



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년10월13일
(11) 등록번호 10-0862930
(24) 등록일자 2008년10월06일

(51) Int. Cl.
A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/215 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7001270
(22) 출원일자 2007년01월18일
심사청구일자 2007년05월31일
번역문제출일자 2007년01월18일
(65) 공개번호 10-2007-0074541
(43) 공개일자 2007년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/020080
국제출원일자 2005년06월06일
(87) 국제공개번호 WO 2006/007314
국제공개일자 2006년01월19일
(30) 우선권주장
60/582,293 2004년06월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
시리온 테라퓨틱스, 인크.
미국 플로리다주 33619 탐파 스윗 340 체리 팜 드
라이브 3110
(72) 발명자
위더 케니쓰
미국 캘리포니아주 92067 란초 산타 페 피.오.박
스 676250
리치터 제이
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 샌드쇼어 코
트 4950
마타 나탄 엘.
미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 #케이310 리젠
츠 로드 9237
(74) 대리인
강승욱, 김진희

(56) 선행기술조사문헌
European J. Cancer, Vol.32A, No.19, 1996

전체 청구항 수 : 총 14 항

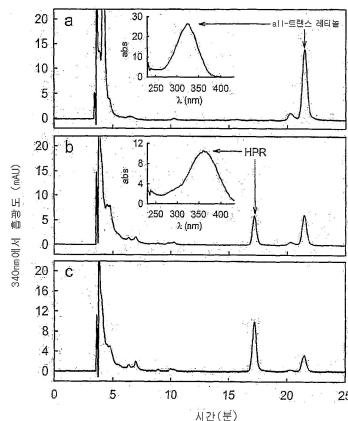
심사관 : 여경숙

(54) 레티널 유도체를 사용하여 안 증상을 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

가역성 야맹증을 일으키는 화합물이 시각 사이클 과정중에 쌓이는 노폐물의 과다생산과 관련한 안 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 상기 화합물 및 그의 유도체를 사용하여, 예를 들어 황반 변성 및 위축을 치료하거나, 이러한 안 증상과 관련된 증후를 개선시키기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이들 화합물 및 그의 유도체는 단일 약제 요법으로 사용되거나, 다른 약제 또는 요법과 병용하여 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

60/629,695 2004년11월19일 미국(US)

60/660,904 2005년03월11일 미국(US)

60/672,405 2005년04월18일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

N-4-하이드록시페닐레틴아미드 또는 N-4-메톡시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하고, 포유동물 눈에서의 광수용체 변성 또는 지도형 위축의 형성을 치료 또는 예방하거나; 또는 포유동물에서의 건조형 노화 황반 변성을 치료 또는 예방하는 약학조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 포유동물 눈에서의 광수용체 변성 또는 지도형 위축의 형성을 치료 또는 예방하는 약학조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 포유동물에서의 건조형 노화 황반 변성을 치료 또는 예방하는 약학조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, N-4-메톡시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, N-4-메톡시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, N-4-메톡시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, N-4-하이드록시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, N-4-하이드록시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, N-4-하이드록시페닐레틴아미드 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물이 전신 투여에 적합한 형태인 것인 약학조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물이 경구 투여에 적합한 형태인 것인 약학조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 정제, 산제, 환제, 당의정, 캡셀제, 액제, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리 또는 현탁제인 약학조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 추가로 (a) 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산; (b) 소맥분(flour), 감미료 및 보습제; 또는 (c) 옥수수유 및 비이온성 계면활성제를 포함하는 것인 약학조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 사람에게 사용하는 것인 약학조성물.

청구항 15

삭제

명세서

기술분야

<1> 관련 출원의 상호 참조

<2> 본 출원은 2004년 6월 23일자로 출원된 미국 가출원 연속 번호 60/582,293, 2004년 11월 19일자로 출원된 미국 가출원 연속 번호 60/629,695, 2005년 3월 11일자로 출원된 미국 가출원 연속 번호 60/660,904 및 2005년 4월 18일자로 출원된 미국 가출원 연속 번호 60/672,405의 이익을 특허청구한 것이며, 이들 출원의 개시내용은 그 전체가 본 원에 참고 인용되어 있다.

<3> 발명의 분야

<4> 본 원에 기술된 방법 및 조성물은 안 증상 치료에 관한 것이다.

배경 기술

<5> 발명의 배경

<6> 시각 사이클(visual cycle) 또는 레티노이드 사이클은, 활성 시각 발색단 로돕신이 all-트랜스-이성체로 전환되고 이어서 재생되는, 일련의 광-구동(light-driven) 및 효소 촉매화(enzyme catalyzed) 반응이다. 사이클중 일부가 간상체(rod)의 외절 내에서 일어나고, 사이클 중 일부가 망막 색소 상피(RPE: retinal pigment epithelium)에서 일어난다. 이러한 사이클의 성분은 다양한 탈수소화효소 및 이소머라제 뿐만 아니라 광수용체와 RPE 간에 중간상체를 수송하는 단백질을 포함한다.

<7> 시각 사이클과 관련된 다른 단백질은 시각 사이클 레티노이드, 예컨대 all-트랜스-레티날(atRAL)의 과량 생산으로 인해 축적된 화합물 및 독성 산물을 수송, 제거 및/또는 처리하는 데 관여한다. 예를 들어, all-트랜스-레티날과 포스포파티딜에탄올아민의 축적으로 인하여 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민(A2E)이 생겨난다. 이러한 오랜 지색-방출 형광단의 특정 수준이 광수용체 및 RPE에 의해 허용되지만, 과량은 리포푸신 생성 및 잠재적으로 황반 하의 드루젠(drusen)을 비롯한 부작용을 유발할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Finnemann, S.C., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:3842-47(2002)]을 참조할 수 있다. 또한, A2E는 RPE에 세포독성일 수 있으며, 이것은 망막 손상 및 파괴를 유발할 수 있다. 드루젠은 RPE 아래에 축적되어 노인성 황반 변성을 발달시키는 위험 인자인 세포의 침착물이다. 예를 들면, 문헌[Crabb, J. W., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:14682-87(2002)]을 참조할 수 있다. 따라서, 시각 사이클에서 부반응으로 야기되는 독성 산물의 제거 및 처리는 중요한데, 그 이유는 몇몇 일련의 증거에 나타난 바에 따르면 독성 산물의 과다 축적이 황반 변성 및 망막 위축(retinal dystrophy)와 관련된 증후에 부분적으로 관여하는 것으로 제시하고 있기 때문이다.

<8> 노인성 황반 변성(age-related macular degeneration)은 습윤 형태 및 건조 형태의 2가지 일반적인 카테고리 나뉘어진다. 모든 케이스의 약 90%를 차지하는 건조 황반 변성은 위축, 비삼출 또는 드루제노이드(drusenoid) 황반 변성으로도 알려져 있다. 건조 황반 변성에서, 드루젠은 전형적으로 망막내 RPE 조직 아래에 축적된다. 드루젠이 황반에서 광수용체의 기능을 방해할 경우, 시력 상실이 일어날 수 있다. 이러한 형태의 황반 변성은 결과적으로 수년에 걸친 점진적인 시력 상실을 초래한다.

<9> 케이스의 약 10%를 차지하는 습윤 황반 변성은 맥락막 혈관신생, 망막하 혈관신생, 삼출 또는 원반 변성이라고도 알려져 있다. 습윤 황반 변성에서 이상 혈관증식이 황반 아래에 형성될 수 있으며; 이러한 혈관은 혈액을 누출하여 액을 황반으로 유입시켜 광수용체 세포에 손상을 입힐 수 있다. 연구에 따르면 건조형 황반 변성은 습윤형 황반 변성의 원인이 될 수 있는 것으로 나타났다. 습윤형 황반 변성은 급속히 진행하여 중심 시력에 심각한 손상을 가할 수 있다.

<10> 스타가르트 황반 위축(Macular Dystrophy) 또는 황반 안저(Fundus Flavimaculatus)로도 또한 알려져 있는 스타가르트병(Stargardt Disease)은 가장 빈번하게 접하는 소아 발병 형태인 황반 위축이다. 조사에 따르면 이러한 증상은 ABCA4 유전자(ABCR 유전자로도 알려져 있음)에서 보통 상염색체성 열성 소인으로서 전파되는 것으로 나타났다. 이 유전자는 막을 통과하는 광범위한 물질의 에너지 의존적 수송에 관여하는 경막 단백질(transmembrane protein)을 코딩하는 유전자의 ABC 상과(Super Family)의 구성원이다.

<11> 스타가르트병 증후는 중심 시력의 감소 및 암순응의 곤란을 포함하며, 이는 일반적으로 나이가 들어감에 따라

악화되어 스타가르트병으로 괴로워하는 많은 사람들이 20/100 내지 20/400의 시력 상실을 경험하게 되는 문제점을 지닌다. 스타가르트병에 걸린 사람은 일반적으로 all-트랜스-레티날의 잠재적인 과다 생산 때문에 밝은 빛을 피하도록 권장 받고 있다.

<12> 스타가르트병의 진단 방법은 망막에서 악화된 위축 또는 "두들겨 진 브론즈(beat-en-bronze)" 양상을 관찰하는 것 및 위축을 보이는 중앙 황반 병변을 둘러싸고 있는 망막 내에 발생하는 다수의 황백색 반점의 존재를 관찰하는 것을 포함한다. 다른 진단 시험은 망막전위도(electroretinogram), 안전위도(electrooculogram) 및 암순응 시험의 이용을 포함한다. 또한, 플루오레세인 혈관조영상(fluorescein angiogram)을 이용하여 그 진단을 확인할 수 있다. 후자의 시험에서는, 황반 변성의 초기 증후 중 하나인, 환자의 망막 색소 상피에서 리포푸신의 축적과 관련된 "어두운(dark)" 또는 "무증상(silent)" 맥락막이 나타나는지를 관찰한다.

<13> 현재, 황반 변성 및 황반 위축의 치료 선택은 제한되어 있다. 건조형 AMD에 걸린 일부 환자는 고 투여량의 비타민 및 미네랄에 반응하고 있다. 또한, 몇몇 연구에 따르면 드루젠의 레이저 광응고(photocoagulation)는 보다 심각한 증후인 건조형 AMD을 유발할 수 있는 드루젠의 발생을 방지하거나 지연하는 것으로 나타났다. 마지막으로, 특정 연구에 따르면 체외 레오페레시스(rheopheresis)는 건조형 AMD에 걸린 환자에 유익한 것으로 나타났다.

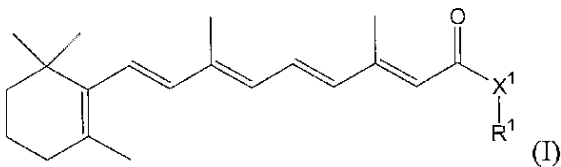
<14> 그러나, 성공이 제한되어, 황반 변성 및 위축과 관련한 시력 상실을 제어 및 제한하는 새로운 방법 및 치료에 대한 수요가 강력히 지속되고 있다.

발명의 상세한 설명

<15> 발명의 개요

<16> (a) 안 증상을 치료하고, (b) 그러한 안 증상의 전조(예: 위험 인자)를 나타내거나 또는 그러한 안 증상과 관련된 증후를 제어하기 위한 방법, 조성물 및 제제가 본원에 개시된다. 일 측면으로, 이러한 방법 및 제제는 레티날 유도체의 사용을 포함한다. 다른 측면으로, 안 증상은 황반 변성, 황반 위축 및 망막 위축이다. 다른 측면으로, 방법 및 제제는 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호하는데 사용되며; 다른 측면으로, 방법 및 제제는 포유동물의 눈에서 all-트랜스-레티날, N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 리포푸신, 지도형 위축(그 중 암점은 하나의 비제한적인 예임), 광수용체 변성 및/또는 드루젠의 형성을 제한하기 위해 사용된다. 다른 측면으로, 상기 방법 및 제제는 야간 시력을 손상시킬 수 있는 약제의 사용을 포함한다. 다른 측면으로, 상기 방법 및 제제는 (a) 환자의 체내에서 혈청 레티놀의 수준을 저하시키거나, (b) 환자의 눈에서 효소 또는 단백질의 활성을 조절하거나(여기서, 이러한 효소 또는 단백질은 시각 사이클에 관여하는 것으로, 예를 들면 레시틴-레티놀 아실 트랜스퍼라제 및/또는 세포 레티알데하이드 결합 단백질 등이 있다), 또는 (c) (a) 효과와 (b) 효과를 조합함으로써, 안 증상을 치료하기 위한 약제의 사용을 포함한다. 또 다른 측면으로, 방법 및 제제는 다른 치료 방식과 병용하여 사용된다.

<17> 일 측면으로, 포유동물에 유효량의 하기 화학식 (I)의 제1 화합물, 또는 이것의 활성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르그 또는 용매화물을 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 all-트랜스-레티날의 형성을 감소시키는 방법이 제공된다:



<18> 상기 식에서,
 <19>

<20> X¹은 NR², O, S 및 CHR²로 구성된 군 중에서 선택되고;

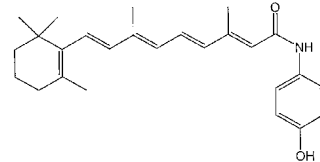
<21> R¹은 (CHR²)_x-L¹-R³이며,

<22> 여기서 x는 0, 1, 2 또는 3이고;

- <23> L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며;
- <24> R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고;
- <25> R^3 은 H이거나 또는 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로 사이클로 구성된 군 중에서 선택되는, 1-3개의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된, 부분이며;
- <26> 단, x가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우, R^3 은 H가 아니다.
- <27> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 형성을 감소시키는 방법이 제공된다.
- <28> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 리포푸신의 형성을 감소시키는 방법이 제공된다.
- <29> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감소시키는 방법이 제공된다.
- <30> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 레시틴-레티놀 아실트랜스퍼라제를 조절하는 방법이 제공된다.
- <31> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 황반 변성을 치료하는 방법이 제공된다. 이와 같은 측면의 다른 구체에서, 황반 변성은 스타가르트병을 비롯한 소아 황반 변성이다. 이와 같은 측면의 또 다른 구체에서, (a) 황반 변성은 건조형 노인성 황반 변성이거나, 또는 (b) 황반 변성은 추상체-간상체 위축(cone-rod dystrophy)이다. 이와 같은 측면의 또 다른 구체에서, 황반 변성은 습윤형 노인성 황반 변성이다. 이와 같은 측면의 또 다른 구체에서, 황반 변성은 맥락막 혈관신생, 망막하 혈관신생, 삼출 또는 원반 변성이다.
- <32> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 지도형 위축(그 중 암점은 하나의 비제한적인 예임) 및/또는 광수용체 변성의 형성을 감소시키거나, 이들의 확산을 제한하는 방법이 제공된다.
- <33> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 황반하 이상 혈관 증식의 형성을 감소시키는 방법이 제공된다.
- <34> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 임의의 포유동물의 눈에서 광수용체를 보호하는 방법이 제공된다.
- <35> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 빛으로부터 포유동물의 눈을 보호하는 방법이 제공된다.
- <36> 다른 측면으로, 포유동물에 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 시각 사이클을 파괴하는 방법이 제공된다.
- <37> 다른 측면으로, 적어도 하나의 시각 사이클 단백질의 활성이 질환 또는 증상의 병상 및/또는 증후에 기여하는 동물에서 안 질환 또는 증상 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도가 제공된다. 이와 같은 측면의 일례로, 시각 사이클 단백질은 레시틴-레티놀 아실트랜스퍼라제 및 세로 레틴알데하이드 결합 단백질로 구성된 군 중에서 선택된다. 이와 같은 측면의 다른 구체에서, 안 질환 또는 증상은 망막병증이다. 추가 또는 다른 구체에서, 망막병증은 황반 변성이다. 추가적이거나 또는 대안적인 구체에서, 질환 또는 증상의 증후는 포유동물의 눈에서 all-트랜스-레티날, N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 리포푸신, 광수용체 변성,

지도형 위축(그 중 압점은 비제한적인 예임), 맥락막 혈관신생 및/또는 드루젠의 형성이다.

<38> 상기 언급된 임의 측면에서, 추가의 구체예는 (a) X^1 이 NR^2 이고, 여기서 R^2 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이며; (b) x 는 0이고; (c) x 는 1이고, L^1 은 $-C(O)-$ 이며; (d) R^3 은 임의로 치환된 아릴이고; (e) R^3 은 임의로 치환된 헤테로아릴이며; (f) X^1 은 NH이고, R^3 은 임의로 치환된 아릴이며, 이 경우 (i) 아릴 기가 하나의 치환체를 가지며, (ii) 아릴 기가 할로젠, OH, $O(C_1-C_4)$ 알킬, $NH(C_1-C_4)$ 알킬, $O(C_1-C_4)$ 플루오로알킬 및 $N[(C_1-C_4)알킬]_2$ 로 구성된 군 중에서 선택된 하나의 치환체를 갖고, (iii) 아릴 기가 OH인 하나의 치환체를 가지며, (v) 아릴이 페닐이거나, 또는



(vi) 아릴이 나프틸인 또 다른 구체예를 포함하며; (g) 화합물은 생성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물이고; (h) 화합물은 4-하이드록시페닐레틴아미드, 또는 이것의 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물이며; (i) 화합물은 4-메톡시페닐레틴아미드 또는 (j) 4-옥소 펜레티나이드, 또는 이들의 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물인 것이다.

<39> 상기 언급된 임의 측면에서, 추가의 구체예는 (a) 유효량의 화합물이 포유동물에 전신 투여되거나; (b) 유효량의 화합물이 포유동물에 경구 투여되거나; (c) 유효량의 화합물이 포유동물에 정맥내 투여되거나; (d) 유효량의 화합물이 포유동물에 눈 투여되거나; (e) 유효량의 화합물이 이온영동법(iontophoresis)으로 투여되거나; 또는 (f) 유효량의 화합물이 포유동물에 주사로 투여되는 것이다.

<40> 상기 언급된 임의 측면에서, 추가의 구체예는 (a) 인간이 스타가르트병에 대한 돌연변이 *ABCA4* 유전자 보균자이거나, 인간이 스타가르트병에 대한 돌연변이 *ELOV4* 유전자를 보유하거나, 또는 노인성 황반 변성과 관련한 보체 인자 H의 유전적 변이를 가지거나, (b) 인간이 스타가르트병, 열성 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 지도형 위축(그 중 압점은 하나의 비제한적인 예임), 광수용체 변성, 건조형 AMD, 열성 추상체-간상체 위축, 삼출 노인성 황반 변성, 추상체-간상체 위축 및 망막색소변성증으로 구성된 군 중에서 선택된 안 증상 또는 소인물 가지는 구체예를 비롯한, 포유동물이 인간인 것이다. 상기 언급된 임의 측면에서, 추가의 구체예는 포유동물이 망막 변성에 대한 동물 모델인 것이고, 이것의 예가 본 원에 제공된다.

<41> 상기 언급된 임의 측면에서, 추가의 구체예는 (i) 다중 투여 간격이 1 주 이상이고; (ii) 다중 투여 간격이 1 일 이상이며; (iii) 화합물이 포유동물에 1일 기준으로 투여되거나; 또는 (iv) 화합물이 포유동물에 12 시간마다 투여되는 구체예를 비롯한, 유효량의 화합물의 다중 투여를 포함하는 것이다. 추가 또는 다른 구체예에서, 방법은 휴약기(drug holiday)를 포함하며, 여기서 화합물 투여가 일시적으로 중단되거나, 화합물 투여량이 일시적으로 감소되며; 휴약기의 종료시 화합물 투약이 재기된다. 휴약기 기간은 2 일 내지 1 년로 다양할 수 있다.

<42> 상기 언급된 임의 측면에서, 추가의 구체예는 산화질소 생산 유도제, 항염증제, 생리적으로 허용가능한 항산화제, 생리적으로 허용가능한 미네랄, 음전하 포스포피피드, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 13-시스-레틴산(13-cis-retinoic acid)(13-시스-레틴산 유도제 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도제 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도제 포함) 및 레티닐아민 유도체로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가의 약제를 투여하는 것을 포함하는 것이다.

<43> 또 다른 구체예는 다음과 같다:

<44> (a) 산화질소 생산 유도제가 시트룰린, 오르니틴, 니트로소화 L-아르기닌, 니트로실화 L-아르기닌, 니트로소화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로실화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로소화 L-호모아르기닌 및 니트로실화 L-호모아르기닌으로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 산화질소 생산 유도제이다;

<45> (b) 항염증제가 비스테로이드성 항염증 약물, 리폭시게나제 저해제, 프레드니손, 텍사메타손 및 사이클로옥시게나제 저해제로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 항염증제이다;

<46> (c) 생리적으로 허용가능한 항산화제가 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 코엔자임 Q 및 4-하이드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥실로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예 또는 (i) 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 항산화제가 화학식 (I)의 화합물과 함께 투여되거나, (ii) 적어도 2개의 생리적으로 허용가능한 항

산화제가 화학식 (I)의 화합물과 함께 투여되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 항산화제이다;

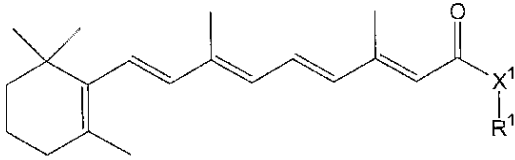
- <47> (d) 생리적으로 허용가능한 미네랄이 아연(II) 화합물, Cu(II) 화합물 및 셀레늄(II) 화합물로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예 또는 포유동물에 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 항산화제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 미네랄이다;
- <48> (e) 음전하 포스포리피드가 포스파티딜글리세롤인 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 음전하 포스포리피드이다;
- <49> (f) 카로티노이드가 루테인 및 제아크산틴으로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 카로티노이드이다;
- <50> (g) 스타틴이 로수바스타틴, 피티바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 콤팩틴, 로바스타틴, 달바스타틴, 플루인도스타틴, 아토바스타틴, 아토바스타틴 칼슘 및 디하이드로콤팩틴으로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 스타틴이다;
- <51> (h) 항혈관형성 약물이 루파브(Rhufab) V2, 트립토판닐-tRNA 신세타제, 항-VEGF 폐길화 아프타머, 스쿠알라민, 아네코타브 아세테이트, 콤브레타스타틴 A4 프로르러그, 마쿠겐(Macugen)TM, 미페프리스톤, 서브테논 트리암시놀론 아세토나이드, 유리체내 결정성 트리암시놀론 아세토나이드, AG3340, 플루오시놀론 아세토나이드 및 VEGF-Trap로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 항혈관형성 약물이다;
- <52> (i) 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제가 메탈로프로테이나제의 조직 저해제, α_2 -마크로글로불린, 테트라사이클린, 하이드록사메이트, 킬레이트제, 합성 MMP 단편, 숙시닐 머캡토프린, 포스폰아미데이트 및 하이드록삼산으로 구성된 군 중에서 선택되는 구체예를 포함하여, 추가의 약제는 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제이다;
- <53> (j) 추가의 약제는 13-시스-레틴산(13-시스-레틴산 유도체 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도체 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도체 포함)이다;
- <54> (k) 추가의 약제는 all-트랜스-레티닐아민 유도체, 13-시스-레티닐아민 유도체, 11-시스-레티닐아민 유도체 또는 9-시스-레티닐아민 유도체를 포함한 레티닐아민 유도체이다;
- <55> (l) 추가의 약제는 (i) 화학식 (I)의 화합물 투여전에, (ii) 화학식 (I)의 화합물 투여후에, (iii) 화학식 (I)의 화합물 투여와 동시에, 또는 (iv) 화학식 (I)의 화합물 투여전, 투여후 모두에 투여된다; 또는
- <56> (m) 추가의 약제 및 화학식 (I)의 화합물이 동일한 약학 조성물로 투여된다.
- <57> 상기 언급된 임의 측면에서는, 포유동물에 체외 레오페레시스 투여를 포함하는 추가의 구체예를 포함한다.
- <58> 상기 언급된 임의 측면에, 포유동물에 제한 망막 전위(limited retinal translocation), 광역학 요법, 드루젠 레이저 처리, 황반 원공 수술, 황반 전위 수술, 파이-모션(Phi-Motion), 양성자선 요법, 망막 박리 및 유리체 수술, 공막압편(Scleral Buckle), 황반하 수술, 경동공 온열요법(Transpupillary Thermotherapy), 광계 I 요법, 미세전류 자극, 항염증제, RNA 간섭, 포스포린 요오다이드 또는 에코티오페이트 또는 탄산탈수효소 저해제 등과 같은 약제의 안 투여, 마이크로칩 이식, 줄기 세포 요법, 유전자 대체 요법, 리보자임 유전자 요법, 광 수용체/망막 세포 이식 및 침술로 구성된 군 중에서 선택된 요법을 적용하는 것을 포함하는 추가의 구체예가 포함된다.
- <59> 상기 언급된 임의 측면에, 포유동물의 눈으로부터 드루젠을 제거하기 위하여 레이저 광응고를 사용하는 구체예가 포함된다.
- <60> 상기 언급된 임의 측면에, 포유동물에 제1 화합물과 상이한 유효량의 제 2 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1회 투여하는 구체예가 포함된다.
- <61> 상기 언급된 임의 측면에, (a) 포유동물의 눈에서 드루젠 형성을 모니터링하거나; (b) 자가형광으로 포유동물의 눈에서 리포푸신의 수준을 측정하거나; (c) 포유동물의 눈에서 시력(visual acuity)을 측정하거나; (d) 시야 검사가 험프리(Humphrey) 시야 검사인 구체예인 것을 비롯하여, 포유동물의 눈에 대해 시야 검사를 행하거나; (e) 포유동물의 눈에서 N-레티닐리텐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리텐-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리텐-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리텐-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리텐-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 또는 흡수 스펙트럼을 측정하거나; (f) 독해 속도 및/또는 독해 능력을 조사하거나; (g) 압점 크기를 측정하거나; 또는 (h) 지도형 위축 병변의 크기 및 수를 측정하는 것을 포함

하는 구체예가 포함된다.

<62> 상기 언급된 임의 측면에, 인간이 스타가르트병에 대한 돌연변이 *ABCA4* 대립유전자 보균자이거나, 인간이 스타가르트병에 대한 돌연변이 *ELOV4* 대립유전자를 보유하거나, 또는 노인성 황반 변성과 관련한 보체 인자 H의 유전적 변이를 갖고 있는지의 여부를 측정하는 것을 포함하는 구체예가 포함된다.

<63> 상기 언급된 임의 측면에, 망막 변성을 추가로 치료하는 것을 포함하는 구체예가 포함된다.

<64> 다른 측면으로, 유효량의 하기 화학식의 화합물, 또는 이것의 활성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로-drug 또는 용매화물; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다:



<65>

<66> 상기 식에서,

<67> X^1 은 NR^2 , O, S 및 CHR^2 로 구성된 군 중에서 선택되고;

<68> R^1 은 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ 이며,

<69> 여기서 x는 0, 1, 2 또는 3이고;

<70> L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며;

<71> R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고;

<72> R^3 은 H이거나 또는 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로 사이클로 구성된 군 중에서 선택되는, 1-3개의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된, 부분이며;

<73> 단, x가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우, R^3 은 H가 아니다.

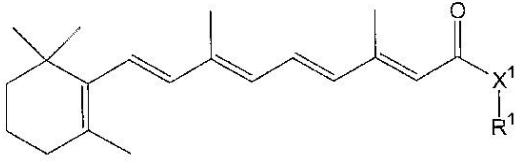
<74> 약학 조성물의 다른 측면으로, (a) 약학적으로 허용가능한 담체는 안구 투여에 적합하거나; (b) 약학적으로 허용가능한 담체는 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함하거나; (c) 약학적으로 허용가능한 담체는 소맥분(flour), 감미료 및 보습제를 추가로 포함하거나; (d) 약학적으로 허용가능한 담체는 옥수수유 및 비이온성 계면활성제를 포함하거나; (e) 약학적으로 허용가능한 담체는 디미리스토일 포스파티딜콜린, 대두유, t-부틸 알콜 및 물을 포함하거나; (f) 약학적으로 허용가능한 담체는 에탄올, 알콕실화 피마자유 및 비이온성 계면활성제를 포함하거나; (g) 약학적으로 허용가능한 담체는 서방성 제제를 포함하거나; 또는 (h) 약학적으로 허용가능한 담체는 속방성 제제를 포함한다.

<75> 약학 조성물 측면의 추가의 구체예에서, 약학 조성물은 산화질소 생산 유도제, 항염증제, 생리적으로 허용가능한 항산화제, 생리적으로 허용가능한 미네랄, 음전하 포스포리피드, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 13-시스-레틴산(13-시스-레틴산 유도체 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도체 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도체 포함) 및 레티닐아민 유도체로 구성된 군 중에서 선택된 유효량의 적어도 하나의 추가의 약제를 추가로 포함한다. 추가의 구체예에서, (a) 추가의 약제는 생리적으로 허용가능한 항산화제이거나; (b) 추가의 약제는 산화질소 생산 유도체이거나; (c) 추가의 약제는 항염증제이거나; (d) 추가의 약제는 생리적으로 허용가능한 미네랄이거나; (e) 추가의 약제는 음전하 포스포리피드이거나; (f) 추가의 약제는 카로티노이드이거나; (g) 추가의 약제는 스타틴이거나; (h) 추가의 약제는 항혈관형성제이거나; (i) 추가의 약제는 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제이거나; 또는 (j) 추가의 약제는 13-시스-레틴산이다.

<76> 다른 측면은 (a) 망막병증이 스타가르트병을 포함한 소아 황반 변성이거나; (b) 망막병증이 건조형 노인성 황반

변성이거나; (c) 망막병증이 추상체-간상체 위축이거나; (d) 망막병증이 망막색소변성증이거나; (e) 망막병증이 습윤형 노인성 황반 변성이거나; (f) 망막병증이 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성이거나 또는 이를 나타내거나; 또는 (g) 망막병증이 리포푸신을 기초 한 망막 변성인 구체예를 포함하여, 포유동물의 체내 혈청 레티놀 수준을 조절하는 단계를 포함하는 망막병증의 치료 방법을 제공하는 것이다.

