

• 未来药物 •

新型痛风治疗药物 lesinuard sodium

耿艳艳^{1,2}, 于冰², 徐为人², 汤立达²

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: lesinuard sodium 是一种新型的痛风治疗药物, 于 2008 年由 Ardea Biosciences 公司研发。该药物主要通过抑制尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 增加尿酸的排泄来治疗痛风。URAT1 被认为是存在于肾脏中用于转运尿酸盐的主要蛋白, 能够将尿酸从管腔转入近曲小管上皮细胞并转化为单羧酸盐。临床研究显示, lesinuard sodium 可被良好耐受, 且能剂量相关性地降低血浆中的尿酸水平。主要介绍 lesinuard sodium 的药物概况、相关背景、合成路线、药理作用、临床前及临床试验的研究、安全性评价等方面。

关键词: lesinuard sodium; 尿酸盐转运蛋白 1; 痛风

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)06-0685-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.025

lesinuard sodium, a new drug for treatment of gout

GENG Yan-yan^{1,2}, YU Bing², XU Wei-ren², TANG Li-da²

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Lesinuard sodium is a new drug used for the treatment of gout. It was discovered fortuitously by Ardea Biosciences in 2008. Lesinuard sodium could increase the excretion of uric acid by inhibiting the uric acid salt transport protein 1 (URAT1) to treat gout mainly. URAT1 is considered to be the main protein existing in kidney used to transport the uric acid salt, which is able to transfer the uric acid from the lumen proximal to tubule epithelial cells and translate into single carboxylic acid salt. In clinical trials, lesinuard sodium has been well tolerated with dose-dependent reductions in serum uric acid. The drug situation, background, route of synthesis, pharmacological action, preclinical and clinical trials research, safety evaluation of lesinuard sodium are reviewed in this paper.

Key words: lesinuard sodium; uric acid salt transport protein 1; gout

1 药物概况

通用名: lesinuard sodium

别名: RDEA594

化学名: 2-[5-溴-4-(4-环丙基-1-萘基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-硫烷基]醋酸钠

CAS: 878672-00-5

分子式: C₁₇H₁₄BrN₃O₂S

相对分子质量: 404.28

原研公司: Ardea Biosciences

结构见图 1

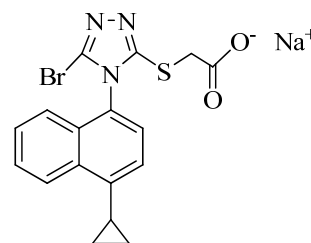


图 1 lesinuard sodium 的结构

Fig. 1 Structure of lesinuard sodium

收稿日期: 2014-04-29

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划 (13JCZDJC28500)

作者简介: 耿艳艳, 女, 硕士研究生, 主要从事药理研究。E-mail: 13512202058@126.com

药理分类：尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 抑制剂
适应症：痛风

目前阶段：III 期临床

2 相关背景

痛风是一种世界流行的代谢病，欧美国家痛风的发病率较高，占总人口的 0.13%~0.37%，年发病率为 0.20%~0.35%^[1]。随着经济的迅速发展，人们对高蛋白食物摄入的不断增长，痛风及高尿酸血症的患病率也在不断升高。痛风属于核苷酸代谢紊乱所引起的疾病，是由于体内尿酸合成过多或尿酸排泄过少而导致体内血尿酸水平过高，尿酸盐结晶在关节、肾脏中沉积，进而诱导引发一系列炎症反应的疾病。临床上常用的降低血浆尿酸水平的药物包括黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇和非布索坦以及尿酸排泄促进剂丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆^[2]，但这些药物治疗手段有些毒副作用较大或应答不完全，所以不能完美应用于临床。研究者们正致力于开发新型降尿酸药。

