



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114010629 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 08

(21) 申请号 202111268204.X

(22) 申请日 2015.01.06

(30) 优先权数据

1400171.3 2014.01.06 GB

1418708.2 2014.10.21 GB

(62) 分案原申请数据

201580005412.7 2015.01.06

(71) 申请人 英国神盾TX股份有限公司

地址 英国盖茨黑德

(72) 发明人 克里斯蒂安·施魏格尔

卡尔·安德鲁·斯特瑞特

朱利安·大卫·豪厄尔

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

限公司 11270

代理人 李雪 姚开丽

(51) Int.Cl.

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页 附图3页

(54) 发明名称

三麦芽酚铁的剂量方案

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗患有具有或不具有贫血的铁缺乏的患者的一种ST10 (三麦芽酚铁) 剂量方案。确切地讲,本发明涉及用30mg ST10每日两次治疗患者。

1. 用于在治疗或预防具有或不具有贫血的铁缺乏中使用的ST10,其中所述ST10是作为30mg制剂每日两次空腹口服给予,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中铁缺乏是炎性肠病中的缺铁性贫血。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中该炎性肠病是克罗恩氏病。

4. 根据权利要求2所述的用途,其中该炎性肠病是溃疡性结肠炎。

5. 根据权利要求1-4所述的用途,其中所述ST10 30mg制剂是每日给予两次,在早餐之前一次并且在睡觉之前一次。

6. 根据任一以上权利要求所述的用途,其中该ST10 30mg制剂被给予持续长达十二周的时间段。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中该ST10 30mg制剂随后是以10mg-120mg的范围每日一次,或每两日、三日、四日、五日、六日或七日一次给予。

8. 根据权利要求1-5所述的用途,其中该ST10 30mg制剂是作为维持剂量无限地给予。

9. 根据任一以上权利要求所述的用途,其中该ST10 30mg制剂是1号胶囊。

10. 根据任一以上权利要求所述的用途,其中该ST10 30mg制剂包含:

231.5mg ST10

91.5mg乳糖一水合物

3.0mg 月桂基硫酸钠

9.0mg交聚维酮

0.6mg胶态二氧化硅

3.0mg硬脂酸镁。

11. 用于在治疗或预防具有或不具有贫血的铁缺乏中使用的ST10,其中所述ST10是作为30mg 1号胶囊每日两次空腹口服给予,在早餐之前一次并且在睡觉之前一次,持续长达十二周的时间段,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

12. 根据任一以上权利要求所述的用途,其中具有或不具有贫血的铁缺乏是活跃的炎性疾病或急慢性炎症的结果或与活跃的炎性疾病或急慢性炎症相关联。

13. 一种治疗患有具有或不具有贫血的铁缺乏的患者的方法,该方法包括向该患者空腹口服给予30mg ST10制剂,每日两次,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

14. 一种包括231.5mg ST10和一种或多种其他赋形剂的30mg ST10配制品,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

15. 一种30mg ST10配制品,该配制品包括:

231.5mg ST10

91.5mg乳糖一水合物

3.0mg 月桂基硫酸钠

9.0mg交聚维酮

0.6mg胶态二氧化硅

3.0mg硬脂酸镁。

三麦芽酚铁的剂量方案

[0001] 本申请是申请日为2015年01月06日,申请号为201580005412.7,发明名称为“三麦芽酚铁的剂量方案”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗患有具有或不具有贫血的铁缺乏的患者的一种ST10(三麦芽酚铁(ferric trimaltol))剂量方案。本发明进一步涉及治疗患有炎性肠病(IBD)中的缺铁性贫血(IDA)的患者。

背景技术

[0003] 缺铁性贫血是通过血液中低水平的铁来表征,并且可归因于铁的不充分的膳食摄入、或来自胃肠道或泌尿道疾病所致的内部出血的铁损失,这些疾病例如炎性肠病,如克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎。溃疡性结肠炎是影响结肠的一种慢性炎症性疾病,并且贫血被认为是溃疡性结肠炎的一个严重的并发症和症状。炎性肠病(IBD)中的缺铁性贫血(IDA)主要是由来自该疾病的活跃和不活跃阶段两者中的发炎粘膜和/或铁吸收不良的慢性失血所致(1)。IBD患者中的饮食限制和高选择性饮食经常导致差的膳食摄入,而胃肠道中的粘膜炎症可导致不足的营养吸收(2)。IBD中的IDA特征性症状包括慢性疲劳、头痛和认知功能损伤。

[0004] 不具有贫血的铁缺乏也已经显示对于患者和个体具有临床后果。铁是许多胞内过程的一种重要的组分,并且铁缺乏或铁缺乏校正正在儿童中的慢性心力衰竭、生长、行为和学习以及在老年人中的认知上的作用已有报道。当铁缺乏保持未治疗的情况下,它可导致缺铁性贫血。

[0005] 典型地,针对缺铁性贫血的治疗有以下形式:二价铁(Fe^{2+})盐,(例如硫酸亚铁),每天三至四次口服给予300mg片剂(60mg元素铁)。然而,因为十二指肠可以一天最大限度地仅吸收10-20mg铁,摄取的铁超过90%未被吸收,导致包括如下的症状性不良事件:胃肠粘膜处的毒性、腹痛、恶心、呕吐、便秘、腹泻和黑便,所有这些与剂量相关并且导致治疗依从性差。

[0006] 此外,如果二价铁片剂沉积在上胃肠道中,可能发生接触刺激,引起侵蚀或溃疡。因此用二价铁治疗是不良耐受的,导致差的顺应性,特别是在患有IBD的其胃肠道已经有显著损害的患者中(3-4)。事实上,在此类患者中用二价铁制剂治疗常常可加重它们的病症,并且导致静脉内给予铁来治疗此类患者。

[0007] 口服三价铁(Fe^{3+})盐进行的替代治疗还导致不良铁吸收,归因于当穿过胃的酸性环境至小肠时易于形成不溶性螯合物。因此需要克服与针对缺铁性贫血的当前口服治疗相关的以上认定的问题。特别需要开发针对不耐受二价铁组合物的患者的新的口服给予的基于铁的治疗。

[0008] ST10,也称为三麦芽酚铁并且麦芽酚铁是三价铁(Fe^{3+})和麦芽酚(3-羟基-2-甲基-4-吡喃酮)之间形成的一种化学稳定的络合物,被开发为口服二价铁产品的替代品,并且已

