



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103429236 B

(45)授权公告日 2016.09.21

(21)申请号 201280012914.9

(22)申请日 2012.03.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103429236 A

(43)申请公布日 2013.12.04

(30)优先权数据

61/451,600 2011.03.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/027993 2012.03.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/125359 EN 2012.09.20

(73)专利权人 安成生物科技股份有限公司

地址 中国台湾台北市

(72)发明人 文清·谢里·顾 陈志光 卢威书

林伊银

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

代理人 巩克栋 杨生平

(51)Int.Cl.

A61K 31/19(2006.01)

A01N 37/10(2006.01)

(56)对比文件

US 20100150938 A1, 2010.06.17, 说明书第
14, 79, 99, 104-107段.

US 7820154 B2, 2010.10.26, 说明书第1-2、
5-7、10-12栏.

US 20060074079 A1, 2006.04.06, 说明书第
1-3页, 权利要求1-27.

US 20100150938 A1, 2010.06.17, 说明书第
14, 79, 99, 104-107段.

US 20060074079 A1, 2006.04.06, 说明书第
1-3页, 权利要求1-27.

审查员 刘会英

权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

治疗高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代
谢性病症的方法和组合物

(57)摘要

治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症
相关的代谢性病症的方法和组合物, 包括向有需
要的患者施用治疗上有效的量的双醋瑞因、大
黄酸或其药学上可接受的盐、类似物、前药或
活性代谢物。

1. 治疗上有有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸、3)单乙酰大黄酸和4)其药学上可接受的盐组成的组的化合物,和任选地另外的降低尿酸盐的治疗剂在制备用于治疗高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的药物中的用途,所述与高尿酸血症相关的代谢性病症选自急性痛风、慢性痛风、痛风发作、尿酸性肾石病和痛风性肾病组成的组,并且其中所述药物降低尿酸的血液水平。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物的所述治疗上有有效的量等同于基于双醋瑞因的每天10至200mg。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物是单乙酰大黄酸或大黄酸。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述用途还降低由高尿酸血症诱导的痛风关节炎和痛风发作的炎性效应;和/或溶解肾结石;和/或减少由高尿酸血症诱导的急性性关节炎的复发率;和/或预防复发性高尿酸血症;和/或减缓尿酸性肾病的进行。

5. 根据权利要求1所述的用途,进一步包括选自抗炎性剂和降低尿酸盐的治疗剂组成的组的至少一种另外的治疗剂,所述抗炎性剂和降低尿酸盐的治疗剂是指不同于双醋瑞因、大黄酸、单乙酰大黄酸和其药学上可接受的盐的剂。

6. 治疗上有有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸、3)单乙酰大黄酸和4)其药学上可接受的盐组成的组的化合物,和任选地另外的降低尿酸盐的治疗剂在制备用于在痛风或高尿酸血症的治疗中改善血液尿酸水平的药物中的用途,其中所述药物降低尿酸的血液水平。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物的所述治疗上有有效的量等同于基于双醋瑞因的每天10至200mg。

8. 根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物是单乙酰大黄酸或大黄酸。

9. 治疗上有有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸、3)单乙酰大黄酸和4)其药学上可接受的盐组成的组的化合物和另外的降低尿酸盐的治疗剂在制备用于治疗高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的、为同时施用或序贯施用而配制的药物中的用途,所述与高尿酸血症相关的代谢性病症选自急性痛风、慢性痛风、痛风发作、尿酸性肾石病和痛风性肾病组成的组,并且其中所述药物降低尿酸的血液水平。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述化合物的所述治疗上有有效的量等同于基于双醋瑞因的每天10至200mg。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述降低尿酸盐的治疗剂选自黄嘌呤氧化酶抑制剂、排尿酸剂、尿酸氧化酶、尿碱化剂和非诺贝特组成的组。

12. 根据权利要求9所述的用途,任选地还包括选自非甾体抗炎性药物(NSAID)、皮质甾类、秋水仙素及其组合所组成的组的抗炎性剂。

13. 根据权利要求9所述的用途,其中所述用途还降低由高尿酸血症诱导的痛风关节炎和痛风发作的炎性效应;和/或溶解肾结石;和/或减少由高尿酸血症诱导的急性性关节炎的复发率;和/或预防复发性高尿酸血症;和/或减缓尿酸性肾病的进行。

14. 治疗上有有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸、3)单乙酰大黄酸和4)其药学上可接受的盐组成的组的化合物和任选地另外的降低尿酸盐的治疗剂在制备用于治疗高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的药物中的用途,其中所述与高尿酸血症相关的代谢性病症选自急性痛风、慢性痛风、痛风发作、尿酸性肾石病和痛风性肾病组成的组,其

