

(30) 우선권주장

61/642,212 2012년05월03일 미국(US)

61/644,360 2012년05월08일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

내인 생성된 11-시스 레티날 결핍증을 갖는 대상체에서의 시각 기능의 개선 방법으로서,

- a. 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 제1 치료 용량의 합성 레티날 유도체를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하며;
- b. 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하고;
- c. 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 합성 레티날 유도체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 개선 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 색소성 망막염 (RP)을 갖는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 RP를 갖는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 대상체가 경도 RP를 갖는 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 RP를 갖는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 대상체가 레버 선천성 흑내장 (LCA)을 갖는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 레티날 유도체가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 단계 b 및 c를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 분할 투약량으로서 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 휴지기가 약 21 일인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 휴지기가 약 14 일인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 휴지기가 약 7 일인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 방법.

청구항 17

내인 생성된 11-시스 레티날 결핍증을 갖는 대상체에서의 시각 기능의 개선 방법으로서,

- a. 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 제1 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하며;
- b. 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하며;
- c. 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 개선 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 대상체가 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 대상체가 경도 RP를 앓고 있는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있는 방법.

청구항 22

제17항에 있어서, 대상체가 레버 선천성 흑내장을 앓고 있는 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 대상체가 LRAT 유전자 변이를 앓고 있는 방법.

청구항 24

제17항에 있어서, 대상체가 RPE65 유전자 변이를 앓고 있는 방법.

청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 단계 b 및 c를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 분할 투약량으로서 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 방법.

청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 휴지기는 약 21 일인 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 휴지기는 약 14 일인 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 휴지기는 약 7 일인 방법.

청구항 31

제17항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m²인 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 420 mg/m²인 방법.

청구항 34

제17항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 10 mg/m²인 방법.

청구항 35

제17항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 20 mg/m²인 방법.

청구항 36

제17항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m²인 방법.

청구항 37

제17항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 60 mg/m²인 방법.

청구항 38

제17항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량을 경구 투여하는 방법.

청구항 39

제17항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 방법.

청구항 40

제17항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 에스테르인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 아세테이트인 방법.

청구항 42

제17항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 11-시스-레티닐 아세테이트인 방법.

청구항 43

제17항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 방법.

청구항 44

내인 생성된 11-시스 레티날 결핍증을 갖는 대상체에서의 시각 기능의 개선을 위한 키트로서,

- a. 적어도 제1 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르; 및
- b. 제1 치료 용량을 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여하고 그리고 제1 치료 용량 및 제2 용량 사이에 휴지기를 제공하며, 휴지기는 약 7 내지 약 28 일인 것을 지시하는 사용을 위한 지시사항을 포함하는, 키트.

청구항 45

제44항에 있어서, 대상체가 레버 선천성 흑내장 (LCA)을 앓고 있는 키트.

청구항 46

제44항에 있어서, 대상체가 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 키트.

청구항 47

내인 생성된 11-시스 레티날 결핍증을 갖는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법으로서,

적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며,

- a. 제1 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하고;
- b. 제1 치료 용량 및 제2 치료 용량 사이에 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하며; 및
- c. 휴지기의 종료후 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 투여 요법.

청구항 48

제47항에 있어서, 대상체가 레버 선천성 흑내장 (LCA)을 앓고 있는 투여 요법.

청구항 49

내인성 레티노이드 결핍증을 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선 방법으로서,

- a. 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 제1 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하며;
- b. 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하며;
- c. 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 개선 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍된 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 대상체가 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 RP을 앓고 있는 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 RP을 앓고 있는 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 대상체가 경도 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 55

제49항 또는 제50항에 있어서, 대상체가 레버 선천성 흑내장 (LCA)을 앓고 있는 방법.

청구항 56

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 방법.

청구항 57

제49항 또는 제50항에 있어서, 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 58

제49항 또는 제50항에 있어서, 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 59

제49항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 단계 b 및 c를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 60

제49항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 분할 투약량으로서 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 방법.

청구항 61

제49항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일인 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 휴지기는 약 21 일인 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 휴지기는 약 14 일인 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 휴지기는 약 7 일인 방법.

청구항 65

제49항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²인 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m²인 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 420 mg/m²인 방법.

청구항 68

제49항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 10 mg/m²인 방법.

청구항 69

제49항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 20 mg/m²인 방법.

청구항 70

제49항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m²인 방법.

청구항 71

제49항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 60 mg/m²인 방법.

청구항 72

제49항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량이 경구 투여되는 방법.

청구항 73

제49항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 방법.

청구항 74

제49항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 에스테르인 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 아세테이트인 방법.

청구항 76

제49항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 11-시스-레티닐 아세테이트인 방법.

청구항 77

제49항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 78

제49항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 79

제49항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 기준선으로부터 망막 감수성에서 임상적으로 상당한 증가를 포함하는 방법.

청구항 80

제49항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 방법.

청구항 81

색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능 개선 방법으로서,

- 1일당 약 40 mg/m² 내지 약 60 mg/m²으로 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고;
- 약 7 일 내지 약 21 일의 휴지기를 제공하고;
- 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 개선 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있는 방법.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 84

제81항 또는 제82항에 있어서, 대상체가 경도 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 85

제81항 또는 제82항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 86

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 9-시스-레티닐 아세테이트가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 방법.

청구항 87

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 88

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 89

제81항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 단계 b 및 c를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 90

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 21 일인 방법.

청구항 91

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 14 일인 방법.

청구항 92

제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 7 일인 방법.

청구항 93

제81항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키거나 또는, 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키거나 또는 둘다인 방법.

청구항 94

제81항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 방법.

청구항 95

제81항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량이 경구 투여되는 방법.

청구항 96

제81항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 방법.

청구항 97

내인성 레티노이드 결핍증을 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선 방법으로서,

적어도 제1 및 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 제1 치료 용량이 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 분할 투약량으로서 투여되며, 제1 용량 및 제2 용량 사이의 휴지기 기간이 약 7 내지 약 28 일이며, 시각 기능 개선은 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키거나, 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키거나 또는 둘다를 포함하는, 개선 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있는 방법.

청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서, 대상체가 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 100

제98항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 101

제98항에 있어서, 대상체가 경도 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 102

제96항 또는 제97항에 있어서, 대상체가 레버 선천성 흑내장 (LCA)을 앓고 있는 방법.

청구항 103

제96항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 방법.

청구항 104

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 105

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 방법.

청구항 106

제96항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용량을 분할 투약량으로서 7 일의 기간에 걸쳐 투여하는 방법.

청구항 107

제96항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일인 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 휴지기는 약 21 일인 방법.

청구항 109

제107항에 있어서, 휴지기는 약 14 일인 방법.

청구항 110

제107항에 있어서, 휴지기는 약 7 일인 방법.

청구항 111

제96항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²인 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m²인 방법.

청구항 113

제96항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 10 mg/m²인 방법.

청구항 114

제96항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 20 mg/m²인 방법.

청구항 115

제96항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m²인 방법.

청구항 116

제96항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 60 mg/m²인 방법.

청구항 117

제96항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량이 경구 투여되는 방법.

청구항 118

제96항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 방법.

청구항 119

제96항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 에스테르인 방법.

청구항 120

제119항에 있어서, 9-시스-레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 아세테이트인 방법.

청구항 121

제96항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 11-시스-레티닐 아세테이트인 방법.

청구항 122

제96항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 방법.

청구항 123

색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 키트로서,

- a. 적어도 제1 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르; 및
- b. 제1 치료 용량을 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여하고 그리고 제1 치료 용량 및 제2 용량 사이에 휴지기를 제공하며, 휴지기는 약 7 내지 약 28 일인 것을 지시하는 사용을 위한 지시사항을 포함하는, 키트.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있는 키트.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 RP을 앓고 있는 방법.

청구항 126

제123항 또는 제124항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 RP을 앓고 있는 키트.

청구항 127

제123항 또는 제124항에 있어서, 대상체가 경도 RP을 앓고 있는 키트.

청구항 128

제123항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 키트.

청구항 129

제123항 또는 제124항에 있어서, 상기 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 키트.

청구항 130

제123항 또는 제124항에 있어서, 상기 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 키트.

청구항 131

제123항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 지시사항이 제1 용량을 분할 투약량으로 7 일의 기간에 걸쳐 투여하는 것을 지시하는 키트.

청구항 132

제123항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 지시사항은 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 133

제132항에 있어서, 지시사항은 휴지기가 약 21 일이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 134

제132항에 있어서, 지시사항은 휴지기가 약 14 일이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 135

제132항에 있어서, 지시사항은 휴지기가 약 7 일이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 136

제123항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²인 키트.

청구항 137

제136항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m²인 키트.

청구항 138

제123항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 10 mg/m²이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 139

제123항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 20 mg/m²이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 140

제123항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m²이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 141

제123항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 60 mg/m²이라는 것을 지시하는 키트.

청구항 142

제123항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량이 경구 투여되는 키트.

청구항 143

제123항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 키트.

청구항 144

제123항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 아세테이트인 키트.

청구항 145

제123항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 11-시스-레티닐 아세테이트인 키트.

청구항 146

제123항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키는 것을 포함하는 키트.

청구항 147

제123항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키는 것을 포함하는 키트.

청구항 148

제123항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 기준선으로부터 망막 감수성에서의 임상적으로 상당한 증가를 포함하는 키트.

청구항 149

제123항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 키트.

청구항 150

색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법으로서,

적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며,

a. 제1 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하고;

b. 제1 치료 용량 및 제2 치료 용량 사이에 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하고;

c. 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 투여 요법.

청구항 151

제150항에 있어서, 상기 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있는 투여 요법.

청구항 152

제150항 또는 제151항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 방법.

청구항 153

제150항 또는 제151항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 투여 요법.

청구항 154

제150항 또는 제151항에 있어서, 대상체가 경도 색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 투여 요법.

청구항 155

제150항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 투여 요법.

청구항 156

제150항 또는 제151항에 있어서, 상기 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 투여 요법.

청구항 157

제150항 또는 제151항에 있어서, 상기 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 투여 요법.

청구항 158

제150항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 단계 b 및 c를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함하는 투여 요법.

청구항 159

제150항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용량이 분할 투약량으로 7 일의 기간에 걸쳐 투여되는 투여 요법.

청구항 160

제150항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일인 투여 요법.

청구항 161

제160항에 있어서, 휴지기는 약 21 일인 투여 요법.

청구항 162

제160항에 있어서, 휴지기는 약 14 일인 투여 요법.

청구항 163

제160항에 있어서, 휴지기는 약 7 일인 투여 요법.

청구항 164

제150항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²인 투여 요법.

청구항 165

제164항에 있어서, 제1 치료 용량이 약 280 mg/m²인 투여 요법.

청구항 166

제150항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 10 mg/m²인 투여 요법.

청구항 167

제150항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 20 mg/m²인 투여 요법.

청구항 168

제150항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m²인 투여 요법.

청구항 169

제150항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료 용량이 1일당 약 60 mg/m²인 투여 요법.

청구항 170

제150항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량이 경구 투여되는 투여 요법.

청구항 171

제150항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 투여 요법.

청구항 172

제150항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 9-시스-레티닐 아세테이트인 투여 요법.

청구항 173

제150항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 레티닐 에스테르가 11-시스-레티닐 아세테이트인 투여 요법.

청구항 174

제150항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키는 것을 포함하는 투여 요법.

청구항 175

제150항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키는 것을 포함하는 투여 요법.

청구항 176

제150항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 기준선으로부터 망막 감수성에서 임상적으로 상당한 증가를 포함하는 투여 요법.

청구항 177

제150항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 투여 요법.

청구항 178

색소성 망막염 (RP)을 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법으로서,

적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며,

- a. 1일당 약 40 mg/m²으로 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고;
- b. 약 7 일 내지 약 21 일의 휴지기를 제공하고;
- c. 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 투여 요법.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있는 투여 요법.

청구항 180

제178항 또는 제179항에 있어서, 9-시스-레티닐 아세테이트가 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하는 투여 요법.

청구항 181

제178항 또는 제179항에 있어서, 상기 대상체가 LRAT 유전자 변이를 갖는 투여 요법.

청구항 182

제178항 또는 제179항에 있어서, 상기 대상체가 RPE65 유전자 변이를 갖는 투여 요법.

청구항 183

제178항 또는 제179항에 있어서, 대상체가 중등도 내지 중증 RP을 앓고 있는 투여 요법.

청구항 184

제178항 또는 제179항에 있어서, 대상체가 경도 RP을 앓고 있는 투여 요법.

청구항 185

제178항 또는 제179항에 있어서, 대상체가 조기 발병 또는 유년 RP을 앓고 있는 투여 요법.

청구항 186

제178항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 단계 b 및 c를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함하는 투여 요법.

청구항 187

제178항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료 용량이 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여되는 투여 요법.

청구항 188

제178항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서, 시각 기능의 개선이 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키거나 또는, 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 개선시키거나 또는 둘다를 포함하는 투여 요법.

청구항 189

제178항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 용량이 경구 투여되는 투여 요법.

청구항 190

제178항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 사람 대상체인 투여 요법.

명세서

기술분야

관련 출원

본원은 2012년 3월 1일자로 출원된 미국 가출원 제61/605,729호, 2012년 5월 3일자로 출원된 미국 가출원 제 61/642,212호 및 2012년 5월 8일자로 출원된 미국 가출원 제61/644,360호를 우선권 주장으로 하며, 이들 출원의 개시내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용은 합성 레티날 유도체를 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 시각 장애를 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 시각 기능 개선을 위한 치료 요법 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 11-시스-레티날의 생성, 전환 및/또는 재생을 방해하거나 또는 지장을 주는 유전자 변이에 의하여 야기되는 유전성 망막 질환 (IRD)은 중증 시각 장애 및 아동기 실명을 초래한다. 11-시스-레티날은 전-트랜스-레티놀 (식사로부터 유래하는 비타민 A)의 이성질체화 및 산화로부터 망막 색소 상피 (RPE)에서 그리고 이에 의하여 생성된 내인성 레티노이드이다. 11-시스-레티날은 발색단으로서 작용하며, 단백질 옹신에 공유 결합되어 이소로돕신을 형성한다. 빛의 광자가 11-시스-레티날에 의하여 포획될 때 시야가 개시되어 전-트랜스-레티날로의 이성질체화 및 옹신으로부터의 분해를 초래한다. 11-시스-레티날로의 전-트랜스-레티날의 순환에 의하여 시야가 지속되어 레티노이드 또는 시각 사이클에서의 복수의 효소 및 단백질을 수반하는 복잡한 일련의 생화학적 반응에 의하여 발생한다.

[0006] 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 시각 사이클에 사용되는 효소 및 단백질을 암호화하는 유전자에서의 변이에 의하여 야기되는 것은 11-시스-레티날의 합성을 방해하며, 그 결과 11-시스-레티날의 부족 또는 결핍으로 인한 시각 장애를 초래하게 된다.

[0007] 예를 들면 색소성 망막염 (RP)은 간상체 및 추체 광수용체 세포의 변형을 특징으로 하는 유전성 망막 질환이다. (문헌[Hartong, D.T. et al., *Lancet*, 368, 1795-1809 (2006)]). 시간 경과에 따라 시각 기능의 다양한 제한을 모두 나타내는 RP의 형태가 다양하게 존재하며, 질환의 과정 및 진행은 개체마다 상당한 변동성을 나타낸다. RP는 통상적으로 야맹증의 초기 증상, 청소년기 또는 성인 초기의 발병, 주변 시야의 상실 및, 질환이 진행됨에 따라 실명 또는 중증 시각 장애를 초래할 수 있는 중심 시력의 상실을 특징으로 한다. 증상 발병의 연령은 크게 변동 가능하며, 그 범위는 아동기로부터 중년기까지이다. RP 질환은 발병 연령에 의하여 분류될 수 있으며, 예를 들면 선천성 RP (중증 LCA로 지칭함), 유년 발병 RP, 십대 발병 RP, 성인 발병 RP 및 만년 발병 RP를 들 수 있다. ERG 반응은 RP에서의 간상체 및 추체 기능 상실의 초기 지표가 되며, ERG 반응의 감소는 증상이 훨씬 더 늦게 나타나더라도 생후 수년내에 뚜렷해질 수 있다.

[0008] 통상적인 RP는 추체의 2차 변성과 함께 간상체의 1차 변성으로서 존재하며, 그리하여 간상체-추체 이상증으로 기재되며, 간상체는 추체보다 더 많이 영향을 받는다. 이와 같은 광수용체 병발의 순서는 일부 RP 대상체가 초기에 야맹증으로 존재하며, 그후에는 모든 광 조건에서 시각적으로 손상되는지의 이유를 설명한다. 대안으로, RP를 앓고 있는 대상체의 약 10-20%는 추체-간상체 이상증을 나타낸다.

[0009] RP는 다수의 상이한 유전자에서의 결손 및 그의 관련 질환 경로에 의하여 야기될 수 있다. 현재, 200종이 넘는 원인이 되는 RP 변이가 100개가 넘는 상이한 유전자에서 검출되어 왔다.

[0010] RP 유전자형이 불균질이며, 동일한 변이를 갖는 RP 대상체는 상이한 표현형을 나타낼 수 있다. RP는 예를 들면 보통염색체 우성 (ad) RP, 보통염색체 열성 (ar) RP, X-연관 (XL) 또는 반성 열성 RP, 산발성 RP (단순 RP; 대부분은 열성임) 또는 이유전자형 RP 등의 유전 타입에 의하여 분류될 수 있다. RP는 통상적으로 대략 20%-30%가 보통염색체 열성 (arRP)인 전세계적으로 300,000명 이상의 개체에 영향을 미치는 것으로 추정된다.

[0011] 최근 수년간, LRAT 및 RPE65 유전자에서의 변이는 arRP 또는 adRP를 앓고 있는 RP 대상체에서 발견되었다. 이러한 특이성 변이뿐 아니라, ABCA4 및 RDH12에서의 변이는 시각 사이클의 레티노이드 대사에서 결손과 연관되어 있으며, 이는 광수용체 변성을 초래할 수 있다. 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 시각 사이클에 사용되는 효소 및 단백질을 암호화하는 유전자에서의 변이에 의하여 야기되는 것은 11-시스-레티날의 합성을 방해하며, 이는 11-시스-레티날의 부족 또는 결핍으로 인한 시각 장애를 초래한다.

[0012] RPE65 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 레티놀 결합 단백질 및 11-시스-레티놀 데히드로게나제와의 생화학적 연관을 지니며, 11-시스-레티날 생성에 대하여 필수적이다. (문헌[Gollapalli, D.R. et al., *Biochemistry*, 42(19):5809-5818 (2003)] 및 [Redmond, T.M. et al., *Nat Genet*, 20(4):344-351 (1998)]). 11-시스-레티날은 전-트랜스-레티놀 (식사로부터 유래하는 비타민 A)의 이성질체화 및 산화로부터 망막 색소 상피 (RPE)에서 그리고 이에 의하여 생성된 내인성 레티노이드이다. 11-시스-레티날은 발색단으로서 기능하며, 단백질 옹신에 공유 결합되어 로돕신을 형성한다. 빛의 광자가 11-시스-레티날에 의하여 포획될 때 시야가 개시되어 전-트랜스-레티날로의 이성질체화 및 옹신으로부터의 분해를 초래한다. 11-시스-레티날로의 전-트랜스-레티날의 순환에 의하여

시야가 지속되며, 이는 레티노이드 또는 시각 사이클에서의 복수의 효소 및 단백질을 수반하는 복잡한 일련의 생화학적 반응에 의하여 발생한다. 전임상 및 임상 정보는 RPE65 단백질의 기능의 상실이 비타민 A의 막 지질로의 에스테르화후 레티노이드 처리를 방해하며, 시력의 상실을 초래한다는 것을 나타낸다.

[0013] RPE65 변이는 생후 수년 이내에 간상체-추체 변성, 눈떨림 및 중증 시각 상실과 함께 조기 발병 중증 망막 이상 증과 우세하게 관련되어 있다. RPE65에서의 변이로부터 발생하는 질환의 중증도는 대개 RP 대상체에서 존재하는 변이 유형과는 별개인 것으로 나타난다. 다수의 RPE65 대상체는 학령기에 크게 감소되는 어린 시절에서의 불량 하지만 유용한 시각 기능을 특징으로 하는 공통의 표현형을 공유한다. 게다가, 다수의 이들 RP 대상체는 상당히 게 절충되기는 하나 주변 시력의 잔여 섬을 20대에 유지한다.

[0014] 진행성 시야 (VF) 상실은 RP의 특징 중 하나이며, 질환의 진행을 모니터링하는 수단으로서 통상적으로 사용된다. (문헌[Grover et al., *Ophthalmology*, 105: 1069-1075 (1998)]. 대부분의 RP 대상체는 추체 감수성의 감소를 초과하는 간상체 기능의 상실로 인하여 심각하게 수축된 시야로 인하여 40세에 법적 시각상실이 되는 것으로 관찰되었다.

[0015] 조기 발병 RP를 앓고 있는 RP 대상체가 기타 RP 타입보다 더 안정한 VA를 갖는 것으로 보고되기는 하였으나, 시력 (VA) 장애가 또한 RP의 과정 중에 보고될 수 있으며, VA 장애의 정도는 RP 대상체 사이에서 넓게 변동될 수 있다. 예를 들면 잔존하는 중심 VF의 작은 섬을 갖는 진행성 RP를 앓고 있는 일부 RP 환자는 VA가 정상으로 유지될 수 있는 것으로 보고되었다. 기타 RP 환자에서는 VA 감소가 더 클 수 있다.

[0016] 또다른 예를 들면 출생시 또는 출생 직후 어린이에게 영향을 미치는 유전성 아동기 실명의 원인인 레버 선천성 흑내장 (LCA)은 예를 들면 단백질 망막 색소 상피 단백질 65 (RPE65)를 암호화하는 RPE65 유전자에서의 유전성 유전자 변이 및/또는 효소 레시틴:레티놀 아세틸트랜스퍼라제 (LRAT)를 암호화하는 LRAT 유전자에서의 유전성 유전자 변이와 관련되어 있다. LCA를 앓고 있는 환자는 11-시스-레티날을 적절한 양으로 생성할 수 있는 능력이 결여되어 있으므로, 출생시 중증 시각 상실, 눈떨림, 미약한 동공 반응 및 심하게 약화된 망막전위도 (ERG)를 겪는다. 중증도에서의 가족내 변동성을 비롯한 LCA 제시의 중증도에서의 상당한 임상적 변동성이 존재한다. LCA는 시력 상실의 자연적 이력, 낮은 광 조건에서의 거동 및 표현형에 기인한 유전 결손의 관점에서 임상 및 유전 불균질을 나타낸다.

[0017] 백점상 망막염 (RPA)은 간상체에서 11-시스-레티날의 부족을 나타내는 RP의 또다른 형태이다. 최근, LRAT에서의 동형접합 틀이동 변이는 특정 대상체에서 RPA의 원인으로서 확인되었으며, 흰점 망막병증을 유발시킬 수 있는 시각 사이클에 수반되는 제4의 유전자인 것으로 보고되었다. (문헌[Littink et al., *Ophthalmology*, 119: 1899-906 (2012)]).

[0018] 선천성 비진행성 야맹증 (CSNB) 및 흰점안저는 야맹증으로서 나타나는 질환의 군이지만, RP에서와 같이 시력의 진행성 상실은 존재하지 않는다. CSNB의 일부 형태는 11-시스-레티날의 재순환에서의 지연으로 인한 것이다. 최근까지는 흰점안저는 망막에 수백개의 작은 흰색 점으로 망막 외관이 비정상적인 CSNB의 특수한 사례인 것으로 판단되었다. 최근, 이는 RP보다 훨씬 더 느리지만 진행성 질환인 것으로 제시되었다. 이는 RPE65에서의 이형접합 변이를 비롯한 11-시스-레티날의 순환에서의 지연을 초래하는 유전자 결손에 의하여 야기된다. (문헌[Schatz et al., *Ophthalmology*, 118:888-94 (2011)]).

[0019] 척추동물 시각계에서 광수용체 기능을 복구 또는 안정화시키는 방법에서 합성 레티날 유도체 및 그의 조성물의 용도는 국제 공개 특허 출원 공보 번호 WO 2004/082622, WO 2006/002097, WO 2009/102418 및 WO 2011/034551, WO 2011/132084 및 미국 특허 출원 공개 번호 2004/0242704, 2008/0221208 (미국 특허 제7,951,841호로 허여됨) 및 2010/0035986 (미국 특허 제8,324,270호로 허여됨)에 개시되어 있다. 노화가 진행중인 마우스에서 합성 레티날 유도체인 9-시스-레티닐 아세테이트의 매일 및 간헐 투약의 효과를 평가하기 위한 연구는 문헌[Maeda, T. et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* (2009), Vol. 50, No. 9, pp. 4368-4378]에 개시되어 있다.

[0020] 동물 모델은 눈을 가리지 않을 경우 단지 수시간내에 망막으로부터의 광에 의하여 감광성이 큰 화합물인 합성 레티노이드가 광학이성질체화 또는 "표백"되는 것으로 나타났다. 이러한 연구는 처치의 전체 목적을 무색하게 하는, 합성 레티노이드의 광학이성질체화/표백을 최소로 하기 위하여 평가 기간 때까지 합성 레티노이드를 사용한 처치 중에 소정 시간 동안 암실에 가둔 동물을 사용하여 실시하였다. 문헌[Batten ML et al., "Pharmacological and rAAV Gene Therapy Rescue of Visual Functions in a Blind Mouse Model of Leber Congenital Amaurosis" *PLoS Medicine* vol. 2, p. 333 (2005)]; [Margaron, P., Castaner, L., and

Narfstrom, K, "Evaluation of Intravitreal cis-Retinoid Replacement Therapy in a Canine Model Of Leber's Congenital Amaurosis" *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:E-Abstract 6280]; [Gearhart PM, Gearhart C, Thompson DA, Petersen-Jones SM, "Improvement of visual performance with intravitreal administration of 9-cis-retinal in Rpe65-mutant dogs" *Arch Ophthalmol* 2010; 128(11): 1442-8].

[0021] 표백 효과를 보충하기 위한 임의의 레티노이드의 잦은 투여는 화합물의 레티노이드 유형의 공지된 독성을 함축한다. 문헌[Teelmann, K "Retinoids: Toxicity and Teratogenicity to Date," *Pharmac. Ther.*, Vol. 40, pp 29-43 (1989)]; [Gerber, LE et al., "Changes in Lipid Metabolism During Retinoid Administration" *J. Amer. Acad. Derm.*, Vol. 6, pp 664-74 (1982)]; [Allen LH "Estimating the Potential for Vit A Toxicity in Women and Young Children" *J. Nutr.*, Vol. 132, pp. 2907-19 (2002)]; [Silverman, AK "Hypervitaminosis A Syndrome: A Paradigm of Retinoid Side Effects", *J. Am. Acad. Derm.*, Vol. 16, pp 1027-39 (1987)]; [Zech LA et al., "Changes in Plasma Cholesterol and Triglyceride Levels After Treatment with Oral Isotretinoin" *Arch. Dermatol.*, Vol. 119, pp 987-93 (1983)]을 참조한다. 레티노이드의 만성 투여에 의하여 유발되는 독성은 지질 대사에서의 변화, 간에 대한 손상, 구역, 구토, 흐린 시력, 골에 대한 손상, 골 발생의 방해 및 수개의 기타 심각한 부작용을 유발할 수 있다.

[0022] 평생 치료를 필요로 하는 만성 병태인 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 개선에 관하여, 이들 독성 효과는 매우 중요할 수 있다. 이러한 부작용은 신체 발달과 관련된 부작용에 대한 민감성이 보고된 어린 대상체에서 특히 우려된다.

[0023] 표백에 반응한 반복된 투여에 대한 요구 및 반복된 투여의 바람직하지 못한 심각한 부작용의 이러한 조합은 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능을 개선시키기 위한 합성 레티노이드의 용도에 대한 문제를 제기한다. 최근의 연구는 이들 장애에 대한 치료로서 레티노이드의 유용성을 평가하였으며, 레티노이드 및 유사 화합물은 우수한 치료적 후보가 되지는 않는다는 결론을 내렸다. 문헌[Fan J. et al., "Light Prevents Exogenous 11-cis Retinal from Maintaining Cone Photoreceptors in Chromophore-deficient Mice", *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* January 12, 2011, 10-6437]을 참조한다.

