

명세서

발명의 명칭:

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 요산(uric acid)은 퓨린의 대사과정에서 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase) 또는 잔틴 디하이드로나아제(xanthine dehydrogenase)에 의해 생성된다. 혈중 요산의 70% 가량은 세포주기에 따른 세포대체(cell turn-over)에 따른 내인성 퓨린 대사에 의해 만들어지고, 30%는 음식으로 섭취된 퓨린으로부터 형성되어 대부분 신장을 통해 배출된다(250 내지 750 mg/일).
- [3] 따라서 혈중 요산 농도는 요산 형성과 요산 배출간의 항상성으로 일정 수준을 유지하게 되는데, 이때 요산 형성이 증가되거나, 요산 배출이 감소되는 경우 혈중 요산 농도가 증가된다. 일반적인 고요산혈증의 정의는 남성에서는 7.0 mg/dL 이상, 여성에서는 6.5 mg/dL 이상이다. 최근 고단백 식이 등으로 고요산혈증 환자가 늘고 있다.
- [4] 혈중 요산 농도가 증가되는 경우 가장 먼저 일어나는 현상은 요산염(monosodium uate; MSU) 미세결정의 체내 침착이다. 오랜 기간 혈중 요산 농도가 높게 유지되어 과포화 상태가 지속될 경우 요산염 미세 결정이 생성되어 조직 내 침착되고(요산염 침착물), 요산염 침착물은 관절, 활막, 힘줄, 신장 및 결합 조직(중추신경계 제외)과 같은 조직이나 장기에 통풍 결절(gout tophi)을 형성한다. 형성된 통풍 결절은 급성 및 만성 염증 및 조직 손상을 유발함으로써, 관절염(arthritis), 요로 결석(urinary calculi), 만성 신장병(chronic kidney disease; CKD), 고혈압, 심혈관계 질환 및 대사 증후군과 같은 다중 시스템 손상을 초래한다.
- [5] 고요산혈증과 관련된 질환으로 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고혈압, 심혈관계 질환, 관상동맥 심장병, 심부전, 레쉬-니한 증후군, 신장질환, 만성 신장질환, 신장 결석, 신부전, 당뇨병 신장질환, 관절염, 요로결석증, 급만성 요산신증, 요산결석증 등을 들 수 있다.
- [6] 고요산혈증의 대표적인 질환은 통풍이다. 통풍은 조절되지 않는 고요산혈증과 급성 통풍 발작 패턴(gout flare)을 특징으로 하는 염증성 관절염의 한 유형이다. 지속적인 과포화상태의 혈중 요산 농도는 요산염 결정을 만들어 관절과 관절 주위조직에 침착함으로써 통풍이 발생한다. 관절에 침착된 요산염 결정은 급성으로는 통풍 발작(gout flare)을 일으키고, 이와 같은 통풍 발작이 반복적으로

일어나는 만성 통풍 환자에서는 통풍 결절(gout tophi)을 생성한다.

- [7] 많은 연구결과에서 혈중 요산 농도의 지속적인 감소가 통풍 발작(gout attacks) 및 통풍 결절의 수를 감소시킬 수 있고, 통풍 결절을 축소시킬 수 있는 것을 확인하였다. 따라서, 만성 통풍 환자의 치료에 있어서, 1차 치료 목표는 혈중 요산 농도를 정상범위로 유지하여 조직 내 요산염 미세결정의 침착을 방지함과 동시에 이미 생성된 통풍 결절의 수 및 크기를 감소시키는 것이다. 따라서, 일부 보고에 의하면 추가 통풍 발작을 예방하고, 요산염 침착물의 분해를 촉진하기 위해서는 혈중 요산 농도를 만성 통풍환자에서는 6.0 mg/dL 미만으로, 결정성 통풍환자에서는 5.0 mg/dL 미만으로 낮추도록 제안하고 있다.
- [8] 혈중 요산 농도를 낮추기 위해서는 앞서 언급한 요산 생성을 억제하기 위한 잔틴 옥시다아제 저해제를 투여하거나, 생성된 요산 배출을 증가시키는 요산배출 촉진제(요산 재흡수 억제제 또는 요산 배출 유도제)를 투여한다. 또는, 상술한 통풍 치료제에 반응하지 않는 환자에게는 요산을 알란토인(alantoin)으로 변환시켜 뇨로 배출시킴으로써 요산 강하를 유도하는 요산 분해제(PEG-uricase)를 사용한다.
- [9] 대표적인 잔틴 옥시다아제 저해제로 알로푸리놀(allopurinol)과 페북소스타트(febuxostat)가 알려져 있다. 알로푸리놀과 페북소스타트는 낮은 가격 및 복용 편의성(경구투여)으로 통풍 환자의 혈중 요산 농도를 낮추기 위한 치료제로 사용되기는 하지만, 알로푸리놀을 처방받은 환자군 중 약 40%의 환자군에서, 페북소스타트를 처방받은 환자군 중 30 내지 60%의 환자군에서만 6 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였을 뿐 나머지 환자군들에서는 여전히 임상적으로 정상범위의 혈중 요산 농도 수준에 도달할 수 없다.
- [10] 따라서, 기존 잔틴 옥시다아제 저해제 치료에도 불구하고 권장 수준(6 mg/dL 미만)의 혈중 요산 농도에 도달할 수 없는 환자와 관련하여 미국 류머티즘 협회는 요산 배출 유도제와의 병용 치료를 권장하고 있다.
- [11] 하지만, 고요산혈증은 일반적으로 신기능 이상과 동반되는 경우가 많다. 특히 CKD와 같은 만성 신장 질환과 고요산혈증 간의 직접적인 인과 관계를 설명하는 다수의 문헌 결과가 보고되어 있다. 신장 기능이 저하된 환자에서는 혈중 요산 배출이 저하되어 체내 요산 농도가 증가할 수 있으며 이로 인해 고요산혈증이 유발될 수 있다. 또한 고요산혈증으로 인해 증가된 체내 용해성 요산(soluble urate)은 염증을 유발함으로써 (pro-inflammatory) 신장 기능을 저하시킬 수 있다. 이에 체내 요산 과다 생성을 억제하여 신장 질환을 치료 및 예방할 필요가 있다. 현재 요산 강하제로 신기능을 보호하거나 신기능 저하 진행의 단계를 늦추는 효능에 대한 연구가 진행 중에 있으나, 충분한 효능을 보이기 위한 용량을 확보하기에 어려운 점이 있다. 알로푸리놀의 경우 주요 대사체인 옥시푸리놀(oxypurinol)이 대부분 신장을 통해 배설되는데 신기능이 저하된 경우 체내 옥시푸리놀의 노출이 현저히 증가하여 부작용을 유발할 수 있고, 페북소스타트의 경우 중증 신기능 이상 환자에게 40 mg으로 용량을 조절해야

하는 제한점이 있다.

