



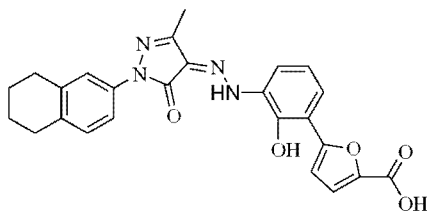
(21)申請案號：111116453 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 29 日
 (51)Int. Cl. : *A61K31/4155(2006.01)* *A61P7/04 (2006.01)*
 (30)優先權：2021/04/30 中國大陸 202110481005.0
 (71)申請人：大陸商江蘇恒瑞醫藥股份有限公司(中國大陸)JIANGSU HENGRUI
 PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
 中國大陸
 (72)發明人：林宏達 LIN, HONGDA (CN)；沈凱 SHEN, KAI (CN)；沈亞琪 SHEN, YAQI
 (CN)；丁雪鷹 DING, XUEYING (CN)；瞿文君 QU, WENJUN (CN)
 (74)代理人：洪蘭心
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 20 頁

(54)名稱

血小板生成素受體激動劑的給藥方案

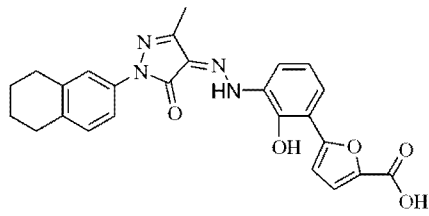
(57)摘要

本公開涉及一種血小板生成素受體激動劑的給藥方案。具體而言，本公開提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽，其中所述的患者中式 I 所示的化合物或其可藥用鹽與 BCRP 底物在患者體內不產生藥物-藥物相互作用。



式I

The present disclosure relates to a dosage regimen of a thrombopoietin receptor agonist. Specifically, the present disclosure provides a method for treating thrombocytopenia, including administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the patient. The salt does not produce drug-drug interactions with BCRP substrates in patients.



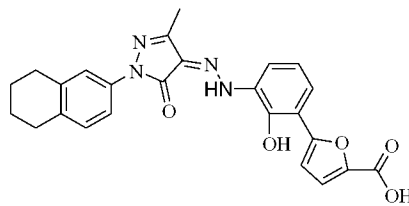
formula I

【發明摘要】

【中文發明名稱】血小板生成素受體激動劑的給藥方案

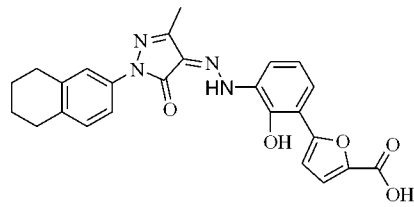
【英文發明名稱】 DOSAGE REGIMEN FOR THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONIST

【中文】本公開涉及一種血小板生成素受體激動劑的給藥方案。具體而言，本公開提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽，其中所述的患者中式I所示的化合物或其可藥用鹽與BCRP底物在患者體內不產生藥物-藥物相互作用。



式I

【英文】 The present disclosure relates to a dosage regimen of a thrombopoietin receptor agonist. Specifically, the present disclosure provides a method for treating thrombocytopenia, including administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the patient. The salt does not produce drug-drug interactions with BCRP substrates in patients.



formula I

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】血小板生成素受體激動劑的給藥方案

【英文發明名稱】DOSAGE REGIMEN FOR THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONIST

【技術領域】

【0001】 本公開屬於醫藥技術領域，涉及一種血小板生成素受體激動劑的給藥方案。

【先前技術】

【0002】 本申請要求申請日為2021年4月30日的中國專利申請CN202110481005.0的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0003】 血小板是在止血和受損血管的修復過程中發揮重要作用的細胞。臨床上，原發免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia，ITP），骨髓衰竭性疾病如再生障礙性貧血（aplastic anemia，AA），惡性血液病如骨髓增生異常症候群（myelodysplastic syndromes，MDS），慢性肝病，以及由化療、放療、細菌或病毒感染（HIV、HCV等）均可引起患者血小板減少。血小板減少最主要的危害是出血或出血風險增高，嚴重時可導致內臟甚至顱內出血，危及患者生命；或者限制臨床手術治療。因此，快速、有效、安全地提高血小板減少性疾病患者的血小板計數，是目前臨床研究的熱點之一。研究發現，血小板生成素受體激動劑（thrombopoietin receptor agonist，TPORA）在各種原因導致的血小板減少症治療中均具有重要意義。

