(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117715633 A
(43)申请公布日 2024.03.15

(21)申请号 202280046171.0
(22)申请日 2022.06.01
(30)优先权数据
2107966.0 2021.06.03 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2022/055134 2022.06.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/254363 EN 2022.12.08
(71)申请人 韦尔森医学临床基金会
地址 荷兰韦尔森北
(72)发明人 C·J·奥斯特伍德
R·C·J·甘海
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 于巧玲
(51)Int.Cl.
A61K 31/167(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

用于治疗COVID-19、自身免疫性疾病或细胞因子风暴反应的利多卡因或阿替卡因

(57)摘要

本发明涉及利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐的高剂量/低体积制剂,用于治疗COVID-19或自身免疫疾病或其中由疾病或感染引起的免疫反应引起细胞因子风暴的病症。更具体地,本发明涉及长期-covid的治疗,并且解决了使有效剂量的利多卡因或阿替卡因进入血浆以治疗全身性炎症而不产生毒性的挑战。

CN 117715633 A

1.利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其用于治疗COVID-19或自身免疫性疾病或其中由疾病或感染引起的免疫反应引起细胞因子风暴的病症。

2.如权利要求1所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其用于治疗COVID-19和/或长期-covid。

3.如权利要求1所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其用于治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

4.如权利要求1所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其用于治疗自身免疫性疾病。

5.如权利要求4所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其用于治疗一种或多种以下疾病:

.硬皮病;

.皮肌炎;

.帕金森;和

.银屑病。

6.如前述权利要求中任一项所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其被配制用于口腔粘膜或舌下递送。

7.如权利要求6所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其为高剂量/低体积单位形式。

8.如前述权利要求中任一项所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其靶向淋巴系统。

9.如前述权利要求中任一项所述的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其包含作为单位剂量的40-100mg的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐。

10.药物制剂,其包含利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其与一种或多种合适的赋形剂一起配制以促进淋巴系统的摄取。

11.如权利要求10所述的药物制剂,其中所述一种或多种合适的赋形剂包括亲脂性赋形剂。

12.如权利要求11所述的药物制剂,其中所述亲脂性赋形剂是薄荷醇。

13.如权利要求10至12中任一项所述的药物制剂,其还包含极性溶剂。

14.如权利要求13所述的药物制剂,其中所述极性溶剂是乙醇。

15.如权利要求10至14中任一项所述的药物制剂,其还包含一种或多种共溶剂。

16.如权利要求15所述的药物制剂,其中所述一种或多种共溶剂包含聚乙二醇和聚丙二醇。

17.如权利要求10至16中任一项所述的药物制剂,其还包含甜味剂和调味剂。

18.如权利要求10至17中任一项所述的药物制剂,其在单位剂量中包含60-100mg的利多卡因或其盐或40-100mg的阿替卡因或其盐。

19.如权利要求10至18中任一项所述的药物制剂,其包含体积小于或等于0.5ml的单位剂量。

20.如权利要求10至19中任一项所述的药物制剂,其包含体积小于或等于0.5ml的至少20重量%的利多卡因或其盐的溶液。

21.如权利要求10至19中任一项所述的药物制剂,其包含体积小于或等于0.5ml的至少10重量%的阿替卡因或其盐的溶液。

22.一种治疗患有COVID-19或自身免疫性疾病或其中由所述疾病或感染引起的免疫反应引起细胞因子风暴的病症的患者的方法,其包括以合适的高剂量/低体积单位剂型向所述受试者施用靶向淋巴系统的有效剂量的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐。

23.如权利要求22所述的方法,其中所述利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐经口腔粘膜或舌下施用。

24.如权利要求22或23所述的方法,其中所述利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐以40-100mg的量以单位剂量提供。

25.如权利要求24所述的方法,其中所述单位剂量具有小于或等于0.5ml的体积。

26.如权利要求22至25中任一项所述的方法,其用于治疗COVID-19或长期-covid。

27.如权利要求22至25中任一项所述的方法,其用于治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

28.如权利要求22至25中任一项所述的方法,其用于治疗自身免疫性疾病。

29.如权利要求28中任一项所述的方法,其中所述自身免疫性疾病选自:

.硬皮病;

.皮肌炎;

