(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115666510 A
(43)申请公布日 2023.01.31

(21)申请号 202180031573.9
(22)申请日 2021.04.30
(30)优先权数据
63/018,677 2020.05.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/030155 2021.04.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/222740 EN 2021.11.04
(71)申请人 满康德股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 T·霍夫曼 S·厄弗
J·J·小弗里曼
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 钱文宇 陈扬扬
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

用于治疗或预防病毒感染的氯法齐明组合物和方法

(57)摘要

本文公开了治疗和/或预防病毒感染的方法。具体地，该方法用于通过吸入药学有效剂量的氯法齐明给药，该氯法齐明以溶液、悬浮液或干粉的形式以适合吸入的制剂形式提供。

CN 115666510 A

1.一种可吸入药物组合物,其包含选自以下的抗病毒剂:氯法齐明、氯法齐明的药学上可接受的衍生物、氯法齐明盐或氯法齐明的多晶型物或其组合,以及药学上可接受的运载体和/或赋形剂;其中抗病毒剂在组合物中的量为1mg至20mg重量%剂量。

2.根据权利要求1所述的可吸入组合物,其中所述抗病毒剂和药学上可接受的运载体和/或赋形剂被配制用于经口吸入。

3.根据权利要求2所述的可吸入组合物,其中所述抗病毒剂和药学上可接受的运载体和/或赋形剂被配制成悬浮液,用于通过雾化进行肺部给药,并且所述药学上可接受的运载体和/或赋形剂是水性液体运载体,选自水、等渗盐水、缓冲盐水或水性电解质溶液。

4.根据权利要求2所述的可吸入组合物,其中所述抗病毒剂和药学上可接受的运载体和/或赋形剂被配制成用于经口吸入的干粉。

5.根据权利要求所述的可吸入组合物,其中所述抗病毒剂是氯法齐明的斜方晶型多晶型。

6.根据权利要求4所述的可吸入组合物,其中所述药学上可接受的运载体和/或赋形剂是二酮哌嗪。

7.根据权利要求4所述的可吸入组合物,其中所述二酮哌嗪为式(E)-4-[4-[(2S,5S)-5-[4-[[(E)-3-羧基丙-2-烯酰基]氨基]丁基]-3,6-二氧代哌嗪-2-基]丁基氨基]-4-氧代丁-2-烯酸。

8.根据权利要求1-7所述的可吸入药物组合物,其特征在于,该组合物用于制备用于治疗病毒感染的药物。

9.根据权利要求1-7所述的可吸入药物组合物,用于治疗SARS-CoV-2肺部病毒感染。

10.一种治疗肺部病毒感染的方法,所述方法包括用雾化悬浮液或干粉吸入器的气雾剂向患者的肺部递送治疗有效的经口吸入剂量的药物组合物,其包含氯法齐明、氯法齐明药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明盐以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

11.根据权利要求10所述的方法,其中所述治疗有效的经口吸入剂量为约1mg至20mg重量%的氯法齐明、氯法齐明药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明盐。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述病毒感染是冠状病毒、流感、埃博拉病毒或影响肺部的其它病毒感染或其组合,其中病毒感染进一步用一种或多种抗病毒剂治疗。

13.根据权利要求11所述的方法,其中有3至8mg的氯法齐明被递送至肺部。

14.根据权利要求11所述的方法,其中持续7天向患者施用3mg至8mg日剂量的氯法齐明、氯法齐明药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明盐,以在肺部形成药物储库,以随时间推移释放药物,且治疗时程少于3周。

15.一种可吸入干粉剂4,其中所述运载体选自至少一种结晶糖,所述结晶糖选自以下组:葡萄糖、阿拉伯糖、麦芽糖、蔗糖、右旋糖和乳糖。

16.根据权利要求15所述的可吸入干粉剂,其中所述运载体是具有在0.5至10μm范围内的质量中值直径(MMD)的细小颗粒形式。

17.一种药物组合物,其包含治疗有效量的氯法齐明、药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明的盐,以及选自水、等渗盐水、缓冲盐水和电解质溶液的水性液体运载体。

18.根据权利要求17所述的药物组合物，其还包含悬浮液中的氯法齐明、药学上可接受的衍生物、多晶型物或氯法齐明或氯法齐明盐的颗粒，其中氯法齐明颗粒的质量中值直径<5μm，优选<2μm。

19.根据权利要求17所述的药物组合物，其中所述氯法齐明、药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明盐以微乳液或纳米乳液的形式溶解，其中乳液液滴的质量中值直径(MMD)小于1μm。