발명의 내용

[0024] 본 개시내용은 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하여 투약 및 휴지의 반복 치료 사이클을 통한 허용 가능한 안전성 프로파일을 나타내면서 동시에, 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일의 휴지 기간을 통하여 내인성 레티노이드 결핍증을 앓고 있는 대상체에서 시력의 의미 있는 개선을 제공할 수 있는 합성 레티날 유도체의 특정한 투여 요법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 허용 가능한 안전성 프로파일은 차후의 투약 사이클을 통한 합성 레티날 유도체의 잦은 그리고 차후의 투여와 관련된 독성 부작용의 중증도를 최소화 및/또는 감소시켜 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 내인성 레티노이드 결핍증은 시각 사이클, 예컨대 색소성 망막염 (RP) 또는 레버 선천성 흑내장 (LCA) 대상체에 사용된 단백질 및 효소를 암호화하는 유전자에서의 변이에 의하여 유발된다. 따라서, 합성 레티날 유도체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, RP, LCA 또는, 내인성 11-시스-레티날 결핍증과 관련된 또다른 시각 장애를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능을 개선시키기 위한 치료 요법 및 방법을 제공한다.

[0025] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 a) 제1 치료 용량의 합성 레티날 유도체를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하고; b) 1개월 미만, 예컨대 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료 후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내인 생성된 11-시스-레티날 결핍증을 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선 방법을 제공한다.

[0026] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 a) 제1 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하고; b) 1개월 미만, 예컨대 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료 후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 시각 기능의 개선 방법을 제공한다.

[0027] 특정 실시양태에서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있다. 일부 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 대상체는 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 기타 실시양태에서, 대상체는 RPE65 유전자 변이를 갖는다.

[0029] 특정 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 기타 실시양태에서, 대상체는 경도 RP를 앓고

있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 선천성 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유년 발병 RP를 앓고 있다. 기타 실시양태에서, 대상체는 심대 발병 RP를 앓고 있다. 기타 실시양태에서, 대상체는 성인 발병 RP 또는 후기 발병 RP를 앓고 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 보통염색체 열성 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 보통염색체 우성 RP를 앓고 있다.

- [0030] 특정 실시양태에서, 대상체는 LCA를 앓고 있다.
- [0031] 일부 실시양태에서, RP를 앓고 있는 대상체를 비롯한 대상체의 시각 기능의 개선 방법은 b) 및 c)의 단계를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함한다.
- [0032] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 기타 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 5 일의 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일 내지 약 21 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 21 일이다. 기타 실시양태에서, 휴지기는 약 14 일이다. 기타 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일이다.
- [0034] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m²이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 420 mg/m²이다.
- [0035] 특정 실시양태에서, 치료 용량은 경구 투여된다.
- [0036] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 5 mg/m² 또는 1일당 약 10 mg/m² 또는 1일당 약 20 mg/m² 또는 1일당 약 40 mg/m²이다. 기타 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 60 mg/m²이다.
- [0037] 특정 실시양태에서, 제2 치료 용량은 실질적으로 제1 치료 용량과 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여된다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 11-시스-레티닐 아세테이트이다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시야를 골드만(Goldmann) 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가되키는 것을 포함한다. 기타 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키키는 것을 포함한다. 기타 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 기준선으로부터 망막 감수성에서 임상적으로 상당한 증가를 포함한다.
- [0040] 본 개시내용은 a) 1일당 약 40 mg/m² 내지 1일당 약 60 mg/m²으로 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고; b) 약 7 일 내지 약 21 일의 휴지기를 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP를 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 개선 방법을 제공한다.
- [0041] 특정 실시양태에서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있다. 특정 실시양태에서, 9-시스-레티닐 아세테이트는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체한다.
- [0042] 특정 실시양태에서, 대상체는 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 RPE65 유전자 변이를 갖는다.
- [0043] 특정 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 경도 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있다.
- [0044] 일부 실시양태에서, RP를 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 개선 방법은 b) 및 c)의 단계를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함한다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키거나 또는, 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키거나 또는 둘다를 포함한다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 제2 치료 용량은 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실

질적으로 동일한 양으로 투여된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 치료 용량은 경구 투여된다.

[0048] 특정 실시양태에서, 대상체는 사람 대상체이다.

[0049] 본 개시내용은 또한 적어도 제1 및 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 제1 용량 및 제2 용량 사이의 휴지기 기간이 1 개월 미만, 예컨대 약 7 내지 약 28 일이며, 시각 기능의 개선은 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키거나, 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키거나 또는 둘다를 포함하는, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP를 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선 방법을 제공한다.

[0050] 특정 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 기타 실시양태에서, 대상체는 RPE65 유전자 변이를 갖는다.

[0052] 일부 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 경도 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있다.

[0053] 특정 실시양태에서, 대상체는 LCA를 앓고 있다.

[0054] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 5 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 분할 투약량으로서 6 일 또는 4 일 또는 3 일 또는 2일의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0055] 특정 실시양태에서, 치료 용량을 투여하지 않는 휴지기는 약 2 일 내지 약 21 일, 약 2 일 내지 약 25 일 또는 약 2 일 내지 약 28 일이다. 특정한 상기 실시양태에서, 치료 용량을 투여하지 않는 휴지기는 약 7 일 내지 약 21 일, 약 7 일 내지 약 25 일 또는 약 7 일 내지 약 28 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일 내지 약 21 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 21 일이다. 기타 실시양태에서, 휴지기는 약 14 일이다. 기타 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일이다.

[0056] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m² 총 용량 합이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m² 총 용량 합이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 420 mg/m² 총 용량 합이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 치료 용량은 경구 투여된다.

[0058] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 10 mg/m²이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 20 mg/m²이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 40 mg/m²이다. 기타 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 60 mg/m²이다.

[0059] 일부 실시양태에서, 제2 치료 용량은 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여된다.

[0060] 특정 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 11-시스-레티닐 아세테이트이다.

[0061] 본 개시내용은 또한 a) 적어도 제1 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르; 및 b) 제1 치료 용량 및 제2 용량 사이에 휴지기를 제공하며, 휴지기는 1 개월 미만, 약 7 내지 약 28 일인 사용을 위한 지시사항을 포함하는, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP를 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 개선을 위한 키트를 제공한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체한다.

[0063] 특정 실시양태에서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 기타 실시양태에서, 대상체는 RPE65 유전자 변이를 갖는다.

[0064] 일부 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 기타 실시양태에서, 대상체는 경도 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있다.

- [0065] 특정 실시양태에서, 지시사항은 제1 용량이 분할 투약량으로 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 또는 약 2 내지 약 5 일의 기간에 걸쳐 투여된다는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 제1 용량이 분할 투약량으로 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 2 일 내지 약 21 일이라는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 7 일 내지 약 21 일이라는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 21 일이라는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 14 일이라는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 7 일이라는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 23 일, 25 일 또는 28 일이라는 것을 지시한다. 일부 실시양태에서, 지시사항은 투여 요법에서 각각의 처치 기간에 대하여 전체 휴지기와 투약 기간이 28 일 또는 30 일 이하로 첨가되도록 조합된다는 것을 지시한다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m^2 내지 약 420 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 420 mg/m^2 이다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 치료 용량은 경구 투여된다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 10 mg/m^2 인 것을 지시한다. 특정 실시양태에서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 20 mg/m^2 인 것을 지시한다. 특정 실시양태에서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m^2 인 것을 지시한다. 특정 실시양태에서, 지시사항은 제1 치료 용량이 1일당 약 60 mg/m^2 인 것을 지시한다.
- [0069] 특정 실시양태에서, 제2 치료 용량은 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여된다.
- [0070] 특정 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이다. 기타 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 11-시스-레티닐 아세테이트이다.
- [0071] 특정 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막 병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 기준선으로부터 망막 감수성에서 임상적으로 상당한 증가를 포함한다.
- [0072] 본 개시내용은 투여 요법이 적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며, a) 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르의 제1 용량을 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하며; b) 1 개월 미만, 예컨대 약 7 내지 약 28 일의 휴지기를 제1 치료 용량 및 제2 치료 용량 사이에 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, RP를 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법을 제공한다.
- [0073] 특정 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체한다.
- [0074] 특정 실시양태에서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 기타 실시양태에서, 대상체는 RPE65 유전자 변이를 갖는다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 경도 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 투여 요법은 b) 및 c)의 단계를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함한다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 제1 용량은 분할 투약량으로 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 2 일 내지 약 28 일, 예컨대 약 7 일 내지 약 28 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일 내지 약 21 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 21 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 14 일이다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일이다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m^2 내지 약 420 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 제1 치료 용량은 약 280 mg/m^2 이다.
- [0080] 특정 실시양태에서, 치료 용량은 경구 투여된다.
- [0081] 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 10 mg/m^2 이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 20

mg/m²이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 40 mg/m²이다. 기타 실시양태에서, 제1 치료 용량은 1일당 약 60 mg/m²이다.

- [0082] 특정 실시양태에서, 제2 치료 용량은 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여된다.
- [0083] 특정 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이다. 기타 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 11-시스-레티닐 아세테이트이다.
- [0084] 특정 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막 병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 기준선으로부터 망막 감수성에서 임상적으로 상당한 증가를 포함한다.
- [0085] 본 개시내용은 또한 적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며, a) 1일당 약 40 mg/m²로 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고; b) 약 7 일 내지 약 21 일의 휴지기를 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, RP를 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법을 제공한다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 9-시스-레티닐 아세테이트는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체한다.
- [0087] 특정 실시양태에서, 대상체는 내인 생성된 11-시스-레티날이 결핍되어 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 RPE65 유전자 변이를 갖는다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 경도 RP를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 또는 유년 RP를 앓고 있다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 투여 요법은 단계 b) 및 c)를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함한다.
- [0090] 특정 실시양태에서, 제2 치료 용량은 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 시간 동안 그리고 제1 치료 용량과 실질적으로 동일한 양으로 투여된다.
- [0091] 특정 실시양태에서, 시각 기능의 개선은 눈의 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 20% 이상 증가시키거나 또는 눈의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키거나 또는 둘다를 포함한다.
- [0092] 특정 실시양태에서, 치료 용량은 경구 투여된다.
- [0093] 임의의 상기 방법, 투여 요법 및 키트의 특정한 실시양태에서, 대상체는 사람 대상체이다.
- [0094] 본 개시내용의 이들 구체예의 특정한 실시양태는 하기에 보다 구체적으로 기재된다.

도면의 간단한 설명

- [0095] 도 1은 레티노이드 사이클의 개략도를 제공한다.
- 도 2는 투약 첫째날후 7일차, 14일차 및 30일차에 RP 대상체 눈의 치료 의향(ITT) (2a) 및 프로토콜당 서브세트 (2b)에서의 기준선에 대한 개선을 갖는 눈의 비율로서 GVF 반응을 나타낸다.
- 도 3은 VF 중증도에 기초한 GVF 반응을 나타낸다 (ITT; 모든 대상체 포함). 도 3a는 출발 GVF가 기준선에서 20도보다 큰 GVF에서의 20% 초과 개선에 갖는 눈의 비율을 나타내며 (최소 중증), 도 3b는 출발 GVF가 단지 중심에 있으며 및/또는 기준선에서 20도 미만인 GVF에서의 20% 초과 개선에 갖는 눈의 비율을 나타낸다.
- 도 4는 VF 중증도에 기초한 GVF 반응을 나타낸다 (프로토콜 기반 분석; 3명의 대상체 제외). 도 4a는 출발 GVF가 기준선에서 20도 초과인 GVF에서의 20% 초과 개선인 눈의 비율을 나타내며 (최소 중증), 도 4b는 출발 GVF가 단지 중심에 있으며 및/또는 기준선에서 20도 미만인 GVF에서의 20% 초과 개선에 갖는 눈의 비율을 나타낸다.
- 도 5는 그의 GVF 측정에 관한 주요한, 정의된 포함/제외 기준에 기초하여 3명의 대상체를 제외한 평가 가능한 서브세트 및 모든 대상체 (ITT)에 대하여 계산한 평균 기준선으로부터 망막 면적의 변화율의 다중레벨, 혼합-효

과 모델 분석에서 30일차에 대한 GVF 결과를 제공한다.

도 6은 양쪽 눈에서의 반응, 한쪽 이상의 눈에서의 반응을 갖는 GVF 응답군의 비율로서 또는 반응한 눈의 비율로서 GVF 반응 (ITT)을 나타내며, 여기서 응답군은 평균 기준선 값에 대한 망막 면적이 1개월차까지 2회의 연속 추적관찰 방문시 20% 이상 증가된 환자/눈으로 정의된다.

도 7은 0의 글자의 기준선 VA를 갖는 눈을 제외한 평가 가능한 대상체 및 모든 대상체에 대한 7일차, 14일차 또는 1개월차에서 나타난 개선과 함께 기준선으로부터의 평균 VA 변화, ETDRS 글자 점수로서 VA 결과를 나타낸다.

도 8은 ITT (8a) 및 평가 가능한 (8b) 서브세트 모두에서 기준선으로부터 5 글자 이상의 개선을 갖는 눈을 갖는 VA 응답군의 비율로서 VA 반응을 나타낸다.

도 9는 양쪽 눈에서의 반응, 한쪽 이상의 눈에서의 반응을 갖는 VA 응답군의 퍼센트 또는 반응한 눈의 비율로서 VA 반응 (ITT)을 나타내며, 여기서 응답군은 기준선으로부터 5 ETDRS 이상의 글자의 개선을 갖는 것으로 정의하거나 또는 기준선이 0인 경우 응답군은 1개월까지 2회의 연속 방문에서 얻은 기준선보다 높은 것으로 정의된다.

도 10은 9일차 내지 8개월차 투약후로부터 기준선으로부터의 시력 (VA) (ETDRS 글자 점수)에서의 최선의 변화의 전체 개요를 제공하며, 여기서 데이터는 기준선 VA 카테고리를 기준으로 하여 군집하였다.

도 11은 40 mg/m² (40 mg) 또는 10 mg/m² (10 mg)의 조성물을 사용한 처치후 도 6의 대상체 11명에 대한 ETDRS/LogMAR/스넬렌(Snellen) 등가 시력 (VA)을 나타낸다. 데이터는 단 한쪽 눈에 대한 측정 가능한 글자 점수를 나타낸 대상체 4 및 11을 제외하고, 양쪽 눈에 대한 평균 글자 점수를 나타낸다.

도 12는 대상체 1-9에 대한 골드만 시야 (GVF)의 AMA 저 시력 격자 분석을 제공하며, 분석은 14일차 이전 및 14일차에 작은 I4e 표적 (OD)으로 관찰된 GVF를 실시하였다.

도 13은 대상체 1-9에 대한 골드만 시야 (GVF)의 AMA 저 시력 격자 분석을 제공하며, 분석은 14일차 이전 및 14일차에 더 큰 V4e 표적 (OD)으로 관찰된 GVF를 실시하였다.

도 14는 실시예 4에서 정의된 바와 같은 RP 대상체에 대하여 사분위수에 의하여 ETDRS 글자의 수에서 기준선으로부터의 VA 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096]

본 개시내용은 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 시각 사이클에 사용되는 효소 및 단백질을 암호화하는 유전자에서의 변이에 의하여 유발되는 것, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 개선을 위한 방법, 투여 요법 및 키트를 제공한다. 시각 기능의 개선의 투여 요법, 키트 및 차후의 방법을 사용하여 임상적 관련성이 있는 안전성 프로파일을 유지하면서 효율을 제공할 수 있다. 여기서, 본 출원인은 a) 결핍 내인 생성된 11-시스-레티날, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르를 대체하며 그리고 소정의 기간, 예컨대 약 1-7 일 동안 투여되는 합성 레티날 유도체의 제1 치료 용량, b) 제1 치료 용량후 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일의 휴지기 및 c) 합성 레티날 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르의 제2 또는 차후의 치료 용량(들)을 포함하는, 투여 요법을 개시한다. 이러한 투여 요법은 합성 레티날 유도체를 환자에게 필요한 것보다 더 긴 시간 동안 제공하지 않으면서 대상체 또는 내인성 11-시스-레티날 결핍증, 예컨대 RP를 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 임상적으로 유효한 개선을 제공할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 투여 요법은 합성 레티날 유도체와 관련된 공지의 집단-효과 안전성 문제 (예, 만성 레티노이드 독성)를 배제한다.

[0097]

하나의 구체예에서, 본 개시내용은 a) 제1 치료 용량의 합성 레티노이드 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하고; b) 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일의 휴지기를 제공하고; c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 합성 레티노이드 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선 방법에 관한 것이다. 제1 용량은 통상적으로 단일 용량으로서 1일 동안 또는 분할 투약량으로 약 2 내지 약 10 일에 걸쳐 경구 투여될 수 있다. 본원에서 분할 투약량은 투약 기간 중에 일수에 대하여 분할된 전체 치료 용량을 지칭하며, 여기서 용량은 투약일마다 대략 동일할 수 있거나 또는 분할 투약량은 상이할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 치료 용량은 약 2 내지 약 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다. 또다른 실시양태에서, 치료 용량은 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일 또는 약 7 일에 걸쳐 투여된다. 하나의 실시양태에서, 치료 용량은 약 7 일 (또는 1주)에 걸쳐 분할 투약량으로서 투여된다.

[0098]

휴지기는 치료 용량의 최종 투여 다음날 개시되며, 기간은 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일이다. 본 개시내용

은 30 일 미만의 휴지기와 함께 반복된 투여시 임상적 관련성이 있는 안전성 프로파일을 얻는 것을 제공한다. (실시에 5 참조). 약 7일차 내지 약 30일차 후 제1 치료 용량의 투여후 일부 대상체에서, 예를 들면 특정한 RP 대상체에서 시각 기능의 감소와 조합하여 이러한 안전성 프로파일은 1개월 미만의 휴지기가 바람직할 수 있다는 것을 나타낸다. (실시에 2 및 도 2-9 참조). 하나의 구체예에서, 제1 치료 용량후, 특정 대상체에서 시험한 시각 기능은 시각 기능의 파라미터에서 반응의 퇴행 또는 결여에 기초한 조기 재치료에 대한 후보를 확인할 수 있다.

[0099]

하나의 구체예에서, 휴지기는 약 2 내지 약 21 일, 약 7 일 내지 약 21 일 또는 약 14 일 내지 약 21 일이다. 하나의 구체예에서, 휴지기는 약 7 내지 약 28 일, 예컨대 약 7 일 내지 약 25 일 또는 약 7 일 내지 약 23 일이다. 특정 실시양태에서, 휴지기는 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일이다. 또다른 실시양태에서, 휴지기는 약 7 일 (또는 약 1 주) 또는 약 14 일 (또는 약 2 주) 또는 약 21 일 (또는 약 3 주)이다. 휴지기 중에는 치료 용량의 합성 레티노이드 유도체를 이러한 투여 요법의 일부로서 대상체에게 투여하지 않는다.

[0100]

제2 용량 또는 차후의 용량은 휴지기의 종료후 임의의 시점에서 투여한다. 하나의 구체예에서, 제2 용량 또는 차후의 용량은 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르 (mg/m^2)의 전체 투여에서 또는 투약 기간 중에 제1 치료 용량과 동일하다. 또다른 구체예에서, 제2 또는 차후의 용량은 투여된 합성 레티날 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르의 총량 (mg/m^2)으로 또는 투약 기간 동안 제1 치료 용량과 상이하다.

[0101]

휴지기 및 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르의 제2 용량은 제1 투약 기간 동안 달성된 대상체의 시각 기능에서의 개선을 유지하기 위하여 필요한 만큼 반복될 수 있다. 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 및 LCA는 적어도 내인성 11-시스 레티날의 기능 상실을 초래하는 유전자 변이로 인한 만성 병태이며, 제1 용량, 휴지기 및 제2 용량을 넘어선 추가의 용량은 대상체의 시각 기능에서의 개선을 유지하는데 필요할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 치료 용량 (양 및 기간)과 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일의 휴지기의 조합은 임상적 관련성이 있는 안전성 및 효능 프로파일을 갖는 내인성 레티노이드와 관련된 병태에 대한 시각 기능의 임상적 관련성이 있는 개선을 제공한다.

[0102]

치료 용량 (제1, 제2 또는 차후)의 양은 특정한 용량에 대하여 투여된 총량으로서 또는 특정한 용량 (예, 제1 용량 또는 제2 용량)에 대하여 소정 기간에 걸쳐 투여된 양으로서 지정될 수 있다. 예를 들면 제1 치료 용량은 7 일 동안 1일당 투여된 $280 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로서 지정될 수 있다. 그래서, 하나의 구체예에서, 치료 용량은 약 $280 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $420 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다. 또다른 구체예에서, 치료 용량은 7 일 동안 1일당 투여시 약 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다.

[0103]

일부 실시양태에서, 치료 용량은 1일당 약 $30\text{--}35 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 $30\text{--}40 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 $40\text{--}45 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $40\text{--}50 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $45\text{--}50 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $45\text{--}55 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $50\text{--}60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 1일당 약 $55\text{--}60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다.

[0104]

일부 실시양태에서, 치료 용량은 1일당 약 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 1일당 약 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다.

[0105]

일부 실시양태에서, 치료 용량은 1일당 약 $5\text{--}10 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $10\text{--}20 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $20\text{--}25 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1일당 약 $20\text{--}30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 또는 1일당 약 $25\text{--}30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다.

[0106]

하나의 구체예에서, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에게 투여되는 합성 레티날 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 실시에 1의 조성물에 사용되는 바와 같은 9-시스 레티닐 아세테이트 또는 11-시스 레티닐 아세테이트이다.

[0107]

하나의 실시양태에서, 본 개시내용은 a) 1일당 약 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고; b) 약 7 일 내지 약 21 일의 휴지기를 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선 방법에 관한 것이다.

[0108]

또다른 실시양태에서, 본 개시내용은 a) 1일당 약 10 또는 약 20 또는 약 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 5 일의 기간에 걸쳐 시

각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고; b) 약 21 일 내지 약 25 일의 휴지기를 제공하고; c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선 방법에 관한 것이다.

[0109] 합성 레티노이드 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 투여하는 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체는 시력 및 시야 측정에 기초하여 경도, 중등도 또는 중증 시각 장애로 분류될 수 있다. 세계보건기구 (WHO), ICD-9-CM 및 의료보험 보험금 기준에 의하면, 정상 시력은 20/25 미만의 시력 및, 각각의 눈에서 약 60 도 비측 (코를 향하여 또는 내측)으로, 100 도 측두 (코로부터 벗어나 또는 외측)로 그리고 수평 경선 아래 약 60 도 초과 및 75 미만으로 연장되는 정상 시야를 갖는 대상체로서 정의된다. 경도 시력 상실은 20/30-20/65의 시력을 갖는 대상체로서 정의된다. 중등도 시력 상실은 20/70-20/190의 시력 및 20 도 초과와 시야를 갖는 대상체로서 정의된다. 중증 시력 상실은 20/200-20/490의 시력 및 20 도 이하의 시야를 갖는 대상체로서 정의된다. 최중증 시력 상실은 20/500-20/1000의 시력 및 10 도 이하의 시야를 갖는 대상체로서 정의된다. 거의 실명은 20/1100-20/2000의 시력 및 5 도 이하의 시야로서 정의된다. 완전 실명은 빛 인지가 없는 대상체로서 정의된다.

[0110] 하나의 구체예에서, 대상체는 RP를 앓고 있으며, 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있는 것으로 분류되었다. 또다른 구체예에서, RP 대상체는 경도 RP를 앓고 있는 것으로 분류된다. 여전히 또다른 구체예에서, RP 대상체는 경도 내지는 중등도 RP를 앓고 있는 것으로 분류된다.

[0111] 하나의 구체예에서, 대상체의 시각 기능의 개선은 기준선을 기준으로 하여 측정한다. 기준선은 각각의 대상체에 대하여 결정될 수 있거나 또는 대상체의 군에 대하여 결정될 수 있다. 또다른 구체예에서, 기준선은 대상체에 대하여 개별적으로 결정되지 않을 수 있으나, 대상체의 유사군으로부터의 기준선은 개별적인 대상체에게 적용될 수 있다.

[0112] 하나의 실시양태에서, 대상체의 시야, 시력, 생활 과업 수행 능력, 망막 감수성, 동적 동공 반응, 눈떨림, 피질 시각 기능, 색각 또는 암순응 중 하나 이상을 평가하여 제1 치료 유효 용량의 합성 레티날 유도체, 예컨대 9-시스-레티닐 에스테르 또는 11-시스-레티닐 에스테르 또는 그의 약학적 허용 가능한 조성물의 투여전 대상체의 시각 기능의 기준선이 설정된다. 추가의 실시양태에서, 대상체의 시각 기능의 기준선은 대상체의 시야를 평가하여 설정된다. 또다른 실시양태에서, 대상체의 시각 기능의 기준선은 대상체의 시력을 평가하여 설정된다. 또다른 실시양태에서, 기준선은 대상체의 망막 감수성을 평가하여 설정된다. 또다른 실시양태에서, 기준선은 대상체의 시야, 시력 및 망막 감수성을 평가하여 설정된다.

[0113] 또다른 실시양태에서, 대상체의 시각 기능의 기준선 설정은 대상체의 시야, 대상체의 시력, 대상체의 망막 감수성, 대상체의 동적 동공 반응, 대상체의 눈떨림, 대상체의 피질 시각 기능, 대상체의 생활 과업 수행 능력, 대상체의 색각 및 대상체의 암순응 중 하나 이상의 기준선을 설정하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 대상체의 시각 기능의 기준선 설정은 설정된 시험에 의하여 대상체의 시야, 대상체의 시력, 대상체의 생활 과업 수행 능력 및 대상체의 망막 감수성의 기준선을 설정하는 것을 포함한다.

[0114] 하나의 실시양태에서, 대상체의 시각 기능은 제1 치료 유효량의 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9-시스-레티닐 에스테르 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 대상체에게 투여전 설정된 대상체의 시각 기능의 기준선으로부터 투약 기간내에 신속하게 개선된다. 본 개시내용을 위하여, "신속하게 개선된다"라는 것은 제1 투약 기간보다 더 짧은 기간내에 대상체의 시각 기능의 기준선에 비하여 대상체의 시각 기능의 임상적으로 의미있는 개선을 지칭한다. 바람직하게는, 하나의 실시양태에서, 대상체의 시각 기능은 투약 기간 개시 1주 이내에 상당히 개선된다. 또다른 실시양태에서, 대상체의 시각 기능은 기준선에 비하여 투약 기간 중에 개선되며, 제1 투약 기간의 완료후 및 휴지기에서 기준선보다 높게 유지된다. 추가의 실시양태에서, 제1 투약 기간내의 대상체의 시각 기능의 개선은 시야 기준선에 비하여 대상체의 시야를 확장시키고, 시력 기준선에 비하여 대상체의 시력을 개선시키고 및/또는 기준선 망막 감수성에 비하여 대상체의 망막 감수성을 개선시키는 것을 포함한다.

[0115] 하나의 실시양태에서, 대상체의 시각 기능에서의 개선은 기준선에 비하여 대상체의 시야 또는 한쪽 이상의 눈의 확장을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 투약 기간 중의 대상체의 시각 기능의 개선은 대상체의 한쪽 이상의 눈에서 시야를 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 적어도 30%, 25%, 20% 또는 15% 증가시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 시각 기능에서의 개선은 골드만 시야 분석에 의하여 측정시 대상체의 눈의 시야를 기준선으로부터 20% 이상 증가시키는 것을 포함한다.

