(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0108412
(43) 공개일자 2024년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 38/05* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
*A61K 9/00* (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 38/05* (2013.01)
*A61K 45/06* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7016730
(22) 출원일자(국제) 2022년10월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/047172
(87) 국제공개번호 WO 2023/069549
국제공개일자 2023년04월27일
(30) 우선권주장
63/257,738 2021년10월20일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**스텔스 바이오테라퓨틱스 인코포레이티드**
미국 매사추세츠 02494 니드햄 하일랜드 애비뉴 123 스위트 201
(72) 발명자
**키프, 데니스**
미국 매사추세츠 01730 베드포드 스위니 릿지 로드 22
**레드몬, 마르틴**
미국 매사추세츠 02111 보스턴 에버리 스트리트 2 #19비
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인 광장리앤고**

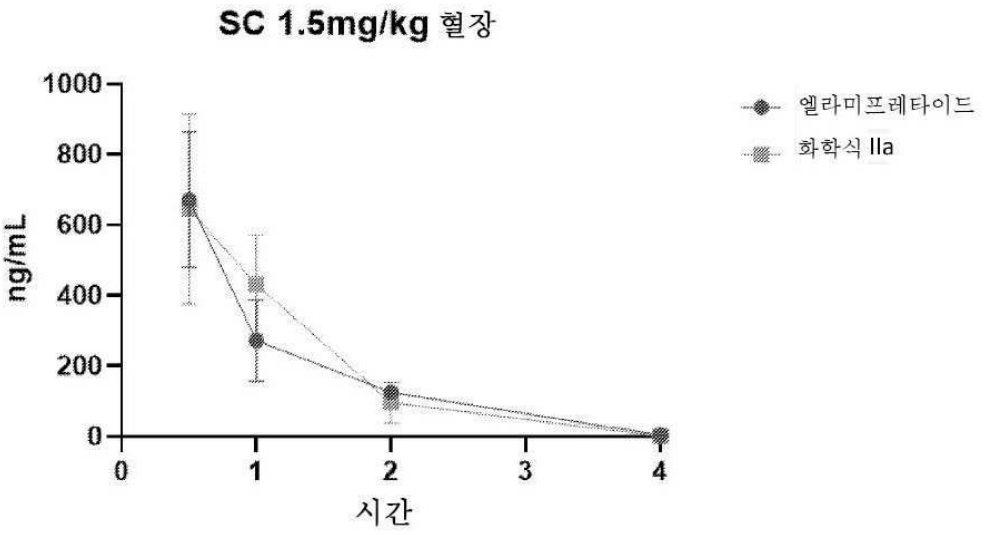
전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 **안과 병태를 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나 발병을 지연시키기 위한 방법 및 펩타이드 모방체를 포함하는 조성물**

## (57) 요 약

본 개시내용은 일반적으로 포유류 대상체, 예컨대, 인간에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는 화합물(즉, 펩타이드모방체), 조성물(*예를 들어*, 제제 또는 약제), 방법 및 관련 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 안과 질환, 장애 또는 병태는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구의 타원체 영역의 무결성의 저하와 연관될 수 있다. 방법 및 용도는 유효량의 펩타이드모방체를 (단독으로, 제제화된 형태로서 및/또는 적어도 하나의 추가 치료제와 병용하여) 이를 필요로 하는 포유류 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

## *대 표 도*



(52) CPC특허분류
***A61K 9/0019*** (2013.01)
***A61K 9/0048*** (2013.01)
***A61P 27/02*** (2018.01)
*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자
**호치키스, 브라이언**
미국 매사추세츠 02420 렉싱턴 힐크레스트 에이브이 25
**아브루스카토, 앤서니**
미국 매사추세츠 02451 월섬 파인 힐 서클 226

(30) 우선권주장
63/331,412 2022년04월15일 미국(US)
PCT/US2022/045908 2022년10월06일 미국(US)

# 명 세 서

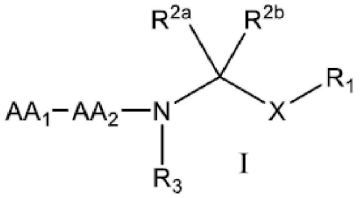
## 청구범위

### 청구항 1

하기 방법을 필요로 하는 포유류 대상체에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

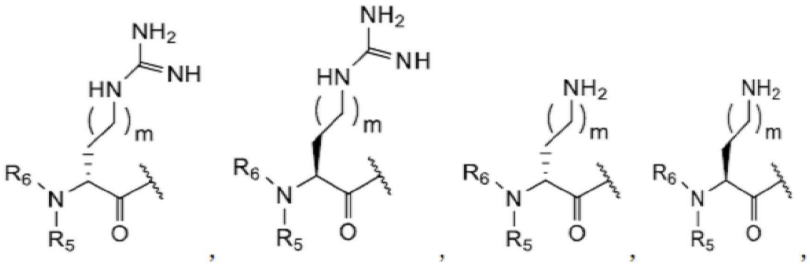
### 청구항 2

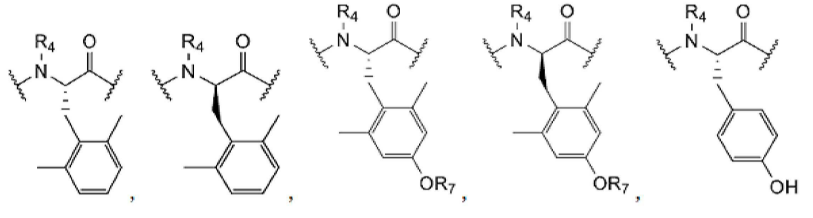
제1항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

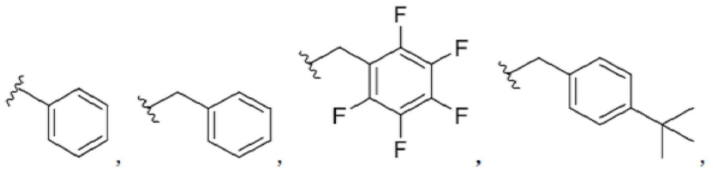


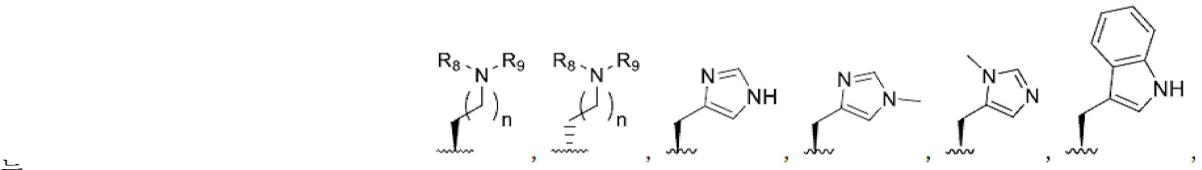
I

식 중,

$AA_1$은  로부터 선택되며;

$AA_2$는  로부터 선택되며;

$R_1$은  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  로부터 선택되며;

$R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

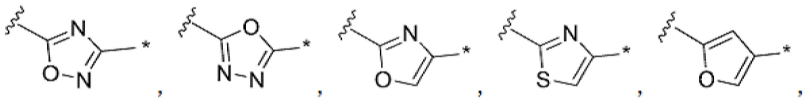
$R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

m은 1, 2, 또는 3이며;

n은 1, 2, 또는 3이며;

p는 0 또는 1이며;

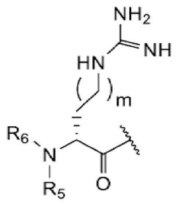
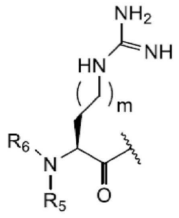
X는  로부터 선택되며;

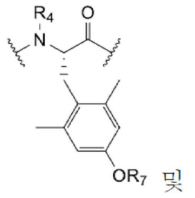
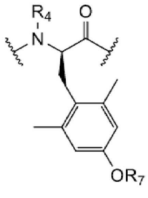
그리고

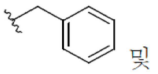
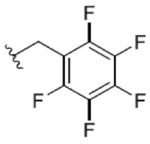
*은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

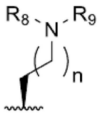
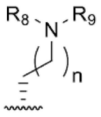
**청구항 3**

제2항에 있어서,

$AA_1$은  및  로부터 선택되며;

$AA_2$는  및  로부터 선택되며;

$R_1$은  및  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  및  로부터 선택되며;

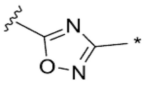
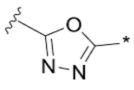
$R^{2b}$는 H이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

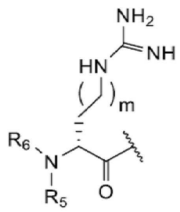
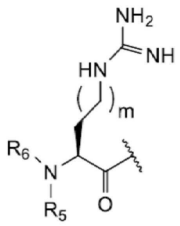
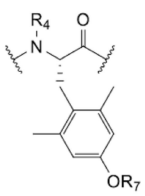
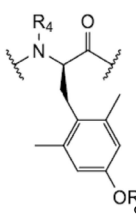
$R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며;

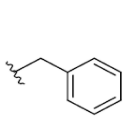
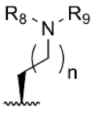
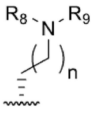
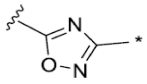
$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; 그리고

X는  및  로부터 선택되는 방법.

**청구항 4**

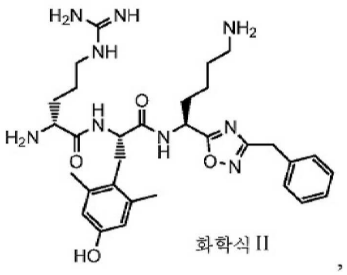
제3항에 있어서,

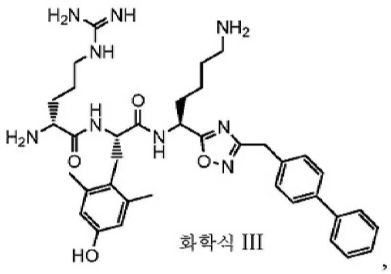
$AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은

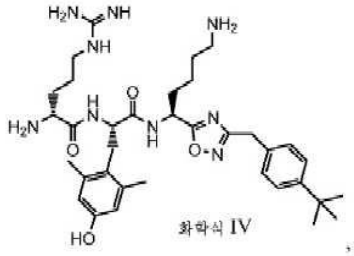

이며; $R^{2a}$는 
또는 
이며; $R_7$은 H이며; X는 
인 방법.

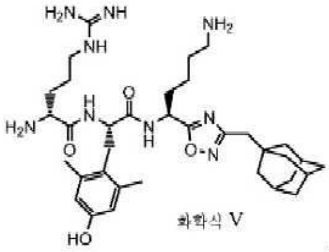
**청구항 5**

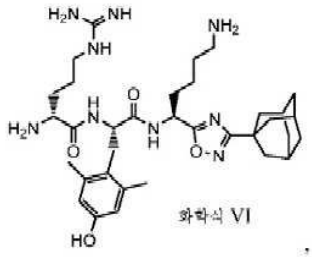
제1항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;

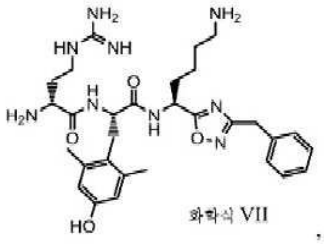

화학식 II ,

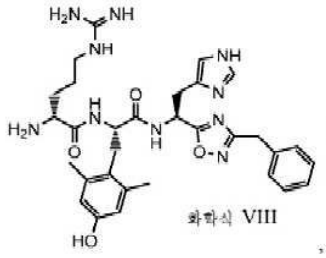

화학식 III ,

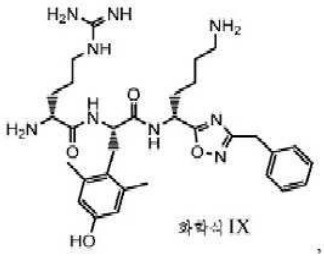

화학식 IV ,

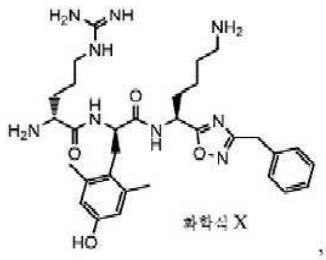

화학식 V ,

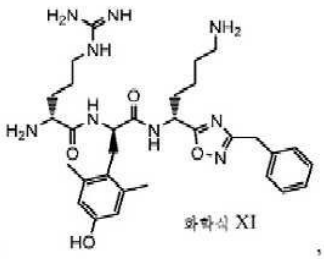

화학식 VI ,

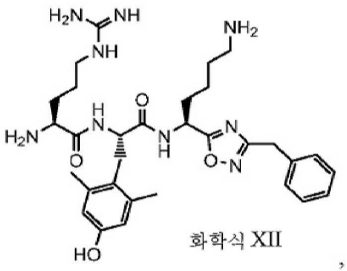

화학식 VII ,


화학식 VIII ,

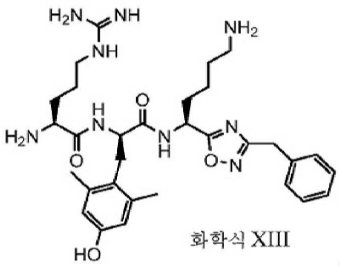

화학식 IX ,


화학식 X ,

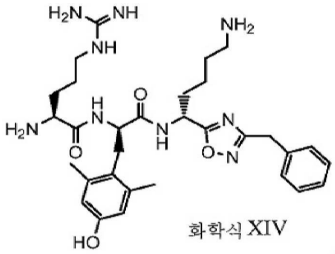

화학식 XI ,



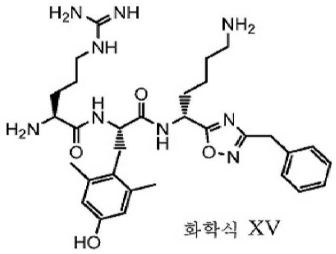
화학식 XII ,



화학식 XIII ,



화학식 XIV ,



화학식 XV

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안과 질환, 장애 또는 병태는 황반변성(macular degeneration)(연령관련황반변성(age-related macular degeneration) 포함), 안구건조증(dry eye), 당뇨병성망막병증(diabetic retinopathy), 당뇨병성황반부종(diabetic macular edema), 백내장(cataracts), 상염색체성우성시신경위축증(autosomal dominant optic atrophy)(DOA), 레버유전성시신경변증(Leber hereditary optic neuropathy)(LHON), 색소성망막병증(pigmentary retinopathy), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 녹내장(glaucoma), 고안압증(ocular hypertension), 포도막염(uveitis), 만성진행성외안근마비(chronic progressive external ophthalmoplegia)(*예를 들어,* 컨스세이어증후군(Kearns-Sayre syndrome)), 및/또는 레버선천성흑내장(Leber congenital amaurosis)(LCA)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 피하 또는 유리체내 투여되는 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 국소, 안구내, 또는 안과적으로 투여되는 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 경구, 비강내, 전신, 정맥내, 복강내, 피내, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적으로, 경점막, 또는 근육내 투여되는 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 2주 이상, 12주 이상, 24주 이상, 52주 이상, 또는 2년 이상 동안 매일 투여되는 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료를 상기 대상체에게 개별적으로, 순차적으로, 또는 동시에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 추가 치료는 항산화제, 금속 착화제, 항염증제, 항생제 및 항히스타민제로 구성되는 군으로부터 선택되는 치료제의 투여를 포함하는 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 치료제는 아세클리딘, 아세타졸아미드, 아네코르타브, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀롤, 베타메타손, 베탁솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸아미드, 카르바콜, 카르테올롤, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 사이클로펜톨레이트, 사이클로스포린, 다피프라졸, 데메카리움, 덱사메타손, 디클로페낙, 디클로르페나미드, 디피베프린, 도르졸라미드, 에코티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루비프로펜, 포미비르센, 프라마이세틴, 간시클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티펜, 라타노프로스트, 레보베탁솔롤, 레보부놀롤, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메타졸아미드, 메티프라놀롤, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페갑타닙, 페닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 핀돌롤, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라카인, 라니비주맙, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 설파세타미드 , 수프로펜, 테트라카인, 테트라사이클린 , 테트라히드로졸린, 테트리졸린, 티몰롤, 토브라마이신, 트라보프로스트, 트리암시눌론, 트리플루오로메타졸아미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다르빈, 자일로메타졸린, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이들 중 2종 이상의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 타르타르산염, 푸마르산염, 모노아세트산염, 비스-아세트산염, 트라이-아세트산염, 모노-트라이플루오로아세트산염, 비스-트라이플루오로아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 모노염산염, 비스-염산염, 트라이염산염, 모노-토실산염, 비스-토실산염, 또는 트라이-토실산염을 포함하는 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 트리스-HCl 염, 비스-HCl 염, 또는 모노-HCl 염으로서 제제화되는 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 결정강(drusen)이 있는 방법.

**청구항 20**

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 대상체는 기하위축증(geometric atrophy)(GA)이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 녹내장이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 22**

하기 약제를 필요로 하는 포유류 대상체에서

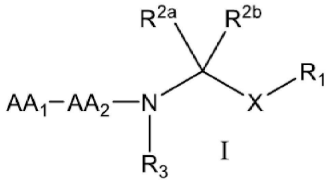
(i) 안과 질환, 장애 또는 병태; 또는

(ii) 타원체 영역 무결성의 저하

의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 약제의 제조에서의 조성물의 용도로서, 상기 조성물은 치료적 유효량의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함하는 용도.

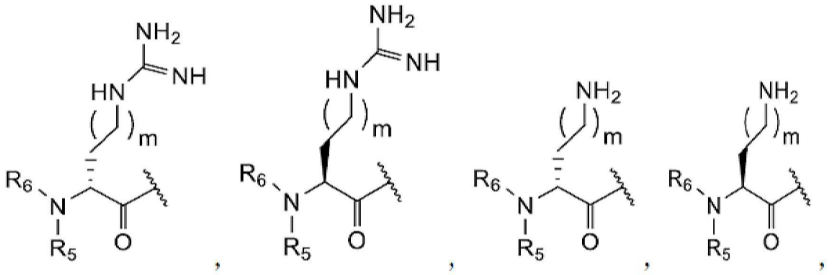
**청구항 23**

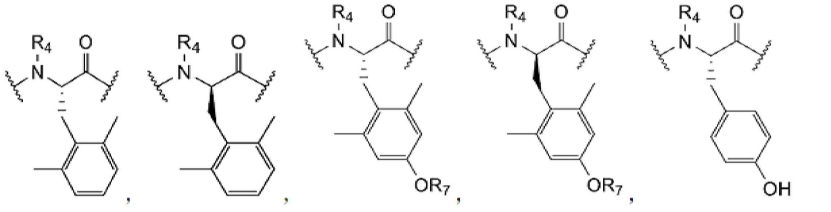
제22항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

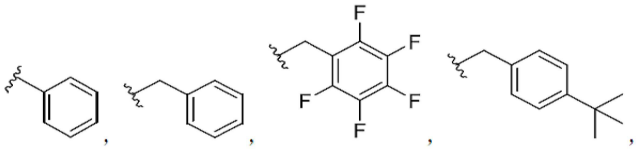


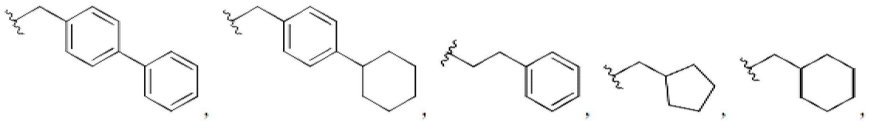
I

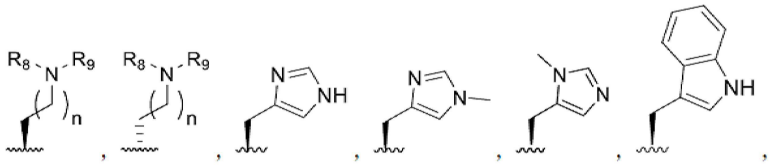
식 중,

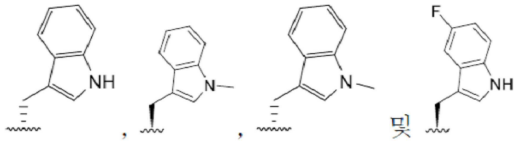
$AA_1$은 , 로부터 선택되며;

$AA_2$는 , 로부터 선택되며;

$R_1$은 


로부터 선택되며;

$R^{2a}$는 


로부터 선택되며;

$R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

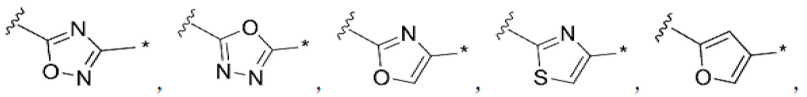
$R_7$은 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

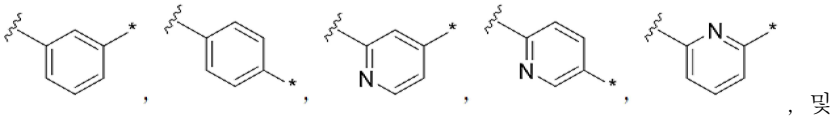
$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

m은 1, 2, 또는 3이며;

n은 1, 2, 또는 3이며;

p는 0 또는 1이며;

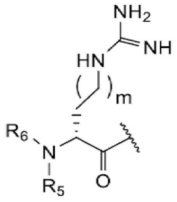
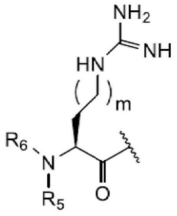
X는 

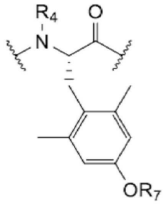
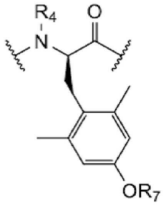

로부터 선택되며; 그리고

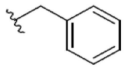
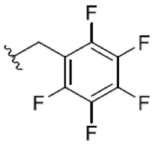
*은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 용도.

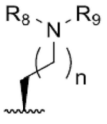
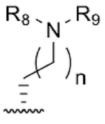
**청구항 24**

제23항에 있어서,

$AA_1$은  및  로부터 선택되며;

$AA_2$는  및  로부터 선택되며;

$R_1$은  및  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  및  로부터 선택되며;

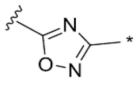
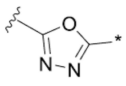
$R^{2b}$는 H이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

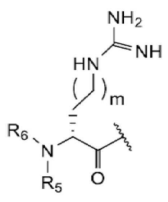
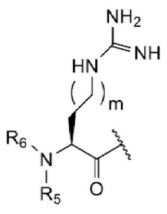
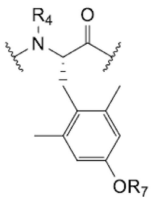
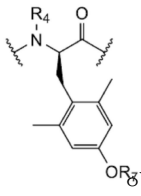
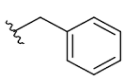
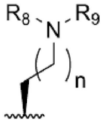
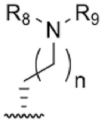
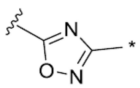
$R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; 그리고

X는  및  로부터 선택되는 용도.

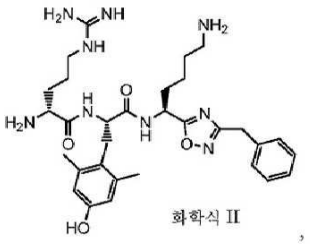
**청구항 25**

제24항에 있어서,

$AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은  이며; $R^{2a}$는  또는  이며; $R_7$은 H이며; X는  인 용도.

**청구항 26**

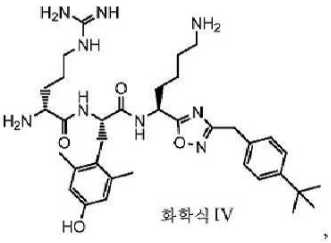
제22항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;



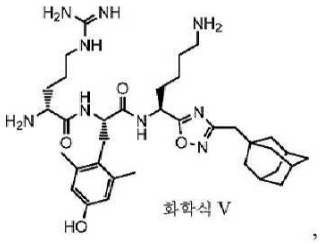
화학식 II ,



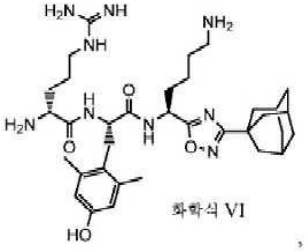
화학식 III ,



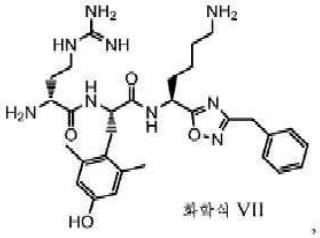
화학식 IV ,



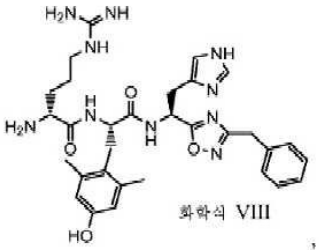
화학식 V ,



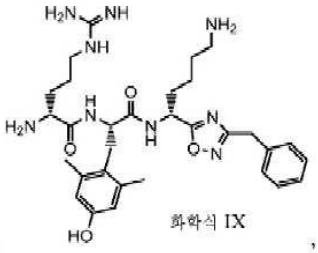
화학식 VI ,



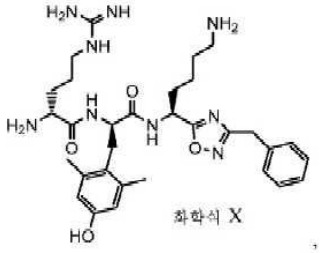
화학식 VII ,



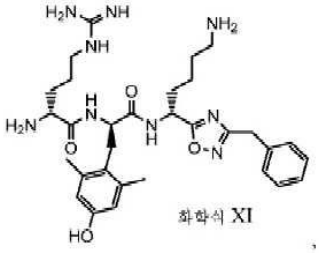
화학식 VIII ,



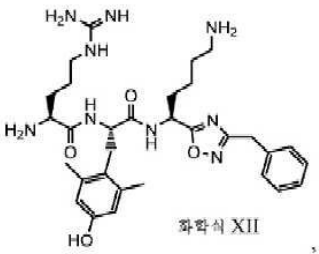
화학식 IX ,



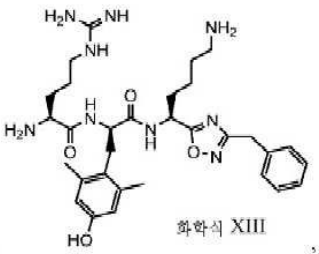
화학식 X ,



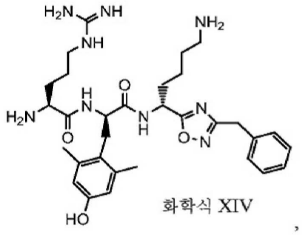
화학식 XI ,



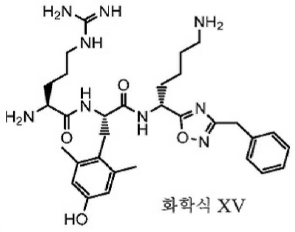
화학식 XII ,



화학식 XIII ,



화학식 XIV



화학식 XV

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 용도.

**청구항 27**

제22항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 용도.

**청구항 28**

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안과 질환, 장애 또는 병태는 황반변성(연령관련황반변성 포함), 안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성 시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어,* 컨스세이어증후군), 및/또는 레버선천성흑내장(LCA)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 용도.

**청구항 29**

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 용도.

**청구항 30**

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 피하 또는 유리체내 투여되는 용도.

**청구항 31**

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 국소, 안구내, 또는 안과적으로 투여되는 용도.

**청구항 32**

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 경구, 비강내, 전신, 정맥내, 복강내, 피내, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적으로, 경점막, 또는 근육내 투여되는 용도.

**청구항 33**

제22항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 2주 이상, 12주 이상, 24주 이상, 52주 이상, 또는 2년 이상 동안 매일 투여되는 용도.

**청구항 34**

제22항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단된 용도.

**청구항 35**

제22항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 결정강이 있는 용도.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 대상체는 기하위축증(GA)이 있는 것으로 진단된 용도.

**청구항 37**

제22항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 녹내장이 있는 것으로 진단된 용도.

**청구항 38**

하기 약제를 필요로 하는 포유류 대상체에서

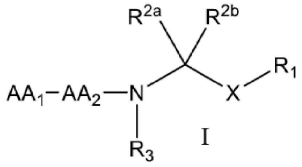
(i) 안과 질환, 장애 또는 병태; 또는

(ii) 하나 이상의 안구에 있는 타원체 영역 무결성의 저하

의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 제제 또는 약제로서, 상기 제제 또는 약제는 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함하는 제제 또는 약제.

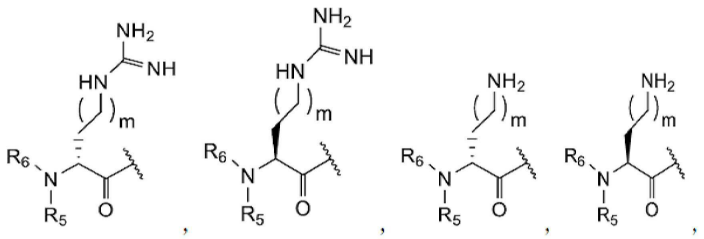
**청구항 39**

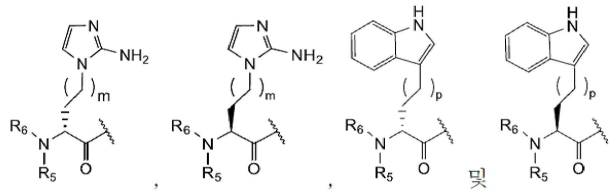
제38항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

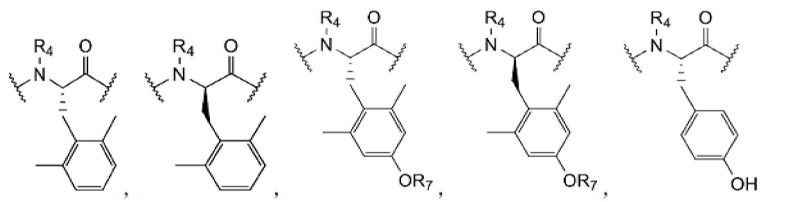


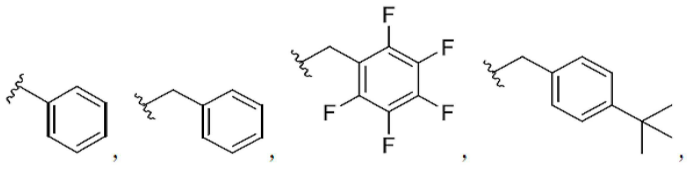
I

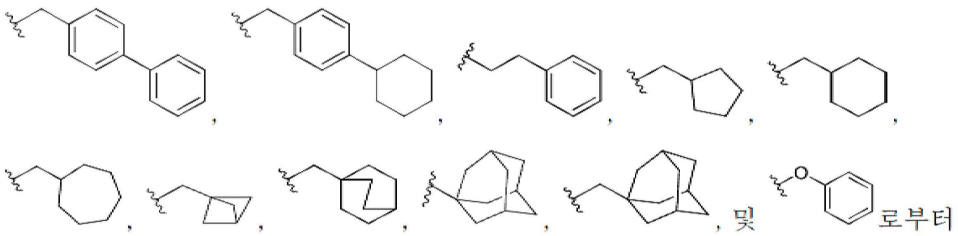
식 중,

$AA_1$은  로부터 선택되며;

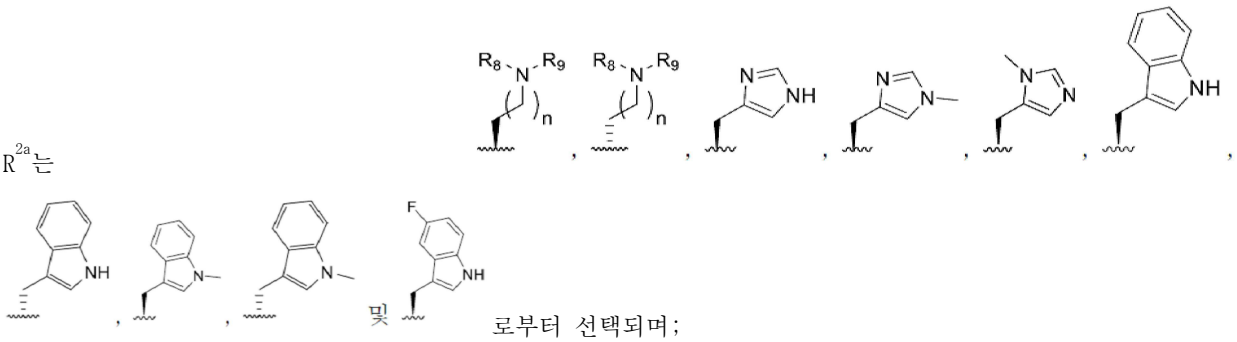


$AA_2$는  로부터 선택되며;

$R_1$은 


로부터 선택되며;

$R^{2a}$는


로부터 선택되며;

$R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

$R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

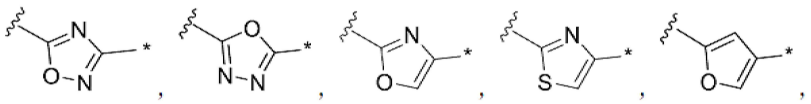
$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

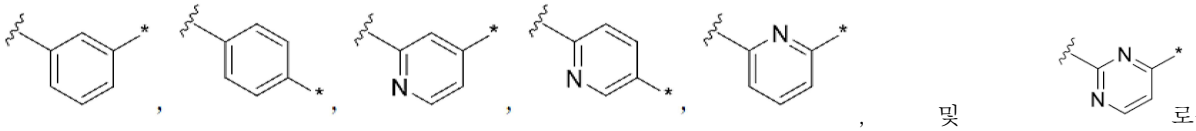
m은 1, 2, 또는 3이며;

n은 1, 2, 또는 3이며;

p는 0 또는 1이며;

X는

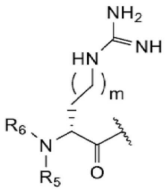
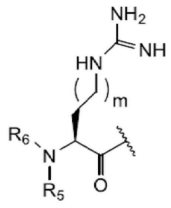


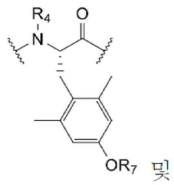
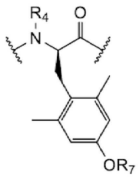

로부터 선택되며; 그리고

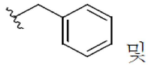
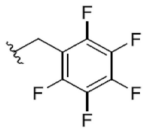
*은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 제제 또는 약제.

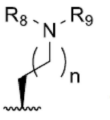
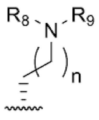
**청구항 40**

제39항에 있어서,

$AA_1$은  및  로부터 선택되며;

$AA_2$는  및  로부터 선택되며;

$R_1$은  및  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  및  로부터 선택되며;

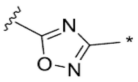
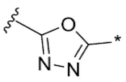
$R^{2b}$는 H이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

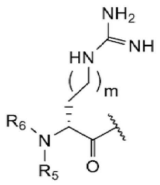
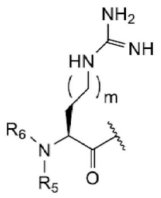
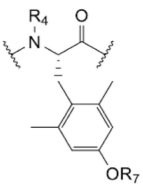
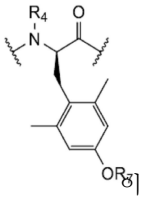
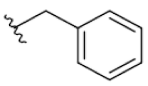
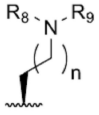
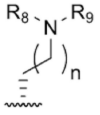
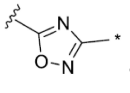
$R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; 그리고

X는  및  로부터 선택되는 제제 또는 약제.

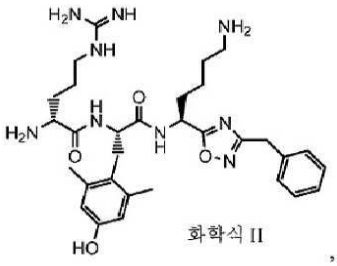
**청구항 41**

제40항에 있어서,

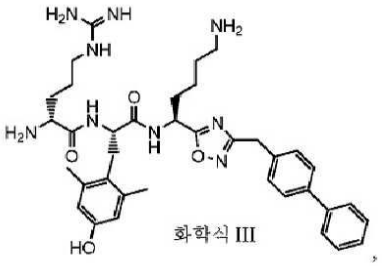
$AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은  이며; $R^{2a}$는  또는  이며; $R_7$은 H이며; X는  인 제제 또는 약제.

**청구항 42**

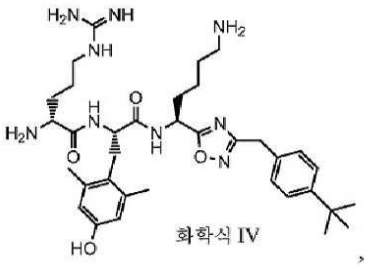
제38항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;



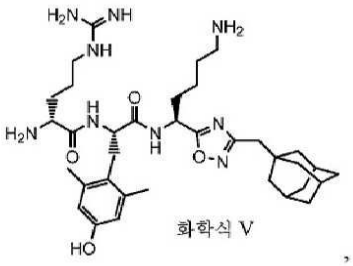
화학식 II ,



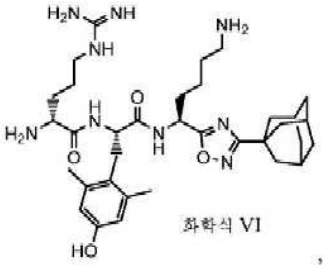
화학식 III ,



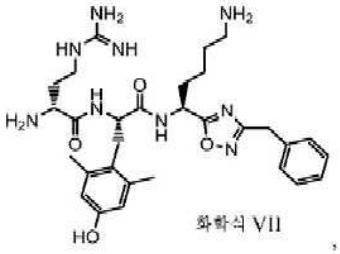
화학식 IV ,



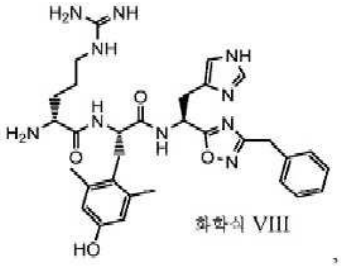
화학식 V ,



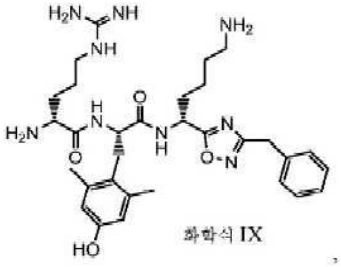
화학식 VI ,



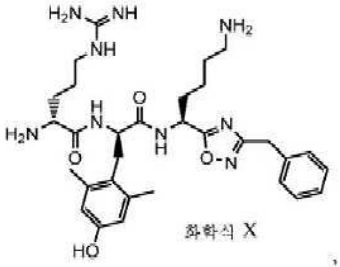
화학식 VII ,



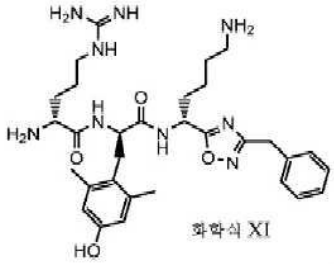
화학식 VIII ,



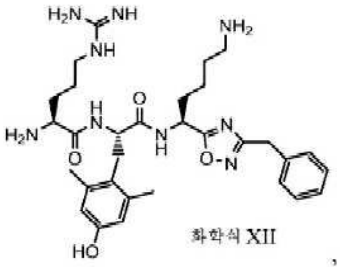
화학식 IX ,



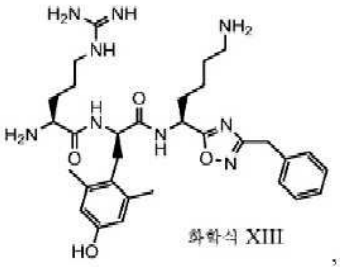
화학식 X ,



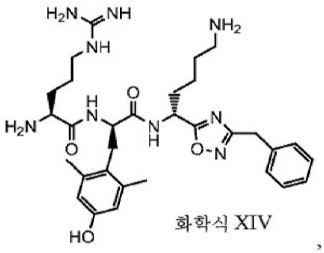
화학식 XI ,



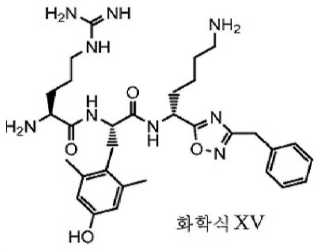
화학식 XII ,



화학식 XIII ,


화학식 XIV

,


화학식 XV

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 제제 또는 약제.

**청구항 43**

제38항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 분자의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 제제 또는 약제.

**청구항 44**

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안과 병태는 황반변성(연령관련황반변성 포함), 안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어,* 컨스세이어증후군), 및/또는 레버선천성흑내장(LCA)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 제제 또는 약제.

**청구항 45**

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 제제 또는 약제.

**청구항 46**

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 피하 또는 유리체내 투여되는 제제 또는 약제.

**청구항 47**

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 국소, 안구내, 또는 안과적으로 투여되는 제제 또는 약제.

**청구항 48**

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 경구, 비강내, 전신, 정맥내, 복강내, 피내, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적으로, 경점막, 또는 근육내 투여되는 제제 또는 약제.

**청구항 49**

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 2주 이상, 12주 이상, 24주 이상, 52주 이상, 또는 2년 이상 동안 매일 투여되는 제제 또는 약제.

**청구항 50**

제38항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제 또는 약제는 상기 펩타이드모방체를 희석제, 보조제(adjuvant), 부형제 또는 전달체(vehicle), 예컨대, 물 또는 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키거나 현탁시켜 생성되는 제제 또는 약제.

**청구항 51**

제38항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단된 제제 또는 약제.

**청구항 52**

제38항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 결정강이 있는 제제 또는 약제.

**청구항 53**

제51항 또는 제52항에 있어서, 상기 대상체는 기하위축증(GA)이 있는 것으로 진단된 제제 또는 약제.

**청구항 54**

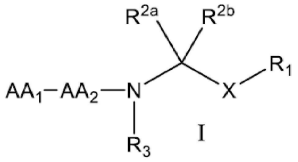
제38항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 녹내장이 있는 것으로 진단된 제제 또는 약제.

**청구항 55**

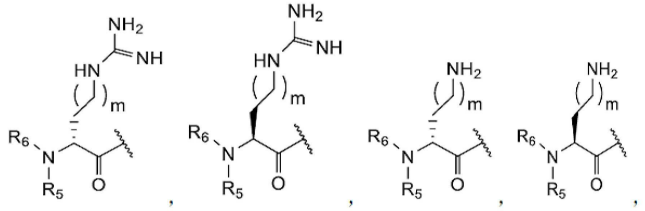
하기 방법을 필요로 하는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구에서 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

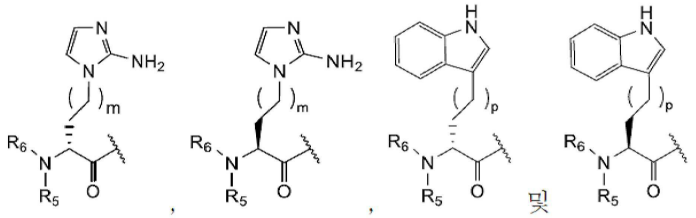
**청구항 56**

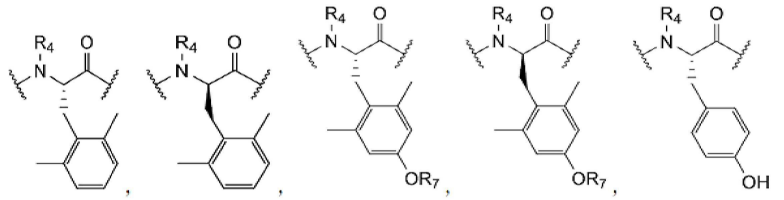
제55항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

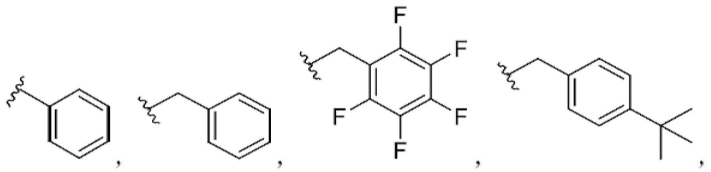


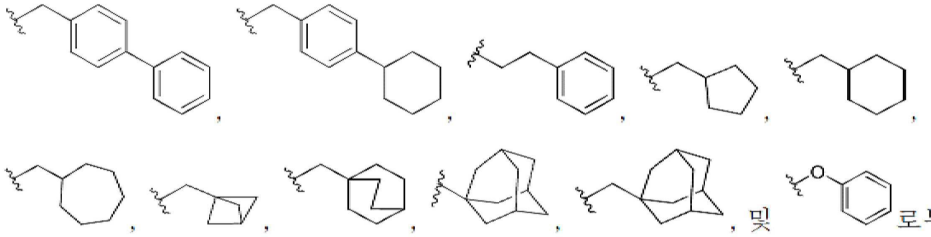
식 중,

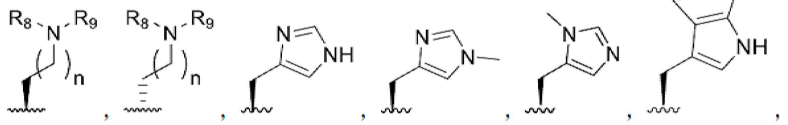
$AA_1$은  로부터 선택되며;

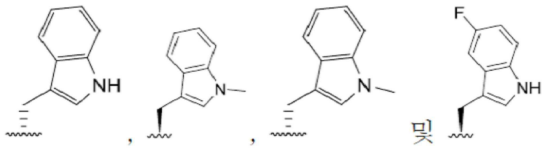


$AA_2$는  로부터 선택되며;

$R_1$은 


및 로부터 선택되며;

$R^{2a}$는 


및 로부터 선택되며;

$R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

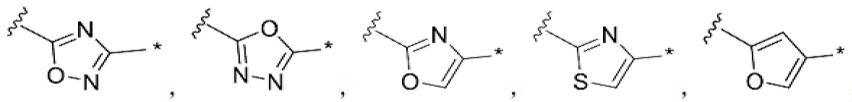
$R_7$은 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

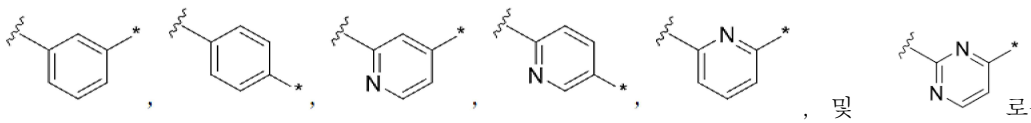
$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

m은 1, 2, 또는 3이며;

n은 1, 2, 또는 3이며;

p는 0 또는 1이며;

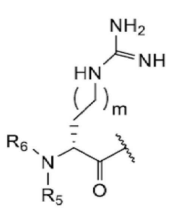
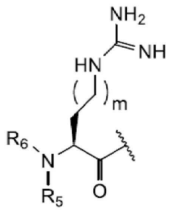
X는 

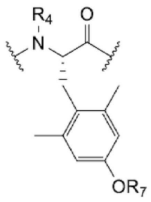
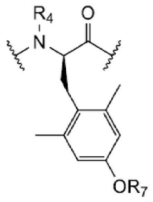

및 로부터 선택되며; 그리고

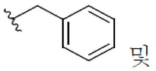
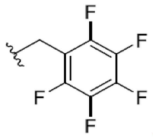
*은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

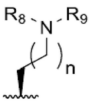
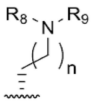
**청구항 57**

제56항에 있어서,

$AA_1$은  및  로부터 선택되며;

$AA_2$는  및  로부터 선택되며;

$R_1$은  및  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  및  로부터 선택되며;

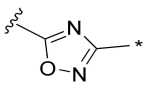
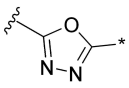
$R^{2b}$는 H이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

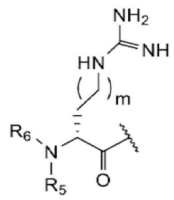
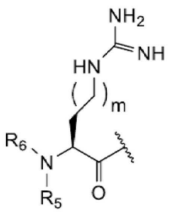
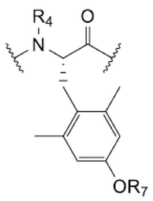
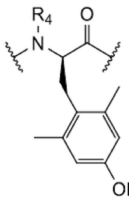
$R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며;

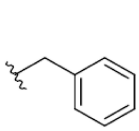
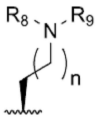
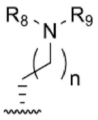
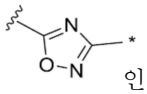
$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; 그리고

X는  및  로부터 선택되는 방법.

**청구항 58**

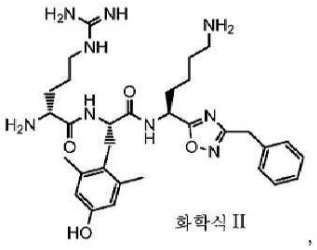
제56항에 있어서,

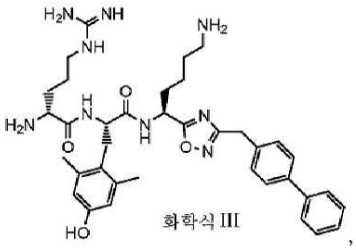
$AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은

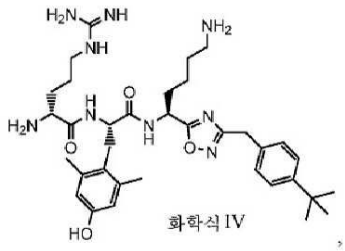

이며; $R^{2a}$는 
또는 
이며; $R_7$은 H이며; X는 
인 방법.

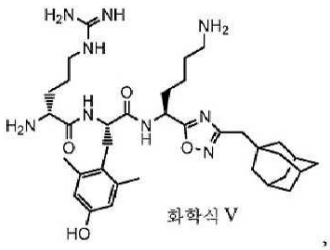
**청구항 59**

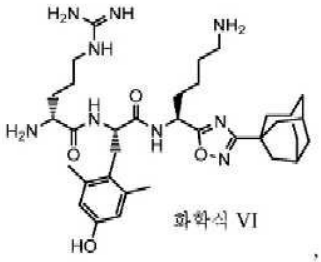
제55항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;

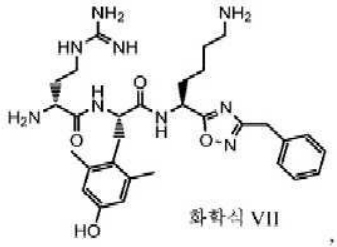

화학식 II ,

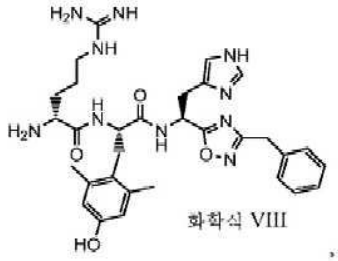

화학식 III ,

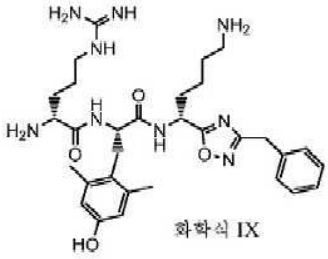

화학식 IV ,

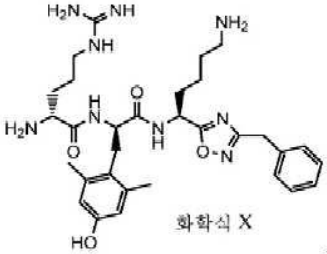

화학식 V ,

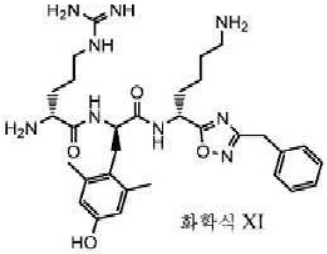

화학식 VI ,

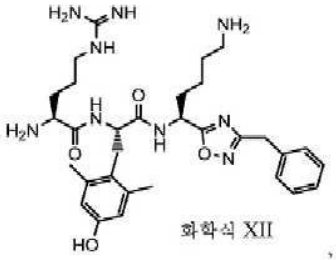

화학식 VII ,

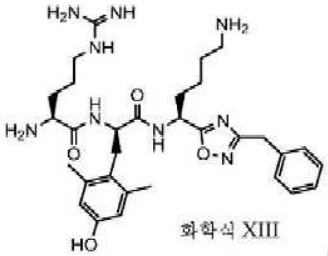

화학식 VIII ,

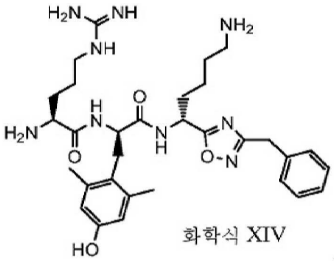

화학식 IX ,

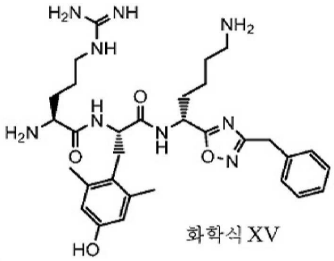

화학식 X ,


화학식 XI ,


화학식 XII ,


화학식 XIII ,


화학식 XIV ,


화학식 XV

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 60**

제55항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 61**

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 타원체 영역 무결성의 저하는 황반변성(연령관련황반변성 포함),

안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어*, 컨스세이어증후군), 및/또는 레버선천성흑내장(LCA)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 안과 질환, 장애 또는 병태와 연관되는 방법.

**청구항 62**

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

**청구항 63**

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 피하 또는 유리체내 투여되는 방법.

**청구항 64**

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 국소, 안구내, 또는 안과적으로 투여되는 방법.

**청구항 65**

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 경구, 비강내, 전신, 정맥내, 복강내, 피내, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적으로, 경점막, 또는 근육내 투여되는 방법.

**청구항 66**

제55항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 2주 이상, 12주 이상, 24주 이상, 52주 이상, 또는 2년 이상 동안 매일 투여되는 방법.

**청구항 67**

제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 68**

제55항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 결정강이 있는 방법.

**청구항 69**

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 대상체는 기하위축증(GA)이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 70**

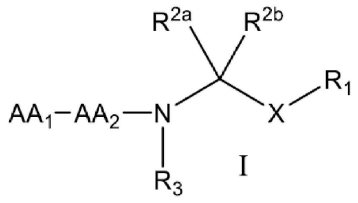
제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 녹내장이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 71**

하기 방법을 필요로 하는 포유류 대상체에서 기하위축증의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법으로서, 상기 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단되었으며, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

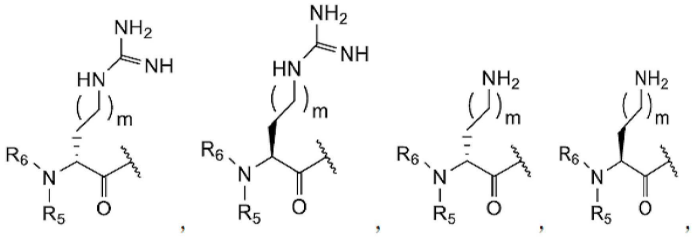
**청구항 72**

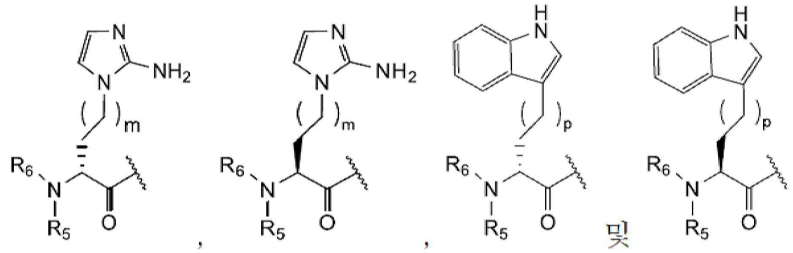
제71항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

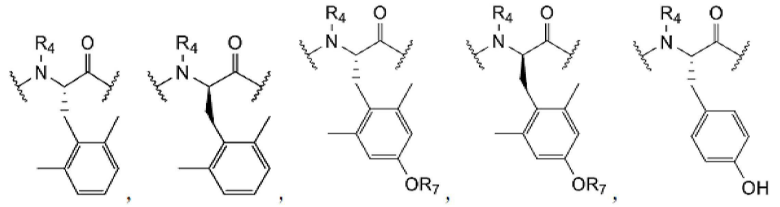
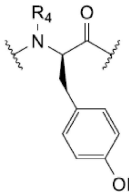


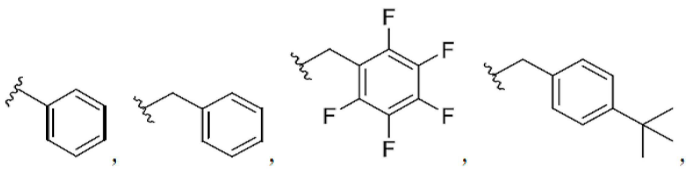
I

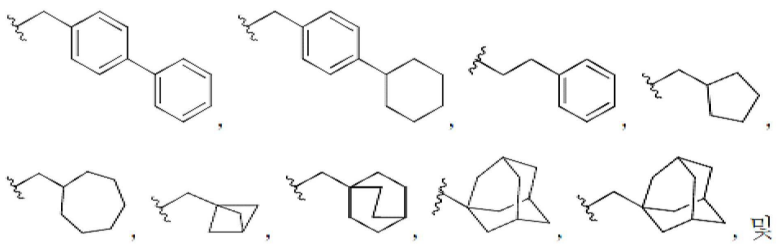
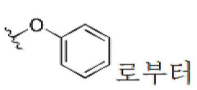
식 중,

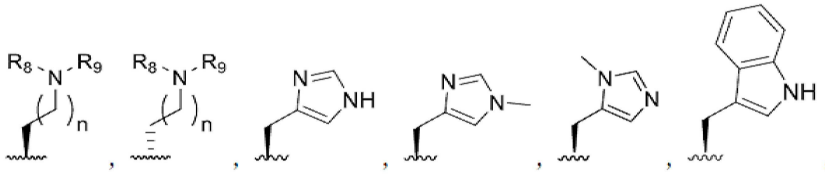
$AA_1$은 

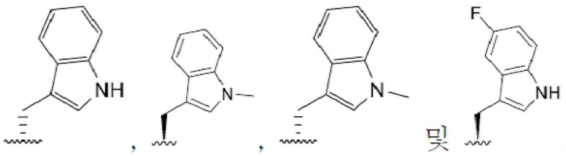

로부터 선택되며;

$AA_2$는 
및 
로부터 선택되며;

$R_1$은 


및 
로부터 선택되며;

$R^{2a}$는 


로부터 선택되며;

$R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

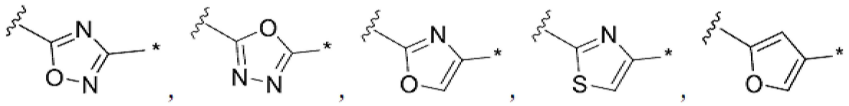
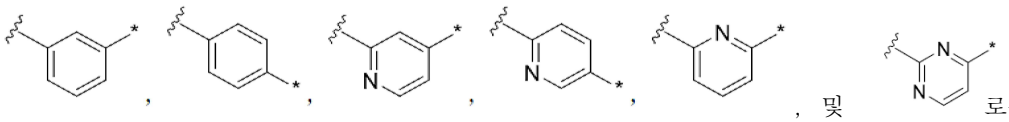
$R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

m은 1, 2, 또는 3이며;

n은 1, 2, 또는 3이며;

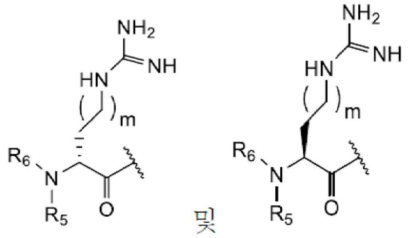
p는 0 또는 1이며;

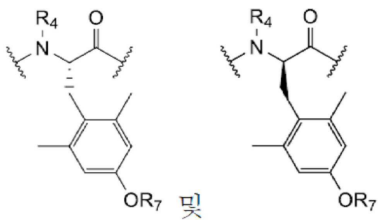
X는 

로부터 선택되며; 그리고

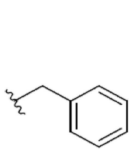
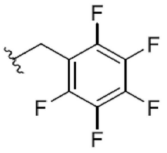
*은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서,

$AA_1$은 
로부터 선택되며;

$AA_2$는 
로부터 선택되며;

$R_1$은  및  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  및  로부터 선택되며;

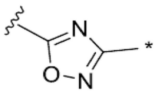
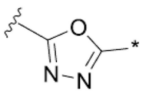
$R^{2b}$는 H이며;

$R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며;

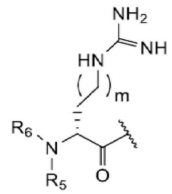
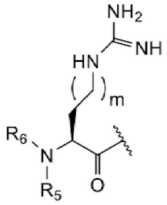
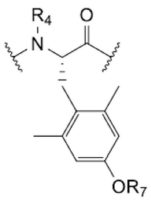
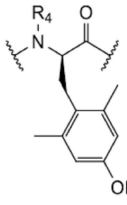
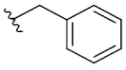
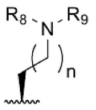
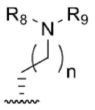
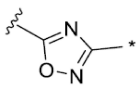
$R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며;

$R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; 그리고

X는  및  로부터 선택되는 방법.

