



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1909894 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 200580002494.6

(22) 申请日 2005.01.11

(30) 优先权数据

0400774.6 2004.01.14 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.07.14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2005/000062 2005.01.11

(87) PCT申请的公布数据

W02005/067906 EN 2005.07.28

(73) 专利权人 利洁时保健(英国)有限公司

地址 英国贝克郡

(72) 发明人 I·吉布

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 吕彩霞 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61K 31/055(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

A61K 31/05(2006.01)

(56) 对比文件

WO 96/32934 A1, 1996.10.24, 说明书第 1-5 页.

审查员 戴年珍

权利要求书 1 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

含有 2,4-二氯苯甲醇以及戊基间甲酚的药物组合物,用于治疗或预防由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染。

1. 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚在制造用于治疗或预防由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染的药物中的用途。

2. 如权利要求 1 中所要求的用途,其中 SARS 相关冠状病毒是 Urbani SARS 相关冠状病毒。

3. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中所述药物适于鼻、眼睛或口服给药。

4. 如权利要求 3 中所要求的用途,其中所述药物适于口服给药。

5. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中所述药物是可吮吸或可咀嚼固体剂型的形式。

6. 如权利要求 5 中所要求的用途,其中所述药物是锭剂的形式。

7. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中所述药物是液体的形式。

8. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中戊基间甲酚对 2,4-二氯苯甲醇的重量比为 1 : 5 至 1 : 1。

9. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中所述药物是酸化的。

10. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中所述药物包括酸化的糖基料。

11. 如权利要求 10 中所要求的用途,其中所述酸化的糖基料是酸化的蔗糖和 / 或葡萄糖基料。

12. 如权利要求 1 或 2 中所要求的用途,其中所述药物包括酸化的糖醇基料。

药物组合物

[0001] 本发明涉及 2,4-二氯苯甲醇（或 2,4-DCBA）和戊基间甲酚（或 AMC）制剂在治疗或预防严重急性呼吸综合征（SARS）病毒感染中的用途。

[0002] 严重急性呼吸综合征（SARS）是由新的冠状病毒引起的病毒性呼吸道疾病，该新的冠状病毒命名为 SARS 相关的冠状病毒（SARS-CoV）。2003 年首先在中国报道了 SARS，随后疾病传播至北美、南美、欧洲和亚洲超过二十二个国家。在 2003 年 SARS 爆发的过程中，全世界超过 8,000 人感染了 SARS 疾病；这些中，近 800 人死亡。尤其是，在超过 60 岁的年龄组中，死亡率超过 60%。尽管 2003 年的 SARS 爆发得到了控制，但疾病可能再次出现。实际上，在 2004 年 1 月，中国报道了又一例 SARS 病例。

[0003] 通常，SARS 始于体温高于 38°C 的高烧。其他症状包括干咳，体疼，呼吸短促和全身不舒服。通常，大部分患者还产生了肺炎。

[0004] SARS 的主要传播途径是接近的人与人接触。认为病毒最容易通过感染的人员咳嗽或打喷嚏时产生的呼吸道飞沫传递。这种呼吸道飞沫可以通过空气传播并沉积于近距离人员的嘴巴、鼻子或眼睛粘膜上。当人接触污染了感染飞沫的表面然后接触他或她的嘴巴、鼻子或眼睛时，病毒也得到了传播。

[0005] 合适地，通常通过将已经感染病毒的那些人群分开并将已经暴露于病毒且可能已经感染但没有发病的人群隔离来控制 SARS 的传播。因此，存在对 SARS 相关冠状病毒（SARS-CoV）的病毒感染的预防性治疗和治疗性治疗的需要。

[0006] 化合物 2,4-二氯苯甲醇作为抗防腐剂是已知的，即，作为抗细菌和抗真菌剂，参见，例如，Martindale “The Extra Pharmacopoeia”，第 28 版，第 561 页，The Pharmaceutical Press (1982)。戊基间甲酚或 6-戊基-间-甲酚作为用于漱口水或锭剂中的消毒剂也是已知的，结合 2,4-二氯苯甲醇来治疗口腔感染，参见，例如，Martindale “The Extra Pharmacopoeia”，第 28 版，第 549 页，The Pharmaceutical Press (1982)。The Concise Oxford Dictionary (Oxford University Press, Oxford (1982)) 中将防腐剂定义为对抗脓毒症产生的试剂，尤其是通过防止细菌的生长。在 Black's Medical Dictionary (A&C Black, London (1990)) 中将脓毒症定义为体内微生物生长产物的中毒，且伴随的一般症状是那些炎症。之前没有表明 2,4-二氯苯甲醇或戊基间甲酚能证明对抗 SARS 相关冠状病毒的活性。

