



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114126643 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 01

(21) 申请号 202080048142.9

(74) 专利代理机构 北京展翅星辰知识产权代理有限公司 11693

(22) 申请日 2020.05.28

代理人 王文生

(30) 优先权数据

62/853,215 2019.05.28 US

(51) Int.Cl.

A61K 39/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/055083 2020.05.28

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/240472 EN 2020.12.03

(71) 申请人 艾巴尔生态技术公司

地址 多米尼加圣多明各市埃尔韦尔赫尔二月二十七日大道210号203室

(72) 发明人 第欧根尼·艾巴尔-巴蒂斯塔

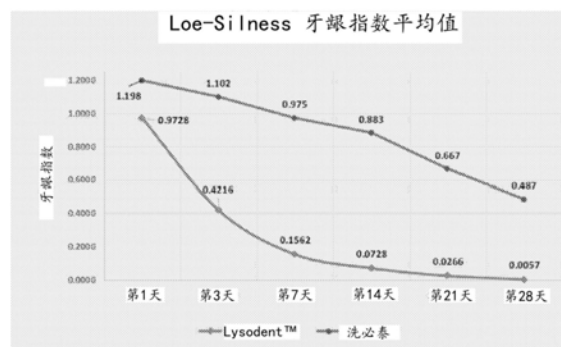
权利要求书1页 说明书16页 附图14页

(54) 发明名称

包含溶菌酶的广谱抗菌药物制剂及其使用方法

(57) 摘要

一种包含溶菌酶的广谱抗菌药物制剂和预防或治愈细菌病因疾病的治疗方法。包含溶菌酶的药物制剂中提供的赋形剂增强了溶菌酶治疗哺乳动物细菌感染的稳定性和功效。包含溶菌酶的药物制剂在长期治疗期间不会对组织或器官产生有害的继发效应。该制剂可用于治疗皮肤、粘膜区域的细菌感染,并可以施用药物至患者的血流中,包括呼吸道感染。该制剂可用于治疗细菌感染,包括那些与病毒感染一起发生的感染,尤其是具有呼吸道成分的病毒感染,包括COVID-19。



1. 一种施用于哺乳动物的药物制剂,包括:
  - 约2%重量至约80%重量的溶菌酶;
  - 约2%重量至约40%重量的药学上可接受的螯合剂;
  - 约0.7%重量至约20%重量的药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力;并且其中所述重量百分比是相对于药物制剂的总重量。
2. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂在施用于哺乳动物之前溶解在药学上可接受的水溶液中。
3. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述螯合剂选自乙二胺四乙酸(EDTA)盐、柠檬酸盐、藻酸盐及其组合。
4. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述pH稳定盐选自柠檬酸盐和碳酸氢钠。
5. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂还包含树脂。
6. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂还包括氧化锌。
7. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂还包括柠檬酸镁。
8. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂包括咀嚼片形式。
9. 如权利要求1所述的药物制剂,其中所述制剂在雾化器中提供。
10. 如权利要求1的药物制剂,其中所述溶菌酶以相对于药物制剂总重量的80%重量百分比或更少的量存在。
11. 一种治疗或预防哺乳动物细菌感染的方法,包括:向哺乳动物的感染区域施用药物组合物,所述药物组合物包含:
  - i. 约2%重量至约80%重量的溶菌酶,
  - ii. 约2%重量至约40%重量的药学上可接受的螯合剂,
  - iii. 约0.7%重量至约20%重量的药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。
12. 如权利要求11的方法,其中所述感染是呼吸道感染。
13. 如权利要求11所述的方法,其中所述组合物是用雾化器施用药物的。
14. 如权利要求11所述的方法,其中将所述组合物施用到血流中。
15. 如权利要求11的方法,其中在外科手术过程中将所述组合物引入外科手术部位。
16. 如权利要求11的方法,其中所述施用药物治疗或预防败血症。
17. 如权利要求11的方法,其中所述细菌感染伴随病毒感染。
18. 如权利要求17的方法,其中引起所述病毒感染的病毒是流感、冠状病毒、腺病毒和细小病毒。
19. 如权利要求18所述的方法,其中所述病毒是SARS-CoV-2。
20. 如权利要求19所述的方法,其中所述病毒引起COVID-19。

## 包含溶菌酶的广谱抗菌药物制剂及其使用方法

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2019年5月28日提交的美国临时专利申请号62/853,215的优先权。其在此通过引用整体并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本发明一般涉及用于治疗或预防哺乳动物细菌感染的广谱杀菌制剂,包括伴随病毒感染的细菌感染。本发明还包括通过向哺乳动物的感染区域施用本发明的药物组合物来治疗哺乳动物细菌感染的方法。

### 背景技术

[0005] 下面呈现的是关于本发明的某些方面的背景信息,因为它们可能涉及详细描述中提及的技术特征,但不一定详细描述。即,可以在下面讨论的材料中更详细地描述本发明的某些组件。下面的讨论不应被解释为承认信息与要求保护的发明或所描述材料的现有技术效果的相关性。

[0006] 细菌对抗生素小分子药物的耐药性是一个日益严重的医学问题,最终将减少或消除细菌感染的许多治疗选择,使患者易患先前可治疗的病症。抗菌小分子药物通常通过靶向特定的细菌酶来阻断关键的生物合成途径,从而使细菌繁殖或在内部和外部压力下存活下来。细菌通常通过修饰小分子药物的酶促靶位点对这些药物产生遗传抗性。这种抗性反过来会非常迅速地传递给细菌后代,从而产生新的抗生素抗性菌株和亚菌株群体。世界卫生组织估计,即使开发了新的抗生素药物,全球抗生素耐药性仍将是一个主要威胁。

[0007] 此外,已知抗菌制剂会产生非预期的副作用,损害被治疗患者的健康(Cunha, Burke A. "Antibiotic side effects." *Medical Clinics of North America* 85.1 (2001): 149-185)。大多数与抗生素治疗相关的副作用不会危及生命。然而,这些副作用会降低患者完成规定疗程的依从性,从而导致全球人口的细菌耐药性。例如,常用处方药,如四环素类,通常会引起患者的光敏性,而服用 $\beta$ -内酰胺类药物的患者通常会发烧,或者在某些情况下可能会有危及生命的过敏反应。

[0008] 对于病毒性和细菌性呼吸道合并感染,消除细菌种群(在病毒感染开始时和病毒感染的晚期阶段)对于避免或减少危急的呼吸道疾病和死亡率至关重要。

[0009] 因此,对于可用于治愈或预防广泛的细菌病因学疾病而没有通常与抗菌药物相关的问题的广谱杀菌剂制剂存在关键且未满足的需求。

### 发明内容

[0010] 以下简要概述并非旨在包括本发明的所有特征和方面,也不暗示本发明必须包括本概述中讨论的所有特征和方面。

[0011] 本公开通过使用包含溶菌酶和一种或多种二价金属螯合剂作为辅助因子的通用杀菌剂制剂来提高溶菌酶治疗哺乳动物细菌感染的功效,克服了先前与抗生素药物相关的

问题。本文提供的制剂使用溶菌酶和赋形剂,这些溶菌酶和赋形剂是安全的并且最小化意外的副作用。本公开进一步包括使用溶菌酶制剂治疗哺乳动物中细菌病因的各种感染的方法。

[0012] 溶菌酶是一大类糖苷酶或糖基水解酶中最突出的成员,这些酶催化糖基转移到水中。溶菌酶催化革兰氏阳性菌细胞壁多糖成分的水解。为此,它加速了细胞壁肽聚糖组分中N-乙酰胞壁酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺残基之间的糖苷C-O键的裂解。溶菌酶的早期晶体结构研究表明,该酶与底物结合的方式是,目标C-O键的原子在两个且只有两个潜在催化基团Glu 35和Asp 52的范围内。

[0013] 溶菌酶通过接触细菌并破坏在磷脂膜上形成的细胞壁来发挥其抗菌活性。细菌细胞壁保护它们免受细胞内部和外部之间的渗透压的影响,渗透压会引起有害的细胞压力,包括裂解。细菌可以根据其细胞壁的结构分为革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌。已知溶菌酶是大多数革兰氏阳性细菌的杀菌剂,但对革兰氏阴性菌株的活性较弱。这主要是由于革兰氏阴性菌包括含有脂多糖(LPS)的外膜,覆盖了外膜和内膜之间的肽聚糖层。

[0014] 在二价阳离子螯合剂如EDTA的存在下,溶菌酶对抗革兰氏阴性菌和对抗革兰氏阳性菌一样有效。螯合剂的这种作用机制尚不清楚。然而,据推测,通过螯合剂从LPS层中去除稳定的二价阳离子会导致LPS的释放,使分子能够穿透外膜。

[0015] 溶菌酶和EDTA通常被FDA推荐为安全的(GRAS)。本发明人已经发现,溶菌酶作为治疗制剂中的活性成分提供了若干优点,包括但不限于易于生产和施用药物于患者,同时通过各种施用药物途径对患者而言也是高度安全和耐受的。

[0016] 溶菌酶在很宽的pH值范围内具有活性,但其最佳pH范围在pH 4和pH 6之间。事实上,溶菌酶在整个pH范围内显示出稳定的催化效率。

[0017] 在本公开的一些实施方案中,溶菌酶通过破坏感染粘膜或感染区域的周围环境的细菌的细胞壁而充当杀菌制剂中的主要杀菌组分。在一些实施方案中,杀菌制剂将包括螯合剂,其将增强溶菌酶对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的作用。在一些实施方案中,杀菌制剂将包括pH稳定剂以确保:1)一旦溶解在作用区域中,产品的pH值对患者无害;和2)一旦产品溶解在作用区域,所产生的溶液的pH值始终保持在溶菌酶活性的最佳范围内。在其他实施方案中,可以添加天然和中性物质的填充物,以将配方的活性成分稀释至其局部作用的适当浓度。在一个实施例中,将天然香料或着色剂添加到制剂中。

[0018] 在一些实施方案中,杀菌制剂是用于施用于哺乳动物的药物粉末制剂,其包含溶菌酶、药学上可接受的螯合剂和pH稳定盐。本发明的药物粉末制剂可以在施用于哺乳动物之前溶解在水溶液中。在一些实施方案中,药物粉末制剂将包括氧化锌。在其他实施方案中,药物粉末制剂将包括柠檬酸镁。

[0019] 在某些实施方案中,杀菌制剂是口服施用药物的片剂形式,其包含溶菌酶、药学上可接受的螯合剂、pH稳定盐和包含树脂的增稠剂和/或赋形剂。在一个实施方案中,药物片剂制剂包括调味剂、着色剂或其组合中的至少一种。在其他方面,药物片剂制剂是用于口服施用药物的咀嚼片形式。

[0020] 在本发明的某些方面,pH稳定盐具有在维持溶菌酶的最佳催化效率所需的范围内的缓冲能力。在优选的实施方案中,pH稳定盐具有在pH 3.0至约pH 7.0范围内的缓冲能力。更优选地,pH稳定盐将溶液中的制剂的pH值稳定在约pH 6.0至约pH 6.8的pH值。

[0021] 本发明人已经发现本公开的制剂中可以包括与溶菌酶的裂解活性协同作用的特定试剂。因此,在本公开的一些实施方案中,包含溶菌酶的杀菌制剂将包含协同成分。在一些实施例中,协同成分是增溶剂。在一个实施方案中,制剂在施用药物前呈固体(粉末或片剂)状态,例如用于口服,并且柠檬酸和碳酸氢钠的混合物可用于加速其溶解。在一些实施例中,协同成分是干燥剂或防腐剂载体。在用于外用(皮肤)应用的制剂的一个实施方案中,可以使用具有四重功能的载体:a)载体,b)保持应用区域干燥,c)保持被处理区域外部状况的防腐剂,以及d)当与任何潮湿区域接触时,将制剂的杀菌剂成分释放到被处理区域的内部。

[0022] 在本发明的一些方面,本发明的药物制剂可用于治疗皮肤的细菌感染。例如,该药物制剂可用于治疗或预防糖尿病和免疫虚弱患者持续存在的皮肤溃疡感染;皮肤灼伤(不同程度),由于暴露在环境中而经常被感染,并导致患者经历痛苦的康复过程和其他细菌性皮肤感染。

[0023] 在本发明的一个方面,本文公开的药物制剂可用于治疗口咽、幽门和食道组织区域的细菌感染。细菌的永久潜伏区位于鼻窦、口腔(例如牙龈)和喉咙中,导致这些区域周围的粘膜组织持续感染。由于这些区域具有共同的进出口,本发明的药物制剂允许对这些区域进行同期治疗。

