

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015年2月5日 (05.02.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/014209 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/19 (2006.01) A61P 39/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/082185
- (22) 国际申请日: 2014年7月15日 (15.07.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310335569.9 2013年8月2日 (02.08.2013) CN
201410032871.1 2014年1月23日 (23.01.2014) CN
201410175073.4 2014年4月28日 (28.04.2014) CN
- (71) 申请人: 江苏长泰药业有限公司 (JIANG SU PHARMAMAXCORP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市中国江苏省泰州市中国医药城口泰路、园南路三期 G22 幢, 225300, Jiangsu 225300 (CN)。
- (72) 发明人: 蒋志君 (JIANG, Zhijun); 中国江苏省泰州市中国医药城口泰路、园南路三期 G22 幢, Jiangsu 225300 (CN)。 马丁·阿兰 (MARTIN, Alain); 美国新泽西州林格斯美国新泽西州林格斯城乡俱乐部道 31 号, New Jersey (US)。 莱赫·斯坦

利 (LECH, Stanley J.); 美国新泽西州美国新泽西州罗卡威卡莱斯路 6 号, New Jersey (US)。

(74) 代理人: 南京正联知识产权代理有限公司 (NANJING ZHENGLIAN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市汉门大街 1 号 A 幢 27 层 A 座, Jiangsu 210029 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

(54) Title: PYRUVATE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR OSMOTIC STABILITY AND DETOXIFICATION EFFECT THEREOF IN HEALTHY HUMAN BEINGS AND LUNG DISEASE PATIENTS

(54) 发明名称: 稳定渗透压的丙酮酸药物组成及其在健康人和肺病病人中的排毒作用

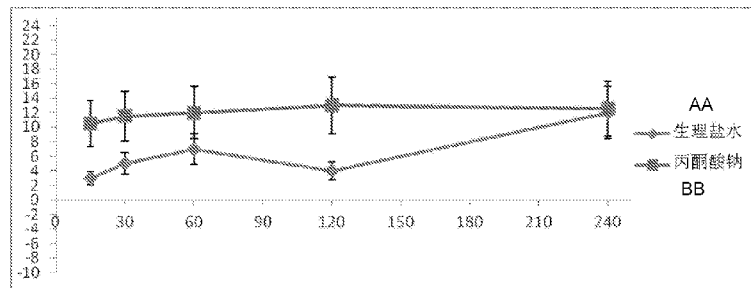


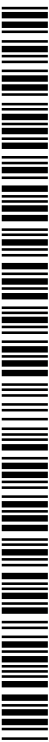
图 1 / FIG.1

AA PHYSIOLOGICAL SALINE
BB SODIUM PYRUVATE

(57) Abstract: Provided in the present invention is a method for detoxification in healthy human beings and lung disease patients using pyruvate pharmaceutical compositions. Toxins accumulated in mammalian cells because of smoking and air pollution can be eliminated by contact with an effective amount of pyruvate pharmaceutical compositions. Lung disease patients comprise chronic obstructive lung disease (COPD) patients. The pyruvate pharmaceutical compositions are selected from pyruvate, pharmaceutically acceptable salts and precursors thereof or a mixture thereof. The method also comprises the use of other pharmaceutical compositions while using the pyruvate pharmaceutical compositions. The present invention has the following advantages: 1. Directly acting on a lung lesion site with greater targeting and not participating in systemic metabolism. 2. Pyruvate pharmaceutical compositions have lesser toxic side effects and greater security, and the drug is stable. 3. Pyruvate is a natural intracellular substance, has the function of enhancing cellular transport systems and has the effect of promoting lung detoxification, and thereby facilitating respiration, wherein the efficacy thereof is more comprehensive and the effects are better than those of antibiotics or steroids.

(57) 摘要:

[见续页]



WO 2015/014209 A1

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, **本国际公布:**
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, — 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
TG)。

根据细则 4.17 的声明:

- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本发明提供了利用丙酮酸药物组成在健康人和肺病病人肺中排毒的方法。哺乳动物细胞因为吸烟和空气污染而积累的毒素可以通过接触有效量的丙酮酸药物组成来排除。其中肺病包括慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者。其中丙酮酸药物组成选自丙酮酸、丙酮酸药用盐、丙酮酸药用前体或其混合物。此方法还包括在使用丙酮酸药物组成的同时使用其他药物组成。本发明具有如下优势: 1、直接作用于肺部病灶部位更具有靶向性, 不参与全身代谢。2、丙酮酸药物组成毒副作用更小, 安全性更高, 药物稳定。3、丙酮酸是细胞内的天然物质, 有增进细胞转运系统功能, 促进肺部排毒, 利于呼吸的作用, 其疗效比抗生素或固醇类药物等更加全面, 效果更佳。

说明书

稳定渗透压的丙酮酸药物组成及其在健康人和肺病病人中的排毒作用

技术领域

本发明提供了利用稳定渗透压的丙酮酸药物组成来排除肺部毒素，提高肺功能及减轻咳嗽症状的方法。因为吸烟和空气污染而导致的毒素在肺部的积累最终会引起慢性阻塞性肺病等肺部疾病。本发明属医疗技术领域。本发明还包括制备和使用具有医疗效果的丙酮酸药物组成的方法。

背景技术

空气污染或者吸烟会导致细胞内毒素积累。这些毒素，比如苯会在支气管壁或者肺细胞中累积。大多数慢性阻塞性肺病病人同时也是吸烟者。慢性阻塞性肺病是一类由于吸烟和空气污染导致肺部毒素积累，呼吸受阻，肺功能下降，咳嗽频繁而产生的肺部疾病。慢性阻塞性肺病主要包括慢性支气管炎和肺气肿。慢性支气管炎是气管，支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症，导致气流进入肺部不顺畅。肺气肿是终末细支气管远端的肺泡组织因残气量增多造成持久性扩张，进而导致肺泡间隔破坏，容积增大，以致影响正常呼吸的现象。慢性阻塞性肺病造成的肺部组织损伤不可逆转，但症状和疾病进展可以通过使用比如抗生素，祛痰药，或者支气管扩张剂等药物得到控制。但是这些药物并不能消除肺部炎症。COPD有一系列的并发症，包括呼吸道感染，高血压，心脏疾病比如心脏病发作或者心衰竭，肺癌以及抑郁症。在最近十年，由于污染，吸烟和慢性肺部感染，COPD的发病率有显著升高。

多种生理过程会导致活性氧类的产生，比如细胞有氧代谢，药物代谢，毒素和外源性物质，紫外线，X射线辐射以及吞噬细胞（比如白细胞）通过呼吸爆发来对抗外源性物质比如毒素的过程。这些毒素包括过敏原，香烟中的化学品，空气污染物，尘埃粒子，细颗粒物和有毒化合物等。这些物质的大小在 10 μm 以下时的危害尤为严重，因其可以深入到肺部。很多研究表明，当这些微粒的粒径接近 2.5 μm 或更小时，这些毒素可以渗入到气体交换区域并且可能经过肺部而影响到其他器官。举例来说在大部分生物体呼吸过程中可产生过氧化氢，尤其是细胞受到压力的情况下。

这些活性氧类会损伤细胞。研究证明活性氧类的生成会导致许多皮肤，组织和器官的疾病，比如动脉粥样硬化，关节炎，细胞毒性，皮肤炎症，皮肤光老化，皮肤皱纹，光化性角化病，

肿瘤形成，癌症，高血压，帕金森氏病，肺部疾病和心脏疾病等。

当细胞被氧化物损伤时，抗氧化剂可以起到还原细胞的作用。抗氧化剂可以阻止活性氧对细胞和组织的伤害。比如丙酮酸根和其他 α -酮酸具有快速并化学剂量性地中和过氧化氢的能力，从而保护细胞不被溶解。

丙酮酸是一种酸性较弱的有机酸，分子中同时具有羰基和羧基两个官能团，具有羧酸，酮和 α -酮酸的性质。丙酮酸是体内产生的三碳酮酸，它是糖酵解途径的最终产物，或进入线粒体内氧化成乙酰辅酶 A，进入三羧酸循环，完成葡萄糖的有氧氧化供能过程；或在氧气不足时，在细胞浆中还还原成乳酸。丙酮酸还可通过乙酰辅酶 A 和三羧酸循环实现体内糖、脂肪和氨基酸间的相互转化。因此，丙酮酸在三大营养物质的代谢联系中起着重要的枢纽作用。

丙酮酸及丙酮酸盐是抗氧化剂。在巨噬细胞和其他细胞株中，丙酮酸钠可以调节炎症介质比如氧自由基的生成和水平，同时可以提高一氧化氮的合成。丙酮酸钠还可以减少超氧阴离子的过度合成。丙酮酸钠可以提高细胞内一种主要抗氧化物质谷胱甘肽的水平。丙酮酸可以通过跨膜转运系统进入细胞，并且可以穿透血脑屏障。所有的细胞都具有能在细胞中集中超过血浆浓度的丙酮酸的跨膜转运系统。在中和氧自由基以后，过量的丙酮酸钠可以进入支气管和肺细胞。

