

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96120103 A61B ⁵/₁₄₅ (2006.01)
 ※ 申請日期：96.6.5 ※IPC 分類：A61K ³¹/₅₁₉ (2006.01)
 A61K ³¹/₅₅₃ (2006.01)
 一、發明名稱：(中文/英文) A61P ¹/₆₂ (2006.01)

與C-反應蛋白程度增強相關之疾病或症狀的治療方法與組合物/

METHODS AND COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF DISEASES
 OR CONDITIONS ASSOCIATED WITH INCREASED C-REACTIVE
 PROTEIN LEVELS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

康拜那托雷克斯股份有限公司/COMBINATORX, INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

亞歷克西斯 伯里西/ALEXIS BORISY

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州，劍橋市，16樓，第1街245號

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共1人)

姓名：(中文/英文)

傑恩 N. 勒森/LESSEM, JAN

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、2006/6/7、60/811,690

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與血清 C-反應蛋白(CRP)程度增強相關的疾病及症狀的治療方法。

【先前技術】

CRP 為一種肝臟中反應各種炎性細胞激素之重要人類急性反應物(acute-phase reactant)。此蛋白質為高度保留且考慮為感染或炎性症狀的早期指標。於感染、局部缺血、創傷、燒傷急炎性症狀，血漿 CRP 程度會增加 1,000 倍。由於 CRP 的生物半衰期不受年齡、肝臟或腎臟功能或藥物療法所影響，因此其為組織毀損、壞死及發炎的可信賴生化標記，且其量測係廣泛地使用於各種炎性狀態、心絞痛(angina pectoris)、血管損傷(vascular insults)、末期腎疾病、風濕性關節炎、肥胖及動脈粥樣硬化。

CRP已長期使用於監控風濕病學，亦即風濕性關節炎，且最近顯示為用於心血管疾病的獨立標記。美國心臟協會(American Heart Association)及疾病管制與預防中心(Centers for Disease Control and Prevention)發表聲明建議以界於10%及20%的佛拉明翰危險分數(Framingham risk score)使CRP作為心血管疾病的風險標記。根據該等之建議，CRP程度<1 mg/L時考慮為低危險，程度為由1至3 mg/L時表示一般危險，以及程度>3 mg/L時考慮為高危險。

降低血清CRP程度的藥劑，有用於治療多種疾病與症狀。

【發明內容】

本發明提供一種於病患治療牙周疾病(例如, 牙周炎、牙齦炎)的方法, 係經由量與持續時間兩者共同足以治療牙周疾病而投予(i)三環系化合物; 及(ii)四取代之嘧啶并嘧啶或腺苷活性上調物(adenosine activity upregulator)。

於相關態樣中, 本發明係提供一種對有需要的患者用以降低血清CRP程度的方法, 係經由對該患者投予(i)三環系化合物; 及(ii)四取代之嘧啶并嘧啶或腺苷活性上調物, 以一量及持續時間共同足以降低該患者血清CRP程度。

於另一相關態樣中, 本發明係提供一種於有需要的患者用於與血清CRP程度增強相關之疾病與症狀(例如, 心血管疾病、動脈粥樣硬化、高血壓、巨細胞動脈炎、川崎氏症、家族性寒冷蕁麻疹、心絞痛、血管損傷、末期腎病、風濕性關節炎、大腸結腸癌、淋巴瘤、肉瘤、胰臟炎及胰臟癌。)的治療方法, 係經由對該患者投予(i)三環系化合物; 及(ii)四取代之嘧啶并嘧啶或腺苷活性上調物, 其中該二藥物係以量與持續時間兩者共同足以降低該患者血清CRP程度進行投予。

於上述態樣之任一者中, 該二藥物可為單一醫藥組合物, 或可於分開的配方且同時(亦即彼此於1小時內), 彼此於2、4、6、8、12或16小時內, 或彼此於1、5、7、10或14日內進行投予。

上述態樣之任一者中, 亦可對患者投予第三藥劑。合適的藥劑包括抗生素類(例如, 盤尼西林(penicillin)、頭

孢菌素(cephalosporin)、四環黴素(tetracycline)、土黴素(oxytetracycline)、金黴素(chlortetracycline)、甲硝唑(metronidazole)、氯黴素(chloramphenicol)、鏈黴素(streptomycin)、新黴素(neomycin)、磺醯胺類(sulfonamides)、酚系化合物類(phenolic compounds)、四級銨化合物類(quarternary ammonium compounds)、米諾環黴素(minocycline)、德霸黴素(doxycycline))；防腐劑類(例如，氯己啶(chlorhexidine))；非類固醇抗發炎劑類(例如，氟比洛芬(flurbiprofen)、卡洛芬(carprofen)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬布芬(fenbufen)、芬克洛酸(fenclozic acid)、菲諾洛芬(fenoprofen)、氟芬那酸(flufenamic acid)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氯那唑酸(lonazolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefanamic acid)、那洛森(naproxen)、丙酸類(propionic acids)、水楊酸類(salicylic acids)、舒力達(sulindac)、托美汀(tolmetin)、美洛昔康(meloxicam)、洛昔康(oxicams)、吡咯昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、依托多雷(etodolac)、及奧沙普秦(oxaprozin))；傳明酸(tranexamic acid)、尿囊素(allantoin)；6-氨基己酸(epsilon-aminocaproic acid)；溶解酶(lysozyme)；二氫膽固醇(dihydrocholesterol)； β -甘草次酸

(beta-glycyrrhetic acid) ; 血小板凝集抑制劑 (platelet aggregation inhibitors) (例如, 阿昔單抗 (abciximab)、阿斯匹林 (aspirin)、西洛他唑 (cilostazol)、氯吡格雷 (clopidogrel)、埃替巴肽 (eptifibatide)、噻氯匹啉 (ticlopidine) 或替羅非班 (tirofiban)); 抗凝血劑 (anticoagulants) (例如, 雙肽肝素 (dalteparin)、達那類肝素 (danaparoid)、依諾肝素 (enoxaparin)、肝素 (heparin)、亭札肝素 (tinzaparin) 或華法靈 (warfarin)); 解熱劑 (antipyretics) (例如, 乙醯胺酚 (acetaminophen)); 噻氯匹啉 (ticlopidine); 氯吡格雷 (clopidogrel); 血管收縮素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors); β 阻斷劑 (beta blockers); 配妥西非林 (pentoxifylline); 西洛他唑 (cilostazol); 雌激素置換療法 (estrogen replacement therapy); 以及降脂劑 (lipid-lowering agents) (例如, 膽苯烯胺 (cholestyramine)、考來替泊 (colestipol)、菸鹼酸 (nicotinic acid)、吉非洛齊 (gemfibrozil)、普洛布考 (probucol)、依折麥泊 (ezetimibe) 或斯他汀類 (statins), 例如阿托伐斯他汀 (atorvastatin)、羅蘇伐斯他汀 (rosuvastatin)、洛伐斯他汀 (lovastatin)、辛伐斯他汀 (simvastatin)、普伐斯他汀 (pravastatin)、西利伐斯他汀 (cerivastatin) 及氟伐斯他汀 (fluvastatin))。該等第二治療藥劑可於三環系化合物及/或四取代之嘧啶并嘧啶之投予的14日內、7日內、1日內或12小時內, 或同時

投予。其他治療藥劑可與本發明之三環系化合物及/或四取代之嘧啶并嘧啶在於相同或不同的醫藥組中。當存在於不同的醫藥組合物時，可使用不同的投予途徑。

於其他具體例中，該三環系化合物及該四取代之嘧啶并嘧啶為僅有之二活性成分(雖然一般亦存在賦形劑)。

本發明亦提供用於投予藥物至牙周疾病患者的牙周袋之裝置。該裝置包含三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶(或腺苷活性上調物)，且能以牙周疾病治療量經釋放至該患者的牙周袋。其他藥物，例如前文所述者，亦可包含於此裝置中。

本發明亦提供多種套組。一種套組包含(i)三環系化合物；(ii)四取代之嘧啶并嘧啶或腺苷活性上調物；以及(iii)對患有或有風險患有牙周疾病的患者、或血清CRP程度增強的患者、或患有或有風險患有牙周疾病的患者投予藥物的指示。於一具體例中，該二藥物係含有於單一組合物中。

本發明之另一套組包含三環系化合物或四取代之嘧啶并嘧啶(或腺苷活性上調物)，以及對牙周疾病患者、血清CRP程度增強患者、或患有或有風險患有牙周疾病的患者投予三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶(或腺苷活性上調物)的指示。