- [12] 따라서, 고요산혈증 환자에 있어서, 심각한 부작용 없이 혈중 요산 농도 조절 효과에 대해 신뢰할 수 있는 결과를 제공할 수 있는 치료 방법 및 약학적 조성물을 도출할 필요가 있다.

[13] [선행기술문헌]

[14] [특허문헌]

- [15] 대한민국 특허 제1751325호(2017.06.21.), 잔틴 옥시다아제 저해제로서 효과적인 신규 화합물, 그 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물

- [16] 대한민국 특허 제1424013호(2014.07.22.),
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 결정형과 그의 제조방법

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [17] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 50 내지 200 mg/일의 투여 용량으로 포함하는 고요산혈증 관련 질환 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

- [18] 본 발명의 또 다른 목적은 고요산혈증과 관련된 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 50 내지 200 mg/일의 투여 용량으로 포함하는 약학적 조성물을 경구투여하는 단계를 포함하는, 고요산혈증과 관련된 질환의 치료 또는 예방방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [19] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 50 내지 200 mg/일의 투여 용량으로 포함하는 고요산혈증 관련 질환 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.
- [20] 본 발명은 고요산혈증과 관련된 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 본 발명의 약학적 조성물을 경구투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 추정사구체 여과율(eGFR)은 90 mL/min/1.73m² 미만인, 고요산혈증과 관련된 질환의 치료 또는 예방방법을 제공한다.
- [21] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 대상체의 추정사구체 여과율(eGFR)은 60 mL/min/1.73m² 미만이다.
- [22] 본 발명의 일 구현예에 따르면,
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 용량은 50 mg/일이다.
- [23] 본 발명의 일 구현예에 따르면,

- 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 용량은 100 mg/일이다.
- [24] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 용량은 200 mg/일이다.
- [25] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 혈중 요산 농도를 6.0 mg/dL 미만으로 낮출 수 있다.
- [26] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 혈중 요산 농도를 5.0 mg/dL 미만으로 낮출 수 있다.
- [27] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 혈중 요산 농도를 4.0 mg/dL 미만으로 낮출 수 있다.
- [28] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고혈압, 심혈관계 질환, 관상동맥 심장병, 심부전, 레쉬-니한 증후군, 신장질환, 만성 신장질환, 신장 결석, 신부전, 당뇨병 신장질환, 관절염, 요로결석증, 또는 이들의 조합이다.
- [29] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍이다.
- [30] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 고요산혈증 관련 질환은 만성 신장 질환이다.
- [31] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 고요산혈증 관련 질환은 심부전이다.
- [32] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물에는 통풍 발작(gout flare)을 억제하기 위한 치료제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [33] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 통풍 발작을 억제하기 위한 치료제는 이부프로펜(ibuprofen), 프로베네시드(probenecid), 설펜피라존(sulfinpyrazone), 콜히친(colchicine), 나프록센(naproxen), 또는 이들의 조합을 포함한다.

발명의 효과

- [34] 본 발명에 따른 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 고요산혈증 환자의 혈중 요산 농도를 효과적으로 낮출 수 있을 뿐 아니라, 감소된 혈중 요산 농도를 장기간 유지할 수 있으므로, 고요산혈증 환자의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 정상 수준의 신기능을 가지는 고요산혈증 환자 뿐 아니라, 경도 또는 중등도의 신장기능저하를 가지는 고요산혈증 환자의 혈중 요산 농도를 효과적으로 조절할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [35] 도 1은 본 임상 2상 시험의 환자군 분류를 나타낸다.
- [36] 도 2는 본 임상 2상 시험에 참여한 환자들의 투약 기간에 따른 평균 혈중 요산 농도를 나타낸다.

- [37] 도 3은 각 투약군별로 평균 혈중 요산 농도 감소 정도를 나타낸다.
- [38] 도 4는 12주 동안의 투약 기간이 끝난 후 혈중 요산 농도가 5mg/dL 미만인 환자들을 약물 투약 전 초기 신장기능에 따라 분류한 결과를 나타낸다.
- [39] 도 5는 12주 동안의 투약 기간이 끝난 후 혈중 요산 농도가 6mg/dL 미만인 환자들을 약물 투약 전 초기 신장기능에 따라 분류한 결과를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [40] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [41] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [42] 본원에서 어떤 양태들이 "~를 포함하는"이란 용어와 함께 기술되더라도, "~로 구성된" 및/또는 "본질적으로 ~로 구성된"의 관점에서 기술된 다른 유사 양태들도 또한 제공된다는 것이 이해되어야 한다.
- [43] "환자", "대상체" 또는 "개체"라는 용어는 상호 호환적으로 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 이들은 장애 등을 앓고 있는 개체를 지칭한다. 용어 중 어떤 것도 "환자", "대상체" 또는 "개체"가 전문 의료진의 관리 및/또는 감독 하에 있을 것을 요구하지 않는다.
- [44] 본 명세서에서 "sUA (serum uric acid)"는 "혈중 요산" 및 "혈청 요산"으로 구분되지 않고 사용된다.
- [45] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 기타 문법적 등가물은 질환 또는 병태 또는 이의 하나 이상의 증상을 완화, 약화 또는 개선시키거나, 증상의 기저 대사 원인을 개선하거나, 질환 또는 병태를 저해하는, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발생을 저지하거나, 질환 또는 병태를 완화하거나, 질환 또는 병태의 억제를 야기하거나, 질환 또는 병태에 의해 야기되는 병태를 완화하거나, 또는 질환 또는 병태의 증상을 중단시키는 것을 포함한다.
- [46] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "투여하다", "투여하는", "투여", "투약하다", "투약" 등이라는 용어는 생물학적 작용의 목적하는 부위에 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하기 위해 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람은 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법 등과 함께 사용될 수 있는 투여 기법에 익숙하다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 1일 1회 같은 시간대에 대상체에게

