

[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 200610101849.3

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1915428A

[22] 申请日 1991.5.10

[21] 申请号 200610101849.3

分案原申请号 200510003573.0

[30] 优先权

[32] 1990.5.11 [33] US [31] 522,360

[71] 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 安东尼·A·福萨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 黄可峻

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

协同治疗组合物及方法

[57] 摘要

本发明涉及达到治疗效果(如降低哺乳动物的血压和治疗充血性心力衰竭)的组合物和方法。更明确地说,本发明涉及包括足以产生协同疗效量的至少两种选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和血管紧张肽 II 拮抗剂的治疗物的协同组合物,本发明还涉及获得协同治疗作用的方法,该方法包括将足以达到协同疗效量的至少两种选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和血管紧张肽 II 拮抗剂的治疗物依次或同时给药。

1.一种制备用于与第二种药用组合物同时使用的第一种药用组合物的方法，这两种药用组合物同时使用时可在哺乳动物中对降低血压和/或治疗充血性心力衰竭取得治疗效果，该效果大于所述第一种和第二种药用组合物分别使用达到的总治疗效果，第二种药用组合物包括高血压蛋白原酶抑制剂或血管紧张肽 II 拮抗剂，所述方法包括将血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和药学上可接受的的稀释剂或载体混合。

2.一种制备用于与第二种药用组合物同时使用的第一种药用组合物的方法，这两种药用组合物同时使用时可在哺乳动物中对降低血压和/或治疗充血性心力衰竭取得治疗效果，该效果大于所述第一种和第二种药用组合物分别使用达到的总治疗效果，第二种药用组合物包括高血压蛋白原酶抑制剂或血管紧张肽 I 转化酶抑制剂或高血压蛋白原酶抑制剂和血管紧张肽 I 转化酶抑制剂，所述方法包括将血管紧张肽 II 拮抗剂和药学上可接受的的稀释剂或载体混合。

3.一种制备用于与第二种药用组合物同时使用的第一种药用组合物的方法，这两种药用组合物同时使用时可在哺乳动物中对降低血压和/或治疗充血性心力衰竭取得治疗效果，该效果大于所述第一种和第二种药用组合物分别使用达到的总治疗效果，第二种药用组合物包括血管紧张肽 II 拮抗剂，所述方法包括将高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和药学上可接受的的稀释剂或载体混合。

4.一种制备用于与第二种药用组合物同时使用的第一种药用组合物的方法，这两种药用组合物同时使用时可在哺乳动物中对降低血压和/或治疗充血性心力衰竭取得治疗效果，该效果大于所述第一种和第二种药用组合物分别使用达到的总治疗效果，第二种药用组合物包括血管紧张肽 I 转化酶抑制剂，所述方法包将高血压蛋白原酶

抑制剂、血管紧张肽 II 拮抗剂和药学上可接受的稀释剂或载体混合。

5.一种制备用于与第二种药用组合物同时使用的第一种药用组合物的方法，这两种药用组合物同时使用时可在哺乳动物中对降低血压和/或治疗充血性心力衰竭取得治疗效果，该效果大于所述第一种和第二种药用组合物分别使用达到的总治疗效果，第二种药用组合物包括高血压蛋白原酶抑制剂，所述方法包括将血管紧张肽 I 转化酶抑制剂、血管紧张肽 II 拮抗剂和药学上可接受的稀释剂或载体混合。

协同治疗组合物及方法

本申请是申请日为 1991 年 5 月 10 日的发明创造名称为“协同治疗组合物和方法”的中国专利申请（国家申请号为 200510003573.0）的分案申请。

本发明涉及对哺乳动物具有治疗作用如降低血压和治疗充血性心力衰竭的组合物和方法。更明确地说，本发明涉及至少包括两种选自下述治疗物的协同组合物，即选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽I 转化酶抑制剂和血管紧张肽 II 拮抗剂，其中抑制剂和拮抗剂的用量要足以对哺乳动物产生协同治疗作用如降低血压和治疗充血性心力衰竭。此外，本发明还涉及对哺乳动物获得协同治疗作用如降低血压和治疗充血性心力衰竭的方法，该方法包括将至少两种选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和血管紧张肽II 拮抗剂的治疗物或者按任何顺序相继给药或者同时给药给所述哺乳动物，其用量应足以获得协同治疗效果。