<77> 상기 언급된 다른 측면의 구체예로, 방법은 유효량의 하기 화학식의 제1 화합물, 또는 이것의 활성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물을 1회 이상 투여하는 단계를 포함한다:



<78>

<79> 상기 식에서,

<80> X^1 은 NR^2 , O, S 및 CHR^2 로 구성된 군 중에서 선택되고;

<81> R^1 은 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ 이며,

<82> 여기서 x는 0, 1, 2 또는 3이고;

<83> L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며;

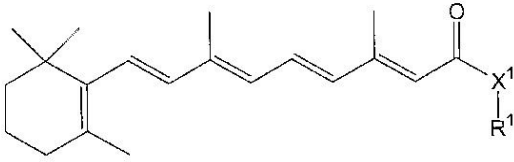
<84> R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고;

<85> R^3 은 H이거나 또는 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로 사이클로 구성된 군 중에서 선택되는, 1-3개의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된, 부분이며;

<86> 단, x가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우, R^3 은 H가 아니다.

<87> 다른 추가의 구체예에서, 방법은 산화질소 생산 유도제, 항염증제, 생리적으로 허용가능한 항산화제, 생리적으로 허용가능한 미네랄, 음전하 포스포리피드, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 13-시스-레틴산(13-시스-레틴산 유도체 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도체 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도체 포함) 및 레티닐아민 유도체로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가의 약제를 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예는 (a) 추가의 약제가 산화질소 생산 유도제이거나; (b) 추가의 약제가 항염증제이거나; (c) 추가의 약제가 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 항산화제이거나; (d) 추가의 약제가 생리적으로 허용가능한 미네랄이거나; (e) 추가의 약제가 음전하 포스포리피드이거나; (f) 추가의 약제가 카로티노이드이거나; (g) 추가의 약제가 스타틴이거나; (h) 추가의 약제가 항혈관형성제이거나; (i) 추가의 약제가 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제이거나; 또는 (j) 추가의 약제가 13-시스-레틴산인 방법을 포함한다.

<88> 상기 언급된 측면의 추가의 구체예에서, 망막병증의 치료 방법은 (a) 망막병증이 스타가르트병을 포함한 소아 황반 변성이거나; (b) 망막병증이 건조형 노인성 황반 변성이거나; (c) 망막병증이 추상체-간상체 위축이거나; (d) 망막병증이 망막색소변성증이거나; (e) 망막병증이 습윤형 노인성 황반 변성이거나; (f) 망막병증이 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성이거나 또는 이를 나타내거나; 또는 (g) 망막병증이 리포푸신을 기초한 망막 변성인 구체예를 포함하여, 포유동물의 눈에서 레시틴-레티놀 아실트랜스퍼라제를 조절하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예로, 방법은 포유동물에 유효량의 하기 화학식의 제1 화합물, 또는 이것의 활성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물을 1회 이상 투여하는 단계를 포함한다:



<89>

<90>

상기 식에서,

<91>

X^1 은 NR^2 , O, S 및 CHR^2 로 구성된 군 중에서 선택되고;

<92>

R^1 은 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ 이며,

<93>

여기서 x 는 0, 1, 2 또는 3이고;

<94>

L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며;

<95>

R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고;

<96>

R^3 은 H이거나 또는 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로 사이클로 구성된 군 중에서 선택되는, 1-3개의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된, 부분이며;

<97>

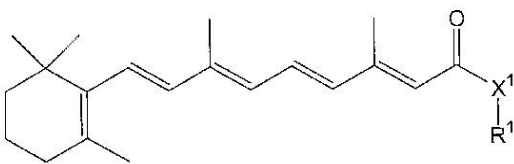
단, x 가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우, R^3 은 H가 아니다.

<98>

다른 추가의 구체예에서, 방법은 산화질소 생산 유도제, 항염증제, 생리적으로 허용가능한 항산화제, 생리적으로 허용가능한 미네랄, 음전하 포스포리피드, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 13-시스-레틴산(13-시스-레틴산 유도체 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도체 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도체 포함) 및 레티날아민 유도체로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가의 약제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 구체예는 (a) 추가의 약제가 산화질소 생산 유도제이거나; (b) 추가의 약제가 항염증제이거나; (c) 추가의 약제가 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 항산화제이거나; (d) 추가의 약제가 생리적으로 허용가능한 미네랄이거나; (e) 추가의 약제가 음전하 포스포리피드이거나; (f) 추가의 약제가 카로티노이드이거나; (g) 추가의 약제가 스타틴이거나; (h) 추가의 약제가 항혈관형성제이거나; (i) 추가의 약제가 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제이거나; 또는 (j) 추가의 약제가 13-시스-레틴산인 방법을 포함한다.

<99>

다른 측면은 (a) 망막병증이 스타가르트병을 포함한 소아 황반 변성이거나; (b) 망막병증이 건조형 노인성 황반 변성이거나; (c) 망막병증이 추상체-간상체 위축이거나; (d) 망막병증이 망막색소변성증이거나; (e) 망막병증이 습윤형 노인성 황반 변성이거나; (f) 망막병증이 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성이거나 또는 이를 나타내거나; 또는 (g) 망막병증이 리포푸신을 기초한 망막 변성인 구체예를 포함하여, 포유동물의 야간 시력을 약화시키는 약제를 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 망막병증의 치료 방법이다. 또 다른 구체예로, 방법은 유효량의 하기 화학식의 제1 화합물, 또는 이것의 활성 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물을 1회 투여하는 단계를 포함한다:



<100>

<101>

상기 식에서,

<102>

X^1 은 NR^2 , O, S 및 CHR^2 로 구성된 군 중에서 선택되고;

- <103> R^1 은 $(CHR^2)_x-L^1-R^3$ 이며,
- <104> 여기서 x 는 0, 1, 2 또는 3이고;
- <105> L^1 은 단일 결합 또는 $-C(O)-$ 이며;
- <106> R^2 는 H, (C_1-C_4) 알킬, F, (C_1-C_4) 플루오로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_4)$ 알킬아민, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬아민 및 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알콕시로 구성된 군 중에서 선택된 부분이고;
- <107> R^3 은 H이거나 또는 (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, 아릴, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_5-C_7) 사이클로알케닐 및 헤테로 사이클로 구성된 군 중에서 선택되는, 1-3개의 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된, 부분이며;
- <108> 단, x 가 0이고 L^1 이 단일 결합인 경우, R^3 은 H가 아니다.
- <109> 추가의 구체예에서, 방법은 산화질소 생산 유도제, 항염증제, 생리적으로 허용가능한 항산화제, 생리적으로 허용가능한 미네랄, 음전하 포스포리피드, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 13-시스-레틴산(13-시스-레틴산 유도체 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도체 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도체 포함) 및 레티닐아민 유도체로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가의 약제를 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 구체예는 (a) 추가의 약제가 산화질소 생산 유도제이거나; (b) 추가의 약제가 항염증제이거나; (c) 추가의 약제가 적어도 하나의 생리적으로 허용가능한 항산화제이거나; (d) 추가의 약제가 생리적으로 허용가능한 미네랄이거나; (e) 추가의 약제가 음전하 포스포리피드이거나; (f) 추가의 약제가 카로티노이드이거나; (g) 추가의 약제가 스타틴이거나; (h) 추가의 약제가 항혈관형성제이거나; (i) 추가의 약제가 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제이거나; 또는 (j) 추가의 약제가 13-시스-레틴산인 방법을 포함한다.
- <110> 다른 측면으로, (a) 포유동물의 눈에서 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 형성을 감소시키고/시키거나, (b) 포유동물의 눈에서 리포푸신의 형성을 감소시키고/시키거나, (c) 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감소시키고/시키거나, (d) 포유동물의 황반 변성을 예방하고/하거나, (e) 포유동물의 눈에서 all-트랜스-레티날의 형성을 감소시키고/시키거나, (f) 포유동물의 눈에서 시각 사이클을 파괴하고/하거나 (g) 포유동물의 눈을 빛으로부터 보호하기 위한, 유효량의 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- <111> (a) 포유동물의 눈에서 N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 형성을 감소시키고/시키거나, (b) 포유동물의 눈에서 리포푸신의 형성을 감소시키고/시키거나, (c) 포유동물의 눈에서 드루젠의 형성을 감소시키고/시키거나, (d) 포유동물의 눈에서 황반 변성을 예방하고/하거나, (e) 포유동물의 눈에서 all-트랜스-레티날의 형성을 감소시키고/시키거나, (f) 포유동물의 눈을 빛으로부터 보호하는 데 있어서의 용도를 갖는 화학식 (I)을 갖는 것들(이에 국한되는 것은 아님)을 포함하는 화합물은, 다음과 같은 특성: 포유동물의 눈에서 시각 사이클을 파괴할 수 있는 능력, 포유동물에서 가역성 야맹증을 야기할 수 있는 능력, 포유동물의 눈에 허용되는 생체이용효율 및 포유동물의 눈에 제한적이지만 허용가능한 자극만을 야기할 수 있는 능력 중 하나 이상을 갖고 있다.
- <112> 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 포유동물에 1회 이상 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 지도형 위축 및/또는 광수용체 변성의 확산을 제한하거나 그의 형성을 감소시키는 방법이 다른 또는 추가의 측면으로 제공된다. 추가 또는 다른 구체예는 산화질소 생산 유도제, 항염증제, 생리적으로 허용가능한 항산화제, 생리적으로 허용가능한 미네랄, 음전하 포스포리피드, 카로티노이드, 스타틴, 항혈관형성 약물, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 13-시스-레틴산(13-시스-레틴산 유도체 포함), 11-시스-레틴산(11-시스-레틴산 유도체 포함), 9-시스-레틴산(9-시스-레틴산 유도체 포함) 및 레티닐아민 유도체로 구성된 군 중에서 선택된 적어도 하나의 추가의 약제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법이다.

- <113> 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 임의 방법의 추가 또는 다른 구체예에서 방법은 포유동물의 독해 속도 및/또는 독해 능력을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.
- <114> 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 임의 방법의 추가 또는 다른 구체예에서 방법은 포유동물의 눈에서 암점의 크기 및/또는 수를 측정하는 단계를 추가로 포함한다.
- <115> 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 임의 방법의 추가 또는 다른 구체예에서 방법은 포유동물의 눈에서 지도형 위축 병변의 크기 및/또는 수를 측정하는 단계를 추가로 포함한다.
- <116> 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 임의 방법의 추가 또는 다른 구체예에서 방법은 포유동물의 눈에서 비타민 A의 에스테르화를 감소시키는 단계를 추가로 포함한다.
- <117> 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 임의 방법의 추가 또는 다른 구체예에서 방법은 포유동물의 눈에서 망막 색소 상피내 리포푸신의 자가형광을 저하시키는 단계를 추가로 포함한다.
- <118> 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 상기 언급된 임의 방법의 추가 또는 다른 구체예에서 방법은 포유동물의 눈에서 LRAT로부터 하류의 시각 사이클 단백질에 대한 기질 농도를 감소시키는 단계를 추가로 포함한다. 추가 또는 다른 구체예에서, 하류의 시각 사이클 단백질은 사페론 단백질, 이소머라제 및 탈수소효소로 구성된 군 중에서 선택된다.
- <119> 다른 측면은 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 포유동물에 1회 이상 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 LRAT로부터 하류의 시각 사이클 단백질에 대한 기질 농도를 감소시키는 방법이다. 추가 또는 다른 구체예에서, 하류 시각 사이클 단백질은 사페론 단백질, 이소머라제 및 탈수소효소로 구성된 군 중에서 선택된다.
- <120> 다른 측면은 유효량의 화학식 (I)의 제1 화합물을 포유동물에 적어도 1회 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 눈에서 비타민 A의 에스테르화를 감소시키는 방법이다.
- <121> 다른 측면으로, 세포 레틴알데하이드 결합 단백질(CRALBP)를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하여, CRALBP의 활성을 조절하는 방법이 제공된다. 다른 구체예에서, 화합물은 세포 레틴알데하이드 결합 단백질과 직접 접촉된다. 다른 구체예에서, 이러한 조절은 생체내로 일어난다. 또 다른 구체예에서, 이러한 조절은 시험관내로 일어난다. 다른 구체예에서, 이러한 조절은 포유동물의 눈에서 일어난다. 다른 구체예에서, 이러한 조절은 안 질환 또는 증상이 있는 포유동물에 치료 이점을 제공한다. 다른 구체예에서, 이러한 조절은 포유동물에서 안 질환 또는 증상과 관련된 적어도 하나의 증상을 개선시키거나 경감시킨다. 추가 또는 다른 구체예에서, 질환 또는 증상은 황반 변성, 황반 위축 및 망막병증으로 구성된 군 중에서 선택된다. 추가 또는 다른 구체예에서, 화합물은 4-하이드록시페닐레틴아미드; 또는 그의 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물이다. 추가 또는 다른 구체예에서, 화합물은 4-메톡시페닐레틴아미드; 또는 그의 대사산물 또는 약학적으로 허용가능한 프로르러그 또는 용매화물이다.
- <122> 다른 측면으로, 화학식 (I)의 화합물에 의해 직접 조절되지 않는 시각 사이클 단백질의 활성을 간접적으로 조절하는 방법이 제공된다. 이러한 측면의 일례에서, 화학식 (I)의 화합물은 하나의 시각 사이클 단백질을 직접 조절하여(이러한 단백질에 결합 또는 이러한 단백질의 리간드에 결합함으로써 조절되고, 여기서, 결합은 수소 결합을 비롯한, 화학 결합, 물리적 결합 또는 이들의 조합일 수 있다) 시각 사이클 단백질의 예상되는 반응 생성물의 농도를 감소시키게 된다. 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 직접 조절되는 시각 사이클 단백질은 LRAT이다. 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에 의한 LRAT의 직접 조절은 all-트랜스-레티닐 에스테르의 농도를 감소시킨다. 다른 구체예에서, all-트랜스-레티닐 에스테르의 농도 감소는 하류 시각 사이클 단백질의 기질 농도를 저하시켜 이러한 하류 시각 사이클 단백질의 활성을 간접적으로 조절한다. 다른 구체예에서, 하류 시각 사이클 단백질은 이소머라제, 사페론 단백질 및 탈수소효소를 포함한다.
- <123> 본원에 개시된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 이하 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명으로부터 당업자들에 의해 본 발명의 취지 및 범주내에서 다양한 변형 및 변경이 가능할 것이기 때문에, 특정 구체예를 예로 든 상세한 설명 및 특정 실시예는 설명을 위해서만 주어진다.
- <124> 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하여 본원에 인용된 모든 참조 문헌들은 그 전체가 본원에 참고 인용되어 있다.
- <125> 도면의 간단한 설명
- <126> 도 1a-1c는 혈청의 아세토니트릴 추출물의 다양한 역상 LC 분석물을 예시한 것이다. 그 혈청은 DMSO(도 1a), 10

mg/kg N-4-(하이드록시페닐)레틴아미드(HPR)(도 1b) 또는 20 mg/kg HPR(도 1c)을 14 일 동안 투여한 마우스로부터 얻은 것이다.

- <127> 도 2a는 10 mg/kg HPR을 주입한 마우스에서 a11-트랜스 레티놀(atROL) 및 HPR의 안 농도를 시간의 함수로서 예시한 것이다.
- <128> 도 2b는 DMSO, 10 mg/kg HPR 또는 20 mg/kg HPR로 14일 동안 처리한 후 마우스에서 a11-트랜스 레티놀 및 HPR의 혈청 농도를 예시한 것이다; 이 도면의 최근 보정하여 정정한 버전에 대해서는 도 11을 참조할 수 있다.
- <129> 도 3a는 레티놀과 레티놀-결합 단백질의 상호작용에 대한 대조 결합 검사(control binding assay)를 형광 소광(fluorescence quenching)으로 측정하여 예시한 것이다.
- <130> 도 3b는 HPR(2 μM) 존재시 레티놀과 레티놀-결합 단백질의 상호작용에 대한 결합 검사를 형광 소광으로 측정하여 예시한 것이다.
- <131> 도 4a는 *abca4* 널(null) 돌연변이 마우스에서 A2PE-H₂ 생합성에 대한 HPR의 효과를 예시한 것이다.
- <132> 도 4b는 *abca4* 널 돌연변이 마우스에서 A2E 생합성에 대한 HPR의 효과를 예시한 것이다.
- <133> 도 5는 시험관내 생화학적 분석을 이용한 RPE내 LRAT 활성화에 대한 HPR 용량의 효과를 예시한 것이다.
- <134> 도 6a는 시험관내 생화학적 분석을 이용한 a11-트랜스 레티닐 에스테르 생합성에 대한 HPR의 효과를 예시한 것이다.
- <135> 도 6b는 시험관내 생화학적 분석을 이용한 11-시스 레티놀 생합성에 대한 HPR의 효과를 예시한 것이다.
- <136> 도 6c는 시험관내 생화학적 분석을 이용한 a11-트랜스 레티놀 이용에 대한 HPR의 효과를 예시한 것이다.
- <137> 도 7은 세포 레틴알데하이드 결합 단백질(CRALBP)과 다양한 리간드의 상호작용을 형광 소광으로 측정하여 예시한 것이다.
- <138> 도 8은 CRALBP와 다양한 리간드의 상호작용을 크기 배제 크로마토그래피 및 UV/Vis 분광광도법으로 측정하여 예시한 것이다.
- <139> 도 9는 레티놀 결합 단백질(RBP)에 대한 N-4-(메톡시페닐)레틴아미드(MPR)의 결합을 형광 소광으로 측정하여 예시한 것이다.
- <140> 도 10은 RBP-MPR에 대한 TTR 결합의 조절을 크기 배제 크로마토그래피 및 UV/Vis 분광광도법으로 측정하여 예시한 것이다.
- <141> 도 11은 펜레티나이드 농도의 함수로 혈청 레티놀을 분석한 결과를 예시한 것이다.
- <142> 도 12는 *ABCA4* 널 돌연변이 마우스에서 펜레티나이드 농도가 레티놀, A2PE-H₂ 및 A2E의 감소에 미치는 상관 플롯을 예시한 것이다.
- <143> 도 13은 (A) 11-시스-레티날(11 cRAL)에 의한 CRALBP 단백질 형광 소광 및 (B) 펜레티나이드에 의한 CRALBP 단백질 형광 소광을 예시한 것이다.
- <144> 도 14는 CRALBP에 대한 펜레티나이드 결합의 분광분석 결과를 예시한 것이다.
- <145> 도 15는 apo-CRALBP의 형광 소광을 11 cRAL 또는 펜레티나이드 농도의 함수로 예시한 것이다.
- <146> 도 16은 망막 색소 상피내 비타민의 에스테르화에 대한 펜레티나이드의 효과를 나타낸다.
- <147> 도 17은 빛에 순응한 DMSO- 및 HPR-처리 마우스내 레티노이드 조성물(패널 A); 시각 발색단의 재생에 대한 HPR의 효과(패널 B); 표백된 발색단 재순환에 대한 HPR의 효과(패널 C); 및 간상체 기능(패널 D), 추상체 및 간상체 기능(패널 E) 및 광표백으로부터의 회복(패널 F)의 전기생리학적 측정을 예시한 것이다.
- <148> 도 18은 A2PE-H₂ 및 A2E 수준을 펜레티나이드 용량 및 처리 기간(패널 A-F)의 함수 및 *ABCA4* 널 돌연변이 마우스의 RPE내 리포푸신 자가형광을 펜레티나이드 처리(패널 G-I) 함수로 예시한 것이다.
- <149> 도 19는 DMSO-처리된 동물 및 HPR-처리된 동물로부터 유래한 망막의 광학 현미경 사진을 예시한 것이다.
- <150> 도 20은 대조군 마우스(패널 A) 및 12-일간 휴약기를 수행한 후 HPR 요법으로 사전 유지된 마우스(패널 B)의 세

안경(eyecup) 추출물로부터 구한 흡광 및 형광 크로마토그램; 대조군 마우스(패널 C) 및 28-일간 휴약기를 수행한 후 HPR 요법으로 사전 유지된 마우스(패널 D)의 세안액 추출물로부터 구한 흡광 및 형광 크로마토그램을 예시한 것이며; 막대그래프는 패널 A-D 마우스의 상대적인 A2E 수준을 나타낸 것이다.

<151> 발명의 상세한 설명

<152> 화학식 (I)의 화합물은 암 치료에 이용되어 왔다. 특히, 펜레티나이드, HPR 또는 4-HPR로도 알려져 있는 화합물 N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드는 유방암 치료에 예의 연구되어 왔다. 문헌[Moon, *et al*, *Cancer Res.*, 39:1339-46(1979)]을 참조할 수 있다. 펜레티나이드는 미국 특허 제 4,190,594호 및 4,323,581호에 기술되어 있다. 또한, 펜레티나이드의 다른 제조방법이 공지되어 있으며, 펜레티나이드의 다수의 유사체가 제조되어 암 치료에 대한 효과에 대해 시험되어 왔다. 예를 들면, 미국 특허 출원 공보 제 2004/0102650호; 미국 특허 제 6,696,606호; 문헌[Villeneuve & Chan, *Tetrahedron Letters*, 38:6489-92(1997)]; 문헌[Um, S.J., *et al*, *Chem. Pharm. Bull.*, 52:501-506(2004)]을 참조할 수 있다. 그러나, 중요하게도, 이러한 화합물은 인간 환자에게서 야간 시력 장애를 비롯하여 특정 부작용을 일으키는 일반적인 경향이 있다. 예를 들면, 문헌[Decensi, A., *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 86:1-5-110(1994)]; 문헌[Mariani, L., *Tumori.*, 82:444-49(1996)]을 참조할 수 있다. 최근 연구는 또한 N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드가 특정 배양된 인간 RPE 세포에서 신경세포 유사 분화를 유도할 수 있다는 일부 증거를 제시하고 있다. 예를 들면, 문헌[Chen, S., *et al*, *J. Neurochem.*, 84:972-81(2003)]을 참조할 수 있다.

<153> 놀랍게도, 화학식 (I)의 화합물은 건조형 노인성 황반 변성 및 스타가르트병이 예시되나 이들로만 한정되지 않는 다양한 황반 변성 및 위축을 앓고 있거나, 이에 감수성인 환자에게 유익한 점을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 구체적으로, 화학식 (I)의 화합물은 상기 인간 환자에게 적어도 일부의 하기 유익성을 제공한다: a11-트랜스-레티날(atRAL)의 양 감소, A2E 형성 감소, 리포푸신 형성 감소, 드루젠 형성 감소 및 광 민감성 감소. 안구 및 눈 조직에서 A2E 형성의 감소 경향은 이들 조직에서 a11-트랜스-레티날의 과다 축적 감소로 일부 야기되는 경향이 있다. A2E 자체는 RPE에 대한 세포독성(이는 망막 세포사를 야기할 수 있음) 때문에, 화학식 (I)의 화합물의 투여(본 원에 기술되어 있는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 약제와의 조합으로)는 A2E 세포독성 약제의 축적 비율을 감소시켜 환자에 이익을 제공한다. 또한, A2E는 리포푸신의 주요 형광단이기 때문에, 눈 및 안구 조직에서 A2E의 양 감소는 또한 이들 조직에서 리포푸신의 축적을 감소시키는 경향을 보인다. 따라서, 일부 측면으로, 화학식 (I)의 화합물의 투여(본 원에 기술되어 있는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 약제와의 조합으로)가 눈 및/또는 안구 조직에서 리포푸신의 축적을 감소시키거나, 저하시키거나, 또는 달리 그러한 축적에 영향을 미치기 때문에, 본 원에 기술된 방법 및 조성물은 리포푸신에 기초한 치료인 것으로 간주될 수 있다. 눈 및/또는 안구 조직에서 리포푸신의 축적비율 감소는 황반 변성 및/또는 위축 등의 질환 또는 증상을 가지는 환자에 유리하다.

<154> 또한, 건조형 노인성 황반 변성이 습윤형 노인성 황반 변성의 전구체인 경우가 빈번하기 때문에, 화학식 (I)의 화합물의 사용은 또한 후자의 눈 증상에 대한 예방 요법으로도 이용될 수 있다.

<155> 흥미롭게도, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 유도체는 또한 시각 사이클에서 효소 또는 단백질에 영향을 미치기도 한다. 예를 들어, 망막 색소 상피내 에스테르화는 레시틴에서 레티놀로의 아실 기의 전이를 촉매화하는 레시틴-레티놀 아실트랜스퍼라제(LRAT)를 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 유도체의 투여는 다양한 황반 변성 및 위축을 앓고 있거나, 이에 감수성인 환자에 유익할 수 있는 LRAT의 활성을 변경시킨다.

<156> 혈청내 비타민 A는 간의 표적 조직으로 전달되고 즉시 막-결합 효소 LRAT에 의해 에스테르화된다. LRAT는 막 포스포리피드에서 레티놀로의 지방산의 전이를 촉매화하여 모든 조직에서 비타민 A의 주요 저장 형태인 a11-트랜스 레티날 에스테르를 생성한다. RPE에서, a11-트랜스 레티날 에스테르는 빛에 민감한 시각 발색단 전구체인 11-시스 레티놀을 생성하는 유일한 이소머라제 효소에 대한 단독 기질이다. 이 레티노이드의 후속 산화 및 망막 내 읍신 아포단백질과의 결합으로 로돕신이 생산된다.

<157> N-4-(하이드록시페닐)레틴아미드는 간 및 소장으로부터 제공된 막내 LRAT 활성을 현저히 억제하는 것으로 알려졌다. 추가로, 본 발명자들은 눈의 RPE내 LRAT 활성이 HPR에 의해 저해되는 것을 최초로 입증하였다(예: 실시예 13). 실시예들에 예시된 바와 같이, HPR 투여는 또한 혈청 레티놀 및 레티놀 결합 단백질(RBP) 감소를 수반한다. 따라서, 또한 HPR의 전신 효과(예: 혈청 레티놀 수준 감소) 외에, 세포내 효소-특이적인 효과(예: RPE 세포내 LRAT 활성)가 또한 있다. 눈의 비타민 A 항상성은 혈청으로부터 레티놀의 전달뿐만 아니라 시각 색소를 제공하는 레티날 에스테르의 세포내 저장에도 좌우되며, 이는 HPR의 효과가 이 기관에 가장 우세할 수 있음을 제안한다.

<158> 또한, 화학식 (I)의 화합물은 또한 다른 시각 사이클 단백질인 세포 레티알데하이드 결합 단백질(CRALBP)에도 결합한다. 이러한 효과를 입증하고, 예시할 목적으로, 도 7 및 8에 제시된 데이터는 HPR이 CRALBP에 결합함을 보여준다. 따라서, CRALBP이 발견될 수 있는 안 조직에서, 화학식 (I)의 화합물은 CRALBP에 결합하여, (a) 다른 화합물, 예컨대 레티알데하이드의 CRALBP에 대한 결합을 조절하고, (b) CRALBP의 활성을 조절하고/하거나, (c) CRALBP에 대한 리간드를 제공하고/하거나, (d) 수송 활성을 비롯하여, CRALBP에 의해 촉매화된 활성을 수행하고/하거나, (e) 본 원에 개시된 방법 및 조성물에서 치료제로서 작용될 것으로 예상된다.

<159> 시각 사이클

<160> 척추동물 망막은 간상체 및 추상체인 두가지 종류의 광수용체 세포를 함유한다. 간상체는 빛이 적은 조건에서 시각화를 위해 작용한다. 추상체는 덜 감응적이며, 고도의 일시적인 공간 분별력을 제공하고, 색 인지력을 제공한다. 낮 상태에서는, 간상체 반응이 포화 상태에 이르며, 추상체에 의해 전적으로 중재된다. 두 세포 타입은 적층된 막원반을 포함하는 외절로 불리는 구조를 가진다. 시각 전달 반응은 이들 막원반의 표면에서 발생한다. 시각의 제 1 단계는 옵신-색소 분자(로돕신)에 의한 광자 흡수이며, 이는 11-시스를 색소의 all-트랜스로 이성화하는 것을 포함한다. 빛 민감도 회복 전에, 생성된 all-트랜스-레티날은 망막에 인접한 세포 단층인 망막 색소 상피에서 일어나는 다중 효소 과정에 의해 11-시스-레티날로 전환되어야 한다.

<161> 황반 또는 망막 변성 및 위축

<162> 황반 변성(또한 망막 변성으로도 지칭)은 망막의 중심 부분인 황반의 악화를 포함하는 안 질환이다. 황반 변성 케이스의 약 85 내지 90%가 "건조"(위축 또는 비혈관신생) 타입이다. 건조 황반 변성에서, 망막 약화는 황반 아래 드루젠이라고 알려진 작은 황색 침착물의 형성을 수반하며; 또한, RPE내 리포푸신의 축적은 광수용체 변성 및 지도형 위축을 불러온다. 이러한 현상은 황반을 얇게 하고 건조되도록 한다. 망막에서 드루젠으로 야기된 얇아진 위치 및 양은 중심 시각 상실과 직접 연관된다. 망막의 색소층 및 그 위에 있는 광수용체의 변성으로 드루젠이 위축으로 되고 중심 시력을 서서히 상실시키는 원인이 된다. 마지막에는 망막 색소 상피 및 아래에 있는 광수용체 세포의 손실로 지도형 위축이 된다. 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 포유동물에 투여하게 되면 포유동물의 눈에서 광수용체 변성 및/또는 지도형 위축이 확산되는 것을 제한하거나, 그의 형성을 감소시킬 수 있다. 예시적으로, 포유동물에 HPR 및/또는 MPR의 투여는 포유동물의 눈에서 광수용체 변성 및/또는 지도형 위축을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

<163> "습윤" 황반 변성에서는, 새로운 혈관이 형성(즉, 혈관신생)되어 망막 조직, 특히 예리한 중심 시각에 관여하는 망막 부분인 황반 아래에 혈액 공급을 향상시킨다. 새로운 혈관은 쉽게 손상되고 때로는 파괴되기도 해 출혈을 일으키고 조직 주변에 손상을 입힌다. 습윤성 황반 변성이 전체 황반 변성 케이스에 약 10% 밖에는 되지 않지만, 황반 변성-관련 실명에 거의 90%를 차지한다. 혈관신생은 급격한 시력 상실 및 경우에 따라 일어날 수 있는 망막 조직의 반흔 및 눈 출혈을 유발할 수 있다. 이러한 반흔 조직 및 출혈은 어두운 난시 영역을 제공하여 법적 실명 상태에 이르도록 하는 경우가 종종 있다. 습윤 황반 변성은 일반적으로 중심 시야의 난시로 시작한다. 직선이 곡선으로 된다. 황반 변성에 걸린 다수의 사람들은 그의 시야에 흐린 시력 및 빈점(암점)도 가지는 것으로 보고되었다. 혈관 내피 성장 인자 또는 VEGF로 불리는 성장 촉진 단백질은 눈에서 이러한 비정상적 혈관증식의 유도를 표적으로 한다. 이러한 발견은 VEGF를 저해하거나 차단하는 실험 약물을 조사하는데 진일보를 이루었다. 연구는 또한 항-VEGF 약제가 비정상적인 혈관 증식을 차단 및 방지하는데 사용될 수 있다고 보고하였다. 이러한 항-VEGF 약제는 VEGF 자극을 중단 또는 저해하여 혈관이 덜 증식되도록 한다. 이러한 항-VEGF 약제는 항-혈관형성 또는 망막하 혈관증식을 유도하는 VEGF의 능력 및 혈관 누출을 차단하는데 성공적일 수 있다. 포유동물에 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물의 투여는 포유동물의 눈에서 습윤성 노인성 황반 변성의 형성을 감소시키거나, 그의 확산을 제한할 수 있다. 예로, 포유동물에 HPR 및/또는 MPR의 투여는 포유동물의 눈에서 습윤성 노인성 황반 변성을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 (I)의 화합물(예시로, HPR 및/또는 MPR 포함)은 맥락막 혈관신생 및 포유동물 눈의 황반밑에 비정상적인 혈관형성을 치료하기 위해 사용될 수도 있다.