20.一种用于治疗或预防肺部病毒感染的吸入系统，其中该系统包含根据权利要求17所述的药物组合物和选自压缩空气喷射雾化器、超声雾化器、振动网状雾化器、静态网状雾化器或机械软雾吸入器的雾化器，并且其中产生的气雾剂颗粒的质量中值空气动力学直径(MMAD)为1至5μm。

用于治疗或预防病毒感染的氯法齐明组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C.§119(e),要求来2020年5月1日提交的美国临时专利申 请序列号63/018,677的权益,其内容通过引用其全文方式纳入本文。

技术领域

[0003] 本文公开了用于治疗和预防病毒感染的组合物和方法,包括冠状病毒感 染,如COVID-19。特别地,所述组合物包含用于吸入的悬浮液或干粉中的氯法 齐明,其通过雾化或经口吸入给药。

背景技术

[0004] 当生物体被致病病毒侵入,并且传染性病毒颗粒(病毒粒子)附着并进入 易感细胞时,就会发生病毒性疾病(或病毒感染,或传染病)。病毒在受感染 的细胞内利用细胞自身的机制进行复制,新的病毒从细胞内释放出来。病毒感 染生物体内的其他细胞并继续复制,直到免疫系统无法克服病毒载量/含量,或 遏制病毒感染,疾病状况随之而来。

[0005] 2019年冠状病毒病(COVID-19)是由SARS-CoV-2引起的传染病,该病毒 与SARS病毒密切相关。该疾病是2019-2020年冠状病毒疫情爆发的原因。它主 要通过受感染者呼吸或咳嗽时经空气播散的小飞沫在人与人之间传播。从接触 到出现症状的时间通常在2到14天之间。建议洗手,与正在咳嗽的人保持距离, 不触摸自己的脸,以预防疾病,如果接触到病毒检测呈阳性的人,则应隔离 10-14。还建议在咳嗽时用弯曲的肘部遮住自己的口鼻。

[0006] 人们可能几乎没有症状或出现发烧、咳嗽和呼吸急促。病例可发展为肺炎 和多器官衰竭。目前,尚无批准的疫苗或特异性抗病毒治疗,连同管控措施, 包括症状治疗、支持性护理和实验性措施。病例死亡率估计在1%到3%之间。 世界卫生组织(WHO)和美国疾病控制中心(CDC)建议那些怀疑自己携带病毒的 人戴上外科口罩,并通过致电医生而不是直接亲自去诊所来寻求医疗建议。对 于那些正在照顾疑似感染者的人,也建议使用口罩。已建议公众在室内和室外 活动时佩戴口罩。

[0007] 世卫组织已宣2019-20年冠状病毒疫情爆发为国际关注的突发公共卫生事 件(PHEIC)。目前,包括欧洲和美国在内的世界上几乎所有国家都受到了相当 大的影响,该疾病已被列为全球大流行病。虽然目前已有疫苗被开发出来并用 于为全世界数百万人接种疫苗,但这些疫苗只被监管部门批准用于应急使用。有一些获批疗法,例如Remdesivir,可以缩短病毒感染恢复的时间,但没有一 个明确确定的获批疗法用于人类COVID-19治疗以抑制病毒。因此,需要用于治 疗病毒感染的新方法和组合物,以及特别用于治疗和抑制冠状病毒感染的改进 的替代方法和组合物。

[0008] 发明概述

[0009] 本文公开了用于治疗病毒感染的方法和组合物,其包含通过经口吸入递送 至肺部的抗生素,包括氯法齐明。该方法包括向患有病毒感染的患者递送一定 剂量的组合物,该剂量低于目前给予的相应的静脉注射或口服剂量,从而降低 由氯法齐明的标准疗法引

起的副作用的发生率。该方法的优点在于,它有利于 使用少于口服片剂的剂量进行患者治疗,并且可以快速到达其作用部位,在用 量较少的情况下潜在的毒副作用较小。

[0010] 在一个实施方式中,该方法包括向需要治疗的患者施用治疗有效剂量的、待被递送至患者肺部的氯法齐明组合物。氯法齐明组合物可以以纯药物或药学 上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或其盐的形式提供给患者。在一些实 施方式中,氯法齐明组合物包含药学上可接受的运载体或赋形剂。在某些实施 方式中,氯法齐明组合物可包括可用于吸入的溶液、悬浮液或干粉,其可与雾 化器、计量吸入器或干粉吸入器一起使用。

[0011] 在另一个实施方式中,提供了一种针对肺部病毒感染的预防方法,包括向 对象施用包含在肺部缓慢释放的氯法齐明的组合物,这增加了氯法齐明在肺部 的停留时间并提供针对肺部病毒感染的保护。

