



공개특허 10-2023-0152177

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0152177
(43) 공개일자 2023년11월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/16 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/16 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036499(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월06일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7009489
원출원일자(국제) 2015년11월06일
심사청구일자 2022년04월19일
- (85) 번역문제출일자 2023년10월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/059589
- (87) 국제공개번호 WO 2016/073931
국제공개일자 2016년05월12일
- (30) 우선권주장
62/076,594 2014년11월07일 미국(US)

- (71) 출원인
더 존스 흉킨스 유니버시티
미국 메릴랜드주 21218 볼티모어 노쓰 찰스 스트리트 3400
나쿠이티 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 텍사스주 76102 포트 워스 스위트 310 웨스트 7번 스트리트 306
- (72) 발명자
캄포치아로 피터 에이
미국 메릴랜드주 21210 볼티모어 웨스트 레이크 애비뉴 920
하트만 다니엘
미국 텍사스주 76102 포쓰 워쓰 스위트 860 웨스트 7번 스트리트 306
- (74) 대리인
장훈

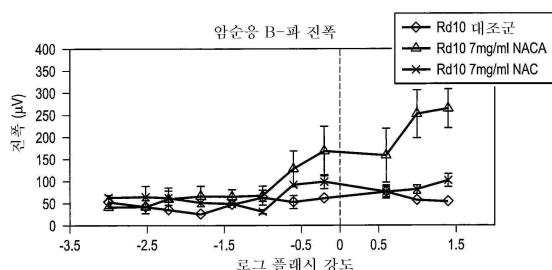
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 N-아세틸시스테인 아미드를 사용한 색소성 망막염의 치료

(57) 요약

본 발명은 치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 사람에게 투여함을 포함하는, 상기 사람에서 색소성 망막염을 치료하는 방법을 포함한다. 한 양태에 따르면, 본 발명은 치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 동물에게 투여함을 포함하는, 상기 동물에서 색소성 망막염을 치료하는 방법을 포함한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 27/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서의 색소성 망막염(retinitis pigmentosa)의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 NACA가 약제학적으로 허용되는 담체 내에 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제공되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 NACA가 안구내로, 망막하로, 유리체내로, 경구로, 정맥내로, 근육내로, 척수내로, 경막내로, 심실내로, 경피로, 피하로, 복강내로, 비강내로, 장관내로, 국소로, 설하로 또는 직장으로 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 NACA가 약 0.5 내지 150mg/kg의 1일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 NACA가 1일 2회 또는 3회 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 NACA가 제2 활성제와 함께 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 NACA가 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산 또는 인산 중 적어도 하나로부터 선택되는 제2 활성제와 함께 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 투여 용량이 1회 용량당 100, 150, 150, 300, 333, 400, 500, 600, 700, 750, 800, 900, 1,000, 2,500, 5,000, 7,500 또는 10,000mg인, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 NACA가 미니-정제, 캡슐, 정제, 밸포뮬(effervescent), 이중 방출물(dual release), 혼합 방출물(mixed release), 샤큐체(sachet), 분말 또는 액체를 통해 경구로 전달되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 NACA가 색소성 망막염을 예방하도록 예방적으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 바람직하게는 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년 또는 5년 중 적어도 하나로부터 선택된 한정된 기간에 걸쳐 미처리된 대조군 대상체와 비교하여, 야간 시력 상실, 전체 시력 상실 및 시야 상실 중 적어도 하나를, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적

어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상 감소시키는 치료제의 양을 나타내는, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 포유동물이 사람인, 방법.

청구항 13

색소성 망막염의 치료를 필요로 하는 사람을 식별하는 단계; 및

색소성 망막염을 치료하는데 충분한 치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, 색소성 망막염의 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 NACA가 약제학적으로 허용되는 담체 내에 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제공되는, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 NACA가 안구내로, 망막하로, 유리체내로, 경구로, 정맥내로, 근육내로, 척수내로, 경막내로, 심실내로, 경피로, 피하로, 복강내로, 비강내로, 장관내로, 국소로, 설하로 또는 직장으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 NACA가 약 0.5 내지 150mg/kg의 1일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 NACA가 1일 2회 또는 3회 투여되는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 NACA가 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산 또는 인산 중 적어도 하나로부터 선택되는 제2 활성제와 함께 투여되는, 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 투여 용량이 1회 용량당 100, 150, 150, 300, 333, 400, 500, 600, 700, 750, 800, 900, 1,000, 2,500, 5,000, 7,500 또는 10,000mg인, 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 NACA가 미니-정제, 캡슐, 정제, 밤포물, 이중 방출물, 혼합 방출물, 사쉐제, 분말 또는 액체를 통해 경구로 전달되는, 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 상기 NACA가 색소성 망막염을 예방하도록 예방적으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 바람직하게는 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년 또는 5년 중 적어도 하나로부터 선택된 한정된 기간에 걸쳐 미처리된 대조군 대상체와 비교하여, 야간 시력 상실, 전체 시력 상실 및 시야 상실 중 적어도 하나를, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상 감소시키는 치료제의 양을 나타내는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 색소성 망막염의 치료를 위한 신규한 조성물 및 방법에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 색소성 망막염(RP)은 선천성 망막 변성의 유전적 이종 그룹에 대해 사용되는 용어이다. 연구 결과는 눈에 제한될 수 있거나, 또는 눈 연구 결과는 증후군의 일부일 수 있으며, 상기 증후군의 가장 흔한 형태는 망막 질환인 난청과 동반되는 어셔 증후군(Usher's Syndrome)이다. 각각의 장애에서, 유발 사건은 초기에 야맹증을 일으키면서, 간상체(rod) 광수용체의 사멸을 야기하는 돌연변이이다. 간상체는 망막에서 산소의 주요 소비자이며, 간상체의 손실은 바깥 망막에서 조직 산소 수준을 증가시킨다. 이는 NADPH 옥시다제를 활성화시켜 사이토졸(cytosol)에서 슈퍼옥사이드 라디칼을 축적시키고, 또한 추상체(cone)의 미토콘드리아에서 이의 생성을 증가시킨다. 과다한 슈퍼옥사이드 라디칼은 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(dismutase) 1 및 2(SOD1 및 SOD2)를 압도하며, 슈퍼옥사이드 라디칼보다 훨씬 더 해로운 몇몇 라디칼, 예를 들면, 하이드록실 라디칼 및 퍼옥시니트릴을 포함하는 다른 자유 라디칼이 생성되는 사슬 반응을 일으킨다. 자유 라디칼은 단백질, 지질 및 DNA를 공격하여 산화적 손상이 발생했음을 나타내는 특정 변형을 일으킨다. 지질의 산화적 손상에 의해 지질 하이드로퍼옥사이드가 생성되며, 이는 분해되어 4-하이드록시노네날(hydroxynonenal), 말론디알데히드(MDA) 및 아크릴레인을 형성한다. 산화적 손상으로 인한 단백질의 가장 흔한 변형은 카보닐 첨가물(carbonyl adduct)의 형성이다. 산화적 손상에 대한 이들 마커, 예를 들면, MDA 또는 카보닐 첨가물의 측정은 조직에서 발생하는 산화적 손상의 양의 정량적 평가를 제공한다. 이들 변형은 거대분자의 기능을 손상시킬 수 있으며, 내인성 복구 과정이 존재하더라도, 이는 세포 기능을 감소시키고, 최종적으로 아폽토시스(apoptosis)를 일으키는 심각한 산화적 스트레스에 의해 압도된다. 광수용체 층에서 간상체가 제거된 후, 바깥 망막에서의 산화적 스트레스는 심각하며, 통상적으로 추상체 밀도가 낮은 망막중심부에서 개시된 후 말초로 그리고 후방으로 확산되면서 점차적인 추상세포 사멸을 야기한다. 추상체 사멸의 후방 확산은 시야 및 결국 시력 중심섬(central island of vision)을 수축시키며, 이의 제거는 설명을 일으킨다.

[0003] RP의 임상적 징후는 "골 소극(bone spicule)-유사 색소침착", 망막 혈관의 수축 및 시신경 유두 창백(optic disc pallor)으로 특성화되는, 흔히 혈관 주위 망막에서의 색소 변화를 포함한다. 스펙트럼 대역 광 간섭성 단층촬영기(spectral domain optical coherence tomography)에 의해, 광수용체 세포 손실 구역에서 망막의 박막화가 확인될 수 있으며, 분할로 인해 바깥 핵층에서 손실이 관찰된다. 시야 시험은 시야의 수축을 보여주며, 망막전위도는 감소된 a- 및 b-파 진폭을 보여준다.

[0004] 현재, 상기 질환의 진전을 중지시키고 시력을 회복시키는 승인된 치료법이 없다. 치료적 접근법은 일광 보호 및 비타민 A 보충에 의해 퇴행 과정을 늦추고, 합병증(백내장 및 황반 부종)을 치료하고, 환자가 실명의 사회적이고 심리적인 충격에 대처하는 것을 돋는 것에 제한된다. 아르지스 II 인공 망막 시스템(Argis II Retinal Prosthesis System)이 심각한 RP를 앓는 성인을 치료하기 위한 이식 장치로서 2013년에 FDA에 의해 승인되었더라도, 이는 단지 빛을 감지하여 환자가 물체 및 사람의 위치 및 움직임을 식별하는 것을 돋지만; 상기 장치는 질병을 조절하는 것은 아니다. 하기 기재된 동물 모델에서의 연구를 토대로, NACA는 생체내에서 RP를 치료할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명자들은, 익히 공지된 티올 항산화제인 N-아세틸시스테인(NAC)이 RP 모델에서 추상세포사를 감소시키고, 추상체 기능을 보존한다는 것을 이전에 발견하였다. N-아세틸-L-시스테인(NAC)은 아세트아미노펜 중독의 해독제로서 FDA에 의해 승인되었고, 과도한 및/또는 진한 점액 생성을 나타내는 호흡기 병태를 위한 점액용해 요법, 방사선대조(radiocontrast)-유도된 신독성의 예방, 사이클로포스파미드-유도된 출혈 방광염의 치료, 및 정신분열병 및 양극성 질환 둘 모두의 증상 감소를 포함하는 적응증에 대해 50년이 넘는 기간 동안 클리닉에서 사용된 익히 공지된 티올-함유 항산화제이다. NAC의 유효성은 주로 세포외 시스테인을 시스테인으로 환원시키고, 설프하이드릴 그룹의 공급원으로서의 이의 능력에 기인하였다. 그러나, NAC의 사용은 수 개의 결점, 가장 중요하게는 낮은 막 투과율 및 경구 제형의 경우 10% 미만의 전신 생체이용률로 인해 제한되었다. 장점막 및 장내강에

서 단백질과의 디설파이드 결합, 및 NAC의 탈아세틸화가 아마도 NAC의 낮은 경구 생체이용률의 가장 큰 요인일 것이다.

