



공개특허 10-2022-0123332



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0123332
(43) 공개일자 2022년09월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/44 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/51* (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/44 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7029367(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년03월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7029146
원출원일자(국제) 2017년03월11일
심사청구일자 2020년03월11일
- (85) 번역문제출일자 2022년08월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/021991
- (87) 국제공개번호 WO 2017/156513
국제공개일자 2017년09월14일
- (30) 우선권주장
62/307,412 2016년03월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

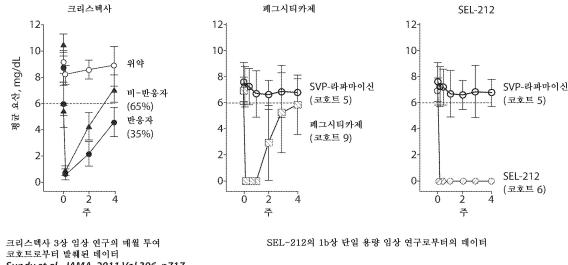
- (71) 출원인
셀렉타 바이오사이언시즈, 임크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 그로브 스트리트 65
- (72) 발명자
존스톤, 로이드
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 오클리 로드 24
키쉬모토, 타카시 케이.
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 쿨리지 애비뉴 46
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 PEG화 우리카제의 제제 및 용량

(57) 요약

우리카제 조성물 및/또는 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물과 관련된 방법 및 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 또한 고요산혈증, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 대상체를 포함한 대상체의 치료를 위한, 및 통풍 발작을 예방하기 위한 방법 및 조성물 및 키트가 본원에 제공된다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/5146 (2013.01)
A61K 9/5153 (2013.01)
A61P 19/06 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

카우트릴스, 웨너

미국 02115 매사추세츠주 보스톤 넘버 903 매사추

세츠 애비뉴 221

센즈, 얼

미국 30005 조지아주 알파레타 블랙히스 테라스 22

(30) 우선권주장

62/339,944	2016년05월22일	미국(US)
62/346,348	2016년06월06일	미국(US)
62/397,832	2016년09월21일	미국(US)
62/398,422	2016년09월22일	미국(US)
62/403,664	2016년10월03일	미국(US)
62/430,547	2016년12월06일	미국(US)
62/442,948	2017년01월05일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에게 1) 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 2) 우리카제를 포함하는 조성물을 병용으로 투여하는 것

을 포함하는, 인간을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 하에 2016년 3월 11일에 출원된 미국 가출원 62/307,412; 2016년 5월 22일에 출원된 62/339,944; 2016년 6월 6일에 출원된 62/346,348; 2016년 9월 21일에 출원된 62/397,832; 2016년 9월 22일에 출원된 62/398,422; 2016년 10월 3일에 출원된 62/403,664; 2016년 12월 6일에 출원된 62/430,547; 및 2017년 1월 5일에 출원된 62/442,948의 우선권의 이익을 주장하며, 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 우리카제 조성물 및/또는 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물과 관련된 방법 및 조성물 및 키트가 본원에 제공된다. 또한 고요산혈증, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 대상체를 포함한 대상체의 치료를 위한, 및 통풍 발적을 예방하기 위한 방법 및 조성물 및 키트가 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0005] 항-약물 항체 (ADA)의 발생은 생물요법 치료 실패 및 유해 과민 반응에 대한 흔한 원인이다. 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체가 우리카제를 포함하는 조성물에 대해 면역학적 관용을 유도하여 우리카제-포함 조성물의 개선된 효능을 발생시킬 수 있는 것으로 입증되었다. 개선된 효능은 적어도 다른 치료에 비해 시간 경과에 따른 혈청 요산 수준의 유의하게 더 높은 감소율에 의해 입증되었다. 또한 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체는 우리카제를 포함하는 조성물과 병용으로 투여되는 경우에, 다른 치료에 비해 통풍 발적의 발생률을 유의하게 감소시킬 수 있는 것으로 입증되었다. 본원에 제공된 바와 같은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물은 효과적으로 및 지속적으로 (예를 들어, 적어도 30일 동안) 혈청 요산 수준을 감소시키고/거나 통풍 발적의 발생률을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0006] 대상체에게 본원에 제공된 우리카제를 포함하는 조성물 중 어느 하나를 단독으로 또는 본원에 제공된 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 중 어느 하나와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 또한 대상체에게 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물을 병용으로 투여하는 것을 포함하는 통풍 발적을 예방하는 방법, 예컨대 병용 투여와 병용으로 통풍 발적을 예방하기 위한 추가의 치료제가 투여되지 않는 그러한 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 통풍 발적을 예방하기 위한 추가의 치료제의 병용 투여 없이 통풍 요법을 사용한 치료로부터 통풍 발적을 가졌던 것으로 또는 그를 가질 것으로 예상되는 것으로 확인된다. 대상체는 그를 필요로 할 수 있다. 대상체는 본원에 기재된 대상체 중 어느 하나일 수 있다.

[0007] 또한 본원에 제공된 우리카제를 포함하는 조성물 중 어느 하나를 단독으로 또는 본원에 제공된 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 중 어느 하나와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 본원에 제공된 우리카제를 포함하는 조성물은 단독으로 또는 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 중 어느 하나와 조합하여 대상체에게 반복해서 투여될 수 있다. 대상체는 그를 필요로 하는 것일 수 있다. 대상체는 본원에 기재된 대상체 중 어느 하나일 수 있다.

[0008] 한 측면에서, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 인간 대상체에게 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함

하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 투여는 비-근육내 투여 방식을 통한 것이다. 한 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 대상체에게 1회 초과로 투여된다. 한 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 대상체에게 2회 초과, 3회 초과, 또는 4회 초과로 투여된다. 한 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 2 내지 4주마다 투여된다. 한 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 면역억제제를 포함하는 조성물과 병용으로 투여된다.

[0009] 한 측면에서, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 대상체에게 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물을 병용으로 투여하는 것을 포함하는, 통풍 또는 통풍과 연관된 상태를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0010] 또한 본원에 제공된 우리카제를 포함하는 조성물 중 어느 하나를 본원에 제공된 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 중 어느 하나와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 통풍 발적을 경험할 수 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 측면에서, 대상체에게 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물을 병용으로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 통풍 발적을 예방하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 대상체는 병용 투여와 병용으로 통풍 발적을 예방하기 위한 추가의 치료제, 예컨대 항-통풍 발적 치료제를 투여받지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 병용 투여와 병용으로 콜키신 또는 NSAID를 투여받지 않는다. 한 실시양태에서, 대상체는 통풍 치료제, 예컨대 요산 강하 치료제를 사용한 치료로부터 통풍 발적을 가졌던 것으로 또는 그를 가질 것으로 예상되는 것으로 확인된다. 한 실시양태에서, 대상체는 통풍 발적을 예방하기 위한 추가의 치료제의 병용 투여 없이 통풍 발적을 가졌던 것으로 또는 그를 가질 것으로 예상되는 것으로 확인된다.

[0011] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 병용 투여는 대상체에서 1회 초과 일어난다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 병용 투여는 대상체에서 적어도 2회 (예를 들어, 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회) 일어난다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물은 2 내지 4주마다 병용으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물은 매월 병용으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물은 적어도 3개월 (예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개월 또는 그 초과) 동안 매월 병용으로 투여된다.

[0012] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 우리카제를 포함하는 조성물은 각각의 투여, 예컨대 각각의 병용 투여에서 0.1 mg/kg - 1.2 mg/kg 우리카제의 라벨 용량으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 우리카제를 포함하는 조성물은 각각의 투여, 예컨대 각각의 병용 투여에서 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg 또는 1.2 mg/kg 우리카제의 라벨 용량으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 우리카제를 포함하는 조성물은 각각의 투여, 예컨대 각각의 병용 투여에서 0.2 - 0.4 mg/kg 우리카제의 라벨 용량으로 투여된다.

[0013] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.05 mg/kg - 0.5 mg/kg 면역억제제의 라벨 용량으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.05 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 면역억제제의 라벨 용량으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.075 - 0.2 mg/kg 또는 0.08 - 0.125 mg/kg 면역억제제의 라벨 용량으로 투여된다.

[0014] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.5 mg/kg - 6.5 mg/kg의 라벨 용량으로 투여되며, 여기서 용량은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.10 mg/kg, 1.125 mg/kg,

1.5 mg/kg, 1.75 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6.0 mg/kg 또는 6.5 mg/kg의 라벨 용량으로 투여되며, 여기서 용량은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.6 - 2.5 mg/kg, 0.7 - 2.5 mg/kg, 0.8 - 2.5 mg/kg, 0.9 - 2.5 mg/kg, 1.0 - 2.5 mg/kg, 1.5 - 2.5 mg/kg 또는 2.0 - 2.5 mg/kg의 라벨 용량으로 투여되며, 여기서 용량은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.65 - 2.5 mg/kg, 0.65 - 2.0 mg/kg, 0.65 - 1.5 mg/kg 또는 0.65 - 1.0 mg/kg의 라벨 용량으로 투여되며, 여기서 용량은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.75 - 2.0 mg/kg, 0.8 - 1.5 mg/kg, 0.9 - 1.5 mg/kg 또는 1 - 2 mg/kg의 라벨 용량으로 투여되며, 여기서 용량은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 각각의 병용 투여에서 0.9 - 2 mg/kg 또는 1 - 1.5 mg/kg의 라벨 용량으로 투여되며, 여기서 용량은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다.

[0015]

본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 방법은 우리카제를 포함하는 조성물을 병용 투여(들) 후에 대상체에게 추가의 치료제, 예컨대 면역억제제를 포함하는 조성물, 예컨대 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 병용 투여 없이 적어도 1회 (예를 들어, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 또는 그 초과) 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 방법은 우리카제를 포함하는 조성물을 병용 투여(들) 후에 적어도 2회 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 방법은 우리카제를 포함하는 조성물을 병용 투여(들) 후에 추가의 치료제, 예컨대 면역억제제를 포함하는 조성물, 예컨대 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 병용 투여 없이 각각의 투여를 2개월 동안 매월 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 우리카제를 포함하는 조성물은 1회 이상의 병용 투여 후에 면역억제제 없이 각각의 투여에서 0.1 - 1.2 mg/kg 우리카제의 라벨 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 우리카제를 포함하는 조성물은 1회 이상의 병용 투여 후에 면역억제제 없이 각각의 투여에서 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg 우리카제의 라벨 용량으로 투여된다.

[0016]

본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 예컨대 각각의 병용 투여에서, 우리카제를 포함하는 조성물 전에 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 및 우리카제를 포함하는 조성물은 서로 1시간 내에 투여된다.

[0017]

본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 추가의 치료제, 예컨대 추가의 통풍 치료제, 예컨대 통풍 발적을 예방하기 위한 것을 투여받지 않는다. 이들 실시양태의 한 실시양태에서, 추가의 치료제, 예컨대 추가의 통풍 치료제, 예컨대 통풍 발적을 예방하기 위한 것은 각각의 병용 투여와 병용으로 투여되지 않는다.

[0018]

본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나는 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0019]

본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 상승된 혈청 요산 수준을 갖는다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 $\geq 5 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 요산 수준을 갖는다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 $\geq 6 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 요산 수준을 갖는다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 요산 수준을 갖는다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 고요산혈증; 급성 통풍; 통풍결절을 동반하거나 동반하지 않는 만성 통풍; 특발성 통풍; 불응성 통풍; 속발성 통풍; 상세불명의 통풍; 심혈관 상태, 신장 상태, 폐 상태, 신경계 상태, 안구 상태, 피부과적 상태 또는 간 상태와 연관된 통풍을 갖거나 또는 가질 위험이 있거나; 또는 통풍 발작 또는 통풍 발적을 가졌다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 통풍 치료제, 예컨대 요산 강하 치료제, 예컨대 우리카제를 포함하는 조성물을 사용한 치료로부터 통풍 발적을 가질 것으로 예상된다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 대상체는 a) 통풍결절, b) 지난 6개월 내의 통풍 발적 및 c) 만성 통풍성 관절병증 중 적어도 1종을 갖는 통풍을 갖는다.

- [0020] 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 우리카제는 PEG화 우리카제이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, PEG화 우리카제는 폐그시티카제 또는 폐글로티카제이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, PEG화 우리카제는 폐그시티카제이다.
- [0021] 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제는 합성 나노담체 내에 캡슐화된다.
- [0022] 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 면역억제제는 mTOR 억제제이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, mTOR 억제제는 라파로그이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 라파로그는 라파마이신이다.
- [0023] 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체는 중합체 합성 나노담체이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 중합체 합성 나노담체는 소수성 폴리에스테르를 포함한다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 소수성 폴리에스테르는 PLA, PLG, PLGA 또는 폴리카프로락톤을 포함한다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 중합체 합성 나노담체는 PEG를 추가로 포함한다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, PEG는 PLA, PLG, PLGA 또는 폴리카프로락톤에 접합된다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 중합체 합성 나노담체는 PLA, PLG, PLGA 또는 폴리카프로락톤, 및 PLA, PLG, PLGA 또는 폴리카프로락톤에 접합된 PEG를 포함한다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 중합체 합성 나노담체는 PLA 및 PLA-PEG를 포함한다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체는 본원에 제공된 예시된 방법 중 어느 하나에 따라 기재된 바와 같은 또는 그에 의해 수득가능한 것들이다.
- [0024] 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체의 동적 광 산란을 사용하여 수득된 입자 크기 분포의 평균은 120nm 초과의 직경이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 직경은 150nm 초과이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 직경은 200nm 초과이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 직경은 250nm 초과이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 직경은 300nm 미만이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 직경은 250nm 미만이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 직경은 200nm 미만이다.
- [0025] 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체의 면역억제제의 부하는 7-12중량% 또는 8-12중량%이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체의 면역억제제의 부하는 7-10중량% 또는 8-10중량%이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체의 면역억제제의 부하는 9-11중량%이다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 합성 나노담체의 면역억제제의 부하는 7중량%, 8중량%, 9중량%, 10중량%, 11중량% 또는 12중량%이다.
- [0026] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 각각의 투여는 정맥내 투여이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 정맥내 투여는 정맥내 주입이다.
- [0027] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 방법은 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항염증 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 통풍 치료제, 예컨대 경구 통풍 치료제이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 후속적으로 투여된다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 예컨대 본원에 기재된 요법 중 어느 하나에 따라, 우리카제 조성물(들) 및 합성 나노담체 조성물(들)의 병용 투여를 사용한 치료의 완료에 후속적으로 투여된다.
- [0028] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-통풍 발적 치료제이다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 항-통풍 발적 치료제는 예컨대 본원에 제공된 요법 중 어느 하나에 따라, 병용으로 그러나 투여되는 각각의 우리카제 조성물의 투여 전에 투여되는 예방적 치료제이다. 본원에 제

공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 항-통풍 발적 치료제는 콜키신 또는 NSAID이다.

[0029] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 코르티코스테로이드이고, 코르티코스테로이드는 예컨대 본원에 제공된 요법 중 어느 하나에 따라, 병용으로, 예컨대 투여되는 각각의 우리카제 조성물의 투여 전에 병용으로 투여된다.

[0030] 또 다른 측면에서, 방법은 본원에 기재된 대상체 중 임의의 것에게, 본원에 제공된, 라벨 용량을 포함한 용량 중 어느 하나의 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 1회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 또는 그 초과)으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1회의 투여 또는 각각의 투여는 비-근육내 투여 방식을 통한 것이다. 일부 예에서, 적어도 1회의 투여 또는 각각의 투여는 정맥내 투여, 예컨대 정맥내 주입이다. 일부 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 2 또는 4주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 매월 투여된다. 일부 실시양태에서, 우리카제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물은 본원에 기재된 면역억제제를 포함하는 조성물 중 어느 하나와 병용으로 투여된다.

[0031] 한 측면은 우리카제를 포함하는 1종 이상의 조성물을 단독으로 또는 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 1종 이상의 조성물과 조합하여 포함하는 조성물 또는 키트이다. 우리카제를 포함하는 각각의 조성물은 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 본원에 제공된 바와 같은 우리카제를 포함하는 조성물 중 어느 하나일 수 있다. 우리카제를 포함하는 각각의 조성물은 그것이 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 라벨 용량을 포함한 어느 하나 또는 그 초과 용량의 본원에 제공된 바와 같은 우리카제를 제공하도록 하는 양으로 존재할 수 있다. 우리카제를 포함하는 각각의 조성물은 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 동결건조된 형태로 존재할 수 있다. 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 각각의 조성물은 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 본원에 제공된 바와 같은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물 중 어느 하나일 수 있다. 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 각각의 조성물은 그것이 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 라벨 용량을 포함한 어느 하나 또는 그 초과 용량의, 본원에 제공된 바와 같은 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체 또는 면역억제제를 제공하도록 하는 양으로 존재할 수 있다. 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 각각의 조성물은 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 동결건조된 형태로 존재할 수 있다. 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 각각의 조성물은 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서 동결 혼탁액으로 존재할 수 있다. 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 동결 혼탁액은 포스페이트-완충 염수 (PBS)를 추가로 포함한다. 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 동결건조된 형태는 PBS 및/또는 만니톨을 추가로 포함한다. 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 조성물 또는 키트는 0.9% 염화나트륨, USP를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 DECT를 사용하여 가시화된 통풍결절/요산 침착물을 보여주는 이미지이다.

도 2는 SEL-212의 성분의 카툰 표현이다.

도 3은 비어있는 나노담체 + 폐그시티카제 또는 폐그시티카제 + 라파마이신을 포함하는 0.1X 또는 1X 합성 나노담체 (SVP-라파마이신)를 사용한 치료 후의 비-인간 영장류에서의 ADA 수준의 그래프이다.

도 4는 폐그시티카제의 단일 정맥내 주입 후 1a상 임상 시험의 5개의 코호트에서의 평균 혈청 요산 (sUA) 수준의 그래프이다.

도 5는 1a상 임상 시험의 코호트 #3 및 1b상 임상 시험에서의 코호트 #9, 코호트 #4 및 코호트 #6 내의 각각의 대상체에 대한 혈청 요산 수준 및 우리카제-특이적 ADA 수준을 보여주는 그래프 예시이다.

도 6은 1a상 임상 시험으로부터의 코호트 #3 및 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #9, 코호트 #1, 코호트 #2, 코호트 #3, 코호트 #4, 코호트 #5 및 코호트 #6의 혈청 요산 수준을 보여주는 그래프이다.

도 7은 좌측에서 우측으로 2회의 반복 크리스텍사(Kystexxa)® 시험으로부터의 데이터를 보여주고, 중간에는 SVP-라파마이신 단독 vs. 폐그시티카제 단독 (코호트 #9) 및 이어서 라파마이신 단독 vs. 코호트 #6 (SEL-212 코호트)의 데이터가 있다.

도 8은 폐그시티카제 단독으로 또는 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체 (SVP-라파마이신) (0.1 또는 0.3 mg/kg)와 조합하여 치료된 대상체의 혈청 요산 수준을 보여주는 그래프 예시이다.

도 9는 2상 임상 시험에 대한 용량을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

A. 개관

[0033] 통풍은 통증성 및 장애초래적일 수 있고 과량의 요산으로부터 발생하는 것으로 생각된다. 추가적으로, 고농도의 요산, 예컨대 혈청 요산은 심혈관, 심혈관대사, 관절 및 신장 질환을 포함하여, 동반인 환율의 위험을 증가시킬 수 있다. 미국 및 유럽 연합에는 각각 대략 830만 및 천만명의 통풍 환자가 존재한다.

[0034] 본원에 제공된 바와 같이, 페그시티카제가 상승된 요산 수준을 갖는 대상체에서 요산 혈청 농도를 안전하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 본원에 예시된 바와 같이, 페그시티카제의 단일 정맥내 주입의 효과는 대략 10시간 내에 모든 22명의 대상체에서 유의하게 하락한 혈청 요산 수준을 발생시켰다. 그러나, 혈청 요산 수준은 대다수의 환자에서 투여 후 14 내지 21일에 되돌아왔다. 어떠한 특정한 이론에 얹매이는 것은 아니지만, 이는 ADA의 형성으로 인한 것으로 여겨진다.

[0035] 라파마이신을 포함하는 PLA-PEG 나노입자가 야생형 마우스, 우리카제 결핍 (녹-아웃) 마우스, 래트 및 시노몰구스 원숭이를 포함한 다수의 종에서 PEG화 우리카제 페그시티카제와 병용으로 투여된 경우에 페그시티카제-특이적 면역 관용을 유도하였으며 효과적이고 지속적인 혈청 요산 수준 감소를 발생시키는 것으로 밝혀졌다.

[0036] 이러한 놀라운 지속적인 효능에 더하여, 또 다른 놀라운 결과가 주목되었다. 요산 강하 요법의 개시 후에 일어날 수 있는 통풍 발적의 합병증 (Mikuls T.R.: Urate-Lowering Therapy. In Firestein G.S., Budd R.C., Harris E.D., McInnes I.B., Ruddy S., and Sergent J.S. (eds): Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2009)이 실시예 2 및 3에 기재된 바와 같이 연구된 대상체에서 유의하게 감소되었다.

[0037] 다른 한편으로는, 페글로티카제 시험 (1, 2 및 3상)은 요법의 처음 몇개월에서 증가된 통풍 발적을 발생시켰다. 급성 통풍 발적은 페글로티카제 사용 시에 매우 흔했다. 페글로티카제의 2상 시험에서, 연구 대상체 중 88%가 3개월 연구 동안 1건 이상의 발적을 보고하였다 (Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. Arthritis Rheum. 2008;58:2882-2891). 6개월 기간에 걸쳐 수행된 2회의 3상 시험에서, 통풍 발적 예방제 (콜키신 또는 NSAID)의 투여에도 불구하고, 처음 3개월 내의 통풍 발적이 환자 중 약 80%에서 보고되었다 (John S. Sundy, MD, PhD; Herbert S. B. Baraf, MD; Robert A. Yood, MD; et al. Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment Two Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011;306(7):711-720).

[0038] 유사하게, 실시예 2에 기재된 1상에서 페그시티카제를 단독으로 투여한 경우에 통풍의 병력을 갖는 자 중 57% (7명의 환자 중 4명)는 연구 약물을 받은 후 제1 개월에 통풍 발적의 징후를 가졌다 (표 1, 실시예 3). 그러나, 대조적으로, 실시예 3에 기재된 2상 시험에서 라파마이신을 포함하는 PLA/PLA-PEG 합성 나노담체를 페그시티카제와 병용으로 투여한 경우에, 통풍의 병력을 갖는 대상체 (63명의 등록 환자 중 16명)에서 단지 1건의 통풍 발적이 보고되었다 (표 2, 실시예 3). 이 대상체는 (우리카제 없이) 단지 라파마이신-포함 나노담체만을 받은 코호트 내의 대상체였다. 이전에 통풍 진단을 받지 않은 1명의 추가의 대상체가 치료-후 발적을 보고하였다. 이 환자의 혈청 요산 수준은 약물 투여 후 90분 내에 8.8 mg/dL에서 0.1 mg/dL로 하락하였다. 따라서, 이 대상체가 연구 전에 단지 무증상 고요산혈증으로 진단되었음에도, 발적은 혈청 요산의 하락과 동시에 일어나는 것으로 보였다.

[0039] 2상 연구를 또한 착수하였다 (실시예 3). 이 연구는 페그시티카제와 함께 라파마이신을 포함하는 PLA/PLA-PEG 합성 나노담체의 다중 IV 주입의 투여를 수반하여 그의 안전성 및 내약성을 평가하였다. 38명의 대상체를 무작위화하고 투여하였으며, 8명의 대상체가 통풍 발적을 앓고 있는 것으로 보고되었다 (표 3, 실시예 3).

[0040] 대상체에서의 발적 비율을 페글로티카제 시험에서의 발적 비율과 비교하였다. 통풍 발적 예방제를 받은 대상체의 경우, 총 2건의 발적이 48회의 치료 주기에 걸쳐 일어났다. 이는 치료 주기당 0.04건 발적; 다시 말해서, 환자 개월당 0.04건 발적의 발적 빈도와 동일시될 수 있다. 대조적으로, 3상 페글로티카제 시험 (John S. Sundy, MD, PhD; Herbert S. B. Baraf, MD; Robert A. Yood, MD; et al. Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment Two Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011;306(7):711-720).

Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011;306(7):711-720)은 하기를 보고하였다: 격주 페글로티카제를 받은 85명의 환자의 경우 처음 3개월에 걸쳐 환자당 2.3건의 발적, 및 매월 페글로티카제를 받은 84명의 환자의 경우 처음 3개월에 걸쳐 환자당 2.7건의 발적. 이들 수는 각각 환자 개월당 0.77 및 0.9건 발적 빈도와 동일시된다.

[0042] 2종의 주요 브랜드 경구 요산 강하 의약인 페복소스타트 및 레시누라드와 추가의 비교가 이루어졌다. 3상 무작위화 이중-맹검 다기관 시험으로부터의 데이터에 기초하여 (Michael A. Becker, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Robert L. Wortmann, M.D., Patricia A. MacDonald, B.S.N., N.P., Denise Eustace, B.A., William A. Palo, M.S., Janet Streit, M.S., and Nancy Joseph-Ridge, M.D. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. N Engl J Med 2005; 353:2450-2461December 8, 2005), 80 mg/일의 용량이 255명의 대상체 중 적어도 1건의 통풍 발적에 대한 치료를 필요로 하는 55명을 발생시켰다. 이는 환자 개월당 적어도 0.22건의 발적, 및 가능하게는 그 초과의 발적 빈도와 동등할 것이다. 120 mg/일의 용량에서, 250명의 대상체 중 90명은 적어도 1건의 통풍 발적에 대한 치료를 필요로 하였으며, 이는 적어도 환자 개월당 0.36건의 발적, 및 가능하게는 그 초과의 발적 빈도와 동일시된다.

[0043] 추가의 비교가 이루어졌다. 레시누라드의 효능 및 내약성을 평가하기 위한 2상 무작위화 이중-맹검 연구 동안 (Perez -Ruiz F, Sundy JS, Miner JN for the RDEA594-203 Study Group, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol, Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:1074-1080), 매일 200 mg으로 투여된 환자에서 1개월에 46명의 환자 중 10명, 매일 400 mg으로 투여된 환자에서 1개월에 42명의 환자 중 13명, 및 매일 600 mg으로 투여된 환자에서 1개월에 48명의 환자 중 15명에서 치료를 필요로 하는 통풍 발적이 보고되었다. 이는 환자 개월당 각각 0.22, 0.31 및 0.31건 발적의 발적 빈도와 동일시된다. 상기 언급된 비교는 표 4, 실시예 3에 기재된다.

[0044] 발적 빈도는 모든 다른 의약에 비해 페그시티카제와 병용으로 투여된 라파마이신-함유 나노담체를 받은 대상체에서 명백하게 감소된다. 이러한 예상외의 결과는 다른 요법을 사용한 것보다 유의하게 더 우수하다. 이는 또한 환자가 요산 강하 요법, 예컨대 우리카제를 고수하는 것에 대해 이익을 가지는데, 이러한 고수가 요법의 개시 후 반동성 발적이 일어나는 경우에 크게 감소하기 때문이다 (Treatment of chronic gouty arthritis: it is not just about urate-lowering therapy. Schlesinger N - Semin. Arthritis Rheum. - October 1, 2012; 42 (2); 155-65).

