



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104780916 B

(45)授权公告日 2019.02.26

(21)申请号 201380057617.0

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

(22)申请日 2013.10.02

公司 11227

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 郑斌 彭鲲鹏

申请公布号 CN 104780916 A

(51)Int.Cl.

A61K 31/165(2006.01)

(43)申请公布日 2015.07.15

A61K 31/335(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/55(2006.01)

12306207.7 2012.10.03 EP

A61K 45/06(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 37/08(2006.01)

2015.05.04

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

US 3705942 A, 1972.12.12, 实施例4.

PCT/EP2013/070598 2013.10.02

CN 101987198 A, 2011.03.23, 全文.

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 102271499 A, 2011.12.07, 全文.

W02014/053579 EN 2014.04.10

Andrew E. Muck等.six years of  
epinephrine digital injections: absence  
of significant local or systemic effects.  
《Annals of Emergency Medicine》.2010, 第56  
卷(第3期), 270-274.

(73)专利权人 生物计划公司

Andrew P C McLean-Tooke等.Adrenaline  
in the treatment of anaphylaxis: what is  
the evidence?.《clinical review》.2003, 第  
327卷1332-1335.

地址 法国巴黎

审查员 刘会英

(72)发明人 让-查尔斯·施瓦茨

权利要求书1页 说明书8页 附图1页

泽维尔·利尼奥

劳伦特·弗朗索瓦·格拉尔德·朗  
代

大卫·佩林 让娜-马里·勒孔特

(54)发明名称

用于治疗休克的肾上腺素与抗抑郁剂的组

合

(57)摘要

本发明涉及肾上腺素与抗抑郁剂的新组合  
及其作为药物组合物用于治疗休克的用途。所述  
药物组合物将通过注射施用。

1. 包含肾上腺素和抗抑郁剂的水溶液,其中所述抗抑郁剂是多塞平或其可药用盐之一;

其中肾上腺素的浓度为0.05mg/ml至1.0mg/ml,以及所述抗抑郁剂的浓度为0.1mg/ml至10mg/ml。

2. 根据权利要求1所述的溶液,其还包含至少一种防腐剂。
3. 根据权利要求1或2所述的溶液,其由肾上腺素、多塞平、氯化钠、防腐剂和水组成。
4. 根据权利要求1或2所述的水溶液在制备用于治疗休克的药物中的用途。
5. 包含肾上腺素和多塞平的水溶液在制备用于治疗休克的药物中的用途,其中在所述溶液中肾上腺素的浓度为0.05mg/ml至1.0mg/ml,以及多塞平的浓度为0.1mg/ml至10mg/ml。
6. 根据权利要求4或5中任一项所述的水溶液在制备用于治疗选自以下的休克的药物中的用途:过敏性休克,失血性休克、创伤性休克、感染性休克、和由心脏手术引起的继发性休克。
7. 根据权利要求4或5中任一项所述的水溶液在制备用于治疗过敏性休克相关的心血管窘迫和心脏停博的药物中的用途。
8. 药物组合物,其包含权利要求1至7任一项中所述的溶液。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗休克的药物中的用途。
10. 根据权利要求9所述的药物组合物之用途,其中所述溶液适用于肌内注射和/或皮下注射。
11. 根据权利要求9所述的药物组合物之用途,包括施用0.05mg至0.30mg剂量的肾上腺素。
12. 根据权利要求9所述的药物组合物之用途,包括以0.1mg至3mg的剂量施用多塞平。
13. 自动注射装置,其包含权利要求8至12任一项中所述的药物组合物。
14. 根据权利要求13所述的自动注射装置,其包含预填充有权利要求8至12任一项中所述的药物组合物的容器。
15. 根据权利要求13所述的自动注射装置,其包含两个容器,其中一个容器预填充有肾上腺素的水溶液,另一个容器预填充有多塞平的水溶液,并且其中权利要求8至12任一项中所述的药物组合物通过在所述装置内混合两种溶液而形成。

