

[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 200780032824.5

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 10 月 14 日

[11] 公开号 CN 101557751A

[22] 申请日 2007.7.4

[21] 申请号 200780032824.5

[30] 优先权

[32] 2006.7.5 [33] US [31] 60/818,928

[32] 2007.7.2 [33] US [31] 11/772,684

[86] 国际申请 PCT/EP2007/005923 2007.7.4

[87] 国际公布 WO2008/003479 英 2008.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.4

[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 陶贻丰 郑 霞

权利要求书 9 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

用于副作用减少的药理学应激试验的方法、
组合物、单位剂量形式和药盒

[57] 摘要

提供了包括施用含有腺苷和双嘧达莫的药物组合物的方法以及包括均以低于它们各自单药剂量的剂量弹丸施用双嘧达莫与输注给予腺苷的组合施用的方法，用于在药理学应激试验中检测心肌缺血的存在和/或评价心肌缺血严重度。这些方法用于以实现最佳冠状动脉灌注的同时显著减少与腺苷有关的副作用的剂量利用腺苷的血管舒张能力。还提供用于进行所述方法的组合物、单位剂量形式和药盒。

1. 一种药物组合物，其包含重量比率约 2:1 至约 10:1 的腺昔:双嘧达莫的腺昔和双嘧达莫。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述比率为约 2:1 至约 4:1。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述比率为约 7:1。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述比率为约 8:1。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其中腺昔和双嘧达莫以允许腺昔以 35 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率施用并允许双嘧达莫以 3.5 至 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率施用的量存在。
6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中所述组合物是无菌流体。
7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其中腺昔和双嘧达莫以允许直接静脉内施用的浓度存在。
8. 根据权利要求 6 或权利要求 7 所述的药物组合物，其中腺昔和双嘧达莫以允许腺昔以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率和双嘧达莫以 8.75 至 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率施用的浓度存在。
9. 根据权利要求 6 或权利要求 7 所述的药物组合物，其中腺昔和双嘧达莫以允许腺昔以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率和双嘧达莫以 12.5 至 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率施用的浓度存在。
10. 根据权利要求 6-9 任一项所述的药物组合物，其中腺昔的浓度为约 1 至 10 mg/ml。
11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中腺昔的浓度为约 3 mg/ml。
12. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中腺昔的浓度为约 4 mg/ml。
13. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中腺昔的浓度为约 5 mg/ml。

14. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中腺苷的浓度为约 7 mg/ml。

15. 根据权利要求 6-14 任一项所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为约 0.1 至 5 mg/ml。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为约 0.375 至 0.428 mg/ml。

17. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为约 0.5 至 0.571 mg/ml。

18. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为约 0.625 至 0.714 mg/ml。

19. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为约 0.75 至 0.857 mg/ml。

20. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为约 0.875 至 1 mg/ml。

21. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其中双嘧达莫的浓度为 1 mg/ml。

22. 一种单位剂量，其包含约 2 至 50 ml 的根据权利要求 1-21 任一项所述的组合物，其中所述组合物是无菌流体。

23. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 2 ml。

24. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 3 ml。

25. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 4 ml。

26. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 5 ml。

27. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 7 ml。

28. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 8 ml。

29. 根据权利要求 22 所述的单位剂量，其包含约 14 ml。

30. 一种单位剂量，其包含约 5 至 60 mg 腺苷和约 0.5 至 30 mg 双嘧

达莫，其中组合物是能在生理学上可接受的溶剂或溶液中无菌重建的固体。

31. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 21 mg 腺昔和约 3 mg 双嘧达莫。

32. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 28 mg 腺昔和约 4 mg 双嘧达莫。

33. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 35 mg 腺昔和约 5 mg 双嘧达莫。

34. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 42 mg 腺昔和约 6 mg 双嘧达莫。

35. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 56 mg 腺昔和约 8 mg 双嘧达莫。

36. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 20 mg 腺昔和约 5 至 10 mg 双嘧达莫。

37. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 30 mg 腺昔和约 7.5 至 15 mg 双嘧达莫。

38. 根据权利要求 30 所述的单位剂量，其包含约 40 mg 腺昔和约 10 至 20 mg 双嘧达莫。

39. 一种双嘧达莫的单位剂量，其包含浓度为 0.1 至 5 mg/ml 的双嘧达莫。

40. 根据权利要求 39 所述的单位剂量，其中所述双嘧达莫浓度为约 0.5 mg/ml。

41. 根据权利要求 40 所述的单位剂量，其在 6 ml 中包含 3 mg 双嘧达莫。

42. 根据权利要求 40 所述的单位剂量，其在 8 ml 中包含 4 mg 双嘧达莫。

43. 根据权利要求 40 所述的单位剂量，其在 10 ml 中包含 5 mg 双嘧

达莫。

44. 根据权利要求 40 所述的单位剂量，其在 12 ml 中包含 6 mg 双嘧达莫。

45. 根据权利要求 40 所述的单位剂量，其在 16 ml 中包含 8 mg 双嘧达莫。

46. 根据权利要求 39 所述的单位剂量，其包含浓度约 3 mg/ml 至约 5 mg/ml 的双嘧达莫。

47. 根据权利要求 46 所述的单位剂量，其中所述双嘧达莫浓度为约 3 mg/ml。

48. 根据权利要求 46 所述的单位剂量，其中所述双嘧达莫浓度为约 4 mg/ml。

49. 根据权利要求 47 所述的单位剂量，其在 2 ml 中包含 6 mg 双嘧达莫。

50. 根据权利要求 48 所述的单位剂量，其在 2 ml 中包含 8 mg 双嘧达莫。

51. 一种腺苷的单位剂量，其配制成无菌流体组合物，其中所述剂量包装允许无菌引入体积为所述腺苷组合物体积的至少 15% 的第二流体。

52. 根据权利要求 51 所述的单位剂量，其在 6 ml 中包含 21 mg 腺苷。

53. 根据权利要求 51 所述的单位剂量，其在 6 ml 中包含 28 mg 腺苷。

54. 根据权利要求 51 所述的单位剂量，其在 12 ml 中包含 42 mg 腺苷。

55. 根据权利要求 51 所述的单位剂量，其在 12 ml 中包含 56 mg 腺苷。

56. 一种腺苷的单位剂量，其配制成无菌流体组合物，其包含浓度约 4 mg/ml 的腺苷。

57. 根据权利要求 56 所述的单位剂量，其在 7 ml 中包含 28 mg 腺苷。

58. 根据权利要求 56 所述的单位剂量，其在 14 ml 中包含 56 mg 腺苷。

59. 一种药盒，其包含双嘧达莫的至少一种单位剂量和腺苷的至少一

种单位剂量。

60. 根据权利要求 59 所述的药盒，其中所述双嘧达莫的至少一种单位剂量为根据权利要求 39-50 任一项所述的单位剂量。

61. 根据权利要求 59 或 60 所述的药盒，其中所述腺苷的至少一种剂量为根据权利要求 51-58 任一项所述的单位剂量。

62. 一种实现用于心脏诊断的冠状动脉血管舒张的方法，所述方法包括：同时施用腺苷和双嘧达莫，其中腺苷和双嘧达莫以约 2:1 至约 10:1 的腺苷:双嘧达莫重量比率胃肠外施用。

63. 根据权利要求 62 所述的方法，其中所述腺苷:双嘧达莫比率为约 7:1。

64. 根据权利要求 62 所述的方法，其中所述腺苷:双嘧达莫比率为约 8:1。

65. 根据权利要求 62 所述的方法，其中所述腺苷:双嘧达莫比率为约 4:1。

66. 根据权利要求 62 所述的方法，其中所述腺苷:双嘧达莫比率为约 2:1 至 4:1。

67. 根据权利要求 62 所述的方法，其中腺苷以 35 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用，并且双嘧达莫以 3.5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。

68. 根据权利要求 67 所述的方法，其中腺苷以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用，并且双嘧达莫以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。

69. 根据权利要求 67 所述的方法，其中腺苷以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用，并且双嘧达莫以 8.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。

70. 根据权利要求 67 所述的方法，其中腺苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用，并且双嘧达莫以 12.5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。

71. 根据权利要求 62-70 任一项所述的方法，其中腺苷和双嘧达莫胃肠外持续施用至少约 2 分钟的时段。

72. 根据权利要求 71 所述的方法，其中腺苷和双嘧达莫胃肠外持续施

用少于 6 分钟。

73. 根据权利要求 72 所述的方法，其中腺昔和双嘧达莫胃肠外持续施用约 4 分钟的时段。

74. 根据权利要求 62-73 任一项所述的方法，其中腺昔和双嘧达莫以单个组合物施用。

75. 根据权利要求 62-73 任一项所述的方法，其中腺昔和双嘧达莫由分立组合物施用。

76. 根据权利要求 62-75 任一项所述的方法，其中腺昔和双嘧达莫组合物通过静脉内输注施用。

77. 根据权利要求 62-75 任一项所述的方法，其中腺昔和双嘧达莫组合物的至少一种通过心房内或动脉内施用进行施用，其中通过心房内或动脉内施用进行施用的至少一种组合物各自以由 1/200 至 1/400 的剂量乘数调节的剂量施用。

78. 根据权利要求 62-77 任一项任一项所述的方法，其进一步包括评价心脏功能的步骤。

79. 根据权利要求 78 所述的方法，其中评价心脏功能包括使用一种或多种选自下列组的技术：心电图描记术、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)、首次通过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、灌注对比回波心动描记术、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)。

80. 根据权利要求 79 所述的方法，其中功能评价通过 SPECT 来进行。

81. 根据权利要求 79 所述的方法，其中所述评价通过 PET 来进行。

82. 根据权利要求 78-81 任一项所述的方法，其中评价心脏功能包括同位素的胃肠外施用，并且其中所述同位素在同时胃肠外施用腺昔和双嘧达莫开始后不少于 2.5 分钟施用。

83. 根据权利要求 82 所述的方法，其中所述同位素在同时胃肠外施用腺苷和双嘧达莫开始后约 2.5 分钟施用。

84. 一种实现用于心脏诊断的冠状动脉血管舒张的方法，所述方法包括：

 胃肠外施用双嘧达莫；且

 此后同时或相继胃肠外施用腺苷受体激动剂，

 其中双嘧达莫和所述腺苷受体激动剂各自以低于当通过相同的胃肠外途径以单药施用时达到最大冠状动脉血管舒张所需剂量的剂量施用。

85. 根据权利要求 84 所述的方法，其中所述腺苷受体激动剂选自由下列组成的组：腺苷、三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、一磷酸腺苷以及其前体药物和药学上可接受的盐。

86. 根据权利要求 84 或 85 所述的方法，其中胃肠外施用的每种途径独立选自由动脉内、静脉内和心房施用组成的组。

87. 根据权利要求 86 所述的方法，其中双嘧达莫通过静脉内或动脉内弹丸注射施用。

88. 根据权利要求 87 所述的方法，其中双嘧达莫以不超过 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

