

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/47 (2006.01)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02826792.3

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1289086C

[22] 申请日 2002.11.12 [21] 申请号 02826792.3
[30] 优先权
[32] 2001.11.9 [33] US [31] 60/345,872
[86] 国际申请 PCT/US2002/036309 2002.11.12
[87] 国际公布 WO2003/039546 英 2003.5.15
[85] 进入国家阶段日期 2004.7.5
[73] 专利权人 APT 药品公司
地址 美国亚利桑那州
[72] 发明人 劳伦·夏鲁
审查员 王志超

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 孟凡宏

权利要求书 2 页 说明书 29 页 附图 5 页

[54] 发明名称

抗疟治疗药物的新用途

[57] 摘要

本发明涉及应用抗疟化合物治疗和预防腺病毒
或鼻病毒感染。

1. 羟氯喹在制备用于通过对哺乳动物靶向给药从而预防哺乳动物腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染的药物中的用途。
- 5 2. 权利要求1的用途，其中所述病毒为人冠状病毒。
3. 权利要求1的用途，其中所述病毒为鼻病毒。
4. 羟氯喹在制备用于通过对哺乳动物靶向给药从而治疗哺乳动物腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染的药物中的用途。
5. 权利要求4的用途，其中所述病毒为人冠状病毒。
- 10 6. 权利要求4的用途，其中所述病毒为鼻病毒。
7. 羟氯喹在制备用于通过对哺乳动物靶向给药从而预防哺乳动物腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染引起或伴随的疾病的药物中的用途。
8. 权利要求7的用途，其中所述病毒为人冠状病毒。
- 15 9. 权利要求7的用途，其中所述病毒为鼻病毒。
10. 羟氯喹在制备用于通过对哺乳动物靶向给药从而治疗哺乳动物腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染引起或伴随的疾病的药物中的用途。
11. 权利要求10的用途，其中所述病毒为人冠状病毒。
- 20 12. 权利要求10的用途，其中所述病毒为鼻病毒。
13. 权利要求1-12任一项的用途，其中所述药物为鼻喷雾剂、滴眼剂、气雾剂、眼用软膏剂、乳膏剂、混悬剂或洗剂。
14. 权利要求10-12任一项的用途，其中所述疾病为感冒。
15. 羟氯喹在制备用于通过对哺乳动物靶向给药从而缓解哺乳动物由于腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染引起的感冒症状的药物中的用途。
- 25 16. 羟氯喹在制备用于通过对哺乳动物靶向给药从而抑制哺乳动物由于腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染引起的炎症介质

产生的药物中的用途。

抗疟治疗药物的新用途

5 发明领域

本发明涉及一种用于治疗哺乳动物病毒性呼吸道感染的方法，所述方法包括通过靶向器官递药给予所述哺乳动物抗病毒有效量的抗疟化合物，例如羟氯喹(HCQ)。本发明还涉及应用所述抗疟化合物治疗感冒。

10

发明背景

“大多数鼻咽感染由病毒引起并产生统称为感冒的体征和症状。约40-50%的感冒是由鼻病毒(RV)组引起。”(Schaechter M, Engeleberg N, Eisenstein B, Medoff G, Mechanisms of Microbial Disease (第3版). Lippincott, Williams, 和 Williams. Philadelphia, 1999, 第550页)。其它重要的病毒性病原体包括人冠状病毒、腺病毒和流感病毒。最新的证据也表明，鼻病毒感染是哮喘、慢性支气管炎、鼻窦炎和中耳炎恶化的一个重要的沉淀性因子。一种抗病毒疗法要想被认为对治疗和预防急性呼吸道疾病是有效的，它必须包括已证实的抗RV活性。

20 儿童中近85%的急性哮喘发作和成人哮喘患者中约一半的哮喘恶化是由病毒感染引起。RV是最常检出的病毒(Grunberg, K等, "Experimental rhinovirus 16 infections causes variable airway obstruction in subjects with atopic asthma (实验性鼻病毒16感染在变应性哮喘患者中引起可变气道阻塞)", Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1375-80; Gem, JE等, "The role of viral infections in the natural history of asthma (病毒感染在哮喘自然史中的作用)", J Allerg Clin Immunol, 2000; 106: 201-12)。慢性阻塞性肺部疾病患者的住院率的波动与病毒感染率的季节性变化密切相关(Johnston SL等, Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 654)。RV感染在老年人(年龄范围为60-90岁)中引起的疾病严重程度，

在 16 日病毒性呼吸道症状的平均持续时间和超过四分之一受影响个体的每日活动限制方面，可与流感相比(Nicholson KG 等, BMJ. 1996; 313: 1119)。鼻病毒是细小核糖核酸病毒，属于最小的含有 RNA 的动物病毒。它们的颗粒质量约为 8.3×10^6 D，其中 30%是由约 7500 个核苷酸组成的单链 RNA。它们具有二十面体蛋白衣壳，其直径约 300 埃，其中含有 60 个原聚体，每个原聚体由 VP1、VP2、VP3 和 VP4 这 4 种结构蛋白组成。其排列是假等同 VP1、VP2 和 VP3 亚基的 60 个三聚体排列在二十面体衣壳上。在这样的排列中，180 个化学上相同的亚基是准对称相关的，以形成 T=3 的三角二十面体。这 4 种蛋白是由受感染细胞合成的单个多肽，所述多肽在病毒粒子装配期间被切割成不同亚基。

鼻病毒的蛋白衣壳形成一个中空壳，其中包含着一个由神经 RNA 构成的无序核心。VP4 主要排列在衣壳内部。

鼻咽和支气管气道上排列的上皮细胞是鼻病毒感染的原始部位。虽然最常见的感染起始部位是鼻咽，但最新的研究表明，在体内 RV 感染实验中，也常常涉及到下呼吸道支气管上皮。(Mosser, AG 等, "Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium (上呼吸道上皮和下呼吸道上皮中鼻病毒感染细胞的相似频率)", J Infect Dis 2002; 185: 734-43)。通过作为 90%鼻病毒受体的胞内粘附分子-1 (ICAM-1)进入上皮细胞。所述细胞感染诱导对 ICAM-1 受体的正调节。(Grunberg K 等, "Experimental rhinovirus 16 infection increases ICAM-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment (实验性鼻病毒 16 感染增加 ICAM-1 在哮喘患者支气管上皮中的表达，而与吸入性类固醇治疗无关)", Clin Exp Allergy 2000; 30: 1015-23)。RV 需要酸性环境，以便通过内体小泡进入细胞质。

与其它呼吸道病毒如流感病毒相反，受感染上皮细胞的细胞毒性损伤在由鼻病毒感染引起的症状的致病机理中看来并不起作用，因为

在受感染人上皮细胞培养物或在受感染个体的鼻黏膜中都观察不到细胞毒性。反之，人们认为由上皮细胞最初产生的促炎介质的作用引起症状。稍后，通过白细胞和可以产生炎症反应的其它细胞的募集引起症状加重。两个证据支持该假说：

5 1) 对实验诱发或自然获得感冒的受试者的研究，已证明在有症状的鼻病毒感染期间由上皮细胞释放的鼻分泌物中包括激肽、IL-1、IL-6、TNF- α 、G-CSF 和 INF- γ 的几种细胞因子水平增加。呼吸道症状的严重程度与这些细胞因子的增加密切相关。

 2) 用鼻病毒感染的纯化人呼吸道上皮细胞群体，已显示诱导产生了一组有效的促炎 CXC 趋化因子，例如 IP-10 和 RANTES，它们在起始白细胞的募集反应中起重要作用。

一旦在病毒感染的急性期被募集，则嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞全都通过释放超氧化物、蛋白酶和嗜酸性颗粒蛋白参与到炎症级联反应中。

15 然而，迄今为止，并未完全了解由受鼻病毒感染的上皮细胞产生的每种细胞因子的特定生化过程，也未确定特异性细胞因子和其它介质在感冒症状的致病机理中的作用。此外，白细胞在炎症级联中的有效作用提示，有效药物必定也以某种方式钝化这些炎性细胞的贡献。因此，很难找到有效治疗和/或预防由鼻病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病的治疗药物。治疗的另一障碍是感染的快速进程；症状通常在病毒接种后 24-48 小时内出现。预防症状的紧急治疗必须在这一时间内达到治疗浓度才能成功。另一方面，在感染之前长期给药的治疗必须是足够安全的。

25 腺病毒也是常见的人病原体。它们是呼吸道和胃肠道感染以及心脏感染的主要病因。腺病毒在自然界分布广泛。

腺病毒是简单的无包膜 DNA 病毒(即仅由 DNA 和蛋白质组成)，在宿主细胞核中繁殖。

腺病毒的病毒颗粒具有致密的中心核和被称为衣壳的外壳。这些

颗粒具有二十面体构型，由 252 个衣壳粒组成，其中 240 个六邻体组成等边三角形的面和边，而 12 个五邻体组成顶角。六邻体是中空的截去顶角的三角形棱柱或多角形棱柱。五邻体更加复杂，由一个多边形基座和附着纤维蛋白组成，其长度(即短或长)随病毒类型而变化。小衣壳蛋白也和六邻体或五邻体结合，赋予衣壳稳定性，以与核蛋白形成接头，并在病毒粒子装配中起作用。

每个病毒粒子包含一个与蛋白质结合的线性双链 DNA 分子，以构成腺病毒的核心。

它们是呼吸道和胃肠道感染以及心脏感染的主要病因。这些病毒诱发扁桃腺、腺样体、肺、气囊和角膜以及胃肠道的潜伏感染或急性感染，并且容易被激活。此外，一类腺病毒即肠腺病毒，例如腺病毒 40 型或 41 型(也称为 F 型肠腺病毒)是引起幼儿严重肠道疾病和腹泻的病毒组。