中所述药物在对选自抗炎性剂和降低尿酸盐的治疗剂的剂具有不良耐受的患者群中降低血尿酸的水平,所述抗炎性剂和降低尿酸盐的治疗剂是指不同于双醋瑞因、大黄酸、单乙酰大黄酸和其药学上可接受的盐的剂。

15.根据权利要求14所述的用途,其中所述用途在所述患者中还降低由高尿酸血症诱导的痛风关节炎和痛风发作的炎性效应;和/或溶解肾结石;和/或减少由高尿酸血症诱导的急性炎性关节炎的复发率;和/或预防复发性高尿酸血症;和/或减缓尿酸性肾病的进行。

16.根据权利要求14所述的用途,其中所述化合物的所述治疗上有效的量等同于基于双醋瑞因的每天10至200mg。

治疗高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法和组合物

背景技术

[0001] 高尿酸血症以男性中超过6.8至7.0mg/dL或女性中超过6mg/dL的血尿酸的值来定义。高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症例如痛风影响了美国3至5百万人。在美国,非裔美国人患有痛风的可能性是高加索裔美国人的两倍。而且,痛风和高尿酸血症在中国、日本、波利尼亚和撒哈拉沙漠以南的非洲城市开始变得普遍,以1990和2010年之间痛风大约翻倍的比例。疾病发病率的这一增加据信归因于较长寿命预期、饮食变化、酒精消耗和与痛风相关的疾病例如代谢综合征、肾功能不全和高血压的增加。已经找到了影响痛风比例的多种因素,包括年龄、种族和一年中的季节。在超过30岁的男性和超过50岁的女性中,痛风的流行度大约为两个百分比。

[0002] 与高尿酸血症相关的代谢病症不仅包括痛风还包括急性疼痛、归因于尿酸结晶的单关节的炎性关节炎、关节中尿酸盐结晶的沉积、肾实质中尿酸盐结晶的沉积、尿石病、肾石病和痛风性肾病。长期的肾石病和痛风性肾病已知增加了肾损伤和肾衰竭的风险。

[0003] 痛风是通常由急性炎性关节炎的反复发作表征的医学病况。位于大脚趾底部的跖趾关节是最常受影响的(在大约50%的实例中)。然而,痛风也可以作为痛风石、肾结石或尿酸性肾病存在。痛风据信是由血液中升高水平的尿酸导致的,其在关节、腱和周围组织中结晶并且沉积。

[0004] 目前对高尿酸血症和痛风的治疗包括通过降低尿酸盐的剂降低尿酸的血液浓度,例如:1)黄嘌呤氧化酶抑制剂,例如别嘌呤醇和非布索坦;2)排尿酸剂,例如苯磺唑酮、苯溴马隆和丙磺舒;3)尿酸氧化酶,例如俾哥的斯、普瑞凯希、拉布立酶和聚乙二醇化的尿酸酶;和4)非诺贝特。此外,急性痛风的症状可以通过抗炎性剂来控制,例如:1)非甾体抗炎性药物(NSAID),例如吲哚美辛和布洛芬;2)皮质甾类;和3)秋水仙素。将血尿酸水平带回正常范围可减少复发的急性痛风的发病率并预防与高尿酸血症有关的其他代谢性病症。

[0005] 然而,许多目前可获得的对痛风或高尿酸血症的治疗与多种有害副作用相关。例如,黄嘌呤氧化酶抑制剂诸如别嘌呤醇与变应性血管炎,史-约综合征,剥脱性皮炎,贫血和肝功能不全相关。排尿酸剂诸如丙磺舒、布可隆和苯溴马隆在具有特异性体质的患者中具有例如胃肠道病症、尿路结石和暴发性肝功能衰竭的副作用。而且,丙磺舒可影响例如卡托普利、吲哚美辛、酮洛芬,酮咯酸,萘普生,头孢菌素类,喹诺酮类,青霉素,氨甲喋呤,齐多夫定,更昔洛韦和阿昔洛韦的药物的排出。长期使用NSAID可导致副作用,包括溃疡穿孔和上消化道出血。

[0006] 因此,仍然有开发用于痛风和高尿酸血症的治疗的新剂的需要。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供治疗和/或预防高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症例如痛风、痛风关节炎、痛风发作、尿酸性肾石病和痛风性肾病的治疗性方法。所述方法特别适用于具有不充分药物控制或不能耐受现在可获得的降低尿酸盐和抗炎性的治疗的血尿酸过多的患者。

[0009] 尤其是,使用治疗有效量的双醋瑞因、大黄酸或其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物治疗和/或预防高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法与使用现在可获得的药剂相比提供了降低血尿酸水平的出乎意料的优点。

