

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/52

A61K 31/505 C07H 17/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197135.8

[43]公开日 1999 年 9 月 1 日

[11]公开号 CN 1227491A

[22]申请日 97.7.3 [21]申请号 97197135.8
[30]优先权
[32]96.7.3 [33]US [31]08/675,620
[86]国际申请 PCT/US97/11795 97.7.3
[87]国际公布 WO98/03177 英 98.1.29
[85]进入国家阶段日期 99.2.8
[71]申请人 印斯拜尔药品股份有限公司
地址 美国北卡罗来纳州
[72]发明人 K·雅各布斯 J·赖德奥特
B·耶克萨 W·彭德格斯特
S·西迪基
D·J·德鲁茨

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 章鸣玉

权利要求书 3 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用尿苷三磷酸及相关化合物治疗胃炎的方法

[57]摘要

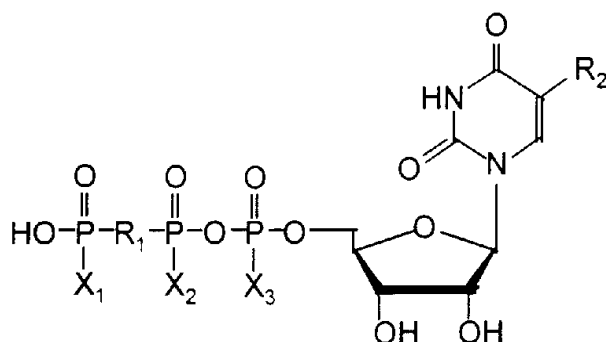
本发明是一种用选自 UTP、ATP、CTP 或它们的衍生物的核苷磷酸或用 腺苷或尿苷的二核苷四磷酸来治疗胃炎的方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种治疗需要这种治疗的患者的鼻炎的方法，该方法包括对患者施用在药用载体中的有效量的式 I、II、III 或 IV 的化合物或其药用盐，刺激流体从窦部
5 排出：

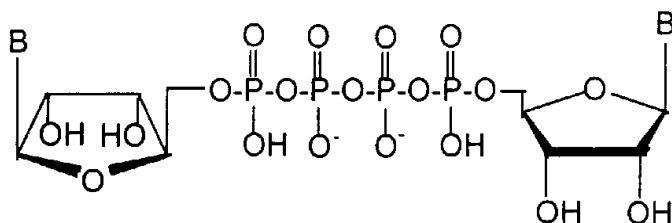
式 I



式中：

- X_1 、 X_2 和 X_3 各独立地选自 OH 或 SH；
10 R_1 选自 O、亚氨基、亚甲基和二卤代亚甲基；
 R_2 选自 H 和 Br；

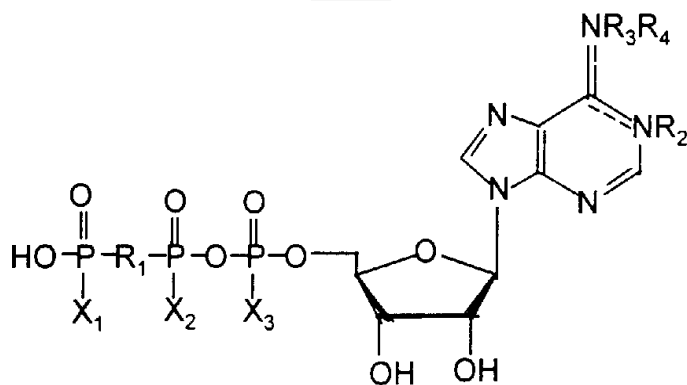
式 II



15 式中：

B 是尿嘧啶或腺嘌呤，其连接方式如式 I 和 III 中所示；

式 III



式中:

R_1 、 X_1 、 X_2 和 X_3 的定义如式 I 中所示,

R_3 和 R_4 是 H, 而 R_2 不存在, N-1 与 C-6 之间有一个双键(腺嘌呤), 或者

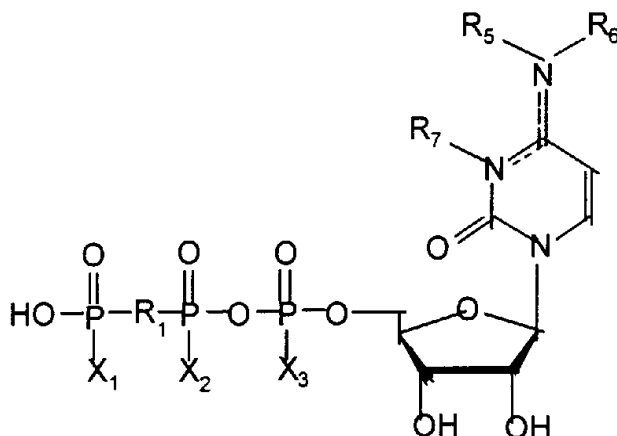
R_3 和 R_4 是 H, 而 R_2 是 O, N-1 与 C-6 之间有一个双键(1-氧化-腺嘌呤),

5 或者

R_3 、 R_4 和 R_2 一起为-CH-CH-, 与 N-6 与 C-6 之间的双键一起形成一个从 N-6 到 N-1 的环(1, N⁶-亚乙烯基腺苷);

式 IV

10



式中:

R_1 、 X_1 、 X_2 和 X_3 的定义如式 I 中所示,

R_5 和 R_6 是 H, 而 R_7 不存在, N-3 和 C-4 之间有一个双键(胞苷), 或者

15 R_5 、 R_6 和 R_7 一起为-CH-CH-, 与 N-4 与 C-4 之间的双键一起形成一个从 N-3 到 N-4 的环(3, N⁴-亚乙烯基胞苷)。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物通过施用液/液悬浮液而给药的, 以使治疗有效量的该化合物直接或通过全身吸收和循环而接触患者窦部; 所述液/液悬浮液包括施用于眼的该化合物的滴眼剂、或施用于患者鼻咽通气道的该化合物的滴鼻剂、粉剂或喷雾剂。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物是通过将该化合物以口服形式施用于患者而进行给药的, 以使治疗有效量的该化合物通过全身吸收和循环而接触患者窦部。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物是通过将该化合物以雾化的气溶胶悬浮液或溶液的形式施用于患者的鼻咽通气道而给药的, 以使治疗有效量的该化合物直接或通过全身吸收和循环而接触患者窦部。

5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物是通过将局部施用剂型的该化合物经过患者的鼻、眼、外耳或鼻咽通气道施用于窦部而给药的, 以使治疗有

效量的该化合物直接或通过全身吸收和循环而接触患者窦部。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物是通过将该化合物以注射的形式施用于患者而给药的, 以使治疗有效量的该化合物通过全身吸收和循环而接触患者窦部。

5 7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物是通过将该化合物以栓剂的形式施用于患者而给药的, 以使治疗有效量的该化合物通过全身吸收和循环而接触患者窦部。

10 8. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述化合物是通过在外科手术过程中滴注活性化合物的凝胶、乳膏、粉末、泡沫、结晶或液体悬浮液而给药的, 以使治疗有效量的该化合物直接或通过全身吸收和循环而接触患者窦部。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 施用有效量的所述化合物, 使该化合物在患者窦部表面的浓度达到约 10^{-7} 至 10^{-1} 摩尔/升。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, X_2 和 X_3 是 OH。

11. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, R_1 是氧。

15 12. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, R_2 是 H。

13. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 式 I 化合物选自尿苷 5'-三磷酸、尿苷 5'-O-(3-硫代三磷酸)、5-溴-尿苷 5'-三磷酸和它们的药用盐。

14. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 式 II 化合物选自 P^1, P^4 -二(尿苷-5')四磷酸 (U_2P_4) 和 P^1, P^4 -二(腺苷-5')四磷酸 (A_2P_4) 及它们的药用盐。

20 15. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 式 III 化合物选自腺苷 5'-三磷酸、1, N^6 -亚乙烯基腺苷 5'-三磷酸、1-氧化-腺苷 5'-三磷酸及它们的药用盐。

16. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 式 IV 化合物选自胞苷 5'-三磷酸 (CTP)、3, N^4 -亚乙烯基胞苷 5'-三磷酸及它们的药用盐。

说明书

用尿苷三磷酸及相关化合物治疗鼻窦炎的方法

5 技术领域

本发明涉及一种通过施用某些尿苷三磷酸、腺苷三磷酸或胞苷三磷酸来消除或防止来自患者鼻窦的滞留的粘液样分泌物积聚的方法。

发明背景

10 鼻窦炎是一种通常与上呼吸道感染有关的鼻窦炎症。鼻窦炎是美国最常见的影响着估计为 3 千 1 百万人的卫生保健方面的疾病。(A.Moss 和 V.Parsons, National Center for Health Statistics, 1986: 66-7. DHHS Publication No. (PHS) 86-1588 (1985))。其他较少见的原因包括变态反应、空气污染、潜水、在水下游泳和鼻结构缺陷(鼻隔异常)和牙科治疗的并发症。鼻窦炎常见的并发症是由于紧靠着鼻窦和耳咽管而产生的相关中耳感染(中耳炎)。(M.Revonta 和 A.Blokmanis, *Can. Fam. Physician* 40, 1969-72, 1975-76 (1994))。此外,大多数原发性纤毛运动障碍症患者会遇到慢性或周期性鼻窦炎。

20 随着鼻窦炎的发展,来自鼻窦的粘液集聚在鼻窦内。粘液的这种堵塞促成了该病症常见的头痛、疼痛、发热和呼吸困难。常见的症状是头痛、前额和面部窦区域触痛或不适、流鼻涕、体温微升和全身不适。

目前,通用的鼻窦炎治疗包括用于防治感染的抗生素、缓解充血的抗组胺药/减充血药(通常是喷鼻剂或滴鼻剂)或生理盐水喷鼻剂、粘液溶解剂,吸入蒸气,在窦区域施加温压,使用缓解不适的止痛药和消炎药。(D.Kennedy, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 103, 845-46 (1990))。此外,应减少或避免暴露于环境刺激物(如污染、烟尘和灰尘)。若鼻窦炎变成慢性,则可考虑用外科手术扩大鼻窦和导液。

25 另一个处于鼻窦炎发病危险的患者人群是插入了鼻腔导气管的患者。(J.Reuler, *West. J. Med.* 163(1), 40-8 (1995))。鼻腔导气管刺激鼻咽通气道的衬层,由于紧靠鼻窦,鼻咽通气道中存在大量的微生物,可导致严重的鼻窦炎。目前的治疗方法仍与前述方法相似,包括使用抗生素和止痛药、施加温压、外科方法导液,但还需要除去鼻腔导气管和通过气管切开术(或者,在较少的情况下,通过口咽通道)重新插管。该类鼻窦炎的症状是严重不适和窦区域触痛、来自鼻窦气道的排泄增加、发热和潜在性的其他更严重的感染和并发症。

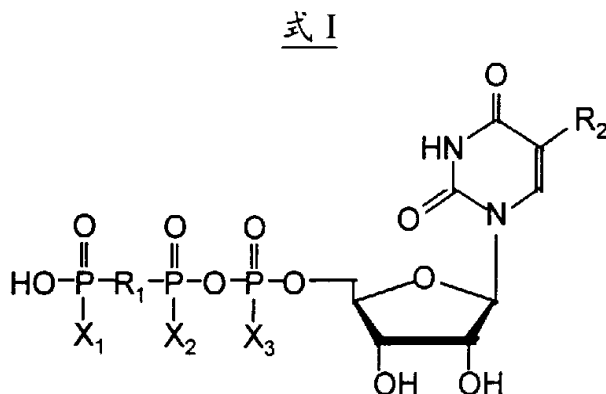
30 如美国专利 No. 5,292,498 所述,尿苷三磷酸(UTP)和腺苷三磷酸(ATP)已被证明可影响人通气道上皮细胞的离子输送活性。具体地说,UTP 和 ATP 诱导囊肿性纤维化患者的肺上皮细胞中氯化物和水分泌,帮助作为该病特征的高

