



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0055790
(43) 공개일자 2008년06월19일

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) Int. Cl.
A61K 31/56 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7003028</p> <p>(22) 출원일자 2008년02월04일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년02월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/026770
국제출원일자 2006년07월10일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/008821
국제공개일자 2007년01월18일</p> <p>(30) 우선권주장
60/698,512 2005년07월11일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
시리온 테라퓨틱스, 인크.
미국 플로리다주 33619 탐파 스윗 340 체리 팜 드 라이브 3110</p> <p>(72) 발명자
와이더 켄
미국 캘리포니아주 92067 란초 산타 페 피.오.박스 676250
리치터 제이
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 샌드쇼어 코트 4950
마타 나탄 엘.
미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 #케이310 리젠츠 로드 9237</p> <p>(74) 대리인
김성기, 김진희</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

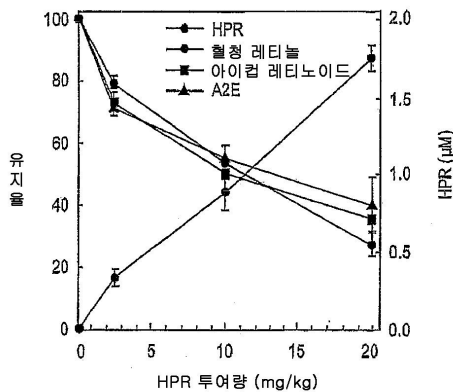
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및 또는 혈청 레티놀-RBP 조절을 통해 안과적 병태를 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

혈청 레티놀, 혈청 RBP 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준을 감소시키는 화합물은 시각 사이클 과정중에 축적되는 노폐물의 과잉생산과 연관이 있는 안과적 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명자들은 이러한 화합물 및 이들의 유도체를 사용하여 예를 들어 황반 변성 및 이영양을 치료하거나 이러한 안과적 병태와 관련된 증상을 완화시키는 방법 및 조성물을 기술한다. 이러한 화합물 및 이들의 유도체는 단일 제제 요법으로서 또는 다른 제제 또는 치료법과의 병용 요법으로서 사용될 수 있다.

대표도 - 도12



특허청구의 범위

청구항 1

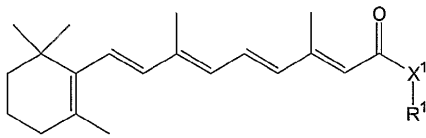
인체내 혈청 레티놀 수준을 적어도 20% 감소시키는 단계를 포함하여, 리포푸신에 기초한 망막 질환을 치료하는 방법.

청구항 2

인체내 혈청 레티놀 수준을 적어도 20% 감소시키는 단계를 포함하여, 인간의 눈에서 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성의 형성을 감소시키거나 이들의 확산을 제한하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 일반식의 구조를 가진 제 1 화합물 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물의 유효량을 포유동물에게 적어도 1 회 투여하는 단계를 포함하는 방법:



상기 식에서, X¹은 NR², O, S, CHR²로 구성된 군 중에서 선택되고; R¹은 (CHR²)_x-L¹-R³이며, 여기서 x는 0, 1, 2 또는 3이고; L¹은 단일 결합 또는 -C(O)-이며; R²는 H, (C₁-C₄)알킬, F, (C₁-C₄)플루오로알킬, (C₁-C₄)알콕시, -C(O)OH, -C(O)-NH₂, -(C₁-C₄)알킬아민, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)플루오로알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알킬아민 및 -C(O)-(C₁-C₄)알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고; R³은 H이거나 (C₂-C₇)알케닐, (C₂-C₇)알키닐, 아릴, (C₃-C₇)사이클로알킬, (C₅-C₇)사이클로알케닐 및 헤테로사이클로 구성된 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환된 부분이며; 단, x가 0이고 L¹이 단일 결합인 경우 R은 H가 아니다.

청구항 4

제3항에 있어서, 산화질소 생성 유도제, 항염증제, 생리학적으로 허용가능한 항산화제, 생리학적으로 허용가능한 미네랄(mineral), 음으로 하전된 인지질, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 금속단백분해효소 억제제, 레스베라트롤(resveratrol) 및 다른 트랜스-스틸벤 화합물, 및 13-시스-레티노산으로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 첨가제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 리포푸신에 기초한 망막 질환이 건성 형태의 연령 관련 황반 변성인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 4-메톡시페닐레틴아미드인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 x가 0인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 R³가 임의로 치환된 아릴인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 X¹이 NH인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 아릴 기는 하나의 치환체를 갖는 것인 방법.

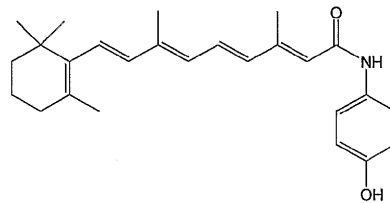
청구항 11

제10항에 있어서, 상기 치환체가 할로젠, OH, O(C₁-C₄)알킬, NH(C₁-C₄)알킬, O(C₁-C₄)플루오로알킬 및 N[(C₁-C₄)알킬]₂로 구성된 군 중에서 선택된 부분인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 치환체가 OH인 방법.

청구항 13



제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물인 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 4-하이드록시페닐레틴아미드; 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물인 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물의 유효량은 인간에게 전신 투여하는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 화합물의 유효량은 인간에게 경구 투여하는 것인 방법.

청구항 17

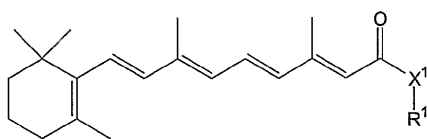
제15항에 있어서, 상기 화합물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 자가형광(autofluorescence)에 의해 인간의 눈에서 리포푸신 수준을 측정하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 19

인간의 혈청 레티놀 수준을 감소시키기에 충분한 양으로 하기 일반식의 구조를 가진 화합물, 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물:



상기 식에서, X¹은 NR², O, S, CHR²로 구성된 군 중에서 선택되고; R¹은 (CHR²)_x-L¹-R³이며, 여기서 x는 0, 1, 2

또는 3이고; L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며; R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고; R^3 은 H이거나 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로사이클로 구성된 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환된 부분이며; 단, x가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우 R은 H가 아니다.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간의 RBP 수준을 감소시키는 첨가제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간의 TTR 수준을 감소시키는 첨가제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

명세서

기술분야

<1> **관련출원**

<2> 본 특허출원은 2005년 7월 11일 출원된 미국 가특허출원 제60/698,512호의 이익을 청구한다. 본 특허출원은 2005년 6월 10일 출원된 미국 특허출원 제11/150,641호; 2005년 12월 7일 출원된 제11/296,909호; 및 2005년 11월 4일 출원된 제11/267,395호에 관한 것으로서, 이들 문헌은 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

<3> **발명의 분야**

<4> 본원에 기술된 방법 및 조성물은 안과적 병태의 치료에 관한 것이다.

배경기술

<5> **발명의 배경**

<6> 시각 사이클(visual cycle) 또는 레티노이드 사이클(retinoid cycle)은, 활성 시각 발색단인 로돕신이 올(all)-트랜스-이성질체로 전환된 다음 이어서 재생되는 일련의 광-구동(light-driven) 및 효소 촉매(enzyme catalyzed) 반응이다. 사이클 중 일부는 간상체(rod)의 외절(outer segment)내에서 일어나고, 사이클 중 일부는 망막색소상피(RPE, retinal pigment epithelium)에서 일어난다. 이러한 사이클의 성분으로는 다양한 탈수소효소 및 이성화효소 뿐만 아니라 광수용체와 RPE 사이에 중간체(intermediate)를 수송하는 단백질을 포함한다.

<7> 시각 사이클과 연관이 있는 다른 단백질은 올-트랜스-레티날(atRAL, all-trans-retinal)과 같은 시각 사이클 레티노이드의 과잉 생산으로 인해 축적된 화합물 및 독성 산물을 수송, 제거 및/또는 처리하는데 관여한다. 예를 들어, N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민(A2E)은 포스파티딜에탄올아민과 올-트랜스-레티날의 축합에 의해 생긴다. 이러한 오렌지색-방출 형광단의 특정 수준은 광수용체 및 RPE에 의해 허용되지만, 그의 과량은 리포푸신 생성 및 잠재적으로 황반하 드루젠(drusen) 생성을 비롯한 부작용을 유발할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Finnemann, S.C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:3842-47(2002)]을 참조할 수 있다. 또한, A2E는 RPE에 세포 독성일 수 있으며, 이것은 망막 손상 및 파괴를 유발할 수 있다. 드루젠은 RPE 아래에 축적되는 세포외 침착물로서 연령 관련 황반 변성을 발달시키는 위험 인자이다. 예를 들어, 문헌[Crabb, J. W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:14682-87(2002)]을 참조할 수 있다. 따라서, 시각 사이클에서 부반응으로 인해 생긴 독성 산물의 제거 및 처리가 중요한데, 그 이유는 독성 산물의 과잉 축적이 황반 변성 및 망막 이영양(retinal dystrophy)과 관련된 증상에 부분적으로 관여한다고 몇몇 일련의 증거에 제시되어 있기 때문이다.

<8> 연령 관련 황반 변성의 두 가지 범주로 습성 형태와 건성 형태가 있다. 모든 경우의 약 90%를 차지하는 건성 형태의 황반 변성은 또한 위축성(atropic), 비삼출성(nonexudative) 또는 드루제노이드(drusenoid) 황반 변성으로도 알려져 있다. 건성 형태의 황반 변성의 경우, 드루젠은 전형적으로 망막내 RPE 조직 아래에 축적된다. 그 후, 드루젠이 황반에서 광수용체의 기능을 방해하면 시력 상실이 일어날 수 있다. 그 결과, 이러한 형태의 황반 변성은 수년에 걸쳐 점진적인 시력 상실을 초래한다.

- <9> 경우의 약 10%를 차지하는 습성 형태의 황반 변성은 또한 맥락막 혈관신생, 망막하 혈관신생, 삼출성 또는 원반형 변성이라고도 알려져 있다. 습성 형태의 황반 변성에서, 비정상적 혈관 성장이 황반 아래에서 형성될 수 있으며; 이들 혈관이 혈액을 누출시키고 체액을 황반으로 유입시켜 광수용체 세포를 손상시킬 수 있다. 연구에 따르면, 건성 형태의 황반 변성은 습성 형태의 황반 변성을 유발시킬 수 있는 것으로 나타났다. 습성 형태의 황반 변성은 신속하게 진행하여 중심 시력에 심각한 손상을 야기할 수 있다.
- <10> 스타르가르트(Stargardt) 황반 이영양 또는 황색반 안저(Fundus Flavimaculatus)로도 알려져 있는 스타르가르트 질환(Stargardt disease)은 가장 빈번히 만나게 되는 유년 발병 형태의 황반 이영양이다. 조사에 따르면, 이러한 병태는 ABCA4 유전자(ABCR 유전자로도 알려져 있음)에서 상염색체 열성 소인(autosomal recessive trait)으로서 전파되는 것으로 나타났다. 이러한 유전자는, 막을 통과하는 광범위한 물질의 에너지 의존적 수송에 관여하는 막횡단 단백질(transmembrane protein)을 코딩하는 유전자의 ABC 상위군(Super Family) 중 하나이다.
- <11> 스타르가르트 질환의 증상으로는 중심 시력 감소 및 암순응 장애가 포함되는데, 이들은 일반적으로 나이가 들수록 악화되어 스타르가르트 질환으로 고생하는 많은 인간들이 20/100 내지 20/400의 시력 상실을 경험하게 되는 문제점들이다. 스타르가르트 질환에 걸린 인간들에게는 일반적으로 올-트랜스-레티날의 과잉 생산 가능성 때문에 밝은 빛을 피하도록 권하고 있다.
- <12> 스타르가르트 질환의 진단 방법으로는 위축성 또는 "비튼-브론즈(beaten-bronze)" 양상의 망막 악화를 관찰하는 방법 및 위축성처럼 보이는 중앙 황반 병변을 둘러싸고 있는 망막내에 생기는 다수의 황백색 반점의 존재 여부를 관찰하는 방법이 포함된다. 다른 진단 시험으로는 망막전위도(electroretinogram), 안전위도(electrooculogram) 및 암순응 시험의 이용이 포함된다. 또한, 형광 혈관조영상(fluorescein angiogram)을 이용하여 그 진단을 확인할 수 있다. 후자의 시험에서는, 황반 변성의 초기 증상 중 하나로서 환자의 망막색소상피내 리포푸신의 축적과 연관이 있는 "어두운(dark)" 또는 "무증상(silent)" 맥락막을 관찰하는 것이다.
- <13> 현재, 황반 변성 및 황반 이영양의 치료 선택은 제한되어 있다. 건성 형태 AMD에 걸린 일부 환자는 고용량의 비타민 및 미네랄에 반응하고 있다. 또한, 몇몇 연구에 따르면 드루젠의 레이저 광응고술(photocoagulation)이 더욱 심각한 증상의 건성 형태 AMD를 유발시킬 수 있는 드루젠의 발생을 방지하거나 지연시키는 것으로 나타났다. 마지막으로, 특정 연구에 의해 체외 레오페레시스(rheopheresis)가 건성 형태 AMD에 걸린 환자에게 이로운 것으로 나타났다.
- <14> 그러나, 성공률이 제한되어 있어, 황반 변성 및 이영양과 관련된 시력 상실을 제어 및 제한하는 새로운 방법 및 치료법에 대한 강력한 요구가 계속되고 있다.

발명의 상세한 설명

- <15> **발명의 개요**
- <16> (a) 안과적 병태를 치료하고, (b) 이러한 안과적 병태의 전조(예: 위험 인자)가 되거나 이러한 안과적 병태와 관련된 증상을 제어하는 방법, 조성물 및 제형이 본원에 기술되며, 상기 조성물 및 제형은 안과적 병태를 치료하거나 또는 이러한 안과적 병태의 전조(예: 위험 인자)가 되거나 이러한 안과적 병태와 관련된 증상을 제어하는데 사용되는 농도에서 시각 사이클 단백질 중 어떤 것도 직접적으로 억제하거나 길항하지 않는다. 하나의 일면으로, 이러한 방법 및 제형은 레티널 유도체의 사용을 포함한다. 추가의 일면으로, 이러한 방법 및 제형은 환자의 체내에서 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP, retinol binding protein) 및/또는 혈청 레티놀-RBP의 수준을 저하시킴으로써 안과적 병태를 치료하기 위한 제제의 사용을 포함한다. 추가의 일면으로, 안과적 병태는 망막병증이다. 추가의 일면으로, 안과적 병태는 리포푸신에 기초한 망막 질환이다. 추가의 일면으로, 리포푸신에 기초한 망막 질환은 황반 변성, 황반 이영양 및 망막 이영양이다. 추가의 일면으로, 상기 방법 및 제형은 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호하기 위해 사용되고; 다른 일면으로, 상기 방법 및 제형은 포유동물의 눈에서 올-트랜스-레티날, N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 리포푸신, 지도형 위축, 암점, 광수용체 변성 및/또는 드루젠의 형성을 제한하기 위해 사용된다. 다른 일면으로, 이러한 방법 및 제형은 환자에서 간상체-지배(rod-dominated) 최대 ERG a-파 진폭의 감소를 유발할 수 있는 제제의 사용을 포함한다. 또 다른 일면으로, 상기 방법 및 제형은 다른 치료법과 병용하여 사용된다.
- <17> 또 다른 일면으로, 포유동물의 체내에서 레티놀, RBP 및/또는 레티놀-RBP의 혈청 수준을 조절하는 단계를 포함하여 리포푸신에 기초한 망막 질환을 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 리포푸신에 기초한 망막 질환으로

는 (a) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 스타르가르트 질환을 포함하는 유년성 황반 변성인 경우; (b) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 건성 형태의 연령 관련 황반 변성인 경우; (c) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 추상체-간상체 이영양인 경우; (d) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 색소성 망막염(retinitis pigmentosa)인 경우; (e) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 습성 형태의 연령 관련 황반 변성인 경우; (f) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성이거나 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성이 나타나는 경우; 또는 (g) 리포푸신에 기초한 망막 질환이 리포푸신에 기초한 망막 변성인 경우인 구체예들이 포함된다.

<18> 또 다른 일면에서, 포유동물에서 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준을 목적하는 비율까지 감소시키는 단계를 포함하여, 포유동물에서 리포푸신에 기초한 망막 질환을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 치료전 수준에 대한 비율이고; 다른 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 예정된(pre-determined) 역치 수준에 대한 비율이다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%이다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 85% 이하, 약 90% 이하 또는 약 95% 이하이다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 치료전 기저값(baseline value)의 약 20 내지 약 75%이다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 적어도 1 주일동안, 적어도 1 개월동안, 적어도 6 개월동안, 적어도 1 년동안, 포유동물의 생존기간동안 유지된다.

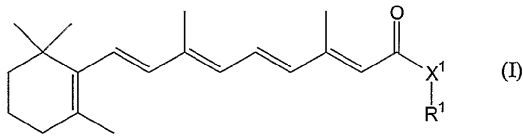
<19> 또 다른 일면으로, 포유동물에서 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준을 목적하는 범위내에서 유지하는 단계를 포함하여, 포유동물에서 리포푸신에 기초한 망막 질환을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP의 목적하는 범위는 비타민 A 결핍과 관련된 질환 또는 병태를 유발하는 수준 이상이고 포유동물의 적어도 한쪽 눈에 A2E의 축적을 증가시키는 수준 이하이다. 특정 구체예에서, 포유동물의 적어도 한쪽 눈에 A2E의 축적을 증가시키는 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP의 수준은 치료전 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준의 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%이다. 특정 구체예에서, 비타민 A 결핍과 관련된 질환 또는 병태를 유발하는 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP의 수준은 치료전 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준의 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 85% 이하, 약 90% 이하 또는 약 95% 이하이다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 치료전 기저값의 약 20% 내지 약 75%이다. 특정 구체예에서, 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 감소의 목적하는 비율은 적어도 1 주일동안, 적어도 1 개월동안, 적어도 6 개월동안, 적어도 1 년동안, 포유동물의 생존기간동안 유지된다. 특정 구체예에서, 포유동물에서 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준은 혈청 레티놀, 혈청 레티놀 결합 단백질(RBP) 및/또는 혈청 레티놀-RBP 수준이 목적하는 범위내로 유지되도록 하는 주기적 수준에서 측정된다.

<20> 또 다른 일면으로, 포유동물의 적어도 하나의 RPE에서 레티놀 수준을 목적하는 비율까지 감소시키는 단계를 포함하여, 포유동물에서 리포푸신에 기초한 망막 질환을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 특정 구체예에서, 레티놀 감소의 목적하는 비율은 치료전 수준에 대한 비율이고; 다른 구체예에서, 레티놀 감소의 목적하는 비율은 예정된 역치 수준에 대한 비율이다. 특정 구체예에서, 레티놀 감소의 목적하는 비율은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%이다. 특정 구체예에서, 레티놀 감소의 목적하는 비율은 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 85% 이하, 약 90% 이하 또는 약 95% 이하이다. 특정 구체예에서, RPE 레티놀 감소의 목적하는 비율은 치료전 기저값의 약 20% 내지 약 75%이다. 특정 구체예에서, 레티놀 감소의 목적하는 비율은 적어도 1 주일동안, 적어도 1 개월동안, 적어도 6 개월동안, 적어도 1 년동안, 포유동물의 생존기간동안 유지된다.

<21> 혈청 레티놀, 혈청 RBP 및 혈청 레티놀-RBP의 수준은 서로 관계가 있다. 이들 생물학적 물질 중 어느 하나의 수준을 감소시키면 나머지 두 개의 생물학적 물질의 수준은 감소될 것이다. 따라서, 이하에서 용어 "혈청 레티

놀"은 혈청 레티놀, 혈청 RBP 및 혈청 레티놀-RBP 중 어느 하나 또는 이들 모두를 말한다.

<22> 추가의 일면으로, 포유동물의 체내에서 혈청 레티놀 수준은, 포유동물에게 유효량의 하기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물, 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물을 적어도 1 회 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 조절된다:



<23>

<24> 상기 식에서, X¹은 NR², O, S, CHR²로 구성된 군 중에서 선택되고; R¹은 (CHR²)_x-L¹-R³이며, 여기서, x는 0, 1, 2 또는 3이고; L¹은 단일 결합 또는 -C(O)-이며; R²는 H, (C₁-C₄)알킬, F, (C₁-C₄)플루오로알킬, (C₁-C₄)알콕시, -C(O)OH, -C(O)-NH₂, -(C₁-C₄)알킬아민, -C(O)-(C₁-C₄)알킬, -C(O)-(C₁-C₄)플루오로알킬, -C(O)-(C₁-C₄)알킬아민 및 -C(O)-(C₁-C₄)알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고; R³는 H이거나 (C₂-C₇)알케닐, (C₂-C₇)알키닐, 아릴, (C₃-C₇)사이클로알킬, (C₅-C₇)사이클로알케닐 및 헤테로사이클로 구성된 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환된 부분이며; 단, x가 0이고 L¹이 단일 결합인 경우 R³은 H가 아니다.

<25> 추가의 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 올-트랜스-레티날의 수준을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

<26> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 형성을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

<27> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에 리포푸신의 형성을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

<28> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 드루젠(drusen)의 형성을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

<29> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 맥락막 혈관신생을 감소 및/또는 억제하기 위한 방법이 제공된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 항혈관형성제(anti-angiogenic agent)이다.

<30> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 황반 변성을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 일면의 추가의 구체예에서, 황반 변성은 스타르가르트 질환을 포함하는 유년성 황반 변성이다. 이러한 일면의 추가의 구체예에서, (a) 황반 변성은 건성 형태의 연령 관련 황반 변성이거나 (b) 황반 변성은 추상체-간상체 이영양이다. 이러한 일면의 추가의 구체예에서, 황반 변성은 습성 형태의 연령 관련 황반 변성이다. 이러한 일면의 추가의 구체예에서, 황반 변성은 맥락막 혈관신생, 망막하 혈관신생, 삼출성 또는 원반형 변성이다.

<31> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 지도형 위축, 암점(scotoma) 및/또는 광수용체 변성의 형성을 감소시키거나 그의 확산을 제한하기 위한 방법이 제공된다.

<32> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써

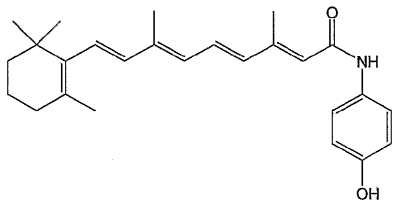
로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 황반 아래의 비정상적 혈관 성장의 형성을 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

<33> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 광수용체를 보호하기 위한 방법이 제공된다.

<34> 또 다른 일면으로, 포유동물에게 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 1 화합물을 적어도 1 회 투여함으로써 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하여, 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호하기 위한 방법이 제공된다.

<35> 또 다른 일면으로, 적어도 하나의 시각 사이클 단백질의 활성이 질환 또는 병태의 병상(pathology) 및/또는 증상에 기여하는 동물에서 안과적 질환 또는 병태 치료용 의약을 제조하기 위한 상기 일반식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다. 이러한 일면의 추가의 구체예에서, 시각 사이클 단백질은 레시틴-레티놀 아실트랜스페라제 (lecithin-retinol acyltransferase), RPE65, 탈수소효소, 이성화효소 및 세포 레티알데하이드 결합 단백질로 구성된 군 중에서 선택된다. 이러한 일면의 또 다른 또는 추가의 구체예에서, 안과적 질환 또는 병태는 망막병증이다. 추가 또는 또 다른 구체예에서, 안과적 질환 또는 병태는 리포푸신에 기초한 망막 질환이다. 추가 또는 또 다른 구체예에서, 리포푸신에 기초한 망막 질환은 황반 변성이다. 추가 또는 또 다른 구체예에서, 질환 또는 병태의 증상은 포유동물의 눈에 올-트랜스-레티날, N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 리포푸신, 광수용체 변성, 지도형 위축, 압점, 맥락막 혈관신생 및/또 드루젠의 형성이다.

<36> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, (a) X^1 이 NR^2 (여기서, R^2 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다)이거나; (b) x가 0이거나; (c) x가 1이고 L^1 이 $-C(=O)-$ 이거나; (d) R^3 가 임의로 치환된 아틸이거나; (e) R^3 가 임의로 치환된 헥세로아틸이거나; (f) X^1 이 NH이고 R^3 가 임의로 치환된 아틸이거나[여기서 (i) 상기 아틸 그룹이 하나의 치환체를 가지거나, (ii) 상기 아틸 그룹이 할로젠, OH, $O(C_1-C_4)$ 알킬, $NH(C_1-C_4)$ 알킬, $O(C_1-C_4)$ 플루오로알킬 및 $N[(C_1-C_4)알킬]_2$ 로 구성된 군 중에서 선택된 하나의 치환체를 가지거나, (iii) 상기 아틸 그룹이 하나의 치환체 OH를 가지거나, (v) 상기 아틸이 페닐이거나, (vi) 상기 아틸이 나프틸인 또 다른 추가의 구체예를 포함함]; (g) 화합물이



또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물이거나; (h) 화합물이 4-하이드록시페닐레틴아미드 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물이거나; (i) 화합물이 4-메톡시페닐레틴아미드이거나; (j) 화합물이 4-옥소 페네티나이드(fenretinide) 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물인 추가의 구체예가 제공된다.

<37> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물의 적어도 한쪽 눈에서 A2E 축적 증가와 관련이 있는 수준 이상으로 측정된 혈청 레티놀의 수준은 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 차기 용량을 증가시켜야 하는 지표가 되는 구체예가 제공된다. 특정 구체예에서, 비타민 A 결핍과 관련이 있는 수준 이하로 측정된 혈청 레티놀의 수준은 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 차기 용량을 감소시켜야 하는 지표가 되는 구체예가 제공된다. 이들 구체예 중 어느 하나에서, 포유동물의 건강 및 A2E 축적의 수준은 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 후속(subsequent) 용량을 조절하기 전에 고려될 수 있는 추가적인 인자이다.

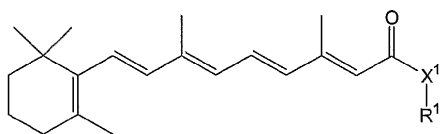
<38> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 저하시키는데 사용되는 화합물의 양은 포유동물에서 시각 발색단의 재생을 억제하기에 충분하지 않다.

<39> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, (a) 유효량의 화합물이 포유동물에 전신 투여되거나; (b) 유효량의 화합물이 포유동물에 경구 투여되거나; (c) 유효량의 화합물이 포유동물에 정맥내 투여되거나; (d) 유효량의 화합물이 포유동물에 주사에 의해 투여되는 추가의 구체예가 제공된다.

- <40> 상기 언급된 일면 중 어느 하나에서, 포유동물이 인간인 추가의 구체예가 제공되는데, (a) 상기 인간이 스타르 가르트 질환에 대한 돌연변이 ABCA4 유전자의 보균자이거나, 상기 인간이 스타르가르트 질환에 대한 돌연변이 ELOV4 유전자를 보유하거나, 연령 관련 황반 변성과 관련된 보체 인자 H의 유전적 변이를 가지거나, (b) 상기 인간이 스타르가르트 질환, 퇴행성 색소성 망막염, 지도형 위축, 암점, 광수용체 변성, 건성 형태의 AMD, 퇴행성 추상체-간상체 이영양, 삼출성 연령 관련 황반 변성, 추상체-간상체 이영양 및 색소성 망막염으로 구성된 그룹 중에서 선택된 안과적 병태 또는 소인을 가진 구체예를 포함한다. 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물이 망막 변성에 대한 동물 모델인 추가의 구체예가 제공되며, 그 예가 본원에 제공된다.
- <41> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, (i) 다중 투여의 간격이 적어도 1 주일이거나; (ii) 다중 투여의 간격이 적어도 1 일이거나; (iii) 화합물이 포유동물에 1 일 기준으로 투여되거나; (iv) 화합물이 포유동물에 12 시간 마다 투여되는 추가의 구체예가 제공된다.
- <42> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 산화질소 생성 유도제, 항염증제, 생리학적으로 허용가능한 항산화제, 생리학적으로 허용가능한 미네랄(mineral), 음으로 하전된 인지질, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 금속단백분해효소 억제제, 레스베라트롤(resveratrol) 및 다른 트랜스-스틸벤 화합물, 시각 사이클 중에서 간상체 광수용체 세포의 원반 바깥쪽에서 일어나는 한 단계 정도로 시각 사이클을 억제하거나 길항하거나 (antagonize) 감소시키는(short circuit) 제제, 및 혈청 레티놀 수준을 감소시키는 제제로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 첨가제를 투여하는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다. 추가의 구체예에서,
- <43> (a) 상기 첨가제는 시트룰린, 오르니틴, 니트로소화 L-아르기닌, 니트로실화 L-아르기닌, 니트로소화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로실화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로소화 L-호모아르기닌 및 니트로실화 L-호모아르기닌으로 구성된 군 중에서 선택되는 산화질소 생성 유도제이며;
- <44> (b) 상기 첨가제는 비스테로이드성 항염증제, 리폭시게나제(lipoxygenase) 억제제, 프레드니손(prednisone), 덱사메타손(dexamethasone) 및 사이클로옥시게나제 억제제로 구성된 군 중에서 선택되는 항염증제이고;
- <45> (c) 상기 첨가제는 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 코엔자임 Q 및 4-하이드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페라딘-N-옥실로 구성된 군 중에서 선택되는 적어도 하나의 생리학적으로 허용가능한 항산화제로서; (i) 적어도 하나의 생리학적으로 허용가능한 항산화제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물과 함께 투여되거나, (ii) 적어도 2 개의 생리학적으로 허용가능한 항산화제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물과 함께 투여되며;
- <46> (d) 상기 첨가제는 아연(II) 화합물, Cu(II) 화합물 및 셀레늄(II) 화합물로 구성된 군 중에서 선택되는 생리학적으로 허용가능한 미네랄로서; 포유동물에게 적어도 하나의 생리학적으로 허용가능한 항산화제를 투여하는 단계를 추가로 포함하고;
- <47> (e) 상기 첨가제는 포스파티딜글리세롤인 음으로 하전된 인지질이며;
- <48> (f) 상기 첨가제는 루테인(lutein), 아스타크산틴(astaxanthin) 및 제타크산틴(zeaxanthin)으로 구성된 군 중에서 선택되는 카로티노이드이고;
- <49> (g) 상기 첨가제는 로수바스타틴(rosuvastatin), 피티바스타틴(pitivastatin), 심바스타틴(simvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 메바스타틴(mevastatin), 벨로스타틴(velostatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 콤팩틴(compactin), 로바스타틴(lovastatin), 달바스타틴(dalvastatin), 플루인도스타틴(fluidostatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 아토르바스타틴 칼슘(atorvastatin calcium) 및 디하이드로콤팩틴(dihydrocompactin)으로 구성된 군 중에서 선택되는 스타틴이며;
- <50> (h) 상기 첨가제는 루파브(Rhufab) V2, 트립토판닐(Tryptophanyl)-tRNA 합성효소, 항-VEGF 폐길화(pegylated) 압타머(aptamer), 스쿠알라민(Squalamine), 아네코르타브 아세테이트(anecortave acetate), 콤브레타스타틴(Combretastatin) A4 프로드러그, MacugenTM, 미페프리스톤(mifepristone), 서브테논 트리암시놀론 아세토나이드(subtenon triamcinolone acetonide), 유리체내 결정성 트리암시놀론 아세토나이드, AG3340, 플루오시놀론 아세토나이드(flucinolone acetonide) 및 VEGF-Trap으로 구성된 군 중에서 선택되는 항혈관형성 약물이고;
- <51> (i) 상기 첨가제는 금속단백분해효소의 조직 억제제, α_2 -마크로글로불린, 테트라사이클린, 하이드록사메이트, 킬레이트제, 합성 MMP 단편, 숙시닐 머캅토포린, 포스폰아미데이트 및 하이드록사민산(hydroxamic acid)으로 구성된 군 중에서 선택되는 매트릭스 금속단백분해효소이며;
- <52> (j) 상기 첨가제는 시각 사이클 중에서 간상체 광수용체 세포의 원반 바깥쪽에서 일어나는 한 단계 정도로 시각

사이클을 억제하거나 길항하거나 감소시키는 제제로서, 13-시스-레티노산, 올-트랜스-레티노산 또는 미국 특허 출원공개 제20060069078호(본 문헌의 내용은 참고로 포함된다)의 문단 111-765에 개시된 임의의 제제를 포함하고;

- <53> (k) 상기 첨가제는 레스베라트롤 또는 다른 트랜스-스틸벤 화합물이며;
- <54> (l) 상기 첨가제는 포유동물에서 혈청 레티놀 수준을 감소시키고;
- <55> (m) 상기 첨가제는 (i) 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물을 투여하기 전에; (ii) 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물을 투여한 다음에; (iii) 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 투여와 동시에; (iv) 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 투여전 및 투여후 모두 투여되며;
- <56> (n) 상기 첨가제 및 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물은 동일한 약학 조성물로 투여된다.
- <57> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물에게 체외 레오펜레시스를 투여하는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <58> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물의 식이에서 비타민 A의 양을 감소시키는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <59> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 제한 망막 전좌법(limited retinal translocation), 광역학 치료법(photodynamic therapy), 드루젠 레이저법(drusen lasering), 황반 원공 수술법(macular hole surgery), 황반 전좌 수술법(macular translocation surgery), 파이-운동법(Phi-Motion), 양성자 빔 치료법(proton beam therapy), 망막 박리술 및 유리체 수술법, 공막 압편법(Scleral Buckle), 황반하 수술법, 경동공 온열치료법(Transpupillary Thermotherapy), 광시스템 I 요법(photosystem I therapy), 미세전류 자극법, 항염증제, RNA 간섭법, 요오드화포스폴린 또는 에코티오펜이트 또는 탄산탈수효소 억제제와 같은 안과용 의약의 투여, 마이크로칩 이식법, 줄기 세포 요법, 유전자 대체 요법, 리보자임 유전자 요법, 광수용체/망막 세포 이식법 및 침술로 구성된 군 중에서 선택된 요법을 포유동물에 적용하는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <60> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 레이저 광응고술을 사용하여 포유동물의 눈에서 드루젠을 제거하는 단계를 포함하는 구체예가 제공된다.
- <61> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물에게 상기 제 1 화합물과는 상이한 유효량의 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 제 2 화합물을 적어도 1 회 투여하는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <62> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, (a) 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감시하는(monitoring) 단계; (b) 자가형광 autofluorescence)에 의해 포유동물의 눈에서 리포푸신의 수준을 측정하는 단계; (c) 포유동물의 눈에서 시력을 측정하는 단계; (d) 포유동물의 눈에 대해 시야 검사를 수행하는 단계로서, 상기 시야 검사가 험프리 시야 검사(Humphrey visual field exam) 및/또는 미세시야측정(microperimetry)인 단계; (e) 포유동물의 눈에서 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 또는 흡수 스펙트럼을 측정하는 단계; (f) 관독 속도 및/또는 관독 정확성을 검사하는 단계; (g) 암점의 크기를 측정하는 단계; 또는 (h) 지도형 위축 병변의 크기 및 수를 측정하는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <63> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 포유동물이 스타르가르트 질환에 대한 돌연변이 ABCA4 대립유전자의 보존자인지, 포유동물이 스타르가르트 질환에 대한 돌연변이 ELOV4 대립유전자를 보유하는지, 또는 포유동물이 연령 관련 황반 변성과 관련된 보체 인자 H의 유전적 변이를 가지고 있는지를 결정하는 단계를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <64> 상기 언급한 일면 중 어느 하나에서, 망막 변성에 대한 추가의 치료를 포함하는 추가의 구체예가 제공된다.
- <65> 또 다른 일면으로, 유효량의 하기 일반식을 가진 화합물, 또는 그의 활성 대사산물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 용매화물; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다:



<66>

<67> 상기 식에서, X^1 은 NR^2 , O, S, CHR^2 로 구성된 군 중에서 선택되고; R^1 은 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ 이며, 여기서 x는 0, 1, 2 또는 3이고; L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며; R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고; R^3 는 H이거나 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로사이클로 구성된 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체에 의해 임의로 치환된 부분이며; 단, x가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우 R은 H가 아니다.

