

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94113434.2

[51]Int.Cl⁶

A61K 38 / 55

[43]公开日 1995年9月13日

[22]申请日 94.12.29

[30]优先权

[32]93.12.31 [33]DE [31]P4345062.8

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 K·沃思 I·温克勒 F·莱姆贝克

G·布雷珀尔 S·亨克

J·诺尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 黄泽雄

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 缓激肽拮抗剂在制备治疗病毒性疾病的
药物用途

[57]摘要

缓激肽拮抗剂及其药用盐适用于治疗或预防病毒性
性疾病。

(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 缓激肽拮抗剂或其药用盐的用途, 用于制备预防或治疗病毒性疾病的药物。
2. 按权利要求 1 的一种式 (I) 缓激肽拮抗剂或其药用盐的应用,



式中

Z 为 a_1) 氢、 (C_1-C_8) —烷基、 (C_1-C_8) —烷氧羰基, (C_3-C_8) —环烷基, (C_4-C_9) —环烷酰基, 或 (C_1-C_8) —烷磺酰基,

其中的 1、2 或 3 个氢原子可任选地被 1、2 或 3 个相同或不同的如下基团替代:

羧基、NHR (1)、 $[(C_1-C_4)$ —烷基] NR (1) 或
 $[(C_6-C_{20})$ —芳基— (C_1-C_4) —烷基] NR (1),

其中 R (1) 为氢或尿烷保护基

(C_1-C_4) —烷基、 (C_1-C_8) —烷胺基、 (C_6-C_{10}) —芳基— (C_1-C_4) —烷胺基、羟基、 (C_1-C_4) —烷氧基、卤素、二— (C_1-C_8) —烷胺基、二— $[(C_6-$

C_{10}) —芳基— ($C_1—C_4$)] —烷胺基、氮甲酰基、苯二甲酰亚胺基、1,8—萘二甲酰亚胺基、氮磺酰基、($C_1—C_4$) —烷氧羰基、($C_6—C_{14}$) —芳基和 ($C_6—C_{14}$) —芳基— ($C_1—C_5$) —烷基，

或者其中 1 个氢原子任选地被如下一个基团替代：

($C_3—C_8$) —环烷基、($C_1—C_6$) —烷磺酰基、($C_1—C_6$) —烷亚磺酰基、($C_6—C_{14}$) —芳基— ($C_1—C_4$) —烷磺酰基、($C_6—C_{14}$) —芳基— ($C_1—C_4$) —烷亚磺酰基、($C_6—C_{14}$) —芳基、($C_6—C_{14}$) —芳氧基、($C_3—C_{13}$) —杂芳基和 ($C_3—C_{13}$) —杂芳氧基，

以及 1 或 2 个氢原子被 1 或 2 个相同或不同的如下基团替代：

羧基、氨基、($C_1—C_8$) —烷胺基、羟基、($C_1—C_4$) —烷氧基、卤素、二— ($C_1—C_8$) —烷胺基、氮甲酰基、氮磺酰基、($C_1—C_4$) —烷氧羰基、($C_6—C_{14}$) —芳基和 ($C_6—C_{14}$) —芳基— ($C_1—C_5$) —烷基；

a₂) ($C_6—C_{14}$) —芳基、($C_7—C_{15}$) —芳酰基、($C_6—C_{14}$) —芳磺酰基、($C_3—C_{13}$) —杂芳基、或 ($C_3—C_{13}$) —杂芳酰基；

a₃) 氮甲酰基，氮原子上可任选地被如下基团取代：($C_1—C_8$) —烷基，($C_6—C_{14}$) —芳基或 ($C_6—C_{14}$) —芳基— ($C_1—C_5$) —烷基；

