

[0052] "제제"라는 용어에는 약학 활성을 갖거나 갖지 않는 화합물들, 천연 화합물들, 합성 화합물들, 소분자들, 펩티드들 및 펩티드 모사체들을 포함하는 임의의 화합물이 포함된다.

[0053] "약리학적 제제"라는 용어는 약리학적 활성을 갖는 제제를 의미한다. 약리학적 제제들에는 공지된 약물들인 화합물들, 약리학적 활성이 확인되었지만 동물 모델들 또는 임상 연구들에서 추가적인 치료 평가를 거치고 있는 화합물들이 포함된다. 키메라성 제제는 내재화 펩티드에 연결된 약리학적 제제를 포함한다. 제제는 활성 제제가 질환의 예방 또는 치료에 유용하거나 유용할 수 있음을 나타내는 스크리닝 시스템에서 이것이 활성을 나타내는 경우 약리학적 활성을 갖는 것으로 기재될 수 있다. 스크리닝 시스템은 시험관 내, 세포, 동물 또는 인간일 수 있다. 제제들은 추가 평가가 질환의 치료에서 실제적인 예방적 또는 치료적 유용성을 구축하기 위해 필요할 수 있더라도 약리학적 활성을 갖는 것으로 기재될 수 있다.

[0054] tat 펩티드는 5개 이하의 잔기들이 서열 내에서 결실되거나 치환되거나 또는 삽입되고, 연결된 펩티드 또는 다른 제제의 세포들 내로의 섭취를 촉진하는 능력을 보유하는 GRKKRRQRRR(서열 목록 번호 1)을 포함하거나 또는 이로 구성된 펩티드를 의미한다. 바람직하게는 임의의 아미노산 변화들은 보존적 치환들이다. 바람직하게는 응집물에서 임의의 치환들, 결실들 또는 내부 삽입들은 펩티드에 바람직하게는 상기 서열의 것과 유사한 전체적인 양이온성 전하를 남긴다. 이는 R 및 K 잔기들을 치환하거나 결실시키기 않음으로써 달성될 수 있다. tat 펩티드의 아미노산들은 염증 반응을 감소시키기 위해 바이오틴 또는 유사 분자로 유도체화될 수 있다.

[0055] 약리학적 제제들의 공동 투여는 제제들이 혈장 중에 동시에 존재하기 위해 검출가능한 양들의 제제들에 대해 적시에 충분히 가깝게 투여되고/되거나 제제들이 동일한 질환 증례에 치료 효과를 발휘하거나 제제들이 동일한 질환 증례를 치료하는데 있어서 협동적으로 또는 상승적으로 작용함을 의미한다. 예를 들어 소염제는 소염제가 내재화 펩티드에 의해 유도 가능한 염증 반응을 저해할 수 있는 적시에 충분히 근접하게 두 제제들이 투여될 때 tat 펩티드를 포함하는 제제와 협동적으로 작용한다.

[0056] 통계적으로 유의미한 이란 <0.05, 바람직하게는 <0.01 그리고 가장 바람직하게는 <0.001인 p값을 나타낸다.

[0057] 질환의 증례는 질환의 징후들 및/또는 증상들이 징후들 및/또는 증상들이 부재하거나 더 적은 정도로 존재하는 더 긴 기간들에 인접하여 분산되어 존재하는 기간을 의미한다.

[0058] CNS는 관례에 따라 뇌 및/또는 척추를 의미하기 위해 사용된다. 허혈 또는 출혈은 이것이 CNS에서, CNS의 바로 근접하여, 예컨대 지주막하 출혈 또는 보다 원거리에서 CNS에 공급하는 혈관내에 발생하는 경우 CNS에 영향을 미칠 수 있다. 허혈 또는 출혈은 이것이 치료되지 않은 채 남는 경우 CNS에서 검출가능한 병리 또는 신경인지 결손을 유도하는 유형인 경우 CNS에 영향을 미친다.

[0059] 파열로 일어나는 SAH와 같은 상태들에서, 파열은 1일에 일어나는 것으로 간주된다. 따라서, 예를 들어 파열이 월요일에 일어나고 치료가 파열 4일 내에 일어나는 경우, 치료는 금요일 말까지 일어난다. 파열 후 5-12일들에 일어나는 치료는 토요일부터 다음 금요일까지의 기간 내에 일어난다.

[0060] 본 발명은 또한 지주막하 출혈이 있는 대상체들에 NMDAR2 서브유닛에 대한 PSD-95의 결합을 저해하는 제제의 투여를 포함하는, 대상체들의 모집단에서 지주막하 출혈의 손상 효과의 치료 방법들을 제공하며, 여기서 손상 효과는 제제를 수여받지 않는 대조 대상체들에 비해 투여 모집단에서 감소된다. 감소되는 손상 효과는 신경 세포 사멸 또는 인지 결손일 수 있다.

[0061] 상세한 설명

[0062] I. 일반사항

[0063] 본 출원은 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 동맥류의 혈관내 복구를 겪는 대상체들에서 PSD-95 저해제의 임상 연구 데이터를 제공한다. 대상체들은 동맥류가 혈관내 수술을 수행하기 전에 파열되었는지 여부에 따라 계층화되었다. 파열은 더 높은 사망률 또는 대상체가 생존하는 경우 증가된 쇠약에 연관된다. 결과는 경색들 및 신경인지 척도들의 수 및 부피에 의해 평가되었다. 연구에서는 혈관내 수술이 수행되기 전에 동맥류 파열이 있는지 또는 없는지와 무관하게 혈관내 복구를 필요로 하는 뇌대 동맥류가 있는 대상체들에서의 유의미한 이익의 증거를 제공하였으며 최소 부작용들을 나타내었다. 그러나 놀랍게도 병리학 및 신경인지 결과 모두에 의해 판단되는 치료로부터 가장 큰 이익을 얻는 대상체들은 동맥류가 혈관내 시술 전에 파열되어 지주막하 출혈을 일으킨 대상체들이었다. 이들 데이터는 PSD-95 저해제가 허혈성 및 출혈성 뇌졸중에서 뿐만 아니라 대뇌 출혈, 뇌내 출

혈, 두개내 출혈(ICH), 신경외상, 외상성 뇌 부상 및 경막하 및 경막외 출혈들을 포함하는 뇌졸중으로부터 일어나는지와 무관하게 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 형태들, 특히 지주막하 출혈(SAH)에서 이익이 된다는 증거를 구성한다. PSD-95 저해제를 이용한 그 치료는 CNS에 대한 허혈성 및 출혈성 부상 모두에서 효과적이며, 최소 부작용들을 갖는다; 즉, 이러한 저해제는 허혈 및 출혈 간을 구분하기 위해 상세한 진단 워크 업, 전형적으로 뇌 스캔을 먼저 수행하여 치료를 지연시키지 않고 CNS에 영향을 미치는 뇌졸중 징후들 또는 출혈을 나타내는 임의 대상체에게 제공될 수 있음을 의미한다. 연구는 또한 PSD-95 저해제가 때때로 혈관내 카테터들을 동맥계 내로 삽입하고 그 작용 부위로 이동하는데 필요한 서혜부 천공 경로, 이 경우에는 서혜부 영역으로부터 뇌 영역까지의 경로(예로, 다리, 서혜부, 복부, 흉부, 경부 및 두부)를 따라 혈관내 수술과 연관되는 통증의 감소에 효과적이었음을 나타내었다. PSD-95 저해제들이 앞서 일부 통증 형태들의 치료에 효과적인 것으로 보고되었으나, PSD-95 저해제의 동일한 투여가 동맥류의 혈관내 복구로 생기는 손상 및 혈관내 수술 자체에 의해 야기되는 통증의 유형 저해에서 이중 작용을 갖는다는 결과는 알려져 있지 않았다.

[0064] II. PSD-95 저해 제제들

[0065] 상기 제제들은, 예로 PSD-95로 특이적으로 결합하여 PSD-95 및 하나 이상의 NMDAR들 간의 상호작용들을 저해한다. 바람직하게는 NMDAR2(예로, 2A, 2B, 2C 또는 2D)를 저해한다. 이러한 제제들에 대한 참조는 제제들 단독 또는 보다 전형적으로 펩티드 제제들의 경우에는 키메라성 펩티드로 내재화 펩티드에 연결된 제제들을 나타낼 수 있다. 이러한 제제들은 뇌졸중의 하나 이상의 손상 효과들 및 적어도 부분적으로 NMDAR 흥분독성에 의해 매개되는 다른 신경학적 상태들을 감소시키기 위해 유용하다. 이러한 제제들에는 NMDA 수용체의 PL 모티프 또는 PSD-95의 PDZ 도메인을 포함하거나 이에 근거한 아미노산 서열을 갖는 펩티드들이 포함된다. 이러한 펩티드들은 또한 PSD-95 및 nNOS 그리고 다른 글루타메이트 수용체들(예로, 카이나이트 수용체들 또는 AMPA 수용체들), 예컨대 KV1-4 및 GluR6 간의 상호작용들을 저해할 수 있다. 바람직한 펩티드들은 시냅스 후 밀도-95 단백질(PSD-95)의 PDZ 도메인들 1 및 2([Stathakism, Genomics 44(1):71-82(1997)]에서 제공되는 인간 아미노산 서열) 그리고 신경 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체의 NR2B 서브유닛을 포함하는 하나 이상의 NMDA 수용체 2 서브유닛들의 C-말단 PL 서열 간 상호작용을 저해한다(Mandich 등, Genomics 22, 216-8(1994)). NMDAR2B는 GenBank ID 4099612, C-말단의 20개 아미노산들 FNGSSNGHVYEKLSSIESDV(서열 목록 번호 11) 및 PL 모티프 ESDV(서열 목록 번호 12)를 갖는다. 바람직한 펩티드들은 PSD-95의 인간 형태들 및 인간 NMDAR 수용체들을 저해한다. 그러나 저해는 또한 단백질들의 종들의 변이체들로부터 나타날 수 있다. 사용될 수 있는 NMDA 및 글루타메이트 수용체들의 목록을 아래에 나타낸다.

[0066] 표 1: PL 서열들을 갖는 NMDA 수용체들

이름	GI 또는 Acc#	C-말단 20머 서열	C-말단 4머 서열	PL?
NMDAR1	307302	HPTDITGPLNLSDPSVSTVV(서열 목록 번호 13)	STVV (서열 목록 번호 27)	X
NMDAR1-1	292282	HPTDITGPLNLSDPSVSTVV(서열 목록 번호 13)	STVV (서열 목록 번호 27)	X
NMDAR1-4	472845	HPTDITGPLNLSDPSVSTVV(서열 목록 번호 13)	STVV (서열 목록 번호 27)	X
NMDAR1-3b	2343286	HPTDITGPLNLSDPSVSTVV(서열 목록 번호 13)	STVV (서열 목록 번호 27)	X
NMDAR1-4b	2343288	HPTDITGPLNLSDPSVSTVV(서열 목록 번호 13)	STVV (서열 목록 번호 27)	X
NMDAR1-2	11038634	RRAIEREEGQLQLCSRHRES(서열 목록 번호 14)	HRES (서열 목록 번호 28)	
NMDAR1-3	11038636	RRAIEREEGQLQLCSRHRES(서열 목록 번호 14)	HRES (서열 목록 번호 28)	
NMDAR2C	6006004	TQGFPGPCTWRRISSLESEV(서열 목록 번호 15)	ESEV (서열 목록 번호 29)	X
NMDAR3	560546	FNGSSNGHVYEKLSSIESDV(서열 목록 번호 11)	ESDV (서열 목록 번호 12)	X
NMDAR3A	17530176	AVSRKTELEEYQRTSRTCES(서열 목록 번호 16)	TCES (서열 목록 번호 30)	
NMDAR2B	4099612	FNGSSNGHVYEKLSSIESDV(서열 목록 번호 11)	ESDV (서열 목록 번호 12)	X
NMDAR2A	558748	LNSCSNRRVYKKMPSIESDV(서열 목록 번호 17)	ESDV (서열 목록 번호 12)	X
NMDAR2D	4504130	GGDLGTRRGSAHFSSLESEV(서열 목록 번호 18)	ESEV (서열 목록 번호 29)	X
글루타메이트 수용체 델타 2	AF009014	QPTPTLGLNLGNDPDRGTSI(서열 목록 번호 19)	GTSI(서열 목록 번호 31)	X
글루타메이트 수용체 1	I28953	MQSIPCMSHSSGMPLGATGL(서열 목록 번호 20)	ATGL(서열 목록 번호 32)	X
글루타메이트 수용체 2	L20814	QNFATYKEGYNVYGIESVKI(서열 목록 번호 21)	SVKI(서열 목록 번호 33)	X
글루타메이트 수용체 3	AF167332	QNYATYREGYNVYGTESVKI(서열 목록 번호 22)	SVKI(서열 목록 번호 33)	X

[0067]

글루타메이트 수용체 4	U16129	HTGTAIRQSSGLAVIASDLP(서열 목록 번호 23)	SDLP(서열 목록 번호 34)	
글루타메이트 수용체 5	U16125	SFTSILTCHQRRTQRKETVA(서열 목록 번호 24)	ETVA(서열 목록 번호 35)	X
글루타메이트 수용체 6	U16126	EVINMHTFNDRRLPGKETMA(서열 목록 번호 25)	ETMA(서열 목록 번호 36)	X

[0068]

[0069] 일부 펩티드들은 PSD-95 및 여러 NMDAR 서브유닛들 간 상호작용들을 저해한다. 이러한 경우들에서, 펩티드의 사용은 흥분성 신경전달에 대한 상이한 NMDAR들 각각의 기여들의 이해를 반드시 필요로 하지는 않는다. 다른 펩티드들은 하나의 NMDAR에 대해 특이적이다.

[0070] 펩티드들은 임의의 상기 서브유닛들의 C-말단으로부터의 PL 모티프를 포함하거나 이에 기반할 수 있고, [S/T]-X-[V/L]을 포함하는 아미노산 서열을 가질 수 있다. 상기 서열은 바람직하게는 본 발명의 펩티드들의 C-말단에서 일어난다. 바람직한 펩티드들은 이들의 C-말단에 [E/D/N/Q]-[S/T]-[D/E/Q/N]-[V/L](서열 목록 번호 38)을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 펩티드들은 하기를 포함한다: C-말단 아미노산들로서 ESDV(서열 목

록 번호 12), ESEV(서열 목록 번호 29), ETDV(서열 목록 번호 39), ETEV(서열 목록 번호 40), DTDV(서열 목록 번호 41), 및 DTEV(서열 목록 번호 42). 2개의 특히 바람직한 펩티드들은 KLSSIESDV(서열 목록 번호 5), 및 KLSSIETDV(서열 목록 번호 43)를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열을 갖는다. 이러한 펩티드들은 보통 3-25개 아미노산들을 (내재화 펩티드 없이) 가지며, 5-10개 아미노산들, 특히 9개 아미노산들의 펩티드 길이들이 (또한 내재화 펩티드 없이) 바람직하다. 일부 이들 펩티드들에서, 모든 아미노산들은 NMDA 수용체의 C-말단에서 유래한다(내재화 펩티드들의 아미노산들을 포함하지 않음). 본 발명에는 또한 본원에 개시된 이들 및 다른 펩티드들의 펩티드 모사체들이 포함된다.

[0071] PDS95 및 NDMAR들 간의 상호작용들을 저해하는 다른 펩티드들에는 PSD-95의 PDZ 도메인 1 및/또는 2의 펩티드들 또는 PSD-95 및 NMDA 수용체, 예컨대 NR2B 간 상호작용들을 저해하는 이들 중 임의의 하위 단편이 포함된다. 이러한 활성 펩티드들은 [Stathakism, Genomics 44(1):71-82(1997)](인간 서열) 또는 NP_031890.1, GI:6681195(마우스 서열) 또는 다른 종들 변이체들의 대응 영역들에서 제공되는 PSD-95의 대략 아미노산들 65-248 내에 일어나는 PSD-95의 PDZ 도메인 1 및/또는 PDZ 도메인 2로부터 적어도 50, 60, 70, 80 또는 90개 아미노산들을 포함한다.

[0072] 본 발명의 펩티드들 및 펩티드 모사체들은 개질된 아미노산 잔기들, 예를 들어 N-알킬화된 잔기들을 함유할 수 있다. N-말단 알킬 개질들에는, 예로 N-메틸, N-에틸, N-프로필, N-부틸, N-시클로헥실메틸, N-시클로헥실에틸, N-벤질, N-페닐에틸, N-페닐프로필, N-(3,4-디클로로페닐)프로필, N-(3,4-디플루오로페닐)프로필, 및 N-(나프탈렌-2-일)에틸)이 포함될 수 있다.

[0073] Bach, J. Med. Chem. 51, 6450-6459(2008) 및 WO 2010/004003에서는 일련의 NR2B9c의 유사체들을 기재하였다. PDZ-결합 활성은 단 3개의 C-말단 아미노산들(SDV)을 갖는 펩티드들에 의해 나타난다. Bach는 또한 X_1tSX_2V(서열 목록 번호 7)를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열을 갖는 유사체들을 보고하였다(여기서 t 및 S는 대안적인 아미노산들이고, X_1는 E, Q, 및 A, 또는 이들의 유사체 중에서 선택되고, X_2는 A, Q, D, N, (N-메틸)-A, (N-메틸)-Q, (N-메틸)-D, 및 (N-메틸)-N 또는 이들의 유사체 중에서 선택된다). 선택적으로 펩티드는 P3 위치(C-말단에서 세 번째 아미노산, 즉 tS에 의해 점유되는 위치)에서 N-알킬화된다. 펩티드는 시클로헥산 또는 방향족 치환체로 N-알킬화될 수 있고, 펩티드 또는 펩티드 유사체의 말단 아미노기 및 치환체 간에 스페이서기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 스페이서는 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌으로부터 선택되는 알킬기이다. 방향족 치환체는 1 또는 2개의 할로겐 및/또는 알킬기로 치환된 방향족 고리 또는 나프탈렌-2-일부분일 수 있다.

