



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115697328 A

(43) 申请公布日 2023. 02. 03

(21) 申请号 202180021244.6

(22) 申请日 2021.03.23

(30) 优先权数据

62/993,121 2020.03.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/070300 2021.03.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/195661 EN 2021.09.30

(71) 申请人 约翰·M.H.·格雷格

地址 美国新泽西州普林斯顿市罗斯戴尔路
657号

(72) 发明人 约翰·M.H.·格雷格

(74) 专利代理机构 深圳市弘为力创知识产权代
理事务所(普通合伙) 44751
专利代理师 康晓春

(51) Int.Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书33页

(54) 发明名称

抗病毒化合物及其给药方法

(57) 摘要

本发明涉及具有用于治疗或预防COVID-19 (也称为SARS-CoV-2) 病毒感染和减少与COVID-19病毒性疾病相关的医学并发症的不同作用机制的抗病毒药物的使用。本发明还涉及由具有抗病毒活性的现有药物形成的新抗病毒药物的组合物和组合,以及在这些各种新组合中使用的这些化合物的给药,这些被结合到肺部和口服输送系统中。

1. 一种药物组合物,其特征在于,包括:

两种化学连接的抗病毒剂,其中第一种抗病毒剂选自由进入抑制剂、RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、糖皮质激素受体调节剂和雄激素受体调节剂及其药学上可接受的盐组成的群组,第二种抗病毒剂选自由RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、糖皮质激素受体调节剂和雄激素受体调节剂、核内体酸化MicroRNA抑制剂及其药学上可接受的盐组成的群组。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述进入抑制剂包括缬沙坦或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂选自由利福平、杨梅素、瑞德西韦、瑞德西韦的核糖活性代谢物及其药学上可接受的盐组成的群组。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述蛋白酶抑制剂选自由芦平曲韦、利托那韦、洛匹那韦及其药学上可接受的盐组成的群组。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述糖皮质激素受体调节剂和雄激素受体调节剂选自由地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰及其药学上可接受的盐组成的群组。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述核内体酸化MicroRNA抑制剂包含羟氯喹或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,还包含化学连接的第三种抗病毒剂,所述第三种抗病毒剂选自由蛋白酶抑制剂及其药学上可接受的盐组成的群组。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,其中所述第三种抗病毒剂选自由芦平曲韦、利托那韦、洛匹那韦及其药学上可接受的盐组成的群组。

9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述第一种抗病毒剂包括瑞德西韦、瑞德西韦的核糖醇活性代谢物或其药学上可接受的盐,并且所述第二种抗病毒剂包括羟氯喹或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中所述第一种抗病毒剂包括瑞德西韦、瑞德西韦的核糖醇活性代谢物或其药学上可接受的盐,并且所述第二种抗病毒剂包括地塞米松或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中将所述两种化学连接的抗病毒剂与适合于通过蒸发对患者进行呼吸给药的载体组合,其中所述蒸发的热量能够使两种化学连接的抗病毒剂去偶联。

12. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,其中将所述三种化学连接的抗病毒剂与适合于通过蒸发对患者进行呼吸给药的载体组合,其中所述蒸发的热量能够使所述三种化学连接的抗病毒剂脱离连接。

13. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,还包含抗细菌剂、抗真菌剂或抗原生动物剂。

14. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其中抗病毒剂之间的化学键包含至少一个氨基甲酸酯或碳酸酯基团。

15. 一种治疗病毒性疾病的方法,其特征在于,包括将权利要求1所述的药物组合物与

适合于通过蒸发进行呼吸给药的载体组合向患者给药的步骤,其中所述蒸发的热量使所述化学连接的抗病毒剂去偶联。

16. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,其中所述疾病选自由SARS、MERS和SARS-CoV-2组成的群组。

17. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,其中所述第一种抗病毒剂包括瑞德西韦、瑞德西韦的核糖活性代谢物或其药学上可接受的盐,并且所述第二种抗病毒剂包括羟氯喹或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,其中所述第一种抗病毒剂包括瑞德西韦、瑞德西韦的核糖活性代谢物或其药学上可接受的盐,并且所述第二种抗病毒剂包括地塞米松或其药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,其中所述药物组合物包含三种化学连接的抗病毒剂。

20. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于,其中所述药物组合物还包含抗菌剂、抗真菌剂或抗原生动物剂。

抗病毒化合物及其给药方法

技术领域

本发明涉及具有用于治疗或预防COVID-19(也称为SARS-CoV-2)病毒感染和减少与COVID-19病毒性疾病相关的医学并发症的不同作用机制的抗病毒药物的使用。本发明还涉及新的化学实体抗病毒药物的组合物以及将具有抗病毒活性的现有药物重新用于新的组合物和组合,包括用于并入新肺和新的口服输送系统的这些各种新组合中的这些化合物的引入。

本发明的抗COVID-19化合物包含主链,该主链包括具有特定抗病毒作用机制的药物化合物,以及具有不同作用机制的其他特定抗病毒药物。主链包含的机制包括但不限于五种主要抗病毒药物:1) 磷脂酰丝氨酸(PS) 调节剂,其是皮质醇和雄激素受体调节剂(GCRM/ARM);2) 进入抑制剂(EI),其是血管紧张素转换酶2(ACE-2) 受体阻滞剂,用作ACE-2附着进入抑制剂(AEI) 和/或融合抑制剂(FI);3) 蛋白酶抑制剂(PI);4) RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI),其中一些是核内体酸化剂(EA),其干扰复制酶和复制酶复合物,包括NTPase/RNA-解旋酶;5) MicroRNA抑制剂(MRI)。

背景技术

各种技术的快速进步以及旅行和全球化的进步对改善美国和国际上的人类状况产生了重大影响。然而,这些进步已被证明是一把双刃剑,无论是偶然的还是有意的,都可以让导致疾病的侵入性病原体轻松传播。美国政府一直积极开展立法和资助医疗对策工作,以应对由病原体引入引发的公共卫生紧急情况的可能性。这些应对措施中的关键是2004年的《生物防护计划法案》和2006年的《大流行和所有危害防范法案》,后者通过生物医学高级研究与发展局(BARDA) 提供了机会。

国家过敏和传染病研究所(NIAID) 是美国国立卫生研究院(NIH) 的一个组成部分,它维护一份新发传染病和病原体的清单,用于优先排序和研究指导。根据传染性、发病率、死亡率和诊断特征,病原体从A-C中优先排序。随着COVID-19的全球大流行,COVID-19被列入此清单,医疗对策(MCM) 获得最高优先级。MCM的优先级被用作研究一系列具有五种不同作用机制的再利用化合物的跳板,这些化合物已被证明具有COVID-19抗病毒活性,因此具有作为MCM的潜力。

在人类免疫缺陷病毒(HIV) 的抗病毒疗法的发展过程中,药物治疗现在几乎完全由药物和药物方案组成,这些药物和药物方案包含多种作用机制以控制HIV病毒复制的发起和过程。通过经验发现,单一机制通常作为单一疗法不够有效,并且HIV病毒会迅速产生抗药性。同样,对于COVID-19病毒的多机制治疗,将具有不同机制的药物作为混合物或固定剂量组合共同给药会更有效。本发明确定了这些联合疗法、它们的使用和治疗方法,以及专门为治疗COVID-19量身定制的新型给药和输送模式。本发明还包括一种新型的肺部和口服输送系统,用于抗COVID-19药物的固定剂量组合的新化学实体组合,这些药物在给药后解离为其原始成分,作为代谢物,这使得给药更有效,并且在这种情况下肺部输送,更直接地输送到肺部的感染部位。

以下部分将提供关于具有类固醇糖皮质激素受体和雄激素受体调节剂、EI、PI、RdRpI和MRI的五类主要抗病毒药物机制的化合物的详细信息,例如化合物地塞米松(Dexamethasone)、缬沙坦(Valsartan)、芦平曲韦(Rupintrivir)、瑞德西韦(Remdesivir)及其核糖醇活性代谢物GS-441524和羟氯喹(Hydroxychloroquine),并解释了为什么它们作为抗RNA病毒的抗病毒药物的活性水平优先考虑用于缓解COVID-19感染持续时间、COVID-19感染严重程度和降低与COVID-19感染相关的死亡率和降低由COVID-19感染引起的肺炎发病率。

地塞米松是一种重新使用的已上市药物,已作为单一药剂进入COVID-19的人类临床试验人群。地塞米松是糖皮质激素类类固醇药物的有效合成成员,对多种信号通路具有多效作用。生物靶点是糖皮质激素受体。地塞米松的抗炎和免疫抑制作用比皮质醇强约30倍。抗炎作用很复杂,但主要是通过抑制炎症细胞和抑制炎症介质表达。为了发挥作用,类固醇分子扩散穿过细胞膜并与糖皮质激素受体结合,从而引起受体的构象变化。受体-糖皮质激素复合物能够进入细胞核,在细胞核中二聚化并与糖皮质激素反应元素结合。

地塞米松的抗炎作用是复杂的,但主要通过抑制炎症细胞和抑制炎症介质表达。用途是用于治疗炎症和免疫介导的疾病,用于静脉内和口服给药。在本发明中,地塞米松药物产品将通过电子烟笔(vape pen)/便携式医用蒸发器以游离基础气体形式或超细颗粒形式吸入,并在吸入抗病毒药物(如瑞德西韦或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)过程中结合使用,直接输送到呼吸道,包括鼻、喉和肺部组织。与大多数类固醇化合物一样,地塞米松是一种皮质醇/糖皮质激素和雄激素调节剂(GCRM/ARM)。

地塞米松对COVID-19具有至少三种通用抗病毒作用机制。第一种抗病毒作用是通过其分子与一些病毒基因组中存在的糖皮质激素反应元素(GRE)结合来介导的。第二种是通过这些分子与存在于所有包膜病毒的包膜中的磷脂酰丝氨酸(PS)结合,第三种是通过免疫系统中的信号传导作用,其调节对病毒病原体的适当反应,从而促进免疫反应而不会产生损伤组织的放大效果。

通过与GRE结合的作用机制如下:感染动物和人类的病毒通过将它们的遗传物质置于被感染细胞的细胞质和/或核质内来感染细胞。基因组内的“反应元素”可能包括编码区或非编码区,它们响应于宿主细胞的分子信号和/或病毒自身分子网络的其他元素。病毒通常具有GRE,即通过皮质醇(或其他糖皮质激素)与糖皮质激素受体(GCR)结合介导的糖皮质激素信号传导影响的反应元素。

已被鉴定为具有GRE的病毒包括:COVID-19、MERS、SARS、疱疹病毒7(HHV-7)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒或人疱疹病毒8[HHV-8]、天花(小痘)病毒、痘苗病毒、牛痘病毒和猴痘病毒。

地塞米松的结合,作为GCR和雄激素受体(AR)调节剂,也调节病毒GRE以直接或间接抑制基本的病毒功能,其基本病毒功能包括但不限于基因复制、病毒相关蛋白的产生、基因的组装材料和病毒蛋白转化为完整的病毒、增加遗传多样性、促进病毒主动或病毒被动从细胞中释放以及病毒传染。

与PS结合相关的抗病毒作用机制如下:PS通常被隔离到质膜双层的内叶,但在细胞凋亡期间,通常在内叶中维持PS的机制被下调,允许PS在细胞表面出现。PS暴露是清除垂死细胞的吞噬细胞的识别信号。几种巨噬细胞受体与识别凋亡细胞上的PS有关,包括各种

清道夫受体、CD36、CD14和PS受体 (PSR)。因此,PS具有介导细胞间相互作用和作为多种PS结合受体的配体的能力。

包膜病毒在其宿主捕获的脂质双层膜上不断暴露PS。包膜病毒利用这种PS暴露来逃避人类免疫系统的攻击并进入单核细胞/巨噬细胞等吞噬细胞,使其在病毒膜中的出现高度怀疑是病毒-靶细胞融合的一个因素。

缬沙坦作为一种抗病毒进入抑制剂 (EI),是一种可重新用于COVID-19的人体临床试验人群的重新上市药物。缬沙坦是一种已被批准为抗高血压药的化合物,属于血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 药物。ARB可阻断血管紧张素2转换酶 (ACE-2) 受体,该受体在生理上参与血压调节等功能。这种ACE-2受体也是在人类肺部细胞表面表达的配体,COVID-19病毒刺突蛋白 (SP) 与之结合以启动细胞感染过程,包括附着、膜整合和病毒RNA插入。通过阻断对人肺部细胞、缬沙坦或其他ARB上表达的ACE-2受体的访问,可作为附着进入抑制剂 (AEI) 和/或融合抑制剂 (FI),其抑制COVID-19刺突蛋白与肺上皮细胞的结合 (该结合导致SP构象变化以允许膜融合和病毒RNA插入)。

作为ARB的一个例子,缬沙坦的口服给药在其用于治疗COVID-19的情况下,其效用将受到限制,因为其对血压的全身作用,这与剂量相关。

芦平曲韦作为一种抗病毒蛋白酶抑制剂 (PI),是一种可重新使用的临床阶段药物,可迅速用于COVID-19的人体临床试验人群。芦平曲韦是一种化合物,最初由辉瑞公司 (Pfizer) 开发,作为一种抗病毒药物,用于治疗由小核糖核酸病毒感染引起的普通感冒,属于3C蛋白酶药物,旨在阻断切割RNA病毒多蛋白的蛋白酶。虽然小核糖核酸病毒蛋白酶靶向的切割位点的RNA基因序列与COVID-19冠状病毒蛋白酶切割位点的RNA基因序列存在差异,但这些蛋白酶非常相似:抑制的活性是“3C样” (3CL) 并且可以以相同的方式被阻断或被抑制,甚至更有效地与其他相关的蛋白酶抑制剂组合,如HIV蛋白酶抑制剂 (如利托那韦),可能是由于增强的硬脂位阻或对与COVID-19感染有关的其他蛋白酶具有抑制作用的丙型肝炎蛋白酶,包括在低pH条件下通过S1/S2边界处的SARS-CoV S蛋白切割参与激活的组织蛋白酶L依赖性病毒糖蛋白,以及在触发三聚体S蛋白的切割中具有活性的跨膜蛋白酶丝氨酸2 (TMPRSS2) 的参与 (Simmons et al., 2005; Millet and Whittaker, 2015)。

利托那韦 (Ritonovir) 作为一种抗病毒蛋白酶抑制剂 (PI),是一种重新使用的已上市抗HIV药物,可迅速用于COVID-19的人体临床试验人群。利托那韦和其他HIV PI (如阿扎那韦),是最初开发为HIV蛋白酶药物类中的抗病毒药物的化合物,旨在阻断切割多蛋白的蛋白酶。HIV和冠状病毒的蛋白酶在功能上非常相似,被抑制的活性是“3C样” (3CL),并且可以以相同的方式被阻断或抑制,甚至更有效地与其他相关蛋白酶抑制剂组合 (如小核糖核酸病毒PI,芦平曲韦),可能是由于增强的硬脂位阻。