在 a_1)、 a_2) 和 a_3) 中定义的基团中的芳基、杂芳基、芳酰基、芳磺酰基和杂芳酰基上可任选地被 1、2、3 或 4 个如下的基团取代：

羧基、氨基、硝基、 (C_1-C_8) —烷基胺基、羟基、 (C_1-C_6) —烷基、 (C_1-C_6) —烷氧基、 (C_6-C_{14}) —芳基、 (C_7-C_{15}) —芳酰基、卤素、氰基、二— (C_1-C_8) —烷基胺基、氮甲酰基、氮碘酰基和 (C_1-C_6) —烷氧羰基

P 是一个直接的键或是式 II 的一个基团。



其中

R (2) 为氢、甲基或尿烷保护基，

U 为 (C_3-C_8) —环亚烷基， (C_6-C_{14}) —亚芳基， (C_3-C_{13}) —亚杂芳基， (C_6-C_{14}) —芳基— (C_1-C_6) —亚烷基，以上基团可任选地被取代基取代，或 U 是 $[CHR(3)]_n$ ，

式中 $n=1-8$ ，优选为 $1-6$ ，R (3) 各自独立地代表氢， (C_1-C_6) —烷基， (C_3-C_8) —环烷基， (C_6-C_{14}) —芳基， (C_3-C_{13}) —杂芳基，以上基团上除氢外可任选地被如下基团作单取代：

氨基、取代的氨基、脒基、取代的脒基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、取代的脲基、巯基、甲巯基、苯基、4—氯苯基、4—

氟苯基、4—硝基苯基、4—甲氧基苯基、4—羟基苯基、苯二甲酰亚胺基、1,8—萘二甲酰亚胺基、4—咪唑基、3—吡啶基、2—噻吩基、3—噻吩基、2—吡啶基、3—吡啶基或环己基，

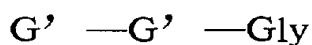
其中取代的胺基优选为—N(A')—Z，取代的脒基优选为—(NH=)C—NH—Z，取代的胍基优选为—N(A')—C[=N(A')]—NH—Z，取代的脲基优选为—(CO—N(A'))—Z，A'各自独立为氢或Z，Z为a₁)或a₂)项中所定义；或

R(2)和R(3)与所带有的这些原子共同构成具有2—15碳原子的单一、双—或三环体系；

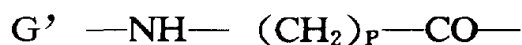
A为含义同P；

B是L—或D—构型的碱性氨基酸，其侧键可以被取代；

C为式Ⅲa或式Ⅲb的一个化合物



(Ⅲa)



(Ⅲb)

其中

P为2—8，

G'各自独立为式IV的一个基团



(IV)

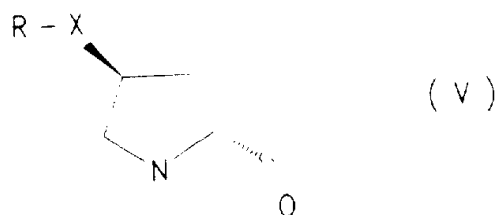
其中

R (4) 和 R (5) 与它们所带的原子共同构成含 2—15 个碳原子的单一、双—或三环杂环系；

E 为中性的、酸性的或碱性的脂族或脂环—、脂族氨基酸，

F 各自相互独立的中性、酸性或碱性脂族或芳族氨基酸残基，其侧键可以被取代，F 或是一个直接连键；

(D) Q 为 D—Tic、D—Phe、D—Dic、D—Thi 或 D—Nal，可任选地可被卤素、甲基或甲氧基取代，或者是下面式 (V) 的基团：



其中

X 为氧、硫或直接连键；

R 为氢、(C₁—C₈)—烷基、(C₃—C₈)—环烷基、(C₆—C₁₄)—芳基，(C₆—C₁₄)—芳基—(C₁—C₄)—烷基，其中脂环可任选地被卤素、甲基、或甲氧基取代；

