

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780020011.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

[43] 公开日 2009年6月10日

[11] 公开号 CN 101453984A

[22] 申请日 2007.3.30

[21] 申请号 200780020011.4

[30] 优先权

[32] 2006.3.31 [33] US [31] 60/787,771

[86] 国际申请 PCT/EP2007/002905 2007.3.30

[87] 国际公布 WO2007/112986 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.28

[71] 申请人 艾登欧比公司

地址 荷兰阿姆斯特丹

[72] 发明人 菲利浦·古尔内

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 杨淑媛 郑霞

权利要求书7页 说明书43页 附图17页

[54] 发明名称

使用腺苷和肌苷组合用于诊断和治疗的组合物、方法和试剂盒

[57] 摘要

本发明涉及使用腺苷和肌苷组合用于诊断和治疗的组合物、方法和试剂盒。

1. 一种药物组合物, 其包含以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷重量比率的腺苷和肌苷。

2. 一种药物组合物, 其包含以约 1:1 至约 20:1 的腺苷:肌苷重量比率的腺苷和肌苷。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述比率为约 1:1。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述比率为约 1:3 至约 1:6。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其中所述比率为约 1:4。

6. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其中所述比率为约 1:5。

7. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中所述比率为约 10:1。

8. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中所述比率为约 7:1 至约 4:1。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物适于静脉内、心房内或动脉内输注。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其中腺苷和肌苷以适于 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 10-2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率静脉内施用的浓度存在。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其中腺苷和肌苷以适于 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 35-350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率静脉内施用的浓度存在。

12. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其包含适于 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率静脉内施用的浓度的腺苷和肌苷。

13. 根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其包含适于 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 10-35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率静脉内施用的浓度的腺苷和肌苷。

14. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其包含适于 20-45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的

腺苷剂量速率和 40-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率动脉内施用的浓度的腺苷和肌苷。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的药物组合物, 其中腺苷的浓度为约 0.5 至 4 mg/ml 。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物, 其中腺苷的浓度为约 0.5 mg/ml 。

17. 根据权利要求 15 所述的药物组合物, 其中腺苷的浓度为约 1 mg/ml 。

18. 根据权利要求 15 所述的药物组合物, 其中腺苷的浓度为约 3 mg/ml 。

19. 根据权利要求 15 所述的药物组合物, 其中腺苷的浓度为约 4 mg/ml 。

20. 根据权利要求 15 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 0.3 至约 20 mg/ml 。

21. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 0.3 至约 0.4 mg/ml 。

22. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 3 至约 4 mg/ml 。

23. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 6 至约 8 mg/ml 。

24. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 9 mg/ml 。

25. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 10 mg/ml 。

26. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 12 mg/ml 。

27. 根据权利要求 20 所述的药物组合物, 其中肌苷的浓度为约 15

mg/ml。

28. 根据权利要求 20 所述的药物组合物，其中肌苷的浓度为约 18 至约 20 mg/ml。

29. 一种单位剂量，其包含约 7-30 ml 的根据权利要求 1、4-6、9-11、15、18、19 和 24-28 任一项所述的组合物，其中所述组合物为无菌、无热原的液体。

30. 根据权利要求 29 所述的单位剂量，其包含约 5 ml。

31. 根据权利要求 29 所述的单位剂量，其包含约 10 ml。

32. 根据权利要求 29 所述的单位剂量，其包含约 15 ml。

33. 一种单位剂量，其包含约 200-750 ml 的根据权利要求 1-3、7-13、15-28 任一项所述的组合物，其中所述组合物为无菌、无热原的液体。

34. 根据权利要求 33 所述的单位剂量，其包含约 250 ml 无菌液体。

35. 根据权利要求 33 所述的单位剂量，其包含约 500 ml 无菌液体。

36. 一种药理学应激试验的方法，其改良包括：

共同施用腺苷和肌苷以诱发药理学应激，其中腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷比施用。

37. 根据权利要求 36 所述的方法，其中腺苷和肌苷通过静脉内输注来施用。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，其中腺苷和肌苷通过静脉内输注组合物来施用，所述组合物包含以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷比的腺苷和肌苷。

39. 根据权利要求 38 所述的方法，其中腺苷:肌苷比为约 1:4。

40. 根据权利要求 38 所述的方法，其中腺苷:肌苷比为约 1:5。

41. 根据权利要求 36-40 任一项所述的方法，其中腺苷以少于约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注。

42. 根据权利要求 41 所述的方法，其中腺苷以不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

输注。

43. 根据权利要求 36-42 任一项所述的方法，其中腺苷和肌苷连续施用达至少 2 分钟的时段。

44. 根据权利要求 43 所述的方法，其中腺苷和肌苷连续施用达超过 2 分钟但少于 6 分钟的时段。

45. 一种药理学应激试验的方法，所述方法包括：

共同施用腺苷和肌苷以诱发药理学应激，其中腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷比施用；且

在输注期间或之后评价一种或多种心功能的参数。

46. 根据权利要求 36 或 45 所述的方法，其中心功能的评价包括使用一种或多种选自由下列组成的组的技术：心电描记术、M 型回波描记术、二维回波描记术、三维回波描记术、回波多普勒、心脏成像、平面(常规)闪烁照相术、单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)、动态单光子发射计算机断层摄影术、正电子发射断层摄影术(PET)、首过效应放射性核素血管造影术、平衡放射性核素血管造影术、核磁共振(NMR)成像、灌注对比超声心动描记术、数字减影血管造影术(DSA)和超高速 x-射线计算机断层摄影术(CINE CT)。

47. 根据权利要求 45 所述的方法，其中所述评价通过 SPECT 进行。

48. 根据权利要求 45 所述的方法，其中所述评价通过 PET 进行。

49. 一种治疗局部缺血后心肌损伤的方法，所述方法包括：

在急性心局部缺血事件期间或之后施用至少第一次共同胃肠外输注腺苷和肌苷，其中所述腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至 20:1 的 A:I 比输注。

50. 根据权利要求 49 所述的方法，其中急性局部缺血事件是心肌梗塞。

51. 根据权利要求 49 或权利要求 50 所述的方法，其中腺苷和肌苷以根据权利要求 1-14 任一项的药物组合物来输注。

52. 根据权利要求 49-50 任一项所述的方法, 其中腺苷和肌苷静脉内输注。

53. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中腺苷以少于约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

54. 根据权利要求 53 所述的方法, 其中腺苷以少于约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

55. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中腺苷以约 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

56. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中腺苷以约 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

57. 根据权利要求 49 和 52 所述的方法, 其中肌苷以 35-210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

58. 根据权利要求 49 和 52 所述的方法, 其中肌苷以 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

59. 根据权利要求 49 和 52 所述的方法, 其中肌苷以 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

60. 根据权利要求 49-59 任一项所述的方法, 其中第一次胃肠外输注在急性局部缺血发病的 6 小时内开始。

61. 根据权利要求 49-59 任一项所述的方法, 其进一步包括至少第二次共同胃肠外输注腺苷和肌苷, 其中腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至 20:1 的 A:I 比输注。

62. 根据权利要求 49-61 任一项所述的方法, 其中每次输注为期至少 30 分钟。

63. 一种治疗中枢或外周神经系统的急性损伤的方法, 所述方法包括: 在中枢或外周神经系统的急性损伤期间或之后施用至少第一次共同胃肠外输注腺苷和肌苷,

其中所述腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至约 20:1 的 A:I 比输

注。

64. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中所述损伤是脊髓的急性损伤。

65. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中所述损伤是中风。

66. 根据权利要求 63-65 任一项所述的方法, 其中腺苷和肌苷以根据权利要求 1-14 任一项的药物组合物输注。

67. 根据权利要求 63-65 任一项所述的方法, 其中腺苷和肌苷静脉内输注。

68. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中腺苷以少于约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

69. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中腺苷以 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

70. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中肌苷以 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注。

71. 根据权利要求 63 所述的方法, 其中肌苷以 10-210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注。

72. 根据权利要求 63-71 任一项所述的方法, 其中第一次输注在急性损伤发病的 6 小时内开始。

73. 根据权利要求 63-71 任一项所述的方法, 其进一步包括至少第二次共同胃肠外输注腺苷和肌苷, 其中腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至 20:1 的 A:I 比输注。

74. 根据权利要求 63-71 任一项所述的方法, 其中每次输注为期至少 30 分钟。

75. 一种治疗急性肺血管阻力的方法, 所述方法包括:

在急性心血管或呼吸障碍期间或之后施用至少第一次共同胃肠外输注腺苷和肌苷, 其中所述腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 的 A:I 比输注。

76. 一种经皮腔内冠状动脉血管成形术或血栓溶解的方法, 其改良包括:

在血管成形术或血栓溶解期间共同施用腺苷和肌苷, 其中腺苷和肌苷

以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至 20:1 的腺苷:肌苷比施用。

77. 一种增加心输出量的方法，所述方法包括：

施用至少第一次共同胃肠外输注以 1:1 至 1:20 的腺苷:肌苷比的腺苷和肌苷，输注的量和持续时间足以增加心输出量。

78. 一种预防术后并发症的方法，所述方法包括：

在重症监护病房期间，术中或外科手术结束后不久共同施用腺苷和肌苷，其中腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至 20:1 的腺苷:肌苷比施用。

使用腺苷和肌苷组合用于诊断和治疗的组合物、方法和试剂盒

1. 相关申请的交叉引用

本申请根据 35 U.S.C. § 119(e) 要求于 2006 年 3 月 31 日提交的申请序列号 60/787,771 的利益，其内容通过引用并入本文。

2. 背景

嘌呤核苷、腺苷广泛用于临床实践，用于诊断药理学应激试验设计中的心脏和冠状动脉异常和治疗室上性心动过速。除它的强心血管作用和负性变时作用之外，研究已经显示腺苷对心、脑和脊髓的局部缺血性损伤后的再灌注损伤具有保护效应，具有强抗炎活性，刺激修复过程、抑制血小板聚集和能在手术期间减少痛苦和麻醉需求。

然而，尽管它有极其短的半衰期(约为数秒)，但是副作用妨碍腺苷以提供最大效力的剂量使用。例如，当通过以药理学应激试验所推荐的剂量 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 连续静脉内输注 6 分钟来施用，腺苷导致频繁的副作用。参见 Adenoscan® (腺苷注射剂) 产品标签。副作用(包括主观症状，如热感、发红、呼吸困难和胸痛)是剂量相关的：以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或更少的剂量，腺苷不良反应非常少且强度轻。然而，当通过以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或更少、或甚至以 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内灌注用于应激试验时，腺苷显示效力降低，且不推荐以这种低剂量用于临床用途。

为了以最有效的激动剂剂量减少副作用，正发展对不同的腺苷受体亚型有选择性的腺苷能试剂(adenosinergic agent)。参见，例如 U.S. 专利第 7,019,027; 6,531,457; 6,448,235; 6,322,771; 和 5,877,180 号。然而这些化合物具有比腺苷更长的半衰期，且趋于诱导与它们特异性针对的受体亚型相关的副作用—例如在刺激腺苷 A_{2a} 受体下的发红、头痛和呼吸困难或

在刺激腺苷 A₁ 受体后的胸痛。因此，尽管更有特异性，但是这些试剂比腺苷本身更有可能触发延长的副作用和需要施用药理学解毒药，一旦停止施用所述腺苷，其副作用快速消失。此外，这些选择性试剂还没有一个批准用于临床使用。因此，本领域持续需要可注射的腺苷能激动剂，其能以最大效力使用以及能在临床上以与腺苷相同的方式处理并且具有减少的副作用。

3. 发明概述

如在下文实施例中描述，目前已发现，肌苷以所选的腺苷:肌苷重量比充分增强和/或调节某种腺苷作用以便允许腺苷以降低的剂量使用，来减少副作用并达到最大效力。这两种天然核苷(每种具有清楚确定的药动学和安全性特征)的组合直接用于诊断和治疗。

因此，本文描述的是用于开发一定剂量的腺苷和肌苷的血管舒张作用、细胞保护活性和细胞修复能力的组合物、试剂盒和方法，在所述剂量下腺苷的最常见副作用显著降低或避免，同时保持在治疗和诊断损伤的组织中的最大效力。

在一个方面中，提供了包含腺苷和肌苷的药物组合物(以单个组合物的腺苷和肌苷的组合，以下称为"BIDOSINE")。

在一个系列的实施方案中，腺苷:肌苷(A:I)重量比在 1:1 至 1:20 之间，其中典型的实施方案具有从 1:1 至 1:6 的 A:I 比。在另一个系列的实施方案中，所述 A:I 比在约 1:1 至约 20:1 之间，其中典型的实施方案具有 4:1 至 7:1 的 A:I 比。

在各种实施方案中，药物组合物适用于静脉内、心房内或动脉内输注。

在典型的实施方案中，腺苷和肌苷以适于 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 10-2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率的静脉内施用的浓度存在。在一些实施方案中，药物组合物包含腺苷和肌苷，所述腺苷和肌苷的浓度适于 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 35-350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率的静脉内施用。在其他实施方案中，药物组合物包含腺苷和肌苷，所述腺苷

和肌苷的浓度适于 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷剂量速率和 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷剂量速率的静脉内施用。

在各种实施方案中，药物组合物包含约 0.5 至 4 mg/ml 的浓度的腺苷。在一些实施方案中，药物组合物包含浓度约 0.3 至约 20 mg/ml 的肌苷。

在另一个方面中，提供的单位剂量的药物组合物包含 7-30 ml 为无菌无热原的适于胃肠外施用的液体药物组合物。在一些实施方案中，所述单位剂量包含约 5 ml 、10 ml 或 15 ml 。在其他的实施方案中，所述单位剂量包含约 200-750 ml 。

在另一个方面中，提供了通过胃肠外途径以单个"BIDOSINE"药物组合物或以单独的组合物共同输注腺苷和肌苷的方法。在一些实施方案中，例如，腺苷以 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注，且肌苷以 2:1 至 10:1 的 A:I 比输注(例如，在一个系列的实施方案中，腺苷以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注，且肌苷以 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)。

本文所述的药物组合物可通过静脉内、心房内或动脉内连续输注而施用至哺乳动物。在一些实施方案中，将药物组合物施用至清醒的哺乳动物。在其他的实施方案中，将药物组合物施用至麻醉的经受手术的哺乳动物。

在一些实施方案中，将药物组合物施用至人。用于静脉内施用至人的典型剂量包含 10 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的剂量的腺苷和 10 至 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的剂量的肌苷。在各种实施方案中，施用至人的剂量包含 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷和 35-350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的肌苷。在一些其他的实施方案中，腺苷以 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注，且肌苷剂量为 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在一些具体的实施方案中，腺苷以 40-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注，而肌苷以 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注。

用于选择性动脉内施用至人(1 分钟或更长)的典型剂量包含 20 至 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的剂量的腺苷和 20 至 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的剂量的肌苷。在各种实施方案中，用于选择性动脉内输注的剂量包含 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的腺苷和 30 至 60 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的肌苷。

在一个方面中，提供了用于药理学应激试验的改良的方法，所述改良包括共同施用腺苷和肌苷以诱发药理学应激，其中所述腺苷和肌苷以约 1:1

至约 1:20 的腺苷:肌苷比施用。

在一些实施方案中, 包含腺苷和肌苷的药物组合物作为应激物 (stressor) 施用, 且心肌功能障碍的存在和/或严重性使用单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)或正电子发射断层摄影术(PET)来评估。

在其他方面中, 腺苷和肌苷的共同胃肠外施用(例如通过本文所述的药物组合物)用于治疗急性炎症和再灌注疾病, 包括但不限于有或没有心肌梗塞的急性冠状动脉综合征、中风、肢体局部缺血、脊髓损伤或局部缺血、急性胰腺炎、肠系膜局部缺血。

在一个系列的实施方案中, 例如, 提供了治疗局部缺血后心肌损伤的方法。该方法包括在急性心脏局部缺血事件期间或之后, 施用腺苷和肌苷的至少第一次共同胃肠外输注。所述腺苷:肌苷比为约 1:1 至约 1:20, 或相反地为约 1:1 至 20:1。在一些实施方案中, 所述急性局部缺血事件是心肌梗塞。

在另一个方面中, 提供了用于治疗中枢或外周神经系统的急性损伤的方法。所述方法包括在中枢或外周神经系统的急性损伤期间或之后, 施用至少第一次共同胃肠外输注腺苷和肌苷。在各种实施方案中, 腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 或约 1:1 至约 20:1 的 A:I 比输注。

在其他的方面中, 腺苷和肌苷(例如通过本文所述的药物组合物)的共同胃肠外施用用于治疗急性肺阻力和/或用于增加左心室射血分数和/或用于增加心输出量。

在其他的方面中, 腺苷和肌苷的共同胃肠外施用(例如通过本文所述的 BIDOSINE 组合物的胃肠外施用)施用至麻醉的经受手术的患者以减少疼痛。

在某些实施方案中, 将药物组合物施用至麻醉的经受心脏或神经病学外科手术的患者以减少术后并发症(如心肌梗塞或认知损伤)的发生率。

在一些实施方案中, 将药物组合物施用至麻醉的经受移植外科手术的

患者。

在各种实施方案中, 将腺苷和肌苷经鞘内或使用用于引入至脑室或小

脑延髓池的适当的递送方法，共同直接施用至脑脊液。在一些实施方案中，将腺苷和肌苷以单个组合物施用。例如，在一些实施方案中，将组合物直接施用至脑液(cerebral fluid)以确保腺苷和肌苷的局部浓度在 $1\ \mu\text{m}$ 至 $1\ \text{mM}$ 范围内。