杨梅素 (Myricetin) 是一种重新使用的已上市补充剂,可迅速用于COVID-19的人体临床试验人群。杨梅素是一种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂 (RdRpI),可干扰COVID-19复制酶/复制酶复合物。具体来说,它抑制NTPase/RNA解旋酶 (解开RNA基因组的高度碱基配对区域并为聚合过程提供能量)。杨梅素是一种常见的植物类黄酮类化合物,因其营养价值而广为人知。它是各种食品和饮料的关键成分之一。杨梅素还影响大细胞内生物分子的生化功效和结合能力。杨梅素已被证明可以抑制细胞RNA聚合酶。杨梅素 (CID5281672) 还抑制密切相关的SARS-CoV解旋酶,具有2.7 μ M的IC₅₀值和可接受的选择性指数。

利福平(Rifampin),一种可快速投入COVID-19的人体临床试验人群的重新使用的已上市药物。利福平是一种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI),可干扰COVID-19复制酶/复制酶复合物。与杨梅素一样,它抑制NTPase/RNA解旋酶(解开RNA基因组的高度碱基配对区域并为聚合过程提供能量)。利福平,也称为利福霉素,是同类抗生素中用于治疗多种细菌感染的典型抗生素。晶体结构数据和生化数据表明,利福平与RNA聚合酶 β 亚基的口袋(pocket)结合。作为抑制剂,利福平药物通过物理阻断延伸来阻止RNA合成,从而阻止宿主细菌蛋白质的合成。通过这种“立体封闭”机制,利福平阻断RNA主链中核苷酸之间的第二个或第三个磷酸二酯键的合成,防止RNA转录物的5'端延伸超过2或3个核苷酸。因此,利福平在与RNA聚合酶活性中心相邻的位点与RNA聚合酶结合,并通过物理阻断RNA主链中磷酸二酯键的形成来阻断RNA合成,从而防止RNA产物的长度超过2-3个核苷酸。因此,已显示利福平可抑制细胞RNA聚合酶。

瑞德西韦(GS-5734)是一种重新利用的临床阶段抗埃博拉RdRpI药物,可在吸入输送系统以及与其他抗病毒药物的联合治疗中迅速投入COVID-19的人类临床试验人群中。据报道,瑞德西韦可在多个体外系统中抑制SARS-CoV和MERS-CoV的复制,包括具有亚微摩尔EC50值的原代人气道上皮细胞培养物(Sheahan et al.,2017)。GS-5734在SARS-CoV感染小鼠模型中的实验评估表明,其预防性和早期治疗性给药可降低肺部病毒载量并改善呼吸功能以及其他临床症状。同样,它在SARS-CoV-2体外模型中显示出抗病毒活性,并在美国和其他国家的COVID-19临床试验中进行了评估,并已被FDA批准在美国使用,首先是紧急情况使用授权(EUA),然后通过新药申请(NDA)在医院环境中为中度至重度COVID-19患者静脉注射制剂。

羟氯喹是一种重新使用的已上市药物,可以通过电子烟或电子烟笔以呼吸形式快速投入COVID-19的人类临床试验人群中,以最大限度地提高鼻、喉和肺组织的局部浓度同时最大限度地减少全身浓度,这些全身浓度可能导致在心脏组织中积聚可能对心律产生不利影响的显著浓度。羟氯喹是一种microRNA抑制剂(MRI)和核内体酸化剂(EA),是一种氨基喹啉类抗疟疾药物,是作为药物奎宁的衍生物开发的。羟氯喹已在体外系统中显示出对冠状病毒复制具有抑制作用,并且有轶事证据表明在体内人类使用中具有临床益处。microRNA(miRNA)是一种在植物、动物和一些病毒中发现的小型非编码RNA分子(包含约22个核苷酸),包括在RNA沉默和基因表达的转录后调节中起作用的SARS-CoV-2。已发现miRNA通过与mRNA分子内的互补序列碱基配对起作用。结果,这些mRNA分子通过以下一种或多种过程被沉默:(1)将mRNA链切割成两段,(2)通过缩短其poly(A)尾巴使mRNA不稳定,以及(3)通过核糖体将mRNA低效率地翻译成蛋白质。miRNA类似于RNA干扰(RNAi)途径的小干扰RNA(siRNA),除了miRNA来源于RNA转录物的区域,这些区域自身折叠形成短发夹(short hairpin),而siRNA来源于较长的双链RNA区域。人类基因组可能编码超过1900种miRNA。MRI(如奎宁)缺乏生物碱(如羟氯喹),并干扰与COVID-19病毒复制过程不可或缺的miRNA的形成和代谢活性。

发明内容

本发明涉及使用PS GR/AR调节剂或活性剂(例如,地塞米松),任选地与至少一种其他药剂组合,用于治疗或预防COVID-19感染疾病及其并发症。

本发明还涉及缬沙坦的肺部给药,包括但不限于ARB类的其他药物,在这种呼吸给药方式中,包括但不限于吸入器、雾化器和电子烟/电子烟。

本发明还涉及使用ARB作为EI(例如缬沙坦),任选都与至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂组合,用于治疗或预防COVID-19感染疾病及其并发症。这些ARB可以口服和呼吸两种形式提供。

本发明还涉及使用芦平曲韦作为PI,任选地与免费PI(包括HIV PI,如利托诺韦)和至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂组合,用于治疗或预防COVID-19感染性疾病及其并发症。这些PI可以口服和呼吸两种形式提供。

本发明还涉及使用小核糖核酸病毒3C或3C样(3CL)PI(例如芦平曲韦)和至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂,用于治疗或预防COVID-19感染性疾病及其并发症,包括PI和对组织蛋白酶L依赖性病毒糖蛋白和/或跨膜蛋白酶丝氨酸2(TMPS2)具有活性的药物。这些PI可以口服和呼吸两种形式提供,可选地与上述五类中的一种或多种免费抗病毒药物组合。

本发明还涉及使用黄酮类化合物(例如杨梅素)作为干扰复制酶复合物的RdRpI,任选地与另一种RdRpI(如利福平)和至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂组合,用于治疗或预防COVID-19感染性疾病及其并发症。这些RdRpI可以口服和呼吸两种形式提供。

本发明还涉及使用利福平类抗生素(如利福平)作为干扰复制酶复合物的RdRpI,任选地与另一种RdRpI(如杨梅素)和至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂组合,用于治疗或预防COVID-19感染性疾病及其并发症。这些RdRpI可以口服和呼吸两种形式提供。

本发明还涉及使用瑞德西韦及其活性核糖醇代谢物作为干扰复制酶复合物的RdRpIs,任选地与一种或多种RdRpI(如杨梅素和或利福平)以及至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂(例如地塞米松或羟氯喹(在其外消旋混合物或纯化的对映异构体中)组合,用于治疗或预防COVID-19感染性疾病及其并发症。这些RdRpI可以口服和呼吸两种形式提供。

本发明还涉及使用羟氯喹和相关的氨基喹啉和芳基氨基醇作为干扰抑制病毒复制的miRNA形成的MRI和EA,任选地与至少一种具有不同COVID-19抗病毒机制的其他药剂,用于治疗或预防COVID-19感染性疾病及其并发症。这些MRI可以口服和呼吸两种形式提供。

在一个实施例中,本发明包括一种肺部输送系统,该肺部输送系统包含两种、三种或更多种药物,这些药物通过化学键或接头连接,该化学键或接头在一端共价连接到合适的连接化学基团上的一种药物化合物并在另一端共价连接到另一种药物化合物(也在合适的连接基团上),从而形成一种新的化学实体(NCE)药物偶联物,其然后可以在医用蒸发器中通过热解偶联,该医用蒸发器包括便携式医用蒸发器,如电子烟和电子烟笔,向患者呈现吸入的药物,这些药物是在其他环境中以气体或超细颗粒气溶胶形式引入患者的化合物的组合。在一个实施例中,将适当治疗剂量水平的NCE加载到具有可更换药筒的电子烟的药筒或一次性电子烟的药筒中。当具有温度设定功能的电子烟被激活时,电子烟中产生的热量,380-480华氏度,足以破坏与所连接的治疗化合物的化学键或接头上的键合,从而使吸入的药物蒸气气雾剂或超细颗粒气雾剂含有释放以供人类或动物患者吸入的治疗药物。抗病毒

药剂之间的化学键可以包含一个或多个碳酸酯或氨基甲酸酯基团。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种进入抑制剂(EI)与一种或多种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI)配对的药物的肺部输送,其中,包括但不限于缬沙坦+利福平的组合,缬沙坦+杨梅素的组合,以及缬沙坦+瑞德西韦或缬沙坦+瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524的组合。缬沙坦/利福平组合可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中缬沙坦和利福平化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-700,其中基础化合物——缬沙坦和利福平——形成两个主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物,包括缬沙坦和利福平基础化合物,从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是缬沙坦和利福平成分。或者,缬沙坦+杨梅素可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中缬沙坦和杨梅素化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-701,其中基础化合物——缬沙坦和利福平——形成两个主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物,包括缬沙坦和利福平基础化合物,从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是缬沙坦和杨梅素成分。在另一个实施例中,缬沙坦和瑞德西韦可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中缬沙坦和瑞德西韦化合物通过化学键或接头共价连接以形成新的化学实体化合物BB-702或用于缬沙坦和瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524的BB-702B,其中基础化合物——缬沙坦和瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物)——形成两个主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物,包括缬沙坦和瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物)基础化合物,从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是缬沙坦和瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物)成分。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种进入抑制剂(EI)与一种或多种蛋白酶抑制剂配对的药物的肺部输送,包括但不限于缬沙坦+芦平曲韦的组合。缬沙坦和芦平曲韦组合可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中缬沙坦和芦平曲韦化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-703,其中基础化合物——缬沙坦和芦平曲韦——形成两个主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物,包括缬沙坦和芦平曲韦基础化合物,从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是缬沙坦和芦平曲韦成分。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种进入抑制剂(EI)与一种或多种MRI配对的药物的肺部输送,包括但不限于缬沙坦+羟氯喹的组合。缬沙坦和羟氯喹组合可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中缬沙坦和羟氯喹化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-704,其中基础化合物——缬沙坦和羟氯喹——形成两个主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物,包括缬沙坦和羟氯喹基础化合物,从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是缬沙坦和羟氯喹成分。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种RdRpI的肺部输送,包括但不限于利福平和杨梅素的组合。利福平和杨梅素组合可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中利福平和杨梅素化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-705,其中基础化合物——利福平和杨梅

素——形成两个主要功能成分，它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物，包括利福平和杨梅素，从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物是原来的利福平和杨梅素成分。

在一个实施例中，本发明包括一种或多种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI)和一种或多种MRI的肺部输送，包括但不限于利福平+羟氯喹的组合、杨梅素+羟氯喹的组合，或瑞德西韦+羟氯喹的组合或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524+羟氯喹的组合。利福平和羟氯喹组合可以通过喷雾器装置给药，喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量，或通过电子烟的蒸汽给药，其中利福平和羟氯喹化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-706，其中基础化合物——利福平和羟氯喹——形成两个主要功能成分，它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物，包括利福平和羟氯喹基础化合物，从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是利福平和羟氯喹成分。或者，杨梅素+羟氯喹可以通过喷雾器装置给药，喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量，或通过电子烟的蒸汽给药，其中杨梅素和羟氯喹化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-707，其中基础化合物——杨梅素和羟氯喹——形成两个主要功能成分，它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物，包括杨梅素和羟氯喹基础化合物，从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是杨梅素和羟氯喹成分。在另一个实施例中，瑞德西韦或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524和羟氯喹可以通过喷雾器装置给药，喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量，或通过电子烟(电子烟笔或医用汽化器)以气体或超细颗粒气溶胶形式的电子烟蒸汽给药，其中瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物GS-441524)和羟氯喹化合物通过化学键或接头共价连接以形成新的化学实体化合物BB-708(或在与瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524组合的情况下的BB-708B)，其中基础化合物——瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物GS-441524)和羟氯喹(在其外消旋混合物或纯化的R或S对映异构体中)——形成两种主要功能成分，它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物，包括瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物GS-441524)和羟氯喹基础化合物，从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是瑞德西韦(或其核糖醇活性代谢物GS-441524)和羟氯喹成分。

在一个实施例中，本发明包括一种或多种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI)和一种或多种PI的肺部输送，包括但不限于利福平+利托那韦的组合。利福平和利托那韦组合可以通过喷雾器装置给药，喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量，或通过电子烟的蒸汽给药，其中利福平和利托那韦化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-709，其中基础化合物——利福平和利托那韦——形成两个主要功能成分，它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物，包括利福平和利托那韦基础化合物，从而以蒸汽形式输送到肺部细胞的化合物将是利福平和利托那韦成分。

在一个实施例中，本发明包括一种或多种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI)和一种或多种糖皮质激素类固醇或糖皮质激素受体或雄激素受体调节剂的肺部输送，包括但不限于瑞德西韦(或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)+地塞米松的组合。瑞德西韦(或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)和地塞米松组合可以通过喷雾器装置给药，该喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量，或通过电子烟的蒸汽给药，其中瑞德西韦(或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)和地塞米松化合物通过化学键或接头共价连接以形成新的化学实体化合物BB-710(针对含有瑞德西韦的化合物)和BB-710B

(用针对含有瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS的化合物-441524),其中基础化合物——瑞德西韦(或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)和地塞米松——形成两种主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量或医用蒸发器分解成代谢物,包括瑞德西韦(或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)和地塞米松基础化合物,从而以蒸气形式作为气体或气溶胶中的超细颗粒输送到肺部细胞的化合物将是瑞德西韦(或瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524)和地塞米松成分。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种PI和一种或多种MRI的肺部输送,包括但不限于芦平曲韦+羟氯喹的组合。这种组合可以通过喷雾器装置给药,喷雾器装置以粉末或糊剂形式加载治疗上适当的剂量,或通过电子烟的蒸汽给药,其中芦平曲韦和羟氯喹化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-711,其中基础化合物——芦平曲韦和羟氯喹——形成两个主要功能成分,它们通过电子烟中提供蒸汽的热量分解成代谢物,包括芦平曲韦和羟氯喹基础化合物,从而以蒸气形式输送到肺部细胞的化合物将是芦平曲韦和羟氯喹成分。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种糖皮质激素类固醇或糖皮质激素受体或雄激素受体调节剂(GRSM/ARM)和一种或多种RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI)的口服输送,包括但不限于米非司酮(Mifepristone)+利福平的组合。这种组合可以以口服固体或口服液体混悬剂给药形式或通过固定剂量口服固体或口服液体混悬剂给药形式给药,其中固定剂量剂型中的米非司酮和利福平化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-712,其中基础化合物——米非司酮和利福平——形成两个主要功能成分,它们通过胃的pH分解成代谢物,包括米非司酮和利福平基础化合物,该pH的酸度足以使基础化合物与键分离,从而在胃中产生米非司酮和利福平成分以供胃吸收。