[0074] 다른 개질들도 활성에 부정적으로 영향을 미치지 않고 도입될 수 있으며, 이들에는 D-이성질체형 아미노산들로 천연 L-이성질체형인 하나 이상의 아미노산들의 치환이 포함된다. 따라서 L-구조(화학적 대상체의 구조에 따라 R 또는 S로도 나타낼 수 있음)의 임의의 천연 생성 아미노산은 일반적으로 D-아미노산으로 나타내지만 추가적으로 R- 또는 S-형태로 나타낼 수 있는 동일한 화학적 구조 유형 또는 펩티드 모사체이지만 반대 키랄성의 아미노산으로 대체될 수 있다. 따라서 펩티드 모사체에는 1, 2, 3, 4, 5개, 적어도 50%, 또는 모든 D-아미노산 잔기들이 포함될 수 있다. 일부 또는 전체 D 잔기들을 함유하는 펩티드 모사체는 때때로 "인버소(inverso)" 펩티드로 불린다.

[0075] 펩티드 모사체들에는 또한 레트로 펩티드들이 포함된다. 레트로 펩티드는 역전된 아미노산 서열을 갖는다. 펩티드 모사체들에는 또한 아미노산들의 순서가 역전되어 원래 C-말단 아미노산이 N-말단에 나타나고 D-아미노산들이 L-아미노산들 대신 사용되는 레트로 인버소 펩티드들이 포함된다. WO 2008/014917에서는 아미노산 서열 vdseisslk-rrrqrrkkrgyin(서열 목록 번호 8)(소문자는 D 아미노산들을 나타냄)을 갖는 Tat-NR2B9c의 레트로-인버소 유사체가 기재되며, 이것이 대뇌 허혈의 저해에 효과적이라고 보고한다. 본원에 기재된 또 다른 유효 펩티드는 Rv-Tat-NR2B9c(RRRQRRKKRGYKLSSIESDV; 서열 목록 번호 9)이다.

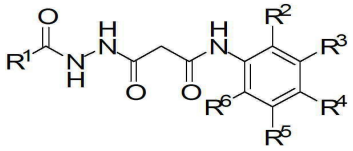
[0076] 링커, 예로 폴리에틸렌 글리콜 링커는 펩티드 또는 펩티드 모사체의 활성 부분을 이량체화하여 일렬 PDZ 도메인들을 함유하는 단백질들에 대한 그 친화도 및 선택성을 증강시키는데 이용될 수 있다. 예로 [Bach 등,(2009) Angew. Chem. Int. Ed. 48:9685-9689 및 WO 2010/004003]을 참고하라. PL 모티프-함유 펩티드는 바람직하게는 이러한 두 분자들의 N-말단들의 연결을 통해 이량체화되어 C-말단들이 자유롭게 된다. Bach는 NMDAR2B의 C-말단으로부터의 펜타머 펩티드 IESDV(서열 목록 번호 10)가 PSD-95에 대한 NMDAR2B의 결합을 저해하는데 효과적이었음을 추가로 보고한다. 선택적으로 약 2-10개 카피들의 PEG가 링커로서 일렬로 연결될 수 있다.

[0077] 펩티드들, 펩티드 모사체들 또는 다른 제제의 적절한 약리학적 활성은 필요한 경우 본 출원에 기재된 영장류 및

임상 시험들에서 검사 전에 뇌졸중의 전술된 래트 모델들을 이용하여 확인될 수 있다. 펩티드들, 펩티드 모사체들 또는 다른 제제들도, 예로 본원에 참고문헌으로 도입되는 US 20050059597에 기재된 분석들을 이용하여 PSD-95 및 NMDAR2B 간 상호작용들을 저해하는 능력에 대해 스크리닝될 수 있다. 유용한 펩티드들, 펩티드 모사체들 또는 다른 제제들은 전형적으로 이러한 분석에서 50μM, 25μM, 10μM, 0.1μM 또는 0.01μM 미만의 IC50 값들을 갖는다. 바람직한 펩티드들은 전형적으로 0.001-1μM, 보다 바람직하게는 0.05-0.5 또는 0.05 내지 0.1μM의 IC50 값을 갖는다. 펩티드, 펩티드 모사체 또는 다른 제제가 하나의 상호작용, 예로 NMDAR2B에 대한 PSD-95 상호작용의 결합을 저해하는 것으로 분석되는 경우, 이러한 기재는 펩티드 또는 제제가 또한 또 다른 상호작용을 저해하는 것을, 예를 들어 nNOS에 대한 PSD-95 결합의 저해를 배제하지 않는다.

[0078] 펩티드들, 예컨대 방금 기재된 것들은 저해제의 결합 친화도를 개선하기 위해 선택적으로 유도체화(예로 아세틸화, 인산화 및/또는 글리코실화)되어 세포막을 통해 수송되는 저해제의 능력을 개선하거나 안정성을 개선할 수 있다. 구체예로서, C-말단으로부터의 세 번째 잔기가 S 또는 T인 저해제들에 있어서, 상기 잔기는 펩티드의 사용 전에 인산화될 수 있다.

[0079] 약리학적 제제들에는 또한 PSD-95 및 NMDAR2B 간 상호작용들, 및/또는 전술된 다른 상호작용들을 저해하는 소분자들이 포함된다. 적합한 소분자 저해제들이 WO/2009/006611에 기재된다. 적합한 화합물들의 예시적인 클래스는 다음 화학식을 갖는 것이다:

[0080] 

[0081] 식 중, R^1은 0-4개 R^7로 치환된 시클로헥실, 0-4개 R^7로 치환된 페닐, $-(CH_2)_u-(CHR^8R^9)$, 분기형 C_{1-6} 알킬 (이소프로필, 이소부틸, 1-이소프로필-2-메틸-부틸, 1 에틸-프로필) 및 $-NH-C(O)-(CR^{10}R^{11})_vH$로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이며;

[0082] 각각의 R^7은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-C(O)R^{12}$, OH, COOH, -NO, N-치환 인돌린 및 세포막 전위 펩티드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 구성원이고;

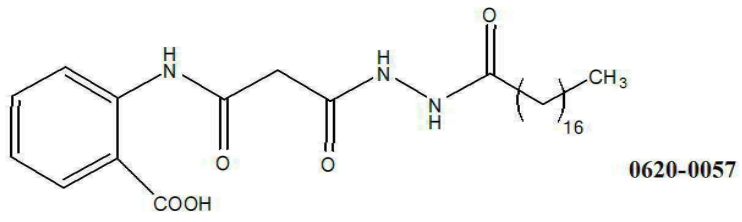
[0083] 각각의 R^8 및 R^9는 H, OH, 시클로헥산, 시클로펜탄, 페닐, 치환 페닐 및 시클로펜타디엔으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0084] 각각의 R^{10} 및 R^{11}은 H, 시클로헥산, 페닐 및 세포막 전위 펩티드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0085] R^{12}는 C_{1-6} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이고; 각각의 u 및 v는 독립적으로 0 내지 20이고;

[0086] 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6 중 하나는 -COOH이며, 나머지 R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 각각 F, H, OCH_3 및 CH_3로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0087] 이러한 화합물의 하나는 0620-0057이며, 그 구조는 다음과 같다:

[0088] 

[0089] 약리학적 제제는 내재화 펩티드에 연결되어 세포들 내로 및/또는 혈액 뇌 장벽을 통한 섭취를 촉진할 수 있다. 임의의 상기 약리학적 제제들은 후술되는 임의의 내재화 펩티드들에 연결될 수 있다. 내재화 펩티드들은 여러 세포 또는 바이러스 단백질들이 막을 이동하도록 허용하는 널리 알려진 클래스의 상대적으로 짧은 펩티드들이다. 세포막 전달 펩티드들 또는 세포 침투 펩티드들로도 알려져 있는 내재화 펩티드들은, 예로 5-

30개 아미노산들을 가질 수 있다. 이러한 펩티드들은 전형적으로 이들의 막들을 통한 통과를 촉진한다고 여겨지는 일반적 표시를 초과하는(일반적인 단백질들에 비해) 아르기닌 및/또는 라이신 잔기들로부터의 양이온성 전하를 갖는다. 일부 이러한 펩티드들은 적어도 5, 6, 7 또는 8개의 아르기닌 및/또는 라이신 잔기들을 갖는다. 예들에는 antennapedia 단백질(Bonfanti, Cancer Res. 57, 1442-6(1997))(및 이들의 변이체들), 인간 면역결핍 바이러스의 tat 단백질, 단백질 VP22, 단순 헤르페스 바이러스 1형의 UL49 유전자의 산물, Penetratin, SynB1 및 3, Transportan, Amphipathic, gp41NLS, polyArg, 및 몇몇 식물 및 박테리아 단백질 독소들, 예컨대 리신, 애브린, 모데신, 디프테리아 독소, 콜레라 독소, 안트락스 독소, 열 민감성 독소들 및 Pseudomonas aeruginosa 외독소 A(ETA)가 포함된다. 다른 예들은 하기 참고문헌들에 기재된다(Temsamani, Drug Discovery Today, 9(23):1012-1019, 2004; De Coupade, Biochem J., 390:407-418, 2005; Saalik Bioconjugate Chem. 15: 1246-1253, 2004; Zhao, Medicinal Research Reviews 24(1):1-12, 2004; Deshayes, Cellular and Molecular Life Sciences 62:1839-49, 2005, Gao, ACS Chem. Biol. 2011, 6, 484-491, SG3(RLSGMNEVLSFRWL)(모두 참고문헌으로 도입됨).

[0090] 바람직한 내재화 펩티드는 HIV 바이러스의 tat이다. 이전 연구에서 보고된 tat 펩티드는 HIV Tat 단백질에서 발견되는 표준 아미노산 서열 YGRKKRRQRRR(서열 목록 번호 2)을 포함하거나 이로 구성된다. 따라서 상기 tat 펩티드를 도입하는 2개의 바람직한 제제들은 아미노산 서열 YGRKKRRQRRRKLSSIESDV, 서열 목록 번호 6(Tat-NR2B9c 또는 TAT-NR2B9C로도 알려져 있음) 또는 YGRKKRRQRRRKLSSIETDV(서열 목록 번호 37)을 포함하거나 이로 구성된 펩티드들이다. 이러한 tat 모티프에 인접하는 추가 잔기들이 존재하는 경우(약리학적 제제 외에), 잔기들은, 예를 들어 tat 단백질로부터 상기 절편에 인접하는 천연 아미노산들, 전형적으로 두 펩티드 도메인들을 연결하는데 사용되는 종류의 스페이서 또는 링커 아미노산들, 예로 $gly(ser)_4$(서열 목록 번호 44), TGEKP(서열 목록 번호 45), GGRRGGGS(서열 목록 번호 46), 또는 LRQRDGERP(서열 목록 번호 47)(예로, Tang 등(1996), J. Biol. Chem. 271, 15682-15686; Hennecke 등(1998), Protein Eng. 11, 405-410) 참고)이거나, 또는 인접 잔기들이 없이 변이체의 섭취를 부여하는 능력을 크게 감소시키지 않는 임의의 다른 아미노산들일 수 있다. 바람직하게는 활성 펩티드 이외에 인접 아미노산들의 개수는 YGRKKRRQRRR(서열 목록 번호 2)의 양 측면에서 10개를 초과하지 않는다. YGRKKRRQRRR(서열 목록 번호 2)의 C-말단에 인접한 추가적인 아미노산 잔기들을 포함하는 하나의 적합한 tat 펩티드는 YGRKKRRQRRRPQ(서열 목록 번호 48)이다. 그러나 바람직하게는 인접 아미노산들이 존재하지 않는다. 사용될 수 있는 다른 tat 펩티드들에는 GRKKRRQRRRPQ(서열 목록 번호 4) 및 GRKKRRQRRRP(서열 목록 번호 26)가 포함된다.

[0091] N-형 칼슘 채널들에 결합하는 능력이 감소된 상기 tat 펩티드의 변이체들은 WO/2008/109010에 기재되어 있다. 이러한 변이체들은 아미노산 서열 XGRKKRRQRRR(서열 목록 번호 49)을 포함하거나 이로 구성될 수 있고, 여기서 X는 Y 이외의 아미노산이거나 없다(이 경우, G가 자유 N-말단 잔기이다). 바람직한 tat 펩티드는 F로 치환된 N-말단 Y 잔기를 갖는다. 따라서 FGRKKRRQRRR(서열 목록 번호 3)을 포함하거나 이로 구성된 tat 펩티드가 바람직하다. 또 다른 바람직한 변이체 tat 펩티드는 GRKKRRQRRR(서열 목록 번호 1)로 구성된다. 또 다른 바람직한 tat 펩티드는 RRRQRRKKRG 또는 RRRQRRKKRGY(서열 목록 번호 9의 아미노산들 1-10 또는 1-11)을 포함하거나 이로 구성된다. N-형 칼슘 채널들의 저해 없이 약리학적 제제의 섭취를 촉진하는 다른 tat 유래 펩티드들에는 하기 표 2에 나타낸 것들이 포함된다.

[0092] 표 2

X-FGRKKRRQRRR(F-Tat)(서열 목록 번호 69)
X-GKKKKKQKKK(서열 목록 번호 50)
X-RKKRRQRRR(서열 목록 번호 51)
X-GAKKRRQRRR(서열 목록 번호 52)
X-AKKRRQRRR(서열 목록 번호 53)
X-GRKARRQRRR(서열 목록 번호 54)
X-RKARRQRRR(서열 목록 번호 55)
X-GRKKARQRRR(서열 목록 번호 56)
X-RKKARQRRR(서열 목록 번호 57)
X-GRKKRRQARR(서열 목록 번호 58)
X-RKKRRQARR(서열 목록 번호 59)
X-GRKKRRQRAR(서열 목록 번호 60)
X-RKKRRQRAR(서열 목록 번호 61)
X-RRPRRPRRPRR(서열 목록 번호 62)
X-RRARRARRARR(서열 목록 번호 63)
X-RRRARRRARR(서열 목록 번호 64)
X-RRRPRRRPRR(서열 목록 번호 65)
X-RRPRRPRR(서열 목록 번호 66)
X-RRARRARR(서열 목록 번호 67)

[0093]

[0094] X는 자유 아미노 말단, 하나 이상의 아미노산들, 또는 콘쥬게이트된 부분을 나타낼 수 있다. 내재화 펩티드들은 이러한 형태의 펩티드 또는 펩티드 모사체가 연결되거나 연결되지 않고 인버소 또는 레트로 또는 인버소 레트로 형태로 사용될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 키메라성 펩티드는 RRRQRRKKRGY-KLSSIESDV(서열 목록 번호 9)를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열을 갖거나 RRRQRRKKRGY-KLSSIETDV(서열 목록 번호 37)를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열을 갖는다.

[0095] 내재화 펩티드들은 통상적 방법들에 의해 약리학적 제제들에 부착될 수 있다. 예를 들어, 제제들은 예컨대 커플링 또는 콘쥬게이션 제제를 통해 화학적 결합에 의해 내재화 펩티드들에 연결될 수 있다. 수많은 이러한 제제들이 시판되며, [S. S. Wong, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking, CRC Press(1991)]에서 리뷰되었다. 가교 시약들의 일부 예들에는 J-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP) 또는 N,N'-(1,3-페닐렌) 비스말레이미드; N,N'-에틸렌-비스-(요오도아세트아미드) 또는 6 내지 11개 탄소 메틸렌 가교들을 갖는 이러한 기타 시약(상대적으로 설프히드릴기들에 특이적임); 및 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠(아미노 및 티로신기들과 비가역적인 결합들을 형성함)이 포함된다. 다른 가교 시약들에는 p,p'-디플루오로-m,m'-디니트로디페닐설폰(아미노 및 페놀계 기들과 비가역적인 가교 결합들을 형성함); 디메틸 아디프이미데이트(아미노기들에 특이적임); 페놀-1,4-디설포닐클로라이드(아미노기들과 주로 반응함); 헥사메틸렌디이소시아네이트 또는 디이소티오시아네이트 또는 아조페닐-p-디이소시아네이트(아미노기들과 주로 반응함); 글루타르알데히드(여러 상이한 측쇄들과 반응함) 및 디스디아조벤지딘(티로신 및 히스티딘과 주로 반응함)이 포함된다.

[0096] 펩티드들인 약리학적 제제들에 있어서, 내재화 펩티드에 대한 부착은 내재화 펩티드에 바람직하게는 그 N-말단에서 융합된 펩티드 서열을 포함하는 융합 단백질을 생성하여 달성될 수 있다.

[0097] 내재화 펩티드에 PSD-95를 저해하는 펩티드(또는 다른 제제)를 연결하는 대신에 또는 이에 부가하여, 상기 펩티드가 지질에 연결되어(지질화) 펩티드 단독에 비해 콘쥬게이트의 소수성을 증가시키고 이에 따라 연결된 펩티드의 세포막들을 통한 및/또는 뇌 장벽을 통한 통과를 촉진할 수 있다. 지질화는 바람직하게는 N-말단 아미노산 상에서 수행되지만, 펩티드가 PSD-95 및 NMDAR2B 간 상호작용을 저해하는 능력이 50%를 초과하여 감소하지 않는 한, 내부 아미노산들 상에서 수행될 수도 있다. 바람직하게는 지질화는 가장 C-말단의 4개 아미노산들 중 하나를 제외한 아미노산 상에서 수행된다. 지질들은 물보다 에테르 중에 더 가용성이 높은 유기 분자들이며, 지방산들, 글리세리드들 및 스테롤들이 포함된다. 적합한 지질화 형태들에는 미리스토일화, 팔미토일화, 또는 바람직하게는 사슬 길이 10-20개 탄소수의 다른 지방산들, 예컨대 라우르산 및 스테아르산의 부착뿐만 아니라 게라닐화, 게라닐게라닐화 및 이소프레닐화가 포함된다. 천연 단백질들의 번역 후 개질에서 일어나는 유형의 지질화들이 바람직하다. 펩티드의 N-말단 아미노산의 알파-아미노기에 대한 아미드 결합의 형성을 통한 지방산으로의 지질화도 바람직하다. 지질화는 사전 지질화 아미노산을 포함하는 펩티드 합성에 의하거나, 시험관 내에서 효소적으로 수행되거나 또는 재조합 발현에 의해, 펩티드의 화학적 가교 또는 화학적 유도체화에 의해 수행될 수 있다. 미리스토일화 및 다른 지질 개질들에 의해 개질된 아미노산들은 시판된다.