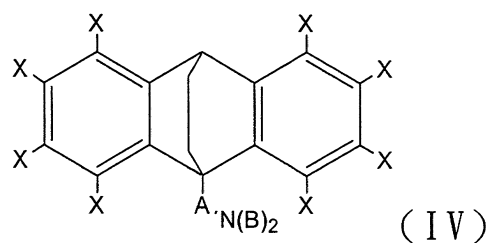
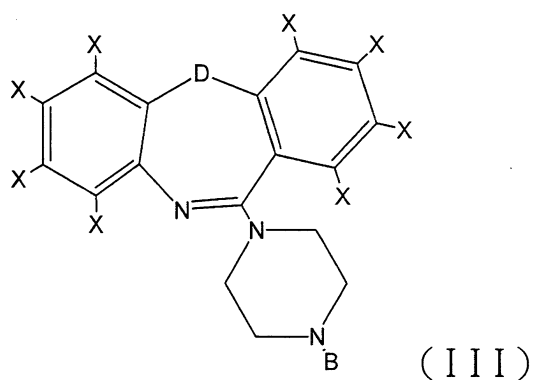
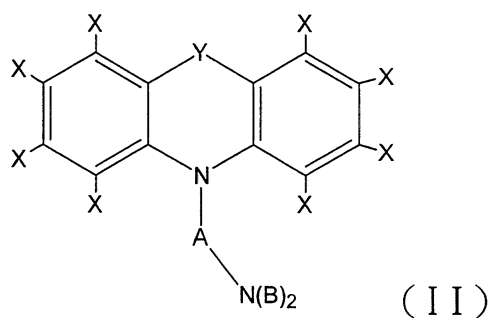
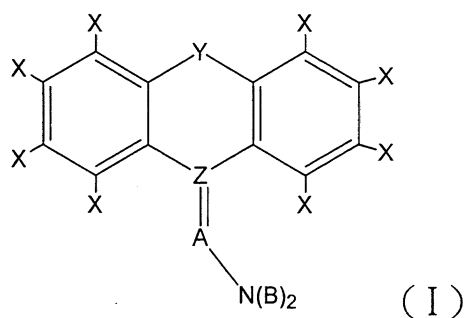
本發明上述態樣之某具體例中，三環系化合物係選自下述所成群組：阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、氯米帕明(clomipramine)、多塞平(dothiepin)、多西平(doxepin)、迪昔帕明

(desipramine)、依米帕明(imipramine)、洛非帕明(lofepramine)、洛沙平(loxapine)、馬普替林(maprotiline)、米安色林(mianserin)、米氮平(mirtazapine)、歐普替林(oxaprotiline)、諾曲替林(nortriptyline)、奧克曲替林(octriptyline)、普洛曲替林(protriptyline)以及曲米帕明(trimipramine)，且四取代之嘧啶并嘧啶為待吡達莫。在一實施例中，三環系化合物為阿莫沙平且四取代之嘧啶并嘧啶為待吡達莫。

一般而言，本發明雖經描述為合併療法(combination therapy)，但應了解任一藥劑(亦即，三環系化合物或四取代之嘧啶并嘧啶(或或腺苷活性上調物))可使用於有需要下述該等治療之患者作為單一療法以治療牙周疾病或降低血清CRP程度。因此，上述方法之任一者(以及上述裝置所產生之任一者)可進行僅施用三環系化合物或僅施用四取代之嘧啶并嘧啶。舉例而言，於一具體例中，本發明提供一種治療牙周疾病的方法，係經由投予待吡達莫(dipyridamole)作為單一療法以治療牙周疾病或降低血清CRP程度。

使用於本發明之化合物包含本文所敘述者之醫藥可接受鹽類或其他形式之任何者，包含其異構物(例如非鏡像異構物及鏡像異構物)、酯、溶劑合物以及多形異構物類(polymorphs)，與本文所述化合物之消旋混合物及純異構物。舉例而言，洛沙平(loxapine)意指游離鹼，與其任合醫藥可接受鹽(例如洛沙平鹽酸鹽、洛沙平琥珀酸鹽)。

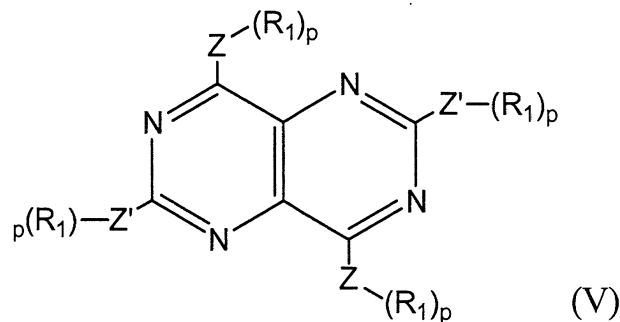
「三環系化合物」意指具有式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物：



其中，各 X 獨立地為 H、Cl、F、Br、I、CH₃、CF₃、OH、OCH₃、CH₂CH₃ 或 OCH₂CH₃；Y 為 CH₂，O、NH、S(O)₀₋₂、(CH₂)₃、(CH)₂、CH₂O、CH₂NH、CHN 或 CH₂S；Z 為 C 或 S；A 為分歧或未分歧之飽和或單不飽和之具有任何界於 3 至 6 個碳之烴鏈；

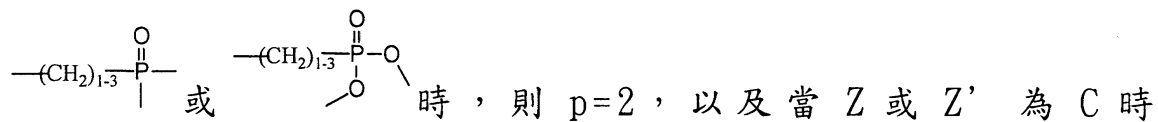
各 B 獨立地為 H、Cl、F、Br、I、 CX_3 、 CH_2CH_3 、 OCX_3 或 OCX_2CX_3 ；以及 D 為 CH_2 、O、NH、或 $S(O)_{0-2}$ 。於較佳具體例中，各 X 獨立地為 H、Cl 或 F；Y 為 $(CH_2)_2$ ，Z 為 C；A 為 $(CH_2)_3$ ；以及各 B 獨立地為 H、Cl、或 F。其他三環系化合物敘述於下文。三環系化合物包含三環系抗憂鬱劑例如阿莫沙平(amoxapine)、8-羥基阿莫沙平(8-hydroxyamoxapine)、7-羥基阿莫沙平(7-hydroxyamoxapine)、洛沙平(loxapine) (例如，洛沙平琥珀酸鹽(loxapine succinate)、洛沙平鹽酸鹽(loxapine hydrochloride))、8-羥基洛沙平(8-hydroxyloxapine)、安米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、多西平(doxepin)、依米帕明(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、地昔帕明(desipramine)、諾曲替林(nortriptyline)、以及普洛曲替林(protriptyline)，然而化合物不需要具有抗憂鬱劑活性才考慮為本發明之三環系化合物。

「四取代之嘓啶并嘓啶」意指式(V)化合物：



其中，各 Z 及各 Z' 獨立地為 N、O、C、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}$ 、 $\text{--}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}\text{--}$ 或 $\text{--}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}\text{--}\text{O--}$ 。

當 Z 或 Z' 為 O 或 $\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}\text{--}$ 時，則 $p=1$ ，當 Z 或 Z' 為 N、



，則 $p=3$ 。於式(V)中，各 R_1 獨立地為 X 、 OH 、 N -烷基(其中，該烷基具有 1 至 20 個，更較佳為 1 至 5 個碳原子)；具有 1 至 20 個，更較佳為 1 至 5 個碳原子之分歧或未分歧之烷基；或雜環，較佳為下式(Y)所定義者。或者，當 $p>1$ 時，來自共用於 Z 或 Z' 原子之兩個 R_1 ，彼此組合可表示 $-(CY_2)_k-$ ，其中 k 為界於 4 至 6 之任何整數。各 X 獨立地為 Y 、 CY_3 、 $C(CY_3)_3$ 、 CY_2CY_3 、 $(CY_2)_{1-5}OY$ 、結構 C_nY_{2n-1} 之經取代或未經取代之環烷，其中 $n=3$ 至 7 之任何數。各 Y 獨立地為 H 、 F 、 Cl 、 Br 、或 I 。於一具體例中，各 Z 為相同部份(moiety)，各 Z' 為相同部份，且 Z 與 Z' 為不同部份。