## 用于治疗休克的肾上腺素与抗抑郁剂的组合

- [0001] 本发明涉及用于治疗休克的肾上腺素与抗抑郁剂的新组合。
- [0002] 循环性休克(通常称为“休克”)是危及生命的医疗紧急事件,其中身体的器官和组织没有接收到足够的血流量,因而氧水平不足。有三种主要类型的休克:心源性休克、低血容量性休克和分布性休克。在分布性休克中,可列举过敏性休克和感染性休克。
- [0003] 在休克的症状中,可列举心动过速、低血压和终末器官灌注不足(poor end-organ perfusion)的征象,例如少尿、意识错乱或虚弱。
- [0004] 在一个实施方案中,本发明涉及用于治疗休克的肾上腺素与抗抑郁剂的新组合,对于休克的紧急治疗包括施用肾上腺素。
- [0005] 在这些休克中,可列举过敏性休克。过敏反应是一种发作快、影响许多身体系统并可能导致死亡的严重变态反应。其原因是肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放炎症介质和细胞因子,通常是由于免疫反应,但有时也由于非免疫学机制。
- [0006] 在免疫学机制中,免疫球蛋白E(IgE)与抗原结合。然后抗原结合的IgE活化肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的Fc $\epsilon$ RI受体(Fc epsilon RI受体)。这导致释放炎症介质例如组胺。随后这些介质提高支气管平滑肌的收缩、引发血管舒张、提高流体从血管的漏出并引起心肌抑制(depression)。
- [0007] 非免疫学机制涉及直接引起肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒的物质。这些物质包括例如造影剂、青霉素类、阿片样物质的药剂,温度(热或冷)和振动。
- [0008] 严重过敏反应的患病率较高且每年急剧提高。例如,在法国,近期的出版物(Monneret-Vautrin, Rev.Fr.Allerg.Immunol.Clin.2008,48,171)引述了1/10,000居民的患病率以及百万分之一居民的死亡率,从而表明了该问题的严重性。
- [0009] 人类观察和动物研究的证据权衡表明,过敏性休克的主要病理生理特征是静脉张力的极大降低和液体外渗造成静脉回流降低(混合的低血容量性-分布性休克)和心肌功能抑制。
- [0010] 在休克(更特别是过敏反应)发生时,在症状出现的几分钟内注射肾上腺素(adrenalin,也称为epinephrine或adrenaline)可以挽救生命(Kemp SF等Allergy,2008,63,1061-1070)。在大多数情况下,施用肾上腺素将提高血管张力、心肌收缩力和心输出量。肾上腺素是公知的对循环性休克(例如过敏性休克,失血性休克、创伤性休克、感染性休克、由心脏手术引起的继发性休克和过敏性休克相关的心血管窘迫(cardiovascular distress)和心脏停博)的紧急治疗。
- [0011] 然而,这种治疗并不总能成功。因此,需要为休克(更特别是过敏性休克)提供新的且改进的治疗。
- [0012] 本发明人已经发现,除其他原因外,通过肾上腺素的治疗可能会失败是由于注射的肾上腺素剂量从注射部位到达体循环所需的延迟。一致认为,在动物和人中,在这种注射后几分钟内肾上腺素的血浆水平稍微升高,但是大的升高发生在延迟约20分钟后(Simons等J Allergy Clin Immunol.2001;108:871-3)。第二个峰的这种延迟似乎归因于注射部位的肾上腺素引起的局部血管收缩。

[0013] 因此,本发明人推定可通过抑制 $\alpha$ -1肾上腺素能受体和/或通过由去甲肾上腺素/单胺转运体抑制肾上腺素捕获而改善肾上腺素在体循环中的扩散。

[0014] 此外,在过敏性休克的特定情况下和参与这种类型休克的其他机制中,组胺的释放发挥重要的作用,因为组胺特别地触发炎性应答。有四种类型的组胺能受体,H1、H2、H3和H4。H1组胺能受体(H1-受体或H1R)见于平滑肌和内皮上,并且特别地引起过敏性休克期间支气管平滑肌收缩、血浆外渗和血管舒张。因此,作用于H1受体可在过敏性休克的治疗中有利。因此,呈现对数个或所有参与过敏性休克机制有作用的过敏性休克的治疗可极为有利。

