



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115916162 A

(43) 申请公布日 2023.04.04

(21) 申请号 202180042472.1

(22) 申请日 2021.04.14

(30) 优先权数据

63/010,009 2020.04.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/027335 2021.04.14

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/211745 EN 2021.10.21

(71) 申请人 埃克斯卡利伯制药股份有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 E.阿吉拉-科多瓦 L.阿吉拉

J.A.R.马加纳卡斯特罗

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 袁悦

(51) Int.Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

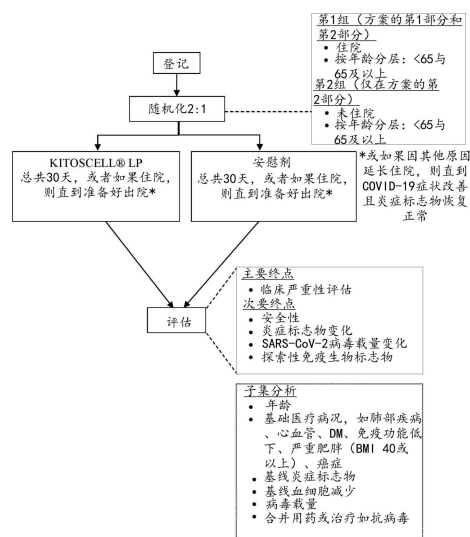
权利要求书6页 说明书43页 附图15页

(54) 发明名称

用于冠状病毒治疗的吡非尼酮

(57) 摘要

本文提供了涉及吡非尼酮药物组合物(例如,延长释放吡非尼酮丸剂(例如,片剂))的在受试者(例如,患有COVID-19的受试者)中治疗COVID-19、治疗和/或预防由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病,和/或病毒(例如,DNA病毒、RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 及其变体、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)) 感染的方法和用途。提供了和/或在受试者(例如,患有COVID-19的任选地对吡非尼酮具有肝脏禁忌症的受试者)中降低一种或多种炎症标志物(例如,CRP、铁蛋白、LDH)的升高水平、抑制炎症反应(例如,病毒诱发的)和/或抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的级联反应的方法。



可评估患者: 接受至少3天药物的患者

1. 在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

2. 在有此需要的受试者中治疗或预防病毒血症诱发的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

3. 在有此需要的受试者中治疗COVID-19和/或由其SARS-CoV-2变体导致的COVID-19疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

4. 在有此需要的受试者中治疗或预防病毒感染的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

5. 在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的炎症反应的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

6. 在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的级联反应的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

7. 在患有由病毒导致的病毒血症的有此需要的受试者中降低一种或多种炎症标志物的升高水平的方法,所述方法包括向所述受试者施用吡非尼酮。

8. 权利要求1-7中任一项的方法,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放丸剂,其中所述一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含所述吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

9. 权利要求1-8中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含约100mg至约850mg的吡非尼酮。

10. 权利要求1-9中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含约600mg的吡非尼酮。

11. 权利要求1-10中任一项的方法,其中来自所述一种或多种延长释放丸剂的第一剂量的 C_{max} 在约1.0 μ g/mL至10.0 μ g/mL之间。

12. 权利要求1-11中任一项的方法,其中来自所述一种或多种延长释放丸剂的第一剂量的 C_{max} 在约1.0 μ g/mL至4.0 μ g/mL之间。

13. 权利要求1-7中任一项的方法,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中所述一种或多种缓释丸剂中的每一种包含所述吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

14. 如权利要求1-8或13中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂中的每一种包含约100mg至约850mg的吡非尼酮。

15. 权利要求1-9或14中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂中的每一种包含约600mg的吡非尼酮。

16. 权利要求1-10或15中任一项的方法,其中来自所述一种或多种缓释丸剂的第一剂量的 C_{max} 在约1.0 μ g/mL至10.0 μ g/mL之间。

17. 权利要求1-11或16中任一项的方法,其中来自所述一种或多种缓释丸剂的第一剂量的 C_{max} 在约1.0 μ g/mL至4.0 μ g/mL之间。

18. 权利要求1-17中任一项的方法,其中 T_{max} 在约1.5小时至8.0小时之间。

19. 权利要求1-18中任一项的方法,其中所述 T_{max} 在约3.0小时至约5.0小时之间。

20. 权利要求1-19中任一项的方法,其中 AUC_{0-t} 在约10.0 μ g*小时/mL至约30.0 μ g*小时/mL之间。

21. 权利要求1-20中任一项的方法,其中所述半衰期($T_{1/2}$)在约1.6小时至约8.0小时之间。

22. 权利要求7-21中任一项的方法,其中所述一种或多种赋形剂包含选自下组的一种或多种赋形剂:压缩粘合剂、稀释剂、崩解剂、包衣剂、速率控制聚合物、抗结块剂、吸附剂、润滑剂和助流剂。

23. 权利要求7-22中任一项的方法,其中所述一种或多种赋形剂中的至少一种赋形剂选自下组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、微晶纤维素、二氧化硅和硬脂酰富马酸钠。

24. 权利要求7-23中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂中的每一种包含:

- a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;
- b) 微晶纤维素;
- c) 低粘度HPMC;
- d) 高粘度HPMC;
- e) 二氧化硅;和
- f) 硬脂酰富马酸钠。

25. 权利要求7-23中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含:

- a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;
- b) 微晶纤维素;
- c) 低粘度HPMC;
- d) 高粘度HPMC;
- e) 二氧化硅;和
- f) 硬脂酰富马酸钠。

26. 权利要求7-23或25中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含:

- a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;
- b) 约100mg至125mg的微晶纤维素;
- c) 约50.0mg至100.0mg的低粘度HPMC;
- d) 约30.0mg至50.0mg的高粘度HPMC;
- e) 约5.0mg至10.0mg的二氧化硅;和
- f) 约5.0mg至10.0mg的硬脂酰富马酸钠。

27. 权利要求1-24中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂被配制成片剂、胶囊剂或凝胶胶囊剂。

28. 权利要求1-23或25-27中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂被配制成片剂、胶囊剂或凝胶胶囊剂。

29. 权利要求1-23或25-28中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂被配制成片剂。

30. 权利要求1、2或7-29中任一项的方法,其中所述病毒血症选自下组:原发性病毒血症、继发性病毒血症、主动病毒血症和被动病毒血症。

31. 权利要求1、2或7-30中任一项的方法,其中由所述病毒导致的所述病毒血症是由

RNA病毒或DNA病毒导致的病毒血症。

32. 权利要求2或7-31中任一项的方法,其中所述病毒血症诱发的疾病是由病毒感染导致的。

33. 权利要求5或8-32中任一项的方法,其中所述炎症反应是由病毒感染诱发的。

34. 权利要求4或8-33中任一项的方法,其中所述病毒感染是RNA病毒或DNA病毒感染。

35. 权利要求34的方法,其中所述由RNA病毒导致的病毒血症是由冠状病毒导致的病毒血症。

36. 权利要求34或35的方法,其中所述RNA病毒感染是冠状病毒感染。

37. 权利要求34-36中任一项的方法,其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)。

38. 权利要求34-36中任一项的方法,其中所述冠状病毒是B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429的SARS-CoV-2变体和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体。

39. 权利要求34-38中任一项的方法,其中所述冠状病毒导致冠状病毒病2019 (COVID-19)。

40. 权利要求34-38中任一项的方法,其中所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)。

41. 权利要求34-38中任一项的方法,其中所述冠状病毒是中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)。

42. 权利要求1-41中任一项的方法,其中所述受试者发生纤维化。

43. 权利要求1-42中任一项的方法,其中所述纤维化是肺纤维化或肝纤维化。

44. 权利要求1-43中任一项的方法,其中所述受试者对标准速释吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。

45. 权利要求1-44中任一项的方法,其中所述受试者患有肝病、肝损害或肝损伤。

46. 权利要求1-45中任一项的方法,其中所述受试者患有Pugh-Child评分为A级、B级或C级的肝病。

47. 权利要求45或46中任一项的方法,其中所述肝病是慢性肝病。

48. 权利要求1-47中任一项的方法,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放片剂,所述受试者对标准释放吡非尼酮具有一种或多种肝脏禁忌症;并且所述一种或多种延长释放片剂中的每一种包含:

a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;

b) 约100mg至125mg的微晶纤维素;

c) 约50.0mg至100.0mg的低粘度HPMC;

d) 约30.0mg至50.0mg的高粘度HPMC;

e) 约5.0mg至10.0mg的二氧化硅;和

f) 约5.0mg至10.0mg的硬脂酰富马酸钠。

49. 权利要求1-48中任一项的方法,其包括阻断和/或减少炎症反应。

50. 权利要求1-49中任一项的方法,其包括抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的炎症反应。

51. 权利要求1-50中任一项的方法,其中所述炎症反应是由一种或多种促炎细胞因子引起的级联反应。

52. 权利要求1-51中任一项的方法,其中所述炎症反应导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

53. 权利要求1-52中任一项的方法,其中所述受试者具有一种或多种升高水平的炎症标志物。

54. 权利要求53的方法,其中所述一种或多种炎症标志物选自下组:D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)。

55. 权利要求1-54中任一项的方法,其中所述一种或多种炎症标志物包含C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)。

56. 权利要求1-55中任一项的方法,其中所述受试者具有一种或多种升高水平的促炎细胞因子。

57. 权利要求56的方法,其中所述一种或多种促炎细胞因子选自下组:TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6和/或IL-12。

58. 权利要求1-57中任一项的方法,其中所述受试者具有高病毒负荷和一种或多种升高水平的炎症标志物。

59. 权利要求1-58中任一项的方法,其中具有高病毒负荷的所述受试者具有低水平的循环阈值(Ct)。

60. 权利要求1-59中任一项的方法,其中所述受试者患有肺炎。

61. 权利要求1-60中任一项的方法,其中所述受试者患有肺部炎症和/或肺纤维化。

62. 权利要求1-61中任一项的方法,其中所述受试者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

63. 权利要求1-62中任一项的方法,其中所述受试者患有COVID-19。

64. 权利要求1-63中任一项的方法,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放丸剂,其中一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含所述吡非尼酮和一种或多种赋形剂;所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)和/或其SARS-CoV-2变体;并且所述受试者患有冠状病毒病2019(COVID-19)和/或由其SARS-CoV-2变体导致的疾病。

65. 权利要求1-63中任一项的方法,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中所述一种或多种缓释丸剂中的每一种包含所述吡非尼酮和一种或多种赋形剂;所述冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2);并且所述受试者患有冠状病毒病2019(COVID-19)。

66. 权利要求1-65中任一项的方法,其中所述受试者对速释吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。

67. 权利要求1-65中任一项的方法,其中所述受试者对标准释放吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。

68. 权利要求1-67中任一项的方法,其中每日剂量包含每天约400mg至约4800mg的吡非尼酮。

69. 权利要求1-68中任一项的方法,其中每日剂量包含每天约800mg至约3000mg的吡非尼酮。

70. 权利要求1-69中任一项的方法,其中每日剂量包含每天约1000mg至约2400mg的吡

非尼酮。

71. 权利要求1-70中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释片剂经口施用每天1至8次。

72. 权利要求1-71中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂经口施用每天两次。

73. 权利要求1-72中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂施用于约十天或更长时间。

74. 权利要求1-70中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放片剂经口施用每天1至8次。

75. 权利要求1-70或74中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂经口施用每天两次。

76. 权利要求1-70或75中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂施用于约十天或更长时间。

77. 权利要求1-70或74-76中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂施用于约十四天或更长时间。

78. 权利要求1-70或74-76中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂施用于约二十八天或更长时间。

79. 权利要求1-73中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂施用于约三十天或更长时间。

80. 权利要求1-73或79中任一项的方法,其中所述一种或多种缓释丸剂施用于约十天至约三十天。

81. 权利要求1-70或74-78中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂施用于约三十天或更长时间。

82. 权利要求1-70或74-78中任一项的方法,其中所述一种或多种延长释放丸剂施用于约十天至约三十天。

83. 权利要求1-70、74-78、81或82中任一项的方法,其包括提供超过12小时的吡非尼酮释放的吡非尼酮配制剂。

84. 包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂的药物组合物,其用于在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、COVID-19、由其SARS-CoV-2变体导致的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS。

85. 权利要求84的药物组合物,其包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂,其用于在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS。

86. 权利要求84或85的药物组合物,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中所述一种或多种缓释丸剂中的每一种包含所述吡非尼酮和所述一种或多种赋形剂。

87. 权利要求84或85的药物组合物,其中所述吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放丸剂,其中所述一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含所述吡非尼酮和所述一种或多种赋形剂。

88. 权利要求84-87的药物组合物,其中所述病毒血症诱发的疾病是由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 导致的。

89. 权利要求84-88的药物组合物,其中所述病毒感染是SARS-CoV-2感染。

90. 权利要求84-89中任一项的药物组合物,其中所述受试者患有COVID-19。

91. 吡非尼酮在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、COVID-19、由其SARS-CoV-2变体导致的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS的用途。

92. 试剂盒,其用于治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、COVID-19、由其SARS-CoV-2变体导致的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS,所述试剂盒包含药物组合物,所述药物组合物包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;和

将所述药物组合物施用于受试者或与生物样品接触的说明书。

用于冠状病毒治疗的吡非尼酮

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119(e) 要求于2020年4月14日的提交美国临时申请 U.S.S.N.63/010,009的优先权,其通过引用并入本文。

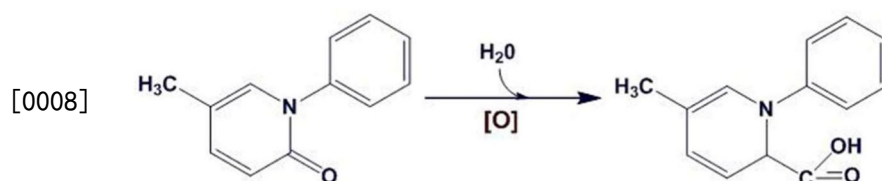
[0003] 发明背景

[0004] 冠状病毒病2019 (COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 感染导致的新发传染病。由于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和多器官衰竭,这种高度传染性的病毒感染会导致严重的发病率和死亡率。持续的COVID-19大流行使医疗保健系统不堪重负,其中大量患者需要住院治疗、入住重症监护病房 (ICU) 和呼吸机支持。住院患者表现出极高水平的急性炎症血清标志物,包括CRP、铁蛋白和LDH。越来越多的证据表明,高水平的炎症介质可能与较差的治疗结果有关。该疾病有两个阶段,第一个阶段是感染性病毒血症阶段并且第二个阶段是炎症阶段。这两个阶段都需要应对。目前尚不清楚是什么让一些患者进入炎症阶段,而另一些则不进入。此外,持续的肺部炎症即使得到解决,也可能导致长期后遗症如肺纤维化。

[0005] 发明概述

[0006] 吡非尼酮是抗炎和抗纤维化药物,被批准用于特发性肺纤维化的治疗。吡非尼酮 XR (Kitoscell® LP) 是在墨西哥批准的缓释吡非尼酮配制剂,并且在其他国家正在开发中。受吡非尼酮XR (Kitoscell® LP) 影响的细胞因子谱与COVID-19患者异常的细胞因子谱一致,这可能是疾病炎症阶段的根本原因。因此,有人提出 Kitoscell® LP 治疗可以保护 SARS-CoV-2 感染患者免受临床恶化,包括ARDS和其他炎症相关的病状,降低需要ICU或呼吸机支持的患者的比例,从而全面改善COVID-19患者的治疗结果。

[0007] 吡非尼酮[5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮](如下所示)是具有185.2的分子量的小合成分子(图2),已被证明可从胃肠道快速吸收,主要由肝细胞色素P450酶CYP1A2代谢并且主要作为其非活性代谢物5-羧基-吡非尼酮分泌。



[0009] 如下方案1所示,吡非尼酮可以水解成其非功能性代谢物。

[0010] 方案1. 吡非尼酮水解成其无功能代谢物

[0011] 吡非尼酮具有短的体内半衰期。经口施用后,吡非尼酮分布于全身,并已被证明可以渗透和调节包括肺、肝和肾在内的许多器官系统的炎症和纤维化过程(Sun等人,2016年)。吡非尼酮主要作为其主要代谢物5-羧基-吡非尼酮(其似乎具有限制性生物活性或没有生物活性)在尿液中分泌。因此,肝功能受损或CYP1A2活性减低患者可能具有增加的非代谢吡非尼酮停留时间并且肾功能受损患者可能具有增加的非功能代谢物暴露。然而,目前观察到其治疗效果的主要障碍可能是生物活性吡非尼酮浓度靶组织中的短持续时间。吡非尼酮分子能够在不需要受体的情况下穿过细胞膜。其在给药后一小时内达到其最大血清浓

度,并且具有约2小时的终末半衰期。使用高质量分辨率MALDI-FTICR-质谱成像,Sun等人(2016)计算出在肺、肝和肾组织中的 $T_{1/2}$ (分钟)仅分别为67、46和49分钟。因此,组织中吡非尼酮达到治疗性浓度的潜在时间可能非常短。**Kitoscell**® LP是典型的吡非尼酮专用缓释(延长释放)配制剂。

[0012] 同时,研究表明,标准吡非尼酮抑制促炎细胞因子,如TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-1 β 、IL-12等,伴随炎症抑制剂如IL-10的上调(Cain等人,1998;Nakazato等人,2002;Oku等人,2002;Guo等人,2018;Schaefer等人,2011)。对动物的主要研究表明了吡非尼酮在内毒素休克模型中的保护作用(Cain等人,1998;Nakazato等人,2002;Oku等人,2002)。当在诱导内毒素反应之前、期间或之后给予吡非尼酮时,保护作用与炎症细胞因子水平的抑制和致死率降低一致可见(Cain等人,1998;Nakazato等人,2002;Oku等人,2002;Guo等人,2018)。通过腹膜内(i.p.)注射脂多糖(LPS)和D-半乳糖胺诱导急性炎症反应,并评估了吡非尼酮针对炎症反应和最终纤维化的保护作用(Oku等人,2002)。TNF- α 在75分钟达到峰值,并在LPS处理后3小时恢复到基线;使用吡非尼酮预处理(在LPS前5分钟),TNF- α 水平抑制了97%。IL-12在约3小时达到峰值并保持上调近6小时;吡非尼酮预处理将IL-12抑制了84%。IFN- γ 直到LPS后90分钟才开始上升,并在4.5小时达到峰值;吡非尼酮抑制IFN- γ 达91%。相反,吡非尼酮预处理使IL-10(抗炎细胞因子)的表达在3小时时增强了约27倍。当在LPS之前或之后给予吡非尼酮时,在该研究中也观察到生存改善(Oku等人,2002)。对照组小鼠在LPS施用后24小时内全部死亡。在产生剂量依赖性保护之前15分钟用吡非尼酮预处理,在500mg/kg时100%(8/8)存活并且在100mg/kg时50%(4/8)存活。如果在3小时前进行预处理,则只能观察到部分保护,如果在LPS前6小时或更长时间进行预处理,则无保护作用。当在LPS后1至5小时给予单次口服剂量的吡非尼酮时,存活率是时间依赖性的。LPS后1小时给予吡非尼酮时,全部(5/5)存活,LPS后3小时给予吡非尼酮时,4/5存活,LPS后5小时给予吡非尼酮时,仅1/5存活(Oku等人,2002)。

[0013] 目前观察到,吡非尼酮施用和存在于系统中的时间对其对炎性细胞因子相互作用的影响很重要。TNF- α 作为炎症细胞因子级联反应的关键上游引发剂(Oku等人,2002)。中断TNF- α 的合成可能会抑制随后的细胞因子级联反应及其临床后遗症。TNF- α 和IFN- γ 的抑制似乎是转录后的,因为在用内毒素刺激细胞后添加吡非尼酮不会改变TNF- α 或IFN- γ RNA的稳态水平,但会显著降低分泌蛋白的水平(Nakazato等人,2002)。这有助于解释吡非尼酮对这些主要细胞因子的快速作用。然而,这也可以解释如果转录兴奋剂持续存在而局部吡非尼酮浓度降至治疗性水平以下,细胞因子水平会迅速恢复。该效果通过两个内毒素休克模型研究的比较来表示。当在LPS后立即施用200mg/kg吡非尼酮时,TNF- α 表达受到抑制,但如果在LPS之前或之后30或60分钟施用吡非尼酮则不会(Cain等人,1998)。相比之下,先前提及的存活率数据表明,500mg/kg的吡非尼酮以时间依赖的方式保护内毒素休克导致的死亡(Oku等人,2002)。然而,在LPS之前或之后最长达3小时给予吡非尼酮仍具有保护作用。吡非尼酮的预防性和治疗性治疗的保护作用均具有时间依赖性,突出了吡非尼酮的体内短半衰期的局限性。预防性数据表明,如果在炎性细胞因子诱导持续存在的情况下吡非尼酮降至治疗性水平以下,TNF- α 表达将迅速恢复。治疗性数据表明,如果在TNF- α 水平升高后施用吡非尼酮,并且治疗性药物水平未显著超过测量时细胞因子的半衰期,则TNF- α 水平不会反映出抑制作用。因此,在单次损伤、单剂量模型中,吡非尼酮是促炎细胞因子的有效抑制剂,并

且如果同时以治疗性剂量存在,可以保护动物免受它们的致命结果。

[0014] 在人类临床环境中,大多数肺部炎症损伤可能是持续性的,如持续的病毒感染。动物模型显示了持续给药吡非尼酮可以如何针对这种由持续刺激引起的有害炎症反应提供保护 (Guo等人,2018;Gu等人,2018)。使用大鼠矽肺模型 (气管内滴注二氧化硅浆液以向肺组织提供持续刺激),吡非尼酮以50mg/kg/天或100mg/kg/天的剂量每天给药一次,以剂量依赖性方式导致了TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的显著降低 (Guo等人,2018)。此外,吡非尼酮治疗的动物具有显著减少的炎症和由此产生的纤维化,其中50mg/kg/天和100mg/kg/天治疗组之间的剂量反应差异为约15% (Guo等人,2018)。

[0015] 目前表明,吡非尼酮的细胞因子调节作用可能有益于保护患者免受可能由急性病毒感染 (如COVID-19的情况) 引起的细胞因子风暴和感染性休克。目前观察到,吡非尼酮的持续治疗性水平对于持续保护至关重要。吡非尼酮经口施用和胃肠道吸收后具有高 $C_{\max}$ 和短半衰期。药物清除率为约30ml/min/kg (Bruss等人,2004),这导致半衰期小于2小时,并且因此即使在频繁给药后组织浓度谷值 ($C_{\min}$) 也较低。目前提出,鉴于TNF- α 和IFN- γ 的转录后抑制,一旦 $C_{\min}$ 低于抑制水平,细胞因子级联反应可能立即开始。这意味着患者可能会在每次给药时经历开始和停止周期。吡非尼酮的缓释 (延长释放) 配制剂 (例如,Kitoscell® LP) 可以解决这个问题。目前重要的是确定解决炎症反应的治疗方法,以减少疾病的严重性、降低住院率和ICU入住率,并减少发病率和死亡率。总的来说,目前重要的是开发避免吡非尼酮的副作用同时保持吡非尼酮的持续递送的吡非尼酮配制剂,以抑制炎症反应 (例如,引起导致临床恶化的炎症反应的促炎细胞因子 (例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12) 风暴或级联反应,临床恶化例如有此需要的受试者 (例如,患有COVID-19的受试者) 的进行性急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、肺水肿、肺氧转移不良、代偿失调、需要机械呼吸辅助和/或多器官衰竭)。