[0098] 지질화는 바람직하게는 표준 tat 펩티드가 고투여량(예로 3mg/kg 이상) 투여될 때 관찰되었던 일과성으로 감소된 혈압을 유도하지 않고 또는 표준 tat 펩티드에 연결된 동일한 펩티드에 비해 적어도 더 적은 감소를 갖고 세

포막 및/또는 혈액 뇌 장벽을 통해 연결된 펩티드(예로, KLSSIESDV(서열 목록 번호 5), 또는 KLSSIETDV(서열 목록 번호 43))의 통과를 촉진한다.

[0099] 선택적으로 tat 펩티드들에 융합된 약리학적 펩티드들은 고상 합성 또는 재조합 방법들에 의해 합성될 수 있다. 펩티드 모사체들은 과학 및 특허 문헌, 예로 [Organic Syntheses Collective Volumes, Gilman 등(Eds) John Wiley & Sons, Inc., NY, al-Obeidi(1998) Mol. Biotechnol. 9:205-223; Hruby(1997) Curr. Opin. Chem. Biol. 1:114-119; Ostergaard(1997) Mol. Divers. 3:17-27; Ostresh(1996) Methods Enzymol. 267:220-234]에 기재된 다양한 절차들 및 방법론들을 이용하여 합성될 수 있다.

[0100] III. 재관류를 위한 제제들 및 방법들

[0101] PSD-95 저해제를 이용한 허혈성 뇌졸중들의 치료는 재관류 치료법과 조합될 수 있다. 이러한 재관류는 차단된 동맥들을 재개방하기 위한 기계적 수단을 이용하여 또는 허혈성 뇌 영역에 대한 측부 순환을 증강시키기 위한 다른 수단에 의해 혈전용해성 제제들, 예컨대 tPA, 스트렙토키나아제 또는 유로키나아제의 정맥내 또는 동맥내 투여를 이용하여 달성될 수 있다. PSD-95 저해제를 투여함으로써, 허혈성 뇌졸중의 존재를 결정하기 위한 뇌 스캔을 수행한 뒤 적절한 경우 tPA를 투여하거나 또 다른 재관류 치료법을 투여하는데 이용할 수 있는 시간이 더 많아진다. 따라서 허혈성 뇌졸중이 있는 더 많은 대상체들이 PSD-95 저해제를 이용한 치료로부터 이익을 보는 것과 동시에 뇌 재관류를 증강시키는 또 다른 치료법 또는 tPA 치료의 이익을 얻을 수 있다.

[0102] 허혈을 유도하는 플라크들, 혈액 응고들 또는 임의의 다른 입자성 물질(종합적으로 색전들로 알려져 있음)은 약리학적 및 물리적 수단 모두에 의해 용해되거나 제거되거나 또는 우회될 수 있다. 색전들 또는 혈류에 대한 다른 폐색들의 용해, 제거 및 이어지는 혈류의 복원이 재관류로 불린다. 제제들의 한 클래스는 혈전용해에 의해 작용한다. 이들 제제들은 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA)의 주입을 통해 플라스민에 의해 피브린용해를 자극함으로써 작용한다. 플라스민은 가교된 피브린 메쉬(응고 골격)를 제거하여 응고를 가용화하고 다른 효소들에 의한 추가 단백분해의 대상이 되도록 하며 폐색된 혈관에서 혈류를 복원한다. 혈전용해성 제제들의 예들에는 조직 플라스미노겐 활성화제 t-PA, 알테플라아제(Activase®), 레테플라아제(Retavase®), 테넥테플라아제(TNKase®), 아니스트레플라아제(Eminase®), 스트렙토키나아제(Kabikinase®, Streptase®), 및 유로키나아제(Abbokinase®)가 포함된다.

[0103] 재관류를 위해 사용될 수 있는 약물들의 또 다른 클래스는 혈관확장제들이다. 이들 약물들은 혈관들을 이완시키고 개방시킴으로써 혈액이 폐색 주위에 흐를 수 있도록 하여 작용한다. 혈관확장제들의 유형들의 일부 예들은 알파-아드레날린 수용체 길항제들(알파-차단제들), 안지오텐신 수용체 차단제들(ARBs), 베타$_2$-아드레날린 수용체 작동제들(β_2-작동제들), 칼슘 채널 차단제들(CCBs), 중추 작용 교감신경 차단제들, 직접 작용 혈관확장제들, 엔도텔린 수용체 길항제들, 신경절 차단제들, 니트로확장제들, 포스포디에스터라아제 저해제들, 칼륨 채널 개방제들, 및 레닌 저해제들이다.

[0104] 재관류의 기계적 방법들에는 혈관성형술, 카테터 삽입술, 및 동맥 우회로 이식 수술, 스텐트 삽입술, 색전제거술, 또는 내막 절제술이 포함된다. 이러한 시술들은 플라크의 기계적 제거, 혈관 개방의 유지를 통해 플라크 흐름을 복원하여 혈액이 플라크 주위에 흐르거나 플라크를 우회할 수 있다. 재관류 증강의 다른 방법들에는 보조 장치들, 예컨대 심장 출력 혈액을 대뇌 순환으로 전용하여 허혈성 영역에 대한 측부 관류를 증가시키는 대동맥내 풍선들(CoAxia NeuroFlo™)(clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119717 참고)이 포함된다.

[0105] IV. 뇌졸중

[0106] 뇌졸중은 원인과 상관없이 CNS에서 혈류 손상으로 일어나는 상태이다. 잠재 원인들에는 색전증, 출혈 및 혈전증이 포함된다. 일부 신경 세포들은 혈류 손상 결과 즉시 사멸한다. 이들 세포들은 글루타메이트를 포함하는 이들의 성분 분자들을 방출하며, 이는 다시 NMDA 수용체들을 활성화하고, 세포내 칼슘 수준들 및 세포내 효소 수준들을 상승시켜 추가적인 신경 세포사(흥분독성 캐스케이드)로 이어진다. CNS 조직의 사멸은 경색으로 불린다. 경색 부피(즉, 뇌에서 뇌졸중으로 생기는 죽은 신경 세포들의 부피)가 뇌졸중으로 생기는 병리학적 손상 정도의 지표로 이용될 수 있다. 일부 경우들에서, 뇌졸중들은 복수의 색전들로 인해 또는 전신화된 동맥병증으로 인해 일어날 수 있다. 전자에서는 색전들이 심장으로부터, 예컨대 심내막염, 동맥 세동 또는 심장 판막 질환의 경우에 일어날 수 있다. 후자에서는 동맥병증이 동맥염(동맥들에서의 감염성 또는 자가면역 염증)을 포함할 수 있다. 이러한 경우들에서, 여러 뇌졸중들이 뇌에서, 때로는 다수의 작은 색전들로 인해 일어날 수 있다. 이러한 경우들에서, 뇌졸중으로 생기는 병리학적 손상 정도를 측정하기 위한 또 다른 수단은 허혈성 병소들의 개수를 계수하는 것이다. 이는 특히 시술로 유도된 뇌졸중들, 예컨대 뇌 동맥류의 혈관내 복구 후 발생하는 뇌졸중들의

경우 해당된다. 이 경우에서, 혈관내 조작은 뇌에서 여러 뇌졸중들을 생성할 수 있는 다수의 색전들을 방출할 수 있다. 증상 효과는 경색의 부피, 경색들의 개수, 그리고 뇌에서 이것들이 존재하는 위치에 모두 근거한다. 장애 지수, 예컨대 Rankin 뇌졸중 결과 척도(Rankin, Scott Med J;2:200-15(1957)) 및 Barthel 지수가 증상적 손상의 척도로 사용될 수 있다. Rankin 척도는 다음과 같이 대상체의 전반적 상태들의 직접적 평가에 근거한다.

[0107] 표 3

0	증상이 전혀 없음
1	증상들에도 불구하고 심각한 장애 없음; 모든 일상적 업무들 및 활동들을 수행할 수 있음.
2	약간의 장애; 이전의 모든 활동들을 수행할 수 없지만 보조 없이 자신의 업무들을 살필 수 있음.
3	약간의 도움이 필요한 중등 장애가 있지만, 보조 없이 보행이 가능함.
4	중등 내지 중증 장애; 보조 없이 보행할 수 없으며 보조 없이 자신의 신체적 필요들을 해결할 수 없음.
5	중증 장애; 누워 지내며, 실금이 있으며, 지속적인 간호 관리 및 주의가 필요함.

[0108]

[0109] Barthel 지수는 0 내지 100의 스코어로 일상 생활의 10가지 기본 활동들을 수행하는 대상체의 능력에 대한 일련의 질문들에 근거하며, 스코어가 낮을수록 장애가 더 많음을 나타낸다(Mahoney 등, Maryland State Medical Journal 14:56-61(1965)).

[0110] 대안적으로 뇌졸중 중증도/결과들은 월드 와이드 웹 ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf 에서 이용 가능한 NIH 뇌졸중 척도를 이용하여 측정될 수 있다.

[0111] 척도는 의식, 운동, 감각 및 언어 기능들의 대상체 수준 평가들을 포함하는 11개 군들의 기능들을 수행하기 위한 대상체의 능력에 근거한다.

[0112] 허혈성 뇌졸중은 뇌로의 혈류 차단으로 야기되는 뇌졸중의 한 유형을 보다 구체적으로 나타낸다. 상기 유형의 차단에 대한 내재 상태는 가장 일반적으로는 혈관 벽들 내부의 지방 침적들의 발생이다. 상기 상태는 죽상동맥경화증으로 불린다. 이들 지방 침적들은 두 가지 유형들의 폐색을 일으킬 수 있다. 대뇌 혈전증은 혈관의 응고 부분에서 발생하는 혈전(혈액 응고)을 나타내며, "대뇌 색전증"은 일반적으로 순환계의 또 다른 위치에, 보통 심장 및 상부 흉부와 경부의 거대 동맥들에 형성되는 혈액 응고를 나타낸다. 이어서 일부 혈액 응고가 느슨하게 파괴되어 혈류로 들어가 이것이 통과하기에는 너무 작은 혈관들에 도달할 때까지 뇌의 혈관들을 통해 이동한다. 색전증의 두 번째 중요한 원인은 동맥 세동으로 알려져 있는 불규칙 박동이다. 이는 응고들이 심장에서 형성되고 탈착되어 뇌로 이동할 수 있는 상태들을 만든다. 허혈성 뇌졸중의 추가적인 잠재 원인들은 출혈, 혈전증, 동맥 또는 정맥의 박리, 심장 정지, 출혈을 포함하는 임의 원인의 쇼크 및 의원성 원인들, 예컨대 뇌 혈관들 또는 뇌 또는 심장 수술로 이어지는 혈관들의 직접적 수술 부상이다. 허혈성 뇌졸중은 모든 뇌졸중 케이스들의 약 83%를 차지한다. 혈액 응고들의 또 다른 원인은 혈관 병소들로 인한 혈액의 혈관내 정체, 예컨대 혈관내 도구들의 혈관내 도입으로 인한 뇌 동맥류들 또는 혈관내 도구들의 혈관내 도입으로 인한 혈전증이다.

[0113] 일과성 허혈성 발작들(TIAs)은 경증 또는 경고성 뇌졸중들이다. TIA에서, 허혈성 뇌졸중을 시사하는 상태들이 존재하며 전형적인 뇌졸중 경고 징후들이 발생한다. 그러나 폐색(혈액 응고)은 단시간 동안 발생하며 일반 기전들을 통해 자체 해결되는 경향이 있다. 심장 수술을 거치는 대상체들은 특히 일과성 대뇌 허혈성 발작의 위험이 있다.

[0114] 출혈성 뇌졸중은 뇌졸중 케이스들의 약 17%를 차지한다. 이는 파열되어 주변 뇌내로 피를 흘리는 약화된 혈관으로부터 야기된다. 혈액은 주변 뇌 조직에 축적되어 이를 압착한다. 출혈성 뇌졸중들의 2가지 일반 유형들은 뇌내 출혈 및 지주막하 출혈이다. 출혈성 뇌졸중은 약화된 혈관 파열들의 파열로 일어난다. 약화된 혈관 파열의 잠재 원인들에는 고혈압 출혈이 포함되며, 여기서 고혈압이 혈관 파열을 일으키거나, 또 다른 약화된 혈관들의 내재 원인에는 예컨대 뇌 동맥류, 동정맥 기형(AVM) 또는 해면 기형을 포함하는 파열된 뇌 혈관 기형이 포함된다. 출혈성 뇌졸중들은 또한 경색에서 혈관들을 약화시키는 허혈성 뇌졸중의 출혈성 전환, 또는 비정상적으로 약화된 혈관들을 함유하는 CNS에서 일차 또는 전이성 종양들로부터의 출혈로 일어날 수 있다. 허혈성 뇌졸중은 또한 재관류의 결과 출혈성 뇌졸중으로 전환될 수 있다. 출혈성 뇌졸중은 또한 의원성 원인들, 예컨대 뇌 혈관으로의 직접적 수술 부상으로 일어날 수 있다. 동맥류는 혈관의 약화된 영역의 풍선확장이다. 치료하지 않고 남겨두는 경우, 동맥류는 이것이 파열되어 뇌내로 출혈을 일으킬 때까지 계속 약화된다. 동정맥 기형(AVM)은 비정상적으로 형성된 혈관들의 클러스터이다. 해면 기형은 약화된 정맥 구조들로부터 출혈을 야기할 수 있는 정맥 이상이다. 이들 혈관들 중 임의 하나가 파열되어 또한 뇌내로의 출혈을 야기할 수 있다. 뇌의 일부분에서의 출

혈성 뇌졸중은 출혈성 뇌졸중에서 소실된 혈액의 부족을 통해 또 다른 곳에서 허혈성 뇌졸중을 야기할 수 있다.

[0115] 파열되지 않은 동맥류들이 있는 환자들에서, 시술 관련된 뇌졸중들은 혈관내 수술에 의해 탈착된 색전들의 결과(가장 일반적임) 또는 혈관내 수술의 다른 합병증들, 예컨대 동맥류의 천공(출혈성 뇌졸중을 일으킴) 또는 혈관내 코일들 또는 스텐트들의 배치 실수로 인한 부모 혈관의 의도치 않은 폐색, 또는 혈전증, 박리 또는 천공을 일으키는 혈관에 대한 부상으로 인한 부모 혈관의 의도치 않은 폐색으로 일어난다.

[0116] 동맥류들이 혈관내 수단에 의해 치료된 파열된 동맥류들을 갖는 환자들에서, 시술 관련된 뇌졸중들은 파열되지 않은 동맥류들이 있는 환자들에서와 동일한 이유들로 일어날 수 있다. 그러나 이러한 환자들은 또한 파열된 동맥류들이 파열되지 않은 것들에 비해 더 약하기 때문에 시술 이전 또는 이후 동맥류 파열 위험이 더 높으므로 추가적인 허혈성 또는 출혈성 뇌 부상을 유지할 수 있다. 추가적인 부상은 뇌 붓기(부종)를 일으키는 원래의 동맥류 파열로 인해 또는 누출 혈액의 뇌내 축적으로 인해 또는 둘 다로 인해 증가된 두개내 압력으로 또는 "혈관연축" 현상으로 인해 지연된 허혈로 일어날 수 있다. 지주막하 출혈에서 혈관연축의 위험은 동맥류 파열 후 5-12일 사이에 가장 높으며, 뇌 동맥들을 둘러싼 혈액 응고로 방출되는 혈관작용성 물질들의 결과이다. 혈관연축은 이러한 환자들에서 지연된 허혈성 뇌졸중들에 관여할 수 있다. 손상은 또한 파열 직후 두개내 압력의 갑작스런 상승으로 인해 대뇌 혈관 자가 조절의 상실로 인한 대뇌 혈류의 변형들로 일어날 수 있다.

[0117] V. 치료 적합성 대상체들

[0118] 임상 연구는 PSD-95 저해제가 파열되지 않은 및 파열된 동맥류들 모두의 혈관내 복구를 거치는 대상체들에서 경색들 및 신경인지 결손들의 감소에 효과적이라는 증거를 제공한다. 파열되지 않은 동맥류가 있는 대상체들은 주로 허혈성 뇌졸중 또는 지주막하 출혈의 위험이 있다. 파열된 동맥류들이 있는 대상체들은 또한 허혈성 뇌졸중의 위험이 있지만, 특히 지주막하 출혈로부터의 출혈성 뇌졸중의 추가 위험이 있다. 출혈성 뇌졸중의 추가 위험으로 인해, 파열된 동맥류들이 있는 대상체들은 동맥류의 결과 사망 또는 쇠약하게 만드는 부상의 위험이 가장 크다. 놀랍게도 본 발명의 데이터는 이들 환자들이 병리학(경색들의 개수 및 부피) 및 신경인지 평가 모두로 결정되는 PSD-95 저해제로부터 가장 큰 이익을 유도함을 나타낸다. 이들 결과들은 PSD95 저해제가 허혈성 또는 출혈성 뇌졸중을 치료하는데 사용될 수 있음을 시사할 뿐만 아니라 이러한 저해제가 뇌졸중에서 야기되는지와 무관하게 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈들이 있는 대상체들의 치료를 위해 사용될 수 있다는 증거를 제공한다. 이는 PSD-95 저해제들이 일반적으로 허혈의 감소를 통해 작용하여 더 우수한 결과들을 일으킨다고 생각되므로 놀라운 것이다. SAH에서, PSD-95 저해제들, 예컨대 Tat-NR2B9c는 일반적으로 허혈이 존재하지 않을 때인 파열 72시간 내에 제공되었으나 이익을 나타내었다. SAH 환자들에서의 허혈은 일반적으로 혈관연축 후에 일어나며, 일반적으로 파열 후 5일 내지 12일에 존재한다. Tat-NR2M9c는 혈장 중 짧은 반감기(약 20분) 및 뇌 중 짧은 반감기(약 5시간)를 가져서 TAT-NR2B9c가 적어도 부분적으로 하기 실시예들에서 관찰되는 이익을 제공하기 위해 허혈을 감소시키는 것 이외의 다른 기전을 통해 작용함을 제시한다. 그러나 본 발명의 실시는 기전의 이해에 의존하지 않는다.