[0007] 出乎意料地，目前已经发现 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚的制剂呈现了對抗 SARS 相关冠状病毒尤其是表型 Urbani SARS 相关冠状病毒的杀病毒活性。

[0008] 根据第一方面，本发明提供了含有 2,4-二氯苯甲醇以及戊基间甲酚的药物组合物，用于治疗或预防由 SARS 相关冠状病毒（SARS-CoV）尤其是 Urbani SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染。优选，该药物组合物对于治疗 SARS 相关冠状病毒尤其是 Urbani SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染是有效的。

[0009] 合适地，该药物组合物适于通过任何合适的途径给药于患者的粘膜，例如，通过鼻子、眼睛、阴道、直肠或口服途径。可以通过药学领域中已知的任何方法来制得这种组合物，例如将活性成分和载体或赋形剂在无菌条件下混合。优选，该药物组合物适于鼻、眼睛或口

服给药,尤其是口服给药。

[0010] 合适地,药物组合物是液体形式(即,溶液,悬浮液,乳浊液,糖浆,凝胶)或可咀嚼的或可吮吸的固体剂型。对于溶液、糖浆和凝胶的制备,合适的赋形剂包括水、多元醇和糖,尤其是液体葡萄糖和/或液体蔗糖。对于悬浮液的制备,合适的赋形剂包括悬浮油(例如,植物油)。合适的乳浊液包括水包油型或油包水型乳浊液。对于可吮吸固体剂型例如锭剂的制备,可以将2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚混合成熔化的锭剂基料(例如,糖和液体蔗糖加上赋形剂的混合物或非糖基料如异麦芽糖酮醇(isomalt)加上任选的赋形剂),并将混合物拉成圆柱状物质,从其形成锭剂。或者,可咀嚼或可吮吸固体剂型可以是可咀嚼或可吮吸的片剂、胶囊、软锭剂或胶体例如口香糖的形式,其可以通过本领域技术人员公知的技术制得。

[0011] 本发明高度优选的药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型的形式,如锭剂或可咀嚼或可吮吸片剂,速溶片剂(Meltlet™)胶囊或如在此所述的软锭剂。合适地,使这种剂型适于将治疗有效量的2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚释放于需要患者的口腔表面。尤其优选的固体剂型是锭剂的形式,其通过将加热的锭剂糖基料(例如,蔗糖和液体葡萄糖)或加热的锭剂糖醇基料(即,麦芽糖醇糖浆(lycasin),异麦芽糖酮醇和/或山梨糖醇)、2,4-二氯苯甲醇、戊基间甲酚和其他赋形剂冷却来形成固体锭剂来制得。

[0012] 优选,该组合物是口服剂型的形式,使得当剂型给药于患者的口腔时,剂型将治疗有效量的2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚释放至口腔表面,尤其是喉咙的粘膜。优选,药物组合物是基于糖的(例如,蔗糖和/或葡萄糖),尤其是基于蔗糖的,或基于糖醇的(例如,异麦芽糖酮醇,麦芽糖醇糖浆或山梨糖醇)溶液、悬浮液、乳液、糖浆、凝胶或可吮吸或可咀嚼的固体剂型。

[0013] 当药物组合物是液体的形式时(即,溶液,悬浮液,乳浊液,糖浆或凝胶),可以将液体形式的组合物直接给药至口腔。或者,这种溶液、悬浮液、乳浊液、糖浆或凝胶可以用适于在口腔中崩解的原料(即,羟丙基甲基纤维素膜或明胶膜)封装,使得形成单独的剂量单位。方便地,给药这种剂型后,溶液、悬浮液、乳浊液、糖浆或凝胶的活性成分在封装材料溶解或破裂后释放于口腔中。

[0014] 合适地,当药物组合物是液体形式时,药物组合物优选是溶液、糖浆或悬浮液的形式。合适地,当药物是溶液形式时,可以将组合物包装于配有喷雾机械装置的分散容器中,该喷雾装置能够将组合物作为细喷雾喷至口腔中,尤其是喷至喉咙的粘膜表面上。

[0015] 合适地,当药物组合物是液体形式时,例如,溶液、悬浮液、凝胶或糖浆,优选2,4-二氯苯甲醇的存在量为高于或等于 $10\ \mu\text{g/ml}$,更优选高于或等于 0.1mg/ml ,最优选高于或等于 1mg/ml ,基于药物组合物的总体积。

[0016] 合适地,当药物组合物是液体形式时,例如溶液、悬浮液、凝胶或糖浆,优选2,4-二氯苯甲醇的存在量为低于或等于 10mg/ml ,更优选低于或等于 7mg/ml ,最优选低于或等于 5mg/ml ,基于药物组合物的总体积。

