

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0121383 (43) 공개일자 2014년10월15일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)		(71) 출원인 사이머베이 제라퓨틱스, 인코퍼레이티드 미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 게이트웨이 불러 바드 7999 스위트 130
(21) 출원번호 10-2014-7015169	(22) 출원일자(국제) 2011년11월04일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 로버츠 브라이언 케이 미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 베이 센터 플 레이스 3876 메타볼렉스 인코포레이티스 씨/오
(85) 번역문제출일자 2014년06월03일	(86) 국제출원번호 PCT/US2011/059394	사하 고팔 찬드라 미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 베이 센터 플 레이스 3876 메타볼렉스 인코포레이티스 씨/오
(87) 국제공개번호 WO 2013/066349 국제공개일자 2013년05월10일		(뒷면에 계속)
		(74) 대리인 특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **통풍 환자에서 할로페네이트 또는 할로펜산 및 제 2 요산염-저하제를 사용하여 고요산혈증을 치료하는 방법**

(57) 요약

본원에서는, 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상승된 혈청 요산 수준과 연계된 병태를 치료하기 위해, 대상체의 혈청 요산 수준을 낮추는 약학 조성물, 방법 및 키트가 개시된다. 일부 양태에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 (-)-할로페네이트, (-)-할로펜산, 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염이다. 일부 양태에서, 제 2 요산염-저하제는 요산 생산 저해제, 요산배설 촉진제, 우리카아제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

(72) 발명자

레이번 브라이언 에드워드

미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 베이 센터 플레
이스 3876 메타볼렉스 인코포레이티스 씨/오

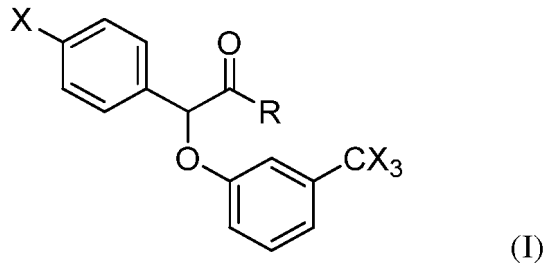
맥위어터 찰스 에이

미국 94545 캘리포니아주 헤이워드 베이 센터 플레
이스 3876 메타볼렉스 인코포레이티스 씨/오

특허청구의 범위

청구항 1

제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 고요산혈증을 앓고 있는 대상체의 혈청 요산 수준을 낮추는 방법으로서, 상기 제 1 요산염-저하제가 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법:



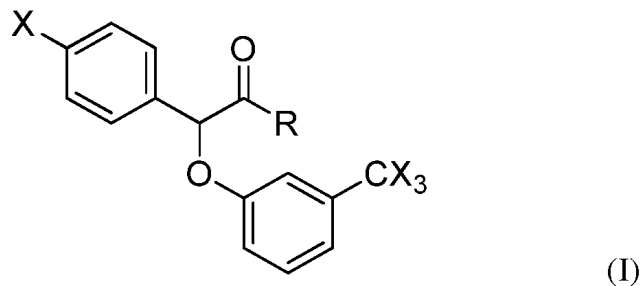
[식 중,

R 은 히드록시, 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미도-저급 알콕시, 벤즈아미도-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시-치환된 저급 알콕시, 카르바모일-치환된 페녹시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 할로-치환된 저급 알킬아미노, 히드록실-치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시-치환된 저급 알킬아미노, 우레이도, 및 저급 알콕시 카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X 는 독립적으로 할로젠임].

청구항 2

제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 고요산혈증 관련 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 제 1 요산염-저하제가 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법:



[식 중,

R 은 히드록시, 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미도-저급 알콕시, 벤즈아미도-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시-치환된 저급 알콕시, 카르바모일-치환된 페녹시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 할로-치환된 저급 알킬아미노, 히드록실-치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시-치환된 저급 알킬아미노, 우레이도, 및 저급 알콕시 카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X 는 독립적으로 할로젠임].

청구항 3

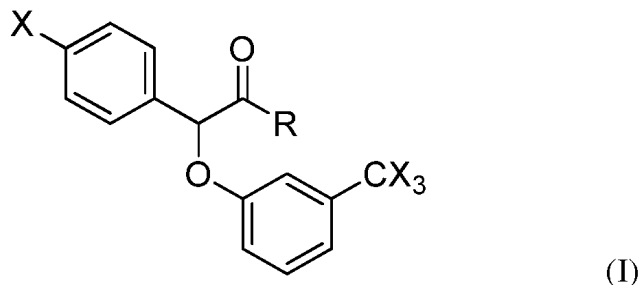
제 2 항에 있어서, 고요산혈증 관련 병태가 통풍인, 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 병태가 급성 통풍, 만성 통풍, 경증 통풍, 난치성 통풍 또는 중증 통풍인, 방법.

청구항 5

제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 통풍을 앓고 있는 대상체에서 고요산혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 제 1 요산염-저하제가 하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법:



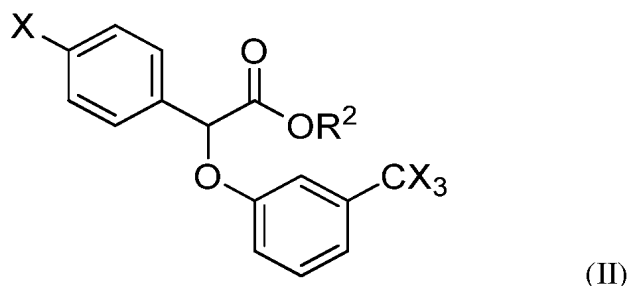
[식 중,

R 은 히드록시, 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미도-저급 알콕시, 벤즈아미도-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시-치환된 저급 알콕시, 카르바모일-치환된 페녹시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 할로-치환된 저급 알킬아미노, 히드록실-치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시-치환된 저급 알킬아미노, 우레이도, 및 저급 알콕시 카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X 는 독립적으로 할로겐임].

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 하기 화학식 (II) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법:



[식 중,

R² 는 페닐-저급 알킬, 저급 알칸아미도-저급 알킬 및 벤즈아미도-저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X 는 독립적으로 할로겐임].

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 할로페네이트 또는 할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 (-)-할로페네이트 또는 (-)-할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 (-)-할로페네이트인, 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 2 요산염-저하제가 잔틴 옥시다아제 저해제, 요산 생산 저해제, 요산배설 촉진제 및 우리카아제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 제 2 요산염-저하제가 잔틴 옥시다아제 저해제, 바람직하게는 알로푸리놀, 페복소스탯, 옥시퓨리놀, 티소퓨린, 이노시톨, 피트산, 미오-이노시톨, 카엠프페를, 미리세틴, 및 케르세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 특히 알로푸리놀 또는 페복소스탯인, 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 (-)-할로페네이트이고 1일 당 약 100 mg 내지 약 600 mg 으로 투여되고, 제 2 요산염-저하제가 알로푸리놀이고 1일 당 약 50 mg 내지 약 800 mg 으로 투여되는 방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 (-)-할로페네이트이고 1일 당 약 100 mg 내지 약 600 mg 으로 투여되고, 제 2 요산염-저하제가 페복소스탯이고 1일 당 약 40 mg 내지 약 120 mg 으로 투여되는 방법.

청구항 13

제 8 항에 있어서, 제 2 요산염-저하제가 요산배설 촉진제, 바람직하게는 프로베네시드, 2-((5-브로모-4-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오)아세트산, 칼륨 4-(2-((5-브로모-4-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오)아세트아미도)-3-클로로벤조에이트, RDEA684, 벤즈브로마론, 숄핀피라존, 암로디핀, 아토르바스타틴, 페노피브레이트, 구아이페네신, 로사르탄, 부신피질자극 호르몬 및 코르티손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 특히 프로베네시드인, 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제 1 요산염-저하제가 아닌 하나 이상의 제 2 요산염-저하제를 이용한 치료 동안 또는 치료 이후 혈청 요산이 불충분하게 낮춰진 경험을 한 대상체인, 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 약 8 mg/dL 이상의 혈청 요산 수준을 갖는 방법.

청구항 16

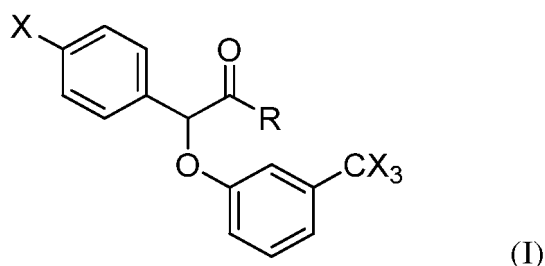
제 14 항 또는 제 15 항에 있어서, 대상체의 혈청 요산 수준이 약 7 mg/dL 이하, 바람직하게는 약 6 mg/mL 이하로 낮춰지는 방법.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제가 경구로 투여되는 방법.

청구항 18

제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 제 1 요산염-저하제가 하기 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 조성물:



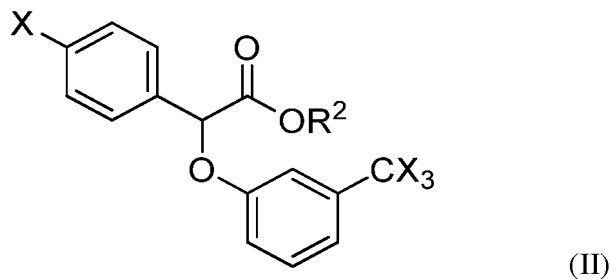
[식 중,

R 은 히드록시, 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미도-저급 알콕시, 벤즈아미도-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시-치환된 저급 알콕시, 카르바모일-치환된 페녹시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 할로-치환된 저급 알킬아미노, 히드록실-치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시-치환된 저급 알킬아미노, 우레이도 및 저급 알콕시카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X 는 독립적으로 할로겐임].

청구항 19

제 18 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 하기 화학식 (II) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 조성물:



[식 중,

R² 는 페닐-저급 알킬, 저급 알칸아미도-저급 알킬 및 벤즈아미도-저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

각각의 X 는 독립적으로 할로겐임].

