



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201016208 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：098131051

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 15 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/047 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30) 優先權：2008/09/15

美國

61/097,023

(71) 申請人：艾倫製藥股份有限公司 (美國) ELAN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：塞達邦 傑西 CEDARBAUM, JESSE (US)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：2 共 37 頁

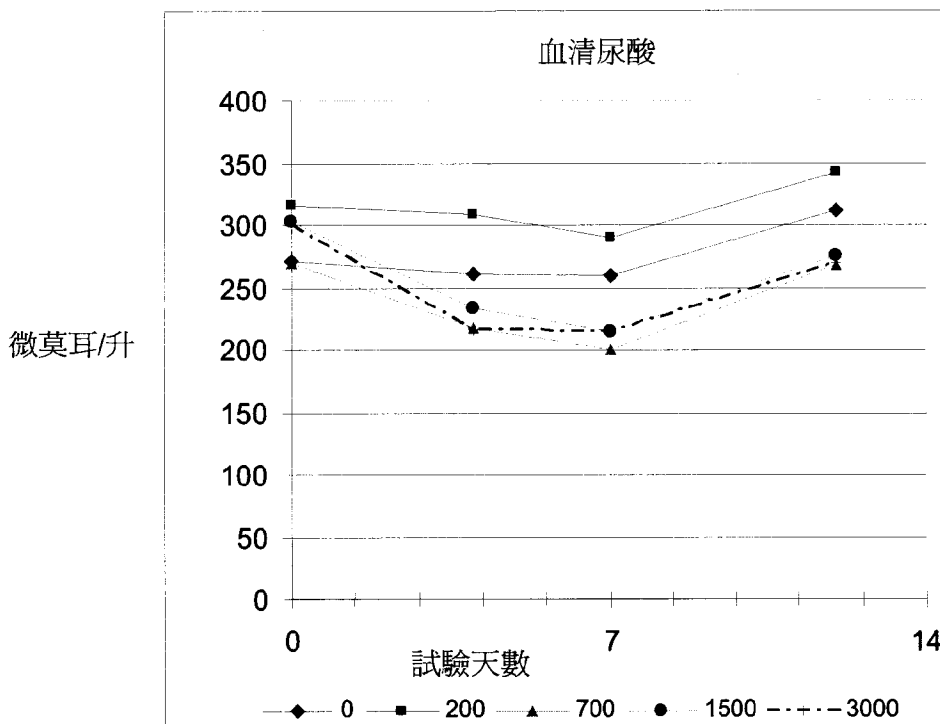
(54) 名稱

高尿酸血症及其相關疾病狀態之治療方法

METHODS OF TREATMENT OF HYPERURICEMIA AND ASSOCIATED DISEASE STATES

(57) 摘要

本發明係有關於用於降低需要治療之個人體內之尿酸位準的組成物及方法。本發明進一步係有關於使用 鯊肌醇(scyllo-inositol)以治療高尿酸血症及與哺乳動物體內之高尿酸位準相關的疾病。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201016208 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：098131051

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/047 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/15

美國

61/097,023

(71)申請人：艾倫製藥股份有限公司 (美國) ELAN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：塞達邦 傑西 CEDARBAUM, JESSE (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：2 共 37 頁

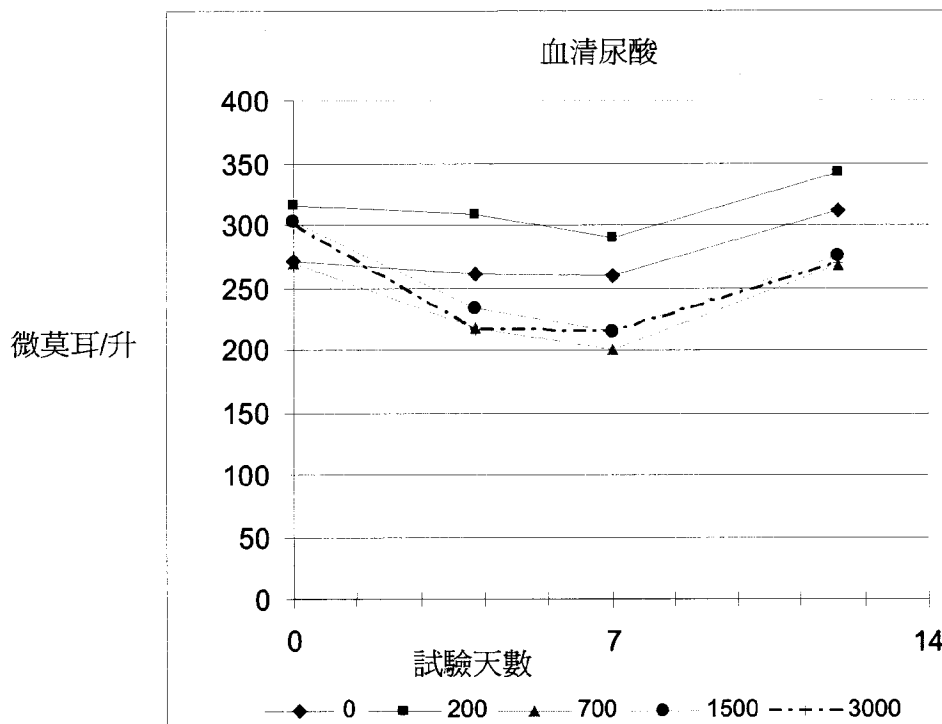
(54)名稱

高尿酸血症及其相關疾病狀態之治療方法

METHODS OF TREATMENT OF HYPERURICEMIA AND ASSOCIATED DISEASE STATES

(57)摘要

本發明係有關於用於降低需要治療之個人體內之尿酸位準的組成物及方法。本發明進一步係有關於使用鯊肌醇(scyllo-inositol)以治療高尿酸血症及與哺乳動物體內之高尿酸位準相關的疾病。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本申請案主張2008年9月15日申請之美國臨時專利申請號第61/097,023號之權利，其揭示內容之全文在此併入本案以為參考資料。

已推斷尿酸(7,9-二氫-1H-嘌呤-2,6,8(3H)-三酮；UA)為幾種疾病或疾病狀態之危險因素。Kutzing, M.K.等人，JPET Vol. 324, No. 1, 1-7 (2008)(doi:10.1124/jpet.107.129031)。

血液內之異常高UA含量(亦即血尿酸過多含量)會引起許多疾病狀態，例如痛風、腎病(Johnson, R.J., 等人，Hypertension. 2003 Jun;41(6):1183-90)、動脈粥瘤硬化症(Hayden, M.R., Nutr Metab (Lond). 2004 Oct 19;1(1):10)、心血管疾病(Hayden 2004; Alderman, M., Curr Med Res Opin. 2004 Mar; 20(3):369-79)、代謝症候群(Hayden, 2004; Lin, J.D., Metabolism, 2007 Jun;56(6):751-6)、尿酸鹽結石病(Shekarriz B.等人，J Urol., 2002 Oct;168(4 Pt 1):1307-14)及高血壓(Johnson 2003)。雖然本技藝並未完全確定高尿酸血症是否為上述彼等疾病狀態之一部份的原因或作用，但是有不斷增加的意見及證據，認為與其說UA之存在可作為該疾病狀態後的生物標誌(亦即指示劑)，不如認該UA為這些疾病中之危險因素。

