



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0078667  
(43) 공개일자 2012년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4196 (2006.01) A61K 31/4412

(2006.01)

A61P 27/06 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7019874

(22) 출원일자(국제) 2009년11월12일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년08월26일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2009/001639

(87) 국제공개번호 WO 2010/083582

국제공개일자 2010년07월29일

(30) 우선권주장

61/147,245 2009년01월26일 미국(US)

(71) 출원인

스피노, 마이클

캐나다 앨1엑스 2피3 온타리오 피커링 던칸논 드  
라이브 948

더나이에프, 조슈아 로렌스

미국 19104 펜실베니아주 필라델피아 큐리 불바  
드 422 스텔라 찬스 레보레토리즈305

(72) 발명자

스피노, 마이클

캐나다 앨1엑스 2피3 온타리오 피커링 던칸논 드  
라이브 948

더나이에프, 조슈아 로렌스

미국 19104 펜실베니아주 필라델피아 큐리 불바  
드 422 스텔라 찬스 레보레토리즈305

(74) 대리인

남호현

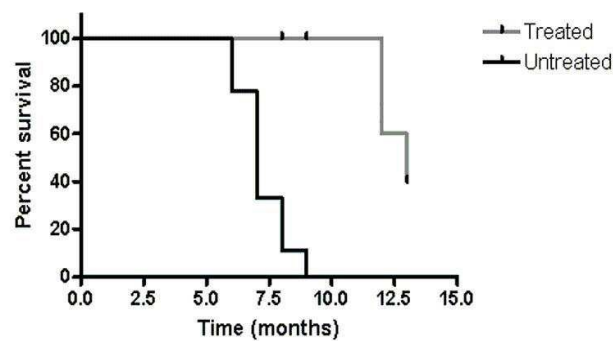
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 철 관련 안질환의 치료 및 예방을 위한 데페리프론의 용도

(57) 요약

철 유도 눈 손상의 예방을 위해 경구적으로 이용가능하거나 국부적으로 적용되는 데페리프론의 용도가 제공된다. 이 용도는 약제의 제조를 위한 용도일 수도 있고, 또는 철 유도 눈 손상의 위험에 처한 피험자의 눈에서 철 유도 눈 손상을 예방하는 방법에서 사용되는 용도일 수도 있는데, 이 방법은 피험자에게 예방학적 유효량의 데페리프론을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 철 관련 안질환의 치료를 위한 데페리프론의 용도가 제공된다. 이 용도는 약제의 제조를 위한 용도일 수도 있고, 또는 철 관련 눈 손상이 있는 피험자의 눈에서 철 관련 눈 손상을 치료하는 방법에서 사용되는 용도일 수도 있는데, 이 방법은 피험자에게 치료학적 유효량의 데페리프론을 국부적으로 투여하는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도7



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 철 관련 안질환의 치료를 위한 테페리프론의 용도.

### 청구항 2

녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 철 관련 안질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 테페리프론의 용도.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 테페리프론은 경구 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 테페리프론은 국소 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 5

녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 철 관련 안질환의 치료방법으로서, 철 관련 안질환을 앓고 있는 피험자의 눈에 치료학적 유효량의 테페리프론을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 치료방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 테페리프론은 경구적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

### 청구항 7

제5항에 있어서, 상기 테페리프론은 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

### 청구항 8

철 관련 안질환의 치료를 위한 국소 투여에 적합한 테페리프론의 용도.

### 청구항 9

철 관련 안질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 국소 투여에 적합한 테페리프론의 용도.

### 청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 13

제11항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 비삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 14

철 관련 안질환의 치료방법으로서, 철 관련 안질환을 앓고 있는 피험자의 눈에 치료학적 유효량의 테페리프론을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 상기 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성인 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 비삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 19

제14항에 있어서, 상기 피험자는 철 관련 안질환을 위한 치료를 이미 받은 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 20

제16항에 있어서, 상기 피험자는 노인성 황반 변성을 위한 치료를 이미 받은 것을 특징으로 하는 치료방법.

#### 청구항 21

철 유도 눈 손상의 예방을 위한 테페리프론의 용도.

#### 청구항 22

철 유도 눈 손상을 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 테페리프론의 용도.

#### 청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 망막의 물리적 왜곡인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 망막의 물리적 왜곡은 흉터 형성인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 25

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 비정상 혈관 성장인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 26

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로 선택되는 철 관련 안질환과 관련이 있는 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 27

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 노인성 황반 변성과 관련이 있는 것을 특징으로 하는

용도.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 29

제27항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 비삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테페리프론은 경구 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 31

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테페리프론은 국소 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 32

철 유도 눈 손상의 위험에 처한 피험자의 철 유도 눈 손상을 예방하는 방법으로서, 피험자에게 예방학적 유효량의 테페리프론을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 33

제32항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 망막의 물리적 왜곡인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 망막의 물리적 왜곡은 흉터 형성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 35

제32항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 비정상 혈관 성장인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 36

제32항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로 선택되는 철 관련 안질환과 관련이 있는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 37

제32항에 있어서, 상기 철 유도 눈 손상은 노인성 황반 변성과 관련이 있는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 39

제37항에 있어서, 상기 노인성 황반 변성은 비삼출성 변성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 40

제32항에 있어서, 상기 피험자는 철 관련 눈 손상을 위한 치료를 이미 받은 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 41

제37항에 있어서, 상기 피험자는 노인성 황반 변성을 위한 치료를 이미 받은 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 42

제32항에 있어서, 상기 데페리프론은 경구적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 43

제32항에 있어서, 상기 데페리프론은 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 철 관련 안질환(iron-related eye disorders)의 치료 및 철 관련 안질환의 예방에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 눈 내부에서의 철 및/또는 철의 대사성 미스핸들링(metabolic mishandling)과 관련한 눈 손상의 치료 및 예방을 위한 데페리프론의 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 캐나다 특허 CA 2,642,778은 미토콘드리아내의 철 저장량을 선호적으로 감소시키고자 미토콘드리아 철 유도 손상(mitochondrial iron-induced damage)에 기인한 환자의 철 유도 FRDA 질환의 예방, 안정화, 치료 또는 역전을 위한 치료학적 유효량의 데페리프론(deferiprone) 또는 데페라시록스(deferasirox) 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염(physiologically acceptable salts)을 개시하고 있다. 또한, 철의 세포내 미스핸들링(intracellular mishandling)이 결과 병리학의 발생에서 주요 인자인, 뇌에 영향을 미치는 다른 증상들의 치료를 위한 치료학적 유효량의 데페리프론 또는 데페라시록스 또는 이들의 생리학적으로 허용가능한 염이 개시된다. 캐나다 특허 CA 2,642,778은 또 다른 실시예에서 치료되는 조건이 황반 변성이라는 것을 추가로 개시하고 있다.

[0003] 미국특허 제US 2008/0279913호는 철 킬레이트제 살리실알데히드 이소니코티노일 하이드라존(SIH)을 이용하여 노인성 황반 변성(age-related macular degeneration), 시각상실 또는 녹내장을 치료하기 위한 방법을 개시하고 있다. 더욱이, 미국특허 제US 2008/0279913호는 피험자 망막의 산화적 스트레스(oxidative stress)를 치료하는 방법을 개시하고 있는데, 이 방법은 망막을 유효량의 금속 킬레이트제와 접촉시키는 단계를 포함하고, 상기 킬레이트제는 SIH, 피리독살 이소니코티노일 하이드라존 (PIH), 엔-(2-하이드록시벤질)-엘-세린 (HB-Ser), 데스페리옥사민 (DF), 또는 이들의 조합이다.

[0004] WO 2007/118276은 망막 변성의 치료 및 예방을 개시하고 있다. 보다 구체적으로, WO 2007/118276은 포유동물, 특히 인간의 노인성 황반 변성(AMD) 또는 관련 망막 조건의 발달 위험성을 방지, 감소시키거나, 이러한 노인성 황반 변성 또는 관련 망막 변성 조건의 증상들을 치료 또는 완화시키기 위한 방법을 제안하고 있다. 또한, WO 2007/118276은 노인성 황반 변성 또는 관련 망막 변성의 치료 및 예방에 유용한 물질의 용량 의존성 또는 용량 특이성 투여(dose-dependent or dose-specific administration)를 가능하게 하는 치료학적 조성물을 제공한다.

#### 발명의 내용

##### 해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 부분적으로, 피험자에게 경구적으로 또는 국소적으로 적용되는 데페리프론을 제공함으로써 눈의 철 유도 손상의 발달 위험에 놓인 환자의 눈 손상을 국소적으로 또는 경구적으로 투여되는 데페리프론이 예방할 수 있다는 이해에 근거하고 있다. 경우에 따라, 눈의 철 유도 손상이 이미 발생되었을 수도 있고, 데페리프론을 이용하여 또 다른 손상이 예방될 수 있다.

