(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119868401 A
(43)申请公布日 2025.04.25

(21)申请号 202510189561.9

(22)申请日 2019.02.27

(30)优先权数据
2018900650 2018.02.28 AU

(62)分案原申请数据
201980016173.3 2019.02.27

(71)申请人 帕拉迪生物制药有限公司
地址 澳大利亚墨尔本市

(72)发明人 保罗·伦尼 拉维·克里希南

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 水文钰 徐婕超

(51)Int.Cl.
A61K 31/737(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61B 5/055(2006.01)
A61B 5/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书24页

(54)发明名称

多硫酸化多糖治疗术后关节疼痛

(57)摘要

本发明涉及多硫酸化多糖及其组合物在治疗哺乳动物术后关节疼痛中的医学用途。特别地,本发明涉及多硫酸化多糖及其组合物在哺乳动物关节置换术后治疗无菌性持续性疼痛中的用途。

CN 119868401 A

1.一种治疗哺乳动物术后关节疼痛的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用多硫酸化多糖或其可接受的盐的步骤。

2.多硫酸化多糖或其可接受的盐在治疗哺乳动物的术后关节疼痛中的用途。

3.多硫酸化多糖或其可接受的盐在制备治疗哺乳动物术后关节疼痛的药物中的用途。

4.如权利要求1所述的方法或如权利要求2或3所述的用途,其中,所述术后关节疼痛在至少一个关节中,所述至少一个关节选自:踝关节,肘关节,手指关节,髋关节,膝关节,肩关节和腕关节中的一种或多种。

5.如权利要求4所述的方法或用途,其中,所述至少一个关节为膝关节。

6.如权利要求1-5任一项所述的方法或用途,其中,所述术后疼痛是由关节置换术引起的。

7.如权利要求6所述的方法或用途,其中,所述关节置换术为全关节置换术或部分关节置换术,其选自:全踝关节置换术、全肘关节置换术、全手指关节置换术、全髋关节置换术、全膝关节置换术、全肩关节置换术、全腕关节置换术、部分踝关节置换术、部分肘关节置换术、部分手指关节置换术、部分髋关节置换术、部分膝关节置换术、部分肩关节置换术和部分腕关节置换术中的一种或多种。

8.如权利要求7所述的方法或用途,其中,所述关节置换术为全膝关节置换术或部分膝关节置换术。

9.如权利要求1-8任一项所述的方法或用途,其中,所述术后关节疼痛选自:急性疼痛;慢性疼痛;一般性疼痛和持续性疼痛中的一种或多种。

10.如权利要求9所述的方法或用途,其中,所述持续性疼痛选自脓毒性持续性疼痛、由假体周围骨折引起的持续性疼痛和无菌性持续性疼痛中的一种或多种。

11.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,除所述术后关节疼痛以外,所述哺乳动物还患有另外的关节炎病症,其中,所述另外的关节炎病症为类风湿性关节炎、骨关节炎或退行性骨关节炎。

12.如权利要求11所述的方法或用途,其中,所述另外的关节炎病症为退行性骨关节炎。

13.如权利要求11或12所述的方法或用途,其中,所述另外的关节炎病症发生在与受所述术后疼痛影响的关节不同的另外的关节中。

14.如权利要求13所述的方法或用途,其中,所述另外的关节为一个膝关节,受所述术后疼痛影响的关节为另一个膝关节。

15.如权利要求14所述的方法或用途,其中,在人类患者中,所述另外的膝关节为左膝关节,而受所述术后疼痛影响的关节为右膝关节。

16.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

17.如权利要求16所述的方法或用途,其中,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)选自:戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)、戊聚糖多硫酸镁(MgPPS)、戊聚糖多硫酸钙(CaPPS)和戊聚糖多硫酸锌(ZnPPS)中的一种或多种。

18.如权利要求17所述的方法或用途,其中,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)为戊聚糖多硫

酸钠(NaPPS)。

19.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,所述治疗为通过以每剂量约0.5至约2mg/kg、约0.5至约1.0mg/kg、约1.0至约1.5mg/kg或约1.5至约2.0mg/kg哺乳动物的有效量,或者其中所述有效量为约25mg至约4000mg范围内的固定剂量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐。

20.如权利要求19所述的方法或用途,其中,所述有效量为每剂量约0.5mg/kg、约1.0mg/kg或约2.0mg/kg哺乳动物。

21.如权利要求20所述的方法或用途,其中,所述有效量为每剂量约2.0mg/kg哺乳动物。

22.如权利要求19所述的方法或用途,其中,所述固定剂量为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约2000mg、约3000mg或约4000mg。

23.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,所述治疗为:通过皮下(SC)注射、肌内(IM)注射、静脉内(IV)注射、关节内(IA)注射或关节周围注射给药;通过局部给药;通过栓剂或口服给药。

24.如权利要求23所述的方法或用途,其中,所述治疗为通过皮下(SC)注射给药。

25.如权利要求24所述的方法或用途,其中,所述皮下(SC)注射为慢速SC注射。

26.如权利要求23-25任一项所述的方法或用途,其中,通过每天一次、每周两次或每周三次的治疗方案施用于人。

27.如权利要求26所述的方法或用途,其中,通过每周两次的治疗方案施用于人。

28.如权利要求27所述的方法或用途,其中,通过每周两次的治疗方案施用于人,两次给药之间的间隔最少为三天,最长为四天。

29.如权利要求28所述的方法或用途,其中,通过每周两次、连续三周的治疗方案施用于人。

30.如权利要求28所述的方法或用途,其中,通过每周两次、连续六周的治疗方案施用于人。

31.如权利要求29或30所述的方法或用途,其中,在所述治疗方案中施用的多硫酸化多糖的总剂量为约200至约4000mg。

32.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,人类患者的疼痛得到减轻通过本文所描述的数字评价量表(NRS)确定。

33.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,人类患者的膝关节功能得到改善通过本文所描述的Lysholm膝关节评分确定。

34.如前述任一项权利要求所述的方法或用途,其中,骨髓水肿病变的存在得到减少。

35.如权利要求13-31任一项所述的方法或用途,其中,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。

36.如权利要求34或35所述的方法或用途,其中,骨髓水肿病变的体积的减少通过磁共振成像(MRI)评估。

多硫酸化多糖治疗术后关节疼痛

[0001] 本申请是申请日为2019年2月27日、申请号为201980016173.3、发明创造名称为“多硫酸化多糖治疗术后关节疼痛”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及多硫酸化多糖及其组合物在治疗哺乳动物术后关节疼痛中的医药用途。特别地,本发明涉及多硫酸化多糖在治疗关节置换术后无菌性持续性疼痛中的用途。

背景技术

[0003] 关节置换术后疼痛

[0004] 关节置换术或置换术为患者提供了一个机会,使他们摆脱令人衰弱的疾病(例如终末期骨关节炎和类风湿性关节炎)的痛苦,在这些疾病中,非手术治疗已被证明是不成功的。尽管如此,尽管关节置换术可以很好地缓解疼痛并改善生活质量,但高达20%的患者抱怨持续性疼痛[1]。特别是,即使手术后一年,无菌性持续性疼痛也可能无法解决。这显然使选择关节置换术以减轻疼痛的患者不满意。此外,不令人满意的临床结果增加了医疗保健系统的成本。

[0005] 早期准确诊断术后关节疼痛是优化治疗的关键。感染性疼痛或假体周围骨折引起的疼痛的诊断相对明显,而无菌性疼痛的诊断尚不清楚。因此,难以成功治疗无菌性持续性术后关节疼痛。

[0006] 最近的一项研究表明,全膝关节置换术后无菌性持续性关节疼痛可能由关节外原因引起的,如关节外骨关节炎或缺血性坏死,或者在大多数情况下是多种关节内原因引起的,包括假体松动,假体磨损,不稳定,复发性关节积血(recurrent hemarthrosis),髌骨轨迹运动不良(patellar maltracking),肌腱断裂和僵硬。据报道,无菌性持续性疼痛的治疗最终涉及翻修手术[1]。

[0007] 翻修手术很复杂,存在疼痛不会减轻的风险,并且在某些情况下可能是有害的。另一种选择是标准的非手术治疗,包括使用止痛药或消炎药,以及减轻负重和进行物理治疗[2]。然而,已发现非甾体类抗炎药(NSAIDs)和皮质类固醇对骨骼愈合和软骨代谢具有负面影响([3]-[6])。在连续接受皮质类固醇治疗的受试者中,无论是外伤还是自发性骨折的风险均有所增加[5]。

[0008] 因此,需要不具有NSAIDs或皮质类固醇的负面影响的药物来扩大目前可用于管理术后关节疼痛的有限数量的选择,特别是难以诊断且难以治疗的无菌性持续性疼痛。

[0009] 多硫酸化多糖

[0010] 肝素以及结构上相关的多硫酸化多糖,例如戊聚糖多硫酸盐、壳聚糖多硫酸盐、岩藻聚糖等,多年来已被用作抗凝剂[7-12]。戊聚糖多硫酸盐(PPS)是一种效果比肝素更弱的抗凝剂[7,9,11],但已在术后和预防中用作溶栓剂[12]。通过口服和鞘内途径施用PPS已被用于治疗间质性膀胱炎(膀胱炎症)[13-15]。实际上,PPS是药物ELMIRON®中的活性剂,该药物目前用于间质性膀胱炎。还有研究描述了PPS在治疗诸如哮喘、过敏性鼻炎和/或慢