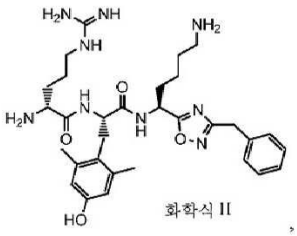
**청구항 74**

제72항에 있어서,

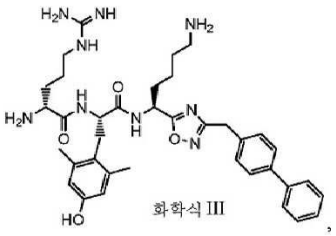
$AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은  이며; $R^{2a}$는  또는  이며; $R_7$은 H이며; X는  인 방법.

**청구항 75**

제71항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;



화학식 II ,



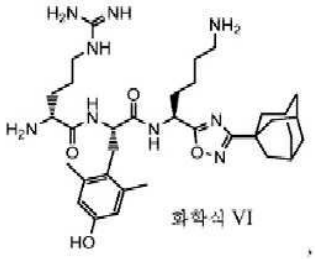
화학식 III ,



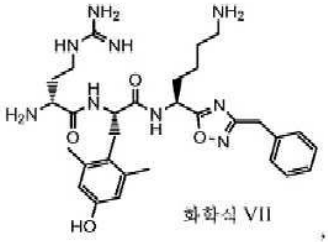
화학식 IV ,



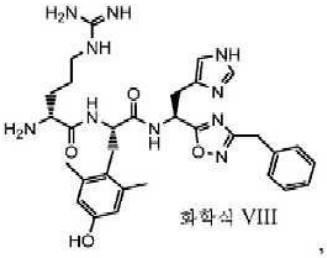
화학식 V ,



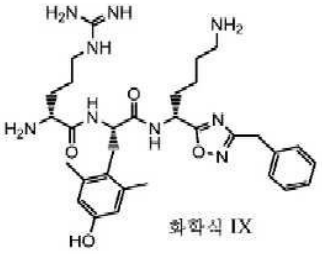
화학식 VI ,



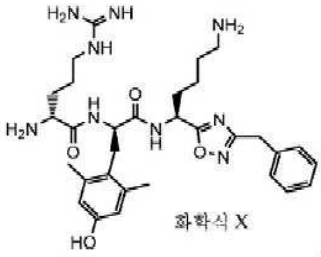
화학식 VII ,



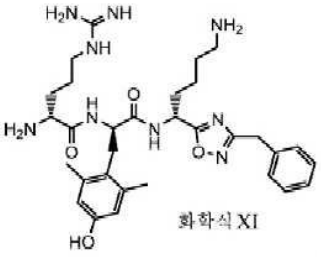
화학식 VIII ,



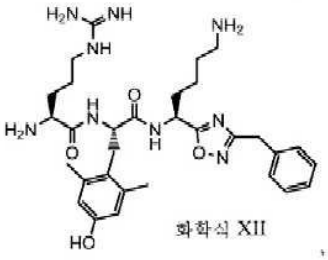
화학식 IX ,



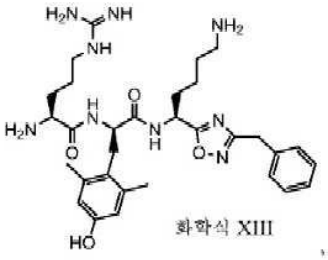
화학식 X ,



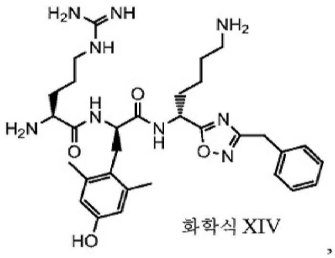
화학식 XI ,



화학식 XII ,

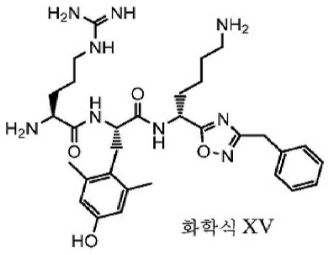


화학식 XIII ,




화학식 XIV

,




화학식 XV

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 76**

제71항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환되는 방법.

**청구항 77**

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 또는 상기 펩타이드모방체는 상기 대상체의 한쪽 안구 또는 양쪽 안구에서 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 지연시키는 방법.

**청구항 78**

제71항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

**청구항 79**

제71항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 피하 또는 유리체내 투여되는 방법.

**청구항 80**

제71항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 국소, 안구내, 또는 안과적으로 투여되는 방법.

**청구항 81**

제71항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 경구, 비강내, 전신, 정맥내, 복강내, 피내, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적으로, 경점막, 또는 근육내 투여되는 방법.

**청구항 82**

제71항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체는 2주 이상, 12주 이상, 24주 이상, 52주 이상, 또는 2년 이상 동안 매일 투여되는 방법.

**청구항 83**

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 결정강이 있는 방법.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 상기 대상체는 기하위축증(GA)이 있는 것으로 진단된 방법.

**청구항 85**

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체의 투여는 연령관련황반변성이 있는 것으로 진단된 포유동물 대상체에서 기하위축증의 발병을 지연시키는 방법.

**청구항 86**

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체의 투여는 연령관련황반변성이 있는 것으로 진단된 포유동물 대상체에서 기하위축증의 발병을 억제시키는 방법.

**청구항 87**

제71항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드모방체의 투여는 연령관련황반변성이 있는 것으로 진단된 포유동물 대상체에서 기하위축증의 발생을 예방하는 방법.

**청구항 88**

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 결정강이 있는 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 출원은 2021년 10월 20일자로 출원된 미국 가출원 제63/257,738호, 2022년 4월 15일자로 출원된 미국 가출원 제63/331,412호 및 2022년 10월 6일자로 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US2022/045908호의 이익을 주장하며, 이는 각각 모든 목적을 위해 참조에 의해 본원에 원용된다.

[0002] 본 기술은 일반적으로 포유류 대상체에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나 경감하거나, 지연시키는 화합물(즉, 펩타이드 모방체), 조성물(*예를 들어*, 약제) 및 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 안과 질환, 장애 또는 병태는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구의 타원체 영역의 무결성의 저하와 연관된다. 예를 들어, 본 기술은 하나 이상의 미토콘드리아 표적화 펩타이드모방체를 (단독으로, 제제화된 형태로서 및/또는 다른 활성 약제학적 성분과 병용하여) 안과 질환, 장애 또는 병태(*예를 들어*, 황반변성(macular degeneration)((습성 또는 건성) 연령관련황반변성(age-related macular degeneration) 포함), 안구건조증(dry eye), 당뇨병성망막병증(diabetic retinopathy), 당뇨병성황반부종(diabetic macular edema), 백내장(cataracts), 상염색체성우성시신경위축증(autosomal dominant optic atrophy)(DOA), 레버유전성시신경변증(Leber hereditary optic neuropathy)(LHON), 색소성망막병증(pigmentary retinopathy), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 녹내장(glaucoma), 고안압증(ocular hypertension), 포도막염(uveitis), 만성진행성 외안근마비(chronic progressive external ophthalmoplegia )(흔히 CPEO 또는 단지 PEO로 지칭됨, *예를 들어*, 컨스세이어증후군(Kearns-Sayre syndrome)), 및/또는 레버선천성흑내장(Leber congenital amaurosis)(LCA))의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 유효량으로 포유류 대상체에게 투여하는 것에 관한 것일 수 있다.

### *배 경 기 술*

[0003] 다음 배경기술은 독자의 이해를 돕기 위해 제공된다. 제공되는 정보나 인용되는 참고문헌 중 어느 것도 현재 기술에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다.

[0004] 시신경 및 망막의 질환, 장애 및 퇴행성 병태는 전 세계적으로 실명의 주요 원인이다. 많은 안과 질환, 장애 또는 병태는 미토콘드리아 기능장애로 인해 발생하거나 이와 연관되어 있다.

[0005] 망막의 유의한 퇴행성 병태는 연령관련황반변성(AMD)이다. AMD는 미국에서 50세를 초과한 사람에게 실명의 가장 일반적인 원인이며 유병률이 나이가 들수록 증가한다. AMD는 습성(신생혈관성) 또는 건성(비신생혈관성)으로 분류된다. 질환의 건성 형태가 더 일반적이다. 황반변성은 중앙 망막이 왜곡되고 얇아지면 발생한다. 이러한 변화는 흔히 연령과 연관되어 있으나 안구 내 염증 및 혈관신생(습성 AMD에만 해당) 및/또는 안구 내 감염을 특징으로 한다. 산화성 조직 손상, 국소 염증, 성장 인자(예를 들어, VEGF 및 FGF) 및 염증 매개체의 생성을 초래하는 자유 라디칼의 후속적인 생성은 AMD의 습성 형태와 마찬가지로 부적절한 신혈관형성을 초래할 수 있다. 미토콘드리아 기능장애는 AMD와 같은 연령 관련 장애에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. (Liu 등, Appl. Sci. (2021) **11**: 7385). Pieramici 및 Ehlers는 다음과 같이 보고하였다. "AMD 안구의 RPE 미토콘드리아는 미토콘드리아 밀도, 소기관 면적 및 크리스테(cristae) 수가 감소하면서 보다 현저한 퇴행성 변화를 겪는다." (Pieramici 및 Ehlers, 제54차 연례 망막 협회 회의(54$^{th}$ Annual Retina Society Meeting) 발표, 2021년 9월 30일, 슬라이드 3).

[0006] 망막병증은 제1형 당뇨병에서 실명의 주요 원인이며 제2형 당뇨병에서도 일반적이다. 망막병증의 정도는 당뇨병의 지속기간에 따라 달라지며 일반적으로 당뇨병의 발병 후 10년 이상 후 발생하기 시작한다. 당뇨병성망막병증은 망막병증이 모세혈관 투과성 증가, 부종 및 삼출물을 특징으로 하는 비증식성으로 분류될 수 있거나 망막병증이 망막으로부터 유리체까지의 신혈관형성, 흉터, 섬유 조직의 침착 및 망막 박리 가능성을 특징으로 하는 증식성으로 분류될 수 있다. 당뇨병성망막병증은 고혈당으로 인한 당화 단백질의 발생에 의해 야기되는 것으로 여겨지며 안구의 작은 혈관에 손상을 초래한다. 당뇨병성망막병증은 (흔히 치료하지 않고 방치할 경우) 당뇨병성 황반부종으로 진행될 수 있다. 당뇨병성황반부종은 망막의 혈관이 손상되어 체액이 황반으로 누출되어 황반이 부어올라 시야가 흐려지는 결과를 초래한다. 미토콘드리아 기능장애는 당뇨병성망막병증의 발병과 연관되어 있다. (Wu 등 Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018권, 논문 제3420187호)

[0007] 녹내장은 시신경 및 망막 신경절 세포(RGC)의 손상으로 인해 시력 상실을 유발하는 안구 질환의 모음으로 구성된다. 시신경 손상 없이 안압(IOP)이 21 mmHg를 초과하는 경우는 고안압증으로 알려져 있다. 부적절한 안구 배수로 인한 IOP 상승은 녹내장의 주요 원인이다. IOP가 감소되며 녹내장에서 진행성 RGC 손실 위험이 감소된다. 그러나, 현재 이용 가능한 치료법은 RGC 손상을 직접 예방할 수 없다. 녹내장은 흔히 안구가 노화됨에 따라 발생하거나 눈 부상, 염증, 종양 또는 백내장이나 당뇨병이 진행된 경우 발생할 수 있다. 스테로이드 치료로 야기되는 IOP 상승으로 인해 야기될 수도 있다. 녹내장에 효과적인 것으로 입증된 약물 요법은 유리체액 생성을 감소시키거나 안구 배출을 촉진하여 IOP를 감소시킨다. 이러한 작용제는 흔히 혈관확장제이며 교감 신경계에 작용하고 아드레날린 길항제를 포함한다. "... 미토콘드리아 기능장애는 신경퇴행성 질환의 발병에 중요한 역할을 한다..." 그리고 "... 미토콘드리아 손상은 녹내장 치료를 위한 잠재적인 전략을 제공할 수 있다..."라고 명시되어 있다. (Liu 등, Appl. Sci. (2021) 11: 7385).

[0008] 상염색체성우성시신경위축증(DOA)은 시신경의 양측 변성을 특징으로 하는 유전적 X 연관 신경안과 병태이다. 이는 대략 10,000명 중 1명(덴마크)에서 30,000명 중 1명(전 세계)에게 영향을 미친다. 신경 손상은 시력 상실을 야기한다. 이는 일반적으로 생후 첫 10년 동안 나타나기 시작하여 그 이후로 진행된다. 질환 자체는 주로 망막 신경절 신경에 영향을 미친다. (미토콘드리아 기능장애를 초래하는) 내부 미토콘드리아 막 단백질을 코딩하는 OPA1 및 OPA3으로 알려진 유전자의 돌연변이는 일반적으로 DOA와 연관되어 있다.

[0009] 레버유전성시신경변증(LHON)은 일반적으로 15 내지 35세 사이에 나타나기 시작하는 유전 기반 유전 질환이다. LHON에서, 미토콘드리아 돌연변이는 호흡 사슬의 복합 I 하위 단위 유전자에 영향을 미쳐 일반적으로 질환 발병 후 1년 이내에 망막 신경절 세포(RGC)의 선택적 변성과 시신경위축증을 초래한다. LHON은 MT-NDI1, MT-ND4, MT-ND4L 및 MT-ND6 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며, 이들은 모두는 미토콘드리아 게놈 코딩과 연관되어 있다. LHOH는 전 세계적으로 약 50,000명 중 1명에게 영향을 미친다. 일반적으로 한쪽 안구에서 시작하여 다른 쪽 안구으로 빠르게 진행된다. LHON이 있는 대상체는 흔히 50세가 되기 전 법률상 또는 완전히 실명될 수 있다. LHON은 독서, 운전 및 타인 인식과 같은 작업에 필요한 시력에 영향을 미친다.

[0010] 망막색소변성증(RP)은 진행성 시력 상실을 특징으로 하는 유전성 망막 퇴행성 장애 군이다. RP는 선진국에서 유전성 실명의 주요 원인이다. 임상적으로, RP는 간상체 광수용체의 사멸로 인한 야간 시력 장애로 나타나며, 이어서 주변 시력의 점진적인 상실로 인해 결국 원추체 광수용체의 이차적 상실로 인한 중심 시력 장애로 이어진다. RP는 적어도 87개 유전자의 돌연변이로 인해 야기된다. RP의 발병기전은 잘 알려져 있지 않다. 그러나, 미토콘드리아 기능장애 및 산화성 손상은 RP에서 광수용체 세포 사멸의 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. (Gopalakrishnan 등, Scientific Reports (2020) 10: 20382)

[0011] 색소성망막병증(PR)은 망막색소변성증의 빈번한 특징이다. 색소성망막병증은 신경생성 약화, 운동실조 및 망막색소변성증(NARP)과 같은 여러 미토콘드리아 질환에서 발견될 수 있는 비특이적 소견이다. PR은 진행성 광수용체 손상을 특징으로 하는 유전성 망막 퇴행성 장애이다. 손상은 광수용체의 위축 및 세포 사멸로 이어진다. PR이 있는 환자는 상염색체 우성, 상염색체 열성 또는 X 연관 열성 패턴을 따를 수 있다. 유병률은 약 3천 내지 4천 명 중 약 1명이다. 질환의 증상은 야맹증(야간 실명), 주변 시야 수축 및 때로는 중심 시력 또는 시야 상실을 포함한다.

[0012] 포도막염은 흔히 비가역적 시력 상실을 초래하는 일련의 안구의 안구내 염증성 질환이다. 포도막염은 미국에서 매년 약 30,000건의 새로운 법률상 실명의 원인이 된다. 이러한 질환은 적어도 부분적으로는 손상된 면역 반응을 촉발하는 과도한 미토콘드리아 산화 스트레스를 야기하는 망막 조직 손상으로 인한 것으로 여겨진다.

[0013] 만성진행성외안근마비(CPEO)는 주로 안구 및 눈꺼풀 운동을 포함한 근육 기능의 상실을 특징으로 하는 병태이다. 병태는 일반적으로 18 내지 40세 사이의 성인에게 나타나며 시간이 지남에 따라 천천히 악화된다.

CPEO는 미토콘드리아 DNA 또는 핵 DNA에 위치할 수 있는 임의의 여러 유전자의 유전적 변화로 인해 야기될 수 있다. CPEO는 운동실조 신경병증 스펙트럼 및 컨스세이어증후군과 같은 다른 기저 병태의 일부로 발생할 수 있다. 이러한 병태는 CPEO뿐만 아니라 대부분의 CPEO가 있는 개체가 공유하지 않는 다양한 추가 특징이 포함될 수 있다.

[0014] 컨스세이어증후군은 신체의 여러 부분, 특히 안구에 영향을 미치는 병태이다. 컨스세이어증후군의 특징은 대개 20세 이전에 나타나며 몇 가지 특징적인 징후와 증상으로 진단된다. 컨스세이어증후군이 있는 사람은 진행성 외부 안근마비가 있다. 또한, 영향을 받은 개체는 색소성망막병증이라는 안구 질환이 있는데, 이는 망막의 파괴(변성)로 인해 얼룩덜룩하고 줄무늬가 나타나는 현상이다.

[0015] 레버선천성흑내장(LCA)은 영아에게 영향을 미치는 희귀한 유전성 안구 장애이다. 영아는 태어날 때부터 시력을 잃는 경우가 많다. LCA는 미토콘드리아 기능장애와 연관될 수 있다. (Castro-Gago 등, J. Child Neurol. (1996) 11(2):108-11) LCA를 가지고 태어난 어린이는 제대로 기능하지 않는 망막의 집광 세포(간상체와 원추체)를 갖고 있다. LCA는 1 내지 2/100,000 출생자로 추정된다. 이러한 장애는 남성과 여성에게 동일한 수로 영향을 미친다.

[0016] 결정강은 망막 색소 상피와 망막의 브루흐막 사이에 있는 작은 황색 또는 백색 반점으로, 안과 의사가 확대 안구 검사나 망막 사진 촬영을 통해 검출할 수 있다. 또한, 결정강은 광 간섭 단층촬영(OCT)을 통해 영상화하고 모니터링할 수 있다. 결정강은 지질 및 단백질로 구성된다. 결정강은 황반변성의 본질적인 특징이다. 결정강은 경질일 수 있거나 연질일 수 있다. 더 큰 크기의 결정강뿐만 아니라 더 많은 수의 결정강은 향후 일부 시력 상실 위험이 더 높음을 나타낸다. "경질" 결정강은 크기가 작고 "연질" 결정강보다 향후 시력 상실 위험이 더 낮음을 나타낸다. "연질" 결정강은 더 크고, 함께 모여 있으며, 가장자리가 명확하게 획정되지 않는다. 연질 결정강은 시력 상실로 이어질 가능성이 더 높다.

[0017] 기하위축증(GA)은 일반적으로 연령관련황반변성(AMD)의 후기 단계의 일부로 간주되며 망막 영역에서 세포가 쇠약해지고 죽기 시작하는 지점(즉, 위축)까지 질환이 진행되는 것을 지칭한다.

[0018] 최고 교정 시력(BCVA)은 안구가 안경이나 교정 렌즈를 사용하여 달성할 수 있는 최상의 시력을 측정한 것이다. 전형적으로 안구 차트의 스넬렌 선(Snellen line)을 사용하여 측정된다. 시간 경과에 따라 BCVA를 반복적으로 시험하면 대상체의 시력이 안정적인지, 개선되거나 저하되는지 결정할 수 있다.

[0019] 저휘도 시력(LLVA)은 저조도 조건에서의 표준 시력 시험과 관련된다. 이는 종종 시험되는 안구 앞에 중성 밀도 필터를 추가하여 달성된다. 이는 지도형위축증(GA) 및 신생혈관성연령관련황반변성이 있는 환자에게 유용한 시각 기능 지표이다. 시간 경과에 따라 LLVA를 반복적으로 시험하면 저조도 조건하에서 대상체의 시력이 안정적인지, 개선되거나 악화되는지 결정할 수 있다.

[0020] 광 간섭 단층촬영(OCT)은 안구 후면(즉, 망막)의 사진을 생성하는 데 사용되는 비침습적 영상화 방법이다. OCT는 저전력 레이저를 사용하여 망막과 시신경 층의 사진을 생성한다. 횡단면 영상은 3차원이며 색상으로 구분되어 있다. OCT는 망막과 시신경의 두께를 측정할 수 있다. OCT는 녹내장, AMD, 당뇨병관련망막병증, 낭포황반부종, 황반주름 및 황반원공을 진단하고 관리하는 데 사용할 수 있다.

[0021] 스펙트럼 영역 광 간섭 단층촬영(SDOCT)은 간섭 무늬 패턴의 스펙트럼 분석을 통해 후방산란광의 크기와 지연으로 코딩되는 깊이 분해 조직 구조 정보를 제공하는 간섭계 기법이다. SDOCT는 종래(TD) OCT에 비해 축 해상도를 2 내지 3배 그리고 스캔 속도를 60 내지 110배 상승시킨다.

[0022] 타원체 영역은 SCOCT를 사용하여 매핑될 수 있으며 타원체 영역의 무결성(또는 변화)은 이러한 매핑/스캐닝 활동으로부터 결정될 수 있다. (Itoh 등, Br J Ophthalmol. (2016) 100(3): 295-299). 이 기술은 외부 제한 막(ELM), 타원체 영역(EZ), 맞물림 영역(IZ) 및 망막 색소 상피(RPE)의 구조를 평가할 수 있다. *위와동일*. 이러한 기술을 사용하면 EZ 무결성 및 EZ-RPE 변경에 접근할 수 있다. *위와동일*. 특히, EZ와 ELM은 연령관련황반변성(AMD)과 같은 다양한 황반 병태의 시력 결과 및 예후와 연관되어 있다 *위와동일*. Itoh 등은 임상 시험 및 질환 예후/관리를 위한 EZ 무결성에 대한 평가 도구로서 SDOCT의 유용성이 특히 유용할 수 있음을 시사한다.

[0023] SS-OCT(Swept source OCT) 및 OCT 혈관조영술(OCTA)은 망막 색소 상피(RPE), 브루흐 막(BM) 및 맥락막(CC) 구조를 더 잘 분해할 수 있는 비교적 새로운 기법이다. (Zhou 등 Biomedical Optics Express (2020) 11(4): 1834-1850) 이러한 기술을 사용하면 RPE-BM-CC 복합체의 상대 거리 및 두께 맵을 생성할 수 있다. *위와동일*. 이러한 기법을 사용하면 3차원에서 CC에 대한 더 나은 이해를 제공하고 RPE, BM 및 CC 사이의 잠재적인 기능적 관

계와 연령 관련 안구 질환에 대한 관련성을 추가로 조사할 수 있다. *위와동일.*

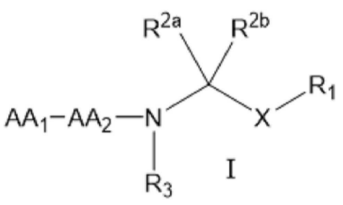
[0024] 안구의 타원체 영역(EZ)은 미토콘드리아가 풍부한 조직이다(Ball 등, Sci. Adv. 8, eabn2070 (2022)). 타원체 영역은 광 간섭 단층촬영을 사용하여 영상화할 수 있다(Fujita 등, Scientific Reports (2019) 9:12433). EZ의 무결성을 정량화할 수 있다. (Fugita 등). 타원체 영역의 무결성과 시각 기능 사이에는 명확한 관계가 있다. (Fugita 등, 도 3). Ball 등은 타원체에 단단히 충전된 미토콘드리아가 외부 분절로의 진입을 위해 빛을 "집중"시키고 (크리스타 구조를 포함하는) 건강한 미토콘드리아 구조가 포유류에서 스타일스-크로포드 효과(SCE)를 생성하고 시각적 해상도를 유지하는 데 중요할 수 있음을 시사한다. Pieramici 및 Ehlers는 타원체 영역을 매핑하여 타원체 영역을 관찰하고 타원체 영역의 무결성 변화를 모니터링하는 방법을 설명한다. (Pieramici 및 Ehlers, 제54차 연례 망막 협회 회의(54$^{th}$ Annual Retina Society Meeting) 발표, 2021년 9월 30일). Pieramici 및 Ehlers는 대상체에서 결정강 형성 및 RPE 위축을 발견하여 모니터링하는 수단으로 망막색소상피하(Sub-RPE) 구획 맵의 사용을 추가로 설명하였다. (엘라미프레타이드를 사용한 치료를 수반하는 P2 임상시험으로부터의 결과를 설명하는) 설명되는 연구에서, Pieramici 및 Ehlers는 *특히*, (i) "NCGA 및 HRD 환자에서 평균 BCVA 및 LLVA가 [엘라미프레타이드를 사용한 치료의] 24주에 유의하게 개선되었다" 및 (ii) "EZ 무결성과 같은 기준선 고차 OCT 매개변수는 엘라미프레타이드 처리된 안구에서 개선된 LLVA와 상관관계가 있었다" (슬라이드 15에서 Pieramici 및 Ehlers)라고 결론내렸다.

[0025] 간략히 설명하자면 치료/요법 또는 개선된 치료/요법에 대한 필요성이 아직 있는 많은 안과 질환이 있다. 황반변성((건성 또는 습성) 연령관련황반변성 포함), 안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어,* 컨스세이어증후군), 및/또는 레버선천성흑내장(LCA)과 같은 안과 질환, 장애 또는 병태를 다루기 위한 치료/요법 또는 개선된 치료/요법에 대한 필요성이 아직 있다. 이러한 전술한 논의는 이러한 필요성을 다루고 있다.

## *발명의 내용*

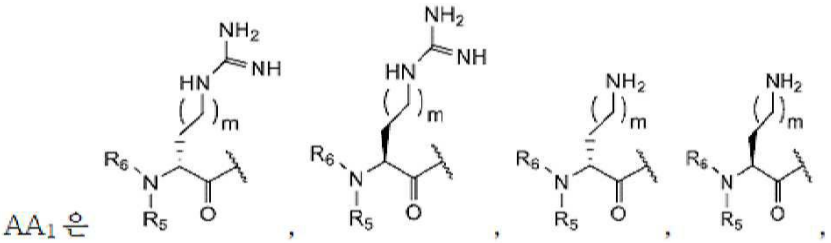
[0026] 본 기술은 일반적으로 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 포유류에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는 것에 관한 것이다. 이러한 펩타이드모방체는 미토콘드리아 표적화 펩타이드모방체일 수 있다. 예를 들어, 이러한 펩타이드모방체는 화학식 I의 화합물(아래에서 정의됨), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 II의 트리스-HCl 염(화학식 IIa로 아래에서 식별됨)과 같은 화학식 II의 화합물(아래에서 정의됨)이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다.

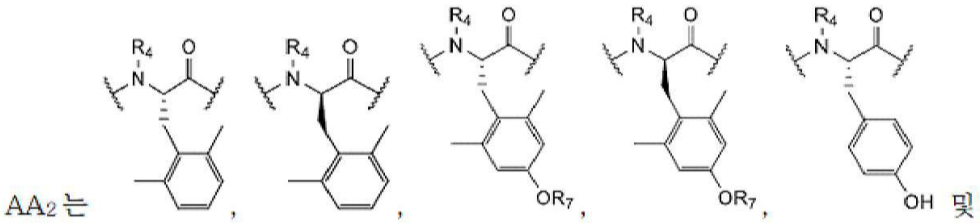
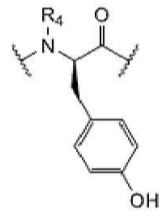
[0027] 예를 들어, 일 양태에서, 본 개시내용은 아래의 방법을 필요로 하는 포유류 대상체에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법이 제공되며, 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

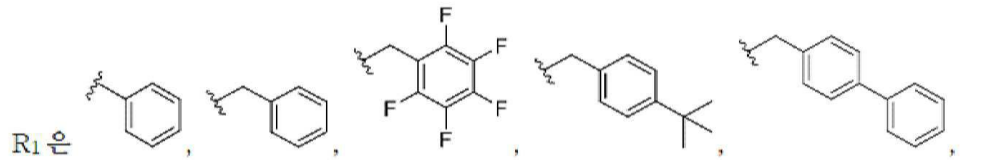
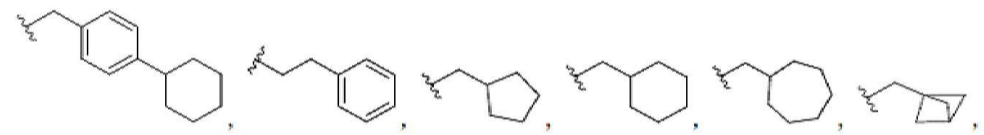
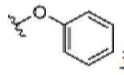
[0028] 


I

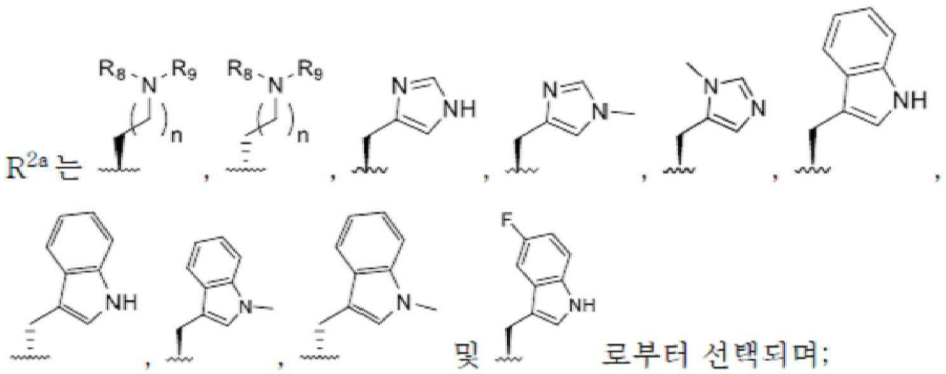
[0029] 식 중,

$AA_1$은 , , 및 로부터 선택되며;

[0030] $AA_2$는 , 및 로부터 선택되며;

[0031] $R_1$은 , , , 및 로부터 선택되며;

[0032]

[0033] $R^{2a}$는  로부터 선택되며;

[0034] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0035] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며;

[0036] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

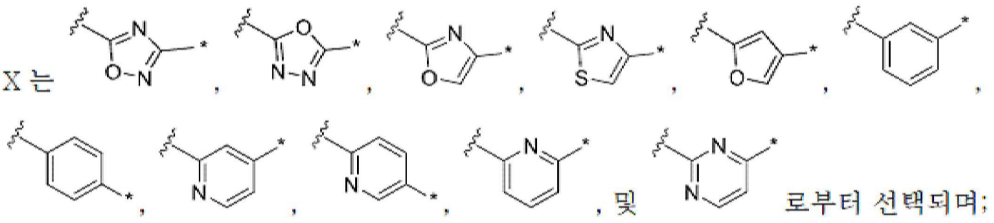
[0037] $R_7$은 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0038] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0039] m은 1, 2, 또는 3이며;

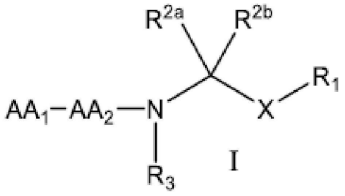
[0040] n은 1, 2, 또는 3이며;

[0041] p는 0 또는 1이며;

[0042] X는  로부터 선택되며; 그리고

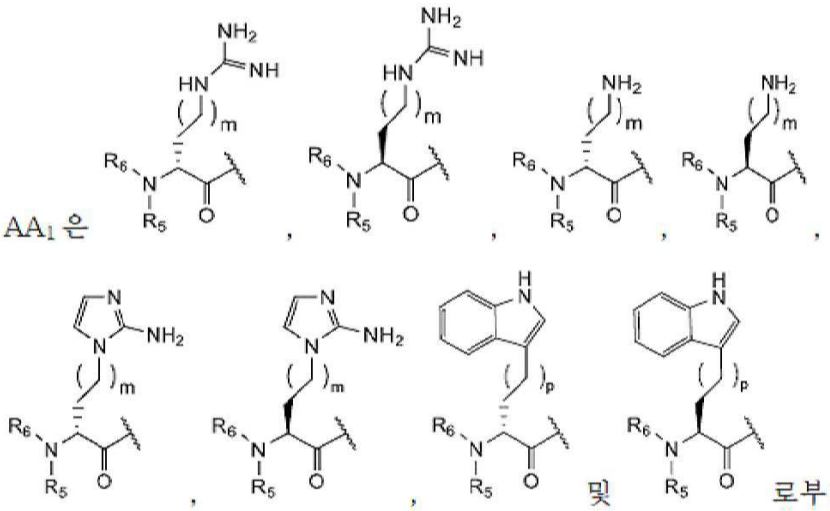
[0043] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0044] 일 양태에서, 본 개시내용은 아래의 약제를 필요로 하는 포유류 대상체에서 (i) 안과 질환, 장애 또는 병태; 또는 (ii) 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 약제의 제조에서의 조성물의 용도를 제공하며, 조성물은 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

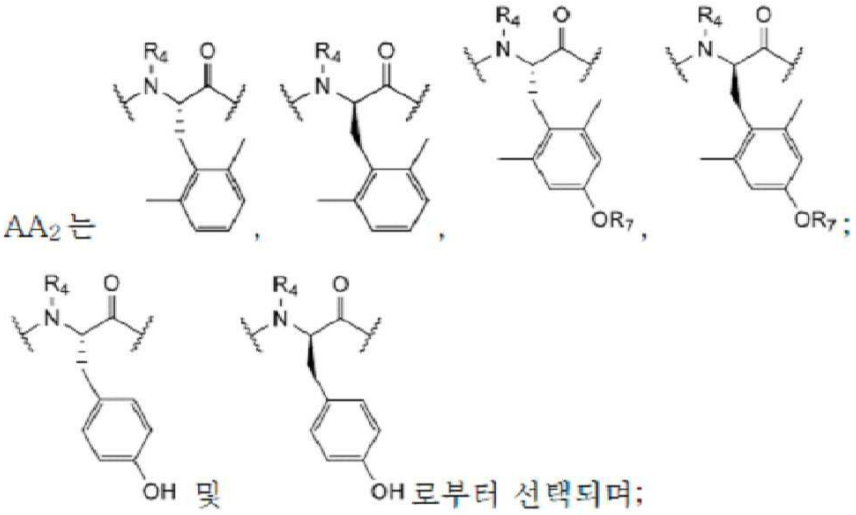


[0045]

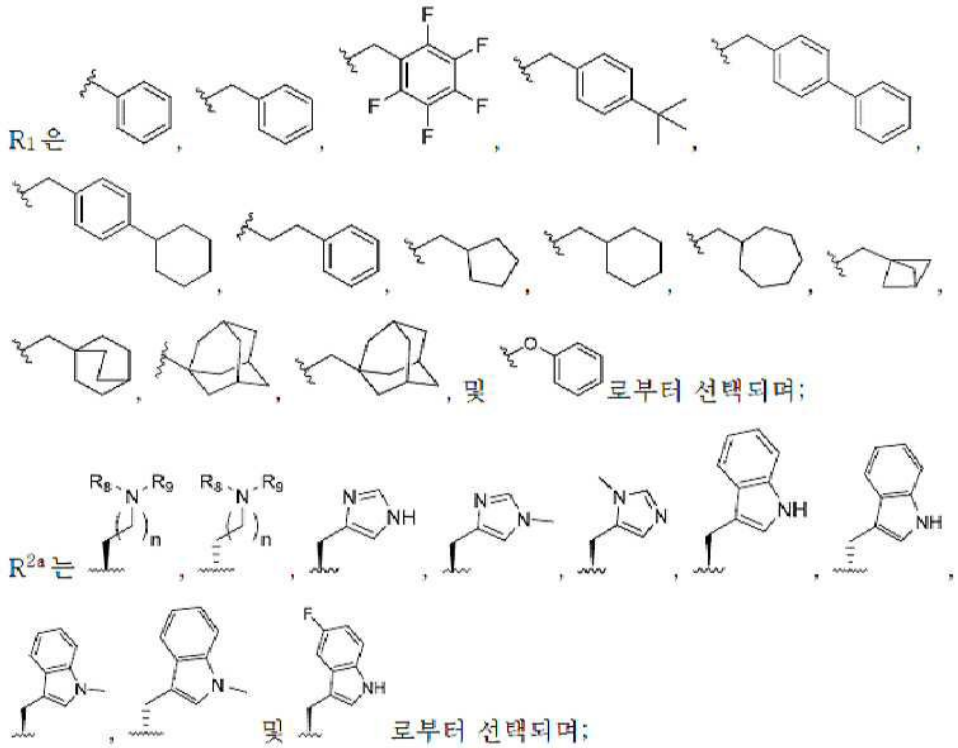
[0046] 식 중,



[0047]



[0048]

[0049] $R_1$은  로부터 선택되며;

[0050] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0051] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

[0052] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

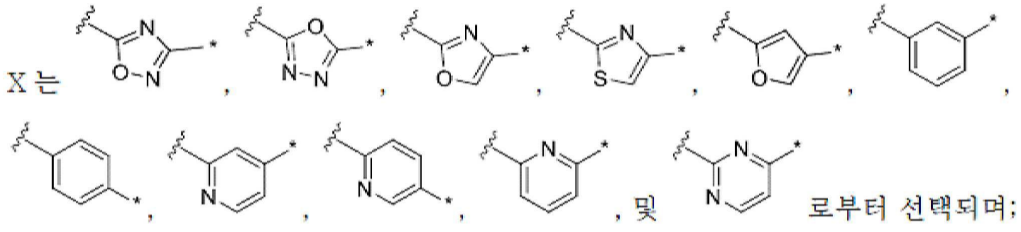
[0053] $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0054] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0055] m은 1, 2, 또는 3이며;

[0056] n은 1, 2, 또는 3이며;

[0057] p는 0 또는 1이며;

[0058] X는  로부터 선택되며;

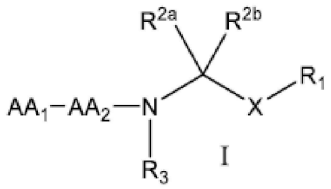
그리고

[0059] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 조성물은 펩타이드모방체를 희석제, 보조제(adjuvant), 부형제 또는 전달체(vehicle), 예컨대, 물 또는 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키거나 현탁시켜 생성된다. 일부 실시양태에서, 조성물 또는 약제는 보존제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 보존제는 1%(wt./vol.) 미만의 농도로 조성물 또는 약제

에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 1%(wt./vol.) 미만의 농도로 조성물 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 0.5 내지 1%(wt./vol.)의 농도로 조성물 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 1 내지 2%(wt./vol.)의 농도로 조성물 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 2 내지 3%(wt./vol.)의 농도로 조성물 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 3 내지 5%(wt./vol.)의 농도로 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 5%(wt./vol.) 초과의 농도로 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 10%(wt./vol.) 초과의 농도로 약제에서 존재한다.

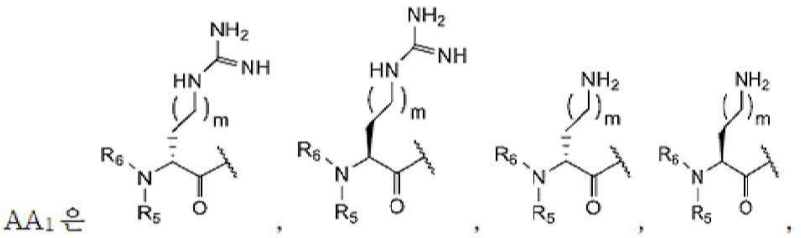
[0061] 일 양태에서, 본 개시내용은 아래의 약제를 필요로 하는 포유류 대상체에서 (i) 안과 질환, 장애 또는 병태; 또는 (ii) 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 제제 또는 약제를 제공하며, 상기 제제 또는 약제는 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 제제에서 사용되는 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,



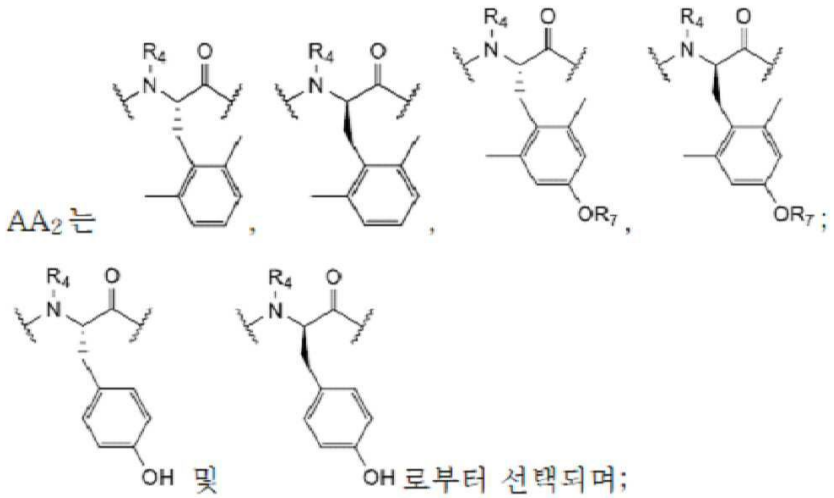
I

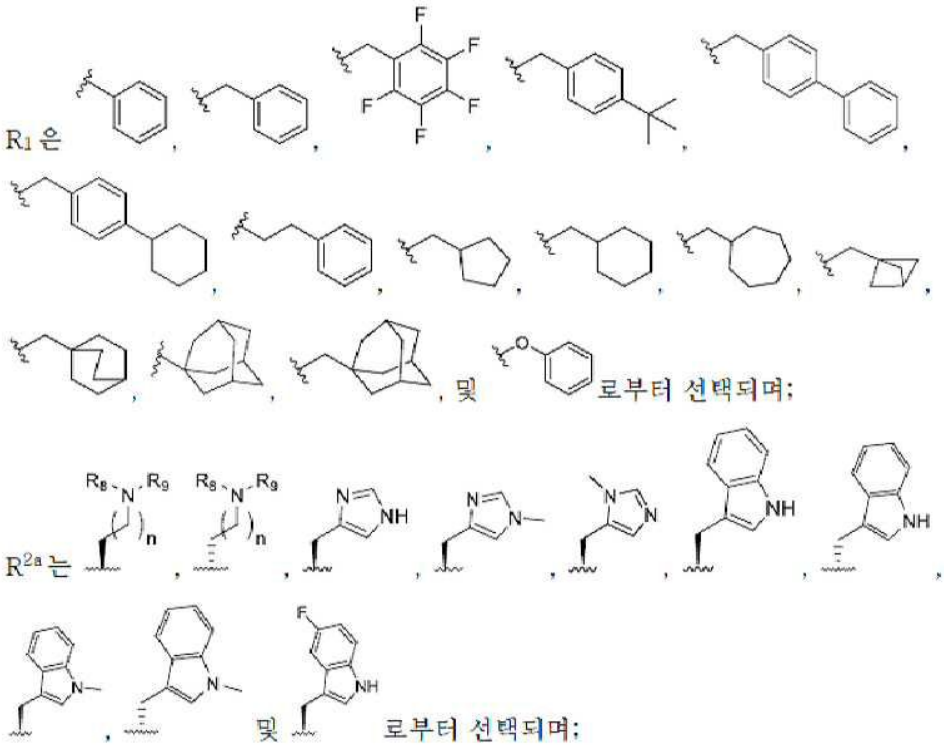
[0062]

[0063] 식 중,



[0064] 로부터 선택되며;

[0065] $AA_2$는  로부터 선택되며;

[0066] $R_1$은  로부터 선택되며;

$R^{2a}$는  로부터 선택되며;

[0067] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0068] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며;

[0069] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

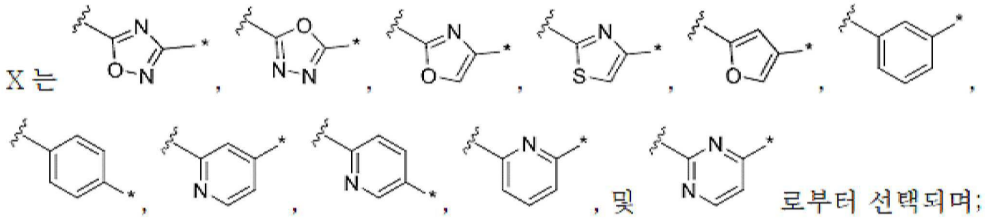
[0070] $R_7$은 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0071] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0072] m은 1, 2, 또는 3이며;

[0073] n은 1, 2, 또는 3이며;

[0074] p는 0 또는 1이며;

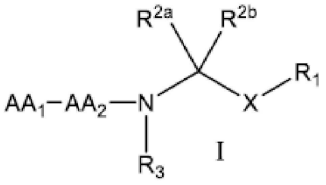
X는 
로부터 선택되며;

[0075] 그리고

[0076] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

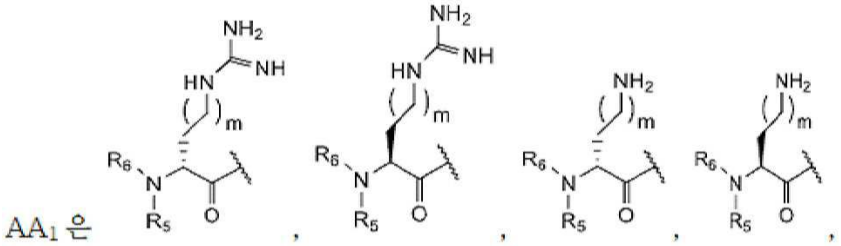
[0077] 일부 실시양태에서, 제제 또는 약제는 펩타이드모방체를 희석제, 보조제, 부형제 또는 전달체, 예컨대, 물 또는 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키거나 현탁시켜 생성된다. 일부 실시양태에서, 제제 또는 약제는 보존제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 보존제는 1%(wt./vol.) 미만의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 1%(wt./vol.) 미만의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 0.5 내지 1%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 1 내지 2%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 2 내지 3%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 3 내지 5%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 5%(wt./vol.) 초과의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 10%(wt./vol.) 초과의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다.

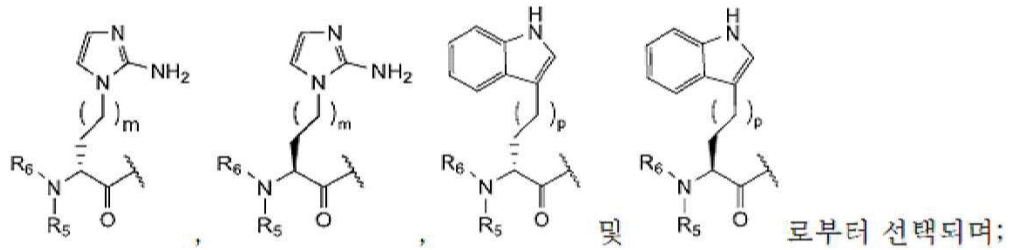
[0078] 일 양태에서, 본 개시내용은 아래의 방법을 필요로 하는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구에서 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드 (II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, (IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

[0079] 

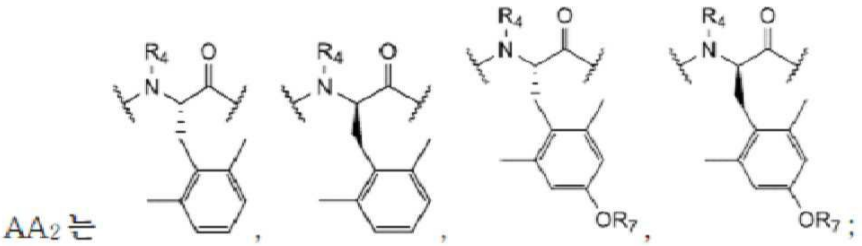
I

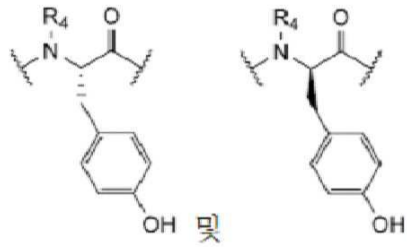
[0080] 식 중,

$AA_1$ 은  ,

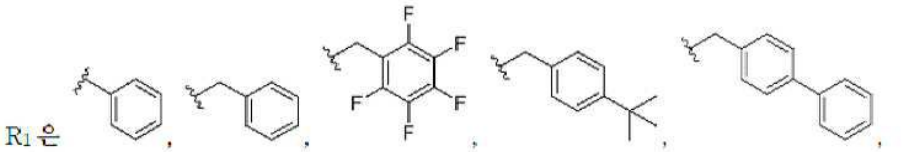
 및 로부터 선택되며;

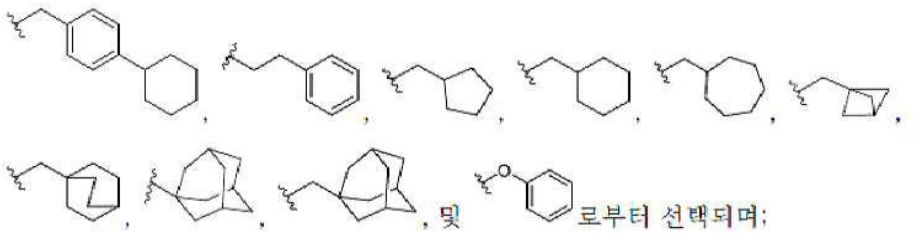
[0081]

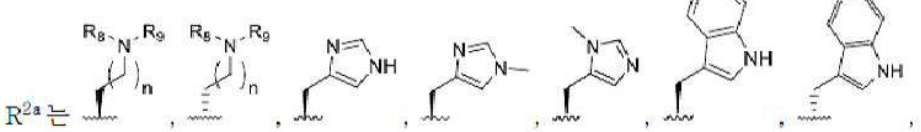
$AA_2$ 는  ;

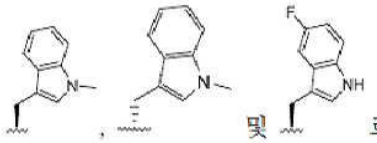
 및 로부터 선택되며;

[0082]

$R_1$ 은  ,

 및 로부터 선택되며;

$R^{2a}$ 는  ,

 및 로부터 선택되며;

[0083]

[0084] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0085] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

[0086] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

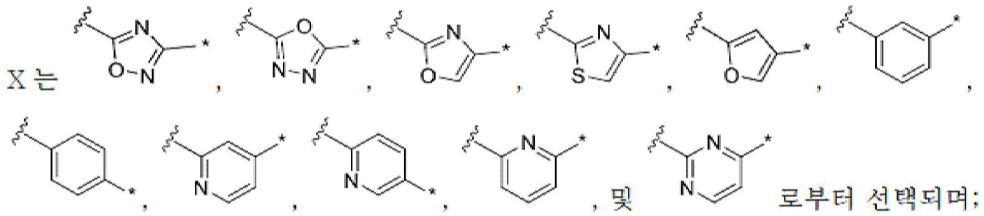
[0087] $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0088] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0089] m은 1, 2, 또는 3이며;

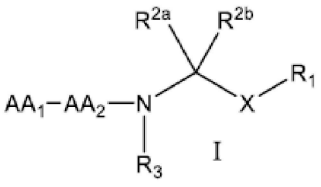
[0090] n은 1, 2, 또는 3이며;

[0091] p는 0 또는 1이며;

[0092] X는 
로부터 선택되며;
그리고

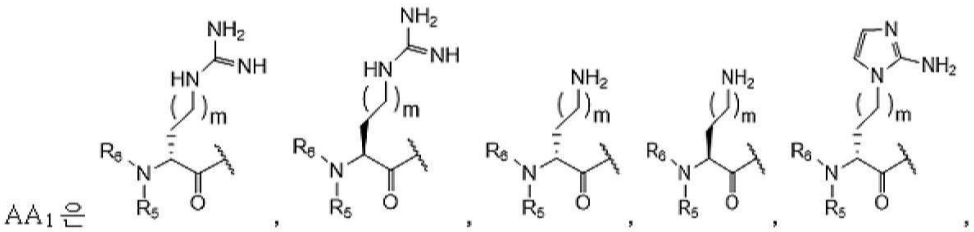
[0093] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0094] 일 양태에서, 본 개시내용은 아래의 방법을 필요로 하는 포유류 대상체에서 기하위축증의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단되었으며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드 (II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, (IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

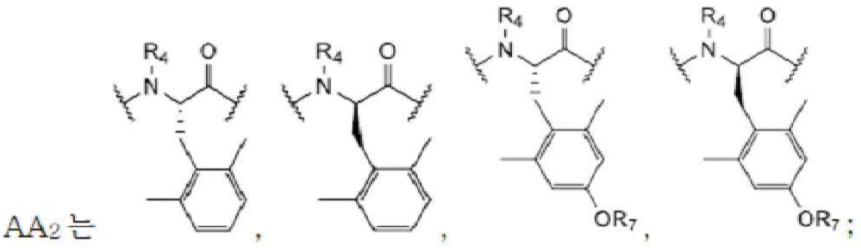
[0095] 

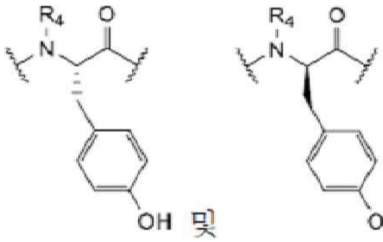
I

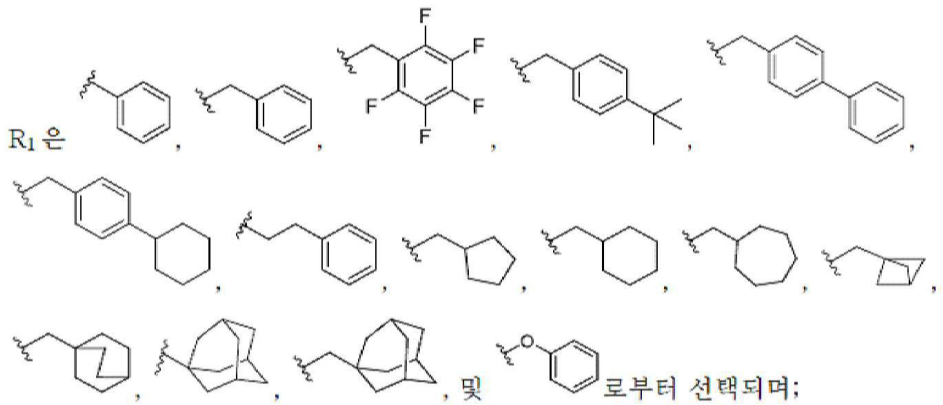
[0096] 식 중,

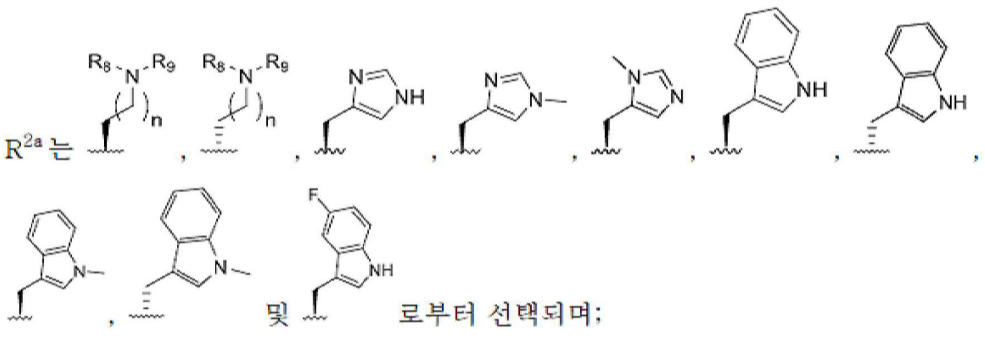
$AA_1$은 

[0097]  및 로부터 선택되며;

[0098] $AA_2$는 

 및 로부터 선택되며;

[0099] $R_1$은 

[0100] $R^{2a}$는 

[0101] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0102] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

[0103] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

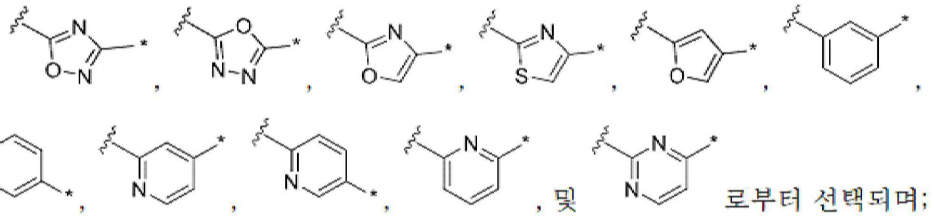
[0104] $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0105] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

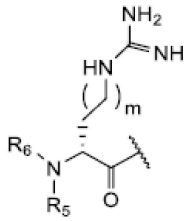
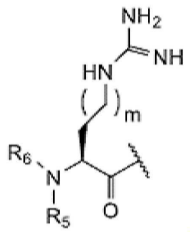
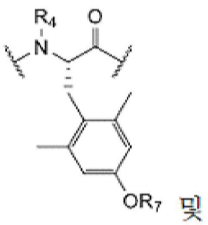
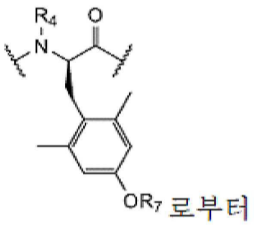
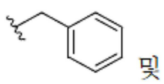
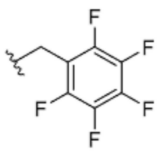
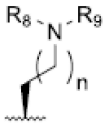
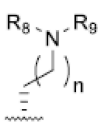
[0106] m은 1, 2, 또는 3이며;

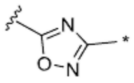
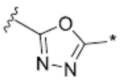
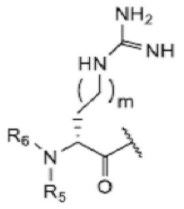
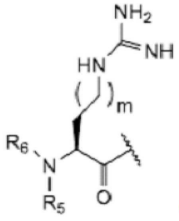
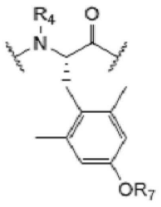
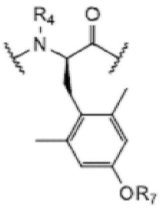
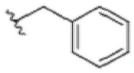
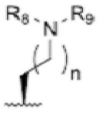
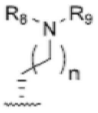
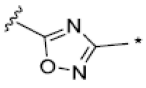
[0107] n은 1, 2, 또는 3이며;

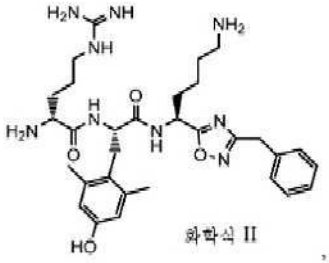
[0108] p는 0 또는 1이며;

[0109] X는  로부터 선택되며; 그리고

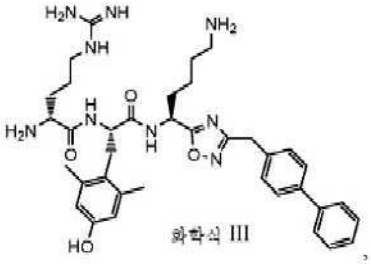
[0110] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0111] 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체이며, 식중 $AA_1$은  및  로부터 선택되며; $AA_2$는  및  로부터 선택되며; $R_1$은  및  로부터 선택되며; $R^{2a}$는  및  로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; 그리고

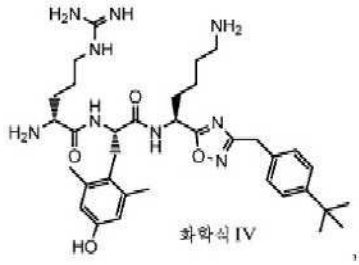
[0112] X는  및  로부터 선택된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드모방체이며, 식중 $AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은  이며; $R^{2a}$는  또는  이며; $R_7$은 H이며; X는  이다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;



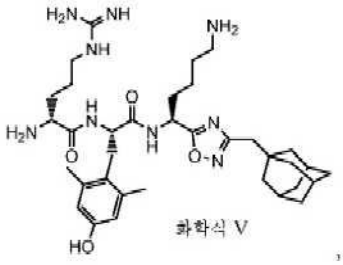
화학식 II ,



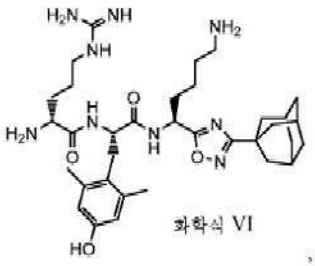
화학식 III ,



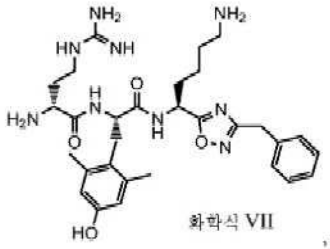
화학식 IV ,



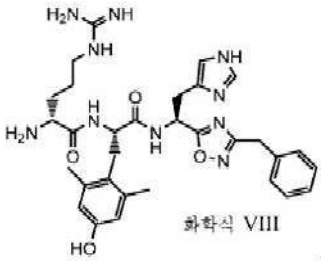
화학식 V ,



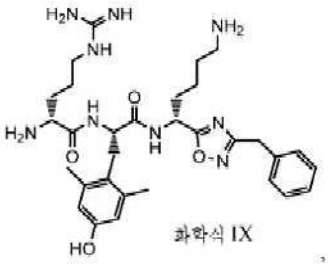
화학식 VI ,



화학식 VII ,

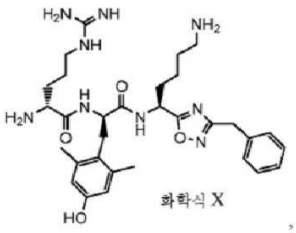


화학식 VIII ,

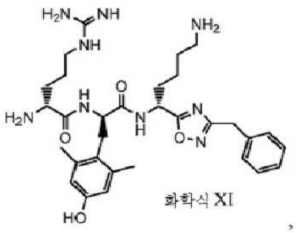


화학식 IX ,

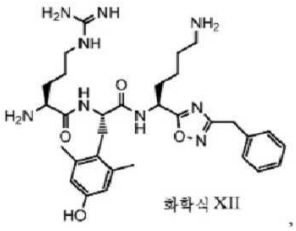
[0113]



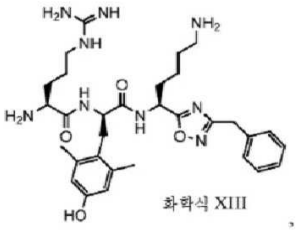
화학식 X ,



화학식 XI ,

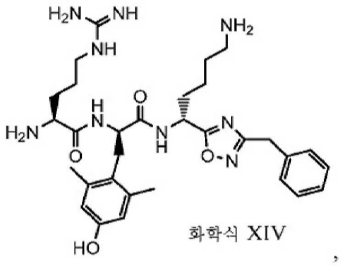


화학식 XII ,

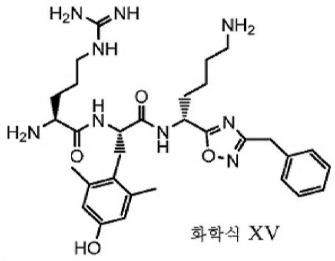


화학식 XIII ,

[0114]



화학식 XIV



화학식 XV

[0115] , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0116] 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 안과 질환, 장애 또는 병태는 황반변성(연령관련황반변성 포함), 안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어*, 컨스세이어증후군), 및/또는 레버선천성흑내장(LCA)으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0117] 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 전술한 방법 중 일부를 실시에서, 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단되었다. 전술한 방법 중 일부의 실시에서, 대상체는 결정강이 있다. 전술한 방법 중 일부의 실시에서, 대상체는 기하위축증(GA)이 있는 것으로 진단되었다. 전술한 방법 중 일부의 실시에서, 대상체는 녹내장이 있는 것으로 진단되었다.