2008 年 Ardea Biosciences 宣布，美国专利商标局颁发第 7435752 号专利权获得授权，涵盖

RDEA806 成分。在对 HIV 感染者的临床试验中，研究者偶然发现，RDEA806 的活性代谢物 RDEA594 能抑制 URAT1，因此 RDEA594 被认为具有促尿酸排泄的作用^[3-4]。随后在一系列药动学-药效学以及临床试验中证明，RDEA594（后命名为 lesinuard）对轻中度肾功能不全的痛风患者治疗有效，可被良好耐受，且能剂量相关性降低血浆中尿酸水平。将其与减少尿酸生成的药物即黄嘌呤氧化酶抑制剂如别嘌醇和非布索坦联用，会增加原本对上述药物应答不佳的痛风患者的应答率，可有效加速痛风患者的尿酸消除，且具有较高安全性。

3 合成路线

4-环丙基-1-萘基异硫氰酸酯 (**1**) 和氨基胍盐酸盐在 DIEA 的作用下反应，得到化合物 **2**；化合物 **2** 在 K_2CO_3 作用下，以二甲基甲酰胺 (DMF) 为介质，与氯代醋酸甲酯进行烷基化反应得到化合物 **3**；化合物 **3** 在 $BnEt_3NBr$ 条件下发生重氮化反应得到化合物 **4**；然后在 THF 或 EtOH 或 H_2O 溶剂中，加入 LiOH 对化合物 **5** 进行水解得到 lesinuard，最后加入 NaOH，得到目标化合物，见图 2。

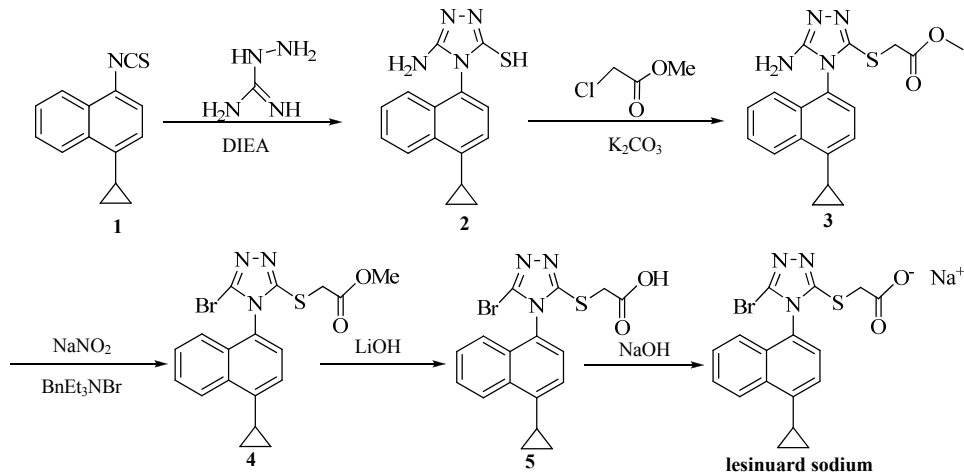


图 2 lesinuard sodium 的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of lesinuard sodium

4 作用机制和药理作用

人体中尿酸的来源有外源和内源性两种途径，外源性尿酸主要以食物摄取为主，内源性尿酸是人体内嘌呤底物在黄嘌呤氧化酶的作用下产生的终产物，内源性尿酸占总尿酸来源的 80%。多数滤过的尿酸能被肾近曲小管重吸收，其中约 10% 经尿排泄。而大多数痛风患者的尿酸不能有效地通过肾脏排泄，最终形成高尿酸血症。URAT1 被认为是存在于肾脏中用于转运尿酸盐的主要蛋白，能够将尿酸从

管腔转入近曲小管上皮细胞并转化为单羧酸盐^[5-6]。该蛋白的缺陷与痛风的发生、发展密切相关，因此，可通过调节 URAT1 活性来增加肾脏对尿酸的排泄，从而达到治疗痛风的目的。此外，该过程中 URAT4 可以将尿酸转化为二羧酸盐^[7]。葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9) 是一种生电型己糖转运蛋白，其剪接变体能够调节尿酸重吸收，将尿酸、葡萄糖和果糖在顶膜区域穿过基底外侧膜转运入循环。丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆是传统的痛风治疗中应用的促尿