抑制血压蛋白原酶和血管紧张肽原裂解作用的高血压蛋白原酶抑制剂的例子见美国专利4, 814, 342和4, 895, 834，有关部分本文引作参考文献。该高血压蛋白原酶抑制剂能用于降低哺乳动物的血压、治疗充血性心力衰竭以及获得其他治疗效果。

血管紧张肽I 转化酶抑制剂的例子见美国专利 4, 046, 889和 4, 374, 829，有关部分本文引作参考文献。已知的血管紧张肽 I 转化酶抑制剂有巯甲丙脯酸、依那普利(enalapril)、赖诺普利(lisinopril)和雷米普利(ramipril)。该血管紧张肽 I 转化酶(ACE)抑制剂可用于降低哺乳动物的血压、治疗充血性心力衰竭以及达到其他治疗效果。

血管紧张肽II 拮抗剂(AII 拮抗剂) 的例子见美国专利 4, 355, 040、美国专利 4, 880, 804、欧洲专利253310、欧洲专利 323841和欧洲专利 324377，有关部分本文引作参考文献。Dup753是已知的AII

拮抗剂。该 AII 拮抗剂可用于降低哺乳动物的血压和治疗充血性心力衰竭。

一种高血压蛋白原酶抑制剂(已知为H77)的作用与一种ACE抑制剂(巯甲丙脯酸)的作用的对比研究已经有报道,见 Tree, M. 等人, "J. Hypertension" 7: 351-355(1989年)。该研究特别指出:由于获得了相似的效果,这说明高血压蛋白原酶抑制剂和 ACE抑制剂降低血管紧张肽II的机理相同。ACE抑制剂MK-422和高血压蛋白原酶抑制剂的血液动力学作用的对比研究也有报道,在该研究中,各种效果相同,见 Sweet, C. S. 等人, "J. Cardiovasc. Pharmacol." 6:1067-1075(1984年)。高血压蛋白原酶抑制剂 H77 与ACE抑制剂巯甲丙脯酸的作用的对比研究还见 Oldham, A. A. 等人, "J. Cardiovasc. Pharmacol." 6: 672-677(1984)年。该研究指出,在进行 H77 输液时,注射巯甲丙脯酸对降压可产生轻微的加强作用。

在本发明之前,还没有将高血压蛋白原酶抑制剂与 ACE抑制剂同时使用达到协同降压效果或任何其他协同治疗效果(如使用一定量的高血压蛋白原酶抑制剂和 ACE抑制剂达到治疗充血性心力衰竭效果)的报道。

此外,在本发明之前,还没有使用或打算将高血压蛋白原酶抑制剂与AII拮抗剂同时使用、ACE抑制剂与AII拮抗剂同时使用或高血压蛋白原酶抑制剂与ACE抑制剂和AII拮抗剂同时使用达到协同治疗效果(如协同降压效果或协同治疗充血性心力衰竭效果)的报道。

本发明涉及达到协同治疗效果(如按需要降低哺乳动物的血压和治疗哺乳动物的充血性心力衰竭)的方法和组合物。更明确地说,本发明涉及按需要降低血压的方法包括将至少两种选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽I转化酶抑制剂和血管紧张肽II拮抗剂的治疗物给药给哺乳动物。本发明还涉及可用于按需要给药给哺乳动物的含至

少两种选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和血管紧张肽II 拮抗剂的治疗物的组合物。此外，本发明涉及治疗哺乳动物的充血性心力衰竭的方法，包括给药给所述哺乳动物一定量的至少两种选自高血压蛋白原酶抑制剂、血管紧张肽 I 转化酶抑制剂和血管紧张肽II 拮抗剂的治疗物。