[0017] 合适地,当药物组合物是液体形式时,优选戊基间甲酚的存在量为高于或等于 $10\ \mu\text{g/ml}$,优选高于或等于 $50\ \mu\text{g/ml}$,最优选高于或等于 $100\ \mu\text{g/ml}$,优选高于或等于 $400\ \mu\text{g/ml}$,基于药物组合物的总体积。

[0018] 合适地,当药物组合物是液体形式时,优选戊基间甲酚的存在量为低于或等于

5mg/ml, 优选低于或等于 2.0mg/ml, 最优选低于或等于 1mg/ml, 基于药物组合物的总体积。

[0019] 合适地, 当药物组合物是液体形式时, 药物组合物的总体积高于或等于 2ml, 优选高于或等于 3ml, 最优选高于或等于 5ml。合适地, 当药物组合物是液体形式时, 药物组合物的总体积低于或等于 10ml, 优选低于或等于 8ml, 更优选低于或等于 7ml。

[0020] 合适地, 当药物组合物是溶液或悬浮液形式时, 液相的主要成分包括水。优选, 这种溶液和悬浮液包括高于或等于 2ml, 优选高于或等于 3ml, 最优选高于或等于 5ml 的水。优选, 这种溶液和悬浮液包括低于或等于 10ml, 优选低于或等于 8ml, 最优选低于或等于 7ml 的水。

[0021] 合适地, 当药物组合物是糖浆的形式时, 液相的主要成分包括液体糖。通过在此所用的术语“液体糖”, 我们的意思是溶解于合适溶剂中的糖, 优选溶剂包括水。最优选的液体糖包括液体葡萄糖, 含有葡萄糖的水溶液 (例如, 65 至 90 重量%的葡萄糖), 和液体蔗糖, 含有蔗糖的水溶液 (例如, 55 至 80 重量%的蔗糖)。合适地, 糖浆包括高于或等于 2ml, 优选高于或等于 3ml, 最优选高于或等于 5ml 的液体糖。优选, 糖浆包括低于或等于 10ml, 优选低于或等于 8ml, 最优选低于或等于 7ml 的液体糖。

[0022] 合适地, 当药物组合物是液体形式时, 液相 (即, 对于悬浮液和溶液为水, 和对于糖浆为液体糖) 存在量为高于或等于 90 重量%, 更优选高于或等于 95 重量%, 基于药物组合物的总重。

[0023] 优选, 药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型, 特别是锭剂或可咀嚼或可吮吸片剂、胶囊或软锭剂。如在此所用的术语“锭剂”意思是其中通过将含有活性成分的基于糖 (例如, 蔗糖和 / 或葡萄糖) 或基于糖醇的 (例如, 山梨糖醇和 / 或异麦芽糖酮醇和 / 或麦芽糖醇糖浆) 融化物质冷却来形成产品的所有剂型。优选的可咀嚼固体剂型是通过将加热的含有糖, 尤其是蔗糖和 / 或葡萄糖的锭剂基料, 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚以及任选地其他赋形剂冷却来形成固体锭剂而制得的锭剂, 例如酸度调节剂, 遮光剂, 稳定剂, 缓冲剂, 调味剂, 甜味剂, 色素和防腐剂。可以通过如 The Boots Company PLC 的欧洲专利 No. 0862424B (PCT/EP96/05208) 中所公开的本领域技术人员已知的标准技术来形成锭剂。

[0024] 例如, 通过将锭剂基料 (例如, 蔗糖和液体葡萄糖的混合物或麦芽糖醇糖浆和 / 或异麦芽糖酮醇和 / 或山梨糖醇的含水混合物) 在真空下除去过量的水, 然后将剩余的成分 (例如, 2,4-二氯苯甲醇, 戊基间甲酚和其他任选赋形剂) 混入混合物中来形成锭剂。然后将得到的混合物拉成连续的柱状物质, 从其形成单个的锭剂。然后将锭剂冷却, 接受目视检查, 并包装于合适的包装中 (即, 泡状包装)。患者通过将压力施加至薄膜来压迫锭剂破碎并通过薄膜封口来取出锭剂。通常患者吮吸锭剂来释放 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚。

[0025] 可以通过用于制备可咀嚼糖果产品或口香糖的方法来制备可咀嚼固体剂型。例如, 可以从已经加入了 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚, 并任选地添加了发泡剂, 湿润剂, 润滑剂, 调味剂和色素的糖基料 (例如, 蔗糖和液体葡萄糖) 和糖醇基料 (例如, 麦芽糖醇糖浆, 异麦芽糖酮醇和山梨糖醇) 的挤压混合物来制得可咀嚼固体剂型 (参见, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1*, 第 2 版, H ALieberman, L Lachman 和 J B Schwartz 编辑, 1989 年出版)。

