



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116744867 A

(43) 申请公布日 2023.09.12

(21) 申请号 202180069449.1

(22) 申请日 2021.08.10

(30) 优先权数据

63/064,302 2020.08.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/045367 2021.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/035840 EN 2022.02.17

(71) 申请人 索伦托药业有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 亚历西斯·G·拿哈马

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 赵昊 张璐

(51) Int.Cl.

A61B 18/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

通过神经消融治疗肺部炎性疾病

(57) 摘要

公开了一种用于通过神经消融方法治疗肺部炎性疾病的方法。

1. 一种用于治疗受试者的肺部炎性疾病和/或中断在肺中发生的神经性炎性过程的方法,所述方法包括通过化学消融或射频消融来消融所述受试者的迷走神经、星状神经节、脊髓背角或胸背根神经节。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述迷走神经被消融。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述星状神经节被消融。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述胸背根神经节被消融。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中脊髓背角被消融。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述消融是通过射频消融进行的。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述射频消融包括施加频率为约350-500kHz的交流电。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述消融是通过化学消融进行的。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述化学消融包括向所述受试者经硬膜外、神经节周围、神经节内部或通过局部浸润施用有效量的神经溶解剂。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述神经溶解剂包括苯酚、氯甲酚、乙醇或甘油。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述神经溶解剂包括高渗盐水。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述神经溶解剂包括神经毒素。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述受试者是成年人。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括硬膜外施用。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括神经节周围神经阻滞。

16. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括神经节内部施用。

17. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括局部浸润。

18. 根据权利要求8至17中任一项所述的方法,其中所述神经溶解剂是以药物制剂形式施用的,所述药物制剂包括所述神经溶解剂和药学上可接受的载体。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高压(PAH)、慢性炎性肺病、肺纤维化、肺血管炎、肺结节病、与肺移植相关的炎症和/或感染、急性或肺排斥和/或功能障碍、支气管炎、鼻窦炎、哮喘、囊性纤维化、细菌感染、真菌感染、寄生虫感染、病毒感染、闭塞性细支气管炎综合征(BOS)、原发性纤毛运动障碍(PCD)、肺泡蛋白沉积症、特发性肺纤维化(IPF)、嗜酸粒细胞性肺炎、嗜酸粒细胞性支气管炎、与机械通气相关的炎症和/或感染、呼吸机相关肺炎、石棉相关气道病症或疾病、粉尘相关气道病症或疾病、硅肺、或放射或化学药剂相关气道疾病或病症或其任何组合。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括慢性阻塞性肺病(COPD)。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括肺动脉高压(PAH)。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括与机械通气

相关的炎症和/或感染和/或呼吸机相关肺炎。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病与病毒性肺炎、流感或冠状病毒感染相关。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病与COVID-19相关。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其进一步包括消融所述胸背根神经节中的传入神经。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中消融所述胸背根神经节中的传入神经支持姑息性通气疗法。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的方法,其中化学消融或射频消融以单剂量施用一次。

29. 根据权利要求1至27中任一项所述的方法,其中化学消融或射频消融周期性施用。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述受试者患有肺部炎性疾病。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述受试者具有在肺中发生的神经性炎性过程。

32. 一种在根据权利要求1至31中任一项所述的方法中使用的神经溶解剂或射频源。

33. 一种神经溶解剂或射频源在制备在根据权利要求1至31中任一项所述的方法中使用的药物中的用途。

通过神经消融治疗肺部炎性疾病

[0001] 本申请要求于2020年8月11日提交的美国临时专利申请第63/064,302号的优先权的权益,所述美国临时专利申请特此以全文引用的方式并入。在整个本申请中,引用各种公开、专利和/或专利申请。所述公开、专利和/或专利申请的公开内容特此以全文引用的方式并入本申请中,以便更充分地描述本公开所涉及的领域的现状。

技术领域

[0002] 本公开提供了一种用于中断在肺中发生的神经性炎性过程的补救疗法和/或用于治疗肺部炎性疾病(包括与COVID-19相关的肺部炎性疾病)的方法。所公开的方法包括例如在迷走神经、星状神经节、脊髓背角或胸背根神经节中的神经纤维的消融。

背景技术

[0003] 神经消融是其中将神经组织的一部分损伤、破坏或去除以中断正常信号传导通路的手术。传统上,消融过程已被用于治疗疼痛或控制患有心脏病的患者的心律失常。

[0004] 神经消融可以使用如神经溶解剂等化学药品来完成,所述化学药品可以例如经硬膜外、通过神经阻滞在神经节周围、神经节内部或通过局部浸润进行递送。在一些情况下,可以使用超声成像监测或推进化学治疗。在其它情况下,神经消融可以通过射频消融(RFA)或脉冲RFA过程完成,所述过程使用热量引起神经损伤。