[0024] 在一些实施方案中,药物制剂可用于治疗大肠的细菌感染,包括急性沙门氏菌病、结肠炎和憩室炎。在一些实施方案中,制剂的主要成分是以足量存在的溶菌酶,并在高容量载体(例如水)中施用药物,从而向大肠提供药理学有效量的酶。在非限制性实施方案中,制剂包括诱导肠道冲洗的药剂,促进水流入大肠,迫使细菌进入在肠腔中立即形成的液体悬浮液中。这允许溶菌酶轻松攻击和破坏细菌(泻药作用)。

[0025] 在某些实施方案中,药物制剂可用于治疗存在于上呼吸道和下呼吸道组织中的细菌感染,包括鼻窦和肺。这两个区域有一个共同的进出口,但同时鼻窦经常成为允许再感染的潜伏区。在本发明的另一方面,本文提供的药物制剂可用于治疗或治愈哺乳动物的血流或重要器官中的细菌感染。鼻窦、肺、血液和重要的内脏器官对任何不溶性物质都非常脆弱和敏感。因此,本发明的一些方面提供仅包含溶菌酶和乙二胺四乙酸(EDTA)的制剂。在一些实施例中,碳酸氢钠与酸形式的EDTA一起提供。在其他实施方案中,药物制剂包含EDTA盐和微量的碳酸氢钠以在制剂溶解在水溶液中后稳定制剂的pH。

[0026] 在进一步的方面,本发明的制剂可以在外科手术期间使用,作为在外科手术区域中或在手术后恢复期期间产生无菌的冲洗剂或清洁溶液。因此,本文公开的制剂可以消除在手术或手术后恢复期间使用抗生素的需要。对本领域技术人员来说是显而易见的,由于包含溶菌酶的制剂在手术期间的杀菌作用和手术后恢复期的充分使用,可以消除在手术后恢复期使用抗炎药的需要。

[0027] 在本发明的其他方面,药物制剂可用于治疗眼部细菌感染,例如细菌性结膜炎。

[0028] 从以下对本发明的优选实施例的更具体的描述中,本发明的前述和其他目的、特征和优点将变得显而易见,如附图所示。附图说明了本发明的原理,但本公开的发明不限于此。

## 附图说明

- [0029] 图1是显示用Lysodent™与洗必泰治疗的患者的Silness-Loe牙龈指数的图。
- [0030] 图2A-B是显示图2A中用Lysodent™治疗第1-28天的患者的牙龈炎相关炎症和图2B中用Lysodent™治疗第1-28天的患者的牙龈炎相关出血的图。
- [0031] 图3A-B是显示图3A中用洗必泰治疗第1-28天的患者的牙龈炎相关炎症和图3B中用洗必泰治疗第1-28天的患者的牙龈炎相关出血的图。
- [0032] 图4A-B是显示在用图4A中的洗必泰或图4B中的Lysodent™治疗的患者中观察到的牙龈炎相关炎症的图。
- [0033] 图5A-B是显示在用图5A中的洗必泰或图5B中的Lysodent™治疗的患者中观察到的牙龈炎相关出血的图。
- [0034] 图6是显示在拔牙手术后用洗必泰或Lysodent™治疗的患者中报告的疼痛的图。
- [0035] 图7是显示在拔牙手术后用洗必泰或Lysodent™治疗的患者中报告的炎症的图。
- [0036] 图8是显示患者在拔牙手术后对使用洗必泰或Lysodent™的制剂调味剂的反应的图。
- [0037] 图9是显示在拔牙手术后用洗必泰或Lysodent™治疗后患者味道感知变化的图。
- [0038] 图10是显示牙种植体手术后用洗必泰或Lysodent™治疗的患者报告的疼痛的图。
- [0039] 图11是显示在牙种植体手术后用洗必泰或Lysodent™治疗的患者中报告的炎症的图。
- [0040] 图12是显示在牙种植体手术后用洗必泰或Lysodent™治疗的患者中报告的出血的图。
- [0041] 图13是显示患者在种植牙手术后对使用洗必泰或Lysodent™的制剂调味剂的反应的图。
- [0042] 图14是显示牙种植体手术后用洗必泰或Lysodent™治疗后患者味道感知变化的图。
- [0043] 图15是针对Silness-Loe牙龈指数评估的牙齿的示意图。

## 具体实施方式

[0044] 以下详细描述包括对构成详细描述的一部分的附图的参考。附图通过说明的方式示出了可以实施本发明的特定实施例。在此的实施例可以组合,可以利用其他实施例,或者可以基于在本发明范围内的结构、化学或其他逻辑变化做出改变。因此,以下详细描述不应被视为对范围的限制。

[0045] 在理解本公开的范围时,本文所用的术语“包括”或“包含”及其派生词旨在是开放式术语,其指定所陈述的特征、元素、组件、组、整数和/或步骤的存在,但不排除存在其他未说明的特征、元素、组件、组、整数和/或步骤。前述内容也适用于具有相似含义的词语,例如术语“包括”、“具有”及其衍生物。如本文所用,术语“包含”及其派生词旨在是封闭术语,其指定所陈述的特征、元素、组件、组、整数和/或步骤的存在,但排除其他未陈述特征的存在,元素、组件、组、整数和/或步骤。如本文所用,术语“基本上由……组成”旨在指定所述特征、元素、组件、组、整数和/或步骤的存在以及那些不会对基本和新型特征产生实质性影响的特征、元素、组件、组、整数和/或步骤的组合。可以理解,参考这些过渡术语中的任何一个

(即“包括”、“由”或“基本上由”)为替换任何其他未专门使用的过渡术语提供直接支持。例如,将一个术语从“包括”修改为“基本上由……组成”会因为这个定义而得到直接支持。

[0046] 如本文所用,术语“约”包括所述值并且意指在由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受偏差范围内,考虑所讨论的测量以及与特定量的测量相关的误差(即,测量系统的限制)。例如,“约”可表示在一个或多个标准偏差内,或在所述值的 $\pm 30\%$ 、 $20\%$ 、 $10\%$ 或 $5\%$ 内。

[0047] 通常,本文中的术语“或”包括“和/或”。

[0048] 如本文所用,为方便起见,可将多个化合物或步骤呈现在共同列表中。然而,这些列表应该被解释为好像列表中的每个成员都被单独标识为一个单独的和唯一的成员。因此,此类名单中的任何个人成员均不应被解释为事实上等同于同一名单中的任何其他成员,仅基于他们在共同群体中的表现,而没有相反的迹象。

[0049] 本文中使用的术语仅用于描述特定实施例的目的,并不旨在进行限制。如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”旨在包括复数形式,包括“至少一个”,除非内容另有明确指示。“至少一个”不应被解释为限制“一个”或“一种”。“或”是指“和/或”。如本文所用,术语“和/或”包括一个或多个相关所列项目的任何和所有组合。

[0050] “药学上可接受的螯合剂”是指单独或与其他药物成分组合可安全有效地施用于哺乳动物,包括人,并且产生最小的副作用或不产生副作用的试剂。

[0051] “药学上可接受的水溶液”,包括适用于哺乳动物例如人类施用药物的水溶液,包括但不限于局部、口服、皮下或静脉内施用药物。

[0052] 本发明的短语“药学上可接受的量”是指作为活性剂的溶菌酶的量或将治疗或治愈受影响区域中的细菌感染的包含溶菌酶的药物组合物的总量。

[0053] pH稳定盐的“缓冲能力”是盐抵抗pH响应于溶液中强酸或碱的加入而变化的能力。例如,缓冲能力可以根据在标准温度和压力条件下将一升溶液的pH值改变一个pH单位所需的强酸或碱的量来测量。通过酸滴定和碱滴定在组合物的期望pH值变化的给定范围内通过酸滴定和碱滴定来确定给定盐的缓冲能力的经验方法包括本领域技术人员公知的常规技术。

[0054] 除非另有定义,本文使用的所有术语(包括技术和科学术语)具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。将进一步理解,术语,例如在常用词典中定义的那些,应当被解释为具有与其在相关领域和本公开的上下文中的含义一致的含义,除非在此明确定义,否则不会以理想化或过于正式的意义进行解释。

[0055] 本公开内容的发明人已经令人惊讶地证明,包含本文提供的溶菌酶的药物制剂充当通用杀菌剂,杀死革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌。本公开的药物制剂即使在长期使用期间也不会对人体组织和器官产生有害的副作用。

[0056] 作为一个非限制性实例,本发明的发明人已经发现根据本发明的合适的药物制剂是50mg的粉末制剂。在一些实施方案中,溶菌酶的量在约1mg至约45mg的范围内。在本发明的一些方面,溶菌酶的量约为10mg或更多,或约20mg至约40mg,或最佳约35.6mg的溶菌酶。在本发明的一些方面,制剂包含约1mg至约45mg的螯合剂。在其他方面,螯合剂的量为约5mg至约20mg,或约10mg至约20mg,或最佳约12.2mg的螯合剂。在一些实施例中,pH稳定盐的量为约0.1mg至约10mg。在本发明的一些方面,pH稳定盐的量为约0.5mg至约5.0mg,或约1.0mg

至约2.0mg,或最佳约1.3mg的pH稳定盐。在一些实施方案中,将100mg根据本发明的粉末制剂(分别为前述量的两倍)溶解在10ml水溶液中。在其他实施方案中,将250-300mg根据本发明的粉末制剂(分别为前述量的五倍和六倍)溶解在1.0升水溶液中。在本发明的其他方面,每升水溶液可以使用300、400、500、700或1000mg的粉末制剂,如上所述。

[0057] 在一些实施方案中,上述50mg粉末制剂包含总溶菌酶制剂(例如,50mg溶菌酶粉末制剂)与氧化锌的重量比为约1:99至约50:50的氧化锌。在其他方面,溶菌酶制剂与氧化锌的比例为约5:95至约20:80,并且在本发明的一些方面,溶菌酶制剂与氧化锌的量为约10:90至约30:70。

[0058] 在进一步的非限制性实例中,发明人已经发现根据本发明的合适的药物制剂是500mg的片剂制剂。在一些实施方案中,溶菌酶的量在约1mg至约100mg的范围内。在本发明的一些方面,溶菌酶的量约为10mg至约50mg,或约30mg至约40mg,或最佳约35.6mg的溶菌酶。在本发明的一些方面,制剂包含约1mg至约50mg的螯合剂。在其他方面,螯合剂的量为约5mg至约40mg,或约10mg至约20mg,或最佳约12.2mg的螯合剂。在本发明的其他方面,pH稳定盐的加入量为约1mg至约10mg。在某些方面,pH稳定盐的量为约2.5mg至约5mg,或约3.5mg至约4.5mg,或最佳约4.0mg的pH稳定盐。此外,制剂的一些实施例包含约10mg至约450mg的药学上可接受的树脂。在其他方面,该制剂包括约100mg至约400mg,或约200mg至约390mg,或约446.6mg的药学上可接受的树脂。在一些实施例中,该制剂包括约0.1mg至约10mg的调味剂和/或单独的等量或不同量的着色剂。最佳地,该制剂可以包含约0.3mg或约0.5mg等量或不同量的调味剂和/或着色剂。在本发明的一个方面,片剂是咀嚼片。

[0059] 在一个优选的实施方案中,药物制剂是包含溶菌酶和螯合剂的粉末。本公开的发明人已经发现,当溶菌酶以相对低的浓度存在于溶液中时,溶菌酶对于治疗大范围的细菌感染是安全且有效的。在一些实施方案中,基于药物制剂的总重量溶菌酶的量以约0.2%重量至约90%重量、或约2%重量至约80%重量、或约6%重量至约60%重量、或约8%重量至约40%重量、或约10%重量至约20%重量,或约12%重量至约15%重量的量存在。在本发明的一个方面,基于药物制剂的总重量,溶菌酶以约73%重量或更少的量存在。本公开不受本文所列溶菌酶的具体量的限制并且可以使用上述范围之间的任何量的溶菌酶。

[0060] 药学上可接受的螯合剂可选自乙二胺四乙酸(EDTA)盐、柠檬酸盐、藻酸盐及其组合。本发明人已经发现,可用于提供本公开的药物制剂的广谱抗菌活性的一定量的螯合剂可以以宽范围的浓度存在。在一些实施例中,基于药物制剂的总重量螯合剂的量为约0.2%重量至约90%重量、约2%重量至约40%重量、约4%重量至约24%重量、或约10%重量至约20%重量,或约12%重量至约15%重量。

[0061] 在本发明的一个实施方案中,药物制剂进一步包括药学上可接受的pH稳定盐。pH稳定盐选自柠檬酸盐和碳酸氢钠。本发明人已经发现,当药物制剂溶解在水溶液中时,用于维持安全和有效pH的pH稳定盐的量为约0.2%重量至约20%重量。在一些方面,基于药物制剂的总重量pH稳定盐的量可以按约0.5%重量至约4%重量、约0.7%重量至约2.6%重量、约0.8%重量至约2%重量或约0.9%重量至约1.0%重量的量存在。