[0045] 예가 상기 및 본원의 다른 부분에 제공된 연구 및 데이터에 기초하여, 제공된 조성물 및 방법이 현재 이용 가능한 치료보다 실질적으로 더 효과적이고/거나, 우리카제, 예컨대 PEG화 우리카제의 전달과 연관된 바람직하지 않은 면역 반응을 감소시킬 수 있고/거나, 환자에서 혈청 요산 수준의 강하고 지속적인 제어를 제공할 수 있고/거나, 통증성 및 손상성 요산 침착물의 제거를, 예컨대 만성 결절성 통풍을 갖는 환자에게 제공할 수 있고/거나, 요산 강하 요법, 예컨대 우리카제에 의해 일어날 수 있는 통풍 발적의 위험을 실질적으로 감소시키거나 제거할 수 있는 것으로 입증되었다.

B. 정의

[0046] 본원에 사용된 "추가의 치료제"는 또 다른 치료에 더하여 사용되는 임의의 치료제를 지칭한다. 예를 들어, 방법이 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 사용한 치료에 관한 것이고, 방법이 추가의 치료제의 사용을 포함하는 경우에, 추가의 치료제는 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체에 부가적이다. 또 다른 예로서, 방법이 우리카제를 포함하는 조성물 및 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 조합을 사용한 치료에 관한 것이고, 방법이 추가의 치료제의 사용을 포함하는 경우에, 추가의 치료제는 우리카제 및 합성 나노담체 조성물 조합에 부가적이다. 일반적으로, 추가의 치료제는 상이한 치료제일 것이다. 추가의 치료제는 동시에 또는 상이한 시점에 및/또는 다른 치료제의 것과 동일한 투여 방식을 통해 또는 상이한 투여 방식을 통해 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 추가의 치료제는 다른 치료제의 효과적인 치료 원도우 동안 대상체에게 이익을 제공할 시점에 및 그러한 방식으로 제공될 것이다. 2종의 조성물이 특정 시간 기간에 투여되는 경우에, 일반적으로 시간 기간은 제1 조성물의 시작으로부터 제2 조성물의 시작까지 측정된다. 본원에 사용된 바와 같이, 2종의 조성물이 1시간 내에 제공되는 경우에, 예를 들어, 제1 조성물의 투여의 시작 전 시간은 제2 조성물의 투여의 시작 약 1시간 전이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 통풍 또는 통풍과 연관된 상태의 치료를 위한 또 다른 치료제이다. 본원에 사용된 "통풍 치료제"는 투여될 수 있고 그로부터 통풍을 갖는 대상체가 그의 투여로 인해 이익을 얻을 수

있는 임의의 치료제이다. 일부 실시양태에서, 통풍 치료제는 경구 통풍 치료제 (즉, 섭취되거나 또는 경구로 제공될 수 있는 통풍 치료제)이다.

[0049] 추가의 치료제는 본원에 기재되거나 또는 달리 관련 기술분야에 공지된, 이전에 승인된 치료제 중 어느 하나일 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 요산 강하 치료제이다. 이러한 치료제는 치료제를 투여하지 않은 대상체에서의 혈청 요산 수준에 비해 대상체에서 보다 낮은 혈청 요산 수준을 발생시키는 임의의 것이다. 이러한 요산 강하 치료제는 우리카제를 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 통풍 발적을 예방하기 위한 치료제이거나 또는 또한 본원에서 항-통풍 발적 치료제로 지칭된다. 통풍 발적을 예방하는 데 사용될 수 있는 임의의 치료제가 이러한 부류의 치료제에 포함된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 통풍 발적을 예방하기 위한 치료제는 다른 치료제의 투여 전에 제공된다. 일부 실시양태에서, 통풍 발적을 예방하기 위한 치료제는 콜키신이다. 다른 실시양태에서, 통풍 발적을 예방하기 위한 치료제는 NSAID이다.

[0051] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 대상체 중 어느 하나를 치료하는 방법 중 어느 하나 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나는 각각 추가의 치료제의 투여 또는 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 대상체 중 어느 하나를 치료하는 방법 중 어느 하나 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나는 각각, 예컨대 다른 치료제의 효과적인 치료 원도우 내의 추가의 치료제의 투여, 또는 추가의 치료제를 포함하지 않는다.

[0052] "투여하는" 또는 "투여" 또는 "투여하다"는 대상체에서 약리학적 결과가 존재하도록 하는 방식으로 대상체에게 물질을 제공하는 것을 의미한다. 이는 직접 또는 간접 투여이고, 예컨대 또 다른 임상의 또는 대상체 그 자체를 포함한 또 다른 대상체가 투여를 수행하도록 유도하거나 또는 지시하는 것에 의할 수 있다.

[0053] 대상체에게 투여하기 위한 조성물 또는 용량의 맥락에서 "유효량"은 대상체에서 하나 이상의 바람직한 반응을 생성하는 조성물 또는 용량의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약역학적 유효량이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 유효량은 본원에 제공된 바와 같은 바람직한 치료 효과 및/또는 면역 반응 중 하나 이상을 생성하는 본원에 제공된 조성물 또는 용량의 임의의 양이다. 이러한 양은 시험관내 또는 생체내 목적을 위한 것일 수 있다. 생체내 목적의 경우, 양은 임상의가 임상 이익을 필요로 하는 대상체에 대해 임상 이익을 가질 수 있는 것으로 여기는 것일 수 있다. 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 또는 라벨 용량을 포함한 용량 중 어느 하나는 유효량일 수 있다.

[0054] 유효량은 바람직하지 않은 반응의 수준을 감소시키는 것을 수반할 수 있지만, 일부 실시양태에서, 이는 바람직하지 않은 반응을 전적으로 방지하는 것을 수반한다. 유효량은 또한 바람직하지 않은 반응의 발생을 자연시키는 것을 수반할 수 있다. 유효한 양은 또한 바람직한 치료 종점 또는 바람직한 치료 결과를 생성하는 양일 수 있다. 다른 실시양태에서, 유효량은 바람직한 반응, 예컨대 치료 종점 또는 결과의 수준을 증진시키는 것을 수반할 수 있다. 유효량은, 바람직하게는, 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나에서 치료 결과 또는 종점 및/또는 치료에 대한 감소된 또는 제거된 ADA를 발생시키고/거나 통풍 발적의 예방을 발생시킨다. 상기 중 임의의 것의 달성을 상용 방법에 의해 모니터링될 수 있다.

[0055] 유효량은, 물론, 건강 진료의의 지식 및 경험 내에서 치료될 특정한 대상체; 상태, 질환 또는 장애의 종종도; 연령, 신체 조건, 크기 및 체중을 포함한 개별 환자 파라미터; 치료의 지속기간; 공동 요법 (존재하는 경우)의 속성; 구체적인 투여 경로 및 기타 인자에 따라 달라질 것이다. 이들 인자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고 상용 실험을 사용하여 다루어질 수 있다. 일반적으로, 최대 용량, 즉, 타당한 의학적 판단에 따른 최고의 안전한 용량을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 의학적 이유, 심리적 이유 또는 실질적으로 임의의 다른 이유로 환자가 보다 낮은 용량 또는 허용 용량을 요구할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0056] 본 발명의 조성물 중 어느 하나에서의 또는 본 발명의 방법 중 어느 하나에 사용된 성분의 용량은 조성물 중 성분의 양, 투여된 대상체에 의해 수용된 각각의 성분의 실제 양, 또는 라벨 상에 나타나는 양 (또한 본원에서 라벨 용량으로 지칭됨)을 지칭할 수 있다. 용량은 목적하는 양의 성분(들)을 제공하는 합성 나노담체의 수에 기초하여 투여될 수 있다.

[0057] "부착하다" 또는 "부착된" 또는 "커플링하다" 또는 "커플링된" (등)은 하나의 엔티티 (예를 들어 모이어티)를 또 다른 것과 화학적으로 회합시키는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 부착은 공유적이며, 이는 부착이 두 개체 사이의 공유 결합의 존재의 맥락에서 일어난다는 것을 의미한다. 비-공유적 실시양태에서, 비-공유 부착

은 전하 상호작용, 친화도 상호작용, 금속 배위, 물리적 흡착, 숙주-게스트 상호작용, 소수성 상호작용, TT 스태킹 상호작용, 수소 결합 상호작용, 반 데르 발스 상호작용, 자기적 상호작용, 정전기적 상호작용, 쌍극자-쌍극자 상호작용, 및/또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비-공유 상호작용에 의해 매개된다. 실시양태에서, 캡슐화는 부착의 형태이다.

[0058] 본원에 사용된 "평균"은 달리 나타내지 않는 한 산술 평균을 지칭한다.

[0059] "병용으로"는 시간상 관련된, 바람직하게는 생리학적 또는 면역학적 반응에서 조정을 제공하도록 충분히 시간상 관련된 방식으로 2종 이상의 물질/작용제를 대상체에게 투여하는 것을 의미하고, 보다 더 바람직하게는 2종 이상의 물질/작용제는 조합되어 투여된다. 실시양태에서, 병용 투여는 명시된 기간 내에, 바람직하게는 1개월 내에, 보다 바람직하게는 1주 내에, 보다 더 바람직하게는 1일 내에, 보다 더 바람직하게는 1시간 내에 2종 이상의 물질/작용제를 투여하는 것을 포괄할 수 있다. 실시양태에서, 2종 이상의 물질/작용제는 순차적으로 투여된다. 실시양태에서, 물질/작용제는 병용으로 반복해서 투여될 수 있고; 이는 1회 초과의 병용 투여이다.

[0060] "용량"은 주어진 시간 동안 대상체에게 투여하기 위한 약리학적 활성 물질의 구체적 양을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, PEG화 우리카제를 포함하는 조성물에 대해 열거된 용량은 우리카제의 중량 (즉, PEG 또는 PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 임의의 다른 성분의 중량을 포함하지 않는 단백질)을 지칭한다. 또한, 달리 명시되지 않는 한, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물에 대해 열거된 용량은 면역억제제의 중량 (즉, 합성 나노담체 물질 또는 합성 나노담체 조성물의 임의의 다른 성분의 중량을 포함하지 않음)을 지칭한다. 투여를 위한 용량을 지칭하는 경우에, 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 한 실시양태에서, 본원에 제공된 용량 중 어느 하나는 라벨/라벨 용량 상에 나타나는 바와 같은 용량이다.

[0061] "캡슐화하다"는 물질의 적어도 일부를 합성 나노담체 내에 봉입하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 물질은 합성 나노담체 내에 완전히 봉입된다. 다른 실시양태에서, 캡슐화된 물질의 대부분 또는 모두는 합성 나노담체 외부의 국부 환경에 노출되지 않는다. 다른 실시양태에서, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 또는 5% (중량/중량) 이하가 국부 환경에 노출된다. 캡슐화는 물질의 대부분 또는 모두를 합성 나노담체의 표면 상에 위치시키고, 물질을 합성 나노담체 외부의 국부 환경에 노출된 채로 유지하는 흡수와 구별된다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 중 어느 하나의 실시양태에서, 면역억제제는 합성 나노담체 내에 캡슐화된다.

[0062] "상승된 혈청 요산 수준"은 바람직하지 않은 결과로 이어질 수 있거나 또는 임상의에 의해 상승될 것으로 여겨질 대상체의 혈청 중 요산의 임의의 수준을 지칭한다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 대상체는 $\geq 5 \text{ mg/dL}$, $\geq 6 \text{ mg/dL}$ 또는 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 요산 수준을 가질 수 있다. 이러한 대상체는 고요독성 대상체일 수 있다. 대상체가 상승된 혈액 요산 수준을 갖는지 여부는 임상의에 의해 결정될 수 있고, 일부 실시양태에서, 대상체는 임상의가 상승된 혈청 요산 수준을 갖는 것으로 확인하였거나 또는 확인할 것이다.

[0063] "통풍"은 일반적으로 요산의 축적, 예컨대 조직 및 관절에서의 요산 결정의 침착, 및/또는 임상적으로 관련된 상승된 혈청 요산 수준과 연관된 장애 또는 상태를 지칭한다. 요산의 축적은 요산의 과다생산 또는 요산의 감소된 배설로 인한 것일 수 있다. 통풍은 무증상 내지 중증 및 통증성 염증성 상태의 범위일 수 있다. "통풍과 연관된 상태"는 염증 및 면역 반응을 포함한, 통풍의 국부 및/또는 전신 효과를 경험하는 대상체에서의 임의의 상태를 지칭하며, 여기서 상태는 통풍에 의해 유발되거나 또는 악화되거나, 또는 상태는 통풍을 발생시키거나 또는 악화시킬 수 있다. 통풍 발작은 임의의 시점에 발생할 수 있는 통풍 증상의 "발작" 또는 악화이다. 통풍 발작은 요산 강하 요법의 투여 후 일어나는 통풍 발작을 포함할 수 있다.

[0064] "소수성 폴리에스테르"는 하나 이상의 폴리에스테르 중합체 또는 그의 단위를 포함하고 소수성 특징을 갖는 임의의 중합체를 지칭한다. 폴리에스테르 중합체는 PLA, PLGA, PLG 및 폴리카프로락톤을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "소수성"은 물에 대한 수소 결합에 실질적으로 참여하지 않는 물질을 지칭한다. 이러한 물질은 일반적으로 비-극성이거나, 주로 비-극성이거나, 또는 하전상 중성이다. 합성 나노담체는 소수성 폴리에스테르 또는 그의 단위로 완전히 구성될 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 소수성 폴리에스테르 또는 그의 단위를 다른 중합체 또는 그의 단위와 조합하여 포함한다. 이를 다른 중합체 또는 그의 단위는 소수성일 수 있으나, 반드시 그러한 것은 아니다. 일부 바람직한 실시양태에서, 합성 나노담체가 소수성 폴리에스테르에 더하여 하나 이상의 다른 중합체 또는 그의 단위를 포함하는 경우에, 소수성 폴리에스테르를 포함하는 다른 중합체 또는 그의 단위의 매트릭스는 전체적으로 소수성이다. 본 발명에 사용될 수 있고 소수성 폴리에스테르를 포함하는 합성 나노담체의 예는 미국 공개 번호 US 2016/0128986 및 US 2016/0128987에서 찾아볼 수 있고, 이러한 합성 나노담체 및 이러한 합성 나노담체의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0065]

본원에 사용된 "면역억제제"는 또한 본원에서 "면역억제 효과"로 지칭되는, 항원에 특이적인 면역관용성 면역반응을 유발할 수 있는 화합물을 의미한다. 면역억제 효과는 일반적으로 특이적 항원에 대한 바람직하지 않은 면역반응을 감소시키거나, 억제하거나 또는 방지하거나 또는 그에 대한 바람직한 면역반응, 예컨대 조절면역반응을 촉진하는 항원-제시 세포(APC)에 의한 시토카인 또는 다른 인자의 생산 또는 발현을 지칭한다. APC가 이러한 APC에 의해 제시된 항원을 인식하는 면역세포에 대해 (면역억제 효과 하에) 면역억제 기능을 획득한 경우에, 면역억제 효과는 제시된 항원에 특이적인 것으로 언급된다. 면역억제제의 예는 "mTOR 억제제", mTOR을 억제하는 약물의 부류, 포스파티딜이노시톨-3 키나제(PI3K) 관련 키나제(PIKK)의 패밀리에 속하는 세린/트레오닌-특이적 단백질 키나제를 포함한다. mTOR 억제제는 라파로그, 예컨대 라파마이신, 뿐만 아니라 ATP-경쟁적 mTOR 키나제 억제제, 예컨대 mTORC1/mTORC2 이중 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0066]

본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 면역억제제는 합성 나노담체에 부착된다. 바람직한 실시양태에서, 면역억제제는 합성 나노담체의 구조를 구성하는 물질에 부가적인 요소이다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 합성 나노담체가 하나 이상의 중합체로 구성된 경우에, 면역억제제는 하나 이상의 중합체에 부가적이고 부착된 화합물이다. 실시양태에서, 예컨대 합성 나노담체의 물질이 또한 면역억제효과를 발생시키는 경우에, 면역억제제는 면역억제 효과를 발생시키는 합성 나노담체의 물질에 부가적으로 존재하는 요소이다.

[0067]

합성 나노담체, 예컨대 그에 커플링된 것을 포함하는 조성물에 포함된 경우에 "부하"는 전체 합성 나노담체 중 물질의 총 건조 레시피 중량에 기초한 조성물 중 면역억제제의 양(중량/중량)이다. 일반적으로, 이러한 부하는 합성 나노담체의 집단에 걸친 평균으로서 계산된다. 한 실시양태에서, 합성 나노담체에 걸친 평균 부하는 0.1% 내지 15%이다. 또 다른 실시양태에서, 부하는 0.1% 내지 10%이다. 추가 실시양태에서, 부하는 1% 내지 15%이다. 추가 실시양태에서, 부하는 5% 내지 15%이다. 추가 실시양태에서, 부하는 7% 내지 12%이다. 추가 실시양태에서, 부하는 8% 내지 12%이다. 또 다른 실시양태에서, 부하는 7% 내지 10%이다. 또 다른 실시양태에서, 부하는 8% 내지 10%이다. 추가 실시양태에서, 부하는 합성 나노담체의 집단에 걸친 평균으로 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 또는 15%이다. 본원에 제공된 방법, 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서, 면역억제제, 예컨대 라파마이신의 부하는 본원에 제공된 부하 중 어느 하나일 수 있다.

[0068]

현탁액 중 나노담체의 라파마이신 부하는 시험 물품의 HPLC 분석에 의해 결정 시 나노담체의 라파마이신 함량을 나노담체 질량으로 나눔으로써 계산된다. 총 중합체 함량은 건조 나노담체 질량의 중량측정 수율 또는 약전 방법에 따른 나노담체 용액 총 유기물 함량의 결정에 의해 측정되고 PVA 함량에 대해 보정된다.

[0069]

"합성 나노담체의 최대 치수"는 합성 나노담체의 임의의 축을 따라 측정된 나노담체의 최대 치수를 의미한다. "합성 나노담체의 최소 치수"는 합성 나노담체의 임의의 축을 따라 측정된 합성 나노담체의 최소 치수를 의미한다. 예를 들어, 구형 합성 나노담체의 경우에, 합성 나노담체의 최대 및 최소 치수는 실질적으로 동일할 것이고, 그의 직경의 크기일 것이다. 유사하게, 입방형 합성 나노담체의 경우에, 합성 나노담체의 최소 치수는 그의 높이, 폭 또는 길이 중 가장 작은 것일 것인 한편, 합성 나노담체의 최대 치수는 그의 높이, 폭 또는 길이 중 가장 큰 것일 것이다. 한 실시양태에서, 샘플 내 합성 나노담체의 총수에 기초한 샘플 내 합성 나노담체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%의 최소 치수는 100 nm 이상이다. 한 실시양태에서, 샘플 내 합성 나노담체의 총수에 기초한 샘플 내 합성 나노담체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%의 최대 치수는 5 μm 이하이다. 바람직하게는, 샘플 내 합성 나노담체의 총수에 기초한 샘플 내 합성 나노담체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%의 최소 치수는 110 nm 초과, 보다 바람직하게는 120 nm 초과, 보다 바람직하게는 130 nm 초과, 및 보다 더 바람직하게는 150 nm 초과이다. 합성 나노담체의 최대 및 최소 치수의 종횡비는 실시양태에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 합성 나노담체의 최소 치수에 대한 최대 치수의 종횡비는 1:1 내지 1,000,000:1, 바람직하게는 1:1 내지 100,000:1, 보다 바람직하게는 1:1 내지 10,000:1, 보다 바람직하게는 1:1 내지 1000:1, 보다 더 바람직하게는 1:1 내지 100:1, 및 보다 더 바람직하게는 1:1 내지 10:1로 달라질 수 있다.

[0070]

바람직하게는, 샘플 내 합성 나노담체의 총수에 기초한 샘플 내 합성 나노담체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%의 최대 치수는 3 μm 이하, 보다 바람직하게는 2 μm 이하, 보다 바람직하게는 1 μm 이하, 보다 바람직하게는 800 nm 이하, 보다 바람직하게는 600 nm 이하, 및 보다 더 바람직하게는 500 nm 이하이다. 바람직한 실시양태에서, 샘플 내 합성 나노담체의 총수에 기초한 샘플 내 합성 나노담체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%의 최소 치수는 100 nm 이상, 보다 바람직하게는 120 nm 이상, 보다 바람직하게는 130 nm 이상, 보다 바람직하게는 140 nm 이상, 및 보다 더 바람직하게는 150 nm 이상이다. 합성 나노담체 치수(예를 들어, 유효 직경)의 측정은, 일부 실시양태에서, 합성 나

노담체를 액체 (통상적으로 수성) 배지 중에 혼탁시키고 동적 광 산란 (DLS)을 사용함으로써 (예를 들어, 브룩헤이븐 제타팔스(Brookhaven ZetaPALS) 기기를 사용함) 수득될 수 있다. 예를 들어, 합성 나노담체의 혼탁액을 대략 0.01 내지 0.5 mg/mL의 최종 합성 나노담체 혼탁액 농도를 달성하기 위해 수성 완충제로부터 정제수로 희석할 수 있다. 희석된 혼탁액은 내부에서 직접 제조되거나, 또는 DLS 분석에 적합한 큐벳으로 옮겨질 수 있다. 이어서, 큐벳을 DLS에 두고, 제어 온도로 평형이 되도록 한 다음, 충분한 시간 동안 스캐닝하여 매질의 점도 및 샘플의 굴절률에 대한 적절한 입력에 기초하여 안정하고 재현가능한 분포를 획득할 수 있다. 이어서, 유효 직경, 또는 분포의 평균을 보고한다. 높은 종횡비, 또는 비-구형 합성 나노담체의 유효 크기를 결정하는 것은 보다 정확한 측정치를 수득하기 위해 확대 기술, 예컨대 전자 현미경검사를 필요로 할 수 있다. 합성 나노담체의 "치수" 또는 "크기" 또는 "직경"은, 예를 들어, 동적 광 산란을 사용하여 수득된 입자 크기 분포의 평균을 의미한다.

[0071]

"PEG화 우리카제"는 1개 이상의 PEG (폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(옥시에틸렌)) 분자 (즉, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(옥시에틸렌) 중합체 또는 그의 단위)에 부착된 임의의 우리카제를 지칭한다. 바람직하게는 일부 실시양태에서, 1개 이상의 PEG 분자는 폴리(에틸렌 글리콜) 분자이다. 용어 "PEG화된" 또는 "PEG화"는 각각 우리카제에 대한 접합 형태 또는 접합 작용을 지칭한다. 이러한 변형된 우리카제는 PEG화 우리카제로 지칭된다. PEG화 우리카제는 페그시티카제 및 페글로티카제 (크리스텍사®)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0072]

"제약상 허용되는 부형제" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 약리학적 활성 물질과 함께 조성물을 제제화하는 데 사용되는 약리학적 불활성 물질을 의미한다. 제약상 허용되는 부형제는 사카라이드 (예컨대 글루코스, 락토스 등), 보존제 예컨대 항균제, 재구성 보조제, 착색제, 염수 (예컨대 포스페이트 완충 염수), 및 완충제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 다양한 물질을 포함한다. 본원에 제공된 조성물 중 어느 하나는 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0073]

"라파로그"는 라파마이신 및 라파마이신 (시롤리무스) (의 유사체)과 구조적으로 관련된 분자를 지칭하고, 바람직하게는 소수성이다. 라파로그의 예는, 제한 없이, 템시롤리무스 (CCI-779), 데포롤리무스, 에베롤리무스 (RAD001), 리다포롤리무스 (AP-23573), 조타롤리무스 (ABT-578)를 포함한다. 라파로그의 추가의 예는, 예를 들어, WO 공개 WO 1998/002441 및 미국 특허 번호 8,455,510에서 찾아볼 수 있으며, 이러한 라파로그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나에서, 면역억제제는 라파로그일 수 있다.

[0074]

"대상체"는 온혈 포유동물 예컨대 인간 및 영장류; 조류; 가정용 또는 농장용 동물 예컨대 고양이, 개, 양, 염소, 소, 말 및 돼지; 실험 동물 예컨대 마우스, 래트 및 기니 피그; 어류; 과충류; 동물원 및 야생 동물 등을 포함한 동물을 의미한다. 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트 중 어느 하나에서, 대상체는 인간이다. 본원에 제공된 방법, 조성물 및 키트 중 어느 하나에서, 대상체는 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나, 예컨대 본원에 제공된 상태, 예컨대 통풍 또는 통풍과 연관된 다른 상태 중 어느 하나를 갖는 것이다.

[0075]

"합성 나노담체(들)"는 자연에서 발견되지 않고, 크기가 5 마이크로미터 이하인 적어도 하나의 치수를 갖는 개별 물체를 의미한다. 합성 나노담체는 구형, 입방형, 피라미드형, 장방형, 실린더형, 원환형 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양하고 상이한 형상일 수 있다. 합성 나노담체는 하나 이상의 표면을 포함한다.

[0076]

합성 나노담체는 하나 또는 복수의 지질-기반 나노입자 (또한 본원에서 지질 나노입자로 지칭됨, 즉, 그의 구조를 구성하는 대부분의 물질이 지질인 나노입자), 중합체 나노입자, 금속성 나노입자, 계면활성제-기반 에멀젼, 덴드리머, 베키볼, 나노와이어, 바이러스-유사 입자 (즉, 주로 바이러스 구조 단백질로 구성되지만 감염성이 아니거나 또는 낮은 감염성을 갖는 입자), 웨პ티드 또는 단백질-기반 입자 (또한 본원에서 단백질 입자로 지칭됨, 즉, 그의 구조를 구성하는 대부분의 물질이 웨პ티드 또는 단백질인 입자) (예컨대 일부민 나노입자) 및/또는 나노물질 예컨대 지질-중합체 나노입자의 조합을 사용하여 개발된 나노입자일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 합성 나노담체는 구형, 입방형, 피라미드형, 장방형, 실린더형, 원환형 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양하고 상이한 형상일 수 있다. 합성 나노담체의 예는 (1) 미국 특허 5,543,158 (Gref et al.)에 개시된 생분해성 나노입자, (2) 공개된 미국 특허 출원 20060002852 (Saltzman et al.)의 중합체 나노입자, (3) 공개된 미국 특허 출원 20090028910 (DeSimone et al.)의 리소그래피 구축된 나노입자, (4) WO 2009/051837 (von Andrian et al.)의 개시내용, (5) 공개된 미국 특허 출원 2008/0145441 (Penades et al.)에 개시된 나노입자, (6) 문헌 [P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)]에 개시된 나노침전된 나노

입자, 및 (7) 문헌 [Look et al., Nanogel-based delivery of mycophenolic acid ameliorates systemic lupus erythematosus in mice" J. Clinical Investigation 123(4):1741-1749(2013)]의 것을 포함한다.