G 的含义如 G' 所述或是一个直接连键；

F' 的含义如 F 所述，为—NH—(CH₂)_q，q=2~8，若者若 G 不是

直接连键，F' 为直接连键；

I 为—OH、—NH₂ 或 NHC₂H₅；

K 为基团—NH—(CH₂)_x—CO—，x=1—4，或是一个直接连键，

M 的含义如 F 所述。

3. 权利要求 2 的式 I 缓激肽拮抗剂的应用，其式 (I) 中，

Z 为氢或如 a₁)、a₂) 或 a₃) 中所定义，

P 为一键或式 II 的一个基团



U 为 CHR (3)，R (3) 的定义同前，

R (2) 为氢或 CH₃，

A 为一键，

4. 权利要求 2 的式 I 缓激肽拮抗剂的应用，式 (I) 中，

Z 为氢或如 a₁)、a₂) 或 a₃) 中所定义，

P 为一连键或式 II 的一个基团，



U 为 CHR (3)，且

R (3) 各自独立为氢、(C₁—C₆)—烷基、(C₃—C₈)—环烷基，(C₆—C₁₄)—芳基，(C₃—C₁₃)—杂芳基，除氢外的各基团可任选被如下基团作单取代

氨基、取代的氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、巯基、甲巯基、苯基、4—氯苯基、

4—氟苯基、4—硝基苯基、4—甲氧基苯基、4—羟苯基、苯二甲酰亚胺基、4—咪唑基、3—吡啶基、2—噻吩基、3—噻吩基、2—吡啶基、3—吡啶基或环己基，其中，取代的氨基优选为—N(A′)—Z，取代的胍基优选为—N(A′)—C[=N(A′)]—NH—Z，其中A′各自独立为氢或Z，Z的定义如a₁)或a₂)所述；或R(2)和R(3)与它们所带的原子共同构成含有2—15个碳原子的单一、双—或三环环体系；

R(2)为H或CH₃；

A为一个键，

(D) Q为D—Tic。

5. 按照权利要求2的缓激肽拮抗剂在制造预防或治疗病毒性疾病药物方面的应用，其特征是，该缓激肽拮抗剂是(R)—精氨酰—(S)—精氨酰—(S)—脯氨酰—(2S, 4R)—羟脯氨酰)甘氨酰—(S)—[3—(2—噻吩酰)丙氨酰]—(S)—丝氨酰—(R)—[(1, 2, 3, 4—四氢—3—异喹啉基)羧基]—(2S 3aS, 7aS)—[(六氢—2—吡啶基)羧基]—(S)精氨酸，N—乙酸盐。
6. 含有至少一种缓激肽拮抗剂和至少一种其它抗病毒药物的组合物制剂，任选地含有常规用的助剂和(或)载体。
7. 一种缓激肽拮抗剂和一种其它抗病毒药的用途，用于制造治

疗病毒性疾病的药物。

8. 制备权利要求 6 的组合物制剂的方法，其特征是，使至少一种缓激肽拮抗剂与至少一种抗病毒药与任选的适当助剂和（或）载体共同制成适宜的剂型。

说明书

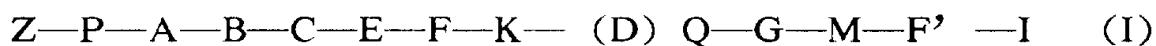
缓激肽拮抗剂在制备治疗病毒性疾病的药物用途

本发明涉及缓激肽拮抗剂在制备治疗病毒性疾病的药物用途。

缓激肽及相关肽是引起强烈炎症和疼痛和有血管作用的内源性物质。缓激肽拮抗剂作为药物已知用于治疗由于缓激态调节、释放或增进所造成的状态 (EP 0370453)。

如今令人意外地发现,缓激肽拮抗剂是治疗病毒性疾病的适宜药物。

此外,尤其适宜的缓激肽拮抗剂是式 I 的肽及其药用盐:



式中

Z 为 a) 氢、(C₁-C₈)-烷酰基、(C₁-C₈)-烷氧羰基, (C₃-C₈)-环烷基, (C₄-C₉)-环烷酰基, 或 (C₁-C₈)-烷磺酰基,

其中的 1、2 或 3 个氢原子可任选地被 1、2 或 3 个相同或不同的如下基团替代:

羧基、NHR (1)、 $[(C_1-C_4) - \text{烷基}] NR (1)$ 或
 $[(C_6-C_{20}) - \text{芳基} - (C_1-C_4) - \text{烷基}] NR (1)$,

其中 R (1) 为氢或尿烷保护基

$(C_1-C_4) - \text{烷基}$ 、 $(C_1-C_8) - \text{烷胺基}$ 、 $(C_6-C_{10}) - \text{芳基} - (C_1-C_4) - \text{烷胺基}$ 、羟基、 $(C_1-C_4) - \text{烷氧基}$ 、卤素、二- $(C_1-C_8) - \text{烷胺基}$ 、二- $[(C_6-C_{10}) - \text{芳基} - (C_1-C_4)] - \text{烷胺基}$ 、
氨甲酰基、苯二甲酰亚胺基、1, 8-萘二甲酰亚胺基、
氨磺酰基、 $(C_1-C_4) - \text{烷氧羰基}$ 、 $(C_6-C_{14}) - \text{芳基}$ 、和 $(C_6-C_{14}) - \text{芳基} - (C_1-C_5) - \text{烷基}$,

或者其中 1 个氢原子任选地被如下一个基团替代:

$(C_3-C_8) - \text{环烷基}$ 、 $(C_1-C_6) - \text{烷磺酰基}$ 、 $(C_1-C_6) - \text{烷亚磺酰基}$ 、 $(C_6-C_{14}) - \text{芳基} - (C_1-C_4) - \text{烷磺酰基}$ 、 $(C_6-C_{14}) - \text{芳基} - (C_1-C_4) - \text{烷亚磺酰基}$ 、 $(C_6-C_{14}) - \text{芳基}$ 、 $(C_6-C_{14}) - \text{芳氧基}$ 、 $(C_3-C_{13}) - \text{杂芳基}$ 和 $(C_3-C_{13}) - \text{杂芳氧基}$,

以及 1 或 2 个氢原子被 1 或 2 个相同或不同的如下基团替代:

羧基、氨基、 $(C_1-C_8) - \text{烷胺基}$ 、羟基、 $(C_1-C_4) - \text{烷氧基}$ 、卤素、二- $(C_1-C_8) - \text{烷胺基}$ 、氨甲酰基、

氮磺酰基、 (C_1-C_4) —烷氧羰基、 (C_6-C_{14}) 芳基和
 (C_6-C_{14}) —芳基— (C_1-C_5) —烷基；

a₂) (C_6-C_{14}) —芳基、 (C_7-C_{15}) —芳酰基、 (C_6-C_{14}) —芳磺
酰基、 (C_3-C_{13}) —杂芳基、或 (C_3-C_{13}) —杂芳酰基；

a₃) 氮甲酰基，氮原子上可任选地被如下基团取代： (C_1-C_8) —
烷基， (C_6-C_{14}) —芳基或 (C_6-C_{14}) —芳基— (C_1-C_5) —
烷基；

在 a₁)、a₂) 和 a₃) 中定义的基团中的芳基、杂芳基、芳酰基、芳
磺酰基和杂芳酰基上可任选地被 1、2、3 或 4 个如下的基团取代：

羧基、氨基、硝基、 (C_1-C_8) —烷胺基、羟基、 (C_1-C_6) —
烷基、 (C_1-C_6) —烷氧基、 (C_6-C_{14}) —芳基、 (C_7-C_{15}) —
芳酰基、卤素、氰基、二— (C_1-C_8) —烷胺基、氮
甲酰基、氮磺酰基和 (C_1-C_6) —烷氧羰基