[0119] CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 가장 일반적인 출혈들은 대뇌 출혈, 뇌내 출혈, 두개내 출혈(ICH)(각각 뇌 내부에서 발생함), 및 경막하 및 경막외 출혈들, 그리고 지주막하 출혈(SAH)(각각 두개 내부에서 그러나 뇌 자체의 외부에서 발생함)이다. 이들 출혈들은 동맥류가 파열하거나 혈관이 고혈압 또는 약물들, 예컨대 항응고제들 또는 코카인으로 누출될 때와 같이 자연적으로 일어나는 경우 출혈성 뇌졸중으로 나타내지만, 또한 이들이 물리적 외상, 예컨대 낙하, 타격 또는 흔들린 아이 증후군으로부터 일어나는 경우 단순히 출혈로 나타낸다. 본 발명의 방법들은 상기 형태의 출혈이 임상 연구에서 가장 큰 이익을 유도하는 대상체들에 존재하므로, 지주막하 출혈의 치료를 위해 특히 적합하다.

[0120] 치료에 적합한 대상체들에는 지주막하, 경막하 또는 경막외 출혈에서의 경우와 같이 CNS 또는 이에 바로 인근에, 또는 신체에서 다른 부분이지만 그 폐색이 뇌를 통한 혈류를 방해할 수 있는 혈관에 영향을 미치는 경우에서와 같이 CNS에 여전히 달리 영향을 미치는, 또는 출혈이 부종, 축적 혈액의 압력 등으로 부상을 야기할 수 있는 허혈 또는 출혈의 징후(들) 및/또는 증상(들)을 나타내는 대상체들이 포함된다. 이들 대상체들에는 뇌졸중, 심근 허혈, 폐 색전증, 수족 허혈, 신장 또는 망막 허혈 또는 뇌에서 또는 그 인근에서의 출혈(예로, 지주막하 출혈)의 징후(들) 및/또는 증상(들)을 나타내는 대상체들이 포함된다. 이러한 대상체들에는 이러한 상태가 추정되지만 다른 상태들을 배제할 수 없는 대상체들뿐만 아니라 일반적으로 인지되는 기준, 예로 DSM IV TR에 따라 진단받은 대상체들이 포함된다.

[0121] 치료에 적합한 대상체들에는 또한 허혈 또는 출혈의 위험이 있으나 허혈 또는 출혈의 개시가 아직 발생하지 않은 대상체들이 포함된다. 대상체가 대조 모집단에 비해 더 높은 허혈 또는 출혈의 발생 위험이 있는 경우, 이들

은 위험에 처해 있다. 대조 모집단에는 진단되지 않거나 장애 가족력을 갖는 일반 모집단(예로 연령, 성별, 인종 및/또는 민족으로 매칭된)에서 무작위로 선택된 하나 이상의 개인들이 포함될 수 있다. 대상체는 장애와 연관된 "위험 인자"가 해당 대상체와 연관된 것으로 나타나는 경우 장애에 대한 위험이 있는 것으로 간주될 수 있다. 위험 인자에는, 예를 들어 대상체들 모집단에 대한 통계적 또는 역학적 연구들을 통해 주어진 장애에 연관된 임의 활성, 형질, 이벤트 또는 특성이 포함될 수 있다. 따라서 대상체는 내재 위험 인자들을 확인하는 연구들에 대상체가 구체적으로 포함되지 않은 경우라도 장애에 대한 위험이 있는 것으로 분류될 수 있다. 예를 들어, 심장 수술을 거치는 대상체는 심장 수술을 거친 대상체들의 모집단에서 일과성 대뇌 허혈성 발작의 빈도가 그렇지 않은 대상체들의 모집단에 비해 증가되므로, 일과성 대뇌 허혈성 발작의 위험이 있다.

[0122] CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈의 위험이 있는 대상체들에는 뇌 또는 CNS 상에서 수술적 시술, 예컨대 혈관내 수술, 클립핑, 스텐트 삽입술 또는 미세카테터 삽입술을 거치는 대상체들이 포함된다. 이러한 대상체들에는 또한 뇌에 공급하는 혈관(즉 뇌를 심장으로 연결하는, 예를 들어 경동맥들 및 경정맥들) 또는 혈액을 망막, 신장, 척추 또는 사지들에 공급하는 동맥 상에서 영향을 미치는 신체 다른 곳에서 수술을 거치는 대상체들이 포함된다. CNS에 영향을 미치는 출혈 위험이 있는 대상체들에는 또한 뇌에서 수술적 시술을 거치는 대상체들이 포함된다. 위험이 있는 다른 대상체들에는 두부에 부상을 입은, 예컨대 낙하 또는 타격을 받거나 급작스런 속도 변화들, 예컨대 흔들린 아이 증후군 또는 교통 사고를 입은 대상체들이 포함된다. 출혈 위험이 있는 다른 대상체들은 고혈압, 응고 장애들, 동정맥 기형 또는 동맥류가 있는 대상체들이다. 대상체들의 바람직한 클래스는 파열이 있거나 없는 뇌 동맥류를 치료하기 위해 혈관내 수술을 거치는 대상체들이다.

[0123] VI. 조합된 치료 방법들

[0124] 허혈성 적응증들에 있어서, PSD-95 저해제 및 재관류 형태가 치료에 적합한 대상체에게 투여될 수 있다(모든 목적들을 위한 참고문헌으로 도입되는, 2011. 6. 24.자 출원된 US 61/501117 참고). PSD-95 저해제 및 재관류는 순서대로 또는 동시에 투여될 수 있다. 보통 PSD-95 저해제 및 재관류는 동시에, 겹치는 시점에, 또는 인접한 시점에(즉 15분 간격 내에) 투여되거나 PSD-95 저해제가 먼저 투여된다.

[0125] 미리 예측될 수 없는 허혈들의 치료를 위해, PSD-95 저해제는 허혈의 개시 후 가능해지면 바로 투여될 수 있다. 예를 들어, PSD-95 저해제는 허혈 개시 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 12 또는 24시간의 기간 또는 허혈성 반음영을 유지하기 위해 충분한 측부 순환이 존재하는 다른 시간 내에 투여될 수 있다. 미리 예측될 수 있거나 증상들의 잠재적 원인들인 허혈들 또는 출혈에 있어서, PSD-95 저해제는 허혈 개시 이전, 동시 또는 이후 투여될 수 있다. 예를 들어, 수술로 일어나는 허혈 또는 출혈에 있어서, PDS95는 때때로 허혈이 발생했거나 발생할지와 무관하게 수술 시작 전 30분에 시작하여 수술 후 1시간에 끝나는 기간에 일상적으로 투여된다. PSD-95 저해제에는 중증 부작용들이 없으므로, 이는 만들어진 당분야에서 인지되는 기준에 따라 진단 없이 뇌졸중, 출혈 또는 다른 허혈성 상태가 추정되는 경우 투여될 수 있다. 예를 들어, PSD-95 저해제는 병원으로 대상체를 수송하는 앰뷸런스에서 투여될 수 있다. PSD-95 저해제는 또한 실제로 상태가 발생할 수도 발생하지 않을 수도 있는 뇌졸중 또는 다른 허혈성 상태 또는 출혈성 상태의 위험이 있는 대상체에게 개시 전에 안전하게 투여될 수 있다. PSD-95 저해제는 또한 진행 중이거나 임박한 뇌 허혈 또는 다른 부상의 추정 진단에서 마취된 환자에게 수술실에서 또는 혈관내 스위트에서 투여될 수 있다.

[0126] PSD-95 저해제의 투여 후 또는 때때로 이전에, 허혈 징후(들) 및/또는 증상(들)을 나타내는 대상체는 대상체에 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈이 있는지를 결정하고 대상체에 출혈이 있거나 이에 민감한지를 결정하기 위한 추가 진단 평가의 대상이 될 수 있다. 가장 구체적으로 뇌졸중 또는 CNS에 영향을 미치는 다른 급성 장애의 증상들을 나타내는 대상체들에서, 평가는 대상체에 출혈이 있는지를 구분하기 위해 시도한다. 진단 평가들에는 하나 이상의 기관들의 스캔, 예컨대 CAT 스캔, MRI 또는 PET 조영 스캔이 포함될 수 있다. 스캔되는 기관(들)에는 허혈 부위인 것으로 추정되는 모든 기관(예로 뇌, 심장, 수족들, 척추, 폐들, 신장, 망막)뿐만 아니라 출혈원인 것으로 달리 추정되는 모든 기관이 포함된다. 뇌의 스캔은 허혈성 및 출혈성 상태들 간 구분을 위한 일반적 절차이다. 진단 평가에는 또한 대상체의 의학적 이력을 얻거나 검토하고 다른 평가들을 수행하는 것이 포함될 수 있다. 임의의 하기 인자들의 단독 또는 조합 존재는 재관류 치료법이 허용되지 않는 위험을 제시하는지를 평가하는데 이용될 수 있다: 대상체의 증상들이 경증 또는 신속히 개선되고 있음, 대상체에 뇌졸중 개시 시 경련이 있었음, 대상체에 지난 3개월 내에 또 다른 뇌졸중 또는 심각한 두부 외상이 있었음, 대상체가 지난 14일 내에 대수술을 받았음, 대상체에 공지된 두개내 출혈 이력이 있음, 대상체가 지속되는 수축기 혈압 >185mmHg을 가짐, 대상체가 지속되는 이완기 혈압 >110mmHg을 가짐, 공격적 치료가 대상체의 혈압을 낮추기 위해 필요함, 대상체에 지주막하 출혈을 시사하는 증상들이 있음, 대상체에 최근 21일 내에 위장관 또는 요로 출혈이 있었음, 대상체에 지난 7일 내에 비압축 부위에 동맥 천공이 있었음, 대상체가 지난 48시간 동안 헤파린을

수여받았고 상승된 PTT를 가졌음, 대상체의 프로트롬빈 시간(PT)이 >15초임, 대상체의 혈소판 수치가 <100,000 ㎕임. 대상체의 혈청 글루코오스가 <50mg/dL 또는 >400mg/dL이고 대상체가 혈우병에 걸려있거나 다른 응고 결핍을 가짐.

[0127] 추가적인 진단 연구는 대상체가 허혈성 상태를 갖는지 그리고 대상체가 출혈을 갖는지, 허용되지 않는 출혈 위험이 있는지 또는 다른 방식으로 허용되지 않는 부작용들의 위험으로 인해 재관류 치료법을 받는 것에서 제외되는지를 인식되는 기준에 따라 또는 적어도 연구 전에 더 큰 가능성을 갖는지를 결정한다. 이어서 허용되지 않는 부작용들의 위험이 없는 CNS 내 또는 이에 달리 영향을 미칠 수 있는 허혈성 상태들의 진단이 확인된 대상체들이 재관류 치료법의 대상이 될 수 있다. 바람직하게는 재관류 치료법은 임의의 진단 절차들의 완료 후 가능해지면 바로 수행된다. 일부 대상체들에서, 재관류 치료법은 허혈 개시 후 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 18, 또는 24hr을 초과하여 개시된다. 일부 대상체들에서, 재관류 치료법은 허혈 개시 후 1-6, 1-12, 1-18 또는 1-24hr에 개시된다. 일부 대상체들에서, 재관류 치료법은 지금까지 재관류 치료법이 유효한 것으로 간주되어온 일반적인 3-4.5hr 윈도우 밖에서 개시된다. 예를 들어 일부 대상체들에서, 재관류 치료법은 허혈 개시 후 4.5시간보다 3시간 초과 이상을 초과하여 허혈 개시 후 24 내지 48시간까지 개시된다. 일부 대상체들에서, 재관류 치료법은 허혈 개시 후 5, 6, 7, 8, 9 또는 10시간 뒤부터 24 또는 48시간까지 개시된다. 일부 대상체들에서, 재관류 치료법은 허혈 개시 후 275-390분에 개시된다.

[0128] 재관류 시간은 또한 PSD-95 저해제의 투여로부터 측정될 수 있다. 간격은, 예를 들어 5분 내지 24시간일 수 있다. 간격은, 예를 들어 30분 내지 6시간 또는 1-3시간일 수 있다.

[0129] 허혈성 상태가 확인되지 않거나 없을 수 있다고 간주되는 대상체들은 보통 재관류 치료법, 특히 약리학적 재관류 치료법을 투여받지 않는다. 허혈성 상태가 확인되거나 있을 수 있다고 간주되지만 약리학적 재관류 치료법의 허용되지 않는 부작용들의 위험이 있다고 간주되는 대상체들은 약리학적 재관류 치료법을 투여받지 않는다. 이러한 대상체들은 PSD-95 저해제의 이익을 얻을 수 있지만 재관류 치료법의 허용되지 않는 부작용들의 위험이 남아있다.

[0130] PSD-95 저해제를 이용한 치료 및 재관류 치료법은 모두 독립적으로 허혈로 인한 경색 크기 및 기능적 결손들을 감소시키는 능력을 갖는다. 조합 사용되는 경우, 경색 크기 및/또는 기능적 결손들의 감소는 바람직하게는 조합 이외의 대등한 요법 하에 투여되는 어느 제제의 단독 사용에 비해 더 크다. 보다 바람직하게는, 경색측 및/또는 기능적 결손들의 감소는 조합 이외에 대등한 요법 하에 단독 제제들에 의해 달성되는 감소들의 적어도 추가이거나 바람직하게는 추가보다 더 크다. 일부 요법들에서, 재관류 치료법은 비효과적일 것이지만 PSD-95 저해제의 동시 또는 이전 투여를 위해 허혈 개시 후 시점(예로 4.5hr 초과)에 경색 크기 및/또는 기능적 시간들을 감소시키는데 효과적이다. 또 다른 방식으로 보면, 대상체에 PSD-95 저해제 및 재관류 치료법을 투여하는 경우, 재관류 치료법은 바람직하게는 적어도 PSD-95 저해제 없이 더 이전 시간에 투여된 것과 마찬가지로 효과적이다. 따라서 PSD-95 저해제는 재관류 치료법이 효과들을 낼 때 또는 이전에 허혈의 하나 이상의 손상 효과들을 감소시켜 재관류 치료법의 유효성을 효과적으로 증가시킨다. 따라서 PSD-95 저해제는 지연이 대상체의 초기 증상들의 위험을 인지하는 대상체에서의 지연인지, 병원 또는 다른 의료 기관으로 대상체를 수송하는 데에서의 지연들인지, 또는 허혈의 존재 및/또는 출혈 또는 이들의 허용되지 않는 위험의 부재를 구축하기 위해 진단 절차들을 수행하는 데에서의 지연들인지와 무관하게 재관류 치료법 투여의 지연에 대해 보상할 수 있다. 추가적 또는 상승적 효과들을 포함하는 PSD-95 저해제 및 재관류 치료법의 통계적으로 유의미한 조합 효과들은 임상 연구에서 모집단들 간에 또는 전임상 연구에서 동물 모델들의 모집단들 간에 나타날 수 있다.

[0131] CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈이 확인되거나 의사에게 허용 가능한 확신으로 제외될 수 없는 대상체들은 보통 약리학적 재관류 치료법을 투여받지 않지만, 수술적 및 약리학적 모두인 다른 조합 치료들의 대상이 될 수 있다. 항-PSD-95 저해제들을 이용한 치료도 SAH 및 ICH를 포함하는 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈들에 연관된 적응증들을 위해 유용한 다른 약물들, 치료들 또는 개입들과 함께 일어날 수 있다. CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈들은 수술적 개입에 의해 그리고 진단, 치료제들 또는 치료들, 예컨대 항고혈압 약제들, 인자 VIIa 또는 다른 응고화 또는 응고 인자들, 만니톨 또는 두개내 압력을 상승시키는 다른 약물들, 아세트아미노펜 또는 두통들을 감소시키고 고열을 배제하는 다른 NSAID들, 냉동 혈장, 비타민 K, 프로타민, 혈소판 수혈들, 포스페니토인 또는 항경련제들(경련들이 존재하거나 엽 출혈의 경우), H2 길항제들 또는 양성자 펌프 저해제들(ICH에 연관된 스트레스성 궤양 예방을 위해), 또는 부종을 감소시키기 위한 코르티코스테로이드들에 따라 치료될 수 있다. PSD-95 저해제 Tat-NR2B9c의 인간 임상 연구에서 안전성 또는 약물 관련 상호작용들이 관찰되지 않았으므로, 이러한 조합 치료들은 효과적일 것으로 예측된다.

[0132] 대상체가 CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 허혈을 갖거나 그 위험이 있는 다른 방법들에서, 대상체에는 허혈을 치료하거나 예방을 수행하기 위해 다른 약리학적 치료의 공동 투여 없이 PSD95 저해제가 투여된다. 일부 방법들에서, 이러한 대상체에는 기계적 재관류 치료법의 수행 없이 허혈을 치료하거나 예방을 수행하기 위해 다른 약리학적 치료의 투여 없이 PSD95 저해제가 투여된다. 일부 방법들에서, CNS에서 또는 이에 달리 영향을 미치는 출혈을 갖거나 그 위험이 있는 대상체에는 출혈을 치료하거나 예방을 수행하기 위해 다른 약리학적 치료의 투여 없이 PSD95 저해제가 투여된다.

