世界知识产权组织
国际局

PCT

按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

(51) 国际专利分类号[6]: A61K 31/185	A1	(11) 国际公布号: WO99/16432
		(43) 国际公布日: 1999年4月8日(08.04.1999)

(21) 国际申请号: PCT/CN98/00175

(22) 国际申请日: 1998年9月1日(01.09.1998)

(30) 优先权:
97107137.3 1997年9月30日(30.09.1997) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军南京军区南京总医院(NANJING GENERAL HOSPITAL OF NANJING COMMAND. PLA) [CN/CN]; 中国江苏省南京市中山东路305号, 邮政编码:210002, Jiangsu (CN)。

(72) 发明人;及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 黎磊石(LI, Leishi) [CN/CN]; 中国江苏省南京市中山东路520号2幢301室, 邮政编码:210002, Jiangsu (CN)。

(74) 代理人: 隆天国际专利商标代理有限公司(LUNG TIN INT'L PATENT & TRADEMARK AGENT LTD.); 中国北京市海淀区知春路20号国际企业合作商务大厦504-511室, 邮政编码:100088, Beijing (CN)。

(81) 指定国:
JP, US, 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)

本国际公布:
包括国际检索报告。

(54) Title: A DRUG FOR TREATING DIABETIC NEPHROSIS

(54) 发明名称: 含大黄酸的治疗糖尿病肾病的药

(57) Abstract

A drug for treating diabetic nephrosis contains rhein or its salt. It may prepare aqueous solution or capsule for oral, such dosage is not more than 200 mg/day. Toxicity of rhein or its salt is lower, LD50 is 3.2 g/kg. 24 hr. after administering rhein by oral, the level of blood concentration is still higher. It is effective for controlling or decreasing blood sugar of rat with diabetes, and controlling or remitting the condition of renal hypertrophy, and clearly decreasing the index of kidney. It can clearly decrease the excurrent amount of urinary albumin of patient with diabetes.

(57) 摘要

一种治疗糖尿病肾病的药，它含有大黄酸或大黄酸盐。它可以制成水溶液或胶囊口服，日剂量不大于 200mg/日。大黄酸或其盐毒性小，LD_{50} 为 3.2g/kg 。口服大黄酸 24 小时后，血药浓度仍能保持较高水平。它可以有效地控制或降低糖尿病大鼠的血糖量，能控制或减轻肾脏肥大的症状，能明显地降低肾脏指数。它能明显降低糖尿病患者尿白蛋白的排泄量。

以 下 内 容 仅 供 参 考

在按照 PCT 所公布的国际申请小册子首页上所采用的 PCT 成员国国家代码如下:

AE	阿拉伯联合酋长国	DK	丹麦	KP	朝鲜民主主义人民共和国	PT	葡萄牙
AL	阿尔巴尼亚	EE	爱沙尼亚	KR	韩国	RO	罗马尼亚
AM	亚美尼亚	ES	西班牙	KZ	哈萨克斯坦	RU	俄罗斯联邦
AT	奥地利	FI	芬兰	LC	圣卢西亚	SD	苏丹
AU	澳大利亚	FR	法国	LI	列支敦士登	SE	瑞典
AZ	阿塞拜疆	GA	加蓬	LK	斯里兰卡	SG	新加坡
BA	波斯尼亚-黑塞哥维那	GB	英国	LR	利比里亚	SI	斯洛文尼亚
BB	巴巴多斯	GD	格拉纳达	LS	莱索托	SK	斯洛伐克
BE	比利时	GE	格鲁吉亚	LT	立陶宛	SL	塞拉里昂
BF	布基纳法索	GH	加纳	LU	卢森堡	SN	塞内加尔
BG	保加利亚	GM	冈比亚	LV	拉托维亚	SZ	斯威士兰
BJ	贝宁	GN	几内亚	MC	摩纳哥	TD	乍得
BR	巴西	GR	希腊	MD	摩尔多瓦共和国	TG	多哥
BY	白俄罗斯	GW	几内亚比绍	MG	马达加斯加	TJ	塔吉克斯坦
CA	加拿大	HR	克罗地亚	MK	前南斯拉夫马其顿共和国	TM	土库曼斯坦
CF	中非共和国	HU	匈牙利	ML	马里	TR	土耳其
CG	刚果	ID	印度尼西亚	MN	蒙古	TT	特立尼达和多巴哥
CH	瑞士	IE	爱尔兰	MR	毛里塔尼亚	UA	乌克兰
CI	科特迪瓦	IL	以色列	MW	马拉维	UG	乌干达
CM	喀麦隆	IN	印度	MX	墨西哥	US	美国
CN	中国	IS	冰岛	NE	尼日尔	UZ	乌兹别克斯坦
CU	古巴	IT	意大利	NL	荷兰	VN	越南
CY	塞浦路斯	JP	日本	NO	挪威	YU	南斯拉夫
CZ	捷克共和国	KE	肯尼亚	NZ	新西兰	ZA	南非
DE	德国	KG	吉尔吉斯斯坦	PL	波兰	ZW	津巴布韦