本文所用“协同”一词是指在本发明使用量下，用本发明的方法和组合物达到的效果大于分别使用相同剂量的上述抑制剂和拮抗剂所达到效果的总和。

根据本发明，第一，一定量的高血压蛋白原酶抑制剂和 ACE 抑制剂可以获得协同治疗效果，如果按所述量单独给药，则不能达到所述效果，协同效果比每种抑制剂分别给药所达到的总效果要大。按照本发明，较好的治疗效果是按需要降低哺乳动物的血压和治疗哺乳动物充血性心力衰竭。高血压蛋白原酶抑制剂和 ACE 抑制剂的给药方法可以是相继给药或同时给药，优选同时给药的方法。对于相继给药而言，高血压蛋白原酶抑制剂可以在 ACE 抑制剂给药前或后给药，但以高血压蛋白原酶抑制剂在 ACE 抑制剂给药前给药为好。

根据本发明，第二，一定量的高血压蛋白原酶抑制剂和 AII 拮抗剂可以获得协同治疗效果，如果按所述量单独给药，则不能达到所述效果，协同效果比抑制剂和拮抗剂分别给药所达到的总效果要大。按照本发明，较好的治疗效果是按需要降低哺乳动物的血压和治疗哺乳动物充血性心力衰竭。高血压蛋白原酶抑制剂和 AII 拮抗剂的给药方法可以是相继给药或同时给药，优选同时给药的方法。对于相继给药而言，高血压蛋白原酶抑制剂可以在 AII 拮抗剂给药前或后给药，但以高血压蛋白原酶抑制剂在 ACE 抑制剂给药前给药为好。

根据本发明，第三，一定量的 ACE 抑制剂和 AII 拮抗剂可以获得协同治疗效果，如果按所述量单独给药，则不能达到所述效果，协同效

果比抑制剂和拮抗剂分别给药所达到的总效果要大。按照本发明，较好的治疗效果是按需要降低哺乳动物的血压和治疗哺乳动物充血性心力衰竭。ACE抑制剂和AII拮抗剂的给药方法可以是相继给药或同时给药，优选同时给药的方法。对于相继给药而言，ACE抑制剂可以在AII拮抗剂给药前或后给药，但ACE抑制剂在AII拮抗剂给药前给药为好。

根据本发明，第四，一定量的高血压蛋白原酶抑制剂、ACE抑制剂和AII拮抗剂可以获得协同治疗效果，如果按所述量单独给药，则不能达到所述效果，协同效果比抑制剂和拮抗剂分别给药所达到的总效果要大。按照本发明，较好的治疗效果是按需要降低哺乳动物的血压和治疗哺乳动物充血性心力衰竭。高血压蛋白原酶抑制剂、ACE抑制剂和AII拮抗剂的给药方法可以是相继给药、任何两种同时给药或三种同时给药。优选三种同时给药的方法。对于相继给药而言，抑制剂和拮抗剂可以按任何顺序给药。然而，就相继给药而言，以高血压蛋白原酶抑制剂在ACE抑制剂之前给药，依次ACE抑制剂在AII拮抗剂之前给药为佳。

由于高血压蛋白原酶抑制剂和/或ACE抑制剂和/或AII拮抗剂联合给药获得了协同治疗效果，本发明特别提供了用较少量的高血压蛋白原酶抑制剂和/或ACE抑制剂和/或AII拮抗剂达到降压效果和治疗充血性心力衰竭的好方法。因而，在实施本发明时，可以大大减少使用大剂量高血压蛋白原酶抑制剂、ACE抑制剂和/或AII拮抗剂所具有的潜在副作用而仍能降低血压或治疗充血性心力衰竭。

本发明组合物包括一定量的高血压蛋白原酶抑制剂；或一定量的ACE抑制剂；或一定量的AII拮抗剂；或一定量的高血压蛋白原酶抑制剂和一定量的ACE抑制剂；或一定量的高血压蛋白原酶抑制剂和一定量的AII拮抗剂；或一定量的ACE抑制剂和一定量的AII拮抗剂；或一定量的高血压蛋白原酶抑制剂、一定量的ACE抑制剂和一定量的AII拮

抗剂；和药学上可接受的的稀释剂或载体。在这些组合物中，高血压蛋白原酶抑制剂、ACE抑制剂和AII拮抗剂的用量为当其中的两种或多种联合给药给哺乳动物时能产生一定的治疗效果，而该用量的每种抑制剂和拮抗剂分别使用时不足以达到该效果。

