



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101856498 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 09

(21) 申请号 200910049131. 8

(22) 申请日 2009. 04. 10

(73) 专利权人 中国人民解放军第二军医大学
地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

(72) 发明人 苏定冯 刘冲 孙利 沈甫明

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 薛琦 朱水平

(51) Int. Cl.

A61K 45/06 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

A61K 31/46 (2006. 01)

A61K 31/27 (2006. 01)

A61K 31/407 (2006. 01)

审查员 孙迎琪

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种抗感染性休克的药物组合物及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种药物组合物,其含有毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂。本发明的药物组合物用于抗感染性、特别是内毒素休克,抗休克作用增强,效果显著,且毒副作用小,克服了现有的药物常造成的副作用。本发明还涉及本发明的药物组合物在制备抗感染性、特别是抗内毒素休克药物中的应用。

1. 一种药物组合物,其含有毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂,所述的毒蕈碱受体阻断剂选自山莨菪碱;所述的毒蕈碱受体阻断剂与所述的胆碱脂酶抑制剂的质量比值为 $10-4.0 \times 10^3$ 。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:所述的胆碱脂酶抑制剂为新斯的明和/或毒扁豆碱。

3. 如权利要求2所述的药物组合物,其特征在于:所述的山莨菪碱与新斯的明的质量比值为250。

4. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

5. 如权利要求1~4任一项所述的药物组合物在制备抗感染性休克药物中的应用。

6. 如权利要求5所述的应用,其特征在于所述的抗感染性休克药物为抗内毒素性休克药物。

7. 一种药物组合物,其含有毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂,所述的毒蕈碱受体阻断剂选自阿托品;所述的胆碱脂酶抑制剂为新斯的明和/或毒扁豆碱;所述的胆碱酯酶抑制剂的用量为每1mg毒蕈碱受体阻断剂采用25ug胆碱酯酶抑制剂。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其特征在于:所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

9. 如权利要求7或8所述的药物组合物在制备抗感染性休克药物中的应用。

10. 如权利要求9所述的应用,其特征在于所述的抗感染性休克药物为抗内毒素性休克药物。

一种抗感染性休克的药物组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物组合物领域,特别涉及一种药物组合物及其应用。

背景技术

[0002] 感染性休克可见于各种微生物引起的败血症(故又称败血症休克),特别是革兰氏阴性细菌的感染,由内毒素引起的休克(内毒素性休克)。内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁上的一种脂多糖(Lipopoly Saccharide)和微量蛋白(Protein)的复合物。内毒素休克,是指大量内毒素作用于机体的免疫系统和凝血系统,超过机体各自卫系统的清除能力,产生大量生物活性物质,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1、组胺和激肽等,导致机体微循环紊乱和凝血功能障碍,出现一系列临床症状。

[0003] 现有技术中,治疗感染性休克(内毒素休克)的药物众多。毒蕈碱受体阻断剂在临床上被用于治疗循环性休克,特别是感染性休克,如山莨菪碱治疗爆发型流行性脑脊髓膜炎和中毒性细菌性痢疾等(Wang S. T., Kuo N. L., Experience in emergency treatment of shock due to infection. Chin. Med. J. 1978, 6:497-500),其治疗内毒素休克的常规剂量为:感染早期1mg/kg,中期1-2mg/kg,晚期2-3mg/kg,静脉点滴小壶入,每间隔10-15分钟给药一次;其副作用主要表现为口干、面红、轻度扩瞳、视近物模糊等,个别患者有心率加快及排尿困难。

[0004] 胆碱脂酶抑制剂常用来治疗肠穿孔诱导的急性腹膜炎模型,但会引起乙酰胆碱蓄积导致心血管系统和消化系统的副作用(Hofer S., Eisenbach C., Lukic I. K., Schneider L., Bode K., Brueckmann M., Mautner S., Wente M. N., Encke J., Werner J., Dalpke A. H., Stremmel W., Nawroth P. P., Martin E., Krammer P. H., Bierhaus A., Weigand M. A., Pharmacologic cholinesteraseinhibition improves survival in experimental sepsis. Crit. Care. Med. 2008, 36(2):404-408)。

[0005] 但是,毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂联合使用的药物组合物尚未见报道。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是克服了现有的毒蕈碱受体阻断剂治疗内毒素休克时,药物的用药剂量大且副作用多,或者胆碱脂酶抑制剂会引起乙酰胆碱蓄积导致心血管系统和消化系统的不良反应等的缺陷,提供了一种具有较显著的抗感染性休克、特别是内毒素休克,毒副作用小的药物组合物及其应用。

