



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119868374 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202510090585.9

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

(22) 申请日 2020.09.29

专利代理师 陈樱樱

(30) 优先权数据

62/908,465 2019.09.30 US

62/933,206 2019.11.08 US

63/060,564 2020.08.03 US

63/081,208 2020.09.21 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

202080068770.3 2020.09.29

(71) 申请人 度勒科特公司

地址 美国

(72) 发明人 林伟琦 J·E·布朗

T·布拉斯查克

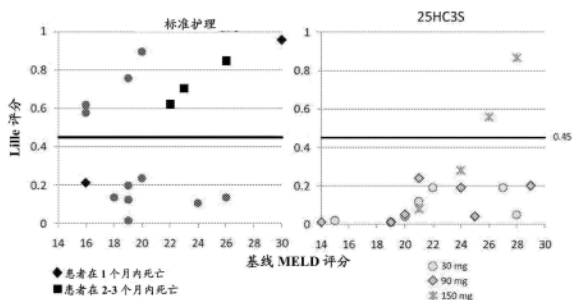
权利要求书1页 说明书22页 附图6页

(54) 发明名称

酒精性肝炎的治疗

(57) 摘要

提供了治疗酒精性肝炎 (AH) 的方法。例如，所述方法可以包括施用5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯 (25HC3S) 或其盐。



1. 一种治疗有需要的人受试者的酒精性肝炎的方法,所述方法包括以足以治疗酒精性肝炎的量向所述受试者施用5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用包括施用在约1mg至约1000mg范围内的总量的25HC3S或其盐。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述施用包括施用在约10mg/月至约400mg/月范围内的总量的25HC3S或其盐。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,所述方法包括在1个月的时期中向所述人受试者施用总量为约10mg至约400mg的25HC3S或其盐,其中:

- 所述总量足以治疗酒精性肝炎;
- 所述总量以一个或多个分开的剂量施用,所述剂量至少包含第一剂量;和
- 所述1个月的时期从开始施用所述第一剂量时测量。

5. 根据权利要求2-4中任一项所述的方法,其中所述总量以一个剂量或以两个分开的剂量施用,优选地作为单剂量施用。

6. 根据权利要求4-5中任一项所述的方法,其中所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐。

7. 根据权利要求4-6中任一项所述的方法,其中所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约20mg至约100mg的25HC3S或其盐。

8. 根据权利要求2-7中任一项所述的方法,其中以两个或更多个分开的剂量施用所述总量,所述剂量以在每天至每周1次范围内的剂量频率施用。

9. 根据权利要求4所述的方法,其中:

- 以一个剂量或以两个分开的剂量施用所述总量;
- 所述一个剂量包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐;
- 所述两个分开的剂量中的每个包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐;且
- 以在每2天1次至每4天1次范围内的剂量频率施用所述两个分开的剂量。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述施用经胃肠外、静脉内、肌肉内或皮下进行。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述施用通过注射进行。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中以包含25HC3S或其盐和药学上可接受的载体的制剂施用所述25HC3S或其盐。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述25HC3S或其盐包含25HC3S的盐,其中所述25HC3S的盐优选地是钠盐。

14. 一种5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐,其用在治疗有需要的人受试者的酒精性肝炎的方法中,其中所述方法如权利要求1-13中任一项中所定义。

15. 5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐在用于制备药物的方法中的用途,所述药物用在治疗有需要的人受试者的酒精性肝炎的方法中,其中所述治疗酒精性肝炎的方法如权利要求1-13中任一项中所定义。

## 酒精性肝炎的治疗

[0001] 本申请是申请日为2020年9月29日、申请号为202080068770.3、发明名称为“酒精性肝炎的治疗”的中国发明专利申请的分案申请。

### 背景技术

[0002] 酒精性肝炎(AH)是一种由长期摄入酒精(乙醇)引起的酒精性肝病。AH的体征和症状包括急性黄疸、发热和体重减轻,以及诸如腹水和肝性脑病等多种并发症,导致肝硬化。AH与高死亡率负担相关,在30天时高达15%,这取决于在发病时的疾病严重程度。重度AH的1个月死亡率高达30%-50%。

[0003] 皮质类固醇通常用于治疗重度AH病例。但是,皮质类固醇治疗显示出不一致的结果,与感染风险增加有关,且不适合具有胃肠道出血的患者或对类固醇过敏的患者。皮质类固醇通常每天以诸如30mg至40mg的量施用,这取决于所使用的具体皮质类固醇。患者顺应性往往较低,因为患者经常在应该施用其药物时不施用。

[0004] 肝移植是AH的一种治愈性治疗选择,但患者必须戒酒6个月才能合格。但重度AH的6个月死亡率较高(约40%)。虽然肝移植是一种治疗选择,但重度AH患者经常在满足移植标准之前死亡。

[0005] 美国专利第8,399,441号(其通过引用并入本文)公开了5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)及其盐用于治疗与高胆固醇和/或高甘油三酯和/或炎症有关的病症(例如,高胆固醇血症、高甘油三酯血症、非酒精性脂肪肝病、动脉粥样硬化等)的用途。

[0006] 美国专利第9,034,859号(其通过引用并入本文)公开了25HC3S及其盐用于预防和治疗肝损伤或疾病的用途。

[0007] 美国专利第10,272,097号(其通过引用并入本文)公开了用于预防和/或治疗缺血、器官功能障碍和/或器官衰竭(包括多器官功能障碍综合征(MODS)以及与器官功能障碍/衰竭有关的坏死和细胞凋亡)的氧化的胆固醇硫酸酯,例如,25HC3S及其盐。

[0008] ClinicalTrials.gov公开了一项调查研究,以评估25HC3S在AH患者中的安全性、药代动力学和药效动力学,剂量递增包括三种剂量:30mg、90mg和150mg。参见ClinicalTrials.gov标识号:NCT03432260。

[0009] 迫切需要改进的治疗AH的方法。

### 发明内容

[0010] 本公开内容提供了多种治疗酒精性肝炎(AH)的方法。所述方法涉及施用有效量的5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐。在某些情况下,所述方法涉及施用有效量的5-胆甾烯-3,25-二醇,3 $\beta$ -硫酸酯或其盐。

[0011] 由于几个原因,本公开内容的结果是惊人的。例如,在某些实施方案中,本公开内容的低剂量是惊人的。此外,在某些实施方案中,低剂量频率是惊人的。此外,在某些实施方案中,在AH治疗中获得疗效的低剂量数目是惊人的。本公开内容的结果也是惊人的,其达到低剂量、低剂量频率和低剂量总数可以提供与皮质类固醇相似或更好的结果的程度,所

述皮质类固醇需要更大的剂量量、更频繁的给药和/或更高的剂量总数。此外,本公开内容还能够以在特定诊断标准(诸如末期肝病模型(MELD)评分和/或本文别处讨论的其它标准)为特征的AH患者中实现有效结果。

[0012] 本公开内容的其它方面:

[0013] 1. 治疗有需要的人受试者的酒精性肝炎的方法,所述方法包括以足以治疗酒精性肝炎的量向所述受试者施用5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐。

[0014] 2. 根据方面1所述的方法,其中所述施用包括施用在约1mg至约1000mg范围内的总量的25HC3S或其盐。

[0015] 3. 根据方面1或2所述的方法,其中所述施用包括施用在以下范围内的总量的25HC3S或其盐:(a) 约10mg/月至约500mg/月;或(b) 约10mg/月至约400mg/月。

[0016] 4. 根据方面1-3中任一个所述的方法,所述方法包括向所述人受试者施用以下的总量的25HC3S或其盐:(a) 约10mg/月至约400mg/月;或(b) 在1个月的时期中约10mg至约400mg;其中:

[0017] -所述总量足以治疗酒精性肝炎;

[0018] -所述总量以一个或多个分开的剂量施用,所述剂量包含至少第一剂量;和

[0019] -所述1个月的时期从开始施用所述第一剂量时测量。

[0020] 5. 方面2-4中任一个所述的方法,其中以1-15个分开的剂量施用所述总量。

[0021] 6. 方面2-4中任一个所述的方法,其中以1-5个分开的剂量施用所述总量。

[0022] 7. 方面2-4中任一个所述的方法,其中所述总量以一个剂量或以两个分开的剂量施用,优选地作为单剂量施用。

[0023] 8. 方面2-7中任一个所述的方法,其中所述总量是至少约20mg。

[0024] 9. 方面2-8中任一个所述的方法,其中所述总量不超过约300mg。

[0025] 10. 方面2-8中任一个所述的方法,其中所述总量不超过约200mg。

[0026] 11. 方面2-8中任一个所述的方法,其中所述总量不超过约140mg。

[0027] 12. 方面4-11中任一个所述的方法,其中所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐。

[0028] 13. 方面4-12中任一个所述的方法,其中所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约10mg至约120mg的25HC3S或其盐。

[0029] 14. 方面4-13中任一个所述的方法,其中所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约20mg至约100mg的25HC3S或其盐。

[0030] 15. 方面2-14中任一个所述的方法,其中以两个或更多个分开的剂量施用所述总量,所述剂量以在每天至每周1次范围内的剂量频率施用。

[0031] 16. 方面15所述的方法,其中所述剂量频率的范围为每2天1次至每周1次。

[0032] 17. 方面15所述的方法,其中所述剂量频率的范围为每2天1次至每5天1次。

[0033] 18. 方面15所述的方法,其中所述剂量频率的范围为每2天1次至每4天1次。

[0034] 19. 方面4所述的方法,其中:

[0035] -以一个剂量或以两个分开的剂量施用所述总量;

[0036] -所述一个剂量包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐;

[0037] -所述两个分开的剂量中的每个包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐;且

- [0038] -以在每2天1次至每4天1次范围内的剂量频率施用所述两个分开的剂量。
- [0039] 20. 方面19所述的方法,其中以—个剂量施用所述总量且其中所述—个剂量包含:  
(a) 约20mg至约40mg的25HC3S或其盐;或(b) 约80mg至约100mg的25HC3S或其盐;或(c) 约140mg至约160mg的25HC3S或其盐。
- [0040] 21. 方面19所述的方法,其中以两个分开的剂量施用所述总量且其中所述两个分开的剂量中的每个包含:(a) 约20mg至约40mg的25HC3S或其盐;或(b) 约80mg至约100mg的25HC3S或其盐;或(c) 约140mg至约160mg的25HC3S或其盐。
- [0041] 22. 方面4-21中任—个所述的方法,其中在所述时期施用的25HC3S或其盐的每千克的总量范围为约0.05mg/kg至约20mg/kg。
- [0042] 23. 方面22所述的方法,其中所述每千克的总量范围为约0.1mg/kg至约10mg/kg。
- [0043] 24. 方面22所述的方法,其中所述每千克的总量范围为约0.2mg/kg至约6mg/kg。
- [0044] 25. 方面22所述的方法,其中所述每千克的总量范围为约0.3mg/kg至约1.5mg/kg。
- [0045] 26. 方面1-25中任—个所述的方法,其中所述施用经胃肠外、静脉内、肌肉内或皮下进行。
- [0046] 27. 方面1-26中任—个所述的方法,其中所述施用通过注射进行。
- [0047] 28. 方面1-27中任—个所述的方法,其中以包含25HC3S或其盐和药学上可接受的载体的制剂施用所述25HC3S或其盐。
- [0048] 29. 方面1-28中任—个所述的方法,其中所述25HC3S或其盐包含25HC3S的盐,其中所述25HC3S的盐优选地是钠盐。
- [0049] 30. 方面4-29中任—个所述的方法,其中在不超过14天的施用时期中施用所述—个或多个分开的剂量。
- [0050] 31. 方面1-30中任—个所述的方法,其中所述人受试者具有至少11的末期肝病模型(MELD)评分。
- [0051] 32. 方面1-31中任—个所述的方法,其中所述人受试者具有在11-45范围内的MELD评分。
- [0052] 33. 方面1-32中任—个所述的方法,其中所述人受试者具有在15-40范围内的MELD评分。
- [0053] 34. 方面1-33中任—个所述的方法,其中所述人受试者具有至少20的MELD评分。
- [0054] 35. 方面1-34中任—个所述的方法,其中所述人受试者具有至少30的MELD评分。
- [0055] 36. 方面1-35中任—个所述的方法,其中所述人受试者具有至少32的Maddrey氏判别函数(MDF)。
- [0056] 37. 方面1-36中任—个所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于在发作的13周内发生的肝功能降低。
- [0057] 38. 方面1-36中任—个所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于在发作的10周内发生的肝功能降低。
- [0058] 39. 方面1-38中任—个所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于肝功能降低,使得与未患有酒精性肝炎的受试者相比,所述受试者表现出降低的25HC3S清除速率。
- [0059] 40. 方面39所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于肝功能降低,使得所述受试者表现出的25HC3S清除速率为未患有酒精性肝炎的受试者从血浆中的25HC3S清除速率

