



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104602686 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201380030570. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 04. 12

A61K 31/221(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/624, 186 2012. 04. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 12. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/036474 2013. 04. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/155478 EN 2013. 10. 17

(71) 申请人 西玛贝医药公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 戈帕尔·钱德拉·萨哈

布赖恩·爱德华·拉万

布赖恩·K·罗伯茨

查尔斯·A·麦克沃特

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

权利要求书2页 说明书19页

(54) 发明名称

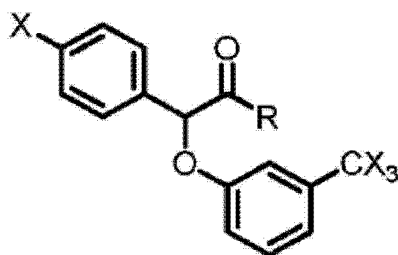
利用卤芬酯或卤芬酸以及抗炎剂治疗痛风患者中高尿酸血症的方法

(57) 摘要

本文公开了用于降低受试者的血清尿酸水平以及用于治疗与升高的血清尿酸水平相关病症的药物组合物、方法和试剂盒,包括给予包含尿酸降低剂和抗炎剂的组合物。在一些方面,所述尿酸降低剂是(-)-卤芬酯、(-)-卤芬酸、或其药用盐。在一些方面,所述第二试剂是抗炎剂、或其药用盐。

1. 一种药物组合物,包括第一治疗剂和第二治疗剂,
其中所述第一治疗剂是尿酸降低剂,以及
所述第二治疗剂是抗炎剂。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第一治疗剂是式 (I) 的化合物或它们的药用盐

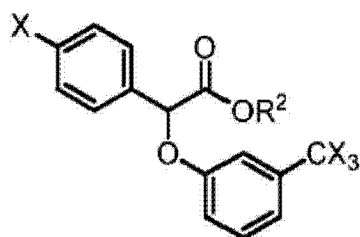


(I)

其中 R 选自由以下各项组成的组:芳基 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2NC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-NHC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、芳基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、芳氧基 C_{1-6} 烷氧基以及 C_{1-6} 烷基 $NHC(O)NH$ 苯氧基;以及

每个 X 独立地是卤素。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第一治疗剂是式 (II) 的化合物或它们的药用盐



(II)

其中 R^2 选自由以下各项组成的组:芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NH C_{1-6}$ 烷基、芳基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷基,以及每个 X 独立地是卤素。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第一治疗剂选自由以下各项组成的组:卤芬酯、卤芬酸以及它们的药用盐。

5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第一治疗剂选自由以下各项组成的组:(-)- 卤芬酯、(-)- 卤芬酸以及它们的药用盐。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述第一治疗剂是 (-)- 卤芬酯。

7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂是秋水仙碱。

8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,具有固定剂量的组合。

9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,包含约 100mg 至约 1000mg、或约 200mg 至约 800mg 的所述第一治疗剂。

10. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,包含约 0.1mg 至 2.0mg、或约 0.3mg 至约 1.2mg 的秋水仙碱。

11. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,包含 600mg 的 (-)- 卤芬酯以及 0.6mg 的秋水仙碱。

12. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,进一步包括药用稀释剂或载体。

13. 一种用于治疗受试者所经受的痛风发作的方法,包括同时地或依次地将第一治疗剂和第二治疗剂给予所述受试者,其中:

所述第一治疗剂选自以下各项组成的组:(-)- 卤芬酯、(-)- 卤芬酸以及它们的药用盐;以及

所述第二治疗剂是秋水仙碱。

14. 一种用于减少受试者所经受的痛风发作的次数、持续时间、频率或强度的方法,包括同时地或依次地将第一治疗剂和第二治疗剂给予所述受试者,其中:

所述第一治疗剂选自以下各项组成的组:(-)- 卤芬酯、(-)- 卤芬酸以及它们的药用盐;以及

所述第二治疗剂是秋水仙碱。

15. 一种用于治疗患有痛风的受试者的高尿酸血症的方法,包括同时地或依次地将第一治疗剂和第二治疗剂给予所述受试者,其中:

所述第一治疗剂选自以下各项组成的组:(-)- 卤芬酯、(-)- 卤芬酸以及它们的药用盐;以及

所述第二治疗剂是秋水仙碱。

16. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述第一治疗剂是 (-)- 卤芬酯。

17. 根据权利要求 13 所述的方法,其中所述第一治疗剂以约 200mg 至约 800mg/ 天给予,而所述第二治疗剂以约 0.1mg 至约 2.0mg/ 天给予。

18. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述第一治疗剂是 (-)- 卤芬酯。

19. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述第一治疗剂是 (-)- 卤芬酯。

20. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述第一治疗剂以约 200mg 至约 800mg/ 天给予,而所述第二治疗剂以约 0.1mg 至约 2.0mg/ 天给予。

21. 根据权利要求 15 所述的方法,其中所述第一治疗剂以约 200mg 至约 800mg/ 天给予,而所述第二治疗剂以约 0.1mg 至约 2.0mg/ 天给予。

22. 一种试剂盒,包括权利要求 1-12 中任一项所述的组合物。

23. 根据权利要求 22 所述的试剂盒,进一步包括具有指示所述两种治疗剂可以一起使用的指导的包装说明书。

利用卤芬酯或卤芬酸以及抗炎剂治疗痛风患者中高尿酸血症的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2012 年 4 月 13 日提交的美国临时申请号 61/624, 186 的权益, 其全部内容通过引用结合在此。

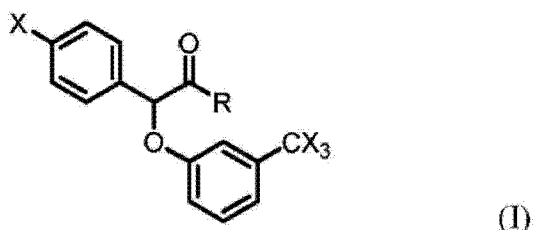
背景技术

[0003] 与升高的血清尿酸水平相关的病症(高尿酸血症)包括尿酸盐晶体沉积的病症如痛风性关节炎和痛风石、尿石病(尿路结石)、尿酸盐肾病、以及这些疾病的后遗症。高尿酸血症与发展痛风性关节炎的增加的风险相关, 并且痛风的风险随高尿酸血症的程度和持续时间而增加。除痛风性关节炎之外, 慢性高尿酸血症可以导致尿酸晶体在泌尿道、肾实质、和软组织中沉积, 从而分别导致尿石病、具有慢性肾病的尿酸盐肾病、和软组织痛风石。痛风发作(gout flare)是与疼痛和炎症突然发作相关的痛风症状, 尤其是在周边关节中, 例如脚趾或手指。痛风发作通常特征在于突然发作和极度痛苦。由于目前尿酸降低剂在治疗痛风以及在治疗或预防痛风发作方面的局限性和缺点, 因而需要更有效的方法、组合物和疗法。

发明内容

[0004] 在一个实施方式中, 本申请公开了包括第一治疗剂和第二治疗剂的药物组合物, 其中第一治疗剂是尿酸降低剂(尿酸盐降低剂, urate-lowering agent), 而第二治疗剂是抗炎剂。在另一个实施方式中, 第一治疗剂是式(I)的化合物或它们的药用盐

[0005]



[0006] 其中 R 选自由以下各项组成的组: 芳基 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2NC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-NHC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、芳基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、芳氧基 C_{1-6} 烷氧基以及 C_{1-6} 烷基 $NHC(O)NH$ 苯氧基; 以及每个 X 独立地是卤素。

[0007] 在另一个实施方式中, 本申请公开了降低患有高尿酸血症的受试者的血清尿酸水平的方法, 所述方法包括将第一治疗剂和第二治疗剂同时给予受试者, 其中第一治疗剂选自由以下各项组成的组: (-)- 卤芬酯(卤酚酯, halofenate)、(-)- 卤芬酸(卤酚酸, halofenic acid)、以及它们的药用盐; 以及第二治疗剂是秋水仙碱。

[0008] 在另一个实施方式中, 提供了用于治疗受试者所经受的痛风发作的方法, 包括将第一治疗剂和第二治疗剂同时给予受试者, 其中第一治疗剂选自由以下各项组成的组: (-)- 卤芬酯(卤酚酯, halofenate)、(-)- 卤芬酸(卤酚酸, halofenic acid)、以及它们的

药用盐；以及第二治疗剂是秋水仙碱。在另一个实施方式中，提供了用于减少受试者所经受的一种或多种痛风发作的次数、持续时间、频率或强度方法，包括将第一治疗剂和第二治疗剂同时给予受试者，其中第一治疗剂选自以下各项组成的组：(-)- 卤芬酯（卤酚酯，halofenate）、(-)- 卤芬酸（卤酚酸，halofenic acid）、以及它们的药用盐；以及第二治疗剂是秋水仙碱。

