



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103298466 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180054390. 5

A61P 19/06(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 09. 08

A61K 31/522(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/381482 2010. 09. 10 US

(56) 对比文件

WO 2008089296 A1 , 2008. 07. 24, 权利要求 10-19.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 10

审查员 李友

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/050870 2011. 09. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/033941 EN 2012. 03. 15

(73) 专利权人 武田制药美国有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 L. 古纳瓦哈纳 H. 奈克 M. 蔡

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 周齐宏 李进

(51) Int. Cl.

A61K 31/415(2006. 01)

A61K 31/426(2006. 01)

A61K 45/06(2006. 01)

A61P 11/06(2006. 01)

权利要求书3页 说明书20页 附图1页

(54) 发明名称

茶碱和非布索坦的联合治疗方法

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗还患有需要茶碱治疗的第二疾病状态的患者中高尿酸血症的方法,其中所述患者接受黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱的联合治疗而不会导致对患者产生茶碱毒性以及不显著调整茶碱的制造商推荐剂量。

1. 至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱在制备治疗需其治疗的患者中高尿酸血症的药物中的用途,该治疗包括下列步骤:

向患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态,并且

进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性;以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的 90% 至 110%,其中所述黄嘌呤氧化还原酶抑制剂为 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述第二疾病状态包括慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。

3. 权利要求 1 的用途,其中所述患者还患有至少一种第三疾病状态,其中所述第三疾病状态包括痛风、高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、肾结石、进行性肾脏疾病及其组合。

4. 权利要求 1 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 95% 至 105%。

5. 权利要求 1 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 99% 至 101%。

6. 至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱在制备治疗需其治疗的患者中高尿酸血症的药物中的用途,该治疗包括以下步骤:

向患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还将接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态,并且进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂将不导致对所述患者产生茶碱毒性;以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量将为制造商推荐的茶碱剂量的 90% 至 110%,其中所述黄嘌呤氧化还原酶抑制剂为 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 6 的用途,其中所述第二疾病状态包括慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。

8. 权利要求 6 的用途,其中所述患者还患有至少一种第三疾病状态,其中所述第三疾病状态包括痛风、高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、肾结石、进行性肾脏疾病及其组合。

9. 权利要求 6 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 95% 至 105%。

10. 权利要求 6 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 99% 至 101%。

11. 权利要求 6 的用途,其中所述患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者与黄嘌呤氧化还原酶抑制剂同时开始用茶碱进行的治疗或在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗开始之后开始用茶碱进行的治疗。

12. 权利要求 1 的用途,其中在开始用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂进行治疗前,先向患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予茶碱。

13. 至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱在制备治疗患有痛风且需其治疗的患者的药物中的用途,该治疗包括以下步骤:

向患有痛风和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态,且

进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性;以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的 90% 至 110%,其中所述黄嘌呤氧化还原酶抑制剂为 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求 13 的用途,其中所述第二疾病状态包括慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。

15. 权利要求 13 的用途,其中所述患者还患有至少一种第三疾病状态,其中所述第三疾病状态包括高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、肾结石、进行性肾脏疾病及其组合。

16. 权利要求 13 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 95% 至 105%。

17. 权利要求 13 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 99% 至 101%。

18. 至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱在制备治疗患有痛风且需其治疗的患者中高尿酸血症的药物中的用途,该治疗包括以下步骤:

向患有痛风和高尿酸血症及至少一种第三疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第三疾病状态,且进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性;以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的 90% 至 110%,其中所述黄嘌呤氧化还原酶抑制剂为 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述第三疾病状态包括慢性阻塞性肺病、哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。

20. 权利要求 18 的用途,其中所述患者还患有至少一种第四疾病状态,其中所述第四疾病状态为高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。

21. 权利要求 18 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 95% 至 105%。

22. 权利要求 18 的用途,其中在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱的剂量为制造商推荐的茶碱剂量的 99% 至 101%。

23. 权利要求 18 的用途,其中患有痛风和高尿酸血症和至少一种第三疾病状态的患者与黄嘌呤氧化还原酶抑制剂同时开始用茶碱进行的治疗或在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗开始之后开始用茶碱进行的治疗。

24. 权利要求 18 的用途,其中在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂进行治疗开始前,先向患有痛风和高尿酸血症和至少一种第三疾病状态的患者给予茶碱。

25. 权利要求 3 或 8 的用途, 其中所述痛风为急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病或其组合。

茶碱和非布索坦的联合治疗方法

[0001] 相关申请信息

[0002] 本申请要求 2010 年 9 月 10 日提交的美国临时专利申请第 61/381,482 号的优先权,其内容以其整体并入本文作为参考。

[0003] 领域

[0004] 本发明涉及用于治疗还需茶碱治疗的患者中高尿酸血症的新方法。具体而言,本发明涉及一种将茶碱与一种或多种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂联合给药的方法,其中黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不会引起茶碱血浆浓度的改变。

[0005] 背景

[0006] 有相当多的患者患有呼吸系统疾病,包括哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停和新生儿心动过缓。呼吸疾病的主要治疗方法之一是使用茶碱。

[0007] 茶碱是一种有用的药物,经常被用于作为治疗支气管哮喘症状的制剂。本领域中已知,有效血药浓度范围为约 10 至 20 $\mu\text{g/ml}$ 。然而,如果血液中茶碱的浓度超过 20 $\mu\text{g/ml}$,有时会出现心血管系统和中枢神经系统有关的严重的副作用。另外,个体间的血液水平有很大差异。各种疾病状态(如,心功能不全、肝脏和肾脏疾病等)、年龄差异、吸烟等也有很大的影响。此外,茶碱具有很短的生物半衰期,成人约 6 小时。为了维持有效的血液水平,认为每天进行四次给药是必要的。然而,如此频繁给药对患者来说是麻烦的,降低了患者的依从性,并导致疾病状态变得更糟。特别是支气管哮喘的发作通常发生在黎明。仅靠睡前摄入茶碱以充分防止此发作是不可能的,因此,临近黎明时的重复摄入是必要的。因此,过去不断努力开发一种缓释型茶碱制剂。几种制剂已经上市。

[0008] 另一种侵袭相当数量患者的疾病是痛风。在美国(USA)痛风影响了 3 至 5 百万人,且发病率和患病率正在增加。痛风是一种严重的健康疾病状态,其特征为急性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石和尿酸尿石病的发作,且与广泛的并存病有关,包括心血管疾病、慢性肾脏疾病和代谢综合征。在关节水平,痛风发作最显著的特征为具有增生性骨反应的急性单关节炎关节病过程,其可以影响任一关节,并且以后可能发展成慢性多关节炎。痛风发作主要倾向于发生在下肢,并且随着时间的推移可累及其他的关节。

[0009] 痛风的基础代谢失常为高尿酸血症,这是一种以血清尿酸盐(sUA)水平升高 $\geq 6.8\text{mg/dL}$ 定义的疾病状态。当过饱和的体液形成尿酸结晶,并且由于尿酸盐代谢紊乱在关节、痛风石和实质器官处沉积时,高尿酸血症发展为痛风。尿酸是嘌呤代谢的最终产物,并在次黄嘌呤 $\rightarrow$ 黄嘌呤 $\rightarrow$ 尿酸的级联中生成。

[0010] 降尿酸盐治疗(ULT)用于治疗痛风患者的高尿酸血症。ULT 的目标是降低 sUA 至 6.0mg/dL 或更低,低于尿酸单钠使细胞外液饱和的浓度。采用 ULT 减少和维持 sUA 水平 $<6.0\text{mg/dL}$,最终通过降低痛风发作的频率、减少痛风石的大小和数量来改善痛风的临床症状,并提高生活质量。一种可用于治疗痛风的替代方法是给予黄嘌呤氧化酶抑制剂,如别嘌呤醇。一般来说,别嘌呤醇被认为是痛风的主要治疗方法之一,并已广泛用于痛风的治疗。

[0011] 然而,临床医生对还患有呼吸系统疾病,如慢性阻塞性肺病、哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停和新生儿心动过缓的高尿酸血症患者的治疗选择

还很少。这些呼吸系统疾病的主要治疗方法之一是给予茶碱，一种支气管扩张剂。虽然茶碱提供了本文所述的呼吸系统疾病的治疗，但是茶碱的血药浓度的治疗范围被认为是非常窄的，范围为约 10 至约 20 $\mu\text{g/ml}$ 。因此，如果茶碱给药不能提供 10 $\mu\text{g/ml}$ 的最低血药浓度，则不能明显缓解患者的呼吸系统疾病状态，并且在血药浓度大于 20 $\mu\text{g/ml}$ 时，患者可能容易出现副作用如腹痛、头痛、肌肉痉挛、震颤、心动过速和癫痫发作。因此，临床医生必须谨慎确定需要茶碱治疗的患者的治疗选择，并且必须密切监测可能增加或减少茶碱的血药浓度的潜在的药物相互作用。