的50%或更低、40%或更低、30%或更低或25%或更低。

[0060] 41. 方面1-40中任一个所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于肝功能降低,使得与未患有酒精性肝炎的受试者相比,所述受试者表现出的施用后血浆中25HC3S的半衰期( $T_{1/2}$ )大至1.5倍或更多或大至2倍或更多。

[0061] 42. 方面1-41中任一个所述的方法,其中所述受试者表现出的施用后血浆中25HC3S的半衰期( $T_{1/2}$ )在约1.5小时至约6小时或约2小时至约5小时的范围内。

[0062] 43. 方面1-42中任一个所述的方法,其中所述受试者表现出在约500ng/mL至约10,000ng/mL、约600ng/mL至约7000ng/mL、或约700ng/mL至约5000ng/mL的范围内的25HC3S的 $C_{max}$ 。

[0063] 44. 方面1-43中任一个所述的方法,其中对于每100mg静脉内施用的25HC3S或其盐,所述受试者表现出在约500ng/mL至约10,000ng/mL、约600ng/mL至约7000ng/mL、或约700ng/mL至约5000ng/mL的范围内的25HC3S的 $C_{max}$ 。

[0064] 45. 方面1-44中任一个所述的方法,其中所述受试者表现出在约3000ng\*h/mL至约50,000ng\*h/mL、约4000ng\*h/mL至约40,000ng\*h/mL、或约5000ng\*h/mL至约30,000ng\*h/mL的范围内的25HC3S的 $AUC_{inf}$ 。

[0065] 46. 方面1-45中任一个所述的方法,其中对于每100mg静脉内施用的25HC3S或其盐,所述受试者表现出在约3000ng\*h/mL至约50,000ng\*h/mL、约4000ng\*h/mL至约40,000ng\*h/mL、或约5000ng\*h/mL至约30,000ng\*h/mL的范围内的25HC3S的 $AUC_{inf}$ 。

[0066] 47. 方面1-46中任一个所述的方法,其中所述受试者表现出在约10L至约50L、约15L至约45L、或约20L至约40L的范围内的25HC3S的分布容积。

[0067] 48. 方面1-47中任一个所述的方法,其中所述受试者表现出在约2L至约8L/h、约2.5L/h至约7.5L/h、或约3L/h至约7L/h的范围内的25HC3S的清除率。

[0068] 49. 方面1-48中任一个所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于在发作的13周内发生的肝功能损失。

[0069] 50. 方面1-48中任一个所述的方法,其中所述酒精性肝炎的特征在于在发作的10周内发生的肝功能损失。

[0070] 51. 一种5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐,其用在治疗有需要的人受试者的酒精性肝炎的方法中,其中所述方法如方面1-50中任一个所定义。

[0071] 52. 5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其盐在用于制备药物的方法中的用途,所述药物用在治疗有需要的人受试者的酒精性肝炎的方法中,其中所述方法如方面1-50中任一个所定义。

## 附图说明

[0072] 图1对比了标准护理治疗(左)和5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)治疗(右)。标准护理患者接受使用或不使用皮质类固醇的支持性治疗。25HC3S患者接受一个或两个剂量的25HC3S钠盐,每个剂量的量为30mg、90mg或150mg。

[0073] 图2描绘了患有中度酒精性肝炎和重度酒精性肝炎的受试者的25HC3S治疗方案的流程图。

[0074] 图3A描绘了患有中度AH的受试者中的25HC3S的平均血浆浓度。图3B描绘了患有中

度AH的受试者中的25HC3S的平均血浆浓度。

[0075] 图4A描绘了向患有中度酒精性肝炎和重度酒精性肝炎的受试者施用的25HC3S的C<sub>max</sub>的药代动力学参数。图4B描绘了向患有中度酒精性肝炎和重度酒精性肝炎的受试者施用的25HC3S的AUC的药代动力学参数。

[0076] 图5描绘了相对于患有酒精性肝炎的受试者,向健康受试者施用的25HC3S的药代动力学参数的对比。

[0077] 图6描绘了在第7天确定的Lille评分,其相对于施用了30mg、90mg或150mg 25HC3S的受试者的药代动力学参数AUC绘图。

## 具体实施方式

[0078] 本文描述了治疗酒精性肝炎(AH)的方法。所述方法包括使肝与25HC3S或其盐接触。所述接触通常涉及向人患者施用有效或足以治疗AH的量的25HC3S或其盐。

[0079] 如以上所讨论的,由于几个原因,本公开内容的结果是惊人的。例如,在某些实施方案中,本公开内容的低剂量是惊人的。此外,在某些实施方案中,低剂量频率是惊人的。此外,在某些实施方案中,在AH治疗中获得疗效的低剂量数目是惊人的。本公开内容的结果也是惊人的,其达到低剂量量、低剂量频率和低剂量总数可以提供与皮质类固醇相似或更好的结果的程度,所述皮质类固醇需要更大的剂量量、更频繁的给药和更高的剂量总数。此外,本公开内容还能够在以特定诊断标准(诸如MELD评分和/或本文别处讨论的其它标准)为特征的AH患者中实现有效结果。

[0080] 定义

[0081] 贯穿全文使用以下定义:

[0082] 本文中使用的“治疗”(treat、treatment、treating等)表示向人受试者施用25HC3S或其盐,所述人受试者:(1)已经表现出至少一种AH症状;和/或(2)被诊断为患有AH,例如由受过培训的临床专业人员诊断为患有AH;和/或(3)根据一种或多种体液(诸如血液)的实验室检验(例如,分子指标)或临床检验确定为患有AH。在某些实施方案中,通过肝组织活检诊断受试者患有AH。换言之,已在受试者中测量、检测或观察到至少一个已知与AH相关的参数。AH的“治疗”包括减轻或减弱、或在某些情况下完全根除至少一种AH症状,所述AH症状在25HC3S或其盐的施用之前或在施用时存在。在某些实施方案中,根据本公开内容治疗AH足以改善受试者中AH的实验室或临床指标,如下文更详细地描述。在某些情况下,受试者中AH的实验室或临床指标的改善使得受试者不再被认为患有AH。在一个实例中,主题方法足以使具有 $\geq 32$ 的评分的受试者的Maddrey判别函数(MDF)评分降低至 $< 32$ 的MDF评分。

[0083] “肝功能障碍”表示其中肝脏不执行其预期功能的状况或健康状态,例如其中测量出某些生物或分子指标在正常生理范围之外。肝功能代表在生理范围内肝脏的预期功能。本领域技术人员知道在医学检查期间肝脏的相应功能。肝功能障碍通常涉及一种临床综合征,其中任选地在没有解剖损伤存在下,在肝脏中发生进行性和潜在可逆的生理功能障碍。

[0084] “肝衰竭”表示达到这样程度的肝功能障碍:在没有外部临床干预的情况下,无法维持正常的体内稳态。

[0085] “急性肝功能障碍”表示快速地——在数天或数周内(例如,在26周内,在13周内,在10周内,在5周内,在4周内,在3周内,在2周内,在1周内,在5天内,在4天内,在3天内,或在

2天内)——通常在未患有预先存在的疾病的人中发生的肝功能降低。

[0086] “急性肝衰竭”表示快速地——在数天或数周内(例如,在26周内,在13周内,在10周内,在5周内,在4周内,在3周内,在2周内,在1周内,在5天内,在4天内,在3天内,或在2天内)——通常在未患有预先存在的疾病的人中发生的肝功能损失。在下面更详细地讨论急性肝衰竭。

[0087] “药学上可接受的”表示不干扰活性成分的生物活性的有效性且对其施用的宿主无毒的物质。

[0088] 患者群体

[0089] 酒精性肝炎的概述

[0090] 酒精性肝炎(AH)的范围可以从轻度肝炎(实验室检验异常是疾病的唯一指征)到重度肝功能障碍,并伴有并发症诸如黄疸(胆红素滞留导致的皮肤发黄)、肝性脑病(肝衰竭导致的神经功能障碍),腹水(腹部积液)、出血性食管静脉曲张(食管中的静脉曲张)、异常凝血和昏迷。在某些情况下,患者在前8周内出现黄疸,诸如在前7周内,诸如在前6周内,诸如在前5周内,诸如在前4周内,诸如在前3周内,诸如在前2周内,且包括患者在前一周内黄疸发作的情况。如果患者停止饮酒,AH通常是可逆的,但肝炎通常需要几个月才能消退。AH可以导致肝瘢痕形成和肝硬化。肝组织学的典型发现包括肝细胞坏死和气球样变性,以及酒精性Mallory氏透明体(细胞中间丝蛋白的异常聚集,指示纤维化)。胆汁淤积通常是明显的。根据Maddrey氏判别函数(MDF)(基于胆红素和凝血酶原时间)、Glasgow酒精性肝炎评分(基于年龄、白细胞计数、尿素、凝血酶原时间和胆红素)或末期肝病模型(MELD)评分(基于肌酐、胆红素和凝血酶原时间国际标准化比率(INR)),可以将疾病的严重程度分类(Lucey等人,N.Engl.J.Med.,360(26),2758-2769(2009);Vergis等人,Gastroenterology,152(5):1068-1077(2017))。当MDF>32时,AH被归类为重度。

[0091] 酒精摄入

[0092] 在某些情况下,在最少6个月的时期内,患者具有>40g/天(在女性中)或>60g/天(在男性中)的重度酒精滥用史,例如,在黄疸发作前戒酒<60天(例如,<8周)。多年过度酒精摄入可以导致酒精性肝病和AH。在某些情况下,过度酒精摄入涉及>80g/天(对于男性)或>60g/天(对于女性)的酒精摄入。因此,一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗摄入过量酒精的男性或女性受试者中的AH,其中男性受试者每天摄入>80g酒精或女性受试者每天摄入>60g酒精。在其它实施方案中,本公开内容涉及使用25HC3S或其盐治疗或减轻具有过量饮酒史的男性或女性受试者中的AH,诸如受试者已经经历一次或多次这样的情况:其中受试者在6个月或更长时间内平均每天摄入40g或更多。在某些实施方案中,受试者已经经历一次或多次这样的情况:其中受试者在6个月或更长时间内平均每天摄入60g或更多。