性阻塞性肺疾病(COPD)等炎症中的潜在用途[16],以及PPS在骨质疏松症中的应用[17];以及PPS在骨髓水肿中的应用[18]。

发明内容

[0011] 本发明基于令人惊讶的发现,即PPS治疗减轻了关节置换术后受试者的持续的术后疼痛。本发明还基于令人惊讶的发现,即PPS治疗减少了受试者的骨关节炎疼痛和术后持续性关节疼痛。除了减轻疼痛之外,还发现PPS治疗改善了关节功能并减少骨髓水肿病变,而没有不良事件报道。

[0012] 因此,PPS可能是NSAIDs和皮质类固醇的一种改进的替代药物,其具有潜在减轻疼痛活性。这些发现暗示了PPS作为患有术后疼痛的受试者的治疗选择的潜在效力,并在患有术后疼痛和关节炎(如骨关节炎)的受试者中作为治疗选择。

[0013] 根据第一方面,提供了一种治疗哺乳动物术后关节疼痛的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用多硫酸化多糖或其可接受的盐的步骤。

[0014] 根据第二方面,提供了一种组合物,其包含多硫酸化多糖或其可接受的盐,以及可接受的赋形剂,所述组合物治疗哺乳动物术后关节疼痛。

[0015] 根据第三方面,提供了一种组合物,其包含多硫酸化多糖或其可接受的盐,以及可接受的赋形剂,所述组合物用于治疗哺乳动物术后关节疼痛。

[0016] 根据第四方面,提供了多硫酸化多糖或其可接受的盐在治疗哺乳动物的术后关节疼痛中的用途。

[0017] 根据第五方面,提供了多硫酸化多糖或其可接受的盐在制备治疗哺乳动物术后关节疼痛的药物中的用途。

[0018] 除非本文另有定义,否则与本申请结合使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员所通常理解的含义。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数,复数术语应包括单数。因此,如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指标物,除非上下文另有明确指示。因此,除非上下文另有明确指示,否则术语“一个关节”是指“一个或多个关节”。

[0019] 关于本文所提供的定义,除非另有说明或根据上下文推知隐含说明,否则定义的术语和短语包括所提供的含义。除非另有明确说明或根据上下文显而易见,否则以下术语和短语不排除相关领域技术人员所获知的含义。提供这些定义旨在帮助描述特定的实施例,而不是旨在限制所要求保护的发明,因为本发明的范围仅由权利要求书限制。

[0020] 在整个说明书中,本发明的各个方面和组成可以以范围的格式呈现。使用了范围的格式是为了方便起见,并且不应将其解释为对本发明范围的僵化的限制。因此,除非特别指出,否则对范围的描述应被视为已明确公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,对范围1-5的描述应被认为具有具体公开的子范围,例如1-2、1-3、1-4、2-3、2-4、2-5、3-4等,以及在所述范围内单个的和部分的数字,例如1、2、3、4和5。这与公开范围的广度无关。如果需要特定的值,这些将在说明书中指出。

[0021] 术语“可接受的赋形剂”包括在生理上相容并且对本发明所述的化合物或其用途无害的赋形剂或药剂,例如溶剂、稀释剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。将此类载体和试剂用于制备药物活性物质的组合物在本领域中是众所周知

的(参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005)。

[0022] 术语“可接受的盐”包括但不限于无机酸盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐,例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等;磺酸盐,例如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,例如精氨酸盐、天冬酰胺盐、谷氨酸盐等;金属盐,例如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属,例如钙盐、镁盐等;以及有机胺盐,例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等。

[0023] 碱盐(base salt)包括但不限于与药学上可接受的阳离子所形成的盐,所述药学上可接受的阳离子例如钠、钾、锂、钙、镁、锌、铵、烷基铵如由三乙胺形成的盐、烷氧基铵如与乙醇胺形成的盐、以及由乙二胺、胆碱或氨基酸(如精氨酸、赖氨酸或组氨酸)形成的盐。关于可接受的盐的类型及其形成的常规信息是本领域技术人员已知的,例如“Handbook of Pharmaceutical salts”P.H.Stahl,C.G.Wermuth,1st edition,2002,Wiley-VCH中所述。

[0024] 术语“给药”和/或“施用”某种化合物应理解为是指向需要治疗的个体提供本发明的化合物。

[0025] 如本发明所用的术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0026] 在整个说明书中,单词“包括”或诸如“包含”或“含有”之类的变体应理解为暗示包括所陈述的要素、整体或步骤,或要素、整体或步骤组成的组,但不排除任何其他要素、整体或步骤,或要素、整体或步骤组成的组。

[0027] 本发明涉及哺乳动物受试者的治疗。“哺乳动物”受试者的治疗也可以称为“患者”或“个体”的治疗。“哺乳动物”受试者表现出某种特定症状或症状的临床表现,表明其需要治疗,正在接受某种疾病的治疗或已经被诊断出患有待治疗的疾病。

[0028] 因此,除非另有明确说明,否则应将本发明理解为适用于人类和其他非人类哺乳动物。人类可以是男性或女性。其他非人类哺乳动物可能是灵长类动物、牲畜和农场动物(例如羊、马、牛、猪)、家养宠物(例如猫和狗)、驯养动物(例如赛马、骆驼、灵缇犬)、实验室试验动物(例如小鼠、兔子、大鼠、豚鼠),以及通常存在于野外但也可能存在于动物园、野生动物园等而可能易于被治疗的哺乳动物。

[0029] 本发明所用的术语“治疗”及其变体是指被设计成在临床病理过程中改变受试者的自然病程的临床干预。理想的治疗效果包括降低疾病的进展速度、改善或减轻疾病的状态以及缓解或改善预后。例如,如果实现以上治疗结果中的一项或多项,则可以成功地“治疗”受试者。如本发明所用,术语“治疗”及其变体涵盖了“预防”的含义,“预防”应被理解为是指旨在避免临床病理过程的发展的临床干预。

[0030] “有效量”包括“治疗有效”量,其是指实现特定疾病(例如骨髓水肿)的可检测的改善的至少最低的浓度或用量。本发明的有效量可以根据诸如疾病状态、患者的年龄、性别和体重以及PPS在个体中引起期望反应的能力等因素而发生变化。有效量也是其中PPS治疗的有益作用超过其任何毒性或有害作用的用量。“有效量”还包括“预防有效”量,其是指产生所期望的预防结果时所需的药物用量或药物施用速率。

具体实施方式

[0031] 本公开涉及一种治疗哺乳动物术后关节疼痛的方法,该方法包括向哺乳动物施用多硫酸化多糖或其可接受的盐的步骤。

[0032] 优选地,所述术后关节疼痛在至少一个关节中。优选地,所述至少一个关节优选地选自:踝关节,肘关节,手指关节,髋关节,膝关节,肩关节和腕关节中的一种或多种。优选地,所述至少一个关节为膝关节。

[0033] 优选地,所述术后疼痛是由关节置换术引起的。

[0034] 所述关节置换术优选为全关节置换术。优选地,所述全关节置换术选自:全踝关节置换术、全肘关节置换术、全手指关节置换术、全髋关节置换术、全膝关节置换术、全肩关节置换术和全腕关节置换术中的一种或多种。所述全关节置换术优选为全膝关节置换术。

[0035] 所述关节置换术优选为部分关节置换术。优选地,所述部分关节置换术选自:部分踝关节置换术、部分肘关节置换术、部分手指关节置换术、部分髋关节置换术、部分膝关节置换术、部分肩关节置换术和部分腕关节置换术中的一种或多种。所述部分关节置换术优选为部分膝关节置换术。

[0036] 优选地,所述术后关节疼痛选自:急性疼痛;慢性疼痛;一般性疼痛和持续性疼痛中的一种或多种。所述术后关节疼痛优选为持续性疼痛。优选地,所述持续性疼痛为脓毒性持续性疼痛。所述持续性疼痛优选为由假体周围骨折引起。

[0037] 优选地,所述持续性疼痛为无菌性持续性疼痛。所述无菌性持续疼痛优选为关节内无菌性持续性疼痛。优选地,所述关节内无菌性持续疼痛为由以下病症引起,所述病症选自无菌假体松动、假体磨损、不稳定、复发性关节积血(recurrent hemarthrosis)、髌骨轨迹运动不良(patellar maltracking)、肌腱断裂和僵硬中的一种或多种。所述无菌性持续性疼痛优选为关节外无菌性持续性疼痛。优选地,所述关节外无菌性持续性疼痛为由关节外骨关节炎或关节外缺血性坏死引起的。

[0038] 优选地,除所述术后关节疼痛以外,所述哺乳动物还患有另外的关节炎病症。所述另外的关节炎病症优选选自类风湿性关节炎或骨关节炎。优选地,所述另外的关节炎病症为类风湿性关节炎。所述另外的关节炎病症优选为骨关节炎。优选地,所述骨关节炎为退行性骨关节炎。所述另外的关节炎病症优选发生在与受所述术后疼痛影响的关节不同的另外的关节中。优选地,所述另外的关节为一个膝关节,并且受所述术后疼痛影响的关节为另一个膝关节。在人类患者中,所述另外的膝关节优选为左膝关节,而受所述术后疼痛影响的关节为右膝关节。

[0039] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐、软骨素多硫酸盐、壳聚糖多硫酸盐、皮肤素多硫酸盐舒洛地特(dermatan polysulfate sulodexide)、硫酸葡聚糖、多硫酸化菊粉、硫酸化乳糖酸酰胺、硫酸化双醛糖酸酰胺、蔗糖八硫酸盐、岩藻聚糖-1、岩藻聚糖-2、硫酸化β-环糊精、硫酸化γ-环糊精和小的硫酸化的化合物中的一种或多种,包括但不限于肌醇六硫酸盐。