用於本發明之方法、套組及組合物中特別有用的四取代之嘧啶并嘧啶為待吡達莫(亦已知為 2,6-雙(二乙醇胺基)-4,8-二-(N -六氫吡啶基)嘧啶并(5,4- d)嘧啶)；2,6-經取代之 4,8-二苄基胺基嘧啶并[5,4- d]嘧啶類；莫匹達莫(mopidamole)；待吡達莫單乙酸酯(dipyridamole monoacetate)；R-E 244 (1-((2,7-雙(2-甲基-4-嗎啉基)-6-苯基-4-喋啶基)(2-羥基乙基)胺基)-2-丙醇)；TX-3301 (阿撒聖汀(asasantin))；NU3026 (2,6-二-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)-甲氧基-4,8-二-(N -六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶)；NU3059 (2,6-雙-(2,3-二甲氧基丙氧基)-4,8-二-(N -六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶)；NU3060 (2,6-雙[N,N -二(2-甲氧基)乙基]-4,6-二-(N -六氫吡啶基)嘧啶

并嘧啶)；及 NU3076 (2,6-雙(二乙醇胺基)-4,8-二-4-甲氧基苄基胺基嘧啶并嘧啶)。其他之四取代之嘧啶并嘧啶係揭示於美國專利第 3,031,450 號及第 4,963,541 號，併入本文作為參考文獻。

「腺苷活性上調物」意指仿效或增強腺苷生理活性之任何化合物，例如述於本文之腺苷受體促效劑、腺苷轉運子抑制劑、腺苷激酶抑制劑、及磷酸二酯酶(PDE)抑制劑。

「低劑量」意指比配方用於指定投予途徑以治療任何人類疾病或症狀之特定化合物之最低建議劑量更低至少 5%(例如至少 10%、20%、50%、80%、90%或甚至 95%)。舉例而言，配方用於吸入投予之四取代之嘧啶并嘧啶的低劑量，與配方用於口服投予之四取代之嘧啶并嘧啶的低劑量不同。

「高劑量」意指比用於治療任何人類疾病及症狀之特定化合物之最高建議劑量更高至少 5%(例如至少 10%、20%、50%、100%、200%或甚至 300%)。

「中劑量」意指界於低劑量與高劑量之劑量。

「治療」意指投予或處方醫藥組合物，用以治療或預防疾病或症狀。

「患者」意指任何動物(例如人類)。其他可使用本發明之方法、組合物及套組加以治療之動物包括馬、狗、貓、株、山羊、兔、倉鼠、猴、天竺鼠、大鼠、小鼠、蜥蜴、蛇、綿羊、牛、魚及鳥類。本發明之一具體例中，患者接受本文所敘述之治療而無臨床憂鬱(clinical

depression)、焦慮或疼痛異常、強迫症(obsessive/compulsive disorder)、酗酒、進食失調、注意力不足、邊緣性人格異常(borderline personality disorder)、睡眠障礙、頭痛、經前症候群、不規則心跳、精神分裂症(schizophrenia)、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)或恐懼症。

「量足」意指於本發明組合中，於臨床相關態樣上治療或預防疾病或症狀所需的化合物的量。用於實施本發明於特定疾病或症狀之治療方法中之活性化合物之足量，根據投予態樣、患者的年齡、體重及一般健康而加以變化。最終地，處方者將決定合適量及劑量療法。

「更有效」意指方法、組合物或套組顯示更大藥效、較低毒性、更便利、較佳耐受、或更廉價、或相較於所比較的另一方法、組合物或套組提供更高治療滿意度。藥效可由此項技術領域中具有通常知識者使用符合規定指標之任何標準方法加以量測。

「牙周疾病」涵蓋各種狀況，包含牙齦炎及牙周炎，以及環繞與支持牙齒之組織的疾病，該組織包括牙齦(gingiva)、牙骨質(cementum)、牙周韌帶(periodontal ligament)、齒槽突骨(alveolar process bone)以及牙支持骨(dental supporting bone)。

「與血清 CRP 程度增強相關之疾病或症狀」意指相較於正常對照組，其血清 CRP 程度可為升高之任何疾病或症狀。典型地，血清 CRP 程度大於 3mg/L 認定為升高。該等

與血清 CRP 程度增強相關之疾病與症狀包含心血管疾病、動脈粥樣硬化、高血壓、巨細胞動脈炎、川崎氏症、家族性寒冷蕁麻疹、心絞痛、血管損傷、末期腎疾病、風濕性關節炎、大腸結腸癌、淋巴瘤、肉瘤、胰臟炎及胰臟癌。

「持續釋放」或「控制釋放」意指治療活性化合物係以經調控的速度由配方物釋放，以使成分之治療性有利血液程度（但低於毒性程度）維持歷經延長時期的時間範圍，例如由約 12 至 24 小時，因此而提供例如 12 小時或 24 小時的劑量形式。

名詞「醫藥可接受鹽」表示該等已知於醫學判斷範疇，合適用於與人類及較低等動物的組織接觸而無過度毒性、次基性、過敏性反應等，且可以合理的利益/風險比例消費的鹽類。醫藥可接受鹽類已為此項技術領域所熟知。該鹽類可於原位製備，經過本發明成分之最終單離與純化，或分別地將游離鹼官能部分與合適的有機酸反應。代表性的酸加成鹽類包含乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、葡萄糖酸鹽(digluconate)、十二烷硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、甘油磷酸鹽(glycerophosphate)、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二

酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate)、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、帕莫酸鹽、果酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽(picrate)、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。代表性的鹼或鹼土金屬鹽類包含鈉、鋰、鉀、鎂等，以及非毒性銨、四級銨及胺陽離子，包含但不限於銨、四甲基銨、四乙基銨、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙基胺等。

有用於本發明之化合物亦可為經同位素標誌之化合物。有用的同位素包含氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 與 ^{36}Cl)。經同位素標誌之化合物可使用一般可取得之經同位素標誌之藥劑取代未經同位素標誌之藥劑，合成化合物而加以製備。

於本發明化合物之一般敘述中，一般而言，取代基中特定形式之原子數目係給予範圍，例如，含有 1 至 7 個碳原子之烷基或 C_{1-7} 烷基。述及該等範圍係意圖包含特並敘述具有於該特定範圍之各整數數目原子之基團。舉例而言，1 至 7 個碳原子之烷基包含 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 及 C_7 。 C_{1-7} 雜烷基，例如，除了 1 或多個雜原子外包含 1 至 7 個碳原子。原子的其他數目與原子得其他形以相同方式指示。

本發明之其他特徵與優勢由下文之實施方式及申請專

利範圍為之明確。

【實施方式】

本發明提供降低患者血清 CRP 程度，且治療與血清 CRP 程度增強相關之疾病或症狀的方法與組合物。本發明亦提供用於治療經診斷患有牙周疾病或有風險發展牙周疾病之患者的方法與組合物，係經由對患者投予三環系化合物或其類似物及/或四取代之嘧啶并嘧啶或其類似物（例如腺苷活性上調物）。本發明之一具體例中，治療係經由對需要此等治療的患者投予三環系化合物及待吡達莫而實施。

本發明詳細說明於下文。

四取代之嘧啶并嘧啶類

使用於本發明之方法、組合物及套組之四取代之嘧啶并嘧啶類包含 2,6-二取代之 4,8-二苄基胺基嘧啶[5,4-d]嘧啶類。特別使用之四取代之嘧啶并嘧啶類包含待吡達莫(dipyridamole)（亦已知為 2,6-雙(二乙醇胺基)-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并(5,4-d)嘧啶）；莫匹達莫(mopidamole)；待吡達莫單乙酸酯(dipyridamole monoacetate)；R-E 244 (1-((2,7-雙(2-甲基-4-嗎啉基)-6-苯基-4-喋啶基)(2-羥基乙基)胺基)-2-丙醇)；TX-3301 (阿撒聖汀(asasantin))；NU3026 (2,6-二-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)-甲氧基-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶)；NU3059 (2,6-雙-(2,3-二甲氧基丙氧基)-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶)；NU3060(2,6-雙[N,N-二(2-甲氧基)乙基]-4,6-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶

并嘧啶)；及 NU3076 (2,6-雙(二乙醇胺基)-4,8-二-4-甲氧基苄基胺基嘧啶并嘧啶)。其他之四取代之嘧啶并嘧啶係揭示於美國專利第 3,031,450 號及第 4,963,541 號，併入本文作為參考文獻。

待吡達莫的標準建議劑量為 300 至 400mg/day。

腺苷及腺苷活性上調物

待吡達莫為腺苷活性上調物。必要時可使用另一腺苷活性上調物取代本發明之方法、組合物及套組中之待吡達莫。合適的腺苷活性上調物為討論於後文之腺苷受體促效劑、腺苷轉運子抑制劑、腺苷激酶抑制劑及磷酸二酯酶(PDE)抑制劑。

