

【 上市新药 】

Lesinurad: 一种选择性尿酸再吸收抑制剂

陈琛, 刘宁宁, 缪子敬

天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300193

摘要: 尿酸盐重吸收转运因子 (URAT1) 是一种阴离子转运体, 它位于肾小管近端小管顶部细胞中, 决定尿酸的重吸收, 常作为治疗高尿酸血症及痛风药物的靶点。Lesinurad 是一种 URAT1 选择性抑制剂, 由阿斯利康制药公司研发, 并于 2015 年底被 FDA 批准与黄嘌呤氧化酶抑制剂联合用于高尿酸血症及痛风症状的缓解治疗。主要介绍 Lesinurad 的药物概况、相关研发背景、合成路线、药理作用、药动学、临床试验等方面研究情况, 为该药的推广应用以及同类新药研发提供依据。

关键词: Lesinurad; 高血尿酸; 痛风; URAT1 选择性抑制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 02-0328-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.036

Lesinurad: A selective uric acid reuptake inhibitor

CHEN Chen, LIU Ning-ning, MIAO Zi-jing

Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Urate transporter 1 (URAT1) is an anion transporter, which localizes to the apical side of the renal proximal tubular cells and is an important determinant of urate reabsorption and often as a target for the treatment of hyperuricemia and gout. It was developed by AstraZeneca, and approved by the FDA in the end of 2015 with a xanthine oxidase inhibitor used to relieve joint treating hyperuricemia and gout symptoms. This paper describes Lesinurad's drug profiles, background, synthetic route, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical trial research. It provides a basis for the promotion and application of the drug and similar drug research and development.

Key words: Lesinurad; high serum uric acid; gout; selective inhibition of URAT1

1 药物概况

通用名: Lesinurad

商品名: Zurampic®

化学名: 2-[[5-bromo-4-(4-cyclopropyl-1-naphthalenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-acetic acid

CAS: 878672-00-5

分子式: $C_{17}H_{14}BrN_3O_2S$

结构式: 见图 1

相对分子质量: 404.28

原研公司: 阿斯利康 (AstraZeneca)

适应症: 痛风, 高尿酸血症

给药途径: 口服

2 相关背景

痛风是因遗传性或获得性病因导致嘌呤代谢

紊乱所引起的一类疾病, 是由尿酸钠或尿酸结晶沉积于机体组织所引起的有一种或多种病变的临床综合征。随着饮食结构变化等因素, 近年来痛风发病率显著上升且呈年轻化趋势。2010 年, 美国成年人患痛风率为 3.9%, 全美约 830 万患者饱受痛风折

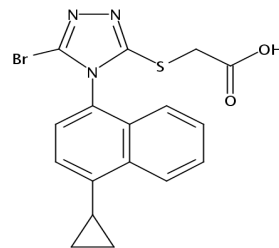


图 1 Lesinurad 的结构

Fig. 1 Structure of Lesinurad

收稿日期: 2016-01-22

作者简介: 陈琛, 沈阳药科大学制药工程专业本科毕业, 研究方向为药物合成研发。Tel: (022)23006831 E-mail: chenc@tjipr.com

磨,影响患者的生活质量^[1]。目前临床治疗急性痛风发作首选秋水仙碱一类抗炎药物,控制痛风发作依靠别嘌呤醇、非布司他等黄嘌呤氧化酶抑制剂及苯溴马龙等尿酸重吸收抑制剂。

阿斯利康公司于2015年12月22日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,Lesinurad(200 mg)作为全球首个尿酸盐重吸收转运因子(URAT1)抑制剂,联合黄嘌呤氧化酶抑制剂(如别嘌呤醇、非布司他)治疗高尿酸血症相关的痛风。其是一种选择性尿酸再吸收抑制剂,可阻断URAT1转运,通过使尿酸排泄正常化及降低尿酸的血清水平来

缓解疼痛症状,为广大痛风患者带来了福音^[2]。

3 合成路线^[3-4]