[0016] 本公开部分基于这样的理论,即与速释吡非尼酮配制剂相比,吡非尼酮的缓释 (延长释放) 吡非尼酮配制剂可用于在更长的时间段内施用吡非尼酮。特别是,考虑到给药后减少的最大药物浓度 ($C_{\max}$) 水平、给药后增加的半衰期 ($T_{1/2}$) 和最小药物浓度 ($C_{\min}$) 水平以及缓释 (延长释放) 吡非尼酮配制剂的等效药物暴露 (AUC),缓释 (延长释放) 吡非尼酮配制剂可以减少潜在的不良事件并抑制引起导致临床恶化的炎症反应的促炎细胞因子 (例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12) 的级联反应,临床恶化例如患有COVID-19的受试者的进行性急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、肺水肿、肺氧转移不良、代偿失调、需要机械呼吸辅助和/或多器官衰竭;由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 导致的病毒血症;和/或SARS-CoV-2的感染。目前提出,缓释 (延长释放) 吡非尼酮配制剂将通过增强吡非尼酮的预防性和治疗性抗纤维化和抗炎作用,在治疗COVID-19、SARS-CoV-2病毒感染和SARS-CoV-2导致的病毒血症方面提供更好的临床益处。

[0017] 本文描述了使用吡非尼酮的方法,例如配制成药物组合物,例如调释配制剂 (例如,延长释放或缓释吡非尼酮配制剂,例如,延长释放丸剂或缓释丸剂 (例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂) 用于在有此需要的受试者中治疗COVID-19和/或由其SARS-CoV-2变体导致的COVID-19疾病,用于治疗和/或预防由病毒 (例如,RNA病毒,例如,冠状病毒 (例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)) 导致的病

毒血症、COVID-19,用于治疗和/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗和/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,和/或用于治疗和/或预防由感染原(例如,病毒,例如RNA病毒)感染导致的ARDS,所有这些都在有此需要的受试者(例如,目前或之前感染有由病毒导致的病毒血症,或者目前患有或之前患有COVID-19的受试者)中进行。本文描述了使用吡非尼酮药物组合物(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)的方法,用于治疗和/或预防由病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))导致的病毒血症,用于治疗和/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗和/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,和/或用于治疗和/或预防由感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的ARDS,所有这些都在有此需要的受试者(例如,患有COVID-19的受试者)中进行。本文还描述了使用吡非尼酮配制剂(例如,延长释放或缓释吡非尼酮配制剂,例如,延长释放丸剂或缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂)的方法,用于减少和/或抑制炎症反应,例如,其中炎症反应由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、IL-17、IL-18、趋化因子、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、IP-10、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1A(MIP-1A))导致,用于降低一种或多种炎症标志物(例如C反应蛋白、铁蛋白、LDH)的升高水平,和/或用于抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的炎症级联反应,所有这些都在有此需要的受试者(例如,目前或之前感染有由病毒导致的病毒血症,或者目前患有或之前患有COVID-19的受试者)中进行。本文还描述了使用吡非尼酮配制剂(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)的方法,用于减少和/或抑制炎症反应,例如,其中炎症反应是由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)导致的,和/或用于抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的级联反应,所有这些都在有此需要的受试者(例如,患有COVID-19的受试者)中进行。

[0018] 在一个方面,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防由病毒导致的病毒血症的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。在一个方面,本公开提供了在有此需要的受试者中降低病毒载量(病毒负荷)和增加循环阈值的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。在某些实施方案中,导致病毒血症的病毒是RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在某些实施方案中,受试者患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者目前患有COVID-19或之前患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者目前或之前感染了由病毒(例如,RNA病毒,例如,SARS-CoV-2)导致的病毒血症。在某些实

施方案中,导致病毒血症的病毒是RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体))、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在某些实施方案中,受试者患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者之前患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者目前或之前感染了由病毒(例如,RNA病毒,例如,SARS-CoV-2)导致的病毒血症。

[0019] 在一个方面,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗或预防病毒血症诱发的疾病、COVID-19和/或由其SARS-CoV-2变体导致的COVID-19疾病的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。在某些实施方案中,病毒血症诱发的疾病是由RNA病毒导致的,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在一个方面,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗或预防病毒血症诱发的疾病的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。在某些实施方案中,病毒血症诱发的疾病是由RNA病毒导致的,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在某些实施方案中,导致病毒血症的病毒是RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体))、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在某些实施方案中,受试者患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者之前患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者目前或之前感染了由病毒(例如,RNA病毒,例如,SARS-CoV-2)导致的病毒血症。

[0020] 在另一方面,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防病毒感染的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0021] 在某些实施方案中,感染的病毒是RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在某些实施方案中,导致病毒血症的病毒是RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体))、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))。在某些实施方案中,感染的病毒是DNA病毒。在某些实施方案中,受试者患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者之前患有COVID-19。在某些实施方案中,受试者目前或之前感染了由病毒导致的病毒血症(例如,RNA病毒,例如,SARS-CoV-2)。

[0022] 在另一方面,本公开提供了在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的炎症反应(例如,由病毒(例如,RNA病毒,例如,SARS-CoV-2)感染诱发的炎症反应)的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。在另一方面,本公开提供了在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低一种或多种炎症标志物(例如,D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平的方法,在另一方面,本公开提供了

在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的级联反应的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。在某些实施方案中,一种或多种促炎细胞因子包含TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6和/或IL-12。在某些实施方案中,一种或多种促炎细胞因子包括但不限于TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、IL-17、IL-18、趋化因子、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、IP-10、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1A (MIP-1A)。在某些实施方案中,吡非尼酮被配制成一种或多种改良释放丸剂,包括例如延长释放丸剂、缓释丸剂、控释丸剂(例如,延长释放片剂剂、缓释片剂,其中一种或多种延长释放片剂剂或缓释片剂剂中的每一种包含吡非尼酮(例如,约100mg至约850mg的吡非尼酮,例如,约600mg的吡非尼酮)和一种或多种赋形剂(例如,羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、微晶纤维素、二氧化硅和/或硬脂酰富马酸钠))。在某些实施方案中,吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂,其中一种或多种缓释片剂剂中的每一种包含吡非尼酮(例如,约100mg至约850mg的吡非尼酮,例如,约600mg的吡非尼酮)和一种或多种赋形剂(例如,羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、微晶纤维素、二氧化硅和/或硬脂酰富马酸钠))。在某些实施方案中,吡非尼酮配制剂是包含以下的缓释配制剂(丸剂,例如,片剂):

- [0023] a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;
- [0024] b) 约100mg至125mg的微晶纤维素;
- [0025] c) 约50.0mg至100.0mg的低粘度HPMC;
- [0026] d) 约30.0mg至50.0mg的高粘度HPMC;
- [0027] e) 约5.0mg至10.0mg的二氧化硅;和
- [0028] f) 约5.0mg至10.0mg的硬脂酰富马酸钠。

[0029] 在某些实施方案中,吡非尼酮被配制成一种或多种缓释片剂,其中受试者对标准释放或延长释放吡非尼酮具有一种或多种肝脏禁忌症;并且一种或多种缓释片剂中的每一种包含:

- [0030] a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;
- [0031] b) 约100mg至125mg的微晶纤维素;
- [0032] c) 约50.0mg至100.0mg的低粘度HPMC;
- [0033] d) 约30.0mg至50.0mg的高粘度HPMC;
- [0034] e) 约5.0mg至10.0mg的二氧化硅;和
- [0035] f) 约5.0mg至10.0mg的硬脂酰富马酸钠。

[0036] 在某些实施方案中,吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 和/或其SARS-CoV-2变体;并且受试者患有冠状病毒病2019 (COVID-19) 和/或由其SARS-CoV-2变体导致的疾病。在某些实施方案中,吡非尼酮配制剂是吡非尼酮XR (KitosCell® LP) 的延长释放片剂剂。在某些实施方案中,吡非尼酮配制剂是KitosCell® LP的缓释片剂。

[0037] 在另一方面,提供了吡非尼酮药物组合物(例如,改良释放配制剂,包括例如延长释放、持续释放、控制释放的配制剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放或缓释片剂))的用途,用于治疗和/或预防由病毒导致的病毒血症(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠

状病毒 (SARS-CoV) 和/或其变体 (例如, SARS-CoV-2 变体 B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429 和/或具有 Q677P 和/或 L452R 突变的 SARS-CoV-2 变体)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)), 用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病 (例如, 由 SARS-CoV-2 和/或其变体 (例如, SARS-CoV-2 变体 B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429 和/或具有 Q677P 和/或 L452R 突变的 SARS-CoV-2 变体) 导致), 用于治疗 and/或预防病毒感染 (例如, RNA 病毒, 例如, 冠状病毒 (例如, 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 和/或其变体 (例如 SARS-CoV-2 变体 B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429 和/或具有 Q677P 和/或 L452R 突变的 SARS-CoV-2 变体)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)), 和/或用于治疗 and/或预防由感染原 (例如, 病毒, 例如, RNA 病毒) 感染导致的 ARDS。在另一方面, 提供了吡非尼酮药物组合物 (例如, 缓释吡非尼酮配制剂, 例如, 缓释丸剂 (例如, 包含约 100mg 至约 850mg 的吡非尼酮的缓释片剂) 的用途, 用于治疗 and/或预防由病毒导致的病毒血症 (例如, RNA 病毒, 例如, 冠状病毒 (例如, 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)), 用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病 (例如, 由 SARS-CoV-2 导致), 用于治疗 and/或预防病毒 (例如, RNA 病毒, 例如, 冠状病毒 (例如, 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)) 感染, 和/或用于治疗 and/或预防由感染原 (例如, 病毒, 例如, RNA 病毒) 感染导致的 ARDS。

[0038] 本文阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。本发明的其他特征、目的和优点将从详细描述、实施例、附图和权利要求中显而易见。

[0039] 定义

[0040] 具体术语的定义在下文更详细地描述。

[0041] 预期施用的“受试者”包括但不限于人 (即任何年龄组的男性或女性, 例如, 儿科受试者 (例如, 婴儿、儿童、青少年) 或成人受试者 (例如, 青年人、中年人 or 老年人)) 和/或其他非人动物, 例如, 哺乳动物 (例如, 灵长类动物 (例如, 食蟹猴、恒河猴); 商业相关的哺乳动物, 如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗) 和鸟类 (例如, 商业相关的鸟类, 如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施方案中, 动物是哺乳动物。动物可以是任何发育阶段的雄性 or 雌性。非人动物可以是转基因动物。

[0042] 术语“施用”、“给药”或“用药”是指植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入本发明的化合物或其药物组合物。

[0043] 术语“疗法”、“治疗”和“处理”是指逆转、减轻、延迟本文所述的“病理状况” (例如, 疾病、病症或病况, 或一种或多种体征或其症状) 的进程。在一些实施方案中, 可以在一种或多种体征或症状已经发展或已经观察到之后施用治疗。在其他实施方案中, 可以在没有疾病或病况的体征或症状的情况下施用治疗。例如, 可以在症状发作之前对易感个体施用治疗 (例如, 根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。症状消失后也可以继续治疗, 例如, 以延迟或预防复发。

[0044] 术语“预防”、“防止”或“阻止”是指对未患和未曾患疾病但处于发展疾病的风险或处于疾病消退的风险的受试者的预防性治疗。在某些实施方案中, 与人群中的一般健康成员相比, 受试者处于更高的患病风险或更高的疾病消退风险。

[0045] 本文所述的“预防性”药剂是预防病症或与病症相关的一种或多种体征或症状,或预防其复发的药剂。

[0046] 术语“病况”、“疾病”和“病症”可互换使用。

[0047] 术语“抑制”、“制止”、“阻止”或“抑制剂”是指化合物在相对于载体的细胞中降低、减缓、停止或阻止特定生物过程(例如,转录因子)的活性的能力。

[0048] 术语“炎性疾病”或“炎性病症”是指由炎症导致、造成或引起的病症和/或疾病。术语“炎性疾病”还可以指导致巨噬细胞、粒细胞和/或T淋巴细胞导致异常组织损伤和/或细胞死亡的过度反应的失调炎症反应。炎性疾病可以是急性或慢性炎症病症,并且可以由感染或非感染原因引起。在某些实施方案中,炎性病症是纤维化,并且纤维化是特发性肺纤维化、肝硬化、囊性纤维化、系统性硬化症、进行性肾病或心血管纤维化。

[0049] 术语“冠状病毒”是指一种感染人类的常见病毒,通常会导致上呼吸道感染(URI)。至少已鉴定出七种不同类型的人冠状病毒。示例性冠状病毒是SARS-CoV-2。

[0050] 术语“病毒血症”是指感染性病毒在血流中的存在。“原发性病毒血症”是指病毒从最初的感染部位扩散到血液中。“继发性病毒血症”是指病毒复制的二次出现和病毒在血流中的存在。“主动病毒血症”是指由病毒进入血液后的主动复制导致的病毒血症。“被动病毒血症”是指病毒未经病毒复制而直接进入血流。例如,被动病毒血症可以包括但不限于来自蚊虫叮咬的病毒进入。

[0051] 术语“治疗性药剂”是指具有产生期望的通常有益的效果的治疗性特性的任何物质。例如,治疗性药剂可以治疗、改善和/或预防疾病。如本文所公开的治疗性药剂可以是生物制剂或小分子治疗剂。

[0052] 术语“改良释放配制剂”是改变活性药物物质的释放时间和/或速率的口服剂量配制剂,其涵盖“缓释配制剂”、“延长释放配制剂”和“控释配制剂。”

[0053] 术语“延长释放配制剂”是指在施用后在延长的时间内提供活性药物物质缓慢递送的配制剂。

[0054] 术语“缓释配制剂”是指在延长的时间段内以足够慢和受控的速率连续释放活性药物物质的配制剂,其在施用期间维持药物在血液中的最低有效浓度(MEC)处于恒定水平,并在施用一剂后提供延长的治疗性效果。

[0055] 术语“缓释配制剂”和“延长释放配制剂”可互换使用,是指以预定速率缓慢、持续释放递送治疗性药剂的药物剂量配制剂,其在特定时间段维持治疗性药剂的恒定浓度。

[0056] 术语“控释配制剂”是指在延长的时间段内以受控速率递送活性药物物质的配制剂。例如,控释配制剂可以靶向局部部位以引起特定的治疗反应。

[0057] 术语“约X”或“大约X”,其中X是数字或百分比,指的是99.5%和100.5%之间、99%和101%之间、98%和102%之间、97%和103%之间、96%和104%之间、95%和105%之间、92%和108%之间、或90%和110%之间,包括端值的X的数字或百分比。例如,参考数字在X值的 $\pm 5\%$ 范围内。

[0058] 某些术语的缩写描述于下表A中。

[0059] 表A. 术语缩写

[0060] AE 不良事件

[0061] ALK 碱性磷酸酶

[0062]	ALT	丙氨酸转氨酶
[0063]	ALT	谷丙转氨酶
[0064]	ARDS	急性呼吸窘迫综合征
[0065]	AST	天冬氨酸转氨酶
[0066]	AUC	曲线下面积
[0067]	CBC	全血细胞计数
[0068]	CDC	疾病控制中心
[0069]	Cmin	最低浓度
[0070]	Cmax	最高浓度COVID-19冠状病毒病2019
[0071]	Cr	肌酐
[0072]	CRF	病例报告表
[0073]	CRP	C反应蛋白
[0074]	DLT	剂量限制性毒性
[0075]	DSMC	数据安全监督委员会
[0076]	EC	资格清单
[0077]	FVC	用力肺活量
[0078]	g	克
[0079]	H&P	病史和身体检查
[0080]	ICU	重症监护病房
[0081]	IFN	干扰素
[0082]	IL	白细胞介素
[0083]	IPF	特发性肺纤维化
[0084]	IR	速释
[0085]	kg	千克
[0086]	LDH	乳酸脱氢酶
[0087]	LPS	脂多糖
[0088]	MALDI-FTICR	基质辅助激光解吸/电离质谱
[0089]	MedDRA	监管活动医学词典
[0090]	mg	毫克
[0091]	ml	毫升
[0092]	mm	毫米
[0093]	OS	总体生存
[0094]	PCR	聚合酶链反应
[0095]	PFS	无进展生存期
[0096]	PIs	首席研究员
[0097]	SARS-CoV-2	严重急性呼吸综合征冠状病毒-2
[0098]	SOC	护理标准
[0099]	SOP	标准操作程序
[0100]	T _{1/2}	半衰期

- [0101] TNF 肿瘤坏死因子
[0102] XR 延长释放
[0103] 附图简要说明

[0104] 图1是描绘了随机、安慰剂对照试验以测试用KITOSCELL®LP (吡非尼酮XR“延长释放”) (在图1中称为“药物”) 治疗的COVID-19患者的安全性和临床结果的潜在改善的治疗方案的图表。

[0105] 图2-5的数据基于241名登记受试者的群体 (汇总并随机化, 其中活性受试者与安慰剂受试者的比例为2:1)。在图2-5中, 患者的数据沿x轴绘制; x轴上的每条道 (lane) 代表一名患者, y轴显示在不同时间点 (例如, 基线、第2周、第4周) 测量的特定标记物或指标的水平。图2-5每个中的参考范围如这些图中所示: C-反应蛋白 (CRP) 的参考范围为0-1mg/dL, 铁蛋白的参考范围为23-336.2ng/ml, 并且LDH的参考范围是140-270U/L。

[0106] 图2A-2D显示了住院的受试者患者 (住院患者) 和走动的受试者患者 (门诊患者) 在以下时间点 (基线进入 (在活性药物/安慰剂施用前)、第2周和第4周)) 的C-反应蛋白 (CRP) 水平。图2A显示了作为住院患者的受试者在基线和第2周时间点的CRP水平。图2B显示了作为住院患者的受试者在基线、第2周和第4周时间点的CRP水平。图2C显示了作为门诊患者的受试者在基线和第2周时间点的CRP水平。图2D显示了作为门诊患者的受试者在基线、第2周和第4周时间点的CRP水平。

[0107] 图3A和3B显示了住院的受试者患者 (住院患者) 和走动的受试者患者 (门诊患者) 在以下时间点 (基线进入、第2周和/或第4周) 通过逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) SARS-CoV-2测试测量的循环阈值“cT”或“Ct”用于。图3A显示了作为住院患者的受试者在基线和第2周时间点的循环阈值水平。图3B显示了作为门诊患者的受试者在基线和第2周时间点的循环阈值水平。

[0108] 图4A-4D显示了住院的受试者患者 (住院患者) 和走动的受试者患者 (门诊患者) 在以下时间点 (基线进入、第2周和第4周) 的铁蛋白水平。图4A显示了作为住院患者的受试者在基线和第2周时间点的铁蛋白水平。图4B显示了作为住院患者的受试者在基线、第2周和第4周时间点的铁蛋白水平。图4C显示了作为门诊患者的受试者在基线和第2周时间点的铁蛋白水平。图4D显示了作为门诊患者的受试者在基线、第2周和第4周时间点的铁蛋白水平。

[0109] 图5A-5D显示了住院的受试者患者 (住院患者) 和走动的受试者患者 (门诊患者) 在以下时间点 (基线进入、第2周和第4周) 的乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。图5A显示了作为住院患者的受试者在基线和第2周时间点的LDH水平。图5B显示了作为住院患者的受试者在基线、第2周和第4周时间点的铁蛋白水平。图5C显示了作为门诊患者的受试者在基线和第2周时间点的铁蛋白水平。图5D显示了作为门诊患者的受试者在基线、第2周和第4周时间点的铁蛋白水平。

[0110] 本发明某些实施方案的详细描述

[0111] 本公开提供了使用吡非尼酮 (例如, 速释配制剂或改良释放配制剂, 包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂 (例如, 延长释放或缓释丸剂 (例如, 包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂)) 的方法, 用于治疗 and/或预防由病毒 (例如, RNA病毒, 例如, 冠状病毒 (例如, 严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)) 导致的病毒

血症,用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗 and/或预防病毒(例如RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,所有这些都在有此需要的受试者(例如,目前或之前感染由病毒导致的病毒血症,或目前患有或之前患有COVID-19的受试者)中进行。本公开提供了使用吡非尼酮(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)的方法,用于治疗 and/或预防由病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))导致的病毒血症,用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗 and/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)),所有这些均在有此需要的受试者(例如,患有COVID-19的受试者)中进行。本文还描述了使用吡非尼酮(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)的方法,用于减少和/或抑制炎症反应,例如,其中炎症反应是由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)导致的,例如在患有由病毒导致的病毒血症的有此需要的受试者中用于降低一种或多种炎症标志物(例如,C-反应蛋白、铁蛋白、LDH)的升高水平,和/或用于抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的级联反应,所有这些都在有此需要的受试者(例如,目前或之前感染由病毒导致的病毒血症,或目前或之前患有COVID-19的受试者)中进行。

[0112] 还公开了吡非尼酮(例如,速释配制剂或改良释放制剂,包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂(例如,延长释放或缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂))的用途,用于治疗 and/或预防由病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))导致的病毒血症,用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗 and/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,所有这些都在有此需要的受试者(例如,目前或之前感染由病毒导致的病毒血症,或者目前或之前患有COVID-19的受试者)中进行。还公开了吡非尼酮(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)的用途,用于治疗 and/或预防由病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))导致的病毒血症,用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗 and/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,和/或用于治疗 and/或预防由感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的ARDS。

