(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107308143 A
(43)申请公布日 2017.11.03

(21)申请号 201710417111.6

(22)申请日 2011.04.19

(30)优先权数据
61/325,763 2010.04.19 US
61/407,436 2010.10.27 US
61/447,611 2011.02.28 US

(62)分案原申请数据
201180030264.6 2011.04.19

(71)申请人 诺维利昂治疗股份有限公司
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 H.A.斯特朗 S.卡登

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉 牟科

(51)Int.Cl.
A61K 31/11(2006.01)
A61K 31/215(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书40页 附图12页

(54)发明名称

用于治疗或改善与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的治疗方案和方法

(57)摘要

本文公开了用于治疗或改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的治疗方案，其中根据所述治疗方案施用治疗有效量的合成视黄醛衍生物或包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物，所述施用会导致局部视觉功能(诸如视野、视敏度和视网膜敏感性以及其它)的恢复。

CN 107308143 A

1.一种用于治疗患者的方法,所述患者遭受由类视黄醇缺乏障碍造成的视觉丧失或减弱,所述方法包括下述步骤:

a)给所述患者施用初始治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物,所述合成视黄醛衍生物提供内源生成的11-顺式-视黄醛的替代物,

b)禁止给所述患者施用额外治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物达至少1个月的静止期,

c)给所述患者施用额外治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物。

2.根据权利要求1所述的方法,其中以单次剂量施用所述初始剂量。

3.根据权利要求1所述的方法,其中在5至14天的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

4.根据权利要求1所述的方法,其中在7至10天的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

5.根据权利要求1所述的方法,其中在1周的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

6.根据权利要求1所述的方法,其中所述合成视黄醛衍生物是9-顺式-视黄醛的视黄基酯。

7.根据权利要求1所述的方法,其中所述合成视黄醛衍生物是11-顺式-视黄醛的视黄基酯。

8.根据权利要求1所述的方法,其中所述合成视黄醛衍生物是11-顺式-视黄基乙酸酯。

9.根据权利要求1所述的方法,其中所述合成视黄醛衍生物是9-顺式-视黄基乙酸酯。

10.根据权利要求1所述的方法,其中在2周的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

用于治疗或改善与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的治疗方案和方法

[0001] 本发明是中国发明申请(发明名称为用于治疗或改善与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的治疗方案和方法;申请号为201180030264.6(国际申请号PCT/IB2011/001294);申请日为2011年4月19日)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2010年4月19日提交的美国临时专利申请号61/325,763、2010年10月27日提交的美国临时专利申请号61/407,436和2011年2月28日提交的美国临时专利申请61/447,611的权益,它们的公开内容通过引用并入本文用于所有目的。

技术领域

[0004] 本发明涉及通过给受试者施用合成视黄醛衍生物来治疗所述受试者的与内源性类视黄醇(retinoid)缺乏有关的视觉障碍的治疗方案和方法,其中所述治疗方案和方法会导致受试者的视觉功能的改善。

背景技术

[0005] 视黄醛缺乏会破坏或干扰11-顺式-视黄醛(这是类视黄醇或视觉循环中的一种关键维生素A衍生物)的生产、转化和/或再生。11-顺式-视黄醛是在视网膜色素上皮(RPE)中且通过RPE从全反式-视黄醇(衍生自饮食的维生素A)的异构化和氧化生成的内源性类视黄醇。11-顺式-视黄醛起生色团的功能,并共价地结合蛋白视蛋白以形成视紫红质。当11-顺式-视黄醛捕获可见光光子,从而导致异构化成全反式-视黄醛和从视蛋白解离时,引发视觉。通过全反式-视黄醛循环返回11-顺式-视黄醛(这通过复杂的生化反应系列而发生,所述生化反应涉及类视黄醇或视觉循环中的多种酶和蛋白),持续视觉。

[0006] 内源性类视黄醇缺乏(诸如由编码在视觉循环中使用的酶和蛋白的基因中的突变造成的那些,或由衰老过程造成的那些)会削弱11-顺式-视黄醛的合成,其结果会造成由于11-顺式-视黄醛的缺少或耗尽而导致的视觉障碍。

[0007] 例如,利伯先天性黑矇(LCA)(影响出生或此后不久的儿童的遗传性童年期失明的原因)与RPE65基因(其编码蛋白视网膜色素上皮蛋白65(RPE65))中的遗传性基因突变和/或LRAT基因(其编码酶卵磷脂:视黄醇乙酰基转移酶(LRAT))中的遗传性基因突变有关。RPE65和LRAT二者对于视觉循环而言都是关键性的。具有LCA的患者缺少产生足量的11-顺式-视黄醛的能力,并因此遭受出生时的严重视觉损失、眼球震颤、较差的瞳孔反应和严重减少的视网膜电流图(ERG)。

[0008] 在LRAT或RPE65基因中的突变也与常染色体隐性的色素性视网膜炎(arRP)有关,所述arRP是遗传性色素性视网膜炎(RP)的一个亚型,所述RP的特征在于视杆光感受器和视锥光感受器的退化。具有arRP的患者可能在童年期或在中年期丧失视觉。视觉损失的典型模式包括:在青春期难以暗适应和夜盲,和在年轻成年期丧失中间-周围视野。arRP通常将它自己呈现为原发性视杆变性和继发性视锥变性,并因而被描述为视杆视锥萎缩,其中视

杆比视锥受到更多的影响。这种光感受器细胞涉入次序解释了为什么arRP患者在初期表现出夜盲，且仅在生命晚期变得在白天条件中视觉受损(Hamel C.,Orphanet Journal of Rare Diseases I:40(2006))。arRP是为下述光感受器变性患者给出的诊断：所述患者在生命的第一个十年中具有良好中央视觉，尽管arRP发作也可以远远更晚地发生在中年期初期或中年期以后(“迟发型arRP”)。随着所述疾病的进展，患者会丧失远处周边视觉，随后发展成管状视觉，最终在60岁之前丧失中央视觉。

[0009] 白点状视网膜炎(Retinitis Punctata Albesciens)是另一种形式的色素性视网膜炎，其表现出11-顺式-视黄醛在视杆中的缺少。老化也会导致夜间视觉的减退和对比敏感度的丧失，这是由于11-顺式视黄醛的短缺。认为过量的未结合的视蛋白会随机地激发视转导系统。这可以在所述系统中产生噪音，因而需要更多的光和更高的反差才能看得清楚。

[0010] 先天性静止性夜盲(CSNB)和白点状眼底(Fundus Albipunctatus)是一组表现为夜盲的疾病，但是不存在如在色素性视网膜炎中那样的视觉渐进性丧失。一些形式的CSNB是由于11-顺式-视黄醛的再循环的延迟。在最近之前，认为白点状眼底是CSNB的一种特殊情况，其中视网膜表象是异常的，有数百个小白点出现在视网膜中。最近已经证实，这也是一种渐进性疾病，尽管比色素性视网膜炎缓慢得多。它由基因缺陷造成，所述基因缺陷会导致11-顺式-视黄醛的循环的延迟。

[0011] 内源性类视黄醇缺乏也可以与衰老过程相关，甚至在缺少编码在视觉循环中使用的酶和蛋白的基因的遗传性基因突变的情况下。年龄相关的视觉障碍包括，例如，由11-顺式-视黄醛的缺少导致的夜间视觉的损失、夜盲症和对比敏感度。这与下述发现相一致：与人老化有关的在光暴露以后视杆介导的暗适应的急剧减慢，与延迟的视紫红质再生有关(Jackson,G.R.等人,J.Vision Research 39,3975-3982(1999))。另外，认为过量的未结合的视蛋白(由于11-顺式-视黄醛缺少)会随机地激发视转导系统。这可以在所述系统中产生噪音，因而需要更多的光和/或更高的反差才能看得清楚。

[0012] 在公开的国际专利申请号WO 2004/082622、WO 2006/002097和WO 2011/034551和公开的美国申请号2004/0242704和2010/0035986中，披露了合成视黄醛衍生物及其组合物在恢复或稳定化脊椎动物视觉系统的光感受器功能的方法中的用途，和在治疗年龄相关的视网膜功能障碍的方法中的用途。在Maeda,T.等人,Investigative Ophthalmology& Visual Science(2009),第50卷,第9期,第4368-4378页中，披露了在RPE65-/-小鼠中评价每天和间断地施用9-顺式-视黄基乙酸酯(一种合成视黄醛衍生物)的效果的研究。

[0013] 动物模型已经证实，除非将眼睛闭上，否则来自视网膜的光会在仅几小时内将合成的类视黄醇(它们是对光非常敏感的化合物)光致异构化或“褪色”。在合成的类视黄醇治疗期间和此后直到评价期，使用保持于暗处的动物进行这些研究，以便使合成的类视黄醇的光致异构化/褪色最小化。BattenML等人“Pharmacological and rAAV Gene Therapy Rescue of Viscual Functions in a Blind Mouse Model of Leber Congenital Amaurosis”PLo-S Medicine第2卷,第333页(2005);Margaron,P.,Castaner,L.,和Narfstrom,K.“Evaluation of Intravitreal cis-Retinoid Replacement Therapy in a Canine Model Of Leber’s Congenital Amaurosis”Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:E-Abstract 6280;Gearhart PM,Gearhart C,Thompson DA,Petersen-Jones SM.“Improvement of visual performance with intravitreal administration of 9-cis-

retinal in Rpe65-mutant dogs"Arch Ophthalmol 2010;128(11):1442-8。

[0014] 频繁地施用任意类视黄醇来补偿褪色效应,会涉及类视黄醇类化合物的众所周知的毒性。参见,Teelmann,K"Retinoids:Toxicity and Teratogenicity to Date," Pharmac.Ther.,第40卷,第29-43页(1989);Gerber,LE等人"Changes in Lipid Metabolism During Retinoid Administration"J.Amer.Acad.Derm.,第6卷,第664-74页(1982);Allen LH"Estimating the Potential for Vit A Toxicity in Women and Young Children"J.Nutr.,第132卷,第2907-19页(2002);Silverman,AK"Hypervitaminosis A Syndrome:A Paradigm of Retinoid Side Effects", J.Am.Acad.Derm.,第16卷,第1027-39页(1987);Zech LA等人"Changes in Plasma Cholesterol and Triglyceride Levels After Treatment with Oral Isotretinoin" Arch.Dermatol.,第119卷,第987-93页(1983)。由类视黄醇的长期施用造成的毒性,可以造成脂质代谢的变化、肝损伤、恶心、呕吐、视力模糊、骨损伤、影响骨发育和几种其它的严重的不希望的作用。

[0015] 在治疗由类视黄醇缺乏造成的视觉丧失或减弱(这是一种需要终生治疗的慢性病症)的背景下,这些毒性效应可以是非常重要的。在年轻的患者中特别关心这些副作用,确定地记载了他们对与他们的身体发育有关的副作用的易感性。

[0016] 对响应于褪色的重复给药的需求与重复给药的不希望的严重副作用的这种组合,为使用合成的类视黄醇来治疗由类视黄醇缺乏造成的视觉损失提出了问题。一项最近的研究评价了类视黄醇作为这些障碍的治疗物的有用性,得出的结论是,类视黄醇和类似的化合物简直不是用于治疗类视黄醇缺乏障碍的良好临床候选物。参见,Fan J.等人"Light Prevents Exogenous 11-cis Retinal from Maintaining Cone Photoreceptors in Chromophore-deficient Mice",Invest.Ophthalmol.Vis Sci.January 12,2011,10-6437。

[0017] 现在已经发现,通过使用合成视黄醛衍生物的某些给药方案,可能产生持久的、有意义的视觉改善或恢复,同时可以极大地减少或甚至消除慢性毒性效应。这是完全意外的,且实际上与本领域的预期完全相反。

发明内容

[0018] 本发明涉及用于治疗或改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的治疗方案和方法,其中所述方法和治疗方案包括下述相继步骤:

[0019] a)给所述受试者施用第一剂第一治疗有效量的合成视黄醛衍生物或第一治疗有效量的包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物,其会提供内源地生成的11-顺式-视黄醛的替代物;

[0020] b)开始至少1个月的静止期,在这期间,不给所述受试者施用合成视黄醛衍生物;

[0021] c)给所述受试者施用第二治疗有效量的合成视黄醛衍生物;

[0022] d)根据需要,重复步骤a-c。

[0023] 上述治疗方案的特征在于,所述受试者的视觉功能得到有意义的改善。该改善具有临床上有用的持续时间,且与阻止或限制它的长期使用的毒性效应无关。

[0024] 本发明也涉及试剂盒,其包含治疗有效量的合成视黄醛衍生物或治疗有效量的包

含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物,以及关于根据本文公开的治疗方案给受试者施用所述合成视黄醛衍生物或所述药学上可接受的组合物的说明书。优选地,所述试剂盒用于治疗或改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍。

[0025] 本发明的治疗方案和方法会使合成视黄醛衍生物或包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物在施用给受试者时的效力最大化,同时使通常与视黄酸衍生物有关的毒性最小化和/或得到控制。

[0026] 在下面更详细地描述了本发明的这些方面的具体实施方案。

附图说明

[0027] 图1.类视黄醇循环的示意图。

[0028] 图2.来自受试者#1的7个Goldmann视野(GVF)(A-G)。使用V4e靶标,在开始用实施例1的组合物口服治疗7天以后,从筛选(2A)至第7天(2B)、第14天(2C)、1个月(2D)和4个月(2E),在双眼中看到视野的渐进性变宽。也观察到对更小的靶标I4e的敏感度增加(2E)。

[0029] 图3.受试者#3的8个Goldmann视野(GVF)(A-H)。在筛选时,使用V4e靶标发现了不可检测的视野(3A),其在第3天改善为小中央岛(3B)。至给药后1个月,可靠地检测到该中央岛(3E)。

[0030] 图4A和4B.在治疗受试者#1(图4A)和受试者#2(图4B)的右眼(OD)和左眼(OS)的过程中和以后,ETDRS/LogMAR/Snellen等效视敏度的改善。除了在计划的视觉功能实验中以外,在7天治疗的所有时间内罩住左眼。在第7天取下眼罩。

[0031] 图5.在治疗受试者#5的右眼(OD)和左眼(OS)的过程中和此后直至给药后6个月,ETDRS/LogMAR/Snellen等效视敏度的改善。

[0032] 图6.11位受试者的统计数据和基线视敏度(VA),如列出的,所述受试者由于LRAT或RPE65基因中的突变而具有利伯先天性黑矇(LCA)或色素性视网膜炎(RP)。报告了每只眼的离开基线的最佳VA变化和治疗以后的有关的评估日期。

[0033] 图7.从给药后第9天至第8个月,离开基线的最佳视敏度(VA)变化(ETDRS字母评分)的全部总结。已经基于基线VA种类将数据聚类。

[0034] 图8.在用40mg/m^2(40mg)或10mg/m^2(10mg)的组合物治疗以后,图6的11位受试者的ETDRS/LogMAR/Snellen等效视敏度(VA)。数据代表双眼的平均字母评分,但是受试者4和11除外,他们二者表现出仅一只眼的可测量的字母评分。

[0035] 图9.受试者1-9的Goldmann视野(GVF)的AMA低视力网格分析。在第14天之前和当天,分析用小I4e靶标(图9A)或更大的V4e靶标(图9B)观察到的GVF进行。

[0036] 图10.在10mg/m^2或40mg/m^2的实施例1的组合物的7天给药中,和在结束治疗以后的7天中,评估甘油三酯、HDL、胆固醇和LDL的平均水平。观察到甘油三酯水平的升高,这是暂时的,并在结束治疗以后恢复至基线。也观察到HDL水平的暂时降低。在40mg/m^2治疗组中,对脂质代谢的影响是更显著的。

[0037] 发明详述

[0038] 在一个方面,本发明涉及用于治疗或改善受试者的视觉障碍(特别是视觉功能损失)的治疗方案,其通过施用合成视黄醛衍生物或包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物,所述治疗方案包括:首先建立在给药之前的受试者的视觉功能基线,然后在初始

给药期中给所述受试者施用治疗有效量的所述合成视黄醛衍生物或其药学上可接受的组合物，在所述初始给药期中，所述受试者的视觉功能与在给药之前的受试者的视觉功能基线相比得到改善，继之以静止期，在所述静止期中，不施用合成视黄醛衍生物或其药学上可接受的组合物，且所述受试者的视觉功能继续改善，或在第一给药期中实现的受试者的视觉功能的改善得到持续，在所述静止期之后是合成视黄醛衍生物或其药学上可接受的组合物的后续给药。所述静止期和所述合成视黄醛衍生物或所述药学上可接受的组合物的后续给药可以根据需要进行重复，以维持在所述第一给药期中或在所述静止期中实现的所述受试者的视觉功能的改善。任选地，基于在所述静止期中评价的所述受试者的视觉功能，可以在所述初始静止期中确定是否施用后续治疗有效量的合成视黄醛衍生物或其药学上可接受的组合物。

[0039] 在一个实施方案中，通过评价所述受试者的视野、视敏度、完成生活任务的能力、视网膜敏感性、动态瞳孔反应、眼球震颤、皮质视觉功能、颜色视觉或暗适应中的一项或多项，在施用第一治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物或其药学上可接受的组合物之前，建立所述受试者的视觉功能基线。在另一个实施方案中，通过评价所述受试者的视野，建立所述受试者的视觉功能基线。在另一个实施方案中，通过评价所述受试者的视敏度，建立所述受试者的视觉功能基线。在另一个实施方案中，通过评价所述受试者的视网膜敏感性，建立所述基线。在另一个实施方案中，通过评价所述受试者的视野、视敏度和视网膜敏感性，建立所述基线。

[0040] 在另一个实施方案中，建立所述受试者的视觉功能基线包括：建立所述受试者的视野、所述受试者的视敏度、所述受试者的视网膜敏感性、所述受试者的动态瞳孔反应、所述受试者的眼球震颤、所述受试者的皮质视觉功能、所述受试者的完成生活任务的能力、所述受试者的颜色视觉和/或所述受试者的暗适应的基线。优选地，建立所述受试者的视觉功能基线包括：通过确定的实验，建立所述受试者的视野、所述受试者的视敏度、所述受试者的完成生活任务的能力和所述受试者的视网膜敏感性的基线。

[0041] 在一个实施方案中，与在给所述受试者施用第一治疗有效量的合成视黄醛衍生物或其药学上可接受的组合物之前建立的所述受试者的视觉功能基线相比，所述受试者的视觉功能在所述第一给药期中快速地改善。出于本发明的目的，“快速地”改善表示，与所述受试者的视觉功能基线相比，在比所述第一给药期更短的时期内，受试者的视觉功能的临床上有意义的改善。优选地，在一个实施方案中，在开始所述第一给药期的3天内、2天内或1天内，所述受试者的视觉功能显著改善。在另一个实施方案中，与基线相比，所述受试者的视觉功能在所述第一给药期中改善，并在所述第一给药期结束后继续改善，并延续至第一静止期(rest interval)。在另一个实施方案中，所述受试者的视觉功能在所述第一给药期中的改善包括：与视野基线相比扩展所述受试者的视野，与视敏度基线相比提高所述受试者的视敏度，和/或与视网膜敏感性基线相比提高所述受试者的视网膜敏感性。

[0042] 在一个实施方案中，所述受试者的视觉功能在所述第一给药期中的改善包括：与基线相比，所述受试者的视野的扩展。

[0043] 在另一个实施方案中，所述受试者的视觉功能在所述初始静止期中的改善包括：与所述受试者的视野在所述第一给药期中的扩展相比，所述受试者的视野的扩展。

[0044] 在另一个实施方案中，所述受试者的视觉功能在所述第一给药期和/或所述静止

期中的改善包括:所述受试者的视野向太阳穴侧和/或向鼻侧的扩展。在本发明的一个实施方案中,所述受试者的视野在所述第一给药期中的扩展是:向鼻侧扩展至少5度或至少10度,和向太阳穴侧扩展至少20度或至少30度或至少40度。

[0045] 在另一个实施方案中,所述受试者的视觉功能在所述第一给药期中的改善包括:与基线相比,所述受试者的视敏度的改善。

[0046] 在另一个实施方案中,所述受试者的视觉功能在所述静止期中的改善包括:与所述受试者的视敏度在所述第一给药期中的改善相比,所述受试者的视敏度的改善。

[0047] 在另一个实施方案中,所述受试者的视觉功能在所述第一给药期中的改善包括:与基线相比,所述受试者的视网膜敏感性的改善。

[0048] 在另一个实施方案中,所述受试者的视觉功能在所述静止期中的改善包括:与所述受试者的视网膜敏感性在所述第一给药期中的改善相比,所述受试者的视网膜敏感性的改善。

[0049] 在另一个实施方案中,所述受试者的视觉功能在所述静止期中的改善包括:与所述受试者的视网膜敏感性在所述第一给药期中的改善相比,所述受试者的完成生活任务的能力的改善。在一个实施方案中,所述静止期可以是约1个月或更长的任意时间长度。在本发明的其它实施方案中,所述静止期是约1个月至约1年。所述静止期的长度取决于要在其中施用的合成视黄醛衍生物的治疗有效量或包含视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物的治疗有效量。第一静止期可以是约1至3个月。在本发明的一个实施方案中,所述静止期持续1个月至9个月。在其它实施方案中,所述静止期是1至6个月或3至6个月。

[0050] 在本发明的其它实施方案中,所述静止期不是固定的时段。相反,良好的临床判断可以指示,优选地等待直到在所述受试者中该治疗产生的视觉改善已经开始反转或已经反转至显著的程度,然后施用另一剂合成类视黄醇衍生物。当以此方式施用在后剂量时,临床医师会根据需要评价所述受试者的视觉,且在良好的临床判断的实践中,考虑到所述受试者的总体健康和视觉,会确定需要额外剂量的合成类视黄醇衍生物的时间。无论如何,不会在短至足以造成慢性类视黄醇毒性的间隔内施用额外剂量的合成类视黄醇衍生物。

[0051] 在另一个实施方案中,提供了一种用于预防或治疗受试者的方法,所述受试者具有降低的视力或处于发展降低的视力的危险中。所述方法通常包括:测定与标准的受试者相比,所述受试者是否具有缺少的内源性类视黄醇水平,或是否处于其发展危险中,然后施用有效量的合成视黄醛衍生物或其药物组合物。

[0052] 所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量通常是在约49毫克/平方米体表面积(mg/m^2)至约840mg/m^2的范围内。该量可以在单次剂量中施用,或作为在长达2周的时段内的分份剂量。在常规的良好的临床判断的实践中,考虑到所述受试者的总体健康、视觉丧失或减弱的程度、年龄和其它因素,确定剂量的大小和施用分份剂量的时间。

[0053] 在一些实施方案中,所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量是在约70至525mg/m^2的范围内。在其它实施方案中,所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量是在约70至490mg/m^2的范围内。在其它实施方案中,所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量是在约70至420mg/m^2的范围内。在其它实施方案中,所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量是在约49至280mg/m^2的范围内。在一些实施方案中,所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量是在约280至490mg/m^2的范围内。在其它实施方案中,所述合成类视黄醇衍生物的治疗有效量是在

约70至280mg/m^2的范围内。

[0054] 上述治疗有效量也可以分份剂量施用，例如在5天至14天内。在一些实施方案中，上述治疗有效量可以在7至10天内以分份剂量施用。所述分份剂量通常在给药期内以相等的每日量施用。

