



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0031040
(43) 공개일자 2016년03월21일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/415 (2013.01)
A61K 31/425 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7005469(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2007년11월13일
심사청구일자 2016년02월29일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2015-7001953
원출원일자(국제) 2007년11월13일
심사청구일자 2015년01월23일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년02월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/084573</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/064015
국제공개일자 2008년05월29일</p> <p>(30) 우선권주장
60/858,509 2006년11월13일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
다케다 파마슈티칼스 유에스에이, 인코포레이티드
미국 일리노이주 60015 디어필드 윈 다케다 파크웨이</p> <p>(72) 발명자
레이드마처 크리스토퍼
미국 일리노이주 60202 에반스톤 시카고 예비뉴 #504 811
맥도날드 파트리샤
미국 일리노이주 60077 스코키 매디슨 스트리트 505</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|---|--|

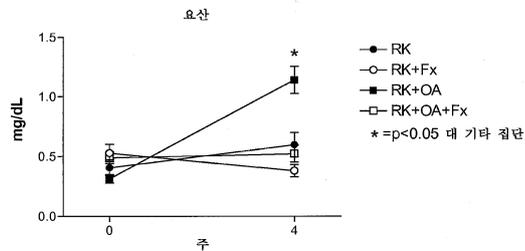
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제를 사용하여 신장 기능을 보존하는 방법

(57) 요약

본 발명은 치료학적 유효량의 하나 이상의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물 또는 이의 염을 투여함으로써, 신장 기능의 보존을 필요로 하는 환자에서 신장 기능을 보존하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

2-[3-시아노-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복실산(페복소스타트) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환 또는 결절 통풍을 갖는 대상체에서 신장 기능을 보존하기 위한 약제학적 조성물로서,

여기서, 상기 신장 기능은 혈청 크레아티닌 수준, 크레아티닌 청소율(creatinine clearance) 수준 및 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR) 중 하나 이상에 의해 측정되며,

상기 대상체의 GFR은 대상체의 기준선 GFR 수준과 비교할 때, 75% 이상의 수준으로 유지되고,

상기 약제학적 조성물이 30개월 초과 기간 동안 대상체에게 투여되는,

약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 2-[3-시아노-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복실산(페복소스타트) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 양이 40mg, 80mg 또는 120mg인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 3년의 기간 동안 상기 대상체에게 투여되는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원 정보

[0002] 본 출원은 2006년 11월 13일자로 출원된 제60/858,509호의 이점을 청구하며, 이의 내용은 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다.

[0003] 본 발명은 신장 기능을 보존하기 위해서 대상체들을 치료하는 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 신장 기능의 보존을 필요로 하는 환자들의 신장 기능을 보존하기 위해서, 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다.

배경 기술

[0004] 고요산혈증, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환, 결절 통풍, 요산 신장병증 및/또는 신결석증(nephrolithiasis)(신결석(kidney stone))과 같은 상태를 갖는 대상체들은 때때로 신장 기능의 감소 또는 손상을 겪으며, 특히 이들 상태가 시간이 지남에 따라 진행될 때 그렇다는 것이 관찰되어 왔다[참조: Johnson, *Blood Purif.*, 24:67-70 (2006), Siu, L., et al, *AJKD*, 47(1):51-99 (2006) 및 Iseki, L, et al, *AJKD*, 44(4):642-650 (2004)].

[0005] 일반적으로, 대상체들은 이들의 혈청 크레아티닌 수준이 1.5 mg/dL 이하이고, 이들의 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 50 mL/min 이상일 때, 정상적인 신장 기능을 갖는 것으로 간주된다. 만약 혈청 크레아티닌 수준이 1.5 mg/dL 초과이거나, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만으로 떨어지면, 대상체는 신장 장애가 있는 것으로 간주된다. 신장 기능의 또 다른 중요한 측정치는 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)이다. GFR은 소변 크레아티닌 수준을 혈액 테스트 결과와 비교하여 계산되며, 신장 상태에 대한 보다 정확한 지표를 제공해주는 것으로 생각된다. 대부분의 환자들의 경우, GFR 60 mL/min를 초과하면 적절하다. 그러나, GFR이 이전 테스트 결과로부터 유의하게 감소해 왔다면, 이는 의학적 개입을 요구하는 신장 질환의 조기 지

표가 될 수 있다.

[0006] 동물 모델에서, 신장 기능은, 당업자에게 공지된 다른 기법 중에서 신장 미세천자(micropuncture) 기법을 이용하여, 요단백 배설(urinary protein excretion) 및 사구체 혈행동태(hemodynamics)[신장 전체 GFR, 단일-신경 GFR, 사구체 압력 및 유량, 수입 저항(afferent resistance) 및 수출 저항(efferent resistance)을 포함한다]을 측정함으로써 평가될 수 있다. 추가로, 신장 근위세뇨관의 공포 변성(vacuolar degeneration)에 대한 신장 조직학적 평가, 세뇨관 간질성 섬유화(tubulo interstitial fibrosis) 및 수입 세동맥 혈관벽의 비후화가 신장 질환의 원인이나 병인을 한층 더 이해하는 데 사용될 수 있다.

[0007] 통풍은 세포외액의 요산염 과포화, 고요산혈증(혈청 요산염 수준이, 남성에서는 7.0 mg/dL를 초과하고, 여성에서는 6.0 mg/dL를 초과)에 의해 반영된 생화학적 이상(aberration)의 결과로서, 관절 조직에서 요산염 결정의 증후성 침전을 특징으로 한다. 통풍 환자에서, 신장 결석 또는 "신결석(renal stone)"은 10 내지 25% 빈도로 일어나며, 이들 환자들에서, 연간 기준으로 대략 1%가 요산 신장 결석으로 발전하는 것으로 밝혀졌다.

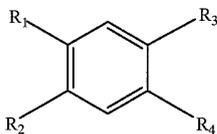
[0008] 정상적인 혈청 요산염 수준의 장기간 회복은 통상적으로 항-고요산혈증제의 사용을 요구한다. 요산 저하 요법이 통풍 및 하나 이상의 하기 상태를 겪는 대상체들에게 권장된다: 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환, 결절 통풍, 요산 신장병증 및/또는 신결석증(신결석). 혈청 요산염 수준을 감소시키기 위한 다양한 요법이 알려져 있을지라도, 신장 기능에 미치는 이들의 영향이 완전히 이해된 것은 아니다.

발명의 내용

[0009] 발명의 개요

[0010] 하나의 양태에서, 본 발명은 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제 또는 억제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하여, 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에서 신장 기능을 보존하는 방법에 관한 것이다.

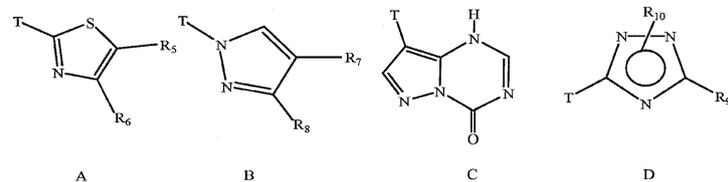
[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 화합물 또는 억제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 화합물은 하기 화학식을 포함하는, 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에서 신장 기능을 보존하는 방법에 관한 것이다:



[0012] 상기 화학식에서,
 [0013]

[0014] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 하이드록실 그룹, COOH 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 하이드록시알콕시, 페닐설피닐 그룹 또는 시아노(-CN) 그룹이며,

[0015] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소 또는 하기에 나타낸 바와 같은 화학식



[0016] (여기서, T는 상기 화학식 A, B, C 또는 D를, 상기에 나타난 방향족 환의 R₁, R₂, R₃ 또는 R₄에 연결하고,

[0017] R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 수소, 하이드록실 그룹, COOH 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 하이드록시알콕시, COO-글루코로니드 또는 COO-설페이트이며,

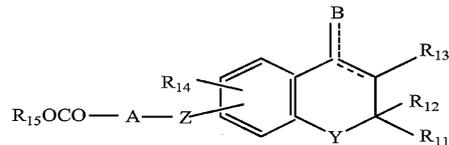
[0018] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소, 하이드록실 그룹, COOH 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 그룹, 치환

되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 하이드록시알콕시, COO-글루코로니드 또는 COO-설펜이트이며,

[0019] R₉는 치환되지 않은 피리딜 그룹 또는 치환된 피리딜 그룹이며,

[0020] R₁₀은 수소 또는 저급 알킬 그룹, 피발로일옥시 그룹으로 치환된 저급 알킬 그룹이고, 각 경우에, R₁₀은 상기에 나타낸 1,2,4-트리아졸 환 내의 질소원자 중 하나에 결합된다)이다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 화합물은 하기 화학식을 포함하는, 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에서 신장 기능을 보존하는 방법에 관한 것이다:



[0022]

[0023] 상기 화학식에서,

[0024] R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 이거나, R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4원 내지 8원 탄소 환을 함께 형성할 수 있으며,

[0025] R₁₃은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 그룹이며,

[0026] R₁₄는 수소, 할로겐, 니트로 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, --OR₁₆ 및 -SO₂NR₁₇R_{17'}로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 라디칼이며, R₁₆은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 페닐-치환된 저급 알킬, 카복시메틸 또는 이의 에스테르, 하이드록시에틸 또는 이의 에테르, 또는 알릴이며, R₁₇ 및 R_{17'}는 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이며,

[0027] R₁₅는 수소 또는 약제학적으로 활성인 에스테르-형성 그룹이며,

[0028] A는 1개 내지 5개의 탄소원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼이며,

[0029] B는 할로겐, 산소 또는 에틸렌디티오이며,

[0030] Y는 산소, 황, 질소 또는 치환된 질소이며,

[0031] Z는 산소, 질소 또는 치환된 질소이며,

[0032] 점선은 단일 결합, 이중 결합 또는 2개의 단일 결합 중 어느 하나를 나타낸다.

[0033] 본 발명의 방법에 따른 치료 대상체는 하나 이상의 하기 상태를 가질 수 있다: 고요산혈증, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환, 결절 통풍, 요산 신장병증 또는 신결석증. 대안적으로, 이 대상체는 진행성 신장 질환을 겪을 수 있으며, 이러한 진행성 신장 질환에는, 세뇨관 간질성 질환, 세뇨관 세포 손상, 신장염, 사구체 질환, 사구체신장염, 신장 허혈, 신장 허혈/재관류 손상, 신장 혈관 질환, 신장 동맥 또는 정맥 혈전증, 간질성 신장염, 독성 사구체병증, 신결석/신결석증, 장기간에 걸친 고혈압, 당뇨병성 신장병증, 울혈성 심부전증, 겸상 적혈구 빈혈 및 기타 혈액 질환으로 인한 신장병증, 간염, HIV, 파보바이러스 및 BK 바이러스(사람 폴리오마바이러스)와 관련된 신장병증, 낭성 신장 질환, 루푸스 신장염, 막성 사구체신장염, 막증식성 사구체신장염, 국소 사구체 경화증, 혈관염, 한랭글로불린혈증, 항호중구 세포질 항체(Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody, ANCA)-양성 혈관염, ANCA-음성 혈관염, 아밀로이드증, 다발 골수종, 신장 경쇄 침전 질환(renal light chain deposition disease), 신장 이식의 합병증, 신장 이식의 만성 거부, 만성 동종이식 신장병증 및 면역억제제의 만성 신장 효과가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 치료 대상체는 또한 공지된 의료 테스트 방법에 의해 측정된 바와 같은 손상된 신장 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 치료 대상체는 혈청 크레아티닌 수준이 1.5 mg/dL 초과이거나 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만일 수 있다. 유사하게, 치료 대상체는 GFR이 60mg/min 미만일 수 있다. 그러나 본 발명의 방법에 의한 치료 대상체는, 신장 기능의 보존 또는 안정화가 의학적으로 필요하거나 바람직하다고 결정되면, 임의의 특정 상태 또는 장애를 갖고 있을 필요가 없다.