청구항 20

제 19 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 할로페네이트 또는 할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 (-)-할로페네이트 또는 (-)-할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 제 1 요산염-저하제가 (-)-할로페네이트인, 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 약 100 mg 내지 약 600 mg 의 (-)-할로페네이트를 포함하는 조성물.

청구항 23

제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 50 mg 내지 약 800 mg 의 제 2 요산염-저하제를 포함하고, 상기 제 2 요산염-저하제가 알로푸리놀인 조성물.

청구항 24

제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 20 mg 내지 약 120 mg 의 제 2 요산염-저하제를 포함하고, 상기 제 2 요산염-저하제가 페복소스텐인 조성물.

청구항 25

제 18 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용 조성물.

청구항 26

임의적으로 포장 및 사용 지침서를 추가 포함하는, 제 18 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 키트.

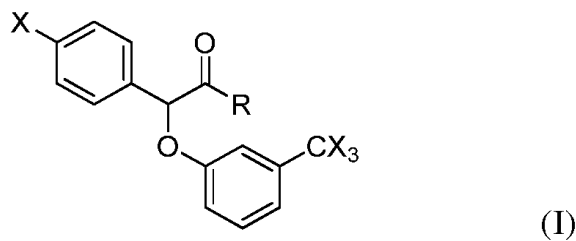
명세서

배경기술

- [0001] 상승된 혈청 요산 수준 (고요산혈증) 과 연계된 병태는 요산염 결정 침전물 장애, 예컨대 통풍 관절증 및 통풍 결절, 요로결석증 (urolithiasis; urinary tract stones), 요산염 신장병, 및 이들 장애의 후유증을 포함한다. 고요산혈증은 통풍 관절증으로 진행되는 위험도 증가와 관련이 깊으며, 통풍 위험도는 고요산혈증의 중증도 및 지속기간을 증가시킨다. 통풍 관절증 이외에도, 만성 고요산혈증은 요로, 신장 실질, 및 연질 조직에서 요산 결정의 침전을 초래하여, 만성 신장 질환 및 연질 조직 통풍결절을 각각 갖는 요로결석증, 요산염 신장병을 발병시킬 수 있다. 기존 요산 저해제의 한계 및 단점으로 인해, 요산을 저하시키는 보다 효과적인 방법, 조성물 및 치료법이 요망된다.

발명의 내용

- [0002] 발명의 개요
- [0003] 본 출원은 고요산혈증을 앓고 있는 대상체에서 혈청 요산 수준을 낮추는 방법을 기재하고 있는데, 본 방법은 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 이때 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



- [0004]
- [0005] [이때 R 은 히드록시, 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미도-저급 알콕시, 벤즈아미도-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시-치환된 저급 알콕시, 카르바모일-치환된 페녹시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 할로-치환된 저급 알킬아미노, 히드록실-치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시-치환된 저급 알킬아미노, 우레이도, 및 저급 알콕시 카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X 는 독립적으로 할로젠임].
- [0006] 고요산혈증 관련 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법 또한 개시되며, 상기 방법은 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I) 의 화합물이다. 통풍을 앓고 있는 대상체에서 고요산혈증을 치료하는 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I) 의 화합물이다.
- [0007] 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 조성물 및 키트가 또한 개시되며, 이때 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I) 의 화합물이다.
- [0008] 일부 양태에 있어서, 화학식 (I) 의 화합물은 (-)-할로페네이트, (-)-할로펜산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 양태에 있어서, 제 2 요산염-저하제는 잔틴 옥시다아제 저해제, 요산 생산 저해제, 요산배설 촉진제 또는 우리카아제이다. 일부 양태에 있어서, 제 2 요산염-저하제 알로푸리놀 또는 페북소스탯이다. 다른 양태는 이하에서 제시한다.
- [0009] 현재 이용가능한 요산 저하제 및 개발 중인 다른 치료제는 혈청 요산을 원하는 수준으로 낮추는 능력에 있어서 한계가 있고, 다양한 반대 부작용 또는 독성으로 인해 이의 사용이 한정될 수 있다. 예를 들어, 알로푸리놀 및 페북소스탯을 비롯한 특정 작용제는, 통상적으로 처방된 투여량에서 고요산혈증을 치료하기 위해 사용될 때, 종종 6 mg/dL 이하의 혈청 요산 수준의 통상적인 치료학적 표적에 도달하는데 실패한다. 통상적으로 처방되는 투여량에서 기존 이용가능한 요산 저하제에 걸친 본원에 개시된 조성물, 방법 및 키트의 장점, 및 이러한 작용제를 사용하는 치료 방법은 개선된 치료적 이점; 요산을 낮추는데 있어서 상승 효과 (즉, 첨가제 또는 단일 작용제의 결과에 비교한 과다-첨가제 효과); 고요산혈증 및 요산염 결정 침전물과 연계된 다른 병태에 대한 이

의 효과, 및 더 적거나 더욱 낮은 강도의 부작용의 유발을 포함할 수 있다. 일부 양태에 있어서, 상승 효과는 처방된 투여량에서 개별적으로 섭취되는 기존 이용가능한 요산 저하제에 비해 투여량 감소 또는 투여량 간격 연장을 가능하게 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0010] 본 개시에 따라 이용되는 바로서, 달리 나타내지 않는 한, 하기 용어는 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다:
- [0011] 수를 한정할 때 "약" 은 달리 나타내지 않는 한, 그 값 또는 수의 + 또는 - 10 % 범위를 나타낸다. 청구항의 범주에 대한 동등한 이론의 적용을 제한하지 않으며, 각각의 수는 상기 인자의 관점에서, 그 수를 얻는데 사용된 방식 또는 방법 (예를 들어, 계측, 샘플 제조 등) 및 보고된 유효 자릿수의 수로서 이해되어야 한다.
- [0012] "투여하는" 또는 "투여" 는 대상체에게 약물, 전구약물 또는 치료제를 제공하는 행동을 나타낸다. 투여의 예시적 경로는 아래에서 논의된다.
- [0013] "급성 통풍" 은 하나 이상의 통풍 증상 (예를 들어, 발통증 또는 기타 통풍 관절염, 통풍 발열, 통풍 발발) 이 있는 대상체에 존재하는 통풍을 나타낸다.
- [0014] "아르할로페네이트" 는 (-)-할로페네이트, 즉 (-)-(R)-(4-클로로-페닐)-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-아세트산 2-아세틸아미노-에틸 에스테르를 지칭한다.
- [0015] "만성 통풍" 은 재발 또는 장기적 통풍 발열, 통풍 결절 형성, 만성 염증 관절염, 또는 통풍과 관련된 관절 퇴화를 갖는 대상체에 존재하는 통풍을 나타내고, 급성 통풍으로부터의 회복 이후 및 급성 통풍 발발들 사이 (즉, 임계 통풍) 의 기간을 포함한다.
- [0016] "조성물" 또는 상호교환적으로 "제형" 은 다양한 부형제, 및 화합물 또는 약물의 비교적 안정하고, 바람직하고, 유용한 형태를 제공하는 핵심 성분의 혼합물을 함유하는 제제를 나타낸다.
- [0017] 접두사 "d" 및 "l" 또는 (+) 및 (-) 는 화합물에 의한 평면 편광의 회전 신호를 나타내는데 사용되고, (+) 또는 d- 는 화합물이 "좌회전성" 임을 의미하고 (-) 또는 l- 은 화합물이 "우회전성" 임을 의미한다. 주어진 화학 구조의 경우, 이러한 이성질체 또는 "광학 이성질체" 는 이들이 서로 거울상 이미지인 것을 제외하고는 동일하다. 임의의 활성 화합물을 기재할 시에, 접두사 R 및 S 는 이의 키랄 중심(들) 에 대한 분자의 절대 배열을 나타내는데 사용된다. 절대 입체화학 및 거울상 이성질체의 회전에 대한 명명법 사이에 연관성은 없다 (즉, R-이성질체는 또한 l-이성질체일 수 있음). 특정 광학 이성질체는 또한 "거울상 이성질체" 로 나타내어질 수 있고, 상기 이성질체의 혼합물은 흔히 "거울상 이성질" 또는 "라세믹" 혼합물로 칭해진다. 예를 들어, A. Streitwieser & C.H. Heathcock, INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY, 2nd Edition, Chapter 7 (MacMillan Publishing Co., U.S.A. 1981) 을 참조한다. (-)-할로페네이트의 광학 회전 $[\alpha]_D$ 은 메틸 알코올에서 측정되었다.
- [0018] "상승된 혈청 요산 수준" 은 정상보다 높은 혈청 요산 수준을 나타내고, 통풍이 있는 환자에서 일반적으로 약 6 mg/dL 이상의 혈청 요산 수준을 나타낸다. 일부 예에서, 상승된 혈청 요산 수준은 주어진 집단, 예컨대 특정 성별 또는 연령의 집단의 평균 수준을 초과한다.
- [0019] "유효량" 은 (i) 적어도 부분적으로 대상체에서 원하는 반응을 얻는 데에; (ii) 대상체에서 치료하고자 하는 특정 병상의 개시를 지연 또는 방지하는 데에; 또는 (iii) 대상체에서 치료하고자 하는 특정 병상의 진행을 저해 또는 방지하는 데에 필요한 양을 나타낸다. 특정 대상체에 대한 유효량은 치료하고자 하는 대상체의 건강 및 신체적 상태, 치료하고자 하는 개개의 분류군, 원하는 보호 정도, 조성물의 제형, 의료적 상황의 평가, 및 기타 관련 요인에 따라 변한다. 상기 양은 통상적 시험을 통해 측정될 수 있는 비교적 넓은 범위 내에 있을 것이 예상된다.
- [0020] "제 1 요산염-저하제" 는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 나타낸다.
- [0021] "통풍" 은 요산을 배설하는 신장의 저하된 능력 또는 요산의 과생성으로 인한 요산의 축적과 관련된 가장 흔한 장애 또는 증상의 군을 나타낸다. 통풍은 흔히 관절 (통풍 관절증) 또는 연조직 (통풍 결절 (tophi)) 에서 요산염 결정 (요산 또는 이의 염, 예를 들어 모노나트륨 요산염) 의 침착에 의해 특징 지어진다. 본원에서

사용된 "통풍" 은 급성 통풍, 만성 통풍, 경증 통풍, 난치성 통풍 및 중증 통풍을 포함한다.