粘度状态的通气道表面粘液的液化和促进其输送。此外还发现，UTP 和 ATP 刺激肺上皮细胞中纤毛的拍动（beat）频率，此外，还促进囊肿性纤维化患者、肺炎患者或正常人的肺分泌出来的粘液的输送。（R.Boucher 等，*Adenosine and Adenine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology*, p.525-32，标题为“尿苷三磷酸在肺中的机制和治疗作用”，L.Belardinelli 等编，Alunmwer Academic Publishers 出版，波士顿，1995）；（L.Gheber 等，*J. Membrane Biol.* 147, 83-93, (1995)）。法国一生物技术公司（SYNTHELABO FRANCE 实验室）已开发出一种用尿苷三磷酸（ATP）作为活性化合物治疗鼻腔粘液状流体充塞的方法，该方法的商标名称是 rhinATP™。名称为 rhinATP™ 的技术是以美国专利 No. 5,420,116 的名义取得特许的（申请人意将该专利及在该专利中引用的其他所有专利文献和出版物所公开的内容并入此处供参考）。他们的治疗方法包括以喷鼻剂或滴鼻剂的形式对鼻腔施用 ATP。

本申请人已发现，在流体阻塞部位施用 UTP 及其相关化合物和其他核苷磷酸〔如 P¹, P⁴ - 二（尿苷 - 5'）四磷酸（U₂P₄）、腺苷 5' - 三磷酸（ATP）、胞苷 5' - 三磷酸（CTP）、1, N⁶ - 亚乙烯基腺苷 5' - 三磷酸、1 - 氧化 - 腺苷 5' - 三磷酸、3, N⁴ - 亚乙烯基胞苷 5' - 三磷酸或 P¹, P⁴ - 二（腺苷 - 5'）四磷酸（A₂P₄）〕可更容易地清除鼻窦炎患者阻滞的粘液状流体。UTP 和 U₂P₄ 是本发明的较佳实例。在症状首次出现不久即施用 UTP 或 U₂P₄，可避免窦部全面阻塞及由此产生的症状。

发明概要

本发明公开了一种需要这种治疗的患者的鼻窦炎治疗方法。该方法包括对患者施用有效量的式 I 的化合物或其药用盐以使粘液状分泌物水合并刺激窦道腔上皮细胞中纤毛的拍动频率：



式中：

X₁、X₂ 和 X₃ 各独立地是 O⁻ 或 S⁻。较佳地，X₂ 和 X₃ 是 O⁻。

R₁ 是 O、亚氨基、亚甲基或二卤代亚甲基（如二氯亚甲基、二氟亚甲基）。

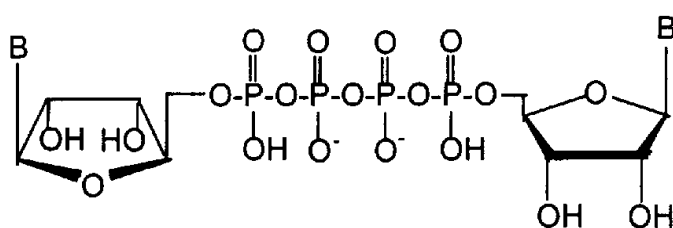
较佳地，R₁ 是氧或二氟亚甲基。

R_2 是 H 或 Br。较佳地, R_2 是 H。尤其优选的式 I 化合物是尿苷 5'-三磷酸 (UTP) 和尿苷 5'-O-(3-硫代三磷酸) [UTPyS]。

除了式 I 之外, 式 II 即 P^1, P^4 -二(尿苷-5')四磷酸 [U_2P_4] 也是本发明的较佳实例。式 II 的另一个化合物是 P^1, P^4 -二(腺苷-5')四磷酸 [A_2P_4]。