도면의 간단한 설명

[0034]

도 1은 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(remnant kidney, RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 체중(BW)에 미치는 페복소스타트(febugostat, Fx)의 영향을 나타낸다. -●-는 RK 래트 단독의 BW를 나타내고(대조군); -○-는 Fx로 치료받은 RK 래트의 BW를 나타내고; -■-는 OA로 치료받은 RK 래트의 BW를 나타내고; -□-는 OA와 Fx로 치료받은 RK의 BW를 나타낸다.

도 2는 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 혈장 요산(UA)에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다. -●-는 RK 래트 단독의 UA를 나타내고(대조군); -○-는 Fx로 치료받은 RK 래트의 UA를 나타내고; -■-는 OA로 치료받은 RK 래트의 UA를 나타내고; -□-는 OA와 Fx로 치료받은 RK의 UA를 나타낸다.

도 3은 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 수축기 혈압(SBP)에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다. -●-는 RK 래트 단독의 SBP를 나타내고(대조군); -○-는 Fx로 치료받은 RK 래트의 SBP를 나타내고; -■-는 OA로 치료받은 RK 래트의 SBP를 나타내고; -□-는 OA와 Fx로 치료받은 RK의 SBP를 나타낸다.

도 4는 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 평균 동맥압(마취하)에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다.

도 5는 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 단백뇨에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다. -●-는 RK 래트 단독의 단백뇨를 나타내고(대조군); -○-는 Fx로 치료받은 RK 래트의 단백뇨를 나타내고; -■-는 OA로 치료받은 RK 래트의 단백뇨를 나타내고; -□-는 OA와 Fx로 치료받은 RK의 단백뇨를 나타낸다.

도 6은 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 사구체 여과율에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다.

도 7은 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 사구체 혈행동태에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다.

도 8은 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 신장 세동맥 형태에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다.

도 9는 옥손산(OA)-유발 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장(RK) 래트와 공존하지 않는 잔존 신장(RK) 래트에서, 세뇨관 간질성 섬유화에 미치는 페복소스타트(Fx)의 영향을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035]

정의

[0036]

용어 "투여한다", "투여하는", "투여되는" 또는 "투여"는 약물(예를 들어, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제 또는 이의 염)을 대상체 또는 환자에게 제공하는 임의의 방법을 말한다. 투여의 경로는 당업자에게 공지된 임의의 수단을 통하여 수행될 수 있다. 이러한 수단에는 경구, 볼, 정맥내, 피하, 근육내 및 흡입 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.

[0037]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 구 "진행성 신장 질환", "말기 신장 질환", "만성 신부전증(chronic renal failure, CRF)", 만성 신장 질환(chronic renal disease, CRD), "만성 신장 질환(chronic kidney disease, CKD)"은 모두 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용되는 것으로, 갑작스런 사건(즉, 급성 신장 질환 또는 신부전)의 반대어로서, 시간이 지남에 따라 일어나는 임의의 신장 상태 또는 기능장애(dysfunction)로, 대상체에서 신장 기능의 점차적인 감소를 일으키는 것을 말한다. 예를 들어, 진행성 신장 질환, 말기 신장 질환, 만성 신장 질환 또는 만성 신장 손상에는, 세뇨관 간질성 질환, 세뇨관 세포 손상, 만성 감염, 만성 염증, 신장염, 사구체 질환, 사구체신장염, 신장 허혈, 신장 허혈/재관류 손상, 혈관 질환, 신장 동맥 또는 정맥 혈전증, 간질성 신장염, 약물, 독소, 외상, 신결석/신결석증, 만성 고요산혈증, 장기간에 걸친 고혈압, 당뇨병, 울혈성 심부전증, 겸상 적혈구 빈혈 및 기타 혈액 질환으로 인한 신장병증, 간염, HIV, 파보바이러스 및 BK 바이러스(사람 폴리오마바이러스)와 관련된 신장병증, 남성 신장 질환, 선천성 기형, 폐쇄, 악성 종양, 불확실한 원인의 신장 질환, 루푸스 신장염, 막성 사구체신장염, 막증식성 사구체신장염, 국소 사구체 경화증, 혈관염, 한랭글로불린혈

증, 항호중구 세포질 항체(ANCA)-양성 혈관염, ANCA-음성 혈관염, 아밀로이드증, 다발 골수종, 경쇄 침전 질환, 신장 이식의 합병증, 신장 이식의 만성 거부, 만성 동종이식 신장병증 및 면역억제제의 만성 신장 효과에 기인되는 상태나 기능장애가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은, 올바른 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극 및 알러지 반응 등 없이, 사람 및 하위 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이득/위험 비율에 적절한, 잔기 또는 화합물을 포함한다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 사람 또는 사람이 아닌 것을 포함하여 포유류를 말한다. 용어 "환자"와 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환하여 사용될 수 있다.

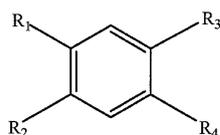
[0040] 약물(즉, 하나 이상의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제 또는 이의 염)의 "치료학적 유효량" 또는 "예방적 유효량"이라는 용어는, 대상체에서 신장 기능을 보존하는 목적하는 효과를 제공하기에, 약물의 비독성이지만 충분한 양을 말한다. 다시 말해, 이들 용어는, 예를 들어, 임의의 의학 치료에 적용가능한 합리적인 이득/위험 비율로, 대상체의 신장 기능을 보존하는 데 필요한 조성물, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물, 또는 제형의 충분한 양을 의미한다. 다른 약제와 마찬가지로, 본 발명의 약제학적 조성물의 총 일일 사용량은 올바른 의학적 판단의 범위 내에서 환자의 담당의가 결정할 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료학적 유효 용량 수준 또는 예방적 유효 용량 수준은 다양한 인자에 따라 달라질 것이며, 이러한 인자에는 치료하려는 장애 및 이 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 연령, 체중, 전체적인 건강상태, 환자의 성별 및 식사; 사용되는 특정 화합물의 투여 시기, 투여 경로 및 배설률; 치료 지속 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시에 사용되는 약물; 및 이 의학 분야의 당업자에게 공지된 기타 인자가 포함된다. 예를 들어, 당해 화합물의 용량을, 목적하는 치료학적 효과를 달성하는 데 요구되는 것보다 낮은 수준으로 시작하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 이의 투여량을 점차적으로 증가시키는 것은, 이 기술분야에서는 잘 알려진 기술이다.

[0041] 따라서, 약물의 "유효한" 또는 "예방적"인 양은, 개개인의 연령 및 전체적인 상태 또는 특정 약물(들) 등에 따라 대상체에 따라 달라질 것이다. 따라서, 정확한 "치료학적 유효량" 또는 "예방적 유효량"을 특정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 그러나, 개개인의 경우에 있어서의 적절한 "치료학적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0042] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 증상의 중증도 및/또는 빈도의 감소, 증상 및/또는 잠재적 원인의 제거, 증상 및/또는 이들의 잠재적 원인의 발생 방지, 및 손상의 개선 및 교정(remediation)을 말한다. 따라서, 예를 들어 환자를 "치료하는" 것은, 장애 또는 질환의 퇴행을 억제하거나 일으킴으로써 임상적 증상이 있는 개인의 치료뿐만 아니라, 민감한 개인(susceptible individual)에서 특정 장애 또는 유해 생리적 사건(adverse physiological event)의 예방과 관련된다.

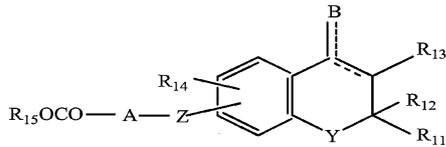
[0043] 본 명세서에 사용되는 용어 "크산틴 옥시도리덕타아제 억제제"는 (1) 크산틴 옥시도리덕타아제(예를 들어, 크산틴 옥시다아제이지만, 이로 한정되지 않는다)의 억제제이며, (2) 화학적으로, 이의 구조에 푸린 환을 함유하지 않는(즉, "비-푸린") 임의의 화합물이다. 또한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 구 "크산틴 옥시도리덕타아제 억제제"에는 이러한 화합물의 대사물, 다형태, 용매 및 전구약물이 포함되며, 여기에는 하기 화학식 I 및 화학식 II로서 나타낸 예시적인 화합물의 대사물, 다형태, 용매 및 전구약물이 포함된다. 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제의 예에는, 2-[4-(2-카복시프로폭시)-3-시아노페닐]-4-메틸-5-티아졸카복실산 및 하기 화학식 I 및 화학식 II를 갖는 화합물이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.

[0044] [화학식 I]



[0045]

[0046] [화학식 II]

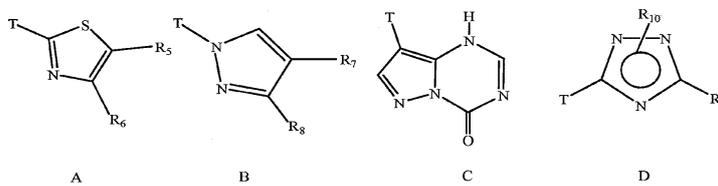


[0047]

[0048] 상기 화학식 I 및 II에서,

[0049] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 하이드록실 그룹, COOH 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 하이드록시알콕시, 페닐설피닐 그룹 또는 시아노(-CN) 그룹이며,

[0050] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소 또는 하기에 나타낸 바와 같은 화학식



[0051]

[0052] (여기서, T는 상기 화학식 A, B, C 또는 D를, 상기에 나타낸 방향족 환의 R₁, R₂, R₃ 또는 R₄에 연결하고,

[0053] R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 수소, 하이드록실 그룹, COOH 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 하이드록시알콕시, COO-글루코로니드 또는 COO-설페이트이며,

[0054] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소, 하이드록실 그룹, COOH 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알킬 그룹, 치환되지 않거나 치환된 C₁-C₁₀ 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 하이드록시알콕시, COO-글루코로니드 또는 COO-설페이트이며,

[0055] R₉는 치환되지 않은 피리딜 그룹 또는 치환된 피리딜 그룹이며,

[0056] R₁₀은 수소 또는 저급 알킬 그룹, 피발로일옥시 그룹으로 치환된 저급 알킬 그룹이고, 각 경우에, R₁₀은 상기에 나타낸 1,2,4-트리아졸 환 내의 질소원자 중 하나에 결합된다)이며,

[0057] R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 페닐 (이 화학식 II에서, 치환된 페닐은 할로겐 또는 저급 알킬 등으로 치환된 페닐을 말한다. 예에는 p-톨릴 및 p-클로로페닐이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다)이거나, R₁₁ 및 R₁₂는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4 원 내지 8원 탄소 환을 함께 형성할 수 있으며,

[0058] R₁₃은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 그룹이며,

[0059] R₁₄는 수소, 할로겐, 니트로 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐(이 화학식 II에서, 치환된 페닐은 할로겐 또는 저급 알코올 등으로 치환된 페닐을 말한다. 예에는 p-톨릴 및 p-클로로페닐이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다), --OR₁₆ 및 -SO₂NR₁₇R_{17'}로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 라디칼이며, R₁₆은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬, 페닐-치환된 저급 알킬, 카복시메틸 또는 이의 에스테르, 하이드록시메틸 또는 이의 에테르, 또는 알릴이며, R₁₇ 및 R_{17'}는 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬이며,