.帕金森;和

.银屑病。

用于治疗COVID-19、自身免疫性疾病或细胞因子风暴反应的利多卡因或阿替卡因

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及用于治疗自身免疫性疾病或其中需要治疗由疾病或感染引起的免疫应答的病症的组合物和方法。这种免疫反应是一种引起过度炎症,例如但不限于细胞因子风暴的反应,导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或细胞因子风暴综合征(CSS),如在SARS-CoV-2疾病(COVID-19)中可能发生的。本发明还涉及治疗全身性炎症(包括过度炎症)及其感染后症状,例如在长期-Covid(Long-Covid)中所发生的。

背景技术

[0003] COVID-19大流行病意味着许多团体迫切寻求重新利用经批准的可解决COVID-19的症状和感染所致的长期影响的药物。

[0004] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是冠状病毒病19(Covid-19)发病和死亡的主要原因,迄今为止,除呼吸支持和使用高剂量地塞米松之外,还没有有效的治疗方法。

[0005] 许多药物,例如氯喹和伊维菌素,已经对具有严重SARS-CoV-2感染表现的住院患者进行了研究,但没有一个显示是成功的。

[0006] ARDS是由不受控制的炎性激活引起和持续的,其特征在于大量释放细胞因子(细胞因子风暴)、弥漫性肺水肿、炎性细胞浸润和弥散性凝血。巨噬细胞和T淋巴细胞功能障碍在该综合征中起重要作用。

[0007] 在几个体外和体内实验模型中,这些病理生理变化中的许多是由P2X7受体的刺激触发的。

[0008] 在这方面,呼吸道中的病毒病原体引起细胞应激和随后的先天免疫反应。这引起ATP的大量胞吐作用(massive exocytosis),导致高细胞外ATP浓度。最初,这刺激嘌呤能P2Y2和P2X4受体,导致短时间的表面活性剂胞吐作用,但是随着ATP水平继续升高,P2X4和P2Y2受体变得不敏感,并且阻止了表面活性剂的正常释放。当细胞外ATP水平开始超过P2X7细胞外ATP受体(P2X7R)激活的较低阈值时,所述P2X7细胞外ATP受体(P2X7R)位于先天免疫细胞的细胞表面上,其引起先天免疫的促炎反应,然后是炎性介质的大量释放和随后的细胞因子风暴。所产生的血管渗漏和肺水肿诱导肺表面活性剂的解聚和失活,这是以肺泡塌陷和气体交换减少结束的ARDS发病机制中的关键因素。

[0009] 本申请人假设该P2X7受体可能是Covid-19相关性ARDS和长期-Covid的理想候选靶标。不幸的是,当以有效治疗所需剂量水平给予患者时,大多数已知的P2X7受体阻断剂变得有毒性。

[0010] 他们假设自身免疫性疾病也可以通过相同的方法治疗,即,使用有效剂量的利多卡因或非常类似的药物如阿替卡因阻断P2X7受体。阿替卡因含有噻吩环(thioprene ring)而不是苯环,其具有增强的脂溶性的益处,因此增加的扩散使其更有效(×1.5)和毒性更低(0.6)。

[0011] 鉴定的现有技术包括以下内容:

[0012] Trials,2021年第22卷第1期,Muller Marie等人“impact of intravenous lidocaine on clinical outcomes of patients with ARDS during COVID-19pandemia (LidoCovid):A structured summary of astudy protocol for a randomised control trial”,第131页;

[0013] Bone Marrow Transplantation,第28卷第1期,Voltarelli J C等人,“Beneficial effect of intravenous lidocaine in cutaneous chronic graft-versus-host disease secondary to donor lymphocyte infusion”,第97-99页;

[0014] LUNG,2004年第182卷第1期,Huang T K等人,“Surfactant lavage with Lidocaine improves pulmonary function in piglets after HCl-induced acute lung injury”,第15-25页;

[0015] RU 2742505;

[0016] CN 111150738;

[0017] CN 103142643;和

[0018] CN 104127397。

[0019] 本发明的第一个目的是鉴定用于治疗自身免疫性疾病或其中需要治疗由疾病或感染引起的免疫应答的病症的一种或多种药物。

[0020] 第二个和进一步的目的是配制用于这种用途的这种药物。

[0021] 第三个和进一步的目的是以促进有效治疗的方式和剂量递送这种药物。

[0022] 公开内容的简述

[0023] 根据本发明的第一方面,提供了利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐,其用于治疗自身免疫性疾病或其中由疾病或感染引起的免疫应答引起过度炎症的病症。