经显示在具有硫酸亚铁不耐受病史的受试者中校正铁缺乏 (5)。ST10使得铁在胃肠道中可用,提供处于生物不稳定形式的铁以用于跨粘液层和肠壁摄取 (5)。由于铁在螯合形式中是稳定的,它具有更小毒性;因此加之其高生物利用度,给予较低剂量元素铁由此改善毒性和患者顺应性。

[0009] 哈维 (Harvey) 等人 (6) 报导在自胃肠病学诊所募集的患者 (呈现活跃的炎症疾病的那些被排除在该研究外) 中每日两次单剂量 30mg ST10。

[0010] 诸位发明人已经发现,一个特定剂量方案和片剂配制品的组合已在患有具有或不具有贫血的铁缺乏以及另外患有由克罗恩氏病或溃疡性结肠炎导致的贫血的患者中的血红蛋白水平上导致出人意料的改善,这些患者先前不耐受口服二价铁产品。这些结果已经被报道为甚至在四周的短治疗期之后是临床上有意义的,并且证实ST10在IBD患者中针对缺铁性贫血是一种有效疗法,并且可以在十二周的时间段或更长时间内以降低的副作用和改进的顺应性安全给予。此外,诸位发明人已观察到与二价铁治疗相关的常见副作用 (如消化道相关的副作用) 更少,变黑粪便减少,以及与抗酸药治疗的相容性。

发明内容

[0011] 根据本发明的一个第一个方面,提供了用于在治疗或预防具有或不具有贫血的铁缺乏中使用的ST10,其中ST10是作为30mg制剂每日两次空腹口服给予,其中所述30mg制剂包括至少60%的ST10。

[0012] 根据本发明的一个另外方面,提供了一种治疗患有具有或不具有贫血的铁缺乏的患者的方法,该方法包括向该患者空腹口服给予30mg ST10制剂,其中所述30mg制剂包括至少60%的ST10。

[0013] 根据本发明的另一个方面,提供了包括231.5mg的ST10和一种或多种其他赋形剂的一种ST10配制品,其中所述ST10配制品包括至少60%的ST10。

附图说明

[0014] 图1示出了在第1天以30mg bid、60mg bid、90mg bid剂量给予ST10之后经6小时的总铁的平均血清浓度的图。

[0015] 图2示出了在第8天以30mg bid、60mg bid、90mg bid剂量给予ST10之后经6小时的总铁的平均血清浓度的图。

[0016] 图3示出了在第1天以30mg bid、60mg bid、90mg bid剂量给予ST10之后经6小时的转铁蛋白饱和度的平均血清值的图。

[0017] 图4示出了在第8天以30mg bid、60mg bid、90mg bid剂量给予ST10之后经6小时的转铁蛋白饱和度的平均血清值的图。

[0018] 图5示出了在第1-7天以30mg bid、60mg bid、90mg bid剂量给予ST10以及在第8天以30mg bid、60mg bid、90mg的单剂量给予ST10之后经4小时的可溶性转铁蛋白受体的血清浓度的图。

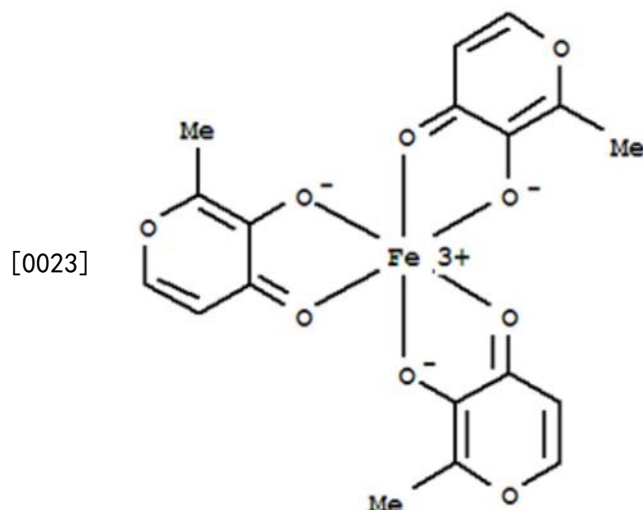
[0019] 图6示出了在第1-7天以30mg bid、60mg bid、90mg bid给予ST10以及在第8天以30mg bid、60mg bid、90mg的单剂量给予ST10之后经6小时的铁蛋白的平均血清浓度的图。

具体实施方式

[0020] 根据本发明的一个第一个方面,提供了用于在治疗或预防具有或不具有贫血的铁缺乏中使用的ST10,其中ST10是作为30mg制剂每日两次空腹口服给予,其中所述30mg制剂包括至少60%的ST10。

[0021] 在本发明的一个实施例中,提供了用于在治疗或预防炎性肠病中的缺铁性贫血中使用的ST10,其中ST10是作为30mg制剂每日两次空腹口服给予,其中所述30mg制剂包括至少60%的ST10。

[0022] ST10也称为三麦芽酚铁,并且麦芽酚铁是三价铁(Fe^{3+})和麦芽酚(3-羟基-2-甲基-4-吡喃酮)之间形成的根据以下化学结构的一种化学稳定的络合物。



[0024] 铁与羟基吡喃酮的摩尔比率是1:3

[0025] 麦芽酚是一种天然存在的糖衍生物,并且在食品工业中用作一种香味增强剂。

[0026] ST10可以按30mg剂量给予,其中30mg指在该剂量中元素铁的量。相当于30mg元素铁(Fe^{3+})的ST10的量是231.5mg。

[0027] 该剂量可以包括变化量的其他赋形剂,例如乳糖一水合物、月桂基硫酸钠、交聚维酮、胶态二氧化硅、胶态二氧化硅和硬脂酸镁。

[0028] 该ST10制剂可以被包含在一种胶囊或片剂中,并且混合有针对口服给药选择的一种药学上可接受的载体,例如适合的稀释剂、赋形剂或载体。ST10可以与一种口服的无毒惰性载体组合,该载体如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇和微晶纤维素。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类(如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、黄芪胶、或海藻酸钠)、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡类。这些剂型中使用的润滑剂可以包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、以及滑石。崩解剂(disintegrator)包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠、以及淀粉乙醇酸钠。

[0029] 在一个实施例中,该30mg ST10制剂包括:

[0030] 231.5mg ST10

[0031] 91.5mg乳糖一水合物

[0032] 3.0mg月桂基硫酸钠

[0033] 9.0mg交聚维酮

[0034] 0.6mg胶态二氧化硅

[0035] 3.0mg硬脂酸镁

[0036] 在另一个方面中,该30mg ST10制剂包括:

[0037] 231.5mg ST10

[0038] 80-110mg乳糖一水合物

[0039] 3.0mg月桂基硫酸钠

[0040] 9.0mg交聚维酮

[0041] 0.6mg胶态二氧化硅

[0042] 3.0mg硬脂酸镁

[0043] ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0044] 该ST10制剂可以被包含在一种胶囊中。在一个实例中,该胶囊是一种硬胶囊。

[0045] 诸位发明人已经发现通过显著减少乳糖一水合物在该制品中的量,可能降低胶囊的整体尺寸而不损害ST10活性成分的功效和吸收。该新的胶囊配制品更小并且更容易进行给药,由此改善患者顺应性和耐受性。

[0046] 该胶囊尺寸可以变化以有效地包含ST10以及赋形剂。例如,该胶囊尺寸可以被定义为1号胶囊,并具有约0.5ml的体积,约19.4mm的长度和约6.91mm的直径。这些尺寸的轻微改变包括在本发明的范围中。

[0047] 30mg ST10制剂可以作为口服制剂给予,例如作为片剂或胶囊配制品。在一个实例中,30mg ST10制剂作为1号胶囊给予。

[0048] 为了避免疑问,在此提及向患者给予一个ST10剂量是指向哺乳动物(优选人类)给予。

[0049] 30mg ST10制剂可以在清醒时分期间每日一次或在两个单独的时机下每日两次口服地给予,条件是该胶囊是在空腹时服用。这是为了减少ST10随着食物元素形成沉淀物的可能性。在一个实例中,该ST10剂量在早餐之前给予一次,并且在睡觉之前一次。已知在一天的这些时间给药改善了患者顺应性并降低了归因于过量铁的副作用的风险。空腹给药允许低剂量的元素铁并且因此改善耐受性,并因此提供了在副作用减少以及患者顺应性上的显著改善。相比之下二价铁必须伴随食物服用来掩蔽相关联的胃肠道症状,并且因此以非常大的每日剂量给予。

[0050] 在一个实施例中,该ST10剂量是口服给予。该ST10剂量可以作为一种固体剂型或作为一种液体配制品给予。一种合适的液体配制品的实例提供在GB 1404390.5中。

[0051] 30mg ST10制剂可以每日给予一次,或每两日、三日、四日、五日、六日或七日一次。

[0052] 30mg ST10制剂可以按10mg至120mg的范围每日给予一次,或每两日、三日、四日、五日、六日或七日一次。

[0053] 诸位发明人已经发现,已经观察到先前未有报道的与ST10治疗相关的某些有利效果。具体地,注意到的是在该研究中实例1的患者没有报道变黑的粪便,这是二价铁治疗的一个公认的副作用并且是由消化道和排泄物中的过量铁引起的。就疾病监测和预后而言,这个观察提供了一个显著优点,特别是对于患有IBD并且具有上胃肠道出血、或患有自上GI来源出血(例如食管静脉曲张;胃溃疡)次发的IDA的受试者,因为它允许临床医生在涉及胃肠道疾病的出血和在胃肠道中来自二价铁治疗的过量铁之间进行区分。因此ST10治疗经得

起持续长期或维持治疗,因为它允许临床医生将变黑的粪便与疾病发病相关联。

[0054] 此外,应领会到在ST10被吞咽并跨消化道壁吸收时它通过正常生理途径提供了铁。因此通过ST10被吸收的铁是处于正常的生理控制之下,并且通过在具有正常水平的铁的受试者中的肠上皮细胞腔表面处可用的更少铁运输蛋白被下调。以此方式,铁的超负荷和毒性对于ST10不是一个潜在的风险,不像常规二价铁治疗那样。铁超负荷的低风险对于使用ST10的长期维持治疗提供了另一个优点,并且提供了过度剂量事件中的另一个安全性优点。铁治疗通常是针对育龄女性的处方,并且在过度剂量事件中存在针对儿科安全性的风险。对于ST10,风险被显著减小,因为相比于二价铁产品,元素铁的水平远远更低,在儿童中二价铁产品如果超剂量可由于肝衰竭而导致死亡。

[0055] 30mg ST10制剂可以持续四周时间、三周时间或两周时间给予直到铁水平已增加至正常的水平。30mg ST10制剂可以持续任何时间段给予直到铁水平已增加至正常的水平。例如,30mg ST10剂量可给予长达16周的时间,但是可以持续所需要的时间给予。

[0056] 30mg ST10制剂可以作为维持剂量无限地给予。

[0057] 在一个实施例中,ST10是用于在治疗或预防炎性肠病中的缺铁性贫血中使用,其中所述ST10是作为30mg 1号胶囊每日两次空腹口服给予,在早餐之前一次,并且在睡觉之前一次,持续长达十二周的时间段,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0058] 在另一个实施例中,ST10是用于在治疗或预防具有或不具有贫血的铁缺乏中使用,其中所述ST10是作为30mg 1号胶囊每日两次空腹口服给予,在早餐之前一次,并且在睡觉之前一次,持续长达十二周的时间段,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0059] ST10也适合于组合疗法。例如,已知将铁补充剂与激素避孕片剂结合以治疗患有月经过多的育龄女性的贫血。此类组合在与二价铁组合时具有不顺应的风险(因为胃肠道副作用可以导致不顺应)以及妊娠的风险。ST10可以安全地与激素避孕片剂组合,因为未观察到对于二价铁所看到的观察到的副作用。

[0060] 用于在治疗或预防患有月经过多的女性的缺铁性贫血中使用的ST10。

[0061] 在这个方面,ST10可以根据在此描述的先前方面中任一项来给予。

[0062] ST10可以在与抗酸药治疗相同的时间给予,该抗酸药治疗例如含有钙、镁、和质子泵抑制剂(PPI)的化合物。ST10剂量还可以在导致减少或没有胃酸产生的疾病或情况例如在胃切除术之后,在老年或萎缩性或自身免疫性胃炎中给予。相比之下,二价铁片剂不应与胃pH升高型药物一起服用,因为这降低了来自二价铁产品的铁的生物利用度。

[0063] 在此描述的ST10剂量在具有或不具有贫血的铁缺乏的治疗中是有用的。为了避免疑问,具有或不具有贫血的铁缺乏涉及与铁缺乏相关的所有疾病和病症,并且对于这些疾病和病症来说,用铁治疗将是治疗上有益的。此类疾病是被认定为具有作为并发症或症状的铁缺乏的那些。铁缺乏还称为铁质缺乏或血铁过少,并且产生自长时间不足的铁摄取;这个医学状态称为潜在性铁缺乏(LID)或缺铁红细胞生成(IDE)。