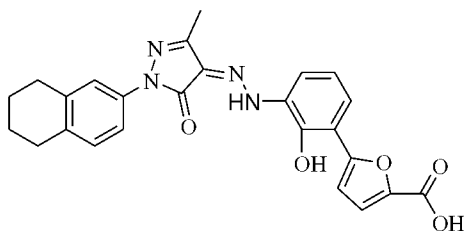
【0004】 艾曲泊帕（Eltrombopag，Promacta®）是GSK公司開發的口服小分子TPORA。小分子TPORA作用於TPO-R的跨膜區域，活化人類TPO-R的訊號

傳導通路，並導致骨髓幹細胞中巨核細胞的增殖及分化。此外，小分子TPORA還可刺激造血幹細胞，促進骨髓再生障礙的復蘇用於治療難治性再生障礙性貧血。目前批准的艾曲泊帕治療適應症包括：（1）對糖皮質激素、免疫球蛋白或脾切除療效欠佳的成人及兒童（1周歲以上）慢性原發免疫性血小板減少症（ITP），該成人適應症於2008年11月獲得美國FDA批准，並且在2009年在歐洲獲准，兒童適應症於2018年8月被美國FDA批准；（2）慢性丙型肝炎合併血小板缺乏症（Chronic Hepatitis C-associated Thrombocytopenia），該適應症於2012年2月獲得美國FDA的批准，2013年也在歐洲獲得了批准；（3）聯合標準免疫抑制治療作為一線治療用於成人及兒童（2周歲以上）重型再生障礙性貧血患者，該適應症於2018年11月獲得FDA批准；（4）免疫抑制治療反應不佳的重度再生障礙性貧血患者，該適應症於2014年8月獲得美國FDA批准。此外，艾曲泊帕於2018年在中國獲批上市用於成人及12歲以上兒童慢性ITP患者治療。

【0005】 2011年GSK公開了聯合用藥艾曲波帕和瑞舒伐他汀的臨床試驗數據Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers，顯示艾曲波帕與瑞舒伐他汀聯合用藥使研究人群中瑞舒伐他汀的血漿幾何平均AUC(90%信賴區間)增加了55%(42%，69%)， C_{max} 增加了103%(82%，126%)，艾曲波帕的藥品說明書中建議服用艾曲波帕時，若同時服用瑞舒伐他汀，建議將瑞舒伐他汀的劑量減少50%，並密切監測其相關副作用。

【0006】 本公開提供了一種式I所示（(Z)-5-(2-羥基-3-(2-(3-甲基-5-氧代-1-(5,6,7,8-四氫萘-2-基)-1H-吡啶-4(5H)-亞基)胍基)苯基)呋喃-2-羧酸）的化合物或其可藥用鹽，可作為血小板生成素（TPO）受體激動劑，提高血液中血小板的含量，用於治療多種血液疾病，如由血小板缺陷引起的疾病。同時也可以用於治療血小板減少症，例如原發免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia，ITP），骨髓衰竭性疾病如再生障礙性貧血（aplastic anemia，AA），惡性血液

病如骨髓增生異常症候群（myelodysplastic syndromes, MDS），慢性肝病，以及由化療、放療、細菌或病毒感染（HIV、HCV等）均引起的患者血小板減少。



式 I

【0007】 在已進行的臨床試驗中，治療ITP有效率主要臨床指標為治療8周後反應者（定義為血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ ）的比例，給予ITP患者式I或其可藥用鹽，到達主要臨床終點患者為58.9%（2.5mg組）或64.3%（5.0mg組）；根據NCT01762761公開的臨床試驗結果，艾曲波帕到達主要臨床終點患者為57.7%（60/104 25mg），式I或其可藥用鹽在治療效果上，與艾曲波帕相當，達到主要臨床終點的患者比例稍多。

【0008】 根據體外研究證實，式I或其可藥用鹽是乳腺癌耐藥蛋白（BCRP）的抑制劑和底物，BCRP是一種外排轉運體，它可將藥物從肝臟運輸到膽汁中，同時也限制腸道藥物吸收利用，他汀類藥物如瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和辛伐他汀均為BCRP底物。瑞舒伐他汀被稱為是“超級他汀”，能夠有效降低血脂、逆轉動脈粥樣斑塊、降低動脈粥樣硬化炎性指標，並且能在高風險和低風險患者中減少心血管事件發生率和死亡率，作為飲食控制和其它降脂措施（如LDL去除療法）的輔助治療，持續用藥時間較長。相比於其他他汀類藥物，瑞舒伐他汀具有肝選擇性高、親油性低、不良反應低的優勢，常見的不良反應是肌肉毒性，嚴重者可引起橫紋肌溶解，這種不良反應或直接或間接與他汀類藥合用的其他藥物所產生的藥動學相互作用有關。