[0006] 이와 같이, 색소성 망막염의 치료를 위한 신규한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

과제의 해결 수단

[0007] 한 양태에 따르면, 본 발명은 치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 동물에게 투여함을 포함하는, 동물에서 색소성 망막염을 치료하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, NACA는 약제학적으로 허용되는 담체 내에 또는 이와 함께 제공된다. 또 다른 측면에서, NACA는 안구내로, 망막하로, 유리체내로, 경구로, 정맥내로, 근육내로, 척수내로, 경막내로, 심실내로, 경피로, 피하로, 복강내로, 비강내로, 장관내로, 국소로, 설하, 또는 직장으로 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 약 0.5 내지 150mg/kg의 1일 용량으로 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산 또는 인산 중 적어도 하나로부터 선택되는 제2 활성제와 함께 투여된다. 또 다른 측면에서, 투여 용량은 1회 용량당 100, 150, 150, 300, 333, 400, 500, 600, 700, 750, 800, 900, 1,000, 2,500, 5,000, 7,500 또는 10,000mg이다. 또 다른 측면에서, 투여 용량은 1회 용량당 0.1 내지 0.25, 0.1 내지 0.4, 0.35 내지 0.5, 0.5 내지 1, 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 1 내지 2.5, 2.5 내지 3.5, 4 내지 6, 5 내지 8, 6 내지 9, 7 내지 10그램이다. 또 다른 측면에서, NACA는 미니-정제, 캡슐, 정제, 밤포물(effervescent), 이중 방출물(dual release), 혼합 방출물(mixed release), 샤프제(sachet), 분말 또는 액체를 통해 경구로 전달된다. 또 다른 측면에서, NACA는 색소성 망막염을 예방하도록 예방적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 동물은 사람이다.

[0008] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은, 색소성 망막염의 치료를 필요로 하는 사람을 식별하는 단계; 및 색소성 망막염을 치료하는데 충분한 치료적 유효량의 N-아세틸시스테인 아미드(NACA)를 상기 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, 색소성 망막염의 치료 방법을 포함한다. 한 측면에서, NACA는 약제학적으로 허용되는 담체 내에 또는 이와 함께 제공된다. 또 다른 측면에서, NACA는 안구내로, 망막하로, 유리체내로, 경구로, 정맥내로, 근육내로, 척수내로, 경막내로, 심실내로, 경피로, 피하로, 복강내로, 비강내로, 장관내로, 국소로, 설하, 또는 직장으로 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 약 0.5 내지 150mg/kg의 1일 용량으로 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산 또는 인산 중 적어도 하나로부터 선택되는 제2 활성제와 함께 투여된다. 또 다른 측면에서, 투여 용량은 1회 용량당 100, 150, 150, 300, 333, 400, 500, 600, 700, 750, 800, 900, 1,000, 2,500, 5,000, 7,500 또는 10,000mg이다. 또 다른 측면에서, 투여 용량은 1회 용량당 0.1 내지 0.25, 0.1 내지 0.4, 0.35 내지 0.5, 0.5 내지 1, 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 1 내지 2.5, 2.5 내지 3.5, 4 내지 6, 5 내지 8, 6 내지 9, 7 내지 10그램이다. 또 다른 측면에서, NACA는 미니-정제, 캡슐, 정제, 밤포물, 이중 방출물, 혼합 방출물, 샤프제, 분말 또는 액체를 통해 경구로 전달된다. 또 다른 측면에서, NACA는 색소성 망막염을 예방하도록 예방적으로 투여된다.

발명의 효과

[0009] 본 발명은 색소성 망막염의 치료를 위해 NACA를 사용하는 신규한 조성물 및 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0010] 본 발명의 특징 및 이점을 더 완벽하게 이해하기 위해, 이하 수반되는 도면과 함께 본 발명의 상세한 설명이 참조되며, 여기서:

도 1a 내지 1e는, 망막 기능을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 7mg/ml NAC보다 우수한 효과를 제공한다는 것을 보여주는 그래프이다.

도 2a 내지 21은, 추상세포 생존을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 7mg/ml NAC보다 우수한 효과를 제공한다는 것을 보여주는 현미경사진이다. 도 2m은 추상세포 생존을 보여주는 그래프이다.

도 3a 내지 3e는, 망막 기능을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 20mg/ml NAC보다 우수한 효과를 제공한다는 것을 보여주는 그래프이다.

도 4a 내지 41은, 추상세포 생존을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 20mg/ml NAC보다 우수한 효과를 갖는다는 것을 보여주는 현미경사진이다. 도 4m은 추상체 생존을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

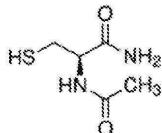
본 발명의 다양한 양태의 생성 및 사용이 이하에서 상세히 논의되지만, 본 발명은 다양한 특정 상황에서 구현될 수 있는 다수의 적용가능한 발명 개념을 제공한다는 것이 이해되어야 한다. 본원에 논의된 특정 양태는 단지 본 발명의 생성 및 사용을 위한 특정 방식을 예시하는 것이며, 본 발명의 범주를 한정하지 않는다.

[0012]

색소성 망막염("RP")은 심각한 시력 손상 및 종종 불치성 실명을 야기하는 망막의 광수용체 세포의 점진적인 손실을 유발하는 거대 그룹의 선천적 시력 장애를 포함한다. RP의 가장 흔한 형태는 첫 번째 증상이 야맹증이고, 이어서 일광에서 주변 시야가 점진적으로 상실되고 결국 수십 년 후에 실명을 야기하는 간상체-추상체 이영양증(rod-cone dystrophy)이다. 통상적인 병리로서, 간상체 광수용체는 일찍 사멸하며, 반면 광-둔감성, 형태적으로 변경된 추상체 광수용체는 더 오래 지속된다.

[0013]

(R)-2-(아세틸아미노)-3-머캅토-프로판아미드, N-아세틸-L-시스테인아미드 또는 아세틸시스테인아미드로도 공지된 N-아세틸-L-시스테인 아미드(NACA)는 하기 화학식을 갖는다:



[0014]

N-아세틸-L-시스테인(NAC)의 아미드 형태인, N-아세틸시스테인 아미드(NACA)는 NAC의 담체로서 작용한다.

[0015]

현재, 상기 질환의 진전을 중지시키고 시력을 회복시키는 승인된 치료법이 없다. 치료적 접근법은 일광 보호 및 비타민 A 보충에 의해 퇴행 과정을 늦추고, 합병증(백내장 및 황반 부종)을 치료하고, 환자가 실명의 사회적이고 심리적인 충격에 대처하는 것을 돋는 것에 제한된다. 아르지스 II 인공 망막 시스템(Argis II Retinal Prosthesis System)이 심각한 RP를 앓는 성인을 치료하기 위한 이식 장치로서 2013년에 FDA에 의해 승인되었지만, 이는 단지 빛을 감지하여 환자가 물체 및 사람의 위치 또는 움직임을 식별하는 것을 돋지만; 상기 장치는 질병을 조절하는 것은 아니다. 하기 기재된 동물 모델에서의 연구를 토대로, NACA는 생체내에서 RP를 치료할 수 있다.

[0016]

글루타티온(GSH)은 모든 포유동물 조직에서 발견되는 트리펩타이드, c-L-글루타밀-L-시스테이닐-글리신이다. 이는 친전자체의 해독, ROS 소거, 단백질의 티올 상태 유지, 및 비타민 C 및 E의 활화된 형태의 재생을 포함하는 몇 가지 중요한 기능을 갖는다. GSH는 포유동물 세포에서 우세한 비-단백질 티올이며; 이와 같이 이는 세포 내 산화환원 균형 및 단백질의 필수 티올 상태를 유지하는데 필수적이다. 또한, 이는 글루타티온 페옥시다제와 같은 일부 항산화제 효소의 기능을 위해 필수적이다.

[0017]

세포내 GSH 수준은 생산 및 손실 간의 균형에 의해 결정된다. 생산은 신규(de novo) 합성 및 GSSG로부터 GSSG 리덕타제에 의한 GSH의 재생으로부터 야기된다. 일반적으로 GSSG 리덕타제 시스템에서는 모든 세포내 GSH를 활화된 상태로 유지시키기에 충분한 능력이 있으며, 따라서 이 경로를 증가시켜서는 거의 얻을 것이 없다. 세포내 GSH 손실의 주요 출처는 세포 밖으로의 수송에 의해서이다. 세포내 GSH 수준은 1 내지 8mM의 범위인 한편, 세포외 수준은 오직 수 μ M이며; 이러한 큰 농도 구배는 필연적으로 GSH의 세포로의 수송을 불가능하게 하고, 일단 세포 밖으로 수송되면, 이는 γ -글루타밀트랜스펩타다제에 의해 신속하게 분해된다. GSH 수송체의 억제는 이론상 세포내 GSH 수준을 증가시킬 수 있지만, 수송체가 GSH에 대해 특이적이지 않고, 이의 억제가 다른 아미노산 및 펩타이드의 불균형을 초래할 수 있기 때문에 잠재적으로 문제가 된다. 따라서, 세포내 GSH 수준은 주로 합성의 변화에 의해 조절된다.