[0064] 铁缺乏的症状在缺铁性贫血之前可以是明显的并且包括但不限于疲劳、脱发、颤抖、易怒、眩晕、易生气或有沟槽的指甲(grooved nail)、食欲障碍(如异食癖和食冰癖)、受损的免疫功能、慢性心力衰竭,儿童的生长、行为和学习,老人的认知以及普-文二氏综合征

(Plummer-Vinson syndrome) (PVS)。

[0065] 在此所述的研究报道了具有活跃的炎性疾病或急慢性炎症的受试者的治疗。在先前报道的研究中,一些患者被排除,因为在慢性炎症状态下细胞因子的产生,例如IL-10、脂多糖、TNF- α 和铁调素经由多机制作用而增加了铁在网状内皮系统的摄取和存储,并且降低了自消化道的铁吸收。应认识到炎症性肠病 (IBD) 如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎可以处于如以上所描述的活跃或爆发状态或处于缓解中。最近的临床研究 (如实例1中所述) 募集到的患者证明了IBD的炎性状态范围,如通过经识别和经验证的IBD疾病活跃度量表所测量的。患有溃疡性结肠炎的患者必然具有高达4的简单临床结肠炎活跃度指数 (Simple Clinical Colitis Activity Index) (SCCAI);并且患有克罗恩氏病具有高达220的克罗恩氏病活跃度指数 (CAI),并且因此被分类为在包含在该研究中时具有轻微或中等疾病。整个的患者群体的疾病活跃度是值得注意的,因为约三分之一的受试者正在进行抗-TNF生物疗法治疗。

[0066] 受试者可以通过具有高达4的简单临床结肠炎活跃度指数 (SCCAI) 或高达220的克罗恩氏病活跃度指数 (CAI) 被表征为具有活跃的炎性疾病或急慢性炎症。

[0067] 与缺铁性贫血相关的病症包括但不限于慢性肾脏疾病 (CKD)、系统性狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、血液学癌症 (例如霍奇金病)、慢性细菌感染 (例如骨髓炎)、病毒肝炎、HIV、AIDS、胃肠道疾病例如炎症性肠病 (IBD) 如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

[0068] 在一个实施例中,在此描述的30mg ST10剂量在具有或不具有贫血的铁缺乏的治疗中是有用的,其中该铁缺乏是活跃的炎性疾病或急慢性炎症的结果或与活跃的炎性疾病或急慢性炎症相关联。

[0069] 在一个另外的实施例中,提供了用于在治疗或预防活跃的炎性疾病或急慢性炎症中使用的ST10,其中ST10是作为30mg制剂每日两次口服给予。

[0070] 在另一个实例中,提供了用于在治疗或预防具有或不具有贫血的铁缺乏中使用的ST10,其中该铁缺乏是活跃的炎性疾病或急慢性炎症的结果或与活跃的炎性疾病或急慢性炎症相关联,其中ST10是作为30mg剂量每日两次口服给予,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0071] 活跃的炎性疾病或急慢性炎症的存在可以通过内科医师使用已知的方法例如公认的UC和CD临床疾病活跃度量表 (SCCAI和CAI) 来确定。

[0072] 在另一个实施例中,在此描述的30mg ST10剂量在治疗慢性肾脏疾病 (CKD) 中是有用的。该病症的公认症状之一是具有和不具有贫血的铁缺乏,并且因此在此描述的ST10剂量提供一种对于已经服用一种或多种其他药物的受试者安全、有效和易管理的治疗。

[0073] 在另一个方面中,本发明涉及一种治疗患有与炎症性肠病相关的缺铁性贫血的患者的方法,该方法包括向该患者空腹口服给予30mg ST10制剂,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0074] 在一个实施例中,提供了一种治疗患有具有或不具有贫血的铁缺乏的患者的方法,该方法包括向该患者空腹口服给予30mg ST10制剂,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0075] 除了IBD之外,ST10在导致铁缺乏的疾病的治疗中是有用的,这些疾病包括但不限于与泌尿道和肾功能相关的疾病。

[0076] 在另一个方面中,本发明涉及包括231.5mg ST10和一种或多种赋形剂的一种30mg ST10配制品,其中ST10的百分比是ST10和赋形剂的组合重量的至少60%。

[0077] 该30mg ST10配制品可以包括

[0078] 231.5mg ST10

[0079] 91.5mg乳糖一水合物

[0080] 3.0mg月桂基硫酸钠

[0081] 9.0mg交聚维酮

[0082] 0.6mg胶态二氧化硅

[0083] 3.0mg硬脂酸镁

[0084] 实例1

[0085] 将患有IDA的128个患者随机化。在这个组中有67个患有克罗恩氏病,并且53个患有溃疡性结肠炎。所有都具有轻度至中度疾病活跃度和与IBD相关的贫血,这是根据低血红蛋白水平(9.5-12d/dL(针对女性)和13g/dL(男性))来测量的,并且不耐受二价铁,或它不能被使用。在使用胃pH修饰剂或药物上没有限制。

[0086] 将60个患者用ST10以30mg剂量每日两次进行治疗,空腹在早餐之前和在睡觉之前,持续12周的时间段。

[0087] 60个患者接受了匹配的安慰剂胶囊,并且持续相同的时间段以相同方式进行处理。在12周之前从研究中退出发生在七名ST10受试者和九名安慰剂受试者中。87%的受试者完成12周的治疗。

[0088] 结果

[0089] 相比于在安慰剂治疗的受试者中从基线(平均值Hb 11.10g/dL[SD 0.85])至第12周(平均值Hb 11.15g/dL[SD 1.04])没有变化,在ST10治疗的受试者中平均Hb水平从基线(平均值Hb 11.10g/dL[SD 1.03])至第12周(平均值Hb 13.20g/dL[SD 1.04])增加了2.26g/dL。ST10组的结果显示出平均提高2.25g/dL($p<0.0001$),表示在第12周与安慰剂相比,针对ST10自基线的变化。超过65%的经ST10治疗的受试者到第12周经历正常化的血红蛋白水平。该ST10组还在第4周(1.05g/dL, $p<0.0001$)和8周(1.75g/dL, $p<0.0001$)的治疗时显示显著改善的血红蛋白水平。

[0090] 在这些研究中记录的不良事件在性质上主要是胃肠上的,并且在该ST10治疗组中以与安慰剂相似的频率发生(38%经ST10治疗的受试者,和40%经安慰剂治疗的受试者)。

[0091] 将这128名受试者中的109名用30mg ST10每日两次进行治疗,持续长达64周。在23%的受试者中可见不良反应,最频繁的反应是胃肠道症状(腹痛、气胀便秘以及腹泻)。