[0015] 儿茶酚胺(例如肾上腺素或去甲肾上腺素)与抗抑郁剂之间的药物相互作用是公知的。已知抗抑郁剂增强肾上腺素的升压作用(参见Boakes A.J等.1973,British Medical Journal,1,311-315和Svedmyr,N.1968,Life Sciences第7卷,第77-84页)。

[0016] 然而,在这些药物相互作用的研究中,肾上腺素和抗抑郁剂被分别施用以重建药物的常规条件(抗抑郁剂的长期治疗):每天多次施用抗抑郁剂数天后,通过静脉途径施用肾上腺素。

[0017] 另一些研究处理通过静脉内途径同时施用的去甲肾上腺素与抗抑郁剂之间的药物相互作用(参见Elonen E和Mattila M.J.,1975,Medical Biology 53,238-244和Elonen E等,1974,European Journal of Pharmacology,28,178-188)。

[0018] 然而,在上述研究中所述的施用条件并不适用于治疗休克,因为该条件需要快速施用药物而静脉内途径不适合这样的紧急情况。在休克时,应该尽可能快地进行注射,最常见的是由本人或未经训练的人员进行。但上述实验研究并没有描述在休克过程中由患者本人与抗抑郁剂一起施用肾上腺素。此外,在通过静脉内途径(即直接进入血液)与抗抑郁剂同时施用肾上腺素的研究中,不能显而易见地预测对通过共施用抗抑郁剂提供的皮下或肌内肾上腺素的血液生物利用速度的任何影响。

[0019] 本发明的一个目的是提供用于休克的新的且改进的治疗,特别是其中肾上腺素从其注射部位向体循环扩散的速率提高的改进的治疗。

[0020] 本发明的一个目的是提供用于过敏性休克的新的且改进的治疗,特别是其中肾上腺素从其注射部位向体循环扩散的速率提高的改进的治疗。

[0021] 本发明的一个目的是提供用于休克的新的治疗,其中肾上腺素的生物利用度得到改进。

[0022] 本发明的一个目的是提供用于过敏性休克的新的治疗,其中肾上腺素的生物利用度得到改进。

[0023] 本发明的另一个目的是提供过敏性休克的治疗,其作用于参与过敏性休克的数个机制。

[0024] 本发明的另一个目的是提供作用于H1组胺能受体的对过敏性休克的治疗。

[0025] 本发明的另一个目的是提供可用于治疗休克的适用于肌内和/或皮下注射的药物组合物。

[0026] 本发明的另一个目的是提供可用于治疗过敏性休克的适用于肌内和/或皮下注射的药物组合物。

[0027] 本发明的另一个目的是提供可用于治疗休克的自动注射装置。

[0028] 本发明的另一个目的是提供可用于治疗过敏性休克的自动注射装置。

[0029] 出人意料地,本发明人发现肾上腺素与抗抑郁剂的组合改善了肾上腺素向体循环的扩散,导致了迅速且持久的血浆水平。此外,肾上腺素与抗抑郁剂的组合加速了肾上腺素向体循环的扩散和/或阻碍了所释放的组胺的主要有害作用。

[0030] 优选地通过肌内或皮下注射施用根据本发明的肾上腺素与抗抑郁剂的组合。

[0031] 优选地通过肌内或皮下途径一起施用肾上腺素与抗抑郁剂的组合加强了肾上腺素的作用,因而涉及这两种活性成分之间的协同作用。这样的作用极为有利,因为他们可以挽救生命。

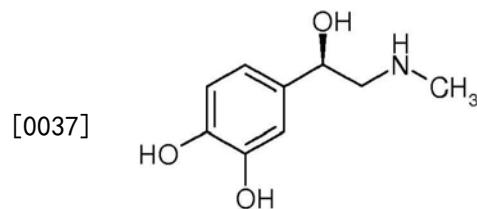
[0032] 因此,本发明的一个优势是易于进行肾上腺素与抗抑郁剂的施用。根据本发明的组合的另一个优势是抗抑郁剂在肾上腺素注射部位阻止局部血管收缩的局部作用,这导致了改善的肾上腺素生物利用度。