<68> 약학 조성물 일면 중 추가의 구체예에서, (a) 약제학적으로 허용가능한 담체는 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함하거나; (b) 약제학적으로 허용가능한 담체는 소맥분, 감미료 및 보습제를 추가로 포함하거나; (c) 약제학적으로 허용가능한 담체는 옥수수유 및 비이온성 계면활성제를 포함하거나; (d) 약제학적으로 허용가능한 담체는 디미리스토일 포스파티딜콜린, 대두유, t-부틸 알콜 및 물을 포함하거나; (e) 약제학적으로 허용가능한 담체는 에탄올, 알콕실화 피마자유 및 비이온성 계면활성제를 포함하거나; (f) 약제학적으로 허용가능한 담체는 지속 방출형(extended release) 제형을 포함하거나; (g) 약제학적으로 허용가능한 담체는 급속 방출형(rapid release) 제형을 포함한다.

<69> 약학 조성물 일면 중 추가의 구체예에서, 약학 조성물은 산화질소 생성 유도제, 항염증제, 생리학적으로 허용가능한 항산화제, 생리학적으로 허용가능한 미네랄, 음으로 하전된 인지질, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 금속단백분해효소 억제제, 레스베라트롤 및 다른 트랜스-스틸벤 화합물, 및 시각 사이클 중에서 간상체 광수용체 세포의 원반 바깥쪽에서 일어나는 한 단계 정도로 시각 사이클을 억제하거나 길항하거나 감소시키는 제제로서, 13-시스-레티노산, 올-트랜스-레티노산 또는 미국 특허출원공개 제20060069078호(본 문헌의 내용은 참고로 포함된다)의 문단 111-765에 개시된 임의의 제제를 포함하는 제제로 구성된 군 중에서 선택된 유효량의 적어도 하나의 첨가제를 추가로 포함한다. 추가의 구체예에서, (a) 상기 첨가제는 생리학적으로 허용가능한 항산화제이거나; (b) 상기 첨가제는 산화질소 생성 유도제이거나; (c) 상기 첨가제는 항염증제이거나; (d) 상기 첨가제는 생리학적으로 허용가능한 미네랄이거나; (e) 상기 첨가제는 음으로 하전된 인지질이거나; (f) 상기 첨가제는 카로티노이드이거나; (g) 상기 첨가제는 스타틴이거나; (h) 상기 첨가제는 항혈관형성제이거나; (i) 상기 첨가제는 매트릭스 금속단백분해효소 억제제이거나; (j) 상기 첨가제는 시각 사이클 중에서 간상체 광수용체 세포의 원반 바깥쪽에서 일어나는 한 단계 정도로 시각 사이클을 억제하거나 길항하거나 감소시키는 제제로서, 13-시스-레티노산, 올-트랜스-레티노산 또는 미국 특허출원공개 제20060069078호(본 문헌의 내용은 참고로 포함된다)의 문단 111-765에 개시된 임의의 제제를 포함하는 제제이거나; (k) 상기 첨가제는 레스베라트롤 또는 다른 트랜스-스틸벤 화합물이다.

<70> 적어도 하나의 조절(modulating) 화합물을 투여하여 환자에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절함으로써 망막-관련 질환을 가진 환자를 치료하기 위한 방법 및 조성물이 또한 본원에 기술된다. 추가의 구체예에서, 망막-관련 질환은 리포푸신에 기초한 망막 질환이다. 추가의 구체예에서, 환자에서 RBP 및/또는 TTR 수준의 조절은 환자에서 혈청 레티놀 수준을 감소시킨다. 추가의 구체예에서, 환자에서 혈청 레티놀 수준의 감소는 환자의 적어도 한쪽 눈에서 레티노이드의 감소를 초래한다. 추가의 구체예에서, 환자에서 혈청 레티놀 수준의 감소는 환자의 적어도 한쪽 눈에서 A2E 수준의 감소를 초래한다. 추가의 구체예에서, 상기 조절 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가진다. 추가의 구체예에서, 상기 조절 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 조절 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<71> 하나의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP가 TTR과 결합하는 것을 조절하는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 올-트랜스 레티날의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<72> 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율(clearance rate)을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하

는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 올-트랜스 레티날의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<73> 하나의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP가 TTR과 결합하는 것을 조절하는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 N-레티닐리텐-N-레티닐에탄올아민의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<74> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 N-레티닐리텐-N-레티닐에탄올아민의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<75> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 리포푸신의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<76> 하나의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP가 TTR과 결합하는 것을 조절하는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<77> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감소시킨다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<78> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP가 TTR과 결합하는 것을 조절하는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 레시틴-레티놀 아실트랜스페라제를 조절한다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<79> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 레시틴-레티놀 아실트랜스페라제를

조절한다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<80> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP가 TTR과 결합하는 것을 조절하는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 연령 관련 황반 변성 또는 이영양을 예방한다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<81> 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 포유동물의 눈에서 연령 관련 황반 변성 또는 이영양을 예방한다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<82> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP가 TTR과 결합하는 것을 조절하는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호한다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<83> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR의 제거율을 증가시키는 제제의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 RBP 또는 TTR 수준의 조절은 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호한다. 하나의 구체예에서, 상기 제제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<84> 하나의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물에서 레티놀 결합 단백질(RBP) 또는 트랜스티레틴 (TTR) 수준을 조절하기 위해 제공되는 것으로, RBP 제거제, TTR 제거제, RBP 길항제, RBP 작동제, TTR 길항제 및 TTR 작동제로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

<85> 또 다른 구체예에서, RBP 제거제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물중에서 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 또 다른 구체예에서, RBP 작동제 또는 길항제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물중에서 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 상기 일반식 (I)의 구조를 가지지 않으나 본원에 기술된 조절 화합물로부터 및 본원에 기술된 스크리닝법을 사용함으로써 선택된다.

<86> 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 연령 관련 황반 변성 또는 이영양을 치료하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하는 제 1 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 제거율을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 RBP가 TTR과 결합하는 것을 억제한다.

<87> 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 포유동물의 눈에서 올-트랜스 레티날의 형성을 감소시키기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하는 제 1 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 제거율을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 RBP가 TTR과 결합하는 것을 억제한다.

- <88> 하나의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 포유동물의 눈에서 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민의 형성을 감소시키기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하는 제 1 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 제거율을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 RBP가 TTR과 결합하는 것을 억제한다.
- <89> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 포유동물의 눈에서 리포푸신의 형성을 감소시키기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하는 제 1 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 제거율을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 RBP가 TTR과 결합하는 것을 억제한다.
- <90> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감소시키기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하는 제 1 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 제거율을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 RBP가 TTR과 결합하는 것을 억제한다.
- <91> 하나의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호하기 위해 제공되는 것으로, 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하는 제 1 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 포유동물에서 RBP 또는 TTR 제거율을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 상기 제 1 화합물은 RBP가 TTR과 결합하는 것을 억제한다.
- <92> 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 레티놀-관련 질환을 치료하기 위해 제공되는 것으로, RBP 제거제, TTR 제거제, RBP 길항제, RBP 작동제, TTR 길항제, TTR 작동제 및 레티놀 결합 수용체 길항제로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 화합물의 유효량을 적어도 1 회 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <93> 하나의 구체예에서, RBP 제거제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물중에서 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다. 또 다른 구체예에서, RBP 작동제 또는 길항제는 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물중에서 선택된다. 추가의 구체예에서, 상기 화합물은 펜레티나이드 또는 그의 활성 대사산물이다.
- <94> 본원에 기술된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 이하 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범위내에서 다양한 변경 및 변형은 이하의 상세한 설명으로부터 당업자들에게 자명해질 것이므로, 이하의 상세한 설명 및 특정 구체예를 나타내는 구체적인 실시예는 단지 예시로서 제시된 것으로 이해되어야 한다.
- <95> 특허, 특허 출원 및 공개를 포함하여 본원에 인용된 모든 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- <96> **도면의 간단한 설명**
- <97> 도 1a-1c는 혈청의 아세토니트릴 추출물에 대한 다양한 역상 LC 분석 결과를 나타낸 것이다. 상기 혈청은 DMSO (도 1a), 10 mg/kg N-4-(하이드록시페닐)레티나이드(HPR)(도 1b) 또는 20 mg/kg HPR(도 1c)을 14 일간 투여한 마우스로부터 얻었다.
- <98> 도 2a는 10 mg/kg HPR를 주사한 후 마우스에서 올-트랜스 레티놀(atROL) 및 HPR의 안내 농도를 시간의 함수로서 나타낸 것이다.
- <99> 도 2b는 DMSO, 10 mg/kg HPR 또는 20 mg/kg HPR로 14 일간 처리한 후 마우스에서 올-트랜스 레티놀 및 HPR의 혈청 농도를 나타낸 것으로; 이 도면의 갱신 및 보정 버전에 대해서는 도 7을 참조할 수 있다.
- <100> 도 3a는 형광 소광(fluorescence quenching)에 의해 측정된, 레티놀과 레티놀-결합 단백질의 상호작용에 대한 대조군 결합 분석(control binding assay) 결과를 나타낸 것이다.
- <101> 도 3b는 형광 소광(fluorescence quenching)에 의해 측정된, HPR(2 μ M) 존재하 레티놀과 레티놀-결합 단백질의 상호작용에 대한 결합 분석 결과를 나타낸 것이다.
- <102> 도 4a는 abca4 널(null) 돌연변이 마우스에서 A2PE-H₂ 생합성에 대한 HPR의 효과를 나타낸 것이다.
- <103> 도 4b는 abca4 널 돌연변이 마우스에서 A2E 생합성에 대한 HPR의 효과를 나타낸 것이다.

- <104> 도 5는 N-4-(메톡시페닐)레틴아미드(MPR)에 의해 트랜스티레틴(TTR)에 대한 레티놀 결합 단백질(RBP)의 결합을 조절한 결과를 형광 소광에 의해 측정하여 나타낸 것이다.
- <105> 도 6은 MPR에 의해 TTR에 대한 RBP의 결합을 조절한 결과를 크기 배제 크로마토그래피 및 UV/가시광선 분광법으로 측정하여 나타낸 것이다.
- <106> 도 7은 혈청 레티놀의 분석 결과를 펜레티나이드 농도의 함수로서 나타낸 것이다.
- <107> 도 8은 ABCA4 널 돌연변이 마우스에서 레티놀, A2PE-H₂ 및 A2E의 감소와 펜레티나이드 농도의 관계를 나타내는 상관 플롯을 나타낸 것이다.
- <108> 도 9는 명순응 DMSO-처리 마우스 및 HPR-처리 마우스에서 레티노이드 조성물(패널 A); 시각 발색단의 재생에 대한 HPR의 효과(패널 B); 표백 발색단 재순환에 대한 HPR의 효과(패널 C); 및 간상체 기능(패널 D), 간상체와 추상체 기능(패널 E), 및 광표백(photobleaching)으로부터의 회복(패널 F)에 대한 전기생리학적 측정(electrophysiological measurement) 결과를 나타낸 것이다.
- <109> 도 10은 A2PE-H₂ 수준을 펜레티나이드 용량 및 처리기간의 함수로서(패널 A-F) 및 abcr 널 돌연변이 마우스의 RPE에서 리포푸신 자가형광을 펜레티나이드 처리의 함수로서(패널 G-I) 분석한 결과를 나타낸 것이다.
- <110> 도 11은 DMSO-처리 동물 및 HPR-처리 동물로부터 얻은 망막에 대한 광학 현미경 사진을 나타낸 것이다.
- <111> 도 12는 안내 레티노이드와 A2E 수준 및 혈청 레티놀 수준에 대한 혈청 HPR 수준의 상관관계를 나타낸 것이다.
- <112> 도 13은 레티놀 결합 단백질에 대한 레티놀 및 HPR 결합의 비한정적인 실시예를 나타낸 것이다.
- <113> 도 14는 안내 레티노이드 축적에 대한 상이한 용량의 HPR의 효과를 나타낸 것이다.
- <114> 도 15는 암순응 및 명순응 abca4^{-/-} 마우스에서 11-시스-레티날 및 올-트랜스-레티날의 수준에 대한 HPR의 효과를 나타낸 것이다.
- <115> 도 16은 10mg/kg HPR로 28 일간 처리후 abca4^{-/-} 마우스에서 평가한 시각 발색단의 재생속도 및 항정상태 레티노이드 수준을 나타낸 것이다.
- <116> 도 17은 13-시스-레티노산으로 처리한 야생형 abca4^{-/-} 마우스 및 HPR로 처리한 abca4^{-/-} 마우스에서 어둠에 대한 감수성을 회복하는데 필요한 시간의 지연을 나타낸 것이다.
- <117> 도 18은 3 개월령 마우스로 이루어진 세 개의 계통(line)에서 A2E, A2PE 및 A2PE-H₂의 상대적 농도를 나타낸 것이다.
- <118> **발명의 상세한 설명**
- <119> 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물은 암을 치료하는데 사용되어 왔다. 특히, 펜레티나이드, HPR 또는 4-HPR로도 알려져 있는 화합물 N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드는 유방암 치료에 널리 연구되어 왔다. 문헌[Moon, et al., *Cancer Res.*, 39:1339-46(1979)]을 참조할 수 있다. 펜레티나이드는 미국 특허 제 4,190,594호 및 4,323,581호에 개시되어 있다. 또한, 펜레티나이드를 제조하기 위한 다른 방법이 공지되어 있으며, 더 나아가 펜레티나이드의 다수의 유사체가 제조되어 암 치료에 대한 이들의 효과에 대해 시험되어 왔다. 예를 들어, 미국 특허출원공개 제2004/0102650호; 미국 특허 제6,696,606호; 문헌[Villeneuve & Chan, *Tetrahedron Letters*, 38:6489-92(1997)]; 문헌[Um, S.J., et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 52:501-506(2004)]을 참조할 수 있다. 그러나, 염려스럽게도 이러한 화합물은 인간 환자에서 야간 시력 장애를 비롯한 특정 부작용을 일으키는 일반적인 경향이 있다. 예를 들어, 문헌[Decensi, A., et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 86:1-5-110(1994)]; 문헌[Mariani, L., *Tumori.*, 82:444-49(1996)]을 참조할 수 있다. 또한, 최근 연구에서는 N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드가 특정 배양된 인간 RPE 세포에서 신경세포-유사 분화를 유도할 수 있다는 몇몇 증거를 제시한 바 있다. 문헌[Chen, S., et al., *J. Neurochem.*, 84:972-81(2003)]을 참조할 수 있다.
- <120> 놀랍게도, 일반식 (I)의 화합물은 건성 형태의 연령 관련 황반 변성 및 스타르가르트 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 황반 변성 및 이영양으로 고통받고 있거나 이러한 질환에 걸리기 쉬운 환자들에게 이점을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 일반식 (I)의 화합물은 다음의 이점 중 적어도 일부를 상기 인간 환자에게 제공한다: 올-트랜스-레티날(atRAL) 양의 감소, A2E 형성의 감소, 리포푸신 형성의 감소, 드루젠 형성의 감소 및 광 민감성의 감소. 안구 및 안 조직에 A2E를 형성하는 경향의 감소는 이들 조직내에 올-트랜스-레티날의

과다축적이 일부 감소됨으로써 야기된다. A2E 자체는 RPE에 대한 세포독성(이는 망막 세포사를 야기할 수 있음)이 있기 때문에, 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 투여(본원에 기술되어 있는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 제제와 병용하여)는 세포독성 제제 A2E의 축적률을 감소시켜, 환자에게 이점을 제공한다. 또한, A2E는 리포푸신의 주요 형광단이기 때문에, 안구 및 안 조직내 A2E 양의 감소는 이러한 조직들내에 리포푸신을 축적하는 경향을 감소시킨다. 따라서, 일부 일면에서, 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 투여(본원에 기술된 바와 같이 단독 또는 다른 제제와 병용하여)가 안구 및/또는 안 조직에서 리포푸신의 축적을 감소시키거나 저하시키거나 영향을 미치기 때문에, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 리포푸신에 기초한 치료인 것으로 간주될 수 있다. 안구 및/또는 안 조직에서 리포푸신의 축적률 감소는 황반 변성 및/또는 이영양과 같은 질환 또는 병태를 가진 환자에게 유리하다.

<121> 또한, 건성 형태의 연령 관련 황반 변성은 종종 습성 형태의 연령 관련 황반 변성의 전구체이므로, 일반식 (I)의 화합물은 후자의 안과적 병태에 대한 예방적 치료법으로서 사용될 수 있다. 또한, 일반식 (I)의 화합물은 항혈관형성제를 추가로 가질 수 있기 때문에, 습성 형태의 연령 관련 황반 변성에 대한 치료 효과를 제공할 수 있다.

<122> 시각 사이클. 척추동물 망막은 두 가지 형태의 광수용체 세포인 간상체와 추상체를 가진다. 간상체는 빛이 적은 조건하에서 시각 작용을 담당한다. 추상체는 덜 민감하며, 고도의 일시적 및 공간적 판별력(spatial resolution)을 제공하고, 색 지각력(color perception)을 제공한다. 일광 조건하에서, 간상체 반응은 포화되어 시각은 전적으로 추상체에 의해 매개된다. 두 형태의 세포 모두는 적층된 막형상 원반을 포함하는 외절이라 불리는 구조를 가진다. 시각 전달의 반응은 이들 원반의 표면에서 일어난다. 시각의 제 1 단계는 옵신-색소 분자(로돕신)에 의한 광자 흡수이며, 이는 11-시스에서 올-트랜스로의 발색단의 이성화에 관여한다. 광 감수성이 회복될 수 있기 전에, 생성된 올-트랜스-레티날은 망막에 인접한 세포 단층인 망막상피세포에서 일어나는 다중-효소 과정에서 11-시스-레티날로 다시 전환되어야 한다.

<123> 눈에서 적합한 비타민 A 항상성은 혈청으로부터 RPE로의 레티놀 전달 및 세포내 비타민 A 저장 과정에 의존한다. 망막상피세포(RPE)내로 진입시, 레티놀은 레시틴 레티놀 아실트랜스페라제(LRAT)에 의해 지방산 아실 에스테르(올-트랜스 레티닐 에스테르)로 에스테르화된다. 올-트랜스 레티닐 에스테르는 각각 Rpe65 및 11-시스-특이적 레티놀 탈수소효소(11cRDH)의 작용에 의한 순차적인 가수분해/이성화 및 산화를 통하여 시각 발색단(11-시스 레티날)으로 전환된다. 세포 레틴알데하이드 결합 단백질(CRALBP)은 11-시스 레티날을 RPE의 선단 돌기(apical process)에 결합 및 수송한다. 광수용체간 매트릭스(interphotoreceptor matrix)를 통해 전달된 후, 11-시스 레티날은 망막의 광수용체 세포내에 옵신과 결합하여 로돕신을 형성한다. 광 노출은 11-시스 레티날을 올-트랜스 레티날로 이성화시키며, 시각 자극을 일으키는 전달 연속 반응(transduction cascade)을 개시한다. 올-트랜스 레티날의 올-트랜스 레티놀로의 환원은 올-트랜스 레티놀 탈수소효소(atRDH)에 의해 촉진된다. 올-트랜스 레티놀은 광수용체 세포에서 나와 RPE의 선단 돌기를 통해 시각 사이클로 다시 들어간다.

<124> RPE는 또한 시각 발색단의 합성 및 재순환 이외에 망막의 광수용체 세포의 건강을 유지하는 중요한 역할을 한다. 이점에서 중요한 과정은 일주적으로 박리된(diurnally shed) 광수용체 외절(POS, photoreceptor out segment) 원반막의 포식작용이다. POS 원반의 원위부(distal portion) 중 대략 10%가 RPE에 의해 박리 및 소화된다. POS와 광수용체 세포체 사이의 연결 점에 계속 형성되는 신생 원반막은 박리된 원반을 대체하며, 이것에 의해 광수용체 세포의 길이, 구조 및 기능이 유지된다.

<125> 리포푸신은 레틴알데하이드-풍부 POS 데브리(debris)의 불완전 소화의 결과로서 RPE 세포내에 축적된다. 눈의 리포푸신내 주된 독성 형광단은 비스-레티노이드 화합물 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민(A2E)이다. A2E는 궁극적으로 RPE 세포사에 이르게 하는 다양한 기전에 의해 RPE 세포 본래의 모습(integrity)을 손상시키는 것으로 알려져 있다. RPE 지원 역할의 상실은 중첩(overlying) 망막의 사멸 및 결국에는 시력의 상실을 초래한다. 리포푸신 및 A2E의 광범위(massive) 수준은 ABCA4 유전자의 돌연변이를 가진 마우스 및 인간에서 발견된다. ABCA4는 광수용체 외절로부터 레틴알데하이드-지질 공역체를 제거하는 광수용체-특이적 단백질(ABCR)을 암호화한다. 이러한 단백질의 부재로 인해 발생하는 병상(pathology)은 abca4-/-마우스로부터 제조된 RPE의 전자현미경 사진에서 쉽게 관찰될 수 있다.

<126> abca4-/-마우스의 안 조직으로부터 얻은 추출물의 생화학적 분석에 의해 올-트랜스 레티날이 A2E 생합성 경로에서 제 1 반응물로서 확립되었다. A2E 생합성의 광-의존 성질은 완전한 암흑상태에서 어린 abca4-/-마우스를 사육함으로써 입증되었다. 이러한 처리는 A2E의 축적을 중지시켰으며, 광표백 양의 제한 및/또는 시각 사이클에서 레티날 수준의 감소가 A2E 축적을 감소시켰을 것이라는 가설을 유도하였다.

- <127> 황반 또는 망막 변성 및 이영양. 황반 변성(망막 변성이라고도 함)은 망막의 중심 부분인 황반의 퇴화를 포함하는 안 질환이다. 황반 변성의 경우 중 대략 85~90%는 "건성(dry)"(위축성 또는 비-혈관신생성) 형태이다. 건성 형태의 황반 변성의 경우, 망막의 퇴화는 황반 아래에 드루젠으로 알려진 작은 황색 침적물의 형성과 관련이 있으며; 또한 RPE내 리포푸신의 축적은 광수용체 변성 및 지도형 위축을 유발시킨다. 이러한 현상은 황반의 박화(thinning) 및 건조화(drying)를 유발한다. 드루젠에 의해 야기된 망막 박화의 위치 및 정도는 중심부 시력 상실 정도와 직접적으로 상관성이 있다. 드루젠으로 덮힌 광수용체 및 망막의 색소층이 변성되면 위축되어 서서히 중심부 시력이 상실된다. 결국, 망막색소상피 및 하부 광수용체 세포의 손상은 지도형 위축을 유발한다. 포유동물에게 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물을 투여하면 포유동물의 눈에서 광수용체 변성 및/또는 지도형 위축의 형성을 감소시킬 수 있거나, 그의 확산을 제한할 수 있다. 단지 예로서, 포유동물에 HPR 및/또는 MPR의 투여는 포유동물의 눈에서 광수용체 변성 및/또는 지도형 위축을 치료하는데 사용될 수 있다.
- <128> "습성" 형태의 황반 변성의 경우, 새로운 혈관이 형성되어 망막 조직, 특히 예리한 중심 시각에 관여하는 망막 부분인 황반 아래의 혈액 공급을 향상시킨다. 이 새로운 혈관은 손상되기 쉬우며, 때때로 파괴되어 출혈을 일으키고 주위 조직을 손상시킨다. 습성 형태의 황반 변성은 전체 황반 변성의 경우 중 겨우 약 10% 정도로 발생하지만, 황반 변성-관련 실명 원인 중 약 90%를 차지한다. 혈관신생은 급속한 시력 상실 및 경우에 따라 일어날 수 있는 망막 조직에의 반흔 형성 및 안내 출혈을 야기할 수 있다. 이러한 반흔 조직 및 출혈 혈액은 시야에 어둡고 왜곡된 영역을 형성하며, 법적 실명 상태에 이르게 하는 경우가 종종 있다. 습성 형태의 황반 변성은 주로 중심 시야의 왜곡으로부터 시작된다. 직선들도 굽어져 보이게 된다. 황반 변성에 걸린 다수의 인간들은 그들의 시야가 흐리게 보이고 맹점(암점)도 있다고 한다. 혈관내피성장인자 또는 VEGF라 불리는 성장 촉진 단백질은 눈에서 상기와 같은 비정상적인 혈관 성장을 유발하기 위해 표적화되어 왔다. 이러한 결과는 VEGF를 억제하거나 차단하는 실험 약물에 대한 공격적인 연구를 가능하게 하였다. 연구에 따르면, 항-VEGF 제제는 또한 비정상적인 혈관 성장을 차단하고 방지하는데 사용될 수 있는 것으로 나타났다. 이러한 항-VEGF 제제는 VEGF 자극을 중단시키거나 억제하여, 혈관이 덜 성장하도록 한다. 이러한 항-VEGF 제제는 항혈관형성 또는 망막하에서 혈관 성장을 유도하는 VEGF의 능력 및 혈관 누출을 차단하는데 성공적일 수 있다. 포유동물에게 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물을 투여하면 포유동물의 눈에서 습성 형태의 연령 관련 황반 변성의 형성을 감소시킬 수 있거나, 그의 확산을 제한할 수 있다. 단지 예로서, 포유동물에 HPR 및/또는 MPR의 투여는 포유동물의 눈에서 습성 형태의 연령 관련 황반 변성을 치료하는데 사용될 수 있다. 마찬가지로, 상기 일반식 (I)의 화합물(단지 예로서 HPR 및/또는 MPR 포함)은 맥락막 혈관신생 및 포유동물 눈의 황반 아래 비정상적인 혈관 형성을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 치료 효과는 혈청 레티놀 및 안내 레티놀 수준의 저하; 항혈관형성 활성 및/또는 지도형 위축의 억제와 같은 다수의 효과를 생성할 수 있다.
- <129> 스타르가르트 질환은 소아기에 발병하여 퇴행성 황반 변성으로 발현하는 황반 이영양이다. 예를 들어, 문헌 [Allikmets et al., Science, 277:1805-07(1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34(1999); Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29(1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799(2000); Klevering, et al., Ophthalmology, 111:546-553 (2004)]을 참조할 수 있다. 스타르가르트 질환은 임상적으로 중심 시력의 점진적인 상실 및 황반을 덮는 RPE의 점진적인 위축을 특징으로 한다. 림 단백질(RmP, Rim Protein)에 대한 인간 ABCA4 유전자의 돌연변이가 스타르가르트 질환에 관여한다. 질환 초기의 경우, 환자는 암순응에서 지연된 모습을 보이나 간상체 기능에서는 정상적인 모습을 보인다. 조직학적으로, 스타르가르트 질환은 RPE 세포내 리포푸신 색소 과립의 침착과 연관이 있다.
- <130> AMD에서의 ABCA4 돌연변이 유병률은 아직 불명확하지만, ABCA4의 돌연변이가 또한 퇴행성 색소성 망막염[참조예, 문헌(Cremers et al., Hum. Mol. Genet., 7:355-62 (1998))], 퇴행성 추상체-간상체 이영양[참조예, 상동] 및 비삼출성 연령 관련 황반 변성[참조예, 문헌(Allikmets et al., Science, 277:1805-07 (1997)); 문헌(Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34 (1999))]에 관여하고 있다. 문헌[Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29 (1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799 (2000); Klevering, et al., Ophthalmology, 111:546-553 (2004)]을 참조할 수 있다. 이들 질환은 스타르가르트 질환과 마찬가지로 간상체의 암순응 지연과 연관이 있다. 문헌[Steinmetz et al., Brit. J. Ophthalm., 77:549-54 (1993)]을 참조할 수 있다. 또한, RPE 세포내 리포푸신 침착은 주로 AMD[문헌(Kliffen et al., Microsc. Res. Tech., 36:106-22(1997))]을 참조할 수 있다] 및 일부 색소성 망막염의 경우[문헌(Bergsma et al., Nature, 265:62-67(1977))]을 참조할 수 있다]에서 나타난다. 또한, 상염색체 우성 형태의 스타르가르트 질환은 ELOV4 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. 문헌[Karan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci.(2005)]을 참조할 수 있다.
- <131> 또한, 통상 조기 발병 또는 유년성 황반 변성으로서 알려진 어린이, 청소년 또는 성인에 영향을 주는 몇 가지

형태의 황반 변성이 존재한다. 이들 형태의 대부분은 유전적이며, 변성 대신 황반 이영양으로 보여진다. 황반 이영양의 일부 예로는 스타르가르트 질환 뿐만 아니라 추상체-간상체 이영양, 각막 이영양, 폭스(Fuch's) 이영양, 소르비(Sorsby's) 황반 이영양, 베스트 질환(Best Disease) 및 유년성 망막층간분리가 포함된다.

<132> 화학적 용어

<133> "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 말하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

<134> "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 말한다. 알킬 부분은 "포화 알킬" 기일 수 있으며, 이는 어떠한 알켄 또는 알킨 부분도 함유하지 않음을 의미한다. 알킬 부분은 또한 "불포화 알킬" 부분일 수도 있으며, 이는 적어도 하나의 알켄 또는 알킨 부분을 함유함을 의미한다. "알켄" 부분은 적어도 2 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합으로 구성된 기를 의미하고, "알킨" 부분은 적어도 2 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합으로 구성된 기를 의미한다. 포화되었든 불포화되었든 알킬 부분은 분지쇄형, 직쇄형 또는 환형일 수 있다.

<135> "알킬" 부분은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에서는, "1 내지 10"과 같은 수치 범위가 각각 정수로 주어지며; 예를 들어 "1 내지 10 개의 탄소 원자"는 알킬 기가 최대 10 개까지의 탄소 원자를 포함하여, 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자 등으로 구성될 수 있음을 의미하나, 제시된 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 "알킬"의 경우도 포함한다). 알킬 기는 또한 1 내지 5 개의 탄소 원자를 가진 "저급 알킬"일 수도 있다. 본원에 기술된 화합물의 알킬 기는 "C₁-C₄ 알킬" 또는 유사한 표기로 나타내어질 수 있다. 단지 예로서, "C₁-C₄ 알킬"은 알킬쇄에 1 내지 4 개의 탄소 원자가 존재함을 의미하며, 즉 알킬쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸로 구성된 군 중에서 선택된다. 전형적인 알킬 기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다.