[0005] 冠状病毒是一组在鸟类、哺乳动物和人类中引起疾病的病毒。这些疾病包括呼吸道感染和肠道感染,这些感染可以是轻微的或致命的。冠状病毒是属于套式病毒目(order Nidovirales)、冠状病毒科(family Coronaviridae)、正冠状病毒亚科(subfamily Orthocoronavirinae)中的病毒。冠状病毒属包括禽传染性支气管炎病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、人冠状病毒229E、人冠状病毒OC43、鼠类肝炎病毒、大鼠冠状病毒和猪血凝性脑脊髓炎病毒。环曲病毒属(genus Torovirus)包括伯尔尼病毒(Berne virus)和布雷达病毒(Breda virus)。冠状病毒是具有正义单链RNA基因组和螺旋对称的核衣壳的包膜病毒。冠状病毒的基因组大小在大约26千碱基至32千碱基的范围内,其被认为是最大的RNA病毒。值得注意的是,近年来爆发的一种肺炎溯源为新型冠状病毒,由世界卫生组织(WHO)命名为2019-nCoV,并且还被称为SARS-CoV-2,所述病毒导致冠状病毒疾病2019或COVID-19。

[0006] 由急性呼吸窘迫综合征(ARDS)引起的呼吸衰竭是与COVID-19疾病相关的死亡的主要原因之一(53%) (Ruan等人(2020)《重症监护医学(Intensive Care Med)》3月3日:10-3)。约10%的患者需要具有通气支持的重症监护室(ICU)护理,并且据报道,ICU死亡率为79% (Huang等人(2020)《柳叶刀(Lancet)》第394卷,第10233期,第497-506页)。ARDS于1967年首次描述(Ashbaugh等人(1967)《柳叶刀》2:319-323),并且其特征在于弥漫性肺微血管损伤,从而导致由肺内分流引起的渗透性增加和血氧不足。ARDS进展的前两个阶段(即发病后12-72小时)可以代表干预的关键窗口期,因为如果可以控制引发因素和炎性介质,则所述综合征可以逆转。如果在如确定败血症、胃内容物抽吸、多次输血、严重骨折、烧伤、胰腺炎或严重创伤时已知引发刺激物,则也有助于早期诊断。在ARDS进展到第三阶段时,肺高压

增加,心率增加以补偿血氧不足,并且通常需要机械通气支持疗法。在病理上,随着中性粒细胞的持续浸润和单核细胞、淋巴细胞和成纤维细胞浸润的增加,细胞浸润更加密集。

[0007] 在老年患者中,所述疾病更为严重,其中观察到80%的死亡病例发生在年龄超过60-65岁的那些患者中(CDC COVID-19应急响应小组(CDC COVID-19Response Team) (2020)《MMWR发病率和死亡率周报(MMWR Morb Mortal Wkly Rep)》69:343-346),而年轻感染者似乎不太容易受到影响并表现出中度-轻度症状(Wu等人(2020)《美国医学会杂志(JAMA)》2020年2月24日在线发布)。一旦下呼吸道受到影响,呼吸窘迫就会进展得非常快,尽管有呼吸机姑息性支持,但据报道在初始症状后进展迅速,14天可能死亡。有人提出,受COVID-19感染的易感人群的严重程度和死亡率与细胞因子风暴有关,其中促炎物质的过度产生在短时间内被释放到肺部微环境中(Mehta等人(2020)《柳叶刀》第395卷,第10229期,第1033-1034页)。

[0008] 迫切需要新的救生策略来降低与具有急性呼吸窘迫的晚期病毒感染相关的高死亡率。

发明内容

[0009] 本公开提供了一种用于治疗肺部炎性疾病的方法,所述方法包括针对肺部的病毒、细菌或化学损害,从而触发初始炎性过程,所述初始炎性过程通过由神经通路刺激的免疫系统加剧,所述方法包括神经消融,如星状神经节、迷走神经、脊髓背角或胸背根神经节的消融。

[0010] 实施例1是一种用于治疗受试者的肺部炎性疾病和/或中断在肺中发生的神经性炎性过程的方法,所述方法包括通过化学消融或射频消融来消融所述受试者的迷走神经、星状神经节、脊髓背角或胸背根神经节。

[0011] 实施例2是根据实施例1所述的方法,其中所述迷走神经被消融。

[0012] 实施例3是根据实施例1所述的方法,其中所述星状神经节被消融。

[0013] 实施例4是根据实施例1所述的方法,其中所述胸背根神经节被消融。

[0014] 实施例5是根据实施例1所述的方法,其中脊髓背角被消融。

[0015] 实施例6是根据实施例1至5中任一项所述的方法,其中所述消融是通过射频消融进行的。

[0016] 实施例7是根据实施例6所述的方法,其中所述射频消融包括施加频率为约350-500kHz的交流电。

[0017] 实施例8是根据实施例1至5中任一项所述的方法,其中所述消融是通过化学消融进行的。

[0018] 实施例9是根据实施例8所述的方法,其中所述化学消融包括经硬膜外、神经节周围、神经节内部或通过局部浸润向所述受试者施用有效量的神经溶解剂。

[0019] 实施例10是根据实施例9所述的方法,其中所述神经溶解剂包括苯酚、氯甲酚、乙醇或甘油。

[0020] 实施例11是根据实施例9所述的方法,其中所述神经溶解剂包括高渗盐水。

[0021] 实施例12是根据实施例9所述的方法,其中所述神经溶解剂包括神经毒素。

[0022] 实施例13是根据实施例1至12中任一项所述的方法,其中所述受试者是成年人。

[0023] 实施例14是根据实施例1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括硬膜外施用。

[0024] 实施例15是根据实施例1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括神经节周围神经阻滞。