[0118] 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 경구 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 피하 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 국소 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 안구내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 안과적으로 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 비강내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 전신 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 정맥내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 복강내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 피내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 척수강내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 뇌실내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 이온삼투적으로 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 경점막 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 유리체내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 근육내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 국소 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 안구내 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체 조성물, 제제 또는 약제는 안과적으로 투여된다. 전술한 방법, 용도, 조성물, 제제 또는 약제의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체, 조성물, 제제 또는 약제는 2주 이상, 12주 이상, 24주 이상, 52주 이상, 또는 2년 이상 동안 매일 투여된다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 방법의 실시는 (1종 이상의 펩타이드모방체에 더하여) 추가 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 잇다. 상기 추가 치료제는 예를 들어, 항산화제, 금속 착화제, 항염증제, 항생제 및 항히스타민제로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 일 실시양태에서, 항산화제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 라이코펜, 셀레늄, α-리포산, 조효소 Q, 글루타티온 또는 카로티노이드이다. 일 실시양태에서, 방법의 실시는 α-리포산, 아세클리딘, 아세타졸아미드, 아네코르타브, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀롤, 베타메타손, 베탁솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸아미드, 카르바

콜, 카르테올롤, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 크리소에리올, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 사이클로펜톨레이트, 사이클로스포린, 다피프라졸, 데메카리움, 덱사메타손, 디클로페낙, 디클로르페나미드, 디피베프린, 도르졸라미드, 에코티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루비프로펜, 포미비르센, 프라마이세틴, 간시클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 후마닌, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티펜, 라타노프로스트, 레보베탁솔롤, 레보부놀롤, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메트포르민, 메타졸아미드, 메티프라놀롤, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네크로스타틴, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페갑타닙, 페닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 핀돌롤, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라카인, PU-61, 라니비주맙, 레스베라트롤, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 설파세타미드 , 수프로펜, 테트라카인, 테트라사이클린, 테트라히드로졸린, 테트리졸린, 티몰롤, 토브라마이신, TPP-나이아신, 트라보프로스트, 트리암시눌론, 트리플루오로메타졸아미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다르빈, 자일로메타졸린, ZLN005, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 2종 이상의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 추가 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르바콜(Carbastat® 또는 Carboptic®), 필로카프린(Salagen®), 티몰롤(Timoptic®), 베탁솔롤(Betoptic® 또는 Keflone®), 카르테올롤(Cartrol® 또는 Ocupress®), 레보부놀롤(Liquifilm®), 브리모니딘(Lumify® 또는 Mirvaso®), 아프라클로니딘(Iopidine®), 라타노프로스트(Xalantan®), 트라보프로스트(Travatan®), 비마토프로스트(Lumigan®), 탈플루프로스트(Taflotan®), 우노프로스톤 이소프로필(Rescula®), 도르졸라미드(Trusopt®), 브린졸아미드(Azopt®), 아세타졸아미드(Diamox®), 메타졸아미드(Neptazane®), 브리모니딘 타르트레이트/티몰롤 말레에이트(Combigan®), 티몰로-도르졸라미드(Cosopt®), 트라보프로스트-티몰롤(DuoTrav®) 및/또는 라타노프로스트 및 티몰롤 말레에이트(Xalacom®)의 투여를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0120] 일부 실시양태에서, 조성물, 제제 또는 약제는 추가 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 추가 치료제는 예를 들어, 항산화제, 금속 착화제, 항염증제, 항생제 및 항히스타민제로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 일 실시양태에서, 항산화제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 라이코펜, 셀레늄, α-리포산, 조효소 Q, 글루타티온 또는 카로티노이드이다. 일 실시양태에서, 방법의 실시는 α-리포산, 아세클리딘, 아세타졸아미드, 아네코르타브, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀롤, 베타메타손, 베탁솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸아미드, 카르바콜, 카르테올롤, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 크리소에리올, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 사이클로펜톨레이트, 사이클로스포린, 다피프라졸, 데메카리움, 덱사메타손, 디클로페낙, 디클로르페나미드, 디피베프린, 도르졸라미드, 에코티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루비프로펜, 포미비르센, 프라마이세틴, 간시클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 후마닌, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티펜, 라타노프로스트, 레보베탁솔롤, 레보부놀롤, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메트포르민, 메타졸아미드, 메티프라놀롤, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네크로스타틴, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페갑타닙, 페닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 핀돌롤, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라카인, PU-61, 라니비주맙, 레스베라트롤, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 설파세타미드 , 수프로펜, 테트라카인, 테트라사이클린, 테트라히드로졸린, 테트리졸린, 티몰롤, 토브라마이신, TPP-나이아신, 트라보프로스트, 트리암시눌론, 트리플루오로메타졸아미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다르빈, 자일로메타졸린, ZLN005, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 전술한 것 중 2종 이상의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 추가 치료제의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르바콜(Carbastat® 또는 Carboptic®), 필로카프린(Salagen®), 티몰롤(Timoptic®), 베탁솔롤(Betoptic® 또는 Keflone®), 카르테올롤(Cartrol® 또는 Ocupress®), 레보부놀롤(Liquifilm®), 브리모니딘(Lumify® 또는 Mirvaso®), 아프라클로니딘(Iopidine®), 라타노프로스트(Xalantan®), 트라보프로스트(Travatan®), 비마토프로스트(Lumigan®), 탈플루프로스트(Taflotan®), 우노프로스톤 이소프로필(Rescula®), 도르졸라미드(Trusopt®), 브린졸아미드(Azopt®), 아세타졸아미드(Diamox®), 메타졸아미드(Neptazane®), 브리모니딘 타르트레이트/티몰롤 말레에이트(Combigan®), 티몰로-도르졸라미드(Cosopt®), 트라보프로스트-티몰롤(DuoTrav®) 및/또는 라타노프로스트 및 티몰롤 말레에이트(Xalacom®)의 투여를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

## 도면의 간단한 설명

[0121] **도 1a**는 피하(SC) 주사 후 다양한 시점에서 토끼 혈장 중 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다. **도 1b**는 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼 혈장 중 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 2a**는 피하(SC) 주사 후 다양한 시점에서 토끼의 망막 내 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다. **도 2b**는 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼 망막 내 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 3**은 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼 결막 내 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 4**는 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼 각막 내 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 5**는 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼의 방수 중 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 6**은 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼의 공막 내 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 7**은 5일 동안 점안액을 1일 2회 국소 투여한 후 다양한 시점에서 토끼의 시신경두 내 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물의 농도를 비교한 데이터의 도표이다.

**도 8a**는 노화된 브루흐 막의 모델로서 세포외 기질(ECM)의 나이트라이트 변형을 사용하는 실험적 접근 방식의 개략적인 개요이다. RPE 세포 = 망막 색소 상피 세포.

**도 8b 내지 도 8g**는 공여체 섬유모세포로부터 인간 유도 다능성 줄기 세포(iPSC) 유래 망막 색소 상피(RPE) 세포의 분화를 나타내는 영상이다. 섬유모세포(**도 8b**)를 미분화 인간 iPSC 콜로니(**도 8c**)로 재프로그래밍하였다. iPSC는 부유 배양물에서 배아체(EB)로 유도되었다(**도 8d**). 분화 후 14일차까지 신경 로제트 유도(**도 8e**) 및 분화 후 45일차까지 형성된 iPSC 유래 RPE 세포의 색소 단층(**도 8f** 및 **도 8g**).

**도 8h**는 분화 후, 연령관련황반변성(AMD) 공여체로부터의 iPSC 유래 RPE 세포주가 ZO-1, NA-K ATPase 및 RPE65에 대해 양성으로 염색되었음을 나타내는 영상이다. DAPI로 염색된 핵. 스케일 바 = 20 μm.

**도 8i**는 착색된 iPSC 유래 RPE 세포의 영상이다.

**도 8j**는 나이트라이트 변형 ECM의 iPSC 유래 RPE 세포 생존율에 대한 엘라미프레타이드(309) 및 화학식 IIa의 화합물(146c)의 효과를 나타내는 차트이다. *p < 0.05.

**도 8k**는 나이트라이트 변형 ECM에서 배양된 AMD 유래 RPE 세포 대 비변형 ECM에서 배양된 AMD 유래 RPE의 계층적 클러스터 분석(HCA)을 나타내는 히트 맵이다.

**도 8l 내지 도 8t**는 *시험관내* 브루흐 막 모델에서 배양된 AMD 유래 RPE 세포에서 보체 관련 유전자 발현에 대한 엘라미프레타이드(309) 및 화학식 IIa의 화합물(146c)의 효과를 나타내는 차트이다. 각 차트의 좌측에서 우측으로 다음 군이 나타나 있다: AMD-비변형; AMD 나이트라이트; AMD 나이트라이트 146c 10 nM; AMD 나이트라이트 146c 100nM; AMD 나이트라이트 146c 1000nM; AMD 나이트라이트 309 10 nM; AMD 나이트라이트 309 100nM; 및 AMD 나이트라이트 309 1000nM.

**도 8u**는 나이트라이트 변형 대 비변형 ECM에서 배양된 AMD 유래 RPE 세포에서 13개 미토콘드리아 코딩 유전자의 HCA를 나타내는 히트 맵이다.

**도 8v**는 나이트라이트 변형 대 비변형 ECM에서 배양된 AMD 유래 RPE 세포에서 293개 미토콘드리아 관련 유전자의 HCA를 나타내는 히트 맵이다.

**도 8w 내지 도 8z**는 미토콘드리아 관련 유전자로부터의 유전자 발현 수준에 대한 엘라미프레타이드(309) 및 화학식 IIa의 화합물(146c)의 효과를 나타내는 차트이다. 각 차트의 좌측에서 우측으로 다음 군이 나타나 있다: AMD-비변형; AMD 나이트라이트; AMD 나이트라이트 146c 10 nM; AMD 나이트라이트 146c 100nM; AMD 나이트라이트 146c 1000nM; AMD 나이트라이트 309 10 nM; AMD 나이트라이트 309 100nM; 및 AMD 나이트라이트 309 1000nM.

**도 8aa 내지 8al**은 환자 유래 RPE 세포에서 미토콘드리아 기능에 대한 엘라미프레타이드(309) 및 화학식 IIa의 화합물(146c)의 효과를 나타내는 차트이다: ATP 생성(**도 8aa 내지 도 8ac**); 기초 호흡(**도 8ad 내지 도 8af**); 최대 호흡(**도 8ag 내지 도 8ai**); 및 여유 호흡 용량(**도 8aj 내지 도 8al**).

**도 9**는 실시예 4에서 설명되는 주사 부위의 일일 순환을 나타내는 도면이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0122] 본 기술의 특정 양태, 방식, 실시양태, 변형 및 특색이 본 기술의 실질적인 이해를 제공하기 위해 다양한 세부 수준으로 아래에 설명되었음을 이해하여야 한다. 본 명세서에서 사용되는 특정 용어의 정의가 아래에서 제공된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 일반적으로 본 기술이 속하는 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0123] 본 기술을 실시하는 데에는 분자 생물학, 단백질 생화학, 세포 생물학, 면역학, 미생물학 및 재조합 DNA의 많은 종래 기법이 사용된다. 이러한 기법은 널리 공지되어 있으며, *예를 들어*, *Current Protocols in Molecular Biology*, I-III권, Ausubel, 편집. (1997); Sambrook 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 제2판. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989); *DNA Cloning: A Practical Approach*, I 및 II권, Glover, 편집. (1985); *Oligonucleotide Synthesis*, Gait, 편집. (1984); *Nucleic Acid Hybridization*, Hames & Higgins, 편집. (1985); *Transcription and Translation*, Hames & Higgins, 편집. (1984); *Animal Cell Culture*, Freshney, 편집. (1986); *Immobilized Cells and Enzymes* (IRL Press, 1986); Perbal, *A Practical Guide to Molecular Cloning;* 시리즈, *Meth. Enzymol.*, (Academic Press, Inc., 1984); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells*, Miller & Calos, 편집. (Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 1987); 및 *Meth. Enzymol.*, 154 및 155권, Wu & Grossman, 및 Wu, 편집에서 각각 설명되어 있다.

[0124] 정의:

[0125] 본 명세서에서 사용되는 특정 용어의 정의가 아래에서 제공된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 일반적으로 본 기술이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0126] 본 명세서 및 첨부되는 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형 표현은 문맥이 명백하게 달리 표시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 예를 들어, "세포"라는 표현은 2개 이상의 세포의 조합 등을 포함한다.

[0127] 본원에서 사용되는 "**약**"은 통상의 기술자에 의해 이해될 것이며 사용되는 문맥에 따라 어느 정도 달라질 것이다. 통상의 기술자에게 분명하지 않은 용어의 사용이 있는 경우, 사용되는 맥락을 고려하면, "약"은 열거된 용어의 최대 ±10%를 의미할 것이다.

[0128] 본원에 사용되는 대상체에 대한 작용제, 약물, 치료제, 펩타이드 또는 펩타이드모방체의 "**투여**"는 의도된 기능을 수행하기 위해 대상체에게 화합물, 조성물 또는 제제를 도입하거나 전달하는 임의의 경로를 포함한다. 투여는 경구 투여와 같은 임의의 적합한 경로로 수행될 수 있다. 투여는 피하로 수행될 수 있다. 투여는 유리체내로 수행될 수 있다. 투여는 국소적으로 수행될 수 있다. 투여는 안구내로 수행될 수 있다. 투여는 안과적으로 수행될 수 있다. 투여는 전신적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 투여는 비강내로, 정맥내로, 복강내로, 피내로, 척수강내로, 뇌실내로, 이온삼투적으로, 경점막으로 또는 근육내로 수행될 수 있다. 투여는 자가 투여 및 타인에 의한 투여를 포함한다.

[0129] 본원에서 사용되는 질환, 장애 또는 병태를 "**경감하다**" 또는 "**경감**"은 통계적 샘플 또는 특정 대상체에서 대조군 샘플 또는 대상체에 비해 치료제가 투여된 샘플 또는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(또는 이의 징후, 증상 또는 상태)의 발생을 더 양호하게 또는 더 견딜 수 있게 하는 결과를 지칭한다.

[0130] 본원에서 사용되는 용어 "**아미노산**"은 천연 발생 아미노산 및 합성 아미노산뿐만 아니라 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 "아미노산"은 단리된 아미노산 분자(즉, 아미노 부착된 수소 및 카보닐 탄소 부착된 하이드록실 둘 모두를 포함하는 분자) 및 아미노산의 잔기(즉, 아미노 부착된 수소 또는 카보닐 탄소 부착된 하이드록실 둘 중 하나 또는 둘 모두가 제거된 분자)를 모두 포함한다. 아미노기는 알파-아미노기, 베타-아미노기 등일 수 있다. 예를 들어, 용어 "아미노산 알라닌"은 단리된 알라닌 H-Ala-OH 또는 임의의 알라닌 잔기 H-Ala-, -Ala-OH, 또는 -Ala-를 지칭할 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 설명되는 화합물에서 발견되는 모든 아미노산은 D 또는 L 배열일 수 있다. D 배열의 아미노산은 "D"가 아미노산 약어에 선행하도록 표기할 수 있다. 예를 들어, "D-Arg"는 D 배

열의 아르기닌을 나타낸다. 용어 "아미노산"은 약제학적으로 허용 가능한 염을 프홈한 이의 염을 포함한다. 모든 아미노산은 보호되거나 보호되지 않을 수 있다. 보호기는 아미노기(예를 들어, 알파-아미노기), 백본 카복실기 또는 측쇄의 임의의 작용기에 부착될 수 있다. 예를 들어, 알파-아미노기의 벤질옥시카보닐기(Z)에 의해 보호된 페닐알라닌은 Z-Phe-OH로 표시된다. 천연 발생 아미노산은 유전 코드에 의해 코딩된 아미노산뿐만 아니라 추후 변형되는 아미노산, *예를 들어*, 하이드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 천연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, *즉*, 수소에 결합된 α 탄소, 카복실기, 아미노기 및 R기를 갖는 화합물, *예를 들어*, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 메틸 설포늄을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R기(*예를 들어*, 노르류신) 또는 변형된 펩타이드 백본을 갖지만, 천연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 화합물을 지칭한다. 아미노산은 일반적으로 알려진 3문자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)에서 권장하는 1문자 기호로 본원에서 지칭될 수 있다.

[0131] 용어 "**DMT**", "**Dmt**", "**2',6'-DMT**" 또는 "**2',6'-Dmt**"는 2,6-다이(메틸)티로신(*예를 들어*, 2,6-다이메틸-L-티로신; CAS 123715-02-6)을 지칭한다.

[0132] 본원에서 사용되는 문구 "**발병을 지연**"은 통계적 샘플에서 대조군 샘플 또는 대상체에 비해 치료제가 투여된 샘플 또는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태의 발생을 연기하거나, 방해하거나 또는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 징후, 증상 또는 상태가 정상보다 더 천천히 발생하도록 야기하는 것을 지칭한다.

[0133] 본원에 사용되는 용어 "**유효량**"은 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 달성하기에 충분한 양, *예를 들어*, 안과적 병태와 연관되는 증상의 발병의 예방, 감소 또는 지연을 초래하는 양을 지칭한다. 대상체에게 투여되는 조성물의 양은 질환의 유형 및 중증도, 그리고 개체의 특성, 예컨대, 일반적인 건강 상태, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성에 따라 달라질 것이다. 또한, 질환의 정도, 중증도 및 유형에 따라 달라질 것이다. 통상의 기술자는 이러한 요인 및 다른 요인에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 또한, 조성물은 하나 이상의 추가 치료제/화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에서 설명되는 방법에서, 펩타이드모방체는 안과 병태의 하나 이상의 징후 또는 증상을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드모방체의 "치료적 유효량"은 안과 병태의 생리학적 효과가, 최소한, 경감되거나 진행 및/또는 중증도가 지연되는 수준을 의미한다.

[0134] 본원에서 사용되는 용어 "**수화물**"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물에 있는 화합물 분자의 수에 대해 일정한 비율을 가질 수도 있다(그렇지 않을 수도 있다).

[0135] 본원에서 사용되는 "**억제하다**" 또는 "**억제**"는 질환, 장애 또는 병태와 연관되는 징후, 증상 또는 상태(*예를 들어*, 위험 요소)를 대조군과 비교하여 객관적으로 측정 가능한 양 또는 정도로 감소시키는 것을 지칭한다. 일 실시양태에서, 억제하다 또는 억제는 대조군(또는 대조군 대상체)과 비교하여 적어도 통계적으로 유의한 양만큼의 감소를 지칭한다. 일 실시양태에서, 억제하다 또는 억제는 대조군(또는 대조군 대상체)과 비교하여 적어도 5 퍼센트까지의 감소를 지칭한다. 다양한 개별 실시양태에서, 억제하다 또는 억제는 대조군(또는 대조군 대상체)과 비교하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 33, 40, 50, 60, 67, 70, 75, 80, 90, 95 또는 99 퍼센트까지의 감소를 지칭한다.

[0136] 본원에서 사용되는 용어 "**펩타이드모방체**"는 2개 이상의 아미노산을 포함하나 또한 비펩타이드성 변형을 함유하는 펩타이드 유사 중합체를 지칭한다. 펩타이드모방체는 기존 펩타이드를 변형하거나 펩타이드 기능을 모방하는 유사한 분자를 설계하여 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 본원에서 정의되는 화학식 I, II, IIa, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 또는 XV, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 갖는다.

[0137] 본원에서 사용되는 질환, 장애 또는 병태의 "**예방**" 또는 이를 "**예방하는**"은 통계적 샘플에서 대조군 샘플 또는 대상체에 비해 치료제가 투여된 샘플 또는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태의 발생 감소를 나타내거나 대조군 샘플 또는 대상체에 비해 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병의 지연을 나타내는 결과 지칭한다. 이러한 예방은 때때로 예방적 치료로 지칭된다.

[0138] 본원에서 사용되는 용어 "**약제학적으로 허용 가능한 담체**" 및 "**담체**"는 화합물과 함께 투여되거나 투여를 위해 제제화되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 전달체를 지칭한다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 담체의 비제한적인 예는 물, 식염수 및 오일과 같은 액체; 및 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드 실리카, 유레아 등과 같은 고체를 포함한다. 또한, 보조제, 안정제, 증점제, 윤활제, 윤활제, 향미제 및 착색제

가 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 다른 예는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, E.W. Martin]에서 설명되어 있으며, 이는 전문이 참조에 의해 본원에 원용된다.

[0139] 본원에서 사용되는 용어 "**약제학적으로 허용 가능한 염**"은 본원에서 설명되는 화합물 상에서 발견되는 특정한 치환기에 따라, 비교적 무독성의 산 또는 염기로 제조될 수 있는 치료적 활성 화합물의 염을 지칭한다. 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와, 어느 한쪽 순수 또는 적합한 불활성 용매에서, 접촉시켜 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아민, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 화합물이 상대적으로 염기성인 작용기를 함유하는 경우, 산 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적하는 산과, 어느 한쪽 순수 또는 적합한 불활성 용매에서, 접촉시켜 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 무기 염기로부터 유래된 염은 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간, 제1망간, 포타슘, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 환식 아민, 천연 발생 아민 등, 예컨대, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸모폴린, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트라이에틸아민($NEt_3$), 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함하며, 예컨대, 여기서 염은 유기 염기(*예를 들어*, $[HNEt_3]^+$)의 양성자화 형태를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 무기 산으로부터 유래된 염은 붕산, 탄산, 할로겐화수소산(브롬산, 염산, 불화수소산 또는 아이오딘화수소산), 질산, 인산, 설팜산 및 황산의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 산으로부터 유래된 염은 지방족 하이드록실산(*예를 들어*, 시트르산, 글루콘산, 글리콜산, 락트산, 락토바이온산, 말산 및 타르타르산), 지방족 모노카복실산(*예를 들어*, 아세트산, 뷰티르산, 폼, 프로피온산 및 트라이플루오로아세트산), 아미노산(*예를 들어*, 아스파르트산 및 글루탐산), 방향족 카복실산(*예를 들어*, 벤조산, p-클로로벤조산, 다이페닐아세트산, 겐티스산, 히푸르산 및 트라이페닐아세트산), 방향족 하이드록실산(*예를 들어*, o-하이드록시벤조산, p-하이드록시벤조산, 1-하이드록시나프탈렌-2-카복실산 및 3-하이드록시나프탈렌-2-카복실산), 아스코르브산, 다이카복실산(*예를 들어*, 푸마르산, 말레산, 옥살산 및 석신산), 글루쿠론산, 만델산, 점액산, 니코틴산, 오로트산, 팜산, 판토텐산, 설폰산(*예를 들어*, 벤젠설폰산, 캄포설폰산, 에디실산, 에테인설폰산, 이세티온산, 메테인설폰산, 나프탈렌설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 나프탈렌-2,6-다이설폰산, p-톨루엔설폰산(PTSA)), 시나포산 등의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 반대이온은 아세테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드, 캄포르설포네이트, 클로라이드, 클로로테오필리네이트, 시트레이트, 에테인다이설포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루코로네이트, 히푸레이트, 아이오다이드, 이세싸이오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 삽실레이트, 나이트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 석시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트라이플루오로아세테이트로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 염은 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 시트레이트 염, 벤조에이트 염, 석시네이트 염, 수베레이트 염, 락테이트 염, 옥살레이트 염, 프탈레이트 염, 메테인설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, 말레에이트 염, 트라이플루오로아세테이트 염, 염산 염 또는 토실레이트 염이다. 아미노산의 염, 예컨대, 아르기네이트 등 및 유기산의 염, 예컨대, 글루쿠론산 또는 갈락투노르산이 또한 포함된다(*예를 들어*, Berge 등, Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) *참조*). 본 출원의 특정 구체적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되거나 양쪽성 이온 형태로 존재하게 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 포함할 수 있다. 이러한 염은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 통상의 기술자에게 공지된 다른 약제학적으로 허용 가능한 담체가 본 기술에 적합하다.

[0140] 치료적 사용 또는 투여와 관련하여, 용어 "**개별적**" 또는 "**개별적으로**"는 상이한 경로, 제제 및/또는 약제학적 조성물에 의해 적어도 2종의 활성 성분을 투여하는 것을 지칭한다.

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "**개별적**" 치료적 사용은 상이한 경로에 의해 적어도 2종의 활성 성분을 동시에 또는 실질적으로 동시에 투여하는 것을 지칭한다.

[0142] 본원에서 사용되는 용어 "**순차적**" 치료적 사용은 적어도 2종의 활성 성분을 상이한 시간에 투여하는 것을 지칭하며, 투여 경로는 동일하거나 상이하다. 보다 구체적으로, 순차적 사용은 다른 활성 성분의 투여가 시작되기 전에 활성 성분 중 하나의 전체 투여를 지칭한다. 따라서, 다른 활성 성분을 투여하기 전에 수 분, 수 시간 또

는 수 일에 걸쳐 활성 성분 중 하나를 투여하는 것이 가능하다. 이 경우 동시 치료는 없다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "**동시적**" 치료적 사용은 동일한 경로로 및 동시에 또는 실질적으로 동시에 적어도 2종의 활성 성분을 투여하는 것을 지칭한다.

[0144] 본원에서 사용되는 용어 "**용매화물**"은, 일반적으로 용매분해 반응에 의해 제조되는, 용매와 연관된 화합물(*예를 들어*, 펩타이드 또는 펩타이드모방체)의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 연관은 수소 결합을 포함할 수 있다. 종래의 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 아세트산, 에틸 아세테이트, 아세톤, 헥세인, 다이메틸 설폭사이드(DMSO), 테트라하이드로푸란(THF), 다이에틸 에터 등을 포함한다.

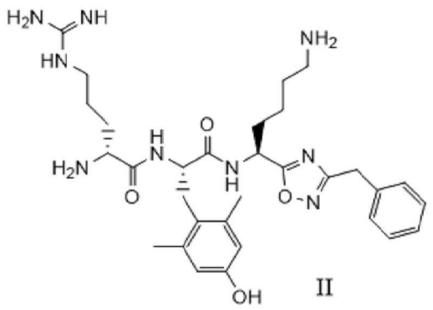
[0145] 본원에서 사용되는 용어 "**대상체**" 및 "**환자**"는 상호교환적으로 사용된다.

[0146] 본원에서 사용되는 "**상승적 치료 효과**"는 적어도 2종의 작용제의 조합에 의해 생성되며 달리 작용제의 개별 투여로 인해 발생하는 것을 초과하는 부가적인 치료 효과보다 더 큰 치료 효과를 지칭한다. 예를 들어, ALS, α-시누클레인병증(synucleinopathy) 또는 TDP-43 단백질병증(proteinopathy)을 치료하는 데 더 낮은 용량의 1종 이상의 작용제를 사용하여 치료 효능을 높이고 부작용을 줄일 수 있다.

[0147] 본원에서 사용되는 용어 "**호변이성질체**"는 특정 화합물 구조의 상호교환 가능한 형태이며 수소 원자와 전자의 변위는 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서 두 구조는 π 전자와 원자(보통 H)의 이동을 통해 평형상태에 있을 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산이나 염기로 처리하면 빠르게 상호 전환되기 때문에 호변이성질체이다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련될 수 있다.

[0148] 본원에 사용된 용어 "**치료하는**" 또는 "**치료**" 또는 "**완화**"는 기존의 질환 또는 장애, 또는 이와 관련된 징후, 증상 또는 상태를 감소시키거나, 완화하거나, 둔화(감소)시키는 것이 목적인 치료적 치료를 지칭한다. 유효량의 화합물/조성물/약물 생성물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여한 후, 대상체가 질환, 장애 또는 병태와 연관되는 하나 이상의 징후, 증상 또는 상태에서 관찰 가능하고/하거나 측정 가능한 감소를 나타내는 경우, 대상체는 질환에 대해 성공적으로 "치료"된다. 설명되는 의학적 병태의 다양한 치료 방식은 질환 또는 장애의 상태, 징후 또는 증상의 전체적인 완화를 포함하는 "실질적인" 치료 방식을 의미할 뿐만 아니라, 일부 생물학적 또는 의학적으로 관련된 결과가 달성되는 "부분적인" 치료 방식을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

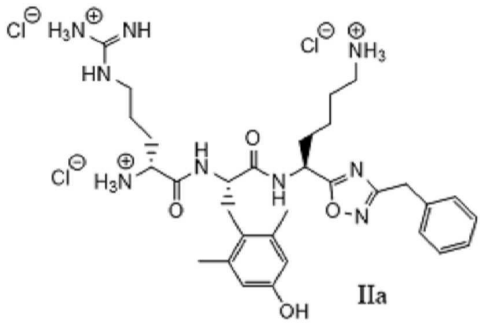
[0149] 본원에서 사용되는 용어 "(R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드", "(D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜트-1-일)", (2R)-2-아미노-N-[(1S)-1-{[(1S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸]카바모일}-2-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)에틸]-5-카밤이미드아미노펜탄아마이드", "화합물 **7a**" 및 "**7a**"는 동일한 펩타이드모방체를 지칭하고, 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 다음 화학식 II의 화합물을 지칭한다:



II

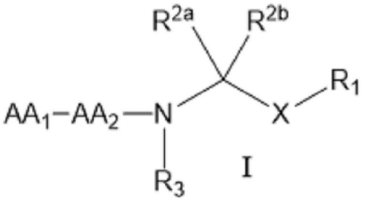
[0150] .

[0151] 용어 "(R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드", "(2R)-2-아미노-N-[(1S)-1-{[(1S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸]카바모일}-2-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)에틸]-5-카밤이미드아미노펜탄아마이드", "(D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜트-1-일)", "화합물 **7a**" 및 "**7a**"는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태, 예컨대, 화학식 IIa의 트라이(또는 트리스)-HCl 염을 포함하는 것으로 의도된다:

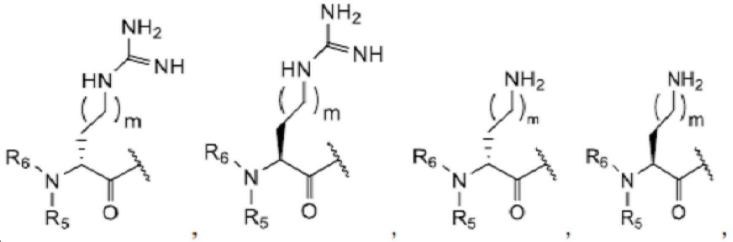
[0152] 
IIa
.

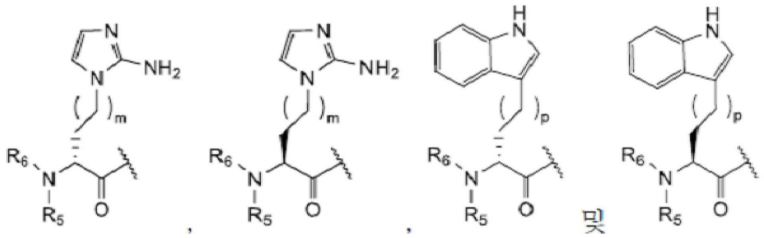
[0153] 펩타이드모방체:

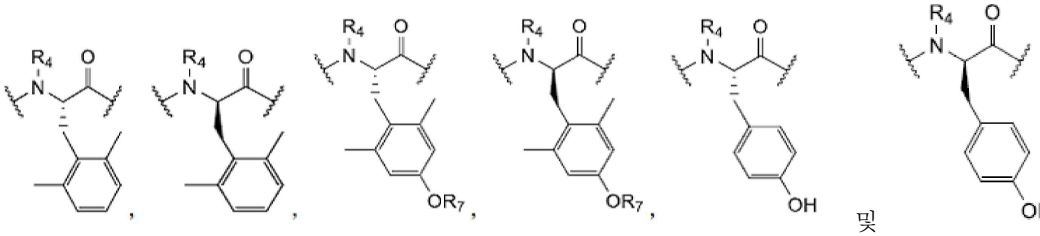
[0154] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 제공하며:

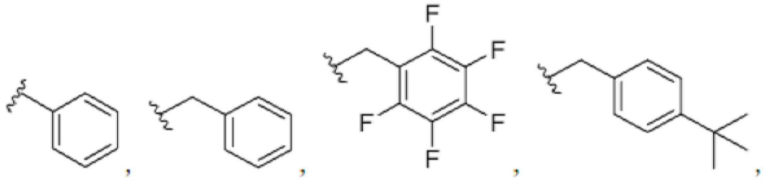
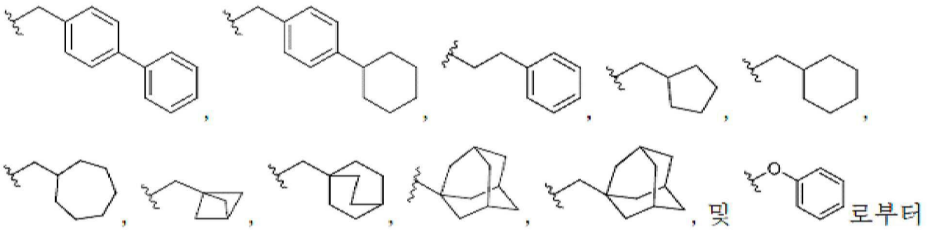
[0155] 
I

[0156] 식 중

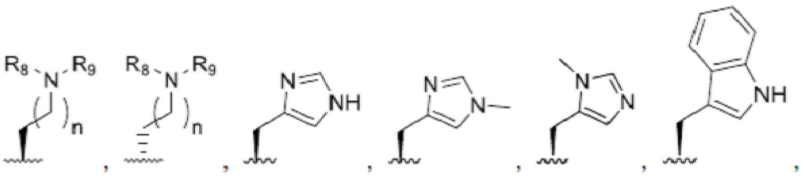
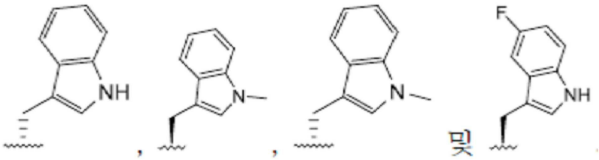
[0157] $AA_1$은 
,
,
,
,
.

[0158] 
,
,
,
및
로부터 선택되며;

[0159] $AA_2$는 
,
,
,
,
,
,
및
로부터 선택되며;

[0160] $R_1$은 


선택되며;

[0161] $R^{2a}$는 

로부터 선택되며;

[0162] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0163] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며;

[0164] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

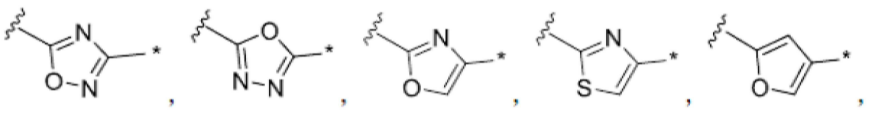
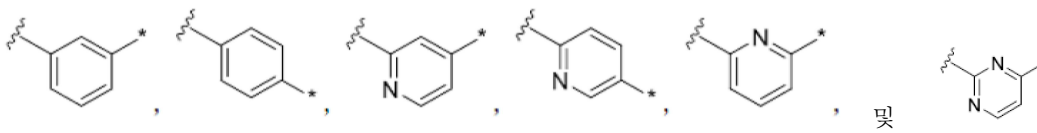
[0165] $R_7$은 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0166] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0167] m은 1, 2, 또는 3이며;

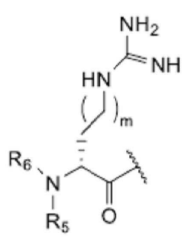
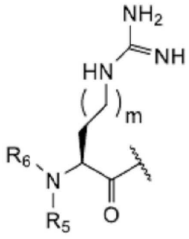
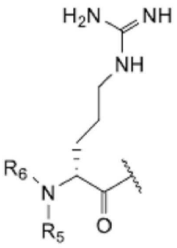
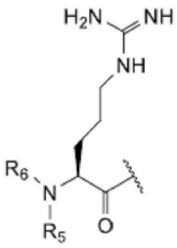
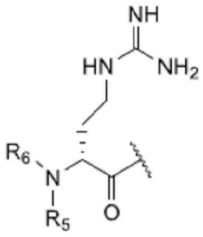
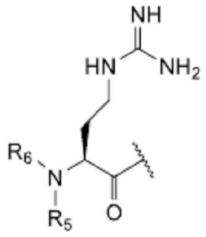
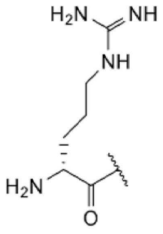
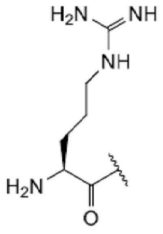
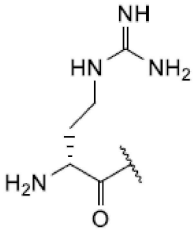
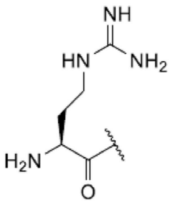
[0168] n은 1, 2, 또는 3이며;

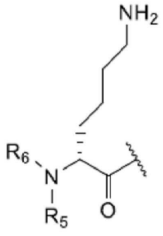
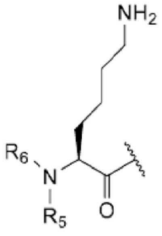
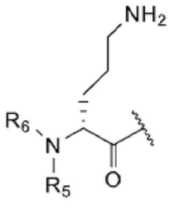
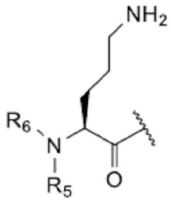
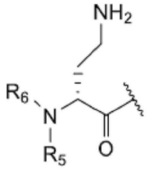
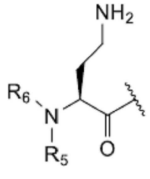
[0169] p는 0 또는 1이며;

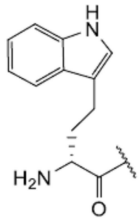
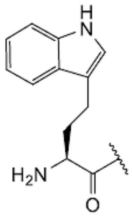
[0170] X는 

로부터 선택되며;

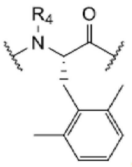
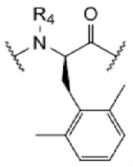
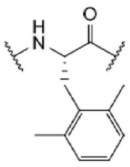
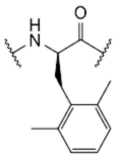
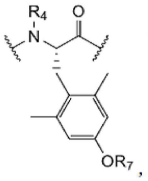
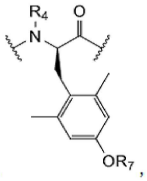
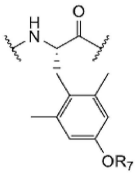
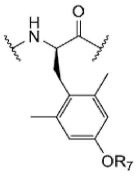
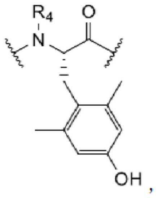
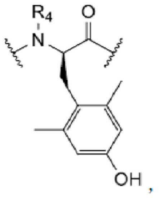
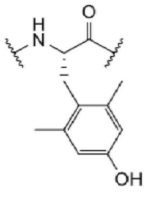
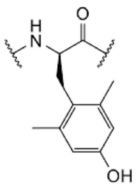
그리고

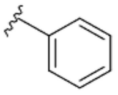
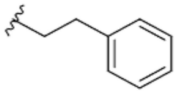
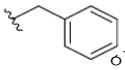
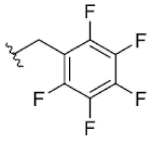
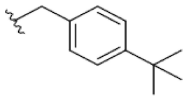
[0171] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

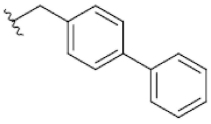
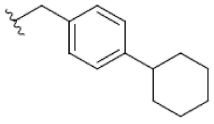
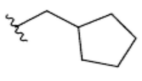
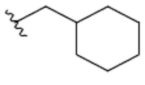
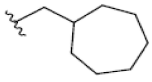
[0172] 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다.

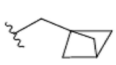
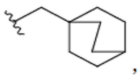
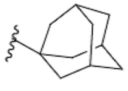
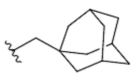
[0173] 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다.

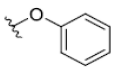
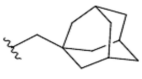
일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이다.

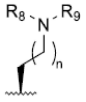
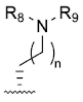
[0174] 일부 실시양태에서, $AA_2$는 , ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_2$는 , ,  또는  이다. 일부 실시양태에서, $AA_2$는 , ,  또는  이다.

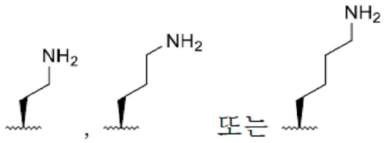
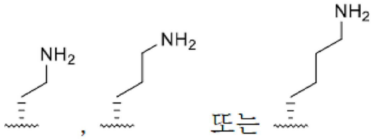
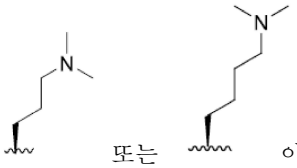
[0175] 일부 실시양태에서, $R_1$은  또는  이다. 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다. 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다. 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다.

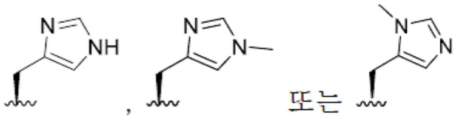
[0176] 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다. 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다. 일부 실시양태에서, $R_1$은 ,  또는  이다.

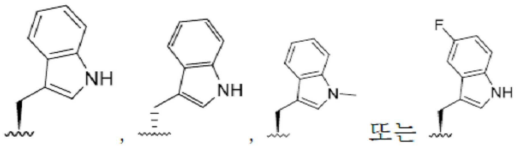
[0177] 일부 실시양태에서, $R_1$은 , ,  또는  이다.

[0178] 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다. 일부 실시형태에서, $R_1$은  이다.

[0179] 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  이다. 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  이다.

[0180] 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  이다. 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  이다. 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  또는  이다.

[0181] 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  이다.

[0182] 일부 실시양태에서, $R^{2a}$는  이다.

[0183] 일부 실시양태에서, $R^{2b}$는 H이다. 일부 실시양태에서, $R^{2b}$는 메틸이다.

[0184] 일부 실시양태에서, $R_3$은 H이다. 일부 실시양태에서, $R_3$은 $(C_1-C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_3$은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, i-뷰틸 또는 t-뷰틸이다. 일부 실시양태에서, $R_3$은 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R_3$은 에틸이다.

[0185] 일부 실시양태에서, $R_4$은 H이다. 일부 실시양태에서, $R_4$은 $(C_1-C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_4$은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, i-뷰틸 또는 t-뷰틸이다. 일부 실시양태에서, $R_4$은 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R_4$은 에틸이다.

[0186] 일부 실시양태에서, $R_3$ 및 $R_4$는 동일하다. 일부 실시양태에서, $R_3$ 및 $R_4$는 상이하다.

[0187] 일부 실시양태에서, $R_5$는 H이다. 일부 실시양태에서, $R_5$는 메틸이다.

[0188] 일부 실시양태에서, $R_6$는 H이다. 일부 실시양태에서, $R_6$는 메틸이다.

[0189] 일부 실시양태에서, $R_5$ 및 $R_6$는 동일하다. 일부 실시양태에서, $R_5$ 및 $R_6$는 상이하다.

[0190] 일부 실시양태에서, $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 4 내지 6원 고리이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이다.

[0191] 일부 실시양태에서, $R_7$은 H이다. 일부 실시양태에서, $R_7$은 $(C_1-C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_7$은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, i-뷰틸 또는 t-뷰틸이다. 일부 실시양태에서, $R_7$은 메틸이다.

[0192] 일부 실시양태에서, $R_7$은 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_7$은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, $R_7$은 아릴이다. 일부 실시양태에서, $R_7$은 페닐이다.

[0193] 일부 실시양태에서, $R_8$은 H이다. 일부 실시양태에서, $R_8$은 $(C_1-C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_8$은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, i-뷰틸 또는 t-뷰틸이다. 일부 실시양태에서, $R_8$은 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R_8$은 에틸이다.

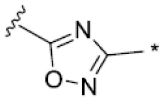
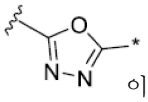
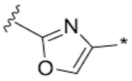
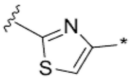
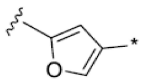
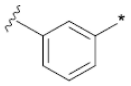
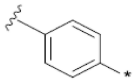
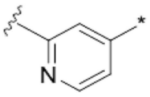
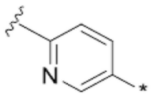
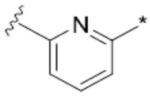
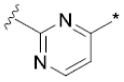
[0194] 일부 실시양태에서, $R_8$은 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_8$은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, $R_8$은 아릴이다. 일부 실시양태에서, $R_8$은 페닐이다.

[0195] 일부 실시양태에서, $R_9$은 H이다. 일부 실시양태에서, $R_9$은 $(C_1-C_6)$알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_9$은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-뷰틸, i-뷰틸 또는 t-뷰틸이다. 일부 실시양태에서, $R_9$은 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R_9$은 에틸이다.

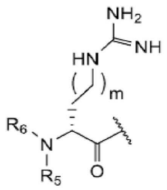
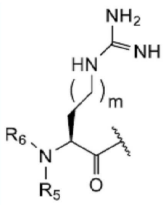
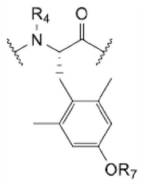
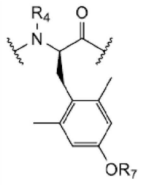
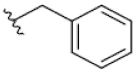
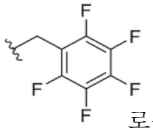
[0196] 일부 실시양태에서, $R_9$은 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, $R_9$은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, $R_9$은 아릴이다. 일부 실시양태에서, $R_9$은 페닐이다.

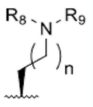
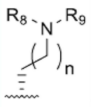
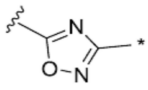
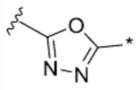
[0197] 일부 실시양태에서, $R_8$ 및 $R_9$는 동일하다. 일부 실시양태에서, $R_8$ 및 $R_9$는 상이하다.

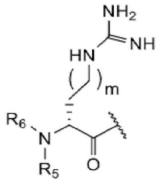
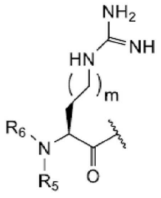
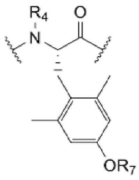
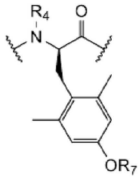
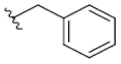
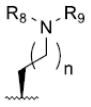
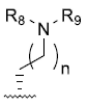
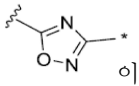
[0198] 일부 실시양태에서, $R_8$ 및 $R_9$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 4 내지 6원 고리이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이다.

[0199] 일부 실시양태에서, X는  이다. 일부 실시양태에서, X는  이다. 일부 실시양태에서, X는  또는  이다. 일부 실시양태에서, X는  이다. 일부 실시양태에서, X는  또는  이다. 일부 실시양태에서, X는 , ,  또는  이다.

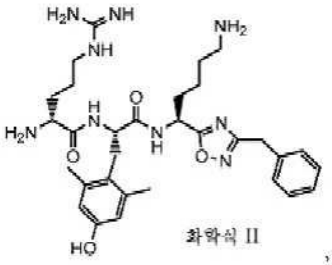
[0200] 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다. 일부 실시형태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 구현예에 있어서, p는 1이다.

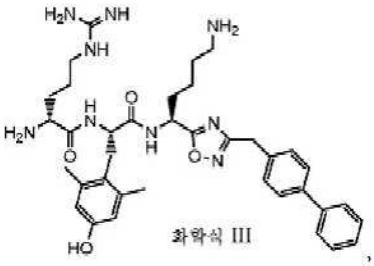
[0201] 일부 실시양태에서, $AA_1$은  및  로부터 선택되며; $AA_2$는  및  로부터 선택되며; $R_1$은  및  로부터 선택되며; $R^{2a}$는

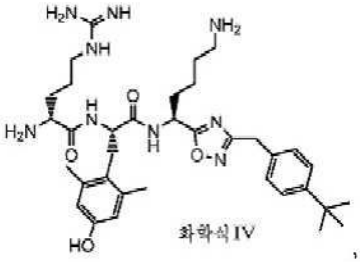


로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 또는 메틸이며; $R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; X는 

로부터 선택된다.

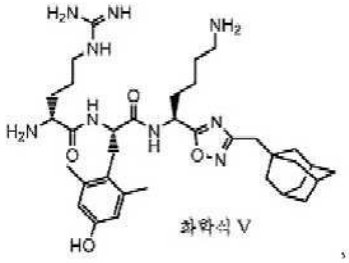
[0202] 일부 실시양태에서, $AA_1$은 
또는 
이며; $AA_2$는 
또는 
이며; $R_1$은 
이며; $R^{2a}$는 
또는 
이며; $R_7$은 H이며; X는 
이다.

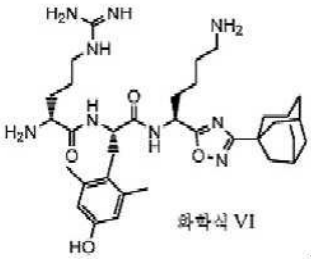
[0203] 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;

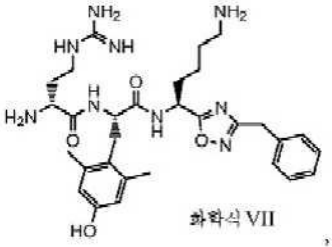

화학식 II ,

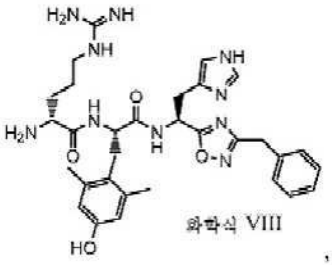

화학식 III ,

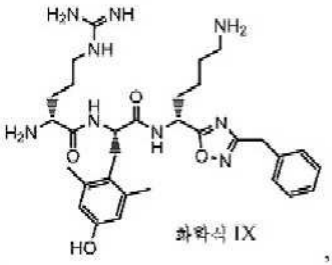

화학식 IV ,


화학식 V ,

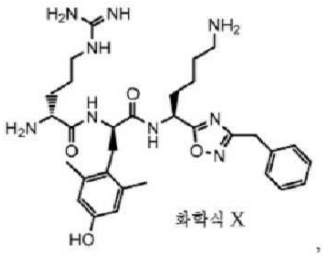

화학식 VI ,

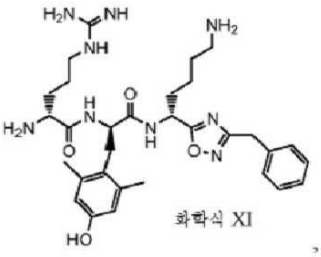

화학식 VII ,

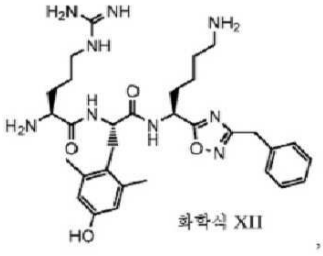

화학식 VIII ,

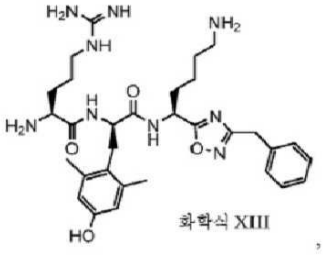

화학식 IX ,

[0204]

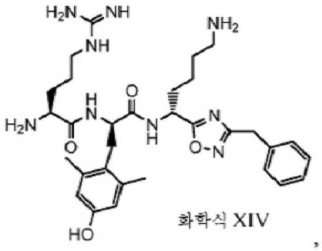

화학식 X ,

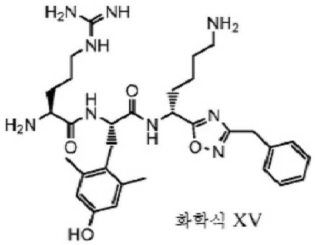

화학식 XI ,


화학식 XII ,


화학식 XIII ,

[0205]


화학식 XIV


화학식 XV

[0206] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0207] 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며, 분자의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0208] 본원에서 개시되는 펩타이드모방체의 카이랄 중심은 아래에서 더 상세히 논의되는 바와 같이 R-배열 또는 S-배열일 수 있다.

[0209] 카이랄/입체화학 고려사항:

[0210] 본원에서 설명되는 펩타이드모방체는 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, *예를 들어* 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 설명되는 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나, 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques *등, Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)]; 문헌[Wilen *등, Tetrahedron* 33:2725 (1977)]; 문헌[Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 문헌[Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 페이지 268 (E.L. Eliel, 편집, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)] 참조. 펩타이드모방체는 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서, 대안적으로, 다양한 이성질체의 혼합물로서 본원에서 설명되는 화합물을 추가로 포함한다.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, 순수한 거울상이성질체 펩타이드모방체는 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 없다(즉, 거울상이성질체 과량). 달리 말하면, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없으며, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질체 과량이다. 아미노산("D"와 "L" 거울상이성질체로 더 일반적으로 설명됨)과 관련하여, "D" 아미노산의 경우 구성이 "R"이고 "L" 아미노산의 경우 구성이 "S"인 것으로 이해되어야 한다(측쇄에 황이 존재하기 때문에 할당이 반대되는 시스테인은 제외). 일부 실시양태에서, '실질적으로 없는'은 (i) "S" 형태를 2% 미만 함유하는 "R" 형태 화합물의 분취량; 또는 (ii) "R" 형태를 2% 미만 포함하는 "S" 형태 화합물의 분취량을 지칭한다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수" 또는 "순수 거울상이성질체"는 화합물이 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 또는 99.9 중량% 초과의 거울상이성질체를 포함함을 의미한다. 특정 실시양태에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0212] 본원에서 제공되는 조성물에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성체적으로 순수한 "R" 형태 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 약 90%의 부형제 및 약 10%의 거울상이성체적으로 순수한 "R" 형태 화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물에서 거울상이성질체적으로 순수한 "R" 형태 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 "R" 형태 화합물 및 최대 약 5 중량%의 "S" 형태 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성체적으로 순수한 "S" 형태 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 약 90%의 부형제 및 약 10%의 거울상이성체적으로 순수한 "S" 형태 화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물에서 거울상이성질체적으로 순수한 "S" 형태 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 "S" 형태 화합물 및 최대 약 5 중량%의 "R" 형태 화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 활

성 성분은 부형제 또는 담체를 거의 또는 전혀 사용하지 않고 제제화될 수 있다.

[0213] 본원에서 설명되는 펩타이드 화합물을 정의하기 위해 사용되는 명명법은 당해 기술분야에서 전형적으로 사용되는 명명법이고, N-말단의 아미노기가 좌측에 나타나고 C-말단의 카복실기가 우측에 나타나며, 단, 그러나, 본원에서 개시되는 펩타이드모방체는 C-말단에 카복실산 모이어티 또는 아마이드 모이어티를 함유하지 않는다.

[0214] 아미노산 잔기의 약어와 함께 사용되는 대문자 "D"는 아미노산 잔기의 D-형태를 지칭한다. 예를 들어, D-Arg는 상업적으로 이용 가능한 D-아미노산이다.