- [0116] 또다른 실시양태에서, 한쪽 이상의 눈에서 대상체의 시각 기능의 개선은 기준선에 비하여 대상체의 시력의 개선을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 시각 기능에서의 개선은 대상체의 한쪽 이상의 눈에서의 시력을 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 5 글자 이상 증가시키는 것을 포함한다.
- [0117] 또다른 실시양태에서, 제1 투약 기간에 한쪽 이상의 눈에서 대상체의 시각 기능의 개선은 기준선에 비하여 한쪽 이상의 눈에서 대상체의 망막 감수성의 개선을 포함한다.
- [0118] 또다른 실시양태에서, 휴지기에서 대상체의 시각 기능의 개선은 제1 투약 기간 중에 대상체의 망막 감수성에서의 개선에 비하여 한쪽 이상의 눈에서 대상체의 망막 감수성의 개선을 포함한다.
- [0119] 또다른 실시양태에서, 대상체의 시각 기능의 개선은 한쪽 이상의 눈에서 기준선으로부터 RP 대상체의 암순응 시야측정법에서의 개선을 포함한다.
- [0120] 하나의 구체예에서, 본 개시내용은 적어도 제1 및 제2 치료 용량의 합성 레티날 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르를 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 용량 및 제2 용량 사이의 휴지기 기간은 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일이며, 시각 기능의 개선은 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선으로부터 눈의 시야를 20% 이상 증가시키고, 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시력 검사표를 사용한 측정시 기준선으로부터 눈의 시력을 5 글자 이상 증가시키거나 또는 둘다를 포함하는, RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선 방법에 관한 것이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 휴지기는 약 2 일 내지 약 25 일, 약 7 일 내지 약 21 일 또는 약 14 일 내지 약 21 일이다. 특정 실시양태에서, 휴지기는 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 약 7 일, 약 8 일, 약 9 일, 약 10 일, 약 11 일, 약 12 일, 약 13 일, 약 14 일, 약 15 일, 약 16 일, 약 17 일, 약 18 일, 약 19 일, 약 20 일, 약 21 일, 약 22 일, 약 23 일, 약 24 일, 약 25 일, 약 26 일, 약 27 일 또는 약 28 일이다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 복수의 치료 투약 기간 및 휴지기와 조합된 임상적 관련성이 있는 안전성 프로파일을 조합한 투여 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 6 회 이하, 5 회 이하, 4 회 이하 또는 3 회 이하의 치료 용량은 6 개월 이하, 5 개월 이하, 4 개월 이하 또는 3 개월 이하 이내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 12 회 이하, 11 회 이하, 10 회 이하, 9 회 이하, 8 회 이하, 7 회 이하, 6 회 이하, 5 회 이하, 4 회 이하 또는 3 회 이하의 치료 용량은 12 개월 이하, 11 개월 이하, 10 개월 이하, 9 개월 이하, 8 개월 이하, 7 개월 이하, 6 개월 이하, 5 개월 이하, 4 개월 이하 또는 3 개월 이하 이내에 대상체에게 투여된다. 또다른 실시양태에서, 3 회 이하의 치료 용량은 약 3 개월 이내에 투여된다. 또다른 실시양태에서, 6 회 이하의 치료 용량은 약 6 개월 이내에 투여된다. 상기의 특정 경우에서, 1회 이하의 치료 용량이 1개월내에 투여된다.
- [0123] 또다른 실시양태에서, 제1 용량 및 제2 용량 사이의 휴지기는 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일이며, 대상체의 눈의 시야는 골드만 시야 (GVF) 분석에 의하여 측정시 기준선에 비하여 20% 이상 유지되며, 대상체의 트리글리세리드 수치 및/또는 HDL 수치, 콜레스테롤 수치 및 LDL 수치는 기준선으로부터 50%보다 많이 초과되지 않는다. 기타 실시양태에서, 제1 용량 및 제2 용량 사이의 휴지기는 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일이며, 대상체의 트리글리세리드 수치 및/또는 HDL 수치, 콜레스테롤 수치 및 LDL 수치는 기준선보다 40% 또는 기준선보다 30% 또는 20% 또는 10%보다 많이 초과되지 않는다. 기타 실시양태에서, 휴지기는 차후의 치료 용량 투여전 대상체의 트리글리세리드 수치 및 또는 HDL 수치, 콜레스테롤 수치 및 LDL 수치가 임상적으로 안전하며 그리고 허용 가능한 수치로 복구된 후의 기간이다.
- [0124] 하나의 실시양태에서, 대상체의 시력 상실은 LRAT 또는 RPE65 유전자 변이로 인한 것이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 LRAT 유전자 변이를 갖는다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 RPE65 유전자 변이를 갖는다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 삭제(nu11) 또는 미스센스 LRAT 변이를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 삭제 또는 미스센스 RPE65 변이를 갖는다.
- [0125] 하나의 실시양태에서, 대상체는 보통염색체 열성 색소성 망막염 (arRP)을 앓고 있다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 보통염색체 우성 색소성 망막염 (adRP)을 앓고 있다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 중등도 내지 중증 RP를 앓고 있다. 여전히 또다른 실시양태에서, 대상체는 조기 발병 RP를 앓고 있다. 여전히 또다른 실시양태에서, 대상체는 유년 RP를 앓고 있다.
- [0126] 또다른 실시양태에서, RP 대상체는 성인이다. 또다른 실시양태에서, RP 대상체는 소아 RP 대상체, 예를 들면 유

아, 어린이 또는 청소년이다.

- [0127] 하나의 실시양태에서, 제1 및 임의의 차후의 치료 유효량은 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에게 경구 투여된다.
- [0128] 하나의 실시양태에서, 본 개시내용은 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법에 관한 것이며, 여기서 투여 요법은 적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며, 요법은 a) 제1 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 약 1 일 내지 약 7 일, 예컨대 2 내지 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하며; b) 제1 치료 용량 및 제2 치료 용량 사이에 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일의 휴지기를 제공하며; c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르를 시각 기능의 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0129] 하나의 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 내인 생성된 11-시스 레티날을 대체한다. 또다른 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 대상체에게 경구 투여된다. 여전히 또다른 실시양태에서, 투여 요법은 필요한 바에 따라 단계 b) 및 c)를 1회 이상 반복하는 것을 더 포함한다. 또다른 실시양태에서, 투여 요법은 단계 b) 및 c)를 3회 이하로 3개월 이내에 반복하는 것을 더 포함한다. 또다른 실시양태에서, 투여 요법은 단계 b) 및 c)를 6 회 이하로 6 개월 이내에 반복하는 것을 더 포함한다. 또다른 실시양태에서, 투여 요법은 단계 b) 및 c)를 12 회 이하로 12 개월 이내에 반복하는 것을 더 포함한다. 상기의 특정 경우에서, 1회 이하의 치료 용량은 경구 투여된다.
- [0130] 또다른 실시양태에서, 본 개시내용은 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체의 시각 기능의 개선을 위한 투여 요법을 제공하며, 투여 요법은 적어도 제1 치료 용량, 제2 치료 용량 및, 제1 치료 용량과 제2 치료 용량 사이의 휴지기를 포함하며, 요법은 a) 1일당 약 40 mg/m²으로 7 일의 기간에 걸쳐 시각 기능 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여되는 제1 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여하고; b) 약 7 일 내지 약 21 일의 휴지기를 제공하고; 그리고 c) 휴지기의 종료후 제2 치료 용량의 9-시스-레티닐 아세테이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0131] 또다른 구체예에서, 본 개시내용은 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선을 위한 키트를 제공하며, 키트는 적어도 a) 제1 치료 용량의 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르; 및 b) 제1 치료 용량 및 제2 용량 사이에 휴지기를 제공하는 사용에 대한 지시사항을 포함하며, 휴지기는 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일이다.
- [0132] 하나의 실시양태에서, 지시사항은 제1 용량이 약 1 내지 약 7 일, 예컨대 약 2 내지 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다는 것을 지시한다. 하나의 구체예에서, 지시사항은 제1 용량이 7 일의 기간에 걸쳐 투여된다는 것을 지시한다. 하나의 구체예에서, 지시사항은 제1 용량이 5 일의 기간에 걸쳐 투여되는 것을 지시한다. 또다른 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 2 내지 약 21 일 또는 약 7 내지 약 21 일 또는 약 7 내지 약 25 일이라는 것을 지시한다. 여전히 또다른 실시양태에서, 지시사항은 휴지기가 약 25 일 또는 약 23 일 또는 약 21 일, 약 14 일 또는 약 7 일이라는 것을 지시한다. 또다른 실시양태에서, 지시사항은 3회 이하의 용량이 3개월 이내에 투여되는 것을 추가로 지시한다. 또다른 실시양태에서, 지시사항은 6회 이하의 용량이 6개월 이내에 투여되는 것을 추가로 지시한다. 또다른 실시양태에서, 지시사항은 12회 이하의 용량이 12개월 이내에 투여되는 것을 추가로 지시한다. 상기의 특정 경우에서, 1회 이하의 치료 용량이 경구 투여된다.
- [0133] 하나의 실시양태에서, 키트에 제공된 치료 용량은 약 280 mg/m² 내지 약 420 mg/m²이다. 하나의 구체예에서, 지시사항은 치료 용량이 1일당 약 40 mg/m² 내지 1일당 약 60 mg/m²으로 투여된다는 것을 지시한다. 또다른 구체예에서, 치료 용량은 9- 또는 11-시스 레티닐 아세테이트를 포함한다.
- [0134] 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 내인성 레티노이드 결핍증, 예컨대 RP 또는 LCA를 앓고 있는 대상체에게 안정적으로 전달되며 그리고 투여시 효과적으로 방출되는 임의의 약리적 비이클에 의하여 전달될 수 있다. 약학적 비이클 분야는 레티노이드의 화학 및 이를 위한 약리적 비이클의 제제는 주지되어 있다. 이들 공지의 전달 비이클로는 합성 레티날 유도체를 전달하기에 적절한 물리적 성질, 화학적 성질 및 방출율을 갖는 것을 들 수 있다. 액체 전달 비이클, 예컨대 식물성유 (대두유, 올리브유 및 유채씨유 또는 카놀라유 포함)를 사용할 수 있다.
- [0135] 하나의 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이며, 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레

이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트로부터 선택된다. 바람직하게는 합성 레티날 유도체는 11-시스 레티닐 아세테이트이다.

[0136] 또다른 실시양태에서, 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트 또는 9-시스-레티닐 숙시네이트로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이다.

[0137] 기타 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스 레티날, 11-시스-레티날, 9-시스-레티놀 또는 11-시스-레티놀이다.

[0138] 특정 실시양태에서, 약학적 허용 가능한 조성물은 지질 비이클을 더 포함한다.

[0139] 특정 실시양태에서, 약학적 허용 가능한 조성물은 합성 레티날 유도체, 예컨대 9-시스-레티닐 에스테르 및 대두유를 포함한다. 이러한 구체예의 또다른 실시양태는 9-시스-레티닐 아세테이트 및 대두유를 포함하는 약학적 허용 가능한 조성물이다. 이러한 구체예의 또다른 실시양태는 9-시스-레티닐 아세테이트 및 대두유 (USP 등급)를 포함하는 약학적 허용 가능한 조성물이다.

[0140] 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 항산화제를 더 포함한다. 이러한 구체예의 또다른 실시양태는 9-시스-레티닐 아세테이트, 대두유 및 부틸화 히드록시아니솔 (BHA)을 포함하는 약학적 허용 가능한 조성물이다. 이러한 구체예의 여전히 또다른 실시양태는 9-시스-레티닐 아세테이트, 대두유 (USP 등급) 및 부틸화 히드록시아니솔 (BHA)을 포함하는 약학적 허용 가능한 조성물이다.

[0141] 본 명세서에서 반대의 의미로 정의하지 않는다면, 하기 용어 및 어구는 하기의 의미를 가질 것이다:

[0142] 본원에서 사용한 바와 같이, "시각 장애"는 광의로는 눈의 광수용체, 조직 또는 구조에서의 장애를 지칭한다. 시각 장애의 비제한적인 예로는 망막 변성, 망막 이상증, 광수용체 기능의 상실, 광수용체 세포사 및 구조적 이상을 들 수 있다. 본 개시내용의 시각 장애는 통상적으로 대상체에서 시각 기능의 손상된 또는 정상보다 낮은 (완전 상실 포함) 것을 특징으로 하며, 예를 들면 불량 시력, 낮거나 또는 결여된 망막 감수성, 좁거나 또는 측정 불가능한 시야 등을 들 수 있다.

[0143] "치료 유효량"은 내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 대상체, 바람직하게는 사람에게 투여시 임상적으로 의미있는 치료적 효과를 야기하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[0144] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료적 효과"는 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈에서 대상체의 시력의 개선을 지칭하며, 본 개시내용의 치료 요법 중 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈에서의 시각 기능의 개선은 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈의 시각 기능을 본 개시내용의 치료 요법의 투여전 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈의 시각 기능의 기준선 측정치와 비교하거나 또는, 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈의 시각 기능을 치료 요법을 받지 않은 필적하는 사람 시각계와 비교하여 나타낼 수 있다.

[0145] 레티노이드 결핍증을 갖는 RP 대상체에서의 시력 상실은 통상적으로 중증이지만, RP 대상체에 따라 변경되는 정도 및 형태로 존재할 수 있다. 대상체는 그의 주변 시력을 상실할 수 있거나, 낮음 내지 중간의 광을 볼 수 있는 능력을 상실할 수 있거나, 그의 전체적인 예리함이 저하될 수 있거나 또는 기타 시력 상실이 발생할 수 있다. 이러한 상실은 (특히 레티노이드 결핍증의 성인 발병 사례(들)에서) 진행성이어서 궁극적으로는 아주 적은 시력 또는 완전 실명을 초래할 수 있다.

[0146] 상실의 유형 및 정도는 레티노이드 결핍증의 정도, 이환된 세포 유형 (예, 간상체 또는 추체) 및/또는 망막에서 레티노이드 결핍증의 국소화에 대하여 대략적으로 상관관계를 가질 수 있다. 결핍증 효과가 망막의 주변에서 가장 강할 경우, 주변 시력 상실은 가장 이르게 그리고 가장 심각하게 나타날 수 있다. 결핍증 효과가 망막을 통하여 더 일반화 될 경우, 전체 예리함의 상실이 더 흔하게 관찰된다. 결핍증이 크거나 또는 오래 지속될 경우, 시력 상실 (어떠한 형태이든간에)은 더 중증이 될 수 있으며, 성공적으로 개선되기가 더 곤란하게 된다. 레티노이드 결핍증 장애에 의하여 야기되는 시력 상실의 성질 및 정도는 대상체에 따라 변경되므로, 시력의 의미있는 개선의 성질 및 정도는 또한 대상체에 따라 달라질 것이다. 예를 들면 중간 광을 볼 수 있는 능력을 회복하는 것은 일부 대상체, 예를 들면 일부 RP 환자에서 나타나는 의미있는 개선이 될 수 있다. 기타 대상체, 예를 들면 일부 RP 환자에서, 의미 있는 개선은 주변 시력 또는 예리함에서의 일반적인 개선을 향상시킬 것이다. 특정 실시양태에서, 진행성 시력 상실은 본 개시내용에 의하여 중지 또는 역전될 수 있다. 그러나, 진단 및 치료적 인터벤션이 조기에 발생하는 경우, 본 개시내용에 의한 투여 요법의 투여는 시력 상실의 진행을 단순히 제한 또는 지연시킬 수 있다.

[0147] 임상적으로 의미있는 개선은 예리함, 시야, 광 감수성, 생활 과업 수행 능력 또는 이들의 일부 또는 전체의 조

합을 비롯한 본 출원에서 논의된 임의의 수개의 공지된 임상적 측정에 의하여 보고될 수 있다. 이러한 측정 등은 모두 임상에게 공지되어 있으며, 임상 시험에 통상적으로 사용된다. 임상의는 RP 및 LCA 대상체를 비롯한 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 시각 장애를 앓고 있는 대상체의 통상의 임상 평가의 일부로서 이들 변화를 쉽게 확인 및 관찰할 수 있다. 그래서, 임상의는 또한 주어진 대상체의 환경에서 의미있는 시력에서의 확인된 개선을 쉽게 관찰할 수 있다.

[0148] 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 시각 장애

[0149] 본 개시내용의 치료 요법 및 방법은 내인성 레티노이드 결핍증으로 인한 시각 기능의 상실을 갖는 대상체에서 시각 기능의 개선을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 시각 장애는 시각 장애 또는 실명을 초래하는, 11-시스-레티날의 생성, 전환 및/또는 재생을 방해하거나 또는 간섭하는 유전자 변이에 의하여 유발되는 유전성 레티날 질환 (IRD)이다. 그러한 결핍증은 하나 이상의 내인성 레티노이드, 예컨대 11-시스-레티날의 부재, 결여 또는 결핍된 수치를 특징으로 한다. 그래서, "내인성 레티노이드 결핍증"은 동일한 종의 대상체의 건강한 눈에서 나타나는 수치에 비하여 내인성 레티노이드의 연장된 더 낮은 수치를 지칭한다. 일부 경우에서, 대상체의 건강한 눈은 11-시스-레티날의 일시적인 부족을 경험할 수 있으며, 이는 단기간의 실명에 이어서 시력을 회복하게 되는 한편, 내인성 레티노이드 결핍증을 앓고 있는 대상체에서, 대상체는 11-시스-레티날의 내인성 수치를 신뢰성 있는 또는 신속하게 재생시키는 능력이 결여되어 있어서 연장된 및/또는 심각한 11-시스 레티날 결핍을 초래한다.

[0150] 하나의 실시양태에서, 본 개시내용의 치료 요법 및 방법은 유전성 망막 장애, 예컨대 RP, LCA 및 그의 아형을 앓고 있는 대상체에서의 시각 기능의 개선에 대한 것이다. 기타 실시양태에서, 대상체는 백점상 망막염 또는 선천성 비진행성 야맹증 (CSNB) 또는 원점안저 또는 그의 아형을 앓고 있다.

[0151] 내인성 레티노이드 결핍증은 광수용체 및 망막 색소 상피 세포 (RPE) 사이의 효소 결핍증 및 손상된 수송 과정을 포함하는 시각 사이클에서 하나 이상의 결손에 의하여 야기될 수 있다. 도 1은 광수용체의 외부 분절 및 RPE 사이에서 작동하는 척추동물, 바람직하게는 사람의 시각 사이클 (또는 레티노이드 사이클)을 개략적으로 도시한다. 11-시스-레티날은 RPE로의 그리고 RPE로부터의 일련의 효소 반응 및 수송 과정을 통하여 재생되며, 그후 광수용체에서 흡수에 결합되어 로돕신을 형성한다. 그후, 로돕신은 광에 의하여 활성화되어 메타-로돕신을 형성하며, 이는 결합된 시스-레티노이드를 전-트랜스-레티날로 이성질체화시키면서 광변환 연쇄반응을 활성화시킨다. (문헌[von Lintig, J. et al., *Trends Biochem Sci* Feb 24 (2010)]).

[0152] 시각 사이클에서 수개의 생화학적 경로에 참여하는 망막 단백질을 암호화시키는 12종 초과 유전자에서의 변이가 확인되었다. 예를 들면 레시틴:레티노이드 아세틸 트랜스퍼라제 (LRAT 유전자) 및 망막 색소 상피 단백질 65 kDa (RPE65 유전자)를 암호화하는 유전자에서의 변이는 레티노이드 사이클을 방해하여 전-트랜스-레티날의 재순환에서의 11-시스-레티날의 결핍증, 과잉의 유리 흡수, 과잉의 레티노이드 폐기물 (예, 분해) 생성물 및/또는 중간체 등을 초래한다.

[0153] 대상체의 눈, 예를 들면 RP 또는 LCA 대상체의 눈에서의 내인성 레티노이드 수치 및, 그러한 수치의 부족은 예를 들면 미국 특허 출원 공보 번호 2005/0159662 (이 출원의 개시내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨)에 개시된 방법에 의하여 결정될 수 있다. 척추동물의 눈에서의 내인성 레티노이드 수치 및 그러한 레티노이드의 부족을 결정하는 기타 방법으로는 예를 들면 대상체로부터의 혈액 샘플 중의 레티노이드의 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의한 분석을 들 수 있다. 예를 들면 혈액 샘플은 대상체로부터 얻을 수 있으며, 샘플 중의 레티노이드 유형 및 수치는 정상 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) (예, HP 1100 HPLC 및 벡만(Beckman), 울트라스피어(Ultrasphere)-Si, 4.6 mm×250 mm 컬럼, 1.4 ml/분의 유속에서 10% 에틸 아세테이트/90% 헥산을 사용함)에 의하여 분리 및 분석할 수 있다. 레티노이드는 예를 들면 다이오드-어레이 검출기를 사용한 325 nm에서의 검출 및 HP chemstation(Chemstation) A.03.03 소프트웨어에 의하여 검출될 수 있다. 레티노이드의 결핍증은 예를 들면 샘플 중의 레티노이드의 프로파일과 대조군 대상체 (예, 정상 대상체)로부터의 샘플을 비교하여 결정될 수 있다.

[0154] 다양한 병태는 대상체가 내인성 레티노이드 결핍증에 걸리기 쉽게 되거나 또는 이를 발생시킬 수 있다. 예를 들면 RPE65 유전자 변이 또는 LRAT 유전자 변이를 갖는 대상체는 궁극적으로 완전 시력 상실 및 중증 망막 이상증을 초래하는 내인성 레티노이드 결핍증 및 시각 장애에 대한 유전적인 소인을 갖는다. 특히, RPE65 및 LRAT 유전자 변이는 RP 및 LCA 대상체에서 발견된다.

[0155] RP는 오늘날까지 100종이 넘는 상이한 유전자에서 검출된 200종이 넘는 원인이 되는 RP 변이를 갖는 다수의 상이한 유전자에서 결손에 의하여 야기될 수 있다. RP 유전자형은 불균질이며, 동일한 변이를 갖는 RP 대상체는

상이한 표현형을 나타낼 수 있다. RP는 보통염색체 우성, 보통염색체 열성 또는 X-연관 소질에 의하여 유전성을 가질 수 있다. 최근 수년간, LRAT 및 RPE65 유전자에서의 변이는 arRP 또는 adRP를 갖는 RP 대상체에서 발견되었다. 이들 특이성 변이는 시각 사이클의 레티노이드 대사에서 결손과 연관되며, 광수용체 변성을 초래할 수 있다.

[0156] 본원에 보고한 바와 같이, RPE65 유전자에 의하여 암호화된 단백질은 레티놀 결합 단백질 및 11-시스-레티놀 데히드로게나제와 생화학적 관련을 가지며, 11-시스-레티날 생성에 대하여 필수적이다. (문헌[Gollapalli, D.R. et al., *Biochemistry*. 42(19):5809-5818 (2003)] 및 [Redmond, T.M. et al., *Nat Genet*. 20(4):344-351 (1998)]. 전임상 및 임상 정보는 RPE65 단백질 형성의 상실이 막 지질로의 비타민 A의 에스테르화후 레티노이드 과정을 차단하여 시력 상실을 초래한다는 것을 나타낸다.

[0157] RPE65 변이는 대부분 생후 수년 이내에 간상체-추체 변성, 눈떨림 및 중증 시각 상실과 함께 조기 발병 중증 망막 이상증과 관련되어 있다. RPE65에서 변이로부터 발생하는 질환의 중증도는 대체로 환자에 존재하는 변이 유형과는 상관 없는 것으로 나타난다. 많은 RPE65 환자는 학령기를 통하여 급격하게 저하되는 어린 시절의 불량하지만 유용한 시각 기능 (측정 가능한 추체 ERG)을 특징으로 하는 공통의 표현형을 공유한다. 게다가, 다수의 이들 환자는 20대에 상당히 위태롭게 되기는 하나, 주변 시력의 잔류 섬을 보유한다.

[0158] 진행성 시야 (VF) 상실은 RP의 특징 중 하나이며, 질환의 진행을 모니터링하기 위한 수단으로서 통상적으로 사용된다. 대부분의 RP 대상체는 추체 감수성의 감소를 초과하는 간상체 기능의 상실로 인하여 심각하게 수축된 시야 때문에 40세까지 법적 시각상실되는 것으로 관찰되었다.

[0159] 시력 (VA) 장애는 또한 조기 발병 RP를 앓고 있는 RP 대상체가 기타 RP 유형보다도 가장 안정한 VA를 갖는 것으로 보고되기는 하였으나, RP의 과정 중 보고될 수 있으며, VA 장애의 정도는 RP 대상체 중에서 넓게 변동될 수 있다. 예를 들면 잔존하는 중심 VF의 작은 섬을 갖는 진행성 RP를 앓고 있는 일부 RP 환자의 경우 VA는 정상으로 남아 있을 수 있는 것으로 보고되었다. 기타 RP 환자에서, VA 감소는 더 뚜렷할 수 있다.

[0160] 대상체 모집단

[0161] (본원에서 정의된 바와 같은) 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 시각 장애를 갖는 대상체를 본 개시내용의 치료 요법 및 방법에 의하여 치료할 수도 있으나, 일부 실시양태에서, 치료 요법 또는 방법이 대상체에게 저하 속도의 지연 또는 시각 기능의 개선에서 가장 효율적인 생리학적인 기회의 창이 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 대상체에서 가장 효과적인 본 개시내용의 치료 요법에 대한 기회의 창은 특히 광수용체 세포 변성에 대하여 시각 기능의 상실 및 망막 변성 사이의 간격으로서 정의된다. 특정 연령군에서의 대상체는 특히 본 개시내용의 치료 요법으로부터 이점을 얻을 수 있다. 보다 구체적으로, 망막/광수용체 변성의 더 적은 정도를 갖는 대상체는 본 개시내용의 치료 요법에 대한 더 우수하거나 또는 더 신속한 반응을 갖는 경향이 있으며 및/또는 차후의 투약 기간을 필요로 하기 전 더 긴 휴지기를 가질 수 있다. 예를 들면 특정 실시양태에서, 내인성 망막 결핍증, 예컨대 LCA 또는 RP로 인한 시각 기능의 상실을 갖는 더 어린 대상체는 더 높은 비율의 휴면 광수용체를 보유할 수 있다. 그러한 휴면 광수용체는 본 발명의 치료 요법에 반응할 수 있다. 특히, 유전성 아동기 실명, 예컨대 LCA 또는 조기 발병 RP, 예컨대 arRP로부터 발생하는 대상체에서의 시각 기능의 개선에서, 더 어린 대상체는 그의 망막 변성이 덜 진행되므로 시각 기능의 더 큰 회복을 예상할 수 있다. 그래서, 본 발명의 하나의 실시양태에서, 대상체는 사람의 유년, 즉 치료 요법의 개시시 15세보다 더 어리다. 본 발명의 기타 실시양태에서, 대상체는 치료 요법의 개시시 사람 신생아 또는 1세 미만, 18개월 미만, 24개월 미만 또는 36개월 미만의 사람 유아이다. 기타 실시양태에서, 대상체는 치료 요법 개시시 5세 이상인 사람이다. 추가의 실시양태에서, 사람 대상체는 치료 요법 개시시 10세 이상이다.

[0162] 일부 경우에서, RP는 10대 또는 심지어 더 이후에 사람 대상체에서 나타날 수 있다. 사람에서 arRP에 대한 진단의 평균 연령은 약 36세이다. (문헌[Tsujikawa M. et al., *Arch Ophthalmol* 126(3) 337-340 (2008)]). 그래서, 기타 실시양태에서, 사람 RP 대상체는 치료 요법 개시시 15세 이상이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 본원에 기재된 요법, 방법 및 조성물의 투여의 개시시의 사람 RP 대상체는 치료 요법의 개시시 20 세 이상, 30 세 이상, 40 세 이상, 50 세 이상, 60 세 이상 또는 70 세 이상이다. 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 요법, 방법 및 조성물의 투여에서의 사람 RP 대상체는 약 20 세 이하 또는 약 30 세 이하 또는 약 40 세 이하 또는 약 50 세 이하이다.

[0163] 하나의 실시양태에서, 임의의 이들 대상체의 경우, 본 개시내용의 치료 요법이 대상체에서의 시각 기능의 개선에 효과가 없는 지점에 망막, 특히 광수용체의 임의의 변성이 도달되지 않도록 본원에서 정의된 바와 같은 시각

장애의 진단을 확인하자마자 본 개시내용의 치료 요법 및 방법을 개시하여야만 한다.