<164> 스타가르트병은 소아에서 발병하여 열성 형태의 황반 변성으로 발현되는 황반 위축이다. 예를 들면, 문헌 [Allikmets *et al*, *Science*, 277:1805-07(1997); Lewis *et al*, *Am. J. Hum. Genet*, 64:422-34(1999); Stone *et al*, *Nature Genetics*, 20:328-29(1998); Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67:793-799(2000); Klevering, *et al*, *Ophthalmology*, 111:546-553(2004)]을 참조할 수 있다. 스타가르트병은 임상적으로 중심 시력의 점진적인 상실 및 황반 위에 놓인 RPE의 점진적인 위축을 특징으로 한다. 림(Rim) 단백질(RmP)에 대한 인간 ABCA4 유전자의 돌연변이가 스타가르트병에 관여한다. 질환 초기에, 환자는 암순응 능력이 지연될 뿐, 간상체 기능은 정상이

다. 조직학적으로, 스타가르트병은 RPE 세포내 리포푸신 색소 과립 침착과 관련이 있다.

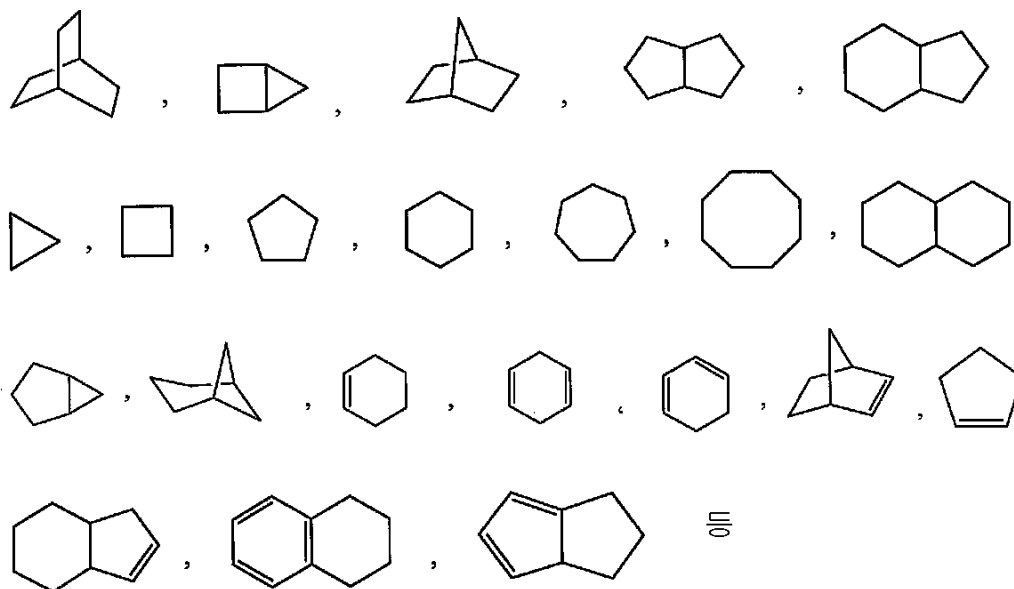
- <165> AMD내 *ABCA4* 돌연변이 우세를 아직까지도 단언할 수 없지만, *ABCA4* 돌연변이는 또한 열성 망막색소변성증(예를 들면, 문헌[Cremers *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 7:355-62(1998)] 참조할 수 있음), 열성 추상체-간상체 위축(동 문헌 참조할 수 있음) 및 비-삼출 노인성 황반 변성(예를 들면, 문헌[Allikmets *et al.*, *Science*, 277:1805-07(1997); Lewis *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, 64:422-34(1999)]을 참조할 수 있음)에 연루된다. 문헌[Stone *et al.*, *Nature Genetics*, 20:328-29(1998); Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67:793-799(2000); Klevering, *et al.*, *Ophthalmology*, 111:546-553(2004)]을 참조할 수 있다. 스타가르트병과 마찬가지로, 이들 질환은 간상체의 암순응 지체와 관련이 있다. 문헌[Steinmetz *et al.*, *Brit. J. Ophthalmol.*, 77:549-54(1993)]을 참조할 수 있다. RPE 세포내 리포푸신의 침착이 또한 AMD(문헌[Kliffen *et al.*, *Microsc. Res. Tech.*, 36:106-22(1997)]을 참조할 수 있음) 및 일부 망막색소변성증 케이스(문헌[Bergsma *et al.*, *Nature*, 265:62-67(1977)])을 참조할 수 있음)에서 주로 발견된다. 또한, 상염색체 우성 형태의 스타가르트병은 *ELOV4* 유전자 돌연변이로 야기된다. 문헌[Karan, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*(2005)]을 참조할 수 있다.
- <166> 어린이, 청소년 또는 성인에 영향을 주는 황반 변성이 수개의 형태로 존재하고 있으며, 이는 조기 발병 또는 소아 황반 변성으로 보통 불리고 있다. 많은 이들 타입은 유전적이며, 변성 대신 황반 위축으로 보여진다. 황반 위축의 일례로 스타가르트병뿐 아니라 추상체-간상체 위축, 각막 위축, 폭스(Fuch's) 위축, 소르비(Sorsby's) 황반 위축, 베스트병(Best Disease) 및 소아 망막충간 분리가 포함된다.
- <167> 화학적 용어
- <168> "알콕시" 기는 (알킬)₀- 기를 말하며, 여기서 알킬은 본 원에 정의된 바와 같다.
- <169> "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 말한다. 알킬 부분은 "포화 알킬" 기일 수 있으며, 이는 어떠한 알켄 또는 알킨 부분도 함유하지 않음을 의미한다. 알킬 부분은 또한 "불포화 알킬" 부분일 수도 있으며, 이는 적어도 하나의 알켄 또는 알킨 부분을 함유함을 의미한다. "알켄" 부분은 적어도 두개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합으로 구성된 기를 의미하고, "알킨" 부분은 적어도 두개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합으로 구성된 기를 의미한다. 알킬 부분은 포화 또는 불포화된 것에 상관없이 분지형, 직선형 또는 환형일 수 있다.
- <170> "알킬" 부분은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본 원에서는, "1 내지 10"과 같은 수치 범위가 각각 정수로 주어지며; 예를 들어 "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬 기가 최대 10개 까지의 탄소 원자를 포함하여, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 구성될 수 있음을 의미하나, 제시된 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 "알킬" 용어도 포함한다). 알킬 기는 또한 탄소 원자수 1 내지 5의 "저급 알킬"일 수도 있다. 본 원에 개시된 화합물의 알킬 기는 "C₁-C₄ 알킬" 또는 유사 표기로 나타내어질 수 있다. 예로서, "C₁-C₄ 알킬"은 알킬쇄에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재함을 의미하며, 즉 알킬쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸로 구성된 군 중에서 선택된다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하나, 이들에만 한정되는 것은 아니다.
- <171> 용어 "알킬아민"은 -N(알킬)_x 기를 말하며, 여기서 x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0 군 중에서 선택된다. x=2인 경우에는, 알킬 기가 함께 결합하여 임의로 사이클릭 고리 시스템을 형성할 수 있다.
- <172> 용어 "알케닐"은 알킬 기의 처음 두 원자가 방향족 기 부분이 아닌 이중결합을 형성하는 알킬 기 타입을 말한다. 즉, 알케닐 기는 원자 -C(R)=C-R로 시작하며, 여기서, R은 알케닐 기의 나머지 부분을 말하며, 동일하거나 상이할 수 있다. 알케닐 기의 비한정적인 예로 -CH=CH, -C(CH₃)=CH, -CH=CCH₃ 및 -C(CH₃)=CCH₃가 포함된다. 알케닐 부분은 분지형, 직선형 또는 환형(이 경우는 "사이클로알케닐" 기로도 알려져 있다)일 수 있다.
- <173> 용어 "알키닐"은 알킬 기의 처음 두 원자가 방향족 기가 아닌 삼중결합을 형성하는 알킬 기 타입을 말한다. 즉, 알키닐 기는 원자 -C≡C-R로 시작하며, 여기서, R은 알키닐 기의 나머지 부분을 말하며, 동일하거나 상이할 수 있다. 알키닐 기의 비한정적인 예로 -C≡CH, -C≡CCH₃ 및 -C≡CCH₂CH₃가 포함된다. 알키닐 기의 "R" 부분은 분지형, 직선형 또는 환형일 수 있다.
- <174> "아미드"는 식 -C(O)NHR 또는 -NHC(O)R의 화학적 부분이며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)로 구성된 군 중에서 선택된다. 아미드는

화학식 (I)의 화합물에 결합하여 프로르러그을 형성하는 아미노산 또는 펩티드 분자일 수 있다. 본 원에 개시된 화합물상의 임의의 아민, 하이드록시 또는 카복실 측쇄는 아마이드화될 수 있다. 이러한 아마이드를 제조하는 절차 및 특정 기는 당업자들에게 알려져 있으며, 본 원에 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 등과 같은 문헌 자료에서 쉽게 찾아볼 수 있다.

<175> 용어 "방향족" 또는 "아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 가지는 적어도 하나의 환을 함유하는 방향족 기를 말하며, 카보사이클릭 아릴(예: 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예: 피리딘) 둘 다를 포함한다. 이 용어는 모노사이클릭 또는 융합 환 폴리사이클릭(즉, 인접 쌍의 탄소 원자를 공유하는 환) 기를 포함한다. 용어 "카보사이클릭"은 하나 이상의 공유적으로 폐환된 구조를 가지며, 환의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 화합물을 의미한다. 따라서, 용어는 카보사이클릭과 환 골격이 탄소와 상이한 적어도 하나의 원자를 함유하는 헤테로사이클릭과 구분된다.

<176> "시아노" 기는 -CN 기를 말한다.

<177> 용어 "사이클로알킬"은 탄소와 수소만을 함유하며 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화일 수 있는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 라디칼을 말한다. 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 환 원자를 가지는 기를 포함한다. 사이클로알킬 기의 실례는 하기 부분들을 포함한다:



<178>

<179> 용어 "에스테르"는 식 -COOR의 화학적 부분을 말하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)로 구성된 군 중에서 선택된다. 본 원에 개시된 화합물상의 임의의 아민, 하이드록시 또는 카복실 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 이러한 에스테르를 제조하는 절차 및 특정 기는 당업자들에게 알려져 있으며, 본 원에 참고로 포함되는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 등과 같은 문헌 자료에서 쉽게 찾아볼 수 있다.

<180> 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

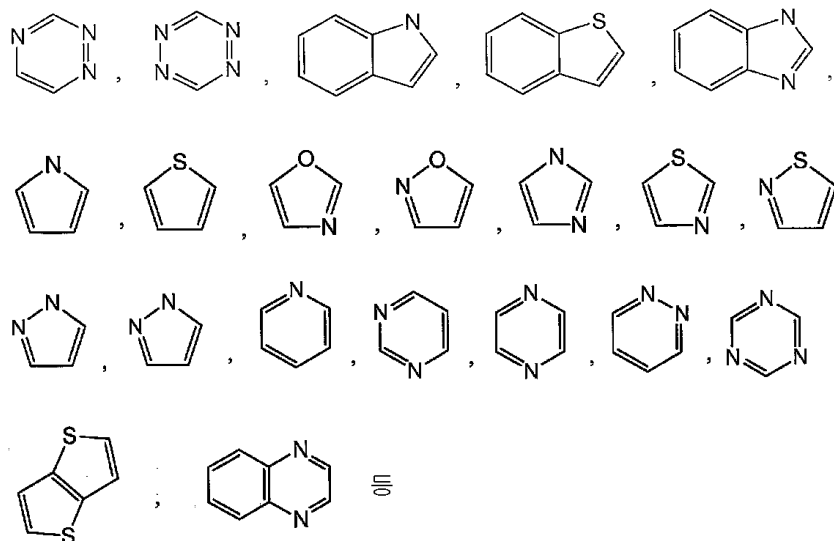
<181> 용어 "할로알킬," "할로알케닐," "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 기 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로알킬 및 할로알콕시 기를 포함하며, 여기서 할로는 불소이다.

<182> 용어 "헤테로알킬" "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 하나 이상의 골격쇄 원자가 탄소가 아닌 다른 원자, 예를 들어 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합중에서 선택되는 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼을 포함한다.

<183> 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황중에서 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 포함하

는 아릴 기를 의미한다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분이란 환 골격 원자의 적어도 하나가 질소 원자인 방향족 기를 말한다. 폴리사이클릭 헤테로아릴 기는 융합 또는 비융합될 수 있다. 헤테로아릴 기의 실례는 다음 부분들을 포함한다:

<184>



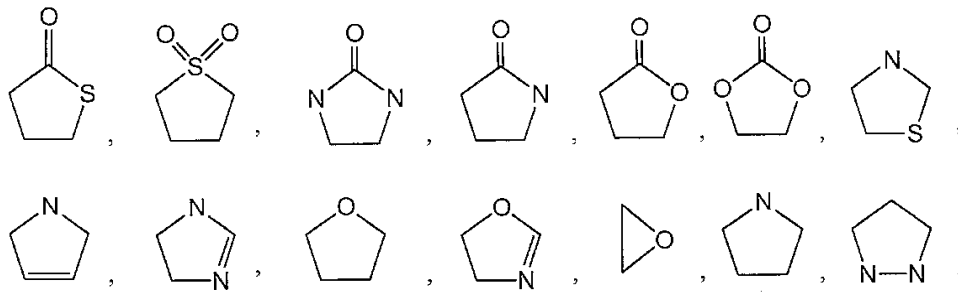
<185>

<186>

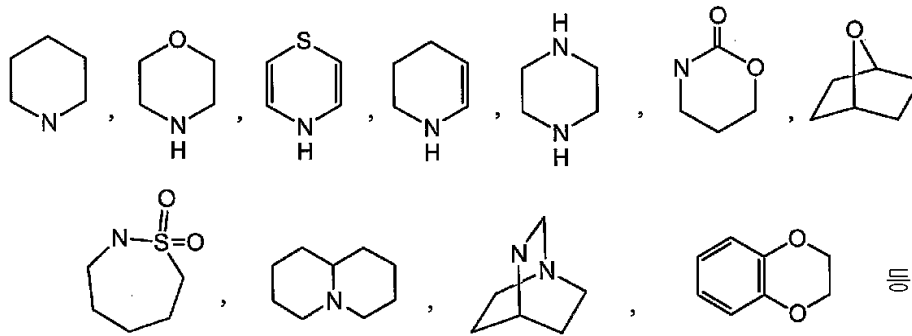
용어 "헤테로사이클"은 O, S 및 N 중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 및 헤테로고리지방족 기를 의미하며, 여기서 각 헤테로사이클릭 기는 그의 환 시스템에 4 내지 10개의 원자를 가지나, 단 이들 기의 환은 두개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하여서는 안된다. 비-방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 환 시스템에 4개의 원자만을 가지는 기를 포함하나, 방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 환 시스템에 적어도 5개의 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합 환 시스템을 포함한다. 4-원 헤테로사이클릭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

<187>

"헤테로알리사이클릭" 기는 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬 기를 말한다. 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 실례는 다음 부분들을 포함한다:



<188>



<189>

<190> 용어 헤테로알리사이클릭은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드가 예시되나 이들에만 한정되지 않는 탄수화물의 모든 환 형태를 포함한다.

<191> 용어 "원(membered) 환"은 임의의 사이클릭 구조를 포함할 수 있다. 용어 "원"은 환을 구성하는 골격 원자수를 나타내기 위해 사용된다. 즉, 예를 들어 사이클로헥실, 피리딘, 피란 및 티오피란은 6-원 환이고, 사이클로펜틸, 피롤, 푸란 및 티오펜은 5-원 환이다.

<192> "이소시아네이토" 기는 -NCO 기를 의미한다.

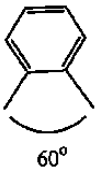
<193> "이소티오시아네이토" 기는 -NCS 기를 의미한다.

<194> "머캅틸" 기는 (알킬)S- 기를 의미한다.

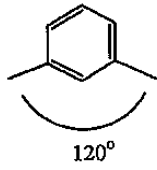
<195> 본 원에 사용된 용어 "친핵체" 및 "친전자체"는 합성 및/또는 물리 유기화학 분야에 널리 알려진 일반적인 의미를 가진다. 탄소 친전자체는 전형적으로 탄소 자체의 것보다 큰 폴링(Pauling) 전기음성도를 가지는 임의의 원자 또는 기에 의해 치환된 하나 이상의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 방향족(sp³, sp² 또는 sp 혼성) 탄소 원자를 포함한다. 탄소 친전자체의 예로 카보닐(알데하이드, 케톤, 에스테르, 아미드), 옥심, 히드라존, 에폭사이드, 아지리딘, 알킬-, 알케닐- 및 아릴 할라이드, 아실, 설포네이트(아릴, 알킬 등)가 포함되나, 이들에만 한정되지 않는다. 탄소 친전자체의 다른 예는 전자 흡인 기과 전기적으로 공액된 불포화 탄소 원자를 포함하며, 알파-불포화 케톤내 6-탄소 또는 불소 치환된 아릴 기내 탄소 원자가 예시된다. 특히 생성물 수율을 정확히 조절할 수 있는 방식으로 탄소 친전자체를 생성하는 방법이 유기 합성 분야의 당업자들에게 공지되어 있다.

<196> 방향족 치환체의 상대 위치(오르토, 메타 및 파라)는 이러한 입체이성체에 독특한 화학적 성질을 부여하며, 방향족 화학 분야에 익히 알려졌다. 파라- 및 메타-치환 패턴은 두 치환체를 상이하게 배향시킨다. 오르토-배치된 치환체는 서로에 대해 60°로 배향되며; 메타-배치된 치환체는 서로에 대해 120°로 배향되며; 파라-배치된 치환체는 서로에 대해 180°로 배향된다.

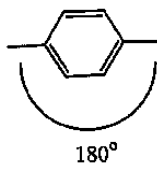
오르토



메타



파라



<197>

<198>

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

<199>

용어 "부분"은 분자의 특정 분절 또는 작용기를 말한다. 화학 부분은 분자에 부착되거나 그 안에 있는 알려진 화학적 실체인 경우가 빈번하다.

<200>

용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하부 구조의 일 부분인 것으로 간주되는 경우, 두개의 원자 또는 두개의 부분 사이에 화학적 결합을 의미한다.

<201>

"설퍼닐" 기는 $-S(=O)-R$ 을 의미하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)로 구성된 군 중에서 선택된다.

<202>

"설포닐" 기는 $-S(=O)_2-R$ 을 의미하며, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)로 구성된 군 중에서 선택된다.

<203>

"티오시아네이트" 기는 $-CNS$ 기를 의미한다.

<204>

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

<205>

본 원에 개시된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 각 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있다. 본 원에 개시된 화합물은 모든 디아스테레오머, 에난티오머 및 에피머 형태뿐 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성체는 필요에 따라 당업계에 알려진 방법, 예컨대 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성체의 분리로 수득할 수 있다.

<206>

본 원에 개시된 방법 및 제제는 화학식 (I)의 화합물의 N-산화물, 결정성 형태(또한 다형체로도 알려졌다) 또는 약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라 동일한 활성 타입의 이들 화합물의 활성 대사산물의 용도를 포함한다. 예로, 펜레티나이드의 공지 대사산물은 N-(4-메톡시페닐)레틴아미드이며, 이는 또한 4-MPR 또는 MPR로도 공지되었다. 펜레티나이드의 다른 공지 대사산물은 4-옥소 펜레티나이드이다. 일부 경우, 화합물은 토토머로도 존재할 수 있다. 모든 토토머는 본 원에 개시된 화합물에 포함된다. 또한, 본 원에 개시된 화합물은 비용매화물, 및 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매와의 용매화 형태로 존재할 수도 있다. 본 원에 개시된 화합물의 용매화 형태가 또한 본 원으로 제시될 것으로 여겨진다.

<207>

약학 조성물

<208>

다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물이다.

<209>

용어 "약학 조성물"은 화학식 (I)의 화합물과 다른 화학 성분, 이를테면 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 점증제 및/또는 부형제와의 혼합물을 말한다. 약학 조성물은 유기체에 화합물의 투여를 돕는다. 정맥내, 경구, 에어졸, 비경구, 안, 패 및 국소 투여를 포함하나, 이들에만 한정되지 않는, 화합물을 투여하기 위한 다양한 기법이 업계에 존재한다.

<210>

용어 "담체"란 세포 또는 조직으로의 화합물 도입을 용이하게 하는 비교적 비독성인 화합물 또는 제제를 의미한다.

다.

- <211> 용어 "희석제"란 대상 화합물을 전달하기 전에 이를 희석시키기 위해 사용되는 화합물을 의미한다. 희석제는 또한 보다 안전한 환경을 제공할 수 있기 때문에, 화합물을 안정화시키기 위해서도 사용된다. 완충액에 용해된 염 (이는 또한 pH를 조절하거나 유지하기 위해 제공될 수 있다)은 당업계에 희석제로서 사용되며, 인산염 완충염수가 포함되나, 이에만 한정되지 않는다.
- <212> 용어 "생리적으로 허용가능한"이란 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 붕괴시키지 않으면서 비독성인 담체 또는 희석제를 의미한다.
- <213> 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 투여되는 유기체에 유의적인 자극을 일으키지 않고 생물학적 활성 또는 성질을 붕괴시키지 않는 화합물 제제를 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 (I)의 화합물을 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 반응시켜 수득할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 또한 화학식 (I)의 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄염, 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘염, 유기 염기염, 예컨대 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등과의 염을 형성하거나, 당업계에 알려진 다른 방법으로 수득할 수 있다.
- <214> 본 원에 개시된 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 말한다. 용어 "대사"란 특정 물질이 유기체로 변화되는 총 과정(가수분해 반응 및 효소로 촉매화되는 반응이 예시되나, 이들로만 한정되는 것은 아니다)을 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에서 특정 구조 변경을 야기할 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 각종 산화 및 환원 반응을 촉매화하는 반면, 유리된 디포스페이트 글루쿠로닐 트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자가 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카복실산, 아민 및 유리 설프하이드릴 기로 전이되는 것을 촉매화한다. 대사에 대한 다른 정보는 문헌[Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996)]으로부터 입수할 수 있다.
- <215> 본 원에 개시된 화합물의 대사산물은 숙주에 화합물을 투여하고 숙주로부터의 조직 샘플을 분석하거나, 또는 화합물을 시험관내에서 간세포와 배양하고 생성된 화합물을 분석하여 확인할 수 있다. 두 방법 모두 당업계에 익히 공지되어 있다.
- <216> 예로, MPR은 HPR의 공지 대사산물이며, 이 둘은 모두 화학식 (I)의 구조내에 포함된다. MPR은 HPR로 임상적으로 처리된 환자에 전신적으로 축적된다. MPR이 전신적으로 축적하는 한가지 이유는 MPR이 단지(행해진다면) 서서히 대사되는 반면, HPR은 MPR로 대사되기 때문이다. 또한, MPR은 상대적으로 서서히 제거될 수 있다. 따라서, (a) HPR을 투여하고 그의 생체이용효율을 결정하는 경우, MPR의 약동학 및 약력학이 고려되어야 하고, (b) MPR은 HPR 보다 대사에 보다 안정하며, (c) MPR은 흡수후 HPR 보다 더 신속히 생체이용가능할 수 있다. 펜레티나이드의 다른 공지 대사산물은 4-옥소 펜레티나이드이다.
- <217> MPR이 또한 활성 대사산물인 것으로 간주될 수 있다. 도 9 및 10에 도시된 바와 같이, MPR(HPR과 마찬가지로)은 레티놀 결합 단백질(RBP)과 결합하여 RBP가 트랜스레티닌(TTR)에 결합하는 것을 방지할 수 있다. 그 결과, HPR 또는 MPR이 환자에 투여되는 경우, 예상되는 특징중의 하나는 MPR이 축적하여 RBP에 결합하고, 레티놀의 RBP 결합뿐만 아니라 RBP의 TTR 결합도 억제할 것이라는 것이다. 따라서, MPR는 (a) RBP에 대한 레티놀 결합 저해제로 제공될 수 있고, (b) TTR에 대한 RBP 결합 저해제로 제공될 수 있으며, (c) 레티놀을 안 조직을 비롯한 특정 조직에 수송하는 것을 제한할 수 있고, (d) RBP에 의해 안 조직을 비롯한 특정 조직에 수송될 수 있다. MPR은 HPR 보다 약하게 RBP에 결합하는 것으로 나타났으며, 따라서 RBP 결합에 대한 레티놀의 보다 덜 강력한 저해제이다. 그럼에도, MPR 및 HPR은 둘 다 거의 동등한 수준으로 TTR에 대한 RBP 결합을 저해할 것으로 기대된다. 또한, MPR(HPR과 마찬가지로)은 LRAT 및 CRALBP를 비롯한 시각 사이클 단백질에 결합할 것으로 기대된다. MPR은 이들 측면에서 HPR과 동일한 작용 모드를 가지며, 본 원에 개시된 방법 및 조성물에 치료제로 제공될 수 있다.
- <218> "프로르러그"는 생체내에서 모체 약물로 전환되는 약제를 말한다. 프로르러그는 특정 상황에서 모체 약물보다 투여가 용이할 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능하나, 모체 약물은 그렇지 않은 경우가 있다. 프로르러그는 또한 모체 약물보다 약학 조성물에서 향상된 용해성을 가질 수 있다. 프로르러그의 예로는 수용성이 이동성에 불리한 경우, 세포 막을 통한 투과를 용이하게 하기 위해 에스테르 ("프로르러그")로 투여되어 수용해도가 유리한 세포내로 도입되면 활성 실체인 카복실산으로 대사적으로 가수분

해되는 화학식 (I)의 화합물이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 프로르러그의 다른 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)일 수 있으며, 이 경우 펩티드는 활성 부분을 드러내도록 대사된다.

- <219> 본 원에 개시된 화합물은 그 자체로, 또는 병용 치료제로 다른 활성 성분, 또는 적절한 담체(들) 또는 부형제(들)와 혼합되어 있는 약학 조성물로 인간 환자에 투여될 수 있다. 본 출원의 화합물의 제제화 및 투여 기술은 문헌["Remington: Science and Practice of Pharmacy," 20th ed. (2000)]에서 찾아볼 수 있다.
- <220> 투여 경로
- <221> 적절한 투여 경로는, 예를 들어 경구, 직장, 경점막, 경피, 폐내, 안 또는 장 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사, 및 경막내, 직접적인 뇌실내, 복막내, 비강내 또는 안 주사를 포함한 비경구적 전달을 포함할 수 있다.
- <222> 또한, 화합물은, 예를 들어 화합물을 종종 데포제 또는 서방형 제제로 기관에 직접 주입함으로써 전신적인 방식 보다는 국소적으로 투여될 수도 있다. 또한, 약물은 기관-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 표적 약물 전달 시스템에 투여될 수도 있다. 리포솜은 기관에 의해 표적화되어 선택적으로 흡수될 것이다. 또한, 약물은 속방형 (rapid release 또는 intermediate release) 제제의 형태 또는 서방형 제제의 형태 제공될 수 있다.
- <223> 조성물/제제
- <224> 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 공지된 방법 자체로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 레비게이팅(levigating), 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.
- <225> 약학 조성물은 활성 화합물을 약학으로 사용될 수 있는 제제로 가공하기에 용이한 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택한 투여 경로에 따라 달라진다. 익히 알려진 임의 기술, 담체 및 부형제가 적절히 사용될 수 있는 것으로 당업계에서는 이해하고 있다; 상술한 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]을 참조할 수 있다.
- <226> 화학식 (I)의 화합물은 눈에 국소 전달하는 모든 형태를 비롯하여 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 추가로, 화학식 (I)의 화합물은 전신, 이를테면 경구 또는 정맥내 투여될 수도 있다. 화학식 (I)의 화합물은 눈에 국소적으로 투여될 수 있으며, 용액제, 현탁제, 겔 또는 연고 등의 국소적으로 투여가능한 각종 안용 조성물로 제제화될 수 있다. 따라서, "안 투여"는 안내 주입, 망막하 주입, 유리체내 주입, 눈주위 투여, 결막하 주입, 구후 주입(retrobulbar injection), 전방내(intracameral) 주입(전방 또는 유리체 방(anterior or vitreous chamber) 내로의 주입을 포함), 서브-테논(sub-Tenon's) 주입 또는 이식, 안 용액, 안 현탁액, 안 연고, 안 임플란트 및 안 삽입물, 안내 용액, 이온영동의 이용, 수술용 세척액 중의 혼입 및 팩(예: 원개에 삽입된 포화 먼 거즈)을 포함하나, 이들에만 국한되는 것은 아니다.
- <227> 눈에 조성물 투여는 일반적으로 약제를 각막과 직접 접촉시켜 투여된 약제의 적어도 일부가 통과되도록 한다. 종종, 조성물은 눈에서 유효한 체류시간이 약 2 내지 약 24 시간, 보다 전형적으로 약 4 내지 약 24 시간 및 가장 전형적으로는 약 6 내지 약 24 시간이다.
- <228> 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 예시적으로 약제가 용액, 현탁액 또는 이 둘다로 존재하는 액체의 형태를 취한다. 전형적으로, 조성물은 약제의 제 1 부분이 용액으로 존재하고, 약제의 제 2 부분이 미립자형, 액체 매트릭스내 현탁액으로 존재하는 용액 또는 현탁액으로 투여된다. 일부 구체예에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 액체 조성물은 수성이다. 또한, 조성물은 연고 형태를 취할 수도 있다.
- <229> 유용한 조성물은 점안제 형태로 존재할 수 있는 수용액, 현탁액 또는 용액/현탁액일 수 있다. 바람직한 제형은 눈에 알려진 방울수로 투여될 수 있다. 예를 들어, 방울 부피가 25 μ l인 경우, 1-6 방울을 투여하면 25-150 μ l의 조성물을 전달할 것이다. 수성 조성물은 전형적으로 약 0.01 내지 약 50%, 보다 전형적으로 약 0.1 내지 약 20%, 보다 더 전형적으로 약 0.2 내지 약 10% 및 가장 전형적으로 약 0.5 내지 약 5%(중량/부피)의 화학식 (I)의 화합물을 함유할 것이다.
- <230> 전형적으로, 수성 조성물은 안과학적으로 허용가능한 pH 및 삼투압을 가진다. 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 "안과학적으로 허용가능한"이란 전형적으로 처리된 눈, 그의 기능화 또는 처치된 대상의 일반 건강에 지속적으로 유해한 효과를 가지지 않음을 말한다. 약간의 염증 또는 "통증" 감각과 같은 일시적인 효과는 제제의 국소적인 안 투여에 일반적인 현상이며, 이러한 제제, 조성물 또는 성분은 "안과학적으로 허용가능하다".
- <231> 유용한 수성 현탁액은 또한 현수제로 하나 이상의 중합체를 함유할 수도 있다. 유용한 중합체는 수용성 중합체,

예컨대 셀룰로즈 중합체, 이를테면 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교화 카복실-함유 중합체를 포함한다. 유용한 조성물은 또한 예를 들어 카복시메틸셀룰로즈, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 소듐 알기네이트 및 텍스트란 중에서 선택된 안과학적으로 허용가능한 점막접착성 중합체도 포함할 수 있다.