[0055] 可以在疗程中调节治疗有效量。在一些实施方案中，以后的剂量的量比初始剂量的量减小。在其它实施方案中，以后的剂量的量与初始剂量的量相同，而在其它实施方案中，以后的剂量的量可能比初始剂量的量增加。在常规的良好的临床判断的实践中，考虑到所述受试者的总体健康、视觉丧失或减弱的程度、所述受试者的视觉功能的改善程度、年龄和其它因素，确定以后的剂量的大小和施用分份剂量的时间。

[0056] 在一个实施方案中，所述受试者的视觉损失是由于LRAT或RPE65基因突变导致的。在本发明的一个优选的实施方案中，所述受试者具有LRAT基因突变。在本发明的另一个优选的实施方案中，所述受试者具有RPE65基因突变。在本发明的另一个优选的实施方案中，所述受试者具有LRAT基因突变和RPE65基因突变。

[0057] 在一个实施方案中，所述受试者具有利伯先天性黑矇(LCA)、常染色体隐性的色素性视网膜炎(arRP)、年龄相关的视网膜功能障碍、夜盲症、白点状视网膜炎、先天性静止性夜盲或白点状眼底。在本发明的一个优选的实施方案中，所述受试者具有LCA。在本发明的另一个优选的实施方案中，所述受试者具有arRP。在本发明的另一个优选的实施方案中，所述受试者具有年龄相关的视网膜功能障碍，其特征在于一种或多种下述的病症：在光暴露以后视杆介导的暗适应的病损、夜间视觉的病损、对比敏感度的病损、视野的病损、视敏度的病损和年龄相关的黄斑变性(AMD)。

[0058] 在一个实施方案中，所述受试者是成年人。

[0059] 在另一个实施方案中，所述受试者是儿科患者，例如，婴儿、儿童或青少年。

[0060] 在另一个实施方案中，所述患者小于15岁。优选地，所述受试者具有LCA，且小于15岁。

[0061] 在另一个实施方案中，所述受试者小于1岁。优选地，所述受试者具有LCA，且小于1岁。

[0062] 在另一个实施方案中，所述受试者是15岁或更大。优选地，所述受试者具有arRP，且是至少15岁，优选地30至40岁。

[0063] 在另一个实施方案中，所述受试者是5岁或更大。

[0064] 在一个实施方案中，所述第一治疗有效量和任何后续的治疗有效量口服地施用给所述受试者。

[0065] 在另一个实施方案中，所述第一治疗有效量和任何后续的治疗有效量局部地(locally)施用给所述受试者的眼。

[0066] 在另一个实施方案中，所述第一治疗有效量和任何后续的治疗有效量外用地(topically)施用给所述受试者的眼。

[0067] 在另一个实施方案中，所述第一治疗有效量和任何后续的治疗有效量眼内地施用。

[0068] 在另一个实施方案中，所述第一治疗有效量和任何后续的治疗有效量皮下地施用。

[0069] 所述合成视黄醛衍生物可以通过任意药理学载体来递送，它在所述药理学载体中稳定地递送至受试者，且在给药后有效地释放。药用载体领域非常熟悉类视黄醇的化学性质和用于它们的药理学载体的制剂。这些已知的递送载体包括：具有适合递送合成视黄醛衍生物的物理性质、化学性质和释放速率的那些。可以使用液体递送载体，诸如植物油(包括大豆油、橄榄油和油菜籽油或芥花油)。

[0070] 在一个实施方案中，所述合成视黄醛衍生物选自：11-顺式-视黄基乙酸酯、11-顺式-视黄基琥珀酸酯、11-顺式-视黄基柠檬酸酯、11-顺式-视黄基酮戊二酸酯、11-顺式-视黄基富马酸酯、11-顺式-视黄基苹果酸酯或11-顺式-视黄基草酰乙酸酯。优选地，所述合成视黄醛衍生物是11-顺式-视黄基乙酸酯。

[0071] 优选地，所述9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基乙酸酯或9-顺式-视黄基琥珀酸酯。

[0072] 该方面的另一个实施方案是，其中所述药学上可接受的组合物另外包含脂质载体。

[0073] 该方面的另一个实施方案是，其中所述药学上可接受的组合物包含9-顺式-视黄基酯和大豆油。

[0074] 该方面的另一个实施方案是，其中所述9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基乙酸酯。

[0075] 该方面的另一个实施方案是，其中所述受试者具有LRAT或RPE65突变。

[0076] 该方面的另一个实施方案是，其中所述受试者具有利伯先天性黑矇、色素性视网膜炎、年龄相关的视网膜功能障碍、夜盲症、白点状视网膜炎、先天性静止性夜盲或白点状眼底。

[0077] 另一个实施方案是，其中所述年龄相关的视网膜功能障碍表现为一种或多种下述临床病症：在光暴露以后视杆介导的暗适应的病损、夜间视觉的病损、对比敏感度的病损、视野的病损、视敏度的病损和年龄相关的黄斑变性(AMD)。

[0078] 该方面的另一个实施方案是，其中所述合成视黄醛衍生物或所述包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物口服地施用给所述受试者。

[0079] 该方面的另一个实施方案是，其中所述合成视黄醛衍生物或所述包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物局部地施用给所述受试者的眼。

[0080] 该方面的另一个实施方案是，其中所述合成视黄醛衍生物或所述包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物外用地施用给所述受试者的眼。

[0081] 该方面的另一个实施方案是，其中所述合成视黄醛衍生物或所述包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物眼内地施用。

[0082] 该方面的另一个实施方案是，其中所述合成视黄醛衍生物或所述包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物皮下地施用。

[0083] 在本发明的一个实施方案中，本发明的治疗方案是，用于治疗受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的给药方案。

[0084] 本发明的另一个方面是，合成视黄醛衍生物在药物制备中的用途，所述药物用于施用给具有内源性类视黄醇缺乏的受试者。优选地，通过本文公开的治疗方案，将所述药物施用给所述受试者。

[0085] 本发明的另一个方面涉及试剂盒，其包含治疗有效量的合成视黄醛衍生物或治疗有效量的包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物，以及在本发明的用于治疗或改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的治疗方案或方法中使用所述合成视黄醛衍生物或治疗有效量的包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的组合物的说明书。

[0086] 在本文中更详细地公开了本发明的这些和其它实施方案。

[0087] 除非在说明书中另有定义，下述术语和短语应当具有下述含义：

[0088] 本文使用的“视觉障碍”宽泛地表示，在眼的光感受器、组织或结构中的障碍。视觉障碍包括、但不限于：视网膜变性、视网膜营养不良、光感受器功能丧失、光感受器细胞死亡和结构异常。出于本发明的目的，短语“视觉障碍”表示与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍。本发明的视觉障碍通常特征在于所述受试者的受损的或小于正常的(包括完全缺失)视觉功能，这包括，例如，视敏度差、视网膜敏感性低或缺少、视野狭窄或不可检测等等。

[0089] “治疗有效量”表示这样的化合物的量：当施用给受试者、优选人时，其足以造成临床上有意义的治疗效果。

[0090] 本文使用的术语“治疗效果”表示，在患者的一只眼或双眼中，患者的视觉的改善或恢复。

[0091] 具有类视黄醇缺乏的患者的视觉损失通常是严重的，但是存在程度和形式可以随患者不同而变化。患者可能丧失他们的周边视觉，但是他们可能丧失他们的在低至中等光下看的能力，他们的总敏度可能下降，或其它视觉损失可能发生。该损失可能是渐进性的(特别是在类视黄醇缺乏的成年发作病例中，诸如色素性视网膜炎)，最终导致非常微弱的视觉或完全失明。当不是渐进性的时(诸如，在先天性静止性夜盲中)，视觉损失可能从开始就是严重的，或者是几乎完全的。

[0092] 损失的类型和程度可大致与类视黄醇缺乏程度、受累的细胞类型(例如视杆或视锥)和/或视网膜中的类视黄醇缺乏的位置有关。在缺乏效应在视网膜周边最强的情况下，可以最早地且最深刻地看到周边视觉损失。当缺乏效应更普遍存在于视网膜中时，更常见地观察到敏度的全部丧失。当所述缺乏巨大或持久时，所述视觉损失(以任意形式)可以是更严重的，且更难以成功地治疗。临床医师熟知类视黄醇缺乏患者的视觉损失的性质、程度和进展的所有这些变化。

[0093] 因为由类视黄醇缺乏障碍造成的视觉损失的性质和程度随患者不同而变化，有意义的视觉改善或恢复的性质和程度也随患者不同而变化。例如，恢复在中等光下看的能力，可以是在一些患者中表现出的有意义的改善。对于其它患者而言，有意义的改善是，实现恢复的周边视觉，或敏度的一般改善。在理论上，本发明可以阻止并反转渐进性视觉损失。但是，在诊断和治疗发生在早期的情况下，根据本发明的治疗可以简单地限制或减慢视觉损失的进展。

[0094] 通过在本申请中讨论的几种已知的临床量度中的任一种，包括敏度、视野、光敏感性、完成生活任务的能力或这些中的一些或全部的组合，可以表征临床上有意义的改善。这些量度和其它量度都是临床医师众所周知的，且常规地用于临床实践中。临床医师容易地能够鉴别和观察这些变化，作为类视黄醇缺乏患者的常规临床评价的一部分。结果，临床医师也容易地能够观察视觉的辨别改善，其在给定患者的背景下是有意义的。

[0095] 术语“受试者”表示人患者。术语“患者”表示，具有内源性视黄醛缺乏的人，和/或

已经被诊断为具有内源性视黄醛缺乏的人。

[0096] 与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍

[0097] 本发明的治疗方案和方法是用于治疗和改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍，优选由内源性类视黄醇缺乏导致的视觉功能损失。这样的缺乏的特征在于，一种或多种内源性类视黄醇(诸如11-顺式-视黄醛)的缺失的、不足的或耗尽的水平。因而，“内源性类视黄醇缺乏”表示，与在相同物种的受试者的健康眼中发现的水平相比，延长的更低的内源性类视黄醇水平。尽管受试者的健康眼可能经历11-顺式-视黄醛的暂时缺少(这会导致短暂的失明，然后视觉恢复)，具有内源性类视黄醇缺乏的受试者缺乏可靠地或快速地再生11-顺式-视黄醛的内源水平的能力，这会导致延长的和/或显著的11-顺式视黄醛短缺。

[0098] 内源性类视黄醇缺乏可以由视觉循环中的一种或多种缺陷造成，所述缺陷包括：酶促缺乏以及光感受器和视网膜色素上皮细胞(RPE)之间的受损的转运过程。图1示意地显示了脊椎动物(优选人)的视觉循环(或类视黄醇循环)，其运行在RPE和光感受器的外节之间。11-顺式-视黄醛通过一系列酶促反应和到达和源自RPE的转运过程再生，此后它会结合视蛋白，以在光感受器中形成视紫红质。视紫红质然后被光活化，以形成间视紫红质，后者会活化光传导(phototransduction)级联，同时结合的顺式-类视黄醇被异构化成全反式-视黄醛(von Lintig,J.等人,Trends Biochem Sci Feb 24(2010))。

[0099] 已经鉴别出，在超过一打编码视网膜蛋白的基因中的突变会参与视觉循环中的几个生化途径。例如，编码卵磷脂:类视黄醇乙酰基转移酶(LRAT基因)和视网膜色素上皮蛋白65kDa(RPE65基因)的基因中的突变会破坏类视黄醇循环，这导致11-顺式-视黄醛的缺乏、游离视蛋白的过量、在全反式-视黄醛的再循环中的类视黄醇废物(例如，降解)产物和/或中间体的过量等等。

[0100] 根据例如在公开的美国专利申请号2005/0159662(其公开内容通过引用整体并入本文中)中公开的方法，可以测定受试者的眼中的内源性类视黄醇水平和这样的水平的缺乏。测定脊椎动物眼中的内源性类视黄醇水平和这种类视黄醇的缺乏的其它方法包括，例如，通过高压液相色谱法(HPLC)，分析来自受试者的血液样品中的类视黄醇。例如，可以从受试者得到血液样品，并可以通过正相高压液相色谱法(HPLC)(例如，使用HP 1100 HPLC和Beckman,Ultrasphere-Si,4.6mm x 250mm柱，使用10％乙酸乙酯/90％己烷，流量为1.4ml/分钟)，分离和分析所述样品中的类视黄醇类型和水平。例如，通过使用二极管-阵列检测器和HP Chemstation A.03.03软件，在325nm进行检测，可以检测类视黄醇。例如，通过将样品中的类视黄醇概况与来自对照受试者(例如，正常受试者)的样品进行对比，可以测定类视黄醇的缺乏。

[0101] 多种病症可以造成受试者易感或发展内源性类视黄醇缺乏。例如，具有RPE65基因突变或LRAT基因突变的受试者在遗传上易感内源性类视黄醇缺乏和视力缺损，它们最终会导致完全视觉损失和严重的视网膜营养不良。具体地，RPE65和LRAT基因突变存在于LCA和arRP患者中。甚至在没有视觉循环的任何遗传缺陷的情况下，老年受试者仍然可能发展内源性类视黄醇缺乏。

[0102] 在下面详细讨论了与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的实例。

[0103] A.利伯先天性黑矇(LCA)

[0104] 与内源性类视黄醇缺乏有关的一种病症是利伯先天性黑矇(LCA)。LCA是一种具有早发的视觉损失和视网膜营养不良的遗传性童年期疾病。已经报道,在具有常染色体隐性的色素性视网膜炎(arRP)或利伯先天性黑矇的患者中,RPE65基因的突变分别会造成0.5%和6%的LCA病例(den Hollander,A.I.等人,Prog Ret Eye Res 27:391-419,(2008)和den Hollander,A.I.等人,Proc Natl Acad Sci U S A 95:3088-93(1998))。这些形式的特征在于11-顺式-视黄醛的显著缺乏,所述11-顺式-视黄醛是结合视杆和视锥视蛋白以形成视色素(视紫红质和视锥-色素)的视觉生色团(Redmond,T.M.等人,Nat Gen 20:344-51(1998),和Batten,M.L.等人,J Biol Chem 279:10422-32(2004))。11-顺式-视黄醛的慢性缺乏最终会导致光感受器变性(Travis,G.H.等人,Annu Rev Pharmacol Toxicol 47:469-512(2007))。在视觉功能损失和视网膜变性之间的间隔,会造成视觉挽救的机会。

[0105] 在具有由RPE65基因突变导致的LCA的受试者中,视黄基酯积累在视网膜色素上皮(RPE)中(Thompson,D.A.等人,Nat Gen 28:123-4(2001)和Gu S.M.等人,Nat Gen 17:194-7(1997)),这最终导致视网膜变性。

[0106] 具有由LRAT基因突变导致的LCA的受试者不能生成酯并随后分泌任何多余的类视黄醇,这与早发的严重的视网膜营养不良和视网膜变性有关(Morimura H等人Proc Natl Acad Sci U S A 95:3088-93(1998))。

[0107] B.色素性视网膜炎和夜盲(夜盲症)

[0108] 与内源性类视黄醇缺乏有关的另一种病症是,由例如色素性视网膜炎(RP)或先天性静止性夜盲(CSNB)造成的夜盲。

[0109] RP是由许多不同基因中的缺陷造成的一种病症。迄今为止,已经鉴别出19个已知的和17个未表征的基因突变,它们会造成所述疾病的极大异质性(Phelan,J.K.等人,Mol Vis.6:116-124(2000))。RP的发作年龄以及该疾病的严重性,随遗传方式而变化。RP可以通过常染色体显性的、常染色体隐性的或X-连锁的特性而遗传。常染色体隐性的RP(arRP)可以发生在所有RP病例的20%中。在近些年,已经在具有arRP的患者中发现了LRAT和RPE65基因的突变。这些特定突变与视觉循环的类视黄醇代谢缺陷有关,且可能导致光感受器变性(Morimura,H.等人,Proc Natl Acad Sci USA.95(6):3088-3093(1998))。

[0110] 如本文指出的,由RPE65基因编码的蛋白与视黄醇结合蛋白和11-顺式-视黄醇脱氢酶具有生化联系,且是11-顺式-视黄醛生产所必需的(Gollapalli,D.R.等人,Biochemistry.42(19):5809-5818(2003)和Redmond,T.M.等人,NatGenet.20(4):344-351(1998))。临床前和临床信息证实,RPE65蛋白的功能的丧失,会在维生素A酯化成膜脂质以后阻断类视黄醇加工,并导致视觉损失。

[0111] 典型RP的早期阶段的特征在于:夜盲和中间-周围视野的丧失,这反映了原发性的视杆病损。随着疾病进展,患者丧失远周边和中央视觉,最后导致失明。突出的临床发现包括:在视网膜中的骨刺形状的色素和减弱的/异常的视网膜电流图(ERG)反应。据推测,RPE65产物的缺失会造成光感受器的大量早期变性,而氨基酸的置换会导致变性的更慢进度(Marlhens,F.等人,Eur J Hum Genet.6(5):527-531(1998))。

[0112] CSNB和白点状眼底是一组表现为夜盲的疾病,但是不存在如在RP中那样的渐进性视觉损失。一些形式的CSNB是由于11-顺式-视黄醛的再循环的延迟造成的。在最近之前,认为白点状眼底是CSNB的一种特殊情况,其中视网膜表象是异常的,有数百个小白点出现在

视网膜中。最近已经证实，白点状眼底也是一种渐进性疾病，尽管比RP缓慢得多。白点状眼底由基因缺陷造成，所述基因缺陷会导致11-顺式-视黄醛的循环的延迟。

[0113] C.年龄相关的视觉障碍

[0114] 与内源性类视黄醇缺乏有关的另一种病症是，视网膜光感受器功能的年龄相关的下降。如本文所讨论的，已经认识到，维生素A至视觉生色团(11-顺式-视黄醛)的不充足可用性和/或加工，可以不利地影响脊椎动物视紫红质再生和视转导(McBee,J.K.等人,Prog Retin Eye Res 20,469-529(2001);Lamb,T.D.等人,Prog Retin Eye Res 23,307-380(2004);和Travis,G.H.等人,Annu Rev Pharmacol Toxicol(2006))。在老化时，在由于饮食缺乏或不充足的肠吸收而丧失了维生素A的人类和小鼠中，在光暴露以后的视紫红质再生更加延迟(Lamb,T.D.等人,.J.Prog Retin Eye Res 23,307-380(2004))。此外，使用维生素A和它的衍生物的治疗，可能在老化和视网膜疾病(诸如Sorbsby氏眼底营养不良和色素性视网膜炎)中具有有益效果(Jacobson,S.G.,等人,Nat Genet 11,27-32(1995);和Berson,E.L.,等人,Arch Ophthalmol 111,761-772(1993))。

[0115] 年龄相关的视觉障碍包括：在光暴露以后视杆介导的暗适应的减慢、夜间视觉的下降(夜盲症)和/或对比敏感度的下降。年龄相关的视觉障碍还可以包括湿型或干型年龄相关的黄斑变性(AMD)。

[0116] AMD是与眼球的后部有关的具体视觉障碍之一，且是老年人失明的主要原因。AMD会导致对黄斑(macula)的损伤，所述黄斑是在视网膜中央的一个小环形区域。因为黄斑是使得能够分辨小细节和阅读或驾驶的区域，它的退化可能导致降低的视敏度和甚至失明。具有AMD的人会遭受中央视觉的退化，但是通常保留周边视力。在AMD中，当在疾病晚期的并发症造成新血管在视网膜下面生长或视网膜萎缩时，发生视觉损失。

[0117] D.受试者群体

[0118] 尽管通过本发明的治疗方案和方法可以治疗具有与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍(如本文所定义)的任意受试者，但是存在生理学的机会窗口，其中所述治疗方案或方法可最有效地恢复所述受试者的视觉功能。优选地，在受试者中最有效的本发明的治疗方案的机会窗口被定义为，在视觉功能损失和视网膜变性(特别是关于光感受器细胞变性)之间的间隔。在特定年龄组中的受试者可能特别受益于本发明的治疗方案。更具体地，具有更低程度的视网膜/光感受器变性的受试者倾向于具有更好的或更快的对本发明的治疗方案的反应，和/或可能在需要后续给药期之前具有更长的静止期。

[0119] 例如，在某些实施方案中，具有由LCA或RP导致的视觉功能损失的更年轻的受试者可能保留更高百分比的休眠(dormant)光感受器。这样的休眠光感受器能够对本发明的治疗方案做出反应。具体地，在治疗由遗传性童年期失明(诸如LCA或早发的RP，诸如arRP)导致的受试者视觉功能损失中，更年轻的受试者可能预期更大的视觉功能恢复，因为他们的视网膜变性程度更低。因而，在本发明的一个实施方案中，所述受试者是人类青少年，即，小于15岁(在开始治疗方案时)。在本发明的其它实施方案中，所述受试者是人类新生儿或小于1岁、小于18个月、小于24个月或小于36个月的人类婴儿(当开始治疗方案时)。在其它实施方案中，所述受试者是5岁或更大的人(当开始治疗方案时)。在其它实施方案中，所述人类受试者是10岁或更大(当开始治疗方案时)。

[0120] 在某些情况下，RP可能出现在第二个十年或甚至更晚的人类受试者中。人类的

arRP的平均确诊年龄是约36岁(Tsujikawa M.等人,Arch Ophthalmol126(3)337-340(2008))。因而,在其它实施方案中,所述人类受试者是15岁或更大(当开始治疗方案时)。在更具体的实施方案中,所述人类受试者是20岁或更大、30岁或更大、40岁或更大、50岁或更大、60岁或更大或70岁或更大(当开始治疗方案时)。

[0121] 在其它实施方案中,所述人类受试者是遭受年龄相关的视网膜障碍的老年受试者。本文使用的老年人类受试者通常是至少45岁、或至少50岁、或至少60岁、或至少65岁(当开始治疗方案时)。

[0122] 优选地,对于这些受试者中的任一个,本发明的治疗方案和方法应当在查明本文所定义的视觉障碍的诊断后尽早开始,使得视网膜(尤其是光感受器)中的任何变性尚未达到下述点:本发明的治疗方案不能有效地治疗或改善所述受试者的视觉障碍。

[0123] 本发明的合成视黄醛衍生物

[0124] 本发明提供了恢复或稳定化受试者的视觉系统中的光感受器功能的方法。可以施用合成视黄醛衍生物,以恢复或稳定化光感受器功能,和/或以改善类视黄醇水平的缺乏的影响。例如,通过提供合成的类视黄醇(其可以充当11-顺式-类视黄醇替代物和/或视蛋白激动剂),可以恢复或稳定化光感受器功能。合成的类视黄醇也可以改善类视黄醇缺乏对受试者的视觉系统的影响。可以给受试者预防性地或治疗性地施用合成的类视黄醇。

[0125] 所述合成视黄醛衍生物是从11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛衍生出的类视黄醇。在某些实施方案中,所述合成视黄醛衍生物是合成的9-或11-顺式类视黄醇。在其它实施方案中,所述合成的类视黄醇是11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛的衍生物,条件是,所述合成的类视黄醇不是9-顺式-视黄醛。在一些实施方案中,合成视黄醛衍生物可以是例如类视黄醇替代物,其补充内源性类视黄醇的水平。

[0126] 无意受任何具体理论的约束,在本发明的治疗方案中使用的合成视黄醛衍生物提供内源生成的11-顺式-视黄醛的替代物,从而恢复视觉循环的关键生化组分。适合本发明的治疗方案的一种合成视黄醛衍生物可以是9-顺式-视黄醛或11-顺式-视黄醛的衍生物。像11-顺式-视黄醛一样,9-顺式-视黄醛可以结合视蛋白,以形成光活性的异视紫红质,当褪色以后,其经由与11-顺式-视黄醛再生的视紫红质相同的光产物发生构象变化(Yoshizawa,T.等人,Nature 214,566-571(1967)和Filipek S.等人,Annu Rev Physiol 65:851-79(2003))。9-顺式-视黄醛和它的衍生物通常具有比它们的11-顺式视黄醛对应物更高的热力学稳定性。