[0009] 在另一个实施方式中，提供了用于治疗患有痛风的受试者的高尿酸血症的方法，包括将第一治疗剂和第二治疗剂同时给予受试者，其中第一治疗剂选自以下各项组成的组：(-)- 卤芬酯（卤酚酯，halofenate）、(-)- 卤芬酸（卤酚酸，halofenic acid）、以及它们的药用盐；以及第二治疗剂是秋水仙碱。下文提供了其他方面。

[0010] 目前可用的尿酸降低剂和开发中的其他治疗剂在它们将血清尿酸降低至所期望水平的能力方面（同时防止痛风发作发生或减少这类痛风的次数、持续时间、频率或强度）具有局限性，并且它们的应用可以受限于各种不良的副作用或毒性。例如，某些药剂（包括别嘌呤醇和非布索坦），当以常用处方剂量用来治疗高尿酸血症时，经常不能达到血清尿酸水平为 6mg/dL 或更低的常用治疗目标。这些试剂还可以增加痛风发作的出现，尤其是在给予它们之后短时间内。相比于目前可用的尿酸降低剂（以常用处方剂量）和使用上述药剂的治疗方法，本文公开的组合物、方法、和试剂盒的优点可以包括改善的治疗益处；对降低尿酸的协同效应（即，相比于单剂疗法的效应，具有加成效应或超加成效应）；对于高尿酸血症和尿酸盐晶体沉积相关的其他病症的有利影响；降低血清尿酸和治疗痛风或防止痛风发生的能力，以及引发较少或更少强烈的副作用。在一些方面，相对于以规定剂量单独采用的目前可用的尿酸降低剂，协同效应允许剂量减少或给药间隔延长。

具体实施方式

[0011] 如按照本发明所使用的，除非另有指明，以下术语应理解为具有以下含义：

[0012] 除非另有说明，当限定数量时，“约”总体上是指该值或数量的正负百分之十的范围。在不限制关于权利要求范围的等同原则的应用的情况下，每个数字应考虑到这样的因素加以解释，如报道有效数字的数目以及用来取得该数目的方式或方法（例如检测仪表、样品制备等）。

[0013] “给予”或“给药”是指将药物、前药、或治疗剂给予受试者的行为。下文讨论示例性给予途径。

[0014] “急性痛风”是指这样的痛风，其存在于具有至少一种痛风症状（例如，足痛风或其他痛风性关节炎、痛风急性发作、痛风发作）的受试者中。

[0015] “抗炎剂”是指可以用于缓解肿胀、疼痛、以及其他炎性症状的试剂或试剂组合。本文公开了这类试剂的非排他性实例。

[0016] “芳卤芬酯 (arhalofenate)”是指 (-)- 卤芬酯，即 (-)-(R)-(4- 氯 - 苯基)-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 乙酸 2- 乙酰氨基 - 乙酯。

[0017] “慢性痛风”是指这样的痛风，其存在于具有复发性或持久性痛风急性发作、痛风石形成、慢性炎症性关节炎、或与痛风相关的关节退化的受试者中，并且包括从急性痛风恢复之后的时期以及在急性痛风发作之间的时期（即痛风发作间期）。

[0018] “组合物”或，可互换地，“配制品”是指制剂，其包含各种赋形剂和关键成分的混合

物,其提供化合物或药物的相对稳定的、令人期望的、和有利的形式。

[0019] 前缀“d”和“l”或(+)和(-)用来指示化合物旋转平面偏振光的符号,其中(+)或d-意味着化合物是“右旋的”而(-)或l-意味着化合物是“左旋的”。对于给定的化学结构,这些异构体或“光学异构体”是相同的,不同之处在于,它们彼此是镜像的。在描述旋光化合物时,前缀R和S用来表示分子关于其手性中心的绝对构型。在用于绝对立体化学和用于对映体的旋转的术语之间不存在相关性(即,R-异构体也可以是l-异构体)。具体的旋光异构体也可以称为“对映体”,以及上述异构体的混合物经常称为“对映体”或“外消旋”混合物。参见,例如,A. Streitwieser, & C. H. Heathcock, INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY, 2nd Edition, Chapter 7 (MacMillan Publishing Co., U. S. A. 1981)。在甲醇中测量(-)-卤芬酯的旋光性 $[\alpha]_D$ 。

[0020] “升高的血清尿酸水平”是指大于正常水平的血清尿酸水平,以及,在痛风患者中,通常是指大于或等于约6mg/dL的血清尿酸水平。在一些情况下,升高的血清尿酸水平高于在给定群体中的平均水平,如具有特定性别或年龄的那些。

[0021] “有效量”是指以下各项所需要的量:(i)在受试者中至少部分地获得所期望的响应;(ii)在受试者中延迟或防止待治疗的特定病症的发作;或(iii)在受试者中抑制或预防待治疗的特定病症的进展。用于特定受试者的有效量是变化的,这取决于待治疗受试者的健康和身体状况、待治疗个体的分类组、所期望的保护程度、组合物的配方、医疗状况的评估、以及其他相关因素。希望该量落在可以通过常规试验确定的相对较宽的范围内。

[0022] “潮红(flare)”或“痛风发作(gout flare)”是指与疼痛和炎症(尤其在周围关节中例如脚趾或手指)突然发作相关联的痛风症状。

[0023] “痛风”是指最经常与由于尿酸的过度生产或肾脏排泄尿酸能力降低所致的尿酸积聚相关的一组疾病或症状。痛风的特点往往是尿酸盐晶体(尿酸或其盐,例如尿酸单钠)沉积于关节(痛风性关节炎)或软组织(痛风石)。如在本文中所使用的,“痛风”包括急性痛风、慢性痛风、中度痛风、难治性痛风和严重痛风。

[0024] “痛风相关性炎症”是指由于对尿酸盐晶体沉积的免疫反应所引起的局部或全身炎症。

[0025] “卤芬酯”是指式(III)的化合物,即(4-氯苯基)-(3-三氟甲基苯氧基)-乙酸2-乙酰氨基乙酯(还被称为4-氯苯基-(3-三氟甲基苯氧基)-乙酸的2-乙酰氨基乙酯)。除非另有规定,术语卤芬酯和相应的化学名称包括式(III)化合物的(+)和(-)对映体,以及它们的混合物。

[0026] “卤芬酸”和“CPTA”是指式(IV)的化合物,即4-氯苯基-(3-三氟甲基苯氧基)-乙酸[还被称为2-(4-氯苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)乙酸]以及其药用盐。除非另有规定,术语卤芬酸和相应的化学名称包括式(II)化合物的(+)和(-)对映体以及它们的混合物。

[0027] “高尿酸血症”是指升高的血清尿酸水平(见上文)。

[0028] 当用来描述式(I)和(II)的化合物的化学取代基时,“低级”如本文中限定。在一个方面,取代基可以包括低级芳烷基、二低级烷基氨基-低级烷基氧基、低级烷基酰氨基、低级烷基氧基、苯甲酰氨基-低级烷基氧基、脲基-低级烷基氧基、N'-低级烷基-脲基-低级烷基氧基、氨基甲酰基-低级烷基氧基、卤代苯氧基取代的低级烷基氧基、羰基-低级烷基氨基、N,N-二低

级烷基氨基-低级烷基氨基、卤素取代的低级烷基氨基、羟基取代的低级烷基氨基、低级烷醇基氧基取代的低级烷基氨基、低级烷氧基羰基氨基、苯基-低级烷基、低级烷酰氨基-低级烷基、和苯甲酰氨基-低级烷基,是指具有 1 至 6 个碳原子的基团。例如,“低级烷氧基”是指 C_{1-6} 烷氧基以及“低级烷基”是指 C_{1-6} 烷基。

[0029] “中度痛风”是指这样的痛风,其存在于在过去 12 个月中具有至少两次痛风急性发作的受试者中。

[0030] “药学上可接受的”是指可用于制备药物组合物的那些,其通常是安全、无毒的、并且既非生物学上也不是在其他方面不希望的,并且包括兽医或人类药物用途可接受的那些。

[0031] “药用盐”包括药用酸式加成盐和药用碱式加成盐并且包括溶剂化和非溶剂化形式。药用盐的代表性的非限制性列表可以参见 S.M.Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19(1977)、和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams&Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, 两者以引用方式结合于本文。

[0032] “药用酸式加成盐”是指和无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等),以及和有机酸(如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等)形成的盐。