[0060] R₁₅는 수소 또는 약제학적으로 활성인 에스테르-형성 그룹이며,

- [0061] A는 1개 내지 5개의 탄소원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼이며,
- [0062] B는 할로젠, 산소 또는 에틸렌디티오이며,
- [0063] Y는 산소, 황, 질소 또는 치환된 질소이며,
- [0064] Z는 산소, 질소 또는 치환된 질소이며,
- [0065] 점선은 단일 결합, 이중 결합 또는 2개의 단일 결합(예를 들어, B가 에틸렌디티오일 때, 환 구조에 나타난 점선은 2개의 단일 결합일 수 있다) 중 어느 하나를 나타낸다.
- [0066] 본 명세서에 사용되는 용어 "저급 알킬(들)" 그룹은 C₁-C₇ 알킬 그룹을 말하며, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 및 헵탈 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0067] 본 명세서에 사용되는 용어 "저급 알콕시"는 저급 알킬 그룹이 산소 원자에 결합하여 형성된 그룹들을 말하며, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜톡시, 헥톡시 및 헵톡시 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0068] 본 명세서에 사용되는 용어 "저급 알킬티오 그룹"은 저급 알킬이 황 원자에 결합하여 형성된 그룹들을 말한다.
- [0069] 본 명세서에 사용되는 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 말한다.
- [0070] 본 명세서에 사용되는 용어 "치환된 피리딜"은 할로젠, 시아노 그룹, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 저급 알킬티오 그룹으로 치환될 수 있는 피리딜 그룹을 말한다.
- [0071] 본 명세서에 사용되는 용어 "4원 내지 8원 탄소 환"은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵탈 및 사이클로옥틸 등을 말한다.
- [0072] 본 명세서에 사용되는 구 "약제학적으로 활성인 에스테르-형성 그룹"은 에스테르 결합을 통하여 카복시 그룹에 결합하는 그룹을 말한다. 이러한 에스테르-형성 그룹들은, 약제학적으로 활성인 물질, 특히 진구약물의 제조에 일반적으로 사용되는 카복시-보호 그룹으로부터 선택할 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 상기 그룹은, 화학식 II의 화합물(여기서, R₁₅는 에스테르 결합을 통한 수소이다)과 결합할 수 있는 것들로부터 선택되어야 한다. 그 결과 수득되는 에스테르는, 상기 화학식 II의 화합물의 대응하는 비-에스테르화된 형태의, 위장관에서의 안정성, 용해성 및 흡수를 개선시키는 데 효과적이며, 또한 이의 효과적인 혈액-수준을 연장시키는 데에도 효과적이다. 추가적으로, 에스테르 결합은 체액의 pH에서 또는 생체내 효소 작용에 의해 쉽게 개열되어, 화학식 II의 화합물의 생물학적으로 활성인 형태를 제공할 수 있다. 바람직한 약제학적으로 활성인 에스테르-형성 그룹에는, 1-(산소 치환된)-C₂ 내지 C₁₅ 알킬 그룹, 예를 들어 선형, 분지형, 환형, 또는 부분적으로 환형인 알카노일옥시알킬 그룹, 예를 들어 아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 프로피온일옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 피발로일옥시에틸, 사이클로헥산아세톡시에틸 및 사이클로헥산카보닐옥시사이클로헥실메틸 등, C₃ 내지 C₁₅ 알콕시카보닐옥시알킬 그룹, 예를 들어 에톡시카보닐옥시에틸, 이소프로폭시카보닐옥시에틸, 이소프로폭시카보닐옥시프로필, t-부톡시카보닐옥시에틸, 이소펜틸옥시카보닐옥시프로필, 사이클로헥실옥시카보닐옥시에틸, 사이클로헥실메톡시카보닐옥시에틸 및 보르닐옥시카보닐옥시이소프로필 등, C₂ 내지 C₈ 알콕시알킬, 예를 들어 메톡시 메틸 및 메톡시 에틸 등, C₄ 내지 C₈ 2-옥사사이클로알킬, 예를 들어 테트라하이드로피란일 및 테트라하이드로푸란일 등, 치환된 C₈ 내지 C₁₂ 아르알킬, 예를 들어, 펜아실 및 프탈리딜 등, C₆ 내지 C₁₂ 아릴, 예를 들어, 페닐 크실릴 및 인다닐 등, C₂ 내지 C₁₂ 알케닐, 예를 들어 알릴 및 (2-옥소-1,3-디옥솔릴)메틸 등, 및 [4,5-디하이드로-4-옥소-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0073] 화학식 II의 R₁₆에서, 구 "카복시메틸의 에스테르"에서 사용된 용어 "에스테르"는 저급 알킬 에스테르, 예를 들어 메틸 또는 에틸 에스테르를 말하고; 구 "하이드록시에틸의 에테르"에서 사용되는 용어 "에테르"는 하이드록시에틸 그룹에서 하이드록시 그룹의 수소 원자를 지방족 또는 방향족 알킬 그룹, 예를 들어 벤질로 치환하여 형성되는 에테르를 말한다.
- [0074] 카복시-보호 그룹은 다양한 방법으로 치환될 수 있다. 치환체의 예에는 할로젠 원자, 알킬 그룹, 알콕시 그룹, 알킬티오 그룹 및 카복시 그룹이 포함된다.

- [0075] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 상기 화학식 II에서 A에 대한 정의에서 용어 "선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼"은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 메틸메틸렌 또는 이소프로필렌을 말한다.
- [0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 상기 화학식 II에서 Y 및 Z에 대한 정의에서 "치환된 질소"의 치환체는 수소, 저급 알킬 또는 아실이다.
- [0077] 본 명세서에 사용되는 용어 "페닐-치환된 저급 알킬"은 페닐, 예를 들어 벤질, 페네틸 또는 페닐프로필로 치환된 저급 알킬 그룹을 말한다.
- [0078] 본 명세서에 사용되는 용어 "전구약물"은, 화학적 또는 대사적으로 개열 가능한 그룹을 갖는 상기 화학식 I 및 화학식 II에 나타내고, 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건하에서, 생체내에서 약제학적으로 활성인 화합물로 되는 화합물의 유도체를 말한다. 카복실산의 에스테르는 본 발명의 투여형으로 사용될 수 있는 전구약물의 예이다. 메틸 에스테르 전구약물은, 산이나 염기 에스테르화 촉매(예를 들어, NaOH, H₂SO₄)를 사용하여 메탄올과 같은 매질에서 상기 식을 갖는 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다. 에틸 에스테르 전구약물은 메탄올 대신에 에탄올을 사용하여 유사한 방법으로 제조된다.
- [0079] 상기 화학식 I을 갖는 화합물의 예는, 2-[3-시아노-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복실산("페복소스타트"로도 알려짐), 2-[3-시아노-4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-5-티아졸카복실산, 2-[3-시아노-4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-5-티아졸카복실산, 2-(3-시아노-4-하이드록시페닐)-4-메틸-5-티아졸카복실산, 2-[4-(2-카복시프로폭시)-3-시아노페닐]메틸-5-티아졸카복실산, 1-(3-시아노-4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐)-1H-피라졸-4-카복실산, 1-3-시아노-4-(2,2-디메틸프로폭시)페닐]-1H-피라졸-4-카복실산, 피라졸로 [1,5-a]-1,3,5-트리아진-4-(1H)-온, 8-[3-메톡시-4-(페닐설피닐)페닐]-나트륨 염(±) 또는 3-(2-메틸-4-피리딜)-5-시아노-4-이소부톡시페닐)-1,2,4-트리아졸이다.
- [0080] 상기 화학식 I을 갖는 바람직한 화합물은 2-[3-시아노-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸티아졸-5-카복실산, 2-[3-시아노-4-(3-하이드록시-2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-5-티아졸카복실산, 2-[3-시아노-4-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-5-티아졸카복실산, 2-(3-시아노-4-하이드록시페닐)-4-메틸-5-티아졸카복실산, 2-[4-(2-카복시프로폭시)-3-시아노페닐]-4-메틸-5-티아졸카복실산이다. 또한, 이들 바람직한 화합물은, 대상체에서의 치료학적 유효량으로, 푸린 및 피리미딘 대사에 관여하는 임의의 하기 효소의 활성에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되어 있다: 구아닌 데아미나아제, 하이포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스페라아제, 푸린 뉴클레오티드 포스포릴라아제, 오로테이트 포스포리보실트랜스페라아제 또는 오로티딘-5-모노포스페이트 데카복실라아제 (즉, 이것은 푸린 및 피리미딘 대사에 관여하는 이들 효소의 어떠한 것에도 "선택적"이지 않음을 의미한다). 상기의 효소의 각각에 대한 활성을 결정하기 위한 검정은 문헌[Yasuhiro Takano, et al., *Life Sciences*, 76:1835-1847 (2005)]에 기재되어 있다. 또한, 이들 바람직한 화합물은 이 문헌에서 비푸린, 크산틴 옥시다아제의 선택적 억제제(nonpurine, selective inhibitors of xanthine oxidase, NP/SIXO)로서 언급되어 있다.
- [0081] 상기 화학식 II의 화합물의 예는 미국 특허 제5,268,386호 및 유럽특허 EP 제0 415 566 A1호에 기재되어 있다.
- [0082] 피라졸로 [1,5-a]-1,3,5-트리아진-4-(1H)-온, 8-[3-메톡시-4-(페닐설피닐)페닐]-나트륨 염(±)을 제외하고, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한, 화학식 I 및 화학식 II의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 제5,268,386호, 제5,614,520호, 제6,225,474호, 제7,074,816호 및 유럽특허 EP 제0 415 566 A1호, 및 간행물[참조: Ishibuchi, S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11 :879-882 (2001)]에 기재되어 있으며, 이들은 각각 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다. 기타 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물은, 크산틴 옥시도리덕타아제와 크산틴을 사용하여, 이러한 후보 화합물이 크산틴의 요산으로의 전환을 억제하는지를 측정하는 검정에서 찾아낼 수 있다. 이러한 검정은 이 기술분야에서 잘 알려져 있다.
- [0083] 피라졸로 [1,5-a]-1,3,5-트리아진-4-(1H)-온, 8-[3-메톡시-4-(페닐설피닐)페닐]-나트륨 염(±)은 오츠카 파르마 세유키컬 캄파니, 리미티드(Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd, 일본 도쿄 소재)에서 입수 가능하며, 하기 간행물에 기재되어 있다: Uematsu T., et al., "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, BOF-4272, in Healthy Volunteers, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270:453-459 (August 1994), Sato, S., A Novel Xanthine Deydrogenase Inhibitor (BOF-4272), *In Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*, Vol. VII, Part A, ed. By P. A. Harkness, pp.135-138,

Plenum Press, New York. 피라졸로 [1,5-a]-1,3,5-트리아진-4-(1H)-온, 8-[3-메톡시-4-(페닐설피닐)페닐]-나트륨 염(±)은 당업계에 공지된 통상적인 기법을 이용하여 만들어질 수 있다.

[0084]

발명의 설명

[0085]

상기에 간단하게 언급한 바와 같이, 본 발명은 신장 기능의 보존을 필요로 하는 대상체에서 신장 기능을 보존하는 방법에 관한 것이다. 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제로서 알려진 화합물의 부류가 대상체에서 혈청 요산염 수준을 감소시키는 데 뿐만 아니라, 시간 경과에 따라 상기 대상체에서 신장 기능을 보존하는 데에도 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0086]

본 발명의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제는 혈청 요산염 수준을 감소시키는 데 효과적이기 때문에, 이들 화합물은 고요산혈증, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환, 결절 통풍, 요산 신장병증 및/또는 신결석증을 겪는 대상체들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 치료는, 신속한 발현(즉, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제를 사용하여 치료를 시작한 지 처음 일주일 이내)으로 대상체에서 요산 수준을 감소시키고[참조: Becker M, Kisicki J, Khosravan R, Wu J, Mulford D, Hunt B, MacDonald P, Joseph-Ridge N., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 23(8 & 9):1111-1116 (October 2004)], 당해 대상체의 혈청 요산염 수준의 감소를 장기간 동안, 바람직하게는 4주 이상 동안[참조: Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, Vernillet L, Joseph-Ridge N, *Arthritis Rheum.*, 52(3):916-923 (March 2005)], 보다 바람직하게는 1년 이상 동안, 더 바람직하게는 2년 이상 동안, 및 더 바람직하게는 30개월을 초과하는 동안[참조: Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N., *N Engl J Med*, 354(6):1532-1533 (April 2006)] 유지하기에 충분한 양의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제의 투여를 포함한다.