- <232> 유용한 조성물은 또한 화학식 (I)의 화합물의 용해를 돕는 안과학적으로 허용가능한 가용화제를 포함할 수도 있다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 약제의 교질 용액 또는 진(true) 용액이 형성되도록 하는 약제를 포함한다. 안과학적으로 허용가능한 특정 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80이 안과학적으로 허용가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르와 같이, 가용화제로 유용할 수 있다.
- <233> 유용한 조성물은 또한 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 시트레이트/텍스트로즈, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 비롯한 하나 이상의 안과학적으로 허용가능한 pH 조정제 또는 완충제를 포함할 수 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 안과학적으로 허용가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.
- <234> 유용한 조성물은 또한 하나 이상의 안과학적으로 허용가능한 염을 조성물의 삼투압을 안과학적으로 허용가능한 범위로 제공하기에 필요한 양으로 포함할 수 있다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설파이트 음이온을 가지는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 이아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- <235> 다른 유용한 조성물은 또한 세균 활성을 억제하기 위해 하나 이상의 안과학적으로 허용가능한 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 수은-함유 물질, 예컨대 메르켄 및 티오메살; 안정화된 이산화염소; 및 사금 암모늄 화합물, 이를테면 벤잘코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.
- <236> 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성 또는 다른 목적으로 하나 이상의 안과학적으로 허용가능한 계면활성제를 포함할 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- <237> 또 다른 유용한 조성물은 필요에 따라 화학적 안정성을 향상시키기 위하여 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 적합한 항산화제는 아스코르브산 및 소듐 메타비설파이트가 포함되나, 이들은 예시적인 목적으로만 주어진 것이다.
- <238> 수성 현탁액 조성물은 일회량의 일회용 용기에 패키징될 수 있다. 또한, 다중 회량의 재밀봉가능한 용기가 사용될 수도 있으며, 이 경우에는 조성물에 보존제를 포함하는 것이 일반적이다.
- <239> 안용 조성물은 또한 눈과 눈꺼풀 사이 또는 결막낭에 삽입되어 제제를 방출할 수 있는 고체 물품의 형태를 취할 수 있다. 고체 물품은 일반적으로 밀착하여 각막 표면을 적시는 눈물액 또는 각막 자체에 직접 방출된다. 이러한 방식으로 눈에 이식하기에 적합한 고체 물품은 일반적으로 주로 중합체로 구성되며, 생분해성 또는 비생분해성일 수 있다.
- <240> 정맥내 주사의 경우, 화학식 (I)의 화합물은 수용액, 바람직하게는 헝크(Hank's)액, 링거(Ringer's)액 또는 생리식염수와 같은 생리적으로 적합한 완충제내에 제제화될 수 있다. 점막관통 투여의 경우, 침투될 배리어에 적합한 침투제가 또한 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다. 기타 비경구용 주입의 경우, 적절한 제제는 바람직하게는 생리적으로 적합한 완충제 또는 부형제를 가지는 수성 또는 비수용액을 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다.
- <241> 고 용량의 화학식 (I)의 화합물을 가용화시키기 위해 유용한 일 제제의 예는 문헌[Li, C.Y., *et al.*, *Pharm. Res.* 13:907-913 (1996)]에 기술된 바와 같은 양, 음 또는 중성 전하의 포스포리피드 또는 담즙염/포스파티딜콜린 혼합 리피드 응집 시스템이다. 화학식 (I)의 화합물과 동일한 목적으로 사용될 수 있는 추가의 제제는 에탄올과 같은 알코올을 알콕실화 피마자유와 함께 함유하는 용매의 사용을 포함한다. 참조예: 미국 특허 출원 제 2002/0183394호. 또한, 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제제는 수성상에 분산된 리포이드, 안정화하기 위한 양의 비이온성 계면활성제, 임의로 용매 및 임의로 등장제로 구성된 유제이다. 참조: 동 문헌. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제제는 옥수수유 및 비이온성 계면활성제를 포함한다. 참조: 미국 특허 제

4,665,098호. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제제는 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함한다. 미국 특허 제 4,874,795호를 참조할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제제는 소맥분, 감미료 및 습윤제를 포함한다. 국제 공보 제 WO 2004/069203호를 참조할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 또 다른 제제는 디미리스토일 포스파티딜콜린, 대두유, t-부틸 알콜 및 물을 포함한다. 미국 특허 출원 제 US 2002/0143062호를 참조할 수 있다.

<242> 경구 투여의 경우, 화학식 (I)의 화합물은 활성 화합물을 업계에 익히 알려진 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합하여 용이하게 제제화할 수 있다. 이러한 담체는 본 원에 개시된 화합물을 치료 환자가 경구 섭취하기 위한 정제, 산제, 환제, 당의정, 캡셀제, 액제, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁제 등으로 제제화되도록 할 수 있다. 경구용 약학 제제는 하나 이상의 고형 부형제와 본 원에 개시된 하나 이상의 화합물을 혼합하고, 임의로 얻은 혼합물을 분쇄한 후, 과립 혼합물을, 필요에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 제조할 수 있다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸드검, 메틸셀룰로즈, 미결정성 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 소듐 카복시메틸셀룰로즈 등의 셀룰로즈 제제; 예컨대 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘 등의 기타 제제이다. 필요에 따라, 가교화 크로스카멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 이들의 염, 예컨대 알긴산나트륨 등의 붕해제가 첨가될 수도 있다.

<243> 당의정 코어에 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 임의로 아라비아검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 상이한 조합의 활성 화합물 복용량을 구분하거나 특정화하기 위해 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

<244> 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 만들어진 원터치(push-fit) 캡셀 및 젤라틴과 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 밀봉 연결 캡셀을 포함한다. 원터치 캡셀은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 바인더, 예컨대 전분 및/또는 활택제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수도 있다. 연결 캡셀에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수도 있다. 모든 경구 투여용 제제는 이러한 투여에 적합한 제형으로 존재하여야 한다.

<245> 구강 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지 또는 겔의 형태를 취할 수 있다.

<246> 화학식 (I)의 화합물을 투여하기 위한 다른 유용한 제제는 경피 전달 장치("패치제")이다. 이러한 경피용 패치제는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속 또는 비연속 주입하기 위해 사용될 수 있다. 약학 제제를 전달하기 위한 경피용 패치제의 구조 및 사용은 업계에 널리 알려졌다. 미국 특허 제 5,023,252호를 참조할 수 있다. 이러한 패치제는 연속, 박동적으로, 또는 약학 제제의 전달 요구에 따라 제작될 수 있다. 또한, 화학식 (I)의 화합물의 경피 전달은 이온삼투성 패치제 등으로 이루어질 수 있다. 경피용 패치제는 화합물의 방출을 조절하는 방식으로 제공될 수 있다. 속도-조절 막을 사용하거나, 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔내에 포획하여 흡수율을 느리게 조절할 수 있다. 반대로, 흡수 증강제를 사용하여 흡수율을 증가시킬 수도 있다. 경피 투여에 적합한 제제는 분리된 패치제로 존재할 수 있으며, 중합체 또는 점착제에 용해 및/또는 분산된 친유성 유제 또는 수성 완충액일 수 있다. 경피용 패치제는 눈위를 포함하여, 환자 신체의 상이한 위치에 놓여질 수 있다.

<247> 화학식 (I)의 화합물을 눈에 투여하기 위해 사용될 수 있는 추가의 이온삼투 장치는 옵티스 프랑스 에스.에이.(Optis France S.A.)에 의해 제조되고 특허된 아이게이트(Eyegate) 어플리케이터 및 요메드 인크.(Iomed, Inc.)에 의해 개발된 옥업호르(OcuphorTM) 안 이온영동 시스템이다.

<248> 흡입 투여의 경우, 화학식 (I)의 화합물은 편리하게는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 이용하여 가압 팩 또는 네블라이저로부터 에어졸 스프레이 형태로 전달된다. 가압 에어졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 장치하여 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위해, 예컨대 젤라틴 캡셀 및 카트리지는 화합물의 분말 믹스 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기제를 포함하도록 제제화될 수 있다.

<249> 화합물은 주사, 예를 들어 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구적으로 투여되도록 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 예컨대 앰플 또는 다중 회분 용기에 보존제가 첨가된 단위 제형으로 존재할 수 있다. 조성물은 오

일 또는 수성 비히클내 현탁액, 용액 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화용 제제를 함유할 수도 있다.

- <250> 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 필요에 따라 오일성 주입 현탁액으로서 제조될 수도 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참기름과 같은 지방 오일 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주입 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨 또는 텍스트란도 포함할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 고농축액을 제조하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 제제를 함유할 수도 있다.
- <251> 또한, 활성 성분은 사용전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열성 물질 무함유 멸균수로 재구성되는 분말 형태일 수 있다.
- <252> 화합물은 또한 예를 들어 통상적인 좌제 베이스, 이를테면 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 직장용 겔, 직장용 포움, 직장용 에어졸, 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장용 조성물로도 제제화될 수 있다.
- <253> 상술된 제제 외에, 화합물은 또한 데포제로 제제화될 수도 있다. 이러한 장기 작용성 제제는 이식(예를 들어 피하 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 즉, 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어 허용되는 오일내 유제로서) 또는 이온교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로 제제화될 수 있다.
- <254> 주입가능한 데포 형태는 생분해성 중합체에 화학식 (I)의 화합물의 마이크로캡셀화 매트릭스(또한 마이크로캡셀 매트릭스로도 공지)를 형성하여 제조할 수 있다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 주입가능한 데포제는 또한 약물을 리포솜 또는 마이크로에멀전에 포획하여서도 제조할 수 있다. 예시적으로, 후방 공막염(posterior juxtasclear) 데포제가 화학식 (I)의 화합물의 투여 모드로 이용될 수 있다. 공막은 대부분의 척추동물 눈을 싸고 있는 고도로 배향된 콜라겐 네트워크로 구성된 얇은 무혈관층이다. 공막은 무혈관이기 때문에, 주입 물질이 눈으로부터 신속히 제거되거나 없어지지 않는 천연 저장 데포제로 이용될 수 있다. 화합물을 눈의 공막층에 투여하는데 사용되는 제제는 공막층 주입에 적합한 소직경의 캐늘라를 통한 주입으로 공막속으로 적용하기에 적합한 임의 형태일 수 있다. 주입형 적용 형태의 예는 용액, 현탁액 또는 콜리이드성 현탁액이다.
- <255> 소수성 화학식 (I)의 화합물에 대한 약학 담체는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 수산화성 유기 중합체 및 수성 상을 포함하는 공용매 시스템이다. 공용매 시스템은 10% 에탄올, 10% 폴리에틸렌 글리콜 300, 10% 폴리에틸렌 글리콜 40 피마자유(PEG-40 피마자유)와 70% 수용액일 수 있다. 이러한 공용매 시스템은 소수성 화합물에 잘 용해되고, 자체는 전신 투여시에 저독성이다. 일반적으로, 공용매 시스템의 비율은 그의 용해도 및 독성의 파괴없이 상당한 범위내에서 달라질 수 있다. 또한, 공용매 성분의 본질이 달라질 수 있다: 예를 들어, 다른 저독성 비극성 계면활성제가 PEG-40 피마자유 대신 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜 300의 분획 크기는 달라질 수 있으며; 다른 생체적합성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고; 다른 당 또는 폴리사카라이드가 수용액에 포함될 수 있다.
- <256> 또한, 소수성 약학 화합물의 다른 전달 시스템이 이용될 수 있다. 리포솜 및 유제가 소수성 약물에 대한 전달 비히클 또는 담체의 예로 익히 알려졌다. 일반적으로 좀 더 독성적이기는 하지만, N-메틸피롤리돈 등의 특정 유기 용매가 또한 사용될 수 있다. 또한, 화합물은 지속 방출 시스템, 예컨대 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 이용하여 전달될 수도 있다. 다양한 지속 방출 재료가 확립되어 있으며, 당업자들에게 널리 알려져 있다. 지속 방출형 캡셀은 그의 화학적 특성에 따라 화합물을 수주 내지 100 일동안 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화에 대한 추가의 전략이 이용될 수 있다.
- <257> 화학식 (I)의 화합물 투여용 제제중 임의의 것이 신경모세포종, 전립선암 및 난소암 치료에 펜레티나이드와 함께 이용되고 있으며, 아반티 폴라 리피즈, 인크.(Avanti Polar Lipids, Inc.)(알라바마주 알라바스터 소재)에 의해 Lym-X-SorbTM 명으로 시판되고 있는 중이다. 이 제제는 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함하는 조직화된 리피드 매트릭스를 가지고 있으며, 펜레티나이드의 경구적 이용성을 개선시키고자 설계되었다. 이 제제, 즉 리소포스파티딜콜린, 모노글리세라이드 및 지방산을 포함하는 경구용 제제는 또한 황반 변성 및 위축이 예시되나 이들에만 한정되지 않는 안과 및 안 질환과 증상을 치료하는데 화학식 (I)의 화합물의 생체 이용효율도 개선시킨다고도 제안되었다.

- <258> 본 원에 개시된 모든 제제는 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 가용화제로부터 이익을 얻을 수 있다. 이와 같은 안정화제의 예로 다음의 것들이 포함되나 이들에만 한정되지 않는다: (a) 약 0.5 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 이가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이들의 조합.
- <259> 다수의 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 카운터이온과의 염으로도 제공될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등이 예시되나 이들에만 한정되지 않는 다수의 산으로 형성될 수 있다. 염은 상응하는 자유산 또는 염기 형태보다 수성 또는 다른 양성자성 용매에 잘 용해되는 경향을 보인다.
- <260> 치료 방법, 용량 및 병용 요법
- <261> 용어 "포유동물"은 인간을 비롯한 모든 포유동물을 의미한다. 포유동물에는 인간, 인간을 제외한 영장류, 소, 개, 고양이, 염소, 양, 돼지, 래트, 마우스 및 토끼가 포함되나 이들은 예시적인 것일 뿐이다.
- <262> 본 원에 사용된 용어 "유효량"이란 치료되는 질환, 증상 또는 장애의 하나 이상의 증후를 어느 정도 경감시키도록 투여되는 화합물의 양을 의미한다.
- <263> 본 원에 개시된 화합물(들)을 포함하는 조성물은 예방 및/또는 치료적 치료를 위해 투여될 수 있다. 용어 "치료"는 예방 및/또는 치료적 치료를 언급할 목적으로 사용된다. 치료적 응용에서, 조성물은 질환, 증상 또는 장애를 이미 앓고 있는 환자에 질환, 증상 또는 장애의 증후를 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용을 위해 유효한 양은 질환, 증상 또는 장애의 중증도 및 과정, 기존 치료, 환자의 건강 상태 및 약물 반응 및 치료 의사의 판단에 따를 것이다. 이와 같은 치료적 유효량은 일상적인 실험(예: 투여량의 단계적인 임상 실험)으로 결정되리라는 것을 당업자들은 알고 있다.
- <264> 예방적 응용에서, 본 원에 개시된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 증상에 감수성이 있거나 그의 위험이 있는 환자에 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 투여량"으로 정의된다. 그의 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 이와 같은 예방적 유효량은 일상적인 실험(예: 투여량의 단계적인 임상 실험)으로 결정되리라는 것을 당업자들은 알고 있다.
- <265> "증대" 또는 "증대시키는"이란 용어는 소정 효과의 효능 또는 기간을 증가 또는 연장시키는 것을 의미한다. 즉, 치료제의 효과에 대한 증대에 있어서, 용어 "증대시키는"이란 시스템에 대한 다른 치료제의 효과의 효능 또는 기간을 증가 또는 연장시킬 수 있는 능력을 의미한다. 본 원에 사용된 "증대시키는 유효량"이란 목적하는 시스템에서 다른 치료제의 효과를 증대시키기에 충분한 양을 말한다. 환자에 사용시, 이러한 사용을 위해 유효한 양은 질환, 장애 또는 증상의 중증도 및 과정, 기존 치료, 환자의 건강 상태 및 약물 반응 및 치료 의사의 판단에 따를 것이다.
- <266> 환자의 상태가 호전되지 않으면, 의사의 재량으로 화합물은 환자의 질환 또는 증상의 증상을 경감시키거나, 달리는 제어 또는 제한하기 위하여 장기간, 즉 환자의 생존 기간을 비롯하여 연장된 기간동안 투여될 수 있다.
- <267> 환자의 상태가 호전되면, 의사의 재량으로 화합물의 투여는 연속적으로 제공될 수 있거나; 투여 약물의 용량은 일정 기간동안 일시적으로 감소 또는 중단(즉, "휴약기") 될 수도 있다. 휴약기 기간은 2 일 내지 1 년으로 변할 수 있으며, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 및 365 일이 예시될 수 있다. 휴약기동안 투여량 감소는 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%의 예시를 비롯하여 10%-100%일 수 있다.
- <268> 환자 상태가 호전되면, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 이어서, 투여 용량 또는 빈도, 또는 둘 다가 증상에 따라 호전된 질환, 장애 또는 증상이 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 환자들은 임의의 증후 재발시 장기에 따른 간헐적인 치료를 필요로 할 수도 있다.
- <269> 상기에 상응할 주어진 약제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그의 중증성, 치료 대상 또는 숙주의 지표(예: 체중) 등의 인자에 따라 달라질 것이나, 예컨대 특정 치료 약제, 투여 경로, 치료 증상 및 치료 대상 또는 숙주를 비롯하여 케이스에 대한 특정 상황에 따라 공지된 방법에 의해 관례적으로 결정될 수도 있다. 그러나, 일반

적으로 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 1 일 0.02-5000 mg, 바람직하게는 1 일 1-1500 mg일 것이다. 소정 용량은 편의상 단일 용량 또는 동시(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격, 예를 들어 1 일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상 회수의 하위 용량으로 투여되는 분할 용량으로 주어질 수도 있다.

- <270> 특정 상황에서는, 적어도 하나의 본 원에 개시된 화합물(또는 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 아미드, 프로르리그 또는 용매화물)을 다른 치료제와 병용하여 투여하는 것이 적절할 수도 있다. 예시적으로, 본 원에 개시된 화합물중 하나를 투여받았을 때 나타난 부작용이 염증이라면, 항염증제를 본 발명의 치료제와 함께 투여하는 것이 적절할 수 있다. 예시적인 것으로, 본 원에 개시된 화합물의 치료 효과는 보조제를 투여하여 증대시킬 수 있다(즉, 보조제 자체로는 최소의 치료 이익만을 얻게 되나, 다른 치료제와 배합시에 환자에 대한 총 치료 이익이 향상된다). 또한, 예시적인 것으로, 본 원에 개시된 임의 화합물을 치료 효과를 가지는 다른 치료제(또한 다른 치료 요법도 포함)와 배합하여 투여하는 경우, 환자가 경험하게 되는 이익이 증가될 수 있다. 예시적인 것으로, 본 원에 개시된 임의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 황반 변성 치료에서, 환자에 다른 황반 변성 치료제 또는 요법을 제공함으로써 치료 이익이 증가될 수 있다. 임의의 경우에, 치료할 질환, 장애 또는 증상에 상관없이, 환자가 경험하는 총 이익은 두 치료제의 단순 합일 수 있거나, 환자는 상승적인 이익을 경험할 수도 있을 것이다.
- <271> 가능한 병용 치료의 비한정적인 특정 예로 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물을 산화질소(NO) 유도제, 스타틴, 음전하 포스포리피드, 항산화제, 미네랄, 항염증제, 항혈관형성제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제 및 카로티노이드와 함께 사용하는 것을 포함한다. 다수의 경우에, 적합한 배합제가 여러 범주내에 속할 수 있다(예로 루테인은 항산화제이면서 카로티노이드이다). 또한, 화학식 (I)의 화합물은 환자에 이익을 제공할 수 있는 추가의 약제와도 투여될 수 있으며, 이러한 것으로 사이클로스포린 A가 예시될 수 있다.
- <272> 또한, 화학식 (I)의 화합물은 환자에 추가적인 또는 상승적인 효과를 제공할 수 있는 절차와 함께 이용될 수도 있으며, 이러한 것의 예로 체외 레오펜레시스(또한 막 차동 여과로도 공지되었음)의 사용, 이식용 소형 망원경의 사용, 드루젠의 레이저 광응집 및 마이크로자극 요법이 포함된다.
- <273> 항산화제의 사용은 황반 변성 및 위축에 걸린 환자에 유익한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌[*Arch. Ophthalmol.*, 119:1417-36(2001); Sparrow, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278:18207-13(2003)]을 참조할 수 있다.. 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항산화제의 예에는 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴 및 다른 카로티노이드, 코엔자임 Q, 4-하이드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥실(템폴 (Tempo 1)로도 알려져 있다), 루테인, 부틸화 하이드록시톨루엔, 레스베라트롤, 트롤록스 유사체(PNU-83836-E) 및 빌베리 추출물이 포함된다.
- <274> 특정 미네랄의 사용이 또한 황반 변성 및 위축에 걸린 환자에 유익한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌[*Arch. Ophthalmol.*, 119:1417-36(2001)]을 참조할 수 있다. 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 미네랄의 예에는 구리-함유 미네랄, 예컨대 산화제2구리(예시 목적); 아연-함유 미네랄, 예컨대 산화아연(예시 목적); 및 셀레늄-함유 화합물이 포함된다.
- <275> 특정 음-전하 포스포리피드의 사용이 또한 황반 변성 및 위축에 걸린 환자에 유익한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 문헌[Shaban & Richter, *Biol. Chem.*, 383:537-45(2002); Shaban, *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 75:99-108(2002)]을 사용할 수 있다. 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 음전하 포스포리피드의 예에는 카디오리핀 및 포스파티딜글리세롤이 포함된다. 양-전하 및/또는 중성 포스포리피드가 또한 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용하는 경우, 황반 변성 및 위축에 걸린 환자에 유익할 수 있다.
- <276> 특정 카로티노이드의 사용이 광수용체 세포에 필요한 광보호 유지와 상호관련된다. 카로티노이드는 식물, 조류, 박테리아 및 특정 동물, 예컨대 조류 및 조개에 존재하는 테르펜 기의 자연 황색-적색 안료이다. 카로티노이드는 자연계에서 600개 이상이 밝혀진 거대 분류 분자이다. 카로티노이드는 탄화수소(카로틴) 및 그의 함산소물, 알콜 유도체(크산토피)를 포함한다. 이들은 액티노에리스리톨, 아스타산틴, 칸탁산틴, 캡산틴, 캡소루비신, β-8'-아포-카로테날(아포-카로테날), β-12'-아포-카로테날, α-카로틴, β-카로틴, "카로틴"(α- 및 β-카로틴의 혼합물), γ-카로틴, β-크립토크산틴, 루테인, 리코펜, 비올에리스리틴, 제아크산틴 및 이들의 하이드록실- 또는 카복실-함유 구성원의 에스테르를 포함한다. 다수의 카로티노이드는 실제로 시스- 및 트랜스-이성체 형태로 존재하는 반면, 합성 화합물은 라세미 혼합물인 경우가 빈번하다.
- <277> 인간에서, 망막은 주로 두개의 카로티노이드, 즉 제아크산틴 및 루테인을 선택적으로 축적한다. 이들 두개의 카로티노이드는 강력한 항산화제이면서 청색광을 흡수하기 때문에 망막을 보호하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

여학생들을 대상으로 한 연구에서 카로티노이드가 결핍된 식이를 제공한 기는 제아크산틴이 저농도로 유지되어 매우 많은 수의 세포자멸 광수용체 세포로 입증된 바와 같이, 빛에 상당한 손상을 입은 반면, 고농도의 제아크산틴 기는 최소의 손상을 나타낸 것으로 조사되었다. 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물과 배합하기에 적합한 카로티노이드의 예로 상기 언급된 임의의 카로티노이드뿐 아니라 루테인 및 제아크산틴이 포함된다.

- <278> 적합한 산화질소 유도제는 내부 NO를 자극하거나, 생체내에서 내부 내피-유래 이완 인자(EDRF)의 수준을 상승시키거나, 또는 산화질소 신타제에 대한 기질인 화합물을 포함한다. 이러한 화합물에는 예를 들어, L-아르기닌, L-호모아르기닌 및 N-하이드록시-L-아르기닌, 이들의 니트로소화 및 니트로실화 유사체(예: 니트로소화 L-아르기닌, 니트로실화 L-아르기닌, 니트로소화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로실화 N-하이드록시-L-아르기닌, 니트로소화 L-호모아르기닌 및 니트로실화 L-호모아르기닌), L-아르기닌의 전구체 및/또는 이들의 생리적으로 허용가능한 염, 예를 들어 시트룰린, 오르니틴, 글루타민, 리신, 적어도 하나의 이들 아미노산을 포함하는 폴리펩티드, 아르기나제 효소 저해제(예: N-하이드록시-L-아르기닌 및 2(S)-아미노-6-보로노핵산) 및 산화질소 신타제 기질, 시토킨, 아데노신, 브래디키닌, 칼레티쿨린, 비사코딜 및 페놀프탈레인을 포함한다. EDRF는 내피에 의해 분비되는 혈관이완 인자이며, 산화질소 또는 그와 밀접한 관련 유도체로 판정되었다[Palmer *et al*, *Nature*, 327:524-526(1987); Ignarro *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:9265-9269(1987)].
- <279> 스타틴은 지질 저하제 및/또는 적합한 산화질소 유도체로 제공된다. 또한, 스타틴 사용과 황반 변성의 발병 또는 발생 지연 관계가 증명되었다. 문헌[G. McGwin, *et al.*, *British Journal of Ophthalmology*, 87:1121-25(2003)]을 참조할 수 있다. 따라서, 스타틴은 화학식 (I)의 화합물과 배합하여 투여되는 경우 안 증상(예컨대 황반 변성, 황반 위축 및 망막 위축)을 호소하는 환자에 이점을 제공할 수 있다. 적합한 스타틴을 예로 들자면 로수바스타틴, 피티바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 콤팩틴, 로바스타틴, 달바스타틴, 플루인도스타틴, 아토바스타틴, 아토바스타틴 칼슘(아토바스타틴의 반칼슘 염) 및 디하이드로콤팩틴이 포함된다.
- <280> 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항염증제를 예로 들자면 아스피린 및 다른 살리실레이트, 크로몰린, 네도크로밀, 테오필린, 질레우톤, 자피르루카스트, 몬텔루카스트, 프라닐루카스트, 인도메타신 및 리폭시게나제 저해제; 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)(예컨대 이부프로펜 및 나프록신); 프레드니손, 텍사메타손, 사이클로옥시게나제 저해제(즉, COX-1 및/또는 COX-2 저해제, 예컨대 NaproxenTM 또는 CelebrexTM); 스타틴(예를 들자면, 로수바스타틴, 피티바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 메바스타틴, 벨로스타틴, 플루바스타틴, 콤팩틴, 로바스타틴, 달바스타틴, 플루인도스타틴, 아토바스타틴, 아토바스타틴 칼슘(아토바스타틴의 반칼슘염) 및 디하이드로콤팩틴); 및 해리된 스테로이드가 포함된다.
- <281> 적합한 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP) 저해제가 또한 황반 또는 망막 변성과 관련한 안 증상 또는 증후를 치료하기 위해 화학식 (I)의 화합물과 함께 투여될 수 있다. MMP는 대부분의 세포외 매트릭스 성분을 가수분해하는 것으로 알려져 있다. 이들 단백질 분해효소는 정상 조직 재형성, 배아형성, 상처 치유 및 혈관형성과 같은 많은 생물학적 과정에 중요한 역할을 한다. 그러나, 황반 변성을 비롯한 많은 질환 상태에서 MMP의 과발현이 관찰되었다. MMP는 대부분 다중도메인 아연 엔도펩티다제로 확인되었다. 다수의 메탈로프로테이나제 저해제가 공지되었다(예를 들면, 문헌[Whittaker M. *et al.*, the review of MMP inhibitors, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776(1999)]을 참조할 수 있다}. MMP 저해제의 대표적인 예로 메탈로프로테이나제의 조직 저해제(TIMP)(예: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 또는 TIMP-4), α₂-마크로글로불린, 테트라사이클린류(예: 테트라사이클린, 미노사이클린 및 독시사이클린), 하이드록사메이트(예: BATIMASTAT, MARIMISTAT 및 TROCADE), 킬레이트제(예: EDTA, 시스테인, 아세틸시스테인, D-페니실아민 및 금 염), 합성 MMP 단편, 숙시닐 머캅토프린, 포스폰아미데이트 및 하이드록삼산이 포함된다. 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 MMP 저해제를 예로 들자면 상기 언급된 임의의 저해제가 포함된다.
- <282> 항혈관형성 또는 항-VEGF 약물의 사용이 또한 황반 변성 및 위축을 호소하는 환자에 이점을 제공할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 항혈관형성 또는 항-VEGF 약물을 예로 들자면 루파브(Rhufab) V2(LucentisTM), 트립토파닐-tRNA 신세타제(TrpRS), Eye001(항-VEGF 폐길화 아프타머), 스쿠알라민, RetaaneTM 15 mg(데포 현탁액용 아네코타브 아세테이트; Alcon, Inc.), 콤프레타스타틴 A4 프로르그(CA4P), 마쿠젠(Macugen)TM, 미페프렉스(Mifeprex)TM(미페프렉스톤 - ru486), 서브테논 트리암시놀론 아세토나이드, 유리체내 결정성 트리암시놀론 아세토나이드, 프리노마스타트(AG3340 - 합성 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, Pfizer), 플루오시놀론 아세토나이드(플루오시놀론 안내 이식 포함, Bausch & Lomb/Control Delivery System),

VEGFR 저해제(Sugen) 및 VEGF-Trap(Regeneron/Aventis)가 포함된다.