[0127] 所述合成视黄醛衍生物可以直接地或间接地转化成视黄醛或合成视黄醛类似物。因而,在一些方面,根据本发明的化合物可以描述为前体药物,其在代谢转化以后,被转化成9-顺式-视黄醛、11-顺式-视黄醛或它们的合成的视黄醛类似物。代谢转化可以如下发生:例如,通过酸水解、酯酶活性、乙酰基转移酶活性、脱氢酶活性等等。例如,不希望受理论的约束,认为合成的9-顺式-视黄醛衍生物(例如,9-顺式-视黄基乙酸酯)在消化途径中转化成9-顺式-视黄醇,通过血流运输至视网膜,并在RPE中转化成9-顺式-视黄醛。

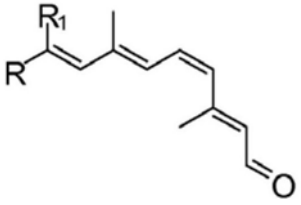
[0128] 适合本公开内容的方法的合成视黄醛衍生物可以是,在公开的国际专利申请号WO 2004/082622和WO 2006/002097和公开的美国申请号2004/0242704和US 2010/0035986(这些申请通过引用整体并入本文)中描述的那些。

[0129] 所述合成视黄醛衍生物可以结合视蛋白,并起视蛋白激动剂的功能。本文使用的

术语“激动剂”表示这样的合成视黄醛衍生物：其结合视蛋白，并促进视蛋白/合成视黄醛衍生物复合物对光做出应答的能力。作为视蛋白激动剂，合成视黄醛衍生物可以建立阻断的类视黄醇循环的药理学旁路，从而避免对内源性类视黄醇(例如，11-顺式-视黄醛)的需求。

[0130] 合成的视黄醛衍生物包括11-顺式-视黄醛衍生物或9-顺式-视黄醛衍生物，例如下述的：无环的视黄醛；具有修饰的多烯链长度的视黄醛，诸如三烯或四烯视黄醛；具有取代的多烯链的视黄醛，该取代的多烯链诸如烷基、卤素或杂原子取代的多烯链；具有修饰的多烯链(诸如反式-或顺式-锁定的多烯链)或具有例如丙二烯(allene)、烷烃、烯烃或炔烃修饰的视黄醛；和具有环修饰(诸如杂环的、杂芳族的或取代的环烷烃或环烯烃环)的视黄醛。

[0131] 在某些实施方案中，所述合成视黄醛衍生物可以是下式I的视黄醛：

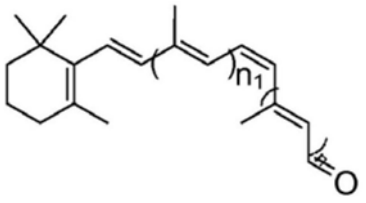
[0132] 

(I)

[0133] R和R1可以独立地选自：直链的、异-、仲-、叔-和其它支链的烷基、以及取代的烷基、取代的支链的烷基、羟基、羟烷基、胺、酰胺等等。R和R1可以独立地是：低级烷基，这表示具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等等。合适的取代的烷基和取代的支链烷基包括，例如，被下述基团取代的烷基、支链烷基和环烷基：氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团。合适的杂原子包括，例如，硫、硅和氟-或溴-取代(fluoro-or bromo-substitutions)。

[0134] 在某些其它实施方案中，R或R1可以是环烷基，例如，己烷、环己烯、苯以及取代的环烷基。合适的取代的环烷基包括，例如，被氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团取代的环烷基。合适的杂原子包括，例如，硫、硅和氟-或溴-取代。

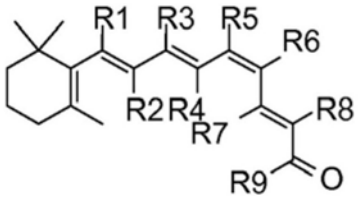
[0135] 所述合成视黄醛衍生物也可以是下式II的11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛的衍生物，其具有修饰的多烯链长度：

[0136] 

(II)

[0137] 多烯链长度可以延伸1、2或3个烷基、烯烃基或亚烷基。根据式II，每个n和n1可以独立地选自：1、2或3个烷基、烯烃基或亚烷基，条件是，所述n和n1的总和至少是1。

[0138] 所述合成视黄醛衍生物也可以是下式III的11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛的衍生物，其具有取代的多烯链：

[0139] 

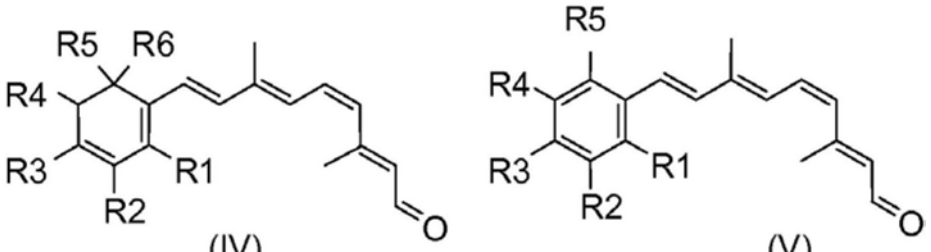
(III)

[0140] R_1至R_9中的每一个可以独立地选自：氢、烷基、支链烷基、环烷基、卤素、杂原子等

等。合适的烷基包括，例如，甲基、乙基、丙基、取代的烷基(例如，被羟基、羟烷基、胺、酰胺取代的烷烃)等等。合适的支链烷基可以是，例如，异丙基、异丁基、取代的支链的烷基等等。合适的环烷基可以包括，例如，环己烷、环庚烷和其它环状烷烃以及取代的环状烷烃诸如取代的环己烷或取代的环庚烷。合适的卤素包括，例如，溴、氯、氟等等。合适的杂原子包括，例如，硫、硅和氟-或溴-取代。合适的取代的烷基、取代的支链烷基和取代的环烷基包括，例如，被下述基团取代的烷基、支链烷基和环烷基：氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团。在示例性的实施方案中，所述合成的类视黄醇是9-乙基-11-顺式-视黄醛、7-甲基-11-顺式-视黄醛、13-去甲基-11-顺式-视黄醛、11-顺式-10-F-视黄醛、11-顺式-10-Cl-视黄醛、11-顺式-10-甲基-视黄醛、11-顺式-10-乙基-视黄醛、9-顺式-10-F-视黄醛、9-顺式-10-Cl-视黄醛、9-顺式-10-甲基-视黄醛、9-顺式-10-乙基-视黄醛、11-顺式-12-F-视黄醛、11-顺式-12-Cl-视黄醛、11-顺式-12-甲基-视黄醛、11-顺式-10-乙基-视黄醛、9-顺式-12-F-视黄醛、9-顺式-12-Cl-视黄醛、9-顺式-12-甲基-视黄醛、11-顺式-14-F-视黄醛、11-顺式-14-甲基-视黄醛、11-顺式-14-乙基-视黄醛、9-顺式-14-F-视黄醛、9-顺式-14-甲基-视黄醛、9-顺式-14-乙基-视黄醛等等。

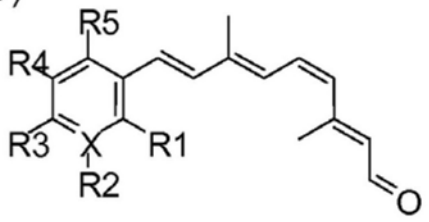
[0141] 所述合成的视黄醛衍生物另外可以是，具有修饰的环结构的11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛的衍生物。合适的实例包括，例如，分别具有下式IV、V和VI的含有环修饰、芳族类似物和杂芳族类似物的衍生物：

[0142]



(IV)

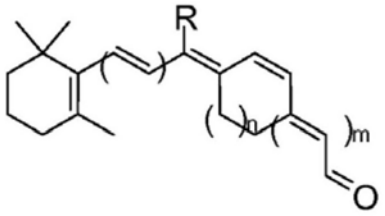
(V)



(VI)

[0143] R1至R5或R6中的每一个(在可适用时)可以独立地选自：氢、烷基、取代的烷基、羟基、羟烷基、胺、酰胺、卤素、杂原子等等。合适的烷基包括，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等等。合适的卤素包括，例如，溴、氯、氟等等。合适的杂原子包括，例如，硫、硅或氮。另外，X可以是杂原子，例如，硫、硅或氮。

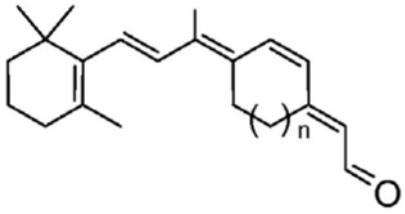
[0144] 所述合成视黄醛衍生物另外可以是，具有修饰的多烯链的11-顺式-视黄醛或9-顺式-视黄醛的衍生物。合适的衍生物包括，例如，在多烯链中具有反式/顺式锁定的构型、6s-锁定的类似物、以及修饰的丙二烯基、烯烃基、炔烃基或亚烷基的那些。在一个实施例中，所述衍生物是下式VII的11-顺式-锁定的类似物：

[0145] 

(VII)

[0146] R可以是，例如，氢、甲基或其它低级烷烃或支链烷烃。n可以是0至4。m+1等于1、2或3。

[0147] 在一个具体的实施方案中，所述合成视黄醛衍生物是下式VIII的11-顺式-锁定的类似物：

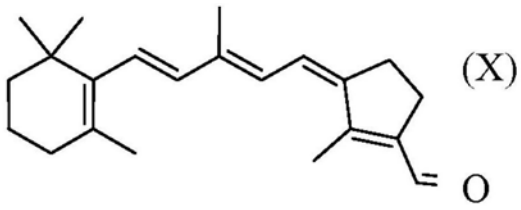
[0148] 

(VIII)

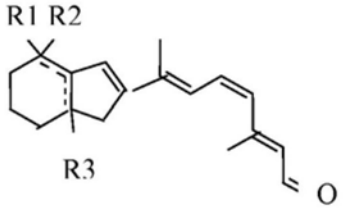
[0149] n可以是1至4。

[0150] 在某些示例性的实施方案中，所述合成的类视黄醇是9,11,13-三-顺式-7-环视黄醛、11,13-二-顺式-7-环视黄醛、11-顺式-7-环视黄醛或9,11-二-顺式-7-环视黄醛。

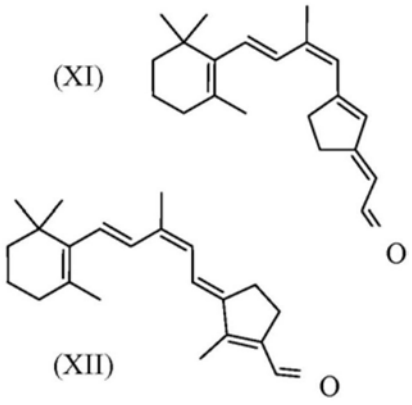
[0151] 在另一个实施例中，所述合成视黄醛衍生物是式IX的6s-锁定的类似物。R1和R2可以独立地选自：氢、甲基和其它低级烷基和取代的低级烷基。R3可以独立地选自：在任一个指示位置处的烯烃基。



(X)

[0152] 

(IX)

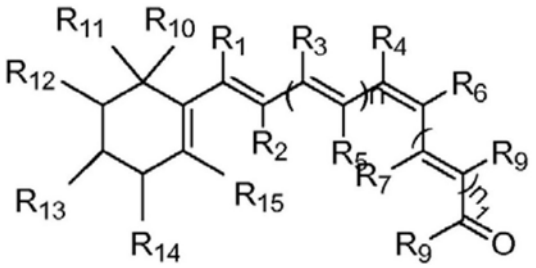


(XI)

(XII)

[0153] 在其它实施方案中，所述合成的类视黄醇可以是9-顺式-环-稠合的衍生物，例如，显示在式X-XII中的那些。

[0154] 在另一个实施方案中，所述合成的类视黄醇具有下式XIII。

[0155] 

(XIII)

[0156] R_1至R_{15}中的每一个可以独立地选自:氢、烷基、支链烷基、卤素、羟基、羟烷基、胺、酰胺、杂原子等等。合适的烷基包括,例如,甲基、乙基、丙基、取代的烷基(例如,被羟基、羟烷基、胺、酰胺取代的烷基)等等。合适的支链烷基可以是,例如,异丙基、异丁基、取代的支链的烷基等等。合适的卤素包括,例如,溴、氯、氟等等。合适的杂原子包括,例如,硫、硅和氟-或溴-取代。合适的取代的烷基和取代的支链烷基包括,例如,被下述基团取代的烷基和支链烷基:氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团。n和n_1中的每一个可以独立地选自:1、2或3个烷基、烯烃基或亚烷基,条件是,所述n和n_1的总和至少是1。另外,R_{11}-R_{12}和/或R_{13}-R_{14}可以构成在环状碳环中的烯烃基。在某些实施方案中,R_5和R_7一起可以形成环烷基,诸如5、6、7或8元环烷基或取代的环烷基,例如,显示在式VII、VIII、X、XI和XII中的那些。

[0157] 在其它实施方案中,所述合成视黄醛衍生物也可以是9-顺式-视黄醛。或者,可以使用11-顺式-视黄醛。

[0158] 在其它实施方案中,所述合成视黄醛衍生物是9-顺式-视黄醛的衍生物或11-顺式-视黄醛的衍生物,其中在多烯链中的醛基被转化成酯、醚、醇、半缩醛、缩醛或肟。这样的合成视黄醛衍生物包括:9-顺式-视黄基酯、9-顺式-视黄基醚、9-顺式-视黄醇、9-顺式-视黄醛肟、9-顺式-视黄基缩醛、9-顺式-视黄基半缩醛、11-顺式-视黄基酯、11-顺式-视黄基醚、11-顺式-视黄醇、11-顺式-视黄基肟、11-顺式-视黄基缩醛和11-顺式-视黄基半缩醛,如本文进一步描述。

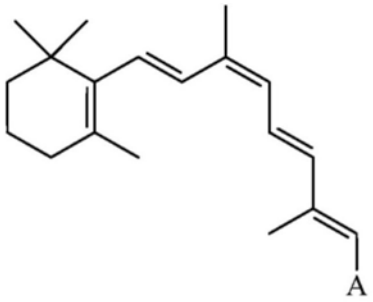
[0159] 在一个方面,所述合成视黄醛衍生物是视黄基酯。在一些实施方案中,所述视黄基酯是9-顺式-视黄基酯或11-顺式-视黄基酯。酯取代基可以是,例如,羧酸,诸如单羧酸或多羧酸。本文使用的"多羧酸"是二元-、三元-或更多元的羧酸。在一些实施方案中,所述羧酸是C1-C22、C2-C22、C3-C22、C1-C10、C2-C10、C3-C10、C4-C10、C4-C8、C4-C6或C4单羧酸或多羧酸。

[0160] 合适的羧酸基团包括,例如,醋酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸或亚油酸。所述羧酸也可以是,例如,草酸(乙二酸)、丙二酸(malonic acid,propanedioic acid)、琥珀酸(丁二酸)、富马酸(丁烯二酸)、苹果酸(2-羟基丁烯二酸)、戊二酸(glutaric acid,pentanedioic acid)、肥酸(己二酸)、庚二酸(pimelic acid,heptanedioic acid)、软木酸(辛二酸)、壬二酸(azelaic acid,nonanedioic acid)、癸二酸(sebacic acid,decanedioic acid)、柠檬酸、草酰乙酸、酮戊二酸(ketoglutaratic acid)等等。

[0161] 在一个示例性的实施方案中,所述视黄基酯是,包含C3-C10多羧酸取代基的9-顺式-视黄基酯或11-顺式-视黄基酯。(在该背景下,术语"取代基"或"基团"表示,与多烯链中的末端氧共价地连接的基团)。在另一个示例性的实施方案中,所述视黄基酯是,包含C2-C22或C3-C22多羧酸取代基的9-顺式-视黄基酯或11-顺式-视黄基酯。所述多羧酸取代基可

以是，例如，琥珀酸、柠檬酸、酮戊二酸、富马酸、苹果酸或草酰乙酸取代基。在另一个示例性的实施方案中，所述视黄基酯是，包含C3-C22二-羧酸(二酸)取代基的9-顺式-视黄基酯或11-顺式-视黄基酯。在一些实施方案中，所述多羧酸不是9-顺式-视黄基酒石酸酯或11-顺式-视黄基酒石酸酯。在一些实施方案中，所述视黄基酯不是在眼中常见的天然存在的视黄基酯。在一些实施方案中，所述视黄基酯是分离的视黄基酯。本文使用的“分离的”表示这样的分子：其远离它的天然环境而存在，且因此不是天然产物。分离的分子可以以纯化的形式存在，或可以存在于非天然环境中。

[0162] 在一个方面，所述视黄醛衍生物可以是下式XIV的9-顺式-视黄基酯或醚：

[0163] 

(XIV)

[0164] 在一些实施方案中，A是CH_2OR，其中R可以是醛基，以形成视黄基酯。合适的醛基是C1至C24直链或支链醛基。在其它实施方案中，所述醛基是C1至C14直链或支链醛基。在其它实施方案中，所述醛基是C1至C12直链或支链醛基，例如，乙醛、丙醛、丁醛、戊醛、己醛、庚醛、辛醛、壬醛、癸醛、十一醛、十二醛。在其它实施方案中，R可以是C1至C10直链或支链醛基、C1至C8直链或支链醛基或者C1至C6直链或支链醛基。(此处使用的术语“基团”表示与氧共价地连接的基团)。在一些实施方案中，所述视黄基酯不是在眼中常见的天然存在的视黄醛酯。

[0165] 在其它实施方案中，R可以是二羧酸或其它羧酸(例如，羟基酸)的醛基，以形成视黄基酯(其中的一些也称作视黄酰基酯)，诸如草酸(乙二酸)、丙二酸(malonic acid, propanedioic acid)、琥珀酸(丁二酸)、富马酸(丁烯二酸)、苹果酸(2-羟基丁烯二酸)、戊二酸(glutaric acid,pentanedioic acid)、肥酸(己二酸)、庚二酸(pimelic acid, heptanedioic acid)、软木酸(辛二酸)、壬二酸(azelaic acid,nonanedioic acid)、癸二酸(sebacic acid,decanedioic acid)、柠檬酸、草酰乙酸、酮戊二酸(ketoglutaratic acid)等等。

[0166] R还可以是烷烃基，以形成视黄基烷烃醚。合适的烷烃基包括，例如，C1至C24直链或支链烷基，例如，甲烷、乙烷、丁烷、异丁烷、戊烷、异戊烷、己烷、庚烷、辛烷等等。在一些实施方案中，所述烷烃基可以是直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C1至C6低级烷基。在其它实施方案中，所述烷烃基可以是直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C8至C14中等链长度烷基。在其它实施方案中，所述烷烃基可以是直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C16至C24长链长度烷基。

[0167] R另外可以是醇基，以形成视黄基醇醚。合适的醇基可以是：直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C1至C6低级醇，直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C8至C14中等链长度醇，或者直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C16至C24长链长度烷基。在一些实施方案中，所述醇基可以是，例如，甲醇、乙醇、丁醇、异丁醇、戊醇、己醇、庚醇、辛醇等等。

[0168] R还可以是羧酸，以形成视黄基羧酸醚。合适的醇基可以是直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C1至C6低级羧酸，直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C8至C14中等链长度羧酸，或直链的、异-、仲-、叔-或其它支链的C16至C24长链长度羧酸。合适的羧酸基团包括，例如，醋酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸、亚油酸、琥珀酸、富马酸等等。

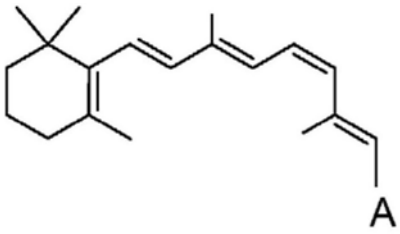
[0169] 在另一个实施方案中，所述视黄基衍生物是视黄基半缩醛，其中A是CH(OH)OR。R可以是，上面在式XIV中所述的任意R基团。R通常是低级烷烃，诸如甲基或乙基，或者如本文所述的C1至C7饱和的和不饱和的、环状或非环状的、具有或没有杂原子的烷烃。

[0170] 在其它实施方案中，所述视黄基衍生物是视黄基缩醛，其中A是CH(ORa)ORb。Ra和Rb中的每一个可以独立地选自：上面在式XIV中所述的任意R基团。Ra和Rb通常是，如本文所述的C1至C7饱和的和不饱和的、环状或非环状的、具有或没有杂原子的烷烃。

[0171] 在其它实施方案中，所述视黄基衍生物是视黄基肟，其中A是CH:NOH.或CH:NOR。R可以是上面在式XIV中所述的任意R基团。R通常是氢或烷烃。

[0172] 合适的合成的视黄醛衍生物的实例包括，例如，9-顺式-视黄基乙酸酯、9-顺式-视黄基甲酸酯、9-顺式-视黄基琥珀酸酯、9-顺式-视黄基柠檬酸酯、9-顺式-视黄基酮戊二酸酯、9-顺式-视黄基富马酸酯、9-顺式-视黄基苹果酸酯、9-顺式-视黄基草酰乙酸酯、9-顺式-视黄醛肟、9-顺式-视黄醛O-甲基肟、9-顺式-视黄醛O-乙基肟和9-顺式-视黄醛甲基缩醛和半缩醛、9-顺式-视黄基甲基醚、9-顺式-视黄基乙基醚和9-顺式-视黄基苯基醚。

[0173] 在一个有关的方面，所述视黄醛衍生物可以是下式XV的11-顺式-视黄基酯或醚：

[0174] 

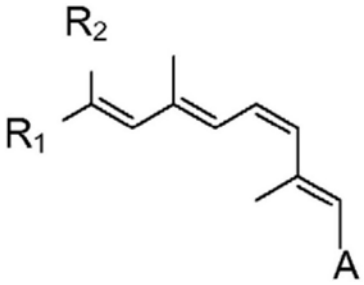
(XV)

[0175] A可以是上面在式XIV中所述的任意基团。

[0176] 合适的合成视黄醛衍生物的实例包括，例如，11-顺式-视黄基乙酸酯、11-顺式-视黄基甲酸酯、11-顺式-视黄基琥珀酸酯、11-顺式-视黄基、11-顺式-视黄基柠檬酸酯、11-顺式-视黄基酮戊二酸酯、11-顺式-视黄基富马酸酯、11-顺式-视黄基苹果酸酯、11-顺式-视黄醛肟、11-顺式-视黄醛O-甲基肟、11-顺式-视黄醛O-乙基肟和11-顺式-视黄醛甲基缩醛和半缩醛、11-顺式-视黄基甲基醚、11-顺式-视黄基乙基醚。

[0177] 在其它方面，所述合成视黄醛衍生物可以是，例如，9-顺式-视黄基酯、9-顺式-视黄基醚、11-顺式-视黄基酯或11-顺式-视黄基醚的衍生物，例如，无环的视黄基酯或醚、具有修饰的多烯链长度的视黄基酯或醚，诸如三烯或四烯视黄基酯或醚；具有取代的多烯链(诸如烷基、卤素或杂原子-取代的多烯链)的视黄基酯或醚；具有修饰的多烯链(诸如反式-或顺式-锁定的多烯链)或具有例如丙二烯或炔烃修饰的视黄基酯或醚；和具有环修饰(诸如杂环的、杂芳族的或取代的环烷烃或环烯烃环)的视黄基酯或醚。