- 5 本发明的方法也可包括施用式 III 化合物(腺苷 5'-三磷酸 [ATP] 或 1, N^6 -亚乙烯基腺苷 5'-三磷酸或 1-氧化-腺苷 5'-三磷酸)或式 IV 化合物(胞苷 5'-三磷酸 [CTP] 或 3, N^4 -亚乙烯基胞苷 5'-三磷酸)。

式 II

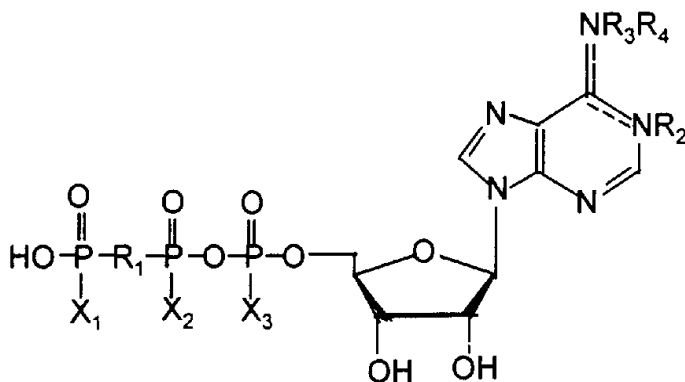


10

式中:

B 是尿嘧啶或腺嘌呤, 其连接方式如式 I 和 III 中所示。

式 III



15

式中:

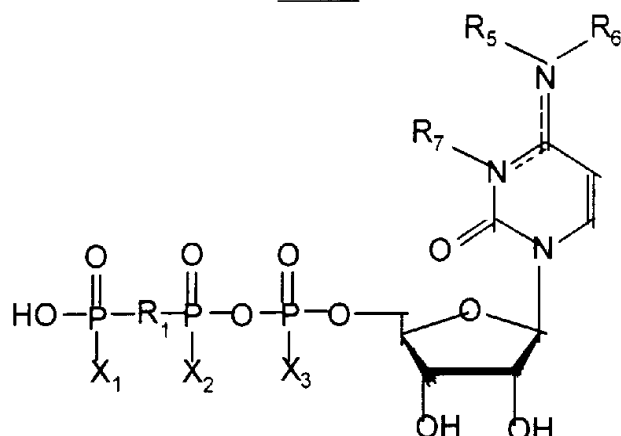
R_1 、 X_1 、 X_2 和 X_3 的定义如式 I 中所示。

R_3 和 R_4 是 H, 而 R_2 不存在, N-1 与 C-6 之间有一个双键(腺嘌呤), 或者

R_3 、 R_4 和 R_2 一起为 $-CH=CH-$, 与 N-6 与 C-6 之间的双键一起形成一个从 N-6

- 20 到 N-1 的环 (1, N^6 -亚乙烯基腺苷)。

式 IV



式中:

R₁、X₁、X₂和X₃的定义如式 I 中所示。

- 5 R₅和R₆是H，而R₇不存在，N-3和C-4之间有一个双键（胞苷），或者
R₅、R₆和R₇一起为-CH=CH-，与N-4与C-4之间的双键一起形成一个从N-3
到N-4的环（3,N4-亚乙烯基胞苷）。

本发明的第二方面是含有有效量的式 I、II、III或IV的化合物的药物制剂，
该制剂可在需要这种治疗的患者体内使粘液状分泌物水合并刺激窦道腔上皮细
胞中纤毛的拍动频率。

本发明的第三方面是用此处公开的活性化合物来生产这样一种药物，该药物能
治疗性地使粘液状分泌物水合并刺激需要这种治疗的患者窦道腔上皮细胞中纤
毛的拍动频率。

15 具体实施方式的描述

本发明的方法可用来使阻滞的粘液状分泌物水合并刺激需要这种治疗的患者
窦部中纤毛的拍动频率。本发明通过以下三个途径改善了粘液纤毛的清除率：

- （1）提高腔上皮细胞表面的纤毛拍动频率；（2）增加杯状细胞的粘蛋白分泌，
（3）增加了腔上皮细胞的氯离子分泌，其结果是，向周边纤毛液体层中增加水的
分泌。此外，体外数据提示，UTP增加了来自II型aveolar细胞的表面活性剂
磷脂的生成和分泌。（L.Gobran等，*Am. J. Physiol.* 267, L625-L633 (1994)）。
由杯状细胞分泌的粘蛋白在纤毛上面形成一个层，捕捉包括病毒和细胞在内的外
来颗粒；粘蛋白层由纤毛的波状运动给药；纤毛周围的周边纤毛液体层的水合可
促进纤毛运动。