P 是一个直接的键或是式 II 的一个基团。



其中

R(2) 为氢、甲基或尿烷保护基，

U 为 (C_3-C_8) —环亚烷基， (C_6-C_{14}) —亚芳基， (C_3-C_{13}) —
亚杂芳基， (C_6-C_{14}) —芳基— (C_1-C_6) —亚烷
基，以上基团可任选地被取代基取代，或 U 是 $[CHR$
(3)]_n，

式中 $n=1-8$ ，优选为 $1-6$ ，R (3) 各自独立地代表氢， (C_1-C_6) —烷基， (C_3-C_8) —环烷基， (C_6-C_{14}) —芳基， (C_3-C_{13}) —杂芳基，以上基团上除氢外可任选地被如下基团作单取代：

氨基、取代的氨基、脒基、取代的脒基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、取代的脲基、巯基、甲巯基、苯基、4—氟苯基、4—氯苯基、4—硝基苯基、4—甲氧基苯基、4—羟基苯基、苯二甲酰亚胺基、1,8—萘二甲酰亚胺基、4—咪唑基、3—吡啶基、2—噻吩基、3—噻吩基、2—吡啶基、3—吡啶基或环己基，

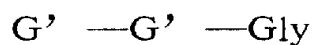
其中取代的胺基优选为 $-N(A')-Z$ ，取代的脒基优选为 $-(NH=)C-NH-Z$ ，取代的胍基优选为 $-N(A')-C[=N(A')] -NH-Z$ ，取代的脲基优选为 $-(CO-N(A'))-Z$ ， A' 各自独立为氢或 Z，Z 为 a_1) 或 a_2) 项中所定义；或

R (2) 和 R (3) 与所带有的这些原子共同构成具有 2—15 碳原子的单一、双—或三环体系；

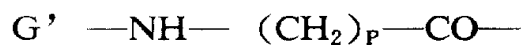
A 为含义同 P；

B 是 L—或 D—构型的碱性氨基酸，其侧键可以被取代；

C 为式 III a 或式 III b 的一个化合物



(III a)



(III b)

其中

P 为 2—8,

G' 各自独立为式 IV 的一个基团



(IV)

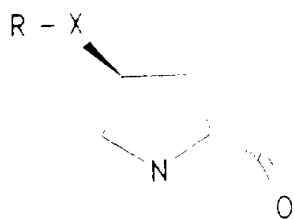
其中

R(4) 和 R(5) 与它们所带的原子共同构成含 2—15 个碳原子的单一、双—或三环杂环系;

E 为中性的、酸性的或碱性的脂族或脂环—、脂族氨基酸,

F 各自相互独立的中性、酸性或碱性脂族或芳族氨基酸残基,其侧键可以被取代, F 或是一个直接连键;

(D) Q 为 D—Tic、D—Phe、D—Dic、D—Thi 或 D—Nal, 可任选地可被卤素、甲基或甲氧基取代, 或者是下面式 (V) 的基团:



(V)

其中

X 为氧、硫或直接连键；

R 为氢、(C₁—C₈)—烷基、(C₃—C₈)—环烷基、(C₆—C₁₄)—芳基、(C₆—C₁₄)—芳基—(C₁—C₄)—烷基，其中脂环可任选地被卤素、甲基、或甲氧基取代；

G 的含义如 G' 所述或是一个直接连键；

F' 的含义如 F 所述，为—NH—(CH₂)_q，q=2~8，若者若 G 不是直接连键，F' 为直接连键；

I 为—OH、—NH₂ 或 NHC₂H₅；

K 为基团—NH—(CH₂)_x—CO—，x=1—4，或是一个直接连键，

M 的含义如 F 所述。

适宜的缓激肽拮抗剂例如叙述于专利 EP 370 453, EP 472220, WO 92/18155, WO 92/18156 和 WO 92/17201 [Cortech; 缓激肽拮抗剂，通式为 X (BKA)_n，X 为连结单元，BKA 是缓激肽拮抗剂的肽链，n 为大于 1 的整数；式 X (BKA) 的缓激肽拮抗剂和式 (Y) (X) (BKA) 的缓激肽拮抗剂，Y 为配位基，它是非缓激肽受体的拮抗剂或激动剂]。