[0012] 在一个实施方式中,提供了一种用于治疗肺部病毒感染的改进方法,所述 方法包括将治疗有效量的氯法齐明、药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶 型物或氯法齐明的盐的组合物,用气雾剂递送至患者的肺部,其中递送至肺部 的氯法齐明、药学上可接受的衍生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明的盐的 有效量低于治疗有效的口服剂量。

[0013] 在一些实施方式中,公开了一种治疗方法,包括向有需要的对象施用治疗 量的组合物,该组合物包含氯法齐明和药学上可接受的运载体和/或赋形剂,其 中病毒感染是冠状病毒、流感、埃博拉病毒,或影响肺部的其它病毒感染,或 其组合。

[0014] 在具体实施方式中,该方法包括向诊断为SARS-CoV-2感染阳性的对象施 用治疗有效量的氯法齐明组合物,该组合物包含氯法齐明、药学上可接受的衍 生物、氯法齐明的多晶型物或氯法齐明的盐,包括氯法齐明的盐酸盐,包括醋 酸氯法齐明、柠檬酸氯法齐明、磷酸氯法齐明、草酸氯法齐明、硫酸氯法齐明 或其组合,以及药学上可接受的赋形剂和/或运载体,以抑制病毒复制。

[0015] 在另一个实施方式中,一种治疗COVID-19疾病的方法包括向有需要的患 者施用治疗有效量的氯法齐明组合物,该组合物包含氯法齐明、其药学上可接 受的衍生物或盐,或其组合,以及药学上可接受的赋形剂和/或运载体,以抑制 病毒复制和病毒性疾病。

[0016] 在一个实施方式中,治疗方法包括向对象施用治疗有效量的氯法齐明组合 物,其中,在待递送至肺部的所述组合物中,氯法齐明、其药学上可接受的衍 生物或盐的量为:每剂量约1mg至约30mg;约1mg至20mg;1mg到10mg; 约3至8mg,或约2mg至约6mg的氯法齐明;其衍生物或盐。在一个实施方式 中,包括药学上可接受的赋形剂的用于吸入的粉末的总量可包含:每待给剂量 至多50mg,并且其利用干粉吸入器以一次或多于一次吸入的方式或以雾化悬 浮液形式采用雾化器以一次或多于一次呼吸的方式递送至肺部。在该实施方式 和其他实施方式中,干粉氯法齐明组合物以单位剂量从药筒或胶囊以气雾化形 式使用计量吸入器或干粉吸入器递送,并且可以每天施用。

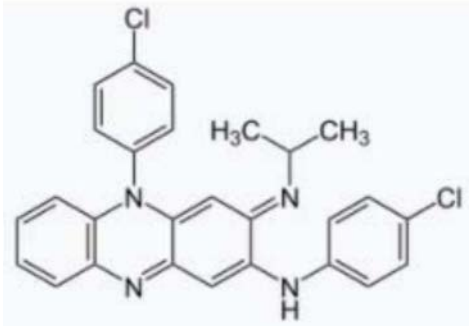
[0017] 在一些实施方式中,氯法齐明通过雾化器的雾化递送,并且可以包括包含 盐水溶液或悬浮液的悬浮液。

具体实施方式

[0018] 在本文公开的实施方式中,提供了一种用于治疗病毒感染的方法,包括使 用氯法齐明吸入悬浮液(CIS)或可吸入干粉剂作为对抗冠状病毒,特别是引起 COVID-19疾病的

SARS-CoV-2的对策。组合物中的氯法齐明将抑制病毒感染，并以氯法齐明悬浮液或干粉形式直接施用于肺部。CIS目前处于临床前开发阶 段，用于治疗非结核分枝杆菌肺病和结核病，并且目前正在进行首次人体GLP 毒理学研究。

[0019] 在一个示例性实施方式中，治疗病毒感染的方法包括施用包含具有下式的 抗生素化合物的组合物：

[0020] 

[0021] 以及药学上可接受的运载体和/或赋形剂。在一个实施方式中，所述化合物 的盐或药学上可接受的衍生物也被单独用于制剂或与所述化合物的组合中，特 别是用于治疗病毒性肺病的肺部吸入的组合物。在一个实施方式中，该化合物 是氯法齐明(clofazimine)、氯法齐明(chlofazimine)、N,5-双(4-氯苯基)-3-丙-2- 亚氨基吩嗪-2-胺、氯法齐明(clofazimine)、氯法齐明(clofaziminum)、3-(对-氯苯 胺)-10-(对氯苯基)-2,10-二氢-2-(异丙基亚氨基)-吩嗪，或氯法齐明的多晶型形式 或多晶型物；包括三斜晶型(F I)多晶型、单斜晶型(F II)多晶型、斜方晶型多晶 型(F III)和高温多晶型(F IV)。氯法齐明盐包括，例如，氯法齐明的盐酸盐、氯 法齐明醋酸盐、氯法齐明柠檬酸盐、氯法齐明甲酸盐、氯法齐明磷酸盐、氯法 齐明草酸盐、氯法齐明硫酸盐等。在本发明的实施方式中，氯法齐明可指单独 使用或与组合物中的其他物质组合使用时的任何形式的氯法齐明，除非特别提 到衍生物、盐或多晶型物。