[0033] “药用碱式加成盐”是指通过将无机碱或有机碱添加至游离酸而制备的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺、和叔胺,取代的胺,包括天然存在的取代的胺,环胺和碱性离子交换树脂,如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。

[0034] “难治性痛风”是指患者的痛风,其中在给予(1)抗炎剂或(2)尿酸降低剂以后,该患者是无反应的或反应较差的,或已经历或处于经历不良事件的增加风险。在本文上下文中,术语“无反应的”和“反应较差的”包括(1)血清尿酸没有或不显著地降低,(2)未能达到目标血清尿酸水平(例如由医生或其他执业医师所确定的),以及(3)一种或多种痛风性病症或症状的持久性,如痛风急性发作、痛风石、痛风性关节炎、或其他相关病症,而不管血清尿酸水平的任何降低。

[0035] “受试者”和“患者”是指动物如哺乳动物,包括人类、其他灵长类,饲养动物(例如狗、猫),农场动物(例如马、牛、山羊、绵羊、猪),大鼠和小鼠。

[0036] “严重痛风”是指在受试者中存在的痛风,该受试者在关节、皮肤、或肾脏中具有痛风石沉积,从而导致慢性关节炎、关节破坏、皮下痛风石、或肾功能不良,以及,在一些情况下,具有随后的变形和/或残疾。

[0037] 当用于提及(-)-卤芬酯或(-)-卤芬酸(或其盐)是基本上不含相应的(+)对映体(即,(+)-卤芬酯、(+)-卤芬酸、或其盐)时,“基本上不含”是指这样的组合物,相对于(+)对映体,其包含高比例的化合物的(-)对映体。在一种实施方式中,该术语是指,按重

量计,包含在组合物中的化合物是至少 85% (-) 对映体和至多 15% (+) 对映体。在一种实施方式中,该术语是指,按重量计,包含在组合物中的化合物是至少 90% (-) 对映体和至多 10% (+) 对映体。在其他实施方式中,该术语是指,按重量计,包含在组合物中的化合物是至少 91% (-) 对映体和至多 9% (+) 对映体,至少 92% (-) 对映体和至多 8% (+) 对映体,至少 93% (-) 对映体和至多 7% (+) 对映体,至少 94% (-) 对映体和至多 6% (+) 对映体,至少 95% (-) 对映体和至多 5% (+) 对映体,至少 96% (-) 对映体和至多 4% (+) 对映体,至少 97% (-) 对映体和至多 3% (+) 对映体,至少 98% (-) 对映体和至多 2% (+) 对映体,或至少 99% (-) 对映体或大于 99% (-) 对映体。还可以提供其他百分比的 (-) 和 (+) 对映体。这些百分比是基于相对于在组合物中化合物的两种对映体的总量的对映体的量。

[0038] “治疗有效剂量”、“治疗有效量”、或可互换地,“药学上可接受的剂量”和“药学上可接受的量”是指,将存在足够量的治疗剂、多种治疗剂,或其代谢物,以实现所期望的结果,例如,将尿酸水平降低至目标水平或治疗各种形式的痛风或治疗高尿酸血症相关的病症。

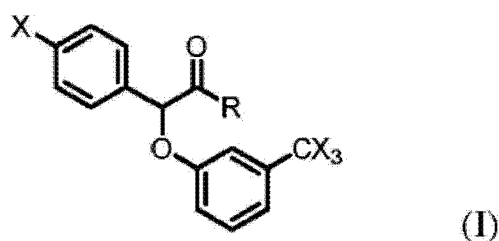
[0039] “治疗”和“治疗了”疾病、紊乱、病症或症状是指 (1) 预防或降低发展疾病、紊乱或病症的风险,即,在可以暴露于或易患疾病、紊乱或病症但尚没有经历或显示疾病、紊乱或病症的症状的受试者中使疾病、紊乱或病症的临床症状不发展(即预防);(2) 抑制疾病、紊乱或病症,即,阻止或减少疾病、紊乱或病症或其临床症状的发展;以及 (3) 缓解疾病、紊乱或病症,即,使疾病、紊乱或病症消退、逆转、或改善,或降低其临床症状的次数、频率、持续时间或严重程度。可以同义地使用术语“处理”。

[0040] “尿酸盐”是指尿酸 (7, 9- 二氢 -1H- 嘌呤 -2, 6, 8(3H)- 三酮) 以及其离子和盐。

[0041] “尿酸降低剂”是指式 (I)、(II)、(III)、或 (IV) 中任何一种的化合物或它们的药用盐或前药;以及本文中公开的尿酸降低剂。

[0042] 本申请描述了用于治疗高尿酸血症,即,用于降低血清尿酸水平的组合物、试剂盒和方法。本发明的一个方面涉及包含第一治疗剂和第二治疗剂的组合物,其中所述第一治疗剂是尿酸降低剂,而第二治疗剂是抗炎剂。在组合物的另一方面,所述第一治疗剂是式 (I) 的化合物或其药用盐

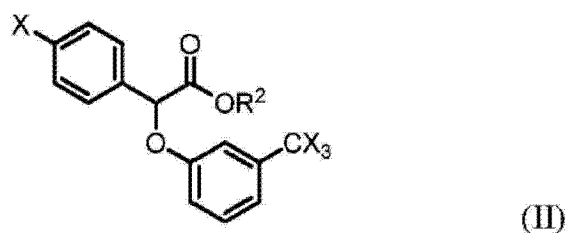
[0043]



[0044] 其中 R 选自由以下各项组成的组: 芳基 C_{1-6} 烷氧基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2NC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $-NHC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、芳基 $C(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 $NHC(O)NHC_{1-6}$ 烷氧基、芳氧基 C_{1-6} 烷氧基以及 C_{1-6} 烷基 $NHC(O)NH$ 苯氧基;以及每个 X 独立地是卤素。

[0045] 在某些方面,尿酸降低剂是式 (II) 的化合物或其药用盐

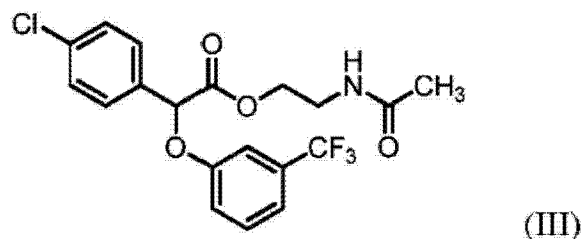
[0046]



[0047] 其中 R^2 选自由以下各项组成的组：苯基-低级烷基、低级烷酰氨基-低级烷基、和苯甲酰氨基-低级烷基；以及每个 X 独立地是卤素。

[0048] 在其他方面，尿酸降低剂是式 (III) 的化合物，还被称为卤芬酯

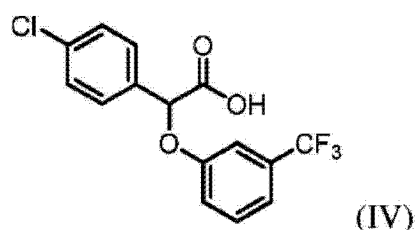
[0049]



[0050] 或其药用盐。

[0051] 在其他方面，尿酸降低剂是式 (IV) 的化合物，还被称为卤芬酸

[0052]



[0053] 或其药用盐。

[0054] 还应当指出的是，在本文中的式和实例中具有未满足化合价的任何碳原子假定使用氢原子来满足化合价。

[0055] 在某些实施方式中，化合物是这样的化合物，在给予以后，经过化学反应，其产生式 (IV) 的化合物或其药用盐，如下文更详细地讨论。

[0056] 另一个方面提供了用于治疗与升高的血清尿酸水平相关病症的方法，包括给予需要其的受试者药物组合物，该组合物包含尿酸降低剂，其中所述尿酸降低剂是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其药用盐；以及抗炎剂。另一个方面提供了用于降低受试者中血清尿酸水平的方法，包括给予需要其的受试者药物组合物，该组合物包含尿酸降低剂，其中所述尿酸降低剂是式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物或其药用盐，以及本文中公开的试剂；以及抗炎剂。

[0057] 在某些实施方式中，尿酸降低剂是 (-)- 卤芬酯（即 (-)-(R)-(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯氧基)-乙酸 2-乙酰氨基-乙酯，还被称为芳卤芬酯）。在其他实施方式中，尿酸降低剂是 (-)- 卤芬酸（即 (-)-4-氯苯基-(3-三氟甲基苯氧基)乙酸）或其药用盐。在某些实施方式中，(-)- 卤芬酯、(-)- 卤芬酸、或其药用盐基本上不含相应的 (+) 对映体。在上述实施方式的每一个的某些方面中，抗炎剂是秋水仙碱。