[0010] 双醋瑞因,[4,5-二(乙酰)-9,10-二氧-2-蒽羧酸],是高度纯化的蒽醌衍生物。其已经在几个国家被批准作为骨关节炎的缓解症状的作用性药物(SYSADOA)。大黄酸是双醋瑞因的主要活性代谢物。双醋瑞因已经被证明抑制致炎细胞因子例如白介素-1(IL-1)、TNF- α 和白介素-6(IL-6)的合成和活性。

[0011] 根据本发明,双醋瑞因在患有高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症的患者的治疗期间可将血尿酸水平降低并保持在正常范围内。另外,双醋瑞因也可以预防急性痛风关节炎和痛风发作的复发,无论其作为唯一的活性药物(即双醋瑞因单治疗)或是与其他降低尿酸盐和/或抗炎性的剂组合使用。

[0012] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法,包括向有需要的患者施用治疗上有效的量的选自由1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0013] 在另一个实施方案中,治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法可进一步包括向所述患者施用选自由抗炎性剂和降低尿酸盐的剂组成的组的至少一种另外的治疗剂。

[0014] 在另一个实施方案中,本发明提供了在患有痛风、高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的患者中改善血尿酸水平控制的方法,包括向所述患者施用治疗上有效的量的选自由1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明提供了在接受降低尿酸盐的剂或抗炎性剂的患者中治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法,包括向所述患者施用治疗上有效的量的选自由1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0016] 在还有另一个实施方案中,本发明提供了在对选自由降低尿酸盐的剂和抗炎性剂组成的组的治疗剂具有不良耐受的患者中治疗高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法,包括向所述患者施用治疗上有效的量的选自由1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0017] 附图简述

[0018] 图1是表明用双醋瑞因或安慰剂治疗的男性患者中血尿酸水平的图表。

[0019] 图2是表明用双醋瑞因或安慰剂治疗的女性患者中血尿酸水平的图表。

[0020] 发明详述

[0021] 根据本发明,双醋瑞因、大黄酸或其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物可被用于高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症例如痛风、痛风关节炎、痛风发作、尿酸性肾石病和痛风性肾病的治疗和/或预防。

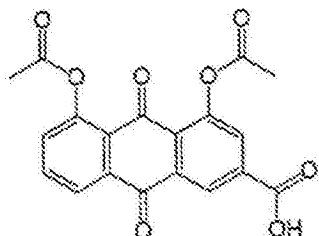
[0022] 对高血酸血症的治疗目的在于将尿酸的血液水平降低至正常范围。在人类中,血尿酸水平的正常范围的上限对于女性来说是约6mg/dL而对于男性来说是约7.0mg/dL。这些范围取决于更新的临床指导而经受变化。对痛风的治疗目的在于缓解急性发作的疼痛和炎

症并减少复发的发病率。

[0023] 使用双醋瑞因、大黄酸和其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物治疗和/或预防高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症例如痛风与使用常规治疗相比提供出乎意料的优点。这些优点包括降低血尿酸水平并预防痛风症状复发的能力。此外,在本发明的某些实施方案中,本发明的方法允许药物的口服施用,由此避免注射位点的副反应。

[0024] 如本文所用的,双醋瑞因,(4,5-二(乙酰)-9,10-二氧-2-蒽羧酸)是指具有下列结构式的化合物:

[0025]



[0026] 双醋瑞因直接抑制IL-1 β 合成并且调节IL-1 β 诱导的活性。双醋瑞因已经显示在骨关节炎的实验模型和在患有指关节和膝盖骨关节炎的人类受试者中具有疾病调节作用。IL-1 β 在骨关节炎病理生理学和软骨损坏中起到主要作用。IL-1 β 同样在人类骨关节炎软骨细胞中促进可诱导的一氧化氮合成酶的表达并且增加前列腺素E₂、IL-6, IL-8和TNF- α 的释放。

[0027] 双醋瑞因的药学上可接受的盐、类似物、前药和活性代谢物同样被考虑用于本发明。大黄酸(9,10-二氢-4,5-二羟基-9,10-二氧杂-2-蒽甲酸)和单乙酰大黄酸是双醋瑞因的已知的活性代谢物。

[0028] 如本文所用的,术语“药学上可接受的盐”包括酸性或碱性基团的盐。药学上可接受的盐的实例包括来源于无机酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸以及类似物的那些,以及来源于相对无毒的有机酸例如乙酸,丙酸,异丁酸,马来酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,扁桃酸,酞酸,苯磺酸,甲苯磺酸包括对-甲苯磺酸、间-甲苯磺酸和邻-甲苯磺酸,柠檬酸、酒石酸、甲磺酸以及类似物的盐。同样包括氨基酸的盐例如精氨酸盐和类似物以及有机酸例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸以及类似物的盐。