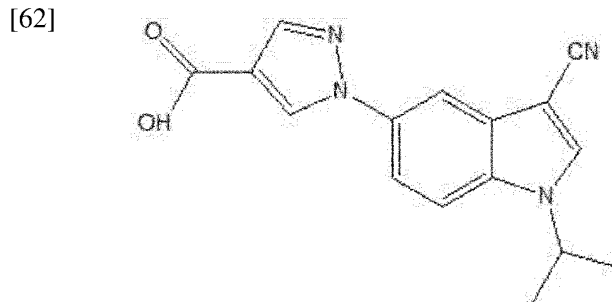
투여된다.

- [47] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "유효량", "치료적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"이라는 용어는 치료 중인 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 일정한 정도로 완화시키는 투여 중인 적어도 1종의 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 치료적 용도를 위한 "유효량"은 질환의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는 데 필요한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 적절한 "유효"량은 개체 간에 서로 다를 수 있다. 임의의 개개 경우에 적절한 "유효"량은 용량 상승 연구와 같은 기법을 이용 하여 결정될 수 있다.
- [48] 본 명세서에서의 일부 실시형태에서는 잔틴 옥시다아제 저해를 위한 유효성분인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 50 mg/일, 100 mg/일 또는 200mg/일의 "투여 용량"으로 사용할 수 있다.
- [49] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약학적 조성물"은 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 화학적 성분, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 담체, 안정제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 등의 부형제 중 적어도 하나 이상의 성분을 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [50] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는 명시된 화합물의 유리 산 및 유리 염기의 생물학적 유효성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 가질 수 있고, 따라서 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기산과 반응하여, 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다.
- [51] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 조성, 제형, 안전성 등에 대해 약리학적/독성학적 관점으로부터 환자에게 허용되는 물질을 의미하고, "약제학적으로 허용되는 담체"는 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않는 매질을 언급하며, 투여시 대상체에 무독성이다.
- [52] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "공동-투여", "와 병용하여 투여된" 및 이들의 등가물은 단일 개체에 대한 둘 이상의 활성 성분의 투여를 포함하는 것을 의미한다. 각각의 활성 성분은 하나의 제제(또는 제형)에 독립적으로 포함될 수 있고, 이때 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해, 동일 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 공동-투여 또는 병용-투여 할 수 있는 구체적인 물질에 대해서는 뒷부분에 기술한다.
- [53] 고요산혈증은 혈액 중 비정상적으로 높은 수준의 요산 농도를 특징으로 하는 질환이며(남자는 7.0 mg/dL 이상, 여자는 6.5 mg/dL 이상), 일부 고요산혈증 환자에서는 무증상일 수 있으나, 많은 경우 적어도 1종 이상의 다른 질환 또는 병태와 관련된다.
- [54] 고요산혈증은 혈중 요산 농도가 높게 유지되면서 요산염 미세결정이 조직내 침착되고, 침착된 요산염 미세 결정들은 결절(tophi)를 형성한다. 형성된 결절은

급성 및 만성 염증 및 조직 손상을 유발함으로써, 관절염(arthritis), 요로 결석(urinary calculi), 만성 신장병(chronic kidney disease; CKD), 고혈압, 심혈관계 질환 및 대사 증후군과 같은 다중 시스템 손상을 초래한다.

- [55] 고요산혈증과 관련된 구체적인 질환으로는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고혈압, 심혈관계 질환, 관상동맥 심장병, 심부전, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장질환, 만성 신장질환, 신장 결석, 신부전, 당뇨병 신장질환, 관절 염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 기능항진증, 건선, 사르코이드증, 하이포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(HPRT) 결핍증 등이 알려져 있다. 특히 체내 생성된 요산염 미세 결정은 만성 관절염, 요로결석, 신장 질환, 재발성 급성 관절염, 활액낭염, 통풍 발작 등의 직접적인 원인으로 알려져 있다. 통풍은 비만, 당뇨병, 고혈압, 심혈관 질환 등과 동반되어 나타난다. 그리고, 최근 단백질 중심의 식이 증가로 혈중 요산 농도가 증가됨과 동시에 통풍 환자의 수도 늘고 있으므로, 혈중 요산 농도의 관리는 요산염 미세 결정 생성 예방의 측면에서 무엇보다 중요하다.
- [56] 본 발명의 일 구현예에 따른 투약군은 8 내지 12 mg/dL의 혈중 요산 농도를 가지는 고요산혈증 통풍환자일 수 있지만, 반드시 이에 한정되지는 않는다.
- [57] 본 발명의 일 구현예에 따른 투약군은 90 mL/min/1.73 m² 미만 또는 60 mL/min/1.73 m² 미만의 eGFR의 범위를 가지지만, 반드시 이에 한정되지는 않는다. 환자군 선정 후, washout 기간을 거치면서 재검사 결과 정상 수준의 신장기능을 가진 환자군(eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²), 경도의 신장기능저하군(eGFR: 60~90 미만 mL/min/1.73 m²), 및 중등도의 신장기능저하군(eGFR: 30~60 미만 mL/min/1.73 m²)이 포함된다.
- [58] 통풍 환자의 대부분은 혈중 요산 농도가 정상범위보다 높으며, 혈중 요산 농도를 낮추면 통풍 증상이 완화되는 것으로 알려져 있으므로, 통풍 환자에서 혈중 요산 농도를 조절하는 것은 무엇보다 중요하다. 따라서, 만성 통풍 환자의 치료에 있어서, 1차 치료 목표는 혈중 요산 농도를 정상범위로 유지하는 것이다.
- [59] 혈중 요산 농도를 낮추기 위해서는 앞서 언급한 바와 같이 잔틴 옥시다아제 저해제에 의해 요산 생성을 억제하거나, 요산배출 촉진제(요산 재흡수 억제제 또는 요산 배출 유도제)를 투여하여 요산 배출을 증가시키는 방법을 사용하고 있다.
- [60] 본 발명에서는 고요산혈증 환자의 혈중 요산 농도를 조절하기 위해, 요산 생성을 억제하는 잔틴 옥시다아제 저해제를 투여하였다. 상기 잔틴 옥시다아제는 하기 화학식 1로 표시되는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 발명의 약학적 조성물은 약학적 효능을 가지는 유효성분으로 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[61] [화학식 1]



