



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201818946 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：106125937

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/575 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)**A61P3/06 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/08/02

美國

62/370,200

2017/03/13

美國

62/470,834

(71)申請人：美商杜瑞克公司 (美國) DURECT CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：米克茲透 安德魯 MIKSZTAL, ANDREW R. (US)；林 偉琦 LIN, WEIQI (US)；

金 美瑾 KIM, MEE JEAN (US)；吳 紅衛 WU, HONGWEI (US)；李 明蓉 LEE,

MIN L. (US)；趙 德華 CHAO, WENDY (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：38 共 213 頁

(54)名稱

包含至少一種氧化膽固醇硫酸鹽及至少一種聚烯烴二醇、羧甲基纖維素及聚氧甘油酯之組成物及彼等之使用方法

COMPOSITIONS COMPRISING AT LEAST ONE OXYGENATED CHOLESTEROL SULFATE AND AT LEAST ONE OF POLYALKYLENE GLYCOL, CARBOXYMETHYL CELLULOSE AND POLYOXYLGLYCERIDE, AND METHODS FOR THEIR USE

(57)摘要

提供包含氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之組成物。OCS 例如為 5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(25HC3S)或 5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽(25HCDS)。該組成物可用於防止及/或治療各種疾病及病症，包括器官衰竭(例如由於乙醯胺酚引起之急性肝衰竭)、高膽固醇/高脂質、及各種炎症性疾病及病症。

Compositions comprising oxygenated cholesterol sulfates (OCS) are provided. The OCS is, for example, 5-cholesten-3, 25-diol, 3-sulfate (25HC3S) or 5-cholesten, 3, 25-diol, disulfate (25HCDS). The compositions may be used to prevent and/or treat a variety of diseases and conditions, including organ failure (e.g. acute liver failure due to acetaminophen), high cholesterol/high lipids, and various inflammatory diseases and conditions.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含至少一種氧化膽固醇硫酸鹽及至少一種聚烯烴二醇、羧甲基纖維素及聚氧甘油酯之組成物及彼等之使用方法

【英文發明名稱】

Compositions comprising at least one oxygenated cholesterol sulfate and at least one of polyalkylene glycol, carboxymethyl cellulose and polyoxylglyceride, and methods for their use

〔相關申請案〕

本申請案主張2016年8月2日提出之美臨時專利申請案第62/370,200號及2017年3月13日提出之美臨時專利申請案第62/470,834之優先權，這些申請案乃整體併入本文中以供參考。

【技術領域】

本揭露通常係關於包含至少一種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之組成物。該組成物包含聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者。該組成物可用於治療及/或預防性地治療廣泛之各種疾病及病症諸如因炎症所引起或與炎症相關之病症。

【先前技術】

氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)諸如5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(5-cholesten-3, 25-diol, 3-sulfate)(25HC3S)及5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽(5-cholesten, 3, 25-diol, disulfate)(25HCDS)已知可防止或治療廣泛之各種疾病及病症。例如，OCS已知為炎症之有效介質且成功地用於防止及治療因炎症所引起或因炎症而加重之疾病。這些疾病包括許多各種不同的病，例如心臟病、器官衰竭等等。

已知有許多各種不同之用於調配藥物例如使其療效最大化的策略。然而，至始未能直截了當地預測最適當之應用至新穎藥物化合物的策略。

需要可改善OCS遞送的組成物。特別有利地為具有高功效、低毒性、貯存安定性、均質性、可注射性及等張性之至少一或多者、較佳地數者且最佳地所有者的組成物。

【發明內容】

本揭露滿足這些需求且提供包含一或多種(例如至少一種)氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之組成物。該組成物包含聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者。除了別的適應症之外，該組成物可用於防止及治療急性肝衰竭。然而，該組成物之用途不限於治療急性肝衰竭(ALF)；各種其他疾病及病症亦可藉由本文所述之組成物及方法防止及/或治療，例如高膽固醇/高脂肪、各種炎性疾病及病症、其他型式之器官衰竭(例

如腎臟)等等。

本揭露之態樣包括：

1. 一種組成物，其包含：

包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒；及

包含至少一種聚烯烴二醇之載劑。

其中該組成物包含於載劑中之微粒懸浮液。

2. 如第1態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇包含至少一種聚乙二醇。

3. 如第1態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇係由至少一種聚乙二醇所組成。

4. 如第1至3態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇具有由約200道耳頓至約10,000道耳頓之重量平均分子量。

5. 如第4態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇具有由約300道耳頓至約7,000道耳頓之重量平均分子量。

6. 如第4態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇具有由約500道耳頓至約5,000道耳頓之重量平均分子量。

7. 如第1至6態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約50 wt%的量存在。

8. 如第7態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約20 wt%的量存在。

9. 如第7態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約10 wt%的量存在。

10. 一種組成物，其包含：

包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒，其中該微粒以雷射繞射法測量，具有由約0.1 μm 至約500 μm 之中值粒徑；及

包含至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽之載劑，

其中該組成物包含於載劑中之微粒懸浮液。

11. 如第10態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約50,000道耳頓至約800,000道耳頓之重量平均分子量。

12. 如第11態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約70,000道耳頓至約700,000道耳頓之重量平均分子量。

13. 如第11態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約80,000道耳頓至約500,000道耳頓之重量平均分子量。

14. 如第10至13態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係以由約0.2 wt%至約75 wt%的量存在。

15. 如第14態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係以

由約 0.5 wt% 至約 50 wt% 的量存在。

16. 如第 14 態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係以由約 0.5 wt% 至約 40 wt% 的量存在。

17. 一種組成物，其包含：

一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)；及

至少一種聚氧甘油酯。

18. 如第 17 態樣之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯包含飽和聚二醇化甘油酯。

19. 如第 18 態樣之組成物，其中該飽和聚二醇化甘油酯為具有熔點由約 38°C 至約 55°C 及親水-親脂平衡(HLB)由約 1 至約 16 的飽和聚二醇化甘油酯。

20. 如第 18 態樣之組成物，其中該飽和聚二醇化甘油酯為具有熔點由約 38°C 至約 50°C 及 HLB 由約 1 至約 16 的飽和聚二醇化甘油酯。

21. 如第 18 至 20 態樣中任一態樣之組成物，其中該飽和聚二醇化甘油酯為月桂醯聚氧甘油酯及/或硬脂醯聚氧甘油酯。

22. 如第 17 至 21 態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約 10 wt% 至約 99 wt% 的量存在於組成物中。

23. 如第 22 態樣之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約 40 wt% 至約 85 wt% 的量存在於組成物中。

24. 如第22態樣之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約50 wt%至約80 wt%的量存在於組成物中。

25. 如第17至24及115至117態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物包含含有一或多種氧化膽固醇硫酸鹽之微粒。

26. 如第25態樣之組成物，其中該組成物包含於載劑中之微粒懸浮液。

27. 如第1至9、25及26態樣中任一態樣之組成物，其中該微粒以雷射繞射法測量，具有由約0.1 μm 至約500 μm 之中值粒徑。

28. 如第10至16及27態樣中任一態樣之組成物，其中該微粒以雷射繞射法測量，具有由約0.25 μm 至約50 μm 之中值粒徑。

29. 如第28態樣之組成物，其中該微粒以雷射繞射法測量，具有由約0.5 μm 至約25 μm 之中值粒徑。

30. 如第1至29態樣中任一態樣之組成物，其中該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽包含5-膽甾烯-3 β , 25-二醇，3-硫酸鹽或其醫藥上可接受之鹽。

31. 如第1至30態樣中任一態樣之組成物，其中該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽包含5-膽甾烯，3 β , 25-二醇，二硫酸鹽或其醫藥上可接受之鹽。