[0040] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0041] 优选地,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)选自:戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)、戊聚糖多硫酸镁(MgPPS)、戊聚糖多硫酸钙(CaPPS)和戊聚糖多硫酸锌(ZnPPS)中的一种或多种。

[0042] 优选地,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)为戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)。

[0043] 在一优选实施方案中,NaPPS由德国格雷茨里德(Geretsried)的Bene-PharmaChem GmbH&Co KG公司制备,符合美国FDA和欧洲共同体EMEA的规定。

[0044] 优选地,所述治疗为通过以每剂量约0.5至约2mg/kg哺乳动物的有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐。所述有效量优选为每剂量约0.5至约1.0mg/kg、约1.0至约1.5mg/kg或约1.5至约2.0mg/kg哺乳动物。优选地,所述有效量为每剂量约0.5mg/kg、约1.0mg/kg或约2.0mg/kg哺乳动物。所述有效量优选为每剂量约2.0mg/kg哺乳动物。

[0045] 优选地,所述治疗为通过以有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐,其中所述有效量为约25mg至约4000mg范围内的固定剂量。所述固定剂量优选为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg。优选地,所述固定剂量为约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约2000mg、约3000mg或约4000mg。

[0046] 本领域技术人员将认识到,适于通过多种途径进行给药的PPS和PPS组合物可通过参考该领域的标准教科书,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005来制备。这些组合物包括注射剂、口服剂(包括含有胃肠道药物吸收增量剂和增强剂的片剂和胶囊剂)、静脉内制剂等。

[0047] 优选地,所述治疗为:通过注射给药;通过局部给药;通过栓剂或口服给药。所述治疗优选为通过注射给药。优选地,所述注射选自皮下(SC)注射、肌内(IM)注射、静脉内(IV)注射、关节内(IA)注射或关节周围注射。所述治疗优选为通过皮下(SC)注射给药。优选地,所述皮下(SC)注射为慢速SC注射。

[0048] 优选地,通过每天一次、每周两次或每周三次的治疗方案施用于人。优选通过每周两次的治疗方案施用于人。优选地,通过每周两次的治疗方案施用于人,两次给药之间的间隔最少为三天,最长为四天。优选通过每周两次、连续三周的治疗方案施用于人。优选地,根据每周两次、连续六周的治疗方案施用于人。

[0049] 优选地,在所述治疗方案中施用的多硫酸化多糖的总剂量为约200至约4000mg。

[0050] 应当认识到,所述治疗可以适应个体。例如,对于体重较重或体重较轻的个体,将相应地调整剂量。还可以根据受试者所经历的疼痛的严重程度来调整治疗方案。在受试者经历高水平疼痛的某些情况下,最好尽快达到PPS的治疗负荷。这可能需要例如每天施用约1.0mg/kg或更多的PPS,直至疼痛消失。

[0051] 当通过注射给药时,通常由护士/医生在临床情况下进行。本领域技术人员将理解,成功治疗的关键是向受试者施用足够的PPS以在组织病变附近实现最佳治疗剂量。由于已知PPS会积聚在结缔组织中,因此可以随着时间的推移实现负荷,例如在4-5天内每日剂量为1mg PPS/kg。可以预期的是,对于严重的慢性病例,受试者每年可能需要一个以上的疗程,每年可能需要两个或三个疗程。

[0052] 从安全性的角度来看,优选在较长的时间内使用较低的剂量范围(1-2mg PPS/kg或约25-50mg的固定剂量),并减少给药频率。这是因为PPS是已知的抗凝剂,并且较高的剂量(>3mg PPS/kg或约150-200mg的固定剂量)可能会使基础APT升高,从而可能会促进任何开放性伤口出血。

[0053] 尽管优选通过注射给药,但是PPS的口服制剂或局部给药制剂可以用在初次IM或SC PPS治疗后的随访(维持剂量)中。这也将适用于口服给药。对于通过静脉输注给药,优选每天0.5-1mg PPS/kg的较低剂量。

[0054] 本公开还考虑了其他治疗剂与多硫酸化多糖的联合给药。当将其他治疗剂与本发明的化合物组合使用时,它们可以按照例如《医师案头参考》(PDR)中指出的或本领域普通技术人员另外确定的用量使用。

[0055] 应当理解的是,对于任何特定患者而言,具体的剂量水平和给药频率可以有所变化,并且取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、患者的年龄、体重、总体的健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、药物组合、特定疾病的严重程度以及接受治疗的受试者。例如,应当理解的是,大型动物需要更大的剂量。为了进行说明,像马这样的大型动物可能需要约4000mg的固定剂量。

[0056] 可以通过使用成像技术来确定本公开的治疗性。例如,可以通过MRI来诊断骨髓水肿病变(BMELs)的关节状况,疾病或病症。

[0057] 骨髓水肿病变

[0058] 骨髓水肿病变(BMEL)是在软骨下骨中发生的病变,其通过MRI进行检测,以描绘例如骨关节炎患者症状的严重程度,包括疼痛([19]-[21])和软骨退化([22]-[25])等。通常使用脂肪抑制的质子密度或T2加权序列来评估BMELs。在脂肪抑制的T2加权和脂肪抑制的质子密度加权序列中,BMELs表现为高强度信号[26]。

[0059] 与BMELs相关的MRI信号被认为是由于小梁微骨折区域血液和组织液(包括浸润性巨噬细胞)的浓度增加以及骨髓内的塌陷而引起的[26]。改进的空间分辨率和多平面重建为3D快速自旋回波序列,特别是对于软骨成像,提供了潜在的作用[27]。

[0060] 在这方面,在监测膝骨关节炎等骨关节炎疾病中,使用MRI评估BMELs已经引起了极大的兴趣。

[0061] BMELS和膝骨关节炎

[0062] 膝骨关节炎患者的BMELs可能表现为膝部MRI的信号强度增加的区域,在已确定的疾病中,BMELs与膝关节疼痛[20]、疾病严重程度和疾病进展相关,所述疾病进展包括膝骨关节炎的放射学进展[28]和基于MRI检测到的软骨损失(cartilage loss)([23],[29])。此外,在进行性骨关节炎(progressive osteoarthritis)中,BMELs更可能持续性存在,并随着软骨损失的增加而增大[23]。并且,已显示BMEL的严重程度与膝关节置换术的风险相关[30]。

[0063] BMEL与疼痛和软骨损失的密切联系提高了靶向该结构病变以监测膝骨关节炎进展和治疗效果的制药兴趣([31]-[33])。因此,通过MRI对BMELS成像不仅成为诊断影响关节的状况,疾病或病症的工具,而且还成为衡量临床结果的工具。

[0064] 本公开预期将减少哺乳动物的疼痛和/或改善哺乳动物的功能作为临床结果。临床结果还可使用患者报告的结果测量仪器进行检测。可以使用患者报告的疼痛和/或功能

结果。其中包括疼痛的数字评价量表(NRS)[34],Lysholm膝关节功能评分[35],膝关节损伤和骨关节炎结果评分(KOOS)[36],用于评估疼痛、症状、功能和生活质量。

[0065] 优选地,所述哺乳动物的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。所述术后关节疼痛得到减轻优选为通过疼痛评分方法确定。优选地,受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。所述术后关节疼痛和所述受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻优选为通过疼痛评分方法确定。

[0066] 优选地,人类患者的疼痛得到减轻通过使用患者报告的结果测量仪器确定。所述患者报告的结果测量仪器优选为评价量表。优选地,所述评价量表为本文所描述的数字评价量表(NRS)。

[0067] 所述哺乳动物的功能得到改善优选为通过功能评分方法确定。优选地,所述哺乳动物的关节功能得到改善通过功能评分方法确定。所述哺乳动物的膝关节功能得到改善优选为通过功能评分方法确定。

[0068] 优选地,人类患者的膝关节功能得到改善通过使用患者报告的结果测量仪器确定。所述患者报告的结果测量仪器优选为本文所描述的Lysholm膝关节评分。

[0069] 优选地,骨髓水肿病变的存在得到减少。与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在优选得到减少。优选地,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。骨髓水肿病变的体积优选得到减少。优选地,骨髓水肿病变的减少通过磁共振成像(MRI)评估。

[0070] 优选地,骨髓水肿病变的存在得到消退。与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在优选得到消退。优选地,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。骨髓水肿病变的消退优选通过磁共振成像(MRI)评估。

[0071] 本公开涉及一种组合物,其包含多硫酸化多糖或其可接受的盐,以及可接受的赋形剂,所述组合物治疗哺乳动物术后关节疼痛。

[0072] 本公开涉及一种组合物,其包含多硫酸化多糖或其可接受的盐,以及可接受的赋形剂,所述组合物用于治疗哺乳动物术后关节疼痛。

[0073] 本公开还预期了治疗哺乳动物术后关节疼痛的上述组合物或用于治疗哺乳动物术后关节疼痛的上述组合物,其中,优选地,所述术后关节疼痛在至少一个关节中。优选地,所述至少一个关节优选选自:踝关节,肘关节,手指关节,髋关节,膝关节,肩关节和腕关节中的一种或多种。优选地,所述至少一个关节为膝关节。