然而，尚不能控制腺病毒例如肠腺病毒，在所有严重婴儿胃肠炎病例中至少 15%是由肠腺病毒引起的。另外，4 岁以下儿童中 5%的急性呼吸道感染是由腺病毒引起的，并且在需要住院治疗的这一年龄组中，10%的呼吸道疾病患者体内发现了腺病毒。这样的病症一般与咽炎、咳嗽和结膜炎有关。在幼儿中，喉气管支气管炎经常会发展成肺炎，实际上，10%的儿童肺炎是由腺病毒感染引起的，且在 2 岁以下儿童中常常是致命的。

在老龄较大的人群中，腺病毒常常引起特殊机构内人群的咽结膜炎性发热和急性呼吸道疾病，已知在所述机构有过致命的结果。所述病毒常和百日咳综合征、出血性膀胱炎、脑膜炎、腹泻和流行性角膜结膜炎有关。流行性角膜结膜炎的特征为快速结膜炎，伴有疼痛、畏光、淋巴结病以及随后的角膜炎。因此，患者在一段时间内有不同程度的失能。已经证明腺病毒 8 型是这些具体方面的腺病毒疾病的主要病原体。腺病毒疾病在同时还患有严重免疫缺陷疾病(SCID)的儿童以及免疫妥协宿主中特别严重。在获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者和

骨髓移植受体中，腺病毒也被认为是越来越普遍。

5 病毒感染哺乳细胞的机理不是单一的。许多病毒在进入细胞并与之结合时在内体小泡中需要低 pH。腺病毒(Bartlett JS 等, "Infectious entry pathway of adeno-associated virus and adeno-associated virus vectors (腺相关病毒和腺相关病毒载体的感染性进入途径)", J Virol 2000; 74: 2777-85; Tibbles LA 等, "Activation of p38 and ERK signaling during adenovirus vector cell entry lead to expression of the CXC chemokine IP-10 (在腺病毒载体进入细胞过程中 p38 的激活和 ERK 信号导致 CXC 趋化因子 IP-10 的表达)", J Virol, 2002; 76: 1559-68)、人冠状病毒(Hansen GH 等, "The coronavirus transmissible gastroenteritis virus causes infection after receptor-mediated endocytosis and acid-dependent fusion with an intracellular compartment (冠状病毒可传播胃肠道病毒在受体介导的细胞内吞和酸依赖性与胞内区室融合后引起感染)", J Virol, 1998; 72: 527-34)和流感病毒(Guinea R 等, "Requirement for vacuolar proton-ATPase activity during entry of influenza virus into cells (在流感病毒进入细胞时需要液泡质子-ATP 酶活性)", J Virol 1995; 69: 2306-12)在病毒进入时全都需要酸化内体。提高内体 pH 的物质明显抑制病毒感染性。巴弗洛霉素 A1 (Perez L 等, "Entry of poliovirus into cells does not require a low-pH step (脊髓灰质炎病毒进入细胞不需要低 pH 步骤)", J Virol 1993; 67: 4543-8)、氯化铵(Li D 等, "Role of pH in syncytium induction and genome uncoating of avian infectious bronchitis corona virus (IBV) (pH 在禽类传染性支气管炎冠状病毒(IBV)的合胞体诱导和基因组脱壳中的作用)", Adv Exp Med Biol 1990; 276: 33-6)和抗疟药氯喹和羟氯喹(Sperber K 等, "Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes (羟氯喹抑制人免疫缺陷病毒 1 型在 T 细胞和单核细胞中的复制)", AIDS Res Hum Retroviruses 1993; 9: 91-8)全都通过抑制内体酸化而发挥其抗病毒效应。

10

15

20

25

用巴弗洛霉素 A1、氯化铵或氯喹进行治疗阻断了以下病毒的细胞感染：腺病毒(Bartlett JS, 参见上文, Tibbles LA, 参见上文, Sperber, 参见上文, Zsengeller Z 等, "Internalization of adenovirus by alveolar macrophages initiates early pro-inflammatory signaling during acute respiratory tract infection (在急性呼吸道感染期间腺病毒通过尘细胞的内化过程起始早期促炎信号)", J Virol 2000; 74: 9655-67)和流感病毒(Ochiai H, "Inhibitory effect of bafilomycin A1, a specific inhibitor of vacuolar-type proton pump, on the growth of influenza A and B viruses in MDCK cells (一种特异性液泡型质子泵抑制剂巴弗洛霉素 A1 对甲型和乙型流感病毒在 MDCK 细胞中生长的抑制效应)", Antiviral Res 1995; 27: 425-30, Guinea, R, 参见上文, Shibata M, "Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine (乙型流感病毒在 MDCK 细胞中的脱壳机制：氯喹的作用)", J Gen Virol 1983; 64: 1149-56)。巴弗洛霉素 A1 和氯化铵利用同样的作用机制阻断人冠状病毒的感染(Hansen, GH, 参见上文)。

另外, 已经表明, 巴弗洛霉素 A1 能抑制鼻病毒的感染(Perez L 等, "Entry of poliovirus into cells does not require a low-pH step (脊髓灰质炎病毒进入细胞不需要低 pH 步骤)", J Virol 1993; 67: 4543-8), 特别是抑制第 14 组鼻病毒对人气管上皮细胞的感染(Suzuki T 等, "Bafilomycin A(1) inhibits rhinovirus infection in human airway epithelium: effects on endosome and ICAM-1 (巴弗洛霉素 A(1)抑制人呼吸道上皮中的鼻病毒感染：对内体和 ICAM-1 的影响)", Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 280: L1115-27)。巴弗洛霉素 A1 也降低经治疗细胞中鼻病毒受体 ICAM-1 的表达。

然而, 迄今为止, 在临床上, 尚没有有效治疗和/或预防病毒感染(包括鼻病毒或腺病毒感染)的有效抗病毒化合物, 也没有合适的疫苗。

因此, 需要寻找可用于治疗由病毒如腺病毒或鼻病毒感染引起的

或与所述病毒感染相关的疾病的药物。另外，也需要寻找可用于预防由病毒例如腺病毒或鼻病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病的药物。

5 本发明人发现了可用于预防和治疗由这些病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病的化合物。他发现了已知可用于治疗疟疾并且还具有其它抗炎活性的化合物，在治疗和/或预防这些病毒感染和由这些病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病中是有效的。另外，本发明人描述了这些化合物的给药方法，以利于这些药物的快速起效。

10

发明概述

因此，本发明的一个目的是通过分别给予哺乳动物(包括人)治疗有效量的或预防有效量的抗疟化合物，来治疗或预防所述哺乳动物(包括人)的感冒。

15

本发明也涉及对哺乳动物病毒感染的治疗，所述治疗包括通过靶向器官递药给予所述哺乳动物抗病毒有效量的抗疟化合物。通过一种新的给药方法即靶向器官递药例如吸入粉雾剂或气雾剂或者通过使用含有这些抗疟药的鼻腔喷雾剂给予这些化合物，在适合于消除由病毒感染引起的症状或使所述症状减至最小的时间内，在鼻咽和支气管气道内衬中达到了治疗性药物浓度。所述方法的优点是不仅提供比口服给药起效更快，而且减少了剂量，需要的剂量是常规口服给药剂量的20%以下。在另一实施方案中，本发明涉及对哺乳动物的病毒感染的预防，所述预防包括通过靶向器官递药给予所述哺乳动物预防有效量的抗疟化合物。

20

25

附图简述

图 1 图示在接触人鼻病毒 16 型的原代人上皮细胞中 50 μ M HCQ 对 IP-10 和 RANTES 作用的影响。

图 2 图示在接触人鼻病毒 16 型的 BEAS-2B 上皮细胞中不同浓度的 HCQ 预保温对 EP-1 和 RANTES 作用的影响。

图 3 图示 HCQ 对嗜酸性粒细胞总超氧化物产生的影响。在图 3 中, nil 表示对照, 即无 HCQ; PMA 表示乙酸肉豆蔻佛波醇; PAF 表示血小板激活因子, SE 表示平均值的标准误。图 3 显示的数据是平均值 $\pm$ SE; n=3。*表示 $p < 0.05$; **表示 $p < 0.01$ 。

图 4 图示一次性给予雄性和雌性大鼠 HCQ 的静脉内日剂量后, 全血中 HCQ 的平均浓度。

图 5 图示一次性给予雄狗和雌狗 HCQ 的静脉内日剂量后, 全血中 HCQ 的平均浓度。

发明详述

本发明人发现了抗疟化合物、最准确地讲包括喹啉类的抗疟化合物具有下述能力:

1] 通过改变进入小泡的 pH 和通过降低鼻病毒细胞表面受体 ICAM-1 的表达, 抑制鼻病毒、腺病毒、人冠状病毒和流感病毒引起的气道上皮细胞的病毒感染;

2] 消除来自感染了鼻病毒的上皮细胞的引起症状的促炎趋化因子的作用; 和

3] 抑制募集到病毒炎症部位的白细胞产生炎性介质。

本发明人发现了所述抗疟化合物当通过靶向器官递药给予时, 在治疗病毒感染或预防病毒感染中最有效。本文所用的术语“靶向器官递药”是指直接给药到受病毒感染的器官。引起感冒或其它呼吸道感染的病毒感染通常感染肺部系统, 包括但不限于鼻、咽喉、肺等等。