[0113] 治疗方法和用途

[0114] 本公开提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防由病毒(例如, RNA病毒, 例如, 冠状病毒)导致的病毒血症的方法, 该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如, 缓释剂丸剂(例如, 吡非尼酮的缓释片剂))。本公开提供了在有此需要的受试者中治疗COVID-19和/或由SARS-CoV-2变体导致的COVID-19疾病、治疗和/或预防由病毒(例如, RNA病毒, 例如, 冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞体(RSV)病毒)导致的病毒血症的方法, 该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如, 延长释放丸剂或缓释丸剂(例如, 吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂)), 其中受试者对标准速释吡非尼酮具有肝脏禁忌症(例如, 肝病、肝损害或肝损伤)并且具有高病毒负荷(例如, 低水平循环阈值(Ct))和一种或多种炎症标志物(例如, 促炎细胞因子、C反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平。本公开提供了治疗和/或预防病毒血症诱发的疾病(例如, 由SARS-CoV-2导致)的方法。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病是由RNA病毒(例如, 冠状病毒)导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症是由DNA病毒导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症是由RNA病毒(例如, 冠状病毒)导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病是由冠状病毒(例如, SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病是由冠状病毒(例如 SARS-CoV-2和/或其变体(例如, SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)、SARS-CoV、MERS-CoV))导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症是由冠状病毒(例如, SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病是由SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症是由SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病是由SARS-CoV-2导致的。在某些实施方案中, 由病毒导致的病毒血症是由SARS-CoV-2导致的。在某些实施例中, 冠状病毒是SARS-CoV-2。在某些实施方案中, 冠状病毒是SARS-CoV。在某些实施方案中, 冠状病毒是MERS-CoV。在某些实施方案中, 冠状病毒导致冠状病毒病2019 (COVID-19)。在某些实施方案中, 冠状病毒导致严重急性呼吸综合征 (SARS)。在某些实施方案中, 冠状病毒导致中东呼吸综合征 (MERS)。在某些实施方案中, 病毒血症(例如, 由RNA病毒(例如, 冠状病毒, 例如SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV)导致的病毒)选自原发性病毒血症、继发性病毒血症、主动病毒血症和被动病毒血症。在某些实施方案中, 病毒血症是原发性病毒血症。在某些实施方案中, 病毒血症是继发性病毒血症。在某些实施方案中, 病毒血症是主动病毒血症。在某些实施方案中, 病毒血症是被动病毒血症。

[0115] 在另一方面, 提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防病毒感染的方法, 该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如, 缓释丸剂(例如, 吡非尼酮缓释片剂))。在另一方面, 提供了在有此需要的受试者中治疗病毒感染的方法, 该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如, 缓释丸剂(例如, 吡非尼酮缓释片剂))。在某些实施方案中, 病毒感染是DNA病毒感染。在某些实施方案中, 病毒感染是RNA病毒(例如, 冠状病毒)感染。在某些实施方案中, 病毒感染是冠状病毒感染(例如, SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)。在某些实施方案中, 病毒感染是SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV感染。在某些实施方案中, 病毒感染是SARS-CoV-2感染。在某些实施方案中, 冠状病毒是SARS-CoV-2。在某些实施方案中, 病毒感染是SARS-

CoV-2和/或其SARS-CoV-2变体(例如SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)、SARS-CoV或MERS-CoV感染。在某些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV。在某些实施方案中,冠状病毒是MERS-CoV。在某些实施方案中,冠状病毒导致冠状病毒病2019(COVID-19)。在某些实施方案中,冠状病毒导致严重急性呼吸综合征(SARS)。在某些实施方案中,冠状病毒导致中东呼吸综合征(MERS)。

[0116] 在另一方面,提供了在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的炎症反应的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如,缓释丸剂(例如,吡非尼酮缓释片剂))。在某些实施方案中,该方法包括阻断和/或减少炎症反应(例如,由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的风暴和/或级联反应)。在某些实施方案中,该方法包括在有此需要的受试者(例如,由病毒导致的病毒血症)中降低一种或多种炎症标志物(例如,D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平,在某些实施方案中,该方法包括在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低升高的D-二聚体水平,在某些实施方案中,该方法包括在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低C反应蛋白(CRP)的升高水平,在某些实施方案中,该方法包括降低铁蛋白的升高水平。在某些实施方案中,该方法包括在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低乳酸脱氢酶(LDH)的升高水平,在某些实施方案中,该方法包括降低和/或抑制炎症反应,例如,其中炎症反应是由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)导致或介导的。在某些实施方案中,该方法包括抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的炎症反应。在某些实施方案中,炎症反应导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺水肿、肺氧转移不良、代偿失调、需要机械呼吸辅助和/或多器官衰竭。在某些实施方案中,炎症反应导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS),例如进行性ARDS。在某些实施方案中,炎症反应是由病毒感染诱发的,例如,RNA病毒(例如,冠状病毒)。在某些实施方案中,病毒感染是冠状病毒(例如,SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)感染。在某些实施方案中,病毒感染是SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV感染。在某些实施方案中,病毒感染是SARS-CoV-2和/或其SARS-CoV-2变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)、SARS-CoV或MERS-CoV感染。在某些实施方案中,病毒感染是SARS-CoV-2感染。在某些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV-2。在某些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV。在某些实施方案中,冠状病毒是MERS-CoV。在某些实施方案中,冠状病毒导致冠状病毒病2019(COVID-19)。在某些实施方案中,冠状病毒导致严重急性呼吸综合征(SARS)。在某些实施方案中,冠状病毒导致中东呼吸综合征(MERS)。

[0117] 在另一方面,提供了在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低一种或多种炎症标志物(例如,D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白、乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平的方法,其中受试者对标准速释吡非尼酮具有肝脏禁忌症(例如,肝病、肝损害或肝损伤)并且具有高病毒负荷(例如,低水平循环阈值(Ct))和一种或多种炎症标志物(例如,促炎细胞因子、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平,在某些实施方案中,提供了在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低

D-二聚体的升高水平的方法,在某些实施方案中,提供了在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低C-反应蛋白(CRP)的方法,在某些实施方案中,提供了在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低铁蛋白的方法,在某些实施方案中,提供了在有此需要的受试者(例如,患有由病毒导致的病毒血症)中降低乳酸脱氢酶(LDH)的方法,在另一方面,提供了在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的级联反应的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如,缓释丸剂(例如,吡非尼酮缓释片剂))。在另一方面,提供了抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、IL-17、IL-18、趋化因子、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、IP-10、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1A(MIP-1A))引起的级联反应的方法。

[0118] 使用的药物组合物和试剂盒

[0119] 在另一方面,提供了例如,在药物组合物(例如,速释配制剂或改良释放配制剂,包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂(例如,延长释放或缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂)中的吡非尼酮,用于治疗和/或预防COVID-19、由病毒(例如RNA病毒,例如,冠状病毒(例如严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS)-CoV))导致的病毒血症,用于治疗和/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)导致),用于治疗和/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)和/或其变体(例如SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,和/或用于治疗 and/或预防由感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的ARDS。在某些实施方案中,ARDS是由感染原(例如病毒,例如,RNA病毒)感染导致的。在某些实施方案中,ARDS是由冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS))感染导致的。在某些实施方案中,在吡非尼酮药物组合物中,吡非尼酮被配制成为一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂),其中一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。在另一方面,提供了吡非尼酮药物组合物(例如,缓释配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)用于治疗 and/或预防由病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))导致的病毒血症,用于治疗和/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗 and/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,和/或用于治疗 and/或预防感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的ARDS。在某些实施方案中,ARDS是由感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的。在某些实施方案中,ARDS是由冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒

(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS))感染导致的。在某些实施方案中,在吡非尼酮药物组合物中,吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂),其中一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,在吡非尼酮药物组合物中,吡非尼酮被配制为速释配制剂或调释配制剂,包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂(例如,延长释放或缓释丸剂(例如,延长释放片剂或缓释片剂)),其中一种或多种延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

[0120] 在某些实施方案中,吡非尼酮药物组合物(例如,速释配制剂或改良释放配制剂,包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂(例如,延长释放或缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的延长释放片剂或缓释片剂)用于治疗/和/或预防病毒血症,例如由RNA病毒(例如,冠状病毒)或DNA病毒导致的病毒血症。在某些实施方案中,吡非尼酮药物组合物(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)用于治疗/和/或预防病毒血症,例如由RNA病毒(例如,冠状病毒)或DNA病毒导致的病毒血症。在某些实施方案中,由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致)是由冠状病毒(例如,SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)导致的。在某些实施方案中,由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)导致)是由冠状病毒(例如,SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)、SARS-CoV、MERS-CoV)导致的。在某些实施方案中,由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致)是由SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV导致的。在某些实施方案中,由病毒导致的病毒血症和/或病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致)是由SARS-CoV-2导致的。在某些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV-2。在某些实施方案中,冠状病毒是SARS-CoV。在某些实施方案中,冠状病毒是MERS-CoV。在某些实施方案中,冠状病毒导致冠状病毒病2019(COVID-19)。在某些实施方案中,冠状病毒导致严重急性呼吸综合征(SARS)。在某些实施方案中,冠状病毒导致中东呼吸综合征(MERS)。在某些实施方案中,病毒血症(例如,由RNA病毒(例如,冠状病毒,例如,SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV)导致的病毒)选自原发性病毒血症、继发性病毒血症、主动病毒血症和被动病毒血症。在某些实施方案中,病毒血症是原发性病毒血症。在某些实施方案中,病毒血症是继发性病毒血症。在某些实施方案中,病毒血症是主动病毒血症。在某些实施方案中,病毒血症是被动病毒血症。在某些实施方案中,吡非尼酮药物组合物(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如,缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮的缓释片剂)用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防病毒感染,该方法包括向受试者施用吡非尼酮(例如,缓释丸剂(例如,吡非尼酮缓释片剂))。在某些实施方案中,病毒感染是RNA病毒(例如,冠状病毒)感染。在某些实施方案中,病毒感染是冠状病毒(例如,SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV)感染。在某些实施方案中,病毒感染是SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV感染。在某些实施方案中,病毒感染是SARS-CoV-2感染。

[0121] 在某些实施方案中,本文所述的方法包括配制剂,例如,改良释放配制剂(例如,延

长释放、缓释、控释配制剂,例如,延长释放片剂),其释放吡非尼酮超过约8-9小时、约9-10小时、或约10-11小时、约10-11小时、或约10-12小时,例如超过12小时。在某些实施方案中,本文所述的方法包括在约8-9小时、约9-10小时、或约10-11小时、约10-11小时或约10-12小时内持续释放吡非尼酮。在某些实施方案中,本文所述的方法包括在约12小时内持续释放吡非尼酮。在某些实施方案中,改良释放减少了对标准速释吡非尼酮具有禁忌症(例如,肝脏禁忌症,例如肝病、肝损害或肝损伤)的患者的副作用。

[0122] 在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成缓释药物组合物。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成改良释放(例如,延长释放、缓释)药物组合物。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮配制成一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂),其中一种或多种缓释丸剂中的每一种都包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮配制成一种或多种速释配制剂或改良释放配制剂,包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂(例如,延长释放或缓释片剂,其中一种或多种改良释放丸剂(例如,延长释放或缓释片剂)中的每一种包含约100mg至约1000mg的吡非尼酮、约100mg至约200mg的吡非尼酮、约200mg至约300mg的吡非尼酮、约300mg至约400mg的吡非尼酮、约400mg至约500mg的吡非尼酮、约500mg至约600mg的吡非尼酮、约200mg至约600mg的吡非尼酮、约600mg至约700mg的吡非尼酮、约700mg至约800mg的吡非尼酮、约600mg至约850mg的吡非尼酮、约700mg至约850mg的吡非尼酮、约800mg至约900mg的吡非尼酮、约800mg至约1000mg的吡非尼酮、约900mg至约1000mg的吡非尼酮、约1000mg至约1100mg的吡非尼酮、约1100mg至约1200mg的吡非尼酮、约1200mg至约1300mg的吡非尼酮、约1300mg至约1400mg的吡非尼酮、约1400mg至约1500mg的吡非尼酮、约800mg至约1200mg的吡非尼酮、或约800mg至约1500mg的吡非尼酮、或约600mg至约1500mg的吡非尼酮。在某些实施方案中,一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的每一种包含约100mg至约1000mg的吡非尼酮、约100mg至约200mg的吡非尼酮、约200mg至约300mg的吡非尼酮、约300mg至约400mg的吡非尼酮、约400mg至约500mg的吡非尼酮、约500mg至约600mg的吡非尼酮、约200mg至约600mg的吡非尼酮、约600mg至约700mg的吡非尼酮、约700mg至约800mg的吡非尼酮、约600mg至约850mg的吡非尼酮、约700mg至约850mg的吡非尼酮、约800mg至约900mg的吡非尼酮、约800mg至约1000mg的吡非尼酮、约900mg至约1000mg的吡非尼酮、约1000mg至约1100mg的吡非尼酮、约1100mg至约1200mg的吡非尼酮、或约800mg至约1200mg的吡非尼酮。在某些实施方案中,一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的每一种包含约100mg至约850mg的吡非尼酮。在某些实施方案中,一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的每一种包含约400mg的吡非尼酮、约500mg的吡非尼酮、约600mg的吡非尼酮、约700mg的吡非尼酮、约500mg的吡非尼酮、约800mg的吡非尼酮、约850mg的吡非尼酮、约900mg的吡非尼酮、约1000mg的吡非尼酮、约1200mg的吡非尼酮、约1400mg的吡非尼酮、约1600mg的吡非尼酮、或约1800mg的吡非尼酮。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成缓释丸剂,其包含:a)约100mg至约850mg(例如,约600mg)的吡非尼酮;b)约100mg至125mg(例如,约118.8mg)的微晶纤维素;c)约50.0mg至100.0mg(例如约68.0mg、约70.0mg、约71.0mg)的低粘度HPMC;d)约30.0mg至50.0mg(例如,约45mg、约46mg、约46.5mg)的高粘度HPMC;e)约5.0mg至10.0mg(例如约8.0mg、约8.25mg、约8.5mg、约9.0mg)的二氧化硅;f)约5.0mg至10.0mg(例如约5.0mg、约5.25mg、约5.5mg、约6.0mg、约6.1mg、约6.2mg、约6.3mg、约6.4mg)的硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配

制成缓释丸剂,例如缓释片剂、缓释胶囊或缓释凝胶胶囊。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成缓释丸剂,例如缓释片剂、胶囊或凝胶胶囊。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成延长释放片剂。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成吡非尼酮XR (Kitoscell®LP) 的延长释放片剂。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成 Kitoscell®LP 的缓释片剂。Kitoscell®LP 的配方公开于美国专利申请,U.S.S.N.14/233,600,2014年5月20日提交,2016年8月9日授权为美国专利号9,408,836;美国专利申请,U.S.S.N.15/177,760,2016年6月9日提交,2018年5月8日授权为美国专利号9,962,374;美国专利申请,U.S.S.N.15/831,650,2017年12月5日提交,2019年8月20日授权为美国专利号10,383,862;美国专利申请,U.S.S.N.16/460,407,2019年7月2日提交;和美国专利申请,U.S.S.N.16/544,643,2019年8月19日提交;其中每篇通过引用并入本文。

[0123] 在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者发生和/或患有纤维化(例如,肺纤维化、肝纤维化)。在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者发生纤维化(例如,肺纤维化、肝纤维化)。在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者对标准释放(速释)吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者对标准释放吡非尼酮具有至少一种肝脏禁忌症。在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者患有肝病、肝损害和/或肝损伤。在某些实施方案中,受试者患有肝病,其中Pugh-Child评分为A级、B级或C级。在某些实施方案中,受试者患有慢性肝病。在某些实施方案中,受试者患有严重的肝病。在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者患有COVID-2019 (COVID-19)。在某些实施方案中,通过本文公开的方法治疗的受试者具有一种或多种炎症标志物(例如促炎细胞因子、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平。在某些实施方案中,受试者具有高病毒负荷(例如,低水平循环阈值(Ct))和一种或多种炎症标志物(例如,促炎细胞因子、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平。在某些实施方案中,具有高病毒负荷的受试者具有低水平循环阈值(Ct)。在某些实施方案中,受试者对标准速释吡非尼酮具有肝脏禁忌症(例如,肝病、肝损害或肝损伤)并且具有高病毒负荷(例如,低水平循环阈值(Ct))和一种或多种炎症标志物(例如促炎细胞因子、C反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH))的升高水平。在某些实施方案中,受试者具有一种或多种选自C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)的炎症标志物的升高水平。在某些实施方案中,受试者具有包含C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)的一种或多种炎症标志物的升高水平。在某些实施方案中,受试者具有一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6和/或IL-12)的升高水平。在某些实施方案中,受试者患有肺炎。在某些实施方案中,受试者患有肺部炎症(例如,严重的肺部炎症)和/或肺纤维化。在某些实施例中,受试者患有ARDS。在某些实施方案中,受试者超过18岁。在某些实施例中,受试者超过14岁、超过15岁、超过16岁、超过17岁、或超过18岁、或超过19岁。在某些实施方案中,受试者超过10岁、超过12岁、超过14岁、超过15岁、超过16岁、超过17岁、超过18岁、超过19岁、超过20岁、超过25岁、超过30岁、超过35岁、超过40岁、超过45岁、超过50岁、超过55岁、超过60岁、超过65岁、超过70岁、超过75岁、超过80岁、超过85岁、或超过90岁。在某些实施方案中,受试者超过20岁、超过30岁、超过40岁、超过50岁、超过60岁、超过70岁、超过80岁或超过90岁。在某些实施方案中,受试者超过60岁。在某些实施方案中,受试者超过65岁。在某些实施方案中,受试者超过70岁。在某些实施方案中,受试者

超过75岁。在某些实施方案中,对标准速释吡非尼酮具有一种或多种禁忌症(例如,肝病、肝损伤或肝损伤)的受试者大约12岁以上、大约14岁以上、大约16岁以上、或者大约16岁至85岁之间、大约20岁以上、大约30岁以上、大约40岁以上、大约50岁以上、大约60岁以上、大约70岁以上,具有处于中度或重度阶段的COVID-19,并且具有一种或多种炎症标志物(例如C反应蛋白、铁蛋白、LDH)的升高水平,具有高病毒载量(例如,SARS-CoV-2和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体)的高载量)。

[0124] 在某些实施方案中,本文所述的吡非尼酮被配制成一种或多种速释或改良释放丸剂(例如,延长释放片剂、缓释片剂),其中一种或多种延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体);并且受试者患有或曾患有冠状病毒病2019(COVID-19)。在某些实施方案中,本文所述的吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂),其中一种或多种缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2);并且受试者患有冠状病毒病2019(COVID-19)。在某些实施方案中,受试者对标准释放吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。

[0125] 用于经口施用的吡非尼酮配制剂的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,吡非尼酮与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载剂混合,如柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或(a)填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶,(b)粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂如甘油,(d)崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂如石蜡,(f)吸收促进剂如季铵化合物,(g)润湿剂如例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸收剂如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型可以包括缓冲剂。

[0126] 类似类型的固体组合物可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以制备成包衣和包壳,如肠溶包衣和药理学领域熟知的其他包衣。它们可以任选地包含遮光剂并且可以是这样的组合物,即它们仅或优选地在肠道的某个部分释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可以使用的包封组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0127] 片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备成包衣和包壳,如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在此类固体剂型中,活性成分可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照通常的实践,此类剂型可以包含惰性稀释剂以外的附加物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂并且可以是这样的组合物,即它们仅或优选地在肠道的某个部分释放活性成分,任选地以延迟的方式释放。可以使用的包封剂的实例包括聚合物物质和蜡。

[0128] 用于制备本文所述的提供的药物组合物和/或配制剂的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油剂。赋形剂如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可以存在于组合物和/或配制剂中。

[0129] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸乳糖钠、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0130] 示例性造粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、黏土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、琼脂、膨润土、纤维素、和木制品、天然海绵、阳离子-交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0131] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、软骨素、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡、和卵磷脂)、胶体黏土(例如,膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸铝镁))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如,硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、乙烯二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、和单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如,羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物、和羧乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如,羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、失水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween[®]20)、聚氧乙烯醚亚乙基失水山梨醇(Tween[®]60)、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯(Tween[®]80)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span[®]40)、失水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span[®]60)、失水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span[®]65)、单油酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯(Span[®]80)、聚氧乙烯酯(例如,聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij[®]45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯和Solutol[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如,Cremophor[®])、聚氧乙烯醚类(例如,聚氧乙烯月桂基醚(Brij[®]30))、聚(乙烯基吡咯烷酮)、二甘醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、Pluronic[®]F-68、泊洛沙姆P-188、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0132] 示例性粘合剂包括淀粉(例如,玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如,蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成树胶(例如,阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、panwar胶、ghatti胶、isapol果壳粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烯基吡咯烷酮)、镁铝硅酸盐(Veegum[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0133] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化

铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、氢氧化磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏液、乙醇及其混合物。

[0134] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉、麦芽、山酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠及其混合物。

[0135] 在某些实施方案中，一种或多种赋形剂包含一种或多种选自压缩粘合剂、稀释剂、崩解剂、包衣剂、速率控制聚合物、抗结块剂、吸附剂、润滑剂和助流剂的赋形剂。在某些实施方案中，一种或多种赋形剂中的至少一种赋形剂选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、微晶纤维素、二氧化硅和硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中，一种或多种缓释丸剂 (例如，缓释片剂) 中的每一种包含：a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮；b) 微晶纤维素；c) 低粘度HPMC；d) 高粘度HPMC；e) 二氧化硅；f) 硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中，一种或多种缓释片剂中的每一种包含：a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮；b) 微晶纤维素；c) 低粘度HPMC；d) 高粘度HPMC；e) 二氧化硅；f) 硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中，一种或多种缓释丸剂 (例如，缓释片剂) 中的每一种包含：a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮；b) 约75mg至约200mg的微晶纤维素；c) 约50mg至约150mg的低粘度HPMC；d) 约20mg至约100mg的高粘度HPMC；e) 约1.0mg至约15.0mg的二氧化硅；f) 约1.0mg至约15.0mg的硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中，所施用的吡非尼酮被配制成 **Kitoscell® LP** 的缓释片剂。**Kitoscell® LP** 及其赋形剂的配方公开于美国专利申请，U.S.S.N.14/233,600, 2014年5月20日提交，2016年8月9日授权为美国专利号9,408,836；美国专利申请，U.S.S.N.15/177,760, 2016年6月9日提交，2018年5月8日授权为美国专利号9,962,374；美国专利申请，U.S.S.N.15/831,650, 2017年12月5日提交，2019年8月20日授权为美国专利号10,383,862；美国专利申请，U.S.S.N.16/460,407, 2019年7月2日提交；和美国专利申请，U.S.S.N.16/544,643, 2019年8月19日提交；其中每篇通过引用并入本文。

[0136] 剂量和配制剂

[0137] 在某些实施方案中，所施用的吡非尼酮被配制成具有一种或多种赋形剂的缓释丸剂 (例如，缓释片剂)，以包含每天约400mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量施用。在某些实施方案中，所施用的吡非尼酮被配制成速释配制剂或改良释放配制剂，包括例如延长释放配制剂、缓释配制剂、控释配制剂 (例如，延长释放或缓释丸剂 (例如，具有一种或多种赋形剂的延长释放片剂或缓释片剂，以如下剂量施用：包含每天约400mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约400mg至约600mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约600mg至约1200mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约600mg至约800mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约800mg至约1200mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约800mg至约900mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约900mg至约1000mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约1000mg至约2000mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约2000mg至约2100mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约2100mg至约2200mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约2200mg至约2300mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约2300mg至约2400mg的吡非尼酮的每日剂量，包含每天约