[0074] 优选地,所述术后疼痛是由关节置换术引起的。

[0075] 所述关节置换术优选为全关节置换术。优选地,所述全关节置换术选自:全踝关节置换术、全肘关节置换术、全手指关节置换术、全髋关节置换术、全膝关节置换术、全肩关节置换术和全腕关节置换术中的一种或多种。所述全关节置换术优选为全膝关节置换术。

[0076] 所述关节置换术优选为部分关节置换术。优选地,所述部分关节置换术选自:部分踝关节置换术、部分肘关节置换术、部分手指关节置换术、部分髋关节置换术、部分膝关节置换术、部分肩关节置换术和部分腕关节置换术中的一种或多种。所述部分关节置换术优选为部分膝关节置换术。

[0077] 优选地,所述术后关节疼痛选自:急性疼痛;慢性疼痛;一般性疼痛和持续性疼痛中的一种或多种。所述术后关节疼痛优选为持续性疼痛。优选地,所述持续性疼痛是脓毒性

持续性疼痛。所述持续性疼痛优选由假体周围骨折引起。

[0078] 优选地,所述持续性疼痛是无菌性持续性疼痛。所述无菌性持续疼痛优选为关节内无菌性持续性疼痛。优选地,所述关节内无菌性持续疼痛为由以下的病症引起,所述病症选自无菌假体松动、假体磨损、不稳定、复发性关节积血(recurrent hemarthrosis)、髌骨轨迹运动不良(patellar maltracking)、肌腱断裂和僵硬中的一种或多种。所述无菌性持续性疼痛优选为关节外无菌性持续性疼痛。优选地,所述关节外无菌性持续性疼痛为由关节外骨关节炎或关节外缺血性坏死引起的。

[0079] 优选地,除所述术后关节疼痛以外,所述哺乳动物还患有另外的关节炎病症。所述另外的关节炎病症优选选自类风湿性关节炎或骨关节炎。优选地,所述另外的关节炎病症为类风湿性关节炎。所述另外的关节炎病症优选为骨关节炎。优选地,所述骨关节炎为退行性骨关节炎。所述另外的关节炎病症优选发生在与受所述术后疼痛影响的关节不同的另外的关节中。优选地,所述另外的关节为一个膝关节,受所述术后疼痛影响的关节为另一个膝关节。在人类患者中,所述另外的膝关节优选为左膝关节,而受所述术后疼痛影响的关节为右膝关节。

[0080] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐、软骨素多硫酸盐、壳聚糖多硫酸盐、皮肤素多硫酸盐舒洛地特(dermatan polysulfate sulodexide)、硫酸葡聚糖、多硫酸化菊粉、硫酸化乳糖酸酰胺、硫酸化双醛糖酸酰胺、蔗糖八硫酸盐、岩藻聚糖-1、岩藻聚糖-2、硫酸化β-环糊精、硫酸化γ-环糊精和小的硫酸化的化合物中的一种或多种,包括但不限于肌醇六硫酸盐。

[0081] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0082] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0083] 优选地,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)选自:戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)、戊聚糖多硫酸镁(MgPPS)、戊聚糖多硫酸钙(CaPPS)和戊聚糖多硫酸锌(ZnPPS)中的一种或多种。

[0084] 优选地,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)为戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)。

[0085] 在一优选实施方案中,NaPPS由德国格雷茨里德(Geretsried)的Bene-PharmaChem GmbH&Co KG公司制备,符合美国FDA和欧洲共同体EMEA的规定。

[0086] 优选地,所述治疗为通过以每剂量约0.5至约2mg/kg哺乳动物的有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐。所述有效量优选为每剂量约0.5至约1.0mg/kg、约1.0至约1.5mg/kg或约1.5至约2.0mg/kg哺乳动物。优选地,所述有效量为每剂量约0.5mg/kg、约1.0mg/kg或约2.0mg/kg哺乳动物。所述有效量优选为每剂量约2.0mg/kg哺乳动物。

[0087] 优选地,所述治疗为通过以有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐,其中所述有效量为约25mg至约4000mg范围内的固定剂量。所述固定剂量优选为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg。优选地,所述固定剂量为约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约2000mg、约3000mg或约4000mg。

[0088] 优选地,所述治疗为:通过注射给药;通过局部给药;通过栓剂或口服给药。所述治疗优选为通过注射给药。优选地,所述注射选自皮下(SC)注射、肌内(IM)注射、静脉内(IV)注射、关节内(IA)注射或关节周围注射。所述治疗优选为通过皮下(SC)注射给药。优选地,所述皮下(SC)注射为慢速SC注射。

[0089] 优选地,通过每天一次、每周两次或每周三次的治疗方案施用于人。优选通过每周两次的治疗方案施用于人。优选地,通过每周两次的治疗方案施用于人,两次给药之间的间隔最少为三天,最长为四天。优选通过每周两次、连续三周的治疗方案施用于人。优选地,通过每周两次、连续六周的治疗方案施用于人。

[0090] 优选地,在所述治疗方案中施用的多硫酸化多糖的总剂量为约200至约4000mg。

[0091] 优选地,所述哺乳动物的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。所述术后关节疼痛得到减轻优选为通过疼痛评分方法确定。优选地,受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。所述术后关节疼痛和所述受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻优选为通过疼痛评分方法确定。

[0092] 优选地,人类患者的疼痛得到减轻通过使用患者报告的结果测量仪器确定。所述患者报告的结果测量仪器优选为评价量表。优选地,所述评价量表为本文所描述的数字评价量表(NRS)。

[0093] 所述哺乳动物的功能得到改善优选为通过功能评分方法确定。优选地,所述哺乳动物的关节功能得到改善通过功能评分方法确定。所述哺乳动物的膝关节功能得到改善优选为通过功能评分方法确定。

[0094] 优选地,人类患者的膝关节功能得到改善通过使用患者报告的结果测量仪器确定。所述患者报告的结果测量仪器优选为本文所描述的Lysholm膝关节评分。

[0095] 优选地,骨髓水肿病变的存在得到减少。与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在优选得到减少。优选地,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。骨髓水肿病变的体积优选得到减少。优选地,骨髓水肿病变的减少通过磁共振成像(MRI)评估。

[0096] 优选地,骨髓水肿病变的存在得到消退。与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在优选得到消退。优选地,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。骨髓水肿病变的消退优选通过磁共振成像(MRI)评估。

[0097] 本公开涉及多硫酸化多糖或其可接受的盐在治疗哺乳动物的术后关节疼痛中的用途。

[0098] 本公开涉及多硫酸化多糖或其可接受的盐在制备治疗哺乳动物术后关节疼痛的药物中的用途。

[0099] 本公开还预期了多硫酸化多糖或其可接受的盐在治疗哺乳动物的术后关节疼痛中的上述用途或多硫酸化多糖或其可接受的盐在制备治疗哺乳动物术后关节疼痛的药物中的上述用途,其中,优选地,所述术后关节疼痛在至少一个关节中。优选地,所述至少一个关节优选选自:踝关节,肘关节,手指关节,髋关节,膝关节,肩关节和腕关节中的一种或多种。优选地,所述至少一个关节为膝关节。

[0100] 优选地,所述术后疼痛是由关节置换术引起的。

[0101] 所述关节置换术优选为全关节置换术。优选地,所述全关节置换术选自:全踝关节

置换术、全肘关节置换术、全手指关节置换术、全髋关节置换术、全膝关节置换术、全肩关节置换术和全腕关节置换术中的一种或多种。所述全关节置换术优选为全膝关节置换术。

[0102] 所述关节置换术优选为部分关节置换术。优选地,所述部分关节置换术选自:部分踝关节置换术、部分肘关节置换术、部分手指关节置换术、部分髋关节置换术、部分膝关节置换术、部分肩关节置换术和部分腕关节置换术中的一种或多种。所述部分关节置换术优选为部分膝关节置换术。

[0103] 优选地,所述术后关节疼痛选自:急性疼痛;慢性疼痛;一般性疼痛和持续性疼痛中的一种或多种。所述术后关节疼痛优选为持续性疼痛。优选地,所述持续性疼痛是脓毒性持续性疼痛。所述持续性疼痛优选由假体周围骨折引起。

[0104] 优选地,所述持续性疼痛是无菌性持续性疼痛。所述无菌性持续疼痛优选为关节内无菌性持续性疼痛。优选地,所述关节内无菌性持续疼痛为由以下病症引起,所述的病症选自无菌假体松动、假体磨损、不稳定、复发性关节积血(recurrent hemarthrosis)、髌骨轨迹运动不良(patellar maltracking)、肌腱断裂和僵硬中的一种或多种。所述无菌性持续性疼痛优选为关节外无菌性持续性疼痛。优选地,所述关节外无菌性持续性疼痛为由关节外骨关节炎或关节外缺血性坏死引起的。

[0105] 优选地,除所述术后关节疼痛以外,所述哺乳动物还患有另外的关节炎病症。所述另外的关节炎病症优选选自类风湿性关节炎或骨关节炎。优选地,所述另外的关节炎病症为类风湿性关节炎。所述另外的关节炎病症优选为骨关节炎。优选地,所述骨关节炎为退行性骨关节炎。所述另外的关节炎病症优选发生在与受所述术后疼痛影响的关节不同的另外的关节中。优选地,所述另外的关节为一个膝关节,受所述术后疼痛影响的关节为另一个膝关节。在人类患者中,所述另外的膝关节优选为左膝关节,而受所述术后疼痛影响的关节为右膝关节。