[0092] 基线疾病活跃度评分(SCCAI和CDAI)与Hb校正程度不相关,并且也与患者是否正用抗-TNF疗法治疗不相关。

[0093] 结果得出结论,用ST10治疗不会不利地影响IBD症状,并且良好耐受持续治疗的持续时间。

[0094] 实例2

[0095] 这些研究首先是药物代谢动力学的,并且在具有活跃的炎性疾病或急慢性炎症、患有铁缺乏的受试者中进行。进行了一种开放标记的、随机的、单一和重复剂量平行组I期药物代谢动力学研究以评估单一和重复的每日两次(bid)口服剂量的30mg、60mg和90mg的

ST10持续8天的作用。

[0096] 将24名患有铁缺乏(具有或不具有贫血)的受试者随机分配到如下三个ST10剂量组中的一个:

[0097] 第1组:9名受试者接受ST10,30mg每日两次,持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终30mg剂量。

[0098] 第2组:8名受试者接受ST10,60mg每日两次,持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终60mg剂量。

[0099] 第3组:7名受试者接受ST10,90mg每日两次,持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终90mg剂量。

[0100] 在第1天,在事先空腹持续至少1.5-2小时后,给予ST10(30mg,60mg或90mg),并且在之后的6h中收集血液样品进行分析。以两个30mg胶囊给予60mg,并且以三个30mg胶囊给予90mg,均作为单一剂量。在第1天的晚上使受试者继续服用ST10,然后接下来的6天(第2至7天)是每天早晨和晚上。

[0101] 在第8天,在事先空腹持续至少1.5-2小时后,给予ST10的最后服用(30mg,60mg或90mg),并且在之后的6h中收集血液样品进行分析。

[0102] 在第1和8天,在服药前(0h=ST10剂量的时间)和在服药后5分钟(仅对于NTBI)、15分钟、30分钟、45分钟以及1h、1.5h、2h、3h、4h和6h收集血液样品。

[0103] 使用适当的经验证的方法通过中心实验室测量转铁蛋白、总铁结合力(TIBC)、铁蛋白和可溶性转铁蛋白受体的血清浓度,以及全血中网织红细胞血红蛋白浓度(ChR)。

[0104] 这些研究使用转铁蛋白饱和度和总血清铁作为从消化道摄取到运输机构中的铁的度量。此外,血清铁蛋白被用作在服药期结束时铁存储状态的度量;所有这些测量是标准的并且是良好认可的。

[0105] 在第7天,在60mg剂量组中的一名受试者过早地从该研究中撤出,这样所有血清铁参数的全特征在30mg剂量组中对于9名受试者是可用的(第1天和第8天),在60mg剂量组中在第1天对于8名受试者并在第8天对于7名受试者是可用的,并且在90mg剂量组中对于7名受试者(第1天和第8天)是可用的。

[0106] 结果

[0107] 总铁血清浓度和总铁结合力。

[0108] 在服药后2h与3h之间达到总铁的最大血清浓度。最初观察到血清总铁浓度的轻微下降,随后在第1天针对30mg、60mg和90mg剂量组分别增加至平均32.3、49.1和48.7 $\mu\text{mol/L}$ 。在达到 t_{max} (达到观察到的最大分析物浓度的时间)之后血清总铁浓度逐渐下降,并且对于30mg、60mg和90mg剂量组,在第1天在服药后6h平均血清浓度是分别高于基线11.8、33.0和24.3 $\mu\text{mol/L}$ 。在第8天测量到可比较的血清浓度。(图1和图2)。其中,图1示出了在第1天以30mg bid、60mg bid和90mg bid给予ST10之后总铁的平均血清浓度-时间曲线。图2示出了在第8天以30mg bid、60mg bid和90mg bid给予ST10之后总铁的平均血清浓度-时间曲线。

[0109] 随着时间的推移并且在剂量组之间总铁结合力仍然相当恒定,具有约70 $\mu\text{mol/L}$ 的平均浓度,且单值范围在47和101 $\mu\text{mol/L}$ 之间。

[0110] 这些结果表明30mg和高于30mg的剂量是良好耐受的并且允许高的铁吸收水平。

[0111] 转铁蛋白和转铁蛋白饱和度(TSAT)

[0112] 转铁蛋白在血浆中可逆地结合铁并且将铁经由结合至转铁蛋白受体运输到细胞中。增加的血浆转铁蛋白水平是缺铁性贫血的一个指示物。

[0113] 在服药后2h与3h之间达到TSAT的最大血清值。在第1天对于30mg、60mg和90mg剂量组,转铁蛋白饱和度值分别逐渐增加至45.6%、69.8%和67.3%的平均值。在达到 $t_{\max}$ (达到观察到的最大分析物浓度的时间)之后转铁蛋白饱和度逐渐下降,并且对于30mg、60mg和90mg剂量组,在第1天在服药后6h血清值分别高于基线17.0%、47.3%和33.3%(图3)。在第8天测量到相似的TSAT血清值(图4)。其中,图3示出了在第1天以30mg bid、60mg bid和90mg bid给予ST10之后转铁蛋白饱和度的平均血清值-时间曲线。图4示出了在第8天以30mg bid、60mg bid和90mg bid给予ST10之后转铁蛋白饱和度的平均血清值-时间曲线。

[0114] 随着时间的推移并且在剂量组之间可溶性转铁蛋白受体仍然相当恒定,具有约4mg/L的平均浓度,且单值范围在1.8mg/L和9.3mg/L之间。响应于铁治疗,可溶性转铁蛋白受体浓度下降。图5显示了在60mg和90mg剂量之间没有差异,然而相比之下,对于30mg剂量,sTfR的浓度是显著更高的,这支持以下发现,即:30mg及高于30mg的剂量是良好耐受并且有效的。

[0115] 图5示出了可溶性转铁蛋白受体-从基线变化的平均血清浓度-时间曲线,其中:

[0116] 30mg ST10 bid持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终30mg剂量;

[0117] 60mg ST10 bid持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终60mg剂量;

[0118] 90mg ST10 bid持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终90mg剂量。

[0119] 铁蛋白浓度

[0120] 铁蛋白是以可溶且无毒的形式存储铁的一种胞内蛋白,并且少量被分泌到血清中,其中它充当一种铁载体。因此血浆铁蛋白是储存在机体内的总铁量的一个间接标记,并且可以用于检测铁缺乏。高的铁蛋白水平指示过量铁的存在并且因此指示铁缺乏的校正。