[0093] 胆红素

[0094] AH的特征是胆红素升高,这反映了在没有胆道阻塞的情况下肝脏代谢功能受损。在某些情况下,患者具有>3mg/dL的血清胆红素。因此,一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗或减轻在施用25HC3S或其盐之前具有>50 $\mu$ mol/L(诸如>60 $\mu$ mol/L或>80 $\mu$ mol/L)的血清胆红素水平的受试者中的AH症状。在某些情况下,要治疗的患者具有在约2mg/dL至50mg/dL(诸如约3mg/dL至约40mg/dL或约4mg/dL至约30mg/dL)范围内的胆红素水平。在某些情况下,要治疗的患者被确定为具有>8mg/dL的胆红素水平。

[0095] 在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的血清胆红素。可以使用任何便利的方案,诸如用比色分析测定或荧光分析确定患者的血清胆红素。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的血清胆红素。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天,确定患者的血清胆红素。

[0096] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或更多个周期,诸如3个或更多个周期,诸如4个或更多个周期,且包括5个或更多个周期)之后,确定患者的血清胆红素。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定血清胆红素或在其后的预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确定血清胆红素。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量的同一天的某个时间确定患者的血清胆红素。在某些情况下,所述患者的胆红素突然升高,例如,在8周内升高 $\geq 3\text{mg/dL}$ 。在某些情况下,本发明的方法足以降低受试者的血清胆红素,诸如通过使受试者中的血清胆红素降低 $1\text{mg/dL}$ 或更多,诸如 $2\text{mg/dL}$ 或更多,且包括 $3\text{mg/dL}$ 或更多。在某些情况下,在受试者表现出胆红素突然升高的情况下,本发明的方法足以使胆红素升高降低升高的量,诸如 $1\text{mg/dL}$ 或更多,诸如 $2\text{mg/dL}$ 或更多,且包括 $3\text{mg/dL}$ 或更多。在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的血清胆红素相比,主题方法足以使患者中的血清胆红素(例如,在治疗起始后7天或28天)降低10%或更多,诸如15%或更多,诸如20%或更多,诸如25%或更多,诸如30%或更多,诸如35%或更多,诸如40%或更多,诸如45%或更多,且包括50%或更多。

[0097] MELD

[0098] 末期肝病模型(MELD)是一种用于评估肝病严重程度的评分系统。MELD评分增加反映更大的死亡风险,而MELD评分下降反映风险降低。MELD使用患者的血清胆红素、血清肌酐和凝血酶原时间国际标准化比率(INR)的值来预测存活,并根据以下公式计算:

[0099] 
$$\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{血清胆红素 (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{血清肌酐 (mg/dL)}] + 6.43$$

[0100] 在某些情况下,所述患者具有在约11至约40范围内的MELD评分,诸如在约11至约35、约11至约33或约21至约30范围内的MELD评分。在某些情况下,所述患者具有 $\geq 11$ ,诸如 $\geq 15$ 或 $\geq 21$ 的MELD评分。在某些情况下,所述患者具有 $< 35$ ,诸如 $< 30$ 、 $< 25$ 、 $< 20$ 或 $< 15$ 的MELD评分。因此,一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,其中所述受试者的特征在于在施用25HC3S或其盐之前在约11至约30或约21至约30范围内的MELD评分。

[0101] 在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的MELD评分。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的MELD评分。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天确定患者的MELD评分。

[0102] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或更多

个周期,诸如3个或更多个周期,诸如4个或更多个周期,且包括5个或更多个周期)以后确定患者的MELD评分。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定MELD评分或在其后的预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确定MELD评分。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量同一天的某个时间确定患者的MELD评分。

[0103] 在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的MELD评分相比,主题方法足以使患者所表现出的MELD评分(例如,在治疗起始后7天或28天)降低5%或更多,诸如10%或更多,诸如15%或更多,且包括20%或更多。

[0104] MDF

[0105] Maddrey判别函数(MDF)是一种用于评价AH的严重程度和预后的模型。MDF评分是一种统计模型,其可用于预测受试者的短期预后,尤其是在30或90天内的死亡率。32或更大的评分(重度酒精性肝炎(SAH))意味着差结果,其中30天死亡率在35%到45%的范围内。相反,<32的MDF确定出具有轻度/中度AH的那些,在支持性护理的情况下具有低的、但非零的死亡率风险。

[0106] 根据下式计算MDF:

[0107] 
$$\text{MDF} = 4.6 \times (\text{凝血酶原时间 (PT)}_{\text{患者}} - \text{PT}_{\text{对照}}) + \text{血清胆红素 } (\mu\text{mol/L}) / 17.1$$

[0108] 因此,一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,其中所述受试者的特征在于在施用25HC3S或其盐之前 $\geq 32$ 的MDF评分。因而,在某些情况下,所述患者具有 $\geq 32$ 的MDF评分。在其它情况下,所述患者具有<32的MDF评分。

[0109] 在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的MDF评分。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的MDF评分。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天确定患者的MDF评分。

[0110] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或更多个周期,诸如3个或更多个周期,诸如4个或更多个周期,且包括5个或更多个周期)以后确定患者的MDF评分。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定MDF评分或在其后预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确定MDF评分。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量同一天的某个时间确定患者的MDF评分。

[0111] 在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的MDF评分相比,主题方法足以使患者所表现出的MDF评分(例如,在治疗起始后7天或28天)降低5%或更多,诸如10%或更多,诸如15%或更多,且包括20%或更多。

[0112] 在一个实施方案中,提供了使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,其中所述受试者的特征在于在施用25HC3S或其盐之前 $\geq 32$ 的MDF评分和<25的MELD评分。在某

些情况下,本发明的方法足以使受试者的MDF评分降低1或更多,诸如2或更多,且包括5或更多。在某些情况下,本发明的方法足以使具有 $\geq 32$ 的评分的受试者的MDF评分降低至 $< 32$ 的MDF评分。

[0113] ABIC

[0114] 虽然MDF在1个月时具有预测性,但在中期和长期则不太准确。MELD评分和最近验证的年龄、血清胆红素、INR和血清肌酐(ABIC)评分通过强调肾功能受损来提供更细致的生存预测,并且可以在不同的时间点进行计算。 $> 9$ 的ABIC评分指示高死亡率风险,6.71-9指示中等死亡率风险,且 $< 6.71$ 指示低死亡率风险。因此,在某些情况下,所述患者具有 $> 9$ 或6.71-9的ABIC评分。

[0115] 在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的ABIC评分。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的ABIC评分。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天确定患者的ABIC评分。

[0116] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或多个周期,诸如3个或多个周期,诸如4个或多个周期,且包括5个或多个周期)以后确定患者的ABIC评分。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定ABIC评分或在其后的预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确定ABIC评分。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量同一天的某个时间确定患者的ABIC评分。

[0117] 在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的ABIC评分相比,主题方法足以使患者所表现出的ABIC评分(例如,在治疗起始后7天或28天)降低5%或更多,诸如10%或更多,诸如15%或更多,且包括20%或更多。

[0118] Glasgow AH评分

[0119] Glasgow酒精性肝炎评分(GAHS)可以用于确定处于死亡风险中的患者(Forrest等人, Gut, 56:1743-1746(2007))。9或更高的评分确定出死亡风险最大的患者。

[0120] 在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的GAHS。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的GAHS。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天确定患者的GAHS。

[0121] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或多个周期,诸如3个或多个周期,诸如4个或多个周期,且包括5个或多个周期)以后确定患者的GAHS。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定GAHS或在其后的预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确

定GAHS。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量同一天的某个时间确定患者的GAHS。

[0122] 在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的GAHS相比,主题方法足以使患者所表现出的GAHS(例如,在治疗起始后7天或28天)降低5%或更多,诸如10%或更多,诸如15%或更多,且包括20%或更多。

[0123] 因此,本公开内容的一个方面是改善GAHS评分。一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,其中所述受试者的特征在于,与第一次施用25HC3S或其盐之前相比,至少7天、至少14天、至少21天、至少28天、至少42天或至少90天降低的GAHS评分。另一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,其中所述受试者的特征在于,与第一次施用25HC3S或其盐之前相比,至少7天、至少14天、至少21天、至少28天、至少42天或至少90天降低的GAHS评分。

[0124] Lille

[0125] Lille评分预测AH患者的死亡率。根据下式计算Lille评分:

[0126]  $\text{Exp}(-R) / [1 + \text{exp}(-R)]$

[0127] 其中

[0128]  $R = [3.19 - (0.101 * \text{年龄})] + (1.47 * \text{在基线处的白蛋白 (g/dL)}) + [0.28215 * (\text{在基线处的胆红素} - \text{在第8天的胆红素 (mg/dL)})] - [0.206 * (\text{如果在基线处肌酸酐} \geq 1.3 \text{mg/dL})] - [0.11115 * \text{胆红素基线 (mg/dL)}] - (0.0096 * \text{在基线处的凝血酶原时间 (秒)})$

[0129] 因此,本公开内容的一个方面是改善Lille评分。一个实施方案是使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,且其中所述受试者的特征在于在第一次施用25HC3S或其盐以后7天降低的Lille评分。在另一个实施方案中,提供了使用25HC3S或其盐治疗或减轻受试者中的AH症状,包括施用25HC3S或其盐,且其中所述受试者的特征在于在第一次施用25HC3S或其盐以后7天降低的Lille评分。在某些情况下,在第一次施用25HC3S或其盐以后7天,所述患者具有<0.45的Lille评分。

[0130] MELD+Lille

[0131] Louvet等人将静态和动态模型组合起来以增强AH预测,证实了MELD+Lille的联合效应模型优于其它组合,因此,具有MELD 21和Lille 0.45的患者在2个月时的死亡风险比具有MELD 21和Lille 0.16的患者高至1.9倍(23.7%相对于12.5%)。因此,在某些情况下,受试者通过使用MELD+Lille的联合效应模型被诊断为患有AH。

[0132] 在某些情况下,已经通过使用酒精性肝炎组织学评分(AHHS)将受试者诊断为患有AH。AAHS基于四种组织学参数:纤维化程度、中性粒细胞浸润程度、胆红素淤积(bilirubinostasis)的类型和巨线粒体的存在。

[0133] 在某些情况下,所述患者具有的天冬氨酸氨基转移酶(AST)>丙氨酸转氨酶(ALT),但是小于300IU/L。在某些情况下,所述患者具有的AST>50,AST/ALT>1.5,且二者值<400IU/L。

[0134] 在某些实施方案中,所述受试者具有50-400IU/L的天冬氨酸氨基转移酶(AST)。在某些实施方案中,所述受试者具有小于400IU/L,诸如390IU/L或更低,诸如380IU/L或更低,诸如370IU/L或更低,诸如360IU/L,且包括350IU/L的丙氨酸转氨酶(ALT)。在某些实施方案中,所述受试者具有的AST大于ALT,诸如其中AST与ALT之比(即,AST/ALT)是1.05或更大,诸

如1.1或更大,诸如1.15或更大,诸如1.2或更大,诸如1.25或更大,诸如1.3或更大,诸如1.35或更大,诸如1.4或更大,诸如1.45或更大,且包括1.5或更大(例如,优选地其中大于1.5的AST/ALT)。例如,在某些实施方案中,所述受试者可以具有这些特征中的两个或更多的组合,诸如50-400IU/L的AST,小于400IU/L的ALT,和大于1.5的AST/ALT。此外,患者可能还具有一个或多个额外的临床特征,例如在前8周内黄疸发作,血清总胆红素>3.0mg/dL, Maddrey氏判别函数 $\geq 32$ (假设对照凝血酶原时间为12秒)和/或MELD评分为21-30。