[0018]

GSH는 2개의 ATP를 필요로 하는 효소 단계에 의해 사실상 모든 세포의 사이토졸에서 합성된다: L-글루타메이트 + L-시스테인 + ATP \rightarrow γ -글루타밀-L-시스테인 + ADP + Pi 및 γ -글루타밀-L-시스테인 + L-글리신 + ATP \rightarrow GSH + ADP + Pi. 제1 반응은 속도-제한적이며, 글루타메이트 시스테인 리가제(GCL, EC 6.3.2.2)에 의해 촉매된다. GCL은 상이한 유전자로 인코딩된, 73Kd의 헤비(heavy) 촉매 서브유닛(GCLC) 및 30Kd의 조절인자 서

브유닛(GCLM)으로 구성된다. GCCL은 GSH의 비알로스테릭(nonallosteric) 경쟁적 억제, 및 L-시스테인의 이용가능성에 의해 조절된다. 글루타메이트에 대한 GLC의 걸보기 Km은 1.8mM이며, 세포내 글루타메이트 농도는 대략 10배 더 높아서 글루타메이트는 제한되지 않지만, 시스테인에 대한 Km은 세포내 농도와 유사한 0.1 내지 0.3mM이다. 제2 반응은 118 Kd이고, 2개의 동일한 서브유닛으로 구성된 GSH 신타제(GS, EC 6.3.2.3)에 의해 촉매된다. GS가 정상 조건 하에 GSH 합성의 조절에 중요한 것 같지는 않지만, 외과수술적 외상에 반응하여, GSH 수준 및 GS 활성이 감소되는 한편, GCL 활성이 변화되지 않기 때문에 스트레스적 조건 하에서는 GS가 역할을 할 수 있다. 더욱이, GCLC 단독의 발현 증가와 비교하여, GCLC 및 GS 둘 모두의 발현 증가는 GSH의 수준을 상승시켰다. 합성 효소의 증가 효과를 최대화하기 위해, 시스테인의 수준을 증가시키는 것이 필수적이다. 배양된 뉴런에서, 시스테인 흡수의 90%는 나트륨-의존적 흥분성 아미노산 수송체(EAAT) 시스템을 통해 발생한다. 5개의 EAAT가 존재하며, 뉴런에 의한 시스테인 흡수는 주로 흥분성 아미노산 캐리어-1(EAAC1)로 더 통상적으로 공지된 EAAT3에 의해 발생한다. 정상 상황 하에서는, 대부분의 EAAC1은 ER에 있으며, 활성화될 때 오직 원형질막으로만 전위된다. 이러한 전위는 글루타메이트 수송체 관련 단백질 3-18(GTRAP3-18)에 의해 네가티브하게 조절되며, GTRAP3-18의 억제는 뉴런에서 GSH 수준을 증가시킨다. 따라서, 시스테인의 내재화는 GSH 합성에 대한 방어벽(road block)을 제공하지만, 다행스럽게도 이는 심지어 활성화된 EAAC1의 부재 하에서도 세포에 쉽게 도입되는 N-아세틸시스테인(NAC)에 의해 우회될 수 있다. 전신적으로 투여되는 NAC는 CNS에 접근하여, GSH 수준을 높이며, 산화적 스트레스가 발병의 중요한 부분인 신경퇴행성 질환에 이점을 제공한다. 본 발명자들은, 경구 투여된 NAC가 RP 모델에서 추상체의 장기간 생존을 촉진시킨다는 것을 입증하였다.

[0020]

세포질, 미토콘드리아 및 핵을 포함하는 모든 세포 구획들은 산화적 손상에 대해 보호되어야 한다. 본 발명자들은 이전에 반응성 산소종을 해독하는 효소의 유전자 전달을 수행했지만, 이 접근법은 세포질에서 2개의 효소 및 미토콘드리아에서 2개의 효소의 발현을 필요로 한다. 이에 반해서, 본 발명은, GSH가 세포 전체 모든 곳으로 확산할 수 있기 때문에 사이토졸에서 단지 2개의 효소의 발현에 의해 모든 세포 구획의 보호가 제공된다.

[0021]

NAC는 부하 용량으로서 140mg/kg의 용량, 이어서 부하 용량 후 4시간에 개시하여 17개의 용량에 대해 4시간마다 70mg/kg 용량으로 아세트아미노펜 과다복용의 치료에 사용된다. 임상 연구에서, NAC는 1일 1회 400 내지 1000mg, 및 1일 3회 200 내지 600mg으로 경구 투여되었다. 그러나, 사람에서 600mg의 경구 용량을 투여한 후, NAC는 신속하게 흡수되고 이후 신속하게 제거된다. NAC의 혈장 반감기는 2.5시간인 것으로 보고되었으며, NAC는 투여하고 10 내지 12시간 후에 검출할 수 없었다. 흡수 동안, NAC는 글루타티온의 직접적인 전구체인 시스테인으로 신속하게 대사된다. NACA가 전구체이고/하거나 NAC에 대한 캐리어임을 포함하는 이러한 증거를 토대로, NACA는 생체내에서 NAC와 유사하게 작용할 것으로 예상되었다. 그러나, 본 발명자들은 RP의 치료를 위해 NACA가 NAC와 매우 상이하게 작용한다는 것을 입증한다.

[0022]

한 양태에 따르면, 본 발명은, 대상체의 조직에서 발현되는 글루타티온의 양을 증가시키기 위해 치료적 유효량의 NACA를 투여함을 포함하는, 상기 대상체에서 산화적 스트레스와 관련된 질환 또는 병태를 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0023]

본원에 사용된 "활성 산소종" 또는 "반응성 산소종"은 1 또는 2개의 전자의 전달이 O_2^- 형태를 갖는 음이온인 슈퍼옥사이드, 또는 화학식 O_2^{2-} 를 갖는 퍼옥사이드 음이온, 또는 O-O 단일 결합을 함유하는 화합물, 예를 들면, 과산화수소 및 과산화지질을 생성시키는 것으로 이해된다. 이러한 슈퍼옥사이드 및 퍼옥사이드는 매우 반응성이며, 단백질, 핵산 및 지질을 포함하는 세포 구성요소의 손상을 일으킬 수 있다.

[0024]

"제제"는 치료적 활성 화합물 또는 잠재적으로 치료적 활성 화합물, 예를 들면, 항산화제를 포함하는 것으로 본원에서 이해된다. 제제는 이전에 공지되거나 공지되지 않은 화합물일 수 있다. 본원에 사용된 제제는 통상적으로 비-세포계 화합물이지만, 제제는 생물학적 치료제, 예를 들면, 웨타이드 또는 핵산 치료제, 예를 들면, siRNA, shRNA, 사이토카인, 항체 등을 포함할 수 있다.

[0025]

본원에 사용된 "개선" 또는 "치료"는 특정 질환 또는 병태의 적어도 하나의 징후, 증상, 적응증 또는 영향을 완화 또는 감소시키는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 색소성 망막염(RP)의 개선 또는 치료는 야간 시력 감소, 전체 시력 감소, 시야 감소, 망막의 사분역(quadrant) 중 하나 이상에서 추상체 밀도 감소, 망막, 특히 바깥 핵층의 박막화, 암순응(scotopic) 또는 광순응(photopic) 망막전위도(ERG)에서의 a- 또는 b-파 진폭의 감소; 또는 질환 상태 또는 진행의 임의의 다른 임상적으로 허용되는 지표를 포함하지만, 이들에 제한되지 않는 RP의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소, 지연 또는 제거하기 위한 것일 수 있다. 개선 및 치료는 하나 이상의 용량의 제제를 단독으로 또는 다른 치료제 및 치료적 중재와 함께 투여하는 것을 필요로 할 수 있다.

개선 또는 치료는 질환 또는 병태의 치유를 요구하지 않는다.

[0026] 본원에 사용된 "항산화제"는 다른 분자의 산화를 늦추거나 방지하는 분자로서 이해된다. 산화는 물질로부터 산화제로 전자를 이동시키는 화학 반응이다. 이러한 반응은 슈퍼옥사이드 음이온 또는 퍼옥사이드에 의해 촉진되거나 이를 생성할 수 있다. 산화 반응은 자유 라디칼을 생성시킬 수 있으며, 이는 세포를 손상시키는 사슬 반응을 개시시킨다. 항산화제는 자유 라디칼 중간체를 제거하여 이를 사슬 반응을 종료시키며, 자체 산화되어 다른 산화 반응을 억제한다. 그 결과, 항산화제는 종종 티올, 아스코르브산 또는 폴리페놀과 같은 환원제이다. 항산화제는 α -토코페롤, 아스코르브산, Mn(III)테트라카리스 (4-벤조산)포파린, α -리포산 및 n-아세틸시스테인을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0027] 본원에 사용된 "공-투여"는, 제제가 동시에 대상체에서 존재하고 활성이 되도록 대상체에게 하나 이상의 제제를 투여하는 것으로 이해된다. 공-투여는 제제의 혼합물 제형 또는 제제의 동시 투여를 필요로 하지 않는다.

[0028] 용어 "유효량" 또는 "유효 용량"은 의도된 약리학적, 치료적 또는 예방적 결과를 야기하는 제제의 양을 나타낸다. 약리학적 유효량은 질환 또는 병태의 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선시키거나, 질환 또는 병태를 증진시키거나, 또는 질환 또는 병태의 퇴행을 유발한다. 예를 들면, 치료적 유효량은 바람직하게는 한정된 기간, 예를 들면, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 5년, 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 미처리된 대조군 대상체와 비교하여, 야간 시력 상실, 전체 시력 상실, 시야 상실을, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상 감소시키는 치료제의 양을 나타낸다. 1회 이상의 용량이 유효 용량을 제공하기 위해 요구될 수 있다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 모두를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 목적하는 생물학적 효과를 야기하는 치료 능력을 나타낸다. 생리학적 안전성은 치료를 위한 투여로부터 야기되는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성 수준 또는 다른 불리한 생리학적 효과(종종 부작용으로 지칭됨)를 나타낸다. 반면에, 용어 "효과적이지 않은"은 치료가 적어도 계층화되지 않은 집단에서 심지어 유해 효과의 부재하에서도 치료적으로 유용하기에 충분한 약리학적 효과를 제공하지 못하는 것을 나타낸다. (이러한 치료는 발현 프로파일 또는 프로파일들로 식별될 수 있는 하위그룹에서 효과적이지 않을 수 있다.) "덜 효과적인"은, 치료가 치료적으로 유의미하게 낮은 수준의 약리학적 유효성 및/또는 치료적으로 높은 수준의 생리적 유해 효과, 예를 들면, 높은 간 독성을 초래하는 것을 의미한다.

[0030] 따라서, 약물의 투여와 관련하여, 질환 또는 병태"에 대해 효과적인" 약물은 임상적으로 적절한 방식으로의 투여가 적어도 통계적으로 유의미한 분율의 환자에 대해 유리한 효과, 예를 들면, 증상의 개선, 치유, 질환 징후 또는 증상의 감소, 생명의 연장, 삶의 질의 개선, 또는 특정 유형의 질환 또는 병태의 치료에 익숙한 의사에 의해 일반적으로 긍정적인 것으로 인식되는 다른 효과를 초래한다는 것을 나타낸다.

[0031] 본원에 사용된 "산화적 스트레스 관련 안구 장애"는 색소성 망막염, 습성 및 건성 둘 모두의 연령 관련 황반 변성(AMD)을 포함하는 황반 변성, 당뇨 망막병증, 레버스 시신경병증(Lebers optic neuropathy) 및 시신경염을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다.