腺苷受體促效劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的腺苷受體促效劑的例子為腺苷半硫酸鹽、腺苷胺同類物固體(cogener solid)、 N^6 -(4-胺基-3-碘苯基)甲基-5'-N-甲基胺甲醯胺基腺苷(I-AB-MECA)；N-((2-甲基苯基)甲基)腺苷(Metrifudil)；2-(1-己炔基)-N-甲基腺苷(HEMADO)；N-(1-甲基-2-苯基乙基)腺苷(R-PIA)； N^6 -(R-4-羥基苯基異丙基)腺苷(HPIA)； N^6 -環戊基腺苷(CPA)； N^6 -環戊基-2-(3-苯基胺基羰基三氮烯-1-基)腺苷(TCPA)；N-((1S, 反式)-2-羥基環戊基)腺苷(GR 79236)； N^6 -環己基腺苷(CHA)；2-氯- N^6 -環戊基腺苷(CCPA)；N-乙基甲醯胺基腺苷(NECA)；2-(4-(2-羧基乙基)苯乙基胺基)-5'-N-乙基甲醯胺基腺苷(CGS 21680)； N^6 -(3-碘苄基)-5'-N-甲基甲醯胺基腺苷

(IB-MECA)；2-(環己基次甲基胍基)腺苷(WRC 0470)；2-(4-(2-羧基乙基)苯乙基胺基)-5'-N-乙基庵甲醯基腺苷(CGS 21680)；N⁶-(2-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(2-甲基苯基)乙基)腺苷(DPMA)；己炔基腺苷-5'-N-乙基甲醯胺(HE-NECA)；2-[(2-胺基乙基-胺基羰基乙基)苯基乙基胺基]-5'-N-乙基-甲醯胺基腺苷(APEC)；2-氯-N⁶-(3-碘苄基)-5'-N-甲基甲醯胺基腺苷(2-Cl-IB-MECA)；2-苯基胺基腺苷(CV 1808)；3'-胺基腺苷-5'-糖醛醯胺類(uronamides)；CV TherapeuticsTM 小分子藥物 Tecadenoson (CVT-510)；Regadenoson (CVT 3146)；and Carisa (CVT 3033)；及 Aderis PharmaceuticalsTM 小分子藥物 2-[2-(4-chloro 苯基)乙氧基] 腺苷(MRE 0094)，1-去氧基-1-[6-[[(iodo 苯基) 甲基] 胺基]-9H-嘌呤-9-yl]-N-甲基-(-D-核糖呋喃糖醛醯胺) (CF101)，Selodenoson (DTI-0009)及 Binodenoson (MRE-0470)。其他腺苷受體促效劑為敘述或揭示於下述者：Gao 等人，JPET, 298: 209-218 (2001)；美國專利第 5,278,150 號、第 5,877,180、第 6,232,297 號；美國專利申請案第 20050261236 號及 PCT 申請案第 WO/9808855 號，皆併入本文作為參考文獻

腺苷轉運子抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的腺苷轉運子抑制劑包含 3-[1-(6,7-二乙氧基-2-(N-嗎啉基)喹唑啉-4-基)六氫吡啶-4-基]-1,6-二甲基-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮

鹽酸鹽 (KF24345)；6-(4-硝基苄基)-硫肌苷(NBI)及6-(2-羥基-5-硝基苄基)-硫鳥苷(NBG)；6-[4-(1-環己基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮(Cilostazol)；(2-胺基-4,5-二甲基-3-噻吩基)-[3-(三氟甲基)苯基]甲酮(PD 81723)；3,7-二氫-3-甲基-1-(5-酮基己基)-7-丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮(丙戊茶鹼(propentofylline))；6-[(4-硝基苄基)硫基]-9- β -D-核糖呋喃糖基嘌呤(硝基苄基硫肌苷)(NBMR)；3,4,5-三甲氧基-, (四氫-1H-1,4-二氮呋-1,4(5H)-二基)二-3,1-丙烷二基苯甲酸, 酯(地拉卓(dilazep))；海索苯定(hexobendine)；待吡達莫(dipyridamole)；及敘述於下列文獻之腺苷轉運子抑制劑：Fredholm, J. Neurochem. 62:563-573 (1994)；Noji 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 300:200-205 (2002)；及Crawley 等人, Neurosci. Lett. 36:169-174 (1983)，其各併入本文作為參考文獻。

腺苷激酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的腺苷激酶抑制劑為腺苷活性上調物。一般而言，腺苷激酶抑制劑係經敘述為類核苷或非類核苷。

類核苷之腺苷激酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的類核苷之腺苷激酶抑制劑包含5-碘殺結核菌素(iodotubercidin)(5IT)及2-二芳基殺結核菌素類似物；5'-去酮基-5'-去氧基-5-碘殺結核菌素(5' d-5IT)；及5'-去酮基-5'-胺基腺

苷(NH₂dADO)。其他類核苷之腺苷激酶抑制劑係經敘述於下列文獻：McGaraughty 等人, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:43-58 (2005)； Ugarkar, J. Med. Chem. 43:2883-2893 (2000)； Ugarkar 等人, J. Med. Chem. 43:2894-2905 (2000)； Kaplan 與 Coyle, Eur. J. Pharmacol. 1:1-8 (1998)； 及 Sinclair 等人, Br. J. Pharmacol. 5:1037-1044 (2001)，其各併入本文作為參考文獻。

非類核苷之腺苷激酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的非類核苷之腺苷激酶抑制劑包含 5-溴吡咯并吡咯啉；4-胺基-5-(3-溴苯基)-7-(6-(N-嗎啉基)-吡啶-3-基)吡咯并[2,3-d]嘧啶(ABT-702)。其他類核苷之腺苷激酶抑制劑係經敘述於下列文獻：McGaraughty 等人, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:43-58 (2005)； Gomtsyan 與 Lee, Current Pharmaceutical Design 10:1093-1103 (2004)； Jarvis 等人, J. Pharm. Exp. Ther. 295:1156-1164 (2000)； Kowaluk, 等人, J. Pharm. Exp. Ther. 295:1165-1174 (2000)；及德國專利申請案 DE 10141212 A1，其各併入本文作為參考文獻。

磷酸二酯酶(PDE)抑制劑

藉由催化 cAMP 至腺苷-5'-單磷酸酯(5'-AMP)，磷酸二酯酶的數種同功酶(isozymes)作為調節轉軸。磷酸二酯酶的抑制劑可引致 cAMP 程度增強，換言之可引致抗發炎作用

增強。

I 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 I 型 PDE 抑制劑包含 (3- α , 16- α)-象牙烯寧 (eburnamenine)-14-羧酸乙酯 (長春西汀 (Vinpocetine)); 18-甲氧基甲基-3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (MIMX); 1-羧基-2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 6a, 6b, 7, 8, 8a, 8b, 9, 10, 10a, 14, 16, 17, 17a, 17b, 18, 19, 19a, 19b, 20, 21, 21a, 21b, 22, 23, 23a-三十二氫-14-羥基-8a, 10a-雙(羥基甲基)-14-(3-甲氧基-3-酮基丙基)-1, 4, 4a, 6, 6a, 17b, 19b, 21b-八甲基 β -D-吡喃葡萄糖醛酸 (Ks-505a); 順式-5, 6a, 7, 8, 9, 9a-六氫-2-(4-(三氟甲基)苯基甲基)-5-甲基-環戊并(4, 5)咪唑(2, 1-b)嘌呤-4(3H)-酮 (SCH 51866); 及 2-o-丙氧基苯基-8-氮雜嘌呤-6-酮 (Zaprinast)。其他的 I 型 PDE 抑制劑係揭示於美國專利申請案 20040259792 號及第 20050075795 號，併入本文作為參考文獻。

II 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 II 型 PDE 抑制劑包含赤合-9-(2-羥基-3-壬基)腺嘌呤 (EHNA); 2, 3, 6, 7-四氫-9, 10-二甲氧基-3-甲基-2-((2, 4, 6-三甲基苯基)亞胺基)-4H-嘓啶并(6, 1-a)異喹啉-4-酮 (曲喹辛 (trequinsin)); ND7001 (Neuro3D Pharmaceuticals); 及 BAY 60-7550 (Alexis Biochemicals)。其他的 II 型 PDE 抑制劑係揭示於美國專利申請案第 20030176316 號，併入