[0135] 在某些情况下,所述患者具有在约1g/dL至约5g/dL范围内,诸如约1g/dL至约4g/dL或约2g/dL至约3g/dL的白蛋白水平。

[0136] 在某些情况下,所述患者具有在约10秒至约30秒范围内,诸如约11秒至约25秒或约15秒至约25秒的凝血酶原时间国际标准化比率(INR)。在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的凝血酶原时间国际标准化比率(INR)。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的凝血酶原时间国际标准化比率。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天确定患者的凝血酶原时间国际标准化比率。

[0137] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或更多周期,诸如3个或更多周期,诸如4个或更多周期,且包括5个或更多周期)以后确定患者的凝血酶原时间国际标准化比率。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定凝血酶原时间国际标准化比率,或在其后的预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确定凝血酶原时间国际标准化比率。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量同一天的某个时间确定患者的凝血酶原时间国际标准化比率。

[0138] 在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的凝血酶原时间国际标准化比率相比,主题方法足以使患者所表现出的凝血酶原时间国际标准化比率(例如,在治疗起始后7天或28天)降低5%或更多,诸如10%或更多,诸如15%或更多,且包括20%或更多。

[0139] 在某些情况下,所述患者具有在约0.2mg/dL至约3mg/dL范围内,诸如约0.4mg/dL至约2.5mg/dL或约0.6mg/dL至约2mg/dL的血清肌酸酐水平。在某些实施方案中,方法包括确定要治疗的患者的血清肌酸酐水平。在这些实施方案中,可以在根据主题方法治疗患者之前10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间,确定患者的血清肌酸酐水平。在某些实施方案中,在根据本文所述的方法治疗患者前一天确定患者的血清肌酸酐水平。

[0140] 在某些情况下,方法包括在一个或多个根据主题方法的治疗周期(诸如2个或更多周期,诸如3个或更多周期,诸如4个或更多周期,且包括5个或更多周期)以后确定患者的血清肌酸酐水平。在这些实施方案中,可以在25HC3S或其盐的最后一次施用剂量以后立即确定血清肌酸酐水平,或在其后的预定的时间,诸如在25HC3S或其盐的最后一次施

用剂量以后5分钟或更长时间,诸如10分钟或更长时间,诸如15分钟或更长时间,诸如30分钟或更长时间,诸如60分钟或更长时间,诸如2小时或更长时间,诸如6小时或更长时间,且包括12小时或更长时间确定血清肌酸酐水平。在某些实施方案中,在与25HC3S或其盐的最后一次施用剂量同一天的某个时间确定患者的血清肌酸酐水平。

[0141] 在某些实施方案中,与在如本文所述用25HC3S或其盐治疗之前确定的血清肌酸酐水平相比,主题方法足以使患者的血清肌酸酐水平(例如,在治疗起始后7天或28天)降低2%或更多,诸如5%或更多,诸如10%或更多,且包括15%或更多。

[0142] 在某些情况下,所述患者患有表现为慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure(ACLF))的急性AH。

[0143] 在某些情况下,已经基于细胞角蛋白-18(CK-18)的循环片段和Mallory-Denk体的主要组分(称为M65和M30)诊断受试者患有AH。

[0144] 鉴于以上,AH的诊断(即,确定经历AH且可以从本发明的方法的实施中受益的受试者)通常基于体检、实验室发现、患者病史和既往医疗史,以确定例如精神状态变化、凝血病、发病速度、以及没有已知的既往肝病。在某些情况下,AH患者可能患有其它既往肝病,诸如胆汁淤积性肝病、自身免疫性肝病、活动性病毒性肝炎、威尔森氏病或其它并非酒精摄入引起的肝病。

[0145] “快速”的定义取决于所使用的特定惯例。存在不同的细分,其基于从首次肝脏症状发作到脑病发作的时间。在某些情况下,“AH”涉及在任何肝脏症状发作的26周内发生脑病、黄疸或胆红素升高至 $>3\text{mg/dL}$ 。这又细分为:“暴发性肝衰竭”,其要求在8周内发生脑病、黄疸或胆红素升高至 $>3\text{mg/dL}$ ;和“亚暴发性”肝衰竭,其描述了在肝脏症状出现8周后但26周前发生脑病、黄疸或胆红素升高至 $>3\text{mg/dL}$ 。在其它情况下,“超急性”肝衰竭的特征可以是在肝脏症状出现后7天内发病,“急性”肝衰竭是在肝脏症状出现后7至28天之间发病,“亚急性”肝衰竭是在肝脏症状出现后28天至24周之间发病。通过这些标准中的任一项确定为经历急性肝衰竭的受试者可以用本文所述的方法治疗。

[0146] 在某些方面,通过本文所述方法治疗的受试者群体可以具有或不具有高胆固醇水平的症状和/或诊断为具有高胆固醇水平(高胆固醇血症,例如,在约 $200\text{mg/dl}$ 或更高的范围内的血清中的胆固醇水平),或诊断为患有与高胆固醇水平相关的病症,例如,高脂血症、动脉粥样硬化、心脏病、中风、阿尔茨海默氏病、胆石疾病、胆汁淤积性肝病等。在某些方面,通过本文所述方法治疗的受试者群体不具有高胆固醇水平的症状和/或未被诊断为具有高胆固醇水平(高胆固醇血症,例如,在约 $200\text{mg/dl}$ 或更高范围内的血清中的胆固醇水平),或未被诊断为患有与高胆固醇水平相关的病症,例如,高脂血症、动脉粥样硬化、心脏病、中风、阿尔茨海默氏病、胆石疾病、胆汁淤积性肝病等。

[0147] 施用的描述

[0148] 所述方法的实施通常包括:确定患有AH的患者,和通过适当的途径以可接受的形式施用25HC3S或其盐。要施用的确切总量(例如,在1个月的时期中)可以随个体患者的年龄、性别、体重和总体健康状况以及疾病的精确病因而变化。

[0149] 在某些实施方案中,向患者施用的25HC3S或其盐的总量令人惊讶地低。施用的总量(例如,在1个月的时期中)通常在每千克体重约 $0.01\text{mg/kg}$ 至约 $50\text{mg/kg}$ ,更通常约 $0.05\text{mg/kg}$ 至约 $20\text{mg/kg}$ ,诸如约 $0.1\text{mg/kg}$ 至约 $10\text{mg/kg}$ ,约 $0.2\text{mg/kg}$ 至约 $6\text{mg/kg}$ ,约 $0.2\text{mg/}$

kg至约2mg/kg,或约0.3mg/kg至约1.5mg/kg的25HC3S或其盐的范围内。

[0150] 总量通常范围为约1mg至约1000mg的25HC3S或其盐。在某些实施方案中,在所述方法中向患者施用的25HC3S或其盐的总量(例如,在1个月的时期中)为约10mg至约500mg。通常,在某些实施方案中,在所述方法中向患者施用的25HC3S或其盐的总量(例如,在1个月的时期中)为约10mg至约400mg。例如,在某些实施方案中,所述总量是至少约20mg。在某些实施方案中,所述总量是不超过约300mg,诸如不超过约200mg,或甚至不超过约140mg。施用的总量的特定实例包括约10mg至约500mg,约10mg至约400mg,约20mg至约300mg,约20mg至约200mg,和约20mg至约140mg。总量将随施用途径、生物利用度和施用的特定制剂而变化。例如,对于静脉内施用,本文所述的总量可能是特别有用的。

[0151] 在某些实施方案中,低剂量数目是惊人的(包括但不限于当通过静脉内施用来施用25HC3S或其盐时)。在这方面,在所述方法中施用的25HC3S或其盐的总量可以以一个剂量或在一个时间段(诸如一个月的时期)内以多个分开的剂量施用。在某些实施方案中,以1-15个分开的剂量,例如,以1-5个分开的剂量,诸如以一个剂量或以两个分开的剂量施用所述总量。在某些实施方案中,以单剂量施用所述总量。在其它实施方案中,以两个分开的剂量施用所述总量。在本文描述的所有方法中,施用的总量包含至少第一剂量(当以单剂量施用所述总量时,该第一剂量为单剂量,但在其它实施方案中为第一剂量,随后至少一个其它剂量)。

[0152] 在某些实施方案中,所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约10mg至约200mg的25HC3S或其盐。例如,在某些实施方案中,所述一个或多个分开的剂量中的至少一个且优选每个包含约10mg至约120mg的25HC3S或其盐,诸如约20mg至约100mg的25HC3S或其盐。具体示例性剂量量包括以下剂量:(a)约20mg至约40mg的25HC3S或其盐(诸如约30mg);或(b)约80mg至约100mg的25HC3S或其盐(诸如约90mg);或(c)约140mg至约160mg的25HC3S或其盐(诸如约150mg)。在某些实施方案中,特别有用的剂量量可以是以上(a)或(b)。在某些实施方案中,用于这样的剂量量的分开的剂量的特别有用的数目可以是一个剂量(即,单剂量)或两个分开的剂量。

[0153] 在某些实施方案中,低给药频率是惊人的。例如,在某些实施方案中,以两个或更多个分开的剂量施用所述总量,所述剂量以在每天1次至每周1次,诸如每2天1次至每周1次,例如每2天1次至每5天1次,或每2天1次至每4天1次范围内的剂量频率施用。这样的剂量频率的一个实例是约每3天施用1次。例如,当分开的剂量的总数为2时,可以在第一剂量后1天至1周、2天至1周、2天至5天、2天至4天或约3天施用第二剂量。

[0154] 在某些实施方案中,在一个施用时期(是指在其中进行25HC3S或其盐的实际施用的时期)内施用一个或多个分开的剂量。例如,当方法包括在从第一剂量施用开始测量的1个月的时期中施用总量时,则施用时期可以小于1个月的时期。因此,在某些实施方案中,施用时期之后是“非施用时期”,在此期间不施用25HC3S或其盐,使得施用时期和非施用时期总计为1个月的时期。在某些这样的实施方案中,施用不超过21天,诸如不超过14天,例如,不超过7天或不超过5天。

[0155] 鉴于以上,在1个月的时期中施用的25HC3S或其盐的总量可以在约0.01mg/kg/月至约50mg/kg/月的范围内,更通常约0.05mg/kg/月至约20mg/kg/月,诸如约0.1mg/kg/月至约10mg/kg/月,例如约0.2mg/kg/月至约6mg/kg/月,或约0.3mg/kg/月至约1.5mg/kg/月的

范围内。在1个月的时期中施用的25HC3S或其盐的总量可以在约1mg/月至约1000mg/月、约5mg/月至约600mg/月、约10mg/月至约400mg/月、约20mg/月至约300mg/月、约20mg/月至约200mg/月、或约20mg/月至约140mg/月的范围内。

[0156] 本公开内容的化合物的施用可以是间歇性的,或以逐渐或连续、恒定或受控制的速率施用。

[0157] 施用可以通过任何途径,诸如胃肠外施用,包括静脉内、肌肉内和/或皮下注射。施用途径将取决于所治疗的病症的性质,例如,肝损伤和/或肝衰竭的类型或程度。例如,为了在出现明显肝功能障碍或衰竭之前实现快速治疗,通过静脉内注射给药可以是优选的。因此,当损伤已经发生时,尤其是当诊断出急性器官衰竭时,施用途径通常是胃肠外或静脉内,以加快25HC3S或其盐的递送。