【先前技術】

發明背景

許多研究證實高尿酸血症與痛風間之關連(見,例如Lin, K.C.等人, J. Rheumatol., 2000; 27:1501-1505; Choi, H.K.等人, Ann Intern Med., 2005; 143:499-516), 痛風為起因於關節內UA之結晶作用的炎性關節炎(Choi等人, 2005)。而且, 研究報告血清尿酸鹽含量與痛風之未來風險之間的直接確定的相關性。明確地, 尿酸鹽濃度增加, 結晶形成之風險增加, 其會提高患者之痛風形成的可能性(Lin等人, 2000)。

已普遍認為除了別的危險因素以外, 痛風與尿酸鹽結石病和高尿酸血症有關連。有些研究已證明原發性痛風與尿酸鹽結石病有關連(Pak, C.Y.等人, Kidney Int., 2001 Aug; 60(2):757-61)。

就男人而言, 高尿酸血症可以是在一研究內血清中的UA濃度大於 $386\mu\text{M}$ (其係為每升微莫耳、或微莫耳濃度)(Klemp P.等人, Ann Rheum Dis. 56:22-6(1997))且在不同的研究內大於 $420\mu\text{M}$ (Johnson, R.J.等人, Hypertension 41:1183-1190(2003))。就女人而言, 大多數研究將高尿酸血症定義為濃度大於約 $360\mu\text{M}$ (Klemp 1997及Johnson 2003)。UA濃度之正常範圍大約在約 $120\mu\text{M}$ 與約 $380\mu\text{M}$ 間, 其根據性別而稍不同(Kutzing 2008)。在某些情況下, 血液或血清內之尿酸濃度係以每升之毫克數(mg/dL)表示; 為了將尿酸值自每升之微莫耳數轉化成mg/dL, 可將該值除以59.48。

就已患病症之個人而言, 飲食量、酒精攝取量、及運動量之減輕後, 用於高尿酸血症之目前受歡迎的治療劑包括兩種藥物: 黃嘌呤氧化酶抑制劑及尿酸促排藥。例如目

前用於治療痛風之所選用藥物。黃嘌呤氧化酶抑制劑(諸如異嘌呤醇)可藉阻斷尿酸鹽合成之最後兩步驟而抑制UA之產生。因此，對尿酸鹽前驅物、黃嘌呤及次黃嘌呤之數量的需求增加。黃嘌呤氧化酶抑制劑主要用於其體內之尿酸鹽產生量高於正常量的患者。

或者，若增高的UA濃度係由低尿酸鹽清除率引起，則可使用尿酸促排藥，諸如普羅本西德(probenecid)、磺吡唑酮(sulfinpyrazone)、及本補麻隆(benzpromarone)，以降低血清UA濃度，其係經由可自小管再吸收UA之腎運載體的抑制而導致UA排泄之增加(Emmerson, 1996; Choi等人，2005)。然而，以尿酸促排藥進行痛風之治療會導致尿酸腎石病(腎結石)。用於治療痛風之另一較舊且較小用的方法為秋水仙鹼(colchicine)之投藥。這些現有治療法之副作用業經報告，且對於用於治療高尿酸血症及其相關疾病之安全且有效的方法仍有未滿足的需求。

【發明內容】

發明概要

已發現鯊肌醇可降低患者體內之尿酸位準，且已發現鯊肌醇可以以劑量依存方式降低尿酸在血液內之含量，因此可用以降低組織或器官、血液、血清、尿或其等之組合內的尿酸位準。因此，鯊肌醇可用以治療與尿酸之異常含量有關之病症，諸如其特徵為尿酸之增高的含量之病症。與尿酸之異常含量有關的病症可包括尿酸之過度產生、尿酸之低排泄、腫瘤溶解、血液病症、或其等之組合。

鯊肌醇尤其可用以降低尿酸在血液中之異常高含量(高尿酸血症)且可用以治療與高尿酸血症或具有高尿酸血症作為危險因素有關之疾病、或由於高尿酸血症之存在而惡化之疾病。此等疾病包括，但不限於痛風、動脈粥瘤硬化症、腎病、心血管疾病、代謝症候群、尿酸鹽結石病、及高血壓。

本發明係有關於降低需要治療之患者之一或多種組織或器官、血液、血清或其等之組合內的尿酸位準之方法，其包括對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。

本發明亦有關於治療正罹患與尿酸之異常含量有關之病症的患者之方法，其包括對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。在至少一實施例中，該病症係選自痛風；復發性痛風侵襲；痛風石；痛風性關節炎；痛風性腎病；子癇；動脈粥瘤硬化症；小動脈硬化症；代謝症候群；涉及血液細胞之加速形成及破壞的疾病；高尿酸血症；真性紅血球增多症、髓樣化生或血性惡液質等之慢性高尿酸血症；高血壓；心血管疾病；冠狀動脈心臟病；萊希-尼亨(Lesch-Nyhan)或凱莉-席格米勒(Kelley-Seegmiller)症候群至似腎及/或痛風症狀的程度；腎病；腎結石，腎衰竭；急性腎衰竭；關節炎症；關節炎；尿石病；鉛中毒；副甲狀腺機能過旺；牛皮癬；及肉狀瘤病。

本發明進一步係有關於治療處於形成與體內尿酸之異

常含量有關之病症的高危險之個人的該病症之方法，其包括對該個人投與治療上有效量之鯊肌醇。

本發明係有關於降低需要治療之個人體內之血清尿酸位準的方法，其係藉投與可降低血清尿酸位準之一數量的鯊肌醇。在本發明之另一實施例中，該欲經治療之個人的治療前之血清尿酸位準等於或大於7毫克/分升(420微莫耳/升)。使用本發明之方法所治療之至少一疾病為由關節或腎臟內之高尿酸位準、或超過9毫克/分升(530微莫耳/升)之血清尿酸位準所引起的痛風或任何病症。

在另一實施例中，本發明係有關於減少個人體內之痛風石(tophi/tophus)形成的方法，其包括對該個人投與治療上有效量之鯊肌醇。

本發明係有關於用於治療需要治療之患者之高尿酸血症的方法，其包括對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。

在本發明之另一實施例中，對該高尿酸血症患者所投與之鯊肌醇的數量範圍為自約150毫克/天至6000毫克/天，且在以下範圍內：自約200毫克/天至600毫克/天、自400毫克/天至6000毫克/天、自150毫克/天至約4000毫克/天或自200毫克/天至3000毫克/天。

在另一實施例中，該鯊肌醇係以單位劑型對患者投與。在另一實施例中，該單位劑型係選自立即釋放劑型、及延長釋放劑型。在本發明之另一實施例中，該單位劑型包含150毫克、250毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000

毫克鯊肌醇。

在本發明之另一實施例中，治療需要治療之患者之痛風的方法包括對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。在另一實施例中，本發明係有關於治療痛風之方法，其中對該患者所投與之鯊肌醇的數量範圍為自約150毫克/天至約6000毫克/天。在另一實施例中，係對該患者投與呈單位劑型之鯊肌醇以治療痛風。在另一實施例中，該單位劑型係選自立即釋放劑型與延長釋放劑型。在本發明之一方面中，該單位劑型包含150毫克、250毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000毫克鯊肌醇。

本發明另一實施例係有關於治療需要治療之患者體內之具有作為危險因素的高尿酸血症之疾病狀態之方法，其包括對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。在另一實施例中，該疾病係選自動脈粥瘤硬化症、小動脈硬化症、腎病、心血管病、代謝症候群、尿酸鹽結石病、及高血壓。在另一實施例中，所投之鯊肌醇的數量範圍為自約150毫克/天至約6000毫克/天。在另一實施例中，在該等疾病狀態之治療方法中，係以單位劑型投與鯊肌醇。在另一實施例中，該單位劑型係選自立即釋放劑型及延長釋放劑型。在另一實施例中，在該等疾病狀態之治療方法中，該單位劑型包含150毫克、250毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000毫克鯊肌醇。