[0024] 在一个实施方案中,其引起细胞因子风暴。

[0025] 自身免疫性疾病可以是以下列出的那些中的任一种:

[0026] • 失弛缓症

[0027] • 艾迪生病

[0028] • 成人斯蒂尔病

[0029] • 丙种球蛋白缺乏症

[0030] • 斑秃

[0031] • 淀粉样变性

[0032] • 强直性脊柱炎

[0033] • 抗-GBM/抗-TBM肾炎

[0034] • 抗磷脂综合征

[0035] • 自身免疫性血管性水肿

[0036] • 自身免疫性家族性自主神经异常

[0037] • 自身免疫性脑脊髓炎

[0038] • 自身免疫性肝炎

[0039] • 自身免疫性内耳病(AIED)

[0040] • 自身免疫性心肌炎

[0041] • 自身免疫性卵巢炎

[0042] • 自身免疫性睾丸炎
[0043] • 自身免疫性胰腺炎
[0044] • 自身免疫性视网膜病
[0045] • 自身免疫性荨麻疹
[0046] • 轴突和神经元神经病(AMAN)
[0047] • 巴罗病
[0048] • 白塞氏病
[0049] • 良性粘膜炎天疱疮
[0050] • 大疱性类天疱疮
[0051] • 卡斯特曼病(CD)
[0052] • 乳糜泻
[0053] • 查加斯病
[0054] • 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)
[0055] • 慢性复发性多灶性骨髓炎(CRMO)
[0056] • 丘-施综合征(CSS)或嗜酸性肉芽肿病(EGPA)
[0057] • 瘢痕性类天疱疮
[0058] • 柯根综合征(Cogan's syndrome)
[0059] • 冷凝集素疾病
[0060] • 先天性心脏阻滞
[0061] • 柯萨奇心肌炎
[0062] • CREST综合征
[0063] • 克罗恩病
[0064] • 疱疹样皮炎
[0065] • 皮肌炎
[0066] • 德维克氏病(视神经脊髓炎)
[0067] • 盘状狼疮
[0068] • 德雷斯勒综合征
[0069] • 子宫内膜异位
[0070] • 嗜酸性粒细胞食管炎(EoE)
[0071] • 嗜酸性粒细胞筋膜炎
[0072] • 结节性红斑
[0073] • 原发性混合性冷球蛋白血症
[0074] • 埃文斯综合征
[0075] • 纤维肌痛
[0076] • 纤维化肺泡炎
[0077] • 巨细胞动脉炎(颞动脉炎)
[0078] • 巨细胞心肌炎
[0079] • 肾小球肾炎
[0080] • 古德帕斯彻综合征

[0081] • 肉芽肿病伴多血管炎

[0082] • 格雷夫斯病

[0083] • 格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome) • 桥本氏甲状腺炎

[0084] • 溶血性贫血

[0085] • 亨-舍二氏紫癜(HSP)

[0086] • 妊娠疱疹或妊娠类天疱疮(PG)

[0087] • 化脓性汗腺炎(HS)(反向痤疮)

[0088] • 低丙种球蛋白血症

[0089] • IgA肾病

[0090] • IgG4-相关的硬化疾病

[0091] • 免疫性血小板减少性紫癜(ITP)

[0092] • 包涵体肌炎(IBM)

[0093] • 间质性膀胱炎(IC)

[0094] • 幼年型关节炎

[0095] • 幼年型糖尿病(1型糖尿病)

[0096] • 幼年型肌炎(JM)

[0097] • 川崎病

[0098] • 朗伯-伊顿综合征

[0099] • 白细胞碎裂性血管炎

[0100] • 扁平苔癣

[0101] • 硬化性苔藓

[0102] • 木质结膜炎

[0103] • 线性IgA疾病(LAD)

[0104] • 狼疮

[0105] • 慢性莱姆病

[0106] • 梅尼埃病

[0107] • 显微镜下多血管炎(MPA)

[0108] • 混合结缔组织病(MCTD)

[0109] • 穆伦氏溃疡(Mooren's ulcer)

[0110] • 穆夏-哈伯曼病

[0111] • 多灶性运动神经病(MMN)或MMNCB

[0112] • 多发性硬化症

[0113] • 重症肌无力

[0114] • 髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白抗体病症

[0115] • 肌炎

[0116] • 发作性睡眠

[0117] • 新生儿狼疮

[0118] • 视神经脊髓炎

[0119] • 中性白细胞减少症

[0120] • 眼部瘢痕性类天疱疮

[0121] • 视神经炎

[0122] • 复发性风湿病(PR)