[0121] 在各浓度时间曲线中平均铁蛋白浓度保持相当恒定,在第8天相比于第1天具有更高铁蛋白血清浓度。30mg、60mg和90mg剂量组的平均血清铁蛋白值在第1天分别是大约15 μ g/L、10 μ g/L和13 μ g/L,并且在第8天分别是大约22 μ g/L、22 μ g/L和32 μ g/L。

[0122] 在第8天,结果表明相比于30mg剂量,60mg和90mg剂量的血清中存在更高浓度的铁蛋白(图6)。

[0123] 图6示出了铁蛋白-从基线变化的平均血清浓度-时间曲线,其中:

[0124] 30mg ST10 bid持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终30mg剂量;

[0125] 60mg ST10 bid持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终60mg剂量;

[0126] 90mg ST10 bid持续7天(第1-7天),加上第8天的早上的一个最终90mg剂量。

[0127] 网织红细胞血红蛋白(Hb)

[0128] 这项研究测量网织红细胞血红蛋白。网织红细胞是未成熟的红细胞,形成于骨髓中但还发现于循环血液中。它们代表少于5%的红细胞质量,但是提供总血红蛋白的变化的一种早期指示物。

[0129] 低数目的网织红细胞或未成熟红细胞是存在贫血的一种标记,并且因此测量血红蛋白的水平允许监测贫血治疗的进展。

	剂量	基线	第 8 天	平均值变化
[0130]	30 mg bid	33.6	34.6	0.9
[0131]	60 mg bid	31.0	34.1	3.3
	90 mg bid	30.8	33.9	3.0

[0132] 表1

[0133] 在这个研究中,我们观察到所有剂量的ST10给出网织红细胞血红蛋白的增加(表1)。

[0134] 经8天观察到的网织红细胞中血红蛋白(Hb)含量的改善速率是铁并入正常生理功能的证据,并且因此解释为与给予的剂量相关联的临床益处。

[0135] 参考文献

[0136] 1. 贝加马西(Bergamaschi)G.等人,炎性肠病中贫血的流行和发病(Prevalence and pathogenesis of anaemia in inflammatory bowel disease).血液病学(Haematological)2010;95:199-205

[0137] 2. 威尔逊(Wilson)A.等人,炎性肠病中贫血的流行和结果(Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease).文献系统综述(A systematic review of the literature).美国医学杂志(Am J Med)2004;116(7A):44S-49S。

[0138] 3. 克尔(Kerr)DNS.等人,对铁的胃肠道耐受性(Gastrointestinal tolerance to iron).柳叶刀(Lancet)1958;ii:489-92。

[0139] 4. 布赖斯(Brise)H.等人,不同铁化合物的吸收性(Absorbability of different iron compounds).斯堪的纳维亚内科学报(Acta Med scand.)1962;171(增刊376):23-37。

[0140] 5. 斯利夫卡(Slivka)A.等人,口服铁的羟基基团和毒性(Hydroxyl radicals and toxicity of oral iron).生化药理学(Biochem Biopharmacol)1986;35:553-6

[0141] 6. 哈维(Harvey),R.S.J等人,三麦芽酚铁在不耐受铁的患者中校正缺铁性贫血(Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron).消化药理学和治疗学(Aliment pharmacol Ther)1998;12:845-848。