2400mg至约2500mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2600mg至约2800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2800mg至约3000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3000mg至约3200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3200mg至约3400mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3400mg至约3600mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3600mg至约3800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3800mg至约4000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4000mg至约4200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4200mg至约4300mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4300mg至约4500mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4500mg至约4600mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4600mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量,或包含每天约1000mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量。在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成改良释放配制剂,例如,在冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)和/或其变体(例如SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体))感染时立即施用,和/或在炎症反应开始之前施用,和/或一旦受试者感染冠状病毒(例如严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)和/或其变体(例如,SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体))并显示出COVID-19的早期症状(例如,疲劳、头痛、喉咙痛、发冷、发烧、咳嗽、呼吸急促、失去味觉和/或嗅觉、胸痛、鼻塞、流鼻涕、恶心、呕吐、腹泻)就施用,并以如下剂量施用:包含每天约400mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约400mg至约600mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约600mg至约1200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约600mg至约800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约800mg至约1200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约800mg至约900mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约900mg至约1000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约1000mg至约2000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2000mg至约2100mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2100mg至约2200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2200mg至约2300mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2300mg至约2400mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2400mg至约2500mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2600mg至约2800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2800mg至约3000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3000mg至约3200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3200mg至约3400mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3400mg至约3600mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3600mg至约3800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约3800mg至约4000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4000mg至约4200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4200mg至约4300mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4300mg至约4500mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4500mg至约4600mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约4600mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量,或包含每天约1000mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量;其施用持续约5天或更长时间、约6天或更长时间、约7天或更长时间、约8天或更长时间、约9天或更长时间、约10天或更长时间、约11天或更长时间、约12天或更长时间、约13天或更长时间、约14天或更长时间、约15天或更长时间、约16天或更长时间、约17天或更长时间、约18天或更长时间、约19天或更长时间、约20天或更长时间、约24天或更长时间、约25天或更长时间、约27天或更长时间、约28天或更长时间、约30天或更长时间、约32天或更长时间、约35天或更长时间、约37天或更长时间、约40天或更长时间、约45天或更长时间、约50天或更长时间。

时间、约55天或更长时间、约60天或更长时间、约65天或更长时间、约70天或更长时间、约75天或更长时间、约80天或更长时间、约85天或更长时间、约90天或更长时间、约95天或更长时间、或约100天或更长时间。

[0138] 在某些实施方案中,所施用的吡非尼酮被配制成具有一种或多种赋形剂的缓释丸剂(例如,缓释片剂),以如下剂量施用:包含每天约400mg至约4800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约400mg至约600mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约600mg至约1200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约600mg至约800mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约800mg至约1200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约800mg至约900mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约900mg至约1000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约1000mg至约2000mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2000mg至约2100mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2100mg至约2200mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2200mg至约2300mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2300mg至约2400mg的吡非尼酮的每日剂量,包含每天约2400mg至约2500mg的吡非尼酮的每日剂量,或包含每天约2500mg至约2600mg的吡非尼酮的每日剂量。在某些实施方案中,本文所述的所施用的吡非尼酮配制剂的每日剂量以包含每天约800mg至约3000mg的吡非尼酮的每日剂量施用。在某些实施方案中,本文所述的所施用的吡非尼酮配制剂的每日剂量以包含每天约1000mg至约2400mg的吡非尼酮的每日剂量施用。

[0139] 在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)经口施用每天1至2次、每天2至3次、每天3至4次、每天4至5次、每天5至6次、每天6至7次、每天7至8次、每天8至9次、每天9至10次、每天1至8次、或每天1至10次。在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)经口施用每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、或每天五次。在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)每天经口施用四次。在某些实施方案中,将一种或多种吡非尼酮缓释片剂配制成浆液并经口施用。

[0140] 在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)施用于约十天或更长时间。在某些实施方案中,一种或多种延长释放吡非尼酮丸剂(例如,延长释放片剂)施用于约5天或更长时间、约6天或更长时间、约7天或更长时间、约8天或更长时间、约9天或更长时间、约10天或更长时间、约11天或更长时间、约12天或更长时间、约13天或更长时间、约14天或更长时间、约15天或更长时间、约16天或更长时间、约17天或更长时间、约18天或更长时间、约19天或更长时间、约20天或更长时间、约24天或更长时间、约25天或更长时间、约27天或更长时间、约28天或更长时间、约30天或更长时间、约32天或更长时间、约35天或更长时间、约37天或更长时间、约40天或更长时间、约45天或更长时间、约50天或更长时间、约55天或更长时间、约60天或更长时间、约65天或更长时间、约70天或更长时间、约75天或更长时间、约80天或更长时间、约85天或更长时间、约90天或更长时间、约95天或更长时间、或约100天或更长时间。在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)施用于约5天或更长时间、约6天或更长时间、约7天或更长时间、约8天或更长时间、约9天或更长时间、约10天或更长时间、约11天或更长时间、约12天或更长时间、约13天或更长时间、约14天或更长时间、约15天或更长时间、约16天或更长时间、约17天或更长时间、约18天或更长时间、约19天或更长时间、约20天或更长时间、约25天或更长时间、约30天或更长时间、约35天或更长时间、约40天或更长时间、约50天或更长时间、约60天或更长时间、约70天或更长时间、约80天或更长时间、约90天或更长时间、或约100天或更长时间。在某些实施方案

中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)施用约30天或更长时间。在某些实施方案中,一种或多种延长释放吡非尼酮丸剂(例如,延长释放片剂、缓释片剂)施用约10-25天、约10-12天、约12-14天、约14-15天、约15-20天、约20-30天、约20-25天、约25-30天、约30-35天、约35-40天、约40-45天、约45-50天、约50-55天、约55-60天、约55-60天、约60-65天、约65-70天、约70-75天、约75-80天、约80-85天、约85-90天、约90-95天、或约95-10天。在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)施用约10-20天、约20-30天、约30-40天、约40-50天、约50-60天、约60-70天、约70-80天、约80-90天、或约90-10天。在某些实施方案中,一种或多种缓释吡非尼酮丸剂(例如,缓释片剂)施用约10至约90天。

[0141] 吡非尼酮配制剂的药代动力学特性

[0142] 在某些实施方案中,配制成延长释放或缓释丸剂(例如,延长释放或缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量在施用后观察到的最大或峰值浓度(C_{max})在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量在施用后观察到的最大或峰值浓度(C_{max})在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至10.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量的最大或峰值浓度(C_{max})在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至2.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约1.5 $\mu\text{g/mL}$ 至3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约2.0 $\mu\text{g/mL}$ 至3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约2.5 $\mu\text{g/mL}$ 至3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约3.0 $\mu\text{g/mL}$ 至4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、或约2.0 $\mu\text{g/mL}$ 至4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、或约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至10.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量的最大或峰值浓度(C_{max})为约 $2.478 \pm 0.66 \mu\text{g/mL}$ 。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量在施用后观察到的最大或峰值浓度(C_{max})在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至10.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量的最大或峰值浓度(C_{max})在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至2.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约1.5 $\mu\text{g/mL}$ 至3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约2.0 $\mu\text{g/mL}$ 至3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约2.5 $\mu\text{g/mL}$ 至3.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、约3.0 $\mu\text{g/mL}$ 至4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、或约2.0 $\mu\text{g/mL}$ 至4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间、或约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至10.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的第一剂量的最大或峰值浓度(C_{max})为约 $2.478 \pm 0.66 \mu\text{g/mL}$ 。

[0143] 在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 在约0.5小时至8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 在约1.5小时至8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 在约3.0小时至约3.5小时之间、约3.0小时至约4.0小时之间、约4.0小时至约5.0小时之间或约3.0小时至约5.0小时之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 为约 3.500 ± 1.28 小时。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 在约0.5小时至8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 在约1.5小时至8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 在约3.0小时至约3.5小时之间、约3.0小时至约4.0小时之间、约4.0小时至约5.0小时之间或约3.0小时至约5.0小时之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 T_{max} 为约 3.500 ± 1.28 小时。

[0144] 在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 AUC_{0-t} 在约 $10.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 至约 $25.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 之间或在约 $10.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 至约 $30.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 AUC_{0-t} 在约 $10.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 至约 $30.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)的所施用的吡非尼酮的 AUC_{0-t} 为约 $21.213\pm 8.07\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 AUC_{0-t} 在约 $10.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 至约 $25.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 之间或在约 $10.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 至约 $30.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 AUC_{0-t} 在约 $10.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 至约 $30.0\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的 AUC_{0-t} 为约 $21.213\pm 8.07\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$ 。

[0145] 在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的所施用的吡非尼酮的半衰期($T_{1/2}$) 在约1.6小时至约8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的所施用的吡非尼酮的半衰期($T_{1/2}$) 在约2.0小时至约8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成缓释丸剂(例如,缓释片剂)中的所施用的吡非尼酮的半衰期($T_{1/2}$) 为约 4.832 ± 3.2 小时。配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的半衰期($T_{1/2}$) 在约1.6小时至约8.0小时之间。在某些实施方案中,配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的半衰期($T_{1/2}$) 在约2.0小时至约8.0小时之间。配制成延长释放丸剂(例如,延长释放片剂)的所施用的吡非尼酮的半衰期($T_{1/2}$) 为约 4.832 ± 3.2 小时。

[0146] 在另一方面,提供了本文所述的试剂盒,其包括包含本文所述的吡非尼酮药物组合物的第一容器。在某些实施方案中,本文所述的试剂盒进一步包括使用试剂盒中包括的吡非尼酮药物组合物的说明书。本文所述的试剂盒还可以包括监管机构如美国食品和药物管理局(FDA)所要求的信息。在某些实施例中,试剂盒中包括的信息是处方信息。在某些实施方案中,试剂盒和说明书提供用于治疗COVID-19(例如,在对速释吡非尼酮具有禁忌症的受试者中,例如患有肝病、肝损害、肝损伤)和/或预防由病毒导致的病毒血症(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)),用于治疗 and/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗 and/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV))感染,和/或用于治疗 and/或预防由感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的ARDS;抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的炎症反应,降低一种或多种炎症标志物(例如,C-反应蛋白、铁蛋白、LDH)在具有由病毒导致的病毒血症的有此需要的受试者中的升高水平,和/或抑制由一种或多种促炎细胞因子(例如,TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-12)引起的级联反应,所有这些都在有此需要的受试者(例如,目前或之前感染由病毒导致的病毒血症,或目前患有或之前患有COVID-19的受试者)中进行。

[0147] 在某些实施方案中,提供了包含吡非尼酮药物组合物(例如,缓释吡非尼酮配制剂,例如缓释丸剂(例如,包含约100mg至约850mg的吡非尼酮和一种或多种赋形剂的缓释片剂)的试剂盒,用于治疗COVID-19,用于治疗 and/或预防由病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病

毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)) 导致的病毒血症,用于治疗和/或预防病毒血症诱发的疾病(例如,由SARS-CoV-2导致),用于治疗和/或预防病毒(例如,RNA病毒,例如,冠状病毒(例如,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)) 感染,和/或用于治疗和/或预防由感染原(例如,病毒,例如,RNA病毒)感染导致的ARDS。在某些实施方案中,提供了包含以下的试剂盒:包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂的药物组合物,用于治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、病毒感染和/或由感染原感染导致的ARDS;以及将药物组合物施用于受试者或与生物样品接触的说明书。

[0148] 示例性实施方案

[0149] 实施方案1.在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0150] 实施方案2.在有此需要的受试者中治疗或预防病毒血症诱发的疾病的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0151] 实施方案3.在有此需要的受试者中治疗COVID-19和/或由其SARS-CoV-2变体导致的COVID-19疾病的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0152] 实施方案4.在有此需要的受试者中治疗或预防病毒感染的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0153] 实施方案5.在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的炎症反应的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0154] 实施方案6.在有此需要的受试者中抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的级联反应的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0155] 实施方案7.在患有由病毒导致的病毒血症的有此需要的受试者中降低一种或多种炎症标志物的升高水平的方法,该方法包括向受试者施用吡非尼酮。

[0156] 实施方案8.实施方案1-7中任一项的方法,其中吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放丸剂,其中一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

[0157] 实施方案9.实施方案1-8中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含约100mg至约850mg的吡非尼酮。

[0158] 实施方案10.实施方案1-9中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含约600mg的吡非尼酮。

[0159] 实施方案11.实施方案1-10中任一项的方法,其中来自一种或多种延长释放丸剂的第一剂量的 $C_{\max}$ 在约1.0 μ g/mL至10.0 μ g/mL之间。

[0160] 实施方案12.实施方案1-11中任一项的方法,其中来自一种或多种延长释放丸剂的第一剂量的 $C_{\max}$ 在约1.0 μ g/mL至4.0 μ g/mL之间。

[0161] 实施方案13.实施方案1-7中任一项的方法,其中吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

[0162] 实施方案14.实施方案1-8或13中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含约100mg至约850mg的吡非尼酮。

[0163] 实施方案15.实施方案1-9或14中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含约600mg的吡非尼酮。

[0164] 实施方案16.实施方案1-10或15中任一项的方法,其中来自一种或多种缓释丸剂的第一剂量的 $C_{\max}$ 在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至10.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。

[0165] 实施方案17.实施方案1-11或16中任一项的方法,其中来自一种或多种缓释丸剂的第一剂量的 $C_{\max}$ 在约1.0 $\mu\text{g/mL}$ 至4.0 $\mu\text{g/mL}$ 之间。

[0166] 实施方案18.实施方案1-17中任一项的方法,其中 $T_{\max}$ 在约1.5小时至8.0小时之间。

[0167] 实施方案19.实施方案1-18中任一项的方法,其中 $T_{\max}$ 在约3.0小时至约5.0小时之间。

[0168] 实施方案20.实施方案1-19中任一项的方法,其中 AUC_{0-t} 在约10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{小时/mL}$ 至约30.0 $\mu\text{g}\cdot\text{小时/mL}$ 之间。

[0169] 实施方案21.实施方案1-20中任一项的方法,其中半衰期($T_{1/2}$) 在约1.6小时至约8.0小时之间。

[0170] 实施方案22.实施方案7-21中任一项的方法,其中一种或多种赋形剂包含选自下组的一种或多种赋形剂:压缩粘合剂、稀释剂、崩解剂、包衣剂、速率控制聚合物、抗结块剂、吸附剂、润滑剂和助流剂。

[0171] 实施方案23.实施方案7-22中任一项的方法,其中一种或多种赋形剂中的至少一种赋形剂选自下组:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、微晶纤维素、二氧化硅和硬脂酰富马酸钠。

[0172] 实施方案24.实施方案7-23中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含:

[0173] a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;

[0174] b) 微晶纤维素;

[0175] c) 低粘度HPMC;

[0176] d) 高粘度HPMC;

[0177] e) 二氧化硅;和

[0178] f) 硬脂酰富马酸钠。

[0179] 实施方案25.实施方案7-23中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含:

[0180] a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;

[0181] b) 微晶纤维素;

[0182] c) 低粘度HPMC;

[0183] d) 高粘度HPMC;

[0184] e) 二氧化硅;和

[0185] f) 硬脂酰富马酸钠。

[0186] 实施方案26.实施方案7-23或25中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含:

[0187] a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;

[0188] b) 约100mg至125mg的微晶纤维素;

- [0189] c) 约50.0mg至100.0mg的低粘度HPMC;
- [0190] d) 约30.0mg至50.0mg的高粘度HPMC;
- [0191] e) 约5.0mg至10.0mg的二氧化硅;和
- [0192] f) 约5.0mg至10.0mg的硬脂酰富马酸钠。
- [0193] 实施方案27.实施方案1-24中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂被配制成片剂、胶囊剂或凝胶胶囊剂。
- [0194] 实施方案28.实施方案1-23或25-27中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂被配制成片剂、胶囊剂或凝胶胶囊剂。
- [0195] 实施方案29.实施方案1-23或25-28中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂被配制成片剂。
- [0196] 实施方案30.实施方案1、2或7-29中任一项的方法,其中病毒血症选自下组:原发性病毒血症、继发性病毒血症、主动病毒血症和被动病毒血症。
- [0197] 实施方案31.实施方案1、2或7-30中任一项的方法,其中由病毒导致的病毒血症是由RNA病毒或DNA病毒导致的病毒血症。
- [0198] 实施方案32.实施方案2或7-31中任一项的方法,其中病毒血症诱发的疾病是由病毒感染导致的。
- [0199] 实施方案33.实施方案5或8-32中任一项的方法,其中炎症反应是由病毒感染诱发的。
- [0200] 实施方案34.实施方案4或8-33中任一项的方法,其中病毒感染是RNA病毒或DNA病毒感染。
- [0201] 实施方案35.实施方案34的方法,其中由RNA病毒导致的病毒血症是由冠状病毒导致的病毒血症。
- [0202] 实施方案36.实施方案34或35的方法,其中RNA病毒感染是冠状病毒感染。
- [0203] 实施方案37.实施方案34-36中任一项的方法,其中冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)。
- [0204] 实施方案38.实施方案34-36中任一项的方法,其中冠状病毒是SARS-CoV-2变体B.1.1.7、B.1.351、B.1.525、B.1.526、P.1、B.1.427、B.1.429和/或具有Q677P和/或L452R突变的SARS-CoV-2变体。
- [0205] 实施方案39.实施方案34-38中任一项的方法,其中冠状病毒导致冠状病毒病2019 (COVID-19)。
- [0206] 实施方案40.实施方案34-38中任一项的方法,其中冠状病毒是严重急性呼吸综合征相关冠状病毒 (SARS-CoV)。
- [0207] 实施方案41.实施方案34-38中任一项的方法,其中冠状病毒是中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV)。
- [0208] 实施方案42.实施方案1-41中任一项的方法,其中受试者发生纤维化。
- [0209] 实施方案43.实施方案1-42中任一项的方法,其中纤维化是肺纤维化或肝纤维化。
- [0210] 实施方案44.实施方案1-43中任一项的方法,其中受试者对标准速释吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。
- [0211] 实施方案45.实施方案1-44中任一项的方法,其中受试者患有肝病、肝损害或肝损

伤。

[0212] 实施方案46.实施方案1-45中任一项的方法,其中受试者患有Pugh-Child评分为A级、B级或C级的肝病。

[0213] 实施方案47.实施方案45或46中任一项的方法,其中肝病是慢性肝病。

[0214] 实施方案48.实施方案1-47中任一项的方法,其中吡非尼酮被配制成为一种或多种延长释放片剂,受试者对标准释放吡非尼酮具有一种或多种肝脏禁忌症;并且一种或多种延长释放片剂中的每一种包含:

[0215] a) 约100mg至约850mg的吡非尼酮;

[0216] b) 约100mg至125mg的微晶纤维素;

[0217] c) 约50.0mg至100.0mg的低粘度HPMC;

[0218] d) 约30.0mg至50.0mg的高粘度HPMC;

[0219] e) 约5.0mg至10.0mg的二氧化硅;和

[0220] f) 约5.0mg至10.0mg的硬脂酰富马酸钠。

[0221] 实施方案49.实施方案1-48中任一项的方法,其包括阻断和/或减少炎症反应。

[0222] 实施方案50.实施方案1-49中任一项的方法,其包括抑制由一种或多种促炎细胞因子引起的炎症反应。

[0223] 实施方案51.实施方案1-50中任一项的方法,其中炎症反应是由一种或多种促炎细胞因子引起的级联反应。

[0224] 实施方案52.实施方案1-51中任一项的方法,其中炎症反应导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0225] 实施方案53.实施方案1-52中任一项的方法,其中受试者具有一种或多种炎症标志物的升高水平。

[0226] 实施方案54.实施方案53的方法,其中一种或多种炎症标志物选自下组:D-二聚体、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)。

[0227] 实施方案55.实施方案1-54中任一项的方法,其中一种或多种炎症标志物包含C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白和乳酸脱氢酶(LDH)。

[0228] 实施方案56.实施方案1-55中任一项的方法,其中受试者具有一种或多种促炎细胞因子的升高水平。

[0229] 实施方案57.实施方案56的方法,其中一种或多种促炎细胞因子选自下组:TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6和/或IL-12。

[0230] 实施方案58.实施方案1-57中任一项的方法,其中受试者具有高病毒负荷和一种或多种炎症标志物的升高水平。

[0231] 实施方案59.实施方案1-58中任一项的方法,其中具有高病毒负荷的受试者具有低水平循环阈值(Ct)。

[0232] 实施方案60.实施方案1-59中任一项的方法,其中受试者患有肺炎。

[0233] 实施方案61.实施方案1-60中任一项的方法,其中受试者患有肺部炎症和/或肺纤维化。

[0234] 实施方案62.实施方案1-61中任一项的方法,其中受试者患有急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0235] 实施方案63.实施方案1-62中任一项的方法,其中受试者患有COVID-19。

[0236] 实施方案64.实施方案1-63中任一项的方法,其中吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放丸剂,其中一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 和/或其SARS-CoV-2变体;并且受试者患有冠状病毒病2019 (COVID-19) 和/或由其SARS-CoV-2变体导致的疾病。

[0237] 实施方案65.实施方案1-63中任一项的方法,其中吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2);并且受试者患有冠状病毒病2019 (COVID-19)。

[0238] 实施方案66.实施方案64的方法,其中受试者对速释吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。

[0239] 实施方案67.实施方案64的方法,其中受试者对标准释放吡非尼酮具有一种或多种禁忌症。

[0240] 实施方案68.实施方案1-67中任一项的方法,其中每日剂量包含每天约400mg至约4800mg的吡非尼酮。

[0241] 实施方案69.实施方案1-68中任一项的方法,其中每日剂量包含每天约800mg至约3000mg的吡非尼酮。

[0242] 实施方案70.实施方案1-69中任一项的方法,其中每日剂量包含每天约1000mg至约2400mg的吡非尼酮。

[0243] 实施方案71.实施方案1-70中任一项的方法,其中一种或多种缓释片剂经口施用每天1至8次。

[0244] 实施方案72.实施方案1-71中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂经口施用每天两次。

[0245] 实施方案73.实施方案1-72中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂施用约十天或更长时间。

[0246] 实施方案74.实施方案1-70中任一项的方法,其中一种或多种延长释放片剂经口施用每天1至8次。

[0247] 实施方案75.实施方案1-70或74中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂经口施用每天两次。

[0248] 实施方案76.如实施方案1-70或75中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂施用约十天或更长时间。

[0249] 实施方案77.实施方案1-70或74-76中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂施用约十四天或更长时间。

[0250] 实施方案78.实施方案1-70或74-76中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂约二十八天或更长时间。

[0251] 实施方案79.实施方案1-73中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂施用约三十天或更长时间。

[0252] 实施方案80.实施方案1-73或79中任一项的方法,其中一种或多种缓释丸剂施用约十天至约三十天。

[0253] 实施方案81.实施方案1-70或74-78中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂施用约三十天或更长时间。

[0254] 实施方案82.实施方案1-70或74-78中任一项的方法,其中一种或多种延长释放丸剂施用约十天至约三十天。

[0255] 实施方案83.实施方案1-70、74-78、81或82中任一项的方法,其包括提供超过12小时的吡非尼酮释放的吡非尼酮配制剂。

[0256] 实施方案84.包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂的药物组合物,用于在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、COVID-19、由其SARS-CoV-2变体导致的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS。