[0164] 합성 레티날 유도체

[0165] 본 개시내용은 대상체에서의 시각 기능의 개선 방법을 제공한다. 시각 기능의 개선 및/또는 레티노이드 수치에서의 결핍증 효과의 향상을 위하여 합성 레티날 유도체를 투여할 수 있다. 예를 들면 11-시스-레티노이드 대체물 및/또는 흡인 작용물질로서 작용할 수 있는 합성 레티노이드를 제공하여 시각 기능이 개선될 수 있다. 합성 레티노이드는 또한 대상체의 시각계에 대한 레티노이드 결핍증의 효과를 향상시킬 수 있다. 합성 레티노이드는 예방을 위하여 (예, 합성 레티노이드를 투여하지 않은 필적하는 대상체에 비하여 내인성 레티노이드 결핍증으로 진단된 대상체에게 대상체의 시각 기능의 악화 또는 추가의 악화를 예방, 서행화 또는 지연시키기 위하여) 또는 대상체에게 치료를 위하여 투여될 수 있다.

[0166] 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티날 또는 9-시스-레티날로부터 유래하는 레티노이드이다. 특정 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 합성 9- 또는 11-시스 레티노이드이다. 기타 실시양태에서, 합성 레티노이드는 11-시스-레티날 또는 9-시스-레티날의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 예를 들면 내인성 레티노이드의 수치를 보충하는 레티노이드 대체물일 수 있다. 기타 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 9- 또는 11-시스 레티닐 에스테르이다. 기타 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티놀 또는 11-시스-레티놀이다. 기타 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티날 또는 11-시스-레티날이다.

[0167] 임의의 특정 이론에 의하여 한정하고자 하는 것은 아니나, 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본 개시내용의 치료 요법에 사용된 합성 레티날 유도체는 내인 생성된 11-시스-레티날을 대체하여 시각 사이클의 핵심 생화학적 성분을 복구한다. 본 개시내용의 치료 요법에 적절한 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티날 또는 11-시스-레티날의 유도체일 수 있다. 11-시스-레티날과 같이, 9-시스-레티날은 흡인에 결합되어 광활성 이소로돕신을 형성할 수 있으며, 표백시 11-시스-레티날 재생된 로돕신과 동일한 광합성물을 통하여 입체형태적 변화를 겪는다. (문헌 [Yoshizawa, T. et al., *Nature* 214, 566-571 (1967)] 및 [Filipek S. et al., *Annu Rev Physiol* 65:851-79 (2003)]). 9-시스-레티날 및 그의 유도체는 일반적으로 그의 11-시스 레티날 대응물보다 열역학적으로 더 안정하다.

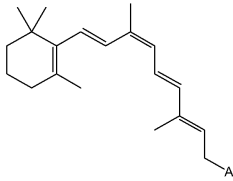
[0168] 합성 레티날 유도체는 레티날 또는 합성 레티날 유사체로 직접적으로 또는 간접적으로 전환될 수 있다. 그래서, 일부 구체예에서, 본 개시내용에 의한 화합물은 대사 전환시 9-시스-레티날 또는 11-시스-레티날 또는 그의 합성 레티날 유도체로 전환되는 전구약물로서 기재될 수 있다. 대사 전환은 예를 들면 산 가수분해에 의하여 에스테라제 활성, 아세틸트랜스퍼라제 활성, 데히드로게나제 활성 등을 발생시킬 수 있다. 예를 들면 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니나, 합성 9-시스-레티날 유도체 (예, 9-시스-레티닐 에스테르, 예컨대 9-시스-레티닐 아세테이트)는 식사 경로에서 9-시스-레티놀로 전환되고, 혈류를 통하여 망막으로 수송되고, RPE에서 9-시스-레티날로 전환되는 것으로 판단된다.

[0169] 하나의 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 적절한 9- 및 11-시스-레티닐 에스테르는 국제 공개 특허 출원 번호 WO 2006/002097 및 미국 출원 공개 공보 번호 2010/0035986에 기재된 9-시스-레티닐 에스테르 또는 11-시스-레티닐 에스테르일 수 있으며, 이들 출원은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 직접 또는 그의 대사산물을 통하여 흡인에 결합되어 흡인 작용물질로서 기능할 수 있다. 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "작용물질"은 흡인에 결합되는 합성 레티날 유도체를 지칭하며, 흡인/합성 레티날 유도체 복합체의 빛에 반응하는 능력을 돕는다. 흡인 작용물질로서 합성 레티날 유도체는 차단된 레티노이드 사이클의 약리학적 우회를 생성하여 내인성 레티노이드 (예, 11-시스-레티날)에 대한 요구를 줄일 수 있다.

[0170] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 눈에서 정상적으로 발견되는 천연 발생 레티닐 에스테르는 아니다. 일부 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 분리된 레티닐 에스테르이다. 본원에서 사용한 바와 같이, "분리된"은 그의 천연 환경과는 별도로 존재하는 분자를 지칭하며, 그리하여 천연의 생성물은 아니다. 분리된 분자는 정제된 형태로 존재할 수 있거나 또는 비-자연적 환경 중에 존재할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티놀, 9-시스-레티날, 11-시스-레티놀 또는 11-시스-레티날이다.

[0171] 하나의 구체예에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 하기 화학식 I의 9-시스-레티닐 에스테르이다:

[0172] <화학식 I>



[0173]

[0174] 상기 화학식에서,

[0175] A는 $-OC(O)R$ 이고,

[0176] R은 임의로 치환된 알킬 기 또는 알케닐 기이다.

[0177] 특정 실시양태에서, R은 C_1-C_{24} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 C_1-C_{14} 또는 C_1-C_{12} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기이다. 기타 실시양태에서, R은 C_1-C_{10} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 C_1-C_8 또는 C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기일 수 있다. 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실을 들 수 있다.

[0178] 특정 실시양태에서, R은 메틸이다.

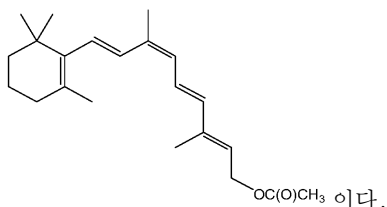
[0179] 특정 실시양태에서, R은 C_{15} 알킬 기이다. 특정한 상기 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 9-시스-레티닐 팔미테이트이다.

[0180] 특정 실시양태에서, R은 C_{17} 알킬 기이다. 특정한 상기 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 9-시스-레티닐 스테아레이트이다.

[0181] 특정 실시양태에서, R은 C_{17} 알케닐 기이다. 특정한 상기 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 9-시스-레티닐 올레이트이다.

[0182] 특정 실시양태에서, R은 치환된 알킬 또는 알케닐 기, 예컨대 하나 이상의 카르복실산으로 치환된 알킬 또는 알케닐 기이다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 카르복실산으로 치환된 알킬 또는 알케닐 기는 하나 이상의 히드록실기로 추가로 치환된다. 상기의 특정한 실시양태에서, A는 폴리카르복실산 기, 예컨대 디-, 트리- 또는 고차의 카르복실산이다. 예를 들면 일부 실시양태에서, A는 C_2-C_{22} , C_3-C_{22} , C_2-C_{10} , C_3-C_{10} , C_4-C_{10} , C_4-C_8 , C_4-C_6 또는 C_4 폴리카르복실산 기이다. 상기의 특정 예시의 실시양태로는 A가 옥살산 (에탄2산), 말론산 (프로판2산), 숙신산 (부탄2산), 푸마르산 (부텐2산), 말산 (2-히드록시부텐2산), 글루타르산 (펜탄2산), 아디프산 (헥산2산), 피멜산 (헵탄2산), 수베르산 (옥탄2산), 아젤라산 (노난2산), 세바스산 (데칸2산), 시트르산, 옥살로아세트산 또는 케토글루타르산 기 등인 실시양태를 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리카르복실산 기는 타르타르산이 아니다. (이러한 상황에서, 용어 "기"는 화학식 I의 폴리엔 쇄의 말단 탄소에 공유 결합될 수 있는 라디칼을 지칭한다).

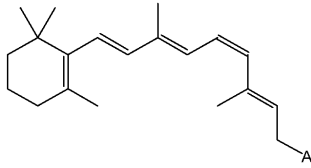
[0183] 합성 9-시스 레티닐 에스테르의 적절한 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트를 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐



아세테이트,

[0184] 관련된 구체예에서, 11-시스-레티닐 에스테르는 하기 화학식 II의 11-시스-레티닐 에스테르일 수 있다:

[0185] <화학식 II>



[0186]

[0187]

[0188]

[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

[0193]

[0194]

[0195]

[0196]

상기 화학식에서,

A는 $-OC(O)R$ 이고,

R은 임의로 치환된 알킬 기 또는 알케닐 기이다.

특정 실시양태에서, R은 C_1-C_{24} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 C_1-C_{14} 또는 C_1-C_{12} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기이다. 기타 실시양태에서, R은 C_1-C_{10} 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 C_1-C_8 또는 C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기일 수 있다. 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실을 들 수 있다.

특정 실시양태에서, R은 메틸이다.

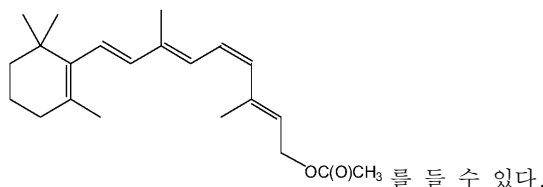
특정 실시양태에서, R은 C_{15} 알킬 기이다. 특정한 상기 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 11-시스-레티닐 팔미테이트이다.

특정 실시양태에서, R은 C_{17} 알킬 기이다. 특정한 상기 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 11-시스-레티닐 스테아레이트이다.

특정 실시양태에서, R은 C_{17} 알케닐 기이다. 특정한 상기 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 11-시스-레티닐 올레이트이다.

특정 실시양태에서, R은 치환된 알킬 또는 알케닐 기, 예컨대 하나 이상의 카르복실산으로 치환된 알킬 또는 알케닐 기이다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 카르복실산으로 치환된 알킬 또는 알케닐 기는 하나 이상의 히드록실 기로 추가로 치환된다. 상기의 특정한 실시양태에서, A는 폴리카르복실산 기, 예컨대 디-, 트리- 또는 고차 카르복실산이다. 예를 들면 일부 실시양태에서, A는 C_2-C_{22} , C_3-C_{22} , C_2-C_{10} , C_3-C_{10} , C_4-C_{10} , C_4-C_8 , C_4-C_6 또는 C_4 폴리카르복실산 기이다. 상기의 특정한 예시의 실시양태로는 A가 옥살산 (에탄2산), 말론산 (프로판2산), 숙신산 (부탄2산), 푸마르산 (부텐2산), 말산 (2-히드록시부텐2산), 글루타르산 (펜탄2산), 아디프산 (헥산2산), 피멜산 (헵탄2산), 수베르산 (옥탄2산), 아젤라산 (노난2산), 세바스산 (데칸2산), 시트르산, 옥살로아세트산 또는 케토글루타르산 기 등인 실시양태를 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리카르복실산 기는 타르타르산이 아니다. (이러한 상황에서, 용어 "기"는 화학식 II의 폴리엔 쇄의 말단 탄소에 공유 결합될 수 있는 라디칼을 지칭한다).

합성 11-시스 레티닐 에스테르의 적절한 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-옥살로아세테이트를 들 수 있다. 특정한 바람직한 실시양태에서, 11-시스-레티닐 에스테르는



11-시스-레티닐 아세테이트, $OC(O)CH_3$ 를 들 수 있다.

[0197]

[0198]

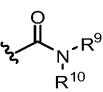
용어 "아실"은 당업계에 공지되어 있으며, 일반식 히드로카르빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-에 의하여 나타낸 기를 지칭한다.

용어 "아실아미노"는 당업계에 공지되어 있으며, 아실 기로 치환된 아미노 기를 지칭하며, 예를 들면 화학식 히드로카르빌C(O)NH-, 바람직하게는 알킬C(O)NH-를 나타낼 수 있다.

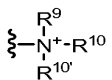
- [0199] 용어 "아실옥시"는 당업계에 공지되어 있으며, 화학식 히드로카르빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 나타낸 기를 지칭한다.
- [0200] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "지방족"은 완전 포화이거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소를 들 수 있다. 지방족 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0201] 용어 "알콕시"는 알킬 기가 산소에 결합된 것을 지칭한다. 알콕시 기의 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 등을 들 수 있다.
- [0202] "알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 하나 이상의 불포화 (즉, C=C)를 함유하며, 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 쇠 라디칼을 지칭한다. 다양한 실시양태에서, R은 C₁₂₋₁₇ 알케닐, C₁₋₈ 알케닐, C₁₋₆ 알케닐 또는 C₁₋₄ 알케닐이다. 본 명세서에서 반대의 의미로 구체적으로 명시되지 않는다면, 알킬 기는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 그러한 치환기는 하나 이상의 이중 결합에 포함되거나 또는 포함되지 않는 하나 이상의 탄소에 존재할 수 있다. 예시의 치환기로는 할로 (-F, -Br, -Cl 및 -I 포함), 시아노 (-CN), 니트로 (-NO₂), 옥소 (=O) 및 히드록실 (-OH)을 들 수 있다.
- [0203] 특정 실시양태에서, "알킬"은 직쇄 알킬 기 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 포화된 지방족 기의 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 12 내지 17개의 탄소 원자를 포함할 수 있다 (또한 "C₁₂₋₁₇ 알킬"로 지칭함). 특정 실시양태에서, 알킬은 12 내지 15개의 탄소 원자를 포함할 수 있다 (또한 "C₁₂₋₁₅ 알킬"로 지칭함). 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함할 수 있다 (또한 "C₁₋₈ 알킬"로 지칭함). 기타 실시양태에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다 (또한 "C₁₋₆ 알킬"로 지칭함). 추가의 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함할 수 있다 (또한 "C₁₋₄ 알킬"로 지칭함). 알킬은 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이다.
- [0204] 게다가, 본 명세서, 실시예 및 특허청구범위에서 사용한 바와 같이 용어 "알킬" (또는 "저급 알킬")은 "비치환 알킬" 및 "치환된 알킬" 모두를 포함하고자 하며, 후자는 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소에서의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 부분을 지칭한다. 그러한 치환기의 예로는 할로젠, 히드록실, 카르보닐 (예컨대 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀 또는 아실), 티오카르보닐 (예컨대 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕실, 알킬티오, 아실옥시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 술포히드릴, 알킬티오, 술페이트, 술포네이트, 술파모일, 술폰아미도, 술포닐, 헤테로시클릴, 아랄킬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 부분을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환기인 할로 (-F, -Br, -Cl 및 -I 포함), 시아노 (-CN), 니트로 (-NO₂), 옥소 (=O) 및 히드록실 (-OH) 중 하나 이상에 의하여 임의로 치환될 수 있다.
- [0205] 화학 기, 예컨대 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 함께 사용시 용어 "C_{x-y}"는 쇠에서 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 들 수 있다. 예를 들면 용어 "C_{x-y} 알킬"은 할로알킬 기, 예컨대 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등을 비롯한 쇠에서 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 비롯한 치환된 또는 비치환 포화 탄화수소 기를 지칭한다. C₀ 알킬은 기가 말단 위치에 있으면 수소를 나타내며, 내부일 경우 결합을 나타낸다. 용어 "C_{2-y} 알케닐" 및 "C_{2-y} 알키닐"은 길이가 유사하며 그리고 상기 기재된 알킬에 대한 치환이 가능하지만, 각각 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 치환된 또는 비치환된 불포화 지방족 기를 지칭한다.
- [0206] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "알킬아미노"는 하나 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다.
- [0207] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 지칭하며, 화학식 알킬S-에 의하여 나타낼 수 있다.
- [0208] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하며, "비치환 알키닐" 및 "치환된 알키닐" 모두를 포함하고자 하며, 후자는 알키닐 기의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알키닐 부분을 지칭한다. 그러한 치환기는 하나 이상의 삼중 결합에 포함되거나 또는 포함되지 않는 하나 이상의 탄소에 존재할 수 있다. 게다가, 그러한 치환기는 안정성이 금지되어 있는 경우를 제외하고, 상기 논의된 바와 같이 알킬 기에 대하여 고려되는 것 전부를 포함한다. 예를 들면 하나 이상의 알킬,

카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기에 의한 알킬닐 기의 치환을 고려한다. 바람직한 실시양태에서, 알킬닐은 그의 주쇄에서 1-12개의 탄소, 바람직하게는 그의 주쇄에서 1-8개의 탄소, 더욱 바람직하게는 그의 주쇄에서 1-6개의 탄소를 갖는다. 알킬닐 기의 예로는 프로피닐, 부티닐, 3-메틸펜트-1-이닐 등을 들 수 있다.

[0209]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "아미드"는 기  를 지칭하며, 여기서 R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 기를 나타내거나 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 고리 구조에서 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 고려한다

[0210]

용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에 공지되어 있으며, 비치환 및 치환된 아민 모두 및 그의 염, 즉  또는  에 의하여 나타낼 수 있는 부분을 지칭하며, 여기서 R⁹, R¹⁰ 및 R^{10'}은 각각 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 기를 나타내거나 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 고리 구조에서 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 고려한다.

[0211]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "아미노알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

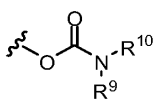
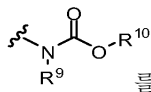
[0212]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "아랄킬"은 하나 이상의 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0213]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 치환 또는 비치환 단일-고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 6-원 고리이다. 아릴 기로는 페닐, 페놀, 아닐린 등을 들 수 있다.

[0214]

용어 "카르바메이트"는 당업계에 공지되어 있으며, 기  또는  를 지칭하며, 여기서 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 히드로카르빌 기, 예컨대 알킬 기를 나타낸다.

[0215]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "카르보사이클" "카르보시클릴" 및 "카르보시클릭"은 고리의 각각의 원자가 탄소인 비-방향족 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 바람직하게는 카르보사이클 고리는 3 내지 10개의 원자, 더욱 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.

[0216]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "카르보시클릴알킬"은 카르보사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0217]

용어 "카르보네이트"는 당업계에 공지되어 있으며, 기 -OCO₂-R⁹를 지칭하며, 여기서 R⁹는 히드로카르빌 기, 예컨대 알킬 기를 나타낸다.

[0218]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "카르복시"는 화학식 -CO₂H로 나타낸 기를 지칭한다.

[0219]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 포화 지방족 고리의 라디칼을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 시클로알킬은 고리 구조에서 3-10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 고리 구조에서 5-7개의 탄소 원자를 갖는다. 적절한 시클로알킬로는 시클로헵틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로부틸 및 시클로프로필을 들 수 있다.

[0220]

본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "에테르"는 산소를 통하여 또다른 히드로카르빌 기에 결합된 히드로카르빌 기를 지칭한다. 따라서, 히드로카르빌 기의 에테르 치환기는 히드로카르빌-0-일 수 있다. 에테르는 대칭 또는 비대칭일 수 있다. 에테르의 비제한적인 예로는 헤테로사이클-0-헤테로사이클 및 아릴-0-헤테로사이클을 들 수 있다. 에테르로는 화학식 알킬-0-알킬에 의하여 나타낼 수 있는 "알콕시알킬" 기를 들 수 있다.

[0221]

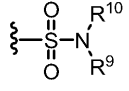
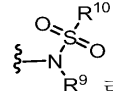
본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로젠"은 할로젠을 의미하며, 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 들 수 있다.

- [0222] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 헤테로원자 (예, O, S 또는 NR⁵⁰, 예컨대 여기서 R⁵⁰은 H 또는 저급 알킬임)를 포함하며, 여기서 2개의 헤테로원자는 이웃하지 않는 탄소 원자의 포화 또는 불포화쇄를 지칭한다.
- [0223] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "헤프타랄킬" 및 "헤테로아랄킬"은 헤프타랄기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0224] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤프타아릴"은 치환 또는 비치환 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하며, 그의 고리 구조는 하나 이상의 헤테로원자 (예, O, N 또는 S), 바람직하게는 1 내지 4개 또는 1 내지 3개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 2개 이상의 헤테로원자가 헤테로아릴 고리에 존재할 경우, 이들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤프타아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 이웃하는 고리에 공유되며, 고리 중 하나 이상은 헤테로방향족이며, 예를 들면 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있는 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 폴리시클릭 고리계를 포함한다. 바람직한 폴리시클릭 고리계는 고리 모두가 방향족인 2개의 시클릭 고리를 갖는다. 헤테로아릴 기의 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 퀴놀린 및 피리미딘 등을 들 수 있다.
- [0225] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소를 제외한 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.
- [0226] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로시클릭"은 고리 구조가 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 치환 또는 비치환 비-방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더욱 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭한다. 헤테로시클릴 기로는 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등을 들 수 있다.
- [0227] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0228] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "히드로카르빌"은 =O 또는 =S 치환기를 갖지 않고, 통상적으로 1개 이상의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 주쇄를 갖지만, 임의로 헤테로원자를 가질 수 있는 탄소 원자를 통하여 결합된 기를 지칭한다. 그래서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜 및 트리플루오로메틸과 같은 기는 본원을 위한 히드로카르빌로 간주되지만, 치환기, 예컨대 (결합되어 있는 탄소에서의 =O 치환기를 갖는) 아세틸 및 (탄소가 아닌 산소를 통하여 결합된) 에톡시는 그렇지 않다. 히드로카르빌 기의 비제한적인 예로는 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 그의 조합을 들 수 있다.
- [0229] 화학기, 예컨대 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 함께 사용시 용어 "저급"은 치환기에서 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 비-수소 원자가 존재하는 기를 포함하는 것을 의미한다. "저급 알킬"은 예를 들면 10개 이하, 바람직하게는 16개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 지칭한다. 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 3차-부틸 등을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시 치환기는 아랄킬 지칭법과 같이 이들이 단독으로 존재하거나 또는 기타 치환기와 조합되건 간에 (그러한 경우 예를 들면 알킬 치환기에서의 탄소 원자를 계수할 때 아릴 기에서의 원자는 계수하지 않음) 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 저급 알콕시이다.
- [0230] 용어 "폴리시클릴", "폴리사이클" 및 "폴리시클릭"은 2개 이상의 원자가 2개의 이웃하는 고리에 공유되어 있는, 예를 들면 고리가 "융합된 고리"인 2개 이상의 고리 (예, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴)를 지칭한다. 바람직한 폴리사이클은 2-3개의 고리를 갖는다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환 또는 비치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리사이클의 각각의 고리는 고리에서 3 내지 10개의 원자, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.
- [0231] 용어 "치환된"은 주쇄의 하나 이상의 탄소에 수소를 대체하는 치환기를 갖는 부분을 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 상기 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자에게 따르며 그리고 치환이 예를 들면 변환, 예컨대 재배열, 고리화, 제거 등이 자발적으로 진행되지 않는 안정한 화합물을 생성한다는 절대적인 단서를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 간주한다. 넓은 구체예에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 아시클릭 및 시클릭, 분지쇄 및 비분지쇄, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비-방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한

치환기는 하나 이상일 수 있으며, 적절한 유기 화합물에 대하여 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본 개시내용에 대하여, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기를 가질 수 있으며 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족하는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기로는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들면 할로겐, 히드록실, 카르보닐 (예컨대 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀 또는 아실), 티오키카르보닐 (예컨대 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕실, 알킬티오, 아실옥시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 술프히드릴, 알킬티오, 술페이트, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 술포닐, 헤테로시클릴, 아랄킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분을 들 수 있다.

[0232] "비치환"으로서 구체적으로 명시되지 않는다면, 본원의 화학적 부분에 대한 언급은 치환된 변형예를 포함하는 것으로 이해한다. 예를 들면 "아릴" 기 또는 부분에 대한 언급은 치환 및 비치환 변형예 모두를 절대적으로 포함한다.

[0233] 용어 "술페이트"는 당업계에 공지되어 있으며, 기 $-OSO_3H$ 또는 그의 약학적 허용 가능한 염 또는 에스테르를 지칭한다.

[0234] 용어 "술포아미드"는 당업계에 공지되어 있으며, 화학식  또는  로 나타낸 기를 지칭하며, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 히드록카르빌, 예컨대 알킬을 나타낸다.

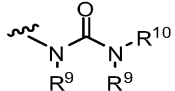
[0235] 용어 "술포시드"는 당업계에 공지되어 있으며, 기 $-S(O)-R^9$ 를 지칭하며, 여기서 R^9 는 히드록카르빌, 예컨대 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

[0236] 용어 "술포네이트"는 당업계에 공지되어 있으며, 기 $-SO_3H$ 또는 그의 약학적 허용 가능한 염 또는 에스테르를 지칭한다.

[0237] 용어 "술포"는 당업계에 공지되어 있으며, 기 $-S(O)_2-R^9$ 를 지칭하며, 여기서 R^9 는 히드록카르빌, 예컨대 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타낸다.

[0238] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "티오에스테르"는 기 $-C(O)SR^9$ 또는 $-SC(O)R^9$ 를 지칭하며, 여기서 R^9 는 히드록카르빌, 예컨대 알킬을 나타낸다.

[0239] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 치환된 에테르의 대응물이다.

[0240] 용어 "우레아"는 당업계에 공지되어 있으며, 화학식  로 나타낼 수 있으며, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 히드록카르빌, 예컨대 알킬을 나타낸다.

[0241] 본 명세서의 많은 부분에서, 본 개시내용의 화합물의 치환기는 군으로 또는 범위로 개시되어 있다. 구체적으로 본 개시내용은 그러한 군 및 범위의 구성의 각각의 그리고 모든 개개의 하부조합을 포함시키고자 한다. 예를 들면 용어 " C_1-C_6 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 등을 개별적으로 개시시키고자 한다.

[0242] 특정 실시양태에서, 9-시스-레티닐 에스테르는 간에서 간 지질 액적으로 저장되는 대사 전구약물 형태, 이른바 지방산 9-시스-레티닐 에스테르로 간에 의하여 전환될 수 있다. 지방산 9-시스-레티닐 에스테르 및 레티놀은 간으로부터 이동되어 눈 및 RPE로 이동되는 순환에 투입된다. 여기서, 이들은 궁극적으로 광수용체 옵신과 조합되어 활성 시각 색소를 형성하는 9-시스-레티날로 전환된다.

[0243] 바람직한 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이다. 또한, "9-시스-R-Ac"로 지칭되는 9-시스-레티닐 아세테이트는 간에 의하여 지방산 9-시스-레티닐 에스테르, 예컨대 9-시스-레티닐 팔미테이트로 대사된다. 그후, 지방산 9-시스-레티닐 에스테르 및 레티놀은 결핍 발색단, 예컨대 11-시스-레티날의 대체물로서 눈 및 RPE에서 9-시스-레티날로 전환된다.

