

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C08K 5/15
C08K 5/53



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96195803.0

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1121441C

[22] 申请日 1996.7.24 [21] 申请号 96195803.0
[30] 优先权
[32] 1995. 7.31 [33] US [31] 08/509,052
[86] 国际申请 PCT/US96/12377 1996.7.24
[87] 国际公布 WO97/05195 英 1997.2.13
[85] 进入国家阶段日期 1998.1.23
[71] 专利权人 查珀尔希尔北卡罗来纳大学
地址 美国北卡罗来纳
[72] 发明人 R·C·保彻
[56] 参考文献
US4501729A 1985.02.26 A61K31/49
US5292498 1994.03.08 A61K31/00
US5420116A 1995.05.30 A61K31/70
审查员 李茂家

[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 杜京英

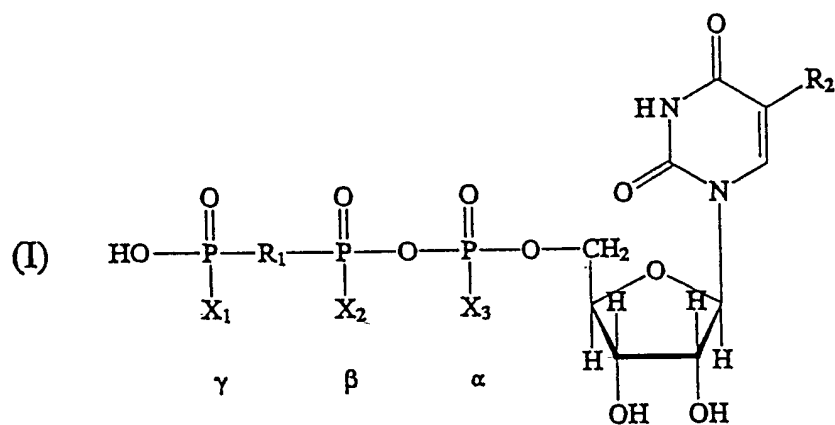
权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 检查肺病的方法
[57] 摘要

一种便于从病人的至少一个肺获取粘液样品的方法，包括向病人的至少一个肺施予能湿化肺粘液分泌物和/或刺激其中的纤毛波动频率的有效量的尿昔 5'-三磷酸酯、其活性类似物、或者二者的药学上可接受的盐，并且，可选择地，同时向所说的至少一个肺施予能湿化其中肺粘液分泌物的有效量的生理上可接受的盐。然后从所述的至少一个肺收集痰液或粘液样品，然后用该样品分析肺病，用于完成该方法的药物组合物包括 UTP 或其盐，单独地或者与生理学上可接受的盐或二者药学上可接受的盐相结合。该组合物可以是液体/液体悬液组合物或者是干粉组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐及生理上可接受盐在制备便于从病人至少一个肺获取粘液样品的药物中的用途,



其中:

X_1 、 X_2 和 X_3 每一个独立地选自 OH 和 SH;

R_1 选自下列一组基团: 氧、亚氨基、亚甲基、及二卤亚甲基; 而

R_2 选自 H 和 Br.

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述药物是含所述盐和所述式 (I) 的化合物或所述其药学上可接受的盐的水溶液。