[0062] 在本发明的一方面,药物制剂将包含树脂。可用于本公开的制剂的树脂的非限制性实例包括植物基树脂。用于药物制剂的优选树脂是藻酸树脂。在一些实施例中,树脂以2%重量至约90%重量的量存在。在其他实施例中,基于药物制剂的总重量树脂以约20%重

量至约89%重量、约40%重量至约80%重量或约50%重量至约70%重量的量存在。在本发明的一些方面,基于药物制剂的总重量,树脂以约78%重量的量存在。

[0063] 在本发明的一些方面,该制剂还包括柠檬酸镁。在某些实施方案中,柠檬酸镁的含量为约0.1克至约5.0克。在本发明的其他方面,柠檬酸镁以约0.5克至约2.5克,或约1.0克至约2.0克的量包含在制剂中。

[0064] 在本发明的另一方面,药物制剂包括着色剂、调味剂或其组合。基于药物制剂的总重量,着色剂和/或调味剂的含量为约0.02%重量至约2%重量,相同或不同。在本发明的其他方面,基于药物制剂的总重量,着色剂和/或调味剂以约0.06%重量至约1%重量的量存在,相同或不同。

[0065] 本公开的药物制剂可以在施用于哺乳动物之前溶解在水溶液中。在一些实施方案中,药物制剂溶解在水或无菌和/或去离子水中。在其他实施方案中,药物制剂溶解在生理盐水溶液中。

[0066] 本公开提供了一种治疗哺乳动物消化道中细菌感染的方法,包括口服施用(即,摄取)溶解在水中的药物粉末制剂或泡腾片剂,其中所述粉末制剂包含:(i) 溶菌酶、(ii) 柠檬酸镁、(iii) 药学上可接受的螯合剂、(iv) 药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。在非限制性实施方案中,制剂溶解在约500mL至约700mL的水中。在一些实施例中,柠檬酸和碳酸氢钠以化学计量的量包含在内。优选地,该方法包括施用整个溶液,使得患者一次摄取全部体积。在该方法的一些实施方案中,在施用第一剂后8小时施用第二剂。

[0067] 本公开提供了一种治疗哺乳动物口腔细菌感染的方法,包括口服施用药物咀嚼药片,其中所述药片包含:(i) 溶菌酶、(ii) 药学上可接受的树脂、(iii) 药学上可接受的螯合剂、(iv) 药学上可接受的pH稳定盐,该pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力,以及任选的着色剂、调味剂,或其组合。添加树脂增稠剂以在咀嚼片剂时在口腔中形成粘性混合物,从而在吞咽溶液时,溶液缓慢地沿喉咙和食道向下移动,因此增加了在这些区域的停留时间,使得制剂在杀死在其向下到胃的过程中遇到的细菌的作用方面更有效。在一些实施方案中,柠檬酸和碳酸氢钠的化学计量混合物以基于制剂总重量的约5%重量的量加入,以提高固体片剂在与患者唾液接触时的溶解。在该方法的一些方面,该制剂每12小时施用药物一次。

[0068] 本公开还提供了一种治疗哺乳动物细菌性呼吸道感染的方法,包括将药物制剂引入哺乳动物的呼吸道,其中所述药物制剂包含水溶液,所述水溶液包含:(i) 溶菌酶、(ii) 药学上可接受的螯合剂、(iii) 药学上可接受的pH稳定盐,其中pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力,并且其中使用雾化器施用溶液。在一些实施方案中,将50-100mg药物制剂溶解在5.0mL包含生理盐水或蒸馏水的水溶液中。在一些实施方案中,雾化器用于每八小时治疗受感染哺乳动物的肺,直到组合物已被施用三次。

[0069] 本发明的另一方面是治疗哺乳动物败血症的方法,包括将药物制剂引入哺乳动物的血流中,其中所述药物制剂包含生理盐水溶液,其包含:(i) 溶菌酶、(ii) 药学上可接受的螯合剂、(iii) 药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力,并且其中静脉内施用所述溶液。在一些实施方案中,盐水溶液包含每升溶液约100mg至约1000mg的药物组合物。

[0070] 本公开另外提供了一种治疗哺乳动物细菌性皮肤感染的方法,包括将皮肤的受影响区域与生理盐水溶液接触,该生理盐水溶液包含(i)溶菌酶、(ii)药学上可接受的螯合剂、(iii)药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。在本发明的一些方面,该方法进一步包括干燥皮肤的受影响区域;将药物粉末制剂施用于皮肤的受影响区域,所述药物粉末制剂包含:(i)溶菌酶、(ii)药学上可接受的螯合剂、(iii)药学上可接受的pH稳定盐、(iv)和氧化锌;其中pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。

[0071] 本文提供了一种治疗或预防接受外科手术的哺乳动物的细菌感染的方法,包括将外科手术区域与生理盐水溶液接触,生理盐水溶液包含(i)溶菌酶、(ii)药学上可接受的螯合剂、(iii)药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。在一些实施例中,该方法进一步包括在外科手术之后将这种方法的生理盐水溶液施加到缝合部位。在一些实施方案中,该方法还包括在外科手术后将药物粉末制剂应用于皮肤的受影响区域,该药物粉末制剂包含:(i)溶菌酶、(ii)药学上可接受的螯合剂、(iii)药学上可接受的pH稳定盐、(iv)和氧化锌;其中pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。

[0072] 可以使用本发明的化合物治疗的细菌感染的例子包括但不限于奇异菌属(例如,小念珠蓝细菌,rimae)、芽孢杆菌(例如,炭疽杆菌)、拟杆菌(例如,脆弱拟杆菌)、博德特氏菌(例如百日咳杆菌)、伯氏疏螺旋体、积聚的布氏杆菌、弯曲杆菌(例如空肠弯曲菌)、卡托氏菌、牙周螺杆菌、衣原体(例如沙眼衣原体)、梭状芽孢杆菌(例如,艰难梭菌、矛形梭菌、溶组织梭菌、产气荚膜梭菌、偏端梭状芽孢杆菌、梭状梭菌、产芽孢梭状芽孢杆菌、异化铁还原梭菌、肉毒菌、水肿梭菌、魏氏梭菌、破伤风梭菌)、短隐杆菌、侵肺戴阿利斯特杆菌、大肠杆菌、沟迹优杆菌、龈沟产线菌、梭杆菌属(例如,牙周梭杆菌、具核梭杆菌)毗邻颗粒链菌、细胞核流感嗜血杆菌、乳酸杆菌、李斯特菌(例如,单核细胞增生李斯特氏菌)、莫吉杆菌(例如,胆怯优杆菌、vescum)、分枝杆菌(例如,结核杆菌)、奈瑟菌(例如,淋病奈瑟菌)、普氏菌、卟啉单胞菌(牙髓卟啉单胞菌,龈卟啉单胞菌)、肺炎球菌、溶乳酸假单胞菌、沙门氏菌、斯普蒂格砾单胞菌、志贺氏菌、Slakia exigua、葡萄球菌(例如,金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌)、链球菌(例如,肺炎克雷伯菌、mitus、口腔链球菌、唾液乳杆菌、血液链球菌、米勒链球菌、变异链球菌、表兄链球菌、咽峡炎链球菌)、连翘单胞菌、密螺旋体(例如,齿状链球菌、索氏拟杆菌、苍白球、噬果胶黄杆菌、食淀粉无色杆菌、medium)、弧菌(例如,霍乱弧菌)。

[0073] 本文还提供了一种治疗或预防哺乳动物细菌感染的方法,所述细菌感染表现为与病毒的共感染,包括将受影响的区域与生理盐水溶液接触,所述生理盐水溶液包含(i)溶菌酶、(ii)药学上可接受的螯合剂、(iii)药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,本发明的化合物可用作伴随任何病毒感染的细菌感染的治疗剂。在一个优选的实施方案中,病毒是引起呼吸道感染的病毒。引起呼吸道感染的病毒的例子包括但不限于流感、副粘病毒(例如,呼吸道合胞病毒、副流感病毒、偏肺病毒、小核糖核酸病毒、肠道病毒、鼻病毒)、冠状病毒(229E、NL63、OC43、HKU1、MERS-CoV、SARS-CoV、SARS-CoV-2[引发新冠综合症])、腺病毒和细小病毒)。

[0075] 如果本发明的组合物在病毒感染刚开始时施用药物,病毒和细菌之间复杂的合作

可能会挑战免疫系统(这会增加病毒感染的发病率和死亡率)将被避免或最小化。此外,在初始休克治疗后(例如,三次,每8小时一次)定期(例如,每48小时一次)继续施用组合物,持续病毒感染的平台期,避免病毒-细菌共感染;这让免疫系统有机会与病毒作斗争并取得胜利。

[0076] 如果本发明的组合物在发作后进行休克治疗(例如,3次,每8小时一次),或在病毒感染的关键时期(当病毒-细菌共感染已经发生时),病毒和细菌的协同作用将停止,避免免疫系统的风暴反应和进一步的全身和微解剖损伤;降低发病率,促进患者康复。

[0077] 本发明的化合物可用作所有细菌感染的治疗剂,无论它们是否伴随病毒感染。然而,在一个实施方案中,本发明的化合物可用作伴随病毒感染的细菌感染的治疗剂,作为一种通过避免、阻碍或停止病毒和细菌免疫风暴反应的协同合作来降低疾病的严重性和死亡率的手段。

[0078] 更详细地,本发明由代表其优选实施例的以下项目描述:

1. 一种施用于哺乳动物的药物制剂,包括:
  - 约2%重量至约80%重量的溶菌酶;
  - 约2%重量至约40%重量的药学上可接受的螯合剂;
  - 约0.7%重量至约20%重量的药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力;并且其中所述重量百分比相对于药物制剂的总重量。
2. 第1项的药物制剂,其中所述制剂在施用于哺乳动物之前溶解在药学上可接受的水溶液中。
3. 第1项的药物制剂,其中所述螯合剂选自乙二胺四乙酸(EDTA)盐、柠檬酸盐、藻酸盐及其组合。
4. 第1项的药物制剂,其中pH稳定盐选自柠檬酸盐和碳酸氢钠。
5. 第1项的药物制剂,其中所述制剂进一步包含树脂。
6. 第1项的药物制剂,其中所述制剂进一步包括氧化锌。
7. 第1项的药物制剂,其中所述制剂进一步包括柠檬酸镁。
8. 第5项的药物制剂,其中所述制剂包括咀嚼片形式。
9. 第2项的药物制剂,其中所述制剂在雾化器中提供。
10. 第5项的药物制剂,其中所述制剂包含着色剂。
11. 第5项的药物制剂,其中所述制剂包含调味剂。
12. 第1项的药物制剂,其中溶菌酶以相对于药物制剂总重量的80%重量百分比或更少的量存在。
13. 一种治疗或预防哺乳动物细菌感染的方法,包括:向哺乳动物的感染区域施用药物组合物,该药物组合物包含:
  - i. 约2%重量至约80%重量的溶菌酶,
  - ii. 约2%重量至约40%重量的药学上可接受的螯合剂,
  - iii. 约0.7%重量至约20%重量的药学上可接受的pH稳定盐,其中所述pH稳定盐具有在pH 3.0至pH 7.0范围内的缓冲能力。
14. 第13项的方法,其中感染是皮肤感染。