[0033] 因此,本发明允许在肌内或皮下注射肾上腺素-抗抑郁剂的组合后的前十分钟内的改善生物利用度的即用型休克治疗的组合。

[0034] 因此,根据本发明的组合在用于治疗方法包括快速施用肾上腺素的休克中极为有利,因为它改善了肾上腺素的生物利用度并因此可以挽救生命。

[0035] 因此,本发明涉及包含肾上腺素和抗抑郁剂的水溶液。

[0036] 肾上腺素(adrenalin或epinephrine)既是激素又是神经递质。它属于儿茶酚胺的组。本文中使用的肾上腺素是指下式及其可药用盐:



[0038] 术语“抗抑郁剂”是指用于预防和/或治疗抑郁症的活性成分。抑郁症是以伴随有低自尊心的各种情绪低落和在通常令人愉快的活动中丧失兴趣或乐趣为特征的情绪障碍。

[0039] 在一个实施方案中,所述抗抑郁剂是去甲肾上腺素/单胺转运体的抑制剂以及 $\alpha$ -1肾上腺素能受体的拮抗剂和H1受体的拮抗剂。

[0040] “H1受体的拮抗剂”是指对H1-受体通常具有低于35nM的Ki的化合物。“ $\alpha$ -1肾上腺素能受体的拮抗剂”是指对 $\alpha$ -1肾上腺素能受体具低于200nM的Ki的化合物。“去甲肾上腺素/单胺转运体的抑制剂”是指对去甲肾上腺素/单胺转运体具有低于100nM的Ki的化合物。

[0041] “Ki”是指通过抑制与配体的结合所得到的解离常数或通过抑制去甲肾上腺素/肾上腺素的摄取所得到的抑制常数。

[0042] 抗抑郁剂可选自以下种类:

[0043] -血清素-去甲肾上腺素重摄取抑制剂(SNRI),

[0044] -血清素拮抗剂和重摄取抑制剂(SARI),

[0045] -去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI),

[0046] -去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂(NDRI),

[0047] -去甲肾上腺素-多巴胺释放剂(NDRA),

[0048] -三环类抗抑郁剂(TCA),和

[0049] -四环类抗抑郁剂(TeCA)。

[0050] 在一个实施方案中,所述抗抑郁剂选自三环类抗抑郁剂(TCA)或其可药用盐之一。

[0051] TCA特别地包括:

[0052] 阿米替林、阿莫沙平、氧阿米替林、布替林、氯丙帕明、地美替林、地昔帕明、二苯西平、二甲他林、度硫平/度硫平、多塞平、丙咪嗪、氧米帕明、洛非帕明、马普替林、米安色林、美利曲辛、美他帕明、硝沙西平、去甲替林、诺昔替林、哌泊非嗪、丙吡西平、普罗替林、奎纽帕明、安咪奈丁(去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂)和曲米帕明。

[0053] 在一个实施方案中,TCA包括:

[0054] 阿米替林、阿莫沙平、氧阿米替林、布替林、氯丙咪嗪、地美替林、二苯西平、二甲他林、度硫平/度硫平、多塞平、氧米帕明、洛非帕明、马普替林、米安色林、美利曲辛、美他帕明、硝沙西平、去甲替林、诺昔替林、哌泊非嗪、丙吡西平、普罗替林、奎纽帕明、安咪奈丁(去甲肾上腺素-多巴胺重摄取抑制剂)和曲米帕明。

[0055] 在另一个实施方案中,所述抗抑郁剂选自:阿米替林、阿莫沙平、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪、马普替林、米安色林、去甲替林、普罗替林和曲米帕明。更优选地,所述抗抑郁剂选自:多塞平、曲米帕明、阿米替林和米安色林。更优选地,所述抗抑郁剂选自多塞平或其可药用盐之一,优选多塞平盐酸盐,丙咪嗪或其可药用盐之一,优选丙咪嗪盐酸盐或者阿米替林或其可药用盐之一,优选阿米替林盐酸盐。