3. 根据权利要求 1 的用途, 其中 X_2 和 X_3 为 OH。

4. 根据权利要求 1 的用途, 其中 R_1 是氧。

5. 根据权利要求 1 的用途, 其中 R_2 是 H。

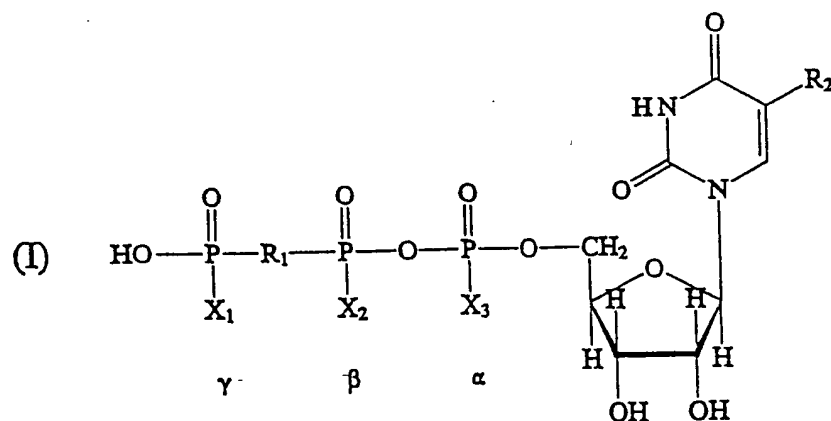
6. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是选自尿苷 5'-三磷酸酯、尿苷 5'-O-(3-硫代三磷酸酯) 及其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述生理上可接受的盐是选自氯化钠、氯化钾、氯化胆碱、和 N-甲基-D-葡萄糖胺氯化物。

8. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述生理学上可接受的盐是氯化钠。

9. 根据权利要求 1 的用途, 其中所述药物为含有所述生理学上可接受的盐和所述式 (I) 化合物或所述其药学上可接受的盐的可呼吸微粒的气雾剂悬液。

10. 下式 (I) 化合物或其可药用盐在制备便于从病人的至少一个肺获得粘液样品的药物中的用途,



其中:

X_1 、 X_2 和 X_3 每一个独立地选自 OH 和 SH;

R_1 选自下列一组基团, 包括氧、亚氨基、亚甲基、二卤亚甲基; 而

R_2 选自 H 和 Br。

11. 根据权利要求 10 的用途, 其中所述药物是含所述式 (I) 化合物或所述其药学上可接受的盐的水溶液。

12. 根据权利要求 10 的用途, 其中 X_2 和 X_3 为 OH。

13. 根据权利要求 10 的用途, 其中 R_1 是氧。

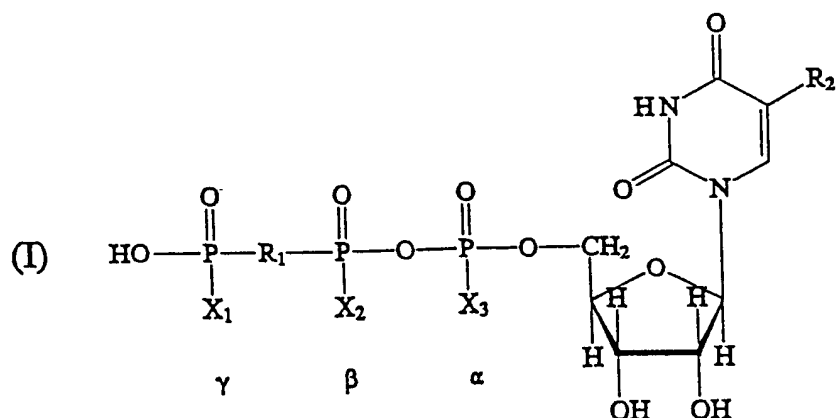
14. 根据权利要求 10 的用途, 其中 R_2 是 H。

15. 根据权利要求 10 的用途, 其中所述化合物是选自尿苷 5'-三磷酸酯、尿苷 5'-O-(3-硫代三磷酸酯) 及其药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求 10 的用途, 其中所述药物是含有它们的可呼吸的微粒的气雾剂悬液。

17. 一种用来便于从病人的至少一个肺收集粘液样品的药物组合物, 所述组合物包括, 结合性的:

能湿化肺粘液分泌物的有效量的生理学上可接受的盐;以及
能湿化肺粘液分泌物和/或刺激纤毛波动频率的有效量的下
列式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐:



其中:

X_1 、 X_2 和 X_3 每一个独立地选自 OH 和 SH;