[0123] • PANDAS

[0124] • 副肿瘤性小脑变性(PCD)

[0125] • 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)

[0126] • Parry Romberg综合征

[0127] • 睫状体平坦部炎(外周葡萄膜炎)

[0128] • 帕-特综合征(Parsonage-Turner syndrome) • 天疱疮

[0129] • 周围神经病

[0130] • 静脉周脑脊髓炎

[0131] • 恶性贫血(PA)

[0132] • POEMS综合征

[0133] • 结节性多动脉炎

[0134] • I、II、III型多腺综合征 • 风湿性多肌痛

[0135] • 多发性肌炎

[0136] • 心肌梗塞后综合症

[0137] • 心包切开术后综合征

[0138] • 原发性胆汁性胆管炎

[0139] • 原发性硬化性胆管炎

[0140] • 孕酮皮炎

[0141] • 银屑病

[0142] • 银屑病关节炎

[0143] • 纯红细胞再生障碍(PRCA) • 坏疽性脓皮病

[0144] • 雷诺现象

[0145] • 反应性关节炎

[0146] • 反射性交感神经营养不良 • 复发性多软骨炎

[0147] • 不宁腿综合征(RLS)

[0148] • 腹膜后纤维化

[0149] • 风湿热

[0150] • 类风湿性关节炎

[0151] • 结节病

[0152] • 施密特综合征

[0153] • 巩膜炎

[0154] • 硬皮病

[0155] • 干燥综合征

[0156] • 精液&睾丸自身免疫

[0157] • 僵人综合征(SPS)

[0158] • 亚急性细菌性心内膜炎(SBE)

[0159] • 苏萨克氏综合征

[0160] • 交感性眼炎(SO)

[0161] • 高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)

[0162] • 颞动脉炎/巨细胞动脉炎

[0163] • 血小板减少性紫癜(TTP)

[0164] • 甲状腺眼病(TED)

[0165] • 托洛萨-亨特综合征(Tolosa-Hunt syndrome)(THS)

[0166] • 横贯性脊髓炎

[0167] • 1型糖尿病

[0168] • 溃疡性结肠炎(UC)

[0169] • 未分化结缔组织病(UCTD)

[0170] • 葡萄膜炎

[0171] • 血管炎

[0172] • 白癜风

[0173] • 伏格特-小柳-原田综合征

[0174] 在这些炎性疾病中,其中存在细胞因子风暴综合征的那些炎性疾病是特定治疗靶标。

[0175] 特别优选的治疗疾病是:ARDS、covid-19和长期-covid。

[0176] 利多卡因(Lidocaine),也称为利多卡因(lignocaine),以商品名**Xylocaine®**出售。其是氨基酰胺类型的局部麻醉剂。

[0177] 作为经批准的药物,其可静脉内、皮下、局部和口服使用。

[0178] 然而,在这些形式中,其并不特别适合于靶向淋巴系统和通过阻断P2X7受体来治疗过度炎症,从而阻止"细胞因子风暴","细胞因子风暴"可能是SARS-COV-2疾病(COVID-19)和其他自身免疫性疾病中危及生命的ARDS的原因。

[0179] 一种相关的药物,阿替卡因在欧洲可获得,含有或不含有肾上腺素。无肾上腺素(adrenaline-free)形式以商品名Ultracain D(4%)出售。含有肾上腺素(adrenaline)的形式在欧洲以商品名Supracain 4%可获得,其中肾上腺素浓度为1:200,000。

[0180] 因此,根据本发明的第二方面,提供了包含利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐的药物制剂,其通过掺入一种或多种合适的赋形剂来配制以促进淋巴系统的摄取。

[0181] 此外,其优选以递送形式包装,并且带有说明书,用于口腔粘膜或舌下施用。

[0182] 递送形式优选是体积小于或等于1ml,更优选仍小于或等于0.5ml的单位剂量,与目前批准的这些药物的剂型相比,其含有高浓度的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐。