4. 附图简述

图 1 示例了通过连续施用腺苷在大鼠中可达到的最大颈动脉血流量 (CaBF) 通过以 $0.1\ \text{mg/kg/min}$ 输注腺苷给定的 5 分钟时段来获得。(当腺苷在实验或临床环境中用作单剂时给予最大效应所需的剂量在下文中称为所述环境的"腺苷最大值"或"腺苷最大剂量")。数据显示了在麻醉的大鼠中腺苷的增加剂量(0.01 、 0.03 、 0.1 、 0.3 和 $1\ \text{mg/kg/min}$) (每个剂量以 5 分钟连续 i.v. 输注施用) 对 CaBF (mL/min) 的效应。数值表示为基线的百分比变化(平均 \pm SEM, $n=6$)。

图 2A-2D 显示了与以腺苷最大值的 CaBF 比较, 由固定剂量的腺苷(通过连续输注施用 $0.05\ \text{mg/kg/min}$, 与半数腺苷最大值相等)与肌苷以不同腺苷:肌苷(A:I)重量比的组合产生的对 CaBF (mL/min) 的增强效应。

图 3 显示了半数腺苷最大值的腺苷与肌苷以 1:4 的 A:I 重量比的组合对 CaBF 的增加的协同效应。数据显示了对 CaBF(mL/min) 的效应, 即 6 分钟连续 i.v. 输注腺苷($0.05\ \text{mg/kg/min}$)、肌苷($0.2\ \text{mg/kg/min}$) 和腺苷($0.05\ \text{mg/kg/min}$)+肌苷($0.2\ \text{mg/kg/min}$) 对麻醉大鼠的 CaBF(mL/min) 的效应。数值表示为基线的变化百分比 (平均 \pm SEM, $n=6$)。该数据验证了与用腺苷半数最大值($0.05\ \text{mg/kg/min}$) 的单独腺苷增加 $7\pm 4\%$ 相比较, 以及与用 $0.2\ \text{mg/kg/min}$ 的单独肌苷增加 $4\pm 2\%$ 相比较, 半数腺苷最大值($0.05\ \text{mg/kg/min}$) 的腺苷与 $0.2\ \text{mg/kg/min}$ 的肌苷的组合(1:4 的 A:I 重量比)使 CaBF 增加 $13\pm 6\%$ 。表示为基线的增加百分比, 通过组合实现的 CaBF 的增加大于由以单剂形式的腺苷和肌苷引起的增加的总和。

图 4 显示了当腺苷剂量减少至半数腺苷最大值以下时, 仍可看到腺苷与肌苷组合的增强的效应。该数据显示了 6 分钟连续 i.v. 输注腺苷($0.1\ \text{mg/kg/min}$, 腺苷最大值)、腺苷($0.03\ \text{mg/kg/min}$) 和腺苷($0.03\ \text{mg/kg/min}$)+

肌苷(0.25 mg/kg/min)对麻醉大鼠的 CaBF(mL/min)的效应。在此实施例中,与 0.25 mg/kg/min 的肌苷组合的 0.03 mg/kg/min 的腺苷剂量(1:8 的 A:I 重量比),观察到增强。甚至在该减少的腺苷剂量学下,对 CaBF 的效应通过肌苷明显增强。数值表示为相对基线变化的百分比(平均 \pm SEM, n=6)。

图 5 显示了单独肌苷对增加 CaBF 效果很差,甚至以 10 倍于单独腺苷是有效的剂量的剂量。数据显示了肌苷增加的剂量(0.3、1、3、10 和 30 mg/kg/min)对麻醉大鼠的 CaBF (mL/min)的效应,每个剂量以 5 分钟 i.v.输注施用。数值表示为相对基线的绝对变化,以 mL/min 表示(平均 \pm SEM, n=6)。在 0.3mg/kg/min 下没有观察到反应。在 1 mg/kg/min (腺苷最大值的 10 倍)下观察到 CaBF 适度减少。在 1 至 10 mg/kg/min 之间, CaBF 急剧下降和剂量依赖性减少。

图 6A-6F 描述了腺苷和肌苷的组合对平均动脉血压和颈动脉血管阻力的效应。对于固定为半数腺苷最大值的腺苷,当 A:I 比从 1:1 增加至 1:3 时,组合对动脉阻力(减少)和血压(减少)的效应渐进性增加,等于腺苷最大值对以 1:3 的 A:I 比的平均的效应。小组 6A 和 6B 分别显示了连续输注单独的腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、单独的腺苷(0.05 mg/kg/min, 半数腺苷最大值)和半数腺苷最大值的腺苷+肌苷(0.05 mg/kg/min, 1:1 的 A:I 比)对平均动脉血压和颈动脉血管阻力的效应。小组 6C 和 6D 分别显示了连续输注单独的腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、单独的腺苷(0.05 mg/kg/min, 半数腺苷最大值)和半数腺苷最大值的腺苷+肌苷(0.1 mg/kg/min, 1:2 的 A:I 比)对平均动脉压和颈动脉血管阻力的效应。小组 6E 和 6F 显示了连续输注单独的腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、单独的腺苷(0.05 mg/kg/min, 半数腺苷最大值)和半数腺苷最大值的腺苷+肌苷(0.15 mg/kg/min, 1:3 的 A:I 比)对平均动脉压和颈动脉血管阻力的效应。

图 7A-7D 示例了以 1:4 和更大的 A:I 比的半数腺苷最大值的腺苷对血压(减少)和动脉阻力(减少)的效应超过腺苷最大值的效应。

图 8A 和 8B 显示了腺苷和 BIDOSINE 对羊的左心室舒张常数(Tau)的效应。Tau(左心室舒张常数)是舒张的参数。Tau 比 dP/dt_{\min} 具有较小的负载依赖性。该数据验证了腺苷最大值的腺苷和 BIDOSINE(半数腺苷最大值

的腺苷, 1:5 的 A:I 比)都增加射血分数和刺激收缩功能, 并且也提高舒张功能。该数据进一步显示了 BIDOSINE 比腺苷完成得略好。特别地, 与基线比较, 腺苷和 BIDOSINE 后的 Tau 显著更短(ANOVA $p=0.001$)。通过腺苷和 BIDOSINE 的 Tau 的变化是可相当的。这表示两种产物都提高舒张。此结果与由 dP/dt_{\min} 描述的效应相反(参见表 2), 这种差异由 dP/dt_{\min} 的负载依赖性引起, 并且 BIDOSINE 比腺苷对负载条件具有更少的效应。

图 9A-9C 显示了 BIDOSINE 1:5 (半数腺苷最大值 0.05mg/kg/min 的腺苷, 与 0.25 mg/kg/min 的肌苷)加速了脊髓缺血的大鼠模型的行为恢复, 其结果等于多个试验的以 0.1mg/kg/min 的腺苷效应。在损伤后直至第 10 天, 在不同组之间($n=12$ /组)比较了粗略和细微的运动功能结果(BIDOSINE 对生理盐水, 双向 ANOVA $p<0.001$)。试验: 小组 9A (开放场地试验); 小组 9B (斜面试验); 小组 9C (网格导航)。

图 10A-10B 显示了 BIDOSINE 1:5 (半数腺苷最大值 0.05mg/kg/min 的腺苷, 与 0.25 mg/kg/min 的肌苷)加速了脊髓缺血的大鼠模型的行为恢复, 其中结果等于多个试验的以 0.1 mg/kg/min 的腺苷效应。小组 10A 和 10B 显示了不同组之间的本体感受比较。

图 11 显示了 BIDOSINE 1:5 (半数腺苷最大值 0.05mg/kg/min 的腺苷, 与 0.25 mg/kg/min 的肌苷)加速了脊髓缺血的大鼠模型的行为恢复, 其中结果等于多个试验的以 0.1 mg/kg/min 的腺苷效应。数据比较膀胱功能(BIDOSINE 对生理盐水, 双向 ANOVA $p<0.001$)。

5. 发明详述

5.1 综述

如在下列实施例中阐述, 目前已经发现, 嘌呤核苷、肌苷充分增强腺苷在某种重量(或摩尔)比下的活性以允许腺苷以低剂量使用, 来降低副作用并达到诊断和治疗血管舒张、心血管治疗、神经保护和治疗各种其他的急性病理学障碍的最大效力。

在一些腺苷对肌苷(A:I)的比率下, 看到加和效应。在其他 A:I 比下,

看到协同效应。

通过本公开，A:I 比表示为重量比。例如，在单个组合的组合物中的相对浓度情况下或在单独施用的组合物中的相对浓度情况下，本文表示的 A:I 比指腺苷(mg):肌苷(mg)、或腺苷(mg/ml):肌苷(mg/ml)。在静脉内输注剂量情况下，本文表示的 A:I 比指腺苷(μg 核苷/kg 体重/min): 肌苷(μg 核苷/kg 体重/min)。在动脉内的输注剂量(如冠状动脉内的输注剂量)情况下，本文表示的 A:I 比指腺苷($\mu\text{g}/\text{min}$):肌苷($\mu\text{g}/\text{min}$)。鉴于它们分子量接近(腺苷为 267.42，肌苷为 268.27)，故重量比与摩尔比很近似。

在临床目的是冠状血管舒张或减少动脉阻力的实施方案中，通常在 1:3 至 1:6 之间的 A:I 比观察到最佳作用。在临床目的是实现细胞保护、维持细胞功能和/或诱导细胞修复的实施方案中，最佳 A:I 比的范围通常为 1:1 至 10:1，或相反地为从 1:15 至 1:20，且目前不太优选其他比率。

无论什么临床目的，肌苷的共同施用允许腺苷以少于当腺苷以单剂形式使用时提供最大血管舒张或最佳细胞保护或细胞修复所需的剂量(以下称为"腺苷最大值"或"腺苷最大剂量")施用，同时保留最大效力。

例如，在经受心脏试验的人患者中，用于静脉内施用的腺苷最大值为约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持续 6 分钟；在某些实施方案中，肌苷以优选比率共同施用允许腺苷以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 有效施用 4 分钟或甚至更少。

例如，在急性冠状动脉综合征中，已经研究显示以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内施用单剂形式的腺苷 3 小时比以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注 3 小时更有效。为了避免副作用，不测试高于 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的剂量。在某些实施方案中，共同施用以优选比率的肌苷允许腺苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 有效地施用 3 小时或更少。

由于肌苷有极其好的耐受性，以及腺苷副作用为剂量依赖性的，所以在各种实施方案中，本发明的方法和组合物减少在目前实践中观察到的有害的副作用。

腺苷和肌苷可共同施用用于治疗或预防任何病因学的人急性炎症和再灌注疾病，用于检测心肌功能障碍的存在和/或评价其严重性，用于在所

选的患病患者中减轻肺动脉阻力和/或增加左心室射血分数和/或增加心输出量，用于降低在手术期间或手术之后各种特异性并发症的发生率，以及用于改善将干细胞递送至器官。

如本文所用，"急性炎症疾病"是指在最近无论什么病因(局部缺血、感染、中毒、创伤、发炎等)而受伤的任何组织或器官，其中急性炎症过程和局部血流量的减少发生，任选伴有细胞毒性物质的释放。再灌注疾病是指使血流恢复至局部缺血组织而经常引起的蔓延超过仅有局部缺血观察到的损伤的事件。"急性炎症和再灌注疾病"包括诸如心肌梗塞、在外科手术中的脑缺血或脊髓缺血、中风、严重肢体局部缺血、脊髓损伤、急性胰腺炎、肾缺血、肠系膜局部缺血或移植手术期间的任何再灌注器官的病症。

5.2 药物组合物

在第一个方面中，本发明提供了包含腺苷和肌苷的药物组合物。这种组合物(不论绝对量或相对量的腺苷和肌苷)在本发明中表示为BIDOSINE。

在典型的实施方案中，药物组合物包含以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷(A:I)重量比的腺苷和肌苷。在某些实施方案中，所述比率为约 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、甚至 1:20，和 1:1 至 1:20 之间允许的非整数比率。在某些目前优选的实施方案中，组合物包含以约 1:1 至 1:10、优选约 1:3 至约 1:6 的比率的腺苷和肌苷。对下面进一步描述的某些临床方法来说，组合物通常包含以约 1:4 或 1:5 的 A:I 重量比的腺苷和肌苷。

在某些实施方案中，药物组合物包含以约 20:1 至约 1:1 的 A:I 重量比的腺苷和肌苷。在某些实施方案中，所述比率为约 20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、甚至 1:1，和 20:1 至 1:1 之间允许的非整数比率。在目前优选的实施方案中，所述 A:I 比为约 2:1 至 10:1。

在某些实施方案中，药物组合物适于静脉内、心房内或动脉内输注。

所述组合物例如可以是以无菌无热原的液体组合物的形式。

在典型的液体实施方案中，腺苷的浓度为至少约 0.5 mg/ml，经常至少

约 1 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、甚至 4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml 或更高，以及允许的中间、非整数值。在某些实施方案中，腺苷以约 3 mg/ml 的浓度存在。

在各种实施方案中，肌苷的浓度为至少约 0.3 mg/ml，且可以有益地如 20 mg/ml 一样高。在某些实施方案中，浓度可以为至少约 0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、1 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml 或更高，包括 7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、11 mg/ml、12 mg/ml、13 mg/ml、14 mg/ml、15 mg/ml、16 mg/ml、17 mg/ml、18 mg/ml、19 mg/ml 或 20 mg/ml，以及允许的中间、非整数值。

在某些实施方案中，组合物包含约 3 mg/ml 的浓度的腺苷、和约 9-18 mg/ml 的浓度的肌苷。在一个实施方案中，例如组合物包含约 3 mg/ml 的浓度的腺苷和约 15 mg/ml 的浓度的肌苷。在另一个实施方案中，组合物包含约 3 mg/ml 的浓度的腺苷和约 12 mg/ml 的浓度的肌苷。

在其他的实施方案中，组合物是干燥的，并适于在输注前通过加入无菌液体(如生理盐水)重建(reconstitution)。有益地，组合物包含以适于允许在密封容器中重建至上述的腺苷和肌苷浓度的量的腺苷和肌苷。

不论液体或干燥物，组合物可进一步包含如在本领域公知的适于静脉内、心房内和动脉内施用的载体和赋形剂。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿：药学的科学和方法)，第 21 版(2005)，Lippincott Williams & Wilkins (ISBN: 0781746736)，其通过引用并入本文。

组合物可进一步包含另外的活性剂，且在一些实施方案中，可进一步包含造影剂(包括超声和 MRI 造影剂)。

对于下述的各种方法中的静脉内输注，腺苷和肌苷的剂量有益地根据哺乳动物受治疗者(如人患者)的重量来确定，并且每种活性剂(腺苷和肌苷)的剂量有益地表示为以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 给定的输注速率。

因此，在用于连续静脉内输注的实施方案中，腺苷通常以一定浓度或一定重量存在于药物组合物中，所述浓度或重量允许腺苷以约 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

在这些实施方案的若干个中，腺苷以一定量存在，所述量允许以至少约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和至少约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

在一些实施方案中，腺苷以一定量存在于组合物中，所述量允许以不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和不超过约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

在用于动脉内输注(如冠状动脉内输注或心房内输注)的实施方案中，剂量有益地不依赖受治疗者的体型(size)或循环容积而设定。因此，对于动脉内(如冠状动脉内)输注，剂量有益地表示为以每种活性剂(腺苷和肌苷)的 $\mu\text{g}/\text{min}$ 给定的输注速率。

在这些实施方案的若干个中，腺苷以一定量存在于组合物中，所述量允许以至少约 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、甚至至少约 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率动脉内输注。

在各种实施方案中，腺苷以一定量存在于组合物中，所述量允许腺苷以不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、甚至不超过 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率输注。

在用于连续静脉内输注的实施方案中，肌苷通常以一定浓度或以一定重量存在于药物组合物中，所述浓度或重量允许肌苷以约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至

600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 之间的速率输注。

在这些实施方案的若干个中，肌昔以一定量存在，所述量允许以至少约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和至少约 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和至少约 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

在一些实施方案中，肌昔以一定量存在于组合物中，所述量允许以不超过约 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、

不超过约 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 345 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 335 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 325 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 305 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 295 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 285 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 275 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 265 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 255 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 245 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 235 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 225 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 215 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 195 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 185 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 175 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 165 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 155 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 145 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 135 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 115 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 105 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、
不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至不超过约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
的速率静脉内输注。

在用于动脉内或心房内输注的药物组合物的实施方案中，肌昔通常以一定浓度或一定重量存在，所述浓度或重量允许肌昔以约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 至 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之间的速率输注。

在这些实施方案的若干个中，肌苷以一定量存在，所述量允许以至少约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{min}$ 和至少约 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率输注。

在各种实施方案中，肌苷以一定量存在于组合物中，所述量允许肌苷以不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 95 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 90 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 85 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 75 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 65 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率输注。

5.3 单位剂型和试剂盒

本发明的药物组合物有益地以适于各种下文进一步描述的临床方法的单位剂型包装。

在其中药物组合物是以无菌无热原的适于胃肠外输注的液体形式的实施方案中，组合物可以例如以 5-500 ml 的体积包装。

用于短静脉内输注(例如用于下文进一步描述的心脏灌注成像)的方便单位剂型可包含 5 至 15 ml，通常 7、10、12 或 15 ml。用于更长的静脉内输注(例如用于对再灌注损伤的治疗或预防)的实施方案可包含 250、300、350、400、450、500 ml 或更多。

在某些实施方案中，单位剂型包含在总共 10 ml 中的 30 mg 腺苷和 90 mg、120 mg、150 mg 或 180 mg 肌苷以及允许的中间量肌苷。在各种实施方案中，单位剂型包含在总共 250 ml 中的 750 mg 腺苷和 75、750、1,500 或 2,250 mg 肌苷以及允许的中间量肌苷。