[0077] 합성 나노담체는 약 100 nm 이하, 바람직하게는 100 nm 이하의 최소 치수를 가질 수 있고, 보체를 활성화시키는 히드록실 기를 갖는 표면을 포함하지 않거나 또는 대안적으로 보체를 활성화시키는 히드록실 기가 아닌 모이어티로 본질적으로 이루어진 표면을 포함한다. 한 실시양태에서, 약 100 nm 이하, 바람직하게는 100 nm 이하의 최소 치수를 갖는 합성 나노담체는 보체를 실질적으로 활성화시키는 표면을 포함하지 않거나 또는 대안적으로 보체를 실질적으로 활성화시키지 않는 모이어티로 본질적으로 이루어진 표면을 포함한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 약 100 nm 이하, 바람직하게는 100 nm 이하의 최소 치수를 갖는 본 발명에 따른 합성 나노담체는 보체를 활성화시키는 표면을 포함하지 않거나 또는 대안적으로 보체를 활성화시키지 않는 모이어티로 본질적으로 이루어진 표면을 포함한다. 실시양태에서, 합성 나노담체는 바이러스-유사 입자를 배제한다. 실시양태에서, 합성 나노담체는 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 초과, 또는 1:10 초과의 종횡비를 가질 수 있다.

[0078] "치료"는 대상체가 투여로 인해 생성된 이익을 가질 수 있다는 예상을 갖는 1종 이상의 치료제의 투여를 지칭한다. 치료는 또한 본원에 제공된 바와 같은 상태의 예방을 발생시킬 수 있고, 따라서, 치료는 예방적 치료를 포함한다. 예방적으로 사용되는 경우에, 대상체는 임상의가 본원에 제공된 바와 같은 상태 또는 다른 바람직하지 않은 반응의 발생에 대한 가능성이 존재한다는 것을 예상하는 것이다. 일부 실시양태에서, 통풍 발적을 가질 것으로 예상되는 대상체는 임상의가 통풍 발적이 일어날 가능성이 존재한다고 여기는 것이다. 치료는 직접 또는 간접일 수 있고, 예컨대 또 다른 임상의 또는 대상체 그 자체를 포함한 또 다른 대상체가 대상체를 치료하도록 유도하거나 또는 지시하는 것에 의할 수 있다.

[0079] "중량%" 또는 "중량%"는 하나의 중량의 또 다른 중량에 대한 비 곱하기 100을 지칭한다. 예를 들어, 중량%는 또 다른 것에 대한 하나의 성분의 중량의 비 곱하기 100 또는 1종 초과의 성분의 총 중량에 대한 하나의 성분의 중량의 비 곱하기 100일 수 있다. 일반적으로, 중량%는 합성 나노담체의 집단에 걸친 평균 또는 조성물 또는 혼탁액 중 합성 나노담체에 걸친 평균으로서 측정된다.

C. 방법 및 관련 조성물

[0081] 본원의 다른 부분에서 언급된 바와 같이, 제공된 조성물 및 방법이 현재 이용 가능한 치료보다 실질적으로 더 효과적이고/거나, 치료제, 예컨대 PEG화 우리카제의 전달과 연관된 바람직하지 않은 면역 반응을 감소시킬 수 있고/거나, 환자에서 혈청 요산 수준의 강하고 지속적인 제어를 제공할 수 있고/거나, 통증성 및 손상성 요산 침착물의 제거를, 예컨대 만성 결절성 통풍을 갖는 환자에게 제공할 수 있고/거나, 통풍 발적의 발생률을 실질적으로 감소시킬 수 있는 것으로 입증되었다.

[0082] 구체적으로, 면역억제제, 예컨대 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체는 치료제, 예컨대 PEG화 우리카제, 예를 들어, 페그시티카제에 대한 지속적인 면역 관용을 유도할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 일부 실시양태에서, 제공된 방법 및 조성물은 바람직하지 않은 면역 반응을 극복하고 요산 수준을 제어하는 데 있어서 우리카제-기반 치료의 유효성을 최적화하고, 그 결과, 요산 결정의 효과적인 용해 및 제거를 가능하게 할 수 있다. 본원에 제공된 방법 및 조성물이 통풍 발적 예방적 치료와 함께 또는 통풍 발적 예방적 치료 없이 유의하게 감소된 통풍 발적 발생으로 유도할 수 있다는 것이 또한 밝혀졌다.

우리카제 및 PEG화 우리카제

[0084] 본원에 기재된 방법 및 조성물 및 키트는 우리카제를 포함하는 조성물을 수반한다. 우리카제는 일반적으로 가용성이고 배설될 수 있는 알란토인으로의 요산의 전환을 촉매하는 것으로 생각된다. 우리카제는 인간 및 특정 영장류를 제외하고는 모든 포유동물에 내인성인 효소이다. 우리카제 효소를 코딩하는 유전자는 포유동물 및 미생물 공급원을 포함한 관련 기술분야에 공지된 임의의 공급원으로부터, 뿐만 아니라 재조합 및 합성 기술에 의해 수득될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 유전자는 공급원으로부터 수득되고 재조합적으로 (또는 트랜스제닉하게) 발현되고 표준 방법을 사용하여 또 다른 유기체에서 생산될 수 있다. 문헌 [Erlich, H A, (Ed.) (1989) PCR Technology. Principles and Applications for DNA Amplification. New York: Stockton Press; Sambrook, J, et al., (1989) Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Second Edition. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press]을 참조한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,700,674는 이. 콜라이(*E. coli*) 세포에서의 우리카제의 재조합 생산을 기재한다. 일부 실시양태에서, 효소는 이. 콜라이에서의 발효에 의해 생산된다.

[0085] 일부 실시양태에서, 우리카제를 코딩하는 유전자, 또는 그의 일부는 포유동물, 예를 들어 돼지, 소, 양, 염소,

개코원숭이, 원숭이 마우스, 토끼, 또는 가축으로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 우리카제를 코딩하는 유전자, 또는 그의 일부는 미생물, 예컨대 박테리아 또는 진균 (효모 포함)으로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 우리카제를 코딩하는 유전자는 박테리아 공급원, 예컨대 스트렙토미세스 종(*Streptomyces spp.*), 바실루스 종(*Bacillus spp.*), 또는 이. 콜라이에 속하는 박테리아로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 우리카제를 코딩하는 유전자는 진균 (효모 포함) 공급원, 예컨대 칸디다(*Candida*) (예를 들어, 칸디다 유틸리스(*Candida utilis*)), 안트로박터(*Anthrobacter*) (예를 들어, 안트로박터 글로비프로미스(*Anthrobacter globiformis*)), 사카로미세스(*Saccharomyces*), 쉬조사카로미세스(*Schizosaccharomyces*), 에메리셀라(*Emericella*), 아스페르길루스 (*Aspergillus*) (예를 들어, 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*)), 및 뉴로스포라 종(*Neurospora spp.*)으로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 우리카제는 칸디다 유틸리스로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 우리카제는 페그시티카제의 것 (미국 특허 번호 6,913,915에 기재된 바와 같은 3S바이오(3SBio)이고, 이러한 우리카제 및 그의 설명은 본원에 참조로 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 우리카제는 아스페르길루스 플라부스로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 우리카제는 라스부리카제 (엘리텍(ELITEK)®, 패스터텍(FASTURTEC)®, 사노피 젠자임(Sanofi Genzyme))이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 우리카제는 우리카제를 코딩하는 유전자의 일부가 상이한 공급원으로부터 수득된 키메라 우리카제이다. 예를 들어, 키메라 우리카제를 코딩하는 유전자의 일부는 1종의 유기체로부터 수득될 수 있고 키메라 우리카제를 코딩하는 유전자의 하나 이상의 다른 일부는 또 다른 유기체로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키메라 우리카제를 코딩하는 유전자의 일부는 돼지로부터 수득되고 키메라 우리카제를 코딩하는 유전자의 또 다른 일부는 개코원숭이로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 키메라 우리카제는 페글로티카제/크리스텍사®의 것이다.

[0087] 또한 1개 이상의 돌연변이 (치환, 삽입, 결실)를 포함할 수 있는 변이체 우리카제가 본 발명의 범주 내에 있다. 돌연변이는 아미노산 돌연변이를 발생시킬 수 있거나 또는 발생시킬 수 없는 우리카제 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에서 만들어질 수 있다. 일반적으로, 돌연변이는, 예를 들어, 단백질의 생산, 단백질 또는 단백질을 코딩하는 mRNA의 전환/반감기를 증진시키고, 우리카제의 효소적 활성을 조정하도록 (증진시키거나 또는 감소시키도록) 만들어질 수 있다.

[0088] 다른 실시양태에서, 우리카제를 코딩하는 유전자는 식물 또는 무척추동물 공급원, 예컨대 드로소필라 (*Drosophila*) 또는 씨. 엘레간스(*C. elegans*)로부터 수득된다.

[0089] 본원에 기재된 우리카제 단백질 중 임의의 것은 PEG화될 수 있다. 우리카제는 예를 들어, 문헌 [Park et al., Anticancer Res., 1:373-376 (1981); 및 Zablitsky and Lee, Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, ed., Plenum Press, New York, Chapter 21 (1992)]에 의해 기재된 바와 같이, 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 생체적합성 연결기를 통해 PEG에 공유 연결될 수 있다. PEG를 우리카제에 공유 부착시키는 데 사용된 연결기는 비-독성 연결기를 의미하는 임의의 생체적합성 연결기일 수 있고, 이는 유해 효과를 유발하지 않으면서 시험관내에서 또는 생체내에서 이용될 수 있다. 대안적으로, PEG는 우리카제에 직접, 예컨대 우리카제의 리신 잔기에 직접 접합될 수 있다.

[0090] 우리카제는 우리카제 단백질의 많은 상이한 아미노산 잔기에서 PEG화될 수 있다. PEG 분자 및/또는 PEG가 접합된 잔기의 수는 우리카제의 활성에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG화 우리카제는 적어도 1개의 PEG 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG화 우리카제는 우리카제 단백질당 평균 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50개, 또는 그 초과의 PEG 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, PEG화 우리카제는 우리카제 단백질당 약 20-25개의 PEG 분자를 포함한다.

[0091] 평균적으로, PEG는 5 kDa 내지 100 kDa의 분자량을 갖는다. 우리카제를 PEG화시키는 데 사용된 PEG의 분자량 (크기)뿐만 아니라 사용된 PEG 분자의 수 둘 다는 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서 PEG의 평균 분자량은 5 kDa 내지 100 kDa, 5 kDa 내지 75 kDa, 5 kDa 내지 50 kDa, 5 kDa 내지 30 kDa, 5 kDa 내지 20 kDa, 5 kDa 내지 10 kDa, 10 kDa 내지 75 kDa, 10 kDa 내지 50 kDa, 10 kDa 내지 30 kDa, 5 kDa 내지 30 kDa, 15 kDa 내지 50 kDa, 15 kDa 내지 30 kDa, 15 kDa 내지 25 kDa, 20 kDa 내지 75 kDa, 30 kDa 내지 80 kDa, 30 kDa 내지 70 kDa, 또는 30 kDa 내지 50 kDa이다. 일부 실시양태에서, PEG의 분자량은 약 5 kDa, 6 kDa, 7 kDa, 8 kDa, 9 kDa, 10 kDa, 11 kDa, 12 kDa, 13 kDa, 14 kDa, 15 kDa, 16 kDa, 17 kDa, 18 kDa, 19 kDa, 20 kDa, 21 kDa, 22 kDa, 23 kDa, 24 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 55 kDa, 60 kDa, 65 kDa, 70 kDa, 75 kDa, 80 kDa, 85 kDa, 90 kDa, 95 kDa 또는 100 kDa이다. 일반적으로, PEG는 PEG의 분자량에 기초하

여 지칭된다. 예를 들어, PEG-20은 20 kDa의 분자량을 갖는 PEG 분자를 지칭하고, PEG-5는 5 kDa의 분자량을 갖는 PEG 분자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 우리카제는 20 kDa의 분자량을 갖는 PEG 분자 (PEG-20)로 PEG화된다.

[0092] PEG화 우리카제는, 비제한적으로, 페그시티카제 (3S바이오로부터 입수 가능하고, 미국 특허 번호 6,913,915에 기재된 바와 같고, 이러한 PEG화 우리카제 및 그의 설명은 본원에 참조로 포함됨) 및 페글로티카제/크리스테사® (호리즌 파마슈티칼스(Horizon Pharmaceuticals))를 포함한다.

[0093] 바람직하게는, 본원에 제공된 방법 또는 조성을 또는 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, PEG화 우리카제는 다중 20 kDa 분자량 폴리(에틸렌 글리콜) 분자에 접합된 재조합 우리카제인 페그시티카제이다. 페그시티카제의 우리카제 성분은 효모 칸디다 유틸리스로부터 클로닝되고 생산을 위해 이. 콜라이에서 발현될 수 있다.

[0094] PEG화 우리카제를 포함한 우리카제의 요산 촉매작용 활성은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하거나 또는 달리 본원에 제공된 바와 같이 평가될 수 있다.

합성 나노담체

[0095] 다양한 합성 나노담체가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 구체 또는 구형이다. 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 평면 또는 판-형상이다. 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 입방체 또는 입방형이다. 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 타원체 또는 타원형이다. 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 실린더형, 원뿔형, 또는 피라미드형이다.

[0096] 일부 실시양태에서, 각각의 합성 나노담체가 유사한 특성을 갖도록 크기 또는 형상의 관점에서 비교적 균일한 합성 나노담체의 집단을 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 합성 나노담체의 총수에 기초한 합성 나노담체의 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%는 합성 나노담체의 평균 직경 또는 평균 치수의 5%, 10%, 또는 20% 내에 속하는 최소 치수 또는 최대 치수를 가질 수 있다.

[0097] 합성 나노담체는 고체 또는 중공일 수 있고 1개 이상의 층을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 층은 다른 층(들)에 비해 특유한 조성 및 특유한 특성을 갖는다. 하나의 예를 제시하자면, 합성 나노담체는 코어/쉘 구조를 가질 수 있으며, 여기서 코어는 1개의 층 (예를 들어, 중합체 코어)이고 쉘은 제2 층 (예를 들어, 지질 이중층 또는 단일층)이다. 합성 나노담체는 복수의 상이한 층을 포함할 수 있다.

[0098] 바람직한 실시양태에서, 합성 나노담체는 본원에 제공된 바와 같은 중합체를 포함한다. 중합체는 천연 또는 비천연 (합성) 중합체일 수 있다. 중합체는 단독중합체 또는 2종 이상의 단량체를 포함하는 공중합체일 수 있다. 순서의 관점에서, 공중합체는 무작위, 블록일 수 있거나, 또는 무작위 및 블록 순서의 조합을 포함할 수 있다. 전형적으로, 본 발명에 따른 중합체는 유기 중합체이다.

[0099] 본원에 제공된 바와 같은 합성 나노담체는, 바람직하게는, 소수성 폴리에스테르를 포함한다. 이러한 폴리에스테르는 락트산 및 글리콜산 단위를 포함하는 공중합체, 본원에서 "PLGA"로 접합적으로 지칭되는 예컨대 폴리(락트산-코-글리콜산) 및 폴리(락티드-코-글리콜리드); 및 본원에서 "PGA"로 지칭되는 글리콜산 단위를 포함하는 단독중합체 및 본원에서 "PLA"로 접합적으로 지칭되는 락트산 단위를 포함하는 단독중합체, 예컨대 폴리-L-락트산, 폴리-D-락트산, 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락티드, 폴리-D-락티드, 및 폴리-D,L-락티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 예시적인 폴리에스테르는, 예를 들어, 폴리히드록시산; PEG 공중합체 및 락티드 및 글리콜리드의 공중합체 (예를 들어, PLA-PEG 공중합체, PGA-PEG 공중합체, PLGA-PEG 공중합체, 및 그의 유도체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리에스테르는, 예를 들어, 폴리(카프로락톤), 폴리(카프로락톤)-PEG 공중합체, 폴리(L-락티드-코-L-리신), 폴리(세린 에스테르), 폴리(4-히드록시-L-프롤린 에스테르), 폴리[α-(4-아미노부틸)-L-글리콜산], 및 그의 유도체를 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 폴리에스테르는 PLGA일 수 있다. PLGA는 락트산 및 글리콜산의 생체적합성 및 생분해성 공중합체이고, 다양한 형태의 PLGA는 락트산:글리콜산의 비를 특징으로 한다. 락트산은 L-락트산, D-락트산, 또는 D,L-락트산일 수 있다. PLGA의 분해 속도는 락트산:글리콜산 비를 변경시킴으로써 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용될 PLGA는 대략 85:15, 대략 75:25, 대략 60:40, 대략 50:50, 대략 40:60, 대략 25:75, 또는 대략 15:85의 락트산:글리콜산 비를 특징으로 한다.

[0101] 합성 나노담체는 또한 소수성인 하나 이상의 비-폴리에스테르 중합체 또는 그의 단위 및/또는 소수성이 아닌 중합체 또는 그의 단위를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 전체적으로 합성 나노담체가 소수성 폴리에스테르를 포함하고, 일부 실시양태에서, 이것이 그 자체로 소수성인 것이 바람직하다.

- [0103] 합성 나노담체는 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체인 하나 이상의 중합체, 또는 그의 단위를 포함할 수 있다. "비-메톡시-말단 중합체"는 메톡시 이외의 모이어티로 종결되는 적어도 1개의 말단을 갖는 중합체를 의미한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 메톡시 이외의 모이어티로 종결되는 적어도 2개의 말단을 갖는다. 다른 실시양태에서, 중합체는 메톡시로 종결되는 말단을 갖지 않는다. "비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체"는 양쪽 말단에서 메톡시를 갖는 선형 플루로닉 중합체 이외의 중합체를 의미한다.
- [0104] 합성 나노담체는, 일부 실시양태에서, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리아미드, 폴리에테르, 폴리올레핀, 폴리아크릴레이트, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 실리콘, 플루오로중합체, 또는 그의 단위를 포함할 수 있다. 본원에 제공된 합성 나노담체에 포함될 수 있는 중합체의 추가의 예는 폴리카르보네이트, 폴리아미드, 또는 폴리에테르, 또는 그의 단위를 포함한다. 다른 실시양태에서, 합성 나노담체의 중합체는 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 또는 그의 단위를 포함할 수 있다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 합성 나노담체가 생분해성인 중합체를 포함하는 것이 바람직하다. 따라서, 이러한 실시양태에서, 합성 나노담체의 중합체는 폴리에테르, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 폴리프로필렌 글리콜 또는 그의 단위를 포함할 수 있다. 추가적으로, 중합체는 중합체가 생분해성이 되도록 폴리에테르 및 생분해성 중합체의 블록-공중합체를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 중합체는 단독으로 폴리에테르 또는 그의 단위, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 폴리프로필렌 글리콜 또는 그의 단위를 포함하지 않는다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 중합체는 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 21 C.F.R. § 177.2600 하에 인간에서의 용도에 대해 승인된 중합체를 포함한다.
- [0107] 합성 나노담체에 사용하는 데 적합한 중합체의 다른 예는 폴리에틸렌, 폴리카르보네이트 (예를 들어 폴리(1,3-디옥신-2온)), 폴리무수물 (예를 들어 폴리(세바스산 무수물)), 폴리프로필푸마레이트, 폴리아미드 (예를 들어 폴리카프로락탐), 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에스테르 (예를 들어, 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리카프로락톤, 폴리히드록시산 (예를 들어 폴리(β -히드록시알카노에이트))), 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리우레тан, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리우레아, 폴리스티렌, 및 폴리아민, 폴리리신, 폴리리신-PEG 공중합체, 및 폴리(에틸렌이민), 폴리(에틸렌이민)-PEG 공중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0108] 합성 나노담체에 포함될 수 있는 중합체의 또 다른 예는 아크릴 중합체, 예를 들어, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산 무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 폴리시아노아크릴레이트, 및 상기 중합체 중 하나 이상을 포함하는 조합을 포함한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 합성 나노담체의 중합체는 회합되어 중합체 매트릭스를 형성한다. 매우 다양한 중합체 및 그로부터 중합체 매트릭스를 형성하는 방법은 통상적으로 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 폴리에스테르를 포함하는 합성 나노담체는 합성 나노담체 내에서 소수성 환경을 갖는다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 중합체는 1개 이상의 모이어티 및/또는 관능기로 변형될 수 있다. 다양한 모이어티 또는 관능기가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 탄수화물, 및/또는 폴리사카라이드로부터 유래된 비-시클릭 폴리아세탈로 변형될 수 있다 (Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301). 특정 실시양태는 미국 특허 번호 5543158 (Gref et al.), 또는 WO 공개 WO2009/051837 (Von Andrian et al.)의 일반적 교시를 사용하여 이루어질 수 있다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 중합체는 지질 또는 지방산 기로 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지방산 기는 부티르산, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베렌산, 또는 리그노세르산 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 지방산 기는 팔미톨레산, 올레산, 바센산, 리놀레산, 알파-리놀레산, 감마-리놀레산, 아라키돈산, 가돌레산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 도코사헥사엔산, 또는 에루스산 중 하나 이상일 수 있다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 중합체는 선형 또는 분지형 중합체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 덴드리머일 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 실질적으로 서로 가교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 실질적으로 가교가 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체는 가교 단계를 거치지 않으면서 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 합성 나노담체는 블록 공중합체, 그라프트 공중합체, 블렌드, 혼합물, 및/또는 상기 중 임의의 것

및 다른 중합체의 부가물을 포함할 수 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 열거된 중합체가 이들이 목적하는 기준에 충족한다는 전제 하에 본 발명에 따라 사용될 수 있는 중합체의 포괄적인 목록이 아니라 예시적인 목록을 나타낸다는 것을 인식할 것이다.

[0113] 이들 및 다른 중합체의 특성 및 이들을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 6,123,727; 5,804,178; 5,770,417; 5,736,372; 5,716,404; 6,095,148; 5,837,752; 5,902,599; 5,696,175; 5,514,378; 5,512,600; 5,399,665; 5,019,379; 5,010,167; 4,806,621; 4,638,045; 및 4,946,929; 문헌 [Wang et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:9480; Lim et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:2460; Langer, 2000, Acc. Chem. Res., 33:94; Langer, 1999, J. Control. Release, 62:7; 및 Uhrich et al., 1999, Chem. Rev., 99:3181] 참조). 보다 일반적으로, 특정 적합한 중합체를 합성하는 다양한 방법이 문헌 [Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts, Ed. by Goethals, Pergamon Press, 1980; Principles of Polymerization by Odian, John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2004; Contemporary Polymer Chemistry by Allcock et al., Prentice-Hall, 1981; Deming et al., 1997, Nature, 390:386]; 및 미국 특허 6,506,577, 6,632,922, 6,686,446, 및 6,818,732에 기재되어 있다.

[0114] 합성 나노담체는 관련 기술분야에 공지된 매우 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 합성 나노담체는 방법 예컨대 나노침전, 유체 채널을 사용하는 유동 포커싱, 분무 진조, 단일 및 이중 에멀젼 용매 증발, 용매 추출, 상 분리, 밀링 (냉동밀링 포함), 초임계 유체 (예컨대 초임계 이산화탄소) 처리, 마이크로에멀젼 절차, 마이크로제작, 나노제작, 희생 층, 단순 및 복합 코아세르베이션, 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다른 방법에 의해 형성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 단분산 반도체, 전도성, 자기성, 유기, 및 다른 나노물질에 대한 수성 및 유기 용매 합성이 기재되어 있다 (Pellegrino et al., 2005, Small, 1:48; Murray et al., 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545; 및 Trindade et al., 2001, Chem. Mat., 13:3843). 추가의 방법이 문헌에 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Doubrow, Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy," CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz et al., 1987, J. Control. Release, 5:13; Mathiowitz et al., 1987, Reactive Polymers, 6:275; 및 Mathiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755]; 미국 특허 5578325 및 6007845; 문헌 [P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)] 참조).

[0115] 면역억제제는 문헌 [C. Astete et al., "Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles" J. Biomater. Sci. Polymer Edn, Vol. 17, No. 3, pp. 247-289 (2006); K. Avgoustakis "Pegylated Poly(Lactide) and Poly(Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles: Preparation, Properties and Possible Applications in Drug Delivery" Current Drug Delivery 1:321-333 (2004); C. Reis et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles" Nanomedicine 2:8- 21 (2006); P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)]을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 방법을 사용하여 바람직한 바와 같이 합성 나노담체 내에 캡슐화될 수 있다. 2003년 10월 14일에 허여된 미국 특허 6,632,671 (Unger)에 개시된 방법을 비제한적으로 포함하는, 물질을 합성 나노담체 내에 캡슐화하는 데 적합한 다른 방법이 사용될 수 있다.

[0116] 특정 실시양태에서, 합성 나노담체는 나노침전 공정 또는 분무 진조에 의해 제조된다. 합성 나노담체를 제조하는 데 사용되는 조건은 목적하는 크기 또는 특성 (예를 들어, 소수성, 친수성, 외부 형태, "점착성", 형상 등)의 입자를 생성하도록 변경될 수 있다. 합성 나노담체를 제조하는 방법 및 사용되는 조건 (예를 들어, 용매, 온도, 농도, 공기 유량 등)은 합성 나노담체에 포함될 물질 및/또는 담체 매트릭스의 조성에 따라 달라질 수 있다.

[0117] 상기 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 합성 나노담체가 목적하는 범위 밖의 크기 범위를 갖는 경우에, 이러한 합성 나노담체는, 예를 들어, 체를 사용하여 사이징될 수 있다.

[0118] 바람직하게는, 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 합성 나노담체는 PLA 및 PLA-PEG로 구성된 합성 나노담체를 포함하는 것이다. PLA는 30년 초과의 상업적 용도를 갖고 다수의 승인된 제품의 제제 성분인 생분해성 중합체의 패밀리인 보다 광범위한 폴리(락트산 코 글리콜산), 또는 PLGA의 부분이다. 폴리에틸렌 글리콜, 또는 PEG는 임상 시험에서 널리 연구되었고 또한 많은 승인된 생물학적 제품의 제제 성분이다.