[0178] 在其它实施方案中，所述合成视黄醛衍生物可以是下式XVI的视黄基酯或醚：

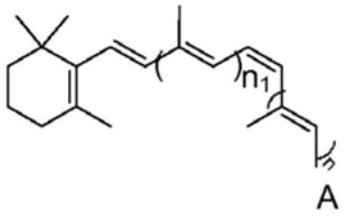
[0179] 

(XVI)

[0180] A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。R1和R2可以独立地选自：直链的、异-、仲-、叔-和其它支链的烷基、以及取代的烷基、取代的支链的烷基、羟基、羟烷基、胺、酰胺等等。R1和R2可以独立地是低级烷基，这表示具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等等。合适的取代的烷基和取代的支链烷基包括，例如，被下述基团取代的烷基、支链烷基和环烷基：氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团。合适的杂原子包括，例如，硫、硅和氟-或溴-取代。

[0181] 在某些其它实施方案中，R1或R2可以是环烷基例如，己烷、环己烯、苯以及取代的环烷基。合适的取代的环烷基包括，例如，被氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子和/或其它基团取代的环烷基。合适的杂原子包括，例如，硫、硅和氟-或溴-取代。

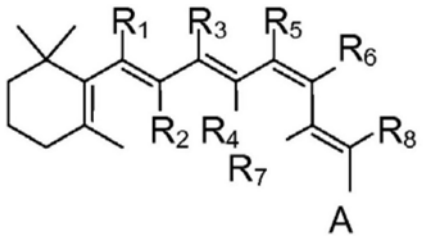
[0182] 所述合成视黄醛衍生物也可以具有修饰的多烯链长度，诸如下式XVII：

[0183] 

(XVII)

[0184] A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。所述多烯链长度可以延伸1、2或3个烷基、烯烃基或亚烷基。根据式(XVI)，每个n和n1可以独立地选自：1、2或3个烷基、烯烃基或亚烷基，条件是，所述n和n1的总和至少是1。

[0185] 所述合成视黄醛衍生物也可以具有下式XVIII的取代的多烯链：

[0186] 

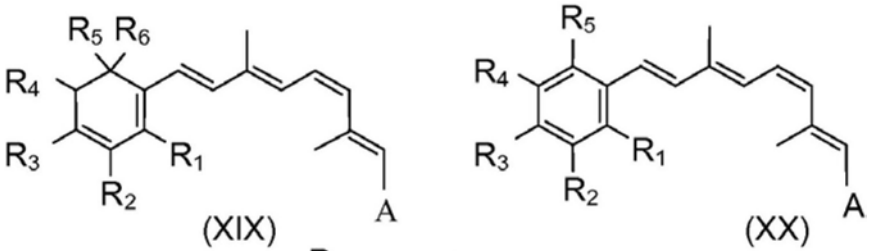
(XVIII)

[0187] A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。R_1至R_8中的每一个可以独立地选自：氢、烷基、支链烷基、环烷基、卤素、杂原子等等。合适的烷基包括，例如，甲基、乙基、丙基、取代的烷基(例如，被羟基、羟烷基、胺、酰胺取代的烷基)等等。合适的支链烷基可以是，例如，异丙基、异丁基、取代的支链的烷基等等。合适的环烷基可以包括，例如，环己烷、环庚烷和其它环状烷烃、以及取代的环状烷烃诸如取代的环己烷或取代的环庚烷。合适的卤素包括，例如，溴、氯、氟等等。合适的杂原子包括，例如，硫、硅和氟-或溴-取代。合适的取代的烷基、取代的支链烷基和取代的环烷基包括，例如，被下述基团取代的烷基、支链烷基和环烷基：氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团。在示例性的实施方案中，所述合成视黄醛衍生物选自下述：9-乙基-11-顺式-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛；7-甲基-11-顺式-视黄

基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;13-去甲基-11-顺式-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-10-F-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-10-Cl-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-10-甲基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-10-乙基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-10-F-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-10-Cl-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-10-甲基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-10-乙基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-12-F-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-12-Cl-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-12-甲基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-10-乙基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-12-F-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-12-Cl-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-12-甲基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-14-F-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-14-甲基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;11-顺式-14-乙基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-14-F-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-14-甲基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;9-顺式-14-乙基-视黄基酯、醚、肟、缩醛或半缩醛;等等。

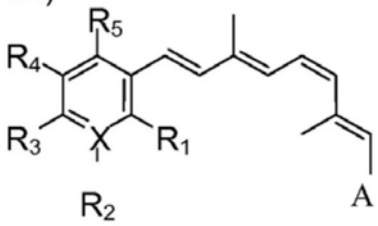
[0188] 所述合成视黄醛衍生物另外可以具有修饰的环结构。合适的实例包括,例如,分别具有下式XIX、XX和XXI的、含有环修饰、芳族类似物和杂芳族类似物的衍生物:

[0189]



(XIX)

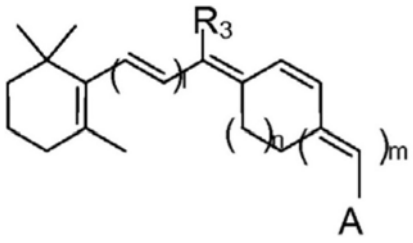
(XX)



(XXI)

[0190] A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。R1至R6中的每一个(在可适用时)可以独立地选自:氢、烷基、取代的烷基、羟基、羟烷基、胺、酰胺、卤素、杂原子等等。合适的烷基包括,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基等等。合适的卤素包括,例如,溴、氯、氟等等。合适的杂原子包括,例如,硫、硅或氮。在式VII中,X可以是,例如,硫、硅、氮、氟-或溴-取代。

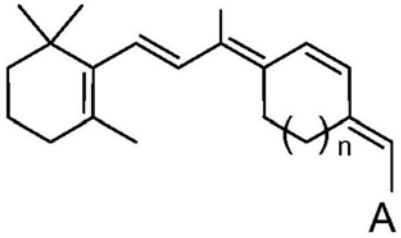
[0191] 所述合成视黄醛衍生物也可以具有修饰的多烯链。合适的衍生物包括,例如,具有反式/顺式锁定的构型、6s-锁定的类似物、以及在多烯链中的修饰的丙二烯基、烯烃基、炔烃基或亚烷基的那些。在一个实例中,所述衍生物是下式XXII的11-顺式-锁定的类似物:

[0192] 

(XXII)

[0193] A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。R3可以是，例如，氢、甲基或其它低级烷烃或支链烷烃。n可以是0至4；m+1等于1、2或3。

[0194] 在一个具体的实施方案中，所述合成视黄醛衍生物是下式XXIII的11-顺式-锁定的类似物：

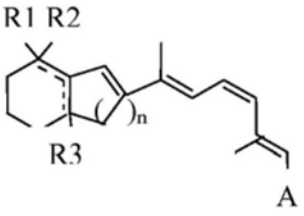
[0195] 

(XXIII)

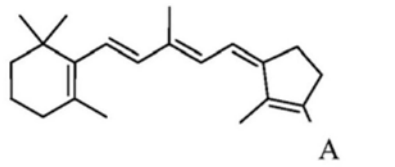
[0196] n可以是1至4。A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。

[0197] 在某些示例性的实施方案中，所述合成视黄醛衍生物是9,11,13-三-顺式-7-环视黄基酯或醚、11,13-二-顺式-7-环视黄基酯或醚、11-顺式-7-环视黄基酯或醚或者9,11-二-顺式-7-环视黄基酯或醚。

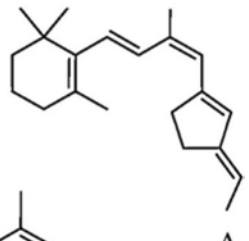
[0198] 在另一个实施例中，所述合成视黄醛衍生物是式XXIV的6s-锁定的类似物。A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。R_1和R_2可以独立地选自：氢、甲基和其它低级烷基和取代的低级烷基。R_3可以独立地选自：在任一个指示位置处的烯烃基。

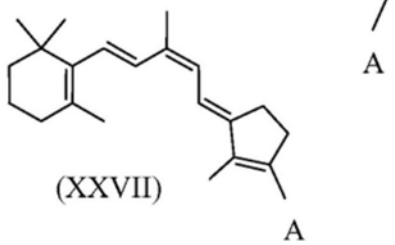
[0199] 

(XXIV)



(XXVI)

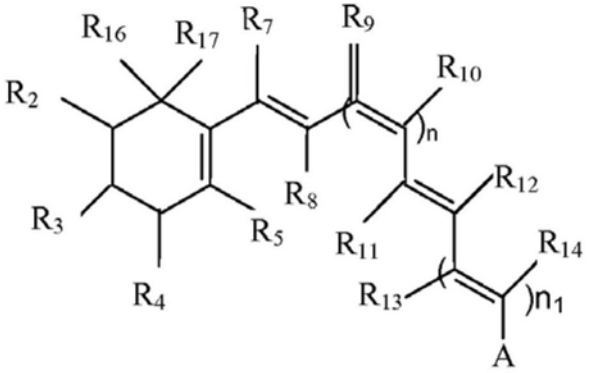




(XXVII)

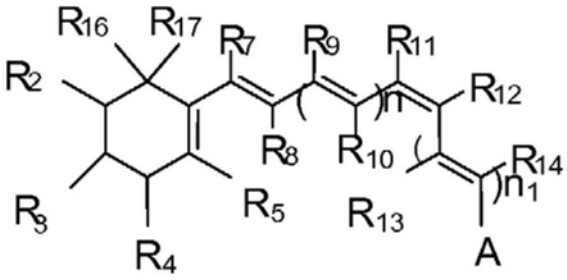
[0200] 在其它实施方案中，所述合成视黄醛衍生物可以是9-顺式-环-稠合的衍生物，例如，显示在式XXV-XXVII中的那些。A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。

[0201] 在另一个实施方案中，所述合成视黄醛衍生物具有下式XXVIII或XXIXI。



[0202]

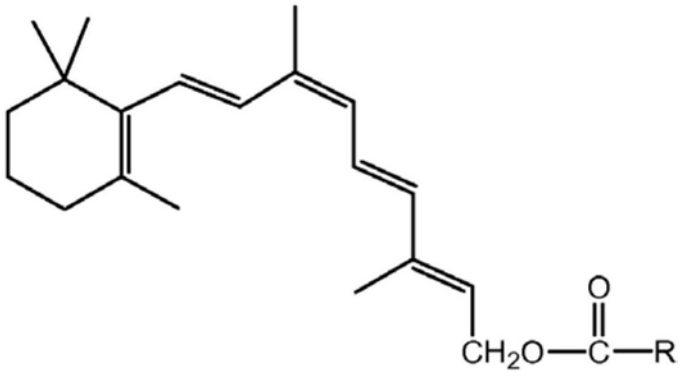
(XXVIII)



(XXIX)

[0203] A可以是上面关于式(XIV)所述的任意基团。R2至R5、R7至R14、R16和R17中的每一个可以不存在,或独立地选自:氢、烷基、支链烷基、卤素、羟基、羟烷基(hydroalkyl)、胺、酰胺、杂原子等等。合适的烷基包括,例如,甲基、乙基、丙基、取代的烷基(例如,被羟基、羟烷基、胺、酰胺取代的烷基)等等。合适的支链烷基可以是,例如,异丙基、异丁基、取代的支链的烷基等等。合适的卤素包括,例如,溴、氯、氟等等。合适的杂原子包括,例如,硫、硅和氟-或溴-取代。合适的取代的烷基和取代的支链烷基包括,例如,被下述基团取代的烷基和支链烷基:氧、羟基、氮、酰胺、胺、卤素、杂原子或其它基团。n和n1中的每一个可以独立地选自:1、2或3个烷基、烯烃基或亚烷基,条件是,所述n和n1的总和至少是1。另外,R3-R4和/或R2-R1可以构成在环状碳环中的烯烃基。在某些实施方案中,R10和R13一起可以形成环烷基,诸如5、6、7或8元环烷基或取代的环烷基,例如,显示在式XXII、XXIII、XXVI、XXVI和XXVII中的那些。

[0204] 在本发明的另一个实施方案中,合成的视黄醛衍生物是下式(XXX)的9-顺式-视黄基酯:

[0205] 

(XXX)

[0206] 其中R是烷基或烯基。

[0207] 在该实施方案中，“烷基”表示仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，其不含有不饱和键，具有最多22个碳原子。在某些实施方案中，烷基可以包含12至17个碳原子(也称作“C12-17烷基”)。在某些实施方案中，烷基可以包含12至15个碳原子(也称作“C12-15烷基”)。在某些实施方案中，烷基可以包含1至8个碳原子(也称作“C1-8烷基”)。在其它实施方案中，烷基可以包含1至6个碳原子(也称作“C1-6烷基”)。在其它实施方案中，烷基可以包含1至4个碳原子(也称作“C1-4烷基”)。所述烷基通过单键与分子的其它部分相连，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等等。除非在说明书中另外特别说明，否则烷基可以任选地被一个或多个下述取代基取代：卤素(包括-F、-Br、-Cl和-I)、氰基(-CN)、硝基(-NO_2)、氧代(=O)和羟基(-OH)。

[0208] “烯基”表示仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，其含有至少一个不饱和键(即，C=C)，具有2至最多20个碳原子。在不同的实施方案中，R是C12-17烯基、C1-8烯基、C1-6烯基或C1-4烯基。除非在说明书中另外特别说明，否则烷基可以任选地被一个或多个下述取代基取代：卤素(包括-F、-Br、-Cl和-I)、氰基(-CN)、硝基(-NO_2)、氧代(=O)和羟基(-OH)。

[0209] 在某些实施方案中，所述9-顺式-视黄基酯是人工类视黄醇，其充当9-顺式-视黄醛的前体药物形式的前体(即，药物前体(pre-drug))。更具体地，所述9-顺式-视黄基酯可以被肝脏转化成代谢前体药物形式，即脂肪酸9-顺式-视黄基酯，它们储存在肝脏中的肝脂滴中。脂肪酸9-顺式-视黄基酯和视黄醇从肝脏移动，并进入循环中，它们在循环中移动至眼和RPE。在那里，它们被转化成9-顺式-视黄醛，后者最终与光感受器视蛋白结合，以形成有活性的视色素。

[0210] 一种优选的9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基乙酸酯(即，R是甲基)。也称作“9-顺式-R-Ac”的9-顺式-视黄基乙酸酯是药用前药，它被肝脏代谢成脂肪酸9-顺式-视黄基酯，诸如9-顺式-视黄基棕榈酸酯。脂肪酸9-顺式-视黄基酯和视黄醇然后在眼和RPE中被转化成9-顺式-视黄醛，作为缺少的生色团(诸如11-顺式-视黄醛)的替代物。

[0211] 通过最初在有钯催化剂(例如，钯盐、氧化钯)存在下将全反式-视黄基乙酸酯(Sigma-Aldrich)转化成9-顺式-视黄基乙酸酯和全反式-视黄基乙酸酯的混合物，可以制备9-顺式-R-Ac。然后，水解9-顺式-视黄基乙酸酯和全反式-视黄基乙酸酯的混合物，以生

成9-顺式-视黄醇和全反式-视黄醇的混合物。通过选择性重结晶，可以分离纯的9-顺式-视黄醇，并进一步酯化成纯的9-顺式-R-Ac。用于制备和纯化9-顺式-R-Ac的方法的详细描述，可以参见，例如，英国专利号1452012。

[0212] 在其它实施方案中，所述视黄基酯是前体药物(而不是前体药物的前体)，并可以在眼和RPE中直接转化成9-顺式-视黄醛。9-顺式-视黄基酯的前体药物形式通常是脂肪酸9-顺式-视黄基酯，其中R是C11-21烷基。本文使用的“脂肪酸”表示具有长脂族链的羧酸，所述脂族链可以是饱和的(烷基)或不饱和的(烯基)。通常，所述脂族链含有至少11个碳，且可以长达21个碳。示例性的脂肪酸包括、但不限于：月桂酸、棕榈酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸和亚麻酸。

[0213] 因而，在一个实施方案中，R是C15烷基，且式(XXX)的9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基棕榈酸酯。

[0214] 在另一个实施方案中，R是C17烷基，且式(XXX)的9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基硬脂酸酯。

[0215] 在其它实施方案，R是C17烯基，且式(XXX)的9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基油酸酯。

[0216] 使用适当的酯化剂，以与9-顺式-R-Ac的制备类似的方式，可以从9-顺式-视黄醇制备本文所述的9-顺式-视黄基酯，其方法是在本领域技术人员的知识内。

[0217] 制备合成的视黄醛和衍生物的方法，公开于例如下述参考文献：Anal.Biochem.272:232-42(1999)；Angew.Chem.36:2089-93(1997)；Biochemistry 14:3933-41(1975)；Biochemistry 21:384-93(1982)；Biochemistry 28:2732-39(1989)；Biochemistry 33:408-16(1994)；Biochemistry 35:6257-62(1996)；Bioorganic Chemistry 27:372-82(1999)；Biophys.Chem.56:31-39(1995)；Biophys.J.56:1259-65(1989)；Biophys.J.83:3460-69(2002)；Chemistry 7:4198-204(2001)；Chemistry(Europe)5:1172-75(1999)；FEBS 158:1(1983)；J.American Chem.Soc.104:3214-16(1982)；J.Am.Chem.Soc.108:6077-78(1986)；J.Am.Chem.Soc.109:6163(1987)；J.Am.Chem.Soc.112:7779-82(1990)；J.Am.Chem.Soc.119:5758-59(1997)；J.Am.Chem.Soc.121:5803-04(1999)；J.American Chem.Soc.123:10024-29(2001)；J.American Chem.Soc.124:7294-302(2002)；J.Biol.Chem.276:26148-53(2001)；J.Biol.Chem.277:42315-24(2004)；J.Chem.Soc.-Perkin T.1:1773-77(1997)；J.Chem.Soc.-Perkin T.1:2430-39(2001)；J.Org.Chem.49:649-52(1984)；J.Org.Chem.58:3533-37(1993)；J.Physical Chemistry B 102:2787-806(1998)；Lipids8:558-65；Photochem.Photobiol.13:259-83(1986)；Photochem.Photobiol.44:803-07(1986)；Photochem.Photobiol.54:969-76(1991)；Photochem.Photobiol.60:64-68(1994)；Photochem.Photobiol.65:1047-55(1991)；Photochem.Photobiol.70:111-15(2002)；Photochem.Photobiol.76:606-615(2002)；Proc.Natl Acad.Sci.USA 88:9412-16(1991)；Proc.Natl Acad.Sci.USA90:4072-76(1993)；Proc.Natl Acad.Sci.USA 94:13442-47(1997)；和Proc.R.Soc.Lond.Series B,Biol.Sci.233(1270):55-76 1988)(它们的公开内容通过引用并入本文)。

[0218] 通过本领域已知的方法，可以形成视黄基酯，例如，通过酸催化的羧酸对视黄醇的

酯化，通过酰基卤与视黄醇的反应，通过羧酸与视黄基酯的酯交换，通过伯卤化物与视黄酸的羧酸盐的反应，等等。在一个示例性的实施方案中，通过酸催化的羧酸(例如，醋酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸、亚油酸、琥珀酸、富马酸等等)对视黄醇的酯化，可以形成视黄基酯。在另一个示例性的实施方案中，通过酰基卤与视黄醇的反应，可以形成视黄基酯(参见，例如，Van Hooser等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,97:8623-28(2000))。合适的酰基卤包括，例如，乙酰氯、棕榈酰氯等等。

[0219] 通过本领域已知的方法，例如，视黄醇与伯卤代烷的反应，可以形成视黄基醚。

[0220] 在某些实施方案中，通过暴露于紫外光，可以将反式-类视黄醇异构化成顺式-类视黄醇。例如，可以将全反式-视黄醛、全反式-视黄醇、全反式-视黄基酯或全反式-视黄酸分别异构化成9-顺式-视黄醛、9-顺式-视黄醇、9-顺式-视黄基酯或9-顺式-视黄酸。例如，通过暴露于具有约365nm波长的紫外光(且所述紫外光基本上不含有会造成顺式-类视黄醇的降解的更短波长，如本文进一步描述)，可以将反式-类视黄醇异构化成9-顺式-类视黄醇。

[0221] 例如，通过在有酸催化剂存在下用醇处理9-顺式-和11-顺式-视黄醛，可以制备视黄基缩醛和半缩醛。例如通过Al_2O_3分子筛来去除在反应中形成的水。

[0222] 例如，通过视黄醛与羟胺、O-甲基-或O-乙基羟基胺等等的反应，可以制备视黄基肟。

[0223] 通过本领域已知的方法，可以形成视黄基酯，例如，通过酸催化的羧酸对视黄醇的酯化，通过酰基卤与视黄醇的反应，通过羧酸与视黄基酯的酯交换，通过伯卤化物与视黄酸的羧酸盐的反应，通过酸催化的酸酐与视黄醇的反应，等等。在一个实例中，通过酸催化的羧酸(例如，醋酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、壬酸、癸酸、月桂酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸、亚油酸、琥珀酸、富马酸等等)对视黄醇的酯化，可以形成视黄基酯。在另一个实施例中，通过酰基卤与视黄醇的反应，可以形成视黄基酯(Van Hooser等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,97:8623-28(2000))。合适的酰基卤包括，例如，乙酰氯、棕榈酰氯等等。

[0224] 在本发明的另一个实施方案中，所述合成视黄醛衍生物是视黄基酯。通过本领域已知的方法，例如，视黄醇与伯卤代烷的反应，可以形成视黄基醚。

[0225] 在本发明的另一个实施方案中，通过暴露于紫外光，可以将反式-类视黄醇异构化成顺式-类视黄醇。例如，通过暴露于具有约365nm波长的紫外光(且所述紫外光基本上不含有会造成顺式-类视黄醇的降解的更短波长，如本文进一步描述)，可以将全反式-视黄醛、全反式-视黄醇、全反式-视黄基酯或全反式-视黄酸分别异构化成9-顺式-视黄醛、9-顺式-视黄醇、9-顺式-视黄基酯或9-顺式-视黄酸。

[0226] 在本发明的另一个实施方案中，所述合成视黄醛衍生物是视黄基缩醛或半缩醛，它们可以如下制备：例如，通过在有酸催化剂存在下，用醇处理9-顺式-和11-顺式-视黄醛。例如通过Al_2O_3分子筛来去除在反应中形成的水。

[0227] 在本发明的另一个实施方案中，所述合成视黄醛衍生物是视黄基肟，其可以如下制备：例如，通过视黄醛与羟胺、O-甲基-或O-乙基羟基胺等等的反应。

[0228] 本发明的合成视黄醛衍生物可以是基本上纯的，因为它含有小于约5％、或小于约

1％、或小于约0.1％的其它类视黄醇。在本发明的治疗方案中可以使用一种或多种合成视黄醛衍生物。

[0229] 本发明的药学上可接受的组合物

[0230] 可以将本发明的合成视黄醛衍生物配制成，例如，药学上可接受的组合物，所述组合物用于局部施用给眼，和/或用于全身给药，诸如静脉内的、肌肉内的、皮下的、肠内的、肠胃外的或口服的给药。