89. 根据权利要求 88 所述的方法，其中双嘧达莫以不超过 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

90. 根据权利要求 89 所述的方法，其中双嘧达莫以不超过 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

91. 根据权利要求 84-90 任一项所述的方法，其中双嘧达莫以至少 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

92. 根据权利要求 91 所述的方法，其中双嘧达莫以 23 至 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

93. 根据权利要求 92 所述的方法，其中双嘧达莫以 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

94. 根据权利要求 93 所述的方法，其中双嘧达莫以 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

95. 根据权利要求 84-94 任一项所述的方法，其中双嘧达莫通过 1 或 2 分钟内的静脉内输注施用。

96. 根据权利要求 84-95 任一项所述的方法，其中所述腺苷受体激动剂的施用在双嘧达莫施用结束后开始。

97. 根据权利要求 96 所述的方法，其中腺苷受体激动剂施用在双嘧达莫注射或输注后半分钟至 2 分钟开始。

98. 根据权利要求 84 所述的方法，其中双嘧达莫以与所述腺苷受体激动剂的混合物通过 2 至 6 分钟内的静脉内输注施用。

99. 根据权利要求 98 所述的方法，其中所述混合物通过 4 分钟内的静脉内输注施用。

100. 根据权利要求 84-99 任一项所述的方法，其中所述腺苷受体激动剂为腺苷，其以不超过约 $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率通过静脉内输注施用。

101. 根据权利要求 100 所述的方法，其中腺苷以不超过约 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。

102. 根据权利要求 101 所述的方法，其中腺苷以不超过 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。

103. 根据权利要求 84-102 任一项所述的方法，其中所述腺苷受体激动剂为腺苷，其以至少约 $35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率通过静脉内输注施用。

104. 根据权利要求 103 所述的方法，其中腺苷以至少约 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率通过静脉内输注施用。

105. 根据权利要求 103 所述的方法，其中腺苷以约 $35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}-100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的速率通过静脉内输注施用。

106. 根据权利要求 105 所述的方法，其中腺苷以约 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 至约 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的速率通过静脉内输注施用。

107. 根据权利要求 106 所述的方法，其中腺苷以约 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的速

率通过静脉内输注施用。

108. 根据权利要求 84-107 任一项所述的方法，其中双嘧达莫经静脉内施用并且腺苷经静脉内施用。

109. 根据权利要求 108 所述的方法，其中所述腺苷受体激动剂为腺苷，双嘧达莫的总剂量为 23 至 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，且腺苷的剂量速率为 50 至 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 。

110. 根据权利要求 109 所述的方法，其中双嘧达莫的总剂量为 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，并且腺苷的剂量速率为 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 。

111. 根据权利要求 84-110 任一项所述的方法，其进一步包括评价心脏功能的步骤。

112. 根据权利要求 111 所述的方法，其中评价心脏功能的所述步骤包括使用一种或多种选自下列组的技术：心电图描记术、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)、首次通过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、灌注对比回波心动描记术、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)。

113. 根据权利要求 112 所述的方法，其中功能评价通过 SPECT 来进行。

114. 根据权利要求 112 所述的方法，其中所述评价通过 PET 来进行。

115. 根据权利要求 111-114 任一项所述的方法，其中评价心脏功能包括胃肠外施用同位素，且其中所述同位素在相继施用双嘧达莫和所述腺苷受体激动剂 2 分钟后施用，并且在同时施用双嘧达莫和所述腺苷受体激动剂 2.5 分钟后但 3 分钟前施用。

用于副作用减少的药理学应激试验的方法、

组合物、单位剂量形式和药盒

1. 背景

心肌的功能评价、特别是心肌的氧状态的评价在指导心肌缺血的患者的护理的治疗决策中是重要的。在现有的临床实践中，心肌缺血状态最常使用非侵入性核灌注成像法如平面闪烁照相术(scintigraphy)或单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)来评价，用铊和锝作为最常用的同位素。最近，因为提供改善的影像与更少的辐射，使用铷-82 的正电子发射断层摄影术(PET)已获得认可。半侵入性经食道多普勒回波描记术还用于研究心室壁的运动，而非侵入性经胸廓多普勒回波心动描记术是测量冠状动脉血流储备的容易的且非侵入性的方法。

这些功能试验通常需要患者的心经由受控运动(controlled exercise)或通过药理学手段而“应激(stressed)”，因此属类上且俗语上称为“应激试验”。用于功能评价心肌的药理学应激物经由冠状动脉血管舒张(coronary vasodilation)而起作用 - 通过使正常血管比患病血管更大程度地扩张，这些应激物建立分流(shunt)或“心肌窃流(myocardial steal)”，导致患有冠状动脉疾病的患者的健康动脉与患病动脉中差别化的血流增加，使需要氧气供给的心肌区域有差别的成像最优化。

腺苷和双嘧达莫是冠状动脉血管舒张剂，它们各自作为应激试验的药理学应激物批准用于个体使用。腺苷通过刺激动脉壁上的腺苷嘌呤能 P1 受体而直接作用。认为双嘧达莫通过在细胞水平上阻断腺苷的重吸收而非直接作用，导致血中的内源性腺苷浓度增加。双嘧达莫产生与外源性腺苷所产生的类似的接近最大的冠状动脉充血，但不是很快。

为了确保接近最大的冠状动脉血管舒张以及为了给采集心脏图像提

供充足的时间，腺苷以 $140 \mu\text{g}/\text{kg}$ 患者体重/分钟的剂量速率(dosage rate)输注 6 分钟；双嘧达莫以 $140 \mu\text{g}/\text{kg}$ 患者体重/分钟输注 4 分钟。因此，腺苷的总推荐剂量为 $0.84 \text{ mg}/\text{kg}$ ，而 4 分钟输注中的双嘧达莫的总推荐剂量最小为 $0.56 \text{ mg}/\text{kg}$ ，平均为 $0.80 \text{ mg}/\text{kg}$ 。如果血管舒张不够充分，则 6 分钟输注中施用的双嘧达莫的总剂量可增至 $0.95 \text{ mg}/\text{kg}$ 。

尽管输注仅有几分钟，但是刺激腺苷受体的化合物伴随有很多不适的副作用。对于腺苷，报道最多的是发红(fushing)(44%)、胸痛或胸不适(40%)、呼吸困难(28%)、头痛(18%)、咽喉或颈或颌不适(15%)和胃肠不适(13%)；其他副作用不常见。

腺苷的副作用是剂量依赖性的。当在 6 分钟输注中腺苷剂量从 60 增加至 $140 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟时，症状如热感觉、脸发红、呼吸困难和胸痛增加。胸痛通常在 $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量时出现，并且在 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟时变得频繁。在 $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟或更少的剂量时，已经注意到腺苷不良反应非常少，且为轻度。然而，当通过静脉内灌注以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟或更少、或甚至以 $90-120 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟施用时，腺苷显示效力减少，故不推荐以这种减低的剂量用于应激试验。

双嘧达莫的副作用特性类似，但其不良事件不常发生。然而，双嘧达莫副作用持续更久，更难处理，因此更频繁需要施用作为解毒剂的静脉内氯茶碱。

因为认为双嘧达莫通过增加内源性腺苷而作用，所以禁忌以完全静脉内剂量使用腺苷和双嘧达莫两者。类似地，通常避免在腺苷药理学应激试验前口服摄取双嘧达莫。

为了减少在最有效的激动剂剂量时的副作用，正开发对 A2a 受体亚型有选择性的腺苷能剂(adenosinergic agent)。参见例如美国专利第 6,531,457; 6,448,235; 6,322,771; 和 5,877,180 号。开发中的特异性化合物包括 regadenoson、binodenoson 和 apadenoson (BMS068645)。然而，尽管它们有受体选择性，但已观察到这些化合物的副作用仅适度减少。此外，这些化合物具有比腺苷更长的作用持续时间；所以副作用如发红、头痛和呼吸困难持续更久。因此，尽管比腺苷更有特异性，但是这些腺苷能剂比腺苷本

身更有可能触发延长的副作用，并且更有可能需要施用药理学解毒剂，而腺苷一旦停止施用其副作用快速消散。此外，这些选择性药物还没有一个被批准用于临床使用。

因此，本领域存在对可用于药理学应激试验的注射剂(injectable agent)的持续需求，所述注射剂具有腺苷的快速起效和短暂半衰期，因而临幊上可以以与腺苷相同的方式处理，并提供最大效力和减低的副作用。

2. 概述

尽管认为双嘧达莫通过增加腺苷浓度间接作用并在临幊实践中具有与腺苷类似的副作用特征，但是发明人目前已发现非常低的胃肠外剂量的双嘧达莫 - 目前临幊上用于心脏成像研究的剂量的约 5% - 可增强辅助施用的腺苷的血管舒张效应而腺苷的副作用没有相应的增强。这允许腺苷以减低的剂量用以实现例如用于功能评价心肌功能的冠状动脉血管舒张，与现有的方案(protocol)比较，效力相等或更好而副作用减少。此外，临幊效应和血液动力学效应在停止腺苷施用后 1 分钟内有利地终止。

因此，本文描述了利用这个新发现的现象的方法、组合物、单位剂量形式和药盒(kit)。

在第一方面中，提供实现用于心脏诊断(cardiac diagnosis)的冠状动脉血管舒张的方法。所述方法包括同时施用腺苷和双嘧达莫，其中腺苷和双嘧达莫以约 2:1 至约 10:1 的腺苷:双嘧达莫重量比率胃肠外施用。

在本方法的某些实施方案中，所述腺苷:双嘧达莫比率为约 2:1 至 4:1，例如 4:1；在各种其他的实施方案中，所述腺苷:双嘧达莫比率为约 7:1 或约 8:1。

在本方法的各种实施方案中，腺苷以 35 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用并且双嘧达莫以 3.5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用。在一些实施方案中，腺苷以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用并且双嘧达莫以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用；腺苷以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用并且双嘧达莫以 8.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用；腺苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用并且双

嘧达莫以 12.5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的剂量速率施用。

腺昔和双嘧达莫可胃肠外持续施用至少约 2 分钟的时段、通常少于约 6 分钟。在某些实施方案中，腺昔和双嘧达莫可胃肠外持续施用约 4 分钟的时段。

在本文所提出的方法的一些实施方案中，腺昔和双嘧达莫以单个组合物施用。在其他实施方案中，腺昔和双嘧达莫由分立组合物 (separate compositions) 施用。

