



(21)申請案號：110132868

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 09 月 03 日

(51)Int. Cl. : *A61K33/06 (2006.01)* *A61K47/36 (2006.01)*
A61K47/34 (2017.01) *A61K9/10 (2006.01)*
A61P31/14 (2006.01) *A61P37/08 (2006.01)*

(30)優先權：2020/09/08 美國 63/075,590
 2020/11/30 美國 63/119,237
 2021/04/12 美國 63/173,816
 2021/08/06 美國 63/230,191

(71)申請人：瑞士商艾爾塔米拉醫療有限公司(瑞士) ALTAMIRA MEDICA AG (CH)
 瑞士

(72)發明人：梅耶 湯馬士 MEYER, THOMAS (CH)；法艾斯 法比歐 FAIS, FABIO (IT)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：4 共 78 頁

(54)名稱

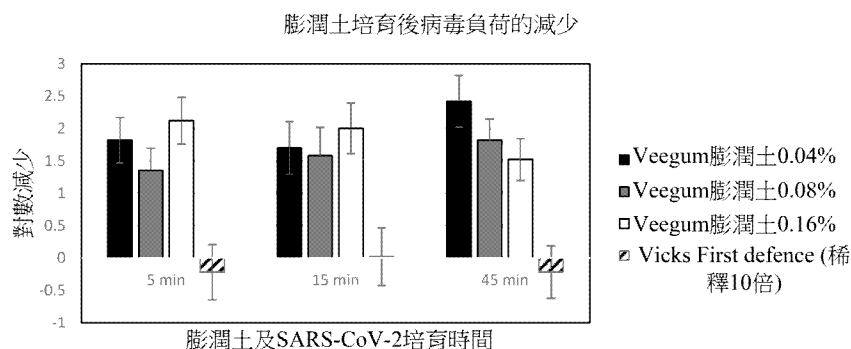
預防感染之組合物

(57)摘要

本發明係關於包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子之水性組合物及治療或預防感染之方法。

The present disclosure relates aqueous composition comprising a mucoadhesive polymer and clay particles and methods of treating or preventing infection.

指定代表圖：



對數	病毒減少
1	90%
1.8	98.42%
2	99%
3	99.90%
4	99.99%

【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

預防感染之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR PREVENTING INFECTION

【中文】

本發明係關於包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子之水性組合物及治療或預防感染之方法。

【英文】

The present disclosure relates aqueous composition comprising a mucoadhesive polymer and clay particles and methods of treating or preventing infection.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

預防感染之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR PREVENTING INFECTION

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 呼吸道病毒感染，諸如流行性感冒及冠狀病毒為全世界呼吸道疾病之顯著病因。流行性感冒在工業化國家每年造成超過250,000人死亡。據估計，1918年的大流行在全世界造成了至少兩千萬人死亡，其係由一種特定流行性感冒病毒株引起的，且特徵為傳播迅速且症狀嚴重。

【0002】 即使不存在大流行，流行性感冒感染亦帶來健康風險及健康成本。平均而言，每年有5%至20%之美國人口感染流行性感冒(通常稱作「流感」)。超過100,000人因流感併發症住院，且約36,000人死亡。一些人，諸如老年人、幼兒及具有某些健康狀況的人(例如免疫功能不全的人)患嚴重流感併發症的風險很高。

【0003】 A型及B型流行性感冒病毒係每年季節性流感流行之主要原因。在流感季節過程中，不同類型(A型&B型)及亞型之A型流行性感冒病毒可在人群中傳播且引起疾病。治療策略之一個特定問題為流行性感冒病毒經由稱作「抗原漂移」之過程不斷改變的事實。因此，去年可能有用的疫苗今年可能不太有效或失效。

【0004】 最近，2019-2020年冠狀病毒2019 (COVID-19)大流行係由嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)引起的。疫情於2019年

12月在中國湖北武漢首次發現，且於2020年3月11日被世界衛生組織(WHO)認定為大流行。截至2020年11月，總體上已報導超過6200萬例COVID-19，導致超過140萬人死亡。

【0005】長期以來，人們一直需要能夠有效預防或抑制傳染性疾病傳播的裝置、組合物及其他療法。解決此問題之嘗試包括戴口罩或呼吸器，且避開或隔離已知或預期患病或攜帶病菌之個體或動物。此類做法在某些國家很常見，在該等國家，遇到受污染之環境(如公共交通或公共聚集場所)的人會戴口罩。

【0006】雖然有許多解決方案可用於在微生物接觸人或動物後殺死微生物，但此類解決方案之有效性取決於在微生物與黏膜結合，由此進入體內且感染個體之前快速識別微生物接觸及施用殺微生物組合物。舉例而言，用抗菌肥皂洗滌可有效殺死手上之病菌；然而，一個人很容易在不經意間觸摸到受污染的表面，且在洗手前將手靠近或放入口或鼻中。

【0007】類似地，對吸入過敏原之過敏反應相當普遍，且困擾著相當大一部分人群—全世界10至30%範圍內的兒童及成人。雖然過敏性症狀可為輕度的，但即使諸如過敏性鼻炎等相對輕度的病狀亦可出現併發症，諸如出現鼻息肉、鼻竇炎、中耳感染等。此外，用於治療過敏之療法(抗組織胺、解充血劑及口服皮質類固醇)可能具有顯著副作用(例如心血管作用、體重增加、失眠、易怒、高血壓、免疫抑制等)，且因此可能不適宜作為長期療法。

【0008】諸如口罩等物理裝置不舒適，且通常對於避免與微生物及過敏原接觸無效。用於殺滅已接觸身體之微生物的解決方案通常對於預防感染無效，因為其為不提供持續保護的間歇性、暫時性選擇。對一種能夠

形成針對空氣傳播病原體(包括微生物及過敏原)之障壁之組合物的需求尚未得到滿足。本發明滿足此需求，以及其他需求。

【發明內容】

【0009】 在一些實施例中，本發明提供一種水性組合物，其包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子。黏膜黏附聚合物可為以下中之一或多者：海藻酸鈉、殼聚醣、瓜爾膠、三仙膠、果膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚(環氧乙烷)、聚(丙烯酸)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407)、Avicel (例如Avicel RC591)及其組合。在一些實施例中，黏膜黏附聚合物為三仙膠。黏土粒子可為以下中之一或多者：高嶺土礦物，諸如高嶺石、瓷土、地開石、珍珠石、多水高嶺土；蛇紋石礦物，諸如蝥蛇紋石、多水高嶺土、纖蛇紋石、葉蛇紋石、纖矽鎂鈦石、鎂鋁蛇紋石、綠錐石、鮡綠泥石、鐵鋁蛇紋石、暗鎳蛇紋石、滑石；葉蠟石；鐵葉蠟石；膨潤石，諸如蒙脫石、貝得石、綠脫石、鋰皂石、皂石、鋅皂石、銅蒙脫石、鎳膨潤石、膨潤土；伊利石礦物，諸如三八伊來石、漂雲母、降解雲母、水雲母、水白雲母、水化伊利石、水化雲母、K-雲母、雲母狀黏土及絹雲母；雲母，諸如偉晶岩、白雲母及金雲母；脆雲母，諸如珍珠雲母及綠脆雲母；海綠石；綠鱗石；綠泥石及蛭石，諸如葉綠泥石、斜綠泥石、鮡綠泥石、鎳綠泥石、鋅鐵綠泥石、頓綠泥石、鋰綠泥石、鋁綠泥石、錳鈣準綠泥石；鎂鋁皮石及海泡石礦物，諸如鎂鋁海泡石；水鋁英石及絲狀鋁英石；混合層黏土礦物，諸如滑石-綠泥石。在一些實施例中，黏土粒子為膨潤土粒子。

【0010】 在一些實施例中，組合物包含約0.1重量%至約3重量%之黏膜黏附聚合物及約0.4重量%至約5重量%之黏土。舉例而言，組合物包含

約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。組合物之pH可為約4至約8，例如約5至約7。在一些實施例中，組合物進一步包含緩衝劑及/或調味劑。在一些實施例中，組合物包括一或多種親脂性賦形劑(例如辛酸/癸酸三甘油酯)。在一些實施例中，組合物包含約0.1重量%至約50重量%親脂性賦形劑。在一些實施例中，組合物不包括親脂性賦形劑。在一些實施例中，組合物包括一或多種保濕劑(例如甘油)。在一些實施例中，保濕劑包含約0.1重量%至約5重量%之組合物。在一些實施例中，組合物包括一或多種黏度調節劑(例如硬脂酸甘油酯)。在一些實施例中，組合物包含約0.1重量%至約50重量%之黏度調節劑。在一些實施例中，組合物包括一或多種防腐劑及/或螯合劑(例如，山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯及/或EDTA二鈉)。在一些實施例中，組合物包含約0.01重量%至約3重量%之防腐劑及/或螯合劑。

【0011】 在一些實施例中，組合物包含一或多種防腐劑。在一些實施例中，組合物之防腐劑重量不超過0.5%。在一些實施例中，組合物不含防腐劑。在一些實施例中，組合物為搖變的。在一些實施例中，組合物展現非牛頓剪切稀化黏度。在一些實施例中，組合物為水溶液或凝膠乳液(水包油凝膠)。

【0012】 在一些實施例中，本發明提供治療或預防個體之感染的方法，其包含向個體之黏膜投與治療有效量之本發明之水性組合物，其中該組合物在黏膜上形成障壁。在一些實施例中，黏膜為鼻、口腔或咽黏膜。在一些實施例中，感染為呼吸道病毒感染。在一些實施例中，呼吸道病毒感染為流行性感冒、鼻病毒、冠狀病毒、呼吸道融合細胞病毒及/或副黏液病毒感染中之一或多者。舉例而言，感染可為選自以下之冠狀病毒感

染：嚴重急性呼吸道症候群-冠狀病毒(SARS-CoV)、中東呼吸道症候群病毒(CoV-MERS)、人HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及HCoV-HKU1。在一些實施例中，冠狀病毒感染為SARS-CoV-2。在一些實施例中，組合物以噴霧或氣溶膠形式，例如經由鼻泵投與。在一些實施例中，組合物包含約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。

【0013】 在一些實施例中，本發明提供預防個體之COVID-19感染的方法，其包含投與治療有效量之本發明之水性組合物，其中該組合物在黏膜上形成障壁。在一些實施例中，組合物捕獲及/或結合至病毒，諸如SARS-CoV-2病毒。在一些實施例中，組合物包含約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1顯示在與膨潤土一起培育5、15及45分鐘之後病毒負荷的減少。對於各時間點，自左向右顯示膨潤土0.04%、膨潤土0.08%、膨潤土0.16%及Vicks First Defense (一種包含羥丙基甲基纖維素(稀釋10倍)之鼻用噴霧)的結果。1-對數減少對應於病毒負荷減少90%，1.8-對數減少對應於減少98.42%，2-對數減少對應於減少99%，且3-對數減少對應於減少99.9%。

【0015】 圖2顯示在不同治療(各n=3)下，在感染重建的人鼻上皮細胞之後於感染後24、48、72及96 h量化的平均SARS-CoV-2病毒效價(具有標準偏差)。每天用以下各者治療細胞培養物：膨潤土調配物F060、相同調配物但不每天洗滌頂側、媒劑F060(-)、膨潤土調配物F049、其媒劑F049(-)、HPMC 5 mg/mL或生理鹽水(主要對照)。未感染之未治療細胞及

經調配物F060治療之未感染細胞充當另外的對照組。在陽性對照組中，可在感染48 h後觀測到明顯的病毒生長且病毒效價經96 h增加至 6.9×10^6 TCID₅₀/mL之平均值。相比之下，在用膨潤土組合物F060治療之鼻上皮細胞中，頂部洗滌之平均病毒效價在48 h ($p < 0.05$)時低於90.0%，且在72及96 h時低於99.2%及99.4% ($p < 0.001$)。在無頂部洗滌之情況下，平均病毒效價在96 h時低於92.4% ($p < 0.001$)。用膨潤土組合物F049治療亦導致病毒效價降低，然而，降低較晚變得明顯且小於F060 (72 h時為61.1%且96 h時為71.8%；不顯著)。媒劑F060(-)及F049(-)似乎對病毒生長及病毒效價無影響。用HPMC治療亦未顯示顯著效果。培養物對照以及用F060治療之未感染培養物看起來不明顯。

【0016】圖3顯示AM-301及羥丙基甲基纖維素(HPMC)粉末在緩解過敏原激發室(ACC)中由暴露於草花粉引起的過敏性鼻炎之症狀方面的比較結果。

【0017】圖4顯示包含膨潤土之凝膠調配物在人鼻黏膜上皮細胞感染後24小時(頂部)或30小時(頂部)緩解已建立之SARS-CoV-2感染的的能力。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0018】本申請案主張2021年8月6日申請之美國申請案第63/230,191號、2021年4月12日申請之美國申請案第63/173,816號、2020年11月30日申請之美國申請案第63/119,237號及2020年9月8日申請之美國申請案第63/075,590號之優先權益，該等申請案各自之內容出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

【0019】本發明係基於以下出人意料的發現：藉由在水性組合物中

以特定量組合某些黏膜黏附聚合物及黏土，該組合物具有流變特性，在施用組合物(例如藉由用組合物噴灑或沖洗鼻或口咽腔)時提供相對較低黏度，但又具有相對較高黏度，可在足夠時間內抵抗纖毛清除或移位以提供治療及/或障壁效果，保護使用者免受病原體或過敏原侵害。此類流變特性包括例如「剪切稀化」或搖變的流體組合物，使得當剪切力可施加於組合物時，黏度變得足夠低以經由此項技術中已知之習知遞送裝置(例如噴霧泵或噴霧瓶、如以引用之方式併入本文中之US 8894604中所描述之「RetroNose」裝置、呼吸致動之加壓計量吸入器(pMDI)等)容易地遞送至患者之鼻或口中，但該組合物在沈積於表面(諸如黏膜表面)上之後快速恢復至較高黏度，因此黏性特性將其結合至黏膜表面且凝膠形成針對病原體之保護性障壁，同時使病原體滅活。不受特定機制束縛，病原體之捕獲或結合可經由與組合物之黏土組分的物理相互作用(諸如離子相互作用)而發生。

【0020】 哺乳動物之鼻、口、腸及體腔之黏膜內襯代表病原微生物或過敏原進入哺乳動物體內之第一障壁，病原微生物或過敏原在該處可引起局部及全身性感染或過敏反應。上皮黏膜內襯形成減少共生生物進入之障壁(Monica Boirivanta及Warren Strober, 「The Mechanism of Action of Probiotics」 *Current Opinion in Gastroenterology* 2007, 23:679-692)。

【0021】 在本申請案中，揭示阻斷、捕獲或中和引起傳染病之微生物接觸或感染黏膜的方法及組合物，其又防止微生物傳播至體內且引起感染。類似地，揭示阻斷或中和被吸入或以其他方式接觸患者之黏膜組織之過敏原的方法及組合物。在各種實施例中，本發明之方法及組合物併入黏膜黏附聚合物及黏土粒子，其可阻斷、捕獲或中和已知會引起感染的微生物。

物(細菌、真菌及病毒)，或吸附、結合或阻斷過敏原接觸患者口腔或鼻黏膜。該方法藉由形成障壁層來保護人類黏膜，且包括可結合或抑制微生物(細菌、真菌及病毒)或吸附或結合至過敏原的黏土(例如膨潤土)粒子。此雙重作用組合物及方法(障壁加黏土)可應用於人類或其他哺乳動物黏膜組織，或例如口腔、鼻腔、陰道腔、咽喉及其他孔口(包括但不限於耳)之表面。其亦可應用於醫療裝置，諸如氣管裝置、導管(例如，沖洗導管)、注射器及其類似物。此獨特且出人意料的解決方案解決了對預防由空氣傳播微生物引起之傳染性疾病之長期以來但未解決的需求。此外，因為組合物利用天然礦物而非抗微生物劑，所以不存在病原性抗性之風險。

【0022】 需要一種障壁形成組合物，其為安全的(即不會對黏膜造成損害)，且形成抑制病原微生物(例如流行性感冒病毒、COVID-SARS2)或過敏原進入或通過黏膜組織的障壁。另一所需特性為經由固定或結合病原體，或在一些實施例中經由殺微生物活性在延長時段內抑制微生物生長的能力。不受理論束縛，在一些實施例中，本文所揭示之障壁形成組合物之作用機制係基於協同雙重作用機制，其中病菌捕獲在所形成之障壁中且隨後由黏土結合或滅活。

【0023】 當人類或更一般而言，哺乳動物之黏膜遭破壞時，本文中所描述之方法及組合物可尤其適用。破壞可由傷口或擦傷造成。口腔及胃腸(GI)道之黏膜充當一種重要的機械障壁，有助於防止各種微生物之局部或全身性侵入及通常存在於口腔及腸道內腔中之微生物產物的吸收。(「Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis」, Crit.Care Med. 1991; 19:627-41)。黏膜障壁功能之紊亂在全身性感染之病理生理學中起核心作用。換言之，此黏膜之破壞將

導致感染。

【0024】在第一道防線中消除或降低破裂之風險係重要的，且維持黏膜完整性係重要的。(Anders Heimdahl, 「Prevention and Management of Oral Infections in Cancer Patients」 Supportive Care in Cancer, 第7卷, 第4期, 224-228 (1999))。因此, 具有完整黏膜係針對全身性感染之重要宿主防禦, 尤其在免疫功能不全患者(例如癌症患者)中。(Shahab A. Khan, John R. Wingard, 「Infection and Mucosal Injury」, Cancer Treatment Journal of the National Cancer Institute, Monographs No.29 (2001)。阻斷及結合有害微生物且不干擾遭破壞之黏膜癒合的障壁形成組合物係解決黏膜遭破壞患者(尤其是亦具有免疫缺乏之患者)之易感性問題的獨特且出人意料的解決方案。

定義

【0025】儘管一般熟習此項技術者咸信以下術語能充分地理解, 但闡述以下定義以便於解釋本發明所揭示之主題。

【0026】在整個本說明書中, 術語「約」及/或「大致」可與數值及/或範圍結合使用。術語「約」應理解為意謂此等值近似等於所述值。舉例而言, 約「40[單位]」可意謂在40之 $\pm 25\%$ 內(例如, 30%至50%)、在 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、小於 $\pm 1\%$ 內, 或其中或以下的任何其他值或值範圍。在其他情況下, 術語「約」可指數字序列中之鄰近值之間的中間值。此外, 片語「小於約[值]」或「大於約[值]」應根據本文中提供之術語「約」之定義來理解。術語「約」及「大致」可互換使用。