<136> 용어 "알킬아민"은 -N(알킬)_xH_y 기를 말하며, 여기서 x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0의 군 중에서 선택된다. x=2인 경우, 알킬 기가 함께 결합하여 임의로 사이클릭 환 시스템을 형성할 수 있다.

<137> 용어 "알케닐"은 알킬 기의 처음 두 원자가 방향족 기 부분이 아닌 이중결합을 형성하는 알킬 기의 형태를 말한다. 즉, 알케닐 기는 원자 -C(R)=C-R로 시작하며, 여기서, R은 알케닐 기의 나머지 부분을 말하며, 동일하거나 상이할 수 있다. 알케닐 기의 비한정적인 예로 -CH=CH, -C(CH₃)=CH, -CH=CCH₃ 및 -C(CH₃)=CCH₃가 포함된다. 알케닐 부분은 분지쇄형, 직쇄형 또는 환형(이 경우는 "사이클로알케닐" 기로도 알려져 있다)일 수 있다.

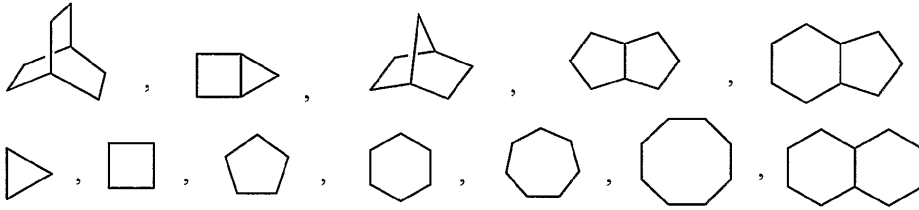
<138> 용어 "알키닐"은 알킬 기의 처음 두 원자가 삼중결합을 형성하는 알킬 기의 형태를 말한다. 즉, 알키닐 기는 원자 -C≡C-R로 시작하며, 여기서, R은 알키닐 기의 나머지 부분을 말하며, 동일하거나 상이할 수 있다. 알키닐 기의 비한정적인 예로 -C≡CH, -C≡CCH₃ 및 -C≡CCH₂CH₃가 포함된다. 알키닐 부분의 "R" 부분은 분지쇄형, 직쇄형 또는 환형일 수 있다.

<139> "아미드"는 식 -C(O)NHR 또는 -NHC(O)R의 화학적 부분이며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)으로 구성된 군 중에서 선택된다. 아미드는 일반식 (I)의 화합물에 결합하여 프로드러그를 형성하는 아미노산 또는 펩티드 분자일 수 있다. 본원에 기술된 화합물상의 임의의 아민, 하이드록시 또는 카르복시 측쇄는 아미드화될 수 있다. 이러한 아미드를 제조하는 과정 및 특정 기는 당업자들에게 알려져 있으며, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]과 같은 참고문헌 자료에서 쉽게 찾아볼 수 있다.

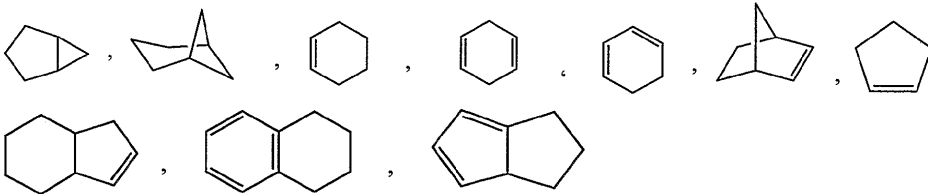
<140> 용어 "방향족" 또는 "아릴"은 공역 파이 전자 시스템을 가지는 적어도 하나의 환을 함유하는 방향족 기를 말하며, 카보사이클릭 아릴(예: 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예: 피리딘) 둘 다를 포함한다. 이 용어는 모노사이클릭 또는 융합-환 폴리사이클릭(즉, 인접 쌍의 탄소 원자를 공유하는 환) 기를 포함한다. 용어 "카보사이클릭"은 하나 이상의 공유적으로 폐환된 구조를 가지며, 환의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 화합물을 의미한다. 따라서, 용어는 카보사이클릭을, 환 골격이 탄소가 아닌 적어도 하나의 원자를 함유하는 헤테로사이클릭과 구분짓는다.

<141> "시아노" 기는 -CN 기를 말한다.

<142> 용어 "사이클로알킬"은 탄소와 수소만을 함유하며 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화일 수 있는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 래디칼을 말한다. 사이클로알킬 기는 3 내지 10 개의 환 원자를 가진 기를 포함한다. 사이클로알킬 기의 예시적인 예로는 하기한 부분들 및 기타가 포함된다:



<143>



<144>

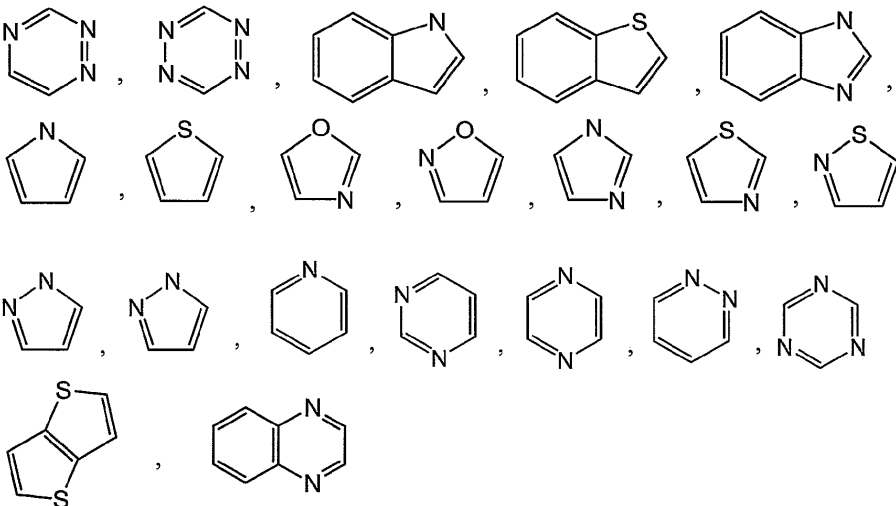
<145> 용어 "에스테르"는 식 -COOR의 화학적 부분을 말하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)으로 구성된 군 중에서 선택된다. 본원에 기술된 화합물상의 임의의 아민, 하이드록시 또는 카르복시 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 이러한 에스테르를 제조하는 과정 및 특정 기는 당업자들에게 알려져 있으며, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]과 같은 참고문헌 자료에서 쉽게 찾아볼 수 있다.

<146> 용어 "할로" 또는 다르게는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

<147> 용어 "할로알킬," "할로알케닐," "할로알키닐" 및 "할로알콕시"로는 하나 이상의 할로 기 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조가 포함된다. 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로알킬 및 할로알콕시 기를 포함하며, 여기서 할로는 불소이다.

<148> 용어 "헤테로알킬" "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"로는 탄소가 아닌 다른 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합중에서 선택된 하나 이상의 골격쇄 원자를 가진 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 래디칼이 포함된다.

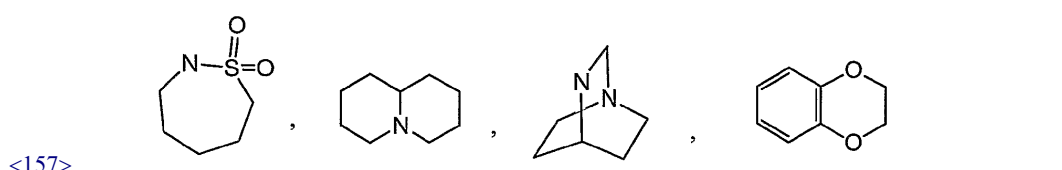
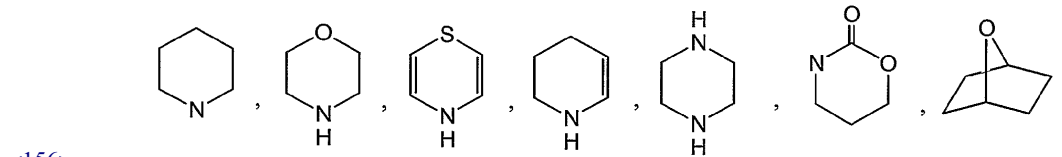
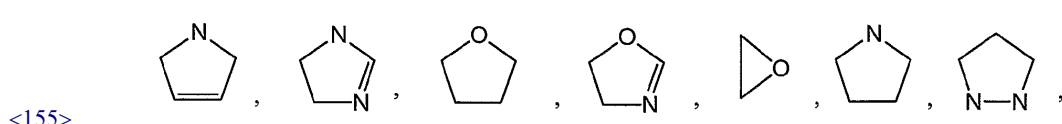
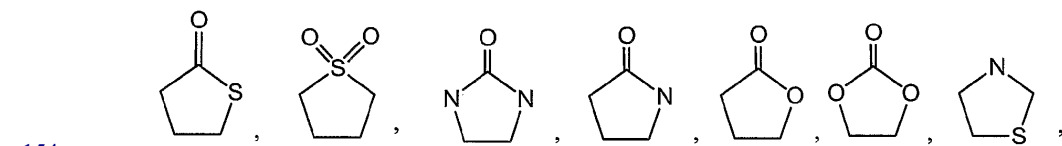
<149> 용어 "헤테로아릴" 또는 다르게는 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황중에서 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 말한다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 환 골격 원자의 적어도 하나가 질소 원자인 방향족 기를 말한다. 폴리사이클릭 헤테로아릴 기는 융합되거나 비융합될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예로는 하기한 부분들 및 기타가 포함된다:



<151>

<152> 용어 "헤테로사이클"은 O, S 및 N 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 및 헤테로알리사이클릭 기를 말하며, 여기서 각 헤테로사이클릭 기는 그의 환 시스템에 4 내지 10 개의 원자를 가지나, 단 이들 기의 환은 두 개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하여서는 안된다. 비-방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 환 시스템에 4 개의 원자만을 가지는 기를 포함하나, 방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 환 시스템에 적어도 5 개의 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합 환 시스템을 포함한다. 4-원 헤테로사이클릭 기의 일례는 아제티디닐(아제티딘으로부터 유도)이다. 5-원 헤테로사이클릭 기의 일례는 티아졸리닐이다. 6-원 헤테로사이클릭 기의 일례는 피리디닐이고, 10-원 헤테로사이클릭 기의 일례는 퀴놀리닐이다. 비-방향족 헤테로사이클릭 기의 일례는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로사이클릭 기의 일례는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 시놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상기 열거된 기로부터 유도된 전술한 기는 경우에 따라 C-부착 또는 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착) 또는 피롤-3-일(C-부착)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-부착) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착)일 수 있다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합 환 시스템 및 피롤리딘-2-온과 같은 하나 또는 두 개의 옥소(=O) 부분에 의해 치환된 환 시스템을 포함한다.

<153> "헤테로알리사이클릭" 기는 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬 기를 말한다. 래디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 예시적인 예로는 하기한 부분들 및 기타가 포함된다:



<158> 용어 헤테로알리사이클릭으로는 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드가 포함되나 이들에 한정되지 않는 모든 환 형태의 탄수화물이 포함된다.

<159> 용어 "원(membered) 환"은 임의의 사이클릭 구조를 포함할 수 있다. 용어 "원"은 환을 구성하는 골격 원자수를 나타내는 것이다. 즉, 예를 들어 사이클로헥실, 피리딘, 피란 및 티오피란은 6-원 환이고, 사이클로펜틸, 피롤,

푸란 및 티오펜은 5-원 환이다.

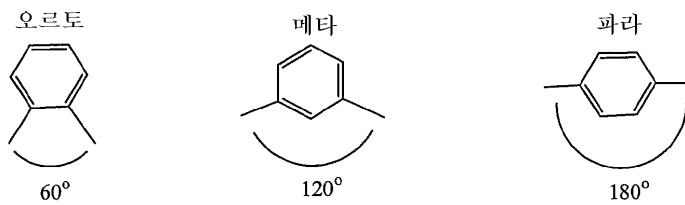
<160> "이소시아네이트" 기는 -NCO 기를 말한다.

<161> "이소티오시아네이트" 기는 -NCS 기를 말한다.

<162> "머캅틸" 기는 (알킬)S- 기를 말한다.

<163> 본원에 사용된 용어 "친핵체" 및 "친전자체"는 합성 및/또는 물리 유기화학 분야에 널리 알려진 일반적인 의미를 가진다. 탄소 친전자체는 전형적으로 탄소 자체의 것보다 큰 폴링(Pauling) 전기음성도를 가지는 임의의 원자 또는 기에 의해 치환된 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 방향족(sp³, sp² 또는 sp 혼성) 탄소 원자를 포함한다. 탄소 친전자체의 예로는 카르보닐(알데하이드, 케톤, 에스테르, 아마이드), 옥심, 히드라존, 에폭시드, 아지리딘, 알킬-, 알케닐- 및 아릴 할라이드, 아실, 셀포네이트(아릴, 알킬 등)가 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 탄소 친전자체의 다른 예로는 전자 흡인 기과 전기적으로 공역된 불포화 탄소 원자가 포함되며, 그의 예로는 알파-불포화 케톤내 6-탄소 또는 불소 치환된 아릴 기내 탄소 원자가 예시된다. 특히 생성물의 수율을 정확히 조절할 수 있는 방식으로 탄소 친전자체를 생성하는 방법이 유기 합성 분야의 당업자들에게 공지되어 있다.

<164> 방향족 치환체의 상대 위치(오르토, 메타 및 파라)는 이러한 입체이성질체에 독특한 화학적 성질을 부여하며, 방향족 화학 분야에 널리 알려졌다. 파라- 및 메타-치환 패턴은 두 치환체를 상이하게 배향시킨다. 오르토-배치된 치환체는 서로에 대해 60° 로 배향되며; 메타-배치된 치환체는 서로에 대해 120° 로 배향되며; 파라-배치된 치환체는 서로에 대해 180° 로 배향된다.



<165>

<166> 치환체의 상대 위치, 즉 오르토, 메타, 파라는 또한 치환체의 전자 특성에 영향을 미친다. 특정 이론 형태 또는 수준에 결부됨이 없이, 오르토- 및 파라-배치된 치환체는 상응하는 메타-배치된 치환체보다 더 큰 정도로 서로에게 전기적으로 영향을 준다. 메타-배치된 방향족은 종종 상응하는 오르토 및 파라-배치된 방향족과 상이한 경로로 합성된다.

<167> 용어 "부분(moiety)"은 분자의 특정 분절 또는 작용기를 말한다. 화학 부분은 분자에 부착되거나 그 분자내에 있는 알려진 화학적 실체인 경우가 빈번하다.

<168> 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하부구조의 부분인 것으로 간주되는 경우, 두 원자 또는 두 부분 사이에 화학적 결합을 말한다.

<169> "설피닐" 기는 -S(=O)-R을 의미하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)으로 구성된 군 중에서 선택된다.

<170> "설포닐" 기는 -S(=O)₂-R을 말하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)으로 구성된 군 중에서 선택된다.

<171> "티오시아네이트" 기는 -CNS 기를 말한다.

<172> 용어 "임의로 치환된"은 언급된 기가 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로, 카르보닐, 티오카르보닐, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 퍼할로알킬, 퍼플루오로알킬, 실릴 및 일- 및 이-치환된 아미노 기를 포함한 아미노 및 이들의 보호된 유도체중에서 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 기(들)에 의해 치환될 수 있음을 의미한다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호 기는 당업자들에 알려져 있으며, 상술된 문헌(Greene and Wuts)에 의해 확인할 수 있다.

<173> 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 각 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머(epimeric) 형태뿐만 아니라 이들의

적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체는 필요에 따라 당업계에 알려진 방법, 예를 들어 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리로 수득할 수 있다.

<174> 본원에 기술된 방법 및 제형은 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 N-산화물, 결정성 형태(또한 다형체로도 알려졌다) 또는 약제학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라 동일한 활성 형태를 가진 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다. 단지 예로서, 펜레티나이드의 공지 대사산물은 N-(4-메톡시페닐)레틴아미드이며, 이는 또한 4-MPR 또는 MPR로도 공지되었다. 펜레티나이드의 다른 공지 대사산물은 4-옥소 펜레티나이드이다. 일부 경우, 화합물은 호변이성질체로도 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체가 본원에 기술된 화합물에 포함된다. 또한, 본원에 기술된 화합물은 비용매화되거나 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매와 용매화된 형태로 존재할 수도 있다. 본원에 기술된 화합물의 용매화된 형태가 또한 본원에 제시될 것으로 여겨진다.

<175> **약학 조성물**

<176> 다른 일면은 일반식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

<177> 용어 "약학 조성물"은 일반식 (I)의 화합물과 다른 화학 성분, 이를테면 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제와의 혼합물을 말한다. 약학 조성물은 유기체에 화합물의 투여를 촉진한다. 정맥내, 경구, 에어졸, 비경구, 눈, 폐 및 국소 투여를 포함하나 이들에 한정되지 않는, 화합물을 투여하기 위한 다양한 기법이 당업계에 존재한다.

<178> 용어 "담체"란 세포 또는 조직으로의 화합물 도입을 촉진시키는 비교적 비독성인 화학적 화합물 또는 제제를 의미한다.

<179> 용어 "희석제"란 관심의 대상이 되는 화합물을 전달하기 전에 이를 희석시키기 위해 사용되는 화학적 화합물을 말한다. 희석제는 또한 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에, 화합물을 안정화시키기 위해서도 사용된다. 완충액에 용해된 염(이는 또한 pH를 조절하거나 유지하기 위해 제공될 수 있다)은 당업계에 희석제로서 사용되며, 인산염 완충 식염수가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<180> 용어 "생리학적으로 허용가능한"이란 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 붕괴시키지 않으면서 비독성인 물질, 이를 테면 담체 또는 희석제를 의미한다.

<181> 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"이란 투여받는 유기체에 유의적인 자극을 일으키지 않으면서 생물학적 활성 또는 특성을 붕괴시키지 않는 화합물 제형을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 일반식 (I)의 화합물을 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 산을 반응시켜 수득할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 일반식 (I)의 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄염, 알칼리 금속염, 이를 테면 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 이를 테면 칼슘염 또는 마그네슘염, 유기 염기의 염, 이를 테면 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 및 아미노산, 이를 테면 아르기닌, 리신 등과의 염을 형성하거나, 당업계에 알려진 다른 방법으로 수득할 수 있다.

<182> 본원에 기술된 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 말한다. 용어 "대사되는"이란 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 총 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응이 예시되나 이들에 한정되지 않는다)을 말한다. 따라서, 효소는 화합물에서 특정의 구조 변경을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매화시키는 반면, 유리된 디포스페이트 글루쿠로닐 트랜스페라제는 활성화된 글루쿠론산 분자가 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복시산, 아민 및 유리 설프하이드릴 기로 전이되는 것을 촉매한다. 대사에 대한 추가의 정보는 문헌[The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996)]으로부터 입수할 수 있다.

<183> 본원에 기술된 화합물의 대사산물은 숙주에 화합물을 투여하고 숙주로부터의 조직 시료를 분석하거나, 또는 화합물을 시험관내에서 간세포와 배양하고 생성된 화합물을 분석하여 확인할 수 있다. 두 방법 모두 당업계에 잘 알려져 있다.

<184> 단지 예로서, MPR은 공지된 HPR의 대사산물이며, 이 둘은 모두 일반식 (I)의 구조내에 포함된다. MPR은 HPR로 임상적으로 처리된 환자에서 전신적으로 축적된다. MPR이 전신적으로 축적되는 이유 중 하나는, HPR은 MPR로 대사되는 반면 MPR은 (대사되더라도) 겨우 서서히 대사되기 때문이다. 또한, MPR은 상대적으로 서서히 제거될 수

있다. 따라서, (a) HPR을 투여하고 그의 생체이용률을 결정하는 경우, MPR의 약동학 및 약력학이 고려되어야 하고, (b) MPR은 HPR 보다 대사에 보다 안정하며, (c) MPR은 흡수후 HPR 보다 더 신속히 생체이용가능할 수 있다. 퀴레티나이드의 다른 공지 대사산물은 4-옥소 퀴레티나이드이다.

<185> MPR이 또한 활성 대사산물인 것으로 간주될 수 있다. 도 9 및 10에 도시된 바와 같이, MPR(HPR과 마찬가지로)은 레티놀 결합 단백질(RBP)과 결합함으로써 RBP가 트랜스티레틴(TTR)에 결합하는 것을 방지할 수 있다. 그 결과, HPR 또는 MPR이 환자에 투여되는 경우, 예상되는 특징중의 하나는 MPR이 축적하여 RBP에 결합하고, 레티놀의 RBP 결합 뿐만 아니라 RBP의 TTR 결합도 억제할 것이라는 것이다. 따라서, MPR은 (a) RBP에 대한 레티놀 결합의 억제제로 제공될 수 있고, (b) TTR에 대한 RBP 결합의 억제제로 제공될 수 있으며, (c) 안 조직을 비롯한 특정 조직에의 레티놀 수송을 제한할 수 있고, (d) RBP에 의해 안 조직을 비롯한 특정 조직에 수송될 수 있다. MPR은 HPR 보다 약하게 RBP에 결합하는 것으로 나타났으며, 따라서 RBP 결합에 대한 레티놀의 보다 덜 강력한 억제제이다. 그럼에도, MPR 및 HPR은 둘 다 거의 동등하게 TTR에 대한 RBP 결합을 억제할 것으로 기대된다. MPR은 이들 일면으로 HPR과 동일한 작용 모드를 가지며, 본원에 기술된 방법 및 조성물에서 치료제로 제공될 수 있다.

<186> "프로드러그"는 생체내에서 모 약물로 전환되는 제제를 말한다. 프로드러그는 특정 상황에서 모 약물보다 투여가 용이할 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능하나, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 또한 모 약물보다 약학 조성물에서 향상된 용해성을 가질 수 있다. 프로드러그의 예로는, 수용해도가 이동성에 불리한 경우 세포막을 통한 투과를 촉진시키기 위해 에스테르("프로드러그")로 투여되고, 수용해도가 유리한 세포내로 도입되면 활성 실체인 카르복시산으로 대사적으로 가수분해되는 일반식 (I)의 화합물이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 프로드러그의 다른 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있으며, 이 경우 펩티드는 활성 부분을 드러내도록 대사된다.

<187> 본원에 기술된 화합물은 그 자체로, 또는 병용 요법으로 다른 활성 성분, 또는 적절한 담체(들) 또는 부형제(들)와 혼합되어 있는 약학 조성물로 인간 환자에 투여될 수 있다. 본 출원의 화합물의 제형화 및 투여 기술은 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th ed. (2000)]에서 찾아볼 수 있다.

<188> **투여 경로**

<189> 적절한 투여 경로는, 예를 들어 경구, 직장, 경점막, 경피, 폐내, 또는 장 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 및 경막내, 직접 뇌실내, 복강내, 비강내 또는 주사를 포함한 비경구적 전달을 포함할 수 있다.

<190> 또한, 화합물은, 예를 들어 화합물을 종종 데포제 또는 서방형 제형으로 기관에 직접 주입함으로써 전신적인 방식보다는 국소적으로 투여될 수도 있다. 또한, 리포솜은 기관에 의해 표적화되어 선택적으로 흡수될 것이다. 또한, 약물은 급속방출형 제형의 형태, 지속 방출형 제형의 형태 또는 중간방출형(intermediate release) 제형의 형태로 제공된다.

<191> **조성물/제형**

<192> 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 공지된 방법 자체로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 레비게이팅(levigating), 유화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

<193> 약학 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제형으로 가공하기에 용이한 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 적합한 것으로서 및 당업계에 이해된 것으로서, 널리 알려진 임의 기술, 담체 및 부형제가 사용될 수 있다; 예를 들어 상기한 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]을 참조할 수 있다.

<194> 일반식 (I)의 화합물은 전신적, 이를 테면 경구적 또는 정맥내를 비롯한 다양한 방식으로 투여될 수 있다.

<195> 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 예시적으로 제제가 용액, 현탁액 또는 이 둘다로 존재하는 액체의 형태를 취할 수 있다. 전형적으로, 조성물은 제제의 제 1 부분이 용액으로 존재하고 제제의 제 2 부분이 미립자 형태로 액체 매트릭스내 현탁액으로 존재하는 용액 또는 현탁액으로 투여된다. 일부 구체예에서, 액체 조성물은 겔 제형을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 액체 조성물은 수성이다. 또한, 조성물은 연고 형태를 취할 수도 있다.

<196> 유용한 수성 현탁액은 또한 현탁화제로서 하나 이상의 중합체를 함유할 수도 있다. 유용한 중합체로는 수-가용성 중합체, 이를 테면 셀룰로즈 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 수-불용성 중합체, 이를

테면 가교화된 카르복실-함유 중합체가 포함된다. 유용한 조성물은 또한 예를 들어 카르복시메틸셀룰로즈, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산 나트륨 및 텍스트란 중에서 선택된 허용가능한 점착점착성(mucoadhesive) 중합체도 포함할 수 있다.

- <197> 유용한 조성물은 또한 일반식 (I)의 화합물의 용해를 돕는 허용가능한 가용화제를 포함할 수도 있다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 제제의 교질 용액 또는 진(true) 용액이 형성되도록 하는 제제를 포함한다. 허용가능한 특성의 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80이 허용가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리 에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르와 같이 가용화제로 유용할 수 있다.
- <198> 유용한 조성물은 또한 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염화수소산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산 나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트르산염/텍스트로즈, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 비롯한 하나 이상의 허용가능한 pH 조절제 또는 완충제를 포함할 수 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.
- <199> 유용한 조성물은 또한 조성물의 삼투압을 허용가능한 범위로 제공하는데 필요한 양으로 하나 이상의 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 이러한 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 시트르산염, 아스코르브산 염, 붕산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 가지는 것이 포함되며; 적합한 염으로는 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄이 포함된다.
- <200> 다른 유용한 조성물은 또한 세균 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 허용가능한 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제로는 수은-함유 물질, 이를 테면 메르펜 및 티오메살; 안정화된 이산화염소; 및 사금 암모늄 화합물, 이를 테면 염화 벤잘코늄, 브롬화 세틸트리메틸암모늄 및 염화 세틸피리디늄이 포함된다.
- <201> 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위하여거나 다른 목적을 위해 하나 이상의 허용가능한 계면활성제를 포함할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40이 포함된다.
- <202> 또 다른 유용한 조성물은 필요에 따라 화학적 안정성을 향상시키기 위하여 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 적합한 항산화제로는 단지 예로서 아스코르브산 및 메타중아황산 나트륨이 포함된다.
- <203> 수성 현탁액 조성물은 일회량의 재밀봉가능 용기에 패키징될 수 있다. 또한, 다중 회량의 재밀봉가능 용기가 사용될 수도 있으며, 이 경우에는 조성물에 보존제를 포함하는 것이 일반적이다.
- <204> 정맥내 주사의 경우, 일반식 (I)의 화합물은 수용액, 바람직하게는 행크(Hank's) 용액, 링거(Ringer's) 용액 또는 생리식염수와 같은 생리학적으로 적합한 완충제로 제형화될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 침투될 장벽에 적합한 침투제가 또한 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다. 기타 비경구적 주사의 경우, 적절한 제형으로는 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충제 또는 부형제를 가지는 수용액 또는 비수용액이 포함될 수 있다. 이러한 부형제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다.
- <205> 고용량의 일반식 (I)의 화합물을 가용화시키기에 유용한 하나의 제형은 단지 예로서 문헌[Li, C.Y., et al., Pharm. Res. 13:907-913 (1996)]에 기술된 것들과 같은 양으로, 음으로 또는 중성으로 하전된 인지질 또는 담즙산염/포스파티딜콜린 혼합 지질 응집 시스템이다. 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물과 동일한 목적으로 사용될 수 있는 추가의 제형은 에탄올과 같은 알코올을 함유하는 용매를 알코실화 피마자유와 병용하여 사용하는 것을 포함한다. 예를 들어 미국 특허출원공개 제 2002/0183394호를 참조할 수 있다. 또한, 대안적으로, 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 제형은 수성상으로 분산된 지질, 안정화시키는 양의 비이온성 계면활성제, 임의로 용매 및 임의로 등장제로 구성된 유제이다. 예를 들어 상기한 문헌을 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제형은 옥수수유 및 비이온성 계면활성제를 포함한다. 미국 특허 제4,665,098호를 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제형은 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함한다. 미국 특허 제4,874,795호를 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제형은 소맥분, 감미료 및 습윤제를 포함한다. 국제특허출원 공개 제W02004/069203호를 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제형은 디미리스토일 포스파티딜콜린, 대두유, t-부틸 알콜 및 물을 포함한다. 미국 특허출원공개 제2002/0143062호를 참조할 수 있다.
- <206> 경구 투여의 경우, 일반식 (I)의 화합물은 활성 화합물을 당업계에 널리 알려진 약제학적으로 허용가능한 담체

또는 부형제와 배합하여 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본원에 기술된 화합물을 치료될 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 산제, 환제, 당의정, 캡셀제, 액제, 젤, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁제 등으로 제형화되도록 할 수 있다. 경구용 약제학적 제형은 하나 이상의 고체 부형제와 본원에 기술된 하나 이상의 화합물을 혼합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄한 후 과립 혼합물을 필요에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후 처리하여, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 제조할 수 있다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 이를 테면 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 솔비톨을 포함하는 당; 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로즈, 미결정성 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 제제; 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘과 같은 기타 제제이다. 필요에 따라, 가교화된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이들의 염, 이를 테면 알긴산나트륨 등의 붕해제가 첨가될 수도 있다.

<207> 당의정 코어에 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 임의로 아라비아검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 상이한 조합의 활성 화합물 용량을 구분하거나 특징화하기 위해 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

<208> 경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제제로는 젤라틴으로 만들어진 압입형(push-fit) 캡셀이 포함되며, 이들은 단지 예로서 글리세롤 또는 솔비톨과 같은 가소제 및 젤라틴으로 제조된 밀봉 연결 캡셀; 또는 경질-겔 캡셀 또는 정제가 포함된다. 압입형 캡셀은 활성 성분을 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연결 캡셀의 경우, 활성 화합물은 적합한 액체, 이를 테면 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수도 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량으로 존재하여야 한다.

<209> 구강 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지 또는 젤의 형태를 취할 수 있다.

<210> 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물을 투여하기 위한 다른 유용한 제형으로는 경피 전달 장치("패치제")가 채용된다. 이러한 경피용 패치제는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속 또는 비연속 주입하기 위해 사용될 수 있다. 약제학적 제제를 전달하기 위한 경피용 패치제의 구조 및 용도는 당업계에 널리 알려졌다. 예를 들어 미국 특허 제5,023,252호를 참조할 수 있다. 이러한 패치제는 연속적으로, 박동적으로, 또는 약제학적 제제의 전달 요구에 따라 제작될 수 있다. 또한, 일반식 (I)의 화합물의 경피 전달은 이온삼투성 패치제 등에 의해 달성될 수 있다. 경피용 패치제는 화합물의 전달을 조절할 수 있다. 속도-조절 막을 사용하거나, 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔내에 포획하여 흡수율을 느리게 조절할 수 있다. 반대로, 흡수 증강제를 사용하여 흡수율을 증가시킬 수 있다. 경피 투여에 적합한 제형은 분리된 패치제로 존재할 수 있으며, 중합체 또는 접착제에 용해 및/또는 분산된 친유성 유제 또는 수성 완충액일 수 있다.

<211> 흡입 투여의 경우, 일반식 (I)의 화합물은 편리하게는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 이용하여 가압 팩 또는 네블라이저(nebulizer)로부터 에어졸 스프레이 형태로 전달된다. 가압 에어졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 장착하여 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위해, 화합물의 분말 믹스 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체를 함유하는 예를 들어 젤라틴 캡셀 및 카트리지가 제형화될 수 있다.

<212> 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구적으로 투여되도록 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투여형으로, 예를 들어 앰플(ampoule) 또는 다중-회량 용기에 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클내 현탁액, 용액 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화용 제제를 함유할 수 있다.

<213> 비경구 투여용 약제학적 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 필요에 따라 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수도 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클로는 참깨유와 같은 지방유 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르 또는 리포솜이 포함된다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 이를 테면 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈, 솔비톨 또는 벡스트란을 포함할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 고농축 용액을 제조하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 제제를 함유할 수 있다.