在多种实施方案中，至少一种腺昔和双嘧达莫通过静脉内输注施用。在一些实施方案中，至少一种腺昔和双嘧达莫通过心房内或动脉内施用进行施用。在一些实施方案中，与静脉内剂量比较，所述剂的剂量可使用 1/200-1/400 的剂量乘数(multiplier)向下调节。在其中腺昔和/或双嘧达莫通过冠状动脉内施用而施用的实施方案中，与静脉内剂量比较，所述剂的剂量可使用 1/200-1/400 的剂量乘数向下调节。

在某些实施方案中，所述方法有用地进一步包括评价心脏功能的步骤。评价心脏功能可包括使用一种或多种选自下列组的技术：心电图描记术、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)、首次通过放射性核素血管造影术(first pass radionuclide angiography)、平衡放射性核素血管造影术、核磁共振(NMR)成像、灌注对比回波心动描记术(perfusion contrast echocardiography)、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)。在某些实施方案中，功能评价通过 SPECT 来进行；在其他实施方案中，所述评价通过 PET 来进行。

在进一步包括心脏功能的评价的本方法的某些实施方案中，评价心脏功能包括同位素的胃肠外施用。所述同位素通常在同时胃肠外施用腺昔和双嘧达莫开始后不少于 2.5 分钟施用。在一些实施方案中，同位素可在腺昔和双嘧达莫的同时施用开始后不少于 2.55 分钟、不少于 2.6 分钟、不少于 2.65 分钟、不少于 2.7 分钟、不少于 2.75 分钟施用。在一些实施方案中，同位素可在腺昔和双嘧达莫的同时胃肠外施用开始后约 2.5-2.75 分钟施

用。

在第二方面中，提供实现用于心脏诊断的冠状动脉血管舒张的方法。这些方法包括：(i) 胃肠外施用双嘧达莫；和(ii) 此后同时或相继胃肠外施用腺苷受体激动剂。双嘧达莫和腺苷受体激动剂各自以低于当通过相同的胃肠外途径以单药施用时达到最大冠状动脉血管舒张所需剂量的剂量施用。

在一些实施方案中，所述腺苷受体激动剂选自由下列组成的组：腺苷、三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、一磷酸腺苷(AMP)以及腺苷或AMP、ADP、ATP的前体药物和药学上可接受的盐。

胃肠外施用的每种途径可独立选自由下列组成的组：动脉内、静脉内和心房施用。在一些实施方案中，双嘧达莫通过静脉内或动脉内弹丸注射(bolus injection)施用。在某些实施方案中，双嘧达莫以不超过140 μg/kg、不超过50 μg/kg、甚至不超过40 μg/kg的剂量、并且通常以至少14 μg/kg的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。例如，在一些实施方案中，双嘧达莫以23至60 μg/kg(如35 μg/kg或40 μg/kg)的剂量静脉内或动脉内弹丸施用。

在不同的实施方案中，双嘧达莫通过1或2分钟内的静脉内输注施用。

在这些实施方案的一些中，所述腺苷受体激动剂施用在双嘧达莫施用结束后、如在双嘧达莫注射或输注后30秒至2分钟开始。

在多种实施方案中，双嘧达莫以与腺苷受体激动剂的混合物通过2至6分钟内(如4分钟)的静脉内输注施用。

在典型的实施方案中，所述腺苷受体激动剂是腺苷，它以约35 μg/kg/分钟-100 μg/kg/分钟的剂量速率通过静脉内输注而施用。在这些实施方案中，腺苷以不超过约100 μg/kg/分钟的剂量速率施用。在一些实施方案中，腺苷以不超过约70 μg/kg/分钟、甚至不超过约50 μg/kg/分钟的剂量速率施用。在示例性的实施方案中，所述腺苷受体激动剂是腺苷，它以至少约35 μg/kg/分钟、甚至至少约50 μg/kg/分钟的剂量速率通过静脉内输注施用。例如，在一些实施方案中，腺苷以约50 μg/kg/分钟至约70 μg/kg/分钟(如约70 μg/kg/分钟)的速率通过静脉内输注施用。

在一些实施方案中，双嘧达莫经静脉内施用并且腺苷经静脉内施用。

在某些示例性实施方案中，所述腺苷受体激动剂是腺苷，双嘧达莫的总剂量为 23 至 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，并且腺苷的剂量速率为 50 至 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 。例如，在一些实施方案中，双嘧达莫的总剂量为 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 并且腺苷的剂量速率为 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 。

该方法可进一步包括评价心脏功能的步骤。在一些实施方案中，评价心脏功能包括同位素的胃肠外施用，并且所述同位素在双嘧达莫和该腺苷受体激动剂相继施用 2 分钟后施用，并且在双嘧达莫和该腺苷受体激动剂同时施用 2.5 分钟后、2.55 分钟后、2.6 分钟后、2.65 分钟后、2.75 分钟后、2.8 分钟后、2.85 分钟后、2.9 分钟后或 2.95 分钟后但 3 分钟前施用。在一些实施方案中，同位素在相继施用双嘧达莫和该腺苷受体激动剂后约 2.5-2.75 分钟施用。

在第三方面中，提供包含腺苷和双嘧达莫的药物组合物。所述组合物包含约 2:1 至约 10:1、例如约 2:1 至约 4:1 的腺苷:双嘧达莫重量比率的腺苷和双嘧达莫。在一些实施方案中，所述比率为约 7:1 或 8:1。

在不同的实施方案中，腺苷和双嘧达莫以允许腺苷以 35 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用并且双嘧达莫以 3.5 至 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用的量存在。

所述组合物可以是无菌流体，例如适用于胃肠外施用、例如静脉内施用的无菌流体。在一些实施方案中，腺苷和双嘧达莫以允许不稀释而直接静脉内施用的浓度存在。

在不同的实施方案中，腺苷和双嘧达莫以允许腺苷以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率并且双嘧达莫以 8.75 至 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用的浓度存在。在一些实施方案中，腺苷和双嘧达莫以允许腺苷以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率并且双嘧达莫以 12.5 至 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量速率施用的浓度存在。

在此处提供药物组合物的一系列实施方案中，腺苷的浓度为约 1 至 10 mg/ml 。有用地，腺苷的浓度为约 3 mg/ml 或 4 mg/ml ，甚至 5 mg/ml 或 7 mg/ml 。

在某些实施方案中，双嘧达莫的浓度为约 0.1 至 5 mg/ml，例如：0.375 至 0.428 mg/ml；0.5 至 0.571 mg/ml；0.625 至 0.714 mg/ml；0.75 至 0.857 mg/ml；和 0.875 至 1 mg/ml。例如，所述浓度可以是 1 mg/ml。

在另一个方面中，提供包含如上所述的含有腺苷和双嘧达莫的药物组合物的单位剂量形式。

在一些实施方案中，所述单位剂量包含约 2 至 50 ml 的配制成适于胃肠外施用的无菌流体（通常为无菌、无热原溶液）的药物组合物。在一些实施方案中，所述单位剂量包含约 2 ml、3 ml、4 ml、7 ml、8 ml 或 14 ml。

在一些实施方案中，所述单位剂量包含约 5 至 60 mg 腺苷和约 0.5 至 30 mg 双嘧达莫；所述组合物是能在生理学上可接受的溶剂或溶液中无菌重建(reconstitution)的固体。

在示例性的实施方案中，例如，所述单位剂量包含约 14 mg 腺苷和约 2 mg 双嘧达莫、21 mg 腺苷和约 3 mg 双嘧达莫；约 28 mg 腺苷和约 4 mg 双嘧达莫；约 35 mg 腺苷和约 5 mg 双嘧达莫；约 42 mg 腺苷和约 6 mg 双嘧达莫；约 56 mg 腺苷和约 8 mg 双嘧达莫；约 20 mg 腺苷和约 5 至 10 mg 双嘧达莫；约 30 mg 腺苷和约 7.5 至 15 mg 双嘧达莫；约 40 mg 腺苷和约 10 至 20 mg 双嘧达莫。

在进一步的方面中，提供双嘧达莫的单位剂量。在不同的实施方案中，双嘧达莫以约 0.1 至 5 mg/ml 的浓度的溶液供应。

在某些实施方案中，所述双嘧达莫浓度通常为约 0.5 mg/ml。这些实施方案有在 6 ml 中包含 3 mg 双嘧达莫、在 8 ml 中包含 4 mg 双嘧达莫、在 10 ml 中包含 5 mg 双嘧达莫、在 12 ml 中包含 6 mg 双嘧达莫、在 16 ml 中包含 8 mg 双嘧达莫的单位剂量形式。在一些实施方案中，所述单位剂量包含通常以 1 ml 或 2 ml 的体积、浓度约 3 mg/ml 至约 5 mg/ml（如 3 mg/ml 或 4 mg/ml）的双嘧达莫，提供在 2 ml 中包含 6 mg 双嘧达莫和在 2 ml 中包含 8 mg 双嘧达莫的单位剂量形式。

在进一步的方面中，提供腺苷的单位剂量。所述单位剂量以无菌流体组合物配制，并且所述剂量包装允许无菌引入体积为腺苷组合物体积的至

少 15% 的第二流体。第二流体通常包含双嘧达莫。

在示例性的实施方案中，所述单位剂量在 6 ml 中包含 21 mg 腺苷、在 6 ml 中包含 28 mg 腺苷、在 12 ml 中包含 42 mg 腺苷、或在 12 ml 中包含 56 mg 腺苷。

在一些实施方案中，所述单位剂量可包含浓度约 4 mg/ml 的腺苷。在一些实施方案中，所述单位剂量在 7 ml 中包含 28 mg 腺苷、在 14 ml 中包含 56 mg 腺苷。

还提供药盒。所述药盒包括双嘧达莫的至少一种单位剂量和腺苷的至少一种单位剂量。在一些实施方案中，所述双嘧达莫的至少一种单位剂量为上述的单位剂量，并且所述腺苷的单位剂量为上述的单位剂量。

3. 详述

3.1 综述

尽管认为双嘧达莫通过增加腺苷浓度间接作用并在临床实践中具有与腺苷类似的副作用特性，但是发明人目前已发现非常低的胃肠外-亚临床剂量的双嘧达莫 - 目前临幊上用于心脏成像研究的剂量的约 5% - 可增强辅助施用的腺苷的血管舒张效应而腺苷的副作用没有相应的增强。这使腺苷以减低的剂量用以实现例如用于功能评价心肌功能的冠状动脉血管舒张，与现有方案比较，效力相等或更好而持续时间短的副作用减少。

在下文详细报告的两个临幊研究的第一个(实施例 1)中，以组合(即使是相继施用)的药理学应激物静脉内施用双嘧达莫和腺苷的血液动力学效应在 40 位遭受缺血性心脏病的连续患者中与单独施用腺苷的效应比较。每例患者用作自己的对照。双嘧达莫以静脉内弹丸的方式施用。此后腺苷立即通过连续静脉内输注施用 3 分钟。这两种药物各自以低于当作为单药用于心肌灌注成像时其临幊上优选的剂量的剂量施用：双嘧达莫以其单药总剂量的 4-6%、腺苷以其单药剂量速率的一半。