[0087]

또한, 이러한 장기간 동안에 환자의 혈청 요산염 수준을 감소시키기에 유효한 양으로 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제를 투여하는 것은, 이러한 기간 동안에 대상체의 신장 기능을 보존하는 데 치료학적으로 유효하다는 것이 밝혀졌다. 신장 기능의 보존은 공지된 척도, 예를 들어 크레아티닌 수준, 크레아티닌 청소율 및 GFR에 의해 평가될 수 있다. 신장 기능의 보존은, 위약-치료 대상체보다 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제-치료(xanthine oxidoreductase inhibitor-treated) 대상체에서 더 우수한 신장 기능 뿐만 아니라, 감소되고 손상된 수준으로부터 적정 수준으로 신장 기능을 반드시 개선시키는 것은 아닌, 기준선 수준에 상당히 가깝게, 즉 안정한 수준으로 신장 기능을 유지하는 것도 의미한다는 것으로 이해될 것이다. 다시 말해, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제의 투여가 대상체의 현재의 수준으로 신장 기능을 보존하는 데, 즉 신장 기능을 안정화하는 데 효과적이지만, 이들의 수준을 넘어 신장 기능을 유의하게 개선시키는 데 반드시 효과적인 것은 아니다. 그럼에도 불구하고, 신장 기능의 현재의 수준을 유지하는 것은 고요산혈증, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환, 결절 통풍, 요산 신장병증 및/또는 신결석증과 같은 상태를 겪는 대상체에게 중요한데, 이 이유는 이것이 이러한 환자들에서 신장 질환의 진행을 지연시킬 수 있기 때문이다.

[0088]

GFR이 신장 기능의 척도로서 사용될 때, 대상체의 신장 기능을 보존하는 것은, 대상체의 GFR을, 대상체의 기준선 수준과 비교할 때, 적어도 약 75% 이상의 수준; 보다 바람직하게는 적어도 약 80% 이상의 수준; 및 더 바람직하게는 적어도 약 90% 이상의 수준으로 유지하는 것을 포함한다.

[0089]

추가로, 본 발명의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제의 투여는 진행성 신장 질환을 겪는 대상체에서 신장 기능을 보존하는 데에도 사용될 수 있다는 것도 밝혀져 있다. 이러한 대상체는 고요산혈증, 통풍, 급성 통풍성 관절염, 만성 통풍성 관절 질환, 결절 통풍, 요산 신장병증 및/또는 신결석증을 겪거나 겪지 않을 수도 있다. 진행성 신장 질환을 겪는 대상체들의 치료는 신속한 발현으로(즉, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제로 치료를 시작한 지 처음 2주 이내) 대상체에서 신장 기능을 유지하거나 개선하고, 당해 대상체에서 이러한 개선된 신장 기능을 장기간 동안, 바람직하게는 4주 이상 동안, 보다 바람직하게는 1년 이상 동안, 더 바람직하게는 2년 이상 동안, 및 더 바람직하게는 30개월을 초과하는 동안 유지하기에 충분한 양의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제의 투여를 포함한다. 또한, 신장 기능의 보존을 측정하기 위해 본 명세서에 앞서 기재한 방법이, 진행성 신장 질환을 겪는 대상체에서 신장 기능의 보존을 측정하는 데 사용될 수 있다. 신장 기능의 보존은, 위약-치료 대상체보다 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제-치료 대상체에서 더 우수한 신장 기능 뿐만 아니라, 감소되고 손상된 수준으로부터 적정 수준으로 신장 기능을 반드시 개선시키는 것은 아닌, 기준선 수준에 상당히 가깝게, 즉 안정한 수준으로 신장 기능을 유지하는 것도 의미한다는 것이 이해될 것이다. 다시 말해, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제의 투여가 대상체의 현재의 수준으로 신장 기능을 보존하는 데, 즉 신장 기능을 안정화하는 데 효과적이

지만, 이들의 수준을 넘어 신장 기능을 유의하게 개선시키는 데 반드시 효과적인 것은 아니다. 그럼에도 불구하고, 신장 기능의 현재의 수준을 유지하는 것은 진행성 신장 질환을 겪는 대상체에게 중요한데, 이 이유는 이것이 이러한 환자들에서 당해 질환의 진행을 지연시킬 수 있기 때문이다.

[0090] 하나 이상의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제제를 함유하는 조성물이 본 발명의 방법에서의 사용에 대하여 고려된다. 하기의 부형제 및 투여형을 사용하여, 이러한 배합물을 함유하는 제제는 당업자에게 선택의 문제이다. 또한, 당업자들은 다양한 코팅 또는 기타 분리 기법이, 화합물들의 배합이 비상용성인 경우에 사용될 수 있음을 인식할 것이다.

[0091] 본 발명의 방법에 따라 사용하기 위한 화합물은 무기산 또는 유기산에서 유래된 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제공될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 약제학적으로 허용되는 염을 문헌[참조: *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1 et seq. (1977)]에 상세하게 기술한다. 이들 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에 동일 반응계에서 제조되거나, 유리 염기 작용을 적합한 유기 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염에는, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포 설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이소티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 메탄 설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌 설포네이트, 옥살레이트, 팔미토에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 또한, 염기성 질소-함유 그룹은, 저급 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 장쇄 할라이드, 예를 들어 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 및 페넬 브로마이드 및 기타 물질과 같은 체제를 사용하여 4급화될 수 있다. 이에 의해, 수용성 또는 지용성 또는 분산성 제품이 수득된다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 형성하는 데 사용될 수 있는 산의 예에는, 염산, 브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다.

[0092] 염기성 부가 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에 동일 반응계에서 카복실산-함유 잔기를 적합한 염기, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 반응시키거나, 암모니아 또는 유기 1급, 2급 또는 3급 아민과 반응시켜 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염에는, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 기본으로 하는 양이온, 및 비독성 4급 암모니아 및 아민 양이온, 특히 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸암모늄, 디메틸암모늄, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 디에틸암모늄 및 에틸암모늄이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 기타 대표적인 유기 아민에는 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진 등이 포함된다.

[0093] 하나 이상의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물 또는 이의 염은 다양한 방법으로 제형화될 수 있으며, 이러한 다양한 방법은 대개, 원하는 전달 경로에 따른 선택의 문제이다. 예를 들어, 경구 투여용 고체 투여형에는 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 투여형에서, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물은 하나 이상의 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들어 시트르산나트륨 또는 인산 이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산; b) 결합제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아; c) 보습제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 글리세롤; d) 봉해제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; e) 용액 지연제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 파라핀; f) 흡수 촉진제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 4급 암모늄 화합물; g) 습윤제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 카올린 및 벤토나이트 점토; 및 i) 윤활제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 활석, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 황산 라우릴나트륨 및 이의 혼합물과 혼합될 수 있다.

[0094] 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이, 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는, 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

- [0095] 정제, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형이, 코팅 및 쉘, 예를 들어 장용 코팅 및 약제 제형 기술에서 공지된 기타 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 유백제(opacifying agent)를 함유할 수 있으며, 또한 이들이 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방법으로, 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 방출되도록 한 조성물이 될 수도 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예에는 중합성 물질 및 왁스가 포함된다.
- [0096] 경구 투여용 액체 투여형에는, 약제학적으로 허용되는 유제, 용제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서제가 포함된다. 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물 외에도, 액체 투여형은 당업계에 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물이나 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 이로 한정되지 않지만, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0097] 또한, 이들 조성물은 관상동맥 스텐트(가는 와이어 메시로 구성된 관상 장치(tubular device))를 통해, 또는 생분해성 중합체를 통해, 국소 전달용 카테터(catheter)를 통하여 표적 부위에 전달될 수 있다.
- [0098] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리적으로 허용가능한, 멸균 수성 또는 비수성 용제, 분산제, 현탁제 또는 유제, 및 멸균 주사가 가능한 용매 또는 현탁액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용제 또는 비히클의 예에는, 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 글리세롤 등), 식물유(예를 들어, 올리브유), 주사가 가능한 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트, 및 이들의 적합한 혼합물이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0099] 또한, 이들 조성물은 보조제, 예를 들어 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수도 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 및 소르브산 등에 의해 확보될 수 있다. 또한, 등장제, 예를 들어 당 및 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 약제 형태의 장기적인 흡수는, 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴의 사용에 의해 일어날 수 있다.
- [0100] 현탁제는, 활성 화합물(즉, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물 또는 이의 염) 외에도, 현탁화제, 예를 들어 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 메타수산화알루미늄, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.
- [0101] 적당한 유동성이 유지될 수 있는데, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산제의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0102] 일부 경우에는, 이 약물(즉, 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물 또는 이의 염)의 효과를 연장시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터의 이 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는 난용성인 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 현탁제의 사용에 의해 수행될 수 있다. 그러면, 이 약물의 흡수율은 이의 용해율에 의존하며, 또한 이의 용해율은 결정 크기 및 결정성 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 이 약물을 오일 비히클 내에서 용해시키거나 현탁시킴으로써 수행된다. 주사가 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에 이 약물의 마이크로인캡슐(microencapsule) 기질을 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 또한, 데포 주사가 가능한 제제는 체조직과 친화성(compatible)을 갖는 리포솜 또는 미세유체에 약물을 봉입함으로써 제조된다.
- [0103] 주사가 가능한 제제는, 예를 들어 세균-유지 필터를 통한 여과에 의해 멸균되거나, 사용 직전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사가 가능한 매질에서 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균화제를 도입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0104] 본 발명의 화합물의 국소 투여용 투여형에는 분말제, 스프레이제, 연고제 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물(들)은 멸균 조건하에서, 약제학적으로 허용되는 담체 및, 요구될 수 있는, 임의의 필요한 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다. 안과용 제형, 안 연고제, 분말제 및 용제 또한 본 발명의 범위 내로 고려된다.
- [0105] 본 발명에 따라 사용되는 제형은 일반적으로, 하나 이상의 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물을 치료학적 유효량으로 포함할 것임이 이해될 것이다.

- [0106] 본 발명의 제형은 개개인의 환자의 임상 상태, 투여 부위 및 방법, 투여 일정 및 의료인에게 알려진 기타 요인을 고려하여, 올바른 의료 행위에 따라 투여되고 복용된다.
- [0107] 따라서, 본 발명의 목적을 위한 치료학적 유효량 또는 예방적 유효량은 당업자에게 공지된 고려사항에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 1회 투여 또는 분할 투여로 환자에게 투여되는 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물의 일일 치료학적 유효량 또는 예방적 유효량은 일일 체중 1 kg당 약 0.01 내지 약 750 mg(mg/kg/day)의 범위에 있다. 보다 구체적으로는, 환자는 크산틴 옥시도리덕타아제 억제 화합물이 일일 1회 약 5.0 mg 내지 약 300 mg 투여될 수 있으며, 바람직하게는 약 20 mg 내지 약 240 mg, 가장 바람직하게는 약 40 mg 내지 약 120 mg 투여될 수 있다. 물론, 대상체의 신장 기능을 보존하는 바람직한 결과를 달성하기 위해서, 기타 투여량 처방, 예를 들어 일일 1회보다 많이 투여하는 것, 및 확장, 제어 또는 변형된 방출 투여형을 사용하는 것 등이 이용될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0108] 예로서, 제한 없이, 본 발명의 실시예가 지금 제공된다.
- [0109] 실시예 1
- [0110] 연구 참여에 앞서 대상체들에 의해 보고된 바와 같이, 신결석증 병력을 가진 18명의 대상체의 아집단에서 정보를 전향적으로 수집하였다. 4주간의 이중-맹검, 단계 2 연구에서, 대상체들은 1개 또는 4개의 치료 부류로 임의로 할당되었다: (1) 페복소스타트 40 mg/day, (2) 페복소스타트 80 mg/day, (3) 페복소스타트 120 mg/day 또는 (4) 위약.
- [0111] 이중-맹검 연구를 마친 대상체들은 오픈-라벨(open-label)의 장기적 연구에 들어갔으며, 일일 80 mg 페복소스타트를 사용하여 치료를 시작하였다. 페복소스타트 용량은 초기 6개월에 걸쳐, 환자의 혈청 요산염 수준 및 유해사건의 발생에 기반하여, 일일 40 mg 또는 120 mg 페복소스타트로 정해질(titrate) 수 있을 것이다.
- [0112] 이번 연구의 아집단에서, 페복소스타트를 30개월 넘게 투여받은 연구 대상체(n=13)에서 신결석증 결과를 사후 분석하였다. 신장 결석 형성이 발생한 사건에서, 이러한 모든 돌을 미네랄 함량에 대하여 분석하였다.
- [0113] 하기는 이번 연구에서 선정 대상체의 기준이었다: (1) 미국 류마티즘 협회(American Rheumatism Association)의 예비 기준에 의해 정의된 바와 같은 과거 또는 현재의 통풍; (2) 정상적인 신장 기능, 혈청 크레아티닌 수준 1.5 mg/dL 이하, 크레아티닌 청소율 50 mL/min 이상으로서 정의됨; (3) 이중-맹검 연구의 시작시에 혈청 요산염 수준 8.0 mg/dL 이상.
- [0114] 하기는 이번 연구에서 제외 대상체의 기준이었다: (1) 활성 간 질환, 크산틴뇨증(xanthinuria) 또는 임의의 다른 중대한 의학적 상태의 병력; 및 (2) 연구에 참여한 지 1개월 이내에 티아자이드계 이뇨제(thiazide diuretic) 또는 스테로이드 요법에서 어떠한 변화를 가졌고, NASID를 만성적으로 사용한 대상체. 표 1은 관찰된 18명에 대한 기준선 특징(baseline characteristic)의 요약을 제공한다.