- <214> 또한, 활성 성분은 사용전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열원 무함유 멸균수로 재구성되는 분말 형태일 수 있다.
- <215> 화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌제 기제를 함유하는 직장용 겔, 직장용 포말, 직장용 에어졸, 좌제 또는 정제 관장제와 같은 직장용 조성물로도 제형화될 수 있다.
- <216> 상술된 제형 외에, 화합물은 또한 데포제로 제형화될 수도 있다. 이러한 장기 작용성 제형은 이식(예를 들어 피하 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 즉, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어 허용가능한 오일내 유제로서) 또는 이온교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로 제형화될 수 있다.
- <217> 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체에 일반식 (I)의 화합물의 마이크로캡셀화 매트릭스(또한 마이크로캡셀 매트릭스로도 공지됨)를 형성하여 제조할 수 있다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 주사가능한 데포제 제형은 또한 약물을 리포솜 또는 마이크로에멀전내에 포획시킴으로써 제조될 수 있다. 단지 예로서, 후방 공막막(posterior juxtасcleral) 데포제가 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 투여 모드로서 사용될 수 있다. 공막은 대부분의 척추동물의 눈을 감싸고 있는 고도로 배향된 콜라겐 네트워크로 구성된 얇은 무혈관층이다. 공막은 무혈관이기 때문에, 주사된 물질이 눈으로부터 신속히 제거되거나 없어지지 않는 천연 저장 데포제로서 이용될 수 있다. 눈의 공막층에 투여하기 위해 사용되는 화합물의 제형은 공막층 주사에 적합한 직경이 작은 캐놀라를 통한 주사에 의해 공막에 적용하기에 적합한 임의 형태일 수 있다. 주사가능한 적용 형태의 예는 용액, 현탁액 또는 콜로이드성 현탁액이다.
- <218> 일반식 (I)의 소수성 화합물에 대한 약제학적 담체는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 수산화성 유기 중합체 및 수성상을 포함하는 공용매 시스템이다. 공용매 시스템은 10% 에탄올, 10% 폴리에틸렌 글리콜 300, 10% 폴리에틸렌 글리콜 40 피마자유(PEG-40 피마자유)와 70% 수용액일 수 있다. 이러한 공용매 시스템은 소수성 화합물을 잘 용해시키고, 자체는 전신 투여시에 저독성이다. 본래, 공용매 시스템의 비율은 그의 용해도 및 독성 특징을 파괴하지 않으면서 크게 달라질 수 있다. 또한, 공용매 성분의 본질이 달라질 수 있다: 예를 들어, 다른 저독성 비극성 계면활성제가 PEG-40 피마자유 대신 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜 300의 분획 크기는 달라질 수 있으며; 다른 생체적합성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고; 다른 당 또는 폴리사카라이드가 수용액에 포함될 수 있다.
- <219> 또한, 소수성 약제학적 화합물의 다른 전달 시스템이 이용될 수 있다. 리포솜 및 유제가 소수성 약물에 대한 전달 비히클 또는 담체의 예로 널리 알려졌다. 일반적으로 더 큰 독성을 가지나 N-메틸피롤리돈과 같은 특정 유기 용매가 또한 사용될 수 있다. 또한, 화합물은 서방형 방출 시스템, 이를 테면 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 이용하여 전달될 수도 있다. 다양한 서방형 방출 물질이 확립되어 있으며, 당업자들에게 널리 알려져 있다. 서방형 방출 캡셀은 그의 화학적 성질에 따라 화합물을 수주 내지 100 일동안 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 방법이 이용될 수 있다.
- <220> 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 투여를 위한 하나의 제형은 신경모세포종, 전립선암 및 난소암 치료에 펜테티나이드와 함께 이용되고 있으며, 아반티 폴라 리피즈 인코포레이션(Avanti Polar Lipids, Inc.)(알라바마주 알라바스터 소재)에 의해 Lym-X-Sorb™ 명으로 시판되고 있는 중이다. 이 제형은 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함하는 기질화된(organized) 지질 매트릭스를 가지고 있으며, 펜테티나이드의 경구적 이용성을 개선시키고자 설계되었다. 이 제형, 즉 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함하는 경구용 제형은 또한 항반 변성 및 이영양을 포함하나 이들에 한정되지 않는 안과적 및 안 질환과 병태를 치료하기 위해 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물의 생체이용률을 향상시킨다고 제시되어 있다. 이러한 제형은 경구 투여되는 조성물의 범위에서 사용될 수 있고, 단지 이들의 예로서 응용가능한 조성물을 형성하기 위해 물에 현탁시킬 수 있는 산제 및 캡셀제가 포함된다.
- <221> 본원에 기술된 모든 제형은 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정화제로부터 이익을 얻을 수 있다. 이와 같은 안정화제의 예로 다음의 것들이 포함되나 이들에 한정되지 않는다: (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아

연과 같은 이가 양이온; 또는 (n) 이들의 조합.

- <222> 다수의 일반식 (I)의 화합물은 약제학적으로 적합한 카운터이온과의 염으로도 제공될 수 있다. 약제학적으로 적합한 염은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는 다수의 산으로 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 산 또는 염기 형태보다 수성 또는 다른 양성자성 용매에 잘 용해되는 경향을 보인다.
- <223> **치료 방법, 용량 및 병용 요법**
- <224> 용어 "포유동물"은 인간을 비롯한 모든 포유동물을 의미한다. 포유동물에는 단지 예로서 인간, 인간을 제외한 영장류, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 돼지, 래트, 마우스 및 토끼가 포함된다.
- <225> 본원에 사용된 용어 "유효량"이란 치료되는 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키도록 투여되는 화합물의 양을 의미한다.
- <226> 본원에 기술된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여될 수 있다. 용어 "치료"는 예방적 및/또는 치료적 치료를 언급할 목적으로 사용된다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환, 병태 또는 장애를 이미 앓고 있는 환자에게 질환, 장애 또는 병태의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 유효한 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 이와 같은 치료적 유효량이 일상적인 실험(예: 용량의 단계적인 임상 실험)에 의해 결정된다는 것은 당업자들이 잘 알고 있는 것이다.
- <227> 예방적 적용에서, 본원에 개시된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 그러한 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 그의 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 이와 같은 예방적 유효량이 일상적인 실험(예: 용량의 단계적인 임상 실험)에 의해 결정된다는 것은 당업자들이 잘 알고 있는 것이다.
- <228> "증대" 또는 "증대시키는"이란 용어는 소정 효과의 효능 또는 기간을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 즉, 치료제의 효과에 대한 증대에 있어서, 용어 "증대시키는"이란 시스템에 대한 다른 치료제의 효과의 효능 또는 기간을 증가시키거나 연장시킬 수 있는 능력을 의미한다. 본원에 사용된 "증대시키는 유효량"이란 소정의 시스템에서 다른 치료제의 효과를 증대시키기에 충분한 양을 말한다. 환자에게 사용시, 이러한 사용에 유효한 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- <229> 환자의 병태가 호전되지 않으면, 의사의 재량으로 화합물은 환자의 질환 또는 병태의 증상을 경감시키거나, 다르게는 제어 또는 제한하기 위하여 장기간, 즉 환자의 생존 기간내내를 비롯한 연장된 기간동안 투여될 수 있다.
- <230> 환자의 병태가 호전되면, 의사의 재량으로 화합물의 투여는 연속적으로 제공될 수 있거나; 일정 기간 동안 일시적으로 중단될 수도 있다(즉, "휴약기").
- <231> 환자 상태가 호전되면, 필요에 따라 유지 용량(maintenance dose)이 투여된다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다 모두 호전된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준에 대한 증상의 함수로서 감소될 수 있다. 그러나, 환자들은 임의의 증상 재발에 기초하여 장기간 간헐적인 치료를 필요로 할 수 있다.
- <232> 이러한 양에 상응하게 되는 제시된 약제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료할 대상 또는 숙주의 독자성(예: 체중) 등의 인자에 따라 달라질 것이나, 예를 들어 특정 치료 약제, 투여 경로, 치료될 병태 및 치료될 대상 또는 숙주를 비롯하여 증례의 특정 상황에 따라 당업계에서 공지된 방법에 의해 관례적으로 결정될 수도 있다. 그러나, 일반적으로 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 1 일 0.02-5000 mg, 바람직하게는 1 일 1-1500 mg일 것이다. 소정 용량은 편의상 일회량으로 또는 동시(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격, 예를 들어 1 일 2 회, 3 회, 4 회 또는 그 이상 회수의 미달 용량(sub-dose)으로 투여되는 분할 용량으로 주어질 수도 있다.
- <233> 특정의 경우에, 본원에 개시된 화합물(또는 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그 또는 용매화물) 중 적어도 하나를 다른 치료제와 병용하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예로서, 본원에 개시된 화합물 중 하나를 투여받았을 때 환자가 경험하게 되는 부작용 중 하나가 염증이라면, 항염증제를 초기 치료제와 병용하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또한, 단지 예로서, 본원에 개시된 화합물 중 하나의 치료 효과는 보조제를 투여하여 증대시킬 수 있다(즉, 보조제 자체로는 최소의 치료 이익만을 얻게 되나 다른 치료제와

병용한 경우 환자에 대한 총 치료 이익이 향상된다). 또한, 단지 예로서, 본원에 개시된 화합물 중 하나를 역시 치료 효과를 가진 다른 치료제(또한 다른 치료 요법도 포함)와 함께 투여함으로써 환자가 경험하게 되는 이익을 증가시킬 수 있다. 단지 예로서, 본원에 개시된 화합물 중 하나를 투여하는 단계를 포함하는 황반 변성의 치료법에서, 환자에게 다른 황반 변성 치료제 또는 요법을 제공함으로써 치료 이익을 증가시킬 수 있다. 임의의 경우에, 치료할 질환, 장애 또는 병태와 상관없이, 환자가 경험하는 총 이익은 두 치료제의 단순 합일 수 있거나, 환자는 상승적인 이익을 경험할 수 있을 것이다.

- <234> 가능한 병용 요법의 비한정적인 특정 예로 적어도 하나의 일반식 (I)의 화합물을 산화질소(NO) 유도제, 스타틴, 음으로 하전된 인지질, 항산화제, 미네랄, 항염증제, 항혈관형성제, 매트릭스 금속단백질분해효소 억제제 및 카로티노이드와 함께 사용하는 것을 포함한다. 일부의 경우에, 적합한 병용 제제는 여러 범주내에 속할 수 있다 (단지 예로서, 루테인은 항산화제이면서 카로티노이드이다). 또한, 일반식 (I)의 화합물은 환자에 이익을 제공할 수 있는 첨가제와 함께 투여될 수 있으며, 단지 예로서 사이클로스포린 A가 예시될 수 있다.
- <235> 또한, 일반식 (I)의 화합물은 환자에 추가적인 또는 상승적인 이익을 제공할 수 있는 방법과 함께 병용될 수 있으며, 단지 예로서 체외 레오펜레시스(또한 막 분별 여과(membrane differential filtration)로도 공지되었음)의 사용, 이식용 소형 망원경(implantable miniature telescope)의 사용, 드루젠의 레이저 광응고술 및 미세자극(microstimulation) 요법이 포함된다.
- <236> 항산화제의 사용은 황반 변성 및 이영양에 걸린 환자에 유익한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌[Arch. Ophthalmol, 119: 1417-36(2001); Sparrow, et al., J. Biol. Chem., 278: 18207-13(2003)]을 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 적합한 항산화제의 예로는 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴 및 다른 카로티노이드, 코엔자임 Q, 4-하이드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥실(템폴(Tempol)로도 알려져 있다), 루테인, 부틸화 하이드록시톨루엔, 레스베라트롤, 트롤록스(troxol) 유사체(PNU-83836-E) 및 빌베리(bilberry) 추출물이 포함된다.
- <237> 특정 미네랄의 사용이 또한 황반 변성 및 이영양에 걸린 환자에 유익한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌 [Arch. Ophthalmol, 119: 1417-36(2001)]을 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 적합한 미네랄의 예로는 구리-함유 미네랄, 이를 테면 산화제2구리(단지 예로서); 아연-함유 미네랄, 이를 테면 산화아연(단지 예로서); 및 셀레늄-함유 화합물이 포함된다.
- <238> 특정 음으로 하전된 인지질의 사용이 또한 황반 변성 및 이영양에 걸린 환자에 유익한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌[Shaban & Richter, Biol. Chem., 383:537-45(2002); Shaban, et al., Exp. Eye Res., 75:99-108(2002)]을 참조할 수 있다. 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 적합한 음으로 하전된 인지질의 예로는 카디올리핀 및 포스파티딜글리세롤이 포함된다. 양으로 하전된 및/또는 중성 인지질이 또한 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물과 병용하여 사용하는 경우, 황반 변성 및 이영양에 걸린 환자에 유익할 수 있다.
- <239> 특정 카로티노이드의 사용이 광수용체 세포에 필요한 광보호 유지와 상호관련된다. 카로티노이드는 식물, 조류, 박테리아 및 특정 동물, 이를 테면 조류 및 조개에 존재하는 테르페노이드 기의 자연발생 황색-적색 안료이다. 카로티노이드는 거대 분류 분자로서 600 개 이상의 자연발생 카로티노이드가 알려져 있다. 카로티노이드는 탄화수소(카로틴) 및 그의 함산소물, 알콜 유도체(크산토피)를 포함한다. 이들은 악티니오에리스롤, 아스타크산틴, 칸타크산틴, 캡산틴, 캡소루빈, β-8'-아포-카로테날(아포-카로테날), β-12'-아포-카로테날, α-카로틴, β-카로틴, "카로틴"(α- 및 β-카로틴의 혼합물), γ-카로틴, β-크립토크산틴, 루테인, 리코펜, 비올에리스틴, 제아크산틴 및 이들의 하이드록실- 또는 카르복시-함유 구성원의 에스테르를 포함한다. 다수의 카로티노이드는 실제로 시스- 및 트랜스-이성질체 형태로 존재하는 반면, 합성 화합물은 라세미 혼합물인 경우가 빈번하다.
- <240> 인간에서, 망막은 주로 두 개의 카로티노이드, 즉 제아크산틴 및 루테인을 선택적으로 축적한다. 이 두 개의 카로티노이드는 강력한 항산화제이면서 청색광을 흡수하기 때문에 망막을 보호하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 메추라기를 대상으로 한 연구에서 카로티노이드가 결핍된 식이를 제공한 기는 제아크산틴의 농도가 낮은 망막을 가졌으며 매우 많은 수의 세포자멸 광수용체 세포에 의해 입증된 바와 같이 빛에 의해 상당한 손상을 입은 반면, 제아크산틴 농도가 높은 군은 최소의 손상을 나타낸 것으로 조사되었다. 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물과 병용하기에 적합한 카로티노이드의 예로는 상기 언급된 임의의 카로티노이드뿐만 아니라 루테인 및 제아크산틴이 포함된다.
- <241> 적합한 산화질소 유도제는 내부 NO를 자극하거나, 생체내에서 내인 내피세포-의존성 이완 인자(EDRF,

endothelium-derived relaxation factor)의 수준을 상승시키거나, 산화질소 합성효소에 대한 기질인 화합물을 포함한다. 이러한 화합물에는 예를 들어, L-아르기닌, L-호모아르기닌 및 N-하이드록시-L-아르기닌, 이들의 니트로소화 및 니트로실화 유사체(예: 니트로소화 L-아르기닌, 니트로실화 L-아르기닌, 니트로소화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로실화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로소화 L-호모아르기닌 및 니트로실화 L-호모아르기닌), L-아르기닌의 전구체 및/또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 시트룰린, 오르니틴, 글루타민, 리신, 적어도 하나의 이들 아미노산을 포함하는 폴리펩티드, 아르기나제 효소 억제제(예, N-하이드록시-L-아르기닌 및 2(S)-아미노-6-보로노핵산산) 및 산화질소 합성효소 기질, 시토킨, 아데노신, 브래디키닌, 칼레티쿨린, 비사코딜 및 페놀프탈레인을 포함한다. EDRF는 내피세포에 의해 분비되는 혈관이완 인자이며, 산화질소 또는 그와 밀접한 관련 유도체로서 확인되었다[Palmer et al., Nature, 327:524-526(1987); Ignarro et al., Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 84:9265-9269(1987)].

<242> 스타틴은 지질 저하제 및/또는 적합한 산화질소 유도제로 제공된다. 또한, 스타틴 사용과 황반 변성의 발병 또는 발생 지연의 관계가 입증되었다. 문헌[G. McGwin, et al., *British Journal of Ophthalmology*, 87:1121-25(2003)]을 참조할 수 있다. 따라서, 스타틴은 일반식 (I)의 화합물과 병용하여 투여되는 경우 안과적 병태(예컨대 황반 변성, 황반 이영양 및 망막 이영양)로 고통받는 환자에게 이익을 제공할 수 있다. 적합한 스타틴으로는 단지 예로서 로수바스타틴, 피티바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 콤팩틴, 로바스타틴, 달바스타틴, 플루인도스타틴, 아토르바스타틴, 아토르바스타틴 칼슘(아토르바스타틴의 반칼슘 염) 및 디하이드로콤팩틴이 포함된다.

<243> 일반식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항염증제로는 단지 예로서 아스피린 및 다른 살리실레이트, 크로몰린, 네도크로밀, 테오필린, 질레우톤, 자피르루카스트, 몬텔루카스트, 프라닐루카스트, 인도메타신 및 리폭시게나제 억제제; 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)(예컨대 이부프로펜 및 나프록신); 프레드니손, 텍사메타손, 사이클로옥시게나제 억제제(즉, COX-1 및/또는 COX-2 억제제, 예컨대 NaproxenTM 또는 CelebrexTM); 스타틴(단지 예로서, 로수바스타틴, 피티바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 콤팩틴, 로바스타틴, 달바스타틴, 플루인도스타틴, 아토르바스타틴, 아토르바스타틴 칼슘(아토르바스타틴의 반칼슘염) 및 디하이드로콤팩틴); 및 해리된 스테로이드가 포함된다.

<244> 적합한 매트릭스 금속단백질분해효소(MMP) 억제제가 또한 황반 또는 망막 변성과 관련한 안과적 병태 또는 증상을 치료하기 위해 일반식 (I)의 화합물과 병용하여 투여될 수 있다. MMP는 대부분의 세포의 매트릭스 성분을 가수분해하는 것으로 알려져 있다. 이들 단백질 분해효소는 정상 조직 재형성, 배아형성, 상처 치유 및 혈관형성과 같은 많은 생물학적 과정에 중요한 역할을 한다. 그러나, 황반 변성을 비롯한 많은 질환 상태에서 MMP의 과발현이 관찰되었다. MMP는 대부분 다중도메인 아연 엔도캡티다제로 확인되었다. 다수의 금속단백질분해효소 억제제가 공지되었다(예를 들어, MMP 억제제를 평가한 문헌[Whittaker M. et al., *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776(1999)]을 참조할 수 있다). MMP 억제제의 대표적인 예로 금속단백질분해효소의 조직 억제제(TIMP)(예: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 또는 TIMP-4), α_2 -마크로글로불린, 테트라사이클린류(예: 테트라사이클린, 미노사이클린 및 독시사이클린), 하이드록사메이트(예: BATIMASTAT, MARIMISTAT 및 TROCADE), 킬레이트제(예: EDTA, 시스테인, 아세틸시스테인, D-페니실아민 및 금 염), 합성 MMP 단편, 숙시닐 머캅토포린, 포스폰아미데이트 및 하이드록사민산이 포함된다. 일반식 (I)의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 MMP 억제제로는 단지 예로서 상기 언급된 임의의 억제제가 포함된다.

<245> 항혈관형성 또는 항-VEGF 약물의 사용이 또한 황반 변성 및 이영양으로 고통받는 환자에게 이익을 제공할 수 있다. 일반식 (I)의 구조를 가진 적어도 하나의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 적합한 항혈관형성 또는 항-VEGF 약물을 예로는 루파브(Rhufab) V2(LucentisTM), 트립토파닐-tRNA 합성효소(TrpRS), Eye001(항-VEGF 폐길화압타머), 스쿠알라민, RetaaneTM 15 mg(데포 현탁액 용 아네코타브 아세테이트; 알콘 인코포레이션(Alcon, Inc.)), 콤프레타스타틴 A4 프로드러그(CA4P), 마쿠젠(Macugen)TM, 미페프렉스(Mifeprex)TM(미페프렉스톤 - ru486), 서브테논 트리암시놀론 아세토나이드, 유리체내 결정성 트리암시놀론 아세토나이드, 프리노마스타트(AG3340 - 합성 매트릭스 금속단백질분해효소 억제제, Pfizer), 플루오시놀론 아세토나이드(플루오시놀론 안내이식 포함, Bausch & Lomb/Control Delivery System)), VEGFR 억제제(Sugen) 및 VEGF-Trap(Regeneron/Aventis)가 포함된다. 호두 또는 적포도 껍질에서 추출될 수 있는 레스베라트롤이 항혈관형성 활성을 가진 것으로 입증되어 본원에 개시된 병용 요법을 위한 제 2 또는 첨가제로서 사용될 수 있다. 또한, 다른 트랜스-스틸벤 화합물이 유사한 활성을 나타낼 것으로 기대된다.

<246> 시각 장애를 개선하기 위해 사용되고 있는 다른 약제학적 요법이 적어도 하나의 일반식 (I)의 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 이러한 치료에는 비열(non-thermal) 레이저의 사용과 함께 Visudyne™, PKC 412, 엔도비온(NeuroSearch A/S), 아교 유래 향신경 인자 및 섬모체 향신경 인자를 포함하나 이에 한정되지 않는 향신경 인자, 디아타젠, 도르졸라미드, 광영양제, 9-시스-레티날, 포스포린 요오다이드 또는 에코티오페이트 또는 탄산탈수효소 억제제를 비롯한 눈 약물치료(에코 요법 포함), AE-941(AEterna Laboratories, Inc.), Sirna-027(Sirna Therapeutics, Inc.), 페갑타니브(NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), 뉴트로핀(단지 예로서 NT-4/5 포함, Genentech), Cand5(Acuity Pharmaceuticals), 라니비주마브(Genentech), INS-37217(Inspire Pharmaceuticals), 인테그린 길항제(Jerini AG and Abbott Laboratories 제품 포함), EG-3306(Ark Therapeutics Ltd.), BDM-E(BioDiem Ltd.), 탈리도미드(예를 들어 Entremed, Inc.에 의한 기존 사용품), 카디오트로핀-1(Genentech), 2-메톡시에스트라디올(Allergan/Oculex), DL-8234(Toray Industries), NTC-200(Neurotech), 테트라티오몰리브데이트(University of Michigan), LYN-002(Lynkeus Biotech), 미세조류 화합물(Aquasearch/Albany, Mera Pharmaceuticals), D-9120(Celltech Group plc), ATX-S10(Hamamatsu Photonics), TGF-베타 2(Genzyme/Celtrix), 티로신 키나제 억제제(Allergan, SUGEN, Pfizer), NX-278-L(NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), Opt-24(OPTIS France SA), 망막 세포 신경절 신경보호제(Cogent Neurosciences), N-니트로피라졸 유도체(Texas A&M University System), KP-102(Krenitsky Pharmaceuticals) 및 사이클로스포린 A 등의 약제들이 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 미국 특허 출원공개 제 20040092435호를 참조할 수 있다.

<247> 임의의 경우, 다중 치료제(이중 하나는 본원에 개시된 화합물중 하나이다)가 임의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여되는 경우, 다중 치료제는 단일 형태 또는 다중 형태(단지 예로서 단일 환제 또는 두 개의 분리 환제로서)로 제공될 수 있다. 치료제 중 하나가 다중 용량으로 제공될 수 있거나, 둘 모두가 다중 용량으로 제공될 수 있다. 동시에 투여되는 경우가 아니라면, 다중 투여 간격은 0 주 이상 4 주 이하에서 변할 수 있다. 또한, 병용 방법, 조성물 및 제형은 두 약제를 사용하는 경우에만 제한되지 않으며; 다중 치료법을 병용하여 사용하는 경우에도 계획된다. 단지 예로서, 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물은 적어도 하나의 항산화제 및 적어도 하나의 음으로 하전된 인지질과 함께 제공될 수 있거나; 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물은 적어도 하나의 항산화제 및 적어도 하나의 산화질소 생성 유도제와 함께 제공될 수 있거나; 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물은 적어도 하나의 산화질소 생성 유도제 및 적어도 하나의 음으로 하전된 인지질과 함께 제공될 수 있거나, 그 밖의 경우도 가능하다.

<248> 또한, 일반식 (I)의 화합물은 환자에 추가적이거나 상승적인 이점을 제공할 수 있는 방법과 병용하여 사용될 수 있다. 시각 장애를 개선하는 것으로 공지되었거나 제안되었거나 그렇게 판단되는 방법으로는 '제한 망막 전좌법', 광역학 치료법(단지 예로서, 수용체-표적 PDT, Bristol-Myers Squibb, Co.; PDT와 함께 주사하기 위한 포르피머 나트륨; 버테포르핀, QLT Inc.; PDT와 함께 주사하기 위한 로스타포르핀, Miravent Medical Technologies; PDT와 함께 주사하기 위한 탈라포르핀 나트륨, Nippon Petroleum; 모텍사핀 루테튬, Pharmacyclics, Inc. 포함), 안티센스 올리고뉴클레오타이드(단지 예로서, Novagali Pharma SA에 의한 테스트 제품 및 Isis Pharmaceuticals의 ISIS-13650 포함), 레이저 광응고술, 드루젠 레이저법, 황반 원공 수술법, 황반 전좌 수술법, 이식용 소형 망원경, 파이-운동 혈관조영상(또한 마이크로레이저 요법 및 공급자 혈관 치료로도 공지됨), 양성자 빔 치료법, 미세자극 요법, 망막 박리술 및 유리체 수술법, 공막 압편법, 황반하 수술법, 경동공 온열치료법, 광시스템 I 요법, RNA 간섭법(RNAi) 이용, 체외 레오페레시스(또한 막 분별 여과 및 레오요법(Rheotherapy)로도 공지되었음), 마이크로칩 이식법, 줄기 세포 요법, 유전자 대체 요법, 리보자임 유전자 요법(저산소증 반응 요소 유전자 요법, Oxford Biomedica; Lentipak, Genetix; PDEF 유전자 요법 포함, GenVec), 광수용체/망막 세포 이식법(이식용 망막 상피 세포, Diacrin, Inc.; 망막 세포 이식 포함, Cell Genesys, Inc.) 및 침술이 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다.

<249> 개체에 이익을 주기 위해 사용될 수 있는 추가의 병용법으로는 개체가 특정의 안과적 병태와 관련이 있는 것으로 알려진 돌연변이 유전자의 보균자인지를 결정하는 유전자 테스트를 이용하는 것을 포함한다. 단지 예로서, 인간 ABCA4 유전자 결함은 스타르가르트 질환, 추상체-간상체 이영양, 연령 관련 황반 변성 및 색소성 망막염을 비롯한 다섯 개의 상이한 망막 표현형과 관련이 있는 것으로 판단된다. 예를 들면, 문헌[Allikmets et al., Science, 277:1805-07(1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34(1999); Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29(1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799 (2000); Klevering, et al., Ophthalmology, 111:546-553(2004)]을 참조할 수 있다. 또한, 스타르가르트 질환의 상염색체 우성 형태는 ELOV4 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. 예를 들면, 문헌[Karan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci.(2005)]을

참조할 수 있다. 이들 돌연변이중 임의의 것을 지니는 환자는 본원에 개시된 방법으로 치료적 및/또는 예방적 이익을 얻을 것으로 예상된다.

<250> 또한, 혈청 레티놀 수준을 감소시키는 일반식 (I)의 화합물 또는 다른 제제가 혈성 레티놀 감소로 인해 생기는 부작용을 치료하거나 완화하는 제제와 함께(투여전, 투여중 또는 투여후를 의미함) 투여될 수 있다. 이러한 부작용으로는 피부 건조 및 눈 건조가 포함된다. 따라서, 피부 건조 또는 눈 건조를 완화하거나 치료하는 제제가 혈청 레티놀 수준을 감소시키는 일반식 (I)의 화합물 또는 다른 제제와 함께 투여될 수 있다.

<251> **비타민 A 수준의 조절**

<252> 비타민 A(올-트랜스 레티놀)는 새로 합성될 수 없는 중요한 세포 영양분이므로, 음식을 통하여 공급받아야 한다. 비타민 A는 레티놀의 생물학적 활성(결합 활성을 포함)을 가지는 임의의 화합물에 붙여질 수 있는 일반적인 용어이다. 레티놀 1 당량(RE)은 1 μ g의 올-트랜스 레티놀(3.33 IU) 또는 6 μ g의 베타-카로틴(10 IU)의 특이적인 생물학적 활성(specific biological activity)을 의미한다. 베타-카로틴, 레티놀 및 레티날(비타민 A 알데하이드)은 모두 효과적이고 확실한 비타민 A 활성을 갖는다. 이 화합물들은 각각 식물성 전구체 분자인 카로틴(카로티노이드라고 알려진 분자 기의 일원)으로부터 유래한다. 이들 알데하이드 말단부에서 연결되어 있는 레티놀 분자 2 개로 이루어진 베타-카로틴이 또한 비타민 A의 프로비타민 형태라고 언급된다.

<253> 섭취된 β -카로틴은 장내 내강(lumen)에서 β -카로틴 다이옥시게나제(β -carotene dioxygenase)에 의해 절단되어 레티날로 된다. 레티날은 NADPH 요구 효소인 레티알데하이드 환원 효소에 의해 장내에서 레티놀로 환원된 후, 팔미트산으로 에스테르화된다.

<254> 소화된 이후에, 식물체에 있던 레티놀은 지질 응집체가 결합되어 있는 간으로 운반된다. 문헌[Bellovino et al., Mol. Aspects Med., 24:411-20 (2003)]을 참조할 수 있다. 일단 간으로 운반되면, 레티놀은 레티놀 결합 단백질(RBP)과 복합체를 형성하고, 그 다음에는 혈행(blood circulation)으로 분비된다. 레티놀-RBP 완전단백질(holoprotein)은 간 외부의 표적 조직(단지 예로서 눈)으로 운반되기 이전에, 트랜스티레틴(TTR)과 결합하여야 한다[Zanotti and Berni, Vitam. Horm., 69:271-95 (2004)]. 이것이 바로 오랜 기간 동안 순환혈액에 레티놀이 잔류할 수 있도록 만들어 주는 2차 복합체이다. TTR과 결합하면, 간세포로부터 RBP가 방출되는 것을 촉진하게 되어, 그 결과 RBP-레티놀 복합체가 신장에 의해 여과되는 것을 막을 수 있다. 레티놀-RBP-TTR 복합체는, 레티놀을 섭취하여 이를 다양한 세포내 과정에 이용하는 표적 조직으로 운반된다. RBP-TTR 복합체가 순환혈액을 통해 세포에 레티놀을 전달하는 과정은 세포 및 조직이 레티놀을 습득하는 주요 경로이다.

<255> 세포에서 일어나는 복합체화 레티놀-RBP-TTR 형태로부터 레티놀의 섭취 과정은 표적 세포상에 존재하는 세포 수용체에 RBP가 결합함으로써 발생한다. 이러한 상호 작용으로 인하여 RBP-수용체 복합체의 세포내입이 유발되며, 그 결과 이 복합체로부터 레티놀이 방출되거나 레티놀이 세포내 레티놀 결합 단백질(CRBP)과 결합하게 되며, 그 결과 세포에 의해 apoRBP가 혈장으로 방출된다. 기타 경로로는 레티놀을 세포에 도입하는 대안적 기작(예를 들어, 레티놀만이 세포에 흡수)이 예측된다. 검토를 위해 문헌[Blomhoff (1994)]을 참조할 수 있다.

<256> 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물 대상에서 비타민 A 수준을 조절하는데에 유용하다. 특히, 비타민 A 수준은 포유동물에서 레티놀 결합 단백질(RBP) 및 트랜스티레틴(TTR)의 이용가능성을 조절함으로써 조절될 수 있다. 본원에 기술된 방법 및 조성물은 포유동물 대상에서 RBP 및 TTR 수준을 조절하고 후속적으로 비타민 A 수준을 조절하기 위해 제공된다. 대상에서 비타민 A 수준의 증가 또는 감소는 표적 기관 및 조직에서의 레티놀 이용가능성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 레티놀 및 레티놀 유도체의 이용가능성을 조절하는 수단을 제공하면 그에 상응하여 표적 기관 및 조직에서 레티놀 또는 레티놀 유도체 국소 농도의 부족 또는 과다에 의해 유발되는 질환 상태를 조절할 수 있다.

<257> 예를 들어, 리포푸신의 주요 형광 단인 A2E는 시각 사이클 레티노이드, 올-트랜스-레티알데하이드, A2E 전구체의 과다 생성에 의해 유발되는 연령 관련 황반 변성 및 스타르가르트 질환을 비롯한 황반 또는 망막 변성 또는 이영양에서 형성된다. 따라서, 망막에서 비타민 A 및 올-트랜스 레티알데하이드의 감소는 A2E 및 리포푸신 축적의 감소 및 연령 관련 황반 변성의 치료에 유리할 것이다. 연구 결과 혈청 레티놀을 감소시키면 RPE내 A2E 및 리포푸신을 감소시키는 유리한 효과를 가질 수 있음을 알 수 있었다. 예를 들어, 비타민 A 결핍 먹이가 제공된 동물에서 리포푸신 축적이 상당히 감소하는 것으로 입증되었다[Katz et al., Mech. Ageing Dev., 35:291-305 (1986); Katz et al., Mech. Ageing Dev., 39:81-90 (1987); Katz et al., Biochim. Biophys. Acta, 924:432-41 (1987)]. 비타민 A 수준을 감소시키면 황반 변성 및 이영양의 진행에 유리할 수 있다는 것에 관한 또 다른 증거는, 안내 비타민 A 수준의 감소가 리포푸신 및 A2E 모두를 감소시켰다고 라두(Radu) 및 그의 동료들에 의해

밝혀졌다[Radu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:4742-7 (2003); Radu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101:5928-33 (2004)].