[0029] 如本文所用的,术语“前药”是指设计通过体内生理学作用例如水解、代谢和类似作用转化为活性药物的活性药物的药理学上无活性的衍生物。

[0030] 如本文所用的,术语“降低尿酸盐的剂”是指用于通过降低血液中的尿酸水平治疗痛风和高尿酸血症的药物。现在可获得的降低尿酸盐的剂的实例包括但不限于1)黄嘌呤氧化酶抑制剂,例如别嘌呤醇和非布索坦;2)排尿酸剂,例如苯磺唑酮、苯溴马隆和丙磺舒;3)尿酸氧化酶抑制剂,例如俾哥的斯、普瑞凯希、拉布立酶和聚乙二醇化的尿酸酶;和4)非诺贝特。这些药物单独或组合给予。

[0031] 如本文所用的,术语“抗炎性剂”是指用于治疗痛风和高尿酸血症的炎性症状的药物。现在可以获得的抗炎性剂的实例包括但不限于1)非甾体抗炎性药物(NSAID),例如吲哚美辛和布洛芬;2)皮质甾类;和3)秋水仙素。

[0032] 如本文所用的,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括抑制疾病或病况、导致症状的严重度和/或频率减少、症状和/或潜在原因的消除、症状和/或它们的潜在

原因的发生的预防、改进和/或改善患者的病况。因此,用本发明的所述组合物“治疗”患者包括在易感的个体中预防特定病症以及管理临床上有症状的个体以抑制病症或疾病或者引起病症或疾病的退行以及维持现有状态和/或预防病症或疾病的进行。治疗可包括预防、疗法或治愈。

[0033] 如本文所用的,术语本发明的化合物和/或药物组合物的“治疗上有效的量”是指足以以适用于任何医学治疗的合理的收益/风险比治疗、抑制、改进或预防高尿酸血症和与高尿酸血症相关的代谢性病症的化合物和/或组合物的量。然而,应当理解的是本发明的化合物和/或组合物的总体每日使用将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。对任何特定患者特别有效的剂量水平取决于多种因素,包括有待被治疗的病症和所述病症的严重程度;所使用的特定化合物的活性;所使用的特定的组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用的时间,施用的途径和所使用的特定化合物的排出速度;治疗的持续时间;与所使用的特定化合物组合或同时使用的药物以及医学领域中熟知的类似因素。例如,在本领域技术范围内以比达到所期望的治疗效果所需要的更低的水平开始组合物给药并且逐渐增加剂量直到获得所期望的效果。

[0034] 如本文所用的,术语“共同施用”包括双醋瑞因和至少一种降低尿酸盐的剂和/或抗炎性剂作为单一组合物或作为分别的组合物的施用。双醋瑞因和至少一种降低尿酸盐的剂和/或抗炎性剂可以通过相同或不同的施用途径和/或以相同或不同的时间或给药方案施用。

[0035] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法,包括向有需要的患者施用治疗上有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0036] 在优选的实施方案中,双醋瑞因的治疗上有效的量是从10至200mg每天。在另一个实施方案中,药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物的治疗上有效的量等同于基于双醋瑞因的10至200mg每天。

[0037] 在优选的实施方案中,双醋瑞因的活性代谢物是单乙酰大黄酸或大黄酸。

[0038] 在一个实施方案中,与高尿酸血症相关的代谢性病症选自急性痛风、慢性痛风、痛风关节炎、痛风发作、尿酸性肾石病和痛风性肾病组成的组。

[0039] 在一个实施方案中,治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法可进一步包括向所述患者施用选自抗炎性剂和降低尿酸盐的剂组成的组的至少一种另外的治疗剂。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明提供了在患有痛风、高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的患者中改善血尿酸水平控制的方法,包括向所述患者施用治疗上有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明提供了在接受降低尿酸盐的剂或抗炎性剂的患者中治疗或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法,包括向所述患者施用治疗上有效的量的选自1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0042] 在优选的实施方案中,在接受降低尿酸盐的剂或抗炎性剂的患者中治疗或预防高

尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法将所述患者中尿酸的血液水平降至正常范围的上限以下。

[0043] 然而,在一些实施方案中,所提供的治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法以及所提供的在患有痛风、高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的患者中改进血尿酸水平控制的方法不需要并且不包含任何另外的治疗剂的共同施用,所述另外的治疗剂包括但不限于降低尿酸盐的剂、抗炎性剂、pH活化蛋白酶的抑制剂以及其他。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明提供了在对选自由抗炎性剂和降低尿酸盐的剂组成的组的治疗剂具有不良耐受的患者中治疗高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的方法,包括向所述患者施用治疗上有效的量的选自由1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0045] 在优选的实施方案中,抗炎性剂选自由非甾体抗炎性药物(NSAID)、皮质甾类、秋水仙素及其组合所组成的组。