- [63] 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 투여 용량은 일(day) 기준으로 50 내지 200 mg이다.
- [64] 구체적으로는 50 mg/일, 100 mg/일, 150 mg/일, 또는 200 mg/일의 투여 용량으로 투여될 수 있다.
- [65] 상기 투여 용량은 고요산혈증 환자의 혈중 요산 농도를 낮출 수 있고, 특히 50 mg/일, 100 mg/일, 또는 200 mg/일의 용량으로 투여하는 경우 대부분의 환자(각 투여군당 59%, 63%, 78%의 환자)에서 6 mg/dL 미만의 정상 범주의 혈중 요산 농도를 보였다. 특히 200 mg/일의 용량으로 투여하는 경우 62%의 환자군에서 5 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였고, 54%의 환자군에서 4 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였다.
- [66] 페북소스타트 투여군의 환자는 54%의 환자가 6 mg/dL 미만, 23%의 환자가 5 mg/dL 미만, 0%의 환자가 4 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였다.
- [67] 특히 본 발명의 약학적 조성물은 50 mg/일, 100 mg/일, 200 mg/일의 투여 용량군 각각에서 투여 시작 2주만에 평균 혈중 요산 농도를 5.5 mg/dL, 4.9 mg/dL, 3.8 mg/dL로 낮추었을 뿐 아니라, 감소된 혈중 요산 농도 수준을 투약기간 동안 유지하였다. 하지만, 페북소스타트의 경우 혈중 요산 농도 수준을 5.6 내지 5.9 mg/dL로 유지하였으므로, 본 발명의 약학적 조성물이 페북소스타트 대비 효과적으로 혈중 요산 농도를 조절한다는 것을 알 수 있다.
- [68] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 경도 또는 중등도의 신장기능저하 통풍환자의 혈중 요산 농도를 페북소스타트 대비 효과적으로 조절한다는 것을 알 수 있다. 즉 본 발명의 약학적 조성물의 혈중 요산 저하 효과는 대상체의 투약 전 신장 기능과는 크게 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 경도 또는 중등도의 신장기능저하 통풍환자에서도 효과적으로 혈중 요산을 조절할 수 있다는 것을 알 수 있다.
- [69] 본 발명의 약학적 조성물은 고요산혈증 환자에 투여시 다른 종류의 약학적 효능을 가지는 활성물질과 병용 투여될 수 있다.
- [70] 병용투여할 수 있는 활성물질의 일 구현예로서 통풍 발작을 억제하기 위한 항염증제, 요산 배출 촉진제(uricosuric drug), 요산 분해제(uricolytic drug), 또는

당뇨병, 고혈압 등과 같이 기타 기저질환 치료를 위한 치료제들에서 하나 이상 선택될 수 있다.

- [71] 항염증제의 일 구현예로서 비스테로이드 항염제(NSAID), 스테로이드제, colchicine 등이 있고, NSAID에는 나프록센(naproxen), 인도메타신(indomethacin), 설린닥(sulindac), 아세클로페낙(aceclofenac), 이부프로펜(ibuprofen), 나부메톤(nabumetone), 멜록시캄(meloxicam), 셀레코릭스(celecoxib) 등에서 선택될 수 있다.
- [72] 요산 배출 촉진제는 urea transporter 1(URAT1)에 의한 요산염 재흡수를 억제하는 기전의 약제이고, 일 구현예로서 프로베네시드(probenecid), 레시누라드(lesinurad), 설핀피라존(sulfinpyrazone), 벤즈브로마론(benzbromarone), 고용량의 살리신산(salicylic acid) 등에서 선택될 수 있으며, 로잘탄(losartan), 아미로디핀(amlodipine), 아토르바스타틴(atorvastatin), 페노피브레이트(fenofibrate) 등도 간접적으로 요산 배출을 촉진하므로, 이들 약제에서도 선택될 수 있다.
- [73] 본 발명의 일 구현예에 따라 환자들은 특정 투여 용량의 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 포함하는 정제와 0.6 mg의 콜히친을 경구로 병용 투여하였다. 본 발명에서 콜히친을 병용투여하는 이유는 혈중 요산 농도가 낮아지는 경우, 통풍 결절에서 분해된 요산염 결정이 통풍 발작을 일으킬 수 있기 때문에 이를 예방하기 위함이다.
- [74] 본 발명의 약학적 조성물은 유효량의 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 약학적 활성성분(API)으로 포함하며, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시된 병태를 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 인간에서의 장애의 치료를 위한 것이다.
- [75] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 형태로, 예를 들어, 정제, 트로키, 수성 또는 유성 현탁액, 분산 가능한 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 제형으로 제조될 수 있다. 경구 용도로 의도되는 조성물은 공지된 방법에 따라 선택적으로 제조되고, 이러한 조성물은 투약자들의 기호를 충족하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 함유할 수 있다.
- [76] 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체와 혼합하여 활성 성분을 함유한다.
- [77] 약제학적으로 적합한 담체의 비-제한적 예에는 고형물 및/또는 액상물, 예를 들면, 에탄올, 글리세롤, 물 등이 포함된다. 본 발명의 약학적 조성물 중의 담체의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 약 99중량%의 범위일 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제 의 비-제한적 예에는 비독성의 상용성 충전제, 희석제, 결합제, 붕해제, 완충제, 방부제, 습윤제, 증량제, 산화방지제,