R_1 选自下列一组基团, 包括氧、亚氨基、亚甲基、和二卤亚甲基; 而

R_2 选自 H 和 Br。

18. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述组合物是含有可呼吸的微粒的干粉。

19. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述组合物是盐溶液。

20. 根据权利要求 19 的组合物, 其中所述盐溶液是高渗盐溶液。

21. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述溶液进一步包含能抑制水从肺粘液分泌物的再吸收的有效量的选自下列一组的化合物, 包括: 氯氯吡嗪脒、苯那明和非那明及它们的药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述的生理学上可接受的盐是选自氯化钠、氯化钾、氯化胆碱、和 N-甲基-D-葡萄糖胺氯化物。

23. 根据权利要求 17 的组合物, 其中所述生理学上可接受的盐是氯化钠。

检查肺病的方法

本发明是在政府支持下完成的, National Institutes of Health (NIH)的授权号为 HL - SP01 - 34322。政府对本发明持有一定权利。

总的来说,本发明是关于肺诊断分析,特别是关于使肺粘液分泌物湿化以便于其收集的肺诊断分析。

在许多肺病,包括肺癌和结核病(TB)的治疗和诊断中,唾液样品的分析是很重要的。

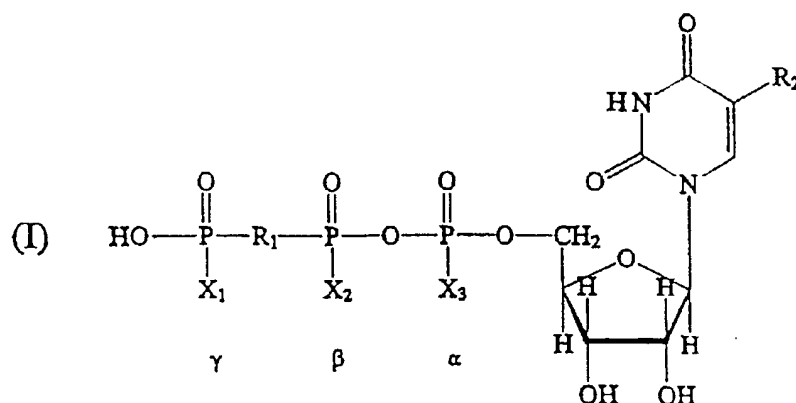
具体地说,肺的微生物感染是患获得性免疫缺陷症(爱滋病)病人的严重问题。两种特别疑难的感染是卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)肺炎感染和分枝杆菌感染。

卡氏肺囊虫肺炎感染通常被称作“PCP”感染。现在估计大约百分之70患爱滋病的病人会感染此病。可以用异硫代羟酸五肽治疗PCP,但该治疗的不适宜的副作用是其毒性。因此,仍旧需要能快速而便利地甄别爱滋病患者是否染该病的技术,并对其进行快速、及时、准确的诊断。

分枝杆菌是大量、多样、而广泛分布的一族需氧、无芽孢、非活动杆菌,其具有较高的细胞壁脂质成分且生长速度较低。某些分枝杆菌是无害的,而另一些是明显病原性的。病原性分枝杆菌包括结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*),它是结核病的原因;以及非结核病分枝杆菌如鸟型结核分枝杆菌(*M. avium*),它是鸟型结核分枝杆菌交叉感染的原因。

本发明的第一方面是便于从病人至少一个肺获得粘液样品的方法。该方法包括向病人的至少一个肺施予能湿化肺粘液分泌物的有效量的生理上可接受的盐,并且同时向所述的病人的至少一个肺施予能湿化肺粘液分泌物,和/或刺激其中的粘液分泌物,和/或刺激其中的纤毛波动频率的有效量的下面式(I)的化合物或其药学上可接

受的盐:



其中:

X₁、X₂ 和 X₃ 每一个独立地选自 OH 和 SH;