[0215] 본원에서 개시되는 펩타이드모방체는 미용매화 형태 및 수화 형태를 포함하는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 합성 후 펩타이드모방체로부터 모든 용매를 제거하는 것이 어렵거나 불가능하기 때문에 용매화된 형태가 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 미용매화 형태와 동등하며 모두 본 출원의 범위 내에 포괄된다. 본 출원의 특정 펩타이드모방체는 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 본 출원의 특정 펩타이드모방체는 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 출원의 특정 펩타이드모방체는 다양한 염 형태로 존재할 수 있다. 전형적으로, 모든 물리적 형태는 본 출원에서 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 출원의 범위 내인 것으로 의도된다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드 (II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 대상체는 안과 질환 또는 병태가 있는 것으로 진단되었다. 본 기술의 펩타이드모방체의 일부 실시양태에서, 치료 또는 예방은 황반변성(연령관련황반변성 포함), 안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어,* 컨스세이어증후군), 레버선천성흑내장(LCA)의, 또는 포유류 대상체에서의 치료 또는 예방을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0217] 본 기술의 펩타이드모방체의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 추가 치료제 또는 추가 치료적 치료와 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에 대상체에게 (순수하게 또는 제제 또는 약제로) 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 항산화제, 금속 착화제, 항염증 약물, 항생제 및 항히스타민제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, 항산화제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 라이코펜, 셀레늄, α-리포산, 조효소 Q, 글루타티온 또는 카로티노이드이다. 일 실시양태에서, 제제는 아세클리딘, 아세타졸아미드, 아네코르타브, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀롤, 베타메타손, 베탁솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸아미드, 카르바콜, 카르테올롤, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 사이클로펜톨레이트, 사이클로스포린, 다피프라졸, 데메카리움, 덱사메타손, 디클로페낙, 디클로르페나미드, 디피베프린, 도르졸라미드, 에코티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루비프로펜, 포미비르센, 프라마이세틴, 간시클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티펜, 라타노프로스트, 레보베탁솔롤, 레보부놀롤, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메타졸아미드, 메티프라놀롤, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 펜갑타닙, 페닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 핀돌롤, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라카인, 라니비주맙, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 설파세타미드 , 수프로펜, 테트라카인, 테트라사이클린 , 테트라히드로졸린, 테트리졸린, 티몰롤, 토브라마이신, 트라보프로스트, 트리암시눌론, 트리플루오로메타졸아미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다르빈, 자일로메타졸린, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이들 중 2종 이상의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르바콜(Carbastat® 또는 Carboptic®), 필로카프린(Salagen®), 티몰롤(Timoptic®), 베탁솔롤(Betoptic® 또는 Keflone®), 카르테올롤(Cartrol® 또는 Ocupress®), 레보부놀롤(Liquifilm®), 브리모니딘(Lumify® 또는 Mirvaso®), 아프라클로니딘(Iopidine®), 라타노프로스트(Xalantan®), 트라보프로스트(Travatan®), 비마토프로스트(Lumigan®), 탈플루프로스트(Taflotan®), 우노프로스톤 이소프로필(Rescula®), 도르졸라미드(Trusopt®), 브린졸아미드(Azopt®), 아세타졸아미드(Diamox®), 메타졸아미드(Neptazane®), 브리모니딘 타르트레이트/티몰롤 말레에이트(Combigan®), 티몰롤-도르졸라미드(Cosopt®), 트라보프로스트-티몰롤(DuoTrav®) 및 라타노프로스트 및 티

몰몰 말레에이트(Xalacom®)의 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0218] 펩타이드모방체의 합성:

[0219] 본 기술의 펩타이드모방체 화합물은 전체적으로 또는 부분적으로 종래의 액체상(용액상으로도 공지됨) 펩타이드 합성 또는 고체상 펩타이드 합성과 같은 펩타이드 합성 방법을 사용하거나, 자동화된 펩타이드 합성기에 의한 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다.(Kelley 등, Genetics Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K. 편집, Plenum Press NY. (1990) 12권, 페이지 1 내지 19; Stewart 등, Solid-Phase Peptide Synthesis (1989) W. H.; Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82: 페이지 5132). 이와 같이 생성된 펩타이드모방체는 통상적인 방법, 예를 들어, 크로마토그래피, 예컨대, 겔 여과 크로마토그래피, 이온 교환 컬럼 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 역상 컬럼 크로마토그래피 및 HPLC, 암모늄 설페이트 분획, 한외여과 및 면역흡착에 의해 수집되거나 정제될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 설명되는 펩타이드모방체는 발명의 명칭이 미토콘드리아-표적화 펩티드(Mitochondrial-Targeting Peptides)인 WO2019/118878에서 설명되는 바와 같이 제조될 수 있다.

[0220] 고체상 펩타이드 합성에서 펩타이드는 전형적으로 아미노산 사슬의 카보닐기 측(C-말단)에서 아미노기 측(N-말단)으로 합성된다. 특정 실시양태에서, 아미노 보호 아미노산은 아미노산의 카복실기를 통해, 전형적으로 에스터 또는 아미도 결합을 통해, 그리고 선택적으로 연결기를 *통해* 고체 지지체 물질에 공유 결합된다. 아미노기는 탈보호되고 커플링 시약을 사용하여 제2 아미노 보호 아미노산의 카보닐기와 반응(즉, "커플링")되어 고체 지지체에 결합된 다이펩타이드를 생성할 수 있다. 커플링 후, 수지를 선택적으로 캡핑 시약으로 처리하여 임의의 미반응 아민기를 캡핑한다(후속 커플링 단계에 대해 불활성화되게 한다). 이러한 단계(즉, 탈보호, 커플링 및 선택적으로 캡핑)를 반복하여 목적하는 펩타이드 사슬을 형성할 수 있다. 목적하는 펩타이드 사슬이 완성되면, 펩타이드는 고체 지지체로부터 절단될 수 있다.

[0221] 특정 실시양태에서, (펩타이드 및/또는 펩타이드모방체의) 아미노산 잔기의 아미노기 상에 사용되는 보호기는 9-플루오레닐메틸옥시카보닐기(Fmoc) 및 t-뷰틸옥시카보닐(Boc)을 포함한다. Fmoc기는 염기로 아미노 말단에서 제거되고 Boc기는 산으로 제거된다. 대안적인 실시양태에서, 아미노 보호기는 포밀, 아크릴릴(Acr), 벤조일(Bz), 아세틸(Ac), 트라이플루오로아세틸, 아르알킬옥시카보닐 유형의 치환 또는 비치환된 기, 예컨대, 벤질옥시카보닐(Z), p-클로로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, 2(p-바이페닐일)아이소프로필옥시카보닐, 2-(3,5-다이메톡시페닐)아이소프로필옥시카보닐, p-페닐아조벤질옥시카보닐, 트라이페닐포스포노에틸옥시카보닐 또는 9-플루오레닐메틸옥시카보닐기(Fmoc), 알킬옥시카보닐 유형의 치환 또는 비치환된 기, 예컨대, 삼차-부틸옥시카보닐(BOC), 삼차-아밀옥시카보닐, 다이아이소프로필메틸옥시카보닐, 아이소프로필옥시카보닐, 에틸옥시카보닐, 알릴옥시카보닐, 2 메틸설포닐에틸옥시카보닐 또는 2,2,2-트라이클로로에틸옥시카보닐 기, 사이클로알킬옥시카보닐 유형의 기, 예컨대, 사이클로펜틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐 또는 아이소보닐옥시카보닐 기, 및 헤테로원자를 함유하는 기, 예컨대 벤젠설포닐, p-톨루엔설포닐, 메시틸렌설포닐, 메톡시트라이메틸페닐설포닐, 2-나이트로벤젠설포닐, 2-나이트로벤젠설페닐, 4-나이트로벤젠설포닐 또는 4-나이트로벤젠설페닐기일 수 있다.

[0222] 많은 아미노산은 측쇄에 반응성 작용기를 보유하고 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 작용기는 작용기가 유입되는 아미노산과 반응하는 것을 방지하기 위해 보호된다. 이러한 작용기와 함께 사용되는 보호기는 펩타이드 및/또는 펩타이드모방체 합성의 조건에 안정적이어야 하나, 고체 지지체(지지체가 결합된 경우)로부터의 펩타이드 절단 전, 후 또는 이와 동시에 또는 용액상 합성의 경우 최종 탈보호 시 제거될 수 있다. 또한, 문헌[Isidro-Llobet, A., Alvarez, M., Albericio, F., “Amino Acid-Protecting Groups”; Chem. Rev., 109: 2455-2504 (2009)]을 펩타이드 합성에 일반적으로 사용되는 보호기에 대한 포괄적인 검토로 참조(이러한 보호기는 펩타이드모방체가 펩타이드에서 발견되는 작용기를 포함하는 펩타이드모방체 합성에서 사용될 수 있음).

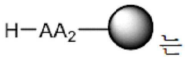
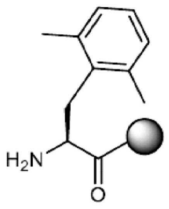
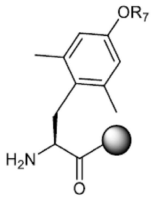
[0223] 특정 실시양태에서, 고체상 펩타이드 합성 방법에서 사용되는 고체 지지체 물질은 폴리스티렌, 폴리아크릴아마이드 또는 폴리에틸렌 글라이콜과 같은 겔형 지지체이다. 대안적으로, 제어된 기공 유리, 셀룰로스 섬유 또는 폴리스티렌과 같은 물질은 표면에서 기능화되어 펩타이드 합성을 위한 고체 지지체를 제공할 수 있다.

[0224] 본원에서 설명되는 고체상(또는 용액상) 펩타이드 합성에서 사용될 수 있는 커플링 시약은 전형적으로 카보다이이미드 시약이다. 카보다이이미드 시약의 예는 N,N’-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC), 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드(EDC) 및 이의 HCl 염(EDC·HCl), N-사이클로헥실-N’-아이소프로필카보다이이미드(CIC), N,N’-다이아이소프로필카보다이이미드(DIC), N-삼차-뷰틸-N’-메틸카보다이이미드(BMC), N-삼차-뷰틸-N’-에틸카보다이이미드(BEC), 비스[[4-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔릴)]-메틸]카보다이이미드(BDDC) 및 N,N-다

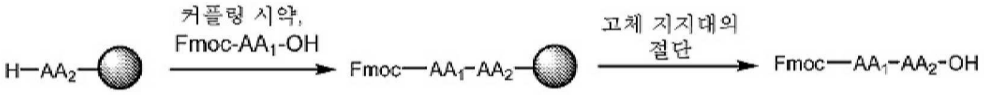
이사이클로펜틸카보다이이미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. DCC는 바람직한 커플링 시약이다. 다른 커플링제는 (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU) 및 (2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸루로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)를 포함하며, 일반적으로 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIEA)과 같은 유기 염기 및 루티딘 또는 콜리딘과 같은 장애 피리딘 유형 염기와 조합하여 사용된다.

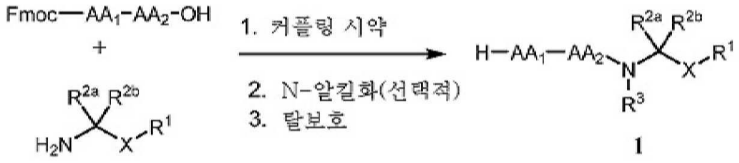
[0225] 일부 실시양태에서, 아미노산은 문헌[Fuller 등, Urethane-Protected α-Amino Acid N-Carboxyanhydrides and Peptide Synthesis, Biopolymers (Peptide Science), 40권, 183-205 (1996)] 및 WO2018/034901에서 설명되는 바와 같이 N-카복시안하이드라이드를 형성하여 펩타이드 또는 펩타이드모방체에 대한 커플링을 향해 활성화될 수 있다.

[0226] 특정 예시적인 실시양태에서, 본원에서 설명되는 치료 방법에 유용한 화합물은 반응식 1에서 도시된 고체상 합성에 따라 수렴 방식으로 합성될 수 있다.

[0227] 참고로, 다음 반응식에서  는  또는  을 나타내며, 여기서  은 고체 지지체 및 선택적으로 연결기를 나타낸다.

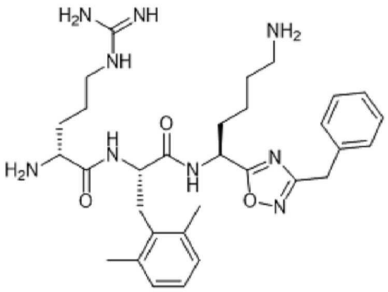
[0228] *반응식 1*



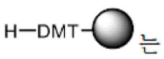
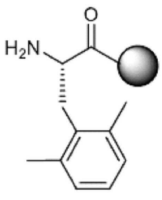

[0229]

[0230] 예를 들어, 아래 도면의 화합물은 반응식 2에서 예시되는 바와 같은 방식으로 합성될 수 있다.

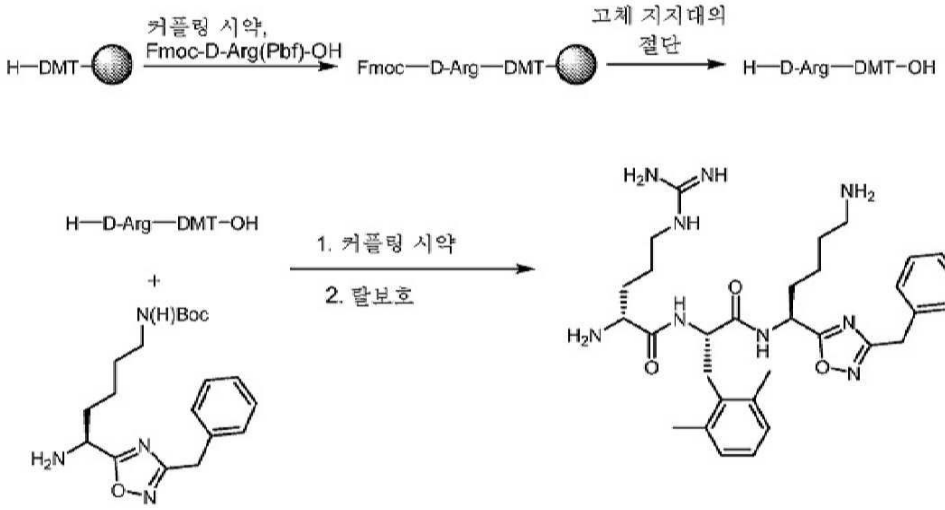


[0231]

[0232] *반응식 2*

[0233] 다음 반응식에서  는  을 나타내며, 여기서  은 고체 지지체 및 선택적으로 연결기를

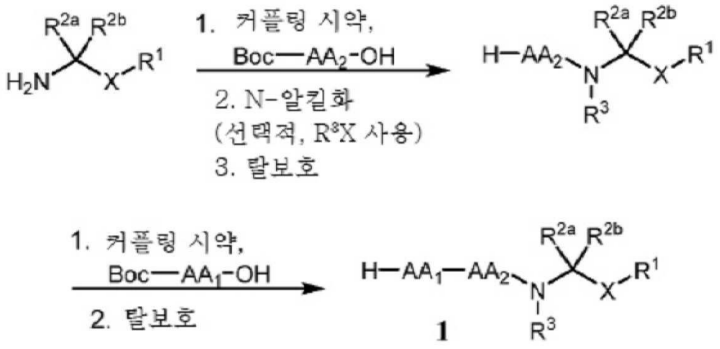
나타낸다.




[0234]

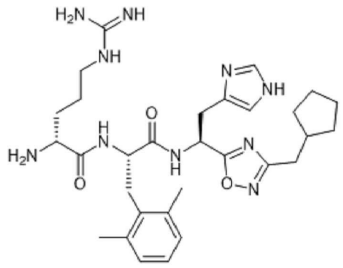
[0235] 본 기술의 화합물은 또한 종래의 액체상 펩타이드 합성 경로, *예를 들어*, 반응식 3에 따라 합성될 수 있다.

[0236] ***반응식 3***



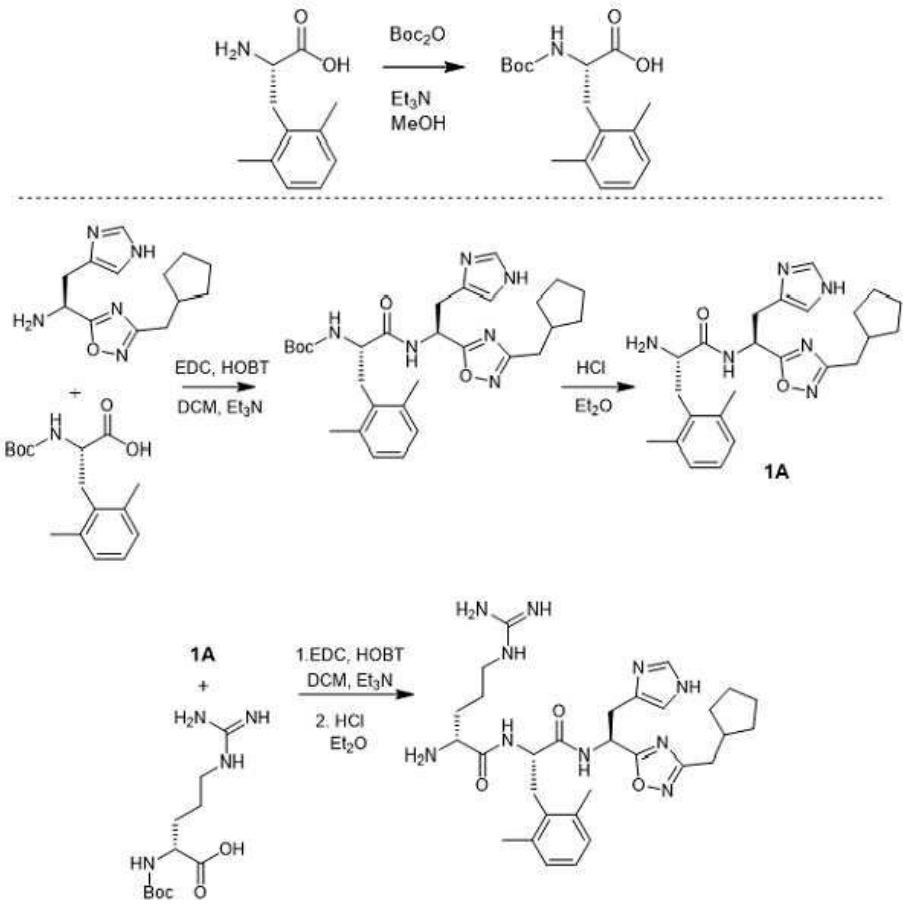

[0237]

[0238] 예를 들어, 아래 도면의 화합물은 반응식 4에서 예시되는 바와 같은 방식으로 합성될 수 있다.



[0239]

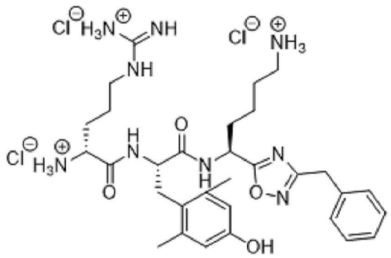
[0240] *반응식 4*




[0241]

[0242] (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(D-Arg-DMT-NH((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜트-1-일), 7a(일명 ((화학식 IIa))의 합성:

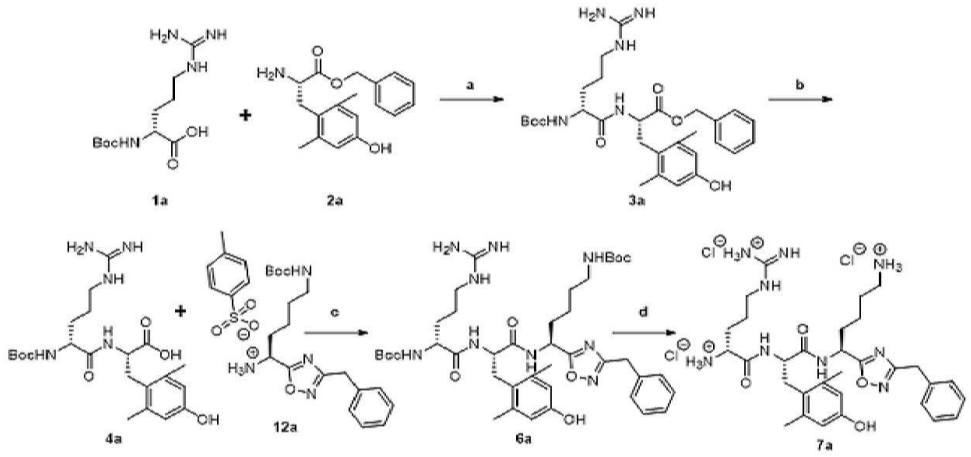
[0243] 일부 실시양태에서, 화합물 **7a**(일명 화학식 IIa)는 아랭 반응식 5에서 예시되는 바와 같이 합성될 수 있으며(또한, WO2019/118878 참조, 이는 참조에 의해 본원에 원용됨), 여기서 화합물 **12a**는 아래 반응식 6에서 예시되는 바와 같이 제조될 수 있다.



[0244]

[0245] 화합물 **7a**

[0246] *반응식 5*




[0247]

[0248] *단계 a: 벤질 (S)-2-((R)-2-((삼차-뷰톡시카보닐)아미노)-5-구아니디노펜탄아마이도)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)프로파노에이트(3a)의 합성*. ACN(800 mL) 중 2,6-Dmt-OBn·HCl(**2a**, 45.0 g, 134 mmol)의 현탁액에, NMM(32.7 mL, 298 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물이 투명해질 때까지 반응 혼합물을 교반하였다. 이후, Boc-*D*-Arg-OH·HCl(**1a**, 46.3 g, 149 mmol) 및 HOBt·$H_2O$(9.11 g, 59.5 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였고 15분 동안 교반하였다. 마지막으로, EDC·HCl(38.5 g, 201 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이후, EtOAc(450 mL), 염수 중 1N HCl(300 mL)을 첨가하였다. 조합한 유기 추출물을 염수 중 1N HCl(7x150 mL), $NaHCO_3$/염수(300 mL 및 수성 층의 pH가 약 pH = 6 내지 7이 될 때까지)로 세척하였고, $Na_2SO_4$상에서 건조시켰으며, 여과하였고, 농축시켜 86.0 g(97%)의 Boc-*D*-Arg-DMT-OBn(**3a**)을 수득하였으며 이를 추가 정제 없이 사용하였다. $^1$H-NMR (400 MHz, 메탄올-$d_4$) δ 7.33 - 7.18 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.06 (s, 2H) 4.71 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 4.07 (t, *J*=6.7Hz,1H), 3.19 - 3.09 (m, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0249] *단계 b: (S)-2-((R)-2-((삼차-뷰톡시카보닐)아미노)-5-구아니디노펜탄아마이도)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)프로페인산(4a)의 합성*. MeOH(1000 mL) 중 Boc-*D*-Arg-DM-Tyr-OBn(**3a**, 84.0 g, 142 mmol)의 용액에 Pd/C(10% w/w, 14.0 g)를 첨가하였다. 수소를 반응 혼합물에서 실온에서 4시간 동안 퍼징하였다. 이후, 반응 혼합물을 여과지를 통해 여과하였고, MeOH(150 mL)로 세척하였다. 용매를 증발시켜 제거하였다. 백색 발포체 생성물 **4a**를 수득하였고(74.0 g, 93%) 추가 정제 없이 사용하였다. $^1$H-NMR (400 MHz, 메탄올-$d_4$) δ 6.44 (s, 2H), 4.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

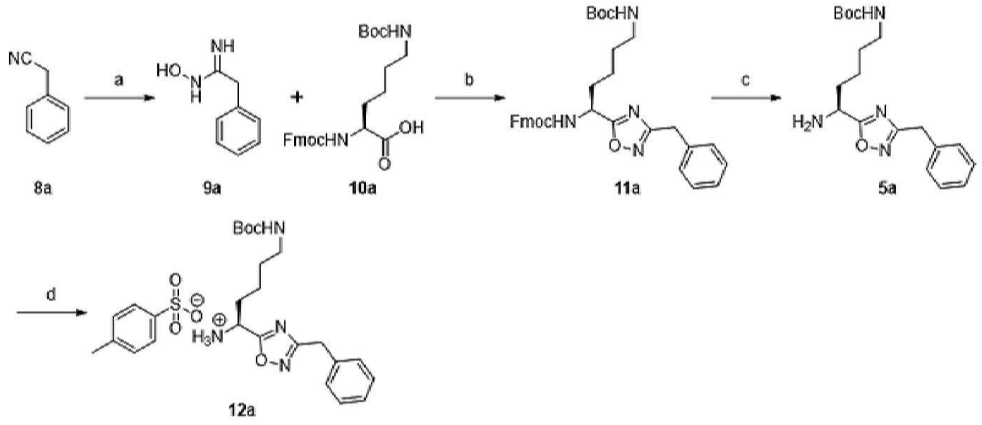
[0250] *단계 c: 삼차-뷰틸 ((6R,9S,12S)-1-아미노-12-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-9-(4-하이드록시-2,6-다이메틸벤질)-1-이미노-20,20-다이메틸-7,10,18-트라이옥소-19-옥사-2,8,11,17-테트라아자헤니코산-6-일)카바메이트(6a)의 합성*. DMF(200 mL)를 **4a**(11.17 g, 24 mmol)에 첨가하였고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액에, **12a**(10.65 g, 20 mmol)를 첨가하였고 실온에서 20분 동안 교반하였다. HOBt(612 mg, 4.00 mmol)를 첨가한 후, 현탁액을 빙욕에서 냉각시켰다. EDC · HCl (5.38 g, 28 mmol)을 한 부분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 빙욕에서 2.5시간 동안 냉각시키면서 교반한 후, 4.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 거의 균질한 반응 혼합물을 EtOAc(1500 mL)로 켄칭하였고, 생성된 용액을 염수/수성 0.5 M HCl(1:1; 400 mL)에 의해 10회 세척하였다. 6회차 및 9회차 세척 동안 수상의 겔이 형성되었다. iPrOH(각 경우 40 mL)를 첨가하고, 층을 반복적으로 진탕한 후, 다시 투명해졌다. 이후, 유기상을 염수/포화 수성 $NaHCO_3$(9:1; 400 mL)에 의해 6회 세척하였다. 4회차 세척 동안 수상의 겔이 형성되었다. iPrOH(40 mL)를 첨가하였고 반복적으로 진탕한 후, 층을 용이하게 분리하였다. 유기상을 염수(200 mL) 및 물(100 mL)로 세척하였고 용매를 감압 하에 제거하였다. 상 분리의 어려움을 피하기 위해 물로 세척 시 격렬한 진탕은 수행되지 않았다. 그 결과, 16.8 g의 미정제 생성물을 수득하였다(**6a**, HPLC에 의한 순도 97.0%, 백색 무정형 고체). $^1$H-NMR (300 MHz, 메탄올-$d_4$) ppm: δ = 7.33-7.16 (m, 5H), 6.38 (s,

2H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 3H), 3.18-2.77 (m, 6H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.75-1.14 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[0251] *단계 d: (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)페닐)아미노)-3-(4-하이드록실-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(**7a**, 그러나 또한 본원에서 (**IIa** - 화합물 I의 트라이-염산 염)으로도 지칭됨)의 합성.* **6a**(16.8 g)를 DCM(100 mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨 후, TFA (20 mL)를 적가하였고 용액을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 실온에서 3시간 동안 교반하였다(LC/MS는 출발 물질을 나타내지 않음). 이후, 반응 혼합물을 (0 내지 5℃에서) 증발시켰고 추가적으로 DCM(100 mL, 0 내지 5℃)으로부터 재증발시켰다. 역상(카트리지 C-18, 120G)상의 플래시 크로마토그래피에 의한 정제를 4부로 분할된 미정제 물질에 대해 수행하였다. 이후, 모든 용매를 <40℃에서 감압에서 증발시켰다. 백색 발포체를 아이소프로판올(100 mL)에 용해시켰고, 아이소프로판올(5-6M) 중 5 mL의 HCl을 0℃에서 첨가하였으며, 감압하에 증발시켰다. 이러한 단계를 3회 반복하였다. 추가적으로, 100 mL의 ACN을 첨가하고 현탁액을 1회 더 증발시켰다. 그 결과, **7a**의 백색 분말을 트라이-염산 염으로 수득하였다. $^1$H-NMR (300 MHz, 메탄올-$d_4$) δ 7.36 - 7.14 (m, 5H), 6.40 (s, 2H), 5.15 (dd, $J$ = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, $J$ = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (t, $J$ = 6.3 Hz, 1H), 3.18 (t, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, $J$ = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.02 - 1.59 (m, 6H), 1.57 - 1.28 (m, 4H). MS: EI-MS: m/z 608.4 [M+1].

[0252] **(S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-5-((삼차-뷰톡시카보닐)아미노)펜탄-1-아미늄 4-메틸벤젠설포네이트 (12a)의 합성**

[0253] *반응식 6*




[0254]

[0255] 단계 a: $NH_2OH$; 단계 b: $T_3P$, $NaHCO_3$; 단계 c: TEA; 단계 d: PTSA

[0256] *단계 a: N-하이드록시-2-페닐아세티미다마이드(9a)의 합성.* EtOH(1.2 L) 중 나이트릴 **8a**(1.0 mol)의 용액에 $NH_2OH$(50% 수용액, 130 g, 2.0 mol)를 첨가하였다. 용액을 가열 환류하였고 12시간(시간) 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔기를 EtOH (350 mL)에 재용해시켰고, 다시 감압하에 농축시켰다(이러한 절차를 3회 반복하였다). 생성된 고체를 헥세인(350 mL)에서 분쇄하였고, 여과하였으며, 헥세인(100 mL)으로 세척한 후, 건조시켜 목적하는 생성물(**9a**)을 백색 고체로서 수득하였다. (10.5 kg; KF = 1295) 양호한 결과 (HPLC에 의해 정제, > 98.9 A%; 검정 = 22.2 w%, 수율 = 91%). $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.90 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 3.25 (s, 2H) ppm. MS: $(M+H)^+$: m/z = 151.1

[0257] *단계 b: (9H-플루오렌-9-일)메틸 삼차-뷰틸 (1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜테인-1,5-다이일) (S)-다이카바메이트 (11a)의 합성.* 에틸 아세테이트 중 보호된 거울상이성질체적으로 순수한 *N2*-(((*9H*-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-*N6*-(*삼차*-뷰톡시카보닐)-L-라이신(**10a**, 4.31 kg, 9.2 mol) 및 하이드록시이미다미드 **9a**(1.1 당량 "equiv." 또는 "eq.")의 용액에 $NaHCO_3$(3.0 equiv.)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20분(min.) 동안 교반하였다. 이후, 프로페인 포스폰산 무수물 ($T_3P$, 에틸 아세테이트 중 50% 용액, 3.0 당량(equiv.))을 첨가하였고, 반응 혼합물을 80℃로 가열하였으며, 4시간 동안 교반하였다. (HPLC 기준으로 화합물 **10a**의 약 60% 전환율). 이후, 화합물 **9a**(1.1 당량)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 80℃에서 추가로 20시간 동안 교반하였다. (약 10% 화합

물 **10a**가 남아있다). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(2.0 L)를 첨가하였으며, 이후 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 1.0 L)로 추출하였다. 이어서, 조합한 유기층을 염수(1 L)로 세척하였고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조하였으며, 여과하였고, 농축하여 미정제 잔기를 수득하였으며, 이를 일반적으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터(PE):EtOAc = 5:1)로 정제하여 미정제 생성물인 (*9H*-플루오렌-9-일)메틸 *삼차*-뷰틸 (1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜테인-1,5-다이일) (*S*)-다이카바메이트(**11a**)인 ACN 중 용액(19.7 kg, 검정 = 20%, 카이랄 HPLC 순도 = 99.12 A%, 수율 = 73%)을 수득하였다. $^1$H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 7H), 5.52 (br, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 11H) ppm. MS: $(M-100+H)^+$: m/z = 483.2.

[0258] *단계 c: 삼차-뷰틸 (S)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)-카바메이트(5a)의 합성.* 화합물 (*9H*-플루오렌-9-일)메틸 *삼차*-부틸 (1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜테인-1,5-다이일) (*S*)-다이카바메이트(**11a**)의 용액에 TEA (2.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 기계적 교반기로 20 내지 25℃에서 15시간 동안 교반하면서 유지하였다. 반응 혼합물을 수돗물 및 MTBE에 의해 희석하였다. 분리된 수성 층을 MTBE에 의해 1회 추출하였다. 두 MTBE 층을 조합한 후, $NH_4Cl$로 세척하였다. 이어서, 무수 $Na_2SO_4$를 첨가하였고, 해당 용액을 적어도 2시간 교반한 후, 여과하였으며, MTBE로 세척하여 MTBE 중 *삼차*-부틸 (*S*)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)-카바메이트(**5a**) 용액을 수득하였다(32.9 kg, 검정 = 6.5%, 수율 = 88%). $^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.33-7.25 (m, 5H), 6.78 (br, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.20-1.15 (m, 2H) ppm. MS: $(M+H)^+$: m/z = 361.1.

[0259] *단계 d: (S)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-5-((삼차-뷰톡시카보닐)-아미노)펜탄-1-아미늄 4-메틸벤젠설포네이트(12a)의 합성.* p-톨루엔설폰산(PTSA)을 MTBE 중 미정제 *삼차*-뷰틸 (*S*)-(5-아미노-5-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)-카바메이트(**5a**)의 용액에 첨가하여 (*S*)-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-5-((*삼차*-뷰톡시카보닐)아미노)펜탄-1-아미늄 4-메틸벤젠설포네이트(**12a**)(2.7 kg, 수율 = 85%, HPLC 순도 > 99%, ee > 99%)를 백색 고체로서 수득하였다. $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.74 (br, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.39-1.36 (m, 11H), 1.35-1.28 (m, 2H) ppm. MS: $(M-172+H)^+$: m/z = 361.1.

[0260] 치료 방법:

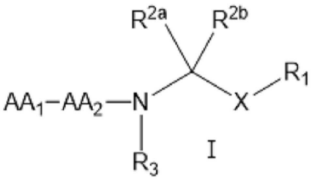
[0261] 본 기술의 일 양태는 포유류 대상체에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는 데 유용한 방법을 포함한다. 따라서, 일 양태에서, 본 방법은 유효량의 퓁타이드모방체, 예컨대, 화학식 I의 퓁타이드모방체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 대상체에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 관리를 제공한다. 예를 들어, 대상체에게 안과 질환, 장애 또는 병태에 기여하는 요인 또는 양태 중 하나 이상을 개선하기 위한 노력의 일환으로 대상체에게 상기 퓁타이드모방체(또는 퓁타이드모방체를 포함하는 조성물, 제제 또는 약제)를 투여할 수 있으며, 여기서 질환, 장애 또는 병태는 황반변성(연령관련황반변성 포함), 안구건조증, 당뇨병성망막병증, 당뇨병성황반부종, 백내장, 상염색체성우성시신경위축증(DOA), 레버유전성시신경변증(LHON), 색소성망막병증, 망막색소변성증, 녹내장, 고안압증, 포도막염, 만성진행성외안근마비(*예를 들어,* 컨스세이어증후군), 및/또는 레버선천성흑내장(LCA)이다. 또한, 질환, 장애 또는 병태는 기하위축증(GA)일 수 있다. 질환, 장애 또는 병태는 결정강일 수 있다. 또한, 질환, 장애 또는 병태는 녹내장일 수 있다.

[0262] 위에서 논의한 바와 같이, 안구의 타원체 영역(EZ)은 미토콘드리아가 풍부하다. 본원에서 개시되는 퓁타이드모방체는 미토콘드리아 표적화된다. 본원에서 개시되는 퓁타이드모방체는 안구(및 이의 다양한 구획/부분; *예를 들어*, 맥락막, 모양체, 각막, 중심와, 홍채, 수정체, 황반, 시신경, 동공, 망막, 공막 및 유리체액)에 실시예 1에서 화학식 II의 화합물에 대해 입증된 바와 같이 침투할 수 있다. 따라서, 다른 양태에서, 아래의 실시예 2에 의해 입증된 바와 같이, 본원에서 개시되는 퓁타이드모방체는 안과 질환, 장애 및 병태, 특히, 타원체 영역에 영향을 미치는 질환, 장애 및 병태의 치료 및 관리에 사용하기 위한 잠재적으로 매우 유익한 약물이다. 따라서,

본 방법은 또한 포유류 대상체의 하나 이상의 안구에서 타원체 영역의 저하(즉, 저하 또는 타원체 구역 무결성)의 관리를 제공할 수 있다.

[0263] 따라서, 기술의 일 양태는 치료 목적을 위해 대상체의 안과 질환, 장애 또는 병태를 다루는 방법을 포함한다. 치료적 응용에서, 화합물, 조성물, 제제 또는 약제는 질환의 발병 시에 이의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하여, 질환의 증상을 치료하기에 충분한 양으로, 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 이러한 질환, 장애 또는 상태가 의심되거나 이를 이미 앓고 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용은 안과 질환, 장애 또는 병태로 고통받는 개체를 관리하는 방법을 제공한다.

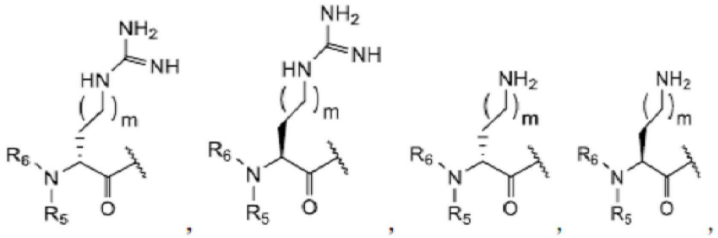
[0264] 따라서, 일 실시양태에서, 본 기술은 아래의 방법을 필요로 하는 포유류 대상체에서 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,



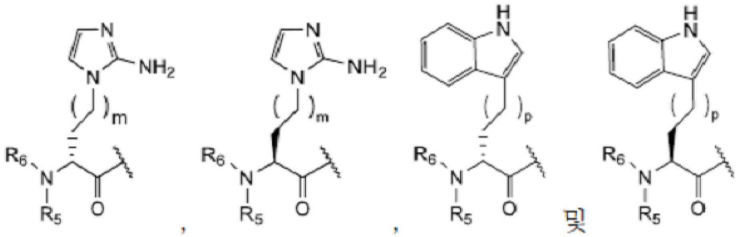
I

[0265]

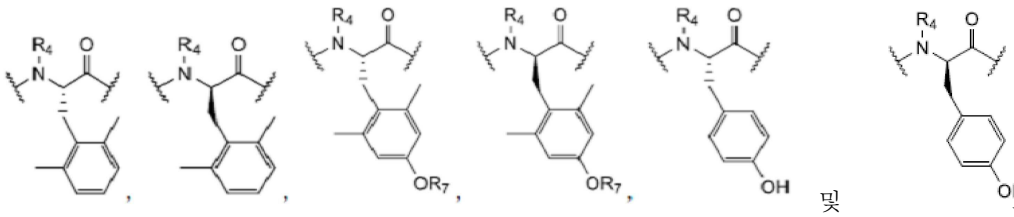
[0266] 식 중,



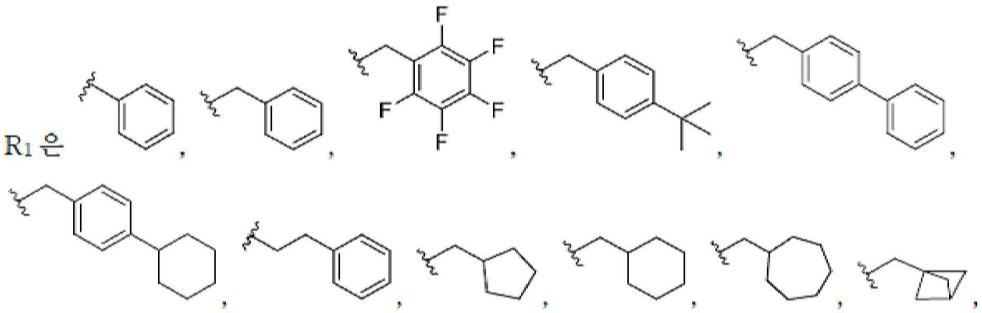
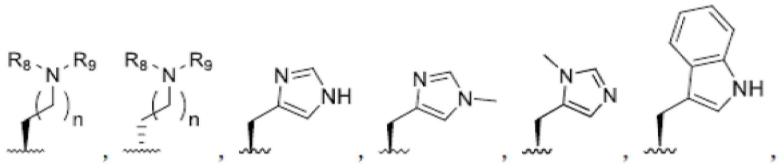
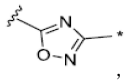
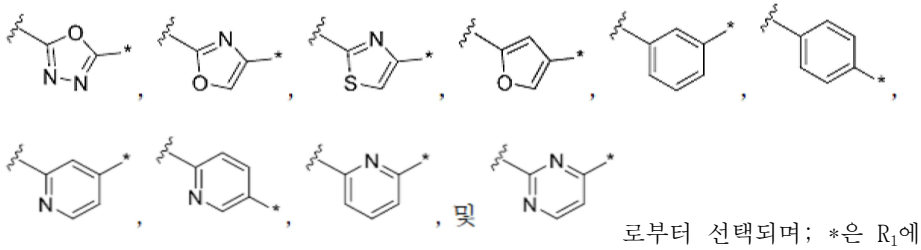
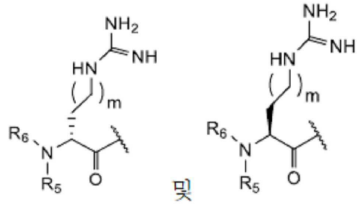
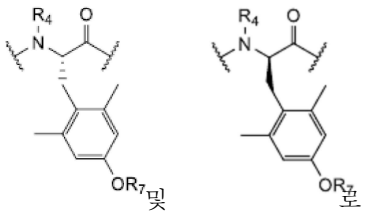
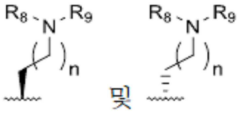
[0267] $AA_1$은

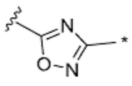
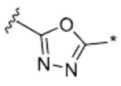
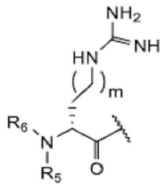
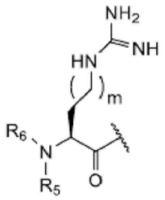
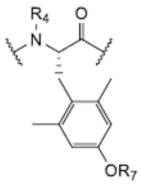
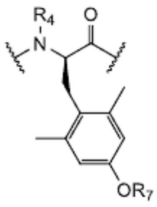
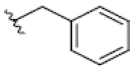
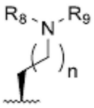
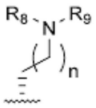
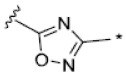


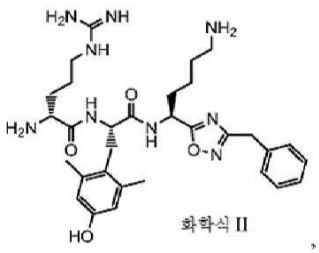
[0268] 로부터 선택되며; $AA_2$는

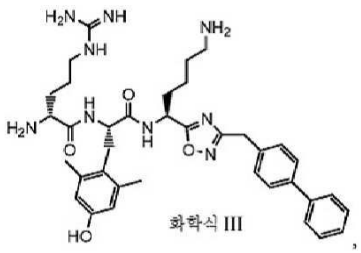


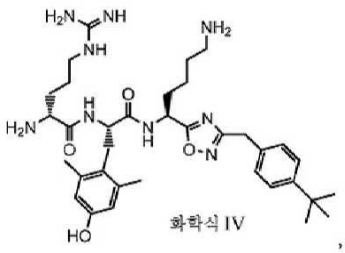
로부터 선택되며;

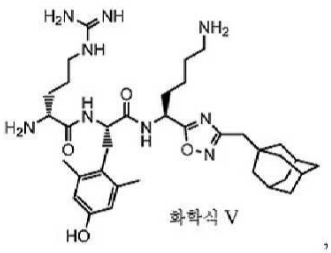
[0269] $R_1$은  로부터 선택되며; $R^{2a}$는  로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며; $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며; m은 1, 2, 또는 3이며; n은 1, 2, 또는 3이며; p는 0 또는 1이며; X는 ,  로부터 선택되며; *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  로부터 선택되며; $AA_2$는  로부터 선택되며; $R_1$은  로부터 선택되며; $R^{2a}$는  로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되

며; $R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; X는  및  로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는  이며; $R_1$은  이며; $R^{2a}$는  또는  이며; $R_7$은 H이며; X는  이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;

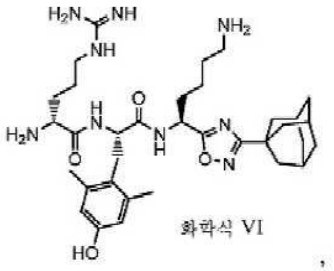

화학식 II ,

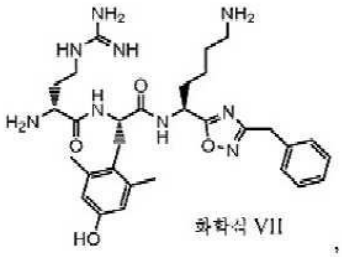

화학식 III ,

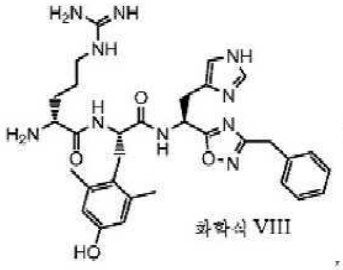

화학식 IV ,

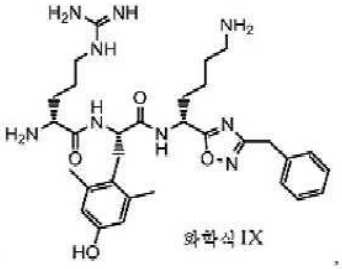

화학식 V ,

[0271]

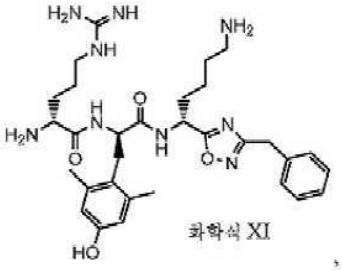

화학식 VI

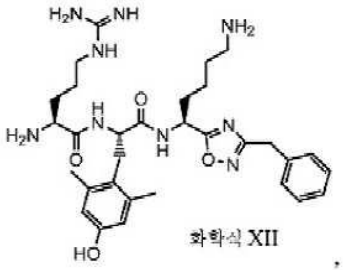

화학식 VII

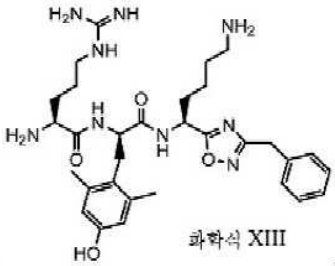

화학식 VIII


화학식 IX

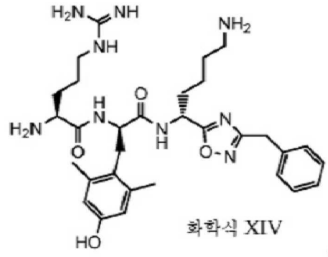

화학식 X

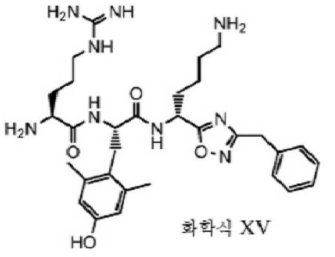

화학식 XI


화학식 XII


화학식 XIII

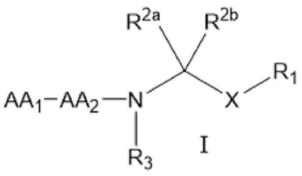
[0272]


화학식 XIV


화학식 XV

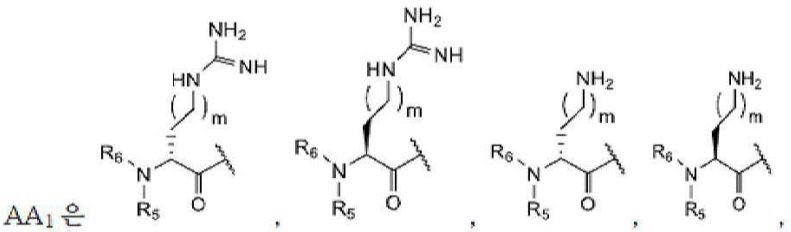
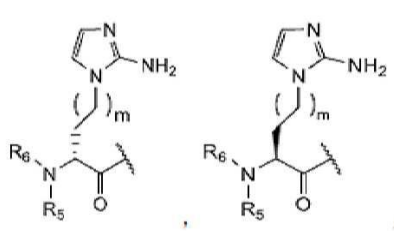
[0273] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

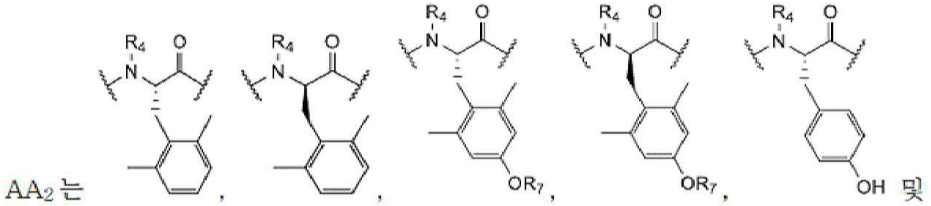
[0274] 일부 실시양태에서, 본 기술은 아래의 방법을 필요로 하는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구에서 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

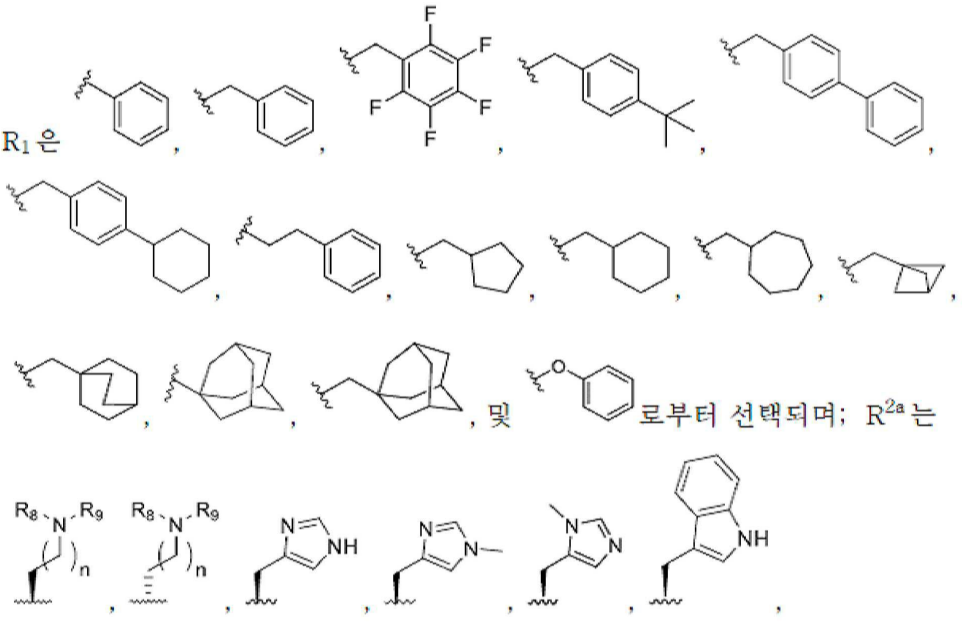


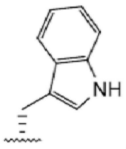
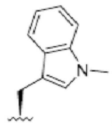
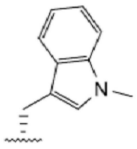
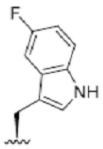
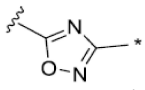
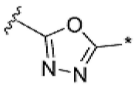
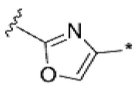
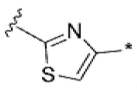
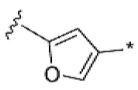
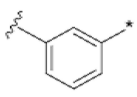
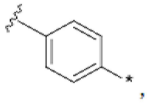
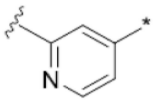
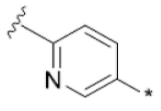
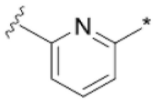
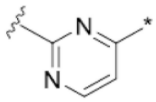
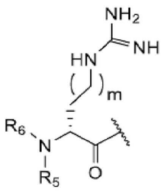
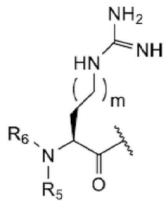
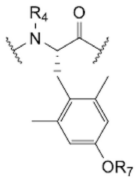
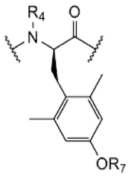
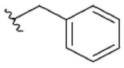
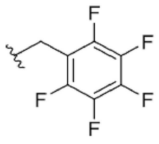
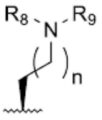
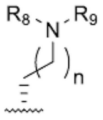
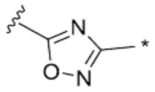
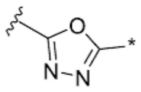
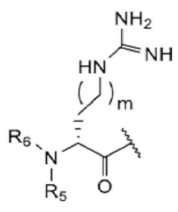
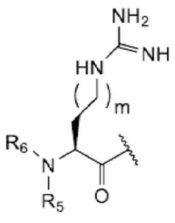
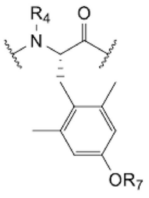
[0275]

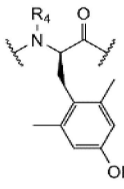
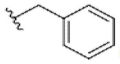
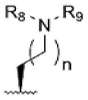
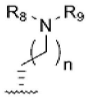
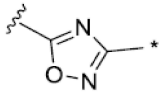
[0276] 식 중,

[0277] $AA_1$ 은  및  로부터 선택되며;

$AA_2$ 는  로부터 선택되며;

[0278] $R_1$ 은  로부터 선택되며; $R^{2a}$ 는

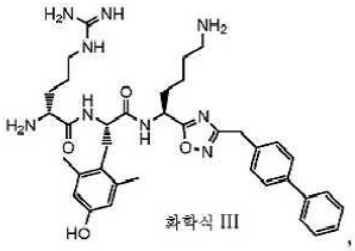
[0279] , ,  및  로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며; $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며; m은 1, 2, 또는 3이며; n은 1, 2, 또는 3이며; p는 0 또는 1이며; X는 , , , , , , , , , ,  및  로부터 선택되며; *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  및  로부터 선택되며; $AA_2$는  및  로부터 선택되며; $R_1$은  및  로부터 선택되며; $R^{2a}$는  및  로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; X는  및  로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은  또는  이며; $AA_2$는  또는

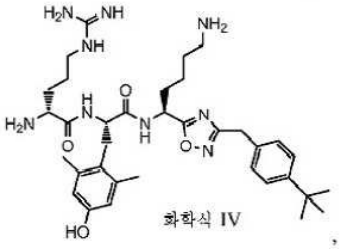






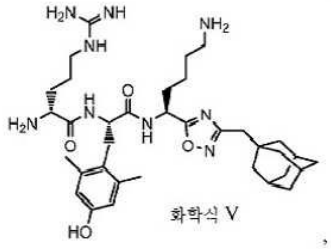
이며; $R_1$은 이며; $R^{2a}$는 또는 이며; $R_7$은 H이며; X는 이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;

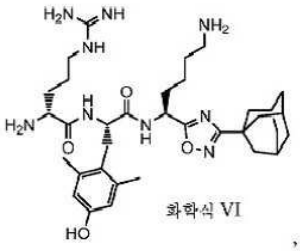
[0280]

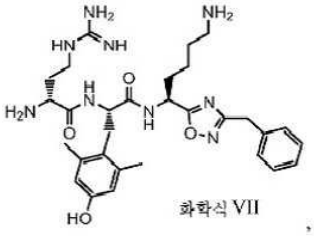

화학식 II ,

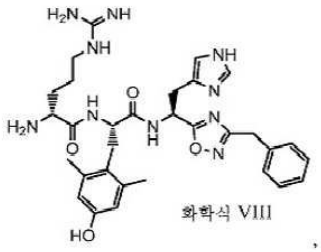

화학식 III ,


화학식 IV ,

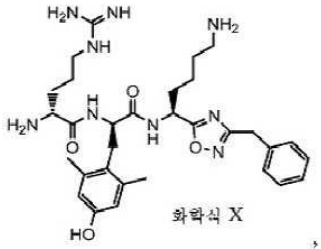

화학식 V ,

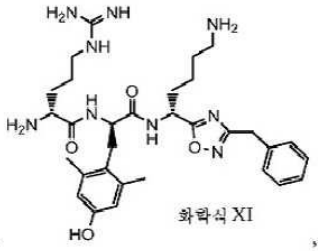

화학식 VI ,

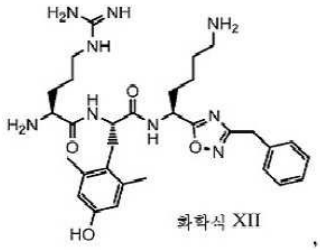

화학식 VII ,

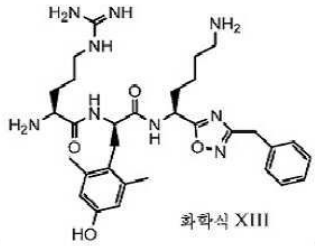
[0281] 
화학식 VIII

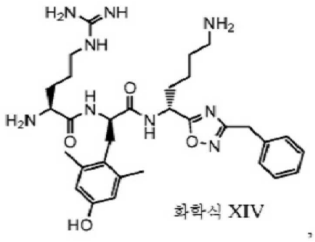

화학식 IX

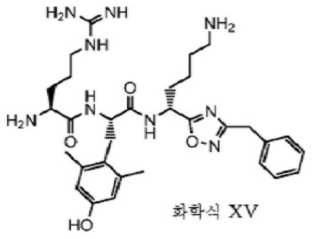

화학식 X


화학식 XI


화학식 XII

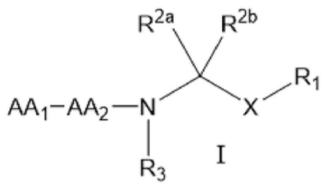

화학식 XIII


화학식 XIV

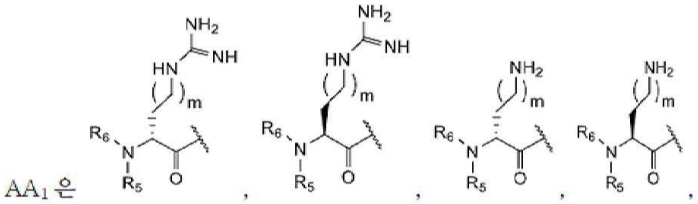

화학식 XV

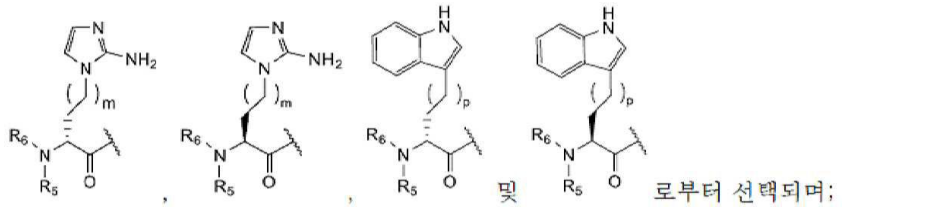
[0282] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

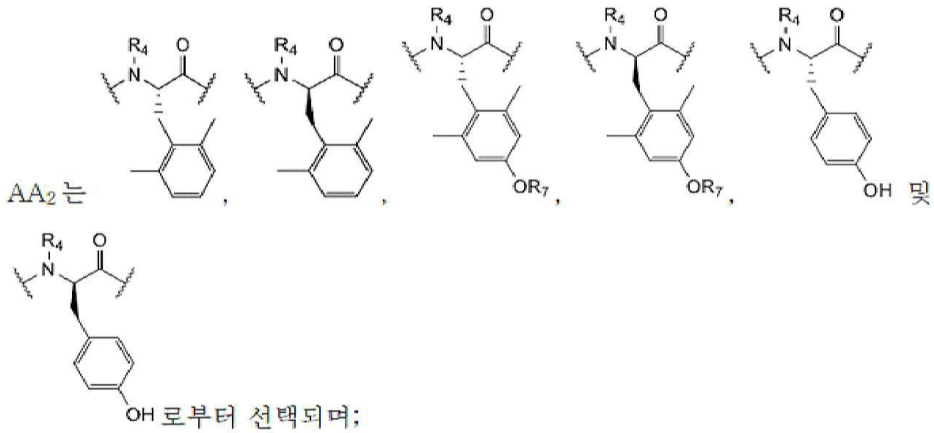
[0283] 일부 실시양태에서, 본 기술은 아래의 방법을 필요로 하는 포유류 대상체에서 기하위축증의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 방법에 관한 것이며, 여기서 대상체는 연령관련황반변성(AMD)이 있는 것으로 진단되었으며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