【0027】貫穿本說明書, 提供某些量之數值範圍。應理解, 此等範

圍包含其中所有子範圍。因此，「50至80」之範圍包括其中所有可能的範圍(例如51-79、52-78、53-77、54-76、55-75、60-70等)。此外，既定範圍內之所有值可為籍此涵蓋之範圍的端點(例如範圍50-80包括具有諸如55-80、50-75等端點之範圍)。

【0028】術語「一(a/an)」係指該實體中之一或多者；舉例而言，「一種黏膜黏附聚合物」係指一或多種黏膜黏附聚合物或至少一種黏膜黏附聚合物。因此，術語「一(a/an)」、「一或多」及「至少一」在本文中可互換地使用。另外，由不定冠詞「一(a/an)」提及之「一種賦形劑」並不排除存在多於一種賦形劑的可能性，除非上下文明確要求存在一種且僅存在一種賦形劑。

【0029】如本文所用，如本說明書及申請專利範圍中所用之動詞「包含」及其詞形變化形式係在其非限制性意義上使用以意謂包括字語後跟的項目，但不排除未特定提及之項目。本發明可適當地「包含」申請專利範圍中所述之步驟、要素及/或試劑、「由」其「組成」或「基本上由」其「組成」。

【0030】進一步應注意，申請專利範圍可經起草以排除任何視情況存在之要素。因此，此陳述意欲與對所主張要素之敘述結合充當使用諸如「僅僅(solely)」、「僅(only)」及其類似術語之排他性術語或使用「否定性」限制之前提基礎。

【0031】術語「治療(treat/treated/treating/treatment)」包括減輕或緩解與經治療之病況、病症或疾病相關聯或由其所導致之至少一種症狀。治療可為減輕病症之一種或數種症狀或完全根除病症或疾病。類似地，術語「預防」係指在預期的此類症狀開始之前藉由投與活性劑來部分或全部

預防症狀。

【0032】如本文所用，術語「個體 (subject)」、「個人 (individual)」或「患者(patient)」可互換使用且係指脊椎動物，較佳哺乳動物。非限制性實例包括小鼠、狗、兔、農畜、競賽動物、寵物及人類。

【0033】如本文所用，「治療有效量」或「有效量」指示產生針對病狀之所需藥理學及/或生理學作用之量。該作用就完全或部分預防病狀或其症狀而言可為預防性的，及/或就部分或完全治癒病狀及/或可歸因於該病狀之不良作用而言可為治療性的。

【0034】術語「黏膜黏附組合物」係指黏附至黏膜或黏膜表面之組合物。黏膜黏附可藉由任何機制發生，包括但不限於：靜電引力、氫鍵結、低表面張力及聚合物擴散至黏膜層中。術語「黏膜」或「黏膜表面」係指產生黏液之任何表面或解剖位置。「黏膜」及「黏膜表面」包括但不限於口腔、鼻、眼、耳、陰道、肛門、胃及腸腔。

【0035】術語「黏膜黏附聚合物」係指黏附至黏膜或黏膜表面之化合物。黏膜黏附聚合物包括所有類別之黏膜黏附聚合物，包括陰離子聚合物(例如海藻酸鹽、三仙膠、角叉菜膠、聚(丙烯酸)、聚-(甲基丙烯酸)、聚[(順丁烯二酸)-共-(乙烯基甲醚)])、陽離子聚合物(例如殼聚糖)、經取代之纖維素聚合物，諸如Avicel RC591 (羧甲基纖維素與微晶纖維素之混合物，羥乙基纖維素)、非離子聚合物(例如瓜爾膠、半乳甘露聚糖、葡甘聚糖、兩性聚合物、聚合巯基聚合物、具有丙烯酸酯端基之聚合物、樹枝狀聚合物、醯酸共聚物、合成糖聚合物、泊洛沙姆，諸如泊洛沙姆407 (Lutrol F127)、膠，諸如三仙膠、果膠及聚合摻合物及複合物)、兩性聚合物、丙烯酸脂封端之聚合物、樹枝狀聚合物、醯酸共聚物、合成糖聚合

物，及Khutoryanskiy，*Macromolecular Bioscience*, 11 (6) 748-64 (2011)中所描述之任何聚合物，該文獻以全文引用之方式併入本文中。

方法

【0036】 在一些實施例中，可投與障壁形成組合物以預防或治療哺乳動物之傳染病。預防意謂在施用障壁形成組合物之後，遇到的自微生物感染之風險或遇到的對過敏原之過敏反應降低。對於完全預防性效果，應在哺乳動物遇到受污染之環境或物品之前施用障壁形成組合物。在與受污染之環境或物品接觸期間或之後投與障壁形成組合物亦可獲得一些益處(例如，症狀的嚴重程度降低)。舉例而言，施用本發明之組合物可在感染之後減少病原體(例如流行性感冒病毒、COVID-SARS2病毒等)之「排出」，且因此降低症狀嚴重程度。

【0037】 在一些實施例中，向黏膜遭破壞之哺乳動物(諸如免疫功能不全之哺乳動物)投與障壁形成組合物。識別哺乳動物之黏膜中的遭破壞區域，且向該哺乳動物之黏膜之至少遭破壞區域投與治療有效量之障壁形成組合物。障壁形成組合物在黏膜之遭破壞區域上提供障壁，該障壁有效地抑制微生物播散至黏膜之遭破壞區域。

【0038】 障壁形成組合物對直徑為例如約30 nm或更大，諸如約100 nm (HIV，球形)、約100至約300 nm (流行性感冒，球形及細長形)、約120 nm至約260 nm (EBV，球形/圓盤形)及約30 nm (鼻病毒，球形)之微生物或過敏原有效。因此，組合物亦應有效針對直徑為約30 nm或大於約30 nm之其他微生物。

【0039】 因此，本發明提供治療、改善、預防或減少哺乳動物(較佳人類)中由病原體或潛在病原體引起之傳染病或其症狀的方法。病原體之

實例包括病毒、細菌、寄生蟲及真菌。在某些態樣中，病原體為病毒。病毒可來自腺病毒科、冠狀病毒科、絲狀病毒科、黃病毒科、肝去氧核糖核酸病毒科、疱疹病毒科、正黏液病毒科、副黏液病毒亞科、肺病毒亞科、小核糖核酸病毒科、痘病毒科、逆轉錄病毒科或披膜病毒科。在一些實施例中，病毒為上呼吸道或下呼吸道感染之病因。代表性醫療相關實例包括但不限於鼻病毒、冠狀病毒、副流行性感冒病毒、腺病毒、腸病毒、呼吸道融合性病毒(RSV)、博卡病毒、流行性感冒病毒、人間質肺炎病毒(hMPV)、正黏液病毒、巨細胞病毒、埃-巴二氏病毒、單純疱疹病毒及麻疹病毒。在實施例中，病毒為皮膚或黏膜組織之感染之病因。黏膜之實例包括唇、口、鼻腔及鼻竇、中耳、耳咽管、咽、泌尿生殖道(包括尿道及陰道)之內襯、呼吸道之內襯及眼(結膜)。引起皮膚及黏膜組織感染之病毒之實例包括疱疹病毒，其包括單純疱疹、水痘帶狀疱疹及帶狀疱疹病毒、人乳頭狀瘤病毒、傳染性軟疣病毒、柯薩奇病毒、腺病毒或痘病毒。

【0040】 在另一態樣中，所治療或針對之病原體或潛在病原體為細菌。代表性桿菌包括但不限於流感嗜血桿菌(*Hemophilus influenzae*)、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)、陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)、黏質沙雷菌(黏質沙雷菌)、幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)、腸炎沙門桿菌(*Salmonella enteritidis*)及傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhi*)、李氏菌、葡萄球菌、鏈球菌、腸球菌、放線菌綱及梭菌。在一些實施例中，細菌為上呼吸道或下呼吸道感染之病因。

【0041】 在另一實施例中，所治療或針對之病原體或潛在病原體為

NIAID A-C類優先病原體。代表性A類優先病原體包括但不限於炭疽芽孢桿菌(*Bacillus anthracis*) (炭疽病)、肉毒桿菌毒素(*Clostridium botulinum* toxin) (肉毒中毒)、鼠疫耶爾森菌(*Yersinia pestis*) (鼠疫)、重型天花(*Variola major*) (天花)、土拉熱弗朗西斯氏菌(*Francisella tularensis*) (土拉菌病)、沙狀病毒(*Arenavirus*)、布尼亞病毒(*Bunyavirus*)、黃病毒(*Flavirus*)及絲狀病毒(*Filovirus*)。代表性B類優先病原體包括但不限於類鼻疽伯克霍爾德菌(*Burkholderia pseudomallei*) (類鼻疽)、貝氏考克斯菌(*Coxiella burnetii*) (Q熱)、布氏桿菌屬(*Brucella species*) (布氏桿菌病)、鼻疽伯克霍爾德氏菌(*Burkholderia mallei*) (鼻疽)、鸚鵡熱衣原體(*Chlamydia psittaci*) (鸚鵡病)、斑疹傷寒(*Typhus fever*)、食物及水傳病原體(致瀉性大腸桿菌(*Diarrheagenic E.coli*)、病原性弧菌(*Pathogenic Vibrios*)、志賀氏菌屬(*Shigella species*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、產單核細胞李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、小腸大腸炎耶氏桿菌(*Yersinia enterocolitica*)、杯狀病毒(*Caliciviruses*)、A型肝炎(*Hepatitis A*)、微小隱孢子蟲(*Cryptosporidium parvum*)、卡耶塔環孢子球蟲(*Cyclospora cayatanensis*)、梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、痢疾內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、剛地弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)、變形纖毛蟲(*Naegleria fowleri*)、狒狒巴拉姆希阿米巴(*Balamuthia mandrillaris*)、微孢子蟲(*Microsporidia*)、蚊傳腦炎病毒(西尼羅河病毒(*West Nile virus*)、曲棍球腦炎(*LaCrosse encephalitis*)、加利福尼亞腦炎(*California encephalitis*)、委內瑞拉馬腦炎(*Venezuelan equine encephalitis*)、東部馬腦炎(*Eastern equine encephalitis*)、西部馬腦炎(*Western equine encephalitis*)、日本腦炎病毒

(Japanese encephalitis virus)、聖路易腦炎病毒(St. Louis encephalitis virus))。代表性C類優先病原體包括但不限於尼帕病毒(Nipah virus)、亨德拉病毒(Hendra virus)、其他漢坦病毒(hantavirus)、蜱傳出血熱病毒(布尼亞病毒及黃病毒)、蜱傳腦炎複合黃病毒(蜱傳腦炎病毒、歐洲亞型、遠東亞型、西伯利亞亞型、波瓦生/鹿蜱病毒(Powassan/Deer Tick virus))、黃熱病病毒、肺結核，包括耐藥性TB、流行性感冒病毒、其他立克次氏體(Rickettsias)、狂犬病病毒(Rabies virus)、普里昂(Prions)、屈公病毒(Chikungunya virus)、球孢子菌屬(Coccidioides spp.)、嚴重急性呼吸道症候群締合冠狀病毒(SARS-CoV)、MERS-CoV，及其他高致病性人冠狀病毒。

【0042】 在一些實施例中，本發明之方法預防或治療呼吸道病毒感染。在一些實施例中，呼吸道病毒感染為流行性感冒病毒感染(例如季節性流感)、鼻病毒感染(例如普通感冒)、冠狀病毒感染(例如嚴重急性呼吸道症候群及普通感冒)，及/或副黏液病毒感染(例如麻疹)中之一或多者。在一些實施例中，冠狀病毒感染冠狀病毒感染係選自嚴重急性呼吸道症候群-冠狀病毒(SARS-CoV)、中東呼吸道症候群病毒(CoV-MERS)、人HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及HCoV-HKU1。在一些實施例中，冠狀病毒感染為SARS-CoV (例如SARS-CoV-1、SARS-CoV-2)。在一些實施例中，SARS-CoV為SARS-CoV-2 (COVID-19)。在一些實施例中，呼吸道病毒感染為選自由以下組成之群的流行性感冒病毒感染：A型流行性感冒、B型流行性感冒及C型流行性感冒病毒感染。在一些實施例中，A型流行性感冒病毒包含H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3或H10N7亞型。

【0043】微生物可為空氣傳播微生物(例如SARS-Cov-2)。在一個實施例中，微生物為引起傳染性疾病之微生物。

【0044】在其他實施例中，本發明之組合物在提供針對常見空氣傳播過敏原，諸如花粉、塵蟎、黴菌、動物皮屑、孢子及其類似物之障壁方面有效。

【0045】在一個實施例中，本文中所描述之障壁形成組合物及治療及預防方法可適用於例如預防諸如醫院等環境中之感染及被感染性微生物污染之環境中常見的感染。如上文所提及，本文揭示之方法及組合物可尤其適用於免疫功能不全患者。另外，障壁形成組合物可適用於預防通常感染傷口之微生物的感染。

【0046】受污染之環境可包括例如公共交通工具、公共聚集地點及含有已知或預期患病之哺乳動物或與已知或預期患病之哺乳動物極為貼近的房間或交通工具。關於通常公認為受污染環境之環境(諸如飛機、托兒所及保健中心)的更多資訊揭示於Yang等人, 「Concentrations and Size Distributions of Airborne Influenza A Viruses Measured Indoors at a Health Centre, a Day-Care Centre, and on Aeroplanes」, J. R. Soc. Interface (2011年2月7日), 其以引用之方式併入本文中。更特定而言，在一個實施例中，公共交通工具可為例如飛機、公共汽車或計程車。公共聚集地點可為例如醫生診所、醫院、學校、托兒所、教堂、旅館或餐館。與已知或預期患病之哺乳動物極為貼近處可例如在一呎半徑內，或與哺乳動物在相同機動車輛中。公共使用的飛機可被認作一種常見且尤其值得注意的環境實例，許多人會將其識別為受污染之環境。

【0047】在一個實施例中，本文中所描述之障壁形成組合物及治療

及預防方法可適用於例如預防活動相關治療，例如呼吸機使用(其將包括與呼吸機相關及與患者接觸的醫療裝置)中可能受污染之物品的感染。

【0048】 在預防傳染病之方法的一個實施例中，步驟包括在哺乳動物遇到受污染之環境或物品之前向哺乳動物之黏膜投與治療有效量之障壁形成組合物。就治療有效量而言，其意謂足以用足夠的障壁形成組合物塗佈目標黏膜以形成障壁，該障壁將在黏膜上形成障壁層。本發明之障壁形成組合物提供一種障壁，其物理阻斷或限制經塗佈之黏膜組織暴露於病原體或過敏原，及/或捕獲或結合病原體/過敏原以防止或減少暴露於下層黏膜組織。舉例而言，對於噴霧調配物而言，約50微升至約500微升，諸如約75微升至約200微升，諸如約100微升至約150微升。劑量亦可以每平方公分之體積表示，諸如對於噴霧調配物，例如約0.3至約2 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ ，諸如約0.625至約1 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 。另外，由障壁形成組合物於黏膜上形成之膜的平均厚度可在例如約0.001至約0.2 mm，諸如約0.01 mm至約0.1，或約0.08至約0.15 mm範圍內。舉例而言，對於指定人類或動物，治療有效量可基於待治療之哺乳動物的年齡或體重或體型而確定，且劑量可為上文所列之劑量。對於非人類哺乳動物，特定而言，劑量可根據上文給出之每平方公分數值及所治療之黏膜表面或體腔之近似表面積來調節。

【0049】 在一個實施例中，本發明之障壁形成組合物以治療有效量投與至黏膜且在黏膜上提供障壁層，該障壁層抑制或防止微生物滲透至黏膜。在一個實施例中，微生物之抑制亦包括經由結合使微生物之有害活性去活化。在一個實施例中，障壁形成組合物阻斷接觸障壁形成組合物的所有有害微生物。在另一實施例中，障壁基本上阻斷足夠有害微生物以防止其引起傳染病。在後一情況下，若有害微生物對於黏膜之滲透減緩及/或

稀釋，則其將增強身體自身防止微生物引起疾病或廣泛感染的能力。

【0050】 在另一實施例中，本發明之障壁形成組合物以治療有效量投與至黏膜且在黏膜上提供障壁層，該障壁層抑制或防止過敏原接觸黏膜。在一個實施例中，障壁形成組合物阻斷及/或結合至接觸障壁形成組合物之過敏原。在另一實施例中，障壁基本上足夠地阻斷與過敏原之結合以防止其觸發過敏反應，或降低過敏反應之嚴重程度。

【0051】 在一個實施例中，在預防或治療之持續給藥方法中，本發明之障壁形成組合物可以一系列劑量投與，諸如約每1至12小時、約每2至8小時或約每4至6小時。此預防方法可持續例如數天、數週或數月。在一些實施例中，在『視需要』的基礎上補充組合物。當個體與受污染之環境或物品長期接觸時，此持續給藥方法可為較佳的。

【0052】 黏膜可例如為口腔、鼻腔或咽腔，諸如鼻咽(上咽)、口咽(中咽)或喉咽(下咽)中之黏膜表面。黏膜亦可在哺乳動物之陰道腔、胃、腸、咽喉或其他孔口，包括但不限於耳道中。

【0053】 在一些實施例中，本發明之組合物藉由噴灑至哺乳動物之口或鼻孔中來進行投與。在一些實施例中，組合物藉由噴灑至口中且經由鼻子呼氣投與至口腔及鼻腔中。其他投與方法包括例如向皮膚或黏膜局部投與本發明之組合物，例如將膠化障壁形成組合物摩擦或施用至黏膜或皮膚上。障壁形成組合物可經由許多不同遞送系統向哺乳動物投與，包括例如：液體、凝膠、潤滑劑、洗劑、乳膏、糊劑、霧化粒子、帶狀物、噴霧、沖洗劑、敷料(諸如用於傷口之敷料)、將障壁形成組合物注入或分層至產物中或至產物上，諸如在保險套、口含錠或口香糖上。在實施例中，以乳膏、凝膠或軟膏形式向哺乳動物投與組合物。在一些實施例中，組合