[0006] 또한, 본 발명은 부분적으로, 데페리프론을 눈에 국소적으로 투여시 데페리프론이 경우에 따라 데페리프론의 경구투여와 관련이 있는 부작용없이 철 관련 안질환을 치료할 수 있다는 이해에 근거하고 있다.

[0007] 철 관련 안질환 및/또는 철 유도 손상은 철을 세포로부터 외수송(外輸送: exporting)하기 위한 세포 철 수송체(cellular iron transporters)의 결핍 또는 철 결합 단백질의 부족으로 인해 발생하는 것과 같이 철의 생화학적 미스핸들링으로부터 발생하여 불안정한 철이 증가하여 반응성 산소종의 생성을 야기할 수도 있다. 또한, 불안정한 철의 생성은 눈 또는 그 성분 조직속에서의 현미경적 또는 육안적 수준의 출혈의 결과일 수도 있다. 생화학적 및/또는 물리학적 기전이 철 유도 손상을 야기할 수도 있다. 경구적으로 또는 국소적으로 투여되는 데페리프론은 안질환에서 철 유도 독성의 기전을 방해함으로써 상태 및/또는 철 유도 손상을 치료할

수 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 철 관련 안질환의 치료를 위한 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0009] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 철 관련 안질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0010] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 테페리프론이 경구 투여에 적합하고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0011] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 테페리프론이 국소 투여에 적합하고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0012] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 철 관련 안질환의 치료방법으로서, 철 관련 안질환을 앓고 있는 피험자의 눈에 치료학적 유효량의 테페리프론을 투여하는 단계를 포함하는 치료방법이 제공된다.
- [0013] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 테페리프론이 경구적으로 투여되고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0014] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 테페리프론이 국소적으로 투여되고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환의 치료를 위한 국소 투여에 적합한 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0016] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환을 치료하기 위한 국소 투여에 적합한 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0017] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환이 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0018] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0019] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0020] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 비삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0021] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환의 치료방법으로서, 철 관련 안질환을 앓고 있는 피험자의 눈에 치료학적 유효량의 테페리프론을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 치료방법이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로부터 선택되고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0023] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 관련 안질환은 노인성 황반 변성이고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0024] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공

된다.

- [0025] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 비삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0026] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 피험자가 철 관련 안질환을 위한 치료를 이미 받았고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0027] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 피험자가 노인성 황반 변성을 위한 치료를 이미 받았고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0028] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상의 예방을 위한 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0029] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상을 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0030] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 망막의 물리적 왜곡이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0031] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 망막의 물리적 왜곡이 흉터 형성이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0032] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 비정상 혈관 성장이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0033] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로 선택되는 철 관련 안질환과 관련이 있고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0034] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 노인성 황반 변성과 관련이 있고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0035] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0036] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 비삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0037] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 테페리프론이 경구 투여에 적합하고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0038] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 테페리프론이 국소 투여에 적합하고 본 명세서에 설명되는 테페리프론의 용도가 제공된다.
- [0039] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상의 위험에 처한 피험자의 철 유도 눈 손상을 예방하는 방법으로서, 피험자에게 예방학적 유효량의 테페리프론을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0040] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 망막의 물리적 왜곡이고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0041] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 망막의 물리적 왜곡이 흉터 형성이고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0042] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 비정상 혈관 성장이고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0043] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 노인성 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증으로 구성된 그룹으로 선택되는 철 관련 안질환과 관련이 있고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0044] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상이 노인성 황반 변성과 관련이 있고 본 명세서에 설명되는

방법이 제공된다.

- [0045] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0046] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 노인성 황반 변성이 비삼출성 변성이고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0047] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 피험자가 철 관련 눈 손상을 위한 치료를 이미 받았고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0048] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 피험자가 노인성 황반 변성을 위한 치료를 이미 받았고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0049] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 데페리프론이 경구적으로 투여되고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.
- [0050] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 데페리프론이 국소적으로 투여되고 본 명세서에 설명되는 치료방법이 제공된다.
- [0051] 본 발명의 다른 양태 및 특징들은 첨부 도면을 참조하여 본 발명에 대한 하기의 특정 실시예의 설명으로부터 당업자에게 명백해 질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0052] 도 1은 툴루이딘 블루로 착색된 전신 Cp/Heph 이중 녹아웃(double knockout: DKO) 쥐로부터 망막의 1 $\mu$ M 두께의 플라스틱 절편을 촬영한 두 장의 명시야 현미경 사진(brightfield photomicrographs)으로서, 상부 패널은 13개월령의 미처리 쥐의 망막을 도시한 것이고, 하부 패널은 5개월 동안 경구용 데페리프론으로 처리된 14개월령의 Cp/Heph 녹아웃 쥐의 망막을 도시한 것이다.
- 도 2는 망막(도 2A) 및 망막 색소상피(RPE)/맥락막(도 2B)에서 데페리프론으로 처리 및 미처리된 야생형 정상 쥐의 망막 및 RPE/맥락막의 트랜스페린 수용체 (TfR)의 mRNA 레벨의 상대정량을 보여주는 두 개의 그래프를 도시한 것이다.
- 도 3은 처리된 눈 및 미처리된 눈의 RPE/맥락막에서 트랜스페린 수용체의 메신저 리보핵산(TfR mRNA)의 양을 예시한 그래프이다. 오차 막대는 mRNA 주형의 동일 배치(batch)를 이용한 3 가지 PCR 반응의 SD를 나타낸다.
- 도 4는 7개월령 및 13개월령의 미처리된 DKO 쥐의 망막(도 4A 및 4B) 및 13개월령의 처리된 DKO 쥐의 망막(도 4C)의 세 가지 철염색(Perls's stains)을 나타낸다. 도면에 표기된 약어는 다음과 같다: RPE는 망막 색소상피; ONL는 외핵층; OPL은 외망상층; IPL은 내망상층; GCL은 신경절 세포층. 막대 축척: 50  $\mu$ M.
- 도 5는 데페리프론으로 처리 및 미처리된 DKO 쥐 및 야생형 정상쥐의 망막의 플라스틱 절편을 촬영한 12장의 명시야 현미경사진이다. 도 5C, 도 5F 및 도 5I는 미처리된 12개월령 및 13개월령의 쥐들로부터의 결과를 도시한 것이다; 도 5A, 도 5D, 도 5G 및 도 5J는 연령이 일치하는 처리된 DKO 쥐 및 이 연령 이상의 처리된 DKO 쥐에게 6-9개월 동안 음용수에 데페리프론 1mg/ml PO를 섭취시킨 결과를 도시한 것이다; 도 5B, 도 5E, 도 5H 및 도 5K는 도 5A, 5D, 5G and 5J와 동일한 쥐들의 망막에서 발견된 병리를 도시한 것으로서, 검사된 모든 절편에서 검출된 가장 심각한 병리를 나타내는 부위로부터 촬영된 사진이다. 도 5L은 정상 조직학(normal histology)을 보여주는 18개월령의 야생형 정상쥐의 망막을 도시한 것이다. 도 5A 내지 도 5K에서 사용된 약어는 다음과 같다: RPE는 망막 색소상피; ONL는 외핵층; OPL은 외망상층; IPL은 내망상층; GCL은 신경절 세포층. 막대 축척: 50  $\mu$ M.
- 도 6은 데페리프론으로 처리 및 미처리된 DKO 쥐의 헤마토크리트값을 보여주는 그래프이다.
- 도 7은 데페리프론으로 처리 및 미처리된 DKO 쥐의 카플란-마이어 생존곡선을 보여주는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 본 발명의 예시적 실시예에서는 철 유도 눈 손상의 치료를 위해 점안약(eye drops)과 같이 국소 투여에 적합한 데페리프론의 용도가 제공된다. 이 데페리프론의 용도는 약제의 제조를 위한 용도일 수도 있다. 또한, 철 유도 눈 손상의 위험에 처한 피험자의 눈에서 철 유도 눈 손상을 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 피험자에게 치료학적 유효량의 데페리프론을 국소적으로 투여하는 단계를 포함한다.