15. 第14项的方法,其中所述组合物在生理盐水溶液中。
  16. 第13项的方法,其中所述组合物是药物粉末制剂。
  17. 第16项的方法,其中所述组合物进一步包含氧化锌。
  18. 第17项的方法,其中在施用所述组合物之前干燥所述皮肤。
  19. 第13项的方法,其中感染是呼吸道感染。
  20. 第19项的方法,其中所述组合物用雾化器施用药物。
  21. 第13项的方法,其中将所述组合物溶解在水中。
  22. 第21项的方法,其中感染是消化道感染。
  23. 第22项的方法,其中所述组合物进一步包含柠檬酸镁。
  24. 第21项的方法,其中感染发生在大肠中。
  25. 第21项的方法,其中感染发生在口咽粘膜中。
  26. 第13项的方法,其中感染发生在口腔中。
  27. 第26项的方法,其中该组合物是通过口服施用药物的。
  28. 第27项的方法,其中所述组合物是可咀嚼药片的形式。
  29. 第28项的方法,其中所述组合物进一步包含药学上可接受的树脂。
  30. 第15项的方法,其中盐水溶液包含每升溶液约100mg至约300mg的组合物。
  31. 第15项的方法,其中将盐水溶液引入血流中。
  32. 第31项的方法,其中所述治疗是针对败血症的。
  33. 第15项的方法,其中感染发生在一个或多个重要器官中。
  34. 第15项的方法,其中在外科手术过程中将溶液引入外科手术部位。
  35. 第21项的方法,其中感染发生在眼中。
  36. 第35项的方法,其中感染是结膜炎。
  37. 第13项的方法,其中细菌感染伴随病毒感染。
  38. 第37项的方法,其中病毒感染包括呼吸道感染。
  39. 第38项的方法,其中引起病毒感染的病毒是流感、冠状病毒、腺病毒和细小病毒。
  40. 第39项的方法,其中病毒是冠状病毒。
  41. 第40项的方法,其中病毒是MERS-CoV、SARS-CoV或SARS-CoV-2。
  42. 第41项的方法,其中病毒是SARS-CoV-2。
  43. 如第42项所述的方法,其中该病毒引起COVID-19。
- [0079] 结合以下实施例将更好地理解本发明的组合物和方法,这些实施例仅用于说明而非限制本发明的范围。对所公开的实施例的各种改变和修改对于本领域技术人员来说将是显而易见的,并且在不脱离本发明的精神和所附权利要求的范围的情况下,可以做出包括但不限于与本发明的工艺、制剂和/或方法有关的改变和修改。
- [0080] 实施例
- [0081] 实施例1
- [0082] 制备了一个实施例来比较根据本发明的制剂(“Lysodent<sup>TM</sup>”)和比较实施例(二葡糖酸盐0.12%,“洗必泰”)在牙科手术和牙周病中的功效。Lysodent<sup>TM</sup>在每项研究中单独使用。手术时用洗必泰漱口水,术后恢复随访时用洗必泰(洗必泰+镇痛药+抗生素+消炎药)。

[0083] Lysodent™的制备示于表1中。

表1

成分	配方 (mg)
溶菌酶	36.0
乙二胺四乙酸四钠	12.0
碳酸氢钠	2.0
调味剂	0.0
着色剂	0.0
总重量	50

[0084] 研究人群

[0085] 邀请七十名受试者 (牙龈炎, n=40; 外科手术, n=30) 参与该临床试验。以允许可比性和公正分析的方式选择受试者。临床检查员根据诊断牙龈炎或外科手术候选人将受试者分为两组。表2显示了研究人群的选择标准。

表2

纳入标准:	排除标准:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年龄在 18 至 90 岁之间</li> <li>• 牙龈指数 (GI) 得分至少为 0.5, 经检查确定; 或者</li> <li>• 被诊断出患有需要种植或拔牙的牙周病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 孕妇或哺乳期患者</li> <li>• 根据临床检查员的判断, 患有可能影响手术治疗或愈合的慢性或全身性疾病</li> <li>• 患者在两周基线内使用抗生素, 就诊 1。</li> </ul>

[0086] 患者招募和知情同意过程

[0087] 本研究于2018年6月21日获得研究伦理委员会 (ETIKOS) 的批准。目前就读于EIBEGO外科和牙周病科的患者被邀请参与该研究。受试者获得了知情同意书, 研究人员可以回答他们可能遇到的任何问题。只有在受试者充分了解研究的益处和风险后, 他们才被要求签署知情同意书, 并提供一份副本供他们记录。受试者也被告知他们有权在任何时候退出研究, 如果他们愿意, 不会对EIBEGO诊所的未来治疗产生任何影响。

[0088] 基线, 就诊1。在知情同意程序之后, 获得了医疗和牙科病史。进行了全面的口腔检查, 其中包括Loe-Silness牙龈指数和X射线。然后将受试者随机分成两个治疗组 (接受Lysodent™或洗必泰)。接受Lysodent™的受试者被指示通过使用他们的产品套件中提供的预先测量的剂量杯将50mg Lysodent™ (预先包装在信封中) 与水混合来制作漱口水。要求受

试者冲洗一分钟,每天两次,持续28天。早上第一次漱口,早餐后刷牙,晚上第二次漱口,睡前。接受洗必泰的受试者被指示使用其产品套件中提供的预先测量的剂量杯,每天使用15毫升漱口水3次,每次一分钟。他们被要求在早上早餐前漱口并刷牙,8小时后和睡觉前。

[0089] 就诊2-产品使用3天后。评估产品使用依从性,并在需要时重新指导受试者。使用包括Loe-Silness牙龈指数在内的综合口腔检查对受试者进行评估。然后进行一项调查以记录疼痛程度(如果有的话)、味道评论和整体产品感知。要求受试者按照指示在家中继续使用产品。

[0090] 就诊3-手术和产品使用7天后。然后对手术部位拍照,然后进行调查以记录疼痛程度(如果有的话)、味道评论和整体产品感知。受试者被指示在这次就诊后停止使用产品。

[0091] 就诊4-手术和产品使用14天后。然后对手术部位拍照,然后进行调查以记录疼痛程度(如果有的话)、味道评论和整体产品感知。这是最后一次就诊,受试者被排除在研究之外。

[0092] 研究方法

[0093] LOE-SILNESS牙龈指数

[0094] 通过Loe—Silness牙菌斑指数对口腔卫生状况的测量基于记录图15所示牙齿上的软垢和矿化沉积物。缺失的牙齿不会被替换。牙齿的四个表面(颊侧、舌侧、近中和远侧)中的每一个都被给予0-3分。将这四个评分相加并除以4,得出牙齿的牙菌斑指数,其评分和标准如下表3所示。

表3

评分	标准
0	无牙斑菌
1	附着在游离牙龈边缘和牙齿相邻区域的菌斑薄膜。只有在使用显示溶液或在牙齿表面使用探针后,才能看到牙菌斑。
2	牙周袋内或肉眼可见的牙齿和牙龈缘内适度堆积软垢。
3	牙周袋内和/或牙齿和牙龈边缘有大量软垢。

[0095] 研究结果

[0096] 牙龈炎组

[0097] 在接受牙科临床预防期间和之后接受使用Lysodent™或洗必泰的漱口水治疗超过14天的牙龈炎患者的比较。Lysodent™在治疗牙龈炎方面更为有效。在第2次就诊(Lysodent™治疗3天)时,受试者的GI (Loe-Silness指数)评分低于0.5,则将他们归类为牙周病(牙龈炎)方面的健康患者(图1)。在第4次就诊(Lysodent™治疗的14天)时,没有报告出血部位,而所有病例的75%的牙龈炎症最小化。在研究结束时,所有受试者的GI评分为零或接近零。

[0098] 与Lysodent™(图2A和2B)相反,洗必泰治疗在消除牙龈炎症和出血方面显示出非

常缓慢的恢复(图3A和3B)。在研究结束时(治疗28天),几乎50%的洗必泰治疗受试者的GI评分仍高于0.5(图1)。与用Lysodent™治疗的患者相比(图4B和5B),在整个28天的研究中,用洗必泰治疗的患者的出血和炎症牙齿数量增加(图4A和5A)。

[0099] 拔牙手术组

[0100] 与洗必泰Plus相比,Lysodent™在控制与牙科手术相关的疼痛方面更有效。在开始使用药物后的第一天,只有一个Lysodent™治疗的病例(7%)报告了轻微的疼痛,与使用洗必泰的病例报告数量相反(开始用药后第一天为75%,第二天为63%,第三天为38%)(图6)。

[0101] Lysodent™被证明在预防炎症方面是优越的(图7),因为在治疗开始后没有报告炎症病例,而使用洗必泰Plus的50%的患者在前三天报告了炎症。

[0102] 在该研究中无法评估预防出血的有效性。在研究期间没有患者报告出血。

[0103] Lysodent™被证明在患者对产品味道的评估方面更好。使用Lysodent™的患者中只有14%报告漱口水有异味,而使用洗必泰Plus的患者中有88%报告了异味(图8)。

[0104] Lysodent™在任何情况下都不影响味道的感觉,而使用洗必泰Plus的50%的情况报告在使用第七天后食物味道的感觉(苦口)发生改变(图9)。

[0105] 种植牙手术组

[0106] Lysodent™被证明在控制疼痛方面比洗必泰Plus的组合更有效。Lysodent™治疗的病例中没有一个(0%)在开始使用药物后报告疼痛,与洗必泰Plus相反,其中包括86%,开始用药后第一天,第二天71%,第三天57%,第十四天14%(图10)。

[0107] Lysodent™被证明在预防炎症方面是优越的,因为只有一个病例(7%)在治疗开始后的第一天到第三天报告了轻度炎症,而100%的洗必泰Plus用户在同一时期报告了炎症(图11)。

[0108] Lysodent™还证明在预防出血方面是优越的,因为没有患者报告出血,而使用洗必泰Plus的40%的患者报告在研究的前三天出血(图12)。

[0109] Lysodent™的产品味道的患者评估也更好。没有使用Lysodent™的患者报告漱口水有异味,而使用洗必泰Plus的患者中有86%报告了异味(图13)。

[0110] 此外,Lysodent™在任何情况下都不影响味道感知,而使用洗必泰Plus的71%的情况报告使用第七天后食物味道感知的改变(图14)。

[0111] 研究结果显示了Lysodent™在手术期间和手术后恢复期间消除口腔中细菌存在的有效性。发现使用Lysodent™的治疗在手术期间和手术之后预防了与感染或口腔内高细菌群相关的症状(疼痛、炎症和出血)。所有结果都表明,Lysodent™在手术期间用作无菌剂时是安全且高效的,并且在手术后随访期间可以避免手术区域的感染。

[0112] 此外,本文描述的研究结果表明,在手术期间和手术之后使用Lysodent™作为无菌剂提供了口腔组织的快速有效的恢复和愈合。这种效果是由于手术期间冲洗和恢复期间使用漱口水产生的几乎完全无菌。

[0113] 还值得注意的是,由于使用Lysodent™,没有报告不良事件。其成分均未发现对人体组织和人体新陈代谢有害。因此,本研究提供了证据,证明Lysodent™和本公开的制剂在用作漱口水后可以被吞咽。值得注意的是,由于其在消除感染源方面的有效性,因此不需要手术后镇痛药和抗生素。

[0114] 示例2

[0115] 施用于鼻窦和肺急性或慢性细菌感染。

溶菌素是本发明的一种组合物。虽然溶菌素对肺的粘液表面没有害处,但它应用于任何细菌肺部感染,当涉及所涉及的细菌菌株或患者对抗生素敏感时,这种应用非常重要。溶菌素已被应用于慢性和非常急性的肺部感染的患者,在不到48小时内完全恢复;此外,溶菌素在消除病毒呼吸道感染的细菌繁殖中非常有用。因为它不会产生任何类型的副作用,因此溶菌素是患者免疫缺陷或正在进行化疗时的最佳选择。

[0116] 使用程序。将溶菌素配方递送至肺部的最有效方法是通过雾化器。将一种剂量(100mg)在蒸馏水或生理盐水溶液中溶解于蒸馏水或生理盐水溶液,已证明高效(在100%的情况下实现了全面恢复)。施用程序如下:将100mg产物溶于5ml蒸馏水或生理盐水溶液中,并用雾化器涂抹;每8小时重复申请,直到它已经应用三次。在大多数情况下,没有必要超过三次。

#### 实施协议的步骤

[0117] 资格标准:有资格进入该研究的人是符合以下特征的患者:

1. 两性的15岁以上的人和任何种族或宗教,并进入医院的医院,诊断由SARS-COV-2引起的Covid-19,并基于下述标准。

2. Covid-19检测阳性(任何快速/快速检测或RT-PCR)。

3. 具有急性呼吸道疾病的人,突然发作了以下症状中的至少一种:

a. 咳嗽

b. 喉咙,

c. 呼吸困难或

d. 发烧(主观)  $T > 38^{\circ}\text{C}$ 。

4. 患者入院时患有来历不明的重症肺炎和/或影像学损伤证据,与肺浸润(新的和/或持续的肺泡浸润)和/或肺实变的体征和症状相一致。

5. 患者或家庭成员负责使用Lysibioyic的患者或家庭成员签署的同意;通知研究的特征(遵守所有道德准则,包括赫尔辛基协议),自愿同意参与此项活动。

[0118] 排除标准:

1. 要求不使用药物的患者。

2. 由于病情,医生认为适当地暂停其参与研究的患者(主要是因为溶菌素药物的施用药物形式)。

3. 对药品的敏感性(未报告)。

[0119] 病人或家属的书面同意:患者或家属被负责,彻底地通知了溶菌素程序的所有方面(包括赫尔辛基议定书)。该程序在一般情况下用于治疗肺炎的有效性测试,以及Covid-19肺炎。要求授权的患者或家属在(她)相信他或她同意将患者提交溶菌素程序时阅读并签署同意书。

[0120] 该研究用两组进行:A组,标准组进行比较。本组患者遵循医院对这些患者的标准治疗。B组,群体研究,该组遵循标准治疗减去抗生素(标准医院治疗消除抗生素使用),加上溶菌素治疗。