【0009】 BCRP對瑞舒伐他汀的藥物處置很重要，在接受瑞舒伐他汀治療的受試者中，BCRP(421CA)純合子或BCRP(421AA)純合子與BCRP(421CC)

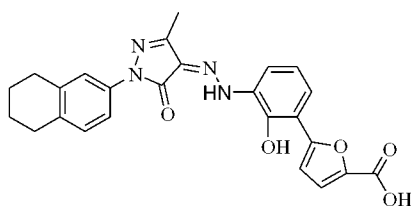
第3頁，共15頁(發明說明書)

對照組相比，服用瑞舒伐他汀後的暴露量相差兩倍。因此，服用式I或其可藥用鹽後可能會增加BCRP底物瑞舒伐他汀的暴露量。

【0010】 本公開提供了一種式I或其可藥用鹽的治療方法，當同時服用式I或其可藥用鹽和BCRP底物時，不會產生臨床意義上的藥物-藥物相互作用，與單用藥（瑞舒伐他汀鈣片）相比，聯合用藥（瑞舒伐他汀鈣片+式I或其可藥用鹽）後血漿中瑞舒伐他汀的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何最小二乘均值比值及其90%信賴區間分別為112.87%（101.95%~124.96%）、110.28%（103.93%~117.01%）、110.28%（103.67%~117.32%）。血漿中瑞舒伐他汀的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何均值比值及其90%信賴區間均落在80.00%~125.00%範圍之內，即可認為式I或其可藥用鹽對瑞舒伐他汀的PK暴露量沒有影響。乳腺癌耐藥蛋白（BCRP）底物瑞舒伐他汀鈣片聯合BCRP抑制劑式I或其可藥用鹽給藥後不會出現具有臨床意義的藥物-藥物相互作用。即式I或其可藥用鹽與瑞舒伐他汀聯合使用時，不需要調整瑞舒伐他汀的給藥劑量。乳腺癌耐藥蛋白（BCRP）底物瑞舒伐他汀鈣片聯合式I或其可藥用鹽給藥後在健康受試者的安全性和耐受性良好。

【發明內容】

【0011】 本公開提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物在患者體內不產生藥物-藥物相互作用；



式 I。

【0012】 本公開還提供一種用於治療血小板減少之式I所示的化合物或其可藥用鹽，式I所示的化合物或其可藥用鹽與BCRP底物在患者體內不產生藥物-藥物相互作用。

【0013】 本公開所述之不產生藥物-藥物相互作用，即為不產生臨床意義的藥物-藥物相互作用，具體來說，本公開所述之不產生臨床意義的藥物-藥物相互作用，表示系統暴露量改變的臨床意義不足以採取臨床措施，如禁用、慎用、用藥劑量或方案調整或者其他治療監測。或使用指針底物來確定在研藥物是否為促變藥物時，如果血液暴露比的90%信賴區間完全落在80%~125%的等效性範圍之內，則認定不會出現臨床顯著性的藥物-藥物相互作用（DDI）。

【0014】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，與單獨服用BCRP底物相比，不需要調整BCRP底物的給藥劑量。

【0015】 在某些實施方案中，本公開所述的患者是既需要給予治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽，同時還需要給予治療有效量的BCRP底物。

【0016】 在某些實施方案中，本公開所述的患者是人類患者。

【0017】 本公開還提供一種用於治療血小板減少之式I所示的化合物或其可藥用鹽，給予患者式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，與單獨服用BCRP底物相比，不需要調整BCRP底物的給藥劑量。

【0018】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，BCRP底物在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在單獨服用BCRP底物時 $AUC_{0-\infty}$ 的80.00%~125.00%範圍之內。

【0019】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，BCRP底物

在血漿中的 AUC_{0-t} 在單獨服用BCRP底物時 AUC_{0-t} 的80.00%~125.00%範圍之內。

【0020】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，BCRP底物在血漿中的 C_{max} 在單獨服用BCRP底物時 C_{max} 的80.00%~125.00%範圍之內。

【0021】 本公開還提供一種用於治療血小板減少的式I所示的化合物或其可藥用鹽，給予患者式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，BCRP底物在血漿中的 C_{max} 在單獨服用BCRP底物時 C_{max} 的80.00%~125.00%範圍之內、BCRP底物在血漿中的 AUC_{0-t} 在單獨服用BCRP底物時 AUC_{0-t} 的80.00%~125.00%範圍之內或BCRP底物在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在單獨服用BCRP底物 $AUC_{0-\infty}$ 的80.00%~125.00%範圍之內。