含一定量高血压蛋白原酶抑制剂的本发明组合物可与含ACE抑制剂或AII拮抗剂或含ACE抑制和AII拮抗剂的本发明组合物配合给药给哺乳动物。

含一定量ACE抑制剂的本发明组合物可与含高血压蛋白原酶抑制剂或AII拮抗剂或含高血压蛋白原酶抑制剂和AII拮抗剂的本发明组合物配合给药给哺乳动物。

含一定量AII拮抗剂的本发明组合物可与含高血压蛋白原酶抑制剂或AII拮抗剂或含高血压蛋白原酶抑制剂和AII拮抗剂的本发明组合物配合给药给哺乳动物。

本发明的特点是组合物中高血压蛋白原酶抑制剂和/或ACE抑制剂和/或AII拮抗剂的含量可小于只含高血压蛋白原酶抑制剂或ACE抑制剂或AII拮抗剂的组合物的所需量。因而，含减少量的高血压蛋白原酶抑制剂和/或ACE抑制剂和/或AII拮抗剂的本发明组合物比达到相同治疗效果必须量的高血压蛋白原酶抑制剂或ACE抑制剂或AII拮抗剂所产生的副作用要小。

无论从哪方面讲，本发明并不局限于特定的高血压蛋白原酶抑制剂和/或ACE抑制剂和/或AII拮抗剂，对于已知的、以后发现或研制的高血压蛋白原酶抑制剂、ACE抑制剂和AII拮抗剂均可适用。正如本发明所述，本发明是高血压蛋白原酶抑制剂和ACE抑制剂；或高血压蛋白原酶抑制剂和AII拮抗剂；或ACE抑制剂和AII拮抗剂；或高血压蛋白原酶抑制剂、ACE抑制剂和AII拮抗剂的联合用药，而不是指某种特定的高血压蛋白原酶抑制剂或ACE抑制剂或AII拮抗剂产生本发明

的协同疗效。不过,用于本发明方法和组合物的优选高血压蛋白原酶抑制剂是 $[\alpha\text{-R}[\alpha\text{-R}^*, \beta\text{-S}^*(\text{S}^*, \text{S}^*)]]\text{-}\alpha\text{-羟基-}\beta\text{-}[[2\text{-}[[2\text{-}(4\text{-吗啉-1-羧酰胺基})\text{-1-氧-3-苯基丙基}]\text{氨基}]\text{-3-甲硫基-1-氧-丙基}]\text{氨基}]$ 环己烷丁酸异丙酯;优选的 ACE 抑制剂是巯甲丙脯酸、依那普利、赖诺普利和雷米普利;优选的 AII 拮抗剂是 Dup 753。本发明方法和组合物特别优选的 ACE 抑制剂为巯甲丙脯胺酸和依那普利。

如上所述,通过实施本发明,用比在此之前少的高血压蛋白原酶抑制剂和/或 ACE 抑制剂和/或 AII 拮抗剂可以达到期望的特定的治疗效果。通过实施本发明达到需要的治疗效果包括(但不局限于)降低哺乳动物的血压和/或治疗哺乳动物的充血性心力衰竭。在本发明之前,众所周知,要获得预期的治疗效果,一定量的 ACE 抑制剂或一定量的 AII 拮抗剂或一定量的高血压蛋白原酶抑制剂是必不可少的。现在,根据本发明,一定量的高血压蛋白原酶抑制剂(少于达到所述治疗效果的必须量)与一定量的 ACE 抑制剂和/或一定量的 AII 拮抗剂(少于达到所述治疗效果的必须量)联合给药,产生的协同治疗效果等于或大于所述治疗效果。此外,根据本发明,一定量的 ACE 抑制剂(少于达到所述治疗效果的必须量)与一定量的 AII 拮抗剂和/或一定量的高血压蛋白原酶抑制剂(少于达到所述治疗效果的必须量)联合给药,产生的协同治疗效果等于或大于所述治疗效果。此外,有意义的是,通过使用本发明的方法和组合物达到的协同治疗效果大于单独使用高血压蛋白原酶抑制剂或 ACE 抑制剂或 AII 拮抗剂的方法和组合物(给药量等于本发明方法和组合物的用量)所达到的总效果。