<283> 시각 장애를 개선하기 위해 사용되고 있는 다른 약학 요법이 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 이러한 치료에는 비열 레이저와Visudyne™의 사용, PKC 412, 엔도비온(NeuroSearch A/S), 아교 유래 항신경 인자 및 섬모체 항신경 인자를 예로 하는 항신경 인자, 디아타젠프, 도르졸라미드, 광영양제, 9-시스-레티날, 포스포린 요오다이드 또는 에코티오페이트 또는 탄산탈수효소 저해제를 비롯한 눈 약물치료(에코 요법 포함), AE-941(AEterna Laboratories, Inc.), Sirna-027(Sirna Therapeutics, Inc.), 폐갑타니브(NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), 뉴트로핀(예를 들자면 NT-4/5 포함, Genentech), Cand5(Acuity Pharmaceuticals), 라니비주마브(Genentech), INS-37217(Inspire Pharmaceuticals), 인테그린 길항제(Jerini AG 및 Abbott Laboratories 시판품 포함), EG-3306(Ark Therapeutics Ltd.), BDM-E(BioDiem Ltd.), 탈리도미드(예를 들어 Entremed, Inc.에 의한 기존 사용품), 카디오트로핀-1(Genentech), 2-메톡시에스트라디올(Allergan/Oculex), DL-8234(Toray Industries), NTC-200(Neurotech), 테트라티오펜올리브테이트(University of Michigan), LYN-002(Lynkeus Biotech), 미세조류 화합물(Aquasearch/Albany, Mera Pharmaceuticals), D-9120(Celltech Group plc), ATX-S10(Hamamatsu Photonics), TGF-베타 2(Genzyme/Celtrix), 티로신 키나제 저해제(Allergan, SUGEN, Pfizer), NX-278-L(NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), Opt-24(OPTIS France SA), 망막 세포 신경절 신경보호제(Cogent Neurosciences), N-니트로피라졸 유도체(Texas A&M University System), KP-102(Krenitsky Pharmaceuticals) 및 사이클로스포린 A 등의 약제들이 포함되나 이들에만 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 미국 특허 출원 공보 제 20040092435호를 참조할 수 있다.

<284> 임의의 경우, 다중 치료제(이중 하나는 본 원에 개시된 화합물이다)가 임의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여되는 경우, 다중 치료제는 하나의 단일 형태 또는 다중 형태(예를 들자면 단일 환제 또는 두개의 별도의 환제로서)로 제공될 수 있다. 치료제중 하나가 다중 투약량으로 주어질 수 있거나, 둘 모두가 다중 투약량으로 주어질 수 있다. 동시에 투여되는 경우가 아니라면, 다중 투약 간격은 0 주 내지 4 주 미만으로 변할 수 있다. 또한, 병용 방법, 조성물 및 제제는 두 약제의 사용만으로 제한되지 않으며; 다중 치료를 병용하여 사용하는 것도 구상된다. 예시적으로, 화학식 (I)의 화합물은 적어도 하나의 항산화제 및 적어도 하나의 음전하 포스포리피드와 함께 제공될 수 있거나; 또는 화학식 (I)의 화합물은 적어도 하나의 항산화제 및 적어도 하나의 산화질소 생산 유도제와 함께 제공될 수 있거나; 또는 화학식 (I)의 화합물은 적어도 하나의 산화질소 생산 유도제 및 적어도 하나의 음전하 포스포리피드와 함께 제공될 수 있거나, 그밖의 등등의 경우도 가능하다.

<285> 또한, 화학식 (I)의 화합물은 환자에 추가 또는 상승적인 이점을 제공할 수 있는 절차와 함께 이용될 수 있다. 시각 장애를 개선하는 것으로 알려졌거나, 제안되었거나, 여겨지는 절차로는 '제한 망막 전위', 광역학 요법(예를 들자면, 수용체-표적 PDT, Bristol-Myers Squibb, Co.; PDT와 함께 주사하기 위한 포르피머 소듐; 베테포르핀, QLT Inc.; 로스타포르핀과 PDT, Miravent Medical Technologies; 탈라포르핀 소듐과 PDT, Nippon Petroleum; 메텍사핀 루테튬, Pharamcyclics, Inc. 포함), 안티센스 올리고뉴클레오타이드(예를 들자면, Novagali Pharma SA 테스트 제품 및 ISIS-13650, Isis Pharmaceuticals), 레이저 광응고, 드루젠 레이저 치료, 황반 원공 수술, 황반 전위 수술, 이식가능한 초소형 망원경, 파이-모션 혈관조영술(또한 마이크로레이저 요법 및 공급자 혈관 치료로도 공지됨), 양성자선 요법, 마이크로자극 요법, 망막 박리 및 유리체 수술, 공막압편, 황반하 수술, 경동공 온열요법, 광계 I 요법, RNA 간섭(RNAi) 이용, 체외 레오펜레시스(또한 막 차동 여과 및 레오요법(Rheotherapy)로도 공지되었음), 마이크로칩 이식, 줄기 세포 요법, 유전자 대체 요법, 리보자임 유전자 요법(저산소증 반응 요소 유전자 요법, Oxford Biomedica; Lentipak, Genetix; PDEF 유전자 요법 포함, GenVec), 광수용체/망막 세포 이식(이식형 망막 상피 세포, Diacrin, Inc.; 망막 세포 이식 포함, Cell Genesys, Inc.) 및 침술이 포함되나, 이들로만 국한되는 것은 아니다.

<286> 개체에 이익을 주기 위해 사용될 수 있는 추가의 병용으로는 개체가 특정 눈 증상과 관련이 있는 것으로 알려진 돌연변이 유전자의 보균자인 지를 결정하는 유전자 테스트를 이용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 인간 ABCA4 유전자 결함은 스타가르트병, 추상체-간상체 위축, 노인성 황반 변성 및 망막색소변성증을 비롯한 다섯개의 상이한 망막 표현형과 관련이 있는 것으로 판단된다. 예를 들면, 문헌[Allikmets *et al*, *Science*, 277:1805-07(1997); Lewis *et al*, *Am. J. Hum. Genet.*, 64:422-34(1999); Stone *et al*, *Nature Genetics*, 20:328-29(1998); Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67:793-799(2000); Klevering, *et al*, *Ophthalmology*, 111:546-553(2004)]을 참조할 수 있다. 또한, 스타가르트병의 상염색체 우성형은 ELOV4 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. 예를 들면, 문헌[Karan, *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*(2005)]을 참조할 수 있다. 이들 돌연변이중 임의의 것을 지니는 환자는 본 원에 개시된 방법으로 치료 및/또는 예방적 이익을 얻을 것으로 예상된다.

<287> 화학식 (I)의 화합물의 합성

<288> 화학식 (I)의 화합물은 당업자들에게 알려진 표준 합성 기술을 이용하거나, 당업자들에게 알려진 방법을 본 원에 개시된 방법과 함께 이용하여 합성할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 출원 공보 제 2004/0102650호; 문헌 [Um, S.J., et al, Chem. Pharm. Bull, 52:501-506(2004)]을 참조할 수 있다. 또한, 펜레티나이드 등의 수개의 화학식 (I)의 화합물을 다양한 상업적 공급처로부터 구입하여 사용할 수 있다. 추가의 지침으로 하기 합성 방법이 또한 이용될 수도 있다.

<289> 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유결합 형성

<290> 공유결합의 선택 예 및 이들을 제공하는 전구체 작용기를 하기 표 1에 "공유결합의 예 및 그의 전구체" 표제로 나타내었다. 전구체 작용기는 친전자성 기 및 친핵성 기로 예시된다. 유기 물질상의 작용기는 직접 부착되거나, 후술하는 바와 같이 임의의 유용한 스페이서 또는 링커를 통해 부착될 수 있다.

표 1

<291> 공유 결합 및 그 전구체의 예

공유결합 산물	친전자체	친핵체
카복사미드	활성화 에스테르	아민/아닐린
카복사미드	아실 아지드	아민/아닐린
카복사미드	아실 할라이드	아민/아닐린
에스테르	아실 할라이드	알콜/페놀
에스테르	아실 니트릴	알콜/페놀
카복사미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데하이드	아민/아닐린
히드라존	알데하이드 또는 케톤	히드라진
옥심	알데하이드 또는 케톤	하이드록실아민
알킬 아민	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카복실산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알콜/페놀
티오에테르	알킬 설포네이트	티올
에스테르	알킬 설포네이트	카복실산
에스테르	알킬 설포네이트	알콜/페놀
에스테르	무수물	알콜/페놀
카복사미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴 아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아지딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜

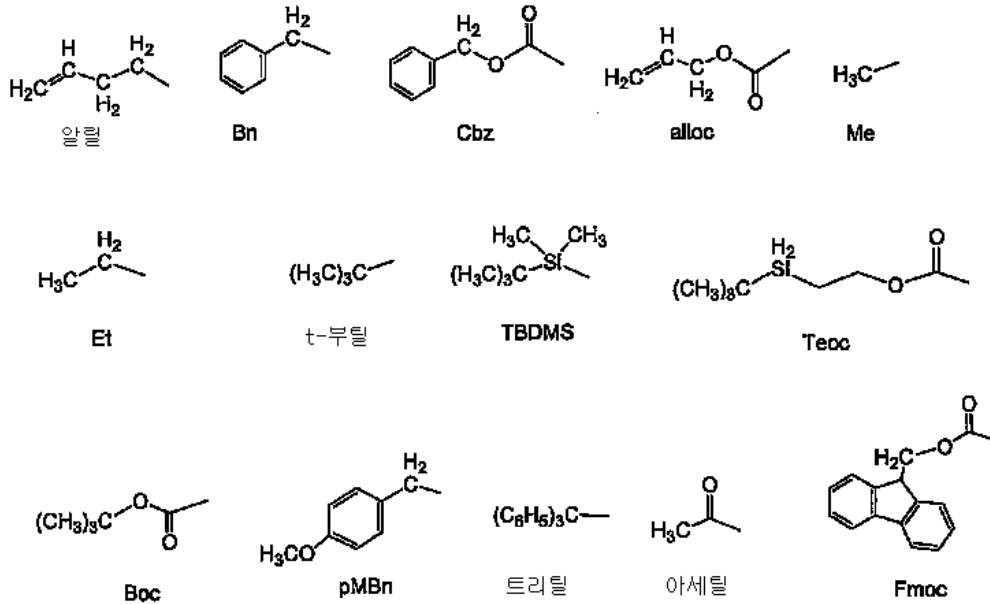
<292>

카복사미드	카복실산	아민/아닐린
에스테르	카복실산	알콜
히드라존	히드라지드	카복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카보디이미드	카복실산
에스테르	디아조알칸	카복실산
티오에테르	에폭사이드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린

우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미데이트	알콜
실릴 에테르	실릴 할라이드	알콜
알킬 아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카복실산
에테르	설포네이트 에스테르	알콜
설포아미드	설포네이트 할라이드	아민/아닐린
설포네이트 에스테르	설포네이트 할라이드	페놀/알콜

- <293> 일반적으로, 탄소 친전자체는 탄소 친핵체를 비롯한 상응하는 친핵체에 공격받기 쉬우며, 이때 친핵체 공격은 전자쌍을 탄소 친전자체에 주어 친핵체와 탄소 친전자체 사이에 새로운 결합을 형성한다.
- <294> 적합한 탄소 친핵체는 알킬, 알케닐, 아릴 및 알키닐 그리나르(Grignard), 유기 리튬, 유기 아연, 알킬-, 알케닐-, 아릴- 및 알키닐-주석 시약(또는 유기 스타난), 알킬-, 알케닐-, 아릴- 및 알키닐-보란 시약(또는 유기 보란 및 유기 보로네이트)을 포함하나 이들에만 한정되지 않으며; 이들 탄소 친핵체는 물 또는 극성 유기 용매에서 동역학적으로 안정하다는 이점을 갖는다. 다른 탄소 친핵체로는 인 일라이드, 에놀 및 에놀레이트 시약이 포함되며; 이들 탄소 친핵체는 합성 유기화학 분야의 업자들에게 널리 알려진 전구체로부터 비교적 용이하게 생성되는 이점을 갖는다. 탄소 친핵체를 탄소 친전자체와 함께 사용하게 되면, 탄소 친핵체 및 탄소 친전자체 사이에 새로운 탄소-탄소 결합을 생성하게 된다.
- <295> 탄소 친전자체 커플링에 적합한 비-탄소 친핵체에는 일차 및 이차 아민, 티올, 티올레이트 및 티오에테르, 알콜, 알콕사이드, 아지드, 세미카바지드 등이 포함되지만 이들에만 한정되지 않는다. 비-탄소 친핵체를 탄소 친전자체와 함께 사용하게 되면, 전형적으로 헤테로원자 결합(C-X-C)이 생성되며, 여기서, X는 헤테로 원자, 예를 들어 산소 또는 질소이다.
- <296> 보호 기의 사용
- <297> 용어 "보호 기"은 일부 또는 모든 반응성 부분을 차단하여 보호 기가 제거될 때까지 이러한 기들이 화학 반응에 참여하지 못하도록 하는 화학 부분이다. 각 보호 기가 상이한 수단으로 제거될 수 있는 것이 바람직하다. 전혀 다른 반응 조건하에서 절단되는 보호 기가 상이한 제거 요건을 충족한다. 보호 기는 산, 염기 및 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산에 불안정하며 가수분해로 제거될 수 있는 Cbz 기로 보호된 아미노 기의 존재하에서 카복시 및 하이드록시 반응 부분 및 염기에 불안정한 Fmoc 기를 보호하기 위해 사용될 수 있다. 카복실산 및 하이드록시 반응 부분은 둘 다 산 및 염기에 안정하나 가수분해적으로 제거될 수 있는 카바메이트 또는 t-부틸 카바메이트와 같은 산에 불안정한 기로 차단된 아민의 존재하에서 메틸, 에틸 및 아세틸이 예시되나 이에 한정되지 않는 염기 불안정성 기로 차단될 수 있다.
- <298> 카복실산 및 하이드록시 반응 부분은 또한 가수분해적으로 제거가능한 보호 기, 예컨대 벤질 기로 차단될 수 있는 반면, 산과 수소 결합을 이룰 수 있는 아민 기는 Fmoc와 같은 염기 불안정성 기로 차단될 수 있다. 카복실산 반응 부분은 본 원에 예시된 바와 같은 단순 에스테르 유도체로 전환시켜 보호할 수 있거나, 산화적으로 제거가능한 보호 기, 예컨대 2,4-디메톡시벤질로 차단될 수 있는 반면, 함께 존재하는 아미노 기는 불소화물 불안정성 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.
- <299> 알릴 차단 기는 안정하고 후에 금속 또는 파이-산 촉매로 제거될 수 있기 때문에, 산- 및 염기-보호 기의 존재에서 유용하다. 예를 들어, 알릴-차단된 카복실산은 산에 불안정한 t-부틸 카바메이트 또는 염기에 불안정한 아세테이트 아민 보호 기의 존재하에서 Pd₀-촉매화 반응으로 탈보호될 수 있다. 또 다른 형태의 보호 기는 화합물 또는 중간상체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되는 한, 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 수지로부터 방출되면, 작용기는 반응할 수 있게 된다.

<300> 전형적으로, 차단/보호 기는 하기 기중에서 선택될 수 있다:



<301>

<302> 다른 보호 기가 본 원에 전적으로 참고로 포함되는 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에 기술되었다.

실시예

<303> 이하, 실시예로 화학식 (I)의 화합물의 효과 및 안정성에 대한 시험 방법을 예시한다. 이들 실시예는 설명만을 목적으로 하며, 본 원에 주어진 청구범위의 영역을 제한하고자 하지 않는다.

<304> **인간을 대상으로 한 연구**

<305> 황반 또는 망막 변성의 검출. 안구의 비정상 혈관은 혈관 조영상으로 확인할 수 있다. 이 확인방법은 환자가 후보물질을 사용할 후보인지, 또는 환자에게 추가적인 시력 손상을 예방하거나 차단하기 위해 다른 치료방법을 사용할 것인지를 결정하는데 도움이 된다. 또한 혈관조영술은 치료의 추적 및 임의의 새로운 혈관 성장을 추가로 평가하는데 사용될 수 있다.

<306> 플루오레세인 혈관 조영상(플루오레세인 혈관 조영술, 플루오레세인 혈관경)은 눈 뒤의 맥락막 및 망막 순환을 가시화하는 기술이다. 플루오레세인 염료를 정맥내 주입한 후, 멀티프레임 사진촬영(혈관 조영술), 김안경 평가(혈관경)를 하거나, 하이델베르크(Heidelberg) 망막 혈관 조영술(동일초점 스캐닝 레이저 시스템)을 시행한다. 추가적으로, 망막을 OCT 비-침투(non-invasive) 방식으로 검사하여 망막의 단면 이미지를 고해상도로 얻을 수 있다. 플루오레세인 혈관 조영상은 망막으로 공급되는 혈관에 대해 누출 또는 가능한 손상을 분석함으로써 광범위한 망막 및 맥락막 질병을 평가하는데 사용된다. 또한, 문헌[Berkow et al., *Am. J. Ophthalmol.* 97:143-7(1984)]에서는 플루오레세인 혈관 조영상을 안구 신경 및 홍채의 비정상 여부를 판단하는데 사용하였다.

<307> 유사하게, 인도시아닌 그린을 이용한 혈관 조영상이 눈 뒤의 혈류순환을 가시화하는데 사용될 수 있다. 플루오레세인은 망막 순환의 연구에 효과적이고, 인도시아닌은 맥락막 혈관층을 좀 더 깊이 관찰하는데 보다 효과적이다. 인도시아닌 혈관 조영술은 플루오레세인 염료만으로 관찰되지 않는 경우에 도움이 된다.

<308> 화학식 (I)의 화합물에 대한 적절한 인간 투여량은 표준 투여량 증가 연구를 이용하여 결정될 것이다. 그러나, 상기 화합물을 암 치료에 사용한 연구로부터 일부 지침을 얻을 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물인 펜레티나이드는 4800 mg/m²의 투여량으로 다양한 암 환자에게 투여되어 왔다. 이러한 투여량이 1 일 3 회 투여되었고, 관찰된 독성은 최소였다. 그러나, 이러한 환자에 대한 권장 투여량은 얻으려는 혈장 수준에 대해 관찰된 한도(ceiling)에 기초하여 900 mg/m²이다. 또한, 펜레티나이드의 생체이용효율은 음식과 함께 증가하며, 혈장 농도는 탄수화물 음식을 섭취한 경우에 비해 지방 음식을 섭취한 뒤에 3배로 높아졌다.

<309> 인간에서 간혈성 야맹증의 관찰은 보통의 치료 용량에서 로돕신 재생이 상당히 손상된다는 것을 제시하였다. 이

러한 데이터에 기초해서, 본 발명자들은 RPE 조직에서 펜레티나이드의 저해 농도가 암을 치료하기 위한 인간 치료 용량과 유사하거나, 경우에 따라서는 그 이하의 용량에서 성취될 것으로 생각한다.

<310> 실시예 1: 황반 변성을 치료하는 화학식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험

<311> 예비 시험으로서, 모든 인간 환자에 대해 플루오레세인 혈관 조영술, 시력 측정, 전기생리학 파라미터, 및 생화학적 및 유동학적 파라미터를 포함하는 통상의 안과 시험을 수행하였다. 포함(inclusion) 기준은 다음과 같다: 적어도 한 눈의 시력이 20/160 및 20/32 사이, 및 드루젠, 윤문상 위축(areolar atrophy), 색소 응집, 색소 상피 박리, 또는 망막하 혈관신생과 같은 AMD 증상. 임신 중이거나 수유를 하고 있는 환자는 연구에서 제외하였다.

<312> 황반 변성으로 진단되었거나, 눈에서 A2E, 리포푸신 또는 드루젠이 진행성으로 형성된 2백명의 인간 환자를 약 100명의 환자로 된 대조군 및 100명의 환자로 된 실험군으로 분류하였다. 펜레티나이드를 1일 단위로 실험군에 투여하였다. 펜레티나이드를 실험군에 투여한 것과 동일한 요법으로 가약(placebo)을 대조군에 투여하였다.

<313> 환자에 대한 펜레티나이드 또는 가약의 투여는 황반 변성의 발병 또는 재발을 억제하는데 유효한 양으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 유효 투여량은 1일 3회까지 약 1-4000 mg/m²이다.

<314> 대조군 및 실험군에서 황반 변성의 진행을 측정하는 방법중 하나는 라인 평가(line assessment) 및 강제 선택 방법(forced choice method)(Ferris *et al. Am J Ophthalmol*, 94:97-98(1982))을 이용하여 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ETDRS) 차트(Lighthouse, Long Island, NY)에 의해 측정된 베스트 교정시력이다. 시력은 logMAR로 기록된다. ETDRS 차트 상에서 라인 하나의 변화는 0.1 logMAR에 해당한다. 대조군 및 실험군에서 황반 변성의 진행을 측정하는 통상의 추가적 방법은 험프리 시야 시험 및 환자 눈에서 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 또는 흡수 스펙트럼을 측정/모니터링하는 것을 포함하지만, 이로만 제한되지 않는다. 자가형광은 동일초점 주사 레이저 검안경(confocal scanning laser ophthalmoscope)을 포함하지만, 이로만 한정되지 않는 다양한 기구를 이용하여 측정된다. 문헌[Bindewald, *et al., Am. J. Ophthalmol*, 137:556-8(2004)]을 참조할 수 있다.

<315> 대조군 및 실험군에서 황반 변성의 진행을 측정하는 추가의 방법은 안저 사진 촬영, 하이델베르크 망막 혈관조영술 또는 문헌[M. Hammer, *et al. Ophthalmologe* 2004 Apr. 7(Epub ahead of patent)]에 기재된 기술을 이용한 시간에 따른 자가형광의 변화 관측, 및 기저선, 3 개월, 6 개월, 9 개월 및 12 개월째 방문하여 취한 플루오레세인 혈관 조영상 촬영을 포함한다. 형태학적 변화의 조사는 (a) 드루젠 크기, 특성 및 분포; (b) 맥락막 혈관신생의 발생 및 진행; (c) 다른 구간 안저 변화 또는 비정상; (d) 독해 속도 및/또는 독해 정확성; (e) 암점 크기; 또는 (f) 지도형 위축 병변의 크기 및 수를 포함한다. 또한, 암슬러 그리드 테스트(Amsler Grid Test) 및 색맹 시험(color testing)이 임의로 실시된다.

<316> 약물 투여중 시력 개선을 통계적으로 평가하기 위해서, 검사자는 ETDRS (LogMAR) 차트 및 표준화된 굴절 및 시력 프로토콜을 사용한다. 입수한 치료후 방문 간격에 의해 기저선으로부터 평균 ETDRS(LogMAR) 베스트 교정 시력(BCVA)을 평가하는 것은 통계적으로 시력 개선을 결정하는데 도움이 될 수 있다.

<317> 대조군과 실험군 사이의 ANOVA(기간의 다양성 분석)를 평가하기 위해, 두 기 ANOVA를 이용하여 SAS/STAT 소프트웨어(SAS Institutes Inc, Cary, North Carolina)의 활용으로 비구조화 공분산을 포함하는 반복 측정 분석과 입수한 치료후 방문 간격을 통한 기저선으로부터 ETDRS(LogMAR) 시력의 평균 변화를 비교하였다.

<318> 연구 개시 후의 독성 평가는 다음 해에는 3 개월마다, 그 다음 해에는 4 개월마다, 이후 그 다음 해부터는 6 개월마다 체크하는 것을 포함한다. 펜레티나이드 및 그의 대사산물 N-(4-메톡시페닐)-레틴아미드의 혈장 수준이 또한 이러한 검사를 통해 평가될 수 있다. 독성 평가는 펜레티나이드를 사용한 환자 및 대조군의 환자를 포함한다.

<319> 실시예 2: A2E 생산을 감소시키는 화학식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험

<320> 예비-테스트, 투여, 용량 및 독성 평가 프로토콜을 포함하는 실시예 1과 동일한 프로토콜 디자인이 또한 환자 눈에서 A2E 생산을 감소시키거나 제한하는 것에 대한 화학식 (I)의 화합물의 효능을 시험하는데 사용된다.

<321> A2E의 형성을 측정하거나 모니터링하는 방법은 환자 눈에서 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-

레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스파티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스파티딜에탄올아민의 자가형광 측정을 포함한다. 자가형광은 동일초점 스캐닝 레이저 검안경{문헌[Bindewald, *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.*, 137:556-8(2004)]을 참조할 수 있음} 또는 실시예 1에 기술된 자가형광 또는 흡수 스펙트럼 측정 기술을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 다양한 기구를 이용하여 측정된다. 특정 치료 효능에 대한 대리 지표(surrogate marker)로 사용될 수 있는 다른 시험은 실시예 1에 기술된 시력 및 시야 검사, 독해 속도 및/또는 독해 정확성 검사, 압점 및/또는 지도형 위축 병변의 크기 및 수의 측정을 포함한다. 실시예 1에 기술된 통계 분석이 사용된다.

<322> 실시예 3: 리포푸신 생산을 감소시키는 화학식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험

<323> 예비-테스트, 투여, 용량 및 독성 평가 프로토콜을 포함하는 실시예 1과 동일한 프로토콜 디자인이 또한 환자 눈에서 리포푸신 생산을 감소시키거나 제한하는 것에 대한 화학식 (I)의 화합물의 효능을 시험하는데 사용된다. 실시예 1에 기재된 통계 분석이 또한 사용될 수도 있다.

<324> 특정 치료 효능에 대한 대리 지표로 사용될 수 있는 다른 시험은 실시예 1에 기술된 환자 눈에서의 시력 및 시야 검사, 독해 속도 및/또는 독해 정확성 검사, 압점 및/또는 지도형 위축 병변의 크기 및 수의 측정, 및 특정 화합물의 자가형광의 측정/모니터링을 포함한다.

<325> 실시예 4: 드루젠 생산을 감소시키는 화학식 (I)의 화합물의 효능에 대한 시험

<326> 예비-테스트, 투여, 용량 및 독성 평가 프로토콜을 포함하는 실시예 1과 동일한 프로토콜 디자인이 또한 환자 눈에서 드루젠 형성을 감소시키거나 제한하는 것에 대한 화학식 (I)의 화합물의 효능을 시험하는데 사용된다. 실시예 1에 기재된 통계 분석이 또한 사용될 수도 있다.

<327> 대조군 및 실험군에서 드루젠의 진행성 형성을 측정하는 방법은 안저 사진 촬영 및 방문시 기저선, 3 개월, 6 개월, 9 개월 및 12 개월에서의 플루오레세인 혈관 조영상 촬영을 포함한다. 형태학적 변화에 관한 조사는 (a) 드루젠 크기, 특성 및 분포; (b) 맥락막 혈관신생의 발생 및 진행; (c) 다른 구간 안저 변화 또는 비정상 포함할 수 있다. 특정 치료 효능에 대한 대리 지표로 사용될 수 있는 다른 시험은 실시예 1에 기술된 환자 눈에서의 시력 및 시야 검사, 독해 속도 및/또는 독해 정확성 검사, 압점 및/또는 지도형 위축 병변의 크기 및 수의 측정, 및 특정 화합물의 자가형광의 측정/모니터링을 포함한다.

<328> 실시예 5: 황반 위축에 대한 유전자 시험

<329> 인간 *ABCA4* 유전자의 결함은 스타가르트병, 추상체-간상체 위축, 노인성 황반 변성(건조형 및 습윤형) 및 망막 색소변성증을 포함하는 5개의 특징적인 망막 표현형과 연관된 것으로 생각된다. 예를 들면, 문헌[Allikmets *et al.*, *Science*, 277:1805-07(1997); Lewis *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.*, 64:422-34(1999); Stone *et al.*, *Nature Genetics*, 20:328-29(1998); Allikmets, *Am. J. Hum. Gen.*, 67:793-799(2000); Klevering, *et al.*, *Ophthalmology*, 111:546-553(2004)]을 참조할 수 있다. 또한, 스타가르트병의 상염색체 우성 형태는 *ELOV4* 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다. 문헌[Karan, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*(2005)]을 참조할 수 있다. 환자는 다음과 같은 임의 분석법에 의해 스타가르트병을 지니는 것으로 진단될 수 있다: (a) 서열 돌연변이(들)에 대하여, *ABCA4* 또는 *ELOV4*의 모든 엑손 및 인접한 인트론 영역을 서열화하는 것을 포함할 수 있는 직접 서열화 돌연변이 검출 방법(direct-sequencing mutation detection strategy); (b) 게놈 서던 분석; (c) 공지된 모든 *ABCA4* 또는 *ELOV4* 변이체를 포함하는 마이크로어레이 분석; 및 (d) 항체 및 웨스턴 분석을 이용한 면역세포화학 분석과 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분광계에 의한 분석의 조합. 안저 촬영, 플루오레세인 혈관조영술 및 스캐닝 레이저 검안경 영상은 환자 및 그의 가족 이력과 함께 진단을 예측 및/또는 확신하게 할 것이다.

<330> 마우스 및 래트를 대상으로 한 연구

<331> *abca4*^{-/-} 마우스에서 A2E의 형성을 차단하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 최적의 투여량은 표준 투여량 증가 연구를 이용하여 결정될 수 있을 것이다. 화학식 (I)의 화합물인 펜레티나이드를 이용한 예시적 방법중 하나가 아래 기술되어 있다. 그러나, 유사한 방법이 화학식 (I)의 다른 화합물에도 이용될 수 있다.