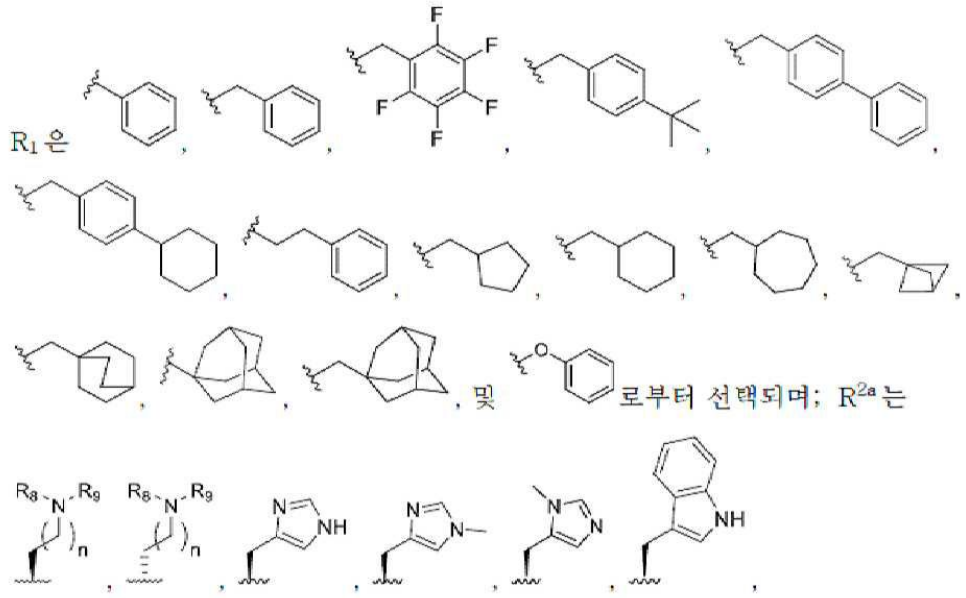
[0284] 
I

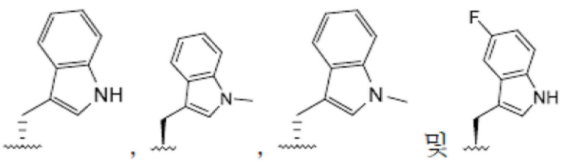
[0285] 식 중,



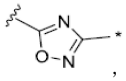
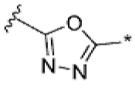
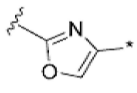
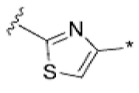
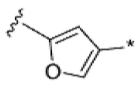
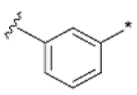
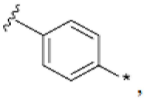
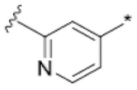
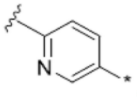
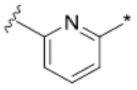
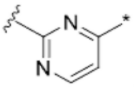
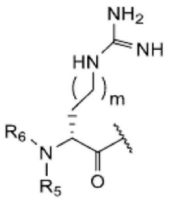
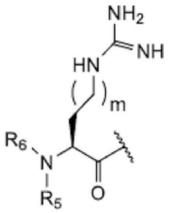
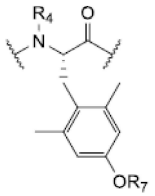
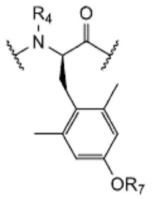
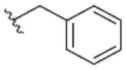
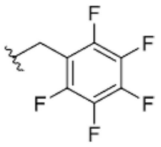
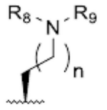
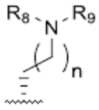
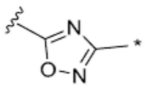
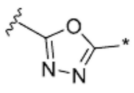
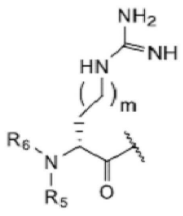
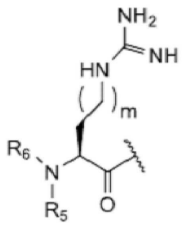
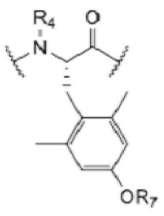
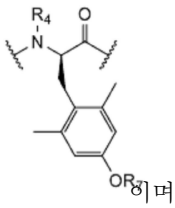
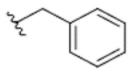
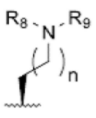
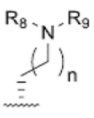
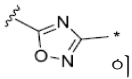

[0286] 


[0287] 

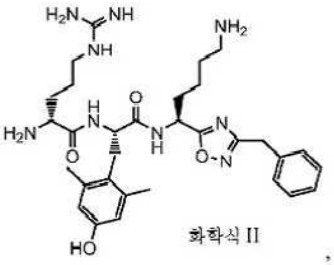

[0288] 


[0289] 

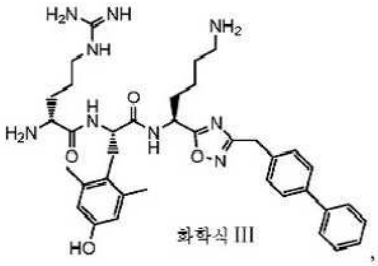
로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사

이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며; $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며; m은 1, 2, 또는 3이며; n은 1, 2, 또는 3이며; p는 0 또는 1이며; X는 , , , , , , , , , , 및 로부터 선택되며; *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 상기 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은 , 및 로부터 선택되며; $AA_2$는 , 및 로부터 선택되며; $R_1$은 , 및 로부터 선택되며; $R^{2a}$는 , 및 로부터 선택되며; $R^{2b}$는 H이며; $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_7$은 H 및 메틸로부터 선택되며; $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되며; X는 , 및 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, $AA_1$은 , 또는 이며; $AA_2$는 , 또는 이며; $R_1$은 , 이며; $R^{2a}$는 , 또는 이며; $R_7$은 H이며; X는 이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 XV의 펩타이드모방체;

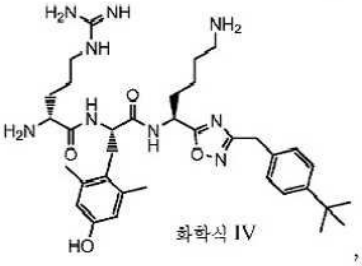
[0290]



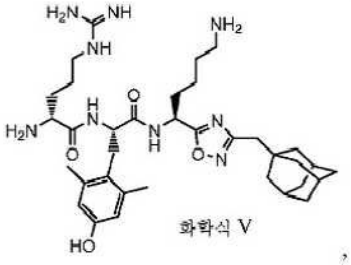
화학식 II ,



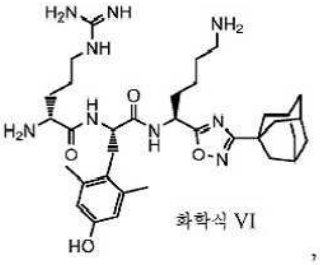
화학식 III ,



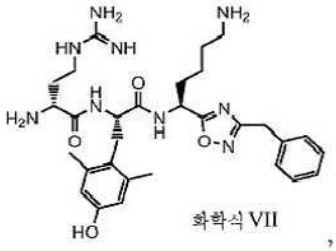
화학식 IV ,



화학식 V ,

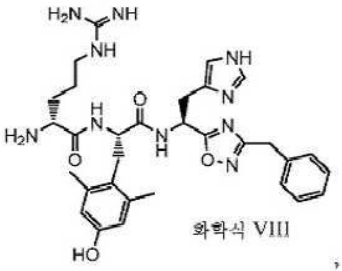


화학식 VI ,

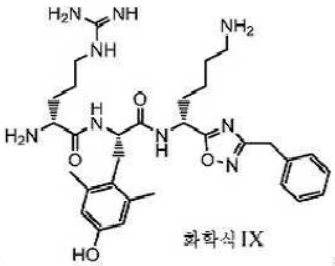


화학식 VII ,

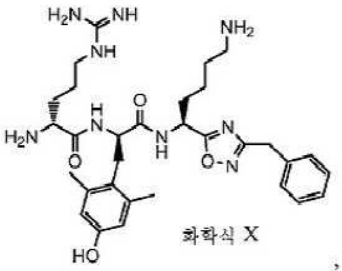
[0291]



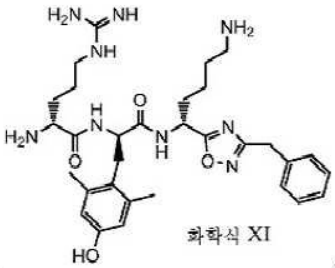
화학식 VIII ,



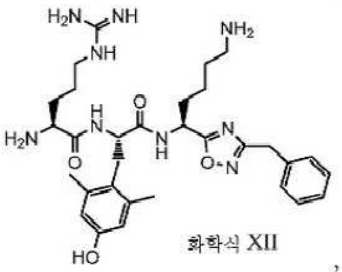
화학식 IX ,



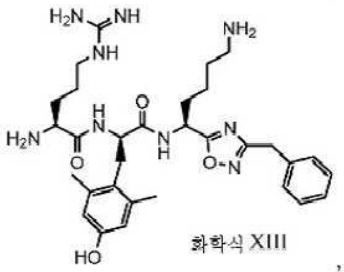
화학식 X ,



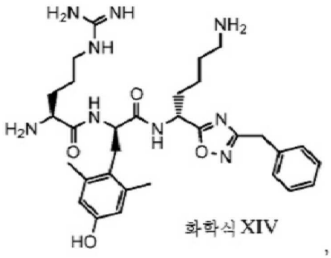
화학식 XI ,

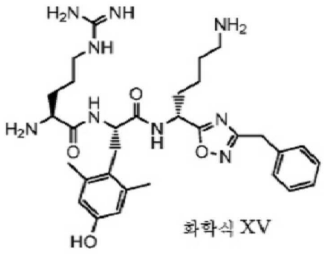


화학식 XII ,



화학식 XIII ,


화학식 XIV


화학식 XV

[0292] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0293] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 황반변성(연령관련황반변성 포함하나 이에 제한되지 않음)이 있거나 있는 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 황반변성은 전형적으로 연령과 관련된 질환이다. 황반변성의 일반적인 범주는 습성, 건성 및 비노화관련황반변성을 포함한다. 전체 사례의 약 80 내지 90%를 차지하는 건성황반변성은 위축성, 비삼출성 또는 결정강성황반변성으로도 공지되어 있다. 건성황반변성의 경우 결정강은 전형적으로 망막 색소 상피 조직 아래에 축적된다. 결정강이 황반의 광수용체 기능을 간섭할 때 시력 상실이 발생한다. 건성황반변성의 증상은 왜곡된 시력, 중심 시력 왜곡, 명암 왜곡 및/또는 색상 인식 변화를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 건성황반변성은 점진적인 시력 상실을 초래할 수 있다. 망막 색소 상피(RPE) 세포에 대한 특정 손상은 연령관련황반변성(AMD)의 특징이며, RPE 세포 배양물은 건성 AMD의 *시험관내* 모델로 자주 사용된다.

[0294] 습성 황반변성은 신혈관형성, 망막하 신혈관형성, 삼출성 또는 원판형 변성으로도 공지되어 있다. 습성 황반변성은 황반 아래에 비정상적인 혈관이 성장하는 현상이다. 혈관에서 황반으로 체액이 누출되어 광수용체 세포가 손상된다. 습성 황반변성은 신속하게 진행되어 중심 시력에 심각한 손상을 야기할 수 있다. 습성 황반변성과 건성 황반변성은 증상이 동일하다. 그러나 비연령관련황반변성은 희귀하며 유전, 당뇨병, 영양 결핍, 부상, 감염 또는 다른 요인과 연관될 수 있다. 비연령관련황반변성의 증상은 왜곡된 시력, 중심 시력 왜곡, 명암 왜곡 및/또는 색상 인식 변화를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0295] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 안구건조증이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 대략 2천만 명의 미국인이 안구건조증을 앓고 있다. 안구건조증이 있는 사람은 불량한 질의 눈물을 생성하거나 영양을 공급하고 각막에 윤활제를 공급할 만큼 충분한 양의 눈물을 생성하지 못하여 눈이 붉어지고 만성적으로 자극을 받고 거칠어지며 가려운 느낌을 받게 된다. 안구건조증은 단순히 눈물의 양이 부족하거나 질이 불량한 것이 아니다. 병태는 적어도 부분적으로 산화 스트레스에 의해 발생하는 것으로 여겨지는 염증 및 조직 손상과 연관되어 있다.

[0296] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 당뇨병성망막병증이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 당뇨병성망막병증은 모세혈관 미세동맥류 및 점출혈이 특징이다. 이후, 미세혈관 폐색으로 인해 망막에 솜털 반점이 형성된다. 또한, 혈관 과투과성 증가로 인해 당뇨병성망막병증이 있는 개체에게서 망막 부종 및/또는 경질 삼출물이 형성될 수 있다. 이어서, 신혈관형성이 나타나며 유리체에서 성장한 결합 조직의 견인으로 인해 망막박리가 야기된다. 홍채 홍채증 및 신생혈관성 녹내장이 발생할 수도 있으며, 이는, 결국 실명으로 이어질 수 있다. 당뇨병성망막병증의 증상은 읽기 어려움, 시야 흐림, 한쪽 안구의 갑작스러운 시력 상실, 빛 주위의 고리 보임, 어두운 점 보임 및/또는 깜박이는 불빛 보임 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0297] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 당뇨병성황반부종이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 당뇨병성황반부종은 망막의 혈관이 손상되어 체액이 황반으로 누출되어 황반이 부어올라 시야가 흐려지는 결과를 초래한다.

[0298] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 백내장이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 백내장은 천연 수정체의 투명도 감소를 특징으로 하는 선천성 또는 후천성 질환이다. 백내장이 있는 개체는 수정체 표면의 혼탁, 수정체 내부의 혼탁 및/또는 수정체 부기를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 증상을 나타낼 수 있다. 선천성 백내장 연관 질환의 전형적인 예는 가성백내장, 막백내장, 관상백내장, 층판백내장, 점상백내장 및 사상체백내장이 있다. 후천성 백내장 연관 질환의 전형적인 예는 노인성백내장, 속발성백내장, 갈변백내장, 복합백내장, 당뇨병성백내장 및 외상성백내장이 있다. 또한, 후천성 백내장은 감전, 방사선, 초음파, 약물, 전신 질환, 영양 장애에 의해서도 유발될 수 있다. 후천적 백내장은 수술후 백내장을 추가

로 포함한다.

[0299] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 상염색체성우성시신경위축증(DOA)이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. DOA는 시신경의 양측 변성을 특징으로 하는 유전적 X 연관 신경안과 병태이다. 이는 대략 10,000명 중 1명(덴마크)에서 30,000명 중 1명(전 세계)에게 영향을 미친다. 신경 손상은 시력 상실을 야기한다. 이는 일반적으로 생후 첫 10년 동안 나타나기 시작하여 그 이후로 진행된다. 질환 자체는 주로 망막 신경절 신경에 영향을 미친다. (미토콘드리아 기능장애를 초래하는) 내부 미토콘드리아 막 단백질을 코딩하는 OPA1 및 OPA3으로 알려진 유전자의 돌연변이는 일반적으로 DOA와 연관되어 있다.

[0300] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 레버유전성시신경변증(LHON)이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. LHON은 일반적으로 15 내지 35세 사이에 나타나기 시작하는 유전 기반 유전 질환이다. LHON에서, 미토콘드리아 돌연변이는 호흡 사슬의 복합 I 하위 단위 유전자에 영향을 미쳐 일반적으로 질환 발병 후 1년 이내에 망막 신경절 세포(RGC)의 선택적 변성과 시신경위축증을 초래한다. LHON은 MT-NDI1, MT-ND4, MT-ND4L 및 MT-ND6 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며, 이들은 모두는 미토콘드리아 게놈 코딩과 연관되어 있다. LHOH는 전 세계적으로 약 50,000명 중 1명에게 영향을 미친다. 일반적으로 한쪽 안구에서 시작하여 다른 쪽 안구으로 빠르게 진행된다. LHON이 있는 대상체는 흔히 50세가 되기 전 법률상 또는 완전히 실명될 수 있다. LHON은 독서, 운전 및 타인 인식과 같은 작업에 필요한 시력에 영향을 미친다.

[0301] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 색소성망막병증(PR)이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. PR은 망막색소변성증의 빈번한 특징이다. 색소성망막병증은 신경생성 약화, 운동실조 및 망막색소변성증(NARP)과 같은 여러 미토콘드리아 질환에서 발견될 수 있는 비특이적 소견이다. PR은 진행성 광수용체 손상을 특징으로 하는 유전성 망막 퇴행성 장애이다. 손상은 광수용체의 위축 및 세포 사멸로 이어진다. PR이 있는 환자는 상염색체 우성, 상염색체 열성 또는 X 연관 열성 패턴을 따를 수 있다. 유병률은 약 3천 내지 4천 명 중 약 1명이다. 질환의 증상은 야맹증(야간 실명), 주변 시야 수축 및 때로는 중심 시력 또는 시야 상실을 포함한다.

[0302] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 망막색소변성증이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 망막색소변성증은 간상체 및/또는 원추체 세포 손상을 특징으로 하는 장애이다. 망막에 어두운 선이 나타나는 것은 망막색소변성증을 앓고 있는 개체에게서 전형적이다. 망막색소변성증이 있는 개체는 또한 두통, 사지의 무감각 또는 따끔거림, 가벼운 섬광 및/또는 시각적 변화를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 증상을 나타낸다. *예를 들어,* Heckenlively *등, Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol*. 105(5): 504-511 (1988) 참조.

[0303] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 녹내장이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 녹내장은 안압이 상승하여 시력 감소를 초래하는 질환이다. 압력 상승은 시신경뿐만 아니라 망막의 망막 신경절 세포(RGC)에도 영향을 미친다. 녹내장 치료를 평가하는 데 사용할 수 있는 일부 가능한 시험관내 시스템은 시험관내 RGC 기반이다. 녹내장은 상처, 수술 및 다른 구조적 기형과 같이 개체에게 이미 존재하는 다양한 안과 질환으로 인해 발생할 수 있다. 녹내장은 모든 연령층에서 발생할 수 있으나 노년층에게서 자주 발생하여 실명으로 이어진다. 녹내장 환자는 전형적으로 안압이 21 mmHg를 초과한다. 그러나, 녹내장 변화가 시야 및 시유두에서 발견되는 정상 안압 녹내장은 이러한 증가된 안압이 없을 때, 즉, 21 mmHg 초과에서 발생할 수 있다. 녹내장의 증상에는 시야 흐림, 심한 안구 통증, 두통, 빛 주위의 고리 보임, 메스꺼움 및/또는 구토를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0304] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 고안압증이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 시신경 손상 없이 안압(IOP)이 21 mmHg를 초과하는 경우는 고안압증으로 알려져 있다. 부적절한 안구 배수로 인한 IOP 상승은 녹내장의 주요 원인이다.

[0305] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 포도막염이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 포도막염은 흔히 비가역적 시력 상실을 초래하는 일련의 안구의 안구내 염증성 질환이다. 포도막염은 미국에서 매년 약 30,000건의 새로운 법률상 실명의 원인이 된다. 이러한 질환은 적어도 부분적으로는 손상된 면역 반응을 촉발하는 과도한 미토콘드리아 산화 스트레스를 야기하는 망막 조직 손상으로 인한 것으로 여겨진다.

[0306] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 펩타이드모방체는 맥락막신혈관형성이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 맥락막신혈관형성(CNV)은 안구의 맥락막 층에 새로운 혈관이 발생하는 것을 특징으로 하

는 질환이다. 새로 형성된 혈관은 브루흐 막을 통해 맥락막에서 자라며 망막하 공간을 침범한다. CNV는 시력 장애 또는 완전한 시력 상실로 이어질 수 있다. CNV의 증상은 영향을 받은 안구의 깜박임, 깜박이는 불빛 또는 회색 반점, 시야 흐림, 왜곡된 시력 및/또는 시력 상실 등이 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0307] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 퓁타이드모방체는 망막변성이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 망막변성은 망막의 파괴와 관련된 질환이다. 망막 조직은 동맥 또는 정맥폐색, 당뇨병성망막병증, 미숙아의 망막병증 및/또는 수정체후방섬유증식과 같은 다양한 이유로 퇴화될 수 있다. 망막변성은 일반적으로 망막분리증, 격자변성을 포함하며 진행성황반변성과 관련이 있다. 망막변성의 증상은 시력 장애, 시력 상실, 야맹증, 터널 시야, 주변 시력 상실, 망막 박리 및/또는 광 민감도를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0308] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 퓁타이드모방체는 스타가르트병이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 스타가르트황반이영양증, 청소년황반변성 또는 안저플라비마쿨라투스로도 공지되어 있는 이 질환은 8천 명 내지 1만 명 중 1명에게 영향을 미치는 희귀한 유전 장애로, 황반의 진행성 변성을 야기한다. 스타가르트병은 일반적으로 유년기나 청소년기에 시력 상실을 야기하나, 일부 형태에서, 시력 상실이 성인기 후반까지 발견되지 않을 수도 있다. *ABCA4* 유전자의 돌연변이가 스타가르트병의 가장 흔한 원인이다. 이러한 유전자는 일반적으로 광수용체 내부의 비타민 A 부산물을 제거하는 단백질을 제조한다. *ABCA4* 단백질이 결여된 세포는 황색 반점을 형성하는 지방 물질인 리포푸신 덩어리를 축적한다. 황반 내부 및 주변에서 리포푸신 덩어리가 증가하면 중심 시력이 손상된다. 결국 이러한 지방 축적물은 광수용체의 사멸을 초래하고 시력은 더욱 손상된다. 다른 형태의 스타가르트병은 *ELOVL4* 유전자 또는 *PROM1* 유전자의 돌연변이와 연관되어 있다. 안저플라비마쿨라투스(FFM)는 *ABCA4* 유전자 및 *PRPH2* 유전자의 돌연변이와 연관되어 있는 스타가르트병의 대립형질 아형이다. 스타가르트병은 소아의 황반변성의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 7 내지 12세 사이에 발병하고, 신속하게 진행되며, 최종 시력 결과가 불량하다. 시력이 심하게 감소하더라도 주변 시야는 평생 동안 정상으로 유지된다. 반점안저 질환의 한 형태인 안저플라비마쿨라투스는 안저에 균일하게 분포된 많은 황색 반점의 발생으로부터 이의 명칭이 유래되었다. 일부 노년층 환자의 경우 망막 색소 상피(RPE)의 위축이 증가함에 따라 반점은 시간이 지나면서 희미해진다. 원형, 선형 또는 양상형 병변은 후극에 분포하며 때로는 적도까지 확장되고 황반을 침범한다. 망막 색소 상피의 망상 위축 및 맥락막 혈관 위축이 특징이다. 중심 시력 상실, 색각 상실, 광선공포증, 중심주위 암점 및 느린 암순응이 특징이다.

[0309] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 퓁타이드모방체는 컨스세이어증후군이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. 컨스세이어증후군은 신체의 여러 부분, 특히 안구에 영향을 미치는 병태이다. 컨스세이어증후군의 특징은 대개 20세 이전에 나타나며 몇 가지 특징적인 징후와 증상으로 진단된다. 컨스세이어증후군이 있는 사람은 진행성 외부 안근마비가 있다. 또한, 영향을 받은 개체는 색소성망막병증이라는 안구 질환이 있는데, 이는 망막의 파괴(변성)로 인해 얼룩덜룩하고 줄무늬가 나타나는 현상이다.

[0310] 임의의 전술한 방법의 일부 실시양태에서 퓁타이드모방체는 레버선천성흑내장(LCA)이 있거나 있을 것으로 의심되는 대상체에게 투여된다. LCA는 시력 상실, 안구진탕 및 심각한 망막 기능 장애를 특징으로 하는 조기 발병 아동 망막 이영양증의 군을 포함한다. LCA는 광수용체의 상실, 시야의 감소, 편평 망막전위도검사법(ERG) 추적을 특징으로 하는 진행성 상염색체 열성 질환이다. 대부분의 환자는 20대가 되면 심각한 실명 상태가 된다. 환자는 일반적으로 출생 시 심각한 시력 상실과 진자 안진을 나타낸다. 망막전위도(ERG) 반응은 일반적으로 기록할 수 없다. 다른 임상 소견은 고도 원시, 광위화증, 눈수지 징후, 원추각막, 백내장 및 안저의 다양한 모양이 포함할 수 있다. LCA의 다양한 아형이 설명되었다. 상이한 하위 유형은 상이한 유전자의 돌연변이로 인해 야기된다. 이러한 아형 중 일부는 시력 상실 및 관련 안구 이상 패턴으로도 구별된다. 치료는 원시 교정과 가능한 경우 저시력 보조기구의 사용을 포함한다. LCA의 일부 형태에서, 기저 결함은 RPE 세포에서 발현되고 11-시스 레티날의 생성을 담당하는 이성질가수분해효소를 인코딩하는 *RPE65* 유전자에 있다. RPE65가 작동하지 않으면, RPE 세포는 비타민 A를 광수용체에 전달할 수 없다.

[0311] 예방적 방법:

[0312] 안구 질환은 일반적으로 진행성이며, 종종 시력 상실로 이어져 물체와 사람을 인식하는 것이 불가능해진다. 극단적인 경우, 완전 실명이 발생할 수 있다. 때로는 질환, 장애 또는 병태가 느리게 진행되기도 하고 때로는 더 빠르게 진행되기도 한다. 임의의 시력 상실의 진행을 늦추는(즉, 진행을 예방하거나, 진행을 억제하거나, 진행을 경감하거나 또는 질환 또는 장애의 진행과 관련된 특정 병태의 발병을 지연시키는) 약물의 투여는 진행성 시력 상실을 초래하는 안과적 질환, 장애 또는 병태가 있는 대상체에게 매우 유익할 것이다.

[0313] 따라서, 위에서 개시되는 방법에 따른 투여 또는 퓁타이드모방체는 대상체의 시력 상실의 진행을 지연시킨다는

점에서 예방적인 것으로 간주될 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 본 기술은 대상체에게 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 투여하여 시력의 점진적인 상실로 이어지는 대상체의 안과 질환, 장애 또는 병태의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는 방법을 제공한다.

[0314] 안과적 질환, 장애 또는 병태에 대한 위험이 있는 대상체는, *예를 들어*, 임의의 진단 또는 예후 검정 또는 이들의 조합에 의해 식별될 수 있다. 예방적 응용에서, 펩타이드모방체, 예컨대, 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함하는 약제학적 화합물, 조성물 또는 약제는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 이의 합병증 및 질환의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 포함하여, 질환의 위험을 제거하거나 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 질환의 발병을 지연시키기에 충분한 양으로 질환, 장애 또는 병태에 취약하거나, 그렇지 않으면 이의 위험이 있는 대상체에게 투여된다. 펩타이드모방체의 투여는 질환 또는 장애가 예방되거나, 대안적으로 이의 진행이 억제되거나, 경감되거나, 지연되도록 이상에 특징적인 증상이 발현되기 전에 예방적으로 발생할 수 있다. 이상의 유형에 따라, 미토콘드리아 기능을 향상 또는 개선시키거나 산화적 손상을 감소시키는 작용을 하는, 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물과 같은 펩타이드모방체가 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 적절한 화합물은 해당 분야에 개시된 스크리닝 검정을 기반으로 결정될 수 있다.

[0315] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체 (또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 ((습성 또는 건성) 연령관련황반변성을 포함하나 이에 제한되지 않는) 황반변성과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0316] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체 (또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 안구 건조증과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0317] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체 (또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 당뇨병성망막병증과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0318] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체 (또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 당뇨병성황반부종과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0319] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체 (또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 백내장과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0320] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체 (또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 상염색체성우성시신경위축증(DOA)과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0321] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식

VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 레버유전성시신경변증(LHON)과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0322] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 레버유전성시신경변증(LHON)과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0323] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 레버유전성시신경변증(LHON)과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0324] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 색소성망막병증과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0325] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 망막색소변성증과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0326] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 녹내장과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0327] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 고안압증과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0328] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 포도막염과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0329] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 만성진행성외안근마비와 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수

화물, 및/또는 용매화물은 컨스세이어증후군과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0331] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 레버선천성흑내장(LCA)과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0332] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 맥락막신혈관형성과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0333] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 망막 변성과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

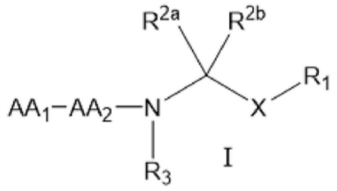
[0334] 일부 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 (II), 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV 또는 화학식 V의 펩타이드모방체(또는 펩타이드모방체를 포함하는 제제 또는 약제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 스타가르트병과 연관되는 시각 상실의 발병을 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위해 대상체에게 투여된다.

[0335] 용도, 조성물, 제제 및 약제:

[0336] 본원에서 개시되는 펩타이드모방체는 제제 또는 약제(본원에서 조성물로도 지칭됨)로 투여될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 일반적으로 펩타이드모방체를 함유하나 용매 또는 제제 또는 약제의 제조를 보조하기 위한 성분과 같은 다른 화합물도 함유하는 혼합물을 지칭한다. 제제 또는 약제는 임의의 위에서 설명한 방법에서 사용될 수 있다. 일반적으로 제제 또는 약제는 다루려는 특정 질환, 장애 또는 병태의 관리에 사용하기 위해 특별히 제조된다.

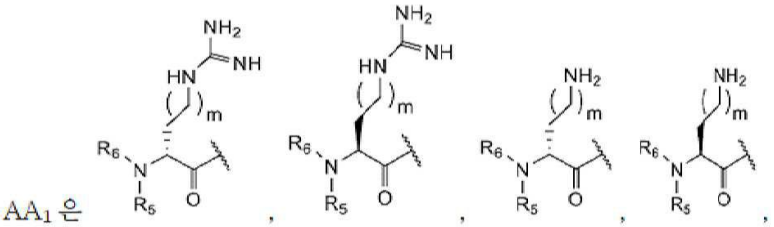
[0337] 일부 실시양태에서, 조성물, 제제 또는 약제는 펩타이드모방체를 희석제, 보조제, 부형제 또는 전달체, 예컨대, 물 또는 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키거나 현탁시켜 생성된다. 일부 실시양태에서, 제제 또는 약제는 보존제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 보존제는 1%(wt./vol.) 미만의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 1%(wt./vol.) 미만의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 0.5 내지 1%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 1 내지 2%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 2 내지 3%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 3 내지 5%(wt./vol.)의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 5%(wt./vol.) 초과의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 10%(wt./vol.) 초과의 농도로 제제 또는 약제에서 존재한다.

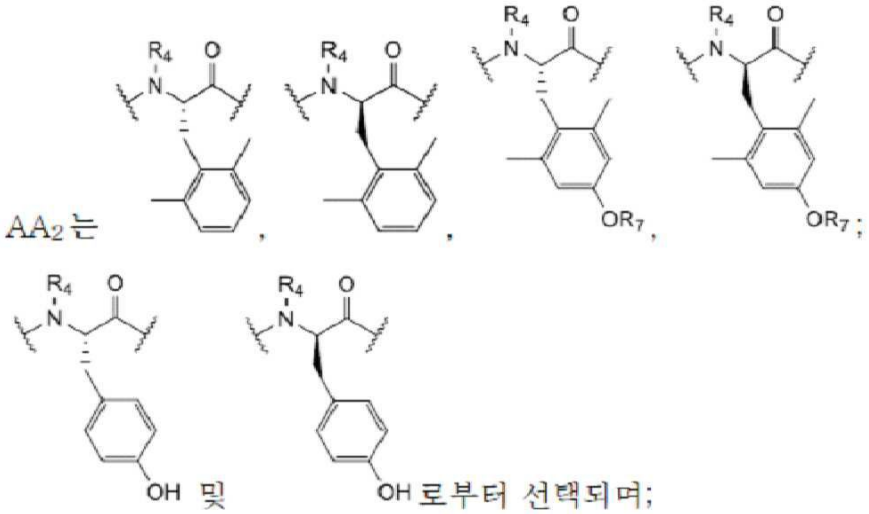
[0338] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 포유류 대상체에서 (i) 안과 질환, 장애 또는 병태; 또는 (ii) 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 약제의 제조에서의 조성물의 용도를 제공하며, 조성물은 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

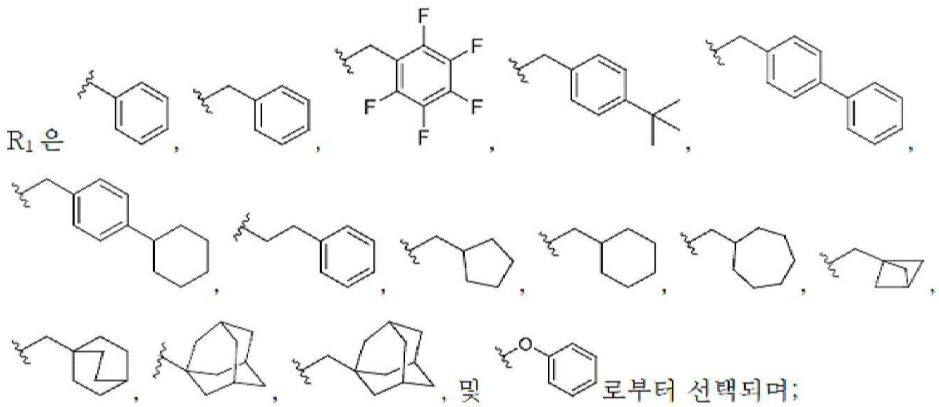


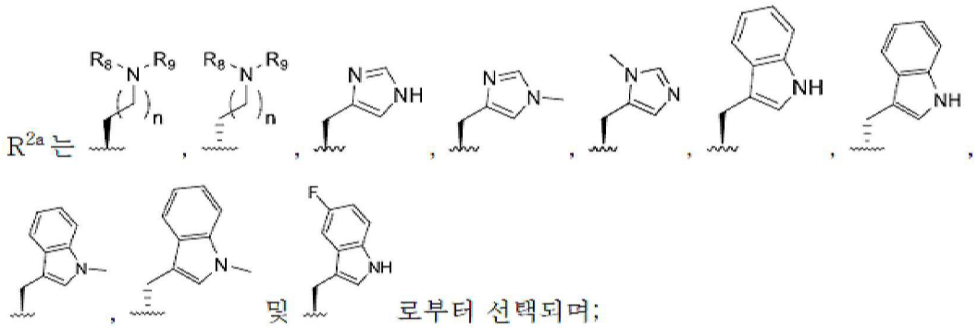
[0339]

[0340] 식 중,

[0341] $AA_1$은  로부터 선택되며;

[0342] $AA_2$는  로부터 선택되며;

[0343] $R_1$은  로부터 선택되며;

[0344] $R^{2a}$는  로부터 선택되며;

[0345] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0346] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 $(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되며;

[0347] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

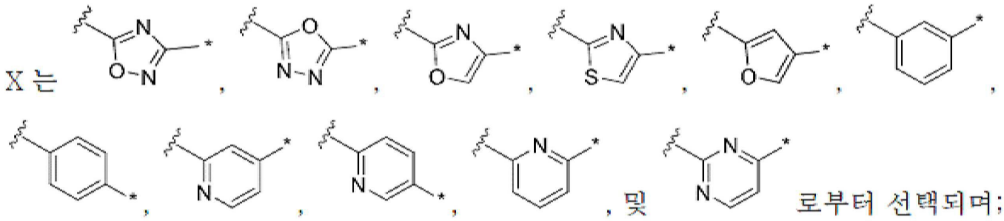
[0348] $R_7$은 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0349] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, $(C_1-C_6)$알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0350] m은 1, 2, 또는 3이며;

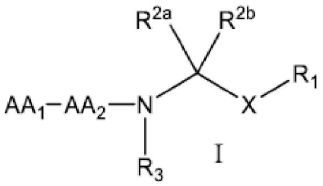
[0351] n은 1, 2, 또는 3이며;

[0352] p는 0 또는 1이며;

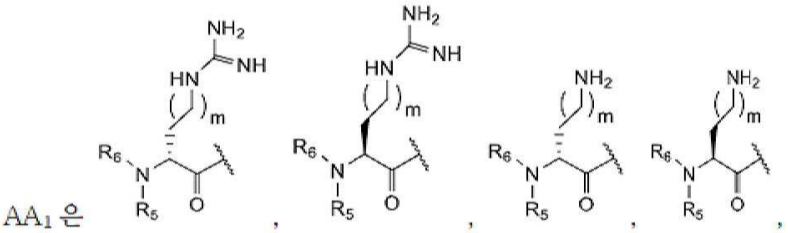
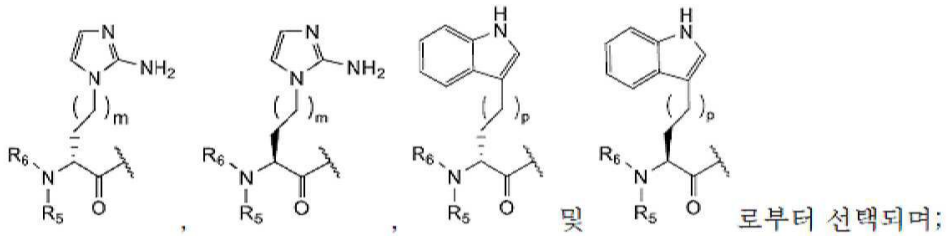
[0353] X는  로부터 선택되며; 그리고

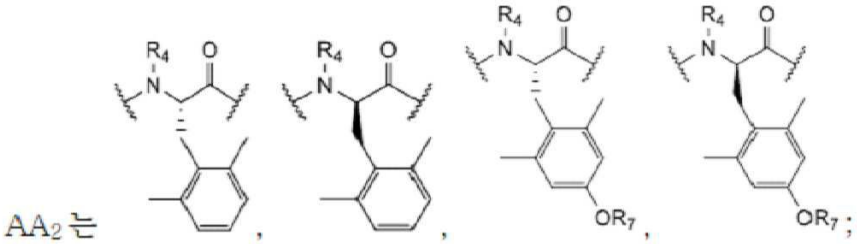
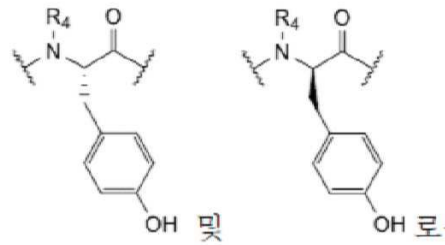
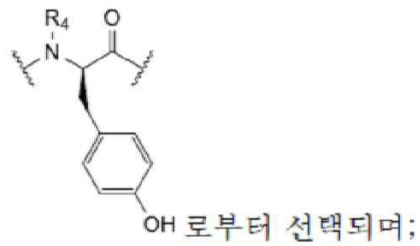
[0354] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

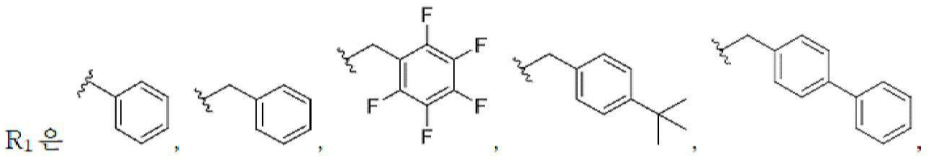
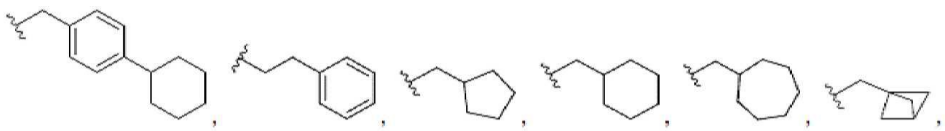
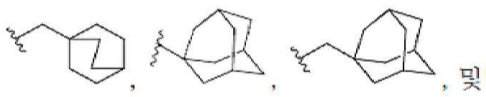
[0355] 일 양태에서, 본 개시내용은 아래의 약제를 필요로 하는 포유류 대상체에서 (i) 안과 질환, 장애 또는 병태; 또는 (ii) 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키기 위한 제제 또는 약제를 제공하며, 상기 제제 또는 약제는 치료적 유효량의 적어도 1종의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 제제에서 사용되는 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 화학식 I의 펩타이드 모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이며,

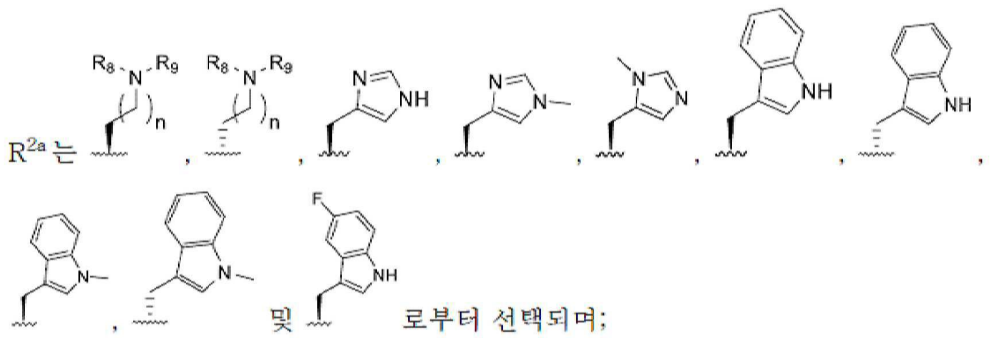
[0356] 

[0357] 식 중,

[0358] $AA_1$은 , , 및 로부터 선택되며;

[0359] $AA_2$는 , , 및 로부터 선택되며;

[0360] $R_1$은 , , , 및 로부터 선택되며;



[0361] $R^{2b}$는 H 또는 $CH_3$이며;

[0362] $R_3$ 및 $R_4$는 독립적으로 H 및 ($C_1$-$C_6$)알킬로부터 선택되며;

[0363] $R_5$ 및 $R_6$은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로뷰틸이거나; $R_5$ 및 $R_6$은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

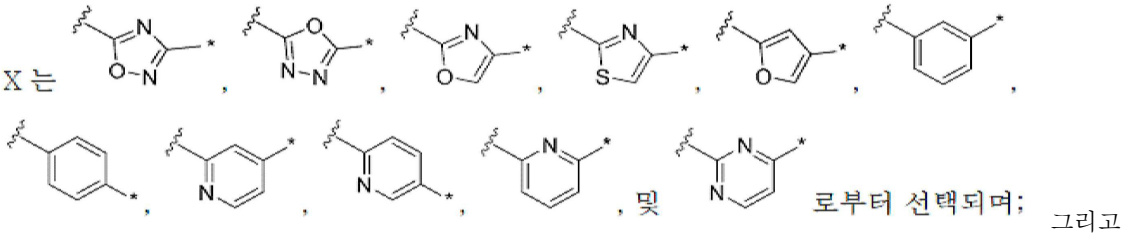
[0364] $R_7$은 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되며;

[0365] $R_8$ 및 $R_9$는 독립적으로 H, ($C_1$-$C_6$)알킬, 사이클로알킬, 및 아릴로부터 선택되거나; $R_8$ 및 $R_9$는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하며;

[0366] m은 1, 2, 또는 3이며;

[0367] n은 1, 2, 또는 3이며;

[0368] p는 0 또는 1이며;

[0369] 
그리고

[0370] *은 $R_1$에 대한 X의 부착 지점을 나타내며, 펩타이드모방체의 수소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 중수소 또는 불소 원자로 치환된다.

[0371] <u>펩타이드모방체 기반 치료제의 생물학적 효과 결정:</u>

[0372] 다양한 실시양태에서, 적합한 *시험관내* 또는 *생체내* 검정을 수행하여 특정 펩타이드모방체 기반 치료제의 효과 및 이의 투여가 치료 또는 예방을 위해 지시되는지 여부를 결정할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 제공되는 펩타이드모방체 기반 치료제가 세포 유형에 대해 목적하는 효과를 발휘하는지 여부를 결정하기 위해 대상체의 장애와 관련된 유형의 대표적인 세포를 사용하여 *시험관내* 검정을 수행할 수 있다. 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물은 적합한 동물 모델 시스템에서 시험될 수 있다. 유사하게, *생체내* 시험의 경우, 인간 대상체에 투여하기 전에 당해 기술분야에서 공지된 임의의 동물 모델 시스템을 사용할 수 있다. 일 실시양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV의 펩타이드모방체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, (IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 안과적 병태와 연관되는 증상을 나타내는 대상체에게 투여하면 대상체가 경험하는 하나 이상의 질환, 장애 또는 병태를 개선(또는 발병을 예방, 억제, 경감, 지연)시킬 것이다.

[0373] 대상체의 안과적 질환, 장애 또는 병태에 대한 펩타이드모방체 기반 치료제의 효과는 대상체의 하나 이상의 안구의 검사에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 결정은 예를 들어, 대상의 시력이 안정적인지, 개선되거나 저하되는지를 결정하기 위해 시간 경과에 따른 대상의 최대 교정 시력(BCVA)을 측정하는 것과 같은 검사 기법을 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 결정은 예를 들어, 대상의 시력이 안정적

인지, 개선되거나 저하되는지를 결정하기 위해 시간 경과에 따른 대상의 저휘도 시력(LLVA)을 측정하는 것과 같은 검사 기법을 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 결정은, 예를 들어, 대상체의 시력이 안정적인지, 개선되는지 또는 저하되는지를 결정하기 위해, 시간 경과 따른 대상체의 광학 간섭 단층촬영(OCT; SDOCT, (TD)OCT 또는 SS-OCT 또는 OCTA를 포함함) 중 임의의 다양한 형태의 사용을 수반하는 검사 기법을 사용하여 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 검사는 외부 제한 막(ELM), 브루흐 막(BM), 타원체 영역(EZ), 맞물림 영역(IZ) 및 망막 색소 상피(RPE)의 구조를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 기술(특히 다양한 형태의 OCT)을 사용하면 EZ 무결성 및 EZ-RPE 변경과 시간 경과에 따른 모든 저하에 접근할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV의 펩타이드모방체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, (IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 안과적 병태와 연관되는 증상을 나타내는 대상체에게 투여하면 일부 경우, 대상체의 타원체 영역 무결성의 저하를 포함하는 대상체가 경험하는 하나 이상의 질환, 장애 또는 병태를 개선(또는 발병을 예방, 억제, 경감, 지연)시킬 것이다.

[0374] 실시예 1, 3 및 4에서 제시되는 데이터는 화학식 II의 화합물(구체적으로 화학식 IIa의 염 형태)이 치료적으로 효과적일 것으로 예상되는 양으로 안구(안구의 하위구조 포함)에 축적됨을 입증한다. 실시예 1의 데이터는 화학식 IIa의 화합물이 엘라미프레타이드(국소적으로 또는 피하 투여됨)보다 더 높은 농도로 토끼의 안구(및 이의 하부 구조)에 축적됨을 예시한다; 엘라미프레타이드는 개선된 EZ 무결성과 함께 개선된 LLVA와 연관되는 상관관계를 포함하여 최근 P1 및 P2 인간 임상 시험에서 치료 활성이 있는 것으로 나타난 화합물이다(위의 배경기술 참조). 화학식 I의 엘라미프레타이드 및 펩타이드모방체는 둘 모두 미토콘드리아 표적화된다. 실시예 2는 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물 둘 다 AMD 공여체로부터 유래된 RPE 세포에서 미토콘드리아 기능을 개선하는 유사한 유익한 효과를 나타냄을 입증한다. 이러한 이유로, 펩타이드모방체(*예를 들어*, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 GA, 녹내장 및/또는 습성 또는 건성 연령관련황반변성을 포함하나 이에 제한되지 않는 일반적으로 안과 질환, 장애 및 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 또는 지연시키는 데 유용할 것으로 예상된다. 또한, 이러한 결과에 기초하여, 펩타이드모방체(*예를 들어*, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 투여는 이를 필요로 하는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구에서 (미토콘드리아가 풍부한) 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는데 유용할 것으로 예상된다.

[0375] 동물 모델:

[0376] 요법에서 사용하기 위한 화합물은 인간 대상체에서 시험하기 전에, 래트, 마우스, 닭, 소, 원숭이, 토끼 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 적합한 동물 모델 시스템에서 시험할 수 있다. 유사하게, *생체내* 시험의 경우, 인간 대상체에 투여하기 전에 당해 기술분야에서 공지된 임의의 동물 모델 시스템을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, *시험관내* 또는 *생체내* 시험은 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, (IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물의 생물학적 기능에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, *시험관내* 또는 *생체내* 시험은 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, (IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물의 생물학적 기능에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 동물 모델은 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 래트이다.

[0377] 투여 방식 및 유효 투여량:

[0378] 세포, 기관 또는 조직을 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물 및/또는 용매화물과 접촉시키기 위해 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법. 일부 실시양태에서, 세포, 기관 또는 조직은 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, (화학식 IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물과 접촉된다. 적합한 방법은 *시험관내*, *생체외*, 또는 *생체내* 방법을 포함한다. *생체내* 방법은 전형적으로 인간과 같은 포유류에 펩타이드모방체를 투여하는 것을 포함한다. 요법을 위해 *생체내*에서 사용되는 경우, 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(즉, 화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허

용 가능한 염(예를 들어, IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이 사용될 수 있다. 용량 및 투약 요법은 대상체의 질환, 장애 또는 병태의 정도, 사용된 특정 펩타이드모방체의 특성, *예를 들어*, 치료 지수, 대상체 및 대상체의 이력에 따라 달라질 것이다.

[0379] 유효량은 의사 및 임상의에게 친숙한 방법으로 전임상 시험 및 임상 시험 동안 결정될 수 있다. 방법에 유용한 펩타이드모방체의 유효량은 이를 필요로 하는 포유류에게 약제학적 화합물을 투여하기 위한 다수의 널리 공지된 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드모방체는 피하, 유리체내, 국소, 안구내, 안과적으로, 경구, 비강내, 전신, 정맥내, 복강내, 피내, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적으로, 경점막, 또는 근육내 투여될 수 있다.

[0380] 펩타이드모방체는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 제제화될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 포유류와 같은 환자에게 투여하기에 허용 가능한 염기 또는 산으로부터 제조된 염(예를 들어, 소정의 투여량 요법에 대해 허용 가능한 포유동물 안전성을 갖는 염)이다. 그러나 염은 환자에게 투여하기 위한 것이 아닌 중간체 화합물의 염과 같이 약제학적으로 허용 가능한 염일 필요는 없는 것으로 이해된다. 약제학적으로 허용 가능한 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기로부터 그리고 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다. 또한, 펩타이드 또는 펩타이드모방체가 아민, 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티과 카복실산 또는 테트라졸과 같은 산성 모이어티를 모두 포함하는 경우, 양쪽성 이온이 형성될 수 있으며, 이는 본원에서 사용되는 용어 "염" 내에 포함된다. 약제학적으로 허용 가능한 무기 염기로부터 유래된 염은 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2망간, 제1망간, 포타슘, 소듐, 아연 염 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 환식 아민, 천연 발생 아민 등, 예컨대, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-메틸모폴린, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페라딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트라이에틸아민($NEt_3$), 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함하며, 예컨대, 여기서 염은 유기 염기(*예를 들어*, $[HNEt_3]^+$)의 양성자화 형태를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 무기 산으로부터 유래된 염은 붕산, 탄산, 할로겐화수소산(브롬산, 염산, 불화수소산 또는 아이오딘화수소산), 질산, 인산, 설팜산 및 황산의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 산으로부터 유래된 염은 지방족 하이드록실산(*예를 들어*, 시트르산, 글루콘산, 글리콜산, 락트산, 락토바이온산, 말산 및 타르타르산), 지방족 모노카복실산(*예를 들어*, 아세트산, 뷰티르산, 폼, 프로피온산 및 트라이플루오로아세트산), 아미노산(*예를 들어*, 아스파르트산 및 글루탐산), 방향족 카복실산(*예를 들어*, 벤조산, p-클로로벤조산, 다이페닐아세트산, 겐티스산, 히푸르산 및 트라이페닐아세트산), 방향족 하이드록실산(*예를 들어*, o-하이드록시벤조산, p-하이드록시벤조산, 1-하이드록시나프탈렌-2-카복실산 및 3-하이드록시나프탈렌-2-카복실산), 아스코르브산, 다이카복실산(*예를 들어*, 푸마르산, 말레산, 옥살산 및 석신산), 글루쿠론산, 만델산, 점액산, 니코틴산, 오로트산, 팜산, 판토텐산, 설폰산(*예를 들어*, 벤젠설폰산, 캄포설폰산, 에디실산, 에테인설폰산, 이세티온산, 메테인설폰산, 나프탈렌설폰산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 나프탈렌-2,6-다이설폰산, 및 p-톨루엔설폰산(PTSA)), 시나포산 등의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 반대이온은 아세테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드, 캄포르설포네이트, 클로라이드, 클로로테오필리네이트, 시트레이트, 에테인다이설포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루코로네이트, 히푸레이트, 아이오다이드, 이세싸이오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 삽실레이트, 나이트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 파모에이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 석시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트라이플루오로아세테이트로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 염은 타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 시트레이트 염, 벤조에이트 염, 석시네이트 염, 수바레이트 염, 락테이트 염, 옥살레이트 염, 프탈레이트 염, 메테인설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염 또는 말레에이트 염(각각의 경우 모노-, 비스- 또는 트라이- (트리스-) 산 염), 모노아세테이트 염, 비스-아세테이트 염, 트라이-아세테이트 염, 모노-트라이플루오로아세테이트 염, 비스-트라이플루오로아세테이트 염, 트라이-트라이플루오로아세테이트 염, 모노염산 염, 비스-염산 염, 트라이- (트리스-) 염산 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 모노-토실레이트 염, 비스-토실레이트 염 또는 트라이-토실레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 모노-HCl, 비스-HCl 염 또는 트라이-(또는 트리스)-HCl 염(*예를 들어*, 화학식 IIa)으로 제제화된다.

[0381] 본원에서 설명되는 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화

학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이 본원에서 설명되는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위해 대상체에 단독으로 또는 조합하여 투여하기 위한 약제학적 조성물(예를 들어, 제제 또는 약제)에 혼입될 수 있다. 펩타이드모방체는 치료제, 펩타이드모방체, 다른 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물과 같은 다른 화합물과 함께 제제화될 수 있다. 본 기술의 방법의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다. 이러한 약제학적 조성물은 전형적으로 활성제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 안과 병태 또는 질환을 앓고 있는 대상체에게 투여하기 위한 약제로서 또는 약제의 제조에 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적 투여에 적합한 식염수, 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 보충적 활성 화합물 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0382] 약제학적 조성물(*예를 들어,* 제형 또는 약제)은 의도된 투여 경로에 적합하도록 제제화될 수 있다. 투여 경로는 예는 비경구(*예를 들어,* 정맥내, 피내, 복강내 또는 피하), 경구, 전신, 유리체내, 흡입, 경피(국소), 안구내, 안과, 척수강내, 뇌실내, 이온삼투적, 경점막, 유리체내 및 근육내 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 경구 투여 경로이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 피하 투여 경로이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 국소 투여 경로이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 안구내 투여 경로이다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 안과 투여 경로이다.

[0383] 비경구, 피내, 피하 또는 안구내 응용에 사용되는 용액 또는 현탁액(예를 들어, 제제 또는 약제)은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용 물, 식염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글라이콜, 글리세린, 프로필렌 글라이콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 소듐 바이설파이트; 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성조절제 예컨대, 소듐 클로라이드 또는 덱스트로스. pH는 염산 또는 소듐 하이드록사이드과 같은 산 또는 염기로 조절될 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 만든 다중 용량 바이알에 동봉될 수 있다. 환자 또는 치료 의사의 편의를 위해, 투여 제제는 단독으로 또는 치료 과정(*예를 들어,* 치료 7일 이상)에 필요한 모든 장비(예를 들어, 약물 바이알, 희석제 바이알, 주사기 및 바늘)를 포함하는 키트로 제공될 수 있다.

[0384] 주사 용도에 적합한 제제의 약제학적 조성물(*예를 들어,* 제제 또는 약제)은 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위해 멸균 수성 용액(수용성인 경우) 또는 분산물 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, 크레모퍼(CREMOPHOR) EL™(BASF, 파시패니, 뉴저지) 또는 인산완충생리식염수(PBS)를 포함한다. 주사에 의한 투여를 위한 조성물은 일반적으로 멸균성이며 주사가 용이할 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 보관 조건하에서 안정해야 하며, 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다.

[0385] 펩타이드모방체 함유 조성물(*예를 들어,* 제제 또는 약제)은 담체를 포함할 수 있으며, 이는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(*예를 들어,* 글리세롤, 프로필렌 글라이콜 및 액체 폴리에틸렌 글라이콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로뷰탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 글루타티온 및 다른 항산화제가 산화를 방지하기 위해 포함될 수 있다. 많은 경우, 조성물에 등장제, 예를 들어, 당류, 만니톨과 같은 폴리알코올, 솔비톨 또는 소듐 클로라이드를 포함하는 것이 유리할 것이다. 주사 가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물에서 포함시켜 야기될 수 있다.

[0386] 멸균 주사 용액(*예를 들어,* 제제 또는 약제)은 필요한 경우 위에서 열거되는 성분 중 하나 또는 이의 조합과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을 혼입시키고 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산물은 활성 화합물을 기본 분산 매체와 위에서 열거된 것에서 필요한 성분을 함유하는 멸균 전달체에 혼입시켜 제조한다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 전형적인 제조 방법은 활성 성분과 목적하는 임의의 부가 성분의 분말을 미리 멸균-여과한 이의 용액으로부터 진공 건조 및 동결-건조로 수득할 수 있는 것을 포함한다.

[0387] 경구용 조성물(*예를 들어,* 제제 또는 약제)은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 요법

투여 목적을 위해, 활성 화합물을 부형제와 함께 혼입시키고 정제, 트로키 또는 캡슐, *예를 들어*, 젤라틴 캡슐의 형태로 사용할 수 있다. 구강 세정제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 경구 조성물을 제조할 수도 있다. 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 임의의 다음 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미세결정성 셀룰로스, 트라가칸스 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 및 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리포겔®, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아레이트; 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화 규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 향미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료.

[0388] 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물을 불활성 물질과 함께 포함하는 제제 또는 약제의 부피를 희석하거나 증가시킬 수 있다. 이러한 희석제는 탄수화물, 특히 만니톨, 락토스, 무수물 락토스, 셀룰로스, 수크로스, 변형 덱스트란 및 전분을 포함할 수 있다. 칼슘 트라이포스페이트, 마그네슘 카보네이트 및 소듐 클로라이드를 포함하는 특정 무기염도 충전제로 사용될 수 있다. 일부 상업적으로 이용 가능한 희석제는 Fast-Flo®, Emdex®, STARCH 1500®, Emcompress® 및 Avicel®이다.

[0389] 붕해제는 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 불활성 물질과 이들의 혼합물을 포함하는 제제 또는 약제에 고체 투여량 형태로 포함될 수 있다. 붕해물로 사용되는 물질은 전분을 기초로 하는 상업용 붕해제, 예를 들어, Explotab®를 포함한 전분을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 전분 글리콜산 소듐, Amberlite®, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 울트라밀로펙틴, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 오렌지 껍질, 산성 카복시메틸셀룰로스, 천연 스펀지 및 벤토나이트가 모두 붕해제로 사용될 수 있다. 붕해제의 다른 형태는 불용성 양이온 교환 수지이다. 검 분말은 붕해제 및 결합제로 사용될 수 있으며, 이는 한천, 카라야 또는 트라가칸스와 같은 검 분말을 포함할 수 있다. 알긴산 및 이의 소듐 염도 붕해제로서 유용하다.

[0390] 결합제는 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물을 불활성 물질과 함께 제제에서 유지하여 경질 정제를 형성하고 아카시아, 트라가칸스, 전분 및 젤라틴과 같은 천연 생성물로부터 유래한 물질을 포함하는 데 사용될 수 있다. 다른 것은 메틸 셀룰로스(MC), 에틸 셀룰로스(EC) 및 카복시메틸 셀룰로스(CMC)를 포함한다. 폴리바이닐 피롤리돈(PVP)과 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC)는 모두 알코올 용액에 사용되어 제제를 과립화할 수 있다.

[0391] 제제화 과정 동안 점착을 방지하기 위해 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제제 또는 약제에 마찰 방지제가 포함될 수 있다. 윤활제는 치료제와 다이 벽 사이의 층으로 사용될 수 있으며, 이는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 마그네슘 및 칼슘 염을 포함하는 스테아르산, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 유동 파라핀, 식물성 오일 및 왁스. 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글라이콜, Carbowax™ 4000 및 6000과 같은 수용성 윤활제도 사용될 수 있다.

[0392] 제제화 동안 약물의 흐름 특성을 개선하고 압축 중 재배열을 보조할 수 있는 활택제를 첨가할 수 있다. 활택제는 전분, 활석, 발연 실리카, 발열성 실리카 및 수화된 실리코알루미네이트를 포함할 수 있다.

[0393] 수성 환경으로의 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물의 용해를 보조하기 위해, 계면활성제가 습윤제로서 첨가될 수 있다. 계면활성제는 음이온성 세제, 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트, 디옥틸 소듐 설포석시네이트 및 디옥틸 소듐 설포네이트를 포함할 수 있다. 벤잘코늄 클로라이드 및 벤제토늄 클로라이드를 포함할 수 있는 양이온성 세제를 사용할 수 있다. 계면활성제로서 제제에 포함될 수 있는 잠재적인 비이온성 세제는 다음을 포함한다: 라우로마크로골 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 40, 60, 65 및 80, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카복시메틸 셀룰로스. 이러한 계면활성제는 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 기술 또는 유도체의 혼합물을 단독으로 또는 상이한 비율로 혼합물로서 포함하는 제제 또는 약제에 존재할 수 있다.