酸排泄剂,通过 URAT1 和 GLUT9 抑制尿酸重吸收。lesinurad 与传统的促尿酸排泄剂不同,仅抑制 URAT1 而并不影响外侧的基底转运蛋白。

Yeh 等^[4]在表达了 URAT1 的爪蟾卵中进行实验,证明 lesinurad 对血清尿酸的重吸收有抑制作用。接着又使用表达溶质转运蛋白家族 22 成员 6 有机阴离子转运体 1 (hOAT1) 和溶质转运蛋白家族 22 成员 8 有机阴离子转运体 3 (hOAT3) 的爪蟾卵细胞或 Flp293 细胞来评测 lesinurad 对 hOAT1 和 hOAT3 肾脏转运蛋白潜在的吸收和抑制作用^[8]。结果表明临床上所能达到的 lesinurad 浓度无法抑制 hOAT1 和 hOAT3。这些研究支持了先前的猜测,RDEA806 降低血清尿酸的可能机制是增加了尿酸的排泄。

以 SD 大鼠为模型,前 3 d 按剂量口服 lesinurad 或非布索坦,第 4 天同时 ig 另一种试剂。与仅使用一种药物单一治疗进行药动学相关比较,发现无论雌雄,联合服用 lesinurad 与非布索坦不会影响单一药物给药药动学特征^[9]。在雄性短尾猴模型中进行两期单向交叉实验,ig 给药并收集血浆与尿液。第一期:单剂量给药,组 1 给予药物 lesinurad,组 2 给予别嘌醇;第 2 期:组 1 先给药物 lesinurad 再同时给别嘌醇,组 2 顺序颠倒;附加第 3 期:同时给予丙磺舒和别嘌醇。结果显示 lesinurad 对别嘌醇的血浆药动学或尿药排泄没有作用。而丙磺舒对别嘌醇以及氧别嘌醇的药动学以及尿药排泄存在显著影响。实验表明,联合应用黄嘌呤氧化酶抑制剂和 lesinurad 能够安全地促进痛风患者尿酸排泄^[9]。

5 临床研究

5.1 I 期临床

Yeh 等^[10]选择健康志愿者进行单剂量口服给药 100 mg,发现 lesinurad 在健康志愿者体内吸收良好,且肝血流表观清除率 (CL/F) 较低,为 4.48 L/h,接近 5%,药物半衰期 $t_{1/2}$ 为 11.3 h,这提示用药剂量可以设定为 1 次/d,其他药动学参数 t_{max} 、 C_{max} 、 ACU_{last} 分别为 0.813 h、11.9 $\mu\text{g/mL}$ 、24.6 $\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{mL})$ 。

此外,lesinurad 被用于 98 名健康个体,选择年龄 18~45 岁的健康男性志愿者,从 5 mg 到 600 mg 提高单次剂量 (38 例患者,28 例用药),然后从 100 mg 到 400 mg 增加每日剂量 (60 例患者,48 例用药),共 10 d。平均最高血药浓度出现在用药 1 h 后。约 20%~50% lesinurad 在 24 h 内以原形经尿排泄。100、200 mg/d 剂量组血尿酸盐浓度分别降低 15%、30%。不良事件从轻度到中度不等,分别为腹痛、便

秘、腹泻和头痛,无 1 例退出试验或死亡^[11]。

一项名为 study 110 的开放标签 Ib 期临床研究,由 20 名男性高尿酸血症患者组成,年龄中位数为 42 岁 (26~62 岁),入组前血浆尿酸水平不低于 8.0 mg/dL,肌酐清除率高于 50 mL/min,对 lesinurad 与别嘌醇联用的疗效、药物相互作用进行了评价。受试者分为 2 组,组 1 先口服别嘌醇 300 mg,然后加服中剂量 lesinurad 400 mg;组 2 先口服别嘌醇 300 mg,然后加服高剂量 lesinurad 600 mg,两组给药 1 次/d,连续 7 d。疗效分析结果显示,所有受试者治疗前平均血浆尿酸水平为 93 mg/L,单独口服别嘌醇 7 d 后,均降至 64 mg/L,再经联合用药 7 d 后,组 1、2 受试者平均血浆尿酸水平分别降至 50、39 mg/L;单独口服别嘌醇、口服中剂量 lesinurad+别嘌醇以及口服高剂量 lesinurad+别嘌醇后,血浆尿酸水平降至 60 mg/L 以下的受试者比例分别为 20%、100%、100%,血浆尿酸水平降至 50 mg/L 以下的受试者比例分别为 5%、50%、90%,血浆尿酸水平降至 40 mg/L 以下的受试者比例分别为 0、0、50%。药物相互作用研究结果显示,别嘌醇与 lesinurad 联用时,无药动学相互作用,但 lesinurad 可使别嘌醇二酯 AUC 值降低 25%~35%。