표 1

기준선 특징	모든 대상체 N=18
성	
남성	16
여성	2
인종	
백인종	17
기타	1
연령(세)	
평균(SD)	55.1(13.25)
범위	32-80
BMI(kg/m ²)	
평균(SD)	35.8(6.44)
범위	23-48
동시-이환(co-morbidity) 병력 ^a	
고혈압	8
관상동맥 질환	2
고지질혈증	6
비만	5
통풍 병력(년)	
1-5	2
5-10	5
> 10	11
알코올 사용	
음주자(1 내지 14회/주)	6
통풍 치료를 위한 이전 약물 이력	
알로푸리놀(50 mg qd 내지 300 mg bid)	9

[0115]

[0116]

표 2에는 치료가 30개월을 넘어서 완료된 대상체에서 신장 기능 측정 및 장기간의 혈청 요산염 반응이 요약되어 있다.

표 2

환자 #	담석 병력 ^a (년)	페복소스타트 용량 (mg/day)		소변 요산 (mg/day)		크레아티닌 증가율 ^b (mL/minute)		혈청 크레아티닌 (mg/dL)						CRP 측정값 (mL/mh)			혈청 요산염 (mg/dL)				
		DB 용량	OL 용량	BL	DB	Wk	BL	Wk	DB	Wk	Yr	Yr	Yr	Yr	Yr	Yr	Yr	Yr	Yr	Yr	
과배설자(BL에서 소변 요산 >800 mg/day)																					
1	7.20	80	80	925	387	77	103	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	73	80	72	72	8.7	4.3	4.1	5.8
2 ^d	14.30	80	80	975	504	101	147	1.3	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	67	73	80	72	9.7	5.9	4.2	3.2
3	11.39	80	80	941	319	97	93	1.2	1.1	1.2	1.1	1.2	67	67	74	66	8.7	4.4	4.8	3.9	
저배설자(BL에서 소변 요산 <800 mg/day)																					
4	3.67	PL	80	706	572	77	95	1.3	1.3	1.2	1.3	1.3	62	68	61	61	11.6	6.1	7.6	5.8	
5	2.38	80	80	740	286	80	88	1.3	1.2	1.2	1.4	1.3	62	57	62	57	11.0	4.5	6.4	3.3	
6	0.22	40	80	790	504	67	82	1.2	1.2	1.3	1.4	1.5	67	61	56	51	8.7	6.4	9.7	7.5	
7	43.23	PL	80	420	487	55	57	1.7	1.6	1.4	1.3	1.4	43	54	59	54	11.2	4.1	5.4	4.6	
8	28.25	80	80	202	17	43	38	1.2	1.4	1.6	1.4	1.4	47	33	39	39	9.2	3.6	4.7	3.8	
9	40.23	80	80	420	235	58	63	1.7	1.5	1.5	1.5	1.8	43	49	49	40	11.6	7.4	6.0	6.8	
10	8.44	80	80	420	185	54	64	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	66	73	73	65	10.7	4.6	4.4	3.8	
11	0.41	80	80	286	403	110	94	1.0	1.2	1.2	1.1	1.2	84	68	75	67	9.2	4.4	5.7	5.2	
12	40.95	40	80	504	202	61	56	1.2	1.3	1.2	1.3	1.3	63	63	63	58	8.3	3.1	3.0	3.3	
13 ^e	16.46	PL	120	555	925	59	62	1.2	1.2	1.0	1.1	1.5	84	84	75	52	13.4	4.6	4.2	3.8	

DB = 이중-맹검(double-blind), OL = 오픈 라벨(open-label), BL = 기준선(baseline), Wk = 주(week), Yr = 연(year), Pt = 위약(placebo), NM = 계용되지 않음(not applicable)

a. 이 연구에서 18명의 대상자 중, 페복소스타트를 부여받은 5명의 대상자 이 연구를 종료한 지 6개월 미만에 조기에 중단하였다.

b. 최근의 사산-연구 신장 결석으로부터 페복소스타트를 계속로 부여할 때까지의 기간

c. 누적 연구 인수는 Yr 1, Yr 2 및 Yr 3에 대하여 사용되었으며; Day 965 + ≤ 14일(Yr 1), Day 780 + ≤ 14일(Yr 2) 및 Day 968(Yr 3)에 가장 가까운 값은 값을 기록하였다.

d. 환자 #2는 케복소스타트 80 mg/day를 부여받으면서, sUA 4.2 mg/dL를 사용한 연구의 Day 105에 관측 용혈이 확인되었다.

e. 환자 #13은 위약을 부여받으면서, sUA 13.4 mg/dL를 사용한 DB 연구의 Day 17에 관측 용혈이 확인되었으며, 페복소스타트를 부여받으면서 혈관 OL 연구의 Day 39에 관측 용혈이 추가로 확인되었다.

[0117]

[0118] 표 3에는 조기에 참여를 중단한 대상체들의 주요 이유가 요약되어 있다.

표 3

중단 이유	n	연구
동의 취소 ^a	3	이중-맹검
유해 사건 ^b	1	오픈-라벨
불순응(noncompliance)	1	오픈-라벨

[0119]

[0120] a. 대상체는 이중-맹검 연구를 마쳤으나 오픈-라벨 연구에 들어가지 않기로 결정하였다.

[0121] b. 우선 사용어(preferred term, PT): 크레아티닌의 증가(기준선: 1.6 mg/dL, 중지: 2.1 mg/dL, 추적 Day 163, 2주간의 연구 투약 정지, 1.9 mg/dL)

[0122] 표 4는 이번 연구 동안에 일어난 가장 빈도가 높은 유해 사건의 요약을 제공한다.

[0123] 표 4^a

	모든 대상체 N=18
1 AE 이상인 총 대상체	17
MedDRA 고급 용어	
상기도 감염	12
설사(감염 제외)	7
관절 관련 징후 및 증상	6
하기도관 및 폐 감염	5
근골격 및 결합조직 징후 및 증상 NEC	5
비-부위 특정 손상	4
위장관 및 복부 통증(구강 및 인후 제외)	3
부종 NEC	3
발진(rash), 발진(eruption) 및 발진(exanthem) NEC	3
요로 감염	3

[0124]

[0125] NEC = 달리 분류되지 않는 경우

[0126] ^a 오픈-라벨 연구에서 3명 이상의 대상체에 의해 기재된 바와 같은 유해 사건

[0127] 실시예 1은 이번 연구 내내 페복소스타트를 투여받은 대상체에서 신장 기능이 일반적으로 안정한 수준으로 유지되었음을 예시한다.

[0128] 실시예 2

[0129] 생후 6주의 종/주(species/strain) B6C3F1의 마우스에, 경구 위관영양(oral gavage)을 거쳐 0.5% 메틸 셀룰로오스에 현탁된 페복소스타트를 투여하였다. 일일 투여 용량은 0 mg(즉, 대조군), 3 mg, 12 mg, 24 mg 또는 48 mg이었다. 신장의 조직병리학적 검사는 신장 근위세뇨관의 공포 변성(설치류에서 자연적으로 발생하는 변화임이 알려져 있음)을 위해 투여 13주 후에 수행되었다. 그 결과가 표 5에 제시되어 있다.

표 5

일일 용량	0 (대조군)		3		12		24		48	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
조사받은 동물의 수	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
신장 근위세뇨관의 공포 변성	12	3	7*	1	5**	1	2**	0	1**	2

M = 수컷 F= 암컷

* p ≤ 0.05 (던넛의 비-파라미터적 다중 비교 테스트(Dunnett's non-parametric multiple comparison test))

**p ≤ 0.01 (던넛의 비-파라미터적 다중 비교 테스트)

[0130]

[0131] 실시예 2는 연구된 수컷 동물에서, 페복소스타트의 투여가 신장 근위세뇨관의 공포 변성의 양을 통계학적으로 유의하게 감소시켰음을 예시한다.

[0132] 실시예 3

[0133] 수컷 위스타(Wistar) 래트(295~340g)를 사용하여 하기와 같이 잔존 신장(RK)을 갖는 래트를 얻었다. 에테르를 사용한 가벼운 마취하에서, 오른쪽 신장을 제거하고, 왼쪽 신장 동맥의 2~3 가지를 선택적 결찰하는 것에 의해,

5/6 신장절제술을 수행하였다. 다음에, 래트를 4개의 치료 집단 중 하나에 할당하였다: 집단 1, RK 대조군 래트(n=7); 집단 2, RK + 페복소스타트(Fx) 래트(n=8); 집단 3, RK + 옥손산(OA) 래트(n=6); 및 집단 4, RK + OA + Fx(n=10). 옥손산(OA)(제조원: 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 미국 미조리주 세인트 루이스 소재)은 경구 위관영양에 의해 일일 체중 1 kg당 750 mg으로 투여되는데, 이는 5/6 신장절제술 후 그 날을 시작으로 투여하였다. 수술 직후 시작하여, 페복소스타트를 30 mg/L(3~4 mg/kg/day)으로 음료수에 투여하였으며, 한편 각각의 대조군은 단지 음료수(Fx-함유 물과 동등한 염 농도를 유지하기 위해 3.5 mg/L의 NaCl이 첨가됨)만을 제공받았다.

[0134]

모든 집단은 4주간 치료받았다. 체중(수술 직전에 시작하여) 및 음식 및 물 섭취를 매일 측정하였다. 수축기 혈압은 깨어 있는 래트에서 테일 커프(tail cuff) 혈압계로 측정하였으며, 혈장 요산(UA) 수준은 수술 직전에서와(즉, 기준선에서와) 4주의 말미에 측정하였다. 단백뇨는 기준선에서와 2주 및 4주의 말미에 측정하였다. 신장 미세천공 시술은 전신 혈압 모니터링과 함께 펜토바르비탈 마취하에서, 4주의 말미에 수행하고, 이어서, 신장 전사구체 미세혈관계(preglomerular microvasculature)의 형태학적 평가가 뒤따랐다.

