



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113365513 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 25

(21) 申请号 201980085379.1

(22) 申请日 2019.10.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113365513 A

(43) 申请公布日 2021.09.07

(30) 优先权数据
62/749,446 2018.10.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/057722 2019.10.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/086759 EN 2020.04.30

(73) 专利权人 G·E·霍格
地址 美国康涅狄格州
专利权人 J·萨勒诺

(72) 发明人 G·E·霍格 J·萨勒诺

(74) 专利代理机构 北京聿华联合知识产权代理有限公司 11611

专利代理师 刘华联

(51) Int.Cl.
A24F 40/40 (2020.01)
A24F 40/46 (2020.01)
A24F 40/05 (2020.01)
A24F 47/00 (2020.01)
A61K 47/55 (2017.01)
A61M 15/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 5/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104994854 A, 2015.10.21
CN 106573934 A, 2017.04.19

审查员 吴宝群

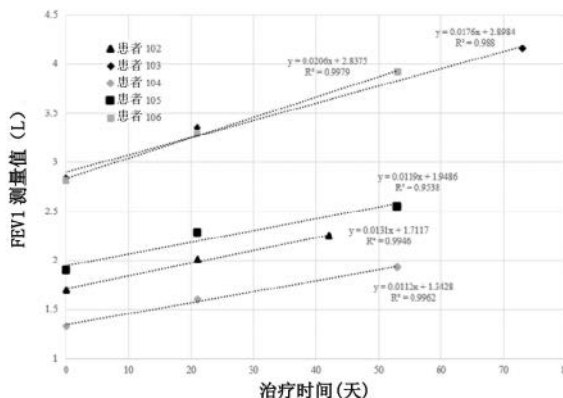
权利要求书2页 说明书85页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗肺的组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了使用方法和液体药物组合物, 所述液体药物组合物通过汽化和气溶胶产生装置口服施用至肺, 从而为肺和呼吸疾病提供多功能治疗。



1. 一种药物组合物,其包含:
至少一种植物提取物瞬时受体电位阳离子通道亚家族A成员1 (TRPA1) 拮抗剂;
至少一种含巯基氨基酸的化合物;
至少一种维生素;
至少一种螯合剂;以及
至少一种抗氧化剂。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述植物提取物TRPA1拮抗剂选自由以下各项组成的组:1,8-桉树脑、龙脑、樟脑、2-甲基龙脑、小茴香醇、小豆蔻明及其组合。
3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述含巯基氨基酸的化合物选自由以下各项组成的组:谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、羧甲半胱氨酸、牛磺酸、甲硫氨酸及其组合。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述维生素选自由以下各项组成的组:钴胺素、甲基钴胺素、羟钴胺素、腺苷钴胺素、氰钴胺素、胆钙化醇、硫胺素、右泛醇、生物素、烟酸、烟酰胺和烟酰胺核苷、抗坏血酸及其组合。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述螯合剂选自由以下各项组成的组:谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、柠檬酸、抗坏血酸、乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其组合。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述抗氧化剂选自由以下各项组成的组:小檗碱、儿茶素、姜黄素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、 β -胡萝卜素、槲皮素、山奈酚、木犀草素、鞣花酸、白藜芦醇、水飞蓟素、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、百里醌、1,8-桉树脑、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、钴胺素、甲基钴胺素、羟钴胺素、腺苷钴胺素、氰钴胺素、 β -石竹烯及其组合。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含液体载体,所述液体载体包含选自由以下各项组成的组:水、盐水、脱气水、脱气盐水、用药学上惰性的气体吹扫的水、用药学上惰性的气体吹扫的盐水。
8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含pH调节化合物,所述pH调节化合物选自由以下各项组成的组:氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、柠檬酸钠、苯甲酸、抗坏血酸及其组合。
9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含防腐剂,所述防腐剂选自由以下各项组成的组:乙二胺四乙酸 (EDTA)、苯扎氯铵、苯甲酸、山梨酸及其组合。
10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含天然存在的2型大麻素受体 (CB2) 激动剂,所述天然存在的2型大麻素受体 (CB2) 激动剂选自由以下各项组成的组: β -石竹烯、大麻二酚和大麻酚。
11. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物的pH值为6至8。
12. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物的离子强度等于正常肺上皮细胞衬液的离子强度。
13. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含微乳液或纳米乳液。
14. 根据权利要求1所述的药物组合物,其包含:
按重量计0.1%至10%的1,8-桉树脑;
按重量计0.1%至10%的 β -石竹烯;
按重量计0.1%至10%的N-乙酰半胱氨酸;

按重量计0.1%至20%的谷胱甘肽；
按重量计0.001%至1.0%的甲基钴胺素；以及
载体。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其包含:

按重量计约0.8%的1,8-桉树脑；
按重量计约0.8%的 β -石竹烯；
按重量计约1.11%的N-乙酰半胱氨酸；
按重量计约1.11%的谷胱甘肽；
按重量计约0.003%的甲基钴胺素；
按重量计约0.8%的聚山梨醇酯20；以及
包含按重量计约0.9%氯化钠(NaCl)的无菌盐水，
其中用加入的碳酸氢钠将pH值调节至约7.2。

16. 根据权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含用于治疗肺和/或呼吸道的治疗剂。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述用于治疗肺和/或呼吸道的治疗剂选自以下各项组成的组:短效 β_2 -肾上腺素受体激动剂(SABA)、舒喘灵、沙丁胺醇、特布他林、奥西那林、吡布特罗、抗胆碱能药、异丙托铵、噻托溴铵、阿地溴铵、茚地溴铵、肾上腺素能激动剂、肾上腺素、皮质类固醇、倍氯米松、曲安西龙、氟尼缩松、环索奈德、布地奈德、丙酸氟替卡松、莫米松、长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂(LABA)、沙美特罗、福莫特罗、茚达特罗、白三烯受体拮抗剂、孟鲁司特、扎鲁司特、5-LOX抑制剂、齐留通、抗毒蕈碱剂、支气管扩张剂及其组合。

用于治疗肺的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本国际申请要求2018年10月23日提交的美国临时申请第62/749,446号的申请日的权益,该临时申请的全部内容通过引用并入本文中。

背景技术

[0003] 吸烟

[0004] 根据CDC,超过1600万美国人患有由吸烟引起的疾病。吸烟会引起癌症、心脏病、中风、肺病、糖尿病和慢性阻塞性肺病(COPD),其中包括肺气肿和慢性支气管炎。吸烟和二手烟与一些类型的哮喘相关联,并且会加重其症状。吸烟还会增加患结核病、某些眼病和免疫系统问题(包括类风湿性关节炎)的风险。世界卫生组织(2018)报告称,在全球范围内,估计有11亿人吸烟,烟草使用每年造成近700万人死亡,并且当前趋势显示,到2030年,烟草使用每年将造成超过800万人死亡。

[0005] 美国疾病控制中心(2018)指出,美国约有3,780万人吸烟,占有所有成人的15.5%。在美国,吸烟导致每年超过480,000人死亡,其中超过41,000人死于二手烟暴露;这大约是每年死亡人数的五分之一,或每天1,300例死亡。平均而言,吸烟者比不吸烟者早死10年。

[0006] 烟草烟雾是气态化合物和微粒的复杂混合物。当前文献显示,在香烟烟雾中有4800种确定的气态和微粒结合化合物(Sahu等人,2013)。

[0007] 空气中的微粒物质(PM),尤其是细颗粒与各种不利健康影响相关联。环境烟草烟雾(ETS)也被确定为室内环境人为污染的重要来源,例如通过二手烟。香烟烟雾由气态污染物组成;例如一氧化碳(CO)、二氧化硫(SO₂)、一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO₂)、甲烷(CH₄)、非甲烷碳氢化合物(NMHC)、羰基化合物和挥发性有机化合物(VOC);以及微粒物质(PM)。烟草烟雾中的微粒浓度通常很高,每支香烟有10¹²个颗粒,并且颗粒大小很小,从0.01nm到1.00 μm不等,计数中位值大小在186nm到198nm范围(Sahu等人,2013)。尽管烟雾颗粒的直径很小,但据报道,烟雾在肺中的沉积效率为60%至80%。香烟中尼古丁的浓度因品牌而异。1998年进行了一项全面研究,报告了美国、加拿大和英国92种品牌香烟中的尼古丁含量(Kozlowski等人,1998)。烟草的总尼古丁含量和尼古丁百分比(按烟草重量计)平均为在美国10.2mg(平均值的标准误差(SEM)为0.25,范围为7.2mg至13.4mg)和1.5%(SEM为0.03,范围为1.2%至2%),在加拿大13.5mg(SEM为0.49,范围为8.0mg至18.3mg)和1.8%(SEM为0.06,范围为1.0%至2.4%),在英国12.5mg(SEM为0.33,范围为9mg至17.5mg)和1.7%(SEM为0.04,范围为1.3%至2.4%)。然而,每支香烟的尼古丁摄入量平均为1.04mg(+/-0.36),表明来自吸烟的尼古丁吸收和实际剂量远低于香烟烟草中的尼古丁量(Benowitz等人,1984)。

[0008] 空气污染

[0009] 超过80%的生活在监测空气污染的城市地区的人暴露于超过世界卫生组织(WHO)限值的空气质量水平。随着城市空气质量下降,生活在城市中的人们患中风、心脏病、肺癌以及慢性和急性呼吸系统疾病(包括COPD和哮喘)的风险增加。全球每年有420万人直接死

于空气污染,并且全球91%的人口生活在超过WHO空气污染标准的地区。2016年,WHO报告了世界各地PM_{2.5}的年中位浓度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)。亚洲、非洲和印度大部分地区的PM_{2.5}浓度超过 $26\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。WHO空气质量指南(AQG)规定的PM_{2.5}空气污染物浓度为 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。PM_{2.5}是指直径小于 $2.5\mu\text{m}$ (微米)的大气微粒物质(PM),所述直径约为人头发直径的3%。由于颗粒大小微小,小于 $2.5\mu\text{m}$ 的颗粒能够绕过鼻子和喉咙,深入肺部,有些甚至可能进入循环系统。有研究报告称,暴露于细颗粒与因心脏病和肺病过早死亡之间存在密切联系。已知细颗粒还会引发或加重慢性疾病,例如哮喘、COPD、心脏病发作、支气管炎和其它呼吸系统问题。

[0010] 慢性阻塞性肺病(COPD)

[0011] COPD目前是世界上第四大致死原因,预计到2030年将成为第三大致死原因。最典型地,COPD的流行与吸烟直接相关,尽管在许多国家,室外、职业和室内空气污染(例如由燃烧木材和其它生物质燃料造成的污染)也是COPD的主要风险因素。超过四分之一的COPD患者不吸烟,且空气污染被认为是这些病例的主要原因。

[0012] 慢性阻塞性肺病患者出现由支气管收缩、粘液分泌、气道壁水肿和气道终末附着丧失引起的劳力性呼吸困难。世界卫生组织(WHO)预测,到2030年,慢性阻塞性肺病将成为全球第三大疾病相关死亡原因。

[0013] COPD是一种常见、可预防和可治疗的疾病,其特征为气流受限和慢性呼吸系统症状,作为肺泡和气道异常的结果,通常由暴露于有害气体或微粒物质引起。COPD引起的慢性气流受限是由小气道疾病(例如慢性细支气管炎)和实质破坏(肺气肿)共同引起的。慢性炎症导致肺部结构发生变化,包括小气道变窄和肺实质破坏,从而导致小气道肺泡附着减少和肺弹性反冲减弱。这些变化会降低气道在呼气期间保持开放的能力。小气道变窄也会导致气流受限和粘液纤毛功能障碍。气流受限通常通过肺活量测定法测量,因为这是最广泛可用且可再现的肺功能测试(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,2019)。

[0014] 线粒体功能障碍和氧化应激增强能够触发一个基本的细胞降解过程,称为自噬。取决于刺激物,自噬在肺部病症中的作用可能是有害的,也可能是保护性的。在香烟烟雾诱导的COPD中,自噬在介导气道上皮细胞凋亡和纤毛缩短中起关键作用。自噬进而加速肺衰老和肺气肿,并通过促进上皮细胞死亡而促进COPD的发病。在实验性COPD中,肺细胞自噬增加,导致炎症和肺气肿破坏。自噬是通过NF- κ B和激活蛋白1(AP-1)转录因子介导上皮细胞炎症和粘液过度产生的关键。

[0015] 肺活量测定法是最常进行的肺功能测试,在诊断肺异常的存在和类型以及对其严重程度进行分型方面发挥着重要作用。肺活量测定法用于对患有COPD、哮喘和其它呼吸功能损害相关疾病的个体进行评估和监督检查。此外,它还用于评估职业性肺病,以确定是否采取预防或治疗措施,并向有肺功能损害的个体发放津贴。将1秒钟用力呼气量(FEV₁)和用力肺活量(FVC)肺活量测定法数据与参考数据进行比较,并且可表示为基于年龄、性别、身高和种族的预测值百分比(American Thoracic Society,1995)。肺活量测定法也用作评估个体对治疗的反应的一种措施。FEV₁/FVC比、FEV₁可逆性百分比和正常FEV₁百分比是评估气道阻塞性疾病严重程度、诊断和治疗有效性的常用评估参数。

[0016] 有几种机制可以解释香烟烟雾如何导致气道炎症和后续疾病。Barnes(2004)确定了香烟烟雾在促炎细胞因子失衡中所起作用中确定的一种机制,所述促炎细胞因子例如干

扰素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和抗炎细胞因子 (例如 IL-1受体拮抗剂、IL-4、IL-10、IL-11和IL-13)。第二种机制是由于气道和肺中氧化剂和抗氧化剂防御机制之间的失衡而产生的氧化应激。COPD患者的肺泡巨噬细胞以及嗜中性粒细胞释放氧化剂。激活的炎性细胞被趋化因子和细胞因子吸引进入肺泡腔中,在气道和肺泡上皮细胞附近释放髓过氧化物酶和大量次氯酸 (HOCl),在0.1-1.0mM范围内。

[0017] 香烟烟雾本身也是氧化剂的丰富来源,因为每股香烟烟雾含有大约1015个氧化剂自由基分子,每克焦油含有1017个电子自旋共振 (ESR) 可检测自由基 (Cantin, 2010)。抗氧化剂是生物系统中的天然分子,其清除氧化剂,包括自由基,并保护免受自由基和其它活性氧物质的影响。抗氧化剂可以在体内内源性合成,也可以通过食物摄入或补充外源性合成。在本发明的一个实施方案中,抗氧化剂构成被患者吸入的多功能组合物的一部分,以使存在于与COPD、哮喘和其它呼吸道疾病相关的呼吸道中的活性氧物质最少。

[0018] Leonard等人 (2000) 研究了暴露于木材烟雾的情况,他们报道,木材烟雾能够诱导以碳中心自由基以及活性羟基 (\cdot OH) 自由基,进而会导致细胞损伤。他们还报道,木材烟雾可导致脂质过氧化反应、DNA损伤、激活B细胞的核因子 κ -轻链增强子 (NF- κ B) 激活和TNF- α 诱导。这些作者提出, \cdot OH自由基在这些免疫系统反应中起着重要作用,并且木材烟雾中存在的铁和吞噬木材烟雾颗粒期间呼吸道中产生的H₂O₂会在肺中产生 \cdot OH自由基和其它活性氧物质 (ROS)。这些作者认为,木材烟雾能够导致急性肺损伤,并且可能具有作为致纤维化剂的潜力。

[0019] 哮喘

[0020] 哮喘是一种导致气流受限、高反应性和气道重塑的慢性炎性肺病。全球约有2.35亿人患有哮喘,2015年全球约有383,000例哮喘相关死亡。(世界卫生组织,2018)。哮喘的症状多种多样,包括夜间和清晨更常出现喘息、气促和咳嗽。哮喘的症状通常是偶发的,并且可由各种诱因引起,例如呼吸刺激物;包括香烟烟雾、二手烟、空气污染、特定变应原和运动。哮喘通常始于幼儿期,其特征为间歇性喘息和气促。虽然哮喘和COPD有一些相似的临床特征,但呼吸道炎症模式存在显著差异,炎性细胞、介质、后果和对治疗的反应不同。

[0021] 根据气道或外周血细胞特征,哮喘可广泛分为嗜酸性粒细胞性或非嗜酸性粒细胞性,每一类约占一半 (Carr等人,2018)。细胞因子在哮喘炎症反应的协调、持续和放大中起关键作用。据报道,重度哮喘患者存在与COPD患者相似的气道炎症 (Barnes, 2001, 2008)。嗜酸性粒细胞性哮喘被认为是一种T辅助细胞2 (Th2) 细胞驱动的炎性疾病,其特征为嗜酸性粒细胞炎症、Th2细胞相关细胞因子产生和气道高反应性 (Lloyd等人,2010)。在嗜酸性粒细胞性哮喘患者中,IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的Th2相关细胞因子分泌被认为驱动疾病的病理学。嗜中性粒细胞性 (非嗜酸性粒细胞性) 哮喘患者具有驱动疾病病理学的IL-8、IL-17、IL-22、IL-23、干扰素- γ (IFN γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF α)、趋化因子受体2 (CXCR2)、IL-10和IL-6的低水平或非Th2相关细胞因子产生 (Carr等人,2018)。

[0022] 重金属和吸烟者

[0023] 根据美国卫生与公众服务部 (2006),吸烟者吸入的香烟烟雾中含有4,000多种化学物质,二手烟 (SHS) 在性质上相似。烟草烟雾中的重金属因其潜在的毒性和致癌性而引起公众健康的关注。Richter等人 (2009) 在报告1999-2004年全国健康和营养检查调查 (The

National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的结果时得出结论,吸烟个体的镉、铅、锑和钡水平高于不吸烟者。最高的铅水平在年龄最小的受试者中。二手烟暴露量高的成年人的铅水平与吸烟者相当。老年吸烟者的镉水平预示着镉相关毒性的可能性。镉是已知的1类致癌物。Richter等人(2009)的研究结果显示,暴露于二手烟的儿童(在低暴露水平下特别容易受到铅毒性作用的人群)的尿铅水平高于未暴露于SHS的儿童。尿铅水平对身体铅负荷的变化反应迅速,并随着铅暴露量的增加而增加。

[0024] 镉被认为是吸烟者肺气肿的致病因素。Hassan等人(2014)报道,慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)IV期COPD吸烟者(58±10.8包年)肺组织中的镉浓度与患者的总烟草消耗量(“烟草负荷”)成正比。Sunblad等人(2016)公布了局部镉浓度与肺先天免疫改变之间联系的证据。他们报道,与不吸烟者相比,无论是否患有慢性阻塞性肺病,吸烟者的无细胞支气管灌洗液(BLF)中的镉浓度均显著升高。在这些吸烟者中,测得的镉浓度与BAL中的巨噬细胞TNF- α mRNA、血液中的嗜中性粒细胞和细胞毒性T细胞(CD8+)细胞浓度呈正相关,最后与痰中的炎性细胞因子IL-6、IL-8和基质金属蛋白酶9(MMP-9)蛋白呈正相关。他们还得出结论,细胞外镉在长期吸烟者的支气管肺泡空间中增强,并表现出促炎特征。镉在肺中的局部累积似乎是长期吸烟者易患肺病的关键因素。考虑到镉在人体内的生物半衰期>25年(相当长的一段时间),表明长期吸烟者的肺中可能会大量存留镉,这一点尤为重要。

发明内容

[0025] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含至少一种植物提取物瞬时受体电位阳离子通道亚家族A成员1(TRPA1)拮抗剂、至少一种含巯基氨基酸的化合物、至少一种维生素、至少一种螯合剂和至少一种抗氧化剂。所述植物提取物TRPA1拮抗剂可以是1,8-桉树脑、龙脑、樟脑、2-甲基异龙脑、小茴香醇、小豆蔻明或组合。所述含巯基氨基酸的化合物可以是天然存在的化合物。所述含巯基氨基酸的化合物可以是谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、羧甲半胱氨酸、牛磺酸、甲硫氨酸或组合。所述维生素可以是钴胺素、甲基钴胺素、羟钴胺素、腺苷钴胺素、氰钴胺素、胆钙化醇、硫胺素、右泛醇、生物素、烟酸、烟酰胺、烟酰胺核苷、抗坏血酸、维生素原或组合。所述螯合剂可以是谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、柠檬酸、抗坏血酸、乙二胺四乙酸(EDTA)或组合。所述抗氧化剂可以是天然存在的化合物。所述抗氧化剂可以是小檗碱、儿茶素、姜黄素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、 β -胡萝卜素、槲皮素、山奈酚、木犀草素、鞣花酸、白藜芦醇、水飞蓟素、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、百里醌、1,8-桉树脑、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、钴胺素、甲基钴胺素、羟钴胺素、腺苷钴胺素、氰钴胺素、 β -石竹烯或组合。

[0026] 所述药物组合物可以包含约0.05%至约10%的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯和约0.1%至约10%的白藜芦醇。

[0027] 所述药物组合物可以进一步包含载体。所述载体可以是液体载体。所述载体可以包括液体,例如水、盐水、脱气水、脱气盐水、用药学上惰性的气体吹扫的水、用药学上惰性的气体吹扫的盐水或组合。所述载体可以包含水或盐水和聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20。

[0028] 所述药物组合物可以包含润滑、乳化和/或增粘化合物。所述润滑、乳化和/或增粘化合物可以是卡波姆、聚合物、阿拉伯胶、海藻酸、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚乙烯醇、卵磷脂、海藻酸钠、黄蓍胶、瓜尔胶、透

明质酸钠、透明质酸、黄原胶、甘油、植物甘油、聚乙二醇、聚乙二醇(400)、聚山梨醇酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯(聚山梨醇酯80)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯(聚山梨醇酯40)、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯(聚山梨醇酯60)、脱水山梨醇三硬脂酸酯、聚甘油-3硬脂酸酯、聚甘油-3棕榈酸酯、聚甘油-2月桂酸酯、聚甘油-5月桂酸酯、聚甘油-5油酸酯、聚甘油-5二油酸酯、聚甘油-10二异硬脂酸酯或组合。

[0029] 所述药物组合物可以包含pH调节化合物。所述pH调节化合物可以是氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、柠檬酸钠、苯甲酸、抗坏血酸或组合。

[0030] 所述药物组合物可以包含防腐剂。所述防腐剂可以是乙二胺四乙酸(EDTA)、苯扎氯铵、苯甲酸、山梨酸或组合。

[0031] 所述载体可以包含约0%至约95%的植物甘油和约5%至约98%的水。所述载体还可以包含约0.001%至约1.00%的碳酸氢钠。所述载体还可以包含约0.001%至约0.06%的乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0032] 所述药物组合物可以进一步包含氨基酸。所述氨基酸可以是蛋白质氨基酸。所述氨基酸可以是必需氨基酸。所述氨基酸可以是丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、L-茶氨酸、苯丙氨酸或组合。

[0033] 所述药物组合物可以包含约0.05%至约10%的右泛醇、约0.05%至约10%的L-茶氨酸和约0.05%至约10%的牛磺酸。

[0034] 所述药物组合物可以进一步包含2型大麻素受体(CB2)激动剂。所述CB2激动剂可以是天然存在的CB2激动剂。例如,所述CB2激动剂可以是 β -石竹烯、大麻二酚或大麻酚。所述药物组合物可以包含约0.1%至约1%的 β -石竹烯。

[0035] 所述药物组合物可以进一步包含大麻素化合物,例如大麻二酚。所述药物组合物可以包含约0.005%至约5%的大麻素化合物。

[0036] 所述药物组合物可以进一步包含尼古丁。所述药物组合物可以包含约0.01%至约2.5%的尼古丁。

[0037] 所述药物组合物的pH值可以为约6至约8,例如约7.2。

[0038] 所述药物组合物的离子强度可以等于正常肺上皮细胞衬液的离子强度。

[0039] 所述药物组合物可以进一步包含脂质体。所述脂质体可以包含所述植物提取物TRPA1拮抗剂、含巯基氨基酸的化合物、维生素和/或抗氧化剂。所述脂质体可以包含所述植物提取物TRPA1拮抗剂、含巯基氨基酸的化合物、维生素、抗氧化剂、氨基酸和/或CB2激动剂。

[0040] 所述药物组合物可以进一步包含微乳液或纳米乳液。所述微乳液或纳米乳液可以包含所述植物提取物TRPA1拮抗剂、含巯基氨基酸的化合物、维生素和/或抗氧化剂。所述微乳液或纳米乳液可以包含所述植物提取物TRPA1拮抗剂、含巯基氨基酸的化合物、维生素、抗氧化剂、氨基酸和/或CB2激动剂。

[0041] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.1%至约10%的1,8-桉树脑、约0.1%至约10%的N-乙酰半胱氨酸、约0.1%至约20%的谷胱甘肽、约0.01%至约1%的抗坏血酸、约0.001%至约1.0%的甲基钴胺素和载体。

[0042] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.8%的1,8-桉树脑、约0.8%的 β -石

竹烯、约1.35%的N-乙酰半胱氨酸、约1.35%的谷胱甘肽、约0.01%的抗坏血酸、约0.003%的甲基钴胺素、约0.8%的聚山梨醇酯20和包含0.9%氯化钠(NaCl)的无菌盐水,并且加入碳酸氢钠将pH值调节至约7.2。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含以下中的至少一种:约0.05%的EDTA、约1%的右泛醇、约0.7%的L-茶氨酸、约0.5%的牛磺酸、约0.05%的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、约0.5%的白藜芦醇和约3%的大麻二酚。

[0043] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约1.7%的1,8-桉树脑、约1.7%的 β -石竹烯、约1.2%的N-乙酰半胱氨酸、约1.5%的谷胱甘肽、约0.01%的抗坏血酸、约0.003%的甲基钴胺素、约1.7%的聚山梨醇酯20、约91%的植物甘油和无菌去离子水,并且加入碳酸氢钠将pH值调节至约7.2。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含以下中的至少一种:约0.05%的EDTA、约1%的右泛醇、约0.7%的L-茶氨酸、约0.5%的牛磺酸、约0.05%的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、约0.5%的白藜芦醇和约3%的大麻二酚。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约1.8%的尼古丁。

[0044] 在一个实施方案中,根据权利要求1所述的药物组合物包含约10g/L至约30g/L谷胱甘肽、约7g/L至约25g/L N-乙酰半胱氨酸、约10g/L至约30g/L 1,8-桉树脑和约0.02g/L至约0.06g/L钴胺素或甲基钴胺素,并且所述药物组合物是液体。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约6g/L至约20g/L聚山梨醇酯20和约0g/L至约1150g/L甘油,并且余量是水或盐水。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约6g/L至约20g/L聚山梨醇酯20和约500g/L至约1150g/L甘油,并且余量是水或盐水。

[0045] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约20g/L谷胱甘肽、约15g/LN-乙酰半胱氨酸、约20g/L 1,8-桉树脑、约0.04g/L钴胺素或甲基钴胺素和约1100g/L植物甘油,并且所述药物组合物是液体。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约12g/L聚山梨醇酯20,并且余量是去离子水。

[0046] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸和钴胺素或甲基钴胺素。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含1,8-桉树脑和/或 β -石竹烯。

[0047] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.5%至约2%的谷胱甘肽、约0.5%至约2%的N-乙酰半胱氨酸、约0.4%至约1.2%的1,8-桉树脑、约0.0002%至约0.01%的钴胺素或甲基钴胺素和约0.1%至约1.2%的 β -石竹烯。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约0.1%至约1.5%的聚山梨醇酯20和约0%至约90%的甘油,并且余量是水或盐水。

[0048] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约1.1%的谷胱甘肽、约1.1%的N-乙酰半胱氨酸、约0.8%的1,8-桉树脑、约0.003%的钴胺素或甲基钴胺素和约0.8%的 β -石竹烯。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约0.3%的聚山梨醇酯20,并且余量是无菌盐水溶液。在一个实施方案中,所述无菌盐水溶液是约0.9%的盐水溶液。

[0049] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.3%至约1%的谷胱甘肽、约0.3%至约1%的N-乙酰半胱氨酸和约0.001%至约0.01%的钴胺素或甲基钴胺素。在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含约0%至约0.5%的聚山梨醇酯20和约0%至约90%的甘油,并且余量是水或盐水。

[0050] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.7%的谷胱甘肽、约0.7%的N-乙酰半胱氨酸和约0.003%的钴胺素或甲基钴胺素。在一个实施方案中,余量是无菌盐水溶液,

例如约0.9%的盐水溶液。

[0051] 所述药物组合物可以是雾化形式或喷雾形式。

[0052] 一种治疗呼吸系统疾病的方法包括向患者的肺施用雾化形式或喷雾形式的根据本发明的药物组合物。所述呼吸系统疾病可以是气道炎症、慢性咳嗽、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、过敏性鼻炎和囊性纤维化。所述患者可以是主动吸烟者或曾吸烟者；所述患者可以是当前或曾经暴露于二手烟；所述患者可以是当前或曾经暴露于木材或森林火灾烟雾；和/或所述患者可以是当前或曾经暴露于气态或微粒天然或人造空气污染物。所述药物组合物可以是液体形式，可以使用喷雾器、超声汽化装置、热电子烟汽化装置(thermal vaping device)或从液体产生气溶胶或气相的装置将其雾化。可以将液相中的所述药物组合物和药学上惰性的气体密封在气密容器中。

[0053] 根据本发明的戒烟和呼吸系统治疗方法包括：在第一步骤中，在第一时间段内向患者的肺施用呈雾化或喷雾形式的所述药物组合物与尼古丁的第一混合物，尼古丁在所述第一混合物中处于第一浓度，以及在最后步骤中，在最后一段时间内向所述患者的肺施用呈雾化或喷雾形式的本发明的药物组合物(不含尼古丁)。所述雾化或喷雾的药物组合物和/或尼古丁可以通过所述患者使用喷雾器、超声汽化装置、热电子烟汽化装置或从所述药物组合物和/或尼古丁产生气溶胶、喷雾或气相的装置以一系列喷射吸入所述药物组合物和/或尼古丁而施用至所述患者的肺。在所述第一步骤中，所述患者可以每天以多次喷射吸入所述第一混合物，并且每天摄入接近于所述患者的最近主动吸烟行为中的量的尼古丁。在所述第一步骤中，所述患者可以每天以约50至约400次喷射，例如约150次喷射吸入所述第一混合物。在所述第一步骤中，所述患者可以每天摄入约5mg至约40mg，例如约20mg尼古丁。在所述第一步骤中，所述患者可以每天吸入约0.5mL至约2mL，例如约1mL的所述第一混合物。在所述第一步骤中，尼古丁的所述第一浓度可以为所述第一混合物的约0.5%至约4%，例如约1.4%。在所述第一步骤中，所述第一时间段可以为约2周至约4个月，例如约40天至约60天。在所述最后步骤中，所述患者可以每天吸入约0.5mL至约2mL，例如约1mL的所述药物组合物。