[0257] 实施方案85.实施方案84的药物组合物,其包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂,用于在有此需要的受试者中治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS。

[0258] 实施方案86.实施方案84或85的药物组合物,其中吡非尼酮被配制成一种或多种缓释丸剂,其中一种或多种缓释丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

[0259] 实施方案87.实施方案84或85的药物组合物,其中吡非尼酮被配制成一种或多种延长释放丸剂,其中一种或多种延长释放丸剂中的每一种包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂。

[0260] 实施方案88.实施方案84-87的药物组合物,其中病毒血症诱发的疾病是由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2) 导致的。

[0261] 实施方案89.实施方案84-88的药物组合物,其中病毒感染是SARS-CoV-2感染。

[0262] 实施方案90.实施方案84-89中任一项的药物组合物,其中受试者患有COVID-19。

[0263] 实施方案91.吡非尼酮在有此需要的受试者用于治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、COVID-19、由其SARS-CoV-2变体导致的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS的用途。

[0264] 实施方案92.试剂盒,其用于治疗或预防由病毒导致的病毒血症、病毒血症诱发的疾病、COVID-19、由其SARS-CoV-2变体导致的疾病、病毒感染、和/或由感染原感染导致的ARDS,所述试剂盒包含药物组合物,所述药物组合物包含吡非尼酮和一种或多种赋形剂;和

[0265] 将药物组合物施用于受试者或与生物样品接触的说明书。

实施例

[0266] 为了可以更充分地理解本公开,提出以下实施例。本申请中描述的合成和生物学实例用于说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制其范围。本文提供的配制剂和组合物可以使用本领域已知的方法从容易获得的起始材料制备。例如,本文公开的配制剂和组合物是使用如下公开的用于制备Kitoscell® LP片剂的方法制备的:美国专利申请,U.S.S.N.14/233,600,2014年5月20日提交,2016年8月9日授权为美国专利号9,408,836;美国专利申请,U.S.S.N.15/177,760,2016年6月9日提交,2018年5月8日授权为美国专利号9,962,374;美国专利申请,U.S.S.N.15/831,650,2017年12月5日提交,2019年8月20日授权为美国专利号10,383,862;美国专利申请,U.S.S.N.16/460,407,2019年7月2日提交;和美国专利申请,U.S.S.N.16/544,643,2019年8月19日提交;其中每篇

通过引用并入本文。

[0267] 实施例1. **KITOSCELL**[®] LP作为COVID-19患者的保护剂

[0268] COVID-19的临床恶化部分由于由病毒感染导致的炎症反应。这会导致肺水肿、肺氧转移不良、代偿失调、需要机械呼吸辅助并最终导致许多患者死亡。这依次需要患者住院、转移到重症监护病房 (ICU) 和频繁插管。如果可以预防性地避免或最小化细胞因子风暴,则可以避免ARDS事件和多器官衰竭的级联。

[0269] 临床前和临床药代动力学研究表明口服吡非尼酮被非常迅速地吸收和代谢。在健康成人经口施用后,在标准即刻配制剂中,如果分别在空腹或餐后服用,吡非尼酮在0.5至2小时后达到其血液中的最大水平,其中终末半衰期为约2.5小时 (Rubino等人,2009)。这导致高 C_{max} 水平,而其可以导致降低的耐受性和较差的依从性,以及低 C_{min} ,其可以导致细胞因子水平和炎症的周期性增加。**KITOSCELL**[®] LP提供了降低的 C_{max} 水平、增加的 $T_{1/2}$ 和 C_{min} 以及等效的AUC (参见表1)。降低的 C_{max} 可以避免潜在的不良事件。**KITOSCELL**[®] LP卓越的药代动力学特性,例如,增加的 $T_{1/2}$ 和更高的谷值 (C_{min}),可以维持更恒定的吡非尼酮治疗性水平,并且从而避免可以导致进行性ARDS的间歇性促炎细胞因子级联反应。

[0270] 表1. **KITOSCELL**[®] LP (吡非尼酮XR) 缓释药代动力学

	剂量(mg)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	AUC _{0-t} (µg.h/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
[0271]	KITOSCELL [®] LP 中的 600 mg 吡非尼酮	2.478 ± 0.66	3.500 ± 1.28	21.213 ± 8.07	4.832 ± 3.2
	600 标准配方	10.57 ± 1.78	0.83 ± 0.26	37.03 ± 11.97	1.76 ± 0.40

[0272] **KITOSCELL**[®] LP的药代动力学分析表明,缓释吡非尼酮配制剂 (例如,**KITOSCELL**[®] LP) 可以改善吡非尼酮作为COVID-19患者的预防性和/或治疗性药剂的潜在益处,包括改善抗纤维化并经由细胞因子调节产生有效的抗炎作用,而只有很少的副作用。

[0273] 目的

[0274] 目前公开的研究的目的是评估对COVID-19患者的安全性和结果改善。主要终点是临床严重性评估。次要终点包括:基于标准实验室和临床不良事件监测的安全性;炎症标志物如血清LDH、铁蛋白、CRP、IL-6的变化;SARS-CoV-2病毒载量的变化;和探索性免疫生物标志物。

[0275] 受试者人群

[0276] 纳入标准

[0277] 为了在确诊的住院患者群体中评估**KITOSCELL**[®] LP,符合以下标准的患者被考虑纳入研究:通过聚合酶链反应 (PCR) 或其他商业或公共卫生测定确定的具有实验室确诊的SARS-CoV-2感染的住院患者,或根据临床表现和近期SARS-CoV-2暴露推断SARS-CoV-2感染呈阳性 (待检测结果) 的住院患者。一旦患者同意,可以在测试确认SARS-CoV2感染之前开始给药。

[0278] 为了在确诊的、非住院的患者群体中评估KITOSCELL® LP,符合以下标准的患者被考虑纳入研究:通过聚合酶链反应(PCR)其他商业或公共卫生测定确定的具有实验室确诊的SARS-CoV-2感染的非住院患者,或根据临床表现和近期SARS-CoV-2暴露推定SARS-CoV-2感染呈阳性(待检测结果)的非住院患者。一旦患者同意,可以在测试确认SARS-CoV2感染之前开始给药。

[0279] 除上述外,患者必须是:18岁或以上,能够吞服丸剂并愿意遵守研究评估,能够提供由患者或合法授权代表签署的知情同意书,总胆红素 $\leq 1.5\times$ 正常上限(已知患有吉尔伯特病的患者除外,他们的总胆红素必须 $\leq 3\times$ 正常上限),并且ALT $\leq 5\times$ 正常上限。

[0280] 排除标准

[0281] 如果患者满足以下任何排除标准,则他们被排除在研究之外:在同意之前插管;计划在接下来的7天内使用抗IL-6或抗IL-6R拮抗剂或Janus激酶抑制剂(JAKi)进行治疗;目前正在接受缓解疾病的抗风湿药(DMARD)或其他免疫抑制剂的治疗;需要持续使用剂量高于每天10mg强的松或同等剂量的全身性皮质类固醇疗法;在研究期间怀孕、哺乳或打算怀孕;需要持续使用强CYP1A2抑制剂(例如,氟伏沙明、依诺沙星)进行治疗;和/或计算的肌酐清除率(或估计的肾小球滤过率) $<10\text{ml/min}$ 或需要肾脏替代治疗。

[0282] 分层因素和子集

[0283] 分层因素

[0284] 根据患者住院状态(住院/非住院)和年龄(小于65岁/65岁及以上)对数据进行分层。

[0285] 计划子集

[0286] 分析了各种额外的子集,包括:年龄;基础医疗病况,如肺部疾病、心血管、免疫功能低下、严重肥胖(BMI 40或以上)或癌症;基线炎症标志物;基线血细胞减少;病毒载量;以及合并用药或治疗,如抗病毒药物。

[0287] 预治疗评估和注册

[0288] 基线评估

[0289] 表2中列出了所需的评估。收集额外的护理评估标准数据,如支持资格标准和子集评估。

[0290] 治疗计划

[0291] 研究设计

[0292] 该研究是随机、安慰剂对照的盲法试验,旨在测试COVID-19患者临床结果的安全性和潜在改善。患者以2:1的比例随机分配至活性组和安慰剂组。对于治疗时间表,参见下图1和表2。

[0293] 研究指标:

[0294] 总体而言,365名患者(175人住院和190人走动)参加了试验。“住院(hospitalized)”组也称为“住院患者(in-patient)”或“住院患者(inpatient)”,“走动(ambulatory)”组也称为“门诊患者(out-patient)”或“门诊患者(outpatient)”。在Nutricion研究中心,321名受试者登记(131人住院和190人走动)。最后一位患者在2020年11月登记。在Citi Banamex研究中心,有44人登记(44人住院)。在图2-5的数据中,有241名受试者(约占研究受试者的66%),即131名住院受试者和110名走动受试者的数据,其中一

名受试者来自Citi Banamex研究中心,并且240名受试者来自Nutricion研究中心。图2-5中的数据来自这个241名登记受试者的群体(汇总并随机化,其中活性受试者与安慰剂受试者的比例为2:1)。

[0295] 表2:治疗时间表

事件	基线 ¹	第1周 ⁷	第2周 ⁷	第3周 ⁷	第4周 ⁷	第n周 ⁸
KITOSCELL® LP 或安慰剂		持续 30 天, 或者如果住院, 直到准备好出院*				
SARS-CoV-2 实验室测试 ²	x	第 7 ± 2 天	第 14 ± 2 天	第 21 ± 2 天	第 28 ± 2 天	x ²
H&P/临床评估	x	住院患者每天, 门诊患者每周				x
血氧饱和度	x	住院患者每天, 门诊患者每周				x
生命体征	x	住院患者每天, 门诊患者每周				x
合并症	x					
合并用药	x	每周记录	每周记录	每周记录	每周记录	
根据 SOC 成像	x	如果 SOC	如果 SOC	如果 SOC	如果 SOC	如果 SOC
实验室 ³	x	第 7 ± 2 天	第 14 ± 2 天	第 21 ± 2 天	第 28 ± 2 天	
研究血液 ⁴	x	第 7 ± 2 天	第 14 ± 2 天	第 21 ± 2 天	第 28 ± 2 天	
不良事件评估 ⁵		每周记录	每周记录	每周记录	每周记录	x
临床严重性量表 ⁶	x	x	x	x	x	x
有患者自述症状的药物日志(门诊患者) ⁶		x	x	x	x	x

[0297] 表2脚注:

[0298] 1. 开始治疗后48小时内的基线评估。

[0299] 2. SARS-CoV-2聚合酶链反应(PCR)或其他用于诊断和病毒载量的商业或公共卫生测定。如果测试在基线时待定,则根据临床表现和近期暴露将患者登记为假定阳性。患者必须保持隔离状态,直到发烧消退、呼吸道症状改善并且间隔至少24小时收集到两次连续的阴性检测结果。

[0300] 3. CBC分类、血小板、AST、ALT、总胆红素、肌酐、LDH、铁蛋白、CRP、IL-6 (如果可用)、其他根据护理标准(SOC)的实验室检测

[0301] 3A. CBC分类、血小板、AST、ALT、总胆红素、肌酐、LDH、D-二聚体、铁蛋白、CRP、IL-6 (如果可用)、其他根据SOC的实验室检测

[0302] 4. 免疫相关研究的血液采集

[0303] 5. 在CRF上记录AE

[0304] 6. 参见下文临床严重性评估

[0305] 7. 对于门诊患者评估,如果患者情况稳定且临床上认为没有必要亲自就诊,则通过远程医疗进行就诊,无需实验室和生命体征。收集带有患者报告症状的日志,如果可能的话,以电子扫描或照片的形式收集。

[0306] 8. 如果住院,每周监测持续到出院。如果没有住院,则在研究药物的最后一天后1-4周进行一次评估(可以是远程医疗)。

[0307] *或如果因其他原因延长住院时间,直到COVID-19症状改善且炎症标志物恢复正常。KITOSCELL® LP或安慰剂的施用

[0308] 剂量

[0309] 每天两次,优选在饭后20-30分钟,向患者经口施用两粒丸剂(KITOSCELL® LP或安慰剂)。对于插管患者,每6小时施用一粒丸剂,粉碎并制成浆液通过鼻胃管(NG)管施用。

[0310] 持续时间

[0311] 非住院患者的治疗持续时间总计最长达30天。如果住院,患者将接受治疗,直到他们准备好出院,或者如果住院时间因其他原因而延长,患者将接受治疗,直到COVID-19症状改善并且炎症标志物恢复正常。

[0312] 可评估状态

[0313] 接受至少三天药物治疗的患者被认为是可评估的。

[0314] 继续治疗的标准

[0315] 为了继续治疗,患者必须具有以下标准:ALT $\leq$ 5x正常上限;如果ALT $>$ 3,则总胆红素必须 $\leq$ 1.5x正常上限,已知患有吉尔伯特病的患者除外,他们的总胆红素必须 $\leq$ 3x正常上限;如果患者有肾功能不全,则监测患者的不良事件并考虑调整剂量或停药。

[0316] COVID-19的合并用药和额外治疗

[0317] 患者可以正在接受研究者认为医学上必需的其他药物治疗。患者可以接受研究者认为是标准护理或其他医学必需的任何其他药物。然而,为了患者的安全和本文公开的研究的有效性,考虑以下例外情况。允许对COVID-19进行抗病毒治疗,但避免使用其他研究药物。但是,允许针对COVID-19进行抗病毒治疗或使用其他免疫调节剂(如IL-6或IL-6R拮抗剂)进行抢救治疗,只要临床指示允许并附有日期和特定药物的文件。

[0318] 在KITOSCELL® LP治疗期间不使用强CYP1A2抑制剂(例如,氟伏沙明、依诺沙星)。如果患者病情恶化并给予另一种免疫调节疗法,如抗IL-6或抗IL-6R拮抗剂,则记录日期和具体药物治疗。

[0319] 治疗评估

[0320] 治疗期间和治疗后的评估

[0321] 除了任何研究特定的评估之外,患者还接受标准的护理和临床指示的评估。研究特定的评估如表2所示。

[0322] 选择性研究

[0323] 如表2所示,用于免疫研究的血清的血液(5-15cc)任选地收集在没有添加剂的管(例如标准红顶管)中,离心(例如在2200-2500rpm下10分钟),并将所得的血清转移到几个无菌管(例如冷冻管)中进行冷冻。冷冻管标有患者病例编号和抽取日期。优选地,冷冻管在-60℃以下冷冻。

[0324] 毒性评估

[0325] 使用MedDRA编码评估毒性并按如下5分制分级:1-轻度、2-中度、3-重度、4-危及生命、5-死亡。毒性(终点)的停止规则如下所述。

[0326] 临床严重性评估

[0327] 临床严重性量表

[0328] 在基线和每个治疗后时间点(参见表2),使用5分制评估患者状态,并记录严重性变化的日期。量表定义如下:1-未住院;2-住院,不需要超过20l/min的流量;3-住院,需要超过20l/min的流量(高流量或bipap)但不是有创机械通气;4-住院并接受有创机械通气或ECMO插管;5-死亡。

[0329] 患者报告的症状严重性

[0330] 患者每天在药物日志中记录最高严重性的发烧、发冷、呼吸困难和咳嗽症状。每天记录患者的最高发热并分级如下:无[$<38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)]、轻度[$38-39^{\circ}\text{C}$ ($100.4-102.2^{\circ}\text{F}$)]、中度[$>39-40^{\circ}\text{C}$ ($102.2-104^{\circ}\text{F}$)]、或重度[$>40^{\circ}\text{C}$ ($>104^{\circ}\text{F}$)]。发冷、呼吸困难和咳嗽也由患者分级为无、轻度、中度或重度。

[0331] 终点评估标准

[0332] 以下内容使用被认为具有临床和生物学相关性的附加评估进行评估:治疗后每个严重性级别的患者百分比、稳定改善(例如拔管、断氧和/或出院)的时间、以及患者报告症状严重性的症状持续时间。额外细节参见下文统计注意事项。

[0333] 次要终点

[0334] 次要终点使用以下评估:基于标准实验室和临床不良事件监测的安全性;炎症标志物如血清LDH、铁蛋白、CRP、IL-6的变化;SARS-CoV-2病毒载量的变化;和探索性免疫生物标志物,包括细胞因子。

[0335] 离开研究标准

[0336] 出于以下原因,患者退出进一步的研究治疗:基于治疗医师评估的不可接受的毒性;患者选择退出研究;或研究者将患者退出研究以进行临床判断,如由于缺乏依从性或决定将患者改为不同的治疗。对退出研究的患者在治疗后30天内继续跟进毒性和疾病结果,除非患者退出进一步的跟进数据收集。

[0337] 研究药剂-描述和潜在风险

[0338] **KITOSCELL® LP** (吡非尼酮XR) 片剂在缓释(延长释放)配制剂中含有600mg吡非尼酮。活性成分吡非尼酮[1-苯基-5-甲基-2-(1H)-吡啶酮]是小的合成非肽化学分子,分子量为185.2。其充当细胞因子的选择性调节剂,这种作用赋予它特定的抗炎和抗纤维化特性。

[0339] 吡非尼酮最常见的副作用(比安慰剂大10%或更多)是恶心、消化不良和皮疹。由于光敏性,患者应避免暴露在阳光和日光灯下。应穿戴防晒霜和防护服。如果出现皮疹,可能需要暂时停药。吡非尼酮报告过AST/ALT升高($<3\%$)和非常罕见的(0.1%)胆红素升高。

[0340] 至于安慰剂,安慰剂片剂在物理上与Pirfenidone XR 600mg片剂没有区别,但不含活性成分。关于潜在风险,安慰剂丸剂没有预期的副作用。对含有乳糖和纤维素的片剂中的糖或填充剂可能存在罕见的耐受。

[0341] 统计考虑

[0342] 本文公开的研究是针对快速发展的新型COVID-19疾病的随机、安慰剂对照试验。由于可用信息有限以及这种疾病不断发展的性质,安慰剂患者的预期结果是估计值。该研究旨在评估两个患者群体:1) 确诊住院和2) 确诊未住院。如果患者在疾病进展前服用了六次或更多次药物剂量,则他们在各自的组中是可评估的。在接受少于六个疗程的药物之前

住院的第2组患者,如果他们完成至少六个总疗程,则与第1组一起评估。样本量的统计审查的目标 α 为0.05, β 为0.8。第1组有261名患者,第2组有329名患者,在50%登记时进行中期分析。该研究由独立的临床安全委员会监督,定期审查非盲数据,以确定该研究是否应根据安全性和潜在的临床益处继续进行。样本量是使用比例差异的二项式优势双样本检验(East-5,Cytel)确定的,其中 α 为0.05, β 为0.10,治疗与对照的分配比例为2:1。对于第1组,假设包括对照组中30%的失败发生率提高到治疗组的15%(风险比为0.5)。假设没有失访, $N=354$;236人接受治疗,118人接受对照。对于第2组,假设包括对照组中25%的失败发生率提高到治疗组中的12.5%(风险比为0.5)。假设没有失访, $N=447$;298人接受治疗,149人接受对照。在每次中期分析之前失访或失去评估的患者人数可能会被额外的应计和随机化所取代,每组最多为 N 的20%。具有O'Brien-Fleming边界的Len-Demets支出函数用于预先计划的中期分析,相等的间隔为完成30天治疗或终止治疗后的1/3、2/3和最终应计患者。

[0343] 患者的可评估状态

[0344] 对于毒性评估,包括来自接受至少一剂吡非尼酮的患者的所有研究药物相关毒性。受试者接受至少六剂被认为可评估疗效的药物。

[0345] 主要终点

[0346] 主要终点是如上所述的临床严重性评估。在基线和每个治疗后时间点(参见表2)确定5点临床严重性量表上的患者状态,并记录严重性发生变化的日期。此外,当患者是门诊患者时,每天都会评估患者报告的症状严重性(参见表2)。以下是使用此数据进行的比较:

[0347] 治疗后严重性级别之间转变的患者百分比

[0348] 对于第1组中的可评估患者,主要终点评估安慰剂和治疗之间进展到机械通气或死亡的均值差异。早期数据显示,估计有30%的安慰剂患者会进展到机械通气,10%会死亡。任一后果的进展率降低50%将被视为具有临床意义。此外,还评估了两组达到疾病缓解的患者数量。

[0349] 对于第2组中的可评估患者,主要终点评估安慰剂和治疗之间进展到住院治疗的均值差异。早期数据显示,估计有25%的安慰剂患者会出现进展。住院率降低50%将被视为具有临床意义。此外,还评估了两组达到四个严重性级别中的每一个级别的患者数量和疾病消退的时间。

[0350] 稳定改善的时间

[0351] 比较组间从患者发生严重事件(例如需要住院、氧气或插管)到事件解决(例如出院、断氧、拔管)的时间(以天计)。

[0352] 患者报告症状严重性的症状持续时间

[0353] 如上所述评估患者报告的症状严重性。在每个评估点使用每个研究组的描述性统计分析数据。使用纵向混合模型(SAS中的PROC混合模型)以纵向方式评估两个治疗组之间的症状严重性。该模型允许调查两组症状严重性随时间的变化。

[0354] 子集分析组

[0355] 分析以下子集:年龄;基础医疗病况,如肺部疾病、心血管疾病、免疫功能低下、严重肥胖(BMI 40或以上)或癌症;基线炎症标志物;基线血细胞减少;病毒载量;以及合并用

药或治疗,如抗病毒。

[0356] 安全性评估

[0357] 本文公开的研究评估了 **KITOSCELL®LP**在COVID-19患者中的安全性。比较安慰剂和**KITOSCELL®LP**患者不良事件的发生率和严重性(3级及以上患者的百分比)。使用适当的统计方法比较两组之间的毒性事件比例。将根据年龄、基础医疗病况和合并用药进行子集分析。独立的临床安全委员会根据观察到的不良事件数量与接受治疗的患者数量,评估治疗组和对照组之间潜在毒性不平衡的数据。在存在重大安全问题的情况下,研究指南规定在进一步登记之前提醒申办者并与监管机构讨论数据。总体毒性谱分析基于所有根据实际开始的治疗开始方案治疗的随机患者。该试验的另一个考虑因素是**KITOSCELL®LP**对病毒载量和病毒脱落持续时间的潜在影响。减少炎症反应可能导致病毒载量增加或脱落持续时间更长。因此,在本试验中比较安慰剂和**KITOSCELL®LP**治疗患者的病毒脱落水平和持续时间作为安全终点。

[0358] 次要终点

[0359] 次要终点包括以下:炎症标志物的变化;SARS-CoV-2病毒载量的变化;和探索性免疫生物标志物,包括细胞因子。这些终点的描述性统计和概率分布是使用适当的方法估计的,以生成基线。