32. 如第1至29態樣中任一態樣之組成物，其中該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽係由5-膽甾烯-3 β , 25-二醇，3-硫

酸鹽或其醫藥上可接受之鹽所組成。

33. 如第1至29態樣中任一態樣之組成物，其中該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽係由5-膽甾烯，3 β ，25-二醇，二硫酸鹽或其醫藥上可接受之鹽所組成。

34. 如第1至33態樣中任一態樣之組成物，其中該一或多種OCS以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約50 wt%的量存在。

35. 如第34態樣之組成物，其中該一或多種OCS以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約20 wt%的量存在。

36. 如第34態樣之組成物，其中該一或多種OCS以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約10 wt%的量存在。

37. 如第1至36態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種表面活性劑。

38. 如第1至36態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種表面活性劑，該表面活性劑為非離子表面活性劑。

39. 如第1至36態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種表面活性劑，該表面活性劑選自聚山梨醇酯、山梨醇酐酯、泊洛沙姆(poloxamer)、卵磷脂十二烷基硫酸鈉(SDS)、硫酸化蓖麻油、氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)、溴化十六基三甲銨、聚氧乙烯蓖麻油、d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、聚氧

乙烯酯、辛酸/癸酸甘油酯、聚甘油油酸酯、亞麻油酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、薄荷油、及油酸。

40. 如第39態樣之組成物，其中該至少一種表面活性劑為PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯及/或聚甘油-3油酸酯。

41. 如第37至40態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種表面活性劑以組成物之重量為基準，係以由約0.01 wt%至約20 wt%的量存在於組成物中。

42. 如第37至41態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種表面活性劑以組成物之重量為基準，係以由約0.01 wt%至約10 wt%的量存在於組成物中。

43. 如第1至42態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含水。

44. 如第43態樣之組成物，其中該水以組成物之重量為基準，係以由約0.1 wt%至約99 wt%的量存在。

45. 如第1至44態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種抗氧化劑。

46. 如第1至44態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物不含抗氧化劑。

47. 如第1至46態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物不含甲硫胺酸。

48. 如第1至47態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種緩衝劑。

49. 如第1至48態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種選自磷酸鹽緩衝劑、磷酸二氫鈉、磷酸氫二

鈉、檸檬酸鹽、及硼酸鹽之緩衝劑。

50. 如第48或49態樣之組成物，其中該至少一種緩衝劑係以由約1 mM至約500 mM的量存在於組成物中。

51. 如第1至50態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種鹽。

52. 如第1至51態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種選自氯化鈉、氯化鈣、及硫酸鈉之鹽。

53. 如第51或52態樣之組成物，其中該至少一種鹽以組成物之重量為基準，係以由約0.1 wt%至約5 wt%的量存在。

54. 如第1至53態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種糖。

55. 如第1至54態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種選自右旋糖、甘露糖醇、及蔗糖之糖。

56. 如第1至55態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種防腐劑。

57. 如第1至56態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含苜蓿醇。

58. 如第1至57態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物進一步包含棕櫚酸硬脂酸甘油酯。

59. 如第1至58態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物進一步包含崩解劑。

60. 如第1至59態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物進一步包含崩解劑，該崩解劑為交聯羧甲基纖維素

鈉。

61. 如第59或60態樣之組成物，其中該崩解劑以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約5 wt%的量存在於組成物中。

62. 如第1至61態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物具有由約150 mmol/kg至約3000 mmol/kg之滲透壓。

63. 如第1至62態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物具有由約3至約10之pH。

64. 如第1至63態樣中任一態樣之組成物，其中當將該組成物置於25°C之裝備有規格21之0.5吋針頭的1 mL注射管中且施加10磅的力時，該組成物為可注射性。

65. 如第1至64態樣中任一態樣之組成物，其中當將該組成物置於25°C之裝備有規格27之0.5吋針頭的1 mL注射管中且施加10磅的力時，該組成物為可注射性。

66. 如第1至65態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物係容納於瓶內。

67. 如第1至65態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物係容納於小玻璃瓶內。

68. 如第1至67態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物係容納於膠囊內。

69. 如第68態樣之組成物，其中該膠囊包含明膠。

70. 如第68或69態樣之組成物，其中該膠囊包含羥丙基甲基纖維素。

71. 如第1至70態樣中任一態樣之組成物，其至少包

含：

包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽之微粒；

聚乙二醇；

表面活性劑；

鹽；

水；及

緩衝劑。

72. 如第1至71態樣中任一態樣之組成物，其至少包含：

包含25HC3S之微粒；

聚乙二醇；

聚山梨醇酯；

NaCl；

水；及

磷酸鹽緩衝劑。

73. 一種治療有此治療需求之個體的下列至少一者之方法：高血脂或因高血脂所引起之疾病或病症；至少一種器官之功能障礙或衰竭；脂肪代謝失調；代謝失調；動脈粥狀硬化；因缺血所引起之損傷；不期望之細胞死亡；敗血症；急性輻射症候群；肝失調；脂肪累積失調；皮膚病變；及炎性皮膚疾病；該方法包含將治療有效量之如第1至72及105至133態樣中任一態樣之組成物投予該個體。

74. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療至少一種選自由腎、肝、胰、心、肺及腦所組成之群組的器官之

功能障礙或衰竭。

75. 如第74態樣之方法，其中該方法包含治療因乙醯胺酚所引起之肝功能障礙或衰竭。

76. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療因缺血所引起之損傷。

77. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療因缺血所引起之損傷，該缺血係因缺血/再灌注損傷所引起。

78. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療肝失調。

79. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療肝失調，該肝失調為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

80. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療炎性皮膚疾病。

81. 如第73態樣之方法，其中該方法包含治療炎性皮膚疾病，該炎性皮膚疾病為異位性皮膚炎或乾癬。

82. 如第73至81態樣中任一態樣之方法，其中該投予係藉由注射進行。

83. 如第73至81態樣中任一態樣之方法，其中該投予係由靜脈內進行。

84. 如第73至81態樣中任一態樣之方法，其中該投予係局部進行。

85. 如第73至81態樣中任一態樣之方法，其中該投予係經口進行。

86. 一種治療有此治療需求之個體的本文所揭示任何疾病或病症之方法，該方法包含將治療有效量之如第1至72及105至133態樣中任一態樣之組成物投予該個體。

87. 一種投予方法，其包含：注射懸浮液，該懸浮液包含含有一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒懸浮於包含親水性聚合物之載劑中。

88. 一種製造懸浮液之方法，其包含：將包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒與包含至少一種聚烯烴二醇之載劑混合以形成懸浮液。

89. 一種製造懸浮液之方法，其包含：將包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒與包含至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽之載劑混合以形成懸浮液。

90. 一種製造懸浮液之方法，其包含：將包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒與包含至少一種聚氧甘油酯之載劑混合以形成懸浮液。