用于本发明的单位剂型的容器通常适于与标准静脉内输注装置使用。

在无热原的适于胃肠外输注的液体中组合，腺苷最大溶解度为约 4 mg/ml，而肌苷为 20 mg/ml。接近这些最大值的一个或两个的浓度对用于长时间输注的单位剂型是方便的，因为高浓度的核苷活性剂减少了需要输

注的体积。典型的实施方案包括,例如包含 1,000 mg 腺苷和 100 mg、1,000 mg、2,000 mg、甚至 3,000 mg、4,000 mg、5,000 mg、甚至 6,000 mg 肌苷以及允许的中间量肌苷的 250 ml 容器(管形瓶等)。

即使没有任选的防腐剂,本发明的无菌包装的组合物可在室温下稳定至少一至两年。

在另一个方面中,提供了试剂盒。

在一个系列的实施方案中,所述试剂盒包含本发明的药物组合物的多个单位剂量。在一些实施方案中,所述多个单位剂量具有相同的组合物。在其他的实施方案中,单位剂量中的所述组合物在腺苷和/或肌苷的量和/或浓度、或在它们中间的比率不同。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含适于实现静脉内输注的输注装置。

在其他的实施方案中,试剂盒包含至少一种适于胃肠外施用的单位剂量的腺苷和至少一种单独包装的适于胃肠外施用的单位剂量的肌苷。有益地,试剂盒包含与多个单位剂量的肌苷包装的多个单位剂量的腺苷(每个具有固定量或固定浓度的腺苷),至少多个单位剂量的肌苷在肌苷的量或浓度方面不同,允许容易选择的期望的 A:I 比。某些实施方案中,试剂盒进一步包含适于实现静脉内输注的输注装置。

5.4 心脏停搏液

在另一个方面中,本发明提供了包含以 1:1 至 1:20 的 A:I 比的腺苷和肌苷的心脏停搏液。

在各种实施方案中,心脏停搏液包含至少约 1:1、1:2、1:3、1:4、甚至至少约 1:5 的 A:I 比的腺苷和肌苷。在某些实施方案中,所述 A:I 比有益地为至少约 1:6、1:7、1:8、1:9 或 1:10。在某些实施方案中,所述心脏停搏液包含 0.5 至 3 mg/ml 的腺苷和 0.5 至 15 mg/ml 的肌苷。

在一些实施方案中,心脏停搏液不包含另外的心脏停搏活性剂,例如钾。在其他的实施方案中,腺苷和肌苷用于补充已有的心脏停搏液。

5.5 方法

5.5.1 施用

在本发明的方法中，通过进行一定量的胃肠外输注，以 A:I 比共同施用腺苷和肌苷，并且持续一段足以实现期望的治疗或诊断效果的时间。

在一些实施方案中，腺苷和肌苷可以以单独的组合物施用。当该 A:I 比在手术期间需要或期望来滴定或调整时，可优选这种实施方案。在这些实施方案中，包含腺苷和肌苷的组合物可输注至不同的血管部位，或通过相同的部位。通过相同部位的输注有益地可通过使用单个输注装置施用两种组合物来实现。在其他的实施方案中，腺苷和肌苷以具有确定 A:I 比的单个组合物来施用，如上述的药物组合物。

有益地使用可程序控制的注射器泵或微泵(这在临床实践中是典型的)来帮助在治疗或诊断方法期间避免腺苷和肌苷血浆浓度的波动。

如下文进一步所述，施用的途径根据期望的临床效果来选择。在某些实施方案中，药物组合物通过静脉内输注来施用。在其他的实施方案中，组合物通过动脉内(如冠状动脉内)输注来施用。在又一个实施方案中，组合物通过心房内输注来施用。在某些实施方案中，组合物经鞘内输注。在又一个实施方案中，组合物以灌注液的形式施用。

在典型的实施方案中，除了用于治疗室上性心动过速，不支持推注施用，并且腺苷和肌苷在至少 1 分钟、通常至少 2 分钟、3 分钟、4 分钟、5 分钟、6 分钟的时段内输注，而对于不同的实施方案，输注甚至至少 10 分钟、20 分钟或 30 分钟。在某些实施方案中，输注腺苷和肌苷长达 30 分钟、40 分钟、50 分钟、60 分钟、甚至 120 分钟或更多。本文所用的"连续输注"指在至少 2 分钟的时段内输注。

在各种实施方案中，第一次胃肠外输注后，可以以相同或不同剂量的一种或两种活性剂进行至少第二次胃肠外输注。

在某些实施方案中，该方法包括至少第一次共同胃肠外输注以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷(A:I)重量比的腺苷和肌苷。在某些实施方案中，所述比率为约 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、甚至 1:20，以及 1:1 至 1:20

之间允许的非整数比率。在某些目前优选的实施方案中，该方法包括共同输注以约 1:2 至 1:10、优选约 1:3 至约 1:6 的比率的腺苷和肌苷。对某些下文进一步描述的方法来说，实施方案有益地包括共同胃肠外输注以约 1:4 或 1:5 的 A:I 重量比的腺苷和肌苷。

在某些实施方案中，该方法包含共同胃肠外输注以约 20:1 至约 1:1 的 A:I 重量比的腺苷和肌苷。在某些实施方案中，所述比率为约 20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、甚至 1:1，以及 20:1 至 1:1 之间允许的非整数比率。在这些实施方案的若干个中，所述 A:I 比为约 2:1 至 10:1。

在一些实施方案中，腺苷通过以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 之间的输注速率的静脉内输注来施用。因此，在一些实施方案中，腺苷以至少约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和至少约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

在各种实施方案中，腺苷以不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和不超过约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉内输注。

在一些实施方案中，腺苷通过以 20 至 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的输注速率的动脉内输注(如冠状动脉内输注)来施用。因此，在一些实施方案中，腺苷以至少约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 和至少约 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率输注。

在各种实施方案中，腺苷以不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、甚至不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的输注速率动脉内输注。

在一些实施方案中，肌苷通过以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 之间的输注速率的静脉内输注来施用。因此，在一些实施方案中，肌苷以至少约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 170 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 190 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和至少约 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 220 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 230 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 240 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 290 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 310 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 330 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 340 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 350 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 380 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 390 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 410 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 430 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 440 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 450 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 460 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 470 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉内输注。

在一些实施方案中，肌苷以不超过约 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 590 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 580 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 570 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 550 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 540 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 520 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超过约 510 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、不超

速率的动脉内输注来施用。因此，在一些实施方案中，肌苷以至少约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、甚至至少约 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的速率动脉内输注。

在各种实施方案中，肌苷以不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 95 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 90 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 85 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 80 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 75 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 65 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ 的输注速率动脉内输注。

5.5.2 药理学应激试验

在一个方面中，本发明提供了药理学应激试验的改良方法，所述改良包括共同施用为药理学应激物的腺苷和肌苷。通常，腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 的腺苷:肌苷比施用。

在某些实施方案中，腺苷:肌苷比为至少约 1:3、1:4、1:5 或更多。在各种实施方案中，腺苷:肌苷比为至少约 1:6、1:7、1:8、1:9、1:10 或甚至如至少约 1:20 一样高。在一些实施方案中，腺苷:肌苷比为不超过约 1:20、通常不超过约 1:15、不超过约 1:10，并且可以为不超过约 1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4 或甚至不超过约 1:3。

腺苷和肌苷以足以引起冠状动脉的血管舒张的剂量输注。在某些实施方案中，腺苷和肌苷以足以引起冠状动脉的最大血管舒张的剂量输注。

在典型的实施方案中，腺苷和肌苷以减少一种或多种当腺苷以 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 用作单剂应激物时常见的副作用的严重性或消除前述副作用的剂量输注，所述副作用例如低血压；发红；胸部不适；呼吸困难或迫使深呼吸；头痛；喉、颈或颌不适；肠胃不适；轻浮/眩晕；上肢不适。

在某些实施方案中，腺苷和肌苷通过静脉内输注来施用。在典型的实施方案中，腺苷以少于约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率连续静脉内输注。在各种实施方案中，腺苷以少于约 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、

100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或少于约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。

在某些实施方案中,腺苷以至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至至少约 60 或 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在某些实施方案中,腺苷以约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的输注速率施用,且肌苷以至少约 1:3、至少约 1:4 或至少约 1:5 的腺苷:肌苷比的速率输注。在某些实施方案中,腺苷以约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率施用,且肌苷以约 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在其他的实施方案中,腺苷以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注,且肌苷以 150-420 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (1:3 至 1:6 的 A:I 比)。

方便地,如上文所述,腺苷和肌苷可通过连续外周静脉内输注包含腺苷和肌苷的本发明的药物组合物来施用。

与使用以单剂形式的腺苷相比较, BIDOSINE 的效力允许更短的输注时间。在一些实施方案中,输注腺苷和肌苷达至少 6 分钟的时段。在其他的实施方案中,连续输注腺苷和肌苷达短于 6 分钟的时段(包括输注 5 分钟、4 分钟、3 分钟以及甚至 2 分钟)。短输注时间表明减少副作用的频率和强度的优势。

因此,本文描述的药理学应激试验方法进一步包括在输注期间从质量或数量上评价一种或多种心功能的参数的步骤。在各种实施方案中,有益地测量的功能包括心肌灌注的成像、心室功能的成像或测量和测量冠状动脉血流速度。

在各种实施方案中,心功能的评价包括使用一种或多种选自由下列组成的组的技术: 心电图描记术、回波描记术(M 型, 二维和三维)、回波多普勒、心脏成像、包括平面(常规)闪烁照相术、单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)、动态单光子发射计算机断层摄影术(D-SPECT™ Cardiac Scan)、正电子发射断层摄影术(PET)、放射性核素血管造影术(首过效应和平衡研究, 利用例如铊 99m-标记的红血细胞)、核磁共振(NMR)成像、灌注对比超声心动描记术、数字减影血管造影术(DSA)和超高速 x-射线计算机断层摄影术(CINE CT)。SPECT 研究可使用已知适于这类研究的任何同位素来完成, 如铊-201、司他比铊、替曲膦(tetrofosmine)。PET 研究可使用已知

适于这类研究的任何同位素来完成,如铷-82、氮-13、氟-18、碳-11、硼-11和氧-15。

通常,同位素在输注腺苷和肌苷期间注射,并在输注结束后成像开始。

5.5.3 治疗心肌再灌注损伤

如在下文实施例3中例证,当在急性冠状动脉机能不全的实验动物模型的肝脏缺血损伤后不久施用,共同胃肠外输注腺苷和肌苷保持射血分数。

因此,在另一个方面中,本发明提供了治疗局部缺血后心肌损伤(如再灌注损伤)的方法。治疗包括预防,并包括局部缺血后再灌注损伤的严重性、大小和/或症状的下降以及心功能的恢复。

该方法包括施用腺苷和肌苷的至少第一次共同胃肠外输注,所述腺苷和肌苷在急性局部缺血事件期间或之后以约1:1至约1:20的A:I比输注。急性局部缺血事件(incident)例如可以是心肌梗塞。

在典型的实施方案中,静脉内输注腺苷和肌苷。在一些实施方案中,腺苷和肌苷以包含两种核苷的单个组合物(如上述的药物组合物)输注。

在各种实施方案中,腺苷以少于约140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中,腺苷以少于130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在某些实施方案中,腺苷以少于90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于约80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中,腺苷以50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (包括在中间的非整数值)的速率输注。

在典型的实施方案中,A:I比为1:1至1:20之间。在某些实施方案中,该比率为至少1:1、至少1:2、至少1:3、至少1:4、甚至至少1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10。在一些实施方案中,该比率为少于约1:20、1:19、1:18、1:17、1:16或1:15。在某些实施方案中,腺苷以50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注,且肌苷以50-210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率有益地输注(1:1至1:3的A:I比)。在其他的实施方案中,腺苷以20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注,且肌苷以200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注(1:10至1:20的A:I比)。

第一次胃肠外输注优选在一检测到局部缺血就马上开始,并可以迟至

局部缺血损伤后 24-48 小时有益地启动。

在某些实施方案中,该方法进一步包含至少一次后续胃肠外输注以 1:1 至 1:20 的 A:I 比的腺苷和肌苷。在一些实施方案中,一次或多次后续输注与第一次输注的腺苷和肌苷输注速率和 A:I 比相同。在其他的实施方案中,一次或多次后续输注与第一次输注的一次或多次腺苷输注速率、肌苷输注速率或 A:I 比不同。

在各种实施方案中,第一次和任选后续输注的每个持续至少约 10 分钟的时段。在典型的实施方案中,每次输注为至少约 20 分钟、30 分钟、40 分钟、50 分钟、甚至至少约 60 分钟、120 分钟或甚至至少约 180 分钟的时段。有益地,每次输注持续时间为约 60-120 分钟。在某些实施方案中,在检测到局部缺血后,每天一次、一天两次、一天三次、一天甚至四次或更多次施用输注,通常持续至少 1 天、2 天、3 天、甚至 5 天之多。有益地,在患者住院期间可施用输注。

可以通过心脏病学领域技术人员借助独立滴定腺苷和/或肌苷输注速率来容易地测定用于任何个体患者的腺苷和肌苷的优选的剂量,以实现一个或多个血液动力学参数(如冠状动脉血流量、心输出量、心肌灌注或左心室射血分数)的期望水平。此外或作为替代,可以先滴定腺苷输注速率至最大剂量,所述最大剂量不会引起显著的低血压;发红;胸部不适;呼吸困难或迫使深呼吸;头痛;喉、颈或颌不适;肠胃不适;轻浮/眩晕;或上肢不适,然后肌苷剂量单独滴定以实现期望的血液动力学参数,如期望的左心室收缩压、平均动脉血压、心输出量、冠状动脉血流量、心肌灌注或左心室射血分数。

5.5.4 增加心肌微循环

共施用腺苷和肌苷产生对心肌微循环以及对冠状动脉的效应。

因此,在另一个方面中,本发明提供了增加例如急性心肌梗塞、慢性局部缺血和/或充血性心力衰竭后的心肌微循环的方法,所述方法包括在有或没有另外的治疗剂下,通过胃肠外输注共同施用腺苷和肌苷。

该方法包括对具有至少一个心肌缺血的区域(包括一个或多个心肌梗

塞的区域)的患者施用腺苷和肌苷的至少第一次胃肠外输注,所述腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 的 A:I 比输注。

在典型的实施方案中,静脉内输注腺苷和肌苷。在一些实施方案中,腺苷和肌苷以包含两种核苷的单个组合物(如上述的药物组合物)输注。

在各种实施方案中,腺苷以少于约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中,腺苷以少于 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在某些实施方案中,腺苷以少于 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中,腺苷以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (包括在中间的非整数值)的速率输注。

在典型的实施方案中,A:I 比为 1:1 至 1:20 之间。在某些实施方案中,该比率为至少 1:2、至少 1:3、至少 1:4、甚至至少 1:5、1:6、1:7、1:8、1:9 或 1:10。在一些实施方案中,该比率为少于约 1:20、1:19、1:18、1:17、1:16 或 1:15。在某些实施方案中,腺苷以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注,且肌苷以 50-210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率有益地输注(1:1 至 1:3 的 A:I 比)。在其他的实施方案中,腺苷以 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注,且肌苷以 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注(1:10 至 1:20 的 A:I 比)。

在替代实施方案中,腺苷和肌苷通过直接冠状动脉内输注施用。在某些这样的实施方案中,腺苷以 20-40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 输注,且肌苷以 20-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 有益地输注。

第一次胃肠外输注在一检测到局部缺血就马上开始,但是也可以在急性局部缺血损伤解决后启动。

在某些实施方案中,该方法进一步包括至少一次后续胃肠外输注以 1:1 至 1:20 的 A:I 比的腺苷和肌苷。在一些实施方案中,一种或多种后续输注与第一次输注的腺苷和肌苷输注速率和 A:I 比相同。在其他的实施方案中,一种或多种后续输注与第一次输注的一次或多次腺苷输注速率、肌苷输注速率或 A:I 比不同。

在各种实施方案中,第一次和任选后续输注的每个为至少约 5 分钟的时段。在典型的实施方案中,每次输注为至少约 10 分钟、至少约 20 分钟、

30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、甚至至少约120分钟的时段。有益地，每次输注持续时间为约30-60分钟。在某些实施方案中，每天一次、一天两次、一天三次、一天甚至四次或更多次施用输注，通常持续至少1天、2天、3天、甚至5天之多。

可以通过心脏病学领域技术人员借助独立滴定腺苷和/或肌苷输注速率容易地测定用于任何个体患者的腺苷和肌苷的优选的剂量，来实现一个或多个血液动力学参数(如冠状动脉血流量、心输出量、心肌灌注或左心室射血分数)的期望水平。此外或作为替代，可以先滴定腺苷输注速率至最大剂量，所述最大剂量不会引起显著的低血压；发红；胸部不适；呼吸困难或迫使深呼吸；头痛；喉、颈或颌不适；肠胃不适；轻浮/眩晕；或上肢不适，然后肌苷剂量单独滴定以实现期望的血液动力学参数，如期望的左心室收缩压、平均动脉血压、心输出量、冠状动脉血流量、心肌灌注或左心室射血分数。