此外,一项由 21 名高尿酸血症患者 (血浆尿酸水平高于 8 mg/dL) 参加的 Ib 期临床研究对 lesinurad 和非布索坦联用的疗效、安全性及药物相互作用进行了考察^[12]。首先,受试者在接受治疗前至少 7 d 使用秋水仙碱 0.6 mg,1 次/d,用于预防痛风发作;然后被分为 2 组,组 1 的 12 名受试者和组 2 的 9 名受试者在第 1~7 天均单独用非布索坦,剂量分别为 40、80 mg,1 次/d,第 8~14 天则在此给药方案基础上加用 lesinurad 400 mg,1 次/d,第 15~21 天 lesinurad 剂量为 600 mg;每周测定尿酸水平,并进行不良反应监测、实验室检查、生命体征、心电图和体格检查,以评价安全性。药动学结果显示,痛风患者联合服用非布索坦 40 mg/d 与 lesinurad 400、600 mg/d,lesinurad 平均血浆最高浓度 C_{max} 分别为 10.5、17.9 mg/mL,0~24 h 药时曲线下面积值分别为 54.5、89.6 mg/(h·mL)。当非布索坦剂量加倍至 80 mg/d,lesinurad 平均血浆最高浓度 C_{max} 分别为 10.9、16.4 mg/mL,24 h 药时曲线下面积值分别为 55.1、78.2 mg/(h·mL)。疗效分析显示,12 h 后单独使用非布索坦 40、80 mg 可使受试者血浆尿酸水平较治疗前分别降低 44%、52%;在使用非布索坦 40 mg 基础上加用 lesinurad 400、600 mg

后, 受试者血浆尿酸水平较治疗前分别平均降低 68%、71%, 其中 24 h 后, 血浆尿酸水平降至 6.0、5.0 mg/dL 以下的受试者比例分别为 100%、83%; 在使用非布索坦 80 mg 基础上加用 lesinurad 400、600 mg 后, 受试者血浆尿酸水平较治疗前分别降低 78%、81%, 其中血浆尿酸水平降至 6.0、5.0 mg/dL 以下的受试者比例均为 100%。药物相互作用研究结果显示, lesinurad 可使非布索坦的血浆 AUC 增加 20%~35%, 对非布索坦的半衰期无影响; 非布索坦对 lesinurad 的药动学参数无影响。安全性研究显示, lesinurad 和非布索坦联用可被良好地耐受, 研究中未见严重不良反应, 也无人因不良反应而停药。

5.2 II 期临床

2010 年, Perez-Ruiz^[13]在 208 名痛风患者当中进行了随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在对 lesinurad 与别嘌醇联合使用的疗效与安全性进行评价。在筛查之前, 患者接受至少 6 周稳定剂量别嘌醇 200~600 mg, 1 次/d, 估计的血肌酐清除率 >60 mL/min, 间隔至少 2 周的检测均显示血尿酸 >6.0 mg/dL。研究主要终点是 4 周后血尿酸的降低百分数。14 d 导入期中, 患者开始接受研究提供的相同剂量的别嘌醇治疗, 并启用秋水仙碱 0.5~0.6 mg, 1 次/d, 作为痛风复发预防性用药。患者被纳入 3 个剂量队列, lesinurad 200、400、600 mg, 各组内按照 2:1 的比例随机分配接受 lesinurad 或安慰剂+别嘌醇。在基线和治疗期间每周检测血尿酸水平。安全性评估包括不良事件、临床实验室检查结果、生命体征、12 导联心电图和体格检查。