【0022】 在某些實施方案中，本公開所述的給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，BCRP底物在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 或 AUC_{0-t} 在單獨服用BCRP底物時 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 或 AUC_{0-t} 的80.00%~125.00%範圍之內。具體可以為給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物，BCRP底物在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 或 AUC_{0-t} 均值與單獨服用BCRP底物時BCRP底物的 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 或 AUC_{0-t} 的均值的比值落入80.00%~125.00%範圍之內。其中所述的均值可以是算數均值、幾何均值、幾何最小二乘均值等本發明所屬技術領域具有通常知識者常規選擇的均值類型。其中所述的均值的比值落入80.00%~125.00%範圍之內，具體可以是幾何最小二乘均值比值及其90%信賴區間落入80.00%~125.00%範圍之內。

【0023】 在某些實施方案中，本公開中所述的BCRP底物為具有一定治療活性的化合物、活性分子、藥物組合物、藥物等。BCRP底物可以是申請日或優先權日前已知的或是申請日或優先權日後經驗證的BCRP底物。

【0024】 在某些實施方案中，其中所述的BCRP底物為瑞舒伐他汀或其可

藥用鹽、伊馬替尼或其可藥用鹽、伊立替康或其可藥用鹽、拉帕替尼或其可藥用鹽、胺甲喋呤或其可藥用鹽、米托蒽醌或其可藥用鹽、柳氮磺胺吡啶或其可藥用鹽或拓撲替康或其可藥用鹽，優選BCRP底物為瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，更優選BCRP底物為瑞舒伐他汀鈣。

【0025】 在某些實施方案中，其中所述的式I所示的化合物或其可藥用鹽以藥物組合物的形式給藥。

【0026】 在某些實施方案中，其中所述的組合物包括治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和藥學上可接受的載體。

【0027】 在某些實施方案中，其中所述的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽以藥物組合物的形式給藥。

【0028】 在某些實施方案中，其中所述的組合物包括治療有效量的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽和藥學上可接受的載體。

【0029】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，瑞舒伐他汀在血漿中的 C_{max} 在11.8ng/ml的80.00%~125.00%範圍內。

【0030】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，瑞舒伐他汀在血漿中的 AUC_{0-t} 在120 ng*h/ml的80.00%~125.00%範圍內。

【0031】 本公開還提供一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，瑞舒伐他汀在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在123 ng*h/ml的80.00%~125.00%範圍內。

【0032】 本公開還提供一種用於治療血小板減少的式I所示的化合物或其可藥用鹽，給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，瑞舒伐他汀在血漿中的 C_{max} 在11.8ng/ml的

80.00%~125.00% 範圍內、瑞舒伐他汀在血漿中的 AUC_{0-t} 在 120 ng*h/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內或瑞舒伐他汀在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在 123 ng*h/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內。

【0033】 在某些實施方案中，本公開所述的患者是既需要給予治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽，同時還需要給予治療有效量的瑞舒伐他汀，其中所述的患者還同時患有高膽固醇血症或混合型血脂異常症，其中所述患有高膽固醇血症或混合型血脂異常症的患者還包括，根據臨床需要，有給予瑞舒伐他汀的必要。

【0034】 本公開還提供一種治療高膽固醇血症或混合型血脂異常症的方法，包括給予患者治療有效量的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽和治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽，不需要調整瑞舒伐他汀或其可藥用鹽的給藥劑量。

【0035】 本公開還提供一種治療高膽固醇血症或混合型血脂異常症的方法，包括給予患者10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽和治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽，瑞舒伐他汀在血漿中的 C_{max} 在 11.8ng/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內、瑞舒伐他汀在血漿中的 AUC_{0-t} 在 120 ng*h/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內或瑞舒伐他汀在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在 123 ng*h/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內。

【0036】 本公開還提供一種用於治療高膽固醇血症或混合型血脂異常症的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，給予患者10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽和治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽，瑞舒伐他汀在血漿中的 C_{max} 在 11.8ng/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內、瑞舒伐他汀在血漿中的 AUC_{0-t} 在 120 ng*h/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內或瑞舒伐他汀在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在 123 ng*h/ml 的 80.00%~125.00% 範圍內。

【0037】 本公開還提供一種式I或其可藥用鹽的給藥方法，包括給予同時患有血小板減少和混合型血脂異常症患者式I或其可藥用鹽和瑞舒伐他汀或其可

藥用鹽，不需要調整瑞舒伐他汀或其可藥用鹽的給藥劑量。

【0038】 本公開還提供一種式I或其可藥用鹽的給藥方法，包括給予同時患有血小板減少和高膽固醇血症患者式I或其可藥用鹽和瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，不需要調整瑞舒伐他汀或其可藥用鹽的給藥劑量。