本文作為參考文獻。

III 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 III 型 PDE 抑制劑包含 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX)；6-二氫-2-甲基-6-酮基-3,4'-聯吡啶)-5-甲脞 (米利儂 (milrinone))；及 N-環己基-4-((1,2-二氫-2-酮基-6-喹啉基)氧基)-N-甲基-丁醯胺 (西洛安米 (cilostamide))。其他的 III 型 PDE 抑制劑係揭示於下述專利及專利申請案：EP 0 653 426、EP 0 294 647、EP 0 357 788、EP 0 220 044、EP 0 326 307、EP 0 207 500、EP 0 406 958、EP 0 150 937、EP 0 075 463、EP 0 272 914 及 EP 0 112 987，美國專利第 4,963,561 號、第 5,141,931 號、第 6,897,229 號及第 6,156,753 號；美國專利申請案第 Nos. 20030158133 號、第 20040097593 號、第 20060030611 號及第 20060025463 號；世界專利 WO 96/15117；德國專利 DE 2825048、DE 2727481、DE 2847621、DE 3044568、DE 2837161 及 DE 3021792，其各併入本文作為參考文獻。

IV 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 IV 型 PDE 抑制劑包含 4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苄基)-2-吡咯啉酮 (洛利酮 (rolipram)) 及 4-(3-丁氧基-4-甲氧基苄基)-2-咪唑啉酮 (Ro20-1724)。其他的 III 型 PDE 抑制劑係揭示於下述專利、專利申請案及文獻：美國專利第 3,892,777 號、第 4,193,926 號、第 4,655,074 號、第 4,965,271 號、第

5,096,906 號、第 5,124,455 號、第 5,272,153 號、第 6,569,890 號、第 6,953,853 號、第 6,933,296 號、第 6,919,353 號、第 6,953,810 號、第 6,949,573 號、第 6,909,002 號及第 6,740,655 號；美國專利申請案第 20030187052 號、第 20030187257 號、第 20030144300 號、第 20030130254 號、第 20030186974 號、第 20030220352 號、第 20030134876 號、第 20040048903 號、第 20040023945 號、第 20040044036 號、第 20040106641 號、第 20040097593 號、第 20040242643 號、第 20040192701 號、第 20040224971 號、第 20040220183 號、第 20040180900 號、第 20040171798 號、第 20040167199 號、第 20040146561 號、第 20040152754 號、第 20040229918 號、第 20050192336 號、第 20050267196 號、第 20050049258 號、第 20060014782 號、第 20060004003 號、第 20060019932 號、第 20050267196 號、第 20050049258 號、第 20060014782 號、第 20060004003 號、第 20060019932 號、第 2005026196 號、第 20050222207 號、第 20050222207 號、第 20060009481 號；PCT 專利申請案 WO 92/079778；及 Molnar-Kimber, K.L. 等人, J. Immunol., 150:295A (1993), 其各併入本文作為參考文獻。

V 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 V 型 PDE 抑制劑包含揭示於下述者：美國專利第 6,992,192 號、第 6,984,641 號、第 6,960,587 號、第 6,943,166 號、第 6,878,711 號及第 6,869,950 號，及美國專利申請案第

20030144296 號、第 20030171384 號、第 20040029891 號、第 20040038996 號、第 20040186046 號、第 20040259792 號、第 20040087561 號、第 20050054660 號、第 20050042177 號、第 20050245544 號、第 20060009481 號，其各併入本文作為參考文獻。

VI 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 VI 型 PDE 抑制劑包含揭示於美國專利申請案第 20040259792 號、第 20040248957 號、第 20040242673 號及第 20040259880 號，其各併入本文作為參考文獻。

VII 型磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的 VII 型 PDE 抑制劑包含揭示於下述專利、專利申請案及文獻：美國專利第 6,838,559 號、第 6,753,340 號、第 6,617,357 號及第 6,852,720 號；美國專利申請案第 20030186988 號、第 20030162802 號、第 20030191167 號、第 20040214843 號及第 20060009481 號；PCT 專利申請案 WO 00/68230 及 Martinez 等人，J. Med. Chem. 43:683-689 (2000)，其各併入本文作為參考文獻。

非選擇性磷酸二酯酶抑制劑

可應用於本發明之方法、組合物及套組的非選擇性磷酸二酯酶抑制劑包含茶鹼(theophylline)、罌粟鹼(papaverine)及異丁斯特(ibudilast)。其他可應用於本發明之方法、組合物及套組的非選擇性磷酸二酯酶抑制劑係

揭示於美國專利第 6,953,774 號。

三環系化合物

可應用於本發明之方法、組合物及套組的三環系化合物包含安米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、氯米帕明 (clomipramine)、迪昔帕明 (desipramine)、多塞平 (dothiepin)、多西平 (doxepin)、依米帕明 (imipramine)、洛非帕明 (lofepramine)、馬普替林 (maprotiline)、米安色林 (mianserin)、米氮平 (mirtazapine)、諾曲替林 (nortriptyline)、奧克曲替林 (octriptyline)、歐普替林 (oxaprotiline)、普洛曲替林 (protriptyline)、曲米帕明 (trimipramine)、10-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶并(4,3-b)(1,4)苯并硫呼；11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-5H-二苯并(b,e)(1,4)二氮呼；5,10-二氮-7-氯-10-(2-(N-嗎啉基)乙基)-11H-二苯并(b,e)(1,4)二氮呼-11-酮；2-(2-(7-羥基-4-二苯并(b,f)(1,4)硫呼-11-基-1-六氫吡嗪基)乙氧基)乙醇；2-氯-11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-5H-二苯并(b,e)(1,4)二氮呼；4-(11H-二苯并(b,e)氮呼-6-基)六氫吡嗪；8-氯-11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-5H-d 二苯并(b,e)(1,4)二氮呼-2-醇；8-氯-11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-5H-二苯并(b,e)(1,4)二氮呼單鹽酸鹽；(Z)-2-butenedioate 5H-二苯并(b,e)(1,4)二氮呼；阿地唑蘭 (adinazolam)；安咪奈丁 (amineptine)；氧安米替林 (amitriptylinoxide)；布替林 (butriptyline)；氯塞平 (clothiapine)；氯氮平

(clozapine); 地美替林(demexiptiline); 11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-二苯并(b,f)(1,4)氧呋; 11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-2-硝基-二苯并(b,f)(1,4)氧呋; 2-氯-11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-二苯并(b,f)(1,4)氧呋單鹽酸鹽; 地苯西平(dibenzepin); 11-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-二苯并(b,f)(1,4)硫呋; 二甲他林(dimetacrine); 氟西嗪(fluacizine); 氟培拉平(fluperlapine); 依米帕明 N-氧化物(imipramine N-oxide); 依普吲哚(iprindole); 洛非帕明(lofepramine); 美利曲辛(melitracen); 美他帕明(metapramine); 甲硫平(metiapine); 美曲唑林(metralindole); 米安色林(mianserin); 米氮平(mirtazapine); 8-氯-6-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)-嗎啡啉morphanthridine; N-乙酰基阿莫沙平(N-acetylamoxapine); 諾米芬新(nomifensine); 去甲氯米帕明(norclomipramine); 去甲氯氮平(norclozapine); 諾昔替林(noxiptilin); 奧吡哌醇(opipramol); 歐普替林(oxaprotiline); 哌拉平(perlapine); 苯噻啉(pizotyline); 丙吡西平(propizepine); 喹硫平(quetiapine); 喹紐帕明(quinupramine); 噻奈普汀(tianeptine); 托莫西汀(tomoxetine); 氟哌替索(flupenthixol); 氯哌替索(clopenthixol); 哌氟替索(piflutixol); 氯普噻噸(chlorprothixene); 及磺噻噸(thiothixene)。其他三環系化合物, 例如揭示於下述專利者: 美國專利第 2,554,736 號、第 3,046,283 號、第

3,310,553 號、第 3,177,209 號、第 3,205,264 號、第 3,244,748 號、第 3,271,451 號、第 3,272,826 號、第 3,282,942 號、第 3,299,139 號、第 3,312,689 號、第 3,389,139 號、第 3,399,201 號、第 3,409,640 號、第 3,419,547 號、第 3,438,981 號、第 3,454,554 號、第 3,467,650 號、第 3,505,321 號、第 3,527,766 號、第 3,534,041 號、第 3,539,573 號、第 3,574,852 號、第 3,622,565 號、第 3,637,660 號、第 3,663,696 號、第 3,758,528 號、第 3,922,305 號、第 3,963,778 號、第 3,978,121 號、第 3,981,917 號、第 4,017,542 號、第 4,017,621 號、第 4,020,096 號、第 4,045,560 號、第 4,045,580 號、第 4,048,223 號、第 4,062,848 號、第 4,088,647 號、第 4,128,641 號、第 4,148,919 號、第 4,153,629 號、第 4,224,321 號、第 4,224,344 號、第 4,250,094 號、第 4,284,559 號、第 4,333,935 號、第 4,358,620 號、第 4,548,933 號、第 4,691,040 號、第 4,879,288 號、第 5,238,959 號、第 5,266,570 號、第 5,399,568 號、第 5,464,840 號、第 5,455,246 號、第 5,512,575 號、第 5,550,136 號、第 5,574,173 號、第 5,681,840 號、第 5,688,805 號、第 5,916,889 號、第 6,545,057 號及第 6,600,065 號，以及美國專利申請案第 10/617,424 號或第 60/504,31 號之符合式(I)之硫代二苯胺(phenothiazine)化合物類。