[0158] 25HC3S可以以纯形式或以包含合适的赋形剂(通常被称作“载体”)等的药学上可接受的制剂或作为药学上可接受的盐(例如,碱金属盐诸如钠、钾、钙或锂盐、铵等)或其它复合物施用。例如,可以优选利用25HC3S的盐;25HC3S的钠盐是一种示例性的这样的盐。应当理解,药学上可接受的制剂包括常规用于制备可注射剂型的液体材料。25HC3S或其盐通常作为适合注射和/或静脉内施用的液体组合物来施用。也可以制备适合在施用前溶解或悬浮在液体中的固体形式。

[0159] 活性成分可以与药学上可接受的且与活性成分相容的赋形剂(例如,药学上和生理上可接受的载体)混合。合适的赋形剂包括,例如,水、盐水(氯化钠)、环糊精(例如,羟丙基- $\beta$ -环糊精)、葡萄糖(dextrose)、甘油、乙醇等或它们的组合。此外,组合物可以含有少量辅助物质诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂(例如,磷酸盐缓冲液)等。水可以用作制备组合物(例如,可注射组合物)的载体,其还可以包括常规缓冲液和使组合物等渗的试剂。其它可能的添加剂和其它材料(优选地公认为安全的[GRAS]那些)包括:表面活性剂(**TWEEN®**、油酸等);溶剂、稳定剂、赋形剂和包封剂(乳糖、脂质体等)。也可以使用防腐剂诸如对羟基苯甲酸甲酯或苯扎氯铵。本公开内容的组合物可以含有任何这样的额外成分,从而以适合预期施用途的形式提供组合物。此外,可以用水性或油基溶媒配制化合物。

[0160] 取决于制剂,预期25HC3S或其盐将以组合物的约1重量%至约99重量%存在,且作为溶媒的“载体”将占组合物的约1重量%至约99重量%。本公开内容的药物组合物可以包括任何合适的药学上可接受的添加剂或辅料,只要它们不妨碍或干扰25HC3S或其盐的治疗效果。

[0161] 在某些情况下,所述酒精性肝炎的特征在于肝功能降低,使得与不具有酒精性肝炎的受试者相比,所述受试者表现出降低的25HC3S清除速率。在某些情况下,所述酒精性肝炎的特征在于肝功能降低,使得所述受试者表现出的25HC3S清除速率为未患有酒精性肝炎的受试者对25HC3S的清除速率的50%或更低、40%或更低、30%或更低或25%或更低。在一种示例性但非限制性的情况下,未患有酒精性肝炎的受试者对25HC3S的清除速率(与它相比在患有酒精性肝炎的受试者中测量出降低的清除速率)被认为是25L/h(即,本发明受试者表现出小于25L/h的25HC3S清除速率,例如50%或更低,40%或更低,30%或更低,或25%,或小于25L/h)。

[0162] 在某些情况下,所述酒精性肝炎的特征在于肝功能降低,使得与未患有酒精性肝炎的受试者相比,所述受试者表现出的施用后血浆中25HC3S的半衰期( $T_{1/2}$ )大至1.5倍或更

多或大至2倍或更多。在一种示例性但非限制性的情况下,未患有酒精性肝炎的受试者的半衰期(与它相比在患有酒精性肝炎的受试者中测量出更大的半衰期)被认为是1.6小时(即,本发明受试者表现出大于1.6小时,诸如大至1.5倍或更多,或大2至倍或更多的半衰期)。在某些情况下,达到最大药物浓度的时间( $T_{max}$ )是在输注(例如,2小时输注)结束时。在某些实施方案中,25HC3S或其盐的半衰期( $t_{1/2}$ )范围为约4至约6小时。在某些情况下,受试者表现出在约1.5小时至约6小时或约2小时至约5小时的范围内的施用后25HC3S半衰期( $T_{1/2}$ )。

[0163] 在某些情况下,25HC3S或其盐的平均清除率是约5L/h至约7L/h。在某些情况下,受试者表现出在约2L至约8L/h、约2.5L/h至约7.5L/h、或约3L/h至约7L/h的范围内的25HC3S清除率。

[0164] 在某些情况下,所述受试者表现出在约10L至约50L、约15L至约45L、或约20L至约40L的范围内的25HC3S的分布容积。在某些情况下,所述受试者表现出的分布容积低于未患有酒精性肝炎的受试者表现出的25HC3S的分布容积(其可以例如被视为55L)-例如90%或更低、80%或更低、70%或更低、或60%或更低)。

[0165] 在某些情况下,所述受试者表现出在约500ng/mL至约10,000ng/mL、约600ng/mL至约7000ng/mL、或约700ng/mL至约5000ng/mL的范围内的25HC3S的 $C_{max}$ 。例如,在某些情况下,对于每100mg静脉内施用的25HC3S或其盐,所述受试者表现出在约500ng/mL至约10,000ng/mL、约600ng/mL至约7000ng/mL或约700ng/mL至约5000ng/mL的范围内的25HC3S的 $C_{max}$ 。

[0166] 在某些情况下,所述受试者表现出在约3000ng\*h/mL至约50,000ng\*h/mL、约4000ng\*h/mL至约40,000ng\*h/mL、或约5000ng\*h/mL至约30,000ng\*h/mL的范围内的25HC3S的AUCinf。例如,在某些情况下,对于每100mg静脉内施用的25HC3S或其盐,所述受试者表现出在约5000ng\*h/mL至约30,000ng\*h/mL或约6000ng\*h/mL至约20,000ng\*h/mL的范围内的25HC3S的AUCinf。

[0167] 在一个实施方案中,将25HC3S或其盐用于治疗或减轻受试者中的AH症状,其中与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比,所述受试者在第一次施用25HC3S或其盐后90天具有降低的死亡风险。在某些实施方案中,与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比,在第一次施用25HC3S或其盐后90天死亡风险降低了5%或更多,诸如10%或更多,诸如25%或更多,诸如50%或更多,诸如75%或更多,诸如90%或更多,且包括其中与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比所述受试者在第一次施用25HC3S或其盐后90天死亡风险降低了99%或更多的情况。

[0168] 在一个实施方案中,将25HC3S或其盐用于治疗或减轻受试者中的AH症状,其中与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比,所述受试者在第一次施用25HC3S或其盐后28天具有降低的死亡风险。在某些实施方案中,与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比,在第一次施用25HC3S或其盐后28天死亡风险降低了5%或更多,诸如10%或更多,诸如25%或更多,诸如50%或更多,诸如75%或更多,诸如90%或更多,且包括其中与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比所述受试者在第一次施用25HC3S或其盐后90天死亡风险降低了99%或更多的情况。

[0169] 在某些实施方案中,与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比,本公开内容的方法和组合物足以减少住院治疗的持续时间。在某些情况下,主题方法和组合物足以使住院治

疗减少,诸如1%或更多,诸如2%或更多,诸如3%或更多,诸如4%或更多,诸如5%或更多,诸如6%或更多,诸如7%或更多,诸如8%或更多,诸如9%或更多,诸如10%或更多,诸如11%或更多,诸如12%或更多,诸如13%或更多,诸如14%或更多,诸如15%或更多,诸如16%或更多,诸如17%或更多,诸如18%或更多,诸如19%或更多,诸如20%或更多,诸如25%或更多,诸如30%或更多,诸如35%或更多,且包括使住院治疗的持续时间减少40%或更多。

[0170] 在某些实施方案中,与没有接受25HC3S或其盐的受试者相比,本公开内容的方法和组合物足以减少重症监护病房治疗的持续时间。在某些情况下,主题方法和组合物足以使重症监护病房治疗的持续时间减少,诸如1%或更多,诸如2%或更多,诸如3%或更多,诸如4%或更多,诸如5%或更多,诸如6%或更多,诸如7%或更多,诸如8%或更多,诸如9%或更多,诸如10%或更多,诸如11%或更多,诸如12%或更多,诸如13%或更多,诸如14%或更多,诸如15%或更多,诸如16%或更多,诸如17%或更多,诸如18%或更多,诸如19%或更多,诸如20%或更多,诸如25%或更多,诸如30%或更多,诸如35%或更多,且包括使重症监护病房治疗的持续时间减少40%或更多。

[0171] 将通过以下实施例进一步举例说明本发明。这些实施例是非限制性的,且不限本发明的范围。除非另外说明,否则在实施例中呈现的所有百分比、份数等是按重量计。

[0172] 实施例

[0173] 实施例1

[0174] 如以下更详细地描述的,共有19位患者被招募进开放标签2a期多中心试验,其中15位患者具有 $\geq 32$ 的Maddrey氏判别函数(MDF)(重度酒精性肝炎(SAH)),12位具有在21-30之间的MELD评分,且11位具有 $> 8\text{mg/dL}$ 的基线血清胆红素水平。所有患者在第1天和第4天(如果仍住院)接受静脉内输注的25HC3S(30、90或150mg),并随访28天。最终招募的19位患者包括:8位患者(4位中度和4位重度)给药30mg,7位患者(3位中度和4位重度)给药90mg,4位患者(4位重度)给药150mg。

[0175] 方法:

[0176] 研究药物25HC3S钠盐溶液含有:

[0177] ● 30mg/mL 25HC3S钠盐;

[0178] ● 240mg/mL羟丙基- $\beta$ -环糊精;和

[0179] ● 50mmol磷酸盐缓冲液

[0180] 将25HC3S钠盐溶液在100mL 5%葡萄糖或0.9%

[0181] 氯化钠输注溶液中稀释:

[0182] ● 剂量1:30mg 25HC3S钠盐在100mL 5%葡萄糖或0.9%氯化钠中

[0183] ● 剂量2:90mg 25HC3S钠盐在100mL 5%葡萄糖或0.9%氯化钠中

[0184] ● 剂量3:150mg 25HC3S钠盐在100mL 5%葡萄糖或0.9%氯化钠中

[0185] 通过历时2小时的缓慢静脉内输注(50mL/h)施用25HC3S钠盐,直到在第1天和第4天施用全部剂量。如果患者在第二剂量之前符合出院标准,则患者只接受一个剂量,而不是两个剂量。

[0186] 研究程序该研究分两部分进行。部分A包括MELD评分为11-20的患者(中度AH患者),部分B包括MELD评分为21-30分的患者。施用的25HC3S钠盐的剂量为30

[0187] mg和90mg(对于部分A)和30mg、90mg和150mg

[0188] (对于部分B),每个部分的每个剂量组有4位患者(例外是部分A的90mg组群中只有3位患者)。所有患者随访至第28天。

[0189] 该研究在4位中度AH患者(部分A)中以30mg

[0190] 剂量水平开始。在完成给药后,剂量递增委员会(DEC)审查了来自所有4位患者的安全性、耐受性和药代动力学(PK)数据,并确定继续以相同剂量水平(30mg)向4位重度AH患者(部分B)给药是安全的,以及将中度患者(部分A)的剂量水平增加至90mg是安全的。

[0191] 然后在部分B中进行相同的剂量递增程序,直到所有4位患者接受150mg剂量。

[0192] 研究的流程图如图2所示。每个剂量组群招募了最多4位受试者。研究受试者接受最多2个剂量的25HC3S钠盐。第一剂量在第1天施用,且如果仍然住院,第二剂量在第4天施用。在以下时间收集药代动力学(PK)样品:时间0(给药前)、给药起始后1