[0022] 在另一个示例性实施方式中，将包含上述抗生素化合物的组合物与药学上可接受的运载体或赋形剂组合，包括二酮哌嗪以形成用于经口吸入的干粉，其中二酮哌 嗪以颗粒的形式提供。在该实施方式中，二酮哌嗪形成质量中值直径<10μm的结 晶复合颗粒。

[0023] 在一个实施方式中，组合物中的氯法齐明化合物对SARS-CoV-2具有抗病毒 活性，并且具有抑制病毒复制和消除病毒性疾病或消除病毒性疾病症状的潜 力。在体外研究中，氯法齐明能够在2.5μM(或约1.2μg氯法齐明/ml)的浓度下将病 毒复制减少或消除40％。氯法齐明用于治疗细菌感染，并以口服胶囊的形式提供， 用于治疗例如麻风病和肺部的细菌感染，公开于WO 2020/040818，其公开内容以引 用的方式纳入。

[0024] 在示例性实施方式中，氯法齐明组合物，包括CIS和干粉制剂，通常用于 治疗病毒感染，特别是影响肺部的病毒感染。那些是由冠状病毒、流感、呼吸 道合胞病毒、寨卡病毒、登革热等引起的感染。在该实施方式中，提供了一种 用于治疗病毒感染的组合物，该组合物包含用于治疗SARS-CoV-2的氯法齐明。 所述组合物包含氯法齐明、氯法齐明的衍生物、或其盐、或其组合，以及药学 上可接受的运载体和/或赋形剂，用于对测试呈阳性或诊断出病毒的患者给药。 在本文的一个实施方式中，氯法齐明组合物单独施用，或与其他抗病毒疗法组 合施用，包括利巴韦林、阿昔洛韦、瑞德西韦、干扰素-β1b、洛匹那韦-利托那 韦等。在这些联合实施方式中，氯法齐明组合物通过吸入单独给药，而二级和 /或三级疗法可以

作为可吸入的悬浮液、溶液或干粉剂给药，或通过其他给药途 径如口服片剂、口服胶囊、注射、静脉注射等给予。在一些实施方式中，包含 氯法齐明的CIS和干粉组合物，与包括羟氯喹(hydroxychloroquine)和伊维菌素 (invermectin)在内的其他药物按其规定的给药途径和剂量联合给药。

[0025] 在一些实施方式中，氯法齐明可吸入组合物，包括CIS和干粉，可用于治 疗其他疾病，包括麻风病和其他细菌感染，包括治疗非结核分枝杆菌疾病。在 使用氯法齐明胶囊治疗细菌感染中，该药物具有相对良好的耐受性，主要副作 用包括至少一半患者的皮肤变黄和胃肠道问题。

[0026] 通过雾化形式吸入给药的氯法齐明吸入悬浮液优化了氯法齐明在非结核 分枝杆菌肺病(NTM-PD)和结核病(TB)中的治疗。通过将药物直接递送至气道，CIS有望达到治疗性肺部水平，并降低主要副作用的发生率(如上所列)而不 影响治疗功效。临床前研究已经对CIS治疗NTM-PD和TB进行了评估，并且已 经进行了一系列毒理学研究，这表明CIS在达到约3.0mg/kg(到达约10μg氯法 齐明/g的肺部水平)时是安全的，并且耐受性良好。现有的氯法齐明吸入悬浮液 的药代动力学(PK)和药效动力学(PD)研究表明，用于治疗COVID-19疾病的治 疗性肺部浓度可通过用一或两天时间吸入负荷剂量来达到并维持长达两周。

[0027] 吸入氯法齐明组合物的益处和优点是多方面的，包括靶向肺部给药(使用 口服剂量的一小部分)，以避免氯法齐明全身性高水平的副作用；保护/预防肺 表面和呼吸道细胞内层病毒引起的肺部感染；能够在家中以远离传染性医院环 境的条件提供吸入治疗；数天/剂量的局部“肺部负荷”，以及氯法齐明在肺中 长半衰期所致的延长的活性。