现有技术 (Prior Art)

U.S. 专利号 5210098 (Nath) 用丙酮酸阻止及预防急性肾炎和急性肾衰竭；

U.S. 专利号 5296370 (Martin et al.) 用丙酮酸阻止和减少哺乳动物细胞的损伤，促进损伤细胞的再生；

U.S. 专利号 5256697 (Miller et al.) 用口服丙酮酸药用前体增加胰岛素抵抗力，减低长期胰岛素水平，减少脂肪增加；

U.S. 专利号 3920835, 3984556 and 3988470 (Van Scott et al.) 用包括丙酮酸在内的化合物来治疗粉刺，头屑及掌角化病；

U.S. 专利号 4105783, 4197316 (Yu et al.) 用包括丙酮酸在内的化合物来治疗皮肤干燥；

U.S. 专利号 4234599 (Van Scott et al.) 用包括丙酮酸在内的化合物来治疗光化性角化病和非光化性角化病；

U.S. 专利号 4294852 (Wildnauer et al.) 用包括丙酮酸在内的化合物来治疗皮肤疾病；

丙酮酸钠可以减少豚鼠和大鼠中由乙酰水杨酸引起的胃粘膜糜烂，溃疡和出血，但不降低乙酰水杨酸的镇痛和解热性能 (Puschmann, Arzneimittelforschung, 1983)；

丙酮酸可以增加顿抑心肌的肌力。顿抑心肌是短暂的冠状动脉闭塞后持续几小时至数天

的心功能不全的可逆症状 (Mentzer et al., *Ann.Surg.*, 1989);

丙酮酸具有稳定左心室内压和工作参数的作用, 并减少心肌梗死的影响范围。丙酮酸还可以在心肌梗死后帮助恢复自发性心跳和正常的心率和压力 (Bunger et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1986; Mochizuki et al., *J. Physiol. (Paris)*, 1980; Regitz et al., *Cardiovasc. Res.*, 1981; Giannelli et al., *Ann.Thorac. Surg.*, 1976);

丙酮酸钠还可以抑制过氧化氢生成, 保护系统不受活性氧中间体伤害 (Martin, 博士论文, 1987-1989)。

上述现有技术描述了用丙酮酸来抑制活性氧生成从而治疗一系列疾病的方法, 但是没有提到用丙酮酸来排除尤其是慢性阻塞性肺病患者肺部毒素的方法。

发明内容

本发明的目的是克服现有技术的不足之处, 提供利用优化的丙酮酸药物组成在健康人和慢性阻塞性肺病病人中排除肺部毒素的方法。此丙酮酸药物组成通过接触哺乳动物细胞产生疗效, 其中优化的丙酮酸药物组成可以选自丙酮酸、丙酮酸药用盐、药用前体或其混合物。

此发明包括用丙酮酸和药物载体的药物组成来治疗吸烟者和慢性阻塞性肺病病人。其中丙酮酸通过增进肺部细胞转运系统功能来分解或排出导致肺功能下降的肺部毒素。其中药物载体可以选自渗透压调节剂、酸碱度调节剂、营养增补剂和芳香剂中的一种或多种。

此方法还包括在使用丙酮酸同时使用其他药物, 比如抗生素、抗病毒药、抗真菌药、抗肿瘤药、抗组胺药、蛋白质类、酶类、激素类、非类固醇消炎药、细胞素以及类固醇中的一种或多种。理想的情况下, 丙酮酸药物组成通过呼吸道吸入给药。

本发明是在哺乳动物中使用丙酮酸药物组成来治疗疾病的技术。用丙酮酸药物组成来排除肺部毒素是一项新发明。毒素比如苯会降低肺功能, 而丙酮酸药物组成能够增加肺部细胞转运系统的功能, 从而起到排除毒素和增进酶系统的作用, 让呼吸通畅并减轻咳嗽症状。

慢性阻塞性肺病主要是由肺部和支气管炎症引起。通过排除毒素而增进肺功能和减轻咳嗽症状是一项新的技术。慢性阻塞性肺病主要包括慢性支气管炎和肺气肿。慢性支气管炎是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症, 导致气流进入肺部不顺畅。肺气肿是终末细支气管远端的肺泡组织因残气量增多造成持久性扩张, 进而导致肺泡间隔破坏, 容积增大, 以致影响正常呼吸的现象。

此类呼吸道炎症来源于被称作呼吸爆发的生理过程。呼吸爆发是哺乳动物防御细胞比如白细胞的正常生理反应。这些防御细胞一般在哺乳动物受伤或被侵入后在侵入部位释放一系列活性物质。这些活性物质包括蛋白酶和活性氧类比如过氧化氢。呼吸爆发的目的是提供一

系列可以被白细胞用来消灭外来细胞，病毒，颗粒和毒素的活性物质。呼吸爆发是指白细胞接触合适的刺激源后发生的一系列协调代谢反应。这些代谢反应是白细胞利用氧化反应杀死外来物的基础。

呼吸爆发通常在白细胞接触刺激源的一分钟内被激活。当呼吸爆发被激活后，白细胞的氧气消耗增加超过正常 100 倍，导致超氧化合物，过氧化合物和过氧化氢等的生成。此处白细胞包括淋巴细胞，吞噬细胞，巨噬细胞和辅助细胞等。

引发呼吸爆发的刺激源一般是毒素，包括过敏原，香烟中的化学品，空气污染物，尘埃粒子，细颗粒物和有毒化合物等，具体例子包括但不限于苯，甲醛，氨，甲醇，尼古丁，焦油，丁烷，丙酮，乙酸，砷，镉，一氧化碳，铅，甲苯，氰化物，硫化物，氮氧化物，细颗粒物（PM），持久性自由基，放射性污染物等等。

通常情况下，在呼吸爆发后，随着刺激源的消失，白细胞也会恢复到正常的状态。如果呼吸爆发持续而不停止，白细胞的持续代谢反应会引发炎症。白细胞不断产生活性化合物，这些化合物最终会攻击，损伤和杀死正常的组织细胞和其他白细胞，引发炎症。因为白细胞持久的呼吸爆发过程而导致的周边组织，血细胞和其他白细胞的损伤和死亡是慢性阻塞性肺病的病理基础。通过消灭这些吸入的刺激源和毒素，本发明提供了利用渗透压平衡丙酮酸溶液药物组成缓解肺部炎症的方法。

用来消灭毒素的丙酮酸药物组成通过接触哺乳动物的细胞产生作用，尤其是通过接触呼吸道给药。丙酮酸药物组成可以选自丙酮酸、丙酮酸药用盐、药用前体或其混合物。丙酮酸药物组成具有抗氧化能力，可以保护细胞免受氧化物的危害。我们的研究表明丙酮酸可以消灭肺部的毒素。理想的情况下，丙酮酸药物组成的浓度范围在 0.1-10.0 mM，更加理想的浓度范围在 0.25-5.0 mM，更加理想的浓度范围是 0.5-4.0 mM。

丙酮酸药用盐是指不会在哺乳动物细胞中产生毒副作用的丙酮酸盐类。典型的丙酮酸盐选自丙酮酸锂、丙酮酸钠、丙酮酸钾、丙酮酸镁、丙酮酸钙、丙酮酸锌、丙酮酸锰或其混合物。

丙酮酸根以多种化学形式存在，这些化学形式被称为前体，通过与哺乳动物细胞反应释放丙酮酸根。药用前体，是指那些必须通过体内生化反应才能产生药效的化合物。从化合物进入体内到产生药效的延迟称为药物潜伏期。通过化学修饰具有生物活性的化合物以形成一种新的化合物，此新化合物能够在体内通过酶反应释放出原具有生物活性的化合物。此化学修饰的主要目的是提高原化合物的物化性质，包括吸收，分布和酶代谢。药物潜伏期也可以包括原化合物的非酶再生。丙酮酸药用前体选自丙酮酸乙酯、丙酮酰甘氨酸、丙酮酰丙氨酸、

丙酮酰亮氨酸、丙酮酰缬氨酸、丙酮酰异亮氨酸、丙酮酰苯丙氨酸，丙酮酰胺、丙酮酸盐或其混合物。

丙酮酸药物组成还包括药物载体，包括渗透压调节剂和酸碱调节剂。渗透压调节剂包括并不限于氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇和甘露醇中的一种或多种。其中理想的渗透压调节剂是氯化钠。氯化钠的优化质量浓度为 0.05%-8%，更加优化的质量浓度为 0.2%-5%，更加优化的质量浓度为 0.45%-1.8%。

酸碱调节剂包括并不限于盐酸、氢氧化钠、柠檬酸、柠檬酸钠、酒石酸、酒石酸钠和氢氧化钾中的一种或多种。另外，药物载体还选自并不限于传统的生理盐水比如碳酸氢盐溶液、醋酸林格氏液、乳酸林格氏液、磷酸盐缓冲溶液、TRIS 缓冲溶液、HEPES 缓冲溶液、标准柠檬酸盐溶液（SSC）、汉克氏平衡盐溶液（HBSS）、厄尔氏平衡盐溶液（EBSS）或格氏平衡盐溶液（GBSS）。渗透压调节剂的浓度应该在生理可接受范围内。理想情况下，最终溶液的渗透压范围为 1-2800 Osm/L，更加理想的渗透压范围为 154-1800 Osm/L，更加理想的渗透压范围为 308-1027 Osm/L。理想情况下，最终溶液的酸碱度范围为 pH 2.5-11，更加理想的酸碱度范围为 pH 4.0-10，更加理想的酸碱度范围为 pH 5.0-9.0。