[0025] 实施例16是根据实施例1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括神经节内部施用。

[0026] 实施例17是根据实施例1至13中任一项所述的方法,其中所述方法包括局部浸润。

[0027] 实施例18是根据实施例8至17中任一项所述的方法,其中所述神经溶解剂是以药物制剂形式施用的,所述药物制剂包括所述神经溶解剂和药学上可接受的载体。

[0028] 实施例19是根据实施例1至18中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高压(PAH)、慢性炎性肺病、肺纤维化、肺血管炎、肺结节病、与肺移植相关的炎症和/或感染、急性或肺排斥和/或功能障碍、支气管炎、鼻窦炎、哮喘、囊性纤维化、细菌感染、真菌感染、寄生虫感染、病毒感染、闭塞性细支气管炎综合征(BOS)、原发性纤毛运动障碍(PCD)、肺泡蛋白沉积症、特发性肺纤维化(IPF)、嗜酸粒细胞性肺炎、嗜酸粒细胞性支气管炎、与机械通气相关的炎症和/或感染、呼吸机相关肺炎、石棉相关气道病症或疾病、粉尘相关气道病症或疾病、硅肺、或放射或化学药剂相关气道疾病或病症或其任何组合。

[0029] 实施例20是根据实施例1至19中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0030] 实施例21是根据实施例1至19中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0031] 实施例22是根据实施例1至21中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括肺动脉高压(PAH)。

[0032] 实施例23是根据实施例1至22中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病包括与机械通气相关的炎症和/或感染和/或呼吸机相关肺炎。

[0033] 实施例24是根据实施例1至23中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病与病毒性肺炎、流感或冠状病毒感染相关。

[0034] 实施例25是根据实施例1至24中任一项所述的方法,其中所述肺部炎性疾病与COVID-19相关。

[0035] 实施例26是根据实施例1至25中任一项所述的方法,其进一步包括消融所述胸背根神经节中的传入神经。

[0036] 实施例27是根据实施例26所述的方法,其中消融所述胸背根神经节中的传入神经支持姑息性通气疗法。

[0037] 实施例28是根据实施例1至27中任一项所述的方法,其中化学消融或射频消融以单剂量施用一次。

[0038] 实施例29是根据实施例1至27中任一项所述的方法,其中化学消融或射频消融周期性施用。

[0039] 实施例30是根据实施例1至29中任一项所述的方法,其中所述受试者患有肺部炎性疾病。

[0040] 实施例31是根据实施例1至30中任一项所述的方法,其中所述受试者具有在肺中发生的神经性皮炎过程。

[0041] 实施例32是一种在根据实施例1至31中任一项所述的方法中使用的神经溶解剂或射频源。

[0042] 实施例33是一种神经溶解剂或射频源在制备在根据实施例1至31中任一项所述的方法中使用的药物中的用途。

具体实施方式

[0043] 现在将详细参考本发明的某些实施例,附图中展示了这些实施例的实例。尽管将结合所展示的实施例描述本发明,但应当理解,其并不旨在将本发明限制于那些实施例。相反,本发明旨在覆盖可以包括在由所附权利要求限定的本发明内的所有替代方案、修改和等效物。

[0044] 在详细描述本发明的教导之前,应理解,本公开不限于具体的组合物或工艺步骤,因为此类组合物或工艺步骤可以变化。应注意的是,除非上下文另外明确指示,否则如在本说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个(a/an)”以及“所述(the)”均包括复数指代物。因此,例如,对“缀合物”的引用包括多个缀合物,并且对“细胞”的引用包括多个细胞等。应理解,替代方案(例如“或”)在本文中的使用用于意指替代方案中的任一个或两个或其任何组合。

[0045] 在本文中使用的术语“和/或”将被视为意指在有或没有另一者的情况下明确公开了指定特征或组分中的每个特征或组分。例如,本文中在如“A和/或B”等短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)以及“B”(单独)。同样,在如“A、B和/或C”等短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每个方面:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);以及C(单独)。

[0046] 如本文所使用的术语“包括(comprising)”、“包含(including)”、“具有(having)”和“含有(containing)”以及其语法变体旨在是非限制的,使得列表中的一个项或多个项不排除可以被替代或添加到所列项的其它项。应理解的是,当在本文中无论何处用语言“包括”来描述方面时,还提供了关于“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其它类似方面。