[0032] "퍼옥시다제" 또는 "퍼옥사이드 대사 효소"는 통상적으로 하기 형태의 반응을 촉매하는 거대 부류의 효소이다:

[0033] ROOR¹ + 전자 공여체(2e-) + 2H⁺ → ROH + R¹OH. 이들 효소 중 다수의 효소에 대한 최상의 기질은 과산화수소(여기서, 각각의 R은 H이다)이지만, 유기 하이드록시옥사이드, 예를 들면, 과산화지질을 포함하는 다른 기질이 더욱 활성이다. 퍼옥시다제는 이의 활성 부위, 또는 산화환원-활성 시스템 또는 셀레노시스테인 잔기에서 험보조인자를 함유할 수 있다.

[0034] 어구 "약제학적으로 허용되는 담체"는 당업계에서 인정받은 것이며, 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여하기에 적합한, 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비허리를 포함한다. 담체는 대상 제제를 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반하거나 수송하는데 연루된, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 혼화되고, 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 예를 들면, 세포 투여를 위한 약제학적으로 허용되는 담체는 통상적으로 주사에 의한 전달을 위해 허용되는 담체이며, 전달되는 세포를 손상시킬 수 있는 제제, 예를 들면, 세제 또는 다른 화합물을 포함하지 않는다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 트라카칸트 분말;

맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수 오일 및 대두유; 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예를 들면, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-비함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올; 포스페이트 버퍼 용액; 및 약제학적 제형에 사용되는 다른 비독성 혼화성 물질, 특히 안구내 전달에 바람직한 포스페이트 완충된 염용액을 포함한다.

[0035] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 본 조성물에 존재할 수 있다.

[0036] 약제학적으로 허용되는 항산화제의 예는 수용성 항산화제, 예를 들면, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; 유용성 항산화제, 예를 들면, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤 등; 및 금속 칼레이트제, 예를 들면, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0037] 본 발명의 제형은 경구, 비강, 국소, 경피, 협측, 설하, 근육내, 복강내, 안구내, 유리체내, 망막하 및/또는 다른 경로의 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 특정 투여 경로는 특히 표적으로 하는 특정 세포에 좌우될 것이다. 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여형을 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 초래하는 화합물의 양일 것이다.

[0038] 본원에 사용된 "복수"는 하나 초과를 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 복수는 적어도 2개, 3개, 4개, 5개 이상을 나타낸다.

[0039] 본원에 사용된 "폴리펩타이드" 또는 "펩타이드"는 공유 결합에 의해 결합된 2개 이상의 독립적으로 선택된 천연 또는 비-천연 아미노산으로 이해된다. 펩타이드는 펩타이드 결합에 의해 결합된 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 천연 또는 비-천연 아미노산을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩타이드는 전장 단백질(예를 들면, 완전히 프로세싱된 단백질) 뿐만 아니라 짧은 아미노산 서열(예를 들면, 천연 발생 단백질의 단편 또는 합성 폴리펩타이드 단편)을 포함한다.

[0040] 본원에 사용된 "예방"은 특히 질환 또는 장애가 발생하기 쉬운 대상체에서 질환 또는 병태의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 발생을 제한하거나, 이의 속도 또는 발병 정도를 감소시키거나 또는 이를 억제하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 유전자, 예를 들면, 옵신(opsin) 유전자 내 돌연변이를 갖는 대상체는 RP가 발생할 가능성이 높다. 질환의 하나 이상의 증상의 발병 연령은 때때로 특정 돌연변이에 의해 결정될 수 있다. 예방은 RP의 하나 이상의 징후 또는 증상의 발병 지연을 포함할 수 있으며, 대상체의 생애 전체에 걸쳐 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 출현 예방을 필요로 하지 않는다. 예방은 하나 이상의 용량의 제제 또는 치료제의 투여를 필요로 할 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 "소분자"는 분자량이 약 1500Da, 1000Da, 750Da 또는 500Da 이하인 화합물, 통상적으로 유기 화합물로 이해된다. 한 양태에서, 소분자는 오직 천연 아미노산 및/또는 뉴클레오타이드만을 포함하는 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함하지 않는다.

[0042] 본원에 사용된 "대상체"는 살아있는 유기체를 나타낸다. 특정 양태에서, 살아있는 유기체는 동물이며, 특정 바람직한 양태에서, 대상체는 포유동물이며, 특정 양태에서, 대상체는 사육되는 포유동물 또는 비-사람 영장류를 포함하는 영장류이다. 대상체의 예는 사람, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 랙트, 소, 말, 염소 및 양을 포함한다. 사람 대상체는 또한 환자로도 지칭될 수 있다.

[0043] 특정 질환, 병태 또는 증후군을 "앓고 있거나 앓는 것으로 의심되는" 대상체는 충분한 수의 위험 인자를 갖거나, 또는 충분한 수 또는 조합의 질환, 병태 또는 증후군의 징후 또는 증상을 제공하여 적격(competent) 개체가 질환, 병태 또는 증후군을 앓고 있다고 진단되거나 의심될 것이다. RP 및 연령-관련 황반 변성(AMD)과 같은 병태를 앓고 있거나 앓는 것으로 의심되는 대상체의 식별 방법은 당업자의 능력 내에 있다. 특정 질환, 병태 또는 증후군을 앓고 있거나 앓는 것으로 의심되는 대상체는 반드시 2개의 별개의 그룹일 필요는 없다.

[0044] 본원에 사용된 "슈퍼옥사이드 디스뮤타제"는 슈퍼옥사이드를 산소 및 과산화수소로 불균화(dismutation)시키는 효소로 이해된다. 예로는 SOD1, SOD2 및 SOD3을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. SOD1 및 SOD3은 포유동물에 존재하는 Cu-Zn-함유 슈퍼옥사이드 디스뮤타제 효소의 2개의 이소형이다. Cu-Zn-SOD 또는 SOD1은 세포내

공간에서 발견되며, 세포와 SOD(ECSOD 또는 SOD3)는 대부분의 조직의 세포와 매트릭스에서 주로 발견된다.

[0045] 본원에 사용된 "치료적 유효량"은, 세포 또는 대상체로의 단일 또는 다중 용량 투여시, 이러한 장애를 갖는 환자의 생존가능성을 연장시키거나, 장애의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소시키거나, 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것 이상으로 예방 또는 지연시키는데 효과적인 제제의 양을 나타낸다.

[0046] 제제 또는 다른 치료적 중재는, 통상적인 부형제, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 담체, 또는 치료적 처치와 조합된 약제학적 조성물로서, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제 또는 중재와 함께 대상체에게 투여될 수 있다.

[0047] 약제학적 제제는 단위 투여형으로 편리하게 투여될 수 있으며, 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1985)에 기재된 바와 같이, 약제학적 분야에 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 비경구 투여용 제형은 통상적인 부형제로서, 예를 들면, 멸균수 또는 멸균 염수, 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원 오일, 수소화된 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 특히, 생체적합한, 생분해가능한 락티드 중합체, 락티드/글리콜라이드 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 특정 제제의 빙출을 조절하는데 유용한 부형제일 수 있다.

[0048] 본 발명은 RP의 치료를 위해 NACA를 사용하는 것에 관한 것이다. 한 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 NACA를 사람에게 투여함을 포함하는, 상기 사람에서 색소성 망막염을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 양태에서, NACA는 약제학적으로 허용되는 담체 내에 또는 이와 함께 제공된다. 다른 양태에서, NACA는 안구내로, 망막하로, 유리체내로, 경구로, 정맥내로, 근육내로, 척수내로, 경막내로, 심실내로, 경피로, 피하로, 복강내로, 비강내로, 장관내로, 국소로, 설하, 또는 직장으로 투여된다.

[0049] 주어진 요법에 사용된 활성 화합물의 실제 바람직한 양은, 예를 들면, 사용되는 특정 화합물, 제형화된 특정 조성물, 투여 방식 및 대상체의 특징, 예를 들면, 대상체의 종, 성별, 체중, 일반적인 건강 및 연령에 따라 가변적일 것임이 이해될 것이다. 주어진 투여 프로토콜을 위한 최적의 투여 속도는 상기 지침과 관련하여 수행되는 통상적인 투여량 측정 시험을 사용하여 당업자에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

[0050] 본원에 제공된 범위는 상기 범위 내에 모든 값에 대한 약기인 것으로 이해된다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 양태는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하도록 정의된다. "약제학적으로 허용되는 유도체"는, 수용자에게 투여시, 본 발명의 화합물을 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다. 특히 선호되는 유도체는 본 발명의 화합물이 포유동물에게 투여될 때 (예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액 내로 보다 쉽게 흡수되도록 하거나, 화합물의 혈청 안정성을 증가시키거나 또는 제거율을 감소시킴으로써) 본 발명의 화합물의 생체이용률을 증가시키거나, 또는 모 화학종에 대해 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 향상시키는 화합물을 의미한다. 유도체는 수용성 또는 창자막을 통한 능동 수송을 개선시키는 그룹이 본원에 기재된 화학식의 구조물에 부가된 유도체를 포함한다.

[0052] 본 발명의 양태는 선택적인 생물학적 특성을 개선시키기 위해 적절한 관능기를 부가하여 변형될 수 있다. 이러한 변형은 당해 분야에 공지되어 있으며, 주어진 생물학적 구획(예를 들면, 혈액, 림프계, 중추 신경계) 내로 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 생체이용률을 증가시키고, 주사에 의한 투여를 가능하게 하도록 용해도를 증가시키고, 대사를 변경시키고 배설률을 변경시키는 변형을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산 염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 부티레이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헬타노에이트, 혼사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트(palmoate), 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘), 암모늄 및 N-(알킬)₄₊ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화를 고려한다. 물 또는 오일-가용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다.

[0053] 본 발명의 양태는, 예를 들면, 체중 1kg당 약 0.001 내지 약 100mg 범위의 투여량으로, 또는 특정 약물의 요건에 따라, 더 바람직하게는 체중 1kg당 0.5 내지 10mg의 투여량으로 주사에 의해, 안구내로, 유리체내로, 망막하로, 정맥내로, 동맥내로, 피하층으로(subdermally), 복강내로, 근육내로 또는 피하로; 또는 경구로, 협측으로,

비강으로, 경점막으로(transmucosally), 카테터에 의해 장애 기관에 직접적으로, 국소로, 또는 안구 제제로 투여될 수 있다. 화합물이 눈에 직접 전달되는 경우, 체중과 같은 고려사항은 용량에 대해 더 적은 영향을 갖는 것으로 이해된다.