[0135]

사구체 혈행동태를 평가하기 위한 미세천공 시술

[0136]

동물들을 펜토바르비탈 나트륨(30 mg/kg, 복강내(ip))을 사용하여 마취시키고, 열조절 테이블(thermoregulated table) 위에 놓고 체온을 37°C로 유지하였다. 기관, 목정맥, 대퇴 동맥 및 요관에 폴리에틸렌 관(PE-240, PE-50 및 PE-IO)을 사용하여 카테터를 삽입하였다. 왼쪽 신장을 노출시키고, 루사이트(Lucite) 홀더에 놓고, 한천으로 밀봉하고, 링거액으로 바른다. 대퇴 동맥에 있는 카테터에 연결된 혈압 변환기(Model p23 db; 제조원: 고울드(Gould), 푸에르토리코 산 주앙 소재)를 사용하여 평균 동맥압(mean arterial pressure, MAP)을 모니터링하고, 폴리그래프(제조원: 그래스 인스트루먼트(Grass Instruments), 미국 매사추세츠주 퀸시 소재)상에 기록하였다. 이후, 혈액 샘플을 주기적으로 채취하고, 제공자(donor) 래트로부터의 혈액으로 대체시켰다. 수술하는 동안에 등장 래트 혈장을 체중 1kg당 10 mL 주입한 다음, 2.2 ml/h로 25% 폴리프록토산(이누테스트(Inutest); 제조원: 프레세니우스 카비(Fresenius Kabi), 오스트리아 린쯔 소재)을 주입하여 래트를 정상 혈액량(euvolemic) 조건하에서 유지시켰다. 60분 후에, 근위세뇨관액의 5개 내지 6개의 샘플을 획득하여 유량 및 폴리프록토산 농도를 결정하였다. 서보-널(servo-null) 장치(서보 널링 프레스 시스템(Servo Nulling Pressure System); 제조원: 인스트루멘테이션 포어 피지올로지 앤드 메디신(Instrumentation for Physiology and Medicine), 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)를 사용하여, 다른 근위세뇨관에서 자유-유동(free-flow, EF) 및 정지-유동(stop-flow, SFP) 조건하에서의 세뇨관내 압력, 및 세뇨관주위 모세혈관 압력(Pc)을 측정하였다. 대퇴 동맥의 혈액으로부터 획득된 단백질 농도(Ca) 및 표면 수층 세동맥의 혈액으로부터 획득된 단백질 농도(Ce)로부터 사구체 콜로이드 삼투압을 산정하였다. 문헌[참조: Davidson and Sackner in "Simplification of the anthrone method for the determination of inulin in clearance studies," *J Lab Clin Med.* 62:351-356 (1963)]에 기재된 안트론계 기법(anthrone-based technique)에 의해, 혈장 및 소변 샘플에서 폴리프록토산을 측정하였으며, 이 문헌의 내용을 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다. 간단히 말하면, 트리클로로아세트산을 사용하여, 먼저 혈장 샘플의 제단백(deproteinate)을 수행하였다. 원심분리 후에, 폴리프록토산 측정을 위해 상청액을 사용하였다. 안트론 시약의 첨가에 이어서 45°C에서 50분간 항온처리하고, 620 nm의 파장으로 설정된 분광광도계에서 관독한 것에 의해, 혈장 및 소변 샘플 중 폴리프록토산 농도를 평가하였다. 표준 곡선(0.01 내지 0.05 mg/mL)을 사용하여 흡광도 값을 내삽하여 농도를 계산하였다. 하기 식을 사용하여 총 GFR을 계산하였다: $GFR = (U \times V) / P$ (여기서, U는 소변 중 폴리프록토산 농도이고, V는 소변 유량이며, P는 혈장 중 폴리프록토산 농도이다).

[0137]

내경이 알려진 일정한 내경의 모세관에서의 유체 컬럼의 길이로부터, 개개의 근위세뇨관에서 수집된 액의 부피를 산정하였다. 문헌[참조: Vurek and Pegram in "Fluorometric method for the determination of nanogram quantities of inulin," *Anal Biochem* 16:409-419 (1966)]에 기재된 미세형광측정법에 의해 세뇨관 폴리프록토산의 농도를 측정하였으며, 이 문헌의 내용을 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다. 구체적으로, 8 nL 피펫을 사용하여, 세뇨관액 샘플을 한쪽 단이 밀봉되고 3 μ l의 디메돈 시약(85% 오르토-인산 10 mL 중 100 mg 디메돈)을 함유하고 있는 모세관 큐벳 안으로 옮겼다. 각 큐벳은 샘플들을 첨가한 직후 밀봉하였다. 헤마토크리트(hematocrit) 원심분리기에서 5분 동안 최대 속도로 큐벳을 5회 원심분리하고, 비동 수속에서 10분 동안 가열하였다. 여기 및 방출 파장 각각 355 및 400 nm에서 발광분광계(시리즈 2; 제조원: 아민코-보우만(Aminco-Bowman), 미국 뉴욕주 로체스터 소재)를 사용하여, 블랭크 시약을 0%로, 그리고 10 mg/mL 폴리프록토산을 100%로 하여 형광을 측정하였다. 각 큐벳에 대하여, 4개의 관독의 평균으로 형광을 계산하고, 홀더를 관독 사이에

서 임의로 회전시켰다. 표준 곡선(0.5-2.5 mg/mL)을 사용하여 형광값을 내삽하여 폴리프록토산 농도를 계산하였다. 하기 식을 사용하여 단일-네프론 사구체 여과율(single-nephron glomerular filtration rate, SNGFR)을 계산하였다: $SNGFR = (TF/P)_{PF} \times V$, 여기서 PF는 세뇨관액(TF) 및 혈장(P) 중 폴리프록토산의 농도이고, V는 세뇨관액의 수집 시간을 측정함으로써 획득되는 세뇨관 유량이다[참조: Baylis C, et al, "Effects of some vasodilator drugs on transcapillary fluid exchange in renal cortex," *Am J Physiol* 230: 1148-1158 (1976), 이 문헌의 내용은 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다].

[0138] 수입 및 수출 샘플에서의 단백질 농도는 문헌[참조: Viets et al. in "Determination of serum protein concentration in nano liter blood samples using fluorescamine or o-phthalaldehyde", *Anal Biochem* 88:513-521 (1978)]에 기재된 방법에 따라 측정하였으며, 이 문헌은 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다. 구체적으로, 5 nL의 혈청을, 100 μ L 유리 모세관에서, 브리즈(Brij) 및 메르캅토에탄올을 함유하고 있는 5 μ L의 붕산염 완충 용액과 혼합하였다. 추가로, 5 μ L의 α -프탈알데히드(OPT) 시약을 첨가하였다. 이 내용물을 헤마토크리트 원심분리기에서 모세관을 수회 원심분리하여 혼합하였다. 발광광도계(상기 기재된 것과 동일)에서, 여기 및 방출 파장 각각 362 nm 및 419 nm에서 원심분리 후 30-60분에 형광을 측정하였다. 표준 곡선(0.2 내지 1.0 mg/mL)에 대하여 샘플에서 획득된 형광값을 내삽하여 단백질 농도를 계산하였다. 문헌[참조: Brenner BM, "Nephron adaptation to renal injury or ablation", *Am J Physiol* 249:F324-F337, (1985)]에서 이전에 보고된 하기 식을 사용하여, MAP, GFR, 사구체 모세관 정수압(glomerular capillary hydrostatic pressure, PGC), 단일-네프론 혈장 유동(QA), 수입 저항(afferent resistance, AR), 수출 저항(efferent resistance, ER) 및 총 저항(TR) 및 Kf를 계산하였으며, 이 문헌은 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다.

[0139] $PGC = SFP + \pi a$, 여기서 πa 는 대퇴 동맥 혈액으로부터 획득된 혈장의 콜로이드 삼투압이고;

[0140] $QA = SNGFR/SNFF$, 여기서 SNFF는 단일-네프론 여과 분율(single-nephron filtration fraction)이다. $SNFF = 1 - (Ca/Ce)$;

[0141] $AR = (MAP - PGC/GBF) \times (7.962 \times 10^{10})$, 여기서 GBF는 사구체 혈류이고;

[0142] $GBF = QA/(1 - Hct)$, 여기서 Hct는 헤마토크리트이고;

[0143] $ER = (PGC - Pc/GBF - SNGFR) \times (7.962 \times 10^{10})$;

[0144] $TR = AR + ER$;

[0145] $Kf = SNGFR/EFP$, 여기서 EFP는 효과적인 여과 압력이고;

[0146] $EFP = [(PGC - \pi a - FF) + (PGC - \pi e - FF)] / 2$, 여기서 πe 는 표면 수출 세동맥으로부터 획득된 혈액의 혈장 콜로이드 삼투압이다.

[0147] 평가

[0148] 음식 및 물 섭취를 매일 결정하였다. 깨어 있는 동물에서 자동 시스템(XBP-100; 제조원: 켄트 사이언티픽사(Kent Scientific Co), 미국 코네티컷주 토링톤 소재)을 사용하여 테일-커팅 혈압계에 의해 수축기 혈압(SBP)을 측정하였다. 모든 동물은 각 실험의 일주일 전에 혈압 측정을 위한 조건을 미리 조정해 놓았다. 시판되는 키트(제조원: 다이아고스틱 케미컬즈사(Diagnostic Chemicals Ltd), 캐나다 PEI 카를로테타운 소재)를 사용하여 혈장 요산을 정량하였다. 문헌[Henry RJ et al, "Turbidimetric determination of proteins with sulfosalicylic and trichloroacetic acids", *Proc Soc Exp Biol Med* 92:748-751 (1956)]에 기재된 바와 같은 트리클로로아세트산의 방법에 의해 비탁법에 의해 단백질을 측정하였으며, 이 문헌은 본 명세서에 참조문헌으로 인용되어 있다.

[0149] 신장 조직학 및 형태(morphology)의 정량

[0150] 미세천공 연구 후에, 인산염-완충 식염수를 사용한 관류(perfusion)에 의해 신장을 세정하고, 다음에, 4% 파라포름알데히드로 고정하였다. 신장 생검을 파라인 중에 매봉시켰다. 4 μ m 두께의 고정된 조직의 절편을 과요오드산 시프(periodic acid Schiff, PAS) 시약 및 마손의 삼중 염색(Masson's trichrome staining)으로 염색하였

다. 알파-평활근 액틴을 위한 간접적인 과산화효소 면역 염색(다코사(DAKO Corp), 미국 캘리포니아주 카핀테리아 소재)에 의해 세동맥 형태를 평가하였다. 정상 토끼 혈청과 함께 항온처리한 신장 절편을 알파-평활근 액틴에 대한 면역 염색을 위한 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0151] 각각의 세동맥에 대하여, 혈관 및 이의 내부 루멘(내피 제외)의 아웃라인을, 생검당 10개의 세동맥에서, 총 내측 면적(medial area)(아웃라인 - 인라인)을 계산하는 컴퓨터 분석을 사용하여 나타내었다. 아웃라인/인라인 관계에 의해 M/L(media/lumen)을 계산하였다[참조: Sanchez-Lozada LG et al, "Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats", *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F1105-F1110 (2002); Sanchez-Lozada LG, et al., "Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats," *Kidney Int* 67:237-247 (2005), 이들 각각의 내용은 본 명세서에 참조로 인용되어 있다]. 정량은 맹검 상태로 수행되었다.

[0152] 생검당 피질(100X)의 10곳의 비-교차 시야(non-crossed field)에서 세뇨관 간질성 섬유화의 정도를 정량하였다. 광학 현미경(Olympus BX51; 제조원: 올림푸스 아메리칸(Olympus American), 미국 뉴욕주 멜빌레 소재)으로 슬라이드를 분석하고, 디지털 비디오 카메라[쿨스냅 프로(CoolSnap Pro); 미디어 사이버네틱스(Media Cybernetics), 미국 매릴랜드주 실버 스프링 소재]로 기록하였다. 영상을 컴퓨터 상에서 처리하고, 이미지 프로-플러스(Image Pro-Plus)(버전 5.0; 미디어 사이버네틱스, 미국 매릴랜드주 실버 스프링 소재)를 사용하여 분석하였다. 이 소프트웨어에 의한 색인식 능력을 활용하여, 양성 블루-염색 영역(섬유화)을 선택하고 픽셀 단위로 정량화하였다; 사구체 및 혈관은 이전에 이 시야로부터 제외되었다. 각 생검에 대하여, 10개의 조사 시야로부터의 값을 평균하여, 양성 블루-염색 영역의 평균량을 계산하였다.

[0153] **통계학적 분석**

[0154] 값들은 평균 ± 표준의 표준 오차(SEM)로 나타낸다. 각각 4개의 치료 집단으로부터의 값을 일원배치분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA)에 의해 분석하였다. ANOVA에 의해 결정된 p 값이 0.05 미만일 때, 본 페로니(Bonferroni) 다중 비교 테스트를 사용하여 하기의 비교를 행하였다: RK 대조군 대 RK + Fx, RK 대조군 대 RK + OA, RK 대조군 vs. RK + OA + Fx 및 RK + OA 대 RK + OA + Fx. 변수 간의 관계는 상관관계 분석(correlation analysis)에 의해 평가되었다.