- [0054] 적절한 국소적용 약학적 조성물은 해당 기술분야에서 알려진 수단에 의해 제형화될 수도 있고, 조성물 투여방식 및 투여 용량은 당업자에 의해 결정된다. 방출될 화합물을 캡슐화하는 중합체 또는 단백질 미세입자, 연고, 페이스트, 젤, 하이드로겔, 또는 용액을 포함하는 많은 적절한 제제들(formulations)이 알려져 있는데, 이들 제제는 화합물을 국소적으로 투여하는데 사용될 수 있다. 당업자에게 공지되어 있는 많은 기술들이 "Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins(2000)"에 설명되어 있다.
- [0055] 적절한 안과용 제제는 물 또는 기타 다른 적절한 안과용 운반체(carrier)에 데페리프론을 용해시켜 제조될 수도 있다. 경우에 따라, 카르복시메틸셀룰로오스가 데페리프론을 포함하는 안과용 제제에 포함될 수도 있다. 예컨대, 제한없이, 적절한 국소용 제제(topical formulation)는 0.5%의 카르복시메틸셀룰로오스와 함께 물에 용해된 치료학적 또는 예방학적 유효량의 데페리프론을 포함할 수도 있다. 기타 다른 적절한 국소용 제제는 당업자에게 알려져 있는 안과용 제제를 포함한다.
- [0056] 임상진료에 있어, 지중해 빈혈이있는 피험자를 치료하기 위해 75-100 mg/kg/day의 경구 용량이 승인되었다. 체중이 50 kg인 피험자는 매일 수 그램의 약물을 투여받을 수도 있다. 데페리프론은 위와 같은 투여량의 약물로 치료된 지중해 빈혈 환자들 중 약 1%에서 무과립구증(agranulocytosis)을 유발할 수 있다. 데페리프론 점안약의 용도는 트랜스페린 수용체 농도를 변화시키는데, 이는 눈에서 세포내 철의 감소를 나타낸다. 점안약이 1-100 mg/ml의 데페리프론 농도로 하루 3회 투여될 수도 있다. 데페리프론의 반감기는 인간의 경우 약 2 시간에 불과하다. 점안약과 같이 국소적으로 투여되는 데페리프론을 이용한 반복적인 투약은 데페리프론의 축적을 일으키지 않는다. 소용량의 데페리프론을 눈에 직접 반복적으로 전달함으로써, 경구적으로 투여된 데페리프론에 비해 국소적으로 투여된 데페리프론을 이용하면 철 관련 안질환이 치료된 피험자에게서 골수 억제 및 무과립구증의 위험성이 감소될 수 있다. 데페리프론을 경구적으로 복용한 지중해 빈혈 환자들에게서 발견된 공통적인 부작용은 위장관 자극(gastrointestinal irritation)으로 인한 구역(nausea) 및 구토(vomiting)이며, 이는 국소적으로 적용되는 데페리프론의 특징이 아니다. 국소 투여방식은 다른 투여 루트에 의한 데페리프론의 용도와 관련이 있는 부작용을 야기하는 위험성을 감소시켜주는 장점이 있다.
- [0057] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 철 유도 눈 손상(iron-induced damage to eye)의 예방을 위해 경구 투여 및/또는 국소 투여에 적합한 데페리프론의 용도가 제공된다. 이러한 데페리프론의 용도는 약제의 제조를 위한 용도일 수도 있다. 또한, 철 유도 눈 손상의 위험에 처한 피험자의 눈을 위한 철 유도 눈 손상 예방 방법이 제공되고, 이 방법은 예방학적 유효량의 데페리프론을 피험자에게 경구적으로 또는 국소적으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0058] 해당 기술분야에서 알려진 수단에 의해 적절한 약학적 조성물이 제형화될 수도 있고, 조성물 투여방식 및 투여 용량은 당업자에 의해 결정된다. 소화관 내 투여(enteral administration)를 위해, 화합물은 정제 또는 캡슐로 투여되거나, 액상 형태로 용해되어 투여될 수도 있다. 정제 또는 캡슐은 속방성 또는 장용성 제형, 또는 서방성 제형으로 이루어질 수 있다. 방출될 화합물을 캡슐화하는 중합체 또는 단백질 미세입자, 연고, 페이스트, 젤, 하이드로겔, 또는 용액을 포함하는 많은 적절한 제제들(formulations)이 알려져 있는데, 이들 제제는 화합물을 국소적으로 투여하는데 사용될 수 있다. pH7.4(범위: 5.4-8.4)로의 pH 조절 및 완충액의 적절한 사용, 등장성(isotonic)을 갖도록 하기 위한 오스몰 농도 조절, 적절한 정균제(bacteriostatic agents)의 첨가, 무균 기술 및 눈에 적용하기 위한 국소성 약물을 제형화하는 기술분야의 당업자에 공지된 관련 기술의 이용을 포함하는 안과용 용액에 특이한 기술들이 필요할 수도 있다. 당업자에 공지된 많은 기술들은 Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000)에 개시되어 있다.
- [0059] 철 유도 눈 손상은 철의 생화학적 미스핸들링(biochemical mishandling)으로부터 발생할 수 있다. 철 유도 눈 손상을 야기할 수 있는 철의 미스핸들링을 초래하는 비제한적인 인자들의 예로는, 철을 위한 세포 철 수송체(cellular iron transporters)의 결핍, 또는 철 결합 단백질(iron-binding proteins)의 부족을 들 수 있다. 또한, 철 유도 눈 손상은 눈 또는 그 성분 조직속에서의 현미경적 또는 육안적 수준의 출혈에 기인할 수도 있다.
- [0060] 정상적으로 발생하든지 혹은 비정상적으로 발생하든지 간에, 철 관련 안질환과 관련이 있을 수도 있는 철은 다음과 같은 눈의 임의 부위(이에 한정되지 않음), 즉 세포내 또는 세포외에서 발견될 수 있다: 망막 조직, 각막 조직, 수정체 조직, 및 기타 조직은 물론, 망막 색소상피(RPE) 및 기타 눈 세포와 같은 다양한 유형의

눈 세포.

- [0061] 철 관련 안질환은 안구 철분 과다 및/또는 침착(deposits)을 수반하고/하거나 눈의 정상적인 철분 수준에 의해 야기되는 철 유도 산화적 스트레스(iron-induced oxidative stress)를 수반하기도 한다. 이러한 정상적인 철분 수준은 미스헨들링된 철일 수도 있다. 산화적 스트레스를 수반하는 철 관련 안질환의 비제한적인 예로는, 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증을 들 수 있다. 이러한 안질환은 테페리프론을 이용하여 치료될 수도 있다.
- [0062] 철 관련 눈 손상이 발전할 위험에 처한 피험자는 다음과 같은 안질환들(이에 한정되지 않음) 중 하나로 발전할 위험에 처한 피험자를 포함한다: 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증. 철 유도 눈 손상이 발전할 위험에 처한 피험자의 또 다른 비제한적인 예로는, 레이저 각막상피 절삭 성형술 (Laser-Assisted In Situ Keratomileusis: LASIK) (이에 한정되지 않음)과 같은 눈 수술을 최근에 받은 피험자를 들 수 있다. 철은 이러한 수술의 절제된 부위(ablated zone)의 가장자리 내부에서 발생할 수도 있다. 철 유도 눈 손상이 발전할 위험에 처한 피험자의 또 다른 예로는, 최근에 미세혈관 출혈이 수반되는 수술을 받은 피험자를 들 수 있고, 이 수술은 백내장 수술, 녹내장 수술 및 망막 박리 수술(이에 한정되지 않음)을 포함한다.
- [0063] 철 유도 눈 손상이 발전할 위험에 처한 피험자의 또 다른 예로는, 황반 변성의 위험을 안고 있거나 위험에 처해 있는 것으로 진단받은 피험자를 들 수 있다. 이러한 피험자는 삼출성 황반 변성(exudative macular degeneration)의 위험에 처해 있을 수도 있다. 이러한 피험자는 비삼출성 황반 변성(non-exudative macular degeneration)을 지니고 있을 수도 있다.
- [0064] 경우에 따라, AMD or ARMD (노인성 황반 변성)으로 지칭되는 황반 변성은 황반의 점진적인 파괴에 기인한다. 황반은 글을 읽거나 운전하는데 요구되는 선명한 중심 시력(sharp, central vision)을 담당하는 눈의 일부(특히, 망막의 일부)이다. AMD의 경우, 중심 시력 손실은 점진적인 황반 손상에 기인하여 발생할 수도 있다. 황반 변성은 비삼출성 (건조한 상태) 또는 삼출성 (습한 상태)로 진단될 수 있다. 삼출성 변성의 경우, 신생 혈관이 건강한 피험자 체내에서 정상으로 존재하지 않는 황반과 같은 부위에서 신생 혈관의 성장이 발생한다. 삼출성 질환은 통상 보다 심각한 시력 손실을 야기한다.
- [0065] 경우에 따라, 비삼출성 AMD는 안질환의 초기 단계일 수도 있고, 황반 조직의 노화 및 박막화, 황반의 착색(종종 철을 포함함), 또는 이들 두 과정의 조합에 기인할 수도 있다. 비삼출성 AMD는 드루젠(drusen)으로 알려진 황반이 침착 또는 조직파편(debris)으로부터 축적되기 시작할 때 진단될 수도 있다. 종종 침착 또는 조직파편은 조직 악화에 기인한다. 이것은 황반 주위에서 발생하기도 한다. 점진적인 중심 시력 손실은 건조한 황반 변성으로 인해 발생하지만, 삼출성 AMD 증상만큼 심각하지는 않다. 비삼출성 AMD는 삼출성 AMD라 불리는 안질환의 보다 발전되고 손상된 형태로 진행할 수도 있다. 비삼출성 AMD를 지니고 있는 피험자는 삼출성 AMD와 관련된 철 관련 눈 손상이 발전할 위험에 처한 피험자일 수도 있다.
- [0066] 삼출성 AMD에서, 신생 혈관들이 성장한다(혈관신생). 삼출성 AMD는 비정상적인 혈관의 형성 및 눈의 후방부위에서의 혈액 누출로 인해 발생한다. 비정상적인 혈관의 혈관신생(neovascularization)은 망막 아래부위에서 발생할 수도 있고 신생 혈관들은 주변 부위속으로 혈액 및 유체를 누출시킬 수도 있다. 이러한 누출은 철 침착(deposition of iron)을 초래할 수도 있다. 이 같은 누출은 눈에 영구적인 손상을 초래할 수도 있다. 많은 경우, 혈액 누출은 감광성 망막 세포에 손상을 주어 이들 망막 세포가 소멸하고 중심 시력에 맹점을 생성한다. 이러한 종류의 활동으로 인해 미세 초점조절(fine focusing)이 발생하는 황반에 영향을 미치게 되는 것으로 생각된다. 혈관신생은 삼출성 AMD 및 비정상적인 혈관 성장과 관련이 있는 것으로 간주되는 내재 과정(underlying process)이다. 이 내재 과정은 흉터 형성(scarring)을 야기하고 종종 심각한 중심 시력 손실을 초래하기도 한다.
- [0067] 삼출성 AMD는 두 가지 형태로 구분된다: 전형적(classic) 형태 및 잠재적(occult) 형태. 전형적 삼출성 AMD에서, 혈관신생 및 흉터 형성은 망막 뒤에서 관찰가능한 매우 선명하게 표현된 윤곽을 보여준다. 이러한 형태의 삼출성 AMD는 경우에 따라 전형적인 맥락막 혈관신생(classic choroidal neovascularization)으로 지칭된다.
- [0068] 잠재적 삼출성 AMD에서, 망막 뒤에서 일어난 혈관신생은 전형적 삼출성 AMD에서 같이 선명하게 표현되지 못한다. 잠재적 삼출성 AMD에서의 혈관 누출은 전형적 삼출성 AMD와 비교할 때 덜 분명하고, 전형적 삼