另外, 它们也会感染眼和耳。当通过靶向器官递药以抗病毒有效量给药时, 所述抗疟化合物可用于治疗病毒感染。此外, 当通过直接靶向器官递药以预防有效量给药时, 所述抗疟化合物可用于预防病毒感染。

5 本发明人发现了所述抗疟化合物的直接靶向递药是这些药物最有效的给药方式。例如，如下文所述，当通过靶向器官递药直接给药时，所述抗疟化合物在受感染器官的浓度最大化。当采用其它给药方式例如口服等给药时，到达受感染器官的所述抗疟化合物的浓度显著降低。因此，当通过靶向器官递药给药时，所述抗疟化合物更有效。此外，当通过靶向器官递药而不是口服给药时，只需显著减少的抗疟化合物即可达到有效结果。

10 能进行病毒复制的鼻病毒引起受感染上皮细胞释放促炎 CXC 趋化因子 IP-10 和 RANTES。紫外线灭活的鼻病毒不能复制，也不能引起 CXC 趋化因子的释放。所述抗疟药(包括氯喹和羟氯喹)阻止鼻病毒感染上皮细胞。如表 1 和图 1 所示，原代上皮细胞用羟氯喹处理，随后用 RV 感染，不释放所述促炎 CXC 趋化因子，而释放所述趋化因子是活动性病毒感染的标志。如表 2 和图 2 所示，无限增殖化上皮细胞 (BEAS-2B)与抗疟化合物例如羟氯喹一起预保温具有同样的效应。

15 用所述抗疟化合物进行治疗可抑制和防止促炎趋化因子的作用。例如，用羟氯喹治疗阻断来自原代扁桃体和无限增殖化上皮细胞系的促炎趋化因子 IP-10 和 RANTES 的作用(表 1 和表 2，图 1 和图 2)。因为这些趋化因子在产生炎症反应和症状中具有显著作用，所以该效应具有重要的治疗意义。

20

表 1：在接触 HRV-16 的原代人上皮细胞中 HCQ (pg/ml)对 IP-10/RANTES 产生的影响

实验	IP-10: 预保温		实验	RANTES-预保温	
	时间(小时)			时间(小时)	
	24	48		24	48
对照	31	31	对照	86	104
HRV-16	1075	1400	HRV-16	425	854

HRV-16 + 50 μM HCQ	31	112	HRV-16 + HCQ	ND	509
-----------------------	----	-----	--------------	----	-----

表 2: 不同浓度的 HCQ (pg/ml)预保温对接触 HRV-16 的 BEAS-2B 上皮细胞的影响以及对 IP-10 和 RANTES 的分析

	IP-10: 6 小时 预保温	IP-10: 24 小 时预保温	RANTES: 6 小时预保温
对照	31	31	0
HRV-16	3123	2478	3388
HRV-16 + 0.01 μM HCQ	3084	2506	3326
HRV-16 + 0.1 μM HCQ	2914	1814	3128
HRV-16 + 1 μM HCQ	3045	2098	1994
HRV-16 + 50 μM HCQ	31	31	0

5
抗疟药物也阻断鼻病毒感染的次级方面。虽然不希望受其限制，
但据信这些抗疟药物通过阻断病毒感染的次级事件而抑制病毒感染。
特别是用浓度在 0.1mM 至 100mM 之间的抗疟药进行治疗，有效地抑
制了溶酶体产物例如超氧化物的释放。如图 3 所示，HCQ 抑制 IL-5
10 或 PAF 诱导的嗜酸性粒细胞超氧化物，但仅在 HCQ 浓度至少为 0.5 mM
时，或约 200 mcg/ml 时产生抑制。在经处理的嗜中性粒细胞和单核细
胞中也可看到同样的效应(NP Hurst Biochem Pharm 1986; 35: 3083-89;
NP Hurst Annals Rheum Dis 1987; 46: 750-56)。这些效应几乎是立即产
生的，仅需要与溶酶体产物如超氧化物预保温 1 小时即可，所述超氧
15 化物也被抗疟药所抑制。

注意到，通常认为 HCQ 和其它抗疟药的现有可用口服形式是缓慢
起效的药物。在风湿性疾病如红斑狼疮和类风湿性关节炎的治疗中，
通常要 3-4 个月才起效。Charous 提供的可信证据(Charous, BL 等, J
Allerg Clin Immunol, 1998: 102: 198-203)表明，口服 HCQ 治疗哮喘的疗

效在治疗 22 周后才开始。这种延迟起效看来归因于在治疗效果开始前靶器官内需要活性药物浓度。因此，药物起效第一需要时间，第二需要抗疟药例如 HCQ 在靶器官中达到治疗浓度。因为 HCQ 在全身器官中具有显著的选择性分布 (McChesney, EW, "Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxchloroquine sulfate (硫酸羟氯喹的动物毒性和药物动力学)", Amer J Med, 1983; July: 11-18), 所以口服给予 HCQ 或其它抗疟药并不意味着有足够的药物浓度会到达鼻咽和支气管内衬中上皮感染的潜在部位。

因此，本发明人发现了以局部或靶向方式直接向哺乳动物如病人的患病器官或炎症部位给予抗疟药物比常规口服给药方式更有效得多，并且使得药物以意想不到地快速在靶组织器官中到达治疗水平，而且使不需要的副作用减至最小。为了说明的目的，比较了靶向递药与系统递药或代表性抗疟药羟氯喹对预防鼻病毒感染的影响。如表 1 和表 2 和图 3 所示，该药物的有效抑制浓度范围是约 50-1000 μ M (或约 20-400 μ g/ml)。抗疟药如氯喹和羟氯喹的安全口服剂量所产生的血清水平远低于氯喹的 0.6-0.9 μ M 和羟氯喹的 1.4-1.5 μ M (MacKenzie, AH, "Pharmacologic actions of the 4-aminoquinoline compounds (4-氨基喹啉化合物的药理学作用)", Am J Med, 1983, July: 5-10)。此外，本发明人注意到 HCQ 的口服或系统给药不能提供达到有效结果的足够血浆 HCQ 水平。甚至当剂量接近人用量的两倍时，静脉给予大鼠 10 mg/kg HCQ 后，血清峰浓度仅为 2 mcg/ml (图 4)；在狗中，全血峰浓度低于 3 mcg/ml (图 5)。

相反，用抗疟药如 HCQ 靶向治疗鼻咽或支气管气道可快速达到治疗浓度。采用气溶胶化羟氯喹治疗蛔虫敏化哮喘绵羊的哮喘实验证明，利用总剂量仅 10 mg/d (约为常规口服剂量的 5%) 有治疗效果 (参见 Charous BL 等, "Aerosolized hydroxychloroquine (AHCQ) protects against antigen-induced early (EAR) and late airway responses (LAR) and airway hyperresponsiveness (AHR) in allergic sheep (气溶胶化羟氯喹(AHCQ)防

止过敏性绵羊的抗原诱导的早期气道反应(EAR)和晚期气道反应(LAR)和
气道反应过度(AHR))", Am J Resp Crit Care Med 2001; 163: A859)。
气溶胶化 HCQ 的快速起效与用经口管饲法治疗的动物不相同,支持靶
向给予该化合物可觉察到的优势。

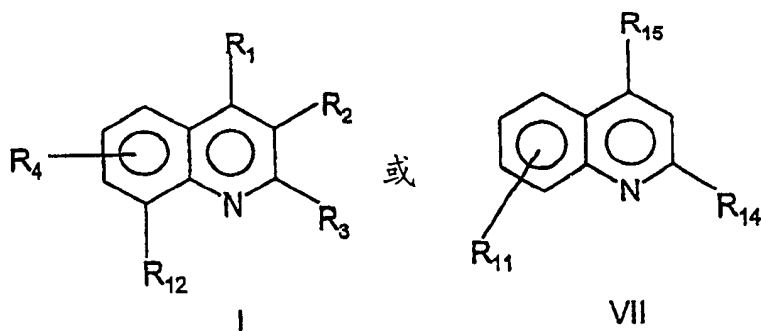
5 适合于本发明的化合物是抗疟化合物。本文所用的抗疟药是指所
述药物从历史上看属于被称为抗疟药的药物类。优选的抗疟药包括喹
啉类,特别是氨基喹啉类,更特别是 8-氨基喹啉和 4-氨基喹啉,吡啶
类,例如 9-氨基吡啶和喹啉甲醇类,例如 4-喹啉甲醇。它们最好也具
有免疫调节和抗炎效应。抗疟药是本领域众所周知的。抗疟药的实例
10 可以在例如以下文献中找到: GOODMAN AND GILMAN'S: THE
PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (治疗学的药理学
基础),第 45-47 章,第 1029-65 页(MacMillan Publishing Co. 1985),该
文献通过引用结合到本文中。。所述抗疟化合物最好是那些也表现出
抗炎效应的化合物。

15 优选的抗疟化合物是基于奎宁的化合物,或是氨基喹啉,特别是
4-氨基喹啉和 8-氨基喹啉。一类特别优选的抗疟药具有核心喹啉结构
(实例是甲氟喹和奎宁),所述结构常在一个或多个位置被取代,一般
至少在 4 位和/或 8 位被取代。本领域技术人员将会知道,这样的药物
可以衍生化形式(例如药学上可接受的盐)给药,或以改进其药物动力
20 学分布型的形式给药,例如酯化的酸或分别带有低级烷基(例如 C₁₋₆)