R₁ 选自下列一组基团:氧、亚氨基、亚甲基、及二卤亚甲基;而

R₂ 选自 H 和 Br。

该方法伴随或随后从所述病人所述的至少一个肺收集粘液样品的步骤(例如,通过该病人咳出痰液样品)。

本发明还公开了一种易于从病人至少一个肺获得粘液样品的方法,包括向病人的至少一个肺施于能湿化肺粘液分泌物,和/或刺激其中的粘液分泌物,和/或刺激其中的纤毛皮波动频率的有效量的上面给出的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,然后从所述病人的所述至少一个肺收集粘液样品。然后可以分析所收集的粘液样品来确定该病人是否存在肺病(例如微生物感染、癌症等)。

本发明的第二个方面是用来便于从病人的至少一个肺收集粘液样品的药物组合物,所述组合物包括单独或结合使用的能有效水合肺粘液分泌物的量的生理上可接受的盐;以及能有效湿化肺粘液分泌物的量的上面给出的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。该组合物可以是液体组合物或干粉组合物。

上述化合物式(I)所表示的化合物(这里还称之为“活性化合

物”)包括:(a)尿苷 5'-三磷酸酯(UTP);(b)尿苷 5'-O-(3-硫代三磷酸酯)(UTPrS);以及(c)5-溴-尿苷 5'-三磷酸酯(5-BrUTP)。上面式(I)的优选化合物是 UTP 类似物尿苷 5'-O-(3-硫代三磷酸酯)(或“UTPrS”)。这些化合物是已知的或者可按照已知的步骤制成,或者是对那些本领域熟练技术人员显而易见的这些化合物的变构体。一般参见美国专利号 5,292,498 Boucher;N. Cusack 和 s. Hourani, Annals N. Y. Acad. Sci. 603, 172-181(G. Dubyak 和 J. Fedan Eds. 1990)。例如,可以按照下列文献中所述方法制备 UTP:Kenner 等人, J. chem. Soc. 1954, 2288;或 Hall 和 Khorana, J. Chem. Soc. 76, 5056(1954)。参见 Merck Index, Monograph No. 9795 (11th Ed. 1989)。可以按照 R. S. Goody 和 F. Eckstein, J. Am. Chem. Soc. 93, 6252(1971)中所述的方法制备 UTPrS。

为简便起见,式 I 在这里表示天然存在的 D 构型尿苷三磷酸酯化合物,但本发明还包括 L 构型化合物,以及 D 和 L 构型化合物的混合物,除非特别指出。优选天然存在的 O 构型。

式(I)的活性化合物可以以其自身形式给药,或以其药学上可接受的盐的形式给药,例如,碱金属盐如钠或钾,碱土金属盐,或铵盐和四烷基铵盐, NX_4^+ (其中 X 是 C_{1-4} 烷基基团)。药学上可接受的盐是那些保持了所需母体化合物生理活性的盐并且其不会带来不希望的毒理学作用。

氯氮吡嗪脒(还称作 3,5-二氨基-6-氯-N-(二氨基亚甲基)吡嗪羧基酰胺)、苯扎明(还称作 3,5-二氨基-6-氯-N-(苄基氨基氨基亚甲基)吡嗪羧基酰胺)和非那明(还称作 3,5-二氨基-6-氯-N-(苄基氨基氨基亚甲基)吡嗪羧基酰胺)是已知的化合物并公开于美国专利号 3,313,813, E. Gragoe。这里使用的术语“氯氮吡嗪脒”、“苯扎明”和“非那明”(这里还称之为“活性化合物”)包括其药学上可接受的盐,如(但不限制于)氯氮吡嗪脒盐酸盐、苯扎明盐酸盐或非那明盐酸盐。用来制备本发明的组合物的氯氮吡嗪脒、苯扎明或非那明还可以是氯氮吡嗪脒、苯扎明或非那明的药学上可接受的盐的游离碱的形式。由于化合物的游离碱比盐不易溶解,所以