物經由鼻泵投與。適合之鼻泵噴霧之實例包括但不限於：Advanced Preservative Free鼻泵噴霧(Aptar Pharma)、Advanced Preservative Plus鼻泵噴霧(Aptar Pharma)、VP6 Pump (Aptar Pharma)、Advancia鼻泵噴霧(Nemera)、SP270或SP370鼻泵噴霧(Nemera)或Aero Pump鼻泵噴霧。在一些實施例中，組合物經由RetroNose遞送裝置投與，如以全文引用之方式併入本文中之美國專利第8,894,604號中所描述。用於投與本發明組合物之其他裝置為呼吸致動pMDI、喉噴霧泵。

【0054】 在一個實施例中，本發明之障壁組合物可用於對抗有害微生物藉由手-口或手-鼻接觸之傳播。在此類實施例中，施用障壁組合物以阻斷、捕獲或中和經由哺乳動物手-口或手-鼻接觸引入至哺乳動物之口腔、鼻或咽腔中之微生物。該方法包括識別哺乳動物之手與受污染之物品的接觸，其中該受污染之物品或環境已知或預期被有害病毒、真菌或細菌微生物污染。此可包括與上文所列的受污染之物品或環境接觸。

【0055】 類似地，本發明之組合物可用於減少空氣傳播過敏原或病原體之傳播，或病原體或過敏原藉由手-口或手-鼻接觸之傳播。在此實施例中，施用障壁組合物以阻斷或中和經由哺乳動物手-口或手-鼻接觸引入至哺乳動物之口腔、鼻或咽腔中之過敏原。該方法包括識別哺乳動物之手與受污染之物品的接觸，其中該受污染之物品或環境已知或預期被有害過敏原污染。此可包括與上文所列的受污染之物品或環境接觸。

組合物

【0056】 本發明提供包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子之水性組合物。本發明之組合物可有效用於預防及治療感染(例如呼吸道感染)。

【0057】 不受任何特定理論束縛，咸信當本發明之組合物覆蓋黏膜

表面時，其充當針對空氣傳播病原體及過敏原與黏膜細胞接觸之保護性障壁，同時亦結合或捕獲病原體或過敏原。然而，本文所描述之黏土或頁矽酸鹽(例如膨潤土)結合帶正電及帶負電病毒兩者。理論上，病毒對本文所描述之分層頁矽酸鹽之吸附及/或結合係藉由選自由以下組成之群的一或多種機制來達成：吸附；離子錯合；靜電錯合；螯合；氫鍵結；電離-偶極子；偶極子/偶極子；凡得瓦爾力(Van Der Waals forces)；及其任何組合。頁矽酸鹽表面上之此類離子鍵結提供出人意料地高百分比之病毒失活，該鍵結例如經由頁矽酸鹽之一或多個陽離子或負電荷位點與包含病毒之分子之一或兩個極性末端的一或兩個原子共用電子。因此，在各種實施例中，諸如膨潤土或蒙脫石黏土之黏土與空氣傳播病原體(例如病毒、細菌、真菌)或過敏原相互作用且有效地使其失活。黏土粒子由於其負電荷而具有病原體及/或過敏原吸收/結合特性，該負電荷結合帶正電病原體或過敏原(諸如SARS-Cov-2)且將該等病原體及/或過敏原結合。除充當對空氣傳播病原體之障壁以外，本發明之組合物亦能夠使在投與之前已存在於黏膜表面上之病原體或過敏原失活。結合之病原體或過敏原經由黏液纖毛清除自體內消除。

【0058】 在一些實施例中，本發明之組合物為搖變製劑。術語「搖變製劑」應理解為意謂當經受剪切力(搖動、經由噴嘴按壓、攪拌或其類似者)時，具有尤其適用作鼻滴劑或尤其適用作鼻用噴霧之低黏度(溶膠狀態)，較佳在 8.90×10^{-4} Pa*s至00.015範圍內，特定而言在 8.90×10^{-4} 至0.007 Pa*s (=kg/(m*s))範圍內，而相比之下，在靜止狀態下具有高黏度，較佳在0.015至1000 Pa*s範圍內。量測係在0.015至1000 Pa*s進行。量測係藉助於旋轉黏度計或此項技術中已知之其他黏度測定法進行。將組

合物調配為搖變製劑之優點為其易用性。舉例而言，與熱敏凝膠相比，在投與之前不需要界定溫度。簡單搖動或抽吸使其進入適合於投與(例如經由經鼻遞送裝置)之溶膠狀態。

【0059】 在一些實施例中，本發明之組合物具有剪切稀化特性。術語「剪切稀化」係指與類流體或非類流體行為及流動相關之材料的流變黏彈特性。剪應力及剪切稀化包括與賓漢流動(Bingham flow)、塑性流動、假塑性、膨脹性、搖變性、搖變增黏性及其類似者相關的特性或黏性材料之其他應力及/或應變特性。此外，「剪切稀化」係指視黏度(剪應力與剪切率之比)隨著增加(假塑性)、時間依賴性(搖變性)或與屈服應力相關的降低，屈服應力定義為在流動開始之前必須超過之應力(賓漢塑性及廣義賓漢塑膠)。一般參見 Harris, J. 及 Wilkinson, W.L., 「Non-Newtonian Fluid」, 第856至858頁, Parker, S.P.編, McGraw-Hill Encyclopedia of Physics, 第二版, McGraw-Hill, New York, 1993。

【0060】 在本發明之一些實施例中，組合物可調配成適合於藉由各種途徑投與之任何形式，包括經鼻(例如溶液、噴霧、滴劑、氣溶膠、凝膠、乾粉)、經口(例如局部(例如噴霧、溶液、滴劑、氣溶膠、凝膠、乾粉、釋放藥物之皮膚貼片、乳膏或軟膏)、經陰道、藉由浸液、經皮、皮內、經肺、藉由子宮內貼片或裝置、藉由使用氣溶膠)。

【0061】 一或多種黏膜黏附聚合物以組合物之約0.1重量%至約3重量%之含量存在。舉例而言，一或多種黏膜黏附聚合物可以約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2.0%、約2.1%、約2.2%、約

2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%或約3.0%存在。黏膜黏附聚合物可在以下範圍內：約0.1%至約3%、約0.1%至約2.5%、約0.1%至約2.0%、約0.1%至約1.5%、約0.1%至約1.0%、約0.1%至約0.8%、約0.1%至約0.6%、約0.2%至約3%、約0.2%至約2.5%、約0.2%至約2.0%、約0.2%至約1.5%、約0.2%至約1.0%、約0.2%至約0.8%、約0.2%至約0.6%、約0.3%至約3%、約0.3%至約2.5%、約0.3%至約2.0%、約0.3%至約1.5%、約0.3%至約1.0%、約0.3%至約0.8%、約0.3%至約0.6%、約0.3%至約0.5%、約0.4%至約3%、約0.4%至約2.5%、約0.4%至約2.0%、約0.4%至約1.5%、約0.4%至約1.0%、約0.4%至約0.8%、約0.4%至約0.6%、約0.6%至約2.8%、約0.6%至約2.6%、約0.8%至約2.6%、約0.8%至約2.4%、約0.8%至約2.2%、約0.8%至約1.8%、約0.8%至約1.6%、約0.8%至約1.4%、約0.8%至約1.2%、約1.0%至約2.0%、約1.0%至約1.8%、約1.0%至約1.6%、約1.0%至約1.4%、約1.0%至約1.2%、約1.2%至約2.0%、約1.2%至約1.8%、約1.2%至約1.6%、約1.2%至約1.4%、約1.4%至約2.0%、約1.4%至約1.8%、約1.4%至約1.6%、約1.6%至約2.0%或約1.6至約1.8%。在實施例中，黏膜黏附聚合物(例如三仙膠)為組合物之約0.1重量%至約0.5重量%。在實施例中，黏膜黏附聚合物(例如三仙膠)為組合物之約0.2重量%。

【0062】黏土以該組合物之約0.4重量%至約5重量%之含量存在。舉例而言，黏土可以約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2.0%、約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約

3.0%、約3.1%、約3.2%、約約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4.0%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%或約5.0%存在。舉例而言，黏土(例如膨潤土)可以組合物之約2.5重量%存在。黏土可在以下範圍內：約0.4%至約3%、約0.4%至約2.8%、約0.4%至約2.5%、約0.6%至約3%、約0.6%至約2.8%、約0.6%至約2.6%、約0.8%至約2.6%、約0.8%至約2.4%、約0.8%至約2.2%、約0.8%至約1.8%、約0.8%至約1.6%、約0.8%至約1.4%、約0.8%至約1.2%、約1.0%至約2.0%、約1.0%至約1.8%、約1.0%至約1.6%、約1.0%至約1.4%、約1.0%至約1.2%、約1.2%至約2.0%、約1.2%至約1.8%、約1.2%至約1.6%、約1.2%至約1.4%、約1.4%至約2.0%、約1.4%至約1.8%、約1.4%至約1.6%、約1.6%至約2.0%、約1.6%至約1.8%、約2%至約4%、約2%至約3.8%、約2%至約3.6%、約2%至約3.4%、約2%至約3.2%、約2%至約3%、約2%至約2.8%、約2%至約2.6%、約2%至約2.4%、約2%至約2.2%、約2.4%至約4%、約2.4%至約3.8%、約2.4%至約3.6%、約2.4%至約3.4%、約2.4%至約3.2%、約2.4%至約3%、約2.4%至約2.8%、約2.4%至約2.6%、約2.8%至約4%、約2.8%至約3.8%、約2.8%至約3.6%、約2.8%至約3.4%、約2.8%至約3.2%、約2.8%至約3%、約3%至約4%、約3%至約3.8%、約3%至約3.6%、約3%至約3.4%、約3%至約3.2%、約0.5%至約5%、約1%至約5%、約2%至約5%、約3%至約5%、約4%至約5%、約4.2%至約5%或約4.5%至約5%。舉例而言，黏土(例如膨潤土)可在組合物之約2.0重量%至約3.0重量%範圍內。黏土由黏土礦物之細粒構成，該等黏土礦物為鋁、鎂、鉀、鐵及其他含量較少元素，尤其是鹼金屬及鹼土金屬之層型水

合(含有結構羥基)矽酸鹽。在一些實施例中，黏土為鋁、鎂及鐵之矽酸鹽。舉例而言，矽酸鎂鋁(或矽酸鋁鎂)天然存在於諸如透綠泥石、皂石及假藍寶石之膨潤石礦物中。本文中適用的精製矽酸鎂鋁可易於以 R.T.Vanderbilt Company, Inc.所製造之 Veegum 的形式獲得。本文中提及之「黏土」係指單種類型之黏土，但亦可包括兩種或更多種不同形式之本文中所描述之黏土的混合物。

【0063】 黏土亦可含有不同量之非黏土礦物，諸如石英、方解石、長石及黃鐵礦。本文中適用之較佳黏土為水膨脹黏土。

【0064】 如本文中所使用之術語「黏土」包括但不限於：高嶺土礦物，諸如高嶺土、瓷土、地開石、珍珠石、多水高嶺土；蛇紋石礦物，諸如蜥蛇紋石、多水高嶺土、纖蛇紋石、葉蛇紋石、纖矽鎂鈦石、鎂鋁蛇紋石、綠錐石、鮡綠泥石、鐵鋁蛇紋石、暗鎳蛇紋石；滑石；葉蠟石；鐵葉蠟石；膨潤石，諸如蒙脫石、貝得石、綠脫石、鋰皂石、皂石、鋅皂石、銅蒙脫石、鎳膨潤石、膨潤土；伊利石礦物，諸如三八伊來石、漂雲母、降解雲母、水雲母、水白雲母、水化伊利石、水化雲母、K-雲母、雲母狀黏土及絹雲母；雲母，諸如偉晶岩、白雲母及金雲母；脆雲母，諸如珍珠雲母及綠脆雲母；海綠石；綠鱗石；綠泥石及蛭石，諸如葉綠泥石、斜綠泥石、鮡綠泥石、鎳綠泥石、鋅鐵綠泥石、頓綠泥石、鋰綠泥石、鋁綠泥石、錳鈣準綠泥石；鎂鋁皮石及海泡石礦物，諸如鎂鋁海泡石；水鋁英石及絲狀鋁英石；混合層黏土礦物，諸如滑石-綠泥石；及其混合物。

【0065】 在一些實施例中，黏土係選自由以下組成之群：高嶺土礦物、膨潤石、雲母及其混合物。舉例而言，黏土可為合成鋰皂石、膨潤土、鋰皂石、皂石、蒙脫石及其混合物。在一些實施例中，黏土為膨潤

土。在一些實施例中，膨潤土為鈉膨潤土。在一些實施例中，膨潤土為鈣膨潤土。在一些實施例中，膨潤土為鈉膨潤土與鈣膨潤土之混合物。

【0066】任何可用形式均可用於本發明，諸如膠態黏土，例如鋁矽酸鎂、鎂膨潤土、鎂鋁海泡石、鈉膨潤土岩漿等。

【0067】適用於本發明之黏土包括開採、天然存在之黏土以及合成黏土兩者。黏土必須為醫藥學上可接受的。可在以下三個參考文獻中發現適用於本文之黏土及黏土礦物的更詳細描述，該等參考文獻各自以全文引用之方式併入：Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 第四版, 第6卷, 第381-423頁；Dell, D.J., 「Smectite Clays in Personal Care Products」, *Cosmetics&Toiletries*, 第108卷, 1993年5月, 第79-85頁；及 Theng B.K.G., 「Formation and Properties of Clay-Polymer Complexes」, *Developments in Soil Science*, 第9卷。黏土包括可購自 Southern Clay Products, Gonzalez, Tex.；Generichem, Totowa, N.J.；R.T.Vanderbilt, Norwalk, Conn.；Smeotite, Inc., Casper, N.Y.之產品。

【0068】在一些實施例中，組合物包含一或多種黏度劑或一或多種醫藥學上可接受之增黏劑。適合的黏度劑或增黏劑之非限制性實例包括：辛酸/癸酸三甘油酯(例如Miglyol 812N)、硬脂酸甘油酯(例如Geleol單體及二酸甘油酯)、三仙膠(例如XANTURAL 180)、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、甲基纖維素、羧甲基纖維素-Na、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚氧化乙烯、卡波莫(Carbopol)、聚乙二醇、丙二醇、甘油、海藻酸鹽、角叉菜膠、果膠、麥芽糊精、羥基乙酸澱粉鈉、黃蓍膠、阿拉伯膠、微晶纖維素及其衍生物。在一些實施例中，增黏劑為辛酸/癸酸三甘油酯(例如Miglyol 812N)、硬脂酸甘油酯(例如Geleol單體及

二酸甘油酯)及三仙膠(例如XANTURAL 180)中之一或多者。在一些實施例中，增黏劑為聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，本發明組合物包含一或多種黏度劑且為鼻內組合物。在一些實施例中，一或多種黏度劑與黏膜黏附聚合物之組合使調配物在黏膜上保留足夠長時間以充分預防感染。舉例而言，組合物可在黏膜表面上保留超過約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約25分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約1小時、約1個半小時、約2小時、約2個半小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約16小時、約20小時或約24小時。在一些實施例中，用於鼻內投與之調配物中存在一或多種黏度劑不會阻礙調配物噴灑至鼻腔中。

【0069】一或多種黏度劑或一或多種醫藥學上可接受之增黏劑係以組合物之約0.1重量%至約50重量%之含量存在。舉例而言，一或多種黏度劑或一或多種醫藥學上可接受之增黏劑可以約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%或約50%存在。舉例而言，一或多種黏度劑可以組合物之約1.5重量%存在。一或多種黏度劑或一或多種醫藥學上可接受之增黏劑可在以下範圍內：約0.1%

至約50%、約0.1%至約25%、約0.1%至約10%、約0.1%至約5%、約10%至約50%、約10%至約40%、約10%至約35%、約10%至約30%、約10%至約20%、約15%至約50%、約15%至約40%、約15%至約35%、約15%至約30%、約15%至約25%、約15%至約20%、約20%至約50%、約20%至約45%、約20%至約40%、約20%至約35%、約20%至約30%、約20%至約25%、約25%至約50%、約25%至約45%、約25%至約40%、約25%至約35%、約25%至約30%、約30%至約50%、約30%至約45%、約30%至約40%、約30%至約35%、約35%至約50%、約35%至約45%、約35%至約40%、約40%至約50%、約40%至約45%或約45%至約50%。舉例而言，一或多種黏度劑可以組合物之約0.1重量%至約10重量%、約0.1重量%至約5重量%、約0.5重量%至約2.5重量%或約1重量%至約2重量%存在。

【0070】在一些實施例中，本文所描述之組合物的黏度係藉由USP <911>黏度方法量測。

【0071】在一些實施例中，本文所描述之組合物之黏度係藉由歐洲藥典(European Pharmacopeia)方法，諸如Ph.Eur.2.2.8處所描述之方法量測。

【0072】在一些實施例中，本發明之組合物具有在約200 mOsm/kg至約1500 mOsm/kg或約400 mOsm/kg至約1200 mOsm/kg範圍內之重量莫耳滲透濃度。在一些實施例中，本發明之組合物之重量莫耳滲透濃度為約200 mOsm/kg、約300 mOsm/kg、約400 mOsm/kg、約500 mOsm/kg、約600 mOsm/kg、約700 mOsm/kg、約800 mOsm/kg、約900 mOsm/kg、約1000 mOsm/kg、約1100 mOsm/kg、約1200 mOsm/kg、約1300

mOsm/kg、約1400 mOsm/kg、約1500 mOsm/kg、約1600 mOsm/kg、約1700 mOsm/kg、約1800 mOsm/kg、約1900 mOsm/kg、約2000 mOsm/kg、約2100 mOsm/kg、約2200 mOsm/kg、約2300 mOsm/kg、約2400 mOsm/kg或約2500 mOsm/kg。

【0073】在一些實施例中，本發明之組合物之重量莫耳滲透濃度在以下範圍內：約200 mOsm/kg至約600 mOsm/kg、約400 mOsm/kg至約1000 mOsm/kg、約500 mOsm/kg至約2000 mOsm/kg、約500 mOsm/kg至約1500 mOsm/kg、約500 mOsm/kg至約1000 mOsm/kg、約1000 mOsm/kg至約2000 mOsm/kg、約1000 mOsm/kg至約1600 mOsm/kg、約1200 mOsm/kg至約1800 mOsm/kg、約1500 mOsm/kg至約1800 mOsm/kg、約1500 mOsm/kg至約2000 mOsm/kg。

【0074】在一些實施例中，本文中所描述之組合物之重量莫耳滲透濃度係藉由USP <785>重量莫耳滲透濃度方法量測。在一些實施例中，本文所描述之組合物之重量莫耳滲透濃度係藉由歐洲藥典方法，諸如Ph.Eur.2.2.35處所描述之方法量測。