[0012] 本领域中还已知，给予别嘌呤醇可与茶碱的代谢相互作用，造成茶碱代谢缓慢，并导致血药浓度增加。如本领域中所讨论的，已报道在别嘌呤醇和茶碱共同给药的患者中，茶碱的曲线下面积 (AUC) 增加高达 27%，半衰期增加大约 25%，并且茶碱的清除率可能会下降 21% (Manfredi BA 等人, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 29 (2), 第 224-229 页)。因此，临床医生需要改变茶碱的剂量和 / 或别嘌呤醇的剂量，希望建立两种疾病状态的治疗剂量，同时避免可能由茶碱浓度增加引起的不必要的副作用。

[0013] 因此，鉴于这些考虑，本领域需要为还患有呼吸系统病症的高尿酸血症患者开发一种治疗选择，借此临床医生可以给予标准剂量的茶碱，无需为不利的药物相互作用调整。

[0014] 概述

[0015] 本发明涉及治疗需茶碱治疗的患者的方法。本发明方法避免了通常与茶碱给药和黄嘌呤氧化酶抑制剂联合治疗相关的药物相互作用。

[0016] 在一个实施方案中，本发明提供一种治疗需其治疗的患者中高尿酸血症的方法，该方法包括以下步骤：向患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂，其中所述受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态；进一步地，其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性，以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下，茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的约 90% 至约 110%。

[0017] 第二疾病状态可以包括哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。如本实施方案的方法中所述，黄嘌呤氧化还原酶抑制剂可以包括 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑-5- 甲酸、2-[3- 氰基 -4-(3- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、2-[3- 氰基 -4-(2- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、2-(3- 氰基 -4- 羟基苯基)-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、2-[4-(2- 羧基丙氧基)-3- 氰基苯基]-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、1-(3- 氰基 -4-(2, 2- 二甲基丙氧基) 苯基)-1H- 吡唑-4- 甲酸、1-3- 氰基 -4-(2, 2- 二甲基丙氧基) 苯基]-1H- 吡唑-4- 甲酸、吡唑并 [1, 5-a]-1, 3, 5- 三嗪-4-(1H)- 酮、8-[3- 甲氧基 -4-(苯基亚磺酰基) 苯基]- 钠盐 (±)、3-(2- 甲基 -4- 吡啶基)-5- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-1, 2, 4- 三唑及其药学上可接受的盐。

[0018] 此外，本实施方案的方法可以包括不给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下，制造商推荐的茶碱剂量的约 95% 至约 105%，和约 99% 至约 101% 的茶碱剂量。本发明方法还可以包括患第三疾病状态的患者，包括痛风、高血压、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。另外，本实施方案的方法包括在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗前以往接受过茶碱

治疗的患者的高尿酸血症的治疗。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗需其治疗的患者中高尿酸血症的方法,该方法包括以下步骤:向患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还将接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态;进一步地,其中(i)给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂将不导致对所述患者产生茶碱毒性,以及(ii)在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量将为制造商推荐的茶碱剂量的约90%至约110%。

[0020] 第二疾病状态可以包括哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。如本实施方案的方法中所述,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂可以包括2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸、2-[3-氰基-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[3-氰基-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-(3-氰基-4-羟基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[4-(2-羧基丙氧基)-3-氰基苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、1-(3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸、1-3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酸、吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮、8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)苯基]-钠盐(±)、3-(2-甲基-4-吡啶基)-5-氰基-4-异丁氧基苯基)-1,2,4-三唑及其药学上可接受的盐。

[0021] 此外,本实施方案的方法可以包括在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,制造商推荐的茶碱剂量的约95%至约105%,和约99%至约101%的茶碱剂量。本发明方法还可以包括患第三疾病状态的患者,包括痛风、高血压、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。另外,本实施方案的方法包括在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗前以往未接受过茶碱治疗,并且将开始同时使用两种药物的治疗的患者的高尿酸血症的治疗。

[0022] 在又一个实施方案中,本发明提供一种治疗患有痛风并需其治疗的患者中高尿酸血症的方法,该方法包括以下步骤:向患有痛风和高尿酸血症和至少一种第三疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第三疾病状态;进一步地,其中(i)给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性,以及(ii)在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的约90%至约110%。

[0023] 第三疾病状态可以包括哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。如本实施方案的方法中所述,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂可以包括2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸、2-[3-氰基-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[3-氰基-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-(3-氰基-4-羟基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[4-(2-羧基丙氧基)-3-氰基苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、1-(3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸、1-3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酸、吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮、8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)苯基]-钠盐(±)、3-(2-甲基-4-吡啶基)-5-氰基-4-异丁氧基苯基)-1,2,4-三唑及其药学上可接受

的盐。

[0024] 此外,本实施方案的方法可以包括未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,制造商推荐的茶碱剂量的约 95%至约 105%,和约 99%至约 101%的茶碱剂量。本发明方法还可以包括患第四疾病状态的患者,包括高血压、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。另外,本实施方案的方法包括患有痛风并且在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗前以往接受过茶碱治疗的患者的高尿酸血症的治疗。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗患有痛风并且需其治疗的患者中高尿酸血症的方法,该方法包括以下步骤:向患有痛风和高尿酸血症和至少一种第三疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还将接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第三疾病状态;进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂将不导致对所述患者产生茶碱毒性,以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量将为制造商推荐的茶碱剂量的约 90%至约 110%。

[0026] 第三疾病状态可以包括哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。如本实施方案的方法中所述,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂可以包括 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸、2-[3-氰基-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[3-氰基-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-(3-氰基-4-羟基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[4-(2-羧基丙氧基)-3-氰基苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、1-(3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸、1-3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酸、吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮、8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)苯基]-钠盐(±)、3-(2-甲基-4-吡啶基)-5-氰基-4-异丁氧基苯基)-1,2,4-三唑及其药学上可接受的盐。

[0027] 此外,本实施方案的方法可以包括未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,制造商推荐的茶碱剂量的约 95%至约 105%,和约 99%至约 101%的茶碱剂量。本发明方法还可以包括患第四疾病状态的患者,包括高血压、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。另外,本实施方案的方法包括在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗前以往未接受过茶碱治疗,并且将开始同时使用两种药物的治疗的患者的高尿酸血症的治疗。

[0028] 在再一个实施方案中,本发明提供一种治疗需其治疗的患者,该方法包括以下步骤:向患有至少一种第一疾病状态和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态;进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性,以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的约 90%至约 110%。

[0029] 第一疾病状态可以包括痛风、前列腺炎、炎性肠病、QT 间期延长、心肌梗死、心脏肥大、高血压、肾结石、肾损害、慢性肾脏疾病、代谢综合征、糖尿病、糖尿病性肾病、充血性心力衰竭及其组合。

[0030] 第二疾病状态可以包括哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。如本实施方案的方法中所述,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂可以包括 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑-5- 甲酸、2-[3- 氰基 -4-(3- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、2-[3- 氰基 -4-(2- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、2-(3- 氰基 -4- 羟基苯基)-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、2-[4-(2- 羧基丙氧基)-3- 氰基苯基]-4- 甲基-5- 噻唑甲酸、1-(3- 氰基 -4-(2, 2- 二甲基丙氧基) 苯基)-1H- 吡唑-4- 甲酸、1-3- 氰基 -4-(2, 2- 二甲基丙氧基) 苯基]-1H- 吡唑-4- 甲酸、吡唑并 [1, 5-a]-1, 3, 5- 三嗪-4-(1H)- 酮、8-[3- 甲氧基 -4-(苯基亚磺酰基) 苯基]- 钠盐 (±)、3-(2- 甲基 -4- 吡啶基)-5- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-1, 2, 4- 三唑及其药学上可接受的盐。

[0031] 此外,本实施方案的方法可以包括未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,制造商推荐的茶碱剂量的约 95% 至约 105%,和约 99% 至约 101% 的茶碱剂量。本发明方法还可以包括患第三疾病状态的患者,包括痛风、高血压、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。另外,本实施方案的方法包括在用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗前以往接受过茶碱治疗的患者的第一疾病状态的治疗。

[0032] 附图简述

[0033] 图 1 显示了口服剂量为 400mg 的茶碱与 80mg 的 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑-5- 甲酸 (也称为“非布索坦”) 或实施例 1 中所述的匹配的安慰剂联合给药后,茶碱的平均血浆浓度-时间曲线。