91. 如第88至90態樣中任一態樣之方法，其中該混合包含手動振盪。

92. 如第88至91態樣中任一態樣之方法，其中該混合包含音波處理。

93. 如第88至92態樣中任一態樣之方法，其中該混合包含於平台式振盪器中振盪。

94. 如第88至93態樣中任一態樣之方法，其進一步包含將懸浮液均質化。

95. 如第88至94態樣中任一態樣之方法，其進一步包

含將一或多種氧化膽固醇硫酸鹽噴射研磨以形成微粒。

96. 如第88至95態樣中任一態樣之方法，其進一步包含將一或多種氧化膽固醇硫酸鹽篩分以選出用於混合之微粒。

97. 如第88至96態樣中任一態樣之方法，其進一步包含在混合前將微粒滅菌。

98. 如第88至97態樣中任一態樣之方法，其進一步包含在混合前將微粒高溫高壓滅菌。

99. 如第88至98態樣中任一態樣之方法，其進一步包含在混合前將微粒伽瑪照射。

100. 一種如第1至72及105至133態樣中任一態樣所定義之組成物，係用作為藥物。

101. 一種如第1至72及105至133態樣中任一態樣所定義之組成物，係用於治療本文所揭示之任何疾病或病症。

102. 一種用於第101態樣之組成物，其中該疾病或病症選自高血脂或因高血脂所引起之疾病或病症；至少一種器官之功能障礙或衰竭；脂肪代謝失調；代謝失調；動脈粥狀硬化；因缺血所引起之損傷；不期望之細胞死亡；敗血症；急性輻射症候群；肝失調；脂肪累積失調；皮膚病變；及炎性皮膚疾病。

103. 一種如第1至72及105至133態樣中任一態樣所定義之組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於治療本文所揭示之任何疾病或病症。

104. 如第103態樣之用途，其中該疾病或病症選自高

血脂或因高血脂所引起之疾病或病症；至少一種器官之功能障礙或衰竭；脂肪代謝失調；代謝失調；動脈粥狀硬化；因缺血所引起之損傷；不期望之細胞死亡；敗血症；急性輻射症候群；肝失調；脂肪累積失調；皮膚病變；及炎性皮膚疾病。

105. 一種組成物，其包含：

包含25HC3S之微粒；

月桂醯聚氧甘油酯；及

硬脂醯聚氧甘油酯。

106. 如第105態樣之組成物，其中該組成物係於膠囊內。

107. 如第105或106態樣之組成物，其中：

該月桂醯聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約55 wt%至約95 wt%的量存在於組成物中，且

該硬脂醯聚氧甘油酯係以由約1 wt%至約30 wt%的量存在於組成物中。

108. 如第107態樣之組成物，其中：

該月桂醯聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約60 wt%至約90 wt%的量存在於組成物中，且

該硬脂醯聚氧甘油酯係以由約5 wt%至約25 wt%的量存在於組成物中。

109. 如第105至108態樣中任一態樣之組成物，其中該組成物包含PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯。

110. 如第105至109態樣中任一態樣之組成物，其中

該組成物包含聚甘油-3油酸酯。

111. 如第109或110態樣之組成物，其中該PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約15 wt%的量存在於組成物中。

112. 如第111態樣之組成物，其中該PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約5 wt%至約10 wt%的量存在於組成物中。

113. 如第110至112態樣中任一態樣之組成物，其中該聚甘油-3油酸酯以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約15 wt%的量存在於組成物中。

114. 如第110至113態樣中任一態樣之組成物，其中該聚甘油-3油酸酯以組成物之重量為基準，係以由約5 wt%至約10 wt%的量存在於組成物中。

115. 如第17至20態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約5 wt%至約25 wt%的量存在於組成物中。

116. 如第17至20態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種聚甘油脂肪酸酯，該至少一種聚甘油脂肪酸酯以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約15 wt%的量存在於組成物中。

117. 如第17至20態樣中任一態樣之組成物，其進一步包含至少一種聚甘油脂肪酸酯，該至少一種聚甘油脂肪酸酯以組成物之重量為基準，係以由約5 wt%至約15 wt%的量存在於組成物中。

118. 一種組成物，其包含：

包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒；及
包含至少一種聚烯烴二醇之載劑。

119. 如第118態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇包含至少一種聚乙二醇。

120. 如第118態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇係由至少一種聚乙二醇所組成。

121. 如第118至120態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇具有由約200道耳頓至約10,000道耳頓之重量平均分子量。

122. 如第121態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇具有由約300道耳頓至約7,000道耳頓之重量平均分子量。

123. 如第121態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇具有由約500道耳頓至約5,000道耳頓之重量平均分子量。

124. 如第118至123態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約50 wt%的量存在。

125. 如第124態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約20 wt%的量存在。

126. 如第124態樣之組成物，其中該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，係以由約1 wt%至約10 wt%

的量存在。

127. 一種組成物，其包含：

包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒，其中該微粒以雷射繞射法測量，具有由約0.1 μm 至約500 μm 之中值粒徑；及

包含至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽之載劑。

128. 如第127態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約50,000道耳頓至約800,000道耳頓之重量平均分子量。

129. 如第128態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約70,000道耳頓至約700,000道耳頓之重量平均分子量。

130. 如第128態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約80,000道耳頓至約500,000道耳頓之重量平均分子量。

131. 如第127至130態樣中任一態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係以由約0.2 wt%至約75 wt%的量存在。

132. 如第131態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約50 wt%的量存在。

133. 如第131態樣之組成物，其中該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係

以由約0.5 wt%至約40 wt%的量存在。

【圖式簡單說明】

本發明於下列之本發明說明中參照所提及之多個非限制性圖式進一步說明，其中：

圖1.含各種%NaCl之載劑PEG 3350的滲透壓相對於%NaCl之繪圖。

圖2.以25HC3S溶液、溶液載劑、25HC3S懸浮液、或懸浮液載劑處理之小鼠(mice)的背部皮膚之紅斑(發紅)。

圖3A及3B.藉ELISA分析測得之於乾癬皮膚/病變中的A，IL-17及B，TNF α 蛋白之濃度。

圖4. NAFLD(非酒精性脂肪肝病)活性分數(NAS)及纖維化分數。

圖5.油紅O(Oil Red O)染色(黑色)證實以25HC3S投予餵食HFD之倉鼠可降低肝脂肪沈積。

圖6.隊列A小鼠之24小時平均酵素及生化血清濃度：於乙醯胺酚(APAP)(300 mg/kg)挑戰之1小時後以管餵投予法給予載劑或25HC3S(25 Mg/Kg)。

圖7.手術誘導性腎缺血大鼠(rat)於25HC3S處理後之血清肌酸酐及BUN濃度。

圖8-22.膠囊配方於t=0；於25℃貯存t=1、3、及7個月後及於40℃貯存t=0.5、1、3、及7個月後測試之溶離概況。

圖23.NAFLD 活性分數。統計檢定：單因子變異數分

析(one-way ANOVA)連同Dunnett's多重比較。

圖 24.纖維化面積百分比。進行單因子變異數分析(one-way ANOVA)連同Dunnett's多重比較。^a是指使用Mann-Whitney檢定，統計顯著性改善至 $p<0.05$ 。

圖 25.於膽管結紮(BDL)手術後第9天之體重變化百分比及絕對體溫變化。進行單因子變異數分析(one-way ANOVA)連同Dunnett's多重比較。 $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ 。

圖 26.於BDL手術後第9天之血清膽紅素濃度。進行單因子變異數分析(one-way ANOVA)連同Dunnett's多重比較。 $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ ； $***p<0.001$ 。

圖 27.於BDL手術後第9天之體溫變化。進行二因子變異數分析(two-way ANOVA)。 $*p<0.05$ 。

圖 28.於BDL手術後第10天之脾臟-體重比值。進行學生t-檢定(Student's t-test)。 $*p<0.05$ 。

圖 29.於BDL手術後之體重變化百分比、體溫及疾病分數。進行單因子變異數分析(one-way ANOVA)連同Dunnett's多重比較。 $*p<0.05$ ； $**p<0.01$ 。

圖 30-38.膠囊配方於 $t=0$ ；於 25°C 於60%相對濕度貯存 $t=11$ 星期後；及於 40°C 於75%相對濕度貯存 $t=2$ 及11星期後之溶離概況。

【實施方式】

提供包含至少一種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之組成物。該組成物包含聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上