此外，药物组成还可以包括营养增补剂，芳香剂及其混合物。比如营养增补剂选自亮氨酸、维生素 D、维生素 E、谷氨酸、叶酸和烟酰胺中的一种或多种。

丙酮酸药物组成既可以在病灶局部使用，又可以在全身系统性地使用。还可以同时在病灶局部以及全身系统性地使用。

理想情况下，丙酮酸药物组成通过吸入的方法来给药。丙酮酸药物组成可以先通过合适的方法使成雾状后给药，丙酮酸药物组成可以是液体或者固体形式，并且液滴或者固体颗粒的大小必须足够小到吸入给药时可被肺部组织顺利吸收。理想的情况是给药微粒在 0.01-10 μm 之间，更加理想的情况是给药微粒在 0.1-7 μm 之间，更加理想的情况是给药微粒在 0.5-5 μm 之间。

丙酮酸药物组成的吸入疗程可以是一次或多次地吸入。典型情况下每次吸入可以持续 1 到 30 分钟，更理想的是持续 20 分钟以内，更理想的是持续 15 分钟以内。

丙酮酸药物组成的无菌溶液在治疗时可使用雾化器使成雾状后给药，或者也可以使用喷雾器给药。药物组成还可以干粉的形式使用干粉吸入的方法吸入给药。当用干粉剂吸入给药时，一种理想的情况是每剂重量范围在 0.0001-10 mg 之间，更理想的情况是每剂重量范围在 0.005-5 mg 之间，更加理想的情况是每剂重量范围在 0.01-0.275 mg 之间。

丙酮酸药物组成还可以和其他药物一起使用。所述药物可以选自抗生素、抗病毒药、抗

真菌药、抗肿瘤药、抗组胺药、蛋白质类、酶类、激素类、非类固醇消炎药、细胞素以及类固醇中的一种或多种。药物的使用量应为医疗有效用量。医疗有效用量是指用来治疗特定病症时通常使用的剂量，取决于所治疗的病症和药物组成中其他的成分，主要目的是取得治疗效果。具体的剂量应由具有经验的医疗人员决定，这不是本发明所关心的范围。这些药物可以在使用丙酮酸之前，同时或者之后使用。

可以使用的抗生素可以从多种水溶性或非水溶性的药物中选择，或者是他们的酸或者盐类。盐类可以是有机盐或者无机盐。抗生素可以是各种缓释或者延长释放形式。抗生素的例子包括并不限于含钷化合物，磺胺类药物、硝基呋喃、甲硝唑、替硝唑、尼莫唑、苯甲酸、氨基糖苷类，大环内酯类、青霉素、多肽类、四环素、头孢菌素、氯霉素以及克林霉素等。

在本发明中使用的抗生素的用量取决于具体抗生素的推荐用量或允许用量。理想情况下，抗生素的用量大约为 0.01%—10%重量，更理想的用量为 0.1%—5%重量，更理想的用量为 1%—3%重量。

可以使用的抗病毒药可以从多种水溶性或非水溶性的药物中选择，或者是他们的酸或者盐类。盐类可以是有机盐或者无机盐。抗病毒药可以是各种缓释或者延长释放形式。抗病毒药的例子包括并不限于 RNA 合成抑制剂，蛋白质合成抑制剂，免疫刺激素，蛋白酶抑制剂，以及细胞素。具体的例子包括并不限于阿昔洛韦、膦甲酸钠、利巴韦林、阿糖腺苷、更昔洛韦钠、齐多夫定、石炭酸、盐酸金刚烷胺、干扰素 α -n3。

在本发明中使用的抗病毒药的用量取决于具体的抗病毒药的推荐用量或允许用量。理想情况下，抗病毒药的用量大约为 0.1%-20%重量，更理想的用量为 1%-10%重量，更理想的用量为 2%-7%重量。

可以使用的抗真菌药可以从多种水溶性或非水溶性的药物中选择，或者是他们的酸或者盐类。盐类可以是有机盐或者无机盐。抗真菌药可以是各种缓释或者延长释放形式。抗真菌药具体的例子包括并不限于咪康唑、克霉唑、噻康唑、特康唑、聚维酮碘以及布托康唑。其他抗真菌药还包括乳酸、山梨酸。其中咪康唑和克霉唑是理想的抗真菌药。

在本发明中使用的抗真菌药的用量取决于具体的抗真菌药的推荐用量或允许用量。理想情况下，抗真菌药的用量大约为 0.05%-10%重量，更理想的用量为 0.1%-5%重量，更理想的用量为 0.2%-4%重量。

可以使用的抗肿瘤药可以从多种水溶性或非水溶性的药物中选择，或者是他们的酸或者盐类。盐类可以是有机盐或者无机盐。抗肿瘤药可以是各种缓释或者延长释放形式。抗肿瘤药的例子包括并不限于抗代谢物、抗生素、植物产物、激素以及各种化疗药物。非特异性

的药物包括烷化剂和 N-烷基-N-亚硝基化合物。烷化剂包括氮芥、乙撑亚胺、磺酸酯和环氧。抗代谢物是指干扰正常细胞代谢物的形成或利用的化合物，包括氨基酸拮抗剂、维生素和辅酶拮抗剂和参与核酸合成的代谢物的拮抗剂，如谷氨酰胺拮抗剂、叶酸拮抗剂、嘧啶拮抗剂和嘌呤拮抗剂。抗生素是由微生物产生的具有抑制其他生物的生长能力的化合物，包括的放线菌素和相关抗生素、戊二酰亚胺抗生素、肉瘤霉素、烟曲霉素、链黑菌素、细交链孢菌酮酸、放线菌制癌素、胃蛋白酶原和蕙环抗生素比如阿霉素。植物产物包括秋水仙碱、鬼臼毒素和长春花生物碱。激素类包括用于乳腺癌和前列腺癌的一类固醇激素，和用于白血病和淋巴瘤的皮质类固醇。其他的化学治疗剂包括氨基甲酸乙酯，羟基脲和相关的化合物；缩氨基硫脲和相关化合物；邻苯二甲酰二苯胺和相关化合物；以及三氮烯类和胍。抗肿瘤药也可以是单克隆抗体或 X 射线。

在本发明中使用的抗肿瘤药的用量取决于具体的抗肿瘤药的推荐用量或允许用量。理想情况下，抗肿瘤药的用量大约为 1%-50%重量，更理想的用量为 10%-30%重量，更理想的用量为 20%-25%重量。

本发明提供了利用优化的丙酮酸药物组成在健康人和慢性阻塞性肺病病人中排除肺部毒素的方法。此丙酮酸药物组成通过接触哺乳动物细胞产生疗效，其中优化的丙酮酸药物组成选自丙酮酸、丙酮酸药用盐、药用前体或其混合物。此发明包括用丙酮酸和药物载体的药物组成来治疗吸烟者和慢性阻塞性肺病病人。其中丙酮酸通过增进肺部细胞转运系统功能来分解或排出导致肺功能下降的肺部毒素。其中药物载体可以选自渗透压调节剂、酸碱度调节剂、营养增补剂和芳香剂中的一种或多种。此方法还包括在使用丙酮酸同时使用其他药物，比如抗生素、抗病毒药、抗真菌药、抗肿瘤药、抗组胺药、蛋白质类、酶类、激素类、非类固醇消炎药、细胞素以及类固醇中的一种或多种。理想的情况下，丙酮酸药物组成通过呼吸道吸入给药。

本发明具有如下优势：

- 1、直接作用于肺部病灶部位更具有靶向性，不参与全身代谢。
- 2、丙酮酸毒副作用更小，安全性更高，药物稳定。
- 3、丙酮酸是细胞内的天然物质，有增进细胞转运系统功能，促进肺部排毒，利于呼吸的作用，其疗效比抗生素或固醇类药物等更加全面，效果更佳。

附图说明

图 1：慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 0.5 mM 丙酮酸钠后 FEV1 的百分比变化；

图 2：慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 1.5 mM 丙酮酸钠后 FEV1 的百分比变化；

图 3: 慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 2.5 mM 丙酮酸钠后 FEV1 的百分比变化;

图 4: 慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 5.0 mM 丙酮酸钠后 FEV1 的百分比变化;

图 5: 慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 0.5 mM 丙酮酸钠后 PEF 的百分比变化;

图 6: 慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 1.5 mM 丙酮酸钠后 PEF 的百分比变化;

图 7: 慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 2.5 mM 丙酮酸钠后 PEF 的百分比变化;

图 8: 慢性阻塞性肺病病人吸入生理盐水或 5.0 mM 丙酮酸钠后 PEF 的百分比变化;