[0133] VI. 효과적인 투여 요법들

[0134] PSD-95 저해제는 CNS에서 허혈 또는 출혈의 하나 이상의 손상 효과들 및 바람직하게는 허혈 또는 출혈 또는 이들의 수술적 치료와 연관된 통증을 감소시키거나 저해하거나 또는 지연시키기에 효과적인 투여 양, 빈도 및 경로로 투여된다. 달리 나타내지 않는 한, 내재화 펩티드에 연관된 약리학적 제제를 포함하는 키메라성 제제들인 저해제들에 대한 투여량들은 키메라성 제제의 약리학적 제제 성분 자체보다는 전체 제제를 나타낸다. 유효량이란 제제로 치료받지 않고 질환 또는 상태를 겪는 대상체들(또는 동물 모델들)의 대조 모집단에서의 손상에 비해 본 발명의 제제로 치료받고 질환을 겪는 대상체들(또는 동물 모델들)의 모집단에서 허혈 또는 출혈 및 바람직하게는 또한 통증의 개시 또는 더 많은 손상 효과들을 감소시키거나 저해하거나 또는 지연시키기 위해 유의미하게 충분한 제제의 양을 의미한다. 대조 모집단은 위약으로 동시간대에 치료받을 수도 있고 역사적 대조군일 수도 있다. 양은 또한 개별 치료 대상체가 본 발명의 방법들에 의해 치료받지 않은 대등한 대상체들의 대조 모집단에서의 평균 결과에 비해 더 바람직한 결과를 달성하는 경우 효과적인 것으로 간주된다. 효과적인 요법에는 의도 목적을 달성하는데 필요한 투여 빈도 및 경로로 유효 용량의 투여가 관여된다.

[0135] CNS에 영향을 미치는 출혈 또는 뇌졸중의 치료 결과는 경색 부피, 경색들의 개수, 또는 장애 지수로 결정될 수 있다. 개별 치료 대상체가 Rankin 척도에서 2 이하 및 Barthel 척도[Lees 등, N. Engl. J. Med. 354:588-600(2006) 참고]에서 75 이상의 장애를 나타내거나 또는 치료 대상체들의 모집단이 대등한 미치료 모집단에 비해 임의의 뇌졸중, 장애 또는 다른 적절한 척도(예로, Barthel, Rankin, NIH 뇌졸중 척도) 상 스코어들의 현저히 개선된(즉 더 적은 장애) 분포를 나타내거나 또는 치료 대상체들의 모집단이 대등한 미치료 모집단에 비해 현저히 감소된 경색 크기 또는 개수를 나타내는 경우, 요법은 효과적인 것으로 인지될 수 있다. 단회 용량 제제가 보통 뇌졸중 치료를 위해 충분하다.

[0136] 임상 연구 또는 개별 환자에서의 경색들은 바람직하게는 MRI, 특히 FLAIR(유체 감쇠 역전 회복, fluid attenuated inversion recovery) 및/또는 DWI(확산 강조 조영, diffusion weighted imaging)로 평가된다. FLAIR는 더 민감하지만 DWI는 새로운 경색들에 대해 더 특이적이다. FLAIR 및 DWI 모두에 의한 동일한 공간적 위치에 존재하는 경색들의 확인은 뇌졸중 또는 출혈의 현재 증례로 일어나는 새로운 경색들의 민감하고 선택적인 검출을 제공한다. 다른 MRI 시퀀스들도 단독으로 또는 DWI 및/또는 FLAIR와의 조합으로 이용될 수 있다.

[0137] 제제에 따라, 투여는 비경구, 정맥내, 비강, 경구, 피하, 동맥내, 두개내, 경막내, 복강내, 국소, 비강내 또는 근육내일 수 있다. 정맥내 투여는 펩티드 제제들에 있어서 바람직하다.

[0138] 아미노산 서열을 포함하는 내재화 펩티드, 특히 HIV tat 펩티드를 포함하는 키메라성 제제들에 있어서, 제제의 투여는 고수준의 내재화 펩티드와 연관되는 방출 또는 히스타민 및 그 하류 효과들을 감소시키기 위해 소염제와 조합될 수도 조합되지 않을 수도 있다. 공동 투여를 위해 바람직한 제제들은 비만 세포 탈과립화의 저해제들, 예컨대 크로몰린 또는 로독사미드 또는 본원에 기재된 임의의 다른 제제들이다. 항히스타민들 또는 코르티코스테로이드들도 특히 조합들로 또는 더 높은 투여량들로 이용될 수 있다(WO2009/076105, 및 WO2010/14474261 참고).

[0139] 인간들에 대한 투여를 위해, 키메라성 제제 Tat-NR2B9c의 바람직한 용량은 2-3mg/kg, 보다 바람직하게는 2.6mg/kg이다. 나타낸 투여량들은 이 투여량들이 전형적인 병원 설정에서 측정될 수 있는 정확성에 내재된 오차 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용량은 대부분의 대상체들에서 제제가 상당량들의 히스타민 방출 및 이어지는 후유증들 없이 투여될 수 있는 최대 용량이므로 바람직하다. 더 높은 투여량들에서 히스타민의 방출은 상술된 바와 같은 소염제의 공동 투여에 의해 조절될 수 있고 어느 경우에도 보통 유해 사례들 없이 자연 해결되지만, 용량을 3mg/kg 미만, 바람직하게는 2-3mg/kg, 보다 바람직하게는 2.6mg/kg으로 유지하여 회피하는 것이 가장 좋다. 또 다른 바람직한 용량 수준은 1-3mg/kg, 예로 1.5mg/kg이다. 이러한 양들은 단회 용량, 즉 질환 증례 당 1회 용량 투여 또는 다회 용량 투여를 위한 것일 수 있다.

[0140] 상기 나타낸 투여량들은 키메라성 제제 Tat-NR2B9c(YGRKKRRQRRRKLSSIESDV; 서열 목록 번호 6)에 대한 것이다.

동일한 효과를 달성하기 위해 다른 제제들에 대한 균등한 투여량들이 몇몇 접근들에 의해 결정될 수 있다. 하나 또는 소수의 아미노산들이 치환, 삽입 또는 결실되고 분자량이 동일하게 약 +/-25% 내에서 유지되는 제제의 가까운 변이체들에 있어서, 상기 투여량들은 여전히 좋은 지침이다. 그러나 일반적으로 다른 제제들에 있어서, 균등한 투여량들은 존재하는 경우 내재화 펩티드를 갖는 및 갖지 않는 제제의 분자량, 그 표적에 대한 Kd 및 그 약동학 및 약력학 파라미터들에 따라 변할 수 있다. 일부 제제들에 있어서, 균등한 투여량은 동일 몰량의 약리학적 제제를 전달하기 위해 계산될 수 있다. 다른 제제에 있어서, Kd 또는 약동학 또는 약력학 파라미터들의 차이들을 고려하여 추가 조정이 수행된다. 일부 제제들에 있어서, 균등한 투여량들은 임상 연구 또는 동물 모델에서 동일한 종점에 도달하기 위해 달성된 용량으로부터 실험적으로 결정된다.

[0141] 펩티드 제제들, 예컨대 Tat-NR2B9c는 바람직하게는 혈관내로의 주입에 의해, 보다 바람직하게는 정맥내 주입에 의해 전달된다. 키메라성 제제 Tat-NR2B9c에 있어서, 이들 고려사항들 간에 균형을 제공하는 바람직한 주입 시간은 5-15분, 보다 바람직하게는 10분이다. 나타낸 시간들은 +/-10% 오차 표시를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 주입 시간들에는 다르게는 완료까지 진행되었을 초기 확산으로부터 임의의 잔여 액적들을 세척해내기 위한 세척 확산을 위한 임의의 추가 시간은 포함되지 않는다. Tat-NR2B9c에 대한 주입 시간들은 또한 선택적으로 내재화 펩티드들, 특히 상기 논의된 바와 같은 Tat-NR2B9c의 가까운 변이체들에 연결된 다른 약리학적 제제들에 대한 지침으로 작용할 수 있다.

[0142] Tat-NR2B9c 또는 다른 PSD95 저해제의 다회 용량 요법이 또한 이용될 수 있다. 예를 들어, 다회 용량 요법들은 지주막하 출혈 또는 CNS의 다른 출혈들의 치료를 위해 이용될 수 있다. 다회 용량 요법들에는 출혈일로부터 시작하여 12일까지 1일 1회 또는 2회(또는 그 초과) PSD95 저해제의 투여가 관여될 수 있다. 하나의 바람직한 요법에서, 저해제는 적어도 3일 동안 1일 1회 투여된다. 또 다른 바람직한 요법에서, 저해제는 적어도 2일 동안 1일 2회 투여된다. 일부 요법들에서, 적어도 하나의 용량이 파열 4일 내(또는 파열이 1일이면 4일에 또는 그 전에) 투여된다. 일부 요법들에서, 용량은 파열 후 5일 이후에 투여된다. 일부 요법들에서, 용량은 1-4일 중 어느 하나 또는 전체에 투여되고 또 다른 용량은 5-12일 중 어느 하나 또는 전체에 투여된다. 일부 요법들에서, 하나의 용량은 1-4일 내에 투여되고 다른 용량은 5-12일 내에 투여된다. 용량들은, 예로 1-3mg/kg, 바람직하게는 2-3mg/kg 또는 2.6mg/kg일 수 있다.

[0143] PSD-95 저해제는 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 약학 조성물들은 전형적으로 GMP 조건들 하에 제조된다. 비경구 투여를 위한 약학 조성물들은 바람직하게는 멸균(예로, 펩티드의 필터 멸균) 상태이며 발열원들이 없다. 약학 조성물들은 단위 투여형(즉 단회 투여를 위한 투여형)으로 제공될 수 있다. 약학 조성물들은 약학적으로 이용될 수 있는 제조물들로 키메라성 제제들의 가공을 촉진하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체들, 희석제들, 부형제들 또는 보조제들을 이용하여 통상적 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 근거한다.

[0144] 키메라성 제제 Tat-NR2B9c의 예시적인 제형은 일반 식염수(0.8-1.0%, 바람직하게는 0.9% 식염수) 또는 인산 완충 식염수 중에 10-30mg/ml, 예를 들어 16-20 또는 18mg/ml 농도로 펩티드를 함유한다. 냉동 보관되는 경우, 이러한 조성물은 2년 이상의 기간 동안 안정하다(펩티드의 유의미한 분해 또는 응집이 없음). 추가적인 부형제들이 첨가될 수 있지만, 이러한 부형제들이 없이 일반 식염수 또는 인산 완충 식염수로 이러한 안정성을 수득하기 충분하다. 사용을 위해서는 이러한 조성물을 해동하고 혈관내로 주입을 위해 더 큰 부피의 일반 식염수 내로 희석한다.

[0145] 재관류를 위한 약리학적 제제의 여러 예들이 임상적으로 사용되고 있다. 이러한 제제들은 이들의 통상적 제형들, 용량들, 투여 경로들 및 투여 빈도에 따라(Physician's Desk Reference 및 적용 가능한 패키지 동봉물들) 본 조합 방법들에서 이용될 수 있다. 마찬가지로 재관류의 기계적 방법들은 통상적 관례에 따라 채용될 수 있다.

[0146] 실시예들

[0147] **실시예 1: 허혈성 뇌졸중 또는 뇌 출혈 후 TAT-NR2B9C에 의한 신경보호**

[0148] ***연구 설계***

[0149] 캐나다 및 미국의 14곳 병원들에서 2008년 9월부터 2011년 3월까지 환자들이 등록한 무작위 이중 맹검 위약 대조 시험을 수행하였다. 시험은 현지 및 국립 기관 심의 위원회들에 의해 승인을 받았으며, 사전 동의서를 환자들로부터 또는 법적으로 허용 가능한 대리인들로부터 수득하였다. 도입 및 제외 기준을 표 4에 요약한다. 모든 환자들은 이들의 동맥류의, 그리고 동맥류 파열의 경우, 이들의 지주막하 출혈의 현지 기관 치료 관례들에 따라

치료를 받았다.

[0150] 표 4: 주요 도입 및 제외 기준

도입 기준	
탈착형 백금 코일들, 스텐트 보조 코일링, 흐름 우회 스텐트들, 풍선 보조 코일링, 커버된 스텐트들, 목-가교 장치들, 또는 임의의 다른 보조 장치들이 관여되는 신경혈관내 기법들에 의한 복구에 적합한 것으로 간주되는 파열되거나 또는 파열되지 않은 뇌 동맥류	
이전 치료받은 동맥류의 재코일링 또는 재치료	
파열된 동맥류의 경우	
	혈관내 복구가 발작 출혈 72시간 내에 일어나야 함
	대상체가 WFNS 등급 I-III이어야 함
체중 180kg 이하	
비신경학적 신체 검사, 12-전극 ECG 및 활력 징후들에서 정상 또는 비정상이지만 임상적으로 유의미하지 않은 소견들	
진행 중인 허혈성 증상들, 예컨대 TIA들, 경증 뇌졸중들, 발생 중인 뇌졸중, 또는 무작위화 전 2주 내에 대뇌 혈관연축의 임상적 증거의 부재	
혈관내 복구 전 2주 내의 뇌 MRI	
최소 연령 18세의 남성 또는 여성	
임신 가능성이 있는 여성들은 임신 테스트 결과가 음성이어야 하며 투여 후 3개월 간 피임을 이용해야 함	
수술적 불임이 아닌 남성들 또는 임신 가능성이 있는 파트너들이 있는 남성들은 3개월간 살정제와 콘돔을 이용해야 함	
서명한 사전 동의서 및 전체 연구 기간에 대해 대상체가 참여 가능함	
제외 기준	
뇌 동맥류의 박리 또는 진균	
동맥류 치료를 위한 일차 양식으로 계획된 혈관내 혈관이 희생됨	
임의 약제에 대해 생명을 위협하는 알러지성 반응의 이력이 존재함	
베이스라인 혈청 크레아틴 >150 μMol/L로 정의되는 만성 신장 질환	
수유 중인 여성들	
대상체를 계획서 이행에서 배제할 임의의 임상적으로 유의미한 정신적 또는 심리적 질환	
개질된 Rankin 척도 스코어 >2의 발병 전 상태(추정)	
대상체의 계획서 이행을 배제하거나 작은 뇌졸중들의 MRI 분석을 배제할 이전의 심각한 외상성 뇌 부상	
어떠한 이유로든 MRI 스캔을 받을 수 없는 대상체들	
ENACT 또는 TAT-NR2B9C의 사전 수여를 포함하는 본 연구 30일 내에 임상시험용 약물을 이용한 또 다른 임상 연구에 참여	
대상체에 연구 참여의 과도한 위험이 있거나 예상 기대 수명 <1년이거나 30일 임상 결과를 수집할 수 없게 하는 임의의 다른 의학적 상태	

[0151]

[0152] *임상 및 MRI 평가들*

[0153] 모든 임상 및 MRI 평가들은 치료 배정을 인식하지 않은 개인들에 의해 수행되었다. 각각의 등록 환자는 혈관내 시술 전 2주 내에 그리고 이후 24-96시간에 (최소) 1.5T 스캐너에서 MRI 스캔을 받았다. 각각의 스캔에는 하기 최소 시퀀스들이 포함되었다: 축 FLAIR: 3mm, 갭 없음, 축 DWI: 3mm, 갭 없음 및 축 3D T1 강조 구배 에코 시퀀스 2.0mm(예로 GE 기계 상의 FSPGR).

[0154] 환자들은 등록 시, 시술 후, 및 표 5에 상세히 나타낸 바와 같이 30일 연구 기간에 걸쳐 평가되었다. 초기 평가들에는 신체 검사, 신경조영, NIH 뇌졸중 척도(NIHSS) 및 개질된 Rankin 척도(mRS) 상의 베이스라인 스코어 검사 및 신경인지 종합검사가 포함되었다(표 6에 상세히 나타냄). 파열된 동맥류들을 갖는 환자들에 있어서는 베이스라인 신경인지 평가가 생략되고 지주막하 출혈(SAH)이 Fisher 등급에 배정되었으며 그 임상적 중증도는 세계 신경외과 학회 연합(World Federation of Neurosurgical Societies, WFNS) 그레이드화 시스템에 따라 스코어링되었다. NIHSS는 신경학적 손상 수준을 측정하는 15-항목 척도이다. 스코어 범위는 0 내지 42로, 스코어가 높을수록 더 큰 뇌졸중 중증도를 나타낸다. mRS는 0(증상이 전혀 없음) 내지 6(사망) 범위의 장애 척도로; 스코어 5는 중증 장애를 나타낸다(환자는 누워 지내며 실금이 있으며 지속적인 간호 관리 및 주의를 필요로 한다). WFNS 시스템(등급들 1-5)은 Glascow 혼수 스코어(Glascow Coma Score, GCS)에 따라 SAH 환자의 임상 상태의 등급을 매기며, 여기서 등급 1은 정상이고 등급 5는 GCS <7이다. Fisher 그레이드화 시스템은 대뇌 혈관연축의 위험을 예측하기 위해 CT 상에서 지주막하 출혈의 외관을 분류한다. 검사자들은 모든 척도들의 사용에 대해 훈련받고 자격을 가졌다. 시술 후 임상 평가들 및 약물 주입은 주로 심장폐 안전성, 신경학적 기능 및 신경인지에 초점을 맞추었다. 파열된 동맥류들이 있는 환자들에 있어서 신경인지 연구들은 30일에만 수행되었다.

[0155] 표 5: 임상, 생화학 및 MRI 평가 순서도

절차	연구 기간			
	등록 (1일의 14일 내)	투여 1일	2-4일 (24-96 시간)	연구 종료 (30일±7일)
사전 동의서	X			
의학적 및 수술 이력	X			
인구통계	X			
WFNS 및 Fisher 등급(파열된 동맥류를 갖는 환자들만)	X			
개질 Rankin 척도(mRS)	X		X	X
NIH 뇌졸중 척도(NIHSS)	X	X[1]	X	X
인지 종합검사[2]	X		X	X
신체/신경학적 검사	X	X[3]		X
활력 징후들 측정[4]	X[5]	X[6]	X[7]	X[7]
신장	X			
체중	X		X[8]	
ECG	X	X[9]	X[10]	
히스타민 샘플 수집[11]		X		
생체분석 샘플 수집[12]		X		
생화학, 혈액학, 뇨분석	X	X[13]	X[13]	X
혈청 β-hCG 평가[14]	X	X		X
소변 임신 평가[14]		X		
보관용 혈장 샘플(가능한 면역원성 평가용)		X[15]		X
MRI 조영: DWI 및 FLAIR 시퀀스들	X		X	

[0156]

[0157] [1]혈관조영술 스위트를 나간 뒤 1-4시간

[0158] [2]파열된 동맥류를 갖는 환자들에 대해서는 등록 및 2-4일 평가가 생략됨(30일에만 수행됨).

[0159] [3]투여 후.