[0054] 所述方法可以进一步包括至少一个中间步骤，即在另一段时间内向所述患者的肺施用呈雾化或喷雾形式的所述药物组合物与尼古丁的根据本发明的另一混合物，尼古丁在所述另一混合物中处于另一浓度，所述另一浓度低于所述第一浓度。例如，所述方法可以包括第二步骤，即在第二时间段内向所述患者的肺施用呈雾化或喷雾形式的本发明的药物组合物与尼古丁的根据本发明的第二混合物，尼古丁在所述第二混合物中处于第二浓度，所述第二浓度低于所述第一浓度。在所述第二步骤中，所述患者可以每天以约40至约320次喷射，例如约125次喷射吸入所述第二混合物。在所述第二步骤中，所述患者可以每天摄入约4mg至约30mg尼古丁，例如约14mg尼古丁。在所述第二步骤中，所述患者可以每天吸入约0.5mL至约2mL，例如约1mL的所述第二混合物。在所述第二步骤中，尼古丁的所述第二浓度可以为所述第二混合物的约0.3%至约3%，例如约1%。在所述第二步骤中，所述第二时间段可以为约2周至约2个月，例如约14天至约30天。

[0055] 所述方法可以进一步包括第三步骤，即在第三时间段内向所述患者的肺施用呈雾化或喷雾形式的所述药物组合物与尼古丁的根据本发明的第三混合物，尼古丁在所述第三混合物中处于第三浓度，所述第三浓度低于所述第二浓度。在所述第三步骤中，所述患者可

以每天以约25至约200次喷射,例如约75次喷射吸入所述第三混合物。在所述第三步骤中,所述患者可以每天摄入约2mg至约15mg尼古丁,例如约5mg尼古丁。在所述第三步骤中,所述患者可以每天吸入约0.5mL至约2mL,例如约1mL的所述第三混合物。在所述第三步骤中,尼古丁的所述第三浓度可以为所述第三混合物的约0.1%至约1%,例如约0.4%。在所述第三步骤中,所述第三时间段为约2周至约2个月,例如约14天至约30天。

[0056] 在根据本发明的戒烟和呼吸系统治疗方法的一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.5%至约5%(例如,约1.4%)的谷胱甘肽、约0.3%至约3%(例如,约1%)的N-乙酰半胱氨酸、约0.3%至约3%(例如,约0.8%)的1,8-桉树脑、约0.0002%至约0.002%(例如,约0.0007%)的甲基钴胺素和约0.1%至约1.2%(例如,约0.4%)的 β -石竹烯。所述药物组合物可以进一步包含约0%至约2%(例如约0.7%)的聚山梨醇酯20和约0%至约90%(例如约80%)的甘油,并且余量可以为水或盐水。

[0057] 在根据本发明的戒烟和呼吸系统治疗方法的一个实施方案中,所述药物组合物包含约1.4%谷胱甘肽、约1%N-乙酰半胱氨酸、约0.8%1,8-桉树脑、约0.0007%甲基钴胺素和约0.4% β -石竹烯。所述药物组合物可以进一步包含约0.7%聚山梨醇酯20和约80%甘油,并且余量可以为水或盐水。

[0058] 例如,喷雾器可以从所述药物组合物和/或尼古丁产生气溶胶、喷雾或气相。

附图说明

[0059] 当结合附图阅读时,可以更好地理解前面的发明内容以及下面对本申请的优选实施方案的详细描述。然而,应当理解,本申请不限于附图中所示的精确实施方案。

[0060] 图1提供的图示出了临床前试验中五名患者的FEV1肺活量测定测试结果随时间的变化。可以看出,FEV1随时间呈线性改善,具有肺活量测定结果的实质性改善。

[0061] 图2提供的图示出了治疗前(浅灰色条)和治疗后(黑色条)FEV1患者治疗结果(即正常FEV1的百分比)之间的比较。

[0062] 图3提供的图示出了治疗前(浅灰色实心条)和治疗后(黑色实心条)FEV1患者治疗结果之间的比较,以及根据年龄、性别、身高和种族计算的正常FEV1(条纹条)。

[0063] 图4提供的图示出了五名患者中每一名患者的FEV1可逆性百分比结果。

[0064] 图5提供的图示出了治疗前(浅灰色条)和治疗后(黑色条)的FEV1平均结果。t检验分析表明,结果在 $P=0.0001$ 水平下具有显著性。

具体实施方式

[0065] 下面详细讨论本发明的实施方案。在描述实施方案时,为了清楚起见,采用了特定术语。然而,本发明并不打算限于如此选择的特定术语。相关领域的技术人员将认识到,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以采用其它等效部分和开发其它方法。本文引用的所有参考文献均全文以引用方式并入本文中,如同每篇参考文献均单独并入一样。

[0066] 本发明涉及液体使用方法和液体组合物,所述液体组合物被转移到气相和气溶胶相中用于肺和呼吸道疾病的吸入药物治疗。更具体地,本发明涉及液体使用方法和液体组合物,所述液体组合物通过汽化和气溶胶产生装置口服施用至肺,从而为肺和呼吸系统疾病提供多功能治疗,所述液体组合物包含基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的

化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、维生素和生物类黄酮化合物以及重金属络合化合物。本发明还涉及多功能液体组合物,其包含大麻素化合物、基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、维生素和生物类黄酮化合物以及重金属络合化合物。本发明涉及减少患者肺损伤的液体组合物和液体使用方法,所述患者暴露于来自主动吸烟的香烟烟雾或二手香烟烟雾、森林火灾烟雾和其它类型的烟雾吸入,包括过去可能是主动吸烟者或可能暴露于香烟烟雾的那些患者。

[0067] 本发明涉及液体药物组合物的使用方法和组合物,所述液体药物组合物被转移到气相和气溶胶相中用于肺和呼吸道疾病的吸入药物治疗。更具体地,本发明涉及液体使用方法和液体组合物,所述液体组合物通过汽化和气溶胶产生装置口服施用至肺,从而为肺和呼吸系统疾病提供多功能治疗,所述液体组合物包含基于植物的瞬时受体电位阳离子通道亚家族A成员1 (TRPA1) 拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、一种或多种维生素、天然存在的抗氧化剂、重金属络合化合物和载体。本发明还包括药物液体组合物和使用方法,所述药物液体组合物包含氨基酸、天然2型大麻素受体 (CB₂) 受体激动剂、大麻素化合物和尼古丁。更具体地,本发明涉及减少患者肺损伤的液体使用方法和液体组合物,所述患者暴露于空气污染、来自主动吸烟的香烟烟雾、二手香烟烟雾和木材烟雾。此外,本发明还涉及用于戒烟(帮助吸烟者戒烟)和呼吸系统治疗的液体使用方法和液体组合物。

[0068] COPD包括慢性支气管炎和肺气肿。主要由吸烟引起的环境暴露会导致高氧化应激,是导致慢性阻塞性肺病发生的主要因素。由于与香烟烟雾相关的外源性活性氧物质,香烟烟雾也促使氧化剂/抗氧化剂失衡。炎性过程中内源性释放的活性氧物质和线粒体功能障碍促使COPD的进展。活性氧物质和活性氮物质 (RNS) 可以氧化不同的生物分子,例如DNA、蛋白质和脂质,从而导致上皮细胞损伤和死亡。

[0069] 氧化应激导致肺基本组分的结构改变,促使实质和气道壁出现不可逆损伤。此外,氧化应激还可能导致局部免疫反应的改变。然而,细胞可以通过酶和非酶抗氧化系统保护免受氧化应激。氧化应激的减弱使得肺损伤减少和局部感染减少,从而有助于减缓COPD的进展。通过吸入天然存在的抗氧化剂来减弱肺中的氧化应激是本发明的一个实施方案。

[0070] 使用COPD的药物进行治疗来减轻症状,降低恶化的频率和严重程度,以及改善运动耐量和健康状况。到目前为止,还没有确定的临床试验证据表明任何现有的COPD药物改善肺功能的长期下降。COPD患者的药物治疗通常侧重于通过吸入抗胆碱能药和β₂-激动剂进行支气管扩张。抗炎治疗是COPD患者的另一种治疗方案,包括吸入皮质类固醇、口服糖皮质激素、PDE4抑制剂、抗生素、粘液调整剂和抗氧化剂。支气管扩张剂是增加FEV₁和/或改变其它肺活量测定测量值的药物。它们通过改变气道平滑肌张力和改善呼气流量而起作用,并且反映气道的变宽,而不是肺弹性反冲的变化。COPD患者的治疗包括联合治疗并不少见,例如吸入皮质类固醇联合长效支气管扩张剂治疗。为了改善肺功能、患者报告的结果和预防恶化,还开发了三联吸入疗法,在单个吸入器中使用长效抗毒蕈碱拮抗剂 (LAMA)、长效β₂-激动剂 (LABA) 和吸入皮质类固醇。使用抗胆碱能药、短效β₂-激动剂、吸入皮质类固醇、LAMA和LABA均有显著的报告的副作用。通过支气管扩张增加患者的FEV₁反应是本发明的一个实施方案。

[0071] 吸入皮质类固醇和高剂量口服皮质类固醇均不会影响COPD患者的诱导痰中的炎症细胞数量或细胞因子和蛋白酶浓度。与健康吸烟者相比,吸入皮质类固醇地塞米松不会

抑制COPD患者中肺泡巨噬细胞基础或刺激释放IL-8。皮质类固醇抑制细胞凋亡,从而刺激嗜中性粒细胞存活。已知皮质类固醇降低血清IL-8水平,这可能会导致嗜中性粒细胞流入降低。吸入皮质类固醇治疗降低呼出气体中呼出NO和H₂O₂的浓度。

[0072] 本发明的一个实施方案是使用皮质类固醇和支气管扩张剂,用包含天然抗氧化剂、天然抗炎化合物和维生素的多功能吸入雾化药物液体组合物对COPD患者的替代治疗。在本发明的另一个实施方案中是包含天然抗氧化剂、天然抗炎化合物和维生素的吸入雾化药物液体组合物与现有处方皮质类固醇和支气管扩张剂的组合。

[0073] 与COPD相似,有强有力的证据表明,内源性和外源性活性氧物质和活性氮物质在气道炎症中起主要作用,并影响哮喘的严重程度。香烟烟雾、吸入空气传播的污染物(臭氧、二氧化氮、二氧化硫)和空气中的微粒物质会引发哮喘症状。交通密度与哮喘恶化之间的明确关系也已得到证实。香烟烟雾与哮喘恶化有关,尤其是在幼儿中,并且暴露于香烟烟雾与哮喘发生率之间存在剂量依赖性关系。

[0074] 哮喘治疗的目标是减轻症状和限制恶化。目前,建议所有哮喘患者服用短效 β -2激动剂(SABA)吸入剂(例如沙丁胺醇(albuterol)、左旋沙丁胺醇、特布他林(terbutaline)、奥西那林(metaproterenol)和吡布特罗(pirbuterol))进行救援治疗。对于中度至重度持续性哮喘患者,常在吸入皮质类固醇治疗中加入长效 β -2激动剂(LABA),例如沙美特罗(salmeterol)和福莫特罗(formoterol)或白三烯抑制剂。常用的皮质类固醇包括:倍氯米松(beclomethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、氟尼缩松(flunisolide)、环索奈德(ciclesonide)、布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)和莫米松(mometasone)。抗毒蕈碱药物也用于缓解哮喘患者的支气管收缩和呼吸困难。有短效和长效抗毒蕈碱药物可供选择。对于患有更严重、难控制形式哮喘的患者,可考虑选择使用生物制剂。奥马珠单抗(omalizumab)是第一种被批准用于嗜酸性粒细胞性哮喘的生物制剂,并且通过结合免疫球蛋白E(IgE)和下调气道炎症的激活而起作用。奥马珠单抗经FDA批准用于治疗6岁以上患者的中度至重度过敏性哮喘,并且改善哮喘症状,减少恶化和嗜酸性粒细胞计数。靶向IL-5途径的新生物制剂也可用,包括:美泊利单抗(mepolizumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)和贝那利珠单抗(benralizumab)。IL-5是负责嗜酸性粒细胞生长、分化和存活的主要细胞因子,其在哮喘患者气道炎症中起重要作用。很明显,控制嗜酸性粒细胞性哮喘的主要策略是拮抗白介素细胞因子的产生,尤其是IL-5。遗憾的是,市场上现有的合成生物制剂具有非常严重的副作用,并且成本非常高,治疗费用通常为每年数万美元。

[0075] 本发明的一个实施方案是对目前使用皮质类固醇、短效和长效 β -2激动剂和抗毒蕈碱药物的哮喘个体的替代治疗,用包含天然抗氧化剂、天然抗炎化合物和维生素的多功能吸入雾化药物液体组合物。

[0076] 本发明的一个实施方案是吸入雾化药物液体组合物和治疗方法,以使用液体组合物中的金属螯合物降低当前吸烟者和曾吸烟者、暴露于二手烟的个体和暴露于空气污染物的个体的肺中的重金属浓度。

[0077] 吸入疗法

[0078] 吸入是指气体或物质进入肺的过程。吸入可以通过以下方式发生:气体或物质,例如,气溶胶形式的物质,例如气溶胶形式的本发明的药物组合物,通过口或鼻(或在已经进行气管切开术的个体的情况下,进入气管的开口(孔))、呼吸道,进入肺。因此,除非另有说

明,否则术语“吸入”、“施用”和其它类似术语包括通过经口吸入(即,经口)和通过经鼻吸入(即,经鼻)(以及在已经进行气管切开术的个体的情况下,通过经开口(孔)进入气管的吸入)将物质施用至肺。

[0079] 吸入的香烟烟雾的粒径通常在0.1微米(μm)与1.0微米之间。在Sahu等人(2013)开发的实验装置中,在35mL/次喷吐的喷吐体积下,吸入的香烟烟雾的粒径在186nm与198nm之间变化。当喷吐体积增加至85mL/次喷吐时,粒径增加至约300nm。吸烟者通常会保留香烟烟雾中所含微粒相的大约30-66%,并且吸烟者呼吸道对微粒的吸收量与物质的大小和溶解度有关。Sahu等人(2013)计算出,61.3%的吸入的香烟烟雾颗粒沉积在人呼吸道中。相比之下,电子烟气溶胶最好描述为雾,其为由亚微米至200微米大小范围内的球形液滴构成的、通过冷凝或雾化形成的气溶胶。Alderman等人(2014)报道电子烟的粒径测量值在260-320nm计数中位直径范围内。

[0080] 通过吸入各种天然和合成液体物质可治疗多种类型的医学疾患。这些化学物质可使用不同类型的吸入药物递送系统施用器施用至患者,所述施用器包括:喷雾器,其中液体药物转变成雾,随后被吸入肺中;定量吸入器(MDI),其包括使用推进剂喷雾(例如药物和推进剂的混合物)递送药物的加压吸入器;软雾吸入器(SMI),其为多剂量、无推进剂、手持式气溶胶产生液体吸入器,其使用压缩弹簧而不是压缩气体来产生气溶胶;超声电子烟汽化装置和热雾化装置,包括电子烟汽化(vaping)装置,其被触发以通过用加热元件或线圈加热来雾化贮存器中储存的液体以产生雾化混合物(即,蒸汽)而被使用者吸入。市售喷雾器可借助压缩气体、通过文托利孔口(venturi orifice)或借助超声作用将液体的溶液或稳定悬浮液汽化成气溶胶雾。

[0081] 在本发明的本申请中呈现的液体组合物可以通过任何上述或任何其它经口或经鼻施用的基于液体的吸入药物递送系统来汽化或雾化。本领域普通技术人员将认识到,本发明中阐述的液体可用于治疗呼吸系统疾病和肺病,并且也可通过产生可经口施用至患者的蒸汽或雾化液体的任何类型的装置施用。

[0082] 粒径以及颗粒速度和沉降时间在肺沉积中起着重要作用。随着粒径增加到 $3\mu\text{m}$ 以上,气溶胶沉积从肺外围转移到传导气道。当粒径增加到 $6\mu\text{m}$ 以上时,口咽沉积会增加。在 $1\mu\text{m}$ 或更小的极小颗粒下,呼出损失较高。因此,粒径为1- $5\mu\text{m}$ 的颗粒有效到达肺外围,而5- $10\mu\text{m}$ 的颗粒主要沉积在传导气道中, $10-100\mu\text{m}$ 的颗粒主要沉积在鼻和口中(美国呼吸护理协会,2017)。本发明中雾化液体的优选粒径为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$ 。

[0083] 在本发明的一个实施方案中,可雾化液体组合物的液体组合物的和用方法包括尼古丁盐作为尼古丁替代疗法戒烟系统的一部分,同时提供对肺和呼吸道疾病以及来自人的吸烟史的影响的同时治疗。在本发明的一个实施方案中,可雾化液体组合物包含尼古丁盐、基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、 CB_2 激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、维生素和类黄酮化合物以及重金属络合化合物。

[0084] 在本发明的另一个实施方案中是液体组合物和使用方法,其中液体被汽化、雾化或两者,并由患者吸入以减少与COPD、哮喘、囊性纤维化和与肺容量减少相关的其它呼吸系统疾病相关的个体呼吸道炎症。在本发明的又一个实施方案中是多功能组合物,其降低由一种或多种疾病(包括暴露于香烟烟雾、其它类型的烟雾和空气污染物)引起的肺中活性氧物质的浓度和作用。

[0085] 本发明的另一个实施方案是用于减少肺中活性氧物质的可雾化液体组合物和使用方法,包括患有疾病的患者的肺中的肺上皮细胞衬液、上皮细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞和组织,所述疾病引起由于活性氧物质的内源性原因而导致的氧化剂/抗氧化剂浓度的失衡。本发明的另一个实施方案是用于减少肺中的炎性细胞因子的可雾化液体组合物和使用方法,包括患者的肺中的肺上皮细胞衬液、上皮细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞和组织,作为吸烟、哮喘、COPD和其它呼吸系统疾病的结果,存在于覆盖肺泡、小气道和大气道粘膜的上皮细胞衬液中。在本发明的一个实施方案中,被抑制的炎性细胞因子是干扰素- 1β (IL- 1β)、IL-6、IL-8、IL-12、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。在本发明的另一个实施方案中是激活抗炎细胞因子的液体组合物,包括IL-1受体拮抗剂(IL-1r)、IL-4、IL-10、IL-11和IL-13。

[0086] 本发明的药物组合物可以与另外的治疗剂一起施用。另外的治疗剂可以是处方药物或非处方药物(即,非处方药)。例如,另外的治疗剂也可以用于治疗肺或呼吸道病症,例如哮喘、COPD、肺气肿和慢性支气管炎。例如,另外的治疗剂可以包括短效 β_2 -肾上腺素受体激动剂(SABA)(例如舒喘灵、沙丁胺醇、特布他林、奥西那林、吡布特罗)、抗胆碱能药(例如异丙托铵、噻托溴铵、阿地溴铵、茛地溴铵)、肾上腺素能激动剂(例如肾上腺素)、皮质类固醇(例如倍氯米松、曲安西龙、氟尼缩松、环索奈德、布地奈德、丙酸氟替卡松、莫米松)、长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂(LABA)(例如沙美特罗、福莫特罗、茚达特罗)、白三烯受体拮抗剂(例如孟鲁司特、扎鲁司特)、5-LOX抑制剂(例如齐留通(zileuton))、抗毒蕈碱剂、支气管扩张剂和/或这些中两种或更多种的组合。

[0087] 本发明还涉及一种或多种水溶性天然的含巯基氨基酸化合物的用途,所述化合物包括经雾化、汽化或两者的液体中的谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸和羧甲半胱氨酸,其用于吸入以减少、中和和/或抑制活性氧物质、活性氮物质和其它类型的自由基物质的形成,这些物质原本可能会对人的上呼吸道和/或下呼吸道造成损伤。本发明进一步涉及水溶性天然磺酸基氨基酸,即牛磺酸的用途,所述牛磺酸可与肺中内源性产生的次氯酸反应以形成毒性低得多的牛磺酸氯胺(Tau-C1)。牛磺酸在组合物中通过形成Tau-C1而起中和和活性氧化剂物质以及中和炎性细胞因子的作用。本发明的液体组合物的任选添加剂包括防腐剂(如果组合物不是无菌制备的)、另外的抗氧化剂、矫味剂、挥发油、缓冲剂和表面活性剂。

[0088] 在本发明中,“炎性疾病”或“炎症”是泛指任何将呼吸道炎症指定为主要原因的疾病或由疾病引起的炎症。具体而言,炎性疾病可包括全身性或局限性炎性疾病(例如:变态反应;免疫复合物病;花粉症;以及呼吸系统疾病(例如哮喘;会厌炎;支气管炎;肺气肿;鼻炎;囊性纤维化;间质性肺炎;慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征;粉尘病;肺泡炎;细支气管炎;咽炎;胸膜炎或鼻窦炎);但不限于这些疾病。在本发明中,炎性呼吸系统疾病也可由外源性环境和职业暴露于微粒和非微粒空气污染物引起,所述微粒和非微粒空气污染物统称为室内或室外空气污染物,包括在封闭或半封闭空间中,例如汽车、公共汽车、火车、船只或者任何其它运输或与空间相关的交通工具。

[0089] 在本发明中,“蒸汽”被定义为悬浮在空气中并削弱其透明度的扩散物质(例如烟或雾),以及与液体或固体状态不同的气态物质。因此,蒸汽可以是气相中的化合物,例如,挥发性液体汽化而从液相转为气相,以及悬浮的液体颗粒。在本发明中,“气溶胶”被定义为细固体颗粒或液滴在空气或其它气体中的悬浮物。

[0090] 本发明的一个实施方案是用于拮抗、灭活或阻断肺中TRPA1激活的组合物和使用方法,所述TRPA1激活起因于外源性化学物质,所述外源性化学物质原本会导致TRPA1激活,例如起因于香烟烟雾,所述方法通过吸入雾化的天然植物化合物TRPA1拮抗剂进行,所述TRPA1拮抗剂使用电子烟汽化装置、超声汽化装置或其它热雾化或汽化装置、喷雾器或其它类型的用于将液体转至气溶胶相和/或气相,然后由人吸入的装置吸入。本发明的另一个实施方案是限制肺组织由于例如来自香烟和其它外源性烟雾源和外源性空气污染物的活性氧物质而受到损伤,其通过使用电子烟汽化装置、超声汽化装置或其它热雾化或汽化装置、喷雾器或其它类型的用于将液体转至气溶胶相和/或气相,然后由人吸入的装置吸入天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、植物化学物质和类黄酮化合物、维生素和重金属络合化合物而进行。本发明的另一个互补特征包括基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、维生素和生物类黄酮化合物以及重金属络合化合物到液体,所述液体使用电子烟汽化装置、超声汽化装置或其它热雾化或汽化装置、喷雾器或其它类型的用于将液体转至气溶胶相和/或气相,然后由人吸入的装置吸入,具有一种或多种抗氧化、抗炎、抗变态反应、抗病毒或抗癌性质。

[0091] 本发明部分地涉及一种减少当前和过去吸烟以及其它外源性或内源性化学物质或微粒物质对肺的损伤的方法。

[0092] 本发明的另一个特征是通过TRPA1的灭活来抑制或中和肺组织中降钙素基因相关肽(CGRP)的释放的方法。CGRP是降钙素肽家族的成员,以两种形式存在: α -CGRP和 β -CGRP。当TRPA1在肺中通过香烟烟雾激活TRPA1而被激活时,释放CGRP。香烟烟雾最初会导致细胞外活性氧物质水平升高,进而激活肺上皮TRPA1。TRPA1的激活随后通过Ca²⁺流入将这种由香烟烟雾诱导的刺激转换为肺炎症的转录调控。在本发明的另一个实施方案中,液体组合物在被汽化、雾化或两者的同时被吸入呼吸道中,导致肺中化合物的浓度增加,所述化合物是天然TRPA1拮抗剂、天然TRPM8激动剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、抗氧化剂、生物类黄酮化合物、维生素和金属螯合物。在本发明的另一个实施方案中,主要包含天然存在的化合物的液体组合物在被汽化、雾化或两者的同时被吸入呼吸道中,导致肺中化合物的浓度增加,所述化合物是TRPA1拮抗剂、TRPM8激动剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、抗氧化剂、生物类黄酮化合物、维生素和天然金属螯合物。吸入经汽化、雾化或两者的在本发明所述液体中所包含的天然存在的化学物质的效果是,减少一种或多种由活性氧物质引起的组织损伤、炎症、过量粘液累积、咳嗽和癌症,但不限于这些,这些是肺中氧化剂/抗氧化剂化学失衡的结果。通过吸入本发明所述液体的气相和雾化相来减少肺中的炎症包括调节免疫系统反应、增加肺中的抑细菌和抑真菌条件以及抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯B₄ (LTB₄)、血栓烷B₂ (TXB₂) 和前列腺素E₂ (PGE₂) 的产生。

[0093] 本发明进一步部分涉及大麻素化合物(植物大麻素和合成大麻素两者),包括但不限于:9-四氢大麻酚(δ -9-THC)、9-THC丙基类似物(THC-V)、大麻二酚(CBD)、大麻二酚丙基类似物(CBD-V)、大麻酚(CBN)、大麻环萜酚(CBC)、大麻环萜酚丙基类似物(CBC-V)、大麻萜酚(CBG)、大麻素萜类和大麻素类黄酮;与TRPA1拮抗剂、TRPM8激动剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、抗氧化剂、维生素、生物类黄酮化合物和天然金属螯合物组

合的大麻酚(CBN)。由于缺乏精神活性性质,大麻二酚在本发明中是优选的植物大麻素。

[0094] 令人惊讶的是,在本发明中已经发现,天然化合物可以组合以控制门控来抑制TRPA1激活,因此,可以减少由外源性和内源性化学物质(包括香烟烟雾)引起的TRPA1激活所导致的肺部炎症和炎症效应。在本发明的其它组合物中,1,8-桉树脑和/或龙脑是TRPA1拮抗剂。本发明的其它组合物包含1,8-桉树脑和/或龙脑以及天然的含巯基氨基酸的化合物。本发明的其它组合物包含CB₂激动剂。本发明中优选的CB₂激动剂是β-石竹烯。本发明中优选的组合物包含:作为TRPA1拮抗剂和TRPM8激动剂的1,8-桉树脑;N-乙酰半胱氨酸和谷胱甘肽,它们是天然存在的含巯基氨基酸的化合物,也是抗氧化剂;以及乳化化合物和水。在另一种优选组合物中,将维生素C(抗坏血酸)和维生素B12(甲基钴胺素)加入1,8-桉树脑、N-乙酰半胱氨酸和谷胱甘肽中,以增加本发明中所述的雾化或汽化液体的多功能性质。本发明的其它组合物包含1,8-桉树脑和/或龙脑以及水溶性抗氧化剂、生物类黄酮化合物、重金属螯合剂、乳化化合物和水。

[0095] 本发明涉及在液体中的生物类黄酮化合物百里醌的用途,其用于经汽化而吸入,以向暴露于香烟烟雾的个体的肺赋予抗氧化、抗炎、抗变态反应、抗病毒和抗癌性质。此外,本发明涉及在液体中的生物类黄酮化合物百里醌的用途,其用于经雾化或汽化而吸入,以减少上呼吸道和下呼吸道中的炎症介质,包括IL-8、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、TNF-α和丙二醛。

[0096] 本发明涉及在液体中的生物类黄酮化合物小檗碱的用途,其用于经雾化或汽化而吸入,以向暴露于香烟烟雾的个体的肺赋予抗氧化、抗炎、抗变态反应、抗病毒和抗癌性质。此外,本发明涉及在液体中的生物类黄酮化合物小檗碱的用途,其用于经雾化或汽化而吸入,以减少上呼吸道和下呼吸道中的炎症介质,包括IL-8、嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、TNF-α和丙二醛。

[0097] 本发明的另一个特征涉及在液体中的生物类黄酮化合物姜黄素的用途,其用于经汽化而吸入,以中和和/或抑制活性氧物质和其它类型的自由基物质的形成,所述物质原本会导致对上呼吸道和/或下呼吸道的损伤。已知姜黄素具有抗氧化和抗炎性质。姜黄素的抗炎作用很可能是通过其抑制环氧合酶-2(COX-2)、脂氧合酶(LOX)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的能力介导的。由于炎症与肿瘤促发密切相关,因此姜黄素凭借其强效的抗炎性质,将对癌症发生发挥化学预防作用。

[0098] 本发明的另一个特征涉及表现出抗炎性质的其它天然化合物在呼吸疗法中的用途,所述其它天然化合物包括:穿心莲内酯、黄芪苷、小豆蔻明、山奈酚、木犀草素、柚皮苷、木蝴蝶素A、槲皮素、栀子苷、染料木素、鞣花酸、七叶素、甘草皂苷、羟基红花黄色素A、黄芩素、黄芩苷、千金藤素、哥伦比亚内酯、七叶苷、欧前胡素、欧前胡素、异荜草素、异牡荆素、桑辛素M、荜草素、连翘苷、桔梗皂苷D、白藜芦醇、五味子素A、水飞蓟素、鸢尾黄素、雷公藤内酯、丹皮酚、姜油酮、丹皮酚、原儿茶酸、柠檬烯、芳樟醇、连翘苷、车叶草苷、升麻素苷(prime-0-glucosylcimifugin)、大麻二酚、黄酮、五羟黄酮、木犀草素、芹菜素-7-葡萄糖苷、黄芩素、黄芩苷、阿福豆苷、金丝桃苷、槲皮素、桑黄素、槲皮素、漆黄素、鸢尾黄素、圣草酚、柚皮苷、橙皮苷、樱花素、蒲公英甾醇、牡荆素、罗汉果苷V、雷公藤内酯、明尼甲素(minnelide)、商陆皂苷、哥伦比亚内酯、七叶苷和欧前胡素。此外,本发明涉及减轻呼吸道炎症的组合物和方法,包括来自以下植物的提取物和精油:刺五加

(*Acanthopanax senticosus*)、甘青乌头(*Aconitum tanguticum*)、东方泽泻(*Alisma orientale Juzepzuk*)、紫花前胡(*Angelica decursiva*)、牛樟芝(*Antrodia camphorate*)、糖胶树(*Alstonia scholaris*)、青蒿(*Artemisia annua*)、印楝(*Azadirachta indica*)、日本紫珠(*Callicarpa japonica* Thunb.)、*Canarium lyi* C.D.Dai&Yakovlev、野菊花(*Chrysanthemum indicum*)、筛孔防己(*Cosciniun fenestratum*)、蛇床子(*Cnidium monnieri*)、牛筋草(*Eleusine indica*)、银叶桉(*Eucalyptus cinerea*)、蓝桉(*Eucalyptus globulus*)、阿萨伊棕榈树(*Euterpe oleracea* Mart.)、五倍子(*Galla chinensis*)、二裂银杏(*Ginkgo biloba*)、皂荚(*Gleditsia sinensis*)、甘草(*Glycyrrhiza uralensis*)、鱼腥草(*Houttuynia cordata*)、胡桃仁(*Juglans regia* L.kernel)、忍冬花(*Lonicera japonica* flos)、珍珠菜(*Lysimachia clethroides* Duby)、狭叶白千层(*Melaleuca linariifolia*)、*Mikania glomerata* Spreng、米甘菊(*Mikania laevigata* Schultz)、米甘菊、黑种草(*Nigella sativa*)、牡丹(*Paeonia suffruticosa*)、黄柏(*Phellodendri cortex*)、石榴(*Punica granatum*)、蓝萼毛叶香茶菜(*Rabdosia japonica* var.*glaucocalyx*)、迷迭香(*Rosmarinus officinalis*)、北五味子(*Schisandra chinensis* Baillon)、大百部(*Stemona tuberosa*)、西洋蒲公英(*Taraxacum officinale*)、蒲公英(*Taraxacum mongolicum* hand.-Mazz)、龙脑百里香(*Thymus satureioides*)、绒毛钩藤(*Uncariatomentosa*)和紫花地丁(*Viola yedoensis*)。