O
||

或低级烷酰氧基(OC-R₂₀)的醇取代基,其中 R₂₀ 为低级烷基。另一类抗
疟药例如米帕林基于吡啶环结构,并可以上述方式被取代。

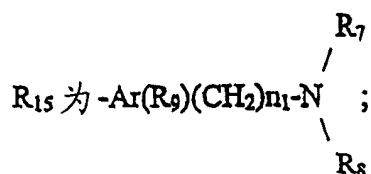
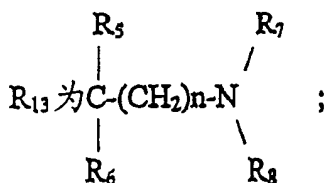
 用于本发明的特别优选的化合物是由下式描述的氨基喹啉和氨基
吡啶,所述氨基喹啉包括 4-氨基喹啉和 8-氨基喹啉及其衍生物(统称为
25 “氨基喹啉衍生物”),而所述氨基吡啶特别是 9-氨基吡啶或其药学上
可接受的盐,



其中

R₂ 和 R₃ 独立地为氢或低级烷基, 或者 R₂ 和 R₃ 与连接它们的碳原子结合在一起形成一个芳环, 所述环可以是未取代的或是被吸电子基团或给电子基团取代的,

R_1 和 R_{12} 中的一个为 NHR_{13} , 而另一个为氢;



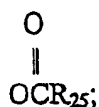
R₄、R₁₀、R₁₁和R₁₄独立地为氢或给电子基团或吸电子基团;

R₅和R₆独立地为氢或低级烷基,所述烷基可以是未取代的或是被吸电子基团或给电子基团取代的;

R₇和R₈独立地为氢或低级烷基,所述烷基可以是未取代的或是被吸电子基团或给电子基团取代的;

Ar 为具有 6-18 个环碳原子的芳基;

R₉ 为氢或羟基或低级烷氧基或



R_{25} 为低级烷基或氢; 且

n 和 n_1 独立地为 1-6。

本文所用的术语“给电子基团”和“吸电子基团”分别是指取代基相对于占据分子中相同位置的氢原子的给电子或吸电子的能力。这些术语是本领域技术人员所熟知的，并在 Advanced Organic Chemistry, J. March, John Wiley & Sons, New York, NY, 第 16-18 页(1985)中有讨论，其中的讨论通过引用结合到本文中。吸电子基团包括卤基，包括溴、氟、氯、碘等；硝基；羧基；烷氧羰基；低级烯基；低级炔基；甲酰基；氨羰基；芳基；季铵化合物等。给电子基团包括例如羟基；低级烷氧基，包括甲氧基、乙氧基等；低级烷基，例如甲基、乙基等；氨基；低级烷基氨基；二低级烷基氨基；芳氧基，例如苯氧基等；芳烷氧基，例如苯甲基等；巯基，烷硫基等。本领域技术人员将会认识到，上述取代基在不同化学条件下可具有给电子或吸电子特性。

术语烷基，当单独使用或与其它基团联用时，是指含有 1-6 个碳原子的烷基。它可为直链或支链。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基等。

低级烷氧基是指通过氧桥原子与主链连接的烷基。实例包括甲氧基、乙氧基等。

低级烯基是含有 2-6 个碳原子和至少一个双键的烯基。这些基团可为直链或支链并可以呈 Z 或 E 构型。这些基团包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、(Z)-2-戊烯基、(E)-2-戊烯基、(Z)-4-甲基-2-戊烯基、(E)-4-甲基-2-戊烯基、烯丙基、戊二烯基(例如 1,3-戊二烯基或 2,4-戊二烯基)等。烯基优选含有最多两个碳-碳双键，最优选含有一个碳-碳双键。

术语炔基包括含有 2-6 个碳原子的炔基。它们可为直链也可为支链。它包括如下基团：例如乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

术语芳基是指含有至多 18 个环碳原子且至多总数为 25 个碳原子的仅含碳环原子的芳基，包括多核芳环。这些芳基可为单环、二环、

三环或多环，并且含有稠环。所述基团包括苯基、萘基、蒽基、菲基、二甲苯基、甲苯基等。

所述芳基低级烷基包括例如苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯异丙基、苯丁基、二苯甲基、1,1-二苯乙基、1,2-二苯乙基等。

5 术语卤基包括氟、氯、溴、碘等。

优选的基团 R_2 和 R_3 独立地为氢或含有 1-3 个碳原子的烷基。最优选 R_3 为氢。最优选 R_2 为氢或含有 1-3 个碳原子的烷基，特别是甲基或乙基。最优选 R_2 为氢或含有 1-3 个碳原子的烷基或氢，且 R_3 为氢。

10 另一方面，如果 R_2 和 R_3 与连接它们的碳原子结合在一起，则最优选它们形成一个苯环。所述苯环优选是未取代的或是被低级烷氧基、羟基、低级烷基或卤基取代的。

R_4 优选为吸电子基团，更准确地讲是卤基，特别是氯，或是羟基或低级烷氧基。甚至更优选当 R_1 为 NHR_{13} 时， R_4 在喹啉环的 7 位上被取代。最优选当 R_1 为 NHR_{13} 时， R_4 为卤基。

15 然而，当 R_{12} 为 NHR_{13} 时，优选 R_4 为给电子基团，例如羟基或烷氧基。更准确地讲，当 R_{12} 为 NHR_{13} 时，优选 R_4 为甲氧基或乙氧基。甚至更优选当 R_{12} 为 NHR_{13} 时， R_4 位于喹啉环的 6 位上。

20 优选 R_5 和 R_6 中的一个为氢，而另一个为低级烷基。甚至更优选 R_5 为氢，且 R_6 为低级烷基，特别是含有 1-3 个碳原子的烷基，最优选甲基。

优选的基团 R_7 为低级烷基，特别是含有 1-3 个碳原子的烷基，最优选甲基和乙基。

25 优选的基团 R_8 包括含有 1-3 个碳原子的低级烷基，最优选甲基和乙基。然而，优选所述烷基为未取代的或者如果被取代的话，则是在烷基取代基的 ω (最后的)碳上被取代。优选的取代基为低级烷氧基，特别是羟基。

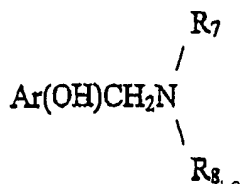
优选的 R_9 为低级烷氧基，特别是羟基。

R_{11} 优选为吸电子基团，特别是三氟甲基。其优选位于喹啉环的 8

位上。

R_{14} 优选为吸电子基团，更优选三氟甲基。其优选位于喹啉环的 2 位上。

优选 R_{15} 为



5

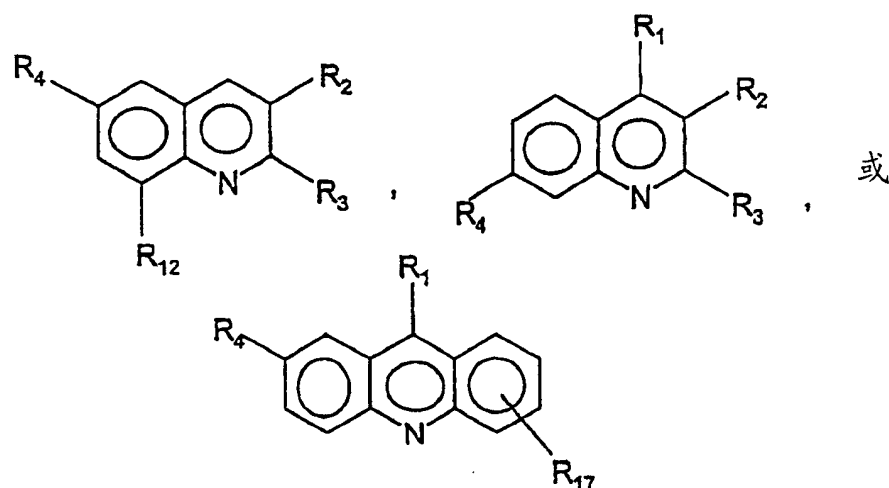
其中 R_7 和 R_8 独立地为含有 1-3 个碳原子的烷基，且 Ar 为苯基。

在 R_{13} 和 R_{15} 中，优选 R_7 和 R_8 含有同样数目的碳原子，虽然一个可为未取代的，而另一个为取代的。也优选 R_7 和 R_8 相同。

优选 n 为 3 或 4，且优选 n_1 为 1。

10

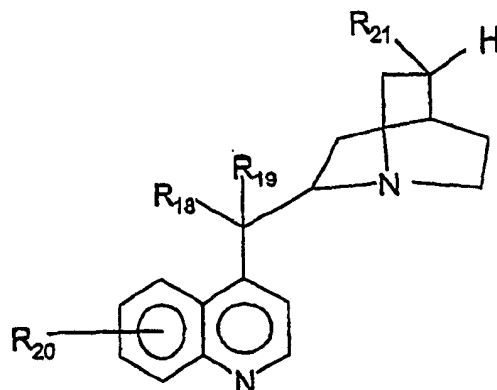
优选抗疟药具有以下结构：



其中 R_{12} 、 R_4 、 R_2 、 R_3 和 R_1 如上限定，且 R_{17} 为氢、卤基、低级烷基、低级烷氧基。

15 优选的抗疟药包括 8-氨基喹啉、9-aminocridines 和 7-氯-4-氨基喹啉。实例包括帕马喹、伯氨喹、喷他喹、异戊喹、米帕林盐、7-氯-4-氨基喹啉、例如氯喹、羟氯喹、甲基氯喹、阿莫地喹等等。