- 윤활제, 향미제, 점증제, 착색제, 계면활성제, 유화제, 현탁제 등이 포함된다.
- [78] 상기 결합제의 일 구현예는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 폴리비닐아세트산, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 마크로골, 라우릴황산나트륨, 경질 무수 규산, 합성 규산 알루미늄, 규산 칼슘 또는 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트와 같은 규산염 유도체, 인산수소칼슘과 같은 인산염, 탄산칼슘과 같은 탄산염, 전호화전분, 아카시아검과 같은 검류, 젤라틴, 에틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [79] 상기 봉해제의 일 구현예는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, F-melt, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [80] 상기 유동화제의 일 구현예는 콜로이달이산화규소, 수화 이산화규소 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 스테아린산마그네슘, 이산화규소, 탈크, 경질무수규산, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [81] 본 발명은 본 명세서에 기재된 예방 또는 치료방법에서 사용하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 이들 키트는 용기 내에 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물, 선택적으로 본 명세서에 기재된 다양한 방법 및 접근에 따른 키트의 사용을 설명하는 설명서를 포함한다. 또한, 이러한 키트는 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 확립하고/하거나, 투약, 투여, 부작용, 약물 상호작용 또는 의료인에게 유용한 기타 정보를 기재하는, 정보, 예컨대 과학적 참고문헌, 포장 삽입물 물질, 임상시험 결과 및/또는 이들의 요약 등을 포함한다.
- [82] 이러한 설명서에 기재된 정보는 다양한 연구, 예를 들어, 생체 내 모델을 포함하는 실험 동물을 이용한 연구 및 인간 임상 실험을 기반으로 한 연구의 결과를 기반으로 할 수 있다.
- [83] 본 명세서에 기재된 키트는 의사, 간호사, 약사 등을 포함하는 의료인에게 제공 또는 판매된다. 일부 실시 형태에서, 키트는 소비자에게 직접 판매된다.
- [84] 본 발명은 고요산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [85] 또한, 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 고요산혈증 증상을 가지는 인간을 포함하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는, 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만, 또는 5 mg/dL 미만으로 낮추어 (또는 조절하여) 고요산혈증을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

- [86] 이때 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 용량은 50 내지 200 mg/일 일 수 있고, 50 mg/일, 100 mg/일, 150 mg/일 또는 200 mg/일일 수 있다.
- [87] 상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고혈압, 심혈관계 질환, 관상동맥 심장병, 심부전, 레쉬-니한 증후군, 신장질환, 만성 신장질환, 신장 결석, 신부전, 당뇨병 신장질환, 관절염, 요로결석증, 또는 이들의 조합에서 선택된다.
- [88] 또한, 상기 고요산혈증을 예방 또는 치료하는 방법에서 추가적으로 통풍 발작을 억제하기 위한 치료제를 병용투여할 수 있고, 상기 통풍 발작을 억제하기 위한 치료제는 이부프로펜(ibuprofen), 프로베네시드(probenecid), 설핀피라존(sulfinpyrazone), 콜히친(colchicine), 나프록센(naproxen), 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.
- [89] 본 발명의 약학적 조성물, 용도, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.
- [90] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 모든 숫자는, 언급되었는지 아니든지, 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 정밀한 수치는 본 개시내용의 추가적인 실시양태를 형성하는 것으로 이해되어야 한다. 실시예에 개시된 수치의 정확성을 보장하기 위해 노력을 기울였다. 그러나, 측정된 모든 수치는 내재적으로 이의 각각의 측정 기법에서 실측된 표준 편차로부터 생성된 특정 오차값을 함유할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [91] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.
- [92]
- [93] **1. 임상 2상 시험(ClinicalTrials.gov 식별자(Identifier): NCT03934099)**
- [94] 통풍 환자군에 화학식 1의
화합물(1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산; 실시예 1 화합물)을 투여시 투여 용량 및 이에 따른 이상반응 등을 분석하기 위해 임상 2상 시험을 실시하였다.
- [95]
- [96] **환자군 선정-피험자 포함 대상**
- [97] 1. 연구를 시작하기 전에 자유 의지로 서면 동의서(서명 및 날짜 기재)를 제공하였다.
- [98] 2. 18세에서 75세 사이의 남성 또는 여성이다.

- [99] 3. American College of Rheumatology 기준에 따라 고요산혈증 및 통풍의 병력 또는 경험이 있었다.
- [100] 4. 선별검사(screening) 전(방문 1) 12개월 이내에 2회 이상의 통풍 발작이 자가 보고된 이력이 있다.
- [101] 5. 알로퓨리놀, 페북소스타트, 프로베네시드, 레시누라드 투여에 의한 요산 저감 요법(ULT: Urate Lower Therapy) 중인 피험자는 방문 1에서 sUA(혈중 요산) 수준이 ≥ 6.0 mg/dL이고; 방문 1 당시 ULT 복용력이 없거나, ULT 치료 중이 아닌 대상자는 방문 1에서 sUA 수준이 ≥ 8.0 mg/dL ~ ≤ 12.0 mg/dL이다.
- [102] 6. 방문 3에서의 sUA 수준이 ≥ 8.0 mg/dL 내지 ≤ 12.0 mg/dL였다.
- [103] 7. 선별검사 시(방문 1)에 체질량 지수가 ≤ 42 kg/m²이었다.
- [104] 8. 선별검사(방문 1)에서 추정된 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate; eGFR)이 ≥ 60 mL/분/1.73m²였다.
- [105] 9. 가임기 대상자는 선별검사(방문 1)에서 임신 테스트 결과 음성이었다. 피험자(가임 여성 피험자 및 가임 파트너가 있는 남성 피험자)는 연구 기간 동안 임신을 피하기 위해 적절한 피임 방법을 사용하는 데 동의했다.
- [106] 10. 연구 절차, 관련된 위험을 이해할 수 있었고 방문/프로토콜 일정을 기꺼이 준수했다.
- [107]
- [108] 환자군 선정-피험자 제외 대상
- [109] 1. 골수증식성 장애 또는 장기이식 등의 원인으로 인한 속발성 고요산혈증이 있는 경우.
- [110] 2. 선별검사(방문 1) 전 3주 이내에 활동성 급성 통풍 발작을 경험한 경우.
- [111] 3. 선별검사(방문 1)에서 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(aspartate aminotransferase) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(alanine aminotransferase)가 정상 범위의 상한(upper limit of normal; ULN)의 >2배를 가지는 경우.
- [112] 4. 선별검사(방문 1)에서 크레아틴 키나제(creatine kinase) 수치가 ULN의 > 2.5배인 경우.
- [113] 5. 이전에 콜히친에 대한 과민증이 있는 경우.
- [114] 6. 선별검사(방문 1) 전 3개월 이내에 페글로티카제(pegloticase)를 처방받은 적이 있는 경우.
- [115] 7. 선별검사(방문 1) 전 지난 6주 동안 sUA 수준에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물(로사르탄; rosartan, 피브레이트; fibrate, 티아지드 이뇨제; thiazide diuretics, 루프 이뇨제; loop diuretics, 아세틸살리실산; acetylsalicylic acid)의 안정적인 용량을 투여하지 않은 경우. 아세틸살리실산은 325mg/day 이상 사용하는 것은 허용되지 않음.
- [116] 8. 선별검사(방문 1) 전 1개월 이내에 연속 10일 이상 전신 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 받은 적이 있는 경우.
- [117] 9. 전신 면역억제 또는 면역 조절 치료(예: 아자티오프린; aziothioprine,