[0360] 随机化方案

[0361] 该研究使用块分层随机化方法进行治疗分配。随机化和治疗分配是集中完成的。治疗医师和临床现场人员对治疗分配不知情。

[0362] 研究表明,**KITOSCELL®LP**抑制了COVID-19患者体内增加并可能导致该疾病的更严重症状的促炎介质水平。获得了关于**KITOSCELL®LP**的可行性和潜在益处的重要信息,其中参与该方案的个体患者的预期风险最小。

[0363] 不良事件报告

[0364] 不良事件(AE)是指在开始首次研究治疗剂量后出现的或严重性恶化的任何不良体征、症状或医学状况或经历。研究指南规定,在最后一剂研究药物后30天内报告AE。

[0365] 由于COVID-19导致的住院、住院并发症、ICU入院、插管和死亡在临床严重性评估中被捕获为研究的主要终点,因此不会被报告为严重不良事件(SAE)。

[0366] 额外的SAE报告指南总结在表3中。

[0367] 表3.严重不良事件(SAE)报告指南

事件	向申办人报告
致命或危及生命	24 小时或下一个工作日
- 住院患者住院治疗或延长现有住院治疗 - 进行正常生活功能的能力持续或显著丧失或严重受损 - 先天性异常或出生缺陷。 - 根据研究者的医学判断,可能危及患者并可能需要医疗或手术干预以防止上述结果之一的重要医疗事件。	7 天

[0368]

[0369] 向机构审查委员会报告是根据机构的要求进行的。首席研究员或其指定人员负责向机构审查委员会和申办人报告。

[0370] 异常的实验室值或诊断测试结果如果被认为具有临床意义则构成不良事件。具有临床意义的值必须满足以下一项或多项：需要改变研究药物（例如，剂量调整、中断或永久停药）、需要额外的跟进（即重复实验、额外测试等）、导致合并疗法需要改变（例如，合并药物、疗法或治疗的添加、中断、中止或任何其他变化）的临床症状和/或症候。

[0371] 实施例1的结果

[0372] 图2-5中的数据来自241名登记受试者的群体（汇总并随机化，受试者以2:1的比例施用活性药物与安慰剂），在活性药物/安慰剂（以2:1的比例随机化）施用之后，在以下时间点（基线进入（活性药物/安慰剂施用前）、第2周和第4周）。使用本领域普通技术人员认可的标准参考实验方案获得CRP、铁蛋白和LDH值。循环阈值（cT）水平是根据以下参考文献中公开的实验方案和方法获得的，通过引用并入本文：Rao等人，A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19, Infect Dis. Ther. (2020) 9:573-586。

[0373] 下表4是对于指定数量的患者（“N”）的炎症和预后标志物（铁蛋白、CRP、LDH）的平均值和循环阈值（cT）水平（代表病毒载量）的总结，在施用活性药物/安慰剂后（以2:1的比例随机化）。总体而言，如表4所示，在活性药物/安慰剂（以2:1的比例随机化）施用后的指定时间点，标志物（铁蛋白、CRP、LDH）的平均值降低并且cT升高（表示病毒负荷降低）。

[0374] 表4. 炎症标志物的平均值和循环阈值

[0375] 平均值*

[0376]

	基线	第 2 周	第 4 周
住院患者 CRP	7.93 mg/dL	0.67 mg/dL	1.09 mg/dL
基于 N	60	48	60
门诊患者 CRP	2.4mg/dL	0.49mg/dL	0.3 mg/dL
基于 N	34	35	38 (没有记录 4 名受试者的基线实验室值)
住院患者铁蛋白	776.25 ng/mL	374.53 ng/ml	224.33 ng/mL
基于 N	54	49	55 (没有记录 1 名受试者的基线实验室值)
门诊患者铁蛋白	256.48 ng/mL	206.02 ng/mL	142.55 ng/mL
基于 N	38	35	38

住院患者 LDH	302 U/L	206 U/L	194 U/L
基于 N	58	50	60 (没有记录 2 名受试者的基线实验室值)
门诊患者 LDH	203 U/L	163 U/L	161 U/L
基于 N	38	36	38

住院患者 cT	27.15	30.58	
基于 N	20	20	
门诊患者 cT	26.65	29.7	
基于 N	20	17	

[0377] *表4中的平均值基于可在基线、第2周和/或第4周的数据之间进行比较的可用数据

[0378] 通过cT测量的病毒负荷(循环阈值):cT是指在逆转录PCR测试中扩增病毒RNA以达到可检测水平所需的循环数。参见Choudhuri等人,PLOS One,SARS-CoV-2PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality,Dec.31, 2020,///journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0244777.Ct值的增加与起始材料量(例如,病毒负荷)的减少相关。通过20名住院患者和20名门诊患者的可用数据,其中数据得到汇总并以2:1的比例随机分配施用活性药物和安慰剂的受试者,数据显示这些住院患者和门诊患者中的大多数显示cT水平升高。参见图3。一些患者显示cT水平从基线到第2周及以后的显著增加。参见图3。住院患者组和门诊患者组各只有两名患者的cT水平下降。参见图3。总体而言,数据表明,在40名住院患者和门诊患者受试者中,这38名患者的病毒载量随着时间的推移而减少,其中一些患者的病毒载量显示显著降低。参见图3。

[0379] 铁蛋白水平:已观察到铁蛋白是SARS-COV-2疾病严重程度的重要标志物。高水平的铁蛋白与SARS-COV-2疾病的较差预后包括较高的死亡率相关。对于具有指定数量受试者的汇总数据(以2:1的比例随机分配施用活性药物与安慰剂的受试者),数据显示基线时铁蛋白水平显著升高,尤其是在一些住院患者中,铁蛋白水平高达9.5x参考范围的上限(23-336.2ng/ml)。参见图4。在住院患者组中,数据显示所有患者的铁蛋白水平均降低,其中一

些患者的数据显示铁蛋白水平降低多达60%。参见图4。门诊患者组中有四(4)名患者显示铁蛋白水平略有升高,大多数患者的铁蛋白水平显著降低。参见图4。

[0380] C-反应蛋白(CRP)水平:对于具有指定数量受试者的汇总数据(以2:1的比例随机分配施用活性药物与安慰剂的受试者),炎症的CRP标志物显示出与施用活性药物/安慰剂(以2:1的比例随机化)后铁蛋白的降低水平类似的趋势。参见图2。特别是,数据显示CRP水平从基线到第2周和第4周显著降低。参见图2。

[0381] 乳酸脱氢酶(LDH)水平:LDH水平的该数据得到汇总,并具有指定数量的受试者(以2:1的比例随机分配施用活性药物与安慰剂的受试者)。总体而言,住院患者组的基线LDH水平远高于门诊患者组。这与已发表的信息一致,其表明COVID-19患者中升高的LDH水平与严重疾病风险显著增加以及死亡风险增加有关。门诊患者组中有六(6)名患者的水平略高于参考范围(140-270U/L)。数据表明,在施用活性药物/安慰剂(以2:1的比例随机化)后,住院患者组和门诊患者组的所有患者显示LDH水平的显著降低,其中大多数患者恢复正常LDH水平。在跟进时间点(跟进随访),住院患者组中只有两(2)名患者的LDH水平略高于正常上限。因此,LDH数据展示了图2-5中数据的进一步内部一致性,朝着研究人群炎症标志物改善的趋势发展。

[0382] 死亡率水平:在241名登记受试者的人群中,在施用活性药物/安慰剂(以2:1的比例随机化)后,提供了131名住院患者的死亡率数据,这表明总体死亡率较低,为9.2%(131名住院患者中的12名),相比之下墨西哥COVID-19住院患者的总死亡率为约30-60%。参见Antonio Olivas-Martínez等人*PLoS One*.2021,In-hospital mortality from severe COVID-19in a tertiary care center in Mexico City;causes of death,risk factors and the impact of hospital saturation;see Mexican Ministry of Health,Excess Mortality in Mexico,/coronavirus.gob.mx/exceso-de-mortalidad-en-mexico/,访问于2021年4月12日(表明墨西哥的实际死亡率报告不足且接近60%);另参见,Reuters, Mexico's coronavirus death toll is likely 60%higher than confirmed numbers, Mar.29,2021,/www.nbcnews.com/news/latino/mexicos-coronavirus-death-toll-likely-60-higher-confirmed-numbers-rcna531。

[0383] 总之,如图2-5和表4所示,这些汇总的盲化数据表明炎症和预后标志物(铁蛋白、CRP、LDH)以及病毒负荷在施用活性药物/安慰剂(以2:1的比例随机化)后的减少趋势一致。

[0384] 参考文献

[0385] 1.Bhatraju,Pavan K.,Bijan J.Ghassemieh,Michelle Nichols,Richard Kim,Keith R.Jerome,Arun K.Nalla,Alexander L.Greninger,et al.2020.“Covid-19in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series.”*New England Journal of Medicine*,March,NEJMoa2004500.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500.

[0386] 1A.Bruss,M.L.,S.B.Margolin,and S.N.Giri.2004.“Pharmacokinetics of Orally Administered Pirfenidone in Male and Female Beagles.”*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27(5):361-67.<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00612.x>.

[0387] 2.Cain,W.C.,R.W.Stuart,D.L.Lefkowitz,J.D.Starnes,S.Margolin,and S.S.Lefkowitz.1998.“Inhibition of Tumor Necrosis Factor and Subsequent

Endotoxin Shock by Pirfenidone.”International Journal of Immunopharmacology20 (12):685-95.doi.org/10.1016/S0192-0561(98)00042-3.

[0388] 3.CDC COVID-19Response Team,CDC COVID-19Response Team,Stephanie Bialek,Ellen Boundy, Virginia Bowen,Nancy Chow,Amanda Cohn,et al.2020.“Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—United States,February 12-March 16,2020.”MMWR.Morbidity and Mortality Weekly Report 69(12):343-46.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2.

[0389] 4.Gu,Yangkui,Govindarajan Srimathveeravalli,Liqun Cai,Eisuke Ueshima, Majid Maybody,Hooman Yarmohammadi,Yuan-Shan Zhu,et al.2018.“Pirfenidone Inhibits Cryoablation Induced Local Macrophage Infiltration along with Its Associated TGF β 1 Expression and Serum Cytokine Level in a Mouse Model.” Cryobiology 82(June):106-11.doi.org/10.1016/j.cryobiol.2018.03.012.

[0390] 5.Guo,Jingwen,Zhifeng Yang,Qiang Jia,Cunxiang Bo,Hua Shao,and Zhenling Zhang.2019.“Pirfenidone Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis in the Rat Silicosis Model.”Toxicology Letters 300 (January):59-66.doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.10.019.

[0391] 6.Huang,Chaolin,Yeming Wang,Xingwang Li,Lili Ren,Jianping Zhao,Yi Hu, Li Zhang,et al.2020.“Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan,China.”The Lancet 395(10223):497-506.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[0392] 7.King,Talmadge E.,Williamson Z.Bradford,Socorro Castro-Bernardini, Elizabeth A.Fagan,Ian Glaspole,Marilyn K.Glassberg,Eduard Gorina,et al.2014. “A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.”New England Journal of Medicine 370(22):2083-92.doi.org/10.1056/NEJMoal402582.

[0393] 8.Nakazato,Hitoshi,Hisashi Oku,Shoji Yamane,Yuji Tsuruta,and Ryuji Suzuki.2002.“A Novel Anti-Fibrotic Agent Pirfenidone Suppresses Tumor Necrosis Factor- α at the Translational Level.”European Journal of Pharmacology446(1-3):177-85.doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01758-2.

[0394] 9.Oku,Hisashi,Hitoshi Nakazato,Tatsuya Horikawa,Yuji Tsuruta,and Ryuji Suzuki.2002.“Pirfenidone Suppresses Tumor Necrosis Factor- α ,Enhances Interleukin-10 and Protects Mice from Endotoxic Shock.”European Journal of Pharmacology 446(1-3):167-76.doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01757-0.

[0395] 10.Rubino,C.M.,S.M.Bhavnani,P.G.Ambrose,A.Forrest,and J.S.Loutit.2009.“Effect of Food and Antacids on the Pharmacokinetics of Pirfenidone in Older Healthy Adults.”Pulmonary Pharmacology&Therapeutics 22 (4):279-85.doi.org/10.1016/j.pupt.2009.03.003.

[0396] 11.Schaefer,C.J.,D.W.Ruhrmund,L.Pan,S.D.Seiwert,and K.Kossen.2011. “Antifibrotic Activities of Pirfenidone in Animal Models.”European

Respiratory Review 20(120):85-97.doi.org/10.1183/09059180.00001111.

[0397] 12.Selman,Moisés,Talmadge E.King,and Annie Pardo.2001.“Idiopathic Pulmonary Fibrosis:Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy.”Annals of Internal Medicine 134(2):136-51.doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015.

[0398] 13.Sun,Na,Isis E.Fernandez,Mian Wei,Michael Witting,Michaela Aichler,Annette Feuchtinger,Gerald Burgstaller,et al.2018.“Pharmacometabolic Response to Pirfenidone in Pulmonary Fibrosis Detected by MALDI-FTICR-MSI.”European Respiratory Journal 52(3):1702314.doi.org/10.1183/13993003.02314-2017.

[0399] 14.Sun,Na,Isis E.Fernandez,Mian Wei,Yin Wu,Michaela Aichler,Oliver Eickelberg,and Axel Walch.2016.“Pharmacokinetic and Pharmacometabolomic Study of Pirfenidone in Normal Mouse Tissues Using High Mass Resolution MALDI-FTICR-Mass Spectrometry Imaging.”Histochemistry and Cell Biology 145(2):201-11.doi.org/10.1007/s00418-015-1382-7.

[0400] 15.Wang,Zhongliang,Bohan Yang,Qianwen Li,Lu Wen,and Ruiguang Zhang.2020.“Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan,China.”Clinical Infectious Diseases,March,ciaa272.doi.org/10.1093/cid/ciaa272.

[0401] 16.Wu,Chaomin,Xiaoyan Chen,Yanping Cai,Jia'an Xia,Xing Zhou,Sha Xu,Hanping Huang,et al.2020.“Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019Pneumonia in Wuhan,China.”JAMA Internal Medicine,March.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.

[0402] 17.Zhou,Fei,Ting Yu,Ronghui Du,Guohui Fan,Ying Liu,Zhibo Liu,Jie Xiang,et al.2020.“Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan,China:ARetrospective Cohort Study.”The Lancet 395(10229):1054-62.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[0403] 等同物和范围

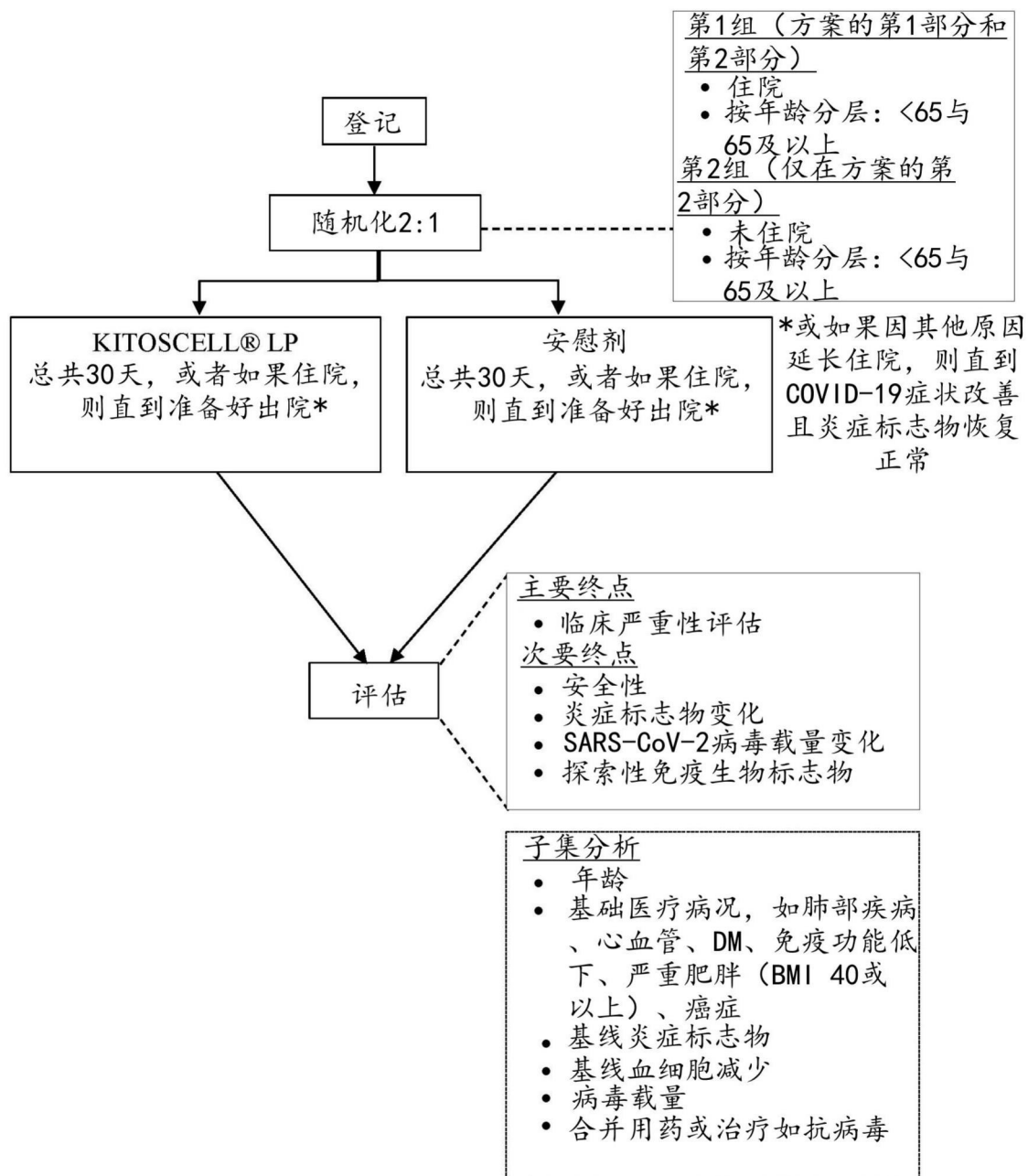
[0404] 在权利要求项中,诸如“一”、“一个”和“该”的冠词可以指一个或多个,除非有相反的指示或从上下文中可以明显看出。如果一个、多于一个或所有组成员存在于、被用于、或以其他方式相关于给定产品或过程,则组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述被视为满足,除非另有相反的指示或从上下文中可以明显看出。本公开包括这样的实施方案,其中该组中恰好有一个成员存在于、被用于或以其他方式相关于给定的产品或过程。本公开包括其中多于一个或所有组成员存在于、被用于、或以其他方式相关于给定产品或过程的实施方案。

[0405] 此外,本公开包括所有变化、组合和排列,其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、元素、条款和描述性术语引入到另一权利要求中。例如,可以修改从属于另一权利要求的任何权利要求,以包括在从属于相同基础权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在元素以列表形式(例如,以马库什组形式)呈现的情况下,还公开

了元素的每个子组,并且可以从组中删除任何元素。应当理解,一般而言,在本公开或本文描述的方面被称为包含特定元素和/或特征的情况下,本文描述的某些实施方案或本文描述的方面由或基本上由此类元素和/或特征组成。为了简单起见,那些实施方案在本文中并没有具体阐述。还应注意的是,术语“包括”和“包含”旨在是开放的并且允许包括额外的元素或步骤。当给出范围时,端点也包括在内。此外,除非另有说明或从上下文和本领域普通技术人员的理解中可以明显看出,否则表示为范围的值可以采用本文所述的不同实施方案中所述范围内的任何特定值或子范围,至范围下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定。

[0406] 本申请涉及各种已授权的专利、公开的专利申请、期刊文章和其他出版物,所有这些都通过引用并入本文。如果任何并入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。此外,落入现有技术范围内的本公开的任何特定实施方案可以被明确排除在任何一项或多项权利要求之外。因为此类实施方案被认为是本领域的普通技术人员已知的,所以即使排除没有在本文中明确阐述,它们也可以被排除。此处描述的任何特定实施方案可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与现有技术存在相关。

[0407] 本领域的技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的具体实施方案的许多等同物。本文描述的本实施方案的范围并不旨在限于以上描述,而是如所附权利要求所阐述。本领域的普通技术人员将理解,在不脱离如所附权利要求所限定的本公开的精神或范围的情况下,可以对本描述进行各种改变和修改。