在本发明方法的实施中,包括同时或相继地和按任何顺序地(两种或多种)将高血压蛋白原酶抑制剂和/或 ACE 抑制剂和/或 AII 拮抗剂给药给哺乳动物,给药方法有口服、口腔给药、非肠道给药、喷雾

吸入、直肠给药或局部给药。优选口服给药。更优选同时口服给药，本文的“非肠道给药”一词包括（但不是局限于）皮下注射、静脉注射、肌肉注射和胸骨内注射及输注技术。当高血压蛋白原酶抑制剂和/或ACE抑制剂和/或AII拮抗剂被相继给药时，每种抑制剂和拮抗剂可以采用相同的方法或不同的方法给药。

本发明药用组合物包括或含高血压蛋白原酶抑制剂或含ACE抑制剂或含AII拮抗剂（含量小于获得需要治疗效果的必须量）和药学上可接受的稀释剂或载体的组合物和含高血压蛋白原酶抑制剂和ACE抑制剂和AII拮抗剂中的两种或多种（每种含量小于单独使用时获得需要的治疗效果的必须量）和药学上可接受的稀释剂或载体的组合物。

本发明组合物能以各种不同剂型口服给药，例如，可以将它们与各种药学上可接受的情性载体制成片剂、胶囊、锭剂糖锭剂、硬糖果剂、粉剂、喷雾剂、混悬剂、酏剂、糖浆等等。载体包括固态稀释剂或填料、无菌水介质和各种无毒有机溶剂等等。此外，这些口服制剂可采用各种常用的试剂适当地变甜和/或调味。一般地，在这些口服药剂中，本发明化合物的浓度范围为占总组分的约0.5%—约90%（重量），用量为足以提供需要的单位剂量。本发明化合物的其他适宜剂型包括（但不是局限于）本领域普通技术人员周知的控制释放制剂和手段。

对于口服给药，片剂含各种赋形剂（如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙）和各种崩解剂（如淀粉，优选土豆淀粉或木薯淀粉、藻酸和特定的复合硅酸盐）与粘合剂（如聚乙吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶）。此外，润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石粉或类似的成分也可以作为填充剂用于软胶囊和硬胶囊剂中；还包括乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇。当口服给药需要混悬剂和/或酏剂时，其中的主要活性成分可以与各种增甜剂或矫味剂、染料或色素配方结合使用，需

要时,还可以与乳化剂和/或水、乙醇、丙二醇、甘油和各种类似的复合物结合使用。

虽然本发明化合物的优选给药方式是口服,但也可以非肠道给药。

对于非肠道给药,可以使用化合物的芝麻油或花生油或丙二醇水溶液的溶液,以及相应的药学上可接受的盐的无菌水溶液。必要时,这些水溶液应该适当地缓冲,并用足够的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。这些特定的水溶液特别适合静脉注射、肌肉注射和皮下注射,在这方面,本领域普通技术人员按标准方法很容易就能获得所使用的无菌水介质。例如,通常用蒸馏水作液体稀释剂,最终用适合的细菌过滤器(如多孔玻璃过滤器或硅藻土过滤器或素陶瓷过滤器)过滤。这类型的优选过滤器包括贝克菲尔德滤菌器、尚伯郎细菌过滤器和 Asbestos Disk-Metal Seitz 过滤器,其中流体用吸泵吸入无菌容器中。在整个制备这些可注射用的溶液的过程中,必须采取必要手段保证最终产品在无菌条件下获得。对于经皮肤给药,化合物的制剂形式包括如溶液、洗剂、软膏、乳膏、凝胶、栓剂、缓释剂及其器具。这些剂型包括化合物并可包括乙醇、水、促渗剂和惰性载体如胶凝剂、矿物油、乳化剂、苯甲醇等等。欧洲专利申请271,983和331,382(以本发明受让人的名义申请,本文引作参考文献)公开了具体的增进皮肤通透性的组合物。

达到期望的治疗效果的高血压蛋白原酶抑制剂和/或 ACE抑制剂和/或 AII拮抗剂的必须剂量是本领域普通技术人员根据本发明无需创造性的劳动就能得到的。报道的特定的高血压蛋白原酶抑制剂的代表性剂量为0.250—1.4 mg/kg(静脉注射)和40—1200毫克/天(口服)。报道的特定的ACE抑制剂的代表性剂量为40—450毫克/天(口服)和20毫克/天(非肠道给药)。报道的特定的AII拮抗剂的代表性剂量为约0.5—500 mg/kg(口服),优选2—80 mg/kg(口服)和3 mg/kg(静脉注射)。本发明所用剂量可根据病人的需要,病情的严重