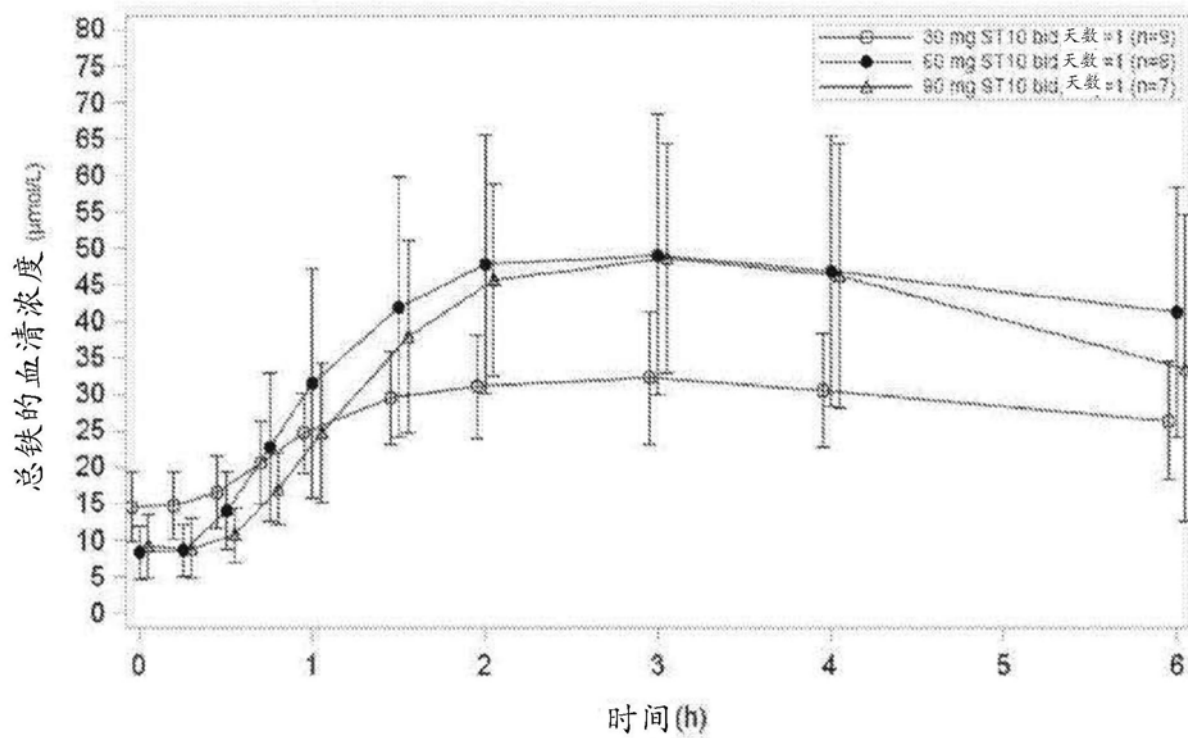


图1

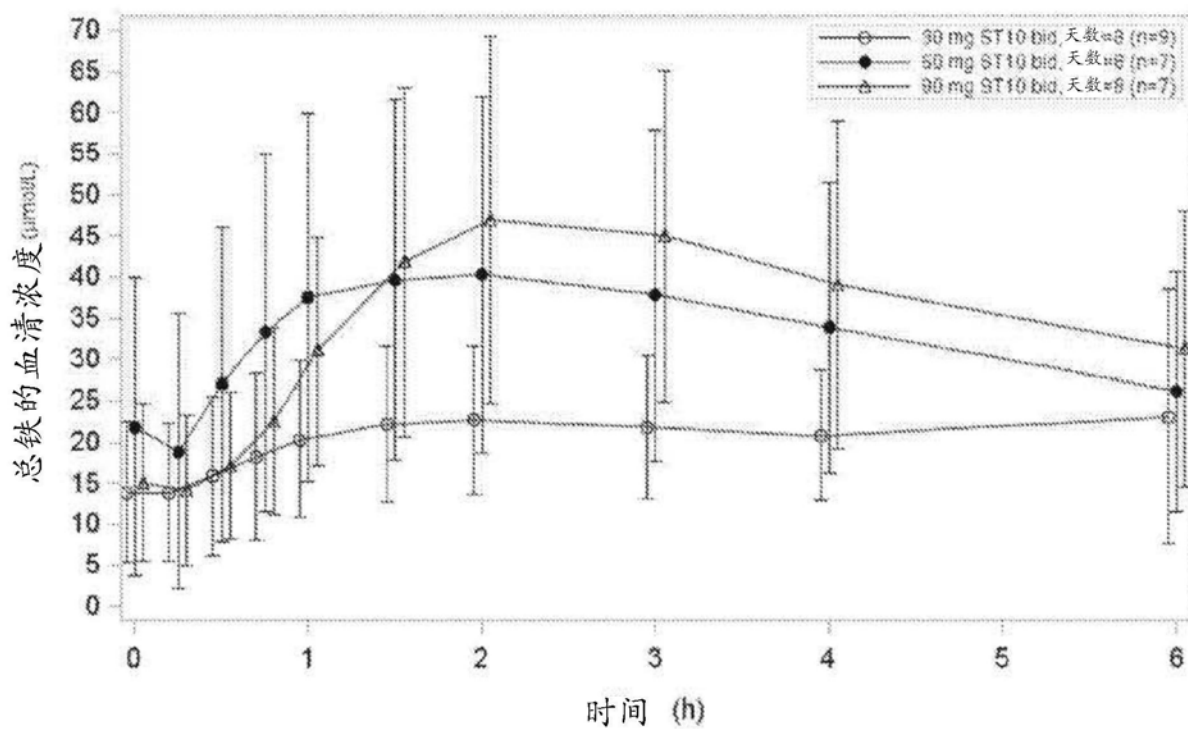


图2

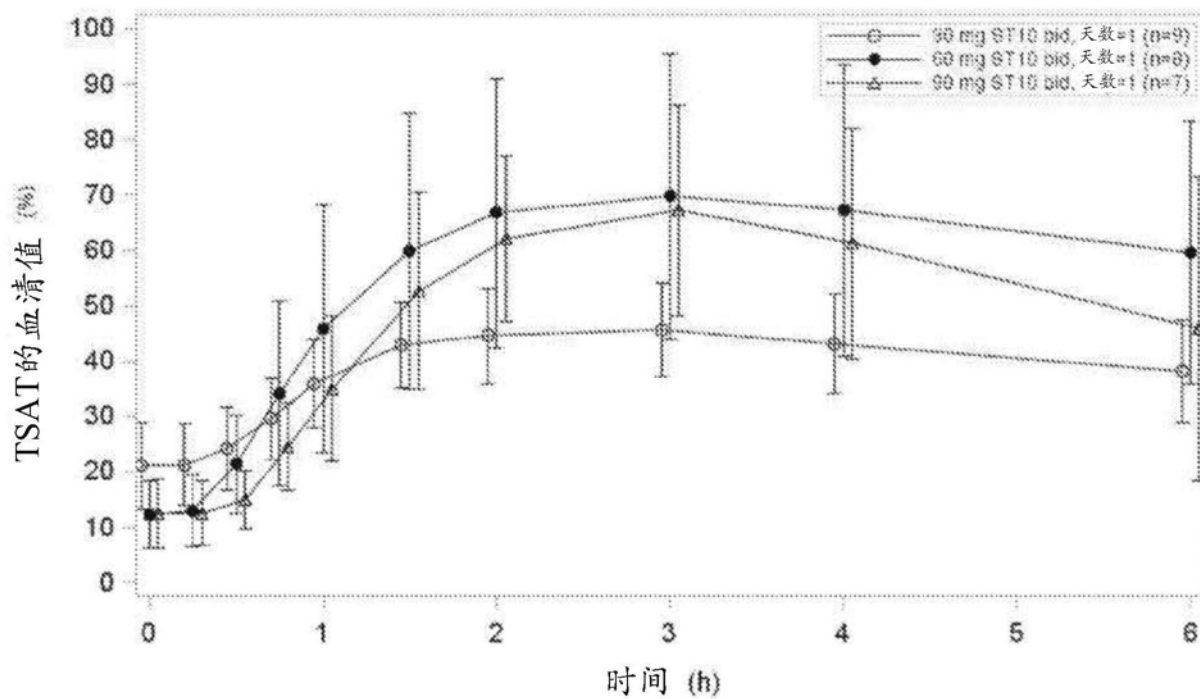


图3