[0056] 在一个优选的实施方案中,所述抗抑郁剂是多塞平或多塞平盐酸盐。

[0057] 术语“可药用盐”是指保留了活性成分的生物有效性和性质的盐(并且其在生物学上或其他方面上不是不期望的)。可药用的酸加成盐可由无机酸和有机酸来制备,而可药用的碱加成盐可由无机碱和有机碱来制备。对于可药用盐的综述参见Berge等((1977)J.Pharm.Sd,第66卷,1)。例如,所述盐包括来自无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)的那些以及由有机酸(例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、富马酸、甲磺酸和甲苯磺酸等)制备的盐。优选的用于抗抑郁剂的可药用盐选自:盐酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐和富马酸盐。优选的用于肾上腺素的可药用盐是盐酸盐和酒石酸盐。

[0058] 本发明还包含活性成分的水合物或水合盐或多晶型的晶体结构、外消旋体、非对映体或对映体。

[0059] 在一个实施方案中,本发明的溶液还包含一种或更多种可药用赋形剂,例如防腐剂,缓冲剂,使得溶液与血液等张的物质(例如氯化钠),溶剂,稳定剂或抗微生物防腐剂。可以列举:钠、盐酸或注射用水。所使用的赋形剂的是本领域技术人员公知的。当通过注射施用溶液时,它们不应该不利地影响活性成分的稳定性、生物利用度、安全性或效力或者引起毒性或过度的局部刺激。在一个具体的实施方案中,本发明的溶液还包含至少一种防腐剂。在一个优选的实施方案中,所述防腐剂选自焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、抗坏血酸和/或其混合物。优选地,所述防腐剂是焦亚硫酸钠。

[0060] 在一个具体的实施方案中,本发明的溶液由肾上腺素、抗抑郁剂、氯化钠、防腐剂和水组成。

[0061] 在一个实施方案中,在本发明的溶液中,肾上腺素的浓度为0.05mg/ml至1.0mg/ml。在一个具体的实施方案中,肾上腺素的浓度为0.15mg/ml至1.0mg/ml。在另一个实施方

案中,在适于成人的制剂中,肾上腺素的浓度为0.6mg/ml至1.0mg/ml。在另一个实施方案中,在适于儿童的制剂中,肾上腺素的浓度为0.1mg/ml至0.6mg/ml。

[0062] 在另一个实施方案中,在上文限定的溶液中,所述抗抑郁剂的浓度为0.1mg/ml至10mg/ml。优选地,所述抗抑郁剂的浓度为0.3mg/ml至3mg/ml。

[0063] 本发明还涉及包含如上所限定的溶液的药物组合物。在一个优选的实施方案中,本发明涉及一种包含如上所限定的溶液的药物组合物,其中所述溶液适用于注射。注射是用于通过肠胃外施用将液体药物组合物引入体内的仪器方法。

[0064] 注射优选地是指可以是肌内、皮下或经皮穿透的施用方法。经皮穿透可以理解为通过使用不通过针进行皮肤穿孔的装置局部加压注射。更优选地,本发明的药物组合物适用于肌内注射和/或皮下注射。优选地,通过肌内注射施用上文限定的药物组合物。在一个实施方案中,上文限定的药物组合物的注射不是静脉内注射。

[0065] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物是其中所注入的体积为0.1ml至0.5ml的单位剂型的形式。更优选地,所述注射量是0.3ml。

[0066] 本发明还涉及上文限定的药物组合物,其用于治疗休克。

[0067] 本发明还涉及上文限定的溶液,其用于制备治疗休克的药物组合物。

[0068] 本发明还涉及上文限定的溶液,其用于治疗休克。

[0069] “休克”应理解为循环性休克,其特征可在于器官灌注的降低。循环性休克是急性且严重的病理状况,往往危及生命,而且是医师公知的。

[0070] 术语“休克”是指如本文所限定的每种休克,其中紧急治疗包括施用肾上腺素,更具体地,其通过注射、皮下或肌内途径施用肾上腺素。

[0071] 在一个具体的实施方案中,休克选自:过敏性休克,失血性休克、创伤性休克、感染性休克、由心脏手术引起的继发性休克和过敏性休克相关的心血管窘迫和心脏停博。在一个具体的实施方案中,所述休克是过敏性休克。