[0099] 本发明的可雾化液体药物组合物还可以包含载体,所述载体使得液体和所得雾化化合物能够最有效地递送到肺中,通常但不限于喷雾器、超声汽化装置和热电子汽化系统,例如电子烟和其它类型的电子烟汽化装置。载体组合物可以包含这样的化合物,但不限于无菌水、pH缓冲剂、酸、碱、表面活性剂、乳化剂、二醇、植物甘油和无机盐,以使组合物与肺上皮细胞衬液等渗。

[0100] 本发明的另一个特征是向用于雾化或汽化以便吸入的液体中加入的润滑粘度调整剂。润滑粘度调整剂可以选自包括以下各项的组中的一项或多种:卡波姆、聚合物、阿拉伯胶、海藻酸、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚乙烯醇、海藻酸钠、黄耆胶、瓜尔胶、透明质酸钠、透明质酸、黄原胶、甘油、植物甘油、聚乙二醇和聚乙二醇(400)。

[0101] 本发明的另一个特征是稳定悬浮液产生成分,其可以单独添加到一种或多种成分中,或者添加到本体液体中,所述本体液体添加到用于雾化或汽化以便吸入的液体中。稳定悬浮液产生成分可以选自乳化剂或脂质体组中的一种或多种。脂质体可包载疏水性和亲水性化合物两者,且可用于本发明中将以化学物质靶向、定位或特异性吸收或吸附到肺中的特定组织、流体或细胞类型中或其上。脂质体具有由疏水性膜包围的水溶液核心,呈脂质双层形式。溶解在脂质体核心中的溶质不能容易地通过双层。疏水性化学物质与双层缔合。因此,脂质体可以装载疏水性和/或亲水性分子。虽然构成本发明的大多数化合物是亲水性的,但是一些化合物是更疏水性的,例如1,8-桉树脑、 β -石竹烯、白藜芦醇、百里醌、表没食子儿茶素没食子酸酯和其它儿茶素化合物、姜黄素和龙脑。包含浓度大于其在水性本体溶液中的溶解度的任何这些化合物或其它疏水性化合物的组合物可能需要将它们在水包油(O/W)微乳液和纳米乳液中的本体溶液中乳化,或者在脂质体结构中掺入单独的疏水性化合物。本领域普通技术人员将容易理解,多种方法可用于用本发明所述的亲水性和疏水性

化合物的混合物产生稳定的均匀悬浮液。

[0102] 本发明的另一个特征是使用pH缓冲剂将液体的pH值调节到健康肺上皮液的pH值,即约7.2。本发明的另一个特征是添加盐以产生与肺上皮液等渗的液体组合物。

[0103] 本发明的一个特征提供液体制剂和使用方法,以治疗与暴露于香烟烟雾和其它类型的烟雾以及肺中氧化剂和抗氧化剂的过度失衡相关的各种呼吸系统疾病,所述烟雾产生活性氧物质,随后导致炎症、DNA损伤以及细胞因子、神经肽和伤害性感受器激活的级联。香烟烟雾每次喷吐可产生 10^{15} 个活性氧物质自由基,并且在本发明中雾化的本发明液体的组合物和使用方法旨在减少对主动吸烟者、曾吸烟者和那些暴露于二手烟的人的呼吸系统的损伤。本领域普通技术人员理解,作为主动吸烟者的个体的短期和长期健康都具有通过戒烟改善的最大潜力。然而,尼古丁的成瘾性质在一定程度上使主动吸烟者难以戒烟。本发明公开了含尼古丁液体的组合物和使用方法,所述含尼古丁液体可在超声汽化装置、热汽化系统(例如电子烟汽化装置和电子烟)中被雾化,其还提供对肺和呼吸系统疾病的多功能治疗,所述治疗包含基于植物的TRPA1拮抗剂、CB₂激动剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、天然存在的抗氧化剂、氨基酸和类黄酮化合物以及重金属络合化合物。这种联合的尼古丁-呼吸系统药物治疗的使用方法包括完全戒烟或用本发明公开的含尼古丁的呼吸系统药物治疗组合物替代两者。如果吸烟者不能完全戒烟,其一部分每日尼古丁消耗量可以通过使用本专利中公开的含尼古丁的组合物来替代。完全戒烟,以及通过吸入本发明中公开的含尼古丁的可雾化药物液体组合物来替代个体每日从香烟中消耗的尼古丁的一部分,都将减少呼吸系统损伤,以及来自主动吸烟的其它健康影响。

[0104] 瞬时受体电位(TRP)离子通道与吸烟

[0105] 瞬时受体电位(TRP)离子通道是面向环境感知的异质性系统,并且参与感知视觉、味觉、嗅觉、听觉、机械、热、渗透、化学和致痒刺激。瞬时受体电位通道家族目前包含50多种不同的通道,其中27种在人类中发现。瞬时受体电位通道门控是通过大量外源性和内源性物理化学刺激对通道的直接作用来实现的。大量证据表明,TRPA1离子通道在检测辛辣性或刺激性化合物中起关键作用;包括包含在不同辛辣食物中的化合物,例如异硫氰酸烯丙酯(在芥子油中)、辣根、大蒜中的大蒜素和二烯丙基二硫化物、肉桂中的肉桂醛、姜辣素(在姜中)、丁香酚(在丁香中)、水杨酸甲酯(在冬青树中)、薄荷醇(在薄荷中)、香芹酚(在牛至中)、百里酚(在百里香和牛至中)以及大麻素化合物,即大麻二酚(CBD)、大麻环萜酚(CBC)和大麻酚(CBN)(在大麻和工业大麻中)。此外,环境刺激物和工业污染物,例如乙醛、福尔马林、甲醛、过氧化氢、次氯酸盐、异氰酸酯、臭氧、二氧化碳、紫外线和丙烯醛(存在于催泪性毒气、香烟烟雾、燃烧植被产生的烟雾、电子烟汽化液体(vaping liquid)和车辆废气中的一种高反应性 α, β -不饱和醛)已被认为是TRPA1激活剂。许多TRP通道(TRPA1、TRPV1和TRPV4)已经与咳嗽反应相关的感官知觉联系起来。

[0106] Bessac等人(2008)报道,次氯酸盐(氯的氧化介质)和过氧化氢(活性氧物质)两者均会激活小鼠细胞中的Ca²⁺流入和TRPA1激活,而遗传上缺乏TRPA1的小鼠细胞没有此类反应。在TRPA1缺陷小鼠的呼吸试验中,他们显示次氯酸盐和过氧化氢诱导的呼吸抑制严重缺乏,以及氧化剂诱导的疼痛行为减少。这些作者得出结论,TRPA1是感觉神经元中的氧化剂传感器,在体外和体内启动神经元兴奋和后续生理反应。基于他们的数据,他们还得出结论,TRPA1激活也可能有助于氯和其它TRPA1激动剂对下气道化学感觉神经末梢的影响。由

于反应性刺激物在上气道中被有效清除,因此下气道中的感觉激活需要更高的暴露水平。长时间或高水平暴露于氧化剂,例如氯气暴露受害者所经历的那些暴露,会引起剧烈疼痛、咳嗽、粘液分泌和支气管痉挛。这些作者还得出结论,TRPA1拮抗剂或阻断剂可用于抑制气道疾病中感觉神经元的过度兴奋性,并且TRPA1是开发具有潜在镇咳、镇痛和抗炎性质的候选药物的一个有希望的新靶点。在本发明的一个实施方案中是吸入雾化药物液体组合物和用于治疗暴露于化学战剂的个体或士兵的方法,所述化学战剂是呼吸刺激物、咳嗽剂和/或窒息剂。此类化学战剂可包括泪液剂(催泪剂)、呕吐剂、发泡剂(例如氮芥和硫芥剂以及砷剂(例如路易氏剂))和窒息剂(例如氯气、氯化苦、双光气、光气、十氟化二硫、全氟异丁烯、丙烯醛和二苯基氰肿)。

[0107] Kichko等人(2015)报道,香烟烟雾含有挥发性反应性羰基化合物,例如甲醛和丙烯醛,这两种物质在体外和离体小鼠气管和喉中均会激活TRPA1,如通过降钙素基因相关肽(CGRP)的产生所测量的,该肽调节促炎细胞因子的产生。在气管中,香烟烟雾的气相(仅气相)和整个香烟烟雾在释放降钙素基因相关肽方面是同等有效的,而喉所显示的对整个香烟烟雾的反应比对气相的反应大得多。他们得出结论,烟碱性受体有助于香烟烟雾对气管的感觉效应,主要是TRPA1,而不是TRPV1。

[0108] Mukhopadhyay等人(2016)报道,TRPA1离子通道在C纤维上大量表达,C纤维神经支配起始于口腔和口咽、气管、支气管、终末细支气管、呼吸性细支气管中的导气道,直至肺泡管和肺泡的几乎整个呼吸道。他们报道,TRPA1起着“化学传感器”的作用;检测涉及气道炎症和感觉症状如慢性咳嗽、哮喘、COPD、过敏性鼻炎和囊性纤维化的外源性刺激物和内源性促炎介质的存在。由于此类内源性配体和促炎介质的水平升高以及持续存在,TRPA1可长期保持激活状态。他们还报道,激活TRPA1的各种有害化学物质和环境/工业刺激物也是哮喘或反应性气道功能障碍综合征(RADS)的诱因,并且已知会加重哮喘发作。他们得出结论,存在有希望的证据表明靶向TRPA1可能在不远的将来代表治疗呼吸系统疾病的新疗法。

[0109] Li等人(2015)证实了肺上皮TRPA1在香烟烟雾提取物诱导原代人支气管上皮细胞中IL-8的重要作用。这些使用原代人支气管上皮细胞的体外发现表明,暴露于香烟烟雾提取物最初会导致活性氧物质的细胞外水平升高,进而激活肺上皮TRPA1。TRPA1激活随后通过Ca²⁺流入将这种由香烟烟雾诱导的刺激转换为肺炎症的转录调控。他们报道,通过使用抗氧化自由基清除剂N-乙酰半胱氨酸减少细胞外活性氧物质来防止Ca²⁺流入。使用N-乙酰半胱氨酸和实验合成的TRPA1拮抗剂HC030031预处理时,Ca²⁺流入的减少相似。

[0110] Yang等人(2006)证实,将人MonoMac6细胞暴露于1%和2.5%的香烟烟雾提取物会增加IL-8和TNF- α 的产生,除了激活NF- κ B之外,还会因活性氧物质释放增加而显著耗竭谷胱甘肽水平。他们报道,对 κ B抑制剂(I κ B)激酶的抑制消融了香烟烟雾提取物介导的IL-8释放,使得作者能够提出这一炎性过程依赖于NF- κ B途径。这些作者还观察到,香烟烟雾提取物降低组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性以及HDAC1、HDAC2和HDAC3蛋白水平。当这些研究人员用谷胱甘肽预处理细胞时,他们逆转了香烟烟雾诱导的HDAC水平降低,并显著抑制了IL-8的释放。

[0111] Facchinetti等人(2007)报道,香烟烟雾中包含的许多物质(包括活性氧物质)被认为是COPD的炎性过程的原因。这些作者报道,水性香烟烟雾提取物(CSE)中所含的微摩尔浓度的丙烯醛和巴豆醛(两者均为 α , β -不饱和醛)引起人巨噬细胞细胞系U937释放嗜中性

粒细胞化学引诱物IL-8和多效性炎性细胞因子TNF- α 。他们得出结论, α , β -不饱和醛是香烟烟雾诱导的巨噬细胞激活的主要介质,表明它们促成了与香烟烟雾相关的肺部炎症。

[0112] 阻断TRPA1正在成为一种治疗多种呼吸系统疾病的策略,并且TRPA1在气道病理中的作用已通过使用TRPA1敲除(KO)小鼠和TRPA1拮抗剂的研究得到证实。在野生型小鼠中,次氯酸盐或过氧化氢气道暴露引起呼吸抑制,表现为呼吸频率降低和呼气末暂停(end expiratory pause)增加,这两种情况在TRPA1 KO小鼠中均减弱。异硫氰酸烯丙酯(AITC)、丙烯醛、巴豆醛和肉桂醛是强效TRPA1激动剂,已显示可在豚鼠中诱导剂量依赖性稳健的咳嗽反应,这种反应被Hydra Biosciences合成的TRPA1拮抗剂HC-030031减弱。同样,柠檬酸诱导的豚鼠咳嗽反应也受到强效选择性TRPA1拮抗剂GRC 17536的抑制。其它TRPA1拮抗剂的抗咳嗽作用也已在动物咳嗽模型中得到证实。

[0113] Takaishi等人(2012)报道,1,8-桉树脑(桉油醇)激活人TRPM8(hTRPM8),并且是hTRPA1拮抗剂。他们还证实,1,8-桉树脑不会激活hTRPV1或hTRPV2。1,8-桉树脑以高度不同的浓度(小于5%至大于80%)存在于来自几种物种的桉叶油中,存在于几种迷迭香(*Rosmarinus officinalis*)化学型(高达约50%)和西班牙鼠尾草(*Salvia lavandulifolia*) (高达约25%)中。已显示,TRPM8的激活可减轻炎症和疼痛。虽然这些研究人员报道了薄荷醇对TRPM8的激活作用,但这并未降低人的炎症反应,因为它还激活了导致炎症的TRPA1。此外,将辛醇(一种已知的TRPA1激动剂和皮肤刺激物)施用于人类受试者颈部,然后施用1,8-桉树脑,通过1,8-桉树脑对TRPA1的抑制作用,显著降低了辛醇的刺激性。

[0114] 作为本研究的后续研究,同一研究小组发表了另一项研究(Takaishi等人,2014),关于樟脑的几种单萜类似物的作用及其抑制hTRPA1的能力。他们报道,1,8-桉树脑、樟脑、龙脑、2-甲基异龙脑、降樟脑和小茴香醇不激活hTRPA1,并且龙脑、2-甲基异龙脑和小茴香醇在1mM下完全抑制薄荷醇和异硫氰酸烯丙酯(来自芥子油的AITC)分别在1mM和10 μ M下对hTRPA1的激活。发现经20 μ M AITC激活的TRPA1被2-甲基异龙脑(0.12mM)、龙脑(0.20mM)、小茴香醇(0.32mM)、樟脑(1.26mM)和1,8-桉树脑(3.43mM)以从最低到最高浓度的顺序灭活(IC-50浓度)。

[0115] Wang等人(2016)报道,小豆蔻明是一种TRPA1拮抗剂(IC₅₀=454nM),但不影响TRPV1和TRPV4。他们还报道,小豆蔻明不会显著降低HEK293细胞活力,也不会损害心肌细胞收缩。

[0116] 在细胞研究中,Juergens等人(1998)报道,传统上用于治疗因感染而加重的气道疾病症状的1,8-桉树脑对TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β)、白三烯B₄(LTB₄)和血栓烷B₂(TXB₂)的产生表现出1,8-桉树脑剂量依赖性、高度显著的抑制作用。在一项后续临床研究中,Juergens等人(2003)通过测定1,8-桉树脑在重度哮喘患者中的泼尼松龙等效效力,评估了其抗炎功效。32名类固醇依赖性支气管哮喘患者被纳入一项双盲、安慰剂对照试验。在2个月的磨合阶段确定有效口服类固醇剂量后,将受试者随机分配为口服200mg 1,8-桉树脑(每日3次)或小肠可溶性胶囊中的安慰剂,持续12周。口服糖皮质激素每3周减少2.5mg增量。研究的主要终点是确定1,8-桉树脑对重度哮喘患者的口服糖皮质激素节减能力。他们报道,在积极治疗的情况下,泼尼松龙的日剂量减少36%是耐受的(范围为2.5至10mg,平均:3.75mg),相比之下,安慰剂组仅下降7%(2.5至5mg,平均:0.91mg)(P=0.006)。1,8-桉树脑组16名患者中有12名口服类固醇减少,而安慰剂组16名患者中有4名口服类固醇减少

($P=0.012$)。他们得出结论,1,8-桉树脑长期全身治疗对类固醇依赖性哮喘有显著的类固醇节减作用。他们还报道,他们的结果提供了1,8-桉树脑在哮喘中抗炎活性的证据,并为其作为粘液溶解剂在上气道和下气道疾病中的应用提供了新的依据。他们的研究表明,1,8-桉树脑是一种强有力的细胞因子抑制剂,并且可作为支气管哮喘和其它类固醇敏感性病症的气道炎症的长期治疗。他们报道了1,8-桉树脑抑制单核细胞炎症介质产生的新作用机制。他们还得出结论,他们的发现解释了在其临床研究中报道的使用1,8-桉树脑的有效支气管扩张。他们的数据显示,1,8-桉树脑的浓度反应曲线与类固醇样作用模式相似,可能是由核转录抑制介导的。他们的工作表明,1,8-桉树脑具有很强的抗炎活性,可作为阻塞性气道病症的气道炎症的良好耐受治疗,尤其是在轻度支气管哮喘和更严重形式的哮喘中,并可作为补充治疗,目的是能够长期减少或替代糖皮质激素。在本发明的一个实施方案中是用于患有哮喘、COPD和其它呼吸系统疾病的个体的吸入雾化药物液体组合物 and 治疗方法,以消除或减少用于其医学治疗的口服或吸入皮质类固醇化合物的使用。

[0117] Worth等人(2009)对患有稳定型慢性阻塞性肺病的患者进行了一项随机、安慰剂对照的多中心临床试验,以剂量为200mg的1,8-桉树脑为伴随处方——每日3次,于口服胶囊中。主要假设是1,8-桉树脑可减少恶化的数量、严重程度和持续时间。次要结果指标为肺功能、呼吸困难严重程度和生活质量以及相关不良作用。他们报道,在对可逆性阻塞性通气障碍患者进行的安慰剂对照双盲研究中,经过一周(-23%)和八周(-21%)的治疗后,气道阻力显著改善。他们还报道了研究期间恶化的频率、持续时间和严重程度具有统计学显著降低。他们的综合发现强调,1,8-桉树脑不仅可降低恶化速率,还可提供临床益处,表现为改善气流阻塞、降低呼吸困难的严重程度和改善健康状况。他们还引证,在需要类固醇治疗的哮喘的一项安慰剂对照双盲研究中,1,8-桉树脑($3 \times 200\text{mg}/\text{天}$)长期治疗使得对全身性糖皮质激素的需求显著降低。由于糖皮质激素不会干扰肥大细胞释放组胺,因此需要进行更多研究来确定1,8-桉树脑对组胺释放的影响。

[0118] 在一项离体研究中,Juergens等人(1998b)研究了1,8-桉树脑胶囊(200mg/天-3次/天)对支气管哮喘患者血液单核细胞中花生四烯酸(AA)代谢的影响。离体测定了钙离子载体A23187刺激的分离的单核细胞产生花生四烯酸代谢产物LTB₄和PGE₂的情况:1,8-桉树脑治疗前、治疗3天后(第4天)和停用1,8-桉树脑后4天(第8天)。在支气管哮喘患者(分别为-40.3%, $n=10$ 和-31.3%, $p=0.1$, $n=3$)以及健康志愿者(分别为-57.9%, $n=12$ 和-42.7%, $n=8$)中,从单核细胞离体产生LTB₄和PGE₂在第4天被显著抑制。这些作者得出结论,1,8-桉树脑显示出抑制LTB₄和PGE₂,两者均为花生四烯酸代谢途径。

[0119] 在Juergens等人(2004)的另一项体外研究中,治疗浓度的1,8-桉树脑($1.5\mu\text{g}/\text{mL}$)显著抑制($n=13-19$, $p=0.0001$)淋巴细胞中的细胞因子产生,TNF α 、IL-1 β 、IL-4和IL-5分别抑制92%、84%、70%和65%。单核细胞中细胞因子TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8的产生也分别被显著($n=7-16$, $p<0.001$)抑制99%、84%、76%和65%。在1,8-桉树脑($0.15\mu\text{g}/\text{ml}$)存在下,单核细胞产生TNF α 、IL-1 β 以及淋巴细胞产生IL-1 β 、TNF- α 分别被显著抑制77%、61%和36%、16%。这些结果表明1,8-桉树脑是TNF α 和IL-1 β 的强抑制剂,并且表明对趋化细胞因子的影响较小。越来越多的证据表明1,8-桉树脑具有通过抑制细胞因子控制气道粘液高分泌的作用,这提示长期治疗以减少哮喘、鼻窦炎和COPD的恶化。

[0120] TRPA1被香烟烟雾和许多其它环境污染物及工业化学物质激活。在呼吸系统中,

TRPA1至少部分被活性氧物质激活,从而产生NF- κ B和一系列神经肽;包括CGRP和P物质,导致产生促炎细胞因子;包括TNF α 、IL-1 β 、IL-4和IL-5、IL-6和IL-8。还显示,抗氧化剂谷胱甘肽和N-乙酰半胱氨酸减少香烟烟雾在肺中产生的活性氧物质。呼吸系统中由活性氧化剂物质进一步激活TRPA1已明确显示被TRPA1拮抗剂阻断。

[0121] 在本发明的一个实施方案中,通过组合天然化合物抗氧化剂和天然化合物TRPA1拮抗剂,将TRPA1拮抗剂与抗氧化剂在可雾化的药物液体组合物中组合,以多功能方式减少由香烟烟雾、环境和工业空气污染物、肺刺激和/或损伤性化学战剂以及呼吸系统疾病引起的呼吸系统损伤。

[0122] 瞬时受体电位伤害性感受器与癌症

[0123] Prevarskaya等人(2007,2011)和Wu等人(2010)证实,在癌症进展过程中,TRP通道参与增殖、分化、凋亡、血管生成、迁移和侵袭的调控,并且这些通道的表达和/或活性在癌症中发生改变。

[0124] Takahashi等人(2018)报道,TRPA1由核因子红系2相关因子2(NRF2)上调,并且促进癌细胞的氧化应激耐受。癌细胞的存活取决于对肿瘤发生过程中累积的活性氧物质的氧化应激防御。连同NRF2在诱导活性氧物质中和基因表达中的已知重要性,他们表明癌细胞动员了一套适应性机制,包括TRPA1介导的非典型氧化应激防御以及典型的活性氧物质中和机制,以应对严酷的氧化挑战。在富含TRPA1的乳腺癌和肺癌球状体中,TRPA1对于表现出活性氧物质累积的内细胞的存活至关重要。此外,TRPA1促进对产生活性氧物质的化疗的耐药性,而TRPA1抑制会阻止异种移植肿瘤生长并增强化疗敏感性。这些发现揭示了TRPA1参与的氧化应激防御计划,TRPA1可被开发用于靶向癌症治疗。

[0125] Wu等人(2016)报道,与正常肺组织和非小细胞肺癌样品相比,在人小细胞肺癌(SCLC)中,肿瘤试样中TRPA1 mRNA水平明显上调。在体外用TRPA1激动剂异硫氰酸烯丙酯(一种挥发性毒性化合物)对呼吸系统来源的小细胞肺癌细胞系进行处理,引起细胞内钙浓度升高。在124名非小细胞肺癌患者队列的表达谱分析和TRPA1表达评估中,所有病例均可通过免疫组织化学检测到TRPA1蛋白水平。除了较高的原发性肿瘤外,TRPA1上调对疾病特异性、远端无转移和局部无复发存活率具有独立和负面的预测作用。此外,Schaefer等人(2013)报道,TRPA1在一组人小细胞肺癌细胞系中表达。他们还报道,与非小细胞肺癌细胞肿瘤样品或非恶性肺组织相比,TRPA1 mRNA在小细胞肺癌细胞患者的肿瘤样品中的表达也更高。异硫氰酸烯丙酯刺激小细胞肺癌细胞导致细胞内钙浓度增加。此外,这些作者报道,钙反应受到TRPA1拮抗剂的抑制。小细胞肺癌细胞中TRPA1的激活阻止了血清饥饿诱导的细胞凋亡,从而促进了细胞存活,这种效应可以通过抑制TRPA1来阻断。相反,TRPA1下调会严重损害小细胞肺癌细胞的锚定非依赖性生长。由于TRPA1似乎在小细胞肺癌细胞的细胞存活中起关键作用,因此这些作者认为TRPA1可代表一个有希望的治疗干预靶点。最后,这些作者还得出结论,外源性、可吸入的TRPA1激活剂能够在小细胞肺癌细胞中发挥肿瘤促进作用。

[0126] 大麻素2型受体信号传导

[0127] CB₂受体是大麻素的外周受体。其主要在免疫组织中表达,说明内源性大麻素系统具有免疫调节作用。在这方面,在体外和炎症疾病的动物模型中,CB₂受体已显示调节免疫细胞功能。大量研究已报道,缺乏CB₂受体的小鼠具有加重的炎症表型。这表明旨在调节CB₂

信号传导的治疗策略有望用于治疗各种炎性疾患。CB₂主要在免疫细胞(包括嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和自然杀伤细胞)中表达。在各种缺血-再灌注损伤、动脉粥样硬化/心血管炎症和其它病症的实验模型中,已显示通过内源性大麻素或选择性合成激动剂激活CB₂受体通过限制炎性细胞趋化/浸润、激活和相关氧化/亚硝化应激来保护组织免受损伤。

[0128] 还显示,CB₂在非小细胞肺癌组织中上调,且该上调与肿瘤大小和晚期非小细胞肺癌病理分级相关(Xu等人,2019)。

[0129] CB₂受体除了与各种植物大麻素(包括CBD(Ki=2.680μM)、δ-9-THC(Ki=0.035μM)、CBN(Ki=0.096μM))结合以外,CB₂还与内源性大麻素花生四烯酸乙醇酰胺(AEA)(Ki=0.371μM)和2-花生四烯酸甘油(2-AG)(Ki=0.650μM)结合。重要的是,CB₂受体还与β-石竹烯(BCP)(Ki=0.155μM)结合(Turcotte等人,2016),这清楚地表明它在较低浓度下比CBD更有效。在丁香(cloves,*Syzygium aromaticum*)、肉桂(cinnamon,*Cinnamomum spp.*)、黑胡椒(*Piper nigrum L.*)和迷迭香(rosemary,*Rosmarinus officinalis L.*)的精油中发现了β-石竹烯,并且可以通过蒸馏从天然来源获得纯形式。由于β-石竹烯的低毒性,其在食品中的应用已获得美国食品药品监督管理局的批准。虽然β-石竹烯是一种强效CB₂激动剂,但它不是大麻素化合物,也不是CB₁受体激动剂,并且没有精神活性性质。本发明涉及天然倍半萜化合物β-石竹烯(BCP)的用途,及其作为CB₂激动剂在可雾化药物液体制剂中的用途。

[0130] 谷胱甘肽

[0131] 谷胱甘肽是植物、动物、真菌和一些细菌中重要的水溶性抗氧化剂。因此,它能够防止活性氧物质例如自由基、过氧化物、脂质过氧化物和重金属对重要细胞组分造成的损伤。在肺中,谷胱甘肽在调节免疫功能中起重要作用,并参与肺上皮宿主防御系统(Buhl等人,1990)。细胞内谷胱甘肽的耗竭会抑制有丝分裂原对淋巴细胞的激活,这在淋巴细胞介导的细胞毒性中很重要。许多肺部病症与肺上皮表面氧化剂负荷增加和肺上皮细胞损伤相关,包括特发性肺纤维化、石棉沉着病、吸烟、成人呼吸窘迫综合征、囊性纤维化以及急性和慢性支气管炎。补充谷胱甘肽有助于与氧化剂负荷增加相关的其它器官病症,包括增强肺上皮液中的抗氧化保护作用。

[0132] 细胞内氧化还原(oxidation-reduction,redox)状态在肺中保持稳态,并受到细胞内抗氧化系统的严格调控。谷胱甘肽(γ-L-谷氨酰-L-半胱氨酰-甘氨酸,谷胱甘肽)是哺乳动物细胞中最丰富的非蛋白巯基氨基酸和氧化还原缓冲剂。非常重要的是,谷胱甘肽对活性氧化剂物质提供了第一道防御。谷胱甘肽化合物具有多种生物学作用,包括保护细胞对抗氧化应激和几种毒性分子,并参与白三烯和前列腺素的合成和修饰。例如,谷胱甘肽S-转移酶保护细胞DNA免受氧化损伤,该氧化损伤可导致DNA突变增加或诱导DNA损伤,从而促进癌症发生。

[0133] 谷胱甘肽S-转移酶能够与各种疏水性和亲电子性分子反应并结合,包括许多致癌物、治疗药物和许多氧化代谢产物,使其毒性更低,并易于进一步修饰以排出细胞。谷胱甘肽不仅直接与活性氧物质相互作用,作为不同酶的底物以消除内源性和外源性化合物,还可以直接与诸如化疗剂等外源物结合。由于许多抗癌化疗药物实际上是有毒的外源性化合物,因此这可能会导致谷胱甘肽水平升高,进而产生抗癌药耐药性。然而,谷胱甘肽也参与保护细胞对抗自由基,以及参与许多与调控致癌机制特别相关的细胞功能,包括:对异生物

质、电离辐射和一些细胞因子的敏感性、DNA合成和细胞增殖。

[0134] 在细胞研究中, van der Toorn等人(2007)证实, 香烟烟雾的气相会减少溶液和气道上皮细胞中谷胱甘肽的游离巯基(-SH)基团。他们报道, 谷胱甘肽被烟草燃烧过程中产生的不饱和醛不可逆地修饰。在他们的体外实验中, 证实暴露于香烟烟雾会将几乎整个谷胱甘肽池变为谷胱甘肽E-醛组分。酶促氧化还原循环通常在氧化应激和谷胱甘肽的氧化形式谷胱甘肽二硫化物形成后被激活, 但由于谷胱甘肽耗竭为不可还原的谷胱甘肽组分, 谷胱甘肽池丧失, 因此酶促氧化还原循环无法被激活。该还原型谷胱甘肽池的耗竭可能导致长期缺乏抗氧化保护。持久吸烟者吸入的活性氧物质比残留抗氧化剂可以清除的活性氧物质更多, 导致更易受到氧化应激的影响。这使得谷胱甘肽的合成对细胞存活和肺保护至关重要。COPD的发生与氧化应激增加和抗氧化剂资源减少相关。吸烟是导致COPD发生的最重要因素。

[0135] 吸烟诱导的细胞应激严重依赖于细胞内还原型谷胱甘肽的浓度。肺对这一挑战的反应是适应性反应, 包括上调谷胱甘肽抗氧化剂防御。Gould等人(2011)证实, 谷胱甘肽适应性反应由谷胱甘肽合成、利用、再循环和转运至肺上皮细胞衬液中之间的协调反应组成。肺上皮细胞衬液谷胱甘肽水平的升高被认为作为一种防御机制, 以限制长期吸烟的损伤性影响。Gould等人(2010)还显示, 年龄会对小鼠中对急性吸烟暴露的肺谷胱甘肽适应性反应产生不利影响, 并且这种反应会导致气道炎症增加和肺DNA氧化增加。在人类中, 谷胱甘肽水平在45岁左右急剧下降, 这很快就会进入长期吸烟者患上COPD的年龄。