[0119] 예로서, 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체는 하기 방법 중 하나에 의해 생성되거나 또는 수득가능한 것이다:

[0120] 1) 0.41 dL/g의 고유 점도를 갖는 PLA를 에보닉 인더스트리즈(Evonik Industries) (독일 에센 렐링하우저 스트라쎄 1-11 45128), 제품 코드 레소머 셀렉트(Resomer Select) 100 DL 4A로부터 구입한다. 대략 5,000 Da의 메틸 에테르 말단 PEG 블록 및 0.50 DL/g의 전체 고유 점도를 갖는 PLA-PEG-OMe 블록 공중합체를 에보닉 인더스트리즈 (독일 에센 렐링하우저 스트라쎄 1-11 45128), 제품 코드 레소머 셀렉트 100 DL mPEG 5000 (15 wt% PEG) 으로부터 구입한다. 라파마이신을 콩코드 바이오테크 리미티드(Concord Biotech Limited) (인도 아마다바드 드홀카 382225 트라사드 로드 1482-1486), 제품 코드 시롤리무스로부터 구입한다. 엠프로브(EMPROVE)® 폴리비닐 알콜 4-88, USP (85-89% 가수분해, 3.4-4.6 mPa · s의 점도)를 밀리포어시그마(MilliporeSigma) (이엠디 밀리포어(EMD Millipore) (01821 매사추세츠주 빌리리카 콩코드 로드 290)), 제품 코드 1.41350으로부터 구입한다. 둘베코 포스페이트 완충 염수 1X (DPBS)를 론자(Lonza) (스위스 바젤 CH-4002 뮌헨슈타이너스트라쎄 38), 제품 코드 17-512Q로부터 구입한다. 소르비탄 모노팔미테이트를 크로다 인터내셔널(Croda International) (08837 뉴저지주 에디슨 콜럼부스 서클 300-A), 제품 코드 SPAN 40으로부터 구입한다. 용액을 하기와 같이 제조한다. 용액 1을 150 mg/mL의 PLA 및 50 mg/mL의 PLA-PEG-OMe를 디클로로메탄 중에 용해시킴으로써 제조한다. 용액 2를 100 mg/mL의 라파마이신을 디클로로메탄 중에 용해시킴으로써 제조한다. 용액 3을 50 mg/mL의 SPAN 40을 디클로로메탄 중에 용해시킴으로써 제조한다. 용액 4를 75 mg/mL의 PVA를 100 mM 포스페이트 완충제 pH 8 중에 용해시킴으로써 제조한다. O/W 에멀젼을 용액 1 (0.50 mL), 용액 2 (0.12 mL), 용액 3 (0.10 mL), 및 디클로로메탄 (0.28 mL)을 후벽 유리 압력 투브에 첨가함으로써 제조한다. 이어서, 합한 유기 상 용액을 반복적인 피펫팅에 의해 혼합한다. 이 혼합물에, 용액 4 (3 mL)를 첨가한다. 이어서, 압력 투브를 10초 동안 불텍스 혼합한다. 다음에, 조 에멀젼을 1/8" 점감형 단부를 갖는 브랜슨 디지털 소니파이어(Branson Digital Sonifier) 250을 사용하여 30% 진폭에서 1분 동안 초음파처리에 의해 균질화하고, 압력 투브를 빙수 조에 침지시킨다. 이어서, 에멀젼을 DPBS (30 mL)를 함유하는 50 mL 비커에 첨가한다. 이를 실온에서 2시간 동안 교반하여 디클로로메탄이 증발되도록 하고 나노담체가 형성되도록 한다. 나노담체의 일부를 나노담체 혼탁액을 원심분리 투브로 옮기고 75,600xg에서 4°C에서 50분 동안 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 펠릿을 0.25% w/v PVA를 함유하는 DPBS 중에 재현탁시킴으로써 세척한다. 세척 절차를 반복하고 펠릿을 중합체에 기초한 10 mg/mL의 공칭 농도를 갖는 나노담체 혼탁액을 달성하기 위해 0.25% w/v PVA를 함유하는 DPBS 중에 재현탁시킨다. 이어서, 나노담체 혼탁액을 밀리포어시그마 (이엠디 밀리포어 (매사추세츠주 빌리리카 콩코드 로드 290), 제품 코드 SLGP033RB)로부터의 0.22 μm PES 막 시린지 필터를 사용하여 여과한다. 여과된 나노담체 혼탁액을 -20°C에서 보관한다.

[0121] 2) 0.41 dL/g의 고유 점도를 갖는 PLA를 에보닉 인더스트리즈 (독일 에센 렐링하우저 스트라쎄 1-11 45128), 제품 코드 레소머 셀렉트 100 DL 4A로부터 구입한다. 대략 5,000 Da의 메틸 에테르 말단 PEG 블록 및 0.50 DL/g의 전체 고유 점도를 갖는 PLA-PEG-OMe 블록 공중합체를 에보닉 인더스트리즈 (독일 에센 렐링하우저 스트라쎄 1-11 45128), 제품 코드 레소머 셀렉트 100 DL mPEG 5000 (15 wt% PEG) 으로부터 구입한다. 라파마이신을 콩코드 바이오테크 리미티드 (인도 아마다바드 드홀카 382225 트라사드 로드 1482-1486), 제품 코드 시롤리무스로부터 구입한다. 소르비탄 모노팔미테이트를 시그마-알드리치(Aldrich) (63103 미주리주 세인트 루이스 스프러스 스트리트 3050), 제품 코드 388920으로부터 구입한다. 엠프로브® 폴리비닐 알콜 (PVA) 4-88, USP (85-89% 가수분해, 3.4-4.6 mPa · s의 점도)를 밀리포어시그마 (이엠디 밀리포어 (01821 매사추세츠주 빌리리카 콩코드 로드 290)), 제품 코드 1.41350으로부터 구입한다. 둘베코 포스페이트 완충 염수 1X (DPBS)를 론자 (스위스 바젤 CH-4002 뮌헨슈타이너스트라쎄 38), 제품 코드 17-512Q로부터 구입한다. 용액을 하기와 같이 제조한다: 용액 1: 중합체, 라파마이신, 및 소르비탄 모노팔미테이트 혼합물을 37.5 mg/mL의 PLA, 12.5 mg/mL의 PLA-PEG-OMe, 8 mg/mL의 라파마이신, 및 2.5의 소르비탄 모노팔미테이트를 디클로로메탄 중에 용해시킴으로써 제조한다. 용액 2: 폴리비닐 알콜을 100 mM pH 8 포스페이트 완충제 중에서 50 mg/mL로 제조한다. O/W 에멀젼을 용액 1 (1.0 mL) 및 용액 2 (3 mL)를 소형 유리 압력 투브에서 합함으로써 제조하고, 10초 동안 불텍스 혼합한다. 이어서, 압력 투브를 빙수 조에 침지시키면서, 제제를 1/8" 점감형 단부를 갖는 브랜슨 디지털 소니파이어 250을 사용하여 30% 진폭에서 1분 동안 초음파처리에 의해 균질화한다. 이어서, 에멀젼을 DPBS (15 mL)를 함유하는 50 mL 비커에 첨가하고, 알루미늄 호일로 덮는다. 제2 O/W 에멀젼을 상기와 동일한 물질 및 방법을 사용하여 제조한 다음, DPBS (15 mL)의 신선한 분취물을 사용하여 동일한 비커에 첨가한다. 이어서, 합한 에멀젼을 덮지 않은 채로 두고 실온에서 2시간 동안 교반하여 디클로로메탄이 증발되도록 하고 나노담체가 형성되도록 한다. 나노담체의 일부를 나노담체 혼탁액을 원심분리 투브로 옮기고 75,600xg 및 4°C에서 50분 동안 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 펠릿을 0.25% w/v PVA를 함유하는 DPBS 중에 재현탁시킴으로써 세척한다. 세척 절차를 반

복한 다음, 펠릿을 중합체에 기초한 10 mg/mL의 공청 농도를 갖는 나노담체 혼탁액을 달성하기 위해 0.25% w/v PVA를 함유하는 DPBS 중에 재현탁시킨다. 이어서, 나노담체 혼탁액을 밀리포어시그마 (이엠디 밀리포어 (매사추세츠주 빌러리카 콩코드 로드 290), 제품 코드 SLGP033RB)로부터의 0.22 μm PES 막 시린지 필터를 사용하여 여과한다. 이어서, 여과된 나노담체 혼탁액을 -20°C에서 보관한다.

[0122] 면역억제제

본원에 제공된 바와 같은 임의의 면역억제제가 제공된 방법 또는 조성물 중 어느 하나에 사용될 수 있고, 일부 실시양태에서, 합성 나노담체에 부착될 수 있다. 면역억제제는 mTOR 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. mTOR 억제제의 예는 라파마이신 및 라파로그 (예를 들어, CCL-779, RAD001, AP23573, C20-메트알릴라파마이신 (C20-Marap), C16-(S)-부틸술폰아미도라파마이신 (C16-BSrap), C16-(S)-3-메틸인돌라파마이신 (C16-iRap) (Bayle et al. Chemistry & Biology 2006, 13:99-107), AZD8055, BEZ235 (NVP-BEZ235), 크리소판산 (크리소판올), 데포롤리무스 (MK-8669), 에베롤리무스 (RAD0001), KU-0063794, PI-103, PP242, 템시롤리무스, 및 WYE-354 (셀렉(Selleck) (미국 텍사스주 휴스턴)으로부터 입수가능함)를 포함한다.

바람직하게는, 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 면역억제제는 라파마이신이다. 이러한 실시양태 중 일부에서, 라파마이신은 바람직하게는 합성 나노담체에 캡슐화된다. 라파마이신은 인간에서의 광범위한 이전 사용을 갖고 13세 이상의 신장 이식 환자에서의 기관 거부의 예방에 대해 현재 FDA 승인된 면역억제제인 라파문의 활성 성분이다.

합성 나노담체에 커플링된 경우에, 전체 합성 나노담체 중 물질의 총 건조 레시피 중량에 기초한 합성 나노담체에 커플링된 면역억제제의 양 (중량/중량)은 본원의 다른 부분에 기재된 바와 같다. 바람직하게는, 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 면역억제제, 예컨대 라파마이신 또는 라파로그의 부하는 7 중량% 내지 12 중량% 또는 8 중량% 내지 12 중량%이다.

[0126] 투여

본원에 달리 명시되지 않는 한, PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 용량의 양 (중량 기준)뿐만 아니라 본원에 제공된 바이알당 농도는 각각 조성물 중 그에 접합된 PEG 분자 또는 임의의 첨가된 부형제를 포함하지 않는 우리카제 단백질의 양 또는 농도를 지칭한다. PEG화 우리카제의 실제 양은, 이러한 경우에, PEG화 단백질 형태의 보다 높은 중량으로 인해 기재된 용량보다 더 높을 것이다. 한 예에서, PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 0.4 mg/kg의 용량은 0.4 mg/kg 우리카제 단백질의 용량을 지칭한다.

따라서, 대상체에게 투여하기 위한 PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 용량은 하기 식에 따라, 본원에 제공된 용량 및 대상체의 체중에 기초하여 계산될 수 있다:

$$\text{용량 (mg/kg)} \text{ (이는 우리카제 단백질의 것임)} \times \text{ (대상체 체중 (kg))} / \text{ (바이알 중 mL당 농도 (이는 다시 우리카제 단백질의 것임))} = \text{ 투여될 부피}$$

예로서, PEG화 우리카제는 6 mg/mL의 농도로 멸균수 중에서 재구성될 수 있다. 따라서, 이러한 예를 위해, 체중 90.7 kg (200 lbs)의 대상체에게 투여될 0.4 mg/kg의 용량의 경우, 6.048 mL의 재구성된 PEG화 우리카제 조성물이 대상체에게 투여되어야 한다:

$$(0.4 \text{ mg/kg}) \times (90.7 \text{ kg}) / (6 \text{ mg/mL}) = 6.048 \text{ mL}$$

일부 실시양태에서, PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 적절한 부피를, 예를 들어, 목적하는 기간 (예를 들어, 60분)에 걸친 대상체에 대한 정맥내 주입을 위해 제약상 허용되는 부형제 (예를 들어, 멸균 염수 용액) 중에 희석한다.

유사하게, 본원에 달리 명시되지 않는 한, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 용량의 양 (중량 기준)뿐만 아니라 본원에 제공된 바와 같은 바이알당 농도는 각각 조성물 중 합성 나노담체 물질 또는 임의의 첨가된 부형제 또는 다른 성분을 포함하지 않는 면역억제제의 양 또는 농도를 지칭한다. 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체 조성물의 실제 양은 조성물 중 합성 나노담체 물질 및 임의의 첨가된 부형제 또는 다른 성분의 추가된 중량으로 인해 기재된 용량보다 더 높을 것이다. 한 예에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 0.08 mg/kg의 용량은 0.08 mg/kg 면역억제제의 용량을 지칭한다.

따라서, 대상체에게 투여하기 위한 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 용량은 하기 식에 따라, 대상체의 체중에 기초하여 계산될 수 있다:

- [0135] (용량 (mg/kg) (이는 면역억제제의 것임)) x (대상체 체중 (kg)) / (바이알 중 mL당 농도 (이는 다시 면역억제제의 것임)) = 투여될 부피
- [0136] 예로서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물은 2 mg/mL의 농도 (이는 다시 면역억제제의 농도임)이다. 따라서, 이러한 예를 위해, 체중 90.7 kg (200 lbs)의 대상체에게 투여될 0.08 mg/kg의 용량의 경우, 3.6 mL의 조성물이 대상체에게 투여되어야 한다:
- [0137] $(0.08 \text{ mg/kg}) \times (90.7 \text{ kg}) / (2 \text{ mg/mL}) = 3.6 \text{ mL}$
- [0138] 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 면역억제제 (예를 들어, 라파마이신)의 부하는 면역억제제 및 합성 나노담체 (예를 들어, 합성 나노담체를 포함하는 중합체) 둘 다와 상용성인 액체 액체 추출을 사용하여 합성 나노담체로부터 면역억제제를 추출하고 분석물에 특이적인 UV 검출과 함께 역상 액체 크로마토그래피에 의한 추출물을 분석함으로써 결정될 수 있다. 면역억제제 부하 (합성 나노담체의 함량)는 크로마토그래피 및 나노입자 추출 절차와 상용성인 조건에서 제조되고 병용으로 분석된 검증 참조 표준물의 보정 표준 곡선으로부터 정밀하고 정확하게 계산될 수 있다.
- [0139] 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 용량의 양 (중량 기준)은 하기 식에 따라, 면역억제제 용량의 양 (중량 기준)에 기초하여 계산될 수 있다:
- [0140] $(1/\text{면역억제제의 부하}) \times (\text{면역억제제의 양에 기초하여 제공된 용량}) = \text{면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 양으로서 주어진 면역억제제의 용량}$
- [0141] 예로서, 합성 나노담체 중 면역억제제의 부하는 약 10%일 수 있고 0.08 mg/kg의 면역억제제의 용량이 요구되는 경우에, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체의 양으로서 주어진 용량은 8 mg/kg이다.
- [0142] PEG화 우리카제에 존재하는 우리카제 단백질의 양은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 비색법, UV 흡광도 또는 아미노산 분석을 사용하여 결정될 수 있다. 비색 접근법은 전형적인 염료 기반 반응 예컨대 브래드포드 또는 비신코닌산 (BCA) 검정에 대해 기재된 것을 사용하는 상업적으로 입수가능한 표준화된 키트에 의존한다. 우리카제 단백질 양은 바람직하게는 공정한 공급원으로부터 구입하고, 동일한 분광광도계를 사용하여 병용으로 분석된 검증 단백질 참조 표준물의 보정 표준 곡선으로부터 정밀하고 정확하게 계산된다. 유사한 또는 상이한 화학적 특성의 기지의 단백질의 단일 또는 다중 포인트 보정은 선택된 UV 흡광도에서의 판독의 일관성을 보장하기 위해 동일한 검정 내에서 시행될 수 있다. 약물 제품의 산 가수분해로부터 수득된 아미노산 혼합물이 또한 분석될 수 있고 일반적으로 정확하고 정밀한 정량화를 제공한다. 아미노산 혼합물은 UV 또는 형광 검출과 함께 HPLC에 의해 및 1급 및 2급 아민의 사전-크로마토그래피 또는 사후-크로마토그래피 유도체화를 사용하여 분석된다. 통상의 아미노산의 상업적으로 입수가능한 혼합물은 그에 대해 각각의 아미노산이 정량화되는 개별 아미노산 보정 곡선을 구축하기 위해 동일한 검정 내에서 분석된다. 일부 실시양태에서, 우리카제 단백질 양의 결정은 효소 활성을 측정함으로써 보충되고, 이는 595 nm에서의 UV 흡광도에 의해 모니터링된 과량의 요산의 감소를 측정함으로써 수행될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 우리카제 활성을 예를 들어, 효소적 반응 생성물을 표지하고 기지의 양의 효소를 분석함으로써 확립된 보정 곡선에 대해 우리카제의 반응을 측정하는 것을 수반할 수 있는 상업적으로 입수가능한 키트를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0143] 바로 위의 식과 유사하게, PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 용량의 양 (중량 기준)은 하기 식에 따라, 우리카제 용량의 양 (중량 기준)에 기초하여 계산될 수 있다:
- [0144] $(1/(PEG화 우리카제의 우리카제의 중량/PEG화 우리카제의 중량)) \times (\text{우리카제의 양에 기초하여 제공된 용량}) = \text{PEG화 우리카제의 양으로서 주어진 PEG화 우리카제의 용량}$
- [0145] 본원에 제공된 양은 조성물 중 각각의 분자의 집단에 기초한 평균 양일 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0146] 본원에 제공된 바와 같은 우리카제, 예컨대 폐그시티카제를 포함하는 조성물에 대한 우리카제의 예시적인 용량은 0.10 mg/kg, 0.11 mg/kg, 0.12 mg/kg, 0.13 mg/kg, 0.14 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.16 mg/kg, 0.17 mg/kg, 0.18 mg/kg, 0.19 mg/kg, 0.20 mg/kg, 0.21 mg/kg, 0.22 mg/kg, 0.23 mg/kg, 0.24 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.26 mg/kg, 0.27 mg/kg, 0.28 mg/kg, 0.29 mg/kg, 0.30 mg/kg, 0.31 mg/kg, 0.32 mg/kg, 0.34 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.36 mg/kg, 0.37 mg/kg, 0.38 mg/kg, 0.39 mg/kg, 0.40 mg/kg, 0.41 mg/kg, 0.42 mg/kg, 0.43 mg/kg, 0.44 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.46 mg/kg, 0.47 mg/kg, 0.48 mg/kg, 0.49 mg/kg, 0.50 mg/kg, 0.51 mg/kg, 0.52 mg/kg, 0.53 mg/kg, 0.54 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.56 mg/kg, 0.57 mg/kg, 0.58 mg/kg, 0.59 mg/kg, 0.60 mg/kg, 0.61 mg/kg, 0.62 mg/kg, 0.63 mg/kg, 0.64 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.66 mg/kg, 0.67 mg/kg, 0.68 mg/kg, 0.69 mg/kg,

0.70 mg/kg, 0.71 mg/kg, 0.72 mg/kg, 0.73 mg/kg, 0.74 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.76 mg/kg, 0.77 mg/kg, 0.78 mg/kg, 0.79 mg/kg, 0.80 mg/kg, 0.81 mg/kg, 0.82 mg/kg, 0.83 mg/kg, 0.84 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.86 mg/kg, 0.87 mg/kg, 0.88 mg/kg, 0.89 mg/kg, 0.90 mg/kg, 0.91 mg/kg, 0.92 mg/kg, 0.93 mg/kg, 0.94 mg/kg, 0.95 mg/kg, 0.96 mg/kg, 0.97 mg/kg, 0.98 mg/kg, 0.90 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.01 mg/kg, 1.02 mg/kg, 1.03 mg/kg, 1.04 mg/kg, 1.05 mg/kg, 1.06 mg/kg, 1.07 mg/kg, 1.08 mg/kg, 1.09 mg/kg, 1.10 mg/kg, 1.11 mg/kg, 1.12 mg/kg, 1.13 mg/kg, 1.14 mg/kg, 1.15 mg/kg, 1.16 mg/kg, 1.17 mg/kg, 1.18 mg/kg, 1.19 mg/kg 또는 1.20 mg/kg 우리카제일 수 있다.

[0147] 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물에 대한 라파마이신의 예시적인 용량은 0.050 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.060 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.070 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.080 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.090 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.100 mg/kg, 0.105 mg/kg, 0.110 mg/kg, 0.115 mg/kg, 0.120 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.130 mg/kg, 0.135 mg/kg, 0.140 mg/kg, 0.145 mg/kg, 0.150 mg/kg, 0.155 mg/kg, 0.160 mg/kg, 0.165 mg/kg, 0.170 mg/kg, 0.175 mg/kg, 0.180 mg/kg, 0.185 mg/kg, 0.190 mg/kg, 0.195 mg/kg, 0.200 mg/kg, 0.205 mg/kg, 0.210 mg/kg, 0.215 mg/kg, 0.220 mg/kg, 0.225 mg/kg, 0.230 mg/kg, 0.235 mg/kg, 0.240 mg/kg, 0.245 mg/kg, 0.250 mg/kg, 0.255 mg/kg, 0.260 mg/kg, 0.265 mg/kg, 0.270 mg/kg, 0.275 mg/kg, 0.280 mg/kg, 0.285 mg/kg, 0.290 mg/kg, 0.295 mg/kg, 0.300 mg/kg, 0.305 mg/kg, 0.310 mg/kg, 0.315 mg/kg, 0.320 mg/kg, 0.325 mg/kg, 0.330 mg/kg, 0.335 mg/kg, 0.340 mg/kg, 0.345 mg/kg, 0.350 mg/kg, 0.355 mg/kg, 0.360 mg/kg, 0.365 mg/kg, 0.370 mg/kg, 0.375 mg/kg, 0.380 mg/kg, 0.385 mg/kg, 0.390 mg/kg, 0.395 mg/kg, 0.400 mg/kg, 0.405 mg/kg, 0.410 mg/kg, 0.415 mg/kg, 0.420 mg/kg, 0.425 mg/kg, 0.430 mg/kg, 0.435 mg/kg, 0.440 mg/kg, 0.445 mg/kg, 0.450 mg/kg, 0.455 mg/kg, 0.460 mg/kg, 0.465 mg/kg, 0.470 mg/kg, 0.475 mg/kg, 0.480 mg/kg, 0.485 mg/kg, 0.490 mg/kg, 0.495 mg/kg, 0.500 mg/kg 라파마이신일 수 있다.

[0148] 본원에 제공된 바와 같은 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물의 예시적인 용량은 0.55 mg/kg, 0.56 mg/kg, 0.57 mg/kg, 0.58 mg/kg, 0.59 mg/kg, 0.60 mg/kg, 0.61 mg/kg, 0.62 mg/kg, 0.63 mg/kg, 0.64 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.66 mg/kg, 0.67 mg/kg, 0.68 mg/kg, 0.69 mg/kg, 0.70 mg/kg, 0.71 mg/kg, 0.72 mg/kg, 0.73 mg/kg, 0.74 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.76 mg/kg, 0.77 mg/kg, 0.78 mg/kg, 0.79 mg/kg, 0.80 mg/kg, 0.81 mg/kg, 0.82 mg/kg, 0.83 mg/kg, 0.84 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.86 mg/kg, 0.87 mg/kg, 0.88 mg/kg, 0.89 mg/kg, 0.90 mg/kg, 0.91 mg/kg, 0.92 mg/kg, 0.93 mg/kg, 0.94 mg/kg, 0.95 mg/kg, 0.96 mg/kg, 0.97 mg/kg, 0.98 mg/kg, 0.99 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.01 mg/kg, 1.02 mg/kg, 1.03 mg/kg, 1.04 mg/kg, 1.05 mg/kg, 1.06 mg/kg, 1.07 mg/kg, 1.08 mg/kg, 1.09 mg/kg, 1.10 mg/kg, 1.11 mg/kg, 1.12 mg/kg, 1.13 mg/kg, 1.14 mg/kg, 1.15 mg/kg, 1.16 mg/kg, 1.17 mg/kg, 1.18 mg/kg, 1.19 mg/kg, 1.20 mg/kg, 1.21 mg/kg, 1.22 mg/kg, 1.23 mg/kg, 1.24 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.26 mg/kg, 1.27 mg/kg, 1.28 mg/kg, 1.29 mg/kg, 1.30 mg/kg, 1.31 mg/kg, 1.32 mg/kg, 1.33 mg/kg, 1.34 mg/kg, 1.35 mg/kg, 1.36 mg/kg, 1.37 mg/kg, 1.38 mg/kg, 1.39 mg/kg, 1.40 mg/kg, 1.41 mg/kg, 1.42 mg/kg, 1.43 mg/kg, 1.44 mg/kg, 1.45 mg/kg, 1.46 mg/kg, 1.47 mg/kg, 1.48 mg/kg, 1.49 mg/kg, 1.50 mg/kg, 1.51 mg/kg, 1.52 mg/kg, 1.53 mg/kg, 1.54 mg/kg, 1.55 mg/kg, 1.56 mg/kg, 1.57 mg/kg, 1.58 mg/kg, 1.59 mg/kg, 1.60 mg/kg, 1.61 mg/kg, 1.62 mg/kg, 1.63 mg/kg, 1.64 mg/kg, 1.65 mg/kg, 1.66 mg/kg, 1.67 mg/kg, 1.68 mg/kg, 1.69 mg/kg, 1.70 mg/kg, 1.71 mg/kg, 1.72 mg/kg, 1.73 mg/kg, 1.74 mg/kg, 1.75 mg/kg, 1.76 mg/kg, 1.77 mg/kg, 1.78 mg/kg, 1.79 mg/kg, 1.80 mg/kg, 1.81 mg/kg, 1.82 mg/kg, 1.83 mg/kg, 1.84 mg/kg, 1.85 mg/kg, 1.86 mg/kg, 1.87 mg/kg, 1.88 mg/kg, 1.89 mg/kg, 1.90 mg/kg, 1.91 mg/kg, 1.92 mg/kg, 1.93 mg/kg, 1.94 mg/kg, 1.95 mg/kg, 1.96 mg/kg, 1.97 mg/kg, 1.98 mg/kg, 1.99 mg/kg, 2.00 mg/kg, 2.01 mg/kg, 2.02 mg/kg, 2.03 mg/kg, 2.04 mg/kg, 2.05 mg/kg, 2.06 mg/kg, 2.07 mg/kg, 2.08 mg/kg, 2.09 mg/kg, 2.10 mg/kg, 2.11 mg/kg, 2.12 mg/kg, 2.13 mg/kg, 2.14 mg/kg, 2.15 mg/kg, 2.16 mg/kg, 2.17 mg/kg, 2.18 mg/kg, 2.19 mg/kg, 2.20 mg/kg, 2.21 mg/kg, 2.22 mg/kg, 2.23 mg/kg, 2.24 mg/kg, 2.25 mg/kg, 2.26 mg/kg, 2.27 mg/kg, 2.28 mg/kg, 2.29 mg/kg, 2.30 mg/kg, 2.31 mg/kg, 2.32 mg/kg, 2.33 mg/kg, 2.34 mg/kg, 2.35 mg/kg, 2.36 mg/kg, 2.37 mg/kg, 2.38 mg/kg, 2.39 mg/kg, 2.40 mg/kg, 2.41 mg/kg, 2.42 mg/kg, 2.43 mg/kg, 2.44 mg/kg, 2.45 mg/kg, 2.46 mg/kg, 2.47 mg/kg, 2.48 mg/kg, 2.49 mg/kg, 2.50 mg/kg, 2.51 mg/kg, 2.52 mg/kg, 2.53 mg/kg, 2.54 mg/kg, 2.55 mg/kg, 2.56 mg/kg, 2.57 mg/kg, 2.58 mg/kg, 2.59 mg/kg, 2.60 mg/kg, 2.61 mg/kg, 2.62 mg/kg, 2.63 mg/kg, 2.64 mg/kg, 2.65 mg/kg, 2.66 mg/kg, 2.67 mg/kg, 2.68 mg/kg, 2.69 mg/kg, 2.70 mg/kg, 2.71 mg/kg, 2.72 mg/kg, 2.73 mg/kg, 2.74 mg/kg, 2.75 mg/kg, 2.76 mg/kg, 2.77 mg/kg, 2.78 mg/kg, 2.79 mg/kg, 2.80 mg/kg, 2.81 mg/kg, 2.82 mg/kg, 2.83 mg/kg, 2.84 mg/kg, 2.85 mg/kg, 2.86 mg/kg, 2.87 mg/kg, 2.88 mg/kg, 2.89 mg/kg, 2.90 mg/kg, 2.91 mg/kg, 2.92 mg/kg, 2.93