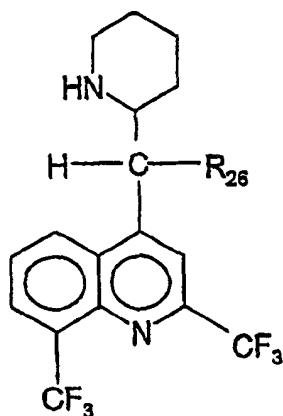
另一类优选的抗疟药是金鸡纳生物碱(cinchono alkaloids)和 4-喹啉甲醇，例如具有下式的化合物：



其中 R_{18} 和 R_{19} 中的一个为羟基或低级烷基羰基氧基或氢，而另一个为氢， R_{20} 为氢或低级烷氧基，且 R_{21} 为氢或 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

5 实例包括奎宁环(rubane)、奎宁、奎尼定、辛可尼丁(cinchoidine)、表奎宁、表奎尼定、辛可宁等等。

另一个优选的喹啉是喹啉甲醇，例如下式的甲氟喹或其衍生物：



其中

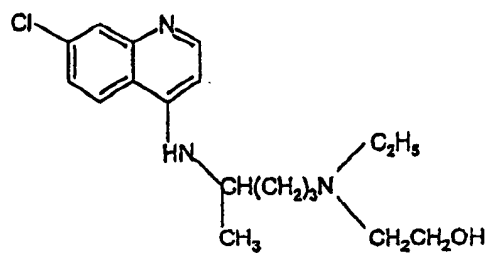
10 R_{26} 为低级烷氧基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{27}$ 或羟基；且
 R_{27} 为低级烷基。

优选 R_{26} 为 OH。

最优选的抗疟药包括甲氟喹和氯喹及其同系物(congeners)如羟氯喹(HCQ)、阿莫地喹、帕马喹和喷他喹及其药学上可接受的盐。

15 本发明的最优选抗疟药为如下所示的羟氯喹或其药学上可接受的

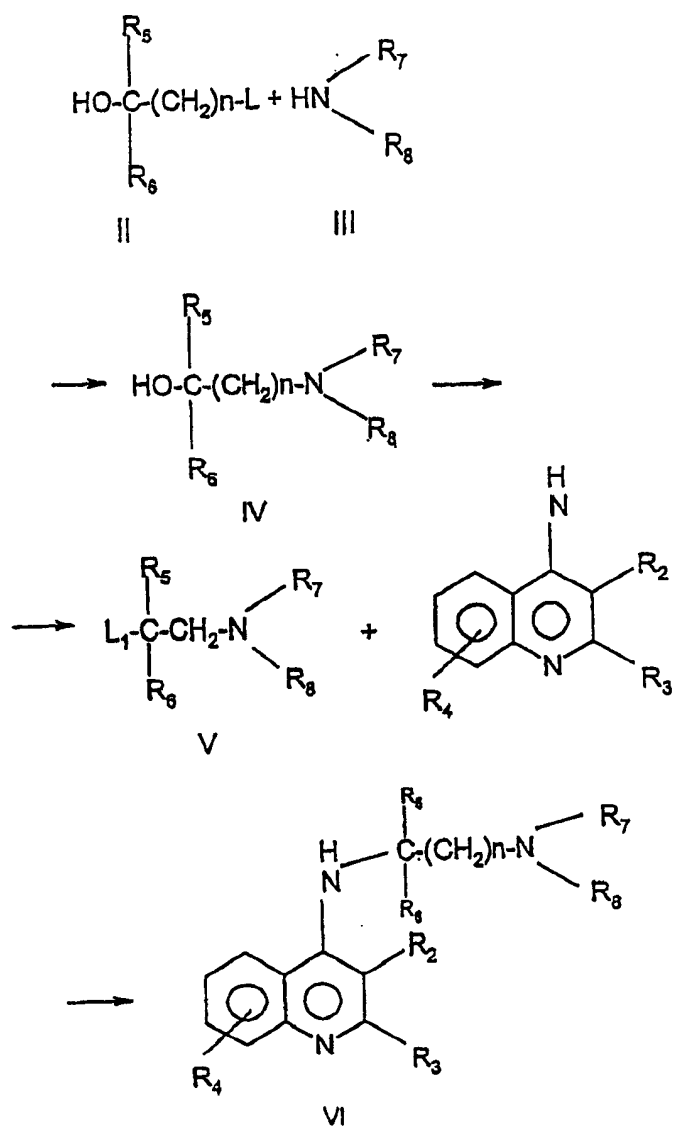
盐，例如硫酸羟氯喹：



羟氯喹

5 所述抗疟药为市售的或通过本领域已知的现有技术来制备。

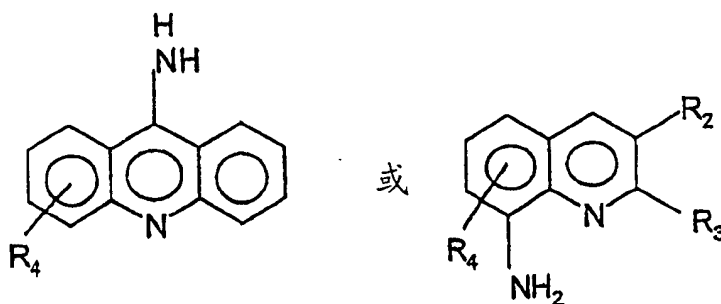
例如，4-氨基喹啉可如下制备：



在上述方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 和 n 如上限定, 而 L 和 L_1 为好的离去基团, 例如卤化物或磺酸酯, 例如甲磺酸酯或芳基磺酸酯, 例如甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯等。

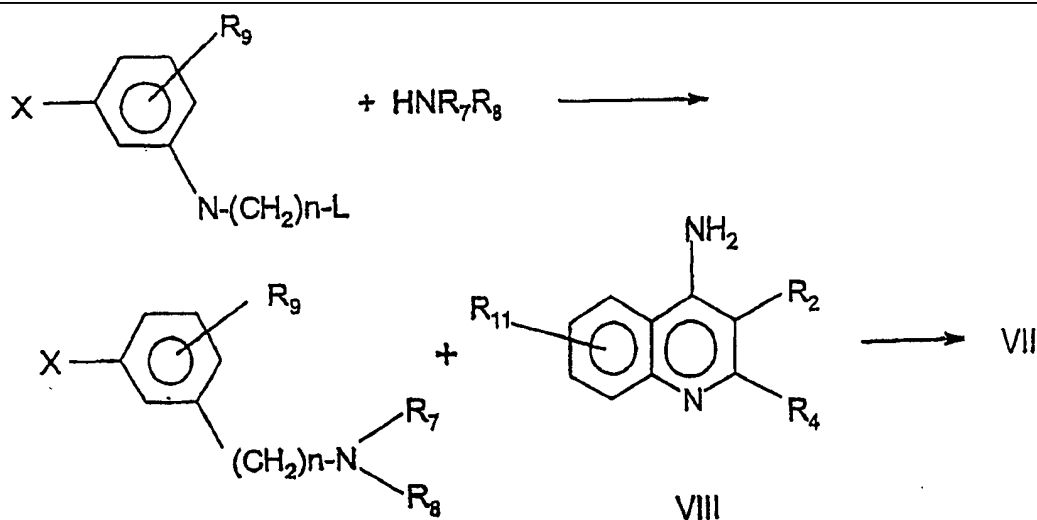
在氨基烷基化条件下, 使含有离去基团 L 的式 II 化合物与式 III 的氨基反应。产物式 IV 中的羟基(OH 基团)通过本领域已知的反应转化为离去基团。例如, 通过用化合物 IV 的醇处理式 $R_{23}SO_2X_1$ 中的磺酰卤, 制备磺酸酯, 如甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或对溴苯磺酸酯; 其中 X_1 为卤化物, 而 R_{23} 为低级烷基, 例如甲基、芳基或取代芳基, 例如对溴苯基、对甲苯基。通常在弱碱例如吡啶的存在下, 进行该反应。或者, 通过 IV 的醇与 HCl 、 HBr 、噻吩基氯、 PCl_3 、 PCl_5 或 $POCl_3$ 反应, 可使所述醇转化为相应的卤化物。然后在氨基烷基化条件下, 使 V 的产物与喹啉胺反应, 得到 4-氨基喹啉产物。

9-氨基吡啶和 8-氨基喹啉按同样的方法制备。更准确地讲, 在氨基烷基化反应条件下, 使产物 V 与下式反应:



上述反应优选在对反应物和产物为惰性的且反应物可溶解其中的溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、丙酮等)中进行。优选所述溶剂为挥发性的。在有效反应条件下, 在温度范围为室温至高达溶剂的回流温度且包括回流温度下, 进行该反应。

用于制备式 VII 化合物的示例性方法如下:



第一步反应是如上所述的简单的氨基烷基化反应。使其产物在强碱(例如酰胺)存在下与式 VIII 的氨基反应, 得到产物式 VII。

5 许多上述化合物, 特别是 4-喹啉甲醇, 可以通过使醇的盐与烷基卤或芳基烷基卤或芳基卤反应, 形成相应的醚, 而被转化为醚。此外, 在酸例如 HCl、H₂SO₄ 或对甲苯磺酸存在下, 在酯化条件下, 通过使醇例如 4-喹啉甲醇与链烷酸、芳基烷氧酸或芳氧酸或其酰化衍生物反应, 可由羟基制备所述酯。

10 如果使 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 上任一基团与所用的任一试剂或任一反应物或产物反应, 则通过本领域已知的保护基团将它们保护起来, 以避免不想要的副反应。在合成有机化学中常用的保护基团是本领域众所周知的。实例可在 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., NY 1981 ("Greene")中找到, 其内容通过引用结合到本文中。