用游离碱的组合物向肺提供氨氯吡嗪脒、苯扎明或非那明的缓释。

用来完成本发明的方法的生理学上可接受的盐(这里有时还称之为“活性化合物”)是那些通过便于将水从肺内皮细胞转送到粘液中来湿化肺粘液分泌物的化合物。生理学上可接受的盐是保持了湿化肺粘液分泌物的所需的生理活性的盐,并且不会带来不希望的毒理学作用。生理学上可接受的盐通常是氯化物盐,如氯化钠、氯化钾、氯化胆碱、和 N-甲基-D-葡萄糖胺氯化物。一般优选氯化钠。这些盐可以以可吸入的干粉形式(下面讨论)或者是水溶液形式来提供。

本发明主要涉及患者是人的治疗。病人可以是或者不是囊性纤维变性的患者。本发明还可用于兽医目的来治疗其它哺乳动物患者,如狗和猫。

这里公开的活性化合物可以通过任何适宜的方式施予病人的肺。这里使用的词“同时”是指时间上足够紧凑从而产生结合性效果(即同时可以是一起,或者可以是两个或几个事件前后彼此在很短的时间期间发生)。“至少一个肺”是指活性化合物的施予可以是给病人的一个或两个肺,但当仅向一个肺给药时,则应向同一个肺施予各种活性化合物。

优选通过给予含有一种或几种活性化合物的可被呼吸的微粒的气雾剂悬液来给予活性化合物,病人将其吸入。活性化合物可被雾化化成各种形式,例如,但不限制于,干粉吸入剂,计量剂量的吸入剂,或液体/液体悬液。适于呼吸的微粒可以是液体或固体。微粒可选择性地含有其它治疗成分如氨氯吡嗪脒、苯扎明、非那明,这些成分与所选择的化合物相结合,所选择的化合物的量能有效抑制水从气道粘液分泌物的再吸收,如美国专利号 4,501,729 中所述(申请人特意在这一公开内容,这里引入的所有其他专利文献作为参考文献并入本发明)。

微粒状的药物组合物可以选择性地与载体结合使用来帮助分散和转送。适宜的载体如糖(即乳糖、蔗糖、海藻糖、甘露糖醇)可以与一种或多种活性化合物以任何适宜的比例(如重量比 1:1)掺合。

用来实施本发明的含有活性化合物的微粒应当包括其大小可呼吸的微粒:即,其体积足够地小,以致在吸入时可通过嘴或鼻腔和喉并进入支气管和肺的肺泡。一般,其大小范围从1至10微米(更特别地,小于5微米大小)的微粒是可呼吸的。气雾剂中所含的其大小不被呼吸的微粒会沉积在喉中并被吞咽,气雾剂中不被呼吸的微粒的量优选被减至最小。用于鼻腔给药,优选微粒大小的范围是10-500 μm 以确保在鼻腔中的停留。

可以通过将活性化合物与适宜的溶剂结合来制备用于生产气雾剂的活性化合物的液体药物组合物,例如无菌无热原的水。用来完成本发明的高渗盐溶液是优选的无菌、无热原溶液,含有从百分之一到五十(重量)的生理学上可接受的盐,更优选从百分之三到七重量的生理学上可接受的盐。当高渗盐溶液中含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐时,其所含的浓度范围通常为约 10^{-4}M 至约 10^{-1}M ,更优选浓度范围是从约 10^{-2}M 至约 10^{-1}M 。可以选择性地含有其它治疗性化合物如氮氮吡嗪脒、苯那明、非那明(当含有这些化合物时,优选盐溶液是小于百分之0.3重量的生理学上可接受的盐,更优选是百分之0.12重量的生理学上可接受的盐)。

含有可呼吸的微粒化活性化合物干燥微粒的固体微粒状组合物可以通过下列方法来制备:将干燥的活性化合物用研钵和研棒研磨,然后使微粒化组合物通过400目筛筛选来破碎或分出大的块。活性化合物可以单独配制(即固体微粒状组合物基本上是由活性化合物组成)或者与分散剂、或载体结合,如糖(即乳糖、蔗糖、海藻糖、甘露糖醇)和其它的肺或气道传送可接受的赋形剂,他们可以与活性化合物以任何适宜的比例(例如重量比1比1)掺合。可按照本领域已知的方法获得干粉固体微粒组合物,如喷雾干燥、粉碎、冷冻干燥等。并且,还可以包括其它治疗性化合物如氮氮吡嗪脒、苯那明、非那明。