<258> 레티노산 유사체인 N-4-(하이드록시페닐)레티아미드(HPR 또는 펜레티나이드)를 투여에 의해 혈청 레티놀 및 RBP가 감소됨을 알 수 있었다[Formelli et al., Cancer Res. 49:6149-52 (1989); Formelli et al., J. Clin. Oncol., 11:2036-42 (1993); Torrissi et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 3:507-10 (1994)]. 시험관내 연구 결과, HPR은 TTR과 RBP의 정상적인 상호 작용을 방해하는 것으로 입증되었다[Malpeli et al., Biochim. Biophys. Acta 1294: 48-54 (1996); Holven et al., Int. J. Cancer 71:654-9 (1997)].

<259> 그러므로, 아포 RBP과 레티놀의 결합 또는 완전-RBP(RBP + 레티놀)와 그의 수송 단백질 TTR의 결합을 방해하거나 신장을 통한 RBP 및 TTR 배출량을 증가시킴으로써 세포로의 레티놀 전달을 억제하는 조절자(예를 들어, HPR)는 또한, 혈청 비타민 A 수준 및 눈과 같은 표적 조직내 레티놀 및 그의 유도체의 축적을 감소시키는데 유용할 것이다.

<260> 이와 유사하게, 레티놀 수송 단백질, 레티놀 결합 단백질(RBP) 및 트랜스티레틴(TTR)의 이용가능성을 감소시키는 조절자는 또한 혈청 비타민 A 수준, 및 눈과 같은 표적 조직내 레티놀과 그의 유도체의 축적 및 신체적 징후(physical manifestation)를 감소시키는데 유용할 것이다. 예를 들어, TTR은 드루젠 구성물의 성분으로서, 이는 곧 TTR이 연령 관련 황반 변성에 직접 관여함을 시사하는 것이다[Mullins, RF, FASEB J. 14:835-846 (2000); Pfeffer BA, et al., Molecular Vision 10:23-30 (2004)].

<261> 따라서, 본원에 기술된 방법 및 조성물의 한 구체예는 포유동물에게 RBP 제거제, TTR 제거제, RBP 길항제, RBP 작용제, TTR 길항제, TTR 작용제 및 레티놀 결합 단백질 수송체 길항제로 구성된 군 중에서 선택된 화합물 중 적어도 하나의 유효량을 투여함으로써 포유동물에서 RBP 또는 TTR 수준을 조절하기 위해 제공된다.

<262> 제제에 의한 환자의 혈청 레티놀 수준의 감소 기전과는 상관없이, 이러한 감소는 또한 포유동물의 눈에서 A2E 수준 및 레티노이드 수준을 감소시키기 위한 새로운 접근법을 제공한다(예를 들어 실시예 22 및 도 12를 참조할 수 있다). 본질적으로, 포유동물의 눈에서 A2E 수준 및 레티노이드 수준의 감소와 혈청 레티놀의 감소 사이에는 명백하고 직접적인 관계가 있다(도 12). 혈청 레티놀 감소는 하기한 질환 중 어느 것 또는 모두를 치료하는데 사용될 수 있다: (a) 안내 A2E, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민 또는 레티노이드의 축적에서 기인한 안과적 질환 또는 병태; (b) 스타르가르트 질환을 비롯한 유년성 황반 변성; (c) 리포푸신에 기초한 망막 질환; (d) 건성 형태의 연령 관련 황반 변성; (e) 추상체-간상체 이영양; (f) 색소성 망막염; (g) 습성 형태의 연령 관련 황반 변성; (h) 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성이 나타나는 안과적 질환 또는 병태; (i) 트랜스-레티날 축적이 나타나는 안과적 질환 또는 병태; (j) 광 감수성이 나타나는 안과적 질환 또는 병태; (k) 드루젠 형성이 나타나는 안과적 질환 또는 병태; (l) 시각 사이클 단백질(수송/샤프론(chaperon) 단백질 포함)의 과도활성으로 인해 발생하는 안과적 질환 또는 병태; (m) 리포푸신 축적이 나타나는 안과적 질환 또는 병태; 또는 (n) 리포푸신에 기초한 망막 변성. 또한, 안과적 질환 또는 병태에 대한 이러한 치료는 시각 사이클 단백질, 시각 사이클 리간드, 또는 시각 사이클의 다른 성분을 직접 억제(즉, 이들에 결합)하지 않으면서 수행될 수 있다. 그러나, 필요에 따라, 시각 사이클 단백질 중 하나를 억제하는 제 2 제제의 사용이 안과적 질환 또는 병태의 치료에 추가적 및/또는 상승적 효과를 위해 유용할 수 있다. 혈청 레티놀 수준을 저하 및/또는 조절하는 제제의 사용이 추가적인 이점, 이를테면 특히 단백질 또는 수송 단백질에 대한 억제제의 안내 농도를 필요로 하지 않으면서 총 안내 레티노이드 농도를 크게 감소시키는 점을 가질 수 있다.

<263> **레티놀 결합 단백질(RBP) 및 트랜스티레틴(TTR)**

<264> 레티놀 결합 단백질 즉, RBP는 단일의 폴리펩티드 사슬로 이루어진 것으로서, 분자량은 약 21 kD이다. RBP는 클로닝 및 서열 결정되었으며, 그 결과 그의 아미노산 서열은 결정되어 있다[Colantuni et al., Nuc. Acids Res., 11:7769-7776 (1983)]. RBP의 3차원 구조를 통하여, 지용성 비타민인 레티놀에 결합하여 이를 보호하도록 디자인된 특수한 소수성 포켓(hydrophobic pocket)을 밝혀내었다[Newcomer et al., EMBO J., 3:1451-1454 (1984)]. 시험관내 실험을 통해, 배양된 간세포가 RBP를 합성 및 분비한다는 사실을 알 수 있었다[Blaner, W.S., Endocrine Rev., 10:308-316 (1989)]. 이후의 실험에서는, 다수의 세포가 RBP의 mRNA를 함유한다는 사실이 입증되었는데, 이는 신체 전체에 걸친 광범위한 분포로 RBP가 합성된다는 것을 시사하는 것이다. 문헌[Blaner (1989)]을 참조할 수 있다. 간에 의해 분비되는 대부분의 RBP는 레티놀을 1:1의 몰비로 함유하며, 정상적으로 RBP가 분비되기 위해서는 레티놀과 RBP가 결합해야 한다.

- <265> 세포에서, RBP는 소포체(RBP가 고농도로 발견되는 곳)에 존재하는 레티놀과 단단히 결합한다. 레티놀이 RBP에 결합하면, 소포체로부터 골지 복합체로 레티놀-RBP가 전좌되기 시작하며, 이에 따라서 세포로부터 레티놀-RBP가 분비된다. 간세포로부터 분비되는 RBP는 또한 간세포에서 별세포(stellate cell)(레티놀-RBP가 혈장 내에 직접 분비되는 곳)로 레티놀이 운반되는 것을 돕는다.
- <266> 혈장에서, 혈장 RBP의 약 95%는 트랜스티레틴(TTR)과 1:1의 몰/몰 비로 결합하는데, 여기서 혈장 비타민 A의 거의 대부분은 RBP에 결합되어 있다. TTR은 분자량 54,980의 4 개의 동일한 서브 유닛으로 이루어진 우수하게-특성화된 혈장 단백질이다. X-선 회절법에 의해 밝혀진 완전 3차원 구조는 사면체 형태로 배열된 넓은 β -시트를 보였다[Blake et al., J. Mol. Biol., 121:339-356 (1978)]. 채널(channel)은 4 량체 중심부를 관통하는데, 이곳에는 2 개의 티록신 결합 부위가 위치하게 된다. 그러나, 부정적인 협동작용(negative cooperativity)으로 인하여, 하나의 티록신 분자만이 TTR에 정상적으로 결합하고 있는 것으로 파악된다. TTR과 RBP-레티놀의 복합체 형성 과정은 레티놀이 사구체를 통해 여과되는 것을 감소시켜, 혈장내 레티놀 및 RBP의 반감기를 약 3 배 정도 증가시키는 것으로 파악된다.
- <267> **대상에서 RBP 또는 TTR 결합 또는 제거율의 조절**
- <268> RBP와 결합한 레티놀은 눈으로 전달을 위해 혈류내로 수송되기 전에 TTR과 복합체를 형성해야 한다. 이것은 레티놀이 오랜 기간동안 순환혈액에 유지되도록 하는 제 2 복합체이다. TTR의 부재시 레티놀-RBP 복합체는 소변으로 빠르게 배출되었을 것이다. 마찬가지로, RBP의 부재시 세포에 의한 혈류내 레티놀 수송 및 흡수는 감소되었을 것이다.
- <269> 따라서, 본 발명의 또 다른 구체예는 RBP 또는 TTR의 결합 특징 또는 제거율을 조절함으로써 혈류내에서 레티놀 또는 레티놀-RBP로 복합체화하기 위한 RBP 또는 TTR의 이용가능성을 조절하는 것이다. 따라서, RBP 또는 TTR 이용가능성을 조절함으로써, 레티놀 수준은 마찬가지로 이를 필요로 하는 대상에서 조절될 수 있다.
- <270> 예를 들어, RBP에 대한 레티놀 결합의 길항제가 본원에 기술된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. RBP에 대한 레티놀 결합의 길항제는 RBP에 대한 레티놀의 결합과 경쟁하는 레티놀 유도체 또는 유사체를 포함할 수 있다. 또한, 길항제는 레티놀 결합을 위해 고유의 RBP와 경쟁하나 세포로 레티놀을 전달하지 않는 RBP의 단편을 포함할 수 있다. 이것은 세포상의 레티놀 결합 단백질 수용체와 RBP 결합에 있어서 중요한 영역을 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, RBP의 레티놀과의 결합능 및/또는 레티놀 결합 단백질 수용체와 RBP의 결합에 의한 레티놀의 섭취를 방해하지 않는 한, 예를 들어 세포 표면에 있어서 RBP 또는 다른 단백질과 결합할 수 있는 면역글로불린이 사용될 수 있다. 상기한 면역글로불린은 모노클로날 또는 폴리클로날 항체일 수 있다.
- <271> 상기 언급된 바와 같이, 레티놀에 대한 RBP 결합이 조절될 수 있는 하나의 방법은 RBP 작용제 또는 길항제, 이를 테면 레티놀 유사체와 경쟁적으로 결합하는 것이다. 따라서, 본원에 기술된 방법 및 조성물의 하나의 구체예는 RBP 수준을 조절하는데 RBP 작용제 또는 RBP 길항제를 제공한다. 예를 들어, 레티노산 유사체인 N-4-(하이드록시페닐)레티나미드(HPR 또는 펜레티나이드)의 투여가 혈청 레티놀 및 RBP를 크게 감소시킨다는 것을 알 수 있었다[Formelli et al., Cancer Res. 49:6149-52 (1989); Formelli et al., J. Clin Oncol., 11:2036-42 (1993); Torrisi et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 3:507-10 (1994)]. 시험관내 연구에 의해, HPR이 TTR과 RBP의 정상적인 상호 작용을 방해하는 것으로 입증되었다. 문헌[Malpeli et al., Biochim. Biophys. Acta 1294: 48-54 (1996); Holven et al., Int. J. Cancer 71:654-9 (1997)]을 참조할 수 있다.
- <272> RBP 수준의 또 다른 잠재 조절자로는 예로서 (추가적인 구체예가 본원에 언급되어 있으며, 새로운 구체예는 본원에 기술된 스크리닝 방법 및 분석법을 사용하여 선택될 수 있다) 상기 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물이 포함된다. 펜레티나이드(이하, 하이드록시페닐 레티나미드라 한다)는 상기 일반식 (I)의 구조를 갖는 화합물의 일례로서, 본원에 기술된 조성물 및 방법에 특히 유용하다. 아래 설명되는 바와 같이, 펜레티나이드는 레티놀-RBP 결합의 조절자로서 사용될 수 있다. 본원에 기술된 방법 및 조성물의 일부 일면에서, 펜레티나이드의 유도체가 펜레티나이드 대신에 또는 펜레티나이드와 병용하여 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "펜레티나이드 유도체"는 4-하이드록시 부분과 레티나미드를 포함하는 화학구조를 가진 화합물을 말한다.
- <273> 일부 구체예에서, 사용될 수 있는 펜레티나이드의 유도체로는 N-(4-하이드록시페닐)레티나미드-O-글루쿠로니드의 아릴아미드 유사체 및 C-글리코시드가 포함되나 이들에 한정되지 않으며, 이들의 예로는 4-(레티나미도)페닐-C-글루쿠로니드, 4-(레티나미도)페닐-C-글루코시드, 4-(레티나미도)페닐-C-자일로시드, 4-(레티나미도)벤질-C-글루쿠로니드, 4-(레티나미도)벤질-C-글루코시드, 4-(레티나미도)벤질-C-자일로시드; 및 레티노일 β -글루쿠로니드 유사체, 예를 들어, 1-(β -D-글루코피라노실)레티나미드 및 1-(D-글루코피라노실우로노실)레티나미드가

포함되나 이들에 한정되는 것은 아니며, 이들은 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,516,792호, 제5,663,377호, 제5,599,953호, 제5,574,177호, 및 문헌[Bhatnagar et al., Biochem. Pharmacol., 41:1471-7 (1991)]에 각각 개시되어 있다.

- <274> 유사하게, TTR 결합의 조절은 TTR 리간드 결합에 대한 경쟁 결합제, 이를테면 티록신 또는 트리-요오도티로닌 또는 이들 각각의 유사체, 또는 TTR상의 RBP 결합에 대한 경쟁 결합제에 의해 일어날 수 있다. TTR은 동일한 127 개의 아미노산 β-시트 샌드위치 서브유닛으로 이루어진 4량체 단백질이며, 3차원 배치를 가지는 것으로 알려져 있다[Blake et al., J. Mol. Biol., 61:217-224(1971); Blake et al., J. Mol. Biol., 121:339-356 (1978)]. TTR은 완전-RBP와 복합체를 형성하여, 레티놀과 RBP가 사구체를 통해 여과되는 것을 방해함으로써 레티놀 및 RBP 반감기를 증가시킨다. 따라서, 완전 RBP에 대한 TTR 결합의 조절을 통해 이들 조성물의 반감기를 감소시킴으로써 RBP 및 레티놀 수준을 조절할 수 있다.
- <275> 완전-RBP와 복합체화된 TTR의 3차원 구조를 통해, TTR의 천연 리간드인 티록신이 RBP 완전단백질에 대한 결합을 방해하지 않음을 알 수 있다[Monaco, H.L., et al. Science, 268:1039-1041 (1995)]. 그러나, 티록신 결합에 대한 경쟁 억제제와 관련된 연구에 따르면, TTR-RBP 완전단백질 복합체의 붕괴가 대상에서 혈장 레티놀 수준을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, 3,4,3',4'-테트라클로로비페닐에 대한 대사산물은 TTR상의 RBP 결합 부위를 감소시켜 TTR-RBP 완전단백질의 형성을 억제한다. 문헌[Brouwer, A., et al. Chem. Biol. Interact., 68:203-17 (1988); Brouwer, A., et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 85:310-312 (1986)]을 참조할 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 방법 및 조성물의 하나의 구체예는 TTR 또는 RBP 이용가능성을 조절하기 위해 하이드록실화된 폴리할로겐화 방향족 탄화수소 대사산물의 사용을 포함한다.
- <276> 단지 예로서, 다른 TTR 조절자로는 디클로페낙, 디클로페낙 유사체, 소분자 화합물, 내분비 호르몬 유사체, 플라보노이드, 비스테로이드계 항염증 약물, 이가 억제제, 강심제, 펩티드 유사체(peptidomimetic), 압타머 및 항체가 포함된다.
- <277> 하나의 구체예에서, 플루페남산, 메페남산, 메클로페남산, 디플루니살, 디클로페낙, 디클로페남산, 설린달 및 인도메타신을 포함하나 이들에 한정되지 않는 비스테로이드계 항염증제가 TTR 조절자로서 사용될 수 있다. 문헌 [Peterson, S.A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 95:12956-12960 (1998); Purkey, H.E., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 98:5566-5571 (2001)]을 참조할 수 있으며, 상기 문헌은 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- <278> 디클로페낙 유사체는 또한 본원에 기술된 방법 및 조성물에 사용될 수도 있다. 일부 예로는 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤조산; 2-[(3,5-디클로로페닐)아미노]벤조산; 3,5-디클로로-4-[(4-니트로페닐)아미노]벤조산; 2-[(3,5-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세트산 및 2-[(2,6-디클로로-4-카르복시산-페닐)아미노]벤젠 아세트산이 포함된다. 문헌[Oza, V.B. et al., J. Med. Chem. 45:321-332 (2002)]을 참조할 수 있으며, 이 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 이와 유사하게, 디플루니살 유사체가 또한 본원에 기술된 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 일부 예로는 3',5'-디플루오로비페닐-3-올; 2',4'-디플루오로비페닐-3-카르복시산; 2',4'-디플루오로비페닐-4-카르복시산; 2'-플루오로비페닐-3-카르복시산; 2'-플루오로비페닐-4-카르복시산; 3',5'-디플루오로비페닐-3-카르복시산; 3',5'-디플루오로비페닐-4-카르복시산; 2',6'-디플루오로비페닐-3-카르복시산; 2'6'-디플루오로비페닐-4-카르복시산; 비페닐-4-카르복시산; 4'-플루오로-4-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 2'-플루오로-4-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 3',5'-디플루오로-4-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 2',4'-디클로로-4-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 4-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 3'5'-디플루오로-4-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 3',5'-디플루오로-4'-하이드록시비페닐-4-카르복시산; 3',5'-디클로로-4'-하이드록시비페닐-3-카르복시산; 3',5'-디클로로-4'-하이드록시비페닐-4-카르복시산; 3',5'-디클로로-3-포르밀비페닐; 3',5'-디클로로-2-포르밀비페닐; 2',4'-디클로로비페닐-3-카르복시산; 2',4'-디클로로비페닐-4-카르복시산; 3',5'-디클로로비페닐-3-일-메탄올; 3',5'-디클로로비페닐-4-일-메탄올; 또는 3',5'-디클로로비페닐-2-일-메탄올이 포함된다. 문헌[Adamski-Werner, S.L., et al., J. Med. Chem. 47:355-374 (2004)]을 참조할 수 있으며, 이들 문헌에 교시된 것은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 소분자 유사체를 하나의 화합물에 연결시키는 2가 억제제가 또한 본원에 기술된 방법과 조성물에 사용될 수 있다[Green, N.S., et al., J. Am. Chem. Soc. 125:13404-13414 (2003)].
- <279> 플라보노이드 및 관련 화합물은 또한 TTR과의 결합에 대해 티록신과 경쟁하는 것으로 알려져 있다. 단지 예로서, 본원에 기술된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 일부 플라보노이드로는 3-메틸-4',6'-디하이드록시-3',5'-디브로모플라본 또는 3',5'-디브로모-2',4,4',6'-테트라하이드록시우론이 포함된다. 플라보노이드와 관련

된 플라베노이드 및 플라바노이드도 TTR 결합의 조절자로서 사용될 수 있다. 또한, 강심제가 TTR과의 결합에 대해 티록신과 경쟁하는 것으로 알려져 있다. 문헌[Pedraza, P., et al., Endocrinology 137:4902-4914 (1996)]을 참조할 수 있으며, 이 문헌은 본원에 참고로 포함된다. 이들 제제로는 단지 예로서 밀리논(milrinone) 및 암리논(amrinone)이 포함된다. 문헌[Davis, PJ, et al., Biochem. Pharmacol. 36:3635-3640 (1987); Cody, V., Clin. Chem. Lab. Med. 40: 1237-1243 (2002)]을 참조할 수 있다.

<280> 추가로, 호르몬 유사체, 작동제 및 길항제는 티록신 및 트리-요오도티로닌을 비롯한 갑상선 호르몬에 대한 효과적인 경쟁적 억제제인 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 에스트로겐 길항제인 디에틸stil베스트롤은 티록신과 결합하여 티록신의 결합을 억제하는 것으로 파악된다. 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌[Morais-de-Sa, E., et al., J. Biol. Chem. Epub. (Oct. 6, 2004)]을 참조할 수 있다. 티록신-프로피온산, 티록신 아세트산 및 SKF-94901은 TTR 결합의 조절자로서 작용할 수 있는 티록신 유사체의 일부 예이다. 문헌[Cody, V. (2002)]을 참조할 수 있다. 또한, 레티노산은 또한 인간 트랜스티레틴에 티록신이 결합하는 것을 억제하는 것으로 알려져 있다[Smith, TJ, et al., Biochim. Biophys. Acta, 1199:76(1994)].

<281> 다른 구체에는 TTR 결합의 조절자로서 소분자 억제제를 사용하는 것을 포함한다. 일부 예로는 N-페닐안트라닐산, 메틸 레드, 매염제 오렌지 I, 비스아릴아민, N-벤질-p-아미노벤조산, 푸로사미드, 아피제닌, 레스베라트롤, 디벤조푸란, 니플롭산 또는 설린다이 포함된다. 본원에 참고로 포함되는 문헌[Baures, P.W., et al., Bioorg. & Med. Chem. 6: 1389-1401 (1998)]을 참조할 수 있다.

<282> 본원에 사용되는 조절자로는 또한 구조 단백질, 효소, 시토킨(예를 들어, 인터페론 및/또는 인터루킨), 항생제, 폴리클로날 또는 모노클로날 항체, 또는 그의 유효부(effective part), 이를 테면 Fv 단편(항체 또는 그의 단편이 천연, 합성 또는 인간화된 것일 수 있음), 펩티드 호르몬, 수용체, 신호 전달 분자 또는 기타 단백질을 포함하나 이에 한정되지 않는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드; 올리고뉴클레오티드 또는 변형된 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드, cDNA, 게놈성 DNA, 인공 또는 천연 염색체(예를 들어, 효모 인공 염색체) 또는 그의 일부, mRNA, tRNA, rRNA 또는 리보자임을 비롯한 RNA, 또는 펩티드 핵산(PNA)을 포함하나 이에 한정되지 않는 이하 정의된 바와 같은 핵산; 바이러스 또는 바이러스 유사 입자; 뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 또는 그의 합성 유사체(변형되거나 변형되지 않을 수 있음); 아미노산 또는 그의 유사체(변형되거나 변형되지 않을 수 있음); 비펩티드(예, 스테로이드) 호르몬; 프로테오글리칸; 지질; 또는 탄수화물이 포함된다. 폴리펩티드의 활성 부위에 결합 및 점유함으로써 촉매 부위가 기질에 근접하지 못하도록 하여 정상적인 생물학적 활성을 차단시키는 무기 및 유기 화학 물질을 비롯한 소분자가 또한 포함된다. 소분자의 예로는 작은 펩티드 또는 펩티드-유사 분자가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

<283> **조절자 활성의 검출**

<284> 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 또한 통상의 수단을 통한 RBP 또는 TTR 이용가능성의 혼란을 검출하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상을 본원에 기술된 화합물 또는 조성물 중 임의의 것으로 처리하고, 통상의 분석 기술을 사용하여 RBP 또는 TTR 수준을 정량할 수 있다. 문헌[Sundaram, M., et al., Biochem. J. 362:265-271 (2002)]을 참조할 수 있다. 예를 들어, 전형적인 비-경쟁적 샌드위치 분석법(sandwich assay)으로는 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제4,486,530호에 개시된 분석법이 있다. 이 방법에서, 샌드위치 복합체, 예를 들어 면역 복합체는 분석 배지(assay medium)에서 형성된다. 이 복합체는 분석 대상물인 제 1 항체, 또는 분석 대상물과 제 2 항체에 결합하는 결합 원(binding member), 또는 분석 대상물 또는 분석 대상물과 제 1 항체의 복합체에 결합하는 결합 원, 또는 결합 원을 포함한다. 이어, 샌드위치 복합체가 검출되고, 이는 시료중 분석 대상물의 존재 및/또는 그의 양과 관련이 있다. 상기 샌드위치 복합체는 표지 복합체가 존재함으로 인해 검출되는데, 여기서 상기 제 1 항체와 제 2 항체 중 어느 하나 또는 둘 다, 또는 결합 원은 표지 또는 표지와 결합할 수 있는 치환체를 함유한다. 예를 들어, RBP 또는 TTR 제거율의 조절을 검출하기 위한 시료는 혈장, 혈액, 대변, 조직, 점액, 눈물, 타액 또는 소변일 수 있다. 이러한 접근법에 대한 더욱 상세한 설명에 대해서는 미국 특허 제29,169호 및 제4,474,878호를 참조할 수 있으며, 상기 문헌의 관련 개시 내용은 본원에 참고로 포함된다.

<285> 상기 샌드위치 측정법의 변형법에서, 적당한 매질 중의 시료는 분석 대상물에 대한 표지된 항체 또는 결합 원과 접촉되고 일정 시간 동안 인큐베이션된다. 그 다음, 상기 매질은 분석 대상물에 대한 제 2 항체 또는 결합 원이 결합되어 있는 지지체와 접촉된다. 인큐베이션 처리기간후, 상기 지지체를 매질로부터 분리하여 세척함으로써 미결합 시약을 제거한다. 상기 지지체 또는 매질에 표지가 존재하는지 여부를 조사하는데, 이때 표지가 존재함은 분석 대상물의 존재 또는 그의 양과 관련이 있다. 이러한 접근법에 대한 더욱 상세한 설명에 대해서는 미국

특허 제4,098,876호를 참조할 수 있으며, 상기 문헌의 관련 개시 내용은 본원에 참고로 포함된다.

- <286> 본원에 기술된 조절자는 또한 RBP 또는 TTR 활성의 혼란을 검출하기 위한 시험관내 분석에 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 조절자를 RBP, TTR 및 레티놀을 포함하는 시료에 첨가하여 복합체의 붕괴 여부를 검출할 수 있다. 예를 들어, RBP, TTR, 레티놀 또는 조절자와 같은 성분을 표지화하여 복합체 형성의 붕괴 여부를 검출할 수 있다. 복합체 형성 및 이후의 이 복합체 파괴 여부는 통상의 수단 예를 들어, 전술한 바와 같은 샌드위치 분석법을 통하여 검출 및/또는 측정될 수 있다. 또한, 다른 검출 시스템 예를 들어, RBP-TTR-레티놀 복합체 형성에 관한 FRET 검출법도 RBP 또는 TTR 결합의 조절자를 검출하는데 사용될 수 있다. 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허출원 제60/625,532호("Fluorescence Assay for Modulators of Retinol Binding")을 참조할 수 있다.
- <287> 시험관내 유전자 발현 분석이 또한 본원에 기술된 조절자에 의해 RBP 또는 TTR의 전사 또는 번역이 조절되는지를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Wodicka et al., Nature Biotechnology 15 (1997)](그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같이, mRNA 혼성화는 유전자 발현 수준과 상관관계가 있기 때문에, 혼성화 패턴을 비교하여 식별적 유전자 발현(differential gene expression)을 측정할 수 있다. 비한정적인 예로서, 조절자로 처리된 시료로부터 얻은 혼성화 패턴을, 화합물로 처리하지 않은 시료, 상이한 화합물로 처리한 시료 또는 동일한 화합물의 상이한 양으로 처리한 시료로부터 얻어진 혼성화 패턴과 비교할 수 있다. 상기 시료는 DNA 배열 기법(array technology)을 이용하여 분석될 수 있으며, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제6,040,138호를 참조할 수 있다. RBP 또는 TTR 활성의 유전자 발현 분석은 또한 시험관내 분석에서 RBP 또는 TTR 프로모터 영역에 의해 구동되는 리포터(reporter) 단백질의 발현을 분석함으로써 재조합 DNA 기법을 이용하여 분석될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Rapley and Walker, Molecular Biotechnology Handbook (1998); Wilson and Walker, Principals and Techniques of Practical Biochemistry (2000)]을 참조할 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- <288> 시험관내 번역 분석은 또한 본원에 기술된 조절자에 의해 RBP 또는 TTR의 번역이 조절되는지를 검출하는데 사용될 수 있다. 단지 예로서, 조절자에 의한 번역의 조절은 무세포 단백질 번역 시스템, 이를 테면 이. 콜리(*E. coli*) 추출물, 토끼의 세망적혈구 용해물 및 맥아 추출물의 사용을 통해 본원에 기술된 조절자의 존재 및 부재하에 단백질의 번역을 비교함으로써 검출될 수 있다(문헌[Spirin, A. S., Cell-free protein synthesis bioreactor(1991)]을 참조할 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다). 단백질 번역에 대한 조절자의 효과는 또한 단백질 겔 전기 영동 분석 또는 면역 복합체 분석을 이용하여 감시하여 조절자 첨가후 정량적 및 정성적 차이점을 측정할 수 있다.
- <289> 또한, 소분자, 폴리펩티드, 핵산 및 항체가 포함되나 이들에 한정되지 않는 다른 잠재 조절자가 또한 상술한 시험관내 검출 방법을 사용하여 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 소분자 라이브러리, 핵산 라이브러리, 펩티드 라이브러리 또는 항체 라이브러리를 본원에 기술된 교시에 따라 스크리닝하는데 사용될 수 있다. 라이브러리, 이를 테면 상술한 조합 라이브러리(combinatorial library) 및 기타 라이브러리를 스크리닝하는 방법은 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,591,646호; 제5,866,341호; 및 제6,343,257호에서 찾아볼 수 있다.
- <290> **조절자 활성의 생체내 검출**
- <291> 상술한 시험관내 방법 이외에, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 또한 TTR 또는 RBP 이용가능성에 대한 조절자 활성의 생체내 검출법 및/또는 정량법과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지된(labeled) TTR 또는 RBP는 대상에 주사될 수 있으며, 여기서 표지된 TTR 또는 RBP의 주사전, 주사중 또는 주사후 후보 조절자가 첨가될 수 있다. 대상은 포유동물, 예를 들어 인간일 수 있지만; 다른 포유동물, 이를테면 영장류, 말, 개, 양, 염소, 토끼, 마우스 또는 래트가 또한 사용될 수 있다. 그후, TTR 또는 RBP 이용가능성을 측정하기 위해 검출된 표지와 대상으로부터 생체 시료를 제거한다. 생체 시료로는 혈장, 혈액, 소변, 대변, 점액, 조직, 눈물 또는 타액이 포함될 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 본원에 기술된 표지된 시약의 검출은 당업자들에 공지된 통상의 방법 중 임의의 방법을 이용하여 실시할 수 있으며, 이는 표지의 성질에 따라 달라진다. 화학발광(chemiluminescence), 방사선표지(radiolabel) 및 다른 표지화 화합물을 감시하는 장치의 예는 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제4,618,485호; 제5,981,202호에서 찾아볼 수 있다.
- <292> **HPR 작용기전**
- <293> HPR은 안내 레티노이드 함량을 감소시키기 위해 전신적으로 작용한다. HPR은 순환혈액중 RBP에의 결합에 대하여

식이성 레티놀과 경쟁한다. 일단 RBP에 결합되면, HPR은 TTR과의 복합체 형성을 방해한다. TTR은 순환혈액중 RBP 및 레티놀이 고수준의 항정상상태를 지속하도록 RBP-레티놀과 복합체화해야하는 혈청-매개 단백질이다. 그 결과, HPR 처리의 즉각적인 효과는 혈청내 RBP 및 레티놀 수준의 감소이다. 혈청으로부터 유리 레티놀 또는 레티닐 에스테르를 섭취할 수 있는 다른 간의 조직(extra-hepatic tissue)(예를 들어, 신장, 고환, 폐 및 지방 조직)과는 달리, RPE는 RBP에 의해 전달된 레티놀에 대한 고유 필요량을 가진다. 따라서, RPE는 다른 조직에서 보다 RPE에서 혈청 RBP-레티놀을 감소시키기 쉽다. RPE로의 RBP-레티놀의 수송이 감소되면 시각 사이클을 통해 레티노이드 유량(flux)이 감소되고, 결국에는 레티날 형광단이 감소된다.

<294> 로돕신 재생 및 시각 사이클 레티노이드에 대한 HPR의 효과 - 혈청 RBP-레티놀을 감소시키는 동안, HPR은 시각 사이클의 효소 및/또는 단백질과 직접적인 상호작용을 하지 않는다. 이러한 사실은 시각 사이클 레티노이드에 대한 HPR의 효과를 생체내에서 조사하는 일련의 연구에 의해 검토된 바 있다.