本發明亦有關於治療個人體內之與尿酸的異常含量有關之病症的方法，其包括測定該個人之平均血清尿酸位準並根據能有效維持該個人之血清尿酸位準於或低於5毫克/分升或6毫克/分升下的療程對該個人投與鯊肌醇。該平均血清尿酸位準通常為得自該個人之2或多種尿酸讀數的平均值。可在彼此數小時、數天或數週內取得該等讀數。在本發明之至少一實施例中，係分隔至少一週以取得2或多種讀數。

本發明之一方法亦包括投與能有效用於治療與尿酸之異常含量有關的病症，諸如藉高尿酸血症而部份媒介之疾病，之鯊肌醇與第二治療法(諸如第二治療劑)的組合。因此，本發明係有關於用於與尿酸之異常含量有關之病症的合併療法，其包括對該患者投與有效量之鯊肌醇及第二治療劑，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。在本發明之至少一實施例中，該第二治療劑為降尿酸劑，諸如黃嘌呤氧化酶抑制劑。因此，本發明亦有關於用於降低尿酸產生、增加尿酸排泄或兩者之方法，其包括投與治療上有效量鯊肌醇及降尿酸劑。

本發明亦有關於包含一數量之能有效使哺乳動物之血液中的尿酸位準低於基線位準之鯊肌醇、及至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑之藥學組份的藥學組成物。在另外實施例中，該等藥學組成物係用於治療痛風。在另外實施例中，該等藥學組成物係用於降低高血壓或心血管事件。在另外實施例中，該藥學組成物為適於精確劑量之單一投藥

的單位劑型。在另外實施例中，該單位劑型內之鯊肌醇存在量範圍為自約150毫克至2000毫克，諸如自150毫克至1500毫克，諸如自100毫克至2000毫克，諸如自100毫克至1500毫克或諸如自100毫克至1000毫克。在另外實施例中，係每日一次以單一劑量投與鯊肌醇。在另外實施例中，係每日兩次投與鯊肌醇。在其它或另外實施例中，係每日3次投與鯊肌醇。在另外實施例中，係每日4次投與鯊肌醇。

本發明之藥學組成物亦可包含第二治療劑，諸如降尿酸劑。可選擇本發明組成物內之鯊肌醇與第二治療劑(諸如降尿酸劑)之組合以得到加成作用或大於加成作用，例如增效作用。在一實施例中，本發明係有關於含鯊肌醇與第二治療劑(諸如降尿酸劑)、及至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑之藥學上可接受組份的藥學組成物，其中該等鯊肌醇及第二治療劑之數量經選擇可以以如適用於同時、各個或連續用以治療與尿酸之異常含量有關之病症的合併製劑形式提供治療文中所揭示之病症的加成或增效作用。在另一實施例中，本發明係有關於含鯊肌醇與第二治療劑、及至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑之藥學上可接受組份的藥學組成物，其中該鯊肌醇及第二治療劑經選擇可以呈適用於同時、各別或連續用以治療與尿酸之異常含量有關之病症的合併製劑形式提供增效作用。在另一實施例中，本發明係有關於含鯊肌醇與第二治療劑之藥學組成物，其中該組成物可獲得用於治療需要治療之哺乳動物之其中高尿酸血症為危險因素的疾病狀態之增效作用。本發明亦有關於在

各別容器內且計劃用於對受治療者同時或連續投與以特別提供有利作用的藥學組成物，其包括鯊肌醇及第二治療劑，諸如降尿酸劑，其等皆可選擇性併用藥學上可接受載劑、賦形劑或媒劑。

本發明係有關於鯊肌醇在製備用於降低一或多種組織或器官、血液、血清、尿或其等之組合內之尿酸位準的藥物之用途。本發明亦有關於鯊肌醇在製備用於降低尿酸產生、增加尿酸排泄或兩者之藥物的用途。本發明進一步係有關於鯊肌醇在製備用於治療與尿酸之異常含量有關之病症的藥物之用途。本發明又進一步係有關於鯊肌醇在製備用於治療選自以下之病症之藥物的用途：痛風、復發性痛風侵襲；痛風石；痛風性關節炎；痛風性腎病；子癇；動脈粥瘤硬化症；小動脈硬化症；代謝症候群；涉及血液細胞之加速形成及破壞之疾病；高尿酸血症；真性紅血球增多症、髓樣化生或血性惡液質等之慢性高尿酸血症；高血壓；心血管疾病；冠狀動脈心臟病；萊希-尼亨或凱莉-席格米勒症候群至似腎及/或痛風症狀的程度；腎病；腎結石；腎衰竭；急性腎衰竭；關節炎症；關節炎；尿石病；尿酸鹽結石病；代謝症候群；鉛中毒；副甲狀腺機能過旺；牛皮癬；及肉狀瘤病。

本發明亦有關於鯊肌醇及本發明之至少一種第二治療劑、組成物或合併治療法用次減輕疾病嚴重性、疾病症狀、及/或文中揭示之病症的復發週期性。此外，本發明係有關於鯊肌醇及第二治療劑作為藥物之用途。該藥物可適用於

治療文中揭示之病症、或適用於處於形成文中所揭示之病症之危險中的患者。

圖式簡單說明

第1圖表示在對健康的人類受實驗者進行不同劑量之鯊肌醇的投藥下，UA之血清含量對時間的標繪圖。該圖例表示劑量為每日0毫克(對照物)、200毫克、700毫克、1500毫克、及3000毫克。於第0天(基線)、第4天、第7天及第12天進行測定。

第2圖表示在如第1圖內所摘述之相同研究內，血清尿酸位準之變化。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

下文更詳細描述本發明之特定方面。如用於本申請案且如文中所闡明之名詞及定義皆有意代表屬於本發明之意義。文中引證並在上文參考之專利及科學文獻在此併入本文以為參考資料。若與併入本案以為參考資料之名詞及/或定義抵觸，則對照文中所提供該等名詞及定義。

文中藉端點而列舉之數字範圍包括該範圍內所包含之所有數字及分數(例如自1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.90、4、及5)。亦應瞭解所有數字及其分數被認為可藉“大約”而修飾。該名詞“大約”意指欲參考之數字的正或負0.1至50%、5至50%、或10至40%，諸如10至20%，諸如10%或15%。此外，應瞭解除非內容另有明確指定，“一”、及“該”包括複數對象。在受治療者體內需要一特定值之本發明方

面實質上在文中係藉群體資料而證明，其中相關值被評估為受治療者群體之有意義限定。

該慣用語“與尿酸之異常含量有關的病症(群)”之特徵可以是尿酸在至少一組織或器官、血液、血清、尿或其等之組合內的增高含量。一般而言，US濃度之正常範圍大約在約120 μ M與約380 μ M之間(例如自約2毫克/升至約6.4或7毫克/升)，其可根據性別而稍不同(Kutzing 2008)。該等異常含量可起因於尿酸之過度產生、尿酸之低排泄、腫瘤溶解、血液病症或其等之組合。與尿酸之異常含量有關之病症實例包括，但不限於選自以下之病症：痛風、復發性痛風侵襲；痛風石；痛風性關節炎；痛風性腎病；子癇；動脈粥瘤硬化症；小動脈硬化症；代謝症候群；涉及血液細胞之加速形成及破壞之疾病；高尿酸血症；真性紅血球增多症、髓樣化生或血性惡液質等之慢性高尿酸血症；高血壓；心血管疾病；冠狀動脈心臟病；萊希-尼亨或凱莉-席格米勒症候群至似腎及/或痛風症狀的程度；腎病；腎結石；腎衰竭；急性腎衰竭；關節炎症；關節炎；尿石病；尿酸鹽結石病；鉛中毒；副甲狀腺機能過旺；牛皮癬；及肉狀瘤病。