[0136] 在人类试验中, Gould等人(2015)认为, 稳态上皮细胞衬液谷胱甘肽水平随着年龄的增长而降低, 并且老年吸烟者对吸烟的上皮细胞衬液谷胱甘肽适应性反应受损, 炎症相应增加, 如呼出气一氧化氮(eNO)水平升高所证明。这些作者得出结论, 谷胱甘肽水平和响应刺激增加谷胱甘肽水平的内源性能力是保护肺免受吸烟有害影响的重要因素。

[0137] Rusnack等人(2000)使用了来自如下三组人的活检材料的人支气管上皮细胞(HBEC): 吸烟且肺功能正常的人、肺功能正常的吸烟者和患有COPD的吸烟者。他们将这些HBEC细胞暴露于香烟烟雾或清洁空气达20分钟。他们还测量了暴露于香烟烟雾之前和之后HBEC中的细胞间谷胱甘肽浓度。结果表明, 仅暴露于空气时, 源自肺功能正常的吸烟者和COPD患者的HBEC原代培养物所含谷胱甘肽明显多于来自从未吸烟的健康人的培养物。这些结果与随后的研究相一致, 表明吸烟者比不吸烟者在肺中内源地产生更多的谷胱甘肽。当HBEC细胞暴露于香烟烟雾时, 与仅暴露于空气的细胞相比, 所有培养物中细胞内谷胱甘肽的浓度显著较低。然而, 研究组中暴露于香烟烟雾的HBEC细胞中谷胱甘肽浓度降低的幅度(平均变化百分比)不同: 来自COPD患者的细胞中为72.9%; 来自健康从不吸烟者的细胞中为61.4%; 来自肺功能正常的吸烟者的细胞中为43.9%。来自COPD患者的细胞中谷胱甘肽的减少量明显大于来自健康从不吸烟者或肺功能正常的吸烟者的细胞中谷胱甘肽的减少量。他们还报道, 抗氧化能力(即, 较高的谷胱甘肽浓度)水平的提高可以防止氧化剂介导的损伤。

[0138] Rusnack等人(2000)还报道, 与未患COPD的吸烟者对照组相比, COPD患者的HBEC表现出细胞通透性以及炎性细胞因子可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)和IL-1 β 释放的更大增加。他们还观察到, 在肺功能正常的吸烟者的HBEC中, 谷胱甘肽浓度内源性增加与上皮细胞通透性以及炎性细胞因子IL-1 β 和sICAM-1释放的减少有关。

[0139] Buhl等人(1990)证实,在25分钟内气溶胶喷雾器施用4mL的150mg/mL谷胱甘肽溶液将谷胱甘肽肺上皮液浓度增加至约337 μ M的浓度,这是治疗前基线浓度(45.7 μ M)的7倍,并在2小时内保持升高。相比之下,当这些作者静脉内施用600mg谷胱甘肽溶液时,他们报道肺上皮液中没有可测量的谷胱甘肽浓度升高。Buhl等人(1990)提出,谷胱甘肽的气溶胶施用是显著增加人下呼吸道上皮表面上的谷胱甘肽水平的实用方法。他们还报道,谷胱甘肽的气溶胶施用不仅增加了肺上皮液谷胱甘肽水平,而且没有不良作用。他们的结果与Witschi等人(1992)一致,Witschi等人(1992)报道,当给予健康受试者时,口服施用谷胱甘肽对于增加血浆谷胱甘肽水平无效,因此,口服补充谷胱甘肽是否有助于增加肺中的浓度将是存疑的。

[0140] Prousky(2008)进行了一项文献综述,以检查吸入谷胱甘肽作为各种肺病和呼吸相关疾患的治疗的临床有效性。该作者得出结论,吸入谷胱甘肽是治疗各种肺病和呼吸相关疾患的有效方法。即使是非常严重和难以治疗的疾病,包括囊性纤维化和特发性肺纤维化,也可从吸入谷胱甘肽治疗中获益。该作者得出结论,谷胱甘肽吸入非常安全,很少引起严重或危及生命的副作用。他指出谷胱甘肽治疗的潜在应用包括农民肺、运动前和运动后、多化学物质过敏障碍和吸烟。Prousky(2008)还得出结论,谷胱甘肽吸入不应用于治疗原发性肺癌。

[0141] Mah等人(2012)对铅-谷胱甘肽络合物进行了结构分析,并得出结论,Pb²⁺与谷胱甘肽形成络合物对于合理设计用于铅中毒治疗性治疗的螯合剂具有重要意义。与包括EDTA在内的常用螯合剂相关的一个问题是,它们没有选择性,还会结合必需的Fe²⁺、Ca²⁺和Zn²⁺金属离子,从而产生相关的毒性作用。这些作者得出结论,在水溶液中,Pb²⁺倾向于通过半胱氨酸-硫醇盐基团与最多三个谷胱甘肽配体结合,这表明具有三个硫供体原子可用于结合的特制螯合剂在螯合Pb²⁺离子方面可能非常有效。

[0142] N-乙酰半胱氨酸

[0143] N-乙酰半胱氨酸(NAC)是一种可广泛用于治疗慢性阻塞性肺病患者的水溶性抗氧化剂,Dekhuijzen(2004)对其用途进行了综述。临床前研究和临床试验表明,抗氧化剂分子例如硫醇小分子(N-乙酰-L-半胱氨酸和羧甲半胱氨酸)、抗氧化酶(谷胱甘肽过氧化物酶)、Nrf2调控的抗氧化防御系统激活剂(萝卜硫素)以及维生素,例如维生素C、E和D能够增强内源性抗氧化剂系统,减轻氧化应激。此外,它们还可延缓COPD的进展。N-乙酰半胱氨酸表现出直接和间接的抗氧化性质。N-乙酰半胱氨酸中的游离巯基能够与活性氧物质的亲电子基团相互作用。N-乙酰半胱氨酸发挥的间接抗氧化作用与其作为谷胱甘肽前体的角色有关。谷胱甘肽是保护对抗内部毒性剂(例如细胞有氧呼吸和吞噬细胞的代谢)和外部剂(例如香烟烟雾中的NO、氧化硫和其它组分,以及污染)的重要因素。半胱氨酸的巯基中和这些剂。维持足够的细胞内谷胱甘肽水平对于克服毒性剂的有害作用至关重要。谷胱甘肽的合成主要发生在肝脏(作为贮存器)和肺。在谷胱甘肽水平耗竭或需求增加的情况下,可以通过N-乙酰-L-半胱氨酸递送额外的半胱氨酸来增加谷胱甘肽水平。然而,体内研究表明,当口服施用N-乙酰-L-半胱氨酸时,由于其快速代谢为谷胱甘肽以及其它代谢产物,因此生物利用度非常低。因此,尽管N-乙酰-L-半胱氨酸在保护不同来源的细胞免受烟草烟雾中活性组分以及活性氧物质的毒性方面非常有效,但N-乙酰半胱氨酸在体内,特别是口服施用,不太可能产生直接的清除作用。因此,通过口服途径施用时,N-乙酰半胱氨酸本身的生物利用度非

常低。对于N-乙酰半胱氨酸可能发挥的对抗毒性物质的任何保护作用,一种更相关的体内机制可能是由于N-乙酰-L-半胱氨酸充当谷胱甘肽的前体并促进其生物合成。谷胱甘肽随后将充当保护剂,并通过酶促和非酶促方式将活性物质解毒。

[0144] 抗氧化剂补充已被研究作为对抗疾病相关氧化应激的一种方法。几种抗氧化剂已经得到了不同程度的成功使用。然而,尽管常用的抗氧化剂,包括维生素C、维生素K和硫酸,可以直接中和自由基,但它们不能补充谷胱甘肽合成和补充所需的半胱氨酸。半胱氨酸前药N-乙酰半胱氨酸为谷胱甘肽合成提供必需的半胱氨酸,已被证明在治疗疾病相关的氧化应激方面更有效。N-乙酰半胱氨酸已在临床上用于治疗多种疾患,包括药物毒性(对乙酰氨基酚毒性)、人类免疫缺陷病毒/AIDS、囊性纤维化、COPD和糖尿病。

[0145] Schmid等人(2002)报道,使用浓度为1.2mg/天或1.8mg/天的N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺病患者2个月改善了红细胞形状,将 H_2O_2 浓度降低了38%至54%,并将硫醇水平提高了50%至68%。口服施用N-乙酰-L-半胱氨酸(600mg/天)提高了肺灌洗液谷胱甘肽水平(Bridgeman等人,1991),减少了肺泡巨噬细胞的超氧化物产生(Linden等人,1998),并且降低了COPD患者的痰嗜酸性粒细胞阳离子蛋白浓度和多形核白细胞粘附(DeBacker等人,1997)。

[0146] Odewumi等人(2016)报道,2.5mM N-乙酰半胱氨酸处理恢复了 $CdCl_2$ 处理的人肺细胞的形态和活力。他们得出结论,对抗 $CdCl_2$ 毒性的保护是由于N-乙酰半胱氨酸对用2.5mM N-乙酰半胱氨酸和75 μ M $CdCl_2$ 共处理的人肺细胞中各种细胞因子表达的免疫调节作用。这些作者在进一步试验后得出结论,N-乙酰半胱氨酸可用于治疗人 $CdCl_2$ 毒性。已知N-乙酰半胱氨酸是镉的有效金属螯合剂,测得的稳定性常数为 $10^{-7.83}M^{-1}$ (Romani等人,2013)。此外,Berthon(1995)报道,半胱氨酸与 Pb^{2+} ($10^{-12.2}$)和 Hg^{2+} ($10^{-20.5}$)的络合物的稳定性常数甚至大于半胱氨酸与 Cd^{2+} ($10^{-9.89}$)的络合物的稳定性常数。这些结果清楚地表明,N-乙酰半胱氨酸作为肺上皮液和血液中镉、汞和铅的有效螯合剂的潜力。

[0147] 在一项关于特发性肺纤维化和N-乙酰半胱氨酸治疗的研究中,Hargiwara等人(2000)在小鼠中证实,吸入N-乙酰半胱氨酸抑制博来霉素诱导的肺纤维化,博来霉素这种化学物质将分子氧还原为超氧化物和羟基自由基,其随后可攻击DNA并导致链断裂。在肺中,炎症和免疫过程是损伤组织和刺激纤维化的主要致病机制。这些作者得出结论,吸入N-乙酰半胱氨酸有望成为间质性肺炎的一种潜在疗法,因为活性氧物质参与了几乎所有间质性肺炎的发生。他们还得出结论,由于N-乙酰半胱氨酸抑制NF- κ B激活,因此N-乙酰半胱氨酸可通过NF- κ B的灭活抑制趋化因子(即,IL-8)的产生和细胞间粘附分子-1(ICAM-1)的表达,从而减少炎性细胞在肺中的累积。

[0148] Rhoden等人(2004)应用了吸入暴露于“真实世界”颗粒的体内模型,以证实活性氧物质在0.1 μ 至2.5 μ 尺寸颗粒中的重要作用,从而确定微粒空气污染的生物效应。这些作者证实,N-乙酰半胱氨酸在足以防止活性氧物质增加和硫代巴比妥类活性物质累积、并部分减少蛋白质氧化的剂量下,可有效预防微粒空气污染诱发的炎症。他们得出结论,N-乙酰半胱氨酸的预防作用表明,使用低剂量的N-乙酰半胱氨酸治疗可用于改善微粒空气污染的毒性作用。

[0149] 羧甲半胱氨酸

[0150] 羧甲半胱氨酸(S-羧甲基半胱氨酸)是一种含巯基的氨基酸化合物,并且具有显著

的粘液溶解、抗氧化和抗炎性质。羧甲半胱氨酸还可有效保持被氧化应激灭活的 α -1-抗胰蛋白酶活性。 α -1-抗胰蛋白酶灭活与慢性肺气肿患者广泛的组织损伤相关。据报道,羧甲半胱氨酸的抗氧化和抗炎性质在COPD的长期治疗中发挥着重要作用并且降低恶化速率。据报道,羧甲半胱氨酸可有效降低呼出气白介素-6和白介素-8的浓度,从而提高临床变量预测COPD患者死亡率的能力。

[0151] Lambert等人(2008)报道,在存在2mM N-乙酰半胱氨酸的情况下,细胞对表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(100 μ M)的摄取增加了2.5倍。他们还报道,表没食子儿茶素-3-没食子酸酯的胞质水平增加似乎是由于在N-乙酰半胱氨酸存在下表没食子儿茶素-3-没食子酸酯的稳定性增加。他们认为,使用表没食子儿茶素-3-没食子酸酯和N-乙酰半胱氨酸的组合时观察到的生长抑制活性增加可能是表没食子儿茶素-3-没食子酸酯-2/-N-乙酰半胱氨酸加合物活性的结果。这些作者还报道,表没食子儿茶素-3-没食子酸酯-2/-N-乙酰半胱氨酸加合物具有生物活性,并且可能比单独表没食子儿茶素-3-没食子酸酯更具氧化还原活性。

[0152] Bucca等人(1992)报道,使用高剂量维生素C长期治疗有望改善气道应激性症状,在工业化地区提供针对重度空气污染诱发的呼吸道和肺损伤的保护,并改善慢性阻塞性肺病的预后。

[0153] 多酚和植物化学物质

[0154] Liang等人(2017)研究了每日口服表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(50mg/kg)对大鼠的影响,将大鼠随机分为假空气(SA)或香烟烟雾暴露组(1小时/天,持续56天)。他们通过血清和/或支气管肺泡灌洗液的分析测量了氧化应激和炎症标志物。(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯治疗改善了大鼠中香烟烟雾诱导的氧化应激和嗜中性粒细胞炎症,以及气道粘液产生和胶原沉积。他们得出结论,(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯通过抑制肾小球滤过率估计值(EGFR)信号传导途径,对慢性气道炎症和呼吸道粘液生成异常具有治疗作用。他们还得出结论,补充(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯可能是一种有希望的治疗策略,以限制嗜中性粒细胞的募集,并治疗未患或患有COPD的吸烟者气道中的粘液高分泌。

[0155] Chan等人(2009)报道,中国绿茶(Lung Chen)对香烟烟雾诱导的气腔扩大、杯形细胞增生具有保护作用,并对大鼠全身和局部氧化应激具有抑制作用。这种绿茶中约80%的活性成分是(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯。

[0156] Li等人(2007)报道,肺部炎症是许多肺病的特征。促炎细胞因子例如白介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平升高已与肺部炎症相关。这些作者证实,各种炎性剂,包括脂多糖、12-O-十四烷酰基佛波醇-13-乙酸酯、过氧化氢、冈田酸和神经酰胺,能够诱导人肺上皮细胞(A-549)、成纤维细胞(HFL1)和淋巴瘤细胞(U-937)产生IL-1 β 和TNF- α 。他们报道,小檗碱(一种植物化学物质和原小檗碱生物碱)能够抑制炎性剂诱导的肺细胞中细胞因子的产生,并且小檗碱对细胞因子产生的抑制呈剂量依赖性且与细胞类型无关。还报道了小檗碱对细胞因子产生的抑制作用是由于抑制了抑制性NF- κ B磷酸化和降解所致。他们得出结论,小檗碱在治疗肺部炎症方面具有潜在的作用。

[0157] Xu等人(2015)研究了小檗碱对香烟烟雾诱导的小鼠气道炎症和粘液高分泌的影响。对暴露于香烟烟雾的小鼠腹膜内注射小檗碱(5mg/kg-d和10mg/kg-d)。分析支气管肺泡灌洗液中炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的水平,并针对组织病理学病变和杯形细胞增生检查肺组织。他们报道,香烟烟雾暴露显著增加支气管肺泡灌洗

液中炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1的释放以及增加炎性细胞,并且还诱导小鼠气道杯形细胞增生和粘蛋白-5ac表达。使用小檗碱预处理小鼠时,香烟烟雾诱导的气道炎症和粘液产生均受到抑制。香烟烟雾暴露还增加了细胞外信号调控激酶(ERK)和P38的表达,而小檗碱干预则抑制了这些变化。

[0158] 几种另外的多酚、植物化学物质和天然抗氧化剂化合物可以掺入本发明公开的液体中,所述液体被转移到气相和气溶胶相中,用于肺和呼吸道疾病的吸入药物治疗,包括但不限于:小檗碱、儿茶素、姜黄素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、 β -胡萝卜素、槲皮素、山奈酚、木犀草素、鞣花酸、白藜芦醇、水飞蓟素、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、百里醌、 β -石竹烯和二甲亚砜。

[0159] 本发明的一个实施方案是将N-乙酰-L-半胱氨酸、谷胱甘肽和基于植物的TRPA1拮抗剂与多酚、植物化学物质和水溶性抗氧化剂以直接吸入呼吸道的雾化形式一起递送。

[0160] 牛磺酸

[0161] 牛磺酸(2-氨基乙磺酸)是一种广泛分布于动物组织中的氨基酸化合物,占人体总体重的高达0.1%。(EFSA Response Letter, EFSA-Q-2007-113, 2009)。牛磺酸是一种磺酸氨基酸,相对无毒,是人类饮食的正常组成部分。膳食来源提供大部分牛磺酸,直接地,或者在肝和脑中自甲硫氨酸或半胱氨酸经磺基丙氨酸或次牛磺酸合成,或者在心脏和肾中通过半胱胺提供。牛磺酸稳定细胞膜,调节钙转运,并能够通过形成相对稳定的牛磺氯胺分子(通过髓过氧化物酶由氧自由基生成)来消除次氯酸(HOCl)的毒性作用。牛磺酸与外源物、视黄酸和胆汁盐结合的能力及其作为调控细胞渗透压的主要游离氨基酸的作用也是其保护功能的实例。牛磺酸可通过解毒破坏性化合物和/或直接防止细胞膜通透性改变来保护细胞膜。已广泛研究了牛磺酸的保护作用,包括其对抗动脉硬化、氧化气体所致肺损伤、各种药物(例如抗肿瘤剂牛磺莫司汀)的有害作用和磺基石胆酸盐的肝毒性的作用,及其促进受照射大鼠白细胞恢复的作用。此外,牛磺酸的治疗作用已在临床上用于老年阿尔茨海默病、黄斑变性、癫痫、局部缺血、肥胖症、糖尿病、高血压、充血性心力衰竭、吸烟的有害作用、甲氨蝶呤毒性、囊性纤维化、心肌梗塞、酒精渴求和神经变性。据报道,牛磺酸还可预防四氯化碳诱导的毒性。四氯化碳被广泛用作工业脱脂化合物和干洗化合物(Birdsdall, 1998)。

[0162] 囊性纤维化患者缺乏牛磺酸,这种情况可通过胆汁酸甘氨酸/牛磺酸比率高反映出来。这种缺乏的原因被认为是牛磺酸从消化道中过度损失。人嗜中性粒细胞和肺上皮细胞中牛磺酸的浓度特别高,分别为19mM和14mM。虽然细胞外液中牛磺酸的浓度通常较低,但囊性纤维化气道分泌物富含激活的嗜中性粒细胞、嗜中性粒细胞衍生产物和细胞碎片,这种情况想像上可能有利于肺上皮表面牛磺酸的高浓度。囊性纤维化患者的痰中髓过氧化物酶的浓度也非常高(Cantin, 1994)。多项研究显示,与健康对照相比,COPD受试者呼出气冷凝物中的过氧化氢大幅增加。

[0163] 据报道,牛磺酸是氧化应激的重要调控剂,并且已显示,牛磺酸含量降低会引发呼吸链复合物减少(Li等人, 2017)。已显示,牛磺酸与烟酸一起可对抗诸如臭氧、二氧化氮、胺碘酮和百草枯等多种氧化剂引起的肺损伤。

[0164] 吞噬细胞溶酶体含有髓过氧化物酶,该酶对COPD、哮喘、囊性纤维化和其它呼吸系统疾病患者肺中发现的氧化剂过氧化氢(H₂O₂)进行催化,产生高氧化性次氯酸(HOCl)。环境来源的活性氧物质在肺上皮中很常见。活性氧物质可见于香烟烟雾、有机物燃烧物和具有

氧化剂活性的空气污染物气体例如臭氧和二氧化氮。这些活性氧物质会耗竭氧化剂防御，并增加肺中的氧化剂负荷。

[0165] 最新证据表明，牛磺酸氯胺 (Tau-C1) 是由髓过氧化物酶催化的牛磺酸与内源性产生的高毒性次氯酸的反应而产生的。March (1995) 得出结论，牛磺酸在炎症调控中很关键。在白细胞中，牛磺酸起捕获被氯化的氧化剂 (HOCl) 的作用。在另一项研究中，Tau-C1 也被证实减少淋巴细胞增殖。Tau-C1 还被证实可抑制大量细胞因子，包括：IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α (Marcinkiewicz 等人, 2014)。几位研究人员还已将牛磺酸的抗氧化剂作用归因于抗氧化酶活性的升高以及嗜中性粒细胞产生的损伤性活性氧物质的量的减少。牛磺酸间接提高内源性抗氧化剂防御的活性。其次，牛磺酸通过牛磺酸氯胺的产生而作为重要的抗炎剂。

[0166] 本发明的一个实施方案是将N-乙酰-L-半胱氨酸、谷胱甘肽和基于植物的TRPA1拮抗剂、水溶性抗氧化剂和牛磺酸以直接吸入呼吸道的雾化形式递送。

[0167] 硫胺素

[0168] 硫胺素 (维生素B1) 是水溶性维生素家族的一员，对正常细胞功能至关重要。硫胺素缺乏会导致氧化应激和线粒体功能障碍。硫胺素在减少细胞氧化应激以及维持线粒体健康和功能方面也发挥关键作用。硫胺素缺乏对正常细胞生理有害，并且会导致氧化能量代谢受损 (急性能量衰竭)，从而使细胞易受氧化应激的影响。已知尼古丁会在胰腺中累积，并且与自由基的产生有关，自由基会导致氧化应激，从而导致胰腺损伤。在一项针对163名老年COPD患者的临床研究中，发现75%以上的患者存在硫胺素缺乏 (低于建议每日摄入量 (RDA) 的75%)。

[0169] 右泛醇

[0170] 右泛醇是泛酸的醇衍生物，是B族复合维生素的组分，也是正常功能上皮的必要组分。右泛醇是维生素B5的前药，作为辅酶A的前体，是乙酰化反应所必需的，并且参与乙酰胆碱的合成。右泛醇在细胞防御以及抗氧化应激和炎症的修复系统中起主要作用。据报道，使用右泛醇作为抗氧化剂策略可有效预防和治疗肺纤维化。特发性肺纤维化 (IPF) 被定义为一种原因不明的慢性进行性肺病的特定形式，其与炎症、氧化应激和成纤维细胞/肌成纤维细胞的积聚相关，导致细胞外胶原的异常沉积，尤其是在疾病的早期阶段 (Ermiş 等人, 2013)。

[0171] 在本文中，术语“维生素”涵盖维生素原和相关化合物。

[0172] L-茶氨酸

[0173] L-茶氨酸是一种从绿茶 (茶树 (*Camellia sinensis*)) 分离得到的水溶性氨基酸，具有抗炎活性、抗氧化性质和保肝作用。Hwang 等人 (2017) 报道，L-茶氨酸治疗显著减少支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的炎性细胞。他们还报道，组织学研究表明，L-茶氨酸显著抑制呼吸道和血管中的粘液生成和炎性细胞浸润。L-茶氨酸施用还显著降低BALF中IgE、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白介素 (IL) -4、IL-5、IL-13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和干扰素- γ (INF- γ) 的产生。L-茶氨酸还显著减少活性氧物质以及BALF中核因子- κ B (NF- κ B) 和基质金属蛋白酶-9的激活。这些作者认为，L-茶氨酸减轻哮喘气道炎症，可能经由氧化应激反应性NF- κ B途径发生，突出了L-茶氨酸作为哮喘管理的有用治疗剂的潜力。

[0174] 几项研究报道，茶氨酸抑制肝细胞瘤、前列腺癌和结肠癌细胞的生长 (Friedman 等人, 2007)。已证实，茶氨酸具有抗癌活性，可对抗人肺癌和白血病细胞的生长以及人肺癌细

胞的迁移和侵袭(Liu等人,2009)。他们还报道,茶氨酸显著抑制体外和离体人肺癌A549和白血病K562细胞的生长。此外,他们还证实茶氨酸也显著抑制A549细胞的迁移和侵袭。

[0175] 白藜芦醇

[0176] 白藜芦醇已被证实在过敏性哮喘小鼠模型中具有抗炎和抗哮喘性质。尽管与糖皮质激素相比,白藜芦醇的效力较低,但在抑制炎性活性方面白藜芦醇似乎更有效。糖皮质激素临床应用的副作用风险较高,并且糖皮质激素的作用存在争议,尤其是非嗜酸性粒细胞性哮喘。白藜芦醇已被证明抑制非嗜酸性粒细胞性哮喘的发展。白藜芦醇有可能成为皮质类固醇的替代品,用于治疗非过敏性形式的哮喘。白藜芦醇作为一种天然药剂有着广阔的前景,因为它已被证明在多种疾病中具有有益作用,包括癌症、心血管疾病、神经系统病症以及肥胖症。

[0177] 白藜芦醇在肺中的抗炎和抗氧化性质已在临床前模型中得到证实。白藜芦醇使得肺组织中嗜中性粒细胞和促炎细胞因子减少(Birrell等人,2005)。白藜芦醇体外处理抑制了自COPD患者分离的支气管肺泡灌洗液巨噬细胞和人支气管平滑肌细胞的炎性细胞因子释放。白藜芦醇的这些抗炎作用归因于对NF- κ B激活的抑制。在体外人支气管上皮细胞和体内香烟烟雾诱导的COPD小鼠模型中,白藜芦醇也显示出抑制自噬作用(Liu等人,2014)。这些研究人员报道,香烟烟雾暴露增加了肺部炎性细胞的数量,同时支气管肺泡灌洗液中TNF- α 和IL-6的产生也增加。白藜芦醇治疗减轻了香烟烟雾诱导的肺部炎症。白藜芦醇恢复了香烟烟雾处理小鼠中超氧化物歧化酶、GSH过氧化物酶和过氧化氢酶的活性。还证实,香烟烟雾显著增强NF- κ B的产生和NF- κ B DNA结合活性,而白藜芦醇预处理削弱了这两者。这些作者得出结论,白藜芦醇可减轻香烟烟雾诱导的肺氧化损伤,包括NF- κ B活性降低以及血红素加氧酶1(HO-1)表达和活性升高。

[0178] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

[0179] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是真核细胞中的主要代谢辅因子和辅酶,其在调控细胞代谢和能量稳态中起重要作用。还原形式的NAD⁺(即,NADH)作为线粒体呼吸链中的主要电子供体,该呼吸链涉及通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷。哺乳动物NAD⁺的生物合成通过从头和补救途径进行,并且涉及四种主要前体,包括必需氨基酸L-色氨酸(Trp)、烟酸(NA)、烟酰胺(NAM)和烟酰胺核苷(NR)。烟酰胺核苷(NR)是NAD⁺的前体,在调控氧化应激中具有重要作用。NA、NAM和NR均为维生素B3的变体。

[0180] 抗衰老酶(sirtuins)是一类独特的NAD⁺依赖性脱乙酰酶,其调控诸如衰老、代谢和抗逆性等多种生物功能。近年来,已显示,抗衰老酶可能通过抑制诸如NF- κ B等促炎转录因子而具有抗炎活性。5-羟色胺转运体1(Sert1)是抗衰老酶家族的七个成员之一。已证实,Sirt1还可能通过抑制NF- κ B和激活蛋白1(AP-1)来限制炎性过程,这两种转录因子与诸如TNF- α 等促炎细胞因子的表达密切相关。已知与来自健康对照的肺细胞相比,来自慢性阻塞性肺病(COPD)患者和暴露于香烟烟雾的大鼠的肺细胞表现出与NF- κ B活性和基质金属蛋白酶-9表达增加相关的Sirt1表达减少。

[0181] 在本发明的一个实施方案中是液体组合物,其包含NAD⁺、NA、NAM和NR中的一种或多种、基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、另外的维生素和生物类黄酮化合物以及重金属络合化合物。

[0182] 抗氧化剂

[0183] 氧化剂以及细胞氧化还原状态和肺防御系统之间的失衡在肺恶性疾病的发病和进展中均起作用。肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,与吸烟高度相关,且发病率不断升高。有明确的证据表明自由基与癌症发生和肿瘤行为都有联系。解释氧化剂和细胞氧化还原状态失衡在肺癌发生中的重要性,的一个主要假设是,改变的促氧化剂细胞内环境有利于肿瘤抑制基因的突变和/或灭活,并激活癌基因,从而改变细胞生长、存活和凋亡(Kinnula等人,2004)。

[0184] Wang等人(2018)报道,在诸如肺癌、乳腺癌、胰腺癌和白血病等多种癌细胞中,谷胱甘肽的浓度相对较高。此外,已证实,癌细胞的抗凋亡特征与细胞内谷胱甘肽水平的升高有关。几项报道表明,降低细胞内谷胱甘肽含量会激活多种凋亡相关酶。因此,降低谷胱甘肽浓度成为抗肿瘤治疗的新策略。

[0185] 已在许多不同的鼠科和人类癌症中观察到肿瘤中谷胱甘肽生物化学失调。Ortega等人(2011)的一篇综述报道,已显示谷胱甘肽在对抗肿瘤微环境相关侵袭、凋亡逃避、定殖能力以及多药和辐射抗性方面具有重要作用。已观察到水平升高的谷胱甘肽和对化疗药物的耐药性(例如含铂化合物和烷化剂,例如顺铂和美法仑、蒽环类抗生素、多柔比星和砷)。Zu等人(2017)指出,谷胱甘肽耗竭被认为是通过外在和内在凋亡途径降低化疗耐药性和诱导凋亡的一种有希望的策略。

[0186] 百里醌是一种从植物黑种草(*Nigella sativa*)的种子提取的生物类黄酮挥发性油,其具有抗氧化、抗炎、神经保护、抗过敏、抗病毒、抗糖尿病和抗癌性质。此外,已确定其对组胺受体具有抑制作用。已显示,百里醌可通过花生四烯酸代谢的5-脂氧合酶和环氧合酶途径抑制白三烯B₄、血栓烷B₂和炎性介质的产生。百里醌的抗氧化和免疫调节性质也已得到证实。已显示,百里醌可有效治疗癌症以及过敏性疾病,包括过敏性鼻炎、特应性湿疹和哮喘。Kalemci等人(2013)证实,在小鼠中建立的实验性哮喘模型中,注射百里醌使得慢性炎症变化减少。Azemi等人(2016)报道,接受黑籽油的小鼠显示嗜酸性粒细胞数量显著减少,并对Th₂驱动的免疫反应细胞因子和粘蛋白的mRNA表达水平产生潜在抑制作用,从而使得过敏性哮喘中白介素和粘蛋白的产生减少。他们得出结论,黑籽油在肺过敏反应期间具有抗炎和免疫调节作用,可以是一种有希望的人类过敏性哮喘治疗方法。