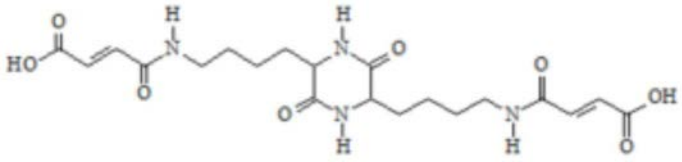
[0028] 以悬浮液形式制造的氯法齐明组合物将作为吸入疗法施用于具有 COVID-19疾病临床症状的患者，在家中或隔离环境中以及在重症监护下进行递 送。已发现氯法齐明组合物在体外临床前感染模型(例如VERO-6细胞)中对SARS-CoV-2具有显著的抗病毒活性。

[0029] 在一个具体的实施方式中，用于治疗肺部病毒感染的方法包括用气雾剂将 大剂量的氯法齐明、其药学上可接受的衍生物或盐递送至肺部，从而在肺部形 成药物储库以随时间推移释放药物，因此治疗时程少于3周。在该方法的一个 方面，该组合物包括通过雾化器给药的悬浮液或干粉。在干粉的实施方式中，颗粒直径可为约1μm至约100μm、约1μm至约50μm、约2.5μm至约25μm、或 1μm至约10μm。

[0030] 在一个实施方式中，治疗方法包括以每天约1mg至10mg氯法齐明的剂量 向对象施用氯法齐明组合物，为期1周至14天。在该实施方式中，治疗方法包 括氯法齐明组合物，其中氯法齐明、其药学上可接受的衍生物或盐以组合物中 约3mg至8mg活性剂的单剂量递送。在某些实施方式中，氯法齐明组合物与一 种或多种抗病毒剂联合施用以产生协同抗病毒活性，包括利巴韦林、阿昔洛韦、瑞德西韦、洛匹尼韦-利托那韦和干扰素-β1b。在一个实施方式中，可吸入氯法 齐明组合物与一种或多种其他药物一起施用，包括选自以下组的其他抗生素：每日口服大环内酯、吸入阿米卡星和其他口服抗生素，包括阿米卡星、阿奇霉 素、克拉霉素、替加环素、头孢西汀、亚胺培南、吡嗪酰胺、利福平、莫西 沙星、左氧氟沙星和对氨基水杨酸盐、贝达喹啉，其中一些是静脉或注射给药。如果使用多于一种的联合抗生素，则其可以按其规定的剂量和给药途径，同时、随后、依次或在施用可吸入剂量后的预定时间段后施用。在一些实施方式中，一种或多种药物可以与可吸入氯法齐明组合物组合用于同时给药。

[0031] 在另一个实施方式中，预防性治疗肺部病毒感染的方法，所述方法包括用 气雾剂将有效量的氯法齐明或药学上可接受的衍生物或盐递送至患者的肺部，在肺部形成药物储库以随着时间的推移释放药物，预防肺部病毒感染。在给予 患者较少治疗量的氯法齐明的情况下，本治疗可避免或减轻口服氯法齐明治疗 遇到的多种不良反应。每日口服100mg至约300mg剂量的氯法齐明胶囊，不良 反应可持续30天至数年，包括胃肠道内壁肿胀、腹痛、腹泻、瘙痒、皮肤干燥、皮肤颜色改变、血糖升高、皮肤敏感和肝毒性。

[0032] 在另一个实施方式中，提供了一种治疗方法，该方法包括治疗患有病毒感 染的对象，包括冠状病毒、流感、埃博拉病毒或引起肺部疾病的其他病毒感染，让对象使用干粉吸入器吸入一定剂量的药物组合物，该组合物包括含有氯法齐 明、氯法齐明衍生物或氯法齐明盐和药学上可接受的运载体和/或赋形剂的颗粒 的干粉组合物。在这个和其他实施方式中，药学上可接受的运载体和/或赋形剂 包含具有下式的化合物：

[0033] 

[0034] 或(E)-4-[4-[(2S,5S)-5-[4-[[(E)-3-羧基丙基-2-烯酰基]氨基]丁基]-3,6-二氧 代哌嗪-2-基]丁基氨基]-4-氧代丁-2-烯酸、3,6-双(N-富马基-N(正丁基)氨基)-2,5-二酮哌嗪或其药学上可接受的盐。用于雾化的制剂可包含结晶、结晶复合物或 无定形干粉，或其组合。

[0035] 在一个示例性实施方式中，氯法齐明可吸入组合物包括微粒，所述微粒包 含氯法齐明、氯法齐明的衍生物或其药学上可接受的盐或其组合，和二酮哌嗪，其中氯法齐明、其衍生物或盐在组合物中的量为约1mg至约10mg重量％。