PC98037

含大黄酸的治疗糖尿病肾病的药

技术领域

本发明涉及一种蒽醌的羧酸，具体地说是含大黄酸的治疗糖尿病肾病的药。

背景技术

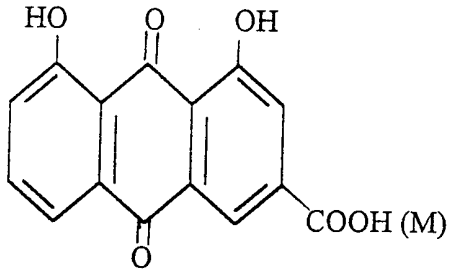
糖尿病是一种多发病，目前治疗糖尿病的药物主要是胰岛素。胰岛素虽然能降低尿糖，但对糖尿病引起的肾损害如肾肥大，则无治疗效果。目前尚未见有治疗糖尿病引起的肾肥大的药物的报导。

发明内容

本发明的目的在于提供一种低毒的能治疗糖尿病肾病的药。

本发明的技术方案是，将大黄酸或大黄酸盐制成治疗糖尿病肾病的口服液。

大黄酸是我国特产的药物，是中医最常用的中药之一，大黄酸有如下化学结构：



是大黄所含的化学成份之一，它是一种天然产物，因此毒性小。经大鼠急性毒性实验结果表明，大黄酸的半数致死量（ LD_{50} ）为 3.2g/kg 。

经人体实验结果表明，大黄酸无明显的胃肠道反应。当口服大黄酸用药剂量为 200mg/日（ 100mg/次，每日二次）时，连续服药三日， 36 人中只有 5 人次有胃肠道不适主诉，其中 3 人每日腹泻 2-3 次，仅 1 人腹泻超过 4 次。

药物代谢研究结果表明，大黄酸易被人体吸收，服药后血药浓度维持时间较长。单次口服 200mg 大黄酸 1.5-3 小时后，血中大黄酸的浓度达到高峰， 24 小时后其血药浓度仍保持在 200-500ng/ml 水平。

因此大黄酸作为药物有其优越性。

进一步研究表明，口服大黄酸或大黄酸钠盐能有效地控制或降低糖尿病大鼠的血糖量，特别是能控制或减轻肾脏肥大的症状，能明显地降低肾脏指数，降低糖尿病患者尿白蛋白的排泄量。

含大黄酸（或其盐）的治疗糖尿病肾病的药可以是含大黄酸（或其盐）的口服胶囊或是口服的的大黄酸（或其盐）水溶液。

口服大黄酸的剂量是不大于 200mg/日为宜，可以分成 2 次口服或 3 次口服。

实施发明的最佳方式

实施例 1　　口服大黄酸抑制糖尿病大鼠肾脏肥大的作用

□ 药品：大黄酸，黄色针状体，熔点 318-320 ℃，制成水剂（水溶液），口服。

□ 糖尿病大鼠动物模型：雌性 SD 大鼠（体重 200-250 克），腹腔注射链脲菌素（ STZ， 25mg/kg/次，连续 5 次）后，血糖在 13-25mmol/L 范围内的大鼠认为动物模型成立。

□ 观察重点：大黄酸抑制糖尿病大鼠肾脏肥大的作用（肾脏重量和肾脏体积）

□ 实验分组：

	正常		糖尿病大鼠	
	对照组	大黄酸治疗组	对照组	大黄酸治疗组
动物例数	8		7	6
治疗剂量：大黄酸， mg/kg/日	0	2	0	2
治疗剂量：蒸馏水， ml/kg/日	5	5	5	5