效应使用非侵入性经胸廓多普勒回波心动描记术(TTDE)来测量。经测量的血流速度(称为反射性冠状动脉血流值) - 不论峰值还是平均值 - 都比

在以其标准剂量速率单独施用腺苷后测量的那些绝对值低 1.5 至 4%。然而，这些差异都没有统计学上的显著性($p>0.05$)：现行标准治疗 - 以 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 单独输注腺苷 - 和相继以其典型单药总剂量的 4-6% 弹丸施用双嘧达莫、然后以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 输注腺苷之间没有统计学上的差异。

此外，在第一系列的 30 例患者中，三(3)例患者在双嘧达莫弹丸后 2 分钟、而不是此后立即接受腺苷输注，并且二(2)例患者用这两种药物在使用“Y”型连接器的同一输注管中同时注射。与相继施用方案比较，没有观察到差异。

在此项研究的 40 例患者中，与以 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 单独施用腺苷后报告胸痛的数目比较，观察到胸痛的发生显著减少。此外，相继组合与标准腺苷治疗比较，跨过所有双嘧达莫剂量累积的三种主要不良副作用 - 胸痛、呼吸困难和发红 - 的严重度减少 31.6%。这种减少具有统计学上的显著性 ($p = 0.001$)。

如在下面实施例 2 中详细报告的，目前已在随后 II 期研究中评价 27 例患者，所述 II 期研究比较了在经历单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)成像研究的冠状动脉患者中作为药理学应激物的双嘧达莫-腺苷组合施用与单独腺苷(Adenoscan®, Astellas)。

参与初步剂量探索研究的最初患者的数据证明，以 $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ 在 20-30 秒内弹丸静脉内施用双嘧达莫、随后以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 静脉内输注腺苷(在 3 例患者中测试)，或以相同的剂量同时施用这两种药(在 5 例患者中测试)，都在 7 例连续患者中提供了与 Adenoscan(腺苷注射剂)(以 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺苷)相当的图像，尽管在一例患者中评分低于 Adenoscan，但是在该方案所限定的可接受限度内。就在 10 例和 9 例连续患者中的成像效力(imaging efficacy)而言，在 10 例患者中测试的 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫、随后 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺苷的组合应激物或在 9 例患者中测试的它们以相同剂量的同时施用(腺苷 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 和双嘧达莫 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$)分别显示出与 Adenoscan 等同、且有时比 Adenoscan 更好的结果。

观察到双嘧达莫-腺苷组合与单独腺苷比较，胸痛的发生和严重度显著减少，EKG 上的 ST 变化减少。

这两项研究的数据证明，相继以 28 至 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 弹丸施用双嘧达莫 - 远远低于当双嘧达莫用作单药应激物时输注的总剂量 - 随后以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 输注腺昔(50%少于其常用剂量)在提供用于成像研究的冠状动脉血管舒张中等效，同时引起更少的副作用。这些数据也证明双嘧达莫和腺昔可以以 4 分钟内单次输注组合以达到类似的效果。胸痛和明显心脏阻塞的危险在本发明的组合所减少的副作用之列。

因此，本文描述利用这个发现的方法、药物组合物、单位剂量形式和药盒，以使腺昔和双嘧达莫两者的一些最常见副作用 - 明显的心脏副作用 - 显著减少、同时保持用于诊断心肌缺血的最佳冠状动脉血管舒张的剂量将腺昔与双嘧达莫组合。

3.2 实现冠状动脉血管舒张的方法

在第一方面中，提供实现用于心脏诊断的冠状动脉血管舒张的方法。

在典型的实施方案中，所述方法包括胃肠外施用双嘧达莫和此后同时或相继胃肠外施用腺昔受体激动剂。双嘧达莫和腺昔受体激动剂各自以低于当各自药物单独通过相同的胃肠外途径施用时达到最大冠状动脉血管舒张所需剂量的剂量施用。双嘧达莫和该腺昔受体激动剂以足以实现所需的治疗或诊断效应的重量比率的量和持续时间施用。

在临床实践中典型的程控注射器泵或微泵有效地用于促进以精确剂量的胃肠外施用。

如下文进一步描述，胃肠外施用的途径根据所需的临床效应而选择。在某些实施方案中，双嘧达莫和腺昔受体激动剂的至少一种通过静脉内输注施用。在其他实施方案中，双嘧达莫和腺昔受体激动剂的至少一种通过动脉内输注如冠状动脉内输注、或通过心房内输注而施用。在这些后面的实施方案中，如下文进一步描述，这些活性物以比静脉内输注更低的速率和更低的剂量施用。而在其他的实施方案中，这些活性物的至少一种以灌注液施用。

在一些实施方案中，双嘧达莫和腺昔受体激动剂的至少一种在至少 1 分钟、通常至少 2 分钟、3 分钟、4 分钟、5 分钟、甚至至少 6 分钟的时段

内输注。本文所使用的“连续输注”是指在至少 2 分钟的时段内输注。

在一些实施方案中，双嘧达莫以 $3.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 至 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的输注速率通过静脉内输注施用。本文所述的所有剂量范围包括所述的上限值和下限值以及非整数的中间值。因此，在一些实施方案中，双嘧达莫以至少约 $3.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $7.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $8.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $11.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $13 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $13.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $16.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $17 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、和至少约 $17.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $18 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $19 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $23 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $27 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $28 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $29 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $31 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $32 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $34 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $36 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $38 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $39 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $41 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $42 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $44 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $45 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $46 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $47 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $48 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $49 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 和容许的中间值的速率输注。

在一些实施方案中，双嘧达莫以不超过约 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $49 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $48 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $47 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $46 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $45 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $44 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $42 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $41 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $39 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $38 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $36 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $34 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 $32 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、

不超过约 31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 17.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 16.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 13.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 11.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 8.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟和容许的中间值的速率静脉内输注。

在一些实施方案中，双嘧达莫通常在约 20-30 秒的时段内以弹丸施用。

在这些实施方案的一些中，双嘧达莫以静脉内弹丸的方式施用。在这种实施方案中，双嘧达莫以 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量施用。在不同的实施方案中，双嘧达莫以 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量静脉内弹丸施用。

因此，在某些实施方案中，双嘧达莫以至少约 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、至少约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、甚至至少约 70、80、90、100、110、120、130 甚至 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量以及容许的中间剂量静脉内弹丸施用。

在一些实施方案中，双嘧达莫以不超过约 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、110 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、甚至不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、甚至不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超

过约 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、不超过约 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和容许的中间值的剂量静脉内弹丸施用。

当对人施用时，用于本发明方法的双嘧达莫的剂量可通过以 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 表示的剂量乘以个体的重量，以 μg 来表示。例如，对于重量为 50 kg 的人，用于本方法的双嘧达莫的剂量可表示为 700 至 7,000 μg 的范围；对于重量为 60 kg 的人，所述双嘧达莫的剂量可表示为 840 至 8,400 μg 的范围；对于重量为 75 kg 的人，所述双嘧达莫的剂量可表示为 1,050 至 10,500 μg 的范围；并且对于重量为 100 kg 的人，所述剂量可表示为 1,400 至 14,000 μg 的范围。

在不同的实施方案中，双嘧达莫以不超过约 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 或不超过约 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 和容许的中间值的输注速率动脉内输注。

在不同的实施方案中，腺苷受体激动剂选自由腺苷和腺苷供体(即可代谢成腺苷的化合物)组成的组，所述腺苷供体包括天然供体(如各自以与腺苷大致相同的剂量的三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)和一磷酸腺苷(AMP))和能代谢成腺苷的任何合成分子，及其药学上可接受的盐。

通常地，使用腺苷。为了方便，其具体用途在此后描述，但这不是由此要将所述方法限于使用腺苷作为腺苷受体激动剂。

在一些实施方案中，腺苷以 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的输注速率通过静脉内输注施用。因此，在一些实施方案中，腺苷以至少约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 和至少约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 以及容许的中间值的速率输注。

在不同的实施方案中，腺苷以不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 95

$\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $85 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $65 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $60 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $55 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $45 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟和容许的中间值的速率静脉内输注。

当对人施用时，腺苷的剂量速率可通过以 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟表示的剂量速率乘以个体的重量而以 $\mu\text{g}/\text{分钟}$ 表示。例如，对于重量为 50 kg 的人，用于本发明方法的实践的腺苷的剂量可表示为 $1,750$ 至 $5,000 \mu\text{g}/\text{分钟}$ 的范围；对于重量为 60 kg 的人，所述腺苷的剂量速率可表示为 $2,100$ 至 $6,000 \mu\text{g}/\text{分钟}$ 的范围；对于重量为 75 kg 的人，所述腺苷的剂量可表示为 $2,625$ 至 $7,500 \mu\text{g}/\text{分钟}$ 的范围；并且对于重量为 100 kg 的人，所述腺苷的剂量可表示为 $3,500$ 至 $10,000 \mu\text{g}/\text{分钟}$ 的范围。

在一些实施方案中，腺苷以低于静脉内输注约 200 倍至 400 倍的输注速率通过动脉内输注(如冠状动脉内输注)施用。因此，在一些实施方案中，腺苷以至少约 $0.50 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.40 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、 $0.35 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.30 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.20 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、至少约 $0.10 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟和容许的中间值的速率输注。

在不同的实施方案中，腺苷以动脉内输注，特别是以不超过约 $0.10 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.20 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.30 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.35 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.40 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、甚至不超过约 $0.50 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟和容许的中间值的速率冠状动脉内输注。

在不同的实施方案中，本文所述的方法包括胃肠外施用双嘧达莫；及此后同时或相继以约 $2:1$ 至约 $10:1$ 的腺苷:双嘧达莫(A:D)重量比率胃肠外施用腺苷受体激动剂(如腺苷)。在不同的实施方案中，所述方法包括以约 $2:1$ 至约 $10:1$ 的腺苷:双嘧达莫比率同时施用腺苷和双嘧达莫。

在一些实施方案中，所述比率为约 $2:1$ 、 $3:1$ 、 $4:1$ 、 $5:1$ 、 $6:1$ 、 $7:1$ 、 $8:1$ 、 $9:1$ 甚至 $10:1$ ，和 $2:1$ 至 $10:1$ 之间容许的非整数比率。在某些实施方案中，

所述方法包括以约 6:1 至 8:1、优选约 7:1 的 A:D 比率同时输注腺昔和双嘧达莫。对于下文进一步描述的某些方法，实施方案有用地包括以约 2:1 至 4:1 的 A:D 重量比率同时胃肠外输注腺昔和双嘧达莫。

在一些实施方案中，双嘧达莫通过冠状动脉内输注施用：在这种实施方案中，双嘧达莫通常以约为腺昔输注速率 1/7、且为 0.01 至 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的输注速率施用。因此，在一些实施方案中，双嘧达莫以至少约 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的速率动脉内输注。