[0106] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐、软骨素多硫酸盐、壳聚糖多硫酸盐、皮肤素多硫酸盐舒洛地特(dermatan polysulfate sulodexide)、硫酸葡聚糖、多硫酸化菊粉、硫酸化乳糖酸酰胺、硫酸化双醛糖酸酰胺、蔗糖八硫酸盐、岩藻聚糖-1、岩藻聚糖-2、硫酸化β-环糊精、硫酸化γ-环糊精和小的硫酸化的化合物中的一种或多种,包括但不限于肌醇六硫酸盐。

[0107] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0108] 优选地,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0109] 优选地,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)选自:戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)、戊聚糖多硫酸镁(MgPPS)、戊聚糖多硫酸钙(CaPPS)和戊聚糖多硫酸锌(ZnPPS)中的一种或多种。

[0110] 优选地,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)为戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)。

[0111] 在一优选实施方案中,NaPPS由德国格雷茨里德(Geretsried)的Bene-PharmaChem GmbH&Co KG公司制备,符合美国FDA和欧洲共同体EMEA的规定。

[0112] 优选地,所述治疗为通过以每剂量约0.5至约2mg/kg哺乳动物的有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐。所述有效量优选为每剂量约0.5至约1.0mg/kg、约1.0至约1.5mg/kg或约1.5至约2.0mg/kg哺乳动物。优选地,所述有效量为每剂

量约0.5mg/kg、约1.0mg/kg或约2.0mg/kg哺乳动物。所述有效量优选为每剂量约2.0mg/kg哺乳动物。

[0113] 优选地,所述治疗为通过以有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐,其中所述有效量为约25mg至约4000mg范围内的固定剂量。所述固定剂量优选为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg。优选地,所述固定剂量为约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约2000mg、约3000mg或约4000mg。

[0114] 优选地,所述治疗为:通过注射给药;通过局部给药;通过栓剂或口服给药。所述治疗优选为通过注射给药。优选地,所述注射选自皮下(SC)注射、肌内(IM)注射、静脉内(IV)注射、关节内(IA)注射或关节周围注射。所述治疗优选为通过皮下(SC)注射给药。优选地,所述皮下(SC)注射为慢速SC注射。

[0115] 优选地,通过每天一次、每周两次或每周三次的治疗方案施用于人。优选通过每周两次的治疗方案施用于人。优选地,通过每周两次的治疗方案施用于人,两次给药之间的间隔最少为三天,最长为四天。优选通过每周两次、连续三周的治疗方案施用于人。优选地,通过每周两次、连续六周的治疗方案施用于人。

[0116] 优选地,在所述治疗方案中施用的多硫酸化多糖的总剂量为约200至约4000mg。

[0117] 优选地,所述哺乳动物的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。所述术后关节疼痛得到减轻优选为通过疼痛评分方法确定。优选地,受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。所述术后关节疼痛和所述受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻优选为通过疼痛评分方法确定。

[0118] 优选地,人类患者的疼痛得到减轻通过使用患者报告的结果测量仪器确定。所述患者报告的结果测量仪器优选为评价量表。优选地,所述评价量表为本文所描述的数字评价量表(NRS)。

[0119] 所述哺乳动物的功能得到改善优选为通过功能评分方法确定。优选地,所述哺乳动物的关节功能得到改善通过功能评分方法确定。所述哺乳动物的膝关节功能得到改善优选为通过功能评分方法确定。

[0120] 优选地,人类患者的膝关节功能得到改善通过使用患者报告的结果测量仪器确定。所述患者报告的结果测量仪器优选为本文所描述的Lysholm膝关节评分。

[0121] 优选地,骨髓水肿病变的存在得到减少。与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在优选得到减少。优选地,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减轻。骨髓水肿病变的体积优选得到减少。优选地,骨髓水肿病变的减少通过磁共振成像(MRI)评估。

[0122] 优选地,骨髓水肿病变的存在得到消退。与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在优选得到消退。优选地,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。骨髓水肿病变的消退优选通过磁共振成像(MRI)评估。

[0123] 示例性实施方案

[0124] 1.一种治疗哺乳动物术后关节疼痛的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用多硫酸化多糖或其可接受的盐的步骤。

[0125] 2.如示例性实施方案1所述的方法,其中,所述术后关节疼痛在至少一个关节中。

[0126] 3.如示例性实施方案2所述的方法,其中,所述至少一个关节为选自:踝关节,肘关节,手指关节,髋关节,膝关节,肩关节和腕关节中的一种或多种。

[0127] 4.如示例性实施方案3所述的方法,其中,所述至少一个关节为膝关节。

[0128] 5.如示例性实施方案1-4任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述术后疼痛是由关节置换术引起的。

[0129] 6.如示例性实施方案5所述的方法,其中,所述关节置换术为全关节置换术。

[0130] 7.如示例性实施方案6所述的方法,其中,所述全关节置换术选自:全踝关节置换术、全肘关节置换术、全手指关节置换术、全髋关节置换术、全膝关节置换术、全肩关节置换术和全腕关节置换术中的一种或多种。

[0131] 8.如示例性实施方案7所述的方法,其中,所述全关节置换术为全膝关节置换术。

[0132] 9.如示例性实施方案5所述的方法,其中,所述关节置换术为部分关节置换术。

[0133] 10.如示例性实施方案9所述的方法,其中,所述部分关节置换术选自:部分踝关节置换术、部分肘关节置换术、部分手指关节置换术、部分髋关节置换术、部分膝关节置换术、部分肩关节置换术和部分腕关节置换术中的一种或多种。

[0134] 11.如示例性实施方案10所述的方法,其中,所述部分关节置换术为部分膝关节置换术。

[0135] 12.如示例性实施方案1-11任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述术后关节疼痛选自:急性疼痛;慢性疼痛;一般性疼痛和持续性疼痛中的一种或多种。

[0136] 13.如示例性实施方案12所述的方法,其中,所述术后关节疼痛为持续性疼痛。

[0137] 14.如示例性实施方案13所述的方法,其中,所述持续性疼痛为脓毒性持续性疼痛。

[0138] 15.如示例性实施方案13所述的方法,其中,所述持续性疼痛为由假体周围骨折引起。

[0139] 16.如示例性实施方案13所述的方法,其中,所述持续性疼痛为无菌性持续性疼痛。

[0140] 17.如示例性实施方案16所述的方法,其中,所述无菌性持续疼痛为关节内无菌性持续性疼痛。

[0141] 18.如示例性实施方案17所述的方法,其中,所述关节内无菌性持续疼痛为由以下的病症引起,所述病症选自无菌假体松动、假体磨损、不稳定、复发性关节积血、髌骨轨迹运动不良、肌腱断裂和僵硬中的一种或多种。

[0142] 19.如示例性实施方案16所述的方法,其中,所述无菌性持续性疼痛为关节外无菌性持续性疼痛。

[0143] 20.如示例性实施方案19所述的方法,其中,所述关节外无菌性持续性疼痛为由关节外骨关节炎或关节外缺血性坏死引起的。

[0144] 21.如上述任一示例性实施方案所述的方法,其中,除所述术后关节疼痛以外,所述哺乳动物还患有另外的关节炎病症。

[0145] 22.如示例性实施方案21所述的方法,其中,所述另外的关节炎病症为选自类风湿性关节炎或骨关节炎。

[0146] 23.如示例性实施方案22所述的方法,其中,所述另外的关节炎病症为类风湿性关节炎。

[0147] 24.如示例性实施方案22所述的方法,其中,所述另外的关节炎病症为骨关节炎。

[0148] 25.如示例性实施方案24所述的方法,其中,所述骨关节炎为退行性骨关节炎。

[0149] 26.如示例性实施方案21-25任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述另外的关节炎病症发生在与受所述术后疼痛影响的关节不同的另外的关节中。

[0150] 27.如示例性实施方案26所述的方法,其中,所述另外的关节为一个膝关节,受所述术后疼痛影响的关节为另一个膝关节。

[0151] 28.如示例性实施方案27所述的方法,其中,在人类患者中,所述另外的膝关节为左膝关节,而受所述术后疼痛影响的关节为右膝关节。

[0152] 29.如示例性实施方案1-28任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐、软骨素多硫酸盐、壳聚糖多硫酸盐、皮肤素多硫酸盐舒洛地特(dermatan polysulfate sulodexide)、硫酸葡聚糖、多硫酸化菊粉、硫酸化乳糖酸酰胺、硫酸化双醛糖酸酰胺、蔗糖八硫酸盐、岩藻聚糖-1、岩藻聚糖-2、硫酸化β-环糊精、硫酸化γ-环糊精和小的硫酸化的化合物中的一种或多种,包括但不限于肌醇六硫酸盐。

[0153] 30.如示例性实施方案29所述的方法,其中,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0154] 31.如示例性实施方案30所述的方法,其中,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)选自:戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)、戊聚糖多硫酸镁(MgPPS)、戊聚糖多硫酸钙(CaPPS)和戊聚糖多硫酸锌(ZnPPS)中的一种或多种。

[0155] 32.如示例性实施方案31所述的方法,其中,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)为戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)。

[0156] 33.如示例性实施方案1-32任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述治疗为通过以每剂量约0.5至约2mg/kg哺乳动物的有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐。

[0157] 34.如示例性实施方案33所述的方法,其中,所述有效量为每剂量约0.5至约1.0mg/kg、约1.0至约1.5mg/kg或约1.5至约2.0mg/kg哺乳动物。