출성 AMD보다 통상 덜 심각한 시력 손실을 야기한다.

- [0069] 많은 형태의 황반 변성은 좋은 시력을 위해 결정적인 눈 조직의 노화 및 관련 조직 악화와 연관이 있다. 황반 변성의 발전과 보체인자(complement factor) H (CFH)로 알려진 유전자의 변이체의 존재와의 연관성이 제안되었다. 또 다른 유전자의 변이체, 보체인자 B는 AMD의 발전에 수반될 수도 있다.
- [0070] 망막 내의 산소결핍 세포의 악화는 삼출성 AMD에서 혈관신생 및 손상 수반을 발생시키는 것을 돕는 것으로 보인다. 혈관신생은 혈관내피세포 성장인자 (VEGF)라 불리는 단백질에 의해 활성화될 수도 있다. 삼출성 AMD를 치료하기 위해 항-VEGF 약물이 사용되었다.
- [0071] AMD의 위험인자는 가족 구성원이 AMD, 고혈압, 아주 밝은 안색(eye color), 비만, 흡연, 태양의 과노출 및 높은 수치의 식이 지방을 갖는 것을 포함한다. 노년층 인구에 영향을 미치는 것 이외에도, AMD는 여성들에게서 보다 일반적으로 발생한다. 또한, 황반 질환은 아탈렌 (클로로퀸, 말라리아 치료제) 또는 페노티아진과 같은 일부 약물의 부작용으로서 발생할 수 있다. 페노티아진은 소라진 (구역, 구토 및 속성 딸꾹질을 치료하는데 사용되는 클로르프로마진), 펠라틸 (티오리다진), 프로릭신 (플루페나진), 트리라폰 (페르페나진) 및 스테라진 (트리플루오페라진)의 상표명을 포함하는 일종의 항 정신병 약물을 나타낸다. 이들 위험인자 중 하나 이상을 가지고 있는 피험자는 철 관련 눈 손상의 위험에 처한 피험자일 수도 있다. 이러한 피험자는 테페리프론의 예방학적 사용으로부터 이득을 얻을 수 있다.
- [0072] 철은 일차적으로는 전자 수송 사슬(electron transport chain)에서 1-전자 산화-환원 화학적 성질(one-electron redox chemistry)을 포함하는 중간 대사 및 관련 활동에서의 그 역할로 인해, 그리고 헴(heme) 및 철-유황 클러스터 함유 단백질에서 보조인자(cofactor)의 역할을 수행하기 때문에 생명체를 위해 필수적이다. 철의 수송 및 저장의 제어를 유지하는 인자가 과도하거나 부재할 경우, 철은 펜톤 반응(Fenton reaction)을 통해 산화적 손상을 발생시키는 잠재적으로 위험한 전자 수송계(electron-transporting system)를 생성한다. 따라서, 통상 제 위치에 있는 제어기능의 부재시, 또는 철의 독성 효과를 중화시킬 수 있는 전자 수송계의 능력을 압도하는 국부 초과된 철(localized excess of iron)이 있는 경우에는, 철을 수반하는 생화학적 반응이 필요한 반면, 철은 과산화 수소(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)와 반응하여 하이드록시 래디칼을 생성하는데, 이 하이드록시 래디칼은 막(membrane), 세포 소기관 및 세포 자체에 까지도 중대한 손상을 야기하는 산화적 스트레스를 초래하는 반응성 산소종(ROS)중 가장 반응적이고 독성이 있다. 이 산화적 스트레스는 철의 미스헨들링 또는 철 수준의 증가에 기인할 수도 있고, 정상 세포 철과 반응하여 손상을 주는 하이드록시 래디칼을 생성시킬 수 있는 과산화물의 발생량 증가에 기인할 수도 있다.
- [0073] 최근의 증거는 철이 노인성 황반 변성의 발병기전(pathogenesis)에서 중대한 역할을 수행할 수 있다는 것을 암시해주며, 현재 AMD를 갖고 있는 환자의 망막에서의 철분 수준이 증가한다는 사실이 알려져 있다. 이와 마찬가지로, 회귀 유전병인 선천성 철분 대사이상증(aceruloplasminemia)을 갖고 있는 환자들은 뇌, 망막 및 췌장에 철분을 과다하게 함유하고 있어 이들 기관의 변성(degeneration)을 초래하게 된다.
- [0074] 황반 변성은 부르크막(Bruch's membrane), 맥락막, 감각신경 망막 및/또는 망막 색소상피의 이상과 관련이 있는 점진적인 중심 시력 손실을 특징으로 하는 질병군으로서, 특히 노년층 피험자에서 명백하게 나타나고, 그에 따라 노인성 황반 변성이란 용어로 지칭되지만, 일부 형태는 인생의 최초 10년 기간에 검출될 수 있다. 가장 유행하는 황반 변성인 AMD는 시야의 중앙부에서의 점진적인 시력 손실, 색깔(color vision)의 변화, 및 암순응(dark adaptation) 및 민감도의 이상과 연관이 있다. AMD의 두 가지 중요한 임상양상은 건성 또는 위축성 형태(dry or atrophic form), 및 습성 또는 삼출성 형태(wet or exudative form)를 들 수 있다. 이들 두 가지 형태의 발전에 대한 가장 중대한 위험인자는 나이 및 드루젠의 침착, 망막 색소상피 (RPE) 후방에서의 비정상적인 세포외 침착이다. 드루젠은 즉시 혈관 공급으로부터 RPE 단층의 측방향 신장(lateral stretching) 및 물리적 변위를 야기하여 시력에 영향을 미치는 손상을 준다.
- [0075] 황반 변성 이외에도, 철 유도 산화적 스트레스를 초래하는 몇 가지 다른 안질환(ocular disorders)이 있다. 이들 질환중 일부는 눈에서 정상적인 철분 수준을 가질 수도 있으나, 여기서 철은 후속 병리에 대한 중대한 공헌자로 확인되었다. 이러한 안질환은 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증과 같이 모두 산화적 스트레스를 수반하며, 불안정한 철에 의해 야기되거나 촉진되는 손상으로부터 눈의 여러 조직을 보호함으로써 상기 안질환을 예방 및/또는 치료할 수 있다. 이 같은 눈 조직의 보호기능은 테페리프론에 의해 제공될 수도 있다. 테페리프론은 국소적으로 또는 경구적으로 투여될 수 있다.
- [0076] 철 킬레이트제가 문제점에 대한 합리적인 해결책인 것처럼 보이지만, 이들 환자 중 누구도 일반화된 철분 과