[0034] 发明详述

[0035] I. 定义

[0036] 本章节和本文完整公开中所使用的章节标题不意在具有限制性。

[0037] 如本文所使用,单数形式“一个 (a)”、“一个 (an)”和“该 (the)”包括复数对象,除非上下文另外明确规定。对于本文数值范围的叙述,明确涵盖其间具有相同精度的各插入数字。例如,对于范围 6-9,除 6 和 9 之外涵盖数字 7 和 8,且对于范围 6.0-7.0,明确涵盖数字 6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9 和 7.0。

[0038] 如本文所使用,术语“约”与术语“大约”同义使用。举例来说,使用术语“约”表示数值略微超出所提及数值的范围,即,加或减 10%。因此该剂量包含于叙述术语“约”和“大约”的权利要求范围内。

[0039] 如本文所使用,术语“AUC”是指活性剂的血浆浓度时间曲线下面积,且其使用梯形法则来计算。术语“AUC_t”表示使用梯形法则所确定的给药后时间 0-120 小时的血浆浓度时间曲线下面积,以 ng·h/mL 为单位。术语“AUC_∞”表示时间 0 至无限时间的血浆浓度时间曲线下面积。AUC_∞ 以 AUC_t + LMT/(-β) 进行计算,其中“LMT”为最后可测量血浆浓度且 β 为最终阶段消除速率常数。除非本文另外说明,AUC 的报道值为 AUC 的中心值。AUC 的“中心值”为平均 AUC ± 标准偏差。

[0040] 术语“给药 (administer、administering、administered 或 administration)”是指向受试者或患者提供药物 (例如,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐) 的任何方式。给药途径可通过本领域技术人员已知的任何方式实现。该方式包括但不限于口

服、颊、静脉内、皮下、肌内、经皮、经吸入等。

[0041] 如本文所使用,术语“活性剂”是指(1)黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐或者(2)黄嘌呤氧化酶抑制剂或其药学上可接受的盐。本文中术语“活性剂”和“药物”可互换使用。制备本发明剂型所用的活性剂的固态形式并不关键。例如,用于制备本发明的改良释放剂型的活性剂可为无定形的或结晶的。最终剂型至少含有可检测量的结晶活性剂。活性剂的结晶性质可使用粉末X射线衍射分析通过差示扫描量热法或本领域中已知的任何其他技术来检测。

[0042] 术语“ $C_{\max}$ ”是指通过摄取本发明的剂型所产生的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂或其盐的最大观测血浆浓度。除非本文另外说明,否则 $C_{\max}$ 的报道值为 $C_{\max}$ 的中心值。 $C_{\max}$ 的“中心值”为平均 $C_{\max} \pm$ 标准偏差。

[0043] 术语“剂型”是指设计成含有特定预定量(即,剂量)的某活性剂的任何固体物质、半固体或液体组合物。适合剂型可为医药药物递送系统,包括用于口服给药、颊内给药、直肠给药、局部或粘膜递送或皮下植入、或其他植入药物递送系统等。一方面,认为本发明的剂型为固体,然而,其可含有液体或半固体组分。另一方面,剂型为将活性剂递送到受试者的胃肠道的口服给药系统。本发明的剂型呈现活性剂的改良释放。

[0044] 活性剂的“有效量”或“治疗有效量”是指无毒但足以提供所需作用的活性剂的量。“有效”的活性剂的量在不同受试者之间有所不同,取决于受试者的年龄和一般状况、特定的一种或多种活性剂等。因此,不可能始终指定精确的“有效量”。然而,在任何个别情况下,适当的“有效量”可通过本领域技术人员使用常规实验来确定。例如,按单次或分剂量给予患者的黄嘌呤氧化还原酶抑制化合物的每日治疗有效量或预防有效量为约0.01至约750毫克每千克体重每天(mg/kg/day)。更具体地,可给予患者每日一次约5.0mg至约300mg、每日一次约20mg至约240mg和每日一次约40mg至约120mg的黄嘌呤氧化还原酶抑制化合物。当然,本领域技术人员将理解,可采用其他给药方案,例如每天给药多于一次,采用延长、可控或改良释放剂型等以达到所需结果。

[0045] 例如“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的添加剂”的叙述中的“药学上可接受的”是指无生物学上或其他方面不利的物质,即可将该物质并入到给予患者的药物组合物中而不会引起任何不利生物作用。

[0046] 术语“受试者”是指动物。一方面,动物为哺乳动物,包括人类或非人类。在本文中术语患者和受试者可互换使用。

[0047] 术语“治疗(treating和treatment)”是指降低症状的严重程度和/或发生次数、消除症状和/或潜在病因、预防症状和/或其潜在病因发生,以及改良或补救损伤。因此,例如,“治疗”患者涉及预防易感染受试者的特定病症或不利生理事件,以及通过抑制病症或疾病或使病症或疾病衰退来治疗有临床症状的个体。

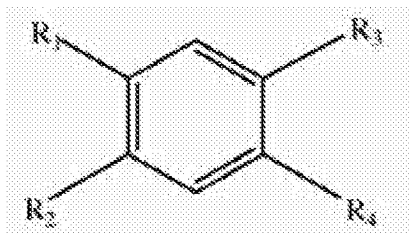
[0048] 如本文所使用,术语“黄嘌呤氧化还原酶”是指至少一种形式的黄嘌呤氧化还原酶,即黄嘌呤氧化酶和/或黄嘌呤脱氢酶。

[0049] 如本文所使用,短语“黄嘌呤氧化还原酶抑制剂”是指(1)为黄嘌呤氧化还原酶,例如但不限于黄嘌呤氧化酶的抑制剂;和(2)化学上在其结构中不含嘌呤环(即为“非嘌呤”类似物)的任何化合物。如本文所定义的短语“黄嘌呤氧化还原酶抑制剂”也包括此类化合物的代谢物、多晶型物、溶剂合物和前药,包括以下式I和式II所述的示例性化合

物的代谢物、多晶型物、溶剂合物和前药。黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的实例包括但不限于 2-[4-(2-羧基丙氧基)-3-氰基苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸及具有下式 I 或式 II 的化合物：

[0050] 式 I 化合物：

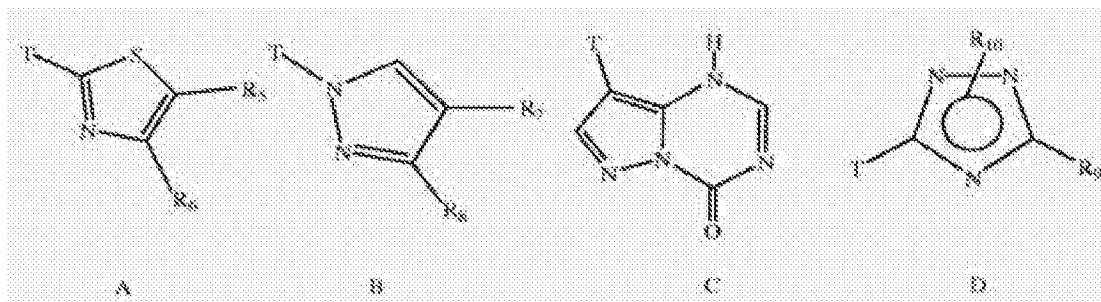
[0051]



[0052] 其中 R_1 和 R_2 各自独立地为氢、羟基、COOH 基团、未取代的或取代的 C_1 - C_{10} 烷基、未取代的或取代的 C_1 - C_{10} 烷氧基、未取代的或取代的羟基烷氧基、苯基亚磺酰基或氰基 (-CN)；

[0053] 其中 R_3 和 R_4 各自独立地为氢或如下所示的 A、B、C 或 D：

[0054]



[0055] 其中 T 将 A、B、C 或 D 连接或附接至上文所示芳环的 R_1 、 R_2 、 R_3 或 R_4 处。

[0056] 其中 R_5 和 R_6 各自独立地为氢、羟基、COOH 基团、未取代的或取代的 C_1 - C_{10} 烷基、未取代的或取代的 C_1 - C_{10} 烷氧基、未取代的或取代的羟基烷氧基、COO- 葡萄糖醛酸苷或 COO- 硫酸酯基；