[0058] 在过程中,在可能的情况下,通过使用单一对映体形式的反应物或试剂或催化剂,或通过常规方法(包括使用微生物拆分,拆分与手性酸或手性碱形成的非对映体盐,以及利用手性载体的层析)通过拆分立体异构体的混合物,可以制备式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物的对映体(立体异构体)及其药用盐。还参见美国专利号 7,199,259(Daug's)、美国专利号 6,646,004、6,624,194、6,613,802、和 6,262,118(都授予 Luskey et al.)、美国专利号 7,714,131(Zhu et al.)、美国专利号 7,432,394(Cheng et al.) 和美国公开号 2010/0093854(Broggini et al.),各自的全部内容以引用方式结合于本文。

[0059] 还可以通过描述于美国专利号 3,517,050(其教导以引用方式结合于本文)的方法来进行(3-三卤代甲基苯氧基)(4-卤代苯基)乙酸衍生物的外消旋混合物的化学合成。利用本领域技术人员已知和使用的常规方式,通过拆分对映体的外消旋混合物,可以获得单一对映体。参见,例如,Jaques, J., et al., in *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York(1981)。还可以使用本领域技术人员已知的拆分的其他标准方法,包括但不限于简单结晶和层析拆分(参见,例如, *Stereochemistry of Carbon Compounds*(1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; J. Lochmuller, *Chromatography*, 113, 283-302(1975))。另外,通过酶促生物催化拆分,卤芬酯、卤芬酸、或其药用盐,即,光学纯异构体,可以由外消旋混合物制备。先前已一般地描述了酶促生物催化拆分(参见,例如,美国专利号 5,057,427 和 5,077,217,其公开内容以引用方式结合于本文)。用于获得对映体的其他一般方法包括立体选择性合成(参见,例如, A. J. Li et al., *Pharm. Sci.* 86, 1073-77(1997))。

[0060] 一种实施方式提供了包含卤芬酯或卤芬酸的药用盐是组合物。通过使盐接触碱或酸并分离母体治疗剂(以常规方式),可以再生治疗剂的中性形式。在某些物理性能方面,如在极性溶剂中的溶解性,治疗剂的母体形式不同于各种盐形式,但在其他方面,盐等效于母体形式。

[0061] 在一个实施方式中,尿酸降低剂可以是降低血清尿酸水平的任何药剂。尿酸降低剂可以包括尿酸生成的抑制剂(例如黄嘌呤氧化酶抑制剂和嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂)、促尿酸尿剂和尿酸酶。

[0062] 例如,在一些实施方式中,尿酸降低剂是黄嘌呤氧化酶抑制剂。通过降低尿酸的合成,黄嘌呤氧化酶抑制剂降低血液中尿酸盐的量。黄嘌呤氧化酶涉及嘌呤代谢并抑制酶降低尿酸水平。黄嘌呤氧化酶抑制剂包括但不限于:别嘌呤醇、非布索坦、奥昔嘌醇、疏异嘌呤、肌醇和蜂胶。在一些实施方式中,黄嘌呤氧化酶抑制剂是别嘌呤醇、非布索坦、奥昔嘌醇、疏异嘌呤、环己六醇、植酸、肌醇、堪非醇、杨梅黄素 4 和槲皮素。别嘌呤醇(1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮),一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,是用于降低尿酸盐水平的护理的目前第一线标准。另一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,非布索坦(2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸),被批准用于治疗痛风。

[0063] 在其他实施方式中,尿酸降低剂是嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制剂。嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂是相对较新的方法,其用来降低高尿酸血症、痛风、和相关病症患者中的血清尿酸水平。在一些实施方式中,PNP 抑制剂是呋咯地辛(BCX-1777)(BioCryst Pharmaceuticals, Inc.)。在其他实施方式中,PNP 抑制剂是 BCX-4208(7-(((3R,4R)-3-羟基-4-(羟甲基)吡咯烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮)(BioCryst

Pharmaceuticals, Inc.)。以 40、80、120、160 和 240mg/ 天给予的 BCX4208 单一疗法已经显示出迅速且显著地降低痛风患者的血清尿酸。

[0064] 在一些实施方式中,尿酸降低剂是促尿酸尿剂。促尿酸尿剂会增强尿酸的肾排泄并且通常通过降低从肾近端小管吸收尿酸返回到血液来发挥作用,例如,通过抑制尿酸盐转运蛋白,例如 SLC22A12。促尿酸尿剂包括但不限于丙磺舒、2-((5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫代)乙酸(RDEA594, lesinurad)、4-(2-((5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫代)乙酰氨基)-3-氯苯甲酸钾(RDEA806)、RDEA684、苯溴马隆、磺吡酮、氨氯地平、阿托伐他汀、非诺贝特、愈创甘油醚、氯沙坦、促肾上腺皮质激素、和可的松。在美国,丙磺舒是最常用的促尿酸尿剂,并且可以与别嘌醇结合给予一些痛风患者。苯溴马隆和磺吡酮也用作一线促尿酸尿剂。愈创甘油醚、氯沙坦、阿托伐他汀、氨氯地平、促肾上腺皮质激素(ACTH或促皮质激素)、非诺贝特和可的松也具有促尿酸尿效应。在一种实施方式中,在给予抗炎剂之前、同时或随后给予尿酸降低剂(例如(-)-卤芬酯、(-)-卤芬酸或其药用盐)。在一种实施方式中,在给予抗炎剂之前,给予尿酸降低剂。在另一种实施方式中,在给予尿酸降低剂之前,给予抗炎剂。在另一种实施方式中,时间交错地顺序给予。在一种实施方式中,在给予抗炎剂之前、同时或随后给予尿酸降低剂(例如(-)-卤芬酯、(-)-卤芬酸或其药用盐)。

[0065] 在一些实施方式中,尿酸降低剂是尿酸酶,或其片段或聚乙二醇化衍生物。在许多哺乳动物中但不在人类中发现尿酸酶或尿酸氧化酶。它们可以通过将尿酸转化成尿囊素,一种良性终代谢产物(其容易在尿中排出)来降低尿酸水平。尿酸酶包括但不限于拉布立酶或聚乙二醇化尿酸酶(PEG-尿酸酶)。在一些实施方式中,聚乙二醇化尿酸酶是 **Krystexxa® (PURICASE®; pegloticase)** (Savient Pharmaceuticals, Inc.), 其在美国被批准用于治疗常规疗法难治的成年患者中的慢性痛风。

[0066] 在一个实施方式中,抗炎剂是秋水仙碱。秋水仙碱,具有化学名称(-)-N-[(7S, 12aS)-1, 2, 3, 10-四甲氧基-9-氧-5, 6, 7, 9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]-乙酰胺、N-[(7S)-1, 2, 3, 10-四甲氧基-9-氧-5, 6, 7, 9-四氢苯并[a]庚搭烯-7-基]乙酰胺、或(S)-N-(5, 6, 7, 9-四氢-1, 2, 3, 10-四甲氧基-9-氧苯并[α]庚搭烯-7-基)乙酰胺,是在秋水仙、嘉兰(*Gloriosa superba*)以及其他植物的提取物中发现的生物碱。虽然秋水仙碱的确切作用机理尚不知晓,秋水仙碱确实通过抑制白细胞迁移降低了针对尿酸晶体沉积的炎症反应,通过降低白细胞的乳酸生产干扰尿酸沉积,干扰激肽形成,以及减少胞噬作用和随后的炎症过程。因此,秋水仙碱称为本申请的抗炎剂。在另一实施方式中,抗炎剂可以是用于治疗或管理痛风发作的非甾族抗炎药物(NSAIDs)、类固醇、或类似药物。

[0067] 在一个实施方式中,在给予第二治疗剂之前、同时或随后给予第一治疗剂。例如可以在给予抗炎剂例如秋水仙碱之前、同时或随后给予卤芬酯、卤芬酸或其药用盐。

[0068] 本发明还提供了用于治疗与升高的血清尿酸水平(即高尿酸血症)相关的一种或多种病症的方法,该方法包括给予需要其的受试者药物组合物,该组合物包含尿酸降低剂,其中所述尿酸降低剂是式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物或其药用盐;以及抗炎剂。在另一实施方式中,本申请的方法可以用于治疗急性痛风发作,以及用于预防痛风发作。与高尿酸血症相关的病症包括但不限于痛风;急性痛风;慢性痛风;中度痛风;难治性痛风;严重痛风;尿酸晶体在泌尿道、肾实质、软组织、关节、软骨或骨中的沉积;尿石病;尿酸盐肾病;