含有活性化合物的液体微粒的气雾剂可以通过任何适宜的方法来生产,例如用压力驱动的喷射喷雾器或超声喷雾器。参见,例如,美国专利号4,501,729。喷雾器是从市场上可获得的器具,其可以通过被压缩气体,通常是空气或氧气的推动经过一狭窄的文丘里喷

嘴的方式或者通过超声混合的方式将活性成分的溶液或悬液转化成治疗性气雾剂烟雾。用于喷雾器中的适宜的制剂包括在液态载体中的活性成分,活性成分占制剂的至多 40% 重量/重量,但优选少于 20% 重量/重量。载体通常是水(并最优选无菌、无热原水)或稀释的水醇溶液,优选与体液等渗,但也可以通过加入例如氯化钠制成高渗溶液。选择性的添加剂包括防腐剂,如果制剂未被灭菌的话,例如,羟基苯甲酸甲酯,抗氧化剂,调味剂,挥发油,缓冲剂和表面活性剂。

同样,可以用任何固体微粒状药物气雾剂发生器产生含活性化合物的固体微粒气雾剂。用来将固体微粒状药物给予病人的气雾剂发生器产生出微粒,其可被呼吸,如上面所解释的,并可以以适合人体给药的速率产生一定体积的含有预定的药物计量剂量的气雾剂。一种说明性的固体微粒气雾发生器类型是吹入器。适于通过吹入法给药的药剂包括精细研碎的粉末,其可以通过吹入器的方式被传递或者以鼻吸法的方式被带入鼻腔。在吹入器中,粉末(例如,其计量剂量能有效完成这里所说的治疗)被包含在通常由凝胶或塑料制成的胶囊或药筒中,其在使用时被刺穿或打开从而在吸入时通过空气抽入经过器具来传送粉末或者通过手工操作的泵来传送。用于吸入器的粉末可以仅由活性成分组成或者由粉末混合物组成,其中含有活性成分、适宜的粉末稀释剂,如乳糖、以及选择性的表面活性剂。通常活性成分占制剂的 0.1 至 100 重量/重量。第二种说明性的气雾剂发生器的类型包含一个计量剂量的吸入管。计量剂量的吸入管是加压的气雾剂配量器,通常含有溶于液化的推进剂中的活性成分的悬液或溶液制剂。使用这些器具时,将制剂通过一个所配的阀门来排出从而传送一个计量体积,通常从 10 至 200 μ l,从而完成含活性成分的细微粒的喷射。适宜的推进剂包括某些含氟氟烃化合物,例如,二氟二氟甲烷,三氟氟甲烷、二氟四氟乙烷及其混合物。制剂还可含有一种或多种助溶剂,如乙醇,表面活性剂,如油酸或脱水山梨糖醇三油酸酯,抗氧化剂和适宜的调味剂。