[0231] 使用药学上可接受的载体以及在本领域中常规地使用的技术，可以配制用于给药的本发明的合成视黄醛衍生物。根据所述合成视黄醛衍生物的溶解度，可以选择载体。合适的药学上可接受的组合物包括：局部地施用给眼的那些，诸如通过滴眼剂、注射剂等等。在滴眼剂的情况下，所述制剂也可以任选地包括，例如，眼科相容的试剂，诸如等渗剂诸如氯化钠、浓缩的甘油等等；缓冲剂诸如磷酸钠、醋酸钠等等；表面活性剂诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(也称作聚山梨酯80)、聚氧乙烯硬脂酸酯40、聚氧乙烯氢化蓖麻油等等；稳定剂诸如柠檬酸钠、依地酸钠等等；防腐剂诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)等等；和其它成分。可以在例如约0.001至约1.0％重量/体积的水平使用防腐剂。所述制剂的pH通常是在眼科制剂可接受的范围内，例如在约pH 4-8的范围内。

[0232] 通过任意合适的方式，包括、例如，口服的、静脉内的、肌肉内的或局部的给药，可以将在本发明的治疗方案中使用的合成视黄醛衍生物递送至眼。局部给药方式可以包括，例如，滴眼剂、眼内注射或眼周注射，或经由控释药物递送制剂和/或装置的递送。眼周注射通常包括：将所述合成视黄醛衍生物注射进结膜中或注射至眼球筋膜(tenon)(覆盖在眼上面的纤维组织)。眼内注射通常包括：将所述合成视黄醛衍生物注射进玻璃体中。所述给药可以是非侵入性的，诸如通过滴眼剂或采用口服剂型。

[0233] 在某些实施方案中，将所述合成视黄醛衍生物配制成适合口服或局部递送至眼的制剂。大多数合成视黄醛衍生物是油状物质和亲脂的，且因此可容易地与一种或多种脂质载体混溶。

[0234] 本发明的某些合成视黄醛衍生物(例如，9-顺式-视黄基酯)是光敏感的和氧敏感的。因此，希望维持稳定性，并使所述制剂的效力和贮存期限最大化。基于它的稳定悬浮或溶解于其中的9-顺式-视黄基酯的能力，可以选择合适的脂质载体。本文使用的“脂质”或“脂质载体”表示一种脂肪酸酯或或脂肪酸酯的混合物。在不同的实施方案中，所述脂质载体包含一种或多种甘油三酯，后者在用3种脂肪酸酯化单一甘油时形成。甘油三酯包括植物油和动物脂肪。在不同的实施方案中，所述脂质载体包含超过50w/w％的多不饱和的脂肪酸，所述多不饱和的脂肪酸包括ω-6脂肪酸和ω-3脂肪酸，它们的比例(按重量计算)小于15。

[0235] 在一个优选的实施方案中，将所述合成视黄醛衍生物配制成包含9-顺式-视黄基酯和脂质载体的口服制剂。在另一个实施方案中，所述9-顺式-视黄基酯是9-顺式-视黄基乙酸酯，且所述脂质载体是大豆油。其它脂质载体的描述，可以参见，例如，QLT Inc.的国际专利申请号PCT/US2009/059126，其相关的公开内容整体并入本文。

[0236] 本发明也提供了试剂盒，其含有本发明的合成视黄醛衍生物或本发明的药学上可接受的组合物。所述试剂盒也包括，在本发明的治疗方案和方法中使用所述合成视黄醛衍生物或所述药学上可接受的组合物的说明书。优选地，商业包装含有用于本发明的治疗方

案或方法中的一个或多个单位剂量的所述合成视黄醛衍生物或所述药学上可接受的组合物。例如,这样的单位剂量可以是足以制备眼内注射剂的量。或者,这样的单位剂量可以是当施用给人受试者时足以治疗或改善视觉障碍的量。本领域普通技术人员显而易见,对光和/或空气敏感的本发明的那些合成视黄醛衍生物或本发明的药学上可接受的组合物可能需要特殊的包装和/或制剂。例如,可以为所述试剂盒使用这样的包装:其不透光,和/或其被密封以免接触环境空气,和/或其与合适的包衣剂或赋形剂一起配制。

[0237] 剂量、给药频率和给药模式

[0238] 在本发明的治疗方案中使用的合成视黄醛衍生物和包含合成视黄醛衍生物的药学上可接受的药物组合物可以是口服剂量的形式。在一个实施方案中,在本发明的治疗方案中,将包含合成视黄醛衍生物和脂质载体的本发明的药学上可接受的组合物口服地施用给所述受试者。在本发明的另一个实施方案中,本发明的口服施用的药学上可接受的组合物包含9-顺式-视黄基酯和大豆油。在本发明的另一个实施方案中,所述口服施用的药学上可接受的组合物包含9-顺式-视黄基乙酸酯或9-顺式-视黄基琥珀酸酯和大豆油(美国药典级)。

[0239] 本发明的合成视黄醛衍生物的口服给药具有几个潜在优点,包括:接受本发明的治疗方案的受试者的双眼中的所有光感受器都暴露于治疗,不需要外科干预,和随时停止给药。在一个优选的实施方案中,治疗可以在刚刚出生被诊断出LCA的受试者中开始,并持续贯穿所述受试者的终生。在其它实施方案中,本发明的治疗方案可以与载体介导的基因转移疗法联合使用,所述基因转移疗法用于替换受试者中与视觉循环有关的一个或多个基因(例如,RPE65或LRAT),例如在这样的受试者中:其已经接受基因疗法作为用于治疗或改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的方法。

[0240] 本发明的合成视黄醛衍生物的其它合适的剂型包括,为注射配制的那些。例如,用于本发明的治疗方案中的合成视黄醛衍生物可以提供在注射级盐水溶液(以可注射的脂质体溶液的形式)或其它载体或媒介物中。在某些实施方案中,本文所述的合成视黄醛衍生物可以配制成用于局部注射进眼中。眼内的和眼周的注射剂是本领域技术人员已知的,且描述在众多出版物中,包括、例如,Ophthalmic Surgery:Principles of Practice,Ed.,G.L.Spaeth,W.B.Sanders Co.,Philadelphia,Pa.,U.S.A.,第85-87页(1990)。在其它实施方案中,所述合成视黄醛衍生物可以配制成用于经由皮下注射的全身递送。在一个实施方案中,就皮下注射而言,9-顺式-视黄基酯可以配制在脂质载体(诸如大豆油)中。

[0241] 在本发明的治疗方案中,也可以在限时释放制剂和/或装置中施用合成视黄醛衍生物,例如在包括缓释聚合物的组合物中,或通过限时释放、延迟释放或持续释放递送系统,以提供在一个或多个给药期时间段时程内的合成视黄醛衍生物递送。这样的系统可以避免重复施用在本公开内容中描述的组合物。众多类型的药物释放递送系统是本领域技术人员已知的,包括眼科药物递送装置,所述装置被设计成安置在眼组织中或附近,例如,适合放置在巩膜附近或在泪点(punctum)中或在玻璃体内,且能够以限时释放或延迟释放或持续释放的方式递送一种或多种本发明的合成的类视黄醇。可以用载体制备用于本发明的治疗方案中的合成视黄醛衍生物,所述载体会保护所述化合物免于快速释放,诸如包括植入物和微囊化的递送系统的控释制剂。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,诸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸聚乙醇酸共聚物(PLG)。

许多用于制备这种制剂的方法是本领域技术人员已知的。

[0242] 本发明的治疗方案会产生持久的、有意义的视觉改善或恢复，同时可以极大地减少慢性毒性副作用，因而在一个实施方案中，本发明的治疗方案可以适合作为长期(慢性)治疗方案。

[0243] 在第一给药期和后续给药期之间的时间段的长度，可以任选地基于如本文所定义的所述受试者的一种或多种视觉功能参数的持久性或增加。可以在单个基础上观察和评估所述受试者的视觉功能的剂量依赖性的效应或改善，以允许定制所述受试者的给药需求。或者，任何后续给药期的开始可以基于，与在第一给药期和任何静止期中的先前效力评估相比，所述受试者的一种或多种视觉功能参数的降低。例如，可以在例如所述第一给药期以后约1个月、4个月、6个月、8个月、11个月时，评估所述受试者的给药的效力。在任意评估时点，可以基于在任何静止期中向所述受试者的一种或多种视觉功能参数基线的复原或恢复，开始后续给药期。

[0244] 治疗效果的评价

[0245] 基于几种视觉功能量度，包括下文所述的那些，可以评价本发明的治疗方案在治疗或改善受试者的与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍中的有效性。

[0246] 基于下述量度，可以评价受试者的单眼或双眼的视觉功能的改善：视野、视敏度和视网膜敏感性试验、以及视网膜电流图、动态瞳孔反应、眼球震颤、皮质视觉功能、颜色视觉、视觉移动性试验和患者报告的生活质量/完成生活任务的能力的结果。可以如下证实在本发明的治疗方案中受试者的单眼或双眼的视觉功能的改善：通过将所述受试者的每只眼的视觉功能与在用本发明的治疗方案治疗之前所述受试者的每只眼的视觉功能的基线量度进行对比，或通过将所述受试者的每只眼的视觉功能与没有接受治疗的可比较的人视觉系统进行对比。

[0247] 经证实(参见下面的实施例2和3)，下面列出的一种或多种视觉功能参数在3位LCA患者中快速地改善，所述患者都具有在LRAT基因中的基因突变。这些改善，特别是视野和视敏度的改善，在初始给药期1周以后可以持续多达11个月。因而，已经鉴别出，对于具有内源性类视黄醇缺乏的受试者而言，许多休眠光感受器能够对本文所述的本发明的治疗方案(即，通过施用本文公开的合成视黄醛衍生物)提供的外部操作快速地做出反应。在具有RPE65基因的突变的LCA受试者中(实施例4和5)以及在具有RP的受试者中(实施例7和8)，也观察到效力。

[0248] 1.视野

[0249] 视野是个体的整个视觉范围，包括每只眼的中央和周边(侧面)视觉。正常人的每只眼的视野向鼻侧(朝向鼻子，或向内)扩展大约60度，向太阳穴侧(远离鼻子，或向外)扩展100度，向水平子午线以上扩展大约60度，向水平子午线以下扩展75度。

[0250] 具有本文所述的视觉障碍的受试者可能具有不同程度的病损，其可以跨越从不可检测的视野至显著收缩的视野。

[0251] 因而，在本发明的治疗方案的一个实施方案中，与在所述初始给药期以前得到的受试者的视野基线相比，所述受试者的视野在所述初始给药期中向太阳穴侧和/或向鼻侧改善。在某些实施方案中，与在所述初始给药期中的受试者视野改善相比，所述受试者的视野在所述静止期中继续改善。在某些实施方案中，在所述初始给药期中观察到的受试者视

野改善在所述静止期中持续。

[0252] 在本发明的不同的实施方案中，例如对于具有LRAT或RPE65突变的受试者，包括但不限于LCA或arRP患者，所述受试者的视野在所述初始给药期中向鼻侧扩展至少5度或至少10度，向太阳穴侧扩展至少20度或至少30度或至少40度。

[0253] 可以在评估所述受试者的视野在所述初始给药期和在所述静止期中的改善以后，开始后续给药期。例如，如果所述受试者的视野在所述初始静止期中返回所述初始给药期以前的水平或返回预定水平，可以开始后续给药期。

[0254] 通过本领域公认的技术和标准，诸如Goldmann视野试验(GVF)的动态视野检查法或Humphrey视野分析仪(HFA)的静态视野检查法，可以测试视野。

[0255] 2.视敏度

[0256] 视敏度表示视觉(特别是形态视觉)的敏度或清晰度，其取决于眼内的视网膜焦点的清晰度和脑的解读官能的灵敏度。视敏度是视觉处理系统的空间分辨率的量度，且通常以优化和标准化条件的方式进行测试。

[0257] 视敏度试验是用于评估受试者的视觉功能的最常见方法，早期糖尿病视网膜病变治疗研究(ETDRS)方法是在临床试验中用于测量治疗效果的黄金标准。但是，该方法测量在高对比度和标准室内光照条件下的视觉。具有LCA的受试者在低亮度条件下通常具有最大的视觉困难。设计出Smith-Kettlewell研究所低亮度(SKILL)图表，以评估在模拟低光照的低对比度条件下的视觉，这是通过用标准的室内光照进行的实验。SKILL图表具有在一侧的高对比度近-敏度图表(白底黑字)和在另一侧的低亮度、低对比度图表(黑底灰字)。卡片的黑侧的低反射率模拟在暗淡环境中的试验。已经证实，使用SKILL卡片的敏度试验的可重复性像Snellen敏度的可重复性一样好。

[0258] 在本发明的某些实施方案中，视敏度相对于基线的改善程度可以取决于所述受试者的基线视敏度。就具有非常低视敏度(光感或手挥动、0字母)的患者而言，临床上有意义的改善可以与1-5个ETDRS字母的改善有关。具有更高基线VA(20-50个字母)的患者，可能具有更高的离开基线的改善潜力，这基于他们的总视网膜健康和体系结构。

[0259] 因而，在本发明的治疗方案的一个实施方案中，与在所述初始给药期治疗之前的所述受试者的视敏度水平(即所述受试者的视敏度基线)相比，所述受试者的视敏度在所述初始给药期中改善。在某些实施方案中，与在所述初始给药期结束时观察到的所述受试者的视敏度的改善水平相比，所述受试者的视敏度在所述静止期中继续改善。在某些实施方案中，所述所述受试者的视敏度的改善在所述静止期中维持于在所述初始给药期结束时所述受试者的视敏度水平附近。

[0260] 3.视网膜敏感性

[0261] 通过测定绝对强度阈值，也就是说，产生视觉所需的实验斑点的最小亮度，可以测量受试者的视网膜敏感性。视网膜敏感性与眼的下述能力有关：适应不同的黑暗和光亮水平，和检测反差。

[0262] 使用商业装置开发了全视野刺激试验(FST)，以测量不能注视的患者的暗适应的敏感性(Roman,A.J.等人,Physiol.Meas.28(8):N51-N56(2007))。该实验使用全视野(Ganzfeld)白色闪烁刺激呈现，后者可在商业的ERG穹顶(dome)(Diagnosys)中得到，且可得到的软件会实现绝对阈值的可靠的、有效的身心结构的量度，表达为log亮度(log cd/

m^2)。以前已经证实,FST会在RPE65-缺陷型LCA患者(其具有有限的ERG反应或无ERG反应)中测量视杆和视锥对白色、蓝色和红色刺激的敏感性(Jacobson,S.G.等人,Invest Ophthalmol Vis Sci.50(5):2368-2375(2009))。因此,FST是在具有与内源性类视黄醇缺乏有关的视觉障碍的受试者(包括LCA或RP患者,或具有LRAT或RPE65突变的受试者)中测量视觉功能的有用实验。

[0263] 因而,在本发明的治疗方案的一个实施方案中,与在所述初始给药期治疗之前的所述受试者的视网膜敏感性基线相比,所述受试者的视网膜敏感性在所述初始给药期中改善。在某些实施方案中,与在所述初始给药期结束时观察到的所述受试者的视网膜敏感性的改善相比,所述受试者的视网膜敏感性在所述静止期中继续改善。在某些实施方案中,所述受试者的视网膜敏感性的改善在所述静止期中维持于在所述初始给药期结束时所述受试者的视网膜敏感性水平附近。

[0264] 4.视网膜电流图(ERG)

[0265] ERG试验是广泛接受的标准实验,且常规地用于诊断和监测大部分遗传性视网膜疾病(IRD)(包括LCA)的进展。专注于IRD的医师认为,ERG反应的显著的、可重复的改善是改善的视觉功能的指示。

[0266] 用于评价一般视网膜反应的3种主要类型的传统的总体或全视野ERG是,暗适应的、光适应的和闪烁试验。全视野ERG的一个限制是,记录是来自整个视网膜的总电势(massed potential)。除非20%或更多的视网膜受到病态的影响,否则ERG记录通常是正常的(例如,具有黄斑变性、扩大的盲点或其它中心暗点的法定盲人可能具有正常的总ERG)。大多数LCA和RP受试者事实上不具有可测量的ERG记录,这些受试者中的许多人仍然可以看见,有些非常好地看见。最近的针对LCA的基因疗法试验尚未报道全视野ERG结果的变化,这可能是因为,在这些试验中的方法治疗了小于10%的视网膜,所以没有预期ERG结果会变化。

[0267] 5.动态瞳孔反应(瞳孔测量法)

[0268] 在具有本文所述的视觉障碍的受试者中,瞳孔反应(瞳孔响应于亮光刺激而收缩)可能是异常的。动态瞳孔测量法是一种记录瞳孔反应和监测响应于治疗的潜在变化的非侵入性的方法。在接受基因疗法以后,在具有RPE65缺乏的LCA受试者中改善了瞳孔反射(Maguire,A.M.等人,New Engl J Med.358:2240-2248(2008))。可以用适当的瞳孔计进行该操作。

[0269] 因而,在本发明的治疗方案的一个实施方案中,与所述初始给药期治疗之前的所述受试者的瞳孔反应基线水平相比,所述受试者的瞳孔反应在所述初始给药期中改善。在某些实施方案中,与在所述初始给药期结束时所述受试者的瞳孔反应水平相比,所述受试者的瞳孔反应在所述静止期中继续改善。在某些实施方案中,所述受试者的瞳孔反应的改善在所述静止期中维持于在所述初始给药期结束时所述受试者的瞳孔反应水平附近。

[0270] 6.眼球震颤

[0271] 眼球震颤是不自主眼动的一种形式,其经常与视力缺损(包括LCA)有关。非侵入性地测量眼球震颤振幅和频率,且可以用于监测响应于治疗的潜在变化,诸如通过录像眼运动,用于所述受试者的震颤和斜视的定性临床分析(Maguire,A.M.等人,New Engl J Med.358:2240-2248(2008))。

[0272] 因而，在本发明的治疗方案的一个实施方案中，所述受试者在所述初始给药期中表现出眼球震颤的振幅和/或频率的降低。在另一个实施方案中，所述受试者在所述静止期中表现出眼球震颤的振幅和/或频率的继续降低。

[0273] 7.皮质视觉功能

[0274] 使用所述受试者的视觉对皮质视觉功能的影响(通过功能性磁共振成像(fMRI)测得)，可以监测本发明的治疗方案的治疗有效性。功能扫描由对比敏感度挑战、运动刺激挑战和更高水平的认知挑战组成。通常将数据显示为MRI信号相对于基线的变化百分比。统计显著性图谱显示在来自每个个体的重建皮质表面上。以活化的程度和量级的方式，直接地对比治疗前和治疗后扫描。

[0275] 因而，在本发明的治疗方案的一个实施方案中，与所述初始给药期治疗之前的所述受试者的皮质视觉功能基线水平相比，所述受试者的皮质视觉功能在所述初始给药期中改善。在某些实施方案中，与在所述初始给药期结束时所述受试者的皮质视觉功能水平相比，所述受试者的皮质视觉功能在所述静止期中继续改善。在某些实施方案中，所述受试者的皮质视觉功能的改善在所述静止期中维持于在所述初始给药期结束时所述受试者的皮质视觉功能水平附近。

[0276] 8.颜色视觉

[0277] 颜色视觉实验检查受试者的辨别不同颜色的能力。使用Ishihara板来检测、分类和估测颜色视觉的缺陷程度。还使用颜色视觉试验来评价视神经的功能和遗传性视网膜疾病。

[0278] 通过本领域已知的方法，包括Ishihara颜色实验，可以评估颜色视觉。所述实验由许多有色的板组成，每个板含有一圈小点，所述小点以随机的颜色和大小出现。在该图案内有一些小点，它们形成具有正常颜色视觉的那些人可看见的数字。

[0279] 因而，在本发明的治疗方案的一个实施方案中，与所述初始给药期治疗之前的所述受试者的颜色视觉基线水平相比，所述受试者的颜色视觉在所述初始给药期中改善。在某些实施方案中，与在所述初始给药期结束时所述受试者的颜色视觉水平相比，所述受试者的颜色视觉在所述静止期中继续改善。在某些实施方案中，所述受试者的颜色视觉的改善在所述静止期中维持于在所述初始给药期结束时所述受试者的颜色视觉水平附近。

[0280] 9.暗适应

[0281] 暗适应被定义为，暴露于亮光以后，在暗处的视网膜的光敏感性的恢复。测量暗适应的方法是本领域已知的，包括在US 7,494,222和US 7,798,646中定义的那些方法，它们的内容通过引用并入本文。

[0282] 10.视觉移动性(Visual Mobility)

[0283] 视觉移动性可以用作改善的视网膜功能的量度。通过本领域已知的方法，包括标准化的阻挡物行程和迷宫，包括在下述文献中描述的那些，可以测定视觉移动性的改善：Bainbridge等人N Engl J Med.358:2231-9(2008)和Maguire,A.M.等人,New Engl J Med.358:2240-2248(2008)。基于走过行程的时间，或基于受试者碰撞阻挡物或离开行程的次数与存在的阻挡物的总数的对比，可以评估受试者。

[0284] 11.视觉功能问卷

[0285] 有许多已知的视觉功能问卷(VFQ's)可用于评估受试者的视觉功能改善。一种这

样的问卷是儿童的视觉功能问卷(CVFQ)(参见,例如,Birch,E.E.等人,J.AAPOS.11:473-9(2007))。这是一种视觉特异性的生活质量工具,设计成用于婴儿和年幼儿童的父母。

[0286] 另一种问卷是低亮度问卷(LLQ)。这是一种已经特异性地开发用于评估成年人在低光照条件(诸如夜间或暗室)下的视觉性能的问卷(参见,例如,Owsley,C.等人,Invest Ophthalmol Vis Sci 47:528-535(2006)。在老年受试者群体中验证了该问卷,所述群体与对于下述临床研究而言合格的群体类似,并与视杆介导的暗适应参数相关联。

[0287] VFQ's的使用有助于鉴别视觉功能的主观改善,特别是关于在通过本文所述的治疗方案施用本发明的化合物以后的日常生活活动。

[0288] 12.谱域-光学相干断层摄影术

[0289] 光学相干断层摄影术(OCT)/自发荧光(FAF)机器,诸如Heidelberg Spectralis(Heidelberg Engineering,德国),可以用于进行眼断层摄影术扫描。所述扫描的分析可以提供关于总体视网膜健康(包括光感受器层、外节的可视化和视网膜厚度的测量)的信息,并用于评估自发荧光的存在与否。

[0290] 下述实施例仅仅作为本发明的不同方面的示例而提供,不应当解释为以任何方式限制本发明。

实施例

[0291] 实施例1

[0292] 安全性研究

[0293] 在二十(20)个健康人志愿者中进行了口服递送的本发明的药学上可接受的组合物的研究,以测定包含溶解在大豆油(美国药典)中的9-顺式-视黄基乙酸酯((2E,4E,6Z,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)壬-2,4,6,8-四烯-1-基乙酸酯)和丁基羟基茴香醚(BHA)的组合物的安全性。调节9-顺式-视黄基乙酸酯在组合物中的浓度,使得要施用的体积是方便的。就研究的给药范围而言,制备了1.25mg/mL、5.0mg/mL和20mg/mL 9-顺式-视黄基乙酸酯的组合物,其含有在大豆油(美国药典)中的0.10%w/wBHA。6组受试者口服接受从1.25mg/m^2至40mg/m^2递增剂量的组合物。发现所述组合物被良好地耐受,且在I期试验中心中监测治疗7天以后,不存在严重的不利事件。最常报告的副作用是头痛(6位受试者、12个事件)、脸潮红(2位受试者、7个事件)和脸灼热感(2位受试者、6个事件),它们的报告主要来自40mg/m^2剂量组,且共占报告的43个不利事件(AE)中的25个(58%)。总之,43个AE中的41个是轻度的。在一些受试者中,在所有剂量都存在不大的且可逆的甘油三酯升高,且在10-40mg/m^2剂量存在不大的且可逆的高密度脂蛋白(HDL)的下降。