[0007] 本发明的药物组合物,其含有毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂。

[0008] 本发明经过研究发现毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂的联合使用治疗内毒素休克时,作用效果显著,并且使用的药物剂量小,抗休克作用大大加强,且克服了毒蕈碱受体阻断剂的口干、面红、轻度扩瞳、视近物模糊等副作用,以及使用胆碱脂酶抑制剂引起的M受体兴奋对心血管系统和消化系统的不良反应。

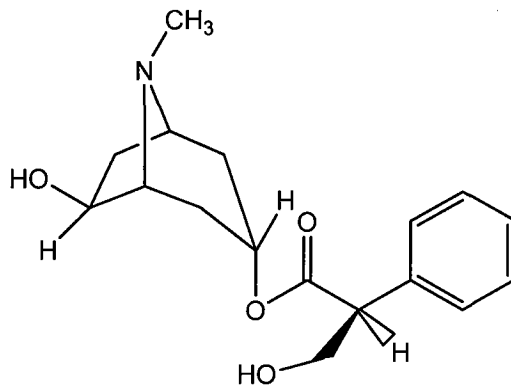
[0009] 其中,所述的毒蕈碱受体阻断剂与胆碱脂酶抑制剂的质量比值较佳的为

$10-1.6 \times 10^4$, 更佳的为 $2.5 \times 10^2-4.0 \times 10^3$ 。

[0010] 其中,所述的毒蕈碱受体阻断剂为本领域常规使用毒蕈碱受体阻断剂,较佳的选自山莨菪碱、含山莨菪碱的植物提取物、阿托品、东莨菪碱、含东莨菪碱的植物提取物中的一种或多种。

[0011] 所述的山莨菪碱的结构式如式 1 所示,它是由托品酸和有机碱形成的酯类,结构与阿托品和东莨菪碱相类似,在托品基的 6 位碳原子上有不对称的羟基。

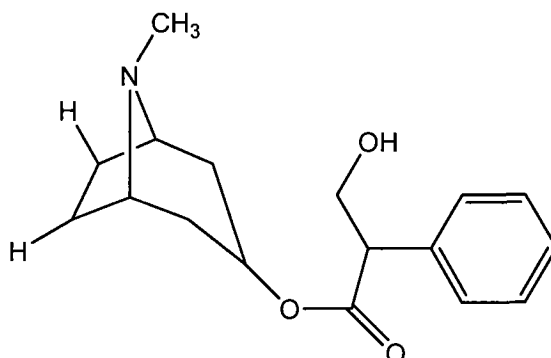
[0012]



[0013] 式 1

[0014] 所述的阿托品的结构式如式 2 所示。

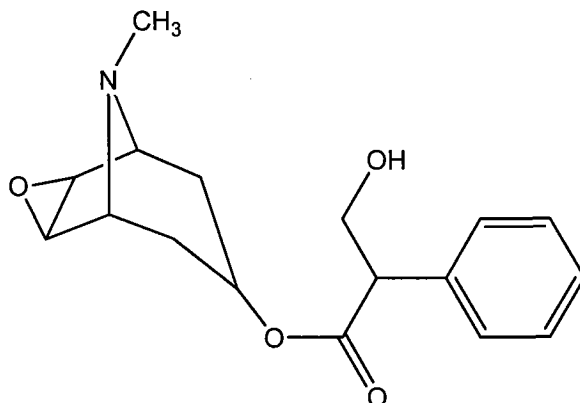
[0015]



[0016] 式 2

[0017] 所述的东莨菪碱的结构式如式 3 所示。

[0018]



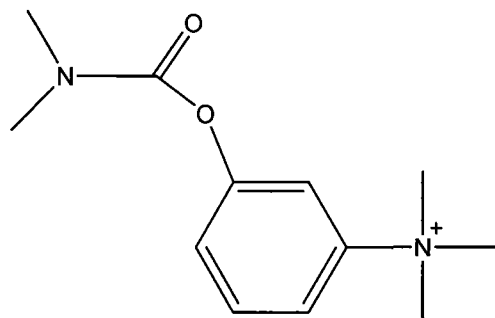
[0019] 式 3

[0020] 其中,所述的胆碱脂酶抑制剂为本领域常规使用的胆碱脂酶抑制剂,较佳的为新

斯的明和 / 或毒扁豆碱。

[0021] 所述的新斯的明的结构式如式 4 所示。

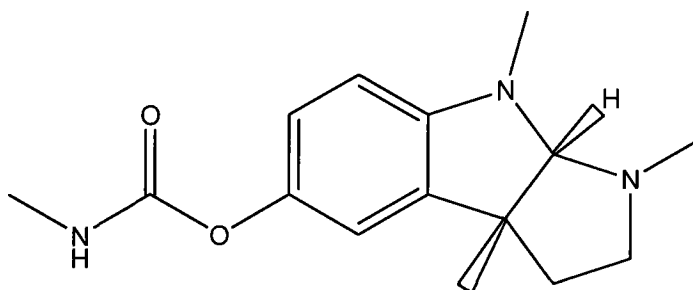
[0022]