在一个实施例中,本发明包括一种或多种PSI和至少两种PI的口服输送,包括但不限于瑞拉可兰(Relacorilant)+芦平曲韦+利托那韦的组合。这种组合可以以口服固体或口服液体混悬剂给药形式或通过固定剂量口服固体或口服液体混悬剂给药形式给药,其中固定剂量剂型中的瑞拉可兰和芦平曲韦和利托那韦化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-713,其中基础化合物——瑞拉可兰和芦平曲韦和利托那韦——形成三种主要功能成分,它们通过胃的pH分解成代谢物,包括瑞拉可兰和芦平曲韦和利托那韦基础化合物,该pH的酸度足以使基础化合物与键分离,从而在胃中产生瑞拉可兰和芦平曲韦和利托那韦成分以供胃吸收。

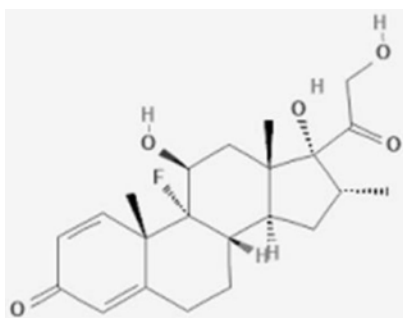
在一个实施例中,本发明包括一种或多种PSI和一种或多种MRI的口服输送,包括但不限于米立可兰(Miricorilant)+羟氯喹的组合。这种组合可以以口服固体或口服液体混悬剂给药形式或通过固定剂量口服固体或口服液体混悬剂给药形式给药,其中固定剂量剂型中的米立可兰和羟氯喹化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-714,其中基础化合物——米立可兰和羟氯喹——形成两个主要功能成分,它们通过胃的pH值分解成代谢物,包括米立可兰和羟氯喹基础化合物,该pH的酸度足以使基础化合物与键分离,从而在胃中产生米立可兰和羟氯喹成分以供胃吸收。

在一个实施例中,本发明包括至少两种PI的口服输送,包括但不限于芦平曲韦+利托那韦的组合和芦平曲韦+利托那韦+洛匹那韦(lopinavir)的组合。这些组合可以以口服固体或口服液体混悬剂给药形式或通过固定剂量口服固体或口服液体混悬剂给药形式给

药,其中固定剂量剂型中的芦平曲韦和利托那韦化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-715,其中基础化合物——芦平曲韦和利托那韦——形成两个主要功能成分,它们通过胃的pH值分解成代谢物,包括芦平曲韦和利托那韦基础化合物,该pH的酸度足以使基础化合物与键分离,从而在胃中产生芦平曲韦和利托那韦成分以供胃吸收。在口服洛匹那韦治疗HIV时,可通过添加利托那韦来加强可用药物,该药物可阻断细胞色素P450系统中的酶,从而使人类药物剂量达到有效的HIV抗病毒药物水平成为可能。因此,为了潜在地获得更高的COVID-19药物暴露益处,芦平曲韦+利托那韦+洛匹那韦的替代组合可以以口服固体或口服液体混悬剂给药形式或通过固定剂量口服固体或口服液体混悬剂给药形式给药,其中固定剂量剂型中的芦平曲韦与利托那韦和洛匹那韦化合物通过化学键共价连接以形成新的化学实体化合物BB-716,其中基础化合物——芦平曲韦和利托那韦和洛匹那韦——形成三大功能成分,它们通过胃的pH值分解成代谢物,包括芦平曲韦和利托那韦和洛匹那韦基础化合物,该pH的酸度足以使基础化合物与键分离,从而在胃中产生芦平曲韦和利托那韦和洛匹那韦成分以供胃吸收。

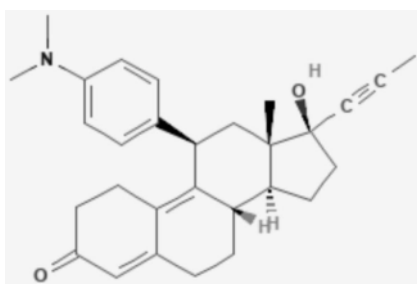
在一个实施例中,本发明提供了一种化合物,该化合物选自由糖皮质激素和糖皮质激素受体调节剂和雄激素受体调节剂(GCRM/ARM)组成的群组,它们也调节磷脂酰丝氨酸(PS),例如:

地塞米松:



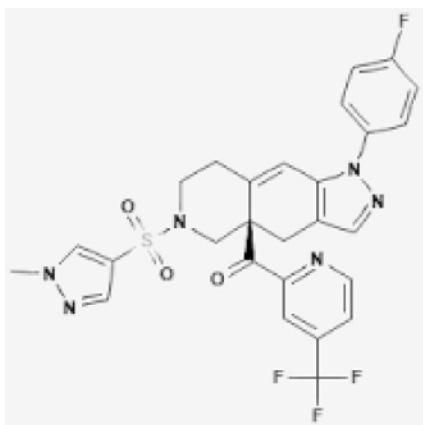
或其药学上可接受的盐;

米非司酮:

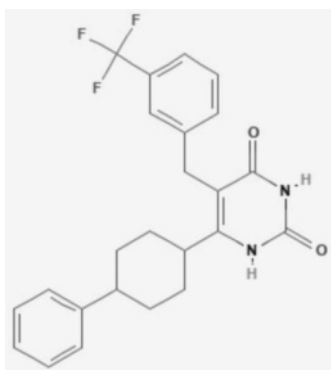


或其药学上可接受的盐;

瑞拉可兰:



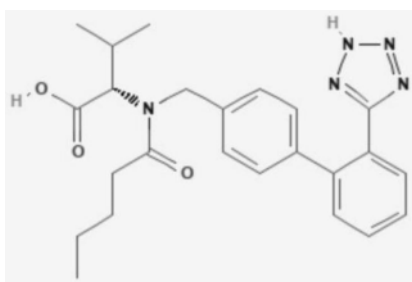
或其药学上可接受的盐;和
米立可兰:



或其药学上可接受的盐,以及它们的组合。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种活性剂,其中所述活性剂选自进入抑制剂(EI),其是血管紧张素转化酶-2(ACE-2)受体阻滞剂,它们用作ACE-2附着进入抑制剂(AEI)或融合抑制剂(FI),例如血管紧张素受体阻滞剂(ARB),例如:

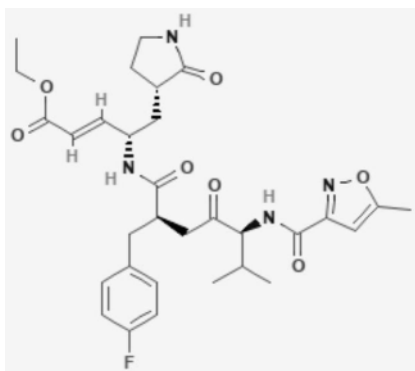
缬沙坦:



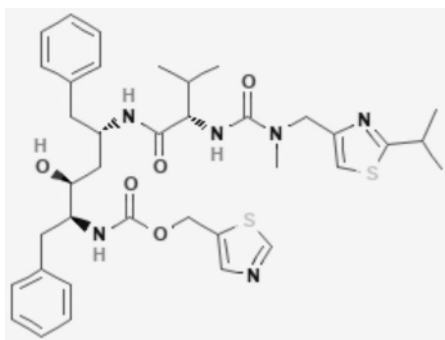
或其药学上可接受的盐。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种活性剂,其中所述活性剂选自由蛋白酶抑制剂(PI)组成的群组,例如:

芦平曲韦:



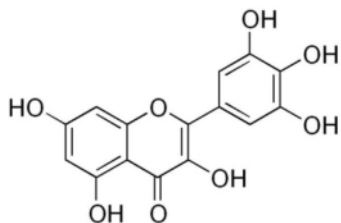
或其药学上可接受的盐,和
利托那韦:



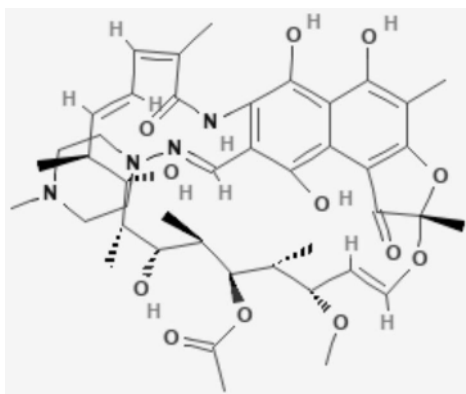
或其药学上可接受的盐,以及它们的组合。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种活性剂,其中所述活性剂选自干扰复制酶和复制酶复合物(包括NTPase/RNA解旋酶)的RNA依赖性RNA聚合酶抑制剂(RdRpI)组成的群组,例如:

杨梅素:

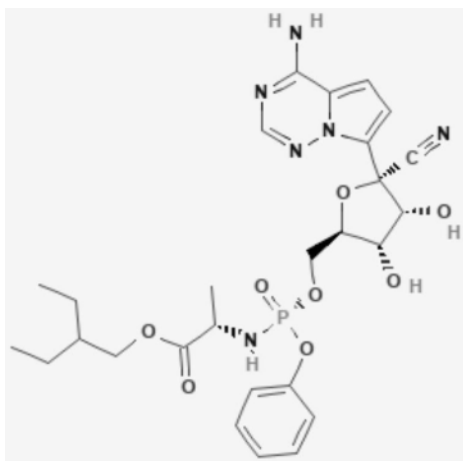


或其药学上可接受的盐,
利福平:

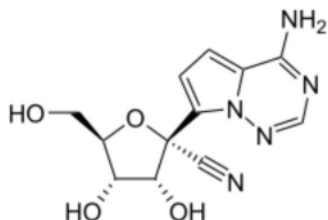


或其药学上可接受的盐,

瑞德西韦：



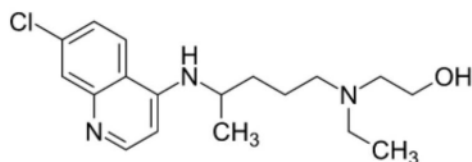
或其药学上可接受的盐，
瑞德西韦的核糖醇活性代谢物GS-441524：



或其药学上可接受的盐，以及它们的组合。

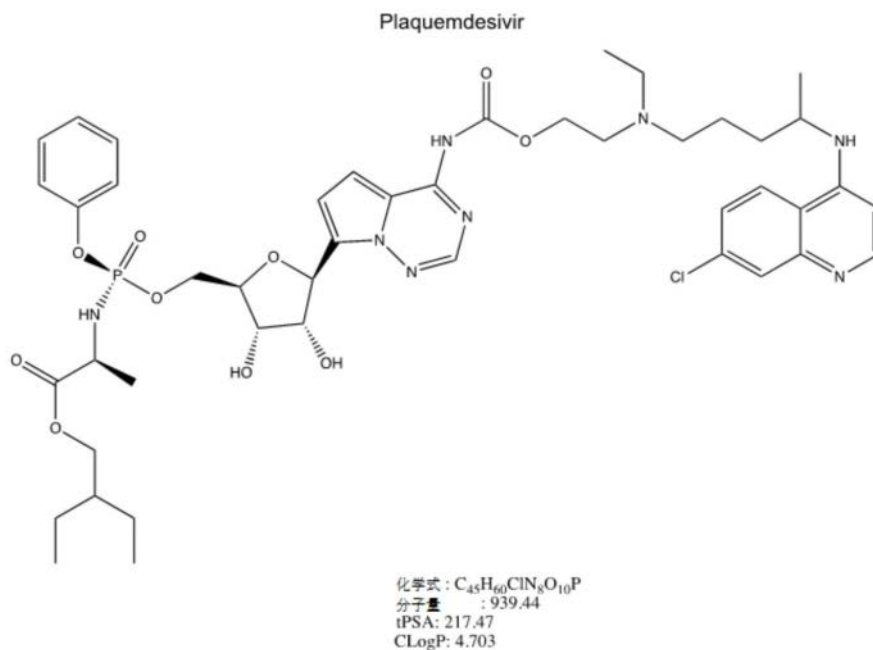
在一个实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种活性剂，其中所述活性剂选自由MicroRNA抑制剂 (MRI) 和核内体酸化剂 (EA) 组成的群组，例如：

羟氯喹：



或其药学上可接受的盐。

在一个实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的BB-708，也标记为Plaquemdesivir：



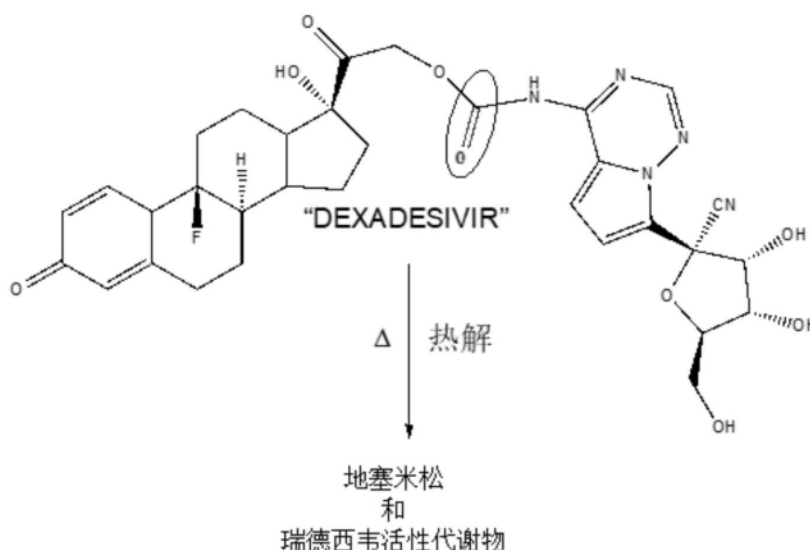
或其药学上可接受的盐。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的BB-708B,也标记为Riboplaquemdesivir:



或其药学上可接受的盐。

[0052] 在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的瑞德西韦的核糖醇活性代谢物和地塞米松的游离基的药物缀合物,其与氨基甲酸酯连接以形成新的化学实体BB-710B,也标记为地塞西韦(Dexadesivir):



或其药学上可接受的盐。

在一个实施例中，本发明包括合成BB-708, Plaquemdesivir, 在一个实施例中，使用的化学方法包括将羟氯喹 (100mg, 1.0equiv, MW 335.88) 悬浮在2mL DCM和2ML DMF和1.2equiv CDI (羰基二咪唑) 中以及TEA5.0equiv被添加。该反应将在45℃下搅拌2.5小时。然后加入瑞德西韦，将该反应加热至55℃并搅拌1小时。该反应的产物的分子量为964.45。

在一个实施例中，本发明包括BB-708B, Riboplaquemdesivir的合成，在一个实施例中，使用的化学方法包括将羟氯喹 (100mg, 1.0equiv, MW 335.88) 悬浮在2mL DCM和2ML DMF和1.2equiv CDI (羰基二咪唑) 中以及TEA5.0equiv被添加。该反应将在45℃下搅拌2.5小时。然后加入瑞德西韦 (GS-441524) 的核糖醇活性代谢物，将该反应加热至55℃并搅拌1小时。该反应的产物的分子量为653.14。