<332> 광-순응 마우스의 망막내 all-트랜스-레티날에 대한 펜레티나이드의 효과는 바람직하게는 인간 치료 투여량을 다른 용량에서 결정될 것이다. 바람직한 방법은 마우스를 아침에 단일 복막내 투여로 치료하는 것이다. 온종일 망막내 all-트랜스-레티날을 감소된 수준으로 유지하기 위해 주입 횟수가 증가될 필요도 있다.

<333> *ABCA4* 녹아웃 마우스. *ABCA4*는 림 단백질(RmP), 간상체 및 추상체 광수용체의 외절 디스크의 ATP-결합 카세트

(ABC) 트랜스포터를 코딩한다. RmP용 수송 기질은 알려져 있지 않다. *abca4* 유전자에 녹아웃 돌연변이를 가지도록 생산된 마우스[문헌[Weng *et al.*, *Cell*, 98:13-23(1999)]을 참조할 수 있음]은 RmP 기능의 연구 및 후보 물질의 효능을 생체내 스크리닝하는데 유용하다. 이들 동물은 복합 안구 표현형을 가진다: (i) 느린 광수용체 변성, (ii) 광 노출에 따른 간상체 민감도의 회복 지연, (iii) 광 표백 후에 광수용체 외절에서 atRAL의 증가 및 atROL의 감소, (iv) 외절에서 구조적으로 증가된 포스포티딜에탄올아민(PE) 및 (v) RPE 세포에서 리포푸신의 축적. 문헌[Weng *et al.*, *Cell*, 98:13-23(1999)]을 참조할 수 있다.

<334> 광수용체의 변성 속도는 두가지 기술을 이용하여 처리 및 비처리된 야생형 및 *abca4*^{-/-} 마우스에서 모니터링될 수 있다. 하나는 임상 진단 과정으로부터 채용된 ERG 분석에 의해 다른 시간대에 마우스를 연구하는 것이다. 문헌[Weng *et al.*, *Cell*, 98:13-23(1999)]을 참조할 수 있다. 마취된 마우스의 각막 표면에 전극을 설치하고, 광 섭취에 대한 전기적 반응을 망막으로부터 기록했다. 광수용체의 광-유발 과다분극으로부터 야기된 α-파 진폭은 광수용체 변성의 민감한 지표이다. 문헌[Kedzierski *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 38:498-509(1997)]을 참조할 수 있다. ERG는 살아있는 동물에서 수행된다. 따라서, 동일한 마우스를 연구기간 동안 반복적으로 분석할 수 있었다. 광수용체 변성을 정량하는 명확한 기술은 망막 섹션의 조직학적 분석이다. 각 시점에 망막에 잔존하는 광수용체 수를 외핵층내 광수용체 핵의 열을 계수함으로써 결정할 수 있다.

<335> 조직 추출. 안구 샘플을 얼음 상에서 1 ml의 PBS, pH 7.2에 해동시키고, Dual1 글래스-글래스 호모지나이저를 이용하여 손으로 균질화시켰다. 1 ml 클로로포름/메탄올(2:1, v/v)을 첨가한 뒤 샘플을 추가로 균질화시켰다. 샘플을 보로실리케이트 튜브로 옮기고, 리피드를 4 ml의 클로로포름으로 추출하였다. 유기 추출물을 3 ml PBS, pH 7.2로 세척한 뒤, 샘플을 3,000 × g으로 10 분간 원심분리하였다. 클로로포름상을 따라 내고, 수성상을 다른 4 ml의 클로로포름으로 재추출하였다. 원심분리 후, 클로로포름상을 모으고, 샘플을 질소 가스하에서 건조시켰다. 샘플 잔류물을 100 μl 헥산에 재현탁시키고, HPLC로 다음과 같이 분석하였다.

<336> HPLC 분석. 형광 및 다이오드 어레이 검출기가 구비된 아길런트(Agilent) 1100 시리즈 액체 크로마토그래피를 이용하여 아길런트 조르박스(Agilent Zorbax) Rx-Sil 컬럼(5 μm, 4.6 × 250 mm) 상에서 크로마토그래피 분리를 수행하였다. 이동상(헥산/2-프로판올/에탄올/25 mM KH₂PO₄, pH 7.0/아세트산; 485/376/100/50/0.275, v/v)을 1 ml/분의 속도로 이동시켰다. 샘플 피크를 진정 표준물의 잔류 시간 및 흡수 스펙트럼과 비교하여 확인하였다. 데이터를 형광 검출기로부터 얻은 피크 형광(L.U.)으로 기록하였다.

<337> **실시예 6: A2E 축적에 대한 펜레티나이드의 효과**

<338> 실험군 마우스에게 펜레티나이드를 투여하고, 대조군 마우스에게 DMSO 만을 투여한 뒤, A2E 축적을 분석하였다. 실험군에게는 1 일당 10 내지 25 μl의 DMSO 중의 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 투여하였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 높은 투여량을 시험하였다. 대조군에게는 DMSO 만을 10 내지 25 μl로 주입하였다. 1 개월을 초과하지 않는 범위내에서 다양한 실험 기간 동안 복막(i.p.) 주입을 통해서 실험 또는 대조 물질을 마우스에게 투여하였다.

<339> *abca4*^{-/-} 마우스 RPE에서 A2E의 축적을 평가하기 위하여, 1 일당 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 복막 주입에 의해 2-개월 령 *abca4*^{-/-} 마우스에 제공하였다. 1 개월후, 실험군 마우스 및 대조군 마우스를 죽이고, RPE 내의 A2E 수준을 HPLC로 측정하였다. 또한, N-레티닐리덴-포스포티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스포티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스포티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민 및/또는 N-레티닐리덴-포스포티딜에탄올아민의 자가형광 또는 흡수 스펙트럼이 UV/Vis 분광계를 이용하여 모니터링될 수 있다.

<340> **실시예 7: 리포푸신 축적에 대한 펜레티나이드의 효과**

<341> 실험군 마우스에게 펜레티나이드를 투여하고, 대조군 마우스에게는 DMSO 만을 투여한 뒤, 리포푸신 축적을 분석하였다. 실험군에게는 1 일당 10 내지 25 μl의 DMSO중의 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 투여하였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 높은 투여량을 시험하였다. 대조군에게는 DMSO 만을 10 내지 25 μl로 주입하였다. 1 개월을 초과하지 않는 범위내에서 다양한 실험 기간 동안 복막 주입을 통해서 실험 또는 대조군 물질을 마우스에게 투여하였다. 별도로, 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 0.25 μl/hr의 속도로 실험 물질 또는 대조 물질을 전달하는 펌프를 마우스에 이식할 수도 있다.

<342> 펜레티나이드로 처리 및 비처리된 *abca4*^{-/-} 마우스에서 리포푸신 형성에 대한 펜레티나이드의 효과를 분석하기 위

하여, 안구를 전자 또는 형광 현미경으로 조사할 수 있다.

<343> 실시예 8: 간상체 세포사 또는 간상체 기능 손상에 대한 펜레티나이드의 효과

<344> 실험군 마우스에게 펜레티나이드를 투여하고, 대조군 마우스에게 DMSO 만을 투여한 뒤, 간상체 세포사 또는 간상체 기능 손상에 대한 펜레티나이드의 효과를 분석하였다. 실험군에게는 1 일당 10 내지 25 μ l의 DMSO 중의 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드를 투여하였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 높은 투여량을 시험하였다. 대조군에게는 DMSO 만을 10 내지 25 μ l로 주입하였다. 1 개월을 초과하지 않는 범위 내에서 다양한 실험 기간 동안 복막 주입을 통해서 실험 또는 대조군 물질을 마우스에게 투여하였다. 별도로, 1 개월을 초과하지 않는 다양한 실험 기간 동안 0.25 μ l/hr의 속도로 실험 물질 또는 대조 물질을 전달하는 펌프를 마우스에 이식할 수도 있다.

<345> 약 8 주간 하루에 2.5 내지 20 mg/kg의 펜레티나이드로 처리된 마우스에 대해 ERG 기록을 모니터하고 망막 조직학을 수행함으로써 간상체 세포사 또는 간상체 기능 손상에 대한 펜레티나이드의 효과를 분석할 수 있다.

<346> 실시예 9: 광 손상 보호에 대한 시험

<347> 아래의 연구는 문헌[Sieving, P.A., *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci*, 98:1835-40(2001)]을 변형하여 실시한 것이다. 만성 광-노출 연구를 위하여, 스프래그-돌리(Sprague-Dawley) 수컷 7 주령 알비노 래트를 5 lux 형광 백색광의 12:12 h 광/암 사이클에 순응시켰다. 복막내 주입에 의해 0.18 ml DMSO중의 20-50 mg/kg 펜레티나이드를 8 주동안 1 일 3 회로 만성 래트에 투여하였다. 대조군에게는 0.18 ml DMSO를 복막내 주입하였다. 최종 주입 이틀후에 래트를 죽였다. 50 mg/kg의 최고 투여량에서도 효과가 관찰되지 않는 경우에는 더 높은 투여량을 시험하였다.

<348> 급성 광-노출 연구를 위하여, 래트를 하룻밤 암-순응시킨 뒤, 어두침침한 적색광 하에서 0.18 ml DMSO중의 20-50 mg/kg 펜레티나이드를 단일 복막내 주입하고 ERG 측정전 표백 광에 노출시키기 전에 1 시간동안 암 상태에 두었다. 래트를 2,000 lux의 백색 형광 빛에 48 시간동안 노출시켰다. 7 일후 ERG를 기록하고, 즉시 조직 구조를 조사하였다.

<349> 래트를 안락사시키고 안구를 제거하였다. 양 반구를 관통하여 200 μ m 마다 외핵층 두께의 컬럼 세포 수 및 간상체 외절(ROS) 길이를 측정하고, 수치를 평균내어 전체 망막에 대한 세포 변화의 척도를 얻었다. 치료 4 주 및 8 주에 만성 래트로부터 ERG를 기록하였다. 급성 설치류에서는, 표백 광으로부터의 간상체 회복이 추상체 기여를 유발하지 않는 자극을 이용하여 암-순응된 ERG로 조사되었다. 추상체 회복이 광순응 EGG에 의해 조사되었다. ERG에 앞서, 동물을 어두침침한 적색광 하에서 준비하고 안락사시켰다. 홍채를 확장시키고, 골드-와이어 각막 루프를 이용하여 양 안구로부터 ERG를 동시에 기록하였다.

<350> 실시예 10: 펜레티나이드 및 아쿠탄을 포함하는 병용 요법

<351> 추가의 두 조치를 제외하고, 실시예 6-9의 방법에 따라 마우스 및/또는 래트를 시험하였다. 추가의 조치중 하나로, 마우스 및/또는 래트 군을 아쿠탄 용량을 5 mg/kg/day에서 50 mg/kg/일로 증가시켜 가면서 처리하였다. 두 번째 추가의 조치로, 마우스 및/또는 래트 군을 20 mg/kg/일의 펜레티나이드 및 아쿠탄 용량을 5 mg/kg/일에서 50 mg/kg/일로 증가시키면서 병용 처리하였다. 병용 요법의 이점이 실시예 6-9의 기재에 따라 분석되었다.

<352> 실시예 11: *abca4* 널 돌연변이 마우스에서 리포푸신(및/또는 A2E)의 축적에 미치는 펜레티나이드의 효능: 단계 (Phase) I - 용량 반응 및 혈청 레티놀에 대한 효과

<353> 동물 및 인간 대상에서 혈청 레티놀 감소에 대한 HPR의 효과는 본 발명자들로 하여금 리포푸신 및 독성 비스-레티노이드 접합물, A2E의 감소가 또한 실현될 수 있는지에 관한 가능성을 탐색하게 하였다. 이러한 접근에 관한 이론적 근거는 두개의 독립적인 과학적 증거에 기초한다: 1) 공지의 시각 사이클 효소(11-시스 레티놀 탈수소효소)의 저해에 의한 눈의 비타민 A 농도의 감소가 리포푸신 및 A2E를 상당히 감소시킨다는 것; 및 2) 비타민 A 결핍 다이어트로 유지된 동물이 리포푸신 축적에 현저한 감소를 나타낸다는 것. 따라서, 본 실시예의 목적은 안구 조직에서 리포푸신 및 A2E의 상당한 축적을 나타내는 동물 모델(*abca4* 널 마우스)에서 HPR의 효과를 시험하는 것이다.

<354> 초기 연구는 혈청 레티놀에 대한 HPR의 효과를 시험함으로써 개시되었다. 동물을 3 군으로 나누고, 각각 DMSO, 10 mg/kg HPR 또는 20 mg/kg HPR을 14 일간 투여하였다. 연구 기간의 종료 시점에, 동물로부터 혈액을 채취하고, 혈청을 취하여, 혈청의 아세트니트릴 추출물을 역상 LC/MS로 분석하였다. UV-Vis 스펙트럼 및 질량/전하 분석을 수행하여 용출된 피크를 확인하였다. 이들 분석물로부터 얻은 샘플 크로마토그램은 다음과 같다:

도 1a. - HPR 비히클(DMSO)을 투여한 *abca4* 널 돌연변이 마우스로부터의 추출물; 도 1b. - 10 mg/kg HPR; 도 1c. - 20 mg/kg HPR. 데이터는 혈청 레티놀의 명확한 용량-의존 감소를 보였다. 정량 데이터는 10 mg/kg HPR에서 all-트랜스 레티놀이 40% 감소한 것을 나타낸다(도 11). 20 mg/kg HPR에서, 혈청 레티놀은 72% 감소하였다(도 11). 혈청에서 레티놀 및 HPR의 정상 상태 농도는 각각 2.11 μM 및 1.75 μM 이었다(20mg/kg HPR인 경우).

<355> 이러한 발견에 기초하여, HPR 처리중에 레티놀 감소 메카니즘(들)을 추가로 조사하였다. 그럴듯한 가정은 RBP 상의 레티놀 결합 부위에 대한 경쟁을 통해 HPR이 레티놀을 대체할 것이라는 것이다. 레티놀과 마찬가지로, HPR은 단백질 형광 영역에서 광 에너지를 흡수(소광)할 것이다. 그러나, 레티놀과 달리, HPR은 형광을 방출하지 않을 것이다. 따라서, 단백질(340 nm) 및 레티놀(470 nm) 형광의 감소 관측으로 RBP 완전 단백질(holoprotein)로부터 레티놀이 대체된 것을 측정할 수 있다. 상술한 20 mg/kg HPR, 14 일 시험으로부터 결정된 것과 유사한 RBP-단백질/HPR 농도를 이용하여 경쟁 결합 분석을 수행하였다. 이들 분석으로부터 얻은 데이터는 생리적 온도에서 HPR이 RBP-레티놀 완전 단백질로부터 레티놀을 효과적으로 대체한다는 것을 나타낸다(도 3b). RBP에 대한 HPR의 경쟁 결합은 용량-의존적이고 포화가능하다. 대조 분석에서, 레티놀 형광의 감소는 단백질 형광의 증가와 연관되어 있었다(도 3a). 이러한 효과는 37 °C에서 시간의 증가에 따라 HPR-레티놀의 해리 상수가 증가(감소된 친화력)함에 따른 온도 효과인 것으로 결정되었다. 요약하면, 이러한 데이터는 RBP 완전 단백질과 비교하여 동일물 당량 이상으로 증가된 HPR(예: 10 μM HPR, 0.5 μM RBP)이 생체내에서 RBP로부터 대체되는 레티놀의 분획에 상당한 영향을 준다는 것을 제시한다.

<356> **실시예 12: *abca4* 널 돌연변이 마우스에서 리포푸신(및/또는 A2E)의 축적에 미치는 펜레티나이드의 효능: 단계 (Phase) II - *abca4* 널 돌연변이 마우스의 만성 치료**

<357> 본 발명자들은 *abca4* 널 돌연변이 마우스에서 A2E 및 A2E 전구체 감소에 대한 HPR의 효과를 평가하기 위해 1 개월 연구를 개시하였다. DMSO(20 mg/kg, ip)중의 HPR을 28 일동안 매일 *abca4* 널 돌연변이 마우스(BL6/129, 2 개월령)에 투여하였다. 연령/종이 일치되는 대조군 마우스에는 DMSO 비히클만을 투여하였다. 0, 14 및 28 일에 마우스 샘플을 취하여(군 당 n=3), 안구를 적출하고 클로로포름-용해 성분(리포드, 레티노이드 및 리포드-레티노이드 접합체)을 추출하였다. 마우스를 경추 탈골에 의해 희생시키고, 안구를 적출하고 각각을 냉동 바이알에 스냅 냉동하였다. 이어서, 샘플 추출물을 온-라인 형광 검출과 함께 HPLC로 분석하였다. 본 조사로부터 얻은 결과는 A2E 전구체, A2PE-H₂의 현저한 초기 감소(도 4a)와, 그 후에 A2E의 감소이다(도 4b). 정량 분석은 HPR 처리 28일 후에 A2PE-H₂ 70% 감소 및 A2E 55% 감소를 나타냈다. HPR 처리가 망막전위도 및 형태학적 표현형에 미치는 효과를 확인하기 위하여 유사한 연구를 수행할 수 있다.

<358> **실시예 13: 망막 색소 상피내 비타민 A 항상성에 대한 펜레티나이드의 효과**

<359> 본 발명자들은 시험관내 생화학 분석법을 이용하여 시각 사이클의 효소 또는 단백질에 대한 HPR의 효과를 실험하였다. 특히, 소 RPE로부터 제조된 막에 의한 외인성 all-트랜스-레티놀의 이용을 연구하였다. 본 연구로부터 얻은 대표 데이터를 도 5에 나타내었다. 저해 데이터의 동역학적 분석은 LRAT의 최대-반(half-maximal) 저해가 약 20 μM HPR에서 발생한다는 것을 나타냈다. RPE중 HPR의 정상 상태 수준(28 일간 매일 복막내 20 mg/kg HPR 주입된 마우스로부터 얻음)은 5 - 10 μM 이었다. 이를 염두에 두고, 본 발명자들은 상술한 것과 유사한 분석법을 이용하여 all-트랜스 레티닐 에스테르 및 11-시스 레티놀의 생산에 대한 10 μM HPR의 효과를 실험하였다. all-트랜스 레티놀 이용의 감소(도 6c) 및 all-트랜스 레티닐 에스테르 합성(도 6a) 외에, 데이터는 11-시스 레티놀 생합성(p < 0.05, *로 표시)이 통계적으로 유의적으로 감소한다는 것을 나타냈다(도 6). 내인성 레티노이드의 존재하에, 외인성 all-트랜스 레티놀의 이용은 극히 낮았고 11-시스 레티놀은 내인성 all-트랜스 레티닐 에스테르로부터만 생산되었다. 사실, 본 발명자들이 내인성 레티닐 에스테르의 존재하에 실험을 수행하였을 때, 본 발명자들은 11-시스 레티놀 생산에 대한 HPR의 효과를 관찰하지 못했다; 하지만, LRAT 활성에 대한 저해는 지속되었다. 따라서, 레틴산은 시각 사이클에서 적어도 두개의 표적에 영향을 주는 것으로 나타났다. 본 발명자들은 11-시스 레티놀 생합성의 HPR-유발 감소가 LRAT 저해 및 all-트랜스 레티닐 에스테르 수준의 감소를 통해 발생한다고 생각해왔다. 이러한 상황에서는, 이소머라제 효소의 기질이 고갈되고 11-시스 레티놀 생산은 감소한다.

<360> 종합하면, 시각 색소 생합성을 조절하는 다수의 표적이 존재한다는 것이 여러 연구로부터 분명하다. 낮은 시각 색소는 결과적으로 A2E를 생산하는 all-트랜스 레티날, 레티노이드를 감소시킨다. 따라서, HPR 처리는 안구로 전달되는 레티놀의 양을 감소시키는 전신적 효과뿐 아니라 all-트랜스 레티날의 정상 상태 수준을 감소시키는 세포내 효과를 가진다. 최종 결과는 앞에서 증명된 바와 같이 RPE내 A2E의 감소이다.

- <361> 따라서, 본 연구에 따른 결과중 하나는 포유동물의 눈에서 all-트랜스 레티날, N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올아민, N-레티닐리덴-포스포티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐-포스포티딜에탄올아민, N-레티닐리덴-N-레티닐-포스포티딜에탄올아민, 디하이드로-N-레티닐리덴-N-레티닐에탄올, N-레티닐리덴-포스포티딜에탄올아민, 지도형 위축, 암점, 리포푸신 및 드루젠 형성의 제어를 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 황반 변성 및 위축의 치료, 예로 LRAT 활성화를 통해서, 혈청 레티놀의 수준을 감소시킬 뿐 아니라 시각 사이클중 적어도 하나의 효소 또는 단백질을 조절할 수 있는 약제(들)의 투여에 의해 영향받을 수 있다는 것이다. 황반 또는 망막 위축 및 변성에 대한 치료 또는 상기 질병 또는 증상과 연관된 증후의 완화에 대한 이러한 이중 활성 접근법은 일반적으로 적절한 접근법으로 생각되며, 본 원에 기재된 바와 같이 펜레티나이드에 의해 입증되었다. 또한, (a) 시각 사이클의 적어도 하나의 효소를 조절하지 않고, 환자의 혈청 레티놀의 수준을 감소시키는 약제(들)의 투여, 또는 (b) 환자의 혈청 레티놀 수준을 감소시키지 않고 시각 사이클의 적어도 하나의 효소를 조절하는 약제(들)의 투여는 또한 그 자체로서 위축 및 변성 또는 그와 관련된 증후의 치료법으로 제공될 수 있다. 본 원에 기술된 것과 같은 분석법은 또한 화학식 (I)의 화합물로부터 선택된 약제 및 다른 약제를 포함하는 상기 이중 작용을 보유하는 추가의 약제를 선택하는데 사용될 수 있다. 추정되는 예시 화합물은 레티놀의 혈청 수준에 효과를 가지는 것으로 알려졌거나 입증된 다른 약제를 포함한다.
- <362> 시각 사이클 효소 또는 단백질에 대한 HPR의 생체내 효과를 결정하기 위하여, 내인성 레티노이드 저장물로부터 로돕신의 재생이 HPR-처리된 마우스 및 연령/종이 일치되는 대조군에서 실험될 수 있다.
- <363> **실시예 14: 펜레티나이드 및 스타틴을 포함하는 병용 요법**
- <364> 추가적인 두 조치를 제외하고, 실시예 6-9에 기술된 방법에 따라 마우스 및/또는 래트를 시험하였다. 추가의 조치중 하나로, 마우스 및/또는 래트 군을 체중에 기초하여 최적의 투여량으로 Lipitor[®](아토바스타틴), Mevacor[®](로바스타틴), Pravachol[®](프라바스타틴 소듐), Zocor[™](심바스타틴), 레스콜(플루바스타틴 소듐) 등의 적절한 스타틴으로 처리하였다. 두번째 추가적인 조치로, 마우스 및/또는 래트 군을 20 mg/kg/일의 펜레티나이드 및 전 단계에서 사용된 스타틴의 증가 투여량으로 병용 처리하였다. 이러한 스타틴에 대해 제안된 인간 투여량은 예를 들어 다음과 같다: Lipitor[®] 아토바스타틴) 10-80 mg/일, Mevacor[®](로바스타틴) 10-80 mg/일, Pravachol[®](프라바스타틴 소듐) 10-40 mg/일, Zocor[™](심바스타틴) 5-80 mg/일, 레스콜(플루바스타틴 소듐) 20-80 mg/일. 마우스 및/또는 래트 대상에 대한 스타틴의 투여량은 체중에 기초하여 계산하여야 한다. 병용 요법의 이점이 실시예 6-9에 기재한 바에 따라 분석되었다.
- <365> **실시예 15: 펜레티나이드, 비타민 및 미네랄을 포함하는 병용 요법**
- <366> 선택된 비타민 및 미네랄을 사용한 점을 제외하고는 실시예 14에 기재된 방법에 따라 마우스 및/또는 래트를 시험하였다. 펜레티나이드와 비타민 및 미네랄의 병용 투여는 황반 변성의 발병 및 재발을 억제하는데 유효한 양으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 시험 투여량은 초기에 약 20 mg/kg/일의 펜레티나이드와 100-1000 mg 비타민 C, 100 - 600 mg 비타민 E, 10,000 - 40,000 IU 비타민 A, 50-200 mg 아연 및 1-5 mg 구리로 15 내지 20 주 동안이었다. 병용 요법의 이점이 실시예 6-9에 기재한 바에 따라 분석되었다.
- <367> **실시예 16: 세포 레틴알데하이드 결합 단백질(CRALBP)에 대한 결합의 형광 소광 연구**
- <368> 0.5 μM의 Apo-CRALBP를 PBS중의 1 μM의 11-시스 레티날(11cRAL), all-트랜스 레티날(atRAL) 또는 N-4-하이드록시페닐 레틴아미드(HPR)와 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션시켰다. 대조군으로서, 동일 부피의 DMSO를 Apo-CRALBP 용액에 첨가하였다. 280 nm의 여기 파장과 2 nm의 밴드패스를 이용하여, 방출 스펙트럼을 290 nm 내지 500 nm 사이에서 측정하였다(도 7).
- <369> DMSO 대조군에 비해, 3개 레티노이드는 모두 CRALBP의 형광 방출을 유의적으로 소광하였으며, 이 중 11cRAL이 가장 높은 정도의 소광을 보유하고, HPR이 가장 낮은 정도의 소광을 보유하고었는데, 이러한 결과는 3가지 화합물이 모두 CRALBP에 결합한다는 것을 제시한다. 유사하게, 형광 소광은 단백질 방향족 잔기 및 결합된 레티노이드 사이의 형광 공명 에너지 전달로부터 야기된다.
- <370> **실시예 17: CRALBP에 대한 결합의 크기 배제 크로마토그래피 연구**
- <371> 4 μM의 Apo-CRALBP를 PBS중의 8 μM의 11cRAL 또는 HPR과 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션시켰다. 대조 실험에서, 동일 부피의 DMSO를 CRALBP 용액에 첨가하였다. 50 μl의 각 샘플 혼합물을 BioRad Bio-Sil SEC125 겔 여과 컬럼(300 × 7.8 mm)으로 분석하였다.

- <372> DMSO 대조군에서(도 8a), apo-CRALBP는 멀티머로서 용출되었다(용출 피크: 8.1 ml); 반면 리간드-결합된 완전 단백질은 모노머 형태로 전환되었다(용출 피크: 9.4 ml). 11cRAL의 존재하에, 대부분의 CRALBP는 리간드와 결합하여 모노머 용출 위치에서 강한 430 nm 흡수를 나타냈다(도 8b). 350 nm 흡수 피크로부터 알 수 있는 바와 같이, atRAL의 절반 미만이 CRALBP에 결합하였고(도 8c), 단지 소량의 HPR만이 CRALBP에 결합되었다(도 8d).
- <373> **실시예 18: 레티놀 결합 단백질(RBP)에 대한 MPR 결합의 형광 소광 연구**
- <374> 0.5 μM 의 Apo-RBP를 PBS중의 0, 0.25, 0.5, 1 및 2 μM 의 MPR과 각각 실온에서 1 시간동안 인큐베이션시켰다. 대조군으로서, 동일 농도의 Apo-RBP를 또한 1 μM 의 HPR 또는 1 μM 의 atROL과 인큐베이션시켰다. 모든 혼합물은 0.2% 에탄올(v/v)을 함유하였다. 280 nm의 여기 파장과 3 nm의 밴드패스를 이용하여, 방출 스펙트럼을 290 nm 내지 550 nm 사이에서 측정하였다.
- <375> 도 9에서와 같이, MPR은 RBP 형광의 농도-의존성 소광을 나타냈고, 소광은 0.5 μM 의 RBP에 대해 1 μM 의 MPR에서 포화되었다. 관찰된 형광 소광은 단백질 방향족 잔기와 결합된 MPR 분자간의 형광 공명 에너지 전달에 기인했을 것이므로, MPR은 RBP에 결합한다는 것이 제안된다. MPR에 의한 소광의 정도는 RBP에 결합하는 다른 두개의 리간드인 atROL 및 HPR 보다 작았다.
- <376> **실시예 19: RBP에 대한 트랜스티레틴(TTR) 결합의 크기 배제 연구**
- <377> 10 μM 의 Apo-RBP를 PBS중의 50 μM 의 MPR와 각각 실온에서 1시간 인큐베이션시켰다. 그 후, 이 용액에 10 μM 의 TTR을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 더 인큐베이션시켰다. TTR을 첨가하거나 첨가하지 않은 50 μl 의 샘플 혼합물을 BioRad Bio-Sil SEC 125 겔 여과 컬럼(300 \times 7.8 mm)으로 분석하였다. 대조 실험에서, atROL-RBP 및 atROL-RBP-TRR 혼합물을 동일한 방법으로 분석하였다.
- <378> 도 10a에 나타난 바와 같이, MPR-RBP 샘플은 360 nm에서 강한 흡수를 가지는 RBP 용출 피크(11 ml에서)를 나타내며, 이는 RBP가 MPR에 결합한다는 것을 나타내고; TTR과 인큐베이션한 뒤에 이러한 360 nm 흡수는 RBP 용출 피크와 함께 했지만 TTR 용출 피크(8 ml에서)는 어떠한 360 nm 흡수도 갖고 있지 않았으며(도 10b), 이는 MPR-RBP가 TTR에 결합하지 않았음을 나타낸다. atROL-RBP 대조 실험에서, RBP 용출 피크는 강한 330 nm 흡수를 보였고(도 10c); TTR과 인큐베이션한 뒤에 상기 330 nm 흡수의 반 이상이 TTR 용출 피크로 옮겨갔는데(도 10d), 이는 atROL-RBP가 TTR과 결합한다는 것을 나타낸다. 따라서, MPR은 TTR이 RBP에 결합하는 것을 저해한다.
- <379> **실시예 20: HPR 농도 함수로서 혈청 레티놀의 분석**
- <380> ABCA4 널 돌연변이 마우스에게 DMSO중의 HPR을 지시된 투여량으로 28일간 매일 투여하였다(i.p.)(n = 4 마우스/투여 기). 조사 종료 시점에, 혈액 샘플을 채취하여 혈청을 준비하였다. 혈청 단백질을 아세트오니트릴로 침전시킨 뒤, 레티놀 및 HPR 농도를 LC/MS에 의해 가용성 상으로부터 결정하였다(도 11). 용출된 화합물을 UV-Vis 흡수 분광계 및 진정 표준물질의 공-용출 피크로 확인하였다.
- <381> **실시예 21: ABCA4 널 돌연변이 마우스에서 레티놀, A2PE-H₂ 및 A2E의 감소와 HPR 농도의 상관관계**
- <382> 실시예 25(28 일 시점)에서 도 18의 패널 A-G에 나타난 데이터로부터 얻은 기 평균을 도시화하여 혈청 HPR의 증가와 혈청 레티놀의 감소 사이에 강한 상관관계가 있음을 알았다(도 12). 혈청 레티놀의 감소와 A2E 및 전구체 화합물(A2PE-H₂)의 감소에는 고도의 상관성이 있다. 2.5 mg/kg 투여량 기(~47%)에서 A2PE-H₂의 현저한 감소가 관찰되었지만 혈청 레티놀 감소는 단지 20%였다. 이러한 불균형 감소에 대한 이유는 다른 기과 비교하여 상기 2개월령 동물 기에서 안구 레티노이드 함량이 내재적으로 낮은 것과 관련이 있다. 상기 동물이 보다 연장된 기간 동안 2.5 mg/kg 투여량으로 유지가 되었다면, 또한 A2E의 더 큰 감소가 있었을 것이다.
- <383> **실시예 22: 세포 레티날데하이드 결합 단백질(CRALBP)에 대한 HPR 결합의 형광 분석**
- <384> 11-시스 레티날(11cRAL)에 의한 CRALBP 단백질 형광의 소광. 재조합 apo-CRALBP(0.5 μM)의 형광 방출을 280 nm 여기를 이용하여 측정하였다("11cRAL 부재"). 천연 리간드(11cRAL)의 첨가는 농도 의존 방식으로 CRALBP 단백질 형광을 소광하였다(도 13A). 이들 데이터는 단백질-리간드 상호작용을 확인하기 위해 사용한 기술적 접근 방법이 유효하다는 것을 나타낸다.
- <385> HPR에 의한 CRALBP 단백질 형광의 소광. 상술한 것과 동일한 실험 디자인을 이용하여 데이터를 얻었다. 재조합 apo-CRALBP의 형광 방출을 280 nm 여기를 이용하여 측정하였다("HPR 부재"). HPR의 첨가는 천연 리간드에서 관찰됐던 것과 유사하게 농도 의존 방식으로 CRALBP 단백질 형광을 소광하였다(도 13B). 이들 데이터는 생리적인

농도에서 CRALBP가 HPR에 결합한다는 것을 강력히 시사한다.