用来完成本发明的任何推进剂包括含有含氟氟烃推进剂和含有不含氟的氟烃推进剂。因此,完成本发明可使用的氟烃气雾剂推进

剂包括其中所有的氢被氟替代的氟烃推进剂,其中所有氢被氟和至少一个氟替代的含氟氟烃推进剂,含氢氟烃推进剂,以及含氢的含氟氟烃推进剂。这些推进剂的例子包括,但并不限制于: $\text{CF}_3-\text{CHF}-\text{CF}_2\text{H}$ $\text{CF}_3-\text{CH}_2-\text{CF}_2\text{H}$; $\text{CF}_3-\text{CHF}-\text{CF}_3$; $\text{CF}_3-\text{CH}_2-\text{CF}_3$; $\text{CF}_3-\text{CHCl}-\text{CF}_2\text{Cl}$; $\text{CF}_3-\text{CHCl}-\text{CF}_3$; $\text{cy}-\text{C}(\text{CF}_2)_3-\text{CHCl}$; $\text{CF}_3-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$; $\text{CF}_3-\text{CHF}-\text{CF}_2\text{Cl}$; $\text{CF}_3-\text{CHCl}-\text{CFHCl}$; $\text{CF}_3-\text{CFCl}-\text{CFHCl}$; $\text{CF}_3-\text{CF}_2-\text{CF}_2\text{H}$; $\text{CF}_3-\text{CF}_2-\text{CH}_3$; $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{CFH}_2$; $\text{CF}_3-\text{CF}_2-\text{CFH}_2$; $\text{CF}_3-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$; $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{CH}_3$; $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$; $\text{CF}_3-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_3$; $\text{CF}_3-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2\text{H}$; $\text{CF}_3-\text{CHF}-\text{CHF}-\text{CF}_3$; $\text{CF}_3-\text{O}-\text{CF}_3$; $\text{CF}_3-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$; $\text{CF}_2\text{H}-\text{H}-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$; $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}-\text{CFH}_2$; $\text{CF}_3-\text{O}-\text{CH}_3$; $\text{CF}_3-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CF}_2\text{H}$; $\text{CF}_3-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_3$; $\text{cy}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-$; $\text{cy}-\text{CHF}-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-$; $\text{cy}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-$; $\text{cy}-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2-$; $\text{CF}_3-\text{O}-\text{CF}_2-\text{Br}$;

$\text{CF}_2\text{H}-\text{O}-\text{CF}_2-\text{Br}$;及其混合物,其中“CY”代表环状化合物,其中所示的结构末端共价键是一致的从而末端基团以共价键键合起来。特别优选的是氢氟烷烃,如1,1,1,2-四氟乙烷(推进剂134a)和七氟丙烷(推进剂227)。氟烃推进剂的制剂中可选择性地包括稳定剂如含氟聚合物,如美国专利号5,376,359,Johnson所述。

不论是从固体还是液体微粒形成的气雾剂均可通过气雾剂发生器来产生,速率是每分钟从约10至150升,更优选每分钟从约30至150升,而最优选每分钟约60升。含有较大量药物的气雾剂可以被更快速地给药。通常,每个气雾剂被传送给病人的时间是从约30分钟至约20分钟,优选的传送时间是约五至十分钟。

式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的剂量将根据被治疗的情况和病人的状态而改变,但通常的量是足以在病人气道表面达到活性化合物被溶解的浓度从约 10^{-9} 至约 10^{-2} 摩尔/升或者甚至 10^{-1} 摩尔/升,更优选从约 10^{-5} 至约 10^{-1} 摩尔/升,最优选从约 10^{-4} 至约 10^{-3} 至约 10^{-1} 摩尔/升。根据给予的活性化合物具体剂型的溶

解性,可将每日剂量分成一至几个单位剂量给药。

当对痰液样品进行细胞学、微生物学或 DNA 分析来检测其中感染的微生物种类时,可以先用液化剂消化痰液样品,如 N-乙酰基-L-半胱氨酸(NALC)和氢氧化钠。

如上面提到的,本发明特别适用于收集用来检测卡氏肺囊虫肺炎和分枝杆菌感染的痰液样品。这里所用的术语“分枝杆菌”具有本领域中的通常含义,是指耐酸、非活动、棒状细菌。通常参见 B. Davis 等人, *Microbiology*, 724-742 (8th ed. 1980)。通常都属于分枝杆菌科。此举例的方式,分枝杆菌包括,但不限制于非洲分枝杆菌 (*Mycobacterium africanum*)、鸟型结核分枝杆菌 (*M. avium*)、牛型结核分枝杆菌 (*M. bovis*)、牛-BCG 型结核分枝杆菌 (*M. bovis*-BCG)、龟分枝杆菌 (*M. chelonae*)、偶发分枝杆菌 (*M. fortuitum*)、戈氏分枝杆菌 (*M. gordonae*)、胞内分枝杆菌 (*M. intracellulae*)、堪萨斯分枝杆菌 (*M. kansasii*)、麻风分枝杆菌 (*M. leprae*)、田鼠分枝杆菌 (*M. microti*)、副结核分枝杆菌 (*M. paratuberculosis*)、瘰癧感染 (*M. scrofulaceum*)、以及结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*)。本发明适用于诊断结核性和非结核性分枝杆菌,并适用于诊断鸟型结核分枝杆菌交叉感染。