[0023] 式 4

[0024] 所述的毒扁豆碱的结构式如式 5 所示。

[0025]



[0026] 式 5

[0027] 本发明中,所述的山莨菪碱和东莨菪碱还可以从植物中提取。所述的山莨菪碱可从植物山莨菪中提取,提取方法可参考文献《Simultaneous analysis of hyoscyamine, scopolamine, 6 β -hydroxyhyoscyamine and apoatropine in Solanaceous hairy roots by reversed-phase high-performance liquid chromatography》(Journal of Chromatography A, 2005, 1091(1-2): 32-39)。东莨菪碱可从茄科植物中提取,提取方法可参考文献《Analysis of tropane and related alkaloids》(Journal of Chromatography A, 2002, 978(1-2): 1-35)。

[0028] 本发明中一较佳实例,所述的毒蕈碱受体阻断剂为山莨菪碱,所述的胆碱脂酶抑制剂为新斯的明。所述的山莨菪碱与新斯的明的质量比值较佳的为 250。

[0029] 本发明中述及的各原料或试剂均市售可得。

[0030] 本发明药物组合物的制备方法可以是将现有的市售可得的上述化合物,或从植物中提取的含上述化合物的提取物,按配比,采用本领域的常规方法混合,即可。

[0031] 本发明的药物组合物还可包含现有其他的治疗休克的药物作为药物活性成分,如多巴胺或者酚妥拉明等。

[0032] 根据需要,本发明的药物组合物还可包括药学上可接受的载体。所述的药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体,其中,稀释剂如淀粉、糖粉、糊精、微晶纤维素、甘露醇、乳糖和大豆油等;粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素等;崩解剂如羧甲基纤维素钠或低取代羟丙纤维素等;润滑剂如硬脂酸镁或滑石粉等;稳定剂如羧甲基纤维素钠或环糊精等;防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或苯甲酸钠等。另外,还可以在该药物组合物

中加入其他辅助剂如香味剂和 / 或甜味剂如蔗糖、果糖和天冬甜素等。该药物组合物的活性成分是治疗有效量的本发明的毒蕈碱受体阻断剂和胆碱脂酶抑制剂的药物组合物。该药物组合物可采用医学领域常规的方法,将所述的活性成分与药学上可接受的载体制成各种剂型。当用于口服时,可将其制备成常规的固体制剂如片剂、胶囊、软胶囊、液体制剂、颗粒剂、煎膏剂、丸剂、滴丸剂、悬浮剂、分散剂、糖浆剂或栓剂等;用于注射时,可将其制备成注射液。本发明的各药物组合物可以按剂型通过静脉注射、皮下注射或口服的形式施加于需要这种治疗的患者。施加给需要治疗的患者的一般的剂量为毒蕈碱受体阻断剂为 1-100mg/kg,胆碱脂酶抑制剂为 6.25-100ug/kg;较佳的剂量毒蕈碱受体阻断剂为 12.5-50mg/kg,胆碱脂酶抑制剂为 12.5-50ug/kg;最佳的剂量为山莨菪碱 12.5mg/kg,新斯的明 50ug/kg。在具体使用过程中,还可根据患者的年龄、病情等酌情变化。

[0033] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0034] 本发明的积极进步效果在于:本发明提供了一种药物组合物及其应用。该药物组合物用于治疗抗感染性休克、特别是抗内毒素休克,抗体克作用增强,效果显著,且毒副作用小,克服了现有的药物常造成的副作用。

具体实施方式

[0035] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

[0036] 实施例 1-7

[0037] 表 1 给出了本发明的药物组合物实施例 1~7 的配方,按表 1 中所列组分及其配比,简单混合均匀,即制得各药物组合物。

[0038] 表 1 本发明药物组合物的配方

[0039]

实施例	毒蕈碱受体阻断剂种类	胆碱脂酶抑制剂种类	毒蕈碱受体阻断剂:胆碱脂酶抑制剂的质量比
1	山莨菪碱	新斯的明	10
2	阿托品	毒扁豆碱	1.6×10^4
3	东莨菪碱	新斯的明	2.5×10^2
4	山莨菪碱植物提取物	毒扁豆碱	4.0×10^3
5	阿托品	新斯的明	0.8×10^4
6	东莨菪碱植物提取物	毒扁豆碱	3.0×10^3
7	东莨菪碱	新斯的明	2.5×10^2
	多巴胺, 质量百分比 0.5%		