【0075】在一些實施例中，本文所描述之組合物的重量莫耳滲透濃度係藉由量測測試溶液之冰點降低的冰點下降法來量測。用於冰點降低量測之滲透計包含用於冷卻用於量測之容器的構件；對溫度敏感之電阻器(熱敏電阻器)，具有可在溫度變化或重量莫耳滲透濃度方面分級之適當電流或電位差量測裝置；及用於混合樣品之構件。首先，滲透計根據製造商說明書進行校準。用至少兩種標準溶液確認滲透計校準，以使得標準溶液之重量莫耳滲透濃度涵括測試溶液之預期重量莫耳滲透濃度範圍。滲透計讀數應在標準溶液之 ± 2 mOsmol/kg內。為進行校準，按照製造商說明

書，將適當體積之標準溶液引入至量測單元中，且啟動冷卻系統。混合裝置通常經程式化以在低於根據冰點降低預期之最低溫度的溫度下操作。該設備指示達到平衡之時間。使用適當調節裝置校準滲透計，使得讀數對應於標準溶液之重量莫耳滲透濃度或冰點降低值。一些儀器指示重量莫耳滲透濃度且一些其他儀器顯示冰點降低。在各量測之前，量測單元用待測試溶液沖洗至少兩次。用測試溶液重複該程序。

【0076】 在一些實施例中，本發明之組合物包含一或多種親脂性添加劑或賦形劑。若採用親脂性賦形劑，則其可為潤膚劑，諸如此項技術中已知之潤膚劑。在一些實施例中，本發明之組合物不包括親脂性添加劑，諸如油、脂肪酯、脂肪酸或脂肪醇。在其他實施例中，本發明之組合物包括油、脂肪酯、脂肪酸或脂肪醇，諸如己二酸二異丙酯、癸二酸二異丙基酯、檸檬酸三乙酯、十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、丙酸十四烷酯、棕櫚酸2-乙基己酯、棕櫚酸十六酯、硬脂酸十六酯、三甘油酯、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇(例如油醇)及其組合。適合的三甘油酯為辛酸/癸酸三甘油酯且適合的脂肪酸為辛酸。在一些實施例中，親脂性賦形劑為辛酸/癸酸三甘油酯(Miglyol 812 N)。在一些實施例中，親脂性賦形劑為選自以下之一或多種油：(i) 烴，例如礦物油，尤其是石蠟；石蠟油(尤其是白石蠟油、低黏度或在更廣泛實施例中高黏度石蠟油)；鴨子尾脂腺油或全氫角鯊烯；或其他硬石蠟或凡士林(vaseline)；或(ii) 植物油，例如杏仁油、花生油、小麥胚芽油、菜籽油、亞麻籽油、棉籽油、杏仁油、胡桃油、棕櫚油、開心果油、芝麻油、罌粟子油、松油、蓖麻油、大豆油、鱷梨油、可可豆油、榛子油、橄欖油、葡萄籽油、大米油、紅花油、玉米胚芽油、桃核油、咖啡油、荷荷芭油、葵花籽油、薊油、可可脂或類似物，或水合、

聚氧乙烯化、聚氧或水合聚氧衍生物或其分餾衍生物。在一些實施例中，油為動物油、飽和或非飽和酯、高級醇及/或聚矽氧油或此等組分中之兩者或更多者之混合物。一或多種親脂性賦形劑以組合物之約0.1重量%至約50重量%的含量存在。舉例而言，親脂性賦形劑可以約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%或約50%存在。舉例而言，親脂性賦形劑(例如辛酸/癸酸三甘油酯)可以組合物之約35重量%存在。一或多種親脂性賦形劑可在以下範圍內：約0.1%至約50%、約0.1%至約25%、約0.1%至約10%、約0.1%至約5%、約10%至約50%、約10%至約40%、約10%至約35%、約10%至約30%、約10%至約20%、約15%至約50%、約15%至約40%、約15%至約35%、約15%至約30%、約15%至約25%、約15%至約20%、約20%至約50%、約20%至約45%、約20%至約40%、約20%至約35%、約20%至約30%、約20%至約25%、約25%至約50%、約25%至約45%、約25%至約40%、約25%至約35%、約25%至約30%、約30%至約50%、約30%至約45%、約30%至約40%、約30%至約35%、約35%至約50%、約35%至約45%、約35%至約40%、約40%至約50%、約40%至約45%或約45%至約50%。舉例而言，親脂性賦形劑(例如辛酸/癸酸三甘油酯)可在組合物之約30重量%

至約40重量%範圍內。

【0077】在一些實施例中，本發明之組合物包含一或多種醫藥學上可接受之保濕劑。此類保濕劑之非限制性實例包括甘油、乙二醇、丙二醇、丙二醇400、聚乙二醇400、己二烯乙二醇、丁二醇、葡萄糖、三乙酸甘油酯、聚葡萄糖、甘油、三乙酸甘油酯、山梨醇及甘露醇。在各種實施例中，本發明之組合物可包括醫藥學上可接受之保濕劑的混合物。一或多種保濕劑以組合物之約0.1重量%至約10重量%之含量存在。舉例而言，一或多種保濕劑可以約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2.0%、約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%、約3.0%、約3.1%、約3.2%、約3.3%、約3.4%、約3.5%、約3.6%、約3.7%、約3.8%、約3.9%、約4.0%、約4.1%、約4.2%、約4.3%、約4.4%、約4.5%、約4.6%、約4.7%、約4.8%、約4.9%、約5.0%、約5.1%、約5.2%、約5.3%、約5.4%、約5.5%、約5.6%、約5.7%、約5.8%、約5.9%、約6.0%、約6.1%、約6.2%、約6.3%、約6.4%、約6.5%、約6.6%、約6.7%、約6.8%、約6.9%、約7.0%、約7.1%、約7.2%、約7.3%、約7.4%、約7.5%、約7.6%、約7.7%、約7.8%、約7.9%、約8.0%、約8.1%、約8.2%、約8.3%、約8.4%、約8.5%、約8.6%、約8.7%、約8.8%、約8.9%、約9.0%、約9.1%、約9.2%、約9.3%、約9.4%、約9.5%、約9.6%、約9.7%、約9.8%、約9.9%或約10.0%存在。舉例而言，保濕劑可以組合物之約5.0重量%存在。一或多種保濕劑可在以下範圍內：約0.1%至約3%、

約0.1%至約2.8%、約0.1%至約2.5%、約0.2%至約3%、約0.2%至約2.8%、約0.2%至約2.5%、約0.3%至約3%、約0.3%至約2.8%、約0.3%至約2.5%、約0.4%至約3%、約0.4%至約2.8%、約0.4%至約2.5%、約0.6%至約3%、約0.6%至約2.8%、約0.6%至約2.6%、約0.8%至約2.6%、約0.8%至約2.4%、約0.8%至約2.2%、約0.8%至約1.8%、約0.8%至約1.6%、約0.8%至約1.4%、約0.8%至約1.2%、約1.0%至約3.0%、約1.0%至約2.8%、約1.0%至約2.3%、約1.0%至約2.0%、約1.0%至約1.8%、約1.0%至約1.6%、約1.0%至約1.4%、約1.0%至約1.2%、約1.2%至約3.0%、約1.2%至約2.8%、約1.2%至約2.6%、約1.2%至約2.4%、約1.2%至約2.2%、約1.2%至約2.0%、約1.2%至約1.8%、約1.2%至約1.6%、約1.2%至約1.4%、約1.4%至約3.0%、約1.4%至約2.8%、約1.4%至約2.6%、約1.4%至約2.4%、約1.4%至約2.2%、約1.4%至約2.0%、約1.4%至約1.8%、約1.4%至約1.6%、約1.6%至約3.0%、約1.6%至約2.8%、約1.6%至約2.6%、約1.6%至約2.4%、約1.6%至約2.2%、約1.6%至約2.0%、約1.6%至約1.8%、約1.8%至約3.0%、約1.8%至約2.8%、約1.8%至約2.6%、約1.8%至約2.4%、約1.8%至約2.2%、約1.8%至約2.0%、約2%至約3.0%、約2%至約2.8%、約2%至約2.6%、約2%至約2.4%、約2%至約2.2%、約2.2%至約3.0%、約2.2%至約2.8%、約2.2%至約2.6%、約2.2%至約2.4%、約2.4%至約3.0%、約2.4%至約2.8%、約2.4%至約2.6%、約2.6%至約3.0%、約2.6%至約2.8%、約2.8%至約3%、約1%至約5%、約2%至約5%、約3%至約5%、約4%至約5%、約4.2%至約5%、約4.5%至約5%、約3%至約10%、約4%至約10%、約3%至約6%、約4%至約6%、約5%至約10%、約5%至約8%、約5%至約7%、約6%至約10%、

約6%至約8%或約8%至約10%。舉例而言，保濕劑可在組合物之約1重量%至約10重量%、約2.5重量%至約7.5重量%或約4重量%至約6重量%範圍內。

【0078】 在一些實施例中，一或多種保濕劑選自甘油、聚乙二醇400及丙二醇。在一些實施例中，本發明之組合物包含甘油。在一些實施例中，本發明之組合物包含聚乙二醇400。在一些實施例中，本發明之組合物包含丙二醇。在一些實施例中，本發明之組合物包含甘油、聚乙二醇400及丙二醇。在實施例中，保濕劑為丙二醇及甘露醇。

【0079】 在一些實施例中，包含一或多種醫藥學上可接受之保濕劑的本發明組合物為鼻內組合物。在一些實施例中，用於鼻內投與之鼻內組合物中之一或多種保濕劑使鼻黏膜、鼻組織及/或鼻膜保濕。在一些實施例中，用於鼻內投與之鼻內組合物中之一或多種保濕劑減少投與後鼻腔中之刺激且改良耐受性。在一些實施例中，本發明之鼻內組合物包含甘油、聚乙二醇400及丙二醇。

【0080】 在一些實施例中，本發明之組合物包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0081】 在一些實施例中，本發明之組合物進一步包含一或多種添加劑，包括但不限於防腐劑、影響容積滲透濃度之試劑、錯合劑(諸如乙二胺四乙酸鈉)、界面活性劑、影響pH及張力之試劑及感覺掩蔽劑。在一些實施例中，用於鼻內遞送之本發明組合物進一步包含一或多種添加劑，包括但不限於防腐劑、影響容積滲透濃度之試劑、錯合劑(諸如乙二胺四乙酸鈉)、界面活性劑、影響pH及張力之試劑及感覺掩蔽劑。

【0082】 添加劑及/或賦形劑之非限制性實例包括苯甲醇、苯紮氯

鉍、羧甲基纖維素鈉/微晶纖維素、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸甲酯、苯乙醇、氯丁醇、EDTA、乙醇、抗壞血酸、鹽酸、硫酸、氫氧化鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、檸檬酸鈉、氯化鈉、無水葡萄糖、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、PEG 400、PEG 3500、聚乙二醇400硬脂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、甘油、丙二醇、三乙酸甘油酯、甘油、乙二醇、山梨醇、甘露醇及海藻酸鹽、角叉菜膠、果膠、黃蓍膠、阿拉伯膠。

【0083】本文所揭示之組合物可根據適合於所需投與途徑之常規程序調配。此等投與方法中之每一者的適合調配物可發現於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A.Gennaro編, 第20版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。

【0084】在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑為熟習此項技術者所熟知且包括但不限於緩衝溶液、生理鹽水及水。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑包括約0.01至約0.1 M磷酸鹽緩衝液或生理鹽水(例如0.8%生理鹽水)。在一些實施例中，緩衝溶液包含檸檬酸緩衝液。檸檬酸緩衝液可為例如1M溶液。在一些實施例中，緩衝溶液包含磷酸氫二鈉及磷酸二氫鈉。在一些實施例中，緩衝溶液包含磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及檸檬酸三鈉二水合物。在一些實施例中，緩衝劑係選自由以下組成之群：磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、檸檬酸三鈉二水合物、氯化鈉、氯化鉀、磷酸二氫鉀、HEPES、偏磷酸鉀、磷酸鉀、一元乙酸钠、碳酸氫鈉、tris、酒石酸鈉、無水檸檬酸鈉及二水合檸檬酸鈉及其組合。舉例而言，pH可控制在約4至約9範圍內，包括約4、約4.2、約4.4、約4.5、約4.8、約5、約5.2、約5.4、約5.5、約5.6、約5.8、約6、約6.2、約6.4、約6.8、約7、約

7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8或約9之pH值，包括任何此等值之間的所有範圍。在一些實施例中，本發明組合物之pH值為約4.5至約7。在本文所述之組合物中之任一者之一些實施例中，組合物之pH值為約4.5至約7，包括約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9至約7.0，包括其間的所有值及子範圍。在實施例中，添加檸檬酸直至組合物之pH為約5至約7，或約6至約7為止。在實施例中，添加檸檬酸直至組合物之pH為約5為止。在實施例中，添加檸檬酸直至組合物之pH為約5至約7為止。

【0085】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑可為水性或非水性溶液、懸浮液及乳液。適用於本申請案之非水性溶劑之實例包括但不限於丙二醇、聚乙二醇、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。

【0086】 適用於本申請案之水性載劑包括但不限於水、醇/水溶液(諸如乙醇/水)、甘油及或甘油/水性混合物、乳液或懸浮液，包括生理鹽水及緩衝介質。口服載劑可為酞劑、糖漿、膠囊、錠劑及其類似物。

【0087】 適用於本申請案之液體載劑可用於製備溶液、懸浮液或乳液。活性成分可溶解或懸浮於醫藥學上可接受之液體載劑，諸如水、有機溶劑、兩者之混合物或醫藥學上可接受之油或脂肪中。液體載劑可含有其他適合的醫藥添加劑，諸如增溶劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、甜味劑、調味劑、懸浮劑、增稠劑、顏料、黏度調節劑、穩定劑或滲透調節劑。

【0088】 適用於本申請案之液體載劑包括但不限於水(部分地含有如

上之添加劑，例如纖維素衍生物，較佳羧甲基纖維素鈉溶液)、醇(包括一元醇及多元醇，例如二醇)及其衍生物及油(例如分餾椰子油及花生油)。若自加壓容器(例如，加壓、計量分配器)投與本發明之組合物，則本文中所示之加壓組合物之液體載劑可為鹵化烴、烴、二氧化碳或其他醫藥學上可接受之推進劑。

【0089】 在攝入一些鼻內投與之組合物的情況下，調味劑及風味增強劑可使得劑型對患者而言更適口。可包括於本發明之組合物及/或組合中的用於醫藥產品之常見調味劑及風味增強劑包括麥芽醇、香草精、乙香草醛、薄荷醇、檸檬酸、反丁烯二酸、乙麥芽醇、酒石酸、薄荷、樟腦、桉及其類似物。

【0090】 本發明之組合物亦可包含傳訊劑。傳訊劑允許使用者感知組合物之投與。舉例而言，傳訊劑可為薄荷、綠薄荷、胡椒薄荷、桉、熏衣草、柑橘、檸檬、酸橙或其任何組合。在組合物中包括此類調味劑或傳訊劑可在使用時為患者提供愉快的感覺反饋，使得患者認識到已發生投與，且可幫助患者回憶投與。此類因素可提高患者順應性且提供積極心理效應。亦已發現，包括調味劑/傳訊劑促進本發明之粉末組合物的預防或治療效果。更特定而言，相比於不包括傳訊劑之本發明之組合物，包括薄荷、薄荷醇及其類似物之組合物被認為在治療過敏性鼻炎及哮喘方面更有效。

【0091】 感覺掩蔽劑可用於與組合物之投與相關的味覺掩蔽及/或氣味掩蔽感覺。在一些實施例中，氣味掩蔽劑可包括有香味的芳族掩蔽劑。在一些實施例中，可考慮在醫藥文獻中已知之任何已知感覺掩蔽劑。例示性味覺掩蔽劑包括但不限於蔗糖素、阿斯巴甜、乳糖、山梨醇、糖精、糖

精鈉、蔗糖、果糖、甘露醇、轉化糖、檸檬酸及檸檬酸鈉。

【0092】本發明之組合物亦可包括使用任何醫藥學上可接受之著色劑之染料，以改良其外觀及/或便於患者識別本發明液體組合物中之產物及單位劑量水準，其中組分溶解或懸浮於液體載劑，諸如水、植物油、乙醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油中。

【0093】舉例而言，用於吸入投與之調配物含有例如乳糖作為賦形劑，或可為含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘膽酸鹽及去氧膽酸鹽之水溶液，或以鼻滴劑形式或以鼻內施用之凝膠形式投與的油性溶液。用於非經腸投與之調配物亦可包括用於頰內投與之甘膽酸鹽、用於經直腸投與之甲氧基水楊酸鹽或用於經陰道投與之檸檬酸。

【0094】液體組合物及/或組合可含有乳化劑以使不可溶於液體載劑之活性成分或其他賦形劑均勻地分散在整個組合物及/或組合中。可適用於本發明之液體組合物及/或組合之乳化劑包括例如明膠、蛋黃、酪蛋白、膽固醇、阿拉伯膠、黃蓍、鹿角菜膠、果膠、甲基纖維素、卡波姆、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟醇。

【0095】可添加甜味劑，諸如阿斯巴甜、乳糖、山梨醇、糖精、糖精鈉、蔗糖、果糖、甘露醇及轉化糖以改善味道。

【0096】本發明之組合物亦可包含防腐劑、共防腐劑及螯合劑。舉例而言，防腐劑、共防腐劑及螯合劑可包括醇、四級銨化合物，諸如苄索氯銨、苄佐氯銨、苄度溴銨、烷基三甲基溴化銨、溴化十六烷基三甲基銨、苄紫氯銨、苯乙醇、苯甲酸及其酯及鹽，例如苯甲酸鈉、4-羥基苯甲酸之C₁-C₇-烷基酯，諸如4-羥基苯甲酸甲酯、4-羥基苯甲酸甲酯鈉或4-羥基苯甲酸丙酯、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基甲氧苯、氯化鯨蠟基吡錠、