- [0244] 하나의 실시양태에서, 9-시스-R-Ac는 초기에 팔라듐 촉매 (예, 팔라듐 염, 팔라듐 산화물)의 존재하에서 전-트랜스-레티닐 아세테이트 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich))를 9-시스-레티닐 아세테이트 및 전-트랜스-레티닐 아세테이트의 혼합물로 전환시켜 생성될 수 있다. 그후, 9-시스-레티닐 아세테이트 및 전-트랜스-레티닐 아세테이트의 혼합물을 가수분해시켜 9-시스-레티놀 및 전-트랜스-레티놀의 혼합물을 생성한다. 순수한 9-시스-레티놀은 선택적 재결정화에 의하여 분리되고, 순수한 9-시스-R-Ac로 추가로 에스테르화될 수 있다. 9-시스-R-Ac의 제조 및 정제 방법의 상세한 설명은 예를 들면 영국 특허 제1452012호에서 찾아볼 수 있다.
- [0245] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-R-Ac의 제조와 유사한 방식으로 적절한 에스테르화제를 사용하여 9-시스-레티놀로부터 생성될 수 있으며, 그 방법은 당업자의 지식에 포함된다.
- [0246] 특정 실시양태에서, 9- 및 11-시스-레티닐 에스테르는 예를 들면 레티놀과 카르복실산의 산-촉매화 에스테르화에 의하여, 할로겐화아실과 레티놀의 반응에 의하여, 레티닐 에스테르와 카르복실산의 트랜스에스테르화에 의하여, 1차 할로겐화물과 레티놀의 카르복실레이트 염의 반응에 의하여, 무수물과 레티놀 등의 산-촉매화된 반응에 의하여 당업계에 공지된 방법에 의하여 형성될 수 있다. 예시의 실시양태에서, 9- 및 11-시스-레티닐 에스테르는 카르복실산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 라우르산, 올레산, 스테아르산, 팔미트산, 미리스트산, 리놀레산, 숙신산, 푸마르산 등과 레티놀의 산-촉매화 에스테르에 의하여 형성될 수 있다. 또다른 예시의 실시양태에서, 레티닐 에스테르는 할로겐화아실과 레티놀의 반응에 의하여 형성될 수 있다 (예를 들면 문헌[Van Hooser et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:8623-28 (2000) 참조]. 할로겐화아실의 적절한 예로는 염화아세틸, 염화팔미토일 등을 들 수 있다.
- [0247] 특정 실시양태에서, 트랜스-레티노이드는 UV 광에 노출되어 시스-레티노이드로 이성질체화될 수 있다. 예를 들면 전-트랜스-레티날, 전-트랜스-레티놀, 전-트랜스-레티닐 에스테르 또는 전-트랜스-레티노산은 각각 9-시스-레티날, 9-시스-레티놀, 9-시스-레티닐 에스테르 또는 9-시스-레티노산으로 이성질체화될 수 있다. 트랜스-레티노이드는 예를 들면 본원에서 추가로 기재된 바와 같이 약 365 nm의 파장을 갖고 그리고 시스-레티노이드의 분해를 야기하는 더 짧은 파장이 실질적으로 없는 UV 광에 노출되어 9-시스-레티노이드로 이성질체화될 수 있다.
- [0248] 본 개시내용의 또다른 실시양태에서, 트랜스-레티노이드는 UV 광에 노출되어 시스-레티노이드로 이성질체화될 수 있다. 예를 들면 전-트랜스-레티날, 전-트랜스-레티놀, 전-트랜스-레티닐 에스테르 또는 전-트랜스-레티노산은 본원에서 추가로 기재된 바와 같이 약 365 nm의 파장을 갖고 그리고 시스-레티노이드의 분해를 야기하는 더 짧은 파장이 실질적으로 없는 UV 광에 노출되어 각각 9-시스-레티날, 9-시스-레티놀, 9-시스-레티닐 에스테르 또는 9-시스-레티노산으로 이성질체화될 수 있다.
- [0249] 본 개시내용의 합성 레티날 유도체는 약 5% 미만 또는 약 1% 미만 또는 약 0.1% 미만의 기타 레티노이드를 함유하는 실질적으로 순수할 수 있다. 하나 이상의 합성 레티날 유도체는 본 개시내용의 치료 요법에 사용될 수 있다.
- [0250] 본 개시내용의 약학적 허용 가능한 조성물
- [0251] 본 개시내용의 9- 및 11-시스-레티닐 에스테르를 비롯한 합성 레티날 유도체는 당업계에서 통상적으로 사용되는 기법뿐 아니라, 약학적 허용 가능한 비이클을 사용한 경구 투여를 위하여 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 합성 레티날 유도체는 경구 투여에 적절한 제제로 제제화될 수 있다. 대부분의 합성 레티날 유도체는 오일 물질 및 친유성이므로 하나 이상의 지질 비이클과의 용이한 혼화성을 갖는다.
- [0252] 본 개시내용의 9- 및 11-시스-레티닐 에스테르를 비롯한 합성 레티날 유도체 (예, 9-시스-레티닐 에스테르)는 감광성 및 산소-민감성을 갖는다. 그러므로, 제제의 안정성을 유지하며 그리고 효능 및 저장 수명을 최대화하는 것이 바람직하다. 적절한 지질 비이클은 본원에서 현탁 또는 가용화된 합성 레티날 유도체를 안정화시키는 그의 능력에 기초하여 선택될 수 있다. 본원에서 사용한 바와 같이, "지질" 또는 "지질 비이클"은 지방산 에스테르 중 하나 또는 블렌드를 지칭한다. 다양한 실시양태에서, 지질 비이클은 단일 글리세롤을 3종의 지방산에 의하여 에스테르화시킬 경우 형성되는 하나 이상의 트리글리세리드를 포함한다. 트리글리세리드는 식물성 오일 및 동물성 지방 모두를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 지질 비이클은 50 w/w% 초과와 다중불포화 지방산을 포함하며, 다중불포화 지방산은 15 미만의 비 (중량)로 오메가-6 지방산 및 오메가-3 지방산을 포함한다.
- [0253] 바람직한 실시양태에서, 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 레티날 유도체, 예컨대 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르 및 지질 비이클을 포함하는 경구 제제로 제제화된다. 추가의 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트이고, 지질 비이클은 대두유이다. 추가의 실시양태에서, 제제는 항산화제를 더 포함한다. 특정한 상기 실시양태에서, 항산화제는 부틸화 히드록시아니솔

(BHA)이다. 본 발명과 함께 사용하기에 적절한 추가의 지질 비이클 및 제제의 기재는 예를 들면 큐엘티 인코포레이티드(QLT Inc.) 명의의 국제 특허 출원 번호 PCT/US2009/059126에서 찾아볼 수 있으며, 이의 관련 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0254] 본 개시내용은 또한 합성 레티날 유도체, 바람직하게는 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르 또는 그의 약학적 허용 가능한 조성물을 함유하는 키트를 제공한다. 키트는 또한 본 개시내용의 치료 요법 및 방법에서 합성 레티날 유도체의 사용을 위한 지시사항을 포함한다. 바람직하게는, 통상의 패키지는 본 개시내용의 치료 요법 및 방법에서 사용하기 위한 합성 레티날 유도체의 하나 이상의 단위 용량, 예를 들면 하나 이상의 단위 용량의 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르 또는 약학적 허용 가능한 조성물을 함유할 것이다. 광 및/또는 공기 민감성인 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르 또는 그의 약학적 허용 가능한 조성물은 특수 포장 및/또는 제제를 필요로 할 수 있다는 점은 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들면 포장은 광에 대하여 불투명하거나 및/또는 대기 공기와와의 접촉으로부터 밀폐되거나 및/또는 적절한 부형제로 제제화되는 키트에 사용될 수 있다.

[0255] 용량, 용량 주기 및 투여 방식

[0256] 본 개시내용의 치료 요법에 사용되는 합성 레티날 유도체 및, 합성 레티날 유도체를 포함하는 약학적 허용 가능한 약학적 조성물은 경구 용량의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르 및 지질 비이클을 포함하는 본 개시내용의 약학적 허용 가능한 조성물은 본 개시내용의 치료 요법에서 대상체에게 경구 투여된다. 본 개시내용의 또다른 실시양태에서, 본 개시내용의 경구 투여된 약학적 허용 가능한 조성물은 9-시스-레티날 에스테르 및 대두유를 포함한다. 본 개시내용의 또다른 실시양태에서, 경구 투여된 약학적 허용 가능한 조성물은 9-시스-레티날 아세테이트 또는 9-시스-레티날 숙시네이트 및 대두유 (USP 등급)를 포함한다.

[0257] 본 개시내용의 합성 레티날 유도체, 예를 들면 9- 또는 11-시스-레티날 에스테르의 경구 투여는 본 개시내용의 치료 요법을 받고 있는 대상체의 양쪽 눈에서 모든 광수용체의 요법으로의 노출, 외과 수술의 부재 및 임의의 시점에서의 투여의 중단을 비롯한 수개의 잠재적 이점을 갖는다. 기타 실시양태에서, 본 개시내용의 치료 요법은 대상체에서 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 시각 장애를 치료 또는 향상시키기 위한 방법으로서, 대상체, 예를 들면 이미 유전자 요법을 받았던 대상체에서 시각 사이클과 관련된 하나 이상의 유전자, 예를 들면 RPE65 또는 LRAT의 대체물에 대한 벡터-매개 유전자 전달 치료와 병용하여 사용될 수 있다.

[0258] 본 개시내용의 치료 요법은 허용 가능한 안전성 프로파일을 나타내면서 시각 기능의 의미있는 개선을 생성하며, 그래서 하나의 실시양태에서, 본 개시내용의 치료 요법은 장기 (만성) 치료 요법으로서 적절할 수 있다.

[0259] 제1 치료 용량 및 제2 치료 용량 사이의 시간의 휴지기의 길이는 1개월 미만, 예컨대 7 내지 28 일이며, 1개월 미만 휴지기 동안 본원에서 정의된 바와 같은 대상체의 시각 기능 파라미터 중 하나 이상의 증가 또는 지속에 기초하여 임의로 선택될 수 있다. 투약-의존성 효과 또는 대상체의 시각 기능의 개선은 1개월 미만 휴지기 이내에 대상체의 투약 요건의 맞춤화가 가능하도록 개별적 기준에 따라 관찰 및 평가될 수 있다. 대안으로, 제2 치료 용량의 투여는 제1의 투약 기간 및 임의의 휴지기 동안 이전의 효능 평가에 대한 대상체의 시각 기능 파라미터 중 하나 이상의 감소에 기초할 수 있다. 예를 들면 대상체의 투약의 효능은 예를 들면 제1 치료 용량 후 약 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11일, 12 일, 13 일, 14 일, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일 또는 21 일에 평가할 수 있다. 평가의 임의의 시점에서, 차후의 치료 용량은 임의의 휴지기 동안 대상체의 시각 기능 파라미터 중 하나 이상의 퇴행에 기초하여 투여될 수 있다.

[0260] 일부 실시양태에서, 복수의 치료 투약 기간 및 휴지기와 조합한 임상적 관련성이 있는 안전성 프로파일을 설정한다. 일부 실시양태에서, 6회 이하, 5회 이하, 4회 이하 또는 3회 이하의 치료 용량은 6 개월 이하, 5 개월 이하, 4 개월 이하 또는 3 개월 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서 12회 이하, 11회 이하, 10회 이하, 9회 이하, 8회 이하, 7회 이하, 6회 이하, 5회 이하, 4회 이하 또는 3회 이하의 치료 용량은 12 개월 이하, 11 개월 이하, 10 개월 이하, 9 개월 이하, 8 개월 이하, 7 개월 이하, 6 개월 이하, 5 개월 이하, 4 개월 이하 또는 3 개월 이하 이내에 대상체에게 투여된다. 또다른 실시양태에서, 3회 이하의 치료 용량은 약 3 개월 이내에 투여된다. 또다른 실시양태에서, 6회 이하의 치료 용량은 약 6 개월 이내에 투여된다. 상기의 특정한 경우에서, 1회 이하의 치료 용량은 개월 단위로 투여된다.

[0261] 일부 실시양태에서, RP 대상체에 대하여 설정된 치료 요법 및 방법은 LCA 대상체에게 응용될 수 있다.

[0262] 조성물의 경구 투여후, 임의의 특정한 이론에 의하여 한정하고자 하는 것은 아니나, 이동되는 간 및 RPE (레티

노즘으로 지칭됨)에서 지질 액적으로 약물이 혼입되는 것으로 여겨진다. 문헌[Imanishi Y. et al., *J Cell Biol* 166:447-53 (2004)]. 이는 레티놀 결합-단백질 4 (RBP4)에 결합된 간에 의하여 분비되고, 말초 조직으로 전달되는 반면, 눈에서는 레티노이드 사이클로 다시 공급되는 9-시스-레티날로 산화된다 (도 1), 문헌[Moise A.R. et al., *Biochemistry* 46:4449-58 (2007)]. 레티놀은 그의 이성질체 형태에도 불구하고 또한 지방세포에 저장되며, 필요시 순환으로 이동된다. 문헌[O'Byrne S.M. et al., *J Biol Chem* 280:35647-57 (2005)]. 그래서, 이러한 발색단 유사체의 장기간 효과는 활성 약물이 주변부에서 지방세포로부터 서서히 분비된다는 사실로부터 유래할 수 있다.

[0263] 치료적 효과의 평가

[0264] RP 또는 LCA를 앓고 있거나 또는 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 기타 시각 장애를 앓고 있는 대상체에서 시각 기능의 개선에서의 본 개시내용의 치료 요법의 효능은 하기 기재된 바와 같은 것을 비롯한 시력 기능의 여러가지 측정에 기초하여 평가될 수 있다.

[0265] 한쪽 또는 양쪽 눈에서의 대상체의 시각 기능의 개선은 시야, 시력 및 망막 감수성 시험뿐 아니라, 망막전위도, 동적 동공 반응, 눈떨림, 피질 시각 기능, 색각, 시각 이동성 시험의 측정치 및, 삶의 질/생활 과업 수행 능력의 환자-보고된 결과에 기초하여 평가될 수 있다. 망막 및 광수용체 변성의 정도는 기준선 및 후-치치에서 광학 간섭 토포그래피 (OCT) 및 안저 자동형광 (FAF) 분석에 의하여 추가로 평가될 수 있다. 본 개시내용의 치료 요법 중에 한쪽 또는 양쪽 눈에서의 대상체의 시각 기능의 개선은 대상체의 각각의 눈의 시각 기능과 본 개시내용의 치료 요법의 투여전 각각의 눈의 대상체의 시각 기능의 기준선 측정을 비교하거나 또는 대상체의 각각의 눈의 시각 기능과 치료 요법을 받지 않은 필적하는 사람의 시각계와 비교하여 예시될 수 있다.

[0266] 1. 시야

[0267] 진행성 시야 상실은 내인성 레티노이드 결핍증, 예를 들면 RP 및 LCA의 특징 중 하나이며, 질환의 진행을 모니터링하는 수단으로서 통상적으로 사용된다. 예를 들면 대부분의 RP 대상체는 심각하게 제한된 시야로 인하여 법적 시각상실되는 것으로 보고되었다.

[0268] 시야는 각각의 눈의 중심 및 주변 (측면) 시력을 비롯한 개개의 시력의 전체 범위이다. 정상인 사람 시야는 각각의 눈에서 약 60 도 비측 (코를 향하여 또는 내측), 100 도 측두 (코로부터 벗어나 또는 외측) 및 수평 경선에서 약 60 도 초과 및 75 미만으로 연장된다.

[0269] 시야는 당업계에서 공지된 기법 및 표준, 예컨대 골드만 시야 시험 (GVF)에 의한 동적 시야측정, 안저 제어 시야 측정 (미세시야계 - MP1) 또는 험프리 정밀 시야 검사 (HFA)에 의한 동적 시야측정에 의하여 시험될 수 있다. GVF는 일반적으로 표준 보정된 골드만 시야측정계로 측정한다. 시야는 자극 (등시력선 또는 표적)을 보이지 않는 구역으로부터 보이는 구역으로 이동시켜 주변 시야 위치의 맵을 생성하여 측정된다. 시험 절차에서의 평면 왜곡으로 인하여, GVF 차트 결과는 디지털화되고, 망막 변형을 앓고 있는 대상체에서 주변 VF에서의 변화를 가장 정확하게 포착될 수 있다. 기준선 측정은 시간 경과에 따른 VF의 평가를 위하여 0.7 내지 2.4 log mm 범위의 중간점 1.5 log mm에 가장 가까운 VF log 망막 면적을 제공하는 하나의 VF 등시력선을 식별하는데 사용될 수 있다. 선택된 등시력선 크기의 log 망막 면적에서의 변화는 각각의 눈으로부터 log 망막 면적을 사용하는 혼합 효과 모델을 사용하여 평가할 수 있다. 동일한 대상체의 양쪽 눈 사이의 상관관계 및 상관관계 정도는 분석에서 설명되었다. 20% 초과인 시야에서의 개선은 시험-재시험 변동성의 평가에 기초한 임상적으로 상당한 개선으로서 인정된다. (문헌[Bittner et al., *IOVS* 52:8042-8046 (2011)]). VF는 또한 입체호도법에서 입체각 측정으로서, 2 이상의 등시력선의 결과를 조합한 부피 측정으로서 또는 적층된 등시력선의 부피를 구하여 3 이상의 순차 등시력선에 대한 대략적인 시각의 언덕(Hill of Vision)으로서 계산할 수 있다. (문헌[Christoforidis, *Clin. Ophthalmol.*, 5: 535-541 (2011)]). 임의의 방법에 의하여 계산한 시야에서의 변화는 대상체의 기준선 측정과 비교하여 구할 수 있다.

[0270] 본원에 기재된 내인성 레티노이드 결핍증을 앓고 있는 대상체는 검출 불가로부터 상당히 수축된 시야까지 걸쳐 있을 수 있는 장애의 다양한 정도를 가질 수 있다. 예를 들면 RP 대상체에서 VF 상실의 검출 가능한 뚜렷한 패턴이 정의되었다. (문헌[Grover et al., *Ophthalmology* 105:1069-1075 (1998)]). 통상적인 덜 진행성인 RP는 V4e 표적을 사용하여 검출 가능한 VF > 20 도를 나타낼 수 있다. 비정형 RP는 V4e 및 감소된 중심 감수성으로 커다란 VF > 20 도를 나타낼 수 있다. 이들 RP 대상체는 황반/중심와에서만 V4e를 검출한다. 진행된 변성을 갖는 정형 RP 대상체는 V4e의 작은 VF < 20 도 또는, V4e 및 감소된 중심 감수성의 작은 VF < 20을 나타낼 수 있으며, 황반/중심와에서만 V4e 표적이 검출된다.

[0271] 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 시야는 투약 기간 전 얻은 대상체의 시야의 기준선에 비하여 투약 기간에서 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 시야는 투약 기간 중에 대상체의 시야에서의 개선에 비하여 휴지기 중에 개선을 지속한다. 특정 실시양태에서, 초기 투약 기간 중에 관찰된 대상체의 시야 개선은 휴지기 중의 대상체의 기준선 시야보다 높은 수준에서 지속된다. 또다른 실시양태에서, 대상체의 시야에서의 개선은 투약 및/또는 휴지기 중에 개선되지만, 휴지기의 종료시까지 거의 기준선으로 복귀된다.

[0272] 본 발명의 다양한 실시양태에서, 예를 들면 arRP 환자를 비롯한 (이에 한정되지 않음) LRAT 또는 RPE65 변이를 갖는 RP 대상체의 경우, 대상체의 시야는 기준선 망막 면적의 20 도 이상 확장될 수 있다.

[0273] 차후의 투약 기간의 개시는 초기 투약 기간 중에 그리고 휴지기 중에 대상체의 시야 개선의 평가시 개시될 수 있다. 예를 들면 대상체의 시야가 초기 투약 기간 전의 수준으로 또는 초기 휴지기 중에 소정의 수준으로 복귀될 경우 차후의 투약 기간이 개시될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 초기 투약 기간후 대상체의 시야 기준선으로부터 <20%의 개선의 평가시 차후의 투약 기간이 개시된다.

[0274] 2. 시력

[0275] 시력 (VA) 저하는 RP 또는, LCA를 비롯한 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 기타 시각 장애의 과정 중에 보고될 수 있다. 초기 발병 RP를 앓고 있는 대상체는 기타 RP 유형보다 더 안정한 VA를 갖는 것으로 밝혀졌다. VA의 저하가 또한 일부 RP 대상체에서 관찰될 수 있기는 하나, VA는 중심 VF를 유지하는 작은 섬을 갖는 진행성 RP를 앓고 있는 개체에게서조차 정상상을 유지할 수 있다.

[0276] 시력은 시력의 정확성 또는 명료성, 특히 눈에서의 망막 초점의 예리함 및 뇌에서의 해석 능력의 감수성에 의존하는 시력을 지칭한다. 시력은 시각 처리계의 공간 분해능의 측정치이며, 일반적으로 조건을 최적화 및 표준화하는 방식으로 시험된다.

[0277] LogMAR 차트, 특히 초기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 차트는 임상 시험에서 VA에 대한 처치 효과를 측정하기 위한 골드-표준이 된다. 프로토콜은 4 미터에서 20 글자 미만을 읽을 수 있는 대상체가 1 미터에서 시험하도록 설정된다. 이러한 방법은 높은 콘트라스트 및 표준 실내 조명 조건하에서 시력을 측정한다. 스미스-케틀웰 연구소(Smith-Kettlewell Institute) 저휘도 발광(Low Luminance) (SKILL) 차트는 표준 실내 조명으로 실시한 시험을 통하여 낮은 조명을 모사하는 낮은 콘트라스트의 조건하에서 시력을 평가하도록 설계되었다. SKILL 차트는 한면에는 높은 콘트라스트 근거리 시력 차트 (백색에 흑색 글자) 및, 다른면에는 저휘도 발광, 낮은 콘트라스트 차트 (짙은 배경에 회색 글자)를 갖는다. 카드의 짙은쪽의 낮은 반사율은 어두운 환경에서의 시험을 모사한다.

[0278] 본 발명의 특정 한 실시양태에서, 기준선에 대한 시력에서의 개선의 정도는 대상체의 기준선 시력에 의존할 수 있다. 매우 낮은 시력 (광 인지 또는 손 흔들, 0 글자)을 갖는 환자의 경우, 임상적으로 의미있는 개선은 1-5 ETDRS 글자의 개선과 관련이 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 제1 치료 용량의 투여시 ≥ 5 ETDRS 글자의 VA 개선을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 제1 치료 용량의 투여시 ≥ 5 내지 <10의 VA 개선을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 제1 치료 용량의 투여시 ≥ 10 내지 <15 글자의 VA 개선을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 제1 치료 용량의 투여시 ≥ 15 내지 <20 글자의 VA 개선을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 제1 치료 용량의 투여시 ≥ 20 글자의 VA 개선을 가질 수 있다. 그래서, 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 시력은 초기 투약 기간 중에 처치 전 대상체의 시력 수준, 즉 대상체의 시력 기준선에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 시력은 초기 투약 기간의 종료시 관찰된 대상체의 시력 수준에서의 개선에 비하여 휴지기 동안 개선을 지속한다. 특정 실시양태에서, 대상체의 시력의 개선은 휴지기 중에 대상체의 기준선 수준보다 높게 지속된다.

[0279] 하나의 실시양태에서, 기준선 VA > 0 글자를 갖는 대상체의 경우 초기 투약 기간후 대상체의 시력의 기준선으로부터 <5 글자의 개선의 평가시 차후의 투약 기간이 개시될 수 있다.

[0280] 3. 망막 감수성

[0281] 대상체의 망막 감수성은 절대 강도 역치, 즉 시각 감각을 생성하는데 필요한 테스트 스포트의 최소 휘도를 구하여 측정될 수 있다. 망막 감수성은 눈이 다양한 수치의 암흑 및 빛으로 조절하는 능력 및 콘트라스트를 검출하는 능력에 관한 것이다.

[0282] 전시야 자극 시험 (FST)은 고정이 불가능한 환자에서의 통상의 기기를 사용한 암순응된 감수성을 측정하도록 개발되었다. (문헌[Roman, A.J. et al., *Physiol. Meas.* 28(8):N51-N56 (2007)]). 이러한 시험은 시관종인 ERG 돔

(다이에그노시스)에서 입수 가능한 전시아 (갠즈펠드(Ganzfeld)) 화이트-플래쉬 자극 프리젠테이션을 사용하며, 입수 가능한 소프트웨어는 log 휘도 ($\log \text{cd/m}^2$)로 나타낸 절대 역치의 신뢰성 있는, 효율적인 정신-물리학 측정을 허용한다. FST는 또한 컬러돔 갠즈펠드(Color dome Ganzfeld) 자극기 (다이에그노시스 엘엘씨(Diagnosys LLC), 미국 매사추세츠주 리틀톤 소재)를 사용하여 전달된 광 자극을 사용하여 실시될 수 있다. 이러한 테스트 방법에서, 전시아 자극에 대한 감수성의 반복된 측정은 백색, 적색 및 청색 플래쉬를 사용한 암순응된 상태로 얻는다.

[0283] 2색역 시야측정은 이미 기재되어 있다. (문헌[Lorenz et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(12): 5235-5242 (2008)]). 간상체- 및 추체-매개된 기능의 공간 분배를 평가하기 위하여, 2색역 시야측정은 암순응 및 명순응 조건하에서 실시된다. 변형된 험프리 정밀 시야 검사기 또는 등가물을 사용할 수 있다. 암순응 역치는 어둠 적응 후 측정한다. 감수성 상실은 각각의 시험 장소에 대하여 정상 대상체의 10분위 및 대상체에서의 측정값 사이의 차이로서 계산될 수 있다. 명순응 역치는 10 cd/m^2 의 배경 조명으로 측정한다. 추체 감수성은 각각의 시험 장소에 대하여 정상의 대상체의 10분위 및 장파장 자극에 대한 측정값 사이의 차이로서 계산될 수 있다.

[0284] 암순응된 정적 시야측정은 고정인 불가한 대상체에서 특히 유용한 시야 부위를 통하여 개개의 장소 범위에서 대상체의 암순응된 (6 시간 이하 또는 그보다 더 긴 연장된 암순응 포함) 역치 감수성을 측정한다. 시험은 4.5 log 트롤랜드-초 정도로 밝은 플래쉬가 존재할 수 있는 시판 중인 컬러돔 또는 골드만 시야측정기로 입수 가능한 전시아 자극 프리젠테이션을 사용한다.

[0285] FST는 ERG 반응이 제한되거나 또는 없는 RPE65-결핍 LCA 환자에서 백색, 청색 및 적색 자극에 대한 간상체 및 추체 감수성을 측정하는 것으로 이미 제시되어 있다. (문헌[*Jacobson, S.G. et al., Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50(5):2368-2375 (2009)]). 암순응된 정적 시야측정 방법은 이들 대상체에서 시야의 잔존 시력을 보다 정확하게 확인하는데 사용될 수 있다. RPE65 유전자 변이를 갖는 대상체에 대한 관련 망막 감수성 평가의 최적화는 이미 실시되었다. (문헌[Cideciyan, A.V. et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(39): 15112-15117]). 그래서, 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 망막 감수성은 초기 투약 기간 중에 처치전 대상체의 망막 감수성 기준선에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 망막 감수성은 초기 투약 기간 종료시 대상체의 망막 감수성에서의 개선에 비하여 휴지기 중에 개선을 지속한다. 특정 실시양태에서, 대상체의 망막 감수성에서의 개선은 초기 투약 기간 종료시 대략 대상체의 망막 감수성 수준에서 휴지기 중에 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 망막 감수성에서의 개선은 휴지기 중에 대상체의 기준선 망막 감수성보다 높은 수준에서 지속된다.

[0286] 4. 망막전위도 (ERG)

[0287] ERG 시험은 주지된 표준 시험이며, 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 시각 장애를 비롯한 대부분의 유전성 망막 질환 (IRD)의 진행을 진단 및 모니터링하는데 통상적으로 사용된다. IRD 전문 의사는 ERG 반응에서의 상당한, 반복 가능한 개선이 개선된 시각 기능을 나타낸다는 점에 동의한다. 예를 들면 ERG 반응은 RP에서의 간상체 및 추체 기능 상실의 초기 표시자이며, ERG 반응의 감소는 증상이 훨씬 더 늦게 나타나더라도 생후 처음 수년 이내에 뚜렷할 수 있다. RP 환자는 감소되거나 또는 검출 불가능한 간상체 및 추체 반응을 가지며, 통상적으로 추체 ERG 반응보다 간상체의 상실이 더 큰 것으로 보고되었다.

[0288] 일반적인 망막 반응을 평가하는 통상의 완전 또는 전시아 ERG의 3가지 주요 유형에는 암순응 (어둠 적응된, 어두운 플래쉬, 간상체-매개된 ERG), 명순응 (광 순응된, 밝은 플래쉬, 추체-매개된 ERG) 및 플리커 (광 순응된, 밝은 플래쉬, 31-헤르츠 플리커 ERG) 시험이 있다. 어둠 적응된, 밝은 플래쉬, 간상체/추체-매개된 ERG를 또한 평가할 수 있다. 전시아 ERG의 제한은 기록이 전체 망막으로부터 밀집된 전위이라는 점이다. 망막의 20% 이상이 병을 앓고 있는 상태로 영향을 미치지 않는다면, ERG 기록은 일반적으로 정상이다 (예, 황반 변성, 맥점 확대 또는 기타 중심 암점을 갖는 법적 시력상실은 정상의 완전 ERG를 가질 수 있다). 초기 발병 RP는 일반적으로 6 세 이전에 간상체-추체 변성에서 일반적인 없어지거나 또는 크게 감소된 ERG 반응을 나타내는 것으로 정의된다.