□ 结果：

1. 血糖的变化

		正常大鼠		糖尿病大鼠	
		对照组	大黄酸治疗组	对照组	大黄酸治疗组
实验前		6.62±0.84	6.12±0.34	5.62±1.84	6.23±0.44
实验后	第 1 周	6.00±0.44	5.92±0.54	19.82±2.84	20.32±1.89
	第 4 周	6.31±0.36	5.66±0.84	21.12±2.19	19.77±3.87
	第 8 周	5.82±0.39	6.07±0.49	19.92±3.23	21.00±3.26
	第 12 周	6.02±0.51	6.22±0.74	20.62±0.64	19.32±1.72

2. 肾脏重量的变化（第 12 周）

	正常大鼠		糖尿病大鼠	
	对照组	大黄酸治疗组	对照组	大黄酸治疗组
肾脏重量,g	0.84±0.09	0.72±0.11	1.31±0.73	0.93±0.13
肾脏体积,ml	0.794±0.019	0.804±0.21	1.083±0.049	0.834±0.109
肾脏指数,× 10^{-3}	3.33±0.21	4.04±0.39	7.21±1.30	4.76±0.76

实施例 2 口服大黄酸钠抑制糖尿病大鼠肾脏肥大的作用

□ 药品：大黄酸钠盐制成水剂（水溶液），口服。

□ 糖尿病大鼠动物模型：雌性 SD 大鼠（体重 200-250 克），腹腔注射链脲菌素（ STZ， 25mg/kg/次，连续 5 次）后，血糖在 13-25mmol/L 范围内的大鼠认为动物模型成立。

□ 观察重点：大黄酸抑制糖尿病大鼠肾脏肥大的作用（肾脏重量和肾脏体积）

□ 实验分组：

	正常大鼠		糖尿病大鼠	
	对照组	大黄酸钠盐治疗组	对照组	大黄酸钠盐治疗组
动物例数	6	5	6	6
治疗剂量： 大黄酸钠, mg/kg/日 蒸馏水， ml/kg/日	0 5	1 5	0 5	1 5

□ 结果：

1. 血糖的变化

		正常大鼠		糖尿病大鼠	
		对照组	大黄酸钠盐治疗组	对照组	大黄酸钠盐治疗组
实验前		5.33±0.54	6.06±0.72	6.12±0.84	6.17±1.01
实验后	第 1 周	6.22±0.74	6.52±0.74	22.16±3.64	21.82±2.69
	第 4 周	5.88±0.66	6.48±0.77	21.57±3.99	19.97±4.17

2. 肾脏重量的变化（第 12 周）

	正常大鼠		糖尿病大鼠	
	对照组	大黄酸钠盐治疗组	对照组	大黄酸钠盐治疗组
肾脏重量,g	0.66±0.11	0.59±0.09	0.89±0.22	0.71±0.20
肾脏指数,× 10^{-3}	4.13±0.09	4.34±0.37	7.94±1.73	5.68±1.16