痛风石；足痛风；急性炎症性痛风性关节炎；关节破坏；泌尿道感染；肾损害；慢性肾病；肾石；局部炎症；全身性炎症；免疫相关疾病；心血管病，包括周围性血管疾病、冠动脉病和脑血管疾病；胰岛素抗性；糖尿病；脂肪肝；痴呆，包括血管性痴呆；异常脂肪血症；先兆子痫；高血压；肥胖症；肌肉痉挛；局部肿胀；疼痛，包括关节痛、肌肉疲劳；以及应激感。

[0069] 多种因素会增加患者将患有痛风或将经历一种或多种其症状的风险。除高尿酸血症之外，这些因素包括肥胖症、糖尿病、慢性肾功能衰竭、高血压、利尿药和某些其他药物（例如水杨酸盐类、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、烟酸、环孢素、2-乙基氨基-1,3,4-噻二唑、果糖和细胞毒性剂）的使用、饮食过量或禁食、高嘌呤饮食、高果糖饮食、暴露于铅、红色肉类和蛋白质的消耗、酒精摄入、和损伤或近期手术。急性痛风可以起因于手术患者的手术期间酮症，降低的体温，例如，当睡眠时，以及起因于脱水，例如，起因于使用利尿药。还已经确定了痛风和高尿酸血症的遗传危险因素。

[0070] 在各种实施方式中，本文描述的方法可以用来治疗任何上述病症或紊乱。即，在一种实施方式中，与升高的血清尿酸水平相关的病症是痛风。在一些实施方式中，受试者患有急性痛风。在一些实施方式中，受试者患有慢性痛风。在一些实施方式中，受试者患有中度痛风。在一些实施方式中，受试者患有难治性痛风。在一些实施方式中，受试者患有严重痛风。例如，一种方法提供了处理痛风受试者中的高尿酸血症。某些方法提供了治疗或处理痛风受试者中的高尿酸血症，包括给予包含尿酸降低剂和抗炎剂的药物组合物。在一些实施方式中，尿酸降低剂是(-)-卤芬酯、(-)-卤芬酸或其药用盐，而抗炎剂是秋水仙碱。在某些实施方式中，治疗可以是约4周或更长时间、约1个月或更长时间、约12周或更长时间、约3个月或更长时间、约6个月或更长时间、约1年或更长时间、约2年或更长时间、约5年或更长时间、约10年或更长时间。在某些实施方式中，治疗可以是无限期的，例如，持续受试者寿命的剩余部分。在某些实施方式中，尿酸降低剂选自以下各项组成的组：尿酸合成抑制剂、尿酸酶、和促尿酸尿剂、以及它们的药用盐。在某些实施方式中，尿酸降低剂可以是别嘌呤醇或非布索坦。

[0071] 在各种实施方式中，这些方法包括治疗痛风。在一些实施方式中，这些方法包括通过预防痛风急性发作来治疗痛风。在另一种实施方式中，该方法包括降低一种或多种痛风急性发作的次数、频率、持续时间或严重程度。在另一种实施方式中，该方法包括预防、减少或逆转尿酸晶体形成。在用于治疗尿酸晶体形成的方法的一些实施方式中，尿酸晶体形成是在关节、皮下、和肾脏的一种或多种中。在一些实施方式中，这些形成包括痛风石沉积。在一些实施方式中，受试者患有尿酸晶体形成，这通过抽吸痛风石或通过抽吸发炎关节的滑液来确定。在另一种实施方式中，该方法包括降低尿酸负荷。在另一种实施方式中，该方法包括减少痛风石的尺寸或数量。可以通过已知方法，例如，使用CT扫描，来评估痛风石的尺寸或数量。

[0072] 本申请还提供了用来降低血清尿酸水平，治疗患有与升高的血清尿酸水平相关病症的受试者，以及治疗高尿酸血症（在患有痛风的受试者中，在患有难治性痛风的受试者中）的方法。在某些实施方式中，受试者是用别嘌呤醇、2-((5-溴-4-(4-环丙基羰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫代)乙酸(RDEA594, lesinurad)、2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸（非布索坦）、或BCX4208难治的。在一些实施方式中，受试者是用别嘌呤醇难治的。例如，在一种实施方式中，受试者是用100mg/天至

800mg/天（例如 100mg/天至 300mg/天）给予的别嘌呤醇，持续约 1 个月或更长时间，约 3 个月或更长时间，约 1 年或更长时间等难治的。在某些实施方式中，受试者患有轻度或中度慢性肾病（CKD2-3）。在其他实施方式中，受试者患有严重慢性肾病（CKD4）。在其他实施方式中，受试者正接受阿司匹林或利尿剂治疗。

[0073] 在一个实施方式中，通过给予化合物，可以实现本文描述的方法，其中该化合物在被给予以后，通过化学反应，产生式 (IV) 的化合物或其盐。这类化合物包括式 (IV) 化合物的前药。通过以这样的方式来修饰化合物中存在的官能团来制备化合物的前药，使得可以体内切割这些修饰以释放母体化合物、或活性代谢物。例如，前药包括这样的化合物，其中化合物中的羟基、氨基、或巯基结合至可以在体内切割以分别再生自由羟基、氨基、或巯基的任何基团。当这样的化合物被给予受试者（例如，通过允许口服给予的化合物以更容易地吸收到血液中）时，某些前药可以增加实施方式化合物的生物利用度，或，相对于母体物质，其增强母体化合物递送到某一器官或组织（例如，肾脏、脂肪组织、肝脏、肌肉或关节）。式 (IV) 的化合物的前药包括式 (IV) 化合物的羟基官能团的酯、酰胺、和氨基甲酸酯（例如，N,N-二甲基氨基羰基）。式 (I)、(II)、和 (III) 的化合物是式 (IV) 化合物的前药的非限制性实例。前药的进一步的实例可以参见 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); 以及 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series (1975), 其各自以引用方式结合于本文。

[0074] 在各种实施方式中，相比于在给予本文描述的方法以前在受试者中的血清尿酸水平，本文描述的组合物、方法、和试剂盒将受试者的血清尿酸水平降低约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90% 或更多。在各种实施方式中，血清尿酸水平降低约 5% 至约 50%、降低约 25% 至约 75%、或降低约 50% 至约 99%。用来确定血清尿酸水平的方法是本领域中众所周知的并且经常被测量为血清样品的标准化学板的一部分。

[0075] 在一些实施方式中，相比于在给予本文描述的方法或组合物以前在受试者中的血清尿酸水平，本发明的组合物、方法、和试剂盒将受试者中的血清尿酸水平降低至约 7mg/dL 以下、至约 6.8mg/dL 以下、至约 6mg/dL 以下、至约 5mg/dL 以下、至约 4mg/dL 以下、或至约 3mg/dL 以下。在一些实施方式中，相比于在给予本文描述的方法或组合物以前在受试者中的血清尿酸水平，本发明的方法将受试者中的血清尿酸水平降低 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 或 10.0mg/dL、或更大。在进一步的实施方式中，本文描述的方法将血清尿酸水平降低了 0.1 至 10.0mg/dL、0.5 至 6.0mg/dL、1.0 至 4.0mg/dL 或 1.5 至 2.5mg/dL。适当的血清尿酸水平取决于受试者可以会有所不同，并且取决于受试者的整体医疗状况，对于给定受试者随着时间的推移可以变化。类似地，具有共同医疗状况的一组受试者的适当的血清尿酸水平可以不同于具有不同医疗状况的不同组受试者的适当的血清尿酸水平。因此，可能可取的是，将给定组受试者的血清尿酸水平降低至，例如，低于约 5mg/dL，以及将不同组受试者的血清尿酸水平降低至，例如，低于约 4mg/dL。在某些实施方式中，本发明的方法将受试者的血清

尿酸水平降低足够的量以导致在一定的时间内（例如约 4 周或更长时间、约 1 个月或更长时间、约 3 个月或更长时间、约 1 年或更长时间、约 2 年或更长时间等）与升高的血清尿酸相关的一种或多种病症消失、减轻、改善，或预防其发作。例如，一种方法可以将受试者的血清尿酸水平降低足够的量以导致在约 4 周或更长时间、约 1 个月或更长时间、约 3 个月或更长时间、约 1 年或更长时间、约 2 年或更长时间等时间内痛风石的消失或减少。

[0076] 在进一步的实施方式中，本发明的方法包括给予受试者包含尿酸降低剂和抗炎剂（如本文所描述的）的药物组合物，其中该受试者的血清尿酸水平是至少约 4mg/dL、至少约 5mg/dL、至少约 6mg/dL、至少约 6.8mg/dL、至少约 7mg/dL、至少约 8mg/dL、至少约 9mg/dL、至少约 10mg/dL、或至少约 11mg/dL。而且，血清尿酸水平的适当的降低量可以根据受试者，根据受试者的整体医疗状况而有所不同。类似地，对于具有共同医疗状况的一组受试者而言适当的血清尿酸水平的降低量可以不同于对于具有不同医疗状况的不同组受试者而言适当的血清尿酸水平的降低量。