程度及所用的具体化合物而变化。此外，每天给药的剂量可分成若干份，在一天内分次给药。将产生最佳协同效果的剂量可通过同时考察本发明治疗物的药物动力学性质（如分布容积和峰时 T_{max} ）而获得，其结果是每种药物的治疗窗口可能在最大范围内重迭。本领域普通技术人员根据本发明公开的内容可以方便地定出该剂量。

通过高血压蛋白原酶抑制剂和 ACE 抑制剂联合给药达到降低血压的协同效果被证明如下。使用的高血压蛋白原酶抑制剂（RI）是 $[\alpha - R[\alpha - R^*, \beta - S^*(S^*, S^*)]] - \alpha - \text{羟基} - \beta - [[2 - [[2 - (4 - \text{吗啉} - 1 - \text{羧酰胺基}) - 1 - \text{氧} - 3 - \text{苯基丙基}] \text{氨基}] - 3 - \text{甲硫基} - 1 - \text{氧} - \text{丙基}] \text{氨基}]$ 环己烷丁酸异丙酯（见美国专利 4, 814, 342）。使用的 ACE 抑制剂是巯甲丙脯酸。

从 Charles River Laboratories (Lakeview, New Jersey) 获得重量在 250—300g 之间的雄性 Hartley 天竺鼠若干。用至少两星期的时间让天竺鼠适应环境。然后，给它们低钠饮食（Purina 改性的天竺鼠食物，未加钠）14 天，并在非连续的 3 天中注射利尿磺胺（Lasix[®] 2mg/kg，肌肉注射）。在试验前至少 24 小时内，动物用甲苯噻嗪（Rompun[®]，10mg/kg，皮下注射）和氯胺酮（Vetalar[®]，80mg/kg，肌肉注射）麻醉，并且用无菌技术将插管（PE—50）经右颈动脉插入主动脉用于直接测量平均动脉压力（MAP）。在左颈静脉也插入插管（PE—50）用于化合物的静脉给药。两导管外置于动物背的内肩胛骨区并用肝素化的葡萄糖溶液冲洗。为了防止形成血块，每根插管充以浓度为 1000 单位/毫升的肝素。手术后，给动物施以抗菌剂（甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑，Di-Trim[®]，30mg/kg，皮下注射）。让动物喝水并进食无钠食物让其恢复。在试验当天，给每只天竺鼠肌肉注射利尿磺胺（6mg/kg）促进其失钠并将其置于一面是玻璃（留作观察用）的防声通风箱中。用事先经水银压力计校正过的 Statham 23

DB压力变换器应变仪监视平均动脉压力。动脉压波形和导出的心率被连续记录在 Grass 型号7D示波器上。用 IBM PS/2型计算机(装有用户计算系统)第20秒钟进行动脉压波形取样,从积分波形算出平均动脉压。在给药前至少1小时、给药后至少2小时(通常4小时)的期间内取得平均动脉压值。将试验化合物输入静脉内,随后用250 μ l 肝素化的葡萄糖溶液冲洗。

为了定量每种药物的基线响应,作高血压蛋白原酶抑制剂(RI) (0.3—3.0 mg/kg, 静脉注射)和巯甲丙脯酸(0.03—1.0 mg/kg, 静脉注射)的剂量响应曲线($n = 4 \sim 8$)。在试验中,将高血压蛋白原酶抑制剂和巯甲丙脯酸联合给药,先给高血压蛋白原酶抑制剂,随后立刻就给巯甲丙脯酸。当高血压蛋白原酶抑制剂和血管紧张肽转化酶抑制剂被同时给药时,剂量的选择基础是产生次最大降压作用。因而,每种药贡献的效果用积分的办法进行定量并与预期效果比较,判断是否产生了加强或协同响应。