可评估患者：接受至少3天药物的患者

图1

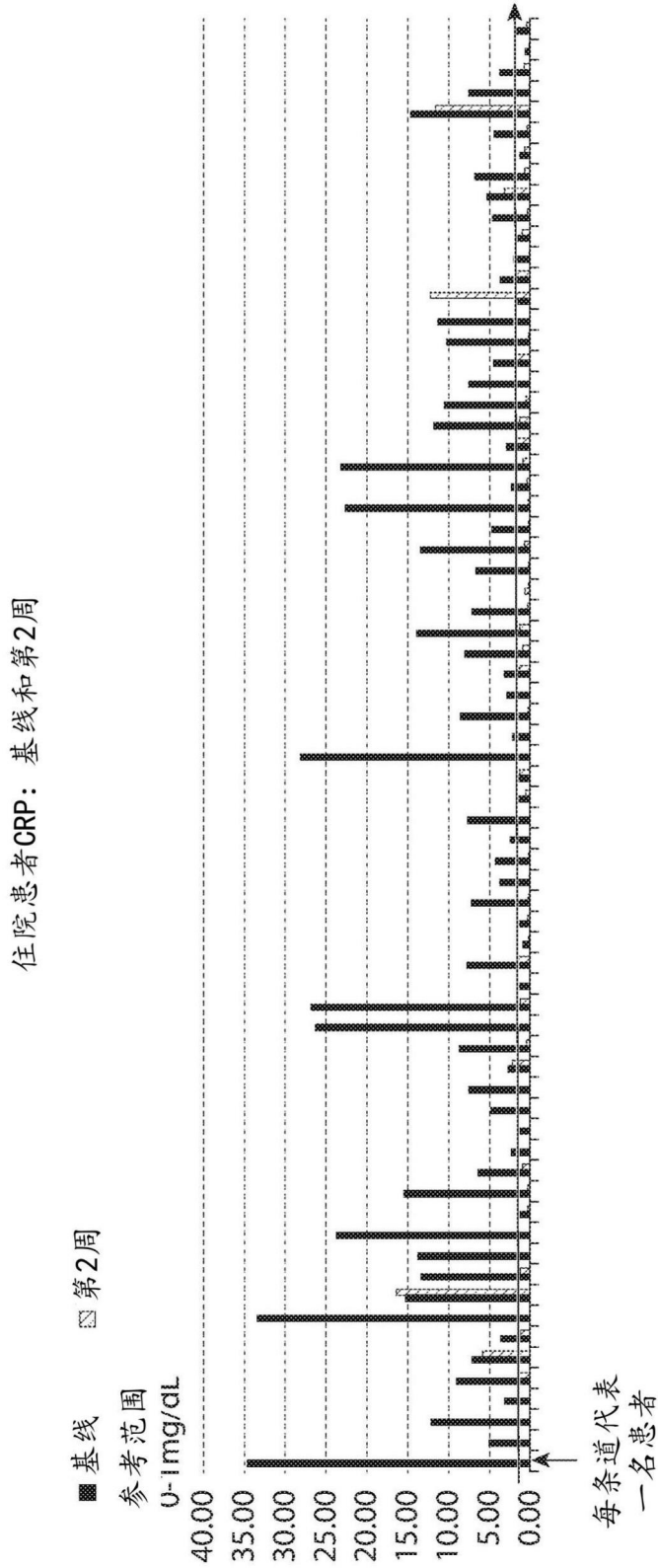


图2A

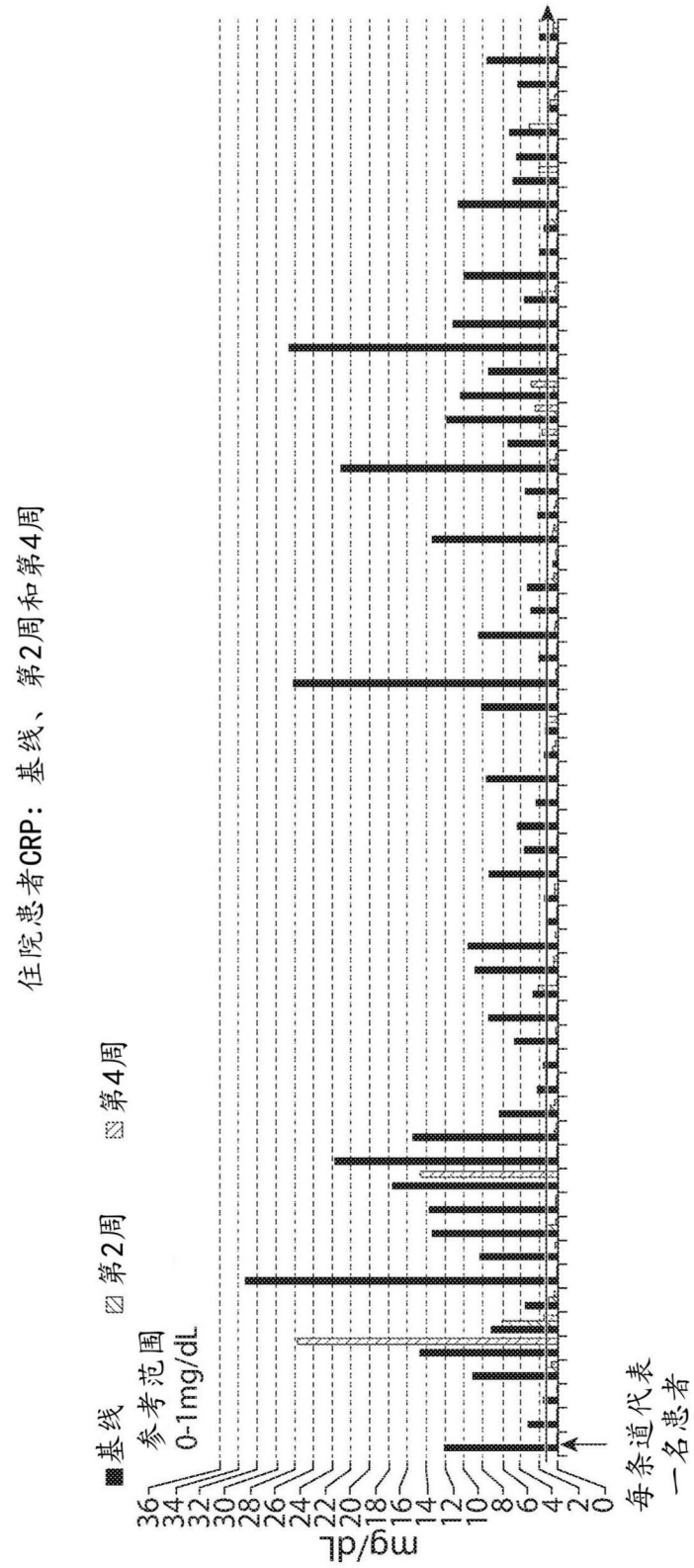


图2B

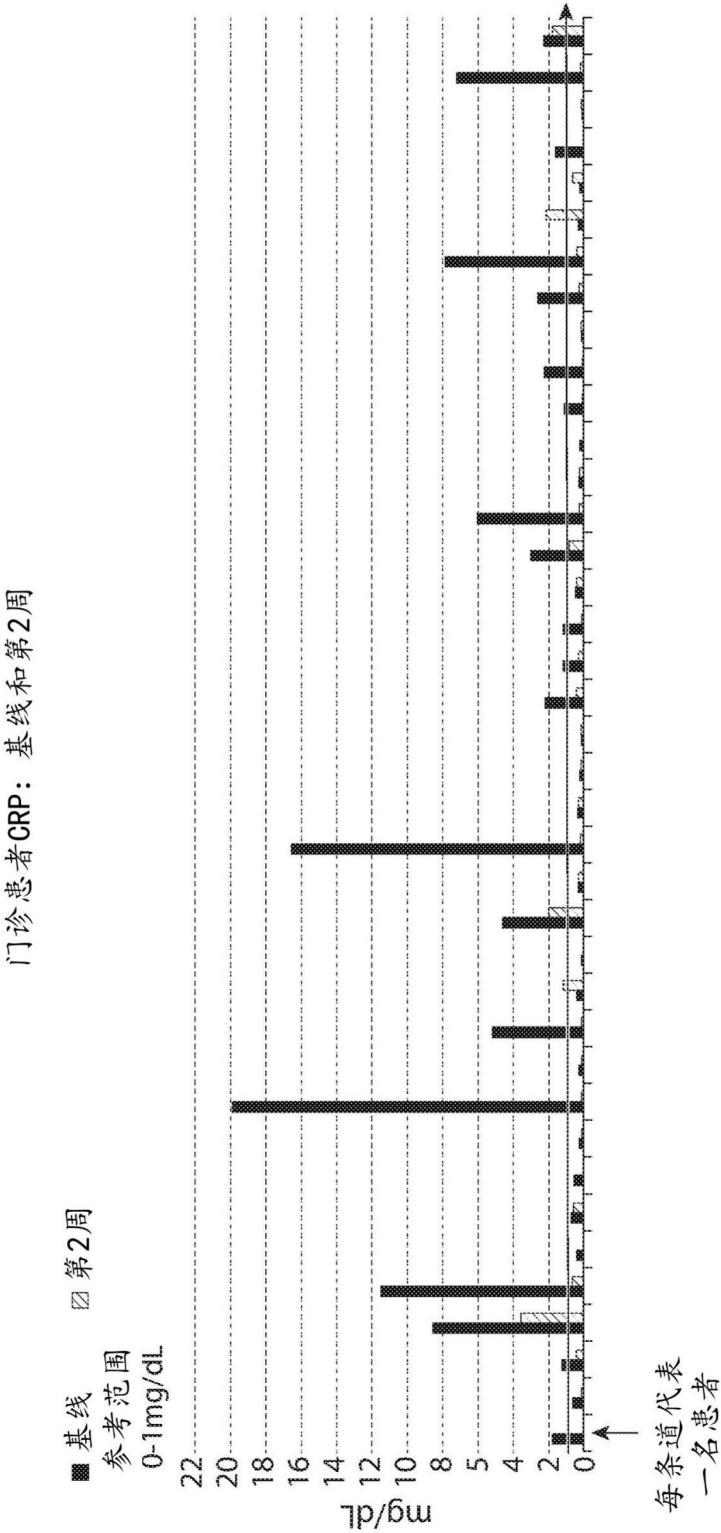


图2C

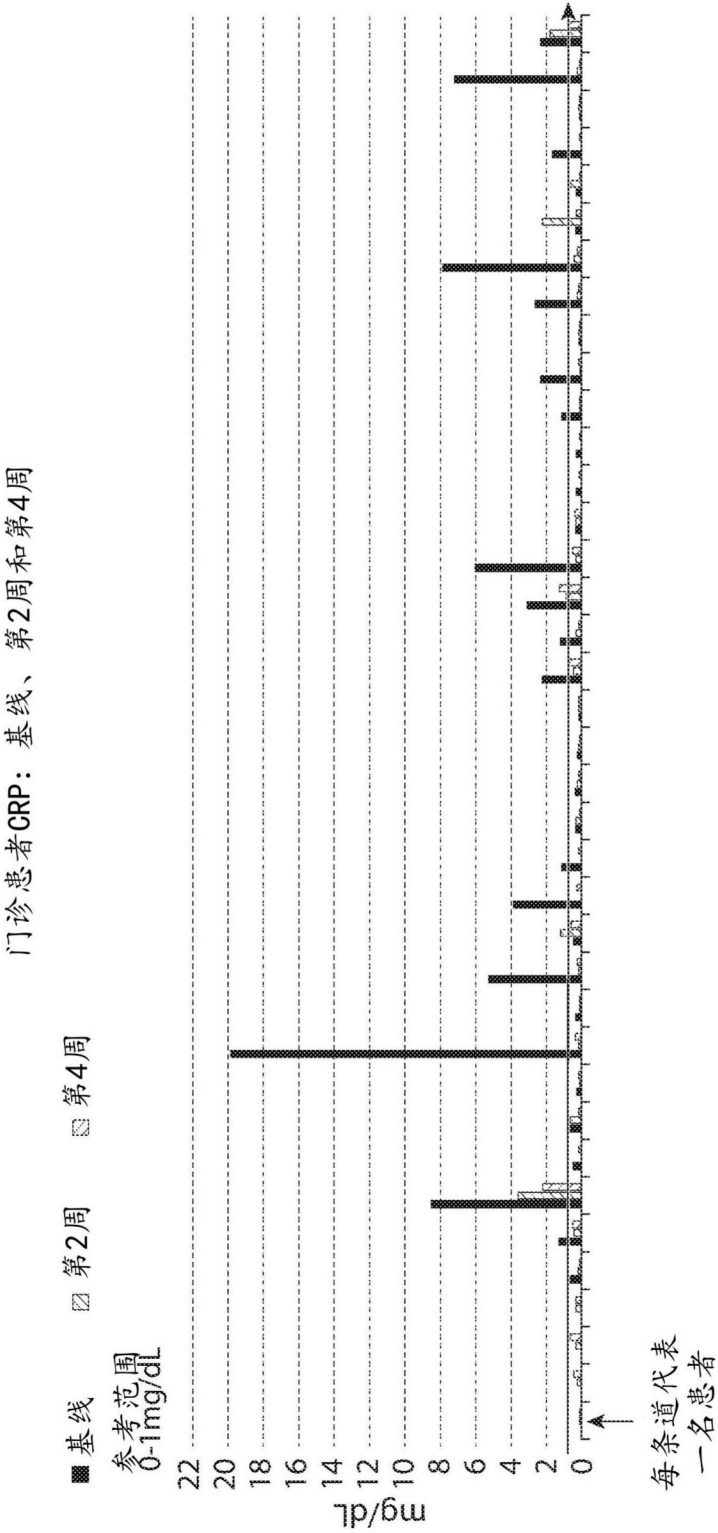


图2D

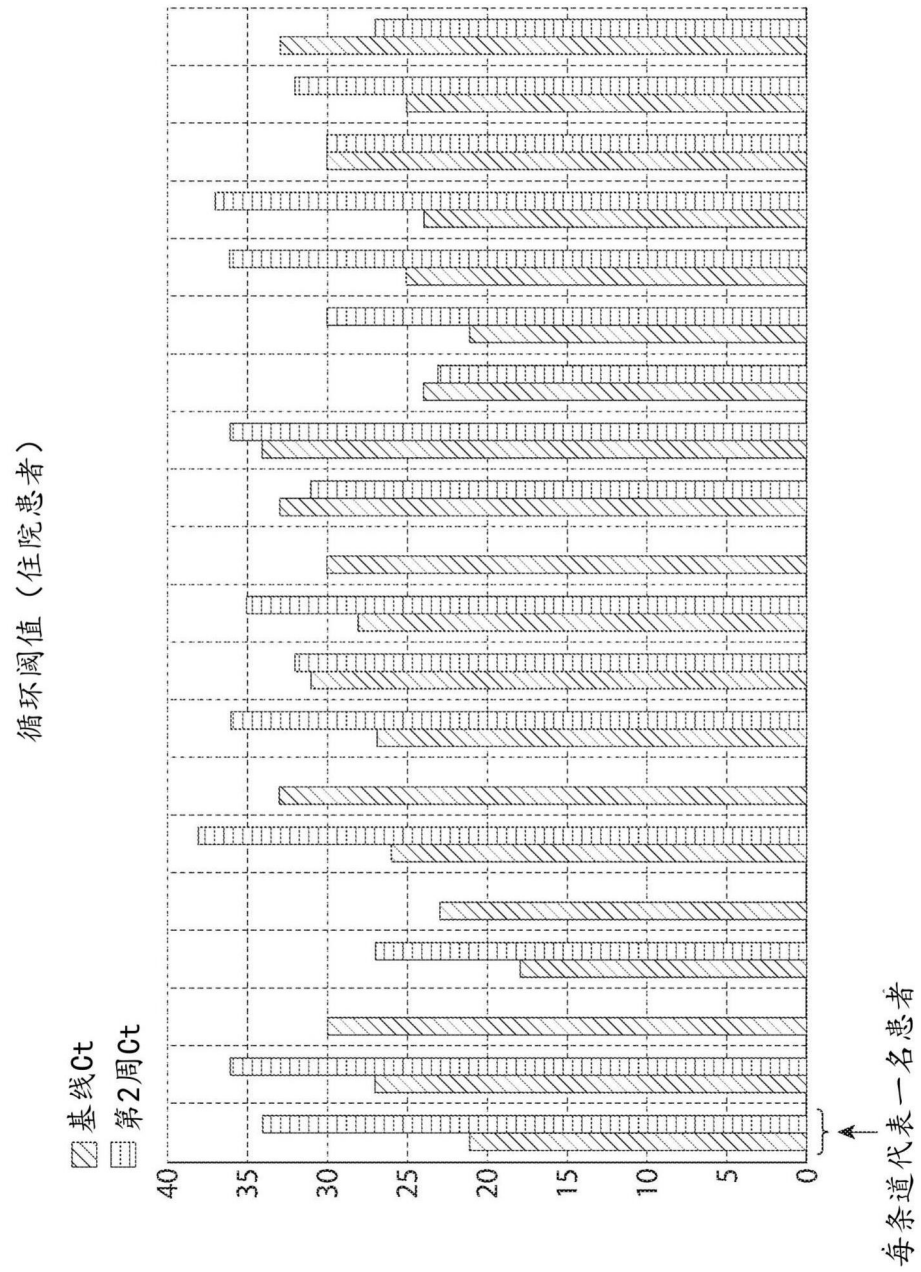


图3A

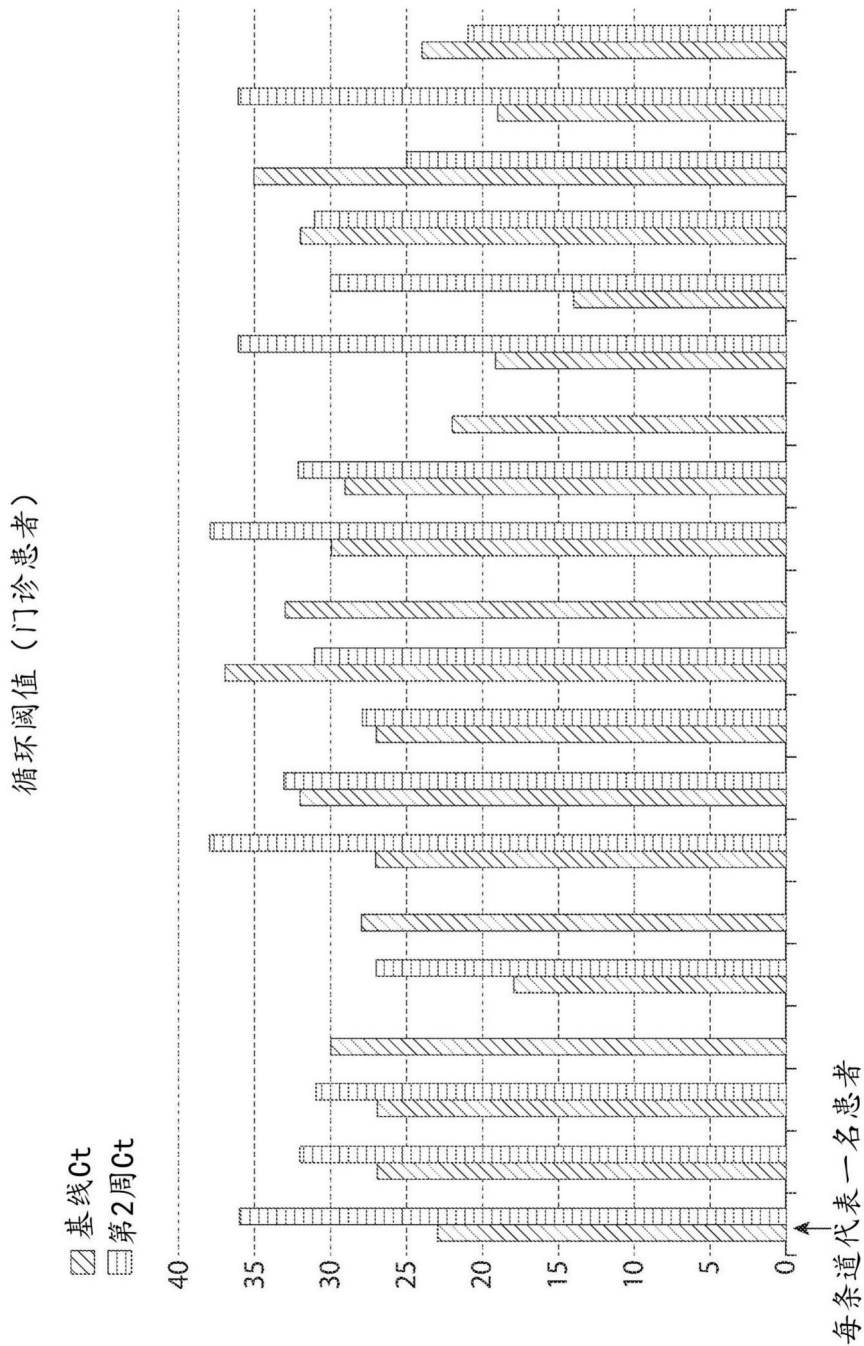


图3B

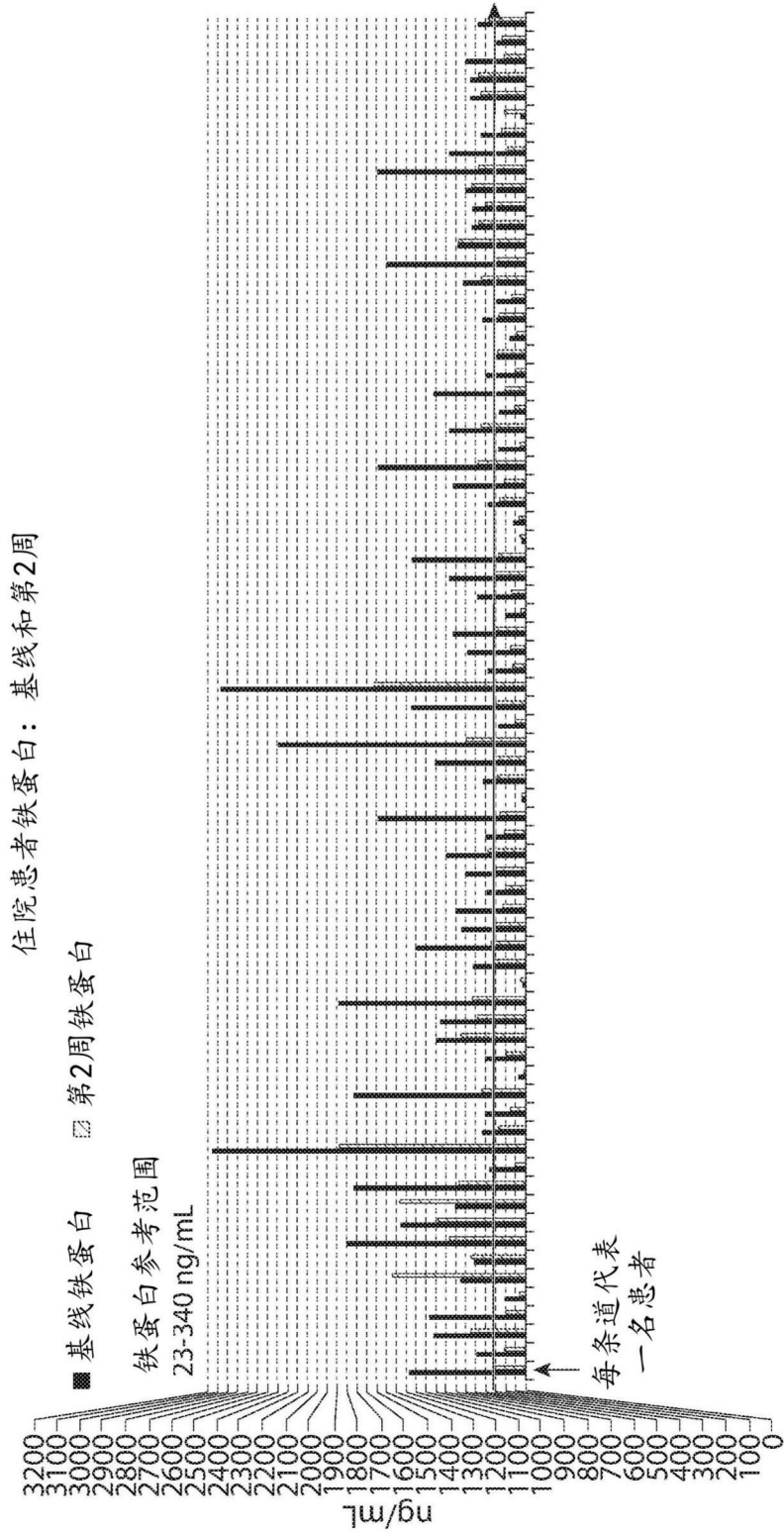


图4A

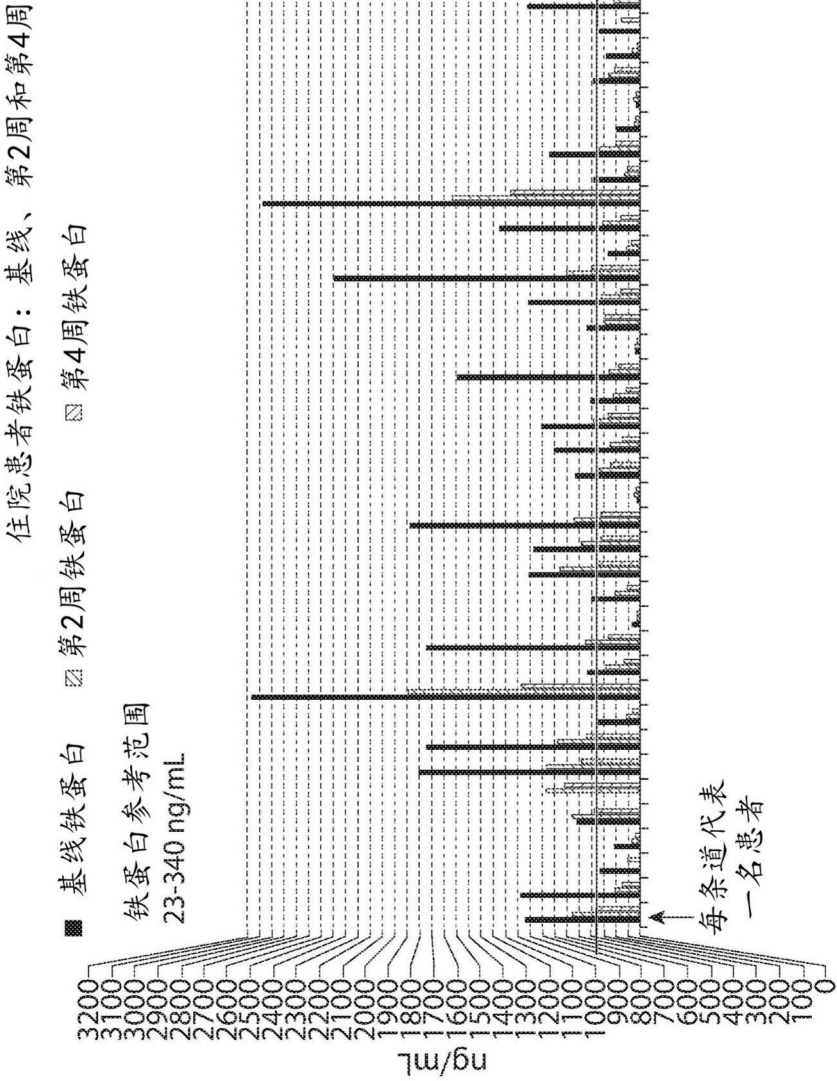