4-环丙基-1-萘胺在二甲基甲酰胺(DMF)溶媒体系中由CS₂和NaOH活化后与水合肼回流反应,处理后得到化合物2。将化合物2与N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛于二氧六环中回流反应,处理后得化合物3。化合物3溶于DMF, K₂CO₃作为碱与溴乙酰乙酸乙酯发生取代反应制得硫醚化合物4。化合物4在三氮唑2位发生溴化反应得化合物5,化合物5由LiOH水解后处理得目标产物Lesinurad。合成路线见图2。

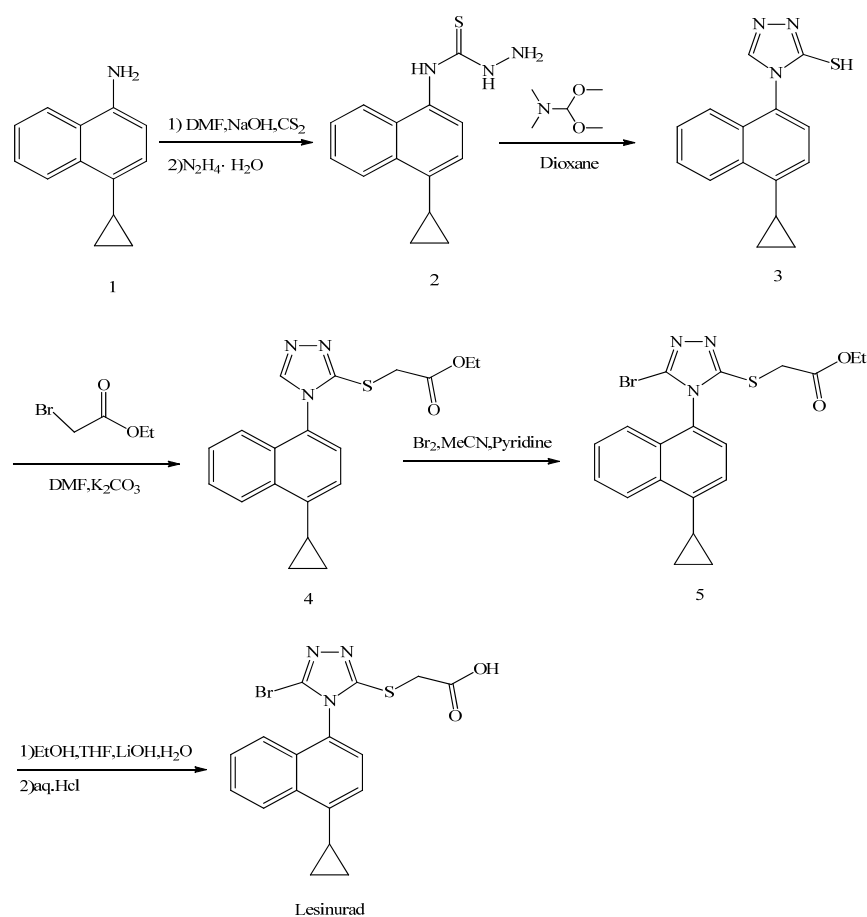


图2 Lesinurad的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of Lesinurad

4 药理作用

体外实验表明任何浓度下的Lesinurad都不能改变黄嘌呤氧化酶或嘌呤核苷磷酸化酶的活性。Lesinurad通过抑制URAT1受体和有机阴离子转运体OAT4的活性从而阻断近端肾小管对尿酸的重吸收,这是尿酸排泄的重要调节机制^[5]。Lesinurad作

用于爪蛙卵母细胞的URAT1受体抑制尿酸摄取的最小抑制浓度(IC₅₀)值为52.5 mmol/L。Lesinurad抑制OAT4活性的能力由人胚肾HEK293细胞在6-羧基荧光素转运载体下稳定表达情况来评价(羧基荧光素=5 mmol/L)。Lesinurad阻断了人胚肾HEK293细胞依赖OAT4的协助扩散(50 mmol/L),