mg/kg, 2.94 mg/kg, 2.95 mg/kg, 2.96 mg/kg, 2.97 mg/kg, 2.98 mg/kg, 2.99 mg/kg, 3.00 mg/kg, 3.01 mg/kg, 3.02 mg/kg, 3.03 mg/kg, 3.04 mg/kg, 3.05 mg/kg, 3.06 mg/kg, 3.07 mg/kg, 3.08 mg/kg, 3.09 mg/kg, 3.10 mg/kg, 3.11 mg/kg, 3.12 mg/kg, 3.13 mg/kg, 3.14 mg/kg, 3.15 mg/kg, 3.16 mg/kg, 3.17 mg/kg, 3.18 mg/kg, 3.19 mg/kg, 3.20 mg/kg, 3.21 mg/kg, 3.22 mg/kg, 3.23 mg/kg, 3.24 mg/kg, 3.25 mg/kg, 3.26 mg/kg, 3.27 mg/kg, 3.28 mg/kg, 3.29 mg/kg, 3.30 mg/kg, 3.31 mg/kg, 3.32 mg/kg, 3.33 mg/kg, 3.34 mg/kg, 3.35 mg/kg, 3.36 mg/kg, 3.37 mg/kg, 3.38 mg/kg, 3.39 mg/kg, 3.40 mg/kg, 3.41 mg/kg, 3.42 mg/kg, 3.43 mg/kg, 3.44 mg/kg, 3.45 mg/kg, 3.46 mg/kg, 3.47 mg/kg, 3.48 mg/kg, 3.49 mg/kg, 3.50 mg/kg, 3.51 mg/kg, 3.52 mg/kg, 3.53 mg/kg, 3.54 mg/kg, 3.55 mg/kg, 3.56 mg/kg, 3.57 mg/kg, 3.58 mg/kg, 3.59 mg/kg, 3.60 mg/kg, 3.61 mg/kg, 3.62 mg/kg, 3.63 mg/kg, 3.64 mg/kg, 3.65 mg/kg, 3.66 mg/kg, 3.67 mg/kg, 3.68 mg/kg, 3.69 mg/kg, 3.70 mg/kg, 3.71 mg/kg, 3.72 mg/kg, 3.73 mg/kg, 3.74 mg/kg, 3.75 mg/kg, 3.76 mg/kg, 3.77 mg/kg, 3.78 mg/kg, 3.79 mg/kg, 3.80 mg/kg, 3.81 mg/kg, 3.82 mg/kg, 3.83 mg/kg, 3.84 mg/kg, 3.85 mg/kg, 3.86 mg/kg, 3.87 mg/kg, 3.88 mg/kg, 3.89 mg/kg, 3.90 mg/kg, 3.91 mg/kg, 3.92 mg/kg, 3.93 mg/kg, 3.94 mg/kg, 3.95 mg/kg, 3.96 mg/kg, 3.97 mg/kg, 3.98 mg/kg, 3.99 mg/kg, 4.00 mg/kg, 4.01 mg/kg, 4.02 mg/kg, 4.03 mg/kg, 4.04 mg/kg, 4.05 mg/kg, 4.06 mg/kg, 4.07 mg/kg, 4.08 mg/kg, 4.09 mg/kg, 4.10 mg/kg, 4.11 mg/kg, 4.12 mg/kg, 4.13 mg/kg, 4.14 mg/kg, 4.15 mg/kg, 4.16 mg/kg, 4.17 mg/kg, 4.18 mg/kg, 4.19 mg/kg, 4.20 mg/kg, 4.21 mg/kg, 4.22 mg/kg, 4.23 mg/kg, 4.24 mg/kg, 4.25 mg/kg, 4.26 mg/kg, 4.27 mg/kg, 4.28 mg/kg, 4.29 mg/kg, 4.30 mg/kg, 4.31 mg/kg, 4.32 mg/kg, 4.33 mg/kg, 4.34 mg/kg, 4.35 mg/kg, 4.36 mg/kg, 4.37 mg/kg, 4.38 mg/kg, 4.39 mg/kg, 4.40 mg/kg, 4.41 mg/kg, 4.42 mg/kg, 4.43 mg/kg, 4.44 mg/kg, 4.45 mg/kg, 4.46 mg/kg, 4.47 mg/kg, 4.48 mg/kg, 4.49 mg/kg, 4.50 mg/kg, 4.51 mg/kg, 4.52 mg/kg, 4.53 mg/kg, 4.54 mg/kg, 4.55 mg/kg, 4.56 mg/kg, 4.57 mg/kg, 4.58 mg/kg, 4.59 mg/kg, 4.60 mg/kg, 4.61 mg/kg, 4.62 mg/kg, 4.63 mg/kg, 4.64 mg/kg, 4.65 mg/kg, 4.66 mg/kg, 4.67 mg/kg, 4.68 mg/kg, 4.69 mg/kg, 4.70 mg/kg, 4.71 mg/kg, 4.72 mg/kg, 4.73 mg/kg, 4.74 mg/kg, 4.75 mg/kg, 4.76 mg/kg, 4.77 mg/kg, 4.78 mg/kg, 4.79 mg/kg, 4.80 mg/kg, 4.81 mg/kg, 4.82 mg/kg, 4.83 mg/kg, 4.84 mg/kg, 4.85 mg/kg, 4.86 mg/kg, 4.87 mg/kg, 4.88 mg/kg, 4.89 mg/kg, 4.90 mg/kg, 4.91 mg/kg, 4.92 mg/kg, 4.93 mg/kg, 4.94 mg/kg, 4.95 mg/kg, 4.96 mg/kg, 4.97 mg/kg, 4.98 mg/kg, 4.99 mg/kg, 5.00 mg/kg, 5.01 mg/kg, 5.02 mg/kg, 5.03 mg/kg, 5.04 mg/kg, 5.05 mg/kg, 5.06 mg/kg, 5.07 mg/kg, 5.08 mg/kg, 5.09 mg/kg, 5.10 mg/kg, 5.11 mg/kg, 5.12 mg/kg, 5.13 mg/kg, 5.14 mg/kg, 5.15 mg/kg, 5.16 mg/kg, 5.17 mg/kg, 5.18 mg/kg, 5.19 mg/kg, 5.20 mg/kg, 5.21 mg/kg, 5.22 mg/kg, 5.23 mg/kg, 5.24 mg/kg, 5.25 mg/kg, 5.26 mg/kg, 5.27 mg/kg, 5.28 mg/kg, 5.29 mg/kg, 5.30 mg/kg, 5.31 mg/kg, 5.32 mg/kg, 5.33 mg/kg, 5.34 mg/kg, 5.35 mg/kg, 5.36 mg/kg, 5.37 mg/kg, 5.38 mg/kg, 5.39 mg/kg, 5.40 mg/kg, 5.41 mg/kg, 5.42 mg/kg, 5.43 mg/kg, 5.44 mg/kg, 5.45 mg/kg, 5.46 mg/kg, 5.47 mg/kg, 5.48 mg/kg, 5.49 mg/kg, 5.50 mg/kg, 5.51 mg/kg, 5.52 mg/kg, 5.53 mg/kg, 5.54 mg/kg, 5.55 mg/kg, 5.56 mg/kg, 5.57 mg/kg, 5.58 mg/kg, 5.59 mg/kg, 5.60 mg/kg, 5.61 mg/kg, 5.62 mg/kg, 5.63 mg/kg, 5.64 mg/kg, 5.65 mg/kg, 5.66 mg/kg, 5.67 mg/kg, 5.68 mg/kg, 5.69 mg/kg, 5.70 mg/kg, 5.71 mg/kg, 5.72 mg/kg, 5.73 mg/kg, 5.74 mg/kg, 5.75 mg/kg, 5.76 mg/kg, 5.77 mg/kg, 5.78 mg/kg, 5.79 mg/kg, 5.80 mg/kg, 5.81 mg/kg, 5.82 mg/kg, 5.83 mg/kg, 5.84 mg/kg, 5.85 mg/kg, 5.86 mg/kg, 5.87 mg/kg, 5.88 mg/kg, 5.89 mg/kg, 5.90 mg/kg, 5.91 mg/kg, 5.92 mg/kg, 5.93 mg/kg, 5.94 mg/kg, 5.95 mg/kg, 5.96 mg/kg, 5.97 mg/kg, 5.98 mg/kg, 5.99 mg/kg, 6.00 mg/kg, 6.01 mg/kg, 6.02 mg/kg, 6.03 mg/kg, 6.04 mg/kg, 6.05 mg/kg, 6.06 mg/kg, 6.07 mg/kg, 6.08 mg/kg, 6.09 mg/kg, 6.10 mg/kg, 6.11 mg/kg, 6.12 mg/kg, 6.13 mg/kg, 6.14 mg/kg, 6.15 mg/kg, 6.16 mg/kg, 6.17 mg/kg, 6.18 mg/kg, 6.19 mg/kg, 6.20 mg/kg, 6.21 mg/kg, 6.22 mg/kg, 6.23 mg/kg, 6.24 mg/kg, 6.25 mg/kg, 6.26 mg/kg, 6.27 mg/kg, 6.28 mg/kg, 6.29 mg/kg, 6.30 mg/kg, 6.31 mg/kg, 6.32 mg/kg, 6.33 mg/kg, 6.34 mg/kg, 6.35 mg/kg, 6.36 mg/kg, 6.37 mg/kg, 6.38 mg/kg, 6.39 mg/kg, 6.40 mg/kg, 6.41 mg/kg, 6.42 mg/kg, 6.43 mg/kg, 6.44 mg/kg, 6.45 mg/kg, 6.46 mg/kg, 6.47 mg/kg, 6.48 mg/kg, 6.49 mg/kg 또는 6.50 mg/kg일 수 있으며, 여기서 용량은 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체의 mg으로서 주어진다.

[0149] 우리카제, 예컨대 페그시티카제를 포함하는 조성물에 대해 본원에 제공된 용량 중 어느 하나가 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나에 사용될 수 있다. 일반적으로, 대상체에게 투여될 용량을 지칭하는 경우에 용량은 라벨 용량이다. 면역억제제, 예컨대 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물에 대해 본원에 제공된 용량 중 어느 하나가 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나에 사용될 수 있다. 일반적으로, 대상체에게 투여될 용량을 지칭하는 경우에 용량은 라벨 용량이다. 따라서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나에서 용량(들)은 라벨 용량(들)이다.

[0150] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 추가의 부피 (프라임 부피)가 본원에 제공된 조성물 중

임의의 것을 대상체에게 투여하기 위한 주입 라인을 프라이밍하는 데 사용될 수 있다.

[0151] 다수의 가능한 투여 스케줄이 본원에 제공된다. 따라서, 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나는 본원에 제공된 투여 스케줄 중 어느 하나에 따라 치료될 수 있다. 예로서, 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나는 이를 투여 스케줄 중 어느 하나에 따라 우리카제, 예컨대 PEG화 우리카제를 포함하는 조성물, 및/또는 면역억제제, 예컨대 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물로 치료될 수 있다. 제공된 치료 방법 중 어느 하나의 조성물(들)을 위한 투여 방식은, 예를 들어, 약 1시간에 걸쳐 일어날 수 있는 정맥내 투여, 예컨대 정맥내 주입에 의할 수 있다. 추가적으로, 본원에 제공된 치료 방법 중 어느 하나는 또한 추가의 치료제, 예컨대 요산 강하 치료제, 예컨대 우리카제, 또는 항-통풍 발적 예방적 치료제의 투여를 포함할 수 있다. 추가의 치료제의 투여는 본원에 제공된 적용가능한 치료 요법 중 어느 하나에 따를 수 있다.

[0152] 바람직하게는, 일부 실시양태에서, 면역억제제, 예컨대 라파마이신을 포함하는 합성 나노담체 조성물과 우리카제, 예컨대 PEG화 우리카제를 포함하는 조성물의 조합을 사용한 치료는 우리카제-포함 조성물과 병용으로 합성 나노담체 조성물의 3회 투여에 이어서 면역억제제를 포함하는 조성물, 예컨대 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체 조성물의 병용 투여 없이, 또는 추가의 치료제의 병용 투여 없이 우리카제의 2회 투여를 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 각각의 용량은 2 내지 4주마다 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나에게 우리카제-포함 조성물과 합성 나노담체 조성물의 3회 투여가 3개월 동안 매월 병용으로 투여되는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법은 우리카제-포함 조성물의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 또는 그 초과의 매월 투여를 단독으로 또는 면역억제제, 예컨대 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체 조성물, 또는 추가의 치료제의 병용 투여 없이 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 요산의 수준은 치료 기간 전, 그 동안 및/또는 그 후 하나 이상의 시점에서 대상체에서 측정된다.

추가의 치료제

[0154] 상승된 요산 수준, 통풍, 통풍 발적, 또는 통풍과 연관된 상태를 위한 추가의 치료제는 예컨대 요산 수준의 감소 및/또는 통풍 치료 및/또는 통풍 발적 예방을 위해 본원에 제공된 대상체 중 어느 하나에게 투여될 수 있다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나는 이를 추가의 치료제 중 1종 이상의 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나는 추가의 치료제의 병용 투여를 포함하지 않는다. 추가의 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 예가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지될 것이다.

[0155] 추가의 치료제는 항염증성 치료제 (즉, 염증을 감소시키는 데 작용할 수 있는 임의의 치료제)를 포함한다. 항염증성 치료제는 코르티코스테로이드 또는 코르티솔 (히드로코르티손)의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 코르티코스테로이드는 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 코르티코스테로이드의 또 다른 예는 천연인 것 (예를 들어, 11-데히드로코르티코스테론 (11-옥소코르티코스테론, 17-데옥시코르티손) = 21-히드록시프레근-4-엔-3,11,20-트리온; 11-데옥시코르티코스테론 (데옥시코르톤, 테스옥시코르톤; 21-히드록시프로게스테론) = 21-히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 11-데옥시코르티솔 (코르토독손, 코르텍솔론) = 17 α ,21-디히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 11-케토프로게스테론 (11-옥소프로게스테론; 케토게스틴) = 프레근-4-엔-3,11,20-트리온; 11 β -히드록시프레그네놀론 = 3 β ,11 β -디히드록시프레근-5-엔-20-온; 11 β -히드록시프로게스테론 (21-데옥시코르티코스테론) = 11 β -히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그네놀론 = 3 β ,11 β ,17 α ,21-테트라히드록시프레근-5-엔-20-온; 17 α ,21-디히드록시프레그네놀론 = 3 β ,17 α -디히드록시프레근-5-엔-20-온; 17 α -히드록시프로게스테론 = 17 α -히드록시프레근-4-엔-3,11,20-트리온; 18-히드록시-11-데옥시코르티코스테론 = 18,21-디히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 18-히드록시코르티코스테론 = 11 β ,18,21-트리히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 18-히드록시프로게스테론 = 18-히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 21-데옥시코르티솔 = 11 β ,17 α -디히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 21-데옥시코르티손 = 17 α -히드록시프레근-4-엔-3,11,20-트리온; 21-히드록시프레그네놀론 (프리베디올론) = 3 β ,21-디히드록시프레근-5-엔-20-온; 알도스테론 = 11 β ,21-디히드록시프레근-4-엔-3,18,20-트리온; 코르티코스테론 (17-데옥시코티솔) = 11 β ,21-디히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 코르티솔 (히드로코르티손) = 11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 코르티손 = 17 α ,21-디히드록시프레근-4-엔-3,11,20-트리온; 프레그네놀론 = 프레근-5-엔-3 β -올-20-온; 및 프로게스테론 = 프레근-4-엔-3,20-디온); 합성인 것, 예컨대 프로게스테론-유형 (예를 들어, 플루게스톤 (플루오로게스톤) = 9 α -플루오로-11 β ,17 α -디히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 플루오로메톨론 = 6 α -메틸-9 α -플루오로-11 β ,17 α -디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 메드리손 (히드록시메틸프로게스테론) = 6 α -메틸-11 β -히드록시프레근-4-엔-3,20-디온; 및 프리베디올론 아세테이트 (21-아세톡시프레그네놀론) = 3 β ,21-디히드록시프

레근-5-엔-20-온 21-아세테이트) 및 프로게스테론 유도체 프로게스틴 (예를 들어, 클로르마디논 아세테이트, 시프로테론 아세테이트, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트를 아세테이트, 및 세게스트를 아세테이트); 히드로코르티손-유형 (예를 들어, 클로로프레드니손 = 6 α -클로로-17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온; 클로프레드놀 = 6-클로로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4,6-트리엔-3,20-디온; 디플루프레드네이트 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -부티레이트 21-아세테이트; 플루드로코르티손 = 9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-4-엔-3,20-디온; 플루오시놀론 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 플루페롤론 = 9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-21-메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 플루프레드니솔론 = 6 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 로테프레드놀 = 11 β ,17 α ,디히드록시-21-옥사-21-클로로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 메틸프레드니솔론 = 6 α -메틸-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 프레드니카르베이트 = 11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -에틸카르보네이트 21-프로파오네이트; 프레드니솔론 = 11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 프레드니손 = 17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온; 틱소코르톨 = 11 β ,17 α -디히드록시-21-술파닐프레그나-4-엔-3,20-디온; 및 트리암시놀론 = 9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온); 메타손-유형 (16-메틸화) (예를 들어, 메타손; 알클로메타손 = 7 α -클로로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 베클로메타손 = 9 α -클로로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 베타메타손 = 9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 클로베타솔 = 9 α -플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 β -메틸-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 클로베타손 = 9 α -플루오로-16 β -메틸-17 α -히드록시-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온; 클로코르톨론 = 6 α -플루오로-9 α -클로로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 데스옥시메타손 = 9 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 텍사메타손 = 9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 디플로라손 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 디플루오코르톨론 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-21-트리온; 플루오코르톨론 = 6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 플루오크로롤론 = 6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 플루메타손 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 플루오크로롤론 = 6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-21-트리온; 풀루오코르톨론 = 6 α -풀루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-21-트리온; 풀루오크로롤론 = 6 α -풀루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 풀루프레드니텐 = 9 α -풀루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 풀루티카손 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸-21-티아-21-풀루오로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 풀루티카손 푸로에이트 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸-21-티아-21-풀루오로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -(2-푸로에이트); 할로메타손 = 2-클로로-6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 헤프레드니손 = 16 β -메틸-17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온; 모메타손 = 9 α ,21-디클로로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 모메타손 푸로에이트 = 9 α ,21-디클로로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -(2-푸로에이트); 파라메타손 = 6 α -풀루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 프레드널리텐 = 11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 리멕솔론 = 11 β -히드록시-16 α ,17 α ,21-트리메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온; 및 울로베타솔 (할로베타솔) = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 β -메틸-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,20-디온); 아세토니드 및 관련 (예를 들어, 암시노니드 = 9 α -풀루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 시클로펜타논, 21-아세테이트; 부데소니드 = 11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 부티르알데히드; 시클레소니드 = 11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + (R)-시클로헥산카르복스알데히드, 21-이소부티레이트; 테플라자코르트 = 11 β ,21-디히드록시-2'-메틸-5'H-프레그나-1,4-디에노[17,16-d]옥사졸-3,20-디온 21-아세테이트; 테소니드 = 11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 아세تون; 포르모코르탈 (풀루오로포르밀온) = 3-(2-클로로에톡시)-9 α -풀루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시-20-옥소프레그나-3,5-디엔-6-카르복스알데히드 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 아세تون, 21-아세테이트; 풀루클로롤론 아세토니드 (풀루클로로니드) = 6 α -풀루오로-9 α ,11 β -디클로로-16 α ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 아세تون; 풀루드록시코르티드 (풀루란드레놀론, 풀루란드레놀리드) = 6 α -풀루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-4-엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 아세تون; 풀루니솔리드 = 6 α -풀루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 + 아세تون; 풀루오시놀론 아세토니드 = 6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,16 α ,17 α

α , 21-테트라하이드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α , 17 α -아세탈 + 아세톤; 플루오시노니드 = 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 16 α , 17 α , 21-테트라하이드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α , 17 α -아세탈 + 아세톤, 21-아세테이트; 할시노니드 = 9 α -플루오로-11 β , 16 α , 17 α -트리하이드록시-21-클로로프레근-4-엔-3,20-디온 시클릭 16 α , 17 α -아세탈 + 아세톤; 및 트리암시놀론 아세토니드 = 9 α -플루오로-11 β , 16 α , 17 α , 21-테트라하이드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α , 17 α -아세탈 + 아세톤); 및 또 다른 것 (예를 들어, 코르티바졸 = 6, 16 α -디메틸-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-2'-페닐[3,2-c]파라졸로프레그나-4,6-디엔-20-온 21-아세테이트; 및 RU-28362 = 6-메틸-11 β , 17 β -디히드록시-17 α -(1-프로피닐)안드로스타-1,4,6-트리엔-3-온)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0156] 코르티코스테로이드, 특히 글리코코르티코이드는 통풍과 연관된 통증 및 염증, 통풍 발적, 및/또는 통풍과 연관된 상태를 포함한 증상을 관리하는 데 효과적일 수 있는 항염증성 및 면역억제 효과를 갖는다. 코르티코스테로이드의 투여는 또한 1종 이상의 추가의 요법, 예를 들어 우리카제 대체 요법과 연관된 과민 반응의 감소를 보조할 수 있다. 코르티코스테로이드의 또 다른 비제한적 예는 프레드니손, 프레드니솔론, 메드롤, 및 메틸프레드니솔론을 포함한다.

[0157] 통풍 발적 또는 통풍과 연관된 증상 중 임의의 것과 연관된 통증 및 염증 또는 통풍과 연관된 상태를 위한 단기 요법을 포함하는 추가의 치료제는 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID), 콜키신, 경구 코르티코스테로이드를 포함한다. NSAID의 비제한적 예는 비처방 NSAID, 예컨대 이부프로펜, 아스파린, 및 나프록센뿐만 아니라 처방 NSAID, 예컨대 셀레콕시브, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 나부메톤, 옥사프로진, 피록시캄 살살레이트, 술린닥 및 톨메틴 둘 다를 포함한다.

[0158] 콜키신은 일반적으로 통풍과 연관된 통증 및 염증, 통풍 발적, 및/또는 통풍과 연관된 상태를 포함한 증상을 관리하기 위한 NSAID에 대한 대안으로서 고려되는 항염증제이다.

[0159] 추가의 치료제의 추가의 예는 크산틴 옥시다제를 억제하는 분자인 크산틴 옥시다제 억제제를 포함하고, 이는 요산으로의 크산틴의 산화를 감소시키거나 또는 방지하여, 요산의 생산을 감소시킨다. 크산틴 옥시다제 억제제는 일반적으로 퓨린 유사체 및 다른 유형의 크산틴 옥시다제 억제제로 분류된다. 크산틴 옥시다제 억제제의 예는 알로퓨리놀, 옥시퓨리놀, 티소퓨린, 페복소스타트, 토피록소스타트, 이노시톨 (예를 들어, 피트산 및 미오-이노시톨), 플라보노이드 (예를 들어, 캠페롤, 미리세틴, 케르세틴), 카페인산, 및 3,4-디히드록시-5-니트로벤즈알데히드 (DHB)를 포함한다.

[0160] 추가의 치료제의 또 다른 예는 요산배설촉진제를 포함한다. 요산배설촉진제는 요산의 혈청 수준을 감소시키기 위해 신세관 재흡수를 조정함으로써 요산의 배설을 증가시키는 것을 목표로 한다. 예를 들어, 일부 요산배설촉진제는 요산의 신장 수송체의 활성을 조정한다 (예를 들어, URAT1/SLC22A12 억제제). 요산배설촉진제의 비제한적 예는 프로베네시드, 벤즈브로마론, 레시누라드, 술핀파라존을 포함한다. 다른 추가의 치료제, 예컨대 아스파린이 또한 요산배설촉진 활성을 가질 수 있다.

[0161] 추가의 치료제는 또한 PEG화 우리카제를 포함하는 다른 우리카제-기반 요법을 포함한다. 이러한 요법은, 예컨대 인간에 주입되는 경우에, 혈액 요산 수준을 감소시키고 통풍 증상을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 아스페르길루스 플라부스로부터 클로닝된 비PEG화 재조합 우리카제인 라스부리카제 (엘리텍®)가 종양 용해 중후군을 갖는 환자에서의 요산 수준의 관리에 대해 승인되어 있다 (엘리텍®). 크리스텍사® (페글로티카제)는 만성 불응성 통풍의 치료에 대해 승인된, 다중 10 kDa PEG 분자에 의해 결합된 재조합 우리카제 (주로 돼지 + 개코원숭이로부터의 카르복실-말단 서열)이다. 그러나, 다른 부분에서 언급된 바와 같이, 크리스텍사®를 사용한 임상 경험은 유의한 수의 환자에서 약물의 장기간 효능을 제한하는 항-약물 항체가 발생할 것이라는 것을 밝혀냈다. 따라서, 크리스텍사®의 사전 투여는 본원에 제공된 방법의 사용에 대한 금기일 수 있다.

[0162] 본원에 제공된 치료는 환자가 요산 침착물의 후속 징후를 경험하지 않는 한 및 그려할 때까지 이러한 환자가 경구 통풍 요법을, 예컨대 크산틴 옥시다제 억제제로 전환시키는 것을 허용할 수 있고, 이 때 제공된 방법 중 어느 하나에 따른 본원에 제공된 바와 같은 치료의 새로운 과정이 이어서 일어난다. 따라서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나는 제공된 방법 중 어느 하나에 따른 치료 요법이 착수된 후 추가의 치료제로서의 경구 통풍 치료제의 후속 투여를 포함할 수 있다. 경구 요법은 만성 결절성 통풍의 병력을 갖는 환자에서 시간 경과에 따른 요산 결정의 축적을 완전히 방지할 수 없는 것으로 여겨진다. 그 결과, 본원에 제공된 바와 같은 치료는 이러한 환자에서 간헐적으로 요구될 가능성이 있는 것으로 예상된다. 따라서, 이러한 대상체에서, 대상체는 또한 본원에 제공된 방법 중 어느 하나에 따른 1종 이상의 조성물을 추가로 투여받는다.