[0077] 当以可以取决于特定情况的量给予时，可以考虑本文公开的治疗剂及其组合呈现治疗活性。量的变化可以取决于，例如，所治疗的受试者和所选择的活性组分。较宽范围的剂量可以是适用的。可以调节剂量方案以提供最佳的治疗反应。例如，可以每天、每周、每月或以其他方式以合适的时间间隔来给予多个分开的剂量，或可以按比例减少剂量（如由情况的紧迫性所指示的）。可选地改变该剂量，这取决于多种变量，不限于所使用的一种或多种活性组分的活性、待治疗的疾病或病症、给药方式、个体受试者的要求、所治疗的疾病或病症的严重性、以及医生的判断。

[0078] 如贯穿本文所描述的，本发明考虑了同时给予 (concomitant administration)（或并行给予 (concurrent administration)）尿酸降低剂和抗炎剂的联合疗法和方法，其中尿酸降低剂和抗炎剂描述于上文。联合疗法和同时给予是指以任何方式（其中在受试者中同时显现两种药剂的药理效应）来给予两种药剂（即，如上所述的尿酸降低剂和抗炎剂）。因此，这类给予并不需要单一药物组合物、相同类型的制剂、相同的剂型、或甚至相同的给药途径用于给予尿酸降低剂和抗炎剂，或不需要同时给予两种药剂。可以最方便地通过相同的剂型和相同的给药途径，在基本上相同的时间，来实现这样的给予。例如，能够以单一口服剂量组合物形式将尿酸降低剂，例如卤芬酯、卤芬酸、或其药用盐，和抗炎剂，例如秋水仙碱一起给予人类受试者，如片剂或胶囊剂，或能够以单独的口服剂量制剂形式给予每种药剂。单独制剂的一个优点在于，给予剂量的增加的灵活性，即，可以独立地、快速地、且容易地改变尿酸降低剂和抗炎剂的剂量。在使用单独剂量配制品的情况下，可以在基本上相同的时间（即，同时或并行地）、或在单独交错的时间（即，顺序地）来给予尿酸降低剂和抗炎剂。

[0079] 取决于多种因素如特定受试者的诊断、症状、和治疗目标，可以考虑尿酸降低剂和抗炎剂的较宽范围的剂量。在各种实施方式中，可以给予约 10mg 至约 1000mg/ 天的尿酸降低剂。例如，可以给予卤芬酯、卤芬酸、或其药用盐约 100mg/ 天、约 200mg/ 天、约 300mg/ 天、约 400mg/ 天、约 500mg/ 天、约 600mg/ 天、约 700mg/ 天、约 800mg/ 天、约 900mg/ 天、或约 1000mg/ 天。在实施方式中，当抗炎剂是秋水仙碱时，可以给予秋水仙碱约 0.1mg 至约 2.0mg/ 天。

[0080] 如上所述，在某些实施方式中，尿酸降低剂是芳卤芬酯（即 (-)- 卤芬酯）以及其

[illegible]

天,秋水仙碱 0.4mg/天;芳卤芬酯 900mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;芳卤芬酯 900mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;芳卤芬酯 900mg/天,秋水仙碱 0.7mg/天;芳卤芬酯 900mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;芳卤芬酯 900mg/天,秋水仙碱 0.9mg/天;芳卤芬酯 900mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.7mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 0.9mg/天;或者芳卤芬酯 1000mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天。

[0081] 还如上所述,在某些实施方式中,尿酸降低剂是非布索坦 (febuxostat)。非布索坦的目前推荐的每日剂量在美国是 40mg/天或 80mg/天,以及在某些其他国家则是 40mg/天、80mg/天或 120mg/天。当如本文所描述的作为尿酸降低剂给予时(即当还给予抗炎剂时),非布索坦的剂量范围可以是在目前推荐的每日剂量以内、高于或低于目前推荐的每日剂量,如上文所规定的以及如对于所治疗的受试者所适用的。通过非限制性实例的方式,在某些实施方式中,其中尿酸降低剂是非布索坦以及抗炎剂是秋水仙碱,可以给予以下日剂量:非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;非布索坦 20mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;非布索坦 40mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;非布索坦 60mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;非布索坦 80mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;非布索坦 100mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;或者非布索坦 120mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天。在某些实施方式中,尿酸降低剂是别嘌呤醇。别嘌呤醇的目前推荐的每日剂量是 100mg/天或 800mg/天。当如本文所描述的作为尿酸降低剂与秋水仙碱一起给予时,别嘌呤醇的剂量范围可以是在目前推荐的每日剂量以内、高于或低于目前推荐的每日

剂量,如上文所规定的以及如对于所治疗的受试者所适用的。通过非限制性实例的方式,在某些实施方式中,其中尿酸降低剂是别嘌醇以及抗炎剂是秋水仙碱,可以给予以下日剂量:别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.2mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.3mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.4mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.5mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.6mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 0.8mg/天;别嘌醇 100mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;别嘌醇 200mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;别嘌醇 300mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;别嘌醇 400mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;别嘌醇 500mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;别嘌醇 600mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;别嘌醇 700mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天;或者别嘌醇 800mg/天,秋水仙碱 1.0mg/天。在某些实施方式中,尿酸降低剂是 lesinurad (2-((5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫代)乙酸, RDEA594)。lesinurad 的目前推荐的每日剂量是 200mg/天至 600mg/天。当如本文所描述的作为尿酸降低剂与秋水仙碱一起给予时,lesinurad 的剂量范围可以是在目前推荐的每日剂量以内、高于或低于目前推荐的每日剂量,如上文所规定的以及如对于所治疗的受试者所适用的。通过非限制性实例的方式,在某些实施方式中,其中尿酸降低剂是 lesinurad 以及抗炎剂是秋水仙碱,可以给予以下日剂量(速记为 lesinurad 紧接着秋水仙碱):即,lesinurad 200mg/天,秋水仙碱 0.1mg/天;300mg/天,0.1mg/天;400mg/天,0.1mg/天;

500mg/天, 0.1mg/天; 600mg/天, 0.1mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 0.2mg/天; 300mg/天, 0.2mg/天; 400mg/天, 0.2mg/天; 500mg/天, 0.2mg/天; 600mg/天, 0.2mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 0.3mg/天; 300mg/天, 0.3mg/天; 400mg/天, 0.3mg/天; 500mg/天, 0.3mg/天; 600mg/天, 0.3mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 0.4mg/天; 300mg/天, 0.4mg/天; 400mg/天, 0.4mg/天; 500mg/天, 0.4mg/天; 600mg/天, 0.4mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 0.5mg/天; 300mg/天, 0.5mg/天; 400mg/天, 0.5mg/天; 500mg/天, 0.5mg/天; 600mg/天, 0.5mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 0.6mg/天; 300mg/天, 0.6mg/天; 400mg/天, 0.6mg/天; 500mg/天, 0.6mg/天; 600mg/天, 0.6mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 0.8mg/天; 300mg/天, 0.8mg/天; 400mg/天, 0.8mg/天; 500mg/天, 0.8mg/天; 600mg/天, 0.8mg/天; lesinurad 200mg/天, 秋水仙碱 1.0mg/天; 300mg/天, 1.0mg/天; 400mg/天, 1.0mg/天; 500mg/天, 1.0mg/天; 或者 600mg/天, 1.0mg/天。