且被赋形剂处理后细胞的无载体运输相对荧光单位较 Lesinurad 处理的细胞要高出 6 倍。Lesinurad 依靠通过 OTA4 抑制尿酸转运活性的 IC₅₀ 值为 5 mmol/L。因此, Lesinurad 有相同的潜力抑制 URAT1 受体和 OTA4 受体^[6]。

5 药动学

I 期临床试验评估健康禁食受试者单剂量口服 100、400、600 mg 的 Lesinurad 和健康非禁食受试者口服 5、25、100、200 mg 的疗效。禁食组给药 0.7 h 达峰浓度 (C_{max}), 非禁食组的为 1.2 h。同时, Lesinurad 的清除率在各种给药模型中非常恒定。24 h 内, Lesinurad 以原型排泄到尿液中约占 20%~50%^[7]。

在另一项 I 期临床试验中, 给予健康受试者口服 Lesinurad 溶液或速释胶囊 10 d (1 次/d, 每次 100~400 mg)^[7]。结果禁食状态下, 剂量达到 400 mg, Lesinurad 在体内代谢不完全, 有适度的累积。

此外还对肾损伤模型进行了药效学评估, 在一项 I 期非盲临床试验中, 评价分别单剂给予 Lesinurad (200 mg) 健康受试者 (7 人)、轻度肾损伤者 (8 人)、中度肾损伤者 (6 人)、重度肾损伤者 (3 人)^[8]。结果, 达峰时间 (T_{max}) 在 0.75~1.5 h, 受肾损伤程度影响较大; 轻度至重度肾损伤受试者的 C_{max} 值约为健康受试者的 130%、119% 和 112%; 肾清除率分别为 84%、15%、10%。另有试验证明轻度肾损伤对 Lesinurad 的体内代谢影响不大^[9]。

6 临床评价

6.1 I 期临床

在 I 期临床试验中, 采用双盲、空白对照、随机研究法分别对单剂量、多剂量、Lesinurad 与非布司他药物组合, 非盲法对 Lesinurad 与别嘌醇药物组合进行试验, 评价降低血尿酸水平的能力。

单药单剂量给药, 血尿酸降低的阈剂量为 25 mg, 剂量达 400~600 mg 时血尿酸降低程度在 27%~31%^[7]。多剂量 (10 d) 给药, 血尿酸降低程度, 100、200、400 mg 分别为 15%、30%、45%^[7]。与 40 mg 非布司他联合用药, Lesinurad 剂量为 200、400 mg 时血尿酸降低程度分别为 58% 和 70%^[10]。与 300 mg 别嘌醇联合用药, 400、600 mg 的 Lesinurad 血尿酸降低程度分别为 45% 和 55%^[11]。试验结果表明, Lesinurad 起效剂量较高, 联合使用别嘌醇及非布司他等抑制尿酸合成药可明显降低血尿酸水平。

在评价安全性的一项 I 期临床试验中^[7], 对禁食和非禁食健康受试者单剂及多剂量给药, Lesinurad 仅引起的轻度至中度不良反应, 无致死或停止试验等严重不良事件发生, 某些实验室参数 (生命体征、心电图等) 也无显著改变。多剂量给药组及安慰剂组均出现如腹痛、腹泻、咽痛、头痛、头晕、背痛、鼻咽炎及四肢酸痛等不良反应, 因此证明 Lesinurad 安全性良好。痛风患者使用 Lesinurad 与非布司他联合用药, 最常见的不良反应为消化不良和头痛, 无严重不良事件发生^[12]。