[0046] NSAID的实例包括但不限于芳基链烷酸例如对乙酰氨基酚;2-芳基丙酸例如布洛芬、酮咯酸和萘普生;正芳基邻氨基苯甲酸(n-arylanthranilic acid)例如甲芬那酸、甲氯灭酸;昔康例如吡罗昔康、美洛昔康;芳基链烷酸例如双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸;和COX-2抑制剂例如塞来昔布。

[0047] 在优选的实施方案中,降低尿酸盐的剂选自由黄嘌呤氧化酶抑制剂、排尿酸剂、尿酸氧化酶、尿碱化剂和非诺贝特组成的组。

[0048] 黄嘌呤氧化酶抑制剂的实例包括但不限于别嘌呤醇、别嘌呤二醇和非布索坦。排尿酸剂的实例包括但不限于布可隆、苯磺唑酮、苯溴马隆和丙磺舒。尿酸氧化酶的实例包括但不限于俾哥的斯、普瑞凯希、拉布立酶、尿酸酶和聚乙二醇化的尿酸酶。尿碱化剂的实例包括但不限于碳酸氢钠、柠檬酸钾和柠檬酸钠。

[0049] 在优选的实施方案中,所述治疗的方法在所述患者中降低尿酸的血液水平;和/或降低由高尿酸血症诱导的痛风关节炎和痛风发作的炎性效应;和/或溶解肾结石;和/或减少由高尿酸血症诱导的急性炎性关节炎的复发率;和/或预防复发性高尿酸血症;和/或减缓尿酸性肾病的进行。

[0050] 在另一个优选的实施方案中,治疗方法将所述患者中尿酸的血液水平减少至正常范围的上限以下。

[0051] 双醋瑞因和抗炎性剂和/或降低尿酸盐的剂可以包含在同一制剂中或可以作为分别的制剂共同施用。

[0052] 本发明同样提供在患者中治疗和/或预防高尿酸血症或与高尿酸血症相关的代谢性病症的药物组合物,其包含治疗上有效的量的选自由1)双醋瑞因、2)大黄酸和3)其药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物组成的组的化合物。

[0053] 在优选的实施方案中,双醋瑞因的治疗上有效的量是从10至200mg每天。在另一个实施方案中,双醋瑞因的药学上可接受的盐、类似物、前药或活性代谢物的治疗上有效的量等同于基于双醋瑞因的10至200mg每天。

[0054] 本发明同样提供药物组合物,其包含1)双醋瑞因、大黄酸或其药学上可接受的盐、前药或活性代谢物和2)至少一种另外的治疗剂。

[0055] 在一个实施方案中,另外的治疗剂选自由抗炎性剂和降低尿酸盐的剂组成的组。

[0056] 在优选的实施方案中,另外的治疗剂选自由1)黄嘌呤氧化酶抑制剂、2)排尿酸剂、3)尿酸氧化酶抑制剂、4)非诺贝特、5)NSAID、6)皮质甾类和7)秋水仙素组成的组。

[0057] 另外的活性成分可以控制释放的剂型或立即释放的剂型存在。

[0058] 当施用于有需要的患者时,双醋瑞因,其药学上可接受的盐、前药或活性代谢物可被制备为药物组合物。

[0059] 药物组合物可进一步包括药学上可接受的载体,并且可以是固体或液体形式,包括但不限于片剂、粉末、胶囊、丸剂、溶液、悬浮液、酏剂、乳液、凝胶、乳剂、贴片或栓剂包括直肠和尿道栓剂。

[0060] 如本文所用的,术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。药学上可接受的载体是与组合物的其他成分、与施用的模式相容的并且对患者无害。药学上可接受的载体可以是水性或非水性的。药学上可接受的载体包括胶质、淀粉、糖、纤维素材料及其混合物。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于(a)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(b)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(c)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(d)西黄蓍胶粉;(e)麦芽;(f)明胶;(g)滑石粉;(h)赋形剂,例如可可脂和栓蜡;(i)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(j)二醇,例如丙二醇;(k)多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(l)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(m)琼脂;(n)缓冲剂,例如氢氧化镁、氢氧化铝、硼酸和硼酸钠以及磷酸盐缓冲液(o);褐藻酸;(p)无热原的水;(q)等渗盐水;(r)林格氏液;(s)乙醇;(t)磷酸盐缓冲溶液;和(u)适于在药物组合物中使用的其他的无毒性可相容的物质。