[0121] 生物分析和成像:在开始过程之前,用生物分析和成像测试评估患者以确定以下

## 参数：

- 1) 全血计数
- 2) 血糖
- 3) 红细胞沉降率 (ESR)
- 4) 糖化血红蛋白
- 5) 肾功能：
  - a. 尿分析
  - b. 尿素
  - c. 肌酐
  - d. 尿酸
- 6) 肝功能：
  - a. 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) -一般称为SGPT-
  - b. 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) -一般称为SGOT-
  - c. 胆红素
- 7) 甲状腺功能：
  - a. 三碘罗酮 (T3)
  - b. 甲状腺素 (不含T4)
  - c. 甲状腺刺激激素 (TSH)
  - d. 甲状腺蛋白
- 8) 脂质功能：
  - a. 胆固醇
  - b. 甘油三酯
  - c. 高密度脂蛋白 (胆固醇HDL)
  - d. 低密度脂蛋白 (胆固醇LDL)
  - e. 极低密度脂蛋白 (胆固醇VLDL)
- 9) PCR
- 10) PCT
- 11) 电解质
- 12) CPK
- 13) 凝固曲线
- 14) 铁素
- 15) 二聚体D
- 16) VIH酶联免疫吸附试验
- 17) 血培养
- 18) 鼻拭子法
- 19) EKG
- 20) DHL
- 21) Thorax Pa造影或TAC (HD) 胸部
- 22) 动脉气体

[0122] 治疗(B组)按如下方式施用:

a. 将100mg (一百毫克) 的溶液溶解在5ml (5毫升) 的生理盐水溶液中, 轻轻摇动直至其溶解完全并置于雾化器容器中。

b. 将患者放在雾化器中并打开它。确保患者保持雾化, 直到容器为空。

c. 第一个雾化后的8 (八) 小时, 重复雾化步骤a) 和b)。

d. 第二次雾化后的8 (八) 小时, 重复雾化步骤a) 和b)。

e. 等待8 (八) 小时, 重复步骤IV (生物分析和成像)。

f. 最后雾化后的48小时, 重复雾化步骤a) 和b)。

g. 等待8 (八) 小时, 重复步骤IV (生物分析和成像)。

h. 最后雾化后的48小时, 重复雾化步骤a) 和b)。

i. 等待8 (八) 小时, 重复步骤IV (生物分析和成像)。

j. 最后雾化后的48小时, 重复雾化步骤a) 和b)。

k. 等待8 (八) 小时, 重复步骤IV (生物分析和成像)。

[0123] 从步骤k) 开始, 根据k) 步骤的指标结果, 根据医院的COVID-19管理方案对患者进行跟踪和治疗。

[0124] COVID-19患者的雾化在严格的喷雾控制下进行, 在负压房间内, 理想情况下, 成人使用Capacete或Hood Cephalic Chamber, 并完全保护执行医生, 最好使用FFP3面罩: 过滤效率最高可达98%左右, 总泄漏率最高可达2%; 或N-95。

[0125] B组, 除了遵循溶菌素治疗之外, 继续与A组相同的治疗, 除了它将从抗生素的供应中消除。

[0126] A组遵循医院对COVID-19患者的标准治疗。

[0127] 在研究期间, 根据日常发育比较A组和B组患者的临床, 生物分析和成像数据。步骤V中e), g), i) 和k) 的所有参数的临床评价的所有参数都分析并与步骤IV中的步骤进行了比较。

[0128] 本文提到的专利和科学文献建立了本领域技术人员可用的知识。本文引用的任何美国专利和出版或未发表的美国专利申请都通过引用并入本文。本文引用的任何公布的外国专利和专利申请通过引用并入本文。本文引用的所有其他公布的参考文献、文件、稿件和科学文献在此引入作为参考。

[0129] 虽然本发明已经特别地示出和描述了对其优选实施例的参考, 本领域技术人员将理解, 在不脱离所附权利要求的情况下, 可以在不脱离本发明的范围的情况下在其中制作形式和细节的各种变化。

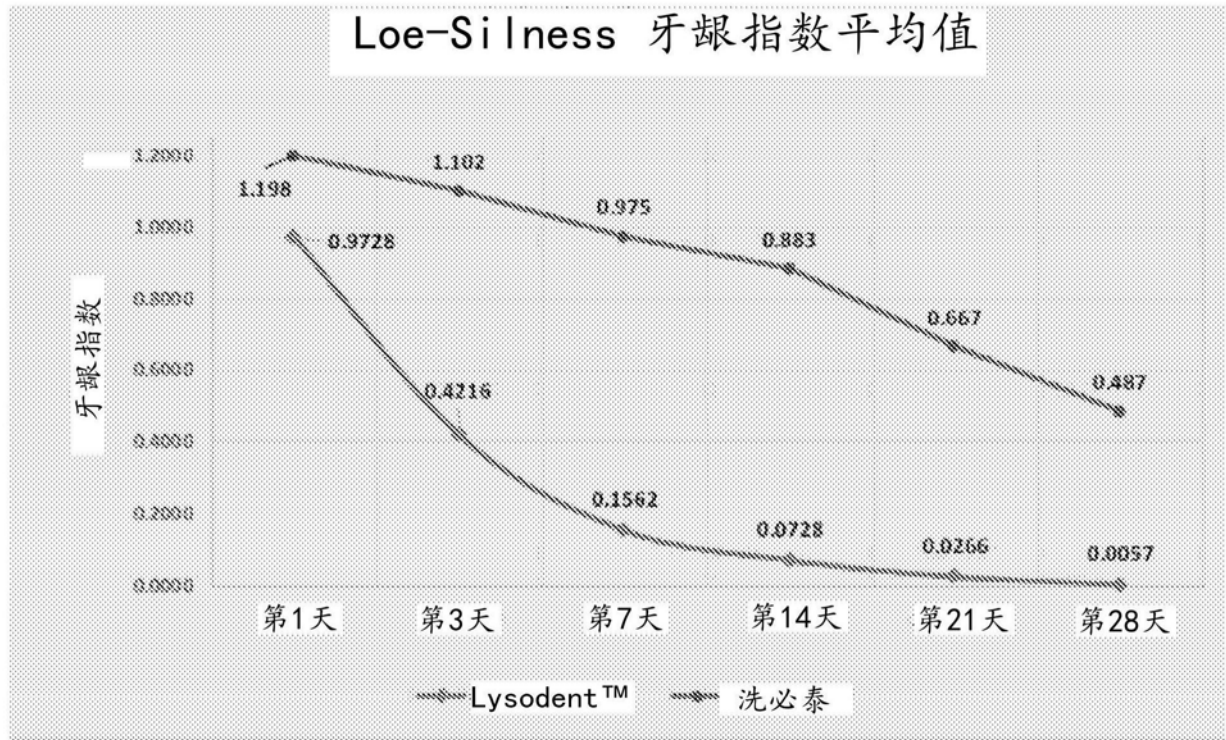


图1

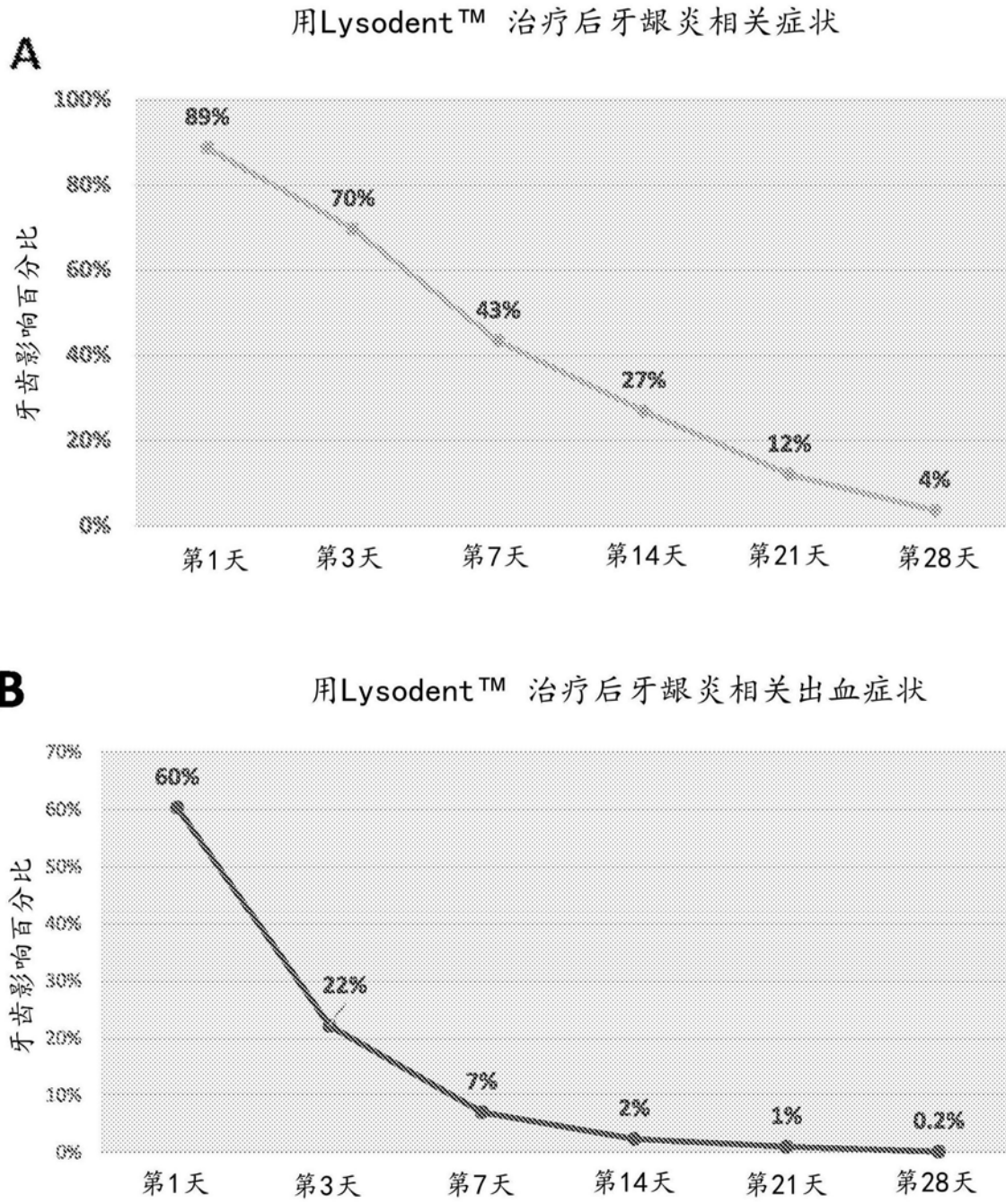
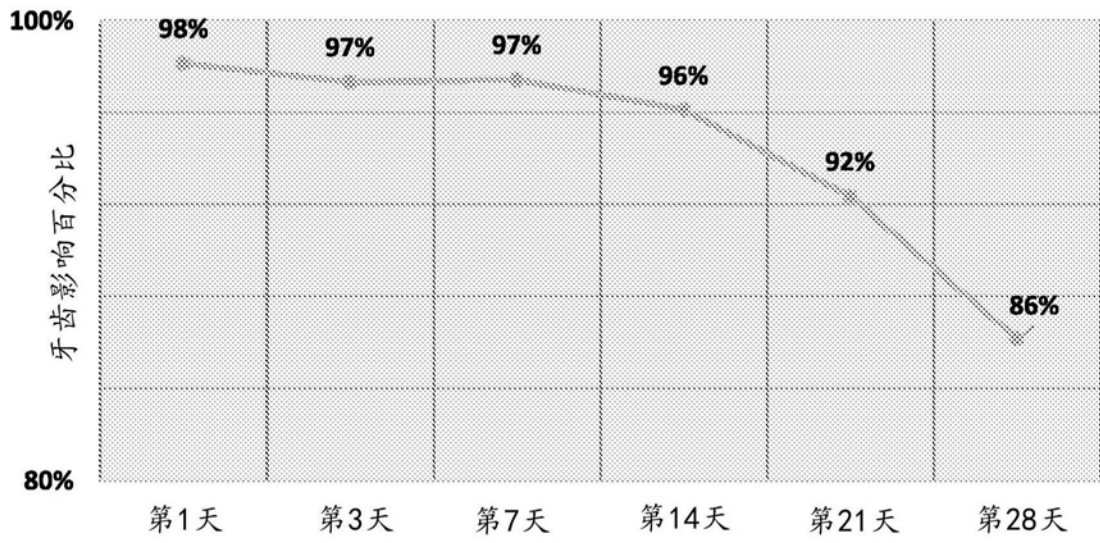