实施例 3　大黄酸治疗糖尿病肾病的临床观察

□ 糖尿病肾病患者的选择：糖尿病患者 25 例，空腹血糖大于 250mg/100ml,经肾脏组织活检病理证实，或尿检异常（蛋白尿，白蛋白尿）。

□ 治疗方案：

1.大黄酸，黄色针状晶体，熔点 318-320 ℃，磨细制成胶囊，剂量： 50mg/次× 2 次/日。

2.定期随访，进行肾功能和尿液检查

3.连续治疗三个月以上者列入本结果

□ 治疗结果：

1.一般临床情况：

（ 1 ）在大黄酸治疗期间，没有恶心、腹泻等不适主诉，所有患者均能耐受本治疗，完成观察期内的临床检查。

（ 2 ）所有患者在观察期内没有出现肝功能损害，及肾功能的恶化，外周血常规检查无异常。

2.尿蛋白的变化：

（ 1 ）接受大黄酸治疗的患者 25 人中，尿白蛋白排泄量明显降低的有 18 例（占 72%），尿白蛋白排泄量无变化或增加的有 7 例（占 28%），见下表。

尿白蛋白排泄量减少幅度	治疗 3 个月后
无变化	7 例
减少 25%	4 例
减少 50%	9 例
减少 75%	4 例

（ 2 ）结论：临床研究表明，大黄酸确能降低糖尿病肾病患者尿蛋白的排泄，说明该药物具有治疗糖尿病肾脏损害的作用，能够用于糖尿病的临床治疗中。

工业应用性

该药物易被人体吸收，能降低糖尿病患者尿蛋白的排泄量，明显降低肾脏指数，它还可以制成口服胶囊或口服液，用于糖尿病肾病的临床治疗中。

权利要求

1.一种治疗糖尿病肾病的药，
其特征是含有大黄酸或大黄酸盐。
2.根据权利要求 1 所述治疗糖尿病肾病的药，
其特征是大黄酸盐是大黄酸钠或大黄酸钾。
3.根据权利要求 1 所述治疗糖尿病肾病的药，
其特征是含大黄酸（或其盐）的口服胶囊或口服的大黄酸（或其盐）水溶液。
4.根据权利要求 1 所述治疗糖尿病肾病的药，
其特征是口服大黄酸（或其盐）的剂量不大于 200mg/日。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN98/00175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC (6): A61K 31/185

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched(classification system followed by classification symbols)

IPC (6): A61K 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the field searched

Chinese Patent Documentation

Electronic data base consulted during the international search(name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI(Derwent), CNPAT(CN), JOPAL(JP),Medline,EMBAS,Chemical Abstract.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant claim No.
X	JP 平 2 — 149515 （株式会社ツムラ） 08.June,1990(08.06.90),Entire	1-4
X	Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet,Volum19， No.1， Jan-Mar1994， Debord P.et.al，“ Influence of renal function on the pharmacokinetics of diacerein after a single oral dose ” page13 — 19； or Fundam Clin.Pharmacol.,volum7， No.8， 1993， page435 — 441	1-4
X	NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF CHINA， volum73， No.6， 1993， Zheng F.,et. al.，“ effect of Rheum officinal on the proliferation of renal tubular cells in vitro ”， page343 — 345	1-4
X	Chinese Medical Journal,volum109， No.1,1996,Li Leishi，“ RHEUM OFFICINALE： A NEW LEAD IN PREVENTING PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE ”， page35 — 37	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason(as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 1998 (20.10.98)	05 NOV 1998 (05.11.98)
Name and mailing address of the ISA/ The Chinese Patent Office 6, Xitucheng Road, Haidian District, Beijing, 100088, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer ZHAO Xiyuan Telephone No. 01062093891

Form PCT/ISA/210(second sheet)(July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN98/00175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
JP 平 2-149515	08.06.90	none	

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN98/00175

A. 主题的分类

IPC (6): A61k31/185

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC (6):A61k31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和，如果实际可行的，使用的检索词)

WPI(Derwent), CNPAT(CN), JOPAL(JP),Medline,EMBAS,Chemical Abstract.

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，包括相关段落的说明	相关的权利要求编号
X	J P 平 2 － 149515 （株式会社ツムラ） 08.6 月 1990(08.06.90), 全文	1 － 4
X	Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet,第 19 卷，第一期， 1 － 3 月 1994 ， Debord P.等，“ Influence of renal function on the pharmacokinetics of diacerein after a single oral dose ”第 13 － 19 页；或者 Fundam Clin.Pharmacol.,第 7 卷，第 8 期， 1993 ，第 435 － 441 页	1 － 4
X	中华医学杂志，第 73 卷，第 6 期， 1993 ，郑丰等，“大黄对体外肾小管细胞增殖的影响”，第 343 － 345 页	1 － 4
X	Chinese Medical Journal,第 109 卷，第 1 期,1996,Li Leishi,“ rheum officinale ： a new lead in preventing progression of chronic renal failure ”，第 35 － 37 页	1 － 4

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型：
“A” 明确表示了一般现有技术、不认为是特别相关的文件
“E” 在先文件，但是在国际申请日的同一日或之后公布的
“L” 对优先权要求可能产生怀疑或者用来确定另一篇引用文件的公布日期或其它特殊理由而引用的文件(如详细说明)
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他手段的文件
“P” 在国际申请日之前但迟于所要求的优先权日公布的文件
“T” 在国际申请日或优先权日之后公布的在后文件，它与申请不相抵触，但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理
“X” 特别相关的文件；当该文件被单独使用时，要求保护的发明不能认为是新颖的或不能认为具有创造性
“Y” 特别相关的文件；当该文件与其他一篇或多篇这类文件结合在一起，这种结合对本领域技术人员是显而易见的，要求保护的发明不能认为具有创造性
“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
20.10 月 1998(20.10.98)	(05.11.98)
国际检索单位名称和邮寄地址 中国专利局 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号： 86-10-62019451	受权官员 赵喜元 电话号码：01062093891

国际检索报告
同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN98/00175

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
JP —平 2 — 149515	08.06.90	无	