在不同的实施方案中，双嘧达莫以静脉内弹丸的方式施用并且此后腺昔以静脉内输注的方式施用。

在某些这种实施方案中，双嘧达莫在约 20-30 秒内施用并且此后输注腺昔约 2 至 6 分钟。

在这些实施方案中，静脉内弹丸给予的双嘧达莫的总剂量通常为当双嘧达莫用作单药时其总推荐标准剂量(标准单药剂量：0.56 mg-0.80 mg/kg)的 1/16 至 1/24、例如 1/20 (5%)。在这些实施方案中，静脉内输注腺昔的总剂量通常为当腺昔用作单药时其总推荐标准剂量(标准单药剂量：0.84 mg/kg)的 25% 至 50%。

在典型的实施方案中，双嘧达莫以 14 至 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量在 20-30 秒内 IV 弹丸施用，随后立即(即，临幊上尽可能快，通常在约 5 至 30 秒内)以 35 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量输注腺昔 3 至 6 分钟的时段。腺昔施用的持续时间由所选的本领域众所周知的成像方法所确定。

在一些实施方案中，28-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的静脉内双嘧达莫弹丸后立即 - 即，临幊上尽可能快，通常在约 5 至 30 秒内 - 以 50-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 静脉内输注腺昔 2 至 6 分钟。在某些实施方案中，40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 IV 双嘧达莫弹丸后立即以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 静脉内施用腺昔 4 分钟。

在相继施用实施方案中，腺昔输注可延迟至双嘧达莫弹丸后 2-10 分钟，通常在双嘧达莫弹丸后不超过 5 分钟。

在相继施用实施方案中，双嘧达莫可经由注射器手动弹丸注射，尽管程控施用(例如，通过微泵)也是可能的。当通过微泵施用时，双嘧达莫可在腺苷输注前1或至2分钟内注射。腺苷输注通常使用程控装置实现以便确保其经测量的运送。

在一些实施方案中，双嘧达莫和腺苷同时施用。

在某些同时施用实施方案中，双嘧达莫和腺苷处于分立 (separate) 单位剂量形式中，并且在施用前混合，以单个组合物一起输注。

例如，在一些实施方案中，取样对应于14至60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量的双嘧达莫的体积并且类似地取样对应于35至100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量的腺苷的体积，且将两者在同一注射器中混合。然后将该混合物于3至6分钟内输注。静脉内施用的持续时间由所选的本领域众所周知的成像方法所确定。

在一些实施方案中，取样对应于28-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的双嘧达莫的体积并且类似地取样对应于50至70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量的腺苷的体积，且将两者在同一注射器中混合。然后将该混合物于3至6分钟内输注。在某些实施方案中，取样对应于40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的双嘧达莫的体积并且类似地取样对应于70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的剂量的腺苷的体积，且将两者在同一注射器中混合。然后将该混合物于4分钟内输注。因此，如下文进一步所述，在另一个方面中，提供有用地与双嘧达莫的特定单位剂量形式共包装的腺苷的特定单位剂量形式，以利于相继取样和两种活性物在同一注射器中的混合。

在其他实施方案中，将双嘧达莫单位剂量形式的总体积注射至腺苷管形瓶(vial)并且将两者混合。因此，如下文所述，在另一个方面中，本发明提供包装的腺苷的单位剂量形式以允许无菌引入适当体积的双嘧达莫。

在施用前将两种活性物混合于单个组合物的实施方案中，施用的体积使用作为参考的腺苷剂量表来有效计算。

在其他实施方案中，双嘧达莫和腺苷由分立组合物同时施用。有用地，可将两种活性物引入至使用 Y 型连接器的同一输注管(以与上述相同的剂量)。

3.3 药理学应激试验的方法

根据上述的方法实现的血管舒张通常用作心脏应激试验中的药理学应激物。因此，在某些实施方案中，所述方法进一步包括评价心脏功能的步骤。

可以使用任何适于在心脏应激试验中评价心脏功能的方法。

在不同的实施方案中，例如，评价心脏功能包括使用一种或多种选自下列组的技术：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-SPECTTM Cardiac Scan)、正电子发射断层摄影术(PET)、放射性核素血管造影术(例如利用锝-99m 标记的血红细胞的首次通过和平衡研究)、核磁共振(NMR)成像、灌注对比回波心动描记术、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 和 PET 存在某些优点。

SPECT 研究可使用已知适于这种研究的任何同位素如铊-201、司他比锝、tetrofosmine 来进行。PET 研究可使用已知适于这种研究的任何同位素如铷-82、氮-13、氟-18、碳-11、硼-11 和氧-15 来进行。

通常地，同位素在输注腺苷期间注射，并且成像在输注结束后开始。在一些实施方案中，所述同位素在腺苷输注开始后不少于约 2.5 分钟施用。

3.4 药物组合物

在另一个方面中，提供用于上述方法的药物组合物。

在典型的实施方案中，所述药物组合物包含以约 2:1 至约 10:1 和容许的中间(包括非整数)值的腺苷:双嘧达莫(A:D)重量比率的腺苷和双嘧达莫。在腺苷预期以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 施用的某些实施方案中，所述比率通常为约 7:1、8:1、9:1 和 10:1 和容许的中间比率与非整数比率。在腺苷将以 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 或更少施用的其他实施方案中，A:D 比率通常为约 2:1、3:1 和 4:1 和容许的 2:1 和 4:1 之间的中间比率和非整数比率。对于某些临床方法，所述组合物通常包含以约 7:1 的 A:D 重量比率的腺苷和肌苷。

在某些实施方案中，所述药物组合物适于静脉内、心房内或动脉内输

注。

例如，所述组合物可以是无菌、无热原、流体组合物的形式。

在典型的流体实施方案中，所述腺苷的浓度为至少约 1 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml 且可能为 5 mg/ml 和容许的中间值、非整数值。这些实施方案通常具有约 3.5 至约 8 的 pH。在容易具有较低的 pH(例如 pH 2-3.5)的其他典型的流体实施方案中，腺苷浓度可以更高、甚至为至少约 5 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml 且甚至为 10 mg/ml 以及容许的中间值、非整数值。在典型的药物组合物实施方案中，腺苷以约 3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml 或 7 mg/ml 的浓度存在。

在各种流体实施方案中，所述双嘧达莫的浓度为至少约 0.1 mg/ml，且可有用地高达 2.5 mg/ml，甚至 5 mg/ml。在某些实施方案中，所述浓度可以为至少约 0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5 mg/ml、0.6 mg/ml、0.7 mg/ml、0.8 mg/ml、0.9 mg/ml、1 mg/ml 或更多，包括例如 1.1 mg/ml、1.2 mg/ml、1.3 mg/ml、1.4 mg/ml、1.5 mg/ml、1.6 mg/ml、1.7 mg/ml、1.8 mg/ml、1.9 mg/ml、2 mg/ml、2.1 mg/ml、2.2 mg/ml、2.3 mg/ml、或 2.4 mg/ml、2.5 mg/ml、3 mg/ml、3.5 mg/ml、4 mg/ml、4.5 mg/ml、5 mg/ml 和容许的中间值和非整数值(例如 0.43、0.57、0.71 或 0.86 mg/ml)。

在某些实施方案中，所述组合物包含以约 3 mg/ml 的浓度的腺苷和以约 0.375-0.428 mg/ml(这可四舍五入到 0.38-0.43 mg/ml)的浓度的双嘧达莫(8:1 和 7:1 的 A:D 比率)。例如，在一个实施方案中，所述组合物包含以约 3 mg/ml 的浓度的腺苷和以约 0.43 mg/ml 的浓度的双嘧达莫(比率 7:1)。在另一个实施方案中，所述组合物包含以约 4 mg/ml 的浓度的腺苷和以约 0.5-0.57 mg/ml 的浓度的双嘧达莫(约 8:1 至 7:1 的比率)。在另一个实施方案中，所述组合物包含以约 5 mg/ml 的浓度的腺苷和以约 0.62-0.71 mg/ml 的浓度的双嘧达莫(8:1 和 7:1 的比率)。在另一个实施方案中，所述组合物包含以约 6 mg/ml 的浓度的腺苷和以约 0.86 mg/ml 的浓度的双嘧达莫(比率 7:1)。在另一个实施方案中，所述组合物包含以约 7 mg/ml 的浓度的腺苷和以约 1 mg/ml 的浓度的双嘧达莫(比率 7:1)，等等，直到腺苷浓度高达 10 mg/ml。

在其他实施方案中，所述组合物是干的，并且适合在输注前通过添加对双嘧达莫和腺苷易溶的无菌流体重建。有用地，所述组合物包含以适于容许在密封的容器中重建至上述的腺苷和双嘧达莫浓度的量的腺苷和双嘧达莫。

不论流体还是干的，所述药物组合物可进一步包含在本领域众所周知的适于静脉内、心房内或动脉内施用的载体和赋形剂。在这些赋形剂中有用于目前批准的双嘧达莫和腺苷组合物的那些，如酒石酸、盐酸和聚乙二醇 (macrogol 600)。其他是容许的，例如甘露醇。参见 http://www.adenosin.com/en/en_SPC_05.pdf(Item Development AB, 2005)，其通过引用并入本文。还参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿: 药剂的科学与实践)，第 21 版.(2005), Lippincott Williams & Wilkins (ISBN:0781746736)，其通过引用并入本文。

所述组合物可进一步包含另外的活性物，并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。

预期在上述方法中连续静脉内输注的实施方案中，腺苷通常以允许腺苷以约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 至约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的速率输注的浓度或重量存在于药物组合物中。

在这些实施方案的一些中，腺苷以允许以至少约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 和至少约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 以及容许的中间值和非整数值的速率输注的量存在。

在一些实施方案中，腺苷以允许以不超过约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 以及容许的中间值和非整数值的速率输注的量存在。

于组合物中。

在预期连续静脉内输注的实施方案中，双嘧达莫通常以允许双嘧达莫以约 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 至 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的速率输注的浓度或重量存在于药物组合物中。

在这些实施方案的一些中，双嘧达莫以允许以至少约 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 8.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 9.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 9.50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 11.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 13.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 16.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 17 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 和至少约 17.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 23 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 39 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 46 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 48 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 49 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、至少约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 以及容许的中间值和非整数值的速率输注的量存在。

在一些实施方案中，双嘧达莫以允许以不超过约 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 49 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 48 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 41 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 39 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、不超过约 37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 、

不超过约 36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 31 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 29 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 17.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 16.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 13.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 11.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 9.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 9.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 8.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟、不超过约 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟和以及容许的中间值和非整数值的速率静脉内输注的量存在于组合物中。