6.2 II 期临床

在一项双盲、安慰剂对照、随机的 II 期临床试验中, 评价痛风患者给予 Lesinurad 200、400 mg, 1 次/d 给药 1 周; 别嘌醇 300 mg, 1 次/d 给药 2 周; 或两药组合对血尿酸水平的影响。单用 Lesinurad 组尿酸排泄水平由约 440 mg 增至约 620 mg (正常值); 单用别嘌醇则显示尿酸排泄减少, 由约 400 mg 降至约 250 mg; 联合用药则降至正常排泄水平 (约 620 mg)^[13]。对血尿酸的影响, 联合用药比单用 Lesinurad 200 mg 的降低血尿酸水平提高 51%, 400 mg 的为 56%; 比单用 300 mg 剂量别嘌醇降低血尿酸的水平提高 36%^[11]。试验证明联合用药对于增加尿酸排泄和降低血尿酸水平有更好效果。

在另一项双盲、安慰剂对照、随机、多中心的 II 期临床试验中, 123 名血尿酸平均水平 ≥ 9.2 mg/mL 的痛风患者给予 Lesinurad, 将其分为 3 个治疗组 (200 mg 给药 4 周; 200 mg 给药 1 周, 400 mg 给药 3 周; 200 mg 给药 1 周, 400 mg 给药 1 周, 600 mg 给药 2 周)^[13], 结果显示逐渐增加剂量使血尿酸回归正常率分别为 13%、42% 和 60%, 说明增加剂量对血尿酸的控制起到积极作用。

在一项双盲、安慰剂对照、随机、多中心的以 208 名耐受别嘌醇的痛风患者 (血尿酸 ≥ 6 mg/dL) 为对象的 II 期临床试验中, 将受试者分为 3 个治疗组给予 Lesinurad (200 mg 给药 4 周; 200 mg 给药 1 周, 400 mg 给药 3 周; 200 mg 给药 1 周, 400 mg 给药 1 周, 600 mg 给药 2 周) 和别嘌醇, 观测血尿酸水平^[13]。结果表明给予 Lesinurad 后, 3 个治疗组血尿酸正常率分别为 71%、76% 和 87%, 说明对别嘌醇耐受的痛风患者在加服不同剂量的 Lesinurad 后, 血尿酸回归正常率随剂量升高而升高。

在一项长期给药试验中, Lesinurad 与别嘌醇联合用药治疗 28 周的患者在终末期血尿酸达标率为

78%，Lesinurad 单独用药治疗 44 周的患者在终末期血尿酸达标率为 90%，给予安慰剂和别嘌醇的对照组达标率仅 55%^[14]。说明长期使用可以明显控制血尿酸水平，预防痛风发作。

6.3 III期临床

2015 年 6 月，在第 16 届欧洲抗风湿病联盟年会上发布了 3 个 III 期临床试验结果。报告指出降低血尿酸和尿酸结石面积与痛风发作呈正相关。经过 12 个月，平均血尿酸为 3.0 mg/dL 的患者平均尿酸结石的减小率为 60%，期间接受痛风发作治疗的占 12.2%^[15]。2015 年 11 月，第 79 届美国风湿病学会上的报告指出将 697 名患者分为安慰剂+别嘌醇、Lesinurad 200 mg+别嘌醇、Lesinurad 400 mg+别嘌醇 3 个试验组，6 个月后 3 组患者的肌酐清除率为 90 mL/min 的比例分别为 21.4%、60.4%、70.4%；肌酐清除率为 60 mL/min 的比例分别为 33.8%、59.5%、66.7%。考虑到不同肾功能的影响，3 个试验组内的平均血肌酐清除率大体一致^[16]。会议还报告一项数据，终末期血尿酸均值为 3、3~4、4~5、5~6、6 mg/dL 的患者需要接受痛风急性发作治疗的比例分别为 12.2%、16.1%、19.9%、20.5% 和 19.5%；终末期血尿酸均值为 ≈3、3、≈5、5 mg/dL 的与治疗相关的不良事件发生率为 78.8%、76.6%、78.4% 和 75.7%，其中严重不良事件发生率为 6.7%、6.5%、5.3% 和 7.3%^[17]。