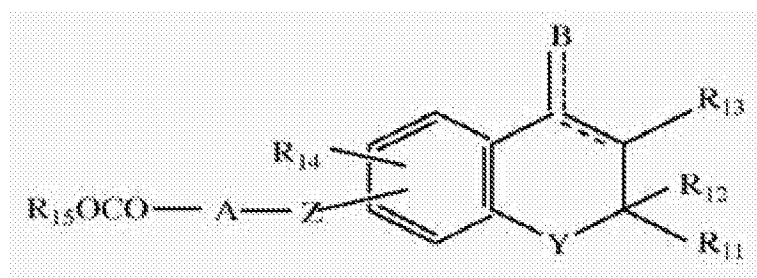
[0057] 其中 R_7 和 R_8 各自独立地为氢、羟基、COOH 基团、未取代的或取代的 C_1 - C_{10} 烷基、未取代的或取代的 C_1 - C_{10} 烷氧基、未取代的或取代的羟基烷氧基、COO- 葡萄糖醛酸苷或 COO- 硫酸酯基；

[0058] 其中 R_9 为未取代的吡啶基或取代的吡啶基；和

[0059] 其中 R_{10} 为氢或低级烷基、被特戊酰氧基取代的低级烷基并且在每种情况下， R_{10} 键合至上文式 I 所示的 1, 2, 4-三唑环中的一个氮原子。

[0060] 式 II 化合物：

[0061]



[0062] 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地为氢、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的苯基（在该式 II 中取代的苯基是指被卤素或低级烷基等取代的苯基。实例包括但不限于对甲苯基和对氯苯基），或 R_{11} 和 R_{12} 可与和其连接的碳原子一起形成 4 至 8 元碳环；

[0063] 其中 R_{13} 为氢或取代的或未取代的低级烷基；

[0064] 其中 R_{14} 为一或两个选自以下的基团：氢、卤素、硝基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的苯基（在该式 II 中取代的苯基是指被卤素或低级烷基等取代的苯基。实例包括但不限于对甲苯基和对氯苯基）、 $-OR_{16}$ 和 $-SO_2NR_{17}R_{17'}$ ，其中 R_{16} 为氢、取代的或未取代的低级烷基、苯基取代的低级烷基、羧甲基或其酯、羟乙基或其醚、或烯丙基； R_{17} 和 $R_{17'}$ 各自独立地为氢或取代的或未取代的低级烷基；

[0065] 其中 R_{15} 为氢或药学上活性成酯基团；

[0066] 其中 A 为具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基；

[0067] 其中 B 为卤素、氧或亚乙基二硫基；

[0068] 其中 Y 为氧、硫、氮或取代的氮；

[0069] 其中 Z 为氧、氮或取代的氮；和

[0070] 虚线是指单键、双键或两个单键（例如，当 B 为亚乙基二硫基时，环结构中所指的虚线可为两个单键）。

[0071] 如本文所使用，术语“低级烷基”是指 C_1 - C_7 烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基等。

[0072] 如本文所使用，术语“低级烷氧基”是指由低级烷基键合至氧原子所形成的那些基团，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基等。

[0073] 如本文所使用，术语“低级烷基硫基”是指由低级烷基键合至硫原子所形成的那些基团。

[0074] 如本文所使用，术语“卤素”是指氟、氯、溴、和碘。

[0075] 如本文所使用，术语“取代的吡啶基”是指可被卤素、氰基、低级烷基、低级烷氧基或低级烷基硫基取代的吡啶基。

[0076] 如本文所使用，术语“4-8 元碳环”是指环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0077] 如本文所使用，短语“药学上活性成酯基团”是指经由酯键结合至羧基的基团。该成酯基团可选自通常用于制备药学活性物质，尤其是前药的羧基保护基。对于本发明的目的，所述基团应选自能够经由酯键结合至式 II 的化合物（其中 R_{15} 为氢）的基团。所得酯会有效增加相应非酯化形式的所述具有式 II 的化合物在胃肠道中的稳定性、溶解性和吸收，以及延长其有效血液水平。另外，酯键可容易地在体液 pH 下或通过酶促作用在体内裂解，以提供生物学活性形式的具有式 II 的化合物。优选的药学上活性成酯基团包括但不限于 1-(氧取代)- C_2 至 C_{15} 烷基，例如，直链、支链、环状或部分环状烷酰氧基烷基，例如乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、丙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基、特戊酰氧基乙基、环己烷乙酰氧基乙基、环己烷羧氧基环己基甲基等； C_3 至 C_{15} 烷氧基羧氧基烷基，例如乙氧基羧氧基乙基、异丙氧基羧氧基乙基、异丙氧基羧氧基丙基、叔丁氧基羧氧基乙基、异戊氧基羧氧基丙基、环己氧基羧氧基乙基、环己基甲氧基羧氧基乙基、冰片氧基羧氧基异丙基等； C_2 至 C_8 烷氧基烷基，例如甲氧基甲基、甲氧基乙基等； C_4 至 C_8 2-氧杂环烷基，例如，四氢吡喃基、四氢呋喃

基等；取代的 C_8 至 C_{12} 芳烷基，例如，苯甲酰甲基、酞基等； C_6 至 C_{12} 芳基，例如，苯基二甲苯基、茚满基等； C_2 至 C_{12} 烯基，例如，烯丙基、(2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯基)甲基等；及[4,5-二氢-4-氧代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基等。

[0078] 在式 II 的 R_{16} 中，如短语“羧甲基的酯”中所使用的术语“酯”是指低级烷基酯，例如甲基或乙基酯；且短语“羟乙基的醚”中所使用的术语“醚”是指羟乙基中羟基的氢原子被脂族或芳族烷基（例如苄基）取代所形成的醚。

[0079] 羧基保护基可以多种方式取代。取代基的实例包括卤素原子、烷基、烷氧基、烷基硫基和羧基。

[0080] 如本文所使用，上文式 II 中 A 的定义中的术语“直链或支链烃基”是指亚甲基、亚乙基、亚丙基、甲基亚甲基或亚异丙基。

[0081] 如本文所使用，上文式 II 中 Y 和 Z 的定义中的“取代的氮”的取代基为氢、低级烷基或酰基。

[0082] 如本文所使用，术语“苯基取代的低级烷基”是指被苯基取代的低级烷基，例如苄基、苄乙基或苄基丙基。如本文所使用，术语“前药”是指具有化学或代谢可裂解基团且通过溶剂分解或在生理条件下变为体内具有药学活性的化合物的上述式 I 和式 II 所示的化合物的衍生物。羧酸的酯是可用于本发明剂型的前药的实例。甲酯前药可通过使具有上述式的化合物在介质（例如，甲醇）中与酸或碱酯化催化剂（例如， $NaOH$ 、 H_2SO_4 ）反应来制备。乙酯前药是以类似方式使用乙醇替代甲醇来制备的。

[0083] 具有上式 I 的化合物的实例为：2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸（也称为“非布索坦”）、2-[3-氰基-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[3-氰基-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-(3-氰基-4-羟基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[4-(2-羧基丙氧基)-3-氰基苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、1-(3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基)-1H-吡唑-4-甲酸、1-3-氰基-4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酸、吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮、8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)苯基]-钠盐(±)或3-(2-甲基-4-吡啶基)-5-氰基-4-异丁氧基苯基)-1,2,4-三唑。

[0084] 优选的具有上式 I 的化合物的实例为：2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸、2-[3-氰基-4-(3-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[3-氰基-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-(3-氰基-4-羟基苯基)-4-甲基-5-噻唑甲酸、2-[4-(2-羧基丙氧基)-3-氰基苯基]-4-甲基-5-噻唑甲酸。还已经发现治疗有效量的这些优选化合物在受试者中对与嘌呤和嘧啶代谢有关的任何以下酶的活性无影响：鸟嘌呤脱氨酶、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶、嘌呤核苷酸磷酸化酶、乳清酸磷酸核糖基转移酶或乳清酸核苷-5-单磷酸盐脱羧酶（即，是指对与嘌呤和嘧啶代谢有关的这些酶无“选择性”）。测定上述各酶的活性的试验描述于 Yasuhiro Takano 等人，*Life Sciences*, 76: 1835-1847 (2005)。这些优选化合物在该文献中也称为黄嘌呤氧化酶的非嘌呤选择性抑制剂 (NP/SIXO)。

[0085] 具有上式 II 的化合物的实例描述于美国专利第 5,268,386 号和 EP 0 415 566 A1 中且以全文的方式并入本文中。

[0086] 除吡唑并[1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮、8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)]

苯基]-钠盐(±)外,用于本发明方法的式 I 和式 II 的黄嘌呤氧化还原酶抑制化合物的制备方法在本领域中是已知的且描述于例如美国专利第 5,268,386 号、第 5,614,520 号、第 6,225,474 号、第 7,074,816 号和 EP 0 415 566 A1 及公开 Ishibuchi, S. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:879-882 (2001) 中,且各文献以引用的方式并入本文中。其他黄嘌呤氧化还原酶抑制化合物可在试验中使用黄嘌呤氧化还原酶和黄嘌呤测定该候选化合物是否会抑制黄嘌呤转化为尿酸而发现。此类试验在本领域中熟知。