[0193] 小时、2小时(输注结束)、给药起始后3小时、给药起始后4小时、给药起始后8小时、给药起始后12小时、给药起始后24小时和给药起始后50小时。

[0194] 群体:

[0195] 1. 在该临床试验中患有酒精性肝炎的患者定义为:

[0196] a. 重度酒精滥用史:女性>40g/天或男性>60g/天,

[0197] 持续最少6个月的时期,和

[0198] b. 在进入研究的12周内饮酒,和

[0199] c. 血清胆红素>3mg/dL且AST>ALT,但小于300

[0200] U/L,和

[0201] d. MELD评分在11-30之间,包括端值下表显示了每个组群的受试者的基线实验室特征的列表。

研究部分	部分A: 中度AH(MELD 11-20)		部分B: 重度AH(MELD 21-30)			总计 (N=19)
	研究组群(剂量)	1A (30 mg) N=4	2A (90 mg) N=3	1B (30 mg) N=4	2B (90 mg) N=4	
[0202] AST (IU/L)	113.0±112.0	112.7±24.6	116.8±30.1	89.5±43.3	82.0±18.6	102.3±54.1
ALT (IU/L)	36.0±38.1	67.3±9.7	44.3±15.4	30.5±10.7	35.5±20.3	41.4±23.1
总胆红素	5.5±1.9	10.6±5.7	18.7±6.5	16.3±10.5	19.1±10.2	14.2±8.7

	(mg/dL)						
	肌酸酐	0.63±0.14	0.58±0.34	0.86±0.27	0.91±0.43	0.68±0.23	0.74±0.29
	(mg/dL)						
	WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	6.6±8.0	9.9±5.7	10.2±3.2	6.2±2.4	9.6±4.7	8.4±4.7
[0203]	血小板(K/μL)	113.8±100.7	126.7±7.8	179.0±89.5	83.8±32.5	173.0±30.5	135.7±69.4
	INR	1.7±0.27	1.3±0.22	1.8±0.31	1.9±0.29	2.1±0.34	1.8±0.35
	Maddrey 氏判 别函数	41.0±12.2	25.7±16.5	59.3±18.5	63.3±5.9	71.0±20.0	53.4±21.1
	MELD	18.5±2.38	18.0±3.61	24.5±3.51	24.5±2.89	25.0±1.83	22.3±4.06

[0204] 评价:药效动力学 (PD) 信号的评估:

[0205] Lille评分、MELD评分、生物化学 (诸如胆红素) 的变化

[0206] 方法和时机:

[0207] 在第7天计算Lille评分

[0208] 在筛选、第1天 (给药前)、第7天和第28天时计算MELD评分

[0209] 在筛选时、在给药前第1天和第4天、在第1天和第4天给药完成/输注结束后12小时、第2天、第7天、第28天, 以及如果住院则在第3天、第4天、第5天和第6天收集生物化学和所有安全性实验室参数。

[0210] 安全性信号的评估:

[0211] 基于临床和实验室监测确定安全性。

[0212] PK的评估:

[0213] 来自每位患者的25HC3S的血浆浓度数据用于计算相关的PK参数, 所述参数使用标准线性/对数梯形法则非房室法用适当的PK数据分析程序确定。

[0214] PK样品收集的时间点为 (仅在剂量1后): 0 (给药前)、给药起始后1小时、2小时 (输注结束)、给药后3、4、8、12、24小时

[0215] 结果:

[0216] 在所有3种剂量下的25HC3S都是安全的, 没有与药物相关的严重不良事件。所有患者, 包括SAH患者, 均在28天随访期内存活。一些患者接受一个剂量, 一些患者接受两个剂量。给药量从30mg到300mg不等。在返回进行第7天就诊的18位患者中, 4位接受了两个剂量, 14位接受了一个剂量。

[0217] AH患者的药物暴露 (AUC和C<sub>max</sub>) 与剂量成比例。达到最大药物浓度的时间 (T<sub>max</sub>) 是在2小时输注结束时。在患有中度AH和重度AH的受试者中25HC3S钠的平均血浆浓度分别如图3A和图3B所示。25HC3S钠的半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 为4-6小时。25HC3S钠的平均清除率为约5-7L/h。25HC3S钠的PK参数在中度和重度AH组之间是相似的。下表总结了具有中度AH和重度AH的受试者在每种剂量水平下的PK参数。患有中度AH和重度AH的受试者的C<sub>max</sub> (图4A) 和AUC (图4B) 的图如图4所示。

剂量	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (ng*h/mL)	V (L)	CL (L/h)
<b>中度 AH</b>							
1A (30 mg)	3	2.2 (0.2)	1277 (214)	3.7 (1.8)	6542 (3509)	24.8 (1.6)	5.9 (3.7)
2A (90 mg)	3	2.0 (0)	3627 (418)	2.7 (0.8)	14264 (3759)	25.8 (10.5)	6.6 (1.5)
<b>重度 AH</b>							
1B (30 mg)	4	1.8 (0.5)	1343 (343)	1.8 (0.5)	7721 (1945)	26.1 (4.9)	4.1 (1.2)
2B (90 mg)	4	2.3 (0.5)	3290 (1277)	5.1 (1.9)	20447 (9236)	35.3 (10.8)	5.5 (3.3)
3B (150 mg)	4	2.1 (0.3)	6820 (1577)	3.4 (0.4)	27062 (6998)	27.8 (5.9)	5.8 (1.2)

[0219] 与健康受试者的25HC3S钠的PK参数相比,在相同剂量水平(150mg的单剂量)下,AH患者的C<sub>max</sub>增加至2倍,AUC增加至约5倍。与来自更早研究的健康受试者相比,在AH患者中25HC3S钠的清除率降低了80%。下表总结了向健康受试者与患有酒精性肝炎的受试者施用的25HC3S的药代动力学参数的对比。图5描绘了向健康受试者与患有酒精性肝炎的受试者施用的25HC3S的血浆浓度的对比。

受试者	Cmax (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (ng*h/mL)	V (L)	CL (L/h)
AH (N = 4)	6820 (1577)	3.4 (0.4)	27062 (6998)	27.8 (5.9)	5.8 (1.2)
健康(N=5)	3102 (294.2)	1.6 (0.9)	6192 (730)	55.0 (4.3)	24.5 (3.1)
PK 的倍数变化	↑2x	↑2x	↑~5x	↓0.5x	↓0.25x

[0221] 在所有25HC3S治疗的AH患者(1位患者未返回进行第7天就诊)中,治疗反应者(Lille评分<0.45)为89%;在15位SAH患者(MDF≥32)中为87%;和在12位具有MELD 21-30的患者中为83%。特别地,100%的用30或90mg 25HC3S治疗的SAH患者(n=11)对治疗有反应,如下表中所示。

AH 患者分类(n)	反应者	Lille 中位数(第一四分位数、第三四分位数)
所有患者(18)	89%	0.10 (0.04, 0.20)
用 30 或 90 mg 25HC3S (14)	100%	0.05 (0.04, 0.19)
[0222] SAH (15)	87%	0.19 (0.05, 0.22)
用 30 或 90 mg 25HC3S (11)	100%	0.12 (0.05, 0.19)
MELD 21-30 (12)	83%	0.19 (0.11, 0.25)
用 30 或 90 mg 25HC3S (8)	100%	0.19 (0.10, 0.19)
基线胆红素>8 mg/dL (11)	82%	0.10 (0.05, 0.20)
用 30 或 90 mg 25HC3S (8)	100%	0.10 (0.05, 0.19)

[0223] 尽管患者仅接受1或2个剂量的25HC3S,但SAH患者在第28天的MELD评分与基线相比显著降低(-17.5%, $p=0.01$ )。在用30或90mg 25HC3S治疗的SAH患者中,在第28天与基线相比的MELD的中位数减少为-19.0% ( $p=0.01$ )。25HC3S还显著降低了AH患者在第7天的血清胆红素水平,尤其是在基线胆红素>8.0mg/dL的患者中(-25.1%, $p=0.02$ )。

[0224] 将我们的数据与Louvet等人用于开发Lille评分的评价了145位AH患者的一组数据(其中对比DF评分、凝血酶原时间和血清肌酐、白蛋白和胆红素水平如本研究中的那些相同)进行对比,来自我们研究的Lille评分显著低于历史数据0.24 (0.07, 0.60),  $p<0.0001$ 。Louvet等人, *Hepatology*, 45:1348-1354 (2007); 和Louvet等人, *Gastroenterology*, 149:398-406 (2015)。

[0225] 来自试验的临床数据也表明,与来自University of Louisville(UL)AH研究的历史对照组( $n=15$ )相比,用25HC3S治疗的19位患者具有统计上显著更大的胆红素(第7天和第28天)和MELD(第28天)自基线的减少,以及统计上显著更低的Lille评分。参见图1。UL共享了匿名数据,其中16位初始MELD评分在15-30之间的AH患者接受了单独的支持性护理( $n=9$ )或使用皮质类固醇的支持性护理( $n=7$ )。在19位接受25HC3S的AH患者中,一位患者没有返回进行第7天就诊,因此只为19位患者中的18位计算了Lille评分。

[0226] 将Lille评分用于临床实践中以帮助确定AH患者在治疗7天后的预后。Lille评分越低,AH患者的预后越好。Lille评分低于0.45的患者具有85%的6个月生存率,而Lille评分高于0.45的患者仅具有25%的6个月生存率(Louvet A等人, *Hepatology*, 45:1348-54 (2007))。在本研究中,18位返回进行第7天就诊的用25HC3S治疗的AH患者的中位数Lille评分为0.10。89% (16/18)具有低于0.45的Lille评分。在用支持性护理或皮质类固醇支持性护理治疗的16位患者的UL组群中,中位数Lille评分为0.41,其中50% (8/16)具有低于0.45的Lille评分。

[0227] 在本试验中,返回进行第7天就诊的来自5个组群(中度和重度AH)的所有18位用

25HC3S治疗的AH患者的中位数Lille评分为0.10,四分位数范围为0.04-0.20。作为对比,在University of Louisville(UL)在使用或不使用皮质类固醇的情况下用支持性护理(标准护理[SOC])治疗的16位患者的组群中的中位数Lille评分为0.41(显示为历史对照),四分位数范围为0.14-0.73,1个月或3个月死亡率分别为12.5%和31.3%。除了未观察到治疗突发性严重不良事件外,接受25HC3S的患者具有显著低于用SOC治疗的患者的Lille评分, $p=0.005$ 。

[0228] 图6描绘了相对于诊断为患有中度AH的施用30mg和90mg 25HC3S钠的受试者的AUC绘制的在第7天确定的Lille评分,以及被诊断为患有重度AH的施用30mg、90mg和150mg 25HC3S钠的受试者的Lille评分。如在图6中所示,所有施用30mg和90mg 25HC3S钠的受试者在第7天的Lille评分均小于0.45。两位患有重度AH的施用150mg 25HC3S钠的受试者在第7天的Lille评分大于0.45。

[0229] 与UL患者在第7天的-3%相比,用25HC3S治疗的AH患者在第7天的血清总胆红素水平也显示出统计学上显著的自基线的降低,为-14% ( $n=18$ )。

[0230] 所有患者对25HC3S的耐受性良好,在任何剂量水平下均未报告与药物相关的严重不良事件。药物暴露与剂量成比例,且不受疾病的严重程度影响。

[0231] 结论:

[0232] 在该2a期试验中,所有AH患者(包括SAH患者)在试验的三种剂量下均能耐受25HC3S。没有因不良反应而中断、提前退出或终止研究药物或研究参与,也没有发现与25HC3S有关的严重不良反应。所有患者均在28天的随访期内存活(即100%存活率)。25HC3S在中度AH和重度AH患者中的药代动力学对于施用的剂量而言是相似的,且与剂量成比例。对于给定的剂量,与健康受试者相比,在AH患者中25HC3S的全身清除率低至约1/5。

[0233] 一个或两个剂量的药物显著降低了在治疗后第7天的血清胆红素水平和在第28天的MELD评分。在施用30mg或90mg 25HC3S的患者中存在100%治疗应答率(Lille评分 $<0.45$ ),且在所有患者中存在89%应答率。25HC3S治疗的患者的Lille评分明显优于公开的比较历史数据。

[0234] 实施例2

[0235] 将进行一项随机、双盲、安慰剂对照的2b期临床试验,其评价25HC3S在患有酒精性肝炎(AH)的患者中的安全性和效力。

[0236] 试验设计

[0237] 受试者将以1:1:1的比例随机分配到以下研究治疗组:

[0238]	研究治疗(静脉内输注)	任选的皮质类固醇或安慰剂胶囊
	25HC3S(30mg)	安慰剂
	25HC3S(90mg)	安慰剂
	无菌注射用水(安慰剂)	甲泼尼龙(32mg)

[0239] 在将受试者随机化后立即在医院场合内施用分配的静脉内研究治疗(试验药物)的第一剂量(第1天剂量)。

[0240] 如果受试者仍在住院,将在第4天或第一剂量后3天施用分配的静脉内研究治疗(试验药物)的第二剂量。如果受试者在第4天之前符合出院标准,受试者将只接受一个剂量的25HC3S。

- [0241] 施用总共不超过两个剂量的静脉内输注研究治疗(试验药物)。
- [0242] 如果现场研究人员选择使用皮质类固醇(CS)作为标准护理的一部分,则应使用32mg甲泼尼龙胶囊(或匹配的类固醇安慰剂胶囊)。基于AASLD指南,根据现场研究人员的决定,CS胶囊或安慰剂胶囊的给药可以在任何时候开始,并且也可以在任何时候停止,尤其是如果其第7天Lille评分 $>0.45$ 。
- [0243] 试验药物、剂量和施用模式
- [0244] 在100mL 5%葡萄糖或0.9%氯化钠中以30和90mg(的25HC3S游离酸)稀释25HC3S钠盐,并在约2小时内输注。
- [0245] 无菌的准备好使用的25HC3S注射剂将以两种规格提供:
- [0246] • 30mg/1mL在单剂量2mL玻璃小瓶中,具有13mm塞子和钳口密封件(crimp seal)。
- [0247] • 90mg/3mL(30mg/mL)在单剂量5mL玻璃小瓶中,具有13mm塞子和钳口密封件
- [0248] 要在本研究中使用的DUR-928注射产品的浓度为30mg/mL的25HC3S游离酸,对应于31.4mg/mL的25HC3S钠盐。
- [0249] 将25HC3S注射液或安慰剂稀释到含有5%葡萄糖或0.9%氯化钠静脉内溶液的100mL输注袋中。将25HC3S或安慰剂溶液在大约2小时内通过静脉内输注向受试者施用。
- [0250] 比较物、剂量和施用模式:
- [0251] 在100mL 5%葡萄糖或0.9%氯化钠中稀释3mL无菌注射用水,并在大约2小时内输注。
- [0252] 群体
- [0253] 在该临床试验中患有酒精性肝炎的患者定义为:
- [0254] 在前8周内黄疸发作
- [0255] 持续6个月或更长时间平均每天饮用 $>40$ 克(女性)或 $>60$ 克(男性)酒精,在黄疸发作前戒酒 $<8$ 周。现场研究人员将对每日和长期饮酒以及黄疸发作做出判断。
- [0256] 血清化学(由当地实验室测定):
- [0257] 血清总胆红素 $>3.0$ mg/dL
- [0258]  $50 < \text{AST} < 400$  IU/L
- [0259]  $\text{ALT} < 400$  IU/L
- [0260]  $\text{AST}/\text{ALT} > 1.5$
- [0261] Maddrey氏判别函数 $\geq 32$ ,假定对照凝血酶原时间为12秒
- [0262] 末期肝病模型(MELD)评分:21-30
- [0263] 结果测量
- [0264] 主要结果测量:
- [0265] 在活性剂组和安慰剂(SOC)组之间的90天死亡率(时间范围:第90天)
- [0266] 次要结果测量:
- [0267] 在治疗组之间的28天死亡率(时间范围:第28天)
- [0268] 在治疗组之间在研究药物治疗起始后第7天的Lille评分(时间范围:第7天)
- [0269] 在治疗组之间在研究药物治疗起始后第28天的MELD评分(时间范围:第28天)
- [0270] 在第28天的ICU天数(时间范围:第1天至第28天)。

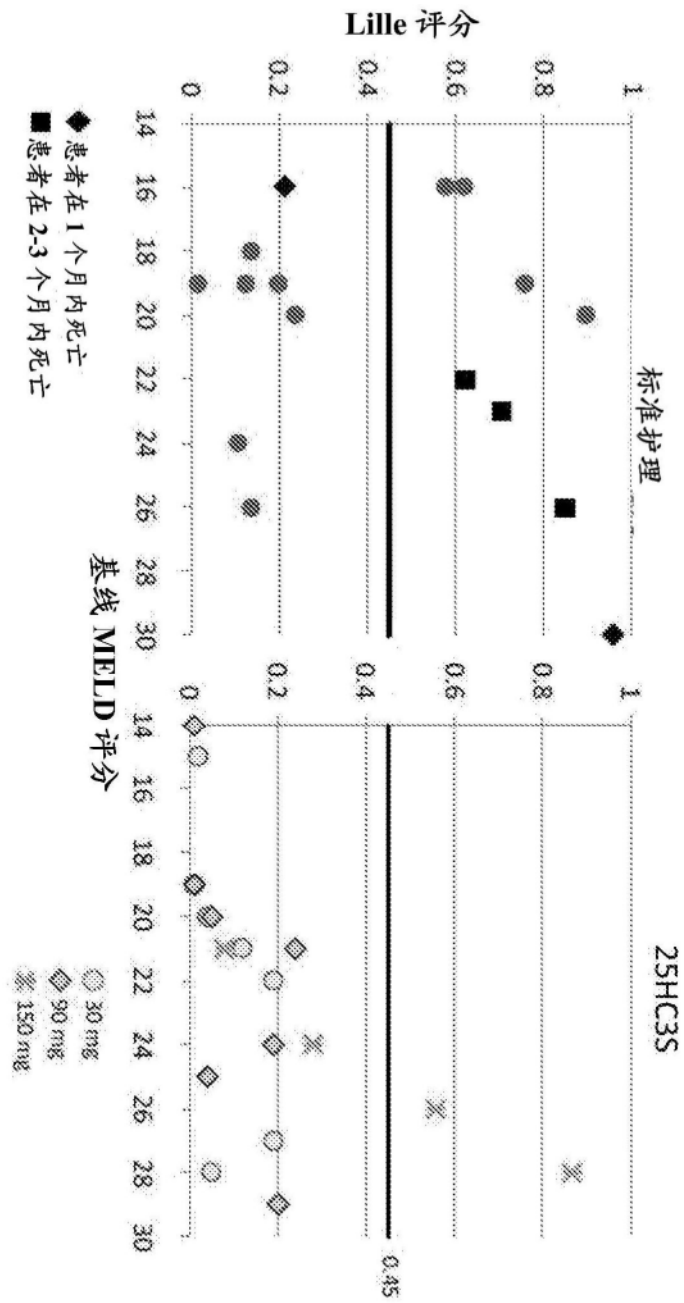


图1

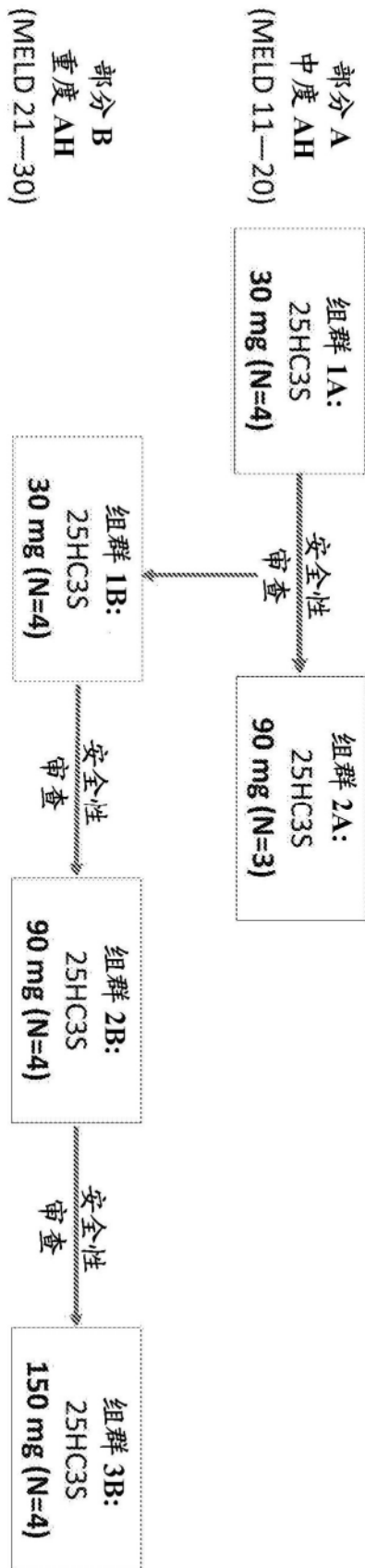


图2

平均 (SD) 浓度相对于时间(25HC3S)