尤其适宜的式 I 肽为这些，其中

Z 为氢或如 a₁)、a₂) 或 a₃) 中所定义，

P 为一键或式 II 的一个基团



U 为 CHR (3), R (3) 的定义同前,

R (2) 为氢或 CH₃,

A 为一键,

式 I 特别优选的化合物是这些, 其中

Z 为氢或如 a₁)、a₂) 或 a₃) 中所定义,

P 为一连键或式 II 的一个基团,



U 为 CHR (3), 且

R (3) 各自独立为氢、(C₁—C₆)—烷基、(C₃—C₈)—环烷基、(C₆—C₁₄)—芳基、(C₃—C₁₃)—杂芳基, 除氢外的各基团可任选被如下基团作单取代

氨基、取代的氨基、羟基、羧基、氨甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、巯基、甲巯基、苯基、4—氟苯基、4—氯苯基、4—硝基苯基、4—甲氧基苯基、4—羟苯基、苯二甲酰亚胺基、4—咪唑基、3—吡啶基、2—噻吩基、3—噻吩基、2—吡啶基、3—吡啶基或环己基,

其中, 取代的氨基优选为—N (A')—Z, 取代的胍基优选为—N (A')—C [=N (A')]—NH—Z, 其中 A' 各自独立为氢或 Z, Z 的定义如 a₁) 或 a₂) 所述; 或

R (2) 和 R (3) 与它们所带的原子共同构成含有 2—15 个碳原子的单一、双—或三环环体系;

R (2) 为 H 或 CH₃;

A 为一个键,

(D) Q 为 D—Tic。

尤其适宜的化合物是 (R) —精氨酸— (S) —精氨酸— (S) —脯氨酸— (2S, 4R) —羟脯氨酸) 甘氨酸— (S) — [3— (2—噻吩基) 丙氨酸] — (S) —丝氨酸— (R) — [(1, 2, 3, 4—四氢—3—异喹啉基) 羧基] — (2S, 3aS, 7aS) — [(六氢—2—吡啶基) 羧基] — (S) 精氨酸, N—乙酸盐, 其 INN 名称为依卡替班—乙酸盐, 也叫 HOE 140。

本发明的另一内容是组合物制剂, 该制剂除含有缓激肽拮抗剂外, 至少还含有一种其它抗病毒药。这种组合物制剂有特别的优点, 其治疗病毒的作用(例如皮肤损伤)特别持久并且也对抗病毒的传播。

根据本发明, 可加入各种抗病毒剂, 例如阿昔洛韦、伐—阿昔洛韦、贲昔洛韦、BVA—尿嘧啶, 阿糖腺苷、碘脱氧尿苷、溴拉韦尔、齐多夫定 (AZT)、地芬诺辛 (DDI) 二脱氧胞苷 (DDC) 和拉米夫定 (3—TC), 特别是阿昔洛韦。这些化合物可以买到, 或可按已知的方法制备 (见 Merck 索引, 11, Rahway 出版, 新泽西州, 1989, Drugs 45 (4), P. 488, 45 (5), P. 637, 1993)。