具体实施方式

实施例 1: 在组织培养中进行毒素研究

我们利用 MatTek EpiDerm 测试来考察丙酮酸稳定细胞, 消灭毒素和增加细胞存活的能力。EpiDerm 细胞和肺细胞几乎完全一样。我们用各种浓度的丙酮酸钠来处理 EpiDerm 组织样本。在丙酮酸钠溶液中经过一小时的平衡后, EpiDerm 细胞在 37°C, 5% CO₂ 恒温箱中用培养液培养。用新鲜培养液替换旧培养液, 并在此时在培养液中加入受试物。受试物和细胞接触的时间分别为 1 小时, 4 小时和 20 小时。其中主要受试物是香烟烟雾。香烟烟雾在滤纸上凝结后被提取并加入细胞培养液中。未经处理的样本被用来做阴性对照。经过受试物处理后, 细胞培养液被用来检查细胞存活率和细胞应激反应(通过检查细胞素 IL-1 和 IL-8 的水平)。重复此实验一次。

5 毫升 0.5 mM 的丙酮酸钠包含 0.28 毫克丙酮酸钠; 5 毫升 10 mM 的丙酮酸钠包含 5.6 毫克丙酮酸钠; 5 毫升 20 mM 的丙酮酸钠包含 11.2 毫克丙酮酸钠; 5 毫升 40 mM 的丙酮酸钠包含 22.4 毫克丙酮酸钠。

结果:

IL-1 和 IL-8 的水平变化是主要测试数据。这两种白细胞介素均有促进炎症反应的作用。香烟中毒素增加 IL-1 和 IL-8 水平超过 200%。单独使用丙酮酸钠溶液未能导致 IL-1 和 IL-8 的升高。但是丙酮酸钠溶液和香烟中毒素同时存在时, IL-8 显著减少至少 200%, IL-1 显著减少至少 200%。此实验证明丙酮酸钠具有促进肺细胞排毒的作用。和未经处理的细胞相比, 香烟中毒素能降低细胞存活率达 72%, 一旦加入丙酮酸以后, 细胞存活率反而增加 15%。此数据证明丙酮酸钠可以提高细胞存活率。

实施例 2: 本实施例为丙酮酸钠临床研究数据。

此临床研究中使用健康受试者和慢性阻塞性肺病病人都曾经是或现在是吸烟者,并且每日咳嗽和遭受空气污染。他们的症状包括咳嗽,呼吸急促和肺功能下降。每个病人都有记录在丙酮酸钠治疗前后的咳嗽日记。

目的:

- 1 检测丙酮酸钠吸入剂在健康受试者和轻度慢性阻塞性肺病患者中的安全性和治疗的有效性;
- 2 测定丙酮酸钠吸入剂是否能够有效降低这些受试者的咳嗽症状。

方法:

我们使用了四种浓度的丙酮酸钠溶液; 0.5 mM, 1.5 mM, 2.5 mM 和 5.0 mM。80 名受试者由 20 名健康对照个体, 和 60 名轻度慢性阻塞性肺病个体组成。将健康对照个体分成 4 组, 每组 5 名受试者; 每组分别接受四种浓度的丙酮酸钠。将轻度慢性阻塞性肺病个体分成 4 组, 每组 15 名受试者; 每组分别接受四种浓度的丙酮酸钠。每名受试者吸入单一剂量 5.0mL 的不同浓度的丙酮酸钠。丙酮酸钠通过雾化形式给药, 每次大约吸入 15-20 分钟。

测试:

在给药当天开始进行呼吸测试。第一天, 所有受试者包括健康受试者和轻度慢性阻塞性肺病患者只吸入生理盐水。在临床上通常用 PEF 和 FEV1 两种指标来作为慢性阻塞性肺病的敏感指标, PEF 为用力呼气峰流量, FEV1 为一秒钟用力呼气容量。在生理盐水吸入前测试此两种指标, 并在生理盐水吸入后 15 分钟, 30 分钟, 1 小时, 2 小时和 4 小时再次测试。这些测试数据为基线数据。第二天, 同样的受试者接受不同浓度的丙酮酸钠溶液的治疗。然后以同样的方式进行 PEF 和 FEV1 的测试。这些测试数据为实验数据。

结果:

1. FEV1 的百分比变化数据见表 1, 0.5 mM 丙酮酸钠浓度见图 1, 1.5 mM 丙酮酸钠浓度见图 2, 2.5 mM 丙酮酸钠浓度见图 3, 5.0 mM 丙酮酸钠浓度见图 4;
2. PEF 的百分比变化数据见表 2, 0.5 mM 丙酮酸钠浓度见图 5, 1.5 mM 丙酮酸钠浓度见图 6, 2.5 mM 丙酮酸钠浓度见图 7, 5.0 mM 丙酮酸钠浓度见图 8。

表 1: 生理盐水对照或者丙酮酸钠吸入后 FEV1 测量的百分比

时间 (min)	0.5 mM		1.5 mM		2.5 mM		5 mM	
	生理 盐水	丙酮 酸钠	生理 盐水	丙酮 酸钠	生理 盐水	丙酮 酸钠	生理 盐水	丙酮 酸钠
15	3	10.5	3	9.5	3	-1	3	1.8
30	5	11.5	5	10.5	2	2	3	2.4
60	7	12	7	11.5	4	2.5	2.3	5
120	4	13	4	12.5	3.5	3.5	4.8	4.5
240	9	12.5	9	12.5	3	5	4.4	4.6

表 2: 生理盐水对照或者丙酮酸钠吸入后 PEF 测量的百分比

时间 (min)	0.5 mM		1.5 mM		2.5 mM		5 mM	
	生理 盐水	丙酮 酸钠	生理 盐水	丙酮 酸钠	生理 盐水	丙酮 酸钠	生理 盐水	丙酮 酸钠
15	7	29	7	27	12	4	0.5	3
30	10	28	10	27	6	4	-1	5
60	20	35	20	33	10	7	3	7
120	17	32	17	31	7	10	6	6
240	20	32	20	31	6	9	5	7

结论:

A. 安全性: 所有受试者对丙酮酸钠的吸入均表现良好耐受。任何受试者中都未观察到由于丙酮酸钠吸入而需要终止研究的严重不良事件和生理变化。

B. 有效性: 根据测量 FEV1 和 PEF 的变化证明丙酮酸钠可以帮助慢性阻塞性肺病患者呼吸更加顺畅。此外, 临床数据表明浓度在 0.5-1.5 mM 之间的丙酮酸钠溶液通过雾化吸入给药在预防和治疗轻度慢性阻塞性肺病有显著疗效。同时, 受试者的咳嗽日记显示, 吸入丙酮酸钠还可以减少每天咳嗽次数达 45%。病人表示吸入丙酮酸钠后明显感受到咳嗽症状的减

轻，而吸入生理盐水则没有此变化。测量的结果显示，正常受试者无论是吸入生理盐水还是丙酮酸钠溶液 FEV1 和 PEF 指标均为见增加或者减少，但是咳嗽的次数降低了 50%，只有 COPD 患者的 FEV1 或者 PEF 值增加，尤其是对于吸烟者而言，更是如此。

实施例 3: 丙酮酸钠吸入剂稳定性研究

处方见表 3

表 3: 丙酮酸钠吸入剂处方

处方号 \ 物料	丙酮酸钠 (mM)	氯化钠 (M/M)	纯化水
1	0.5	0.9%	余量
2	1		
3	1.5		
4	2		
5	2.5		
6	3		
7	3.5		
8	4		
9	4.5		
10	5		
11	5.5		
12	6		

将处方 1-12 制备的丙酮酸钠吸入剂放入 40℃ 稳定性试验箱进行 6 个月加速试验，结果见表 4。同样的丙酮酸钠溶液在室温下能保持三年后仍然有至少 97% 的剩余。

表 4: 稳定性数据 (百分比为溶液中丙酮酸钠剩余量)

时间 处方号	0	10 天	1 月	2 月	3 月	6 月
1	97.8%	95.4%	94.1%	93.2%	91.2%	88.3%
2	98.1%	96.1%	94.8%	93.9%	91.0%	88.1%
3	99.1%	96.7%	94.5%	93.8%	92.0%	89.1%
4	98.3%	95.6%	93.9%	94.0%	92.1%	88.8%
5	99.0%	96.4%	95.0%	92.9%	91.4%	87.8%
6	98.2%	95.1%	95.1%	92.8%	91.7%	89.2%
7	98.0%	95.8%	94.3%	93.1%	91.5%	90.2%
8	99.2%	96.4%	94.5%	93.2%	91.9%	90.3%
9	97.6%	96.3%	95.1%	92.9%	92.0%	89.8%
10	97.9%	95.6%	95.6%	93.7%	91.4%	88.4%
11	98.5%	95.3%	94.5%	93.5%	90.3%	87.9%
12	98.0%	96.1%	94.9%	93.6%	91.9%	89.2%

结论:

从表 4 可以证明丙酮酸钠在浓度为 0.5 mM-6.0 mM 间的化学稳定性良好。

实施例 4: 制备含 0.5 mM 丙酮酸钠的吸入剂

处方:

物料名称	用量 (g/L)	比例 (%)
丙酮酸钠	0.0550	0.0055
氯化钠	9	0.9
纯化水	适量	适量

工艺: 将处方量的丙酮酸, 氯化钠溶于适量纯化水中, 调节溶液的渗透压至 308-1027 Osm/L, 调节 pH 至 5-9, 使用 BFS 技术制备单剂量 0.5 mM 的丙酮酸钠吸入剂。

通过临床研究本品对治疗轻度慢性阻塞性肺病有很好的疗效。

实施例 5: 制备 1.5 mM 的丙酮酸钠吸入剂 (1000 支)

处方:

物料名称	质量比	用量
丙酮酸钠	0.0165%	1.059g
氯化钠	0.85%	54.4g
水	99.2%	6348g

工艺：将处方量的丙酮酸钠和氯化钠分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 1.5 mM 的丙酮酸钠吸入剂。

通过临床研究本品对治疗轻度慢性阻塞性肺病有很好的疗效。

实施例 6：制备 2.5 mM 的丙酮酸钠吸入剂（1000 支）

处方：

物料名称	质量比	用量
丙酮酸钠	0.0275%	1.765g
氯化钠	0.85%	54.4g
水	99.1%	6344g

工艺：将处方量的丙酮酸钠和氯化钠分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 2.5 mM 的丙酮酸钠吸入剂。

通过临床研究本品对治疗轻度慢性阻塞性肺病有一定的疗效，更多用于重度慢性阻塞性肺病的治疗。

实施例 7：制备 5.0 mM 的丙酮酸钠吸入剂（1000 支）

处方：

物料名称	质量比	用量
丙酮酸钠	0.055%	3.53g
氯化钠	0.9%	57.6g
水	99.0%	6339g

工艺：将处方量的丙酮酸钠和氯化钠分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再

加入 5% 的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 5.0 mM 的丙酮酸钠吸入剂。

通过临床研究本品对治疗重度慢性阻塞性肺病有很好的疗效。

实施例 8：制备 6.0 mM 的丙酮酸钠吸入剂（1000 支）

处方：

物料名称	质量比	用量
丙酮酸钠	0.066%	4.236g
氯化钠	0.85%	57.6g
水	99.0%	6338g

工艺：将处方量的丙酮酸钠和氯化钠分别加入 95% 的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5% 的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 6.0 mMol 的丙酮酸钠吸入剂。

通过临床研究本品对治疗重度慢性阻塞性肺病有很好的疗效。

上述实施例中涉及到的吸入剂每次使用 5ml 液体，将液体倒入雾化器中产生水雾，通过肺部动力的自然呼吸将水雾吸入肺部，每次使用 15 分钟。

实施例 9：制备含 0.5 mM 丙酮酸钠的吸入剂（乳酸林格斯液）

处方：

物料名称	用量 (g/L)	比例 (%)
丙酮酸钠	0.0550	0.0055
乳酸林格斯液	q.s to 1L	99.9945

工艺：将处方量的丙酮酸溶于适量的乳酸林格斯液中，调节溶液的渗透压至 273-1027 Osm/L，调节 pH 至 5-9，采用无菌技术制备单剂量含 0.5 mM 的丙酮酸钠喷雾剂。

实施例 10：制备含 1.5 mM 丙酮酸钠的吸入剂（HBSS 溶液）

处方：

物料名称	用量 (g/L)	比例 (%)
丙酮酸钠	0.1650	0.01650

丙酮酰甘氨酸	0.03%	1.8g
氯化钠	0.05%	3g
水	99.92%	5995.2g

工艺：将处方量的丙酮酰甘氨酸和氯化钠分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 0.1mM 的丙酮酰甘氨酸吸入剂，其渗透压控制在 145 ± 50 Osm/L，pH 值为 5-9。

通过临床研究本品对治疗重度慢性阻塞性肺病有很好的疗效，在治疗的时候根据病症的严重程度，根据吸入时间不同，其给药量为 0.001~10 mg 之间，通过改变雾化频率，将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间，丙酮酰甘氨酸是丙酮酸钠的前体物质，有和丙酮酸的相同药理作用，可以和丙酮酸钠同时使用，或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 14： 0.1 mM 的丙酮酰甘氨酸和抗生素（阿奇霉素）复方吸入剂的制备（1000 支）

处方：

物料名称	质量比	用量（1000 只）
丙酮酰甘氨酸	0.03%	1.8g
阿奇霉素	1%	60g
氯化钠	0.45%	27g
水	98.52%	5911.2g

工艺：将处方量的丙酮酰甘氨酸、氯化钠和阿奇霉素分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 0.1 mM 的丙酮酰甘氨酸和阿奇霉素复方吸入剂，其渗透压控制在 485 ± 50 Osm/L，pH 值为 5-9。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病和并发细菌感染有很好的疗效，在治疗的时候根据病症的严重程度，根据吸入时间不同，其给药量为 0.001~10 mg 之间，通过改变雾化频率，将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间，丙酮酰甘氨酸是丙酮酸钠的前体物质，有和丙酮酸的相同药理作用，且阿奇霉素性质稳定，因此本品可以和丙酮酸钠同时使用，或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 15: 0.5 mM 的丙酮酰丙氨酸吸入剂的制备 (1000 支)

处方:

物料名称	质量比	用量
丙酮酰丙氨酸	0.17%	1 g
氯化钠	1.8%	10.8g
水	98.03%	5988.2g

工艺: 将处方量的丙酮酰丙氨酸和氯化钠分别加入 95% 的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5% 的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装, 分装既得 0.5 mMol 的丙酮酰丙氨酸吸入剂, 其渗透压控制在 845 ± 50 Osm/L, pH 值为 5-9。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病有很好的疗效, 在治疗的时候根据病症的严重程度, 根据吸入时间不同, 其给药量为 0.001~10mg 之间, 通过改变雾化频率, 将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间, 丙酮酰丙氨酸是丙酮酸钠的前体物质, 有和丙酮酸的相同药理作用, 可以和丙酮酸钠同时使用, 或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 16: 0.5 mM 的丙酮酰丙氨酸和抗病毒药 (吗啉呱) 复方吸入剂的制备 (1000 支)

处方:

物料名称	质量比	用量
丙酮酰丙氨酸	0.17%	1g
吗啉呱	1%	60g
氯化钠	1.8%	108g
水	97.03%	5831g

工艺: 将处方量的丙酮酰甘氨酸、氯化钠和吗啉呱分别加入 95% 的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5% 的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装, 分装既得 0.5 mM 的丙酮酰甘氨酸和吗啉呱复方吸入剂, 其渗透压控制在 985 ± 50 Osm/L, pH 值为 5-9。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病和并发病毒感染有很好的疗效, 在治疗的时候根据病症的严重程度, 根据吸入时间不同, 其给药量为 0.001~10mg 之间, 通过改变雾化频率, 将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间, 丙酮酰甘氨酸是丙酮酸钠的前体物质, 有和丙酮酸的

相同药理作用，且吗啉呱性质稳定，因此本品可以和丙酮酸钠同时使用，或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 17：2 的丙酮酰亮氨酸吸入剂的制备（1000 支）

处方：

物料名称	质量比	用量
丙酮酰亮氨酸	1%	60 g
氯化钠	5%	300
水	94%	5640g

工艺：将处方量的丙酮酰亮氨酸和氯化钠分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 2 mMol 的丙酮酰丙氨酸吸入剂，其渗透压控制在 1344 ± 50 Osm/L，调节 pH 值为 5-9。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病有很好的疗效，在治疗的时候根据病症的严重程度，根据吸入时间不同，其给药量为 0.001~10mg 之间，通过改变雾化频率，将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间，丙酮酰亮氨酸是丙酮酸钠的前体物质，有和丙酮酸的相同药理作用，可以和丙酮酸钠同时使用，或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 18：2 mM 的丙酮酰亮氨酸和抗真菌药（特比萘芬）复方吸入剂的制备（1000 支）

处方：

物料名称	质量比	用量（1000 只）
丙酮酰丙氨酸	1%	60g
特比萘芬	1%	60g
氯化钠	8%	480g
水	90%	5400g

工艺：将处方量的丙酮酰甘氨酸、氯化钠和特比萘芬分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 2 mM 的丙酮酰甘氨酸和特比萘芬复方吸入剂，其渗透压控制在 2798 ± 50 Osm/L，通过酸碱调节剂

调节 pH 值为 8-11。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病和并发真菌感染有很好的疗效,在治疗的时候根据病症的严重程度,根据吸入时间不同,其给药量为 0.001~10mg 之间,通过改变雾化频率,将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间,丙酮酰缬氨酸是丙酮酸钠的前体物质,有和丙酮酸的相同药理作用,且特比萘芬性质稳定,因此本品可以和丙酮酸钠同时使用,或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 19: 4 mM 的丙酮酰缬氨酸吸入剂的制备 (1000 支)

处方:

物料名称	质量比	用量
丙酮酰缬氨酸	3%	180 g
葡萄糖	0.9 %	54g
维生素 D	0.1%	6g
水	96%	5760g

工艺: 将处方量的丙酮酰缬氨酸、葡萄糖和维生素 D 分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装,分装既得 4 mM 的丙酮酰缬氨酸吸入剂,其渗透压控制在 988 ± 50 Osm/L,以酸碱调节剂 pH 值为 8-10。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病有很好的疗效,在治疗的时候根据病症的严重程度,根据吸入时间不同,其给药量为 0.001~10mg 之间,通过改变雾化频率,将雾滴控制在 0.01~10 μm 之间,丙酮酰缬氨酸是丙酮酸钠的前体物质,有和丙酮酸的相同药理作用,可以和丙酮酸钠同时使用,或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 20: 8 mM 的丙酮酰缬氨酸和抗肿瘤药 (紫杉醇) 复方吸入剂的制备 (1000 支)

处方

物料名称	质量比	用量 (1000 只)
------	-----	-------------

丙酮酰缬氨酸	6%	360g
紫杉醇	1%	60g
山梨醇	1%	60g
格氏平衡盐	0.5%	30
水	94.5%	5490g

工艺：将处方量的丙酮酰缬氨酸、山梨醇和紫杉醇分别加入 95%的余量纯化水中充分搅拌均匀后再加入 5%的余量纯化水搅拌均匀。无菌过滤后进行无菌灌装，分装既得 8 mM 的丙酮酰缬氨酸和紫杉醇复方吸入剂，其渗透压控制在 1021 ± 50 Osm/L，通过酸碱调节剂调节 pH 值为 8-10。

通过临床研究本品对治疗慢性阻塞性肺病和并发肿瘤(尤其是良性肿瘤)有很好的疗效，在治疗的时候根据病症的严重程度，根据吸入时间不同，其给药量为 0.001~10mg 之间，通过改变雾化频率，将雾滴控制在 0.01~10 μ m 之间，丙酮酰缬氨酸是丙酮酸钠的前体物质，有和丙酮酸的相同药理作用，且紫杉醇性质稳定，因此本品可以和丙酮酸钠同时使用，或者在丙酮酸之前或者之后使用。

实施例 21

丙酮酸药用前体能增加细胞存活率

此实验的目的是衡量丙酮酸药用前体对增加细胞存活率的作用。在 6 孔细胞培养板中以 1×10^5 细胞 / 毫升的密度接种成纤维细胞。培养 24 小时后加入过氧化氢 (H₂O₂) 溶液，使得过氧化氢最终浓度在 0.01mM 到 0.03mM 之间。过氧化氢可以导致细胞氧化应激反应。细胞存活率是用测试细胞膜渗透性来衡量。

作为实验组，在以上过氧化氢处理过的细胞中加入丙酮酰亮氨酸，使其浓度在 0.1-50mM 之间。当丙酮酰亮氨酸浓度在 2-20mM 之间时，丙酮酰亮氨酸可以显著 ($P<0.05$)并且有效地增加细胞存活率达 10-30%。此实验证明丙酮酸药用前体可以提高细胞存活率。

权利要求书

1. 丙酮酸药物组成用于制备清除健康人和肺疾病包括慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者肺部毒素药物的用途，使用的丙酮酸药物组成通过接触人体产生治疗作用，其中肺病包括慢性阻塞性肺病（COPD），是一类由于吸烟和空气污染导致肺部毒素积累，呼吸受阻，肺功能下降，咳嗽频繁而产生的肺部疾病，慢性阻塞性肺病主要包括慢性支气管炎和肺气肿，慢性支气管炎是气管，支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症，导致气流进入肺部不顺畅，肺气肿是终末细支气管远端的肺泡组织因残气量增多造成持久性扩张，进而导致肺泡间隔破坏，容积增大，以致影响正常呼吸的现象，慢性阻塞性肺病造成的肺部组织损伤不可逆转，但症状和疾病进展可以通过排毒得到控制。
2. 具有如权利要求 1 所述用途的组合物，其特征在于所述的组合物中的丙酮酸药物组成选自丙酮酸、丙酮酸药用盐、药用前体或其混合物。
3. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于所述的丙酮酸药用盐选自丙酮酸钠、丙酮酸钾、丙酮酸锂、丙酮酸镁、丙酮酸钙、丙酮酸锌、丙酮酸锰或其混合物。
4. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于所述的丙酮酸药用前体选自丙酮酸乙脂、丙酮酰甘氨酸、丙酮酰丙氨酸、丙酮酰亮氨酸、丙酮酰缬氨酸、丙酮酰异亮氨酸、丙酮酰苯丙氨酸、丙酮酰胺、丙酮酸盐或其混合物。
5. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，所述的丙酮酸、丙酮酸药用盐或药用前体的摩尔浓度为 0.1~10 mM。
6. 根据权利要求 5 所述的组合物，其特征在于，所述的丙酮酸、丙酮酸药用盐或药用前体的摩尔浓度为 0.15~5 mM。
7. 根据权利要求 6 所述的组合物，其特征在于，所述的丙酮酸、丙酮酸药用盐或药用前体的摩尔浓度为 0.5~4.0 mM。
8. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，所述的组合物中还包括药物载体或医用辅药以及纯化水，其中药物载体或医用辅药可以是渗透压调节剂，酸碱调节剂，营养增补剂和芳香剂中的一种或多种。
9. 根据权利要求 8 所述的组合物，其特征在于，所述的渗透压调节剂为氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇和甘露醇中的一种或多种。
10. 根据权利要求 9 所述的组合物，其特征在于，所述的渗透压调节剂为氯化钠，氯化钠的质量体积浓度为 0.05%~8%。
11. 根据权利要求 10 所述的组合物，其特征在于，所述的渗透压调节剂为氯化钠，氯化钠的质量体积浓度为 0.2~5%。
12. 根据权利要求 11 所述的组合物，其特征在于，所述的渗透压调节剂为氯化钠，氯化钠

的质量体积浓度为 0.45~1.8%。

13. 根据权利要求 8 所述的组合物，其特征在于，所述的酸碱调节剂选自盐酸、氢氧化钠、柠檬酸、柠檬酸钠、酒石酸、酒石酸钠和氢氧化钾中的一种或多种。

14. 根据权利要求 8 所述的组合物，其特征在于，所述的营养增补剂选自亮氨酸、维生素 D、维生素 E、谷氨酸、叶酸和烟酰胺中的一种或多种。

15. 根据权利要求 8 所述的组合物，其中所述的药物载体选自但不限于碳酸氢盐溶液、醋酸林格氏液、乳酸林格氏液、磷酸盐缓冲溶液、TRIS 缓冲溶液、HEPES 缓冲溶液、标准柠檬酸盐溶液、汉克氏平衡盐溶液、厄尔氏平衡盐溶液或格氏平衡盐溶液。

16. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，所述的药物组合物通过极性液体作为载体给药，所述载体的渗透压为 1~2800 Osm/L，酸碱度为 pH 2.5~11。

17. 根据权利要求 16 所述的组合物，其特征在于，所述载体更加优化的渗透压为 154~1800 Osm/L，酸碱度为 pH 4.0~10。

18. 根据权利要求 17 所述的组合物，其特征在于，所述载体更加优化的渗透压为 308~1027 Osm/L，酸碱度为 pH 5.0~9.0。

19. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，所述的接触方法选自雾化吸入剂，干粉吸入剂或喷雾剂。

20. 根据权利要求 19 所述的组合物，其特征在于，所述的丙酮酸及其药用盐或药用前体给药量为 0.0001~10 mg。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物，其特征在于，所述的丙酮酸及其药用盐或药用前体更加优化的给药量为 0.0005~5 mg。

22. 根据权利要求 21 所述组合物，其特征在于，所述的丙酮酸及其药用盐或药用前体更加优化的给药量为 0.001~0.825 mg。

23. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，其中丙酮酸及其药用盐或药用前体形成可以渗透到肺部深处的微小液滴，所述的液滴大小为 0.01~10 μm 。

24. 根据权利要求 23 所述的组合物，其特征在于，所述的液滴大小为 0.1~7 μm 。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物，其特征在于，所述的液滴大小为 0.5~5 μm 。

26. 根据权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，在使用丙酮酸及其药用盐以及药用前体时，同时使用另一种或多种药物，所述药物选自抗生素、抗病毒药、抗真菌药、抗肿瘤药、抗组胺药，蛋白质类、酶类、激素类、非类固醇消炎药、细胞素、以及类固醇中的一种或多种。