可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者。該組成物可用於防止及/或治療廣泛之各種疾病及病症諸如高血脂、缺血、敗血症、心臟病、器官衰竭等等。

定義

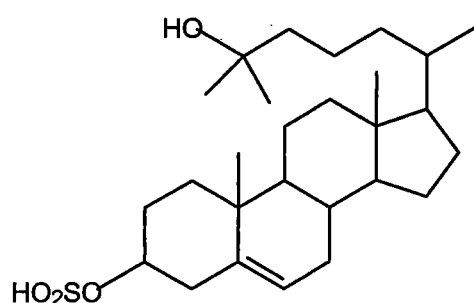
下列定義係全文使用：

如本文所用，“至少一種”是指一、二、三、四、或更多種。

本文所述之組成物包括一種或一種以上之OCS。可用於所述組成物中之例示OCS包括但不限於：5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(25HC3S)；5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽(25HCDS)；5-膽甾烯，3,27-二醇，3-硫酸鹽；5-膽甾烯，3,27-二醇，3,27-二硫酸鹽；5-膽甾烯，3,7-二醇，3-硫酸鹽；5-膽甾烯，3,7-二醇，3,7-二硫酸鹽；5-膽甾烯，3,24-二醇，3-硫酸鹽；5-膽甾烯，3,24-二醇，3,24-二硫酸鹽；5-膽甾烯，3-醇，24,25-環氧3-硫酸鹽；及其鹽，尤其是其醫藥上可接受之鹽。25HC3S之揭露見於例如美國專利號 8,399,441中，其乃整體併至本文中以供參考。25HCDS之揭露見於例如美國公開申請案案號 20150072962中，其乃整體併至本文中以供參考。某些態樣，該OCS選自5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(25HC3S)及5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽(25HCDS)(單獨地或組合地)。另一態樣。該OCS為5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(25HC3S)。

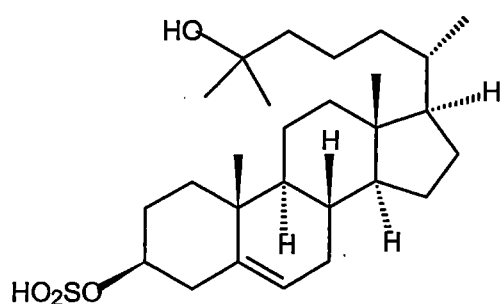
OCS典型地為體內天然存在之OCS的合成版本。OCS可以非體內天然發現的形式、且以顯著地高於天然存在的濃度投予。在25HC3S態樣，血液或血漿中之天然濃度典型地由例如約2 ng/ml或更低至高至約5 ng/ml。以OCS(例如25HC3S)治療之患者的血液或血漿中的OCS(例如25HC3S)濃度通常大於約5 ng/ml，且通常由約50 ng/ml至約5000 ng/ml，諸如約80 ng/ml至約3000 ng/ml，例如由約100至約2000 ng/ml、或由約200至約1000 ng/ml。

一態樣，該OCS為下式之5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(25HC3S)



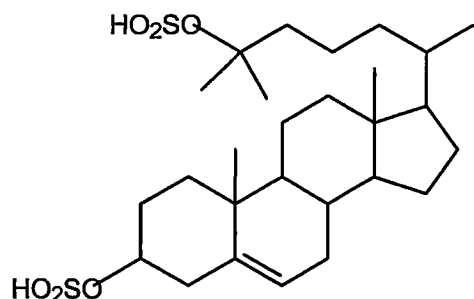
及/或其醫藥上可接受之鹽。

一態樣，該OCS為下式之5-膽甾烯-3 β ,25-二醇，3-硫酸鹽



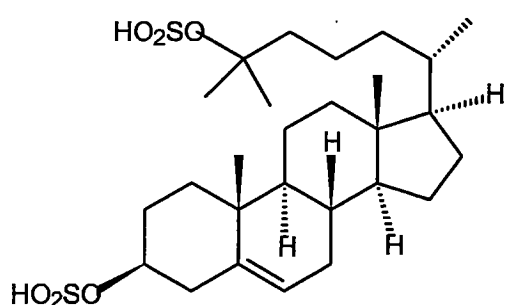
及/或其醫藥上可接受之鹽。

一態樣，該 OCS 為下式之 5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽 (25HCDS)



及/或其醫藥上可接受之鹽。

一些態樣，該 OCS 為下式之 5-膽甾烯，3 β ,25-二醇，二硫酸鹽



及/或其醫藥上可接受之鹽。

一些態樣，該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽包含 5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽 (25HC3S) 或其醫藥上可接受之鹽。一些態樣，該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽包含 5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽 (25HCDS) 或其醫藥上可接受之鹽。一些態樣，該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽係由 5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽 (25HC3S) 或其醫藥上可接受之鹽

所組成。一些態樣，該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽係由5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽(25HCDS)或其醫藥上可接受之鹽所組成。

防止及治療

如本文所用，“預防性地治療(prophylactically treat)” (“預防性治療(prophylactic treatment)”，“預防性地治療(prophylactically treating)”等等)及“防止(prevent)” (“防止(prevention)”、防止(preventing)”等等)是指藉將包含至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯的至少一者之組成物預防性投予有此需求的個體以阻擋或避免疾病或不期望病症(諸如ALF或本文所述之其他疾病或病症)之至少一種症狀的發生。通常，“預防性(prophylactic)”或“預防(prophylaxis)”係指患者發展成失調的可能性降低。典型地，熟諳此技術者認為該個體為處於風險或易於發展出疾病或不期望病症之至少一種症狀，或者認為該個體在醫療干預不存在下很可能發展出疾病/病症之至少一種症狀。然而，通常在“防止(prevention)”或“預防性治療(prophylactic treatment)”態樣，投予係發生在個體具有或者已知或證實具有疾病(病症、失調、症候群等等；除非另有指定，這些術語在本文中可互換使用)之症狀之前。另言之，症狀尚未顯明或可觀察到。個體可因為各種因素而被認為處於風險，包括但不限於：遺傳傾向性；即將進行的醫療或外科手術(例如

手術、造影中之對比染料之使用、化學療法等等)；最近確定或懷疑或不可避免未來暴露至毒性劑(例如毒性化學品或藥物、輻射等等)；或暴露至或經歷與待防止之疾病/病症之發展關聯或相關的其他應激物或應激物組合。例如，一些態樣，所防止的為器官功能障礙/衰竭(例如 ALF)，且個體可能已顯現功能障礙/衰竭之潛在前兆的症狀，例如缺血、敗血症、有害或不當的發炎程度、有害細胞之死亡、壞死等等。在此些態樣，個體之治療可防止前兆病症之毒害或有害效應或結局(結果)，例如，治療可防止死亡。疾病或病症之“防止(prevention)”或“預防性治療(prophylactic treatment)”可涉及完全地防止可檢測症狀之發生，或者另外地可涉及減輕或減弱在本文提供之醫療干預不存在下將會發生的疾病之至少一種症狀的程度、嚴重性或持續時間。另外，該個體可經歷早期症狀且所防止的為全發病之進展。

如本文所用之“治療(treat)”(治療(treatment)、治療(treating)等等)是指將至少一種包含 OCS 及聚烯烴二醇，羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯的至少一者之組成物投予已顯現疾病之至少一種症狀的個體。另言之，已知與疾病相關的至少一種參數已於個體中被測量、偵測或觀察到。例如，如本文所述地被治療之一些器官功能障礙/衰竭及/或其前兆係因些微可預測的因素(例如 APAP 過度劑量)、或因未預料到的原因諸如意外事故的創傷(娛樂性或非娛樂性)、戰爭、未確診之過敏或其他風險