[0289] 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 ERG 반응은 초기 투약 기간 중의 처치전 대상체의 ERG 반응에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 ERG 반응은 초기 투약 기간 종료시 관찰된 대상체의 ERG 반응에서의 개선에 비하여 휴지기 중 개선이 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 ERG 반응에서의 개선은 휴지기 중에 대상체의 기준선 수준보다 높게 지속된다.

[0290] 5. 동적 동공 반응 (동공측정법)

[0291] 동공 반응 (밝은 빛 자극에 반응하여 동공이 수축됨)은 본원에 기재된 바와 같이 시각 장애를 앓고 있는 대상체

에서는 비정상일 수 있다. 동적 동공측정법은 동공 반응을 기록하고 그리고 처치에 반응하는 전위 변화를 모니터링하는 비침습 방법이다. 동공 반사는 유전자 요법을 받은 후 RPE65 결핍증을 앓고 있는 LCA 대상체에서 개선된다. (문헌[Maguire, A.M. et al., *New Engl J Med.* 358:2240-2248 (2008)]). 자극 사이의 시간, 자극 기간, 강도 및 다양한 색상의 광 자극의 색 동공측정법 (문헌[Park et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(9): 6624-6635 (2011)])은 컬러돔 랜즈를 자극기 (다이에그노시스 엘엘씨, 미국 매사추세츠주 리틀톤 소재) 또는 등가물로 전달된 광으로 설정되었다. 간상체-가중 기록 및 내재 감광성 망막 신경절 세포 기록의 조사는 암순응후 실시한다. 기록의 비디오 신호는 실시간 동공 직경을 텍스트 파일로 기록하는 처리 보드에 전달할 수 있다. 상대적 지속 및 일시적 동공 수축 데이터는 임상적 중요성에 대하여 분석한다.

[0292]

그래서, 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 동공 반응은 초기 투약 기간 중에 처치 전 대상체의 동공 반응 기준선 수준에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 동공 반응은 초기 투약 기간 종료시 대상체의 동공 반응 수준에 비하여 휴지기 중에 개선이 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 동공 반응에서의 개선은 초기 투약 기간 종료시 대략 대상체의 동공 반응 수준에서 휴지기 중에 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 동공 반응에서의 개선은 휴지기 중에 대상체의 기준선 동공 반응보다 높은 수준에서 지속된다.

[0293]

6. 눈떨림

[0294]

눈떨림은 종종 LCA를 비롯한 시각 장애와 관련된 불수의 눈 운동의 한 형태이다. 눈떨림 진폭 및 빈도는 비침습적으로 측정되며, 예컨대 대상체의 떨기 및 사시의 정성적 임상 분석을 위한 눈 운동을 비디오테이프 녹화하여 처치에 대한 반응의 잠재적 변화를 모니터링하는데 사용될 수 있다. (문헌[Maguire, A.M. et al., *New Engl J Med.* 358:2240-2248 (2008)]).

[0295]

그래서, 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체는 초기 투약 기간 중에 눈떨림의 진폭 및/또는 빈도에서의 감소를 나타낸다. 또다른 실시양태에서, 대상체는 휴지기 중에 눈떨림의 진폭 및/또는 빈도에서의 지속된 감소를 나타낸다.

[0296]

7. 시각 피질 기능

[0297]

본 발명의 치료 요법의 치료적 효능은 기능적 자기공명기록법(fMRI)에 의하여 측정시 피질 시각 기능에 대한 대상체의 시력의 효과를 사용하여 모니터링할 수 있다. 기능적 스캔은 콘트라스트 감수성 유발시험, 이동 자극 유발 시험 및 더 높은 수준의 인지 유발시험으로 이루어진다. 데이터는 기준선으로부터 MRI 신호에서의 변화율로서 통상적으로 나타난다. 통계적 유의성을 갖는 맵은 각각의 개체로부터의 재구성된 피질 표면에 나타날 것이다. 처치전 및 처치후 스캔은 활성화의 정도 및 크기에 관하여 직접 비교될 것이다. 시각 피질 기능에서의 개선은 시각 및/또는 두정부 대뇌 피질의 활성화에 기초하여 정의될 수 있다.

[0298]

그래서, 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 피질 시각 기능은 초기 투약 기간 중에 처치전 대상체의 피질 시각 기능 기준선 수준에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 피질 시각 기능은 초기 투약 기간 종료시 대상체의 피질 시각 기능 수준에 비하여 휴지기 중에 개선을 지속한다. 특정 실시양태에서, 대상체의 피질 시각 기능에서의 개선은 초기 투약 기간 종료시 대략 대상체의 피질 시각 기능 수준에서 휴지기 중에 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 시각 피질 기능에서의 개선은 처치 후 시각 대뇌 피질의 활성화에 의하여 정의된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 시각 피질 기능에서의 개선은 처치 후 두정부 피질의 활성화에 의하여 정의된다.

[0299]

8. 색각

[0300]

색각 시험은 대상체의 상이한 색상 사이를 구분하는 능력을 체크한다. 이시하라(Ishihara) 색판은 색각에서의 결손 정도를 검출, 분류 및 평가하는데 사용된다. 색각 시험은 또한 시신경 및 유전성 망막 질환의 기능을 평가하는데 사용된다.

[0301]

색각은 이시하라 색채 검사, 하디-랜드-리틀러(Hardy-Rand-Rittler) 또는 판스워스-문셀(Farnsworth-Munsell) 100 색각 검사를 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의하여 평가할 수 있다. 시험은 각각 색상 및 크기가 무작위로 나타나는 도트의 원을 포함하는 다수의 색판으로 이루어진다. 패턴내에는 정상의 색각을 갖는 개체가 가시 숫자를 형성하는 도트가 있다.

[0302]

그래서, 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 색각은 초기 투약 기간 중에 처치전 대상체의 색각 기준선 수준에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 색각은 초기 투약 기

간 종료시 대상체의 색각에 비하여 휴지기 중에 개선이 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 색각에서의 개선은 초기 투약 기간 종료시 대략 대상체의 색각 수준에서 휴지기 중에 지속된다.

[0303] 9. 암순응

[0304] 암순응은 밝은 빛에 노출후 암실에서 망막에 의한 광 감수성의 회복으로서 정의된다. 암순응 속도의 장애는 다양한 시각 질환 상태와 관련되며, 종종 RP 대상체에 대한 초기 증상이 된다. 암순응 파라미터의 비제한적인 예로는 추체-매개된 감수성 회복의 시간 상수, 간상체-매개된 감수성 회복의 시간 상수, 추체 플라토, 간상체 플라토, 간상체-추체 손상, 간상체 차단(intercept), 간상체-매개된 회복의 2차 성분의 기울기 및/또는 시간 상수, 간상체-매개된 회복의 3차 성분의 기울기 및/또는 시간 상수, 2차 및 3차 간상체-매개된 성분 사이의 전이 시간 및, 표백으로부터 최종 역치 측정까지의 시간을 들 수 있다.

[0305] 암순응의 측정 방법은 미국 특허 제7,494,222호 및 동제7,798,646호에 정의된 방법을 비롯하여 당업계에 공지되어 있으며, 이 특허의 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0306] 암순응 속도의 개선은 대상체의 기준선 속도에 비하여 처치후 대상체의 암순응 속도의 비교에 기초하여 구할 수 있다. 암순응에 대한 처치 효과는 또한 명 환경으로부터 암 환경으로 전이시 대상체의 시각의 어둠 적응으로의 속도에 관한 일상 생활의 활동의 개선을 보고하는, 주관적인, 환자 보고된 결과를 사용하여 모니터링할 수 있다.

[0307] 본 발명의 치료 요법의 하나의 실시양태에서, 대상체의 암순응 속도는 기준선에서 대상체의 암순응 속도에 비하여 초기 투약 기간 중에 개선된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 암순응의 속도는 초기 투약 기간 종료시 대상체의 암순응 속도에 비하여 휴지기 중에 개선을 지속한다. 특정 실시양태에서, 대상체의 암순응 속도에서의 개선은 초기 투약 기간 종료시 대략 대상체의 암순응 속도에서 휴지기 중에 지속된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 암순응 속도에서의 개선은 휴지기 중에 암순응의 대상체의 기준선 속도보다 높은 수준에서 지속된다.

[0308] 10. 시각 이동도

[0309] 시각 이동도는 개선된 망막 기능의 측정으로서 사용될 수 있다. 시각 이동도에서의 개선은 문헌[Bainbridge et al., *N Engl J Med.* 358:2231-9 (2008)] 및 [Maguire, A.M. et al., *New Engl J Med.* 358:2240-2248 (2008)]에 기재된 것을 비롯한 표준화된 장애물 코스 및 미로를 비롯한 당업계에 공지된 방법에 의하여 결정될 수 있다. 대상체는 코스를 돌아다니는데 걸리는 시간에 기초하여 또는 존재하는 장애물의 총수에 비교하여 대상체가 장애물에 부딪치거나 또는 경로를 벗어나서 걷는 때의 수에 기초하여 평가할 수 있다.

[0310] 시각 이동도는 또한 주관적인 환자가 보고한 결과에 기초하여 모니터링할 수 있다. 이동도의 개선에 대한 주관적인 보고는 기준선에서 대상체의 보고된 이동도에 비하여 처치후 및 휴지기 중의 대상체의 보고된 이동도에 대한 비교에 의하여 처치 효과를 모니터링하는데 사용될 수 있다.

[0311] 11. 시각 기능 설문

[0312] 설문은 시각 기능 및 일상 생활의 활동에 대한 그의 효과를 평가하기 위하여 특정한 연구 방문에서 대상체에게 설문을 진행할 수 있다. 대상체의 시각 기능에서의 개선을 평가하기 위하여 사용될 수 있는 다수의 공지된 시각 기능 설문지 (VFQ)가 존재한다. 그러한 설문지는 어린이용 시각 기능 설문지 (CVFQ)이다. (예를 들면 문헌 [Birch, E.E. et al., *J. AAPOS.* 11:473-9 (2007)] 참조). 이는 유아 및 어린이의 부모가 사용하도록 설계된 시각-특이성 삶의 질 평가도구이다.

[0313] 저휘도 발광 설문지 (LLQ)는 구체적으로 낮은 조명 조건, 예컨대 야간 또는 어두운 실내에서 성인의 시각 기능을 평가하기 위하여 개발된 설문지이다. (예를 들면 문헌 [Owsley, C. et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:528-535 (2006)] 참조). 이러한 설문지는 하기 기재된 임상 연구에 대하여 자격이 있는 모집단과 유사한 더 나이트 RP 대상체의 모집단에서 입증되었으며, 암순응의 간상체-매개된 파라미터에 대하여 상관관계를 갖는다.

[0314] 또한, 시력 장애의 영향 (IVI) 설문 및 어린이용 시력 장애의 영향 (IVI_C) 설문을 사용할 수 있다. 이러한 설문은 저 시력을 가진 사람에서의 일상의 활동에서 참여 제한에 대한 시각 장애의 영향을 측정하기 위하여 개발 및 입증되었다.

[0315] VFQ의 사용은 기준선에서의 대상체의 설문 결과에 비하여 처치후 그리고 휴지기 도중에 대상체의 설문 결과의 비교를 통하여 본원에 기재된 치료 요법에 의하여 본 발명의 화합물의 투여후 시각 기능, 특히 일상 생활의 활동에 대하여 주관적인 개선을 확인하는 것을 돕는다.

[0316] 12. 스펙트럼 도메인-광 간섭 단층촬영

- [0317] 광 간섭 단층촬영 (OCT)/자가형광 (FAF) 기기, 예컨대 하이델베르크 스펙트랄리스(Heidelberg Spectralis) (하이델베르크 엔지니어링, 독일 소재)는 안구 단층촬영 스캔을 실시하는데 사용될 수 있다. 스캔의 분석은 광수용체 층의 가시화, 외부 분절 및 망막 두께의 측정을 비롯한 전체 망막 건강에 관한 정보를 제공할 수 있으며, 자가형광의 존재 또는 부재를 평가하는데 제공될 수 있다. 망막 건강에서의 개선은 대상체의 기준선 OCT 및 FAF 스캔을 초기 투약 기간후 대상체의 OCT 및 FAF 스캔과 비교하여 평가할 수 있다. 대상체의 기준선 OCT 및 FAF 스캔은 초기 투약 기간 전 및 후의 대상체의 시각 기능과 상관관계를 가질 수 있다.
- [0318] 하기 실시예는 단지 본 개시내용의 다양한 구체예의 예시로서 제공되며, 이로써 어떠한 방법으로도 본 개시내용을 한정하는 것으로 간주하여서는 안된다.
- [0319] 실시예
- [0320] 실시예 1: 안전성 연구
- [0321] 본 개시내용의 경구 전달된 약학적 허용 가능한 조성물의 개방 표지, 반복 용량 단계적 증가 연구는 대두유 (USP) 중에 용해된 9-시스-레티닐 아세테이트 ((2E,4E,6Z,8E)-3,7-디메틸-9-(2,6,6-트리메틸시클로헥스-1-엔-1-일)노나-2,4,6,8-테트라엔-1-일 아세테이트) 및 부틸화 히드록시아니솔 (BHA)을 포함하는 조성물의 반복 1일 경구 용량의 안전성 및 용인성을 측정하기 위하여 20명의 건강한 사람에게 실시하였다. 투여하고자 하는 부피가 간편하도록 조성물 중의 9-시스-레티닐 아세테이트의 농도를 조절하였다. 연구의 투약 범위의 경우, 대두유 (USP) 중의 0.10% w/w BHA를 함유하는 1.25 mg/mL, 5.0 mg/mL 및 20 mg/mL 9-시스-레티닐 아세테이트의 조성물을 생성하였다. 건강한 대상체의 용량 코호트 6명은 1.25 mg/m²로부터 40 mg/m²까지, 즉 1.25, 2.5, 5, 10, 20 및 40 mg/m²으로 조성물의 단계적 증가되는 1일 용량을 제공하였다.
- [0322] 18명의 대상체는 모두 연구 조성물을 사용한 7일 처치를 제공하며, 2명의 대상체는 투약을 생략하였다. 대상체의 평균 연령은 37세 (범위 (23-59))이었다.
- [0323] 40 mg/m² 이하의 조성물은 잘 참을 수 있는 것으로 밝혀졌으며, 단계 I 시험 센터에서 7일의 모니터링된 요법후 해로운 부작용이 없었다. 가장 흔하게 보고되는 부작용은 두통 (6명의 대상체, 12건의 사례), 안면 홍조 (2명의 대상체, 7건의 사례) 및 안면 작열감 (2명의 대상체, 6건의 사례)이었으며, 40 mg/m² 용량군으로부터 주로 보고되며 그리고 총괄하여 보고된 부작용 사례 (AE) 43건 중 25건 (58%)에서 확인되었다. 총 43건의 AE 중 41건은 경도 강도이었다.
- [0324] 일부 대상체에서, 모든 용량에 대하여 트리글리세리드에서의 온화한 가역적 증가 및, 10 - 40 mg/m² 용량에서 고 밀도 지단백질 (HDL)에서의 온화한 가역적 저하가 존재하였다.
- [0325] 실시예 2: RP 환자에서의 연구
- [0326] 연구 프로토콜
- [0327] 본 연구는 LRAT 또는 RPE65에서의 변이에 의하여 유발되는 RP (또한 조기 발병 RP로 공지됨)를 앓고 있는 사람 RP 대상체에게 경구 투여된 실시예 1의 조성물의 효능을 결정하기 위하여 설계되었다. 17명의 RP 대상체에게는 7일 동안 조성물의 1일 1회 용량 (40 mg/m²)을 경구 제공하였다. 각각의 RP 대상체의 양쪽 눈을 별도로 평가하였다. 시각 기능의 프로토콜-정의된 평가는 초기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS), 시야 시험, 전시야 망막 전위도 검사 (ERG); 망막 감수성 (FST), 동적 동공측정법, 눈떨림 시험, OCT 및 FAF 및 대상체 설문문을 사용한 최선의 보정된 시력 시험을 포함하였다.
- [0328] 망막에서 가시 광수용체가 존재하였는지의 여부를 결정하기 위하여 낮은 광 조건하에서 스펙트럼-도메인 OCT를 비롯한 연구의 0일차의 21일 이내에 기준선 시각 기능 시험을 실시하였다. 0일차에, 각각의 RP 대상체에게 조성물의 제1 용량을 제공하였다. 처치는 연속하는 7 일 (0일차 내지 6일차, 0일차 및 6일차 포함)에 투여하였다. RP 대상체는 7/8일차, 14/15일차, 30일차, 60일차 및 그후 재처치 기준이 충족될 때까지 추적관찰 방문하였다. 모든 시각 기능 시험 및 안전성 평가는 7/8일차 (최종 용량 제공후 24/48 시간)뿐 아니라, 모든 차후의 방문에 실시하였다.
- [0329] 2명의 RP 환자에 대한 초기 및 예비 효능 평가
- [0330] 실시예 1의 조성물의 효능은 RP를 앓고 있는 2명의 사람 대상체에서 초기에 시험하였다. 2명의 대상체는 7일 동안 조성물의 1일 1회 초기 용량(40 mg/m²)을 제공받았다. 대상체는 외래 환자 기준으로 처치하지만, 각각의 처치일에 대하여 의료 감시하에서 연구 클리닉에서 시험 처치를 제공받았다. 실험 중에, 대상체는 (실험실 변동성

을 배제시키기 위하여) 격렬한 신체 활동을 제한하고 그리고 본 연구에서 안전성 변수의 평가에 대한 이와 같은 요인의 영향을 감소시키기 위하여 지나친 비타민 A 섭취를 피하여야만 한다.

[0331] 각각의 대상체의 양쪽 눈을 별도로 평가하였다. 시각 기능의 프로토콜-정의된 평가는 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시험을 사용한 최선의 보정된 시력 시험에 이어서 저/고 콘트라스트 미스-케틀웰 연구소 저휘도 발광 (SKILL) 차트; 골드만 시야측정법을 사용한 시험; 전시야 망막 전위도 검사 (ERG); 및 전시야 자극 역치 시험 (FST)을 포함하였다. 기준선 ERG, ETDRS 및 SKILL 시험은 2회 반복하였다. 처치 도중 및 처치후 시각 기능 시험은 1일차, 7일차, 9/10일차 및 14/15일차에 실시하였다.

[0332] 대상체는 한쪽 또는 양쪽 눈에 안대를 할 필요는 없었다.

[0333] 대상체 ID 010110은 c.525T>A; p.Ser175Arg에서 LRAT 유전자 중의 RP 동형접합 변이를 갖는 27세의 남성이었다. 기준선에서의 His ETDRS 시력은 도움을 받지 않고 71 글자 OD 및 60 글자 OS (약 20/40 및 20/62.5 스넬렌 등가)이었다.

[0334] 대상체를 40 mg/m²의 조성물 A로 7 일 동안 처치하였다. ETDRS 시력에서의 작은 개선이 관찰되었으며, 9일차에서 11.5 글자 (OD)의 기준선 및 1.5개월차에서 14.5 글자 OS로부터의 개선이 최고이었다. GVF OD에서의 커다란 개선이 검출되었으며, 주변 시력에서의 개선의 주관적 보고가 뒷받침되었다. 약물 처치 전 및 후의 피질 시각 기능의 객관적 시험은 fMRI를 사용하여 시험하였으며, 뚜렷한 개선이 관찰되었다. 추체 또는 간상체 ERG에서는 변화가 나타나지 않았다.

[0335] 대상체는 일상 생활의 활동에서의 의미있는 개선을 보고하였다. 일광 및 형광에 대한 감수성이 보고되었다. 암순응 시간도 또한 개선되었다. 처치 기간의 종료를 지나서 1.5 개월 동안 환자를 모니터링하였으며, 기준선으로부터의 개선이 지속되었다.

[0336] 대상체 ID 010111은 c.181T>A3; P.TYR61ASP에서 LRAT 유전자 중의 동형접합 변이를 갖는 41세의 남성이었다. 기준선에서의 His ETDRS 시력은 0 글자 OD 및 1.5 글자 OS이었다. 대상체는 40 mg/m²의 조성물 A로 7 일 동안 처치하였다. ETDRS 시력에서의 변화는 한쪽 눈에서 관찰되었으며, 14일차에 24.5 글자 (OD) 및 0 변화 (OS)의 기준선으로부터의 개선이 최고이었다.

[0337] 17명의 RP 환자에 대한 중간 30 일차 안전성 및 효능 평가

[0338] RPE65 (12명의 RP 대상체) 또는 LRAT (5명의 RP 대상체) 변이를 갖는 평균 29세의 6세 내지 55세 범위의 총 17명의 RP 대상체를 하기 표 1에 기재된 기준선 VA 및 GVF 값으로 평가하였다. 각각의 RP 대상체에서의 양쪽 눈을 독립적으로 평가하였다. 시력 (VA; ETDRS BCVA)은 왼쪽 눈의 경우 평균 29.5 글자 (~20/250)로 0-62 글자 (OS) 및, 오른쪽 눈의 경우 평균 32.1 글자 (~20/200)로 0-71 글자 (OD) 범위내이었다. 시야 (GVF)는 왼쪽 눈의 경우 평균 log 망막 면적 1.7로 0.28-2.46 범위내이었으며, 오른쪽 눈의 경우 평균 log 망막 면적 1.8로 0.48-2.53 범위내이었다.

[0339] <표 1>

대상체	연령	성별	인종	유전자	VA		GVF log 망막 면적	
					OD	OS	OD	OS
010110	28	M	아시아계	LRAT	70.5	59.5	1.62	1.41
010111	41	M	백인	LRAT	0	1.5	2.47	2.48
010117	6	M	아시아계	LRAT	37	39.5	2.42	2.40
010118	11	M	아시아계	RPE65	40.5	19	1.04	0.28
010201	30	M	백인	RPE65	64	51	2.16	1.93
010202	20	F	백인	LRAT	60.5	40	1.53	1.40
010301	37	M	아시아계	RPE65	13.5	22	1.91	1.74
010302	55	F	백인	LRAT	53	27.5	2.16	2.08
010303	29	M	아시아계	RPE65	63.5	59	2.31	2.31
010304	36	F	아시아계	RPE65	11.5	11.5	1.56	1.74
010401	28	F	백인	RPE65	0	0	0.48	0.42
010402	30	F	백인	RPE65	39	10.5	1.09	1.77
010403	21	F	백인	RPE65	23	50	1.39	1.42
010501	40	M	백인	RPE65	11	3	2.11	1.88
010502	24	F	백인	RPE65	33	29.5	2.76	1.55
010601	21	M	백인	RPE65	8	16.5	2.00	2.24
010701	23	M	히스패닉	RPE65	17	61.5	1.83	1.73

[0340]

[0341]

기준선에서, 17명의 RP 대상체 중 총 13명은 야맹증을 보고하였으며, 다수의 RP 대상체는 RP의 제1의 증상으로 서 야맹증을 제시하며: 출생 1년 이내에 5명의 RP 대상체, 2-4세 이내에 3명의 RP 대상체, 17세에 1명의 RP 대상체가 보고되었다. 17명의 RP 대상체 중 11명이 시야 상실을 보고하였으며, 17명의 RP 대상체 중 12명이 시력 저하를 보고하였다.

[0342]

GVF 분석은 2개의 데이터 세트에 대하여 실시하였다. 치료 의향(ITT)은 주요 포함/제외 기준을 수행한 RP 대상체를 포함하는 평가 가능한 (프로토콜당) 세트 및 17명 전원의 RP 대상체를 포함한다. 각각의 RP 대상체의 경우, 2종의 기준선 측정을 사용하여 0.7 내지 2.4 log mm 범위의 중간점 1.5 log mm에 가장 근접하는 VF log 망막 면적을 제공하는 VF 표적 하나를 확인하여 시간에 따른 VG의 변화의 평가를 허용하였다. 선택된 표적 크기를 갖는 log 망막 면적에서의 변화는 각각의 눈으로부터의 log 망막 면적을 사용하는 혼합 효과 모델을 사용하여 평가하였다. 동일한 RP 대상체의 양쪽 눈 사이의 상관관계 및 상관관계의 정도는 분석에서 확인하였다. GVF 응답군은 그의 기준선 측정에 비하여 VF에서 20% 이상의 개선을 갖는 눈으로 정의하였다.

[0343]

본 연구에서 17명의 RP 대상체에서 3가지 뚜렷한 시야 패턴이 관찰되었다. 1. 정형 RP, 덜 진행된 (9명의 RP 대상체)는 V4e 표적으로 검출 가능한 VF > 20 도를 나타냈다. 이러한 패턴은 LCA 대상체의 경우 VF 기준선과 유사하였다. 평균 연령은 20.9 세 (범위 6-30 세)이었다. 2. 비정형 RP (3명의 RP 대상체, 동일한 RPE65 변이 - c,179;pLeu60Pro 호모): V4e의 커다란 VF > 20 도 및 감소된 중심 감수성. 이들 RP 대상체는 단지 황반/중심와에서 V4e를 검출하였다. 평균 연령은 34.5 세 (범위 29-37 세)이었다. 3. 정형 RP/진행된 변성: V4e의 작은 VF < 20 도 또는 V4e의 작은 Vf < 20 및 감소된 중심 감수성, 단지 황반/중심와에서 V4e 표적을 검출함. 평균 연령은 39.2 세 (범위 28-55 세)이었다.

[0344]

도 2는 ITT 및 프로토콜당 세트 모두에서 처치에 대한 GVF 응답군의 비율을 요약한다. 분석에 대하여 선택된 등시력선에 의존하여, ITT 군에서의 응답군의 비율은 7일차에 44.1-50%, 14일차에 38.2-44.1% 및 30일차에 35.5-41.9%이었다. 또한 분석에 대하여 선택된 등시력선에 의존하는 평가 가능한 (프로토콜당) 서브세트에서의 응답군의 비율은 7일차에 51.7-60.7%, 14일차에 44.8-53.6% 및 30일차에 34.6-40%이었다. 이들 세트를 기준선에서

VF 중증도에 기초하여 추가로 분리할 경우, ITT 및 프로토콜당 세트 모두에서 최소 중증 서브군에서 더 높은 비율의 응답군이 존재하였다 (도 3, 모든 대상체 포함 및 도 4, 3명의 대상체 제외). 투약 7일후, 기준선으로부터 평균 GVF 면적은 7일차에 34% ($p=0.005$), 14일차에 29% ($p=0.02$)의 통계적으로 유의성이 있는 개선을 나타냈으며, 평가 가능한 (프로토콜당) RP 대상체 ($n=14$)에서 30일차에 23% ($p=0.07$)의 통계적으로 유의성이 있는 개선에 대한 경향을 나타냈다. ITT 세트 ($n=17$)에서, 기준선으로부터 평균 GVF 면적은 7일차에 22% ($p=0.03$, 통계적으로 유의성 있음), 14일차에 16% ($p=0.13$) 및 30일차에 18% ($p=0.096$)로 개선되었다 (도 5). 도 6은 평균 기준선 값에 대하여 망막 면적이 1개월차 때까지 2회 연속 추적관찰 방문에 대하여 20% 이상 증가된 환자/눈으로서 응답군이 정의되는 ITT 세트에서의 처치에 대한 GVF 응답군의 비율을 나타낸다.