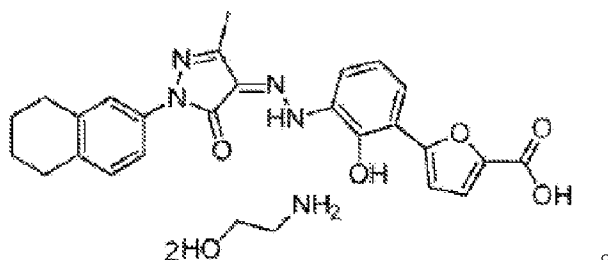
【0039】 在某些實施方案中，所述的10mg的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，10mg為瑞舒伐他汀或其可藥用鹽中瑞舒伐他汀的重量。

【0040】 在某些實施方案中，其中所述的BCRP底物為瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，給藥劑量為5-30mg。其中所述的給藥劑量為單次給藥瑞舒伐他汀或其可藥用鹽中瑞舒伐他汀的重量。給藥劑量優選5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg。

【0041】 在某些實施方案中，其中所述的BCRP底物為或其可藥用鹽，每日給藥劑量總量為5-30mg。其中所述的每日給藥劑量總量為每日給藥瑞舒伐他汀或其可藥用鹽中瑞舒伐他汀的總重量。每日給藥劑量總量優選5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg。

【0042】 在某些實施方案中，其中所述的BCRP底物為瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，給藥頻率為每日一次、每日兩次或每日三次。

【0043】 在某些實施方案中，其中所述式I所示的化合物或其可藥用鹽為式I二乙醇胺鹽。所述的式I二乙醇胺鹽具體為下式結構：



【0044】 在某些實施方案中，其中式I或其可藥用鹽給藥劑量為1-30mg。其中所述的給藥劑量為單次給藥式I或其可藥用鹽中式I化合物的重量。給藥劑量

優選1.0mg、2.0mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg。

【0045】 在某些實施方案中，其中式I或其可藥用鹽給藥頻率為每日一次、每次兩次或每日三次。

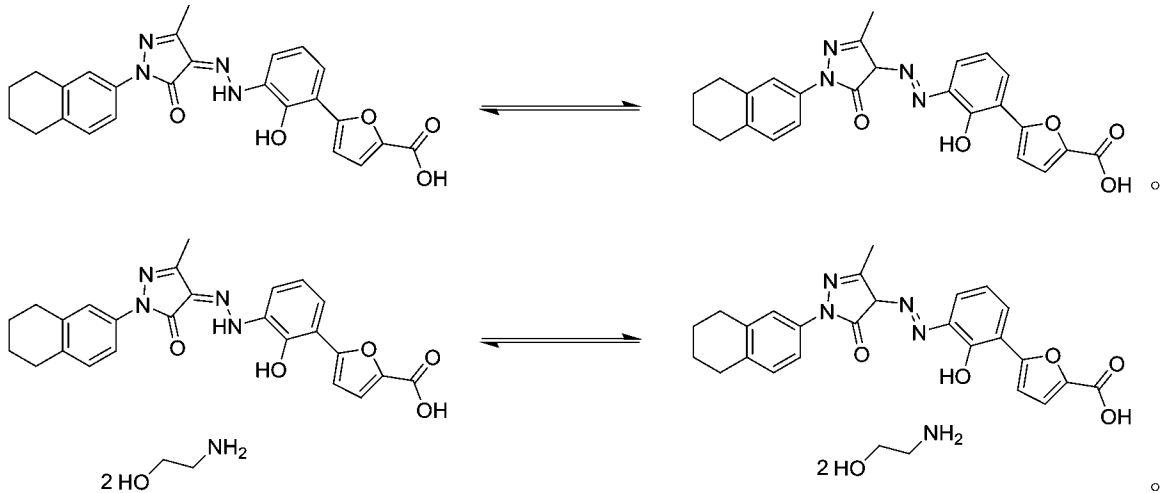
【0046】 本公開中所述的“給予患者治療有效量的式I所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的BCRP底物”是指在一定時間期限內給予式I或其可藥用鹽和至少一種BCRP底物，所述的時間期限可以是一個給藥週期內，可選72小時以內、36小時以內、48小時以內、24小時以內、20小時以內、18小時以內、16小時以內、12小時以內、10小時以內、8小時以內、6小時以內、4小時以內、2小時以內、1小時以內、0.5小時以內或一併服用。優選24小時以內、20小時以內、18小時以內、16小時以內、12小時以內、10小時以內、8小時以內、6小時以內、4小時以內、2小時以內、1小時以內、0.5小時以內或一併服用。