上述优选的缓激肽拮抗剂对于该组合物制剂也是优选的。一种尤其优选的组合物制剂含有 Hoe 140 和阿昔洛韦或其等同物或前药。

上述本发明化合物及组合物制剂可治疗各种病毒性疾病，尤其重要的是抗疱疹病毒（如 HSV—1，HSV—2，HSV—3，VSV）和水痘疱疹病毒（VSV）的复发。

缓激肽拮抗剂以适宜的给药形式作为治疗病毒性疾病的药物。

适宜的药物制剂中含有有效量的缓激肽拮抗剂—单独用或组合形式—它与无机或有机的药用常规载体，并任选地与一种或多种其它抗病毒药共同制成药物。

用法可以是胃肠用药或非胃肠用药—如皮下、肌注或静注，舌下、上表皮、鼻内、直肠、阴道内、颊内或吸入给药。有效物质的剂量取决于温血动物的种类、体重、年龄及用药途径。

本发明药物制剂可按照已知的方法制成溶液、混合液、颗粒剂或锭剂。

用于口服剂型成粘膜用药，可将活性化合物与常规添加剂如载体、稳定剂或惰性稀释剂混合，按常规方法制成适宜的给药剂型，如片剂、锭剂、硬胶囊、水性、醇性或油性悬浮液或水性、醇性或油性溶液。作为惰性载体可以用例如阿拉伯胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖、富马酸硬脂醇酯镁或淀粉，尤其是玉米淀粉。制备时可用干颗粒法或湿颗粒法进行。油性载体或溶剂可考虑用例如植物油或动物油，如向日葵油和鱼肝油。

局部用药的制剂有水性或油性溶剂，洗剂、乳剂或凝胶剂、油膏或油脂膏，或必要时用喷雾剂，并任选地加入聚合物以改善粘

着性。

鼻腔给药剂型可将化合物与常规添加剂如稳定剂或惰性稀释剂混合，按常规方法制成适宜剂型，如水性、醇性或油性悬浮液或水性、醇性或油性溶液。水性鼻腔制剂中可加入螯合剂乙二胺、N, N, N', N' -四乙酸、柠檬酸酒石酸或它们的盐。鼻腔用溶液可用剂量喷雾制剂或加入粘稠剂制成滴鼻剂或鼻凝胶或鼻霜。

吸入用制剂可用惰性载气制成喷雾剂或压缩气包装。

用于静脉、皮下、上表皮或皮内注射时，可将有效成份或其药用盐按需要与药用常规助剂，例如等渗物或调节 pH 剂以及溶剂、乳化剂或其它助剂一起制成溶液、悬浮液或乳剂。

由于某些上述的药物在体液中半衰期较短，加入可注射用的阻止分散剂是有意义的。药物剂型例如可以是油性结晶悬浮剂、微型胶囊，棒剂或植入剂，后者可加入组织可溶性聚合物，特别是可生物降解的聚合物，如以聚乳酸—聚羟乙酸—共聚物或人血清蛋白为基础的聚合物。

本发明的化合物和本发明制成的组合物制剂作为局部用药特别有意义。

按成人 75kg 体重计有效剂量至少为 0.001mg/kg/日，优选为 0.01mg/kg/日，尤其是至少为 0.1mg/kg/日至最高为 3mg/kg/日，优选最高为 1mg/kg/日，其它抗病毒药可任选地按它们的已知剂量范围加入。

缓激肽拮抗剂与其它抗病毒剂的剂量比例有较宽的范围，优选的比例为 1 : 100~100 : 1。

下的实施例及权利要求中的内容对本发明作进一步说明。

实施例 1

HOE 140 对 HSV—1 引起无毛小鼠皮肤损伤作用的试验操作。

为了试验抗病毒作用，用玻璃纤维棒于免疫能力的无毛小鼠 (hr/hr) 侧射体划痕，用稀释度为 1/100 的病毒悬浮液 (HSV—1, “角膜”临床分离物) 于划良处摩擦进行感染。被感染动物分成不同的试验组，并有各个动物单独保护在大笼 (Makrolonkafigen) 中。局部治疗用的制剂是用中性的霜剂 (水包油型乳剂) 以低于给定的浓度给药。在感染部位用大约 50mg 霜剂每日 2 次，从感染后第 4 日到第 14 日加以涂抹。全身性治疗是将制剂溶于 0.9% NaCl 溶液中，感染后从第 4 日到第 14 日皮下注射，每日 2 次。评价标准是用病毒引起皮肤损伤的严重程度和动物存活数目以及死亡动物的平均存活时间。