- 25 本发明主要涉及病人的治疗，但也可用于兽医目的，用来治疗其他哺乳类动
物，如狗和猫。

上述式 I 化合物的例子包括：（a）尿苷 5'-三磷酸（UTP）；（b）尿苷 5'-
-O-（3-硫代三磷酸）（UTPγS）；和（c）5-溴-尿苷 5'-三磷酸（5

- BrUTP)。这些化合物是已知的，或可用已知的方法或对于该领域技术人员是显而易见的改进的方法制得。通常可参见 N.Cusack 和 S.Hourani, *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 603, 172-81, 标题为“细胞外 ATP 的生物作用”。例如，UTP 可用 Kenner 等在 *J. Chem. Soc.* 1954, 2288 中描述的方法或 Hall 和 Khorana 在 *J. Am. Chem. Soc.* 76, 5056 (1954) 中描述的方法来制得。参见 *Merck Index*, Monograph No. 9795 (第 11 版, 1989)。UTP γ S 可用 S.Goody 和 F.Eckstein 在 *J.Am. Chem. Soc.* 93, 6252 (1971) 中描述的方法制得。

为简便起见，此处式 I-IV 举例说明了天然存在的 D-构型的活性化合物，但本发明也包括 L-构型的化合物，以及 D-和 L-构型的化合物的混合物，除非另有说明。优选天然存在的 D-构型。

式 II 化合物的例子包括 (P^1, P^4 - 二(腺苷 - 5') 四磷酸 (A_2P_4) 或 P^1, P^4 - 二(尿苷 - 5') 四磷酸 (U_2P_4))。这些化合物可根据已知的方法或 P. Zamecnik 等在 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 838-42 (1981) 和 K. Ng 和 L. E. Orgel 在 *Nucleic Acids Res.* 15(8), 3572-80 (1987) 中描述的改进方法制得。 U_2P_4 可用与 C. Vallejo 等在 *Biochem. Biophys. Acta* 438, 304-09 (1976) 中描述的类似的方法制得。

上述式 III 化合物的例子包括 (a) 腺苷 5'-三磷酸 (ATP) 和 (b) 1, N^6 - 亚乙烯基腺苷 5'-三磷酸。上述式 IV 化合物的例子包括 (a) 胞苷 5'-三磷酸和 (b) 3, N^4 - 亚乙烯基胞苷 5'-三磷酸。这些化合物可根据已知的方法或对于本领域技术人员是显而易见的改进方法来制得。例如，核苷的磷酸化可用标准方法进行，这些方法例如可参见 D. Hoard 和 D. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1785-1788 (1965); M. Yoshikawa 等, *Tetrahedron Lett.* 5065-68 (1967) 和 *Bull. Chem. Soc. (Jpn)* 42, 3505-08 (1969); J. Moffatt 和 H. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 649-59 (1961); 和 B. Fisher 等, *J. Med. Chem.* 36, 3937-46 (1993) 和其中的参考文献。胞苷和腺苷的亚乙烯基衍生物可用已知的方法制得，这些方法例如可参见 N. Kotchetkov 等, *Tetrahedron Lett.* 1993 (1971); J. Barrio 等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46, 597 (1972); J. Secrist 等, *Biochemistry* 11, 3499 (1972); J. Bierndt 等, *Nucleic Acids Res.* 5, 789 (1978); K. Koyasuga-Mikado 等, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 28, 932 (1980)。具有 α -、 β - 和 γ - 硫代亚磷酸基团的衍生物可用下列文献中所述的方法或对这些方法加以改进而制得：J. Ludwig 和 F. Eckstein, *J. Org. Chem.* 54, 631-35 (1989); R. Goody 和 F. Eckstein, *Biochemistry* 15, 1685 (1976); F. Eckstein 和 R. Goody, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 6252 (1971)。