[0187] El-Sakkar等人(2007)在豚鼠中诱导了显著的肺部炎症,如通过IL-8、LTB₄、NE和TNF- α (在支气管肺泡灌洗液中)和髓过氧化物酶(在肺组织匀浆中)水平的升高所证明。香烟烟雾还导致肺组织中谷胱甘肽过氧化物酶活性显著升高。暴露于香烟烟雾的豚鼠的脂质过氧化作用显著增加,如通过肺组织丙二醛的增加所证明。使用百里醌对暴露于香烟烟雾的豚鼠进行预处理显著降低支气管肺泡灌洗液中的IL-8,但未显著改变支气管肺泡灌洗液的白三烯B₄(LTB₄)水平。炎性介质,即嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、TNF- α 和丙二醛的水平在百里醌预处理后也显著降低。

[0188] El-Sakkar等人(2007)还报道,用表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(绿茶中的主要多酚)对暴露于香烟烟雾的豚鼠进行预处理,减轻了暴露于香烟烟雾的炎性后果。IL-8、LTB₄、NE、TNF- α (在支气管肺泡灌洗液中)和髓过氧化物酶(在肺组织匀浆中)水平显著降低证实了这一点。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯还减轻香烟烟雾诱导的氧化应激,如通过谷胱甘肽过氧化物酶活性增加以及肺组织匀浆中髓过氧化物酶水平显著降低所证实,尽管超氧化物歧化酶活性未受到显著影响。

[0189] El-Sakkar等人(2007)得出结论,百里醌和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯对香烟烟雾诱导的豚鼠肺炎症和氧化损伤具有保护作用。他们报道,对肺的保护作用可能是对炎性细胞、细胞因子产生和氧化应激的作用的结果。他们还报道,如果将其结果外推至人类,将表明百里醌和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯有潜力作为慢性阻塞性肺病患者的新型治疗剂,并有望用于设计和开发旨在限制细胞炎症和氧化损伤的新治疗策略。

[0190] 电子雾化装置

[0191] 电子烟,也称为电子烟笔(vape pen)、电子雪茄或电子烟汽化装置,通常用作电子烟尼古丁递送系统,其热生成包含矫味液体和尼古丁的雾化混合物,供使用者吸入。电子热雾化装置也用于CBD、THC和选定维生素的吸入。电子烟的广泛多样性源于电子烟液体中存在的各种尼古丁浓度、每种产品的各种电子烟液体体积、不同的载体化合物、添加剂、香料、线圈阻抗和电池电压。无论确切设计如何,每种电子烟装置都有一个共同的功能系统,其由可充电锂电池、汽化室和药筒构成。锂离子电池连接到包含雾化器的汽化室。为了将尼古丁递送到肺,使用者通过烟嘴口吸入,气流触发传感器,然后打开雾化器。雾化器将小药筒中的液体尼古丁热汽化,并将其递送到肺。

[0192] 不像典型的市售电子烟或热雾化装置那样加热电子汽化装置中的液体的超声电子烟汽化装置是可用的,并且也可以用于雾化本发明中公开的液体。

[0193] 最近,对在美国获得的27种电子烟液体制剂进行了尼古丁含量研究。据报道,尼古丁含量在6mg/L与22mg/L之间变化(Peace, 2016)。在另一项研究中,根据电子烟在波兰、英国和美国市场的受欢迎程度选择了16种电子烟,并在自动吸烟机中评估了尼古丁蒸汽产生量。试验条件设计为模拟人电子烟使用者的喷吐条件。由20个系列的15次喷吐产生的蒸汽中的尼古丁总水平在约0.5mg至15.4mg之间变化。分析的大多数电子烟在最初的150-180次喷吐中有效地递送尼古丁。平均而言,药筒中50%-60%的尼古丁被汽化。

[0194] 最近报道,在未电子烟汽化(un-vaped)、电子烟汽化(vaped)和气溶胶样品中,Juul电子烟中尼古丁的平均浓度分别为60.9mg/mL、63.5mg/mL和41.2mg/mL。尼古丁向气溶胶的有效转移率在56%-75%之间(Omaiye等人,2019)。Juul报道,他们的每个味弹(flavor pod)含有0.7mL液体。

[0195] 由于从含有尼古丁的热生成雾化液体吸入的毒性化合物的形成,2018年11月,FDA的烟草产品中心(CTP)禁止了除烟草、薄荷和薄荷醇香料之外的所有矫味尼古丁电子烟。在最近的研究中,据报道,特定的风味醛化合物,包括苯甲醛、肉桂醛、柠檬醛、乙基香草醛和香草醛,与电子烟汽化中使用的液体中存在的其它常用化合物例如丙二醇(PG)在室温和升高的温度下反应,形成毒性风味醛PG缩醛。据报道,在环境温度下,市售电子烟液体化合物中也检测到这些风味醛PG缩醛。当电子烟液体中的这些风味醛PG缩醛随后在电子烟汽化装置中被热雾化并吸入时,它们会对使用这些产品的个体造成严重的健康影响。风味醛PG缩醛也被证实会激活TRPA1和醛不敏感性TRPV1刺激物以及炎症相关受体(Erythropel等人,2018)。很明显,在使用电子烟汽化产品的个体的肺中,由风味醛PG缩醛激活炎性伤害性感受器TRPA1和TRPV1对这些个体来说是极其不健康的。

[0196] 在最近的另一项研究中,在JUUL电子烟液体中检测到有毒的环境温度反应产物香草醛PG缩醛和香草醛VG缩醛,并分别以68.4%和59%转移到电子烟生成的气溶胶中。尼古丁和苯甲酸也分别以98.6%和82.5%从JUUL电子烟液体转移到电子烟生成的气溶胶中

(Erythropel等人,2019)。

[0197] 在本发明的一个实施方案中是含有尼古丁的可雾化液体,其不含醛矫味剂,并且在环境温度或升高的温度下不形成毒性矫味剂缩醛化合物,并且在电子烟和其它热液体雾化装置中使用比迄今为止市场上可获得的现有电子烟液体更安全。在本发明的其它实施方案中是含有尼古丁的可雾化液体,其为作为尼古丁使用者的个体的呼吸系统提供健康益处。在本发明的另一个实施方案中是液体组合物的使用方法,所述液体组合物含有尼古丁和基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、另外的维生素、生物类黄酮化合物和重金属络合化合物,当热雾化时,所述液体组合物提供尼古丁的来源和来自组合物的非尼古丁组分的呼吸健康益处。

[0198] 最近,公司已经开始销售热雾化系统,其中维生素被吸入以补充维生素。Vitamin Vape、Q Sciences、Biovape和Nutrovape Vita是生产和销售用于补充维生素的电子雾化系统的公司实例。吸入可能是摄取维生素的一种低效方式,因为全身需要的维生素浓度可能高于可通过电子烟雾化递送的维生素浓度。吸入通常保留作为需要非常小剂量或以肺部为目标的药物的递送机制。

[0199] 戒烟

[0200] 减少对主动吸烟者的一般健康,特别是其呼吸系统持续损伤的最重要方法是完全戒烟,并戒除对尼古丁的暴露和成瘾。虽然戒烟可消除因香烟烟雾造成的持续呼吸系统损伤,但它不能逆转因过去吸烟造成的过去呼吸系统损伤、因暴露于香烟烟雾而在个体中已经活动的疾病以及因过去吸烟活动可能导致的未来疾病。历史上,有充分的文献证明,通常以包年(即,每天吸烟包数乘以吸烟年数)表示的吸烟累积暴露是肺癌和COPD风险的主要因素。最近,已显示,吸烟持续时间与COPD的相关性比单独包年复合更强(Bhatt等人,2018)。这些研究人员分析了当前吸烟者和曾吸烟者的大型多中心队列(10,187人)的横断面数据。主要结果指标为气流阻塞,通过FEV₁/FVC比和包括单独FEV₁在内的其它参数测量。他们报道了FEV₁/FVC比与主动吸烟年数之间的线性关系,揭示了吸烟持续时间比个体吸烟包年数更有影响。同样,吸烟持续时间与FEV₁值降低之间存在很强的关系。

[0201] 尼古丁替代疗法(NRT)是一种公认的戒烟方法,它以口香糖、贴剂、喷雾剂、吸入剂或锭剂的形式向个体提供尼古丁,而不含烟草及其副产品中的其它有害化学物质。NRT口香糖和锭剂可在没有处方的情况下获得,每片提供2mg至4mg。NRT贴剂每日提供尼古丁的被动时间整合剂量。Nicoderm CQ是非处方贴剂,每日提供21mg(步骤1)、每日提供14mg(步骤2)和每日提供7mg(步骤3)。Nicotrol贴剂也提供3步系统,即每日15mg(步骤1)、每日10mg(步骤2)和每日5mg(步骤3)。NRT有助于缓解一些尼古丁身体戒断症状,使人能够更关注戒烟的心理方面。许多研究表明,使用NRT可以使成功戒烟的几率近乎翻倍。

[0202] 在本发明的一个实施方案中,可雾化液体组合物和这些液体组合物的使用方法包括尼古丁盐作为尼古丁替代疗法戒烟系统的一部分,同时提供对肺和呼吸道疾病以及来自人的吸烟史的影响的同时治疗。在本发明的一个实施方案中是包含尼古丁盐、基于植物的TRPA1拮抗剂、天然的含巯基氨基酸的化合物、CB₂激动剂、氨基酸、天然存在的抗氧化剂、维生素和类黄酮化合物以及重金属络合化合物的组合物。

[0203] 谷胱甘肽

[0204] 谷胱甘肽在本发明中的使用以及实施例15和16中报告的结果是出乎意料的,因为

哮喘是一种已知吸入谷胱甘肽的副作用(包括呼吸困难、支气管收缩和咳嗽)导致研究人员和从业人员不建议将谷胱甘肽用于哮喘的疾患(Prousky等人,2008)。基于Marrades等人(1997)发表的研究,在本发明中使用谷胱甘肽的有效性是进一步意想不到的,该研究报告吸入谷胱甘肽引起主要气道狭窄(自基线的变化:FEV1为-19%,总肺阻力为+61%)并且诱发咳嗽(四名患者)或呼吸困难(三名患者)。相比之下,仅使用吸入盐水溶液治疗的对照患者的FEV1变化可忽略不计,为-1%,总肺阻力变化较小,为+17%。

[0205] 已知吸入谷胱甘肽还可降低血液中的锌水平。血清锌水平降低会降低免疫功能,并可潜在地增加感染,例如支气管炎或肺炎。

[0206] 本领域普通技术人员不会推荐吸入谷胱甘肽,因为在包括WebMd(<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-717/glutathione>,“Side Effects& Safety”)在内的几个医学网站上,哮喘禁用吸入谷胱甘肽,其中哮喘的副作用包括:“如果患有哮喘,请勿吸入谷胱甘肽。它会增加一些哮喘症状”。

[0207] 本领域普通技术人员将被教导不在用于治疗患有哮喘的个体的本制剂中使用谷胱甘肽与其它化合物的组合。令人惊讶和出乎意料的是,达成本发明的研究表明,使用谷胱甘肽在升高确切患有哮喘的患者的FEV1水平方面是非常有效的。其中一名哮喘患者持续28年每天吸烟2包(56包年),治疗53天后,具有45.1%FEV1可逆性的出乎意料的结果,并且其正常FEV1百分比从67.2%增加至97.4%。这与Marrades等人(1997)教导本领域普通技术人员的相反。

[0208] N-乙酰半胱氨酸

[0209] N-乙酰半胱氨酸(NAC)在调查急性和慢性肺损伤模型的基因表达、信号传导途径和结果的研究中用作“抗氧化剂”。还已知,N-乙酰半胱氨酸也可以经历自氧化,还充当氧化剂。Chan等人(2001)证实,N-乙酰半胱氨酸可成为氧化剂而导致关键促炎信号传导途径核因子 κ B(NF- κ B)激活。

[0210] 根据在线医学网站WebMd(<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1018/n-acetyl-cysteine>),当N-乙酰半胱氨酸通过吸入施用,可引起口腔炎症、流涕、嗜睡、湿冷和胸闷。此外,根据WebMd,人们担心N-乙酰半胱氨酸吸入可能导致哮喘患者出现支气管痉挛。美国国立卫生研究院报道,N-乙酰半胱氨酸可导致呼吸道炎症,导致流涕、支气管痉挛、口腔炎症和出血。由于N-乙酰半胱氨酸已知的副作用,本领域普通技术人员被教导不将N-乙酰半胱氨酸用于COPD、哮喘和其它呼吸系统疾病个体的吸入治疗。

[0211] 考虑到N-乙酰半胱氨酸能够作为氧化剂,导致形成NF- κ B,并引起哮喘患者的支气管痉挛,出乎意料的结果是,本发明的制剂中使用N-乙酰半胱氨酸在实施例15和16中显示降低呼吸系统炎症,如FEV1和FVC肺功能参数的降低所证明。

[0212] 维生素B12

[0213] 根据健康网站Healthline(<https://www.healthline.com/health/food-nutrition/vitamin-b12-side-effects>),口服或通过吸入服用维生素B12的副作用包括增加焦虑、肺水肿和充血性心力衰竭。据报道,它还会增加气管和支气管肿胀的风险。由于甲基钴胺素已知的副作用,本领域普通技术人员将被教导不在用于呼吸系统疾病的吸入治疗的液体中使用甲基钴胺素(维生素B12)。虽然已知甲基钴胺素会在一些患者中引起焦虑增

加,但如实施例15和16中所公开的在临床前试验中评估的个体令人惊讶和出乎意料地报告在治疗后焦虑水平显著较低。

[0214] 一种组分与其它组分的相互作用

[0215] 通过实施例15中公开的热诱导雾化和实施例16中公开的超声膜雾化向患者施用液体制剂达成了令人惊讶和出乎意料的结果,因为这些制剂中的单独化合物具有互补和协同作用。例如,尽管在本发明公开的制剂中1,8-桉树脑的主要用途是TRPA1拮抗剂,但其也次要地作为TRPM8激动剂,调节免疫功能,作为抗氧化剂,是抑细菌和抑真菌的,并且抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯B4 (LTB4)、血栓烷B2 (TXB2) 和前列腺素E2 (PGE2) 的产生。在一项针对术前患者的人类临床试验中,1,8-桉树脑也已被证实可减轻焦虑。出乎意料的是,1,8-桉树脑的这种抗焦虑性质对呼吸困难的患者非常有帮助,呼吸困难会导致焦虑,在严重情况下会导致恐慌。实施例15和16中由施用制剂的患者进行了口头定性报告,报告了与服用其它药物治疗其疾病相比,感觉更放松、能量水平显著增加、在正常活动下以及在锻炼条件下耐力更强、焦虑水平更低和焦虑更少。典型的吸入类固醇施用具有副作用,包括颤抖、神经质和胸部烧灼感。出乎意料的是,在本发明中,没有患者报告与实施例15和16中公开的制剂的吸入治疗相关的任何不利副作用。

[0216] 1,8-桉树脑的主要和次要作用出乎意料地达成与 β -石竹烯的协同作用,该 β -石竹烯在本发明公开的制剂中的主要作用是作为CB₂激动剂而减少炎症。在本发明中, β -石竹烯也具有作为抗氧化剂的次要作用,并且除了抑制促炎细胞因子例如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生之外,还充当镇痛、抗炎、神经保护、抗抑郁、抗焦虑和抗氧化化合物。1,8-桉树脑和 β -石竹烯一起使用分别提供作为TRPA1拮抗剂和CB₂激动剂的不同且互补的主要抗炎功能,并且1,8-桉树脑和 β -石竹烯通过每种化合物的主要和次要性质的协同作用出乎意料地彼此互补。1,8-桉树脑和 β -石竹烯的这些抗氧化性质也出乎意料地与谷胱甘肽和N-乙酰半胱氨酸协同作用,所述谷胱甘肽和N-乙酰半胱氨酸在所公开的制剂中充当主要的抗氧化剂和含巯基的氨基酸。

[0217] 本领域普通技术人员将通常已被教导不使用本发明中公开的 β -石竹烯制剂,因为它已被证实是导致炎症的TRPA1激动剂(激活剂)(Moon等人,2015)。因此,本领域普通技术人员会认为不希望在制剂中包含 β -石竹烯,因为它会激动TRPA1受体,引起炎症和咳嗽。

[0218] 对于本文所述的组合物,组分可以例如在以下范围内:

[0219] 1,8-桉树脑、龙脑、樟脑、2-甲基异龙脑、小茴香醇或小豆蔻明-约0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%至约0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%、10%或30%;

[0220] 谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸、羧甲半胱氨酸、牛磺酸或甲硫氨酸-约0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%至约0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%、10%、20%、30%或50%;

[0221] 钴胺素、甲基钴胺素、羟钴胺素、腺苷钴胺素、氰钴胺素、胆钙化醇、硫胺素、右泛醇、生物素、烟酸、烟酰胺、烟酰胺核苷或抗坏血酸-约0.0001%、0.0003%、0.001%、0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%或3%至约0.0003%、0.001%、0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%;

[0222] 柠檬酸或乙二胺四乙酸(EDTA)-约0.0001%、0.0003%、0.001%、0.003%、

0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%或3%至约0.0003%、0.001%、0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%；

[0223] 小檗碱、儿茶素、姜黄素、表儿茶素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、 β -胡萝卜素、槲皮素、山奈酚、木犀草素、鞣花酸、白藜芦醇、水飞蓟素、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸或百里醌-约0.001%、0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%或3%至约0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%；

[0224] 丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、L-茶氨酸或苯丙氨酸-约0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%至约0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%、10%、30%或50%；

[0225] β -石竹烯、大麻素、大麻二酚或大麻酚-约0.001%、0.003%、0.005%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%或3%至约0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%、5%或10%；

[0226] 尼古丁-约0.001%、0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、2.5%或3%至约0.003%、0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、2.5%、3%或10%；

[0227] 润滑、乳化或增粘化合物-约0.01%、0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%或10%至约0.03%、0.1%、0.3%、1%、3%、10%、30%；以及

[0228] 甘油-约1%、3%、10%、30%或50%至约10%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或98%。

[0229] 例如，pH值可以是约5、5.5、6、6.5、7、7.2、7.5或8至约5.5、6、6.5、7、7.2、7.5、8或8.5。

[0230] 附图、以下实施例和实验进一步描述本发明，这些附图、实施例和实验仅仅是为了说明本发明的具体实施方案，而不应被理解为以任何方式限制本发明的范围。本发明的组合物可以包含本文所述的必需以及任选存在的成分和组分、基本上由其组成或由其组成。如本文所用，“基本上由……组成”是指组合物或组分可包括另外的成分，但条件是所述另外的成分不实质上改变所要求保护的组合物或方法的基本和新颖特征。本文引用的所有出版物的全部内容均通过引用并入本文中。

[0231] 实施例

[0232] 提供以下实施例以说明而非限制要求保护的发明。

[0233] 实施例1

[0234] 在实施例1中公开了一种药物液体的组合物和制造方法，所述药物液体被雾化、汽化或两者，其包含1,8-桉树脑、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物油、水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成：将一定量的氮气吹扫的纯化无菌水或等渗盐水溶液与抗坏血酸粉末或晶体、碳酸氢钠和防腐剂(如果需要)混合并溶解，然后加入一定量的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽和甲基钴胺素，然后加入一定量的植物油(如果需要)并混合，直至液体组合物均匀。可在整个混合期间使用氮气吹扫，以使混合物中水的氧合和化合物的氧化最小化。然后将1,8-桉树脑与乳化剂单独混合，在该混合物均匀后，然后缓慢加入到混合物中并缓慢混合，直到其溶解在液体中，使1,8-桉树脑的挥发最小化。混合可在零或低顶空反应器中进行，以进一步使混合物中1,8-桉树脑的挥发和化合物的氧化最小化。如果将一定量的1,8-桉树脑以大于1,8-桉树脑在混

合物中的溶解度的浓度加入到混合物中,则可以在加入合适的乳化剂,例如Tween20(也称为聚山梨醇酯20)和聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯的情况下,将1,8-桉树脑在液体组合物中乳化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液或乳液以及最小化1,8-桉树脑的挥发所需的混合。实施例1中液体组合物的使用方法包括但不打算限于将一定量的组合物置于电子烟汽化装置、电子热汽化装置、喷雾器、超声喷雾器、超声电子烟汽化装置或吸入器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的雾化蒸汽。在实施例1中可被雾化或汽化的作为TRPA1拮抗剂的液体组合物可任选地由龙脑或1,8-桉树脑和龙脑的混合物制成,所述1,8-桉树脑和龙脑的混合物处于与单独使用1,8-桉树脑时的范围相比,相同或不同的总浓度范围。表1中公开了这种可雾化的液体组合物(在本文中,当讨论组合物或混合物时,除非另有说明,否则术语“百分比”(%)通常是指重量百分比)。可雾化液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。

[0235] 表1. 基础吸入液体

[0236]

成分	重量百分比 (%)	功能	来源	次要作用
1,8-桉树脑	0.1-10	TRPA1 拮抗剂	以下各项的纯化合物或精油: 多芭叶尤加利 (<i>Eucalyptus polybractea</i>); 蓝桉; 狭叶桉 (<i>Eucalyptus radiata</i>); 赤桉 (<i>Eucalyptus camaldulensis</i>) ; 谷桉 (<i>Eucalyptus smithii</i>) ; 蓝桉; 迷迭香	TRPM8 激动剂, 调节免疫功能, 抑细菌抑真菌, 抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯 B4 (LTB4)、血栓烷 B2 (TXB2)和前列腺素 E2 (PGE2)的产生

[0237]

N-乙酰半胱氨酸	0.1-10	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	谷胱甘肽前体, 增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度, 调节免疫功能, 抑制NF-kB激活, 调节免疫功能, 参与肺上皮宿主防御系统, 放射性核素和重金属螯合物
谷胱甘肽	0.1-20	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度, 调节免疫功能, 抑制NF-kB激活, 放射性核素和重金属螯合物
抗坏血酸	0.01-1.0	维生素, 天然抗氧化剂	合成的	减少维生素C缺乏, 调节免疫功能, 抑制前列腺素E2 (PGE2), 减轻支气管收缩
甲基钴胺素	0.001-1.00	维生素, 天然抗氧化剂	合成的	减少因吸烟导致的维生素B12缺乏。降低肺和血清中的氰化物浓度
植物甘油	0.0-95	增稠剂	基于植物合成的	风味和蒸汽产生、流变性控制、粘度调整剂
乳化剂	0.1-2.0	稳定悬浮液	天然或合成的	

	无菌水	5.0-98	载体	过滤水	稀释剂
[0238]	碳酸氢钠	可变	pH 调节	天然矿物	上皮细胞中的天然缓冲剂
	防腐剂	可变	化学和生物稳定性	天然或合成的	

[0239] 实施例2

[0240] 在实施例2中公开了一种药物液体的优选组合物和制造方法,所述药物液体使用喷雾器被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、无菌盐水溶液、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将96.09g氮气吹扫的0.9%无菌盐水溶液与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸,然后加入1.35g N-乙酰半胱氨酸、1.35g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素,并混合,直至液体组合物均匀。然后加入0.80g 1,8-桉树脑和0.40g聚山梨醇酯20的混合物,并缓慢混合,直至它们溶解在一起。一旦1,8-桉树脑和聚山梨醇酯20均匀混合,将该混合物加入所述液体混合物中并溶解到液体中,使1,8-桉树脑的挥发最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液以及最小化1,8-桉树脑的挥发所需的混合。然后测量溶液的pH值,并加入一定量的碳酸氢钠,以将pH值升至约7.20。可以加入一定量的防腐剂,或者在使用前将混合物冷藏。实施例2中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于超声、振动筛网或喷射喷雾器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。实施例2中液体组合物的使用方法包括将约1mL至约5mL的混合物加入液体喷雾器中供患者吸入。表2中公开了这种液体组合物。

[0241] 表2. 优选基础喷雾器液体

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
1,8-桉树脑	0.80	炎症阻断剂, 抗癌	TRPA1 拮抗剂

[0243]	N-乙酰半胱氨酸	1.35	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
	谷胱甘肽	1.35	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
	抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
	甲基钴胺素	0.00300	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
	聚山梨醇酯 20	0.40	稳定悬浮液	
	无菌盐水- 0.9%	96.09	载体	等渗稀释剂
	碳酸氢钠	可变, 以达到 pH=7.2	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
	防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0244] 实施例3

[0245] 在实施例3中公开了一种药物液体的优选药物组合物和制造方法, 所述药物液体在超声或热汽化装置中被雾化、汽化或两者, 其包含1,8-桉树脑、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物甘油、无菌去离子水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成: 将16.94g氮气吹扫的无菌去离子水与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸, 然后加入1.20gN-乙酰半胱氨酸、1.53g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素, 然后混合, 直至液体组合物均匀。然后加入93.55g植物甘油并混合。然后加入1.69g 1,8-桉树脑和1.01g聚山梨醇酯20的混合物, 并缓慢混合, 直至它们一起溶解。一旦1,8-桉树脑和聚山梨醇酯20均匀混合, 将该混合物加入基于甘油-水的混合物中并溶解到液体中, 使1,8-桉树脑的挥发最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液以及最小化1,8-桉树脑的挥发所需的混合。然后测量溶液的pH值, 并加入一定量的碳酸氢钠, 以将pH值升至7.20。可以加入一定量的防腐剂, 或者在使用前将混合物冷藏。实施例3中的液体组合物可以用小于93.55g的量的植物甘油制备, 并且可以通过增加相应量的加入的氮气吹扫水来减少该量。实施例3中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于电子烟汽化装置、电子热汽化装置、电子烟汽化笔、电子热汽化装置、超声电子烟汽化装置、电子烟汽化模块(electronic vaping mod)中, 并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。优选的电子烟汽化装置是具有温度控制且温度限制在200°C上限的装置。可雾化药物液体组合物可转

移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。表3中公开了这种液体组合物。

[0246] 表3. 优选的基础电子烟液体

[0247]

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
1,8-桉树脑	1.69	炎症阻断剂, 抗癌	TRPA1 拮抗剂
N-乙酰半胱氨酸	1.20	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
谷胱甘肽	1.53	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
甲基钴胺素	0.003	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
聚山梨醇酯 20	1.01	稳定悬浮液	
植物甘油	93.55	增稠剂	
无菌水	16.94	载体	稀释剂
碳酸氢钠	可变, 以达到 pH=7.2	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0248] 实施例4

[0249] 在实施例4中公开了一种液体的药物组合物和制造方法,所述液体被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物甘油(根据需要)、水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将一定量的氮气吹扫的纯化无菌水或等渗盐水溶液与抗坏血酸粉末或晶体、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)混合并溶解,然后加入一定量的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽和甲基钴胺素,然后加入一定量的植物甘油(根据需要)并混合,直至液体组合物均匀。可在整个混合期间使用氮气吹扫,以使混合物中水的氧合和化合物的氧化最小化。然后将 β -石竹烯和1,8-桉树脑与乳化剂单独混合,在该混合物均匀后,将其缓慢加入到混合物

中并将混合物缓慢混合,直到其溶解在液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合可在零或低顶空反应器中进行,以进一步使混合物中 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发和化合物的氧化最小化。如果将一定量的 β -石竹烯和1,8-桉树脑以大于1,8-桉树脑和 β -石竹烯在混合物中的溶解度的浓度加入到混合物中,则可以在加入合适的乳化剂,例如Tween 20(也称为聚山梨醇酯20)和聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯的情况下,将 β -石竹烯和1,8-桉树脑在液体组合物中乳化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液或乳液以及最小化 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发所需的混合。

[0250] 实施例4中液体组合物的使用方法包括但不打算限于将一定量的组合物置于电子烟汽化装置、电子热汽化装置、超声电子烟汽化装置、喷雾器或吸入器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的雾化蒸汽。在实施例4中可被雾化或汽化的作为TRPA1拮抗剂的液体组合物组分可任选地由龙脑或1,8-桉树脑和龙脑的混合物制成,所述混合物处于与单独使用1,8-桉树脑时的浓度范围相比,相同或不同的总浓度范围。表4中公开了这种可雾化的液体组合物。可雾化液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。

[0251] 表4. 含有 β -石竹烯的基础吸入液体

[0252]

成分	重量百分比(%)	功能	来源	次要作用
1,8-桉树脑	0.1-10	TRPA1 拮抗剂	以下各项的纯化合物或精油：多苞桉叶尤加利；蓝桉；狭叶桉；赤桉；谷桉；蓝桉；迷迭香	TRPM8 激动剂，调节免疫功能，抑制细菌抑真菌，抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯 B4 (LTB4)、血栓烷 B2 (TXB2)和前列腺素 E2 (PGE2)的产生
β -石竹烯	0.1-10	CB ₂ 激动剂	以下各项的纯化合物或精油：丁香、黑葛缕子 (<i>Carum nigrum</i>)、肉桂属的种 (<i>Cinnamomum spp.</i>)、啤酒花 (<i>Humulus lupulus</i>)、黑胡	镇痛、抗炎、神经保护、抗抑郁、抗焦虑和抗肾毒性，抑制促炎细胞因子的产生，例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。

[0253]

			<p>椒 (<i>Piper nigrum L.</i>)、大麻 (<i>Cannabis sativa</i>)、迷迭香、罗勒属的种 (<i>Ocimum spp.</i>)、牛至 (<i>Origanum vulgare</i>)</p>	
N-乙酰半胱氨酸	0.1-10	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	谷胱甘肽前体, 增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度, 调节免疫功能, 抑制 NF-kB 激活, 调节免疫功能, 参与肺上皮宿主防御系统, 放射性核素和重金属螯合物
谷胱甘肽	0.1-20	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度, 调节免疫功能, 抑制 NF-kB 激活, 放射性核素和重金属螯合物
抗坏血酸	0.01-10	维生素, 天然抗氧化剂	合成的	减少维生素 C 缺乏, 调节免疫功能, 抑制前列腺素 E2 (PGE2), 减轻支气管收缩

[0254]

甲基钴胺素	0.001-1.00	维生素, 天然抗氧化剂	合成的	减少因吸烟导致的维生素 B12 缺乏。降低肺和血清中的氰化物浓度
植物甘油	0.0-95	增稠剂	基于植物合成的	风味和蒸汽产生、流变性控制、粘度调整剂
乳化剂	0.1-2.0	稳定悬浮液	天然或合成的	
水	5.0-98	载体	过滤水	稀释剂
碳酸氢钠	可变	pH 调节	天然矿物	上皮细胞中的天然缓冲剂
防腐剂	可变	化学和生物稳定性	天然或合成的	

[0255] 实施例5

[0256] 在实施例5中公开了一种药物液体的优选组合物和制造方法,所述药物液体使用喷雾器被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、无菌盐水溶液、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将94.89g氮气吹扫的0.9%无菌盐水溶液与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸,然后加入1.35gN-乙酰半胱氨酸、1.35g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素,并混合,直至液体组合物均匀。然后向混合物中加入0.80g 1,8-桉树脑、0.80g β -石竹烯和0.80g聚山梨醇酯20的混合物,并缓慢混合,直至其溶解在液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液以及最小化1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发所需的混合。然后测量溶液的pH值,并加入一定量的碳酸氢钠,以将pH值升至7.20。可以加入一定量的防腐剂,或者在使用前将混合物冷藏。实施例5中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于超声、振动筛网或喷射喷雾器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。实施例5中液体组合物的使用方法包括将约1mL至5mL的混合物加入液体喷雾器中供患者吸入。在实施例5中可被雾化或汽化的液体组合物可任选地由总浓度范围与1,8-桉树脑和 β -石竹烯相同的龙脑或1,8-桉树脑、 β -石竹烯和龙脑的混合物制成。表5中公开了这种液体组合物。