在一个实施例中，本发明包括一种剂型的药物组合物，该剂型选自由以下组成的群组：微胶囊、胶囊、片剂、植入物、含片、锭剂、小片剂、临时或永久混悬剂、注射剂、胚珠、栓剂、薄片、咀嚼片迅速或快速溶解片、泡腾片、口腔或舌下固体、颗粒、薄膜、洒剂、丸剂、局部制剂、贴剂、珠子、丸剂、粉末、磨碎剂、智能丸、智能胶囊、薄片、条和小袋。

在一个实施例中，本发明包括用于呼吸应用的剂型的药物组合物，和任选的至少一种药学上可接受的赋形剂，例如植物甘油 (VG) 和/或丙二醇 (PG)。在这样的实施例中，剂型可以选自以下组成的群组：喷雾剂、吸入器、气雾剂、蒸汽、电子烟、带有用于存放蒸发药物的药筒的电子烟、一次性电子烟、医用蒸发器、具有加热温度调节的便携式医用蒸发器以及以糊状或粉末状的雾化器的制备。输送系统可以是能够在方案中输送固定剂量药物组合的装置和药物系统。

在一个实施例中，本发明提供了一种用于治疗或预防患者病症的套件，该套件包含：(a) 治疗有效量的药物组合物；(b) 至少一个泡罩包装、带盖泡罩、泡罩卡或小包、哈壳、静脉给药 (IV) 包装、IV小袋或IV容器、包含药物组合物和使用药物组合物的说明书的托盘或收缩包装。

在一个实施例中，本发明提供了一种治疗和/或预防患者的COVID-19病毒病状的方法，包括：选择需要治疗和/或预防病毒病状的患者；并且向患者施用选自由以下组成的至少一种：地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、

利福平、瑞德西韦、瑞德西韦活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐的活性剂、及其组合,其中病毒病状是预防或消除急性病毒感染、减少病毒感染的强度、减少病毒感染的长度、加快解决和治愈病毒感染的时间、加快抑制病毒感染的时间、增加病毒根除的可能性、和/或减少病毒感染COVID-19的传染性。

在一个实施例中,本发明提供了一种治疗和/或预防患者中由COVID-19引起的病毒病状的方法,包括:选择需要治疗和/或预防病毒病状的患者;和施用选自以下组成的群组中的至少一种活性剂:地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、利福平、瑞德西韦、瑞德西韦活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐、及其组合,其中病毒病状是通过降低COVID-19的传播能力和持续时间或消除急性病毒感染来减轻COVID-19的感染、减少病毒感染的强度、减少病毒感染的长度、加快解决和治愈病毒感染的时间、加快抑制病毒感染的时间、增加病毒根除的可能性、和/或减少病毒感染的传染性。

在一个实施例中,本发明提供了一种治疗和/或预防患者中COVID-19病毒病状的方法,包括:选择需要治疗和/或预防病毒病状的患者;并且向患者施用选自以下组成的群组中的至少一种活性剂:地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、利福平、瑞德西韦、瑞德西韦活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐、及其组合,其中病毒病状是防止急性病毒感染变成慢性活性或潜伏性感染。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含:治疗有效量的地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、利福平、瑞德西韦、瑞德西韦核糖醇活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐及其组合中的一种或多种,以及选自由以下组成的群组的至少一种额外的活性抗病毒剂:具有结合病毒PS、膜联蛋白-5、抗PS单克隆或多克隆抗体、巴维妥昔单抗和病毒糖皮质激素反应元素(GRE)的分子、米非司酮衍生物、细胞进入抑制剂、脱壳抑制剂、逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、转录抑制剂、反义翻译抑制剂(anti-sense translation inhibitor)、核酶翻译抑制剂(ribozyme translation inhibitor)、朊病毒加工和靶向抑制剂、蛋白酶抑制剂、assembly抑制剂、释放相抑制免疫系统调节剂和疫苗。合适的抗病毒剂包括但不限于阿巴卡韦(Abacavir)、阿西洛韦(Aciclovir)、阿昔洛韦(Acyclovir)、阿德福韦(Adefovir)、阿尔费(Alferon) LD0、金刚烷胺(Amantadine)、安多索韦(Amdoxovir)、安普利近(Ampligen)、安普那韦(Amprenavir)、阿拉韦罗(Aplaviroc)、阿立他滨(Apricitabin)、阿比朵尔(Arbidol)、阿扎那韦(Atazanavir)、阿替韦啉(Ateviridine)、替拉依(Atripla)、Balavir、贝韦立马(Bevirimat)、BILN 2061、布雷卡那韦(Brecanavir)、布立夫定(Brivudine)、卡拉诺内酯A(Calanolide A)、卡帕韦林(Capravirine)、西多福韦(Cidofovir)、康比韦(Combivir)、康迪乐(Condylox)、Cyanovirin-N、达芦那韦(Darunavir)、地拉韦定(Delavirdine)、右艾夫他滨(Dexelvucitabine)、Diarylpyrimidine、去羟肌苷(Didanosine)、Docosanol、杜鲁特韦(Dolutegravir)、Ecoliever、依度尿苷(Edoxudine)、依法韦仑(Efavirenz)、埃替拉韦(Elvitegravir)、艾夫他滨(Elvucitabine)、埃米韦林(Emivirine)、恩曲他滨(Emtricitabine)、恩夫韦肽(Enfuvirtide)、恩替卡韦(Entecavir)、表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、依曲韦林(Etravirine)、泛昔洛韦(Famciclovir)、非阿尿苷(Fialuridine)、福米韦生(Fomivirsin)、夫沙那韦(Fosamprenavir)、膦甲酸钠

(Foscamet)、磷乙酸钠 (Fosfonet)、融合抑制剂、更昔洛韦 (Ganciclovir)、加德西 (Gardasil)、Globoidnan A、Griffithsin、GS-9137、伊巴他滨 (Ibicitabine)、伊巴利珠单抗 (Ibalizumab)、Immunovir、碘苷 (Idoxuridine)、咪喹莫特 (Imiquimod)、茚地那韦 (Indinavir)、肌苷 (Inosine)、干扰素 (Interferon) γ 、干扰素III型、干扰素II型、干扰素I型、干扰素、整合酶抑制剂、克为滋 (Kivexa) /阿巴卡韦 (Epzicom)、拉米夫定 (Lamivudine)、洛德腺苷 (Lodenosine)、洛匹那韦 (Lopinavir)、洛韦胺 (Loviride)、MK-0518、马拉维若 (Maraviroc)、米替福新 (Miltefosine)、盐酸吗啉胍 (Moroxydine)、美替沙脒 (Methisazone)、聚乙二醇干扰素Alfa-2a (Peginterferon alfa-2a)、喷昔洛韦 (Penciclovir)、帕拉米韦 (Peramivir)、普康那利 (Pleconaril)、鬼臼毒素 (Podophyllotoxin)、波特曼托抑制剂 (Portmanteau inhibitor)、PR0140、蛋白酶抑制剂、喹诺啉 (Quinotaline)、拉西韦 (Racivir)、拉替拉韦 (Raltegravir)、逆转录酶抑制剂、利巴韦林、利匹韦林 (Rilpivirine)、金刚乙胺 (Rimantadine)、利托那韦、R-罗斯科维汀 (R-roscovitine)、嘧啶 (Pyrimidine)、沙奎那韦 (Saquinavir)、SCH 503034、索非布韦 (Sofosbuvir)、胍苄 (Stampidine)、司他夫定 (Stavudine)、协同增强剂 (Synergistic enhancer)、他利巴韦林 (Taribavirin)、茶树油 (Tea tree oil)、特拉匹韦 (Telaprevir)、替比夫定 (Telbivudine)、替诺福韦 (Tenofovir)、替诺福韦酯 (Tenofovir disoproxil)、替拉那韦 (Tipranavir)、曲氟尿苷 (Trifluridine)、曲齐韦 (Trizivir)、金刚烷胺 (Tromantadine)、特鲁瓦达 (Truvada)、伐昔洛韦 (Valaciclovir)、缬更昔洛韦 (Valganciclovir)、维克韦罗克 (Vicriviroc)、阿糖腺苷 (Vidarabine)、维拉脒 (Viramidine)、维维康 (Vivecon)、VX 950/特拉匹韦 (Telaprevir)、扎西他滨 (Zalcitabine)、扎那米韦 (Zanamivir)、Ziagen和齐多夫定 (Zidovudine)。

在一个实施例中,根据本发明的组合物可以与一种或多种抗病毒药物联合给药到有需要的个体。合适的抗病毒药物包括但不限于阿巴卡韦、阿西洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、阿尔费 (Alferon) LD0、金刚烷胺 (Amantadine)、安多索韦 (Amdoxovir)、安普利近 (Ampligen)、安普那韦 (Amprenavir)、阿拉韦罗 (Aplaviroc)、阿立他滨 (Apricitabin)、阿比朵尔 (Arbidol)、阿扎那韦 (Atazanavir)、阿替韦啉 (Ateviridine)、替拉依 (Atripla)、Balavir、BILN 2061、布雷卡那韦 (Brecanavir)、布立夫定 (Brivudine)、卡拉诺内酯A (Calanolide A)、卡帕韦林 (Capravirine)、西多福韦 (Cidofovir)、康比韦 (Combivir)、康迪乐 (Condylox)、Cyanovirin-N、达芦那韦 (Darunavir)、地拉韦定 (Delavirdine)、右艾夫他滨 (Dexelvucitabine)、Diarylpyrimidine、去羟肌苷 (Didanosine)、Docosanol、依度尿苷 (Edoxudine)、依法韦仑 (Efavirenz)、埃替拉韦 (Elvitegravir)、艾夫他滨 (Elvucitabine)、埃米韦林 (Emivirine)、恩曲他滨 (Emtricitabine)、恩夫韦肽 (Enfuvirtide)、恩替卡韦 (Entecavir)、表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin gallate)、依曲韦林 (Etravirine)、泛昔洛韦 (Famciclovir)、非阿尿苷 (Fialuridine)、福米韦生 (Fomivirsin)、夫沙那韦 (Fosamprenavir)、膦甲酸钠 (Foscamet)、磷乙酸钠 (Fosfonet)、融合抑制剂、更昔洛韦 (Ganciclovir)、加德西 (Gardasil)、Globoidnan A、Griffithsin、GS-9137、伊巴他滨 (Ibicitabine)、伊巴利珠单抗 (Ibalizumab)、Immunovir、碘苷 (Idoxuridine)、咪喹莫特 (Imiquimod)、茚地那韦 (Indinavir)、肌苷 (Inosine)、干扰素 (Interferon) γ 、干扰素III型、干扰素II型、干扰素I型、干扰素、拉米夫定

(Lamivudine)、洛德腺苷(Lodenosine)、洛匹那韦(Lopinavir)、洛韦胺(Loviride)、MK-0518、马拉维若(Maraviroc)、米替福新(Miltefosine)、盐酸吗啉胍(Moroxydine)、奈非那韦(Nelfinavir)、奈韦拉平(Nevirapine)、来沙韦(Nexavir)、Oragen、奥司他韦(Oseltamivir)、喷昔洛韦(Penciclovir)、帕拉米韦(Peramivir)、普康那利(Pleconaril)、鬼臼毒素(Podophyllotoxin)、波特曼托抑制剂(Portmanteau inhibitor)、PR0140、喹诺啉(Quinotaline)、拉西韦(Racivir)、拉替拉韦(Raltegravir)、利巴韦林、利匹韦林(Rilpivirine)、金刚乙胺(Rimantadine)、利托那韦,R-罗斯科维汀(R-roscovitine)、沙奎那韦(Saquinavir)、SCH 503034、脘苒(Stampidine)、司他夫定(Stavudine)、他利巴韦林(Taribavirin)、替比夫定(Telbivudine)、替诺福韦(Tenofovir)、替诺福韦酯(Tenofovir disoproxil)、替拉那韦(Tipranavir)、曲氟尿苷(Trifluridine)、曲齐韦(Trizivir)、金刚烷胺(Tromantadine)、特鲁瓦达(Truvada)、伐昔洛韦(Valaciclovir)、缬更昔洛韦(Valganciclovir)、维克韦罗克(Vicriviroc)、阿糖腺苷(Vidarabine)、维拉脘(Viramidine)、维维康(Vivecon)、VX 950/特拉匹韦(Telaprevir)、扎西他滨(Zalcitabine)、扎那米韦(Zanamivir)、和齐多夫定(Zidovudine)(AZT)。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含:治疗有效量的地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、利福平、瑞德西韦、瑞德西韦活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐及其组合中的一种或多种,以及至少一种抗菌剂(为了解决与COVID-19一起潜在的共病超级感染)。合适的抗菌剂包括但不限于氨基曲南、葡萄糖酸氯己定、咪唑、莱西胺、硝溴生、吡拉莫南钠、丙酸、吡啶硫酮钠、氯化血根、替格莫南双胆碱、乙酰苯胺、乙酰砒钠、阿来霉素、阿来西定、阿姆地诺西林、阿姆地诺西林双酯、阿米环素、阿米沙星、阿米沙星甲磺酸盐、阿米卡星、阿米卡星硫酸盐、氨基水杨酸、氨基水杨酸钠、阿莫西林、安霉素、氨苄青霉素、氨苄青霉素钠、阿帕西林钠、阿帕霉素、天冬霉素、硫酸天星霉素、阿维拉霉素、阿伏帕星、阿奇霉素、阿洛西林、阿洛西林钠、巴坎霉素盐酸盐、杆菌肽、杆菌肽亚甲基双水杨酸酯、杆菌肽锌、班贝霉素、苯甲酰帕斯钙、红霉素、硫酸倍他霉素、比阿培南、比尼拉霉素、盐酸联苯那敏、双吡啶硫酮、布替卡星、硫酸布替罗辛、硫酸卷曲霉素、卡巴多、羧苄青霉素二钠、羧苄青霉素茚满基钠、羧苄青霉素苯基钠、羧苄青霉素钾、香豆素钠、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢孟多酯钠、头孢孟多钠、头孢帕罗、头孢曲唑、头孢唑氟钠、头孢唑啉、头孢唑啉钠、头孢拉宗、头孢地尼、头孢吡肟、头孢吡肟盐酸盐、头孢替考、头孢克肟盐酸盐、头孢尼肟、头孢美唑、头孢美唑钠、头孢尼西钠、头孢哌酮钠、头孢哌酮钠、头孢雷特、头孢噻肟钠、头孢替坦、头孢替坦二钠、盐酸头孢替安、头孢西丁、头孢西丁钠、头孢匹唑、头孢匹唑钠、头孢匹胺、头孢匹胺钠、硫酸头孢匹罗、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢沙定、头孢磺啉钠、头孢他啶、头孢替布汀、头孢唑肟钠、头孢曲松钠、头孢呋辛、头孢呋辛酯、头孢呋辛匹赛酯、头孢呋辛钠、头孢噻肟钠、头孢氨苄、盐酸头孢氨苄、头孢氨苄、头孢洛定、头孢菌素、头孢噻吩钠、盐酸头孢匹林钠、头孢拉定、盐酸西妥环素、乙酰氯霉素、氯霉素、氯霉素棕榈酸酯、氯霉素泛酸络合物、氯霉素琥珀酸钠、磷酸氯己定、氯二甲苯酚、硫酸氢金霉素、盐酸金霉素、西诺沙星、环丙沙星、盐酸环丙沙星、环霉素、克拉霉素、盐酸克林沙星、克林霉素、盐酸克林霉素、盐酸克林霉素棕榈酸酯、磷酸克林霉素、氯法齐明、氯唑西林苄星、氯唑西林钠、氯氧喹、考利司特钠、硫酸粘菌素、香豆霉素、香豆霉素钠、环西林、环丝氨酸、达福普汀、氨苯砒、达托霉素、去甲环素、去甲环素盐酸盐、地