R_1 为 CCl_2 和 CF_2 的式 I、III 或 IV 化合物可用类似于 G. Blackburn 等在 *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1119-25 (1984) 中所述的方法进行制备。 R_1 为 CH_2 的式 I、II、III 化合物可用类似于 T. Myers 等在 *J.Am. Chem. Soc.* 85, 3292-95 (1963) 中所述的方法进行制备。

此外，UTP、ATP、CTP、 A_2P_4 、3, N^4 - 亚乙烯基胞苷三磷酸、1, N^6

- 亚乙烯基腺苷 5'-三磷酸、1-氧化腺苷 5'-三磷酸、ATP γ S、ATP β S、ATP α S、AMPPCH₂P、AMPPNHP、N⁴-亚乙烯基胞苷和1, N⁶-亚乙烯基腺苷市场上有售，例如可从 Sigma Chemical 公司 (PO Box 14058, St. Louis, MO 63178) 购得。

- 5 式 I - IV 的活性化合物可直接或以其药用盐的形式〔如碱金属盐 (如钠盐、钾盐)、碱土金属盐或铵盐和四烷基铵盐 (N⁺X₄, X 是 C₁₋₄)〕。药用盐保留了母体化合物的所需生物活性，且不会产生不良的毒理作用。

10 此处公开的化合物可通过各种合适的方式施用于肺、窦、耳或眼，但较好的施用方法是，施用含活性化合物的液/液悬浮液 (患者吸入的可适于呼吸的颗粒的喷鼻剂、或液体配方的滴鼻剂、液体配方的滴眼剂)。用来制备喷鼻剂或鼻用粉剂、滴鼻剂、滴眼剂的活性化合物的液体药学组合物可用本领域技术人员已知的技术将活性化合物与合适的载体 (如无菌无热原的水或无菌盐水) 混合而制得。

15 使粘液状分泌物水合和刺激鼻窦中纤毛拍动频率的活性化合物的剂量根据患者状态而定，但其有效量一般足以达到患者鼻窦上的活性化合物浓度，即约 10⁻⁷ 至 10⁻¹ 摩尔/升 (例如，UTP 为 0.00001 - 52mg/ml)，较好的约为 10⁻⁶ 至 10⁻¹ 摩尔/升 (例如，UTP 为 0.001 - 50mg/L)。

根据施用的活性化合物的具体配方的溶解度，可将促进流体排出的日服用剂量分成一或数个单位剂量施用。较好的是，日服药方案为不多于每日 4 次。

20 另一种向患者窦部施用活性化合物以促进流体/分泌物排出的方式可包括采用各种口服形式，可以是将活性化合物的液体悬浮液灌入患者口中或让患者吞服药丸。

25 又一种向窦部施用有效量的活性化合物的方式包括将雾化的活性化合物施用于呼吸道，以使活性化合物进入鼻咽和肺并直接或通过全身吸收和循环而到达窦部。活性化合物可以各种形式气雾化，例如 (但不限于) 干粉吸入剂、剂量经计量的吸入剂、或液/液悬浮液。以干粉形式给药时，UTP 可单独配制，或与稀释剂或载体 (如糖，即乳糖、蔗糖、海藻糖、甘露糖) 或其他合乎要求的用于肺或通气道给药的赋形剂一起配制。干粉可用喷雾干燥、制粉、冷冻干燥等本领域已知的方法得到。