15 如上所述, 本发明所用的抗疟化合物可用于预防和治疗由病毒、特别是腺病毒或鼻病毒感染哺乳动物而引起的或与所述病毒感染相关的疾病。为了预防或治疗这些疾病, 分别给予所述哺乳动物预防或治疗有效量的所述抗疟药。

20 本文所用的术语“哺乳动物”是指属于哺乳纲的温血脊椎动物, 其雌性具有乳腺以喂养其幼儿。实例包括猫、狗、马、牛、猪、小鼠、

大鼠和灵长类，包括人类等等。优选的哺乳动物是人类。

术语受试者或患者，在本文中可互换使用；两者均指哺乳动物。优选的受试者或患者是人。

5 术语“预防”是指预防或可测量地降低患有由病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病的患者的可能性，其中所述病毒例如人冠状病毒、流感病毒、腺病毒和/或鼻病毒，甚至当所述动物还患有使该动物更虚弱和使之对腺病毒和/或鼻病毒感染更加易感的其它疾病如哮喘时尤其如此。如果病人或哺乳动物患有由病毒感染如人冠状病毒、流感病毒、腺病毒和/或鼻病毒感染引起的或与所述病毒相关的疾病时，
10 所述术语也指预防所述疾病逐渐恶化。当用于病毒感染时，它是指预防或降低哺乳动物受病毒例如人冠状病毒、流感病毒、腺病毒或鼻病毒等感染的可能性。

本文所用的术语“治疗”是指减少和/或缓解由病毒如人冠状病毒、流感病毒、腺病毒或鼻病毒引起的相关疾病中至少一种副作用或
15 症状。它是指为了抵抗疾病、病症或障碍，对哺乳动物受试者、优选人的处理和护理，包括给予本文所述的抗疟化合物，以延迟与所述疾病相关的至少一种症状或并发症的发生，减轻与之相关的症状或效应或并发症，或者消除所述疾病或病症。当用于病毒感染时，它是指减轻或消除病毒感染例如腺病毒或鼻病毒的感染。

20 本文所用的“给药”是指在合理的医学实践中给予所述化合物或所用化合物的任何方法。

给予哺乳动物(例如人)本文所述的抗疟药，以预防或治疗病毒感染如腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染或由相关感染引起的任何疾病。当治疗这些上述感染或疾病时，给予所述患病哺乳动物
25 治疗有效量的本文所述抗疟药。当用于预防上述感染或疾病时，给予哺乳动物预防有效量的所述药物。

术语“治疗有效量”当涉及治疗感染时，是指有效消除或减轻由病毒例如腺病毒、鼻病毒、流感病毒或人冠状病毒等引起的感染的量。

当涉及疾病时，这些术语也指有效治愈或缓解由病毒如鼻病毒和/或腺病毒、人冠状病毒、流感病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病症状的量。

5 术语“预防有效量”，当涉及对感染进行治疗时，是指有效预防或降低哺乳动物(例如人)受病毒如腺病毒或鼻病毒感染的可能性的量。当涉及疾病时，这些术语也指有效预防或降低哺乳动物(例如人)罹患由病毒如腺病毒或鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染引起的或与所述病毒感染相关的疾病的可能性的量。另外，在最后一内容中，所述术语也指有效预防哺乳动物(例如人)罹患由病毒感染如腺病毒或鼻病毒引起的或与所述病毒感染相关的疾病、从而避免其恶化或加重或疾病发展的量。

10 主治医师将决定所述抗癌化合物对哺乳动物(例如病人)的最适合的剂量，并且剂量随给药形式和选用的具体化合物而变化。此外，它将根据各种因素而变化，所述因素包括但不限于待治疗的患者、患者的年龄和待治疗病症的严重程度等。他通常希望开始用大致小于所述化合物最佳剂量的小剂量进行治疗，稍后逐渐增加剂量，直至达到所述环境下的最佳效果。

对于预防应用而言，优选本文所述的抗癌化合物按有效气道递药剂量每天给予约 2 mg 至约 10 mg，更优选每天给予约 2 mg 至约 5 mg。
20 对于治疗应用而言，优选本文所述的抗癌化合物按有效气道递药剂量每天给予约 2 mg 至约 10 mg，更优选每天给予约 2 mg 至约 5 mg。所需剂量可一天给予一次，或者可在一天内以适当间隔时间给予两次、三次、四次、五次、六次或更多次分次剂量。

25 将本文所述的抗癌化合物配制成可供局部(靶向)递药用，通过局部或靶向递药将其给予内部器官例如肺、或眼、或肌肉或组织内。在本说明书中所用的“局部递药”和“局部给药”是指直接给药到所述部位，致使所述抗癌药直接在受影响组织或患病器官部位起作用。局部给药与口服给药或系统给药的方法不同，口服给药或系统给药使药

物吸收到循环系统，并分布到患者全身。局部给药的实例包括吸入法、鼻腔喷雾剂和滴眼剂，以及直接注射到器官、肌肉或组织。值得注意的是，局部给药不包括静脉注射，例如静脉注射到患者的血液循环系统中。此外，在实施如上定义的“局部给药”时，不考虑对皮肤的局部给药。例如，这些组合物可以是溶液剂、混悬剂和混合物。正如本领域普通技术人员将会理解的，基本上可按 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第 18 版, (Mack Publishing Co. 1990) ("Remingtons") 中详述的方法制备所述组合物，所述文献通过引用结合到本文中。

对于肺部给药而言，配制本发明的治疗组合物，并通过直接给药例如吸入到呼吸系统，将所述组合物以固体或液体颗粒形式给予所述患者。

制备用于实施本发明的活性化合物的固体或液体颗粒形式包括可吸入大小的颗粒，即足够小以至能通过口和喉吸入并进入气管和肺泡的颗粒。一般而言，颗粒范围约在 1-10 微米就是可吸入范围。含有所述抗癌化合物的药用组合物优选作为喷雾剂或其它气雾剂或干粉通过直接吸入到呼吸系统来给予。气雾剂中包括的非吸入大小的颗粒往往会沉积在喉部并被吞下；因此最好使所述气雾剂中的非吸入颗粒的量降至最低。

所述抗癌药通过该途径的剂量将根据待治疗病症和受试者的状况而变化，但一般可为足以达到抗癌化合物在受试者气道表面溶解的浓度的量。根据所给予的抗癌药颗粒制剂的溶解度，日剂量可以分为一个或几个单位剂量给药。以重量计的日剂量将取决于受试者的年龄和病症。所述抗癌化合物这样的日剂量范围约为 2-10 mg (以有效气道递药系统给药到所述部位的量)，更优选范围为约 2 mg 至约 5 mg (以有效气道递药系统给药到所述部位的量)。在最优选的实施方案中，每天仅给予患者一个剂量。所述抗癌化合物的剂量可以一个或几个预包装单位提供。

在制备优选的局部制剂时，按照本说明书，通常将所述抗疟化合物或其药学上可接受的盐与其中可接受的载体混合。所述载体在与所述制剂中的任何其它组分相匹配的意义上当然必须是可接受的，并且对患者必须是无害的。所述载体可以为固体或液体或者两者均可，优选将其与所述化合物一起配制成单位剂量制剂。可以将一种或多种药物掺混到本发明的制剂中，所述制剂可通过任何熟知的制药技术来制备，所述技术实质上包括将所述药物与上下文描述的其它不同组分混合。

包含所述抗疟化合物的液体颗粒气雾剂可通过任何合适方法例如吸入递药系统来生产。一个是传统的雾化吸入器，其工作原理与熟悉的香水雾化器类似。通过压缩机或通过所述装置(加压驱动气溶胶雾化器)的压缩空气罐产生空气喷射，来产生所述空气可传播颗粒。另外，通过新型的超声雾化吸入器以高达约 1 MHz 的速度振动所述液体，参见例如美国专利第 4,501,729 号，其内容通过引用结合到本文中。雾化吸入器为市售装置，所述装置可通过压缩空气(一般是空气或氧气)加速通过一个狭窄的文氏管口或者通过超声搅拌，将所述抗疟药的溶液剂或混悬剂转变为药学上的喷雾剂。可供雾化吸入器用的合适制剂包含溶于液体载体中的所述抗疟药。所述载体一般是水(最优选无菌无热原水)或稀乙醇水溶液，优选可通过加入例如氯化钠制成与体液等渗的溶液，但也可以是高渗溶液。任选的添加剂包括制备药用组合物中常用的防腐剂例如羟基苯甲酸甲酯(如果所述制剂不是无菌的话)、以及抗氧化剂、矫味剂、挥发油、缓冲剂和表面活性剂。对于雾化吸入器应用，优选将所述抗疟化合物如 HCQ 溶于无菌水中，同时将 pH 调至 7.4-7.6，并加入氯化钠以达到等渗条件。

同样，包含所述抗疟化合物的固体颗粒气雾剂可由任何固体颗粒药物气溶胶发生器来生产。用于将固体颗粒药物给予患者的气溶胶发生器产生如上解释的可吸入颗粒，并以适合于人类给药的速率产生大量含有预定量药物的气溶胶。一种说明性固体颗粒气溶胶发生器是吹