[0061] 可以使用本领域中已知的任何方式施用本发明的组合物,包括但不限于口服、经鼻、胃肠外,局部、经皮或直肠的施用途径。优选地,组合物适于口服或局部施用。例如,组合物的活性组分可与适于片剂、胶囊、丸剂、锭剂(troche)、锭剂(lozenge)、溶液、粉末或粒料、悬浮液、硬胶囊或软胶囊、贴片或任何其他适合的形式的赋形剂配制。制备药物组合物的方法和对适合的赋形剂的选择是本领域技术人员已知的。

[0062] 下列实施例说明了本发明的某些方面。实施例并不意味着以任何方式限制本发明。

[0063] 实施例1

[0064] 对患有2型糖尿病的患者中蛋白尿的双醋瑞因治疗的随机的、双盲的、安慰剂

[0065] 对照的研究(DIA-DM01实验)

[0066] 目的:评估双醋瑞因用于治疗患有2型糖尿病的患者蛋白尿的效力和安全性。

[0067] 主要终末点:施用双醋瑞因或安慰剂24周后比较尿白蛋白与肌酐酞比(UACR)上从基线开始的变化。

[0068] 受试者:男性或女性患有微白蛋白尿的2型糖尿病患者($BMI \leq 35 \text{ kg/m}^2$)

[0069] 程序:这是II阶段的、前瞻性的、随机的、双盲的并且平行对比的研究,在患有2型糖尿病的患者中比较对蛋白尿的50mg双醋瑞因bid(每日两次)对比安慰剂。

[0070] 在筛选访问时,达到登记标准并且填写书面同意书的患者进入三至十天的筛选期。在筛选期期间,基线UACR升高。如果基线UACR高于50mg/g,那么患者以1:1比例(双醋瑞

因对比安慰剂)随机进入48周治疗期。要求所有参与者在研究开始之前服用稳定剂量的血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体封闭剂(ARB)或两者三个月。这些剂在整个实验期间继续。在研究期间维持低血糖药物治疗。如果临床指示那么改变类型和/或剂量。在研究期间经临床研究者同意允许引入新的治疗或对预先存在的具有低血糖或血糖过多可能的共同给药做任何方案变化。

[0071] 从具有高于7.0mg/dL的血尿酸水平基线的受试者中组建高尿酸血症亚组。通过组内变化的成对t检验分析两个治疗组中的血尿酸水平结果。

[0072] 结果示于下文表1和2。

[0073] 表1

[0074] 双醋瑞因组中高尿酸血症亚组评估

[0075]

双醋瑞因组

实验室参数: 尿酸 (mg/dL)

	基线	第 12 周	第 24 周
[0076]			
N	9	9	7
平均值	8.0667	6.6667	6.5571
从基线的变化		-1.40	-1.34
P 值(第 12 或 24 周对比基线)		0.0037	0.0060

[0077] 表2

[0078] 安慰剂组中高尿酸血症亚组评估

[0079]

安慰剂组**实验室参数: 尿酸(mg/dL)**

	基线	第 12 周	第 24 周
N	12	11	11
平均值	8.38	7.81	7.70
从基线的变化		-0.59	-0.80
P 值(第 12 或 24 周对比基线)		0.3887	0.2567

[0080] 患有糖尿病性微白尿的受试者(n=76)以1:1的比例随机分为接受每日两次双醋瑞因50mg(n=38)或安慰剂(n=38)24周。高尿酸血症亚组中双醋瑞因组的九名受试者(2名女性和7名男性)以及安慰剂组的十二名受试者(2名女性和10名男性)中尿酸的基线血液水平为7.0mg/dL以上,而平均水平分别为8.06mg/dL和8.38mg/dL。

[0081] 治疗12周和24周之后,与基线相比双醋瑞因可显著降低血尿酸水平(表1,12和24周p值分别为0.0037和0.0060)。而且,双醋瑞因在治疗期间可保持血尿酸水平低于正常范围的上限(即低于7.0mg/dL)。与双醋瑞因治疗的组相反,安慰剂治疗的组中血尿酸水平没有改善(表2,12和24周p值分别为0.3887和0.2567)。