[0294] 实施例2

[0295] LCA受试者的效力研究

[0296] 设计研究来测定口服地施用给具有LCA(由LRAT或RPE65的突变造成)的人受试者的实施例1的组合物的效力。受试者接受每天1次的口服组合物负荷剂量(40mg/m^2),持续7天。在门诊患者的基础上治疗受试者,但是他们在研究诊所中在医学监督下接受研究治疗,以进行每天的治疗。在研究期间,要求受试者限制剧烈的体育活动(以避免实验室变化性),并避免过量的维生素A摄入,以便减少这些因素对该研究中的安全性变量的评估的影响。

[0297] 分别评价每位受试者的双眼。方案限定的视觉功能评估包括:使用早期治疗糖尿

病视网膜病变研究(ETDRS)试验进行的最佳矫正视敏度试验,继之以低/高对比度Smith-Kettlewell研究所低亮度(SKILL)图表;使用Goldmann视野检查法进行的视野试验;全视野视网膜电流图(ERG);和全视野刺激阈值试验(FST)。基线ERG、ETDRS和SKILL实验重复2次。在治疗期间和以后,在第1、7、9/10和14/15天,进行视觉功能实验。

[0298] 最初认为,通过限制到达视网膜的光的量,并从而避免活性生色团(9-顺式-视黄醛)的褪色损失,会实现组合物的最大效应。因此,在前2位受试者中,在第7天之前的所有时间中,将眼罩佩戴在具有更差视觉的眼上,进行方案限定的视觉评估时除外。令人惊讶地且意外地,没有观察到褪色,且视觉功能的改善在第7天以后持续或继续改善。结果,来自前2位受试者的数据没有揭示罩住的眼和未罩住的眼之间的任何差异,此后,从方案中去除眼罩的需要。

[0299] 在下面的实施例3至5中,阐述了3位受试者的该研究的效力评估。

[0300] 实施例3

[0301] 效力评估

[0302] 如在实施例2中所述,评价了每位受试者的双眼。从第0天的首日给药至第6天,进行了方案限定的视觉评估。进行随访至少至第13天。如果在第13天检测到临床益处,则以2周的间隔安排额外的任选的随访,在诊所就诊之间每2周电话沟通,以继续评估有益效果的状态和持续时间,直到观察到返回基线。

[0303] 跟踪受试者#1超过100天,跟踪受试者#2超过75天。

[0304] 在1米和4米处,测量每位受试者的早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)最佳矫正的视敏度。还测量了Smith-Kettlewell研究所低亮度(SKILL)敏度、Ishihara彩色板、Goldmann视野(使用V4e和IVe靶标,GVF)、ISCEV标准视锥和视杆视网膜电流图(ERG)参数,包括视杆、混合的视杆/视锥、30Hz闪烁和视锥介导的ERG(Diagnosys,LLC)。根据公开的方案,进行全视野刺激试验(FST)(Diagnosys,LLC)。最后,通过光学相干断层摄影术(OCT),进行体内视网膜显微术,并通过Spectralis(Heidelberg Engineering)确定基底自发荧光。通过将治疗前的客观和主观视觉功能试验的结果与在口服施用实施例1的组合物期间和以后得到的相同参数的结果进行对比,测量效力。

[0305] 受试者#1在治疗之前和之后的视觉特征

[0306] 受试者#1是10岁的具有LCA的白种女性。在基线时,她是法定盲人,且呈现终生的夜盲、视力丧失、眼球震颤和严重减弱的ERG。她的Goldmann视野(GVF)已经渐进性地恶化。她的早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)视敏度是36个字母OD和26个字母OS(大约20/200和20/320 Snellen当量)。存在轻度的水平性眼球震颤。除了周边视网膜的视网膜色素上皮(RPE)中的“椒盐”变化以外,检眼镜检查是正常的。她的双眼GVF缩窄至30°(使用V4e靶标),且她不能看见I4e靶标(图2)。她不具有可检测的视杆介导的或视杆/视锥介导的ERG,但是具有一些可测量的视锥介导的活性(3.5μV b-波)。2个基线全视野阈值敏感度(FST)实验揭示了0.5206log cd/m^2(OD)的平均阈值,而光学计算机断层摄影术(OCT)记录了基本上正常的视网膜结构。

[0307] 在第一剂组合物以后的12小时内,所述受试者发生中度的头痛,并经历1次呕吐发作,继之以畏光。头痛在几小时以后消退,所述受试者和她的家人报告了改善的视觉功能,特别是在暗光环境中。据报告,这些主观改善已经持续至停止施用所述组合物以后4个月。

[0308] 在研究期间，在检眼镜检查中没有变化。GVF显著地且一致地变化(图2A-G)。在第7天，通过使用V4e靶标，观察到双眼的新的大的颞侧弧形斑(temporal crescent)，其保留至第14天，此时发现她也能够看见I4e(更小的)靶标(图2C)。在第30天，视野已经向太阳穴侧从30°扩展至70°，并向鼻侧从30°扩展至40°(图2D)。在给药后4个月发现了最意外的变化，此时她的GVF大小(通过V4e靶标)显得接近于在正常视力儿童中预见到的大小(图2E)。OD中的FST敏感度阈值在第2天(第一剂量24小时以后)提高至0.0990log cd/m^2，并在第8、10和15天保持在0.1496log cd/m^2(更低的阈值表示更大的视网膜敏感性)。ERG测量、颜色视觉和Smith-Kettlewell研究所低亮度(SKILL)图表测量相对于基线没有变化。

[0309] ETDRS敏度在治疗期间改善，且已经监测至第14个月(图4A)。继续的评估证实，相对于基线(筛选)的改善已经维持超过治疗期终点。

[0310] 受试者#2在治疗之前和之后的视觉特征

[0311] 受试者#2是受试者#1的12岁哥哥，他也在出生时被诊断出LCA。他具有终生的夜盲、眼球震颤，且是法定盲人。ETDRS最佳矫正视敏度在基线时是9个字母OD和7个字母OS(接近Snellen 20/800)。检眼镜检查揭示小动脉变窄、显著的周围色素性变性和突出的黄斑病变，伴有中心凹萎缩和RPE破裂。GVF显示大的中央缺陷，其具有相对完整的周边视野。他的ERG是不可检测的。黄斑OCT揭示视网膜体系结构的异常，其中在光感受器和外丛状层之间具有沉积物。

[0312] 在用实施例1的组合物治疗以后，该受试者没有产生头痛。在检眼镜检查中没有变化。图4B表明，ETDRS最佳矫正视敏度在治疗以后显著改善。该改善已经在随访期间(79天)得到维持。GVF、颜色视觉、SKILL、ERG或FST所见没有变化。

[0313] 受试者#3在治疗之前和之后的视觉特征

[0314] 受试者#3是具有LCA的38岁女性，其与前2位受试者无亲戚关系。她具有法定失明、眼球震颤，并需要辅助才能走动。她不能看见ETDRS图表上的任何字母。她可以看见“手移动”，不具有计数在1m处的手指的能力。类似地，她的颜色视觉和SKILL视敏度评分是0。她的GVF是不可检测的(图3A)，且ERG是显著减弱的OD(1.2μv)和不可记录的OS。OCT检查揭示完整的视网膜体系结构，其中具有可见的中心凹OS/IS接头，这证实了中心凹光感受器的存在。

[0315] 在第一剂组合物以后12小时，她产生中度的头痛和畏光。头痛在几小时以后消退，且她的畏光在接下来的2天中减轻。在治疗的第2天，当在诊所中时，她报告称，她明确地能够看见计算机监视器的轮廓、浴室中的镜子和在黑色桌子上的白纸，在研究之前，她不能看见其中的任一种。在检眼镜检查中没有变化。在第9天，她首次能够读出ETDRS图表，并达到20S的字母评分(近似Snellen 20/1000)。她在第3和7天还能够可靠地看见在GVF上的中央V4e靶标(图3B)，但是这在第9和14天变得不太可靠。视网膜敏感性从筛选时的1.1966改善至第14天时的0.9508log cd/m^2(OD)，从2.2763改善至2.0688log cd/m^2(OS)。她的其它视觉功能实验相对于基线没有变化。

[0316] 受试者#1、2和3的结果的总结

[0317] 招募并治疗了3位年龄为10、12和38岁的受试者，他们都具有在LRAT中的基因突变。所有3位患者都具有在LRAT中的相同的纯合的c.217_218delAT缺失，其导致LRAT蛋白的p.Met73AspfsX47移码和提前截断，这可能代表无效等位基因。在用实施例1的口服组合物

治疗7天以后，所有受试者经历一种或多种视觉功能参数的临床上有意义的改善，包括最佳矫正视敏度、Goldmann视野和/或视网膜敏感性，如通过全视野敏感度阈值试验所测得的。受试者还已经报告在他们的与日常生活任务有关的视觉性能方面的有意义的改善。视觉变化的开始是快速的，且存在超过7天治疗的渐进性改善，并且实现了一些持续至治疗以后超过4个月的效果。在最年轻的受试者中的改善是最显著的，但是在迄今为止治疗的一位成年受试者中也观察到临床上相关的变化。所述研究治疗已经被良好地耐受，其中观察到轻度至中等的不利事件，包括暂时的头痛、畏光和甘油三酯水平的升高。

[0318] 讨论

[0319] 在上述的实施例中，使用所述组合物的7天治疗在具有LCA和LRAT突变的3位受试者中有意义地恢复了两侧视觉功能，所述受试者因为该严重的且致盲的视网膜病症而具有终生的渐进性视力丧失。已经观察到3个视觉功能参数(包括ETDRS视敏度、GVF大小和FST视网膜敏感性)的改善。在少至所述组合物的第一口服剂量以后12小时，改善变成明显的，并在迄今为止的所有随访(受试者#1经历14个月，受试者#2经历3个月，受试者#3经历2周)中持续或增加强度。

[0320] ETDRS视敏度在所有3位受试者中改善，且GVF在受试者#1和#3中改善。FST试验证实了在受试者#1和#3中的改善的视网膜敏感性。在受试者#1中，阈值从0.5206改善至0.0990log cd/m^2，然后改善至0.1496log cd/m^2。该改善可能是显著的，因为Klein和Birch在具有严重视网膜营养不良的类似患者中在0.3log cd/m^2测得实验-再实验变异性。Klein M,等人DocOphthalmol 119:217-24(2009)。在受试者#3中的视网膜敏感性的改善没有达到显著性。受试者的改善不限于临床试验：所有3位受试者已经表现出他们的阅读和执行日常生活活动能力的显著增加。最值得注意的是，受试者#1在研究期间报告，他不再需要手杖来引导，在暗光区域中能够看见，可以看清在墙上的钟表，且现在能够执行她自己的自我护理。受试者#3在研究期间能够通过使用视觉辅助物有效地阅读，且能够看见她多年来不能看见的有形物体，包括纸和镜子。

[0321] 在口服施用所述组合物以后，不希望受任何具体理论的约束，据信，所述药物掺入在肝脏和RPE中的脂滴(称作视黄体(retinosome))中，并从所述脂滴移动。Imanishi Y.等人J Cell Biol 166:447-53(2004)。它被肝脏(与视黄醇结合-蛋白4(RBP4)结合)分泌，并递送至周围组织，而在眼中，它被氧化成9-顺式-视黄醛，后者返回进入类视黄醇循环(图1)。Moise A.R.等人Biochemistry 46:4449-58(2007)。视黄醇(不论它们的异构形式)也储存在脂肪细胞中，并根据需要移动进循环中。O'Byrne S.M.等人J Biol Chem 280:35647-57(2005)。因而，该生色团类似物的长期作用可能源自下述事实：即活性药物从在周围的脂肪细胞中缓慢地释放出来。

[0322] 在该研究中观察到的结果提示休眠光感受器的存在，所述休眠光感受器可能对口服治疗快速地做出响应，使得至少进入生命的第4个十年的患者可能受益。另外，在受试者#1中的发现提示，所述组合物可能能够给大面积的以前无反应的光感受器恢复视觉功能，且已经维持至第114天(图4A)。继续的评估证实，相对于基线(筛选)的改善持续至(且包括)治疗期结束以后11个月。

[0323] 实施例4

[0324] 效力评估

[0325] 受试者#5是具有LCA的13岁亚洲女性，所述LCA归因于在RPE65基因中在Leu67Arg/Tyr368Cys处的错义突变。在基线时，她的视网膜体系结构是相对完整的(OCT)，且在她的下半视网膜中存在小量的FAF。在基线时，她呈现轻度进展视力丧失、眼球震颤、不可检测的视杆ERG和严重减少的视锥ERG。她的Goldmann视野(GVF)具有较多缺陷。她的早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)视敏度是31个字母OD和34个字母OS(大约20/250Snellen当量)。

[0326] 如在实施例2中所述，用40mg/m^2的实施例1的组合物治疗所述受试者7天。在第9天，她的双眼视敏度是20/30。在给药后，监测所述患者6个月。ETDRS敏度保持改善，在67个字母OD和62个字母OS(图5)。使用IV4e和I4e靶标观察到的上视野和中央视野的GVF改善也得到持续。没有观察到ERG的变化。

[0327] 在治疗以后，所述受试者也报告了在日常生活活动方面的有意义的改善。她表现出看见在小屏幕上的图像、看见烟火的颜色和看见天空中的星星的能力。她报告了在暗光中的改善的视觉和移动性。观察到的相对于基线的改善，已经监测至给药后6个月，且已经在该时间段内持续。

[0328] 实施例5

[0329] 效力评估

[0330] 受试者#9是具有LCA的14岁西班牙女性，所述LCA归因于在RPE65基因中在Arg91Gln/Leu341Ser处的错义突变。在基线时，通过视网膜检查和OCT观察到视网膜变性，具有相对完整的中心凹体系结构(OCT)，且FAF证实在下半视网膜中的脂褐素。在基线时，她呈现轻度眼球震颤。她的早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)视敏度是41个字母OD和47个字母OS(大约20/200Snellen当量)。

[0331] 如在实施例2中所述，但是使用低剂量10mg/m^2的实施例1的组合物，治疗所述受试者7天。GVF具有小量改善，她的VF到第14天用I4e靶标(OD)观察几乎加倍。观察到ETDRS视敏度改善，在第14天时具有10个字母(OD)的相对于基线的最高改善。使用fMRI，在药物治疗之前和之后进行皮质视觉功能的客观试验，观察到显著改善，在治疗后具有看见在fMRI投影仪上的图像的能力的主观报告。

[0332] 所述受试者还已经报告了在日常生活活动方面的有意义的改善。报告了在颜色视觉、周边视觉和在低光照(夜间)中的视觉方面的改善。已经监测患者至治疗期结束后2个月，且观察到的相对于基线的改善得到持续。

[0333] 实施例6

[0334] 效力评估

[0335] 在具有RP(具有LRAT或RPE65突变)的人类受试者中，测试了实施例1的组合物的效力。第一剂量组的受试者接受每天1次的初始剂量的组合物(40mg/m^2)7天。第二剂量组的受试者接受每天1次的初始剂量的组合物(10mg/m^2)7天。在门诊患者的基础上治疗受试者，但是他们在研究诊所中在医学监督下接受研究治疗，以进行每天的治疗。在研究期间，要求受试者限制剧烈的体育活动(以避免实验室变化性)，并避免过量的维生素A摄入，以便减少这些因素对该研究中的安全性变量的评估的影响。

[0336] 分别评价每位受试者的双眼。方案限定的视觉功能评估包括：使用早期治疗糖尿病视网膜病变研究(ETDRS)试验进行的最佳矫正视敏度试验，继之以低/高对比度Smith-Kettlewell研究所低亮度(SKILL)图表；使用Goldmann视野检查法进行的视野试验；全视野

视网膜电流图(ERG)；和全视野刺激阈值试验(FST)。基线ERG、ETDRS和SKILL实验重复2次。在治疗期间和以后，在第1、7、9/10和14/15天，进行视觉功能实验。

[0337] 不要求受试者在单眼或双眼上佩戴眼罩。

[0338] 根据在实施例2和3中所述的规程，进行该研究的效力评估，以及评估动态瞳孔反应、眼球震颤、皮质视觉功能、视觉移动性和患者报告的生活质量结果。

[0339] 受试者#10是具有RP的27岁印第安人男性，所述RP归因于在LRAT基因中在c.525T>A、p.Ser175Arg处的纯合突变。他在基线时的未受协助的ETDRS视敏度是71个字母OD和60个字母OS(大约20/40和20/62.5Snellen当量)。

[0340] 如在实施例6中所述，用40mg/m^2的组合物A治疗所述受试者7天。观察到ETDRS视敏度的小量改善，其中在第9天时观察到11.5个字母(OD)的相对于基线的最高改善，在1.5个月时观察到14.5个字母OS。检测到GVFOD的大幅改善，并得到周边视觉改善的主观报告的支持。使用fMRI，测试了在药物治疗之前和之后的皮质视觉功能的客观试验，且观察到显著的改善。没有看到视锥或视杆ERG的变化。

[0341] 所述受试者报告了在日常生活活动方面的有意义的改善。观察到对日光和荧光的敏感性。也改善了暗适应时间。监测患者至治疗期结束后1.5个月，其中相对于基线的改善得到持续。

[0342] 效力数据的总结

[0343] 下面总结了来自上述实施例的效力数据的结果。

[0344] 共研究了11位受试者，他们包括2个突变类型(LRAT和RPE65)、2个疾病类型(利伯先天性黑矇(LCA)和色素性视网膜炎(RP))、不同的年龄范围(6位6-15岁的受试者和5位21-41岁的受试者)和广范围的基线视觉功能(图6)。建立了4个独特的基线VA范围：手移动和光感，在0-20字母范围中的VA，在20-50字母范围中的VA，和在50-70字母范围中的VA。对于具有适度视网膜功能水平(在20-40字母范围中的Vas)的患者，观察到VA的改善的最大应答，所述患者都用40mg/m^2的组合物进行治疗(图7)。在更年轻的患者(10-13岁)中看到最佳应答(3行改善)。监测11位受试者的视敏度相对于基线的相对改善至给药后14个月，这证实了临床上有意义的改善的持久性(图8)。

[0345] 治疗的前9位患者从第14天的GVF的AMA低视力网格分析证实，9位患者中的7位表现出显著改善，如使用更小的I4e靶标(图9A)或更大的V4e靶标(图9B)所检测到的。

[0346] 使用儿童的视觉功能问卷(CVFQ)或低亮度问卷(LLQ)所得到的初步数据已经与关于日常生活活动改善的主观报告相组合，并支持所述组合物治疗的视觉功能的快速改善和延长的治疗益处。

[0347] 研究治疗被较好地耐受。在所有受试者中与治疗有关的不利事件包括暂时的畏光和头痛、呕吐、甘油三酯水平的中等升高和HDL水平的下降趋势。在给药的第7天，发现对脂质代谢的影响(类视黄醇的一类公认的效应)达到最高(图10)，但是在治疗结束以后4周内返回基线。总之，与更低剂量的10mg/m^2组相比，在40mg/m^2组中的不利事件(包括对脂质代谢的影响)是更显著的。

[0348] 提供前述实施例来例证、但不是限制要求保护的发明的范围。本领域普通技术人员会容易地明白本发明的其它变体，且被所附权利要求书包括。在本文中引用的所有出版物、专利、专利申请和其它参考文献都通过引用并入本文。

[0349] 综上所述，本发明涉及以下技术方案：

[0350] 1.一种用于治疗患者的方法，所述患者遭受由类视黄醇缺乏障碍造成的视觉丧失或减弱，所述方法包括下述步骤：

[0351] a)给所述患者施用初始治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物，所述合成视黄醛衍生物提供内源生成的11-顺式-视黄醛的替代物，

[0352] b)禁止给所述患者施用额外治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物达至少1个月的静止期，

[0353] c)给所述患者施用额外治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物。

[0354] 2.根据技术方案1所述的方法，其中以单次剂量施用所述初始剂量。

[0355] 3.根据技术方案1所述的方法，其中在5至14天的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

[0356] 4.根据技术方案1所述的方法，其中在7至10天的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

[0357] 5.根据技术方案1所述的方法，其中在1周的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

[0358] 6.根据技术方案1所述的方法，其中所述合成视黄醛衍生物是9-顺式-视黄醛的视黄基酯。

[0359] 7.根据技术方案1所述的方法，其中所述合成视黄醛衍生物是11-顺式-视黄醛的视黄基酯。

[0360] 8.根据技术方案1所述的方法，其中所述合成视黄醛衍生物是11-顺式-视黄基乙酸酯。

[0361] 9.根据技术方案1所述的方法，其中所述合成视黄醛衍生物是9-顺式-视黄基乙酸酯。

[0362] 10.根据技术方案1所述的方法，其中在2周的时段内以分份剂量施用所述初始剂量。

[0363] 11.根据技术方案1所述的方法，其中所述初始剂量是在70mg/m^2至525mg/m^2的范围内。

[0364] 12.根据技术方案1所述的方法，其中所述初始剂量是在70mg/m^2至490mg/m^2的范围内。

[0365] 13.根据技术方案1所述的方法，其中所述初始剂量是在280mg/m^2至490mg/m^2的范围内。

[0366] 14.根据技术方案1所述的方法，其中所述初始剂量是在70mg/m^2至280mg/m^2的范围内。

[0367] 15.根据技术方案5所述的方法，其中所述初始剂量是280mg/m^2。

[0368] 16.一种用于治疗患者的方法，所述患者遭受由类视黄醇缺乏障碍造成的视觉丧失或减弱，所述方法包括下述步骤：

[0369] a)给所述患者施用初始治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物，所述合成视黄醛衍生物提供内源生成的11-顺式-视黄醛的替代物，