图2

**A**

用洗必泰治疗后牙龈炎相关症状



**B**

用洗必泰治疗后牙龈炎相关出血症状

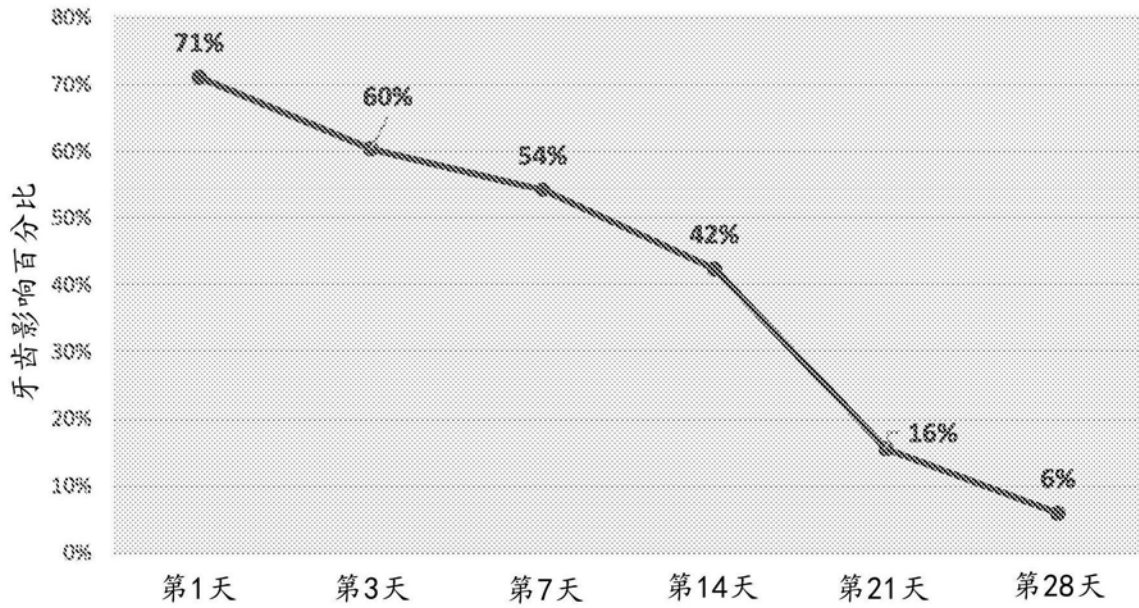


图3

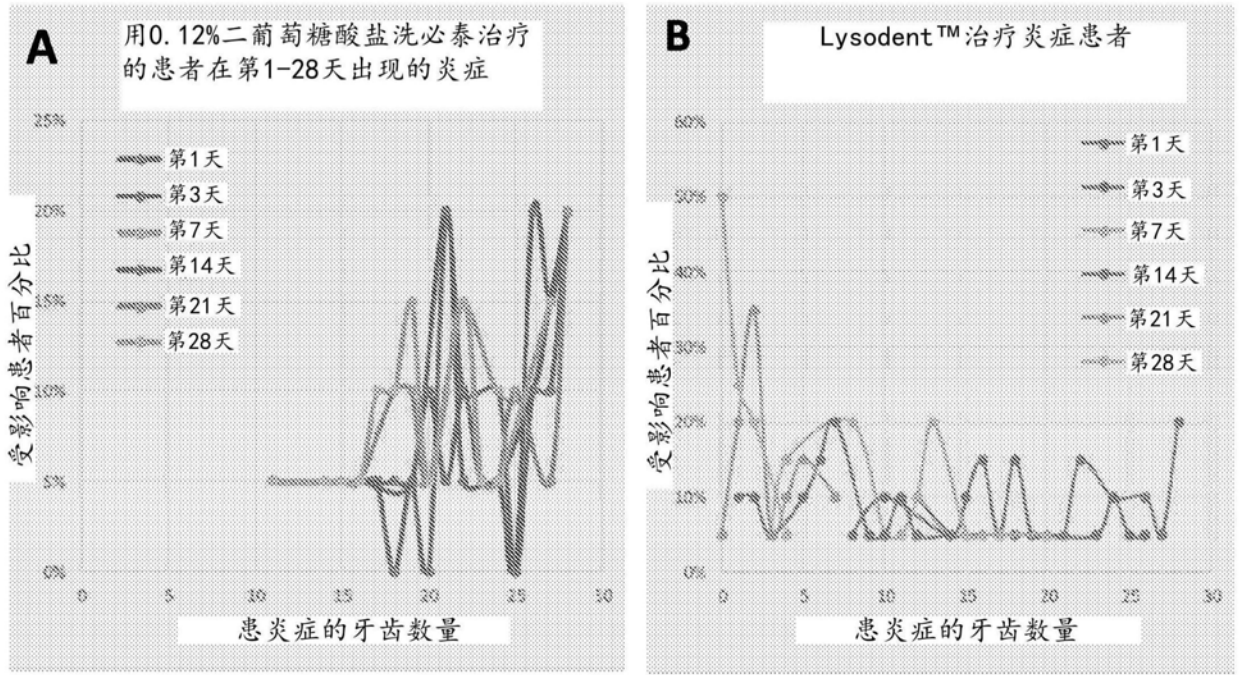


图4

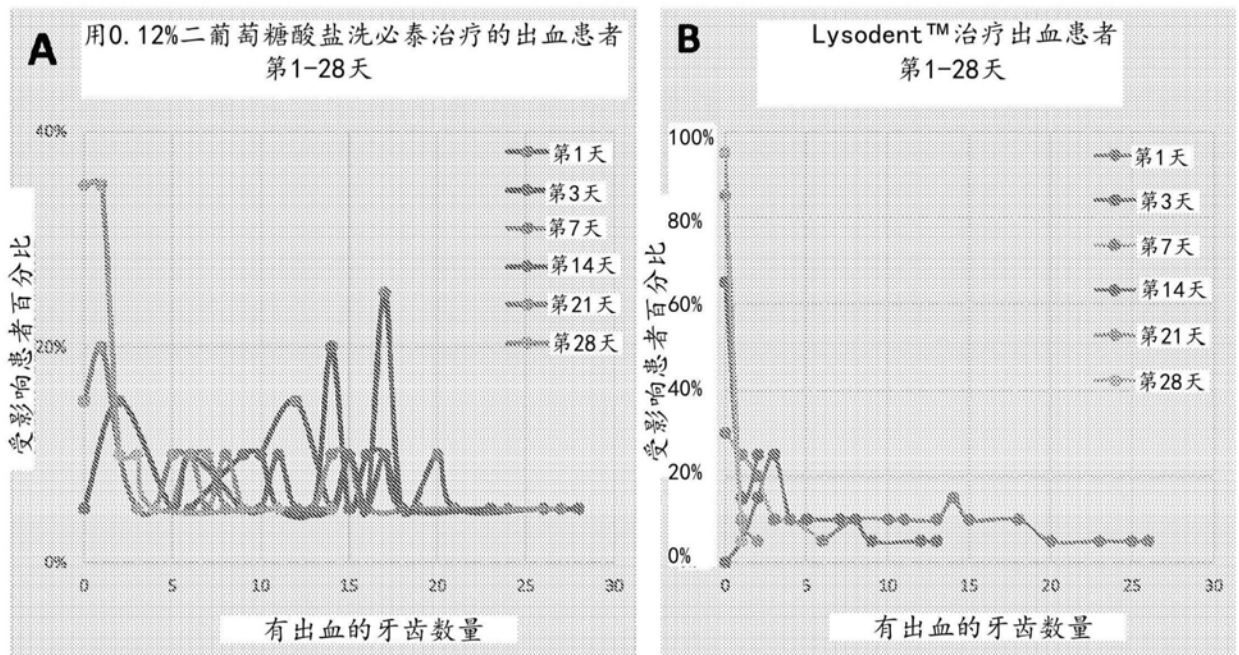


图5

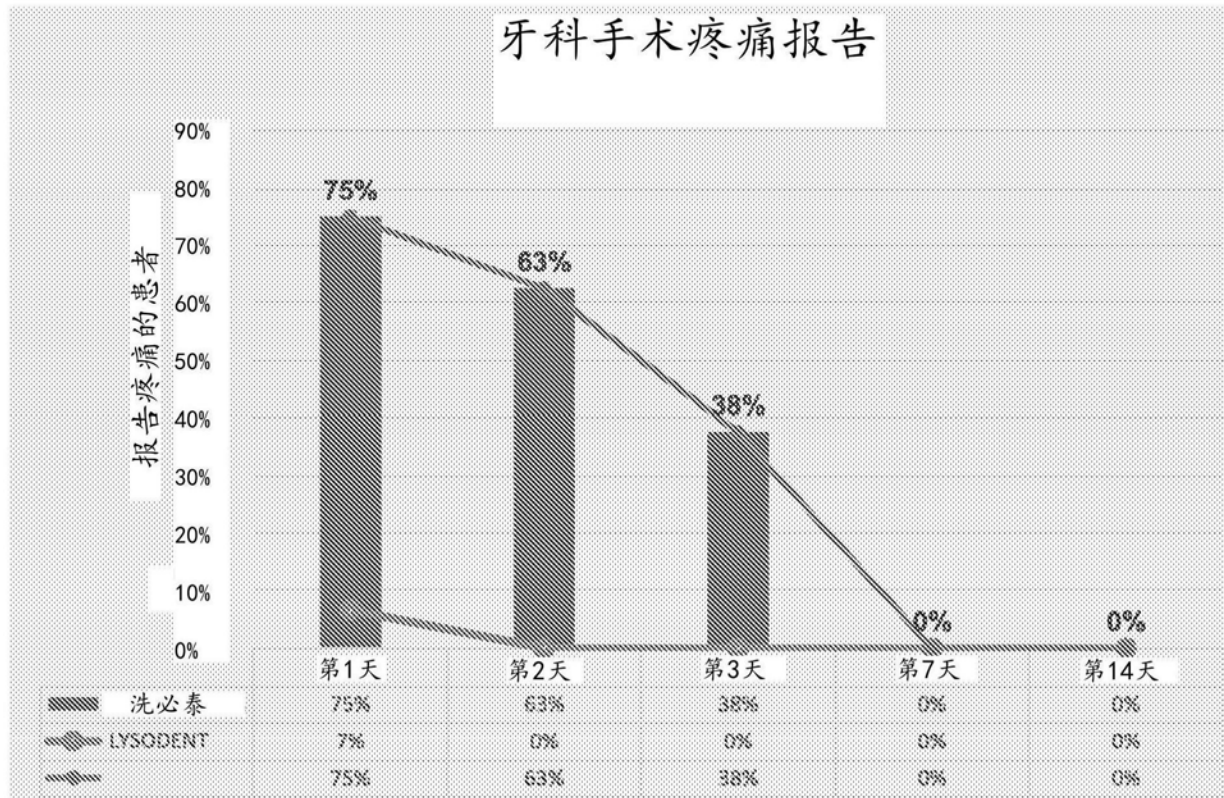