美环素、地诺芬净、二甲氧苄氨嘧啶、双氯西林、双氯西林钠、双氢曲霉素、双硫氧吡啶、地红霉素、强力霉素、强力霉素钙、强力霉素酯、盐酸强力霉素、屈沙星钠、依诺沙星、依匹西林、差向四环素盐酸盐、红霉素、醋硬脂红霉素、依托红霉素、乙基琥珀酸红霉素、葡萄糖酸红霉素、乳糖酸红霉素、丙酸红霉素、硬脂酸红霉素、盐酸乙胺丁醇、乙硫异烟胺、氟罗沙星、氟西林、氟达丙氨酸、氟甲喹、磷霉素、磷霉素氨丁三醇、氟莫西林、呋喃唑氯化钠、呋喃西林酒石酸、硫酸庆大霉素、格洛昔单抗、短杆菌肽、卤丙胺、赫他西林、赫他西林钾、己西定、伊巴沙星、亚胺培南、异康唑、异帕霉素、异烟肼、交沙霉素、卡那霉素硫酸盐、北沙霉素、左咪唑、左丙基西林钾、来红霉素、林可霉素、盐酸林可霉素、洛美沙星、盐酸洛美沙星、甲磺酸洛美沙星、洛拉卡头、马芬尼、甲氯环素、甲氯环素磺基水杨酸盐、甲氧米星磷酸钾、甲氧喹、美罗培南、甲环素、盐酸甲环素、甲氧胺、马尿酸甲氧胺、甲氧苄啶、甲氧西林钠、甲氧苄啶、甲氧西林钠、磷酸甲硝唑、美洛西林、美洛西林钠、米诺环素、盐酸米诺环素、盐酸米林霉素、莫能菌素、莫能菌素钠、那夫西林钠、萘啶酸钠、萘啶酸、那他霉素、奈布霉素、棕榈酸新霉素、硫酸新霉素、十一烯酸新霉素、硫酸奈替米星、中性霉素、硝呋拉定、硝呋地松、硝呋太尔、硝呋喃酮、硝呋达齐、硝呋胺、硝呋匹林、硝呋喹唑、硝呋噻唑、硝基环素、呋喃妥因、硝胺、诺氟沙星、新生霉素钠、氧氟沙星、甲氧苄啶、苯唑西林钠、奥昔莫南、奥昔莫南钠、恶林酸、土霉素、土霉素钙、土霉素盐酸盐、帕地霉素、对氯苯酚、保洛霉素、培氟沙星、甲磺酸培氟沙星、青霉素、青霉素G苄星、青霉素G钾、青霉素G普鲁卡因、青霉素G钠、青霉素V、青霉素V苄星、青霉素V海拉巴胺、青霉素V钾、喷他西酮钠、氨基水杨酸苯酯、哌拉西林钠、哌苄西林钠、哌啶西林钠、盐酸哌利霉素、盐酸哌苄青霉素、双羟萘酸哌苄青霉素、苯甲酸哌苄青霉素、硫酸多粘菌素B、丙吡霉素、丙哌卡星、吡嗪酰胺、吡硫酮锌、醋酸喹地明、奎奴普丁、消旋酚、雷莫拉宁、雷洛霉素、瑞普罗米星、利福布汀、利福美坦、利福美西、利福胺、利福平、利福喷丁、利福昔明、罗利四环素、罗利四环素硝酸盐、罗莎霉素、丁酸罗沙拉霉素、丙酸罗沙拉霉素、磷酸罗沙拉霉素钠、硬脂酸罗沙拉霉素、罗索沙啶、罗沙松、罗红霉素、山环素、环卫素钠、沙莫西林、沙比西林、东帕芬净、西索米星、硫酸西索米星、司帕沙星、盐酸大观霉素、螺旋霉素、盐酸史利霉素、链霉素、硫酸链霉素、链烟肼、磺胺苯甲酸、磺胺苯甲酰胺、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶钠、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺嘧啶钠、磺胺多辛、磺胺、磺胺甲嘧啶、磺胺米特、磺胺二甲嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺锌、磺胺硝苯、柳氮磺胺吡啶、磺胺异噻唑、磺胺噻唑、磺胺甲嘧啶、磺胺异恶唑、乙酰磺胺异恶唑、磺胺异恶唑二元胺、磺粘菌素、磺胺甲氧嘧啶、舒他西林、磺氨苄青霉素钠、氨苄青霉素酞酸盐、替考拉宁、盐酸替马沙星、替莫西林、四环素、盐酸四环素、磷酸四环素复合物、四氧普林、甲氧苄啶、噻吩西林钾、替卡西林甲酚钠、替卡西林二钠、替卡西林单钠、替卡酮、氯化碘铵、妥布霉素、妥布瑞硫酸霉素、托氟沙星、甲氧苄啶、硫酸甲氧苄氨嘧啶、三磺胺嘧啶、托兰多霉素、硫酸原光霉素、酪丝菌素、万古霉素、盐酸万古霉素、维吉尼亚霉素、佐巴霉素、盐酸二氟沙星、溴化月桂基异喹啉、莫沙内坦二钠、奥硝唑、喷妥霉素和盐酸沙拉沙星。

在一个实施例中，根据本发明的组合物可以与一种或多种抗生素联合给药到有需要的个体。合适的抗生素包括但不限于阿米卡星二硫酸盐、阿米卡星水合物、来自灰链霉菌的茴香霉素、硫酸安普霉素盐、阿奇霉素、盐酸杀稻瘟菌素S、布雷非菌素A、来自布雷费尔德青霉的布雷非菌素A、酪氨酸硫酸盐、来自卵黄芽孢杆菌的酪氨酸A、氯霉素、氯霉素碱、氯霉素琥珀酸钠盐、盐酸金霉素、来自金黄色链霉菌的盐酸金霉素、克林霉素2-磷酸盐、克林霉

素盐酸盐、克霉唑、来自微生物的环己酰亚胺、盐酸地美环素、地贝卡星硫酸盐、双氢链霉素倍半硫酸盐、双氢链霉素溶液、盐酸强力霉素、来自肉桂链霉菌的耐久霉素、依米汀二盐酸盐水合物、红霉素、红霉素USP、红霉素粉、红霉素、替美磷、红霉素酯、红霉素乙基琥珀酸酯、红霉素标准溶液、红霉素硬脂酸酯、夫西地酸钠盐、G 418二硫酸盐、G 418二硫酸盐粉末、G 418二硫酸盐溶液、庆大霉素溶液、庆大霉素溶液、硫酸庆大霉素紫小单孢菌 (*Gentamicin sulfate Micromonospora purpurea*)、硫酸庆大霉素盐、硫酸庆大霉素盐粉末USP、庆大霉素-谷氨酰胺溶液、来自蓝绿色头孢菌的海螺酸、潮霉素B吸水链霉菌、潮霉素B吸水链霉菌粉、潮霉素B溶液吸水链霉菌、交沙霉素、交沙霉素溶液、卡那霉素B硫酸盐、来自卡那霉素链霉菌的卡那霉素二硫酸盐、来自卡那霉素链霉菌的单硫酸卡那霉素、来自卡那霉素链霉菌粉末USP的单硫酸卡那霉素、来自卡那霉素链霉菌的卡那霉素溶液、来自链霉菌的克罗霉素、盐酸林可霉素、林可霉素标准溶液、甲氯环素磺基水杨酸盐、美帕霉素、来自真菌链霉菌的麦迪霉素、盐酸米诺环素结晶、新霉素溶液、新霉素三硫酸盐水合物、新霉素三硫酸盐水合物粉末、新霉素三硫酸盐水合物USP粉末、奈替米星硫酸盐、呋喃妥因结晶、诺尔丝菌素硫酸盐、夹竹桃霉素磷酸盐、夹竹桃霉素三乙酸盐、土霉素二水合物、土霉素半钙盐、土霉素盐酸盐、巴龙霉素硫酸盐、来自真菌链霉菌的二盐酸嘌呤霉素、来自吸水链霉菌的雷帕霉素、硫酸核糖霉素盐、利福平、利福霉素SV钠盐、罗沙霉素小单孢菌、西索霉素硫酸盐、大观霉素二盐酸盐水合物、大观霉素二盐酸盐水合物粉末、大观霉素二盐酸盐五水合物、螺旋霉素、来自链霉菌的螺旋霉素、螺旋霉素溶液、链霉素溶液、硫酸链霉素盐、硫酸链霉素盐粉、四环素、盐酸四环素、盐酸四环素USP、盐酸四环素粉、甲硫菌素、来自天蓝色链霉菌的硫链霉素、妥布霉素、妥布霉素硫酸盐、衣霉素A1同源物、衣霉素C2同源物、衣霉素链霉菌、泰乐菌素溶液、泰乐菌素酒石酸盐、维奥霉素硫酸盐、维吉尼亚霉素M1, (S) - (+) - 喜树碱、来自红豆杉的10-脱乙酰浆果赤霉素III、5-氮杂胞苷、7-氨基放线菌素D、8-喹啉结晶、8-喹啉半硫酸盐结晶、来自加拿大红豆杉的9-Dihydro-13-acetylbaccatin III、阿柔比星、盐酸阿柔比星、来自链霉菌属的放线菌素D、来自抗生素链霉菌的放线菌素I、来自抗生素链霉菌的放线菌素V、球形阿非地霉素、来自灰色链霉菌的巴弗洛霉素A1、来自轮枝链霉菌的硫酸博来霉素、来自链霉菌的硫酸卷曲霉素、色霉素A3灰色链霉菌、西诺沙星、香豆霉素A、细胞松弛素B蠕孢菌、细胞松弛素D曼氏接合孢子菌、达卡巴嗪柔红霉素盐酸盐、盐酸柔红霉素USP、来自远端链霉菌的盐酸异霉素A、盐酸多柔比星、棘霉素, 棘霉素BioChemika、恩诺沙星BioChemika、依托泊苷、依托泊苷固体、氟甲喹、福霉素、来自烟曲霉的烟曲霉素、更昔洛韦、来自流苏胶枝的胶毒素、盐酸洛美沙星、纯甲硝唑、来自链霉菌的光神霉素A、丝裂霉素C链霉酸、萘啶酸钠盐、萘啶酸钠盐粉、纺锤霉素二盐酸盐水合物、呋喃妥因、来自黑链霉菌的诺加霉素, 来自链霉菌的无活(性)菌素、新生霉素钠盐、氧氟沙星、奥索利酸 (*Oxolinic Acid*)、来自云南红豆杉 (*Taxus yunnanensis*) 的紫杉醇、来自短叶紫杉的紫杉醇、吩噻甲基硫酸盐、腐皮霉素链霉菌、哌啶酸、来自产气结肠糖丝菌 (*Saccharothrix aerocolonigene*) 的瑞贝卡霉素、西奈芬净、来自絮状链霉菌链脉佐菌素 (*Streptomyces flocculus Streptozocin*) 的链黑素、柳氮磺胺吡啶、磺胺噻唑钠盐、甲氧苄啶、甲氧苄啶乳酸盐、结核菌素结核菌素、5-氮杂胞苷、虫草素、福霉素A、(+)-6-氨基青霉烯酸、7-氨基去乙酰氧基头孢菌素酸、阿莫西林、氨苄青霉素、氨苄青霉素钠盐、氨苄青霉素三水合物、氨苄西林三水合物USP、阿洛西林钠盐、芽孢杆菌属地衣芽孢杆菌、芽孢杆菌素锌盐、地衣芽孢杆菌、羧苄青