- 6-메르캅토프린; 6-mercaptopurin, 사이클로스포린; cyclosporin)가 필요하거나, 사용 가능성이 있는 경우.
- [118] 10. 선별검사(방문 1) 전 14일 이내에 고용량 또는 중간 정도의 사이토크롬 P450 3A4 억제제(cytochrome P450 3A4 inhibitor) 또는 P-당단백질 억제제(P-glycoprotein inhibitor)를 투여받는 경우.
- [119] 11. 잔티노증(xanthinuria)의 병력이 있는 경우.
- [120] 12. 류마티스 관절염의 병력이 있는 경우.
- [121] 13. 치료가 필요한 활동성 소화성 궤양 질환(active peptic ulcer disease)이 있는 경우.
- [122] 14. 선별검사 전 지난 12개월 동안 불안정 협심증(unstable angina), New York Heart Association class III 또는 IV 심부전, 심근경색, 뇌졸중, 심부정맥 혈전증, 경피적 관상동맥 중재술(스텐트 포함 또는 미포함), 또는 관상동맥 우회 이식편이 있는 경우(방문 1); 현재 항응고제를 투여하는 경우; 또는 선별검사(방문 1)에서 조사자의 의견에 임상적으로 유의한 심전도 이상이 있는 경우.
- [123] 15. 선별검사(방문 1)시 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 >160 mmHg 또는 이완기 혈압 >95 mmHg)이 있는 경우.
- [124] 16. 근염/근병증(myositis/myopathy), 횡문근 용해증(rhabdomyolysis), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome) 또는 독성 표피 괴사증(toxic epidermal necrolysis)의 병력이 있는 경우.
- [125] 17. 재발의 증거가 없는 치료를 받은 비흑색종 피부암, 치료된 자궁경부 이형성증 또는 제자리 1등급 자궁경부암을 제외하고 지난 5년 이내에 악성 종양의 병력이 있는 경우.
- [126] 18. 실시예 1 화합물의 성분에 대해 알려진 과민성 또는 알레르기가 있는 사람.
- [127] 19. 일주일동안 14잔 이상의 알코올을 마신 경우(예: 1잔 = 와인5oz[150mL], 맥주 12oz[360mL] 또는 독주 1.5oz[45mL]).
- [128] 20. 지난 5년 이내에 약물 남용(모든 불법 약물 사용으로 정의됨)의 이력 또는 의심이 있는 경우.
- [129] 21. 임신 중이거나 수유 중인 경우.
- [130] 22. 인간 면역결핍 바이러스, 활동성 B형 간염 또는 HCV 감염에 대해 양성 반응을 보인 적이 있는 경우. 활동성 HCV 감염은 양성 C형 간염 항체 및 검출 가능한 C형 간염 바이러스 RNA 양으로 정의함.
- [131] 23. 이전에 선별검사(방문 1) 전 조사 방법의 3개월 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 중재적 임상 연구에 참여한 적이 있는 경우.
- [132] 24. 조사자 및/또는 의료 모니터가 대상자에게 과도한 위험을 초래할 수 있거나 프로토콜 요구 사항을 준수하거나 완료하는 데 대상자의 능력을 방해할 수 있는 기타 의학적 또는 심리적 상태를 앓고 있는 경우.
- [133]

- [134] 선별된 환자는 기관 및 연구 절차에 따라 서면 동의를 제공했다. 선별검사 및 wash-out(투약 전 26일에서 33일) 과정을 거쳐 전체 156명의 환자가 최종적으로 등록되었고, 각 환자들은 실시예 1 화합물의 50 mg, 100 mg, 200 mg의 용량군, 위약군(placebo) 및 페북소스타트 군의 5개 군으로 무작위로 배정되었다. 각 군 환자들은 배정된 임상시험용의약품(50 mg, 100 mg, 200 mg 용량의 실시예 1 화합물, 위약, 및 40 mg의 페북소스타트)과 함께 통풍 발작 예방을 위한 병용약물(colchicine, 0.6 mg/일) 1정을 매일 아침 한번, 매일 거의 같은 시간에 물과 함께 음식과 관계없이 경구로 자가 복용하였다.
- [135] 잔틴 옥시다아제 저해제 화합물을 이용하여 ULT를 하는 경우 초기 치료 기간에 골 말단의 결절(tophi)가 용해되면서 통풍 발작 발생 가능성이 높기 때문에 이를 예방하기 위한 목적으로 콜히친(colchicine)을 병용하도록 설계하였다.
- [136] 약물 첫 복용일을 1일(day 1)로 하여 84일 동안 해당 약물을 복용하였고, 복용 기간 중 14일(week 2), 28일(week 4), 56일(week 8), 84일(week 12)에 내원하여 이상반응(adverse event) 발생 여부를 판단하기 위한 기초 검사 및 혈중 요산 농도 등을 측정하였다. 약물 복용이 끝난 후, 추가로 2주(98일, week 14) 안전성 후속조치(safety follow-up) 하였다.
- [137] 도 1은 해당 임상 2상 시험에 대한 환자군 분류에 대해서 개략적으로 나타낸다.
- [138]
- [139] **1-1. 이상반응 분석**
- [140] 임상시험에 참여한 전체 환자군 중 실시예 1의 100 mg 투약군에서 두통, 왼쪽 발목의 통풍 발작(gout flare), 및 간기능 이상으로 3명의 환자가 투약을 중단하였고, 200 mg 투약군에서 간 효소(Hepatic enzyme) 증가로 1명의 환자가 투약을 중단하였을 뿐, 나머지 환자군에서 눈에 띄는 치료유발 이상반응(TEAE, treatment emergency adverse event)는 발견되지 않았다. 또한, 실시예 1의 화합물은 50 mg, 100 mg, 200 mg의 모든 환자군에서 이상반응의 발생률은 유의한 차이를 보이지 않았을 뿐 아니라, 전체적인 이상 반응에 있어서도 위약군 및 페북소스타트군과 차이를 보이지 않았다.
- [141] 또한, 실시예와 인과관계가 있는 심혈관계 이상반응은 보고되지 않았다.
- [142] 따라서, 실시예 1의 화합물은 통풍 치료에 있어 하루 투여량 50 mg, 100 mg, 200 mg에서 위약 그룹과 비슷한 수준의 안전성을 보인다는 것을 알 수 있다.
- [143]
- [144] **1-2. 투약 기간 중 혈중 평균 요산 농도 변화 분석**
- [145] 앞서 언급한 내원 일정에 따라 각 투약군 환자들의 혈중 요산 농도를 투약 후 2주, 4주, 8주 및 12주에 측정하였다. 투약 이전의 기준 혈중 요산 농도는 최초 투약일 당일 투약 전에 측정한 혈중 요산 농도이다. 그 결과를 도 2에 나타내었다.
- [146] 도 2에 따르면, 실시예 1의 화합물을 투여받은 환자군은 50 mg, 100 mg 및 200