[0082] 在某些实施方式中, 尿酸降低剂是 RDEA806 (4-(2-((5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基)硫代)乙酰氨基)-3-氯苯甲酸钾)。RDEA806 的目前测试的每日剂量是 400mg/天至 1000mg/天。当如本文所描述的作为尿酸降低剂与秋水仙碱一起给予时, RDEA806 的剂量范围可以是在目前推荐的每日剂量以内、高于或低于目前推荐的每日剂量, 如上文所规定的以及如对于所治疗的受试者所适用的。通过非限制性实例的方式, 在某些实施方式中, 其中尿酸降低剂是 RDEA806 以及抗炎剂是秋水仙碱, 可以给予以下日剂量 (速记为 RDEA806 紧接着秋水仙碱): 即, RDEA806 400mg/天, 秋水仙碱 0.1mg/天; 600mg/天, 0.1mg/天; 800mg/天, 0.1mg/天; 1000mg/天, 0.1mg/天; 400mg/天, 0.2mg/天; 600mg/天, 0.2mg/天; 800mg/天, 0.2mg/天; 1000mg/天, 0.2mg/天; 400mg/天, 0.3mg/天; 600mg/天, 0.3mg/天; 800mg/天, 0.3mg/天; 1000mg/天, 0.3mg/天; 400mg/天, 0.4mg/天; 600mg/天, 0.4mg/天; 800mg/天, 0.4mg/天; 1000mg/天, 0.4mg/天; 400mg/天, 0.5mg/天; 600mg/天, 0.5mg/天; 800mg/天, 0.5mg/天; 1000mg/天, 0.5mg/天; 400mg/天, 0.6mg/天; 600mg/天, 0.6mg/天; 800mg/天, 0.6mg/天; 1000mg/天, 0.6mg/天; 400mg/天, 0.8mg/天; 600mg/天, 0.8mg/天; 800mg/天, 0.8mg/天; 1000mg/天, 0.8mg/天; 400mg/天, 1.0mg/天; 600mg/天, 1.0mg/天; 800mg/天, 1.0mg/天; 或者 1000mg/天, 1.0mg/天。类似地, 可以与秋水仙碱一起使用的尿酸降低剂选自由以下各项组成的组: RDEA684、苯溴马隆、磺吡酮、氨基地平、阿托伐他汀、非诺贝特、愈创甘油醚、氯沙坦、促肾上腺皮质激素、和可的松。此外, 愈创甘油醚、氯沙坦、阿托伐他汀、氨基地平、促肾上腺皮质激素 (ACTH 或者促肾皮素)、非诺贝特、和可的松也具有排尿酸作用, 并且可以与本文所述的秋水仙碱一起使用。

[0083] 可以容易设想在针对每种尿酸降低剂和抗炎剂的前面所描述的范围内的其他剂量范围。而且, 可以容易设想固定剂量药物组合物, 其中所述剂量中药物的量对应于上面列出的 mg/天量 (例如, 包含 100mg 芳卤芬酯和 0.1mg 秋水仙碱的组合物等)。本领域技术人员将认识到, 当组合使用治疗剂时, 可以调节剂量和剂量方案。当使用这类组合时, 一种或多种药剂的剂量可以减少到这样的水平, 其低于当单独使用一种或多种药剂时为达到所期望的效力所需要的水平。类似地, 可以改进剂量方案, 例如, 以同步一种或多种治疗剂的给予, 从而有助于改善患者的易用性和顺从性。可替换地, 一种或多种治疗剂的剂量方案可以是顺序的, 例如, 以降低在给定时间药剂的组合荷载。例如, 在某些实施方式中, 当连同抗炎

剂一起给予尿酸降低剂时,可以将尿酸降低剂(例如别嘌呤醇、非布索坦、或本文描述的其他尿酸降低剂)的剂量调节至低于目前推荐的水平。

[0084] 剂量调整或剂量递增方案可以用来确定给予受试者的适当的或最佳的剂量。例如,剂量调整或递增研究可以选择提高疗效或耐受性的剂量。剂量调整或递增允许渐进调节所给予的剂量直至达到所期望的效果。剂量调整逐渐降低给予的剂量,而剂量递增则逐渐增加给予的剂量。剂量调整和递增的方法是本领域中众所周知的。作为非限制性实例,可以每天给予受试者 200mg/ 天的卤芬酯、卤芬酸、或其药用盐,并每天测量血清尿酸水平。可以,例如每周,增加或减少剂量。可以监测受试者,例如,2 至 12 周以找到所期望的剂量。

[0085] 本文描述的药物组合物、方法和试剂盒的其他实施方式包括第三治疗剂。在这些实施方式的一些中,第三治疗剂是其他尿酸降低剂。例如,药物组合物可以包含第一治疗剂、第二治疗剂、和第三治疗剂,其中第一治疗剂是上述式 (I) 的化合物,第二治疗剂是抗炎剂,例如秋水仙碱,以及第三治疗剂是其他尿酸降低剂(即,与第一治疗剂不同的尿酸降低剂),例如黄嘌呤氧化酶抑制剂(例如,非布索坦、别嘌呤醇等)、PNP 抑制剂(forodesine、BCX4208 等)、或促尿酸尿药(probenicid、lesinurad、RDEA806、RDEA684 等)。例如药物组合物可以包含第一治疗剂、第二治疗剂和第三治疗剂,其中第一治疗剂选自自由(-)- 卤芬酯、(-)- 卤芬酸、以及它们的药用盐组成的组;第二治疗剂是秋水仙碱;以及第三治疗剂是非布索坦。通过非限制性实例的方式,药物组合物可以包含约 100mg 至约 1000mg 的(-)- 卤芬酯,约 0.1 至约 2.0mg 的秋水仙碱,以及约 40mg 至约 120mg 的非布索坦。

[0086] 按照本文描述的组合物、方法和试剂盒,能够以任何方式给予尿酸降低剂和抗炎剂,其中两者的药理效应在大约相同的时间可能显现在受试者中。这类给予并不需要单一药物组合物、相同类型的制剂、相同的剂型、或甚至相同的给药途径用来给予尿酸降低剂和抗炎剂,或不需要同时给予两种药剂。即,在各种实施方式中,本文描述的尿酸降低剂和抗炎剂可以存在于单剂型(例如单片剂或胶囊剂,用于口服给予)中,以及在其他实施方式中,尿酸降低剂可以存在于第一剂型(例如第一片剂或胶囊剂)以及抗炎剂可以存在于第二剂型(例如第二片剂或胶囊剂)。剂型可以包括按照上文提供的实例的剂量的尿酸降低剂和抗炎剂。单剂型(例如,单片剂或胶囊剂)可以包括单一每日供给尿酸降低剂和抗炎剂、或其部分,例如,每日供给量的一半,每日供给量的三分之一,每日供给量的四分之一等。例如,本文描述的药物组合物可以存在于单片剂,其包含 200mg 芳卤芬酯和 0.5mg 秋水仙碱。通过进一步举例的方式,本文描述的药物组合物可以存在于单片剂,其包含 200mg 芳卤芬酯和 0.8mg 秋水仙碱。可以容易设想在本发明的范围内的其他剂型。

[0087] 在单位剂型中,可以将制剂分为单位剂量,其包含适量的一种或多种活性组分。在一些实施方式中,单位剂量具有包装的形式,其包含离散量的制剂。非限制性实例包括包装的片剂或胶囊剂,以及在小瓶或安瓿中的散剂。在一些实施方式中,将含水悬浮液组合物包装在单剂量不可再封闭容器中。可替换地,使用多剂量可再封闭容器,在这种情况下,典型的是,在组合物中包括防腐剂。仅通过示例的方式,以单位剂型(其包括但不限于安瓿剂)或以多剂量容器(其具有添加的防腐剂)来提供用于胃肠道外注射的制剂。片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等还可以包含如以下所列的成分:粘合剂如树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂如磷酸二钙;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂如硬脂酸镁;以及甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精可以添加;或风味剂如欧薄荷、冬青油、或樱桃调味剂。当剂量

单位形式是胶囊剂时,除上述类型的材料之外,它还可以包含液体载体。各种其他材料可以作为涂层存在或以其他方式来改变剂量单位的物理形式。例如,片剂、丸剂、或胶囊剂可以涂布有紫胶、糖或两者。糖浆剂或酏剂可以包含一种或多种活性组分、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、染料和风味剂如樱桃或桔子香料。在本文公开的一些实施方式中,添加另外的成分,例如,非甾体抗炎药或秋水仙碱,用于治疗其他相关适应证的成分,或惰性物质如人工着色剂。当然,用于制备任何剂量单位形式的任何材料应是药用纯的并且在所用量的情况下基本上是无毒的。另外,可以将一种或多种活性组分加入缓释制剂和配制品(如本文所描述的)。

[0088] 可以每日一次(QD)、每日两次(BID)、每日三次(TID)或每日四次(QID)给予本发明的药物组合物。在一种实施方式中,每日一次(QD)给予本发明的药物组合物。在另一种实施方式中,每日两次(BID)给予本发明的药物组合物。