27. 根据权利要求 26 所述组合物，其特征在于，其中另一种或多种药物在使用丙酮酸及其

药用盐以及药用前体之前使用。

28. 根据权利要求 26 所述组合物，其特征在于，其中另一种或多种药物在使用丙酮酸及其药用盐以及药用前体同时使用。

29. 根据权利要求 26 所述组合物，其特征在于，其中另一种或多种药物在使用丙酮酸及其药用盐以及药用前体之后使用。

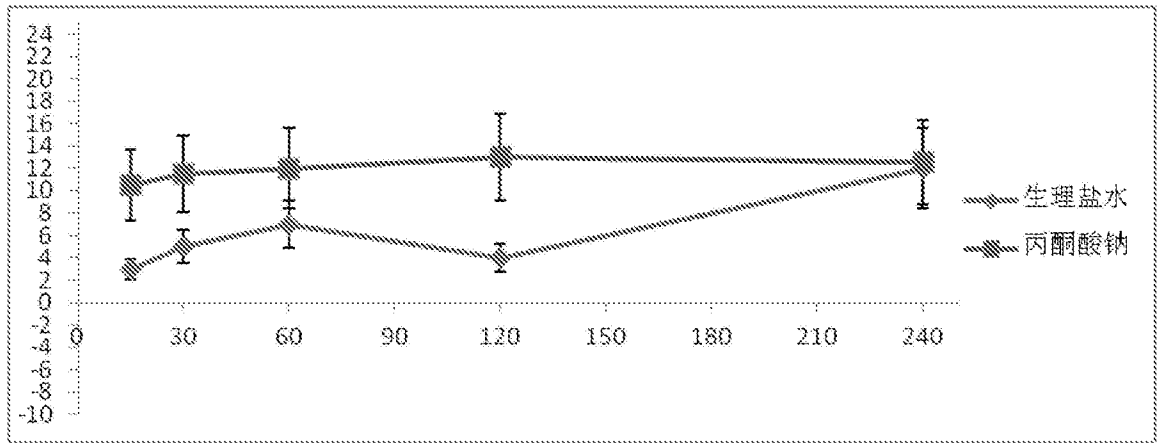


图 1

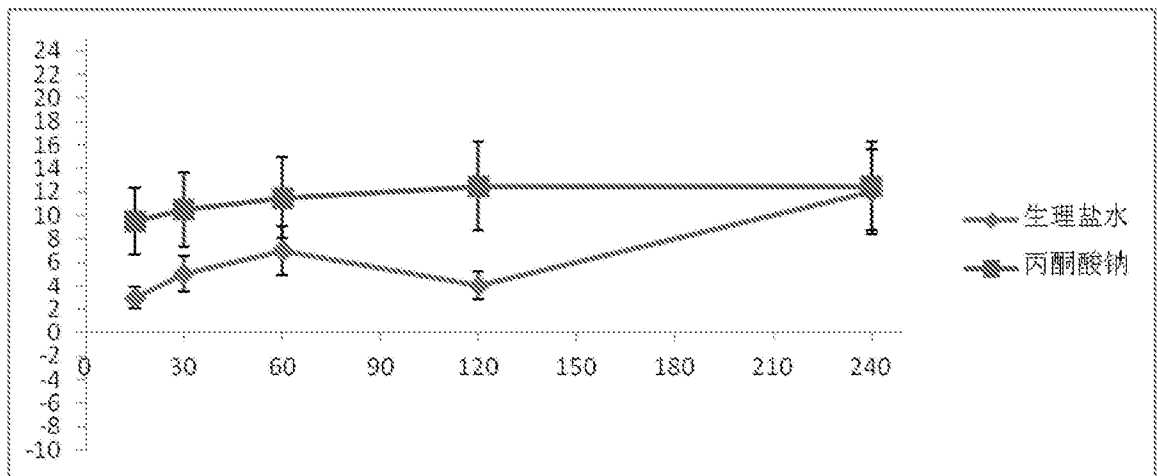
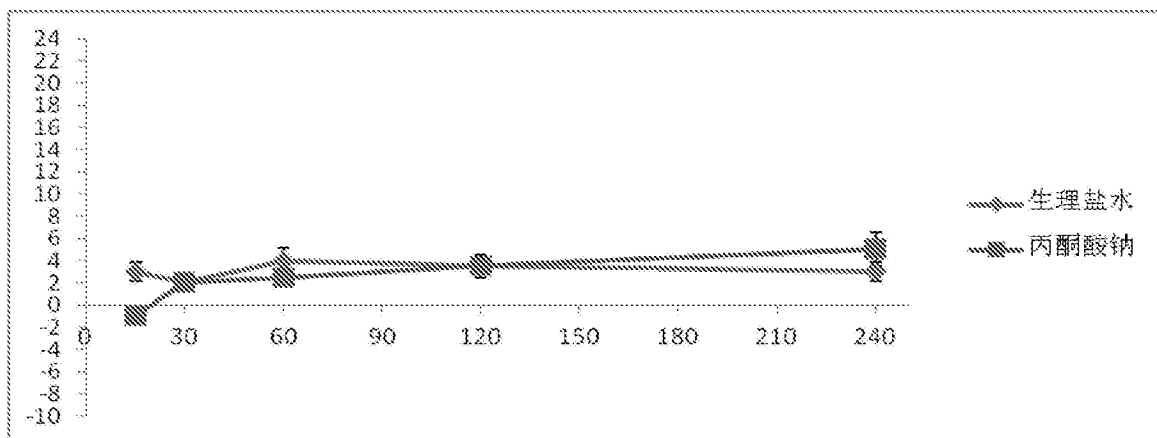