[0047] 如本文所使用的,术语“约(about)”是指如由本领域普通技术人员所确定的在具体值或组合物的可接受的误差范围内的值或组合物,这将部分地取决于如何测量或确定值或组合物,即,测量系统的限制。例如,根据本领域的实践,“约(about)”或“大约(approximately)”可以意指在一个或大于一个标准偏差内。可替代地,根据测量系统的限制,“约”或“大约”可以意指至多10%(即,±10%)或更多的范围。例如,约5mg可以包括在4.5mg与5.5mg之间的任何数字。此外,具体地关于生物系统或过程,该术语可以意指至多一个数量级或至多值的5倍。当在本公开中提供了特定值或组合物时,除非另外陈述,否则“约”或“大约”的含义应被假定在该特定值或组合物的可接受误差范围之内。在一些实施例中,“约”涵盖所陈述值的10%、5%、2%、1%或0.5%以内的变化。

[0048] 数字范围包括限定范围的数字。考虑到有效数字和与测量相关的误差,测得值和可测量值被理解为近似值。而且,在不存在如“不包括端点”等明确排除的情况下,所有范围

应解释为涵盖端点；因此，例如“在1至10的范围内”包括值1和10以及大于1且小于10的所有整数和(在适当的情况下)非整数。

[0049] “包括(comprise/comprises/comprising)”、“含有(contain/contains/containing)”以及“包含(include/includes/including)”的使用不旨在是限制性的。应当理解,上述的一般描述和详细描述两者均仅是示例性和解释性的,并且不限制本教导。除非在以上说明书中具体指出,否则在说明书中叙述“包括”各种组分的实施例也被设想为“由所叙述组分组成”或“基本上由所叙述组分组成”;在说明书中叙述“由各种组分组成”的实施例也被设想为“包括”所叙述组分或“基本上由所叙述组分组成”;并且在说明书中叙述“基本上由各种组分组成”的实施例也被设想为“由所叙述组分组成”或“包括”所叙述组分(此互换性不适用于这些术语在权利要求书中的使用)。

[0050] 本文所使用的章节标题仅仅是出于组织的目的并且不应被解释为以任何方式限制所期望的主题。在通过引用并入的任何文献与本说明书中所定义的任何术语相矛盾的情况下,以本说明书为准。虽然结合各个实施例对本发明教导进行了描述,但是本发明教导不旨在受限于此类实施例。相反,本发明教导涵盖各种替代方案、修改和等同物,如本领域的技术人员将理解的。

[0051] 定义

[0052] 如本文所使用的,“消融”或“神经消融”是指去除、破坏或失活生物组织的一部分(例如,迷走神经或星状神经节),并且可以通过化学药品(化学消融(chemical ablation/chemoablation))或电(射频消融或电灼)进行。需要明确的是,例如迷走神经或星状神经节的消融并不是指其完全破坏。

[0053] 如本文所使用的,“化学消融”是指在神经末梢或附近注射化学药品或化学混合物以引起神经溶解。

[0054] 如本文所使用的,“超声引导的硬化疗法”是指在观察的指导下通过超声成像进行的化学消融。所述手术允许精确和微创治疗。

[0055] 如本文所使用的,“细胞因子风暴”或高细胞介质症是指身体过快地将细胞因子释放到血液中的严重免疫反应。细胞因子风暴可能由于感染(例如,冠状病毒感染)发生。体征和症状可能包括高烧、炎症(发红和肿胀)以及严重的疲劳和恶心。细胞因子风暴可能是严重的或危及生命,并且导致多器官衰竭。细胞因子风暴与Sars-CoV-2病毒和与Covid-19相关的症状相关。

[0056] 如本文所使用的,“肺部炎性疾病”用于综合地指代与炎性过程相关的那些急性和慢性病理学病状。肺部炎性疾病的非限制性实例包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)、支气管炎、肺部感染、肺不张、与如化疗剂(例如博来霉素(bleomycin))诱导的肺损伤、胰腺炎诱导的肺损伤、高氧诱导的肺损伤等炎性肺损伤相关的病状、胺碘酮(amiodarone)诱导的肺炎、放射性肺炎、氯气或烟雾吸入损伤、闭塞性细支气管炎/阻塞性肺炎(BOOP)、病毒性和支原体性肺炎(例如军团菌属(Legionella)和CMV肺)、尘肺病、肺血管炎、肺结节病、气道细菌感染、气道真菌感染、气道寄生虫感染、气道病毒感染、与机械通气相关的炎症和/或感染、呼吸机相关肺炎。肺部慢性病理学病状的非限制性实例包括慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高压(PAH)、囊性纤维化、硅肺、石棉沉滞症、哮喘、动脉粥样硬化、慢性支气管炎、由慢性细菌或病毒感染引起的慢性炎症、冠状动脉疾

病、特发性肺纤维化 (IPF)、家族性肺纤维化 (FPF)、脱屑性间质性肺炎 (DIP)、过敏性肺炎、间质性肺炎、胶原性血管病、结节病、煤工尘肺、支气管肺发育不良、炎性假瘤。