- [0022] "통풍-관련 염증" 은 요산염 결정의 침착에 대한 면역 반응으로 인한 국소 또는 전신적 염증을 나타낸다.
- [0023] "할로페네이트" 는 하기 화학식 (III) 의 화합물, 즉 (4-클로로페닐)-(3-트리플루오로메틸페녹시)-아세트산 2-아세틸아미노에틸 에스테르 (또한 4-클로로페닐-(3-트리플루오로메틸페녹시)-아세트산의 2-아세틸아미노에틸 에스테르로 나타냄) 를 나타낸다. 용어 할로페네이트 및 상응하는 화학 명칭은 달리 명시되지 않는 한, 화학식 (III) 의 화합물의 (+) 및 (-) 거울상 이성질체 모두 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0024] "할로펜산" 및 "CPTA" 는 화학식 (IV) 의 화합물, 즉 4-클로로페닐-(3-트리플루오로메틸페녹시)-아세트산 [또한 2-(4-클로로페닐)-2-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)아세트산으로 나타냄] 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 나타낸다. 용어 할로펜산 및 상응하는 화학 명칭은 달리 명시되지 않는 한, 화학식 (II) 의 화합물의 (+) 및 (-) 거울상 이성질체 모두 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0025] "고요산혈증" 은 상승된 혈청 요산 수준을 나타낸다 (상기 참조).
- [0026] 화학식 (I) 및 (II) 의 화합물의 화학 치환기를 기술하는데 사용될 때, "저급", 예컨대 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미노, 저급 알콕시, 벤즈아미노-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시 치환된 저급 알콕시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 할로 치환된 저급 알킬아미노, 히드록시 치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시 치환된 저급 알킬아미노, 저급 알콕시카르보닐아미노, 페닐-저급 알킬, 저급 알칸아미노-저급 알킬, 및 벤즈아미노-저급 알킬은 1 개 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭한다. 예를 들어 "저급 알콕시" 는 C₁₋₆알콕시를 의미한다.
- [0027] "경증 통풍" 은 지난 12 개월에 두 번 이상의 통풍 발열을 가진 대상체에 존재하는 통풍을 나타낸다.
- [0028] "약학적으로 허용가능한" 은 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적으로 또는 다르게 바람직하고, 가축 또는 인간 약학적 용도에 적합한 것을 포함하는 약학 조성물을 제조하는데 유용한 것을 나타낸다.
- [0029] "약학적으로 허용가능한 염" 은 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 및 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염 을 포함하고, 용매화 및 비용매화 형태 모두를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염의 대표적 비제한적 목록은 [S.M. Berge *et al.*, *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5] 에서 찾을 수 있고, 이들 모두는 본원에서 참조 인용된다.
- [0030] "약학적으로 허용가능한 산 부가 염" 은 무기 산 예컨대 염산, 히드로브롬산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등에 의해 형성된 염을 나타낸다.
- [0031] "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염" 은 무기 염기 또는 유기 염기의 자유 산에 대한 첨가로부터 제조된 염을 나타낸다. 무기 염기로부터 유래된 염은 제한 없이, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 제한 없이, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 발생 치환 아민을 비롯한 치환 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라딘, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다.
- [0032] "난치성 통풍" 은 (1) 하나 이상의, 제 1 요산염 저하제가 아닌 제 2 요산염-저하제 또는 (2) 제 2 요산염 저하제가 아닌 제 1 요산염 저하제 중 하나를 투여한 후, 비반응성이거나 반응성이 양호하지 못하거나, 부작용을 경험하거나 경험할 위험성이 증가된 환자에서의 통풍을 나타낸다. 이러한 맥락에서 용어 "비반응성" 및 "불량한 반응성" 은 (1) 혈청 요산의 비저하 또는 무의미한 저하, (2) 목표 혈청 요산 수준에 도달하는데 실패 (예를 들어 의료진 또는 개업의에 의해 측정됨), 및 (3) 하나 이상의 통풍 병상 또는 증상 예컨대 통풍 발열, 통풍 결절, 통풍 관절염, 또는 혈청 요산 수준의 임의의 저하와 상관 없는 기타 관련 병상의 지속을 포함한다.
- [0033] "제 2 요산염-저하제" 는 제 1 요산염-저하제가 아닌 혈청 요산 수준을 낮추는 치료제를 나타낸다. 제 2 요

산염-저하제는 혈청 요산을 낮추는 현재 시판되는 작용제 (즉, 본 출원의 출원일의 FDA 또는 기타 적절한 규제 기관에 의해 승인된 작용제) 및 현재 개발되거나 규제 평가 하에 있는 화합물을 포함한다. 제 2 요산염-저하제의 예는 이하 본원에서 제공된다.

[0034] "대상체" 및 "환자" 는 인간, 기타 영장류, 사육 동물 (예를 들어, 개, 고양이), 가축 (예를 들어, 말, 소, 염소, 양, 돼지), 랫트 및 마우스를 포함하는 포유류와 같은 동물을 나타낸다.

[0035] "중증 통풍" 은 만성 관절염, 관절 변형, 피하 결절 또는 신부전증을 야기하는 관절, 피부 또는 신장에서의 결절 침착물, 및 일부 경우에서 후속 기형 및/또는 장애를 갖는 대상체에 존재하는 통풍을 나타낸다.

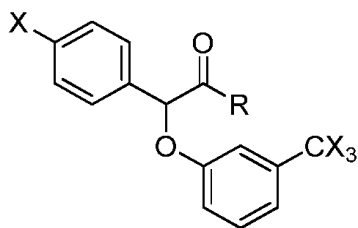
[0036] 상응하는 (+) 거울상 이성질체 (즉, (+)-할로페네이트, (+)-할로펜산, 또는 이의 염) 이 실질적으로 없는 (-)-할로페네이트 또는 (-)-할로펜산 (또는 이의 염) 에 대한 언급에서 사용될 때 "실질적으로 없는" 은, (+) 거울상 이성질체에 비해 화합물의 (-) 거울상 이성질체의 높은 비율을 함유하는 조성물을 나타낸다. 한 구현예에서, 용어는 중량에 의해 조성물에 함유된 화합물이 85% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 15% 이하의 (+) 거울상 이성질체를 의미한다. 한 구현예에서, 용어는 조성물에 함유된 화합물이 90 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 10 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체인 것을 의미한다. 다른 구현예에서, 용어는 조성물에 함유된 화합물이 91 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 9 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 92 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 8 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 93 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 7 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 94 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 6 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 95 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 5 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 96 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 4 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 97 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 3 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 98 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 및 2 중량% 이하의 (+) 거울상 이성질체, 또는 99 중량% 이상의 (-) 거울상 이성질체 또는 99 중량% 초과 (-) 거울상 이성질체인 것을 의미한다. (-) 및 (+) 거울상 이성질체의 기타 백분율이 또한 제공될 수 있다. 이러한 백분율은 조성물 중 화합물의 거울상 이성질체 모두의 총량에 대한 거울상 이성질체의 양을 기준으로 한다.

[0037] "치료적 유효 투약량", "치료적 유효량" 또는 상호 교환적으로 "약학적으로 허용가능한 투약량" 및 "약학적으로 허용가능한 양" 은 치료제, 치료제들 또는 이의 대사물의 충분량이 원하는 결과, 예를 들어 타겟 목표로 요산 수준을 저하하거나 다양한 형태의 통풍을 치료하거나 고요산혈증과 관련된 병상을 치료하는 것을 달성하기 위해 존재할 것임을 의미한다.

[0038] 질환, 장애, 병상 또는 증상의 "치료" 및 "치료하는" 은 (1) 질환, 장애 또는 병상의 전개의 위험성을 방지 또는 감소시키는 것, 즉 질환, 장애 또는 병상의 임상학적 증상이, 질환, 장애 또는 병상에 노출되거나 이에 걸릴 수 있지만 질환, 장애 또는 병상의 증상을 겪거나 이를 나타내지 않는 대상체에서, 발현되지 않게 하는 것 (즉, 예방); (2) 질환, 장애 또는 병상을 억제하고, 즉 질환, 장애 또는 병상 또는 이의 임상학적 증상의 전개를 막거나 감소시키는 것; 및 (3) 질환, 장애 또는 병상을 경감시키는 것, 즉 질환, 장애 또는 병상의 퇴행, 전환 또는 개선을 야기하거나 하나 이상의 이의 임상적 증상 (예를 들어, 통풍 발열) 의 수, 기간, 빈도 또는 세기를 감소시키는 것을 나타낸다. 용어 "관리" 가 동의어로 사용될 수 있다.

[0039] "요산염" 는 요산(7,9-디히드로-1H-푸린-2,6,8(3H)-트리온) 및 이의 이온 및 염을 나타낸다.