[0394] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 조성물(*예를 들어*, 제제 또는 약제)은 젤라틴으로 구성되는 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴으로 구성되는 연질, 밀봉 캡슐 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 솔비톨을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용으로 제제화되는 미소구체도 사용될 수 있다. 이러한 미소구체는 당해 기술분야에서 잘 정의되어 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제 및 약제는 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0395] 제제의 투여를 위해, 본 출원에 따른 사용을 위한 흡입에 의한 약제 또는 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 다이클로로다이플루오로메테인, 트라이클로로플루오로메테인, 다이클로로테트라플루오로에테인, 이산화 탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 형태로 편리하게 전달된다. 일부 실시양태에서, 제제, 약제 또는 화합물은 적합한 추진제, *예를 들어*, 이산화 탄소와 같은 기체, 또는 분무기를 포함하는 가압 용기 또는 분배기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달될 수 있다. 이러한 방법은 미국 특허 제6,468,798호에서 설명되는 것을 포함한다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 정량을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예컨대, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는, 예컨대, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제제화될 수 있다.

[0396] 화합물, 조성물(*예를 들어*, 제제 또는 약제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 흡입하면서 포유류의 폐로 전달될 수 있고, 혈류에 대한 폐 상피 내벽을 가로질러 횡단할 수 있다. 흡입된 분자에 대한 다른 보고는 문헌[Adjei등, *Pharm Res* 7:565-569 (1990)]; 문헌[Adjei 등, *Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990)](류프롤리드 아세테이트); 문헌[Braquet 등, *J Cardiovasc Pharmacol* 13(증보판 5):143-146 (1989)](엔도텔린-1); 문헌[Hubbard 등, *Annal Int Med* 3:206-212 (1989)](안티트립신); 문헌[Smith 등, 1989, *J Clin Invest* 84:1145-1146](a-1-단백질분해효소); 문헌[Oswein 등, 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March](재조합 인간 성장 호르몬); 문헌[Debs 등, 1988, *J Immunol* 140:3482-3488](인터페론-감마 및 종양 괴사 인자 알파) 및 Platz 등, 미국 특허 제5,284,656호(과립구 집락 자극 인자; 참조에 의해 원용됨)을 포함한다. 전신 효과를 위한 약물의 폐 전달을 위한 방법 및 조성물은 미국 특허 제5,451,569호(참조에 의해 원용됨)(1995년 9월 19일, Wong 등)에서 설명되어 있다.

[0397] 이러한 기술의 실시에서 사용하기 위해 치료 생성물의 폐 전달을 위해 설계된 광범위한 기계적 장치가 고려되며, 이는 분무기, 계량 흡입기 및 분말 흡입기를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 모두 통상의 기술자에게 익숙하다.

[0398] 이러한 기술의 실시를 위해 적합한 상업적으로 이용 가능한 장치의 일부 구체적 예는 Ultravent™ 분무기(미주리주 세인트루이스 소재 Mallinckrodt, Inc.에 의해 제조됨); Acorn II® 분무기(콜로라도주 엥글우드 소재 Marquest Medical Products에 의해 제조됨); Ventolin® 계량 흡입기(노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재 Glaxo Inc.에 의해 제조됨); 및 Spinhaler® 분말 흡입기(매사추세츠주 베드포드 소재 Fisons Corp.에 의해 제조됨)이다.

[0399] 안과 또는 안구내 제제의 경우, 펩타이드모방체, 예컨대, 화학식 I의 펩타이드모방체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물(치료제, 펩타이드 또는 다른 펩타이드모방체를 갖거나 갖지 않음)을 안구 또는 안구 근처 영역에 전달하는 임의의 적합한 방식이 사용될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜타아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물일 수 있다. 일반적으로 안과 제제에 대하여, 문헌[Mitra (편집), *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., 뉴욕주, 뉴욕시 (1993)] 및 또한 문헌[Havener, W. H., *Ocular Pharmacology*, C.V. Mosby Co., St. Louis (1983)] 참조. 안구 내부 또는 근처에 투여하기에 적합한 제제의 비제한적인 예는 안구 삽입물, 미니정제, 및 점안제, 연고 및 *제자리(in situ)* 겔과 같은 국소 제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 실시양태에서, 콘택트 렌즈는 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 단일 용량은 안구에 투여되는 0.1 ng 내지 5000 μg, 1 ng 내지 500 μg 또는 10 ng 내지 100 μg의 펩타이드모방체를 포함한다.

[0400] 점안액은 안구에 직접 투여할 수 있는 멸균 액체 제제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 1종 이상의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함하는 점안액이 사용될 수 있으며 이는 1종 이상의 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 점안액의 최적 pH는 눈물액의 pH와 동일하며 약 7.4이다.

[0401] *제자리* 겔은 점성 액체이며 적절한 pH, 온도 및 전해질의 존재와 같은 외부 요인에 의해 영향을 받을 경우 졸-겔 전이를 겪는 능력을 나타낸다. 이러한 특성은 안구 표면에서 약물 배출을 늦추고 활성 성분의 생체 이용률을 증가시킨다. *제자리* 겔 제제에 일반적으로 사용되는 중합체는 젤란 검, 폴록사머, 실리콘 함유 제제 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 (약제학적 조성물로서) 제자리 겔로 제제화된다.

[0402] 국소 안과 투여를 위해, 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 당해 기술분야에서 널리 공지된 바와 같은 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로 제제화될 수 있다. 연고는 안구 또는 피부의 국소 사용과 같은 외용을 위한 반고체 투여량 형태이다. 일부 실시양태에서, 연고는 인간의 심부 온도에 가까운 녹는 점 또는 연화점을 갖는 고체 또는 반고체 탄화수소 베이스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안구에 적용된 연고는 작은 방울로 분해되며, 이는 결막낭에 더 오랜 기간 동안 머무르므로 생체 이용률이 증가한다.

[0403] 안구 삽입물은 전통적인 안과 약물 형태의 단점이 없는 고체 또는 반고체 투여 형태이다. 이는 비루관을 통한 유출과 같은 방어 메커니즘에 덜 민감하고, 결막낭에 더 오랫동안 머무르는 능력을 나타내며, 종래의 투여량 형태보다 더 안정적이다. 또한 하나 이상의 펩타이드모방체의 정확한 투여, 일정한 속도로 하나 이상의 펩타이드모방체의 느린 방출 및 하나 이상의 펩타이드모방체의 전신 흡수 제한과 같은 이점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안구 삽입물은 본원에서 설명되는 1종 이상의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물 및 하나 이상의 중합체 물질을 포함한다. 고분자 물질은 메틸셀룰로스 및 이의 유도체(*예를 들어*, 하이드록시프로필 메틸셀룰오스(HPMC)), 에틸셀룰로스, 폴리바이닐피롤리돈(PVP K-90), 폴리바이닐 알코올, 키토산, 카복시메틸 키토산, 젤라틴 및 전술한 중합체의 다양한 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0404] 미니정제는 생분해성의 고체 약물 형태로, 결막낭에 적용한 후 겔로 이동하여 활성 성분과 안구 표면 사이의 접촉 기간을 연장하고, 이는 차례로 활성 성분의 생체이용률을 증가시킨다. 미니정제의 장점은 결막낭에 대한 용이한 적용, 비루관을 통한 눈물 분비 또는 유출과 같은 방어 기전에 대한 내성, 점막접착성 중합체의 존재에 의해 야기되는 각막과의 더 긴 접촉 및 외부 담체 층의 팽윤으로 인한 적용 장소에서의 제제으로부터의 활성 성분의 점진적인 방출을 포함한다. 미니정제는 본원에서 설명되는 1종 이상의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물 및 하나 이상의 중합체 물질을 포함할 수 있다. 미니정제 제제에서 사용하기에 적합한 중합체의 비제한적인 예는 셀룰로스 유도체, 예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트(*예를 들어*, 폴리아크릴산 및 이의 가교된 형태), 카보폴 또는 카보머, 키토산, 및 전분(*예를 들어*, 드럼 건조된 왁스 옥수수 전분)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 미니정제는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다. 부형제의 비제한적 예는 만니톨 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0405] 안과 또는 안구내 제제는 무독성 보조 물질, 예컨대, 사용시 무해한 항균 성분, 예를 들어, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸 및 프로필 파라벤, 벤질도데시늄 브로마이드, 벤질 알콜 또는 페닐에탄올; 완충 성분, 예컨대, 소듐 클로라이드, 소듐 보레이트, 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트 또는 글루코네이트 완충제; 및 다른 종래의 성분, 예컨대, 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미틸레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산 등을 함유할 수 있다.

[0406] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 1종 이상의 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물을 포함하는 안구 제제의 점도는 증가되어 안구에서 각막과의 접촉 및 생체이용률을 개선한다. 생물학적 막을 통해 확산되지 않고 물 속에서 3차원 네트워크를 형성하는 고분자량의 친수성 중합체를 첨가하면 점도가 증가할 수 있다. 이러한 중합체의 비제한적인 예는 폴리바이닐 알코올, 폴록사머, 히알루론산, 카보머 및 다당류, 셀룰로스 유도체, 젤란 검 및 잔탄 검을 포함한다.

[0407] 본원에서 설명되는 바와 같은 화합물, 조성물(*예를 들어*, 제제 또는 약제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물의 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를

위해, 투과될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 알려져 있고, 예를 들어, 경점막 투여를 위한 세제, 담즙염 및 푸시딘산 유도체가 포함된다. 경점막 투여는 코분무기를 사용하여 수행할 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물을 당해 분야에 일반적으로 알려진 바와 같은 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화한다. 일 실시양태에서, 경피 투여는 이온삼투법에 의해 수행될 수 있다.

[0408] 화합물, 조성물(*예를 들어*, 제제 또는 약제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 담체 시스템에서 제제화될 수 있다. 담체는 콜로이드 시스템일 수 있다. 콜로이드 시스템은 인지질 이중층 전달체인 리포솜일 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물, 조성물(*예를 들어*, 제제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이의 혼합물은 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이의 혼합물의 무결성을 유지하면서 리포좀 내에서 캡슐화된다. 통상의 기술자는 리포솜을 제조하는 다양한 방법이 있음을 이해할 것이다. (Lichtenberg, *등*, *Methods Biochem. Anal.*, 33:337-462 (1988); Anselem, *등*, *Liposome Technology*, CRC Press (1993) 참조). 리포솜 제제는 제거를 지연시키고 세포 흡수를 증가시킬 수 있다(Reddy, *Ann. Pharmacother.*, 34(7-8):915-923 (2000) 참조). 예를 들어, 활성제는 가용성, 불용성, 투과성, 불투과성, 생분해성 또는 위장체류 중합체 또는 리포솜을 포함하나 이에 제한되지 않는 약제학적으로 허용 가능한 성분으로부터 제조된 입자에 로딩될 수도 있다. 이러한 입자는 나노입자, 생분해성 나노입자, 미세입자, 생분해성 미세입자, 나노구, 생분해성 나노구, 미세구, 생분해성 미세구, 캡슐, 유화액, 리포솜, 미셀 및 바이러스 벡터 시스템을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0409] 담체는 또한 중합체, *예를 들어*, 생분해성, 생체적합성 중합체 매트릭스일 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물, 조성물(*예를 들어,* 제제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 조성물의 무결성을 유지하면서 중합체 매트릭스에 포매될 수 있다. 중합체는 폴리펩타이드, 단백질 또는 다당류와 같은 천연 중합체 또는 폴리 α-하이드록시산과 같은 합성 중합체일 수 있다. 예는 *예를 들어*, 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 나이트레이트, 다당류, 피브린, 젤라틴 및 이들의 조합으로 구성되는 담체를 포함한다. 일 실시양태에서, 중합체는 폴리-락트산(PLA) 또는 코폴리 락트산/글라이콜산(PLGA)이다. 중합체 매트릭스는 미소구체 및 나노구체를 포함하여 다양한 형태 및 크기로 제조되고 단리될 수 있다. 중합체 제제는 치료 효과의 지속 기간 연장으로 이어질 수 있다. (Reddy, *Ann. Pharmacother.*, 34(7-8):915-923 (2000) 참조). 인간 성장 호르몬(hGH)에 대한 중합체 제제가 임상 시험에 사용되었다. (Kozarich 및 Rich, *Chemical Biology*, 2:548-552 (1998) *참조*).

[0410] 중합체 미소구체 지속 방출 제제의 예는 PCT 공보 제WO 99/15154호(Tracy, *등*), 미국 특허 제5,674,534호 및 제5,716,644호(Zale, *등*), PCT 공보 제WO 96/40073호(Zale, *등*) 및 PCT 공보 제WO 00/38651호(Shah, *등*)에서 설명되어 있다. 미국 특허 제5,674,534호 및 제5,716,644호 및 PCT 공보 제WO 96/40073호는 염에 의한 응집에 대해 안정화되는 에리스로포이에틴의 입자를 함유하는 중합체 매트릭스를 설명한다.

[0411] 일부 실시양태에서, 치료적 화합물은 보형물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제과 같은 신체로부터의 신속한 제거로부터 화합물, 조성물(*예를 들어*, 제제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물을 보호할 담체로 제조된다. 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리안하이드리드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오쏘에스터 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 고분자가 사용될 수 있다. 이러한 제제는 공지된 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 또한 물질은 *예를 들어*, Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.부터 상업적으로 수득할 수 있다. 리포솜 현탁액(세포 특이적 항원에 대한 단클론성 항체와 함께 특정 세포에 표적화된 리포솜을 포함)은 약제학적으로 허용 가능한 담체로도 사용될 수 있다. 이들은 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에서 설명된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0412] 또한, 치료 화합물은 세포내 전달을 향상시키기 위해 제제화될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 전달 시스템은 당해 기술분야에서 공지되어 있다. *예를 들어,* 문헌[Chonn 및 Cullis, "Recent Advances in Liposome Drug Delivery Systems," *Current Opinion in Biotechnology* 6:698-708 (1995)]; 문헌[Weiner, "Liposomes for Protein Delivery: Selecting Manufacture and Development Processes," *Immunomethods*, 4(3):201-9 (1994)]; 및 문헌[Gregoriadis, "Engineering Liposomes for Drug Delivery: Progress and Problems," *Trends Biotechnol.*, 13(12):527-37 (1995)] 참조. 문헌[Mizguchi, *등*, *Cancer Lett.*, 100:63-69 (1996)]은 *생체내* 및 *시험관내* 세포에 단백질을 전달하기 위한 융합생성 리포솜의 사용을 설명한다.

[0413] 위에서 설명되는 제제에 더하여, 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물이 또한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 긴 활성 제제는 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중 유화액으로서) 또는 이온 교환 수지로, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로

서 제제화될 수 있다.

[0414] 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물이 입자 또는 중합체 미소구체로 제공될 수 있다. 중합체 미소구체 지속 방출 제제의 예는 PCT 공보 제WO 99/15154호(Tracy, 등), 미국 특허 제5,674,534호 및 제5,716,644호(Zale, 등), PCT 공보 제WO 96/40073호(Zale, 등) 및 PCT 공보 제WO 00/38651호(Shah, 등)에서 설명되어 있다. 미국 특허 제5,674,534호 및 제5,716,644호 및 PCT 공보 제WO 96/40073호는 염에 의한 응집에 대해 안정화되는 에리스로포이에틴의 입자를 함유하는 중합체 매트릭스를 설명한다. 입자는 장용 코팅을 포함하나 이에 제한되지 않는 코팅으로 둘러싸인 코어에 치료제를 함유할 수 있다. 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 또한 입자 전체에 분산될 수 있다. 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 또한 입자에 흡착될 수 있다. 입자는 0차 방출, 1차 방출, 2차 방출, 지연 방출, 지속 방출, 즉시 방출 및 이들의 임의의 조합 등을 포함하는 임의의 차수의 방출 동역학의 입자일 수 있다. 입자는 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물에 더하여, 침식성, 불침식성, 생분해성 또는 비생분해성 물질 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학 및 의약 분야에서 일상적으로 사용되는 임의의 이러한 물질을 포함할 수 있다. 입자는 기술의 화합물을 용액 또는 반고체 상태로 함유하는 마이크로캡슐일 수 있다. 입자는 사실상 어떤 형태라도 될 수 있다.

[0415] 비생분해성 고분자 물질 및 생분해성 중합체 물질 모두 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물을 전달하기 위한 입자의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 중합체는 천연 또는 합성 중합체일 수 있다. 중합체는 폴리펩타이드, 단백질 또는 다당류와 같은 천연 중합체 또는 폴리 α-하이드록시산과 같은 합성 중합체일 수 있다. 예는 *예를 들어*, 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 나이트레이트, 다당류, 피브린, 젤라틴 및 이들의 조합으로 구성되는 담체를 포함한다. 특히 관심 대상인 생체접착성 중합체는 문헌[Sawhney H S 등 (1993) *Macromolecules* 26:581-7]에서 설명되어 있는 생침식성 하이드로겔을 포함하며, 이의 교시는 본원에 원용된다. 이는 폴리하이알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(뷰틸메타크릴레이트), 폴리(아이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(아이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(아이소프로필 아크릴레이트), 폴리(아이소뷰틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) 및 폴리카프로락톤을 포함한다.

[0416] 화합물, 조성물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물은 제어 방출 시스템에 함유될 수 있다. 용어 "**제어 방출**"는 제제로부터의 약물 방출 방식 및 프로파일이 제어되는 임의의 약물 함유 제제를 지칭하도록 의도된다. 이는 즉시 방출 제제뿐만 아니라 비즉시 방출 제제를 지칭하며, 비즉시 방출 제제는 지속 방출 및 지연 방출 제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 "**지속 방출**"(또한 "**연장 방출**"로도 지칭됨)은 이의 종래의 의미에서 연장된 시기 동안 약물의 점진적 방출을 제공하는, 그리고, 반드시는 아니어도, 바람직하게는 연장된 시기 동안 약물의 실질적으로 일정한 혈액 수준을 초래하는 약물 제제를 지칭하는데 사용된다. 용어 "지연 방출"은 제제의 투여와 이로부터 약물의 방출 사이에 시간 지연이 있는 약물 제제를 지칭하기 위해 종래의 의미로 사용된다. "지연 방출"은 연장된 시기 동안 약물의 점진적 방출을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있으며, 따라서 "지속 방출"일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0417] 장기 지속 방출 보형물의 사용은 만성 질환 치료에 특히 적합할 수 있다. 본원에서 사용되는 "장기" 방출은 보형물(데포)가 적어도 7일 동안, 적어도 30일 동안, 적어도 60일 동안, 적어도 90일 동안, 적어도 120일 동안, 적어도 180일 동안 또는 적어도 365일 동안 치료 수준의 활성 성분(즉, 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물)을 전달하도록 구성되고 배열되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, "장기" 방출은 30 내지 60일, 60 내지 90일, 90 내지 120일, 120 내지 180일 또는 180 내지 365일을 의미한다. 장기 지속 방출 보형물은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며 위에서 설명한 일부 방출 시스템을 포함한다.

[0418] 임의의 화합물, 조성물(*예를 들어*, 제제), 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이의 혼합물의 투여량 독성 및 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 *예를 들어*, LD50(집단의 50% 치사 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위한 표준 약제학적 절차에 따라 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이고 이는 비율 LD50/ED50으로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 유리하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있으나, 감염되지 않은 세포의 잠재적 손상을 최소화하기 위해 감염된 조직 부위로 화합물을 표적화하여 부작용을 줄이는 전달 시스템의 설계에 주의를 기울여야 한다.

[0419] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득한 데이터는 인간에 사용하기 위해 투여량의 범위를 제제화하는데 사용

될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 적은 독성을 갖거나 독성없이 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있을 수 있다. 투여량은 적용된 투약 형태 및 활용된 투여 경로에 따른 범위 내에서 달라질 수 있다. 방법에서 사용되는 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 세포 배양에서 결정된 것과 같은 IC50(즉, 증상의 절반-최대 저해를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 일회량이 동물 모델에 처방될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다. 혈장의 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피로 측정할 수 있다.

[0420] 전형적으로, 치료적 또는 예방적 효과를 달성하기에 충분한 펩타이드모방체의 유효량은 일일 체중 킬로그램당 약 0.000001 mg 내지 일일 체중 킬로그램당 약 10,000 mg의 범위이다. 적합하게는, 투여량 범위는 일일 체중 킬로그램당 약 0.0001 mg 내지 일일 체중 킬로그램당 약 100 mg이다. 예를 들어, 투여량은 0.5 내지 1 mg/kg 체중 또는 1 내지 10 mg/kg 체중이 1일마다, 2일마다 또는 3일마다, 또는 1 내지 10 mg/kg의 범위 내에서 1주마다, 2주마다 또는 3주마다 이루어질 수 있다. 일 실시양태에서, 펩타이드 또는 펩타이드 모방체의 단일 투여량은 체중 킬로그램당 0.001 내지 10,000 마이크로그램 범위이다. 일 실시양태에서, 담체 중 미토콘드리아 표적화 펩타이드모방체 농도는 전달된 밀리리터당 0.2 내지 2000 마이크로그램 범위이다. 예시적인 치료 요법은 1일 1회 또는 1주 1회 투여를 수반한다. 치료적 응용에서, 질병의 진행이 감소되거나 종료될 때까지, 또는 대상체가 질환의 증상의 부분적 또는 완전한 경감을 나타낼 때까지 상대적으로 짧은 간격으로 상대적으로 높은 투여량이 때때로 요구된다. 이후, 환자에게 예방 요법을 투여할 수 있다.

[0421] 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 펩타이드모방체는 $10^{-12}$ 내지 $10^{-6}$ 몰, *예를 들어*, 대략 $10^{-7}$ 몰의 표적 조직에서의 펩타이드모방체의 농도로서 정의될 수 있다. 이러한 농도는 0.001 내지 100 mg/kg의 전신 용량 또는 체표면적당 등가 용량으로 전달될 수 있다. 용량의 일정은, 예를 들어, 단일 1일 또는 1주 투여에 의해서와 같이, 그러나 또한 연속 투여(*예를 들어*, 비경구 주입 또는 경피 적용)를 포함하여, 표적 조직에서 치료 농도를 유지하도록 최적화될 것이다.

[0422] 통상의 기술자라면 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령 및 존재하는 다른 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 요인이 대상체를 효과적으로 치료하기 위해 필요한 투여량 및 시점에 영향을 미칠 수 있음을 인식할 것이다. 더욱이, 본원에서 설명되는 치료적 유효량의 화합물, 치료제, 펩타이드, 펩타이드모방체 또는 이들의 혼합물로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0423] 조합 요법:

[0424] 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 안과 병태 또는 질환의 예방 또는 치료제를 위한 1종 이상의 추가 치료제와 조합될 수 있다. 본 기술의 방법의 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체는 (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 카르바콜(Carbastat® 또는 Carboptic®), 필로카프린(Salagen®), 티몰롤(Timoptic®), 베탁솔롤(Betoptic® 또는 Keflone®), 카르테올롤(Cartrol® 또는 Ocupress®), 레보부놀롤(Liquifilm®), 브리모니딘(Lumify® 또는 Mirvaso®), 아프라클로니딘(Iopidine®), 라타노프로스트(Xalantan®), 트라보프로스트(Travatan®), 비마토프로스트(Lumigan®), 탈플루프로스트(Taflotan®), 우노프로스톤 이소프로필(Rescula®), 도르졸라미드(Trusopt®), 브린졸아미드(Azopt®), 아세타졸아미드(Diamox®), 메타졸아미드(Neptazane®), 브리모니딘 타르트레이트/티몰롤 말레에이트(Combigan®), 티몰로-도르졸라미드(Cosopt®), 트라보프로스트-티몰롤(DuoTrav®) 및 라타노프로스트 및 티몰롤 말레에이트(Xalacom®)의 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0425] 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어*, 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 다음으로부터 선택되는 추가 치료제(단독으로 또는 제제로)와 조합된다: 항산화제, 금속 착화제, 항염증제, 항생제 및 항히스타민제. 일부 실시양태에서, 항산화제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 라이

코펜, 셀레늄, α-리포산, 조효소 Q, 글루타티온 또는 카로티노이드이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 아세클리딘, 아세타졸아미드, 아네코르타브, 아프라클로니딘, 아트로핀, 아자펜타센, 아젤라스틴, 바시트라신, 베푸놀롤, 베타메타손, 베탁솔롤, 비마토프로스트, 브리모니딘, 브린졸아미드, 카르바콜, 카르테올롤, 셀레콕시브, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신, 크로모글리케이트, 크로몰린, 사이클로펜톨레이트, 사이클로스포린, 다피프라졸, 데메카리움, 덱사메타손, 디클로페낙, 디클로르페나미드, 디피베프린, 도르졸라미드, 에코티오페이트, 에메다스틴, 에피나스틴, 에피네프린, 에리트로마이신, 에톡졸라미드, 유카트로핀, 플루드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루비프로펜, 포미비르센, 프라마이세틴, 간시클로비르, 가티플록사신, 젠타마이신, 호마트로핀, 하이드로코르티손, 이독수리딘, 인도메타신, 이소플루로페이트, 케토롤락, 케토티펜, 라타노프로스트, 레보베탁솔롤, 레보부놀롤, 레보카바스틴, 레보플록사신, 로독사미드, 로테프레드놀, 메드리손, 메타졸아미드, 메티프라놀롤, 목시플록사신, 나파졸린, 나타마이신, 네도크로밀, 네오마이신, 노르플록사신, 오플록사신, 올로파타딘, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페갑타닙, 페닐에프린, 피소스티그민, 필로카르핀, 핀돌롤, 피레녹신, 폴리믹신 B, 프레드니솔론, 프로파라카인, 라니비주맙, 리멕솔론, 스코폴라민, 세졸라미드, 스쿠알라민, 설파세타미드 , 수프로펜, 테트라카인, 테트라사이클린 , 테트라히드로졸린, 테트리졸린, 티몰롤, 토브라마이신, 트라보프로스트, 트리암시눌론, 트리플루오로메타졸아미드, 트리플루리딘, 트리메토프림, 트로피카미드, 우노프로스톤, 비다르빈, 자일로메타졸린, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이들 중 2종 이상의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0426] 일부 실시양태에서, 전술한 추가 치료제 중 임의의 하나는 미토콘드리아 표적화 펩타이드모방체와 별도로, 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제의 용량은 약 0.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 75 mg/kg 또는 약 25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 레스베라트롤의 용량은 약 0.8 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 110 mg/kg, 약 120 mg/kg, 약 125 mg/kg, 약 130 mg/kg, 약 140 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 160 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 180 mg/kg, 약 190 mg/kg, 약 200 mg/kg 또는 그 이상이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 1일 2회, 1일 1회, 48시간마다, 72시간마다, 1주 2회, 1주 1회, 2주 1회, 1개월 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서,추가 치료제의 용량은 대상체의 체중 및/또는 연령에 따라 다르다.

[0427] 일 실시양태에서, 추가 치료제는 적어도 하나의 펩타이드모방체와 조합하여 대상체에게 투여되어 상승적 치료 효과가 생성된다. 예를 들어, 안과 병태 또는 질환의 예방 또는 치료를 위한 하나 이상의 추가 치료제와 함께 적어도 하나의 펩타이드모방체를 투여하는 것은 병태 또는 질환의 예방 또는 치료에 있어서 부가적인 효과보다 더 큰 효과를 가질 것이다. 따라서, 임의의 개별 치료제 중 하나 이상의 저용량이 안과 병태 또는 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있으며, 이는 치료 효능을 증가시키고 부작용을 감소시킨다.

[0428] 일부 실시양태에서, 복수의 치료제가 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 다중 치료제는 단일의 통일된 형태 또는 다중 형태(예를 들어, 단일 알약 또는 2개의 개별 알약)로 제공될 수 있다. 치료제 중 하나를 여러 용량 투여할 수도 있고, 둘 모두 여러 용량 투여할 수도 있다. 동시에 투여되지 않는 경우, 여러 용량 사이의 시기는 0주 이상에서 4주 미만까지 다양할 수 있다. 또한, 조합 방법, 조성물 및 제제는 단지 2종의 작용제의 사용으로 제한되어서는 안 된다.

[0429] 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* (화학식 IIa)), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 예를 들어, 안과 단일유전자 장애와 같은 질환의 예방 또는 치료를 위한 유전자 요법을 포함하는 1종 이상의 추가 치료 기법과 조합될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 펩타이드모방체, 예컨대, (R)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-5-아미노-1-(3-벤질-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)펜틸)아미노)-3-(4-하이드록시-2,6-다이메틸페닐)-1-옥소프로판-2-일)-5-구아니디노펜탄아마이드(화학식 II), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(*예를 들어,* 화학식 IIa), 입체이성질체, 호변이성질체, 수화물, 및/또는 용매화물은 유전자 요법과 조합하여 대상체에게 투여될 수 있다.

[0430] 실시예

[0431] 본 기술은 다음의 실시예에 의해 추가로 예시되고, 이는 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0432] 실시예 1 - 토끼 모델의 혈장 및 안구의 다양한 구획에서 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa 화합물의 흡수 비교

[0433] A. 시험 항목:

[0434] (i) 엘라미프레타이드

[0435] (ii) 화학식 IIa의 화합물

[0436] B. 연구된 다양한 군에 대한 제제:

[0437] (i) 군 1 및 3: 엘라미프레타이드(효능에 대해 보정됨) 또는 화학식 IIa의 화합물의 피하 투여

[0438] 식염수 중 3 mg/mL 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물을 1.5 mg/kg으로 피하 투여하였다. 3 mg/mL 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물 제제를 81 mg 엘라미프레타이드를 총 부피 27 mL의 멸균 식염수에 용해시키고 잘 혼합하여 제조하였다.

[0439] (ii) 군 2 및 4: 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물 투여를 위한 국소 안구 제제

[0440] 각각의 제제(즉, 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물)의 경우, 소듐 클로라이드(105 mg)를 혼합하면서 주사하기 위해 16 mL의 물에 용해시켰다. 혼합하면서, 82.8 mg의 소듐 포스페이트 일염기, 일수화물을 첨가하였다. 이후, 혼합하면서, 물 중 5 mg/mL 벤즈알코늄 클로라이드 용액 0.400 mL(물 중 50% 벤즈알코늄 클로라이드 용액 0.100 mL를 주사용 물로 10 mL로 희석하여 제조됨)를 첨가하였다. 이후, 200 mg의 엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물을 혼합하면서 첨가였고, 물 용액 중 1 M 소듐 하이드록사이드를 사용하여 제제 pH를 5.8(+/- 0.1)로 조정하였다. 이후, 제제의 최종 부피를 주사용 물을 사용하여 20 mL로 제조하였다. 각각의 제제(엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물)을 50 μL/안구 OU의 용량으로 국소 안구 투여에 사용하였다.

[0441] 모든 경우, 제제는 제조 당일에 투여되었다.

[0442] C. 동물 및 동물 수:

[0443] 총 48마리의 수컷 네덜란드멧토끼(Dutch Belted Rabbit)를 연구에 사용하였다. 각각의 동물은 대략 2 kg이었다.

[0444] D. 동물관리:

[0445] 동물을 모든 해당 법률, 규정 및 지침에 따라 개별적으로 수용하였다. 같은 방에는 다른 종을 수용하지 않았다. 연구 관련 활동을 수행하기 위해 조명을 켜는 암주기 동안을 제외하고, 동물을 명주기와 같이 12시간 빛/12시간 어둠에 노출시켰다. 실온을 16 내지 22℃, 상대 습도를 30 내지 70%로 유지하였다.

[0446] 모든 동물은 *자유롭게(ad libitum)* 토끼 먹이에 접근할 수 있었다. 물은 시퍼 튜브가 있는 물병을 통해 각각의 동물이 *자유롭게* 이용 가능하였다. 동물은 투여 첫날 이전에 시설에 도착한 후 적어도 5일 동안 수용시설에 적응하였다.

[0447] E. 전연구 동물 건강 및 관리:

[0448] 배송 전에 판매자는 모든 연구 동물의 양쪽 안구에 대해 검사를 수행하여 안구에 이상이나 결함이 없는지 확인하였다. 본 연구를 위해 수용된 모든 동물에 대해 전반적인 건강을 평가하였다. 적응하는 동안, 각각의 동물의 이상이나 감염성 질환 발생을 관찰하였다.

[0449] 모든 동물은 연구 프로토콜에 따라 처리되었다. 프로토콜의 절차는 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 승인을 받았으며 허용 가능한 표준 동물 복지 및 인도적 관리를 준수한다.

[0450] F. [표 1] 연구 설계 요약:

| 군 | 시험 항목 / 경로 | 용량 수준/ 용량 빈도 | PK 종결 시점 (투여 후) | 체액 및 조직 |
|---|---|---|---|---|
| 1 (n=12) | 엘라미프레타이드 피하 | 3 mg/mL 단일 용량 | 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 | 혈장, 망막 및 시신경 |
| 2 (n=12) | 엘라미프레타이드 안구 국소 (양쪽 안구) | 20 mg/mL BID[a] | 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 | 혈장, 방수, 망막, 결막, 각막, 공막 및 시신경 |
| 3 (n=12) | 화학식 IIa 피하 | 3 mg/mL 단일 용량 | 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 | 혈장, 망막 및 시신경 |
| 4 (n=12) | 화학식 IIa 안구 국소 (양쪽 안구) | 20 mg/mL BID[a] | 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24 시간 | 혈장, 방수, 망막, 결막, 각막, 공막 및 시신경 |
| [a]용량은 총 11 개 용량에 대해 8 내지 12 시간마다 양쪽 안구(즉, OU)에 투여되었다. | | | | |

[0451]

[0452] G. 시험 항목 투여/투약:

[0453] 피하 투여의 경우, 토끼는 1.5 mg/kg의 단일 피하 주사를 통해 그리고 부착된 27G x ½ 인치 바늘(또는 유사한)이 있는 주사기를 사용하여 견갑골 사이의 목덜미에 투여되었다. 투여 직후 용량이 누출되지 않았는지 확인하기 위해 주사 부위를 확인하였다.

[0454] 국소 투여의 경우, 보정된 Gilson 직접 치환 피펫을 사용하여 50 μL의 제제를을 안구 상에 투여하고, 반면에 아래 눈꺼풀을 안구에서 떼어냈다. 투여는 1일 2회(즉, BID) 이루어졌다. 용량은 총 11개 용량에 대해 8 내지 12시간마다 양쪽 안구에 투여되었다.

[0455] H. 종결 절차:

[0456] 지정된 시점에 또는 인도적 이유로 필요한 경우 바르비투르산염 과다투여로 동물을 안락사시켰다.

[0457] 투여 후 대략 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 중심 귀 동맥을 통해 2마리의 동물/군/시점으로부터 종결 혈액 샘플(대략 6 mL)을 수집하였다. 혈액 샘플을 항응고제인 $K_2$EDTA가 포함되어 있는 튜브에 수집하였고 혈액과 항응고제가 적절하게 혼합되도록 여러 회 뒤집어 얼음 위에 배치하였다. 수집 후 30분 이내에 샘플을 원심분리하여 혈장을 채취하고 분석할 때까지 -80℃에서 보관하였다.

[0458] 혈액 수집 후, 지정된 동물을 바르비투르산염 과다투여로 안락사시켰다. 안락사 후, 각 토끼의 양쪽 안구를 채취하였고 안구 조직 및 체액 수집을 위해 해부하였다. 군 1 및 3의 동물에서는 시신경 및 망막을 채취하였고, 군 2 및 4의 동물에서는 방수, 망막, 결막, 각막, 공막 및 시신경을 채취하였다. 해부 후, 모든 체액과 조직을 미리 무게를 측정한 튜브에 배치하였고 무게를 수집한 후 드라이아이스상에서 급속 냉동하였으며 분석할 때까지 -80℃ 이하의 냉동고에 배치하였다. 안구 조직(ng/g 조직) 및 체액(ng/mL 체액) 내 혈장 내 시험 항목의 농도는 CRO가 이전에 개발한 방법을 활용하여 결정하였다.

[0459] I. 결과:

[0460] 결과는 **도 1a** 내지 **7**에서 그래프로 예시된다. **도 1a** 및 **1b**를 참조하면, 혈장 내 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa 화합물의 농도는 투여 방식에 관계없이 대략 동일하다. **도 2a** 및 **2b**를 참조하면, 그러나, 망막에 축적된 엘라미프레타이드의 농도는 투여 방식(즉, 국소 또는 피하)에 관계없이 화학식 IIa의 화합물의 농도보다 훨씬 낮다. **도 3** 내지 **7**을 참조하면(모두 국소 투여용임), 공막을 제외하고(**도 6**), 모든 경우에 화학식 IIa의 화합물의 농도는 검사된 안구 조직에서 엘라미프레타이드보다 더 높다.

[0461] J. 요약:

[0462] 데이터는 화학식 IIa의 화합물이 일반적으로 국소 투약 또는 피하 주사 여부에 관계없이 엘라미프레타이드와 비교하여 대략 동등한 농도로 토끼의 혈장에 축적됨을 예시한다. 그러나, 다양한 안구 조직(*예를 들어*, 망막, 결막, 각막, 방수 및 시신경유두)에서 화학식 IIa의 화합물은 피하 또는 국소 투여(즉, 점안액) 여부에 관계없이 엘라미프레타이드보다 더 높은 농도로 축적된다.

[0463] 실시예 2 - 건성 AMD의 iPSC 유래 RPE 전임상 모델에서 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물의 효능

[0464] 도입:

[0465] 연령관련황반변성(AMD)은 브루흐 막의 변화에 이어 망막 색소 상피(RPE) 세포의 기능 장애 및 위축을 특징으로 하며, 이는 AMD 발병의 주요 특징이다. AMD 환자로부터 채취한 체세포는 RPE를 형성하고 환자별 질환을 모델링하도록 재프로그래밍될 수 있다. 본 실시예는 AMD가 있는 환자로부터 유도된 다능성 줄기 세포(iPSC) 유래 RPE 세포가 있는 브루흐 막에 대한 연령 관련 변화를 위한 *시험관내* 모델의 사용을 조합하고(Gong 등 *STEM CELLS Transl Med.* 9:364-376 (2020)에서 설명되는 바와 같으며, 아래에서 간략하게 설명됨), 건성 AMD의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는 방법에서 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물의 효능을 입증한다.

[0466] 방법:

[0467] *일반론.* iPSC 유래 RPE는 AMD 환자(위축성 2마리; 삼출성 1마리) 및 AMD 병력이 없는 환자(n = 3)로부터 생성되었다. 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물의 치료 효능을 시험하기 위해, 24시간 동안 노화된 브루흐 막의 전형적인 변형인 나이트라이트 변형 세포외 기질(ECM)상에서 세포 생존율을 분석하였다. DNA 마이크로어레이를 사용하여 나이트라이트 변형 ECM에서 배양된 AMD 유래 RPE에서 유전자 발현을 설명하였다.

[0468] *1차 섬유모세포 배양.* AMD 환자 및 AMD 병력이 없는 환자의 섬유모세포는 문헌[Fields 등., *PLoS One* 12:e0177763 (2017)]에서 설명되는 바와 같이 단리되었다. 환자에 대한 상세한 내용은 **표 2**에서 제공되어 있다. 배양물은 10% 소 태아 혈청(FBS; Thermo Fisher Scientific)을 함유하는 둘베코의 변형된 이글 배지(DMEM; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)에서 수득하였으며 가습된 37℃, 5% $CO_2$ 배양기에서 배양되었다.

[0469] **[표 2] 환자 공여체 인구통계**

| RPE 세포주 | 안구 이력 | 공여체 연령(세) | 성별 | 소스 | 재프로그래밍 방법 |
|---|---|---|---|---|---|
| **AMD 1** | GA가 있는 위축성 AMD | **89** | 암컷 | 섬유모세포 | **mRNA** |
| **AMD 2** | 양측 삼출성 AMD | **74** | 수컷 | 섬유모세포 | **mRNA** |
| **AMD 3** | GA가 일부 있는 조기 위축성 AMD | **65** | 암컷 | 섬유모세포 | **mRNA** |
| 정상 1 | AMD의 이력은 없음 | **76** | 수컷 | 섬유모세포 | **mRNA** |
| 정상 2 | AMD의 이력은 없음 | **65** | 수컷 | 섬유모세포 | **mRNA** |
| 정상 3 | AMD의 이력은 없음 | **60** | 암컷 | 섬유모세포 | **mRNA** |

AMD, 연령관련황반변성; GA, 지도형위축증, RPE, 망막 색소 상피

[0470]

[0471] *피더(Feeder)가 없고 비통합 재프로그래밍.* 섬유모세포를 $5x10^4$ 웰로 성장시킨 후 문헌[Paull 등, *Nat Methods* 12:885-892 (2015)]에서 설명되는 완전 자동화 플랫폼 New York Stem Cell Foundation(NYSCF) Research Institute Global Stem Cell Array를 사용하여 또는 제조사의 프로토콜에 따라 Stemgent StemRNA 3rd Gen Reprogramming Kit(메릴랜드 벨츠빌 소재 REPROCELL USA Inc., www.reprocell.com)를 사용하여 재프로그래밍 인자, 옥타머 결합 전사 인자 3,4(Oct3/4), SRY(성별 결정 영역 Y)-박스 2(Sox2), Kruppel 유사 인자 4(Klf4), c-Myc, NANOG 호메오박스 단백질(NANOG) 및 Lin-28 상동체 A(Lin-28)를 인코딩하는 변형된 메신저 리보핵산(mRNA)으로 처리하였다. iPSC 배양물은 Accutase(미주리주 세인트루이스 소재 Sigma-Aldrich, www.sigmaaldrich.com)를 사용하여 5 내지 7일마다 계대하여 확장였하고 다운스트림 실험에 사용하기 위해 배양하였다.

[0472] *면역형광.* 분화 후, iPSC 유래 RPE 세포주를 문헌[Fields 등 (2017)]에서 설명되는 바와 같이 고정하고 염색하였다. 예시적인 항체는 **표 3**에서 제공된다. 세포핵을 4',6-다이아미디노-2-페닐린돌(DAPI; Sigma-Aldrich)로 표지하였다. Zen 현미경 소프트웨어(독일 오버코헨 소재 Carl Zeiss, www.zeiss.com)를 사용하여 Zeiss LSM 800 공초점 레이저 스캐닝 현미경으로 세포를 시각화하였다.

[0473] **[표 3] iPSC 및 RPE 세포 마커에 사용되는 항체 목록**

| 항체 | 회사 | 카탈로그 번호 | 표적 세포 |
|---|---|---|---|
| ZO-1 | Thermo Fischer Scientific, 매사추세츠주 월섬 소재 | 33-9100 | RPE 세포(밀착 접합) |
| Na-K ATPase | Thermo Fischer Scientific, 매사추세츠주 월섬 소재 | MA5-32184 | RPE 세포 |
| RPE65 | Novus Biologicals, 콜로라도주 리틀턴 소재 | NB100-355 | RPE 세포 |

[0474]

[0475] iPSC, 유도 다능성 줄기 세포; RPE, 망막 색소 상피; OCT4, 옥타머 결합 전사 인자 4; Sox2, SRY (성 결정 영역 Y)-박스 2; SSEA-4, 단계 특이적 배아 항원 4; TRA-1-60, 케라틴 설페이트 연관 항원-1-60; ZO-1, 폐쇄 소대-1; Na-K ATPase, 소듐 포타슘 ATPase; RPE65, 망막 색소 상피 특이적 65 kDa 단백질.

[0476] *인간 iPSC의 RPE 세포로의 분화.* 인간 iPSC 유래 RPE 세포주는 문헌[Fields 등 (2017)] 및 문헌[Gong 등, *PLoS One* 10:e0143272 (2015)]에서 설명되는 바와 같이 분화되었다. 착색된 iPSC 유래 RPE 세포의 패치를 미세 절개하였고 융합될 때까지 라미닌 코팅 플레이트에 플레이팅하였다. 세포 배양물을 RPE 세포 분화 배지에서 유지하였고 단층을 형성하도록 허용하였다.

[0477] *RPE 세포 유래 ECM 및 나이트라이트 변형 ECM의 제조.* RPE 세포 유래 ECM 플레이트는 문헌[Wang 등, *Curr Eye Res.* 30:691-702 (2005)]; 문헌[Fields 등 (2017)]; 및 문헌[Moreira 등, *Transl Vis Sci Technol.* 4:10 (2015)]에서 설명되는 바와 같이 ARPE-19 세포로부터 제조되었다. 96웰 플레이트상에 있는 ECM을 사용하여 2개의 실험적 플레이팅 표면(처리되지 않은 ECM 및 나이트라이트 변형 ECM)을 생성하였다. ECM에 100 mM 소듐 나이트라이트를 첨가한 후 37℃에서 7일 동안 배양하여 나이트라이트 변형 ECM을 제조하였다. 이후, 플레이트를 DPBS로 세척하였고 DPBS와 함께 4시간 동안 배양하여 나이트라이트를 완전히 제거하였다.

[0478] *세포 생존율 검정.* AMD 공여체로부터의 iPSC-유래 RPE 세포 (n=3; GA로 인한 위축성 2개, 삼출성 1개)를 아래에서 설명되는 바와 같이 약물(엘라미프레타이드, 화학식 IIa의 화합물, 사이클로피록스 올아민, 또는 전달체)로 처리하였고, 비질환 대조군으로부터 유래한 iPSC 유래 RPE 세포(n=2)를 비처리된 ECM 또는 나이트라이트 처리된 ECM *시험관내* 브루흐 막 모델에서 24시간 동안 배양하였다. AMD 공여체로부터 유래한 세포에만 약물이 투여되었다. 실험 접근법은 **도 8a**에서 예시되어 있다.

[0479] *실험군:*

[0480] ● AMD 공여체만 해당(n= 3마리의 개체 공여체)

[0481] ○ 10 nM, 100 nM 및 1000 nM의 엘라미프레타이드(도면에서 "309"로도 지칭됨)로 처리된 세포

[0482] ○ 10 nM, 100 nM, 1000 nM의 화학식 IIa의 화합물(도면에서 "146c"로도 지칭됨)로 처리된 세포

[0483] ○ 최적화된 용량의 양성 대조군인 사이클로피록스 올라민(도면에서 "시클로피록스"로도 지칭됨)으로 처리도니 세포

[0484] ○ 전달체 처리된 세포

[0485] ● 질환이 없는 대조군(n=2)

[0486] 세포 생존율은 제조사의 프로토콜에 따라 Real Time-Glo MT Cell Viability Assay(위스콘신주 메디슨 소재 Promega, www.promega.com)로 측정하였다. 검정은 생존 가능한 세포의 환원 잠재력을 측정하며 아데노신 트라이포스페이트(ATP)에 독립적이다. BioTek FLx800 플레이트 리더(BioTek)를 사용하여 발광 신호를 획득하였다.

[0487] *미토콘드리아 기능의 측정.* 미토콘드리아 기능의 분석은 아래에 설명된 대로 약물(엘라미프레타이드, 화학식 IIa의 화합물 또는 전달체)로 처리된 AMD 공여체(n=3; GA로 인한 위축성 2개, 삼출성 1개)의 살아있는 iPSC 유래 RPE 세포 및 비질환화된 대조군(n=2)의 iPSC 유래 RPE 세포에 대해 XFe96 Extracellular Flux Analyzer(캘리포니아주 산타 클라라 소재 Agilent Technologies, www.agilent.com ) 및 Seahorse XF Cell Mito Stress Test(CMST) Kit(Agilent Technologies)를 사용하여 수행되었다. iPSC 유래 RPE 세포를 라미닌 코팅된 Seahorse XF 플레이트에 시딩하였고 융합될 때까지 성장시켰다. 데이터는 세포 수에 따라 정규화되었다. 약물 처리는 검정 24시간 전에 시작되었다.

[0488] *실험군:*

[0489] ● AMD 공여체만 해당(n= 3마리의 개체 공여체)

[0490] ○ 10 nM, 100 nM 및 1000 nM의 엘라미프레타이드(도면에서 "309"로도 지칭됨)로 처리된 세포

[0491] ○ 10 nM, 100 nM, 1000 nM의 화학식 IIa의 화합물(도면에서 "146c"로도 지칭됨)로 처리된 세포

[0492] ○ 전달체 처리된 세포

[0493] ● 질환이 없는 대조군(n=2)

[0494] 세포를 DAPI로 염색하였고 ImageJ 소프트웨어(메릴랜드주 베데스다 소재 National Institute of Health, www.nih.gov)로 계수하였다. 이후, 세포를 CMST 검정 배지(2 mM 글루타민, 5.5 mM 글루코스 및 1 mM 소듐 피루베이트가 보충된 XF 기본 배지 DMEM, pH 7.4; Agilent Technologies)로 세척한 후 비$CO_2$ 배양기에서 37℃에서 1시간 동안 배양하였다. 산소 소모율은 기초 조건에서 검출된 후 올리고마이신, 카보닐 사이아나이드 4-(트라이플루오로메톡시) 페닐하이드라존(FCCP), 로테논 및 안티마이신 A를 순차적으로 첨가하였다. 이러한 순차적인 첨가로부터, 기초 호흡, ATP 생성, 최대 호흡 및 예비 호흡 능력과 같은 매개변수를 도출할 수 있다.

[0495] *마이크로어레이 분석*. AMD 공여체로부터의 iPSC-유래 RPE 세포 (n=3; GA로 인한 위축성 2개, 삼출성 1개)를 아래에서 설명되는 바와 같이 약물 (엘라미프레타이드 또는 화학식 IIa의 화합물)로 처리하였고, 시험관내 브루흐 막 모델상에서 24시간 동안 배양하였다.

[0496] *실험군:*

[0497] ● AMD 공여체만 해당(n= 3마리의 개체 공여체)

[0498] ○ 10 nM, 100 nM 및 1000 nM의 엘라미프레타이드(도면에서 "309"로도 지칭됨)로 처리된 세포

[0499] ○ 10 nM, 100 nM, 1000 nM의 화학식 IIa의 화합물(도면에서 "146c"로도 지칭됨)로 처리된 세포

[0500] Affymetrix GeneChip Human Clariom™ S Assay를 사용한 마이크로어레이 연구는 문헌[Gong 등 (2020)]에 설명된 바와 같이 진행된다.

[0501] *통계적 분석*. 데이터, 통계적 분석 및 그래프 작성은 문헌[Gong 등 (2020)]에 설명된 바와 같이 진행된다.

[0502] 결과:

[0503] *인간 iPSC의 RPE 세포로의 분화*. **도 8b 내지 8d**에서 나타낸 바와 같이, 섬유모세포로부터 유래한 iPSC가 유도되어 배아체(EB)를 형성하였다. 부착된 EB는 RPE 유사 세포가 배양물에 나타나기 전에 신경 로제트를 형성하였다(**도 8e**). RPE 세포의 육각형 착색 단분자층이 배양물에서 형성된다(**도 8f** 및 **8g**). 이러한 iPSC-유래 PRE 세포는 시각 주기 단백질 망막 색소 상피 특이적 65 kDa 단백질(RPE65), 밀착 접합 단백질 조눌라 폐색-1(ZO-1) 및 소듐-포타슘 ATPase(NA-K ATPase)를 포함하는 RPE 마커를 발현하였다(**도 8h**). **도 8i**는 착색된 iPSC 유래 RPE를 나타낸다.

[0504] *나이트라이트 변형 ECM의 세포 생존율*. **도 8j**에서 나타낸 바와 같이, AMD 유래 RPE는 나이트라이트 변형 ECM("약물 없음" 전달체 처리된 세포)에서 생존하는 감소된 능력을 나타내는 반면, 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물 둘 모두는 나이트라이트 변형 ECM(병든 브루흐 막에 대한 모델)에서 AMD 유래 RPE 세포 생존력을 유의하게 향상시켰다.

[0505] *나이트라이트 변형 ECM의 유전자 발현 프로파일*. **도 8k**에서 나타낸 바와 같이, 계층적 클러스터 분석(HCA)은 ECM의 나이트라이트 변형이 유전자 발현 프로파일의 2개의 개별 군으로의 클러스터링을 유도함을 입증한다.

[0506] 보체 관련 유전자 발현에 대한 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물의 효과를 조사하였다. **도 8l 내지 8t**에서 나타낸 바와 같이, ECM의 나이트로화는 무엇보다도 보체 성분 유전자, 보체 C1R(C1R), 보체 성분 3(C3) 및 보체 C4A(C4A)의 발현을 증가시킨다. 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물은 모두 이러한 경향을 역전시킨다(**도 8l 내지 8p**). 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물 둘 모두는 C3 대체 경로를 억제하는 주요 보체 조절인자인 보체 인자 H 관련 단백질 2(CFHR2)(**도 8s**)를 포함하는 보체 조절 유전자의 발현을 증가시킨다. CFHR2 결핍은 전신 보체 활성화 및 AMD 위험 증가와 상관관계가 있는 것으로 나타났다. *예를 들어*, 문헌[Zhang 등, *BMC Med Genet* 9:51 (2008)]; 문헌[Kubista 등, *Mol Vis* 17:2080-2092 (2011)]; 문헌[Eberhardt 등, *PLoS*

*One* 8:e78617 (2013)]; 및 문헌[Cantsilieris 등, *Proc Natl Acad Sci USA* 115:E4433-4442 (2018)] 참조.

[0507] *미토콘드리아 관련 유전자 발현에 대한 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물의 효과.* HCA는 미토콘드리아 유전자에 대해 비변형 및 나이트라이트 변형 ECM에서 iPSC 유래 RPE를 분리하지 않는 것으로 보인다(**도 8u**). 그러나, 이 군 내의 개별 유전자에는 유의한 변화가 있다(**도 8v**). **도 8w 내지 8z**에서 나타난 바와 같이, 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물 둘 모두는 미토콘드리아 관련 유전자, 예컨대, *CYP24A1*(**도 8w**) 및*GLS*(글루타미나제; **FIG. 8z**)의 발현을 변경하였다. *CYP24A1*(비타민 D 경로의 이화 효소를 코딩하는 유전자)의 단일 지점 변이가 AMD에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 문헌[Morrison 등, *Hum Genomics* 5(6):538-568 (2011)] 참조.

[0508] *미토콘드리아 기능.* **도 8aa 내지 8al**에서 나타낸 바와 같이, 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물 둘 모두는 AMD-유래 RPE 세포에서 미토콘드리아 기능(ATP 생성(**도 8aa 내지 8ac**); 기초 호흡(**도 8ad 내지 도 8af**); 최대 호흡(**도 8ag 내지 도 8ai**); 및 예비 호흡 능력(**도 8aj 내지 8al**)을 개선시키는 효능을 입증한다.

[0509] 결론:

[0510] 요약하면, 이러한 결과는 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물을 사용한 처리가 나이트라이트 변형 ECM에서 생존하는 AMD 유래 RPE 세포의 능력을 유의하게 향상시키고, 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물을 사용한 처리가 ECM의 나이트로화 후 미토콘드리아 및 보체 관련 유전자의 발현을 변경함을 입증한다. 따라서, 이러한 결과는 엘라미프레타이드 및 화학식 IIa의 화합물이 건성 AMD를 포함하는 연령관련황반변성의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는 방법에 유용하다는 것을 입증한다. 또한, 결과 및 안구의 일부에서 펩타이드모방체(예를 들어, 화학식 IIa)의 공지된 침투 뿐만 아니라 미토콘드리아를 표적화하는 이의 성향을 고려하면, 이러한 펩타이드모방체는 일반적으로 GA, 녹내장 및/또는 습성 또는 건성 연령관련황반변성을 포함하나 이에 제한되지 않는 안과 질환, 장애 및 병태의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는데 유용할 것으로 예상된다. 또한, 이러한 결과에 기초하여, 펩타이드모방체의 투여는 이를 필요로 하는 포유류 대상체의 하나 이상의 안구에서 (미토콘드리아가 풍부한) 타원체 영역 무결성의 저하의 발병을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나, 경감하거나, 지연시키는데 유용할 것으로 예상된다.

[0511] 실시예 3 - 비인간 영장류 모델의 안구 조직에서 화학식 IIa 화합물의 흡수

[0512] 본 실시예는 화학식 IIa의 화합물이 사이노몰구스 원숭이에게 28일 동안 피하 주사로 투여되는 경우 치료 효과를 생성하기에 전형적으로 적합한 농도로 안구 조직에 의해 흡수됨을 입증한다.

[0513] 요약

[0514] 본 연구는 28일 동안 1일 1회 피하(SC) 주사로 투여되는 경우 사이노몰구스 원숭이의 안구 조직에서 화학식 IIa의 화합물의 흡수를 평가하였다.

[0515] 수컷 및 암컷 사이노몰구스 원숭이를 4개의 군(군 1 내지 4)으로 나누었다. 군 1과 4는 각각 수컷 5마리와 암컷 5마리로 구성되었고, 군 2와 3은 수컷 3마리와 암컷 3마리로 구성되었다. 동물에게 연속 28일 동안 1일 1회 SC 주사를 통해 투약하였다. 군 1 동물에게 대조군 항목인 0.9% 소듐 클로라이드 주사, USP(식염수)를 투여하였다. 군 2, 3 및 4 동물에게 각각 2, 5 및 15 mg/kg/일의 용량 수준으로 시험 항목인 화학식 IIa의 화합물을 투여하였다. 군 1 내지 3의 수컷 3마리와 암컷 3마리 그리고 군 4의 수컷 3마리와 암컷 1마리를 29일차에 부검하였다(최종 부검). 군 1 및 4의 수컷 2마리와 암컷 2마리를 13일간의 치료 중단 기간 이후 42일차에 부검하였다(회복 부검). 15 mg/kg/일(군 4)의 투약은 25일차 및 27일차에 조기에 부검된 2마리의 암컷에서 내약성이 우수하지 않았다. 안전성 결과변수는 일일 임상 및 주간 세부 관찰, 음식 평가, 주사 부위의 피부 스코어링, 체중, 안과, 심전도(ECG), 혈액학, 응고, 혈청 화학 및 소변 검사를 포함하였다. 혈액을 여러 시점에서 수집하였다. 종료 시, 총 관찰 및 장기 중량을 기록하였고, 현미경 평가 및 생체분포 분석을 위해 안구/시신경 조직 샘플을 수집하였다.

[0516] 방법

[0517] *시험 항목.* 시험 항목은 화학식 IIa의 화합물이었다.

[0518] *용량 제제의 제조.* 용량 제제 제조는 청결 기법을 사용하여 생물안전 캐비닛에서 주 1회 수행되었다. 100 mg/mL(명목 농도)의 화학식 IIa 스톡 용액의 화합물을 적절한 부피의 0.9% 소듐 클로라이드 주사액(USP)에 희석하여 시험 항목 투약 제제를 제조하였다. 모든 제제(군 1, 대조군 포함)를 0.22 μm 폴리에터설폰(PES) 주사기 필터를 사용하여 여과하였다. 삼투압 및 pH를 측정하고 기록한 후, 투약 제제를 1주에 걸쳐 매일 사용하기 위해 충분한 수의 멸균 유리 바이알에 분취하였다. 모든 분취는 4℃를 유지하도록 설정된 냉장고에 보관되었으며 준

비 후 7일 이내에 사용되었다.

[0519] 사용 당일, 사용할 각 용기를 4℃ 보관소에서 꺼내어 투약을 위해 동물실로 옮겼다. 용량 투여는 4℃ 보관소에서 꺼낸 후 6시간 이내에 완료되었다. 매일 사용 후 "일일 사용" 용기에 남은 잔여 투약 제제는 폐기되었다.

[0520] *시험 시스템.* 시험 시스템은 Worldwide Primates에서 공급한 캄보디아 유래의 사이노몰구스 원숭이였다. 동물들은 고유한 피부 문신으로 식별되었다. 동물의 체중은 투여 시작 시 1.6 내지 2.4 kg 범위였으며 연령은 투여 시작 시 2.0 내지 3.1년 범위였다. 적응 대상은 수컷이 18마리, 암컷이 18마리였다. 투약에는 수컷이 16마리, 암컷이 16마리가 사용되었다.

[0521] *동물 복지.* 시험 시설은 국제실험동물관리평가인증협회(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, AAALAC)의 인증을 받았으며, 실험동물복지국(Office of Laboratory Animal Welfare, OLAW)의 승인을 받은 동물 복지 보증을 보유하고 있으며, 미국농무부(USDA)에 등록되어 있으며, 및 실험 동물의 인도적 관리 및 사용에 관한 관련 법률 및 규정을 준수하는 데 책임이 있는 동물실험윤리위원회(IACUC)를 보유하고 있다.

[0522] *수용 및 환경 조건.* 동물은 온도와 습도가 조절되는 환경에서 수용되었다. 온도와 및 상대 습도의 목표 범위는 각각 18 내지 29℃ 및 30 내지 70%였다. 자동 조명 시스템은 12시간의 명암 주기를 제공하도록 설정되었다. 연구 또는 시설 관련 활동으로 인해 암주기가 중단되었다. 동물 복지법(Animal Welfare Act) 및 실험 동물 관리 및 사용 지침(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)(미국 국립연구위원회, 2011)에 명시된 권장 사항을 준수하는 우리에 동물을 사회적으로 수용하였다.

[0523] *식이 및 급여.* PMI의 LabDiet® Fiber-Plus® Monkey Diet 5049는 적절한 일일 배급량을 제공하였다. 혈청 화학을 위한 채혈 전, 소변 수집 또는 진정 또는 마취와 관련된 절차를 수행하기 전에 동물을 금식시켰다. 사료의 오염물질이 정기적으로 분석되었으며 연구 결과를 간섭하는 수준의 오염물질은 존재하지 않았다.