<295> 한 연구에서, 야생형 마우스에 다양한 용량의 HBR(5-20 mg/kg/일, 복강내, DMSO중)을 7 일동안 투여하였다. 대조군 마우스에게는 DMSO 만을 투여하였다. 마우스는 처리기간 내내 12시간/12시간 명/암 사이클을 유지하게 하였다. 연구의 말기에, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, high-performance liquid chromatography)에 의해 안내 레티노이드 함량을 측정하였다. 암순응보다 명순응 레티노이드 프로파일은, 시각 사이클이 활성적으로 발색단을 재생하면서 어느 정도의 레티노이드가 수득될 수 있도록 수득되었다. 데이터에 따르면, 용량-의존 방식으로 RPE내에 HPR(4-6 μ M)가 적당하게 축적되는 것으로 나타났다. 그러나, RPE 세포내에 HPR이 존재함에도 불구하고, 투여 영역 내내 명순응 레티노이드에서 유의적인 차이가 없었다(도 14). 이들 데이터는 HPR이 시각 사이클내 레티노이드 생합성에 직접적인 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 13-시스 레티노산으로 처리한 마우스의 분석으로부터 수득된 데이터와는 상당히 대조적이다. 이러한 연구에서(Radu RA, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(8):4742-4747), 11-시스 레티날의 수준은 13-시스 레티노산의 용량 증가에 의해 크게 감소되었다. 또한, 미처리 마우스에서 거의 검출불가능한 11-시스 레티닐 에스테르는 13-시스 레티노산이 증가함에 따라 대폭적으로 증가하였다. 이러한 결과는 11cRDH 활성의 억제에 의해 무엇이 예측되는지를 나타내는 것이다. 11cRDH 활성의 감소가 11-시스 레티날 수준 및 11-시스 레티놀 축적을 감소시켰을 것이다. 유리 11-시스 레티놀은 11-시스 레티닐 에스테르를 증가시키는 LRAT를 통해 신속하게 에스테르화되었을 것이다. 레티노이드 생합성에 대한 13-시스 레티노산의 이러한 효과는 또한 문헌[Sieving, P.A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2001;98(4): 1835-40]의 래트에서 관찰되었다.

<296> 시각 발색단 생합성에 대한 HPR의 효과를 1 회량의 HPR(10 mg/kg/일)을 abca4-/-마우스에 7 일에 걸쳐 투여한 별도의 연구에서 조사하였다. 암순응 및 명순응 마우스 모두에서의 HPR 및 레틴알데하이드 함량에 대한 HPLC 분석에 의해, 안내 조직내 HPR의 존재가 본질적으로 항정상상태 레티날 수준 또는 시각 발색단의 재생에 영향을 미치지 않는다는 것이 확인되었다(도 15).

<297> 만성 HPR 투여는 시각 사이클 레티노이드는 감소시키지만 로돕신 재생 속도에는 영향이 없다 - 다수의 생화학적 및 생리학적 연구에 의해 단-기간 HPR 처리(7 일)는 본질적으로 시각 발색단 생합성에 혼란을 야기하지 않는 것이 입증된다. 제한된 함량이라도 HPR이 RPE 조직내 축적되기 때문에, 이러한 결과는 중요하였다. 그럼에도 불구하고, abca4-/-마우스에서 A2E 축적의 중단시킴에 있어서 HPR의 치료 효과는 더 긴 치료 기간후에만 관찰되었다. 예를 들어, 10 mg/kg HPR을 28 일동안 매일 투여받은 abca4-/-마우스는 DMSO만 투여받은 동복자(littermate)에 비해 약 50% 적게 A2E를 축적하였다. 흥미롭게도, 순환혈액내 RBP-레티놀의 수준이 또한 이러한 치료 기간동안 약 50% 까지 감소되었다. 따라서, A2E의 감소는 레티놀이 RPE에 의해 섭취될 가능성을 감소시키는 것과 관련이 있다.

<298> 10 mg/kg HPR로 28일동안 처리한 abca4-/-마우스를 항정상상태 레티노이드 수준 및 시각 발색단 재생 속도 모두에 대해 평가하였다. 모든 시각 사이클 레티노이드중 명순응 수준은 DMSO만 투여받은 대조군 동물에 비해 약 50% 감소하였다(도 16a). RPE 조직내에 HPR이 존재하더라도(약 10 μ M), 로돕신 재생 속도(도 16b) 및 표백 광분해 생성물의 제거(도 16c)에는 영향이 없었다. 시각 발색단 재생에 대하여 산출된 시간 상수는 DMSO-처리 및 HPR-처리 마우스 둘 다에서 거의 동일하였다(시각 발색단을 완전히 재생시키기 위한 시간 상수 0.37 시간, 도 16d).

<299> 이들 데이터는 치료 용량의 HPR이 시각 발색단의 생합성 속도에 영향을 미치지 않는다는 것을 입증한다. 따라서, HPR은 시각 사이클의 효소와 상호작용하지 않는다. 관찰된 A2E 수준의 감소는 순환혈액중 RBP-레티놀 수준의 감소로 인한 안내 레티노이드 항정상상태 수준의 저하에 의해 발생한다. HPR, 혈청 레티놀, 안내 레티노이드 및 A2E의 상관관계를 도 12에 도시하였다. 이러한 분석에 의해, 혈청 레티놀의 HPR 용량-의존적 감소가 안내 레티노이드 및 A2E를 같은 정도로 감소시킨다.

<300> *A2E 축적 저지에 대한 HPR의 잠복 효과* - HPR 시험중 확인된 하나의 특징은 HPR 투여중지 이후의 치료 잠재 효과였다. 이들 연구에서, *abca4*^{-/-}-마우스의 만성 치료(10 mg HPR/kg, 복강내)는 28 일후에 중단하였다. 그 후, 최종 HPR 투여후 12일, 28일 및 42일에 A2E 수준을 측정하였다. A2E 수준은 연령-일치(age-matched) 미처리 대조군 마우스에 비해 수 주 동안 지속적으로 낮게 유지되었다. 이러한 효과는 13-시스-레티노산으로 처리한 동물군에서는 관찰되지 않았으며, RPE 세포의 적응능 및 유지능에 기인할 수 있는 결과는 항정상상태 레티노이드 수준을 저하시킨다. 추가로, 광수용체 기능 및 안내 레티노이드 수준은 13-시스 레티노산의 투여중지후에 기저값으로 빠르게 되돌아왔다. 이러한 결과는 13-시스 레티노산과 같은 경제 억제제의 높은 항정상상태 수준은 치료 효능을 위해 유지되어야 한다는 것을 나타낸다.

<301> *망막의 전기생리학에 대한 HPR의 효과* - *abca4*^{-/-}-마우스에 의해 표현되는 두드러진 전기생리학적 표현형은 지연된 암순응이다. ABCA4 유전자의 돌연변이를 가진 인간 및 AMD를 앓고 있는 인간들은 지연된 암순응을 경험한다. 이러한 효과는 간상체 광수용체내 거짓-광분해생성물의 일시적인 증가로 인한 것일 수 있다. 정상 생리학적 조건하에서, 로돕신의 광표백은 간상체 원반의 내강내에 올-트랜스 레티날-옵신 공역체(메타로돕신 II, MII로 알려져 있음)를 생성한다. MII는 광변환 장치(phototransduction machinery)를 활성화시킨 다음, 간상체 세포에 대한 암(dark) 감수성을 회복하도록 빠르게 비활성화된다. MII의 비활성화후, 올-트랜스 레티날을 옵신에 결합시키는 화학 결합이 가수분해되어 올-트랜스 레티날이 방출되고, 그후 원반 내강으로부터 제거된다. 특정 상황에서, MII는 비활성화되나 올-트랜스 레티날-옵신 결합은 불활성상태로 남는다. 거짓-광분해생성물로서 언급된 이러한 증은, 광변환 장치를 부드럽게 계속 자극하여 간상체 세포가 암 감수성을 회복하는데 필요한 시간을 연장시키는 배경이 되는 "노이즈(noise)"를 생성한다.

<302> 지연된 암순응은 로돕신 재생 속도를 감소시키는 화합물(예를 들어 13-시스 레티노산)에 의해 더욱 악화될 수 있다. 안내 레티노이드 수준을 감소시키는 HPR과 같은 화합물이 또한 지연된-암순응에 기여할 수 있으나, 그 효과는 미미하다. 이점은 망막의 전기생리학에 대한 만성(1 개월) 13-시스 레티노산 또는 HPR 투여의 효과를 조사하는 연구를 통해 설명되었다. 데이터(도 17)에 의해, 40 mg/kg에서 A2E를 약 50% 감소시키는 13-시스 레티노산이 야생형 *abca4*^{-/-} 마우스에서 암 감수성을 회복하는데 필요한 시간을 상당히 지연시킨다는 사실이 입증된다. 시각 발색단의 대략 40%를 표백하는 광원에 노출후, 야생형 마우스는 암 감수성을 회복하는데 약 1 시간이 필요하고(y축상의 값 1.0); 미처리 *abca4*^{-/-} 마우스는 약 3-4 시간이 필요하다. 13-시스 레티노산 처리는 암 감수성을 회복하는데 필요한 시간을 수 시간까지 연장시킨다. 반대로, 10 mg/kg에서 동일한 수준의 치료 효능을 달성하는 HPR은 *abca4*^{-/-}-마우스(우측 패널)에 존재하는 고유의 지연 암순응 표현형을 유의적으로 악화시키지 않는다. 이러한 결과는 AMD로 감염된 인간 환자에 적합하다. *abca4*^{-/-} 마우스와 마찬가지로, 이들 환자는 레티날 형광단을 대량으로 축적하며 또한 지연된 암순응을 보인다. 빛이 약한 환경에서의 시력을 더이상 악화시키지 않는 HPR과 같은 화합물로 상기와 같은 환자를 치료하는 것이 더욱 바람직하다.

<303> **일반식 (I)의 화합물의 합성**

<304> 일반식 (I)의 화합물은 당업자들에게 알려진 표준 합성 기술을 이용하거나, 당업자들에게 알려진 방법을 본원에 개시된 방법과 함께 이용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허출원공개 제2004/0102650호; 문헌[Um, S.J., et al., Chem. Pharm. Bull, 52:501-506(2004)]을 참조할 수 있다. 또한, 펜레티나이드와 같은 몇 가지 일반식 (I)의 화합물은 다양한 상업적 공급처로부터 구입할 수 있다. 추가의 지침으로 다음의 합성 방법이 또한 이용될 수도 있다.

<305> **친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유결합 형성**

<306> 공유결합 및 이를 생성하는 전구체 작용 기의 선택된 예를 "공유결합 및 그 전구체의 예"로 명명된 하기 표 1에 제시하였다. 전구체 작용 기를 친전자성 기과 친핵성 기로 나타내었다. 유기 물질상의 작용 기는 직접 부착되거나 아래 정의된 임의의 유용한 스페이서(spacer) 또는 링커(linker)를 통해 부착될 수 있다.

<307> 표 1: 공유 결합 및 그 전구체의 예

<308>

공유결합 산물	친전자체	친핵체
카복사미드	활성화 에스테르	아민/아닐린
카복사미드	아실 아지드	아민/아닐린
카복사미드	아실 할라이드	아민/아닐린
에스테르	아실 할라이드	알콜/페놀
에스테르	아실 니트릴	알콜/페놀

카복사미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데하이드	아민/아닐린
하이드라존	알데하이드 또는 케톤	하이드라진
옥심	알데하이드 또는 케톤	하이드록실아민
알킬 아민	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카르복시산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알콜/페놀
티오에테르	알킬 설포네이트	티올
에스테르	알킬 설포네이트	카르복시산
에테르	알킬 설포네이트	알콜/페놀
에스테르	무수물	알콜/페놀
카복사미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴 아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아지딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카복사미드	카르복시산	아민/아닐린

<309>

에스테르	카르복시산	알콜
하이드라진	하이드라진	카르복시산
N-아실우레아 또는 무수물	카보디이미드	카르복시산
에스테르	디아조알칸	카르복시산
티오에테르	에폭시드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미다이트	알콜
실릴 에테르	실릴 할라이드	알콜
알킬 아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카르복시산
에테르	설포네이트 에스테르	알콜
설포아미드	설포닐 할라이드	아민/아닐린
설포네이트 에스테르	설포닐 할라이드	페놀/알콜

<310>

일반적으로, 탄소 친전자체는 탄소 친핵체를 비롯한 상보적 친핵체에 공격받기 쉬우며, 이때 공격하는 친핵체는 전자쌍을 탄소 친전자체에 주어 친핵체와 탄소 친전자체 사이에 새로운 결합을 형성한다.

<311>

적합한 탄소 친핵체로는 알킬, 알케닐, 아릴 및 알키닐 그리냐르(Grignard), 유기 리튬, 유기 아연, 알킬-, 알케닐-, 아릴- 및 알키닐-주석 시약(또는 유기 스타난), 알킬-, 알케닐-, 아릴- 및 알키닐-보란 시약(또는 유기 보란 및 유기 보로네이트)가 포함되나 이들에 한정되지 않으며; 이들 탄소 친핵체는 물 또는 극성 유기 용매에서 동역학적으로 안정하다는 이점을 갖는다. 다른 탄소 친핵체로는 인 일라이드, 엔올 및 엔올레이트 시약이 포함되며; 이들 탄소 친핵체는 합성 유기화학 분야의 당업자들에게 널리 알려진 전구체로부터 비교적 용이하게 생성되는 이점을 갖는다. 탄소 친핵체를 탄소 친전자체와 함께 사용하게 되면, 탄소 친핵체 및 탄소 친전자체 사이에 새로운 탄소-탄소 결합을 생성하게 된다.

<312> 탄소 친전자체에 커플링하는데 적합한 비-탄소 친핵체로는 일차 및 이차 아민, 티올, 티올레이트 및 티오에테르, 알콜, 알콕시드, 아지드, 세미카바지드 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 비-탄소 친핵체를 탄소 친전자체와 함께 사용하게 되면, 전형적으로 헤테로원자 결합(C-X-C)이 생성되며, 여기서 X는 헤테로 원자(예, 산소 또는 질소)이다.

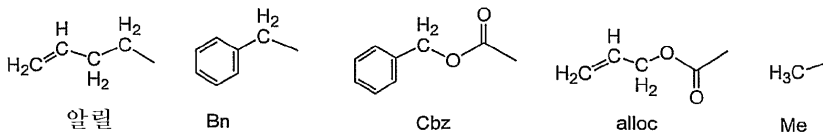
<313> **보호 기의 사용**

<314> 용어 "보호 기"은 일부 또는 모든 반응성 부분을 차단하여 보호 기가 제거될 때까지 이러한 기들이 화학 반응에 참여하지 못하게 하는 화학 부분이다. 각 보호 기가 상이한 수단으로 제거될 수 있는 것이 바람직하다. 전혀 다른 반응 조건하에서 절단되는 보호 기가 상이한 제거 요건을 충족한다. 보호 기는 산, 염기 및 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산에 불안정하여, 가수분해에 의해 제거가능한 Cbz 기로 보호된 아미노 기의 존재하에 카르복시 및 하이드록시 반응 부분을 보호하기 위해 그리고 염기에 불안정한 Fmoc 기를 보호하기 위해 사용될 수 있다. 카르복시산 및 하이드록시 반응 부분은, 산 및 염기 둘다에 안정하나 가수분해적으로 제거가능한 카바메이트 또는 t-부틸 카바메이트와 같은 산에 불안정한 기로 차단된 아민의 존재하에 메틸, 에틸 및 아세틸이 예시되나 이에 한정되지 않는 염기 불안정성 기로 차단될 수 있다.

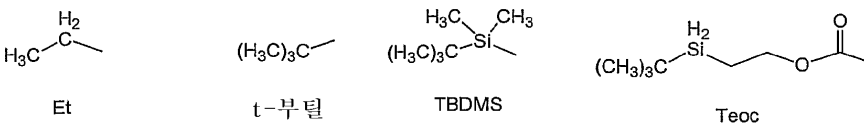
<315> 카르복시산 및 하이드록시 반응 부분은 또한 가수분해적으로 제거가능한 보호 기, 이를 테면 벤질 기로 차단될 수 있는 반면, 산과 수소 결합을 이룰 수 있는 아민 기는 Fmoc와 같은 염기 불안정성 기로 차단될 수 있다. 카르복시산 반응 부분은 본원에 예시된 바와 같은 단순 에스테르 유도체로 전환시켜 보호할 수 있거나 산화적으로 제거가능한 보호 기, 이를 테면 2,4-디메톡시벤질로 차단될 수 있는 반면, 공존하는 아미노 기는 불소화물 불안정성 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.

<316> 알릴 차단 기는 안정하여 금속 또는 파이-산 촉매에 의해 후속적으로 제거될 수 있기 때문에, 산- 및 염기-보호 기의 존재하에 유용하다. 예를 들어, 알릴-차단된 카르복시산은 산에 불안정한 t-부틸 카바메이트 또는 염기에 불안정한 아세테이트 아민 보호 기의 존재하에 Pd₀-촉매화 반응으로 탈보호될 수 있다. 또 다른 형태의 보호 기는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되는 한, 작용 기는 차단되어 반응할 수 없다. 수지로부터 방출되면 작용 기는 반응할 수 있게 된다.

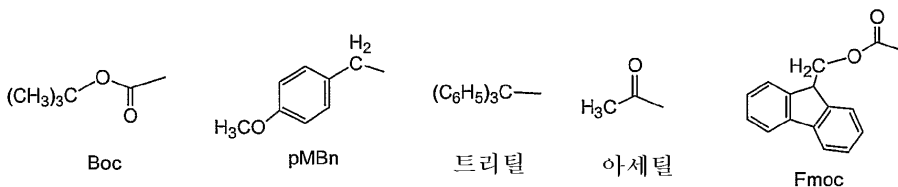
<317> 전형적으로, 차단/보호 기는 하기 기 중에서 선택될 수 있다:



<318>



<319>



<320>

<321> 다른 보호 기는 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에 개시되어 있다.

실시예

<322> **예시적인 실시예**

<323> 다음의 실시예는 일반식 (I)의 화합물의 효능과 안정성에 대한 예시적인 시험 방법을 제공한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공한 것으로 본원에 제공된 청구범위를 제한하는 것은 아니다.

<324> **인간 대상의 연구**

<325> 황반 또는 망막 변성의 검출. 눈에서 비정상 혈관은 혈관조영상으로 확인할 수 있다. 이 확인방법은 환자가 후보물질을 사용할 후보인지, 또는 추가적인 시력 손상을 예방하거나 차단하기 위해 환자에게 다른 치료방법을 사용할 것인지를 결정하는데 도움이 된다. 또한 혈관조영상은 치료의 추적조사 및 임의의 새로운 혈관 성장을 추가로 평가하는데 사용될 수 있다.

<326> 형광 혈관조영상(형광 혈관조영술, 형광 혈관내시경)은 눈 뒤의 맥락막 및 망막 순환을 가시화하는 기술이다. 형광 염료를 정맥내 주입한 후, 멀티프레임 사진촬영(혈관조영술), 검안경 평가(혈관내시경)를 하거나, 하이텔베르그(Heidelberg) 망막 혈관조영술(공초점 주사 레이저 시스템)을 시행한다. 추가적으로, 망막을 OCT 비-침습(non-invasive) 방식으로 검사하여 망막의 단면 이미지를 고해상도로 얻을 수 있다. 형광 혈관조영상은 망막으로 공급되는 혈관에 대해 누출 또는 가능한 손상을 분석함으로써 광범위한 망막 및 맥락막 질환을 평가하는데 사용된다. 또한, 문헌[Berkow et al., Am. J. Ophthalmol. 97:143-7(1984)]에서는 형광 혈관조영상을 시각 신경 및 홍채의 이상 여부를 판단하는데 사용하였다.

<327> 유사하게, 인도시아닌 그린을 이용한 혈관조영상이 눈 뒤의 혈류순환을 가시화하는데 사용될 수 있다. 형광은 망막 순환의 연구에 효과적이고, 인도시아닌은 더 깊이 있는 맥락막 혈관층을 관찰하는데 보다 효과적이다. 인도시아닌 혈관조영술의 사용은 형광 염료만으로 혈관신생이 관찰되지 않는 경우에 도움이 된다.

<328> 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물에 대한 적절한 인간 용량은 표준 용량 단계적 확대 연구를 이용하여 결정될 것이다. 그러나, 상기 화합물을 암 치료에 사용한 연구로부터 일부 지침을 얻을 수 있다. 예를 들어, 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물인 펜레티나이드는 4800 mg/m²의 용량으로 다양한 암 환자에게 투여되어 왔다. 이러한 용량은 1 일 3 회 투여되었고, 관찰된 독성은 최소였다. 그러나, 이러한 환자에 대한 권장 용량은 달성가능한 혈장 수준에 대해 관찰된 한도(ceiling)에 기초하여 900 mg/m²이다. 또한, 펜레티나이드의 생체이용률은 음식 섭취와 함께 증가하며, 혈장 농도는 탄수화물 음식을 섭취한 경우에 비해 지방 음식을 섭취한 뒤에 3 배로 높아졌다.

<329> **실시예 1: 황반 변성을 치료하는 일반식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험**

<330> 예비 시험으로서, 모든 인간 환자에 대해 형광 혈관조영술, 시력 측정, 전기생리학적 파라미터 및 생화학적 및 유동학적 파라미터를 포함하는 통상의 안과적 시험을 수행하였다. 시험대상환자 기준(inclusion criteria)은 다음과 같다: 적어도 한쪽 눈의 시력이 20/160 및 20/32 사이, 및 드루젠, 윤문상 위축(areolar atrophy), 색소 응집, 색소 상피 박리, 또는 망막하 혈관신생과 같은 AMD 증상. 임신 중이거나 수유를 하고 있는 환자는 연구에서 제외하였다.

<331> 황반 변성으로 진단되었거나, 눈에서 A2E, 리포푸신 또는 드루젠이 형성 진행중인 2 백명의 인간 환자를 약 100 명의 환자로 된 대조군 및 100명의 환자로 된 실험군으로 분류하였다. 펜레티나이드를 1 일 단위로 실험군에 투여하였다. 펜레티나이드를 실험군에 투여한 것과 동일한 요법으로 위약(placebo)을 대조군에 투여하였다.

<332> 환자에 대한 펜레티나이드 또는 위약의 투여는 황반 변성의 발달 또는 재발을 억제하는데 유효한 양으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 유효 용량 범위는 1 일 3 회까지 약 1-4000 mg/m²이다.

<333> 대조군 및 실험군 모두에서 황반 변성의 진행을 측정하는 방법 중 하나는 라인 평가(line assessment) 및 강제 선택 방법(forced choice method)(Ferris et al. Am J Ophthalmol, 94:97-98(1982))을 이용하여 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ETDRS) 차트(뉴욕 롱 아일랜드 라이트하우스)에 의해 측정된 최고 교정 시력이다. 시력은 logMAR로 기록된다. ETDRS 차트 상에서 라인 하나의 변화는 0.1 logMAR에 해당한다. 대조군 및 실험군에서 황반 변성의 진행을 측정하는 통상의 추가적 방법은 험프리 시야 검사 및 환자 눈에 N-레티닐리텐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리텐-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리텐-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리텐-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리텐-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 또는 흡수 스펙트럼을 측정/감시하는 단계를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 자가형광은 공초점 주사 레이저 검안경(confocal scanning laser ophthalmoscope)을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 기구를 이용하여 측정된다. 문헌[Bindewald, et al., Am. J. Ophthalmol, 137:556-8(2004)]을 참조할 수 있다.

<334> 대조군 및 실험군 모두에서 황반 변성의 진행을 측정하는 추가적 방법은 안저 사진 촬영, 하이텔베르그 망막 혈관조영술{또는 문헌[M. Hammer, et al., Ophthalmologie 2004 Apr. 7(Epub ahead of patent)]에 기재된 기술}을

이용한 시간에 따른 자가형광 변화의 관찰, 및 기저선, 3 개월, 6 개월, 9 개월 및 12 개월째 방문하여 취한 형광 혈관조영상 촬영을 포함한다. 형태학적 변화의 조사는 (a) 드루젠 크기, 특징 및 분포; (b) 맥락막 혈관신생의 발달 및 진행; (c) 다른 구간 안저 변화 또는 이상; (d) 판독 속도 및/또는 판독 정확성; (e) 암점 크기; 또는 (f) 지도형 위축 병변의 크기 및 수에 있어서의 변화를 포함한다. 또한, 암슬러 그리드 테스트(Amsler Grid Test) 및 색각 시험(color testing)이 임의로 실시된다.

<335> 약물 투여중 시력 개선을 통계적으로 평가하기 위해서, 검사자는 ETDRS (LogMAR) 차트 및 표준화된 굴절 및 시력 프로토콜을 사용한다. 입수한 처리후 방문 간격에 의해 기저선으로부터 평균 ETDRS(LogMAR) 최고 교정 시력 (BCVA)을 평가하는 것은 통계적으로 시력 개선을 결정하는데 도움이 될 수 있다.

<336> 대조군과 실험군 사이의 ANOVA(군 간의 차이 분석)를 평가하기 위해, 두 군의 ANOVA를 이용하여, SAS/STAT 소프트웨어(노스 캐롤라이나주 캐리 소제 사스 인스티튜츠 인코포레이션(SAS Institutes Inc.))를 사용하는 비구조화된 공분산에 의한 반복 측정 분석결과와 입수가 가능한 처리후 간격 방문을 통한 기저선으로부터 ETDRS(LogMAR) 시력의 평균 변화를 비교하였다.

<337> 연구 개시 후의 독성 평가는 다음해에는 3 개월마다, 그 다음해에는 4 개월마다, 이후 그 다음해부터는 6 개월마다 체크하는 것을 포함한다. 펜레티나이드 및 그의 대사산물 N-(4-메톡시페닐)-레틴아미드, 혈청 레티놀 및/또는 RBP의 혈장 수준이 또한 이러한 방문중에 평가될 수 있다. 독성 평가는 펜레티나이드를 사용한 환자 및 대조군의 환자를 포함한다.

<338> **실시예 2: A2E 생성을 감소시키는 일반식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험**

<339> 또한, 예비-시험, 투여, 용량 및 독성 평가 프로토콜을 비롯한 실시예 1과 동일한 프로토콜 디자인을 사용하여, 환자 눈에서 A2E 생성을 감소시키거나 제한시킴에 있어서 일반식 (I)의 화합물의 효능을 시험한다.

<340> A2E의 형성을 측정하거나 감시하는 방법은 환자 눈에서 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 측정법의 사용을 포함한다. 자가형광은 공초점 주사 레이저 검안경(문헌[Bindewald, et al., Am. J. Ophthalmol., 137:556-8(2004)]을 참조할 수 있음) 또는 실시예 1에 기술된 자가형광 또는 흡수 스펙트럼 측정 기술을 포함하나 이들에 한정되지 않는 다양한 기구를 이용하여 측정된다. 특정 치료 효능에 대한 대리 마커(surrogate marker)로 사용될 수 있는 다른 시험은 실시예 1에 기술된 바와 같이 시력 및 시야 검사(단지 예로서 미세시야측정을 포함함); 판독 속도 및/또는 판독 정확성 검사; 암점 및/또는 지도형 위축 병변의 크기 및 수 측정의 사용을 포함한다. 실시예 1에 기술된 통계 분석이 사용된다.

<341> **실시예 3: 리포푸신 생성을 감소시키는 일반식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험**

<342> 또한, 예비-시험, 투여, 용량 및 독성 평가 프로토콜을 비롯한 실시예 1과 동일한 프로토콜 디자인을 사용하여 환자 눈에서 리포푸신 생성을 감소시키거나 제한시킴에 있어서 일반식 (I)의 화합물의 효능을 시험한다. 실시예 1에 기재된 통계 분석이 또한 사용될 수 있다.

<343> 특정 치료 효능에 대한 대리 마커로 사용될 수 있는 다른 시험은 실시예 1에 기술된 바와 같이 환자 눈에서의 시력 및 시야 검사(단지 예로서 미세시야측정을 포함함); 판독 속도 및/또는 판독 정확성 검사; 암점 및/또는 지도형 위축 병변의 크기 및 수 측정; 및 특정 화합물의 자가형광 측정/감시의 사용을 포함한다.

<344> **실시예 4: 드루젠 생성을 감소시키는 일반식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험**

<345> 또한, 예비-시험, 투여, 용량 및 독성 평가 프로토콜을 비롯한 실시예 1과 동일한 프로토콜 디자인을 사용하여, 환자 눈에서 드루젠의 생성 및 형성을 감소시키거나 제한시킴에 있어서 일반식 (I)의 화합물의 효능을 시험한다. 실시예 1에 기재된 통계 분석이 또한 사용될 수 있다.

<346> 대조군 및 실험군 모두에서 드루젠 형성의 진행을 측정하는 방법은 안저 사진 촬영 및 기저선, 3 개월, 6 개월, 9 개월 및 12 개월째 방문하여 취한 형광 혈관조영상 촬영을 포함한다. 형태학적 변화의 조사는 (a) 드루젠 크기, 특성 및 분포; (b) 맥락막 혈관신생의 발달 및 진행; (c) 다른 구간 안저 변화 또는 이상에 있어서의 변화를 포함할 수 있다. 특정 치료 효능에 대한 대리 마커로 사용될 수 있는 다른 시험은 실시예 1에 기술된 바와 같이 환자 눈에서의 시력 및 시야 검사(단지 예로서 미세시야측정을 포함함); 판독 속도 및/또는 판독 정확성 검사; 암점 및/또는 지도형 위축 병변의 크기 및 수 측정; 및 특정 화합물의 자가형광 측정/감시의 사용을 포함

한다.

<347> 실시예 5: 황반 이영양에 대한 유전자 시험

<348> 인간 ABCA4 유전자의 결함은 스타르가르트 질환, 추상체-간상체 이영양, 연령 관련 황반 변성(건성 형태 및 습성 형태 모두) 및 색소성 망막염을 포함하는 5 개의 독특한 망막 표현형과 연관될 것으로 생각된다. 예를 들면, 문헌[Allikmets et al., Science, 277:1805-07(1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet, 64:422-34(1999); Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29 (1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799(2000); Klevering, et al., Ophthalmology, 111:546-553(2004)]을 참조할 수 있다. 또한, 스타르가르트 질환의 상염색체 우성 형태는 ELOV4 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다. 문헌[Karan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci.(2005)]을 참조할 수 있다. 환자는 다음과 같은 임의 분석에 의해 스타르가르트 질환을 지니는 것으로 진단될 수 있다:

<349> - 서열 돌연변이(들)에 대하여, ABCA4 또는 ELOV4의 모든 엑손 및 인접한 인트론 영역을 서열화하는 단계를 포함할 수 있는 직접 서열화 돌연변이 검출 방법(direct-sequencing mutation detection strategy);

<350> - 게놈서던 분석;

<351> - 공지된 모든 ABCA4 또는 ELOV4 변이체를 포함하는 마이크로어레이 분석; 및

<352> - 항체 및 웨스턴 분석을 이용한 면역세포화학적 분석과 결합된 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분광계에 의한 분석.

<353> 환자 및 그의 가족 이력과 함께 안저 촬영, 형광 혈관조영상 및 주사 레이저 검안경 영상에 의해 진단을 예측 및/또는 확신할 수 있다.

<354> 마우스 및 래트를 대상으로 한 연구

<355> abca4^{-/-} 마우스에서 A2E의 형성을 차단하기 위한 일반식 (I)의 화합물의 최적 용량은 표준 용량 단계적 확대 연구를 이용하여 결정될 수 있다. 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물인 펜레티나이드를 이용한 예시적 접근법 중 하나가 아래에 기술되어 있다. 그러나, 유사한 접근법이 일반식 (I)의 구조를 가진 다른 화합물에도 이용될 수 있다.

<356> 명순용 마우스로부터 망막내 올-트랜스-레티날에 대한 펜레티나이드의 효과는 바람직하게는 인간 치료 용량을 다룬 용량에서 결정될 것이다. 바람직한 방법은 마우스를 아침에 단일 복강내 용량으로 처리하는 단계를 포함한다. 온종일 망막내 올-트랜스-레티날을 감소된 수준으로 유지하기 위해 주사 횟수의 증가가 필요할 수 있다.

<357> ABCA4 녹아웃 마우스. ABCA4는 간상체 및 추상체 광수용체의 외절 원반에서 ATP-결합 카세트(ABC) 수송체인 림단백질(RmP)을 코딩한다. RmP에 대한 수송 기질은 알려져 있지 않다. abca4 유전자에 녹아웃 돌연변이를 가지도록 생산된 마우스{문헌[Weng et al., Cell, 98:13-23(1999)]을 참조할 수 있음}는 RmP 기능을 연구하는데 유용할 뿐만 아니라 후보 물질의 효능을 생체내에서 스크리닝하는데 유용하다. 이들 동물은 복잡한 안구 표현형(ocular phenotype)을 가진다: (i) 느린 광수용체 변성, (ii) 광 노출에 따른 간상체 감도의 회복 지연, (iii) 광표백 후 광수용체 외절에서의 atRAL의 증가 및 atROL의 감소, (iv) 외절에서의 구조적으로 증가된 포스파티딜에탄올아민(PE) 및 (v) RPE 세포에서의 리포푸신 축적. 문헌[Weng et al., Cell, 98:13-23(1999)]을 참조할 수 있다.