图6

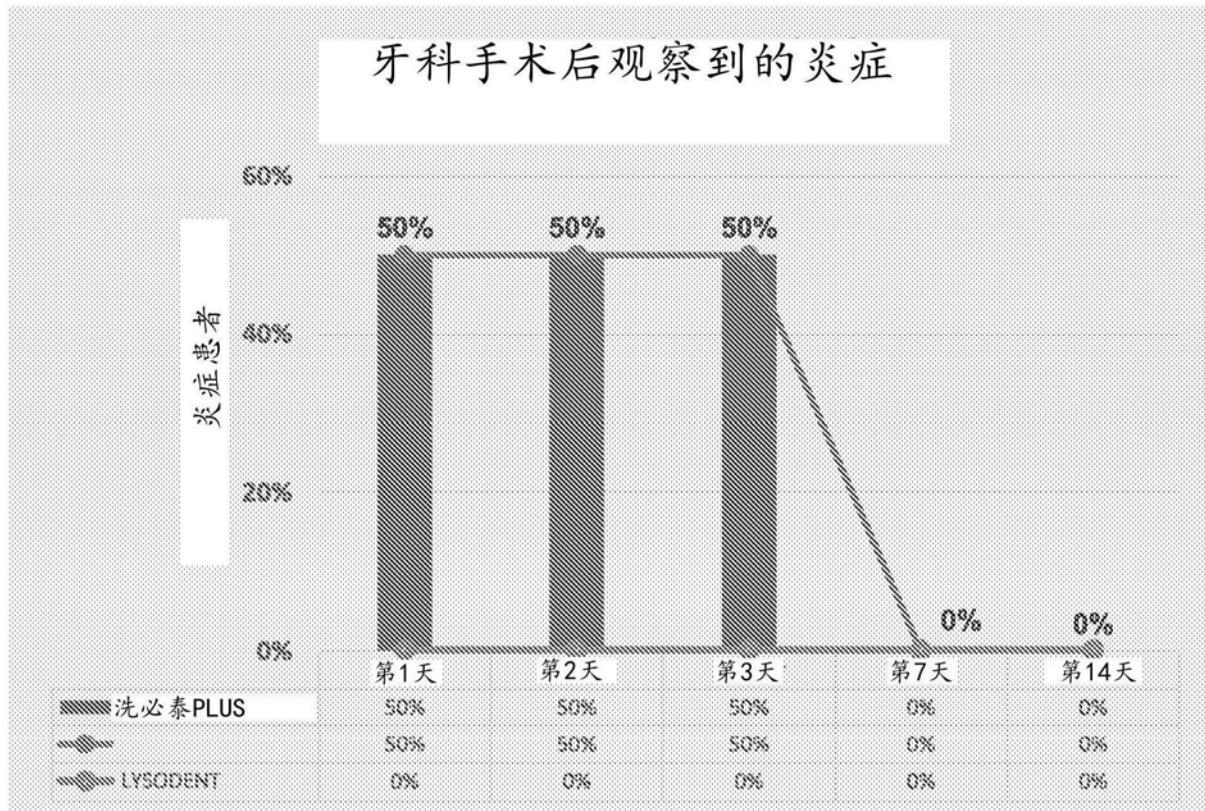


图7

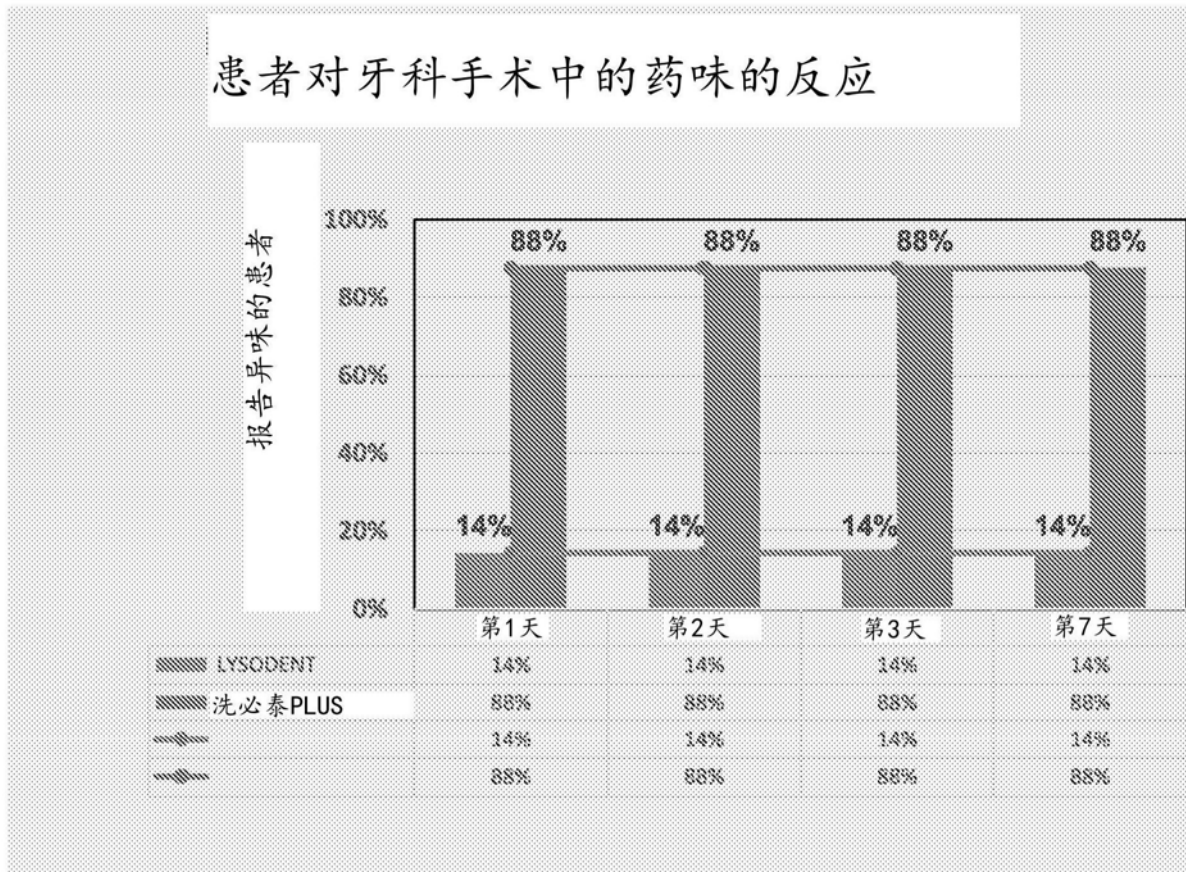


图8

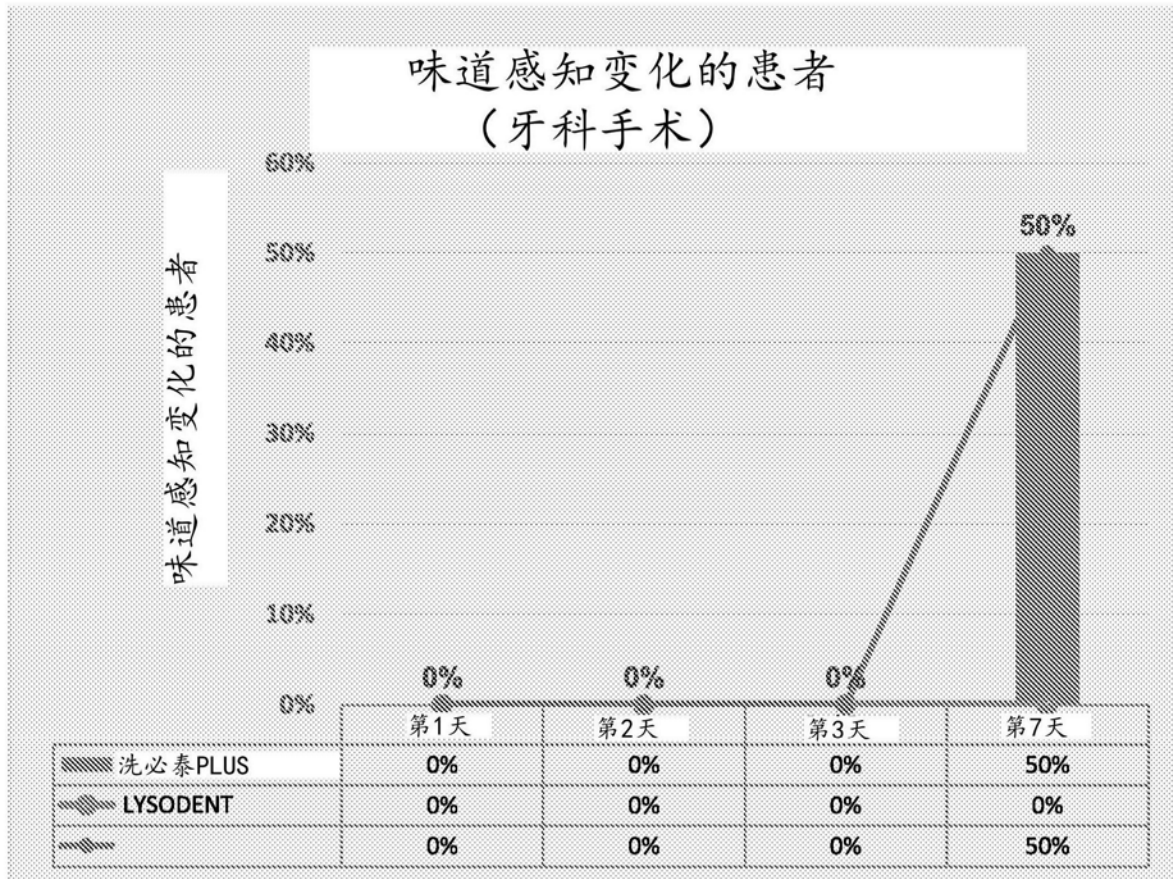


图9

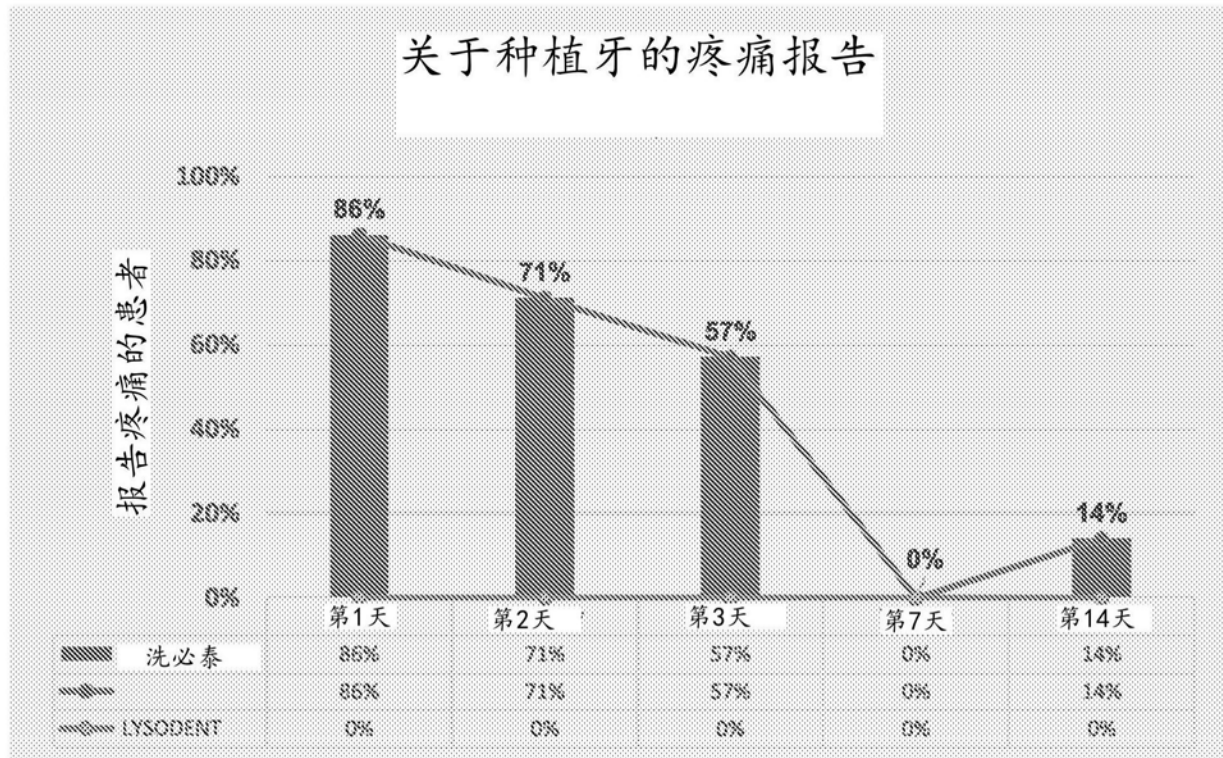


图10