[0072] 在一个具体的实施方案中,上文限定的所述溶液和/或药物组合物用于治疗选自以下的病理状况:过敏性休克,失血性休克、创伤性休克、感染性休克、由心脏手术引起的继发性休克和过敏性休克相关的心血管窘迫和心脏停博。在一个具体的实施方案中,所述病理状况是过敏性休克。

[0073] “治疗”可被理解为治疗休克的成因和/或治疗其症状,更具体地是治疗其症状。

[0074] 在另一个实施方案中,上文限定的药物组合物的用途包括施用0.05mg至0.35mg剂量的肾上腺素。优选地,上文限定的药物组合物的用途包括向儿童施用0.05mg至0.15mg和向成人施用0.1mg至0.30mg剂量的肾上腺素。更优选地,上文限定的药物组合物的用途包括向儿童施用0.1mg和向成人施用0.2mg剂量的肾上腺素。

[0075] 在另一个实施方案中,如上文限定应用的药物组合物,其包括以0.1mg至3mg的剂量施用抗抑郁剂。

[0076] 这些限制之间的确切剂量将在人体试验中限定,其中为了得到肾上腺素的最佳效力和最好的安全性,两种活性成分的剂量比将会变化。

[0077] 在另一个实施方案中,单位剂型包含在自动注射装置中。自动注射装置或自动注射器是设计成用于递送单次剂量的药物组合物的医疗装置。其很容易使用且可随时使用并旨在可由患者自己施用或由未经训练的人员施用。注射部位取决于药物组合物,但通常施

用到大腿或臀部。用于肾上腺素的自动注射装置是本领域技术人员公知的，例如**Anapen®、Epipen®、Twinject®、Intelliject®或Crossject®**。其允许通过肌内注射、皮下注射或经皮穿透来施用可注射溶液。

[0078] 因此，本发明还涉及包含本发明的药物组合物的自动注射装置。

[0079] 在一个实施方案中，所述自动注射装置包括预填充有上文限定的药物组合物的容器。优选地，所述容器是一个预充式注射器(prefilled syringe)。

[0080] 在另一个实施方案中，所述自动注射装置包含两个容器，其中一个容器预填充有肾上腺素的水溶液，另一个容器预填充有抗抑郁剂的水溶液，并且其中通过混合装置内的两种溶液来形成本发明的药物组合物。这个特别的实施方案使得在进行注射时，在相同的注射位点同时施用两种溶液。所述水溶液可以是用于注射的市售溶液，其一方面包含肾上腺素而另一方面包含抗抑郁剂和/或可表现为与如上文所公开的本发明的溶液类似的浓度、单位剂量型、赋形剂。

[0081] 在一个具体的实施方案中，上文限定的自动注射装置包括至少一个预填充容器，其适用于以0.1ml至0.5ml的体积注射上文限定的药物组合物。优选地，本发明的药物组合物的注射体积为0.3ml。

[0082] 在一个实施方案中，肾上腺素的水溶液和抗抑郁剂的另一种水溶液也可以是分开的，只要它们在相同的注射位点同时施用。“同一注射位点”理解为抗抑郁剂作用的区域，其中抗抑郁剂阻碍由所注射的肾上腺素诱导的全部或部分的局部血管收缩，因此加速了全身的生物利用并增强了肾上腺素的活性。“同时”是指抗抑郁剂作用的时间是抗抑郁剂阻碍由所注射的肾上腺素诱导的全部或部分的局部血管收缩因而加速全身的生物利用度并增强肾上腺素的活性所用的时间。

[0083] 本发明还包括同时施用这些单独的水溶液的组合以用于治疗休克。

[0084] 在一个实施方案中，同时施用这些单独的水溶液的组合以用于治疗过敏性休克。

[0085] 因此，本发明还涉及包含两个容器的自动注射装置，其中本发明的药物组合物是由肾上腺素的水溶液和抗抑郁剂的水溶液制备的，一个容器预填充有肾上腺素的水溶液，另一个容器预填充有抗抑郁剂的水溶液。所述容器优选是预充式注射器。