5.5.5 治疗神经系统损伤

如在下文实施例中验证，共同胃肠外施用腺苷和肌苷可加快急性脊髓缺血损伤的标准动物模型的行为恢复。

因此，在另一个方面中，本发明提供了通过共同胃肠外施用以约1:1至约1:5或约1:1至10:1的A:I比的腺苷和肌苷来治疗中枢或外周神经系统的损伤的方法。

在各种实施方案中，所述损伤为急性和自发的，例如血管起源的急性损伤，如中风或急性脊髓损伤。在某些实施方案中，所述损伤为急性和医院来源的，例如从神经外科产生，包括例如脊柱外科，如用于减轻脊髓或脊根压缩的脊柱外科；和脑外科，如用于脑动脉瘤的外科。在一些实施方案中，非急性损伤是可检测的，且该方法预防地或辅助地用于已知与不论是否通过局部缺血或栓塞诱发的神经系统损伤相关的外科或医疗环境，其包括例如颈动脉外科；颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy)；心外科，包括但并不限于具有心肺分流的心脏外科；包括减轻脊髓/脊根压缩的脊柱外科；包括脑动脉瘤外科的脑神经外科手术。

在典型的实施方案中，静脉内输注腺苷和肌苷。在一些实施方案中，腺苷和肌苷以包含两种核苷的单个组合物(如上述的药物组合物)输注。

在各种实施方案中，腺苷以少于约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中，腺苷以少于 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在某些实施方案中，腺苷以少于 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中，腺苷以 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (包括在中间的非整数值)的速率输注。

在典型的实施方案中，A:I 比在 1:1 至 1:5 之间。在某些实施方案中，该比率为至少 1:2、至少 1:3、至少 1:4、甚至至少 1:5。在一些实施方案中，相反地，该比率为约 10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1 或 2:1，以及允许的非整数比率。在某些实施方案中，腺苷以腺苷 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注，且肌苷以 10-210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注(1:3 的最大 A:I 比)。在其他的实施方案中，腺苷以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注，且肌苷以 10 至 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注。在某些术中的实施方案中，腺苷在外科手术期间以 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内施用，且以 10-500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 共同输注肌苷。

在急性损伤的情况下，第一次胃肠外输注优选在一检测到损伤就开始，优选不迟于损伤发病后 6 小时。因此，在一些实施方案中，第一次胃肠外输注在损伤后 1 小时、损伤后 2 小时、损伤后 3 小时、损伤后 4 小时、甚至损伤后 5 或 6 小时内启动，尽管第一次输注的稍后启动在某些实施方案(包括损伤正进行的那些)中使用。

在治疗是对手术的预防或辅助的实施方案中，第一次胃肠外输注在外科手术期间有益地开始。在各种手术的实施方案中，此外或作为替代，在重症监护病房期间，通过外科手术结束后不久的胃肠外输注来施用腺苷和肌苷。在某些术后的实施方案中，腺苷以不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉内输注，在一些实施方案中不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ，并且肌苷以不超过约 210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 和有时不超过约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的输注速率静脉内输注。在某些术后的实施方案中，A:I 比范围为从 1:1 至 7:1 或从 10:1 至 4:1。

在某些实施方案中，该方法进一步包括至少一次后续胃肠外输注以 1:1 至 1:20 的 A:I 比的腺苷和肌苷。在一些实施方案中，一次或多次后续输注

与第一次输注的腺苷和肌苷输注速率和 A:I 比相同。在其他的实施方案中，一次或多次后续输注与第一次输注的一次或多次腺苷输注速率、肌苷输注速率或 A:I 比不同。

在各种实施方案中，第一次和任选后续输注的每个为至少约 10 分钟的时段。在典型的实施方案中，每次输注为至少约 20 分钟、30 分钟、40 分钟、50 分钟、60 分钟、甚至至少约 120 分钟和 180 分钟的时段。有益地，每次输注持续时间为约 60-120 分钟。在某些实施方案中，在损伤或检测到局部缺血后，每天一次、一天两次、一天三次、一天甚至四次或更多次、一天最多 12 次施用输注，通常持续至少 1 天、2 天、3 天、甚至 5 天或 10 天之多。在一些实施方案中，在损伤 3 天、4 天、5 天后有益地中断输注。有益地，在患者住院期间可施用输注。

在其他的实施方案中，腺苷和肌苷以约 1:1 至约 1:20 的 A:I 比通过鞘内输注来共同施用。在其他的实施方案中，施用是通过输注进入脑脊液。在某些这类实施方案中，滴定腺苷和肌苷的输注速率以提供腺苷在 5 至 25 μM 的损伤部位的局部浓度，以及肌苷在 25 至 50 μM 的损伤部位的局部浓度。

可以通过临床领域技术人员借助独立滴定腺苷和/或肌苷输注速率上升至不会相反地影响全身血压和/或脑血流量的水平，容易地测定用于任何个体患者的腺苷和肌苷的优选的剂量。例如，在通过术后胃肠外输注以共同施用腺苷和肌苷至神经外科患者的实施方案中，可以滴定腺苷和/或肌苷的剂量以使全身血压维持在手术前稳态的 20% 内。

因为腺苷可以以不引起显著的患者不适的剂量有效地使用，所以本文提供的方法可在清醒的患者中使用。

5.5.6 治疗急性肺血管阻力

在另一个方面中，提供了用于通过至少第一次共同胃肠外施用以约 1:1 至约 1:20 的 A:I 比的腺苷和肌苷治疗急性肺血管阻力的方法，所述急性肺血管阻力包括在快速和严重的右心室功能障碍期间的急性肺阻力和与慢性肺疾病和呼吸性窘迫综合征相关的急性虚脱。

在典型的实施方案中，静脉内输注腺苷和肌苷。在其他的实施方案中，动脉内输注腺苷和肌苷，如直接进入肺动脉。在一些实施方案中，腺苷和肌苷以包含两种核苷的单个组合物(如上述的药物组合物)输注。

在各种实施方案中，腺苷以少于约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉内输注。在一些实施方案中，腺苷以少于 130 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、少于 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在某些实施方案中，腺苷以少于 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、甚至少于约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注。在一些实施方案中，腺苷以 30-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (包括在中间的非整数值)的速率输注。

在典型的实施方案中，A:I 比为 1:1 至 1:20 之间。在某些实施方案中，该比率为至少 1:2、至少 1:3、至少 1:4、甚至至少 1:5、1:6、1:7、1:8、1:9 或 1:10。在一些实施方案中，该比率为少于约 1:20、1:19、1:18、1:17、1:16 或 1:15。

在某些静脉内输注实施方案中，腺苷以 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉内输注，且肌苷以 90-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率输注(1:3 至 1:5 的 A:I 比)。在另一个实施方案中，腺苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注，且肌苷以 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 共同输注(1:5 的摩尔比)。在又一个实施方案中，腺苷和肌苷都以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注(1:1 的 A:I 比)。

第一次胃肠外输注优选在一检测到增加的肺血管阻力就开始。

在某些实施方案中，该方法进一步包括至少一次后续胃肠外输注以 1:1 至 1:20 的 A:I 比的腺苷和肌苷。在一些实施方案中，一次或多次后续输注与第一次输注的腺苷和肌苷输注速率和 A:I 比相同。在其他的实施方案中，一次或多次后续输注与第一次输注的一次或多次腺苷输注速率、肌苷输注速率或 A:I 比不同。

5.5.7 心脏再血管化(revascularization)手术的辅助

在另一个方面中，提供了用于在有或没有支架放置下改善经皮腔内冠状动脉血管成形术(PTCA)和/或冠状动脉血栓溶解操作(包括在患有急性冠状动脉综合征的患者中进行的操作)的临床结果的方法。

在各种实施方案中,腺苷和肌苷以 1:1 至 1:20 的 A:I 比(包括 1:1 至 1:10 的比率)输注。在其他的实施方案中,该比率有益地是 7:1 至 5:1。

在各种实施方案中,腺苷在 PTCA 和/或冠状动脉血栓溶解期间有益地在术中和任选术后施用,通过以 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注,而肌苷以 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (A:I 比 1:1)。在其他的实施方案中,腺苷以 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注,且肌苷以 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注(1:1 的 A:I),在又一个实施方案中,腺苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注,且肌苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注。在一些实施方案中,腺苷以 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 输注,且肌苷以 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 共同输注。在又一个实施方案中,腺苷以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内施用,且肌苷以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (7:1 至 5:1 的 A:I 比)。在替代实施方案中,腺苷和肌苷通过直接冠状动脉内输注来施用。在某些这样的实施方案中,腺苷以 20-40 $\mu\text{g}/\text{min}$ 输注,且肌苷以 20-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ 有益地输注。

在典型的实施方案中,施用在几分钟前开始,并在再血管化操作期间继续,且可继续持续几小时。

在某些实施方案中,血栓溶解剂(如链激酶、尿激酶和组织型纤溶酶原激活剂)与一种或两种腺苷和肌苷共施用。在某些实施方案中,腺苷和肌苷以单个组合物(如上述的药物组合物)与在第二组合物中共同施用或在其中混合的一种或多种血栓溶解剂共同施用。

5.5.8 增加心输出量

在一个方面中,通常在期望这种增加实现而没有增加心脏做功的医疗条件下,共同输注腺苷和肌苷以增加心输出量。在一些实施方案中,例如,在有或没有进一步施用多巴胺下共同施用腺苷和肌苷以治疗急性心力衰竭(心源性休克)。在各种实施方案中,腺苷以 35-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率静脉内输注,且肌苷以 35-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速率(1:1 至 1:3 的 A:I 比)。在一些需要长输注时间(1 至几小时)来稳定心功能和减少因腺苷蓄积的副作用危险的实施方案中,可以优选 1:10 至 1:20 的 A:I 比。例如,在某些实施方案中,腺苷以 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注,且肌苷以 200-600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注。

5.5.9 术中和术后的止痛术(analgesia)

在另一个方面中,提供了通过共同胃肠外输注以约 1:1 至约 1:20 的比率的腺苷和肌苷减少术中和术后疼痛的方法。在某些实施方案中,腺苷以 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注,且肌苷以 70-210 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

在另一个方面中,共同胃肠外施用以约 1:1 至约 1:20 的比率、或在其他的实施方案中以 7:1 至 5:1 的比率的腺苷和肌苷,用来减少经受冠状动脉搭桥手术的患者中的术后并发症。在某些这类实施方案中,腺苷通过以 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 静脉内输注来施用,且肌苷以 10-500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 组合。在一些实施方案中,进一步施用腺苷和肌苷通过在夹紧期间(clamping period)将核苷加入心脏停搏液(如上述)来实现。

6. 实施例

实施例 1: 肌苷增强腺苷对大鼠动脉血流量的效应

进行研究以确定是否以及在什么剂量下组合的肌苷可有效增强腺苷对动脉血流量的效应,以允许腺苷以当腺苷以单剂形式施用时实现最大效应所需的剂量("腺苷最大值"或"腺苷最大剂量")的半数施用具有最大效力。

对称重为 250-300 g 的 7 周龄雄性 Wistar 大鼠进行研究。用仲丁硫巴比妥(Inactin) 100 mg/kg i.p 麻醉大鼠。优选仲丁硫巴比妥而不是其他麻醉剂,是因为其对血压影响适度。将肝素-填充的(在生理盐水中 100 IU/ml)导管引入至左颈总动脉和左颈静脉,用于分别测量血压和药物施用。将流量探测器插入在右颈动脉的附近,用于测量颈动脉血流量(CaBF)。

手术操作完成后,观察到 15 分钟的平衡阶段以获得稳定的血液动力学条件。

在第一系列实验中,以单剂形式施用腺苷以识别提供颈动脉血流量的最大增加的剂量("腺苷最大值")。在这个实验中,不同浓度的腺苷通过颈静脉导管连续输注 5 分钟,并共同测量颈动脉血流量。

结果在图 1 中总结。数据显示在麻醉的大鼠中腺苷增加的剂量(0.01、0.03、0.1、0.3 和 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$) (每个剂量以 5 分钟连续 i.v.输注施用)对 CaBF

(mL/min)的效应。数值表示为相对基线 CaBF 的百分比变化(平均 \pm SEM, n=6)。该数据验证了在此系统中以单剂形式的提供最大 CaBF 的腺苷剂量为 0.1 mg/kg/min。

进行第二系列的实验以评价肌苷是否能增强以半数腺苷最大值连续静脉内输注腺苷对 CaBF 的效应。

在每个实验中,评价下列对 CaBF 的效应:(i) 单剂形式的腺苷以腺苷最大值(0.1 mg/kg/min)连续输注 5 分钟;(ii) 单剂形式的腺苷以半数腺苷最大值(0.05 mg/kg/min)连续输注 5 分钟;和(iii) 包含固定剂量半数腺苷最大值(0.05mg/kg/min)的腺苷的组合物与肌苷组合连续输注 5 分钟。在单独的试验中,肌苷以一定量包括在组合的组合物("BIDOSINE")中,所述量是实现以 0.1 mg/kg/min (1:2 的 A:I 重量比,图 2A)、0.15 mg/kg/min (1:3 的 A:I 重量比,图 2B)、0.2 mg/kg/min (1:4 的 A:I 重量比,图 2C)和 0.25 mg/kg/min (1:5 的 A:I 重量比,图 2D)输注必需的。

如在图 2A-2D 所示,肌苷以 1:4 和 1:5 的 A:I 比增强腺苷增加 CaBF 的能力。

图 3 显示了半数腺苷最大值的腺苷与肌苷以 1:4 的 A:I 重量比的组合对 CaBF 的增加的协同效应。数据显示了对 CaBF(mL/min)的效应,即 6 分钟连续 i.v.输注腺苷(0.05 mg/kg/min)、肌苷(0.2 mg/kg/min)和腺苷(0.05 mg/kg/min)+肌苷(0.2 mg/kg/min)对麻醉大鼠的 CaBF(mL/min)的效应。数值表示为相对基线的变化百分比(平均 \pm SEM, n=6)。数据验证了与用腺苷半数最大值(0.05 mg/kg/min)的单独腺苷增加 $7\pm 4\%$ 相比较,以及与用 0.2 mg/kg/min 的单独肌苷增加 $4\pm 2\%$ 相比较,半数腺苷最大值(0.05 mg/kg/min)的腺苷与 0.2 mg/kg/min 的肌苷的组合(1:4 的 A:I 重量比)使 CaBF 增加 $13\pm 6\%$ 。表示为相对基线的增加百分比,通过组合实现的 CaBF 的增加大于由以单剂形式的腺苷和肌苷引起的增加的总和。

在另一系列的实验中,腺苷的固定剂量从 0.05 mg/kg/min 的半数腺苷最大值略减少至 0.03 mg/kg/min,且肌苷剂量略增加至 0.25 mg/kg/min,以提供 1:8 比的 A:I 重量比。结果如图 4 中所示。

图 4 显示了当腺苷剂量减少至半数腺苷最大值以下时, 仍可看到腺苷与肌苷组合的增强的效应。数据显示了 6 分钟连续 i.v. 输注腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、腺苷(0.03 mg/kg/min)和腺苷(0.03 mg/kg/min)+肌苷(0.25 mg/kg/min)对麻醉大鼠的 CaBF (mL/min)的效应。在此实施例中, 与 0.25 mg/kg/min 的肌苷组合的 0.03 mg/kg/min 的腺苷剂量(1:8 的 A:I 重量比), 观察到增强。甚至在减少的腺苷剂量下, 对 CaBF 的效应通过肌苷明显增强。数值表示为相对基线的变化百分比(平均±SEM, n=6)。

单独肌苷不增加此系统的 CaBF。

图 5 显示了单独肌苷对增加 CaBF 无效, 甚至以 10 倍于单独腺苷是有效的剂量的剂量。数据显示了肌苷增加的剂量(0.3、1、3、10 和 30 mg/kg/min)对麻醉大鼠的 CaBF (mL/min)的效应, 每个剂量以 5 分钟 i.v. 输注施用。数值表示为相对于基线的绝对变化, 以 mL/min 表示 (平均±SEM, n=6)。在 0.3 mg/kg/min 下没有观察到反应。在 1 mg/kg/min (腺苷最大值的 10 倍)下观察到 CaBF 适度减少。在 1 至 10 mg/kg/min 之间, CaBF 急剧下降和剂量依赖性减少。

在另一个系列的实验中, 研究了腺苷和腺苷:肌苷组合(BIDOSINE)对平均动脉血压和颈动脉血管阻力的效应。结果在图 6A-6F 和 7A-7D 所示。

图 6A-6F 描述了腺苷和肌苷的组合对平均动脉血压和颈动脉血管阻力的效应。对于固定在半数腺苷最大值的腺苷, 当 A:I 比从 1:1 增加至 1:3 时, 组合对动脉阻力(减少)和血压(减少)的效应渐进性增加, 等于腺苷最大值对以 1:3 的 A:I 比的平均的效应。小组 6A 和 6B 分别显示了连续输注单独的腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、单独的腺苷(0.05 mg/kg/min, 半数腺苷最大值)和半数腺苷最大值的腺苷+肌苷(0.05 mg/kg/min, 1:1 的 A:I 比)对平均动脉血压和颈动脉血管阻力的效应。小组 6C 和 6D 分别显示了连续输注单独的腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、单独的腺苷(0.05 mg/kg/min, 半数腺苷最大值)和半数腺苷最大值的腺苷+肌苷(0.1 mg/kg/min, 1:2 的 A:I 比)对平均动脉压和颈动脉血管阻力的效应。小组 6E 和 6F 显示了连续输注单独的腺苷(0.1 mg/kg/min, 腺苷最大值)、单独的腺苷(0.05 mg/kg/min, 半数腺苷最大值)和半数腺苷最大值的腺苷+肌苷(0.15

mg/kg/min, 1:3 的 A:I 比) 对平均动脉压和颈动脉血管阻力的效应。

图 7A-7D 进一步展示了以 1:4 以上的 A:I 比的半数腺苷最大值的腺苷对血压(减少)和动脉阻力(减少)的效应超过以其最大有效剂量的单独腺苷的效应。与图 6A-6F、图 7A-7D 中的数据一起验证了当腺苷:肌苷比从 1:1 增长至 1:5 时对血压的剂量相关的效应。