因素等等所引起。疾病之“治療(treatment)”涉及在投予該組成物之前或之時所存在之疾病的至少一種症狀之減輕或減弱、或者一些情況下完全根除。因此，例如，ALF之治療包括治療與ALF有關之損害。

APAP過度劑量：通常，APAP攝取後4小時之血清血漿濃度為140-150 微克/mL(或毫克/L)，於諾謨圖(Rumack-Matthew nomogram)上，指示APAP過度劑量之處理的需求。諾謨圖(Rumack-Matthew nomogram)為對數座標圖，其並非直接從攝取開始，而是從攝入吸收後的4小時認為可能是完全。然而，如果患者的精神狀態改變(例如自殺)或者如果病史不能信賴，則此諾謨圖不單獨使用。反倒可畫第二層且標繪來看看是否線的斜率保持在諾謨圖處或超過諾謨圖。正式的半衰期亦可例如藉測量APAP於時間($t=0$)(患者住院後)及於時間($t=4$ 小時)的血液濃度得知。如果半衰期大於4小時，則很可能地需要處理以防止肝毒性及肝衰竭。然而，如果認為有必要，例如孩童或老人，因為一些人特別地對APAP敏感，故可於較低的血始濃度進行處理。通常，如果於24小時期間內攝取大於4000 mg之APAP，則可懷疑為過度劑量。如果未予處理，則攝取7000 mg或更多則可導致嚴重的過度劑量。過度劑量的狀包括：腹部痛、食慾喪失、昏迷、痙攣、腹瀉、易怒、黃疸、噁心、發汗、胃不舒服及嘔吐，各者可藉由投予本文所述之組成物予以防止或治療。

如本文所用，“可注射性”是指由針頭及注射管填充及

排出組成物的能力。

如本文所用，“懸浮液”是指製得懸浮液後於8小時之固定室溫貯存期期間，從體積等份試樣中測得藥物微粒保持懸浮於懸浮液載劑中而得劑量均一性。懸浮液於製備後之8小時固定室溫貯存期期間可顯現實質均一的藥物微粒分散度且實質地無相分離。

本文之術語“劑量均一性”是指有關從同一懸浮液中取得之體積等份試樣態樣，無論是同時取得或於不同時間點取得及從懸浮液內的相同或不同位置取得，所得之等份試樣均含有實質類似量(亦即 $\pm$ 約15%)之懸浮藥物及實質類似量之自由態藥物。給定體積之懸浮液中的藥物量可藉任何方法例如藉高效能液相層析法測量。

組成物

本文所述之組成物通常包含至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者。一些態樣，該一或多種OCS以由約0.01至約75%(w/w)，例如約0.1至約50%(w/w)、約1至約25%(w/w)、約2至約20%(w/w)、或約3至約10%(w/w)的量存在於組成物中。

該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽以組成物之重量為基準，典型地以由約0.5 wt%至約50 wt%，諸如約0.5 wt%至約30 wt%、約0.5 wt%至20 wt%、約0.5 wt%至約10 wt%、約1 wt%至約15 wt%、約1 wt%至約10 wt%、約1 wt%至約

5 wt%、約 1 wt%至約 4 wt%、或約 1 wt%至 3 wt%的量存在。

如果單一(僅一種)OCS(例如 25HC3S或 25HCDS)存在於液體、洗劑、或乳油組成物(包括液體溶液、懸浮液諸如液體懸浮液、洗劑、乳油等等)中，則 OCS的濃度通常由約 0.01至約 200mg/ml、或由約 0.1至 100mg/ml，且通常由約 1至約 50mg/ml，例如約 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、或 50 mg/ml。如果多重 OCS存在(例如 2或更多種諸如 2、3、4、5或更多種)存在於溶液組成物中，則各者之濃度典型地由約 0.01至約 200 mg/ml、或由約 0.1至 100mg/ml，且通常由約 1至約 50 mg/ml，例如約 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、或 50 mg/ml。

如果單一(僅一種)OCS(例如 25HC3S或 25HCDS)存在於固體或半固體組成物(例如凝膠或其他固化製備劑)中，則 OCS的濃度通常由約 0.01至約 75%(w/w)或由約 0.1至約 50%(w/w)，且通常由約 1至約 25%(w/w)，例如約 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、或 50%(w/w)。如果多重 OCS存在(例如 2或更多種諸如 2、3、4、5或更多種)存在於固體或半固體組成物中，則各者之濃度典型地由約 0.01至約 75%(w/w)或由約 0.1至約 50%(w/w)，且通常由約 1至約 25%(w/w)，例如約 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、或 50%(w/w)。

如果單一(僅一種)OCS(例如 25HC3S或 25HCDS)存在於凍乾之固體組成物中，則 OCS的濃度通常由約 0.01至約

100%(w/w)、約 0.1 至約 75%(w/w)，且可由約 1 至約 15%(w/w)，例如約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15%(w/w)。如果多重 OCS 存在(例如 2 或更多種諸如 2、3、4、5 或更多種)存在於凍乾之固體組成物中，則各者之濃度典型地由約 0.01 至約 15%(w/w)，且通常由約 1 至約 11%(w/w)，例如約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11%。

粒徑

包含一或多種 OCS 之微粒(其係用於例如製造所揭示之含微粒的組成物)以雷射繞射法測量，典型地具有由 0.1 微米至 500 微米，諸如 0.2 微米至 50 微米、0.25 微米至 50 微米、0.1 微米至 25 微米、0.1 微米至 10 微米、0.2 微米至 10 微米、0.5 微米至 10 微米、0.5 微米至 25 微米、0.5 微米至 7 微米、或 1 微米至 5 微米、2 微米至 7 微米、或 3 微米至 5 微米之中值粒徑。當組成物用於注射時，微粒以雷射繞射法測量，傾向於具有由約 0.5 μm 至約 25 μm ，諸如約 1 μm 至約 20 μm 、約 2 μm 至約 7 μm 、或約 3 μm 至約 5 μm 之中值粒徑。

包含一或多種 OCS 之微粒(其係用於例如製造所揭示之含微粒的組成物)以雷射繞射法測量，典型地具有由 0.1 微米至 1000 微米，諸如 0.2 微米至 500 微米、0.25 微米至 250 微米、0.1 微米至 150 微米、0.1 微米至 100 微米、0.2 微米至 75 微米、0.5 微米至 60 微米、0.5 微米至 50 微米、0.5 微米至

40微米、或1微米至30微米、2微米至20微米、或3微米至10微米之 D_{90} 粒徑。當組成物用於注射時，微粒以雷射繞射法測量，傾向於具有由約0.5 μm 至約50 μm ，諸如約1 μm 至約30 μm 、約2 μm 至約20 μm 、或約3 μm 至約10 μm 之 D_{90} 粒徑。

當微粒相對較大，例如以雷射繞射法測得相對較大的中值粒徑，例如以雷射繞射法測得超過20微米之中值粒徑時，則微粒於較低黏度之配方中具從懸浮液中落下的趨勢。當微粒相對小時，微粒相對地難以處理。粒徑亦可影響生物利用率。

本揭露之上下文中，除非另有特定，否則以雷射繞射法測量之中值粒徑是指添加載劑之前的微粒尺寸。因此，所引述之含微粒的組成物係“由包含醫藥活性劑之微粒及一或多種其他特定組份所製得”或者“可藉將包含醫藥活性劑之微粒及一或多種其他特定組份組合而得”。