[0158] 35.如示例性实施方案33所述的方法,其中,所述有效量为每剂量约0.5mg/kg、约1.0mg/kg或约2.0mg/kg哺乳动物。

[0159] 36.如示例性实施方案33所述的方法,其中,所述有效量为每剂量约2.0mg/kg哺乳动物。

[0160] 37.如示例性实施方案1-32任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述治疗为通过以有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐,其中所述有效量为约25mg至约4000mg范围内的固定剂量。

[0161] 38.如示例性实施方案37所述的方法,其中,所述固定剂量为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg。

[0162] 39.如示例性实施方案37所述的方法,其中,所述固定剂量为约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约2000mg、约3000mg或约4000mg。

[0163] 40.如示例性实施方案1-39任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述治疗为:通过注射给药;通过局部给药;通过栓剂或口服给药。

[0164] 41.如示例性实施方案40所述的方法,其中,所述治疗为通过注射给药。

[0165] 42.如示例性实施方案41所述的方法,其中,所述注射选自皮下(SC)注射、肌内(IM)注射、静脉内(IV)注射、关节内(IA)注射或关节周围注射。

[0166] 43.如示例性实施方案42所述的方法,其中,所述治疗为通过皮下(SC)注射或通过慢速皮下(SC)注射给药。

[0167] 44.如示例性实施方案40-43任一示例性实施方案所述的方法,其中,通过每天一次、每周两次或每周三次的治疗方案施用于人。

[0168] 45.如示例性实施方案44所述的方法,其中,通过每周两次的治疗方案施用于人。

[0169] 46.如示例性实施方案45所述的方法,其中,通过每周两次的治疗方案施用于人,两次给药之间的间隔最少为三天,最长为四天。

[0170] 47.如示例性实施方案46所述的方法,其中,通过每周两次、连续三周的治疗方案施用于人。

[0171] 48.如示例性实施方案47所述的方法,其中,在所述治疗方案中施用的多硫酸化多糖的总剂量为约200至约4000mg。

[0172] 49.如示例性实施方案1-48任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述哺乳动物的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。

[0173] 50.如示例性实施方案49所述的方法,其中,所述术后关节疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。

[0174] 51.如示例性实施方案49所述的方法,其中,受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。

[0175] 52.如示例性实施方案49所述的方法,其中,所述术后关节疼痛和所述受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。

[0176] 53.如示例性实施方案49-52任一示例性实施方案所述的方法,其中,人类患者的疼痛得到减轻通过使用患者报告的结果测量仪器确定。

[0177] 54.如示例性实施方案53所述的方法,其中,所述患者报告的结果测量仪器为评价量表。

[0178] 55.如示例性实施方案54所述的方法,其中,所述评价量表为本文所描述的数字评价量表(NRS)。

[0179] 56.如示例性实施方案1-55任一示例性实施方案所述的方法,其中,所述哺乳动物的功能得到改善通过功能评分方法确定。

[0180] 57.如示例性实施方案56所述的方法,其中,所述哺乳动物的关节功能得到改善通过功能评分方法确定。

[0181] 58.如示例性实施方案57所述的方法,其中,所述哺乳动物的膝关节功能得到改善通过功能评分方法确定。

[0182] 59.如示例性实施方案58所述的方法,其中,人类患者的膝关节功能得到改善通过使用患者报告的结果测量仪器确定。

[0183] 60.如示例性实施方案59所述的方法,其中,所述患者报告的结果测量仪器为本文所描述的Lysholm膝关节评分。

[0184] 61.如示例性实施方案1-60任一示例性实施方案所述的方法,其中,骨髓水肿病变的存在得到减少。

[0185] 62.如示例性实施方案61所述的方法,其中,与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。

[0186] 63.如示例性实施方案62所述的方法,其中,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。

[0187] 64.如示例性实施方案61-63任一示例性实施方案所述的方法,其中,骨髓水肿病变的体积得到减少。

[0188] 65.如示例性实施方案64所述的方法,其中,骨髓水肿病变的减少通过磁共振成像(MRI)评估。

[0189] 66.如示例性实施方案1-60任一示例性实施方案所述的方法,其中,骨髓水肿病变的存在得到消退。

[0190] 67.如示例性实施方案66所述的方法,其中,与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。

[0191] 68.如示例性实施方案67所述的方法,其中,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。

[0192] 69.如示例性实施方案66-68任一示例性实施方案所述的方法,其中,骨髓水肿病变的消退通过磁共振成像(MRI)评估。

[0193] 70.一种组合物,其包含多硫酸化多糖或其可接受的盐,以及可接受的赋形剂,所述组合物治疗哺乳动物术后关节疼痛。

[0194] 71.一种组合物,其包含多硫酸化多糖或其可接受的盐,以及可接受的赋形剂,所述组合物用于治疗哺乳动物术后关节疼痛。

[0195] 72.多硫酸化多糖或其可接受的盐在治疗哺乳动物的术后关节疼痛中的用途。

[0196] 73.多硫酸化多糖或其可接受的盐在制备治疗哺乳动物术后关节疼痛的药物中的用途。

[0197] 74.如示例性实施方案70或示例性实施方案71所述的组合物或如示例性实施方案72或示例性实施方案73所述的用途,其中,所述术后关节疼痛在至少一个关节中。

[0198] 75.如示例性实施方案74所述的组合物或用途,其中,所述至少一个关节选自:踝关节,肘关节,手指关节,髋关节,膝关节,肩关节和腕关节中的一种或多种。

[0199] 76.如示例性实施方案75所述的组合物或用途,其中,所述至少一个关节为膝关节。

[0200] 77.如示例性实施方案70-76任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,所述术后疼痛是由关节置换术引起的。

[0201] 78.如示例性实施方案77所述的组合物或用途,其中,所述关节置换术为全关节置换术。

[0202] 79.如示例性实施方案78所述的组合物或用途,其中,所述全关节置换术选自:全踝关节置换术、全肘关节置换术、全手指关节置换术、全髋关节置换术、全膝关节置换术、全肩关节置换术和全腕关节置换术中的一种或多种。

[0203] 80.如示例性实施方案79所述的组合物或用途,其中,所述全关节置换术为全膝关节置换术。

[0204] 81.如示例性实施方案77所述的组合物或用途,其中,所述关节置换术为部分关节置换术。

[0205] 82.如示例性实施方案81所述的组合物或用途,其中,所述部分关节置换术选自:部分踝关节置换术、部分肘关节置换术、部分手指关节置换术、部分髋关节置换术、部分膝关节置换术、部分肩关节置换术和部分腕关节置换术中的一种或多种。

[0206] 83.如示例性实施方案82所述的组合物或用途,其中,所述部分关节置换术为部分膝关节置换术。

[0207] 84.如示例性实施方案70-83任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,所述术后关节疼痛选自:急性疼痛;慢性疼痛;一般性疼痛和持续性疼痛中的一种或多种。

[0208] 85.如示例性实施方案84所述的组合物或用途,其中,所述术后关节疼痛为持续性疼痛。

[0209] 86.如示例性实施方案85所述的组合物或用途,其中,所述持续性疼痛为脓毒性持续性疼痛。

[0210] 87.如示例性实施方案85所述的组合物或用途,其中,所述持续性疼痛为由假体周围骨折引起。

[0211] 88.如示例性实施方案85所述的组合物或用途,其中,所述持续性疼痛为无菌性持续性疼痛。

[0212] 89.如示例性实施方案88所述的组合物或用途,其中,所述无菌性持续疼痛为关节内无菌性持续性疼痛。

[0213] 90.如示例性实施方案89所述的组合物或用途,其中,所述关节内无菌性持续性疼痛为由以下病症引起,所述病症选自无菌假体松动、假体磨损、不稳定、复发性关节积血(recurrent hemarthrosis)、髌骨轨迹运动不良(patellar maltracking)、肌腱断裂和僵硬中的一种或多种。

[0214] 91.如示例性实施方案90所述的组合物或用途,其中,所述无菌性持续性疼痛为关节外无菌性持续性疼痛。

[0215] 92.如示例性实施方案91所述的组合物或用途,其中,所述关节外无菌性持续性疼痛是由关节外骨关节炎或关节外缺血性坏死引起的。

[0216] 93.如上述任意示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,除所述术后关节疼痛以外,所述哺乳动物还患有另外的关节炎病症。

[0217] 94.如示例性实施方案93所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节炎病症为选自类风湿性关节炎或骨关节炎。

[0218] 95.如示例性实施方案94所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节炎病症为类风湿性关节炎。

[0219] 96.如示例性实施方案94所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节炎病症为骨

关节炎。

[0220] 97.如示例性实施方案96所述的组合物或用途,其中,所述骨关节炎为退行性骨关节炎。

[0221] 98.如示例性实施方案93-97任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节炎病症发生在与受所述术后疼痛影响的关节不同的另外的关节中。

[0222] 99.如示例性实施方案98所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节为一个膝关节,受所述术后疼痛影响的关节为另一个膝关节。

[0223] 100.如示例性实施方案99所述的组合物或用途,其中,在人类患者中,所述另外的膝关节为左膝关节,而受所述术后疼痛影响的关节为右膝关节。

[0224] 101.如示例性实施方案70-100任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-100任一项所述的用途,其中,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐、软骨素多硫酸盐、壳聚糖多硫酸盐、皮肤素多硫酸盐舒洛地特(dermatan polysulfate sulodexide)、硫酸葡聚糖、多硫酸化菊粉、硫酸化乳糖酸酰胺、硫酸化双醛糖酸酰胺、蔗糖八硫酸盐、岩藻聚糖-1、岩藻聚糖-2、硫酸化β-环糊精、硫酸化γ-环糊精和小的硫酸化的化合物中的一种或多种,包括但不限于肌醇六硫酸盐。