2012 年 1 月，一项针对评价单用 Lesinurad 对耐受或禁忌黄嘌呤氧化酶抑制剂的痛风患者的 III 期临床试验共招募 214 名受试志愿者。2013 年 12 月，一项相关研究报告指出血尿酸平均值在 6 个月时达 6 mg/dL 的比例，Lesinurad 组较安慰剂高；但是 Lesinurad 组更易出现血肌酐升高及肾相关不良事件。2015 年 6 月，在第 16 届欧洲抗风湿病联盟年会中报告此项临床试验另一关键数据：给药 6 个月后 Lesinurad 组血尿酸达 5 mg/dL 者占 14%，安慰剂组的为 0%，Lesinurad 组血尿酸达 4 mg/dL 者占 3.7%，安慰剂组的为 0%^[18]。

2012 年 1 月，一项针对痛风患者的 Lesinurad 与非布司他联用的 III 期临床试验共招募约 330 名受试志愿者。积极的数据在 2014 年 8 月报告，400 mg 剂量 Lesinurad 与非布司他联用 6 个月的血尿酸低于 5 mg/dL 的受试者比例高于单用非布司他治疗受试者^[19]。2015 年 6 月，在第 16 届欧洲抗风湿病联盟年会中报告此项临床试验另一关键数据：在第 12

个月，患者血尿酸为 5、4、3 mg/dL 的比例在 200 mg Lesinurad+非布司他组的分别为 56.5%、46.2%、31.1%；400 mg Lesinurad+非布司他组的分别为 60.6%、56%、42.2%；安慰剂+非布司他组的分别为 41.3%、16.5%、5.5%。结果显示 Lesinurad+非布司他的耐受性较好^[20]。2015 年 11 月，在第 79 届美国风湿病学会年会上发布在核心研究和延伸研究期对痛风结石的影响的数据，指出在 12 个月核心期、6 个月延伸期、12 个月延伸期中，200CROSS 组的痛风石面积减少率分别为 49%、61.7% 和 64.1%；200CONT 组分别为 54.8%、60%、66.3%；400CROSS 组分别为 0.5%、36% 和 44.1%；400CONT 组分别为 58.6%、70.2%、72.4%。痛风急性发作在延伸期的 CORSS 组有所升高，在持续治疗组无升高迹象^[21]。

7 结语

约 90% 的日负荷尿酸盐均被肾脏滤过并重吸收入血，该过程是由特殊的阴离子转运因子介导的。该转运过程位于肾小管近端小管顶部细胞中，是尿酸重吸收的重要影响因素。URAT1 受体是目前治疗痛风研究的热门药物靶点，其活性可被苯溴马隆、丙磺舒、洛沙坦、磺吡酮等促尿酸排泄药抑制。Lesinurad 选择性地抑制 URAT1 受体，抑制尿酸在肾小管中的重吸收，从而降低血尿酸水平，达到缓解痛风症状的作用。

临床研究表明 Lesinurad 分别与非布司他、别嘌醇联合用药可以平稳降低痛风患者尿酸水平，且对别嘌醇和非布司他耐受的高尿酸血症及痛风患者有明显的降低尿酸作用。

随着全球范围内痛风发病率的上升，Lesinurad 在日益增长的药品市场中有望成为重要角色。以 Lesinurad 为主导的复方药物可能会成为全球医师的一款治疗高尿酸血症及通风的首选药物，有关其疗效与安全性的评价仍在进行，后续报道会层出不穷。

参考文献

- [1] 于一云, 薛 愉, 朱小霞, 等. 急性痛风性关节炎的药物治疗及选择 [J]. 上海医药, 2015, 36(11): 14-18.
- [2] 耿艳艳, 于 冰, 徐为人, 等. 新型痛风治疗药物 lesinurad sodium [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 685-689.
- [3] 王 鹏, 李丕旭, 谷向永. 痛风治疗药 Lesinurad 的制备方法及其 Lesinurad 中间体 [P]. 中国: 103524440, 2014-01-22.