结果显示, 各组单用别嘌醇时基线平均血尿酸水平相匹配: 别嘌醇+安慰剂组为 6.7 mg/dL, lesinurad+别嘌醇 200、400、600 mg 组分别为 6.4、6.9、7.3 mg/dL。治疗 4 周后, lesinurad+别嘌醇组平均血尿酸水平降低显著, 200、400、600 mg 组降幅分别为 16%、22%、30%, 相比之下, 别嘌醇+安慰剂组降低 3%, 所有比较均为 $P<0.0001$ 。意向治疗分析显示, 应答(血尿酸 <6 mg/dL)患者比例在 lesinurad+别嘌醇 200、400、600 mg 组分别为 63%、74%、79%, 相比之下别嘌醇+安慰剂组为 25%。末次观察回溯分析显示, lesinurad+别嘌醇 200、400、600 mg 组应答比例分别为 71%、76%、89%, 单用别嘌醇组为 29%。疗效不受肾功能和别嘌醇剂量影响。不良反应不常见, 非剂量相关性, 两组间相似。可能与研究药物相关, 见于 ≥2 例患者的不良

反应包括腹泻、消化不良、头晕、脂肪酶增加和血尿, 联合治疗组中总的患者发生率为 0.7%, 别嘌醇+安慰剂组为 1.4%~2.8%。5 例患者因不良反应停药, 3 例在别嘌醇+安慰剂组, 2 例在联合治疗组。接受 lesinurad 者中未见严重不良反应, 单用别嘌醇组中在导入期期间发生 1 例致死性心肌梗死。研究证明 lesinurad 联合别嘌醇治疗难治性痛风可呈剂量相关性降低血尿酸, 提高应答率。且与别嘌醇+安慰剂组相比, 所有剂量联合治疗组的上述转归均具显著差异。lesinurad 与别嘌醇联用也具有很好的耐受性。

随后 Perez-Ruiz 又进行了为期 44 周盲法、安慰剂对照 IIb 期扩展试验^[14]。本次研究纳入 126 名患者, 78 名给予 lesinurad, 48 名给予安慰剂, 其中 91 名患者顺利完成本次研究。78% lesinurad 治疗患者在第 44 周维持血尿酸 <6 mg/dL, 给予安慰剂患者为 56%; 而血尿酸 <5 mg/dL 则分别占 59%、25%。29 名患者, 其中 13 名来自安慰剂对照组、16 名来自 lesinurad 组, 因某些原因在 44 周之前退出了试验。整体的不良反应事件率很低, 与治疗组类似。4 名患者出现严重不良反应如心绞痛、脑动脉栓塞、肌腱断裂、感染性滑膜炎, 但是研究者认为这与治疗并无关系。测定所有组内的血肌酐, 4 名患者因为血肌酐增加而退出试验, 其中 1 名来自安慰剂对照组, 3 名来自 lesinurad 组。在 7~12 个月, 给予 200 mg lesinurad 剂量的患者每月急性痛风发作率要低于安慰剂对照组。研究得出如下结论, 对别嘌醇响应不完全的患者同时给予 lesinurad 之后会连续稳定地降低血尿酸水平至 6 或 5 mg/dL 以下, 在安慰剂对照组增加别嘌醇剂量的联合疗法很有优势。lesinurad 能够被良好耐受且不良反应发生率与安慰剂对照组相似, 而提早停药率则低于安慰剂对照组。lesinurad 可以称得上是目前最具潜力的抗高尿酸在研药物。

5.3 III 期临床

阿斯利康正在测试 lesinurad 与别嘌醇或非布索坦的联用情况, 3 项 III 期临床试验正处于中期阶段, 预期会在今年中期公布试验结果。如果这些试验进展顺利, 以 lesinurad 为主导的复方药物可能会成为全球医师的一款首选痛风治疗药物。阿斯利康首席医疗官 Garde 称在一小群不能使用黄嘌呤氧化酶抑制剂的患者身上得到的试验数据令人鼓舞^[15]。在使用别嘌醇和非布索坦无效患者中进行的一项 III 期临床研究显示, lesinurad 单独用药可明显降低尿酸的血清水平。然而, lesinurad 有一些令人担忧