[0257] 表5. 含有 β -石竹烯的优选的基础喷雾器液体

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
1,8-桉树脑	0.80	炎症阻断剂, 抗癌	TRPA1 拮抗剂
β -石竹烯	0.80	炎症阻断剂	CB ₂ 激动剂
N-乙酰半胱氨酸	1.35	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
谷胱甘肽	1.35	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
甲基钴胺素	0.00300	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
聚山梨醇酯 20	0.80	稳定悬浮液	
无菌盐水- 0.9%	94.89	载体	等渗稀释剂
碳酸氢钠	可变, 以达到 pH=7.2	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0259] 实施例6

[0260] 在实施例6中公开了一种药物液体的组合物和制造方法, 所述药物液体在超声或热汽化装置中被雾化、汽化或两者, 其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物甘油、无菌去离子水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成: 将16.93g氮气吹扫的无菌去离子水与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸, 然后加入1.20g N-乙酰半胱氨酸、1.50g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素, 并混合, 直至液体组合物均匀。然后加入90.72g植物甘油并混合。然后加入1.69g 1,8-桉树脑和1.69g β -石竹烯的混合物, 并缓慢混合, 直至它们一起溶解。一旦1,8-桉树脑、 β -石竹烯和聚山梨醇酯20均匀混合, 将该混合物加入基于甘油-水的混合物中并溶解到液体中, 使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。然后测量溶液的pH值, 并加入一定量的碳酸

氢钠,以将pH值升至7.20。可以加入一定量的防腐剂,或者在使用前将混合物冷藏。实施例6中的液体组合物可以用小于90.72g的量的植物甘油制备,并且可以通过增加相应量的加入的氮气吹扫水来减少该量。

[0261] 实施例6中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于电子烟汽化装置、热汽化装置、电子烟汽化笔、电子烟汽化模块或超声电子烟汽化装置中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。优选的电子烟汽化装置是具有温度控制且温度限制在200°C上限的装置。可雾化药物液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。表6中公开了这种液体组合物。

[0262] 表6. 含有 β -石竹烯的优选的基础电子烟液体

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
1,8-桉树脑	1.69	炎症阻断剂, 抗癌	TRPA1 拮抗剂
β -石竹烯	1.69	炎症阻断剂	CB ₂ 激动剂

[0264]	N-乙酰半胱氨酸	1.20	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
	谷胱甘肽	1.50	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
	抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
	甲基钴胺素	0.00300	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
	聚山梨醇酯 20	2.04	稳定悬浮液	
	植物甘油	90.72	增稠剂	
	无菌水	16.93	载体	稀释剂
	碳酸氢钠	可变, 以达到 pH=7.2	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
	防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0265] 实施例7

[0266] 在实施例7中公开了一种药物液体的组合物和制造方法, 所述液体被雾化、汽化或两者, 其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、右泛醇、L-茶氨酸、牛磺酸、乳化剂、植物甘油(根据需要)、水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成: 将一定量的氮气吹扫的纯化无菌水或等渗盐水溶液与抗坏血酸粉末或晶体、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)混合并溶解, 然后加入一定量的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、右泛醇、L-茶氨酸、牛磺酸和甲基钴胺素, 然后加入一定量的植物甘油(根据需要)并混合, 直至液体组合物均匀。可在整个混合期间使用氮气吹扫, 以使混合物中水的氧合和化合物的氧化最小化。然后将 β -石竹烯和1,8-桉树脑与乳化剂单独混合, 在该混合物均匀后, 然后缓慢加入到混合物中并缓慢混合, 直到其溶解在液体中, 使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合可在零或低顶空反应器中进行, 以进一步使混合物中 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发和化合物的氧化最小化。如果将一定量的 β -石竹烯和1,8-桉树脑以大于1,8-桉树脑和 β -石竹烯在混合物中的溶解度的浓度加入到混合物中, 则可以在加入合适的乳化剂, 例如Tween 20(也称为聚山梨醇酯20)和聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯的情况下, 将 β -石竹烯和1,8-桉树脑乳化在液体组合物中。混合仅限于产生

稳定的单相均匀溶液或乳液以及最小化 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发所需的混合。

[0267] 实施例7中液体组合物的使用方法包括但不打算限于将一定量的组合物置于电子烟汽化装置、电子热汽化装置、超声电子烟汽化装置、喷雾器或吸入器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的雾化蒸汽。在实施例7中可被雾化或汽化的作为TRPA1拮抗剂的液体组合物组分可任选地由龙脑或1,8-桉树脑和龙脑的混合物制成,所述混合物处于与单独使用1,8-桉树脑时相比,相同或不同的总浓度范围。表7中公开了这种可雾化的液体组合物。可雾化液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。

[0268] 表7. 含有氨基酸的基础液体

成分	重量百分比(%)	功能	来源	次要作用
[0269] 1,8-桉树脑	0.1-10	TRPA1 拮抗剂	以下各项的纯化合物或精油: 多苞叶尤加利; 蓝桉; 狭叶桉; 赤桉; 谷桉; 蓝桉; 迷迭香	TRPM8 激动剂, 调节免疫功能, 抑细菌抑真菌, 抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三

				烯 B4 (LTB4)、血栓烷 B2 (TXB2)和前列腺素 E2 (PGE2)的产生
β -石竹烯	0.1-10	CB ₂ 激动剂	以下各项的纯化合物或精油：丁香、黑葛缕子、肉桂属的种、啤酒花、黑胡椒、大麻、迷迭香、罗勒属的种、牛至	镇痛、抗炎、神经保护、抗抑郁、抗焦虑和抗肾毒性，抑制促炎细胞因子的产生，例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。
N-乙酰半胱氨酸	0.1-10	抗氧化剂，天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	谷胱甘肽前体，增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制 NF-kB 激活，调节免疫功能，参与肺上皮宿主防御系统，放射性核素和重金属螯合物
谷胱甘肽	0.1-20	抗氧化剂，天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制 NF-kB 激活，放射性核素和重金属螯合物

[0270]

[0271]

抗坏血酸	0.01-10	维生素, 天然抗氧化剂	维生素, 天然抗氧化剂	减少维生素 C 缺乏, 调节免疫功能, 抑制前列腺素 E2 (PGE2), 减轻支气管收缩
甲基钴胺素	0.001-1	维生素, 天然抗氧化剂	维生素, 天然抗氧化剂	减少因吸烟导致的维生素 B12 缺乏。降低肺和血清中的氮氧化物浓度
右泛醇	0.05-10	氨基酸, 抗氧化剂	合成的	抗炎活性, 乙酰胆碱的合成。抑制亚硝酸盐和 TNF- α , 抑制肺癌细胞增殖
L-茶氨酸	0.05-10	氨基酸, 抗氧化剂	合成的	抗炎活性、抗氧化性质和保肝作用, 降低 IgE、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、白介素 (IL)-4、IL-5、IL-13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和干扰素- γ (INF- γ) 的产生
牛磺酸	0.05-10	氨基酸, 消除上皮细胞中 HOCl 的毒性作用	合成的	破坏性外源性和毒性化合物的解毒, 防止细胞膜通透性改变
植物甘油	0.0-95	增稠剂	基于植物合成的	风味和蒸汽产生、流变性控制、粘度调整剂
乳化剂	0.1-2.0	稳定悬浮	天然或合成	

		液	的		
[0272]	无菌水	5.0-98	载体	过滤水	稀释剂
	碳酸氢钠	可变	pH 调节	天然矿物	上皮细胞中的天然缓冲剂

[0273] 实施例8

[0274] 在实施例8中公开了一种药物液体的优选组合物和制造方法,所述液体被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、右泛醇、L-茶氨酸、牛磺酸、乳化剂、无菌盐水溶液、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将92.69g氮气吹扫的0.9%无菌盐水溶液与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸,然后加入1.35g N-乙酰半胱氨酸、1.35g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素、1.00g右泛醇、0.70g L-茶氨酸和0.50g牛磺酸,并混合,直至液体组合物均匀。然后加入0.80g 1,8-桉树脑、0.80g β -石竹烯和0.80g聚山梨醇酯20的混合物,并缓慢混合,直至它们一起溶解。将该混合物加入基于甘油-水的混合物中并溶解到液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液以及最小化1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发所需的混合。然后测量溶液的pH值,并加入一定量的碳酸氢钠,以将pH值升至7.20。可以加入一定量的防腐剂,或者在使用前将混合物冷藏。实施例8中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于超声、振动筛网或喷射喷雾器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。

[0275] 实施例8中液体组合物的使用方法包括将约1mL至5mL的混合物加入液体喷雾器中供患者吸入。在实施例8中可被雾化或汽化的液体组合物可任选地由总浓度范围与1,8-桉树脑和 β -石竹烯相同的龙脑或1,8-桉树脑、 β -石竹烯和龙脑的混合物制成。表8中示出了这种液体组合物。

[0276] 表8. 含有氨基酸的优选的基础喷雾器液体

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
[0277] 1,8-桉树脑	0.80	炎症阻断剂, 抗	TRPA1 拮抗剂

[0278]

		癌	
β -石竹烯	0.80	炎症阻断剂	CB ₂ 激动剂
N-乙酰半胱氨酸	1.35	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
谷胱甘肽	1.35	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 抗氧化剂
甲基钴胺素	0.003	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 抗氧化剂
右泛醇	1.00	乙酰胆碱的合成。抑制亚硝酸盐和 TNF- α , 抑制肺癌细胞增殖	维生素原, 胆碱能药, 天然抗氧化剂
L-茶氨酸	0.70	炎症阻断剂	氨基酸, 天然抗氧化剂
牛磺酸	0.50	消除上皮细胞中 HOCl 的毒性作用	天然抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
聚山梨醇酯 20	0.80	稳定悬浮液	
无菌盐水- 0.9%	92.69	载体	等渗稀释剂
碳酸氢钠	可变, 以达到 pH=7.2	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0279] 实施例9

[0280] 在实施例9中公开了一种药物液体的组合物和制造方法, 所述药物液体在超声或

热汽化装置中被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、右泛醇、L-茶氨酸、牛磺酸、乳化剂、植物甘油、无菌去离子水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将16.94g氮气吹扫的无菌去离子水与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸,然后加入1.20g N-乙酰半胱氨酸、1.50g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素、1.00g右泛醇、0.70g L-茶氨酸和0.50g牛磺酸,并混合,直至液体组合物均匀。然后加入89.99g植物甘油并混合。然后加入1.70g 1,8-桉树脑、1.70g β -石竹烯和1.70g聚山梨醇酯20的混合物,并缓慢混合,直至它们一起溶解。一旦1,8-桉树脑、 β -石竹烯和聚山梨醇酯20均匀混合,将该混合物加入基于甘油-水的混合物中并溶解到液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。然后测量溶液的pH值,并加入一定量的碳酸氢钠,以将pH值升至7.20。可以加入一定量的防腐剂,或者在使用前将混合物冷藏。实施例9中的液体组合物可以用小于89.99g的量的植物甘油制备,并且可以通过增加相应量的加入的氮气吹扫水来减少该量。

[0281] 实施例9中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于电子烟汽化装置、热汽化装置、电子烟汽化笔、电子烟汽化模块或超声电子烟汽化装置中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。优选的电子烟汽化装置是具有温度控制且温度限制在200°C上限的装置。可雾化药物液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。表9中公开了这种液体组合物。

[0282] 表9. 含有氨基酸的优选基础电子烟液体

[0283]

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
----	----------	----	------

[0284]

1,8-桉树脑	1.70	炎症阻断剂, 抗癌	TRPA1 拮抗剂
β -石竹烯	1.70	炎症阻断剂	CB ₂ 激动剂
N-乙酰半胱氨酸	1.20	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
谷胱甘肽	1.50	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
甲基钴胺素	0.003	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
右泛醇	1.00	乙酰胆碱的合成。抑制亚硝酸盐和 TNF- α , 抑制肺癌细胞增殖	氨基酸, 抗氧化剂
L-茶氨酸	0.70	炎症阻断剂	氨基酸, 抗氧化剂
牛磺酸	0.50	消除上皮细胞中 HOCl 的毒性作用	抗氧化剂
聚山梨醇酯 20	1.70	稳定悬浮液	
植物甘油	89.99	增稠剂	
无菌水	16.94	载体	稀释剂
碳酸氢钠	可变, 以达到	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
	pH=7.2		
防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0285] 实施例10

[0286] 在实施例10中公开了一种药物液体的组合物和制造方法, 所述液体被雾化、汽化

或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、表没食子儿茶素、白藜芦醇、乳化剂、植物油(根据需要)、水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将一定量的氮气吹扫的纯化无菌水或等渗盐水溶液与抗坏血酸粉末或晶体、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)混合并溶解,然后加入一定量的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、预溶解的表没食子儿茶素、预溶解的白藜芦醇和甲基钴胺素,然后加入一定量的植物油(根据需要)并混合,直至液体组合物均匀。可在整个混合期间使用氮气吹扫,以使混合物中水的氧合和化合物的氧化最小化。然后将 β -石竹烯和1,8-桉树脑与乳化剂单独混合,在该混合物均匀后,然后缓慢加入到混合物中并缓慢混合,直到其溶解在液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合可在零或低顶空反应器中进行,以进一步使混合物中 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发和化合物的氧化最小化。如果将一定量的 β -石竹烯和1,8-桉树脑以大于1,8-桉树脑和 β -石竹烯在混合物中的溶解度的浓度加入到混合物中,则可以在加入合适的乳化剂,例如Tween 20(也称为聚山梨醇酯20)和聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯的情况下,将 β -石竹烯和1,8-桉树脑乳化在液体组合物中。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液或乳液以及最小化 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发所需的混合。

[0287] 实施例10中液体组合物的使用方法包括但不打算限于将一定量的组合物置于电子烟汽化装置、电子热汽化装置、超声电子烟汽化装置、喷雾器或吸入器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的雾化蒸汽。在实施例10中可被雾化或汽化的作为TRPA1拮抗剂的液体组合物组分可任选地由与单独使用1,8-桉树脑时相比,总浓度范围相同或不同的龙脑或1,8-桉树脑和龙脑的混合物制成。表10中公开了这种可雾化的液体组合物。所述可雾化的液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。

[0288] 表10.含有多酚的基础液体

[0289]

成分	重量百分比(%)	功能	来源	次要作用
1,8-桉树脑	0.1-10	TRPA1 拮抗剂	以下各项的纯化合物或精油: 多苞叶尤加利; 蓝桉; 狭叶桉; 赤桉; 谷桉; 蓝桉; 迷迭香	TRPM8 激动剂, 调节免疫功能, 抑细菌抑真菌, 抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯 B4 (LTB4)、血栓烷 B2 (TXB2)和前列腺素 E2 (PGE2)的产生
β -石竹烯	0.1-10	CB ₂ 激动剂	以下各项的纯化合物或精油: 丁香、黑葛缕子、肉桂属的种、啤酒花、黑胡椒、大麻、迷迭香、罗勒属的种、牛至	镇痛、抗炎、神经保护、抗抑郁、抗焦虑和抗肾毒性, 抑制促炎细胞因子的产生, 例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。
N-乙酰半胱氨酸	0.1-10	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	谷胱甘肽前体, 增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度, 调节免疫功能, 抑制 NF- κ B 激活, 调

[0290]

				节免疫功能，参与肺上皮宿主防御系统，放射性核素和重金属螯合物
谷胱甘肽	0.1-20	抗氧化剂，天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制 NF-kB 激活，放射性核素和重金属螯合物
抗坏血酸	0.01-10	维生素	维生素，天然抗氧化剂	减少维生素 C 缺乏，调节免疫功能，抑制前列腺素 E2 (PGE2)，减轻支气管收缩
甲基钴胺素	0.001-10	维生素	维生素，天然抗氧化剂	减少因吸烟导致的维生素 B12 缺乏。降低肺和血清中的氰化物浓度
表没食子儿茶素-3-没食子酸酯	0.05-10	多酚，抗氧化剂	天然来源于茶树的粉末	导致形成表没食子儿茶素-3-没食子酸酯-2'-N-乙酰半胱氨酸加合物。对慢性气道炎症和气道粘液生成异常具有治疗作用。
白藜芦醇	0.1-10	多酚，抗氧化剂	合成的	抗细菌、抗真菌、抗肿瘤、抗炎、激活抗衰老酶 1

				(SIRT1)、减少肺组织中的嗜中性粒细胞和促炎细胞因子	
	植物甘油	0.0-95	增稠剂	基于植物合成的	风味和蒸汽产生、流变性控制、粘度调整剂
[0291]	乳化剂	0.1-2.0	稳定悬浮液	天然或合成的	
	无菌水	5.0-98	载体	过滤水	稀释剂
	碳酸氢钠	可变	pH 调节	天然矿物	上皮细胞中的天然缓冲剂
	防腐剂	可变	化学和生物稳定性	天然或合成的	

[0292] 实施例11

[0293] 在实施例11中公开了一种药物液体的组合物和制造方法,所述药物液体被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、大麻二酚、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物甘油、水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将一定量的氮气吹扫的纯化无菌水或等渗盐水溶液与抗坏血酸粉末或晶体、碳酸氢钠和防腐剂(如果需要)混合并溶解,然后加入一定量的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽和甲基钴胺素,然后加入一定量的植物甘油(根据需要)并混合,直至液体组合物均匀。可在整个混合期间使用氮气吹扫,以使混合物中水的氧合和化合物的氧化最小化。将大麻二酚溶解在 β -石竹烯和1,8-桉树脑的混合物中,有限混合以使 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发损失最小化。在该步骤之后,将大麻二酚、 β -石竹烯、1,8-桉树脑混合物与乳化剂单独混合,在该混合物均匀后,然后缓慢加入到混合物中并缓慢混合,直到其溶解在液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合可在零或低顶空反应器中进行,以进一步使混合物中 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发和化合物的氧化最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液或乳液以及最小化 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发所需的混合。

[0294] 实施例11中液体组合物的使用方法包括但不打算限于将一定量的组合物置于电子烟汽化装置、电子热汽化装置、超声汽化装置、喷雾器或吸入器中,并吸入由产生雾化混合物而得到的雾化蒸汽。在实施例11中可被雾化或汽化的作为TRPA1拮抗剂的液体组合物组分可任选地由与单独使用1,8-桉树脑时的浓度范围相比,总浓度范围相同或不同的龙脑或1,8-桉树脑、 β -石竹烯和/或龙脑的混合物制成。在该液体组合物的另一个实施方案中,大麻二酚可以被一种或多种大麻素化合物替代,包括但不限于9-四氢大麻酚(δ -9-THC)、9-THC丙基类似物(THC-V)、大麻二酚(CBD)、大麻二酚丙基类似物(CBD-V)、大麻酚(CBN)、大麻环萜酚(CBC)、大麻环萜酚丙基类似物(CBC-V)、大麻萜酚(CBG)。表11中示出了这种可雾化的液体组合物。可雾化液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可

含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。

[0295] 表11.含有CBD的基础液体

[0296]

成分	重量百分比(%)	功能	来源	次要作用
1,8-桉树脑	0.1-10	TRPA1 拮抗剂	以下各项的纯化合物或精油: 多苞叶尤加利; 蓝桉; 狭叶桉; 赤桉; 谷桉; 蓝桉; 迷迭香	TRPM8 激动剂, 调节免疫功能, 抑细菌抑真菌, 抑制肿瘤坏死因子-a (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯 B4 (LTB4)、血栓烷 B2 (TXB2)和前列腺素 E2 (PGE2)的产生

[0297]

β -石竹烯	0.1-10	CB ₂ 激动剂	以下各项的纯化合物或精油：丁香、黑葛缕子、肉桂属的种、啤酒花、黑胡椒、大麻、迷迭香、罗勒属的种、牛至	镇痛、抗炎、神经保护、抗抑郁、抗焦虑和抗肾毒性，抑制促炎细胞因子的产生，例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。
大麻二酚	0.005-5	抗炎	天然的，大麻油，纳米乳液，纯化晶体，全谱	抑制肿瘤坏死因子-a (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP-2)、趋化因子(C-X-C 基序)配体 2 (CXCL2)的产生。通过腺苷 A2A 受体抑制腺苷摄取和信号传导。抗癌。
N-乙酰半胱氨酸	0.1-10	抗氧化剂，天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	谷胱甘肽前体，增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制 NF-kB 激活，调节免疫功能，参与肺上皮宿主防御系统，放射性核素和重金属螯合物
谷胱甘肽	0.1-20	抗氧化剂，天然的含巯基	合成的	增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制

[0298]

		氨基酸的 化合物		NF-kB 激活, 放射性 核素和重金属螯合 物
抗坏血酸	0.01-10	维生素, 天然抗氧化 剂	合成的	减少维生素 C 缺乏, 调节免疫功能, 抑制 前列腺素 E2 (PGE2), 减轻支气管 收缩
甲基钴胺素	0.001-10	维生素, 天然抗氧化 剂	合成的	减少因吸烟导致的 维生素 B12 缺乏。降 低肺和血清中的氮 氧化物浓度
植物甘油	0.0-95	增稠剂	基于植物合 成的	风味和蒸汽产生、流 变性控制、粘度调整 剂
聚山梨醇酯 20	0.1-2.0	乳化剂	合成的	
无菌水	5.0-98	载体	过滤水	稀释剂
碳酸氢钠	可变	pH 调节	天然矿物	上皮细胞中的天然 缓冲剂
防腐剂	可变	化学和生 物稳定性	天然或合成 的	

[0299] 实施例12

[0300] 在实施例12中公开了一种药物液体的组合物和制造方法, 所述药物液体被雾化、汽化或两者, 其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、尼古丁、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物甘油、水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成: 将一定量的氮气吹扫的纯化无菌水或等渗盐水溶液与抗坏血酸粉末或晶体、碳酸氢钠和防腐剂(如果需要)混合并溶解, 然后加入一定量的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽和甲基钴胺素。混合该混合物后, 将一定量的尼古丁盐加入到一定量的植物甘油(如果使用)中, 以溶解尼古丁盐。然后将尼古丁盐-植物甘油混合物加入到水、抗坏血酸、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽混合物中, 并混合, 直至液体组合物均匀。可在整个混合期间使用氮气吹扫, 以使混合物中水的氧合和化合物的氧化最小化。或者, 如果制剂中使用游离碱(未质子化的尼古丁), 则将未质子化的尼古丁溶解在 β -石竹烯和1,8-桉树脑的混合物中, 有限混合以使 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发损失最小化。在该步骤之后, 将尼古丁、 β -石竹烯、1,8-桉树脑混合物与乳化剂单独混合, 在该混合物均匀后, 然后缓慢加入到植物甘油-水混合物中并缓

慢混合,直到其溶解在液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合可在零或低顶空反应器中进行,以进一步使混合物中 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发和化合物的氧化最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀溶液或乳液以及最小化 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发所需的混合。

[0301] 实施例12中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于电子烟汽化装置、热汽化装置、电子烟汽化笔、超声电子烟汽化装置或电子烟的电子烟汽化模块中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。优选的电子烟汽化装置是具有温度控制且温度限制在200°C上限的装置。可雾化药物液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。表12中公开了这种液体组合物。

[0302] 表12. 含有尼古丁的基础液体

成分	重量百分比(%)	功能	来源	次要作用
[0303] 1,8-桉树脑	0.1-10	TRPA1 拮抗剂	以下各项的纯化合物或精油: 多苞叶尤加利; 蓝桉; 狭叶桉; 赤桉;	TRPM8 激动剂, 调节免疫功能, 抑细菌抑真菌, 抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-4 (IL-4)、白介素-5 (IL-5)、白三烯 B4

[0304]

			谷桉；蓝桉；迷迭香	(LTB4)、血栓烷 B2 (TXB2) 和前列腺素 E2 (PGE2) 的产生
β -石竹烯	0.1-10	CB ₂ 激动剂	以下各项的纯化合物或精油： 丁香、黑葛缕子、肉桂属的种、啤酒花、黑胡椒、大麻、迷迭香、罗勒属的种、牛至	镇痛、抗炎、神经保护、抗抑郁、抗焦虑和抗肾毒性，抑制促炎细胞因子的产生，例如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。
尼古丁	0.01-5.0	吸烟的替代尼古丁来源	天然提取自黄花烟草 (<i>Nicotiana rustica</i>)，尼古丁盐，纯尼古丁或合成的，未质子化的尼古丁，质子化的尼古丁	

[0305]

N-乙酰半胱氨酸	0.1-10	抗氧化剂，天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	谷胱甘肽前体，增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制 NF-kB 激活，调节免疫功能，参与肺上皮宿主防御系统，放射性核素和重金属螯合物
谷胱甘肽	0.1-20	抗氧化剂，天然的含巯基氨基酸的化合物	合成的	增加上皮细胞衬液和肺谷胱甘肽浓度，调节免疫功能，抑制 NF-kB 激活，放射性核素和重金属螯合物
抗坏血酸	0.01-10	维生素，天然抗氧化剂	合成的	减少维生素 C 缺乏，调节免疫功能，抑制前列腺素 E2 (PGE2)，减轻支气管收缩
甲基钴胺素	0.001-10	维生素，天然抗氧化剂	合成的	减少因吸烟导致的维生素 B12 缺乏。降低肺和血清中的氰化物浓度
植物甘油	0.0-95	增稠剂	基于植物合成的	风味和蒸汽产生、流变性控制、粘度调整剂
聚山梨醇酯 20	0.1-2.0	乳化剂	合成的	
无菌水	5.0-98	载体	过滤水	稀释剂
碳酸氢钠	可变	pH 调节	天然矿物	上皮细胞中的天然缓冲剂
防腐剂	可变	化学和生物稳定性	天然或合成的	

[0306] 实施例13

[0307] 在实施例13中公开了一种药物液体的组合物和制造方法，所述药物液体在超声电

子烟汽化装置或热汽化装置中被雾化、汽化或两者,其包含1,8-桉树脑、 β -石竹烯、尼古丁盐、N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、抗坏血酸、甲基钴胺素、乳化剂、植物油、无菌去离子水、碳酸氢钠(根据需要)和防腐剂(根据需要)。制造方法由以下组成:将16.93g氮气吹扫的无菌去离子水与0.01g抗坏血酸粉末混合并溶解抗坏血酸,然后加入1.20g N-乙酰半胱氨酸、1.53g谷胱甘肽、0.003g甲基钴胺素,并混合,直至液体组合物均匀。将1.75g尼古丁盐(54%尼古丁)加入到87.93g植物油中,并混合,直至尼古丁盐溶解。然后加入1.08g 1,8-桉树脑、1.08g β -石竹烯和1.18g聚山梨醇酯20一起的混合物,并缓慢混合,直至它们一起溶解,有限混合以使 β -石竹烯和1,8-桉树脑的挥发损失最小化。然后将植物油-尼古丁混合物加入到 β -石竹烯、1,8-桉树脑和聚山梨醇酯20的混合物中,并缓慢混合以产生稳定的单相均匀溶液,并使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。然后加入水、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸和甲基钴胺素,并缓慢混合直至均匀。然后测量溶液的pH值,并加入一定量的碳酸氢钠,以将pH值升至7.20。可以加入一定量的防腐剂,或者在使用前将混合物冷藏。实施例13中的液体组合物可以用小于87.93g的量的植物油制备,并且可以通过增加响应量的加入的氮气吹扫水来减少该量。

[0308] 实施例13中液体组合物的组合物的使用方法包括但不打算限于将组合物置于电子烟汽化装置、热汽化装置、电子烟汽化笔、超声电子烟汽化装置或电子烟汽化模块中,并吸入由产生雾化混合物而得到的蒸汽。优选的电子烟汽化装置是具有温度控制且温度限制在200°C上限的装置。可雾化药物液体组合物可转移到可储存一剂或多剂的容器中,容器的顶空中可含有或不含氮气,并且容器可被冷藏或不被冷藏。表13中公开了这种液体组合物。

[0309] 表13.含有尼古丁的优选基础电子烟液体

[0310]

成分	重量百分比(%)	功能	主要作用
1,8-桉树脑	1.08	炎症阻断剂, 抗癌	TRPA1 拮抗剂
β -石竹烯	1.08	炎症阻断剂	CB ₂ 激动剂
尼古丁	1.75	尼古丁盐	吸烟的替代尼古丁来源
N-乙酰半胱氨酸	1.20	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
谷胱甘肽	1.53	增加上皮液和肺组织谷胱甘肽浓度	抗氧化剂, 天然的含巯基氨基酸的化合物
抗坏血酸	0.01	增加上皮液和肺组织维生素 C 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
甲基钴胺素	0.00300	增加上皮液和肺组织维生素 B12 浓度	维生素, 天然抗氧化剂
植物甘油	87.93	增稠剂	
聚山梨醇酯 20	1.18	乳化剂	
无菌水	16.93	载体	等渗稀释剂
碳酸氢钠	可变, 以达到 pH=7.2	pH 调节	将 pH 值调节至 7.20
防腐剂	根据需要可变	化学和生物稳定性	

[0311] 实施例14

[0312] 在实施例14中公开了一种药物液体的优选组合物和制造方法, 所述药物液体在超声电子烟汽化装置或热汽化装置中被雾化、汽化或两者, 所述超声汽化装置或热汽化装置是戒烟和呼吸系统健康改善组合产品的一部分。戒烟方法由四种单独的液体组合物组成, 它们被雾化和吸入, 每种组合物含有相似浓度的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、1,8-桉树脑、 β -石竹烯、甲基钴胺素、乳化剂、植物甘油和水。

[0313] 在这个实施例中,戒烟首先通过使用超声电子烟汽化装置或电子热液体雾化装置以尼古丁替代疗法消除燃烧香烟的使用来实现。本发明中的戒烟方法利用了尼古丁逐级减少过程,通过该过程,随着时间的推移,使用较高至较低的尼古丁浓度来减少尼古丁的日消耗量,从而达成制剂中尼古丁的完全消除。在这种戒烟方法中,有四个尼古丁减少步骤,作为吸烟和尼古丁成瘾戒断系统的一部分。戒烟的第一步包括从吸烟转向使用电子热液体雾化装置来消耗尼古丁。本发明的独特和与众不同的特征在于,除了提供导致个体完全戒断尼古丁的尼古丁替代疗法之外,该制剂还额外提供修复呼吸系统损伤和由个体吸烟史引起的疾病的健康益处。由吸入雾化的N-乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽、1,8-桉树脑、 β -石竹烯和甲基钴胺素达成的健康益处是使用TRPA1拮抗剂、CB2激动剂、肺、上皮细胞衬液和上皮组织中谷胱甘肽替代、谷胱甘肽前体N-乙酰半胱氨酸的抗氧化治疗和维生素B12替代疗法的多功能机制的结果。