图4B

门诊患者铁蛋白：基线和第2周

■ 基线铁蛋白 ▨ 第2周铁蛋白

铁蛋白参考范围
23-340 ng/mL

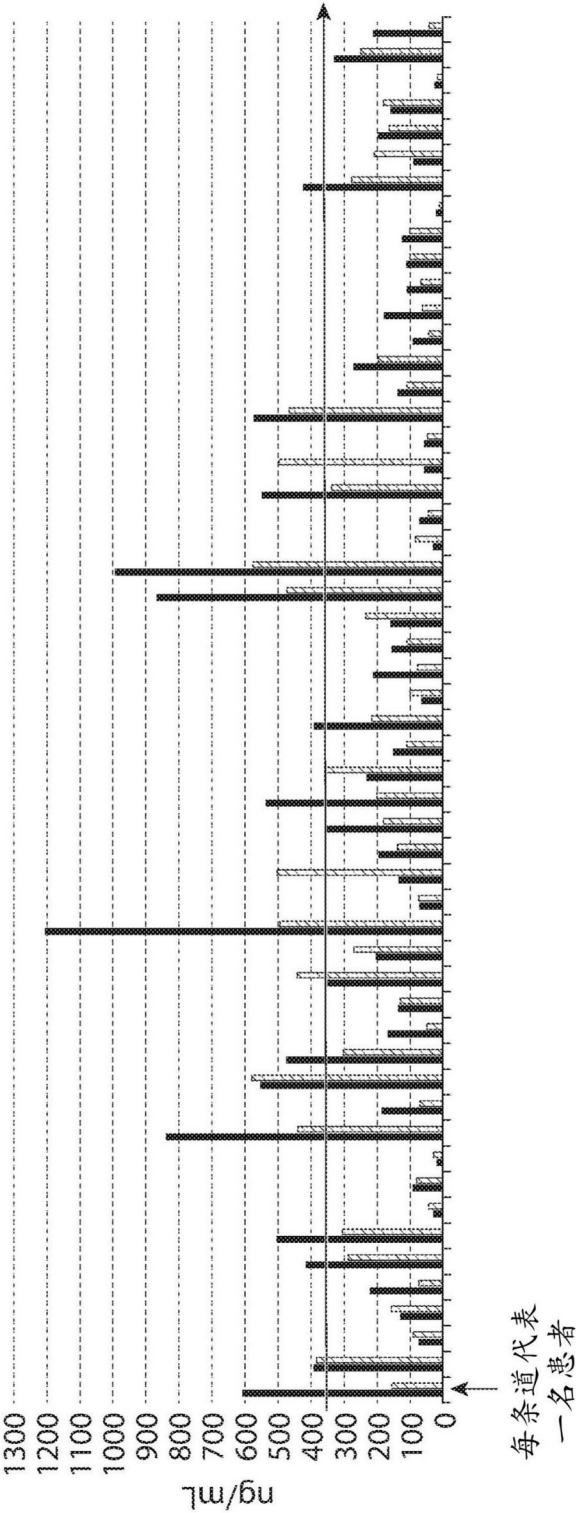


图4C

门诊患者铁蛋白：基线、第2周和第4周

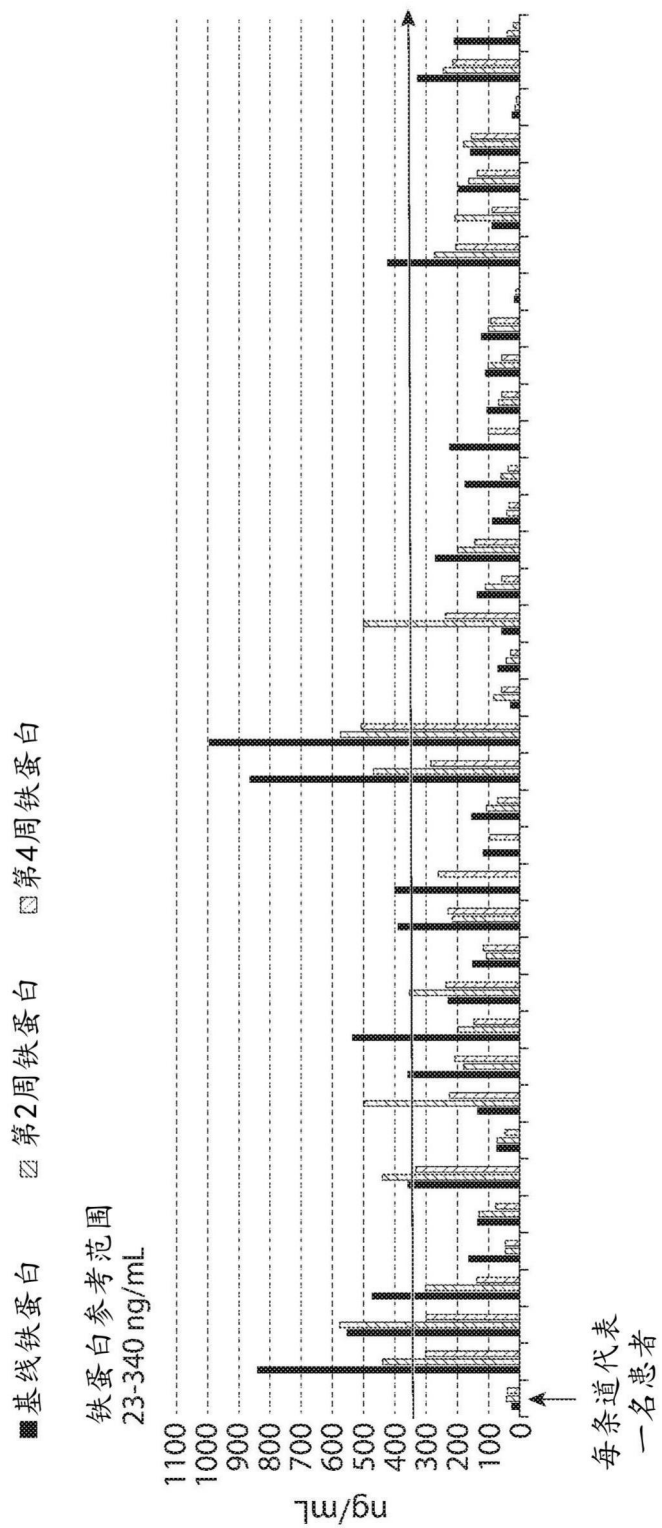


图4D

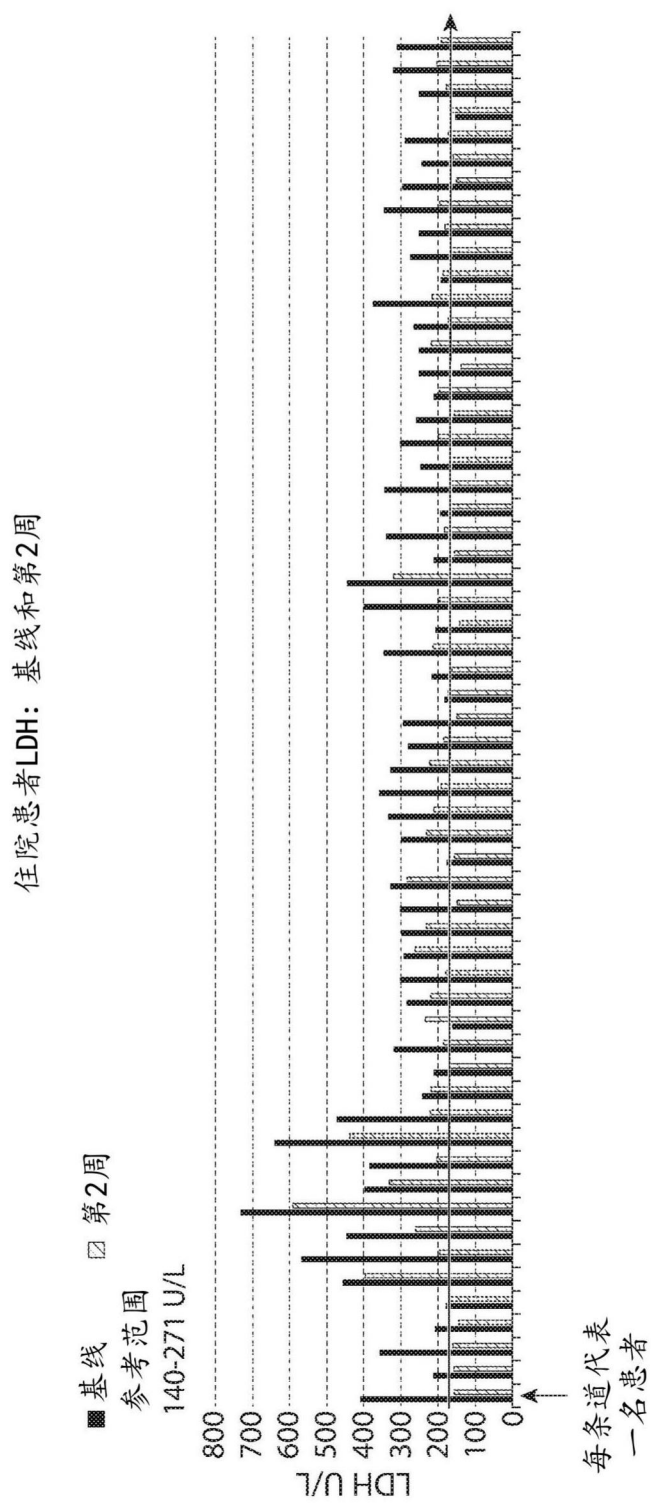


图5A

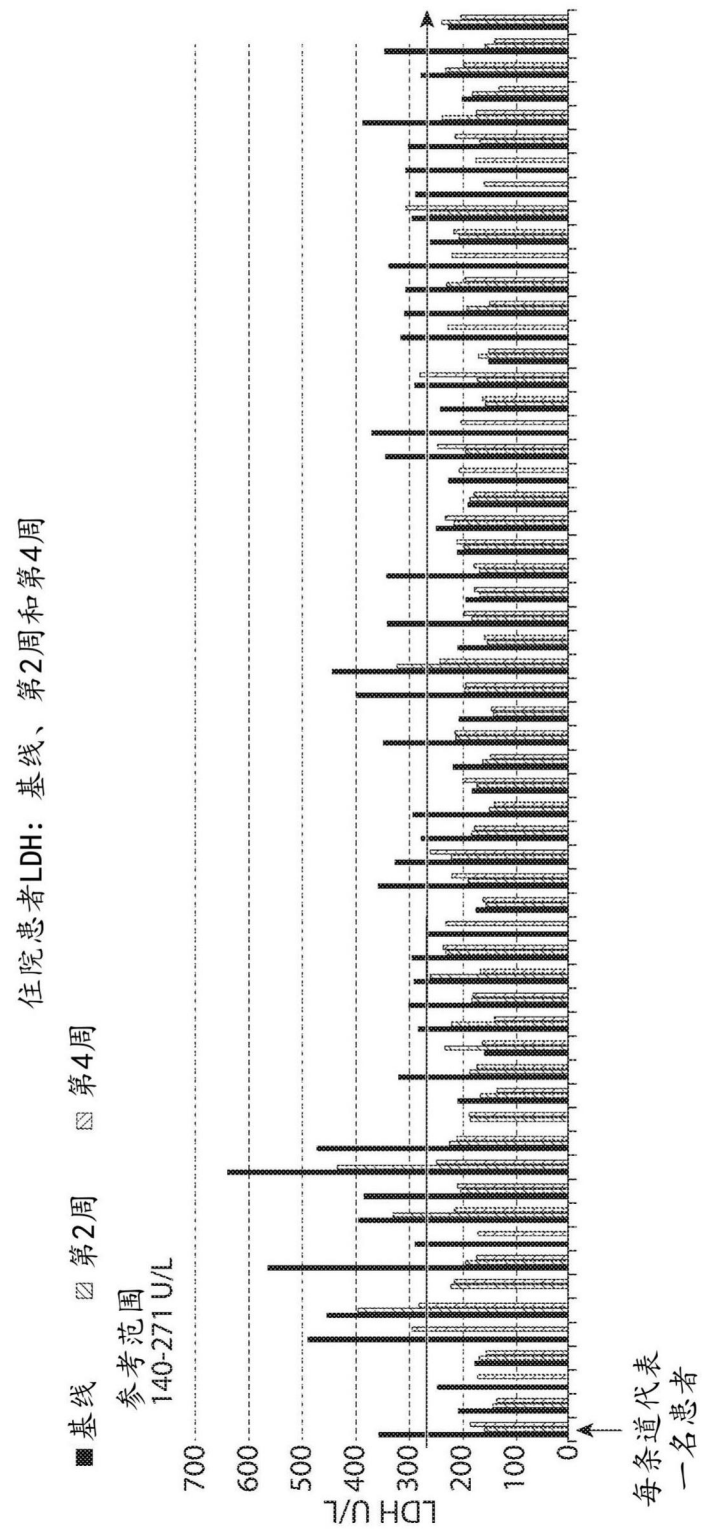


图5B

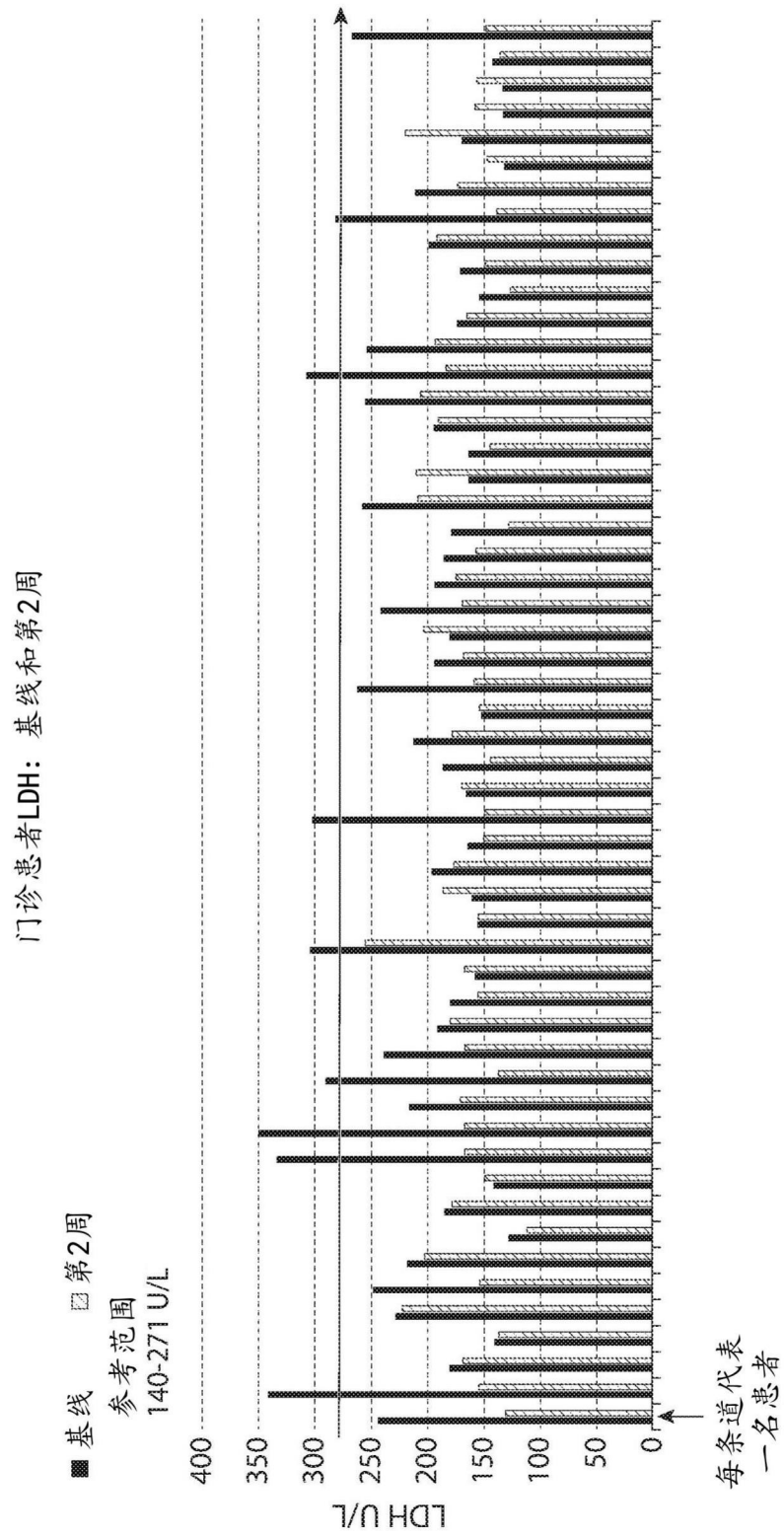


图5C

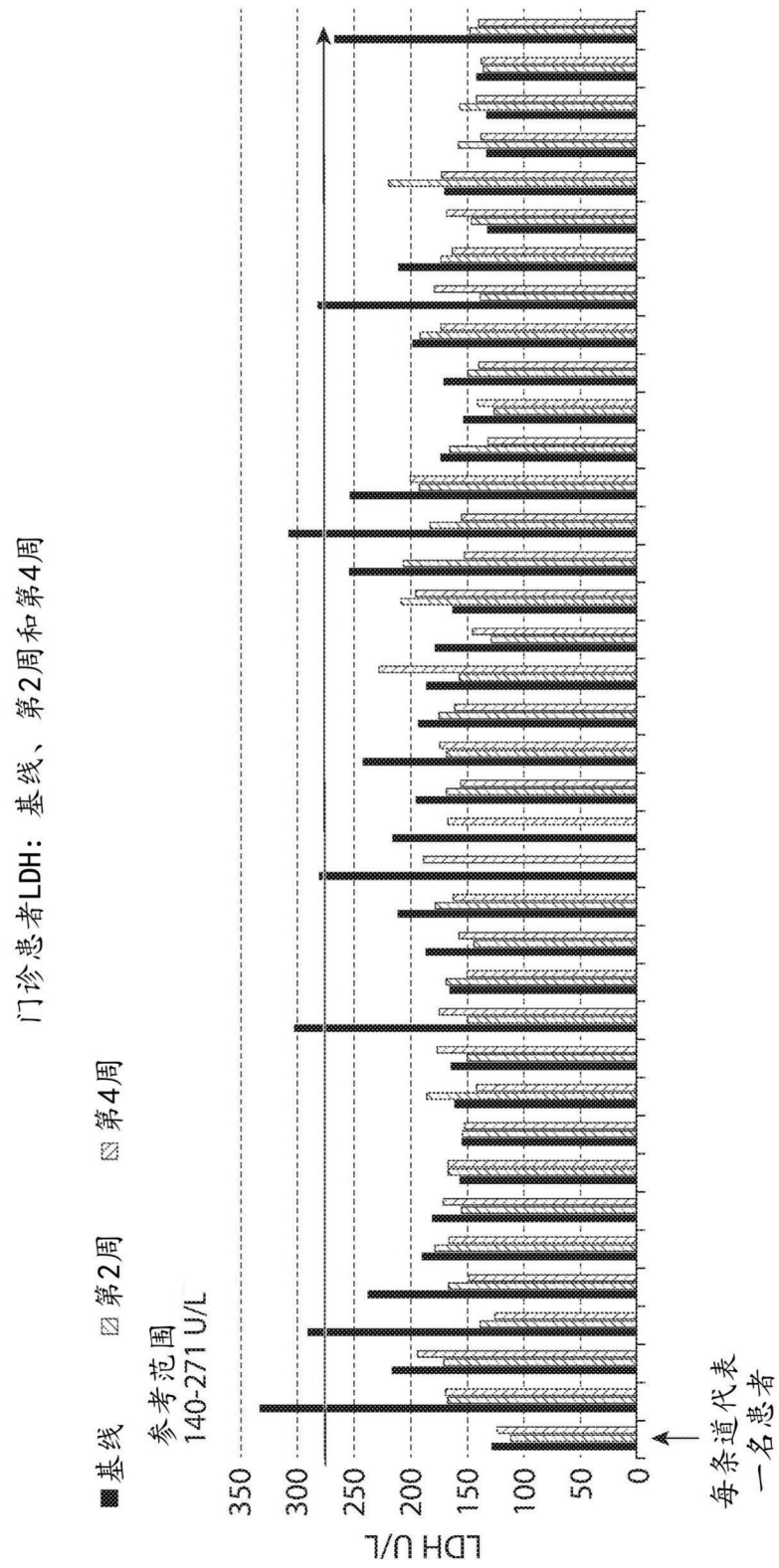


图5D