다의 고통을 받지 않기 때문에 큰 관심이 있고, 그에 따라 일반화된 철분 과다현상이 없는 경우 철 킬레이트제는 생존을 위한 필수요소인 철을 고갈시킬 것이다. 이러한 치명적인 효과 이전에, 철 킬레이트제는 항상성(homeostasis) 및 적혈구 생성을 위해 일상적으로 정상적인 생화학적 반응시 많은 효소가 필요로 하는 이용가능한 철 저장고를 감소시킴으로써 중간 대사를 방해할 수도 있다. 따라서, 약제가 철 관련 안질환의 발전을 치료 및/또는 예방할 수 있는지의 여부를 판단하는 유일한 방법은, 적합한 병리를 입증하는 동물에 신약후보 물질을 이용하고, 원하는 효과가 달성되는지의 여부 및 일반화된 철분 과다현상이 없는 경우 특수 철 킬레이트제의 독성 효과가 상기 용도를 억제할 것인지의 여부를 평가하는 것이다.

[0077] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 피험자가 철 관련 눈 손상을 위한 치료를 이미 받았고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.

[0078] 본 발명의 예시적 실시예에서는, 피험자가 노인성 황반 변성을 위한 치료를 이미 받았고 본 명세서에 설명되는 방법이 제공된다.

[0079] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 "유효량(effective amount)"은 치료학적 유효량(therapeutically effective amount) 또는 예방학적 유효량(prophylactically effective amount)을 포함한다. "치료학적 유효량"이라 함은 황반 변성, 녹내장, 백내장, 당뇨 망막병증, 유전성 망막 변성, 망막 박리, 망막 정맥 또는 동맥 폐색에 의한 허혈성 망막병증, 허혈성 시신경 병증, 시신경염, 및 외상 시신경 병증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 철 관련 안질환의 병리 개선과 같은 치료학적 결과를 달성하는데 필요한 투여량에서 유효하고 필요한 기간 동안 유효한 양을 의미한다. 화합물의 치료학적 유효량은 피험자의 투여방식, 질환 상태, 나이, 성별 및 체중, 및 피험자의 원하는 반응을 도출할 수 있는 화합물의 도출능력과 같은 인자들에 따라 변할 수 있다.

[0080] 투여요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절될 수도 있다. 경우에 따라, 경구 투여에 적합한 데페리프론의 용량은 약 5mg/kg/day 내지 약 80mg/kg/day인 반면, 국소 투여에 적합한 데페리프론의 용량은 약 1 mg/ml 내지 약 100mg/ml이다. 적합한 데페리프론의 용량의 비제한적인 예(여기서, 용어 "단위(unit)"는 "/ml" 또는 "mg/day"로 대체가능함)로는 다음과 같은 용량을 들 수 있다: 약 1mg/unit 내지 약 100 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 90 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 80 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 70 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 60 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 50 mg/unit; 1mg/unit 내지 약 40 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 30 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 20 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 15 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 14 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 13 mg/unit; 1mg/unit 내지 약 12 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 11 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 10 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 9 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 8 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 7 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 6 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 5 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 4 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 3 mg/unit; 약 1mg/unit 내지 약 2 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 15 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 14 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 13 mg/unit; 2mg/unit 내지 약 12 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 11 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 10 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 9 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 8 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 7 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 6 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 5 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 4 mg/unit; 약 2mg/unit 내지 약 3 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 15 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 14 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 13 mg/unit; 3mg/unit 내지 약 12 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 11 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 10 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 9 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 8 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 7 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 6 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 5 mg/unit; 약 3mg/unit 내지 약 4 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 15 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 14 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 13 mg/unit; 4mg/unit 내지 약 12 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 11 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 10 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 9 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 8 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 7 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 6 mg/unit; 약 4mg/unit 내지 약 5 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 15 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 14 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 13 mg/unit; 5mg/unit 내지 약 12 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 11 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 10 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 9 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 8 mg/unit; 약 5mg/unit 내지 약 7 mg/unit; 약 and from 5mg/unit 내지 약 6 mg/ml. 또한, 치료학적 유효량은 치료학적 이득 효과가 화합물의 중독 또는 유해 효과를 능가하는 유효량이다.

[0081] 약학적 조성물의 "예방학적 유효량(prophylactically effective amount)"이라 함은 철 유도 눈 손상의 감소 또는 결손 같은 예방학적 결과를 달성하는데 필요한 투여량에서 유효하고 필요한 기간 동안 유효한 양을 의미한다. 통상, 예방학적 용량은 질환의 초기단계 이전에 또는 초기단계에서 피험자에게서 사용됨으로써, 예방학적 유효량은 치료학적 유효량 보다 적을 수 있다. 그럼에도 불구하고, 예방학적 유효량은 치료학적 유효

량과 동일하거나 유사할 수도 있다. 치료학적 유효 용량의 예시적인 범위는 예방학적 유효량에 적합한 예시적인 범위로 간주될 수도 있다.

[0082] 예방될 상태의 중증도(severity)에 따라 변할 수도 있음을 유념해야 한다. 특별한 피험자의 경우, 유효량을 투여하거나 유효량의 투여를 감독하는 자의 전문적인 판단과 개인의 요구에 따라 시간이 경과하면서 특정 투여요법이 조절될 수도 있다. 본 명세서에서 설명된 투여량 범위는 예시적인 것에 불과하며 진료의사에 의해 선택가능한 투여량 범위를 한정하지는 않는다. 조성물에 함유된 활성 화합물의 양은 피험자의 투여방식, 질환 상태, 나이, 성별 및 체중과 같은 인자에 따라 변할 수 있다. 투여요법은 최적의 예방학적 및/또는 치료학적 반응을 제공하기 위해 조절될 수도 있다. 예컨대, 단일 거환(single bolus)이 투여될 수도 있고, 수 회에 걸친 분할 용량이 시간의 경과에 따라 투여되거나, 상황의 위급성으로 표시되는 것과 같이 비율적으로 감소 또는 증가될 수도 있다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "피험자(subject)"는 인간, 비인간 영장류, 쥐, 생쥐, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등등이 될 수 있다. 피험자는 안구 철분 수준이 정상인 경우에도 철 유도 손상 또는 철 축적 산화적 스트레스를 초래하는 질병 또는 질환(예: AMD, 건조한 눈, 각막 변성 또는 궤양, 녹내장, 백내장, 당뇨병 망막병증, 망막 박리, 유전성 망막 변성, 눈 수술 및 본원에서 논의된 기타 다른 인자들)을 가질 수도 있고, 갖고 있는 것에 대해 의심을 받거나 갖고 있다는 것에 대해 위험에 처할 수도 있다. 다양한 철 관련 안질환의 진단방법 및 철 관련 안질환의 임상적 묘사(clinical delineation)는 당업자에게 알려져 있다. 이러한 질환을 갖고 있거나 철 유도 눈 손상을 보여주는 이들 피험자는 데페리프론으로 치료하는데 적합할 수도 있다. 상기 질환에 대해 위험인자를 보여주거나 갖고 있는 이들 피험자는 예방학적 데페리프론의 용도에 적합할 수도 있다.

#### [0084] 실시예

[0085] 이하의 실시예들은 본원에서 설명되는 본 발명의 구현예들의 일부를 예시한 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 사상 및 범위를 제한하도록 간주되어서는 안 된다.