[0345]

17명의 RP 대상체 중 9명 (53%)은 한쪽 이상의 눈에서 기준선에 대하여 ETDRS 5 글자 이상의 BCVA에서의 개선을 나타냈다. VA 반응은 표 2에 제시한 바와 같이 처치에 대한 민감성이 더 클 수 있는 서브모집단을 평가하기 위하여 인구통계에 의하여 추가로 분리하였다. 7일차에 눈의 27%는 ≥ 5 ETDRS 글자의 VA 개선을 가지며, 눈의 15%는 ≥ 5 내지 <10 로 개선되며, 눈의 12%는 ≥ 10 내지 <15 글자로 개선되었다. 14일차에, 눈의 37%는 ≥ 5 ETDRS 글자의 VA 개선을 가지며, 눈의 28%는 ≥ 5 내지 <10 로 개선되며, 눈의 6%는 ≥ 10 내지 <15 글자로 개선되며, 눈의 3%는 ≥ 20 글자로 개선되었다. 30일차에, 눈의 34%는 ≥ 5 ETDRS 글자의 VA 개선을 가지며, 눈의 19%는 ≥ 5 내지 <10 로 개선되며, 눈의 15%는 ≥ 10 내지 <15 글자로 개선되었다, 유전자 변이에 기초하여 평가시, LRAT 변이를 갖는 5명의 RP 대상체의 경우, 눈의 40%는 7일차에 ≥ 5 로 개선되며, 14일차에 60% 및 30일차에 50% 개선되었다. RPE65 변이를 갖는 12명의 RP 대상체의 경우, 눈의 21%는 7일차에 ≥ 5 , 14일차에 23% 및 30일차에 30% 개선되었다. 도 7은 기준선으로부터의 평균 VA 변화, ETDRS 글자 점수 개선을 나타낸다. 7일차, 14일차 및 1개월차에, 모든 대상체 (ITT 군)에 대한 평균 VA 개선은 각각 $3+/-1$ 글자, $3.9+/-0.9$ 글자 및 $3.2+/-1.2$ 글자인 것으로 밝혀졌다. 모두 0 글자의 기준선 VA를 갖는 1명의 대상체의 한쪽 눈 및 또다른 대상체의 양쪽 눈을 제외시키는 것으로 정의된 평가 가능한 서브세트는 각각 $3.5+/-1.2$ 글자, $4.8+/-1.5$ 글자 및 $3.3+/-1.3$ 글자의 평균 VA 개선을 갖는다.

[0346]

<표 2>

기준선 값에 따른 VA 반응*

연령별 반응	눈의 수	%
<20 년	2/4	50%
≥ 20 년	9/30	30%
성별 반응		
남성	9/20	45%
여성	2/14	14%
인종별 반응		
백인	5/20	25%
아시아계	5/12	42%
기타	1/2	50%
유전자 결핍에 의한 반응		
LRAT	6/10	60%
RPE65	5/24	21%

* 7일차 내지 1개월차 사이의 2회 연속 방문에 대한 기준선 ≥ 5 문자로부터의 VA 변화

[0347]

[0348]

도 8a는 기준선이 0인 경우 응답군은 기준선보다 높은 것으로 정의한 것을 제외하고, 기준선으로부터 5 글자 이상의 개선으로 응답군을 정의할 경우 ITT 세트에서 VA 응답군의 비율을 나타낸다. 도 8b는 평가 가능한 서브세트가 0의 기준선을 갖는 눈을 제외시킬 경우 (즉, 기준선 VA=0을 갖는 경우 1명의 대상체에서 한쪽 눈 및 또다른 대상체에서 양쪽 눈을 제외하도록)의 VA 응답군의 비율을 나타낸다. 도 9는 1개월까지 2회 연속 방문의 경우 기준선이 0이면 응답군은 기준선보다 높은 것으로 정의한 것을 제외하고, 기준선으로부터 5 글자 이상의 개선으로 응답군을 정의할 경우 ITT 세트에서 VA 응답군의 비율을 나타낸다.

[0349]

기준선 시각 기능은 중증 망막 변성과 일치하는 광범위한 크게 감소된 기준선 BCVA (0-65 글자) 및 VF (6-75도)를 나타냈다. RP 대상체의 작은 서브세트에서, 시각 자극 (기능적 자기공명 영상화, fMRI)에서 잠재적 변화에 대한 시각 피질의 반응, 동공 반사 및 어두운 광에서의 광 감수성 (야간 시력)의 수개의 파라미터에 대한 처치의 효과를 측정하였다.

- [0350] 본 연구의 fMRI 서브연구 (n=2)는 예를 들면 11일차에 측정시 처치후 시각 및 두정부 대뇌 피질의 수개의 이전의 조용한 부위의 활성화를 나타냈다.
- [0351] 약간 시력에서의 이득을 자가-보고한 연구에 대한 여러 명의 RP 대상체
- [0352] 기준선 (처치전) 및 투약후 측정을 제공하기 위하여 모든 RP 대상체에 안전성 평가를 실시하였다. 스크리닝으로 -1일차, 투약전 및 처치 일에 투약후 4시간에 활력 징후를 평가하였다. 3회의 ECG 기록 및 임상적 실험실 시험을 스크리닝으로 -1일차에 및 3일차 및 7일차에 실시하였다. RP 대상체가 이전의 방문에서 계속 진행중인 임상적으로 상당한 비정상적 결과를 갖는다면 14/15일차 및 각각의 차후의 방문에서 안전성 평가도 또한 실시하였다. 실시한 임상적 실험실 시험은 혈액학, 혈청 화학 (총 콜레스테롤, 트리글리세리드, HDL 및 LDL 포함) 및 소변검사를 포함하였다. 안전성 프로파일의 분석은 연구 처치가 잘 용인되었으며, 안전성 결과는 건강한 성인 지원자에서의 결과와 일치하였다는 것을 나타낸다 (실시예 1 참조). 레티노이드에 대한 인지된 유형의 효과인 지질 대사에 대한 효과가 관찰되었다. 임상적으로 상당한 실험실 결과는 휴지기를 통하여 기준선으로 복귀하였다. 기타 유해한 사례는 대부분의 대상체에 대하여 7-일 처치 기간의 종료까지 해소되는 경도 내지 중등도 두통, 1일 이내에 해소되는 구역 및 눈부심을 포함하였다.
- [0353] LRAT 및 RPE65에서의 변이로 인한 조기 발병 RP를 앓고 있는 RP 대상체에서의 예비 결과는 허용 가능한 안전성 프로파일을 갖는 처치의 7 일 과정후 특정한 시각 기능 파라미터에서의 신속하고도 상당한 개선을 나타낸다.
- [0354] 실시예 3: LCA 대상체에 대한 안전성 및 효능 실험
- [0355] 실시예 2의 실험은 또한 (LRAT 또는 RPE65의 변이에 의하여 유발된) LCA를 앓고 있는 사람 대상체에게 경구 투여된 실시예 1의 조성물의 효능을 측정하도록 설계되었다. 대상체에게 7 일 동안 조성물의 1일 1회 부하 용량 (40 mg/m²)을 경구 제공하였다. 대상체를 외래 환자 기준으로 처치하였으나, 각각의 처치일에 대하여 의료 감시 하에서 연구 클리닉에서 시험 처치를 제공받았다. 각각의 대상체의 양쪽 눈을 분리하여 평가하였다. 시각 기능의 프로토콜-정의된 평가는 조기 치료 당뇨 망막병증 연구 (ETDRS) 시험을 사용한 최선의 보정된 시력 시험에 이어서 미스-케틀웰 연구소 저휘도 발광 (SKILL) 차트; 골드만 시야측정법을 사용한 시야 시험; 전시야 망막 전위도 검사 (ERG); 및 전시야 자극 역치 시험 (FST)을 포함하였다. 기준선 ERG, ETDRS 및 SKILL 시험을 2회 반복하였다. 처치 도중에 그리고 처치후, 시각 기능 시험을 1일차, 7일차, 9/10일차 및 14/15일차에 실시하였다.
- [0356] 실시예 2의 2명의 RP 환자뿐 아니라, 9명의 LCA 환자에서의 예비 효능 데이터의 개요
- [0357] 표 3에 제시된 바와 같이, 2종의 변이 유형 (LRAT 및 RPE65), 2종의 질환 유형 (LCA 및 RP), 상이한 연령 범위 (6명의 대상체 6-15세 및 5명의 대상체 21-41세) 및 넓은 범위의 기준선 시각 기능을 포함하는 총 11명의 대상체를 실험하였다. 손 동작 및 광 인지, 0-20 글자 범위의 VA, 20-50 글자 범위의 VA 및 50-70 글자 범위의 VA인 4종의 뚜렷한 범위의 기준선 VA를 설정하였다. VA에서의 개선의 최대 반응은 모두 40 mg/m²의 조성물로 처치한 망막 기능의 온화한 수준 (20-40 글자 범위내의 VA)을 갖는 환자에 대하여 관찰되었다 (도 10). 최선의 반응인 개선의 3가지 라인의 개선이 어린 환자 (0-13세)에게서 나타났다. 11명의 대상체에 대하여 기준선에 대한 시력의 상대적 개선은 투약후 14 개월 이하 동안 모니터링하여 임상적으로 의미있는 개선의 지속을 입증하였다 (도 11).

[0358]

<표 3>

대상체	유형	연령	성별	인종	용량 (mg/m ²)	기준선 VA (문자)	기준선으로부터 최선의 변화	방문일
1 LCA	LRAT	10	F	백인	40	OD 36	OD 51 (+15)	8일차
	HOMOZYGOUS C.217_218DELAT, P.MET73ASPF SX47							
2 LCA	LRAT	12	M	백인	40	OD 9	OD 18 (+9)	6.5개월차
	HOMOZYGOUS C.217_218DELAT, P.MET73ASPF SX47					OS 7	OS 25 (+18)	9일차
3 LCA	LRAT	38	F	백인	40	OD 0	OD 5 (+5)	6개월차
	HOMOZYGOUS C.217_218DELAT, P.MET73ASPF SX47					OS 0	OD 3 (+3)	2.5개월차
4 LCA	RPE65	31	M	인도	40	OD 0	OD 1 (+1)	2.5개월차
	p.W331X (TGG>TAG) c.992G>A					OS 15	OS 21 (+6)	14일차
5 LCA	RPE65	13	F	아시아계	40	OD 31	OD 67 (+36)	4개월차
	Leu67Arg CTG>CGG heterozygous - EPP=3					OS 34	OS 63 (+29)	14일차
6 LCA	RPE65	6	F	아시아계	40	OD 64	OD 70 (+6)	14일차
	Leu67Arg CTG>CGG heterozygous - EPP=3					OS 61	OS 68 (+7)	
7 LCA	RPE65	21	F	시리아	40	OD 60	OS 60 (0)	14일차
	-/- V19DEL2BP, NT 57+58					OS 52	OS 55 (+3)	9일차
8 LCA	RPE65	15	F	브라질	10	OD 28	OD 32 (+4)	9일차
	EXON 4 272>A R91Q GA/CT EXON 10 1022T>C L341S TC/AG					OS 25	OS 27 (+2)	
9 LCA	RPE65	14	F	히스패닉	10	OD 37	OD 51 (+14)	14일차
	EXON 4 272G, EXON 10 1022T					OS 47	OD 46 (-1)	
10 RP	LRAT	28	M	인도	40	OD 71	OD 82 (+11.5)	9일차
	HOMOZYGOUS EXON 2 C.525T>A; P.SER175ARG					OS 60	OS 74 (+14.5)	1.5개월차
11 RP	LRAT	41	M	백인	40	OD 0	변화 없음	14일차
	HOMOZYGOUS EXON 2 C.181T>A3 P.TYR61ASP					OS 1.5	OD 26 (+24.5)	

[0359]

[0360]

처음 9명의 처치된 환자에 대하여 14 일차로부터 GVF의 AMA 저 시력 격차 분석은 9명의 환자 중 7명은 더 작은 I4e 표적 (도 12) 또는 더 큰 V4e 표적 (도 13)으로 검출시 뚜렷한 개선을 입증하였다.

[0361]

어린이의 시각 기능 설문 (CVFQ) 또는 저휘도 발광 설문 (LLQ)의 사용으로부터 얻은 예비 데이터를 일상 생활의 활동에서의 개선에 대한 주관적인 보고와 조합하였으며, 조성물을 사용한 처치의 연장된 치료적 효능 및 시각 기능에서의 신속한 개선을 뒷받침한다.

[0362]

실험 처치는 잘 용인되었다. 처치와 관련된 부작용 사례는 일시적인 눈부심 및 두통, 구토, 트리글리세리드 수치에서의 중등도 증가 및 모든 대상체에서의 HDL 수치에서의 감소에 대한 경향을 포함하였다. 레티노이드에 대한 인지된 유형의 효과인 지질 대사에 대한 효과는 투약 7일차에 피크가 발견되었으나, 하기 표 4 내지 표 7에 제시된 바와 같이 처치 완료후 4주 이내에 기준선으로 복귀되었다. 전체적으로, 지질 대사에 대한 효과를 비롯한 부작용 사례는 더 적게 투약된 10 mg/m² 군에 비하여 40 mg/m² 군에서 더 뚜렷하였다.

[0363] <표 4>

트라이글리세리드			
	10 mg/m2 (n=2)	40 mg/m2 (n=9)	총 (n=11)
기준선	0.3 ± 0.0	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.5
3일차	0.5 ± 0.3	1.5 ± 0.7	1.3 ± 0.8
변화율(%)	57.1%	55.8%	56.0%
7일차	0.6 ± 0.2	2.0 ± 0.8	1.7 ± 1.0
변화율(%)	66.1%	113.4%	103.9%
9일차	0.4	1.6 ± 0.6	1.5 ± 0.8
변화율(%)	17.6%	82.2%	73.0%
14일차	-	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.5
변화율(%)	-	12.0%	12.0%

[0364]

[0365] <표 5>

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

[0366]

[0367] <표 6>

콜레스테롤			
	10 mg/m2 (n=2)	40 mg/m2 (n=9)	총 (n=11)
기준선	4.3 ± 0.0	4.0 ± 0.7	4.1 ± 0.7
3일차	4.3 ± 0.2	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.6
변화율(%)	-1.2%	-1.3%	-1.3%
7일차	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.6
변화율(%)	3.4%	11.6%	9.9%
9일차	4.5	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.7
변화율(%)	2.8%	23.2%	20.3%
14일차	-	4.7 ± 0.6	4.7 ± 0.6
변화율(%)	-	18.1%	18.1%

[0368]

[0369] <표 7>

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

[0370]

[0371] 실시예 4: 실시예 2 및 3의 것을 포함한 RP 및 LCA 대상체에서의 최종 효능 평가

[0372]

14명의 LCA 대상체 및 18명의 RP 대상체인 총 32명의 대상체를 전체 실험에 등록하였다. 모든 LCA 및 RP 대상체는 7-일 처치 기간을 완료하였다. 모든 LCA 대상체는 적어도 6개월의 추적 관찰을 실시하며, 12명의 LCA 대상체(86%)는 적어도 12개월의 추적 관찰을 실시하며, 2명의 LCA 대상체(17%)는 적어도 2년 이상의 추적 관찰을 실시하였다. RP 대상체에 대한 추적 관찰 기간은 RP 대상체가 실험에 후에 참여하기 쉬우므로 LCA 대상체보다 더 짧은 경향이 있었으며, 12-개월 시점에 도달하기 이전에 재처치 실험(하기 실시예 6)에 참여할 기회를 가졌다. 모든 RP 대상체는 적어도 2개월의 추적 관찰을 실시하였으며, 13명의 대상체(72%)는 8개월의 추적 관찰을 실시하였다. 8개월차를 넘어서는 RP 대상체의 방문은 없었다.

[0373]

전체 실험 모집단은 평균 연령이 23.9 세(범위 6-55)이었으며, 대다수는 여성(56%) 및 백인(56%)이었다. LCA 대상체는 RP 대상체보다 평균 더 어렸으며, RP 대상체의 경우 평균 연령은 18세(범위 6-38세) 대 28세(범위 6-55세)이었다. 14명의 LCA 대상체 중 9명은 18명의 RP 대상체 중 2명에 비하여 18세 이하이었다.

[0374]

LCA 모집단은 주로 여성(71%)인 한편, RP 모집단은 더 균형이 잡혀 있다(44% 여성). 2개의 모집단의 인종 조성은 유사하였으며, LCA 모집단은 50% 백인, 21% 아시아계, 21% 히스패닉 및 7% 기타(시리아)이었으며, RP 모집단은 61% 백인, 33% 아시아계 및 6% 히스패닉이었다.

[0375]

전체 실험 모집단에서, LRAT의 결핍증을 갖는 12명의 대상체(38%)에 비하여 20명의 대상체(63%)가 RPE65에서의 결핍증을 가졌다. LCA 모집단은 각각의 유전자 변이를 갖는 대상체와 동일한 수를 갖는 한편, RP 모집단은 RPE65 결핍증의 발생 빈도가 더 높았다(13명의 대상체, 72%). 10 mg/m² 용량을 투여한 2명의 LCA 대상체는 모두 여성이었으며, RPE65 결핍증을 갖는 10대 히스패닉이었다.

[0376]

14명의 LCA 대상체는 연령이 6세 내지 38세 범위내이었으며, RPE65(7명의 대상체) 또는 LRAT(7명의 대상체) 변이를 갖는 평균 17.9세를 기준선에서 VA 및 GVF 수치로 평가하였다. 시력(VA; ETDRS BCVA)은 왼쪽 눈(OS)에 대하여 평균 30.3 글자(~20/250)로 0-68 글자 범위내이며, 오른쪽 눈(OD)에 대하여 평균 30.3 글자(~20/250)로 0-64 글자 범위내이었다. 각각의 대상체에 대하여 선택된 최적화된 1차 등시력선에 대한 시야(GVF)는 평균 log 망막 면적 2.0의 왼쪽 눈에 대하여 0.62-2.81 범위내이었으며, 평균 log 망막 면적 2.0의 오른쪽 눈에 대하여 0.68-2.83 범위내이었다.

[0377]

RPE65(13명의 RP 대상체) 또는 LRAT(5명의 RP 대상체) 변이를 갖고, 연령이 6 내지 55세이고, 평균 28.5세인 18명의 RP 대상체를 도 2에 기재된 VA 및 GVF 결과로 평가하였다. 각각의 RP 대상체의 양쪽 눈을 독립적으로 평가하였다. 시력(VA; ETDRS BCVA)은 평균 30.4 글자(~20/250)로 왼쪽 눈(OS)에 대하여 0-62 글자 범위내이었으며, 평균 30.4 글자(~20/250)의 오른쪽 눈(OD)에 대하여 0-71 글자 범위내이었다. 각각의 대상체에 대하여 선택된 최적화된 1차 등시력선에 대한 시야(GVF)는 평균 log 망막 면적 1.8의 왼쪽 눈에 대하여 0.40-2.53 범위내이었으며, 평균 log 망막 면적 1.8의 오른쪽 눈에 대하여 0.48-2.53 범위내이었다.

[0378]

모든 LCA 및 RP 대상체를 포함하는 ITT 분석에서, 실질적으로 다수의 LCA 대상체(14명중 10명, 71%)는 269 일의 평균 반응 기간(범위 5-801 일)으로 적어도 한쪽 눈에서 망막 면적이 20% 이상의 증가되었다. 7명의 LCA 대상체(50%)는 275 일의 평균 반응 기간(범위 7-801 일)으로 양쪽 눈에서 망막 면적이 40% 이상 증가되었다. RPE65-결핍 LCA 대상체는 LRAT-결핍 LCA 대상체보다 반응할 가능성이 더 크지만, 반응 기간은 2종의 변이에 대

하여서와 유사하였다.

- [0379] RP 대상체의 경우, 18명의 대상체 중 8명 (44%)이 72 일의 평균 반응 기간 (범위 7-253 일)으로 적어도 한쪽 눈에서 망막 면적이 20% 이상 증가되었으며, 2명의 대상체 (11%)는 80 일의 평균 반응 기간 (범위 16-174 일)으로 양쪽 눈에서 망막 면적이 40% 이상 증가되었다. 반응 속도는 2종이 유전자 변이에 대하여 유사하였으나, 반응의 기간은 RPE65-결핍 눈보다 LRAT-결핍 눈에서 실질적으로 더 길었다 (각각 LRAT- 및 RPE65-결핍 눈에 대하여 123 대 49 일의 20% 이상의 반응 그리고, 각각 LRAT- 및 RPE65-결핍 눈에 대하여 104 대 67 일의 40% 이상의 반응).
- [0380] 처치 6개월 이내에 발생하는 GVF 반응의 개시까지의 시간을 측정하기 위하여 사후 분석을 실시하였다. GVF 반응의 개시에 대한 중간값 시간은 20% 이상의 반응에 대하여 7일이었으며, 40% 이상의 반응에 대하여 9일이었다.
- [0381] 12명의 RP 대상체 (67%)는 VA가 적어도 한쪽 눈에서 기준선으로부터 5 글자 이상 증가되었으며, 1명의 RP 대상체 (6%)는 양쪽 눈에서 10 글자 이상 증가되었다. 비교해 보면, 6명의 LCA 대상체 (43%)는 VA가 적어도 한쪽 눈에서 5 글자 이상 증가되었으며, 3명의 LCA 대상체 (25%)는 양쪽 눈에서 10 글자 이상 증가되었다. ≥ 5 글자 및 ≥ 10 글자 VA 반응 모두의 평균 기간은 RP 눈 (125 일 (범위 13-246 일) 및 112 일 (범위 13-206 일) 각각)에서보다 LCA 눈 (각각 313 및 316 일, ≥ 5 글자 및 ≥ 10 글자 반응 모두에 대하여 5-801 일의 범위로)에서 더 높았다. VA 반응 속도는 RPE65-결핍 RP 대상체보다 LRAT-결핍 RP 대상체에 대하여 더 높았다. 시력 반응의 개시를 위한 중간값 시간은 5 글자 이상의 반응에 대하여서는 8 일이었으며, 10 글자 이상의 반응에 대하여서는 7 일이었다.
- [0382] 10 mg/m² QLT091001를 투여한 2명의 LCA 대상체는 양쪽 눈에서 GVF 망막 면적이 40% 이상의 증가되었으나, 이들 대상체는 VA 반응을 나타내지 않았다.
- [0383] 평균 및 기준선으로부터의 중간값 변화는 실험 동안 양성을 유지하였다. LCA 대상체에서 기준선으로부터의 VA 평균 변화는 0.5 내지 6.6 글자 범위내로 시간 경과에 대하여 상당히 가변적이었다. 기준선으로부터 중간값 변화는 특히 2 내지 3 글자 범위내일 경우 2개월차 방문후 더욱 일정하였다. RP 대상체에서 평균 VA 변화 브롬 (brome) 기준선은 14일차 방문으로부터 진행하여 3 내지 4 글자 범위내이며, 중간값은 1 내지 3.5 글자 범위내이었으며; 평균 및 중간값 모두는 시간 경과에 대하여 약간의 하향 경향을 나타냈다 (도 14).
- [0384] 주요 포함/제외 기준을 충족한 대상체를 포함하는 평가 가능한 분석의 결과는 일반적으로 ITT 분석과 유사하였다.
- [0385] 기타 효능 평가 (전시야 ERG, 전시야 감수성 및 색각 포함)는 일부 대상체에 실시하였으나, 연구 모집단에 대한 결론을 도출하기에는 데이터가 충분하지 않았다.
- [0386] 선택적 혈장 농도 모니터링은 시험 중에 7 일에 걸쳐 매일 10 mg/m² 1일 용량의 처치를 받은 2명의 LCA 대상체, 40 mg/m² 1일 용량의 처치를 받은 6명의 LCA 대상체 및 18명의 RP 대상체에 대하여 실시하였다. 약물동력학적 분석은 9-시스-레티닐 올레이트 또는 9-시스-레티닐 팔미테이트 및 13,14-디히드로-9-시스-레티노산인 주요 대사물을 나타냈다. 투약후 4 시간에, 이들 화합물의 농도는 9-시스-레티닐 아세테이트 및 9-시스-레티놀보다 더 높았다.
- [0387] 어린이의 시각 관련 생활 품질의 설문지 결과는 처치후 일관된 개선을 나타내지 않았으나, 결과의 해석은 작은 수의 응답자로 인하여 곤란하다. 성인에게 실시한 LLQ는 LCA 대상체에 대한 모든 시각 기능 서브카테고리에 대하여 평균 점수의 증가를 나타냈다. RP 대상체의 경우, 시험 과정에서 약간의 능력 감소가 존재하였던 경우에 대하여 지나친 조명을 제외하고, 시각 기능 서브카테고리에 대하여 변화는 있었으나, 이에 대한 일관된 경향은 없었다.
- [0388] 기준선 SD-OCT (스펙트랄리스 HRA+OCT) 파라미터를 기준선 시각 기능과 비교하였으며; 기준선 SD-OCT 및 변화는 처치에 대한 시야 반응과 비교하였다. (외부 분절/망막 색소 상피 경계로부터 내부 분절 타원 밴드로 측정된) 외부 분절 (OS) 층의 평균 두께는 수동 분할에 의하여 도움을 받는 컴퓨터 프로그램으로 계산하였다.
- [0389] 62개의 눈 중 39개가 기준선에서 VA는 ≥ 20 글자 (20/400 또는 더 우수함)이었다. 이들 중에서, 36개 (92%)는 망막중심오목에서 쉽게 검출 가능한 OS (두께 $>10 \mu\text{m}$)를 가졌다. LCA를 앓고 있는 28개의 눈 중 18개 (64%) 및 RP를 앓고 있는 34개의 눈 중 15개 (44%)는 처치에 반응하였다 (2회의 연속 시험 방문에서 GVF 망막 면적이 $\geq 20\%$ 증가됨). 이들 응답군 중에서, OS 층의 평균 기준선 두께 (중심 20°)는 LCA 코호트에서 $14.22 \mu\text{m}$ 이었으며 (정상 평균 $[32 \mu\text{m}]$ 으로부터 56% 감소됨), RP 코호트에서 $8.63 \mu\text{m}$ 이었다 (정상으로부터 73% 감소됨). 무-응답군

은 코호트 모두에서 평균 기준선 OS 두께 5.72 μm 미만이었다 (정상으로부터 >82% 감소됨). 중심 20° 에서 OS 두께의 감소는 LCA 코호트 ($p=0.003$)에서 응답군보다 무-응답군에서 상당히 더 높았으나, RP 코호트 ($p=0.27$)에서는 상당히 상이하지 않았다. 기준선에서 측정된 중심 20° 에서의 OS 두께는 추적관찰 방문 중에 상당히 변화되지 않았다.

[0390] 7 일 동안 40 mg/m^2 이하의 처치는 잘 용인되었다. 시험에 등록한 모든 대상체는 처치와 관련된 하나 이상의 부작용 사례 (AE)를 경험하였다. 가장 흔한 관련 AE는 두통 (대상체의 88%)이었으며, 그 다음으로 눈부심 (50%) 및 혈중 트리글리세리드 증가 (31%)이었다. 처치는 소수의 대상체에서 다수의 실험실 파라미터에서 정상으로부터의 단기간의 일탈을 초래하였다. 대부분의 이들 파라미터는 14일차 또는 1개월차까지 모든 병에 걸린 대상체에서 정상으로 돌아왔다. 콜레스테롤 및 TG는 2개월차에 정상으로 돌아왔으며, 헤마토크리트는 4개월차에 정상으로 돌아왔다.

[0391] 실시예 5: 복수-용량 투여의 안전성 실험

[0392] 무작위, 개방 표지, 플라스보-제어된, 병용-설계, 복수-용량 시험은 건강한 사람 지원자에서 실시예 1의 조성물의 복수-용량 경구 투여의 안전성, 용인성 및 약물동력학을 조사하기 위하여 설계하였다. 35명의 대상체가 등록하였다. 시험은 4회 (플라스보 및 20 mg/m^2 군) 또는 6회 (40 및 60 mg/m^2 군) 연속 28-일 투약/휴약 사이클 (7-일 투약 및 21-일 휴약)로 처리한 대상체로 이루어졌다. 최종 사이클 후, 대상체를 2 개월 동안 추적 관찰한다. 각각의 사이클 동안, 대상체는 실시예 1의 경구 조성물 (20 mg/m^2 , 40 mg/m^2 , 60 mg/m^2 으로 투여된 대두유 중의 9-시스-레티닐 아세테이트 및 0.1% 부틸화 히드록시아니솔 (BHA)) (USP))의 1일 1회 투약 또는 플라스보를 포함하는 치료 용량을 7 일 동안 투여한 후, 대상체에게 처치를 실시하지 않는 21 일 휴지기를 실시하였다. 대상체는 사이클 동안 다양한 부작용 사례, 예컨대 두통, 안면 홍조 및 안면 작열감에 대하여 주기적으로 모니터 하였다. 대상체는 또한 트리글리세리드의 증가 및 고 밀도 지단백질 (HDL)의 감소 등의 처치와 관련된 독성에 대하여 모니터하였다. 관찰된 유해한 사례는 두통, 눈부심, 구역, ALT 증가, 증가된 트리글리세리드 및 증가된 AST를 포함하였다.