[0040] 注:上述的山莨菪碱植物提取物提取方法可参考文献《Simultaneous analysis of hyoscyamine, scopolamine, 6 β -hydroxyhyoscyamine and apatropine in Solanaceous hairy roots by reversed-phase high-performance liquid chromatography》(Journal of Chromatography A, 2005, 1091(1-2):32-39);所述的东莨菪

碱植物提取物的提取方法可参考文献《Analysis of tropane and related alkaloids》(Journal of Chromatography A, 2002, 978(1-2) :1-35)。

[0041] 效果实施例 1

[0042] 考察本发明的药物组合物使用治疗内毒素休克的治疗效果,为便于计算,均使用剂量计算。采用对小鼠腹腔注射内毒素 (25mg/kg) 来诱导内毒素休克的模型 (Borovikova L. V., Ivanova S., Zhang M., et al :Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature, 2000, 405 :458-462),接着分别单独给予不同剂量的毒蕈碱受体阻断剂或者胆碱脂酶抑制剂 (对比例),或者按照不同比例,给予毒蕈碱受体阻断剂后接着给予胆碱脂酶抑制剂联合治疗,给药方式均为腹腔注射。然后每隔 3 小时观察一次,共观察 72 小时,记录动物的生存情况。

[0043] 表 2 本发明的药物组合物治疗内毒素休克的治疗效果

[0044]

序号	内毒素 用量 mg/kg,iv	毒蕈碱受体阻断剂		胆碱脂酶抑制剂		动物 数	72h 存 活数	生存 率	不良 反应
		种类	用量 mg/kg,ip	种类	用量 ug/kg,ip				
1	25	山莨菪碱	50	新斯的明	50	10	8	80%	无
2	25	山莨菪碱	12.5	新斯的明	25	10	8	80%	无
3	25	山莨菪碱	12.5	新斯的明	50	10	9	90%	无
4	25	山莨菪碱	25	新斯的明	50	10	7	70%	无
5	25	山莨菪碱	6.25	新斯的明	25	10	6	60%	无
6	25	山莨菪碱	25	新斯的明	25	10	8	80%	无
7	25	山莨菪碱	25	毒扁豆碱	25	10	6	60%	无
8	25	阿托品	1	新斯的明	25	10	5	50%	无
9	25	阿托品	1	毒扁豆碱	25	10	5	50%	无
10	25	山莨菪碱	25	新斯的明	25	25	23	92%	无
对比 1	25	\	\	\	\	10	0	0	\
对比 2	25	\	\	\	\	25	2	0	\
对比 3	25	山莨菪碱	25	\	\	25	16	64%	有
对比 4	25	山莨菪碱	50	\	\	25	14	56%	有
对比 5	25	山莨菪碱	100	\	\	25	14	56%	有
对比 6	25	\	\	新斯的明	25	25	16	64%	有
对比 7	25	\	\	新斯的明	50	25	18	72%	有
对比 8	25	\	\	新斯的明	100	25	13	52%	有

[0045] 结论:效果实施例研究了本发明的药物组合物治疗内毒素休克,观察小鼠 72 小时生存率,结果上表所示。举例说明,比较效果例 6 和对比例 3 及 6,发现 25mg/kg, ip 的山莨菪碱与 25ug/kg, ip 的新斯的明的联合使用,小鼠的生存率远远大于单独使用 25mg/kg, ip 的山莨菪碱或者 25ug/kg, ip 的新斯的明时的生存率。由此表明,两药合用对内毒素休克小鼠 72 小时存活率大大高于两药分别单独应用,两种药物的协同抗休克作用大大加强。并且,上述效果实施例同对比例相比发现,两类药物小剂量合用还明显降低这两类药单独应用时的副作用等不良反应。

[0046] 效果实施例 2

[0047] 考察本发明的药物组合物使用治疗内毒素休克的时间窗,在休克发生 0 小时,3 小

时,6 小时分别用药,结果如下表。

[0048] 表 3 本发明的药物组合物在不同时间给药治疗内毒素休克的治疗效果

[0049]

序号	内毒素 用量 mg/kg,iv	毒蕈碱受体阻断剂		胆碱脂酶抑制剂		用药 时间	动物 数	72h 存 活数	生存 率
		种类	用量 mg/kg,ip	种类	用量 ug/kg,ip				
1	25	\	\	\	\	\	21	2	9%
2	25	山莨菪碱	25	新斯的明	25	0h	21	19	90%
3	25	山莨菪碱	25	新斯的明	25	3h	21	11	52%
4	25	山莨菪碱	25	新斯的明	25	6h	11	8	73%

[0050] 结论:本发明考察了药物组合物治疗内毒素休克的时间窗,如上表所示,结果表明在休克发生以后 3 小时,6 小时适用本发明的药物组合物均有抗休克的作用。