3.5 单位剂量形式

3.5.1 双嘧达莫:腺昔组合的组合物

本文描述的药物组合物以适于在上述方法中使用的单位剂量形式有用地包装。

在所述药物组合物为适于胃肠外输注的液体的形式的实施方案中，例如，所述组合物可包装成 2-50 ml 的体积。便利的单位剂量形式包含 2 至 14 ml、通常 2、3、4、5、6、7、8 或 14 ml。包含低至 1 ml 体积的单位剂量形式和包含更高体积（如 15 或 20 ml）的单位剂量形式也是可能的。中间体积和非整数体积是可容许的。

下面表 1 列出本文所述的腺昔:双嘧达莫药物组合物的某些有用的单位剂量形式实施方案。

表1				
腺苷浓度 (mg/ml)	体积 (ml)	每剂量单位 腺苷的总量 (mg)	最大患者重量 (kgs)	双嘧达莫的总量 (A:D比率 7:1) (mg)
3	7	21	75	3
	14	42	150	6
4	7	28	100	4
	14	56	200	8
5	7	35	125	5
6	7	42	150	6
7	2	14	50	2
	3	21	75	3
	4	28	100	4
	5	35	125	5
	6	42	150	6
	8	56	200	8

因此，在一些实施方案中，所述单位剂量形式有用地在 2 ml 中包含 14 mg 腺苷和 2 mg 双嘧达莫；在 3 或 7 ml 中包含 21 mg 腺苷和 3 mg 双嘧达莫；在 4 或 7 ml 中包含 28 mg 腺苷和 4 mg 双嘧达莫；在 5 或 7 ml 中包含 35 mg 腺苷和 5 mg 双嘧达莫；在 6 或 7 ml 中包含 42 mg 腺苷和 6 mg 双嘧达莫；在 8 或 14 ml 中包含 56 mg 腺苷和 8 mg 双嘧达莫。

对于体重轻的患者(例如儿童)，多种实施方案分别在 3 ml 或 4 ml 中有用地包装 9 mg 或 12 mg 腺苷。其他的实施方案在 5 ml 总体积中有用地包装 20 mg 腺苷(20 mg/5ml)、在 6 ml 总体积中有用地包装 24 mg(24 mg/6ml) 和在 5 ml 总体积中有用地包装 25 mg(25 mg/5ml)。本文所述的药物组合物的多种单位剂量实施方案在 6 ml 总体积中包含 30 mg 腺苷(30 mg/6 ml)、30 mg/10 ml 或 32 mg/8 ml。其他单位剂量实施方案以 36 mg/9 ml、40 mg/10 ml、40 mg/8 ml、44 mg/11 ml、45 mg/15 ml 和 50 mg/10 ml 有用地包含腺苷。

在某些实施方案中，所述单位剂量形式在总共 10 ml 中包含 30 mg 腺苷和 3 至 5 mg 双嘧达莫及容许的中间量和非整数量的双嘧达莫(例如对于 8:1 和 7:1 的 A:D 比率，为 3.75 mg 或 4.28 mg)。在其他实施方案中，6 ml 管形瓶或安瓿包含 24 mg 腺苷和 3 mg 双嘧达莫(比率 8:1)。在其他实施方案中，8 ml 管形瓶和安瓿有用地包含 32 mg 腺苷和 3.2 至 5.3 mg 双嘧达莫。

及容许的中间量和非整数量的双嘧达莫(例如对于 8:1 和 7:1 的比率, 为 4 mg 至 4.57 mg)。

用于单位剂量实施方案的容器通常适于与标准静脉内输注器具使用。

在其他实施方案中, 所述单位剂量形式包含为适于重建的固体的腺昔和双嘧达莫。

不论液体还是干的, 所述单位剂量形式通常无菌和无热原。

3.5.2 双嘧达莫单位剂量形式

在本文所述的方法的典型实施方案中, 双嘧达莫以目前以单药施用的剂量的约 5%施用。因此, 在另一个方面中, 本发明提供双嘧达莫的新型单位剂量形式。

双嘧达莫(作为单一活性物)的便利的单位剂量形式是管形瓶、安瓿或预填充注射器, 有用地具有 0.1 ml 刻度, 包含以 0.5 mg/ml 的浓度的双嘧达莫。以 35-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的双嘧达莫剂量, 5 mg/10 ml 管形瓶、安瓿或预填充注射器足以满足几乎所有临床需要, 并且便于直接和准确的剂量调节。包含 4 mg/8 ml、3.5 mg/7 ml、3 mg/6 ml、5 mg/10 ml、6 mg/12 ml 和 8 mg/16 ml 的双嘧达莫的单位剂量形式也是有用的。

包含以 1 mg/ml 的浓度的双嘧达莫的单位剂量形式 - 例如, 在 6 ml 中包含 6 mg 双嘧达莫、5 mg/5 ml、4 mg/4 ml、3 mg/3 ml 的单位剂量形式 - 也可使用, 但是细微调节剂量在这种较高的浓度下可能更困难。在这些实施方案中, 调节最好在稀释双嘧达莫后在盐水溶液中实现。

含有浓度超过 1 mg/ml、如 2 mg/ml、2.5 mg/ml、3 mg/ml、3.5 mg/ml、4 mg/ml、4.5 mg/ml、甚至 5 mg/ml 的双嘧达莫的制剂(preparation)是可行的, 并且预期在施用前将全部的双嘧达莫单位剂量混合至腺昔单位剂量时特别方便。在这种情况下, 2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/2 ml 或 8 mg/2 ml 单位剂量形式(或预填充注射器)是特别有用的。

在其他实施方案中, 双嘧达莫单位剂量形式包含较低浓度如 0.1 mg/ml 的双嘧达莫。有用地, 这种单位剂量形式在 60 ml 中包含 6 mg 双嘧达莫(6 mg/60 ml)、5 mg/50 ml、4 mg/40 ml 和 3 mg/30 ml。以 0.2、0.3 和 0.4 mg/ml

的浓度的双嘧达莫制剂也是容许的。

3.5.3 腺苷单位剂量形式

如上所述，在一些实施方案中，双嘧达莫和腺苷以分立药物组合物有用地供应，然后在施用前组合。在这些实施方案的一些中，将双嘧达莫组合物有用地引入腺苷的单位剂量，然后施用这种组合的组合物。

因此，提供腺苷的单位剂量形式，其中腺苷配制成无菌流体组合物，并且其中该剂量包装允许无菌引入体积为腺苷组合物体积的至少 15% 的第二流体。

腺苷可以以它直接包装或此后在引入合适量的双嘧达莫组合物后实现的存在于上述药物组合物的任何浓度存在，例如有用地从 1 mg/ml 至 5 mg/ml。

例如，在一个实施方案中，腺苷单位剂量形式在 6 ml 中包含 21 mg 腺苷(21 mg/6 ml)。它在引入 1 ml 3 mg/ml 双嘧达莫(例如包含 1 ml 3 mg/ml 的双嘧达莫的双嘧达莫的全部单位剂量)后将重建成所需的 21 mg 腺苷/7 ml (3 mg/ml 腺苷)组合物。在另一个实施方案中，腺苷单位剂量形式包含 42 mg/12 ml。它在引入 6 mg/2 ml 双嘧达莫单位剂量后将重建成所需的 42 mg/14 ml(3 mg/ml)腺苷。在另一个实施方案中，所述腺苷单位剂量形式包含 28 mg 腺苷/6 ml，其在引入 4 mg/ml 双嘧达莫单位剂量后将重建成 28 mg/7 ml(4 mg/ml 腺苷)。在另一个实施方案中，所述腺苷单位剂量形式包含 56 mg 腺苷/12 ml，其在引入 8 mg/2 ml 双嘧达莫单位剂量后将重建成 56 mg/14 ml(4 mg/ml 腺苷)。在另一个实施方案中，所述腺苷单位剂量形式包含 28 mg/3 ml 或 35 mg/4 ml，其在引入 4 或 5 mg/ml 双嘧达莫单位剂量后将分别重建成 28 mg/4 ml 和 35 mg/5 ml(7 mg/ml 腺苷)。在另一个实施方案中，所述腺苷单位剂量形式包含 42 mg/4 ml 或 56 mg/6 ml，其在分别引入 6 mg/2 ml 或 8 mg/2 ml 双嘧达莫单位剂量后将重建成 42 mg/6 ml 和 56 mg/8 ml(7 mg/ml 腺苷)。下表总结了示例性的单位剂量形式。

表2						
初始腺苷管形瓶体积 (ml)	加至每个腺苷管形瓶的双嘧达莫溶液的体积 (ml)	添加双嘧达莫后最终的腺苷管形瓶体积 (ml)	最终腺苷浓度 (mg/ml)	每单位剂量形式腺苷的总量 (mg)	双嘧达莫的总量 (A:D比率7:1) (mg)	该组合物所涵盖的最大患者重量 (kgs)
6	1	7	3	21	3	75
12	2	14	3	42	6	150
6	1	7	4	28	4	100
12	2	14	4	56	8	200
3	1	4	7	28	4	100
4	1	5	7	35	5	125
4	2	6	7	42	6	150
6	2	8	7	56	8	200

在某些实施方案中，双嘧达莫和腺苷相继从分立单位剂量形式取样，并且在同一注射器中混合。在这些实施方案中，便利的腺苷单位剂量形式在7 ml中有28 mg腺苷并且在14 ml中有56 mg腺苷(4 mg/ml腺苷)。

通常地，此后根据腺苷片而非双嘧达莫片来确定给药和取样。

3.6 药盒

在另一个方面中，提供其中双嘧达莫的一种或多种单位剂量(如上述的那些)与腺苷的一种或多种单位剂量(如上述的那些)包装的药盒。通常地，该药盒包含等量的双嘧达莫和腺苷剂量。

在一些实施方案中，双嘧达莫单位剂量包装在预装注射器(pre-packed syringe)中，且腺苷单位剂量包装成具有注射口如隔膜(septum)的管形瓶，允许将双嘧达莫无菌引入至腺苷剂量。

在不同的实施方案中，该药盒进一步包括腺苷的一种或多种剂量表、一个或多个针头、稀释剂和输注器具。

4. 实施例

4.1 实施例 1

静脉内施用作为组合(即使是相继施用)的药理学应激物的双嘧达莫和腺苷的效应在 40 位遭受缺血性心脏病的连续患者中与单独施用腺苷的效应比较。在组合施用中, 这两种药物各自以低于当作为单药用于心肌灌注成像时其临幊上优选的剂量的剂量施用。效应使用非侵入性经胸廓多普勒回波心动描记术(TTDE)来测定。

主要效力终点是峰扩张流速(diastolic flow velocity)和平均扩张流速(测量为反射性冠状动脉血流值)。次级终点是患者对所述程序的耐受性。方案如下设计。

招募遭受缺血性心脏病的四十(40)位连续患者。每例患者用作自己的对照。

腺苷以 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的标准单药输注速率通过 IV 输注 3 分钟而施用。