[0040] 본 출원은 고요산혈증을 치료하기 위한, 즉 혈청 요산 수준을 낮추기 위한 조성물, 키트 및 방법을 기재하고 있다. 본 개시의 하나의 양태는 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I) 의 화합물이다:



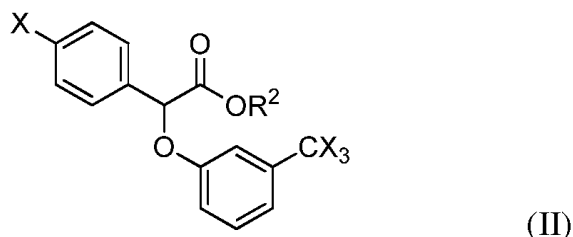
(I)

[0041]

[0042] 이때 R 은 히드록시, 저급 아르알콕시, 디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 저급 알칸아미도-저급 알콕시, 벤즈아미도-저급 알콕시, 우레이도-저급 알콕시, N'-저급 알킬-우레이도-저급 알콕시, 카르바모일-저급 알콕시, 할로페녹시 치환된 저급 알콕시, 카르바모일 치환된 페녹시, 카르보닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저

급 알킬아미노, 할로 치환된 저급 알킬아미노, 히드록시 치환된 저급 알킬아미노, 저급 알칸올일옥시 치환된 저급 알킬아미노, 우레이도, 및 저급 알콕시카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X 는 독립적으로 a 할로겐; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

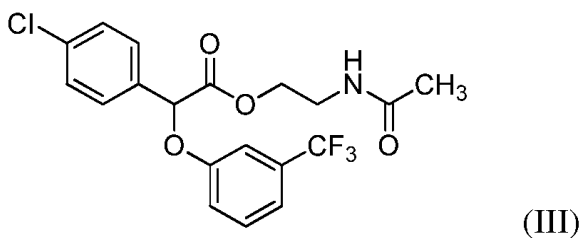
[0043] 특정 양태에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 화학식 (II) 의 화합물이다:



[0044]

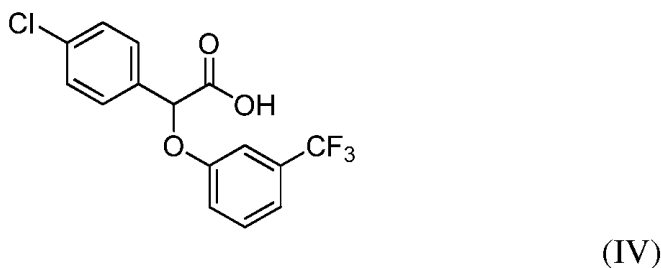
[0045] 이때 R² 는 페닐-저급 알킬, 저급 알칸아미도-저급 알킬, 및 벤즈아미도-저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 X 는 독립적으로 할로겐, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0046] 다른 양태에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 화학식 (III) 의 화합물 (이는 또한 할로페네이트로 지칭됨) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0047]

[0048] 다른 양태에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 화학식 (IV) 의 화합물 (이는 또한 할로펜산으로 지칭됨) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0049]

[0050] 본원의 화학식 및 실시예에서 충족되지 않은 원자를 갖는 임의의 탄소 원자는 원자를 충족시키기 위해 수소 원자를 갖는 것으로 추정되어야 함을 숙지한다.

[0051] 특정 구현예에 있어서, 하기 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, 화합물은 투여 후 화학 반응을 통해 화학식 (IV) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 생성하는 화합물이다.

[0052] 또다른 양태는, 제 1 요산염-저하제, (상기 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염임); 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 상승된 혈청 요산 수준과 연계된 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 또다른 양태는 제 1 요산염-저하제 (상기 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염임); 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈청 요산 수준을 낮추는 방법을 제공한다.

[0053] 특정 구현예에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 (-)-할로페네이트 (즉 (-)-(R)-(4-클로로-페닐)-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-아세트산 2-아세틸아미노-에틸 에스테르 (이는 또한 아르할로페네이트로서 지칭됨) 이다. 다른 구현예에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 (-)-할로펜산 (즉 (-)-4-클로로페닐-(3-트리플루오로메틸페녹시) 아세트산) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 특정 구현예에 있어서, (-)-할로페네이트,

(-)-할로펜산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 상응하는 (+) 거울상 이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0054] 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 화합물의 거울상 이성질체 (입체 이성질체)는, 가능한 공정에서 단일 거울상 이성질체 형태로 반응물 또는 시약 또는 촉매를 사용하거나, 또는 미생물 분해 사용을 비롯한 통상적인 방법에 의해 키랄 지지체를 사용하여 키랄 산 또는 키랄 염기 및 크로마토그래피로 형성되는 부분입체 이성질체 염을 분해시킴으로써 제조될 수 있다. 미국 특허 제 7,199,259 호 (Daug), 미국 특허 제 6,646,004 호; 6,624,194 호; 6,613,802 호; 및 6,262,118 호 (각각, Luskey et al.), 미국 특허 제 7,714,131 호 (Zhu et al.), 미국 특허 제 7,432,394 호 (Cheng et al.) 및 미국 공보 제 2010/0093854 호 (Broggini et al.) (이들 문헌 각각은 그 전문이 참조로서 포함되어 있음)을 참조한다.

[0055] (3-트리할로메틸페녹시) (4-할로페닐) 아세트산 유도체의 라세미 혼합물의 화학적 합성은 또한 미국 특허 제 3,517,050 호에 기술된 방법에 의해 수행될 수 있으며, 이의 교시는 본원에 참조 인용된다. 개별 거울상 이성질체는 당업자에 의해 공지된 통상적인 방법 및 당업자에 의해 사용되는 거울상 이성질체의 라세미 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어 문헌 [Jaques, J., et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley and Sons, New York (1981)]을 참조한다. 당업자에게 공지된 다른 표준 용해 방법으로는 단순 결정화 및 크로마토그래피 분해가 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다 (참조, 예를 들어, Stereochemistry of Carbon Compounds (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; J. Lochmuller, Chromatography, 113, 283-302 (1975)). 또한, 할로페네이트, 할로펜산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 즉, 광학적으로 순수한 이성질체, 효소적 생화학 촉매 분해에 의해 라세미 혼합물로부터 제조될 수 있다. 일반적으로 효소적 생화학 촉매 분해는 이미 기술되어 있다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 제 5,057,427 호 및 제 5,077,217 호, 이의 개시가 본원에 참조 인용됨). 거울상 이성질체를 수득하는 다른 일반적인 방법은 입체특이적 합성을 포함한다 (참조, 예를 들어, A.J. Li et al., Pharm. Sci. 86, 1073-77 (1997)).

[0056] 하나의 구현예는 할로페네이트 또는 할로펜산의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 치료제의 중성 형태는 통상적인 방식으로 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 치료제를 단리함으로써 생성될 수 있다. 치료제의 모 형태는 특정 물리적 특성 (예컨대 극성 용매 중에서의 용해도)에 있어서 다양한 염 형태와 상이하나, 그렇지 않으면 염은 모 형태와 등가이다.

[0057] 제 2 요산염-저해제는 혈청 요산 수준을 낮추는 임의의 다른 작용제 (즉, 본원에 정의된 바와 같은 제 1 요산염-저해제가 아님)일 수 있다. 이들 제 2 요산염-저해제는 요산 생산 저해제 (예를 들어, 잔틴 옥시다아제 저해제 및 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 저해제), 요산배설제 및 우리카아제를 포함한다.

[0058] 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 제 2 요산염-저해제는 잔틴 옥시다아제 저해제이다. 잔틴 옥시다아제 저해제는 요산 합성을 감소시킴으로써 혈액 중 요산염의 양을 낮춘다. 잔틴 옥시다아제는 퓨린 대사에 포함되고 요산 수준을 감소시키는 효소를 저해한다. 잔틴 옥시다아제 저해제는 하기를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 알로푸리놀, 페복소스맷, 옥시퓨리놀, 티소퓨린, 이노시톨 및 프로폴리스. 일부 구현예에 있어서, 잔틴 옥시다아제 저해제는 알로푸리놀, 페복소스맷, 옥시퓨리놀, 티소퓨린, 이노시톨, 피트산, 미오-이노시톨, 카엠프페롤, 미리세틴4 및 케르세틴이다. 알로푸리놀 (1,5-디히드로-4H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4-온), 잔틴 옥시다아제 저해제는 요산염 수준을 낮추는 현재 케어의 제 1 선 표준이다. 또다른 잔틴 옥시다아제 저해제, 페복소스맷 (2-(3-시아노-4-이소부톡시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산)은 2009년 2월에 통풍의 치료에 승인되었다. 하나의 구현예에 있어서, 할로페네이트, 할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 알로푸리놀의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 이후 후속적으로 투여된다. 하나의 구현예에 있어서, 할로페네이트, 할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 페복소스맷의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 이후 후속적으로 투여된다.

[0059] 다른 구현예에 있어서, 제 2 요산염-저해제는 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 (PNP) 저해제이다. 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 저해제는 고요산혈증, 통풍 및 관련 병태를 갖는 환자에서 혈청 요산 수준을 낮추기 위한 상대적으로 신규한 접근법을 나타낸다. 일부 구현예에 있어서, PNP 저해제는 포로테신 (BCX-1777) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc.)이다. 다른 구현예에 있어서, PNP 저해제는 BCX-4208 (7-(((3R,4R)-3-히드록시-4-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)메틸)-3H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4(5H)-온) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc.)이다. 40, 80, 120, 160 및 240 mg/일 에 투여되는 BCX4208 단일요법은 통풍 환자에서 혈청 요산을 신속하게 그리고 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다.

[0060] 일부 구현예에 있어서, 제 2 요산염-저해제는 요산배설 촉진제이다. 요산배설제는 요산의 신장 분비를 증가

시키고 일반적으로 신장 기부 세관으로부터의 요산을 혈액으로 되돌리는 요산의 흡수를 낮춤으로써 (예를 들어 요산염 수송체, 예를 들어 SLC22A12 를 저해함으로써) 일반적으로 작용한다. 요산배설제는 하기를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 프로베네시드, 2-((5-브로모-4-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오)아세트산 (RDEA594, 레시누라드), 칼륨 4-(2-((5-브로모-4-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오)아세트아미도)-3-클로로벤조에이트 (RDEA806), RDEA684, 벤즈브로마론, 술핀피라존, 암로디핀, 아토르바스타틴, 페노피브레이트, 구아이페네신, 로사르탄, 부신피질자극 호르몬, 및 코르티손.