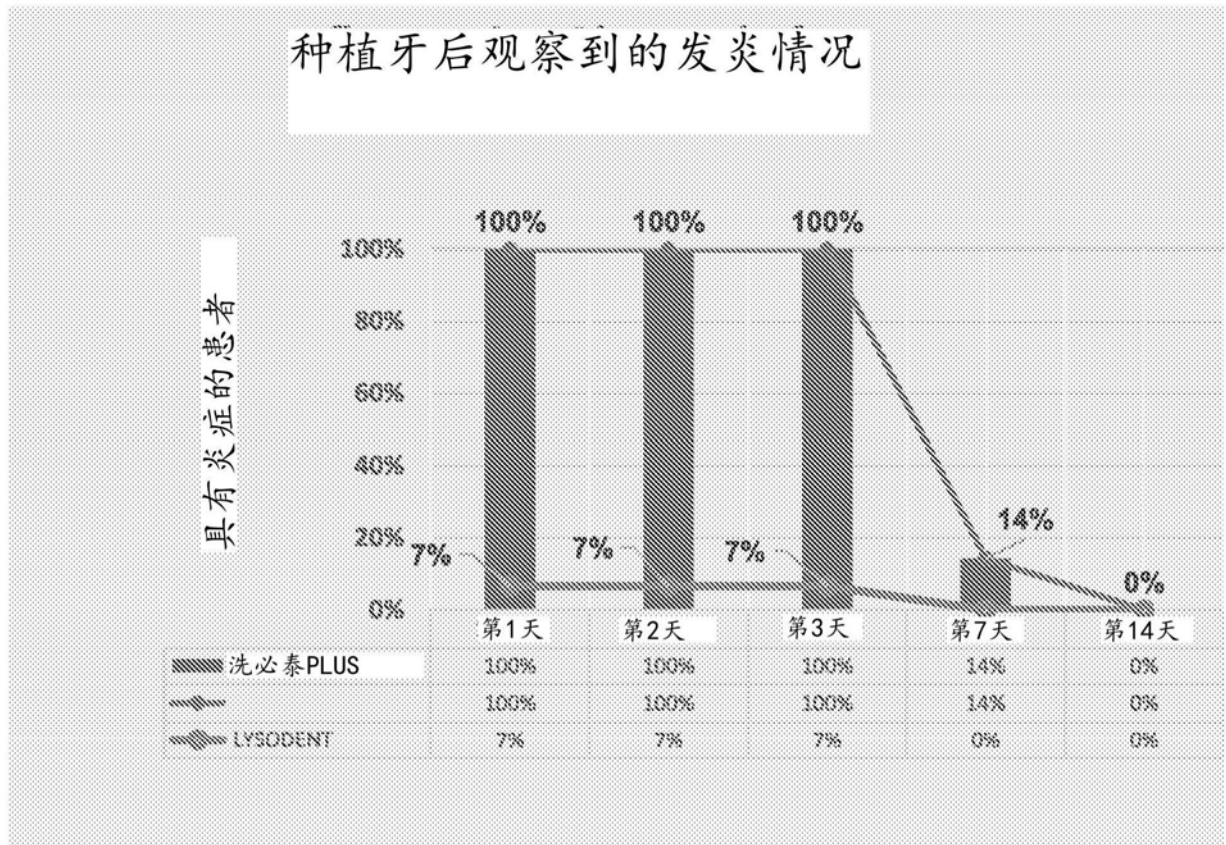


图11

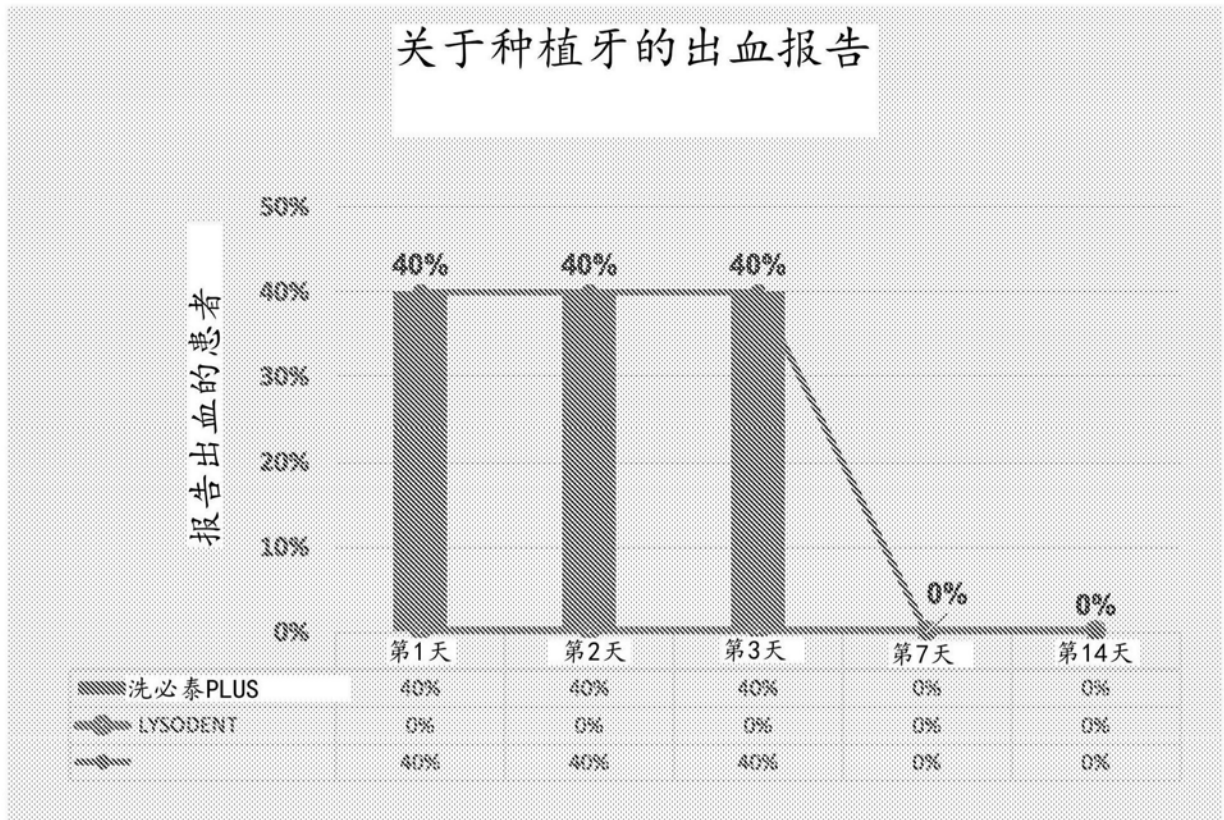


图12

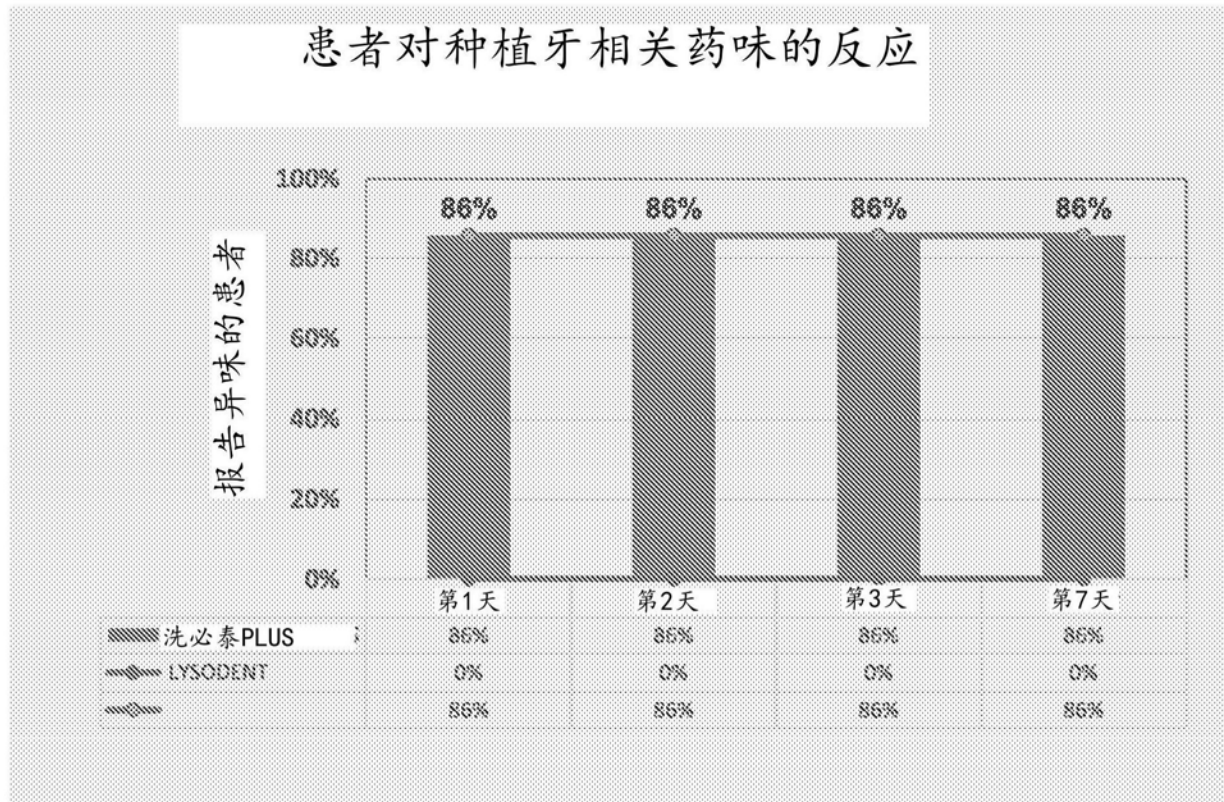


图13

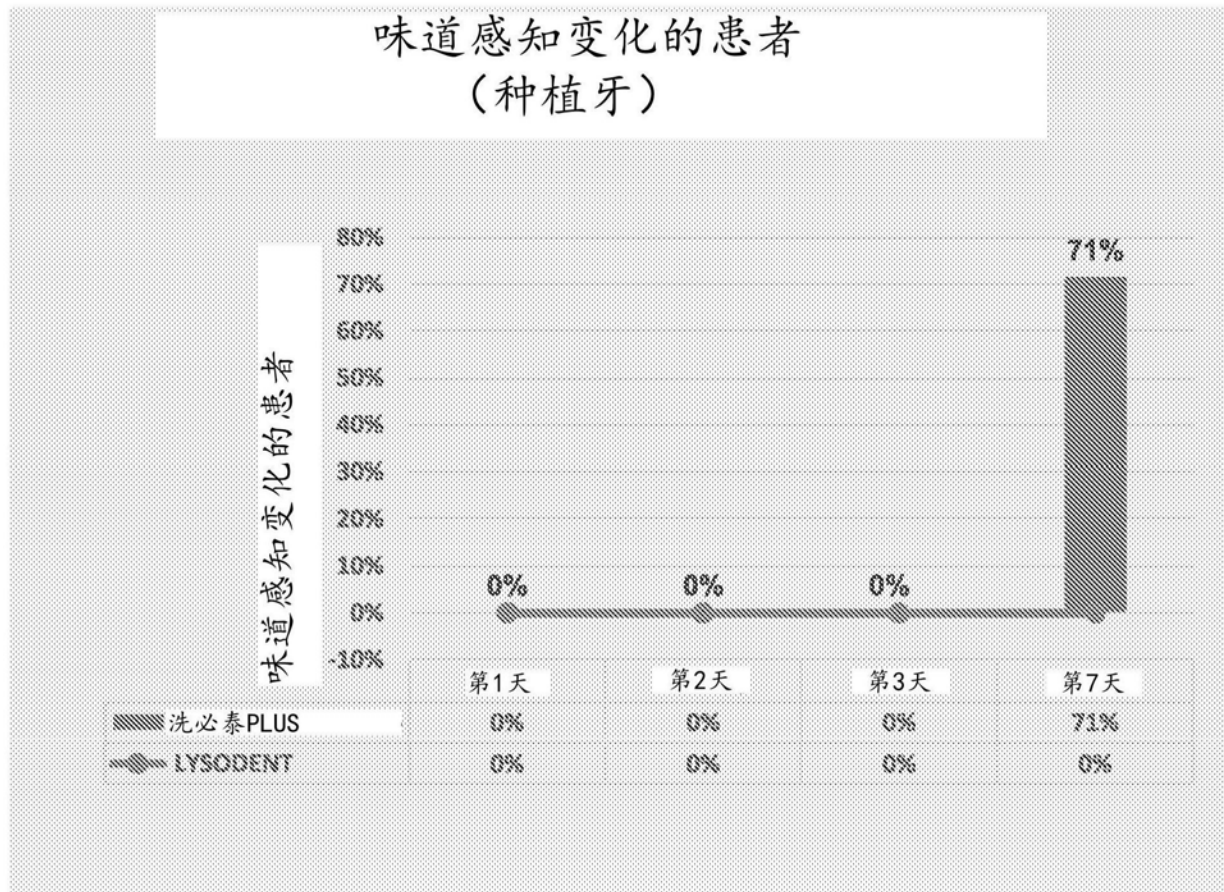


图14

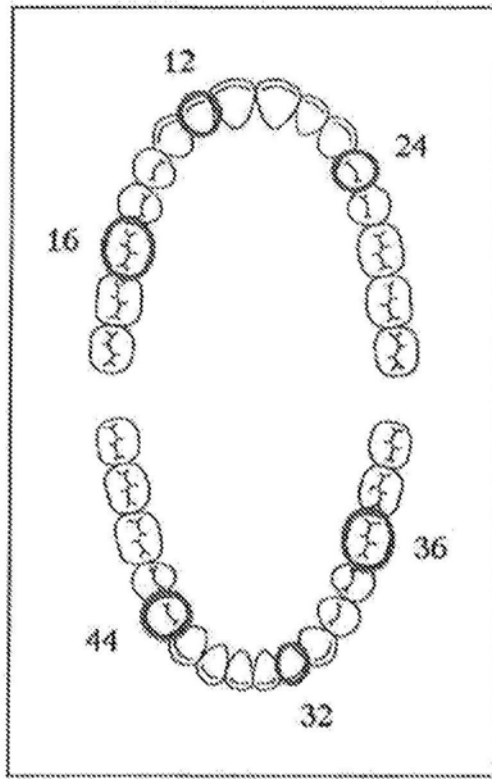


图15