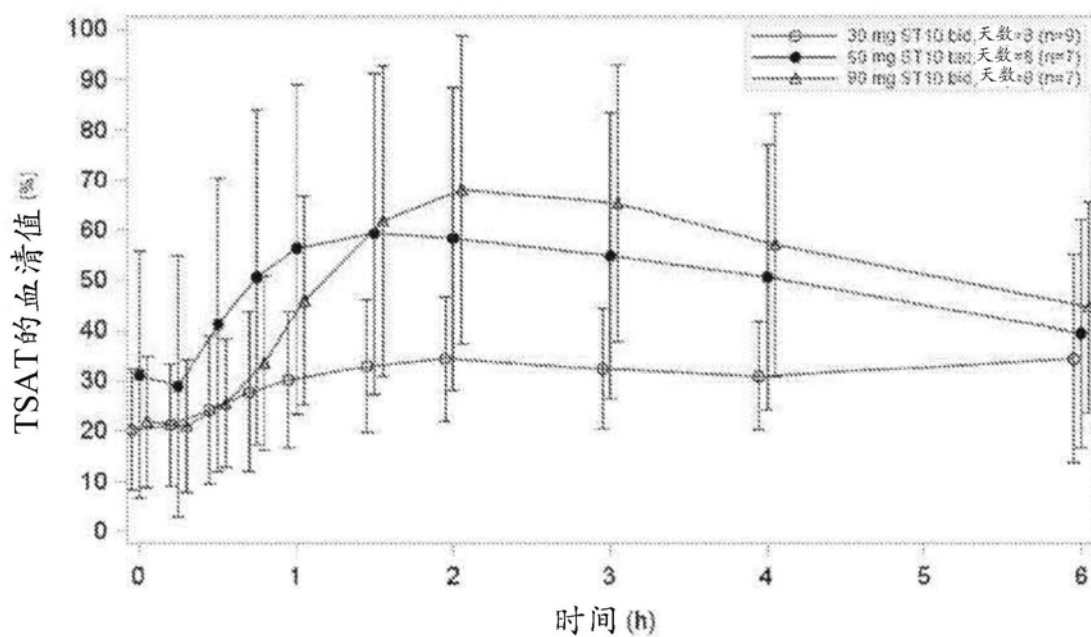


图4

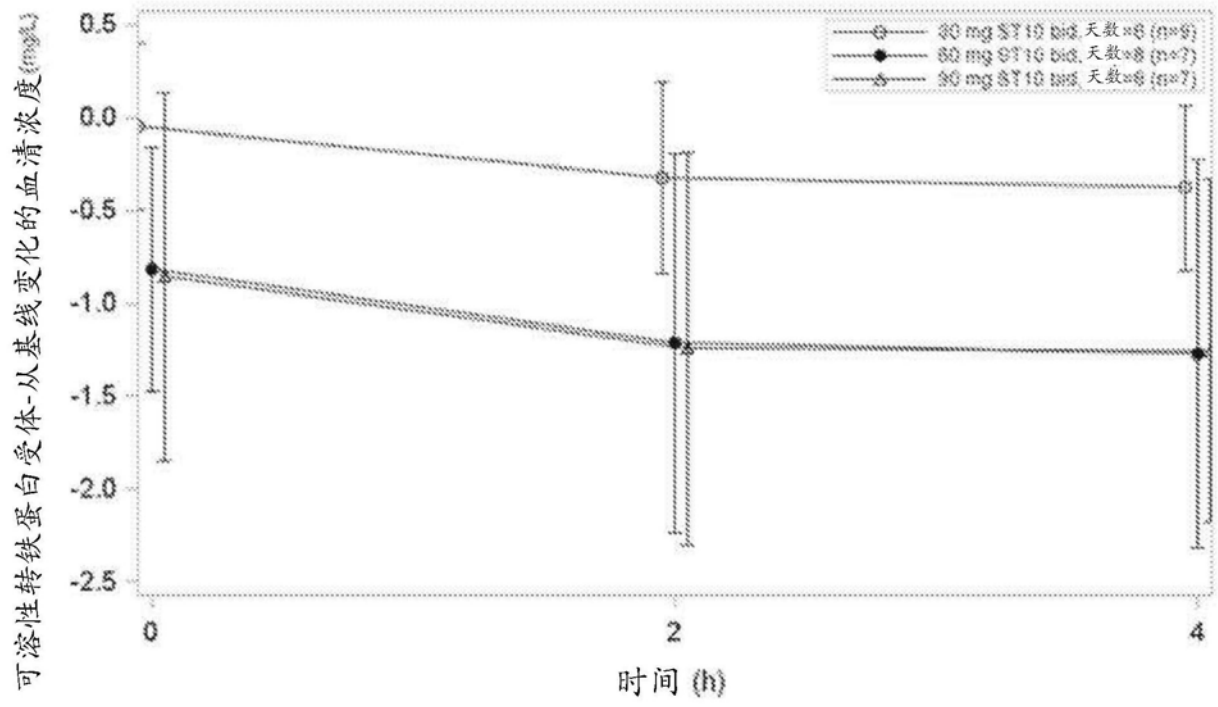


图5

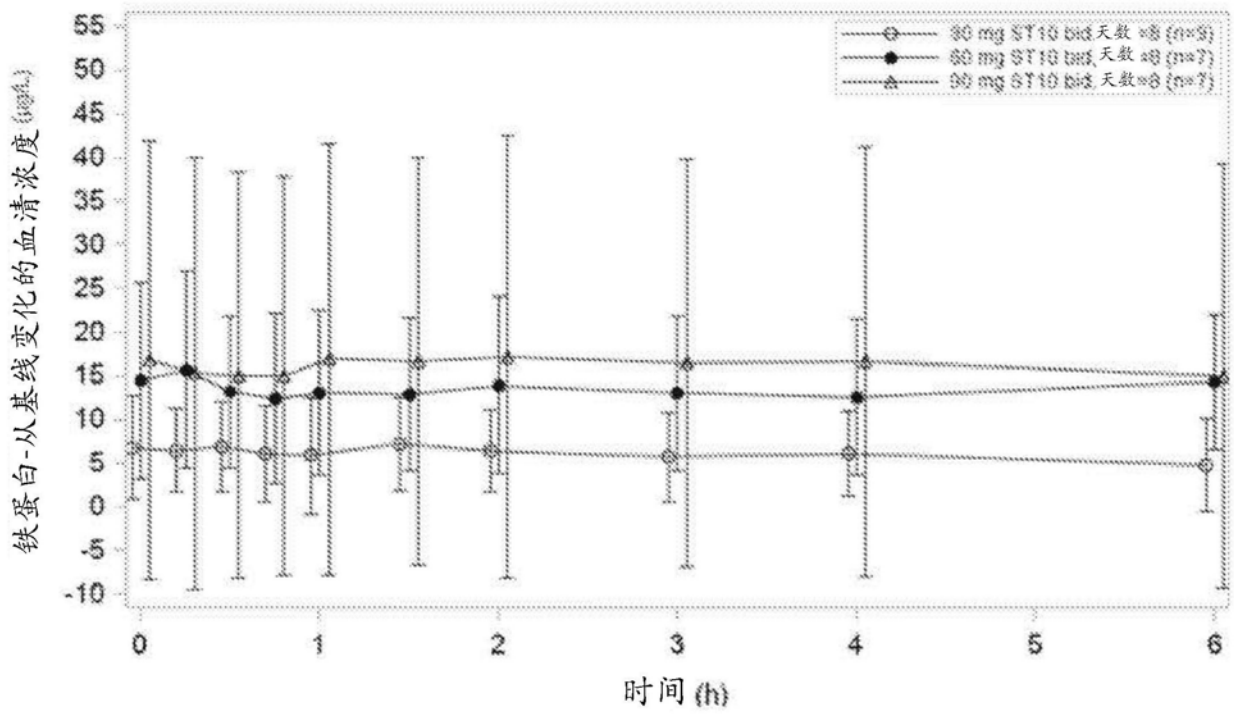


图6