在 5 分钟稳定期后, 然后患者以 $23 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $28 \mu\text{g}/\text{kg}$ 或 $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的总剂量、以约 20-30 秒内的弹丸施用接受双嘧达莫的 IV 注射。这些总剂量为双嘧达莫的最低单药总剂量的约 4-6% (即 $0.56 \text{ mg}/\text{kg}$, 在总共 4 分钟内输注)。

弹丸注射双嘧达莫后, 立即以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ IV 输注腺苷 3 分钟。这种剂量是 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的标准单药剂量速率的一半。

血流速在左前降支冠状动脉(LAD)中于四个时间点测量: (i) 在起初腺苷输注前(静息自发流速); (ii) 在起初 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺苷输注期间; (iii) 在相继施用双嘧达莫和腺苷前(在稳定期); 和 (iv) 在 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺苷输注期间, 在双嘧达莫弹丸注射之后。

结果在表 3-6 中给出。在表中使用的缩写如下定义:

ADE: 单独腺苷 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$

SC: 双嘧达莫随后腺苷 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的相继组合

PV: 峰速($\text{cm}/\text{秒}$)

MV: 平均速度(cm/秒)

最大: 在应激状态下的速度

最小: 静息时的速度(在基线状态下)

(): 标准偏差

D%: 速差(峰或平均), 占最大峰速或平均速度的百分比

表3 显示在30例患者中将双嘧达莫28 μg/kg IV 弹丸(在20-30秒内)、随后以70 μg/kg/分钟腺苷输注(“DIP5”相继组合)与以140 μg/kg/分钟的标准单药剂量单独输注腺苷比较的结果。

	表3				平均速度				平均速度			
	峰速 ADE		峰速 SC		ADE		SC		最大		最小	
	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小
平均 (标准偏差)	82.6 (20.7)	30.6 (8.5)	81 (21)	30.6 (9.6)	61.4 (15.1)	23.1 (6.1)	60.2 (15.3)	22.9 (7.3)				
最大速差	PV: 82.6 - 81 = 1.6				MV: 61.4 - 60.2 = 1.2							
最大速差 (D%)	1.9%				1.9 %							
P值	0.217				0.201							

表4 显示在5例患者中将双嘧达莫(35 μg/kg)弹丸(在20-30秒内施用)、随后以70 μg/kg/分钟的速率通过输注施用腺苷(“DIP4”相继组合)与以140 μg/kg/分钟的标准单药剂量单独输注腺苷比较的结果。

	表4				平均速度				平均速度			
	峰速 ADE		峰速 SC		ADE		SC		最大		最小	
	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小
平均 (标准偏差)	80 (22.3)	28 (7.4)	78.8 (15.3)	28 (7.7)	60.4 (15.5)	22.2 (5)	57.8 (14.4)	23 (5.7)				
最大速差	PV: 80-78.8 = 1.2				MV: 60.4 - 57.8 = 2.6							
最大速差 (D%)	1.5%				4.3%							
P值	0.863				0.448							

表5 显示在5例患者中将以在20-30秒内弹丸施用双嘧达莫(23 μg/kg)、随后以70 μg/kg/分钟的速率通过输注施用腺苷(“DIP6”相继组合)与以140 μg/kg/分钟的标准单药剂量单独输注腺苷比较的结果。

表5								
	峰速 ADE		峰速 SC		平均速度 ADE		平均速度 SC	
	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小
平均 (标准偏差)	107 (36.5)	37.6 (12.1)	105.4 (34.3)	38.6 (16.5)	80.2 (25.4)	28.2 (11.1)	79.2 (24.2)	30 (14.7)
最大速差	PV: 107 - 105.4 = 1.6					MV: 80.2 - 79.2 = 1		
最大速差 (D%)	1.5%					1.2%		
P值	0.842					0.771		

表 6 表示从所有 40 例患者累积的结果:

表6								
	峰速 ADE		峰速 SC		平均速度 ADE		平均速度 SC	
	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小
平均 (标准偏差)	85.3 (24)	31.2 (9)	83.8 (23.3)	31.3 (10.5)	63.6 (17.3)	23.7 (6.8)	62.3 (17.3)	23.7 (8.4)
最大速差	PV: 85.3 - 83.8 = 1.5					MV: 63.6 - 62.3 = 1.3		
最大速差 (D%)	1.75%					2 %		
P值	0.314					0.109		

在绝对值上, 经测量的血流速(不论峰速或平均速度)比单独腺苷的那些低 3-4% (参见表 3 至 6)。然而, 不论对三种受试双嘧达莫剂量的每种单独评价(表 3-5)或跨过所有双嘧达莫剂量累积(表 6), 这些差异没有统计学上的显著性(所有 P 值>0.05): 标准治疗 - 以 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟单独输注腺苷 - 和相继弹丸施用双嘧达莫(以其典型单药总剂量的 4-6%)、然后以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟输注腺苷之间没有统计学上的差异。

表 7 显示在以 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟单独施用腺苷后临床实践中最常见的三种不良事件(胸痛、呼吸困难和发红)在所有 40 例患者中发生的次数和频率。

表7			
不良事件	ADE #患者报告事件(频率)	所有 SC (DIP 4/5/6) #患者报告事件(频率)	% 减少
胸痛	9 (22.5%)	5 (12.5%)	- 44%
呼吸困难	20 (50%)	18 (45%)	轻微
发红	21 (52.5%)	17 (42.5%)	轻微

表 8 显示对三种主要不良事件的平均国际通用视觉类比量表 (mean

global visual analogue scale) (VAS)评分的描述性统计学和分析(每种评分为 0 至 10, 总评分为 30)。VAS 评分提供痛苦强度/不适的患者自我评价的量度。

表8				
		n	平均	SD
组 DIP4	ADE	5	5.4	1.949
	SC	5	3	3.742
组 DIP5	ADE	30	5.95	3.705
	SC	30	4.383	3.38
组 DIP6	ADE	5	8.2	1.095
	SC	5	4.4	2.408

尽管未在表 8 中列表显示, 但是相继组合与单独腺苷比较, 跨所有双嘧达莫剂量累积的三种主要不良症状的严重度减少 31.6%。这种减少具有统计学上的显著性($p=0.001$)。如在双嘧达莫的不同剂量中没有观察到差异: 与以 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 单独腺苷比较, 依据三种主要不良症状的每种的 VAS 所有相继组合减少平均严重度。

如在表 7 中显示, 相继组合治疗与单独腺苷比较, 与 A1 受体的刺激相关的不良事件、主要是胸痛的次数(和频率)减少 44%且其严重度(未显示)下降 60%。与 A2a 受体的刺激相关的不良事件、主要是呼吸困难和发红的次数(和频率)并未减少。但是, 相继组合与单独腺苷比较, 它们的严重度(未显示)分别下降 24 和 38%。

本研究中招募的 40 例患者的平均冠状动脉血流储备(最大 - 受激的冠状动脉血流“CBF”与基线 - 静息 CBF 的比率等于峰与平均血流速度比率)高于 2, 这表明相继治疗观察到的副作用减少是药物依赖性的, 且不受所研究人群的缺血性状态影响(flawed)。

尽管未在表列数据中显示, 但是相继治疗与标准单药腺苷比较, EKG 没有统计学上的差异, 并且在所有患者中保持不变。两种方法的生命体征(心率、收缩血压和舒张血压)变化类似。然而, 相继组合的心率增加和血压下降较单独腺苷更不明显。

应注意到, 在第一系列的 30 例患者(DIP5 组)中, 三(3)例患者在双嘧

达莫弹丸后 2 分钟接受腺苷输注, 二(2)例患者用两种药物(双嘧达莫和腺苷)在使用“Y”型连接器的同一输注管中同时注射。这两种用药模式同样有效, 并且与立即相继施用方案一样有效。

在第一对照试验中, 5 例患者依据试验方案的调整而治疗, 其中起初以 $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的腺苷输注后为五(5)分钟稳定期, 此后为以 $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的第二单药腺苷输注, 而没有使用双嘧达莫。结果在表 9 中显示。在表中使用的缩写如下定义:

PV: 峰速(cm/秒)

MV: 平均速度(cm/秒)

最大: 在应激状态下的速度

最小: 静息速度(在基线状态下)

ADE1: 第一腺苷输注

ADE2: 第二腺苷输注

表9								
	PV-ADE1		PV-ADE2		MV-ADE1		MV-ADE2	
患者ID	最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小
MART	68	34	60	31	49	25	45	23
LIEN	65	23	66	22	48	17	48	16
GRAND	102	30	103	29	75	22	75	22
NGHI	73	30	63	26	53	23	47	21
CORD	70	28	62	25	50	20	48	20
平均	75.6	29	70.8	26.6	55	21.4	52.6	20.4
最大速差	PV: 75.6 (ADE1) - 70.8 (ADE2) = 4.8				MV: 55 (ADE1) - 52.6 (ADE2) = 2.4			
P值	0.12				0.11			

观察到第一和第二腺苷输注的速度测量值之间没有统计学上的显著差异($P>0.05$)。观察到主观症状的发生没有显著差异(数据未显示)。这些数据证实先前的文献报道: 急性施用的腺苷不诱导快速免疫(tachyphylaxis)。这数据有助于验证方案设计。

在第二组对照试验中, 在以 $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 输注腺苷三分钟后, 将双

嘧达莫以 28、35 或 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量通过弹丸注射单独施用至 5 例患者，3 分钟稳定期后再次施用。数据在表 10 中所示。

患者 ID	DIP 剂量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	PV-ADE		PV-DIP		MV-ADE		MV-DIP		在 ADE 下的症状	在单独 DIP 下的症状
		最大	最小	最大	最小	最大	最小	最大	最小		
GROS	28	84	27	26	23	64	20	21	19	发红 8/10	无
COCH	35	84	32	40	30	61	23	28	22	发红 6/10	无
WURI	35	88	25	23	21	71	21	20	18	无	无
STUR	40	92	33	35	33	67	23	25	23	呼吸困难 5/10	无
TALL	40	112	33	40	34	86	25	29	24	无	无

双嘧达莫没有改变峰扩张速度和平均扩张速度。在 10 分钟的跟踪 (follow-up)期间时没有症状记录。这些数据证实了静脉内弹丸施用作为单药的双嘧达莫在用于试验方案的剂量范围内没有可检测的效应；单独以 28 至 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的双嘧达莫剂量不诱导显著的血液动力学和临床效应。

4.2 实施例 2

启动 II 期研究，以在经历单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)成像研究的冠状动脉患者中比较作为药理学应激物的双嘧达莫-腺昔组合施用 (本文也称为 Adenosoft™，所有剂量都是)与单独腺昔(Adenoscan®, Astellas)。正进行的研究是单中心、单盲、平行(2-arm)、交叉试验。