图 2



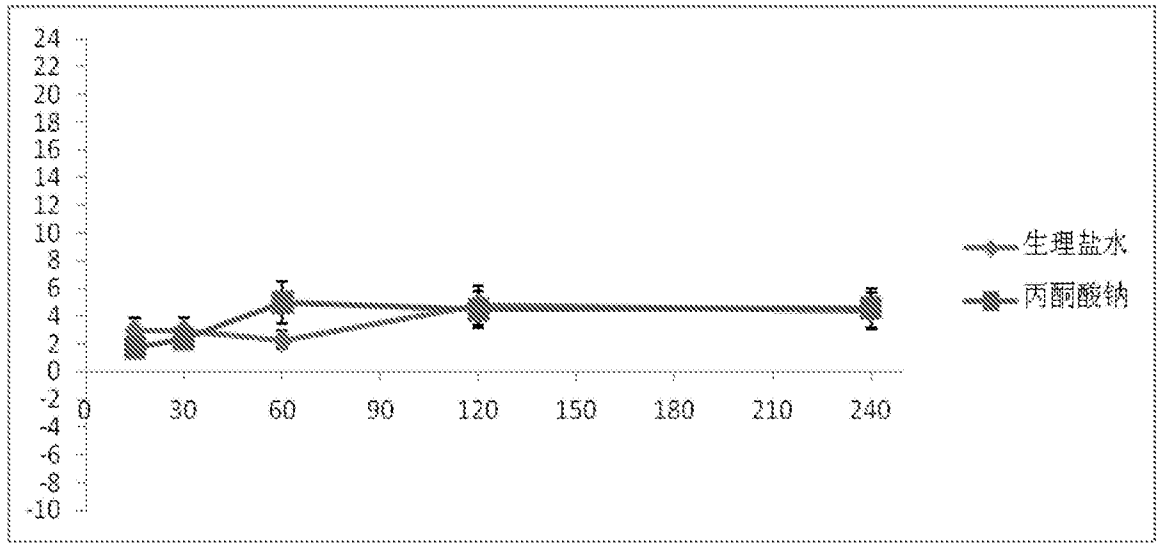


图 4

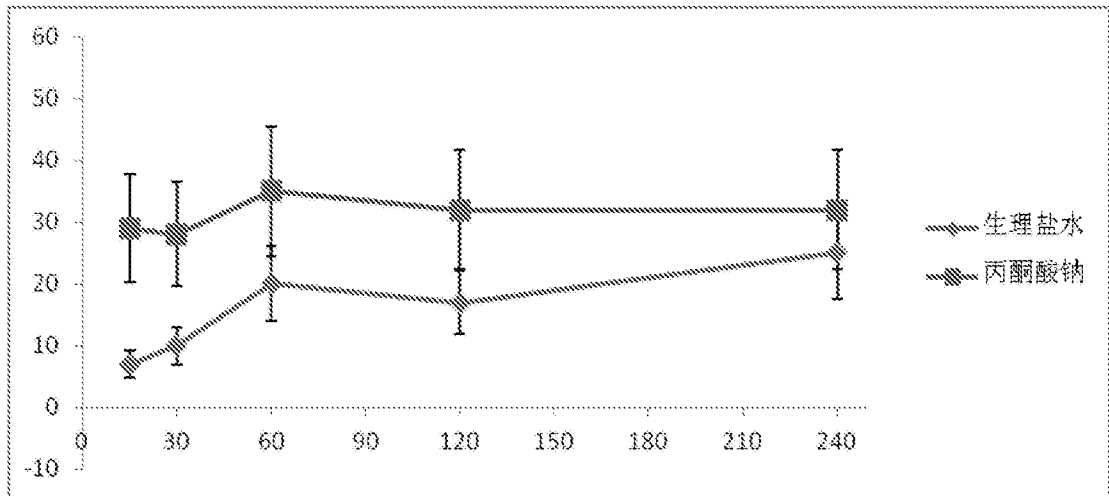


图 5

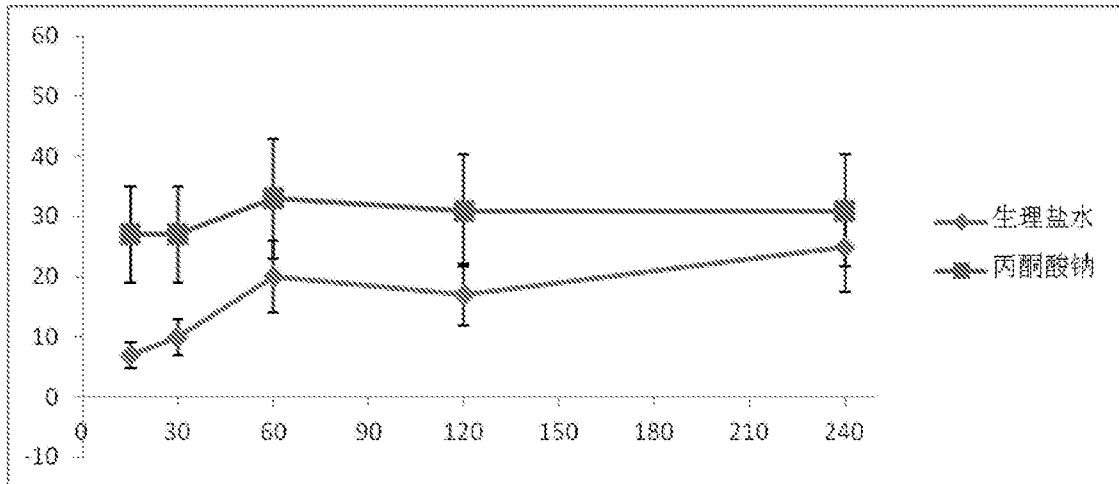


图 6

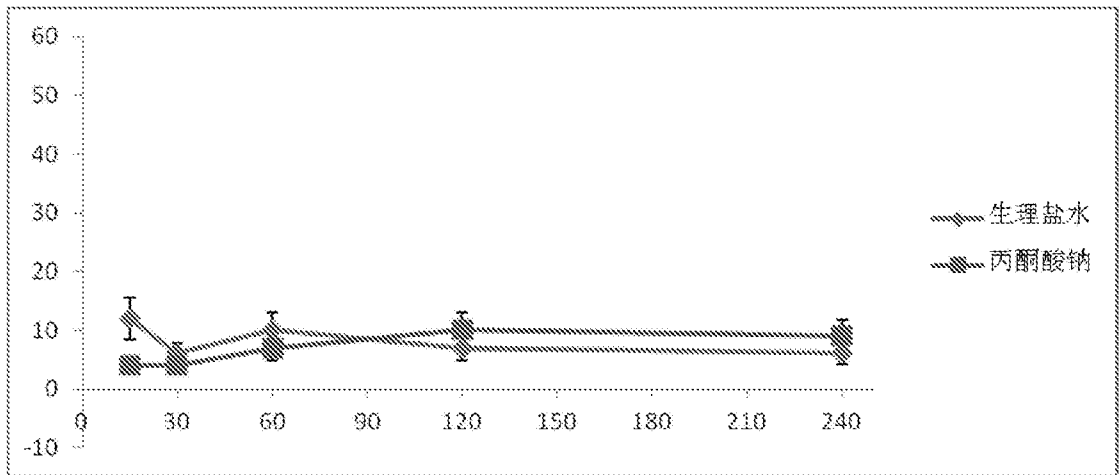


图 7

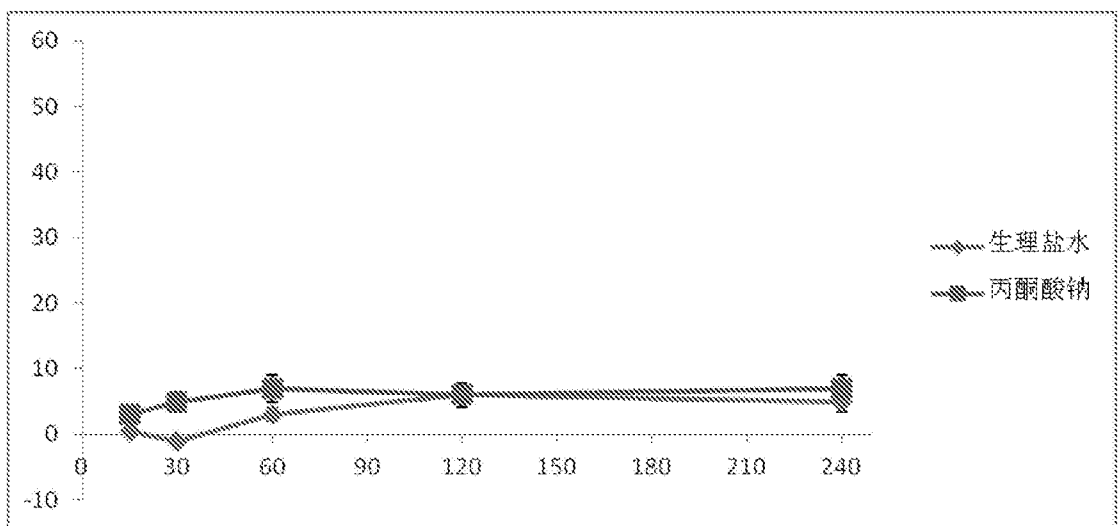


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/082185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/19 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i; A61P 39/02 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI(CN); CPRS(CN); WPI; EPODOC; Chemical Abstract(US); Registry; CAplus; EMBASE; CPA(CN): pyruvic acid; respiration;
sodium pyruvate; lung; nasal obstruction; rhinitis; pulmonary disease, breath

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103385868 A (JIANGSU CHANGTAI PHARM CO LTD) 13 November 2013 (13.11.2013) claims 1-4, description, paragraphs [0011]-[0014], paragraph [0083], the embodiments 2-9	1-29
X	CN 102657611 A (JIANGSU CHANGTAI PHARM CO LTD) 12 September 2012 (12.09.2012) claims 1-8	1-29
PX	CN 103610671 A (JIANGSU CHANGTAI PHARM CO LTD) 05 March 2014 (05.03.2014) claims 1-26	1-29
PX	CN 103720682 (JIANGSU CHANGTAI PHARM CO LTD) 16 April 2014 (16.04.2014) claims 1-26	1-29

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
16 September 2014

Date of mailing of the international search report
22 October 2014

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
GE, Jia
Telephone No. (86-10) 62089166

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/082185

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN103385868A	13 November 2013	CN103720682A	16 April 2014
CN102657611A	12 September 2012	None	
CN103610671A	05 March 2014	None	
CN103720682	16 April 2014	CN103385868	16 April 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/082185

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/19(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 39/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K;A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI(CN);CPRS(CN);WPI;EPODOC;Chemical Abstract(US);Registry;CAplus;EMBASE;中国药学文摘库(CN):丙酮酸, 肺, 呼吸, sodium pyruvate, pyruvic acid, lung, nasal obstruction, rhinitis, pulmonary disease</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 103385868 A (江苏长泰药业有限公司) 2013年 11月 13日 (2013-11-13) 权利要求1-4, 说明书第11-14段, 第83段, 实施例2-9</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102657611 A (江苏长泰药业有限公司) 2012年 9月 12日 (2012-09-12) 权利要求1-8</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 103610671 A (江苏长泰药业有限公司) 2014年 3月 05日 (2014-03-05) 权利要求1-26</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 103720682 (江苏长泰药业有限公司) 2014年 4月 16日 (2014-04-16) 权利要求1-26</td> <td>1-29</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 103385868 A (江苏长泰药业有限公司) 2013年 11月 13日 (2013-11-13) 权利要求1-4, 说明书第11-14段, 第83段, 实施例2-9	1-29	X	CN 102657611 A (江苏长泰药业有限公司) 2012年 9月 12日 (2012-09-12) 权利要求1-8	1-29	PX	CN 103610671 A (江苏长泰药业有限公司) 2014年 3月 05日 (2014-03-05) 权利要求1-26	1-29	PX	CN 103720682 (江苏长泰药业有限公司) 2014年 4月 16日 (2014-04-16) 权利要求1-26	1-29
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 103385868 A (江苏长泰药业有限公司) 2013年 11月 13日 (2013-11-13) 权利要求1-4, 说明书第11-14段, 第83段, 实施例2-9	1-29															
X	CN 102657611 A (江苏长泰药业有限公司) 2012年 9月 12日 (2012-09-12) 权利要求1-8	1-29															
PX	CN 103610671 A (江苏长泰药业有限公司) 2014年 3月 05日 (2014-03-05) 权利要求1-26	1-29															
PX	CN 103720682 (江苏长泰药业有限公司) 2014年 4月 16日 (2014-04-16) 权利要求1-26	1-29															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2014年 9月 16日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2014年 10月 22日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>葛嘉</p> <p>电话号码 (86-10)62089166</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/082185

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103385868	A	2013年 11月 13日	CN	103720682	A	2014年 4月 16日
CN	102657611	A	2012年 9月 12日	无			
CN	103610671	A	2014年 3月 05日	无			
CN	103720682		2014年 4月 16日	CN	103385868		2014年 4月 16日