入器。通过吹入法给药的合适制剂包括粉碎的细粉，所述粉剂可以通过吹入器给药或以鼻吸入的方式吸入到鼻腔内。在吹入器中，所述粉剂(如一个有效进行本文所述治疗的定量)包含在一般由明胶或塑料制成的胶囊或药筒中，所述胶囊或药筒可刺穿或在原位打开，并且通过吸入装置的空气推力或通过人工操作的泵给予所述粉剂。用于吹入器的所述粉剂仅由所述抗癌化合物组成或者由包含所述抗癌化合物、合适粉状稀释剂如乳糖和任选表面活性剂的粉状混合物组成。第二种说明性气溶胶发生器包括定量吸入器。定量吸入器是加压气溶胶分配器，一般含有溶于液化抛射剂的所述抗癌化合物的混悬剂或溶液剂。

10 在使用期间，这些装置通过适合给予 10-22 微升定量体积的阀，产生含有所述抗癌化合物的微细颗粒喷雾，从而给予所述制剂。合适的抛射剂包括某些含氯氟烃化合物例如二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷及其混合物。所述制剂还可含有一种或多种助溶剂例如乙醇、表面活性剂如油酸或山梨聚糖三油酸酯、抗氧化剂和合适的矫味剂。

15

在实施本发明时，可使用任何抛射剂，包括含氯氟烃化合物的抛射剂和含非氯氟烃化合物的抛射剂。在实施本发明中可使用的碳氟气溶胶抛射剂包括碳氟抛射剂(其中所有氢都被氟取代)、含氯氟烃抛射剂(其中所有氢被氯和至少一个氟取代)、含氢碳氟抛射剂和含氢氯氟烃抛射剂。这样的抛射剂的实例包括但不限于 CF_3CHFCl 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 CF_3CHFCl 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{CF}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{CF}_2\text{Cl}$ 等等。稳定剂如含氟聚合物可任选包括在碳氟抛射剂的制剂之中，如 Johnson 的美国专利第 5,376,359 号中所描述的。

20

25 可通过用如研钵和研杵或其它合适的研磨装置，研磨所述干燥活性化合物，再使微粒化组合物通过 400 目筛，以粉碎或分离出大的团块，从而制备含有可吸入干燥颗粒的微粒化抗癌化合物的组合物。

可通过所述气溶胶发生器以约 10-150 升/分钟的速率，产生无论是

由固体还是由液体颗粒形成的气雾剂。含有大量药物的气雾剂可以很快速度给药。通常，给予所述患者每种气雾剂的时间约 30 秒至约 20 分钟，优选给予约 1-5 分钟。

5 包含所述抗疟化合物的颗粒组合物可任选含有用以促进气溶胶形成的载体。一种合适的载体是乳糖，它可以任何合适的比例与所述活性化合物混合。

例如，硫酸羟氯喹是易溶于水的无色结晶固体。吸入液体形式可配制成含有这样的药物制剂中常用的添加剂，包括但不限于可接受的赋形剂和/或表面活性剂。可预先制备所述抗疟药如 HCQ 的液体形式组合物；或者可制备所述抗疟药如 HCQ 的组合物，临用前再加入合适的载体(如无菌水或生理盐水)。含有 HCQ 的气溶胶一般含有抛射剂，特别是碳氟抛射剂。参见 Remington's, 第 92 章。一种特别有用的 HCQ 组合物是配制在喷雾器中，用于治疗各种肺部疾病。为了制备 HCQ 的吸入粉剂形式，将所述化合物细分，或者将其微粒化以提高效力，并且与合适的填充剂混合。吸入粉剂可含有如上所述的填充剂和/或稳定剂。出处同上，第 88 章。可用吹入器(粉末吹入器)给予微细粉末。

15 可通过本文定义的其它局部给药方法，给予所述抗疟化合物。可供其它局部给药方式用的组合物包括也可含有缓冲剂、稀释剂和其它合适添加剂的无菌水溶液，并可以其它形式如口服糊剂或软膏剂、滞留型灌肠剂、栓剂和注射液给药；其中注射液是直接给药到内脏或组织而不是到静脉内给药。

在合适的情况下，所述抗疟化合物可方便地呈离散单位剂型，并可通过制药领域熟知的任一方法制备。所述方法包括下述步骤：将液体载体、固体基质、半固体载体、微细固体载体或其组合加入到所述活性化合物即所述抗疟化合物中，必要时，再将所述制品加入到所需要的递药系统中。药物与载体混合的方法是本领域已知的，并且适用于本发明制剂。

所述抗疟化合物也可配制成眼用制品。眼部给药用制剂包括滴眼

剂和眼用软膏剂、乳膏剂、混悬剂和洗剂。滴剂如滴眼剂或滴鼻剂可与水性或非水性基质配制在一起，所述基质也包含一种或多种分散剂、增溶剂或悬浮剂。滴剂可通过简单的带盖滴眼瓶或滴眼器给药，或者通过适合于逐滴给予液体内容物的塑料瓶、通过特殊形状的瓶塞给药。眼用制剂通常含有至少一种溶于无菌等渗溶液(例如氯化钠或硼酸)中的抗疟化合物。它们可含有增加粘度的试剂，如甲基纤维素、聚乙烯醇或羟甲基纤维素。

例如，按照本发明，滴剂可包含无菌的水溶液剂或油溶液剂或混悬剂，并可通过将所述抗疟化合物溶于合适的杀细菌剂和/或任何其它合适的防腐剂的水溶液中而制备。所得到的溶液可通过过滤澄清，转移到合适容器中，然后密封并通过高压灭菌器灭菌。或者，所述溶液可通过过滤除菌，然后通过无菌技术转移到所述容器中。适合用于滴剂的杀细菌剂和杀真菌剂的实例是硝酸苯汞或醋酸苯汞(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸氯己定(0.01%)。

洗剂包括任选含有防腐剂的无菌水溶液剂，并可按滴剂制备方法的同样方法来制备。

乳膏剂或软膏剂是具体用于眼用的所述活性成分的半固体制剂。它们可通过将所述抗疟药单独以微细或粉状形式、或者溶于水性或非水性的溶液或悬浮液与油脂性基质或非油脂性基质混合而制备。所述基质可包含烃类化合物如硬、软或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂；胶浆剂，天然来源的油如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油，羊毛脂或其衍生物，或脂肪酸如硬脂酸或油酸以及醇如丙二醇或聚乙二醇。所述制剂中可加入任何合适的表面活性剂如脱水山梨醇酯或其聚氧乙烯衍生物。也可包括悬浮剂如天然树胶、纤维素衍生物或无机物如 siliceous silicas；以及其它组分如羊毛脂。

所述抗疟化合物最好也配制为鼻腔喷雾剂、口服糊剂、直接给药到器官如眼的软膏剂、滞留型灌肠剂、以及本领域普通技术人员已知的供局部给药的其它方式。

适合于直接给药到肌肉或组织的注射用药物形式包括无菌水溶液剂或分散体以及临时用于制备无菌注射液或分散体的无菌粉针剂。在所有情况下，所述形式必须是无菌的，并且必须是流体，从而存在易注射性。它必须在生产和贮藏条件下稳定，并且必须防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油。可以借助包衣例如卵磷脂、在分散体的情况下通过维持所需的粒径和/或借助表面活性剂，可以维持适当的流动性。用各种抗菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等，可以有助于防止微生物的作用。在许多情况下，最好包括等渗剂，例如糖或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收的药剂，例如一硬脂酸铝和明胶，可以达到注射用组合物的延长吸收。

通过将以所需量溶于合适溶剂中的所述抗疟化合物与以上列举的各种其它组分混合，然后按需要进行过滤除菌，制备无菌注射液。一般而言，通过将所述无菌抗疟化合物掺入到含有基本分散介质和所需的以上列举的其它组分的无菌溶媒中，制备分散体。就制备无菌注射液的无菌粉针剂而言，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，从而将先前过滤除菌的液体制成所述抗疟化合物加上任何额外的所需组分的粉末。

本文所用的“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等等。这类介质和药剂在药用活性物质方面的应用是本领域众所周知的。除了由于任何常规的介质或药剂与所述活性成分不配伍，则考虑了其在治疗组合物中的应用。在所述药用组合物中也可能加入不止一种抗疟化合物。

特别优选将局部组合物配制成易于给药和剂量均一的单位剂型。本文所用的单位剂型是指适合作为单元剂量、用于所述哺乳动物受试者的物理上分开的单位；每个单位含有产生所需治疗或预防效应、经

计算的预定量抗疟化合物以及所需药用载体。

本申请的抗疟药当以有效量给予时，可用于治疗和预防包括腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒和/或流感病毒在内的病毒感染。另外，它们也可用于治疗 and 预防由流感病毒、人冠状病毒、腺病毒和/或鼻病毒感染引起的或与这些病毒感染相关的疾病。许多这样的疾病如上所述。例如，所述抗疟药可用于治疗和预防感冒。它们也可用于降低主要是人冠状病毒、流感病毒、腺病毒和鼻病毒感染的并发症(如支气管炎、鼻窦炎和中耳炎)的发生率。本文所述的抗疟药也可用于降低可由主要是腺病毒、鼻病毒、人冠状病毒或流感病毒感染恶化的其它疾病的并发症的发生率，所述疾病例如与咽炎、咳嗽和结膜炎、咽结膜炎性发热以及百日咳综合征、出血性膀胱炎、脑膜炎、腹泻等相关的疾病。

以上优选的实施方案用以说明本发明的范围和精神。此中所述的实施方案对于本领域技术人员将会是显而易见的。这些其它的实施方案也在本发明的范围内。因此，本发明应该仅受所附权利要求书的限制。