[0160] [4]심장 모니터링은 1일에 투여 후 0 내지 2시간에 수행되었음.

[0161] [5]혈압, 심박수, 체온, SaO_2.

[0162] [6]신경활력 징후들은 투여 후 24시간까지 적어도 4시간마다, 그 뒤에는 치료 의사(들)의 결정에 따라 수행됨. BP, HR, 및 O_2 포화는 시술 전(즉, 마취 유도 전) 및 시술 후(투여 직전) 측정됨. BP 및 HR: 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 16, 20 및 24시간. 체온은 투여 후 12-24시간마다 1회 측정됨. O_2 포화: 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 그러나 마취 종료 및 회복 후 중단될 수 있고, 투여 후 6시간 이후에는 필요하지 않음.

[0163] [7]혈압, 심박수, 체온.

[0164] [8]체중은 등록 및 2-4일에 모든 환자들에 대해 측정됨. 파열된 동맥류 환자들의 경우, 그 체중은 등록 시 추정되어야 하며(임상 관례에 따라), 실제 체중은 2-4일에 측정되어야 함.

[0165] [9]투여 전, 투여 후 4-6시간 및 12시간의 12-리드(lead) ECG. 등록 및 1일이 같은 날인 경우, 1회의 12-리드 ECG를 수행하여 등록 및 1일 투여 전 ECG로 모두 작용할 수 있음. (최소) 3-리드 ECG 모니터링이 투여 개시 시부터 투여 후 적어도 2시간까지 마취의사 및/또는 수술 후 회복실 직원에 의해 수행될 것임.

[0166] [10]투여 후 24시간 12-리드 ECG

[0167] [11]투여 전 및 연구 약물 주입 종료 후 10분에 채취하는 2개의 샘플들.

[0168] [12]연구 약물 주입 시작 후 5 내지 10분에 채취되는 PK 분석을 위한 2개의 연속 샘플들.

[0169] [13]혈관내 치료 후 뇌 동맥류들을 갖는 환자들의 치료에서 기관 진찰 패턴들에 따라 수행.

[0170] [14]임신 가능성이 있는 여성들만 해당; 소변 또는 혈청 평가가 1일에 투여 전에 수행될 수 있음. 추가 상세내용들에 대해서는 섹션 8.5.2 참고.

[0171] [15]투여 전

[0172] 표 6: 30일 신경인지 결과들

평가	방향*	모든 무작위화 대상체들(30일)		
		위약 평균±SD N=	TAT-NR2B9C 평균±SD N=	P값
추적 A	↓	48.10±34.20	37.55±18.50	0.083
추적 B	↓	115.27±77.80	101.12±75.10	0.402
음소 언어 유창성	↑	36.20±13.10	34.80±12.00	0.469
의미 언어 유창성	↑	17.78±5.48	16.36±4.91	0.075
숫자 기호	↑	65.04±22.40	60.58±21.10	0.186
HVLT-R 전체 회상	↑	23.22±5.24	22.70±6.26	0.555
HVLT-R 지연 회상	↑	8.09±2.59	7.37±3.25	0.109
HVLT-R 유지%	↑	85.10±18.70	76.61±26.90	0.017
HVLT-R RDI	↑	10.02±1.69	9.63±2.61	0.240
MMSE	↑	28.50±1.68	28.50±2.62	1.000
NPI-Q 중증도 스코어	↓	3.48±4.73	1.80±2.32	0.014
NPI-Q 곤란 스코어	↓	3.23±5.23	1.56±2.49	0.026
CES-D	↓	11.62±11.20	10.75±8.11	0.556
평가	방향*	파열되지 않은 대상체들(30일)		
		위약 평균±SD N=	TAT-NR2B9C 평균±SD N=	P값
추적 A	↓	46.22±32.80	36.03±19.10	0.115
추적 B	↓	107.86±72.36	96.601±73.48	0.517
음소 언어 유창성	↑	37.67±12.00	34.68±12.40	0.146
의미 언어 유창성	↑	18.32±4.58	16.13±4.72	0.006
숫자 기호	↑	66.88±21.70	62.12±21.10	0.196
HVLT-R 전체 회상	↑	23.70±4.96	23.12±6.00	0.528
HVLT-R 지연 회상	↑	8.33±2.54	7.43±3.15	0.063
HVLT-R 유지%	↑	86.71±18.20	76.17±25.7	0.005
HVLT-R RDI	↑	10.01±1.75	9.68±2.64	0.370
MMSE	↑	28.50±1.73	28.71±2.33	0.661
NPI-Q 중증도 스코어	↓	2.95±4.19	1.57±2.02	0.046
NPI-Q 곤란 스코어	↓	2.62±4.39	1.31±2.07	0.068
CES-D	↓	11.35±11.00	9.57±7.81	0.272
평가	방향*	파열된 대상체들(30일)		
		위약 평균±SD N=	TAT-NR2B9C 평균±SD N=	P값
추적 A	↓	61.60±45.50	45.14±13.70	0.3807
추적 B	↓	168.60±103.00	123.71±85.10	0.4272
음소 언어 유창성	↑	27.92±16.30	35.29±10.90	0.1498
의미 언어 유창성	↑	14.77±8.68	17.22±5.63	0.3473
숫자 기호	↑	54.85±24.10	54.94±0.70	0.9904
HVLT-R 전체 회상	↑	20.54±6.13	21.11±7.13	0.8169
HVLT-R 지연 회상	↑	6.77±2.55	7.17±3.67	0.7395
HVLT-R 유지%	↑	76.05±19.5	78.25±31.9	0.8269
HVLT-R RDI	↑	10.08±1.32	9.44±2.55	0.4209
MMSE	↑	28.50±1.29	27.43±3.78	0.6033
NPI-Q 중증도 스코어	↓	5.08±5.99	2.53±3.07	0.161
NPI-Q 곤란 스코어	↓	5.08±7.09	2.40±3.50	0.2069
CES-D	↓	13.15±12.2	15.28±7.80	0.5591

[0173]

[0174] *↑스코어가 높을수록 평가 수행이 더 우수함

[0175] ↓스코어가 낮을수록 평가 수행이 더 우수함

[0177] *연구 개입들*

[0178] 환자들을 TAT-NR2B9C 또는 위약의 정맥내 주입을 수여받기 위해 컴퓨터 생성 코드화 시스템으로 무작위 배정하였다. 연구 약물은 20mg/ml TAT-NR2B9C를 함유하는 약물 바이알로 공급되었으며, 이는 100cc 일반 식염수 중 희석으로 2.6mg/kg으로 투여되어 10분에 걸쳐 정맥내 주입되었다. 치료 배정에 대해 맹검화된 개인들에 의해 수행된 주입은 치료 신경중재자가 동맥류 복구가 완료되었으나 마취 종료 전으로 간주하면 시작되었다. 상기 시점의

근거는 ENACT의 목적이 인간들에서의 신경 보호가 뇌졸중이 일어난 후 타당한지에 대해 평가하기 위한 것이었으며 치료 전 패러다임에서는 아니라는 점이었다.

[0179] *뇌졸중 개수 및 부피의 평가*

[0180] 새로운 허혈성 병소들을 2-4일 DWI MRI에서 새로운 고밀도 시그널들로 정의하였다(도들 1A-C; 노란색 화살표들; DWI 병소들로 명명됨). 새로운 DWI 병소들의 부피를 각 DWI 병소 주위에서 추적되는 관심 영역들(ROIs)의 표면적으로부터 결정하고(도들 1A-C), 슬라이스 두께(3mm)를 곱했다. FLAIR 조영 상의 병소들은 이들이 새로운 DWI 병소의 위치 내에 들어가고 등록 MRI에 이미 존재하고 있지 않았던 경우 새로운 것으로 간주되었다(도들 1A-C). 새로운 FLAIR 병소들의 부피들을 새로운 DWI 병소들에서와 유사하게 결정하였다. 모든 계산들은 Osirix 소프트웨어(v.3.9.2, 32비트 버전)를 이용하여 수행하였다.

[0181] 결과 측정치들

[0182] ENACT의 주 목적은 신경보호 가설을 평가하기 위한 것이었다. 따라서 검출가능한 새로운 병소들의 개수 및 부피에 대한 TAT-NR2B9C의 효과가 주요 관심사였다. 그러나 ENACT 패러다임은 이전에 수행된 바 없었고 MRI 평가들은 동일 관심사의 4개 측정치들을 제공하였다(DWI 병소 개수, DWI 병소 부피, FLAIR 병소 개수 및 FLAIR 병소 부피). 본 발명자들은 시술 후 24-96시간에 DWI 및 FLAIR MRI 조영에 의해 측정되는 색전성 뇌졸중들의 부피를 감소시키기 위한 TAT-NR2B9C의 단회 정맥내 용량의 능력을 측정하는 것을 일차 유효성 결과로 선택하였다. 또 다른 일차 관심 대상은 본 발명의 환자 모집단에서 TAT-NR2B9C의 안전성 및 내성을 결정하는 것이었다. 이차 결과들에는 파열된 및 파열되지 않은 동맥류들을 갖는 환자들의 서브그룹들에서 색전성 뇌졸중들의 개수 감소, 작은 뇌졸중들(< 10cc)이 지속되는 환자들에서의 유효성, 30일 추적에서 시술 유도 인식 장애의 감소, 큰(>10cc 뇌졸중들) 빈도의 감소, 및 결과(새로운 뇌졸중들, 신경학적 및 신경인지) 개선에서 TAT-NR2B9C의 유효성이 포함되었다.

[0183] *통계 분석*

[0184] 데이터는 개질된 치료 의향(mITT) 원칙; ITT 및 계획서 모집단들에 따라 분석되었다. mITT 원칙 하에서, 평가가능한 샘플에는 무작위화되고 임의 량의 연구 약물을 수여받은 모든 대상체들이 포함되었다. 생존하는 것으로 알려진 환자들 가운데 임상 결과에 대한 데이터를 소실한 경우, 최악의 가능한 결과 스코어가 배정되었다. P값들은 조정되지 않고 제시되며, 나타낸 경우에는 결과 측정치에 영향을 미치는 변수들에 대해 조정되어 제시된다.

[0185] **결과들**

[0186] *연구 환자들*

[0187] 모든 연구 환자들의 소인을 도 2에 제공한다. 2008. 9. 및 2011.3. 사이에, 캐나다 11곳 및 USA 3곳의 장소들의 212명 환자들이 시험의 도입/제외 기준에 따라 스크리닝되었다(표 4). 15명은 기준에 부합하지 않았으며 무작위화되지 않았다. 12건의 무작위화 실패들이 있었다(환자는 무작위화되었으나 연구 약물을 수여받지 않았음): 5명에서는 혈관내 동맥류 복구를 수행할 수 없음으로 인해, 3명에서는 시술 전 MRI(시술과 같은 날에 계획된 것)를 수득할 수 없음으로 인해, 2명은 QTc 간격 >450ms(제외 기준)를 나타내는 시술 전 ECG로 인해, 1명은 시술 동안 및 약물 주입 전 치명적인 동맥류 파열로 인해 그리고 1명은 중증 만성 폐색성 폐 질환을 갖는 환자에서 연구 약물 투여가 마취의사에 의해 거절됨으로 인해서였음. 따라서 총 185명의 환자들이 무작위화되고 연구 약물을 수여받았으며(mITT 모집단), 92명의 환자들은 TAT-NR2B9C를 수여받도록 무작위 배정되고 93명의 환자들은 위약을 수여받도록 배정되었다(도 2). TAT-NR2B9C군에서 1명의 환자는 2-4일 MRI 스캔 전에 사망하였고 2명은 이들의 30일 추적에 출석하기를 거절하였다. 위약군에서, 2명의 대상체들은 2-4일 MRI 스캔 후 사망하였고, 세 번째 대상체는 30일 추적에 출석하지 않았다(도 2).

[0188] 두 군들의 베이스라인 인구통계 및 임상 특징들은 유사하였다(표 7). 혈관내 시술들은 평균 약 2시간 지속되었다(표 7). 약 절반의 동맥류 복구들은 탈착식 백금 코일들만을 이용하여 수행될 수 있던 반면 나머지에서는 풍선 또는 스텐트 보조 코일링 또는 흐름 우회 스텐트들을 이용한 복구를 포함하는 추가적 보조 기법들 또는 장치들이 이용되었다. 위약으로 치료받은 파열된 동맥류들을 갖는 환자들에서 고혈압 발생률이 더 높았던 것을 제외하고는 파열되거나 또는 파열되지 않은 동맥류들을 갖는 환자들의 서브그룹들에서 TAT-NR2B9C 및 위약군들 간에 베이스라인 및 임상 특징들에는 차이들이 없었다(표 7).

[0189] 표 7: 환자들의 인구통계 및 베이스라인 특징들

특징		모두 무작위화됨			파열되지 않은 동맥류			파열된 동맥류		
		연구군		P*	연구군		P*	연구군		P*
		위약	NA-1		위약	NA-1		위약	NA-1	
		(N=93)	(N=92)		(N=74)	(N=74)		(N=19)	(N=18)	
연령(yr)		56.05±10.3	58±11.05	0.21	56.48±19.7	58.78±9.7	0.17	54.47±9.12	55.0±15.44	0.90
남성 성별(%)		26.90%	30.40%	0.63	29.73%	31.08%	1.00	15.79%	27.78%	0.45
체중(Kg)		76.4±16.5	75.0±20.1	0.62	77.4±17.2	75.6±20.0	0.55	72.6±13.1	72.8±25.2	0.97
수축기압(mmHg)		130.5±14.4	130.2±16.2	0.87	130.9±14.1	7	0.95	129±16.1	126±14.2	0.61
이완기압(mmHg)		76.0±10.0	75.8±12.1	0.91	76.6±9.00	77.9±11.2	0.46	73.5±13.1	67.3±12.2	0.15
당뇨병(%)		6.50%	5.40%	0.77	6.76%	5.41%	1.00	5.26%	5.56%	1.00
고혈압(%)		50.50%	42.40%	0.8	45.95%	45.95%	1.00	68.43%	27.78%	0.02
고지혈증(%)		10.80%	11.00%	0.8	9.46%	12.16%	0.79	15.79%	11.11%	1.00
흡연 상태(%)				0.06			0.19			0.19
	없음	36.60%	26.10%		33.78%	25.68%		47.37%	27.78%	
	과거	26.90%	43.50%		32.43%	47.30%		5.26%	27.78%	
	현재	36.60%	30.40%		33/78%	27.03%		47.37%	44.44%	
NIHSS 스코어†										
	평균	0.45±2.15	0.22±0.53	0.31	0.18±0.65	0.19±0.51	0.89	1.93±5.09	0.35±0.61	0.21
	중앙값	0	0	0.22	0	0	0.85	0	0	0.11
mRS										
	평균	0.28±0.71	0.17±0.41	0.22	0.24±0.64	0.16±0.41	0.36	0.42±0.96	0.22±0.43	0.43
	중앙값	0	0	0.16	0	0	0.12	0	0	1.00
파열된 동맥류(N)		20.40%	19.60%	0.88						
시술 기간(h)		2.07	2.06	0.9	2.01±1.10	2.03±0.82	0.91	2.29±1.00	2.13±0.57	0.56
보조 장치(%)		52%	54%	0.71	50.00%	59.46%	0.32	57.89%	33.33%	0.19
	풍선	25%	29%							
	스텐트	19%	18%							
	파이프라인 스텐트	8%	7%							
동시 투여 항혈소판제		41.00%	35.00%	0.42	33.78%	48.65%	0.10	42.11%	11.11%	0.06

[0190]

[0191] *P값들은 t-검정 또는 Fisher의 정확 검정을 이용하여 수득됨.

[0192] †NIH 뇌졸중 척도(NIHSS) 상의 스코어들은 0 내지 42 범위이며, 높은 값들일수록 더 중증의 신경학적 장애를 나타냄(<5, 경증 장애; ≥25, 매우 중증 장애).

[0194] *MRI 결과들*

[0195] 185명의 무작위화된 대상체들 가운데 184명이 시술 후(2-4일) MRI 스캔을 완료하였다. 이들의 혈관내 시술 후 TAT-NR2B9C로 치료받은 환자들은 DWI MRI로 검출되는 바와 같이 새로운 허혈성 병소들의 개수에 43% 감소를 나타내었다(표 8; p=0.005). 이는 또한 FLAIR MRI 스캔들에서도 반영되어, 여기서는 TAT-NR2B9C를 이용한 치료로 새로운 허혈성 병소들의 개수가 39% 감소되었다(표 8; p=0.026). FLAIR 및 DWI MRI에 의해 측정되는 중앙값 뇌졸중 부피들도 TAT-NR2B9C로 치료받은 환자들에서 감소되었다(표 8; DWI 및 FLAIR 부피들 모두에 대해 p <0.001[Stata에서 순서 배열 로지스틱 회귀를 이용함]). 그러나 부피들 데이터의 왜곡되고 널리 분산된 분포로 인해(표 8), 큰 뇌졸중들(>10cc로 정의됨)을 나타내는 환자들에 의해 평균 경색 부피들이 크게 왜곡되었다. 구체적으로 TAT-NR2B9C군에 배정된 2명의 환자들은 큰 뇌졸중들(10.7cc 및 49.2cc)을 일으키는 동맥류 복구 시술 동안 합병증들을 겪었다. 이는 치료군들 간에 평균 뇌졸중 부피들에서 의미 없는 전체적 차이들을 만들어 냈다.