[0026] 可以从压实的粉末或颗粒或糊状物通过本领域技术人员公知的技术来制得可咀嚼或可吮吸的片剂。

[0027] 合适地,当药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型(即,锭剂)时,优选 2,4-二氯苯甲醇的存在量为高于或等于 0.2mg,更优选高于或等于 0.5mg,甚至更优选高于或等于 1.0mg,最优选高于或等于 1.5mg,基于药物组合物的总重。

[0028] 合适地,当药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型(即,锭剂)时,优选 2,4-二氯苯甲醇的存在量为低于或等于 5mg,更优选低于或等于 3mg,甚至更优选低于或等于 2mg,最优选低于或等于 1.75mg,基于药物组合物的总重。

[0029] 合适地,当药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型(即,锭剂)时,优选戊基间甲酚的存在量为高于或等于 50 μ g,更优选高于或等于 100 μ g,甚至更优选高于或等于 250 μ g,最优选高于或等于 500 μ g,基于药物组合物的总重。

[0030] 合适地,当药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型(即,锭剂)时,优选戊基间甲酚的存在量为低于或等于 1500 μ g,更优选低于或等于 1000 μ g,甚至更优选低于或等于 800 μ g,最优选低于或等于 700 μ g,基于药物组合物的总重。

[0031] 合适地,当药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型(即,锭剂)时,优选药物组合物的总重高于或等于 1g,更优选高于或等于 1.5g,最优选高于或等于 2g。

[0032] 合适地,当药物组合物是可吮吸或可咀嚼固体剂型(即,锭剂)时,优选组合物的总重低于或等于 4g,更优选低于或等于 3.5g,最优选低于或等于 3g。

[0033] 本领域技术人员将认识到可吮吸或可咀嚼固体剂型除 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚以外的剩余物基本上(即,高于或等于 90 重量%,更优选高于或等于 95 重量%,甚至更优选高于或等于 97 重量%,最优选高于或等于 98 重量%,尤其是约 99 重量%的糖基料)由糖基料构成,尤其是蔗糖和/或葡萄糖,或糖醇基料,尤其是山梨糖醇和/或异麦芽糖酮醇和/或麦芽糖醇糖浆,如在此所述的。优选将在此所述的糖基料和糖醇基料酸化。合适地,当药物组合物包括酸性糖基料或酸性糖醇基料时,这种酸性基料全部优选各自以糖基料和糖醇基料的相同优选量存在。

[0034] 本发明特别优选的实施方案中,提供了 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚的 Strepsils™ 样制剂,用于治疗或防止 SARS 相关冠状病毒的病毒性感染。

[0035] 优选,戊基间甲酚的存在量高于或等于 0.01 重量%,更优选高于或等于 0.02 重量%,最优选高于或等于 0.025 重量%,基于药物组合物的总重。

[0036] 优选,戊基间甲酚的存在量低于或等于 0.5 重量%,更优选低于或等于 0.1 重量%,最优选低于或等于 0.05 重量%,基于药物组合物的总重。

[0037] 优选,2,4-二氯苯甲醇的存在量为高于或等于 0.02 重量%,更优选高于或等于 0.04 重量%,最优选高于或等于 0.05 重量%,基于药物组合物的总重。

[0038] 优选,2,4-二氯苯甲醇的存在量为低于或等于 1 重量%,更优选低于或等于 0.2 重量%,最优选低于或等于 0.1 重量%,基于药物组合物的总重。

[0039] 优选,药物组合物中戊基间甲酚对 2,4-二氯苯甲醇的重量比为 1 : 20,更优选 1 : 10,更优选 1 : 5,最优选 1 : 2。

[0040] 将认识到任何形式(即,液体或固体)的药物组合物可以包括上述优选重量%的 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚和/或优选重量比的 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚。

[0041] 出乎预料地,另外已经发现了当存在于酸性环境中时,本发明的药物组合物呈现了提高的对抗 SARS 相关冠状病毒的杀病毒活性。合适地,根据本发明的优选方面,药物组

合物是酸性形式（即，酸化的）。更优选，药物组合物包括酸性形式的可吮吸或可咀嚼固体剂型（即，锭剂），尤其是包括酸性糖基料（即，蔗糖和 / 或葡萄糖）或酸性糖醇基料（即，山梨糖醇和 / 或异麦芽糖酮醇和 / 或麦芽糖醇糖浆），更特别地是酸性糖基料，最特别是酸性蔗糖和 / 或葡萄糖基料的锭剂。