[0393] 새롭거나 또는 예상치 못한 부작용 사례가 시험 중에 관찰되지 않았다. 20 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 40 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 및 60 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 용량으로 실시예 1의 조성물을 사용한 6회 이하의 반복 처치 사이클에 이어서 21일 휴약 기간은 일반적으로 안전하며 그리고 잘 용인되었다. 반복된 처치 사이클의 안전성 프로파일은 1회 처치 사이클과 유사하였으며, 각각의 차후의 투약 사이클로 유해한 사례의 중증도에서의 저하에 대한 전체적인 경향이 있었다. 이러한 시험의 안전성 결과는 RP를 앓고 있는 대상체에서 간헐적 투약 사이클에서 실시예 1의 경구 조성물을 포함한 9- 또는 11-시스 레티닐 에스테르의 약학적 조성물의 반복 투약의 사용을 추가로 뒷받침한다.

[0394] 시험의 중간 약물동력학적 결과는 소정의 시점에서 시험 기간에 걸쳐 측정된 9-시스-레티닐 아세테이트 및 그의 대사산물의 혈장 농도로부터 유래하였다. 이러한 중간 PK 분석의 범주는 처치 사이클 1, 2 및 3에서 얻은 플라스보 ($n=2$), 40 mg/m^2 ($n=6$) 및 60 mg/m^2 ($n=2$) 용량군을 포함하는 코호트 1로부터의 샘플을 포괄한다.

[0395] 혈장 샘플은 모약물 및 잠재적 대사산물에 대한 액체 크로마토그래피-중량 분광분석-질량 분광분석 (LC/MS/MS)에 의하여 분석하였다. 비구획 (NCA) 약물동력학적 (PK) 파라미터, 예컨대 AUC는 기준선 (TD)보다 높은 농도의 C_{max} , t_{max} 및 기간의 관찰 측정으로 윈논린(WinNonlin) 소프트웨어를 사용하여 얻었다.

[0396] 9-시스-레티닐 아세테이트 혈장 농도는 낮으며 그리고 일시적이었으며, 이는 비-극성 및 극성 대사산물의 추가의 대사와 함께 신속한 1차-통과 대사를 나타냈다. 반복된 7 일 사이클로 투여된 40 mg/m^2 에서, 9-시스-레티놀 및 레티닐 에스테르 대사산물은 1일차로부터의 예상에 의하면 7일차에 더 높은 AUC 값을 갖는 복수의 용량에 대하여 약간의 내지는 중간의 축적을 나타냈다. 더 길게 지속되는 대사산물은 중간의 축적과 일치하는 1일 C_{min} 값이 증가되었으며, 이러한 패턴 및 농도는 사이클 1, 2 및 3에 대하여 유사하였으며, 사이클 사이에서는 축적이 관찰되지 않았다.

[0397] 실시예 6: RPE65 또는 LRAT의 유전성 결핍증을 갖는 대상체에서 안전성 및 시력 결과에 대한 반복 처치의 효과

[0398] 본 시험은 RPE65 또는 LRAT에서의 유전성 결핍증으로 인하여 LCA 또는 RP를 앓고 있는 사람 대상체에게 7 일 동안 1일 1회 경구 투여된 실시예 1의 조성물의 3회 이하의 추가 과정의 안전성 및 효능에 대한 반복 처치의 효과를 조사하기 위하여 설계되었다. 시험은 또한 3회 이하의 추가의 처치 과정이 이들 대상체에서 시각 기능을 유지 또는 개선시킬 수 있는지의 여부를 평가하기 위하여 설계되었다.

[0399] 시험에는 RPE65 또는 LRAT 결핍증으로 인한 LCA 또는 RP를 앓고 있는 대상체 약 28명까지 등록할 것이다. LCA를

않고 있는 대상체는 연령이 5-65세 (5세 및 65세 포함)이었으며, RP를 앓고 있는 대상체는 연령이 18-65세(18세 및 65세 포함)이었다. 모든 대상체는 7-일 처치 과정을 미리 받을 것이며, 실시예 2의 시험 프로토콜에 의하여 30일차 방문을 완료하였다. 대상체는 실시예 2의 7-일 처치 과정의 개시후 적어도 1 개월에 하기 기준 중 하나를 충족할 것이다: a) 추적 관찰 GVF는 적어도 한쪽 눈에서 기준선으로부터 $\leq 20\%$ 증가되었거나; 또는 b) 추적 관찰 GVF는 최고의 이전 반응보다 $>20\%$ 감소되었거나; 또는 c) 기타 (GVF) 기준은 충족하지 못하였으나, 시각 기능의 기타 파라미터에서의 반응의 퇴행 또는 결여에 기초하여 재처치를 위한 타당한 후보자로 간주되었다.

[0400]

각각의 처치 과정의 경우, 대상체는 1일 1회 7일 동안 실시예 1의 조성물의 경구 용량을 투여받을 것이다. 경구 용량은 적어도 한쪽 눈에서 추적 관찰 GVF가 7-일 처치 과정의 개시후 1개월 이상 증가되지 않은 대상체 (즉, 기준선으로부터 $\leq 20\%$ 증가됨) (10 mg/m² 용량으로 미리 처치한 대상체) 또는 최고의 이전 반응보다 $>20\%$ 낮게 감소되는 대상체 (10 또는 40 mg/m²으로 초기 처치한 대상체)의 경우 40 mg/m²; 적어도 한쪽 눈에서 추적 관찰 GVF가 7-일 처치 과정의 개시후 1개월 이상 증가되지 않은 대상체 (즉, 기준선으로부터 $\leq 20\%$ 증가됨) (40 mg/m²으로 초기 처치한 대상체)의 경우 60 mg/m²; 또는 재처치에 대하여 타당한 후보자로 간주되는 대상체의 경우 40 또는 60 mg/m²일 것이다.

[0401]

대상체는 시험 처치의 3회 이하의 과정을 받을 것이다. 이전의 처치 과정의 최종일 및 그 다음 처치 과정의 첫날 사이에는 최소 3주가 필요하다. 1차 및 2차 처치 과정의 개시후 30일차 (± 3 일)에서, 안전성 및 시력 결과 데이터는 재처치 결정에 대하여 평가될 것이다. 대상체는 안전성 문제가 없을 경우 40 또는 60 mg/m²의 용량으로 2차 처치 과정 (7 일 동안 실시예 1의 조성물의 1일 1회 용량)을 받을 것이며; 적어도 한쪽 눈에서 추적 관찰 GVF가 증가되지 않거나 (즉, 시험 기준선으로부터 $\leq 20\%$ 증가됨) 또는 적어도 한쪽 눈에서 추적 관찰 GVF가 이러한 시험에서 1차 치료 과정후 최고 이전의 반응보다 $>20\%$ 감소되거나 또는 대상체는 GVF 기준을 충족하지는 않지만, (1) 시각 기능의 기타 파라미터의 반응의 퇴행 또는 결여 (예, 색각 또는 낮은 광에 대한 순응에서의 변화의 주관적 보고) 또는 (2) GVF 반응이 지속될 경우 GVF의 추가의 개선에 대한 잠재성에 기초하여 재처치에 대하여 타당한 후보자로서 간주된다.

[0402]

대상체는 안전성 문제가 없을 경우 40 또는 60 mg/m²의 용량으로 3차 처치 과정 (7 일 동안 실시예 1의 조성물의 1일 1회 용량)을 받을 것이며; 적어도 한쪽 눈에서 추적 관찰 GVF가 처치의 2차 과정후 최고 이전 반응보다 $>20\%$ 감소되거나 또는 대상체가 GVF 기준을 충족하지는 않지만, (1) 시각 기능의 기타 파라미터의 반응의 퇴행 또는 결여 (예, 색각 또는 낮은 광에 대한 순응에서의 변화의 주관적 보고) 또는 (2) GVF 반응이 지속될 경우 GVF의 추가의 개선에 대한 잠재성에 기초하여 재처치에 대하여 타당한 후보자로서 간주된다.

[0403]

30일차 (± 3 일)에 평가된 재처치 기준에 기초하여 재처치되지 않은 대상체는 추적 관찰을 지속할 것이다. 그러한 대상체는 안전성 문제가 없다면 이전의 처치 과정의 12 개월차 이하의 임의의 차후의 추적관찰 방문에서 그 다음의 처치 과정을 개시할 수 있으며, 대상체는 처치 과정 2 또는 처치 과정 3에 대하여 명시된 바와 같은 재처치 기준을 충족한다.

[0404]

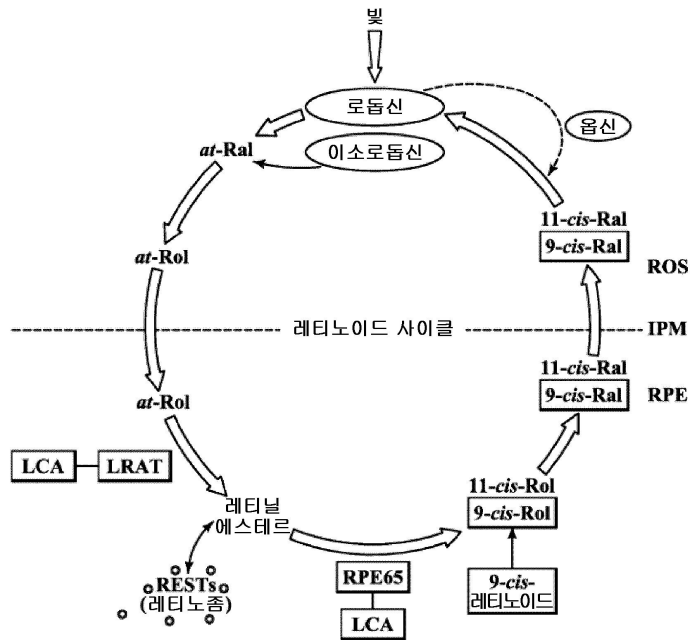
기준선 시각 기능 시험을 실시할 것이다. 0일차에 각각의 대상체는 실시예 1의 조성물의 제1 용량을 투여받을 것이다. 처치는 연속하는 7 일 (0일차 내지 6일차, 0일차 및 6일차 포함) 동안 투여될 것이다. 시험 약물 및 대사산물 분석에 대한 혈액 샘플은 제1 및 최종 용량을 위하여 (즉, 0일차 및 6일차에 투약후 4 시간 그리고 1일차 및 7일차에 조식전) 수집될 것이다. 대상체는 각각의 처치 과정에 대하여 7/8일차, 14/15일차 및 30일차; 및 2개월차, 4개월차, 6개월차, 8개월차, 10개월차 및 12개월차에 또는 그 다음 처치 과정의 개시까지 추적관찰 방문을 실시할 것이다. 시각 기능의 프로토콜-정의된 평가는 ETDRS, 시야 시험, 전시야 망막 전위도 검사 (ERG), 망막 감수성 (FST), 동적 동공측정법, 눈떨림 시험, OCT, FAF 및 대상체 설문을 사용한 최선의 보정된 시력 시험을 포함할 것이다.

[0405]

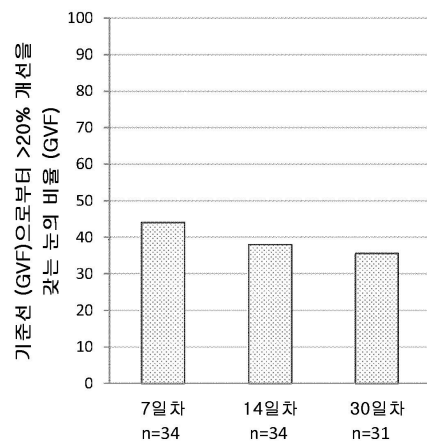
상기 실시예는 특허청구범위의 범주를 제한하지 않고 예시하고자 제공한다. 본 발명의 기타 변형예는 당업자에게 자명할 것이며, 특허청구범위에 의하여 포함된다. 본원에 인용된 모든 공보, 특허, 특허 출원 및 기타 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

도면

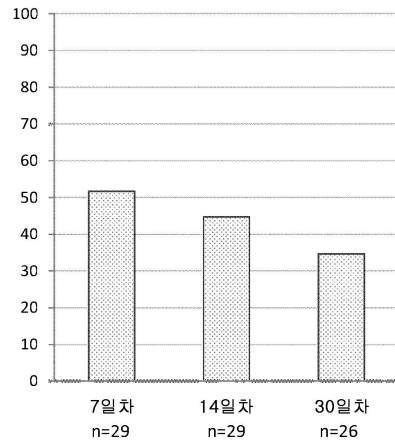
도면1



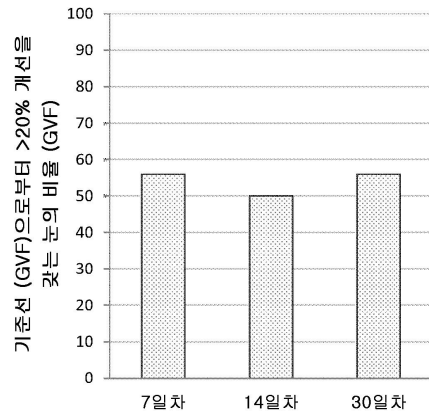
도면2a



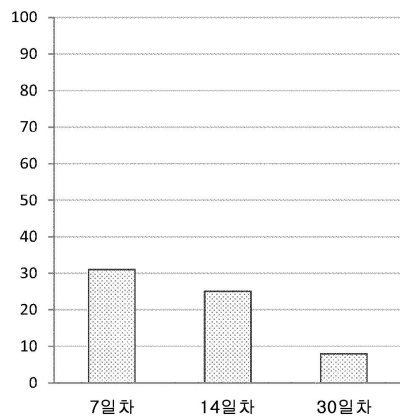
도면2b



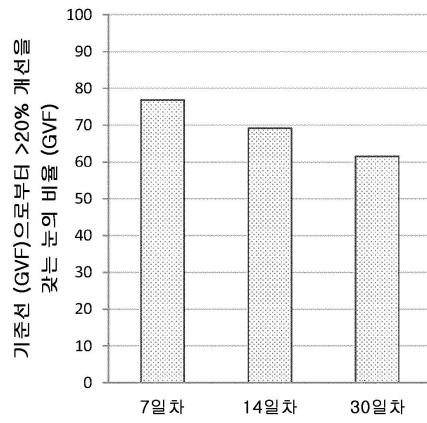
도면3a



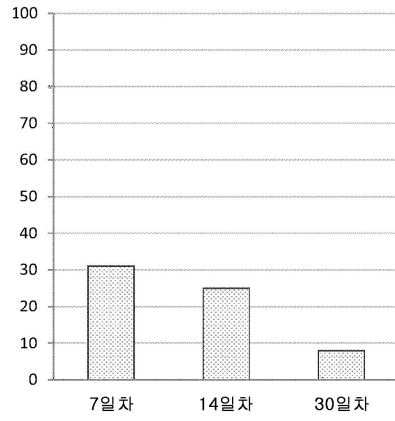
도면3b



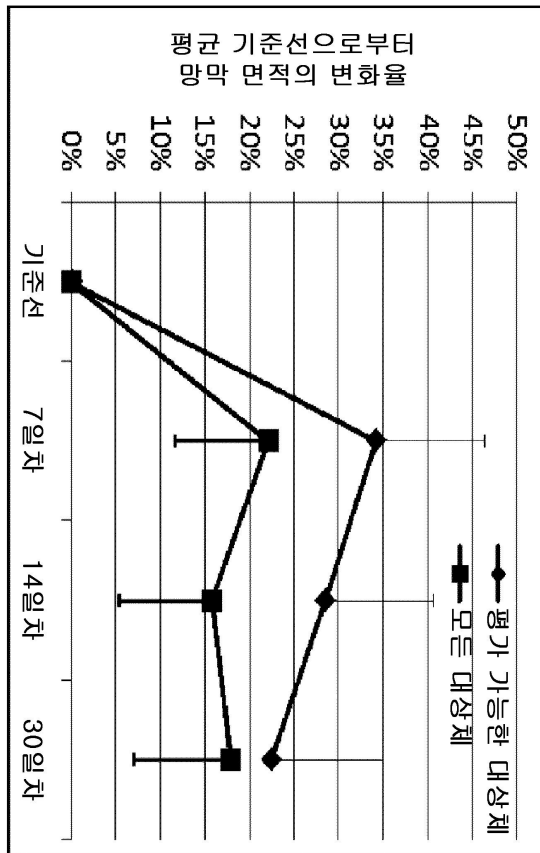
도면4a



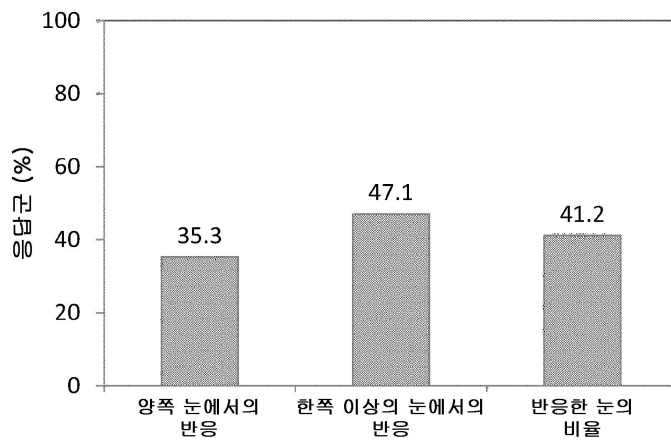
도면4b



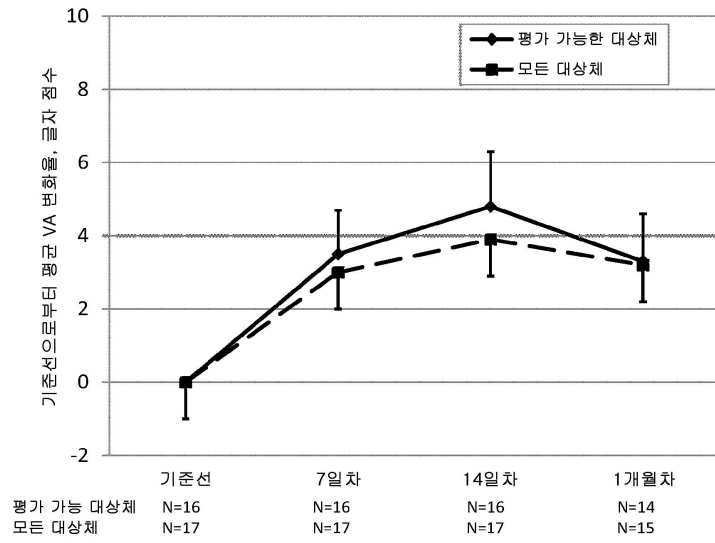
도면5



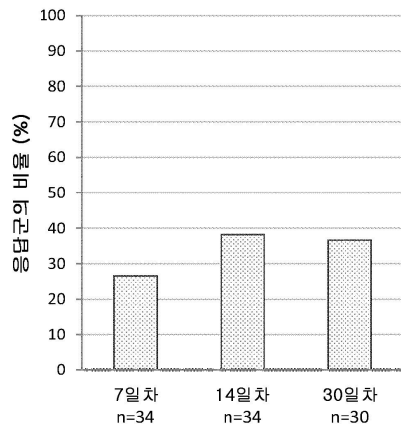
도면6



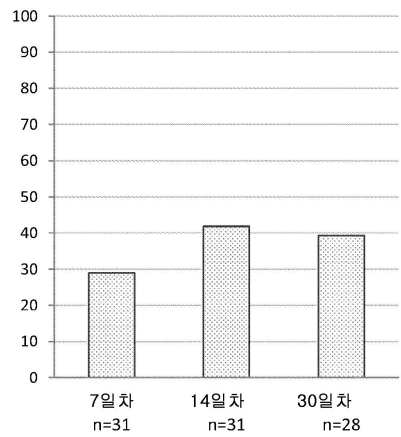
도면7



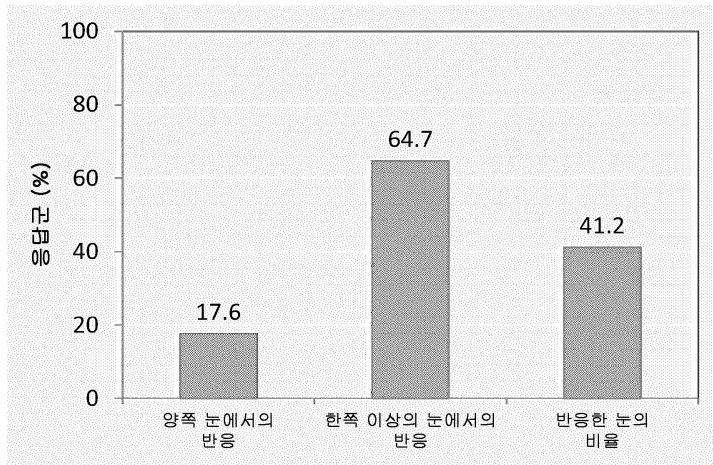
도면8a



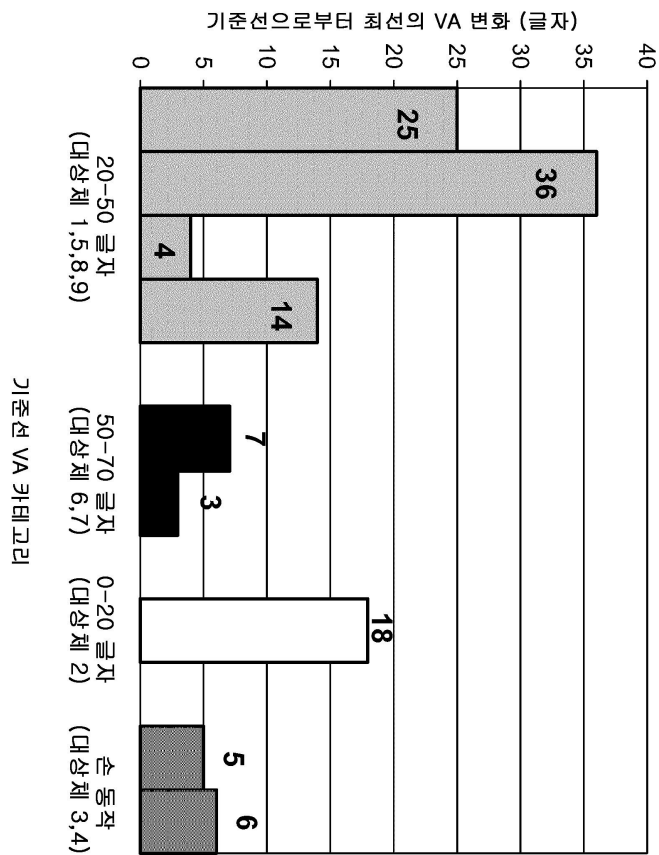
도면8b



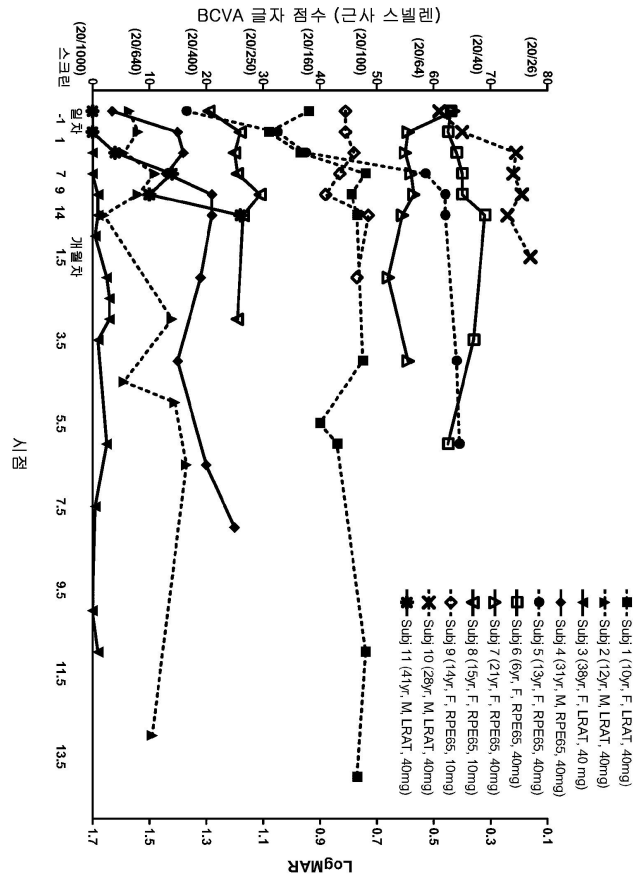
도면9



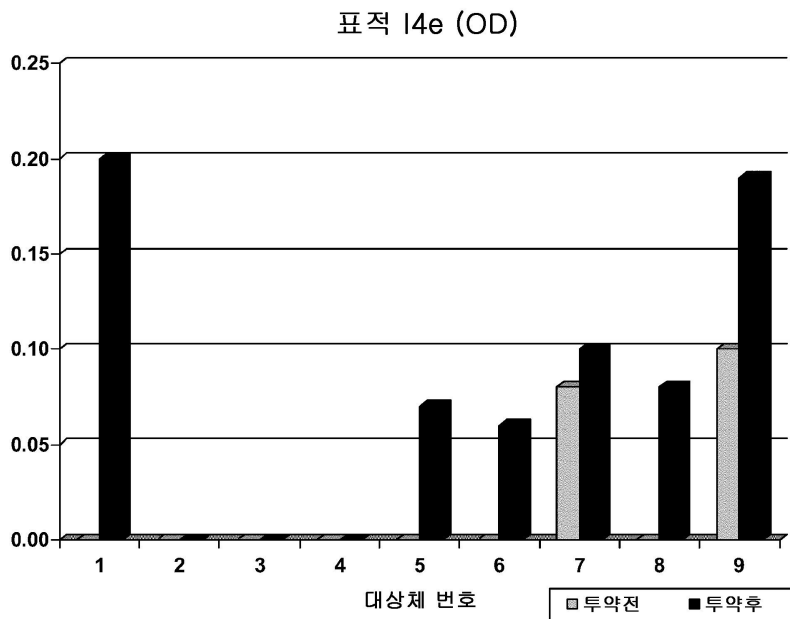
도면10



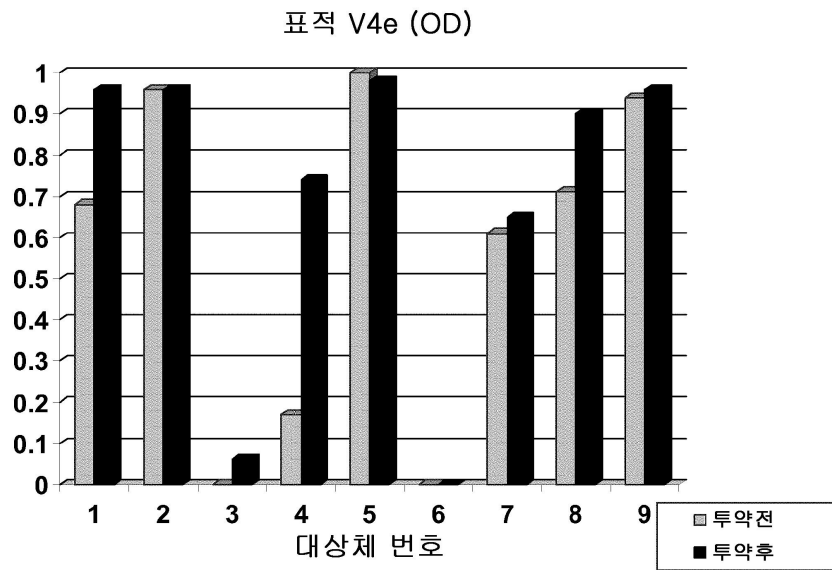
도면11



도면12



도면13



도면14