【0047】 本公開中所述的“單獨服用BCRP底物”是指服用BCRP底物時不與其他產生藥物-藥物相互作用的化合物、活性分子、藥物組合物、藥物等同時服用，通常為臨床使用中依據藥品說明書標注的給藥劑量；在某些實施方案中，單獨服用BCRP底物的給藥劑量或治療有效量可以理解為根據臨床治療需要，在不考慮藥物-藥物相互作用的前提下，給予患者的其中活性成分的重量。

【0048】 本公開中所述的“血小板減少”包括但不限於原發免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia，ITP），骨髓衰竭性疾病如再生障礙性貧血（aplastic anemia，AA），惡性血液病如骨髓增生異常症候群（myelodysplastic syndromes，MDS），慢性肝病，以及由化療、放療、細菌或病毒感染（HIV、HCV等）引起的血小板減少。

【0049】 本公開中所述的式I所示的化合物存在互變異構體，雖然為簡便起見將式I結構式畫成某些異構體形式，但是本發明可以包括所有的異構體，如互變異構體、旋轉異構體、幾何異構體、非對映異構體、外消旋體和對映異構

體。式I所示的化合物的互變異構體也屬於本公開保護範圍之內，例如：



【0050】 本公開提供了一種式I或其可藥用鹽的治療方法，當同時服用式I或其可藥用鹽和BCRP底物時，不會產生臨床意義上的藥物-藥物相互作用，與單用藥（瑞舒伐他汀鈣片）相比，聯合用藥（瑞舒伐他汀鈣片+式I或其可藥用鹽）後血漿中瑞舒伐他汀的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何最小二乘均值比值及其90%信賴區間分別為112.87%（101.95%~124.96%）、110.28%（103.93%~117.01%）、110.28%（103.67%~117.32%）。血漿中瑞舒伐他汀的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的幾何均值比值及其90%信賴區間均落在80.00%~125.00%範圍之內，即可認為式I或其可藥用鹽對瑞舒伐他汀的PK暴露量沒有影響。乳腺癌耐藥蛋白（BCRP）底物瑞舒伐他汀鈣片聯合BCRP抑制劑式I或其可藥用鹽給藥後不會出現具有臨床意義的藥物-藥物相互作用。即式I或其可藥用鹽與瑞舒伐他汀聯合使用時，不需要調整瑞舒伐他汀的給藥劑量。乳腺癌耐藥蛋白（BCRP）底物瑞舒伐他汀鈣片聯合式I或其可藥用鹽給藥後在健康受試者的安全性和耐受性良好。

【圖式簡單說明】

【0051】 無

【實施方式】

【0052】 實施例1：試驗藥對 BCRP 底物瑞舒伐他汀的藥代動力學影響。

1、試驗藥物

試驗藥：式I所示化合物的二乙醇胺鹽片劑，由江蘇恒瑞生產並提供，規格：2.5 mg/片和 5 mg/片。

瑞舒伐他汀鈣片，由阿斯利康藥業（中國）有限公司生產，規格10mg/片。

2、入排標準

受試者必須符合以下所有條件才能入組本研究：

1. 自願在與本試驗相關的活動開始前簽署知情同意書，並能夠理解本試驗的程序和方法，願意嚴格遵守臨床試驗方案完成本試驗；

2. 年齡在 18~55 歲（含臨界值），男女不限；

3. 男性體重 $\geq 50.0\text{kg}$ ，女性體重 $\geq 45.0\text{kg}$ ，且體重指數（BMI）在19~26 kg/m²（包括兩端值）；

4. 健康狀況良好：無心、肝、腎、消化道、神經系統等病史；體格檢查及各項實驗室檢查結果正常或異常無臨床意義，ECG 正常或異常無臨床意義；

5. 簽署知情同意書至末次給藥後 3 個月內無生育計劃，並且同意採取有效的避孕措施者；

6. 能夠和研究者進行良好的溝通，並且理解和遵守本項研究的各項要求。

受試者若符合以下任何一項將不得進入本研究：

1. 既往或目前正患有循環系統、內分泌系統、神經系統、消化系統、呼吸系統、血液學、免疫學、精神病學及代謝異常等任何臨床嚴重疾病者或能干擾試驗結果的任何其他疾病；

2. 有深靜脈血栓病史或其他血栓性疾病者；

3. 具有 HMG-CoA 還原酶抑制劑或貝特類藥物的肌肉毒性史；

4. 篩查時 12-ECG 檢查男性 QTc > 450 ms 或女性 QTc > 460 ms 並且經研究者判斷有臨床意義者；
5. 乙肝表面抗原、丙型肝炎抗體、梅毒抗體、HIV 抗體檢查陽性者；
6. 妊娠檢查陽性者；
7. 過敏體質，或對式I所示化合物或其可藥用鹽的片和瑞舒伐他汀鈣片中的任何成份。