[0057] 如本文所使用的,“神经性炎性过程”是指感觉神经的中枢刺激引发引起外周组织中血管舒张、血浆外渗和其它炎症变化的逆向冲动的过程。神经性炎症是由外周神经系统 c-纤维神经元的激活而不是通过免疫事件而引发的。神经元活动引起神经肽释放和与原始刺激不同的部位处的炎症。

[0058] 如本文所使用的,“硬膜外施用”是指将药物或药物制剂递送到硬膜外腔(也称为“硬膜上腔”或“硬膜外间隙”)中,所述硬膜外腔是椎管的最外面部分。其是位于硬脑膜(所述硬脑膜包围蛛网膜、蛛网膜下腔、脑脊液和脊髓)外部的管(由周围的椎骨形成)内的空间。例如,硬膜外递送可以包括递送到硬膜外腔而不直接注射到神经,或者可以包括硬膜外递送到神经组织。

[0059] 如本文所使用的,“神经阻滞”是指在特定神经或神经束周围施用药剂(例如,药物或神经溶解剂),使得所述药剂阻止冲动传递通过神经。

[0060] 如本文所使用的,“神经溶解”是指向神经应用物理或化学药剂以引起目标神经纤维的退化。当神经纤维退化时,会导致神经信号传递中断。

[0061] 如本文所使用的,“神经溶解剂”是指可以用于消融神经纤维的化学药剂,如酒精、苯酚、甘油等;铵盐,如氯化铵;氨基糖苷类,如链霉素或庆大霉素;氯甲酚;高渗盐水;低渗溶液或神经毒素。

[0062] 如本文所使用的,“神经节周围施用”是指将药物或药物制剂递送到神经节附近。

[0063] 如本文所使用的,“通过局部浸润施用”是指通过注射递送药物或药物制剂,以影响有限区域内的神经组织。

[0064] 如本文所使用的,“射频消融”(RFA),也称为电灼,是指使用由中频交流电(例如,在350-500kHz范围内)产生的热量的消融过程。射频电流不直接刺激神经。

[0065] 如本文所使用的,“星状神经节”是指在第六颈椎和第七颈椎(颈部的最后一椎)水平处发现的神经(交感神经)的集合。神经位于椎骨前面。这些神经是交感神经系统的一部分,并且供应面部和手臂,但不参与感觉或移动。

[0066] 如本文所使用的,“迷走神经(vagus nerve)”或“迷走神经(vagal nerve)”是指X颅神经或第10颅神经,最长且最复杂的颅神经,从脑穿过面部和胸部到达腹部。其为含有副交感神经纤维的混合神经。迷走神经具有心脏、食管和肺分支。

[0067] 如本文所使用的,“脊髓背角”是指脊髓的灰质部分,所述灰质部分从身体接收若干类型的感觉信息,包括轻触、本体感觉和振动。此信息从皮肤、骨骼和关节的受体通过感觉神经元发送,所述感觉神经元的细胞体位于背根神经节中。

[0068] 如本文所使用的,“胸背根神经节”是指位于脊柱胸区中的脊神经的背根中的一簇神经元(神经节)。背根是传入的感觉根,并且将感觉信息从皮肤、肌肉和内脏器官传递到脑。根终止于背根神经节,所述背根神经节由对应神经元的细胞体构成。

[0069] “神经节内部施用”是指施用于神经节。神经节内部施用可以通过直接注射到神经节中来实现,并且还包括选择性神经根注射,其中化合物向上经过神经周围的结缔组织套,并且从刚好在脊柱外的神经根进入神经节。

[0070] 术语“有效量”、“治疗有效量”或“有效剂量”或相关术语可以互换使用并且是指当

施用于受试者时,足以影响与冠状病毒感染相关的疾病或病症的可测量的改善或预防的治疗剂的量。例如,施用足以抑制受试者内的冠状病毒的增殖和/或复制和/或病毒感染的发展的有效剂量。本文中提供的治疗剂的治疗有效量当单独使用或与抗病毒剂组合使用时将根据治疗剂的相对活性并且根据被治疗的受试者和疾病病状、受试者的体重和年龄以及性别、受试者的疾病病状的严重程度、施用方式等而变化,这些可以由本领域普通技术人员容易地确定。在一个实施例中,治疗有效量将取决于被治疗的受试者和被治疗的病症的某些方面并且可以由本领域技术人员使用已知技术查明。另外,如本领域已知的,可能需要调整年龄以及体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、药物相互作用以及疾病的严重程度。

[0071] 如本文所使用的,术语“受试者”和“患者”是指人和非人动物,包括脊椎动物、哺乳动物和非哺乳动物。在一个实施例中,受试者可以是人、非人灵长类动物、猿、类人猿、鼠类(例如,小鼠和大鼠)、牛、猪、马、犬、猫科动物、山羊、狼、蛙科动物或鱼。