[0036] 在一个实施方式中，可吸入干粉组合物可包括一种或多于一种运载体和/ 或赋形剂，其中所述运载体或赋形剂选自至少一种结晶糖，该结晶糖选自以下 组：葡萄糖、阿拉伯糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖和乳糖。在某些实施方式中，运载体或赋形剂可包含选自表面活性剂的一种或多种试剂，包括聚山梨醇酯，如聚山梨醇酯80；磷脂，包括1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱和1,2-二硬脂酰 -sn-甘油-3-磷酸胆碱；聚合物和脂肪族氨基酸，包括甘氨酸、亮氨酸、异亮氨 酸和组氨酸。

[0037] 在一个具体实施方式中，可吸入干粉组合物可包含运载体或赋形剂，其中 所述运载体或赋形剂为质量中值直径(MMD)在0.5至10μm或0.5至6μm范围内 的细小颗粒形式。在一些实施方式中，可吸入干粉组合物包含质量直径为50-500 μm的粗颗粒形式的运载体。在其他实施方式中，包含氯法齐明的可吸入干粉组 合物包含质量中值空气动力学直径小于5μm的颗粒。

[0038] 在一个示例性实施方式中，提供了一种用于吸入的药物组合物，其包含治 疗有效量的氯法齐明、其药学上可接受的衍生物或氯法齐明盐，以及选自水、等渗盐水、缓冲盐水和电解质水溶液的水性液体运载体。在该实施方式中，药 物组合物包含氯法齐明悬浮液，其中氯法齐明颗粒的质量中值直径<5μm，优选 <2μm。在一个实施方式中，包含氯法齐明的药物组合物以微乳剂或纳米乳剂的 形式溶解，其中乳剂液滴具有小于1μm的质量中值直径(MMD)。在该实施方式 中，药物组合物被提供用于供治疗或预防肺部病毒感染用的雾化系

统,其中该 系统包括药物组合物和雾化器,雾化器可以选自以下组:压缩空气喷射雾化器、超声雾化器、振动网状雾化器、静态网状雾化器或机械软雾吸入器,其中使用 中形成的气雾颗粒具有1至5μm的质量中值空气动力学直径(MMAD)。在一个实 施方式中,雾化系统通过电气或机械处理进一步控制患者的吸入流速,并且仅 在患者吸入时产生气雾剂。

[0039] 在一个实施方式中,提供了一种治疗方法,该方法包括向患有除病毒感染 之外的细菌性肺感染的患者施用治疗有效量的、局部使用的包含抗病毒剂(包括 氯法齐明)的药物组合物,并将所述组合物施用于受病毒感染影响的体表,其中 病原体对制剂中的相应抗病毒剂敏感。

[0040] 本发明的抗病毒组合物也可用于治疗一系列病毒感染,例如,包含氯法齐 明的组合物可用于制备具有药学上可接受的运载体和赋形剂的各种药物,包括 口服、鼻腔、眼科、肺部、肠外、局部或粘膜应用。

[0041] 实施例

[0042] 包括以下实施例,以展示用于方法中的所公开颗粒和组合物的实施方式。本领域技术人员应当理解,实施例中公开的技术,代表了本发明人发现的在本 公开实践中运作良好的技术,因此可以被认为构成了其实践的优选模式。然而, 本领域的普通技术人员根据本公开应当理解,可以在公开的具体实施例中进行 许多改变,并且仍然获得类似或相似的结果而不背离本公开的发明范围。

[0043] 实施例1

[0044] 用于干粉吸入器(DPI)的氯法齐明可吸入组合物:Aerolizer DPI是一种干 粉吸入器,与储存在胶囊中的氯法齐明药物一起提供。通过喷射磨机将氯法齐 明微粉化以生产MMD<2μm的颗粒,然后与较大的乳糖颗粒(MMD>50μm) 混合形成氯法齐明制剂。该制剂按重量计约为10%的氯法齐明。将约250mg制 剂(25mg氯法齐明)装入胶囊中。通过Aerolizer DPI吸入后,13%到28%的剂 量沉积在肺部(Meyer等,J Aerosol Med,2004,17(1):43-49)。使用这种吸 入器系统,胶囊可向肺部输送3.25mg至7mg的氯法齐明。本领域技术人员可以 设想许多实施方式,这些实施方式在描述上略有不同,但仍具有与单胶囊剂量 一致的、将3mg至8mg氯法齐明递送至肺部的相同的治疗效果。氯法齐明吸入 粉末的替代形式可以用氯法齐明药学上可接受的衍生物或盐来制造。