使用上述方法,各种剂量下高血压蛋白原酶抑制剂(RI)、ACE抑制剂(巯甲丙脯酸)和高血压蛋白原酶抑制剂(RI) + ACE抑制剂(巯甲丙脯酸)获得的平均动脉压改变(Δ MAP)见下表 I。AOC-MAP是每个剂量的剂量响应曲线上的面积,用梯形法计算而得。

表 I

抑制剂	剂量(mg / kg)	AOC—MAP
RI	0.3	-256
	1.0	-496
	3.0	-1829
巯甲丙脯酸	0.03	-99
	0.10	-289
	0.30	-1263
	1.0	-3272

$\left. \begin{array}{c} \text{RI} \\ + \\ \text{巯甲丙脯酸} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{c} 0.5 \\ + \\ 0.05 \end{array} \right\}$	-973
$\left. \begin{array}{c} \text{RI} \\ + \\ \text{巯甲丙脯酸} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{c} 1.5 \\ + \\ 0.15 \end{array} \right\}$	-4238

见上表I，高血压蛋白原酶抑制剂和ACE抑制剂同时给药产生的协同效果比每种抑制剂分别给药所产生的总效果要大得多。

表I的数据是在计算AOC—MAP之前平均了每种剂量下所有动物的 Δ MAP而得到的，当表I所含的数据通过平均每剂量每只动物的剂量响应曲线的面积再计算AOC—MAP时，发现由于疏漏0.5mg/kg RI+0.05mg/kg 巯甲丙脯酸的AOC—MAP反映的数据只基于6只试验动物中的3只。下表II是表I报告的实验的AOC—MAP数据，此处该数据是每剂量每只动物的剂量响应曲线测量面积和平均AOC—MAP以及测量标准偏差的结果。此外，此处的0.5mg/kg RI+0.05mg/kg 巯甲丙脯酸的数据反映的是接受该剂量的所有6只试验动物的结果。剂量响应曲线上的面积用梯形方法计算而得。

表 II

抑制剂	剂量(mg / kg)	AOC—MAP
RI	0.3	-310 (± 47)
	1.0	-568 (± 158)
	3.0	-1990 (± 408)
巯甲丙脯酸	0.03	-96 (± 16)
	0.10	-283 (± 24)
	0.30	-1036 (± 145)
	1.0	-3272 (± 350)
$\left. \begin{array}{c} \text{RI} \\ + \\ \text{巯甲丙脯酸} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{c} 0.5 \\ + \\ 0.05 \end{array} \right\}$	-1629 (± 259)

$$\left. \begin{array}{c} \text{RI} \\ + \\ \text{巯甲丙脯酸} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} 1.5 \\ + \\ 0.15 \end{array} \right\} -3877 (\pm 426)$$

上表II也表明高血压蛋白原酶抑制剂和ACE抑制剂同时给药产生了协同效果,该效果比每种抑制剂分别给药所产生的总效果要大得多。

也采用上述的一般步骤,各种剂量下ACE抑制剂巯甲丙脯酸、AII拮抗剂Dup 753和ACE抑制剂+AII拮抗剂Dup 753产生的平均动脉压的改变(表示为AOC-MAP)见下表III。试验中,巯甲丙脯酸和Dup 753联合给药,先给巯甲丙脯酸,随后立刻再给Dup 753。当同时给药时,巯甲丙脯酸和Dup 753剂量选择的根据是分别使用产生的次最大降压效果。和上表II一样,AOC-MAP是每剂量每只动物的剂量响应曲线上的平均面积。剂量响应曲线上的面积用梯形方法计算而得。

表 III

抑制剂 / 拮抗剂	剂量(mg / kg)	AOC—MAP
巯甲丙脯酸	0.03	-96 (± 16)
	0.10	-269 (± 18)
	0.30	-826 (± 128)
	1.0	-3272 (± 350)
Dup 753	0.3	-125 (± 31)
	1.0	-549 (± 96)
	3.0	-1575 (± 281)
$\left. \begin{array}{c} \text{巯甲丙脯酸} \\ + \\ \text{Dup 753} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{c} 0.05 \\ + \\ 0.5 \end{array} \right\}$	-685 (± 79)

上表III表明,ACE抑制剂和AII拮抗剂同时给药产生了协同效果,该效果大于ACE抑制剂和AII拮抗剂分别使用达到的总效果。