[0072] 术语“施用(administering或administered)”以及语法变体是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任何一种将治疗剂物理引入到受试者。本文所公开的制剂的示例性施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其它肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所使用的,短语“肠胃外施用”意指除了肠内施用和局部施用之外的施用模式(通常通过注射),并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、通过局部浸润、硬膜外和胸骨内注射和输注,以及体内电穿孔。在一个实施例中,制剂通过非肠胃途径(例如,口服)施用。其它非肠胃途径包括局部、表皮或粘膜途径施用,例如,鼻内、阴道、直肠、舌下或局部施用。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时段内执行施用。

[0073] “治疗”应广义地理解并且涵盖任何有益效果,包括例如延缓、减缓或阻止与肺部炎性疾病相关的症状恶化或至少部分地改善此类症状。治疗还涵盖带来任何形式的患者功能的改善,如下面详细讨论的。在一些实施例中,治疗还意味着与未接受治疗的情况下的预期存活期相比,存活期延长。需要治疗的那些人包括已经患有所述疾病或病症的那些人,以及易患上所述疾病或病症的那些人或应该预防所述疾病或病症的人。

[0074] 用于治疗目的的“药学上可接受的媒剂”是可以施用于受试者的物理实施例。药学上可接受的媒剂包括丸剂、胶囊、囊片、片剂、口服液、注射液、喷雾剂、气雾剂、锭剂、膳食补充剂、乳膏、洗剂、油、溶液、糊剂、粉末、蒸汽,或者药学上可接受的媒剂可以是液体,但不限于这些。药学上可接受的媒剂的一个实例是缓冲等渗溶液,如磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0075] 概述

[0076] 已经观察到对肺部的一些病毒、细菌或化学损害引起初始炎性过程,所述初始炎性过程可能导致细胞因子风暴。例如,COVID-19的临床体征与在病毒性肺炎中观察到的那些临床体征一致,这两者均可以进展为ARDS发作。这些肺部变化可能是导致高炎性状态的全身免疫应答和局部免疫应答两者的原因。患者的死亡率被怀疑与病毒驱动细胞因子风暴有关,所述细胞因子风暴类似于在SARS-CoV-2感染中所见的细胞因子风暴。

[0077] 细胞因子风暴是例如在肺中严重免疫反应的结果,如通过血浆中高炎性标志物(c-反应性蛋白、血清铁蛋白)水平和细胞因子水平(IL-6、IL-2、IL-7、IL-10、GSCF、IP10、MCP1、MIP1A和TNF α)所测量的。与非ICU患者相比,ICU患者的血浆中IL-2、IL-7、IL-10、

GSCF、IP10、MCP1、MIP1A和TNF α 的水平更高,这表明高循环细胞因子水平的存在与疾病的严重程度相关。因此,有必要在更高水平上干预炎性级联反应(即,消除促炎传出通路),以适当控制此炎性过程的多模态方面。

[0078] 疾病的发病率、严重程度和与死亡率相关的潜在生理事件可以通过表达TRPV1的神经元系统(传入/传出神经元)的参与来解释。TRPV1,即瞬时受体电位阳离子通道亚家族V成员1(也称为香草素受体-1(VR1)),是一种主要在伤害性初级传入神经元中表达的多聚体阳离子通道(Caterina等人(1997)《自然(Nature)》389:816-824;Tominaga等人(1998)《神经元(Neuron)》21:531-543)。

[0079] 支配心脏和肺部的感觉神经元通过两种途径之一进入中枢神经系统:通过迷走神经进入细胞体位于结状神经节的脑干(髓质)和直接进入细胞体位于背根神经节(DRG)的脊髓。传入神经由对包括但不限于机械变形、热、冷、pH和炎性介质的各种感觉形式作出应答的元件构成。刺激这些传入神经后的反射效应取决于刺激的类型和所涉及的神经过路。迷走神经传入通路的激活往往是交感神经抑制性的和抗炎性的,而脊髓传入神经的激活往往是交感神经兴奋性的和促炎性的。