西曲溴胺；對羥基苯甲酸酯及衍生物，諸如對羥基苯甲酸丙酯或對羥基苯甲酸甲酯；烷基酸，諸如山梨酸鉀、山梨酸、山梨酸鈣、山梨醇鈉；雙胍，例如氯己定或其經鼻可接受之鹽，例如二葡萄糖酸氯己定、乙酸氯己定或氯化氯己定、2-苯氧基乙醇、Euxyl 9010 (苯氧基乙醇及乙基己基甘油 9:1)；羥基苯乙酮(例如SY979940 SymSave® H)、1,2-戊二醇(SY996442 Hydrolite® 5 green)、SY973949 SymOcide® PH (苯氧基乙醇(~72%)、羥基苯乙酮(17.5%)、辛醯基乙二醇(7.5%))、單獨辛醯基乙二醇或與其他防腐劑或共防腐劑組合(例如SY973949 SymOcide® PH)、單獨或與其他防腐劑或共防腐劑(例如Euxyl 9010)組合之乙基己基甘油、硼酸；苯酚，諸如4-氯甲酚、4-氯二甲酚、二氯吩或六氯吩及螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)、EDTA二鈉(例如乙二胺四乙酸鈉TITRIPLEX III)或乙二胺-N,N'-二丁二酸(EDDS)，可以安全投與水準添加以提高儲存穩定性。在一些實施例中，防腐劑或共防腐劑可為抗氧化劑。合適的抗氧化劑包括但不限於：丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、蘋果酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、棕櫚酸視黃酯、抗壞血酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、沒食子酸丙酯、β-胡蘿蔔素、抗壞血酸、抗壞血酸磷酸鈉、抗壞血酸磷酸鎂、抗壞血酸-2-糖苷、抗壞血酸棕櫚酸酯、羥基苯乙酮、抗壞血酸硬脂酸酯、α-類脂酸、麩胱甘肽、輔酶Q10、生育酚(例如α、β、γ、δ)、生育酚乙酸酯、視黃醇、視黃醇棕櫚酸酯、金雀異黃酮、槲皮素、表沒食子兒茶素、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、沒食子兒茶素沒食子酸酯、水飛薊素、香葉木素、番鬱金黃素、表兒茶素、高良薑素、吡啶酸、γ-次亞麻油酸、亞麻油酸、綠原酸、生育三烯酚、蝦青素及其任何醫藥學上可接受之鹽、其任何類似物及前述任何組合。在一些實施例中，組合物包含苯紮氯銨作為防腐劑。在一

些實施例中，組合物包含對羥基苯甲酸甲酯作為防腐劑。在一些實施例中，組合物不含苯紮氯銨。

【0097】一或多種防腐劑及螯合劑以組合物之約0.01重量%至約3重量%之含量存在。舉例而言，一或多種防腐劑及螯合劑可以約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、約2.0%、約2.1%、約2.2%、約2.3%、約2.4%、約2.5%、約2.6%、約2.7%、約2.8%、約2.9%或約3.0%存在。舉例而言，一或多種防腐劑及/或螯合劑可以組合物之約0.5重量%或約0.2重量%存在。一或多種防腐劑及螯合劑可在以下範圍內：約0.01%至約3%、約0.01%至約2.5%、約0.01%至約2.0%、約0.01%至約1.5%、約0.01%至約1.0%、約0.01%至約0.8%、約0.01%至約0.6%、約0.01%至約0.4%、約0.01%至約0.2%、約0.1%至約3%、約0.1%至約2.5%、約0.1%至約2.0%、約0.1%至約1.5%、約0.1%至約1.0%、約0.1%至約0.8%、約0.1%至約0.6%、約0.1%至約0.4%、約0.1%至約0.3%、約0.1%至約0.2%、約0.2%至約3%、約0.2%至約2.5%、約0.2%至約2.0%、約0.2%至約1.5%、約0.2%至約1.0%、約0.2%至約0.8%、約0.2%至約0.6%、約0.2%至約0.4%、約0.2%至約0.3%、約0.3%至約3%、約0.3%至約2.5%、約0.3%至約2.0%、約0.3%至約1.5%、約0.3%至約1.0%、約0.3%至約0.8%、約0.3%至約0.6%、約0.3%至約0.5%、約0.4%至約3%、約0.4%至約2.5%、約0.4%至約2.0%、約0.4%至約1.5%、約0.4%至約1.0%、約0.4%至約0.8%、約0.4%至約

0.6%、約0.6%至約2.8%、約0.6%至約2.6%、約0.8%至約2.6%、約0.8%至約2.4%、約0.8%至約2.2%、約0.8%至約1.8%、約0.8%至約1.6%、約0.8%至約1.4%、約0.8%至約1.2%、約1.0%至約2.0%、約1.0%至約1.8%、約1.0%至約1.6%、約1.0%至約1.4%、約1.0%至約1.2%、約1.2%至約2.0%、約1.2%至約1.8%、約1.2%至約1.6%、約1.2%至約1.4%、約1.4%至約2.0%、約1.4%至約1.8%、約1.4%至約1.6%、約1.6%至約2.0%或約1.6至約1.8%。舉例而言，一或多種防腐劑及/或螯合劑可在組合物之約0.01重量%至約3重量%範圍內。在實施例中，防腐劑在組合物之約0.1重量%至約1.5重量%範圍內且螯合劑在組合物之約0.05重量%至約0.5重量%範圍內。

【0098】 在實施例中，防腐劑為選自由以下組成之群的一或多種防腐劑：山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。

【0099】 在實施例中，組合物包含以下中之一或多者：山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯、苯甲酸鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、戊二醇及羥基苯乙酮。

【0100】 在實施例中，螯合劑為EDTA二鈉。

【0101】 在一些實施例中，調配物不含防腐劑。

【0102】 在本發明之組合物中亦可包含一或多種抗氧化劑。

【0103】 抗氧化劑可包括抗壞血酸、半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚(維生素E)、單硫代甘油、二硫蘇糖醇及其類似物。舉例而言，抗氧化劑可為丁基化羥基甲氧苯(BHA)。

【0104】一或多種抗氧化劑可在以下範圍內：約0.005%至約3%、約0.005%、約0.01%至約2.5%、約0.01%至約2.0%、約0.01%至約1.5%、約0.01%至約1.0%、約0.01%至約0.8%、約0.01%至約0.6%、約0.01%至約0.4%、約0.01%至約0.2%、約0.1%至約3%、約0.1%至約2.5%、約0.1%至約2.0%、約0.1%至約1.5%、約0.1%至約1.0%、約0.1%至約0.8%、約0.1%至約0.6%、約0.1%至約0.4%、約0.1%至約0.3%、約0.1%至約0.2%、約0.2%至約3%、約0.2%至約2.5%、約0.2%至約2.0%、約0.2%至約1.5%、約0.2%至約1.0%、約0.2%至約0.8%、約0.2%至約0.6%、約0.2%至約0.4%、約0.2%至約0.3%、約0.3%至約3%、約0.3%至約2.5%、約0.3%至約2.0%、約0.3%至約1.5%、約0.3%至約1.0%、約0.3%至約0.8%、約0.3%至約0.6%、約0.3%至約0.5%、約0.4%至約3%、約0.4%至約2.5%、約0.4%至約2.0%、約0.4%至約1.5%、約0.4%至約1.0%、約0.4%至約0.8%、約0.4%至約0.6%、約0.6%至約2.8%、約0.6%至約2.6%、約0.8%至約2.6%、約0.8%至約2.4%、約0.8%至約2.2%、約0.8%至約1.8%、約0.8%至約1.6%、約0.8%至約1.4%、約0.8%至約1.2%、約1.0%至約2.0%、約1.0%至約1.8%、約1.0%至約1.6%、約1.0%至約1.4%、約1.0%至約1.2%、約1.2%至約2.0%、約1.2%至約1.8%、約1.2%至約1.6%、約1.2%至約1.4%、約1.4%至約2.0%、約1.4%至約1.8%、約1.4%至約1.6%、約1.6%至約2.0%或約1.6至約1.8%。舉例而言，抗氧化劑可在組合物之約0.005重量%至約0.5重量%或約0.01重量%至約0.1重量%範圍內。

【0105】在實施例中，組合物包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子及至少一或多種選自以下之額外組分(例如，1或2或3或4或5或6種額外組分)：

親脂性賦形劑、黏度調節劑、保濕劑、防腐劑、螯合劑及緩衝劑。

【0106】 在實施例中，組合物包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子以及至少一或多種選自以下之額外組分(例如，1或2或3或4或5或6種額外組分)：親脂性賦形劑、黏度調節劑、保濕劑、抗氧化劑、螯合劑及緩衝劑。

【0107】 在一些此等實施例中，無防腐劑調配物可包含於具有液體分配系統的適合裝置中，該液體分配系統能夠在多次給藥之前及之後保持溶液的無菌性，以便向包括經鼻途徑在內的各種路徑投與。如此項技術中已知，給藥可經由使用計量泵分配裝置控制。此類裝置之實例描述於韓國專利第KR101474858B1號，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，無防腐劑之組合物與足以將調配物遞送至鼻，亦即能夠充當鼻用噴霧之無防腐劑分配系統組合使用。在一些實施例中，此類組合產品可藉由在滅菌瓶中無菌填充無防腐劑之滅菌調配物來製造。來自 Ursatec Verpackung GmbH之無防腐劑噴霧泵系統為一種此類組合產品，其中當泵經按壓時，內置閥門釋放鼻用噴霧，而不允許空氣回流至瓶子中。空氣穿過由過濾器、吸附材料及銀之高效物質組合組成的特殊過濾器基質。組合產物之另一實例為來自 Nemera之無防腐劑泵系統，其中機械封閉頂端避免經由孔口之污染，而滲透穿過聚矽氧膜允許無菌空氣進入。無防腐劑組合產品之又一實例為來自 Aptar Pharma之鼻用噴霧系統，其中彈簧裝載之尖端密封機制防止污染，而通風通道中之過濾膜確保無菌空氣進入。

【0108】 液體組合物及/或組合亦可含有添加劑或賦形劑，諸如葡萄糖酸、乳酸、檸檬酸或乙酸、葡糖酸鈉、乳酸鈉、檸檬酸鈉或乙酸鈉。賦形劑及所用量之選擇可由調配科學家基於標準程序之經驗及考量且參考該

領域中之著作來容易地確定。

【0109】 本發明之組合物及/或組合可呈水性或油性懸浮液形式。在一些實施例中，本發明之組合物及/或組合可呈無菌水性或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據已知技術，使用適合分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌溶液或懸浮液可溶解或分散於無毒醫藥學上可接受之稀釋劑或溶劑中，諸如於1,3-丁二醇中之溶液，或製備為凍乾粉末以乾粉形式遞送。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油可習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。

【0110】 在本發明之一些實施例中，組合物可以適合於經口、經鼻或經口與經鼻之組合投與的任何方式調配。

【0111】 在一些實施例中，本發明之調配物呈包含刺激反應性聚合物之原位鼻膠凝系統形式。刺激反應性聚合物包括因溫度、pH或離子變化而在與鼻黏膜接觸時改變原位膠凝調配物之流變性特徵的聚合物。刺激反應性聚合物或原位膠凝試劑之實例包括但不限於泊洛沙姆、果膠及殼聚醣類聚合物。在一些實施例中，原位膠凝系統可進一步包含黏膜黏附賦形劑，諸如卡波莫934P、殼聚醣、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素及甲基纖維素。在一些實施例中，經鼻調配物包含刺激反應性聚合物，其可視情況進一步包含黏膜黏附賦形劑，例如Chonkar等人, *Indian J Pharm Sci.*, 2015年7月-8月; 77(4): 367-375中所揭示之黏膜黏附賦形劑，其出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

【0112】 在一些實施例中，包含吸收增強劑，諸如揭示於美國核准前公開案第2006/0045868號、第2006/0045869號、第2008/0299079號中

之烷基糖苷的調配物或包含大豆衍生之硬脂醯基糖苷及固醇混合物作為吸收增強劑的調配物(Ando等人, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21 (8), 862-865)可用於提供持續釋放，此等文獻中之每一者出於所有目的以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，包含甘膽酸鈉膠束或與脂肪酸(例如亞麻油酸)混合之甘膽酸鈉膠束作為吸收增強劑的調配物可用作持續釋放調配物。吸收增強劑之其他實例包括環糊精、磷脂及殼聚醣。

【0113】基於熱凝膠聚合物(諸如泊洛沙姆)之例示性經鼻調配物揭示於Sharma等人 (*Drug Dev Ind Pharm.* 2014年7月;40(7):869-78)；Cho等人 (*J Pharm Sci.* 2011年2月;100(2):681-91)；Choi等人 (*Int Forum Allergy Rhinol.* 2017年7月;7(7):705-711)；及Balakrishnan等人 (*Molecules.* 2015年3月 4;20(3):4124-35)，此等文獻中之每一者出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

【0114】在一些實施例中，本發明組合物以滴劑、噴霧、凝膠、軟膏、乳膏或懸浮液形式經鼻或經口投與。在一些實施例中，本發明之組合物係使用分配器或裝置(例如單劑量安瓿、計量噴霧、霧化器、噴霧器、泵、鼻用墊或鼻用海綿)或醫藥文獻中已知之任何其他經鼻投與方法經鼻投與。

【0115】在一些實施例中，用於經鼻投與本發明之液體組合物之裝置包括吸量管(例如單位劑量吸量管)；滴管，包括多劑量滴管；鼻導管(rhinye catheter)；蒸氣吸入器；機械噴霧泵，包括擠壓瓶、多劑量計量噴霧泵、單或雙劑量噴霧泵、雙向多劑量噴霧泵；氣體驅動噴霧系統/霧化器及電動噴霧器/霧化器。此等裝置簡要地概述於Djupesland (*Drug Deliv. and Transl. Res.* (2013) 3:42-62)之綜述中，其以全文引用的方式併

入本文中。

【0116】 在一些實施例中，本發明之組合物以計量投與至鼻腔。在一些實施例中，計量鼻用噴霧可用於投與本發明之組合物。在一些實施例中，計量鼻泵噴霧可用於以計量投與本發明之組合物。在一些實施例中，計量霧化噴霧泵可用於以計量投與本發明之組合物。

【0117】 在一些實施例中，經鼻加壓計量吸入器(pMDI)可用於以計量投與本發明之組合物。在一些實施例中，本發明之加壓經鼻調配物可為氣溶膠調配物。在一些實施例中，此類氣溶膠調配物包括加壓封裝中之組合物，該加壓封裝具有適合推進劑，諸如氫氟烷烴(HFA)、二氧化碳或此項技術中已知之其他適合推進劑。在一些實施例中，氣溶膠亦可含有諸如卵磷脂之界面活性劑。

【0118】 在一些實施例中，藉由習知手段向鼻腔或口腔投與本發明之組合物，例如用滴管、吸量管、噴霧、泵噴霧、呼吸致動pMDI、RetroNose裝置或喉噴霧泵。

【0119】 在一些實施例中，本發明之組合物一天投與1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次。在一些實施例中，本發明之組合物一天投與一或多次，其中各劑量投與受控、計量或設定量之組合物。

【0120】 在一些實施例中，本揭示之鼻內組合物一天投與1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次。在一些實施例中，本發明之鼻內組合物一天投與一次、一天投與兩次、一天投與三次、一天投與四次、一天投與五次或一天投與六次，其中各劑量投與受控、計量或設定量的組合物。在一些實施例中，本發明之鼻內組合物一天投與三次。在一些實施例中，本發明之鼻內組合物一天投與至多六次。

【0121】 在一些實施例中，本發明之組合物為溶液、懸浮液或氣溶膠。在一些實施例中，本發明之組合物為水溶液。

【0122】 本文所提及之所有公開案及專利均以引用的方式併入本文中，其程度就如同已特定或個別地將各個別公開案或專利以引用的方式併入本文中一般。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0123】 儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明為說明性而非限制性的。當回顧本說明書及下文申請專利範圍時，本發明之許多變化形式對於熟習此項技術者將變得顯而易見。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍判定。

實例

實例1：藉由膨潤土懸浮液對SARS-CoV-2結合之活體外分析

【0124】 目標：分析懸浮於水中之膨潤土是否可結合SARS-CoV-2病毒，由此降低病毒感染細胞之能力。

【0125】 使用以下測試物：Vicks First Defence，一種捕獲及中和引起感冒及流感症狀之病毒的組合物，以噴霧形式銷售(HPMC、丁二酸、丁二酸二鈉、PCA、苯乙醇、EDTA鋅、乙酸鋅、聚山梨醇酯80、香氣：(薄荷醇、樟腦、桉油醇)、糖精鈉)；及Veegum HS (純化膨潤土NF)。將Vicks樣品在水中稀釋10倍。向Veegum膨潤土中添加水以獲得具有0.04重量%、0.08重量%及0.16重量%膨潤土之水溶液。

【0126】 程序：將100 μ l SARS-CoV2 (10^6 個感染單位)添加至900 μ l之各膨潤土懸浮液以及非膨潤土樣品(Vicks)中，且在32°C下將各樣品

培育5、15及45分鐘。採用凝膠分離管柱(Sephadex microspin管柱)自含有未結合病毒之溶液中分離出膨潤土。隨後連續稀釋各樣品且與Vero細胞株一起培育，且在第6天量測病毒效價，以藉由量測TCID₅₀ (中值組織培養感染劑量)來確定細胞病理學效應。

【0127】 結果：圖1顯示膨潤土培育5、15及45分鐘之後減少病毒感染負荷。在培育5分鐘之後，所有含膨潤土之溶液均達成減少超過90%之病毒感染負荷，其中兩種膨潤土溶液(0.04%及0.16%膨潤土)達成減少接近99%之病毒感染負荷。類似地，在培育15分鐘及45分鐘時，所有含膨潤土之溶液均達成減少接近99%之病毒感染負荷。相比之下，含非膨潤土之溶液(Vicks)在各測試培育時間點處顯示負的病毒感染負荷減少。

【0128】 結論：咸信SARS-CoV-2粒子將會吸附於及/或結合於含膨潤土之溶液，進而使病原體失活。此實例中所描述之結果證實此假設，顯示即使在培育5分鐘之後，所有含膨潤土之溶液亦達成減少超過90%之病毒感染負荷，其中大部分溶液達成減少接近99%之病毒感染負荷。非膨潤土溶液未顯示病毒感染負荷減少，其進一步證實此假設。

實例2-開發及製備搖變性調配物

【0129】 目標：調配適用於鼻內遞送之膨潤土組合物，其相比於傳統水溶液鼻用噴霧具有良好局部耐受性及安全性及延長之鼻腔滯留時間。

【0130】 為了使鼻腔滯留時間最大化以延長保護，尋求開發搖變性調配物，亦即作為黏性凝膠之調配物，其在噴霧裝置中振盪時移轉呈噴霧之溶膠狀態且在鼻黏膜上沈積時恢復至凝膠狀態。