[0370] b)禁止给所述患者施用额外剂量的合成视黄醛衍生物，直到所述患者的视力的改

善或恢复减弱，

[0371] c)给所述患者施用另一治疗有效剂量的合成视黄醛衍生物。

[0372] 17.根据技术方案11所述的方法，其中口服地施用所述初始剂量的合成视黄醛衍生物。

[0373] 18.根据技术方案11所述的方法，其中通过眼内注射来施用所述初始剂量的合成视黄醛衍生物。

[0374] 19.根据技术方案1-18所述的方法，其中所述静止期是至少3个月。

[0375] 20.根据技术方案19所述的方法，其中所述静止期是至少6个月。

[0376] 21.根据技术方案19所述的方法，其中所述静止期是至少9个月。

[0377] 22.根据技术方案19所述的方法，其中所述静止期是3至6个月。

[0378] 23.根据技术方案19所述的方法，其中所述静止期是6至9个月。

[0379] 24.根据技术方案19所述的方法，其中所述静止期是3至9个月。

[0380] 25.根据技术方案19所述的方法，其中所述静止期是3个月至1年。

[0381] 26.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍是色素性视网膜炎。

[0382] 27.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍是利伯先天性黑矇。

[0383] 28.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍是先天性静止性夜盲。

[0384] 29.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍是白点状眼底。

[0385] 30.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍是年龄相关的暗适应。

[0386] 31.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍是年龄相关的黄斑变性。

[0387] 32.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍由LRAT基因中的突变造成。

[0388] 33.根据技术方案1-25所述的方法，其中所述类视黄醇缺乏障碍由RPE65基因中的突变造成。

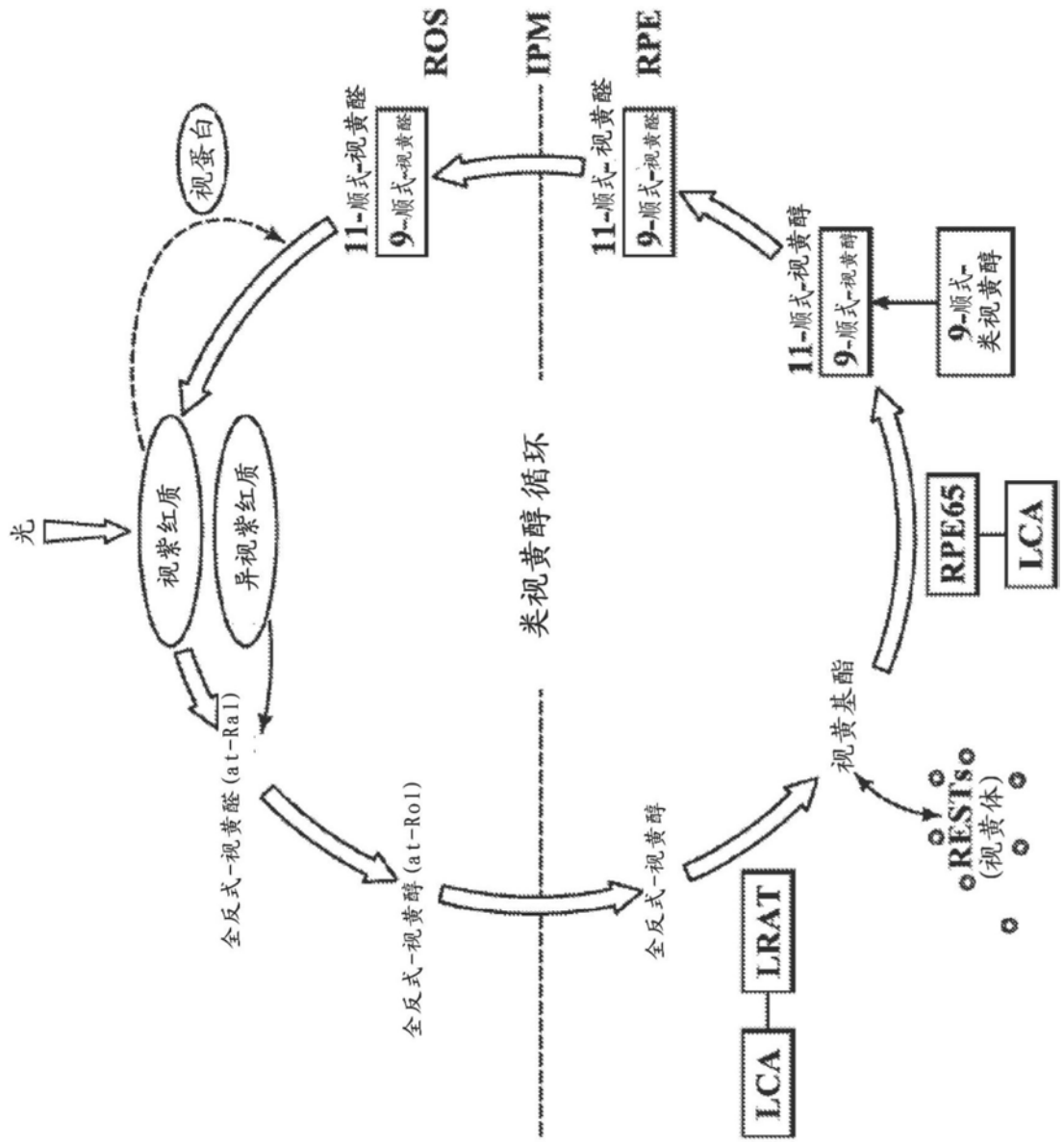

光
视紫红质
异视紫红质
视蛋白
全反式-视黄醛(at-Ral)
全反式-视黄醇(at-Rol)
全反式-视黄醇
视黄基酯
11-顺式-视黄醛
9-顺式-视黄醛
ROS
IPM
11-顺式-视黄醛
9-顺式-视黄醛
RPE
11-顺式-视黄醇
9-顺式-视黄醇
9-顺式-
类视黄醇
RPE65
LCA
LRAT
LCA
RESTs
(视黄体)
类视黄醇循环

图1

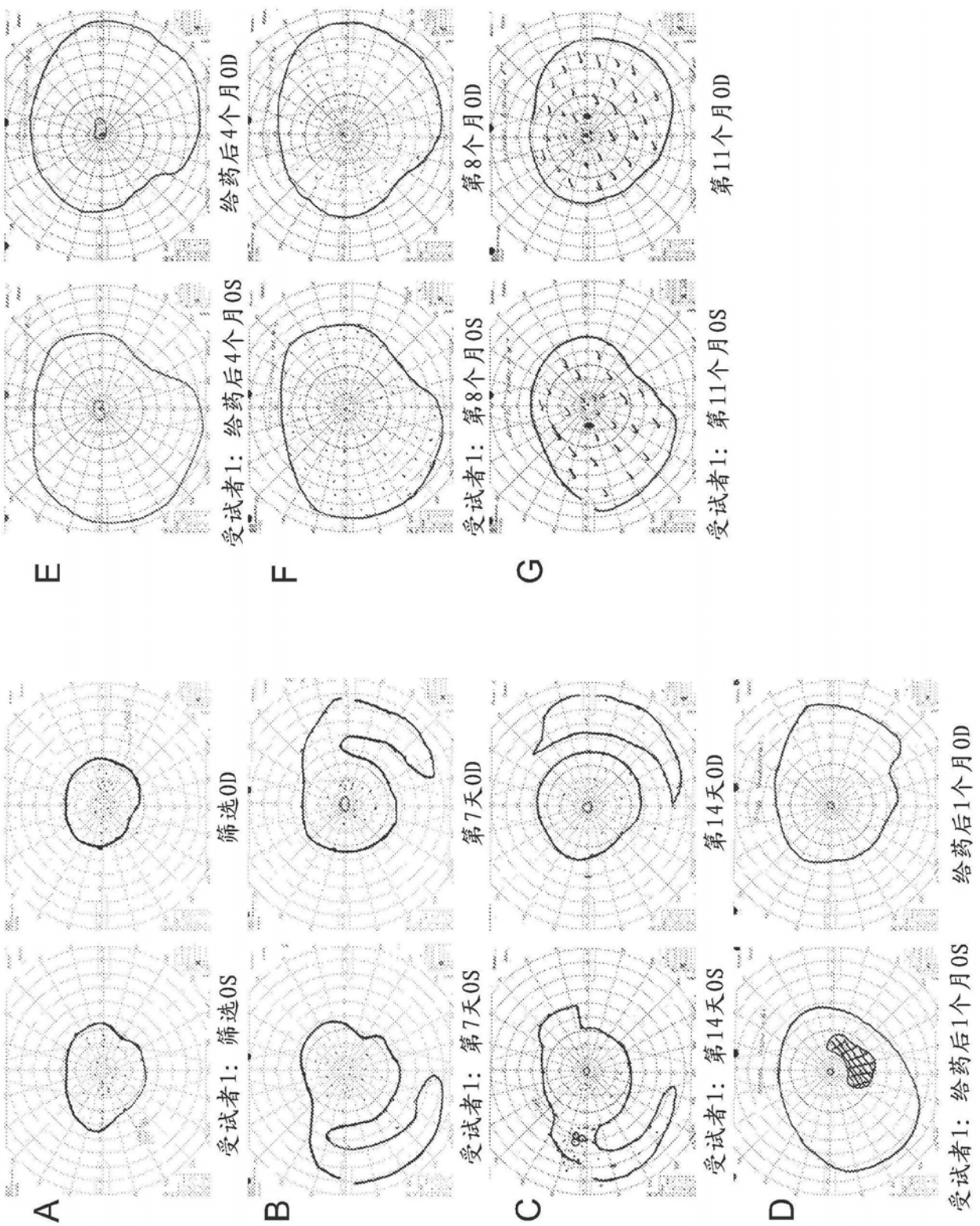

A
受试者1：筛选0S
筛选0D
B
受试者1：第7天0S
第7天0D
C
受试者1：第14天0S
第14天0D
D
受试者1：给药后1个月0S
给药后1个月0D
E
受试者1：给药后4个月0S
给药后4个月0D
F
受试者1：第8个月0S
第8个月0D
G
受试者1：第11个月0S
第11个月0D

图2

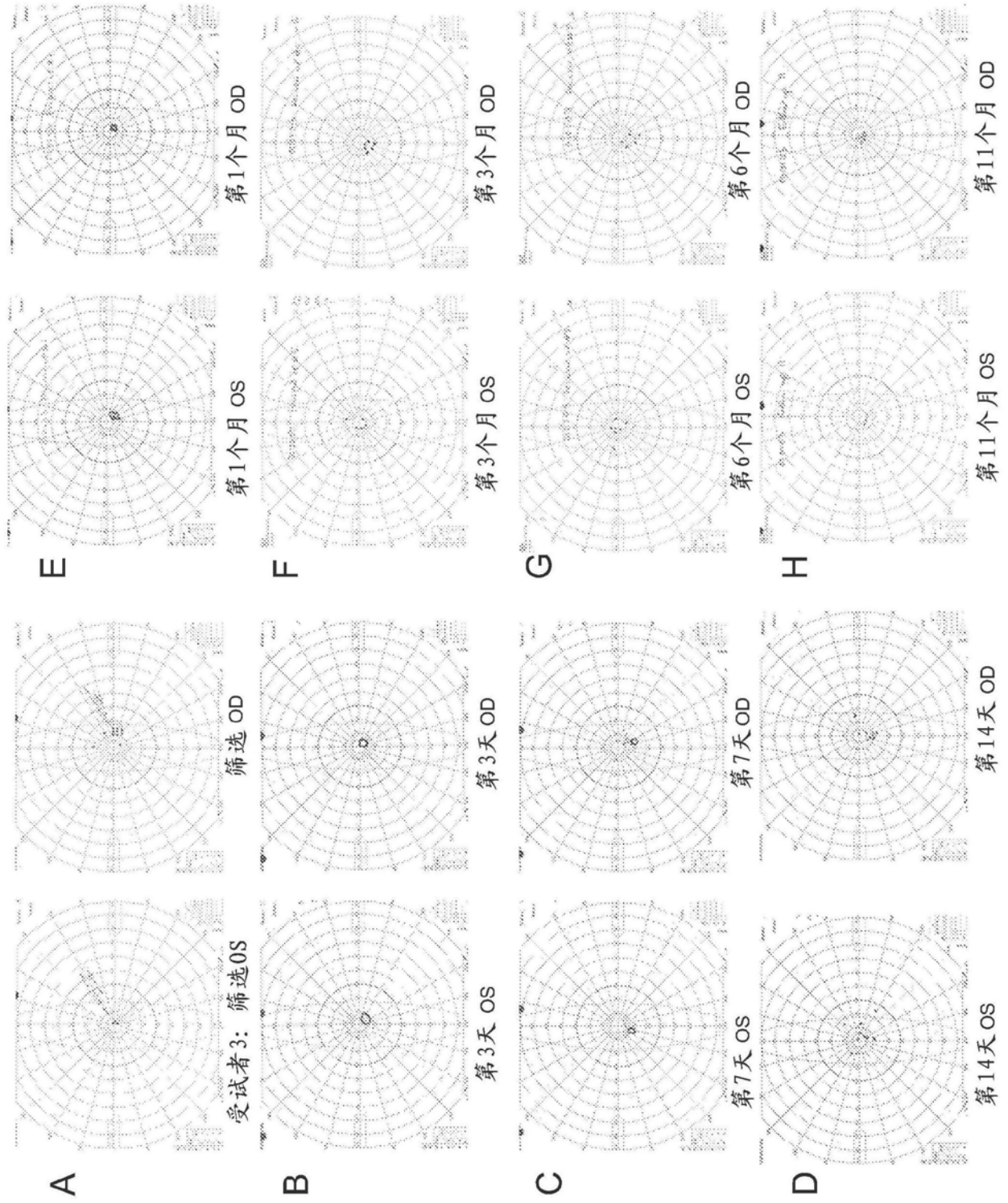

A
受试者3：筛选OS
B
第3天 OS
C
第7天 OS
D
第14天 OS
E
第1个月 OS
F
第3个月 OS
G
第6个月 OS
H
第11个月 OS
筛选 OD
第3天 OD
第7天 OD
第14天 OD
第1个月 OD
第3个月 OD
第6个月 OD
第11个月 OD

图3

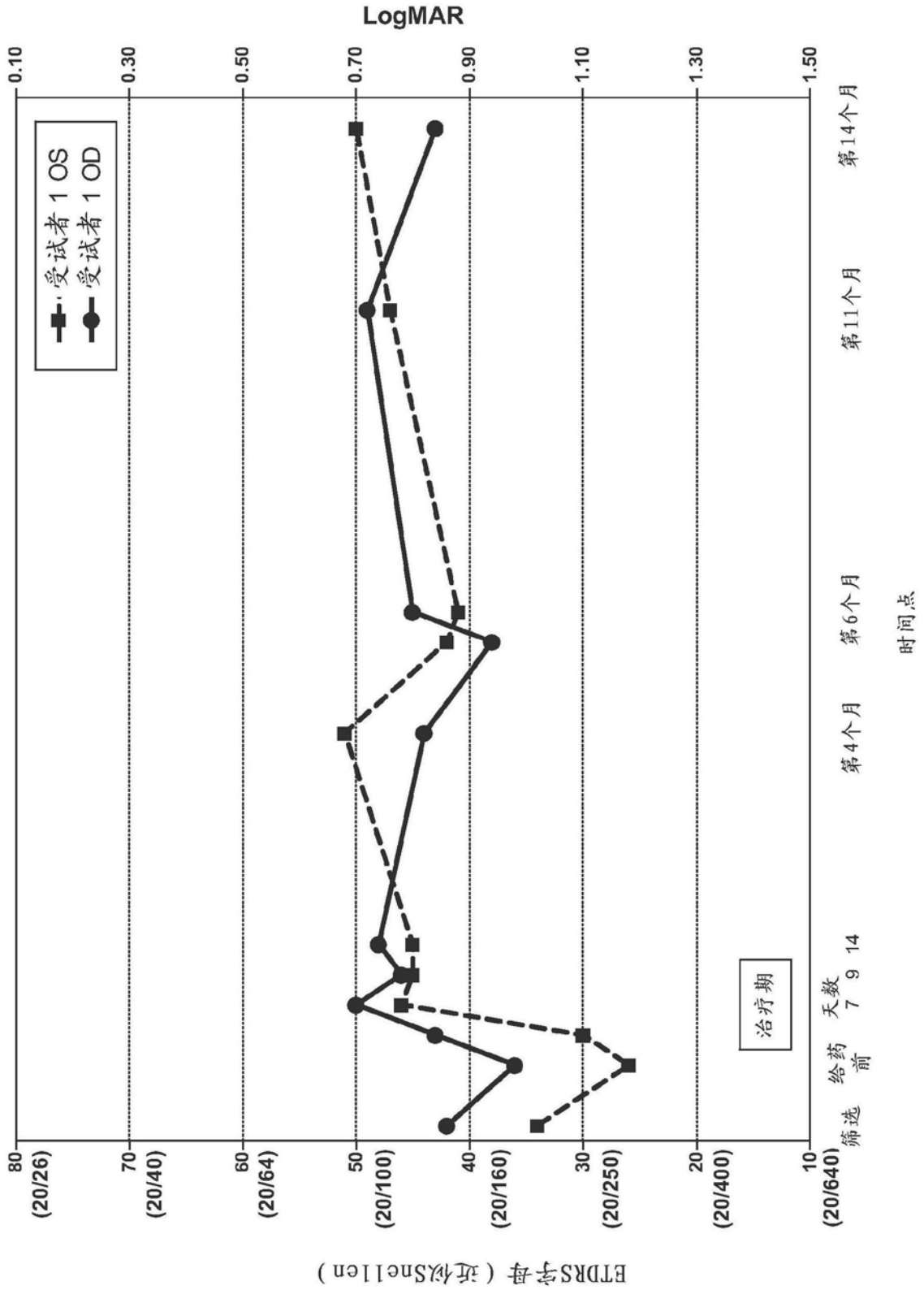

LogMAR
0.10
0.30
0.50
0.70
0.90
1.10
1.30
1.50
受试者 1 OS
受试者 1 OD
80 (20/26)
70 (20/40)
60 (20/64)
50 (20/100)
40 (20/160)
30 (20/250)
20 (20/400)
10 (20/640)
ETDRS字母（近似Snellen）
治疗期
筛选
给药前
天数
7
9
14
第4个月
第6个月
第11个月
第14个月
时间点

图4A

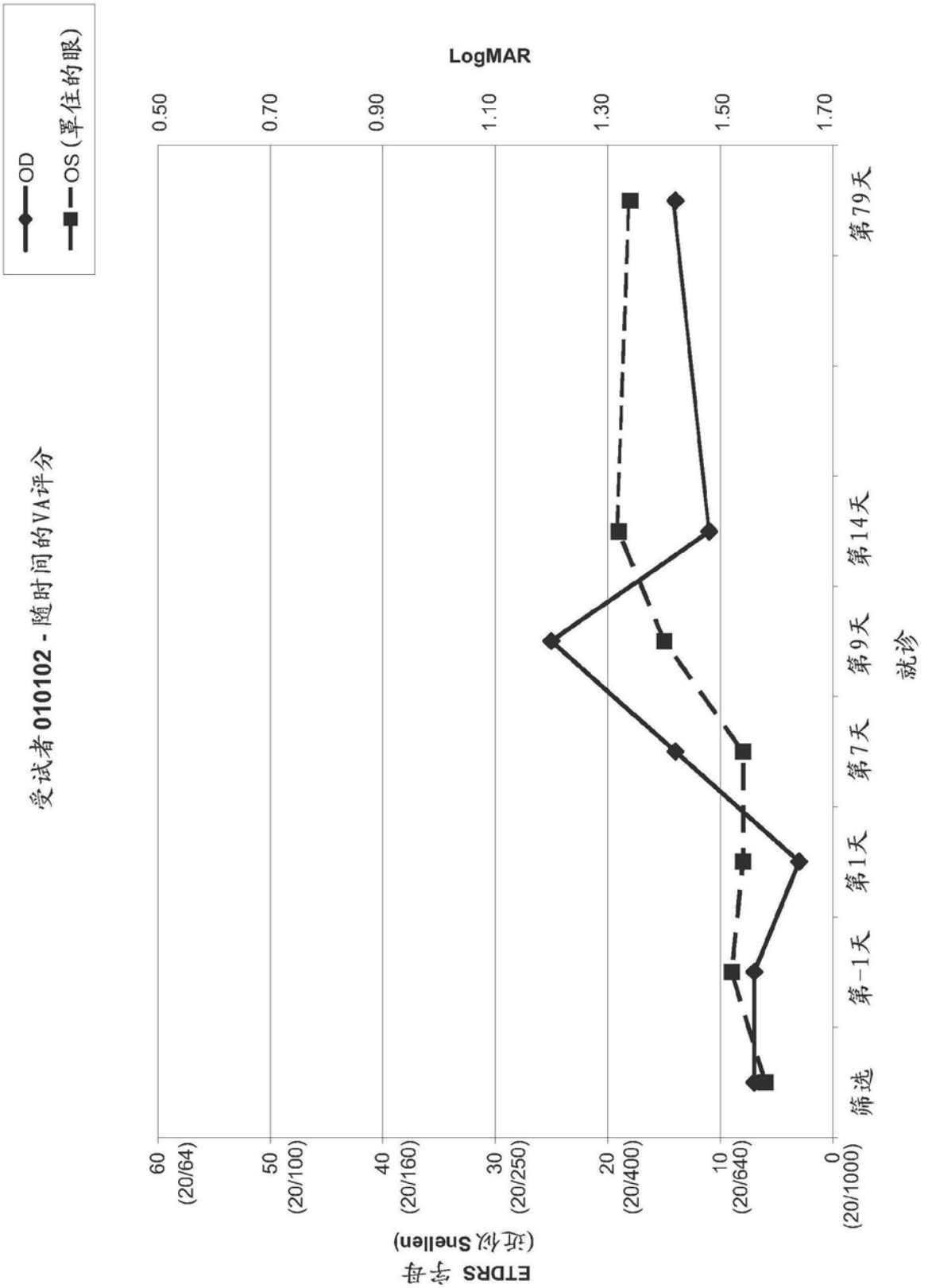

受试者 010102 - 随时间的VA评分
OD
OS (罩住的眼)
LogMAR
0.50
0.70
0.90
1.10
1.30
1.50
1.70
ETDRS 字母
(许氏 Snellen)
60 (20/64)
50 (20/100)
40 (20/160)
30 (20/250)
20 (20/400)
10 (20/640)
0 (20/1000)
筛选
第-1天
第1天
第7天
第9天
第14天
第79天
就诊

图4B

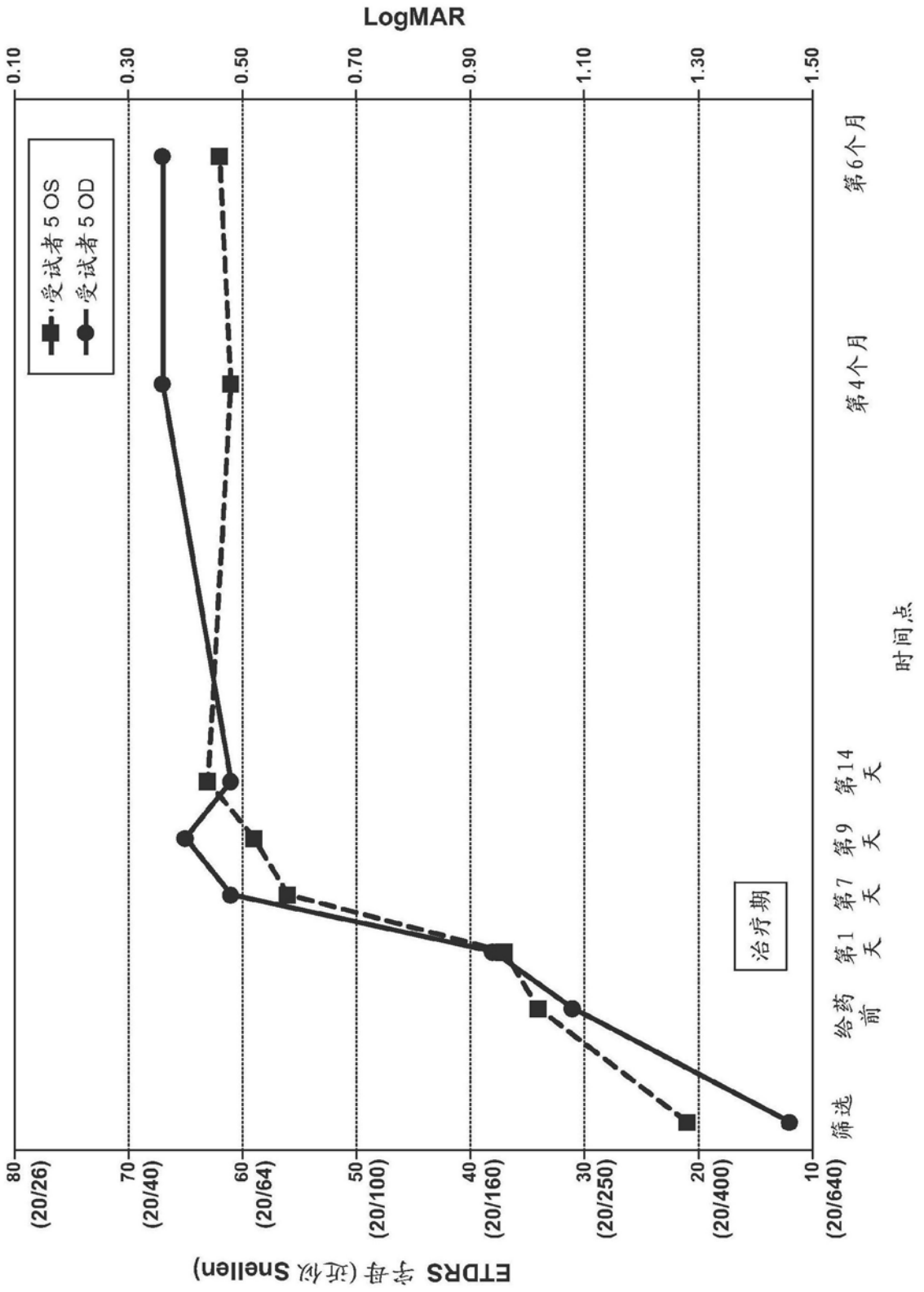

LogMAR
0.10
0.30
0.50
0.70
0.90
1.10
1.30
1.50
受试者 5 OS
受试者 5 OD
治疗期
80 (20/26)
70 (20/40)
60 (20/64)
50 (20/100)
40 (20/160)
30 (20/250)
20 (20/400)
10 (20/640)
ETDRS 字母 (近似 Snellen)
筛选
给药前
第1天
第7天
第9天
第14天
第4个月
第6个月
时间点