[0042] 优选，药物组合物具有低于或等于 6.8，更优选低于或等于 6.5，最优选低于或等于 6.0 的 pH。优选，本发明的药物组合物具有高于或等于 5.0，更优选高于或等于 5.5 的 pH。合适地，当药物组合物包括单独的酸时，优选组合物具有低于或等于 5.0，更优选低于或等于 4.5，最优选低于或等于 4.0 的 pH。合适地，当药物组合物包括单独的酸时，优选组合物具有高于或等于 2.0 的 pH，更优选高于或等于 2.5。将认识到当药物组合物是固体剂型时，可以通过将组合物溶解和 / 或分散于蒸馏水中，优选 5ml 的蒸馏水中，来测量药物组合物的 pH。所得到的药物组合物的含水分散体和 / 或溶液优选具有上述限定的 pH。最优选，药物组合物包括酸性基料（即，酸性糖基料或酸性糖醇基料），特别是酸性糖基料，尤其是酸性蔗糖基料。

[0043] 因此，根据第二个方面，本发明提供了酸性糖（尤其是蔗糖和 / 或葡萄糖）或酸性糖醇基料（尤其是麦芽糖醇糖浆，异麦芽糖酮醇和 / 或山梨糖醇），特别是酸性糖基料，尤其是酸性蔗糖和葡萄糖基料中含有 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚的药物组合物，用于治疗或预防由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染。

[0044] 优选，当组合物包括酸性糖基料或酸性糖醇基料时，酸性基料是药物组合物的主要成分。优选，糖或糖醇的存在量为高于或等于 90 重量%，更优选高于或等于 95 重量%，最优选高于或等于 98 重量%，基于药物组合物的总重。

[0045] 通过将单独的酸包含于本发明的药物组合物中来形成酸性基料。合适的酸是有机酸，特别是柠檬酸，苹果酸，马来酸，富马酸，琥珀酸，己二酸和 / 或酒石酸。优选，酸的存在量为高于或等于 0.1 重量%，更优选高于或等于 0.2 重量%，最优选高于或等于 0.5 重量%，基于药物组合物的总重。优选，酸的存在量为低于或等于 2 重量%，更优选低于或等于 1.6 重量%，最优选低于或等于 1.4 重量%，基于药物组合物的总重。

[0046] 还考虑了药物组合物可以包括抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、溶质、悬浮剂和增稠剂。可以使用的赋形剂例如包括水，醇，多元醇，甘油和植物油。

[0047] 药物组合物可以含有防腐剂，溶解剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，色素，添味剂，盐（本发明的物质自身可以以药物学上可接受盐的形式来提供），缓冲剂，涂层剂或抗氧化剂。除了本发明的物质以外，它们还可以含有治疗性的活性剂。

[0048] 根据待治疗个体的年龄和情况等，本发明物质的剂量可以在很宽的范围内改变，且医师将最终决定使用的合适剂量。

[0049] 可吮吸或可咀嚼固体剂型形式的典型药物组合物实质上包括：

[0050] 成分	重量%
[0051] (a) 酸	0.2 至 1.6
[0052] (b) 2, 4-二氯苯甲醇	0.02 至 0.10
[0053] (c) 戊基间甲酚	0.01 至 0.05
[0054] (d) 赋形剂(调味剂，色素，	0.1 至 1.5 防腐剂等)
[0055] (e) 糖或糖醇基料	组合物的余量，通常高于或等于 97 重
[0056]	量%

[0057] (f)水 高达4重量%，优选1至3重量%。

[0058] 其中组分 (a)-(f) 的总和高于或等于组合物的 98 重量%，更优选高于或等于 99 重量%，最优选基本上 100 重量%。

[0059] 可吮吸或可咀嚼固体剂型形式的高度优选药物组合物包括：

[0060] 0.01 至 0.05 重量%的戊基间甲酚；

[0061] 0.02 至 0.10 重量%的 2,4- 二氯苯甲醇；和

[0062] 0 至 1.4 重量%的有机酸，优选 0.8% 至 1.4 重量%的有机酸；

[0063] 高于 95 重量%的糖，尤其是蔗糖和 / 或葡萄糖。

[0064] 可替换的可吮吸或可咀嚼固体剂型形式的高度优选组合物包括：

[0065] 0.01 至 0.05 重量%的戊基间甲酚；

[0066] 0.02 至 0.10 重量%的 2,4- 二氯苯甲醇；和

[0067] 0 至 1.4 重量%的有机酸，优选 0.8% 至 1.4 重量%的有机酸；

[0068] 高于 95 重量%的糖醇，尤其是山梨糖醇和 / 或异麦芽糖酮醇和 / 或麦芽糖醇糖浆。

[0069] 合适地，因为这种制剂作为 Strepisils™ 口腔锭剂来对抗细菌感染使用已经有二十年了或更长时间，推测混合物对患者的粘膜细胞具有很少的有害影响。然而方便地，混合物可以用于治疗或防止由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染。