[0086] 이하의 실시예에서, 이중 녹아웃(DKO) 쥐들이 이용되었고, 이들 쥐는 유전자 변형되어 페록시다제 셀룰로플라스민(Cp) 및 그 동종 헤파에스틴(Heph)의 결핍을 발생시킨다. 이들 쥐는 인간 처럼 망막 철 축적(retina iron accumulation)으로 인한 노인성 망막변성을 발전시킨다. 녹아웃(knockout)은 모든 조직 및 기관에 영향을 미치기 때문에, 다른 국부 철 과다 증상(symptoms of localized iron excess)을 발전시키며, 이와 동시에 새로운 헤모글로빈의 제조(낮은 헤마토크리트값을 가짐)와 같이 정상적인 항상성을 위해 입수가 가능한 철을 적당히 이용할 수 있는 능력이 없다. 또한, 이들 동물은 비록 그 일부가 기능 능력의 중대한 손상으로 12-13개월 동안 생존하더라도, 운동 실조(ataxia) 및 어린 나이, 통상 6-9개월령의 어린 나이의 사망을 포함하는 신경학적 결함을 발전시킨다. 이들 Cp/Heph 결핍 쥐의 망막은 연령 의존성 방식으로 RPE 및 광수용체 외부 절편(photoreceptor outer segments)에 철을 축적한 다음, 망막밀 혈관신생 및 서브-RPE의 넓은간격으로 콜라겐 침착에 의해 RPE and 광수용체 변성을 발전시킨다. Cp/Heph DKO 쥐는 철결핍 빈혈로 망막, 뇌, 간, 및 심장 철분 과다를 발전시킨다. 미처리된 DKO 쥐에서, 조직내에 철이 포착되어 혈액으로 귀환하지 못함에 따라, 철결핍 빈혈을 초래한다. 망막 및 뇌 변성으로 연령 의존성 조직 철분 강화가 있게 된다.

[0087]

#### [0088] 방법

[0089] 점안약 투여(Eye Drop Administration): (망막 철분 수준의 증가가 검출되는 시기인) 5개월령에서 시작하는 쥐들의 한쪽 눈에는 하루 3회 데페리프론 점안약(10 mg/ml)이 투여되었고, 다른 쪽 눈에는 2개월 동안 대조군 물 점안약이 투여되었으며, 희생되기 2 시간전에 최종 점안약이 투여되었다. 쥐의 눈은 형태(morphology)(톨루이딘 블루를 이용한 후속 염색) 및 철분 함량(Perls의 프루시안 블루를 이용한 후속 염색)의 분석을 위해 분획된 2% 파라포름알데히드/2% 글루타르알데히드로 고정되었다. 망막 색소상피(RPE) 세포 비후 및 광수용체 위축 부위의 개수 및 길이는 데페리프론-처리 눈 대 물-처리 대조군 눈으로 정량화되었다. 섬모체, 망막 및 RPE에서의 철 염색 강도는 화소 밀도를 정량화하는 디지털 현미경사진으로 평가되었다.

[0090] 경구 투여: DKO 쥐들은 (1mg/ml)의 농도로 음용수의 데페리프론을 투여받았다. 이들 쥐는 통상 하루에 5ml의 물을 음용하였고 체중은 30g였다. 쥐들은 7개월령 때 데페리프론/물을 음용하기 시작하였는데, 그 이유는 이 시기에 쥐들이 통상 AMD와 일치하는 망막 변화를 발전시키기 때문이다. 쥐들은 미처리된 쥐에서

중대한 망막 및 신경학적 손상을 나타내는 것으로 알려진 여러 시점에서 희생되었고, 희생된 쥐들의 눈은 전술한 바와 같이 분석되었다.

[0091]

[0092]

실시예 1

[0093]

1mg/ml의 음용수에 있는 데페리프론으로 처리된 10 마리의 DKO 쥐들 중에, 2 마리는 14개월 까지 생존하였고, 몇몇 경증 운동실조(mild ataxia)를 발전시키기 전에는 2-12개월간 생존하였다. 다른 대부분의 데페리프론-처리 쥐들은 어린 연령때 조직 분석을 위해 희생되었는데, 이들 쥐 중 어느 쥐도 운동실조를 보이지 않았다. 12개월령 및 14개월령의 쥐들이 희생되기 전 5-7개월 동안 데페리프론을 투여받았다. 쥐들의 희생 시점에서 보면, 처리된 쥐의 헤마토크리트값은 미처리된 쥐 보다 더 높았는데(처리된 쥐의 경우, 30-50%였고, 미처리된 쥐의 경우, 19-26%였다.), 이는 데페리프론이 철분을 조혈세포로 용이하게 전달할 수 있음을 암시해 준다. 또한, 12-14개월령의 처리된 쥐들은 거의 망막 변성 및 손상을 갖고 있지 않았다. 이와 대조적으로, 미처리된 쥐에서는 7개월후 모든 시점에서 망막 손상이 크게 나타났고, 12-13개월까지 생존했던 일부 미처리된 쥐에서는 모두 심각한 망막 변성 및 손상이 나타났다. (도 1 및 도 5 참조).

[0094]

미처리된 Cp/Heph 녹아웃 쥐의 망막에서 거의 모든 RPE 세포의 경우, 13개월의 미처리 쥐의 망막은 비정상적이고 확대 표시되어 있고 (도 1의 상부 패널의 흰색 화살표 참조), RPE 세포 위의 광수용체 층은 얇아지며, 내부/외부 절편들은 파괴 및 변성된다. 이와 대조적으로, 5개월 동안 경구용 데페리프론으로 처리된 14개월령의 Cp/Heph 녹아웃 쥐의 망막은 일부 경증 비후성 RPE 세포를 제외하고 정상적으로 나타나고(도 1의 하부 패널의 흰색 화살표 참조), 광수용체는 정상이다.

[0095]

[0096]

실시예 2

[0097]

처리된 쥐 (n=4)에게 11일 동안 PO (음용수에 1mg/ml 포함)로 데페리프론이 투여되었다. qPCR에 의해 결정되고 18S RNA로 표준화된 TfR mRNA의 상대정량이 처리된 쥐 (n=4) 대 미처리된 쥐 (n=4)의 망막에서 도시되었고(도 2A 참조), TfR mRNA 레벨의 중대 조절이 처리된 쥐에게서 나타났다. 또한, 미처리된 쥐에 비해 처리된 쥐의 RPE/맥락막(도 2B 참조)에 대해 TfR 발현의 상대정량이 도시된다. 그 결과는 도 1에 도시되며 큰 차이를 보여준다 ( $P<0.05$ ).

[0098]

실시예 3

[0099]

쥐의 우측눈(OD)은 2개월 동안 하루 3회 데페리프론으로 국소적으로 (점안약의 형태로) 처리된 반면, 좌측눈(OS)은 내부 대조군으로 사용되었다. 쥐가 희생되기 2 시간 전에 최종 투여가 있었다. TfR mRNA의 상대정량은 qPCR에 의해 검출되었다. RPE/맥락막에서는, TfR mRNA가 크게 증가하였는데, 이는 데페리프론이 불안정한 철 수준을 감소시켰다는 것을 나타내며 (도 3 참조), 이를 통해 국소적으로 투여될 때 약물이 작용하는 것으로 확인되었다. 오차막대는 mRNA 주형의 동일한 배치(batch)를 이용한 3 가지 PCR 반응에 대한 SD를 나타낸다.

[0100]

실시예 4

[0101]

데페리프론으로 처리된 *Cp-/-Heph-/-* (DKO) 쥐는 미처리된 DKO 쥐에 비해 망막 철이 감소하였다. 7개월령 및 13개월령의 미처리된 DKO 쥐의 망막(도 4A 및 4B 참조)은 9개월 동안 음용수에 1mg/ml이 함유된 채 데페리프론 PO 처리된 13개월령의 DKO 쥐의 망막(도 4C 참조)에 비해 검출가능한 철 염색 부분(화살표)이 더 많았다 (화살표).

[0102]

실시예 5

[0103]

DKO 쥐는 연령 의존성 망막 변성을 갖고 있다. 미처리된 12개월령 및 13개월령의 쥐들(도 5C, 도 5F 및 도 5I 참조)은 망막 (화살표)의 90% 이상을 수반하는 거대 RPE 비후성 부위, ONL의 박막화로 이루어진 국소 광수용체 변성, 내부 절편의 공포화(vacuolization), 및 외부 절편의 손실을 갖고 있다. 이와는 대조적으로, 6-9개월 동안 음용수에 데페리프론 1mg/ml PO를 섭취시킨 연령이 일치하는 노령의 DKO 쥐들(도 5C, 도 5F 및 도 5I 참조)은 망막 (화살표)의 90% 이상을 수반하는 거대 RPE 비후성 부위, ONL의 박막화로 이루어진 국소 광수용체 변성, 내부 절편의 공포화(vacuolization), 및 외부 절편의 손실을 갖고 있다. 이와는 대조적으로, 6-9개월 동안 음용수에 데페리프론 1mg/ml PO를 섭취시킨 연령이 일치하는 노령의 DKO 쥐들(도 5C, 도 5F 및 도 5I 참조)은 망막 (화살표)의 90% 이상을 수반하는 거대 RPE 비후성 부위, ONL의 박막화로 이루어진 국소 광수용체 변성, 내부 절편의 공포화(vacuolization), 및 외부 절편의 손실을 갖고 있다. 이와는 대조적으로, 6-9개월 동안 음용수에 데페리프론 1mg/ml PO를 섭취시킨 연령이 일치하는 노령의 DKO 쥐들(도 5C, 도 5F 및 도 5I 참조)은 망막 (화살표)의 90% 이상을 수반하는 거대 RPE 비후성 부위, ONL의 박막화로 이루어진 국소 광수용체 변성, 내부 절편의 공포화(vacuolization), 및 외부 절편의 손실을 갖고 있다.