在这些研究中观察到的血压的下降主要是由于伴随的血管阻力的降低。然而, 在各种 A:I 组合比下心率略微下降, 这也可有助于减压。尽管在这些研究中观察到心率降低和肌苷浓度增加的趋势统计上无显著性(参见下文表 1), 但是应注意到, 已知麻醉可抑制心脏的交感神经刺激。因此, 在警觉(即清醒的)的动物(包括患者)中观察到类似的心率趋势是明显不可能的。

表 1

腺苷:肌苷比	心率调整(%)
1:1	稳定, 且没变化
1:2	-6 ± 2
1:3	-6 ± 1
1:4	稳定, 且没变化
1:5	-7 ± 2

概括来说, 这些实验验证了通过连续静脉内输注与腺苷共同施用的肌苷能增强某种腺苷的生理效应, 允许腺苷以作为单剂所需剂量的半数施用, 从而实现颈动脉血流量的最大增加。在某些重量比下, 肌苷与腺苷协同地作用。它也可得出结论: (i) 单独的肌苷效果很差; (ii) 腺苷和肌苷的组合可调节动脉阻力。

实施例 2: 与减少剂量的腺苷组合的肌苷提高羊的冠状动脉血流量和心输出量且副作用更小

在各种条件下为有创血液动力学测量开发的试验性羊模型用于研究肌苷对连续腺苷输注的增强和协同效应。该模型在 Tanoue 等, "Ischemic preconditioning reduces unloaded myocardial oxygen consumption in an in-vivo sheep model (局部缺血预调节减少了体内羊模型的去负载心肌氧消

耗)", *Cardiovascular Research* 55:633-641(2002) 和 Xia 等, "Remote preconditioning lessens the deterioration of pulmonary function after repeated coronary artery occlusion and reperfusion (远程预调节减轻了复发的冠状动脉闭塞和再灌注后肺功能的恶化)", *Canadian Journal of Anesthesia* 50:481-488 (2003)中描述, 其全部公开内容通过引用并入本文。对全部 12 只动物进行了研究。

简短的说, 对羊预先给药、麻醉、插管、通风(用正压通风)。接着进行心电图(ECG)。将颈动脉用外科手术裸露以放置用于动脉血压(ABP)测量的动脉管道。进行颈静脉的裸露以放置用于测量中心静脉压(CVP)和流体和药物施用的两个或三个腔中心静脉管道。在第三或第四肋间隙中进行小左开胸术, 并且将心脏悬于心囊支架中。将流量探测器(超音速探测器)放置在肺动脉的附近和左冠状动脉回旋支的附近。将导管插入肺动脉中以测定肺动脉压。此外, 9 只动物接受放置在左心室和右心室中的传导导管(conductance catheter), 通过腔静脉和/或肺动脉和/或主动脉的闭塞和/或压缩来制造负载前-负载后的变化以便研究心肌收缩性。使用彩色微球注射技术, 还进行局部血流量测量。

每只动物用作其自身对照。测量的顺序总是相同的: 1) 在基线条件下; 2) 在腺苷下; 3) 15 分钟稳定, 然后在基线条件下新测量; 4) 在 bidosine 下测量。从第一组三只动物实验中, 确定 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的腺苷是最佳的单剂腺苷剂量, 即确保最高冠状动脉血流量的剂量(腺苷最大值)。因此, 所有更多的实验将此剂量与包含 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (即半数腺苷最大值)腺苷+500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 肌苷(1:5 的 A:I 比)的 BIDOSINE 制剂比较。结果在表 2 中给出。

表2羊的心血液动力学数据				
	1) 基线	2) 腺苷	3) 基线	4) BIDOSINE
心率 (HR)				
平均	89.0375	90.6375	89.825	93.3125
SEM	5.104373	5.531692	5.564195	5.803399
收缩左心室压 (LVP_{sys})				
平均	77.8625	59.35	78.9375	67.55
SEM	3.498721	3.116431	5.655937	6.980253
左心室 dp/dt_{max} (收缩性) (dp_{max})				
平均	1110	1077.714	1295.875	1475.125
SEM	70.96377	63.01765	152.2697	333.8587
左心室 dp/dt_{min} (舒张) (dp_{min})				
平均	-1268.86	-821.286	-1247	-890
SEM	100.8682	58.60348	143.0898	132.0914
中心静脉压 (CVP)				
平均	9.325	9.4875	8.9875	9.3
SEM	1.216956	1.131282	1.142903	1.12726
平均动脉血压 (ABP_m)				
平均	66.35	43.2625	65.9	49.0875
SEM	3.690286	2.648985	5.714018	5.766821
平均肺动脉压 (pup_m)				
平均	16.5625	16.425	17.25	17.75
SEM	1.201181	1.150272	1.192237	1.209634
心输出量 (co)				
平均	4179.5	4943	4380.625	5072.875
SEM	385.1477	448.6707	337.1507	427.7918
冠状动脉血流量 (cf)				
平均	50.775	129.55	57.875	145.5375
SEM	11.93787	27.62579	12.94075	33.16207

就冠状动脉血流量和心输出量而言，BIDOSINE 显示了至少相等的效力，且副作用更少。

具体地，观察到当以单剂形式施用腺苷时，冠状动脉血流量从起初基线的 50.7 cms/sec 上升至 129.5 cms/sec，当连续 i.v. 输注 BIDOSINE 时，从

第二基线的 57.8 至 145.5 cms/sec。

BIDOSINE 的冠状动脉输出量(5072.9)与以单剂形式的腺苷(4943)一样高,均高于基线。

使用腺苷的收缩压、舒张压和平均动脉血压比使用 BIDOSINE 更显著地降低。

使用腺苷的左心室收缩压比使用 BIDOSINE 更显著地降低。

中心静脉压显示没有差异。

心率略微增加,但是对于 BIDOSINE,更显著地增加。

dP/dt_{max} 显示没有差异。

对于腺苷, dP/dt_{min} 比 bidosine 更显著地恶化。

关于舒张压和平均肺动脉压,注意到没有差异。

还研究了局部血流量以及冠状动脉血流量分布至心肌不同部分的潜在的变化。这通过使用彩色微球技术来完成,基本上如在 Muller 等, "Developmental changes in cerebral autoregulatory capacity in the fetal sheep parietal cortex (胎羊顶叶皮质的脑自动调整能力的发育变化)," *J Physiol.* 539(Pt3):957-67(2002); Miller 等, "Physiological evidence for arteriovenous anastomoses in the uterine circulation of late-pregnant ewes (晚孕期母羊的子宫循环中动静脉吻合的生理证据)," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25(2):92-8 (1998); Herijgers 等, "Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines (大鼠脑死亡后器官灌注的变化及其与循环儿茶酚胺类的关系)," *Transplantation* 62: 330-335 (1996); 和 Wouters 等, "Ischemic event characteristics determine the extent of myocardial stunning in conscious dogs (局部缺血事件特征确定清醒狗的心肌顿抑的程度)," *Basic Res. Cardiol.* 91(2):140-6 (1996)中描述,其全部公开内容通过引用并入本文。

简要地,在基线处和在腺苷或 BIDOSINE 施用 5 分钟后注射彩色微球。尸检时,将组织消化,并且测定组织样品的每克湿重的彩色微球数。通过

将这些数与以预定速率从主动脉抽取的对照样品的微球数比较，我们能定量当注射微球时组织样品的绝对流速。通过关于血液动力学参数的相同方法学，进行统计分析。

微球实验的结果在表3中列出。数值以 ml/min/g 组织表示(湿重)。LV=左心室；RV=右心室；endo=心内膜一半；epi=心外膜一半。如在表2中所示，数字反映实验条件的顺序，如下：1) 在基线条件下；2)在腺苷下；3) 15分钟稳定，然后在基线条件下新测量；4) 在 bidosine 下测量。

表3局部血流量								
左心室								
实验	Lvendo1	Lvendo2	Lvendo3	Lvendo4	Lvepi1	Lvepi2	Lvepi3	Lvepi4
Herado4	0.928	2.04	0.894	1.392	0.939	2.829	0.764	2.129
Herado5	0.7	0.873	0.973	1.695	0.847	1.558	1.109	2.75
Herado6	1.027	3.119	1.252	1.968	1.173	3.441	1.244	1.989
Herado8	1.209	1.662	1.342	1.429	0.267	0.603	0.256	0.583
Herado9	0.59	0.854	0.581	0.335	0.778	0.903	0.913	1.205
Herado7	0.636	1.704	1.254	4.635	0.712	1.386	1.137	3.204
Herado10	0.695	0.167	0.736	3.78	0.837	0.629	1.045	5.337
Herado11	0.684	3.6	0.555	3.448	0.602	3.028	0.669	2.952
Herado12	0.846	1.854	0.761	1.749	0.914	3.977	1.154	2.14
平均	0.812778	1.763667	0.927556	2.270111	0.785444	2.039333	0.921222	2.476556
SD	0.194741	1.02619	0.280895	1.298575	0.236793	1.21665	0.295604	1.277424
右心室								
	RVendo1	RVendo2	RVendo3	RVendo4	RVepi1	RVepi2	RVepi3	RVepi4
Herado4	0.748	3.164	0.651	2.111	0.621	2.118	0.785	1.774
Herado5	0.752	1.831	1.142	3.183	0.55	1.08	0.83	1.952
Herado6	1.116	3.944	1.284	2.374	0.947	2.795	1.061	1.967
Herado8	0.987	2.286	1.052	2.117	1.027	1.455	1.085	1.374
Herado9	0.83	1.146	0.913	1.501	0.947	1.354	1.796	2.527
Herado7	0.588	0.922	0.731	2.427	1.329	0.957	1.075	2.757
Herado10	0.655	0.235	0.801	4.342	0.983	1.119	1.333	4.595
Herado11	0.522	3.74	0.604	3.226	0.662	2.647	1.296	2.402
Herado12	0.713	2.776	1.072	1.759	0.727	2.027	0.919	1.704
平均	0.767889	2.227111	0.916667	2.56	0.865889	1.728	1.131111	2.339111
SD	0.187841	1.295018	0.235679	0.88179	0.246961	0.691392	0.311381	0.95167

在左心内膜中，腺苷增加了血管舒张，且局部血液流量从基线的 0.812 ml/min/g 上升至 1.763。BIDOSINE 从基线的 0.927 ml/min/g 增加至 2.270 的流量。观察到左心外膜有类似的增加。心外膜血管舒张比左心室的心内膜血管舒张更显著，但是比右心室不显著。

总之，腺苷和 BIDOSINE 1:5 对冠状动脉血管舒张具有相同的效应：同时提高心血液动力学。然而，BIDOSINE 提供了这些副作用更少、血压下降显著更少的效应。

此外，以单剂形式的腺苷和 BIDOSINE 有利地影响左心室舒张。图 8A 和 8B 显示了在此实验模型中腺苷和 BIDOSINE 对左心室舒张常数(Tau)的效应。Tau(左心室舒张常数)是用于舒张的参数。Tau 比 dP/dt_{\min} 具有更小的负载依赖性。该数据验证了腺苷最大值的腺苷和 BIDOSINE(半数腺苷最大值的腺苷，1:5 的 A:I 比)都增加射血分数和刺激收缩功能，并且也提高舒张功能。该数据进一步显示了 BIDOSINE 比腺苷完成得略好。特别地，与基线比较，腺苷和 BIDOSINE 后的 Tau 显著更短(ANOVA $p=0.001$)。通过腺苷和 BIDOSINE 的 Tau 的变化是相当的。这表示两种产品都提高舒张。此结果与由 dP/dt_{\min} 描述的效应相反(参见表 2)，这种差异由 dP/dt_{\min} 的负载依赖性引起，并且 BIDOSINE 比腺苷对负载条件具有更少的效应。

实施例 3: BIDOSINE 预防大鼠的心肌缺血后的再灌注损伤

该研究的目的是评价腺苷和腺苷(以半数腺苷最大值)与肌苷的组合(以 1:5 的 A:I 重量比)(BIDOSINE 1:5)减少或预防再灌注损伤的效应。在这些实验中，在建立大鼠的左心肌缺血后评价连续输注腺苷和 BIDOSINE 1:5 对左心室射血分数(EF)的效应。主要目的是证实 BIDOSINE 比以其最大有效静脉内剂量的单剂形式的腺苷能减少再灌注损伤和具有相等或更大的效力。

用氯胺酮(Ketalar) 50 mg/kg 和乙酰丙嗪(Vetranquil) 2 mg/kg 的混合物使用肌肉注射将全部 24 只雄性 Wistar 大鼠麻醉。经口插管后，大鼠用空气机械地通风(Harvard Rodent Ventilator model 683)，并将它们的左侧上方固定。通过第三肋间间隙进行左开胸术，并且小心地切割肌肉和心囊。使用放大镜，将 LAD(左前降支的)冠状动脉局部化，并且在与 LAD 的分叉正好邻近处用 6-0 非可吸收的聚丙烯(Prolene)缝线结扎。

闭塞 35 分钟后，解开冠状动脉缝线。在随后的 60 分钟内，使用电输注泵通过股静脉连续施用试剂。给予大鼠 (i) 0.1 mg/kg/min(腺苷最大值)的腺苷、(ii) 0.05 mg/kg/min(半数腺苷最大值)的腺苷加上 0.25 mg/kg/min

的肌苷(1:5 的 A:I 重量比); 或生理盐水。用 6-0 非可吸收的聚丙烯缝线闭合肋间间隔, 并且用 5-0 可吸收 Vicryl 缝线闭合皮肤。

在术后第 2 天(基线)和术后第 30 天, 进行回波心动描记术研究。

表 4 显示了腺苷、BIDOSINE 和对照(生理盐水)组在术后第 2 天(基线)和术后第 30 天的舒张末期容积(EDV)、收缩末期容积(ESV)和射血分数(EF)。

表 4 对左心室射血分数的效应

BIDOSINE 1:5 组					
术后第2天			术后第30天		
EDV	ESV	EF	EDV	ESV	EF
0.14	0.05	0.64	0.28	0.12	0.59
0.45	0.24	0.47	0.44	0.13	0.71
0.20	0.05	0.73	0.25	0.08	0.67
0.27	0.06	0.79	0.27	0.11	0.58
0.33	0.12	0.63	0.36	0.19	0.48
0.33	0.13	0.61	0.29	0.10	0.66
0.46	0.18	0.61	0.46	0.18	0.61
0.42	0.22	0.47	0.42	0.22	0.47
0.32	0.13	0.62	0.35	0.14	0.60
腺苷组					
术后第2天			术后第30天		
EDV 1	ESV	EF	EDV	ESV	EF
0.41	0.14	0.67	0.44	0.17	0.61
0.35	0.13	0.64	0.42	0.29	0.32
0.37	0.15	0.60	0.33	0.12	0.65
0.48	0.24	0.49	0.36	0.20	0.44
0.40	0.16	0.60	0.38	0.20	0.59
对照组					
术后第2天			术后第30天		
EDV	ESV	EF	EDV	ESV	EF
0.40	0.23	0.42	0.50	0.25	0.50
0.47	0.23	0.51	0.43	0.29	0.31
0.34	0.16	0.55	0.05	0.03	0.25
0.42	0.10	0.77	0.33	0.10	0.70
0.45	0.22	0.53	0.39	0.25	0.36
0.33	0.10	0.71	0.39	0.15	0.62
0.40	0.17	0.58	0.34	0.18	0.46

该数据验证了当局部缺血损伤后以其最大有效剂量直接施用时，连续静脉内输注腺苷维持射血分数(射血分数 59%)。数据进一步验证了连续输注其最大有效剂量的半数的腺苷与肌苷以 1:5 A:I 重量比的组合提供相当的保护(射血分数 60%)。在第 30 天时对照组射血分数仅为 46%。

在局部缺血的 45 分钟期间并在增加另一个 BIDOSINE 实验组的情况下，重复实验。用于这个增加组的 BIDOSINE 组合物包含以 0.01 mg/kg/min (1/10 其单剂最大有效剂量)施用的腺苷与以 0.20 mg/kg/min 施用的肌苷 (1:20 的 A:I 重量比)。

这项正进行的研究的预试结果(每组 n=5)在下面表 5 中给出，报告局部缺血后 30 天的结果。尽管还未达到统计显著性，但是令人惊奇地，明显的趋势是便于 BIDOSINE 1:20 超过单独的腺苷以及 BIDOSINE 1:5 (0.05 mg/kg/min 的腺苷加上 0.25 mg/kg/min 的肌苷)，其中左心室 EF (LVEF)分别为 69%、45%和 34%。

组	EDV	ESV	LVEF
BIDOSINE 1:20	0.49	0.15	0.69
BIDOSINE 1:5	0.58	0.39	0.34
腺苷	0.47	0.26	0.45

实施例 4: BIDOSINE 对大鼠脊髓损伤的效应

急性脊髓损伤(SCI)后微血管系统的早期研究已经证实长期残疾的主要原因之一是微循环的继发性障碍。

本研究的目的是评价 30 分钟和 60 分钟连续静脉内(i.v.)输注 BIDOSINE 1:5 —— 0.05mg/kg/min (半数腺苷最大值)的腺苷与 0.25mg/kg/min 的肌苷的组合(1:5 的 A:I 重量比)潜在的神经保护效应。将 BIDOSINE 施用与损伤后通过连续 i.v.输注 30 至 60 分钟的腺苷施用 (0.1mg/kg/min)比较(每组 n=13)。作为对照，接受 60 分钟 IV 灌注生理盐水溶液的动物组(n=11) 在损伤后 30 分钟开始。该化合物的潜在神经保护效应通过进行不同的行为研究来评价。