프로베네시드는 미국에서 통상적으로 사용되는 요산배설제이고 일부 통풍 환자에 알로푸리놀과 병용 투여될 수 있다. 벤즈브로마론 및 술핀피라존은 또한 제 1 선 요산배설제로서 사용된다. 구아이페네신, 로사르탄, 아토르바스타틴, 암로디핀, 부신피질자극 호르몬 (ACTH 또는 코르티코트로핀), 페노피브레이트 및 코르티손은 또한 요산배설 효과를 갖는다. 일부 구현예에 있어서, 제 1 요산염-저하제 (예를 들어, (-)-할로페네이트, (-)-할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 는 요산배설 촉진제의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 이후 후속적으로 투여된다. 하나의 구현예에 있어서, 제 1 요산염-저하제 (예를 들어, (-)-할로페네이트, (-)-할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 는 프로베네시드, 벤즈브로마론 또는 술핀피라존의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 이후 후속적으로 투여된다.

일부 구현예에 있어서, 제 2 요산염-저하제는 우리카아제 효소, 또는 이의 단편 또는 폐결화된 유도체이다. 우리카아제 또는 요산염 옥시다아제 효소는 많은 포유류에서 발견되나 인간에서는 발견되지 않는다. 이들은 요산을 알란토인 (소변에서 용이하게 분비되는 양성 말단 대사산물) 으로 전환시킴으로써 요산 수준을 낮출 수 있다. 우리카아제 효소는 라스부리카아제 또는 폐결화된 우리카아제 효소 (PEG-우리카아제) 를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에 있어서, 폐결화된 우리카아제 효소는 통상적인 요법이 잘 통하지 않는 성인 환자에서 만성 통풍의 치료용으로 미국에서 승인된 Krystexxa® (PURICASE®; 페글로티카아제) (Savient Pharmaceuticals, Inc.) 이다.

본 개시는 또한 상승된 혈청 요산 수준, 즉 고요산혈증과 연계된 하나 이상의 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 제 1 요산염-저하제 (이때 상기 제 1 요산염-저하제는 화학식 (I), (II), (III) 또는 (IV) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염임); 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 고요산혈증 관련 병태는 하기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다: 통풍; 급성 통풍; 만성 통풍; 경증 통풍; 난치성 통풍; 중증 통풍; 요로, 신장 실질, 연골 조직, 관절, 연골 또는 뼈에서의 요산 결정의 침전물; 요로결석증; 요산염 신장병; 통풍결절; 족부 통풍; 급성 염증성 통풍 관절염; 관절 파괴; 요로 감염; 신장 손상; 만성 신장 질환; 신 결석; 국지적 염증; 전신성 염증; 면역-관련 장애; 말초 혈관 질환을 포함하는 심혈관성 질환, 관상 동맥 질환 및 뇌혈관성 질환; 인슐린 저항성; 당뇨; 지방간 질환; 혈관성 치매를 비롯한 치매; 이상지질혈증; 임신중독증; 고혈압; 비만; 근 경련; 국소화 부종, 관절 통증을 비롯한 통증, 근육 피로; 및 스트레스.

다양한 인자가 통풍이 발병하거나 이러한 증상 중 하나 이상을 겪을 환자의 위험도를 증가시킨다. 고요산혈증 이외에도, 이들 인자는 하기를 포함한다: 비만, 당뇨, 만성 신장 실패, 고혈압, 이노 약물의 사용 및 특정 다른 약물 (예를 들어, 살리실레이트, 파라진아미드, 에탐부톨, 니코틴산, 시클로스포린, 2-에틸아미노-1,3,4-티아디아졸, 프럭토오스 및 세포독성 작용제) 의 사용, 과식 또는 급식, 고 퓨린 식이, 고 프럭토오스 식이, 남 노출, 적색 육류 및 단백질의 소비, 알코올 흡수, 및 손상 또는 최근 수술. 급성 통풍은 수술 환자에서 수술전 케톤증, 저체온 (예를 들어 수면 시), 탈수 (예를 들어, 이뇨제의 사용에 의한 탈수) 에 의해 발생이 촉진된다. 통풍 및 고요산혈증에 대한 일반적인 위험 인자가 또한 확인되어 왔다.

다양한 구현예에 있어서, 본원에 기술된 방법은 상기 언급된 임의의 병태 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 즉, 하나의 구현예에 있어서, 상승된 혈청 요산 수준과 연계된 병태는 통풍이다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 급성 통풍을 앓고 있다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 만성 통풍을 앓고 있다. 일부 구현예에 있어서 대상체는 경증 통풍을 앓고 있다. 일부 구현예에 있어서 대상체는 난치성 통풍을 앓고 있다. 일부 구현예에 있어서 대상체는 중증 통풍을 앓고 있다. 예를 들어, 통풍을 앓고 있는 대상체에서 고요산혈증의 관리를 위한 하나의 방법이 제공된다. 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 통풍을 앓고 있는 대상체에서 고요산혈증의 치료 또는 관리를 위한 특정 방법이 제공된다. 일부 구현예에 있어서 제 1 요산염-저하제는 (-)-할로페네이트, (-)-할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 특정 구현예에 있어서, 약 4 주 이상, 약 1 개월 이상, 약 12 주 이상, 약 3 개월 이상, 약 6 개월 이상, 약 1 년 이상, 약 2 년 이상, 약 5 년 이상, 약 10 년 이상 동안 치료될 수 있다. 특정 구현예에 있어서 불명확한 기간 동안 예를 들어 대상체의 남은 수명 동안 치료될 수 있다.

특정 구현예에 있어서, 불명확한 기간 동안 예를 들어 대상체의 남은 수명 동안 치료될 수 있다.

특정 구현예에 있어서 제 2 요산염-저하제는 요산 합성 저해제, 우리카아제, 및 요산배설 촉진제, 및 약학적으로 허용가능한 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에 있어서 제 2 작용제는 알로푸리놀 또는 페복소스탯일 수 있다.

[0065] 다양한 구현예에 있어서 본 방법은 통풍을 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 방법은 통풍 플레이어를 방지함으로써 통풍을 치료하는 것을 포함한다. 또다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 통풍 플레이어의 수치, 빈도수, 기간 또는 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. 또다른 구현예에 있어서, 본 방법은 요산 결정 형성을 방지하고, 감소시키거나 역행시키는 것을 포함한다. 요산 결정 형성을 치료하는 방법의 일부 구현예에 있어서, 요산 결정 형성은 하나 이상의 관절, 피하 및 신장 중에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 형성은 결정성 침전물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 대상체는 적색으로 부은 관절의 활액 플루이드의 흡인에 의해 또는 통풍결절의 흡인에 의해 측정되는 요산 결정 형성물을 갖는다. 또다른 구현예에 있어서, 본 방법은 요산 부담을 감소시키는 것을 포함한다. 또다른 구현예에 있어서 본 방법은 통풍결절의 크기 또는 수를 감소시키는 것을 포함한다. 통풍결절의 크기 또는 수는 공지된 방법에 의해 평가될 수 있으며, 예를 들어 CT 스캔의 사용에 의해 평가될 수 있다.

[0066] 또한 본 출원은 난치성 통풍을 앓고 있는 대상체에서 혈청 요산 수준을 낮추는 방법, 상승된 혈청 요산 수준과 연계된 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법, 및 통풍을 앓는 대상체에서 고요산혈증을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에 있어서, 대상체는 알로푸리놀, 2-((5-브로모-4-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오)아세트산 (RDEA594, 레시누라드), 2-(3-시아노-4-이소부톡시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카복실산 (페복소스탯), 또는 BCX4208 에 대해 난치성이다. 일부 구현예에 있어서 대상체 알로푸리놀에 대해 난치성이다. 예를 들어, 하나의 구현예에 있어서, 대상체는 약 1 개월 이상, 약 3 개월 이상, 약 1 년 이상 등의 기간 동안 100 mg/일 내지 800 mg/일 (예를 들어, 100 mg/일 내지 300 mg/일) 로 투여되는 알로푸리놀에 대해 난치성이다. 일부 구현예에 있어서 대상체는 페복소스탯에 대해 난치성이다. 예를 들어, 하나의 구현예에 있어서 대상체는 약 1 개월 이상, 약 3 개월 이상, 약 1 년 이상 등의 기간 동안 40 mg/일 내지 120 mg/일 로 투여되는 페복소스탯에 대해 난치성이다. 특정 구현예에 있어서 대상체는 중간 또는 경증 만성 신장 질환 (CKD2-3) 을 앓고 있다. 다른 구현예에 있어서 대상체는 중증 만성 신장 질환 (CKD4) 을 앓고 있다. 다른 구현예에 있어서, 대상체는 아스피린 또는 이노 치료 중에 있다.

[0067] 통풍을 앓고 있는 환자 또는 통풍 진행의 위험성을 갖는 환자에게 작용제, 예컨대 비-스테로이드 항-염증성 약물 (NSAIDs), 콜키신, 스테로이드, 또는 통풍 플레이어를 치료하거나 관리하기 위한 유사한 약제를 투여될 수 있음이 당업자에게 이해되어 있다. 따라서, 본원에 기술된 방법의 특정 구현예에 있어서, 대상체에게 NSAID, 콜키신 또는 스테로이드와 같은 작용제가 투여될 수 있다.

[0068] 본원에 기술된 방법은 투여된 후에 화학적 반응을 통해 화학식 (IV) 의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 화합물의 투여에 의하여 완수될 수 있다. 상기 화합물은 화학식 (IV) 의 화합물의 전구약물을 포함한다. 화합물의 전구약물은 변형이 모화합물 또는 활성 대사물질을 방출하기 위해 생체 내에서 끊어질 수 있는 방식으로 화합물에 존재하는 관능기를 변형시켜 제조된다. 예를 들어, 전구약물은 화합물의 히드록시, 아미노, 또는 술폰히드릴 기가 생체 내에서 끊어져서 자유 히드록실, 아미노, 또는 술폰히드릴 기를 각각 생성할 수 있는 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함한다. 특정 전구약물은 (예를 들어, 경구 투여 화합물이 혈액에 더 쉽게 흡수되게 함으로써) 상기 화합물이 대상체에 투여될 때 구현예의 화합물의 생물학적 이용성을 증가시킬 수 있거나, 이는 환자 종과 관련하여 모 화합물의 기관 또는 조직 (예를 들어, 지방 조직, 신장, 간, 근육 또는 관절) 으로의 전달을 향상시킨다. 더욱 특히, 화학식 (IV) 의 화합물의 전구약물은 화학식 (IV) 의 화합물의 히드록시 관능기의 에스테르, 아마이드 및 카르바메이트 (예를 들어, N,N-디메틸아미노카르보닐) 를 포함한다. 화학식 (I), (II) 및 (III) 의 화합물은 화학식 (IV) 의 화합물의 전구약물의 비제한적 예이다. 전구약물의 추가 예는 [J. Rautio et al. *Prodrugs: design and clinical applications*, Nat. Rev. Drug Discov., 7, 255-270 (2008); Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, (1987)]; 및 [T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series (1975)] 에서 찾을 수 있으며, 이들 문헌은 각각 본원에서 참조 인용된다.