[0087] 吡唑并 [1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮-8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)苯基]-钠盐(±)可获自 Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Tokyo, Japan) 且描述于以下公开中:Uematsu T. 等人,“Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, B0F-4272, in Healthy Volunteers”, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270:453-459 (1994 年 8 月), Sato, S., A Novel Xanthine Deydrogenase Inhibitor (B0F-4272). *In Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*, 第 VII 卷, 第 A 部分, P. A. Harkness 编, 第 135-138 页, Plenum Press, New York。吡唑并 [1,5-a]-1,3,5-三嗪-4-(1H)-酮-8-[3-甲氧基-4-(苯基亚磺酰基)苯基]-钠盐(±)可使用本领域中已知的常规技术来制备。

[0088] II. 治疗方法

[0089] 本发明涉及治疗还需茶碱治疗的患者的尿酸血症的方法,不必为考虑到尿酸血症的治疗而调整茶碱剂量。具体而言,一方面,本发明提供了一种治疗需其治疗的患者中高尿酸血症的方法,该方法包括以下步骤:向患有尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还在接受茶碱的联合给药以治疗至少一种第二疾病状态;进一步地,其中 (i) 给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不导致对所述患者产生茶碱毒性,以及 (ii) 在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐茶碱剂量的约 90% 至约 110%。更具体地,在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量可以为制造商推荐茶碱剂量的约 91% 至约 109%、约 91% 至约 108%、约 91% 至约 107%、约 91% 至约 106%、约 91% 至约 105%、约 91% 至约 104%、约 91% 至约 103%、约 91%, 至约 102%、约 91% 至约 101%、约 92% 至约 109%、约 92% 至约 108%、约 92% 至约 107%、约 92% 至约 106%、约 92% 至约 105%、约 92% 至约 104%、约 92% 至约 103%、约 92% 至约 102%、约 92% 至约 101%、约 93% 至约 109%、约 93% 至约 108%、约 93% 至约 107%、约 93% 至约 106%、约 93% 至约 105%、约 93% 至约 104%、约 93% 至约 103%、约 93% 至约 102%、约 93% 至约 101%、约 94% 至约 109%、约 94% 至约 108%、约 94% 至约 107%、约 94% 至约 106%、约 94% 至约 105%、约 94% 至约 104%、约 94% 至约 103%、约 94% 至约 102%、约 94% 至约 101%、约 95% 至约 109%、约 95% 至约 108%、约 95% 至约 107%、约 95% 至约 106%、约 95% 至约 105%、约 95% 至约 104%、约 95% 至约 103%、约 95% 至约 102%、约 95% 至约 101%、约 96% 至约 109%、约 96% 至约 108%、约 96% 至约 107%、约 96% 至约 106%、约 96% 至约 105%、约 96% 至约 104%、约 96% 至约 103%、约 96% 至约 102%、约 96% 至约 101%、约 97% 至约 109%、约 97% 至约 108%、约 97% 至约 107%、约 97% 至约 106%、约 97% 至约 105%、约 97% 至约 104%、约 97% 至约 103%、约 97% 至约 102%、约 97% 至约 101%、约 98% 至约 109%、约 98% 至约 108%、约 98% 至约 107%、

约 98%至约 106%、约 98%至约 105%、约 98%至约 104%、约 98%至约 103%、约 98%至约 102%、约 98%至约 101%、约 99%至约 109%、约 99%至约 108%、约 99%至约 107%、约 99%至约 106%、约 99%至约 105%、约 99%至约 104%、约 99%至约 103%、约 99%至约 102%或约 99%至约 101%。

[0090] 另一方面,本发明提供了一种治疗需其治疗的患者中高尿酸血症的方法,该方法包括以下步骤:向患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态的患者给予治疗有效量的至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,其中所述受试者还将接受茶碱的联合给药(“还将接受”是指例如与黄嘌呤氧化还原酶抑制剂同时或在开始黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗之后)以治疗至少一种第二疾病状态;进一步地,其中(i)给予所述患者至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂不会导致对所述患者产生茶碱毒性,以及(ii)在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的约 90%至约 110%。更具体地,在未给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量可以是制造商推荐的茶碱剂量的约 91%至约 109%、约 91%至约 108%、约 91%至约 107%、约 91%至约 106%、约 91%至约 105%、约 91%至约 104%、约 91%至约 103%、约 91%至约 102%、约 91%至约 101%、约 92%至约 109%、约 92%至约 108%、约 92%至约 107%、约 92%至约 106%、约 92%至约 105%、约 92%至约 104%、约 92%至约 103%、约 92%至约 102%、约 92%至约 101%、约 93%至约 109%、约 93%至约 108%、约 93%至约 107%、约 93%至约 106%、约 93%至约 105%、约 93%至约 104%、约 93%至约 103%、约 93%至约 102%、约 93%至约 101%、约 94%至约 109%、约 94%至约 108%、约 94%至约 107%、约 94%至约 106%、约 94%至约 105%、约 94%至约 104%、约 94%至约 103%、约 94%至约 102%、约 94%至约 101%、约 95%至约 109%、约 95%至约 108%、约 95%至约 107%、约 95%至约 106%、约 95%至约 105%、约 95%至约 104%、约 95%至约 103%、约 95%至约 102%、约 95%至约 101%、约 96%至约 109%、约 96%至约 108%、约 96%至约 107%、约 96%至约 106%、约 96%至约 105%、约 96%至约 104%、约 96%至约 103%、约 96%至约 102%、约 96%至约 101%、约 97%至约 109%、约 97%至约 108%、约 97%至约 107%、约 97%至约 106%、约 97%至约 105%、约 97%至约 104%、约 97%至约 103%、约 97%至约 102%、约 97%至约 101%、约 98%至约 109%、约 98%至约 108%、约 98%至约 107%、约 98%至约 106%、约 98%至约 105%、约 98%至约 104%、约 98%至约 103%、约 98%至约 102%、约 98%至约 101%、约 99%至约 109%、约 99%至约 108%、约 99%至约 107%、约 99%至约 106%、约 99%至约 105%、约 99%至约 104%、约 99%至约 103%、约 99%至约 102%或约 99%至约 101%。

[0091] 本发明的方法包括黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱的联合给药。术语黄嘌呤氧化还原酶包括多种治疗性化合物,其先前已被描述过,并且其全部内容并入本文中。一般来说,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂是抑制黄嘌呤氧化酶活性的化合物,所述黄嘌呤氧化酶是涉及嘌呤代谢的酶。在人类中,黄嘌呤氧化酶的抑制减少了尿酸的产生,从而导致第二疾病状态,如痛风及其他相关疾病。黄嘌呤氧化还原酶抑制剂通常被归类为两种类型之一:嘌呤类似物和非-嘌呤类似物。本发明的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂包括非嘌呤类似物,并且,正如前面所提及,其化学结构中缺少嘌呤环。在一个实施方案中,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂包括但不限于 2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-甲酸(也称为“非布

索坦”）、2-[3- 氰基 -4-(3- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸、2-[3- 氰基 -4-(2- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸、2-(3- 氰基 -4- 羟基苯基)-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸、2-[4-(2- 羧基丙氧基)-3- 氰基苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸、1-(3- 氰基 -4-(2, 2- 二甲基丙氧基) 苯基)-1H- 吡唑 -4- 甲酸、1-3- 氰基 -4-(2, 2- 二甲基丙氧基) 苯基]-1H- 吡唑 -4- 甲酸、吡唑并 [1, 5-a]-1, 3, 5- 三嗪 -4-(1H)- 酮、8-[3- 甲氧基 -4-(苯基亚磺酰基) 苯基]- 钠盐 (±) 或 3-(2- 甲基 -4- 吡啶基)-5- 氰基 -4- 异丁氧基苯基)-1, 2, 4- 三唑。在另一个实施方案中, 黄嘌呤氧化还原酶抑制剂包括 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸、2-[3- 氰基 -4-(3- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸、2-[3- 氰基 -4-(2- 羟基 -2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基 -5- 噻唑甲酸及其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中, 黄嘌呤氧化还原酶抑制剂为 2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸及其药学上可接受的盐。

[0092] 如本文所使用, 短语“药学上可接受的盐”是指向患者给药是安全和有效的并且对化合物的治疗质量不会产生不利影响的本发明化合物的那些盐。药学上可接受的盐包括存在于本发明的化合物中的酸性或碱性基团的盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐 (即, 1, 1'- 亚甲基 - 双 -(2- 羟基 -3- 萘甲酸盐)) 盐。本发明的某些化合物可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌和二乙醇胺盐。有关药学上可接受的盐的综述参见 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977 ;66 :1-19, 以其整体并入本文作为参考。