[0054] 투여 빈도는 투여되는 제제, 대상체에서 질환 또는 병태의 진행, 및 당업자에게 공지된 다른 고려사항에 의존적일 것이다. 예를 들면, 눈, 또는 심지어 눈 내의 구획으로 전달되는 조성물에 대한 약동학 및 약력학적 고려사항은 상이하며, 예를 들면, 망막하 공간 내 제거율이 매우 낮다. 따라서, 투여는 한달에 1회, 3개월마다 1회, 6개월마다 1회, 1년에 1회, 5년마다 1회 또는 그 미만의 빈도로 투여될 수 있다. 항산화제의 전신 투여가 망막하 공간으로 발현 작제물의 투여와 함께 수행되는 경우, 항산화제의 투여 빈도는 1일 1회 이상, 1주 1회 이상과 같이 발현 작제물보다 높을 것으로 예상된다.

[0055] 투여는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상, 예를 들면, 시력, 시야, 야간 시력 등의 모니터링과 함께 결정될 수 있다. 단일 투여형을 생성하도록 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 가변적일 것이다. 통상적인 제제는 약 1% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다. 상기 언급된 용량보다 낮거나 높은 용량이 요구될 수 있다. 임의의 특정 환자를 위한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출률, 약물 병용, 질환, 병태 또는 증상의 중증도 및 경과, 질환, 병태 또는 증상에 대한 환자의 소인, 및 치료의의 판단을 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다.

[0056] 약제학적 조성물은 멸균 주사가능한 제제, 예를 들면, 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들면, 트윈(TWEEN®) 80) 및 혼탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 렇거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 편리하게 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극(blend) 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 특히 폴리옥시에틸화된 베타의 천연 약학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유와 같이, 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 혼탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 카복시메틸 셀룰로스 또는 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형, 예를 들면, 에멀젼 및/또는 혼탁액에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈 또는 스팬(SPAN®) 및/또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여형의 제조에 통상적으로 사용되는 다른 유사한 유화제 또는 생체이용률 개선제가 또한 제형화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0057] 하나 이상의 양태에서, NACA는 약 0.5 내지 150mg/kg의 1일 용량으로 투여된다. 다른 양태에서, NACA는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; 유용성 항산화제, 예를 들면, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α-토코페롤 등; 및 금속 칼레이트제, 예를 들면, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등으로부터 선택되는 제2 활성제와 함께 투여된다.

[0058] 일부 양태에서, NACA의 투여 용량은 1회 용량당 100, 150, 150, 300, 333, 400, 500, 600, 700, 750, 800, 900, 1,000, 2,500, 5,000, 7,500 또는 10,000mg이다. 또 다른 측면에서, 투여 용량은 1회 용량당 0.1 내지 0.25, 0.1 내지 0.4, 0.35 내지 0.5, 0.5 내지 1, 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 1 내지 2.5, 2.5 내지 3.5, 4 내지 6, 5 내지 8, 6 내지 9, 7 내지 10그램이다. 또 다른 측면에서, NACA는 미니-정제, 캡슐, 정제, 밀포물, 이중 방출물, 혼합 방출물, 샤큐제, 분말 또는 액체를 통해 경구로 전달된다. 또 다른 측면에서, NACA는 RP를 예방하도록 예방적으로 투여된다.

[0059] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 색소성 망막염의 치료를 필요로 하는 사람을 식별하는 단계; 및 RP를 치료하는데 충분한 치료적 유효량의 NACA를 상기 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, RP의 치료 방법을 포함한다. 상기 정의된 다른 양태들에서와 같이, NACA는 약 0.5 내지 150mg/kg의 1일 용량으로 투여되는 것으로 이해될 것이다. 또 다른 측면에서, NACA는 1일 2회 또는 3회 투여된다. 또 다른 측면에서, NACA는 상기 개시된 제2 활성제와 함께 투여된다.

[0060] 또 다른 측면에서, NACA의 투여 용량은 1회 용량당 100, 150, 150, 300, 333, 400, 500, 600, 700, 750, 800,

900, 1,000, 2,500, 5,000, 7,500 또는 10,000mg이다. 또 다른 측면에서, 투여 용량은 1회 용량당 0.1 내지 0.25, 0.1 내지 0.4, 0.35 내지 0.5, 0.5 내지 1, 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 1 내지 2.5, 2.5 내지 3.5, 4 내지 6, 5 내지 8, 6 내지 9, 7 내지 10그램이다. 또 다른 측면에서, NACA는 미니-정제, 캡슐, 정제, 발포물, 이중 방출물, 혼합 방출물, 샤퍼제, 분말 또는 액체를 통해 경구로 전달된다. 또 다른 측면에서, NACA는 RP를 예방하도록 예방적으로 투여된다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 병태 등 "에 민감한" 또는 "에 걸리기 쉬운" 또는 "에 잘 걸리는"은 유전적, 환경적, 건강 및/또는 다른 위험 요인을 기초로 일반적인 집단보다 질환 또는 병태가 발생할 가능성이 더 높은 개체를 나타낸다. 질환의 발생 가능성 증가는 약 10%, 20%, 50%, 100%, 150%, 200% 이상의 증가일 수 있다.

[0062] 실시예

[0063] 출생후(P) 14일에 개시하여, *rd10^{+/+}* 마우스는 보통 식수(n=6) 또는 7mg/ml NACA, 또는 7mg/ml NAC 또는 20mg/ml NAC(각 그룹당 n=8)를 함유하는 물이 제공되었다. 암순응 또는 광순응 망막전위도(ERG)를 P35에서 기록했다. 암순응, 광순응 및 낮은 배경 광순응 ERG를 P50에서 기록했다.

[0064] 추상체 밀도를, 플루오레세인-표지된 땅콩 응집소(PNA)로 염색된 망막 편평 마운트(retinal flat mount)에서 시신경의 중심에 대해 상측, 측두, 하측 및 비강 0.5mm에 위치하는 4개의 230mm × 230mm (512 x 512 픽셀) 영역에서 P50에서 측정했다.

[0065] P35에서, 7mg/ml NACA로 처리된 *rd10^{+/+}* 마우스에서의 평균 피크 암순응 ERG b-파 진폭 및 평균 피크 광순응 b-파 진폭 둘 모두는 7mg/ml NAC로 처리된 *rd10^{+/+}* 마우스의 것보다 2배 이상 더 컸으며, 대조군 *rd10^{+/+}* 마우스의 것보다 3배 더 컸음이 관찰되었다. P50에서, NACA-처리된 마우스에서 암순응 및 광순응 ERG b-파는 7mg/ml NAC로 처리된 *rd10^{+/+}* 마우스, 또는 대조군 *rd10^{+/+}* 마우스의 것보다 3배 더 큰 진폭을 나타냈다. 도 1a 내지 1e는, 망막 기능을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 7mg/ml NAC보다 우수한 효과를 제공한다는 것을 보여주는 그래프이다. 도 1a 내지 1e에 도시된 바와 같이, 하기를 측정했다: 암순응 b-파 진폭(도 1a, 1c), 광순응 b-파 진폭(도 1b, 1d), 및 낮은 배경 광순응 b-파(도 1e). 추상세포 밀도는 NAC-처리된 마우스에 비해 NACA-처리된 마우스에서 4개의 사분역 중 3개에서 유의미하게 더 컸으며, 다중 비교를 위한 던넷 보정(Dunnett's correction)으로 ANOVA에 의해 p <0.0001이다. 도 2a 내지 21은, 추상세포 생존을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 7mg/ml NAC보다 우수한 효과를 제공한다는 것을 보여주는 현미경사진이다. 도 2m은 상측, 하측, 측두 및 비강 영역에서의 추상체 밀도에 의해 측정된 추상세포 생존을 도시하는 그래프이다.

[0066] 20mg/ml NAC로 처리된 마우스에 비해, 7mg/ml NACA로 처리된 *rd10^{+/+}* 마우스는 P35에서 유사한 평균 피크 암순응 ERG b-파 진폭을 나타낸다. 평균 피크 광순응 20b-파 진폭은 NAC-처리된 마우스보다 NACA-처리된 마우스에서 41% 더 높았고(p=0.024), 둘 모두는 대조군에서보다 3배 이상 더 높았다. P50에서, 20mg/ml NAC-처리된 마우스 또는 7mg/ml NACA-처리된 마우스에서의 평균 피크 암순응 ERG b-파 진폭은 대조군에서의 것보다 지속되게 더 높은 진폭을 나타냈으며, 평균 b-파 진폭은 11개의 자극 강도 중 10개에서 NAC-처리된 마우스와 비교하여 NACA-처리된 마우스에서 유의미하게 더 컸다. 평균 광순응 ERG b-파 진폭은 NAC-처리된 마우스에 비해 NACA-처리된 마우스에서 3개의 모든 자극 강도에서 50% 더 높았고(p=0.001), 대조군보다 4배 이상 더 컸다. 도 3a 내지 3e는, 망막 기능을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 20mg/ml NAC보다 우수한 효과를 제공한다는 것을 보여주는 그래프이다. 도 3a 내지 3e에 도시된 바와 같이, 하기를 측정했다: 암순응 b-파 진폭(도 3a, 3c), 광순응 b-파 진폭(도 3b, 3d), 및 낮은 배경 광순응 b-파(도 3e). 추상세포 밀도는 NAC-처리된 마우스에 비해 NACA-처리된 마우스에서 4개의 사분역 중 2개에서 유의미하게 더 컸다(도 4a 내지 41). 도 4a 내지 41은 추상세포 생존을 보호하는데 있어서 7mg/ml NACA가 20mg/ml NAC보다 우수한 효과를 갖는다는 것을 보여주는 현미경사진이다. 도 4m은 상측, 하측, 측두 및 비강 영역에서의 추상체 밀도에 의해 측정된 추상체 생존을 도시하는 그래프이다.

[0067] 놀랍게도, 동일한 경구 용량에서, 또는 심지어 실질적으로 낮은 용량으로도, NACA는 *rd10^{+/+}* 마우스에서의 NAC와 비교하여 유의미하게 더 큰 추상세포 기능 보존 및 추상체 생존을 나타냈다. 이는 NACA가 NAC의 전구체이기 때문에 놀라운 일이며, 전구체가 현저히 상이한 생체내 효과를 야기할 것이라고 예상되지 않았을 것이다.

[0068] 본 명세서에 논의된 임의의 양태는 본 발명의 임의의 방법, 키트, 시약 또는 조성물에 대해 실시될 수 있으며, 그 반대의 경우도 고려된다. 더욱이, 본 발명의 조성물은 본 발명의 방법을 달성하는데 사용될 수 있다.