[0524] *식수.* 신선한 식수를 자유롭게 제공하였다. 물 오염물질이 정기적으로 분석되었으며 연구 결과를 간섭하는 수준의 오염물질은 존재하지 않았다.

[0525] *환경적 강화.* 연구 과정 전반에 걸쳐 과일, 채소, 간식 및 강화 장치가 제공되었다.

[0526] *수의학 치료.* 설사 치료(펙토-비스몰/락토바실러스/섬유질 및/또는 타이로신)와 같은 수의학적 치료는 연구 목적을 달성하기 위한 시험 시스템으로서 동물에게 영향을 미치지 않았다. 히스타민성 또는 알레르기 반응 임상 관찰이 관찰되었을 때 필요에 따라 일부 동물에 디펜히드라민 또는 디아제팜을 사용하였다.

[0527] *실험 설계.* 동물을 시험 시설 스톡 콜로니에서 연구로 옮겼다. 이동 전, 선택된 동물을 수의사가 검사하여 적합한 건강 상태를 확인하였다. 동물을 투약 개시 전 최소 14일의 기간 동안 실험실 절차에 적응시켰다.

[0528] *무작위화 및 동물 할당.* 편중을 통제하기 위해 동물을 확립된 사회적 단위에 따라 군에 무작위로 할당하고 연구 특정 동물 수를 할당하였다.

[0529] *연구 실험 설계.* 실험 설계는 **표 4**에서 제공된다.

[0530] **[표 4] 연구 실험 설계.**

| 군 | 시험 물질 | 용량 수준 (mg/kg/일) | 용량 농도 (mg/mL) | 용량 부피[a] (mL/kg) | 종결 (29일차) | | 회복 (42일차) | | 조기 부검 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | M | F | M | F | |
| 1 | 대조군 | 0 | 0 | 0.15 | 1001 내지 1003 | 1501 내지 1503 | 1004, 1005 | 1504, 1505 | NA |
| 2 | 화학식 IIa의 화합물 | 2 | 13.3 | 0.15 | 2001 2003주 | 2501 내지 2503 | NA | NA | NA |
| 3 | 화학식 IIa의 화합물 | 5 | 33.3 | 0.15 | 3001 내지 3003 | 3501 내지 3503 | NA | NA | NA |
| 4 | 화학식 IIa의 화합물 | 15 | 100 | 0.15 | 4001 내지 4003 | 4503 | 4004, 4005 | 4504, 4505 | 4501 (F, 25일차) 4502 (F, 27일차) |

Conc. = 농도; F = 암컷; M = 수컷; NA = 해당사항 없음

[a] 개체 용량 부피(mL)는 최근 체중을 기준으로 계산되었다.

[0531]

[0532] *용량 제제의 투여.* 일회용 주사기와 바늘을 사용하여 28일 동안 1일 1회 견갑골 사이 부위에 피하 주사하여 적절한 동물에게 용량 제제를 투여하였다. 4개의 피하 투여 부위(좌측/우측 상단 및 좌측/우측 하단)는 적응하는 동안 척추를 피하면서 배치된 영구 마커 또는 문신을 사용하여 가장자리가 겹치지 않고 투여 부위 사이에 최대 실시 거리가 있도록 등배부에 지정되었다. 지정된 투여 부위를 면도하고, 그 사이를 순환하여 주사하였다. 지정된 부위가 (예를 들어, 상처, 딱지 등으로 인해) 투여에 적합하지 않은 경우 다음으로 적합한 부위를 투여에 사용하고 적절하게 문서화하였다.

[0533] 노출 SC 투여 경로는 제안된 인간 투여 경로와 일치하였다.

[0534] *임상 관찰.* 일반적인 동물의 건강과 복지를 평가하기 위해 사망률 검사를 1일 2회 수행하였다(적어도 1회 수행된 생애 단계의 최초일 및 최종일은 제외). 우리 측 임상 관찰은 적응 2일차부터 시작하여 매일 1회 수행되었다. 투약일에 임상 관찰은 투약 후 2시간(±0.5시간)에 수행되었다. 상세한 임상 검사를 -1일차에 수행하였고, 이후 생애 단계 전체(투약일 투여 전 7일차, 14일차, 21일차, 28일차, 29일차, 35일차 및 42일차)에 걸쳐 매주 수행하였다. 동물을 검사를 위해 절차 우리에 배치하였다.

[0535] *체중.* 체중은 순응 기간(-1일차 포함) 동안 2회 측정한 후, 생애 단계(7, 14, 21, 28, 35 및 41일차) 동안 매주 그리고 해당 부검 당일(29일차 또는 42일차)에 측정하였다.

[0536] *안과.* 안과 검사는 적응 기간(-12일차) 및 24일차(4주차)에 1회 수행되었다. 국소 산동제가 투여되었다. 회복기 동안의 검사는 4주차에 화학식 IIa의 화합물 관련 소견이 없었기 때문에 실시하지 않았다.

[0537] *부검.* 종료 전 동물을 밤새 금식시켰다. 부검 당일 혈액 수집 후 동물을 진정시키고 체중을 측정하고 과량의 안락사 용액으로 안락사시킨 후 포스페이트 완충 식염수로 전신 관류를 실시하였다. 동물은 완전한 육안 검사 및 조직 수집을 거쳤다. 예정된 부검 시 흉골로부터 골수 도말표본을 준비하였다. 2마리의 암컷을 25일차 및 27일차에 조기 부검하였다. 안락사 전에 혈액 샘플(혈액학, 응고 및 혈청 화학)을 수집한 후 완전한 육안 검사를 수행하였다.

[0538] *조직 수집 및 보존.* 좌측 안구 및 시신경은 2.5% NBF와 3% 글루타르알데하이드 용액에 고정하였고, 우측 안구 및 시신경은 생체분포를 위해 동결시켰다.

[0539] *생체분포 분석 - 우측 안구 및 시신경.* 액체 질소에서 10 내지 20초 동안 급속 동결한 후 드라이아이스상에 배치하였고 -80℃를 유지하도록 설정된 냉동고에 보관하였다. 모든 표본은 안구 및 시신경 내 화학식 IIa 화합물의 생체분포 분석을 위해 하룻밤 동안 택배를 통해 드라이아이스에 냉동된 상태로 시험 시설로 배송되었다.

[0540] 총 32개의 사이노몰구스 원숭이 안구를 연구 시험 현장에서 수령하였다. 안구는 방수(AH), 인간 유리체(VH), 결막, 각막, 홍채/모양체(ICB), 수정체, 망막, 맥락막, 시신경 및 공막을 수집하기 위해 조직 채취 전까지 -80℃에 보관되었다. 방법은 단백질 침전(PPT)을 활용한 후 HPLC-MS/MS를 사용한 기기 분석을 활용하였다.

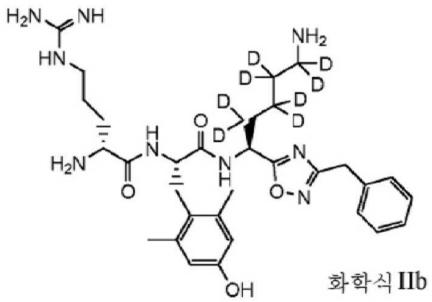
[0541] *조직 균질화.* 안구 조직 샘플을 균질화하기 위해, 칭량된 양의 대조군 소 결막, ICB, 수정체, 각막, 망막,

공막, 맥락막 및 시신경(미시간주 포티지 소재 PharmOptima 제공)을 2.8 mm 세라믹 비드가 포함된 미국 과학 내충격성 마이크로튜브에서 균질화하였다. 미공지된 사이노몰거스 원숭이 결막, ICB, 수정체, 각막, 망막, 공막, 맥락막 및 시신경 샘플을 2.8 mm 세라믹 비드가 포함된 미국 과학 내충격성 마이크로튜브에서 균질화하였다. 물:아세토나이트릴:폼산(75:25:0.1, v/v/v) 희석제를 사용하여 각막 및 결막 샘플을 1:19 (조직부 대 희석제부)로 희석하고, 망막 샘플을 1:4, 공막, 렌즈 및 시신경 샘플을 1:9, 맥락막 및 ICB 샘플을 1:14로 희석하였다. 조직을 5500 rpm에서 3 x 30초 주기 동안(4℃의 Precellys® 진화 온도) 균질화될 때까지 주기 사이에 20초 간격을 두고 균질화하였다. 결막, 각막, 맥락막 및 공막 샘플은 4회의 균질화를 거쳤고, ICB, 수정체, 망막 및 시신경 샘플은 1회의 균질화를 거쳤다.

[0542] *교정 표준.* 칭량된 양의 화학식 IIa의 화합물을 물:폼산(1000:1, v/v)으로 개별적으로 희석하여 최종 농도가 1000 μg/mL가 되도록 스톡 표준을 제조하였다. 화학식 IIa의 화합물의 100 μg/mL의 최종 농도를 위해 40 μL의 1000 μg/mL 스톡 표준을 360 μL의 물: 폼산(1000:1, v/v)으로 개별적으로 희석하여 작업 스톡을 제조하였다. 화학식 IIa 화합물의 작업 보정 표준은 작업 스톡 표준을 10.0 ng/mL 내지 20,000 ng/mL 범위로 연속 희석하여 제조되었다. 화학식 IIa 화합물의 작업 보정 표준은 작업 스톡 표준을 50.0 ng/mL 내지 100,000 ng/mL 범위로 연속 희석하여 렌즈 샘플에 대하여 제조되었다.

[0543] *품질 관리.* 칭량된 양의 화학식 IIa의 화합물을 물:폼산(1000:1, v/v)으로 개별적으로 희석하여 최종 농도가 1000 μg/mL가 되도록 스톡 표준을 제조하였다. 화학식 IIa의 화합물의 100 μg/mL의 최종 농도를 위해 20.0 μL의 1000 μg/mL 스톡을 180 μL의 물: 폼산(1000:1 v/v)으로 희석하여 작업 QC 스톡을 제조하였다. QC 샘플은 6.00, 100 및 1,600 ng/mL의 저, 중, 고 QC 수준에 대한 매트릭스 농도에 대해 작업 QC 스톡을 연속적으로 희석하여 준비되었다. 유리체액 QC는 12.0, 200 및 3,200 ng/mL의 저, 중, 고 QC 수준에 대한 매트릭스 농도에 대해 작업 QC 스톡을 연속적으로 희석하여 준비되었다. 시신경 QC는 15.0, 500 및 8,000 ng/mL의 저, 중, 고 QC 수준에 대한 매트릭스 농도에 대해 QC 스톡을 연속적으로 희석하여 준비되었다.

[0544] *블랭크, IS가 있는 블랭크 및 방수, 유리체액 및 조직 매트릭스에 대한 추출 절차.* 2 mL 96웰 플레이트에 미지의 유리체액, 방수 또는 미지의 조직 균질액, QC, 표준 또는 블랭크 대조 매트릭스 균질액 100 μL를 첨가하였다. 20 μL의 WIS(5000 ng/mL 물 중 화학식 IIb: 아세토니트릴 [1:1 v/v])를 블랭크에 첨가하거나 20 μL의 아세토나이트릴: 물(1:1 v/v)를 더블 블랭크(내부 표준이 없는 블랭크)에 첨가하였다. 모든 샘플에 200 μL의 아세토나이트릴을 첨가하였다. 화학식 IIb의 화합물은 화학식 IIa의 화합물의 중수소화된 버전이다. 이러한 화합물은 화학식 II의 화합물 및 이의 염을 제조하는 데 사용된 제제에서 표준 L-라이신을 중수소화된 L-라이신으로 대체하여 제조되었다.



화학식 IIb

각 D는 수소로 치환된 중수소이다

[0545]

[0546] 시신경 샘플의 경우, 50.0 μL의 미지의 조직 균질액, QC, 표준 또는 블랭크 대조 매트릭스 균질액을 첨가하였다. 20 μL의 WIS(5000 ng/mL 물 중 화학식 IIb: 아세토니트릴 [1:1 v/v])를 블랭크에 첨가하거나 20 μL의 아세토나이트릴: 물(50:50 v/v)를 더블 블랭크(내부 표준이 없는 블랭크)에 첨가하였다. 모든 샘플에 200 μL의 아세토나이트릴을 첨가하였다.

[0547] 샘플을 5분간 와류 혼합하고 4000 rpm(4℃)에서 10분 동안 원심분리하였다. 100 μL의 물:폼산(1000:2 v/v)을 96웰 수집 플레이트의 100 μL 상층액에 첨가하였고 다중 채널 피펫으로 혼합한 후 LC-MS/MS로 분석하였다.

[0548] 시신경 샘플을 5분간 와류 혼합하고 4000 rpm(4℃)에서 10분 동안 원심분리하였다. 200 μL의 물:폼산(1000:2 v/v)을 96웰 수집 플레이트의 50.0 μL 상층액에 첨가하였고 다중 채널 피펫으로 혼합한 후 LC-MS/MS로 분석하였다.

[0549] *MS 조건:*

| | |
|---|---|
| 기구: | Thermo Quantum Ultra LC-MS/MS |
| 데이터 수집 시스템: | LC Quan, 2.5.6판 |
| 극성: | 양 |
| MS 모드: | 선택적 반응 모니터링(SRM) |
| 스캔 시간: | 300 msec/전이 |
| 이온화: | 가열 전기분무(HESI) |
| 전이: | 화학식 IIa의 화합물의 경우 608.5 ⇒ 303.3 (CE 33 V)<br>화학식 IIa의 화합물의 경우 608.5 ⇒ 591.4 (CE 28 V)<br>화학식 IIb의 경우 616.3 ⇒ 303.3 (CE 35 V) |
| 스프레이 전압: | 4500 V |
| 기화기 온도: | 300℃ |
| 외장 기체 압력: | 10 |
| 보조 기체 압력: | 40 |
| 모세관 온도: | 270℃ |

[0550]

[0551] *HPLC 조건:*

| | |
|---|---|
| 주사 부피: | 10 μL |
| 유속: | 0.400 mL/분 |
| 이동상: | A: 물: 폼산(1000:1, v/v)<br>B: 아세토나이트릴: 폼산(1000:1, v/v) |
| 구배: | 0.0 내지 0.2분: 등용매 0% B<br>0.2 내지 2.5분: 선형 구배 30% B<br>2.5 내지 2.6분: 선형 구배 90% B<br>2.6 내지 4.4분: 등용매 90% B<br>4.4 내지 4.5분: 선형 구배 0% B<br>4.5 내지 5.5분: 재평형화 0% B |
| 칼럼: | Thermo Hypersil Gold, 50 x 2.1 mm, 1.9 마이크론 |
| 바늘 세척 1: | 아세토나이트릴: 폼산(1000:1, v/v) |
| 바늘 세척 2: | 아세토나이트릴: 물: 폼산(50:50:0.1, v/v/v) |

[0552]

[0553] *계산.* 백분율 변동 계수는 정밀도 추정치로 사용되었다. 백분율 변동 계수(%CV) = (표준 편차/평균 값)*100. 2차 최소 제곱 분석: 표준 곡선 맞춤은 $1/x^2$가중치를 갖는 2차 방정식을 사용하여 결정되었다: $y=ax^2+bx+c$, 여기서 y=교정 표준 대 내부 표준의 피크 면적 비율; x=교정 표준의 농도; a=$x^2$의 2차 계수; b=x의 2차 계수; 그리고 c=교정 곡선의 y절편으로서의 상수. 2차 분석물 농도: 위에서 계산한 교정 곡선 매개변수를 사용하여 분석물의 농도를 계산한 후 x 값을 구하였다.

[0554] 결과

[0555] *안구 매트릭스 내 약물 농도.* 다양한 안구 조직에서의 화학식 IIa의 화합물의 평균 농도는**표 5**에서 제시되어 있다. 화학식 IIa의 화합물 안구 매트릭스에 대한 개별 농도 결과는 **표 6 내지 15**에 포함되어 있다.

[0556] **[표 5]** SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 안구 조직에서의 화학식 IIa의 화합물의 평균 농도.

| 행렬 | 성별 | 평균 농도(ng/mL, AH 및 VH)(ng/g, 기타 모두) 일/용량 경로/용량(mg/kg) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 29일 SC / 0 | 29일 SC / 2 | 29일 SC / 5 | 29일 SC / 15 | 42일 SC / 0 | 42일 SC / 15 |
| 공막 | 수컷 | <LLOQ | 701 | 1820 | 2260 | <LLOQ | 3870 |
| | 암컷 | <LLOQ | 446 | 837 | 7850 | <LLOQ | 4700 |
| 결막 | 수컷 | 10.9 | 603 | 3560 | 5430 | 9.75 | 4380 |
| | 암컷 | <LLOQ | 835 | 1770 | 18900 | <LLOQ | 4540 |
| 각막 | 수컷 | <LLOQ | 39.3 | 64.0 | 195 | <LLOQ | 34.8 |
| | 암컷 | <LLOQ | 27.2 | 56.1 | 3110 | <LLOQ | 149 |
| 렌즈 | 수컷 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ |
| | 암컷 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | 10.7 | <LLOQ | <LLOQ |
| ICB | 수컷 | <LLOQ | 354 | 1230 | 3910 | <LLOQ | 1410 |
| | 암컷 | <LLOQ | 375 | 800 | 6870 | <LLOQ | 3160 |
| 방수 | 수컷 | <LLOQ | 2.31 | 5.29 | 14.5 | <LLOQ | 3.82 |
| | 암컷 | <LLOQ | 2.76 | 25.9 | 133 | <LLOQ | 9.83 |
| 유리체액 | 수컷 | <LLOQ | 11.2 | 13.3 | 48.8 | <LLOQ | 45.3 |
| | 암컷 | <LLOQ | 13.1 | 23.3 | 34.6 | <LLOQ | 62.7 |
| 망막 | 수컷 | <LLOQ | 2770 | 5760 | 26100 | <LLOQ | 30200 |
| | 암컷 | <LLOQ | 7390 | 20100 | 38900 | <LLOQ | 67000 |
| 맥락막 | 수컷 | <LLOQ | 1890 | 4060 | 8790 | <LLOQ | 7880 |
| | 암컷 | <LLOQ | 2500 | 3210 | 13000 | <LLOQ | 27600 |
| 시신경 | 수컷 | <LLOQ | 22000 | 26300 | 60000 | <LLOQ | 91500 |
| | 암컷 | <LLOQ | 17500 | 31800 | 63100 | <LLOQ | 40800 |

[0557]

[0558] 단위: ng/mL, AH 및 VH; ng/g, 공막, 결막, 각막, 수정체, ICB, 망막, 맥락막 및 시신경

[0559] 29일차 - 말기 부검

[0560] 42일차 - 회복 부검

[0561] LLOQ = 정량 하한

[0562] **[표 6]** SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 방수에서의 화학식 IIa의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 농도(ng/mL) | 평균 농도 (ng/mL) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 4.00 | 2.31 | 2.07 | 89.6 |
| 2002 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 2003 | | OD | | 2.94 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 2.92 | 2.76 | 0.936 | 33.9 |
| 2502 | | OD | | 1.75 | | | |
| 2503 | | OD | | 3.60 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 5 mg/kg | 5.05 | 5.29 | 3.90 | 73.7 |
| 3002 | | OD | | 1.51 | | | |
| 3003 | | OD | | 9.30 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 1.34 | 25.9 | 24.9 | 96.1 |
| 3502 | | OD | | 51.1 | | | |
| 3503 | | OD | | 25.4 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 19.9 | 14.5 | 10.9 | 75.2 |
| 4002 | | OD | | 1.99 | | | |
| 4003 | | OD | | 21.7 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 293 | 133 | 142 | 107 |
| 4502 | | OD | | 86.0 | | | |
| 4503 | | OD | | 19.9 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 4004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 2.32 | 3.82 | ISD | ISD |
| 4005 | | OD | | 5.32 | | | |
| 4504 | 암컷 | OD | | 3.76 | 9.83 | ISD | ISD |
| 4505 | | OD | | 15.9 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL

[0563] ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

[0564] **[표 7]** SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 유리체액에서의 화학식 IIa의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 농도(ng/mL) | 평균 농도(ng/mL) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 3.95 | 11.2 | 12.7 | 113 |
| 2002 | | OD | | 3.81 | | | |
| 2003 | | OD | | 25.8 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 6.59 | 13.1 | 8.56 | 65.3 |
| 2502 | | OD | | 9.94 | | | |
| 2503 | | OD | | 22.8 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 5 mg/kg | 20.6 | 13.3 | 9.78 | 73.5 |
| 3002 | | OD | | 2.22 | | | |
| 3003 | | OD | | 17.2 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 9.35 | 23.3 | 24.8 | 106 |
| 3502 | | OD | | 52.0 | | | |
| 3503 | | OD | | 8.62 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 18.3 | 48.8 | 26.6 | 54.5 |
| 4002 | | OD | | 61.0 | | | |
| 4003 | | OD | | 67.0 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 44.5 | 34.6 | 13.1 | 37.9 |
| 4502 | | OD | | 19.8 | | | |
| 4503 | | OD | | 39.6 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | <LLOQ | | | |
| 4004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 44.1 | 45.3 | ISD | ISD |
| 4005 | | OD | | 46.5 | | | |
| 4504 | 암컷 | OD | | 109 | 62.7 | ISD | ISD |
| 4505 | | OD | | 16.3 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL

ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

[0565]

[0566]

[표 8] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 결막에서의 화합식 IIa의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 조직 중량 (g) | 용 부피 (μL) | 농도(ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도(ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.01584 | 317 | <LLOQ | <LLOQ | 10.9 | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.06110 | 1222 | 1.63* | 32.6 | | | |
| 1003 | | OD | | 0.11808 | 1118 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.02026 | 405 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.08049 | 1080 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.03844 | 768 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 0.01940 | 388 | 42.3 | 846 | 603 | 381 | 63.2 |
| 2002 | | OD | | 0.00985 | 197 | 8.22 | 164 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.04771 | 954 | 39.9 | 798 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.01487 | 298 | 14.4 | 289 | 835 | 705 | 84.4 |
| 2502 | | OD | | 0.02299 | 460 | 81.3 | 1630 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.07795 | 1078 | 42.3 | 635 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 6 mg/kg | 0.02870 | 574 | 287 | 5740 | 3560 | 1910 | 53.7 |
| 3002 | | OD | | 0.09456 | 1095 | 189 | 2190 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.01853 | 371 | 138 | 2760 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.11489 | 1115 | 184 | 1790 | 1770 | 932 | 52.7 |
| 3502 | | OD | | 0.006628 | 206 | 82.0 | 2690 | | | |
| 3503 | | OD | | 0.00900 | 209 | 35.6 | 827 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.06108 | 1022 | 362 | 7240 | 6430 | 2020 | 37.2 |
| 4002 | | OD | | 0.02330 | 466 | 163 | 3260 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.05279 | 1056 | 290 | 5800 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.06102 | 1220 | 1370 | 27400 | 18900 | 11300 | 59.8 |
| 4502 | | OD | | 0.04902 | 980 | 1160 | 23200 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.02814 | 563 | 302 | 6040 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.08128 | 1091 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.02906 | 581 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.01464 | 291 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.05920 | 1184 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| | | OD | | | | | | | | |

[0567]

| | | | 피하 15 mg/kg | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #004 | 수컷 | OD | | 0.02202 | 440 | 383 | 7750 | 4380 | ISD | ISD |
| #005 | | | | 0.04424 | 885 | 50.5 | 1010 | | | |
| #504 | 암컷 | OD | | 0.00864 | 209 | 74.4 | 1800 | 4540 | ISD | ISD |
| #505 | | OD | | 0.04202 | 840 | 364 | 7280 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 20.0 ng/g
*반복 분석을 통해 확인된 값(1.58 ng/mL), 원래 값이 보고됨.
ISD – 결정을 위한 데이터가 부족함.

[0568]

[표 9] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 혈액에서의 화학식 IIa 의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 조직 중량(g) | 총 부피(μL) | 농도(ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도(ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 과하 0 mg/kg | 0.16827 | 1683 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.15404 | 1540 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.20470 | 2047 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.10905 | 1090 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.13311 | 1331 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.12368 | 1237 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 과하 2 mg/kg | 0.10724 | 1072 | 41.2 | 412 | 701 | 253 | 36.1 |
| 2002 | | OD | | 0.12749 | 1274 | 81.2 | 811 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.12473 | 1248 | 88.0 | 880 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.12880 | 1288 | 64.5 | 645 | 446 | 158 | 35.4 |
| 2502 | | OD | | 0.12382 | 1238 | 26.4 | 264 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.11471 | 1147 | 62.8 | 628 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 과하 5 mg/kg | 0.15106 | 1511 | 105 | 1050 | 1820 | 676 | 37.1 |
| 3002 | | OD | | 0.17929 | 1793 | 212 | 2120 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.13237 | 1323 | 230 | 2300 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.14448 | 1444 | 73.5 | 735 | 837 | 668 | 79.8 |
| 3502 | | OD | | 0.13894 | 1389 | 22.6 | 226 | | | |
| 3503 | | OD | | 0.14243 | 1424 | 155 | 1550 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 과하 15 mg/kg | 0.13480 | 1348 | 200 | 2000 | 2260 | 227 | 10.0 |
| 4002 | | OD | | 0.13368 | 1337 | 236 | 2360 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.11287 | 1123 | 242 | 2420 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.17247 | 1724 | 1100 | 11000 | 7850 | 3620 | 46.1 |
| 4502 | | OD | | 0.09352 | 936 | 865 | 8660 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.13316 | 1331 | 390 | 3900 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 과하 0 mg/kg | 0.14160 | 1416 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.10316 | 1031 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.11099 | 1110 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.10879 | 1088 | <LLOQ | <LLOQ | | | |

[0569]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.11619 | 1162 | 609 | 6090 | 3870 | ISD |
| 4005 | | OD | | 0.11358 | 1136 | 164 | 1640 | | |
| 4504 | 암컷 | OD | | 0.10497 | 1050 | 514 | 5140 | 4700 | ISD |
| 4505 | | OD | | 0.10101 | 1010 | 425 | 4250 | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 10.0 ng/g
ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함.

[0570]

[표 10] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 각각에서의 화학식 IIa 의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 조직 중량 (g) | 총 부피(μL) | 농도 (ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도 (ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.03190 | 638 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.04163 | 833 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.04189 | 838 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.03234 | 646 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.04333 | 866 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.03616 | 723 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 0.04171 | 834 | 2.47 | 49.4 | 39.3 | 13.5 | 34.4 |
| 2002 | | OD | | 0.04631 | 926 | 1.20 | 24.0 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.03693 | 739 | 2.23 | 44.6 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.03359 | 672 | 2.67 | 53.4 | 27.2 | 26.7 | 98.2 |
| 2502 | | OD | | 0.03786 | 757 | 1.41 | 28.2 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.02741 | 548 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 5 mg/kg | 0.04442 | 888 | 2.33 | 46.6 | 64.0 | 35.6 | 55.6 |
| 3002 | | OD | | 0.03917 | 783 | 2.02 | 40.4 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.03535 | 707 | 5.24 | 105 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.03692 | 738 | 2.08 | 41.6 | 56.1 | 25.6 | 45.6 |
| 3502 | | OD | | 0.03418 | 683 | 4.29 | 85.7 | | | |
| 3503 | | OD | | 0.02924 | 585 | 2.05 | 41.0 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.02906 | 581 | 6.37 | 127 | 195 | 83.2 | 42.7 |
| 4002 | | OD | | 0.02965 | 592 | 8.55 | 171 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.03385 | 677 | 14.4 | 288 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.05030 | 1006 | 169 | 3380 | 3110 | 2790 | 89.7 |
| 4502 | | OD | | 0.03667 | 734 | 288 | 5760 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.03883 | 778 | 10.2 | 204 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.04224 | 845 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.03978 | 796 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.03373 | 675 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.02377 | 476 | <LLOQ | <LLOQ | | | |

[0571]

| #004 | 수컷 | | 피하 15 mg/kg | 0.04040 | 808 | 1.73 | 34.6 | 34.8 | ISD | ISD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #005 | | OD | | 0.03529 | 706 | 1.76 | 35.0 | | | |
| #504 | 암컷 | OD | | 0.02642 | 528 | 4.12 | 82.3 | 149 | ISD | ISD |
| #505 | | OD | | 0.02189 | 427 | 10.8 | 216 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 20.0 ng/g
ISD – 결정을 위한 충분한 데이터가 부족함
[표 11] SC 투여 후 사이노물루스 원숭이 수경체에서의 화학식 IIa의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 조직 중량 (g) | 총 부피(μL) | 농도 (ng/mL) | 농도 (ng/g) | 평균 농도 (ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.09483 | 949 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.08517 | 852 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.09631 | 963 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.09568 | 956 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.09654 | 966 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.08834 | 883 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 0.09484 | 949 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 2002 | | OD | | 0.09038 | 909 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2003 | | OD | | 0.08764 | 877 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.09939 | 994 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 2502 | | OD | | 0.07119 | 712 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2503 | | OD | | 0.07500 | 750 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 5 mg/kg | 0.09383 | 938 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 3002 | | OD | | 0.09761 | 978 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 3003 | | OD | | 0.10021 | 1002 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.10242 | 1024 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 3502 | | OD | | 0.09142 | 914 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 3503 | | OD | | 0.09525 | 952 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| #001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.08820 | 882 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| #002 | | OD | | 0.07775 | 778 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| #003 | | OD | | 0.09098 | 910 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| #501 | 암컷 | OD | | 0.09261 | 926 | 2.12 | 21.2 | | | |

[0572]

| 4502 | 알켓 | OD | | 0.06685 | 669 | 1.10 | 11.0 | 10.7 | 10.6 | 99.1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4503 | | OD | | 0.09204 | 920 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1004 | 수켓 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.09181 | 918 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.03856 | 386 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 알켓 | OD | | 0.09176 | 918 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.09182 | 918 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 4004 | 수켓 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.10488 | 1049 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 4005 | | OD | | 0.11726 | 1172 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 4504 | 알켓 | OD | | 0.07853 | 786 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 4505 | | OD | | 0.07666 | 767 | <LLOQ | <LLOQ | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 10.0 ng/g

ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

[표 12] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 ICB 에서의 화학식 IIa 의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 조직 중량(g) | 총 부피(μL) | 농도(ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도 (ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수켓 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.01844 | 291 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.06012 | 762 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.08473 | 521 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 알켓 | OD | | 0.01891 | 284 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.04499 | 675 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.02953 | 443 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수켓 | OD | 피하 2 mg/kg | 0.01999 | 300 | 17.4 | 261 | 354 | 236 | 66.4 |
| 2002 | | OD | | 0.02079 | 312 | 12.0 | 180 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.02774 | 416 | 41.5 | 622 | | | |
| 2501 | 알켓 | OD | | 0.02366 | 355 | 44.0 | 660 | 375 | 252 | 67.2 |
| 2502 | | OD | | 0.03316 | 497 | 18.9 | 283 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.02763 | 415 | 12.2 | 183 | | | |
| 3001 | 수켓 | OD | 피하 5 mg/kg | 0.03359 | 504 | 63.1 | 947 | 1230 | 462 | 37.6 |
| 3002 | | OD | | 0.01911 | 287 | 64.7 | 972 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.03852 | 578 | 117 | 1760 | | | |
| 3501 | 알켓 | OD | | 0.02409 | 361 | 42.1 | 631 | | | |

[0573]

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3502 | 암컷 | OD | | 0.02885 | 433 | 27.3 | 410 | 800 | 497 | 62.1 |
| 3503 | | OD | | 0.01935 | 290 | 90.6 | 1360 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.01940 | 291 | 119 | 1790 | 3910 | 2000 | 51.2 |
| 4002 | | OD | | 0.03403 | 510 | 385 | 5770 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.01947 | 292 | 278 | 4170 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.02435 | 365 | 600 | 8990 | 6870 | 2510 | 36.5 |
| 4502 | | OD | | 0.01804 | 271 | 273 | 4100 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.03638 | 545 | 502 | 7520 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.03422 | 513 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.03684 | 538 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.04653 | 698 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.02848 | 427 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 4004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.03600 | 540 | 99.1 | 1490 | 1410 | ISD | ISD |
| 4005 | | OD | | 0.03237 | 485 | 88.3 | 1320 | | | |
| 4504 | 암컷 | OD | | 0.02727 | 409 | 333 | 4990 | 3160 | ISD | ISD |
| 4505 | | OD | | 0.02791 | 419 | 88.1 | 1320 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 15.0 ng/g
ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

[0574]

[표 13] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 암컷에서의 화합물 IIa의 혈장 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 경로 | 조직 중량 (g) | 총 부피(μL) | 농도(ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도 (ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 과하 0 mg/kg | 0.07699 | 380 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.09446 | 472 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.11117 | 556 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.05993 | 300 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.05769 | 289 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.04068 | 204 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 과하 2 mg/kg | 0.05432 | 271 | 896 | 4470 | 2770 | 1770 | 63.9 |
| 2002 | | OD | | 0.04763 | 239 | 188 | 943 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.10395 | 520 | 580 | 2900 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.07038 | 352 | 2010 | 10100 | 7390 | 3340 | 45.2 |
| 2502 | | OD | | 0.07006 | 350 | 733 | 3660 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.05613 | 281 | 1680 | 8400 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 과하 5 mg/kg | 0.06373 | 319 | 758 | 3790 | 5760 | 1980 | 34.4 |
| 3002 | | OD | | 0.08489 | 425 | 1160 | 5760 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.03324 | 166 | 1560 | 7740 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.09487 | 474 | 2660 | 13200 | 20100 | 8500 | 42.3 |
| 3502 | | OD | | 0.05281 | 264 | 3500 | 17500 | | | |
| 3503 | | OD | | 0.05295 | 265 | 5910 | 29600 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 과하 15 mg/kg | 0.07686 | 384 | 4900 | 24500 | 26100 | 7780 | 29.8 |
| 4002 | | OD | | 0.05333 | 266 | 3870 | 19300 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.06913 | 346 | 6910 | 34600 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.06873 | 344 | 6970 | 34900 | 33900 | 20600 | 52.7 |
| 4502 | | OD | | 0.05969 | 299 | 12200 | 61100 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.04306 | 215 | 4160 | 20800 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 과하 0 mg/kg | 0.06795 | 340 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.07936 | 396 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.04471 | 224 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.05392 | 270 | <LLOQ | <LLOQ | | | |

[0575]

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.05407 | 270 | 8390 | 41900 | 30200 | ISD | ISD |
| 4005 | | OD | | 0.05926 | 296 | 3710 | 18500 | | | |
| 4504 | 암컷 | OD | | 0.05076 | 254 | 11600 | 58000 | 67000 | ISD | ISD |
| 4505 | | OD | | 0.07635 | 381 | 15200 | 75900 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 5.00 ng/g
ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

[표 14] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 혈장내에서의 화학식 IIa 의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량 정로 | 조직 중량 (g) | 총 부피(μL) | 농도(ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도 (ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.02611 | 377 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OD | | 0.02607 | 376 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.03129 | 469 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.02638 | 380 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1502 | | OD | | 0.03632 | 529 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1503 | | OD | | 0.03159 | 474 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 0.01768 | 266 | 146 | 2200 | 1890 | 344 | 18.2 |
| 2002 | | OD | | 0.02640 | 381 | 101 | 1520 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.02160 | 324 | 130 | 1950 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.02638 | 380 | 380 | 5690 | 2500 | 2790 | 112 |
| 2502 | | OD | | 0.03876 | 582 | 35.9 | 539 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.02732 | 409 | 84.0 | 1260 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 5 mg/kg | 0.02404 | 361 | 139 | 2090 | 4060 | 2290 | 56.4 |
| 3002 | | OD | | 0.02852 | 428 | 234 | 3510 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.02716 | 407 | 438 | 6580 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.02509 | 376 | 411 | 6160 | 3210 | 2550 | 79.4 |
| 3502 | | OD | | 0.03345 | 501 | 108 | 1620 | | | |
| 3503 | | OD | | 0.03600 | 540 | 124 | 1860 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.03082 | 462 | 426 | 6390 | 8790 | 2140 | 24.3 |
| 4002 | | OD | | 0.02489 | 373 | 633 | 9490 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.02370 | 356 | 700 | 10500 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.03300 | 495 | 1080 | 16200 | 13000 | 3270 | 25.2 |
| 4502 | | OD | | 0.02288 | 343 | 881 | 13200 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.02382 | 357 | 645 | 9670 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.02950 | 443 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.02692 | 404 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.02736 | 410 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.01983 | 298 | <LLOQ | <LLOQ | | | |

[0576]

[0577]

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.01977 | 297 | 433 | 7330 | 7880 | ISD | ISD |
| #006 | | OD | | 0.02000 | 300 | 561 | 8420 | | | |
| #504 | 암컷 | OD | | 0.01896 | 284 | 2370 | 35500 | 27600 | ISD | ISD |
| #506 | | OD | | 0.02223 | 333 | 1310 | 19600 | | | |

LLOQ = 1.00 ng/mL, 15.0 ng/g
ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

[0578]

[표 15] SC 투여 후 사이노몰구스 원숭이 시신경에서의 화학식 IIa 의 화합물의 농도.

| 동물 ID | 성별 | 안구 | 용량경로 | 조직 중량 (g) | 총 부피(μL) | 농도(ng/mL) | 농도(ng/g) | 평균 농도 (ng/g) | 표준 편차 | %CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1001 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.12466 | 1246 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1002 | | OS | | 0.05551 | 556 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1003 | | OD | | 0.07305 | 730 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1501 | 암컷 | OD | | 0.08786 | 879 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1502 | | OD | | 0.08249 | 824 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1503 | | OD | | 0.06285 | 629 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 2001 | 수컷 | OD | 피하 2 mg/kg | 0.07559 | 756 | 1740 | 17400 | 22000 | 11200 | 50.9 |
| 2002 | | OD | | 0.07007 | 701 | 1380 | 13800 | | | |
| 2003 | | OD | | 0.04615 | 461 | 3470 | 34700 | | | |
| 2501 | 암컷 | OD | | 0.07818 | 782 | 1750 | 17500 | 17500 | 6560 | 37.4 |
| 2502 | | OD | | 0.02346 | 234 | 2410 | 24000 | | | |
| 2503 | | OD | | 0.00847 | 602 | 164 | 10900 | | | |
| 3001 | 수컷 | OD | 피하 5 mg/kg | 0.08826 | 882 | 2460 | 24600 | 26300 | 3000 | 11.4 |
| 3002 | | OD | | 0.04265 | 427 | 2980 | 29800 | | | |
| 3003 | | OD | | 0.13915 | 1391 | 2460 | 24600 | | | |
| 3501 | 암컷 | OD | | 0.06052 | 606 | 2950 | 29500 | 31800 | 2140 | 6.73 |
| 3502 | | OD | | 0.09825 | 982 | 3230 | 32300 | | | |
| 3503 | | OD | | 0.01694 | 469 | 3370 | 33700 | | | |
| 4001 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.05417 | 542 | 6480 | 64800 | 60000 | 4700 | 7.83 |
| 4002 | | OD | | 0.07051 | 705 | 6380 | 63800 | | | |
| 4003 | | OD | | 0.02809 | 281 | 6140 | 61400 | | | |
| 4501 | 암컷 | OD | | 0.13749 | 1374 | 4800 | 48000 | 63100 | 13100 | 20.8 |
| 4502 | | OD | | 0.07085 | 709 | 7140 | 71500 | | | |
| 4503 | | OD | | 0.06603 | 660 | 6980 | 69800 | | | |
| 1004 | 수컷 | OD | 피하 0 mg/kg | 0.01654 | 466 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1005 | | OD | | 0.02864 | 287 | <LLOQ | <LLOQ | | | |
| 1504 | 암컷 | OD | | 0.07123 | 712 | <LLOQ | <LLOQ | <LLOQ | ISD | ISD |
| 1505 | | OD | | 0.05747 | 574 | <LLOQ | <LLOQ | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4004 | 수컷 | OD | 피하 15 mg/kg | 0.00739 | 602 | 1760 | 134000 | 91600 | ISD | ISD |
| 4005 | | OD | | 0.06702 | 670 | 4890 | 43900 | | | |
| 4504 | 암컷 | OD | | 0.04604 | 460 | 4350 | 43500 | 40800 | ISD | ISD |
| 4505 | | OD | | 0.03756 | 376 | 3800 | 38000 | | | |

LLOQ = 5.00 ng/mL, 50.0 ng/g
ISD - 결정을 위한 데이터가 부족함

요약

데이터는 화학식 IIa 의 화합물이 피하 투여되는 경우 사이노몰구스 원숭이의 안구 조직에 용량 의존 방식으로 축적됨을 예시한다. 달성된 농도(수십 내지 수백 ng/g 이상)는 치료 효과를 생성하기에 충분할 것으로 예상된다.

[0579]

[0580] 실시예 4 - 비인간 영장류 모델의 망막에서 화학식 IIa 화합물의 흡수

[0581] 본 실시예는 화학식 IIa의 화합물이 사이노몰구스 원숭이에게 10일 동안 피하 주사에 의해 투여되는 경우 망막에서 치료 효과를 생성하기에 충분할 것으로 예상되는 농도로 흡수된다는 것을 입증한다.

[0582] 요약

[0583] 연구 설계는 **표 16**에서 요약되어 있다.

[0584] **[표 16] 실험 설계.**

| 그룹 No. | 시험 물질 | 용량 수준 (mg/kg/일) | 용량 부피 [a] | 용량 농도(mg/mL) | 동물 [b] 수 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 화학식 IIa 의 화합물 | 5 | 0.15 | 33.3 | 1001<br>1002<br>1003 |

[a] 최근 체중 측정을 기준으로 한다.
[b] 사이노몰구스 원숭이; 동물 공급자: Charles River Laboratories, 531 Boul des Prairies, Laval, QC H7V 1B7, 캐나다; 동물 기원: 아시아; 수컷 수: 3; 투약 개시 연령: 18 내지 60 개월; 투약 개시 시 체중: 1.4. 내지 5.0 kg.

[0585]

[0586] 연구 기간 동안 사망률은 없었다. 화학식 IIa의 화합물의 투여와 관련된 것으로 간주되는 본 연구 과정 전반에 걸쳐 언급된 체중에는 차이가 없었다. 피하 주사에 의한 화학식 IIa의 화합물의 투여는 사이노몰구스 원숭이에

서 5 mg/kg/일 수준으로 내약성이 우수하였다.

[0587] 방법

[0588] *동물 선별 및 식별*. 콜로니에서 이동하기 전에 모든 동물은 건강 평가를 거쳐 동물이 건강하고 연구에 사용하기에 적합한지 확인하였다. 문신 및/또는 피하 이식된 전자 식별 칩이 동물 식별을 위해 사용되었다.

[0589] *환경 적응*. 동물 이송과 수술 절차 사이에는 적어도 5일이 허용되었다. 수술과 투약 시작 사이에는 적어도 5일의 기간이 허용되었다.

[0590] *동물관리*. 각 동물은 별도의 스테인레스 스틸 우리에 수용되었다. 동물은 지정된 절차/활동 동안 분리되었으며, 연구 책임자 또는 임상 수의사가 적절하다고 판단하는 대로 모니터링 및/또는 건강 목적을 위해 필요에 따라 분리되었다. 동물실 환경은 온도 18℃ 내지 24℃, 습도 30% 내지 70%, 12시간 명 12시간 암(지정된 절차 제외)으로 유지하였다. 지정된 절차를 제외하고 동물에게 Envigo Teklad Certified Hi-Fiber Primate Diet #7195C를 1일 2회 급여하였다. 동물에게는 역삼투 및 자외선 조사로 처리된 자유롭게 이용 가능한 수돗물이 제공되었다.

[0591] 연구 과정 전반에 걸쳐 수의 진료가 가능했으며 임상 징후 또는 기타 변화가 확인된 경우 수의사가 동물을 검사하였다.

[0592] *화학식 IIa의 화합물의 투여*. 시험제(화학식 IIa의 화합물)를 견갑골 및 등 중앙 부위에 10일 동안 매일 피하 주사로 투여하였다. 투여 첫날을 1일차로 지정하였다. 적절하다면, 투여 제제를 투여 전 적어도 30분 동안 주위 온도에서 예열되도록 하였다. 동물을 일시적으로 용량 투여를 제한하였고 진정시키지 않았다. 각 용량의 용량은 지정된 영역 내에서 1회(바람직함) 또는 2회(필요한 경우)의 분리된 주사에 걸쳐 투여되었다. 주사 부위는 **도 9**에서 나타낸 바와 같이 매일 순환되었다. 특정 날짜에 특정 동물에 대해 지정된 주사 부위를 이용할 수 없는 경우, 순환에서 다음으로 이용 가능한 시험 부위를 사용하였다. 주사 부위는 투여 부위를 적절하게 시각화하는 데 필요한 만큼 자주 표시되었다. 각 사분면에 대한 마지막 주사 시점에 마지막 주사 부위에 원으로 표시하고 원으로 표시한 부위를 부검을 위해 수집하였다.

[0593] *생애 절차, 관찰 및 측정*. **표 17**에는 각 동물에 대한 일반적인 생애 평가가 요약되어 있다.

[0594] **[표 17] 일반적인 생애 평가 - 모든 동물.**

[0595]

| 매개변수 | 빈도(최소 필수) | 비고 |
|---|---|---|
| 사망률 | 도착 후부터 종결까지 1 일 적어도 2 회(오전 및 오후). | 식별 또는 소견 확인에 필요한 경우를 제외하고 동물은 우리 내에서 관찰되었다. |
| 개체 체중 | 주간; 적어도 -1 주차부터 이후 매주 2 회 | 부검 당일 단식 체중. |

[0596] *안락사의 방법*. 케타민 염산염 및 아세프로마진의 조합을 근육내 주사하여 동물을 진정시킨 후, 소듐 펜토바르비탈을 정맥 내 과다투여한 후 방혈하여 안락사시켰다.

[0597] *조직 수집, 보존 및 분석*. 안구 조직(망막)은 10일째 최종 투여 후 대략 24시간 후 수집되었다. 생체분포 분석을 위해 채취한 좌측 안구(망막)을 액체질소에 급속냉동시킨 후 드라이아이스에 배치하여 -70℃에 보관하였다.

[0598] 조직 샘플을 위 실시예 3에서 설명되는 바와 유사한 방법으로 제조하고 분석하였다. 간략히 말하면, 망막 내 시험 항목(화학식 IIa의 화합물)의 농도(ng/g 조직)는 표준으로서 화학식 IIb를 사용하여 LC-MS/MS에 의해 결정되었다.

[0599] 결과

[0600] 결과는 **표 18**에서 나타나 있다.

[0601] **[표 18] 11일차의 망막 내 화학식 IIa 화합물의 농도.**

[0602]

| 대상체 | 농도(ng/g) |
|---|---|
| 1001 | 382 |
| 1002 | 336 |
| 1003 | 126 |

[0603] 요약

[0604] 데이터는 화학식 IIa의 화합물이 피하 투여되는 경우 사이노몰구스 원숭이의 망막에 축적됨을 추가로 예시한다. 달성된 농도(수백 ng/g)는 치료 효과를 생성하기에 충분할 것으로 예상된다.

[0605] 균등론

[0606] 본 기술은, 본 기술의 개별 양태에 대한 단일 예시로 의도된 본 출원에서 설명되는 특정 실시양태의 관점에서 제한되지 않는다. 본 기술의 많은 수정 및 변형은 이의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있으며, 이는 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본원에서 열거된 것에 더하여, 본 기술의 범위 내에서 기능적으로 동등한 방법 및 장치는 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 수정 및 변형은 첨부되는 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 본 기술은 첨부되는 청구범위의 용어에 의해서만 제한되어야 하며, 이러한 청구범위가 부여되는 균등물의 전체 범위와 함께 제한되어야 한다. 이러한 본 기술은 당연히 변화될 수 있는 특정 방법, 시약, 화합물 조성 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않음을 이해하여야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며, 제한이 아니라는 것이라는 점도 이해해야 한다.

[0607] 또한, 개시내용의 특징 또는 양태가 마쿠시 군(Markush group)의 관점에서 설명되는 경우, 통상의 기술자는 개시내용이 마쿠시 군의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위군의 관점에서 또한 설명된다는 점을 인식할 것이다.

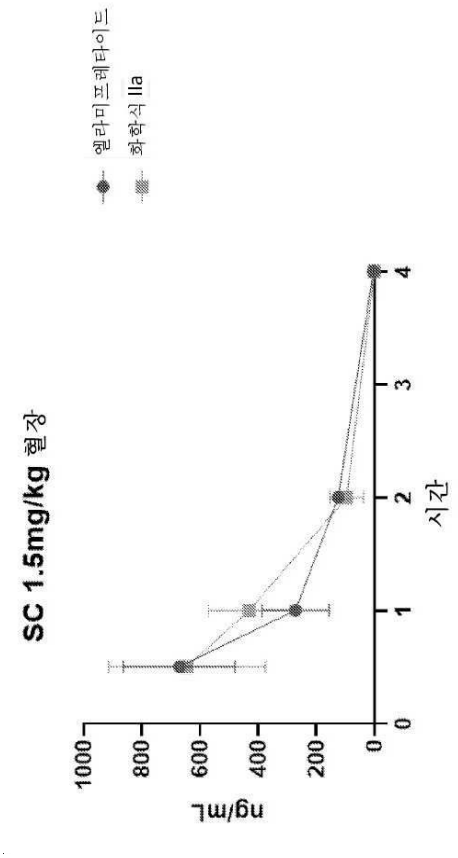
[0608] 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 임의의 그리고 모든 목적을 위해, 특히 서면 설명을 제공하는 측면에서, 본원에서 개시되는 모든 범위는 임의의 그리고 모든 가능한 하위범위 및 이의 하위범위의 조합 또한 포함한다. 임의의 열거된 범위는 동일한 범위가 적어도 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 분할되는 것을 충분히 설명하고 가능하게 하는 것으로 용이하게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본원에서 논의되는 각각의 범위는 하위 1/3, 중위 1/3 및 상위 1/3 등으로 쉽게 분할될 수 있다. 또한 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, "최대", "적어도", "초과", "미만" 등과 같은 모든 표현은 인용된 수를 포함하며 위에서 논의된 바와 같이 후속적으로 하위 범위로 분할될 수 있는 범위를 지칭한다. 마지막으로, 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1-3개의 셀을 갖는 그룹은 1, 2 또는 3개의 셀을 갖는 그룹을 지칭한다. 유사하게, 1-5개의 세포를 갖는 그룹은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 세포를 갖는 그룹 등을 지칭한다.

[0609] 본원에서 언급되거나 인용되는 모든 특허, 특허 출원, 가출원 및 간행물은 본 명세서의 명시적인 교시와 불일치하지 않는 범위 내에서 모든 도면 및 표를 포함하여 전체적으로 참조로 포함된다.

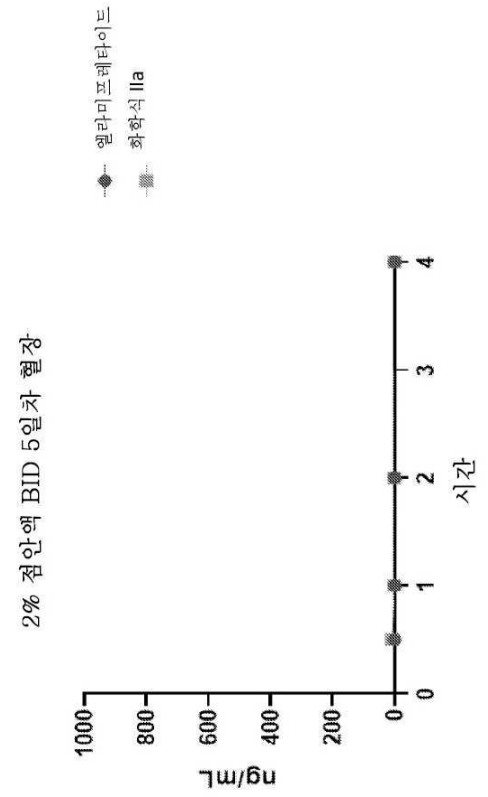
[0610] 다른 실시양태는 다음 청구범위 내에 제시된다.