在至少一實施例中，該病症係選自痛風；復發性痛風侵襲；痛風性關節炎；痛風性腎炎；子癇；或真性紅血球增多症、髓樣化生、及血性惡液質等之慢性高尿酸血症。

在一實施例中，該病症為藥物相關之高尿酸血症，其中該藥物可以是以下藥物中之一或多種：核酸代謝拮抗

劑、低血壓利尿劑、抗結核病藥物、消炎止痛藥物、高脂血藥物、用於氣喘之治療藥物、免疫抑制劑、胞毒藥物、柳酸、吡咻甲醯胺、乙烯二胺基二丁醇(ethambutol)、菸鹼酸、乙醇、環孢黴素等。

在本發明之一實施例中，該病症為具有作為危險因素之高尿酸血症的疾病狀態。危險因素為業經涉及或證明與特定疾病或症候群有關(雖然未必為其直接病因)之特徵。危險因素可用於標定尤其有基於具有特定危險因素或危險因素群之組合的疾病或症候群之危險的個人之治療成就。其中高尿酸血症為危險因素之疾病狀態包括，但不限於：動脈粥瘤硬化症、小動脈硬化症、腎病、心血管疾病、代謝症候群、尿酸鹽結石病、及高血壓。熟悉本項技藝者可知腎病、動脈粥瘤硬化症、小動脈硬化症、心血管疾病、代謝症候群、及高血壓為其中有不止一危險因素及一系列病理歷程之複雜疾病狀態。藉鯊肌醇之投藥而進行些等疾病狀態之治療係計劃用以治療與高尿酸血症有關或罹患高尿酸血症之該疾病狀態的部份。

在本發明之至少一實施例中，該病症為痛風及相關症狀。

在本發明之另一實施例中，該病症為由基因突變而引起之次黃嘌呤、鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HPRT)缺乏症。

在本發明之另一實施例中，該病症為高血壓或水腫。

在本發明之另一實施例中，該病症為急性腎衰竭。

該名詞“治療”係指可逆轉、減輕或抑制該名詞適用之

病症的歷程、或此病症的一或多種症狀。該名詞亦指可維持該病症及/或症狀之現狀，藉此該病症及/或症狀之嚴重程度並不會惡化。可以以急性或慢性方法進行治療。該名詞亦指在苦於該病症前，可降低病症之嚴重程度或與此病症有關之症狀。在受苦前，病症之嚴重程度的降低係指對在投藥時並未受苦於該病症之受治療者投與本發明之鯊肌醇或組成物或組合。該等名詞“治療”及“治療上”係指如上文定義之“治療”的治療過程。本發明之目的為與該病症鬥爭且包括投與活性化合物以延緩該等症狀或併發症之發作、或減輕該等症狀或併發症、或去除該病症。例如可使用文中揭示之化合物、組成物或組合以使與尿酸之增高含量有關之症狀(諸如肌痙攣、局部性腫脹炎症、關節痛、肌疲勞、壓力感或心肌梗塞)好轉。

該名詞“投與”或“投藥”係指遞送文中揭示之鯊肌醇、組成物、及/或組合至受實驗者以獲得治療或預防目的之過程。考慮受實驗者之臨床狀況、投藥之部位及方法、劑量、受治療者年齡、性別、體重、及醫生已知之其它因素，根據良好的醫療實務投與鯊肌醇、組成物、及/或組合。仍如如文中使用之該等名詞“投與”或“投藥”係指(1)藉保健醫師或其授權代理人或在其指導下，提供、得到、服用及/或給與鯊肌醇之處方，及(2)由患者或人投入、攝取或吞下鯊肌醇。

“合併療法”、“合併投藥”或“合併投與”意指對欲治療之患者同時投與作為活性成份之合併使用的多種藥劑。該等

名詞包括作為合併藥物、作為套組、及其特徵為藉相同或不同投藥方式而進行各獨立投藥的合併使用。當合併投與時，可以於相同時間、或於不同時間點下以任何順序連續投與各組份。因此，可各別投與各組份，但是其投與時間之接近足以得到所欲作用，諸如加成或增效作用。可在另外包括以第二治療劑進行治療的療程中投與第一種化合物。在本發明之實施例中，該等名詞係指鯊肌醇及第二藥劑之投藥，不論該等化合物是否在一配方內經合併或是否其等係包含在各別配方內，其包括各別投與各含該等化合物之一的藥物，以及同時投藥。

鯊肌醇及第二治療劑之“加成作用”係指等於兩各別藥劑之作用的總和之作用。

鯊肌醇及第二治療劑之“增效作用”係指大於得自兩各別藥劑之作用的總和之加成作用的作用。

“降尿酸劑”係指能有效降低組織或器官、血液、血清、尿或其等之組合內之尿酸位準的藥劑，且係指已知可降低血液或血清尿酸位準之藥劑。降尿酸劑包括，但不限於 NSAIDs；仙水仙鹼；辛可芬 (cinchophan)；布可隆 (bucolome)；皮質類固醇；促腎上腺皮質激素 (ACTH)；磺吡唑酮；Arcalyst™ (李羅納賽特 (riloncept))；XOMA 052；黃嘌呤氧化還原酶抑制劑，諸如 4-(5-吡啶-4-基-1/f-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈 (FYX-051)；黃嘌呤氧化酶抑制劑，諸如異嘌呤醇、替索嘌呤 (tisopurine)、羥基阿卡酮 (hydroxyakalone)、TEI-6720、飛布羅斯達

(febuxostat)(Adenuric™, Uloric®)、及 Y-700；促尿酸排泄劑，諸如 苯久達酮 (benziodarone)、苯溴香豆酮 (benzbromarone)、丙磺舒 (probenecid) 及 RDEA594；尿酸酶蛋白質之補充物，其係為作用於腎臟內之有機陰離子傳輸通道及/或電壓敏感性傳輸通道的抑制劑，其包括，但不限於：洛沙坦 (losartan)、苯溴香豆酮 (benzbromarone)、苯久達酮 (benziodarone)、普羅苯西德 (probenecid)、磺吡唑酮依吉苯西德 (sulfapyrazone ethebencid)、血嘓啉酸 (orotic acid)、替克萊那芬 (ticrynafen)、及 氟苯嘓唑胺 (zoxazolamine)；可以呈綴合物與聚乙二醇或另一傳遞系統傳遞之尿酸酶蛋白質的補充物，其係為尿酸鹽通道抑制劑、尿酸酶衍生物，諸如 拉斯伯尿酸酶 (Rasburicase) 及 聚乙二醇化尿酸酶；以基因為主之治療法，諸如尿酸酶過度表現或 URAT-1 之阻斷、或其等之組合。

該等名詞“受實驗者”、“個人”、及“患者”係指包括溫血動物(諸如哺乳動物)之動物。哺乳動物包括但不限於動物界哺乳綱之任何成員。哺乳動物包括人類，但是該名詞亦包括經飼養來作為食物或寵物之家畜，諸如馬、牛、綿羊、家禽、魚、豬、貓、狗、及動物園動物、山羊、無尾猿(例如大猩猩或黑猩猩)、及啮齒且動物，諸如大鼠及小鼠。適於治療之受實驗者包括容易感染、正罹患或已受苦於文中揭示之病症的哺乳動物，諸如人類。

該慣用語“至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑之藥學上可接受組份”係指可用於製備藥學組成物之介質，其通常具