[0082] 如表1和2所表明的,在治疗开始时,双醋瑞因组中有九名而安慰剂组中有十二名。在双醋瑞因治疗12周后,九名患者中六名的血尿酸水平达到正常范围(一名女性中血液中的尿酸水平低于6.0mg/dL并且五名男性血液中的尿酸水平低于7.0mg/dL)。相反,安慰剂组中剩余十一名中仅一名达到正常范围(一名男性血液中的尿酸水平低于7.0mg/dL)。在使用双醋瑞因和安慰剂的24周治疗中同样观察到相同的趋势。在双醋瑞因组的剩余七名患者中四名血液中的尿酸水平(一名女性中血液中的尿酸水平低于6.0mg/dL且三名男性中血液中的尿酸水平低于7.0mg/dL)达到正常范围,而安慰剂组中剩余十一名患者中仅三名达到正常范围(三名男性中血液中的尿酸水平低于7.0mg/dL)。图1和图2进一步说明研究的结果:图1是表明用双醋瑞因或安慰剂治疗的男性患者中血尿酸水平的图表;而图2是表明用双醋瑞因或安慰剂治疗的女性患者中血尿酸水平的图表。

[0083] 这些结果强烈表明双醋瑞因可显著减少患有高尿酸血症的患者中的血尿酸水平并且在整个治疗期过程中将尿酸水平维持在正常范围内。

[0084] **实施例2**

[0085] **患有慢性痛风和高尿酸血症的受试者中双醋瑞因和别嘌呤醇组合治疗的实例研究**

[0086] 在实施例1中描述的DIA-DM01实验中,编入双醋瑞因组中的两名受试者有慢性痛风史并且现在正采用别嘌醇治疗。

[0087] 实例1:具有慢性痛风和高尿酸血症历史的70岁女性自2009年1月2日起用别嘌醇治疗。在她被编入双醋瑞因实验之前,她的药物治疗是不满意的并且她的尿酸血液水平在第1次访问时为8.3mg/dL(2009年7月8日)

[0088] 24周的双醋瑞因“追加”治疗之后,患者的血尿酸水平降至7.5mg/dL。在治疗期间未观察到急性发作。

[0089] 实例2:具有慢性痛风和高尿酸血症历史的66岁男性自2009年8月27日起用别嘌醇治疗。在他被编入双醋瑞因实验之前,他的药物治疗是不满意的并且他的尿酸血液水平在第1次访问时为9.5mg/dL(2009年12月18日)