mg의 용량에서 2주 안에 이미 혈중 요산 농도가 정상 범주로 낮추어졌을 뿐 아니라, 투약 기간 내 정상 범주(<6.0 mg/dL)로 일정하게 유지하였다. 또한, 실시예 1의 화합물은 페북소스타트와 유사 또는 낮은 정도로 혈중 요산 농도를 유지하였을 뿐 아니라, 특히 200 mg을 투여한 환자군에서는 투약 기간 동안 평균 혈중 요산 농도를 3.6 mg/dL에서 4.1 mg/dL로 유지하였다. 따라서, 실시예 1 화합물은 기존 통풍 치료제인 페북소스타트와 대비했을 때 동등하거나 그 이상의 혈중 요산 저하 효과를 가진다는 것을 알 수 있다.

- [147] 유럽 류마티스 학회(European Alliance of Associations for Rheumatology; EULAR)의 2016년 통풍 관리 가이드라인에서는 통풍 환자에 있어 ULT를 하는 경우 혈중 요산 농도 수준을 모니터링하고, 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만으로 유지해야 한다고 권장하고 있다. 그리고 중증 통풍 환자에 있어, 혈중 요산 농도를 더 낮은 수준으로 유지하는 것을 권장하고 있다.
- [148] 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology; ACR)에서도 EULAR 2016과 마찬가지로 일반적인 통풍 환자의 경우 혈중 요산 농도를 6 mg/dL로 관리하도록 권장하고 있다(2020년 통풍 관리 가이드라인).
- [149] 따라서, 각 투약군에서 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만 또는 5 mg/dL 미만으로 조절된 환자의 수를 투약 12주에서의 혈중 요산 농도 기준으로 계산하였다.
- [150] 계산 결과 페북소스타트를 투여받은 환자군에서는 54%의 환자만이 6 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였고, 이 결과는 페북소스타트를 처방받는 환자군 중 30 내지 60%의 환자군에서만 6 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보인다는 기존 결과와 일관된 결과이다(표 1 참조).
- [151] 하지만, 놀랍게도 실시예 1의 화합물을 투여받은 환자군(50 mg, 100 mg 및 200 mg)에서는 각각 59%, 63%, 78%의 환자가 6 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였을 뿐 아니라, 이들 중 47%, 45%, 62%의 환자는 5 mg/dL 미만의 혈중 요산 농도를 보였다(표 1 참조). 이와 같은 결과는 실시예 1의 화합물이 페북소스타트에 비해 더 높은 수준의 혈중 요산 감소 효과를 나타낸다는 것을 입증하는 결과이다.

[152] [표1]

투약군		혈중 요산 농도 (12주)		
		6 mg/dL 미만	5 mg/dL 미만	4 mg/dL 미만
실시예 1	50 mg (34명)	59% (20/34)	47% (16/34)	18% (6/34)
	100 mg (38명)	63% (24/38)	45% (17/38)	29% (11/38)
	200 mg (37명)	78% (29/37)	62% (23/37)	54% (20/37)
위약(placebo) (34명)		3% (1/34)	3% (1/34)	0% (0/34)
페북소스타트 (13명)		54% (7/13)	23% (3/13)	0% (0/13)

[153]

[154] **1-3. 환자별 혈중 요산 농도 감소 정도 분석(평균 최대 감소율)**

[155] 다음으로 각 투약군별로 혈중 요산 농도의 최대 감소 정도를 계산하여, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에 따르면, 페북소스타트의 경우 41.4%의 혈중 요산 감소 정도를 보인 반면에, 실시예 1의 화합물은 50 mg, 100 mg, 200 mg에서 각각 46.7%, 50.6%의 66.8%의 평균 최대 혈중 요산 감소 정도를 보여, 실시예 1의 화합물은 페북소스타트에 비해 더 높은 정도로 혈중 요산 감소효과를 보일 뿐 아니라, 투여용량 의존적인 효과를 보인다는 것을 확인하였다.

[156]

[157] **1-4. 신기능에 따른 요산 저하 정도 분석**

[158] 약물 투여 4일에서 9일 이전에 각 피험자의 eGFR을 측정하여 아래와 같이 분류한 후, 각 투약군에서 혈중 요산 농도를 6 mg/dL 미만 또는 5 mg/dL 미만으로 조절된 환자의 수를 투약 12주에서의 혈중 요산 농도 기준으로 계산하여, 그 결과를 도 4 및 도 5에 나타내었다.