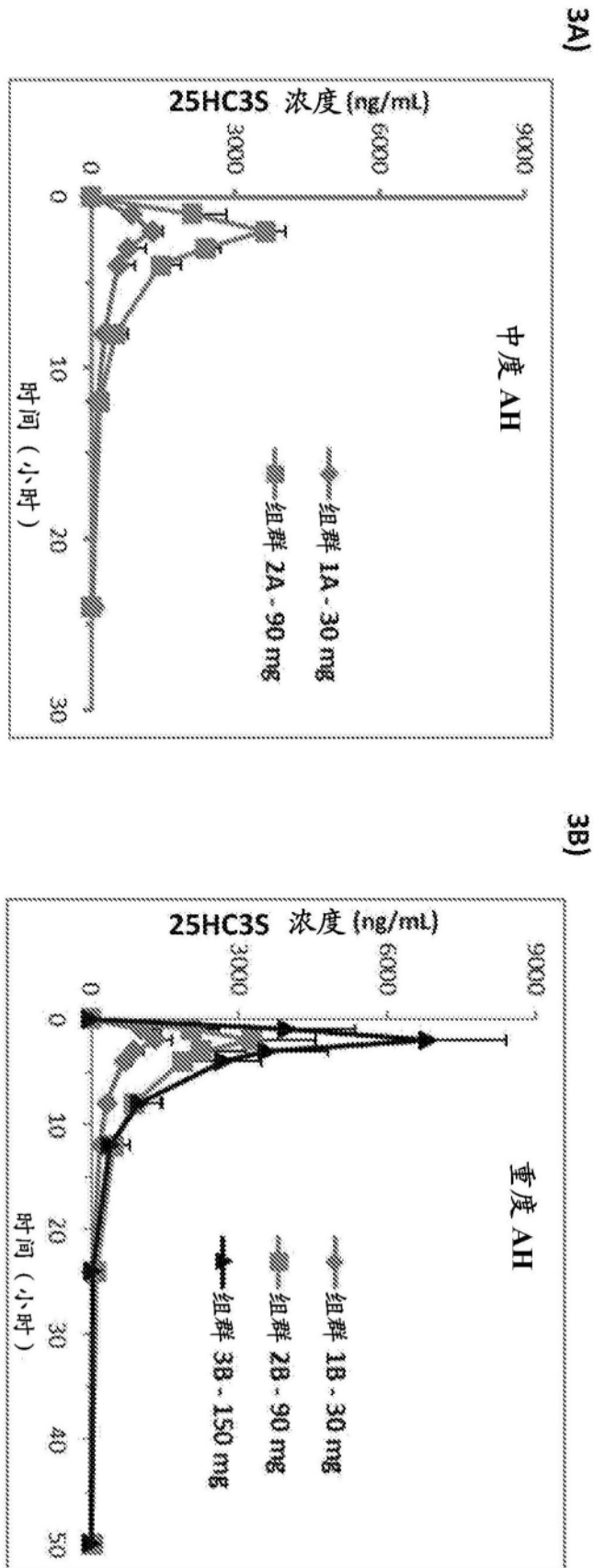


图3

25HC3S 的平均 (SD) C<sub>max</sub> 和 AUC

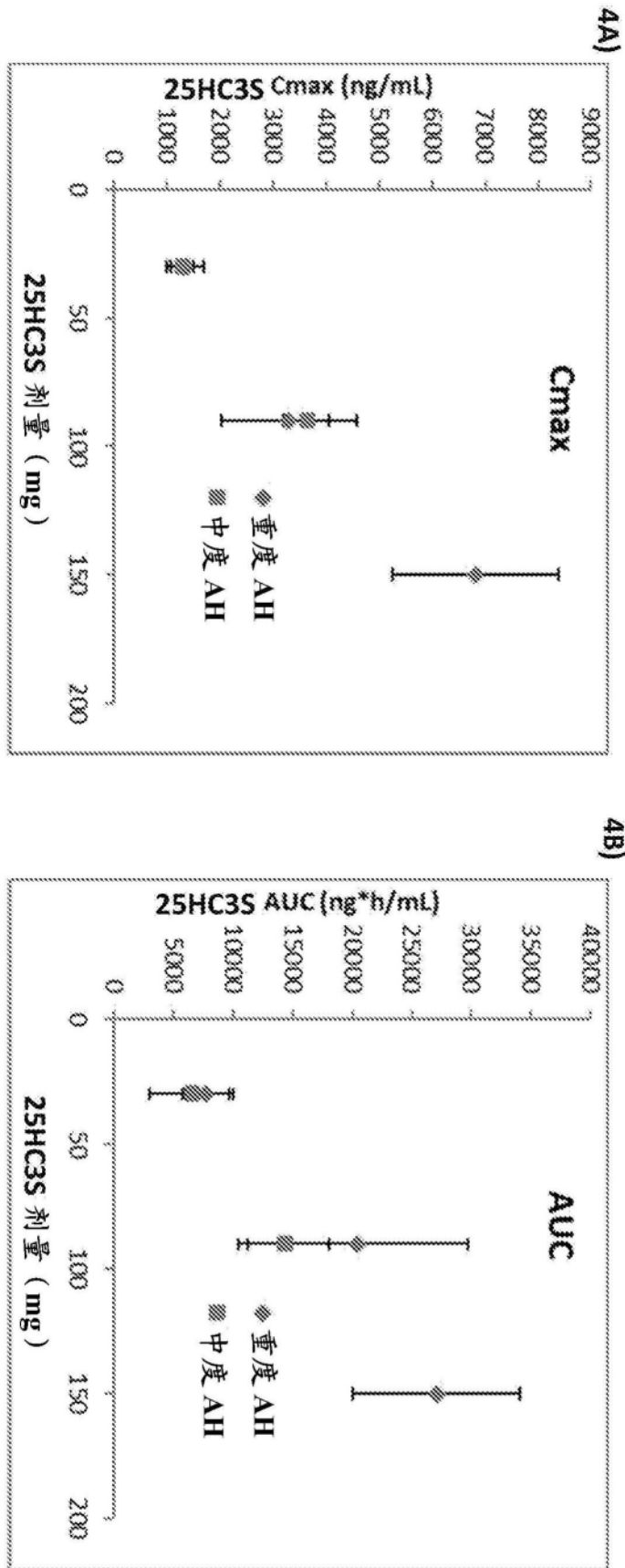


图4

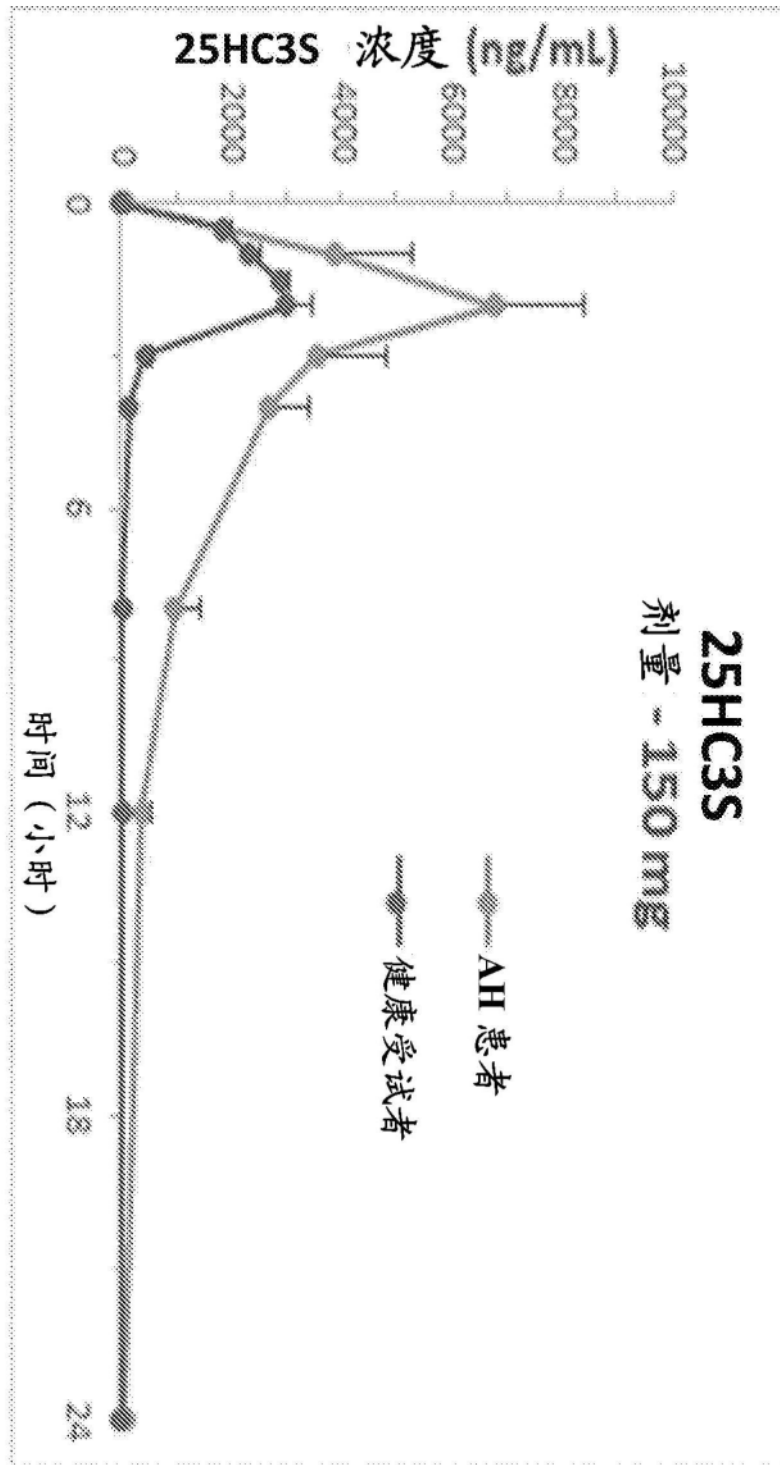


图5

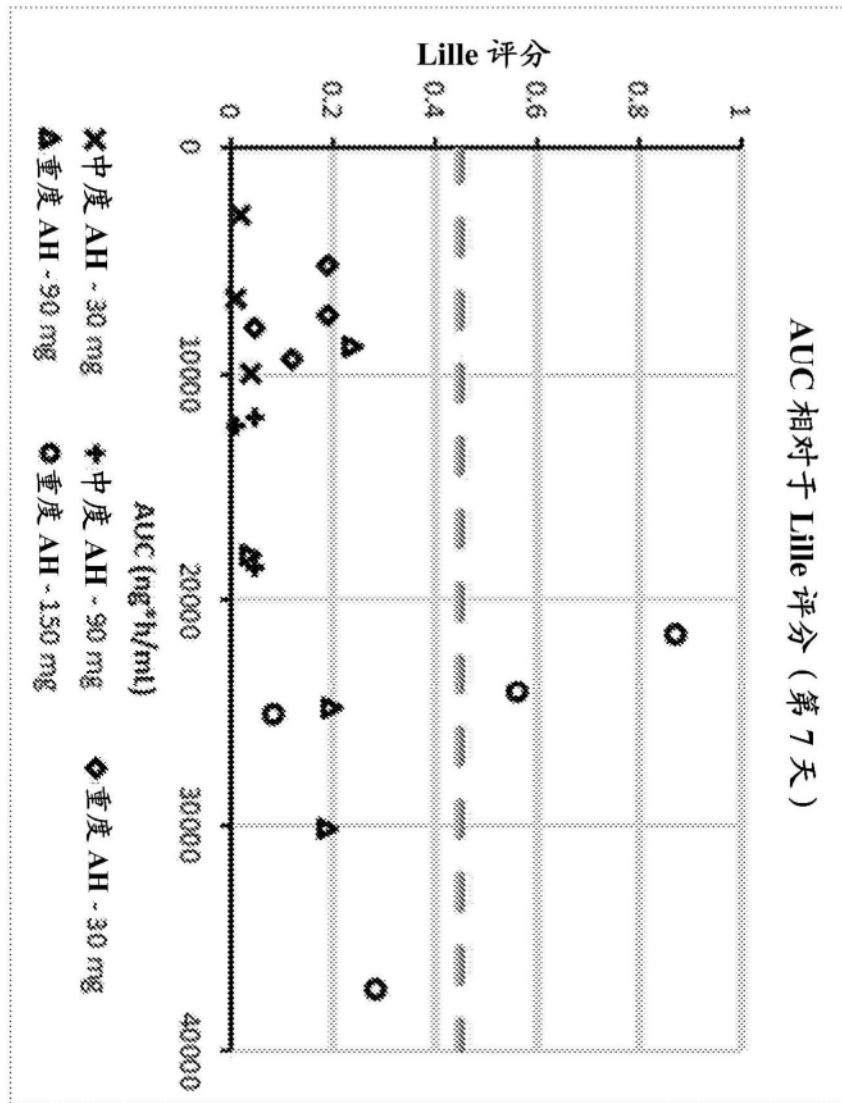


图6