3、給藥方案

受試者於給藥前（D-14~D-2）進行篩選期檢查，篩選合格的受試者於D-1入住I期臨床試驗病房，晚上統一清淡飲食，之後禁食不禁水10h過夜。次日早上（D1）用約240ml溫水空腹口服瑞舒伐他汀鈣片 10mg（10mg 規格 1 片），給藥後4h內禁食，給藥前後1h內禁水。

第6~10天（D6~D10）早上空腹給予試驗藥7.5mg（2.5mg和5mg規格各1片），用約240mL溫水送服。多次給藥期間，給藥前至少空腹2h，給藥後2h內禁食，給藥前後1h內禁水。

第11天（D11）早上同時空腹給予瑞舒伐他汀鈣片 10mg和試驗藥7.5mg（先服用瑞舒伐他汀鈣片 10mg並開始計時，再服用試驗藥7.5mg），用約240mL溫水送服。給藥前禁食至少10h，給藥前後1h內禁水，給藥後4h內禁食。

給藥後受試者避免劇烈運動及長時間臥床，禁服果汁和茶、咖啡、酒等含咖啡因和醇類飲料，並禁止吸煙。

受試者應將研究藥物完整吞入，在吞入之前不能咀嚼藥物。服藥後工作人員需要檢查受試者的口腔及雙手，以確保受試者對服藥程序的依從性。

4、藥代動力學評價

用於瑞舒伐他汀 PK 分析的血樣檢測

每位受試者在第一天瑞舒伐他汀鈣片給藥前 1 h 內，給藥後 0.5 h(±1.5 min)、

1 h(\pm 3min)、1.5 h(\pm 3 min)、2 h(\pm 5 min)、3 h(\pm 5 min)、4 h(\pm 10 min)、5 h(\pm 10 min)、6 h(\pm 10min)、8 h(\pm 10 min)、12 h(\pm 10 min)、24 h (\pm 1 h)、36 h (\pm 1 h)、48 h (\pm 1 h)和 72 h (\pm 1 h), 在第 11 天聯合用藥給藥前 1 h 內, 給藥後 0.5 h(\pm 1.5 min)、1 h(\pm 3 min)、1.5 h(\pm 3 min)、2 h(\pm 5 min)、3 h(\pm 5 min)、4 h(\pm 10 min)、5 h(\pm 10 min)、6 h(\pm 10 min)、8 h(\pm 10 min)、12h(\pm 10 min)、24 h (\pm 1 h)、36 h (\pm 1 h)、48 h (\pm 1 h)和 72 h (\pm 1 h)共 30 個時間點採集靜脈血, 每次採血約 4mL。

用於試驗藥 PK 分析的血樣檢測

每位受試者在第 9、10 和 11 天試驗藥給藥前 1h 內採集靜脈血, 每次採血約 4mL, 其中第 11 天給藥前 1h 血樣可與用於瑞舒伐他汀 PK 分析血樣。

5、藥物-藥物相互作用分析

採用混合效應模型對經對數轉換後合併用藥及單藥使用狀態下瑞舒伐他汀的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ (如可計算) 和 C_{max} 進行統計分析。將治療組別 (合併用藥、單藥) 作為固定效應, 受試者為隨機效應。由模型估計的均數差 (合併用藥-單藥) 及其 90% 信賴區間取反對數得到相應 PK 參數幾何均數比值 (合併用藥/單藥) 及其 90%信賴區間估計值, 評價試驗藥對瑞舒伐他汀的 PK 影響。

6、試驗結果

共計入組受試者14例

表 1 式 I 二乙醇胺鹽片對瑞舒伐他汀的 PK 影響分析結果

瑞舒伐他汀 的 PK 參數 (單位)	用藥階段	聯合用藥 (瑞舒伐他汀鈣+式 I 二乙醇胺) / 單用藥 (瑞舒伐他汀鈣片)		
		GeoLSM	Ratio (%)	90% CI (%)
C_{max} (ng/ml)	聯合用藥	13.4	112.87	101.95~124.96
	單用藥	11.8		

AUC _{0-t} (ng*h/mL)	聯合用藥	132	110.28	103.93~117.01
	單用藥	120		
AUC _{0-∞} (ng*h/mL)	聯合用藥	136	110.28	103.67~117.32
	單用藥	123		