根据标准临床方案，所有患者经历以 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 使用作为药理学应激物单药的腺昔的第一 SPECT 成像研究。宣布只有检测到缺血区的那些患者有资格进行第二试验，并且如果满足其他选择标准，则招募至本研究。

在第二试验中，合格的患者通过在 20-30 秒内弹丸施用双嘧达莫、随后 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的腺昔输注或它们的同时施用而药理学应激。依据前一周进行的标准方法获得 SPECT 图像。

每 10 例患者进行 SPECT 图像的随机化以及两位盲性评估者(blinded

reader)对那些图像进行分析。匿名和随机化的图像使用标准 17 段模型(17-segment model)和基于 5 点量表(5-point scale)(0 至 4)的半定量视觉评分法来评价。操作的安全性如在使用视觉量表的前述血液动力学研究(实施例 1)中分析,关注对腺昔所观察到的三个最常见症状以及 EKG 变化和其他常用心脏参数。

本研究正在进行。它总共包括约 60 例患者。初步结果如下。

约 10 例患者的参与使本研究方案详细内容定稿,他们已被排除在研究统计之外。但是,他们提供了下列信息,总结如下。

70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟腺昔+28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫组合在 3 例患者中提供了与 Adenoscan 所提供的图像相当的图像,但是在两例患者中评分比较差,是根据本研究方案认为不可接受的水平。70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟腺昔+35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫组合在 7 位连续患者中提供了与 Adenoscan 相当的图像,尽管在一例患者中评分低于 Adenoscan,但是在该方案所限定的可接受限度内。

在这个初始系列的 5 例患者中,施用前将腺昔和双嘧达莫混合在一起并且于 4 分钟内输注。这种用药模式成功用于所有患者中。

在 19 例患者中(10 位相继和 9 位同时施用)测试 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫和 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟腺昔的组合应激物,显示出成像效力与 Adenoscan 相等、且有时比 Adenoscan 更好的结果。表 11 显示这 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 系列(命名“系列 I - 相继施用”)的前 10 例患者的应激评分(stress score)(与缺血性缺陷相关)。

表11			
系列 I	应激评分 A (Adenoscan)	应激评分 B (SC)	△评分
患者 1	5	4	1
患者 2	13	11	2
患者 3	5	5	0
患者 4	4	4	0
患者 5	7	7.5	-0.5
患者 6	5	5	0
患者 7	4	3	1
患者 8	14	14	0
患者 9	5	12.5	-7.5
患者 10	5	6	-1
总计			-5

“应激评分”是 17 个心脏段的一个或多个中的缺血的图像，如使用以下量表由盲性评估者评分为 0 至 4：正常灌注=0，计数轻微减少=1，计数适度减少=2，严重减少=3，没有摄取=4。通常地，当记录评分 ≥ 4 时，则缺血区确定。应激评分总计所有异常段的评分。

“应激评分 A”是单独腺昔间的应激状态和静息状态之间的图像评分差异。“应激评分 B”是组合应激物 - 以 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 在 20-30 秒内的双嘧达莫弹丸、随后以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的腺昔输注 - 的应激状态和静息状态之间图像评分差异。“ Δ 评分”是“应激评分 A”和“应激评分 B”之间的差异。它并不必 >2 。

由于目前认为铊是测试静息心肌活力的最好同位素以及司他比锝 (sestamibi)是在应激状态下检测心肌缺陷的最好同位素，所以双同位素心肌闪烁照相术用于本研究。

如在表 11 中数据所示，没有患者的 Δ 评分超过 2：即没有患者的组合应激物完成得显著差于 Adenoscan。在三(3)例患者中， Δ 评分为负值，这显示组合应激物的缺血性缺陷显影好于单独 Adenoscan。10 例患者的总 Δ 评分(它为主要研究终点)低于 2，甚至为负值。

预期相应于腺昔 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ 和双嘧达莫 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ 的同时施用的第二 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 系列提供类似的结果(未参与试验的技术人员所做的初步分析表明图像在所有患者中是相当的)。但是，还没有进行两位盲性评估者对该系列图像的随机分析和相应的 Δ 评分(一例患者未能达到 10)。

关于操作的患者耐受性，起初结果如在表 12 中显示($n = 27$ 例患者)。这些起初结果的数据表明(i) 与 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺昔组合的 $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫和(ii) $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺昔组合的 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫之间没有很多症状学差异。因此，结果累积，并且包括用 $35 \mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫+以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺昔治疗的 8 例患者和用 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫+以 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 腺昔治疗(SC)的 19 例患者的数据。假定产生类似的副作用特征，则目前优选 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 双嘧达莫剂量，由于它趋于显示更大的效力。如上所示，所有 27 例患者使用单独 Adenoscan (ADE)首次成像。

表12			
不良事件	ADE (#患者报告事件)	SC (#患者报告事件)	%减少
胸痛	14	8	- 43 %
呼吸困难	11	9	无
发红	14	14	无

注：接受双嘧达莫 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和腺苷 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ 的患者(n=19)中胸痛事件的数目减少-45%，其他不良事件的数目没有差异。

= 数目

表 13 给出依据对前 27 例患者的视觉量表(从 0 至 10)评价不良事件严重度累积评分。

表13			
	胸痛	呼吸困难	发红
腺苷	60	40	43.5
组合	18.5	30	44.5
% 变化	-69%	-25%	+ 2.3 %

注：接受双嘧达莫 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和腺苷 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$ 的患者(n=19)中的%变化非常类似于上表的那些。

在此时间点，A₂受体相关的副作用的发生或症状的严重度的差异如在组合物应激物和 Adenoscan 之间没有变得清楚明显。相反，胸痛(A₁受体相关的副作用)的发生(-43%)和严重度(-69%)的减少在前 27 例患者中已经变得明显。EKG 上的 ST 变化也减少，在用所述组合试验期间的这种变化与 Adenoscan 相比更少且更不严重：在迄今为止测试的 27 例患者中，仅 6 位患者有 ST 变化。单独每例患者的 ST 变化的差异不显著，但是总差异已达到显著性，明显趋势有利于所述组合。在下表(表 14)中，ST 变化/基线以毫米表示。

表14		
患者 ID	腺昔 140 μ g/kg/mn	组合
N° 5	0.5	0
N°12	1	0.1
N°14	0.8	0.3
N°16	1	0.7
N°17	1.2	0.9
N°24	1	0
总计	5.5	2

4.3 实施例 3

进行研究来评价含有以 7:1 的 A:D 重量比率的腺昔和双嘧达莫的药物组合物的药理学性质。特别是，进行研究来评价包含以 7 mg/ml 的浓度腺昔和以 1 mg/ml 的浓度双嘧达莫的组合物的性质。这种特定制剂非常方便，因为它允许用于计算浓度、最大体积和重量的普通图(plain figure)的使用 - 其用于减少临床环境的给药误差 - 同时也涵盖多种需要，如下表所示：

表15				
腺昔浓度 (mg/ml)	体积 (ml)	每单位腺昔的总量 (mg)	所涵盖的最大患者重量 (kgs)	每单位双嘧达莫的总量 (mg)
7	2	14	50	2
	3	21	75	3
	4	28	100	4
	5	35	125	5
	6	42	150	6
	8	56	200	8

双嘧达莫难溶于盐水，且在 pH>4 的溶剂中长期不稳定。目前用于临床实践的腺昔组合物 pH>4，因此不适用于加入双嘧达莫。因此，选择更酸性的 pH。较低的 pH 也使腺昔溶解度增加高于 4 mg/ml，这是盐水中可接受腺昔浓度的上限。

制备下列组合物：

表16

组分	最终浓度	供应商	标准
腺苷	7mg/ml	Sigma Aldrich	Eur.Ph. 01/2005:1486
双嘧达莫	1mg/ml	Sigma Aldrich	Eur.Ph. 01/2005:1199
聚乙二醇 600	50mg/ml	SASOL	Eur.Ph.. 01/2005:1444
酒石酸	2mg/ml	Sigma Aldrich	Eur.Ph.. 01/2005:0460
注射用水	— (1 ml)	Aguettant	AMM: 319 508.5

在超声 2 分钟和磁力搅拌 10 分钟后, 溶液变得完全澄清, 其中 pH 为 3.6 且重量克分子渗透浓度(osmolality)为 151 mosmol/kg。

总之, 腺苷(Adenoscan, Astellas)是用于心脏成像以诱导接近最大冠状动脉血管舒张的标准药理学应激物。它以 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的推荐剂量速率使用时伴有很多不适的副作用。这些研究的数据证明, 相继以 28 至 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 弹丸施用双嘧达莫 - 远远低于当双嘧达莫用作单药应激物时输注的总剂量 - 随后以 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟输注腺苷, 在提供用于成像研究的冠状动脉血管舒张中等效, 同时引起更少的副作用。这些数据也证明双嘧达莫和腺苷可以以 4 分钟内单次输注组合以达到类似的效果。胸痛和明显心脏阻塞的危险在本发明的组合所减少的副作用之列。

本申请中所引用的所有出版物、专利、专利申请和其他文件的全部内容为所有目的通过引用并入本文, 达到如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其他文件单独指出为所有目的通过引用并入的程度。

尽管已示例和描绘各种具体实施方案, 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。

专利名称(译)	用于副作用减少的药理学应激试验的方法、组合物、单位剂量形式和药盒		
公开(公告)号	CN101557751A	公开(公告)日	2009-10-14
申请号	CN200780032824.5	申请日	2007-07-04
[标]发明人	菲利浦古尔内		
发明人	菲利浦·古尔内		
IPC分类号	A61B5/00 A61K31/519 A61K31/7076 A61P9/08		
代理人(译)	郑霞		
优先权	60/818928 2006-07-05 US 11/772684 2007-07-02 US		
外部链接	Espacenet	Sipo	

摘要(译)

提供了包括施用含有腺苷和双嘧达莫的药物组合物的方法以及包括均以低于它们各自单药剂量的剂量弹丸施用双嘧达莫与输注给予腺苷的组合施用的方法，用于在药理学应激试验中检测心肌缺血的存在和/或评价心肌缺血严重度。这些方法用于以实现最佳冠状动脉灌注的同时显著减少与腺苷有关的副作用的剂量利用腺苷的血管舒张能力。还提供用于进行所述方法的组合物、单位剂量形式和药盒。

表1				
腺苷浓度 (mg/ml)	体积 (ml)	每剂量单位 腺苷的总量 (mg)	最大患者重量 (kgs)	双嘧达莫的总量 (A:D比例 7:1) (mg)
3	7	21	75	3
	14	42	150	6
4	7	28	100	4
	14	56	200	8
5	7	35	125	5
6	7	42	150	6
	2	14	50	2
7	3	21	75	3
	4	28	100	4
	5	35	125	5
	6	42	150	6
	8	56	200	8