30 另外的将活性化合物施用于窦部的方式包括采用各种局部施用的形式，可以是将乳膏或凝胶施用于鼻、眼或外耳并随后渗入患者窦道。

另一种向窦部施用活性化合物的方式包括采用注射形式，将活性化合物从鼻或面部窦区域直接注射至窦道中。

还有一种向窦部施用活性化合物的方式包括采用栓剂的形式，以使治疗有效量的化合物通过全身吸收和循环到达窦部。

35 再有一种施用活性化合物的方式包括在外科手术过程中滴注活性化合物的凝胶、乳膏、粉末、泡沫、结晶或液体悬浮液，以使治疗有效量的活性化合物到

达窦部。

本发明的较佳实例…… UTP 和 U_2P_4 及式 I 至式 IV 的其他化合物在与其他药剂或方法合用以治疗鼻窦炎时也具有治疗益处，所述的其他药剂的例子包括（但不限于）抗生素；抗病毒剂；抗组胺药/减充血药；吸入蒸气；粘液溶解剂；非类固醇类消炎剂；类固醇类化合物；在面部窦区域施加温压。

进行了体内测试以说明兔子窦部纤毛拍动频率的增加，从而显示本发明所述的化合物在消除或防止阻滞的粘液状分泌物在窦道积聚方面的效用。该测试是 T. Ganbo、K. Hisamatsu、K. Kikushima、M. Nakajima、H. Inoue 和 Y. Murakami 在“Effects of Platelet Activating Factor on Mucociliary Clearance of the Eustachian Tube”，Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., Vol. 105, p.140-145 (1996)中所述方法的改进方法。

对两只体重各为 2 - 3kg 的成年新西兰白兔肌注赛拉嗪（5mg/kg）和氯胺酮（40mg/kg），使它们麻醉。手术切除头两侧的上颌窦。立即从窦组织中取得窦粘膜试样并在 RPMI 1640 溶液中置于有凹坑的显微镜玻片上。然后将该玻片置于装有光电倍增管的显微镜上。将光电倍增管的输出信号通过模拟-数字板输入到微机中。鉴别出具有最快速纤毛拍动频率的组织区域并将该区域置于显微镜视场的中心。启动数据采集 30 秒种（基线）并在施用受试化合物后立即重复。调整数字化的输出信号并用快速富里叶转换程序在频率区进行分析。将与上述程序的最大功率相伴的频率确定为最佳频率并进行记录。配方 II 的产物（8.3 和 82.5mg/ml）将纤毛拍动频率从基线值的 12.0 ± 1.1 拍/分增加至 18.3 ± 1.3 拍/分（平均值 $\pm$ 标准偏）和 18.0 ± 0.45 拍/分。

在下面的实施例中对本发明作更详细的说明。该实施例是对本发明的举例说明而不是对本发明的限定。

实验例 1

急性鼻窦炎的治疗

将尿昔 5'-三磷酸（UTP）或 P^1, P^4 -二（尿昔-5'）四磷酸（ U_2P_4 ）施用于诊断为急性鼻窦炎的患者。施用的 UTP 是滴鼻剂或喷鼻剂，一日 2 - 3 次，在鼻窦炎急性发作期间共施用 3 - 5 日。UTP 的浓度在 10^{-7} 至 10^{-1} 摩尔/升（例如，UTP 为 0.001 - 50mg/ml）。施用 UTP 的治疗在鼻窦预诊结果出来后即开始，而不必在抗生素治疗后才开始。各患者的治疗时间为 1 个星期（或在症状持续期间）。

UTP 在促进阻塞的窦部流体排出方面的效用通过症状陈述的减少及物理检查结果进行测定。

UTP 的安全性用生活征的标准安全指标进行测定，这些生活征包括心率、呼吸频率、血压、心电图和实验室血液试验（如血的化学组成和全血计数）以及观

察到/报告的任何不良反应。

此处描述的本发明的方法和化合物提供了一种引导被窦炎折磨的患者体内的粘液状分泌物从通道排出的方法。该方法包括对患者窦部施用有效量的尿苷三磷酸〔如尿苷 5'-三磷酸 (UTP)、 U_2P_4 或 UTP 的任何类似物〕，使粘液状分泌物水合或刺激窦部中纤毛的拍动频率。

5

上面对本发明作了全面地描述，本领域的普通技术人员会明白，在不脱离附图的权利要求书的实质或范围的情况下，可对本发明作许多变化和改进。