[0196] 표 8: MRI 결과들

MRI 파라미터	연구군				P값	
모든 환자들	위약 (N=93)		TAT-NR2B9C (N=91)		P값 미조정*	P값 조정**
	평균	중앙값	평균	중앙값		
DWI 병소들의 개수	7.28 ±12.61	2	4.13 ±6.81	2	0.018	0.005
FLAIR 병소들의 개수	4.83±7.69	2	2.96 ±4.42	1	0.048	0.026
DWI 병소들의 부피(mm3)	645±1382	123.9	966±5266	59.4	0.306	0.120
FLAIR 병소들의 부피(mm3)	477±1611	44.9	915±5598	29.1	0.445	0.236
파열된 동맥류들을 갖는 환자들	위약 (N =19)		TAT-NR2B9C (N =18)		P값 미조정*	P값 조정**
	평균	중앙값	평균	중앙값		
DWI 병소들의 개수	9.47 ±11.59	4	3.39 ±5.93	1	0.027	
FLAIR 병소들의 개수	6.58±7.48	4	2.39 ±4.67	0	0.046	
DWI 병소들의 부피	1373±2267	164.6	277±528	28.7	0.015	
FLAIR 병소들의 부피	1575±3229	86.8	205±495	0	0.023	
파열되지 않은 동맥류들을 갖는 환자들	위약 (N =74)		TAT-NR2B9C (N =73)		P값 미조정*	P값 조정**
	평균	중앙값	평균	중앙값		
DWI 병소들의 개수	6.72 ±12.88	2	4.32 ±7.03	2	0.108	0.019
FLAIR 병소들의 개수	4.38±7.64	2	3.10 ±4.39	1	0.220	0.084
DWI 병소들의 부피	459±983	109.1	1137 ±5870	72.2	0.933	0.471
FLAIR 병소들의 부피	195±553	41.4	1083 ±6215	33.2	0.617	0.896
<10cc인 뇌졸중들을 갖는 환자들†	위약 (N=93)		TAT-NR2B9C (N =89)		P값 미조정*	P값 조정**
	평균	중앙값	평균	중앙값		
DWI 병소들의 개수	7.28 ±12.61	2	3.91 ±6.72	1	0.010	0.002
FLAIR 병소들의 개수	4.83±7.69	2	2.75 ±4.25	1	0.024	0.012
DWI 병소들의 부피	645±1382	123.9	315±646	51.5	0.054	0.009
FLAIR 병소들의 부피	477 ±1611	44.9	183 ±506	25.2	0.061	0.014
<10cc인 뇌졸중들 및 파열되지 않은 동맥류들을 갖는 환자들	위약 (N=74)		TAT-NR2B9C (N =71)		P값 미조정*	P값 조정**
	평균	중앙값	평균	중앙값		
DWI 병소들의 개수	6.72 ±12.88	2	4.04 ±6.94	2	0.069	0.010
FLAIR 병소들의 개수	4.38±7.64	2	2.84 ±4.17	1	0.131	0.045
DWI 병소들의 부피	459±983	109.1	325±675	70.4	0.441	0.088
FLAIR 병소들의 부피	195±553	41.4	178±511	30.2	0.581	0.183

[0197]

[0198] 플러스 마이너스 값들은 평균들±SD임; *P값들은 평균들 간의 차이들의 평가를 반영함. **조정된 P값들은 연령, 동맥류 파열, 보조 장치들의 이용, 시술 기간 및 항혈소판 제제들(ASA 또는 Plavix)의 사용 변수들에 대해 조정된, 치료 효과를 나타냄; †DWI 부피에 의해 정의됨; ‡조정된 값들은 작은 수의 환자들로 인해 계산되지 않음.

[0199] ENACT에서 무작위화된 환자들 가운데 37명은 파열된 동맥류로 인해 SAH를 나타내었다. 상기 서브그룹은 SAH가 새로운 허혈성 병소들을 겪을 수 있는 가능성에 영향을 미칠 수 있다는 가능성으로 인해, 서브그룹 분석을 위해 미리 선택되었다. 추가적으로 이러한 환자들은 파열되지 않은 동맥류들에 대해 선택적인 시술들을 거치는 환자들에 비해 SAH로 인한 보다 중증의 신경학적 및 신경인지 결손들을 겪을 수 있다. 상기 환자 서브그룹에서, TAT-NR2B9C를 이용한 치료는 DWI MRI 또는 FLAIR MRI에 의해 검출되는 새로운 허혈성 병소들의 개수를 64% 감소시켰다(DWI 및 FLAIR에 대해 각각 p=0.027 및 p=0.046; 표 8). 또한, TAT-NR2B9C로 치료받은 환자들은 DWI MRI에 의해 정의되는 새로운 경색 부피들의 80% 감소를(p=0.015), 그리고 FLAIR MRI에 의해 정의되는 새로운 경색 부피들의 87% 감소를 나타내었다(p=0.023). 파열되지 않은 동맥류들을 갖는 환자들의 서브그룹에서(n=147), MRI 결과들에 대한 TAT-NR2B9C를 이용한 치료 효과는 전체 환자 무리와 동일한 방향들로 경향성을 가졌다(표 8).

[0200] 추가적인 서브그룹 분석이 큰 뇌졸중들이 없는 환자들(184명의 환자들 중 182명)에서 수행되었다. 상기 분석에 대한 근거는 ENACT 패러다임이 새로운 허혈성 병소들이 일관적으로 작은 비인간 영장류 실험들에서 모델링된 것과 유사하게 작은 색전성 뇌졸중들에 대한 치료 효과를 조사하기 위해 설계되었다는 것이었다. 그러나 이러한 패러다임에서 경색 부피들의 산술 평균들은 관찰된 중앙값 부피들을 크게 초과하는 경색들에 의해 왜곡되었다. 부피가 10cc 미만인 뇌졸중들을 갖는 환자들에서, TAT-NR2B9C를 이용한 치료는 작고 시술적으로 유도된 뇌졸중

들에서 TAT-NR2B9C의 신경보호 효과와 일치하게 DWI에 의해 그리고 FLAIR MRI에 의해 검출되는 새로운 허혈성 병소들의 개수들 및 부피들을 감소시켰다(표 8). 따라서 본원에 기재되는 MRI 방법들은 또한 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 및 SAH에서 다른 신경보호 약물들의 효과들을 스크리닝하는데 유용할 수 있다.

[0201] ENACT의 이차 목적은 TAT-NR2B9C 치료가 큰(>10cc) 뇌졸중들의 빈도를 감소시키는지를 결정하기 위한 것이었다. 그러나 큰 뇌졸중들의 2회 발생들은 통계 분석을 보장하기에는 불충분하였다.

[0202] *신경학적 결과들*

[0203] ENACT에 등록한 환자들은 선택적 동맥류 복구를 받거나 또는 WFNS 스코어들 I-III(Glascow 혼수 스코어 13-15)를 갖는 SAH를 겪었다. 결과적으로 이들은 혈관내 시술 시 낮은 수준의 신경학적 장애를 나타내었다(중앙값 NIHSS 및 mRS가 0; 표 7). 시술 후 30일에, TAT-NR2B9C로 치료받은 전체 환자들의 93.5% 및 위약으로 치료받은 환자들의 89.2%가 바람직한 NIHSS 스코어들을 가졌다(NIHSS 0-1, p=0.434; 표 9). mRS 스코어들은 TAT-NR2B9C 및 위약군들 각각에서 93.5%에서 바람직하였다(0-2)(표 9). 그러나 파열된 동맥류들을 갖는 등록 대상체들에서, TAT-NR2B9C로 치료받은 이들의 100%가 위약으로 치료받은 환자들의 68.4%에 비해 시술 후 30일에 바람직한 NIHSS를 가졌다(p=0.020; 표 4). TAT-NR2B9C로 치료받은 SAH 환자들은 또한 위약으로 치료받은 이들에 비해 더 바람직한 mRS 스코어들을 갖는 경향을 보였다(TAT-NR2B9C 및 위약에서 각각 94.4% vs 73.7%; p=0.180; 표 9). 시술 합병증들로 인해 큰 뇌졸중들(>10cc)이 지속된 환자들은 TAT-NR2B9C군에 속했다. 30일에 1명은 NIHSS 2 및 mRS 2를 가졌으며, 다른 1명은 NIHSS 2 및 mRS 1을 가졌다.

[0204] 표 9: 신경학적 결과들

	연구군		
	위약	TAT-NR2B9C	P값
	no**.(%)		
모든 환자들	**(N=93)**	**(N=92)**	
NIHSS 0 또는 1	83(89.2%)	86(93.5%)	0.434
mRS 스코어 0-2	87(93.5%)	86(93.5%)	1.000
파열되지 않은 동맥류들을 갖는 환자들	**(N=74)**	**(N=74)**	
NIHSS 0 또는 1	70(94.6%)	68(91.9%)	0.745
mRS 스코어 0-2	73(98.6%)	69(93.2%)	0.363
파열된 동맥류들을 갖는 환자들	**(N =19)**	**(N =18)**	
NIHSS 0 또는 1	13(68.4%)	18(100%)	0.020
mRS 스코어 0-2	14(73.7%)	17(94.4%)	0.180
<10cc인 뇌졸중들을 갖는 환자들**	**(N =93)**	**(N =89)**	
NIHSS 0 또는 1	83(89.3%)	85(95.5%)	0.164
mRS 스코어 0-2	87(93.6%)	84(96.6%)	0.499
<10cc인 뇌졸중들을 갖는 파열되지 않은 동맥류 환자들	**(N =74)**	**(N =71)**	
NIHSS 0 또는 1	70(94.6%)	67(94.4%)	1.000
mRS 스코어 0-2	73(98.7%)	67(97.1%)	0.609

[0205]

[0206] *신경인지 결과들*

[0207] 신경인지 평가들의 종합검사로부터의 결과들을 보충 표 7에 상세히 나타낸다. TAT-NR2B9C 치료 환자들은 신경정신 검사 설문들에서의 유의미한 개선들을 포함하여 TAT-NR2B9C를 이용한 치료 후 신경인지 이익들을 나타내었다. 놀랍게도 파열된 동맥류 군에서 통계적 분석을 위한 환자들의 수가 적었지만, TAT-NR2B9C로 치료받은 환자들에 있어서 인지 및 신경정신 평가들에서 유의미한 개선 경향들이 있었다.

[0208] 안전성

[0209] 총 3명의 환자들이 사망하였다. 파열되지 않은 동맥류를 갖고 등록된 1명은 TAT-NR2B9C를 수여받았으나 서혜부 천자로 유도된 후복막 혈종으로부터의 출혈성 쇼크로 인해 3일에 사망하였다. 2명들은 위약을 수여받았다. 1명은 이전의 파열되지 않은 동맥류의 시술 중 파열 후 신경학적 합병증들로 인해 13일에 사망하였다. 파열된 동맥류를 갖고 등록된 다른 1명은 SAH의 신경학적 합병증들로 인해 12일에 사망하였다.

[0210] 중증 및 심각한 AE들을 포함하는 유해 사례들(AEs)의 목록을 표 5에 제공한다. 전체적으로 AE들은 치료군들 간에 잘 균형이 잡혔었다. 위약군에 총 388건의 AE들이 그리고 TAT-NR2B9C군에 336건의 AE들이 있었다. 그러나 2건의 AE들만이 약물과 관련될 수 있는 것으로 간주되었으며, 둘 다 수 분 내에 해결되는 일과성 저혈압으로 구성된 경증이었다. 모든 심각한 AE들(사망을 일으키거나, 생명을 위협하거나, 새로운 입원 또는 현재 입원의 연

장을 필요로 하거나, 지속적 또는 상당한 장애 또는 불능을 일으키는 AE들) 중에서 24건은 위약을 수여받은 14명의 환자들에서 발생했으며, 11건은 TAT-NR2B9C를 수여받은 9명의 환자들에서 발생했다(표 10). 어느 것도 TAT-NR2B9C와 관련되지 않았다.

[0211] 또 다른 놀라운 발견은 TAT-NR2B9C를 수여받은 환자들이 시술에 연관되어 보고되는 상당히 더 적은 통증 발생률들을 가졌다는 것이다. 동맥류 복구 시술들과 연관된 통증을 보고하는 환자들의 수는 높지 않았으나, 그 효과는 P값이 <0.02이 되도록 충분히 컸다. 따라서 TAT-NR2B9C는 인간들에서 시술 및 시술 후 통증을 감소시킬 수 있고, 동맥류 복구 시술들 또는 부작용으로 이들에 연관되는 통증을 갖는 다른 시술들 없이 통증을 감소시킬 것으로 보인다. PSD-95 및 NMDAR2 서브유닛들은 또한 동물들에서 고도로 보존되어 있으므로, PSD-95 저해제들은 동물들에서의 통증에 대해서도 효과적일 것으로 보인다.

[0212] 표 10: 안전성 종점들 및 유해 사례들(AEs)

[0213]

	연구군		교차비	P값
	위약 (N=93)	TAT-NR2B9C (N=92)		
가장 일반적인 유해 사례들(임의 치료군에서 >10%)				
1+ AE를 갖는 전체 대상체들	85(91%)	83(90%)		
두통	37(40%)	42(46%)		0.4199
오심	27(29%)	33(36%)		0.3206
구토	8(9%)	12(13%)		0.3307
시술 통증	10(11%)	2(2%)		0.0178
저혈압	6(6%)	9(10%)		0.4066
고혈압	7(8%)	4(4%)		0.3606
연구 약물에 대한 AE 관련성				
전체	388(100%)	336(100%)		
미관련	271(37.4%)	251(34.7%)		
관련되지 않은 것으로 보임	96(13.3%)	72(9.9%)		
관련될 수 있음	21(2.9%)	11(1.5%)		
아마도 관련되어 있음	0(0.0%)	2(0.3%)		
전체 유해 사례들				
경증	208(28.7%)	187(25.8%)		
중등	159(22.0%)	121(16.7%)		
중증*	21(2.9%)	28(3.9%)		
신체 계별 심각한 유해 사례들**				
전체	**24(14)**	**11(9)**		
위장관	2(2)	0(0)		
투여 부위	0(0)	1(1)		
시술 합병증들	2(2)	1(1)		
신경계	14(9)	3(3)		
비뇨생식계	1(1)	1(1)		
호흡계	2(1)	2(1)		
혈관	3(3)	3(3)		
감염	0(0)	0(0)		
종양	0(0)	0(0)		
혈액 및 림프	0(0)	0(0)		
면역	0(0)	0(0)		
내분비	0(0)	0(0)		
대사 및 영양	0(0)	0(0)		
정신	0(0)	0(0)		
눈	0(0)	0(0)		
귀/미로	0(0)	0(0)		
심장	0(0)	0(0)		
간쓸개	0(0)	0(0)		
피부	0(0)	0(0)		
근골격	0(0)	0(0)		
신장	0(0)	0(0)		
선천성/가족성/유전성	0(0)	0(0)		

[0214] *중증 AE는 정상 활동들의 수행을 배제하는 불능화 유해 사례들로 정의됨.

[0215] **심각한 AE는 사망을 일으키거나, 생명을 위협하거나, 새로운 입원을 필요로 하거나 현재 입원을 연장시키거나, 지속적이거나 상당한 장애 또는 불능을 일으키거나 또는 선천성 또는 출생 결합인 AE로 정의됨.

[0216] **토의**

[0217] 시술 유도된 뇌졸중들에서 TAT-NR2B9C의 상기 시험은 파열된 및 파열되지 않은 두개내 동맥류들을 갖는 환자들에서 색전성 뇌졸중들의 개수들 및 중앙값 부피들의 감소에 TAT-NR2B9C의 이익을 나타내었다. 사전 특정된 서브그룹 분석들에서, 가장 이익을 본 환자들은 파열된 동맥류로 인한 SAH를 갖고 등록한 이들이었으며, TAT-NR2B9C를 이용한 치료는 뇌졸중들의 개수들을 64% 그리고 부피들을 약 80% 감소시켰다. 추가적으로 상기 환자들의 서브그룹은 NIHSS에 의해 개선된 신경학적 결과들을 나타내었으며, mRS에 의해 개선된 신경학적 결과들 및 개선된 인지 결과들에 대한 경향을 보였다. 파열된 동맥류들이 있는 대상체들의 상기 서브그룹의 작은 크기(37명의 환자들)에도 불구하고, TAT-NR2B9C 효과의 크기는 통계적으로 유의미한 결과들을 생성할 만큼 매우 컸다. 이는 TAT-NR2B9C 치료의 이익이 허혈 감소를 통해 주로 일어나는 것으로 여겨지고, 허혈은 SAH에서 5일 전에 거의 나타나지 않는다는 점에서 놀라운 것이다.

[0218] ENACT의 전체적 결과들의 타당성은 시험의 여러 특성들에 의해 뒷받침된다. ENACT는 환자들, 연구자들 및 시험 결과들을 분석하는 이들이 치료 배정들에 대해 인지하지 못하도록 이중 맹검 방식으로 수행되었다. 뇌졸중들 또는 SAH로부터의 결과들에 영향을 미칠 수 있는 인구통계 특징들은 균형이 잡혀 있었고 치료 효과와 상호작용을 보이지 않았다.

[0219] ENACT에서 대부분의 대상체들(80%)은 파열되지 않은 동맥류들을 가졌으며, 이들에 있어서 30d 사망률 및 신경학적 및 인지 결손들을 포함하는 혈관내 복구의 이환율은 <10%이다. 대조적으로 SAH를 갖는 이들은 신경학적 및/또는 인지 기능에서 지속 장애들의 위험이 더 컸다. 그럼에도 불구하고, ENACT는 주로 작은 색전성 뇌졸중들의 위험이 있는 대상체들에서 상대적으로 작은 환자 모집단에서 MRI 기준을 주로 이용하는 신경보호 가설을 평가하기 위해 설계되었으므로, 작은 SAH 환자 서브그룹에서의 개선에 대한 경향은 놀라운 것이었다. SAH를 갖는 환자들에서, 등록 시 신경학적 상태는 우수하였다(위약 및 TAT-NR2B9C군 모두에서 중앙값 mRS 및 NIHSS는 0). 치료 후 30일에 TAT-NR2B9C로 치료받지 않은 SAH 환자들에서의 악화는 이들의 초기 평가들 후 이들의 임상 상태의 악화를 제시한다. 악화는 혈관내 코일링의 신경학적 또는 인지 합병증들에 더 취약하게 되거나 또는 임상적으로 해로운 사례들의 캐스케이드를 개시하는 SAH로 인해 일어날 수 있다. 어느 경우라도, TAT-NR2B9C를 수여받는 SAH를 갖는 대상체들은 그렇지 않은 SAH를 갖는 대상체들에 비해 상당히 더 우수한 임상 결과를 갖는다.