<386> 실시예 23: 세포 레티알데하이드 결합 단백질(CRALBP)에 대한 HPR 결합의 분광분석

<387> CRALBP에 대한 HPR 결합의 형광 분석으로부터 얻은 데이터를 확인하기 위하여, 친화성 크로마토그래피 및 분광 분석을 이용하여 제2 분석을 수행하였다. 재조합 apo-CRALBP를 발현 클로닝 후에 Ni⁺ 친화성 컬럼상에서 단백질 정제를 유용하게 하는 히스티딘 태그를 가지도록 작제하였다. 여기서, 본 발명자들은 분광분석용 단백질 및 임의의 단백질-리간드 종을 특이적으로 포획하는 apo-CRALBP의 특성을 이용하였다. apo-CRALBP(10 μM), 및 11cRAL(20 μM) 또는 HPR(20 μM)을 함유하는 두개의 결합 혼합물을 제조하였다. 친화성 매트릭스상의 비-특이적 리간드 결합을 분석하기 위한 대조 실험에서, 본 발명자들은 결합 완충액중에 단지 11cRAL(20 μM) 또는 HPR(20 μM) 만을 함유하는 두개의 추가의 혼합물을 제조하였다. 결합 혼합물을 분리된 Ni⁺ 친화성 컬럼에 통과시키고, 컬럼을 철저히 세척하여 비결합된 단백질 및 리간드를 용출시켰다. 용출 완충액을 첨가한 뒤에, 용출된 분획을 분광계로 분석하였다. 11cRAL + apo-CRALBP 결합 혼합물(양성 대조군)에 대한 분광분석으로, 스펙트럼이 CRALBP에 결합된 11cRAL과 일치함으로써, 이 기술이 유효하다는 것을 확인하였다. 중요하게는, 데이터는 또한 HPR이 apo-CRALBP에 결합한다는 것을 나타냈다. 만약 HPR이 apo-CRALBP에 결합하지 않는다면, 단지 단백질 흡수(280 nm) 만이 용출된 HPR + apo-CRALBP 샘플에서 관찰되었을 것이다. 그러나, 두개의 최고 흡수값이 관찰되었다: 첫번째는 280 nm이고 두번째는 360 nm이며, 이는 HPR의 흡수에 기인한 것일 수 있다(도 14).

<388> 본 발명자들은 apo-CRALBP에 대한 11cRAL 및 HPR 결합에 대해 해리 상수(K_D)를 분석하였다(도 15). 형광 소광 데이터의 변형은 각 리간드에 대해 유사한 값(~30 nM)을 나타냈다. 이러한 계산은 단백질 형광을 완전히 소광하는데 필요한 리간드 농도에 기초한 것이다. 상기 데이터는 11cRAL 및 HPR이 최대 ~1.5 μM로 apo-CRALBP 형광을 소광한다는 것을 나타낸다. 따라서, apo-CRALBP이 11 시스-특이적 레티노이드 결합 단백질로 기재되어 있지만, 이는 HPR과도 결합하는 것으로 보인다. 동물 실험에서 RPE중 HPR의 농도가 30 nM을 훨씬 초과한다는 사실(심지어 2.5 mg/kg의 최저 투여량에서도)은 HPR-매개 저해가 시각 사이클의 시각 색소의 생합성중에 일부 있을 것임을 예측한다.

<389> 실시예 24: 망막 색소 상피(RPE)에서 비타민 A의 에스테르화에 대한 HPR의 효과

<390> 시각 사이클중의 HPR에 대한 제 2 표적을 시험관내 생화학 분석을 이용해 확인하였다. 레티놀 아실 트랜스퍼라제(LRAT)는 레티놀이 레티닐 에스테르로 전환되는 것을 촉매화한다. LRAT는 레티놀-레티닐 에스테르의 항상성 뿐만 아니라 시각 색소 생합성에 사용되는 기질의 생산에도 중요하다. 도 16의 패널 A에 나타난 데이터는 레티닐 에스테르 합성 속도에 대한 HPR의 저해 효과를 나타낸다. 상기 분석에서, 효소원으로 소 RPE 마이크로솜이 사용되고, 기질로 a11-트랜스 레티놀(atROL)이 사용되었다. HPR은 용량-의존 방식으로 순 레티닐 에스테르 합성을 감소시켰다. 패널 A의 동역학 데이터의 제 2 변형(Eadie-Hofstee)은 저해 방식이 경쟁적임을 나타낸다(도 16, 패널 B). 따라서, HPR은 LRAT 상의 결합 부위에 대해 atROL과 경쟁한다. 겉보기 저해 상수(K_i)는 ~6 μM인 것으로 결정되었다. 이는 6 μM HPR에서 레티닐 에스테르 생합성 속도가 50% 감소된다는 것을 의미한다. 별도의 연구에서, 본 발명자들은 10 mg/kg의 HPR 투여에 대해 RPE중의 HPR 농도가 10 μM에 이른다는 것을 확인하였다.

<391> 요약하면, 동물 실험중 A2E 및 그의 전구체의 축적을 감소시키는 것에 대한 HPR의 현저한 효과는 혈청 레티놀을 감소시키는 전신적 효과 및 시각 사이클내의 세포내 효과 둘 다에 기인한다는 것이 실험 20-24에 기술된 데이터로부터 명백하다.

<392> 실시예 25: 레티노이드, A2E 형광단의 정상 상태 농도 및 망막 생리에 대한 HPR의 효과

<393> 광 순응된 DMSO- 및 HPR-처리된 마우스중의 레티노이드 조성 분석(도 17, 패널 A)은 HPR 처리(10 mg/kg, 28 일간 매일)의 결과로서 시각 사이클 레티노이드가 약 50% 감소한 것을 나타낸다. 도 17의 패널 B 및 C는 HPR이 이들 마우스의 시각 색소의 재생에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다(패널 B는 시각 색소 생합성을 나타내고, 패널 C는 표백된 색소 재순환을 나타낸다). 도 17의 패널 D-F는 간상체 기능(패널 D), 간상체 및 추상체 기능(패널 E) 및 광표백으로부터의 재생(패널 F)의 전기 생리학적 측정이다. 유의할만한 차이는 HPR 처리된 마우스에서 암 순응이 지연된 것이다(패널 F).

<394> ABCA4 널 돌연변이 마우스에 대해 지정된 투여량의 DMSO중의 HPR 또는 DMSO를 단독으로 28 일간 투여하였다(n = 16 마우스/처리된 군). 조사 시작시에, 2.5 mg/kg의 마우스 군은 2 개월령이고, 다른 처리 군의 마우스는 3 개월령이었다. 지정된 시점에, A2E 전구체 화합물(도 18, A2PE-H₂, 패널 A, C 및 E) 및 A2E(도 18, 패널 B, D 및

F)를 분석하기 위해 각 기(n = 4)으로부터 대표 마우스를 취하였다. 안구를 적출하고, 반절단하여, 리피드 가용성 성분을 클로로포름/메탄올-물 상 분배에 의해 후극으로부터 추출하였다. 샘플 추출물을 LC로 분석하였다. 용출된 화합물을 UV-Vis 흡수 분광계 및 진정 표준물질의 공-용출 피크로 확인하였다. 주석: 10 mg/kg 기에서 적절한 연령 및 중-일치되는 마우스의 제한으로 14-일 간격으로의 분석이 불가능했다. 데이터는 조사 기간중 A2PE-H₂ 및 A2E의 용량-의존 감소를 나타내었다.

<395> 도 18의 패널 G-I는 HPR이 abcr 널 돌연변이 마우스(스타가르트 동물 모델)의 RPE에서 리포푸신 자가형광을 유의적으로 감소시키는 것에 대한 형태학적/조직학적 증거를 나타낸다. 처리 조건은 상술한 바와 같다. HPR-처리된 동물에서 자가형광 수준은 연령-일치되는 야생형 동물과 견줄만 하다. 도 19는 DMSO- 및 HPR-처리된 동물 망막의 광학 현미경 사진을 나타낸다. 망막 세포구조에서 비정상적 형태 또는 통합성 손상은 관찰되지 않았다.

<396> 망막 색소 상피(RPE)내 리포푸신의 축적은 다양한 망막의 변성 질병에서 관찰되는 일반적인 병리학적 특징이다. 리포푸신 파립내에 존재하는 독성 비타민 A에 따른 형광단(A2E)은 RPE 및 광수용체 세포사에 연루된다. 본 실험에서는, 축적된 리포푸신 축적을 나타내는 동물 모델을 채용하여 혈청 비타민 A(레티놀) 감소에 기초한 치료방법의 유효성을 평가하였다. 퀘레티나이드는 강력하면서도 가역적으로 혈청 레티놀을 감소시켰다. 스타가르트병 유전자(ABCA4)에 널 돌연변이를 가지는 마우스에 HPR의 투여는 혈청 레티놀/레티놀 결합 단백질을 현저히 감소시켰고, RPE에서 A2E 및 리포푸신 자가형광의 축적을 저지하였다. 생리학적으로, HPR에 의해 유발된 시각 색소의 감소가 암 순응의 적절한 자연으로 발생되고; 색소 재생 동역학은 보통이었다. 중요한 것으로서, 비타민 A 에스테르화 및 색소 이동에 대한 HPR의 특정 세포내 효과가 또한 확인되었다. 이러한 발견은 A2E 생합성의 비타민 A-의존성을 설명하고, 리포푸신에 기초한 망막 질병을 앓고 있는 인간 환자에게 쉽게 적용될 수 있는 치료법으로서 유효하게 한다.

<397> **실시예 26: 휴약기 중 지속되는 HPR 요법의 이점**

<398> HPR(DMSO중 10 mg/kg)을 28 일간 매일 ABCA4^{-/-} 마우스에 투여하였다. 대조군 ABCA4^{-/-} 마우스에게는 동일 기간 동안 DMSO 만을 투여하였다. 28 일의 치료기간후 A2E 전구체(A2PE-H₂) 및 A2E에 대한 생화학적(HPLC) 분석은 HPR-처리된 마우스의 눈에서 이들 형광원이 감소된 것으로 나타났다(도 18). 형광 현미경에 의한 추가적 분석은 생화학적 데이터를 확증하였고, HPR-처리된 ABCA4^{-/-} 마우스의 리포푸신 자가형광 수준이 비처리된 야생형 마우스에서 관찰된 수준에 견줄 수 있는 것으로 나타났다(도 18). 광학 현미경에 의한 조직학적 검사는 망막 세포구조 또는 형태에 어떠한 변화도 없었음을 나타낸다(도 19). 중요하게는, 리포푸신 자가형광의 감소 관찰은 HPR 요법이 끝난 후에도 오랫동안 지속되었다. HPR(10 mg/kg) 또는 DMSO 투여를 28 일간의 치료후에 중지하고, 2 주 및 4 주후에 A2E 및 전구체 수준을 재평가하였다.

<399> HPLC에 의한 세안척 추출물을 조사하고, 흡광도 및 형광측정법에 의한 검출방법을 이용하였다. 제시된 피크를 온-라인 스펙트럼 분석 및 진정 표준물질의 공-용출로 확인하였다. 데이터는 이미 HPR 치료를 받아 온 동물(도 20, 패널 A)의 A2E 및 전구체(A2PE-H₂ 및 A2PE) 수준이 HPR 투여를 받지 않고 12 일이 지난 후에도(즉, 12-일 휴약기) 대조군 마우스(도 20, 패널 B)와 비교하여 유의적으로 감소된 수준으로 남아있음을 보여주었다. 유사한 결과가 28-일 휴식기 후의 마우스에서도 관찰되었다: A2E 및 전구체(A2PE-H₂ 및 A2PE) 수준은 대조군 마우스와 비교하여 유의적으로 감소된 상태로 남아 있었다(도 20, 패널 C(처리된 마우스)와 도 20, 패널 D(대조군 마우스) 비교). 더욱이, 12- 또는 28-일 휴약기 후에 A2E 및 전구체(A2PE-H₂ 및 A2PE) 수준은 28일 치료 직후의 수준과 유사하거나 같았고(즉, 대조군에 비해 약 50% 감소), 단지 28-일 휴약기 후에 A2E 및 전구체(A2PE-H₂ 및 A2PE)의 양은 12-일 휴약기 수준과 비교하여 몇 퍼센트만이 증가하였다. HPR 휴약기중 동물 눈의 A2E 및 전구체(A2PE-H₂ 및 A2PE) 수준의 감소가 지속되었음에도 불구하고, 본 발명자들은 HPR 또는 HPR 대사산물(예: MPR)을 28-일 휴약기의 동물 눈에서 검출할 수 없었다. 도 20의 패널 C 및 D에서 트레이스는 제시된 피크와 관련된 자가형광 강도를 보여준다. 피크 형광은 다량의 A2E, A2PE 및 A2PE-H₂로 나타나는 것이 확실하다.

<400> 이들 데이터는 고투여량에서 임상 효과가 증명된 후 환자에게 감소된 HPR 투여량을 유지함으로써 임상 시험중의 독성에 영향을 미친다. 이 분석은 현미경에 의한 추가의 입증은 필요로 하지 않을 수 있다. 본 발명자들이 아는 한, 스타가르트병, 건조형 노인성 황반 변성, 리포푸신에 기초한 망막 변성, 광수용체 변성 및 지도형 위축으로 구성된 군 중에서 선택된 안 증상 또는 소질에 대한 다른 치료방법에서 이러한 효과가 관찰된 적은 없었다. 또한, 포유동물의 눈에서 N-레티닐리텐-N-레티닐에탄올아민의 형성을 감소시키거나, 포유동물의 눈에서 리포푸신

의 형성을 감소시키는 방법에서 상기 효과가 관찰된 적도 없었다.

<401>

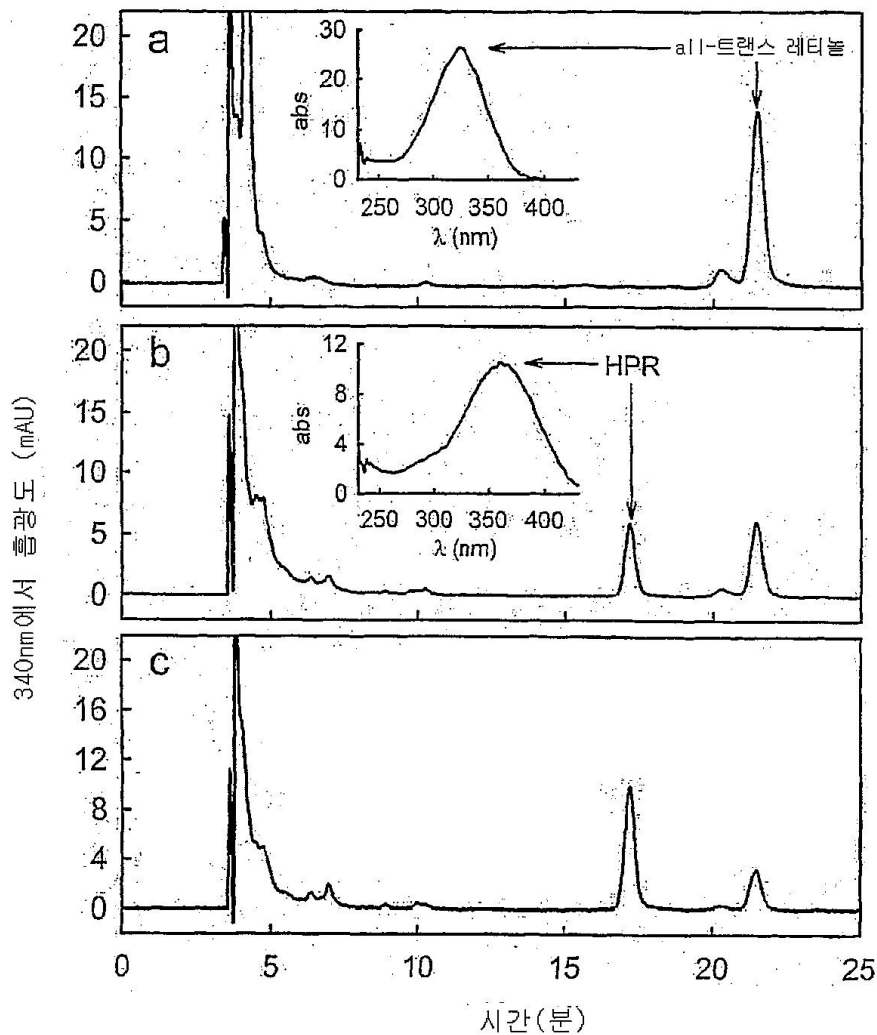
최종 HPR을 투여하고 48 시간후에 혈청 레티놀이 기저선으로 돌아가기 때문에, 상기 효과는 혈청 레티놀의 장기 감소에 의하지 않을 수 있다. HPR이 RPE 내에 축적된다는 사실과, HPR의 매개로 시각 사이클의 특정 효소 및 단백질이 저해된다는 본 발명의 발견은 휴약기중 HPR의 잠재된 유익한 효과가 시각 사이클내 효과에 기인한 것일 수 있음을 제시한다. 더우기, HPR은 혈청 레티놀을 감소시키고, 이는 처리된 동물의 눈에서 레티놀 수준을 감소 시키게 된다. 일단 레티놀 수준이 눈에서 감소되면, 그 후 눈에서 레티놀 수준이 증가하는 데는 시간이 걸린다. 단독 또는 병용 요법의 경우에는, HPR이 혈청 또는 눈에 존재하지 않더라도 눈에서 A2E, A2PE 및 A2PE-H₂의 생산이 낮게 유지된다.

<402>

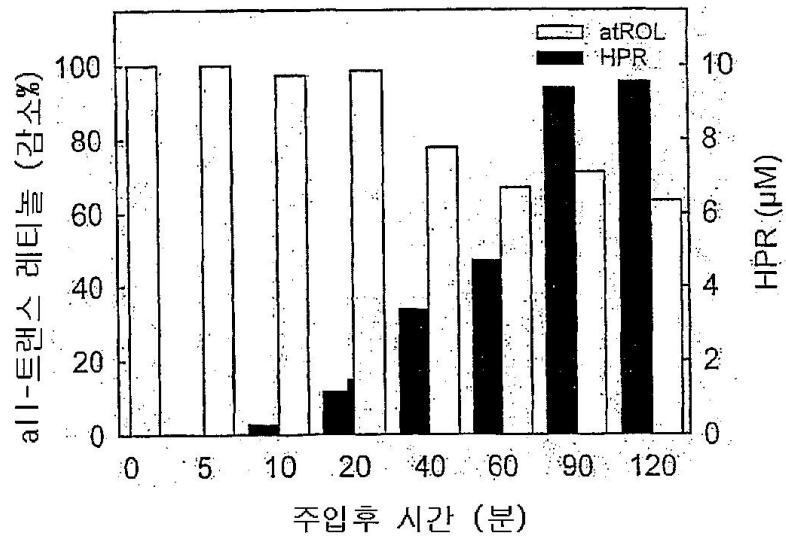
본 원에 개시되거나 청구된 모든 방법은 본 원의 개시된 내용에 비추어 과도한 실험 없이 실시할 수 있다. 본 원의 개념, 사상 및 영역을 벗어나지 않으면서, 본 원에 기재된 방법, 단계 또는 단계 간의 순서에 다양한 변형이 가능하다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다. 보다 구체적으로, 화학적으로나 생리학적으로 연관된 특정 약물이 본 원에 기재된 약물을 대체하여 동일하거나 유사한 결과를 제공할 수 있다는 것은 자명한 사실이다. 이와 같이 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 상기와 같은 유사한 치환 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 개념, 사상 및 영역에 속한다.