[0086] 本发明还涉及治疗休克的方法，其包括向有此需要的患者施用上文限定的药物组合物。

[0087] 在一个实施方案中，本发明还涉及治疗过敏性休克的方法，其包括向有此需要的患者施用上文限定的药物组合物。

[0088] 在下面的实施例中所描述的数种动物模型中证明了这样的肾上腺素与抗抑郁剂的新联合的效力得到提高。以下实施例作为本发明的具体实施方案提出且并不能被视为对本发明的限制。

## 附图说明

[0089] 图1示出了与单独注射肾上腺素相比，将根据本发明的组合注射到兔中，在注射后10分钟内肾上腺素的生物利用度。

## 实施例

[0090] 实施例1:兔中肾上腺素与抗抑郁剂组合的协同作用

[0091] 方案:

[0092] 在麻醉兔中,将0.3ml水溶液中30 $\mu$ g/kg的肾上腺素单独地肌内注射到大腿中。使用相同的方案,注射与0.1mg/kg多塞平相联合的相同剂量的肾上腺素。

[0093] 记录肾上腺素的血浆水平和平均血压。

[0094] 结果:

[0095] 1) 单独注射肾上腺素:

[0096] 在注射后几分钟时血浆肾上腺素水平出现第一窄峰并且立即下降至基础水平。20分钟后出现类似高度的第二个大得多的峰。该第二个峰曲线下面积(AUC)为第一个峰的约20倍,表明在此第二峰期间大多数的注射剂量以延迟的方式达到体循环。

[0097] 以一致的方式,在血浆肾上腺素峰的时间出现两个高血圧期。

[0098] 2) 注射与多塞平组合的肾上腺素:

[0099] 与单独注射肾上腺素后得到的AUC相比,在肌内注射后前10分钟计算的血浆肾上腺素的AUC提高了超过500%,而总AUC保持不变(参照图1)。

[0100] 换言之,多塞平与肾上腺素的联合强有力地加速了后者的生物利用,而不改变其总的生物利用度。

[0101] 以一致的方式,在注射后前10分钟内高血压响应的AUC提高了超过3倍。考虑到用于该受体的药物的低纳摩尔亲和力,在比用于持续阻滞组胺H1受体所需浓度高几倍的浓度下,血浆多塞平的水平在这前10分钟内也达到峰值,并在接下来的2小时内保持。

[0102] 结论:

[0103] 肾上腺素和多塞平的协同作用导致几乎立即地增强了高血压响应以及迅速且持久地阻滞H1受体,已知所述受体的刺激是在过敏性休克期间释放的组胺的大多数有害作用开始时。

[0104] 实施例2:豚鼠中肾上腺素与抗抑郁剂组合的协同作用

[0105] 方案:

[0106] 使预先免疫了卵清蛋白的豚鼠的组接受抗原并在休克症状开始出现时使其经肌内接受具有单独30 $\mu$ g/kg肾上腺素或者其与0.1mg/kg的多塞平相联合的盐水溶液。

[0107] 结果:

[0108] 如在兔中一样,在这一物种中观察到通过多塞平加速了肾上腺素的血浆生物利用。

[0109] 此外,虽然死亡率为90%,在仅52±5分钟后发生,但是在肾上腺素处理的动物中死亡率为81%,在57±7分钟后发生,两个并非显著不同的值。

[0110] 与此相反,在由肾上腺素加多塞平处理的动物中死亡率显著下降(至62%)并且死亡延迟显著提高(98±15分钟)。

[0111] 实施例3:在豚鼠中肾上腺素与抗抑郁剂的组合的协同作用

[0112] 方案:

[0113] 豚鼠肌内接受具有单独30 $\mu$ g/kg肾上腺素或其与阿米替林(1mg/kg)或丙咪嗪(1mg/kg)联合的盐水溶液。监测肾上腺素的血浆水平。

[0114] 结果:

[0115] 在该物种也观察到阿米替林和丙咪嗪加速了肾上腺素的血浆的生物利用。事实上,在肌内注射肾上腺素与阿米替林或丙咪嗪后的前15分钟计算的血浆肾上腺素的AUC与对应的接受单独注射肾上腺素的动物的AUC相比提高了约5倍。