在这些实验中，选择局部缺血的光血栓形成模型(photothrombotic model)优于闭塞模型(主动脉夹)，因为它更好地复制了局部缺血损伤的病理生理学。所述光血栓形成模型具有以下优势：(i) 导致持久的局灶性缺血，其具有更完美模仿临床上观察到的病理生理学条件的再灌注过程，和(ii) 影响神经组织的受控体积。而且，损伤的部位可限于精确的区域(三至四个条件等色)。所述损伤使用通过所选脊椎部位上的纤维光学传送的氩灯束来建立。辐射在脊椎板的半透明的背面上进行。绿光(560 nm)诱发先前注射的存在于脊髓微脉管系统的染料(玫瑰红)的激发。所得的光化学反应释放损害髓内血管的内皮和诱发微脉管系统的血小板聚集和血栓形成的非自由基反应氧簇。

结果在图 9-11 中总结，这证实损伤后第 10 天(D10)对于所有试验的功能，BIDOSINE 1:5 等于腺苷，并且对于膀胱功能的恢复则好于腺苷。此外，使用 BIDOSINE 在 D4 至 D10 的恢复速率更快。BIDOSINE 加速了脊髓缺血的大鼠模型的行为恢复，其结果等于多个试验的以 0.1mg/kg/min 的腺苷效应。显示了损伤后第 10 天的结果。

图 9A-9C 显示了开放场地试验(图 9A)、斜面试验(图 9B)和网格导航(图 9C)的结果。与对照比较，腺苷和 BIDOSINE 粗略和细微的运动功能结果验证了优于对照的统计上显著的提高($n=12/组$)(BIDOSINE 对生理盐水，双向 ANOVA $p < 0.001$)。

图 10A-10B 显示了 BIDOSINE 1:5 (半数腺苷最大值 0.05mg/kg/min 的腺苷，与 0.25 mg/kg/min 的肌苷)加快了本体感受的恢复，其结果等于以 0.1 mg/kg/min 的腺苷效应。

图 11 显示了与膀胱功能比较的数据(BIDOSINE 对生理盐水，双向 ANOVA $p < 0.001$)验证了 BIDOSINE 加速了脊髓损伤后膀胱功能的恢复。

该数据验证了连续 i.v.输注以腺苷最大剂量的单独的腺苷提供了最好的效力，直到第 4 天。然而，行为随访一贯显示了与其他组比较，60 分钟 BIDOSINE 组的运动、感觉和反射得分提高更快。因此，在第 10 天(D 10)，此组动物达到完全与用腺苷治疗获得的得分相当的得分。恢复的时间过程表明了损伤后用 BIDOSINE 治疗 60 分钟可提高其余的组织的功能性，并

且导致行为恢复(特别对于膀胱功能)的更快的速率。此外,运动和感觉得分曲线的分析表明了更长时间的随访时间下,损伤后用 BIDOSINE 治疗 60 分钟可比用腺苷的早期治疗更有益。

为了一切目的,本申请引用的所有出版物、专利、专利申请和其他文件以全部内容通过引用并入本文,其程度如同为了一切目的,每个单独出版物、专利、专利申请或其他文件均独立地通过引用并入。