數種三環系化合物之標準建議劑量係提供於下文表 1

中。其他標準劑量係提供於 Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17th Ed. MH Beers 等人, Merck & Co.) 以及 Physicians' Desk Reference 2003 (57th Ed. Medical Economics Staff 等人, Medical Economics Co., 2002)。

表 1

化合物	標準劑量
阿莫沙平	200-300 mg/day
諾曲替林	75-150 mg/day
迪昔帕明	100-200 mg/day

協同療法

必要時，一種或多種其他藥劑可與本發明之方法結合投予。合適的藥劑包含抗生素類（例如，米諾環黴素 (minocycline)、盤尼西林 (penicillin)、頭孢菌素 (cephalosporin)、四環黴素 (tetracycline)、土黴素 (oxytetracycline)、金黴素 (chlortetracycline)、甲硝唑 (metronidazole)、氯黴素 (chloramphenicol)、鏈黴素 (streptomycin)、新黴素 (neomycin)、磺醯胺類 (sulfonamides)、酚系化合物類 (phenolic compounds)、四級銨化合物類 (quarternary ammonium compounds)、德霸黴素 (doxycycline))；防腐劑類（例如，氯己啶 (chlorhexidine))；非類固醇抗發炎劑類 (nonsteroidal antiinflammatories) (例如，氟比洛芬 (flurbiprofen)、卡洛芬 (carprofen)、雙氯芬酸 (diclofenac)、芬布芬 (fenbufen)、芬克洛酸 (fenclozic acid)、菲諾洛芬

(fenoprofen)、氟芬那酸(flufenamic acid)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氯那唑酸(lonazolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefanamic acid)、那洛森(naproxen)、丙酸類(propionic acids)、水楊酸類(salicylic acids)、舒力達(sulindac)、托美汀(tolmetin)、美洛昔康(meloxicam)、洛昔康(oxicams)、吡咯昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、依托多雷(etodolac)、及奧沙普秦(oxaprozin))；傳明酸(tranexamic acid)、尿囊素(allantoin)；6-氨基己酸(epsilon-aminocaproic acid)；溶解酶(lysozyme)；二氫膽固醇(dihydrocholesterol)； β -甘草次酸(beta-glycyrrhetic acid)；血小板凝集抑制劑(platelet aggregation inhibitors)(例如，阿昔單抗(abciximab)、阿斯匹林(aspirin)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、埃替巴肽(eptifibatide)、噻氯匹啉(ticlopidine)或替羅非班(tirofiban))；抗凝血劑(anticoagulants)(例如，雙肽肝素(dalteparin)、達那類肝素(danaparoid)、依諾肝素(enoxaparin)、肝素(heparin)、亭札肝素(tinzaparin)或華法靈(warfarin))；解熱劑(antipyretics)(例如，乙醯胺酚(acetaminophen))；噻氯匹啉(ticlopidine)；氯吡格雷(clopidogrel)；血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin

converting enzyme inhibitors); β 阻斷劑 (beta blockers); 己酮可可鹼 (pentoxifylline); 西洛他唑 (cilostazol); 雌激素置換療法 (estrogen replacement therapy); 以及降脂劑 (lipid-lowering agents) (例如, 膽苯烯胺 (cholestyramine)、考來替泊 (colestipol)、菸鹼酸 (nicotinic acid)、吉非洛齊 (gemfibrozil)、普洛布考 (probucol)、依折麥泊 (ezetimibe) 或斯他汀類 (statins), 例如阿托伐斯他汀 (atorvastatin)、羅蘇伐斯他汀 (rosuvastatin)、洛伐斯他汀 (lovastatin)、辛伐斯他汀 (simvastatin)、普伐斯他汀 (pravastatin)、西利伐斯他汀 (cerivastatin) 及氟伐斯他汀 (fluvastatin))。該等藥劑與本發明之方法同時或於 14 日內施用。必要時, 上述藥劑之一種或多種與本發明之一種或多種藥劑共同配方為單一組合物。因此, 於一具體例中, 本發明提供三環系化合物、上述藥劑之一, 以及視需要地四取代之嘧啶并嘧啶。

劑量

所提出之組合中各化合物的劑量取決於多種因素, 包含: 投予方法、所治療疾病、疾病的嚴重性 (無論係治療或預防該疾病) 及所治療個體之年齡、體重及健康。此外, 關於特定患者之藥物基因體學 (表現型對於治療方法之藥物動學、藥效學或藥效分布型態的效果) 資訊可影響所使用劑量。

與本發明之組合不需要持續地每日用藥。治療計畫

(therapeutic regimen)可能需要循環而經過藥物不投予時期，或者可根據需要為基準而於急性發炎時期提供療法。

如上所述，所述及之化合物可以錠劑、膠囊、酏劑或漿劑之型式口服投予，或以栓劑之型式直腸投予。化合物之非經常投予係適合地施用，例如，以生理鹽水溶液之型式或漿化合物併入微脂體。當欲溶解其本身溶解不足的化合物時，可應用例如乙醇之溶解劑。

裝置

本發明之一種或多種藥劑(例如，阿莫沙平及/或待吡達莫)可藉由藥物傳遞裝置傳送至患者的牙周袋。該等裝置已知於此項技術領域(例如參照美國專利第 4,685,883 號、第 5,262,164 號、第 5,366,733 號、第 5,447,725 號、第 5,599,553 號及第 5,939,047)。

下列實施例係說明本發明。其不意味以任何方式限制本發明。

實施例

研究協定

發明者們以每日口服投予阿莫沙平與待吡達莫之組合或安慰劑進行 8 周之盲性-隨機研究，每周進行 CRP 及炎症細胞激素的量測。研究的族群患有嚴重的牙周炎，至少 10 的牙周袋的深度 ≥ 5 mm 且至少 4 個牙周袋 ≥ 6 mm。為了確認達到所需標準，10%的牙周袋於探針測試時需有出血。對象必須有此狀況，否則即為一般良好健康者。

於此研究中，對象有下述之研究訪視：

- 篩選訪視（訪視 1）
- 第1日（基線訪視/訪視 2）
- 第7日 $\pm$ 1日（訪視 3）
- 第14日 $\pm$ 1日（訪視 4）
- 第21日 $\pm$ 1日（訪視 5）
- 第35日 $\pm$ 1日（訪視 6）
- 第42日 $\pm$ 1日（訪視 7）
- 第43日（訪視 8）
- 第49日 $\pm$ 1日（訪視 9）
- 第56日 $\pm$ 1日（研究結束訪視/訪視 10）

於研究藥物第一次用藥前之14日內進行篩選訪視，對象於篩選訪視經評估是否勝任研究。在接受研究藥物治療42日（ $\pm$ 1日）且牙周袋身度量測後，經治療之對象接受潔牙及牙根整平術（scaling and root planning; SRP）。所有研究對象持續另外兩周於研究醫藥，而在第43日、49及56日測量其血清CRP及炎性細胞激素程度。