最終之含微粒的組成物中，包含一或多種OCS之微粒以雷射繞射法測量，可具有由0.1微米至500微米，諸如0.2微米至50微米、0.25微米至50微米、0.1微米至25微米、0.1微米至10微米、0.2微米至10微米、0.5微米至10微米、0.5微米至25微米、0.5微米至7微米、或1微米至5微米、2微米至7微米、或3微米至5微米之中值粒徑。當組成物用於注射時，微粒傾向於具有由約0.5 μm 至約25 μm ，諸如約1 μm 至約20 μm 、約2 μm 至約7 μm 、或約3 μm 至約5 μm 之中值粒徑。

聚烯烴二醇

本組成物可包括聚烯烴二醇，例如至少一種如本文所述之聚烯烴二醇。聚烯烴二醇為含有重覆單元 $[-O-烴烴-]$ 之聚合物。烴烴可被低級烷基或烴基取代。聚烯烴二醇之較佳實例為由C2-3烴烴鏈所組成之聚合物，且其更佳實例為聚乙二醇及聚丙二醇。聚烯烴二醇可為直鏈、星形及支鏈。一些態樣，該聚烯烴二醇為聚醚二醇，諸如聚(乙二醇)PEG、聚(丙二醇)PPG、及/或聚(伸丁二醇)PTMEG。如本文所述之至少一種聚烯烴二醇可與如本文所述之羧甲基纖維素(或其醫藥上可接受之鹽)及聚氧甘油酯之至少一者組合地包括於本組成物中。

一些態樣，該至少一種聚烯烴二醇包含至少一種聚乙二醇。術語“PEG”或“聚乙二醇”是指包含含有 $-(O-CH_2-CH_2)-$ 之化合物的重覆單元之聚合物。一些態樣，該至少一種聚烯烴二醇係由至少一種聚乙二醇所組成。

術語“多臂PEG(Multi-Arm PEG)”是指環繞核分子形成之PEG，該核分子容許多重PEG共價鍵結至該核。多臂PEG包括4臂PEG、6臂PEG或具有多重PEG連接至核分子的PEG。

術語“多分支(Multi-Branch PEG)”是指單一PEG聚合物，其具有連接至其上的鏈內環氧化物部分。多分支PEG之特徵在於具有特定之環氧化物：環氧乙烷部分比。充分衍生化之多分支PEG具有之環氧化物：環氧乙烷比為2。

然而，應該理解的是，多分支PEG可具有小於2之環氧化物：環氧乙烷比，且平均而言，該比值無需為整數。

該至少一種聚烯烴二醇典型地具有由約200道耳頓至約10,000道耳頓，諸如約300道耳頓至約7000道耳頓、或約500道耳頓至約5000道耳頓之重量平均分子量。

該至少一種聚烯烴二醇以組成物之重量為基準，典型地以由約0.2 wt%至約75 wt%，諸如由約0.5 wt%至約50 wt%、約0.5 wt%至約40 wt%、約0.5 wt%至約20 wt%、或約1 wt%至約10 wt%的量存在。

羧甲基纖維素

本組成物可包括羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽，例如至少一種如本文所述之羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽。羧甲基纖維素之醫藥上可接受之鹽包括羧甲基纖維素鈉或羧甲基纖維素之其他鹼金屬或鹼土金屬鹽。例如，如本文所述之術語"羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽"涵蓋以式-CH₂CO₂A基團取代之纖維素，其中A為氫或單價陽離子諸如K⁺或者較佳地為Na⁺。如本文所述之至少一種羧甲基纖維素(或其醫藥上可接受之鹽)可與如本文所述之聚烯烴二醇及聚氧甘油酯之至少一者組合地包括於本組成物中。

一些態樣，該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽具有由約50,000道耳頓至約800,000道耳頓，諸如約70,000道耳頓至約700,000道耳頓或約80,000道耳頓至約

500,000道耳頓之重量平均分子量。一些態樣，該至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽以組成物之重量為基準，係以由約0.2 wt%至約75 wt%，諸如由約0.5 wt%至約50 wt%、約0.5 wt%至約40 wt%、約0.5 wt%至約20 wt%、或約1 wt%至約10 wt%的量存在。

聚氧甘油酯

本組成物可包括聚氧甘油酯，例如至少一種如本文所述之聚氧甘油酯。例如，一些實施態樣中，該組成物包含至少一種聚氧甘油酯，例如辛醯己醯聚氧甘油酯、月桂醯聚氧甘油酯、亞麻油醯聚氧甘油酯、油醯聚氧甘油酯、硬脂醯聚氧甘油酯、及Gelucire®(飽和聚二醇化甘油酯(例如Gattefosse牌))及Labrasol®(Gattefosse牌)。至少一種如本文所述之聚氧甘油酯可與如本文所述之聚烯烴二醇及羧甲基纖維素(或其醫藥上可接受之鹽)之至少一者組合地包括於本組成物中。

一些態樣，該至少一種聚氧甘油酯以組成物之重量為基準，係以由約10 wt%至約99 wt%，諸如約40 wt%至約85 wt%、或約50 wt%至約80 wt%的量存在於組成物中。

一些實施態樣中，該組成物包括一或多種Gelucire®(飽和聚二醇化甘油酯)及/或Labrasol®(PEG-8辛酸/癸酸甘油酯)(例如飽和C8-C10脂肪酸之甘油酯)。適當之Gelucire®包括例如Gelucire® 44/14(月桂醯聚氧甘油酯)、Gelucire® 43/01(硬脂EP/NF/JPE)、Gelucire®

39/01(脂肪酸之甘油酯，例如飽和C12-C18脂肪酸之甘油酯)、Gelucire® 48/16(聚氧乙烯硬脂酸酯(第I型)NF)、及Gelucire® 50/13(硬脂醯聚氧甘油酯)。因此，一些實施態樣中，Gelucire® 例如 Gelucire® 44/14、Gelucire® 43/01、Gelucire® 39/01、Gelucire® 48/16、Gelucire® 50/13、Labrasol®或其組合相對於組成物之重量(wt%)，係以由約10至約99重量百分比，例如由約40至約85 wt%、由約50至約80 wt%、由約55至約75 wt%、或由約60至約70 wt%存在於本揭露之組成物中。一些實施態樣中，Gelucire® 例如 Gelucire® 44/14、Gelucire® 43/01、Gelucire® 39/01、Gelucire® 48/16、Gelucire® 50/13、或Labrasol®、或其組合相對於組成物之重量，係以約5 wt%、約10 wt%、約15 wt%、約25 wt%、約30 wt%、約35 wt%、約40 wt%、約45 wt%、約50 wt%、約55 wt%、約60 wt%、約65 wt%、約70 wt%、約75 wt%、約80 wt%、約85 wt%、約90 wt%、約95 wt%、或約99 wt%存在於本揭露之組成物中。一些實施態樣中，Gelucire® 例如 Gelucire® 44/14、Gelucire® 43/01、Gelucire® 39/01、Gelucire® 48/16、Gelucire® 50/13、或Labrasol®、或其組合相對於組成物之重量，係以由約5 wt%至約10 wt%、約10 wt%至約15 wt%、約15 wt%至約20 wt%、約20 wt%至約25 wt%、約25 wt%至約30 wt%、約30 wt%至約35 wt%、約35 wt%至約40 wt%、約40 wt%至約45 wt%、約45 wt%至約50 wt%、約50 wt%至約55 wt%、約55 wt%至約60 wt%、約60

wt%至約 65 wt%、約 65 wt%至約 70 wt%、約 70 wt%至約 75 wt%、約 75 wt%至約 80 wt%、約 80 wt%至約 85 wt%、約 85 wt%至約 90 wt%、或約 90 wt%至約 99 wt%存在於本揭露之組成物中。一些實施態樣中，該組成物包括 Gelucire® 44/14相對於組成物之量由約 60 wt%至約 90 wt%(例如約 65 wt%至約 85 wt%)及 Gelucire® 50/13由約 1 wt%至約 20 wt%(例如約 5 wt%至約 15 wt%)。一些實施態樣中，該組成物包括重量百分比等於或約等於表 28 中所示者之 Gelucire® 44/14、Gelucire® 50/13、及/或 Labrasol。