[0070] 根据第三方面，本发明提供了药物制造中的如在此所限定的药物组合物，该药物用于治疗或防止由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染。

[0071] 根据第四方面，本发明提供了预防或治疗由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染的方法，包括将如在此所限定的药物组合物给药于需要的患者。尽管，本领域技术人员将认识到这种使用药物组合物的治疗方法包括将 2,4- 二氯苯甲醇和戊基间甲酚同时给药于患者，也可能将 2,4- 二氯苯甲醇和戊基间甲酚顺次给药于患者。

[0072] 因此，根据第五方面，本发明提供了药品，如各部分的试剂盒，包括 2,4- 二氯苯甲醇以及戊基间甲酚，用于顺序治疗或预防由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染。优选，本发明提供了药品，包括 2,4- 二氯苯甲醇和戊基间甲酚作为如在此所述的合并药物组合物。

[0073] 根据第六方面，本发明提供了 2,4- 二氯苯甲醇和戊基间甲酚，尤其是如在此所述的药物组合物的用途，用于预防、抑制或杀灭 SARS 相关的冠状病毒。

[0074] 根据第七方面，本发明提供了 2,4- 二氯苯甲醇和戊基间甲酚在制造用于治疗或预防由 SARS 相关冠状病毒引起的病毒感染的药物中的用途。

[0075] 在本发明的一种优选的实施方式中，其中戊基间甲酚对 2,4- 二氯苯甲醇的重量比为 1 : 5 至 1 : 1。

[0076] 为了避免疑义，本发明第一、第二、第三、第四、第五、第六和第七方面的特征及其优选的特征认为是本发明相互方面的优选特征。

[0077] 现在通过以下的非限制性实施例来描述本发明：

[0078] 材料和方法

[0079] (a) 正对样品

[0080] 制得以下包括已知能破坏病毒包膜的表面活性剂 (Triton X100) 的正对样品。

[0081] 正对照 1 (PC1) : 人造唾液 (二次蒸馏水中 0.1% NaHCO₃, 18% KH₂PO₄, 和 0.1% 胃粘

蛋白,将 pH 调节至 6.0 至 6.5) 加 0.1% 的 Triton X100。

[0082] (b) 负对照样品

[0083] 制得以下没有包括破坏病毒包膜活性剂的负对照样品。

[0084] 负对照 1 (NC1) :人造唾液 (二次蒸馏水中 0.1% NaHCO_3 , 18% KH_2PO_4 , 和 0.1% 胃粘蛋白,将 pH 调节至 6.0 至 6.5)。

[0085] 以 10^{-2} 的最终稀释度将 Urbani SARS 病毒稀释于 Dulbecco 的最小必需培养基 (DMEM) 中。

[0086] (c) 测试组合物 (TC)

[0087] 将从 The Boots Company PLC 获得的 Strepsil 来源的喉片 (Strepsils Original Throat Lozenge) 的商业片剂,其在蔗糖基料 (酸性) 中含有 1.2mg 的 2,4-二氯苯甲醇和 0.6mg 的戊基间甲酚,溶解于 5ml 的人造唾液中 (二次蒸馏水中 0.1% NaHCO_3 , 18% KH_2PO_4 , 和 0.1% 胃粘蛋白),以便将混合物的 pH 调节至 6.0 至 6.5。

[0088] 细胞培养

[0089] 将 C1008 细胞 (Vero 76 的克隆) 用于杀病毒测试,并将细胞在补充 10% 热灭活的 (56°C, 30 分钟) 胎牛血清 (FCS), 2mM L-谷氨酰胺, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 青霉素和 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 链霉素的 RPMI 1640 培养基 (从 SigmaChemical Company, UK 获得) 中培养。