[0093] 本领域技术人员也将理解, 并入本发明方法中的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂还可以包含药学上可接受的赋形剂。本发明的剂型将典型地包括药学上可接受的赋形剂。如本领域技术人员所熟知, 药物赋形剂常规地被并入固体剂型以改变剂型的物理和化学特性。这样做是为了简化制造过程以及改善剂型的性能。常用的赋形剂包括但不限于稀释剂、填充剂、润滑剂、粘合剂、防腐剂、抗氧化剂及其组合。

[0094] 如本文所使用, 术语“高尿酸血症”表示一种疾病状态, 其中患者的血清尿酸盐 (sUA) 水平升高, 在女性和男性中大于或等于 6.0mg/dL。很多因素可导致高尿酸血症, 包括: 遗传学、胰岛素抵抗、高血压、肾功能不全、肥胖、饮食、使用利尿剂和酒精饮料的食用。高尿酸血症的原因可以分为三种功能类型: 尿酸产生增加、尿酸排泄减少和混合了之前的两种病因的混合型。产生增加的病因由饮食中高水平的嘌呤和嘌呤代谢增加引起。排泄减少的病因由肾脏疾病、某些药物、以及尿酸和其他分子之间排泄的竞争引起。混合原因包括高水平的酒精和 / 或饮食中的果糖以及饥饿。通常, 当过饱和的体液形成尿酸盐晶体, 并且由于尿酸盐代谢紊乱在关节、痛风石和实质器官处沉积, 高尿酸血症发展为痛风。尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 并在次黄嘌呤→黄嘌呤→尿酸的级联中生成。

[0095] 除患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态外, 根据本发明的方法接受治疗的患者还可患有至少一种第三 (或更多) 另外的疾病状态。这些第三或更多另外的疾病状态包括但不限于痛风、高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛

风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。或者,根据本发明的方法接受治疗的患者可同时患有痛风和高尿酸血症。在这种情况下,患者也将患有至少一种第三疾病状态。患者被或将被同时给予茶碱用于治疗至少一种第三疾病状态。所述至少一种第三疾病状态包括但不限于哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。此外,患者还可患有至少一种第四(或更多)另外的疾病状态。这些第四或更多另外的疾病状态包括但不限于高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。

[0096] 本发明的方法涉及治疗患有表明或需要茶碱治疗的第二疾病状态的患者。茶碱是甲基黄嘌呤化合物,用于治疗由于呼吸道收缩导致的呼吸系统疾病。茶碱通过两个主要机制引发生理反应,包括竞争性非选择性的磷酸二酯酶抑制剂,其升高细胞内 cAMP、激活 PKA、抑制 TNF- α 和抑制白三烯的合成,并降低炎症反应和固有免疫;和非选择性腺苷受体的拮抗作用,其几乎同等地拮抗 A1、A2 和 A3 受体,这也解释了其大部分的强心作用和一部分平喘作用。本领域技术人员将理解,如本文所述,茶碱化合物的化学名称 1,3-二甲基-7H-嘌呤-2,6-二酮,其 CAS 号 58-55-9 和并入茶碱作为至少一种活性药物成分的茶碱药物产品的众多商品名也是已知的。本发明方法的茶碱组分除改良释放制剂(包括延长释放、控制释放和延迟释放茶碱剂型)外还包括立即释放制剂。茶碱剂型可包括片剂、胶囊剂、散剂、液体制剂(例如溶液剂和悬浮剂)和肠胃外剂型(包括静脉内、肌肉内、动脉内、脑内、皮内、鞘内和大脑内剂型)以及皮下剂型。

[0097] 本发明的方法允许根据制造商建议的化合物剂量继续给予茶碱。如本文所使用,短语“制造商建议的剂量”表示在茶碱剂型的包装说明书中公开的剂量,并且可在各种药物治疗参考资料中获得。对于茶碱治疗可能有效的所有疾病状态,本发明方法包括所有剂型的推荐剂量,并且包括所有患者的治疗。例如,口服茶碱的制造商建议剂量可为 4-6 mg/kg。因此,如本文先前所述,在本发明中,在不给予至少一种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的情况下,茶碱给药的量为制造商推荐的茶碱剂量的约 90%至约 110%。如果制造商的建议剂量为 4-6 mg/kg,约 90%至约 110%将为约 3.6 至约 6.6 mg/kg。

[0098] 本发明的方法涉及治疗具有表明或正在用茶碱治疗的第二疾病状态的患者的高尿酸血症。第二疾病状态可包括慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性阻塞性肺疾病(COLD)、慢性阻塞性气道疾病(COAD)、慢性气流受限(CAL)和慢性阻塞性呼吸系统疾病(CORD)、哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿、新生儿呼吸暂停、新生儿心动过缓及其组合。还考虑需要治疗高尿酸血症的患者可能患有至少一种另外的疾病状态。一般来说,所述至少一种另外的疾病状态可继发于患者的高尿酸血症,或可来自与高尿酸血症无关的病因。所述至少一种另外的疾病状态的实例包括但不限于痛风、高血压、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。

[0099] 本发明的方法是基于以下令人惊讶的发现:某些黄嘌呤氧化还原酶抑制剂可与茶碱同时给药而对血清水平和茶碱无不利影响,并且,因此,避免了由于高尿酸血症治疗在剂量上的典型调整。茶碱通过细胞色素 P-450(以下称“CYP450”)被代谢为 1-甲基黄嘌呤、3-甲基黄嘌呤和 1,3-甲基尿酸。另外,1-甲基黄嘌呤代谢为 1-甲基尿酸是通过黄嘌呤氧

化酶所介导。预计本发明所述的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂对茶碱代谢中所涉及的 CYP450 无任何抑制作用；然而，由于黄嘌呤氧化还原酶抑制剂为黄嘌呤氧化酶的非嘌呤选择性抑制剂，一般预计此化合物影响黄嘌呤氧化酶介导的茶碱代谢，并且将减少茶碱的清除，从而导致茶碱的血清水平增加。如前所述，茶碱的治疗窗窄，并且即使化合物的血清水平很小的增加也可能会对患者产生严重的不利影响。然而，本发明人惊奇地发现，本发明所述的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的给药不会对茶碱血清水平产生不利影响，并且茶碱治疗剂量的调整不是必需的。关于黄嘌呤氧化还原酶抑制剂和茶碱联合给药的药代动力学参数的其他详细信息在实施例中进行描述。

[0100] 在本发明发现之前，在使用黄嘌呤氧化还原酶抑制剂非布索坦的先前研究中，采用与某些药物（包括茶碱）联合治疗的受试者只有当某些排除的药物被中止一定的时间长度后，才可以纳入本研究。例如，如下面的表 1 所示，非布索坦研究 F-GT06-153 具体规定，服用茶碱的受试者不能纳入本研究，除非茶碱在第 1 天的随访前中止至少 30 天。

[0101]

表 1: 非布索坦研究 F-GT06-153 的入选标准

“5.2.4 禁止的联合治疗

受试者不能服用以降低 sUA 水平为目的的任何药物(除了研究药物)。在本研究之前, 已服用任何下面列出的排除药物的受试者, 如果排除药物在第 1 天/随访前中止至少 30 天, 可以纳入本研究。

在研究前 30 天或在研究过程中不能给予下列药物:

- * 任何其他降尿酸盐药物, 除了研究药物;
- * 使用 NSAIDs 和 COX-2 抑制剂, 除了方案需要的预防治疗(用于治疗痛风发作的 NSAIDs 和 COX-2 抑制剂的短期使用是允许的);
- * 水杨酸盐(阿司匹林 $\leq 325\text{mg}$ /天的长期使用是允许的);
- * 噻嗪类利尿剂;
- * 氯沙坦;
- * 硫唑嘌呤;
- * 巯基嘌呤;
- * 茶碱;
- * IV 秋水仙碱;
- 环孢素;
- * 环磷酰胺;
- * 吡嗪酰胺;
- * 磺胺甲恶唑/甲氧苄啶;
- * 糖皮质激素的使用(长期强的松 $\leq 10\text{mg}$ /天或其对等物以及用于痛风发作治疗的高剂量强的松的短期使用是允许的);
- * 第 1 天/随访的 3 个月内或研究过程中的激素替代疗法或口服避孕药疗法的改变。”