[0225] 102.如示例性实施方案101所述的组合物或用途,其中,所述多硫酸化多糖选自:高分子量肝素、低分子量肝素、硫酸乙酰肝素、戊聚糖多硫酸盐(PPS)、软骨素多硫酸盐和壳聚糖多硫酸盐中的一种或多种。

[0226] 103.如示例性实施方案102所述的组合物或用途,其中,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)选自:戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)、戊聚糖多硫酸镁(MgPPS)、戊聚糖多硫酸钙(CaPPS)和戊聚糖多硫酸锌(ZnPPS)中的一种或多种。

[0227] 104.如示例性实施方案103所述的组合物或用途,其中,所述戊聚糖多硫酸盐(PPS)为戊聚糖多硫酸钠(NaPPS)。

[0228] 105.如示例性实施方案70-104任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-104任一项所述的用途,其中,所述治疗为通过以每剂量约0.5至约2mg/kg哺乳动物的有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐。

[0229] 106.如示例性实施方案105所述的组合物或用途,其中,所述有效量为每剂量约0.5至约1.0mg/kg、约1.0至约1.5mg/kg或约1.5至约2.0mg/kg哺乳动物。

[0230] 107.如示例性实施方案105所述的组合物或用途,其中,所述有效量为每剂量约0.5mg/kg、约1.0mg/kg或约2.0mg/kg哺乳动物。

[0231] 108.如示例性实施方案105所述的组合物或用途,其中,所述有效量为每剂量约2.0mg/kg哺乳动物。

[0232] 109.如示例性实施方案70-104任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-104任一项所述的用途,其中,所述治疗为通过以有效量向所述哺乳动物施用所述多硫酸化多糖或其可接受的盐,其中所述有效量为约25mg至约4000mg范围内的固定剂量。

[0233] 110.如示例性实施方案109所述的组合物或用途,其中,所述固定剂量为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg。

[0234] 111.如示例性实施方案109所述的组合物或用途,其中,所述固定剂量为约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约2000mg、约3000mg或约4000mg。

[0235] 112.如示例性实施方案70-111任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案74-111任一示例性实施方案所述的用途,其中,所述治疗为:通过注射给药;通过局部给药;通过栓剂或口服给药。

[0236] 113.如示例性实施方案112所述的组合物或用途,其中,所述治疗为通过注射给药。

[0237] 114.如示例性实施方案113所述的组合物或用途,其中,所述注射选自皮下(SC)注射、肌内(IM)注射、静脉内(IV)注射、关节内(IA)注射或关节周围注射。

[0238] 115.如示例性实施方案114所述的组合物或用途,其中,所述治疗为通过皮下(SC)注射或通过慢速皮下(SC)注射给药。

[0239] 116.如示例性实施方案112-115任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,通过每天一次、每周两次或每周三次的治疗方案施用于人。

[0240] 117.如示例性实施方案116所述的组合物或用途,其中,通过每周两次的治疗方案施用于人。

[0241] 118.如示例性实施方案117所述的组合物或用途,其中,通过每周两次的治疗方案施用于人,两次给药之间的间隔最少为三天,最长为四天。

[0242] 119.如示例性实施方案118所述的组合物或用途,其中,通过每周两次、连续三周的治疗方案施用于人。

[0243] 120.如示例性实施方案119所述的组合物或用途,其中,在所述治疗方案中施用的多硫酸化多糖的总剂量为约200至约4000mg。

[0244] 121.如示例性实施方案70-120任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-120任一示例性实施方案所述的用途,其中,所述哺乳动物的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。

[0245] 122.如示例性实施方案121所述的组合物或用途,其中,所述术后关节疼痛得到减轻为通过疼痛评分方法确定。

[0246] 123.如示例性实施方案121所述的组合物或用途,其中,受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。

[0247] 124.如示例性实施方案121所述的组合物或用途,其中,所述术后关节疼痛和所述受所述另外的关节炎病症影响的所述另外的关节的疼痛得到减轻通过疼痛评分方法确定。

[0248] 125.如示例性实施方案121-124任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,人类患者的疼痛得到减轻通过使用患者报告的结果测量仪器确定。

[0249] 126.如示例性实施方案125所述的组合物或用途,其中,所述患者报告的结果测量仪器为评价量表。

[0250] 127.如示例性实施方案126所述的组合物或用途,其中,所述评价量表为本文所描述的数字评价量表(NRS)。

[0251] 128.如示例性实施方案70-127任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-127任一项所述的用途,其中,所述哺乳动物的功能得到改善通过功能评分方法

确定。

[0252] 129.如示例性实施方案128所述的组合物或用途,其中,所述哺乳动物的关节功能得到改善通过功能评分方法确定。

[0253] 130.如示例性实施方案129所述的组合物或用途,其中,所述哺乳动物的膝关节功能得到改善为通过功能评分方法确定。

[0254] 131.如示例性实施方案130所述的组合物或用途,其中,人类患者的膝关节功能得到改善通过使用患者报告的结果测量仪器确定。

[0255] 132.如示例性实施方案131所述的组合物或用途,其中,所述患者报告的结果测量仪器为本文所描述的Lysholm膝关节评分。

[0256] 133.如示例性实施方案70-132任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-132任一示例性实施方案所述的用途,其中,骨髓水肿病变的存在得到减少。

[0257] 134.如示例性实施方案133所述的组合物或用途,其中,骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。

[0258] 135.如示例性实施方案134所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到减少。

[0259] 136.如示例性实施方案133-135任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,骨髓水肿病变的体积得到减少。

[0260] 137.如示例性实施方案136所述的组合物或用途,其中,骨髓水肿病变的减少通过磁共振成像(MRI)评估。

[0261] 138.如示例性实施方案70-132任一示例性实施方案所述的组合物或如示例性实施方案72-132任一示例性实施方案所述的用途,其中,骨髓水肿病变的存在得到消退。

[0262] 139.如示例性实施方案138所述的组合物或用途,其中,与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。

[0263] 140.如示例性实施方案139所述的组合物或用途,其中,所述另外的关节中与骨关节炎有关的骨髓水肿病变的存在得到消退。

[0264] 141.如示例性实施方案139-140任一示例性实施方案所述的组合物或用途,其中,骨髓水肿病变的消退通过磁共振成像(MRI)评估。

[0265] 实施例

[0266] 实施例1-PPS对患有左膝骨关节炎和全右膝关节置换术后持续性疼痛的患者的疼痛和功能的临床结果的影响

[0267] 实施例1是通过磁共振成像(MRI)评估接受PPS治疗的患者的安全性,耐受性和结果的研究,所述患者患有左膝退行性骨关节炎并伴有骨髓水肿病变(BMEL),并在全右膝关节置换术后存在持续性疼痛。

[0268] 根据TGA特殊准入计划(B)对患者进行了PPS治疗。(由于可注射的PPS并不是澳大利亚的注册产品,因此根据特殊准入计划(SAS),已从澳大利亚政府卫生署-治疗用品管理局获得了使用PPS对患者进行治疗的批准。)

[0269] 该患者为60岁左右的女性,右膝患有晚期骨关节炎(OA)。她在右膝接受了全膝关节置换术(TKR),并在该关节置换术后出现无菌性,持续性疼痛。她的左膝也有疼痛(退行性骨关节炎),建议在该关节中进行TKR。

[0270] 她接受了PPS治疗。治疗方案包括以2mg/kg体重的优选剂量,每周两次,持续三周通过皮下注射(总共六次注射)施用PPS。

[0271] 她的左(自然)关节在数字评价量表(NRS)的疼痛评分从8/10变为0/10,Lysholm膝关节功能评分从58/100(一般)变为99/100(优秀),并且通过磁共振成像(MRI)评估,骨髓水肿病变尺寸减小。治疗前MRI(基线时):显示骨髓水肿阶段高达三分之二;中度骨髓水肿病变的尺寸小于20毫米。治疗后MRI(PPS施用后):显示骨髓水肿阶段可忽略不计;最小骨髓水肿病变的尺寸小于5mm。

[0272] 在对左膝骨关节炎进行这种单一的全身治疗之后,右侧人工关节中的无菌性,持续性疼痛也消退/停止,并降至零。右膝疼痛反应的改善与左膝的改善同时发生并且直接相关。进一步观察到,右膝疼痛反应的改善并不是由于左膝的改善而引起的,也不是与左膝的康复或代偿有关。

[0273] 总之,研究中的患者具有以下特征:

[0274] • NRS疼痛评分高

[0275] • 由Lysholm膝盖评分确定关节功能正常

[0276] • 骨髓水肿病变的MRI证据

[0277] 该方案具有以下特点:

[0278] • 治疗方案:每周2次皮下注射PPS(推荐剂量2mg/kg),持续3周(共6次注射)

[0279] 表1显示了包括BMEL评估、疼痛和功能结果评分在内的临床结果。

[0280] 表1.临床结果

[0281]

患者，60岁，女	PPS 施用前/NRS 疼痛	PPS 施用后/NRS 疼痛	PPS 施用前/Lysholm 膝关节评分	PPS 施用后/Lysholm 膝关节评分	PPS 施用前/MRI	PPS 施用后/MRI
左膝(退行性 OA)	8	0	58	99	< 20 mm	< 5 mm