尽管已经示例并描述了各种具体实施方案,但是应理解,在不偏离本发明的精神和范围下可进行各种变化。

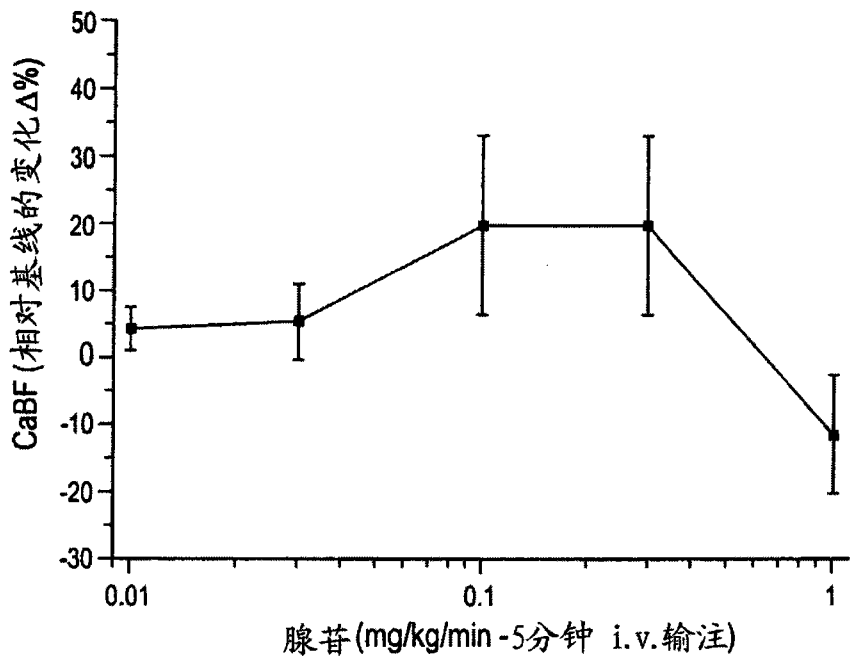


图1

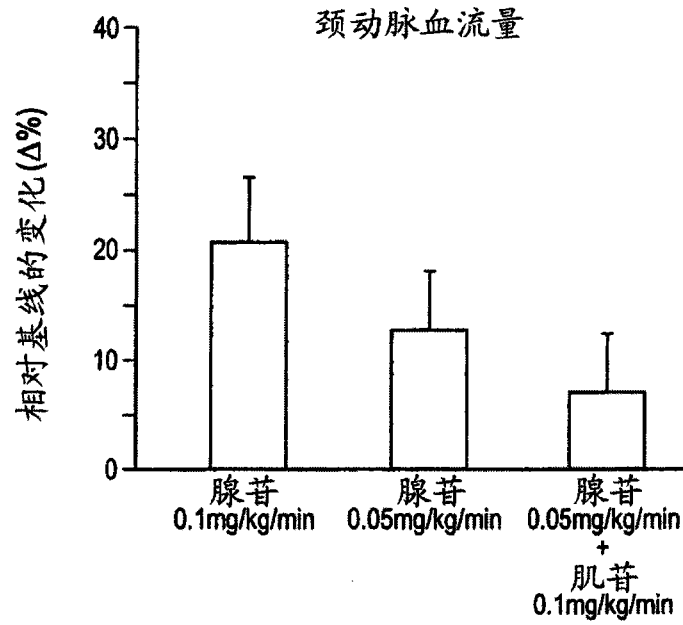


图2A

A:1 比率 1:2

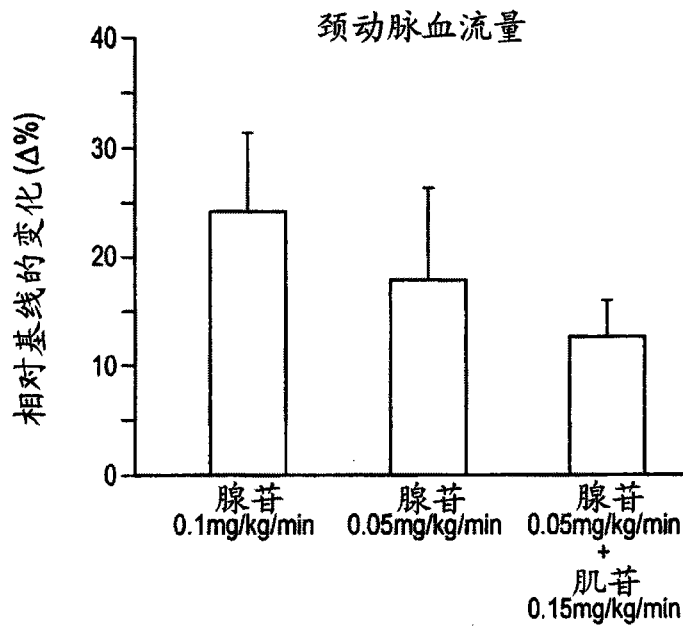


图2B

A:1 比率 1:3

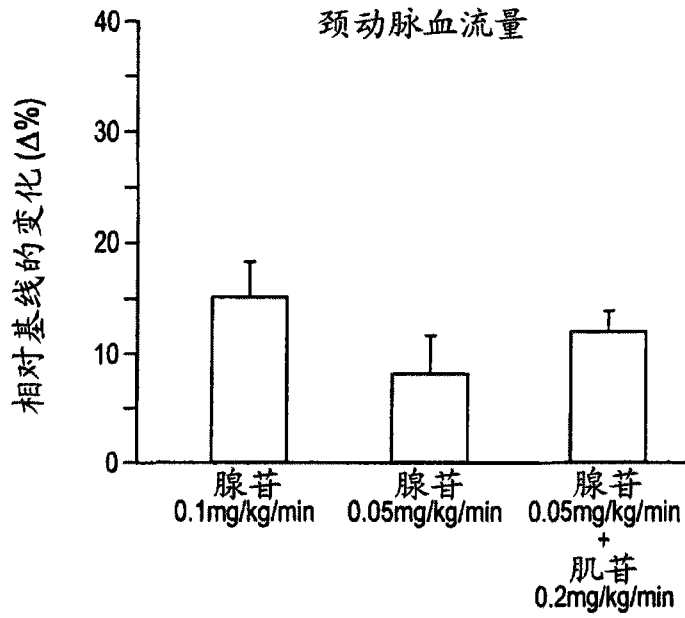


图 2C
A:1 比率 1:4

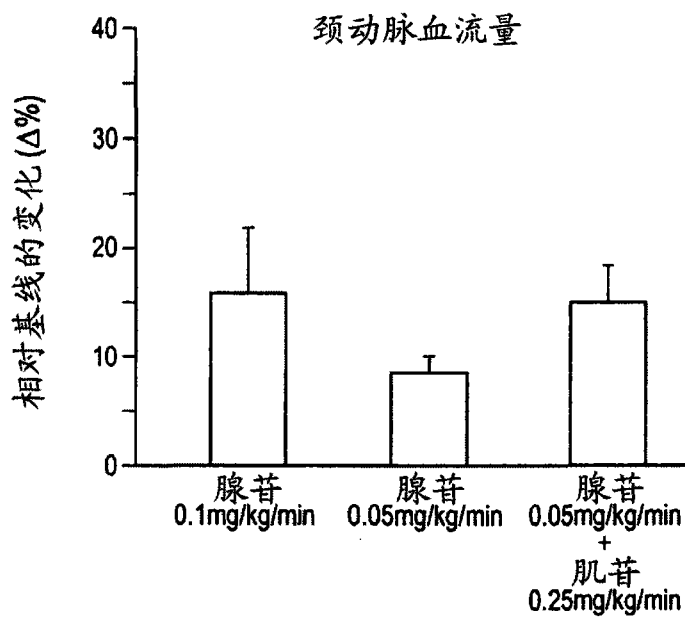


图 2D
A:1 比率 1:5

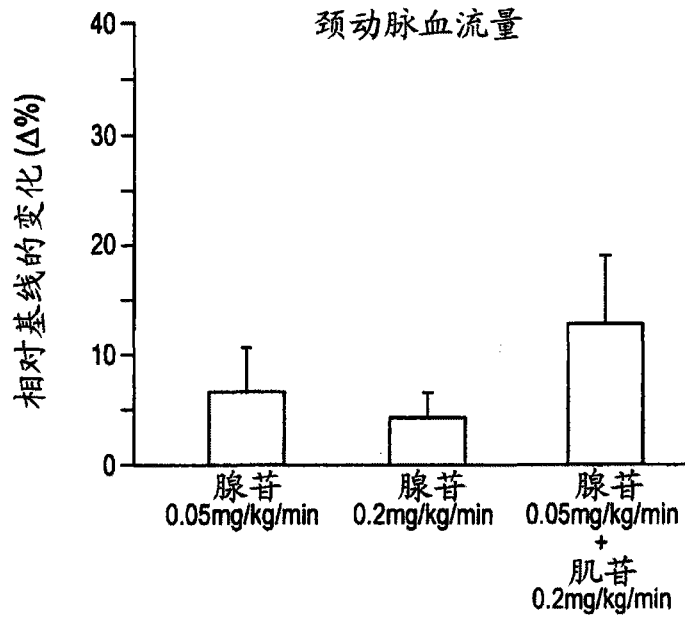


图 3

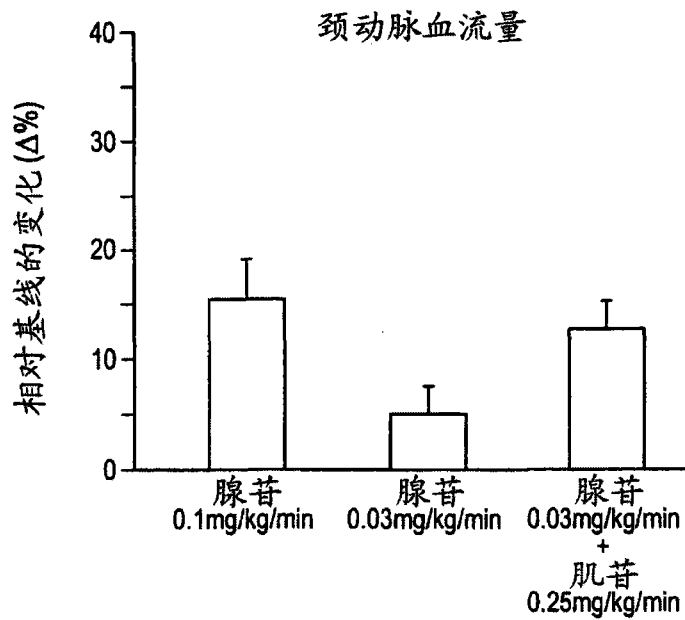


图 4

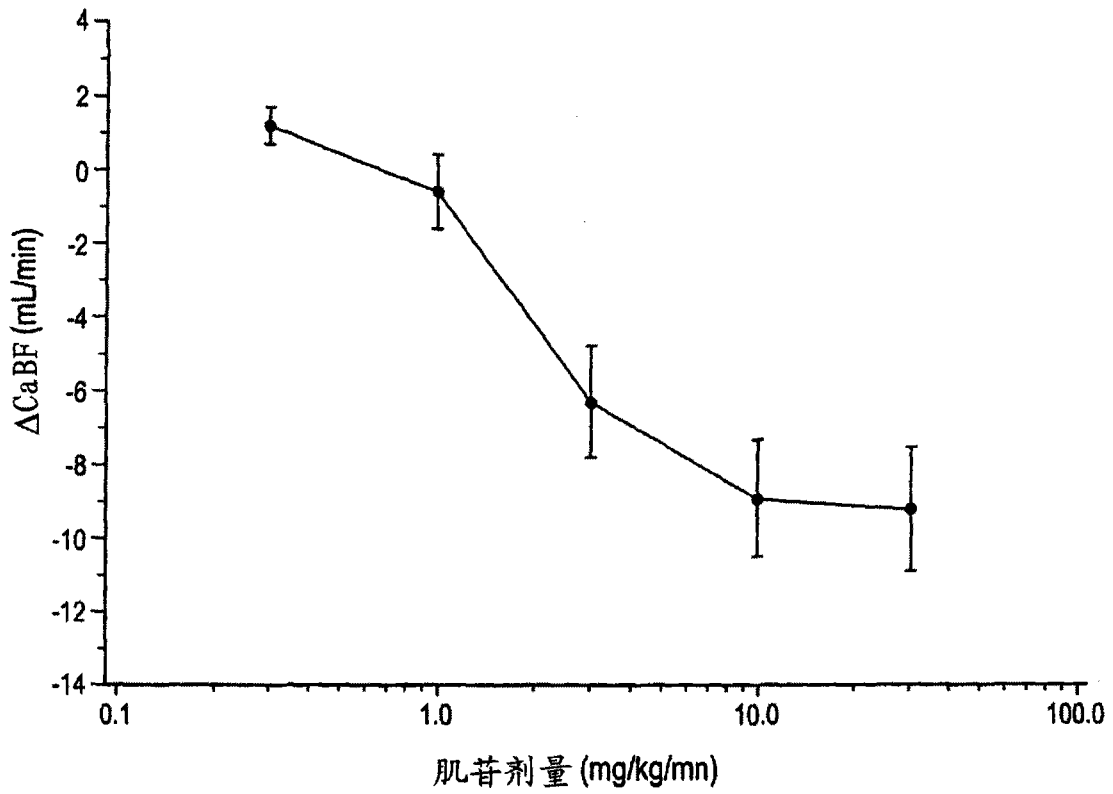


图5

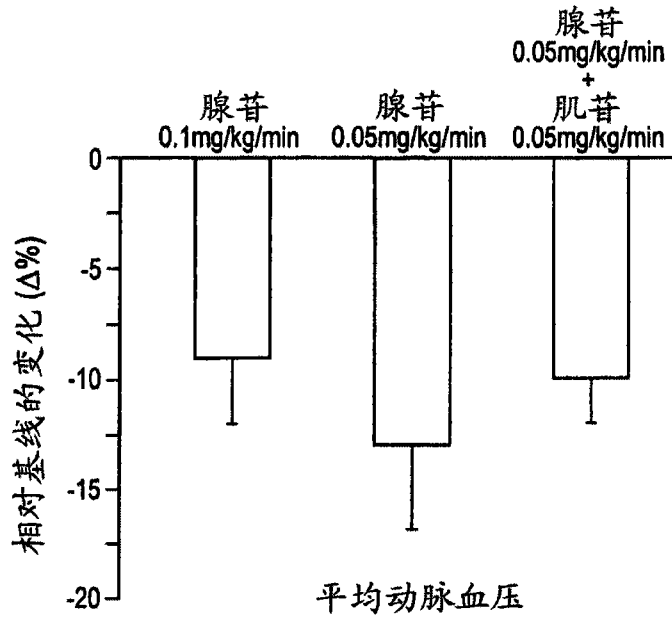


图6A
A:1 比率 1:1

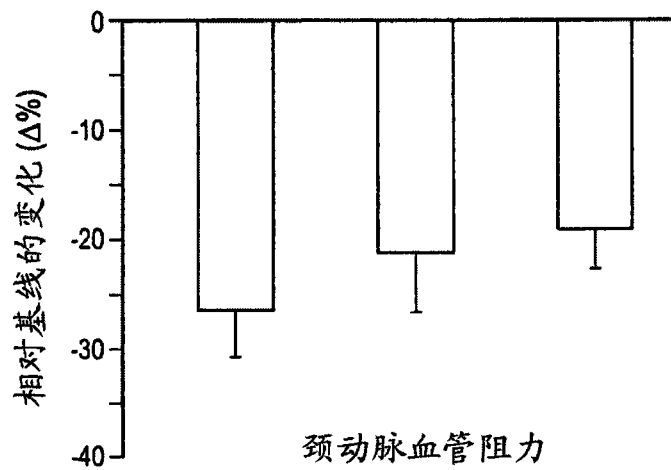


图6B
A:1 比率 1:1

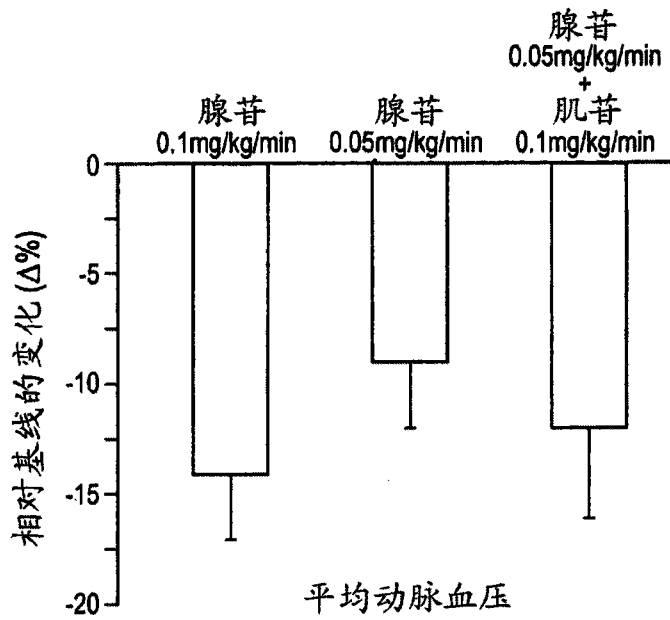


图6C
A:1 比率 1:2

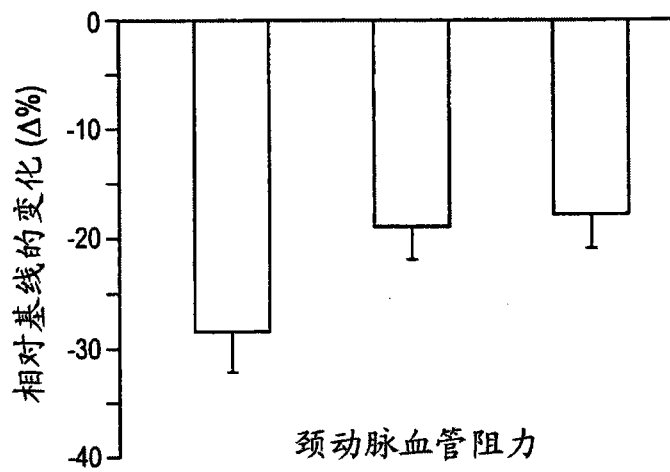


图6D
A:1 比率 1:2

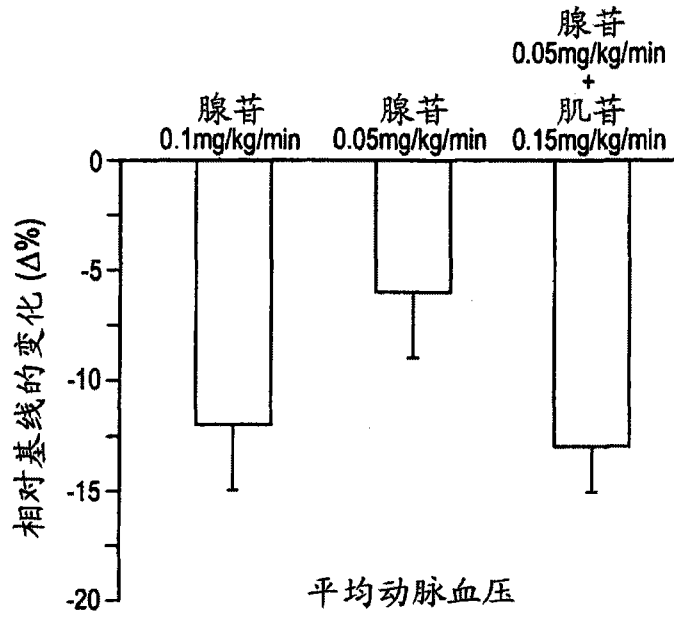


图6E
A:1 比率 1:3

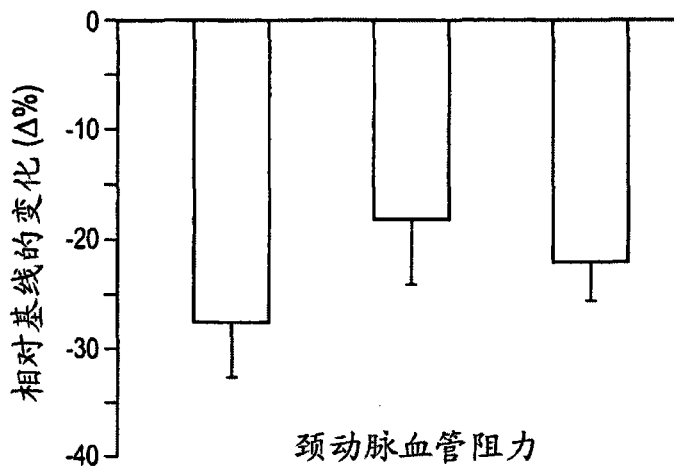


图6F
A:1 比率 1:3

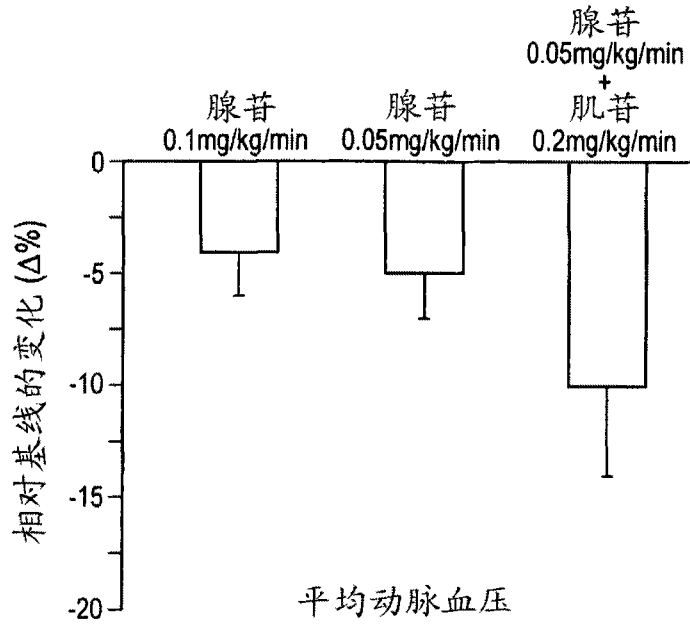


图7A
A:1 比率 1:4

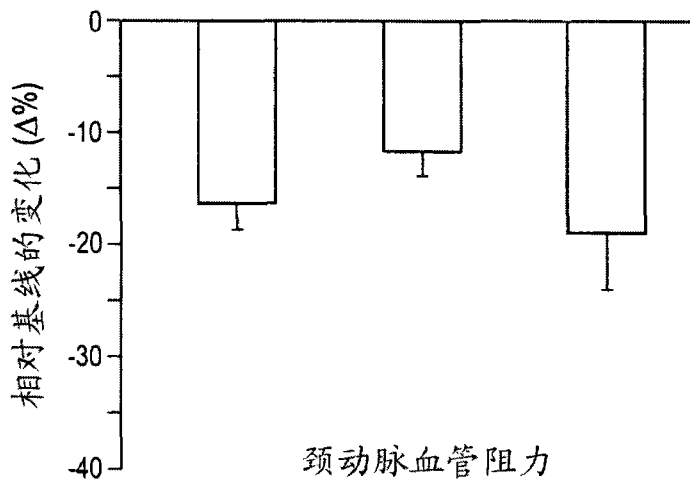


图7B
A:1 比率 1:4

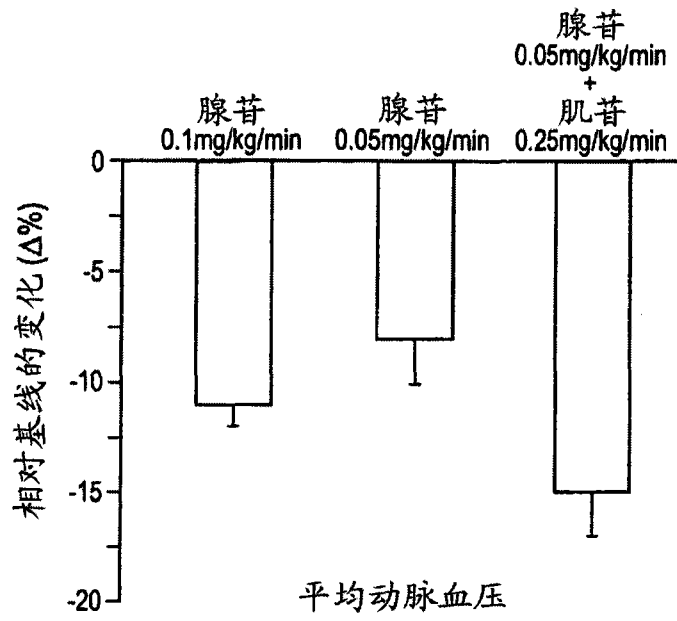


图7C
A:1 比率 1:5

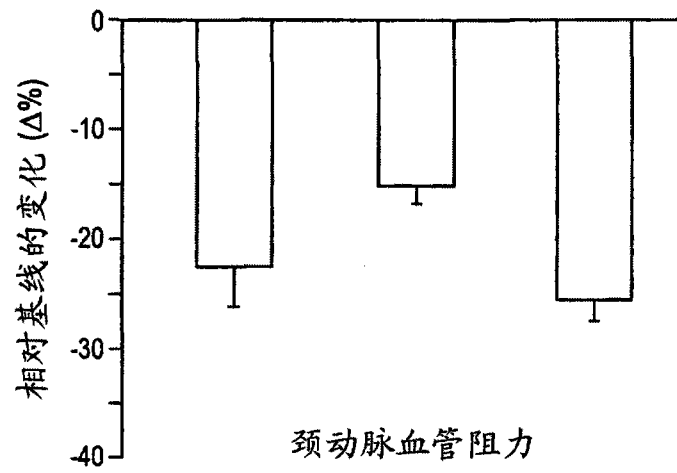


图7D
A:1 比率 1:5

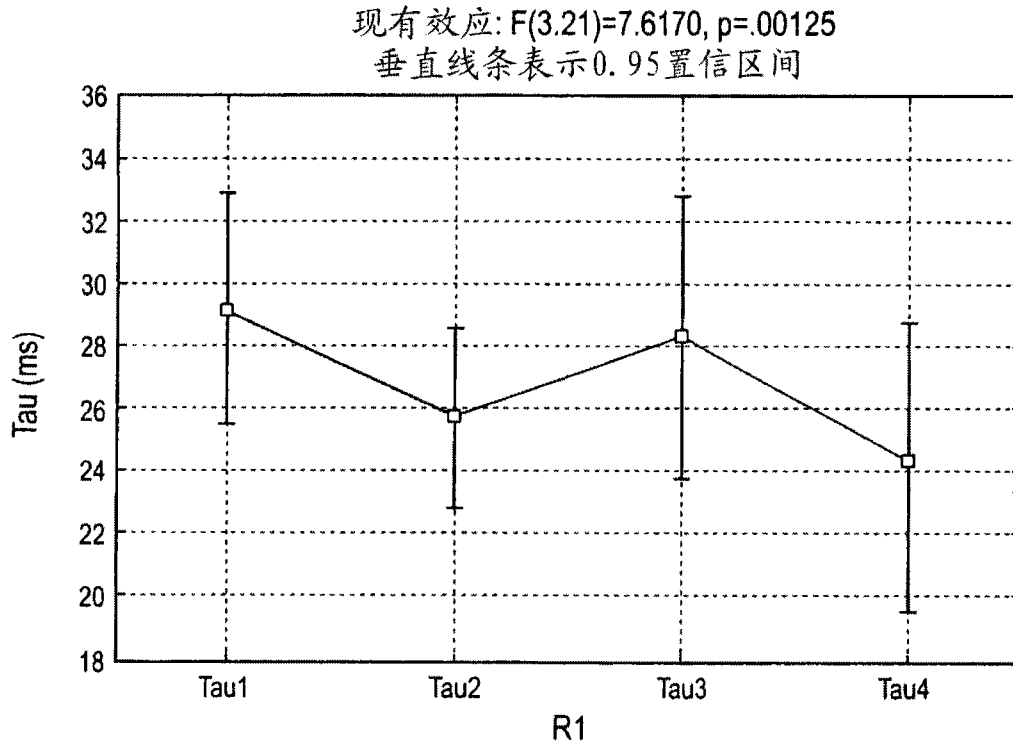


图 8A

LSD检验; 变量 DV_1 (hemodyn) 事后比较检验的概率 误差: 在MS=5.5970内, df = 21.000					
细胞编号	R1	{1} 29.235	{2} 25.733	{3} 28.346	{4} 24.239
1	Tau1		0.007467	0.460791	0.000381
2	Tau2	0.007467		0.038415	0.220322
3	Tau3	0.460791	0.038415		0.002276
4	Tau4	0.000381	0.220322	0.002276	