- [0163] 본원에 제공된 치료는 환자가 요산 강하 치료제, 예컨대 우리카제로 후속적으로 치료되도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역억제제가 사용되지 않는다. 일부 실시양태에서, 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체가 사용되지 않는다.
- [0164] 본원에 제공된 방법 중 어느 하나에 따른 치료는 또한 항-통풍 발적 치료제, 예컨대 콜키신 또는 NSAID를 사용한 사전-치료를 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나는 이러한 항-통풍 발적 치료제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 항-통풍 발적 치료제는 우리카제를 포함하는 조성물 및 면역억제제를 포함하는 합성 나노담체를 포함하는 조성물과 병용으로 투여된다.
- [0165] 대상체의 모니터링, 예컨대 혈청 요산 수준 및/또는 ADA의 측정은 본원에 제공된 방법 중 어느 하나에 추가로 포함된 추가의 단계일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 대상체에서 바람직하지 않은 면역 반응이 발생하는 경우에, 대상체는 본원에 제공된 방법 중 어느 하나에 따른 1종 이상의 조성물을 추가로 투여받는다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 대상체는 관절 및 조직 내의 요산 침착물을 가시화하는 데 사용될 수 있는 이중 에너지 컴퓨터 단층촬영 (DECT)으로 모니터링된다. 예컨대 DECT를 사용한 영상화는 본원에 제공된 방법 또는 조성물 중 어느 하나를 사용한 치료 효능을 평가하는 데 사용될 수 있다. 그 결과, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나는 예컨대 DECT를 사용한 영상화의 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 제공된 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 대상체는 통풍, 예컨대 만성 결절성 통풍, 또는 통풍과 연관된 상태가 예컨대 DECT를 사용한 이러한 영상화로 진단된 것이다.
- [0166] 대상체
- [0167] 본원에 제공된 대상체는 본원에 제공된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나에 따른 치료를 필요로 할 수 있다. 이러한 대상체는 상승된 혈청 요산 수준 또는 요산 침착물을 갖는 것을 포함한다. 이러한 대상체는 고요산혈증을 갖는 것을 포함한다. 본원에 제공된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체를 결정할 수 있는 것은 임상의의 기술 내에 있다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 제공된 방법 중 어느 하나에 제공된 바와 같은 치료를 위한 대상체 중 어느 하나는 통풍 또는 통풍과 연관된 상태 또는 본원에 제공된 바와 같은 또 다른 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제공된 방법 중 어느 하나에 제공된 바와 같은 치료를 위한 대상체 중 어느 하나는 통풍 발적을 가졌거나 또는 가질 것으로 예상된다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 대상체는 통풍과 연관된 미란성 골 질환, 통풍과 연관된 간경변증 또는 지방간염, 또는 내장 통풍을 갖거나 또는 가질 위험이 있다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 대상체는 상승된 요산 수준, 예를 들어, 상승된 혈장 또는 혈청 요산 수준을 갖거나 또는 가질 위험이 있다. 요산의 혈액 수준이 용해도의 생리적 한계를 초과할 수 있는 경우에, 요산은 관절을 포함한 조직에서 결정화될 수 있고, 통풍 및 통풍-연관 상태를 유발할 수 있다.
- [0171] 일부 실시양태에서, $\geq 5 \text{ mg/dL}$, $\geq 6 \text{ mg/dL}$ 또는 $\geq 7 \text{ mg/dL}$ 의 혈청 요산 수준은 대상체가 본원에 기재된 방법 또는 조성물 또는 키트 중 어느 하나를 사용한 치료를 위한 후보일 수 있다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 이러한 대상체는 $\geq 6 \text{ mg/dL}$, 예를 들어, $6.1 \text{ mg/dL} - 15 \text{ mg/dL}$, $6.1 \text{ mg/dL} - 10 \text{ mg/dL}$, $7 \text{ mg/dL} - 15 \text{ mg/dL}$, $7 \text{ mg/dL} - 10 \text{ mg/dL}$, $8 \text{ mg/dL} - 15 \text{ mg/dL}$, $8 \text{ mg/dL} - 10 \text{ mg/dL}$, $9 \text{ mg/dL} - 15 \text{ mg/dL}$, $9 \text{ mg/dL} - 10 \text{ mg/dL}$, $10 \text{ mg/dL} - 15 \text{ mg/dL}$, 또는 $11 \text{ mg/dL} - 14 \text{ mg/dL}$ 의 요산의 혈청 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 6.1 mg/dL , 6.2 mg/dL , 6.3 mg/dL , 6.4 mg/dL , 6.5 mg/dL , 6.7 mg/dL , 6.8 mg/dL , 6.9 mg/dL , 7.0 mg/dL , 7.1 mg/dL , 7.2 mg/dL , 7.3 mg/dL , 7.4 mg/dL , 7.5 mg/dL , 7.6 mg/dL , 7.7 mg/dL , 7.8 mg/dL , 7.9 mg/dL , 8.0 mg/dL , 8.1 mg/dL , 8.2 mg/dL , 8.3 mg/dL , 8.4 mg/dL , 8.5 mg/dL , 8.6 mg/dL , 8.7 mg/dL , 8.8 mg/dL , 8.9 mg/dL , 9.0 mg/dL , 9.1 mg/dL , 9.2 mg/dL , 9.3 mg/dL , 9.4 mg/dL , 9.5 mg/dL , 9.6 mg/dL , 9.7 mg/dL , 9.8 mg/dL , 9.9 mg/dL , 10.0 mg/dL , 10.1 mg/dL , 10.2 mg/dL , 10.3 mg/dL , 10.4 mg/dL , 10.5 mg/dL , 10.6 mg/dL , 10.7 mg/dL , 10.8 mg/dL , 10.9 mg/dL , 11.0 mg/dL , 11.1 mg/dL , 11.2 mg/dL , 11.3 mg/dL , 11.4 mg/dL , 11.5 mg/dL , 11.6 mg/dL , 11.7 mg/dL , 11.8 mg/dL , 11.9 mg/dL , 12.0 mg/dL , 12.1 mg/dL , 12.2 mg/dL , 12.3 mg/dL , 12.4 mg/dL , 12.5 mg/dL , 12.6 mg/dL , 12.7 mg/dL , 12.8 mg/dL , 12.9 mg/dL , 13.0 mg/dL , 13.1 mg/dL , 13.2 mg/dL , 13.3 mg/dL , 13.4 mg/dL , 13.5 mg/dL , 13.6 mg/dL , 13.7 mg/dL , 13.8 mg/dL , 13.9 mg/dL , 14.0 mg/dL , 14.1 mg/dL , 14.2 mg/dL , 14.3 mg/dL , 14.4 mg/dL , 14.5 mg/dL , 14.6 mg/dL , 14.7 mg/dL , 14.8 mg/dL , 14.9 mg/dL , 15.0 mg/dL 또는 그 초과의 요산의 혈청 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 5.0 mg/dL , 5.1 mg/dL , 5.2 mg/dL , 5.3 mg/dL , 5.4 mg/dL , 5.5 mg/dL , 5.6 mg/dL , 5.7 mg/dL , 5.8 mg/dL , 5.9 mg/dL

mg/dL, 6.0 mg/dL, 6.1 mg/dL, 6.2 mg/dL, 6.3 mg/dL, 6.4 mg/dL, 6.5 mg/dL, 6.6 mg/dL, 6.7 mg/dL, 6.8 mg/dL, 6.9 mg/dL 또는 7.0 mg/dL의 혈장 또는 혈청 요산 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 5.0 mg/dL, 5.1 mg/dL, 5.2 mg/dL, 5.3 mg/dL, 5.4 mg/dL, 5.5 mg/dL, 5.6 mg/dL, 5.7 mg/dL, 5.8 mg/dL, 5.9 mg/dL, 6.0 mg/dL, 6.1 mg/dL, 6.2 mg/dL, 6.3 mg/dL, 6.4 mg/dL, 6.5 mg/dL, 6.6 mg/dL, 6.7 mg/dL, 6.8 mg/dL, 6.9 mg/dL 또는 7.0 mg/dL 이상의 혈장 또는 혈청 요산 수준을 갖는다.

[0172] 일부 실시양태에서, 대상체는 고요산혈증을 갖거나 또는 가질 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 통풍, 급성 통풍, 급성 간헐성 통풍, 통풍성 관절염, 급성 통풍성 관절염, 급성 통풍성 관절병증, 급성 다관절 통풍, 재발성 통풍성 관절염, 만성 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 결절성 통풍, 만성 결절성 통풍, 만성 진행성 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 만성 다관절 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 특발성 통풍, 특발성 만성 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 원발성 통풍, 만성 원발성 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 불응성 통풍, 예컨대 만성 불응성 통풍, 축성 통풍성 관절병증, 통풍 발작, 통풍 발작, 족통풍 (즉, 염지 발가락의 단관절 관절염), 수통풍 (즉, 손의 단관절 관절염), 슬통풍 (즉, 무릎의 단관절 관절염), 통풍성 윤활낭염, 통풍성 척추염, 통풍성 활막염, 통풍성 건활막염, 건 및 인대에 영향을 미치는 통풍, 납-유발 통풍 (즉, 납중동 통풍), 약물 유발 통풍, 신장 장애로 인한 통풍, 신장 질환으로 인한 통풍, 신장 장애로 인한 만성 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 신장 질환으로 인한 만성 통풍 (통풍결절을 동반하거나 또는 동반하지 않음), 통풍과 연관된 미란성 골 질환, 통풍과 연관된 졸중, 통풍과 연관된 혈관 플라크, 통풍과 연관된 간경변증 또는 지방간염, 간-연관 통풍, 사건성 및 재발성 통풍, 통풍에서의 체장에 대한 손상과 연관된 당뇨병, 통풍에 의해 악화된 일반적 염증성 질환, 다른 속발성 통풍 또는 상세불명의 통풍을 갖거나 또는 가질 위험이 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, 대상체는 신장계와 연관된 상태, 예를 들어, 통풍으로 인한 요로 결석, 요산 요로결석증, 요산 신석증, 요산 신장 결석, 통풍성 신병증, 급성 통풍성 신병증, 만성 통풍성 신병증, 요산염 신병증, 요산 신병증 및 통풍성 간질성 신병증을 갖거나 또는 가질 위험이 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, 대상체는 신경계와 연관된 상태, 예를 들어, 통풍으로 인한 말초 자율 신경병증, 통풍성 신경병증, 통풍성 말초 신경병증, 통풍성 포착 신경병증 또는 통풍성 신경염을 갖거나 또는 가질 위험이 있다.

[0175] 일부 실시양태에서, 대상체는 심혈관계와 연관된 상태, 예를 들어, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 당뇨병, 심근경색, 졸중, 이상지혈증, 고트리글리세리드혈증, 인슐린 저항성/고혈당증, 관상 동맥 질환/관상동맥 심장 질환, 통풍 또는 고요산혈증과 연관된 관상 동맥 질환 또는 차단, 심부전, 말초 동맥 질환, 졸중/뇌혈관 질환, 말초 혈관 질환, 및 통풍으로 인한 심근병증을 갖거나 또는 가질 위험이 있다.

[0176] 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어, 통풍성 홍채염, 통풍에 의해 유발된 눈의 염증성 질환, 안구 건조 증후군, 충혈안, 포도막염, 안내 고혈압, 녹내장 및 백내장을 포함한 안구계와 연관된 상태를 갖거나 또는 가질 위험이 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어, 외이의 통풍, 통풍성 피부염, 통풍성 습진, 통풍성 지방충염 및 여드름성 통풍을 포함한 피부와 연관된 상태를 갖거나 또는 가질 위험이 있다.

조성물 및 키트

[0179] 본원에 제공된 조성물은 무기 또는 유기 완충제 (예를 들어, 포스페이트, 카르보네이트, 아세테이트, 또는 시트레이트의 나트륨 또는 칼륨 염) 및 pH 조정제 (예를 들어, 염산, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 시트레이트 또는 아세테이트의 염, 아미노산 및 그의 염), 항산화제 (예를 들어, 아스코르브산, 알파-토코페롤), 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌9-10 노닐 폐놀, 소듐 데스옥시콜레이트), 용액 및/또는 냉동/동결 안정화제 (예를 들어, 수크로스, 락토스, 만니톨, 트레할로스), 삼투 조정제 (예를 들어, 염 또는 당), 항박테리아제 (예를 들어, 벤조산, 폐놀, 젠타미신), 소포제 (예를 들어, 폴리디메틸실로존), 보존제 (예를 들어, 티메로살, 2-페녹시에탄올, EDTA), 중합체 안정화제 및 점도-조정제 (예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈, 폴록사미 488, 카르복시메틸셀룰로스) 및 공-용매 (예를 들어, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올)를 포함할 수 있다.

[0180] 본 발명에 따른 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 조성물은 유용한 투여 형태에 도달하기 위해 통상적인 제약 제조 및 배합 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명을 실시하는 데 사용하는 데 적합한 기술은 문헌 [Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice, Edited by Edward L. Paul, Victor

A. Atiemo-Obeng, and Suzanne M. Kresta, 2004 John Wiley & Sons, Inc.; 및 Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd Ed. Edited by M. E. Auten, 2001, Churchill Livingstone]에서 찾아볼 수 있다. 한 실시양태에서, 조성물은 보존제와 함께 주사용 멸균 염수 용액 중에 혼탁된다.

- [0181] 본 발명의 조성물은 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있고, 본 발명은 어떠한 방식으로든 본원에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있는 조성물에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 적절한 제조 방법의 선택은 연관되어 있는 특정한 요소의 특성에 대한 주의를 필요로 할 수 있다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 조성물은 멸균 조건 하에 제조되거나 또는 초기에 또는 최종적으로 멸균된다. 이는 생성된 조성물이 멸균 및 비-감염성이고, 따라서 비-멸균 조성물에 비해 안전성을 개선시킨다는 것을 보장할 수 있다. 이는 특히 조성물을 수용하는 대상체가 면역 결합을 갖고/거나, 감염을 앓고 있고/거나, 감염되기 쉬운 경우에 가치있는 안전 조치를 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 장기간 동안 활성을 상실하지 않으면서 제제 전략에 따라 동결건조되고 혼탁액 중에서 또는 동결건조된 분말로서 보관될 수 있다.
- [0183] 본 발명에 따른 투여는 정맥내 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 경로에 의할 수 있다. 본원에 언급된 조성물은 통상적인 방법을 사용하여 투여를 위해 제조(manufacture) 및 제조(prepare)될 수 있다.
- [0184] 본 발명의 조성물은 유효량, 예컨대 본원의 다른 부분에 기재된 유효량으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 바와 같은 조성물의 용량은 가변량의 본 발명에 따른 요소를 함유할 수 있다. 투여를 위한 조성물에 존재하는 요소의 양은 그의 성질, 달성을 치료 이익, 및 다른 이러한 파라미터에 따라 달라질 수 있다. 투여를 위한 조성물은 본원에 제공된 빤도 중 어느 하나에 따라 투여될 수 있다.
- [0185] 본 개시내용의 또 다른 측면은 키트에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 제공된 조성물 중 어느 하나 또는 그 초과를 포함한다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 제공된 바와 같은 우리카제를 포함하는 조성물 중 어느 하나 또는 그 초과를 포함한다. 바람직하게는, 우리카제-포함 조성물(들)은 본원에 제공된 바와 같은 어느 하나 또는 그 초과의 용량을 제공하는 양으로 존재한다. 우리카제-포함 조성물(들)은 키트에서 1개의 용기 또는 1개 초과의 용기 내에 존재할 수 있다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 제공된 합성 나노담체 조성물 중 어느 하나 또는 그 초과를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 합성 나노담체 조성물(들)은 본원에 제공된 합성 나노담체 용량 중 하나 이상을 제공하는 양으로 존재한다. 합성 나노담체 조성물(들)은 키트에서 1개의 용기 또는 1개 초과의 용기 내에 존재할 수 있다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 용기는 바이알 또는 앰플이다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물(들)은 각각 별개의 용기 또는 동일한 용기 내의 동결건조된 형태이고, 이에 따라 이들은 후속 시점에 재구성될 수 있다. 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 동결건조된 조성물은 당, 예컨대 만니톨을 추가로 포함한다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물(들)은 각각 별개의 용기 또는 동일한 용기 내의 동결 혼탁액 형태이고, 이에 따라 이들은 후속 시점에 재구성될 수 있다. 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 동결 혼탁액은 PBS를 추가로 포함한다. 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 키트는 PBS 및/또는 0.9% 염화나트륨, USP를 추가로 포함한다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 키트는 재구성, 혼합, 투여 등을 위한 지침서를 추가로 포함한다. 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 지침서는 본원에 기재된 방법 중 어느 하나의 설명을 포함한다. 지침서는 임의의 적합한 형태, 예를 들어, 인쇄 삽입물 또는 라벨로서의 형태일 수 있다. 본원에 제공된 키트 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 키트는 대상체에게 생체내로 조성물(들)을 전달할 수 있는 1개 이상의 시린지 또는 다른 장치(들)를 추가로 포함한다.
- [0186] 실시예
- [0187] 실시예 1: SEL 212 임상 시험 결과, 비-인간
- [0188] 전임상 개발
- [0189] SEL 212는 우리카제 결핍 마우스 및 야생형 마우스, 래트 및 비인간 영장류를 치료하여 효능, 용량 요법 및 안전성을 평가하는 데 사용되었다.
- [0190] 우리카제 결핍 마우스에서의 개념 증명 연구
- [0191] 내인성 우리카제에 유전적 결함이 있는 마우스에서의 약리학 연구를 수행하였다. 연구는 페그시티카제에 대한 ADA의 형성을 방지하는 데 있어서 SEL 212를 사용한 3가지 면역화에 이어서 페그시티카제 단독의 용량으로 이루어진 용량 요법의 효능을 평가하였다. 치료 기간은 연구의 처음 14일로 이루어졌다. 연구에서, 마우스를 3개

의 치료군으로 분리하였다. 치료 기간 동안:

[0192] ● 비치료군으로 지칭되는 제1 군은 어떤 치료도 받지 않았고;

[0193] ● 페그시티카제 군으로 지칭되는 제2 군은 페그시티카제 단독으로 치료되었고;

[0194] ● SVP 라파마이신 + 페그시티카제 군으로 지칭되는 제3 군은 페그시티카제와 함께 공-투여된 SVP 라파마이신으로 치료되었다.

[0195] 페그시티카제 군 및 SVP 라파마이신 + 페그시티카제 군을 치료 기간의 제0일, 제7일 및 제14일에 치료하였다. 이어서, 각각의 군을 연구의 제35일 및 제42일 또는 챈린지 기간에 페그시티카제 단독으로 치료하였다. 우리카제 특이적 ADA 수준을 기록하여 페그시티카제에 대한 ADA의 형성을 결정하였다. 요산 수준을 측정하여 통풍 환자에 대한 치료 표적인 6 mg/dl 미만으로 요산 수준을 낮추는 데 있어서 페그시티카제와 함께 공-투여된 SVP 라파마이신의 유효성을 결정하였다.

[0196] 항체 형성. 페그시티카제 군은 치료 기간 동안 페그시티카제에 노출되었을 때 우리카제 특이적 ADA가 발생하였다. 비치료군은 또한 이들이 페그시티카제로 챈린지되자마자 우리카제 특이적 ADA가 발생하였다. 치료 및 챈린지 둘 다의 기간 동안 페그시티카제에 대한 노출에도 불구하고, SVP 라파마이신 + 페그시티카제 군은 양쪽 기간 동안 우리카제 특이적 ADA가 발생하지 않았다.

[0197] 요산 수준. 페그시티카제에 대한 초기 노출 후에, 비치료군은 대략 10 mg/dl의 높은 요산 수준을 유지하였다. 페그시티카제 군은 치료 기간에서 제1 용량 후에 6 mg/dl 미만의 요산 수준을 기록하였다. 그러나, 치료 기간 및 챈린지 기간에서의 후속 용량 동안, 요산 수준은 6 mg/dl를 초과하는 수준으로 다시 돌아갔다. 대조적으로, SVP 라파마이신 + 페그시티카제 군은 연구 전반에 걸쳐 0에 가까운 요산 수준을 유지하였다.

[0198] 비인간 영장류에서의 개념 증명 연구

[0199] 비인간 영장류에서 우리카제 특이적 ADA의 형성을 완화시키는 SVP 라파마이신의 능력을 평가하기 위한 전임상 연구를 또한 수행하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 연구 동안:

[0200] ● 페그시티카제는 단독으로 투여되거나 (비어있는 나노입자 군으로 지칭됨), 또는

[0201] ● SVP 라파마이신의 2개의 용량 수준 중 1개와 공-투여되었다 (각각 SVP 라파마이신 0.1X 및 SVP 라파마이신 1X 군으로 지칭됨). SVP 라파마이신 0.1X 군은 0.3 mg/kg의 SVP 라파마이신의 용량 수준을 받았고, SVP 라파마이신 1X 군은 3 mg/kg의 SVP 라파마이신의 용량 수준을 받았다.

[0202] 비어있는 나노입자 군은 페그시티카제의 3회의 매월 용량을 받았고, 각각의 SVP 라파마이신 0.1X 군 및 SVP 라파마이신 1X 군은 SVP 라파마이신과 함께 공-투여된 페그시티카제의 3회의 매월 용량을 받았다. 이어서, 모든 군은 페그시티카제 단독의 2회의 매월 용량을 받았다. SVP 라파마이신 0.1X 군은 SVP 라파마이신 1X 군에서 투여된 용량의 10분의 1을 받았다.

[0203] 항체 형성. 비어있는 나노입자 군은 연구의 종료까지 높은 수준의 우리카제 특이적 ADA를 생산한 것으로 관찰되었다. SVP 라파마이신 0.1X 군 및 SVP 라파마이신 1X 군은 비어있는 나노입자 군에 비해 우리카제 특이적 ADA의 수준을 유의하게 감소시킬 수 있었고, SVP 라파마이신 1X 군의 경우에는, 항체의 형성을 억제하였다. 이러한 연구에서의 관찰은 마우스에서 관찰된 우리카제 특이적 ADA의 완화를 비-인간 영장류에서 확인시켜 주었다.

[0204] 요산 수준. 예상된 바와 같이, 페그시티카제 단독 또는 SVP 라파마이신과 함께 공-투여된 페그시티카제가 비인간 영장류에서 요산 수준에 대해 가졌던 효과는 이들 동물에서 자연 발생 우리카제의 활성으로 인해 결정될 수 없었다.

[0205] 이들 전임상 연구, 뿐만 아니라 현재 우수 실험실 관리기준 또는 GLP로 지칭되는 규제 가이드라인을 준수하도록 수행된 독성학 연구에 기초하여, SEL 212는 임상 개발로의 이동을 정당화시키기 위해 전임상 동물 모델에서 충분한 효능 및 안전성을 입증한 것으로 여겨진다.

[0206] 실시예 2: SEL 212 임상 시험 결과, 인간

[0207] 1a상 임상 시험

[0208] SEL 212에 대한 1a상 임상 시험은 5개의 코호트로 분리된 6 mg/dl 초과의 상승된 혈청 요산 수준을 갖는 22명의 대상체에서 페그시티카제 단독의 상승 용량 시험이었다. 각각의 코호트는 코호트 #1의 경우 0.1 mg/kg, 코호트

#2의 경우 0.2 mg/kg, 코호트 #3의 경우 0.4 mg/kg, 코호트 #4의 경우 0.8 mg/kg 및 코호트 #5의 경우 1.2 mg/kg의 용량 수준으로 페그시티카제의 단일 정맥내 주입을 받았다. 투여는 최저 용량으로 시작하고, 단지 전체 코호트가 안전하게 투여된 후에만 다음 코호트가 시작하였다. 대상체를 주입후 30일 기간 동안 제7일, 제14일, 제21일에 이루어진 방문 및 제30일에 시험 방문의 종료에서 모니터링하였다. 각각의 환자의 혈액 및 혈청을 혈청 요산, ADA (구체적으로 항-peg, 항-우리카제 및 항-페그시티카제) 및 안전성 파라미터에 대해 평가하였다. 페그시티카제는 어떤 심각한 유해 사건도 나타내지 않았고 시험된 5개의 용량 수준에서 잘 허용된 것으로 관찰되었다. 추가적으로, 페그시티카제는 (수시간 내에) 급속하게 감소되었고 용량 수준에 따라 14 내지 30일 동안 각각의 코호트에 대해 6 mg/dl 미만의 평균 혈청 요산 수준을 지속한 것으로 관찰되었다. 동물에서의 전 임상 연구와 일치하게, 페그시티카제는 이러한 1a상 시험에서 다양한 수준으로 모든 대상체에서 우리카제 특이적 ADA를 유도하였다.

[0209] 도 4는 시험의 시작 시 페그시티카제의 단일 정맥내 주입 후 30일 기간의 과정 동안 상이한 측정 간격 (제7일, 제14일, 제21일 및 제30일)에서 시험된 1a상 임상 시험의 5개 코호트의 평균 혈청 요산 수준을 도시한다.

[0210] 페그시티카제의 단일 정맥내 주사 후 혈청 요산 수준을 기준선 및 제7일, 제14일, 제21일 및 제30일에 측정하고, 우리카제 특이적 ADA 수준을 기준선 및 제7일, 제14일 및 제30일에 측정하였다. 1a상 임상 시험에서 제21일에 우리카제 특이적 ADA 수준은 측정하지 않았다. 1a상 임상 시험으로부터의 결과에 기초하여, 허용 용량의 페그시티카제는 억제 우리카제 특이적 ADA의 부재 하에서 30일 기간 동안 6 mg/dl의 표적 미만으로의 혈청 요산의 감소를 달성 및 유지할 수 있는 것으로 관찰되었다.