[0080] 迷走传入纤维和脊髓传入纤维两者均由A-纤维(高传导速度)和C-纤维(低传导速度)轴突构成。这些纤维和其感觉末梢表达多种介导离子通道功能的膜受体,包括传统的Na、K和Ca通道(电压门控和配体门控两者)。表达对钙具有高渗透性的非特异性阳离子通道。这些包括瞬时受体电位家族的至少30个成员,所述瞬时受体电位家族包括瞬时受体电位A(TRPA)和瞬时受体电位香草酸(TRPV)受体。TRPV1受体在外周转导热感和神经性疼痛感。已经广泛报道,表达TRPV1的传入神经的激活引起神经肽的分泌,如物质P(SP)和降钙素基因相关肽(CGRP)(参见Nicoletti等人(2012)《国际免疫病理学和药理学杂志(Int J Immunopathol Pharmacol)》25(4):849-57;Bhatia(2010)《抗氧化剂与氧化还原信号(Antioxid Redox Signal)》12(10):1191-202;Fernandes等人(2009)《实验药理学手册(Handb Exp Pharmacol)》194:393-416;Scardina等人(2004)《密涅瓦口腔(Minerva Stomatol)》53(1-2):21-32;Harrison等人(2001)《国际生物化学与细胞生物学杂志(Int J Biochem Cell Biol)》33(6):555-76)。在感觉末梢中所释放的SP,但不是CGRP,与血管上的神经激肽(NK)1受体结合,引起血管舒张和血管通透性增加,这允许蛋白质和流体的损失(血浆外渗),因此促进单核细胞和白细胞的区域积累,从而导致炎症(参见Roberts等人(2004)《脑研究(Brain Res)》995(2):176-83;Andrews等人(1989)《英国药理学杂志(Br J Pharmacol)》97(4):1232-8;以及McConalogue等人(1998)《分子细胞生物学(Mol Biol Cell)》9(8):2305-24)。在肺中,这可能引起肺水肿,从而导致氧气扩散减少。

[0081] 本文认识到,消融含有肺部TRPV1的传入神经可以提供用于治疗肺部炎性疾病(例如,呼吸窘迫综合征(ARDS))的治疗策略。

[0082] 各种神经溶解剂或射频消融技术可以用于消融背根神经节(DRG)、脊髓背角(DH)或外周神经末梢中的表达TRPV1的神经元。本文公开的是针对TRPV1阳性肺部通路的消融剂在患有急性肺部炎性疾病的患者中的用途。此类靶向肺中表达TRPV1的神经元的治疗方法可以调节炎性和免疫信号活性,从而使死亡率降低并带来更好的整体效果。

[0083] 示例性方法和供使用的组合物

[0084] 本文提供了用于使用神经消融手术中断在肺中发生的神经性炎性过程和/或治疗

肺部炎性疾病的组合物和方法。在一些实施例中，神经消融靶向星状神经节、迷走神经、脊髓背角或胸背根神经节。在一些实施例中，神经消融靶向星状神经节。在一些实施例中，神经消融靶向迷走神经。在一些实施例中，神经消融靶向脊髓背角。在一些实施例中，神经消融靶向胸背根神经节。在一些实施例中，例如，神经消融阻断细胞因子风暴的进展，因此中断或平静免疫系统的过度反应。

[0085] 本文提供了用于治疗肺部炎性疾病的神经消融方法，其中所述神经消融方法选自射频消融和化学消融。本文提供了用于中断在肺中发生的神经性炎性过程的神经消融方法，其中所述神经消融方法选自射频消融和化学消融。在一些实施例中，消融过程是神经纤维的射频消融。在一些实施例中，消融过程是化学消融手术。在一些实施例中，消融过程是化学神经溶解，所述化学神经溶解可能导致解构纤维化然后破坏交感神经节，效果可能持续三至六个月。在一些实施例中，神经纤维位于迷走神经、星状神经节、脊髓背角或胸背根神经节中。在一些实施例中，神经纤维位于迷走神经中。在一些实施例中，神经纤维位于星状神经节中。在一些实施例中，神经纤维位于脊髓背角中。在一些实施例中，神经纤维位于胸背根神经节中。

[0086] 本文提供了用于使用化学消融手术中断在肺中发生的神经性炎性过程和/或治疗肺部炎性疾病的治疗方法和组合物，其中神经溶解剂经硬膜外、通过神经阻滞在神经节周围、神经节内部或通过局部浸润进行递送。在一些实施例中，神经溶解剂递送到迷走神经、胸背根神经节、脊髓背角或星状神经节中的神经纤维。在一些实施例中，神经溶解剂递送到迷走神经中的神经纤维。在一些实施例中，神经溶解剂递送到星状神经节中的神经纤维。在一些实施例中，神经溶解剂递送到背根神经节中的神经纤维。在一些实施例中，神经溶解剂递送到脊髓背角中的神经纤维。在各个实施例中，神经溶解剂的施用途径包括通过局部浸润、胸部硬膜外注射、神经节周围神经阻滞或神经节内部注射进行施用以进行“化学”靶向肺部去神经支配。在一个实施例中，神经溶解剂通过用局部消融剂进入迷走神经，穿过颈部，向下行进并远离颈动脉球(carotid bulb)来施用。然后可以使用超声波引导来确认神经位置。在一个实施例中，神经溶解剂通过进入星状神经节来施用。

[0087] 在一些实施例中，神经溶解剂选自甘油、苯酚、乙醇或神经毒素。在一些实施例中，神经溶解剂是甘油。在一些实施例中，神经溶解剂是苯酚。在一些实施例中，神经溶解剂是乙醇。在一些实施例中，神经溶解剂是神经毒素。

[0088] 在一些实施例中，对患有晚期COVID-19疾病的受试者进行硬膜外、神经节内部或神经节周围神经溶解剂注射通过在胸背根神经节(DRG)水平下消融传入神经来支持姑息性通气疗法，以增加存活率。