[0069] 다양한 구현예에 있어서, 본원에 기술된 방법으로 투여하기 전의 대상체의 혈청 요산 수준과 비교하여, 본원에 기술된 조성물, 방법 및 키트는 대상체에서 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90% 이상으로 혈청 요산 수준을 낮춘다. 다양한 구현예에 있어서, 혈청 요산 수준은 약 5% 내지 약 50% 로 감소되고, 약 25% 내지 약

75% 또는 약 50% 내지 약 99% 로 감소된다. 혈청 요산 수준을 결정하는 방법은 당업계에 익히 공지되어 있으며 혈액 혈청 샘플의 표준 화학 패널의 부분으로서 자주 측정된다.

[0070] 일부 구현예에서 본 개시의 방법은, 본원에 기재된 방법 또는 조성물을 투여하기 전의 대상체의 혈청 요산 수준에 비하여, 약 7 mg/dL 이하, 약 6.8 mg/dL 이하, 약 6 mg/dL 이하, 약 5 mg/dL 이하, 약 4 mg/dL 이하, 또는 약 3 mg/dL 이하로 대상체의 혈청 요산 수준을 낮춘다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 본원에 기재된 방법 또는 조성물을 투여하기 전의 대상체의 혈청 요산 수준에 비하여, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 또는 10.0 mg/dL 또는 그 이상으로 대상체의 혈청 요산 수준을 낮춘다. 추가 구현예에서, 본원에서 기재된 방법은 0.1 내지 10.0 mg/dL, 0.5 내지 6.0 mg/dL, 1.0 내지 4.0 mg/dL 또는 1.5 내지 2.5 mg/dL 으로 혈청 요산 수준을 낮춘다. 적절한 혈청 요산 수준은 대상체에 따라 변화될 수 있고, 대상체의 전체 의학적 병상에 따라 시간에 걸쳐 주어진 대상체에 대하여 변화될 수 있다. 유사하게, 공통적 의학적 병상을 공유하는 대상체의 한 군에 대한 적절한 혈청 요산 수준은 상이한 의학적 병상을 공유하는 대상체의 상이한 군에 적절한 것과 상이할 수 있다. 따라서, 주어진 대상체 군의 혈청 요산 수준을 예를 들어 약 5 mg/dL 미만으로 감소시키고, 상이한 대상체 군의 혈청 요산 수준을 예를 들어 약 4 mg/dL 미만으로 감소시키는 것이 권장될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시의 방법은 특정 기간, 예를 들어 약 1 주, 약 1 개월, 약 6 개월, 약 1 년, 약 2 년, 또는 더 긴 기간에 걸쳐 상승된 혈청 요산과 관련된 병상 하나 이상의 소멸, 감소, 개선 또는 개시 예방을 산출하는데 충분한 양으로 대상체의 혈청 요산 수준을 감소시킨다. 예를 들어, 방법은 약 1 주, 약 1 개월, 약 6 개월, 약 1 년, 약 2 년 또는 더 긴 기간, 예를 들어 이상적으로는 예를 들어 대상체의 남은 수명에 걸쳐, 통풍 결절의 소멸 또는 감소를 산출하는데 충분한 양으로 대상체의 혈청 요산 수준을 감소시킬 수 있다.

[0071] 추가 구현예에서, 본 개시의 방법은 혈청 요산 수준이 약 4 mg/dL 이상, 약 5 mg/dL 이상, 약 6 mg/dL 이상, 약 6.8 mg/dL 이상, 약 7 mg/dL 이상, 약 8 mg/dL 이상, 약 9 mg/dL 이상, 약 10 mg/dL 이상, 또는 약 11 mg/dL 이상인 대상체에게, 제 1 요산염-저하제 및 제 2 치료제를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 또다시, 적절한 혈청 요산 수준의 감소량은 대상체, 대상체의 전체 의학적 병상에 따라 변화할 수 있다. 유사하게, 공통적 의학적 병상을 공유하는 대상체의 한 군에 적절한 혈청 요산 수준의 감소량은 상이한 의학적 병상을 공유하는 대상체의 상이한 군에 적절한 것과 상이할 수 있다.

[0072] 본원에 개시된 치료제 및 이의 조합은 특정 경우에 가변적일 수 있는 양으로 투여될 때 치료적 활성을 나타내는 것으로 여겨진다. 양의 변화는 예를 들어 치료하고자 하는 대상체 및 선택된 활성 성분에 가변적일 수 있다. 투약량의 넓은 범위가 적용될 수 있다. 투약 양생법은 최적 치료 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 예를 들어 수 개로 나뉘어진 투약량이 적합한 시간 간격으로 1일, 매주, 매월 또는 기타로 투여될 수 있거나, 투약량은 상황의 긴급성을 나타내는 바에 비례하여 감소될 수 있다. 상기 투약량은 임의로 수많은 변수, 제한 없이 하나 이상의 사용된 활성 성분의 활성, 치료하고자 하는 질환 또는 병상, 투여 방식, 개별적 대상체의 요건, 치료하고자 하는 질환 또는 병상의 심각성, 및 의사의 판단에 따라 바뀐다.

[0073] 기술된 바와 같이, 본 개시는 제 1 및 제 2 요산염-저하제 (이때 이들 제 1 및 제 2 요산염-저하제는 상기 기술되어 있음) 의 동시 투여의 방법 및 병용 요법을 고려한다. 병용 요법 및 동시 투여는, 2 개의 작용제 (즉, 제 1 작용제 및 제 2 요산염-저하제, 상기 기술된 바와 같음) 가 둘 모두의 약리학적 효과를 동시에 대상체에서 명확히 나타내는 방식으로 투여되는 것을 지칭한다. 따라서, 이러한 투여는 2 개의 작용제가 동시에 투여되거나 둘 모두의 제 1 및 제 2 요산염-저하제의 투여에 사용되는 단독 약학 조성물, 동일한 유형의 제형, 동일한 투약량 형태 또는 심지어 동일한 투여 경로를 요하지 않는다. 이러한 투여는 실질적으로 동시에, 동일한 투약량 형태 및 동일한 투여 경로에 의해 가장 편리하게 완수될 수 있다. 예를 들어, 제 1 요산염-저하제, 예를 들어, 할로페네이트, 할로펜산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제 2 요산염-저하제, 예를 들어, 잔틴 옥시다아제 저해제 (예를 들어, 알로퓨리놀 또는 페복소스택) 는 정제 또는 캡슐과 같은 단독 경구 투여 조성물로 함께 인간 대상체에 투여될 수 있거나, 각각의 작용제가 별도의 경구 투여 제형으로 투여될 수 있다. 별도의 제형을 이용하는 경우 하나의 장점은 투여시 유연하게 첨가된다는 점이며, 즉 제 1 및 제 2 요산염-저하제의 투여량이 독립적으로 신속하고 용이하게 변경될 수 있다는 점이다. 별도의 투여량 제형이 사용되는 경우, 제 1 및 제 2 요산염-저하제는 본질적으로 동시에 (즉, 동시에 또는 함께) 투여될 수 있거나, 시차를 두고 (즉, 순차적으로) 투여될 수 있다.

[0074] 진단, 증상, 및 특정 대상체의 치료 목표와 같은 인자에 따라, 제 1 및 제 2 작용제의 폭넓은 투약량 범위가 고려될 수 있다. 다양한 구현예에 있어서, 제 1 요산염-저하제는 1일 당 약 10 mg 내지 약 1000 mg 으로 투여될 수 있고, 제 2 요산염-저하제는 1일 당 약 10 mg 내지 약 4000 mg 으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 할

로페네이트, 할로펜산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 100 mg/일, 약 200 mg/일, 약 300 mg/일, 약 400 mg/일, 약 500 mg/일, 약 600 mg/일, 약 700 mg/일, 약 800 mg/일, 약 900 mg/일, 또는 약 1000 mg/일로 투여될 수 있다.

[0075] 상기 기술된 바와 같이, 특정 구현예에 있어서 제 2 작용제는 알로푸리놀이다. 현재 권장되는 알로푸리놀의 1일 투여량은 100 mg/일의 증가분으로 100 mg/일 내지 800 mg/일이다. 본원에 기술된 바와 같은 제 2 요산염-저하제로서 투여될 때 (즉, 제 1 요산염-저하제가 또한 투여될 때), 상기 제시된 바와 같은 현재 권장되는 1일 투여량 이내, 초과 또는 미만이고 치료 대상체에 대해 적절한 것일 수 있다. 비제한적 예로서, 특정 구현예에 있어서 이때 제 1 요산염-저하제는 아르할로페네이트 (즉 (-)-할로페네이트) 이고 이때 제 2 요산염-저하제는 알로푸리놀이고, 하기의 1일 투여량으로 투여될 수 있다: 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 50 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 100 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 200 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 300 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 400 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 600 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 알로푸리놀 800 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 50 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 100 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 200 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 300 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 400 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 600 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 알로푸리놀 800 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 50 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 100 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 200 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 300 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 400 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 600 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 알로푸리놀 800 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 50 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 100 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 200 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 300 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 400 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 600 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 알로푸리놀 800 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 50 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 100 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 200 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 300 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 400 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 600 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 알로푸리놀 800 mg/일.