[0183] 因此,利多卡因的单位剂量含有60-100mg,阿替卡因的单位剂量含有40-100mg。

[0184] 优选地,尽管不是必需地,将利多卡因或阿替卡因或其盐溶解在一种或多种亲脂性赋形剂中,不过有可能使用极性溶剂实现摄取。

[0185] 使用长链脂肪酸和/或表面改性剂如聚乙二醇(PEG)和/或表面活性剂是优选的。

[0186] 优选的递送系统包括但不限于纳米颗粒、微球、脂质体、乳化药物递送系统(EDDS)及其变体,例如自乳化药物递送系统(SEDDS)、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)和自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS)。

[0187] 最简单的形式是在油中的药物,例如中链甘油三酯。

[0188] 因此,合适的制剂可以包括功能性赋形剂,例如亲脂性和极性溶剂、共溶剂、粘度调节剂、表面活性剂、甜味剂和调味剂。

[0189] 为了使其适口,所述制剂包括甜味剂,例如糖精和调味剂,例如香蕉调味剂。

[0190] 为了促进它们在小体积单位剂量(小于或等于1ml,更优选小于或等于0.5ml)中的溶解性,也使用极性溶剂。一种优选的极性溶剂是乙醇。

[0191] 另外,使用一种或多种共溶剂。合适的共溶剂包括聚乙二醇(聚乙二醇400)和丙二醇(E 1520)。

[0192] 特别地使用利多卡因的问题是其已知毒性。实际上,阿替卡因的益处是它比利多卡因毒性更小且更有效。

[0193] 局部麻醉剂例如利多卡因可引起高铁血红蛋白血症。当以高剂量施用利多卡因时,对于局部麻醉,通常超过4-5mg/kg体重或血浆水平>5mg/L,其可能发生。

[0194] 通过口腔粘膜或舌下施用利多卡因或阿替卡因,吸收主要发生在淋巴系统,而不是静脉系统。这避免了毒性血浆水平和肝脏首过消除,导致利多卡因或阿替卡因的低血浆水平,从而避免了高铁血红蛋白血症。

[0195] 找到有效剂量而不会引起任一药物的毒性是必要的。

[0196] 为了获得阻断P2X7受体的IC50,需要0.3mM(66.07ug/ml)的血浆浓度。相比之下,在人中利多卡因的最大可耐受血浆浓度为0.02mM(4.7μg/ml),高于该水平,利多卡因将变得有毒性。这得出结论,通过使用传统的静脉内途径施用利多卡因不能达到至少50%的对P2X7受体的抑制作用。对于阿替卡因,在较小程度上也是如此。

[0197] 为了解决这个问题,申请人将利多卡因(与应用于阿替卡因相同的原理)配制成用于口腔粘膜或舌下施用的高剂量/低体积单位剂量溶液。已知舌下粘膜具有其高渗透性(与人类皮肤相比,吸收速度高20倍),并且另外,口腔和口腔的底面(floor)具有高浓度的淋巴结,使其完美地靶向淋巴系统和免疫系统。

[0198] 发现经口腔粘膜或舌下递送的利多卡因的有效成人单位剂量在60-100mg之间,每天递送4-6次。目的是在血浆中提供<4.7pg/ml的利多卡因有效剂量。

[0199] 考虑到阿替卡因的效力增加,等效剂量将是40-67mg,每天递送4-6次。由于其毒性降低,也可以实现每天2-4次与利多卡因(60-100mg)等效的给药。

[0200] 为了证明这种递送方法的适用性,通过将利多卡因的浓度从10%增加到25%,由Astra Zeneca Xylocaine 10%喷雾制剂改进了利多卡因制剂。

[0201] 所述制剂不是递送喷雾剂,而是从小的、单一单位剂量的密封小瓶(0.4ml体积)中递送,作为滴剂递送。

[0202] 关键是以等于或小于0.5ml的体积递送60-100mg利多卡因的单位剂量。

[0203] 对于阿替卡因,等效单位剂量是40-67mg的阿替卡因,体积等于或小于0.5ml。然而,由于其较低的毒性,可以在该体积中施用高达100mg的剂量。

[0204] 利多卡因制剂比现有制剂明显更浓,包含大于10体积%的利多卡因,更优选大于20%,通常为25%。这具有以下优点:其避免了口腔饱满的感觉和伴随的唾液分泌过多,所述唾液分泌过多是耐受性差的,并且其在标准IV制剂(浓度为10%)中发生。