[0102] 由上面的表 1 可见, 茶碱和降尿酸盐治疗的联合给药是重要的临床关注, 并且在降尿酸盐治疗开始前必须考虑。

[0103] 虽然高尿酸血症是本文所讨论的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂治疗的主要疾病状态之一, 但是本领域技术人员将会理解, 本发明的方法也同样适用于通过给予一种或多种黄嘌呤氧化还原酶抑制剂典型地治疗的其他疾病状态。这些其他疾病状态包括但不限于痛风、前列腺炎、炎性肠病、QT 间期延长、心肌梗死、心脏肥大、高血压、肾结石、肾损害、慢性肾脏疾病、代谢综合征(也称为“综合征 X”并且包括腹部肥胖、动脉粥样硬化性血脂异常、胰

胰岛素抵抗、葡萄糖不耐症、血栓前状态或促炎状态中的至少一种)、糖尿病、糖尿病性肾病、充血性心力衰竭及其组合(本文中这些病症有时统称为“至少一种第一疾病状态”)。因此,本发明的方法包括通过给予黄嘌呤氧化还原酶抑制剂而不大幅调整制造商的建议剂量并且不诱导茶碱毒性,来治疗具有上述至少一种第一疾病状态之一且还具有需茶碱治疗的第二疾病状态的患者。此外,本发明的方法进一步包括治疗具有上述至少一种第一疾病状态、至少一种需茶碱治疗的第二疾病状态和至少一种第三疾病状态之一的患者。除患有高尿酸血症和至少一种第二疾病状态外,根据本发明的方法接受治疗的患者也可患有至少一种第三(或更多)另外的疾病状态。这些第三或更多另外的疾病状态包括但不限于痛风、高血压、慢性稳定型心绞痛、肾衰竭、肾结石、急性痛风性关节炎、慢性痛风性关节炎、痛风石性痛风、尿酸尿石病、尿酸性肾病、进行性肾脏疾病及其组合。

[0104] 现将以举例的方式而非限制性地给出本发明的实施例。

[0105] 实施例 1:多剂量的非布索坦对茶碱给药的药代动力学的影响

[0106] 进行实验以确定多剂量的黄嘌呤氧化还原酶抑制剂,2-[3- 氰基 -4-(2- 甲基丙氧基) 苯基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸,也称为“非布索坦”,对茶碱剂量的影响。该实验为 I 期、双盲、随机、2 周期交叉研究,其中 24 名患者(12 名男性和 12 名女性)参加了这项研究。具体来说,研究的总时长约为 8 周(60 天),由筛选期(第 -28 天至第 -2 天)、第 1 期的入组(第 -1 天)、7 天的治疗期、洗脱期(最少 7 天)、第 2 期的入组、7 天的治疗期、研究退出或提前终止和研究药物末次给药 10 ± 2 天后的电话随访组成。受试者按照随机分配的顺序接受方案 A 和 B。这些方案由 7 个每日剂量:双盲的非布索坦 80mg(A:两片包封的非布索坦 40mg 片剂或 B:匹配的安慰剂)和 1 个剂量(在每个周期的第 5 天):开放标签的茶碱 400mg 片剂组成。

[0107] 在每个时期的第 1 至 7 天,受试者在最低的 10 小时禁食后约 0900 小时接受非布索坦 80mg 或匹配安慰剂,并在随后 1 个小时后接受标准化的早餐。在每个周期的第 5 天,受试者接受单次口服剂量的 Uniphyll®(茶碱,无水)400 毫克片剂连同每日剂量的非布索坦或匹配的安慰剂;允许在给药 4 小时进行首次进食。按所需给予水,除了研究药物给药后 1 小时前的 1 小时。在给药过程中,只有 240 毫升水被允许。受试者在每个期间(1 和 2)的第 8 日上午出院,血浆和尿中的药代动力学样品采集后,所有研究程序已完成。对于第 2 期的第 -1 天,在最少 7 天的洗脱期后受试者回到诊所。对于完成两个期间 1 和 2(或在提前终止访问时提前停止了研究,即从研究退出)的所有受试者,在研究药物末次给药后 10 ± 2 天或提前终止(ET)进行电话随访。通过在指定时间点测量茶碱的血浆和尿浓度水平来评价多次口服剂量的非布索坦对单次口服剂量的茶碱的药代动力学的影响。整个研究过程中,通过监测不利影响、临床实验室检查、生命体征、心电图和体检结果评估了安全性、耐受性和茶碱毒性。

[0108] 根据下面表 1 中的时间表所获得的 7mL 血液样品测定茶碱的血浆浓度。而非布索坦的血浆浓度则根据表 2 中的时间表所获得的 6mL 血液样品进行测定。

[0109]

表 2: 周期 1 和 2: 用于茶碱和非布索坦的血浆浓度测定的血液采集时间表

	用于药代动力学的血液样品采集	
	茶碱	非布索坦
周期 1 和 2 的第 5 天	给药前(给药前[0 小时]的至多 30 分钟)和给药后 1、2、3、4、6、8、10、12 和 14 小时	给药前(给药前[0 小时]的至多 30 分钟)
周期 1 和 2 的第 6 天	第 5 天给药后的 16、24 和 32 小时	给药前(给药前[0 小时]的至多 30 分钟)
周期 1 和 2 的第 7 天	第 5 天给药后的 40、48 和 56 小时	无
周期 1 和 2 的第 8 天	第 5 天给药后的 64 和 72 小时	无

[0110] 此外,为确保药物血浆水平不被第二疾病状态和药物改变,该实验要求受试者在测试期前和测试期间放弃使用某些药物和其他制剂。排除的药物和制剂总结在表 3 中(处方药和非处方药),包括对所有研究活动完成期间的适用时间点的规定。

[0111]

表 3: 排除的药物和制剂

入组(第-1 天)前 6 周	入组(第-1 天)前 28 天	入组(第-1 天)前 14 天	入组(第-1 天)前 48 小时
含尼古丁的产品	处方药	含柚子或塞维利亚柑橘的食品或饮料	含酒精的产品
激素避孕(口服,贴片、植入、阴道环或可注射)	非处方药、维生素、草药或膳食补充剂	含咖啡因或黄嘌呤相关物质的食品或饮料	
激素替代疗法	肝脏或肾脏清除改变制剂(红霉素、西咪替丁、巴比妥类、吩噻嗪类等)	烧烤食品	
非布索坦或别嘌醇			

[0112] 注:排除药物来自所有研究活动完成期间的时间点。

[0113] 受试者在入组(第-1 天)前的 28 天内被嘱咐不得服用任何药物或者非处方药、维生素、草药补充剂或膳食补充剂。

[0114] 给予当前实验的受试者适当的剂量方案,并对药代动力学数据进行评估。两种治疗方案的平均血浆茶碱浓度-时间曲线(线性和对数线性格式)如图 1 中所示。此外,与非布索坦或安慰剂联合给药后,茶碱的非房室药代动力学参数估计的单个和汇总统计数据列于下面的表 4 中。

[0115]

表 4: 80mg 非布索坦或匹配的安慰剂与口服剂量的 400mg 茶碱联合给药后, 茶碱药代动力学参数估计的汇总

	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC(0-tlqc) (µg·hr/mL)	AUC(0-inf)(a) (µg·hr/mL)	T _{1/2} (a) (hr)	CL/F(a) (mL/h)	V _z /F(a) (mL)
茶碱+非布索坦(方案 A)							
N	23	23	23	18	18	18	18
平均	8.43(b)	4.39	122	114	9.69(c)	4430	56900
SD	4.62	1.74	55.7	53.4	2.32	2370	20400
CV%	55	40	45	47	24	53	36
茶碱+安慰剂(方案 B)							
N	23	23	23	18	18	18	18
平均	7.05(b)	4.14	115	107	9.69(c)	4430	58200
SD	2.88	1.19	50.3	49.9	2.07	1930	17200
CV%	41	29	44	46	21	44	30

[0116] 方案 A: 非布索坦 80mg (2 片 40mg 包封的片剂), QD, 连续 7 天, 并在第 5 天口服单剂量茶碱, 无水的 400mg 片剂。

[0117] 方案 B: 非布索坦的匹配安慰剂 80mg (2 片 40mg 包封的片剂), QD, 连续 7 天, 并在第 5 天口服单剂量茶碱, 无水的 400mg 片剂。