5F 및 도 5I 참조)은 거의 정상 조직을 갖고 있었다. 처리된 쥐에서 가장 심각하게 영향을 받는 부위에 대한 이들 망막의 검사결과, 작은 RPE 비후 국소 부위 만이 망막의 10% 미만을 수반하는 것으로 나타났고, 그 이외의 망막은 정상인 것으로 나타났다. 도 5A 및 도 5D에 도시된 쥐들은 7개월 동안, 도 5G에 도시된 쥐들은 9개월 동안, 그리고 도 5J에 도시된 쥐들은 6 월 동안 처리되었다.

[0104] 실시예 6

[0105] 비정상적으로 낮은 헤마토크리트값(평균값 24.6%)을 갖는 미처리된 DKO 쥐 (n=7)에 비해, 테페리프론으로 처리된 DKO 쥐(n=7)는 매우 높은 헤마토크리트값(평균값 36.7%)을 보여준다. 그 결과는 도 6에 도시되어 있고 큰 차이( $P<0.05$ )를 보여준다.

[0106]

[0107] 실시예 7

[0108] 7개월의 정중 생존기간(LogRank 테스트로 표현됨)을 거친 미처리된 DKO 쥐들에 비해, 처리된 쥐들은 수명이 크게 연장되었다 (13개월의 정중 생존기간). ( $P<0.0001$ ). 처리된 쥐들의 수명은 쥐들이 병들기 전에 철 정량화를 위해 희생됨에 따라 과소평가된 수치이다. 그 결과는 도 7에 도시되어 있다.

[0109]

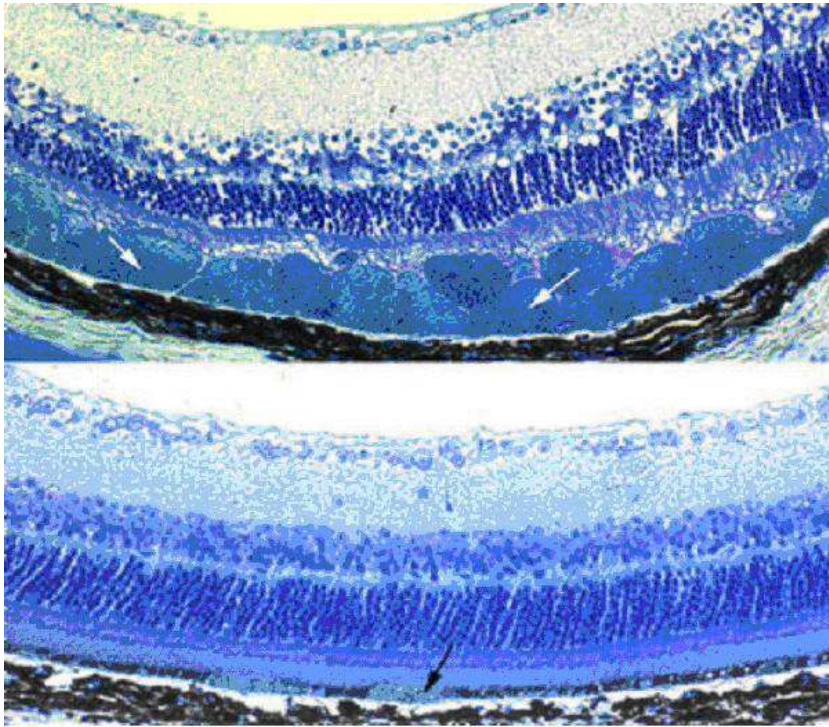
[0110] 실시예 8

[0111] 점안약의 민감도 테스트: 테페리프론 용액이 눈 자체에 자극이나 손상을 주지 않도록 하기 위해, 특히 눈에 투여시 생체이물(xenobiotics)에 대한 높은 민감도를 보여주는 것으로 알려지니 동물인 토끼를 대상으로 실험이 수행되었다. 약 13 mg/mL의 농도로 대략 0.1 mL를 3 마리의 숫토끼(NZW)SPF 토끼; 좌측눈은 미처리된 대조군 역할을 수행함)의 우측눈의 뒤집힌 아래쪽 눈꺼풀 속에 점적 주입(instilling)함으로써 제품의 눈 자극/부식 가능성을 평가하였다. 점적 주입한지 대략 24 시간 경과 후, 각막 손상에 대해 처리된 눈이 검사되었고 실온의 생리 식염수로 세척되었다. 점적 주입한지 대략 1 시간, 24 시간, 48 시간, 및 72 시간 경과 후 드레이즈 기술(Draize technique)을 이용하여 눈 자극을 평가하여 점수화하였다. 즉, 이들 관찰시 눈 자극 이나 부식의 증거가 언급되지 않았다 (점수: 0점). 투여한 지 대략 24 시간 경과시, 나트륨 플루오르에세인 시험(sodium fluroscein tests) 수행 결과, 토끼의 각막 손상이 발견되지 않았음을 보여주었고, 이는 제제(formulation)가 자극성 또는 부식성이 없으며 그에 따라 사용에 적합하다는 것을 입증해주는 것이다.

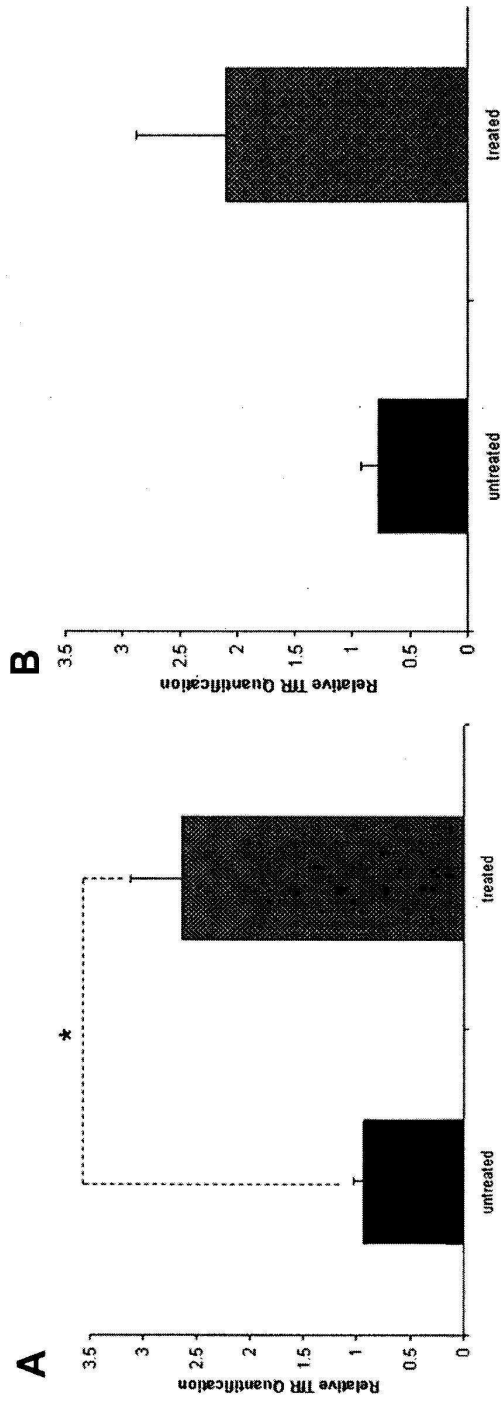
[0112] 비록 본 발명의 다양한 실시예들이 본 명세서에 개시되어 있지만, 당업자의 공통적인 일반적인 지식에 따라 본 발명의 범위내에서 다양한 적용에 및 변형예가 구현될 수 있다. 이러한 변형예들은 거의 동일한 방식으로 동일한 결과를 달성하기 위해 본 발명의 임의의 양태를 위한 공지된 균등물의 대체물을 포함한다. 수의범위는 범위를 한정하는 숫자들을 포함한다. 더욱이, 수의 범위는, 범위가 없는 경우 특별히 인용되는 인용 범위 내에서 개별적인 값 이외에도 값의 범위가 인용되도록 제공된다. 단어 "포함하는(comprising)"은 본 명세서에서 단어 "구비하는(including)" (이에 한정되지는 않음)과 실질적으로 균등한 개방형 용어(open-ended term)로 사용되고, 단어 "포함하다(comprises)"는 대응하는 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 따라서, 예컨대, 하나의 물건에 대한 언급은 하나 이상의 물건을 포함한다. 본 명세서에서 참조자료의 인용은 이 참조자료가 본 발명의 선행 기술임을 용인하는 것이 아니다. 임의의 우선권 서류(들)는, 마치 각각의 우선권 서류가 특별히 그리고 개별적으로 본 명세서에 포함되도록 표시되고 본 명세서에 충분히 설명되는 것처럼, 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 발명은 전술한 바와 같이 실시예 및 도면을 참조하여 실질적으로 모든 구현에 및 변형예를 포함한다.