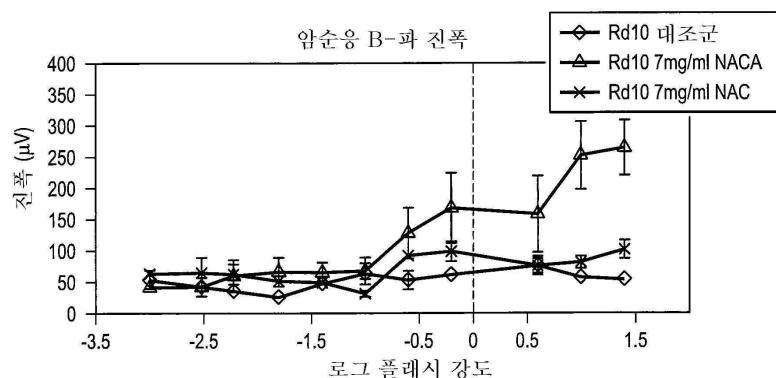
- [0069] 본원에 기재된 특정 양태는 본 발명의 예시로서 나타나며, 본 발명을 제한하지 않는 것으로 이해될 것이다. 본 발명의 주요 특징은 본 발명의 범주에서 벗어나지 않으면서 다양한 양태로 사용될 수 있다. 당업자는 일상적인 실험만을 사용하여 본원에 기재된 특정 절차에 대한 다수의 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주되며, 청구범위에 포함된다.
- [0070] 본 명세서에서 언급된 모든 공보 및 특허 출원은 본 발명이 속하는 분야의 숙련가의 기술 수준을 나타낸다. 모든 공보 및 특허 출원은, 각각의 개별 공보 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 포함되는 것을 지시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.
- [0071] 용어 하나("a" 또는 "an")의 사용은, 청구범위 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는"과 함께 사용되는 경우, "하나"를 의미할 수 있지만, 이는 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와 일치한다. 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은, 본 개시내용이 오직 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 지지하더라도, 명백하게 대안만을 지칭하는 것으로 지시되거나 대안이 상호 배타적이지 않는 한 "및/또는"을 의미하도록 사용된다. 본 명세서 전체에 걸쳐, 용어 "약"은 값이 장치에 대한 오차의 고유 편차, 값의 측정에 사용되는 방법, 또는 연구 대상체 간에 존재하는 편차를 포함함을 나타내도록 사용된다.
- [0072] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)"(및 "포함한다"("comprise" 및 "comprises"))와 같은 포함하는의 임의의 형태), "갖는"(및 "갖는다"("have" 및 "has"))와 같은 갖는의 임의의 형태), "포함하는(including)"(및 "포함한다"("includes" 및 "include"))와 같은 포함하는의 임의의 형태) 또는 "함유하는(containing)"(및 "함유한다"("contains" 및 "contain"))와 같은 함유하는의 임의의 형태)은 포괄적이거나 확장 가능하며, 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본원에 제공된 임의의 조성물 및 방법의 양태에서, "포함하는"은 "(으)로 본질적으로 이루어진" 또는 "(으)로 이루어진"으로 대체될 수 있다. 본원에 사용된 어구 "(으)로 본질적으로 이루어진"은 명시된 정수(들) 또는 단계들 뿐만 아니라 청구된 발명의 특성 또는 기능에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들을 필요로 한다. 본원에 사용된 용어 "이루어진"은 오직 열거된 정수(예를 들면, 특징, 요소, 특성, 성질, 방법/공정 단계 또는 한계) 또는 정수의 그룹(예를 들면, 특징(들), 요소(들), 특성(들), 성질(들), 방법/공정 단계들 또는 한계(들))만이 존재한다는 것을 지시하는데 사용된다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "또는 이들의 조합"은 상기 용어에 선행된 열거된 항목의 모든 순열 및 조합을 나타낸다. 예를 들면, "A, B, C 또는 이들의 조합"은 A, B, C, AB, AC, BC 또는 ABC 중 적어도 하나를 포함하는 것으로 의도되며, 순서가 특정 상황에서 중요한 경우, 또한 BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC 또는 CAB 중 적어도 하나를 포함하는 것으로 의도된다. 이 예시를 계속하여, BB, AAA, AB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB 등과 같이 하나 이상의 항목 또는 용어의 반복을 포함하는 조합이 명백히 포함된다. 숙련가는, 달리 맥락상 분명하지 않은 한, 통상적으로 어떤 조합으로든 항목 또는 용어의 수에 제한이 없다는 것을 이해할 것이다.
- [0074] 본원에 사용된 근사의 용어, 예를 들면, 제한 없이, "약", "실질적인" 또는 "실질적으로"는, 이와 같이 수식되는 경우, 반드시 절대적이거나 완벽해야 하는 것은 아니지만, 당업자들에게 조건이 존재하는 것으로 나타내는 것을 보장하기에 충분히 가까운 것으로 간주되는 것으로 이해되는 조건을 나타낸다. 기재내용이 변동될 수 있는 정도는 변화가 얼마나 크게 발생할 수 있는지에 의존적이며, 여전히 당업자는 변경되지 않은 특징의 요구되는 특성 및 성능을 여전히 가지면서 변경된 특징을 인식할 수 있다. 일반적으로, 그러나 앞선 논의에 따라, "약"과 같이 근사 용어로 수식된 본원의 수치 값은 언급된 값에서 적어도 ±1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12 또는 15%까지 가변적일 수 있다.
- [0075] 추가로, 본원의 섹션 표제는 37 CFR 1.77 하의 제안과 일치시키기 위해 또는 달리 조직상 단서를 제공하기 위해 제공된다. 이러한 표제는 본 개시내용으로부터 제기될 수 있는 임의의 청구범위에 기술된 발명(들)을 제한하거나 규정하지 않을 것이다. 구체적으로 그리고 예시로서, 표제가 "발명의 분야"를 나타내더라도, 이러한 주장은 소위 기술 분야를 기재하는 이 표제 하의 언어로 제한되어서는 안된다. 추가로, "발명의 배경" 섹션에서 기술의 설명은, 기술이 본 개시에서 임의의 발명(들)의 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 또한 "요약"은 제기된 청구범위에 기재된 발명(들)의 특성규명으로 간주되지 않는다. 추가로, 본 개시내용에서 단수형으로의 "발명"에 대한 모든 언급은 이러한 개시내용에 오직 하나의 신규성 항목만이 존재한다는 것을 주장하는데 사용되어서는 안된다. 다수의 발명은 본 개시내용으로부터 제기된 다수의 청구항의 제한에 따라 기재될 수 있으며, 따라서 이러한 청구항은, 이에 의해 보호되는 발명(들) 및 이들의 등가물을 한정한다. 모든 경우에, 이러한 청구범위의 범주는 본 개시내용에 비추어 이를 자체의 장점으로 간주될 것이지만, 본원에 기재된 표제로 제약되지 않아야 한다.

[0076]

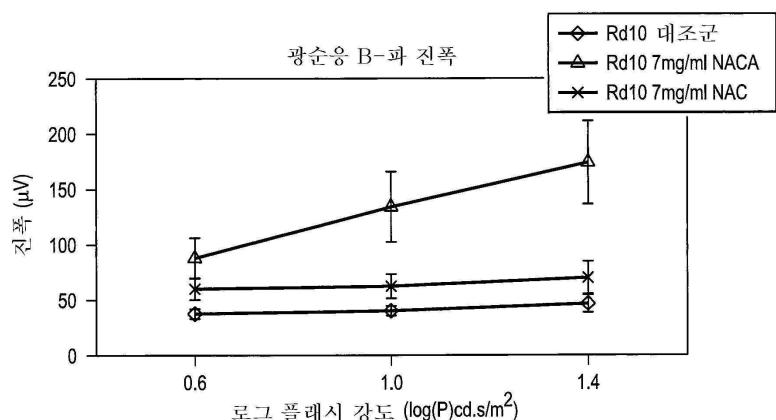
본원에 개시되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본 개시내용에 비추어 과도한 실험 없이 생성되고 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 양태의 측면에서 기재되더라도, 본 발명의 개념, 취지 및 범주에서 벗어나지 않으면서 조성물 및/또는 방법, 및 본원에 기재된 방법의 단계 또는 단계의 순서에서 변화가 일어날 수 있음이 당업자에게 분명할 것이다. 당업자에게 분명한 이러한 모든 유사한 치환 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 취지, 범주 및 개념 내에 속하는 것으로 간주된다.