[0118] (a) 茶碱的末期药代动力学特征在剩余的受试者中不能充分体现。

[0119] (b) 方案 A 和 B 的 T_{max} 中值分别为 6.02 和 6.00hr。

[0120] (c) 方案 A 和 B 的 T_{1/2} 调和平均值分别为 9.13 和 9.28hr。

[0121] 正如上面表 4 中所示, 安慰剂或非布索坦与 400mg 茶碱一起口服给药后, 茶碱吸收的平均 T_{max} 值为 7 至 9 小时 (中位数 = 6 小时) 且消除的平均末期半衰期为 9.69 小时。用安慰剂和非布索坦共同给药的受试者的平均茶碱 C_{max} 值分别为 4.14 和 4.39 µg/mL。用安慰剂和非布索坦共同给药的受试者的平均茶碱 AUC(0-tlqc) 值分别为 115 µg·hr/mL 和 122 µg·hr/mL。同样地, 两方案之间的平均 AUC(0-inf) 值也具有可比性。茶碱 C_{max} 和 AUC(0-tlqc) 值的受试者间的变化率 (% CV) 分别为 29% 至 40% 和 44% 至 45%。2 种治疗方案之间的茶碱估计的平均 T_{1/2}、CL/F 和 V_z/F 值大体相似。

[0122]

表 5: 80mg 非布索坦或匹配的安慰剂与口服剂量的 400mg 茶碱联合给药后, 72 小时期间尿中排泄的茶碱及其代谢物总量的汇总

	茶碱 (mg)	1,3-二甲基尿酸 (mg)	1-甲基尿酸 (mg)	1-甲基黄嘌呤 (mg)	3-甲基黄嘌呤 (mg)
茶碱+非布索坦(方案 A)					
N	23	23	23	23	23
平均	35.0	105.2	3.1	40.1	26.9
SD	18.1	23.3	4.0	7.6	9.5
CV%	52	22	127	19	35
茶碱+安慰剂(方案 B)					
N	23	23	23	23	23
平均	35.0	114.8	56.2	0.1	30.9
SD	16.8	32.2	17.4	0.4	11.6
CV%	48	28	31	337	38

[0123] 方案 A: 非布索坦 80mg (2 片 40mg 包封的片剂), QD, 连续 7 天, 并在第 5 天口服单剂量茶碱, 无水的 400mg 片剂。

[0124] 方案 B: 非布索坦的匹配安慰剂 80mg (2 片 40mg 包封的片剂), QD, 连续 7 天, 并在第 5 天口服单剂量茶碱, 无水的 400mg 片剂。

[0125] 如上表 5 所示, 方案组之间的 72 小时时间间隔内从尿中排泄的母体药物 (即, 茶碱) 的平均量具有可比性且与文献报道一致。见 Melethil S 等人, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.*, 1982 ;35(2) :341-4。2 种方案之间的 1,3-二甲基尿酸和 3-甲基黄嘌呤的平均量也相似。相比之下, 与那些服用茶碱和安慰剂的受试者相比, 服用茶碱和非布索坦的受试者的 1-甲基尿酸下降且 1-甲基黄嘌呤增加。

[0126] 也进行了数据的统计分析。在非布索坦或安慰剂的联合给药后, 评估了顺序、周期和方案对茶碱 T_{max} 、 $\ln(C_{max})$ 、 $\ln(AUC[0-t_{1qc}])$ 和 $\ln(AUC[0-inf])$ 的影响。实验中观察到的上述对药代动力学参数的影响无统计学显著性 ($P>0.05$)。此外, 通过 C_{max} 、 $AUC(0-t_{1qc})$ 和 $AUC(0-inf)$ 的中心值的比率的点估计和 90% 置信区间, 对茶碱与非布索坦联合给药 (方案 A) 的生物利用度相对于茶碱与安慰剂联合给药 (方案 B) 的生物利用度进行了评估, 并总结在表 6 中。

[0127]

表 6: 单次口服剂量的 80mg 非布索坦给药后非布索坦的相对生物利用度

参数	点估计	90%置信区间
方案 A vs 方案 B		
C _{max}	1.03	(0.917, 1.149)
AUC(0-t _{lqc})	1.04	(0.927, 1.156)
AUC(0-inf)	1.05	(0.924, 1.189)

[0128] 方案 A :非布索坦 80mg (2 片 40mg 包封的片剂), QD, 连续 7 天, 并在第 5 天口服单剂量茶碱, 无水的 400mg 片剂。

[0129] 方案 B :非布索坦的匹配安慰剂 80mg (2 片 40mg 包封的片剂), QD, 连续 7 天, 并在第 5 天口服单剂量茶碱, 无水的 400mg 片剂。

[0130] 注意 :点估计和置信区间从自然对数转换数据的分析的结果获得。

[0131] 从药代动力学数据的统计分析来看, 茶碱 C_{max}、AUC(0-t_{lqc}) 和 AUC(0-inf) 的点估计接近 100%, 且比率的 90%置信区间在 0.80 至 1.25 的生物等效性界限内。

[0132] 该实验结果表明, 非布索坦治疗与安慰剂治疗之间观测到的最大茶碱浓度 (C_{max}) 和茶碱暴露 (AUC) 具有可比性。因此, 与非布索坦联合给药时不需要调整茶碱剂量。

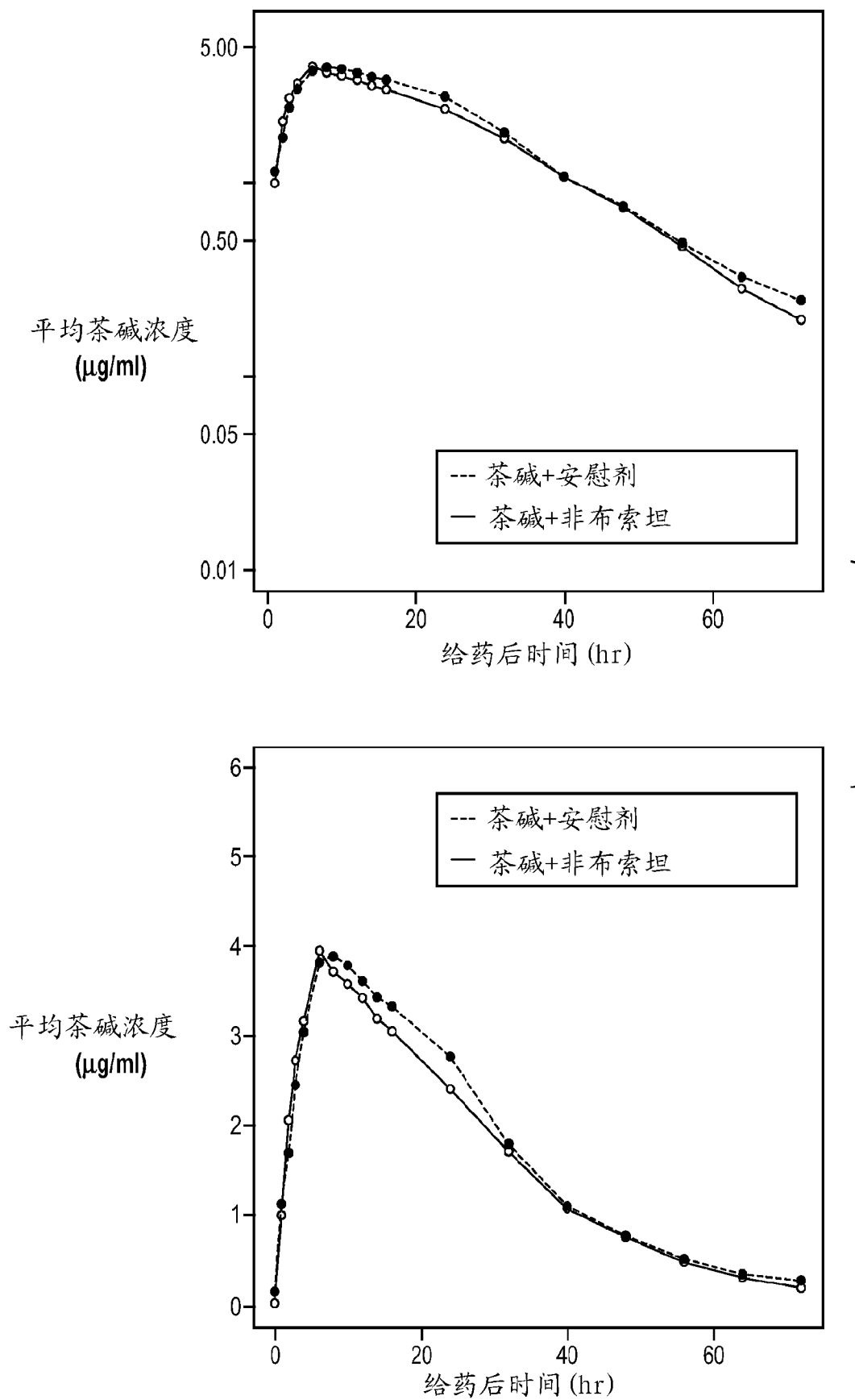


图 1