安全、非毒性且既非生物性，亦非不受歡迎的組份。通常經選用可致使其不會干擾活性成份之有效性或活性且對投與之宿主不會產生毒性。用於本專利說明書及申請專利範圍內之該慣用語兼包括一及不止一種此載劑、賦形劑或媒劑。合適的載劑、賦形劑或媒劑可選自彼等在市面上可用於本技藝中之任一種。以實例說明，載劑、賦形劑或媒劑包括，但不限於：稀釋劑、結合劑、黏著劑、潤滑劑、分解劑、增體積劑、及混雜材料，諸如為了製備特定組成物所需之吸收劑。載劑、賦形劑、及媒劑之實例包括，但不限於：鹽液、緩衝鹽液、右旋糖、水、甘油、乙醇、及其等之組合。此等介質及藥劑用於活性物質之用途在本項技藝中係已熟知。

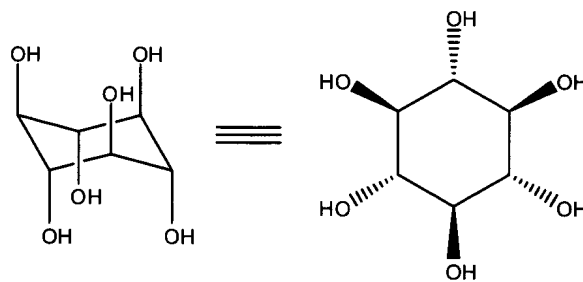
該名詞“有效量”係指在特定療效中，可得到一或多種所欲療效之本發明活性化合物(群)或組成物的數量或劑量。一物質之有效量或治療上有效量可根據以下因素而不同：諸如個人之疾病狀態、年齡、性別、及體重、與該物質在個人體內可引起所欲反應之能力。可調整給藥方案以提供最佳治療反應(諸如持續的有利療效)。例如可每日投與分次劑量或如藉治療情況之急迫需要而指示，可按比例減少該劑量。

在某些實施例中，有效劑量可降低血清之尿酸位準以獲得正常的血清尿酸含量。例如該有效量可以使尿酸位準降低至少約5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%、90%、95%或其間之任何百分率。在本

發明之實施例中，該有效量可以使尿酸降低自約5%至50%、自5%至95%、自10%至50%、自10%至95%、自15%至50%、或自15%至95%。或者，該有效量可以使血清尿酸位準降低至少約0.5毫克/分升(約30 μ M)、1毫克/分升(約60 μ M)、2毫克/分升(約119 μ M)、2.5毫克/分升(約149 μ M)或3毫克/分升(約178 μ M)。在本發明實施例中，該有效量可以使血液尿酸位準降低自約0.5毫克/分升(約30 μ M)至3毫克/分升(約178 μ M)、自1毫克/分升(約60 μ M)至3毫克/分升(約178 μ M)、或自2毫克/分升(約119 μ M)至3毫克/分升(約178 μ M)。

本發明進一步係有關於包括含藥學組成物之第一容器的套組，該藥學組成物包含一數量之能有效地使哺乳動物之血液中的尿酸位準低於基線位準之鯊肌醇、及至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑鯊肌醇之藥學上可接受組份。該套組進一步包括含第二治療劑之第二容器。

鯊肌醇為環己烷多元醇，其與肌醇呈異構性，但是在該環周圍之6個羥基的定向上不同。鯊肌醇之結構式以立體及平面圖示描述。



其亦稱為犬鮫醇 (scyllitol)、槲皮尼醇 (quercinitol)、1,2,3,4,5,6-環己烷己醇(1 α 、2 β 、3 α 、4 β 、5 α 、6 β)。

鯊肌醇在商業上係以CAS第488-59-5號下之SigmaAldrich目錄獲得或可遵照已知程序使用金屬觸媒及氫藉肌醇之氧化反應以產生鯊肌醇單酮並進行立體特異性還原反應而製成。或者可使用藉以下所述之方法步驟而製成：Shashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-100, Husson, C., 等人, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165; Weissbach, A., J Org Chem (US), 1958, 23:329-330; Chung, S.K. 等人, Bioorg Med Chem. 1999, 7(11):2577-89; 或 Kiely D.E., and Fletcher, H.G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90:3289-3290; 及 DE 3,405,663(Merck Patent GMBH)。亦可根據讓與Hokko Chemical Industries之美國專利申請公開案第2006/0240534號(亦見WO05035774、EP1674578、JP2003102492、及JP09140388)中之程序而製成鯊肌醇。

在本發明之某些實施例中，文中揭示之方法、組成物、及組合可包含鯊肌醇之類似物或衍生物，例如如國際專利公開申請案WO 2007/041855及WO 2007/119108中所述之類似物或衍生物。

尿酸係藉以下系統命名法而表示：7,9-二氫-1H-嘌呤-2,6,8(3H)-三酮。尿酸鹽為尿酸之陰離子且除了別的可能生理抗衡離子以外，在生理上可作為銨、鈣或鈉鹽。尿酸在生理上可連同離子化尿酸鹽形式存在。除非文中另有強制，尿酸包括尿酸鹽。

可藉系統性投藥之公認模式，其包括口服、皮下、肌

內、非經腸投藥；及其它系統性投藥方法之任一種而投與本發明該化合物。可使用藥學上可接受的投藥模式，其包括固體、半固體或液體劑型，諸如錠劑、丸劑、膠囊、散劑、液體、懸浮液等。這些劑型可以呈適於精確劑量，例如呈立即或持續或受控釋放形式之單位劑型，諸如用於以預定速率延長該化合物之投藥的延長釋放形式。含鯊肌醇之持續或連續釋放組成物描述在，例如WO 2007/101353中。

適用於本發明之鯊肌醇的組成物典型上可包括至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑之藥學上可接受組份、及該活性化合物，且此外，可包括其它治療劑、藥劑、載劑、佐劑等。

可將該等組成物混合入含預定標準數量之該活性化合物的單位劑型內以使給藥及患者順應性更簡單。例如可調配並製造含，例如200毫克、250毫克、350毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000毫克鯊肌醇之膠囊、錠劑或受控性釋放遞送形式。此等錠劑或受控性釋放遞送形式可用於投與一單位劑型或不止一單位劑型之任何單位劑型的組合以獲得如藉開處方之醫師而決定之所需總劑量。

該活性化合物之投與量可取決於欲治療之受治療者、該病症(例如高尿酸血症)之程度或嚴重性、其中高尿酸血症為危險因素之引因的欲治療之特定疾病狀態、投藥方式、及開處方之醫師的判斷。然而，有效劑量範圍為自約150毫克/天至約6000毫克/天，諸如自約150毫克/天至約4000毫克/天，諸如約150毫克/天至約3000毫克/天、150毫克/天至

約2000毫克/天、200毫克/天至約3000毫克/天、200毫克/天至約4000毫克/天或500毫克/天至約3000毫克/天。可藉每日1次、每日2次、每日3次或每天投藥4次而獲得每日劑量。在獲得長期正常尿酸位準之目標下，可調整治療之持續時間以適合患者之病症。