霉素二钠盐、头孢克洛、头孢孟多锂盐、头孢孟多萘酸盐、头孢孟多钠盐、头孢唑啉钠盐、头孢哌酮钠盐、头孢哌酮钠盐、头孢噻肟钠盐、头孢磺啉钠盐、头孢磺啉钠盐水合物、头孢曲松钠盐、头孢氨苄水合物、头孢菌素C锌盐、头孢噻吩钠盐、头孢匹林钠盐、头孢拉定、氯唑西林钠盐、氯唑西林钠盐一水合物、D-青霉素胺盐酸盐、D-环丝氨酸微生物、D-环丝氨酸粉、双氯西林钠盐一水合物、D-青霉素、硝酸益康唑盐、二盐酸乙胺丁醇、溶葡萄球菌素、莫沙内坦钠盐、萘夫西林钠盐一水合物、日光霉素、日光霉素Z链霉菌、呋喃妥因结晶、苯唑西林钠盐、青霉素酸粉、青霉素G钾盐、青霉素G钾盐粉末、青霉素G钾盐、青霉素G钠盐水合物粉末、青霉素G钠盐粉末、青霉素G钠盐、苯氧西林钾盐、苯氧甲基青霉素酸钾盐、磷霉素二钠盐、哌啶酸、哌拉西林钠盐、硫酸拉斯托霉素、来自东方链霉菌的盐酸万古霉素、2-巯基吡啶N-氧化物钠盐、4-溴钙霉素A23187 BioChemika、阿拉米辛绿色木霉 (*Alamethicin Trichoderma viride*)、两性霉素B链霉菌、两性霉素B制剂、钙霉素A23187、钙霉素A23187半(钙镁)盐、钙霉素A23187半钙霉素盐、钙霉素A23187半镁盐、二乙酸氯己定盐一水合物、二乙酸氯己定盐水合物、二葡萄糖酸氯己定、克霉唑、甲磺酸粘菌素钠、来自粘杆菌属的甲磺酸粘菌素钠、硫酸粘菌素盐、硝酸益康唑盐、氢化可的松21-乙酸盐、菲律宾复合体菲律宾链霉菌、来自流苏胶枝的胶毒素、来自短芽孢杆菌的短杆菌肽A、来自短芽孢杆菌的短杆菌肽C、来自溶瘤芽孢杆菌(短芽孢杆菌)的短杆菌肽、洛诺霉素钙盐链霉菌、拉沙里菌素A钠盐、来自核糖链霉菌的罗诺霉素A钠盐、莫能菌素钠盐、N-(6-氨基己基)-5-氯-1-萘磺酰胺盐酸盐、来自金黄色链霉菌的Narasin、来自吸水链霉菌的尼日利亚菌素钠盐、来自乳酸链球菌的乳酸链球菌、来自链霉菌属的无活(性)菌素、制霉菌素、制霉菌素粉末、吩嗪甲基硫酸盐、匹马霉素、来自链霉菌的匹马霉素、多粘菌素B溶液、多粘菌素B硫酸盐DL-青霉素丙酮加合物盐酸盐一水合物、多粘菌素B硫酸盐粉末USP、吡嗪酮、来自白色链霉菌的盐霉素、来自白色链霉菌的盐霉素、来自枯草芽孢杆菌的表面活性素、缬氨霉素、来自松萝的(+)-松萝酸、(±)-硝酸咪康唑盐、(S)-(+)-喜树碱、1-脱氧甘露霉素盐酸盐、1-脱氧野尻霉素盐酸盐、2-庚基-4-羟基喹啉N-氧化物、虫草素、1,10-菲咯啉盐酸盐一水合物(纯)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、8-喹啉醇结晶、8-喹啉半硫酸盐、来自链霉菌属的抗霉素A、抗霉素A1、抗霉素A2、抗霉素A3、抗痛药、子囊霉素、氮丝氨酸、来自灰色链霉菌的巴弗洛霉素A1、来自链霉菌属的巴弗洛霉素B1、蓝绿素BioChemika、氯喹二磷酸盐、西诺沙星、环丙沙星、美伐他BioChemika、康卡那霉素A、康卡那霉素A链霉菌属、来自链霉菌属的康卡那霉素C、香豆霉素A1、来自多孢木属真菌的环孢菌素A、环孢菌素A、硝酸益康唑盐、恩诺沙星、依托泊苷、氟甲喹、福霉素A、呋喃唑酮、来自藤黑赤霉的镰刀菌酸、来自吸水链霉菌的格尔德霉素、来自流苏胶枝的胶毒素、来自短芽孢杆菌的短杆菌肽A、来自短芽孢杆菌的短杆菌肽C、来自溶瘤芽孢杆菌(短芽孢杆菌)的短杆菌肽、来自短芽孢杆菌的短杆菌肽、来自吸水链霉菌的除莠毒素A、吡啶美辛、三氯生、盐酸洛美沙星、霉酚酸粉、粘噻唑BioChemika、N-(6-氨基己基)-5-氯-1-萘磺酰胺盐酸盐、萘啶酸、纺锤霉素二盐酸盐水合物、氯硝柳胺、日光霉素BioChemika、日光霉素Z链霉菌、N-甲基-1-脱氧野尻霉素、来自黑链霉菌的诺加霉素、来自链霉菌的无活(性)菌素D 80%，来自链霉菌属的无活(性)菌素、新生霉素钠盐、氧氟沙星、三乙酸齐奥霉素、寡霉素链霉菌、寡霉素A、寡霉素B、寡霉素C、寡霉素产色链霉菌、奥索利酸、来自茂原链霉菌的哌啶酮A、哌啶酸、来自双异孢子衣原体固体的根赤壳菌素、来自链霉菌的雷帕霉素、来自产气结肠糖丝菌的瑞贝卡霉素、西奈芬净、星形孢菌素链霉菌属、臭豆素、琥珀酰磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺二甲氧

嘧啶、磺胺胍、磺胺二甲嘧啶、磺胺间甲氧嘧啶、磺胺、磺胺喹啉钠盐、柳氮磺胺吡啶、磺胺噻唑钠盐、来自链霉菌属的三氮菌素、甲氧苄啶、甲氧苄啶乳酸盐、来自白链霉菌亚种的葡萄霉素A1、鸢尾黄素和副胞菌素里氏木霉。

在一个实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、利福平、瑞德西韦、瑞德西韦活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐及其组合中的一种或多种，以及至少一种抗真菌剂(为了解决与COVID-19一起潜在的共病超级感染)。合适的抗真菌剂包括但不限于多烯类抗真菌剂，例如游霉素、利莫西丁、菲利普、制霉菌素、两性霉素B和坎地霉素；咪唑和三唑类抗真菌剂，例如咪唑类，如咪康唑(Miconazole nitrate)、酮康唑、克霉唑(在英国以Lotrimin、Canesten销售)、益康唑、联苯苄唑、布托康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、舍他康唑(以Ertaczo销售)、舒康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、艾沙康唑、拉伏康唑、泊沙康唑、伏立康唑和特康唑；烯丙胺等，如特比萘芬(以Lamisil销售)、阿莫罗芬、萘替芬(以Naftin销售)和布替萘芬(以Lotrimin Ultra销售)；棘白菌素，如阿尼芬净、卡泊芬净和米卡芬净、苯甲酸与角质层分离剂(如Whitfield软膏)、环吡酮胺、氟胞嘧啶或5-氟胞嘧啶、灰黄霉素和龙胆紫卤代孕托萘酯(以Tinactin、Desenex、Aftate销售)。

在一个实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、缬沙坦、芦平曲韦、利托那韦、杨梅素、利福平、瑞德西韦、瑞德西韦活性代谢物GS-441524、羟氯喹、其药学上可接受的盐及其组合中的一种或多种，以及至少一种抗寄生虫剂(为了解决与COVID-19一起潜在的共病超级感染)。合适的抗寄生虫剂包括但不限于抗线虫，例如甲苯咪唑(用于大多数线虫感染)、双羟甲基吡啶(用于大多数线虫感染)、噻苯达唑(用于蛔虫感染)和二乙胍(用于治疗淋巴丝虫病)；一种或多种抗寄生虫药，其包含抗绦虫药(如氯硝柳胺(用于绦虫感染)和吡喹酮(用于绦虫感染))、抗吸虫药(如吡喹酮)、抗阿米巴药(如利福平、两性霉素B、氯碘喹、碘喹啉甲硝唑、替硝唑、奥硝唑、塞克硝唑阿托伐醌、依美汀、烟曲霉素和曲美沙特)；抗原生动物药，例如两性霉素、Antimony、依氟鸟氨酸、呋喃唑酮、美拉索普罗、甲硝唑、米替福新(Impavido)、奥咪唑、硫酸巴龙霉素、喷他脒、乙胺嘧啶和替硝唑。

在一个实施例中，本发明提供一种药物组合物，其包含：i) 第一治疗剂，其包含至少一种抗病毒剂或其药学上可接受的盐，其选自ARB(例如缬沙坦)、PI(例如芦平曲韦或利托那韦)、RdRpI(例如杨梅素、利福平、瑞德西韦或其核糖醇活性代谢物GS-441524)、MRI(例如羟氯喹、其药学上可接受的盐)及其组合；ii) 包含PSI的第二治疗剂，该PSI是选自自由地塞米松、米非司酮、瑞拉可兰、米立可兰、其药学上可接受的盐及其组合组成的群组的GCR调节剂/拮抗剂；和iii) 至少一种药学上可接受的载体，其中药物组合物被配制成液体、酞剂、气雾剂、气体、喷雾剂、粉剂、片剂、丸剂、胶囊、凝胶、凝胶片、纳米混悬剂、纳米颗粒、延长释放剂型或局部制剂，其中抗病毒剂各自以组合时对治疗或预防患者的病毒感染治疗有效的量存在。在某些实施例中，该药物组合物中的一种或多种抗病毒剂对COVID-19具有活性。

在一个实施例中，本发明提供了一种药物组合物，其包含：i) 第一治疗剂，其包含至少一种抗病毒剂或其药学上可接受的盐，其选自ARB(例如缬沙坦)、PI(例如芦平曲韦或利托那韦)、RdRpI(例如杨梅素、利福平、瑞德西韦或其核糖醇活性代谢物GS-441524)及其组合；ii) 包含MRI(例如羟氯喹或其药学上可接受的盐)的第二治疗剂；和iii) 至少一种药

学上可接受的载体,其中药物组合物被配制或制造为液体、酏剂、气雾剂、喷雾剂、粉末、片剂、丸剂、胶囊、凝胶、凝胶片、纳米混悬剂、纳米颗粒、延长释放剂型或局部制剂,其中抗病毒剂各自以组合时治疗或预防患者的病毒感染治疗有效的量存在。在某些实施例中,该药物组合物中的一种或多种抗病毒剂对COVID-19具有活性。

在一个实施例中,本发明提供一种药物组合物,其包含:i)第一治疗剂,其包含选自ARB(例如缬沙坦)、PI(例如芦平曲韦或利托那韦)及其组合中的至少一种抗病毒剂或其药学上可接受的盐;ii)包含RdRpI(例如杨梅素、利福平、瑞德西韦或其核糖醇活性代谢物GS-441524、其药学上可接受的盐及其组合)的第二治疗剂;iii)至少一种药学上可接受的载体,其中药物组合物被配制成液体、酏剂、气雾剂、气体、喷雾剂、粉剂、片剂、丸剂、胶囊、凝胶、凝胶片、纳米混悬剂、纳米颗粒、延长释放剂型或局部制剂,其中抗病毒剂各自以组合时治疗或预防患者的病毒感染治疗有效的量存在。在某些实施例中,该药物组合物中的一种或多种抗病毒剂对COVID-19具有活性。

在一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含:i)第一治疗剂,其包含至少一种选自ARB(例如缬沙坦)的抗病毒剂或其药学上可接受的盐;ii)包含PI(例如芦平曲韦或利托那韦、其药学上可接受的盐及其组合)的第二治疗剂;iii)至少一种药学上可接受的载体,其中药物组合物被配制成液体、酏剂、气雾剂、气体、喷雾剂、粉剂、片剂、丸剂、胶囊、凝胶、凝胶片、纳米混悬剂、纳米颗粒、延长释放剂型或局部制剂,其中抗病毒剂各自以组合时治疗或预防患者的病毒感染治疗有效的量存在。在某些实施例中,该药物组合物中的一种或多种抗病毒剂对COVID-19具有活性。

具体实施方式

如本文所用,术语“有效量”是指这样的量:足以防止预防疾病或病症(例如瘤形成或感染)及其一种或多种症状的发展、复发或发作的量,以增强或改善另一种疗法的预防效果,降低疾病或病症(例如病毒感染)的严重程度和/或持续时间,减轻疾病或病症(例如感染)的一种或多种症状,预防疾病或病症(例如感染)的进展,使疾病或病症(例如病毒感染)消退,和/或增强或改善另一种疗法的治疗效果。如本文所用,当量在受试者中提供效果时,该量是“有效的”。

如本文所用,短语“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构批准,或在美国药典、欧洲药典或其他公认的用于动物(更具体地,用于人类)的药典中列出的。

如本文所用,在向受试者施用治疗的上下文中的术语“预防”、“预防”和“预防”是指预防或抑制疾病或病症的复发、发作和/或发展,诸如瘤形成、病毒感染、潜伏病毒感染或其在受试者中由施用疗法(例如预防剂或治疗剂)或疗法组合(例如预防或治疗剂的组合)引起的症状。

如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用。如本文所用,术语“患者”是指动物,优选哺乳动物,例如非灵长类动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠等)、灵长类动物或人。在一些实施例中,受试者是非人类动物,例如农场动物(例如,马、猪或牛)或宠物(例如,狗或猫)。

如本文所用,术语“疗法”和“治疗方法”可指可用于预防、治疗和/或管理疾病或病症(例如瘤形成或病毒感染)或其一种或多种症状的任何方法、组合物和/或药剂。在某些实

施例中,术语“疗法”和“治疗方法”是指化学疗法、小分子疗法、放射免疫疗法、毒素疗法、前药激活酶疗法、生物疗法、抗体疗法、手术疗法、激素疗法、免疫疗法、抗血管生成疗法、靶向疗法、表观遗传疗法、去甲基化疗法、组蛋白去乙酰化酶抑制剂疗法、分化疗法、放射疗法或上述和/或其他疗法的组合,这些疗法可用于预防、管理和/或治疗病毒感染或其一种或多种症状。

如本文所用,在向受试者施用疗法的上下文中的术语“治疗”、“治疗”和“治疗”是指疾病或病状(例如瘤形成或病毒感染)的进展和/或持续时间的减少或抑制,疾病或病状(例如瘤形成或感染)的严重性的降低或减轻,和/或由施用一种或多种疗法引起的其一种或多种症状的改善。

如本文所用,术语“约”在提及质量、重量、时间、体积、浓度或百分比的值或量时意在包括在一些实施例中 $\pm 20\%$ 的变化,在一些实施例中 $\pm 10\%$ 的变化,在一些实施例中 $\pm 5\%$ 的变化,在一些实施例中 $\pm 1\%$ 的变化,在一些实施例中 $\pm 0.5\%$ 的变化,并且在一些实施例中为指定量的 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化适合于执行所公开的方法。

如本文所用,范围可以表示为从“约”一个特定值和/或“约”另一个特定值。还应理解,本文公开了许多值,并且除了值本身之外,每个值在本文中也公开为“约”该特定值。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“约10”。还应当理解,还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则还公开了11、12、13和14。

如本文所用,术语“药剂”是指用于预防、治疗、管理和/或诊断病毒性疾病的任何分子、化合物、方法和/或物质。

如本文所用,术语“治疗剂”是指用于治疗 and/或控制疾病或病症的任何分子、化合物和/或物质。治疗剂的实例包括但不限于蛋白质、免疫球蛋白(例如多特异性Ig、单链Ig、Ig片段、多克隆抗体及其片段、单克隆抗体及其片段)、肽(例如肽受体、选择素)、结合蛋白、生物制剂、化学特异性剂、化学毒性剂(例如抗癌剂)、基于增殖的疗法、化学疗法和小分子药物。

如本文所用,术语“电子烟”、“电子香烟”和“电子烟笔”在向受试者施用药物的上下文中是指用于以蒸气形式给予一剂或多剂药物组合物以供受试者吸入的电池供电的药物输送装置。

如本文所用,术语“喷雾器”是指用于以雾的形式给予一剂或多剂药物组合物以供受试者吸入的药物输送装置。雾化器可以使用氧气、压缩空气或超声波功率将溶液和悬浮液分解成小的气溶胶液滴,这些液滴可以直接从装置的吸嘴吸入。气溶胶是固体或液体颗粒在气体中的悬浮液。雾化器可以对空气开放,也可以是合并到患者呼吸机中的封闭系统的一个组件。

如本文所用,术语“ARB”或“血管紧张素受体阻滞剂”是指一类药物,包括阿齐沙坦(Edarbi);坎地沙坦(Atacand);依普罗沙坦(Teveten);厄贝沙坦(Avapro);替米沙坦(Micardis)、缬沙坦(Diovan);氯沙坦(Cozaar)和奥美沙坦(Benicar)。

如本文所用,术语“糖皮质激素”和“糖皮质激素受体调节剂”是指一组药物,包括但不限于倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、可的松(cortisone)、地塞米松、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、强的松(prednisone)和曲安奈德

(triamcinolone)。

磷脂酰丝氨酸(PS)结合代表了所有人类细胞中重要的内膜脂质。PS代表磷脂,连同磷脂酰胆碱(卵磷脂)和磷脂酰乙醇胺(胆胺-脑磷脂)。PS由1,2-二酰基甘油-3-磷酸-L-丝氨酸构成。1,2-二酰基甘油-3-磷酸酯也称为磷脂酸,因此称为“磷脂酰”。PS通常仅在细胞凋亡(细胞程序性死亡,“自愿细胞自杀”)的情况下暴露在人体细胞上。包膜病毒不断在其宿主捕获的脂质双层膜上暴露PS。包膜病毒利用这种PS暴露来逃避人类免疫系统的攻击并进入吞噬细胞,如单核细胞/巨噬细胞。