[0045] 使用替代吸入器来递送可吸入制剂是通过制造要提供的制剂以适用于任 何干粉吸入器来实现的,包括其他基于胶囊的装置、泡罩式条状吸入器、储器 式吸入器(计量剂量)、一次性使用的吸入器和可重复使用的吸入器。所有干 粉吸入器均包括在参考范围内,包括在US 8,636,001和US 8,485,180中公开的那 些,这些公开内容的全部内容以相关的方式纳入本文。

[0046] 替代性颗粒大小:每个吸入器对气流的阻力不同,吸入器阻力越大,吸入 流速越低。选择具有更高阻力(更低吸入流速)的吸入器可以使用更大的颗粒 尺寸(高达10μm)来进行有效的肺部输送。替代性制剂成分:许多等级的乳 糖可用于大小和几何形状不同的吸入制剂。小乳糖颗粒也可以预先混合以帮助 分散。可以用生理上可接受的药理学惰性固体运载体代替乳糖。可以添加其它 赋形剂,例如磷脂、盐、表面活性剂或聚合物,以帮助气雾剂分散。替代性制 剂成分:或者,可以将氯法齐明和赋形剂溶解在溶剂中并喷雾干燥。

[0047] 实施例2

[0048] PARIeFlow®雾化器递送悬浮液:将治疗剂量的氯法齐明输送到肺部的另 一种策略是使用雾化器。由于氯法齐明的低溶解度,氯法齐明颗粒通过喷射研 磨被微粉化至<2μm,并与等渗盐水混合,使所得制剂含有9至20mg/ml氯法 齐明。可以添加PEG400或聚山梨醇酯80以稳定悬浮液。在这个实施例中,大约 2mL的制剂被放置在PARI eFlow®雾化器中。来自PARI eFlow®的肺部剂量约 为25%,因此该实施方式导致约4.5mg氯法齐明沉积在患者的肺部。

[0049] 与采用干粉吸入器一样,本领域技术人员可以设想许多实施方式,其在描 述上略有不同,但仍具有与将3mg至80mg氯法齐明递送至肺的相同治疗效果。 可以使用不同的雾化器来递送组合物。可递送所需有效治疗剂量的雾化器包括 压缩空气喷射雾化器、超声波雾化器、振动网状雾化器、静态网状雾化器或机 械软雾吸入器。用于雾化器的氯法齐明组合物的替代形式包括用氯法齐明的药 学上可接受的衍生物或盐制造的粉末。可根据给药剂量使用不同浓度的氯法齐 明,例如可根据患者的需要增加或减少氯法齐明的浓度。在一些实施方式中, 不同的赋形剂如表面活性剂可用于替代PEG400,或与PEG400组合使用。用于 雾化的组合物也可以用不同的渗透压来制备,例如,可以将制剂制成高渗或低 渗溶液或悬浮液。

[0050] 为了控制可吸入组合物中颗粒的吸入流速,制备的组合物具有更大的颗粒 /剂量,这使得给药后在肺部沉积的氯法齐明的总药量相同,为约3毫克至8毫克。

[0051] 如前所述,向肺部输送药物具有许多优点。然而,将药物送入肺部是很困 难的,因为在试图使药物以均匀的体积和重量通过自然物理屏障时存在问题。

[0052] 实施例3

[0053] 结晶复合氯法齐明干粉的制备

[0054] 将氯法齐明(0.20g)添加到75%乙酸溶液(1.13g)(乙酸溶液浓度可从75%到100%乙酸)中制备15%氯法齐明溶液(该溶液中氯法齐明的浓度范围为1%氯法 齐明至15%氯法齐明)。将氯法齐明溶液添加到富马酰二酮哌嗪的微晶颗粒(XC) 悬浮液(1.31%固体,175.57g)悬浮液中(XC悬浮液的固体含量可以为0.5%至 5%)。使用Buchi B-290喷雾干燥器在表1中所示的条件下对氯法齐明XC悬浮液 进行喷雾干燥,以产生8%的氯法齐明XC粉末。

[0055] 结晶氯法齐明干粉的制备

[0056] 将氯法齐明(0.20g)添加到75%乙酸溶液(1.13g)(乙酸溶液浓度从75%到 100%乙酸)中制备15%氯法齐明溶液(该溶液中氯法齐明的浓度范围在1%氯法 齐明至15%氯法齐明之间)。将氯法齐明溶液添加到3,6-双(N-富马酰-4-氨基丁 基)-2,5-二酮哌嗪预制颗粒悬浮液中(T悬浮液;固体含量11.04%,20.83g)(T 悬浮液的固体含量可在0.5%到20%之间)。然后通过喷雾干燥将氯法齐明T悬 浮液干燥以产生8%的氯法齐明T粉末。使用Buchi B-290喷雾干燥机对粉末进行 喷雾干燥,条件如表1所示。