도면

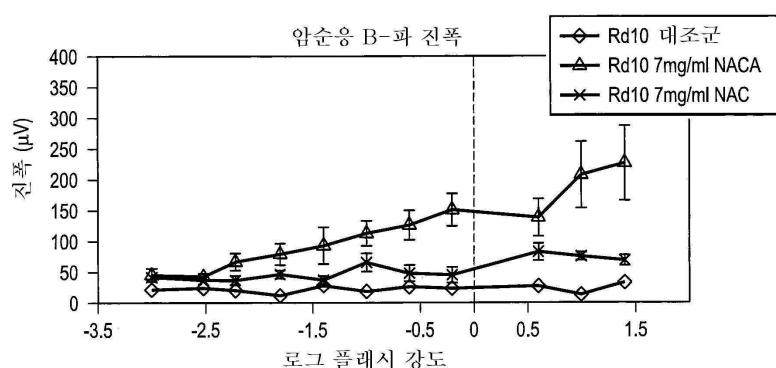
도면 1a



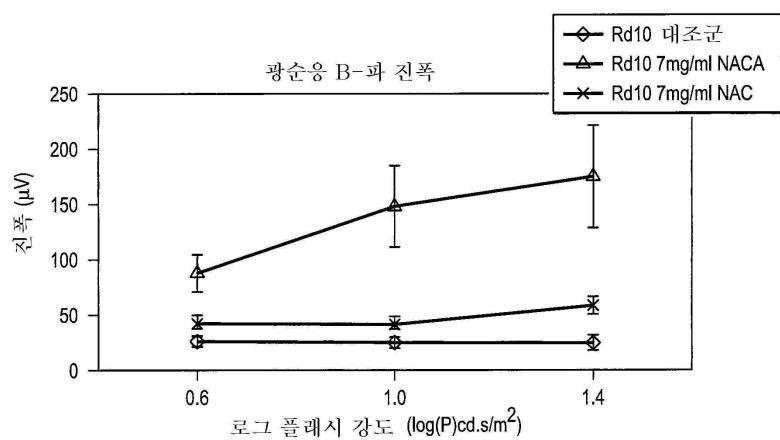
도면 1b



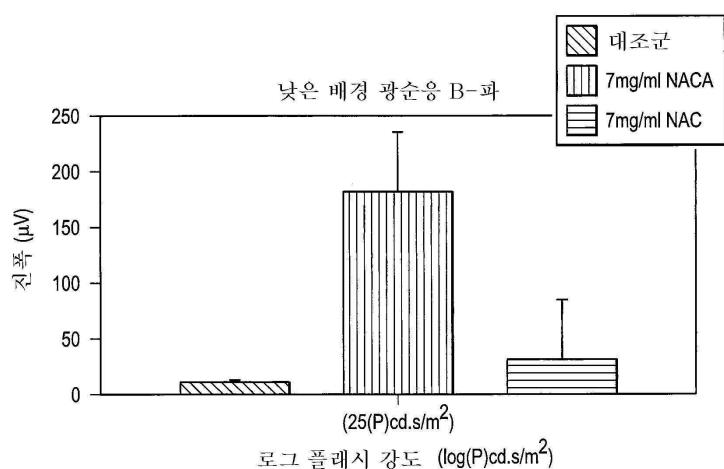
도면 1c



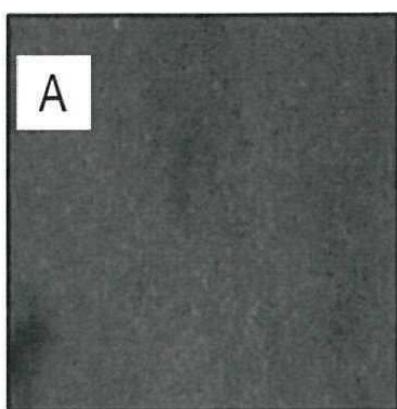
도면 1d



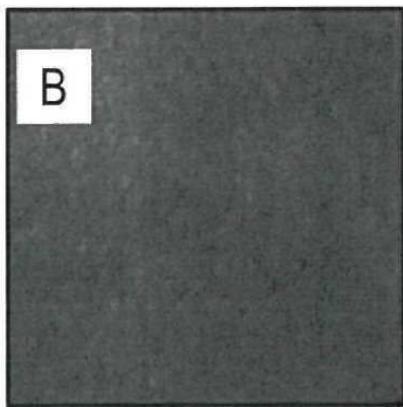
도면 1e



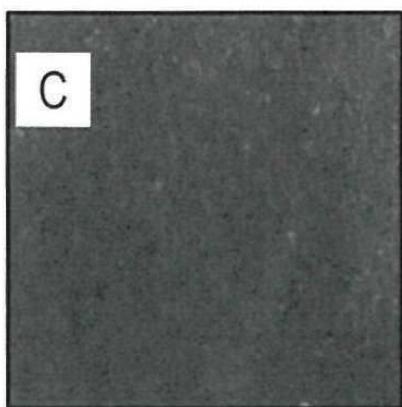
도면 2a



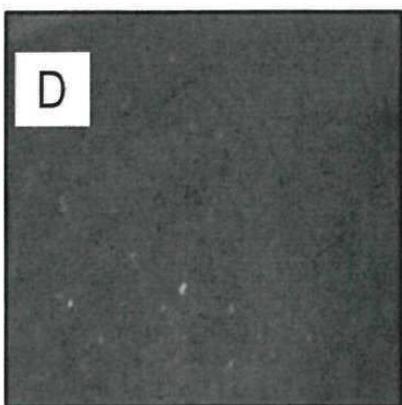
도면2b



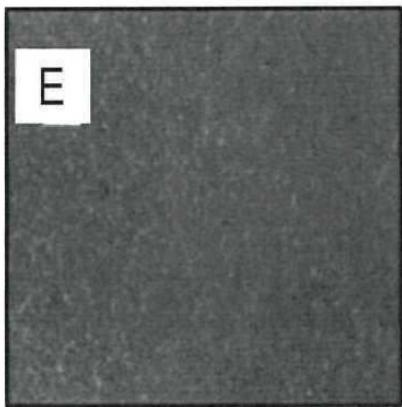
도면2c



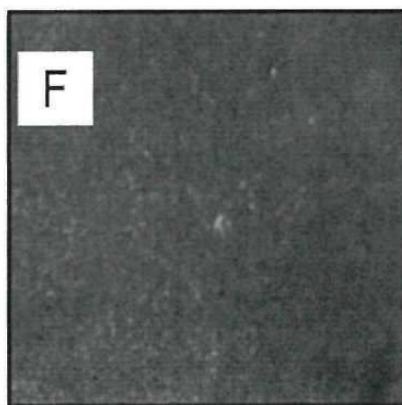
도면2d



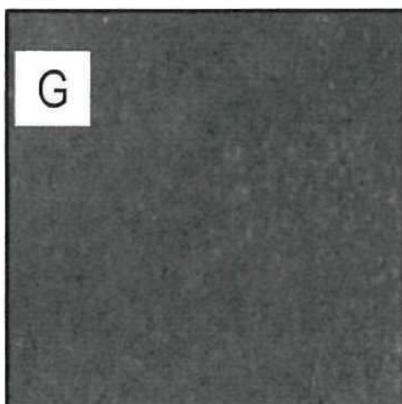
도면2e



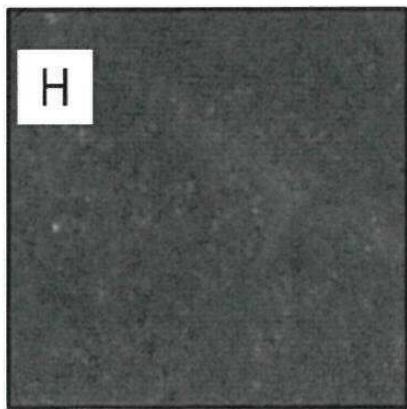
도면2f



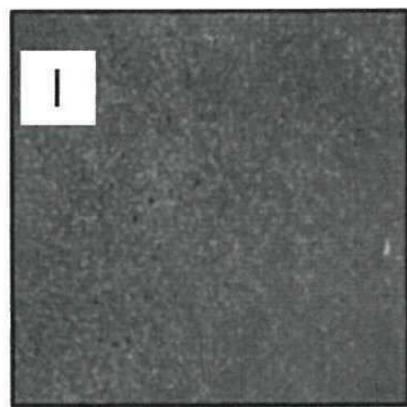
도면2g



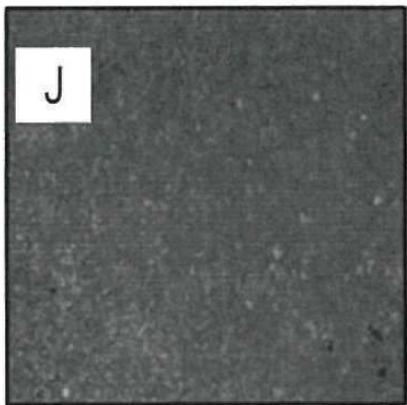
도면2h



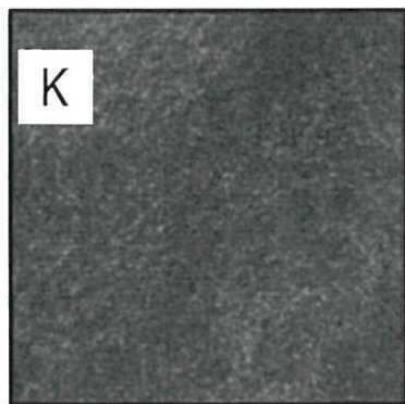
도면2i



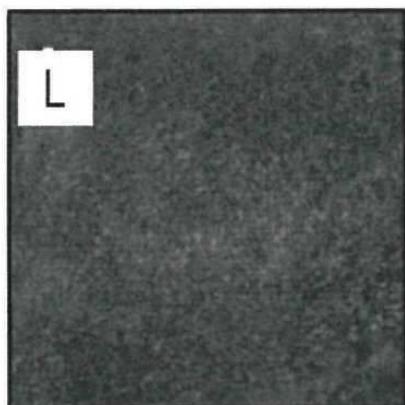
도면2j



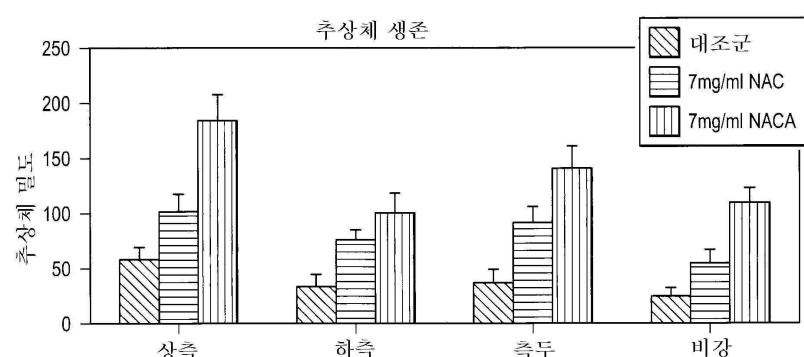
도면2k



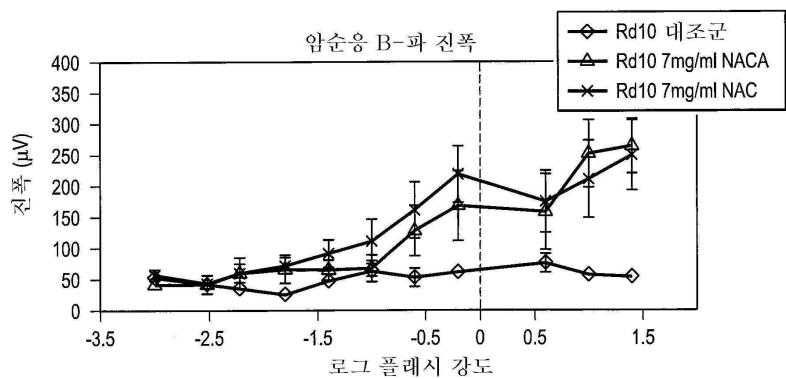