[0314] 使用四个步骤中的第一个步骤来减少个人的每日尼古丁量的方法是通过汽化表14中公开的制剂每天吸入大约20mg尼古丁。表14提供了步骤1的制剂。基于每天使用150次喷射从超声汽化装置、热液体雾化装置;不限于电子烟汽化装置或电子烟的汽化的大约1mL液体的消耗量,尼古丁的日消耗量约为20mg。表14中公开的组合物的其它非载体组分的日剂量如下:谷胱甘肽(19.65mg);N-乙酰半胱氨酸(13.76mg);1,8-桉树脑(10.87mg); β -石竹烯(5.34mg);以及维生素B12(9.38 μ g)。乳化剂,例如聚山梨醇酯20可以9.73mg提供;无菌去离子水可以212mg提供;并且植物甘油可以1,096mg提供。根据个人的吸烟史、其尼古丁成瘾的性质、其对尼古丁成瘾的易感性、其戒烟的意愿以及其心理支持系统,通过表14中公开的步骤1制剂的雾化,个人消耗组合物的时间可以是可变的。个人使用步骤1尼古丁替代组合物的时间可能短至两周,长至数月。例如,步骤1的持续时间可以是40到60天。本领域普通技术人员将认识到,表14中确定的每种组分的精确浓度可以在一个范围内变化,以主要实现与使用表14中确定的实际浓度相同的结果。去离子水和植物甘油的使用也可以根据所使用的液体雾化装置的类型而变化。例如,如果使用喷雾装置或超声汽化装置来提供液体组合物的气溶胶相,则植物甘油的浓度可以大大降低或甚至完全消除,并用水相来补充。类似地,如果使用喷雾装置或超声汽化装置,则去离子水可以用与肺上皮细胞衬液等渗的简单盐水溶液代替,例如,大约0.9%氯化钠。本领域普通技术人员将认识到,如果使用电子热汽化装置、电子烟汽化装置、电子烟笔、超声汽化装置或电子烟来递送表14中的组合物,则水相可以主要由植物甘油或另一种非水相载体代替。本领域普通技术人员还将认识到,表14中公开的每种组分的浓度可以通过增加或减少组合物的总液体体积来增加或减少,以适应所使用的特定液体雾化装置和装置递送表14中确定的大约1mL剂量液体组合物所需的喷吐次数或持续时间。

[0315] 在该戒烟系统的步骤1中,本发明的一个实施方案是提供与使用该系统之前,个体吸烟时通常进行的大约相似数量的喷吐。这有助于满足与吸烟相关的口欲滞留。可编程电子汽化装置基本上可以改变每毫升表14中公开的液体组合物所用的喷吐次数。本领域普通技术人员将认识到,如果想要戒烟的人不能进入该戒烟系统的下一步骤,那么留在步骤1的健康益处将优于该人如果恢复吸烟达到比步骤1中所设想更长的时间,包括许多年。

[0316] 表14. 戒烟电子烟液体-步骤1

化合物	液体浓度	单位	150次喷射的剂量	单位
谷胱甘肽	19.65	mg/mL	19.650	mg
N-乙酰半胱氨酸	13.76	mg/mL	13.760	mg
1,8-桉树脑	10.87	mg/mL	10.870	mg

[0317]

β -石竹烯	5.34	mg/mL	5.340	mg
尼古丁盐(54%尼古丁)	20.00	mg/mL	20.000	mg
维生素 B12	9,38	μ g/mL	9,38	μ g
聚山梨醇酯 20	9.73	mg/mL	9.730	mg
无菌去离子水	212.23	mg/mL	212.230	mg
植物甘油	1096.55	mg/mL	1096.550	mg

[0318] 基于每毫升150次喷射的剂量

[0319] 作为戒烟方法的一部分,步骤2是基于每天使用125次喷射从超声电子烟汽化装置或电子热液体雾化装置汽化的大约1mL液体的消耗量。如表15的组合物所公开,尼古丁的日消耗量约为14mg。个人使用步骤2尼古丁替代制剂的时间可能短至两周,长至两个月,例如14至30天。本发明的一个实施方案是使个体减少与其吸烟习惯和行为相关的口欲滞留。因此,喷射次数从步骤1中的每天150次喷射减少到步骤2中的每天125次喷射。本领域普通技术人员将认识到,如果想要戒烟的人不能进入该戒烟系统的下一步骤,那么留在步骤2的健康益处将优于该人如果恢复吸烟达到比步骤2中所设想更长的时间,包括许多年。

[0320] 表15. 戒烟电子烟液体-步骤2

[0321]

化合物	液体浓度	单位	125 次喷射的剂量	单位
谷胱甘肽	19.69	mg/mL	19.69	mg
N-乙酰半胱氨酸	13.79	mg/mL	13.79	mg
1,8-桉树脑	10.90	mg/mL	10.90	mg
β -石竹烯	5.35	mg/mL	5.35	mg
尼古丁盐(54%尼古丁)	14.01	mg/mL	14.01	mg
维生素 B12	9.85	μ g/mL	9.85	μ g
聚山梨醇酯 20	9.71	mg/mL	9.71	mg
去离子水	212.70	mg/mL	212.70	mg
植物甘油	1112.88	mg/mL	1112.88	mg

[0322] 基于每毫升125次喷射的剂量

[0323] 作为戒烟方法的一部分,步骤3是基于每天使用75次喷射从超声电子烟汽化装置或电子热液体雾化装置汽化的大约1mL液体的消耗量。如表16的组合物所公开,尼古丁的日消耗量约为5mg。个人使用步骤3尼古丁替代制剂的时间可能短至两周,长至两个月,例如14至30天。喷射次数从步骤2中的每天125次喷射减少到步骤3中的每天75次喷射。本领域普通技术人员将认识到,如果想要戒烟的人不能进入该戒烟系统的下一步骤,那么留在步骤3的健康益处将优于该人如果恢复吸烟达到比步骤3中所设想更长的时间,包括许多年。

[0324] 表16. 戒烟电子烟液体-步骤3

[0325]

化合物	液体浓度	单位	75 次喷射的剂量	单位
谷胱甘肽	19.76	mg/mL	19.76	mg
N-乙酰半胱氨酸	13.83	mg/mL	13.83	mg
1,8-桉树脑	10.93	mg/mL	10.93	mg
β -石竹烯	5.36	mg/mL	5.36	mg
尼古丁盐(54%尼古丁)	5.00	mg/mL	5.00	mg
维生素 B12	9.88	μ g/mL	9.88	μ g
聚山梨醇酯 20	9.78	mg/mL	9.78	mg

[0326]	去离子水	212.39	mg/mL	212.39	mg
	植物甘油	1137.42	mg/mL	1137.42	mg

[0327] 基于每毫升75次喷射的剂量

[0328] 作为戒烟方法的一部分,步骤4是基于每天使用75次喷射从超声电子烟汽化装置或电子热液体雾化装置汽化的大约1mL液体的消耗量,如表17的组合物所公开的,尼古丁的日消耗量完全消除。个人使用步骤4尼古丁替代制剂的时间将取决于该人的呼吸健康状况以及呼吸系统损伤的类型和该人因其吸烟史的影响而患有的肺病。个人使用步骤4组合物的时间可以是几个月、几年或几十年。

[0329] 表17. 戒烟电子烟液体-步骤4-无尼古丁

[0330]	化合物	液体浓度	单位	75次喷射的剂量	单位
	谷胱甘肽	19.79	mg/mL	19.79	mg
	N-乙酰半胱氨酸	13.86	mg/mL	13.86	mg
	1,8-桉树脑	10.95	mg/mL	10.95	mg
	β -石竹烯	5.37	mg/mL	5.37	mg
	维生素B12	9.90	μ g/mL	9.90	μ g
	聚山梨醇酯20	9.80	mg/mL	9.80	mg
	去离子水	213.77	mg/mL	213.77	mg
	植物甘油	1151.05	mg/mL	1151.05	mg

[0331] 基于每毫升75次喷射的剂量

[0332] 或者,步骤4可以由以下组成:利用喷雾器或超声电子烟汽化装置来提供与个体过去吸烟史相关的呼吸性肺病的持续治疗。或者,在步骤4中公开的雾化器制剂可以在表2、表5或表8中公开的制剂,其可以优选用于在该戒烟系统中的步骤3之后的喷雾,因为它们包含 β -石竹烯, β -石竹烯是CB2激动剂并且有助于成瘾戒断。

[0333] 实施例14中提供的四种液体制剂的制造方法包括将一定量的氮气吹扫的纯净水与一定量的N-乙酰半胱氨酸、一定量的谷胱甘肽、一定量的甲基钴胺素混合,然后加入一定量的植物甘油并混合,直到液体组合物均匀。然后向混合物中加入先前混合的一定量的1,8-桉树脑、 β -石竹烯和一定量的聚山梨醇酯20的混合物,并缓慢混合,直至其溶解在液体中,使1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发最小化。混合仅限于产生稳定的单相均匀悬浮液以及最小化1,8-桉树脑和 β -石竹烯的挥发所需的混合。在实施例14中可被雾化或汽化的液体组合物可任选地由总浓度范围与实施例14中单独存在的1,8-桉树脑相同的龙脑、 β -石竹烯或以下混合物制成:1,8-桉树脑与龙脑和 β -石竹烯中的一种或多种的混合物。应测量每种液体组合物的pH值,并用碳酸氢钠将pH值调节至7.20。如果液体组合物不是在无菌条件下制造的,那么可以加入防腐剂来改善制剂的物理、化学和生物稳定性。实施例14中的液体组合物可以用小于表14、15、16和17中公开的量的一定量的植物甘油制成,并且可以通过增加相应量的加入的氮气吹扫水来减少该量。

[0334] 实施例15

[0335] 对五名患者进行一项临床前试验,这些患者是当前吸烟者或曾吸烟者,既往诊断

为患有哮喘或COPD。优选的液体药物组合物使用市售的电子热电子烟汽化笔汽化,该笔具有3.0mL的可再填充罐、1300mAh的可再充电锂离子电池和在3.7伏下工作的0.50hm线圈(Kanger **Tech®** SUBVOD-Kit™)。在长达73天的时间里,患者每天至少吸入40次喷射。在治疗前、治疗期间和治疗结束时进行肺活量测定法测试,包括1秒后用力呼气量(FEV1)和用力肺活量(FVC)测量。肺活量测定法是最常进行的肺功能测试,并且在诊断肺异常的存在和类型、对其严重程度进行分类和评估治疗结果方面发挥着重要作用。还就患者的呼吸能力、能量水平以及总体幸福感和健康状况对患者进行了访谈。

[0336] 每个患者遵循的程序由以下组成:将表18中公开的优选液体组合物置于带有滴管的电子烟笔罐中,然后按压电子烟笔侧面的开始按钮以启动线圈的加热,同时患者通过外接的烟嘴口吸入雾化液体。

[0337] 表18.临床前试验液体组合物

化合物	液体浓度	单位	40次喷射的剂量	单位
谷胱甘肽	19.09	mg/mL	10.18	mg
N-乙酰半胱氨酸	14.16	mg/mL	7.55	mg
1,8-桉树脑	19.94	mg/mL	10.63	mg
维生素 B12	39.33	µg/mL	20.98	µg
聚山梨醇酯 20	11.89	mg/mL	6.34	mg
去离子水	199.84	mg/mL	106.58	mg
植物甘油	1103.89	mg/mL	400.89	mg

[0338]

[0339] 剂量基于患者使用的每毫升75次喷射和每天40次喷射的剂量

[0340] 患者每天从电子烟笔吸入至少75次喷射。在开始治疗之前,作为测试的一部分,记录每名患者过去和现在的吸烟史、年龄、身高、体重、性别和种族,以允许计算正常FEV1和FVC值。如表19所示,所有个体都有吸烟史,只有1名患者目前吸烟。如表19所示,患者被诊断患有COPD或哮喘。在进行液体雾化治疗之前,每名患者都要进行肺活量测定测试,以测量FEV1和FVC,从而提供基线条件。这些结果与使用来自疾病控制和预防中心国家职业安全与健康研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, Centers for Disease Control and Prevention)的Hankinson等人(1999)的方法计算的正常值进行了比较。患者病史和肺活量测定测试结果总结在表19中。使用基于年龄、身高、性别和种族为每个个体计算的正常FEV1值以及治疗前的基线FEV1测量值,计算每名患者的正常FEV1值百分比,以提供基线条件来比较治疗结果。

[0341] 表19.CuraBreath临床前试验数据

[0342]

参数	患者身份					
	ID	102	103	104	105	106
性别	M/F	F	M	F	F	M
身高	cm	161	185	152	156	176
年龄	岁	61	45	67	39	38
体重	lb.	140	210	107	117	181
既往患者诊断		COPD	COPD	哮喘	COPD	COPD
主动吸烟者		是	否	否	否	否
主动吸烟年数	年	20	15	28	10	6

[0343]

计算的正常 FEV1	L	2.47	4.44	1.98	2.80	4.18
计算的正常 FVC	L	3.20	5.67	2.60	3.40	5.22
计算的正常 FEV1/FVC 比	%	77.19	78.31	76.15	82.35	80.08
基线患者测量值, 时间(天)	天	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
测量的 FEV1	L	1.70	2.84	1.33	1.90	2.82
测量的 FVC	L	2.16	3.55	1.63	2.23	3.55
测量的百分比 FEV1/FVC 比	%	78.70	80.00	81.60	85.20	79.44
正常 FEV1 百分比	%	68.83	63.96	67.17	67.86	67.46
正常 FVC 百分比	%	67.50	62.61	62.69	65.59	68.01
中间患者测量值, 时间(天)	天	21	21	21	21	21
测量的 FEV1	L	2.01	3.35	1.6	2.28	3.3
测量的 FVC	L	2.45	4.1	1.98	2.61	4.12
测量的 FEV1/FVC 百分比的比	%	82.04	81.71	80.81	87.36	80.10
正常 FEV1 百分比	%	81.38	75.45	80.81	81.43	78.95
正常 FVC 百分比	%	76.56	72.31	76.15	76.76	78.93
最终患者测量值, 时间(天)	天	42	73	53	53	53
测量的 FEV1	L	2.25	4.16	1.93	2.55	3.92
测量的 FVC	L	2.6	4.98	2.23	2.95	4.7
测量的 FEV1/FVC 百分比的比	%	86.54	83.53	86.55	86.44	83.40

	正常 FEV1 百分比	%	91.09	93.69	97.47	91.07	93.78
	正常 FVC 百分比	%	81.25	87.83	85.77	86.76	90.04
[0344]	总 FEV1 可逆性百分比	%	32.35	46.48	45.11	34.21	39.01
	总 FVC 可逆性百分比	%	20.37	40.28	36.81	32.29	32.39

[0345] 女性的肺活量通常比男性小,从表19中可以看出,3名女性患者的基线FEV1容量(治疗前的FEV1基线值为1.33L至1.70L)低于2名男性患者(治疗前的FEV1基线值为2.82L至2.84L)。女性患者的正常FEV1值计算为1.98L至2.80L。男性患者的正常FEV1值为4.18L和4.44L。每名患者的基线FEV1值明显低于健康个体的正常值。对于5名患者,治疗前的正常FEV1值百分比从63.96%到68.83%不等。例如,正常FEV1值百分比小于80%的患有COPD的个体被归类为GOLD2中度COPD。基于这些值,很明显每名患者都表现出明显的气道受限。所有患者的FVC基线容量也明显低于健康个体的正常值,从62.61%到68.01%不等。

[0346] 在治疗21天后和治疗结束时(从42天到73天不等),对每个个体重复吸入呼吸治疗后的肺活量测定法测试。将每名患者的FEV1肺活量测定法测试结果绘制成图表,结果显示在图1中。很明显,随着时间的推移,FEV1值改善的增长率呈线性且显著。女性患者在整个治疗期后的FEV1可逆性值为32.35%、34.21%和45.11%。女性患者在整个治疗期后的用力肺活量(FVC)也增加了20.37%、32.29%和36.81%。患者102是一名61岁的女性,诊断为COPD,吸烟至少28年,并且在进行这些测试时仍然是一名主动吸烟者,其FEV1和FVC分别增加了32.45%和20.37%。患者104是一名被诊断患有哮喘的女性,67岁,是临床前研究中年龄最大的人,已经持续28年吸两包烟。患者104的FEV1可逆性最高,为45.11%。

[0347] 男性通常具有较大的肺活量,这从表19和图1中提供的结果可以明显看出。从图1可以看出,FEV1也随时间呈线性改善,而肺活量测定结果则有实质性改善。男性患者在整个治疗期后的FEV1可逆性值分别为46.48%和39.01%,患者为103和106。男性患者在整个治疗期后的用力肺活量(FVC)也分别增加了40.28%和32.39%。患者103是男性,45岁,已经吸烟15年,并且在进行这些测试时不是主动吸烟者。

[0348] 各种组织与评估COPD患者的改善相关。临床前试验中报告的FEV1结果表明,与由这些组织建立的如下FEV1改善评估标准相比,FEV1有显著改善:America College of Chest Physicians-FEV1>15%;American Thoracic Society-FEV1或FVC>12%;以及>0.200L;GOLD->12%和>0.200L。表19中所示的临床前试验结果表明,FEV1可逆性从32.35%到46.48%不等;FVC可逆性从20.37%到40.28%不等;以及FEV1值改善从0.55L到1.32L不等。

[0349] 实施例16

[0350] 使用优选的可雾化液体对单个患者进行临床前试验,该液体使用市售的便携式超声筛网型喷雾器喷雾,该喷雾器具有5.0mL可再填充的储液器和可充电的锂离子电池(Flyp喷雾器,Convexity Scientific,Inc.)。患者为49岁男性,身高174.86cm,有经诊断的轻度至中度哮喘病史。患者每年有约10到15次需要药物治疗的哮喘发作,这些哮喘发作由季节

性过敏引起,由冷空气诱导,以及由运动诱导。在这些事件中,患者通常使用支气管扩张剂沙丁胺醇作为救援吸入剂,并定期使用糠酸氟替卡松(一种可吸入的皮质类固醇粉末)。该患者还要求使用泼尼松(一种口服皮质类固醇),对于最严重的哮喘发作,每年约1至2次。

[0351] 在第一次喷雾优选的液体组合物之前,患者报告了中度哮喘症状,包括胸闷感以及呼吸困难和完全呼吸的困难。患者在使用喷雾液前持续一周每天吸入沙丁胺醇和糠酸氟替卡松,症状没有实质性缓解。根据以前的哮喘经历和症状,他报告说,如果症状持续下去,他认为他需要使用泼尼松。使用便携式超声筛网喷雾器,患者喷雾1mL液体,该液体包含以下物质:1.10% (w/w) 谷胱甘肽、1.10% (w/w) N-乙酰半胱氨酸、0.80% (w/w) 1,8-桉树脑、0.80% (w/w) β -石竹烯、0.003% (w/w) 甲基钴胺素、0.3% (w/w) 聚山梨醇酯20和95.3% (w/w) 无菌盐水溶液(0.9%盐水)。喷雾后30分钟内,患者报告说,他的胸部感觉明显更放松,胸闷减轻,能够更完全地呼吸,感到更有精力。喷雾治疗后,他完全能够停止服用沙丁胺醇和糠酸氟替卡松。在这单次喷雾事件后,患者报告说,他的症状在接下来的一周内保持改善,尽管在约4至5天后改善程度有所减轻。在药物液体喷雾后三天,该患者接受了肺活量测定测试。患者的正常肺活量测定值计算为 $FEV_1=3.81L$, $FVC=4.89$ (Hankinson, 1999)。单次喷雾治疗后三天测量的肺活量测定值为 $FEV_1=2.99L$, $FVC=3.65L$,正常值百分比对于 $FEV_1=78.4%$, $FVC=74.6%$ 。

[0352] 在单次喷雾治疗后一周,患者开始为期7天的每日喷雾治疗。在开始8天治疗期之前,患者接受了基线肺活量测定测试,结果如下: $FEV_1=3.09L$, $FVC=3.57L$,正常值百分比对于 $FEV_1=81.0%$, $FVC=73.0%$ 。患者持续8天喷雾增加量的喷雾器液体,该液体包含以下物质:0.70% (w/w) 谷胱甘肽、0.70% (w/w) N-乙酰半胱氨酸、0.003% (w/w) 甲基钴胺素和98.4% (w/w) 无菌盐水溶液(0.9%盐水)。在第1至3天,喷雾1.5mL,在第4至8天,喷雾3.0mL。在第7天喷雾液体组合物后,对患者进行肺活量测定测试。喷雾3.0mL液体后的肺活量测定结果为 $FEV_1=3.39L$, $FVC=3.84L$,正常值百分比对于 $FEV_1=86.8%$, $FVC=78.5.0%$ 。与第一次基线肺活量测定值相比, FEV_1 可逆性百分比计算为12%, FVC 可逆性百分比为5.2%。与第一次患者肺活量测定结果相比, $FEV_1/FVC\%$ 比的改善从81.9%增加到88.3%。很明显,该患者在第二次肺活量测定测试中使用了更大百分比的肺活量。

[0353] 患者报告说,即使在治疗的第一周期间只进行了一次喷雾治疗,然后进行了11天的仅中度喷雾治疗,他也没有出现任何哮喘发作,并且在试验期间的任何时候都不必服用处方支气管扩张剂或任何皮质类固醇。患者报告说,他精力更充沛,呼吸更容易、更完全。

[0354] 本说明书中所说明和论述的实施方案仅意在以发明人已知的最佳方式教导本领域技术人员制备和使用本发明。本说明书中的任何内容都不应被视为限制本发明的范围。所有给出的实施例都是代表性的而非限制性的。如本领域技术人员根据上述教导所理解的,在不脱离本发明的情况下,可以修改或改变本发明的上述实施方案。因此,应当理解,在权利要求及其等效物的范围内,本发明可以不同于具体描述的方式实施。

[0355] 参考文献

[0356] Agency for Toxic Substances&Disease Registry (ATSDR) (2012). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

[0357] Allocati, N., Masulli, M., Di Ilio C., and Federici, L. (2018). Glutathione

transferases:substrates,inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases.Oncogenesis,7:8DOI 10.1038/s41389-0170025-3.

[0358] Alderman S.L.,Song C.,Moldoveanu S.C.,and Cole,C.K. (2014) .Particle size distribution of e-cigarette aerosols and the relationship to Cambridge filter pad collection efficiency. *Beiträge Zur Tabakforsch Intl/Contrib Tob Res* 26:183-90.

[0359] American Association for Respiratory Care. (2017) .A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists,4th Edition.

[0360] American Thoracic Society.Standardization of spirometry,1994update. (1995) .Am J Respir Crit Care Med.152:1107-1136.

[0361] Ames,B.N.;Gold,L.S.;Willett,W.C. (1995) .The causes and prevention of cancer.Proc.Natl.Acad.Sci.USA.92,5258-5265.

[0362] Atkuri,K.R.,Mantovani,J.J.,Herzenberg,L.A.,and Herzenberg,L.A. (2007) .N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency.Curr Opin Pharmacol.7(4):355-9.

[0363] Barnes,P.J. (2001) .Th2 cytokines and asthma:an introduction.Respir Res.2001;2(2):64-65.

[0364] Barnes,P.J. (2004) .Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.Pharmacol Rev.56:515-48.

[0365] Barnes,P.J. (2008) .The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.J Clin Invest.2008;118(11):3546-3556

[0366] Benowitz,N.L.,Jacob,P. (1984) .Daily intake of nicotine during cigarette smoking.Clinical Pharmacology and Therapeutics.35:499-504.

[0367] Berthon,G. (1995) .Critical evaluation ofthe stability constants of metal complexes of amino acids with polar side chains(Technical Report) .Pure Appl.Chem.67(7):1117-1240.

[0368] Bessac,B.F.,Sivula,M.,von Hehn,C.A.,Escalera,J.,Cohn,L.,and JordtS.E. (2008) .TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons.J.Clin.Invest.1181899-1910.

[0369] Bhatt,S.P.,Kim,Y.,Harrington,K.F.,et al. (2018) .Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years.Thorax.73:414-421.

[0370] Birdsall,T.C(1998) .Therapeutic applications of taurine.Altern Med Rev.3:128-136.

[0371] Birrell,M.A.,McCluskie,K.,Wong,S,et al. (2005) .Resveratrol,an extract of red wine,inhibits lipopolysaccharide induced airway neutrophilia and inflammatory mediators through an Nf-kappaB-independent mechanism.FASEB.19: 840-841.

[0372] Bouayed J,Bohn T. (2010) .Exogenous antioxidants—Double-edged words in

cellular redox state. *Oxid Med Cell Longev* 3:228-37.

[0373] Bridgeman M.M., Marsden, M., MacNee, W., Flenley, D.C., and Ryle, A.P. (1991). Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine. *Thorax*. 46:39-42.

[0374] Bucca, C., G. Rolla, W. Arossa, E. Caria, F. Nebiolo & S. Baldi. (1989). Effect of ascorbic acid on increased bronchial responsiveness during upper airway infection. *Respiration* 55:214-219.

[0375] Bucca, C., Rolla, G., Oliva, A., and Farina, J.C. (1990). Effect of vitamin C on histamine bronchial responsiveness of patients with allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 65:311-314.

[0376] Bucca, C., G. Rolla, A. Oliva, J.C. Farina. (1992). Effect of Vitamin C on Transient Increase of Bronchial Responsiveness in Conditions Affecting the Airways. in: *Beyond Deficiency: New Views on the Function and Health Effects of Vitamins*, Annals of the New York Academy of Sciences. Volume 669, Issue 1.

[0377] Bucca, C., G. Rolla, A. Oliva, M. Bugiani, W. Arossa, J.C. Farina & E. Concina. (1989). Effect of vitamin C on lung function changes induced by urban smog. XVI World Congress on Diseases of the Chest, 1989. Abstracts Book, p. 270S.

[0378] Bucca, C., G. Rolla, E. Caria, W. Arossa & M. Bugiani. (1989). Effects of vitamin C on airway responsiveness to inhaled histamine in heavy smokers. *Eur. Respir. J.* 2:229-233.

[0379] Buhl, R., Vogelmeier, C., Crittenden, M., Hubbard, R.C., Hoyt, R.F., Wilson, E.M., Cantin, A.M. and Crystal, R.G. (1990). Augmentation of glutathione in the fluid lining the epithelium of the lower respiratory tract by directly administering glutathione aerosol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4603-4607.

[0380] Bump, E.A., and Brown, J.M. (1990). Role of glutathione in the radiation response of mammalian cells in vitro and in vivo. *Pharmacol. Ther.* 47, 117-136.

[0381] Cantin, A.M., North, S.L., Hubbard, R.C. (1987). Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol.* 63: 152-7.

[0382] Cantin, A.M. (1994). Taurine modulation of hypochlorous acid-induced lung epithelial cell injury in vitro. Role of anion transport. *J Clin Investig.*, 93:606-614.

[0383] Carr, T.F., Zeki, A.A., and Kraft, M. (2018). Eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 197:22-37.

[0384] Centers for Disease Control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults—United States, 2005-2016. (2018). *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 67(2):53-9.

[0385] Chan, E.D., Riches, D.W., and White, C.W. (2001). Redox paradox: effect of N-acetylcysteine and serum on oxidation reduction-sensitive mitogen-activated

protein kinase signaling pathways, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* vol. 24, pp. 627-632.

[0386] Chan, K.H., Ho, S.P., Yeung, S.C., So, W.H., Cho, C.H., and Koo, M.W. (2009). Chinese green tea ameliorates lung injury in cigarette smoke-exposed rats. *Respir Med.* 103:1746-1754.

[0387] Chan, K.H., Chan, S.C., Yeung, S.C., Man, R.Y., Ip, M.S., and Mak, J.C. (2012). Inhibitory effect of Chinese green tea on cigarette smoke-induced up-regulation of airway neutrophil elastase and matrix metalloproteinase-12 via antioxidant activity. *Free Radic Res.* 46:1123-1129.

[0388] Conway, J.G., Neptun, D.A., Garvey, L.K., and Popp, J.A. (1987). Carcinogen treatment increases glutathione hydrolysis by gamma-glutamyl transpeptidase. *Carcinogenesis.* 8, 999-1004.

[0389] Crook, T.R., Souhami, R.L., Whyman, G.D., and McLean, A.E. (1986). Glutathione depletion as a determinant of sensitivity of human leukemia cells to cyclophosphamide. *Cancer Res.* 46, 5035-5038.

[0390] De Backer, W., van Overveld, F., and Vandekerckhove, K. (1997). Sputum ECP levels in COPD patients decrease after treatment with N-acetylcysteine (NAC). *Eur Respir J.* 12:225s.

[0391] DeGraff, W.G., Russo, A., and Mitchell, J.B. (1985). Glutathione depletion greatly reduces neocarzinostatin cytotoxicity in Chinese hamster v79 cells. *J. Biol. Chem.* 260, 8312-8315.

[0392] Dekhuijzen, P.N. (2004). Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 23(4):629-636.

[0393] EFSA Response Letter, EFSA-Q-2007-113, 2009

[0394] EI-Sakkar, M.G., and Barghash, A.A. (2006). Study of the Effects of Thymoquinone and Epigallocatechin Gallate on Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress and Inflammatory Responses in Guinea Pigs. *JMRI.* 27(2):128-35.

[0395] Estrela, J.M., Obrador, E., Navarro, J., Lasso De la Vega, M.C. and Pellicer, J.A. (1995). Elimination of ehrlich tumours by atp-induced growth inhibition, glutathione depletion and x-rays. *Nat. Med.*, 1, 84-88.

[0396] Ermis, H., Parlakpınar, H., Gulbas, G., Vardi, N., Polatm A., Cetin, A., et al. (2013). Protective effect of dexpanthenol on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 386:1103-10.

[0397] Erythropel, H.C., Jabba, S.V., De Winter, T.M., et al. (2018). Formation of flavorant-propylene glycol adducts with novel toxicological properties in chemically unstable e-cigarette liquids. *Nicotine Tob Res.* 1-11.

[0398] Erythropel, H.C., Davis, L.M., and De Winter, T.M., et al. (2019). Flavorant-Solvent Reaction Products and Menthol in JUUL E-Cigarettes and Aerosol. *Am J*

Prev Med 2019;57(3):425-427

[0399] Facchinetti, F., Amadei, F., Geppetti, P., Tarantini, F., Di Serio, C., Dragotto, A., Gigli, P.M., Catinella, S., Civelli, M., and Patacchini, R. (2007). Alpha, beta-unsaturated aldehydes in cigarette smoke release inflammatory mediators from human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*.37:617-23.

[0400] Friedman, M., Mackey, B.E., Kim, H.J., Lee, I.S., Lee, K.R., Lee, S.U., Kozukue, E., and Kozukue, N. (2007). Structure-activity relationships of tea compounds against human cancer cells. *J Agric Food Chem* 55:243-253.

[0401] Gilmour, M.I., Jaakkola, M.S., London, S.J., Nel, A.E., Rogers, C.A. (2009). How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect*.114:627-633.

[0402] Gould, N.S., Min, E., Gauthier, S., Chu, H.W., Martin, R., and Day, B.J. (2010). Aging adversely affects the cigarette smoke induced glutathione adaptive response in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.182,1114-1122.

[0403] Gould, N.S., Min, E., Gauthier, S., Martin, R.J., and Day, B.J. (2011b). Lung glutathione adaptive responses to cigarette smoke exposure. *Respir. Res*.12,133.