[0057] 表1.氯法齐明粉末喷雾干燥条件

[0058]

喷雾干燥参数	设定值
入口温度	180℃
吸气泵转速	90%

进料泵转速	25%
氮气流	60mm

[0059] 粉末测试

[0060] 使用Andersen Cascade冲击器(ACI)评估粉末的空气动力学粒度分布。粉末 通过ACI从Gen 2C药筒(10mg药筒填充)以4kPa的压强排出。迄今为止制备 的氯法齐明粉末的数据见表2。

[0061] 表2.氯法齐明粉末数据

[0062]

粉末描述	干燥技术	得率(%)	ACI数据	
			平均CE(%)	RF(%)
8% 氯法齐明XC粉末	喷雾干燥	54.4	90.9	49.6
8% 氯法齐明T粉末	喷雾干燥	79.6	83.2	38.4

[0063] 从表2中可以看出,两种喷雾干燥干粉的工艺产品产量均大于50%,并且 通过药筒排空(CE)测量评估,从输送系统输送的平均粉末大于80%。

[0064] 除非另有说明,否则在说明书和权利要求书中使用的所有表示成分数量、性质(如分子量、反应条件等)的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约” 修饰。因此,除非另有说明,否则,在本说明书和所附权利要求书中所述的数 值参数是近似值,可根据本发明寻求获得的所需性质而变化。至少,不应试图 将等效原则的应用限制在权利要求的范围内,每个数值参数至少应根据报告的 有效数字的位数和采用常用的四舍五入规则进行解释。虽然表示本发明广义范 围的数值范围和参数是近似值,但是具体实施例中给出的数值是尽可能准确 的。然而,任何数值本身都包含一定的误差,这是由其各自的测试测量中发现 的标准偏差造成的。

[0065] 除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,术语"a"和"an"和"the"以及 在描述本发明的背景下(特别是在以下权利要求的背景下)使用的类似指称应 被解释为涵盖单数和复数。本文中数值范围的列举仅意在用作单独引用落入该 范围内的每个单独值的速记方法。除非本文另有说明,否则每个单独的值都被 纳入说明书中,如同在本文中单独叙述一样。除非本文另有说明或者与上下文 明显矛盾,本文所述的所有方法可以按任何合适的顺序进行。本文提供的任何 和所有实施例或示例性语言(例如“如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,并 不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为指示对本发 明的实施至关重要的的任何非权利要求元素。

[0066] 在权利要求中使用的术语“或”用于表示“和/或”,除非明确指出仅指替代方 案或替代方案是相互排斥的,尽管本公开支持仅指替代方案和“和/或”的定义。

[0067] 本文公开的发明的可替代性元素或实施方式的分组不应被理解为限制。每 个组

成员可以单独或与组的其他成员或本文中发现的其他元素以任何组合的 方式被提及和要求保护。出于方便和/或可专利性的原因,可以预期一个组的一 个或多个成员可能被包括在一个组中或从组中删除。当发生任何此类包含或删 除时,本说明书在此被视为包含经修改的组,从而满足所附权利要求中使用的 所有马库什组的书面描述。

[0068] 本文描述了本发明的优选实施方式,包括发明人已知的用于实施本发明的 最佳方式。当然,那些优选实施方式的变化对于本领域普通技术人员在阅读上 述描述后将变得显而易见。发明人期望熟练的技术人员适当地采用这样的变 化,并且发明人希望本发明以本文中特别描述的方式来实践。因此,本发明包 括适用法律允许的所附权利要求中所述主题的所有修改和等效物。此外,除非 本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述要素的所有可能变化 形式的任何组合。

[0069] 本文所公开的具体实施方式可能会被语言由…组成或基本上由…组成的 使用在权利要求中进一步被限制。当在权利要求中使用时,无论是提交的还是 根据修改添加的,过渡术语“由...组成”不包括未在权利要求中指定的任何元素、步骤或成分。过渡术语“基本上由…组成”将权利要求的范围限制为指定的材料 或步骤,以及那些不实质影响基本和新颖特性的材料或步骤。本发明所要求的 实施方式在这里得到了固有的或明确的描述和启用。

[0070] 此外,在本说明书中多次引用专利和印刷出版物。上述引用的每一个参考 文献和印刷出版物都通过引用的方式单独纳入本文。

[0071] 此外,应当理解,这里公开的本发明的实施方式是对本发明原理的说明。可以采用的其他修改也在本发明的范围内。因此,通过示例而非限制的方式, 可以根据本文的教导使用本发明的替代配置。因此,本发明不限于如所示和所 描述的那样精确。