[0205] 阿替卡因制剂也比现有制剂更浓,包含大于4体积%的利多卡因,更优选大于8%,

通常为10％或更多。其也可以以单位剂型提供。

[0206] 根据本发明的第三个方面,提供了一种治疗患有COVID-19或自身免疫性疾病或其中由所述疾病或感染引起的免疫反应引起细胞因子风暴的病症的患者的方法,其包括以合适的高剂量/低体积单位剂型向所述受试者施用靶向淋巴系统的有效剂量的利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐。

[0207] 高剂量/低体积单位剂型是指利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐的相对浓度显著高于现有剂型(利多卡因或其盐为10％,阿替卡因或其盐为4％),具有的单位剂量体积为1ml或更小,更优选0.5ml或更小。

[0208] 优选地,利多卡因或其盐或阿替卡因或其盐经口腔粘膜或舌下施用。

[0209] 优选地,单位剂量包含60-100mg的利多卡因或其盐,或40-100mg的阿替卡因或其盐。

[0210] 优选地,单位剂量具有等于或小于0.5ml的体积。

[0211] 所述治疗可以是治疗COVID-19、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、长期-covid或自身免疫性疾病(特别是但不限于:硬皮病;皮肌炎;帕金森病;和银屑病)。

[0212] 最优选地,所述治疗是用于治疗长期-covid或其症状,包括:疲劳、中度至重度呼吸困难(breathlessness)、疼痛、失眠、呼吸困难(dyspnoea)、头晕、痉挛和/或心悸。

[0213] 治疗的主要目的是减少全身性过度炎症。这可以通过测量生物标志物来确定,例如白细胞介素-6、铁蛋白、白细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、C-反应蛋白、降钙素原、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、肌酸酐和D-二聚体。

[0214] 下面参考详细说明进一步描述本发明的不同方面和实施方案。

[0215] 详细说明

[0216] 在实施例1中说明试验制剂:

[0217] 实施例1a

[0218] 制剂

[0219] 活性成分

[0220] • 利多卡因:100mg

[0221] 赋形剂:

[0222] • 亲脂性溶剂-左薄荷脑

[0223] • 极性溶剂-乙醇96％241mg/ml,

[0224] • 共溶剂-聚乙二醇(Macrogol 400),

[0225] • 共溶剂-丙二醇(E 1520)

[0226] • 甜味剂-糖精(E 954),

[0227] • 调味剂-香蕉调味剂

[0228] • 稀释剂-纯化水

[0229] • 总计0.4ml

[0230] 如实施例2所述,"标签外"使用本发明的制剂治疗许多患者以确定其效果。

[0231] 实施例1b

[0232] 如实施例1a,不同在于活性成分是阿替卡因。

[0233] 实施例2

[0234] 患者试验数据

[0235] 在荷兰,用实施例1a的制剂如下治疗22名患者:

[0236] 10例患者具有COVID-19症状(全科医生发现阳性)。所有10名患者均表现出呼吸窘迫;呼吸急促(每分钟超过30次呼吸)、高烧和干咳以及降低的Sp02＜90的早期体征。由于舌下给予利多卡因反应良好,他们能够避免因COVID-19而住院治疗);

[0237] 6名患者有COVID后呼吸诉苦(respiratory complaints)。他们经历了从咳嗽、疲劳和呼吸短促到焦虑和身体受限的长期诉苦(complains)。

[0238] 6名患者患有如下各种自身免疫性疾病:

[0239] • 1名患者患有类风湿性关节炎;

[0240] • 1名患者患有硬皮病;

[0241] • 1名患者患有皮肌炎;

[0242] • 1名患者患有病帕金森;

[0243] • 2患者具有银屑病。

[0244] 给予所有患者如上述实施例1a中所述的制剂,每天最多6次,持续最多2周。

[0245] 在总共22名患者中,8名患者在数小时内对该治疗有反应,并在数天内无问题地恢复。

[0246] 10名患有COVID-19的患者和6名具有COVID后呼吸诉苦的患者在两周内完全康复。

[0247] 在治疗2周之后,6名患有鉴定的自身免疫行疾病的患者中有5名经历了显著的改善,并且所有患者都没有副作用。

[0248] 只有1名患者表现出最小的改善,这是一名患有严重慢性类风湿性关节炎的56岁男性患者。

[0249] 结论

[0250] 施用利多卡因靶向淋巴系统在治疗COVID-19和长期-covid方面似乎是有效的。舌下/口腔粘膜途径是一种简单、有效、非侵入性的途径。在小于0.5ml的小体积中大于10％利多卡因的高浓度低体积单位剂量是最佳的。