[0090] 12周的双醋瑞因“追加”治疗之后,患者的血尿酸水平降至6.4mg/dL并且保持低于正常范围的上限。

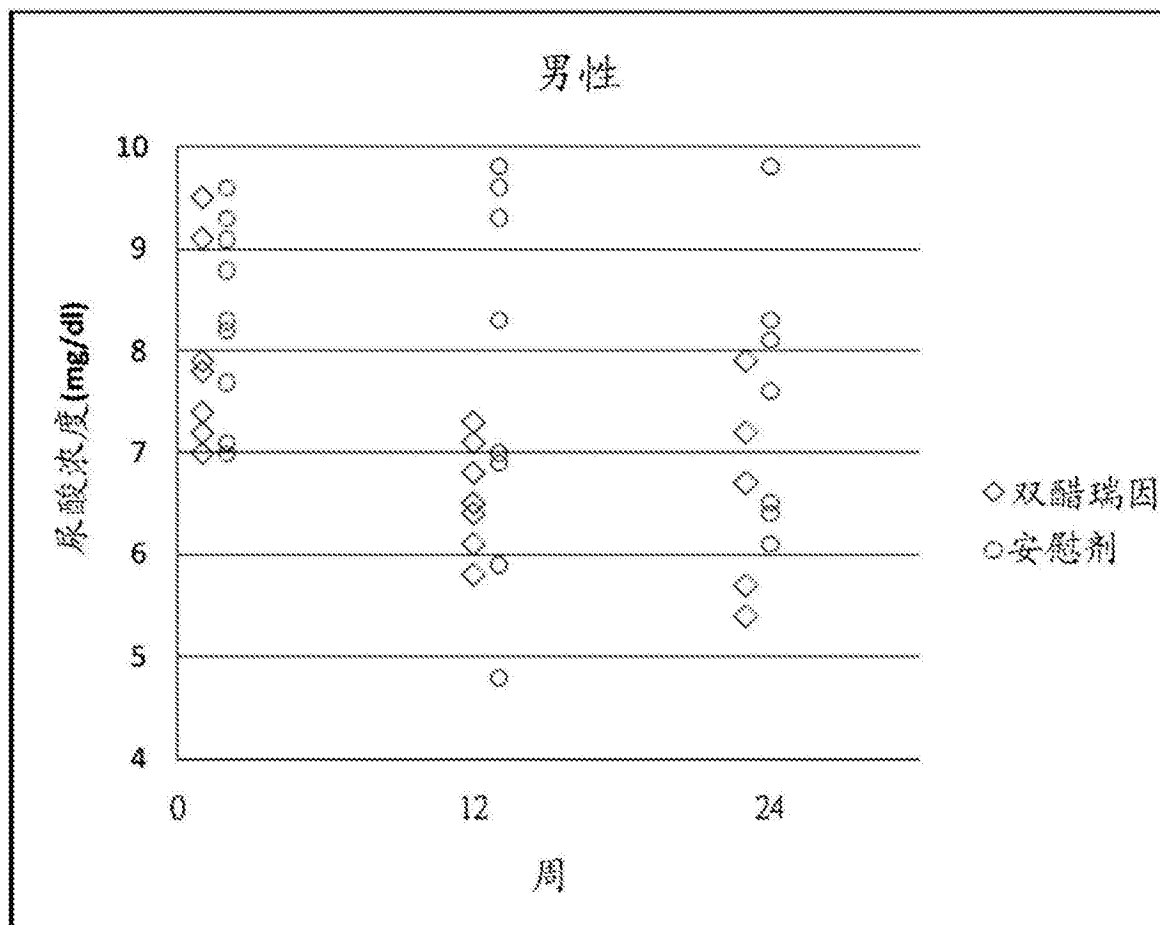


图1

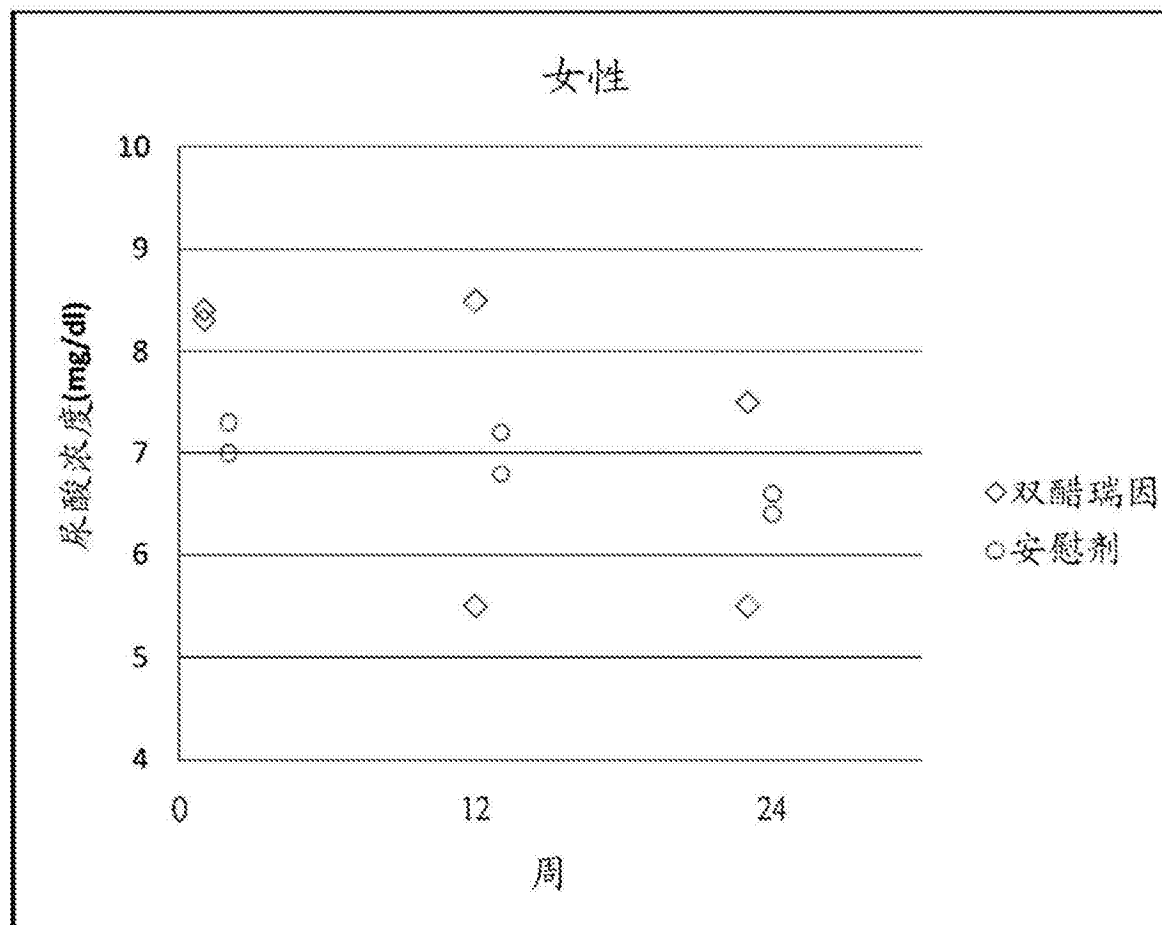


图2