在下列非限制性实施例中将更详细地解释本发明。

实施例 1

伴随高渗盐的 UTP 的传送

用 Pari LC Plus 喷雾器传送使病人吸入 10 分钟 UTP 溶液的气雾剂(10^{-2} M UTP 溶于 0.9% (按重量)的无菌无热原盐溶液)。然后马上使病人吸入高渗盐溶液气雾剂(3%无菌无热原盐溶液),用气雾器传送 10 分钟。在吸入气雾剂过程中及吸入气雾剂之后,鼓励患者咳嗽,并在吸入气雾剂过程中和停止吸入气雾剂后 20 分钟以上间隔内收集所有的痰液。将痰液盖在塑料的痰液容器中。如此获得的痰液用于分析来满足临床需要,包括肺新瘤形成的细胞学分析、感染性介质的存在,如卡氏肺囊虫,用银染色法和免疫荧光技术来分析。利用细胞培养、免疫细胞化学和分子学(PCR, 原位杂交)技术,该技

术可用于诊断下部肺中的其它微生物,包括细菌、病毒、以及微小的原生质。

实施例 2

用氨氯吡嗪脒传送 UTP

这一实施例基本上是按照与上面实施例 1 同样的方法进行的,除了 UTP 是溶于 0.12% 无菌无热原的 NaCl 溶液,溶液中还含有 10^{-2} M 氨氯吡嗪脒。

实施例 3

伴随 UTP 的高渗盐的传送

这一实施例基本上是按照与上面实施例 1 同样的方法进行的,除了先传送高渗盐溶液,之后立即传送 UTP 溶液。传送时间和浓度保持一致。

实施例 4

将 UTP 在高渗盐中同时传送

这一实施例是按照上面实施例 1 的修改方法完成的, 10^{-1} UTP 被稀释在高渗盐溶液中从而通过吸入 15 分钟由喷雾器产生的气雾剂来向病人传送一种溶液。

实施例 5

伴随样品收集的 UTP 的传送

这一步骤基本上是按照与上面实施例 1 同样的方法进行的,除了没有单独给予高渗盐溶液。

用 Pari LC Plus 喷雾器传送使病人吸入 10 分钟 UTP 溶液的气雾剂(10^{-2} UTP 溶于 0.9% (按重量)无菌无热原盐溶液)。在吸入气雾剂过程中或吸入气雾剂之后,鼓励病人咳嗽,并在吸入气雾剂过程中和停止吸入气雾剂后 20 分钟以上间隔内收集所有的痰液。将痰液盖在塑料的痰液容器中。如实施例 1 所述分析如此获得的痰液。利用细胞培养、免疫细胞化学、和分子学(PCR, 原位杂交)技术,该技术可用于诊断下部肺中的其它微生物,包括细菌、病毒、以及微小的原生质。

实施例 6

固体微粒状 UTP 的传送

这一实施例基本上是按照与实施例 5 同样的方法进行的,除了给予病人可呼吸的干粉,干粉本质上含有固体微粒状的 UTP 或药学上可接受的盐如三钠 UTP,按照上面所述或如美国专利号 5,292,498, Boucher 所述进行制备。按上面实施例 1 和 5 中所述从病人收集痰液样品,并按照上面实施例 1 和 5 中所述分析痰液样品。

上面的实施例是对本发明的说明,而不能理解为限制了本发明。在其它方面,体积、时间、和量可以与上面具体提出的有些变化。因此本发明由下列权利要求来限制,其中包括与权利要求相当的内容。