3-0-sn-磷脂酰-L-丝氨酸(PS):

典型PS的结构,如1-0位上的硬脂酸和2-0位上的廿二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸所示。这代表了来自牛脑的主要丝氨酸-脑磷脂。位置1-0和2-0的脂肪酸组成会发生变化,例如取决于细胞类型。极性头基(磷酸丝氨酸)带负电荷。磷酸根阴离子电荷和铵基的阳离子电荷相互中和。因此,PS在生理pH 7.4时带净负电荷。

Sn-磷脂酰胆碱(PC):

典型PC的结构,如在1-0位为硬脂酸和在2-0位为亚油酸所示。这代表了来自蛋黄和人体细胞膜的主要卵磷脂。位置1-0和2-0的脂肪酸组成会发生变化,例如取决于细胞类型。极性头基(磷酸胆碱)是两性离子的。磷酸根阴离子电荷和铵基的阳离子电荷相互中和。因此,PC在生理pH 7.4时是净中性的。大多数确认的PS-拦截易感包膜病毒是RNA病毒,如COVID-19。

制剂和给药

本发明的化合物和组合物可以以治疗有效剂量给药。在一些实施例中,本发明的化合物和组合物以以下计量给药:约1mg/天、约2mg/天、约5mg/天、约10mg/天、约15mg/天、约20mg/天、约25mg/天、约30mg/天、约35mg/天、约40mg/天、约45mg/天、约50mg/天、约60mg/天、约70mg/天、约80mg/天、约90mg/天、约100mg/天、约120mg/天、约125mg/天、约140mg/天、约150mg/天、约160mg/天、约175mg/天、约180mg/天、约190mg/天、约200mg/天、约225mg/天、约250mg/天、约275mg/天、约300mg/天、约325mg/天、约350mg/天、约375mg/天、约400mg/天、约425mg/天、约450mg/天、约475mg/天或约500mg/天。在某些实施例中,本发明的化合物以以下剂量给药:小于1mg/天、小于2mg/天、小于5mg/天、小于10mg/天、小于15mg/天、小于20mg/天、小于25mg/天、小于30mg/天、小于35mg/天、小于40mg/天、小于45mg/天、小于50mg/天、小于60mg/天、小于70mg/天、小于80mg/天、小于90mg/天、小于100mg/天、小于120mg/天、小于125mg/天、小于140mg/天、小于150mg/天、小于160mg/天、小于175mg/天、小于180mg/天、小于190mg/天、小于200mg/天、小于225mg/天、小于250mg/天、小于275mg/天、小于300mg/天、小于325mg/天、小于350mg/天、小于375mg/天、小于400mg/天、小于425mg/天、小于450mg/天、小于475mg/天、或小于500mg/天。在一些实施例中,本发明的化合物以以下剂量给药:超过1mg/天、超过2mg/天、超过5mg/天、超过10mg/天、超过15mg/天、超过20mg/天、超过25mg/天、超过30mg/天、超过35mg/天、超过40mg/天、超过45mg/天、超过50mg/天、超过60mg/天、超过70mg/天、超过80mg/天、超过90mg/天、超过100mg/天、超过120mg/天、超过125mg/天、超过140mg/天、超过150mg/天、超过160mg/天、超过175mg/天、超过180mg/天、超过190mg/天、超过200mg/天、超过225mg/天、超过250mg/天、超过275mg/天、超过300mg/天、超过325mg/天、超过350mg/天、超过375mg/天、超过400mg/天、超过425mg/天、超过450mg/

天、超过475mg/天,或超过500mg/天。

本发明的化合物和组合物可以每天给予一次或多次,或者可以以1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周或12周的间隔给予。

本发明的化合物和组合物可以以有效量给予有需要的个体。在一个优选实施例中,根据本发明的组合物的量在以下范围内:约0.01毫克每千克体重每剂至约1000毫克每千克体重每剂,例如约0.01毫克每千克体重每剂至约0.025毫克每千克体重每剂,例如约0.025毫克每千克体重每剂至约0.05毫克每千克体重每剂,例如约0.05毫克每千克体重每剂至约0.075毫克每千克体重每剂,例如约0.075毫克每千克体重每剂至约0.1毫克每千克体重每剂,例如约0.1毫克每千克体重每剂至约0.25毫克每千克体重每剂,例如约0.25毫克每千克体重每剂至约0.5毫克每千克体重每剂,例如约0.5毫克每千克体重每剂至约0.75毫克每千克体重每剂,例如约0.75毫克每千克体重每剂至约1.0毫克每千克体重每剂,例如约1.0毫克每千克体重每剂至约2.5毫克每千克体重每剂,例如约2.5毫克每千克体重每剂至约5毫克每千克体重每剂,例如约5毫克每千克体重每剂至约7.5毫克每千克体重每剂,例如约7.5毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约10毫克每千克体重每剂至约25毫克每千克体重每剂,例如约25毫克每千克体重每剂至约50毫克每千克体重每剂,例如约50毫克每千克体重每剂至约75毫克每千克体重每剂,例如约75毫克每千克体重每剂至约100毫克每千克体重每剂,例如约100毫克每千克体重每剂至约250毫克每千克体重每剂,例如约250毫克每千克体重每剂至约500毫克每千克体重每剂,例如约500毫克每千克体重每剂至约750毫克每千克体重每剂,例如约750毫克每千克体重每剂至约1000毫克每千克体重每剂。

本发明的化合物和组合物可以在以下范围内给予:约0.01毫克每千克体重每剂至约20毫克每千克体重每剂,例如约0.02毫克每千克体重每剂至约18毫克每千克体重每剂,例如约0.04毫克每千克体重每剂至约16毫克每千克体重每剂,例如约0.06毫克每千克体重每剂至约14毫克每千克体重每剂,例如约0.08毫克每千克体重每剂至约12毫克每千克体重每剂,例如约0.1毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.2毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.3毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.4毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.5毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.6毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.6毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.7毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.8毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约0.9毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约1.0毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约1.2毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约1.4毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约1.6毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约1.8毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约2.0毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约2.2毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约2.4毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约2.6毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约2.8毫克每千克体重每剂至约10毫克每千克体重每剂,例如约3.0毫克每千克体重每

[illegible]

约8毫克每千克体重每剂,例如约5.8毫克每千克体重每剂至约8毫克每千克体重每剂,例如约6.0毫克每千克体重每剂至约8毫克每千克体重每剂,例如约0.2毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.3毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.4毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.5毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.6毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.7毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.8毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约0.9毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约1.0毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约1.2毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约1.4毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约1.6毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约1.8毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约2.0毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约2.2毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约2.4毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约2.6毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约2.8毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约3.0毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约3.2毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约3.4毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约3.6毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约3.8毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约4.0毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约4.2毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约4.4毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约4.6毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约4.8毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂,例如约5.0毫克每千克体重每剂至约6毫克每千克体重每剂。

本发明的化合物和组合物可以肠内给药或使用包括电子烟的装置通过吸入给药,该电子烟可以是单次使用的或设有装有药品(活性药物成分加赋形剂)的药筒。可以将化合物压制成固体剂量单位,例如丸剂或片剂,或加工成胶囊剂或栓剂。通过使用药学上合适的液体,化合物也可以以溶液、悬浮液、乳剂的形式提供,例如用作注射剂或滴眼剂,或用作喷雾剂,例如用作鼻喷雾剂。这些化合物还可以制备用于开放式和封闭式系统雾化器,并在放置在电子烟中的药筒中进行输送。

在一个实施例中,根据本发明的组合物通过包括电子烟的便携式医用蒸发器给予有需要的个体,由此患者将在一次性电子烟或多用途电子烟的药品药筒中接受每日总剂量的BB-708Plaquemdesivir,每天约60毫克至约120毫克,3天至14天。每个电子烟药筒或一次性电子烟可能含有0.75毫升(mL)至2.0(mL),每体积BB-708的最小重量为3%至5%,这样普通患者将在每(1mL)药筒舱或一次性电子烟约100次吸入中消耗所有药品,或在每2(mL)药筒舱或更高容量的一次性电子烟约20000次吸入中消耗所有药品。可以向上调整BB-708的浓度以减少消耗规定剂量所需的吸入次数,例如,在药物产品中更高浓度的BB-708可能需要10次或更少的吸入。剂量方案可以在该范围内或之外进行调整以提供最佳治疗反应,并且可以向下调整以供儿科使用,并且可以根据患者的体重向上或向下调整。

在一个实施例中,根据本发明的组合物通过包括电子烟的便携式医用蒸发器给予有需要的个体,由此患者将在一次性电子烟或多用途电子烟的药品药筒中接受每日总剂量的BB-708B,Riboplaquemdesivir,每天约60毫克至约120毫克,3天至14天。每个电子烟药筒

或一次性电子烟可能含有0.75毫升 (mL) 至2.0 (mL) ,每体积BB-708B的最小重量为3%至5%,这样普通患者将在每 (1mL) 药筒盒或一次性使用电子烟约100次吸入中消耗所有药品,或在每2 (mL) 药筒舱或更高容量的一次性电子烟约20000次吸入中消耗所有药品。可以向上调整BB-708B的浓度以减少消耗规定剂量所需的吸入次数,例如,在药品中使用更高浓度的BB-708B时可能需要10次或更少的吸入。剂量方案可以在该范围内或之外进行调整以提供最佳治疗反应,并且可以向下调整以供儿科使用,并且可以根据患者的体重向上或向下调整。

在一个实施例中,根据本发明的组合物通过包括电子烟的便携式医用蒸发器给予有需要的个体,由此患者将在一次性电子烟或多用途电子烟的药品药筒中接受每日总剂量的BB-710B,Ribodexadesivir,每天约60毫克至约120毫克,3天至14天。每个电子烟药筒或一次性电子烟可能含有0.75毫升 (mL) 至2.0 (mL) ,每体积BB-710B的最小重量为3%至5%,这样普通患者将在每 (1mL) 药筒舱或一次性电子烟约100次吸入中消耗所有药品,或在每2 (mL) 药筒舱或更高容量的一次性电子烟约20000次吸入中消耗所有药品。可以向上调整BB-710B的浓度以减少消耗规定剂量所需的吸入次数,例如,在药品中较高浓度的BB-710B可能需要10次或更少的吸入。剂量方案可以在该范围内或之外进行调整以提供最佳治疗反应,并且可以向下调整以供儿科使用,并且可以根据患者的体重向上或向下调整。

对于制备剂量单位,例如片剂,考虑使用常规添加剂,例如填料、着色剂、聚合物粘合剂等。通常,可以使用不干扰活性化合物功能的任何药学上可接受的添加剂。合适的载体包括乳糖、淀粉、纤维素衍生物等,或它们的混合物,以合适的量使用。

替代特定给药途径的特殊配方

本发明的药物组合物可以针对特定类型的输送进行优化。例如,用于口服输送的药物组合物可以使用本领域熟知的药学上可接受的载体来配制。载体使得组合物中的药剂能够配制成例如片剂、丸剂、胶囊剂、溶液、混悬剂、持续释放制剂、粉末、液体、或供受试者口服摄取的凝胶,以及含有植物甘油或丙二醇作为活性物质的vape载体的液体。

本发明的化合物也可以以气溶胶喷雾制剂从加压包装、喷雾器、干粉吸入器或电子烟中输送。可用于雾化器的合适推进剂包括例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷和二氧化碳。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀门来输送调节量的化合物以确定剂量。

用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以包含如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。组合物可以通过口服、鼻内或呼吸途径给药以获得局部或全身作用。在优选无菌的药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置呼吸,或者雾化装置可以连接到面罩、帐篷 (tent) 或正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从以适当方式输送制剂的装置经口或经鼻给药。用于电子烟的组合物可以预装到药筒中以插入电子烟笔主体或一次性使用单元中。

本发明的化合物可以肠内、肠胃外或以呼吸形式给药,任选与药学上合适的助剂混合,例如,如标准参考文献 (Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences) 中所述。可以将化合物压制成固体剂量单位,例如丸剂或片剂,或加工成胶囊剂或栓剂。通过药学上合适的液体,化合物也可以以溶液、悬浮液、乳剂的形式提供,例如用作注射剂或

滴眼剂,或用作喷雾剂,例如用作鼻喷雾剂。

剂型

本发明的组合物可以通过附聚、空气悬浮冷却、空气悬浮干燥、成球、凝聚、包衣、粉碎、压缩、低温造粒、包封、挤出、湿法制粒、干法制粒、均质化、包合络合、冻干、融化、微囊化、混合、模塑、锅包衣、溶剂脱水、超声处理、滚圆、喷雾冷却、喷雾凝结、喷雾干燥或本领域已知的其他方法来加工。组合物可以以微型胶囊、胶囊、智能胶囊、片剂、植入物、锭剂、小袋、锭剂(小型片剂)、临时或永久混悬剂、胚珠、栓剂、薄片、咀嚼片、速溶或速溶片剂、泡腾片、口腔或舌下固体、颗粒、薄膜、洒剂、丸剂、珠剂、小丸剂、粉末、研磨剂、薄片或条的形式提供。组合物也可以作为“干糖浆”给药,其中成品剂型直接放在舌头上并吞咽或随后饮用。

药物组合物可以用一种或多种肠溶包衣、密封包衣、薄膜包衣、阻隔包衣、压缩包衣、快速崩解包衣或酶可降解包衣包覆。可以应用多种包衣以获得所需的性能。此外,剂型可以设计用于立即释放、脉冲释放、控制释放、延长释放、延迟释放、靶向释放、同步释放或靶向延迟释放。对于释放/吸收控制,固体载体可以由各种成分类型和包衣等级或厚度制成,有或没有活性成分。这样的固体载体可以混合在剂型中以实现所需的性能。此外,剂型释放模式可受聚合物基质组合物、包衣基质组合物、多颗粒组合物、包衣多颗粒组合物、基于离子交换树脂的组合物、基于渗透的组合物或可生物降解的聚合物的影响。

当配制成胶囊时,胶囊可以是硬或软明胶胶囊、淀粉胶囊或纤维素胶囊。尽管不限于胶囊剂,但此类剂型可以进一步用例如密封包衣、肠溶包衣、缓释包衣或靶向延迟释放包衣进行包覆。这些不同的包衣在本领域中是已知的,但为了清楚起见,提供以下简要说明:密封包衣或具有隔离层的包衣。由于各种原因,可施加高达20微米厚的薄层,这些原因包括减少颗粒孔隙率,减少灰尘,化学防护,掩盖味道,减少气味,减少胃肠道刺激等。隔离效果与包衣的厚度成正比。该应用优选水溶性纤维素醚。HPMC和乙基纤维素的组合,或Eudragit E100,可能特别适用于掩盖味道的应用。其他地方列出的传统肠溶包衣材料也可用于形成隔离层。