[0404] Gould, N.S., Min, E., Huang, J., Chu, H., Good, J., Martin, R., and Day, B.J. (2015). Glutathione Depletion Accelerates Cigarette Smoke-Induced Inflammation and Airspace Enlargement. *Toxicological Sciences*,147(2),466-474.

[0405] Grandjean, E.M., Berthet, P., Ruffmann, R., and Leuenberger, P. (2000). Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin Ther*.2000 Feb 22(2):209-21.

[0406] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report

[0407] Hagiwara, S-I., Ishii, Y., and Kitamura, S. (2000) Aerosolized administration of N-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med*.162:225-231.

[0408] Hankinson, J.L., Odencrantz, J.R. and Fedan, K.B. (1999). Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med*,159.

[0409] Hassan, F., Xu, X., Nuovo, G., et al. (2014). Accumulation of metals in GOLD4COPD lungs is associated with decreased CFTR levels. *Respir Res*2014;15:69.

[0410] Hwang, Y.P., Jin, S.W., Choi, J.H., Choi, C.Y., Kim, H.G., Kim, S.J., Kim, Y., Lee, K.J., Chung, Y.C., and Jeong, H.G. (2017). Inhibitory effects of L-theanine on airway inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Food*

Chem.Toxicol.99,162-169.

[0411] Jong,C.J.;Azuma,J.;Schaffer,S.Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine:Prevention of mitochondrial oxidant production.Amino Acids 2012,42,2223-2232.

[0412] C.J.Jong,T.Ito,H.Prentice,J.Y.Wu,S.W.Schaffer,Role of mitochondria and endoplasmic reticulum in taurine-deficiency-mediated apoptosis,Nutrients9 (8) (2017) .

[0413] Juergens,U.R.,Stober,M.,and Vetter H. (1998).Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol(1.8-cineol)in human blood monocytes in vitro.Eur J Med Res.3:508-510.

[0414] Juergens,U.R.,Stober,M.,and Vetter H. (1998).Steroid-like inhibition of monocyte arachidonic acid metabolism and IL-1b production by eucalyptol (1.8-cineol) (in German).Atemw-Lungenkrkh.24:3-11.

[0415] Juergens,U.R.,Schmidt-Schilling,L.,Kleuver,T.,and Vetter,H. (1998) .Antiinflammatory effects of eucalyptol(1.8-cineol)in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo.Eur JMed Res.3:407-412.

[0416] Juergens,U.R.;Engelen,T.;Racke,K.;Stoeber,M.;Gillissen,A.;Vetter,H. (2004).Inhibitory activity of 1,8-cineol(eucalyptol)on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes.Pulm.Pharmacol.Ther.17,281-287.

[0417] Kalra,J.,Chaudhary,A.K.,Prasad,K. (1991) .Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers.Int J Exp Pathol.72:1-7.

[0418] Kalemci,S.,Micili,S.C.,Acar,T.,et al. (2013) .Effectiveness of thymoquinone in the treatment of experimental asthma.Clin Ter.164(3):155-158.

[0419] Kichko,T.I.,Kobal,G.,and Reeh,P.W. (2015) .Cigarette smoke has sensory effects through nicotinic and TRPA1 but not TRPV1 receptors on the isolated mouse Trachea and Larynx.Am.J.Physiol.Lung Cell.Mol.Physiol.309,812-820.

[0420] Kinnula,V.L.,Paakko,P.and Soini,Y. (2004.)Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung.FEBS Lett 569, 1-6.

[0421] Knudson,R.J.,Slatin,R.C.,Lebowitz,M.D.,et al. (1976) .The maximal expiratory flow-volume curve.Normal standards,variability,and effects of age.Am Rev Respir Dis.113:587-600.

[0422] Kozlowski LT,Mehta NY,Sweeney CT,et al. (1998) .Filter ventilation and nicotine content of tobacco in cigarettes from Canada,the United Kingdom,and the United States.Tob Control.7(4):369-375.

[0423] Lambert,J.D.,Sang,S.,Yang,C.S. (2008) .N-Acetylcysteine enhances the lung cancer inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate and forms a new adduct.Free Radic Biol Med.44:1069-1074.

- [0424] Lee, C.H., Chen, J.C., Hsiang, C.Y., Wu, S.L., Wu, H.C. and Ho, T.Y. (2007). Berberine suppresses inflammatory agents-induced interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α productions via the inhibition of IkappaB degradation in human lung cells. *Pharmacol. Res.* 56, 193-201.
- [0425] Leonard, S.S., Wang, S., Shi, X., Jordan, B.S., Castranova, V., and Dubick, M.A. (2000). Wood smoke particles generate free radicals and cause lipid peroxidation, DNA damage, NF κ B activation and TNF- α release in macrophages. *Toxicology* 150 147-157.
- [0426] Li, N., Sioutas, C., Cho, A., Schmitz, D., Misra, C., et al. (2009) Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect.* 111:455-460.
- [0427] Li, X., Hongbao Yang, H., Sun, H. et al. (2017). Taurine ameliorates PM-induced emphysema. *Proceedings of the National Academy of Sciences Nov 2017*, 114(45)E9655-E9664.
- [0428] Liang, Y., Liu, K., Yeung, S., Li, X., Ip, M., and Mak J. (2017). (-)-Epigallocatechin-3-gallate Reduces Cigarette Smoke-Induced Airway Neutrophilic Inflammation and Mucin Hypersecretion in Rats. *Front Pharmacol.* Sep 6;8:618.
- [0429] Lin, A., Liu, M., Ko, H., Perng, H., Lee, T., and Kou, Y. (2015) Lung Epithelial TRPA1 Transduces the Extracellular ROS into Transcriptional Regulation of Lung Inflammation Induced by Cigarette Smoke: The Role of Influxed Ca²⁺. *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 148367.
- [0430] Linden, M., Wieslander, E., Eklund, A., Larsson, K., Brattsand, R. (1998). Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur Respir J* 1:645-650.
- [0431] Liu, H., Ren, J., Chen, H., et al. (2014). Resveratrol protects against cigarette smoke induced oxidative damage and pulmonary inflammation. *J Biochem Mol Toxicol.* 28:465-471.
- [0432] Liu, L., Poon, R., Chen, L., Frescura, A.M., Montuschi, P., et al. (2009). Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ. Health Perspect.* 117:668-674.
- [0433] Liu, Q., Duan, H., Luan, J., Yagasaki, K. and Zhang, G. (2009). Effects of theanine on growth of human lung cancer and leukemia cells as well as migration and invasion of human lung cancer cells. *Cytotechnology.* 59(3), 211.
- [0434] Lloyd, C.M., and Hessel, E.M. (2010). Functions of T Cells in Asthma: More than Just T(H)2 Cells. *Nat. Rev. Immunol.* 10:838-848.
- [0435] Marcinkiewicz, J., and Kontny, E. (2014). Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids.* 46, 7-20.
- [0436] Marrades, R.M., Roca, J., Barberà, J.A., de Jover, L., MacNee, W.,

andRodriguez-Roisin,R.(1997).Nebulized glutathione induces bronchoconstrictionin patients with mild asthma.Am J Respir Crit Care.156:425-30.

[0437] Mena,S.,Benlloch,M.,Ortega,A.,Carretero,J.,Obrador,E.,Asensi,M.,Petschen,I.,Brown,B.D.,and Estrela,J.M.(2007).Bcl-2 and glutathione depletion sensitizes b16 melanoma to combination therapy and eliminates metastatic disease.Clin.Cancer Res.13,2658-2666.

[0438] Meng,Q,Son,Y,Kipen,H,Laskin,D,Schwander,S.,et al.(2017).American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;New York.Vol.195,1.

[0439] Migliore E,Berti G,Galassi C,Pearce N,Forastiere F,et al.(2009).SIDRIA-2 Collaborative Group.Respiratory symptoms in children living near busy roads and their relationship to vehicular traffic:results of an Italian multicenter study(SIDRIA 2).Environ Health.8:27.

[0440] Mitchell,J.B.;Russo,A.(1987).The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity.Br.J.Cancer Suppl.8,96-104.Cancers.3,1300.

[0441] Moldeus,P.,Berggren,M.,andR.(1985).N-Acetylcysteine protection against the toxicity of cigarette smoke and cigarette smoke condensates in various tissues and cells in vitro.Eur J Respir Dis.66:Suppl.139,123-129.

[0442] Moon,H.,Kim,M.J.,Son,H.J.,Kweon,H-J.,Kim,J.T.,Kim,Y.,et al.(2015)Five hTRPA1 Agonists Found in Indigenous Korean Mint,Agastache rugosa.PLoS ONE 10(5):e0127060.

[0443] Mukhopadhyay,I.,Gomes,P.,Aranake,S.,Shetty,M.,Karnik,P.,Damle,M.,Kuruganti,S.,Thorat,S.,Khairatkar-Joshi,N.(2011)Expression offunctional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells.J Recept Signal Transduct Res.31:350-358.

[0444] Nie,Y.,Huang,C.,Zhong,S.,Wortley,M.A.,Luo,Y.,Luo,W.,Xie,Y.,Lai,K.,Zhong,N.,and Nie,Y.(2016).Cigarette smoke extract(CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1(TRPA1)expression via activation of HIF1 α in A549cells.Free Radic Biol Med.99,498-507.

[0445] Obrador,E.,Carretero,J.,Esteve,J.M.,Pellicer,J.A.,Pascual,A.,Petschen,I.,and Estrela,J.M.(2001).Glutamine potentiates tnf-alpha-induced tumor cytotoxicity.Free Radic.Biol.Med.31,642-650.

[0446] Obrador,E.,Carretero,J.,Ortega,A.,Medina,I.,Rodilla,V.,Pellicer,J.A.,and Estrela,J.M.(2002).Gamma-glutamyl transpeptidase overexpression increases metastatic growth of b16 melano ma cells in the mouse liver.Hepatology.35,74-81.

[0447] Odewumi,C.O.,L.M.Latinwo,M.L.Ruden,V.L.D.Badisa,S.Fils-Aime and R.B.Badisa,(2015).Modulation of cytokines and chemokines expression by NAC in cadmium chloride treated human lung cells.Environ.Toxicol.31(11):1612-1616.

- [0448] Odewumi, C.O., Fils-Aime, S., Badisa, V.L., Latinwo, L.M., Ruden, M.L., Ikediobi, C., and Badisa R.B. (2015). Chemoprotective effect of monoisoamyl 2,3-dimercaptosuccinate (MiADMS) on cytokines expression in cadmium chloride treated human lung cells. *Environ Toxicol.* 30(6):704-11.
- [0449] Omaiye, E.E., McWhirter, K., Luo, W., Pankow, J., and Talbot, P. (2019). High-Nicotine Electronic Cigarette Products: Toxicity of JUUL Fluids and Aerosols Correlates Strongly with Nicotine and Some Flavor Chemical Concentrations. *Chemical Research in Toxicology.* 32(6), 1058-1069.
- [0450] Ortega, A., Carretero, J., Obrador, E., and Estrela, J.M. (2008). Tumoricidal activity of endothelium-derived NO and the survival of metastatic cells with high glutathione and bcl-2 levels. *Nitric Oxide.* 19, 107-114.
- [0451] Ortega, A.L., Mena, S., Estrela, J.M. (2011). Glutathione in cancer cell death. *Cancers.* 3:1285.
- [0452] Peace, M.R. et al. Concentration of nicotine and glycols in 27 electronic cigarette formulations. *J Anal Toxicol.* 40, 403-7 (2016).
- [0453] Prousny, J. (2007). The treatment of pulmonary diseases and respiratory-related conditions with inhaled (nebulized or aerosolized) glutathione, *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine.* 5(1) 27-35.
- [0454] Rahman, I., and MacNee, W. (1999). Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am J Physiol* 277 (6 Pt1):L1067-88.
- [0455] Ramani, S., Raspor, B. and Arbnesi, T. (2013). Electrochemical Study of Cadmium (II) Complexation with Cysteine *American Journal of Analytical Chemistry* Vol.4 No.10.
- [0456] Rhoden, C.R., Lawrence, J., Godleski, J.J., and Gonzalez-Flecha, B. (2004). N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol Sci.* 79:296-303.
- [0457] Ribeiro, A., Ferraz-de-Paula, V., Pinheiro, M.L., Vitoretto, L.B., Mariano-Souza, D.P., Quinteiro-Filho, W.M., et al. (2012). Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A_{2A} receptor. *Eur J Pharmacol.* 678:78-85.
- [0458] Richter, P.A., Bishop, E.E., Wang, J., and Swahn, M.H. (2009). Tobacco smoke exposure and levels of urinary metals in the U.S. youth and adult population: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Int J Environ Res Public Health.* 6:1930-46.
- [0459] Rusznak, C., Mills, P.R., Devalia, J.L., Sapsford, R.J., Davies, R.J., Lozewicz, S. (2000). Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1 β and sICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary

disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*.23:530-536.

[0460] Sahiner,U.M.,Birben,E.,Erzurum,S.Sackesen,C.and Kalayci,O. (2011) , Oxidative stress in asthma. *World Allergy Organization Journal*,4:151-8.

[0461] Sahu,S.K.,Tiwari,M.,Bhangare,R.C.,and Pandit,G.G. (2013) .Particle Size Distribution of Mainstream and Exhaled Cigarette Smoke and Predictive Deposition in Human Respiratory Tract. *Aerosol Air Qual Res*.13:324-32.

[0462] Santini,M.T.,Straface,E.,Cipri,A.,Peverini,M.,Santulli,M.,andMalorni,W. (1997) .Structural alterations in erythrocytes from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Haemostasis*.27:201-210.

[0463] Schaefer,E.A.,Stohr,S.,Meister,M.,Aigner,A.,Gudermann,T.and Buech,T.R. (2013) .Stimulation of the chemosensory TRPA1 cation channel by volatile toxic substances promotes cell survival of small cell lung cancer cells. *Biochemical pharmacology*.85(3):426-438.

[0464] Schmid,G.,Li,B.E.,Straface,E.,et al. (2002) .N-acetylcysteine (NAC) counteracts erythrocyte damage and is useful in the management of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*.165:A227.

[0465] Straface,E.,Matarrese,P.,Gambardella,L.et al. (2000) .N-acetylcysteine counteracts erythrocyte alterations occurring in chronic obstructive pulmonary disease," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol.279,no.2,pp.552-556.

[0466] Sundblad,B.M.,Ji,J.,Levänen,B.,et al. (2016) .Extracellular cadmium in the bronchoalveolar space of long-term tobacco smokers with and without COPD and its association with inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.11:1005-1013.

[0467] Turcotte,C.,Blanchet,M.R.,Laviolette,M.,Flamand,N. (2016) .The CB2receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci*.73(23):4449-4470.

[0468] U.S.Department of Health and Human Services. (2006) .The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke:a report of the surgeon general;U.S.Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health:Atlanta,GA,USA.

[0469] U.S.Department of Health and Human Services. (2014) .The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress:A Report of the Surgeon General. Atlanta:U.S.Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.165:A227.

[0470] Wang,L.,Qu,G.,Gao,Y.,Su,L.,Ye,Q.,Jiang,F.,Zhao,B.,and Miao,J.B. (2018) .A small molecule targeting glutathione activates Nrf2 and inhibits

cancer cell growth through promoting Keap-1 S-glutathionylation and inducing apoptosis. *RSC Adv.* 8, 792.

[0471] Wang, S., Zhai, C., Zhang, Y., Yu, Y., Zhang, Y., Ma, L., Li, S. and Qiao, Y. et al. (2016). Cardamonin, a Novel Antagonist of hTRPA1 Cation Channel, Reveals Therapeutic Mechanism of Pathological Pain. *Molecules*. Aug 29; 21(9).

[0472] Witschi, A., Reddy, S., Stofer, B., and Lauterburg, B.H. (1992). The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol.* 43:667-9.

[0473] Wittmann, M., Petro, W., Kaspar, P., Repges, R., Dethlefsen, U. (1998). Therapy with expectorants: a double-blind randomised study comparing ambroxol and cineol (in German). *Atemw-Lungenkrkh.* 24:67-74.

[0474] World Health Organization. (2011). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011. Geneva: World Health Organization.

[0475] World Health Organization. (2018) <https://www.who.int/respiratory/asthma/en/>

[0476] Wu, Y.T., Yen, S.L., Li, C.F. (2016). Overexpression of transient receptor protein cation channel subfamily a member 1, confers an independent prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer.* 7(10):1181-1188.

[0477] Xu, D., Wan, C., Wang, T., Tian, P., Li, D., Wu, Y., Fan, S., Chen, L., Shen, Y., and Wen, F. (2015). Berberine attenuates cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice. *Int J Clin Exp Med.* 8, 8641-8647.

[0478] Xu, S., Ma, H., Bo, Y., and Shao, M. (2019). The oncogenic role of CB2 in the progression of non-small-cell lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 117, 109080.

[0479] Xu, X., Bishop, E.E., Kennedy, S.M., Simpson, S.A., and Pechacek, T.F. (2014). Annual Healthcare Spending Attributable to Cigarette Smoking: An Update. *American Journal of Preventive Medicine.* 48(3):326-333.

[0480] Yadav, N. and Chandra, H. (2017). Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: Role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NF- κ B. *PLoS One.* 12:e0188232.

[0481] Yao, K.S., Godwin, A.K., Johnson, S., Ozols, R.F., O'Dwyer, P.J., and

[0482] Hamilton, T.C. (1995). Evidence for altered regulation of gamma-glutamylcysteine synthetase gene expression among cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant human ovarian cancer cell lines. *Cancer Res.* 55, 4367-4374.

[0483] Yu Z., Huang, S., Shen, H., Ma, M., Zhu, B., and Zhang, D. (2017). Detection of Glutathione in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells With a Fluorescent Probe During the Course of Oxidative Stress and Apoptosis. *J Oral Maxillofac Surg* 75: 223.e1-223.e10.

[0484] Zheng, J.P., Kang, J., Huang, S.G., et al. (2008). Effect of carbocisteine on

acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 371:2013.

[0485] 专利参考文献

[0486] U.S. Patent 10,022,303. Inhalable pharmaceutical compositions, Bosch, et al. July 17, 2018.

[0487] U.S. Patent 9,968,586. Mast cell stabilizers treatment for systemic disorders, Gerhart, et al. May 15, 2018.

[0488] U.S. Patent 9,744,314. Aerosols for sinusal drug delivery, Keller, et al. August 29, 2017.

[0489] U.S. Patent 7,887,859. Method of treating epiphora, Friedlaender, et al. Feb. 15, 2011.

[0490] U.S. Patent 8,148,356. Acetylcysteine composition and uses thereof, Pavliv. Apr. 3, 2013.

[0491] U.S. Patent 9,216,162. N-acetylcysteine amide (NAC amide) in the treatment of diseases and conditions associated with oxidative stress, Goldstein. Dec. 12, 2015.

[0492] U.S. Patent 9,265,749. Methods for the treatment of systemic disorders treatable with mast cell stabilizers, including mast cell related disorders. Gerhart et al. Feb. 23, 2016.

[0493] U.S. Patent 9,364,512. Aloe vera based vaping compositions, Drummond, III. June 14, 2016.

[0494] U.S. Patent Application 2014/0206765. N-acetylcysteine compositions and methods for the treatment and prevention of cysteine/glutathione deficiency in diseases and conditions, Andrus, et al. Mar. 31, 2005.

[0495] U.S. Patent 6,566,401. N-acetylcysteine compositions and methods for the treatment and prevention of drug toxicity, Herzenberg et al. May 20, 2003.

[0496] U.S. Patent 9,744,200. System for producing a terpene-enhanced cannabinoid concentrate, Tucker, et al. Aug. 29, 2017

[0497] U.S. Patent Application 2016/0250270. Compositions comprising combinations of purified cannabinoids, with at least one flavonoid, terpene, or mineral, Wendschuh et al. Sept. 1, 2016.

[0498] U.S. Patent Application 2017/002797. Cannabinoid composition and method for treating pain, Mukunda et al. Feb. 2, 2017.

[0499] U.S. Patent Application 2017/007185. Inhalable nicotine formulations and methods of making and using the same. Stenzler et al. March 16, 2016.

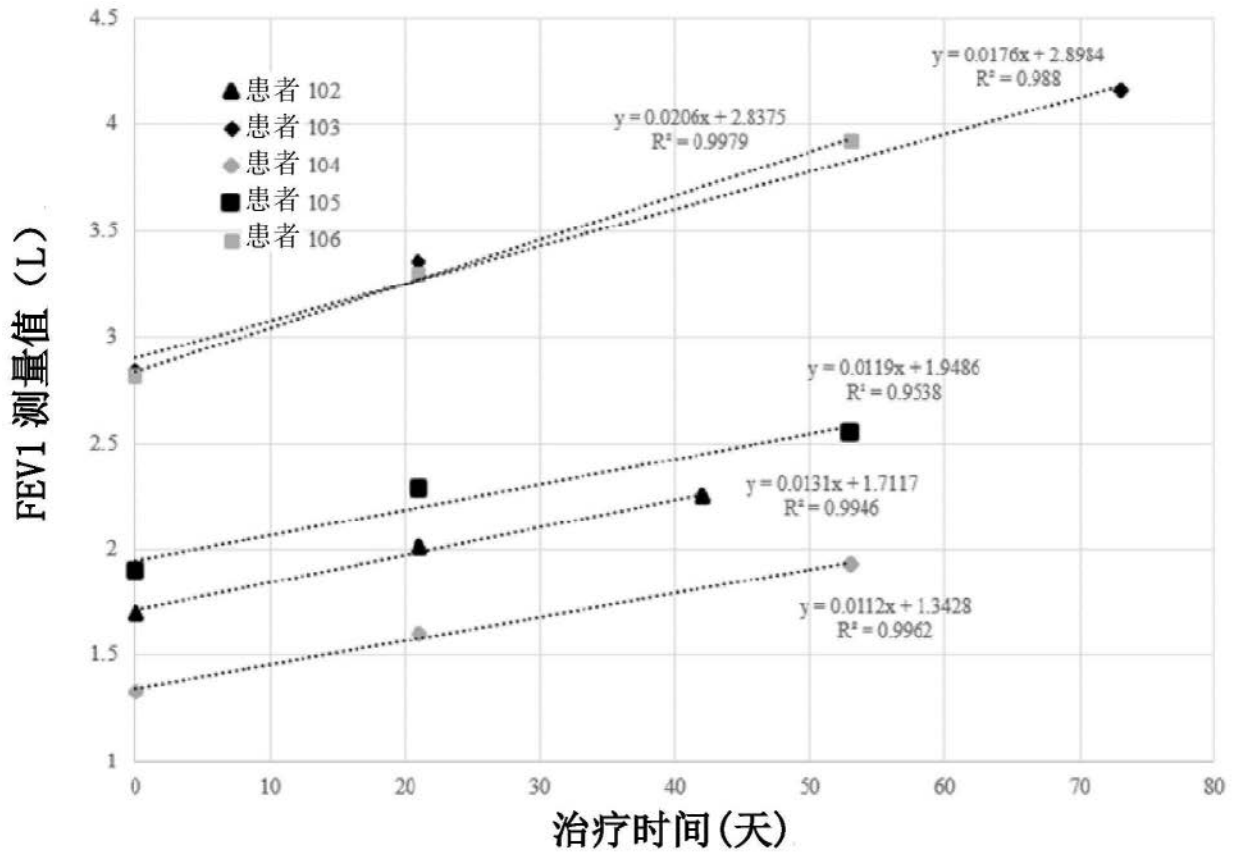


图1

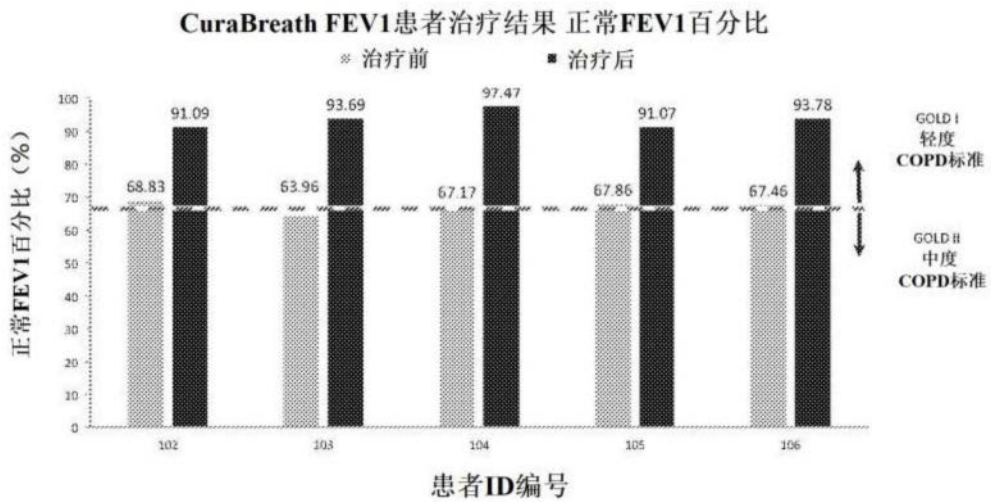


图2

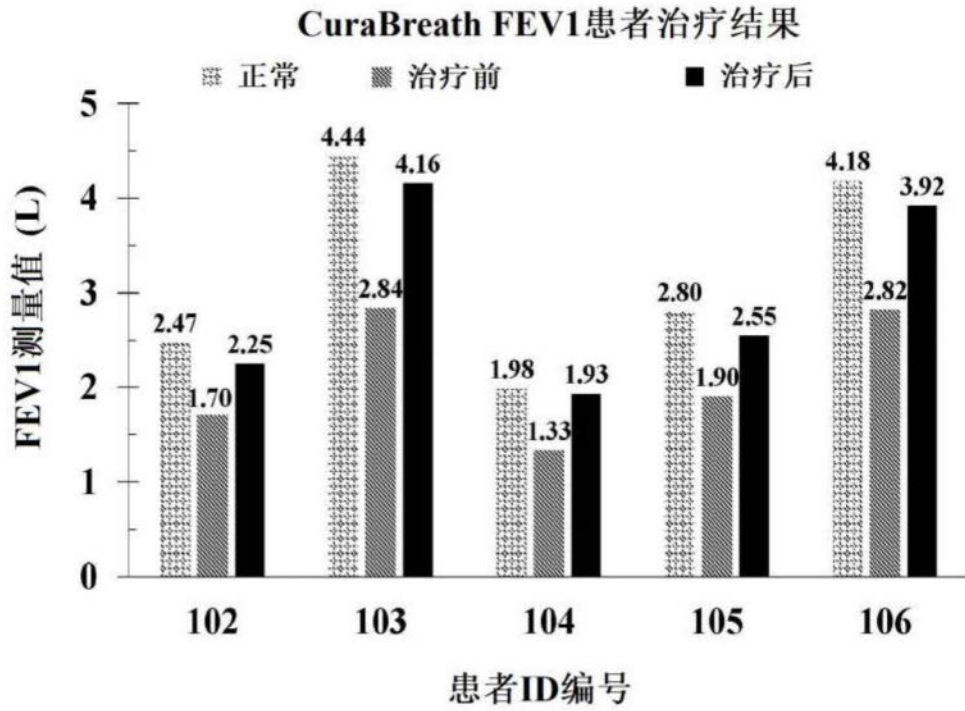


图3

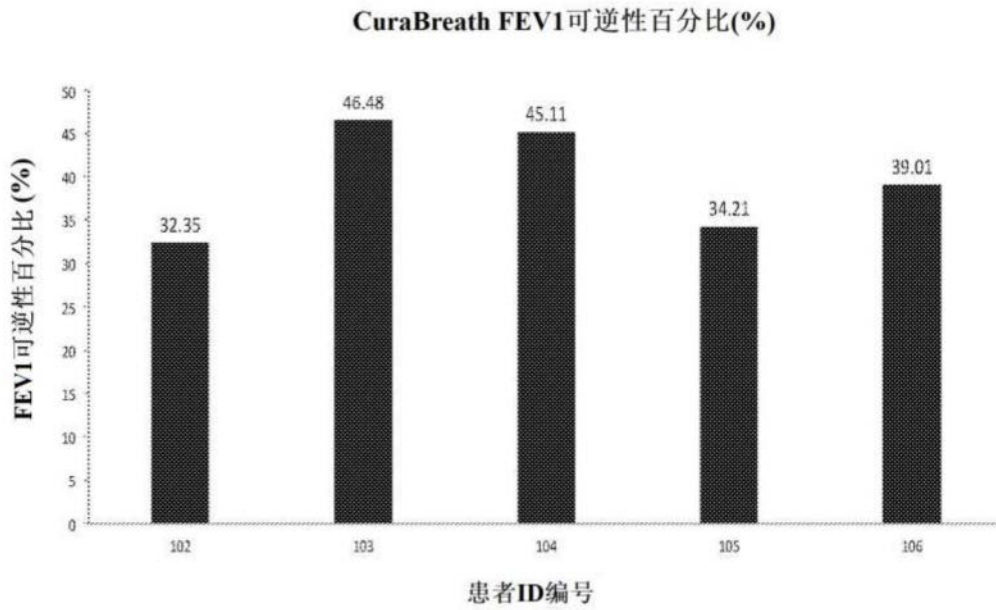


图4

CuraBreath 治疗之前和之后正常 FEV1 百分比的平均值和标准误差

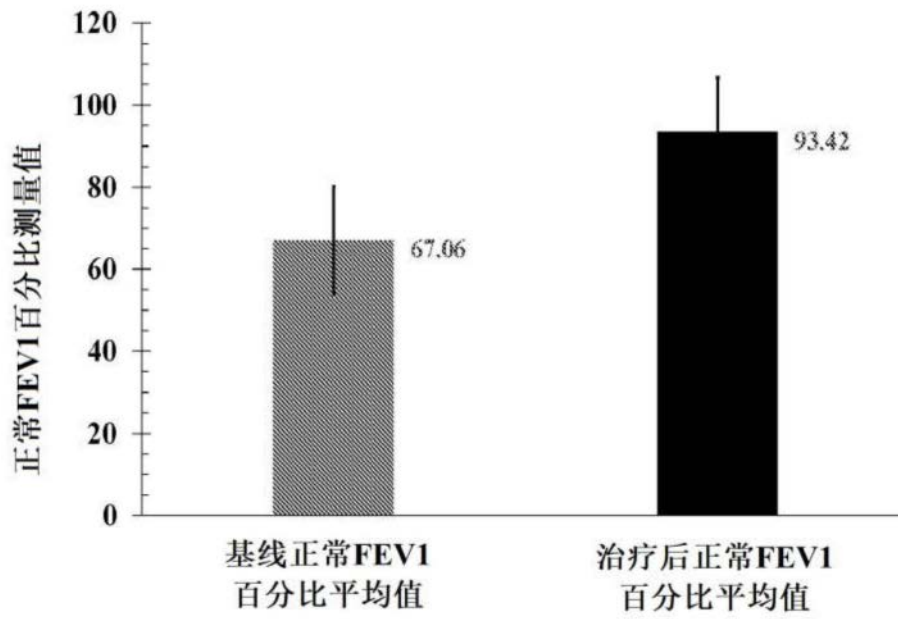


图5