[0282] 表1说明

[0283] 数字评价量表(NRS)[34]为11分制(0-10)。无痛状态为0,最严重的疼痛为10。

[0284] Lysholm膝关节评分[35]是根据Lysholm膝关节评分量表的八个功能性组成的结果计算得出的范围为0-100的总得分:跛行(5分),支撑(5分),交锁(15分),不稳定(25分),疼痛(25分),肿胀(10分),爬楼梯(10分)和下蹲(5分)。总分分为以下等级:95-100表示功能优异,84-94表示功能良好,65-83表示功能中等,<65表示功能差。

[0285] 总之,在TGA-SAS(B)下使用PPS对伴有退行性骨关节炎的左膝疼痛和TKR术后右膝无菌性持续性疼痛的患者没有不良反应的报告。

[0286] 皮下注射PPS(推荐剂量为2mg/kg),每周2次,持续3周(共6次注射),通过磁共振成像评估,可以明显降低BMEL,并改善左膝关节的疼痛和活动性评分。

[0287] 令人惊讶的是,右侧人工膝关节的术后无菌性,持续性疼痛也消退/停止,并降至零。右膝疼痛反应令人惊讶的改善并不是由左膝关节的改善而引起的,也不是与左膝关节的康复或代偿有关。

[0288] 本领域技术人员应当认识到,在不脱离本公开的广泛的整体范围的情况下,可以对上述实施例进行多种变化和/或修改。因此,在所有方面来说本实施例都应被认为是说明性的而不是限制性的。

[0289] 参考文献

[0290] 1.Lim HA,Song EK,Seon JK,Park KS,Shin YJ,Yang HY,Causes of Aseptic Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty.Clinics in Orthopedic Surgery.2017;9(1):50-56.

[0291] 2.Mayerhoefer ME,Krmaer J,Breitenseher MJ,Norden C,Vakil-Adli A,Hofmann S etal.Short-term outcome of painful bone marrow oedema of the knee following oral treatment with iloprost or tramadol:results of an exploratory phase II study of 41patients.Rheumatology.2007;46(9):1460-5.

[0292] 3.Batemen D,Kennedy J.Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients.British Medical Journal.1995;310:817-8.

[0293] 4.Brandt KD.Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used to treat osteoarthritis?Rheumatic diseases clinics of North America.1993;19(1):29-44.

[0294] 5.O'Mahony D.Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis and fractures.Journalof Clinical Pharmacy and Therapeutics.1999;24(2):83-5.

[0295] 6.Miyata N,Kumagai K,Osaki M,Murata M,Tomita M,Hozumi A,et al.Pentosanreduces osteonecrosis of femoral head in SHRSP.Clinical and experimental hypertension(NewYork,NY:1993).2010;32(8):511-6.

[0296] 7.Scully MF,Weerasinghe KM,Ellis V,Djazaeri B,Kakkar VV.Anticoagulant andantiheparin activities of a pentosan polysulphate.Thrombosis Research 1983;31(1):87-97.

[0297] 8.Krupinski K,Breddin HK,Casu B.Anticoagulant and antithrombotic effects ofchemically modified heparins and pentosan polysulfate.Haemostasis 1990;20(2):81-92.

[0298] 9.Shanmugam M,Mody KH.Heparinoid-active sulphated polysaccharides from marinealgae as potential blood anticoagulant agents.Current Science 2000;79(12):1672-1683.

[0299] 10.Vongchan P,Sajomsang W,Kasinrerk W,Subyen D,Kongrawelert P.Anticoagulantactivities of the chitosan polysulfate synthesized from marine crab shell by semi-heterogeneousconditions.Science Asia 2003;29:115-120.

[0300] 11.Vinazzer H.Prevention of recurrence of cerebrovascular thromboses.A randomizedcomparative study acetylsalicylic acid and sodium pentosan polysulfate.Fortschr Med 1987;105(5):79-85.

[0301] 12.Losonczy H,David M,Nagy I.Effect of pentosan polysulfate on activated partialthromboplastin time,thrombin time,euglobulin clot lysis and tissue-type plasminogen activatorand plasminogen activator inhibitor

activities in patients with thromboembolic disease.SeminThromb Hemost 1991;17(4):394-8.

[0302] 13.Anderson VR,Perry CM.Pentosan polysulfate:a review of its use in the relief ofbladder pain or discomfort in interstitial cystitis.Drugs 2006;66(6):821-35.

[0303] 14.Dimitrakov J,Kroenke K,Steers WD,Berde C,Zurakowski D,Freeman MR,JacksonJL.Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis:asystematic review.Arch Intern Med 2007;167(18):1922-9.

[0304] 15.Davis EL,El Khoudary SR,Talbott EO,Davis J,Regan LR.Safety and efficacy ofthe use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis:arandomized double-blind clinical trial.J Urol 2008;179(1):177-85.

[0305] 16.WO 2008/144836.Sulphated xylans for treatment or prophylaxis of respiratorydiseases.

[0306] 17.WO 2002/41901.Treatment of osteoporosis.

[0307] 18.WO 2012/103588.Treatment of bone marrow(oedema)with polysulfatedpolysaccharides.

[0308] 19.Davies-Tuck ML,Wluka AE,Wang Y,English DR,Giles GG,Cicuttini F.The naturalhistory of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis.Annals of the Rheumatic Diseases.2009;68(6):904-8.

[0309] 20.Felson DT,Chaisson CE,Hill CL,Totterman SM,Gale ME,Skinner KM,et al.Theassociation of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis.Annals of internal medicine.2001;134(7):541-9.

[0310] 21.Zhai G,Blizzard L,Srikanth V,Ding C,Cooley H,Cicuttini F,et al.Correlates of kneepain in older adults:Tasmanian Older Adult Cohort Study.Arthritis and rheumatism.2006;55(2):264-71.

[0311] 22.Roemer FW,Guermazi A,Javaid MK,Lynch JA,Niu J,Zhang Y,et al.Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss:the MOST Study.Alongitudinal multicentre study of knee osteoarthritis.Ann Rheum Dis.2009;68(9):1461-5.

[0312] 23.Hunter DJ,Zhang Y,Niu J,Goggins J,Amin S,LaValley MP,et al.Increase in bonemarrow lesions associated with cartilage loss:a longitudinal magnetic resonance imaging studyof knee osteoarthritis.Arthritis and rheumatism.2006;54(5):1529-35.

[0313] 24.Wluka AE,Wang Y,Davies-Tuck M,English DR,Giles GG,Cicuttini FM.Bonemarrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthymiddle-aged adults without knee pain over 2 yrs.Rheumatology(Oxford,England).2008;47(9):1392-6.

[0314] 25.Wluka AE,Hanna F,Davies-Tuck M,Wang Y,Bell RJ,Davis SR,et al.Bone marrowlesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-agedwomen without knee pain over 2 years.Ann Rheum Dis.2009;68(6):850-5.

[0315] 26.Starr AM,Wessely MA,Albastaki U,Pierre-Jerome C,Kettner NW.Bone marrowedema:pathophysiology,differential diagnosis,and imaging.Acta radiologica(Stockholm,Sweden:1987).2008;49(7):771-86.

[0316] 27.Altahawi FF,Blount KJ,Morley NP,Raithel E,Omar IM.Comparing an accelerated3D fast spin-echo sequence(CS-SPACE)for knee 3-T magnetic resonance imaging withtraditional 3D fast spin-echo(SPACE)and routine 2D sequences.Skeletal radiology.2017;46(1):7-15.

[0317] 28.Felson DT,McLaughlin S,Goggins J,LaValley MP,Gale ME,Totterman S,et al.Bonemarrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis.Annals of internal medicine.2003;139(5 Pt 1):330-6.

[0318] 29.Raynauld JP,Martel-Pelletier J,Berthiaume MJ,Abram F,Choquette D,Haraoui B,etal.Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients withosteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period.Ann Rheum Dis.2008;67(5):683-8.

[0319] 30.Tanamas SK,Wluka AE,Pelletier JP,Pelletier JM,Abram F,Berry PA,et al.Bonemarrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and jointreplacement:a longitudinal study.Rheumatology(Oxford,England).2010;49(12):2413-9.

[0320] 31.Lowitz T,Museyko O,Bousson V,Laouisset L,Kalender WA,Laredo JD,et al.Bonemarrow lesions identified by MRI in knee osteoarthritis are associated with locally increasedbone mineral density measured by QCT.Osteoarthritis and cartilage.2013;21(7):957-64.

[0321] 32.Laslett LL,Dore DA,Quinn SJ,Boon P,Ryan E,Winzenberg TM,et al.Zoledronic acidreduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year:a randomised controlled trial.AnnRheum Dis.2012;71(8):1322-8.

[0322] 33.Varenna M,Zucchi F,Failoni S,Becciolini A,Berruto M.Intravenous neridronate inthe treatment of acute painful knee osteoarthritis:a randomized controlled study.Rheumatology(Oxford,England).2015;54(10):1826-32.

[0323] 34.Hjermstad MJ,Fayers PM,Haugen DF,Caraceni A,Hanks GW,Loge JH,et al.Studiescomparing Numerical Rating Scales,Verbal Rating Scales,and Visual Analogue Scales forassessment of pain intensity in adults:a systematic literature review.Journal of pain andsymptom management.2011;41(6):1073-93.

[0324] 35.Briggs KK,Kocher MS,Rodkey WG,Steadman JR.Reliability,validity,andresponsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for

patients with meniscalinjury of the knee.The Journal of bone and joint surgery American volume.2006;88(4):698-705.

[0325] 36.Roos EM,Lohmander LS.Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS):from joint injury to osteoarthritis.Health Qual Life Outcomes 2003;1:64.