[0155] **결과**

[0156] 체중, 음식 및 물 섭취(도 1 및 표 6)

[0157] 기준선 체중은 4개의 모든 치료 집단들 사이에 유사하였다. 수술 후에, 체중은 모든 치료 집단에서 감소하였다; 이것은 5/6 신장절제술 후 처음 1주일 동안에 음식 섭취의 감소로 인한 것 같다. 2주부터 4주까지, 동물들은 정상적으로 먹었으며 체중이 증가하기 시작하였다. 이번 연구의 마지막에, 4개의 치료 집단 간에 체중 또는 체중 증가에서 유의한 차이가 없었다. 페복소스타트로 치료받은 2개의 집단에서, 래트는 일반적으로 약간 덜 먹는 경향이 있었으며, 물 섭취는 일반적으로 RK 대조군 또는 RK + OA 집단에 비교하여 유의하게 감소되었다. 이 특정 실험실(표 8)에서 이전에 획득된 데이터 및 다른 문헌들[참조: Kretschmer BD, et al, "Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance," *Life Sci* 76: 1553-1573, (2005)]에 의해 보고된 데이터는, 정상적인 수컷 위스타 래트(체중 300 g 이상)에서 일일 물 섭취는 통상적으로 35 내지 40 mL임을 보여준다. 이 정보에 기초하여, 일일 물 섭취가 RK 래트에서 유의하게 증가되었으며, 페복소스타트 치료 동안에 정상 수준에 가깝게 물 섭취가 감소되었음이 이 연구로부터 명백하다. 본 발명자들은 이 행동에 대해 명백히 설명하지 못하지만, 이 약물에 대한 미각 혐오는 매우 가능성이 낮은 것 같은데, 그 이유는 이전에 페복소스타트가 이 특정 실험에서 정상 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에서 물 섭취에 영향을 주지 않았기 때문이다. 그러나 소변 농도가 기능성 신장 질량(functioning renal mass)의 감소에 따라 감소되고[참조: Hayslett JP, "Functional adaptation to reduction in renal mass," *Physiol Rev* 59:137-164 (1979)], 이 효과가 다뇨증과 물 소비의 증가를 유도한다는 것이 공지되어 있다. 이에 관하여, 간질성 섬유화로 인한 수질 구조(medullary architecture)의 파괴가, 고장성 수질 간질(hypertonic medullary interstitium)의 발생을 방지함으로써 소변 농도에서의 결합에 기여할 수 있다는 것이 제안되어 왔다[참조: Gilbert RM, et al., "A study of the intrarenal recycling of urea in the rat with chronic experimental pyelonephritis," *J Clin Invest* 58:1348-1357 (1976)]. 페복소스타트 치료가 RK 래트

에서 세뇨관 간질성 섬유화를 유의하게 감소시켰기 때문에(하기 참조), 이 효과가 잔존 신장의 소변 농축능에 유의한 영향을 미칠 수도 있으며, 그 결과 폐복소스타트-치료 동물에서 정상화된 물 소비로 이어질 수 있었다.

[0158] 혈장 요산(도 2)

[0159] 혈장 요산 농도의 기준선값은 4개의 모든 치료 집단 간에 유사하였다. 4주의 말미에, 폐복소스타트를 제공받은 RK 래트에서 요산이 RK 대조군 래트에서 측정된 값의 약 63%로 감소되었지만, 이 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 예상대로, 4주의 말미를 기준으로, RK + OA 래트에서 혈장 요산이 RK 대조군 래트에 대하여 2배 넘게 유의하게 증가하였다. OA-치료 래트에의 폐복소스타트의 첨가는 요산 수준의 상승을 방지하였다(도 2 참조).

[0160] 혈압(도 3 및 4)

[0161] 깨어 있는 동물에서 테일 커프법에 의해 측정된 수축기 혈압의 값이 도 3에 요약되어 있다. 모든 치료 집단은 기준선에서 유사한 값을 갖는다. 4주 후에, 4개의 모든 집단으로부터의 래트는 대략 동일한 정도로 전신성 고혈압을 발전시켰다. 이러한 연구결과는 이번 연구의 마지막에, 마취하에서 직접 동맥내 삽관(direct intra-arterial cannulation)에 의한 평균 동맥 혈압의 평가에 의해 확증되었다(도 4 참조).

[0162] 단백뇨(도 5)

[0163] 수술 전 요단백 배설의 값은 4개의 치료 집단 간에 유사하였다. RK 대조군 및 RK + OA 래트는 2주까지 유의한 단백뇨를 발전시켰으며, 4주까지 계속 증가하였다. 고요산혈증을 가진 RK 래트는 일반적으로, 고요산혈증이 없는 RK 래트보다 높은 단백뇨를 가졌다. 폐복소스타트를 사용한 치료는, 고요산혈증을 갖는 RK 래트와 고요산혈증을 갖지 않는 RK 래트에서 요단백 배설의 상승을 방지하였다. 2주째에, RK + Fx 및 RK + OA + Fx 래트는 요단백 배설이 기준선에서 나타난 값들과 유사하였으며; 그리고 4주의 말미에, 요단백 배설은 이들 각각의 대조군 집단에서 나타난 값들보다 75 내지 80% 더 낮았다(도 5 참조).

[0164] 사구체 혈행동태(도 6 및 7; 표 7 및 8)

[0165] 4주의 말미에, 모든 동물에서 미세천공 기법에 의해 사구체 혈행동태를 결정하였다. 신장 손상의 이 모델에서 이전에 기재된 바와 같이, 아전 신장 적제(subtotal renal ablation)는 잔존 네프론에서 기능적 적응을 유도하였다[참조: Sanchez-Lozada LG, et al, "Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats," *Kidney Int* 67:237-247 (2005)]. RK 대조군 래트에서 사구체 여과율(GFR)(0.28 ± 0.04 mL/min; 도 6)이 현저하게 감소되었을지라도, 단일-네프론 GFR(66.8 ± 5.2 nL/min; 도 7)은 정상 위스타 래트의 집단에서 이 특정 실험에서 획득된 과거의 값(historic value)에 비하여 2배에 가깝게 증가되었다(표 8 참조). 잔존 네프론에서 과여과(hyperfiltration)는 사구체 압력 및 사구체 혈장류의 유의한 증가를 초래하였다; 이들 효과 둘다, 전신성 고혈압에 대한 수입 세동맥 반응의 부족에 의해 유도된 것 같았으며, 따라서 수입 저항이 증가된 전신 동맥압에 직면하여 낮게 유지되었다(도 7, 표 7 및 8 참조).

[0166] 스프라그-돌리 래트(Sprague-Dawley rat)에서 이전에 제시된 바와 같이[참조: Sanchez-Lozada LG, et al., "Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats," *Kidney Int* 67:237-247 (2005)], RK 모델에 추가된 고요산혈증의 존재는 위스타 래트에서 추가적인 사구체 혈행동태적 변화를 일으킨다. RK + OA 래트에서 GFR은 RK 대조군과 유사하게 낮았다(도 6 참조); 그러나, 단일-네프론 GFR은 RK 대조군에 비하여 더 낮았다. 더욱이, 수입 저항은 RK 대조군에 비하여 RK + OA 래트에서 유의하게 상승하였다(도 7 참조). RK + OA 집단에서 이 피질 혈관수축은, 사구체 압력에서의 변화가 거의 없거나 전혀 없음에도 불구하고, 사구체 혈장류의 유의한 감소로서 나타났다. RK + Fx 및 RK + OA + Fx 래트에서 폐복소스타트 치료는 2개의 미치료 집단에 비하여 GFR을 증가시키는 데 도움이 되었으며(도 6 참조), 이것은 사구체 압력 및 사구체 혈장류의 정상값을 유지함으로써 단일-네프론 과여과를

방지하였다. 또한, RK + OA + Fx 래트는 이들 각각의 미치료 코호트(cohort)에 비하여 더 높은 수입 세동맥 저항을 나타내었으며, 이들 동물에서 자가조절 기전이 보존되었음을 시사하고 있다(도 7 참조). 수입 세동맥 저항과 사구체 압력 사이에 음성 상관관계가 존재한다는 관찰이 이 기전과 일치한다($r=-0.57$, $p<0.001$).

[0167] 4주째에, 양성 상관관계가 요산과 사구체 압력 사이($r=0.47$, $p=0.008$) 및 사구체 압력과 단백뇨 사이($r=0.55$, $p=0.001$)에 존재하였다.

[0168] 신장 세동맥 형태(도 8)

[0169] RK 동물에의 페복소스타트의 투여는 RK 대조군에서 관찰된 전사구체 혈관의 비후화를 방지하였다(도 8 참조). RK + OA 래트는 RK 대조군 동물에 비하여 수입 세동맥의 비후화를 추가로 발전시켰다; 이러한 변화는 페복소스타트 치료에 의해 방지되었다(도 8 참조). 더욱이, 하기 양성 상관관계가 존재한다는 것이 확인되었다: 요산 대 세동맥 면적($r=0.69$, $p<0.0001$) 및 세동맥 면적 대 사구체 압력($r=0.66$, $p<0.0001$). 다양한 집단간에 M/L (매질/루멘) 비에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(도 8 참조); 그러나 이들 각각의 미치료 집단에 비하여 페복소스타트-치료 래트에서, M/L 비가 더 낮은 경향이 있었다.

[0170]

[0171] 세뇨관 간질성 섬유화(도 9)

[0172] RK 대조군 및 RK + OA 집단은 유사한 정도의 세뇨관 간질성(tubulointerstitial, TI) 섬유화를 발전시켰다. 페복소스타트에 의한 치료는 RK와 RK + OA 래트 둘 다에서 이 구조적 변경을 유의하게 감소시켰다. 추가로, 하기의 양성 상관관계가 확인되었다: 요산 대 TI 섬유화($r=0.44$, $p=0.02$); TI 섬유화 대 단백뇨($r=0.74$, $p<0.0001$); 사구체 압력 대 TI 섬유화($r=0.65$, $p=0.0001$); 및 TI 섬유화 대 세동맥 면적($r=0.67$, $p<0.0001$).

[0173] 표 6에는 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장 래트 및 공존하지 않는 잔존 신장 래트에서 체중, 음식 및 물 섭취에 대한 페복소스타트의 효과를 요약하였다.

표 6

파라미터	시간	RK	RK + Fx	RK + OA	RK + OA
		대조군 (n=7)	(n=8)	(n=6)	+ Fx (n=10)
BW (g)	기준선	324.3 ± 1.1	322.3 ± 3.4	323.0 ± 7.9	319.7 ± 2.9
	4주 말미	338.0 ± 5.0	340.6 ± 10.8	328.5 ± 6.6	316.7 ± 12.3
BW 증가 (기준선으로 부터) (g)	4주 말미	13.7 ± 5.0	18.4 ± 8.2	5.5 ± 10.3	-3.0 ± 11.5
일일 음식 섭취 (g) ¹	1주	11.5 ± 1.7	8.6 ± 1.5	14.2 ± 2.1	8.7 ± 1.7
	2주	17.4 ± 0.9	15.4 ± 0.5	19.7 ± 0.7	16.0 ± 0.7#
	3주	19.3 ± 0.8	20.2 ± 0.5	21.3 ± 1.0	18.4 ± 0.5
	4주	22.4 ± 0.7	22.4 ± 1.3	20.7 ± 0.9	18.6 ± 0.5*
일일 물 섭취 (mL) ¹	1주	38.0 ± 2.4	31.5 ± 1.4	44.3 ± 3.5	30.2 ± 2.8#
	2주	50.5 ± 3.0	32.6 ± 1.2*	58.6 ± 1.4	40.6 ± 2.6*#
	3주	52.4 ± 1.2	37.2 ± 2.5*	57.2 ± 2.6	38.6 ± 1.0*#
	4주	55.5 ± 2.3	39.4 ± 1.6*	48.6 ± 3.0	40.5 ± 1.6*

RK = 잔존 신장 ; Fx = 페복소스타트 ; OA = 옥손산(고요산혈증의 유발에 사용).