每一種 Gelucire 以藉由斜線分開的兩個數字表示，第一個數字(二位數)指示其熔點而第二個數字指示 HLB(親水-親脂平衡)。

一些實施態樣中，該組成物包含具有熔點由約 38°C 至約 55°C 或 39°C 至約 50°C (例如約 40°C、約 41°C、約 42°C、約 43°C、約 44°C、約 45°C、約 46°C、約 47°C、約 48°C、或約 49°C)及 HLB 由約 1 至約 16(例如約 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、或約 15)之飽和聚二醇化甘油酯。因此，一些實施態樣中，具有熔點由約 38°C 至約 55°C 或 38°C 至約 50°C (例如約 39°C、約 40°C、約 41°C、約 42°C、約 43°C、約 44°C、約 45°C、約 46°C、約 47°C、約 48°C、或約 49°C)及 HLB 由約 1 至約 16(例如約 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、或約 15)之飽和聚二醇化甘油酯相對於物組成物之重量(wt%)，係以由約 0.01

至約99重量百分比，例如由約10至約99 wt%、由約40至約85 wt%、由約50至約80 wt%、由約55至約75 wt%、或由約60至約70 wt%存在於本揭露之組成物中。一些實施態樣中，具有熔點由約38℃至約55℃或38℃至約50℃(例如約39℃、約40℃、約41℃、約42℃、約43℃、約44℃、約45℃、約46℃、約47℃、約48℃、或約49℃)及HLB由約1至約16(例如約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、或約15)之飽和聚二醇化甘油酯相對於組成物之重量，係以約5 wt%、約10 wt%、約15 wt%、約25 wt%、約30 wt%、約35 wt%、約40 wt%、約45 wt%、約50 wt%、約55 wt%、約60 wt%、約65 wt%、約70 wt%、約75 wt%、約80 wt%、約85 wt%、約90 wt%、約95 wt%、或約99 wt%存在於本揭露之組成物中。一些實施態樣中，具有熔點由約38℃至約55℃或38℃至約50℃(例如約39℃、約40℃、約41℃、約42℃、約43℃、約44℃、約45℃、約46℃、約47℃、約48℃、或約49℃)及HLB由約1至約16(例如約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、或約15)之飽和聚二醇化甘油酯相對於組成物之重量，係以由約5 wt%至約10 wt%、約10 wt%至約15 wt%、約15 wt%至約20 wt%、約20 wt%至約25 wt%、約25 wt%至約30 wt%、約30 wt%至約35 wt%、約35 wt%至約40 wt%、約40 wt%至約45 wt%、約45 wt%至約50 wt%、約50 wt%至約55 wt%、約55 wt%至約60 wt%、約60 wt%至約65 wt%、約65 wt%至約70

wt%、約 70 wt%至約 75 wt%、約 75 wt%至約 80 wt%、約 80 wt%至約 85 wt%、約 85 wt%至約 90 wt%、或約 90 wt%至約 99 wt%存在於本揭露之組成物中。

一些實施態樣中，該組成物包含至少一種聚甘油脂肪酸酯，例如 Plurol® Oleique CC 497(聚甘油-3油酸酯)，其中該甘油脂肪酸酯相對於組成物之重量，係以由約 1 wt%至約 15 wt%、約 5 wt%至約 10 wt%、約 10 wt%至約 15 wt%、約 15 wt%至約 20 wt%、約 20 wt%至約 25 wt%、約 25 wt%至約 30 wt%、約 30 wt%至約 35 wt%、約 35 wt%至約 40 wt%、約 40 wt%至約 45 wt%、約 45 wt%至約 50 wt%、約 50 wt%至約 55 wt%、約 55 wt%至約 60 wt%、約 60 wt%至約 65 wt%、約 65 wt%至約 70 wt%、約 70 wt%至約 75 wt%、約 75 wt%至約 80 wt%、約 80 wt%至約 85 wt%、約 85 wt%至約 90 wt%、或約 90 wt%至約 99 wt%存在於本揭露之組成物中。

一些實施態樣中，該組成物包含至少一種聚甘油脂肪酸酯，例如 Plurol® Oleique CC 497(聚甘油-3油酸酯)，其中該聚甘油脂肪酸酯相對於組成物之重量，係以約 1 wt%、約 5 wt%、約 10 wt%、約 15 wt%、約 25 wt%、約 30 wt%、約 35 wt%、約 40 wt%、約 45 wt%、約 50 wt%、約 55 wt%、約 60 wt%、約 65 wt%、約 70 wt%、約 75 wt%、約 80 wt%、約 85 wt%、約 90 wt%、約 95 wt%、或約 99 wt%存在於本揭露之組成物中。一些實施態樣中，該組成物包含重量百分比等於或約等於表 28 中所示者之至少一種聚甘油脂肪酸酯，例如 Plurol® Oleique CC 497(聚甘油-3油酸酯)。

不被理論所束縛，一般咸信聚氧甘油酯傾向於增加 OCS 之生物利用率。雖然 OCS 可為非水溶性，但包含聚氧甘油酯的配方可協助以溶解狀態遞送 OCS。聚氧甘油酯可藉由觸發進食狀態條件、增加橫跨腸細胞的穿透性、及/或促進淋巴運送而增加吸收。

組成物通常以醫藥上可接受之配方形式投予，該醫藥上可接受之配方包括適當之賦形劑、酞劑、黏合劑等(通常稱之為“醫藥上及生理上可接受之載體”)，彼等為醫藥上可接受性且可與活性成分相容。藥物載體亦可用於改善具有不良水溶性及/或膜穿透性之許多藥物的藥物動力學性質、特別是生物利用率。

OCS 及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽及聚氧甘油酯之至少一者可以醫藥上可接受之鹽形式(例如鹼金屬鹽諸如鈉、鉀、鈣或鋰鹽、銨等等)或以其他錯合物形式存在於配方中。應該理解的是，醫藥上可接受之配方包括慣常用於製備固體、半固體及液體劑型諸如片劑、膠囊、乳油、洗劑、軟膏、凝膠、泡沫、糊、氣溶膠化劑型、及各種注射形式(例如用於靜脈內投予之形式)等等之固體、半固體、及液體材料。適當之醫藥載體包括但不限於惰性固體稀釋劑或填料、無菌水性溶液及各種供非經腸部使用之有機溶劑諸如聚乙二醇(PEG，諸如 PEG 300 及 PEG 400)、乙醇、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、植物油(芝麻、大豆、玉米、蓖麻、棉花籽、及花生)及甘油。固體載體(稀釋