도면2l



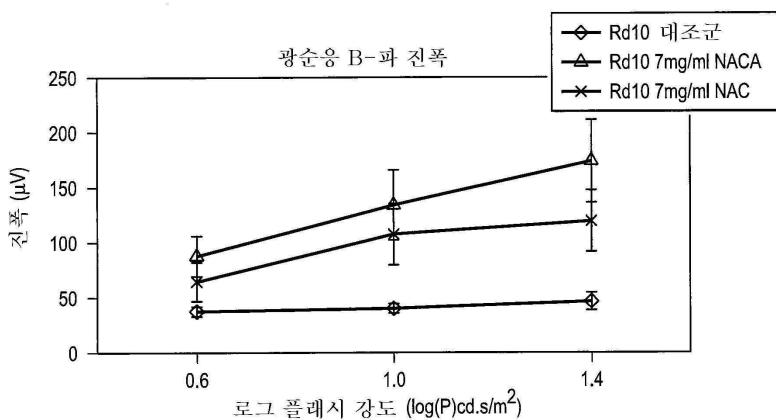
도면2m



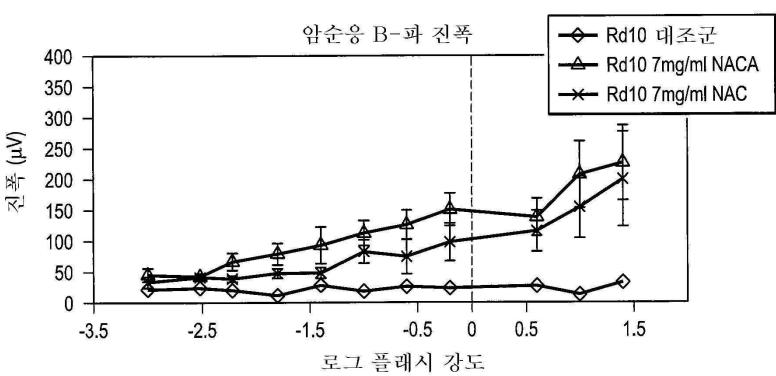
도면3a



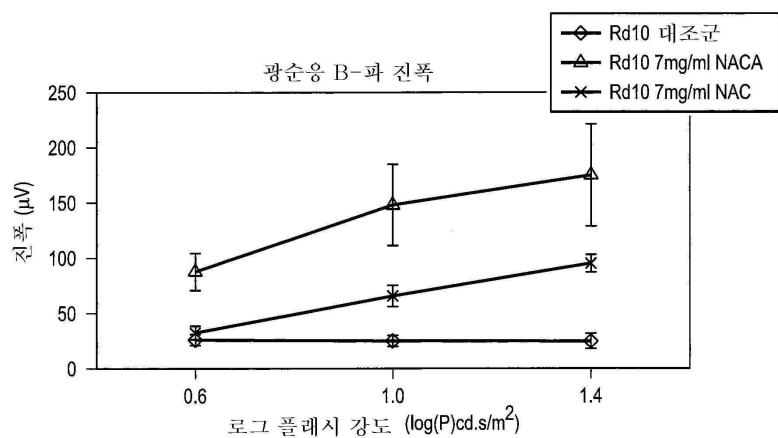
도면3b



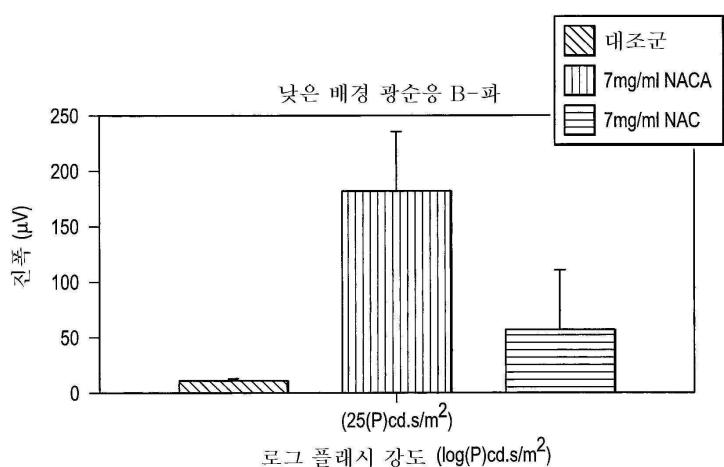
도면3c



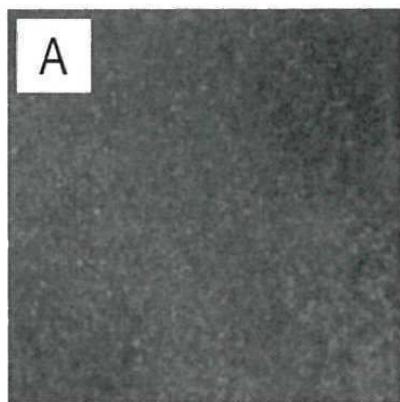
도면3d



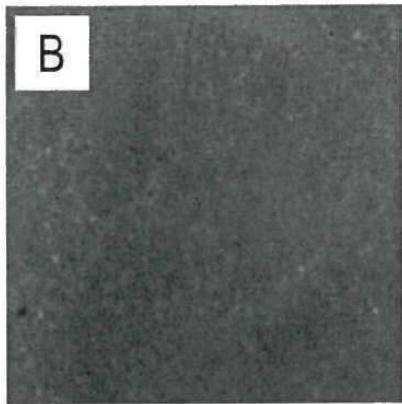
도면3e



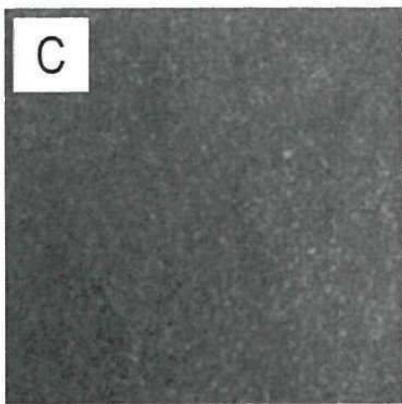
도면4a



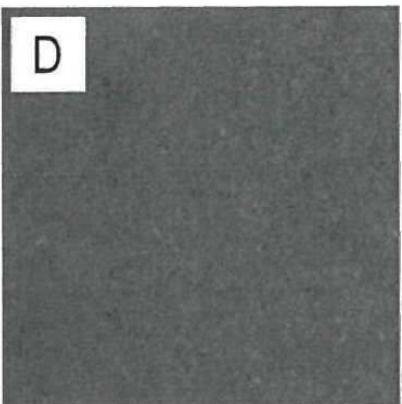
도면4b



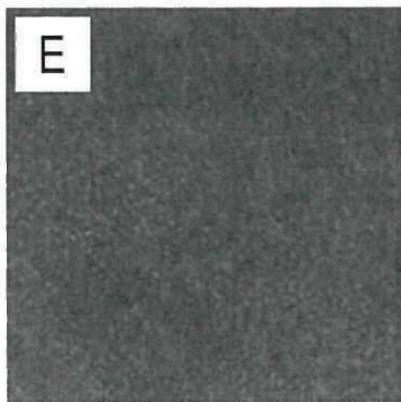
도면4c



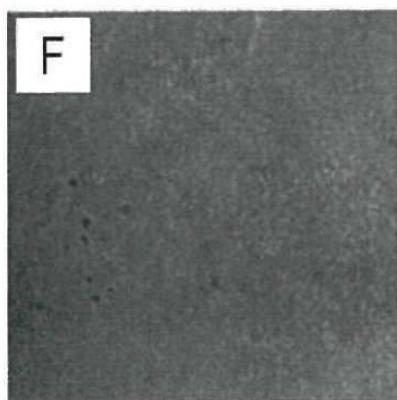
도면4d



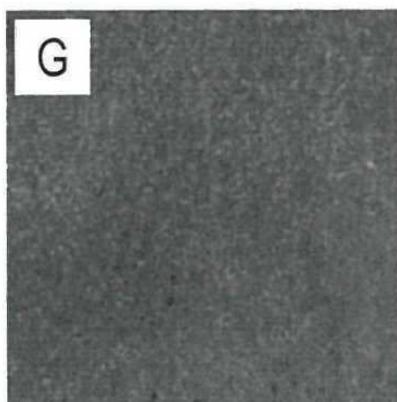
도면4e



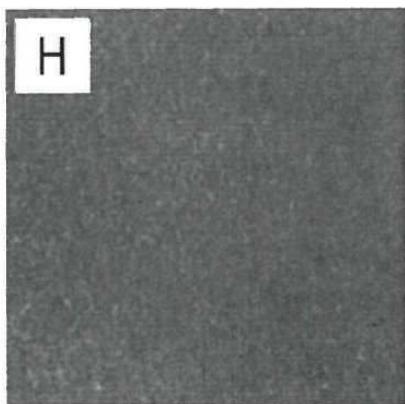
도면4f



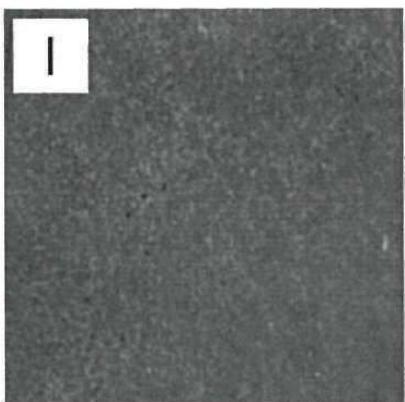
도면4g



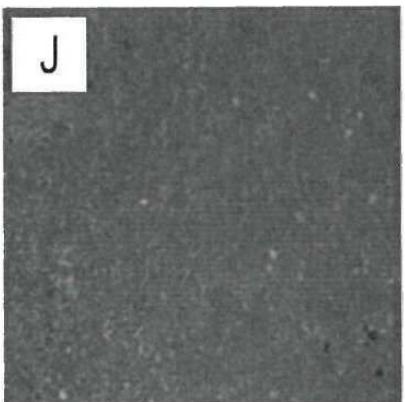
도면4h



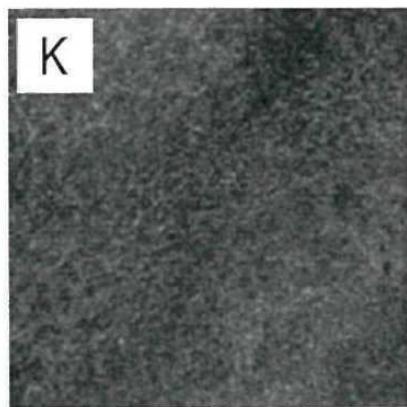
도면4i



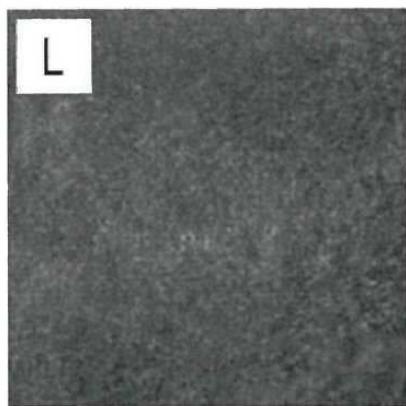
도면4j



도면4k



도면4l



도면4m