對象隨機分為治療組且接受如下所示劑量之阿莫沙平或待吡達莫或接受安慰錠劑。於治療組中，第14日後一種用藥劑量增加如下所示：

- 第1至14日：劑量程度1（200 mg待吡達莫及50 mg阿莫沙平）
- 第15至56日：劑量程度2（200 mg待吡達莫及100 mg阿莫沙平）

該藥物係如下示經起泡包裝三種劑量程度：

治療組

第1至14日	8 am	8 am	1 pm
	50 mg 阿莫沙平	100 mg 待吡達莫	100 mg 待吡達莫

第15至56日	8 am	8 am	1 pm
	100 mg 阿莫沙平	100 mg 待吡達莫	100 mg 待吡達莫

安慰組

第1至56日	8 am	8 am	1 pm
	安慰劑（白色）	安慰劑（藍色）	安慰劑（白色）

血清 CRP 程度及炎性細胞激素程度使用標準技術測量。結果示於表 2 至表 4。

表 2. SRP 後各研究協定族群
(b)(LOCF)之研究訪視之 CRP 總結

		安慰劑		阿莫沙平/待吡達莫	
訪視	CRP (mg/L)	由基線 CRP 之變化百分比	CRP (mg/L)	CRP 由基線之變化 (mg/L)	
第 42 日					
N	25		21		
平均值 (標準差)	3.36 (3.251)		5.54 (5.033)		
中間值	2.60		3.40		
最小值, 最大值	0.7, 15.2		0.6, 18.0		
第 43 日					
N	26	25	21	21	
平均值 (標準差)	19.07 (11.727)	811.443 (1016.2456)	20.04 (12.335)	461.363 (470.6042)	
中間值	16.60	613.953	17.70	241.000	
最小值, 最大值	4.6, 59.5	73.68, 5309.09	2.8, 42.2	35.85, 1909.52	
一側 P-值 (a)				0.0261	
第 49 日					
N	26	25	21	21	
平均值 (標準差)	4.80 (3.811)	72.687 (107.6599)	6.01 (6.832)	40.723 (91.1396)	
中間值	3.00	63.636	4.20	3.333	
最小值, 最大值	1.1, 18.1	-61.02, 481.82	0.5, 33.4	-75.65, 255.56	
研究結束/第 56 日					
N	26	25	21	21	
平均值 (標準差)	4.02 (5.083)	34.107 (96.4838)	4.20 (3.360)	2.927 (61.7295)	
中間值	2.50	-6.667	3.10	-16.000	
最小值, 最大值	0.8, 25.2	-73.53, 276.12	0.4, 12.3	-87.83, 162.50	

(a) P-值來自 Wilcoxon Rank Sum Test 測試無效假設第 42 日至第 43 日於治療組間之 CRP 百分比無差異。

(b) SRP 後各研究協定族群(Post SRP Per-Protocol Population)係定義為在第 42 日至少有 75% 於額外研究的各研究協定族群。
註解: SRP 基線值於第 42 日收集。

表 3. SRP 後各研究協定族群之研究訪視之 TNF- α 總結
(排除患者之基線 TNF >2.5 者) (LOCF)

訪視	安慰劑		阿莫沙平/待吡達莫	
	TNF- α (pg/mL)	由基線之 TNF- α 的變化 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	由基線之 TNF- α 的變化 (pg/mL)
SRP 基線				
N	25		19	
平均值 (標準差)	0.9796 (0.52521)		0.8356 (0.54915)	
中間值	0.9110		0.6580	
最小值, 最大值	0.326, 2.408		0.120, 2.063	
第43日				
N	25	25	19	19
LS 平均值 (SE)		0.403 (0.1200)		0.186 (0.1400)
平均值 (標準差)	1.3730 (0.85984)	0.3934 (0.54909)	1.0335 (0.55544)	0.1979 (0.64769)
中間值	1.2470	0.2860	0.9640	0.1350
最小值, 最大值	0.373, 4.830	-0.251, 2.422	0.119, 2.458	-1.151, 2.318
一側 P-值 (a)				0.1214
差異 (兩側5% CI)				0.200 (-0.1500, 0.5900)

第49日				
N	25	25	19	19
平均值 (標準差)	0.9374 (0.61457)	-0.0421 (0.28630)	0.7246 (0.49274)	-0.1110 (0.46019)
中間值	0.6640	-0.0290	0.6060	-0.0080
最小值, 最大值	0.347, 2.800	-0.747, 0.728	0.112, 2.258	-1.388, 0.602
研究結束/第56日				
N	25	25	19	19
平均值 (標準差)	1.1843 (1.29473)	0.2048 (1.29220)	0.6992 (0.34822)	-0.1364 (0.53249)
中間值	0.8380	-0.0110	0.7220	-0.0140
最小值, 最大值	0.320, 6.767	-0.630, 6.148	0.120, 1.230	-1.641, 0.692

(a) P-值來自 ANCOVA 經調整為 SRP 後基線值測試無效假設第43日於治療組間之平均值 TNF- α 無差異。
註解1: LOCF係由研究者完成。
註解2: 基線使用 SRP 後基線係於第42日收集。

表 4. SRP 後各研究協定族群(LOCF)
之研究訪視之 IL-6 總結

訪視	安慰劑		阿莫沙平/待吡達莫	
	IL-6 (pg/mL)	由基線之 IL-6 的變化 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	由基線之 IL-6 的變化 (pg/mL)
SRP 基線				
N	26		21	
平均值 (標準差)	1.4448 (1.04132)		1.8113 (1.60985)	
中間值	1.2500		1.1340	
最小值, 最大值	0.101, 4.983		0.452, 6.883	
第43日				
N	26	26	21	21
LS 平均值 (SE)		1.703 (0.3700)		1.450 (0.4100)
平均值 (標準差)	3.1928 (1.99488)	1.7479 (2.10655)	3.2062 (2.20320)	1.3949 (1.58021)
中間值		1.2040	2.8660	1.2310
最小值, 最大值	0.681, 8.978	-0.848, 8.746	0.186, 9.981	-2.418, 5.272
一側 P-值 (a)				0.3259
差異 (兩側95% CI)				0.300 (-0.8700, 1.3700)
第49日				
N	26	26	21	21
平均值 (標準差)	1.2334 (0.83232)	-0.2115 (0.66662)	2.5544 (6.00664)	0.7431 (4.88289)
中間值	0.9860	-0.0740	1.2890	-0.0890
最小值, 最大值	0.553, 4.501	-1.650, 0.777	0.095, 28.459	-3.201, 21.576
研究結束/第56日				
N	26	26	21	21
平均值 (標準差)	1.4943 (1.28413)	0.0495 (1.08615)	1.1725 (0.88955)	-0.6388 (1.26151)
中間值	1.1530	0.1000	1.0340	-0.3100
最小值, 最大值	0.090, 5.199	-2.114, 2.734	0.025, 3.583	-3.600, 0.807

(a) P-值來自 ANCOVA, 經調整為 SRP 後基線值測試, 無效假設第 43 日於治療組間之平均值 IL-6 無差異。
 註解1: LOCF 係由研究者完成。
 註解2: 基線使用 SRP 後基線係於第 42 日收集。

其他具體例

對於此項技術領域中具有通常知識者可在不悖離本發明之範疇與精神之情況下進行本發明所述之方法及組合物之各種修改與變化。雖本發明已經連結於較佳具體例加以說明，應了解本發明所主張者不應限定於該等具體例。當然，對於醫學、免疫學、藥物學、內分泌學或相關領域中具有通常知識者，對所述模式所進行之各種修改亦涵括於本發明之範疇。

本說明書中所述及之文獻均以其相同意涵併入本文作為參考文獻，即便各獨立文獻為特定且單獨引用於本文中。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明提供用以對於有需要的患者降低血清 C-反應蛋白 (CRP) 程度，且用以治療與血清 CRP 程度增強相關之疾病或症狀的方法與組合物。本發明亦提供用於治療經診斷患有牙周疾病或有風險發展牙周疾病之患者的方法與組合物，係經由投予三環系化合物或其類似物及 / 或四取代之嘧啶并嘧啶或其類似物。本發明亦提供用以對於有需要的患者降低血清 CRP 程度的方法與組合物。本發明提供用以對於有需要的患者降低血清 CRP 程度，且用以治療與血清 CRP 程度增強相關之疾病或症狀的方法與組合物。

六、英文發明摘要：

The invention features methods and compositions for reducing the serum C-reactive protein (CRP) level in a patient in need thereof, and for treating diseases and conditions associated with an increased serum CRP level. The invention also features methods and compositions for treating a patient diagnosed with, or at risk of developing, periodontal disease by administering a tricyclic compound or an analog thereof and/or a tetra-substituted pyrimidopyrimidine or an analog thereof. The invention also features methods and compositions for reducing the serum CRP level in a patient in need thereof, and for treating diseases and conditions associated with an increased serum CRP level.