도면

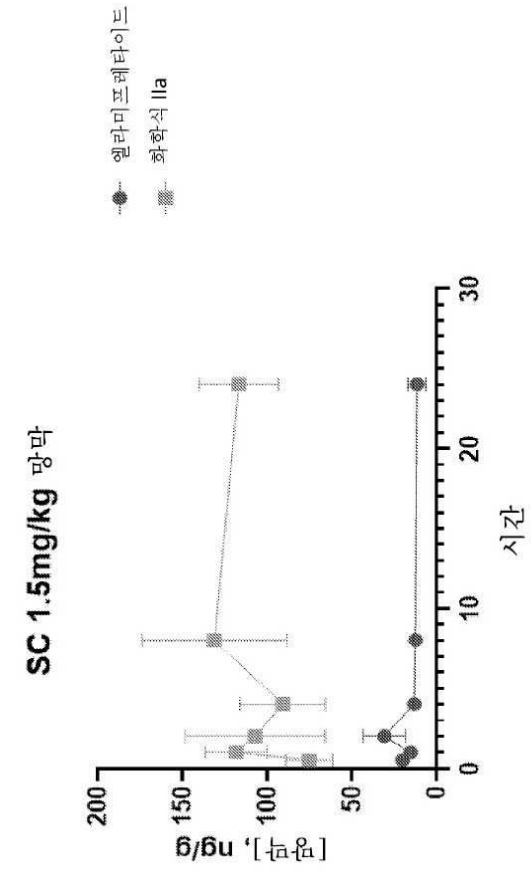
도면1a


엘라미프레타이드
화학식 IIa
SC 1.5mg/kg 혈장
ng/mL
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
시간

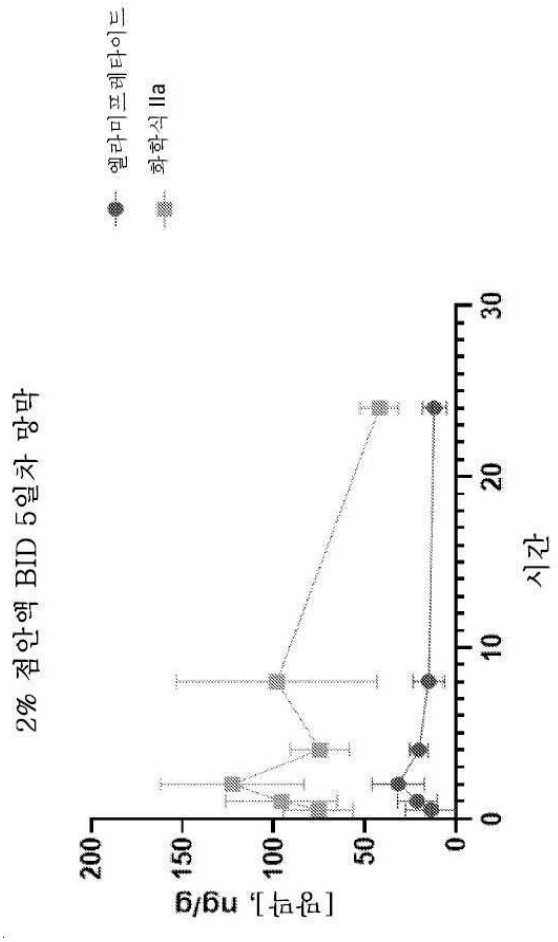
도면1b


엘라미프레타이드
화학식 IIa
2% 점안액 BID 5일차 혈장
ng/mL
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
시간

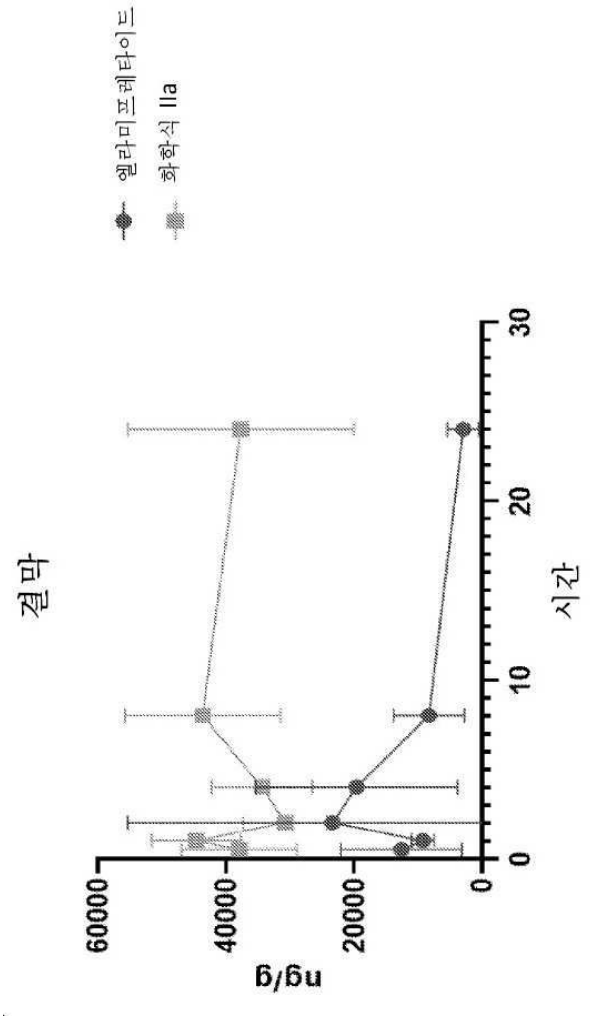
도면2a


엘라미프레타이드
화학식 IIa
SC 1.5mg/kg 망막
[망막], ng/g
200
150
100
50
0
0
10
20
30
시간

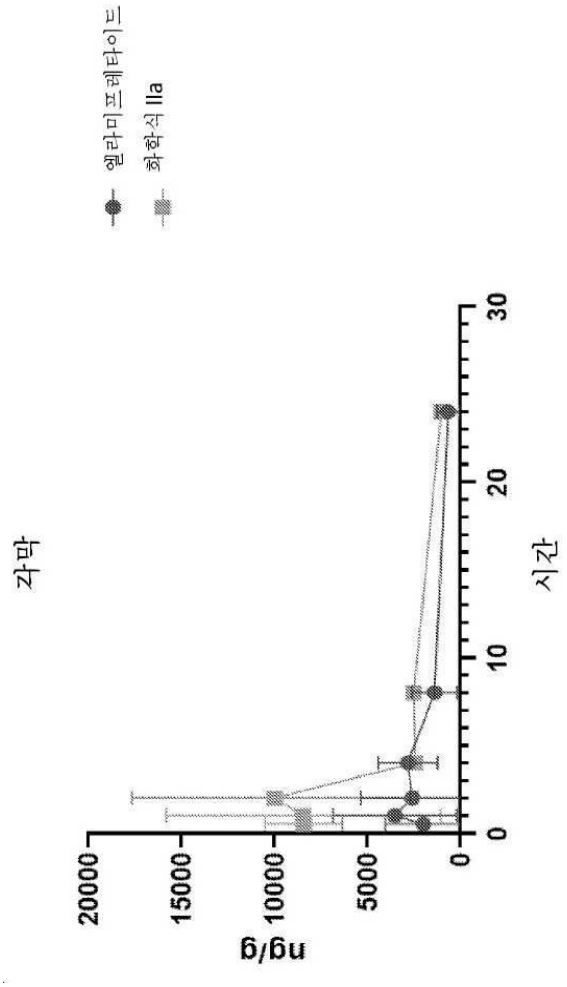
도면2b


2% 점안액 BID 5일차 망막
엘라미프레타이드
화학식 IIa
[평균], ng/g
200
150
100
50
0
0
10
20
30
시간

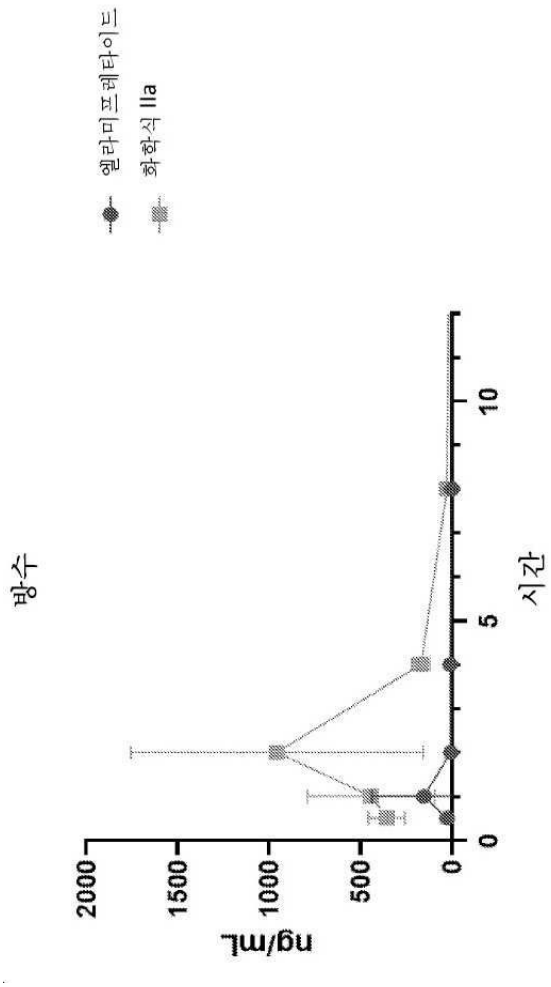
도면3



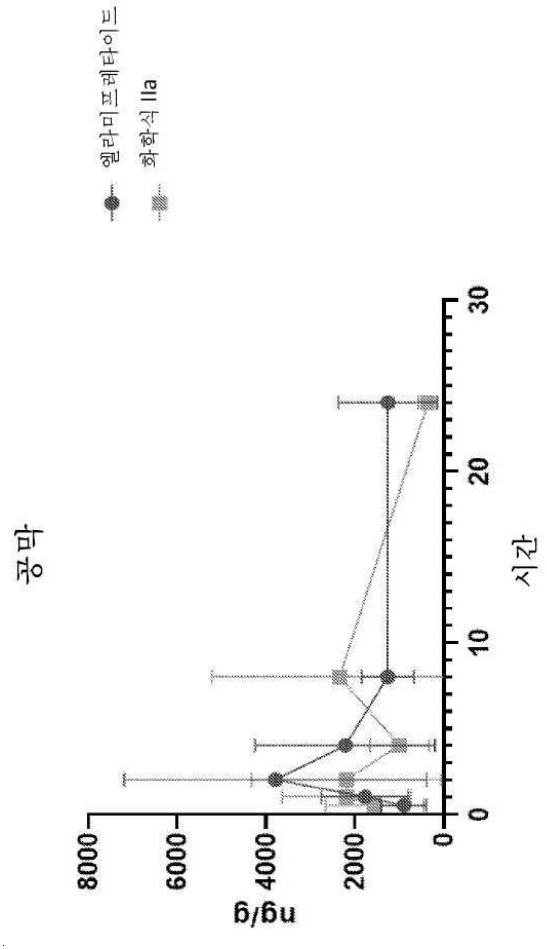
도면4



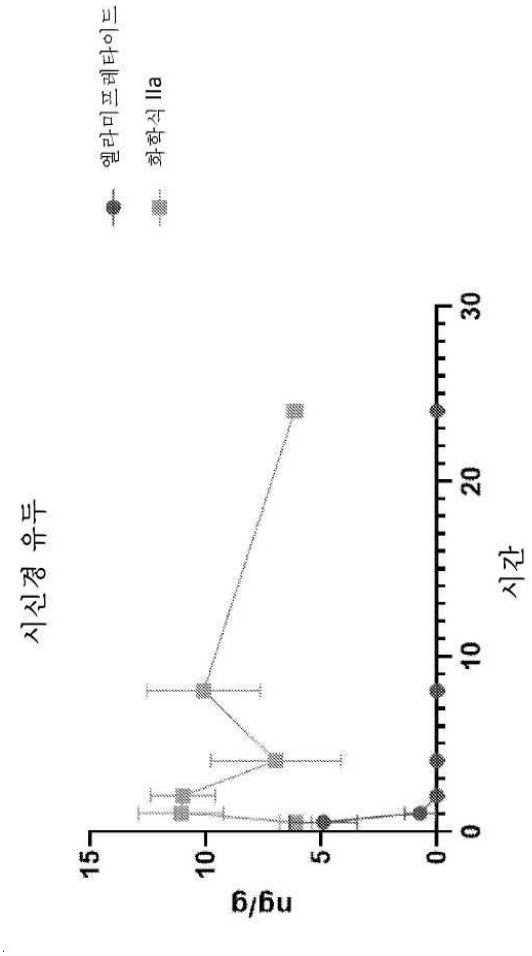
도면5



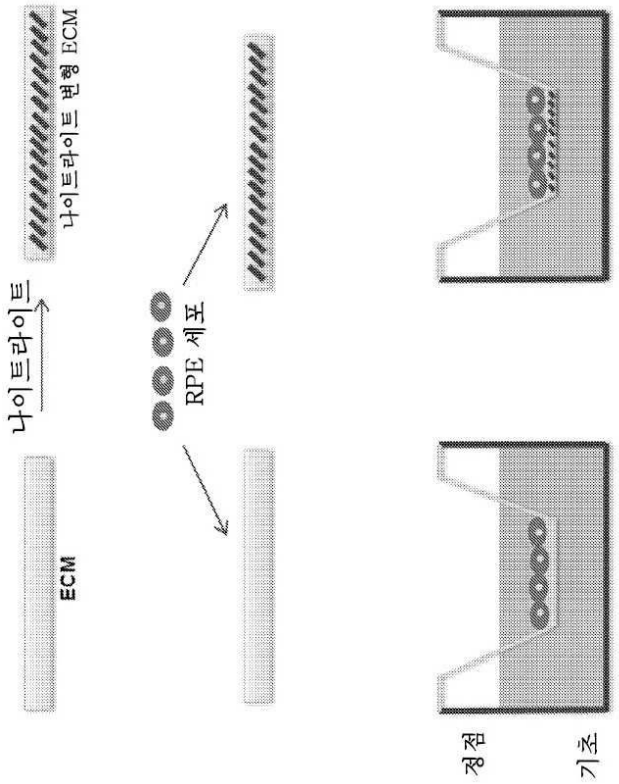
도면6



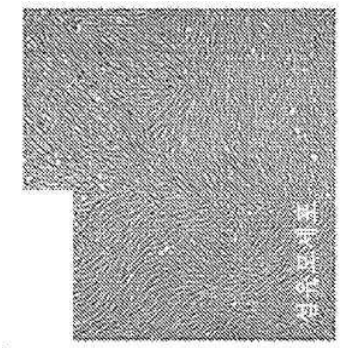
도면7



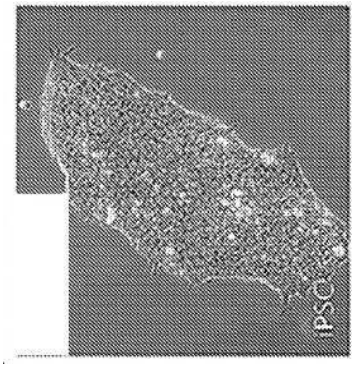
도면8a



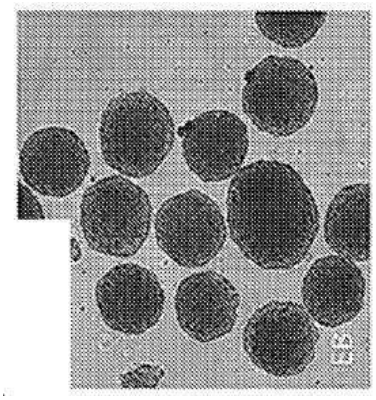

도면8b



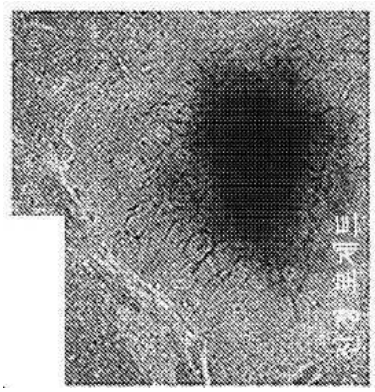
도면8c



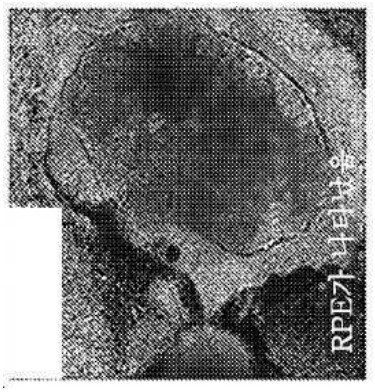
도면8d



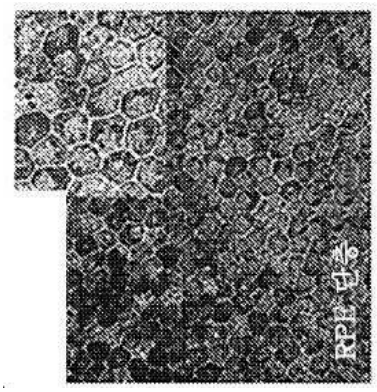

도면8e



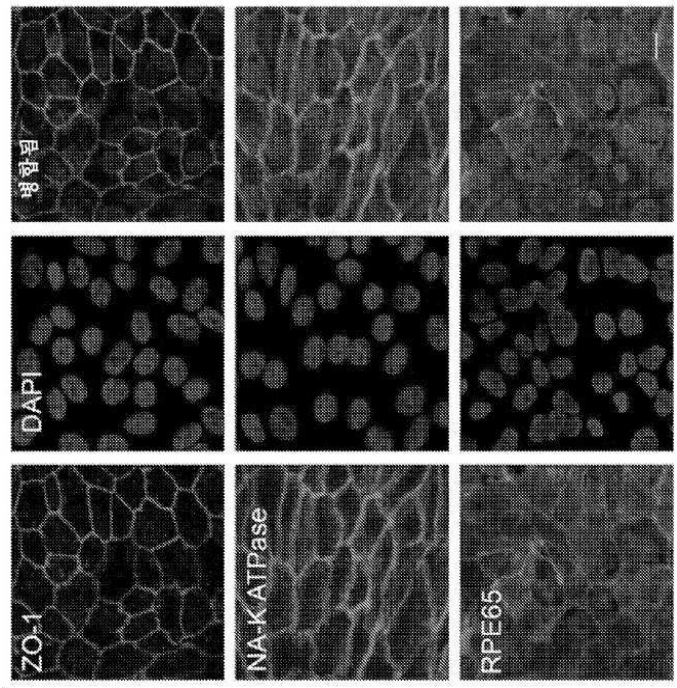

도면8f



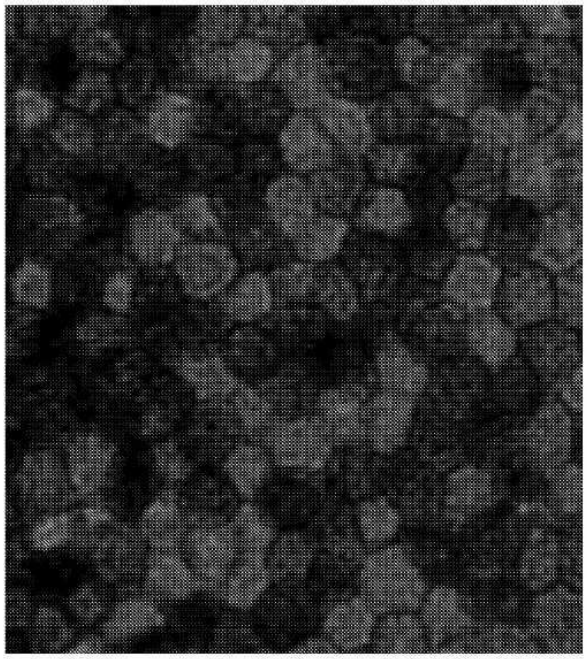
도면8g



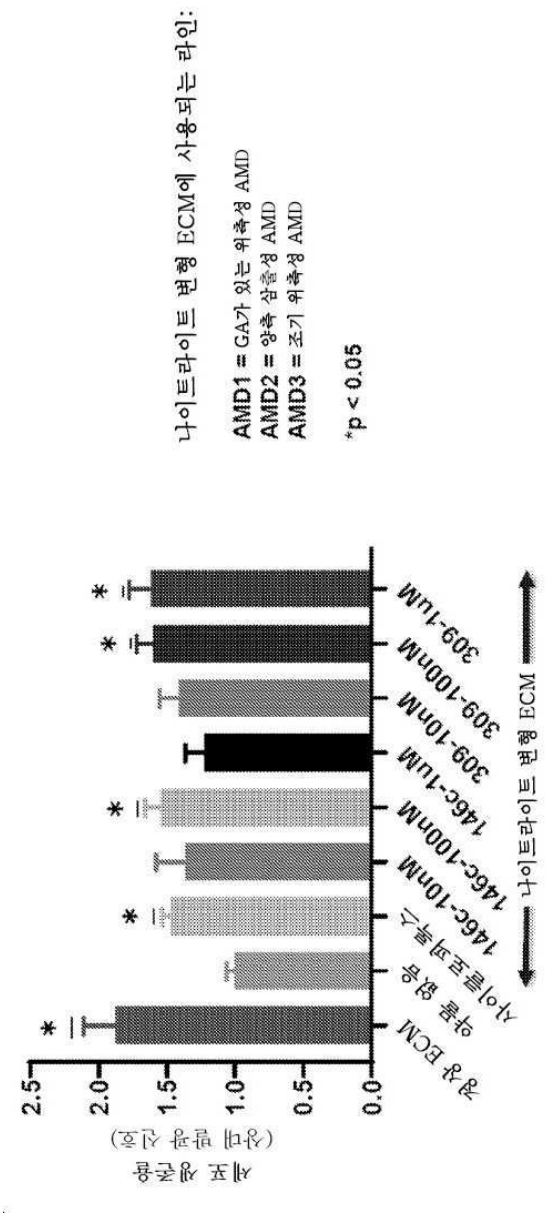

도면8h



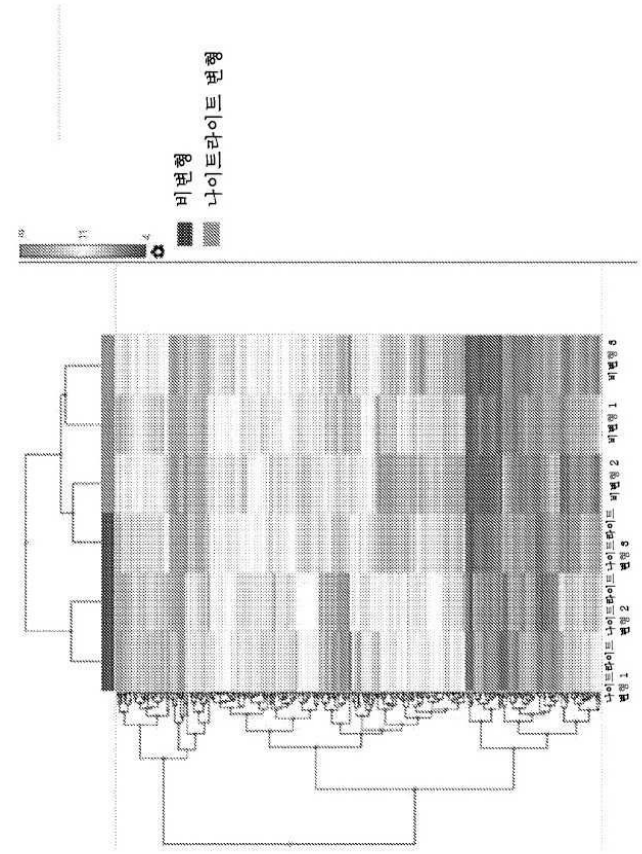
도면8i



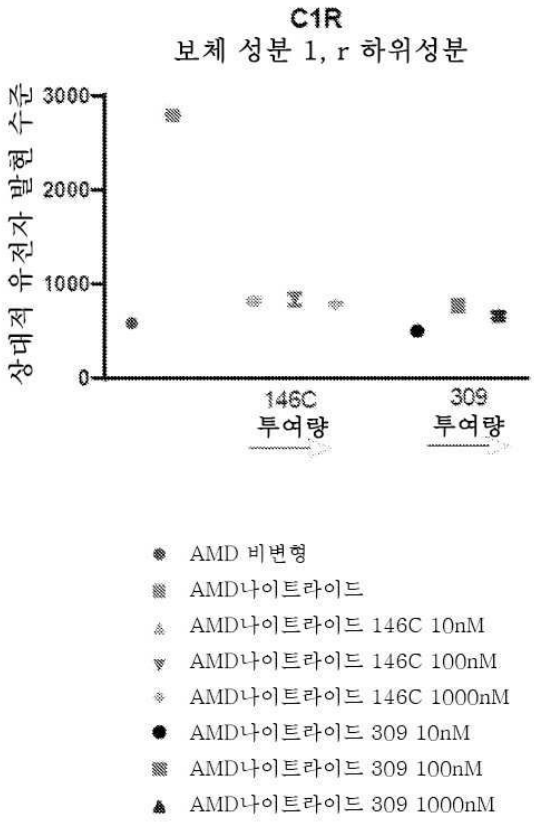
도면8j


나이트라이트 변형 ECM에 사용되는 라인:
AMD1 = GA가 있는 위축성 AMD
AMD2 = 양측 삼출성 AMD
AMD3 = 조기 위축성 AMD
*p < 0.05
세포 생존율
(상대 발광 신호)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
정상 ECM
약물 없음
사이클로피톡스
146c-10nM
146c-100nM
146c-1uM
309-10nM
309-100nM
309-1uM
나이트라이트 변형 ECM

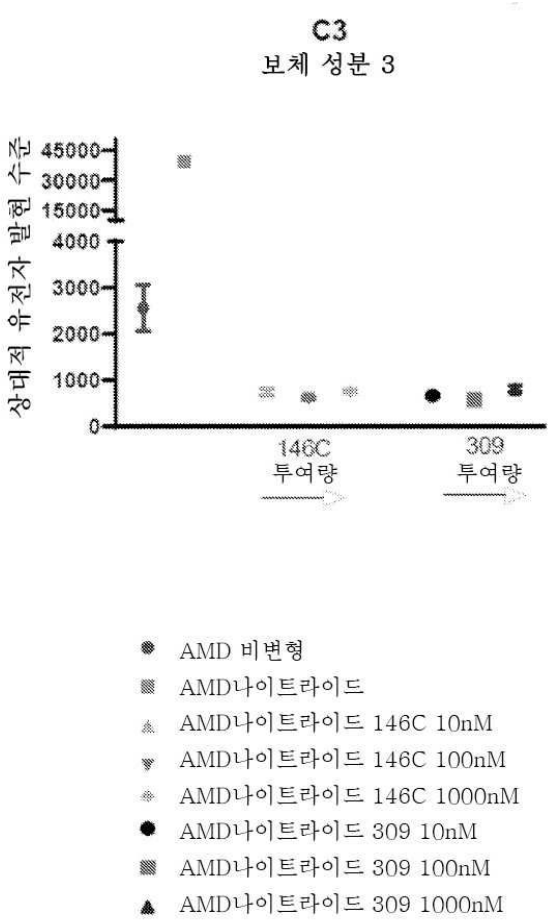
도면8k


비 변형
나이트라이트 변형
나이트라이트 나이트라이트 나이트라이트
변형 1
변형 2
변형 3
비변형 1
비변형 2
비변형 3

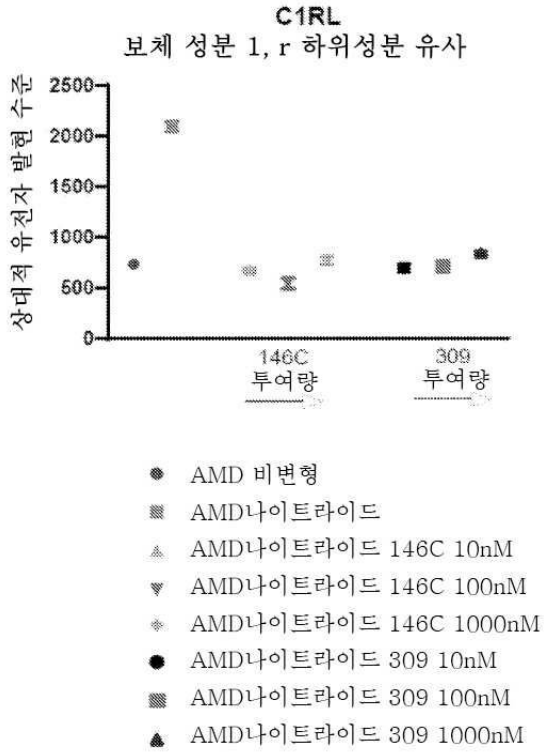
도면81


C1R
보체 성분 1, r 하위성분
상대적 유전자 발현 수준
3000
2000
1000
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

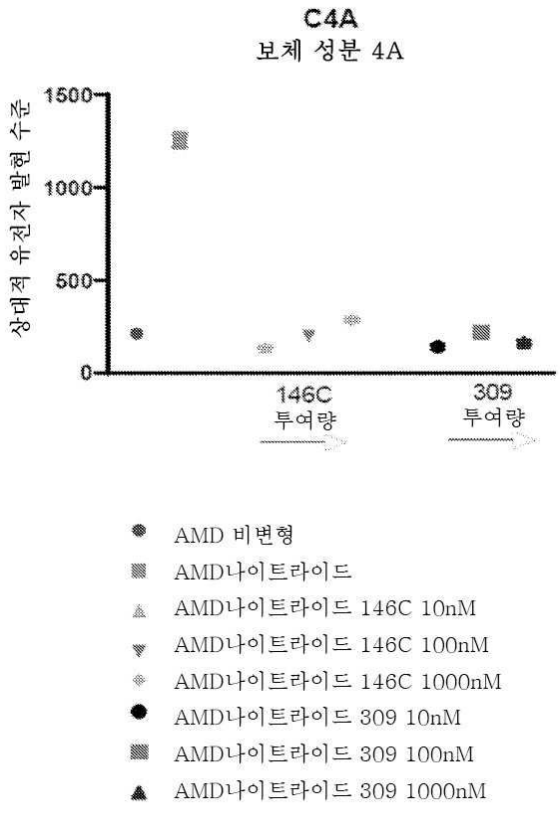
도면8m


C3
보체 성분 3
상대적 유전자 발현 수준
45000
30000
15000
4000
3000
2000
1000
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

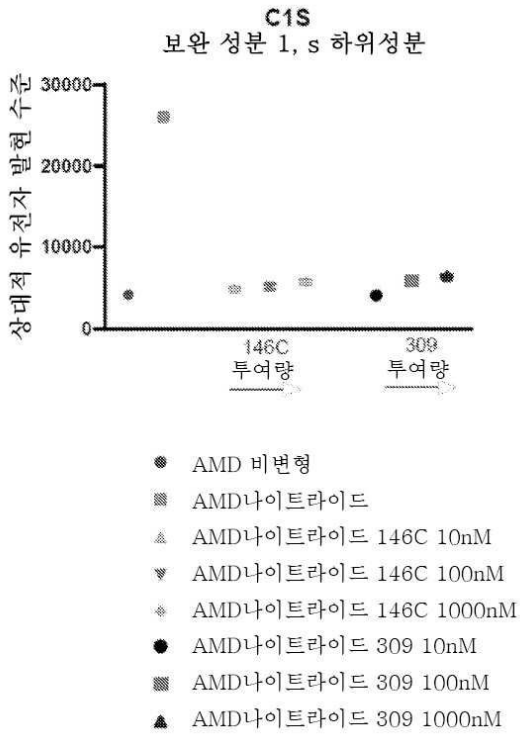
도면8n


C1RL
보체 성분 1, r 하위성분 유사
상대적 유전자 발현 수준
2500
2000
1500
1000
500
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

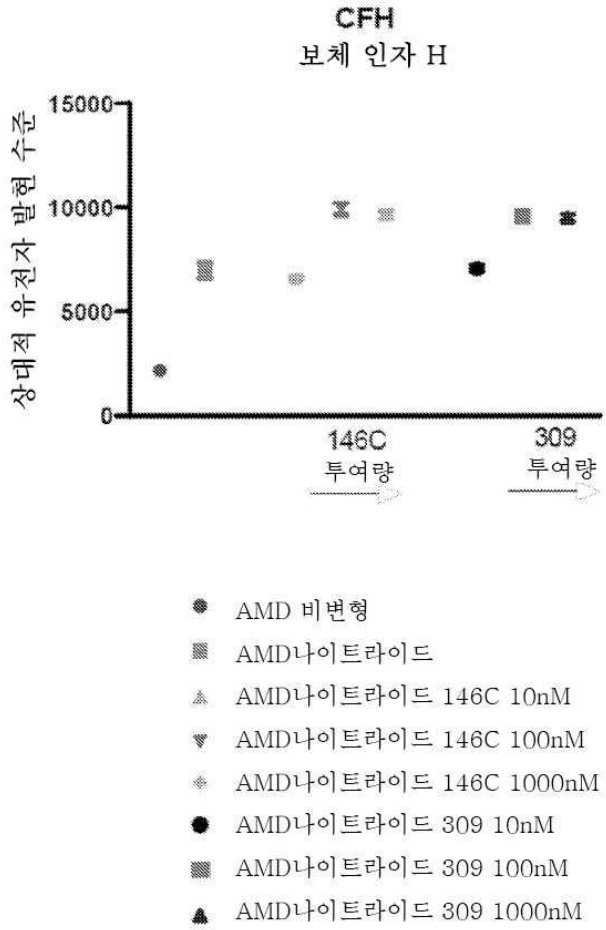
도면8o


C4A
보체 성분 4A
상대적 유전자 발현 수준
1500
1000
500
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

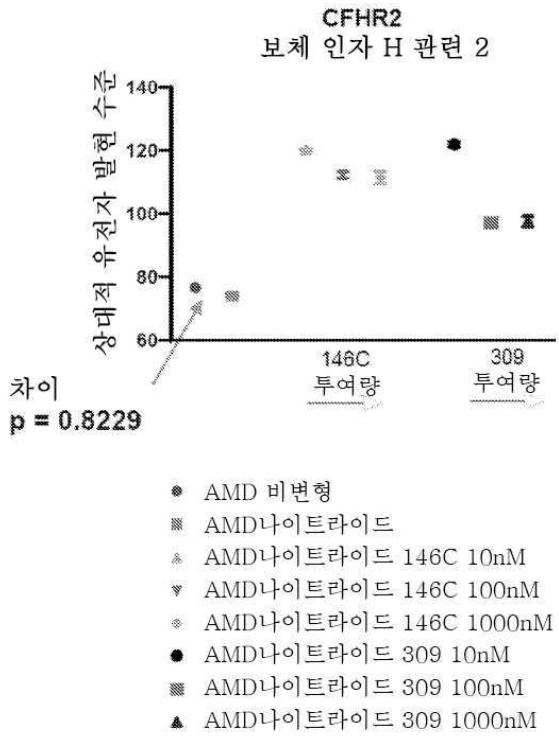
도면8p


C1S
보완 성분 1, s 하위성분
상대적 유전자 발현 수준
30000
20000
10000
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

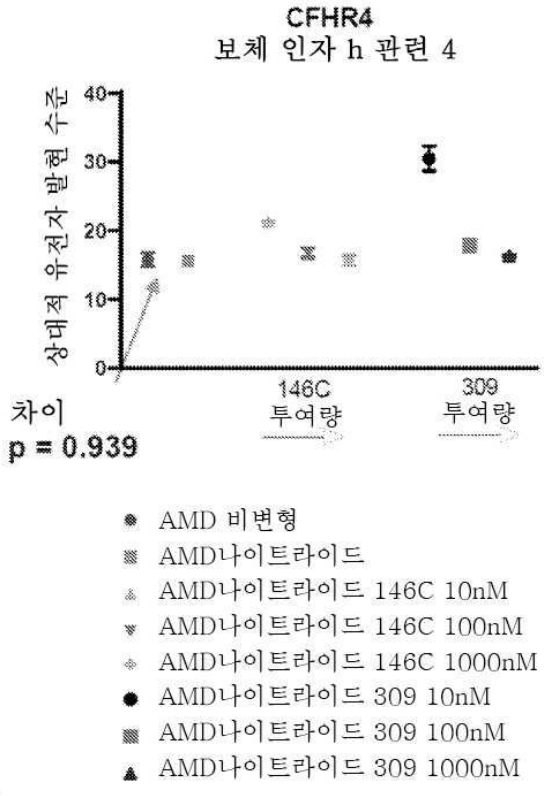
도면8q


CFH
보체 인자 H
상대적 유전자 발현 수준
15000
10000
5000
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

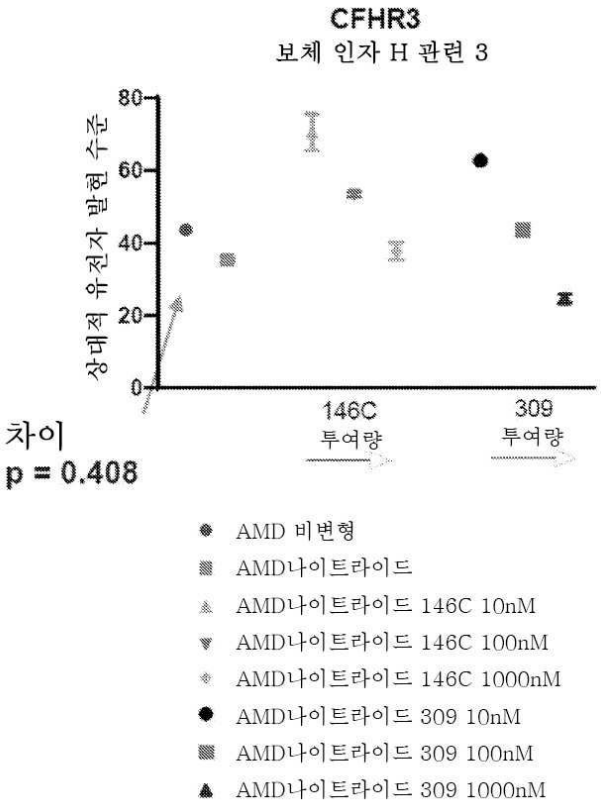
도면8r


CFHR2
보체 인자 H 관련 2
상대적 유전자 발현 수준
140
120
100
80
60
146C
투여량
309
투여량
차이
p = 0.8229
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

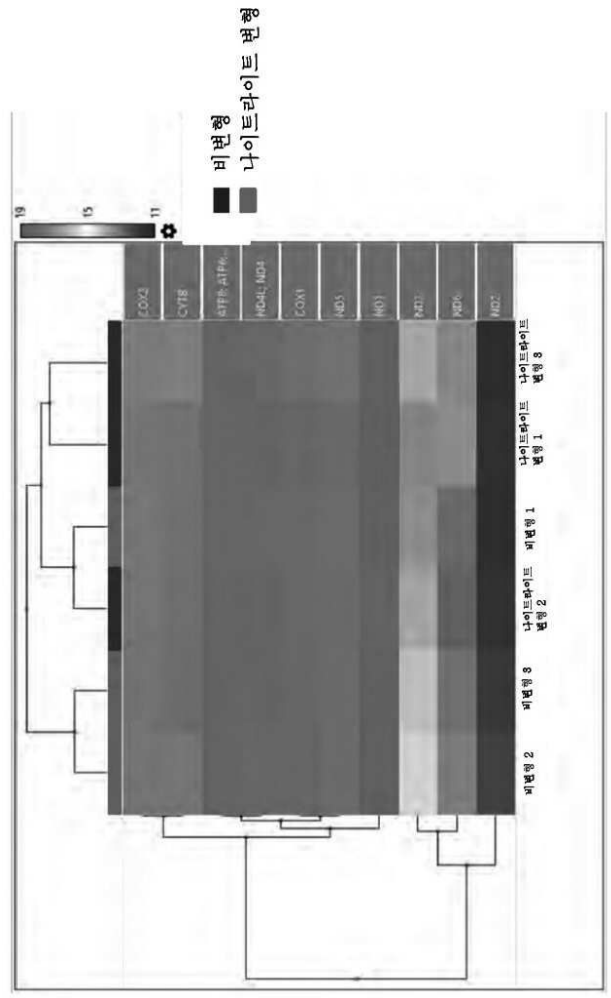
도면8s


CFHR4
보체 인자 h 관련 4
상대적 유전자 발현 수준
40
30
20
10
0
146C
투여량
309
투여량
차이
p = 0.939
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

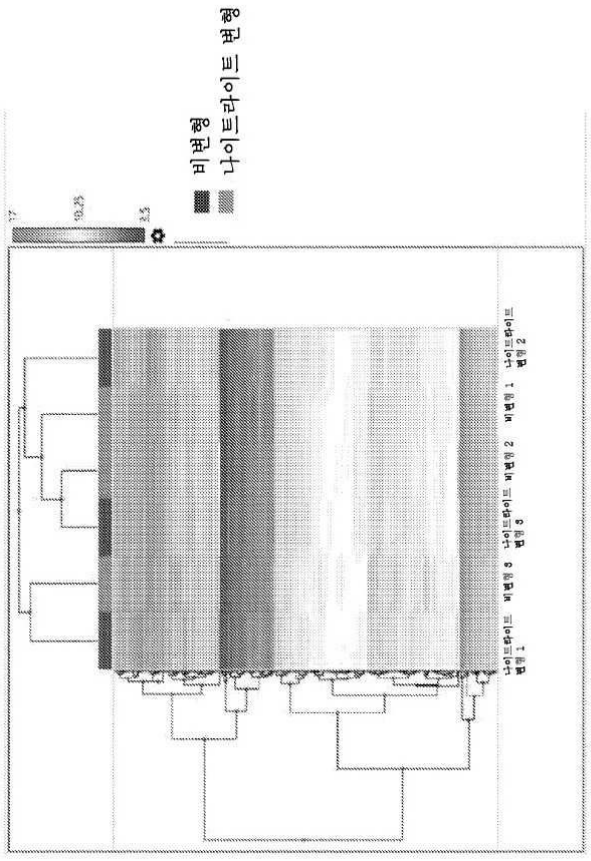
도면8t


CFHR3
보체 인자 H 관련 3
상대적 유전자 발현 수준
80
60
40
20
0
146C
투여량
309
투여량
차이
p = 0.408
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

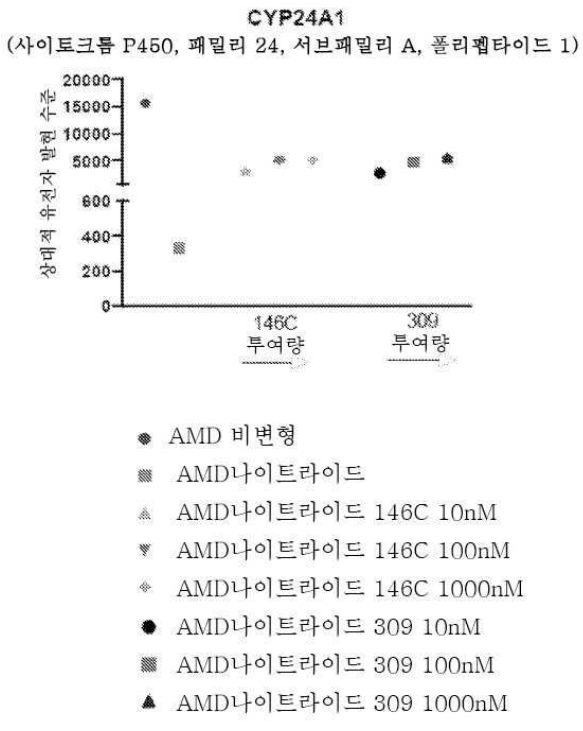
도면8u


비변형
나이트라이트 변형
19
15
11
COX2
CYTB
ATP8; ATP6
ND4L; ND4
COX1
ND5
ND1
ND3
ND6
ND2
비변형 2
비변형 3
나이트라이트 변형 2
비변형 1
나이트라이트 변형 1
나이트라이트 변형 3

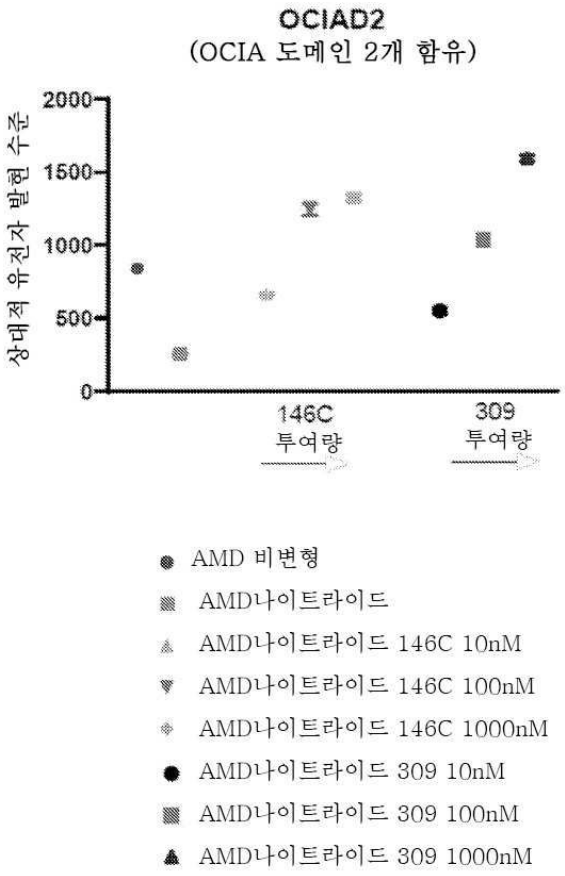
도면8v


비변형
나이트라이트 변형

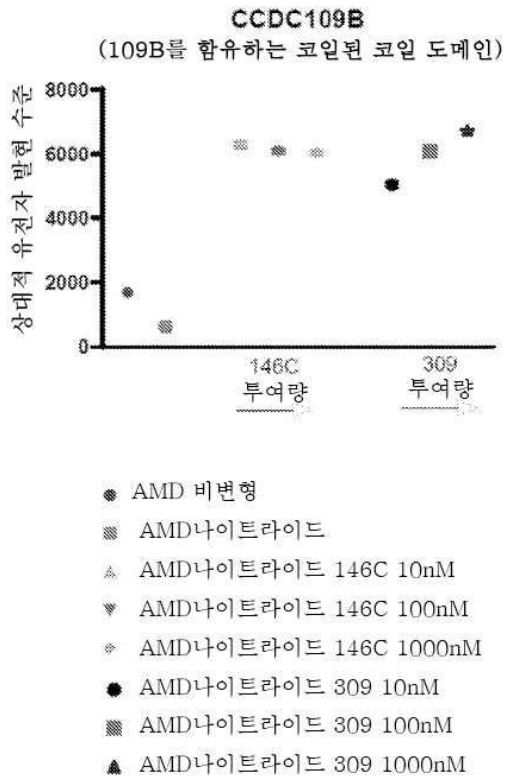
도면8w


CYP24A1
(사이토크롬 P450, 패밀리 24, 서브패밀리 A, 폴리펩타이드 1)
상대적 유전자 발현 수준
20000
15000
10000
5000
600
400
200
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

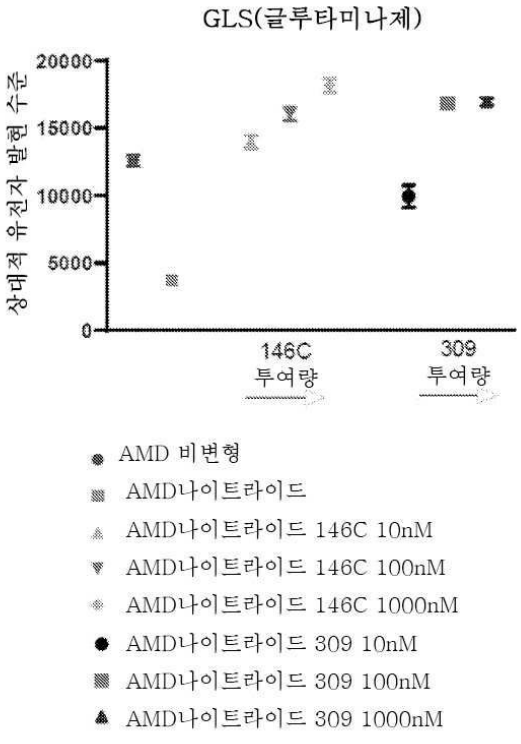
도면8x


OCIAD2
(OCIA 도메인 2개 함유)
상대적 유전자 발현 수준
2000
1500
1000
500
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

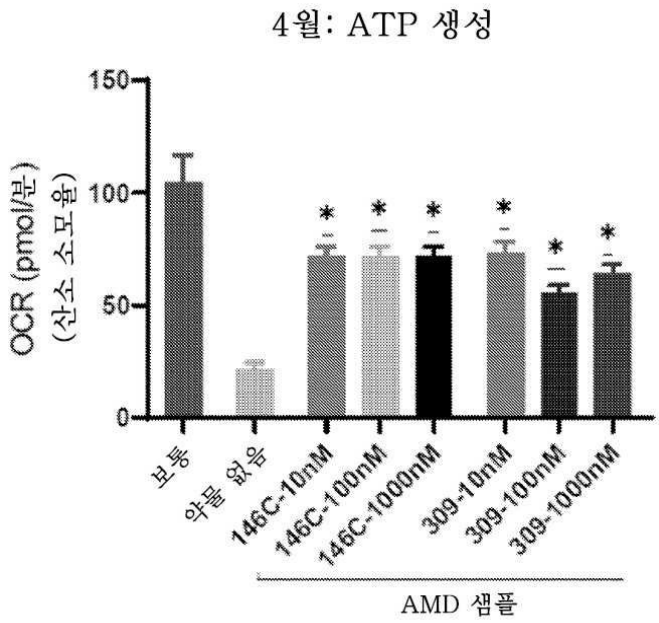
도면8y


CCDC109B
(109B를 함유하는 코일된 코일 도메인)
상대적 유전자 발현 수준
8000
6000
4000
2000
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

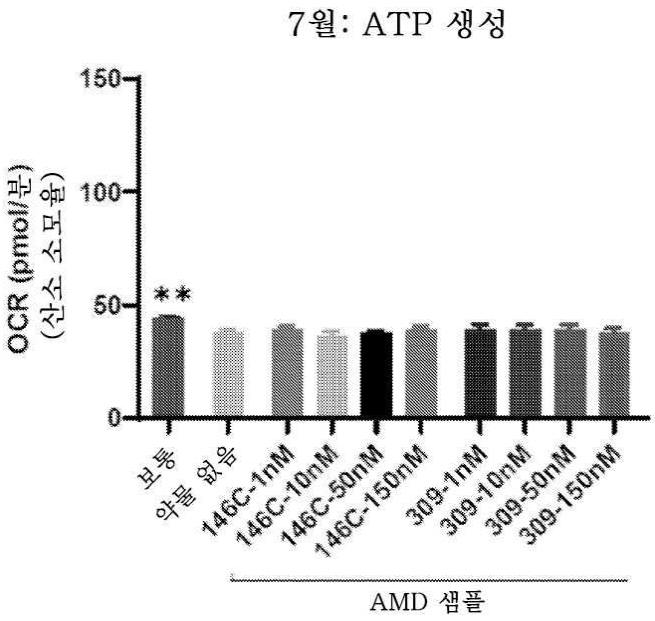
도면8z


GLS(글루타미나제)
상대적 유전자 발현 수준
20000
15000
10000
5000
0
146C
투여량
309
투여량
AMD 비변형
AMD나이트라이드
AMD나이트라이드 146C 10nM
AMD나이트라이드 146C 100nM
AMD나이트라이드 146C 1000nM
AMD나이트라이드 309 10nM
AMD나이트라이드 309 100nM
AMD나이트라이드 309 1000nM

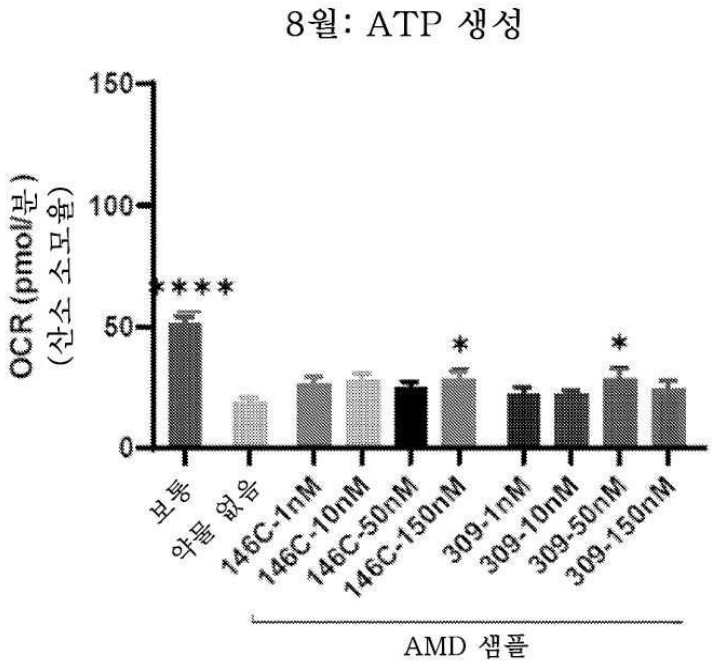
도면8aa


4월: ATP 생성
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
150
100
50
0
보통
약물 없음
146C-10nM
146C-100nM
146C-1000nM
309-10nM
309-100nM
309-1000nM
AMD 샘플

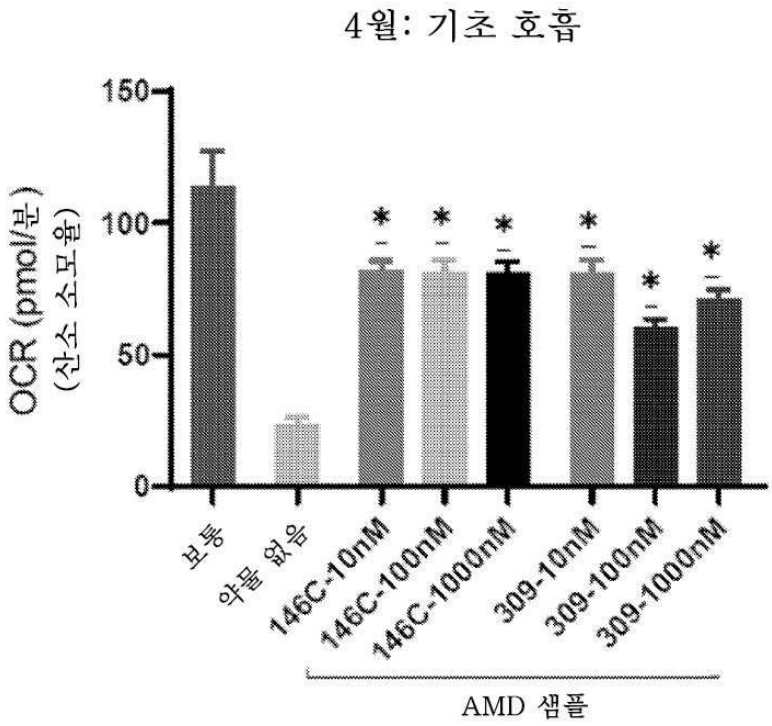
도면8ab


7월: ATP 생성
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
150
100
50
0
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

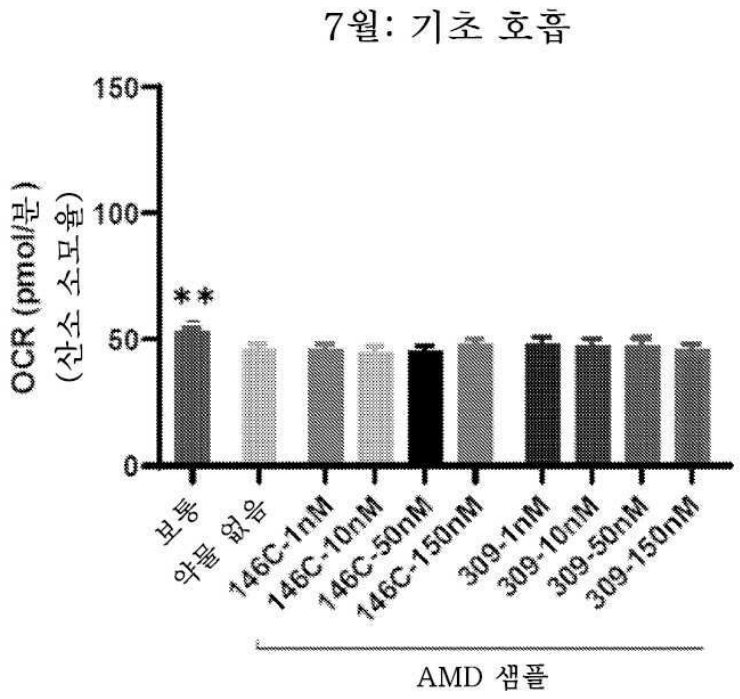
도면8ac


8월: ATP 생성
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
150
100
50
0
****
*
*
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

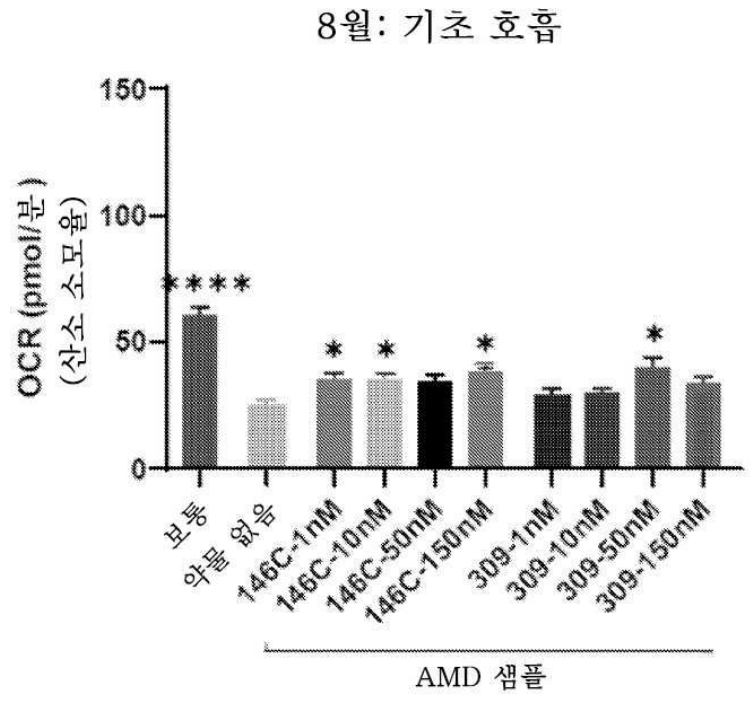
도면8ad


4월: 기초 호흡
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
150
100
50
0
보통
약물 없음
146C-10nM
146C-100nM
146C-1000nM
309-10nM
309-100nM
309-1000nM
AMD 샘플

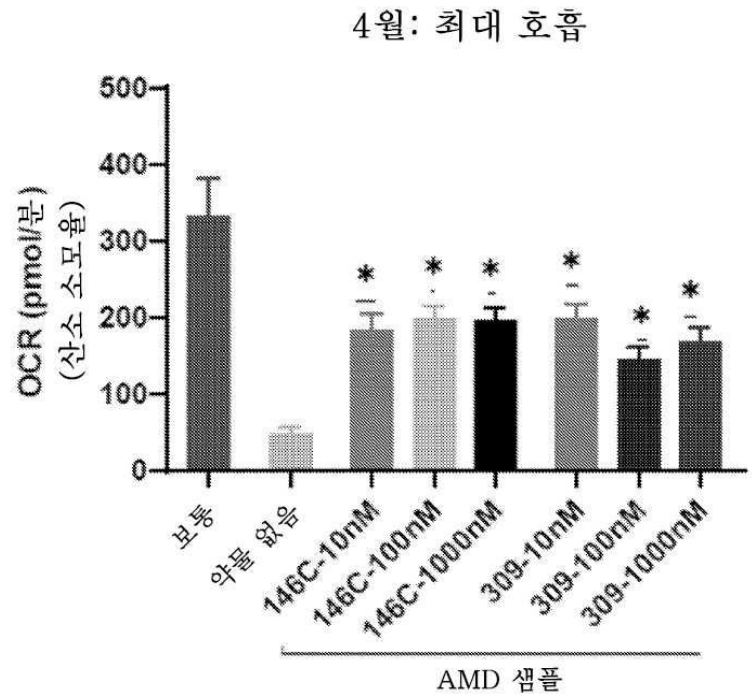
도면8ae


7월: 기초 호흡
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
150
100
50
0
**
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

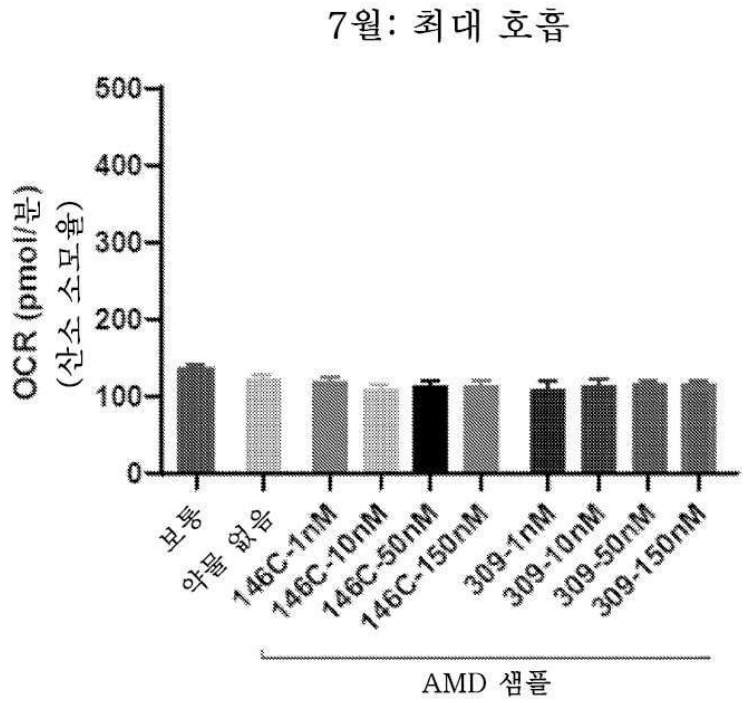
도면8af


8월: 기초 호흡
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
150
100
50
0
****
*
*
*
*
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

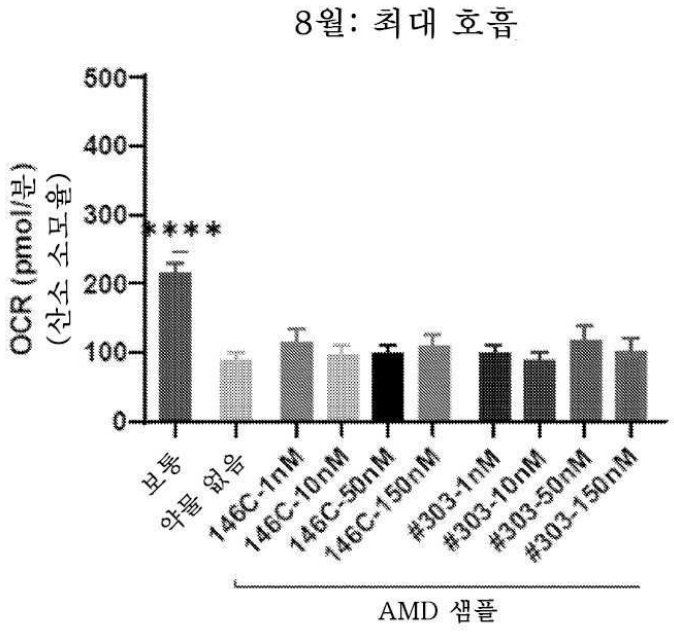
도면8ag


4월: 최대 호흡
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
500
400
300
200
100
0
보통
약물 없음
146C-10nM
146C-100nM
146C-1000nM
309-10nM
309-100nM
309-1000nM
AMD 샘플

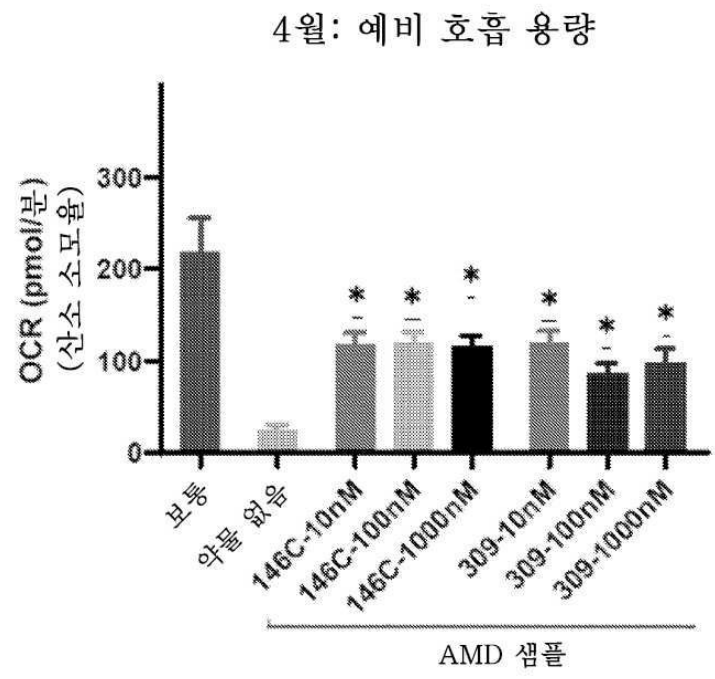
도면8ah


7월: 최대 호흡
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
500
400
300
200
100
0
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

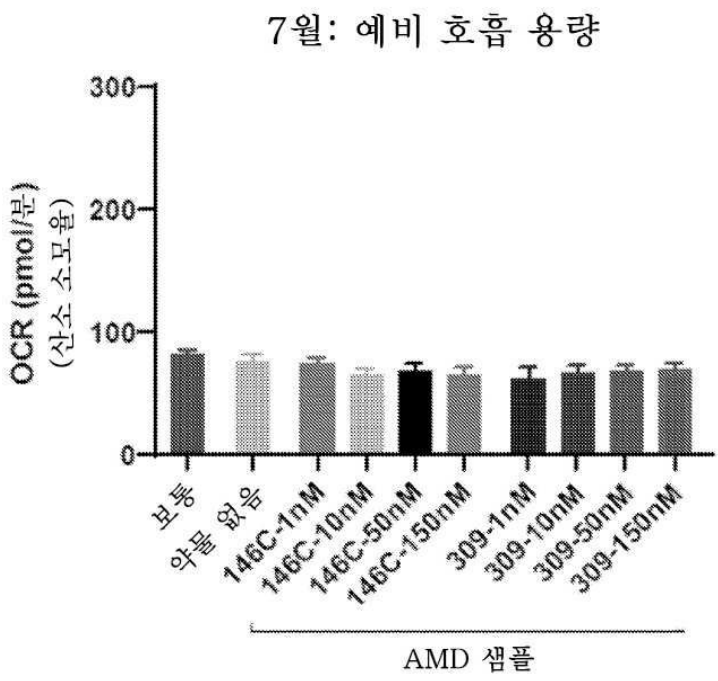
도면8ai


8월: 최대 호흡
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
500
400
300
200
100
0
****
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
#303-1nM
#303-10nM
#303-50nM
#303-150nM
AMD 샘플

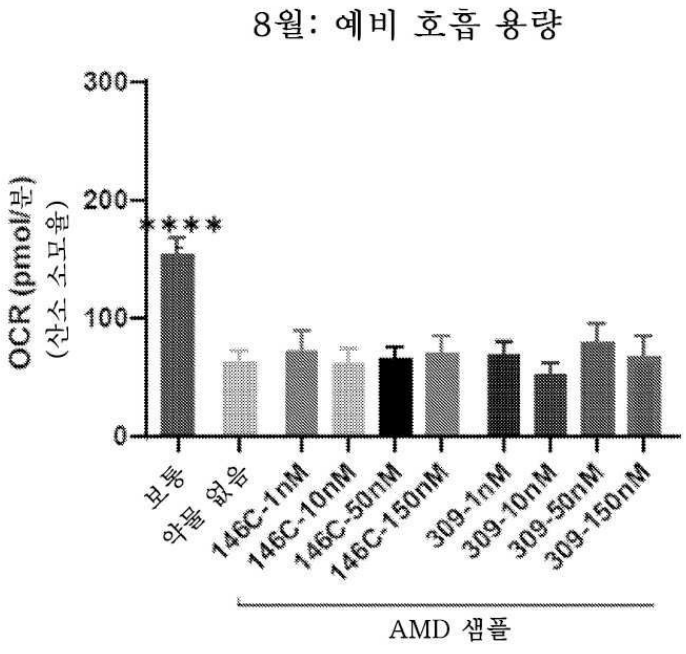
도면8aj


4월: 예비 호흡 용량
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
300
200
100
0
*
보통
약물 없음
146C-10nM
146C-100nM
146C-1000nM
309-10nM
309-100nM
309-1000nM
AMD 샘플

도면8ak


7월: 예비 호흡 용량
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
300
200
100
0
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

도면8al


8월: 예비 호흡 용량
OCR (pmol/분)
(산소 소모율)
300
200
100
0
****
보통
약물 없음
146C-1nM
146C-10nM
146C-50nM
146C-150nM
309-1nM
309-10nM
309-50nM
309-150nM
AMD 샘플

도면9