<358> 광수용체의 변성 속도는 두가지 기술을 이용하여 처리 및 미처리 야생형 및 abca4^{-/-} 마우스에서 감시될 수 있다. 하나는 다른 시간에 ERG 분석에 의해 마우스를 연구하는 것으로 임상 진단 과정에 채용된다. 문헌[Weng et al., Cell, 98:13-23(1999)]을 참조할 수 있다. 마취된 마우스의 각막 표면에 전극을 설치하고, 광 섭광에 대한 전기적 반응을 망막으로부터 기록했다. 광수용체의 광-유도 과다분극으로부터 야기된 α-파 진폭은 광수용체 변성의 감수성 지표(sensitive indicator)이다. 문헌[Kedzierski et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 38:498-509(1997)]을 참조할 수 있다. ERG는 살아있는 동물에서 수행된다. 따라서, 동일한 마우스를 경시적 연구 동안 반복적으로 분석할 수 있다. 광수용체 변성을 정량하는 명확한 기술은 망막 절편의 조직학적 분석이다. 각 시점에서, 망막에 잔존하는 광수용체의 수는 외핵층내 광수용체 핵의 열(row)을 계수함으로써 결정될 것이다.

<359> 조직 추출. 안구 시료를 pH 7.2의 1 ml PBS 중 얼음상에서 해동시키고, 이중의 유리-유리 균질화기를 이용하여 손으로 균질화시켰다. 1 ml 클로로포름/메탄올(2:1, v/v)을 첨가한 뒤 시료를 추가로 균질화시켰다. 시료를 보

로실리케이트 튜브로 옮기고, 지질을 4 ml의 클로로포름으로 추출하였다. 유기 추출물을 pH 7.2의 3 ml PBS로 세척한 뒤, 시료를 3,000×g으로 10 분간 원심분리하였다. 클로로포름상을 따라 내고, 수성상을 추가의 4 ml 클로로포름으로 재추출하였다. 원심분리 후, 클로로포름상을 모으고, 시료를 질소 기체하에서 건조시켰다. 시료 잔류물을 100 μl 헥산에 재현탁시키고, 아래 기술된 바와 같이 HPLC로 분석하였다.

<360> **HPLC 분석.** 형광 및 다이오드 어레이 검출기가 구비된 아길런트(Agilent) 1100 시리즈 액체 크로마토그래피를 이용하여 아길런트 조르박스(Agilent Zorbax) Rx-Sil 컬럼(5 μm, 4.6×250 mm) 상에서 크로마토그래피 분리를 수행하였다. 이동상(헥산/2-프로판올/에탄올/pH 7.0의 25mM KH₂PO₄/아세트산; 485/376/100/50/0.275, v/v)을 1 ml/분의 속도로 이동시켰다. 시료 피크를 인증 표준(authentic standard)의 체류 시간 및 흡수 스펙트럼과 비교하여 확인하였다. 데이터를 형광 검출기로부터 얻은 피크 형광(L.U.)으로 기록하였다.

<361> **실시예 6: A2E 축적에 대한 펜레티나이드의 효과**

<362> 실험군 마우스에게는 펜레티나이드를 투여하고 대조군 마우스에게는 DMSO만을 투여한 뒤 A2E 축적에 대해 분석하였다. 실험군에게는 1 일당 10 내지 25 μl의 DMSO 중의 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 투여하였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 많은 투여량으로 시험하였다. 대조군에게는 DMSO만을 10 내지 25 μl 주사하였다. 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 복강내(i.p.) 주사에 의해 실험 또는 대조 물질을 마우스에게 투여하였다.

<363> abca4^{-/-} 마우스 RPE에서 A2E의 축적을 평가하기 위하여, 1 일당 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 복강내 주사에 의해 2 개월령 abca4^{-/-} 마우스에 제공하였다. 1 개월 후 실험군 마우스 및 대조군 마우스를 죽이고 RPE 내 A2E 수준을 HPLC로 측정하였다. 또한, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 또는 흡수 스펙트럼이 UV/가시광선 분광법을 이용하여 감시될 수 있다.

<364> **실시예 7: 리포푸신 축적에 대한 펜레티나이드의 효과**

<365> 실험군 마우스에게는 펜레티나이드를 투여하고 대조군 마우스에게는 DMSO만을 투여한 뒤 리포푸신 축적에 대해 분석하였다. 실험군에게는 1 일당 10 내지 25 μl의 DMSO 중의 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 투여하였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 많은 투여량으로 시험하였다. 대조군에게는 DMSO만을 10 내지 25 μl 주사하였다. 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 복강내 주사에 의해 실험 또는 대조 물질을 마우스에게 투여하였다. 다르게는, 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 시간당 0.25 μl의 속도로 실험 물질 또는 대조 물질을 전달하는 펌프를 마우스에 이식할 수도 있다.

<366> 펜레티나이드 처리 및 미처리 abca4^{-/-} 마우스에서 리포푸신 형성에 대한 펜레티나이드의 효과를 분석하기 위해 안구를 전자 또는 형광 현미경으로 검사할 수 있다.

<367> **실시예 8: 간상체 세포사 또는 간상체 기능 손상에 대한 펜레티나이드의 효과**

<368> 실험군 마우스에게는 펜레티나이드를 투여하고 대조군 마우스에게는 DMSO만을 투여한 뒤 간상체 세포사 또는 간상체 기능 손상에 대한 펜레티나이드의 효과를 분석하였다. 실험군에게는 1 일당 10 내지 25 μl의 DMSO 중의 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 투여하였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 많은 투여량으로 시험하였다. 대조군에게는 DMSO만을 10 내지 25 μl 주사하였다. 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 복강내 주사에 의해 실험 또는 대조 물질을 마우스에게 투여하였다. 다르게는, 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 시간당 0.25 μl의 속도로 실험 물질 또는 대조 물질을 전달하는 펌프를 마우스에 이식할 수도 있다.

<369> 약 8 주간 하루에 1 일당 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드로 처리된 마우스에 대해 ERG 기록을 감시하고 망막 조직학을 수행함으로써 간상체 세포사 또는 간상체 기능 손상에 대한 펜레티나이드의 효과를 분석할 수 있다.

<370> **실시예 9: 광 손상으로부터의 보호에 대한 시험**

<371> 아래의 연구는 문헌[Sieving, P.A., et al, Proc. Natl. Acad. Sci, 98:1835-40(2001)]으로부터 이루어진 것이다. 만성 광-노출 연구를 위하여, 스프래그-돌리(Sprague-Dawley) 수컷 7 주령 알비노 래트를 5 룩스 형광 백색 광의 12:12 시간 명/암 사이클에 순응시켰다. 복강내 주사에 의해 0.18 ml DMSO 중의 20-50 mg/kg 펜레티나이드를 8 주동안 1 일 3 회로 만성 래트에 투여하였다. 대조군에게는 0.18 ml DMSO를 복강내 주사하였다. 마지막 주

사하고 이틀후에 래트를 죽였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 많은 투여량으로 시험하였다.

<372> 급성 광-노출 연구를 위하여, 래트를 밤새 암-순응시킨 뒤, 암적색광하에서 0.18 ml DMSO중의 20-50 mg/kg 펜레티나이드를 단일 복강내 주사하고 ERG 측정에 앞서 표백광에 노출시키기 전 1 시간동안 어두운 상태로 유지하였다. 래트를 2,000 룩스의 백색 형광 빛에 48 시간동안 노출시켰다. 7 일후 ERG를 기록하고, 즉시 조직 구조를 조사하였다.

<373> 래트를 안락사시키고 안구를 제거하였다. 양 반구(hemisphere)에 걸쳐 200 μm 마다 외핵층 두께 및 간상체 외절(ROS) 길이의 원주 세포 수를 측정하고, 수치를 평균내어 전체 망막에 대한 세포 변화의 척도(measure)를 얻었다. 치료 4 주 및 8 주에 만성 래트로부터 ERG를 기록하였다. 급성 설치류에서는, 표백광으로부터의 간상체 회복은 추상체 기여를 유발하지 않는 자극을 이용함으로써 암-순응 ERG에 의해 추적되었다. 추상체 회복은 광순응 EGG에 의해 추적되었다. ERG에 앞서, 동물을 암적색광하에서 준비하고 안락사시켰다. 동공을 확장시키고, 골드-와이어 각막 루프(gold-wire corneal loop)를 이용하여 양 안구로부터 ERG를 동시에 기록하였다.

<374> **실시예 10: 펜레티나이드 및 아쿠탄을 포함하는 병용 요법**

<375> 추가의 두 처리군을 제외하고, 실시예 6-9에 개시된 방법으로 마우스 및/또는 래트를 시험하였다. 추가 처리군 중 하나에서, 마우스 및/또는 래트 군은 아쿠탄 용량을 1 일당 5 mg/kg에서 50 mg/kg로 증가시키면서 처리하였다. 두 번째 추가 처리군에서, 마우스 및/또는 래트 군은 1 일당 20 mg/kg의 펜레티나이드 및 1 일당 5 mg/kg에서 50 mg/kg로 증가하는 용량의 아쿠탄을 병용하여 처리하였다. 병용 요법에 대한 이점을 실시예 6-9에 개시된 바와 같이 분석하였다.

<376> **실시예 11: abca4 널 돌연변이 마우스에서 리포푸신(및/또는 A2E)의 축적에 대한 펜레티나이드의 효과: 단계(Phase) I - 용량 반응 및 혈청 레티놀에 대한 효과**

<377> 동물 및 인간 대상에서 혈청 레티놀 감소에 대한 HPR의 효과는 본 발명자들로 하여금 리포푸신 및 독성 비스-레티노이드 공역체 A2E의 감소가 또한 실현될 수 있는지에 관한 가능성을 탐색하게 하였다. 이러한 접근에 관한 이론적 근거는 두 개의 독립적인 과학적 증거에 기초한다: 1) 공지의 시각 사이클 효소(11-시스 레티놀 탈수소 효소)의 저해를 통한 안내 비타민 A 농도의 감소가 리포푸신 및 A2E를 상당히 감소시킨다는 것; 및 2) 비타민 A 결핍 식이로 유지된 동물이 리포푸신 축적에 현저한 감소를 나타낸다는 것. 따라서, 본 실시예의 목적은 안 조직에 리포푸신 및 A2E가 상당히 축적되는 동물 모델인 abca4 널 돌연변이 마우스에서 HPR의 효과를 조사하는 것이었다

<378> 초기 연구는 혈청 레티놀에 대한 HPR의 효과를 시험함으로써 개시되었다. 동물을 세 개의 군으로 나누고, 각각 DMSO, 10 mg/kg HPR 또는 20 mg/kg HPR을 14 일간 투여하였다. 연구 기간의 종료 시점에, 동물로부터 혈액을 채취하고, 혈청을 취하여, 혈청의 아세토니트릴 추출물을 역상 LC/MS로 분석하였다. UV-가시광선 스펙트럼 및 질량/전하 분석을 수행하여 용출된 피크의 본체(identity)를 확인하였다. 이들 분석물로부터 얻은 시료 크로마토그램이 도 1a-도 1c에 도시되어 있다: 도 1a - HPR 비히클(DMSO)을 투여한 abca4 널 돌연변이 마우스로부터의 추출물; 도 1b - 10 mg/kg HPR; 도 1c - 20 mg/kg HPR. 데이터는 혈청 레티놀의 용량-의존성 감소를 명확히 나타낸다. 정량 데이터는 10 mg/kg HPR에서 올-트랜스 레티놀이 40% 감소한 것을 나타낸다(도 7 참조). 20 mg/kg HPR에서, 혈청 레티놀은 72% 감소하였다(도 7 참조). 혈청에서 레티놀 및 HPR의 항정상 농도는 각각 2.11 μM 및 1.75 μM이었다(20mg/kg HPR인 경우).

<379> 이러한 사실에 기초하여, 본 발명자들은 HPR 처리중에 레티놀 감소의 기전(들)을 추가로 탐구하고자 했다. 그럴 듯한 가정은 RBP상의 레티놀 결합 부위에 대한 경쟁을 통해 HPR이 레티놀을 대체할 것이라는 것이다. 레티놀과 마찬가지로, HPR은 단백질 형광 영역에서 광 에너지를 흡수(소광)할 것이다; 그러나, 레티놀과 달리, HPR은 형광을 방출하지 않는다. 따라서, 단백질(340 nm) 및 레티놀(470 nm) 형광 둘 다의 감소를 관찰함으로써 RBP 완전 단백질로부터 레티놀이 대체된 것을 측정할 수 있다. 본 발명자들은 상술한 20 mg/kg HPR, 14 일 시험으로부터 측정된 것들과 유사한 RBP-레티놀/HPR 농도를 이용하여 경쟁 결합 분석을 수행하였다. 이들 분석으로부터 얻은 데이터는 생리학적 온도에서 HPR이 RBP-레티놀 완전단백질로부터 레티놀을 효과적으로 대체한다는 것을 나타낸다(도 3b 참조). RBP에 대한 HPR의 경쟁 결합은 용량-의존적이었으며 포화시킬 수 있었다. 대조군 분석에서, 레티놀 형광의 감소는 단백질 형광의 동시적 증가와 연관되어 있었다(도 3a 참조). 37 °C에서 RBP-레티놀의 해리 상수가 시간이 증가함에 따라 증가하기 때문에(친화력 감소), 상기와 같은 효과는 온도 영향에 기인한 것으로 결정하였다. 요약하면, 이들 데이터는 RBP 완전단백질(예, 1.0 μM)에 대한 HPR의 몰당량이 생체내 RBP로부터

레티놀을 대체할 것이라는 것을 제시한다. RBP 완전단백질에 대한 HPR의 몰당량(예, 2.0 μM HPR 대 1.0 μM RBP) 이상으로 HPR이 증가하면 HPR과 상당히 관련이 있는 RBP의 개체군이 생성될 것이다.

<380> 시각 사이클의 적어도 하나의 효소를 조절하지 않으면서 환자의 혈청 레티놀 수준을 저하시키는 제제 또는 제제들을 투여하면 황반 및/또는 망막 이영양 및 변성 또는 그와 관련된 증상이 치료될 것으로 기대된다. 본원에 개시된 것들과 같은 분석법은 일반식 (I)의 구조를 가진 화합물 중에서 선택된 제제 및 다른 제제를 포함하여 이러한 활성을 가진 첨가제를 선택하는데 사용될 수 있다. 추정되는 납 화합물로는 레티놀의 혈청 수준에 영향을 미치는 것으로 공지되었거나 입증된 다른 제제들이 포함된다.

<381> **실시예 12: abca4 널 돌연변이 마우스에서 리포푸신(및/또는 A2E)의 축적에 미치는 펜레티나이드의 효과: 단계 II - abca4 널 돌연변이 마우스의 만성 치료**

<382> 본 발명자들은 abca4 널 돌연변이 마우스에서 A2E 및 A2E 전구체 감소에 대한 HPR의 효과를 평가하기 위해 1 개월 연구를 개시하였다. DMSO(20 mg/kg, 복강내)중의 HPR을 28 일동안 매일 abca4 널 돌연변이 마우스(BL6/129, 2 개월령)에 투여하였다. 연령/세포주-일치 대조군 마우스에는 DMSO 비히클만을 투여하였다. 0, 14 및 28 일에 마우스 시료를 취하여(n=3 마리/군), 안구를 적출하고 클로로포름-용해 성분(지질, 레티노이드 및 지질-레티노이드 공역체)을 추출하였다. 마우스를 경추 탈골에 의해 희생시키고, 안구를 적출하고 각각을 냉동 바이알에 스냅 냉동(snap frozen)하였다. 이어서, 시료 추출물을 온-라인 형광 검출과 함께 HPLC로 분석하였다. 본 연구에서 얻은 결과는 초기에 A2E 전구체 및 A2PE-H₂가 현저히 감소되고(도 4a 참조) 후속적으로 A2E가 감소하는 것이다(도 4b 참조). 정량 분석에 의해, HPR 처리 28일후 A2PE-H₂는 70% 감소하였고 A2E는 55% 감소한 것으로 나타났다. HPR 처리가 망막전위도 및 형태학적 표현형에 미치는 효과를 확인하기 위하여 유사한 연구를 수행할 수 있다.

<383> **실시예 13: 펜레티나이드 및 스타틴을 포함하는 병용 요법**

<384> 추가의 두 처리군을 제외하고, 실시예 6-9에 개시된 방법으로 마우스 및/또는 래트를 시험하였다. 추가 처리군 중 하나에서, 마우스 및/또는 래트 군을 체중에 기초한 최적의 투여량으로 Lipitor[®](아토르바스타틴), Mevacor[®](로바스타틴), Pravachol[®](프라바스타틴 나트륨), Zocor[™](심바스타틴), Leschol(플루바스타틴 나트륨) 등과 같은 적절한 스타틴으로 처리하였다. 두 번째 추가의 처리군에서, 마우스 및/또는 래트 군을 20 mg/kg/일의 펜레티나이드 및 전 단계에서 사용된 스타틴의 증가 용량으로 병용 처리하였다. 이러한 스타틴에 대해 제안된 인간 투여량은 예를 들어 다음과 같다: Lipitor[®](아토르바스타틴) 10-80 mg/일, Mevacor[®](로바스타틴) 10-80 mg/일, Pravachol[®](프라바스타틴 나트륨) 10-40 mg/일, Zocor[™](심바스타틴) 5-80 mg/일, Leschol(플루바스타틴 나트륨) 20-80 mg/일. 마우스 및/또는 래트 대상에 대한 스타틴의 투여량은 체중에 기초하여 계산하여야 한다. 병용 요법의 이점을 실시예 6-9에 기재된 바에 따라 분석하였다.

<385> **실시예 14: 펜레티나이드, 비타민 및 미네랄을 포함하는 병용 요법**

<386> 선택된 비타민 및 미네랄을 사용한 점을 제외하고는 실시예 13에 기재된 방법에 따라 마우스 및/또는 래트를 시험하였다. 펜레티나이드와 비타민 및 미네랄의 병용 투여는 황반 변성의 발달 및 재발을 억제하는데 유효한 양으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 시험 투여량은 초기에 약 20 mg/kg/일의 펜레티나이드와 100-1000 mg 비타민 C, 100-600 mg 비타민 E, 10,000-40,000 IU 비타민 A, 50-200 mg 아연 및 1-5 mg 구리로 15 내지 20 주 동안이었다. 병용 요법의 이점을 실시예 6-9에 기재된 바에 따라 분석하였다.

<387> **실시예 15: 레티놀 결합 단백질(RBP)에 대한 트랜스티레틴(TTR) 결합의 형광 소광 연구**

<388> 0.5 μM 의 Apo-RBP를 PBS중의 0, 0.25, 0.5, 1 및 2 μM 의 MPR과 함께 실온에서 1 시간동안 각각 인큐베이션시켰다. 대조군으로서, 같은 농도의 Apo-RBP를 1 μM 의 HPR 또는 1 μM 의 atROL과 함께 인큐베이션시켰다. 모든 혼합물에 0.2% 에탄올(v/v)을 첨가하였다. 280 nm의 여기 파장과 3 nm의 밴드패스를 이용하여 290 nm 내지 500 nm에서 방출 스펙트럼을 측정하였다.

<389> 도 5에 도시된 바와 같이, MPR은 RBP 형광의 농도-의존성 소광을 나타내었고, 소광은 0.5 μM 의 RBP에 대해 1 μM 의 MPR에서 포화되었다. 관찰된 형광 소광은 아마도 단백질 방향족성 잔기 및 결합 MPR 분자간의 형광공명에 너지전이(fluorescence resonance energy transfer)에 기인한 것이다. MPR에 의한 소광 정도는 RBP에 결합하는 두 개의 다른 리간드 atROL 및 HPR에 의한 소광 정도보다 작다.

<390> **실시예 16: RBP에 대한 TTR 결합의 크기 배제 연구**

<391> 10 μM의 Apo-RBP를 PBS중의 50 μM의 MPR과 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션시켰다. 그후, 이 용액에 10 μM의 TTR을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1 시간 인큐베이션시켰다. TTR을 첨가하거나 첨가하지 않은 50 μM의 각 시료 혼합물을 BioRad Bio-Sil SEC125 겔 여과 컬럼(300×7.8 mm)으로 분석하였다. 대조군 실험에서, atROL-RBP 및 atROL-RBP-TTR 혼합물을 동일한 방식으로 분석하였다.

<392> 도 6에 도시된 바와 같이, MPR-RBP 시료는 360 nm에서 강한 흡수도를 가지는 RBP 용출 피크(11 ml에서)를 나타냈으며, 이는 RBP가 MPR에 결합한다는 것을 나타내는 것이고; TTR과 인큐베이션후, 이러한 360 nm 흡수도는 RBP 용출 피크에 머물렀지만, TTR 용출 피크(8.6 ml)는 360 nm에서 어떠한 뚜렷한 흡수도를 가지지 않았으며(도 6b 참조), 이는 MPR-RBP가 TTR에 결합하지 않았음을 나타내는 것이다. atROL-RBP 대조군 실험에서, RBP 용출 피크는 강한 330 nm 흡수도를 보였고(도 6c 참조); TTR과 인큐베이션후, 이러한 330 nm 흡수도의 반 이상이 TTR 용출 피크로 이동하였으며(도 6d 참조), 이는 atROL-RBP가 TTR과 결합하는 것을 나타내는 것이다. 따라서, MPR은 TTR이 RBP에 결합하는 것을 억제한다.

<393> **실시예 17: HPR 농도의 함수로서 혈청 레티놀의 분석**

<394> ABCA4 널 돌연변이 마우스에게 DMSO중의 HPR의 지시된 용량(복강내)으로 28 일동안 매일 투여하였다(n=4 마리의 마우스/투여 군). 연구 기간의 말기에, 혈액 시료를 채취하여 혈청을 취하였다. 혈청 단백질을 아세트니트릴로 침전시킨 뒤, 레티놀 및 HPR 농도를 LC/MS에 의해 가용성 상으로부터 측정하였다(도 7 참조). 용출된 화합물을 UV-가시광선 흡수 분광법 및 인증 표준과 시료의 공-용출 피크에 의해 확인하였다.

<395> **실시예 18: ABCA4 널 돌연변이 마우스에서 레티놀, A2PE-H₂ 및 A2E의 감소와 HPR 농도의 상관관계**

<396> 실시예 19(28 일 시점)의 도 10의 패널 A-G에 도시된 데이터로부터 얻은 군의 평균을 플롯팅하여 혈청 HPR의 증가와 혈청 레티놀의 감소 사이의 강한 상관관계를 나타내었다(도 8 참조). 혈청 레티놀의 감소는 A2E 및 전구체 화합물(A2PE-H₂)의 감소과 크게 상관성이 있다. 2.5 mg/kg 투여량 군에서, 혈청 레티놀이 단지 20% 감소하였을 때 A2PE-H₂는 현저히 감소하였다(약 47%). 이러한 불균형 감소의 이유는 다른 군에 비해 2 개월령 동물 군의 안 내 레티노이드 함량이 본질적으로 낮은 것과 관련이 있다. 이 동물들에 더 오랜 기간동안 2.5 mg/kg 용량으로 유지하였다면, 많은 양의 A2E가 감소되었을 것이다.

<397> **실시예 19: HPR 용량 및 처리 시간의 함수로서 A2PE-H₂ 및 A2E 수준의 분석**

<398> 명순응 DMSO-처리 및 HPR-처리 마우스에서의 레티노이드 조성 분석(도 9, 패널 A)은, HPR 처리(10 mg/kg, 28 일 동안 매일)의 결과로서 시각 사이클 레티노이드가 약 50% 감소하는 것을 나타낸다. 도 9의 패널 B 및 C는 HPR이 이들 마우스의 시각 발색단의 재생에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다(패널 B는 시각 발색단 생합성을 나타내고, 패널 C는 표백 발색단의 재순환을 나타낸다). 도 9의 패널 D-F는 간상체 기능(패널 D), 간상체 및 추상체 기능(패널 E) 및 광표백으로부터의 회복(패널 F)의 전기생리학적 측정이다. 유일하게 주목할만한 차이는 HPR 처리된 마우스에서 암순응의 지연이다(패널 F).

<399> ABCA4 널 돌연변이 마우스에게 지시된 용량의 DMSO중 HPR 또는 DMSO만을 28 일간 매일 투여하였다(n=16 마리 마우스/처리군). 조사 개시에, 2.5 mg/kg 군은 2 개월령이고, 다른 처리군의 마우스는 3 개월령이었다. 지시된 시점에, A2E 전구체 화합물(도 10, A2PE-H₂, 패널 A, C 및 E) 및 A2E(도 10, 패널 B, D 및 F)의 분석을 위해, 각 군(n=4)으로부터 대표적인 마우스를 취하였다. 안구를 적출하여 편측절단하고(hemisected), 지질 가용성 성분을 클로로포름/메탄올-물 상 분배(phase partitioning)에 의해 후극(posterior pole)으로부터 추출하였다. 시료 추출물을 LC로 분석하였다. 용출된 화합물을 UV-가시광선 흡수 분광법 및 인증 표준과 시료의 공-용출 피크에 의해 확인하였다. 10 mg/kg 군에서 적절한 연령 및 세포주가 일치되는 마우스의 제한으로 14-일 간격의 분석이 불가능하였음을 주의하기 바란다.

<400> 도 10의 패널 G-I는, HPR이 abcr 널 돌연변이 마우스(스타르가르트 동물 모델)의 RPE에서 리포푸신 자가형광을 유의적으로 감소시키는 것에 대한 형태학적/조직학적 증거를 나타낸다. 처리 조건은 상술한 바와 같다. HPR-처리 동물의 자가형광 수준은 연령-일치 야생형 동물의 자가형광 수준 보다 작다. 도 11은 DMSO-처리 및 HPR-처리 동물 망막의 광학 현미경 사진을 나타낸다. 망막 세포구조에서 비정상적 형태 또는 세포분래 모습의 손상은 관찰되지 않았다.

<401> 망막색소상피(RPE)내 리포푸신의 축적은 망막의 다양한 변성 질환에서 관찰되는 일반적인 병리학적 특징이다.

리포푸신 과립내에 존재하는 독성 비타민 A에 기초한 형광단(A2E)은 RPE 및 광수용체 세포사에 영향을 미친다. 이들 실험에서, 발명자들은 촉진된 리포푸신 축적을 나타내는 동물 모델을 채용하여 혈청 비타민 A(레티놀) 감소에 기초한 치료 접근법의 효능을 평가하였다. 퀴레티나이드는 강력하면서도 가역적으로 혈청 레티놀을 감소시켰다. 스타르가르트 질환 유전자(ABCA4)에 널 돌연변이를 가진 마우스에 HPR의 투여는 혈청 레티놀/레티놀 결합 단백질의 현저히 감소시켰고, RPE내 A2E 및 리포푸신 자가형광의 축적을 저지하였다. 생리학적으로, HPR에 의해 유발된 시각 발색단의 감소가 암순응의 적절한 지연으로 발현되고; 발색단 재생 동역학은 정상이었다. 중요하게도, 비타민 A 에스테르화 및 발색단 가동화(mobilization)에 대한 HPR의 특정 세포내 효과가 또한 확인되었다. 이러한 사실은 A2E 생합성의 비타민 A-의존적 성질을 입증하는 것이며, 리포푸신에 기초한 망막 질환을 앓고 있는 인간 환자에게 쉽게 적용될 수 있는 치료 접근법을 입증하는 것이다.

<402> 실시예 20: TTR과 결합하고/결합하거나 TTR의 유전자 발현을 억제하는 화합물의 동정

<403> 글루타티온-S-트랜스페라제를 포함하고 96-웰 마이크로티너 플레이트의 글루타티온-유도 웰상에 흡수시킨 순수한 TTR 폴리펩티드를 생리학적 완충용액중 pH 7.0에서 소분자 라이브러리로부터의 시험 화합물과 접촉시킨다. 순수한 TTR 폴리펩티드는 당업계에 개시되어 있다. 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허출원공개 제 20020160394호를 참조할 수 있다. 시험 화합물은 형광 태그(fluorescent tag)를 포함할 수 있다. 시료를 5 분 내지 1 시간동안 인큐베이션시킨다. 대조군 시료를 시험 화합물의 부재하에 인큐베이션시킨다.

<404> 시험 화합물을 함유하는 완충 용액을 웰로부터 세척시킨다. TTR 폴리펩티드에 대한 시험 화합물의 결합은 웰 함량의 형광 측정에 의해 검출된다. 시험 화합물내에서 인큐베이션시키지 않은 웰의 형광에 비해 최소 15%까지 웰의 형광을 증가시키는 시험 화합물은 TTR 폴리펩티드와 결합하는 화합물로서 동정된다.

<405> 동정된 시험 화합물을 TTR 발현 작제물로 형질감염시킨(transfected) 인간 세포 배양액에 투여하고, 37°C에서 10 내지 45 분동안 인큐베이션할 수 있다. 형질감염시키지 않은 동일한 형태의 세포 배양액을 시험 화합물을 첨가하지 않고 동일한 시간 동안 인큐베이션하여 음성 대조군으로서 제공한다.

<406> 그후, 문헌[Chirgwin et al., Biochem. 18, 5294-99, 1979]에 개시된 바와 같이 두 배양액으로부터 RNA를 분리한다. 20 내지 30 µg의 총 RNA를 사용하여 노던 블롯(Northern blot)을 준비하고, ³²P-표지된 TTR-특이 프로브와 혼성화시킨다. TTR mRNA 전사체를 검출하는 프로브에 대해서는 전술하였다. 시험 화합물의 부재하에 취득된 시그널과 비교하여 TTR-특이 시그널을 감소시키는 시험 화합물은 TTR 유전자 발현의 억제제로 동정된다.

<407> 실시예 21: RBP에 결합하고/결합하거나 RBP의 유전자 발현을 억제하는 화합물의 동정

<408> 순수한 apo RBP를 생리학적 완충용액중 pH 7.0에서 소분자 라이브러리로부터의 시험 화합물과 접촉시킨다. 순수한 apo RBP는 당업계에 개시되어 있다. 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허출원공개 제20030119715호를 참조할 수 있다. 시험 화합물은 형광 태그를 포함할 수 있다. 시료를 5 분 내지 1 시간동안 인큐베이션시킨다. 대조군 시료를 시험 화합물의 부재하에 인큐베이션시킨다. 완전 RBP(레티놀과 복합화된 RBP)의 존재하에 결합 분석이 또한 수행될 수 있다.

<409> 시험 화합물을 함유하는 완충 용액을 웰로부터 세척시킨다. apo RBP에 대한 시험 화합물의 결합은 웰 함량의 형광 측정에 의해 검출된다. 시험 화합물내에서 인큐베이션시키지 않은 웰의 형광에 비해 최소 15%까지 웰의 형광을 증가시키는 시험 화합물은 apo RBP와 결합하는 화합물로서 동정된다.

<410> 동정된 시험 화합물을 RBP 발현 작제물로 형질감염시킨 인간 세포 배양액에 투여하고, 37°C에서 10 내지 45 분 동안 인큐베이션할 수 있다. 형질감염시키지 않은 동일한 형태의 세포 배양액을 시험 화합물을 첨가하지 않고 동일한 시간 동안 인큐베이션하여 음성 대조군으로서 제공한다.

<411> 그후, 문헌[Chirgwin et al., Biochem. 18, 5294-99, 1979]에 개시된 바와 같이 두 배양액으로부터 RNA를 분리한다. 20 내지 30 µg의 총 RNA를 사용하여 노던 블롯을 준비하고, ³²P-표지된 RBP-특이 프로브와 혼성화시킨다. 시험 화합물의 부재하에 취득된 시그널과 비교하여 RBP-특이 시그널을 감소시키는 시험 화합물은 RBP 유전자 발현의 억제제로 동정된다.

<412> 실시예 22: 혈청 레티놀, 아이킵 레티노이드 및 A2E 수준에 대한 HPR 효과의 추가 분석

<413> **HPR 처리.** ABCA4-/- 마우스에 28 일동안 매일(DMSO 중 1.5-15 µg/µl, 복강내) HPR을 투여하였다. 연구 개시에 마우스는 1-2 개월령이었고, 색소(129/SV) 또는 백색(BALB/c) 세포주였다. 마우스는 처리기간 동안 12 시간 사이클의 명/암(30-50 룩스)하에 사육하였고, 경추 탈골시켜 죽이기 전에 케타민(200 mg/kg)과 자일라진(10

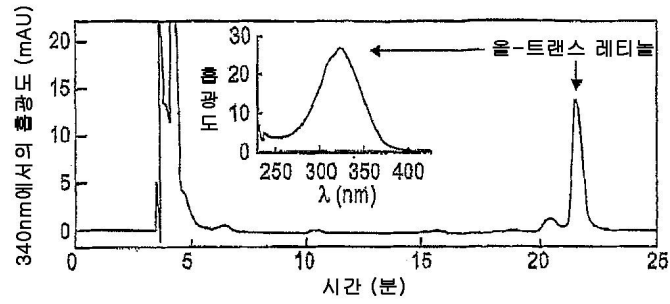
mg/kg)의 복강내 주사에 의해 마취시켰다.