【0131】 材料及方法：設計空間係基於若干關鍵組分之組合而定義：膨潤土(Veegum K)、黏度調節劑(三仙膠、硬脂酸甘油酯、辛酸/癸酸

三甘油酯)、保濕劑(甘油)及緩衝劑(檸檬酸),產生總計63種調配物。基於可用安全性及耐受性資料以及規範現況(FDA無活性成分清單,公認安全,GRAS)選擇組分及最大濃度。

【0132】基於多種因素評估調配物之可行性及適用性,該等因素包括製造可行性(原材料之溶解及在高剪切混合之後的均質性)、質地、對表面之黏附性及黏性、流變性(G^* 複數模數、 G' 儲存模數,其根據掃描振幅測試;搖變性,其根據檢查 G' 再生[%]達至240"之ORO測試及剪切黏度曲線),以及對於主要候選物,連同鼻用噴霧泵噴灑性(羽流幾何形狀、噴霧模式、致動力之人工評估)。在MCR 102 Anton Paar流變儀上進行流變性量測。

【0133】結果:自調配物開發工作中,出現了兩種主要調配物,如下所示:

表1:調配物60 (F060)-凝膠乳液(水包油凝膠)

組分	% (w/w)	功能
純化水	QS 100	溶劑
辛酸/癸酸三甘油酯(Miglyol 812 N)	35.00	黏度調節劑、乳化劑
膨潤土(VEEGUM® K膨潤土)	2.50	流變改質劑及障壁構成劑
甘油	2.50	保濕劑
硬脂酸甘油酯(Geleol單甘油酯及二甘油酯)	1.50	黏度調節劑、增稠劑
三仙膠(XANTURAL 180)	0.20	黏度調節劑、增稠劑
山梨酸鉀	0.12	防腐劑
1M檸檬酸至pH 5	0.46	緩衝劑
對羥基苯甲酸甲酯(甲基-4-羥基-苯甲酸酯)	0.10	防腐劑
EDTA二鈉(乙二胺四乙酸鈉TITRIPLEX III)	0.02	螯合劑

【0134】按以下製備調配物60:

混合物1:在75°C下藉由攪拌將對羥基苯甲酸甲酯溶解於水中直至完全溶解。將Veegum K及三仙膠添加至水中,同時在75±1°C下用高剪切混合器以12000 rpm攪拌15分鐘。

混合物2：將甘油、Miglyol 812 N及Geleol加熱且混合至 $70\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

混合物3：將山梨酸鉀及EDTA二鈉溶解於水中。

步驟1：將混合物2添加至混合物1，同時在 75°C 下以10000 rpm混合5分鐘。

步驟2：在使來自步驟1之凝膠乳液在 $<35^{\circ}\text{C}$ 下冷卻之後，在以10000 rpm混合5分鐘之後添加混合物3。

步驟3：用1M檸檬酸將pH調節至pH 5.0且以10000 rpm均質化5分鐘。

步驟4：用水使製劑達到最終體積且以10000 rpm均質化5分鐘。

表2：調配物049 (F049)-水溶液

組分	% (w/w)	功能
純化水	QS 100	溶劑
膨潤土(VEEGUM [®] K膨潤土)	3.00	流變改質劑及障壁構成劑
甘油	2.50	保濕劑
硬脂酸甘油酯(Geleol單甘油酯及二甘油酯)	1.50	黏度調節劑、增稠劑
三仙膠(XANTURAL 180)	0.40	黏度調節劑、增稠劑
山梨酸鉀	0.12	防腐劑
1M檸檬酸至pH 5	0.40	緩衝劑
對羥基苯甲酸甲酯(甲基-4-羥基-苯甲酸酯)	0.10	防腐劑
EDTA二鈉(乙二胺四乙酸鈉TITRIPLEX III)	0.02	螯合劑

【0135】按以下製備調配物49：

混合物1：在 75°C 下藉由攪拌將對羥基苯甲酸甲酯溶解於水中直至完全溶解。將Veegum K及三仙膠添加至水中，同時在 $75\pm 1^{\circ}\text{C}$ 下用高剪切混合器以12000 rpm攪拌15分鐘。

混合物2：將山梨酸鉀、甘油及EDTA二鈉溶解於水中。

步驟1：使混合物1在 $<35^{\circ}\text{C}$ 下冷卻，在以10000 rpm混合5分鐘之後添加混合物2。

步驟2：用1M檸檬酸將pH調節至pH 5.0且以10000 rpm均質化5分

鐘。

步驟3：用水使製劑達到最終體積且以10000 rpm均質化5分鐘。

【0136】結論：實驗產生具有所需特徵及特性之兩種主要調配物，亦即具有以下各者之組分：良好安全性及耐受性、凝膠階段之結構(可接受G'及G*，分別為儲存及複數模數)、在搖動之後可用標準市售鼻噴霧泵噴灑、在噴灑且與黏膜表面短時間接觸之後恢復結構(可接受的剪應力之後的G'儲存模數恢復240")及可接受噴霧特徵(均質的噴霧模式、易於致動、可接受噴霧羽流)。

實例3-人呼吸道上皮細胞測定中之保護作用

【0137】目標：評估包含膨潤土之凝膠調配物預防或減輕鼻上皮細胞之SARS-CoV-2感染的的能力。

【0138】材料及方法：對於實驗，使用來自14個健康供體之重組人鼻上皮細胞(MucilAir™，Epithelix)。此等上皮細胞培養物在形態及功能上類似於上導氣道，其產生黏液且表現出活躍的纖毛搏動及黏液纖毛清除，非常類似於活體內上皮細胞。因此，其提供了研究人呼吸道病毒之作用的通用平台。

【0139】鼻上皮細胞培養物在0.7 mL培養基中製備且在常規培養期間儲存於37°C下且在測試期間儲存於34°C下。在插入物之處理及感染之前，輕輕地洗滌頂側以移除黏液(丟棄200 µL)。隨後將10 µL之以下測試物(1:5稀釋)添加至頂側：F060及F49 (實例2中揭示之兩種膨潤土調配物)或其媒劑F060(-)及F49(-)。為進行比較，添加了溶解的羥丙基甲基纖維素(Nasaleze 5 mg/mL)，一種用作抵抗病毒或過敏原之障壁的鼻用粉末。添加至感染培養物中之生理鹽水溶液充當主要對照，未處理、未感染之細胞

作為培養對照。用F060處理之未感染細胞充當額外對照。處理後，以 0.5 (2.5×10^6 TCID₅₀ ; Texcell)之感染倍率添加 $100 \mu\text{L}$ SARS-CoV-2懸浮液。三小時後，用 $200 \mu\text{L}$ 培養基輕輕地洗滌頂側3次，以移除未結合之病毒；接著在頂側添加 $300 \mu\text{L}$ 培養基且在20分鐘後取出用於病毒定量(TCID₅₀)。隨後，將插入物轉移至含有 $500 \mu\text{L}$ 培養基之新培養盤中，自基底外側取樣，且添加 $10 \mu\text{L}$ 測試物。接著培育細胞培養物21小時。

【0140】 在24、48、72及96小時之後，分別在頂側添加 $300 \mu\text{L}$ 培養基且在20分鐘後取出用於病毒定量，將插入物轉移至含有 $500 \mu\text{L}$ 培養基之新培養盤中，自基底外側取樣，且添加 $10 \mu\text{L}$ 測試物(除了96小時後)。在用F060處理之一個單獨細胞培養物的情況下，不進行頂部洗滌，使病毒積聚4天，同時每24小時添加 $10 \mu\text{L}$ 測試物F060 (最後一次添加在72小時處)。

【0141】 隨後連續稀釋各樣品且與Vero細胞株一起培育，且在第6天用結晶紫染色量測病毒效價，以測定細胞病理學效應(TCID₅₀)。

【0142】 結果：在生理鹽水治療之鼻上皮細胞中，SARS-CoV-2有效複製。如圖2所示，可在感染後48 h觀測到明顯的病毒生長且病毒效價經96 h增加至 6.9×10^6 TCID₅₀/mL之平均值。相比之下，在用膨潤土組合物F060治療之鼻上皮細胞中，頂部洗滌之平均病毒效價在48 h時降低90.0% ($p < 0.05$)，且在72及96 h時降低99.2%及99.4% ($p < 0.001$)。在無頂部洗滌之情況下，平均病毒效價在96 h時降低92.4% ($p < 0.001$)。用膨潤土組合物F049處理亦導致病毒效價降低，然而，降低較晚變得明顯且小於用F060 (72 h時為61.1%且96 h時為71.8%；不顯著)。媒劑F060(-)及F049(-)似乎對病毒生長及病毒效價無影響。用HPMC治療亦未顯示顯著

效果。培養物對照以及用F060治療之未感染培養物看起來不明顯。

【0143】 結論：用膨潤土組合物重複治療有效地減輕鼻上皮細胞之SARS-CoV-2感染。因為所測試組合物之媒劑本身不顯示保護作用，所以藉由膨潤土成分發揮抑制作用。出人意料地，在F060之情況下觀測到調配物與膨潤土之間的協同作用，該F060之膨潤土含量小於F049 (2.5相對於3.0%)，但顯示更明顯作用。不同於為水性調配物之F049，F060為凝膠乳液(水包油)。不受理論束縛，此提高的功效可與以下事實有關：膨潤土充當乳液穩定劑，將自身定位在小油滴與水相之間的界面處。另一假設為，水包油相界面處之膨潤土在小油滴緊鄰處招募病毒粒子，可增強病毒粒子在小油滴內之捕獲。

實例4-開發及製備用於保護免受空氣傳播病毒、過敏原及其他粒子侵害之調配物

【0144】 目標：開發包含搖變性調配物之產品，該搖變性調配物包括膨潤土，可經由經設計以幾乎不含防腐劑的常用鼻用噴霧裝置投與。產品應易於投與，在鼻及咽喉中具有良好耐受性，符合相關監管要求且適合於大量製造。

【0145】 材料及方法：自實例2中所揭示之組合物F060開始，基於若干因素評估各種變化形式。此等因素包括製造可行性(原材料之溶解及在高剪切混合之後的均質性)、質地、對表面之黏附及黏性、流變性(G^* 複數模數、 G' 儲存模數，根據掃描振幅測試；搖變性，其根據檢查 G' 再生[%]達至240"之ORO測試及剪切黏度曲線)、工業規模下之適當分配能力及根據當前醫藥標準，製造過程、儲存及使用期間可接受的物理及化學穩定性。

【0146】此外，評估包括與鼻用噴霧裝置之相容性、在簡單搖動之後一致的噴霧特性(均質的噴霧模式、易於致動、可接受噴霧羽流、羽流幾何形狀、小液滴尺寸分佈、鼻用噴霧端部上無殘餘液滴)、致動力之人工評估、啟動容易度及與瓶子之相容性。此外，測試亦包括使用者對氣味及味道、耐受性及處理的評估。最後，考慮長期及頻繁每天使用之使用者友好性態樣，包括不含防腐劑、與鼻黏膜及鼻症狀之完全相容性。

【0147】結果：開發工作產生了一種無防腐劑之凝膠乳液(6PF3)，填充至20 mL HDPE瓶(參考P-3696，Röchling，Mannheim)中，連接至鼻用噴霧泵(APF，Aptar，Radolfzell)，該鼻用噴霧泵可提供大約120次噴霧，每次約140 μ L。

表3：調配物6PF3-凝膠乳液(水包油凝膠)

組分	% (w/w)	功能
純化水	QS 100	溶劑
辛酸/癩酸三甘油酯(Miglyol 812 N)	35.00	黏度調節劑、乳化劑
膨潤土(VEEGUM [®] K膨潤土)	2.50	流變改質劑及障壁構成劑
丙二醇	5.0	保濕劑
硬脂酸甘油酯(Geleol單甘油酯及二甘油酯)	1.50	黏度調節劑、增稠劑
三仙膠(XANTURAL 180)	0.20	黏度調節劑、增稠劑
甘露醇	0.12	保濕劑
BHA(丁基化羥基甲氧苯)	0.02	抗氧化劑
EDTA二鈉(乙二胺四乙酸鈉TITRIPLEX III)	0.2	螯合劑
檸檬酸	至pH 5.0	緩衝劑

【0148】按以下製備調配物6PF3：

【0149】水相：將水加熱至70°C +/-5°C，添加EDTA鈉且完全溶解例如5分鐘。添加甘露醇且溶解約5分鐘。添加丙二醇且溶解約10分鐘。添加三仙膠及Veegum K且以約3000 rpm均質化25分鐘。

【0150】油相：將Miglyol 812N及Geleol單及二甘油酯混合且加熱至70°C +/-5°C。添加BHA且均質化約5分鐘。

【0151】將油相添加至水相中，且在70°C下以約3000 rpm乳化約35分鐘。

【0152】在混合及均質化的同時進行冷卻，直至溫度為 $\leq 35^\circ\text{C}$ 。在均質化的同時添加檸檬酸濃縮溶液進行pH調節，直至pH達到5.0。用水使製劑達到最終體積且以約1500 rpm均質化約5分鐘。

【0153】將製劑填充至20 mL瓶子中，該等瓶子用鼻用噴霧泵封閉。

【0154】在散裝產品及成品上測試微生物去污染策略，諸如高壓滅菌或伽馬照射。

【0155】結論：實驗產生適合之組合產品，其包含物理穩定調配物及具有所需特徵及特性，即具有一致及可接受噴霧特性(均質的噴霧模式、易於致動、可接受噴霧羽流)之噴灑性的噴霧泵。調配物之成分具有極佳的安全性及耐受性、凝膠階段之適當結構(可接受 G' 及 G'' ，分別為儲存及複數模數)以允許在鼻腔中長時間滯留、在噴灑且短時間接觸黏膜表面之後恢復結構(可接受的在剪應力之後的 G' 儲存模數恢復240")。

實例5-在擴散障壁測定中測試針對過敏原之障壁功能

【0156】目標：評估包含膨潤土之凝膠調配物充當障壁以防止過敏原粒子向鼻上皮細胞擴散的能力。

【0157】材料及方法：在實驗中，如前所述，使用瓊脂塊模擬鼻黏膜(Diethart B, Emberlin JC, Lewis RA. Hydroxypropylmethylcellulose gel application delays Der p 1 diffusion in vitro. Natural Sci. 2010;2(2):79–84，出於所有目的以全文引用之方式併入本文中)。將10 mL瓊脂(1.5%，超純瓊脂-瓊脂，Merck，Darmstadt；用0.9%生理鹽水溶液製備)澆注至10 cm皮氏培養皿中。冷卻後，自瓊脂切割出小矩形(1×1

cm)且將其轉移至清潔的載玻片上。自瓊脂塊一側之兩個邊緣至載玻片邊緣，用溫熱且因此液態的凡士林劃出幾條小線，以防止測試物經由該塊的一側擴散。瓊脂塊由密封瓊脂上表面之蓋玻片覆蓋。因此，僅可能經由一個自由邊緣擴散至瓊脂中。

【0158】 測試物為如實例4中所描述之凝膠6PF3。使用無菌1 mL注射器將其以40 μ L之總體積塗抹在瓊脂塊的開口側，產生3-4 mm之初始厚度。在用蓋玻片覆蓋之後，將20 μ L之過敏原溶液(6000 ng/mL重組的梯牧草花粉過敏原Phi p 5a；Indoor Biotechnologies，Charlottesville)施用至測試物上或直接施用至瓊脂塊上(陰性對照)。在一個額外對照組中，施用40 μ L瓊脂替代測試物(瓊脂對照)。在35°C及90%相對濕度下培育載玻片以模擬鼻腔條件15、30、60、180及360分鐘。除瓊脂對照(一式三份)以外，一式四份地進行所有測試。

【0159】 隨後小心地自載玻片移出瓊脂塊且轉移至含有0.5 mL溶離介質(磷酸鹽緩衝液生理鹽水，具有0.05% v/v Tween20)之經標記無菌微管中。將樣品渦旋20秒且在室溫下震盪隔夜。自試管中收集樣品且儲存在-80°C下直至用ELISA (抗體套組Phi p 5，Indoor Biotechnologies，Charlottesville)量測。

【0160】 結果：在陰性對照組中，6小時後過敏原回收率隨時間增加至70.5%。在瓊脂對照組中，回收率為46.0% (僅在6小時之後進行)。除了一個時間點(1小時後為12.8%)外，測試物之施用在所有時間點均未偵測到過敏原。

【0161】 結論：膨潤土組合物之施用藉由建立不可滲透或難以滲透之物理障壁而有效地防止過敏原粒子擴散至鼻上皮細胞。在模擬鼻腔內部

環境之環境條件下，障壁效應持續數小時。

實例6-針對空氣傳播過敏原之保護的臨床評估

【0162】 目標：比較包含搖變性膨潤土組合物(AM-301)之鼻用噴霧與羥丙基甲基纖維素(HPMC)粉末在緩解過敏原激發室(ACC)中由暴露於草花粉引起之過敏性鼻炎之症狀方面的臨床效能及安全性。在草花粉過敏季節進行之安慰劑對照研究中，HPMC治療組已顯示所需的急救藥品(例如抗組織胺、鼻用噴霧及滴眼劑)數量明顯低於安慰劑組(Emberlin, J.及 Lewis, R. (2006)。惰性纖維素粉末用於減輕成人之花粉熱症狀的雙盲、安慰劑對照試驗。Current Medical Research and Opinion, 22(2), 275-285，出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

【0163】 材料及方法：實驗係在驗證的ACC環境中作為開放標記、交叉、隨機、單中心臨床研究進行。ACC之使用允許暴露於受控量之過敏原，因此消除環境因素之混雜影響，該等環境因素主要為季節性疾病中花粉暴露之變化。36名具有草花粉過敏性鼻炎病史之患者參與三個ACC階段，各持續4小時。在ACC內，使其在ACC中暴露於鴨茅花粉(每 m^3 4000±800個粉粒；Pharmallerga, Lisov, Czech Republic)。每20分鐘記錄研究參與者之總鼻症狀評分(TNSS)。TNSS被定義為鼻塞、流鼻涕、發癢及打噴嚏等鼻症狀之總和，其中之每一者以0至3之等級評分。

【0164】 在第一ACC階段期間，確定研究納入之合格性，其包括在過敏原刺激期間至少兩次TNSS評分為6或更高。在篩選階段之後，參與者在第二ACC階段之前10分鐘隨機接受單次劑量(每鼻孔噴吹一次)之AM-301或HPMC (Nasaleze, Isle of Man, UK)。AM-301之組成展示於下表4中。