[159] - Normal(정상): eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²

[160] - Mild(경도의 신장기능저하): eGFR 60~90 미만 mL/min/1.73 m²

[161] - Moderate(중등도의 신장기능저하): eGFR 30~60 미만 mL/min/1.73 m²

[162] 도 4 및 도 5에 따르면, 실시예 1의 화합물을 투여받은 환자군은 정상군에서 각 용량별(50 mg, 100 mg, 200 mg)로 53%, 43%, 71%의 환자에서 5.0 mg/dL 미만으로 혈중 요산 농도가 조절된 것을 확인하였으며, 각 용량별(50 mg, 100 mg, 200 mg)로 59%, 57%, 79%의 환자에서 6.0 mg/dL 미만으로 혈중 요산 농도가 조절된 것을 확인하였다. 또한, 경도의 신장기능저하군에서는 각각 33%, 44%, 55%의 환자에서 5.0 mg/dL 미만으로 혈중 요산 농도가 조절된 것을 확인하였으며, 53%, 67%, 77%의 환자에서 6.0 mg/dL 미만으로 혈중 요산 농도가 조절된 것을 확인하였다. 중등도의 신장기능저하군 역시 각 용량에서 50% 이상의 환자에서 혈중 요산 농도를 5.0 mg/dL 미만 및 6.0 mg/dL 미만으로 조절하였다.

[163] 하지만, 실시예 1 화합물과는 달리 페북소스타트 투여군에서는 정상군에서는 20%의 환자가, 경도의 신장기능저하군에서는 33% 환자에서 5.0 mg/dL 미만으로 혈중 요산 농도가 조절되었고, 1명의 중등도의 신장기능저하군 환자의 혈중 요산 농도를 5.0 mg/dL 미만으로 조절하지 못했다. 또한 정상군에서 60%의 환자가 경도의 신장기능저하군에서는 67%의 환자가 6.0 mg/dL 미만으로 혈중 요산 농도가 조절되었으나 1명의 중등도의 신장기능저하군 환자의 혈중 요산 농도를 6.0 mg/dL 미만으로 조절하지 못했다.

[164] 따라서, 실시예 1 화합물은 경증 및 중증도의 신장 기능이 저하된 통풍 환자에서도 효과적으로 목표 혈중 요산 수치에 도달할 수 있도록 요산 강하 효능을 나타내었다.

청구범위

- [청구항 1] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 대상체의 고요산혈증 관련 질환 치료 또는 예방용 약학적 조성물로서,
상기 약학적 조성물에서
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 50 내지 200 mg/일의 투여 용량으로
대상체에 경구투여되고,
상기 대상체의 추정사구체 여과율(eGFR)은 90 mL/min/1.73m² 미만인,
약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 대상체의 추정사구체 여과율(eGFR)은 60 mL/min/1.73m² 미만인,
약학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 투여 용량은 50 mg/일인, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 투여 용량은 100 mg/일인, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 투여 용량은 200 mg/일인, 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 혈중 요산 농도를 6.0 mg/dL 미만으로 낮추는, 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 혈중 요산 농도를 5.0 mg/dL 미만으로 낮추는, 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 혈중 요산 농도를 4.0 mg/dL 미만으로 낮추는, 약학적 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고혈압, 심혈관계 질환, 관상동맥 심장병, 심부전, 레쉬-니한 증후군, 신장질환, 만성 신장질환, 신장 결석, 신부전, 당뇨병 신장질환, 관절염, 요로결석증, 또는 이들의 조합인, 약학적 조성물.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍인, 약학적 조성물.
- [청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 만성 신장 질환인, 약학적 조성물.

- [청구항 12] 제9항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 심부전인, 약학적 조성물.
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물에는 통풍 발작(gout flare)을 억제하기 위한 치료제를 추가적으로 포함하는, 약학적 조성물.
- [청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 통풍 발작을 억제하기 위한 치료제는 이부프로펜(ibuprofen), 프로베네시드(probenecid), 설핀피라존(sulfinpyrazone), 콜히친(colchicine), 나프록센(naproxen), 또는 이의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.
- [청구항 15] 고요산혈증과 관련된 질환의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 고요산혈증과 관련된 질환의 치료 또는 예방방법으로서,
상기 대상체의 추정사구체 여과율(eGFR)은 90 mL/min/1.73m² 미만이고, 상기 대상체에게
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 50 내지 200 mg/일의 투여 용량으로 포함하는 약학적 조성물을 경구투여하는 단계를 포함하는, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 대상체의 추정사구체 여과율(eGFR)은 60 mL/min/1.73m² 미만인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 17] 제15항에 있어서,
상기 투여 용량은 50 mg/일인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 18] 제15항에 있어서,
상기 투여 용량은 100 mg/일인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 19] 제15항에 있어서,
상기 투여 용량은 200 mg/일인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 20] 제15항에 있어서,
상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 환자의 혈중 요산 농도는 6.0 mg/dL 미만인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 21] 제15항에 있어서,
상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 환자의 혈중 요산 농도는 5.0 mg/dL 미만인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 22] 제15항에 있어서,
상기 약학적 조성물을 투여받은 환자의 환자의 혈중 요산 농도는 4.0 mg/dL 미만인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 23] 제15항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고혈압, 심혈관계 질환, 관상동맥 심장병, 심부전, 레쉬-니한 증후군,

- 신장질환, 만성 신장질환, 신장 결석, 신부전, 당뇨병 신장질환, 관절염, 요로결석증, 또는 이들의 조합인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 24] 제23항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 통풍인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 25] 제23항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 만성 신장 질환인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 26] 제23항에 있어서,
상기 고요산혈증 관련 질환은 심부전인, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 27] 제15항에 있어서,
상기 약학적 조성물에는 통풍 발작(gout flare)을 억제하기 위한 치료제를 추가적으로 포함하는, 치료 또는 예방방법.
- [청구항 28] 제27항에 있어서,
상기 통풍 발작을 억제하기 위한 치료제는 이부프로펜(ibuprofen), 프로베네시드(probenecid), 설핀피라존(sulfinpyrazone), 콜히친(colchicine), 나프록센(naproxen), 또는 이의 조합을 포함하는, 치료 또는 예방방법.