1b상 임상 시험

[0211] 1b상 임상 시험은 11개의 코호트로 분리된, 6 mg/dl 초과의 혈청 요산 수준을 갖는 63명의 환자를 등록시켰다. 하기 상승 용량 수준으로의 SVP 라파마이신 단독의 단일 정맥내 주입을 4개의 코호트에 오름차순으로 투여하였다. 각각의 코호트는 7명의 환자로 이루어졌으며, 하기와 같이 지정되었다: 코호트 #1 (0.03 mg/kg), 코호트 #3 (0.1 mg/kg), 코호트 #5 (0.3 mg/kg) 및 코호트 #7 (0.5 mg/kg), 집합적으로 SVP 라파마이신 코호트. SVP-라파마이신 단독의 코호트가 성공적으로 및 안전하게 투여된 후 SVP 라파마이신의 상응하는 용량 수준을 페그시티카제의 고정 용량 (0.4mg/kg)과 조합하였다. 조합을 단일 정맥내 주입으로서 순차적으로 공-투여하였으며, 이때 SVP 라파마이신 주입이 페그시티카제 주입에 선행하였다. 코호트 지정은 6개의 코호트 (코호트당 5명의 환자)에 대해 하기와 같으며, 이는 코호트 #2 (SVP 라파마이신 0.03 mg/kg + 0.4 mg/kg 페그시티카제), 코호트 #4 (SVP 라파마이신 0.1mg/kg + 0.4 mg/kg 페그시티카제), 코호트 #6 (SVP 라파마이신 0.3 mg/kg + 0.4 mg/kg 페그시티카제), 코호트 #10 (48시간 이격된 0.4 mg/kg 페그시티카제 + 0.03 mg/kg SVP 라파마이신), 코호트 #12 (SVP 라파마이신 0.15 mg/kg + 0.4 mg/kg 페그시티카제) 및 코호트 #14 (SVP 라파마이신 0.1 mg/kg + 0.4 mg/kg 페그시티카제), 집합적으로 SEL 212 코호트였다. 코호트 #9에서 0.4 mg/kg의 용량 수준으로의 페그시티카제 단독의 고정 양을 5명의 환자에게 투여하였으며, 이는 페그시티카제 코호트로 지칭된다. 상기 치료 방법이 또한 제공된다. 대상체를 주입후 30일 기간 동안 제7일, 제14일, 제21일에 이루어진 방문 및 제30일에 시험 방문의 종료에서 모니터링하였다. 각각의 환자의 혈액 및 혈청을 혈청 요산, ADA (구체적으로 항-PEG, 항-우리카제 및 항-페그시티카제) 및 안전성 파라미터에 대해 평가하였다. 1b상 임상 시험의 1차 목적은 SVP 라파마이신 단독 및 페그시티카제의 고정 용량과의 조합의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 2차 임상 목적은 페그시티카제 단독의 투여에 비해 혈청 요산 수준을 감소시키고 우리카제 특이적 ADA의 형성을 완화시키는 페그시티카제와 함께 공-투여된 SVP 라파마이신의 능력을 평가하는 것이었다.

[0213] 도 5는 1a상 임상 시험으로부터의 코호트 #3의 혈청 요산 수준을 나타내며, 여기서 대상체는 페그시티카제 단독의 고정 양 (동일한 0.4 mg/kg 페그시티카제)을 받았다. 또한 제1 그레프는 1b상 임상 시험의 코호트 #9 (페그시티카제 0.4 mg/kg)로부터의 데이터이다. 이 그레프는 2개의 개별 연구에 걸친 데이터의 재현성을 나타낸다. 코호트 둘 다에서 혈청 요산의 초기 제어가 존재하지만 (수준이 6mg/dL 미만으로 유지됨) 지난 제14일에 개체는 효소 활성을 상실한다. 또한 도 5에는, SVP 라파마이신 단독 코호트로부터의 데이터가 나타나 있다. 모든 값은 시험의 30일 전반에 걸쳐 본질적으로 동일하게 유지되며 이는 SVP 라파마이신 단독이 혈청 요산 수준에 대해 어떤 효과도 갖지 않는다는 것을 나타낸다. 페그시티카제와 함께 공-투여된 SVP 라파마이신의 최저 용량을 받은, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #2의 경우, 시험된 5명의 대상체 중 4명이 시험의 제21일까지 6 mg/dl 미만의 혈청 요산 수준을 유지한 것으로 관찰되었다. 또한, 페그시티카제와 함께 공-투여된 SVP 라파마이신의 제2 최저 용량을 받은, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4에서는, 5명의 대상체 중 4명이 제30일까지 0.1 mg/dl 미만의 혈청 요산 수준을 유지한 것으로 관찰되었다. 코호트 #6 (SEL 212 코호트)의 경우, 4명 (계획된 5명 중)의 대상체는 제21일까지 0.1 mg/dl 미만의 혈청 요산 수준을 유지하였고, 2명 (계획된 5명 중)의 대상체는

제30일까지 0.1 mg/dl 미만의 혈청 요산 수준을 유지한 것으로 관찰되었다. 비교하면, 코호트 #9 (페그시티카제 코호트)의 경우, 5명의 대상체 중 4명은 제30일까지 기준선 혈청 요산 수준으로 돌아갔다.

[0214] 도 5는 1b상 임상 시험에서 코호트 #4 (SEL 212 코호트) 내의 각각의 대상체에 대한 혈청 요산 수준 및 우리카제 특이적 ADA 수준과의 비교로 1a상 임상 시험의 코호트 #3 및 1b상 임상 시험의 코호트 #9 (페그시티카제 코호트) 내의 각각의 대상체에 대한 혈청 요산 수준 및 우리카제 특이적 ADA 수준을 보여준다. 1a상 임상 시험으로부터의 코호트 #3은 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #9와 함께 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4에 대한 비교의 목적으로 도시되어 있으며, 이를 코호트 내의 대상체가 페그시티카제의 동일한 고정 용량을 받았기 때문이다. 또한, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4가 도 5에 도시되어 있으며, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4 내의 대상체가 1b상 임상 시험으로부터의 30일 관찰 기간 데이터를 이용할 수 있는 다른 SEL 212 코호트인 1b상 임상 시험에서의 코호트 #2 내의 대상체가 받은 것보다 더 높은 용량의 SVP 라파마이신을 받았기 때문이다.

[0215] 도 5에 도시된 바와 같이, 1a상 임상 시험으로부터의 코호트 #3 및 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #9에서, 제14일에 우리카제 특이적 ADA 형성이 혈청 요산의 기준선 수준으로의 복귀를 발생시킨 것으로 관찰되었다. 비교하면, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4의 경우, 5명의 대상체 중 4명에서 최소 우리카제 특이적 ADA 형성이 제30일까지 혈청 요산 수준의 제어의 상응하는 유지 하에 시험된 것으로 관찰되었다. 1a상 임상 시험에서, 제21일에 우리카제 특이적 ADA 수준은 측정하지 않았다. 그러나, 1a상 임상 시험을 수행하는 과정에서, 제21일에 우리카제 특이적 ADA 수준을 측정하는 것이 제14일과 제30일 사이에 이러한 수준의 임의의 변동을 보다 완전히 이해하는 데 유용할 것임을 학습하였다. 그 결과, 1b상 임상 시험의 경우, 제21일에 우리카제 특이적 ADA 수준을 모니터링하였다.

[0216] 제30일에 부재하는 또는 매우 낮은 혈청 요산 및 우리카제 특이적 ADA 수준을 가졌던 코호트 #4 (SEL 212 코호트) 내의 대상체 중 3명에 대해 제30일 후 추가의 혈청 요산 및 우리카제 특이적 ADA 데이터를 수집하였다. 데이터를 제37일에 이를 대상체 중 3명 모두에 대해 수집하고, 다시 제42일 또는 제44일에 3명의 대상체 중 2명에 대해 수집하였다. 각각의 이를 3명의 대상체는 제37일, 제42일 또는 제44일 (적용가능한 경우)에 부재하는 또는 매우 낮은 우리카제 특이적 ADA 수준을 가졌다. 혈청 요산 수준은 모든 3명의 대상체에서 제37일에 기준선 미만으로 유지되었다. 제42일 또는 제44일 데이터가 이용가능한 2명의 대상체에 관하여, 혈청 요산 수준은 측정된 마지막 시점까지 기준선에 접근하거나 초과하였다. 1b상 임상 시험 데이터로부터의 관찰에 기초하여 SEL 212는 코호트 #4 내의 대다수의 대상체에서 적어도 30일 동안 요산 수준을 제어할 수 있었다.

[0217] 조합된 기준으로, 총 85명의 대상체에게 1a상 및 1b상 임상 시험과 관련하여 SEL 212 (SVP 라파마이신 및 페그시티카제), SVP 라파마이신 단독 또는 페그시티카제 단독을 투여하였다. 일반적으로 SEL 212 및 그의 성분인 SVP 라파마이신 및 페그시티카제는 잘 허용된 것으로 관찰되었다. 1상 임상 시험 둘 다에서 총 4건의 심각한 유해 사건 또는 SAE가 존재하였다. 모든 SAE는 완전히 해소되었다.

[0218] 도 6은 1b상 임상 시험에서 코호트 #4 (SEL-212 코호트) 및 코호트 #6 (SEL-212 코호트) 내의 각각의 대상체에 대한 혈청 요산 수준 및 우리카제-특이적 ADA 수준과의 비교로 1a상 임상 시험의 코호트 #3 및 1b상 임상 시험의 코호트 #9 (페그시티카제 코호트) 내의 각각의 대상체에 대한 혈청 요산 수준 및 우리카제-특이적 ADA 수준을 보여준다. 1a상 임상 시험으로부터의 코호트 #3은 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #9와 함께 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4 및 코호트 #6에 대한 비교의 목적으로 도시되어 있으며, 이를 코호트 내의 대상체가 페그시티카제의 동일한 고정 용량을 받았기 때문이다. 또한, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4가 도시되어 있으며, 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #4 내의 대상체가 1b상 임상 시험에서의 코호트 #2 내의 대상체가 받은 것보다 더 높은 용량의 SVP 라파마이신을 받았기 때문이다. 또한 1b상 임상 시험으로부터의 코호트 #6이 포함되어 있으며, 이를 대상체가 코호트 #2 및 #4 둘 다보다 더 높은, 지금까지 시험된 SVP-라파마이신의 가장 높은 용량을 받았기 때문이다.

[0219] 도 7은 1b상 임상 시험의 코호트 #6 및 1b상 임상 시험의 코호트 #5에서의 SEL-212의 효능 및 2011년에 문헌 [the Journal of the American Medical Association]에 보고된 바와 같은 크리스텍사®의 2회 반복 무작위화 이중-맹검 위약-대조 임상 시험으로부터의 데이터의 간접 비교를 제시한다. 이를 2회 크리스텍사® 임상 시험은 크리스텍사®의 격주 용량을 받은 85명의 환자, 크리스텍사®의 매월 용량을 받은 84명의 환자 및 위약을 받은 43명의 환자를 포함하였다.

[0220] 크리스텍사®는 격주 용량 요법으로의 불응성 통풍의 치료에 대해 승인된 반면 크리스텍사®의 매월 용량 요법은 판매에 대해 승인되지 않았다. 좌측 하단의 그래프는 매월 용량을 받은 크리스텍사® 임상 시험에서의 대상

체 코호트로부터의 크리스텍사®의 제1 용량 후 4주 기간 동안의 데이터를 도시한다.

[0221] 도 7에 개방 원으로 표시된 위약 대조군 대상체는 전체 4주 동안 6 mg/dl 초과의 요산 수준을 가졌다. 3 및 6 개월에서의 시간의 80% 동안 6 mg/dl 미만의 요산 수준의 유지로 정의되는 반응자가 된 크리스텍사®-치료된 대상체는 흑색 원으로 표시된다. 3 및 6개월에서의 시간의 80% 동안 6 mg/dl 미만의 요산 수준의 유지 불능으로 정의되는 비-반응자가 된 크리스텍사®-치료된 대상체는 흑색 삼각형으로 표시된다. 매월 투여 코호트 내의 크리스텍사®-치료된 대상체 중 단지 35%만이 반응자로서 분류되었다. 심지어 4주에서, 평균 요산 수준은 대상체 중 65%를 나타내는 비-반응자에서 6 mg/dl 초과였고, 반응자에서는 4 mg/dl 초과였다는 것이 주목할 만하다. 모든 크리스텍사®-치료된 대상체 중 89%는 ADA가 발생하였다. 비교하면, 도 7에서 우측의 그래프는 SVP-라파마이신 단독의 단일 용량을 받은 1b상 임상 시험의 코호트 #5, 및 SEL-212의 단일 용량을 받은 1b상 임상 시험의 코호트 #6으로부터의 데이터를 도시한다. SEL-212로 치료된 1b상 임상 시험의 코호트 #6 내의 모든 5명의 대상체는 제30일까지 0.1 mg/dl 미만의 혈청 요산 수준을 유지하였다. SVP-라파마이신 단독으로 치료된 1b상 임상 시험의 코호트 #5 내의 대상체는 요산 수준의 어떤 유의한 감소도 경험하지 않았으며, 따라서 이러한 수준은 30일 기간에 걸쳐 비교적 일정하게 유지되었다. 또한, SVP-라파마이신 단독의 단일 용량을 받은 1b상 임상 시험의 코호트 #5로부터의 데이터와 페그시티카제 단독을 받은 1b상 임상 시험의 코호트 #9로부터의 데이터의 비교가 제시된다.

[0222] 상기 비교가 1b상 임상 시험의 코호트 #6의 결과를 평가하는 데 유용한 것으로 여겨지지만, 1b상 임상 시험 및 크리스텍사® 임상 시험은 상이한 장소에서 상이한 조사자에 의해 수행된 개별 시험이었다. 또한, 예를 들어, 크리스텍사® 임상 시험은 불응성 통풍을 갖는 상당수의 환자를 포함한 이중-맹검 시험이었지만 1b상 임상 시험은 상승된 요산 수준을 갖는 소수의 대상체에서 맹검해제 방식으로 SEL-212를 평가하였다는 것을 비롯하여, 실질적인 차이가 존재하였다. 더욱이, SEL-212가 다중-용량 임상 시험에서 아직 평가되지 않았으므로, 크리스텍사®의 제1 주사 후 4주 기간을 갖는 SEL-212의 효능만이 비교될 수 있었다.

[0223] 제30일에 부재하는 또는 매우 낮은 혈청 요산 및 우리카제-특이적 ADA 수준을 가졌던 코호트 #4 (SEL-212 코호트) 내의 대상체 중 3명에 대해 제30일 후 추가의 혈청 요산 및 우리카제-특이적 ADA 데이터를 수집하였다. 데이터를 제37일에 이들 대상체 중 3명 모두에 대해 수집하고, 다시 제42일 또는 제44일에 3명의 대상체 중 2명에 대해 수집하였다. 각각의 이들 3명의 대상체는 제37일, 제42일 또는 제44일 (적용가능한 경우)에 부재하는 또는 매우 낮은 우리카제-특이적 ADA 수준을 가졌다. 혈청 요산 수준은 모든 3명의 대상체에서 제37일에 기준선 미만으로 유지되었다. 제42일 또는 제44일 데이터가 이용가능한 2명의 대상체에 관하여, 혈청 요산 수준은 측정된 마지막 시점까지 기준선에 접근하거나 초과하였다.

[0224] 실시예 2 - 2상 임상 시험

[0225] SEL-212의 2상 임상 시험이 여기서 제시된다. 연구는 SEL-037의 용량과 병용으로 투여되는 SEL-212의 다중 용량으로 이루어진다. SEL-212는 SEL-037 및 SEL-110의 조합이다. SEL-037은 페그시티카제 (재조합 PEG화 칸디다 요산 옥시다제)를 포함한다. SEL-110은 라파마이신을 캡슐화하는 PLA (폴리(D,L-락티드)) 및 PLA-PEG (폴리(D,L-락티드)-블록-폴리(에틸렌-글리콜))를 포함하는 나노입자이다.

[0226] SEL-037은 부형제로서 포스페이트 완충제 및 만니톨이 제공될 수 있다. 투여 전에, 우리카제 단백질로서 측정된 6 mg의 동결건조된 SEL-037은 1.1 mL의 멀균 주사용수 USP (미국 약전)로 재구성될 수 있으며, 이는 6 mg/mL 농축 용액을 형성한다. 우리카제 단백질로서 측정된 0.2 mg/kg 또는 0.4 mg/kg의 재구성된 SEL-037의 충분한 부피는 100 mL의 주사용 0.9% 염화나트륨 USP 중에 희석되고, 60분에 걸쳐 주입 펌프로 단일 정맥내 주입으로서 투여된다.

[0227] SEL-110은 라파마이신 함량을 기준으로 2 mg/mL의 PBS 중 혼탁액으로서 제공된다. mg/kg 기준으로 적절한 양의 SEL-110이 시린지 또는 시린지들 내로 채취되어 시린지 주입 펌프로 IV 주입으로서 투여된다. 대상체가 코호트 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 일부이면 SEL-110은 SEL-037 전에 투여된다. SEL-110은 생리 염수 125 mL의 60분 주입과 동시에 55분의 기간에 걸쳐 용량 부피를 전달하기에 충분한 단일 정상 비율로 시린지 주입 펌프에 의해 전달된 다음, SEL-037 주입 (코호트 3, 5 및 7의 경우 0.2 mg/kg; 코호트 4, 6 및 8의 경우 0.4 mg/kg)이 60분 마크에서 시작된다.

[0228] 48명의 대상체를 8개의 투여 코호트로 분류하였다. 각각의 코호트는 6명의 환자로 이루어진다. 코호트 3은 SEL-212 (0.05 mg/kg SEL-110 + 0.2 mg/kg 페그시티카제)를 받고, 코호트 4는 SEL-212 (0.05 mg/kg SEL-110 + 0.4 mg/kg 페그시티카제)를 받고, 코호트 5는 SEL-212 (0.08 mg/kg SEL-110 + 0.2 mg/kg 페그시티카제)를

받고, 코호트 6은 SEL-212 (0.08 mg/kg SEL-110 + 0.4 mg/kg 페그시티카제)를 받고, 코호트 7은 SEL-212 (0.1 mg/kg SEL-110 + 0.2 mg/kg 페그시티카제)를 받고, 코호트 8은 SEL-212 (0.1 mg/kg SEL-110 + 0.4 mg/kg 페그시티카제)를 받는다.

[0229] 대상체의 분포

[0230] 모든 등록 대상체를 초기에 4개의 코호트로 무작위화하여 모든 4개의 코호트에 대해 총 12명의 대상체에 도달하였을 때 각각의 코호트가 3명의 대상체를 포함하도록 하였다. 적어도 1회의 치료 주기의 완료 후 대상체 경험이 평가된 다음에 등록이 모든 코호트에 개방된다. 향후 등록은 모든 개방 코호트 사이에 무작위화된다.

[0231] 연구 약물 치료를 위한 예비투약

[0232] 모든 대상체는 연구 약물을 받기 전날 밤 (12 h ± 2h) 및 다시 연구 약물을 받기 2 ± 1시간 전에 180 mg 페소페나딘을 경구로 받는다 (즉, 코호트 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 경우 SEL-110). 또한, 이들은 또한 연구 약물을 받기 1 ± 0.5시간 전 (즉, 코호트 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 경우 SEL-110 전)에 메틸프레드니솔론 40 mg을 정맥내로 (또는 등가 약물, 예를 들어 프레드니손 50 mg IV 또는 텍사메타손 8 mg IV를) 받는다. 이는 연구 약물의 모든 치료 투여에 대해 이루어진다 (파트 A의 경우, 치료 기간 1-3 및 파트 B의 경우, 치료 기간 4 및 5). 코호트 3-6은 제1 및 제2 용량을 받았다.

[0233] 통풍 발작을 위한 예비투약

[0234] 모든 포함 및 배제 기준을 충족하는 모든 대상체는 통풍 발작 예방을 위한 예비투약이 제공된다. 요법은 연구 약물의 제1 투여 1주 전에 시작하고, 대상체가 임상 연구에 등록되어 있는 한 계속된다. 대상체는 단일 부하 용량으로서 콜키신 1.2 mg이 제공된다. 이어서, 이들은 시험 중 그의 참가의 나머지 동안 콜키신 0.6 mg QD를 계속할 것이다. 콜키신이 금기되는 경우에, 대상체는 이부프로펜 600 mg TID 또는 등가 용량의 NSAID를 받는다. 콜키신 및 NSAID가 금기되는 경우에, 대상체는 통풍 발작을 위한 어떤 예비투약도 받지 않는다. 통풍 발작 예방 의약은 대상체가 임상 연구에 등록되어 있는 한 계속된다. 콜키신 금기로 인해 통풍 발작 예방 의약으로서 NSAID를 받기 시작한 대상체는 대상체가 연구에 등록되어 있는 한 계속 NSAID를 받는다.

[0235] 코호트 3, 코호트 4, 코호트 5, 코호트 6, 코호트 7 및 코호트 8에 대한 치료 지속기간

[0236] 치료 기간 1 - 파트 A

[0237] 대상체를 투여 45일 내에 스크리닝하였다. 이들이 포함/배제 기준을 충족하였고 모든 평가가 허용되는 것으로 간주되었다면 이들에게 통풍 발작의 예방을 위한 그의 예비투약을 언제 시작할지 (날짜 및 의약, 제-7일) 지시하였다. 연구 약물의 초기 투여 일을 제0일로 지정하였다. 코호트 3, 4, 5, 6, 7 및 8에 배정된 적격 대상체는 SEL-110의 단일 IV 주입 (mg/kg 기준에 기초한 용량)을 받았다. SEL-110을 55분의 기간에 걸쳐 용량 부피를 전달하기에 충분한 단일 정상 비율로 시린지 주입 펌프에 의해 전달하였다. SEL-110의 투여와 동시에, 대상체는 60분에 걸쳐 생리 염수 125 mL를 받았다. 이후 (± 3분), 60분에 걸쳐 전달되는 생리 염수 100 mL 중에 희석된 SEL-037 (코호트 3, 5 및 7의 경우 0.2 mg/kg; 코호트 4, 6 및 8의 경우 0.4 mg/kg)의 주입 펌프에 의해 전달되는 주입이 이어졌다. 대상체는 안전성 평가 및 PK 혈액 채취를 위해 SEL-110의 주입 시작 후 9시간 동안 클리닉에 남아있었다. 대상체는 치료 기간 1, 제1일, 제7일, 제14일 및 제21일에 PK 및 PD 혈액 채취를 위해 및 치료 기간 1, 제7일, 제14일 및 제21일에 안전성 평가 및 항체 혈액 채취를 위해 복귀하였다.

[0238] 치료 기간 2 - 파트 A

[0239] 치료 기간 2, 제0일의 아침에, 대상체는 연구 약물의 투여에 대해 클리닉에 보고하였다. 코호트 3, 4, 5, 6, 7 및 8에 배정된 적격 대상체는 SEL-110의 단일 IV 주입 (mg/kg 기준에 기초한 용량)을 받았다. SEL-110을 55분의 기간에 걸쳐 용량 부피를 전달하기에 충분한 단일 정상 비율로 시린지 주입 펌프에 의해 전달하였다. SEL-110의 투여와 동시에, 대상체는 60분에 걸쳐 생리 염수 125 mL를 받았다. 이후 (± 3분), 60분에 걸쳐 전달되는 생리 염수 100 mL 중에 희석된 SEL-037 (코호트 3, 5 및 7의 경우 0.2 mg/kg; 코호트 4, 6 및 8의 경우 0.4 mg/kg)의 주입 펌프에 의해 전달되는 주입이 이어졌다. 대상체는 안전성 평가 및 PK 혈액 채취를 위해 SEL-110의 주입 시작 후 9시간 동안 클리닉에 남아있었다. 대상체는 치료 기간 2, 제1일, 제7일, 제14일 및 제21일에 PK 및 PD 혈액 채취를 위해 및 치료 기간 2, 제7일, 제14일 및 제21일에 안전성 평가 및 항체 혈액 채취를 위해 복귀하였다.

[0240] 치료 기간 3 - 파트 A

[0241] 치료 기간 3, 제0일의 아침에, 대상체는 연구 약물의 투여에 대해 클리닉에 보고할 것이다. 코호트 3, 4, 5, 6, 7 및 8에 배정된 적격 대상체는 SEL-110의 단일 IV 주입 (mg/kg 기준에 기초한 용량)을 받을 것이다. SEL-110을 55분의 기간에 걸쳐 용량 부피를 전달하기에 충분한 단일 정상 비율로 시린지 주입 펌프에 의해 전달할 것이다. SEL-110의 투여와 동시에, 대상체는 60분에 걸쳐 생리 염수 125 mL를 받을 것이다. 이후 (\pm 3분), 60분에 걸쳐 전달되는 생리 염수 100 mL 중에 희석된 SEL-037 (코호트 3, 5 및 7의 경우 0.2 mg/kg; 코호트 4, 6 및 8의 경우 0.4 mg/kg)의 주입 펌프에 의해 전달되는 주입이 이어질 것이다. 대상체는 안전성 평가 및 PK 혈액 채취를 위해 SEL-110의 주입 시작 후 9시간 동안 클리닉에 남아있을 것이다. 대상체는 치료 기간 3, 제1일, 제7일, 제14일 및 제21일에 PK 및 PD 혈액 채취를 위해 및 치료 기간 3, 제7일, 제14일 및 제21일에 안전성 평가 및 항체 혈액 채취를 위해 복귀할 것이다.

[0242] 치료 기간 4 - 파트 B

[0243] 치료 기간 4, 제0일의 아침에, 대상체는 연구 약물의 투여에 대해 클리닉에 보고할 것이다. 대상체는 주입 펌프에 의해 60분에 걸쳐 생리 염수 100 mL 중에 희석된 SEL-037 (코호트 3, 5 및 7의 경우 0.2 mg/kg; 코호트 4, 6 및 8의 경우 0.4 mg/kg)의 단일 IV 주입을 받을 것이다. 대상체는 안전성 평가 및 PK 혈액 채취를 위해 SEL-037의 주입 시작 후 9시간 동안 클리닉에 남아있을 것이다. 대상체는 치료 기간 4, 제1일, 제7일, 제14일 및 제21일에 PK 및 PD 혈액 채취를 위해 및 치료 기간 4, 제7일, 제14일 및 제21일에 안전성 평가 및 항체 혈액 채취를 위해 복귀할 것이다.

[0244] 치료 기간 5 - 파트 B

[0245] 치료 기간 5, 제0일의 아침에, 대상체는 연구 약물의 투여에 대해 클리닉에 보고할 것이다. 대상체는 주입 펌프에 의해 60분에 걸쳐 생리 염수 100 mL 중에 희석된 SEL-037 (코호트 3, 5 및 7의 경우 0.2 mg/kg; 코호트 4, 6 및 8의 경우 0.4 mg/kg)의 단일 IV 주입을 받을 것이다. 대상체는 안전성 평가 및 PK 혈액 채취를 위해 SEL-037의 주입 시작 후 9시간 동안 클리닉에 남아있을 것이다. 대상체는 치료 기간 5, 제1일, 제7일, 제14일 및 제21일에 PK 및 PD 혈액 채취를 위해 및 치료 기간 5, 제7일, 제14일 및 제21일에 안전성 평가 및 항체 혈액 채취를 위해 복귀할 것이다.

[0246] 결과

[0247] 실시예 2에 기재된 1상에서 페그시티카제를 단독으로 투여한 경우에, 통풍의 병력을 갖는 자 중 57% (7명의 환자 중 4명)는 연구 약물을 받은 후 제1 개월에 통풍 발작의 징후를 가졌다 (표 1). 그러나, 대조적으로, 실시예 3에 기재된 2상 시험에서 라파마이신을 포함하는 PLA/PLA-PEG 합성 나노담체를 페그시티카제와 병용으로 투여한 경우에, 통풍의 병력을 갖는 대상체 (63명의 등록 환자 중 16명)에서 단지 1건의 통풍 발적이 보고되었다 (표 2). 이 대상체는 (우리카제 없이) 단지 라파마이신-포함 나노담체만을 받은 코호트 내의 대상체였다. 이 대상체가 우리카제 요법을 받지 않았기 때문에, 이 대상체의 혈청 요산 수준은 유의하게 하락하지 않았다. 따라서, 발작은 혈청 요산의 변화와 무관하였다. 이전에 통풍 진단을 받지 않은 1명의 추가의 대상체가 치료-후 발작을 보고하였다. 이 환자의 혈청 요산 수준은 약물 투여 후 90분 내에 8.8 mg/dL에서 0.1 mg/dL로 하락하였다. 따라서, 이 대상체가 연구 전에 단지 무증상 고요산혈증으로 진단되었음에도, 발작은 혈청 요산의 하락과 동시에 일어나는 것으로 보였다.