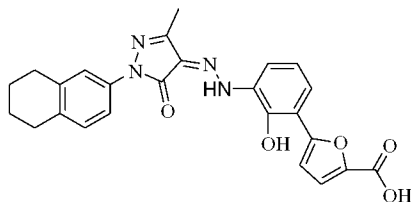
注釋：GeoLSM 為幾何最小二乘均值；Ratio 為幾何最小二乘均值比值。

【符號說明】

【0053】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療血小板減少的方法，包括給予患者治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的 BCRP 底物，與單獨服用 BCRP 底物相比，不需要調整 BCRP 底物的給藥劑量；



式 I。

【請求項2】 如請求項 1 所述方法，包括給予患者治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的 BCRP 底物，BCRP 底物在血漿中的 $AUC_{0-\infty}$ 在單獨服用 BCRP 底物時 $AUC_{0-\infty}$ 的 80.00%~125.00% 範圍之內。

【請求項3】 如請求項 1 所述方法，包括給予患者治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的 BCRP 底物，BCRP 底物在血漿中的 C_{max} 在單獨服用 BCRP 底物時 C_{max} 的 80.00%~125.00% 範圍之內。

【請求項4】 如請求項 1 所述方法，包括給予患者治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽和治療有效量的 BCRP 底物，BCRP 底物在血漿中的 AUC_{0-t} 在單獨服用 BCRP 底物時 AUC_{0-t} 的 80.00%~125.00% 範圍之內。

【請求項5】 如請求項 1-4 中任一項所述的方法，其中所述的 BCRP 底物為瑞舒伐他汀或其可藥用鹽、伊馬替尼或其可藥用鹽、伊立替康或其可藥用鹽、拉帕替尼或其可藥用鹽、胺甲喋呤或其可藥用鹽、米托蒽醌或其可藥用鹽、柳氮磺胺吡啶或其可藥用鹽或拓撲替康或其可藥用鹽，優選 BCRP 底物為瑞舒伐他汀或其可藥用鹽，更優選 BCRP 底物為瑞舒伐他汀鈣。

【請求項6】如請求項 1-5 中任一項所述的方法，其中所述的患者為人類患者。

【請求項7】如請求項 1-5 中任一項所述的方法，其中所述的患者還需給予 BCRP 底物。

【請求項8】如請求項 1-5 中任一項所述的方法，其中所述的患者還患有高脂血症；優選所述的患者還患有高膽固醇血症或混合型血脂異常症。

【請求項9】一種治療高膽固醇血症或混合型血脂異常症的方法，包括給予患者治療有效量的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽和治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽，不需要調整瑞舒伐他汀或其可藥用鹽的給藥劑量。

【請求項10】如請求項 1-9 中任一項所述的方法，其中所述的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽以藥物組合物的形式給藥。

【請求項11】如請求項 10 所述的方法，其中所述的組合物包括治療有效量的式 I 所示的化合物或其可藥用鹽和藥學上可接受的載體。

【請求項12】如請求項 1-9 中任一項所述的方法，其中所述的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽以藥物組合物的形式給藥。

【請求項13】如請求項 12 所述的方法，其中所述的組合物包括治療有效量的瑞舒伐他汀或其可藥用鹽和藥學上可接受的載體。

【請求項14】如請求項 5-13 中任一項所述的方法，其中所述的瑞舒伐他汀鈣或其可藥用鹽，給藥劑量為 5-30mg，優選 5mg、10mg、15mg 或 20mg；更優選 10mg。

【請求項15】如請求項 5-14 中任一項所述的方法，其中所述的瑞舒伐他汀鈣或其可藥用鹽，每日給藥劑量總量為 5-30mg，優選 5mg、10mg、15mg、20mg 或 30mg。

【請求項16】如請求項 5-14 中任一項所述的方法，其中所述的瑞舒伐他汀鈣或其可藥用鹽，給藥頻率為每日一次、每日兩次或每日三次。

【請求項17】如請求項 5-14 中任一項所述的方法，其中所述的瑞舒伐他汀鈣或其可藥用鹽與式 I 所示的化合物或其可藥用鹽的給藥間隔時間在 24 小時以內。

【請求項18】如請求項 1-17 中任一項所述的方法，其中所述式 I 所示的化合物或其可藥用鹽為式 I 二乙醇胺鹽。

【請求項19】如請求項 1-18 中任一項所述的方法，其中式 I 或其可藥用鹽給藥劑量為 1-30mg，優選 2.5mg、5mg、7.5mg 或 15mg。

【請求項20】如請求項 1-19 中任一項所述的方法，其中式 I 或其可藥用鹽給藥頻率為每日一次、每日兩次或每日三次。

【請求項21】如請求項 1-20 中任一項所述的方法，其中所述的血小板減少選自由原發免疫性血小板減少症、再生障礙性貧血、慢性肝病或化療引起患者血小板減少。