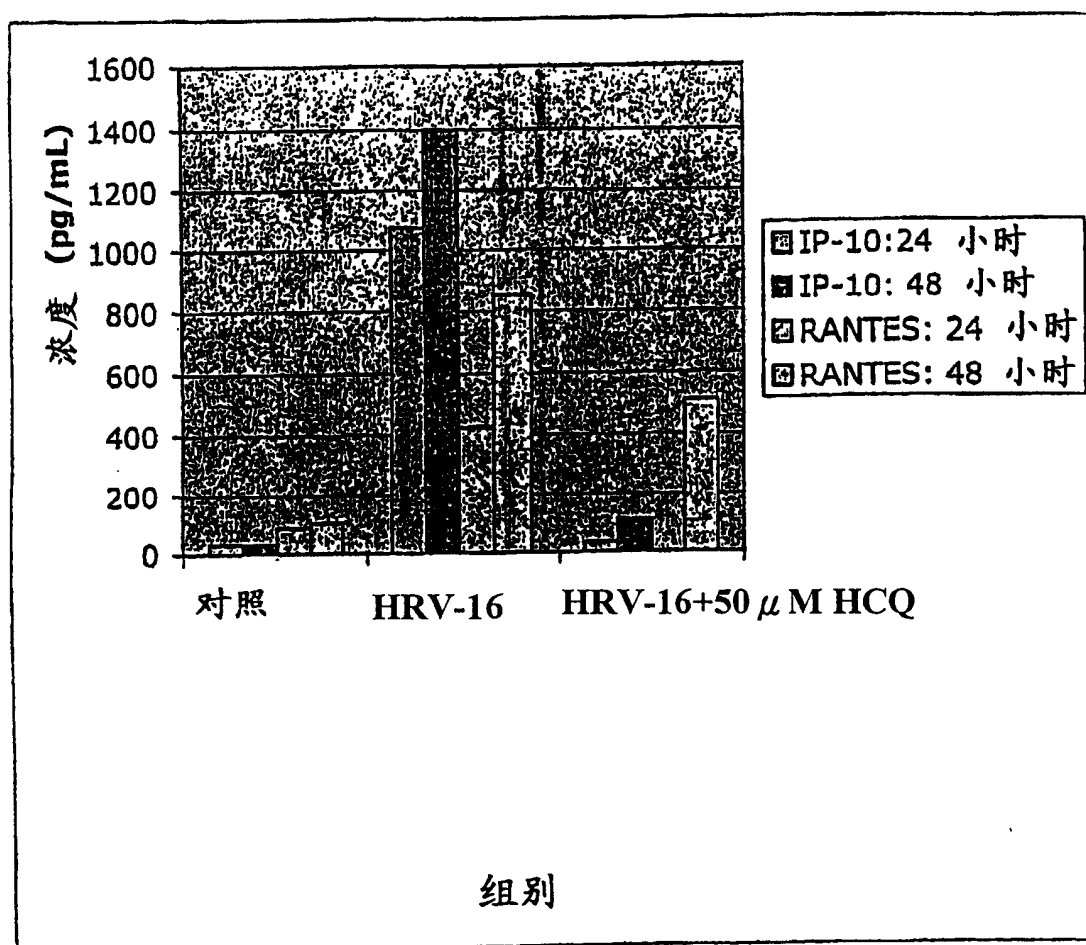


图 1

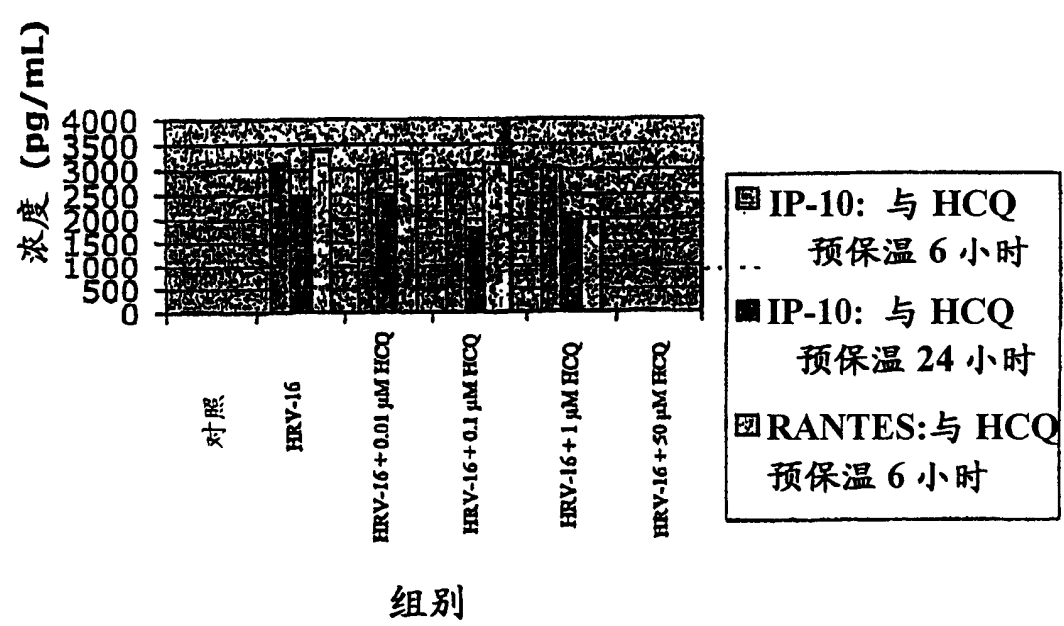


图 2

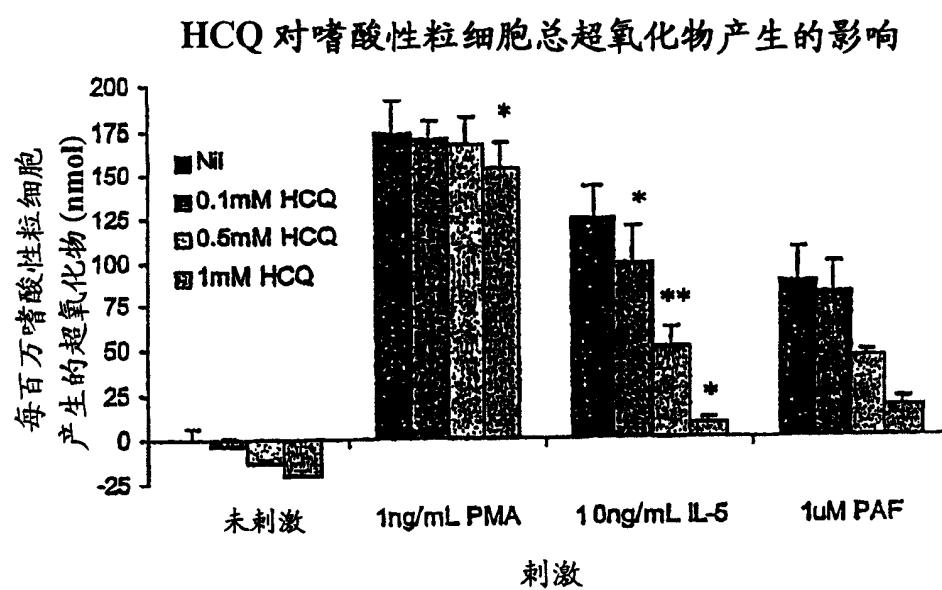


图 3

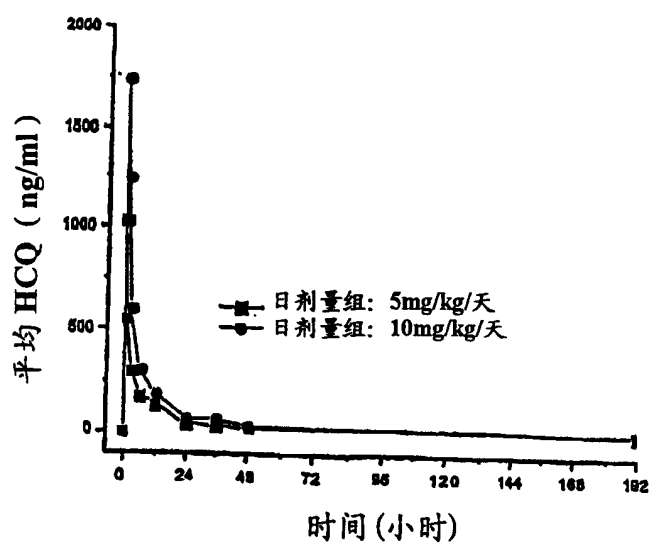


图 4

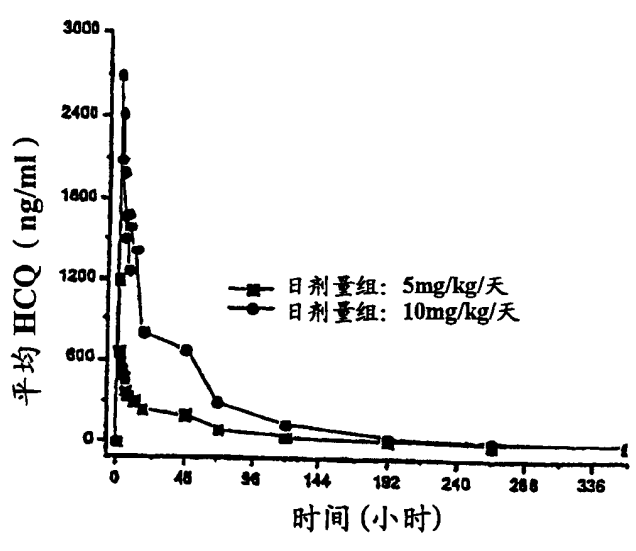


图 5