[0076] 상기 기술된 바와 같이, 특정 구현예에 있어서 제 2 작용제는 페북소스탯이다. 미국에서 페북소스탯의 현재 권장되는 1일 투여량은 40 mg/일 또는 80 mg/일이고, 다른 나라에서는 40 mg/일, 80 mg/일 또는 120 mg/일이다. 본원에 기술된 바와 같이 제 2 요산염-저하제로서 투여될 때 (즉 제 1 요산염-저하제도 투여될 때), 페북소스탯의 투여량 범위는 치료 대상체에 적합하게 상기 제시된 바와 같이 현재 권장되는 1일 투여량 이내, 초과 또는 미만일 수 있다. 비제한적 예로서, 특정 구현예에 있어서 이때 제 1 요산염-저하제는 아르할로페네이트 (즉 (-)-할로페네이트) 이고 이때 제 2 요산염-저하제는 페북소스탯이고, 하기 1일 투여량이 투여될 수 있다: 아르할로페네이트 100 mg/일, 페북소스탯 20 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 페북소스탯 40 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 페북소스탯 80 mg/일; 아르할로페네이트 100 mg/일, 페북소스탯 120 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 페북소스탯 20 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 페북소스탯 40 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 페북소스탯 80 mg/일; 아르할로페네이트 200 mg/일, 페북소스탯 120 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 페북소스탯 20 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 페북소스탯 40 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 페북소스탯 80 mg/일; 아르할로페네이트 300 mg/일, 페북소스탯 120 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 페북소스탯 20 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 페북소스탯 40 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 페북소스탯 80 mg/일; 아르할로페네이트 400 mg/일, 페북소스탯 120 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 페북소스탯 20 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 페북소스탯 40 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 페북소스탯 80 mg/일; 아르할로페네이트 600 mg/일, 페북소스탯 120 mg/일; 아르할로페네이트 800 mg/일, 페북소스탯 20 mg/일; 아르할로페네이트 800 mg/일, 페북소스탯 40 mg/일; 아르할로페네이트 800 mg/일, 페북소스탯 80 mg/일; 아르할로페네이트 800 mg/일, 페북소스탯 120 mg/일.

[0077] 각각의 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제에 대해 상기 기술된 바와 같은 범위 이내에서 또다른 투여량 범위가 고려될 수 있다. 당업자는 투여량 및 투여 요법이 치료제가 병용 사용될 때 조정될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 병용 요법이 사용되는 경우, 하나 이상의 작용제의 투여량은, 이들 하나 이상의 작용제가 단독 사용될 때 원하는 효능에 대해 요구되는 수준 미만으로 감소될 수 있다. 마찬가지로, 투여량 계획은 환자의 사용의 용이함 및 준수 정도의 개선을 촉진하기 위해 하나 이상의 치료제의 투여량을 동기화하도록 변형될 수 있다. 대안적으로는, 하나 이상의 치료제의 투여 계획은, 예를 들어 주어진 시간에 작용제의 조

합 적재를 감소시키기 위해 순차적일 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에 있어서, 제 2 요산염-저하제 (예를 들어, 알로퓨리놀, 페복소스맷, 또는 본원에 기술된 다른 제 2 요산염-저하제)의 투여량은 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제가 투여될 때 현재 권장되는 수준을 낮추기 위해 조정될 수 있다.

[0078] 용량 적정 또는 투약량 증대 프로토콜은 대상체에게 투여하는 적절한 또는 최적의 투약량을 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 용량 적정 또는 증대 연구는 효율성 또는 용인성을 향상시키는 투약량을 선택할 수 있다. 용량 적정 또는 증대는 원하는 효과가 달성될 때까지 투여된 투약량의 점진적 조절을 허용한다. 용량 적정은 투여된 투약량을 점진적으로 감소시키는 한편, 투약량 증대는 투여된 투약량을 점진적으로 증가시킨다. 용량 적정 및 증대의 방법은 당업계에 익히 공지되어 있다. 비제한적 예로서, 대상체는 매일 할로페네이트, 할로펜산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 200 mg/일로 투여되고, 매일 혈청 요산 수준이 측정될 수 있다. 투약량은 예를 들어 매주 증가 또는 감소될 수 있다. 대상체는 예를 들어 2 내지 12 주의 기간 동안 모니터링되어, 원하는 투약량을 찾을 수 있다.

[0079] 본원에 기술된 조성물, 방법 및 키트에 따르면, 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제는 둘 모두의 약동학적 효과가 대략 동시에 대상체에서 나타날 수 있도록 투여될 수 있다. 이러한 투여는 둘 모두의 제 1 및 제 2 요산염-저하제의 투여에 사용되는 단독 약학 조성물, 동일한 유형의 제형, 동일한 투약량 형태 또는 심지어 동일한 투여 경로를 요구하지 않을 수 있으며, 2 개의 작용제가 동시에 투여되는 것이 요구되지 않을 수 있다. 즉, 다양한 구현예에 있어서, 본원에 기술된 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제는 단독 투약량 형태 (예를 들어, 경구 투여용 단독 정제 또는 캡슐)로 존재할 수 있으며, 다른 구현예에 있어서 제 1 요산염-저하제는 제 1 투약량 형태 (예를 들어, 제 1 정제 또는 캡슐)로 존재할 수 있고 제 2 요산염-저하제는 제 2 투약량 형태 (예를 들어, 제 2 정제 또는 캡슐)로 존재할 수 있다. 투약량 형태는 상기 제시되는 예에 따른 투여량으로 제 1 및 제 2 요산염-저하제를 포함할 수 있다. 단독 투약량 형태 (예를 들어 단독 정제 또는 캡슐)은 제 1 및 제 2 요산염-저하제 또는 이의 분획의 단일적인 1일 공급을 포함할 수 있으며, 1일 공급의 절반, 1일 공급의 1/3, 1일 공급량의 1/4 등 을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 약학 조성물은 200 mg 의 아르할로페네이트 및 150 mg 의 알로퓨리놀을 포함하는 단일 정제일 수 있다. 추가적인 예로서, 본원에 기술된 약학 조성물은 200 mg 의 아르할로페네이트 및 40 mg 의 페복소스맷을 포함하는 단일 정제일 수 있다. 본 개시의 범주 이내에서 다른 투약량 형태를 고려할 수 있다.

[0080] 단일 투약량 형태에서, 제형은 제형은 하나 이상의 활성 성분의 적절량을 함유하는 단위 투여량으로 나뉠 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 단위 투여량은 개별 제형량을 함유하는 패키지 형태이다. 비제한적 예는 포장 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플의 파우더를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 수성 현탁액 조성물은 단독 투여량 비-재밀폐형 용기에서 포장된다. 대안적으로는, 다중-투여 재밀폐형 용기가 사용되는 경우, 이는 전형적으로 조성물 중에 방부제를 포함한다. 하나의 예로서, 비경구 주사용 제형은 단일 투약량 형태로 제시되며, 이는 방부제가 첨가된 다중 투여 용기 중의 앰플을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 정제, 구내정, 알약, 캡슐 등은 하기 기술되는 성분을 함유할 수 있다: 바인더 예컨대 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 디칼슘 포스페이트; 붕해제 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제 예컨대 수크로오스, 락토오스 또는 사카린 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일, 또는 체리향. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에도 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 기타 물질이 코팅으로서 존재할 수 있거나, 다르게는 투여량 단위의 물리적 형태를 변형하기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 이들 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 하나 이상의 활성성분, 감미제로서 수크로오스, 방부제로서 메틸 및 프로필 파라벤, 염료 및 케르향 또는 오렌지향과 같은 향미제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 추가의 성분, 예를 들어, 비스테로이드 항-염증성 약물 또는 콜키신, 다른 관련 증상을 치료하기 위한 성분, 또는 불활성 물질, 예컨대 인공 착색제가 첨가된다. 물론, 임의의 투여량 단위 형태를 제조하는데 있어서 사용되는 임의의 물질은 약학적으로 순수하고 사용되는 양에서 실질적으로 비-독성인 것이어야 한다. 또한, 하나 이상의 활성 성분은 본원에 기술된 바와 같은 서방형 제제 및 제형으로 혼입될 수 있다.

[0081] 본 개시의 약학 조성물은 1일 1 회 (QD), 1일 2 회 (BID), 1일 3 회 (TID) 또는 1일 4 회 (QID) 투여될 수 있다. 한 구현예에서, 화합물은 1일 1 회 (QD) 투여된다. 또다른 구현예에서, 화합물은 1일 2 회 (BID) 투여된다.

[0082] 또한, 본 개시는 제 1 및 제 2 요산염-저하제 (이때 이들 제 1 및 제 2 요산염-저하제는 상기 기술되어 있음)를 포함하는 조성물을 포함하는 키트와 같은 제조 물품을 기재하고 있다. 일부 구현예에 있어서 키트 내 제 1 요산염-저하제는 (-)-할로페네이트 (즉 아르할로페네이트)이다. 일부 구현예에 있어서 키트 내 제 2 요

산염-저하제는 알로푸리놀이다. 다른 구현예에 있어서 키트 내 제 2 요산염-저하제는 페복소스텐이다. 키트는 본원에 기술된 방법을 수행하는데 충분한 양으로 분포용으로 포장된 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 또한 본원에 기술된 하나 이상의 방법으로 키트 성분을 사용하는데 있어서 지시사항 (예를 들어, 포장 삽입물, 포장 라벨 등) 을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 투약량 형태, 혈청 요산 수준을 낮추기 위한 본원에 기술된 제 1 요산염-저하제 및 제 2 요산염-저하제의 투약량 형태, 및 투약량 형태를 처방하고, 투여하거나 사용하기 위한 지시사항을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서 키트는 약학 조성물의 자가 투여에 사용되기 위해 고요산혈증 (예를 들어, 통풍) 과 연계된 병태 또는 고요산혈증을 앓고 있는 대상체를 위한 것이며, 이때 키트는 본원에 기술된 제 1 및 제 2 요산염-저하제 및 이와 관련된 약물 투여를 수행하기 위한 지시사항을 함유하는 복수의 투약량 형태를 갖는 용기를 포함한다. 하나의 구현예에 있어서, 키트는 본 개시의 방법을 수행하는데 충분한 양으로, 상기 확인된 하나 이상의 형태를 포함하는 적어도 제 2 투약량 형태 및 상기 확인된 하나 이상의 형태로 할로페네이트, 할로펜산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제 1 투약량 형태를 포함한다. 제 2 투약량 형태, 및 임의의 추가의 투약량 형태 (예를 들어 제 3/5, 4/5 의 투약량 형태) 는 고요산혈증 장애 (예를 들어, 통풍) 의 치료를 위해 본원에 개시된 임의의 활성 성분을 포함할 수 있다. 모든 투약량 형태는 고요산혈증 (예를 들어, 통풍) 과 연계된 병태를 치료하기 위한 각 화합물의 치료학적 유효량을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 키트는 하나 이상의 경구 작용제의 자가-투여에 사용되기 위한, 고요산혈증 (예를 들어, 통풍) 과 연계된 병태를 앓고 있는 대상체를 위한 것이며, 이때 키트는 복수의 상기 경구 작용제 및 이와 함께 약물 투여를 수행하기 위한 지시사항을 갖는 용기를 포함한다. 본원의 구현예는 이들 화합물, 상응하는 약학 조성물, 이의 사용 및 방법에 관해 본 명세서 및 특허청구범위를 특징으로 한다.