¹ 평균 ± SEM은 각 동물에 대하여 1주일내 걸쳐 일일 음식 또는 물 섭취로부터 계산하였다.

*는 RK 대조군과의 유의한 차이를 나타낸다.

#은 RK + OA 집단과의 유의한 차이를 나타낸다.

[0174]

[0175]

표 7은 고요산혈증이 공존하는 잔존 신장 래트 및 공존하지 않는 잔존 신장 래트에서 사구체 혈행동태에 대한 페복소스타트의 효과를 기술한다.

표 7

파라미터	처리 그룹 ^a			
	RK 대조군 (n=7)	RK + Fx (n=8)	RK + OA (n=6)	RK + OA + Fx (n=10)
MAP (mmHg)	171 ± 5	189 ± 8	198 ± 10	172 ± 8
PGC (mmHg)	63.6 ± 2.3	52.2 ± 1.9*	64.4 ± 1.1	52.0 ± 1.2*#
GFR (mL/min)	0.28 ± 0.04	0.51 ± 0.04*	0.29 ± 0.06	0.44 ± 0.05
SNGFR (nL/min)	66.8 ± 5.2	36.7 ± 3.1*	51.3 ± 4.8	42.2 ± 4.9*
QA (nL/min)	263 ± 25	142 ± 11*	170 ± 16*	151 ± 19*
AR (dyn·s·cm ⁻⁵)	2.02 ± 0.21	4.33 ± 0.30*	3.95 ± 0.36*	4.30 ± 0.60*
ER (dyn·s·cm ⁻⁵)	0.97 ± 0.09	1.33 ± 0.16	1.66 ± 0.22	1.43 ± 0.15
Kf (nL/s·mmHg)	0.040 ± 0.002	0.035 ± 0.005	0.027 ± 0.003	0.037 ± 0.004

RK = 잔존 신장; Fx = 페복소스타트; OA = 옥손산 (고요산혈증의 유발에 사용).

MAP: 평균 동맥 압력(mean arterial pressure); PGC: 사구체 모세관 압력(glomerular capillary pressure);

GFR: 사구체 여과율(glomerular filtration rate); SNGFR: 단일-네프론 GFR(single-nephron GFR);

QA: 사구체 혈장류(glomerular plasma flow); AR: 수입 저항(afferent resistance); ER: 수출 저항(efferent resistance);

Kf: 한의여과계수(ultrafiltration coefficient)

*는 RK 대조군과의 유의한 차이를 나타낸다.

#은 RK + OA 집단과의 유의한 차이를 나타낸다.

[0176]

[0177]

표 8은 정상 수컷 위스타 래트로부터의 과거의 대조군 값을 기술한다.

표 8

정상 수컷 위스타 래트로부터의 과거의 대조군 값

파라미터	샘플 그룹	
샘플 크기	6	6
체중 (g)	353 ± 6	317 ± 6
일일 물 섭취 (mL)	nd	39 ± 1
일일 음식 섭취 (g)	nd	13 ± 1
요단백 (Uprot)(mg/day)	16 ± 1.5	nd
SBP (mmHg)	118 ± 3.4	nd
MAP (mmHg)	118 ± 2.7	nd
PGC (mmHg)	50.3 ± 1.2	nd
GFR (하나의 신장에서 mL/min)	0.81 ± 0.10	nd
SNGFR (nL/min)	34.4 ± 2.8	nd
QA (nL/min)	112 ± 9.5	nd
AR (dyn·s·cm ⁻⁵)	2.6 ± 0.2	nd
ER (dyn·s·cm ⁻⁵)	1.8 ± 0.2	nd
Kf (nL/s·mmHg)	0.042 ± 0.006	nd

nd = 데이터 없음

[0178]

[0179]

이 실시예 3에 기재된 상기 연구의 결과는, 페복소스타트 치료가 고요산혈증이 공존하는 RK 래트 및 공존하지

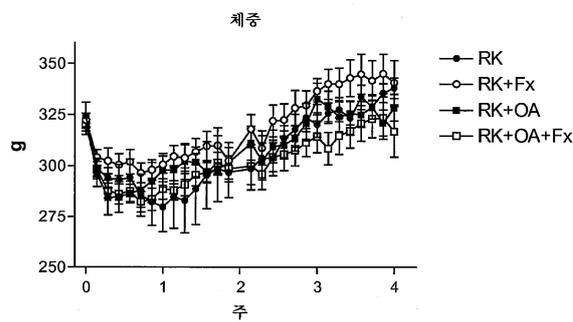
않는 RK 래트에서 단백뇨 및 신장 손상을 방지함을 입증한다. 더욱이, 폐복소스타트는 전사구체 혈관 형태를 보존하는 데 도움이 되었기 때문에, 전신성 고혈압의 존재하에서도 정상 사구체 압력이 유지되었다. 이번 연구는 신장 질환의 진행을 지연시키기 위해서는 잔존 네프론의 자가조절 능력의 보존의 중요성을 강조한다. 따라서 폐복소스타트 치료는, 만성 신장 질환 단독 또는 이 질환과 함께 고요산혈증이 공존하는 래트 모델에서 신장 조직의 진행성 및 광범위한 손실에 의해 유발된 기능적 및 구조적 변경을 감소시킨다.

[0180]

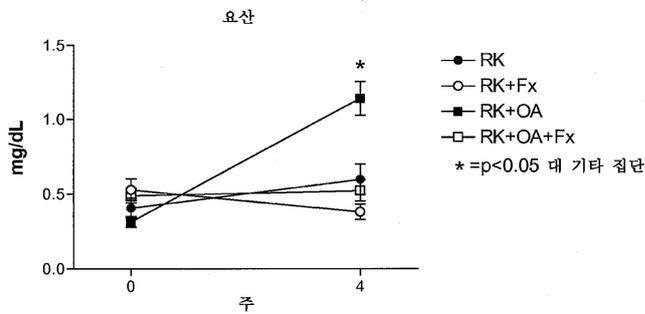
본 발명은 특정의 현재 바람직한 양태를 참조하여 기재되었지만, 당업자에게 자명한 이의 변경 및 변형이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도됨이 이해될 것이다.

도면

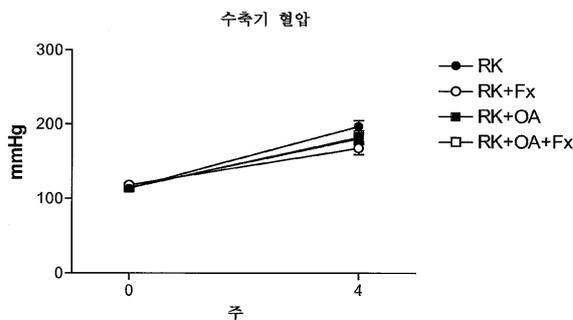
도면1



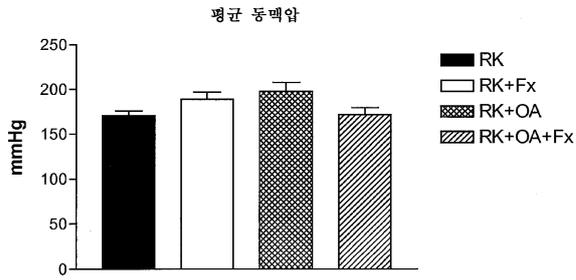
도면2



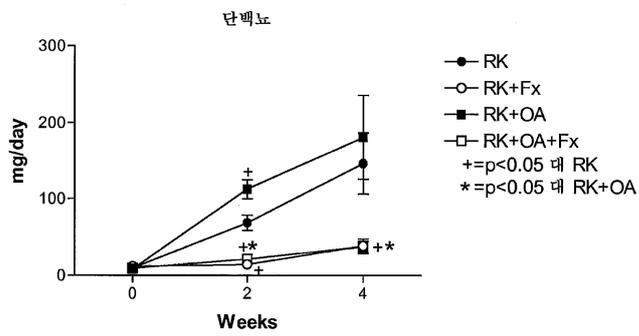
도면3



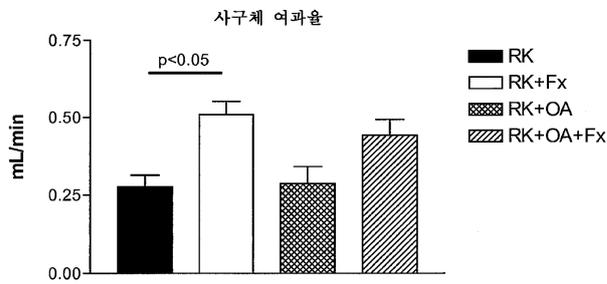
도면4



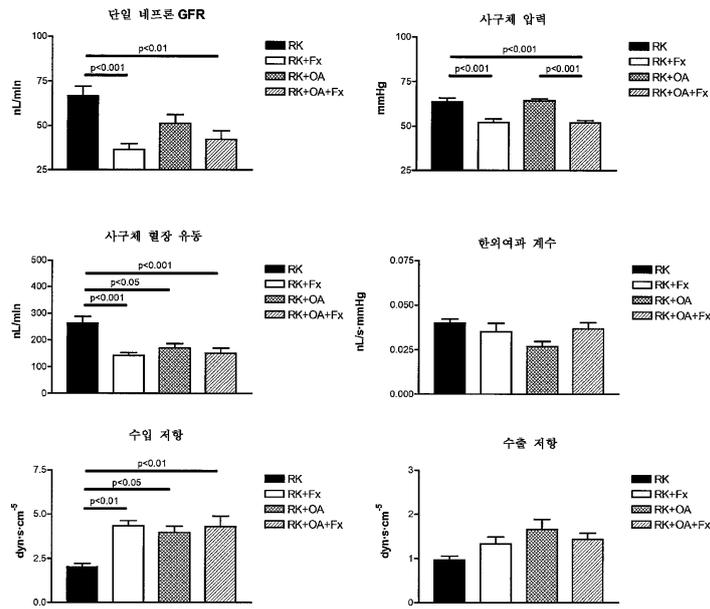
도면5



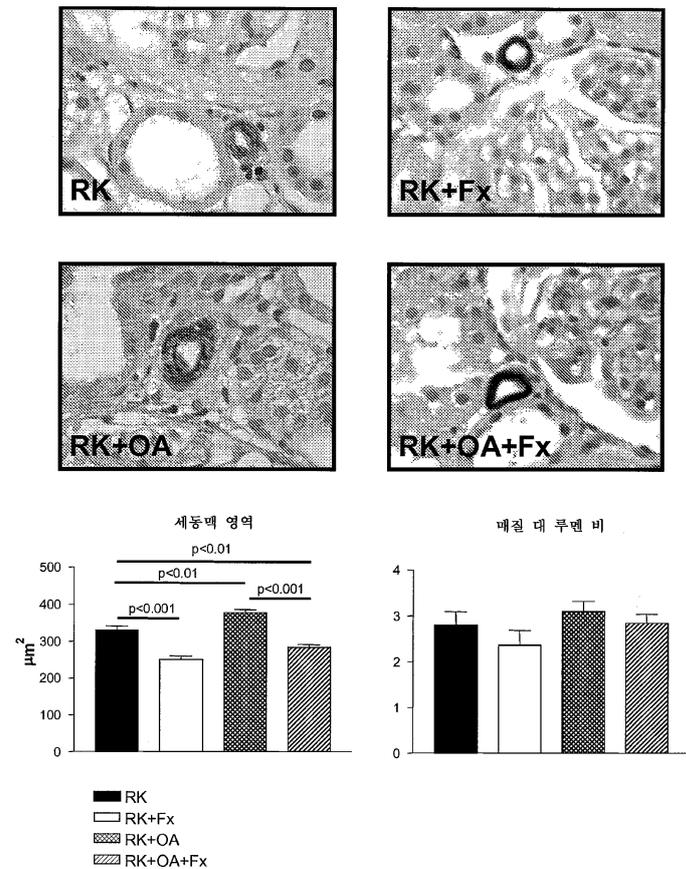
도면6



도면7



도면8



도면9