图5

受试者	类型	年龄	性别	种族	剂量 (mg/m^2)	基线 VA（字母）	相对于基线的最佳变化	就诊
1 LCA	*LRAT*	10	女性	白人	40	OD 36 OS 26	OD 51 (+15) OS 51 (+25)	第8天 第4个月
	纯合的 C.217_218DELAT, P.MET73ASPFSX47							
2 LCA	*LRAT*	12	男性	白人	40	OD 9 OS 7	OD 18 (+9) OS 25 (+18)	第6.5个月 第9天
	纯合的 C.217_218DELAT, P.MET73ASPFSX47							
3 LCA	*LRAT*	38	女性	白人	40	OD 0 OS 0	OD 5 (+5) OD 3 (+3)	第6个月 第2.5个月
	纯合的 C.217_218DELAT, P.MET73ASPFSX47							
4 LCA	*RPE65*	31	男性	印第安人	40	OD 0 OS 15	OD 1 (+1) OS 21 (+6)	第2.5个月 第14天
	p.W331X (TGG>TAG) c.992G>A							
5 LCA	*RPE65*	13	女性	亚洲人	40	OD 31 OS 34	OD 67 (+36) OS 63 (+29)	第4个月 第14天
	Leu67Arg CTG>CGG 杂合的 - EPP=3							
6 LCA	*RPE65*	6	女性	亚洲人	40	OD 64 OS 61	OD 70 (+6) OS 68 (+7)	第14天
	Leu67Arg CTG>CGG 杂合的 - EPP=3							
7 LCA	*RPE65*	21	女性	叙利亚人	40	OD 60 OS 52	OS 60 (0) OS 55 (+3)	第14天 第9天
	-/- V19DEL2BP NT 57+58							
8 LCA	*RPE65*	15	女性	巴西人	10	OD 28 OS 25	OD 32 (+4) OS 27 (+2)	第9天
	外显子4 272>A R91Q GA/CT 外显子10 1022T>C L341S TC/AG							
9 LCA	*RPE65*	14	女性	西班牙人	10	OD 37 OS 47	OD 51 (+14) OD 46 (-1)	第14天
	外显子4 272G 外显子10 1022T							
10 RP	*LRAT*	28	男性	印第安人	40	OD 71 OS 60	OD 82 (+11.5) OS 74 (+14.5)	第9天 第1.5个月
	纯合的 外显子 2 C.525T>A; P.SER175ARG							
11 RP	*LRAT*	41	男性	白人	40	OD 0 OS 1.5	没有变化 OD 26 (+24.5)	第14天
	纯合的 外显子 2 C.181T>A3 P.TYR61ASP							

图6

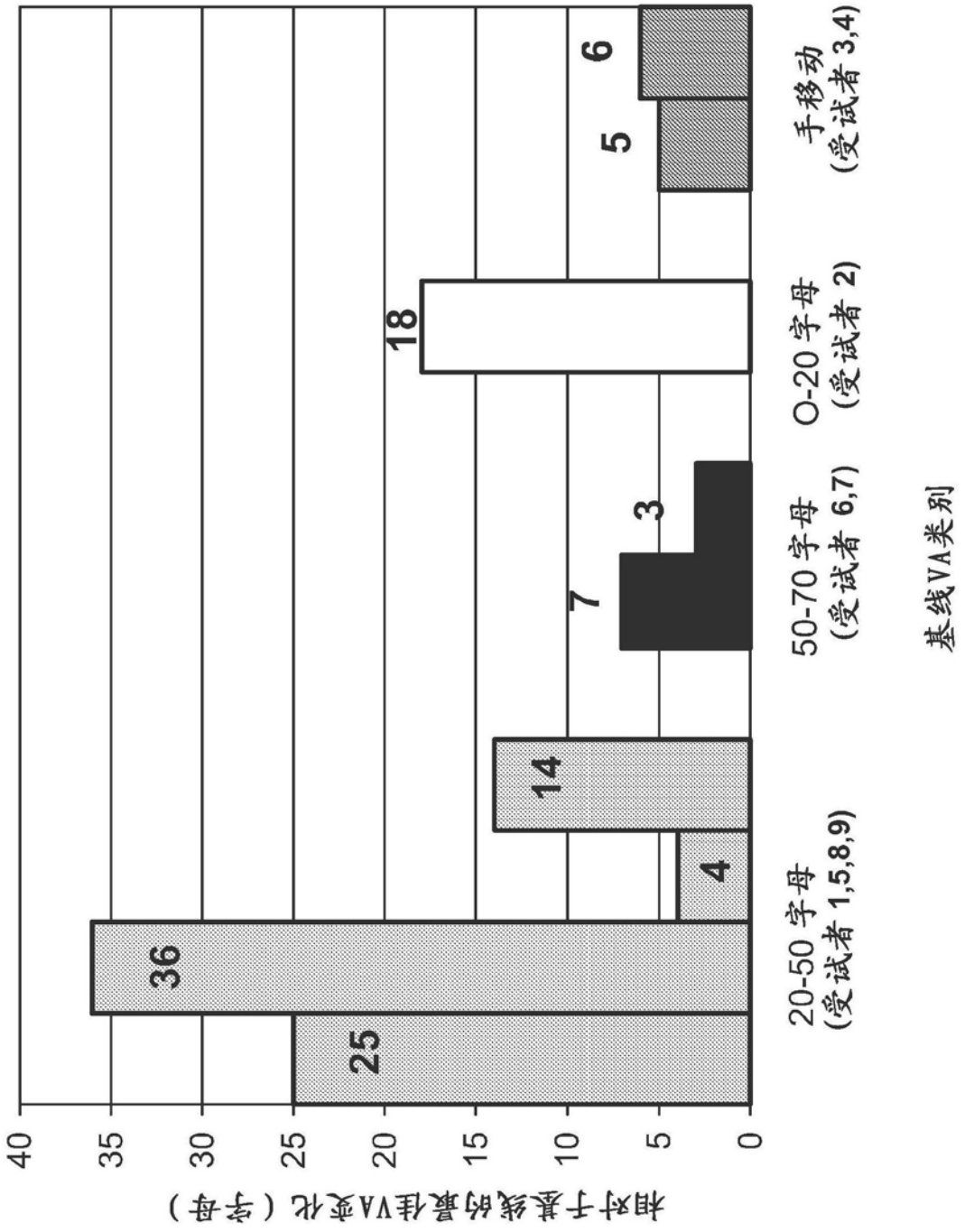

相对于基线的最佳VA变化（字母）
40
35
30
25
20
15
10
5
0
36
25
14
4
7
3
18
6
5
20-50 字母
(受试者 1,5,8,9)
50-70 字母
(受试者 6,7)
O-20 字母
(受试者 2)
手移动
(受试者 3,4)
基线VA类别

图7

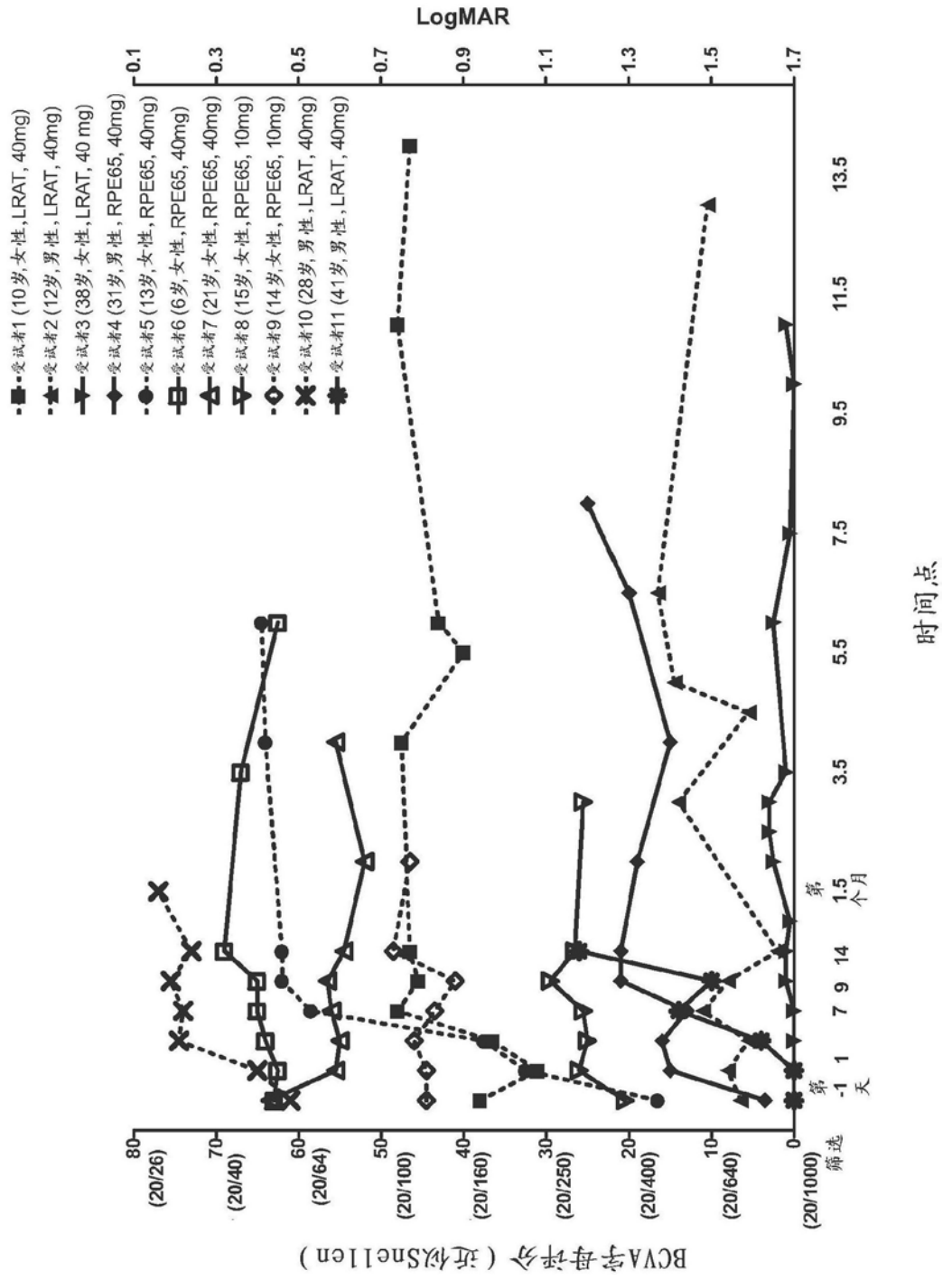

LogMAR
0.1
0.3
0.5
0.7
0.9
1.1
1.3
1.5
1.7
受试者1 (10岁,女性,LRAT, 40mg)
受试者2 (12岁,男性,LRAT, 40mg)
受试者3 (38岁,女性,LRAT, 40 mg)
受试者4 (31岁,男性, RPE65, 40mg)
受试者5 (13岁,女性,RPE65, 40mg)
受试者6 (6岁,女性, RPE65, 40mg)
受试者7 (21岁,女性,RPE65, 40mg)
受试者8 (15岁,女性,RPE65, 10mg)
受试者9 (14岁,女性,RPE65, 10mg)
受试者10 (28岁,男性,LRAT, 40mg)
受试者11 (41岁,男性,LRAT, 40mg)
80 (20/26)
70 (20/40)
60 (20/64)
50 (20/100)
40 (20/160)
30 (20/250)
20 (20/400)
10 (20/640)
0 (20/1000)
BCVA字母评分 (近似Snellen)
筛选
第 -1 天
1
7
9
14
第 1.5 个月
3.5
5.5
7.5
9.5
11.5
13.5
时间点

图8

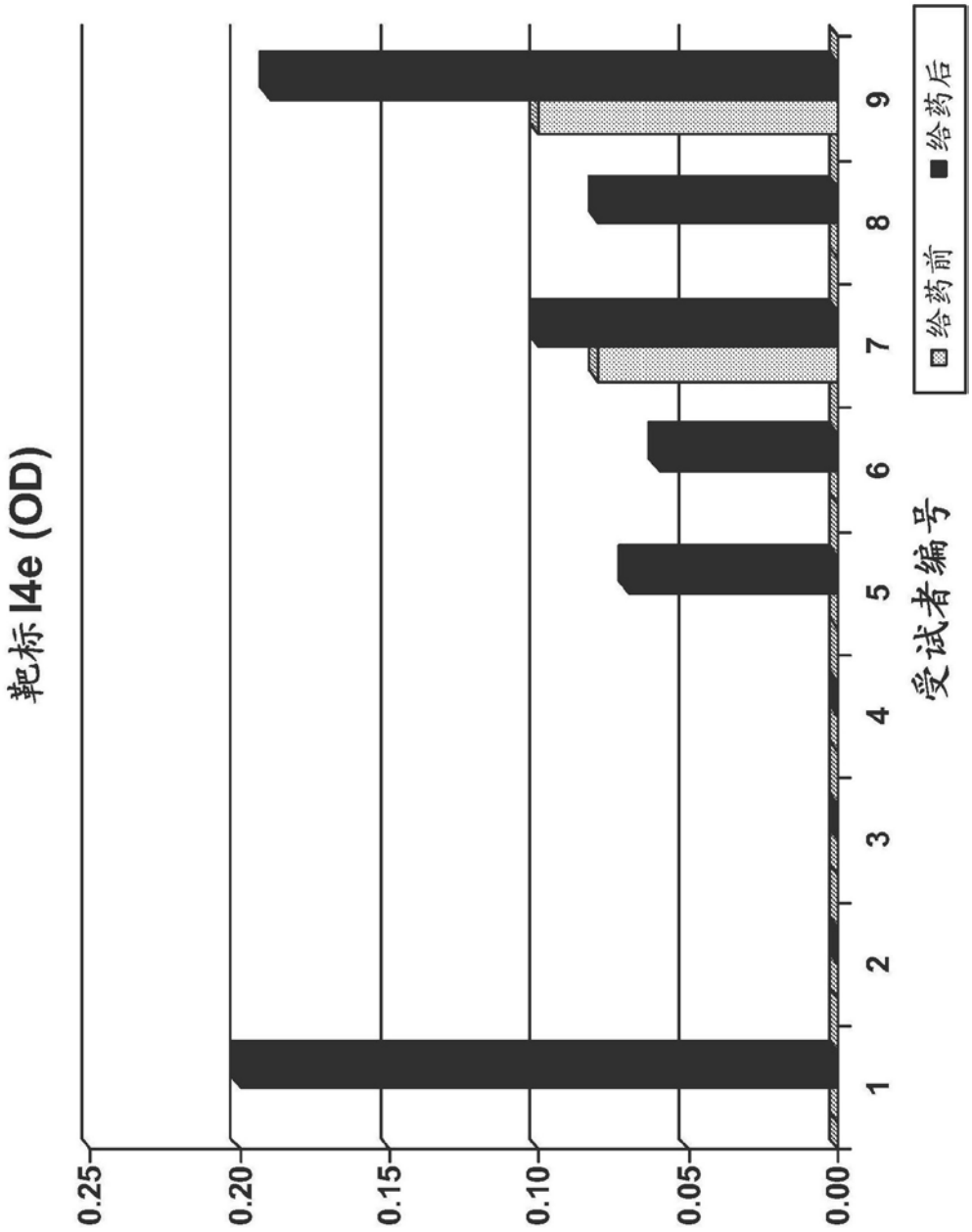


图9A

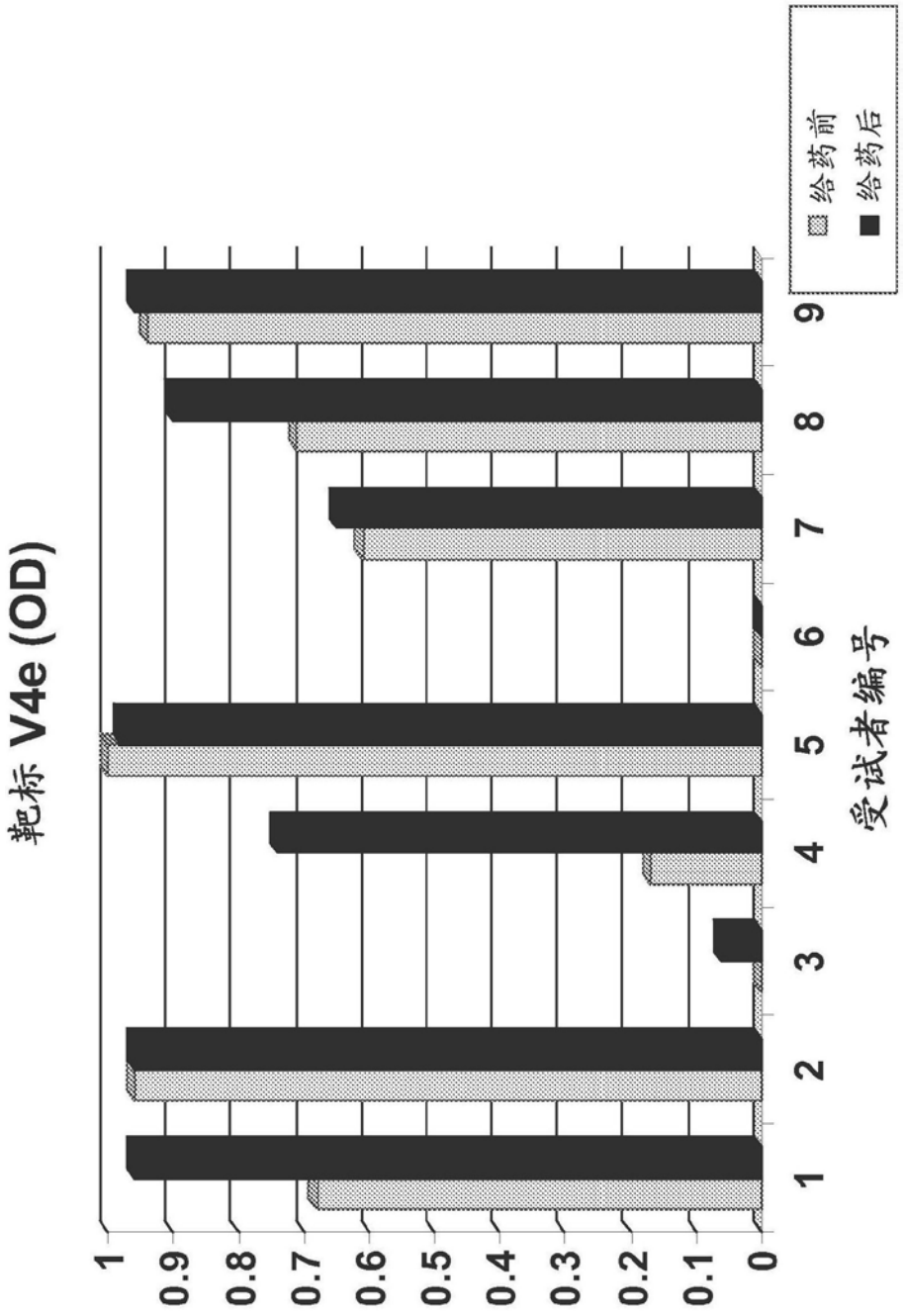


图9B

甘油三酯	基线	第3天	%变化	第7天	%变化	第9天	%变化	第14天	%变化
10 mg/m2 (n=2)	0.3 ± 0.0	0.5 ± 0.3	57.1%	0.6 ± 0.2	66.1%	0.4	17.6%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	1.0 ± 0.5	1.5 ± 0.7	55.8%	2.0 ± 0.8	113.4%	1.6 ± 0.6	82.2%	1.2 ± 0.5	12.0%
总计 (n=11)	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.8	56.0%	1.7 ± 1.0	103.9%	1.5 ± 0.8	73.0%	1.2 ± 0.5	12.0%

HDL	基线	第3天	%变化	第7天	%变化	第9天	%变化	第14天	%变化
10 mg/m2 (n=2)	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2	-6.3%	1.2 ± 0.2	-2.5%	1.3	-2.9%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.2	-16.2%	0.8 ± 0.1	-20.1%	1.0 ± 0.1	-5.6%	1.1 ± 0.2	5.8%
总计 (n=11)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	-13.7%	0.9 ± 0.2	-16.6%	1.0 ± 0.2	-5.0%	1.1 ± 0.2	5.8%

胆固醇	基线	第3天	%变化	第7天	%变化	第9天	%变化	第14天	%变化
10 mg/m2 (n=2)	4.3 ± 0.0	4.3 ± 0.2	-1.2%	4.5 ± 0.3	3.4%	4.5	2.8%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	4.0 ± 0.7	3.8 ± 0.6	-1.3%	4.3 ± 0.6	11.6%	4.5 ± 0.8	23.2%	4.7 ± 0.6	18.1%
总计 (n=11)	4.1 ± 0.7	3.9 ± 0.6	-1.3%	4.3 ± 0.6	9.9%	4.5 ± 0.7	20.3%	4.7 ± 0.6	18.1%

LDL	基线	第3天	%变化	第7天	%变化	第9天	%变化	第14天	%变化
10 mg/m2 (n=2)	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.3	-2.4%	3.0 ± 0.3	2.2%	2.9	4.6%	-	-
40 mg/m2 (n=9)	2.5± 0.7	2.3 ± 0.4	-0.1%	2.6 ± 0.7	10.3%	3.0 ± 0.7	31.3%	3.0 ± 0.6	26.0%
总计 (n=11)	2.6 ± 0.6	2.4 ± 0.5	-0.6%	2.7 ± 0.6	8.7%	3.0 ± 0.6	26.0%	3.0 ± 0.6	26.0%

图10

Abstract

Disclosed herein are therapeutic regimens for treating or ameliorating a visual disorder associate with an endogenous retinoid deficiency in a subject by administering a therapeutically effective amount of a synthetic retinal derivative or a pharmaceutically acceptable composition comprising a synthetic retinal derivative according to the therapeutic regimen which leads to local recovery of visual functions such as visual fields, visual acuity and retinal sensitivity, among others.