十、申請專利範圍：

1. 一種降低血清 C-反應蛋白(CRP)的方法，包括對一患者投予

(i) 三環系化合物；

(ii) 四取代之嘧啶并嘧啶，

其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶各投予的量及持續時間係兩者共同足以降低該患者之血清 CRP 程度。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶係降低免疫發炎的急性反應(acute phase of immuno-inflammation)。

3. 一種治療與 C-反應蛋白程度增強相關之疾病或症狀的方法，該方法包括對一患者投予

(i) 三環系化合物；

(ii) 四取代之嘧啶并嘧啶，

其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶各投予的量及持續時間係兩者共同足以降低該患者血清之 CRP 程度。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中該與 C-反應蛋白程度增強相關之疾病或症狀係擇自下列所成之族群：心血管疾病、動脈粥樣硬化、高血壓、巨細胞動脈炎、川崎氏症、家族性寒冷蕁麻疹、心絞痛、血管損傷、末期腎疾病、風濕性關節炎、大腸結腸癌、淋巴瘤、肉瘤、胰臟炎及胰臟癌。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該三環系化合物係擇自下列所成之族群：阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、氯米帕明 (clomipramine)、多塞平 (dothiepin)、多西平 (doxepin)、迪昔帕明 (desipramine)、依米帕明 (imipramine)、洛非帕明 (lofepramine)、洛沙平 (loxapine)、馬普替林 (maprotiline)、米安色林 (mianserin)、米氮平 (mirtazapine)、歐普替林 (oxaprotiline)、諾曲替林 (nortriptyline)、奧克曲替林 (octriptyline)、普洛曲替林 (protriptyline) 以及曲米帕明 (trimipramine)。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該四取代之嘧啶并嘧啶係擇自下述所組成之族群：2,6-二經取代之 4,8-二苄基胺基嘧啶并 [5,4-d] 嘧啶類；莫匹達莫 (mopidamole)；待吡達莫單乙酸酯 (dipyridamole monoacetate)；1-((2,7-雙(2-甲基-4-嗎啉基)-6-苯基-4-喋啶基)(2-羥基乙基)胺基)-2-丙醇；TX-3301；2,6-二-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-甲氧基-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶；2,6-雙-(2,3-二甲基氧基丙氧基)-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶；2,6-雙[N,N-二(2-甲氧基)乙基]-4,6-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶；以及 2,6-雙(二乙醇胺基)-4,8-二-(4-甲氧基苄基胺基)嘧啶并嘧啶。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之方法，其中該三環系化合物為阿莫沙平，且該四取代之嘧啶并嘧啶為待吡達莫。

8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，更包括對該患者投予擇自下列所成族群之第三藥劑：抗生素類（盤尼西林、頭孢菌素（cephalosporin）、四環黴素、土黴素（oxytetracycline）、金黴素（chlortetracycline）、甲硝唑（metronidazole）、氯黴素（chloramphenicol）、鏈黴素（streptomycin）、新黴素（neomycin）、磺醯胺類（sulfonamides）、酚系化合物類（phenolic compounds）、四級銨化合物類（quarternary ammonium compounds）、米諾環黴素（minocycline）、德霸黴素（doxycycline）；防腐劑類（氯己啶（chlorhexidine））；非類固醇抗發炎劑類（氟比洛芬（flurbiprofen）、卡洛芬（carprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、芬布芬（fenbufen）、芬克洛酸（fenclozic acid）、菲諾洛芬（fenoprofen）、氟芬那酸（flufenamic acid）、布洛芬（ibuprofen）、吲哚美辛（indomethacin）、吲哚洛芬（indoprofen）、酮洛芬（ketoprofen）、氯那唑酸（lonazolac）、洛索洛芬（loxoprofen）、甲氯芬那酸（meclofenamic acid）、甲芬那酸（mefanamic acid）、那洛森（naproxen）、丙酸類（propionic acids）、水楊酸類（salicylic acids）、舒力達（sulindac）、托美汀（tolmetin）、美洛昔康（meloxicam）、洛昔康（oxicams）、吡咯昔康（piroxicam）、替諾昔康（tenoxicam）、依托多雷（etodolac）、及奧沙普秦（oxaprozin）；傳明酸（tranexamic acid）、尿囊素（allantoin）；6-胺基己酸（epsilon-aminocaproic acid）；溶解酶（lysozyme）；二氫

膽固醇 (dihydrocholesterol) ; 以及 β -甘草次酸 (beta-glycyrrhetic acid)。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶為單一組合物。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該組合物為口服投予。

11. 如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該組合物為全身性投予。

12. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶係同時投予或彼此於 14 日內分別投予。

13. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶以低劑量存在於該組合物。

14. 一種治療牙周疾病的方法，包括對患者投予

(i) 三環系化合物；

(ii) 四取代之嘧啶并嘧啶，

其中該三環系化合物及四取代之嘧啶并嘧啶各投予的量及持續時間係以兩者共同足以治療牙周疾病。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之方法，其中該牙周疾病為牙周炎或牙齦炎。

16. 一種用於投予至牙周疾病患者的牙周袋的裝置，該裝置包括可釋放至該患者的牙周袋的三環系化合物及四取代嘧啶并嘧啶。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之裝置，其中該三環

系化合物係擇自下列所成之族群：安米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、氯米帕明 (clomipramine)、多塞平 (dothiepin)、多西平 (doxepin)、迪昔帕明 (desipramine)、依米帕明 (imipramine)、洛非帕明 (lofepramine)、洛沙平 (loxapine)、馬普替林 (maprotiline)、米安色林 (mianserin)、米氮平 (mirtazapine)、歐普替林 (oxaprotiline)、諾曲替林 (nortriptyline)、奧克曲替林 (octriptyline)、普洛曲替林 (protriptyline) 以及曲米帕明 (trimipramine)。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之裝置，其中該四取代之嘧啶并嘧啶係擇自下列所成之族群：2,6-二經取代之 4,8-二苄基胺基嘧啶并 [5,4-d] 嘧啶類；莫匹達莫 (mopidamole)；待吡達莫單乙酸酯 (dipyridamole monoacetate)；1-((2,7-雙(2-甲基-4-嗎啉基)-6-苯基-4-喋啶基)(2-羥基乙基)胺基)-2-丙醇；TX-3301；2,6-二-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-甲氧基-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶；2,6-雙-(2,3-二甲基氧基丙氧基)-4,8-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶；2,6-雙[N,N-二(2-甲氧基)乙基]-4,6-二-(N-六氫吡啶基)嘧啶并嘧啶；以及 2,6-雙(二乙醇胺基)-4,8-二-(4-甲氧基苄基胺基)嘧啶并嘧啶。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述之裝置，其中該三環系化合物為阿莫沙平，且該四取代之嘧啶并嘧啶為待吡達莫。

20. 如申請專利範圍第 16 項所述之裝置，更包括對該患者投予擇自下列所組成之族群之第三藥劑：抗生素類（盤尼西林、頭孢菌素（cephalosporin）、四環黴素（tetracycline）、土黴素（oxytetracycline）、金黴素（chlortetracycline）、甲硝唑（metronidazole）、氯黴素（chloramphenicol）、鏈黴素（streptomycin）、新黴素（neomycin）、磺醯胺類（sulfonamides）、酚系化合物類（phenolic compounds）、四級銨化合物類（quarternary ammonium compounds）、米諾環黴素（minocycline）、德霸黴素（doxycycline）；防腐劑類（氯己啶（chlorhexidine））；非類固醇抗發炎劑類（氟比洛芬（flurbiprofen）、卡洛芬（carprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、芬布芬（fenbufen）、芬克洛酸（fenclozic acid）、菲諾洛芬（fenoprofen）、氟芬那酸（flufenamic acid）、布洛芬（ibuprofen）、吲哚美辛（indomethacin）、吲哚洛芬（indoprofen）、酮洛芬（ketoprofen）、氯那唑酸（lonazolac）、洛索洛芬（loxoprofen）、甲氯芬那酸（meclofenamic acid）、甲芬那酸（mefanamic acid）、那洛森（naproxen）、丙酸類（proprionic acids）、水楊酸類（salicylic acids）、舒力達（sulindac）、托美汀（tolmetin）、美洛昔康（meloxicam）、洛昔康（oxicams）、吡咯昔康（piroxicam）、替諾昔康（tenoxicam）、依托多雷（etodolac）、及奧沙普秦（oxaprozin）；傳明酸（tranexamic acid）、尿囊素（allantoin）；6-氨基己酸

(epsilon-aminocaproic acid)；溶解酶(lysozyme)；二氫膽固醇(dihydrocholesterol)；以及 β -甘草次酸(beta-glycyrrhetinic acid)。

21. 一種套組，包括：

(i) 三環系化合物；

(ii) 四取代嘧啶并嘧啶；以及

(iii) 對具有或處於(a)牙周疾病或(b)血清 CRP 程度增強的風險的患者投予該三環系化合物及該四取代嘧啶并嘧啶之指示。

22. 一種套組，包括：

(i) 三環系化合物或四取代嘧啶并嘧啶；以及

(ii) 對具有或處於(a)牙周疾病或(b)血清 CRP 程度增強的風險的患者投予該三環系化合物及該四取代嘧啶并嘧啶之指示。

23. 一種套組，包括：

(i) 組合物，係包括三環系化合物及四取代嘧啶并嘧啶；以及

(ii) 對具有或處於(a)牙周疾病或(b)血清 CRP 程度增強的風險的患者投予該三環系化合物及該四取代嘧啶并嘧啶之指示。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無