可以與其它藥物(諸如第二治療劑)或其它醫療程序一起投與鯊肌醇以治療欲治療之疾病狀況的某些或其它方面。第二治療劑可包含在相同藥學組成物(合併組成物)內或如開處方之醫師的判斷所需，可於實質上相同時間或不同時間下在各別組成物內投與這兩種藥劑。在本發明之某些實施例中，第二治療劑可以是用於預防及/或治療以下病症之藥劑：高尿酸血症；痛風性關節炎；痛風腎；尿石症；高血壓或高血壓性併發症；高脂血症或高脂血併發症；腎衰竭；心血管病症；癌；或腦血管病症。在本發明之至少一實施例中，該第二藥劑係選自利尿劑、血管緊縮素-轉化酶抑制劑、血管緊縮素II受體拮抗劑、CA拮抗劑、 β -阻斷劑、 α , β -阻斷劑、 α -阻斷劑、司他汀(statin)、陰離子交換樹脂、普羅布考(probucol)、纖維酸鹽衍生物藥劑、檸檬酸製劑、碳酸氫鈉、陽離子交換樹脂、氫氧化鋁、1- α -羥維生素D₃(alfacalcidol)、ACE抑制劑、柳酸鹽、吡吡甲醯胺、乙烯二胺基二丁醇(ethambutol)、NSAID(例如吲哚美辛(indomethacin)、納普森(naproxen)、芬布芬(fenbufen)、普雷諾普芬(pranoprofen)、噁普吡(oxaprozin)、秋水仙鹼、皮質類固醇等)、菸鹼酸、環孢黴素、2-乙胺基-1,3,4-噻二唑、

抗腫瘤劑、免疫抑制劑、胞毒藥劑、抗高血壓藥劑及降尿酸劑。

除了別的以外，可併用鯊肌醇之醫療程序包括，但不限於可能導致手術後之血清尿酸位準增高的外科程序，諸如心血管手術、延長的骨科矯形手術、器官移植、腹/GI相關手術、婦科相關手術；及諸如可增加急性腎衰竭之危險的對比劑或腎毒素的投藥之程序。

可以以實質上純形式，諸如散劑或包含在，例如明膠膠囊內之散劑，投與鯊肌醇。其亦可以以含有習知非毒性載劑，例如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂等之固體組成物投與。可例如藉溶解、分散或混合如上文定義之鯊肌醇、及可視需要選用之藥學佐劑在無菌載劑(諸如水、鹽液、水性右旋糖、甘油、乙醇、礦油或植物油等)內以形成溶液或懸浮液而製成液態藥學上可投與之組成物。若必要，欲投與之該藥學組成物亦可含有少量非毒性輔助pH緩衝劑及諸如此類，例如乙酸鈉、單月桂酸山梨糖醇酐或油酸三乙醇胺。製備此等劑型之實際方法係已知、或為熟悉本項技藝者所知；例如見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第15版, 1975。

可製備含鯊肌醇在0.25%至100%範圍內之劑型或組成物，其中當鯊肌醇含量小於100%時，由非毒性賦形劑及載劑構成其差額。就口服而言，係形成藥學上可接受之非毒性組成物，其可選擇性併入任何正常使用之藥學賦形劑，

且可含有1%至100%活性成份，諸如自25%至75%。本專利說明書及申請專利範圍內之該等組成物中所列舉的百分率為重量%或w/w。

非經腸投藥通常以注射(皮下或肌內)表示特徵。可將注射物製成習知形式，諸如液體溶液或懸浮液、適於在注射前之液體內的溶液或懸浮液之固體形式、或乳液。合適的賦形劑包括，例如水、鹽液、水性右旋糖、甘油、乙醇等。此外，若必要，該等藥學組成物亦可含有少量非毒性物質，諸如濕潤劑或乳化劑、輔助pH緩衝劑等，例如乙酸钠、單月桂酸山梨糖醇酐或油酸三乙醇胺。

就延緩或延長釋放而言，鯊肌醇可包含在經調配用於緩慢釋放之藥學組成物內，諸如以生物可相容聚合物形成之微膠囊、經聚合物塗覆之多微粒或根據本項技藝已知之方法之脂質體載劑系統。亦最好可以以含立即釋放組份及延緩釋放組份之雙層錠劑的形式投與該等組成物。

就活性藥劑之延長釋放而言，如美國專利第5,320,840號中所述，該鯊肌醇可共價結合至水可溶性聚合物，諸如衍生自兩親媒性嵌段共聚物之生物可降解水凝膠。亦可將該鯊肌醇併入聚合物或多聚合物基質內，該聚合物或多聚合物基質具有可自該基質經由擴散、該基質之腐蝕、或擴散及腐蝕之組合而釋放活性化合物的性質。

本發明可藉特定實例而更詳細描述。以下實例係用於闡明，但無論如何並無意限制本發明。熟悉本項技藝者可輕易瞭解各種參數可經改變或修飾以產生本質上相同的結

果。

實例

實例1

在健康的成人受實驗者體內進行可評估鯊肌醇配方之第1期單一部位、開放式多藥給藥研究。使約8位健康的雄性受實驗者每日兩次接受2000毫克鯊肌醇(每日兩次口服4-500毫克錠劑)，費時10天。在第一次給藥(第0天)前、及在第6、14、及21天收集血液試樣。

在所有8位受實驗者中，在第0天與第6天之間，尿酸降低；本降低範圍為自約12至175微莫耳/升，然後到第21天(最後追蹤訪視)，返回第0天之數值。雖然在該研究進行期間，平均尿酸位準仍維持在正常範圍內，但是在治療開始後，所有受實驗者體內之血清尿酸位準降低。於第6天可發現最大降低量，且在第0天與第6天之間，其範圍自約12至約172微莫耳/升，並到第21天，返回基線。

所有受實驗者之平均尿酸值及與基線值不同之值提供在表1內。大體上，在鯊肌醇投藥後，在所有受實驗者體內皆發現血清尿酸位準降低。

表1：以微莫耳/升表示之尿酸值的摘述

	基線	第6天	第14天	第21天
N	8	8	8	8
平均值	305.6	216.8	243.9	289.2
標準偏差	38.54	29.94	22.48	30.48
中間值	300.4	226.0	237.9	291.5
最小值最大值	256, 375	155, 250	196, 274	250, 333
N	-	8	8	8
平均值變化	-	-88.8	-70.6	-16.4
標準偏差變化	-	51.85	43.06	44.25
中間值變化	-	-72.6	-74.4	-23.8

最小值最大值 變化	-	-172, -12	-131, -12	-83, 65
--------------	---	-----------	-----------	---------

註釋：(1)基線之定義為在第0天所推行之評估；與基線不同之變化值等於在指定時間點的值-於基線之值。

實例2-健康的老年受實驗者每12小時口服鯊肌醇，費時7天之多上升劑量研究

在健康的老年受實驗者體內進行可評估鯊肌醇配方之單一中心、無規化、安慰劑控制性多上升劑量研究。約32位健康的受實驗者(男人及女人)參與一或四個各由8位受實驗者(亦即6位進行活性藥物實驗，而2位進行安慰劑實驗)所組成的群組。使受實驗者每日兩次(BID)(每隔12小時)接受藥物，費時7天。該鯊肌醇之劑量為每12小時提供200毫克BID(總共400毫克/劑量)、700毫克BID(總共1400毫克/劑量)、1500毫克BID(總共3000毫克/劑量)及3000毫克BID(總共6000毫克/劑量)。在第0、4、7、及12天、自各受實驗者收集血液試樣。測定血液試樣內之尿酸位準且結果示於第1及第2圖。

於第4及第7天發現平均尿酸位準之劑量相關性下降，其到12天時部份消退。經鯊肌醇治療之所有受實驗者的基線平均尿酸為297.2微莫耳/升-5毫克/分升(正常範圍：269.6至316.2微莫耳/升)，且安慰劑受實驗者之該基線平均尿酸為270.3微/升。於第4天，發現所有鯊肌醇治療群組之自基線之平均降低值：200毫克(-7.9微莫耳/升-0.1毫克/分升)、700毫克(-51.5微莫耳/升-0.87毫克/分升)、1500毫克(-70.4微莫耳/升-1.2毫克/分升)、及3000毫克(-83.3微莫耳/升-1.4毫克/分升)。於該時間點下，在安慰劑群組內發現自基線之