도면

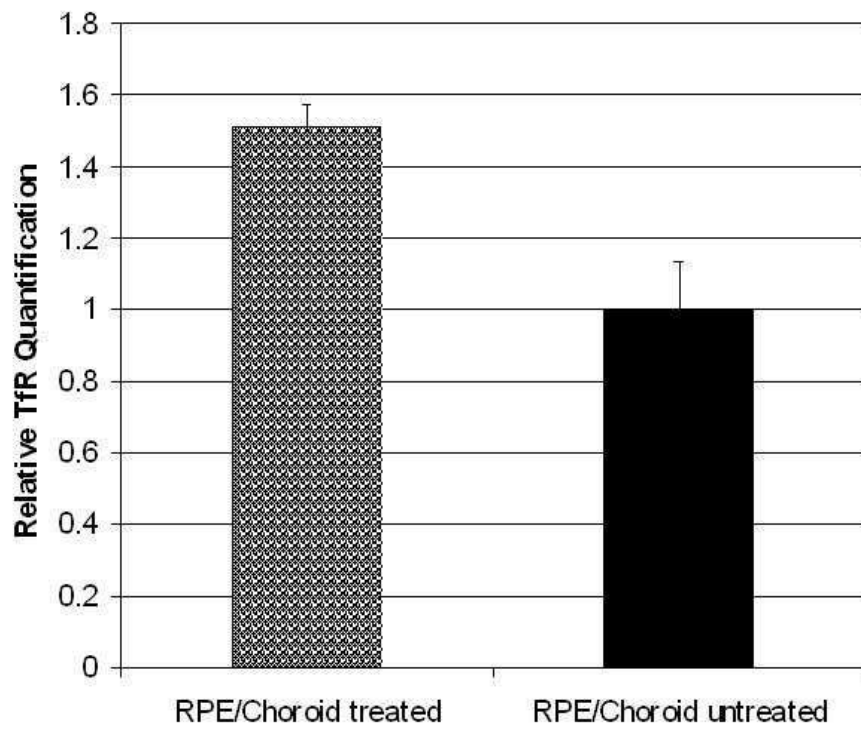
도면1



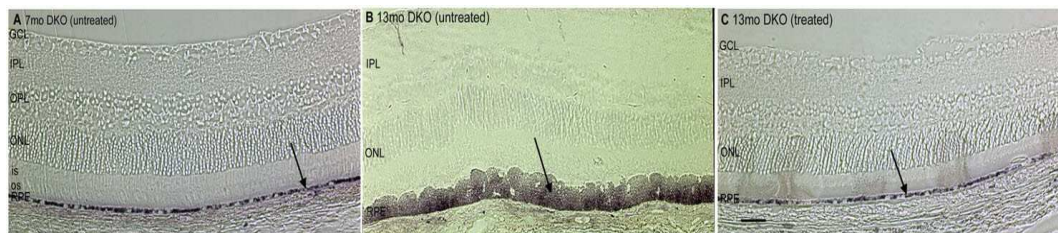
도면2



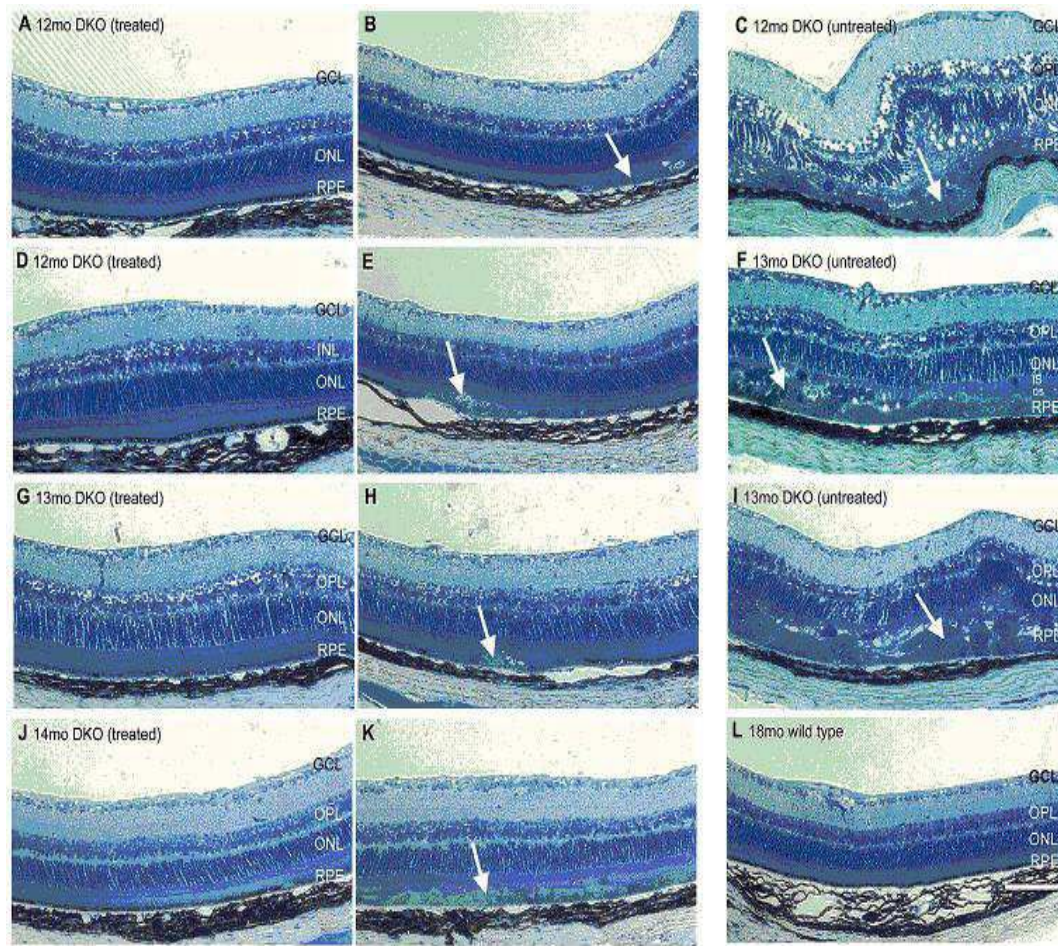
도면3



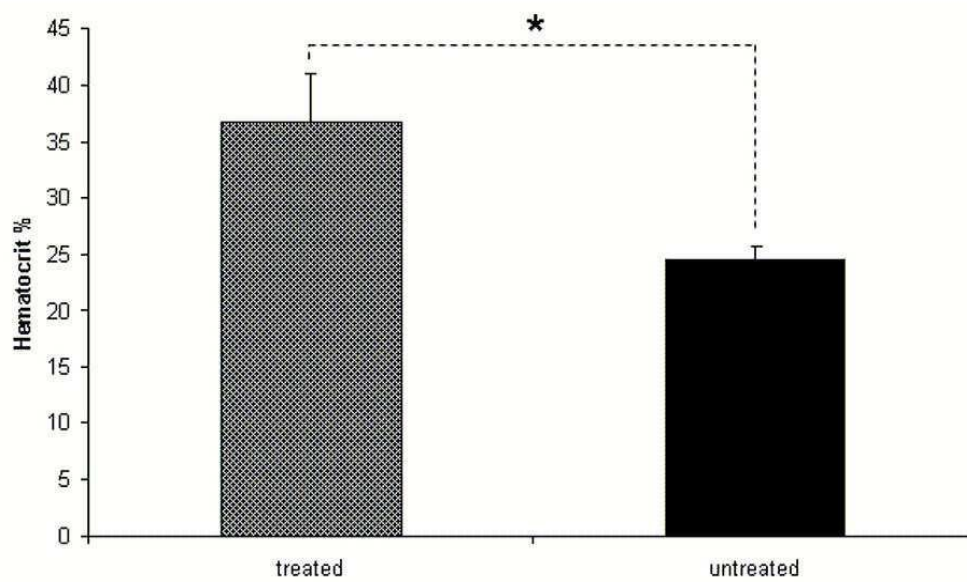
도면4



도면5



도면6



도면7