[0083] 실시예

[0084] 실시예 1: 임상 시험

[0085] 알로푸리놀의 300 mg 경구 투여와 조합되어 400 내지 600 mg 의 아르할로페네이트 (즉, (-)-할로페네이트) 의 1 일 경구 투여량의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 무작위의, 이중-맹검, 플라시보-대조군 연구를, 알로푸리놀 단독에 반응하는 부적절한 고요산혈증 (요산을 낮추는) 을 앓고 있는 대략 90 명의 통풍 환자에서 수행하였다. 이들 90 명의 환자 중 대략 45 명이 알로푸리놀/옥시푸리놀 일련의 PK 샘플 수집 하위-연구에 참여할 것이다.

[0086] 90 명의 환자를 전체적으로 무작위로 설정할 것이고; 대략 30 명을 각각의 3 개의 연구 암을 하기 방식으로 (1:1:1) 수행할 것이다:

[0087] 1) 아르할로페네이트 400 mg (+ 알로푸리놀 300 mg)

[0088] 2) 아르할로페네이트 600 mg (+ 알로푸리놀 300 mg)

[0089] 3) 플라시보 (+ 알로푸리놀 300 mg)

[0090] 투여량/경로/계획

[0091] 모든 치료군에서 환자는 통풍 플레어의 예방을 위해 백그라운드 요법으로서 -3주에 시작해서 최종 후속 방문일 까지 개월 단위로 1일 1회 콜키신 0.6 mg 을 복용할 것이다. 모든 치료군에서 치료동안 -3주에서 시작하여 제 4주까지 지속하여 1일 1회 알로푸리놀 300 mg 을 복용할 것이다. 알로푸리놀 단독 사용에 대해 목표로 하는 혈청 요산 감소를 달성하는데 실패한 환자를 연구에서 무작위로 추출하였다.

[0092] 무작위 치료 계획은 하기이다 (제 1 일 내지 제 4 주):

[0093] • 치료군 #1: 아르할로페네이트 400 mg (+ 알로푸리놀)

[0094] • 치료군 #2: 아르할로페네이트 600 mg (+ 알로푸리놀)

[0095] • 치료군 #3: 플라시보 (+ 알로푸리놀)

[0096] 분석

[0097] 모든 참여 환자는 임의의 투여 군에서 치료를 받을 것이며 이들을 위한 1차 PK 데이터는 충분하고 해석가능한 것으로 여겨지며, PK 분석으로 분석될 것이다. 둘 모두의 투여량에서 아르할로페네이트의 존재 및 부재 하

에서 알로퓨리놀 및 옥시퓨리놀 약동학을 포함시킨 일련의 PK 서브셋에 포함된 환자에 대해, 적절한 경우 PK 파라미터에 따르는 것을 포함하는, 반복 투여량 (제 3 주, 제 5 방문) 혈장 농도로부터 결정될 것이다:

[0098] • 농도-시간 곡선 하 노출 또는 영역 (AUC₀₋₂₄, AUC_{0-last}, AUC_{0-inf})

[0099] • 최대 농도 (C_{max})

[0100] • 최대 농도 도달 시간 (T_{max})

[0101] • 말단 제거 반감기 (t_{1/2})

[0102] 안전성

[0103] 안정성 및 내성의 이해는 임상 실험 시험, 12-리드 ECG, 바이탈 사인, 물리 시험, 수반 약제 리뷰, 및 AE 를 포함하는 연구를 통해 평가되는 안전도 파라미터의 평가를 기초로 할 것이다 (의학적 경우를 제외하고는, 이는 제 1 일에 투여 전에 포획된 "AE" 임). 안전도 데이터의 보고는 설명적이고, 아르할로페네이트 또는 알로퓨리놀의 하나 이상의 투여를 수용하는 모든 환자를 포함시킬 것이다. 이해 분석은 모든 투여후 시점에 대해 투여전으로부터 실험실, 바이탈 사인 및 12-리드 ECG 측정에서 심각도 및 실제 데이터 및 변화에 의한 도표 작성을 포함하는 치료에 의한 발생정도 및 유형을 포함할 것이다.

[0104] 약물학

[0105] 각각 3 개의 치료군의 효과를 하기 종결점에 대해 선택된 지점-투여 시기 각각에 대한 기저선으로부터 절대치 및 % 변화로서 평가할 것이다:

[0106] • sUA (치료 제 4 주에서)

[0107] • sUA < 6 mg/dL 를 달성하는 비율

[0108] • sUA < 5 mg/dL 를 달성하는 비율

[0109] • sUA < 4 mg/dL 를 달성하는 비율

[0110] **실시예 2: 임상 시험**

[0111] 이러한 연구는 통풍을 앓고 있는 환자에서 고요산혈증의 치료에 대해 대략 10 내지 15 명의 통풍 환자에서 페복소스택의 80 mg 경구 투여와 조합으로 400 내지 600 mg 의 아르할로페네이트의 단독 경구 투여의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다. 플레어 예방을 위해 1일 콜키신 0.6 mg 이외에도, 모든 환자는 치료 단계 동안 하기 순서로 페복소스택 및 아르할로페네이트를 수용할 것이다:

[0112] • 제 1 일에서 제 7 일까지: 페복소스택 80 mg 경구로 1일 1회 (페복소스택 단독 기간)

[0113] • 제 8 일에서 제 21 일까지: 페복소스택 80 mg + 아르할로페네이트 400 mg 경구로 1일 1회 (페복소스택 + 아르할로페네이트 400 mg 기간)

[0114] • 제 22 일에서 제 35 일까지: 페복소스택 80 mg + 아르할로페네이트 600 mg 경구로 1일 1회 (페복소스택 + 아르할로페네이트 600 mg 기간)

[0115] sUA 수준은 각각의 치료 기간 (제 7 일, 제 21 일 및 제 35 일) 의 마지막 날에 평가될 것이고; 해당 날에, sUA 샘플은 4 개의 상이한 시점에서 수집될 것이다: 투여전 (금식), 투여 2 시간 후, 투여 6 시간 후 및 투여 10 시간 후 (석식 전).

[0116] 투여량/경로/계획

[0117] • 콜키신: 0.6 mg /경구/1일 (제 -16 일에서 제 49 일까지)

[0118] • 페복소스택: 80 mg/경구/1일 (제 1 일에서 제 35 일까지)

[0119] • 아르할로페네이트: 400 mg/경구/1일 (제 8 일에서 제 21 일까지);

600 mg/경구/1일 (제 22 일에서 제 35 일까지)

[0120] 치료 기간

- 단계 1: 스크리닝 단계: 1 내지 4 주
- 단계 2: 런인/안정화 단계: ≥ 2 주
- 단계 3: 치료 단계: 5 주
- 단계 4: 후속 단계: 2 주

[0125] 분석

[0126] 안전성

[0127] 안전성 및 내성의 이해는 임상 실험실 시험, 12-리드 ECG, 바이탈 사인, 생리학적 시험, 부수적 약제 리뷰 및 AE 를 통해 평가된 안전도 파라미터의 평가를 기초로 할 것이다. 안전성 데이터의 보고는 설명적인 것이고, 아르할로페네이트의 하나 이상의 투여량을 수용하는 모든 환자를 포함할 것이다. 설명적 분석은, 실험실, 바이탈 사인 및 12-리드 ECG 측정에서 중증도 및 실제 데이터 및 변화에 의한 도표작성을 포함하는 발생빈도 및 AE 유형을 포함할 것이다. 임상적으로 현저하게 비정상인 실험실 데이터의 목록이 제시될 것이다. 케이스 보고 형태 (CRF)-포획된 ECG 및 물리 시험을 카테고리 통계 방법을 사용하여 요약할 것이다.

[0128] 약동역학

[0129] 각각의 폐복소스렛 + 아르할로페네이트 병용 치료의 효과는 하기 종결점에 대한 치료 기간 마지막에 기저선 (제 1 일)로부터의 변화로서 평가될 것이다:

- sUA < 6 mg/dL 를 달성하는 환자의 비율
- sUA < 5 mg/dL 를 달성하는 환자의 비율
- sUA < 4 mg/dL 를 달성하는 환자의 비율
- sUA < 3 mg/dL 를 달성하는 환자의 비율
- sUA 에서 절대치 및 백분율 변화

[0135] 상기 상세한 설명이 특정 구현예를 기재하는 한편, 당업자는 다양한 변형 및 대안이 개발될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 상기 기재된 특정 구현예 및 실시예는 오로지 설명적인 것으로 의미되며, 첨부된 청구항 및 이의 임의의 및 모든 등가물의 전체 범위가 주어지는 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.