- <414> **혈청 레티놀의 분석.** 최종 HPR 투여하고(즉 28 일째) 18 시간 후에 HPR-처리 마우스의 꼬리 정맥으로부터 전체 혈액을 수집하였다. 1,500×g으로 10 분동안 원심분리한 후 전체 혈액으로부터 혈청을 수득하였다. 얼음같이 차가운 평형부피의 아세트니트릴의 첨가 및 원심분리(10,000×g, 10분)하여 혈청 단백질을 침전시켰다. 가용성 상으로부터 모액을 제거하고, 다이오드 어레이 검출기가 구비된 아길런트(Agilent) 1100 시리즈 모세관 액체 크로마토그래피를 이용하여 HPLC에 의해 분석하였다. 10 μl/분의 유속으로 아세트니트릴/물/빙초산(80:18:2, v/v)으로 평형화시킨 조르박스(Zorbax) SB C18 5 μm 컬럼(150×0.5 mm) 상에서 크로마토그래피를 수행하였다.
- <415> **레티노이드 및 A2E의 추출 및 분석.** HPR을 매일 투여(28일)한 후, ABCA4^{-/-} 마우스의 아이컵(eyecup)내 레티노이드 및 A2E의 항정상태 수준을 측정하였다(도 12). 마우스를 희생시키고 안구를 적출한 다음, 각 눈의 후방 부분을 사용하여 레티노이드 또는 A2E를 추출하였다. 안조직으로부터 레티노이드 및 A2E를 추출하는데 사용되는 방법 및 HPLC 분석 기술은 개시되어 있다. 예를 들어, 문헌[Mata NL, Weng J, Travis GH. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and humans with ABCR-mediated retinal and macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:7154-7159; Weng J, et al.; Cell. 1999;98:13-23; Mata NL, et al.; Invest. Ophthalmol. Visual Sci 2001;42:1685-1690]을 참조할 수 있다. 모든 시료를 흡수도 및 형광 검출을 사용하여 HPLC에 의해 분석하였다. 이들 분석에서, 컬럼 항온유지장치를 사용하여 용매 및 컬럼의 온도를 40℃로 유지하였다. 지시된 화합물의 동정을 온라인 스펙트럼 분석 및 인증 표준과 공-용출에 의해 확인하였다.
- <416> **혈청 레티놀, 안내 레티노이드 및 A2E 사이의 상관관계.** 실시예 22(도 12)에 나타난 데이터로부터 혈청 레티놀의 감소와 포유동물의 아이컵내 레티노이드 수준 및 A2E 수준의 감소 사이에는 직접적인 상관관계가 입증된다. 특히, 혈청 레티놀 감소는 안내 레티노이드 수준 및 안내 A2E 수준 모두 용량-의존 방식으로 나아간다. 예를 들어, 펜레티나이드는 포유동물의 혈청 레티놀 수준을 저하시켰을 뿐만 아니라 이러한 혈청 레티놀의 감소는 망막 병증 및 황반 변성/이영양과 연관이 있는 물질(예를 들어 A2E)의 수준에 영향을 미쳤다. 따라서, 혈청 레티놀 감소를 야기하는 펜레티나이드와 같은 제제는 또한 눈에서 A2E 및 레티노이드 수준을 감소시키는데 사용될 수 있고, 더 나아가 포유동물에서 리포푸신에 기초한 망막 질환, 예를 들어 망막병증 및 황반 변성/이영양을 치료하는데 사용될 수 있다.
- <417> **실시예 23: A2E의 축적을 저지하기 위한 치료 표적으로서 RBP의 타당성 확인**
- <418> 리포푸신 형광단을 감소시키는 비약물학적 방법은 환자의 RBP 수준 감소에 기초한 치료학적 접근법에 대한 타당성 확인을 위해 조사되고 있다. 이러한 연구에서, RBP 단백질 수준은 유전자 조작을 통해 감소시키고 있다. 레티놀 결합 단백질(RBP4)에서 이형접합 돌연변이(heterozygous mutant)를 발현하는 2 개의 계통의 마우스를 생성하였다. 첫 번째 계통은 RBP 유전자좌에서만 이형접합 돌연변이를 가지며(RBP^{+/-}); 두 번째 계통은 ABC4와 RBP 유전자좌 모두에서 이형접합 돌연변이를 가진다(ABC4^{+/-}/RBP^{+/-}). 따라서, 두 계통 모두 RBP 발현 및 혈청 레티놀의 약 50%가 감소하였다는 것을 알 수 있다. RBP^{+/-} 마우스는 ABC4^{+/-} 유전자좌에서 야생형일 것이고, 따라서 과량의 A2E 형광단을 축적시키지 않는다. 그러나, ABC4^{+/-} 마우스는 ABC4^{-/-}(널 동형접합)에서 관찰된 수준의 대략 50%인 수준으로 A2E 형광단을 축적할 것이다. 문제가 되는 것은 ABC4^{+/-}/RBP^{+/-} 마우스에서 감소된 RBP 발현이 A2E 형광단의 축적에 영향을 미칠 것인지의 여부이다.
- <419> 상기 마우스에서의 A2E 및 전구체 형광단(A2PE 및 A2PE-H₂) 수준을 3 개월의 기간에 걸쳐 매달 감시하였으며, 이를 ABCA4^{+/-} 마우스에서의 형광단 수준과 비교하였다. 이 데이터를 통하여, 3 개의 마우스 계통(3 개월령)에서의 형광단 수준이 제공된다(도 18). 전체적으로, ABCA4^{+/-}/RBP^{+/-} 마우스의 총 형광단 수준은 ABCA4^{+/-} 마우스에서 나타나는 총 형광단 수준에 비하여 약 70%가 감소하였다는 것을 알 수 있다. 실제로, ABCA4^{+/-}/RBP^{+/-} 마우스 연구에서 측정된 형광단 수준은 RBP^{+/-} 마우스에서 관찰된 형광단 수준과 거의 비슷했다. 이 데이터를 통하여, RBP가 눈에서 형광단 수준을 감소시키는 치료 표적임이 입증된다. 더 나아가, 상기 데이터를 통하여, 환자에서 RBP 전사 또는 번역을 억제하는 제제 또는 방법이 또한 (a) 그 환자에서 혈청 레티놀 수준을 감소시키고, (b) 본원에 기술된 레티놀-관련 질환에 치료 이점을 제공할 것임이 입증된다. 또한, 환자에서 RBP 제거율을 증대시키는 제제 또는 방법이 또한 이러한 효과와 이점을 생성할 것이다.
- <420> 본원에 개시되고 청구된 모든 방법은 본원에 기술된 설명에 비추어 과도한 실험을 통하지 않고서도 수행 및 실행될 수 있다. 당업자들이라면 본 발명의 개념, 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 본원에 기술된 방법 및 이들 방법의 단계 또는 단계의 순서를 변경시킬 수 있음이 자명할 것이다. 더욱 구체적으로, 화학적 및 생리학적 모두와 관련이 있는 특정 제제가 본원에 기술된 제제를 치환할 수 있고, 이 경우 동일하거나 유사한 결과가 달성될 수 있음이 자명할 것이다. 당업자들에게 자명한 이와 같은 유사한 치환 및 변경 모두 첨부된 청구범위에 의

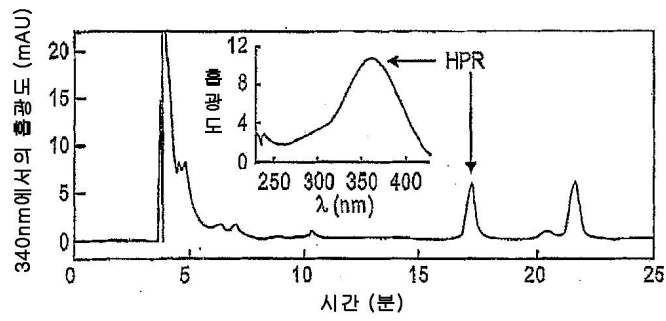
해 정의되는 본 발명의 사상, 범위 및 개념내에 존재하는 것으로 생각한다.

도면

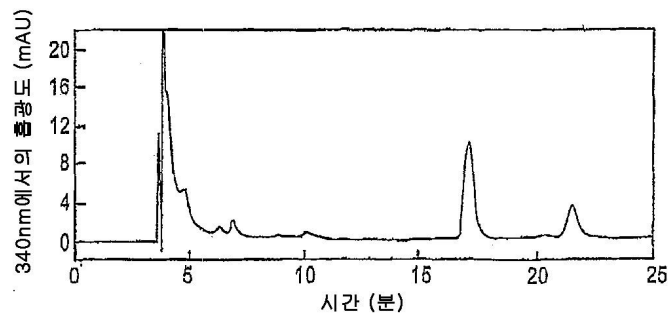
도면1a



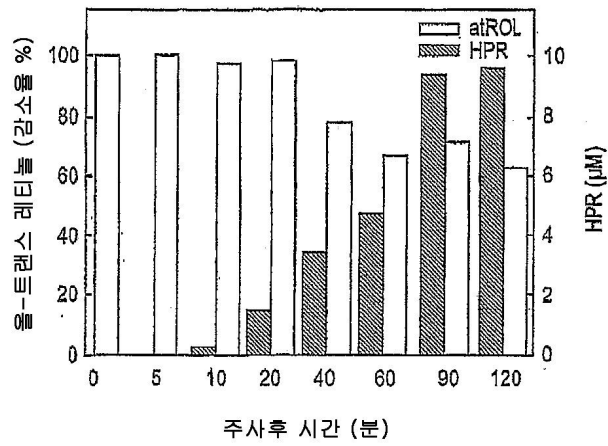
도면1b



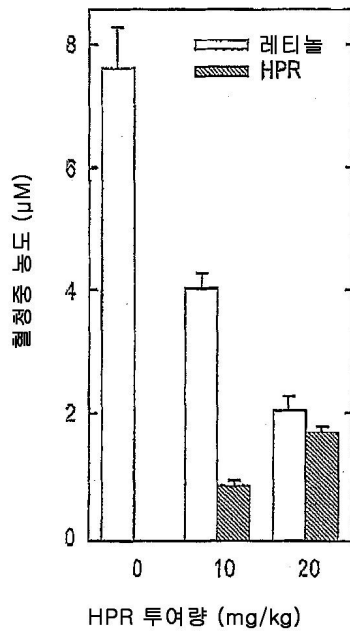
도면1c



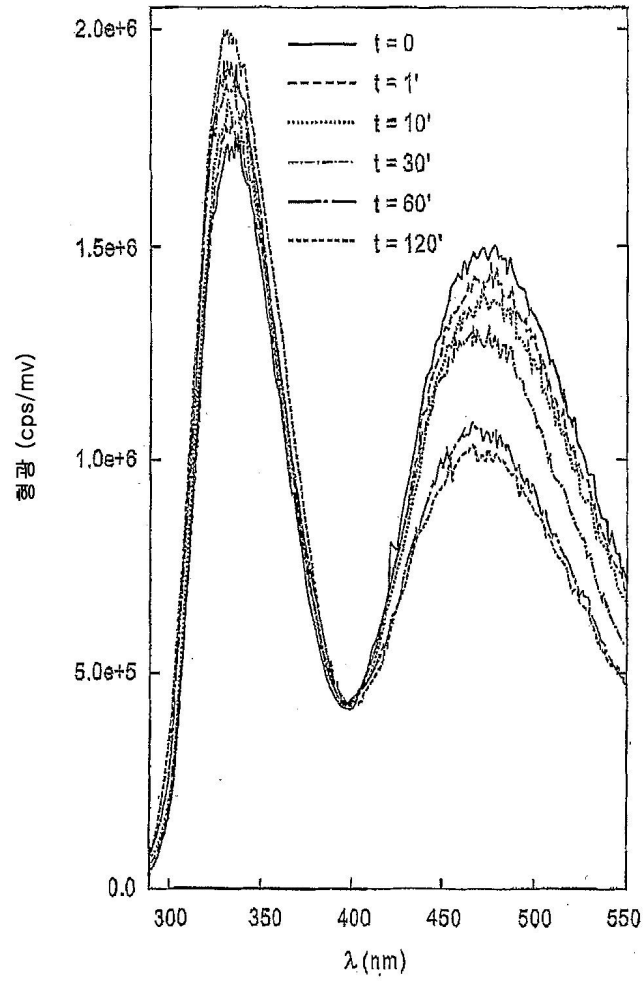
도면2a



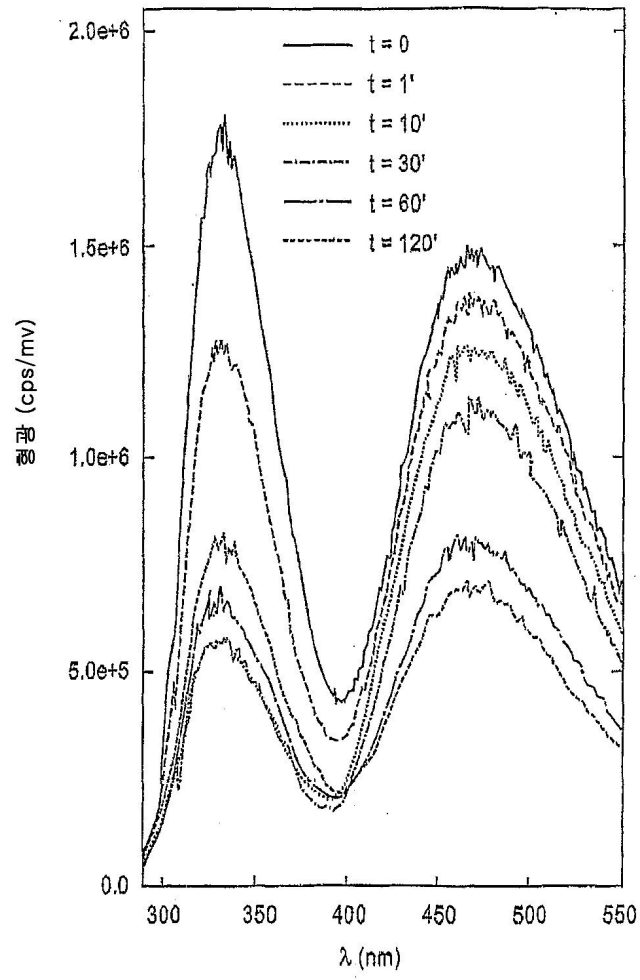
도면2b



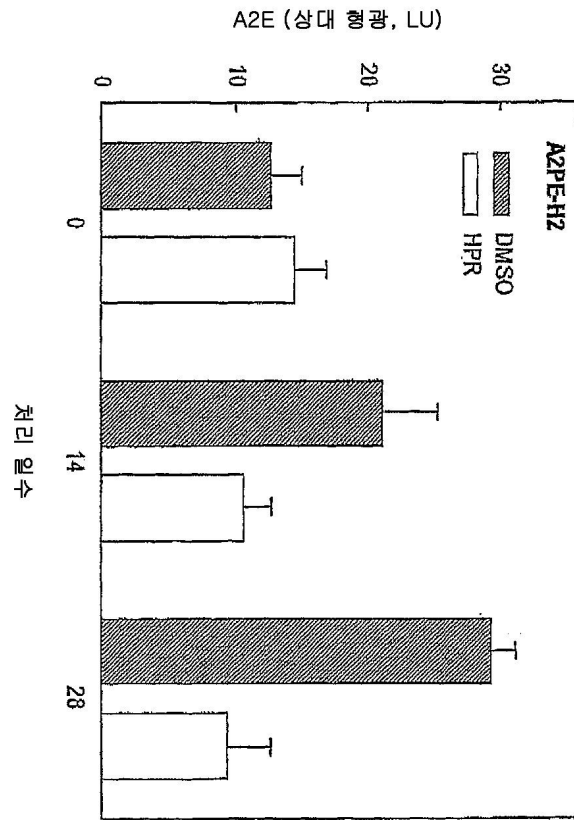
도면3a



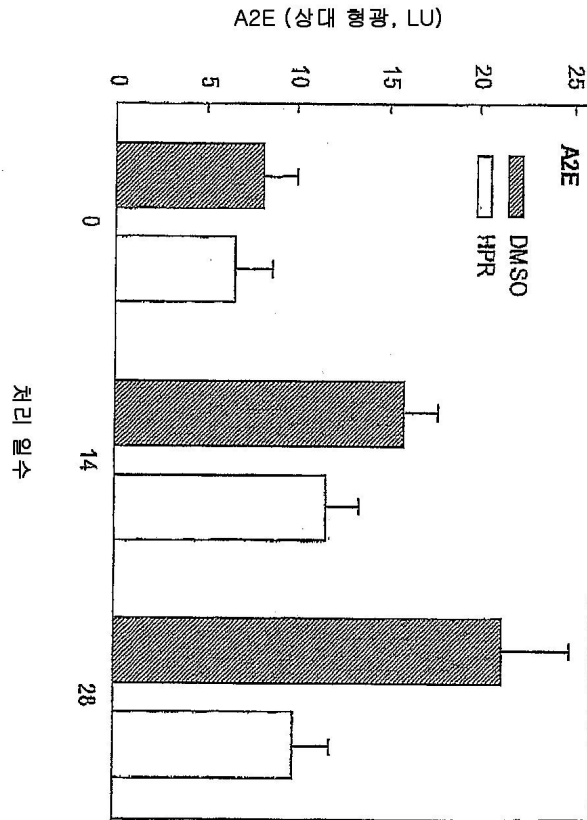
도면3b



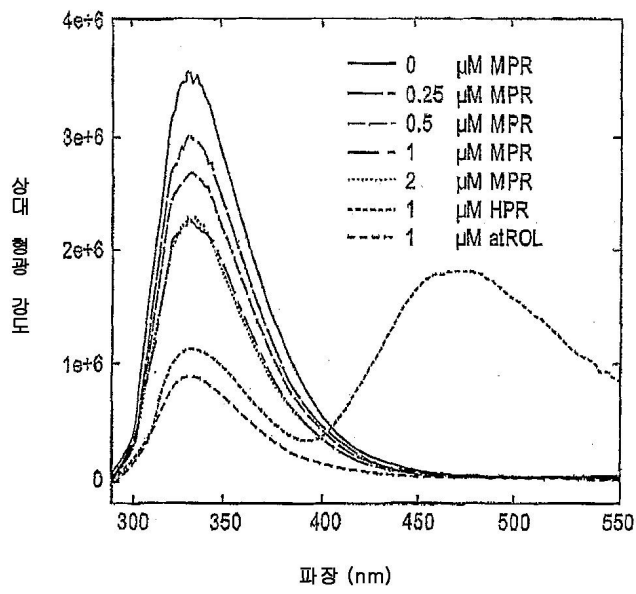
도면4a



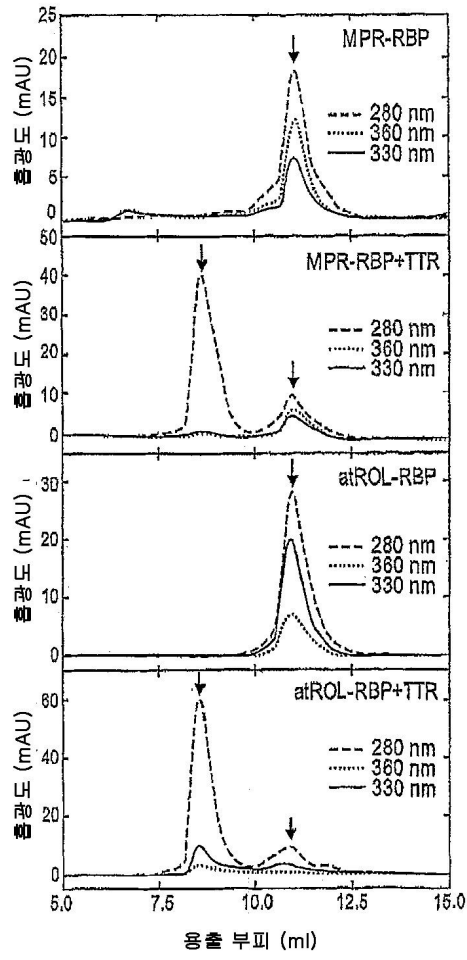
도면4b



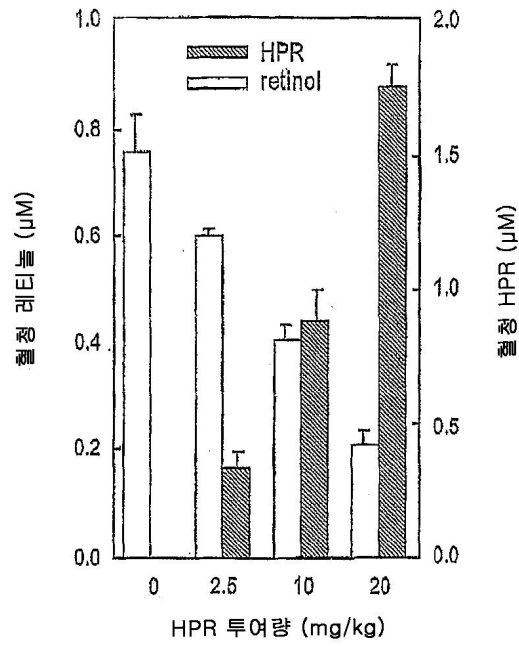
도면5



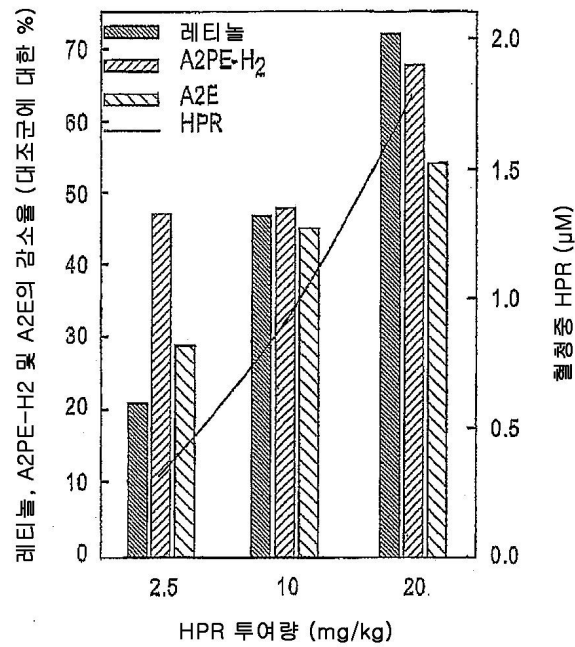
도면6



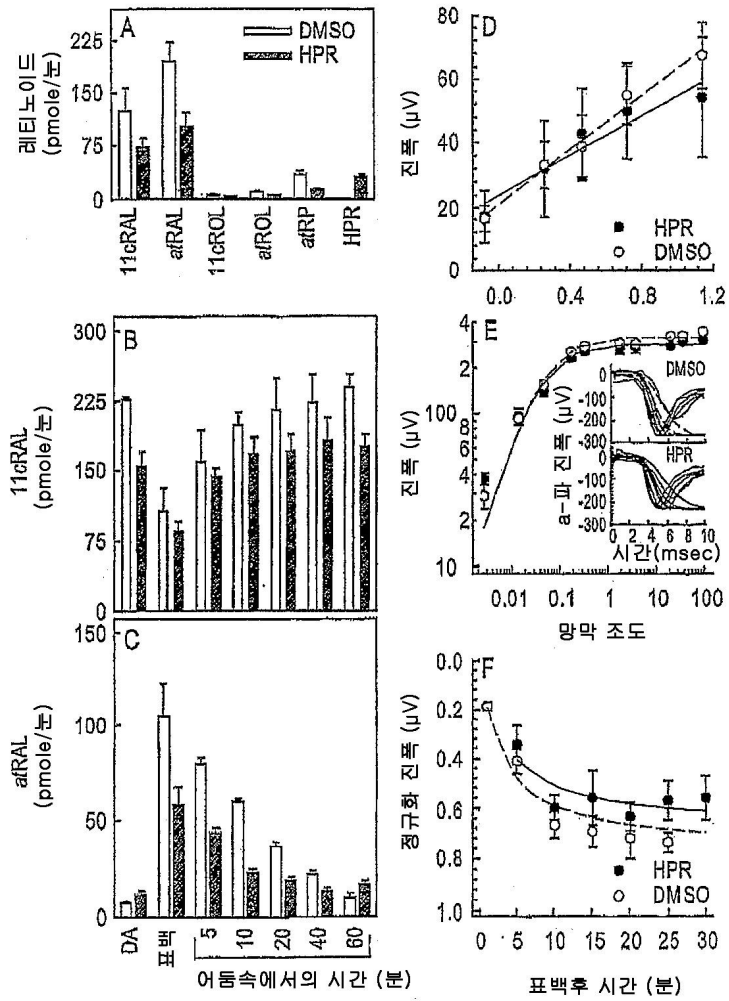
도면7



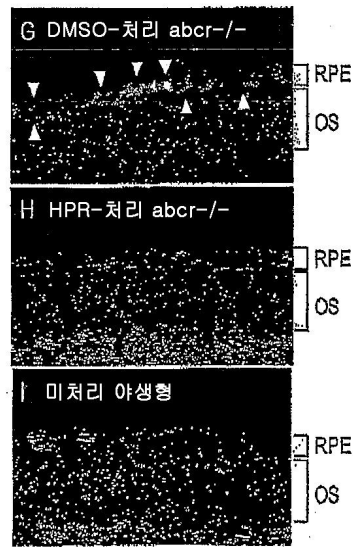
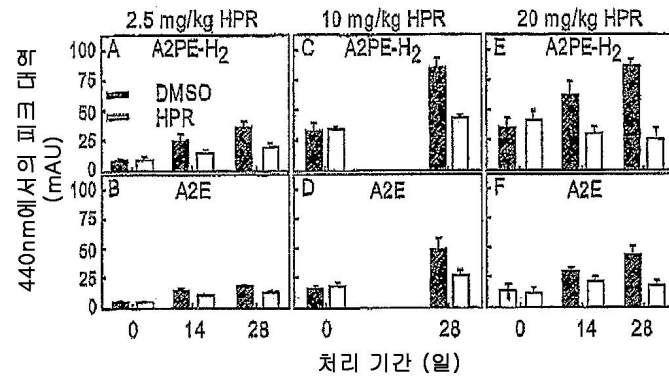
도면8



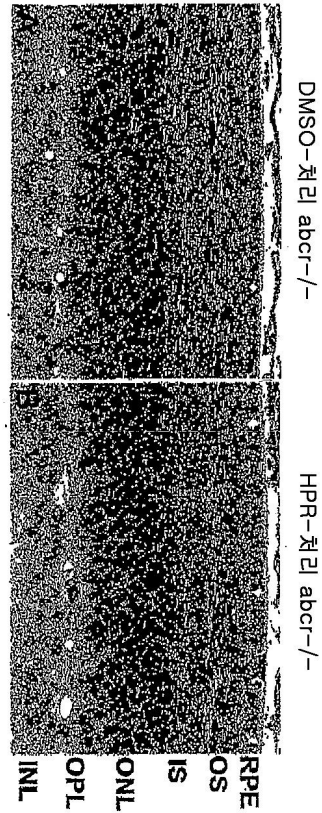
도면9



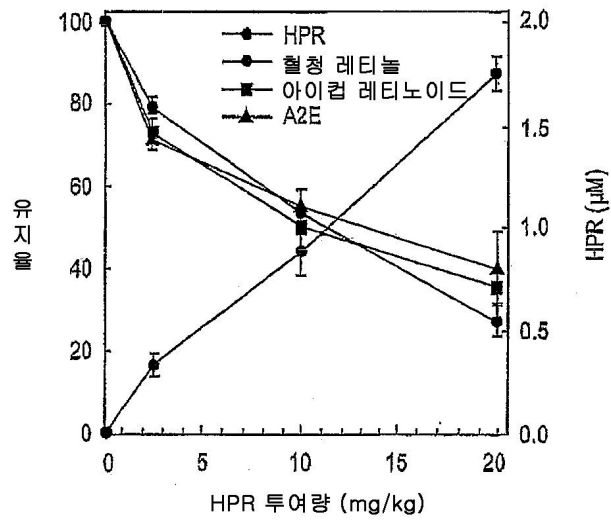
도면10



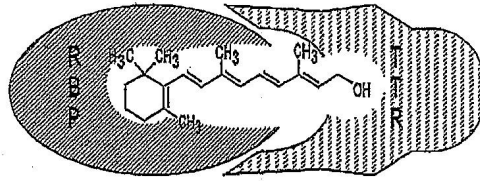
도면11



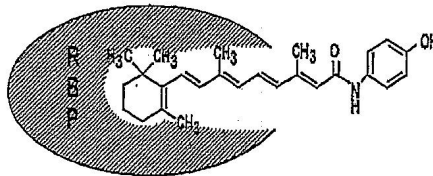
도면12



도면13

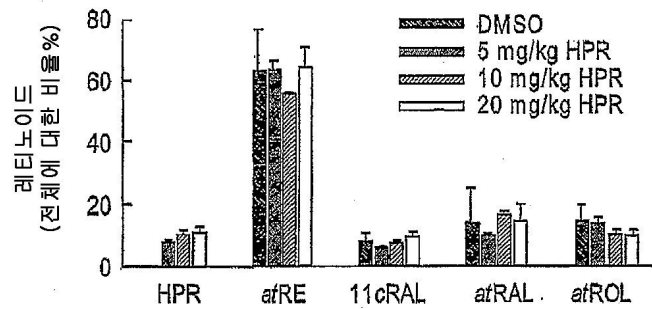


레티놀 결합 단백질(RBP)+레티놀+트랜스티레틴(TTR)

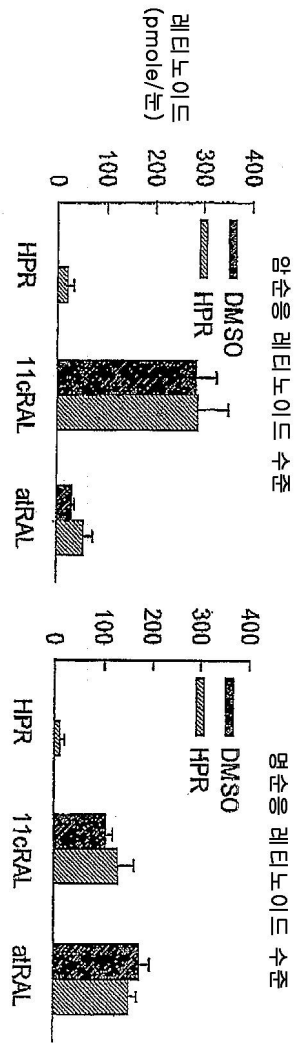


레티놀 결합 단백질(RBP)+N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드(HPR)

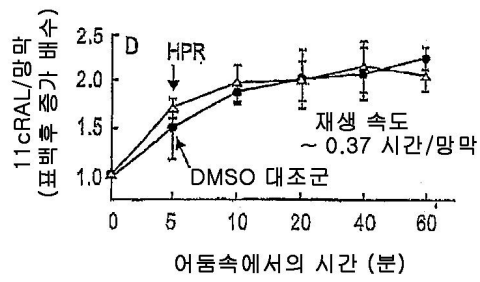
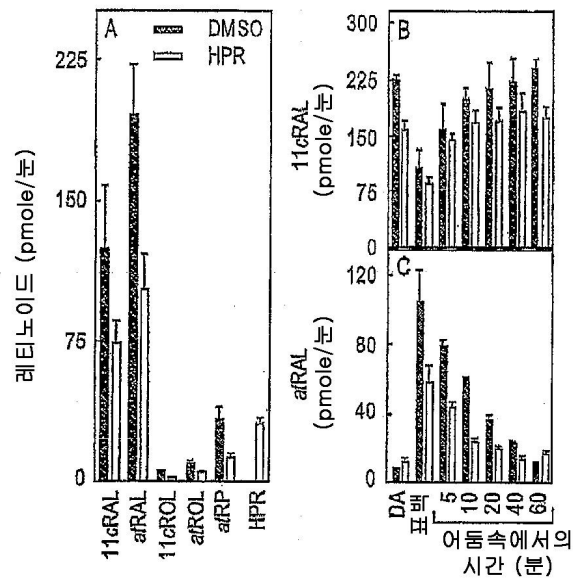
도면14



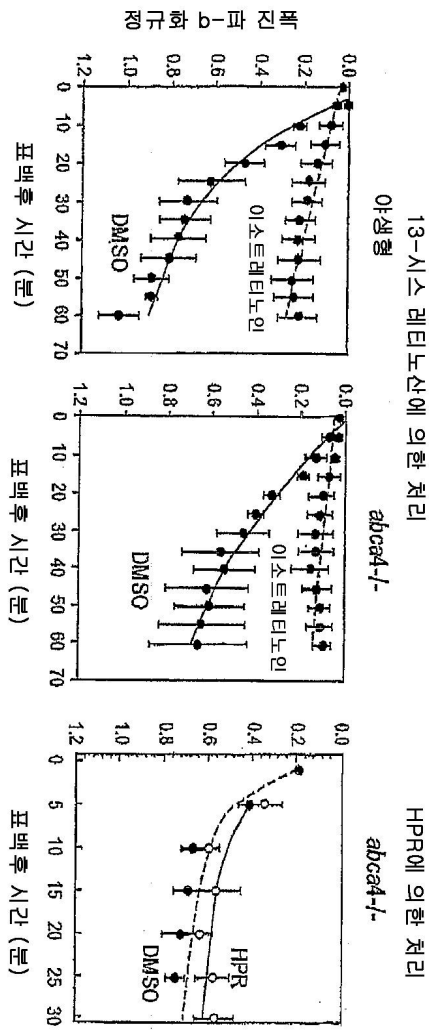
도면15



도면16



도면17



도면18