缓释包衣被设计成在延长的时间段内实现给药。缓释包衣是由例如乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、丙烯酸酯或羧甲基纤维素钠形成的不依赖pH的包衣。取决于包衣材料和/或包衣厚度的选择,本领域技术人员可以容易地设计各种缓释剂型以实现向小肠和大肠、仅向小肠或仅向大肠的输送。

肠溶包衣是药学上可接受的赋形剂的混合物,其被应用到载体或组合物上,与载体或组合物结合,混合,或以其他方式添加到载体或组合物中。可以将包衣应用到压缩或模制或挤出的载体或组合物的片剂、明胶胶囊和/或丸剂、珠剂、粒子或颗粒上。包衣可以通过水性分散体或在溶解在合适的溶剂中之后应用。额外的添加剂及其含量,以及一种或多种初级包衣材料的选择将取决于以下特性:在胃中的抗溶解和抗崩解;在胃中时对胃液和药物/载体/酶的不渗透性;在目标肠道部位快速溶解或崩解的能力;储存期间的物理和化学稳定性;无毒;易于用作包衣(对基材友好);和经济实用性。

本发明的组合物的剂型也可以配制成肠溶包衣延迟释放口服剂型,即,如本文所述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶包衣来影响下消化道中的释放。肠溶包衣剂型可以是压缩的或模制的或挤出的片剂/模具(包覆或未包覆的),其含有活性成分和/或其他组合物组分的粒子、丸剂、珠剂或颗粒,它们本身是包覆的或未包覆的。肠溶包衣口服剂型还

可以是胶囊(包覆或未包覆),其含有固体载体或组合物的丸剂、珠剂或颗粒,它们本身是包覆的或未包覆的。

延迟释放通常是指输送使得可以在下肠道中的一些通常可预测的部位完成释放,该位置比如果没有延迟释放改变将达到的位置更远。延迟释放的优选方法是包衣。任何包衣都应施加到足够的厚度,以使整个包衣在pH值低于约5时不溶解在胃肠液中,但在pH值约5或更高时溶解。预计在本发明的实践中,任何表现出pH依赖性溶解度曲线的阴离子聚合物都可以用作肠溶包衣,以实现向下消化道的输送。用于本发明的聚合物是阴离子羧酸聚合物。

紫胶,也称为纯化的紫胶,是从昆虫的树脂分泌物中获得的精制产品。该包衣在pH >7的介质中溶解。

除了增塑剂之外,着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂、稳定剂(如羟丙基纤维素)、酸/碱也可以添加到包衣中以溶解或分散包衣材料,并改善包衣性能和包衣产品。

在实施本发明的方法中,本发明的组合可以给药到哺乳动物物种,例如狗、猫、人等,并且因此可以掺入常规的全身剂型中,例如片剂、胶囊、酏剂或注射剂。上述剂型还可以包括至少一种载体材料、赋形剂、润滑剂、缓冲剂、抗菌剂、填充剂(如甘露醇)、抗氧化剂(抗坏血酸亚硫酸氢钠)等。

可以制备含有活性药物成分的各种尺寸的片剂,例如,总重量为约1至2000mg,其余的是根据公认的药学实践的其他材料的生理学可接受的载体。可以对这些片剂进行评分以提供分次剂量。明胶胶囊可以类似地配制。

液体制剂也可以通过将本发明的化合物溶解或悬浮在药物给药可接受的常规液体载体中以提供所需剂量来制备。

为了更精细地调节剂量方案,活性物质可以在同一时间或仔细协调的时间以单独的剂量单位分开给药。由于血液水平是通过规定的给药时间表建立和维持的,因此两种物质同时存在可以达到相同的结果。可以以类似于上述方式的方式将各个物质单独地配制在单独的单位剂型中。

在配制组合物时,可以根据公认的药学实践将上述量的活性物质与生理学上可接受的赋形剂、载体、赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等混合,在单位剂型的特殊类型中。

可掺入片剂中的佐剂的示例如下:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙或纤维素;崩解剂,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂,例如硬脂酸或硬脂酸镁;甜味剂,例如蔗糖、阿斯巴甜、乳糖或糖精;调味剂,例如橙子、薄荷、冬青油或樱桃油。当剂量单位形式是胶囊剂时,除了上述类型的材料之外,它还可以包含液体载体,例如脂肪油。各种其他材料可以作为包衣存在或以其他方式改变剂量单位的物理形式。例如,片剂或胶囊可以由虫胶、糖或两者包覆。酏剂的糖浆可以含有活性化合物、水、醇等作为载体,甘油作为增溶剂,蔗糖作为甜味剂,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂,染料和调味剂(例如樱桃或橙子)。

在一个实施例中,提供了一种通过向受试者施用所公开的组合物来治疗、预防或诊断特定COVID-19疾病或病症的方法。在某些实施例中,所公开的组合物单独施用或可包含在药物组合物中。

本发明的组合物可以包括纳米颗粒、复合纳米颗粒、纳米悬浮液或纳米胶囊。在某些实施例中,药物组合物可包含例如至少约0.1%的活性成分或纳米颗粒、复合纳米颗粒或纳米胶囊。在其他实施例中,活性成分或纳米颗粒、复合纳米颗粒或纳米胶囊可占单元重量的约2%至约75%,或约25%至约60%,以及可从其中得出的任何范围。

本发明的组合物还可以包括各种抗氧化剂以延迟一种或多种活性成分或纳米颗粒、复合纳米颗粒、纳米悬浮液或纳米胶囊的氧化。可以通过防腐剂(例如各种抗菌剂和抗真菌剂)来防止微生物的作用,包括但不限于对羟基苯甲酸酯(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞或它们的组合。

包装/治疗套件(kit)

本发明涉及用于方便且有效地实施根据本发明的方法的套件。此类套件可能适用于输送固体口服剂型(例如片剂或胶囊)以及吸入剂型(例如电子烟),这些剂型可能需要用于可在适当装置中使用的药品的药筒。这种套件可以包括一个或多个剂量单位。这样的套件可以包括用于容纳按其预期用途的顺序定向的剂量的装置。用于按预期用途顺序容纳剂量的方法的一个例子是卡片。这种套件的另一个例子是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中是众所周知的并且广泛用于包装药物单位剂型。如果需要,泡罩可以是儿童安全泡罩的形式,即儿童难以打开但成人可以很容易地打开的泡罩。如果需要,可以提供记忆辅助,例如以数字、字母或其他标记的形式或带有日历特征和/或日历插入物,指定治疗计划中的日子和一天中的部分,其中可以施用剂量,例如将上午剂量与“中午”和下午剂量包装在一起;或上午剂量与下午剂量包装在一起。带泡罩的卡片可能包含用于电子烟的药筒。

在一方面,包装、套件或容器包括“泡罩包装”(也称为泡罩包装或气泡包装)。一方面,泡罩包装由两个或更多个分开的隔室组成:本发明的上午剂量,和本发明的下午剂量,或本发明的中午剂量。这种泡罩包装由两个独立的材料元素组成:与产品形状相适应的透明塑料空腔和它的泡罩板背衬。然后通过热封工艺将这两个元素连接在一起,使产品可以悬挂或展示。“泡罩包装”的示例性类型包括:面封泡罩包装、组合式泡罩包装、模拟泡罩包装、交互式泡罩包装、滑动泡罩包装。

泡罩包装、蛤壳或托盘是用于货物的包装形式;因此,本发明提供了包含本发明组合物的泡罩包装、蛤壳或托盘。泡罩包装、蛤壳或托盘可以设计为不可重新封闭的,因此消费者可以判断包装是否已经打开。在一个实施例中,本发明的泡罩包装包括模制PVC基底,具有凸起区域(“泡罩”)以容纳包含本发明组合的片剂、丸剂等,并被箔层压板覆盖。片剂、药丸等从包装中取出,方法是向后剥离箔片或推动泡罩以迫使片剂破坏箔片。在一个实施例中,泡罩包装的特殊形式是条状包装。

在一个实施例中,泡罩包装还可以包括一种包装方法,其中包含本发明成分组合的组合物容纳在卡片和透明PVC层之间。PVC可以是透明的,因此可以轻松查看和检查物品(药丸、药片、凝胶片等)。在一个实施例中,泡罩包装可以在模具周围真空成型,因此它可以紧密地容纳包含本发明成分组合的组合物并且在购买时具有打开空间。在一个实施例中,卡片颜色鲜艳,并根据里面的物品(药丸、药片、凝胶片等)进行设计,并且使用放置粘合剂的预成型接头将PVC固定到卡片上。粘合剂可以足够强,使包装可以挂在钉子上,但又足够弱,这样人们就可以撕开连接处并取用物品。在具有大型物品或多个封闭的药丸、药片、凝胶片等的实施例中,卡可以具有用于访问的穿孔窗口。在一个实施例中,可以使用更安全的

泡罩包装,例如用于本发明的药丸、片剂、凝胶片等物品,并且可以包括在边缘处啮合在一起的两个真空成型PVC片材,并且里面带有信息卡片。

在一个实施例中,泡罩包装可以包含至少两种组分(例如,是本发明药物的多成分组合):容纳产品的热成型“泡罩”(例如,本发明的药物组合),然后是“泡罩卡”,它是一种正面带有粘合剂涂层的印刷卡片。在组装过程中,最常见的由PVC制成的泡罩组件可以使用泡罩机器连接到泡罩卡上。该机器将热量引入泡罩的边缘区域,从而激活卡片上特定区域的胶水,并最终将PVG泡罩固定到印刷的泡罩卡上。热成型PVG泡罩和印刷泡罩卡可以小也可以大。传统的泡罩包装也可以使用常规热封工具进行密封(例如,使用AERG08DUO®,SCA Consumer Packaging,Inc.,DeKalb,111.)。

如本文所讨论的,本发明的制造产品可以包括单独或组合的本发明治疗药物组合的包装,作为“泡罩包装”或多个小包,包括带盖的泡罩包装、带盖的泡罩或泡罩卡或小袋,或收缩包装。

在一个实施例中,使用层压铝箔泡罩包装,例如,用于制备设计为在患者口中立即溶解的药物。该示例性方法包括将本发明的药物组合制备成水溶液,将其分配(例如,通过测量的剂量)到泡罩包装的铝(例如,铝箔)层压托盘部分中。然后将该托盘冷冻干燥以形成具有泡罩形状的片剂。托盘和盖子的铝箔层压板完全保护任何高度吸湿和/或敏感的独立剂量。一方面,该包装包含儿童安全的剥离打开安全层压材料。在一个实施例中,该系统通过将设计压印到铝箔袋中来为片剂提供识别标记,当片剂从水态变为固态时将其占据。一方面,使用单独的“推入式”泡罩包装/小袋,例如,使用硬回火铝(例如铝箔)封盖材料。在一个实施例中,使用密封的高阻隔铝(例如铝箔)层压板。在一个实施例中,本发明的任何制造产品(包括套件或泡罩包装)使用箔层和条形包装、棒状包装、小袋和小包、结合箔、纸和薄膜的用于高阻隔包装的可剥离和不可剥离层。

用于容纳所述单位剂量的其他装置可以包括瓶子和小瓶,其中瓶子或小瓶包含记忆辅助物,例如用于施用所述单位剂量或多个剂量的印刷标签。标签还可以包含可移除的提醒贴纸,用于放置在日历或日间提醒器上,以进一步帮助患者记住何时服用剂量或合适已服用剂量。

给药

本发明的药物组合物可以针对特定类型的输送进行优化。例如,用于口服输送的药物组合物是使用本领域熟知的药学上可接受的载体配制的。载体使得组合物中的药剂能够例如以呼吸和口服形式配制为雾化液体、片剂、丸剂、胶囊、溶液、混悬剂、缓释制剂;供受试者口服摄入的粉末、液体或凝胶。

药物组合物也可以从加压包装、喷雾器或干粉吸入器以气溶胶喷雾制剂的形式输送。可用于雾化器的合适推进剂包括例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷和二氧化碳。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀门来输送调节量的化合物以确定剂量。用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的溶液和悬浮液、水性或有机溶剂或其混合物,以及粉末。液体或固体组合物可包含如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地,组合物通过口服、鼻内或呼吸途径给药以获得局部或全身作用。在优选无菌的药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置呼吸,或者雾化装置可以连接到面罩、帐篷或间歇正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从

以适当方式输送制剂的装置进行给药,优选口服或经鼻给药。像电子烟这样的电子蒸发器可以是包含药品的一次性使用的,也可以是多次使用的,包含预先填充的包含活性药物成分和赋形剂(包括载体)的药品药筒。

在一个实施例中,本发明的组合物可以在持续的一段时间内重复给药。在这样的实施例中,给药方案通常包括在至少1个月、或至少3个月、或至少6个月的治疗期间内定期给药,例如每天给药。

或者,本发明的组合物可以间歇地或以脉冲方式施用。例如,本发明的组合物可以使用两天或更长时间,停止,然后在2周至3个月后的时间(以甚至更长的间隔)再次重新开始。

本发明的化合物的给药途径将随着要治疗的病症的部位和性质而变化,并且包括例如吸入、皮内、经皮、肠胃外、静脉内、肌肉内、鼻内、皮下、经皮、气管内、腹膜内、灌注、灌洗、直接注射和口服给药和制剂。如下文详述,本发明的化合物可以作为医用气体通过吸入或插管给药,作为可注射液体通过血管内、静脉内、动脉内、脑室内、腹膜内、皮下给药,作为局部液体或凝胶,或以固体口服给药剂型。

给药的时间长度可以根据生物物质的类型(细胞类型、组织类型、生物属和物种等)和/或其大小(重量、表面积等)而变化,并且将部分取决于剂型和给药途径。在特定实施例中,本发明的化合物可以提供约或至少30秒、1分钟、2分钟、3分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、四小时、五小时、六小时、八小时、十二小时、二十四小时或大于二十四小时。本发明的化合物可以单剂量或多剂量给药,给药剂量之间的时间量不同。

治疗可以包括各种“单位剂量”。单位剂量定义为含有预定量的治疗组合物。待给药的量以及特定的途径和制剂在临床领域技术人员的技能范围内。单位剂量不需要作为单次注射给药,而是可以包括在设定的时间段内的连续输注。或者,指定的量可以是作为平均每日、平均每周或平均每月剂量给药的量。

在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗受试者的局部药物制剂,其包含本发明的组合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在这样的实施例中,本发明可以提供局部制剂,其中所述制剂的形式选自由以下组成的群组:乳膏、洗剂、凝胶、油、软膏、栓剂、喷雾、泡沫、搽剂、气雾、口腔和舌下片剂或通过皮肤或粘膜吸收的透皮装置或贴剂。

本文引用的所有参考文献通过整体引用并入本文。

尽管已经结合某些示例性实施例示出和描述了本发明,但是应当理解,这些是本发明的示例性并且不应被认为是限制性的,并且对于本领域技术人员来说,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,做出修改和变化将是显而易见的。因此,本发明不限于所示实施例,而仅由所附权利要求限制。