图 8B

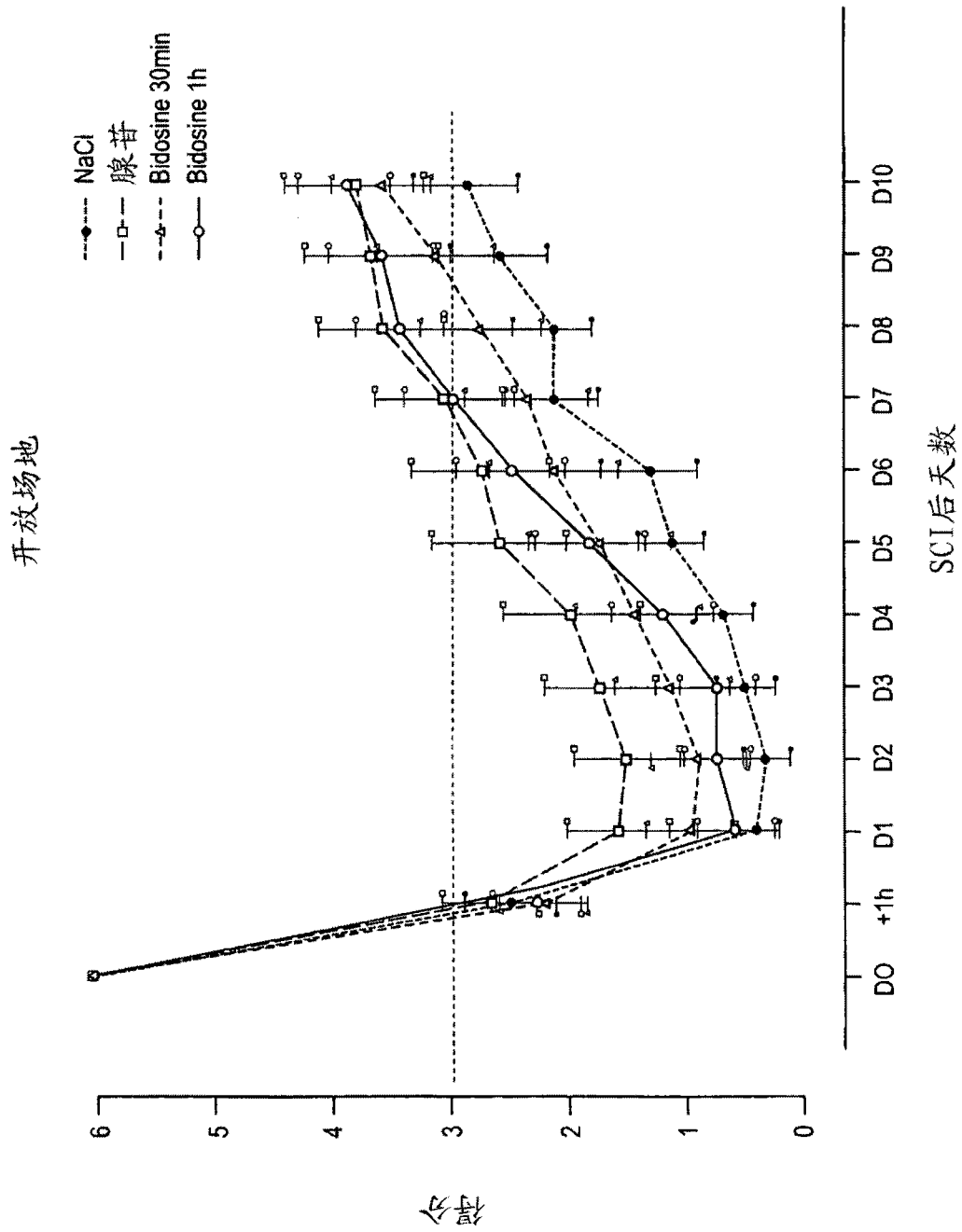


图9A

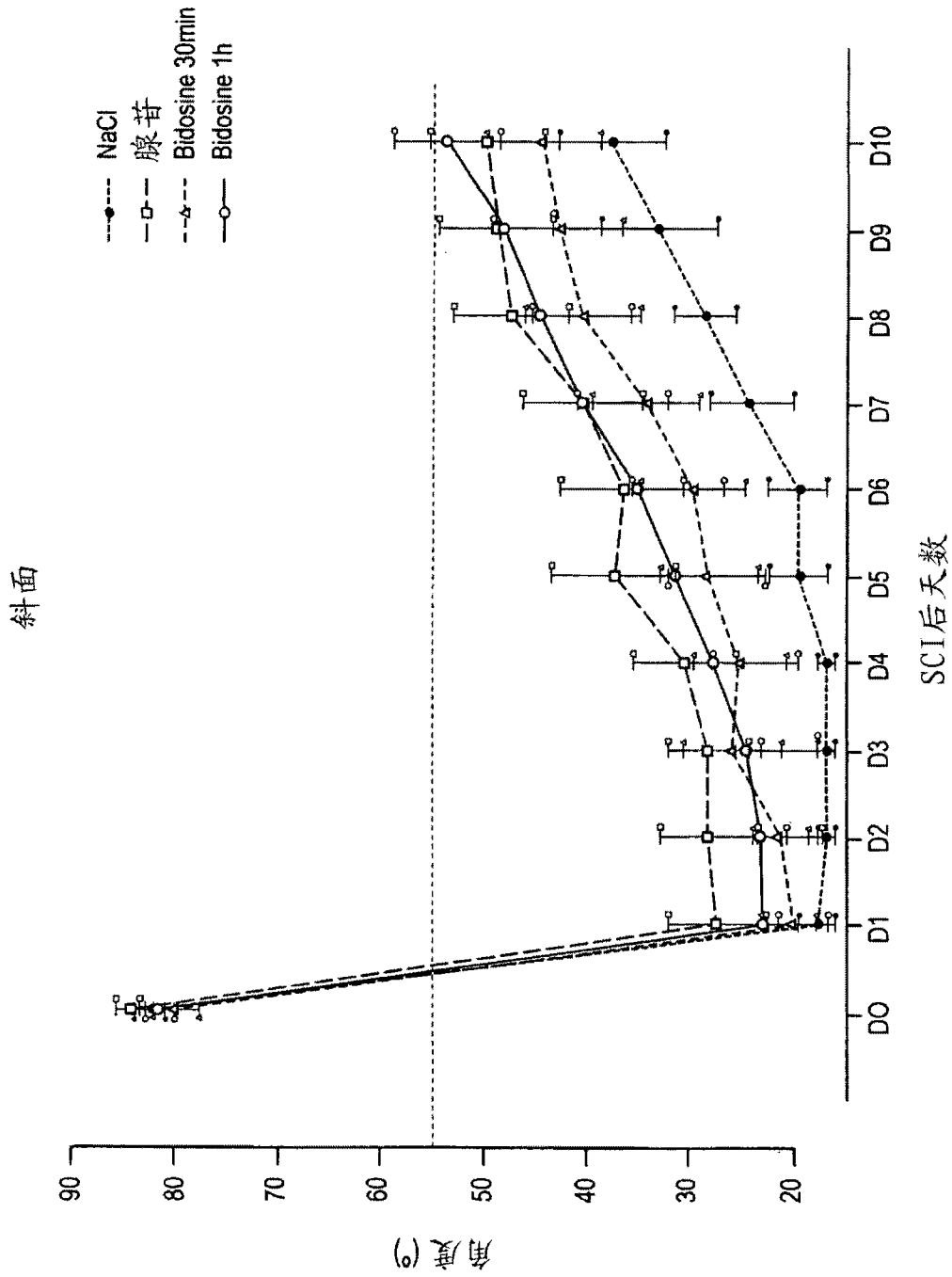
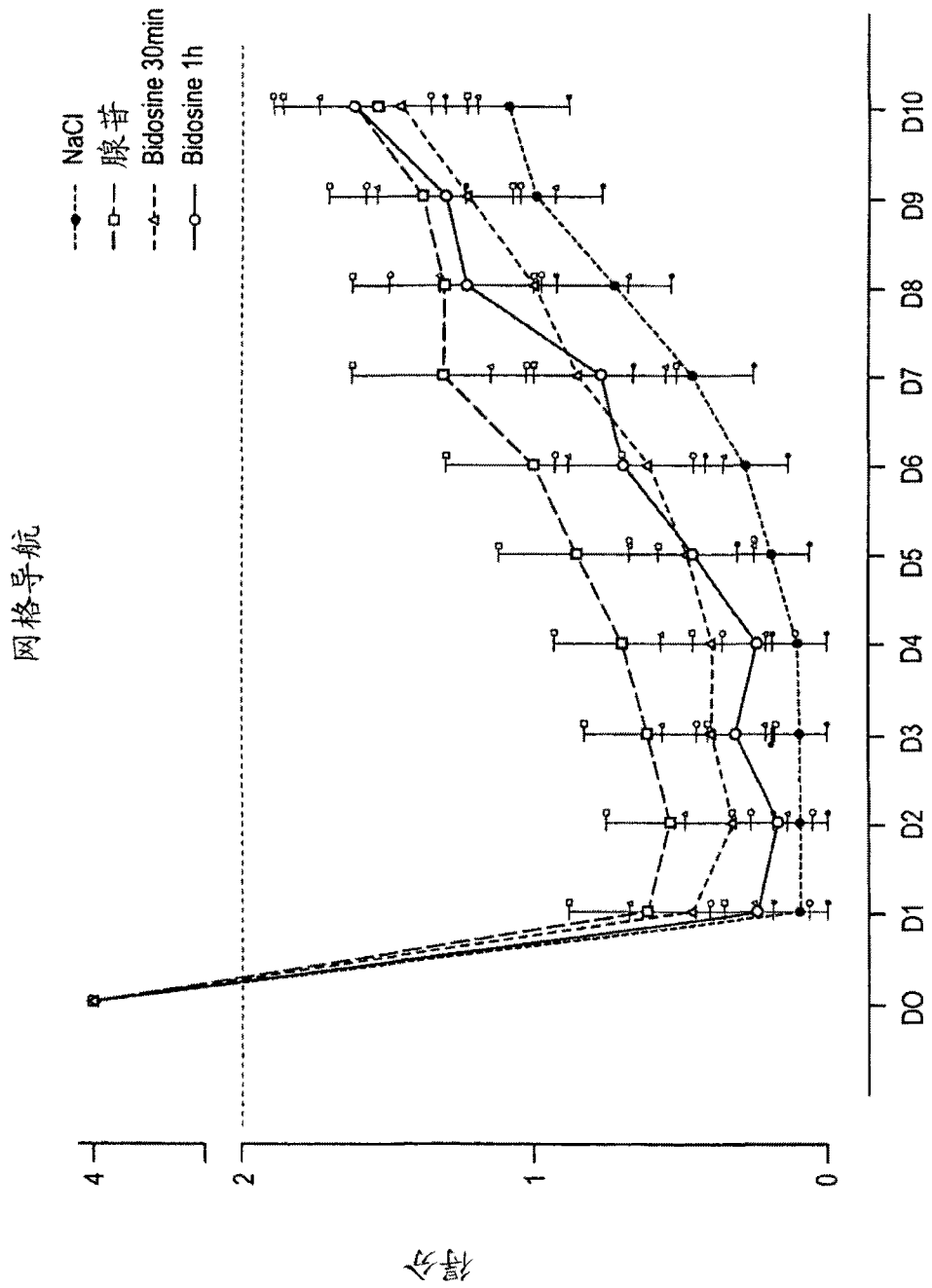
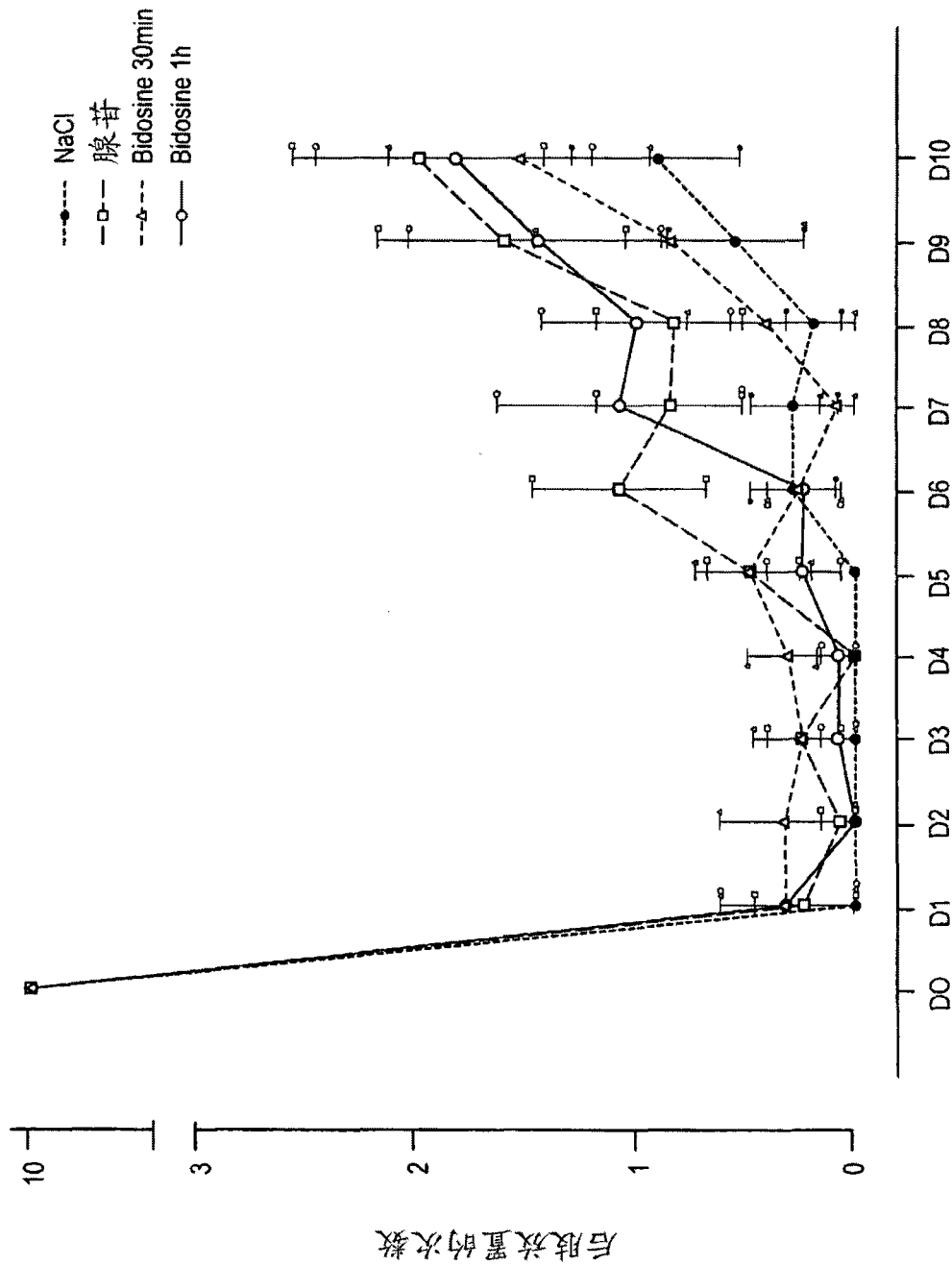


图9B



SCI后天数
图9C



SCI后天数
图10A

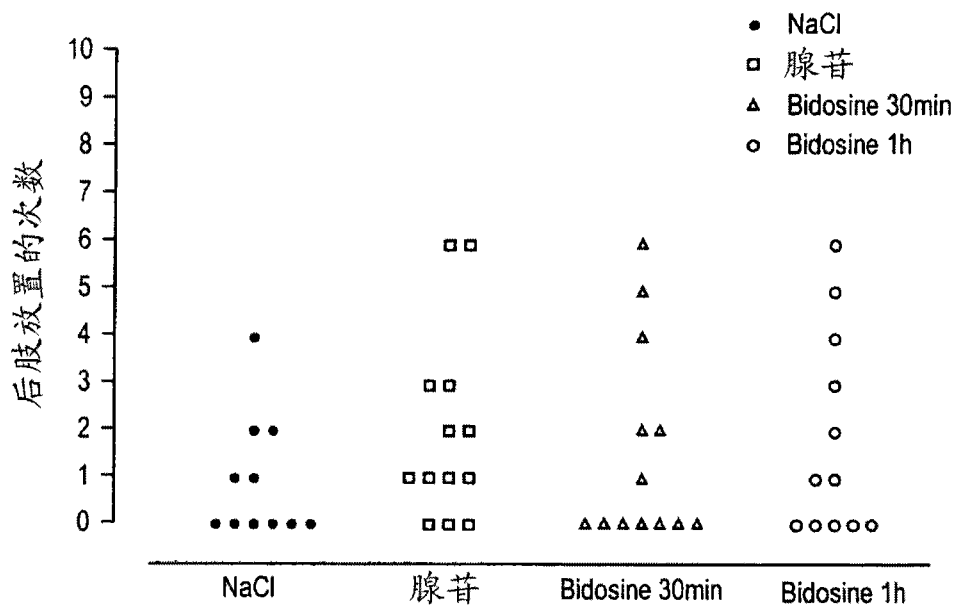


图10B

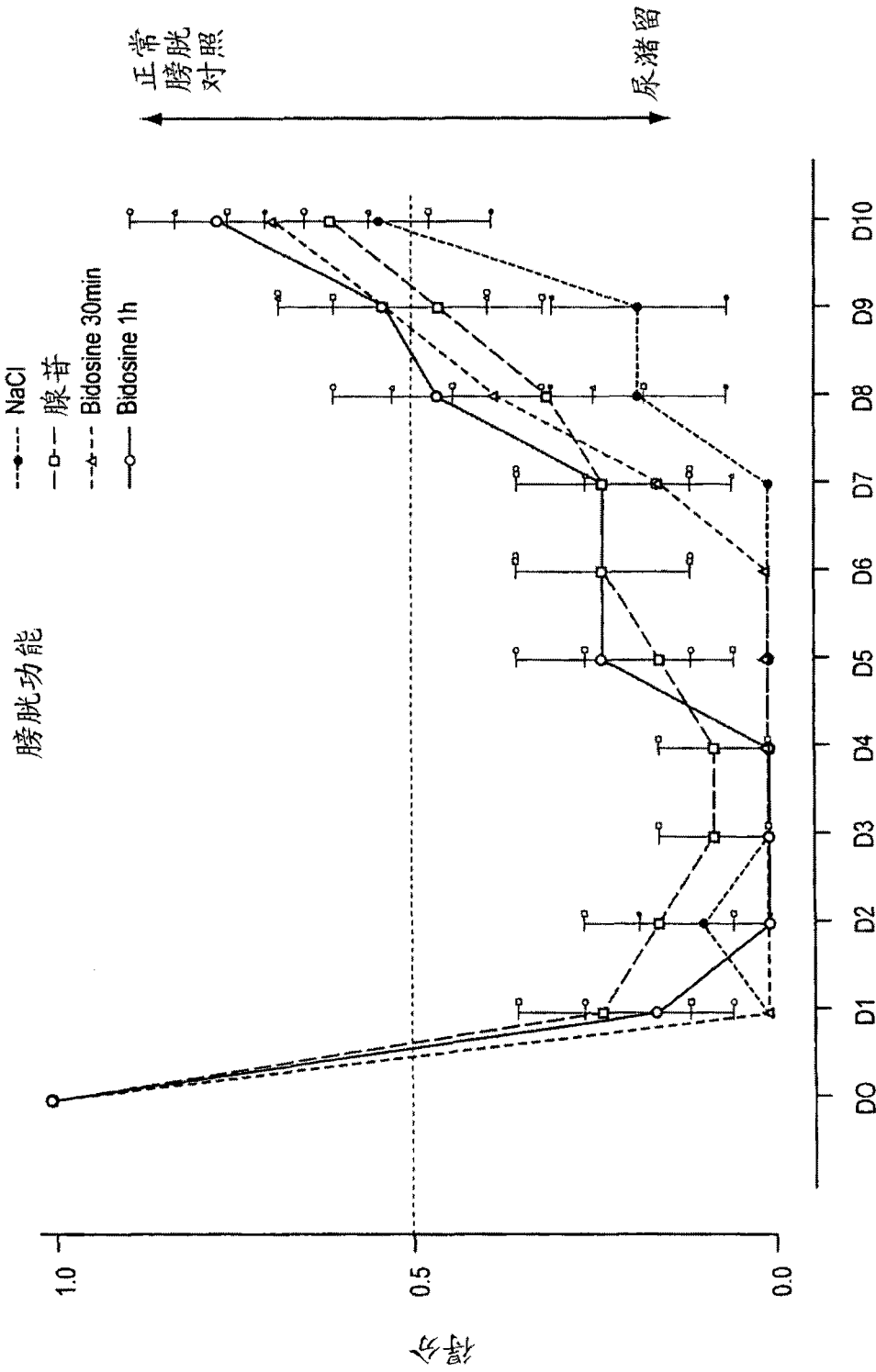


图11