[0248]

표 1. 통풍의 병력을 갖는 대상체에서의 발적

대상체	제1개월에 발적	SEL-037의 용량
1	아니오	0.1 mg/kg
2	예	0.1 mg/kg
3	예	0.1 mg/kg
4	예 (우측 제5 PIP의 압통 및 종창에 대해 양성)	0.1 mg/kg
5	아니오	0.2 mg/kg
6	예 (경도 통풍, 우측 제3 발가락)	0.2 mg/kg
7	아니오	0.8 mg/kg

[0249]

표 2. SEL-212 대상체에서의 발적

SEL-212 통풍 대상체	제1개월에 발적	코호트/용량
1	아니오	코호트 1/SEL-110 0.03 mg/kg
2	아니오	코호트 3/SEL-110 0.1 mg/kg
3	아니오	코호트 4/SEL-212 0.1 mg/kg
4	아니오	코호트 5/SEL-110 0.3 mg/kg
5	아니오	코호트 4/SEL-212 0.1 mg/kg
6	아니오	코호트 3/SEL-110 0.1 mg/kg
7	아니오	코호트 14/SEL-212 0.1 mg/kg
8	아니오	코호트 6/SEL-212 0.3 mg/kg
9	아니오	코호트 5/ SEL-110 0.3 mg/kg
10	예	코호트 7/ SEL-110 0.5 mg/kg
11	아니오	코호트 14/ SEL-212 0.1 mg/kg
12	아니오	코호트 14/ SEL-212 0.1 mg/kg
13	아니오	코호트 14/ SEL-212 0.1 mg/kg
14	아니오	코호트 12/ SEL-212 0.15 mg/kg
15	아니오	코호트 12/ SEL-212 0.15 mg/kg
16	아니오	코호트 12/ SEL-212 0.15 mg/kg
17	예	코호트 2/ SEL-212 0.03 mg/kg

[0251]

2상 연구를 착수하였다 (실시예 3). 이 연구는 폐그시티카제와 함께 라파마이신을 포함하는 PLA/PLA-PEG 합성 나노담체의 다중 IV 주입의 투여를 수반하여 그의 안전성 및 내약성을 평가하였다. 38명의 대상체를 무작위화하고 투여하였으며, 8명의 대상체가 통풍 발적을 앓고 있는 것으로 보고되었다 (표 3).

[0252]

[0253]

표 3. 치료 후 통풍 발작을 앓은 대상체

SEL-212 대상체	코호트	용량	콜키신/NSAID를 사용한 통풍 발작 예방
1	1	SEL-037 0.2 mg/kg	아니오
2	1	SEL-037 0.2 mg/kg	아니오
3	1	SEL-037 0.2 mg/kg	아니오
4	3	SEL-110 0.05 mg/kg + SEL-037 0.2 mg/kg	예
5	3	SEL-110 0.05 mg/kg + SEL-037 0.2 mg/kg	아니오
6	4	SEL-110 0.05 mg/kg + SEL-037 0.4 mg/kg	아니오
7	4	SEL-110 0.05 mg/kg + SEL-037 0.4 mg/kg	아니오
8	5	SEL-110 0.08 mg/kg + SEL-037 0.2 mg/kg	예

[0254]

[0255]

상기 대상체에서의 발작 비율을 페글로티카제 시험에서의 발작 비율과 비교하였다. 단지 (콜키신 또는 NSAID와 함께) 통풍 발작 예방제를 받은 상기 대상체만을 페글로티카제 대상체 조건과 매칭되는 것으로 선택하였다. 발작 비율을 비교하는 척도로서 발작 빈도 (환자 개월당 발작의 수)를 선택하였다. 이 척도는 시험 데이터가 2개월 또는 2회의 치료 주기를 포함하며; 이때 페글로티카제 시험의 길이는 35일 (Sundy et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. Arthritis and Rheumatism. Vol. 56, No. 3, March 2007, pp 1021-1028)에서 6개월 (John S. Sundy, MD, PhD; Herbert S. B. Baraf, MD; Robert A. Yood, MD; et al. Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment Two Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011;306(7):711-720)로 달라졌다는 사실에 기초하여 선택되었다. 시험 사이를 비교할 수 있도록 환자 매월 비율을 선택하였다.

[0256]

코호트 3 및 4는 라파마이신 (0.05 mg/kg)을 포함하는 합성 나노담체의 동일한 용량이 제공되었기 때문에 이들을 이 분석을 위해 함께 그룹핑하였고, 마찬가지로 코호트 5 및 6을 함께 그룹핑하였다 (0.08 mg/kg의 라파마이신 용량을 포함하는 합성 나노담체가 제공됨). 코호트 3 및 4에서, 19명의 대상체가 총 24회의 치료 주기 동안 투여되었다. 모든 대상체가 모든 치료를 받은 것은 아니며, 특정 대상체는 프로토콜 변화에 따라 중단되었다. 코호트 5 및 6에서, 여태까지, 13명의 대상체가 총 24회의 치료 주기로 투여되었다. 이는, 통풍 발작 예방제를 받은 대상체의 경우, 총 2건의 발적이 48회의 치료 주기에 걸쳐 일어났음을 의미한다. 이는 치료 주기당 0.04 건의 발적; 다시 말해서, 환자 개월당 0.04건 발작의 발작 빈도와 동일시될 수 있다.

[0257]

대조적으로, 3상 페글로티카제 시험 (John S. Sundy, MD, PhD; Herbert S. B. Baraf, MD; Robert A. Yood, MD; et al. Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment Two Randomized Controlled Trials. JAMA. 2011;306(7):711-720)은 하기를 보고하였다: 격주 페글로티카제를 받은 85명의 환자의 경우 처음 3개월에 걸쳐 환자당 2.3건의 발적, 및 매월 페글로티카제를 받은 84명의 환자의 경우 처음 3개월에 걸쳐 환자당 2.7건의 발적. 이들 수는 각각 환자 개월당 0.77 및 0.9건 발작의 발작 빈도와 동일시된다.

[0258]

2종의 주요 브랜드 경구 요산 강하 의약인 페복소스타트 및 레시누라드와 추가의 비교가 이루어질 수 있다. 3상 무작위화 이중-맹검 다기관 시험에서, 페복소스타트의 안전성 및 효능을 52주에 걸쳐 연구하였다 (Michael A. Becker, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Robert L. Wortmann, M.D., Patricia A. MacDonald, B.S.N., N.P., Denise Eustace, B.A., William A. Palo, M.S., Janet Streit, M.S., and Nancy Joseph-Ridge, M.D. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. N Engl J Med 2005;

353:2450-2461 December 8, 2005). 통풍 발적 예방이 투여되었을 때, 이 분석을 위한 비교 기간은 단지 그 연구의 처음 8주만을 포함하였다. 80 mg/일의 용량에서, 255명의 대상체 중 55명이 적어도 1건의 통풍 발적에 대해 치료를 필요로 하였다. 이는 환자 개월당 적어도 0.22건의 발적, 및 가능하게는 그 초과의 발적 빈도와 동등할 것이다. 120 mg/일의 용량에서, 250명의 대상체 중 90명은 적어도 1건의 통풍 발적에 대한 치료를 필요로 하였으며, 이는 적어도 환자 개월당 0.36건의 발적, 및 가능하게는 그 초과의 발적 빈도와 동일시된다.

[0259] 레시누라드의 효능 및 내약성을 평가하기 위한 2상 무작위화 이중-맹검 연구에서, 대상체에게 통풍 발적 예방을 위한 콜키신을 제공하고, 1개월에 걸쳐 상이한 용량의 레시누라드로 치료하였다 (Perez -Ruiz F, Sundy JS, Miner JN for the RDEA594-203 Study Group, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol, Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:1074-1080). 이 치료 기간 동안, 매일 200 mg으로 투여된 환자에서 1개월에 46명의 환자 중 10명, 매일 400 mg으로 투여된 환자에서 1개월에 42명의 환자 중 13명, 및 매일 600 mg으로 투여된 환자에서 1개월에 48명의 환자 중 15명에서 치료를 필요로 하는 통풍 발적이 보고되었다. 이는 환자 개월당 각각 0.22, 0.31 및 0.31건 발적의 발적 빈도와 동일시된다.

[0260] 혈청 요산 (sUA)을 감소시키는 데 있어서의 효능과 함께 상이한 의약 사이의 발적 빈도의 비교를 약술하는 표로 만든 데이터가 표 4에 컴파일링된다.

표 4. 다른 요산 강하 치료제에 비한 환자 개월당 발적

의약 및 투여량	환자 개월당 발적	효능 시간 (시간 경과에 따른 평균 sUA 수준의 곡선화 면적)*
SEL-212 매월	0.04	25.66
페글로티카제 격주	0.77	반응자- 26.6 비반응자- 84.35
페글로티카제 매월	0.90	반응자-53.55 비반응자-99.75
페복소스타트 80 mg/일	0.22	
페복소스타트 120 mg/일	0.36	
레시누라드 200 mg/일	0.22	158.5
레시누라드 400 mg/일	0.31	165.8
레시누라드 600 mg/일	0.31	167.5

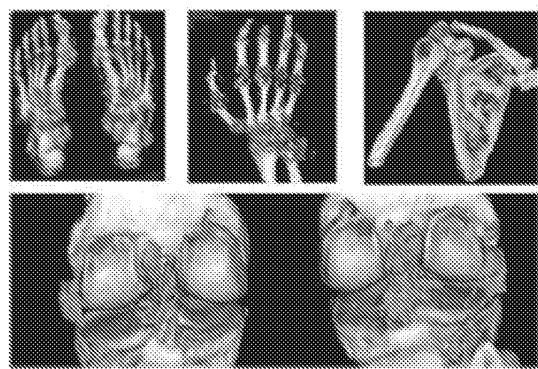
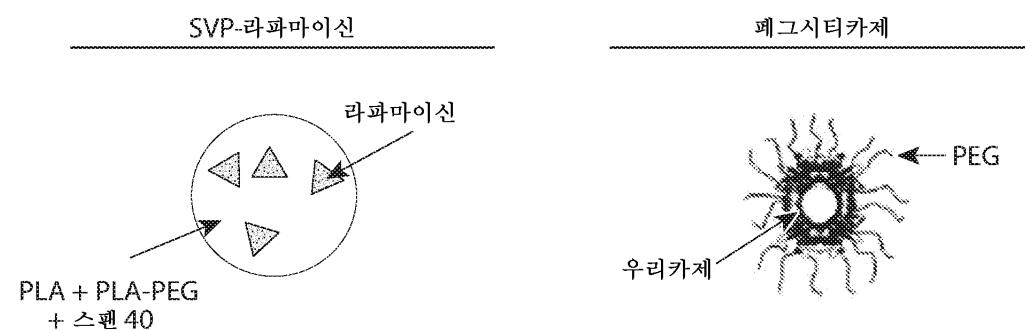
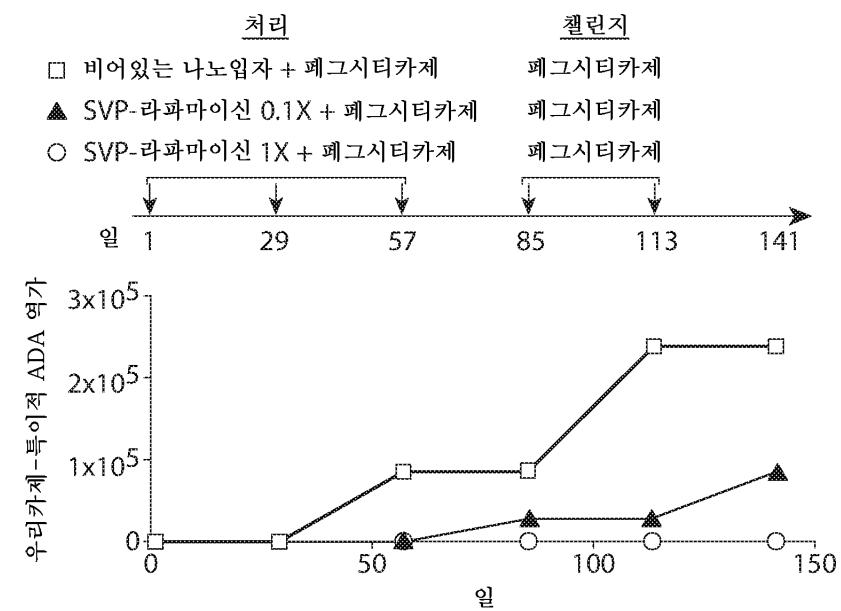
[0262] * 효능의 지표.

[0263] 발적 빈도는 모든 다른 의약에 비해 페그시티카제와 병용으로 투여된 라파마이신-함유 나노담체를 받은 대상체에서 명백하게 감소된다. 이러한 예상외의 결과는 다른 요법을 사용한 것보다 유의하게 더 우수하다. 이는 또한 환자가 요산 강하 요법, 예컨대 우리카제를 고수하는 것에 대해 이익을 가지는데, 이러한 고수가 요법의 개시 후 반동성 발적이 일어나는 경우에 크게 감소하기 때문이다 (Treatment of chronic gouty arthritis: it is not just about urate-lowering therapy. Schlesinger N - Semin. Arthritis Rheum. - October 1, 2012; 42 (2); 155-65).

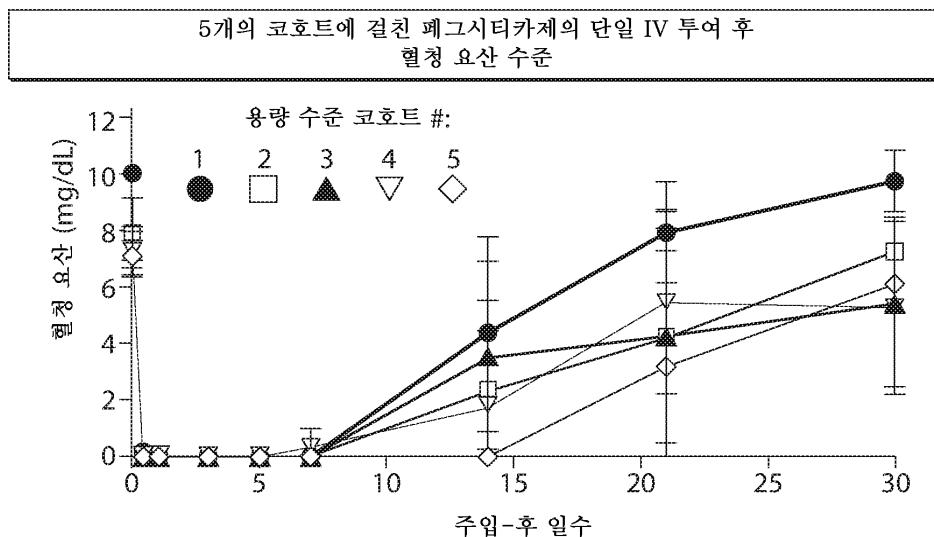
[0264] 다른 실시양태

[0265] 본 명세서에 개시된 모든 특색은 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각각의 특색은 동일한, 등가의, 또는 유사한 목적을 제공하는 대안적 특색에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 개시된 각각의 특색은 단지 일련의 포괄적인 등가의 또는 유사한 특색의 예이다.

[0266] 상기 기재로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 용이하게 파악할 수 있으며, 본 발명의 취지 및 범주에서 벗어나지 않고 다양한 용법 및 조건에 적합하도록 본 발명에 다양한 변화 및 변형을 가할 수 있다. 따라서, 다른 실시양태도 또한 청구범위 내에 포함된다.

도면**도면1****도면2****도면3**

도면4



도면5

대상체 번호	우리카제-특이적 ADA 역가 및 혈청 요산 수준									
	기준선		제7일		제14일		제21일		제30일	
	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)
1	7.4	Neg	<0.1	Neg	5	9720	6	N.A.	6.9	3240
2	7.5	Neg	<0.1	40	<0.1	40	<0.1	N.A.	0.4	40
3	7.3	120	<0.1	120	6.9	9720	7.6	N.A.	7.6	3240
4	7.6	Neg	<0.1	Neg	6.1	3240	7.5	N.A.	7.6	1080
5	4.9	Neg	<0.1	Neg	<0.1	1080	0.3	N.A.	5.1	1080

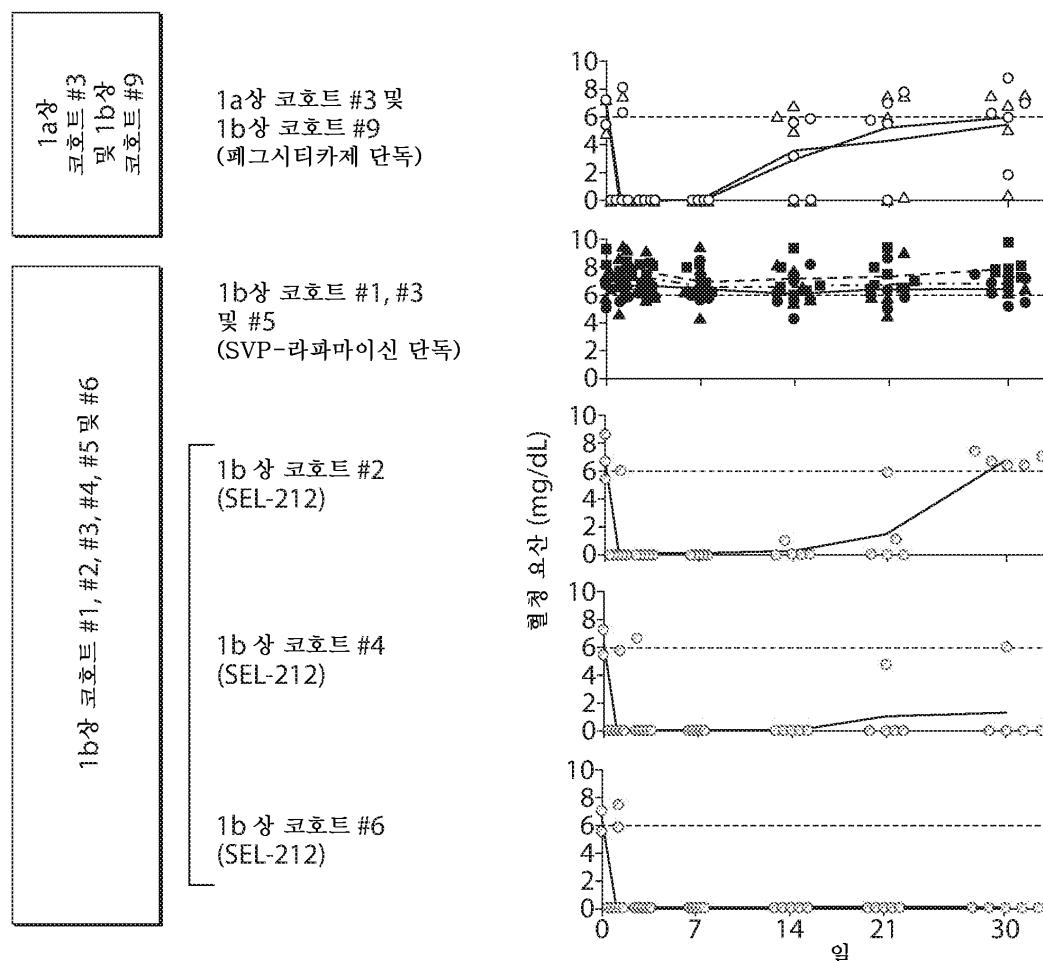
대상체 번호	우리카제-특이적 ADA 역가 및 혈청 요산 수준									
	기준선		제7일		제14일		제21일		제30일	
	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)
1	5.4	Neg	<0.1	N.A.	5.6	1080	5.8	1080	7	1080
2	6.3	Neg	<0.1	N.A.	5.8	29160	5.5	29160	6	9720
3	7.4	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	3240	<0.1	1080	1.9	1080
4	7.2	Neg	<0.1	N.A.	3.2	3240	7	3240	6.3	1080
5	8.1	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	29160	7.8	9720	8.8	9720

대상체 번호	우리카제-특이적 ADA 역가 및 혈청 요산 수준									
	기준선		제7일		제14일		제21일		제30일	
	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)
1	6.7	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	Neg
2	5.8	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	Neg
3	7.3	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	1080	4.8	29160	6.1	29160
4	6.2	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	120
5	5.5	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	40	<0.1	Neg	<0.1	Neg

대상체 번호	우리카제-특이적 ADA 역가 및 혈청 요산 수준									
	기준선		제7일		제14일		제21일		제30일	
	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)	요산 (mg/dl)	ADA (역가)
1	7	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	Neg
2	7.4	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	Neg
3	7.5	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	Neg
4	5.6	120	<0.1	N.A.	<0.1	120	<0.1	120	<0.1	120
5	5.9	Neg	<0.1	N.A.	<0.1	Neg	<0.1	Neg	<0.1	Neg

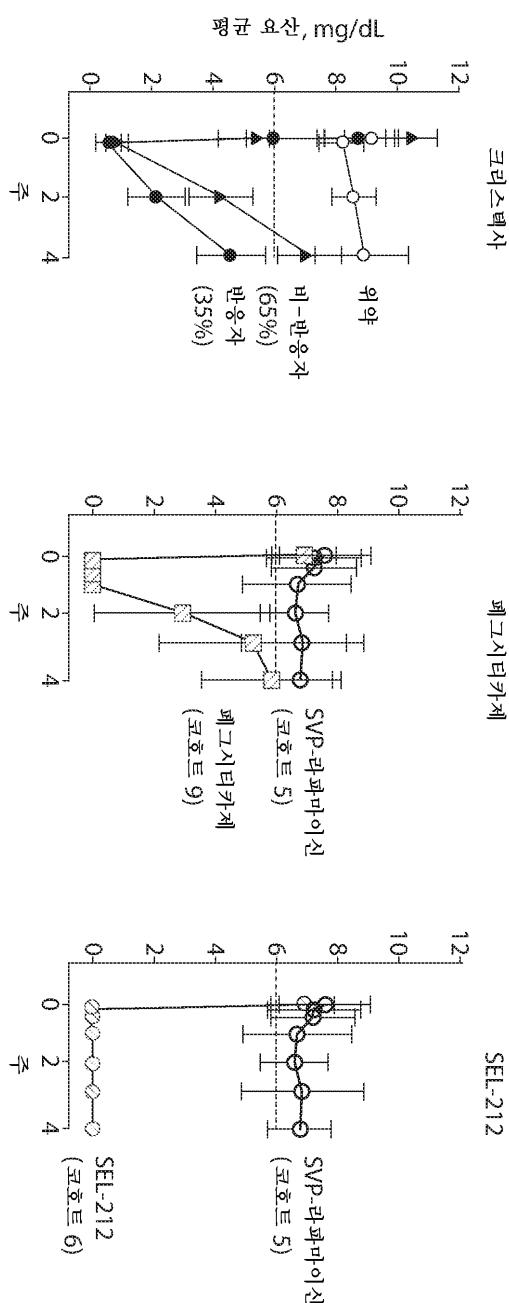
(Neg = 음성; N.A. = 샘플이 이용가능하지 않음)

도면6



도면7

크리스텍사
코호트로부터 팔찌된 데이터
Sundy et al., JAMA, 2011 Vol 306, p717

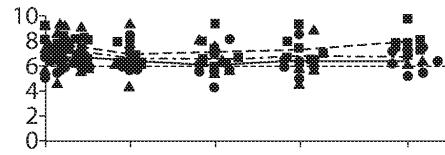


SEL-212의 1b상 단일 용량 임상 연구로부터의 데이터

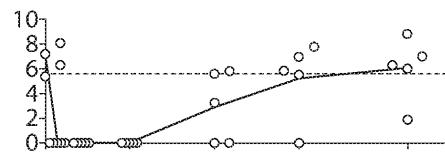
도면8

코호트별 혈청 요산 수준

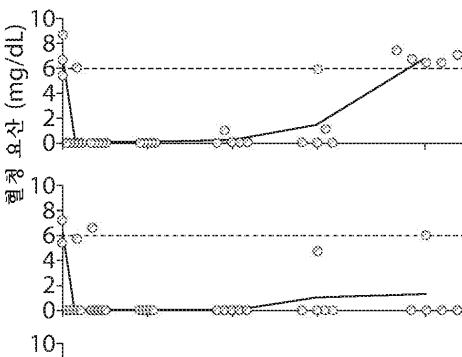
SVP-라파마이신 단독
(0.03●, 0.1■, 및 0.3▲mg/kg)



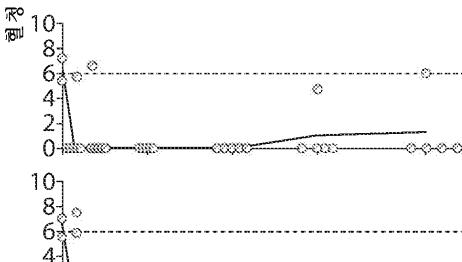
페그시티카제 단독
(0.4mg/kg)



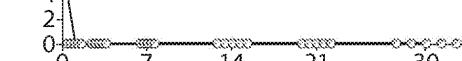
SEL-212
(0.03mg/kg SVP-라파마이신
+ 0.4mg/kg 페그시티카제)



SEL-212
(0.1mg/kg SVP-라파마이신
+ 0.4mg/kg 페그시티카제)



SEL-212
(0.3mg/kg SVP-라파마이신
+ 0.4mg/kg 페그시티카제)



제30일 sUA 수준 및 ADA 수준

페그시티카제 단독
(0.4 mg/kg)

대상체 번호	제30일	
	요산 (mg/dL)	ADA (역가)
108-0010	7	1080
103-0015	6	9270
104-0032	1.9	1080
109-0012	6.3	1080
104-0036	8.8	9720

SEL-212
0.1 mg/kg SVP-라파마이신
+ 0.4 mg/kg 페그시티카제

대상체 번호	제30일	
	요산 (mg/dL)	ADA (역가)
107-0018	<0.1	Neg
107-0021	<0.1	Neg
104-0027	6.1	29160
108-0008	<0.1	120
102-0005	<0.1	Neg

SEL-212
0.3 mg/kg SVP-라파마이신
+ 0.4 mg/kg 페그시티카제

대상체 번호	제30일	
	요산 (mg/dL)	ADA (역가)
107-0027	<0.1	Neg
107-0028	<0.1	Neg
104-0050	<0.1	Neg
104-0060	<0.1	120
103-0019	<0.1	Neg

(Neg = 음성)

도면9

코호트	SEL-110	SEL-037
1	NA	0.2 mg/kg
2	NA	0.4 mg/kg
3	0.05mg/kg	0.2 mg/kg
4	0.05mg/kg	0.4 mg/kg
5	0.08mg/kg	0.2 mg/kg
6	0.08mg/kg	0.4 mg/kg