表4：調配物AM301

組分	% (w/w)	功能
純化水	QS 100	溶劑
辛酸/癸酸三甘油酯(Miglyol 812N)	35.0	黏度調節劑、乳化劑
膨潤土(VEEGUM® K膨潤土)	2.5	流變改質劑及障壁構成劑
丙二醇	5.0	保濕劑
硬脂酸甘油酯(Geleol單甘油酯及二甘油酯)	1.5	黏度調節劑、增稠劑
三仙膠(XANTURAL 180)	0.2	黏度調節劑、增稠劑
山梨酸鉀	0.6	防腐劑
對羥基苯甲酸甲酯(甲基-4-羥基-苯甲酸酯)	0.2	防腐劑
苯甲酸鈉	0.5	防腐劑
EDTA二鈉(乙二胺四乙酸鈉TITRIPLEX III)	0.2	螯合劑
檸檬酸	至pH 4.9	緩衝劑

【0165】在第二階段後至少一週進行的第三ACC階段中，交替進行治療。AM-301與HPMC在4小時花粉暴露期間的TNSS平均值差異為主要功效指標；進一步分析亦包括TNSS自第一ACC階段期間之無保護暴露至後續ACC階段期間之受保護暴露的降低，以及治療之安全性及耐受性。

【0166】結果：用AM-301治療產生之TNSS值低於用HPMC治療產生之值，尤其是在花粉暴露的前40分鐘內(圖3)。對於暴露之其餘部分，TNSS值很大程度上收斂。平均而言，用AM-301治療使得TNSS相對於無保護暴露降低約1.1分，其超出使用HPMC所觀測到的降低(0.7分)。用AM-301治療提供至少三小時之保護且參與者之耐受性良好。

【0167】結論：包含膨潤土與鼻用噴霧之組合物在花粉暴露之前的單次劑量投與減輕過敏性鼻炎之症狀。保護作用快速產生且持續至少三個小時。

【0168】實例7：僅在病毒感染發作之後開始之治療的保護作用

【0169】目標：為了評估包含膨潤土之凝膠調配物在人鼻黏膜上皮細胞感染後24小時或30小時減輕已建立之SARS-CoV-2感染的的能力。進行實驗以補充實例3之結果，該等結果證明，在用包含膨潤土之凝膠調配物

治療與SARS-CoV-2感染同時開始時，病毒效價有效降低。

【0170】材料及方法：對於實驗，採用與實例3中所描述相同的測定。描述於實例4中之凝膠調配物6PF3充當測試物；其媒劑以及生理鹽水溶液充當對照。

【0171】在插入物上培養之鼻上皮細胞被SARS-CoV-2感染。24小時及30小時後，將調配物6PF3 (或對照)施用於受感染的插入物上。在界定時間點收集此等插入物之頂部培養基且在VERO細胞株上測試TCID50。

【0172】對於在感染之後24小時治療之上皮細胞，在頂側施用培養基，20分鐘後收集且如同實例3在以下時間點添加10 μ L測試物(96小時後除外)：24小時(正好在添加6PF3之前)、48、72及96小時。

【0173】對於在感染之後30小時治療之上皮細胞，在頂側施用培養基，20分鐘後收集且如同實例3在以下時間點添加10 μ L測試物(96小時後除外)：30小時(正好在添加6PF3之前)、54、78及102小時。

【0174】與實例3類似，在各時程之一個條件(「不洗滌」)下，不進行頂部洗滌，使病毒積聚4天，同時每24小時添加10 μ L 6PF3(在倒數第二個時間點最後一次添加)。

【0175】結果：如同實例3，在用媒劑或生理鹽水治療或保持未治療之各受感染的鼻上皮細胞中，SARS-CoV-2有效複製(圖4)。可觀測到明顯的病毒生長，尤其是在感染後48小時。對於除6PF3之外的所有條件組合，第3天之平均TCID50值為 1.22×10^7 TCID50/mL，且第4天為 7.59×10^6 TCID50/mL。相比之下，對於感染後24小時開始之治療時程：(i)用6PF3治療且每24小時洗滌的上皮細胞在第3天顯示 3.23×10^6 TCID50/mL且在第

4天顯示 1.42×10^6 TCID₅₀/mL，對應於SARS-CoV-2感染負荷分別降低大約3.5及10倍；(ii)用6PF3治療且未洗滌的上皮細胞在第4天顯示 7.84×10^5 TCID₅₀/mL，對應於SARS-CoV-2感染負荷降低約18倍。

【0176】對於感染後30小時開始之治療時程：(i)用6PF3治療且每24小時洗滌的上皮細胞在第3天顯示 1.19×10^6 TCID₅₀/mL且在第4天顯示 1.16×10^6 TCID₅₀/mL，對應於SARS-CoV-2感染負荷降低大約12.3及3.8倍；(ii)用6PF3治療且未洗滌的上皮細胞在第4天顯示 2.37×10^5 TCID₅₀/mL，對應於SARS-CoV-2感染負荷降低約18倍。

【0177】結論：用膨潤土組合物重複治療可有效地顯著減輕已建立之SARS-CoV-2感染及人鼻黏膜上皮細胞上之病毒負荷，即使在感染後僅24小時及30小時開始治療亦如此。

【0178】 實例8：A型流行性感冒(H1N1)感染中之保護作用

【0179】目標：評估包含膨潤土之凝膠調配物幫助預防或減輕由H1N1亞型之A型流行性感冒病毒引起的人鼻黏膜上皮細胞感染的能力。進行實驗以補充用SARS-CoV-2獲得之資料且表明本發明亦提供針對其他類型之病毒之感染的保護。熟知的人類H1N1型A型流行性感冒爆發包括2009年的豬流感大流行。

【0180】材料及方法：對於實驗，採用與實例3中所描述相同的測定。實例4中所述之凝膠調配物6PF3充當測試物；其媒劑以及生理鹽水溶液充當對照。

【0181】在第一次施用6PF3後10分鐘(以測試調配物之預防作用)或第一次施用6PF3前24小時(測試調配物之緩解作用)，用H1N1 (LSS3；MOI=0.2)對插入物上培養的鼻上皮細胞進行接種。與實例3及7類似，每

天施用6PF3調配物，持續四天。將培養基施用於頂側上，20分鐘後收集且如同實例3及7在以下時間點添加10 μL測試物(96小時後除外)：24、48、72及96小時。在MDCK細胞株上測試來自插入物之頂部培養基的TCID50。所有測試均各自在6個插入物上進行。

【0182】結果：在生理鹽水或媒劑治療之上皮細胞中，可以觀察到明顯的病毒生長，尤其是在感染後48小時。在預防實驗中(治療在接種之前10分鐘開始)，兩個對照之平均TCID50值在第3天為 11×10^6 TCID50/mL，且在第4天分別為 4.0 及 2.9×10^6 TCID50/mL。相比之下，用6PF3治療之上皮細胞在第3天及第4天分別顯示 0.94 及 0.65×10^6 TCID50/mL之值，其表示病毒負荷相對於生理鹽水對照降低84%及85%。具有對數變換TCID50值之混合效應模型重複量測(MMRM)模型顯示，對於6PF3組與生理鹽水對照的比較，第3天之廣義最小二乘均值(GLSmeans)之比率為0.03 ($p=0.0128$)，且第4天為0.04 ($p=0.0056$)。對於6PF3組與媒劑對照的比較，GLSmeans比率分別為0.12 ($p=0.0178$)及0.25 ($p=0.0533$)。

【0183】在緩解實驗中(治療在接種之後24小時開始)，生理鹽水及媒劑對照組之平均TCID50值在第3天分別為 3.3 及 2.9×10^7 TCID50/mL，且在第4天分別為 2.1 及 1.7×10^7 TCID50/mL。相比之下，用6PF3治療之上皮細胞在第3天及第4天分別顯示 4.5 及 4.7×10^6 TCID50/mL之值，其表示病毒負荷相對於生理鹽水對照降低86%及77%。具有對數變換TCID50值之MMRM模型顯示，對於6PF3組與生理鹽水對照的比較，第3天之GLSmeans比率為0.13 ($p=0.0050$)，且第4天為0.23 ($p=0.0033$)。對於6PF3組與媒劑對照的比較，GLSmeans比率分別為0.15 ($p=0.0073$)及0.25

($p=0.0051$)。

【0184】結論：當施用於鼻上皮細胞時，用膨潤土組合物重複治療藉由降低病毒負荷而有效地幫助預防A型流行性感冒(H1N1)感染。即使僅在感染後24小時開始治療，其亦有效緩解A型流行性感冒(H1N1)感染且降低人鼻黏膜上皮細胞上之病毒負荷。

【0185】實施例

1. 一種水性組合物，其包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子。
2. 如實施例1之水性組合物，其中該黏膜黏附聚合物係選自由以下組成之群：海藻酸鈉、殼聚醣、瓜爾膠、三仙膠、果膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚(環氧乙烷)、聚(丙烯酸)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407)、Avicel (例如Avicel RC591)及其組合。
3. 如實施例2之水性組合物，其中該黏膜黏附聚合物為三仙膠。
4. 如實施例1至3中任一項之水性組合物，其中該等黏土粒子係選自由以下組成之群：高嶺土礦物，諸如高嶺石、瓷土、地開石、珍珠石、多水高嶺土；蛇紋石礦物，諸如蜥蛇紋石、多水高嶺土、纖蛇紋石、葉蛇紋石、纖矽鎂鈦石、鎂鋁蛇紋石、綠錐石、鮡綠泥石、鐵鋁蛇紋石、暗鎳蛇紋石、滑石；葉蠟石；鐵葉蠟石；膨潤石，諸如蒙脫石、貝得石、綠脫石、鋰皂石、皂石、鋅皂石、銅蒙脫石、鎳膨潤石、膨潤土；伊利石礦物，諸如三八伊來石、漂雲母、降解雲母、水雲母、水白雲母、水化伊利石、水化雲母、K-雲母、雲母狀黏土及絹雲母；雲母，諸如偉晶岩、白雲母及金雲母；脆雲母，諸如珍珠雲母及綠脆雲母；海綠石；綠鱗石；綠泥石及蛭石，諸如葉綠泥石、斜綠泥石、鮡綠泥石、鎳綠泥石、鋅鐵綠泥

石、頓綠泥石、鋰綠泥石、鋁綠泥石、錳鈣準綠泥石；鎂鋁皮石及海泡石礦物，諸如鎂鋁海泡石；水鋁英石及絲狀鋁英石；混合層黏土礦物，諸如滑石-綠泥石；及其組合。

5. 如實施例1至4中任一項之水性組合物，其中該等黏土粒子為膨潤土。

6. 如實施例1至5中任一項之水性組合物，其包含約0.1重量%至約3重量%之該黏膜黏附聚合物及約0.4重量%至約5重量%之黏土。

7. 如實施例1至5中任一項之水性組合物，其包含約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。

8. 如實施例7之水性組合物，其包含約0.1重量%至約0.5重量%之三仙膠及約2.0重量%至約3.0重量%之膨潤土。

9. 如實施例1至8中任一項之水性組合物，其中該組合物之pH為約4至約7。舉例而言，在實施例1至8中之任一項中，組合物之pH為約5。

10. 如實施例1至9中任一項之水性組合物，其進一步包含緩衝劑(例如檸檬酸)。

11. 如實施例1至10中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種親脂性賦形劑(例如辛酸/癸酸三甘油酯)。

12. 如實施例11之水性組合物，其包含約0.1重量%至約50重量%之該等親脂性賦形劑。

13. 如實施例12之水性組合物，其包含約30重量%至約40重量%之該等親脂性賦形劑。

14. 如實施例1至13中任一項之水性組合物，其進一步包含調味劑。

15. 如實施例1至14中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種保濕劑(例如甘油)。

16. 如實施例15之水性組合物，其包含約0.1重量%至約5重量%之該等保濕劑。

17. 如實施例1至16中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種黏度調節劑(例如硬脂酸甘油酯)。

18. 如實施例17之水性組合物，其包含約0.1重量%至約50重量%之該等黏度調節劑。

19. 如實施例17之水性組合物，其包含約0.1重量%至約5重量%之該等黏度調節劑。

20. 如實施例1至19中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種防腐劑及/或螯合劑(例如，山梨醇鉀、對羥基苯甲酸甲酯或EDTA二鈉或山梨醇鉀、對羥基苯甲酸甲酯、苯甲酸鈉及/或EDTA二鈉)。在實施例中，組合物包含以下中之一或多者：山梨酸鉀、對羥基苯甲酸甲酯、苯甲酸鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、戊二醇、羥基苯乙酮及/或EDTA二鈉。舉例而言，在實施例中，組合物包含山梨酸鉀。在實施例中，組合物包含對羥基苯甲酸甲酯。在實施例中，組合物包含苯甲酸鈉。在實施例中，組合物包含苯氧基乙醇。在實施例中，組合物包含乙基己基甘油。在實施例中，組合物包含戊二醇。在實施例中，組合物包含羥基苯乙酮。在實施例中，組合物包含EDTA二鈉。

21. 如實施例20之水性組合物，其包含約0.01重量%至約3重量%之該等防腐劑及/或螯合劑。

22. 如實施例21之水性組合物，其包含約0.1重量%至約1.5重量%

之該等防腐劑及/或約0.05重量%至約0.5重量%之該螯合劑。

23. 如實施例1至22中任一項之水性組合物，其中該組合物具有不超過0.5重量%之防腐劑(例如不含防腐劑)。

24. 如實施例1至23中任一項之水性組合物，其中該組合物包含一或多種抗氧化劑。

25. 如實施例24之水性組合物，其包含約0.005重量%至約0.5重量%之該抗氧化劑。

26. 如實施例24或25之水性組合物，其中該抗氧化劑為BHA。

27. 如實施例1至26中任一項之水性組合物，其中該組合物為搖變的。

28. 如實施例1至27中任一項之水性組合物，其中該組合物展現非牛頓剪切稀化黏度。

29. 如實施例1至28中任一項之水性組合物，其中該組合物為水溶液。

30. 如實施例1至28中任一項之水性組合物，其中該組合物為凝膠乳液(水包油膠)。

31. 一種治療或預防個體之感染之方法，其包含向該個體之黏膜投與治療有效量之如實施例1至30中任一項之水性組合物，其中該組合物在該黏膜上形成障壁。

32. 如實施例31之方法，其中該黏膜為鼻、口腔或咽黏膜。

33. 如實施例31或實施例32之方法，其中該感染為呼吸道病毒感染。

34. 如實施例33之方法，其中該呼吸道病毒感染為流行性感冒、鼻

病毒、冠狀病毒及/或副黏液病毒感染中之一或多者。

35. 如實施例34之方法，其中該冠狀病毒感染係選自嚴重急性呼吸道症候群-冠狀病毒(SARS-CoV)、中東呼吸道症候群病毒(CoV-MERS)、人HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及HCoV-HKU1。

36. 如實施例35之方法，其中該冠狀病毒感染為SARS-CoV-2。

37. 如實施例31至36中任一項之方法，其中該組合物係以噴霧或氣溶膠形式投與。

38. 如實施例37之方法，其中該噴霧或氣溶膠係經由鼻泵噴霧或喉噴霧泵投與。

39. 如實施例31至36中任一項之方法，其中該組合物係局部投與(例如以乳膏、凝膠或軟膏形式)。

40. 一種預防個體之COVID-19感染之方法，其包含投與治療有效量之如實施例1至29中任一項之水性組合物，其中該組合物在該黏膜上形成障壁。

41. 如實施例40之方法，其中該等黏土粒子結合、捕獲及/或滅活SARS-CoV-2。

42. 如實施例31至41中任一項之方法，其中該組合物包含約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。

43. 一種用於預防或治療有需要之個體之過敏性疾病或病狀的方法，其包含向該個體之黏膜投與治療有效量之如實施例1至30中任一項之水性組合物，其中該組合物在該黏膜上形成障壁。

44. 如實施例43之方法，其中該過敏性疾病或病狀係由諸如花粉、塵蟎、黴菌、動物皮屑及/或孢子之空氣傳播過敏原引起或加劇。

45. 如實施例43或44之方法，其中該過敏性疾病為鼻炎、鼻竇炎、哮喘、過敏性肺炎、外源性過敏性肺泡炎、結膜炎、蕁麻疹、濕疹、皮炎、全身性過敏反應、血管性水腫、過敏及偏頭痛中之一或多者。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種水性組合物，其包含黏膜黏附聚合物及黏土粒子。

【請求項2】

如請求項1之水性組合物，其中該黏膜黏附聚合物係選自由以下組成之群：海藻酸鈉、殼聚醣、瓜爾膠、三仙膠、果膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚(環氧乙烷)、聚(丙烯酸)、泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆407)、Avicel (例如Avicel RC591)及其組合。

【請求項3】

如請求項2之水性組合物，其中該黏膜黏附聚合物為三仙膠。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之水性組合物，其中該等黏土粒子係選自由以下組成之群：高嶺土礦物，諸如高嶺石、瓷土、地開石、珍珠石、多水高嶺土；蛇紋石礦物，諸如蜥蛇紋石、多水高嶺土、纖蛇紋石、葉蛇紋石、纖矽鎂鈦石、鎂鋁蛇紋石、綠錐石、鮡綠泥石、鐵鋁蛇紋石、暗鎳蛇紋石；滑石；葉蠟石；鐵葉蠟石；膨潤石，諸如蒙脫石、貝得石、綠脫石、鋰皂石、皂石、鋅皂石、銅蒙脫石、鎳膨潤石、膨潤土；伊利石礦物，諸如三八伊來石、漂雲母、降解雲母、水雲母、水白雲母、水化伊利石、水化雲母、K-雲母、雲母狀黏土及絹雲母；雲母，諸如偉晶岩、白雲母及金雲母；脆雲母，諸如珍珠雲母及綠脆雲母；海綠石；綠鱗石；綠泥石及蛭石，諸如葉綠泥石、斜綠泥石、鮡綠泥石、鎳綠泥石、鋅鐵綠泥石、頓綠泥石、鋰綠泥石、鋁綠泥石、錳鈣準綠泥石；鎂鋁皮石及海泡石

礦物，諸如鎂鋁海泡石；水鋁英石及絲狀鋁英石；混合層黏土礦物，諸如滑石-綠泥石；及其組合。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之水性組合物，其中該等黏土粒子為膨潤土。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之水性組合物，其包含約0.1重量%至約3重量%之該黏膜黏附聚合物及約0.4重量%至約5重量%之黏土。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之水性組合物，其包含約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。