平均降低值為-99微莫耳/升-0.1毫克/分升。

到第7天，在經鯊肌醇治療之受實驗者中發現持續自基線下降，但是劑量-反應作用並不明顯：200毫克(-25.8微/升)、700毫克(-70.4微/升)、1500毫克(-88.2微/升)、及3000毫克(-85.3微/升)。於第7天，經安慰劑治療之受實驗者之自基線的平均降低值為-24.5微/升。

到第12天，在該鯊肌醇200毫克群組內發現尿酸之自基線的平均增加值為+25.4微莫耳/升，而在該安慰劑群組內之平均增加值為+29.0微莫耳/升。於第12天，在該等鯊肌醇700毫克、1500毫克、及3000毫克群組內之平均降低值分別為1.0、-27.8、及-29.7微莫耳/升。結果摘述於表2-5內。

表2：於基線下以微莫耳/升表示之尿酸結果的摘述

	安慰劑	200毫克	700毫克	1500毫克	3000毫克
N	9	6	6	6	6
平均值	270.3	316.2	269.6	303.3	299.4
標準偏差	67.43	108.08	104.02	76.54	51.81
中間值	285.5	318.2	258.7	279.6	300.4
最小值， 最大值	167, 381	149, 458	161, 410	220, 434	226, 363

表3：於第4天，以微莫耳/升表示之尿酸結果的摘述

	安慰劑	200毫克	700毫克	1500毫克	3000毫克
N	9	6	6	6	6
平均值	260.4	308.3	218.1	233.0	216.1
標準偏差	69.29	106.76	86.66	52.86	44.77
中間值	243.9	330.1	175.5	237.9	226.0
最小值， 最大值	161, 357	143, 410	143, 351	155, 291	161, 262
N	9	6	6	6	6
平均值變化	-9.9	-7.9	-51.5	-70.4	-83.3
標準偏差變化	30.76	33.58	36.60	50.11	20.26
中間值變化	-5.9	-11.9	-62.5	-71.4	-83.3
最小值， 最大值變化	-48, 24	-48, 54	-101, 0	-143, 12	-107, -59

表4：於第7天，以微莫耳/每升表示之尿酸結果的描述

	安慰劑	200毫克	700毫克	1500毫克	3000毫克
N	9	6	6	6	6
平均值	258.7	290.5	199.3	215.1	214.1
標準偏差	64.06	102.29	74.17	38.26	45.61
中間值	229.0	333.1	169.5	229.0	214.1
最小值， 最大值	190, 369	143, 387	125, 309	155, 256	149, 268
N	8	6	6	6	6
平均值變化	-24.5	-25.8	-70.4	-88.2	-85.3
標準偏差變化	28.87	41.15	38.81	61.86	23.39
中間值變化	-17.8	-17.8	-83.3	-77.3	-74.4
最小值， 最大值變化	-65, 18	-77, 18	-107, -12	-196, -24	-131, -71

表5：於第12天，以微莫耳/升表示之尿酸結果的描述

	安慰劑	200毫克	700毫克	1500毫克	3000毫克
N	8	6	6	6	6
平均值	312.3	342.0	268.7	275.6	269.6
標準偏差	81.12	108.75	99.20	71.14	51.40
中間值	294.4	368.8	237.9	279.6	270.6
最小值， 最大值	214, 428	184, 476	167, 410	196, 399	208, 345
N	8	6	6	6	6
平均值變化	29.0	25.8	-1.0	-27.8	-29.7
標準偏差變化	49.91	25.14	28.00	29.06	37.24
中間值變化	14.9	26.8	3.0	-29.7	-23.8
最小值， 最大值變化	-24, 101	-12, 59	-54, 30	-65, 18	-83, 18

使用自基線至第7天之平均變化對照安慰劑以測定統計學的顯著性。就兩者而言，ANCOVA模型及簡單t-試驗可得到 $p < 0.003$ ，平均差異(PLC-TRT)之95%信賴區間(CI)為(0.34, 1.37)且具0.85之估計值。該ANCOVA可檢查對照物之自尿酸之起始含量的尿酸位準之變化；所使用軟體為SAS 9.1.3。該信賴區間不包括0且治療劑與安慰劑間之該95% CI

差異證明統計學的顯著性。0.85之點估計值為服藥之受實驗者的群體參數。該簡單t-試驗並不會控制變數。

本發明及使用本發明之方式及方法現在以詳細、清楚且簡明的名詞描述以使相關之熟悉本項技藝者可實踐並使用本發明及其方法。亦應瞭解上文之描述為本發明之代表性實施例且只要不違背如申請專利範圍內所揭示之本發明範圍及精神可進行其等之修飾。

【圖式簡單說明】

第1圖表示在對健康的人類受實驗者進行不同劑量之鯊肌醇的投藥下，UA之血清含量對時間的標繪圖。該圖例表示劑量為每日0毫克(對照物)、200毫克、700毫克、1500毫克、及3000毫克。於第0天(基線)、第4天、第7天及第12天進行測定。

第2圖表示在如第1圖內所摘述之相同研究內，血清尿酸位準之變化。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98131051

※申請日：98-9-15

※IPC分類：

A61K³¹/047 (2006.01)

A61P¹⁹/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

高尿酸血症及其相關疾病狀態之治療方法

METHODS OF TREATMENT OF HYPERURICEMIA AND ASSOCIATED DISEASE STATES

二、中文發明摘要：

本發明係有關於用於降低需要治療之個人體內之尿酸位準的組成物及方法。本發明進一步係有關於使用鯊肌醇(scyllo-inositol)以治療高尿酸血症及與哺乳動物體內之高尿酸位準相關的疾病。

三、英文發明摘要：

The present disclosure relates to compositions and methods for reducing uric acid levels in a individual in need thereof. The present disclosure further relates to the treatment of hyperuricemia and diseases associated with high uric acid levels in mammals using scyllo-inositol.

七、申請專利範圍：

1. 一種降低需要治療之患者體內之一或多組織或器官、血液、血清、尿或其等之組合中的尿酸位準之方法，其包括：

對該患者投與有效量之鯊肌醇(scyllo-inositol)，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該鯊肌醇係與一第二治療劑一起投與。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該鯊肌醇係以一單位劑型投與。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該鯊肌醇之投與數量範圍為自150毫克/天至約6000毫克/天。
5. 一種治療正罹患與尿酸之異常含量有關之病症的患者之方法，其包括：

對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。

6. 如申請專利範圍第5項之方法，其中該病症係選自痛風；復發性痛風侵襲；痛風石；痛風性關節炎；痛風性腎病；子癇；動脈粥瘤硬化症；小動脈硬化症；代謝症候群；涉及血液細胞之加速形成及破壞之疾病；高尿酸血症；真性紅血球增多症、髓樣化生或血性惡液質等之慢性高尿酸血症；高血壓；心血管疾病；冠狀動脈心臟病；萊希-尼亨或凱莉-席格米勒症候群至似腎及/或痛風症狀的程度；腎病；腎結石；腎衰竭；急性腎衰竭；關