的安全性问题,一旦 lesinurad 进入 FDA 审评,这些问题可能会给 lesinurad 带来一些麻烦。在单药 III 期临床试验中,这款药物增加了患者的肾脏相关风险,导致一些严重不良事件,该公司未透露细节,已披露的副作用包括腹泻、恶心和便秘。

6 安全性

lesinurad 被用于 98 名健康男性志愿者过程中,从 5 mg 到 600 mg 提高单次剂量,不良反应较轻微,没有出现严重不良反应、死亡或因不良反应提前停药。II 期临床试验结果表明,lesinurad 与别嘌醇或非布索坦联用具有良好耐受性,常见不良反应有腹泻、便秘、头痛等。lesinurad 与非布索坦或别嘌醇联用没有相互作用。

7 结语

高尿酸血症和痛风的发病人数日益增加,因其发病机制复杂,痛风的治愈效果不容乐观,困难重重。目前,lesinurad 临床药效明显,虽然仅仅处于 III 期临床试验阶段,但是该药物将会成为新一代痛风病症新型药物,痛风患者在接受黄嘌呤氧化酶抑制剂治疗但是尚未取得明显药效之时,lesinurad 药物将成为患者的理想选择。我们期待阿斯利康向美国和欧洲药物监管局提交该药物的上市申请书,这将是痛风患者的福音。

参考文献

- [1] Michael D, Jansen T L, George N, *et al.* Gout: why is this curable disease so seldom cured [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1765-1770.
- [2] Pema K M. lesinurad sodium [J]. *Drugs Fut*, 2011, 36(12): 875.
- [3] Yeh L, Hingorani V, Manhard K, *et al.* Safety and uric acid lowering effect in humans following multiple doses of RDEA806, a novel prodrug for the potential treatment of hyperuricemia [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 248.
- [4] Yeh L, Tamai I, Hamatake R, *et al.* Mode of action of RDEA594 as a uric acid lowering agent in humans following multiple doses of its prodrug RDEA806 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(Suppl II): 249.
- [5] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdu A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature*, 2002, 17: 447-452.
- [6] Endou H, Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(6): 578-584.
- [7] Hagos Y, Stein D, Ugele B, *et al.* Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(2): 430-439.
- [8] Yeh L T, Shen Z, Kerr B, *et al.* RDEA594, a potent URAT1 inhibitor without affecting other important renal transporters OAT1 and OAT3 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(Suppl3): 320.
- [9] Yang X Q, Dick R, Borges V, *et al.* Evaluation of drug-drug interaction potential between RDEA594, allopurinol and febuxostat in preclinical species [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 412-413.
- [10] Yeh L, Yang J, Theiss J, *et al.* RDEA594, a potential uric acid lowering agent through inhibition of uric acid reuptake, shows better pharmacokinetics than its prodrug RDEA806 [C]. San Francisco: 2008 Annual Scientific Meeting, 2008.
- [11] Yeh L T, Kerr B, Shen Z, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and serum uric acid lowering effect of RDEA594, a novel uricosuric agent, in healthy volunteers [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 320.
- [12] Fleischmann R, Kerr B, Yeh L T, *et al.* Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia [J]. *Rheumatology*, 2014, 266: 1-8.
- [13] Perez-Ruiz F, Hingorani V, Hingorani W J, *et al.* Efficacy and safety of RDEA594, a novel uricosuric agent, as combination therapy with allopurinol in gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 experience [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(Suppl 3): 609.
- [14] Perez-Ruiz F, Sundry J, Krishnan E, *et al.* Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent in combination with allopurinol in allopurinol refractory gout patients: randomized, blinded, placebo-controlled, phase 2B extension study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 71: 439.
- [15] Garde D. AstraZeneca may have a gout blockbuster on its hands with lesinurad [OL]. [2014-04-14]. <http://www.fiercebiotech.com/story/astrazeneca-may-have-gout-blockbuster-its-hands-lesinurad/>.