[0220] **SAH에서 대뇌 허혈의 논의**

[0221] SAH를 갖는 환자들은 이들의 SAH의 다양하고 상이한 합병증들을 겪을 위험이 있다. 이들 합병증들은 독립적으로 뇌에 부상을 일으키고 임상적 결과에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 합병증들에는 동맥류 파열 결과 두개내 압력(ICP)의 급격한 상승에 의해 일어나는 원래의 뇌 부상뿐만 아니라 보다 지연되는 합병증들, 예컨대 대뇌 혈관연축으로 인한 대뇌 허혈 또는 수두증이 포함된다.

[0222] SAH에서의 대뇌 허혈은 대뇌 동맥 혈관연축의 결과이며, 케이스들의 대략 30%의 임상 경과에 합병증으로 나타난다. SAH에서 임상적으로 관련된 혈관연축의 발생률은 SAH 후 5 내지 12일 사이에 가장 높다. 그러나 상기 합병증은 SAH 후 최초 3일에는 매우 드물다. SAH 후 환자의 궁극적인 임상 결과는 인구통계 요인들, 예컨대 연령 및 공동 이환들, SAH의 중증도 및 SAH의 다양한 합병증들, 예컨대 수두증 및 혈관연축을 포함하는 몇몇 요인들에 근거할 수 있다. 여러 증거들은 혈관연축으로 인한 대뇌 허혈이 SAH로부터의 유해한 임상 결과에 대한 단독 기여자가 아님을 나타낸다(MacDonald, 2007; Kaptain 등, 2000).

[0223] TAT-NR2B9C가 SAH 개시 72시간 내에 SAH 대상체들에서 사용되었다는 점에서 그리고 SAH에서의 대뇌 허혈이 SAH 후 최초 3일에는 매우 드물다는 점에서, SAH를 갖는 환자들에서 ENACT 시험에서 관찰되는 TAT-NR2B9C의 이익 효과는 TAT-NR2B9C가 SAH에서 대뇌 허혈 손상을 방지할 수 있는 시간틀에 투여되지 않았으므로 항-허혈 효과들에 기인할 것 같지 않다. 최대 혈장 농도(Cmax)는 용량 투여 종료 후 5분 내에 일어나며, 30-45분에 혈장에서 대부분 사라진다. TAT-NR2B9C의 반감기는 약 5시간인 것으로 나타난다. 따라서 TAT-NR2B9C는 5일에 환자의 중추 신경계에 여전히 존재할 것 같지 않고, 이 때가 혈관연축 발생이 더 일반적으로 되는 시점이다. 또한, TAT-NR2B9C는 대뇌 혈류를 변형시키지 않는 것으로 나타났으므로(Bratane 등, Stroke. 2011 Nov;42(11):3265-70), 어떠한 방식으로든 혈관연축을 방지할 것으로 예상되지 않는다.

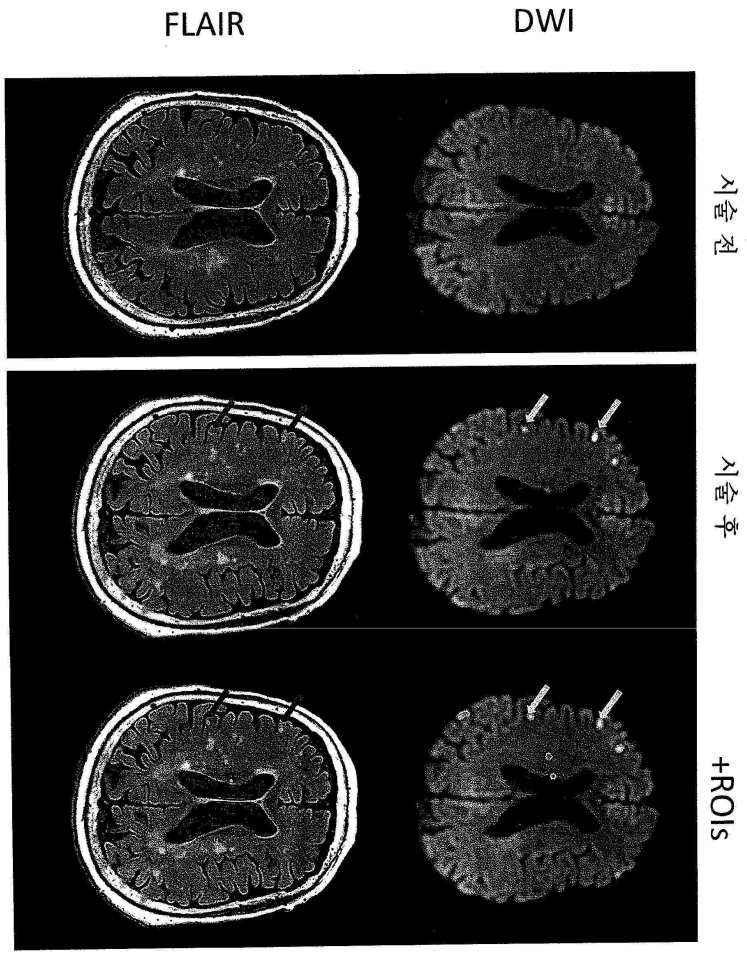
[0224] 따라서 TAT-NR2B9C는 하기 이유로 인해 대회 허혈에 작용함으로써 SAH 환자들에서의 신경학적 결과를 개선하는 것으로 보이지 않는다: 1) 이것은 혈관작용성이 아니며 2) 대뇌 허혈이 SAH의 합병증인 시간 틀에 투여되지 않는다. 오히려 TAT-NR2B9C는 상당한 대뇌 허혈이 발생하기 전에 SAH 후 발생하는 일차적 뇌 부상을 해결함으로써 신경학적 결과를 개선할 수 있다. 그 유효성은 SAH 후 발생하는 것으로 알려져 있는 ICP의 신속하고 일시적인 상승에 의해 발생하는 일차적 뇌 부상을 일으키는 세포 신호전달 경로들의 그 손상 결과로 세포 손상들의 감소에 기인할 수 있다. 따라서 TAT-NR2B9C는 SAH 후 그러나 혈관연축 또는 대뇌 허혈이 아닌 환자의 임상 결과에

기여할 수 있는 다양한 요인들의 또 다른 요인을 해결하고 있다.

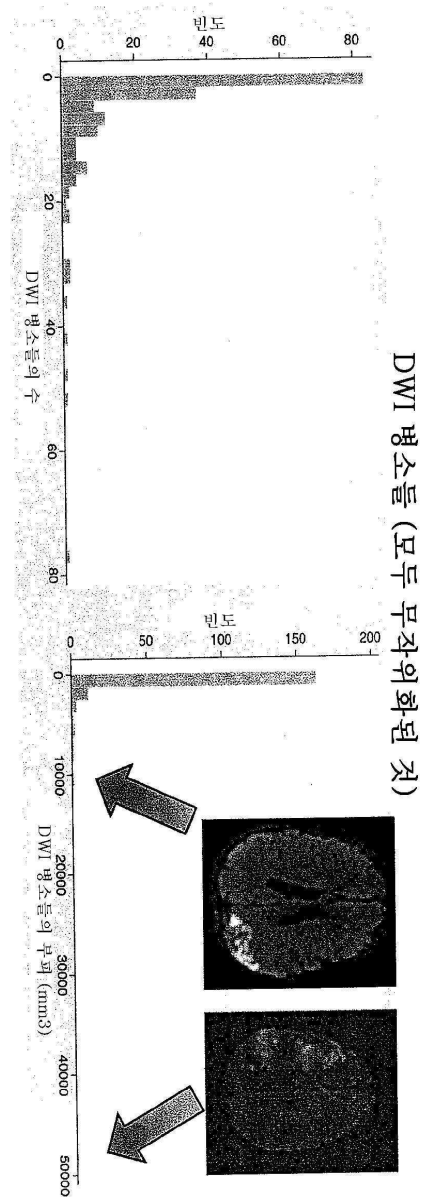
[0225] 본 발명이 이해의 명확성의 목적들을 위해 상세히 기재되었으나, 특정 개질들이 첨부되는 특허청구범위들의 범위 내에서 실시될 수 있음이 자명할 것이다. 본 출원에서 언급되는 모든 문헌들, 접근 번호들 및 특허 문서들은 각각이 개별적으로 이렇게 표시된 것과 동일한 정도로 모든 목적들을 위해 이들의 전문이 참고문헌으로 본원에 도입된다. 상이한 시점들에 둘 이상의 서열이 접근 번호에 연관되는 범위에서는 본 출원의 유효 출원일에 접근 번호와 연관되는 서열들이 의도된다. 유효 출원일은 해당 접근 번호를 개시하는 최초의 우선권 출원일이다. 문맥에서 달리 자명하지 않는 한, 본 발명의 임의 요소, 구현예, 단계, 특성 또는 측면은 서로 조합되어 수행될 수 있다.

도면

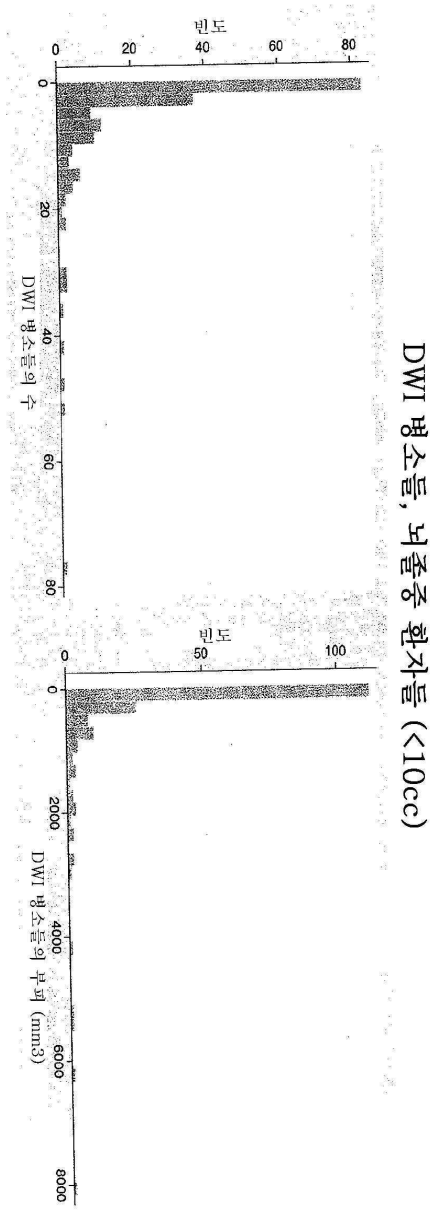
도면1a



도면1b

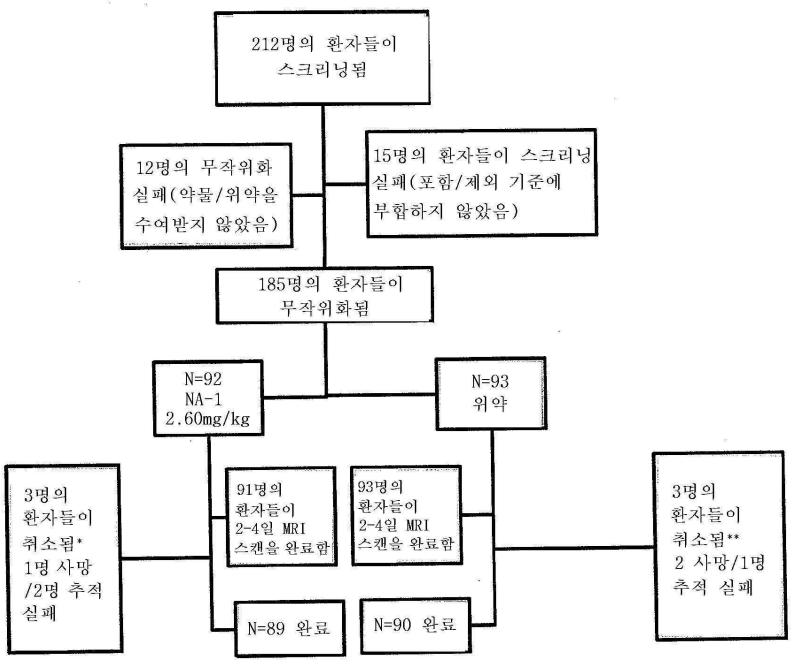

빈도
0
20
40
60
80
DWI 병소들의 수
빈도
0
50
100
150
200
DWI 병소들의 부피 (mm3)
10000
20000
30000
40000
50000
DWI 병소들 (모두 무작위화된 것)

도면1c



DWI 병소들, 뇌졸중 환자들 (<10cc)

도면2



*전체 세트의 MRI들(3명 중 2명에 대해 사전- 및 사후-코일링 이용 가능)이 수행되고 MRI 분석에 포함됨. 1명의 환자는 2-4일 MRI를 수행할 수 있기 전에 사망하였음.

**전체 세트의 MRI들(전체 3명에 대해 사전- 및 사후-코일링 이용 가능)이 수행되고 MRI 분석에 포함됨.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> TYMIANSKI, MICHAEL

<120> THERAPY FOR SUBARACHNOID HEMORRHAGE AND ISCHEMIA

<130> 057769-427647

<140><141><150> 61/617,001

<151> 2012-03-28

<150> CA 2762338

<151> 2011-12-15

<150> 61/570,264

<151> 2011-12-13

<160> 69

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 1

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 2

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 3

Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 4

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Gln

1 5 10

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 6

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Glu, Gln, Ala or an analogue thereof

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Gln, Asp, Asn, (N-methyl)-Ala, (N-methyl)-Gln, (N-methyl)-Asp, (N-methyl)-Asn or an analogue thereof

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 7

Xaa Xaa Xaa Val

1

<210> 8

<211> 22

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(22)

<223> D-amino acid residues

<400> 8

Val Asp Ser Glu Ile Ser Ser Leu Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys

1 5 10 15

Lys Arg Gly Tyr Ile Asn

20

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 9

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly Tyr Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ile Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Phe Asn Gly Ser Ser Asn Gly His Val Tyr Glu Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Glu Ser Asp Val

1

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

His Pro Thr Asp Ile Thr Gly Pro Leu Asn Leu Ser Asp Pro Ser Val

1 5 10 15

Ser Thr Val Val

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Arg Arg Ala Ile Glu Arg Glu Glu Gly Gln Leu Gln Leu Cys Ser Arg

1 5 10 15

His Arg Glu Ser

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Thr Gln Gly Phe Pro Gly Pro Cys Thr Trp Arg Arg Ile Ser Ser Leu

1 5 10 15

Glu Ser Glu Val

20

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Ala Val Ser Arg Lys Thr Glu Leu Glu Glu Tyr Gln Arg Thr Ser Arg

1 5 10 15

Thr Cys Glu Ser

20

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Leu Asn Ser Cys Ser Asn Arg Arg Val Tyr Lys Lys Met Pro Ser Ile

1 5 10 15

Glu Ser Asp Val

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Gly Gly Asp Leu Gly Thr Arg Arg Gly Ser Ala His Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Glu Ser Glu Val

20

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Gln Pro Thr Pro Thr Leu Gly Leu Asn Leu Gly Asn Asp Pro Asp Arg

1 5 10 15

Gly Thr Ser Ile

20

<210

> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Gln Ser Ile Pro Cys Met Ser His Ser Ser Gly Met Pro Leu Gly

1 5 10 15

Ala Thr Gly Leu

20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gln Asn Phe Ala Thr Tyr Lys Glu Gly Tyr Asn Val Tyr Gly Ile Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile

20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gln Asn Tyr Ala Thr Tyr Arg Glu Gly Tyr Asn Val Tyr Gly Thr Glu

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile

20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

His Thr Gly Thr Ala Ile Arg Gln Ser Ser Gly Leu Ala Val Ile Ala

1 5 10 15

Ser Asp Leu Pro

20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Phe Thr Ser Ile Leu Thr Cys His Gln Arg Arg Thr Gln Arg Lys

1 5 10 15

Glu Thr Val Ala

20

<210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Glu Val Ile Asn Met His Thr Phe Asn Asp Arg Arg Leu Pro Gly Lys

1 5 10 15

Glu Thr Met Ala

20

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 26

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro

1 5 10

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Ser Thr Val Val

1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

His Arg Glu Ser

1

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Glu Ser Glu Val

1

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Thr Cys Glu Ser

1

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Gly Thr Ser Ile

1

<210

> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ala Thr Gly Leu

1

<210> 33

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Val Lys Ile

1

<210> 34

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Ser Asp Leu Pro

1

<210> 35

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Glu Thr Val Ala

1

<210> 36

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Glu Thr Met Ala

1

<210> 37

<211> 20

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 37

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Lys Leu Ser Ser Ile

1 5 10 15

Glu Thr Asp Val

20

<210> 38

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Glu, Asp, Asn or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp, Glu, Gln or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Val or Leu

<400> 38

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Glu Thr Asp Val

1

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Glu Thr Glu Val

1

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Asp Thr Asp Val

1

<210> 42

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 42

Asp Thr Glu Val

1

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Lys Leu Ser Ser Ile Glu Thr Asp Val

1 5

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 44

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 45

Thr Gly Glu Lys Pro

1 5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 46

Gly Gly Arg Arg Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 47

Leu Arg Gln Arg Asp Gly Glu Arg Pro

1 5

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 48

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Gln

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid other than Tyr or not present

<400> 49

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 50

Xaa Gly Lys Lys Lys Lys Lys Gln Lys Lys Lys

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 51

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 52

Xaa Gly Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 53

Xaa Ala Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 54

Xaa Gly Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 55

Xaa Arg Lys Ala Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400

> 56

Xaa Gly Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 57

Xaa Arg Lys Lys Ala Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 58

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg

1 5 10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 59

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Ala Arg Arg

1 5 10

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 60

Xaa Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg

1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 61

Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Ala Arg

1 5 10

<210> 62

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 62

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg

1 5 10

<210> 63

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 63

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg

1 5 10

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 64

Xaa Arg Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg

1 5 10

<210> 65

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 65

Xaa Arg Arg Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Arg

1 5 10

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 66

Xaa Arg Arg Pro Arg Arg Pro Arg Arg

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 67

Xaa Arg Arg Ala Arg Arg Ala Arg Arg

1 5

<210> 68

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 68

Gly Leu Gly Phe

1

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any amino acid or not present

<400> 69

Xaa Phe Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10