節炎症；關節炎；尿石病；尿酸鹽結石病；代謝症候群；鉛中毒；副甲狀腺機能過旺；牛皮癬；及肉狀瘤病。

7. 一種治療需要治療之患者之高尿酸血症的方法，其包括：

對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。

8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中如投藥前在血液內所測定，該患者之血液內的尿酸位準大於或等於約360 μ M。
9. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該病症係選自動脈粥瘤硬化症；小動脈硬化症；代謝症候群；高血壓；心血管疾病；冠狀動脈心臟病；尿石病；及尿酸鹽結石病。
10. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該鯊肌醇之投與量範圍為自約150毫克/天至約6000毫克/天。
11. 如申請專利範圍第7項之方法，其中鯊肌醇係以一單位劑型投與。
12. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該單位劑型係選自立即釋放劑型及延長釋放劑型。
13. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該單位劑型包含150毫克、250毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000毫克鯊肌醇。
14. 一種治療需要治療之患者之痛風的方法，其包括：

對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。

15. 如申請專利範圍第14項之方法，其中該鯊肌醇之投與數量範圍為自約150毫克/天至約6000毫克/天。
16. 如申請專利範圍第14項之方法，其中鯊肌醇係以一單位劑型投與。
17. 如申請專利範圍第16項之方法，其中該單位劑型係選自立即釋放劑型及延長釋放劑型。
18. 如申請專利範圍第16項之方法，其中該單位劑型包含150毫克、250毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000毫克鯊肌醇。
19. 一種治療需要治療的患者其具有作為危險因素之高尿酸血症的疾病狀態之方法，其包括：

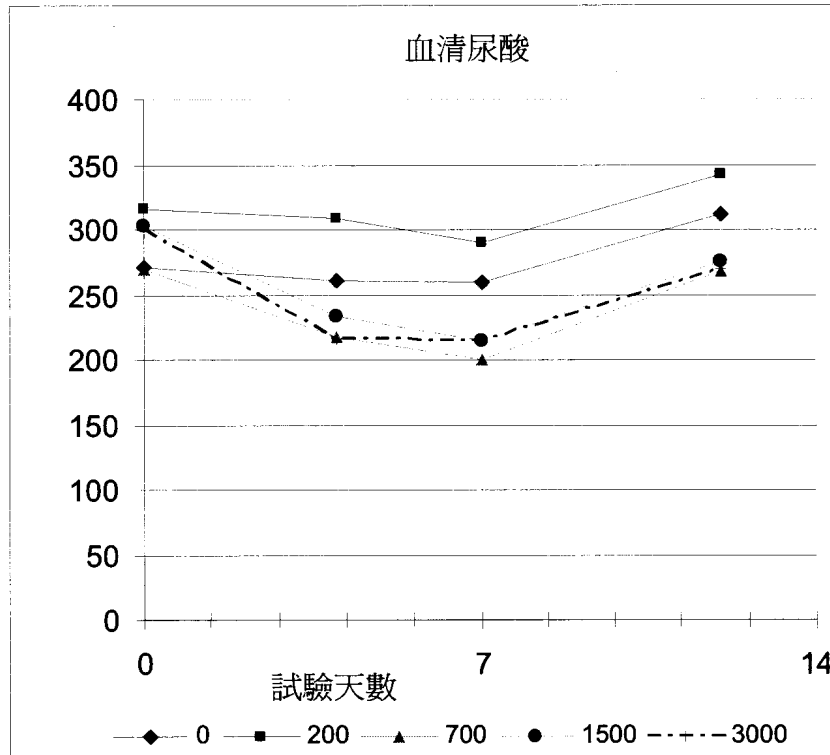
對該患者投與有效量之鯊肌醇，而相較於投藥前該患者之尿酸位準降低該患者體內之尿酸位準。
20. 如申請專利範圍第19項之方法，其中該疾病狀態係選自動脈粥瘤硬化症、小動脈硬化症、腎病、心血管疾病、代謝症候群、尿酸鹽結石病及高血壓。
21. 如申請專利範圍第19項之方法，其中該鯊肌醇之投與數量範圍為自約150毫克/天至約6000毫克/天。
22. 如申請專利範圍第19項之方法，其中鯊肌醇係以一單位劑量投與。
23. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該單位劑型係選自立即釋放劑型及延長釋放劑型。
24. 如申請專利範圍第22項之方法，其中該單位劑型包含150毫克、250毫克、500毫克、750毫克、800毫克或1000

毫克鯊肌醇。

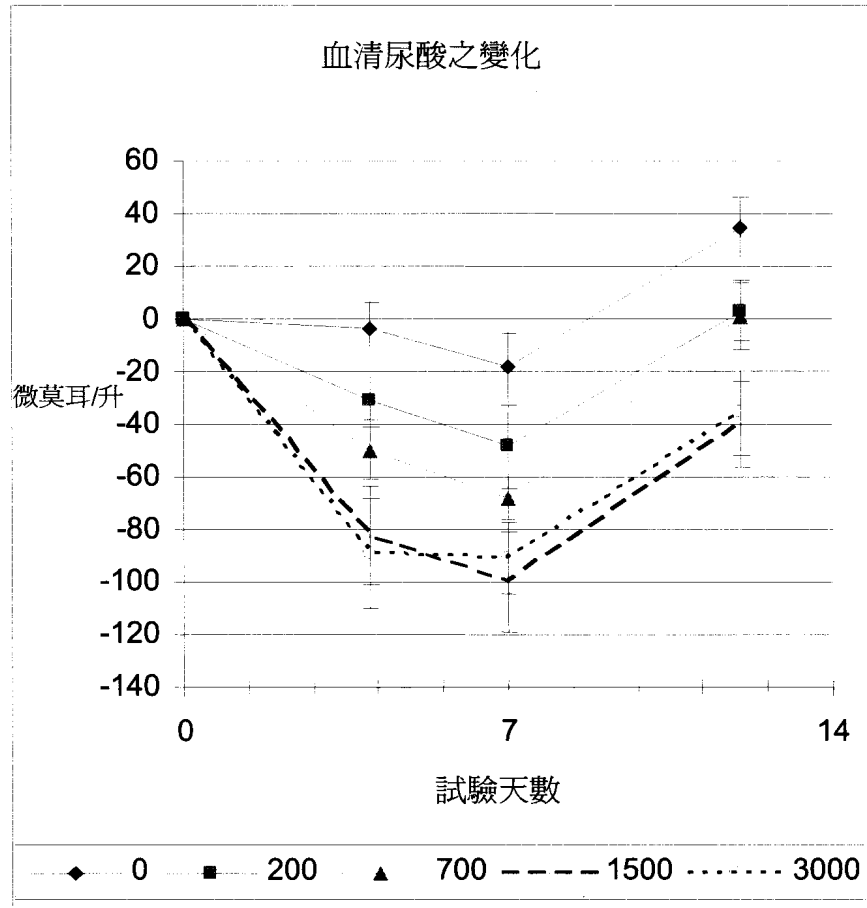
25. 一種藥學組成物，其包含可以使哺乳動物之血液內的尿酸位準降低至基線位準之有效量鯊肌醇、及至少一選自載劑、賦形劑及媒劑之藥學上可接受組份。
26. 一種鯊肌醇在製備藥物之用途，該藥物係用於降低一或多組織或器官、血液、血清、尿或其等之組合內之尿酸位準或用於治療與尿酸之異常含量有關之病症。
27. 一種套組，其包括含藥學組成物之第一容器，其中該藥學組成物包含可以使哺乳動物之血液內的尿酸位準降低至基線位準之有效量鯊肌醇、及至少一選自載劑、賦形劑、及媒劑鯊肌醇的藥學上可接受組份。
28. 如申請專利範圍第27項之套組，其進一步包括含第二治療劑之第二容器。

第 1 圖

微莫耳/升



第 2 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：