- [4] 田 禾, 蔡文卿, 谢亚非, 等. lesinurad 的合成工艺研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 1-7.
- [5] 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.
- [6] Tan P K, Hyndman D, Liu S, *et al.* Lesinurad (RDEA594), A novel investigational uricosuric agent for hyperuricemia and gout. blocks transport of uric acid induced by hydrochlorothiazide [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(Suppl 3): 187.
- [7] Yeh L, 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(Suppl III): 320.
- [8] Kerr B, Shen Z, Yeh L, *et al.* Pharmacokinetics and serum urate lowering effect of RDEA-594, a novel URAT1 inhibitor, in gout patients and subjects with varying degrees of renal impairment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, S93. doi:10.1038/clpt.2010.335.
- [9] Hagerty D, Kerr B, Shen Z, *et al.* Pharmacokinetics, efficacy and safety of lesinurad, a novel URAT1 inhibitor, in individuals with mild to moderate renal impairment [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(Suppl)10: 1030.
- [10] Yeh L, Kerr B, Shen I, *et al.* RDEA-594, A novel URAT1 inhibitor, shows significant additive urate lowering effects in combination with febuxostat in both healthy subjects and gout patients [OL]. (2011-03-05) [2015-12-21]. <http://www.ardeabio.com/assets/001/5137.pdf>.
- [11] Shen Z, Yeh L, Kerr B, *et al.* RDEA594, A novel uricosuric agent, shows significant additive activity in combination with allopurinol in gout patients [OL]. [2011-03-05] [2015-12-21]. <https://www.researchgate.net/publication/266173740>.
- [12] Fleischmann R, Shen Z, Yeh L T *et al.* Lesinurad (RDEA594), A novel oral uricosuric agent, in combination with febuxostat shows significant additive urate lowering effects in gout subjects with 100% response achieved for all combination dose regimens [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(Suppl 3): 188.
- [13] Perez-Ruiz F, Hingorani V, Welp J, *et al.* Efficacy and safety of a range of doses of RDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 experience [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(Suppl 3): 121.
- [14] Perez-Ruiz F, Sundry J, Krishnan E, *et al.* Efficacy and safety of Lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(Suppl 3): 104.
- [15] Sundry J, Perez-Ruiz F, Krishnan E, *et al.* Efficacy and safety of Lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: preliminary results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b extension study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(Suppl 3): 771.
- [16] Terkeltaub R, Perez-Ruiz F, Storgard C, *et al.* Relationship between sustained lowering of serum urate levels and improvements in gout flares and tophus area: pooled exploratory analysis of gout subjects receiving lesinurad and xanthine oxidase inhibitor combination therapy [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(Suppl 10): 2524-2525.
- [17] Saag K G, Bardin T, So A, *et al.* Analysis of Gout subjects receiving lesinurad and allopurinol combination therapy by baseline renal function [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(Suppl 10): 2524-2525.
- [18] Tausche A K, Alten R, Dalbeth N, *et al.* Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to xanthine oxidase inhibitors (light): a randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month phase iii clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(Suppl 2): 769.
- [19] AstraZeneca announces top-line results from the phase iii programme of Lesinurad in combination with xanthine oxidase inhibitors in gout patients [OL]. (2014-08-13) [2015-12-21]. <http://www.astrazeneca.se/pressrum/pressmeddelanden-och-nyheter/Article/astrazeneca-announces-topline-results-from-the-phase-iii>.
- [20] Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, *et al.* Lesinurad, a novel selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat, in patients with tophaceous gout: the crystal phase iii clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(Suppl 2): 778.
- [21] Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, *et al.* Efficacy and safety in patients with tophaceous gout receiving lesinurad and febuxostat combination therapy: interim analysis of an extension study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(Suppl 10): 2836-2837.