[0089] 本发明还描述了制品如包含组合物的试剂盒,其中该组合物包含如上文描述的尿酸降低剂和抗炎剂。在一些实施方式中,在试剂盒中的尿酸降低剂是(-)-卤芬酯(即芳卤芬酯)。在一些实施方式中,在试剂盒中的抗炎剂是秋水仙碱。在其他实施方式中,在试剂盒中的尿酸降低剂是非布索坦。试剂盒可以包括包装用于分配的组合物并具有足够的量以进行本文描述的方法。试剂盒还可以包括说明书(例如包装插入物、包装标签等),供在本文描述的一种或多种方法中使用试剂盒成分。例如,试剂盒可以包括本文描述的尿酸降低剂和抗炎剂的剂型,以及说明书,用于开处方、给予或以其他方式使用剂型来降低血清尿酸水平。在一些实施方式中,试剂盒是供患有高尿酸血症或高尿酸血症相关病症(例如,痛风)的受试者用于药物组合物的自我给予,其中试剂盒包括容器,其容纳包含本文描述的尿酸降低剂和抗炎剂的多种剂型,以及用于借此进行药物给予的说明书。在一种实施方式中,试剂盒包括第一剂型,其包含卤芬酯、卤芬酸、或其药用盐(具有上文确定的一种或多种形式),以及至少一种第二剂型,其包含上文确定的一种或多种形式,其量足以进行本发明的方法。第二剂型、和任何另外的剂型(例如,第三、第四或第五剂型)可以包含本文公开的用于治疗高尿酸血症疾病(例如,痛风)的任何活性组分。所有剂型一起可以包含治疗有效量的每种化合物,用于治疗高尿酸血症相关的病症(例如,痛风)。在一些实施方式中,试剂盒是供患有高尿酸血症相关的病症(例如,痛风)的受试者用于至少一种口服剂的自我给予,其中试剂盒包括容器,其容纳多种所述口服剂,以及用于借此进行药物给予的说明书。本申请的实施方式特征在于说明书以及所提交的本申请的权利要求的特征以及这些化合物的相应的药物组合物、方法和应用的特点。

[0090] 实施例

[0091] 实施例1:临床试验

[0092] 这是随机、双盲、安慰剂对照研究,用来评估400至600mg芳卤芬酯(即(-)-卤芬酯)的每日口服剂量与0.5mg口服剂量的秋水仙碱结合的安全性和疗效,可以在对单独别嘌呤醇具有不适当的低尿酸血症(尿酸降低)反应的大约90位痛风患者中进行。这90位患者的大约45位将参与别嘌呤醇/奥昔嘌呤系列PK样品收集子研究。

[0093] 将总共随机化90位患者;3个研究组各自有大约30位(以下面方式(1:1:1)):

[0094] 1) 芳卤芬酯400mg(加上秋水仙碱0.5mg)

[0095] 2) 芳卤芬酯600mg(加上秋水仙碱0.5mg)

[0096] 3) 安慰剂 (加上秋水仙碱 0.5mg)

[0097] 剂量 / 途径 / 方案

[0098] 在所有治疗组中的患者将口服别嘌醇 300mg, 每日一次, 开始于第 -3 周直至最后的研究随访, 作为用于预防痛风急性发作的背景疗法。在所有治疗组中的患者还将口服秋水仙碱 0.5mg, 每日一次, 开始于第 -3 周, 在运行期间, 并持续直至第 4 周。单独用别嘌醇未能达到目标血清尿酸降低的患者将被随机分入研究。

[0099] 随机化治疗方案将是如下 (第 1 天至第 4 周):

[0100] • 治疗组 #1: 芳卤芬酯 400mg (加上秋水仙碱)

[0101] • 治疗组 #2: 芳卤芬酯 600mg (加上秋水仙碱)

[0102] • 治疗组 #3: 安慰剂 (加上秋水仙碱)

[0103] 分析

[0104] 在 PK 分析中将分析所有参与的患者, 其已在任何剂量组中接受治疗并且其原始 PK 数据被认为是足够的和可解释的。对于包括在系列 PK 子集中的患者, 在存在和不存在芳卤芬酯 (在两种剂量下) 的条件下, 别嘌醇和奥昔嘌醇药物动力学将由重复剂量 (第 3 周, 第 5 次随访) 血浆浓度, 包括以下 PK 参数 (视情况而定) 确定:

[0105] • 暴露、或浓度 - 时间曲线下面积 (AUC₀₋₂₄, AUC_{0-最后}, AUC_{0-inf})

[0106] • 最大浓度 (C_{max})

[0107] • 达到最大浓度的时间 (T_{max})

[0108] • 终末消除半衰期 (t_{1/2})

[0109] 安全性

[0110] 将基于在整个研究中评估的安全性参数的估计, 包括临床实验室测试、12 导联 ECG、生命体征、身体检查、伴随用药审查、和 AE (不包括这样的医疗事件, 其是在第 1 天给予以前捕获“AE”), 来说明安全性和耐受性。安全性数据的报道是描述性的, 并且将包括接受芳卤芬酯或别嘌醇的至少一个剂量的所有患者。描述性分析将包括治疗组的 AE 的发生率和类型, 包括严重性列表, 以及实验室、生命体征、和 12 导联 ECG 测量结果 (从给予前至所有给予后时间点) 的实际数据和变化。

[0111] 药代动力学

[0112] 3 个治疗组各自的效应将被评估为对于以下终点从基线至每个所选的给予后时间点的绝对和百分比变化:

[0113] • 在治疗第 4 周时的 sUA

[0114] • 达到 sUA < 6mg/dL 的患者的比例

[0115] • 达到 sUA < 5mg/dL 的患者的比例

[0116] • 达到 sUA < 4mg/dL 的患者的比例

[0117] 实施例 2: 临床试验

[0118] 本研究评估在大约 10 至 15 位痛风患者中 400 至 600mg 的单口服剂量的芳卤芬酯与 0.6mg 口服剂量的秋水仙碱结合用于治疗痛风患者的高尿酸血症的安全性和疗效。

[0119] 除用于急性发作预防的每日 300mg 非布索坦之外, 在治疗阶段期间, 所有患者将以下列顺序接受非布索坦和芳卤芬酯:

[0120] • 第 1 天至第 7 天: 口服秋水仙碱 0.6mg, 每日一次 (仅非布索坦时期)

[0121] •第 8 天至第 21 天 :口服秋水仙碱 0.6mg 加上芳卤芬酯 400mg,每日一次 (秋水仙碱加上芳卤芬酯 400mg 时期)

[0122] •第 22 天至第 35 天 :口服秋水仙碱 0.6mg 加上芳卤芬酯 600mg,每日一次 (秋水仙碱加上芳卤芬酯 600mg 时期)

[0123] 将在每个治疗期的最后一天 (第 7 天,第 21 天,和第 35 天) 评估 sUA 水平 ;在这些天,将在四个不同的时间点收集 sUA 样品 :给予前 (空腹)、给予后 2 小时、给予后 6 小时、和给予后 10 小时 (在晚餐以前)。

[0124] 剂量 / 途径 / 方案

[0125] • 别嘌醇 :300mg/ 口服 / 日,从第 -16 天到第 49 天

[0126] • 秋水仙碱 :0.6mg/ 口服 / 日,从第 1 天到第 35 天

[0127] • 芳卤芬酯 :400mg/ 口服 / 日,从第 8 天至第 21 天 ;600mg/ 口服 / 日,从第 22 天至第 35 天

[0128] 治疗持续时间

[0129] • 阶段 1 :筛选阶段 :1 至 4 周

[0130] • 阶段 2 :运行 / 稳定阶段 : ≥ 2 周

[0131] • 阶段 3 :治疗阶段 :5 周

[0132] • 阶段 4 :后续阶段 :2 周

[0133] 分析

[0134] 安全性

[0135] 将基于在整个研究中评估的安全性参数的估计,包括临床实验室测试、12 导联 ECG、生命体征、身体检查、伴随用药审查、和 AE,来说明安全性和耐受性。安全性数据的报道是描述性的,并且将包括接受至少一个剂量的芳卤芬酯的所有患者。描述性分析将包括 AE 的发生率和类型,其包括严重性列表,以及实验室、生命体征、和 12 导联 ECG 测量结果的实际数据和变化。将提供临床显著异常实验室数据的列表。利用分类统计方法,来总结病历报告形式 (CRF) - 捕获的 ECG 和身体检查。

[0136] 药代动力学

[0137] 每个非布索坦加上芳卤芬酯联合治疗期的效应将被评估为对于以下终点从基线 (第 1 天) 至治疗期结束的变化 :

[0138] • 达到 sUA<6mg/dL 的患者的比例

[0139] • 达到 sUA<5mg/dL 的患者的比例

[0140] • 达到 sUA<4mg/dL 的患者的比例

[0141] • 达到 sUA<3mg/dL 的患者的比例

[0142] • sUA 的绝对和百分比变化

[0143] 虽然前面的描述说明了具体实施方式,但本领域技术人员将认识到,可以进行各种修改和替换。因此,上文描述的具体实施方式和实施例仅是说明性的,而不是用来限制本发明的范围,本发明的范围是由所附权利要求及其任何和所有等效物的全部范围给出。