[0090] 实施例 1 体外活性

[0091] 将 40 μl Urbani SARS 相关冠状病毒 (初始滴定为 $10^5\text{TCID}_{50}/\text{ml}$) 各自加入 360 μl 如上所示的测试组合物 (TC), 负对照样品 (NC1) 和正对照样品 (PC1) 中。将所有溶液彻底混合,并在 37°C 和 22.9°C 培养 30 秒钟, 1 分钟, 2 分钟和 8 分钟。混合后, Urbani SARS 相关冠状病毒的最终滴度对于在 22.9°C 进行的测试为 $10^{3.5}\text{TCID}_{50}/\text{ml}$, 对于在 37°C 进行的测试为 $10^3\text{TCID}_{50}/\text{ml}$ 。通过加入 3.6ml 培养基 (DMEM) 的稀释效果来终止病毒与测试组合物或对照样品之间的反应。在这些特定的时间点,通过 96 孔平板以十倍稀释度对 C1088 细胞培养物滴定病毒 / 化合物混合物 (110 μl), 并将平板在 37°C 培养 5 至 6 天。使用 Karber 方法对测定的病毒滴度进行结果分析并列于以下的表 1 和 2 中。

[0092] 表 1

[0093] 下表显示了在 37°C 进行的杀病毒测试中测试组合物 (PC1) 和对照组合物的病毒滴度的对数降低。

[0094]

测试/对照化合物	接触时间				
	时间 (分钟)				
	0.5	1	2	4	8
Strepsils 来源的喉片 (TC)	1.0	1.5	2	3.5*	3.5*
只有唾液 (NC1)	0.5	0	0	0	0
唾液 + Triton X100 (PC1)	3.5*	2.5*	2.5*	2.5*	2.5*

[0095] 病毒滴定度 $\sim 10^3$ TCID₅₀/ml

[0096] * 没有病毒复苏。然而,使用 Karber 计算方法(考虑初始 1/10 的稀释),获得 0.5 TCID₅₀/ml 的滴定度。

[0097] 表 2

[0098] 下表显示了在 22.9°C 进行的杀病毒测试中测试组合物和对照组合物的病毒滴定度的对数降低。

[0099]

测试/对照化合物	接触时间				
	时间(分钟)				
	0.5	1	2	4	8
Strepsils 来源的喉片(TC)	0.50	0.50	0.50	1.50	1.00
只有唾液(NC1)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50
唾液 + Triton X100(PC1)	3.0*	3.92*	3.92*	3.92*	3.92*

[0100] 病毒滴定度 $\sim 10^3$ TCID₅₀/ml

[0101] * 没有病毒复苏。然而,使用 Karber 计算方法(考虑初始 1/10 的稀释),获得 0.5TCID₅₀/ml 的滴定度。

[0102] 建立了使用 Urbani SARS 病毒,测试组合物(TC),PC1 和 NC1 的细胞毒性测试,在杀病毒测试过程中这些组合物对 C1008 细胞没有毒性。表 1 和表 2 的结果表明酸性蔗糖溶液中的 2,4-二氯苯甲醇和 0.6mg 戊基间甲酚混合物能非常显著地降低 Urbani SARS 相关冠状病毒感染性的能力。合适地,通过进行双份的致细胞病变观察(CPE)来支持这些结果,对每份样品使用电子显微镜检查,详述于以下的表 3,4 和 5 中。

[0103] 表 3:用 Strepsils 来源的喉片(TC)在 37°C 杀病毒测试中的 CPE 观察

[0104]

时间 (分钟)	稀释度*→							只有 细胞
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	
1	+	+/-	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
病毒对照	+	+	+/-	+/-	-	-	-	-

[0105] * 指的是残留病毒的稀释度

[0106] 表 4:只用唾液(NC)在 37°C 杀病毒测试中的 CPE 观察

[0107]

时间 (分钟)	稀释度*→							只有 细胞
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	
1	+	+	+/-	-	-	-	-	-
2	+	+	+/-	-	-	-	-	-
4	+	+	+/-	-	-	-	-	-
8	+	+/-	+/-	-	-	-	-	-
病毒对照	+	+	-	-	-	-	-	-

[0108] *指的是残留病毒的稀释度

[0109] 表 5:用唾液和 Triton X100(PC) 在 37°C 杀病毒测试中的 CPE 观察

[0110]

时间 (分钟)	稀释度*→							只有 细胞
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
病毒对照	+	+	-	-	-	-	-	-

[0111] *指的是残留病毒的稀释度

[0112] 以上表 3 至 5 中的符号具有以下的意思：

[0113] + = 观察到两个孔中对致细胞病变是阳性的

[0114] - = 观察到两个孔中对致细胞病变是阴性的

[0115] +/- = 在一个孔中观察到对致细胞病变是阳性的, 在另一个孔中观察到对致细胞病变是阴性的

[0116] 合适地, 表 3 和 4 种详述的结果证明了与单独的唾液相比较, 包括 2,4- 二氯苯甲醇和戊基间甲酚的酸性蔗糖基料提供了提高的阴性致细胞病变观察, 因此表明了提高的对抗 Urbani SARS 相关冠状病毒的杀病毒活性。