【請求項8】

如請求項7之水性組合物，其包含約0.1重量%至約0.5重量%之三仙膠及約2.0重量%至約3.0重量%之膨潤土。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之水性組合物，其中該組合物之pH為約4至約7 (例如約5.0)。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之水性組合物，其進一步包含緩衝劑(例如檸檬酸)。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種親脂性賦形劑(例如辛酸/癸酸三甘油酯)。

【請求項12】

如請求項11之水性組合物，其包含約0.1重量%至約50重量%之該等親脂性賦形劑。

【請求項13】

如請求項12之水性組合物，其包含約30重量%至約40重量%之該等親脂性賦形劑。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之水性組合物，其進一步包含調味劑。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種保濕劑(例如甘油)。

【請求項16】

如請求項15之水性組合物，其包含約0.1重量%至約5重量%之該等保濕劑。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種黏度調節劑(例如硬脂酸甘油酯)。

【請求項18】

如請求項17之水性組合物，其包含約0.1重量%至約50重量%之該等黏度調節劑。

【請求項19】

如請求項17之水性組合物，其包含約0.1重量%至約5重量%之該等黏度調節劑。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之水性組合物，其中該組合物包括一或多種防腐劑及/或螯合劑(例如，山梨醇鉀、對羥基苯甲酸甲酯及/或EDTA二鈉或山梨醇鉀、對羥基苯甲酸甲酯、苯甲酸鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、戊二醇、羥基苯乙酮及/或EDTA二鈉)。

【請求項21】

如請求項20之水性組合物，其包含約0.01重量%至約3重量%之該等防腐劑及/或螯合劑。

【請求項22】

如請求項21之水性組合物，其包含約0.1重量%至約1.5重量%之該等防腐劑及/或約0.05重量%至約0.5重量%之該螯合劑。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之水性組合物，其中該組合物具有不超過0.5重量%之防腐劑(例如不含防腐劑)。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之水性組合物，其中該組合物包含一或多種抗氧化劑。

【請求項25】

如請求項24之水性組合物，其包含約0.005重量%至約0.5重量%之該抗氧化劑。

【請求項26】

如請求項24或25之水性組合物，其中該抗氧化劑為BHA。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之水性組合物，其中該組合物為搖變性。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之水性組合物，其中該組合物展現非牛頓剪切稀化黏度。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之水性組合物，其中該組合物為水溶液。

【請求項30】

如請求項1至28中任一項之水性組合物，其中該組合物為凝膠乳液(水包油凝膠)。

【請求項31】

一種治療或預防個體之感染的方法，其包含向該個體之黏膜投與治療有效量之如請求項1至30中任一項之水性組合物，其中該組合物在該黏膜上形成障壁。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該黏膜為鼻、口腔或咽黏膜。

【請求項33】

如請求項31或請求項32之方法，其中該感染為呼吸道病毒感染。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該呼吸道病毒感染為流行性感冒、鼻病毒、冠狀病毒、及/或副黏液病毒感染中之一或多者。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該冠狀病毒感染係選自嚴重急性呼吸道症候群-冠狀病毒(SARS-CoV)、中東呼吸道症候群病毒(CoV-MERS)、人

HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及HCoV-HKU1。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該冠狀病毒感染為SARS-CoV-2。

【請求項37】

如請求項31至36中任一項之方法，其中該組合物以噴霧或氣溶膠形式投與。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該噴霧或氣溶膠經由鼻泵噴霧或喉噴霧泵投與。

【請求項39】

如請求項31至36中任一項之方法，其中該組合物係局部投與(例如以乳膏、凝膠或軟膏形式)。

【請求項40】

一種預防個體之COVID-19感染之方法，其包含投與治療有效量之如請求項1至29中任一項之水性組合物，其中該組合物在該黏膜上形成障壁。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中該等黏土粒子結合、捕獲及/或滅活SARS-CoV-2。

【請求項42】

如請求項31至41中任一項之方法，其中該組合物包含約0.1重量%至約3重量%之三仙膠及約0.4重量%至約5重量%之膨潤土。

【請求項43】

一種預防或治療有需要之個體之過敏性疾病或病狀的方法，其包含向該個體之黏膜投與治療有效量之如請求項1至30中任一項之水性組合物，其中該組合物在該黏膜上形成障壁。

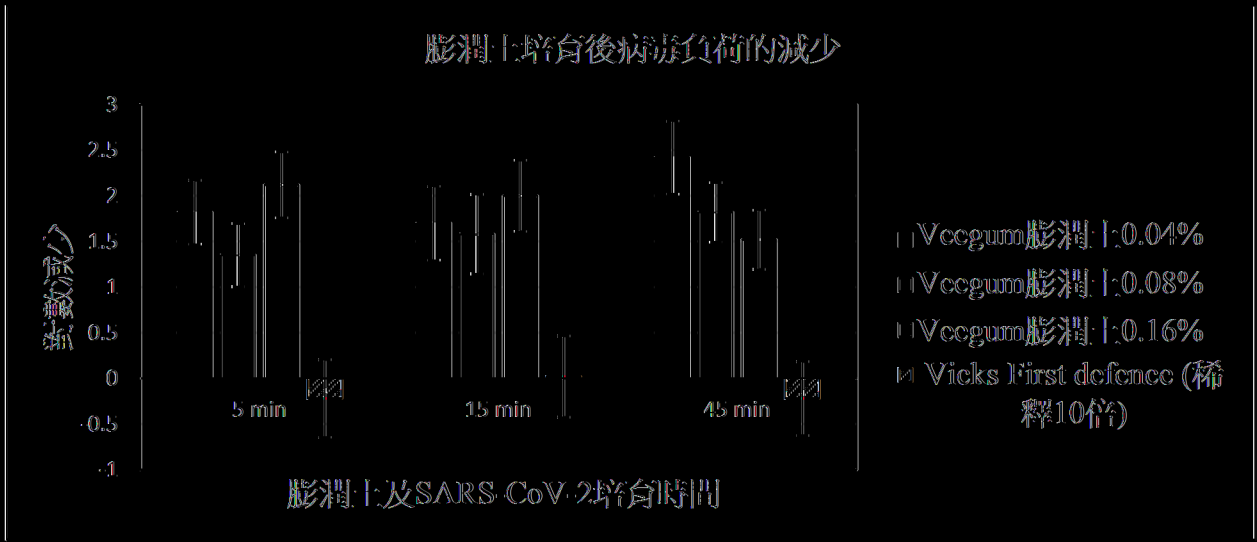
【請求項44】

如請求項43之方法，其中該過敏性疾病或病狀係由諸如花粉、塵蟎、黴菌、動物皮屑及/或孢子之空氣傳播過敏原引起或加劇。

【請求項45】

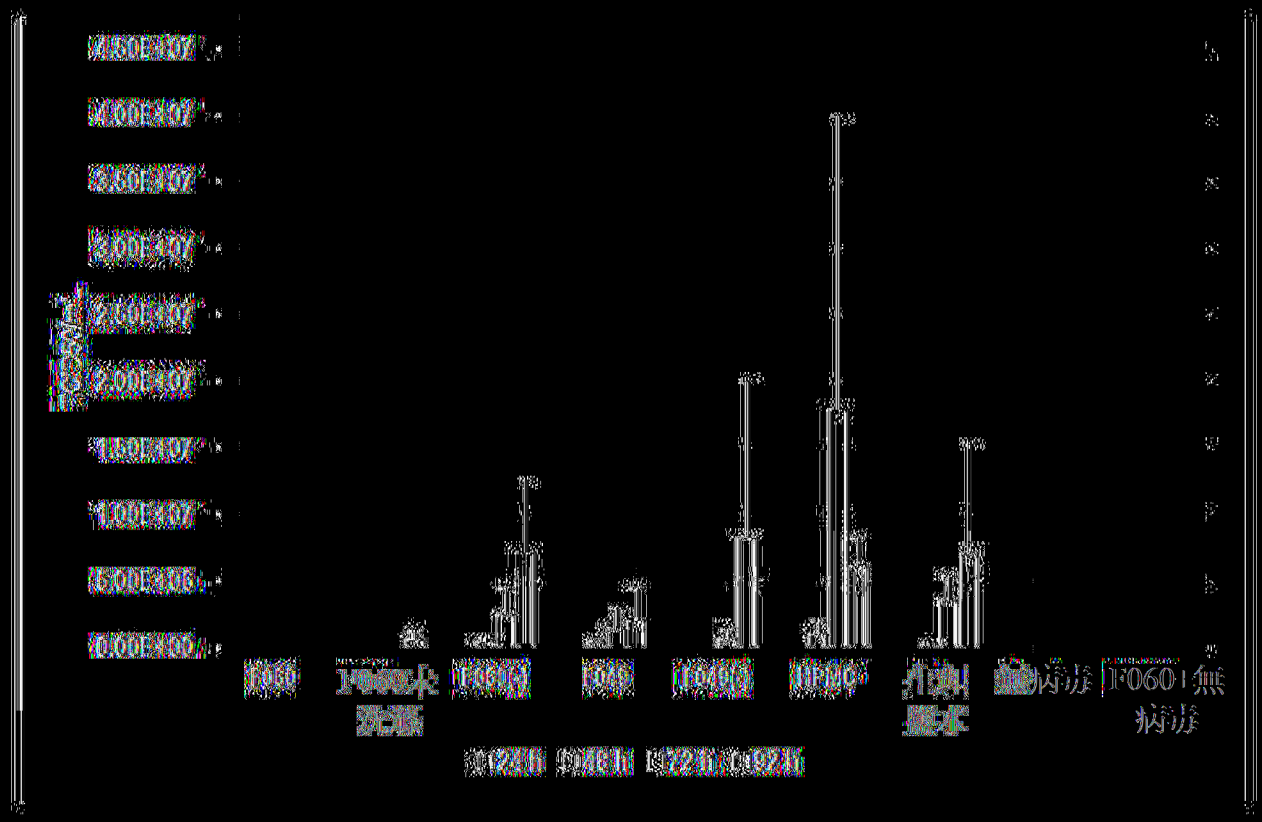
如請求項43或44之方法，其中該過敏性疾病為鼻炎、鼻竇炎、哮喘、過敏性肺炎、外源性過敏性肺泡炎、結膜炎、蕁麻疹、濕疹、皮炎、全身性過敏反應、血管性水腫、過敏及偏頭痛中之一或多者。

(發明圖式)

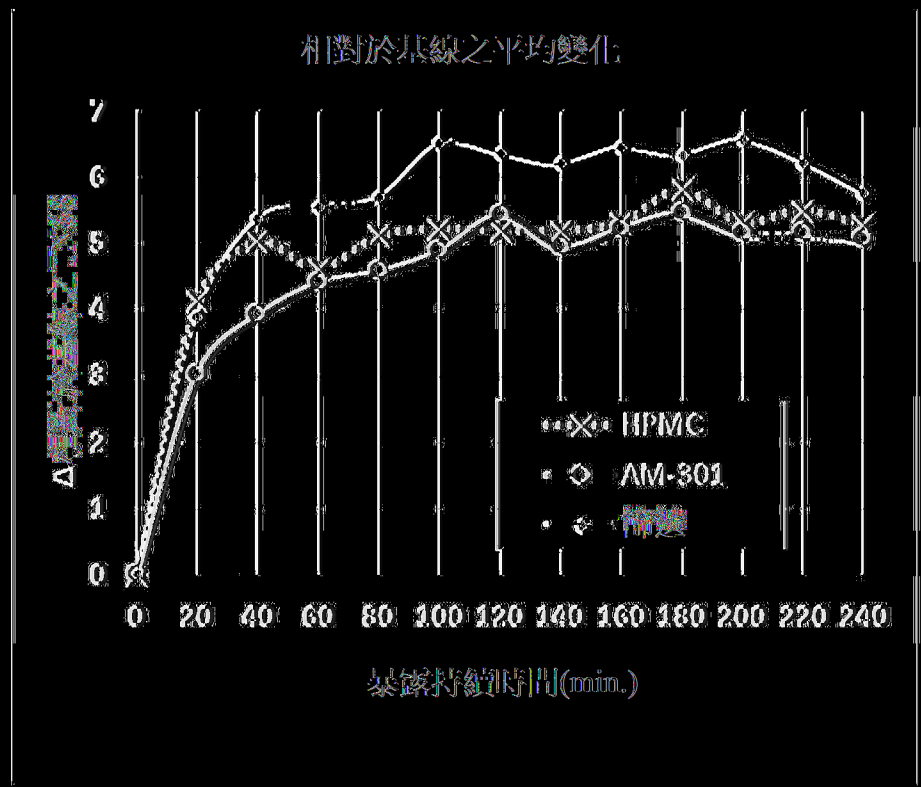


對數	病毒減少
1	90%
1.31	96.47%
2	99%
3	99.90%
4	99.99%

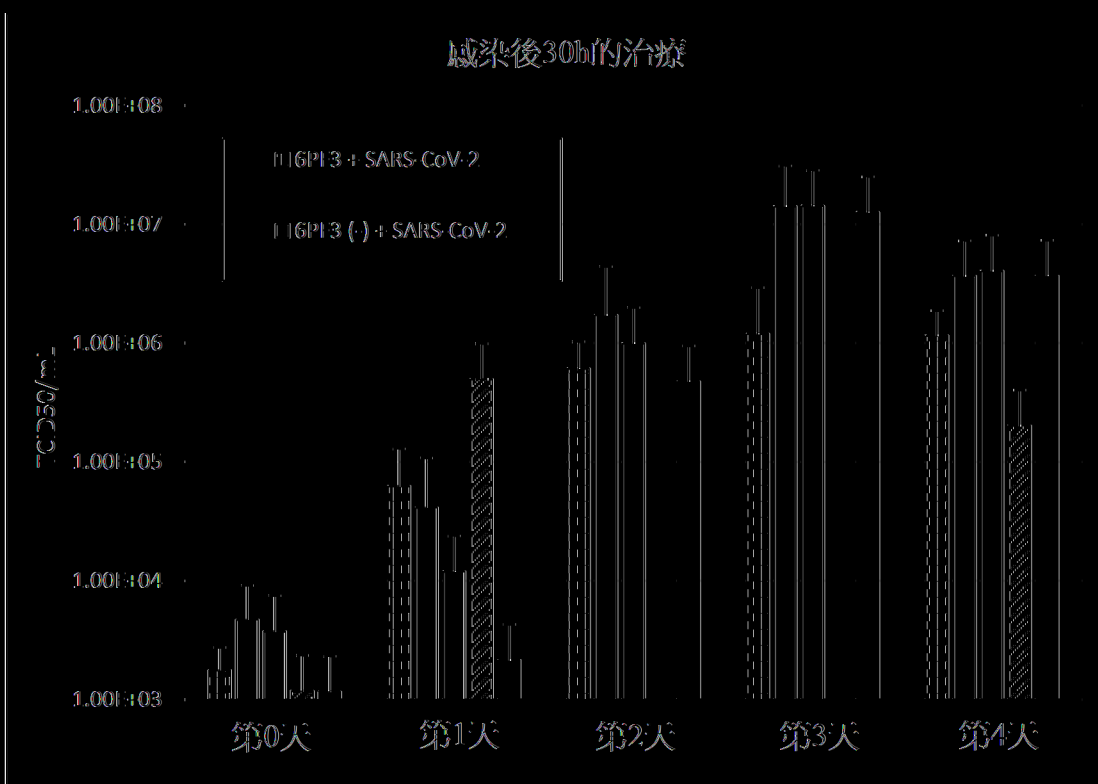
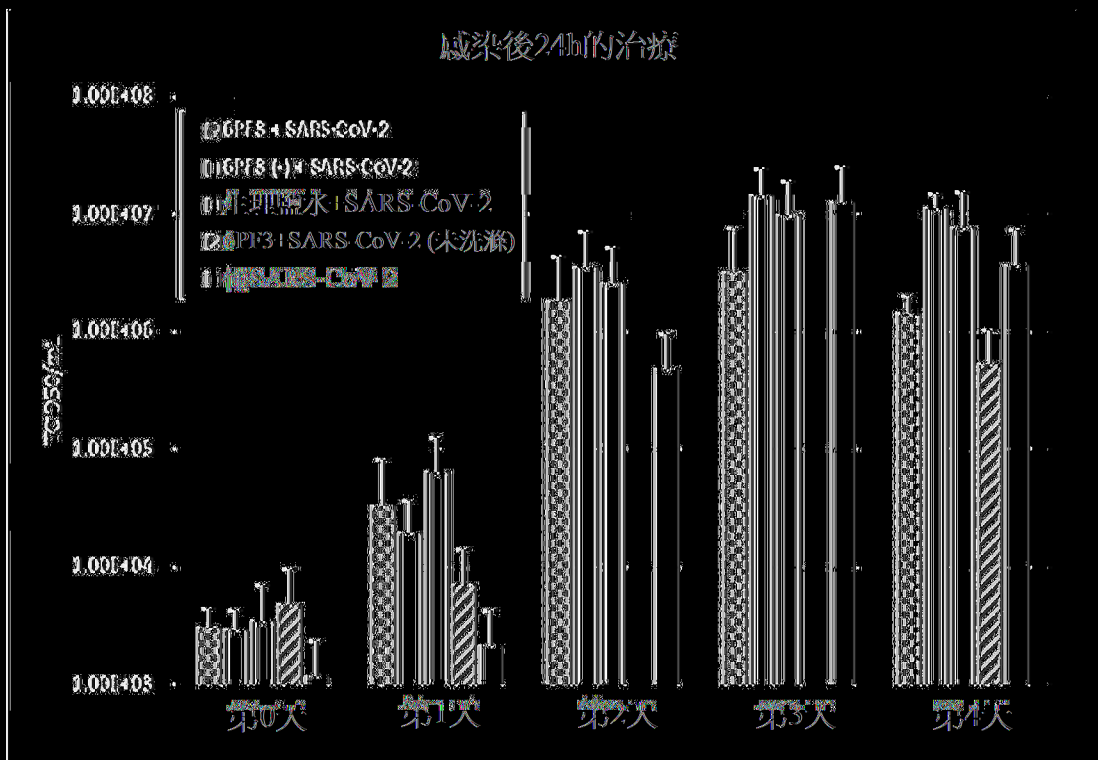
(圖1)



(圖2)



(圖3)



(圖4)