结果：

结果列于表中：

HOE 140 对 HSV—1 引起的无毛小鼠 (12/93) 皮肤损伤的作用的试验。于划痕皮肤感染后第 4 日开始每日 2 次，治疗 10 天。

剂 量	存活数 / 组动物数	平均存活时间 (日)	形成带状疱疹 的动物数
1% 局部用药	3/5	9.0 ± 1.4	1
5% 局部用药	2/5	9.0 ± 2.0	2
1 mg/kg 皮下注射	3/5	8.0 ± 0	1
5 mg/kg 皮下注射	2/5	8.0 ± 0	0
对 照	1/6	9.3 ± 1.5	5

若对存活率影响小（卡方试验不显著）时，受治动物形成严重的皮肤损伤（形成带状疱疹）的显著性（ $P < 0.001$ ，卡方一试验）比未受治疗的对照组动物要小。

上面试验表明，非经肠（皮下）给药及局部给药 HOE 140，具有明显的降低皮肤疱疹感染的症候。

四场试验

项目	<u>结 果</u>		总计
	正性	负性	
治疗组	16	4	20
对照组	1	5	6
总计	17	9	26
			卡方：8.18
概率 限度 (P%)	5	1	0.1
卡方分布二侧试验	3.84	6.63	10.83
一侧试验	1.92	3.32	5.42

实施例 2

HOE 140 与阿昔洛韦合用时对由于 HSV—1 引起无毛小鼠皮肤损伤的作用的试验

HOE 140 以 2% 霜剂（在中性基质中）局部应用每日 2 次，或皮

下给药每个剂量为 2mg/kg。阿昔洛韦以 0.05% 溶液于饮用水中给药。为了证明组合物治疗的优点，要选定这样的感染强度和给药剂量，以使单个用药治疗时达不到最佳效果。

试验 22/44: 阿昔洛韦用药日 0—7

HOE 140 用药日 3—8

试验 22/94: 阿昔洛韦用药日 0—7

HOE 140 用药日 3—8

HOE140 剂量 局部或皮下注射	口服阿昔 洛韦	存活数/ 组内总数	平均存活时间 (日)	形成带状 疱疹的动 物
12 x 2 %		2/8	8,3 ± 1,0	7
12 x 2 mg/kg 皮下		3/8	9,4 ± 1,3	5
12 x 2 %	0,05 %	5/8	10,0 ± 1,7	3
12 x 2 mg/kg 皮下	0,05 %	8		0
12 x 0 %		0/8	9,6 ± 1,2	4

** 与对照比较 P (卡方试验) < 0.01

用组合剂治疗时，均降低了死亡率和严重皮肤损伤的形成（形成带状疱疹）。

试验 24/94 阿昔洛韦用药日 3—7

HOE 140 用药日 3—7 或 0—7

试验 24/94：阿昔洛韦用药日 3—7

HOE140 用药日 3—7 或 0—7

HOE140 局部 或皮下注射	阿昔洛韦 口服	存活数/ 组内总数	平均存活时间 (日)	形成带状疱 疹的动物
10 × 2	-	0/8 *	7,8 ± 0,5 ¹	8
-	0,05 %	2/8 *	7,3 ± 1,2	7
10 × 2	0,05 %	3/8 *	9,0 ± 0,7 ^{1,2}	8
16 × 2	0,05 %	1/8 *	8,6 ± 1,0 ^{1,2}	8
10 × 0 %	-	0/9	7,1 ± 0,9	9

¹ $P(t\text{-Test}) < 0.05$, 与对照组相比

² $P(t\text{-Test}) < 0.05$, 与只用阿昔洛韦治疗相比

* $P(\text{卡方试验})$ 不显著

在第 2 个组合物试验中表明，用 HOE 140 与阿昔洛韦组合治疗效果超过同样试验条件下用 HOE 140 或用阿昔洛韦的治疗效果。由于该试验的存活率之间无显著性差异，而在动物存活时间方面，组合物治疗组比其它治疗组以及未治疗的对照组有显著延长作用。