[0117] 实施例 2 至 9

[0118] 如表 4 中所列出的制得以下基于糖的锭剂。最终锭剂的组分以毫克表示。

[0119] 表 4- 基于糖的锭剂

[0120]

组分 (mg)	Ex.2	Ex.3	Ex.4	Ex.5	Ex.6	Ex.7	Ex.8
蔗糖	1400	1400	1400	1300	1450	1425	1450
葡萄糖	1100	1100	1100	1150	1260	1260	1200
2,4-二氯苯甲醇	0.5	1.2	2.5	1.5	1.5	1.6	2.8
戊基间甲酚	0.25	0.6	1.0	0.5	0.5	0.7	0.75
酒石酸	-	-	-	-	4	-	-
柠檬酸	-	-	-	-	-	4.5	3.5-
赋形剂 (调味料, 防腐剂, 色素)	-	-	-	-	-	3.0	-
水	痕量						

[0121] 将蔗糖和液体葡萄糖 (80 重量% 葡萄糖和 20 重量% 水, 从 Cerestar, United Kingdom 获得) 的混合物加热至 140°C, 并使用真空来降低混合物的含水量。将赋形剂加入密封容器中。将 2,4-二氯苯甲醇和戊基间甲酚以及酸 (需要时) 混合, 并将混合物加入剩余的组分中。将所得到的混合物冷却并形成连续的圆柱状物质, 从其形成单个的锭剂。

[0122] 实施例 10 至 17

[0123] 根据实施例 2 制得以下如表 7 中详述的基于糖醇的锭剂, 除了用合适的糖醇替代糖基料, 并加入约 20% 的水。在真空下将所得到的混合物加热至 145 至 170°C 来减少混合物的含水量, 并如实施例 2 中所述的将其他组分混入。

[0124] 表 7

[0125]

组分 (mg)	Ex.10	Ex.11	Ex.12	Ex.13	Ex.14	Ex.15	Ex.16	Ex.17
山梨糖醇	2200	2300	-	-	-	-	2444	-
异麦芽糖酮醇	-	-	2450	1225	2455	2450	-	-
Lycasin	-	-	-	1225	-	-	-	2301
2,4-二氯苯甲醇	1.6	2.9	1.6	1.6	0.9	1.2	2.9	1.8
戊基间甲酚	0.6	2.4	0.6	0.6	0.7	0.5	0.7	0.8
酒石酸	-	4.0	-	-	20	4.0	5.0	4.6
柠檬酸	-	-	-	-	-	-	-	-
赋形剂 (调味剂, 防腐剂, 色素)	-	3.0	-	-	-	4.0	4.2	3.8
水	痕量							

[0126] 实施例 18 至 23

[0127] 通过将表 8 中详述的组分混合大约 15 分钟并将所得到的混合物在压片机中压实

来形成以下的可吮吸或可咀嚼的片剂。

[0128] 表 8

[0129]

组分 (mg)	Ex. 18	Ex. 19	Ex. 20	Ex. 21	Ex. 22	Ex. 23
蔗糖	2350	2340	2560	-	-	-
葡萄糖	-	-	-	2500	-	-
2,4- 二氯苯甲醇	1.5	1.8	1.7	1.2	1.2	1.2
戊基间甲酚	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6
酒石酸	-	-	4.0	3.5	3.5	-
赋形剂 (粘合剂, 调味剂, 防腐剂, 色素)	-	4.0	4.0	3.5	4.0	3.0
异麦芽糖酮醇	-	-	-	-	2489	2401

[0130] 实施例 24 至 27

[0131] 通过将各自的组分在室温下混合 15 分钟来制得以下的溶液, 糖浆和悬浮液。

[0132]

组分	溶液 Ex. 24	糖浆 Ex. 25	糖浆 Ex. 26	悬浮液 Ex. 27
戊基间甲酚	0.6mg	0.6mg	0.6mg	0.6mg
2,4- 二氯苯甲醇	1.2mg	1.2mg	1.2mg	1.2mg
赋形剂 (调味剂, 防腐剂, 色素)	1mg	1mg	1mg	1mg
水	4.5ml	-	-	4.5ml
乙醇	0.5ml	0.5ml	0.5ml	-

组分	溶液 Ex. 24	糖浆 Ex. 25	糖浆 Ex. 26	悬浮液 Ex. 27
液体蔗糖 (70 重量 %蔗糖, 30 重量 %水)	-	4.5ml	-	-
液体葡萄糖 (80 重量 %葡萄糖, 20 重量 %水)	-	-	4.5ml	-
聚合悬浮剂 (例如, 瓜尔豆胶或淀粉)	-	-	-	5mg