[0089] 本文所述的方法用于神经溶解剂对其有效的患者，例如能够消融迷走神经、星状神经节、脊髓背角或胸背根神经节，并且需要治疗PD的任何受试者。在一些实施例中，神经溶解剂以对于消融过程典型的剂量施用，并且所述神经溶解剂是神经毒性的。在一些实施例中，使用了2点、3点或4点式神经节周围神经阻滞技术。在一些实施例中，使用了2点式神经节周围神经阻滞技术。在一些实施例中，使用了3点式神经节周围神经阻滞技术。在一些实施例中，使用了4点式神经节周围神经阻滞技术。

[0090] 剂量可以根据施用位点与神经纤维的接近度进行调整。例如，当使用超声波或神经刺激器来确保施用位点非常靠近神经时，可以使用较低剂量和/或体积。可替代地，可以

使用更大的剂量来实现神经阻滞,以确保与所需神经的接触。值得注意的是,对TRPV1受体具有特异性的神经溶解剂将不影响非靶神经,如运动神经元,这些非靶神经没有足够的TRPV1受体对神经溶解剂敏感。

[0091] 在一些实施例中,将以对于消融过程典型的剂量并且是神经毒性的神经溶解剂与药学上可接受的载体一起施用。在一些实施例中,药学上可接受的载体包括水。在一些实施例中,药学上可接受的载体包括以下中的任何一种或多种:聚山梨醇酯80、聚乙二醇、糖或糖醇(例如,甘露醇或右旋糖)、药学上可接受的缓冲液(例如,磷酸盐缓冲液)和/或药学上可接受的盐(例如,NaCl)。在一些实施例中,药学上可接受的载体包括有机溶剂,如乙醇或DMSO,例如,作为在主要水性组合中稀释之前辅助溶解神经溶解剂的少数或残留组分。

[0092] 制剂中神经溶解剂的浓度可以是用于递送预期剂量的任何合适的值。各种神经溶解剂的合适浓度是本领域已知的。例如,如氯化铵等铵盐可以以约2重量%的浓度进行递送。乙醇可以以约45-100体积%或45-95体积%进行递送。苯酚可以以约5-15重量%或约5-7重量%进行递送。氯甲酚可以以约2-2.5重量%的浓度使用。高渗盐水可以以约10重量% NaCl的浓度使用。关于神经溶解剂浓度和施用的示例性讨论,参见例如Swerdlow,《麻醉(Anaesthesia)》33:733-40(1978);Manchikanti等人,《疼痛医生(Pain Physician)》4:366-73(2001)。

[0093] 在一些实施例中,神经溶解剂可以以一次性单剂量施用。在一些实施例中,神经溶解剂可以周期性施用。在一些实施例中,神经溶解剂可以根据需要向需要治疗肺部炎症疾病的受试者周期性施用,以降低疾病的严重程度。

[0094] 本文提供了用于中断在肺中发生的神经性炎症过程和/或治疗肺部炎症疾病的组合和方法,所述方法包括向受试者经硬膜外、神经节周围、神经节内部或通过局部浸润施用神经溶解剂。一个实施例提供了一种治疗患有ARDS的哺乳动物受试者的方法。

[0095] 在一些实施例中,射频消融可以以一次性单剂量施用。在一些实施例中,射频消融可以周期性施用。在一些实施例中,射频消融可以根据需要向需要治疗肺部炎症疾病的受试者周期性施用,以降低疾病的严重程度。在一些实施例中,射频消融根据需要向需要中断在肺中发生的神经性炎症过程的受试者周期性施用。任何合适的射频源可以用于施加电力以实现本文描述的方法中的消融。

[0096] 本文提供了用于中断在肺中发生的神经性炎症过程和/或治疗肺部炎症疾病的方法,所述方法包括向受试者施用射频消融。一个实施例提供了一种治疗患有ARDS的哺乳动物受试者的方法。

[0097] 在示例性实施例中,可以施用本文公开的神经消融方法来减轻患者的症状,或者可以施用神经消融方法来对抗疾病自身的机制。本领域技术人员将会理解,这些治疗目标通常是相关的,并且可以基于各种因素针对个体患者调整治疗。这些因素包括患者的年龄、性别或健康状况、肺部炎症疾病的进展、呼吸困难的程度、患者呼吸道组织损伤量、患者吸烟史以及各种环境因素(例如温度、湿度和空气污染),这些因素可能会影响患者的病状。可以根据剂量、时机、施途径以及通过同时或顺序施用其它治疗剂来调整患者的疗法。

[0098] 本文引用的所有出版物的完整公开内容以全文引用的方式并入本文,就好像每一个出版物都在本文中单独充分地阐述并并入一样。

[0099] 在不脱离本公开的范围和精神的情况下,对本文公开的实施例的各种修改和变更

对于本领域技术人员将变得显而易见。说明性实施例和实例仅作为实例提供并且不旨在限制本发明的范围。