도면

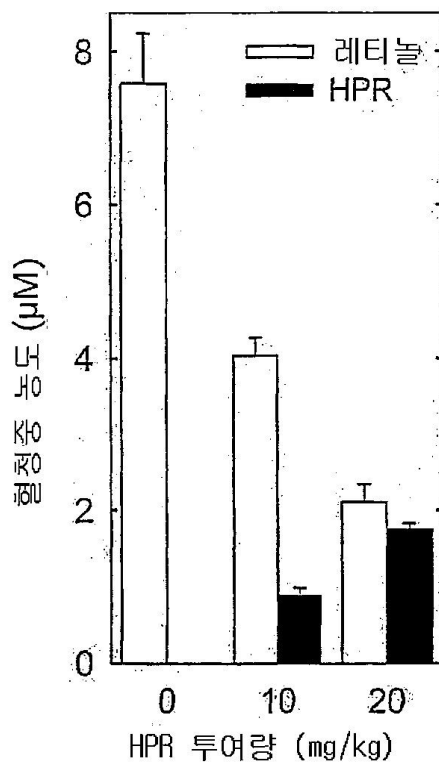
도면1



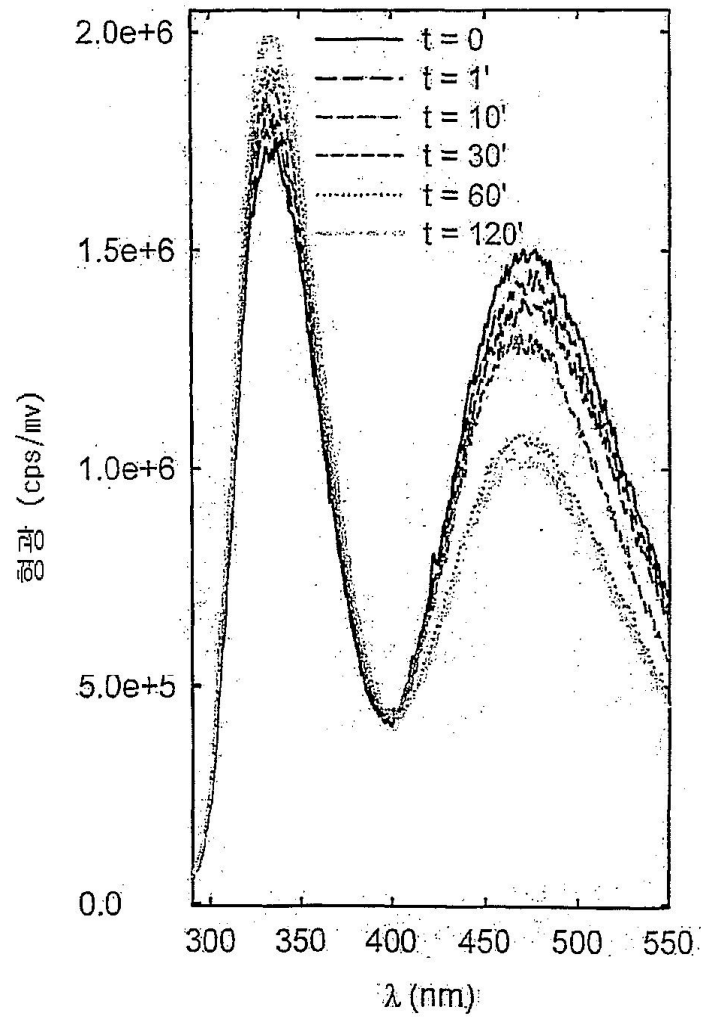
도면2a



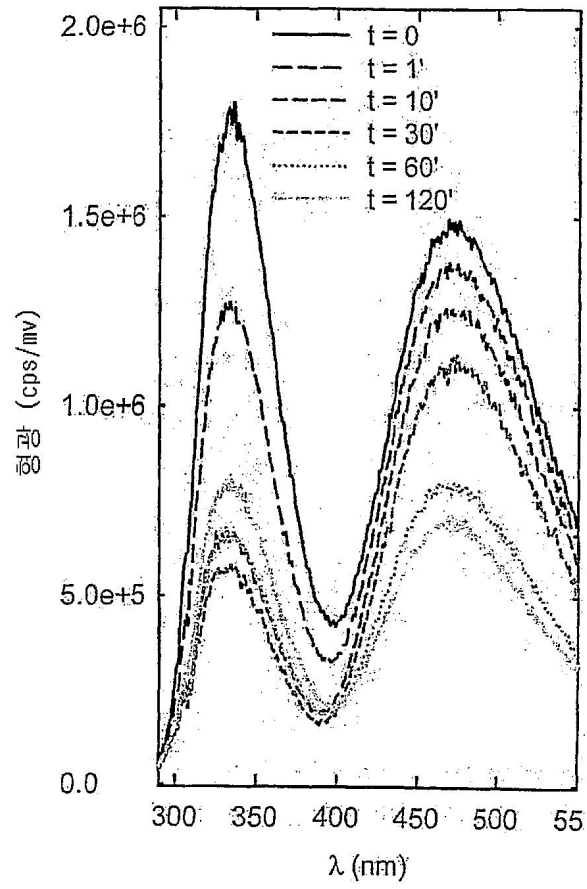
도면2b



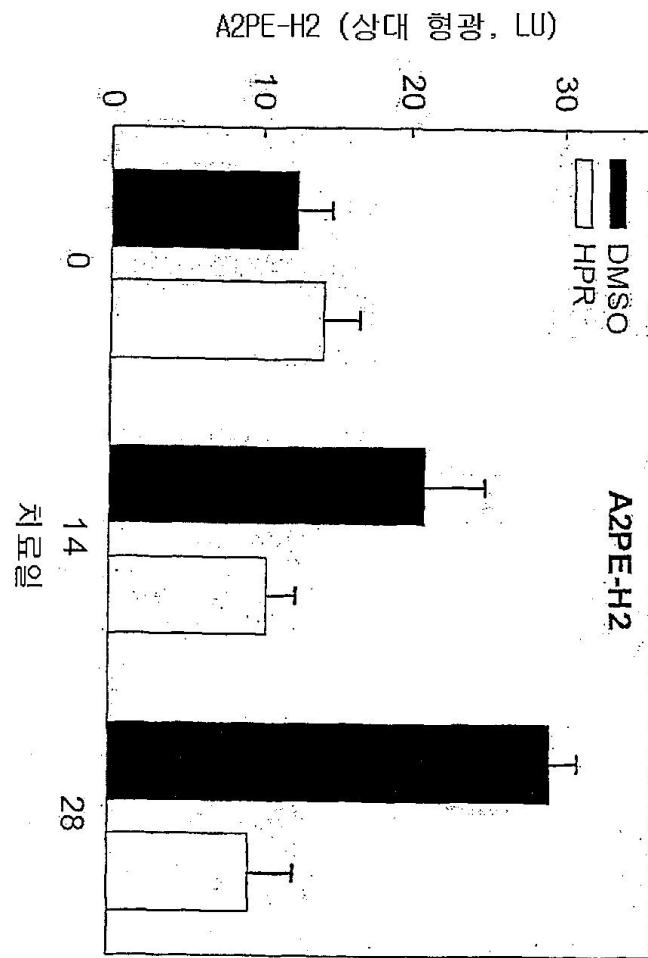
도면3a



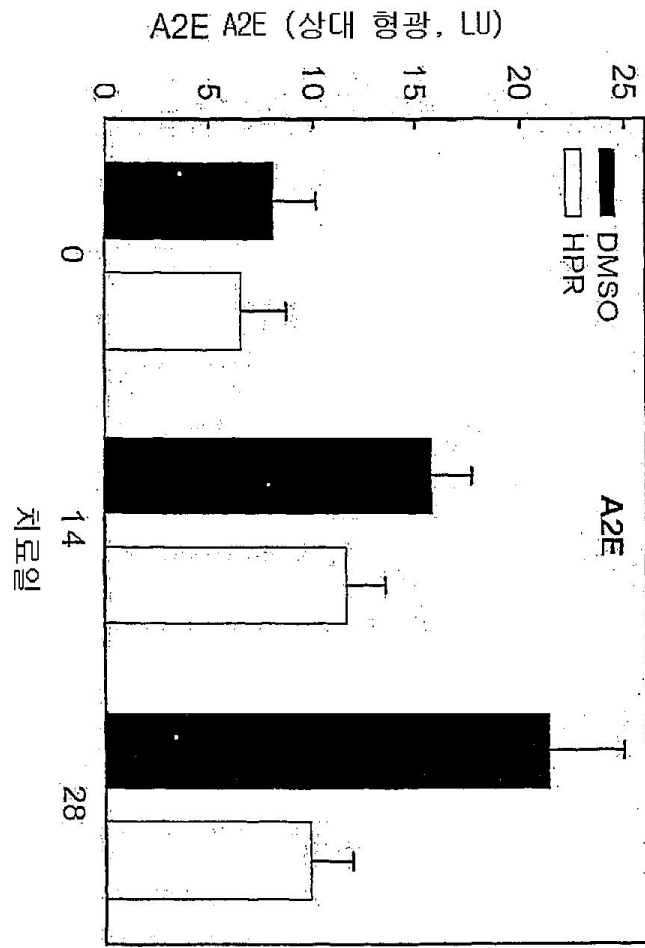
도면3b



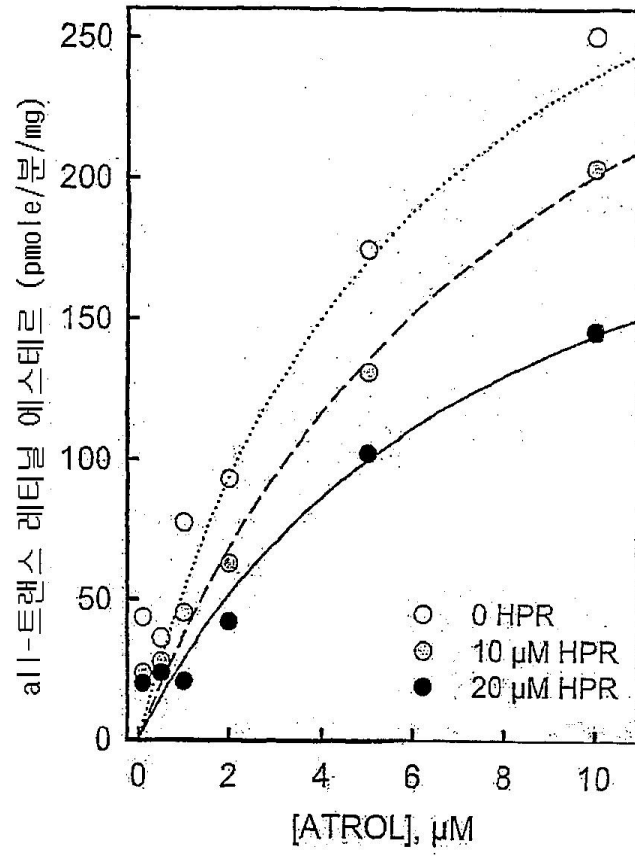
도면4a



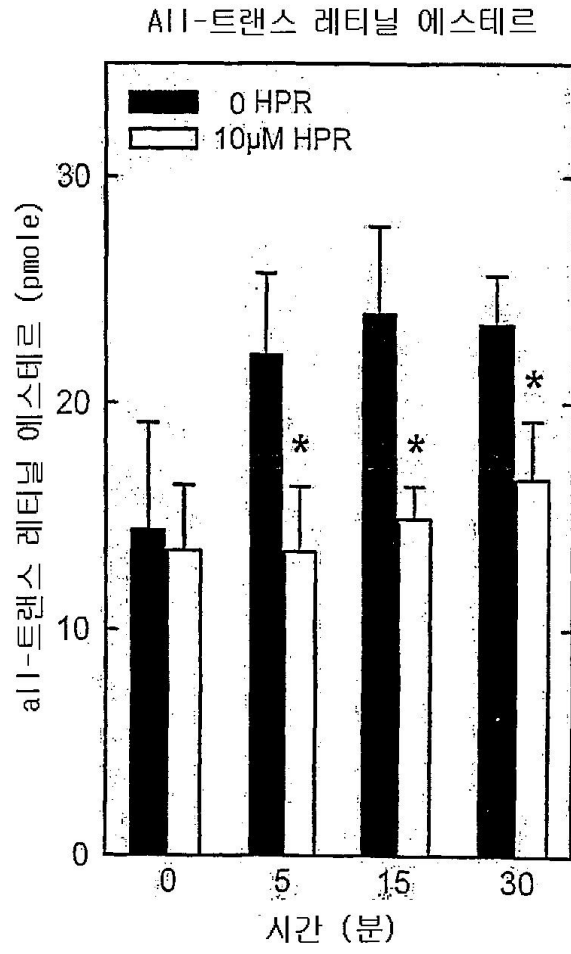
도면4b



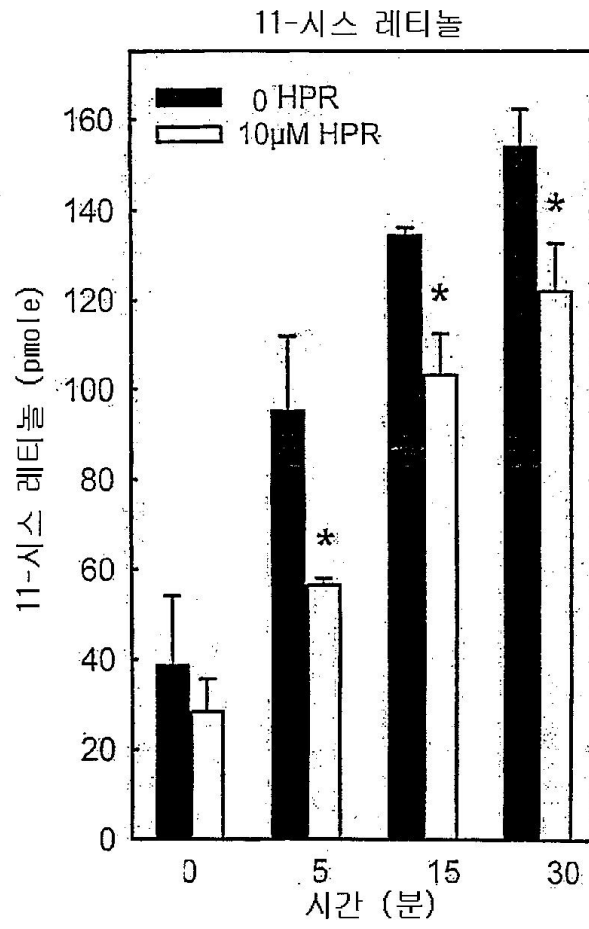
도면5



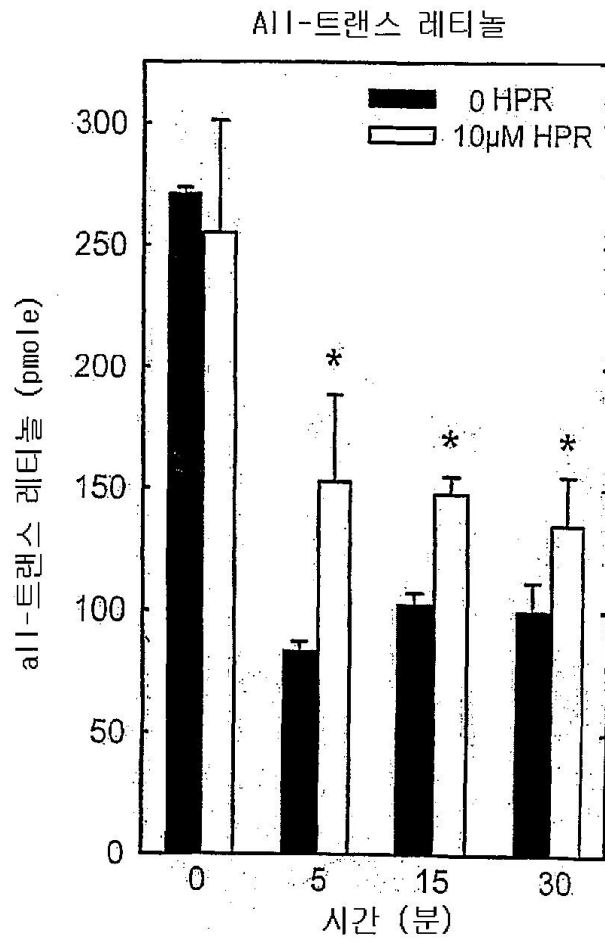
도면6a



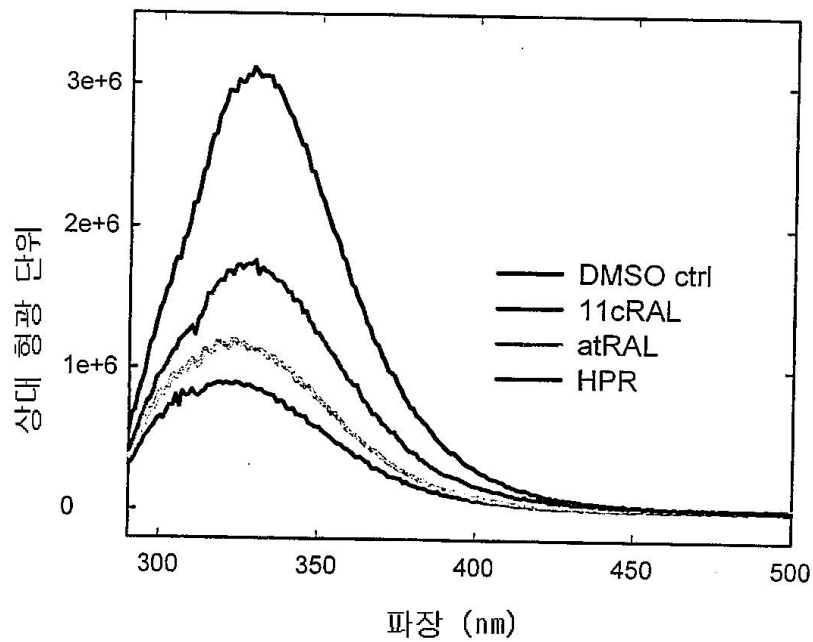
도면6b



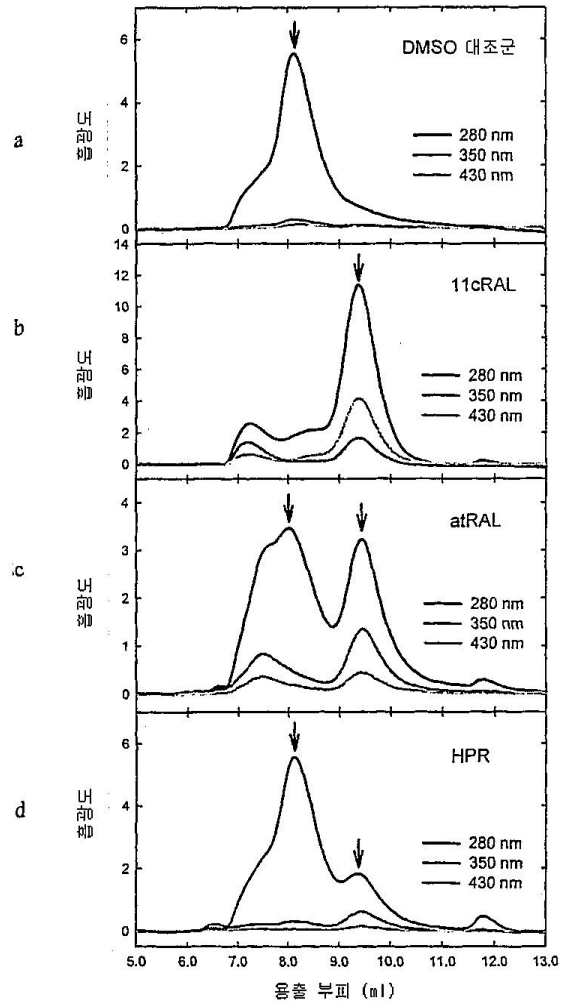
도면6c



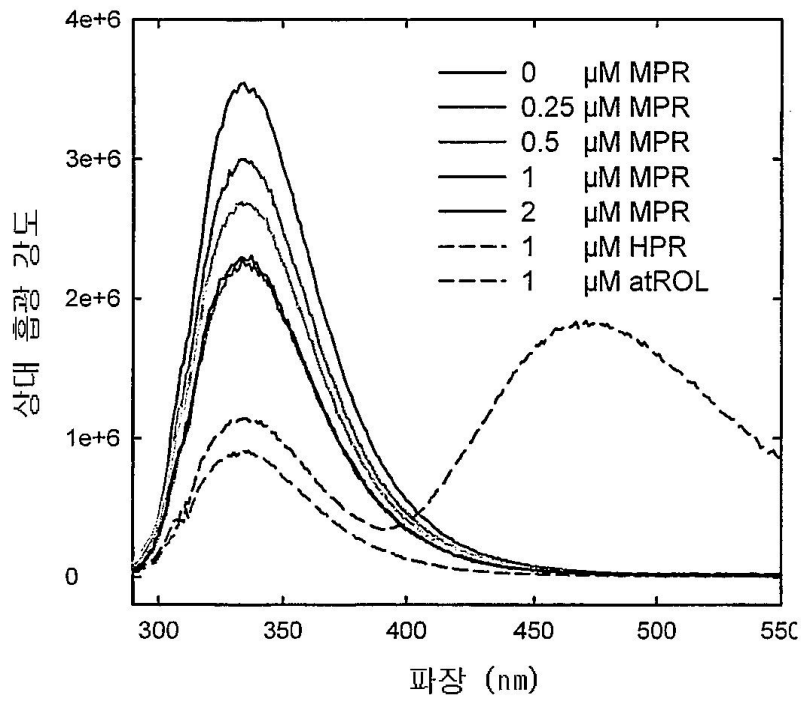
도면7



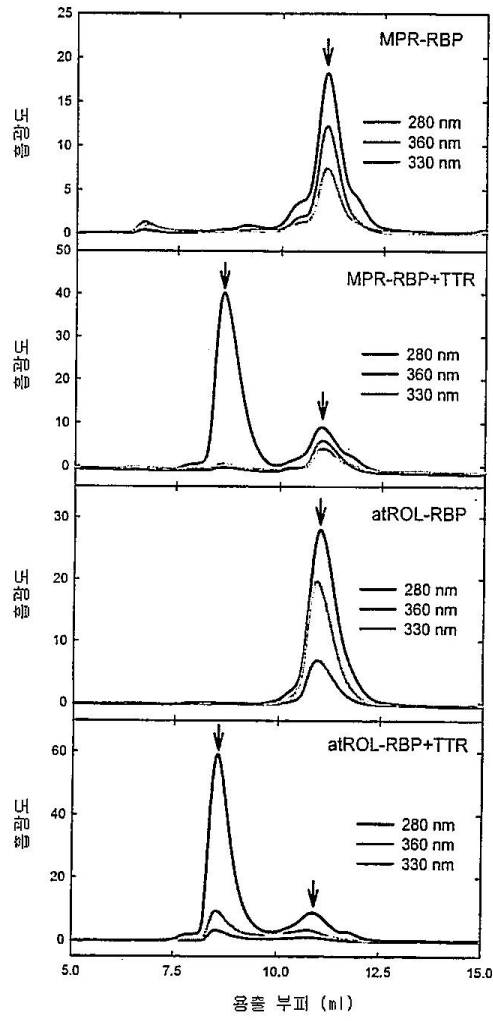
도면8



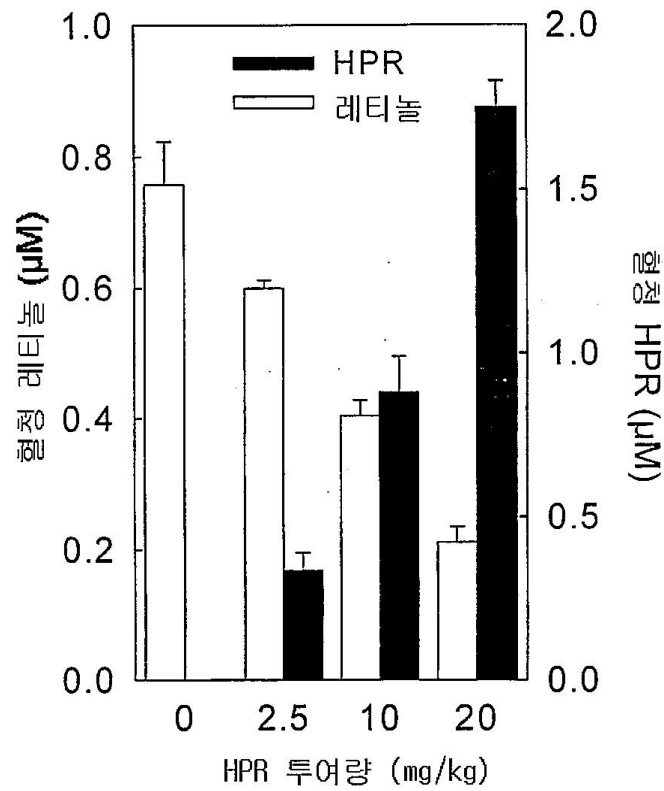
도면9



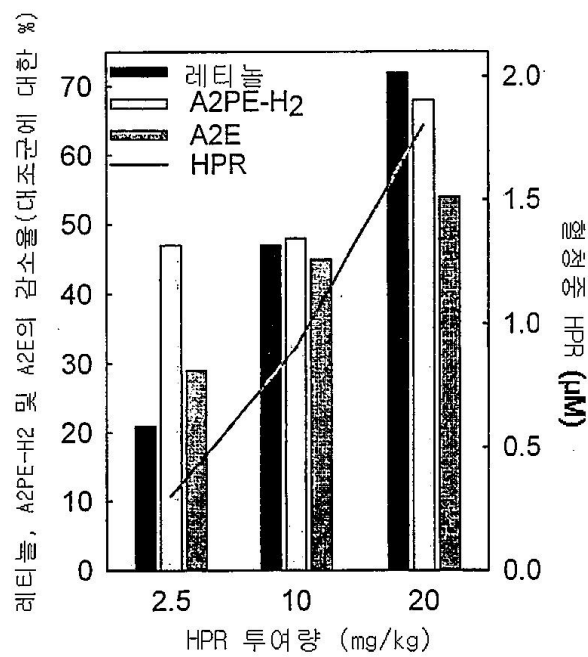
도면10



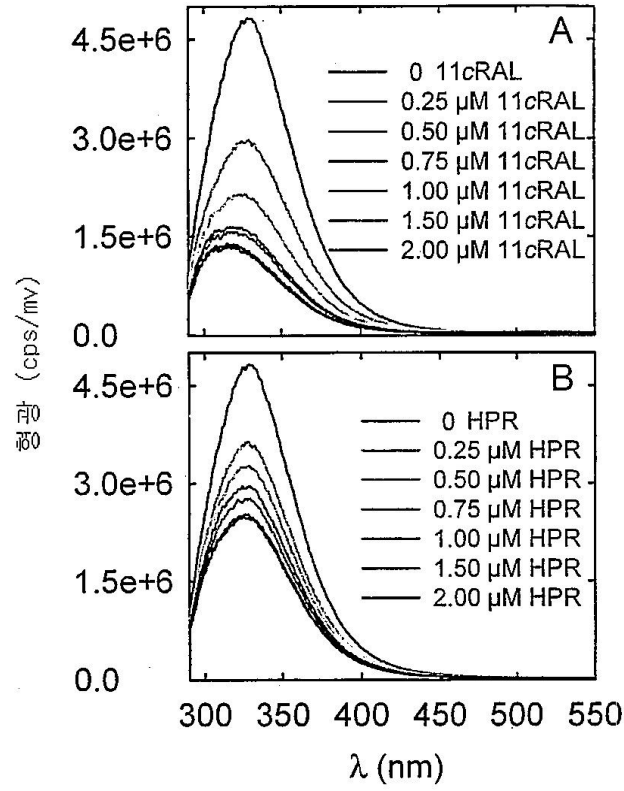
도면11



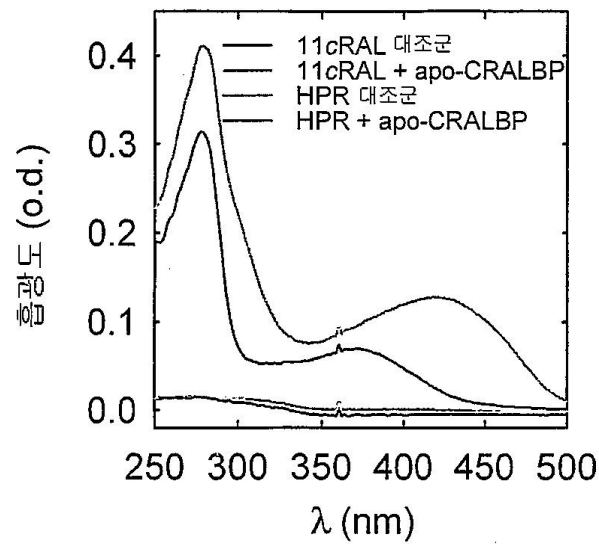
도면12



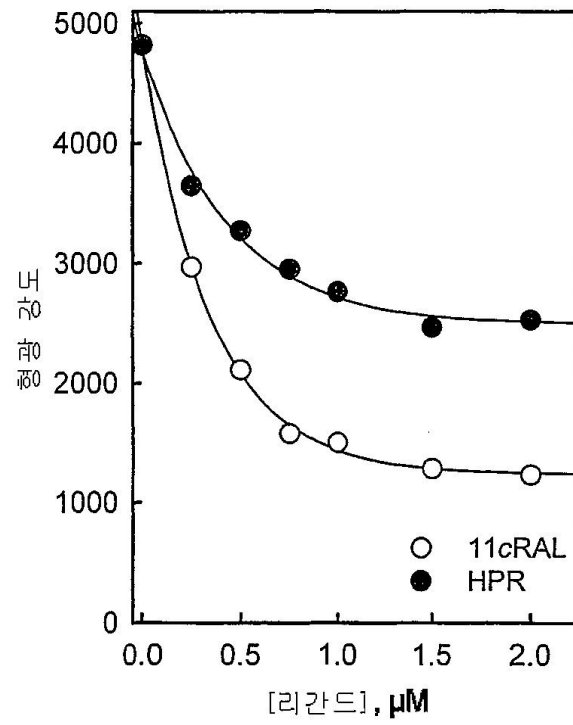
도면13



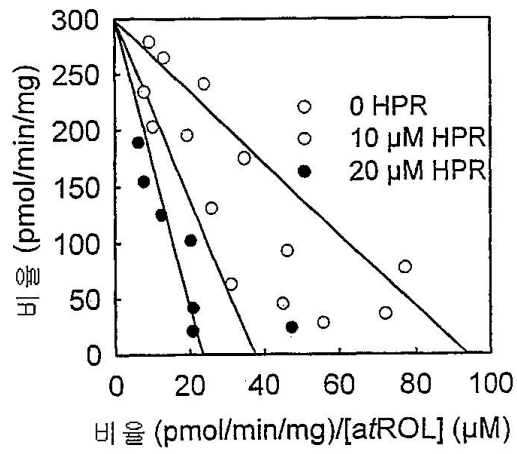
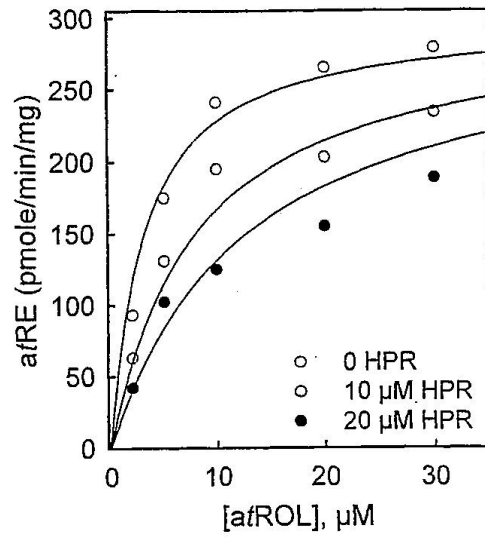
도면14



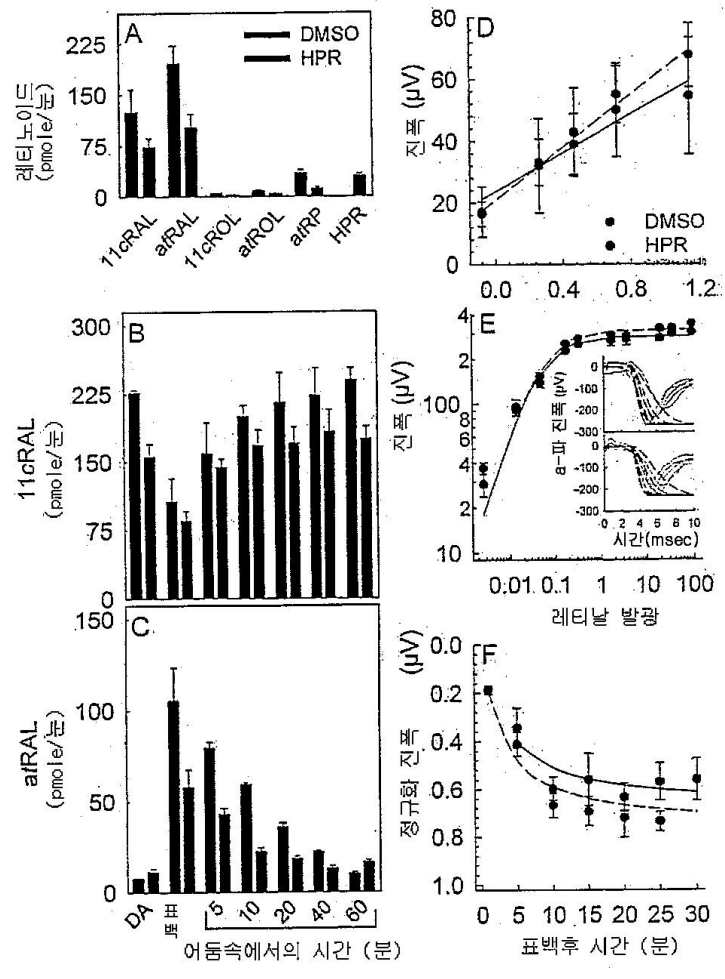
도면15



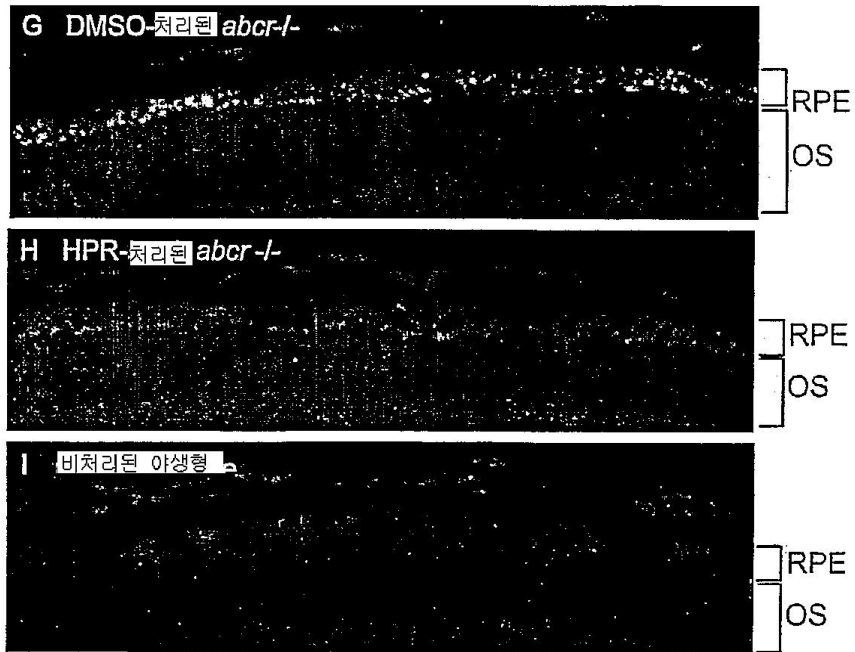
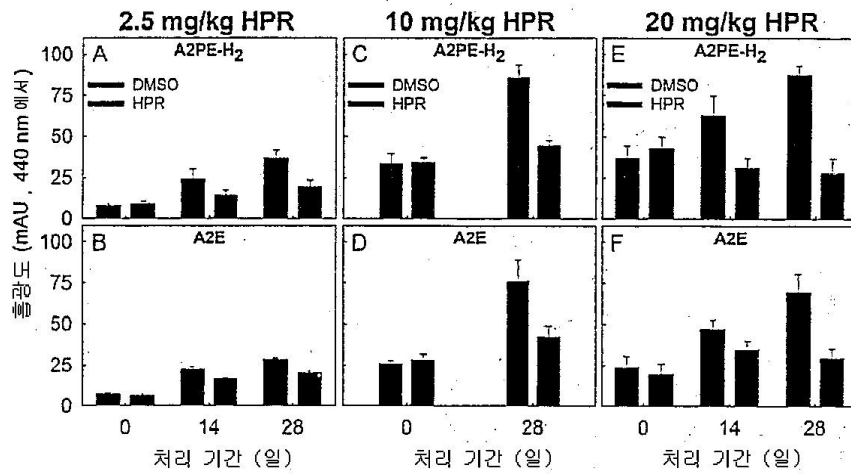
도면16



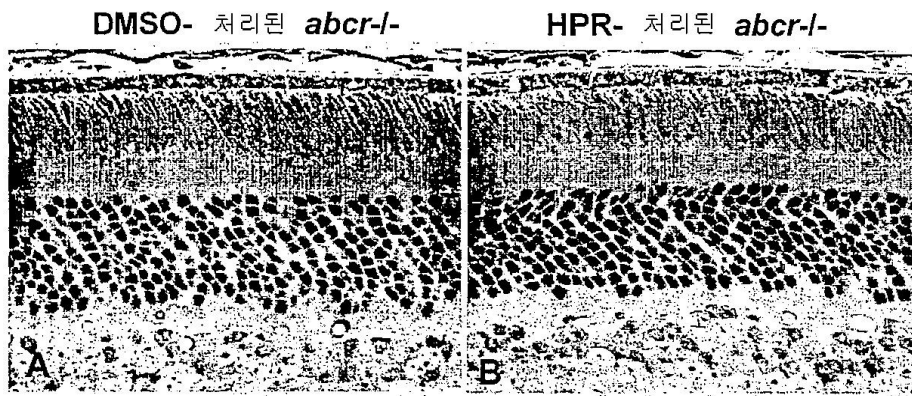
도면17



도면18



도면19



도면20