劑、賦形劑)之實例包括乳糖、澱粉、慣用崩解劑、塗佈劑、乳糖、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、金合歡膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及纖維素之低級烷基醚。液體載體之實例包括但不限於各種水性或油基載劑、鹽水、右旋糖、甘油、乙醇、異丙醇、磷酸鹽緩衝劑、糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯、肉豆蔻酸異丙酯、椰油酸乙酯、椰油酸辛酯、聚氧乙烯化氫化蓖麻油、石蠟、液體石蠟、丙二醇、纖維素、對羥苯甲酸酯、硬脂醇、聚乙二醇、肉豆蔻酸異丙酯、苯氧基乙醇等、或其組合。水可作為用於製備組成物的載劑，該組成物亦可包括慣用之緩衝劑及使組成物成等張之製劑。口服劑型可包括各種增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑、黏合劑、塗佈劑等等。本揭露之組成物可含有任何此額外成分以便提供組成物適於所欲投予路徑的形式。此外，組成物可含有較小量的輔助物質諸如濕化或乳化劑、pH 緩衝劑等等。同樣地，載體或稀釋劑可包括任何技藝中已知的持續釋放型材料諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，單獨地或與蠟混合。其他潛在添加劑及其他材料(較佳地為公認安全[GRAS]者)包括：著色劑；調味劑；表面活性劑(例如非離子表面活性劑包括聚山梨醇酯(諸如TWEEN®20、40、60、及80聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯)、山梨醇酐酯(諸如Span® 20、40、60、及85)、及泊洛沙姆(poloxamer)(諸如Pluronic® L44、Pluronic® F68、Pluronic® F87、Pluronic® F108及Pluronic® F127)；兩性

離子表面活性劑諸如卵磷脂；陰離子表面活性劑諸如十二烷基硫酸鈉(SDS)及硫酸化蓖麻油；及陽離子表面活性劑諸如氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)及溴化十六基三甲銨)。表面活性劑包括聚氧乙烯35蓖麻油(polyoxyl 35 castor oil)(Cremophor® EL)、聚氧乙烯40 氫化蓖麻油(Cremophor® RH 40)、聚氧乙烯60 氫化蓖麻油(Cremophor® RH 60)、d- α -生育酚聚乙二醇 1000琥珀酸酯(TPGS)、12-羥基硬脂酸之聚氧乙烯酯(例如 Solutol® HS-15)、PEG 300 辛酸癸酸甘油酯(Softigen® 767)、PEG 400 辛酸/癸酸三酸甘油酯(Labrafil® M-1944CS)、PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯(Labrasol®)、聚甘油油酸酯(例如聚甘油-3 油酸酯(Plurol® CC497))、PEG 300 亞麻油酸甘油酯(Labrafil M-2125CS)、聚氧乙烯8硬脂酸酯(例如PEG 400 單硬脂酸酯)、聚氧乙烯40硬脂酸酯(PEG 1750單硬脂酸酯)、薄荷油、油酸等等)；及溶劑、安定劑、黏合劑或包封劑(乳糖、微脂粒等)。防腐劑諸如苄醇、酚、氯丁醇、2-乙氧基乙醇、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯、苯甲酸、山梨酸、山梨酸鉀、氯己定(chlorhexidine)、3-甲酚、硫柳汞(thimerosal)、苯汞鹽、苯甲酸鈉、溴化十六基三甲銨、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、溴化烷基三甲銨、十六醇、硬脂醇、氯乙醯胺、三氯卡班(trichlorocarban)、溴硝醇(bronopol)、4-氯甲酚、4-氯二甲酚、己氯酚(hexachlorophenene)、二氯酚(dichlorophene)、或羥基氯苯胺亦可使用。依配方而定，

活性化合物(例如至少一種OCS)預期各自以組成物之約1%至約99%(w/w)存在，且承載之“載體”構成組成物之約1%至約99%(w/w)。本揭露之醫藥組成物可包括任何適當之醫藥上可接受之添加劑或補佐劑到達彼等不會阻礙或干擾組成物療效之程度。用於本揭露之又其他配方可例如見於 Remington's Pharmaceutical Sciences 22nd edition, Allen, Loyd V., Jr editor(Sept 2012)；及 Akers, Michael J. Sterile Drug Products : Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality ; publisher Informa Healthcare(2010)中。

此外，用於治療ALF之配方亦隨意地包括額外適當之共同調配(或隨意地共同投予)之用於例如對抗乙醯胺酚毒性的藥物，包括但不限於甲硫胺酸及/或麩胱甘肽生物合成途徑之代謝物諸如S-腺苷升半胱胺酸(SAH)、S-甲基甲硫胺酸(SMM)、胱胺酸、甜菜鹼、等等或其各種形式及/或鹽，例如乙醯基半胱胺酸(例如靜脈內N-乙醯基半胱胺酸)、以及各種保健食品、活性炭等等。例如，包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的本文所述組成物可隨意地包括額外適當之用於例如對抗乙醯胺酚毒性之共同調配(或隨意地共同投予)的藥物。

一些態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS

及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含至少一種表面活性劑。一些情況下，該組成物進一步包含至少一種非離子表面活性劑。表面活性劑包括但不限於至少一種選自聚山梨醇酯、Triton X100、及SDS之表面活性劑。一些情況下，該至少一種表面活性劑以組成物之重量為基準，係以由約0.01 wt%至約20 wt%，諸如約0.01 wt%至約10 wt%、約0.01 wt%至約5 wt%、約0.03 wt%至約2 wt%、約0.1 wt%至約0.3 wt%、或約0.05 wt%至約10 wt%的量存在於組成物中。一些情況下，該少一種表面活性劑以組成物之重量為基準，係以由約5 wt%至約10 wt%，諸如約6 wt%至約10 wt%、約7 wt%至約10 wt%、約8 wt%至約10 wt%、或約9 wt%至約10 wt%的量存在於組成物中。

該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物可進一步包含水。水以組成物之重量為基準，典型地以由約0.1 wt%至約99 wt%，諸如約0.05 wt%至約98 wt%、約70 wt%至約98 wt%、約80 wt%至約97 wt%、約90 wt%至約96 wt%、或約1 wt%至約10 wt%的量存在。

一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之

鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含至少一種抗氧化劑。抗氧化劑之實例包括但不限於甲硫胺酸、BHT、BHA、抗壞血酸、棕櫚酸抗血酸酯、乙醯基半胱胺酸、維生素A、偏二亞硫酸鈉、硫代硫酸鹽鈉、五倍子酸丙酯、及維生素E。其他情況下，該組成物不含抗氧化劑。例如，該組成物可不含甲硫胺酸。

一些態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物含有醫藥上可接受之緩衝劑或諸緩衝劑，諸如磷酸鹽、乙酸鹽、氨、硼酸鹽、檸檬酸鹽、碳酸鹽、甘胺酸、乳酸鹽、離胺酸、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽或胺基丁三醇。一些態樣，該緩衝劑於組成物之濃度由約0.1至約200 mM，於一些態樣彼等由約1至約50 mM，且於一些態樣，彼等由約5至約15 mM。一些態樣，該組成物進一步包含至少一種緩衝劑。緩衝劑之實例包括但不限於至少一種選自磷酸鹽緩衝劑、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、檸檬酸鹽及硼酸鹽之緩衝劑。該至少一種緩衝劑典型地以由約1 mM至約500 mM，諸如約2 mM至約200 mM、約50 mM至約200 mM、約5 mM至約50 mM、約7 mM至約25 mM、約9 mM至約20 mM、或約9 mM至約15 mM的量存在於組成物中。

一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種

OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含至少一種鹽。該至少一種鹽之實例包括但不限於至少一種選自氯化鈉、氯化鈣、及硫酸鈉之鹽。該至少一種鹽以組成物之重量為基準，係以由約0.1 wt%至約5 wt%、諸如約0.2 wt%至約2.5 wt%、約0.2至約0.85 wt%、約0.2 wt%至約0.8 wt%、約0.3 wt%至約0.75 wt%的量存在。

一些態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含至少一種糖。該至少一種糖之實例包括但不限於至少一種選自右旋糖、甘露糖醇、及蔗糖之糖。

一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含至少一種防腐劑。該至少一種防腐劑之實例包括但不限於苧醇。

一些態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含調味劑。

一些態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS

及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含黏度增強劑。

一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含棕櫚酸硬脂酸甘油酯。

一些態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進一步包含崩解劑。崩解劑之實例包括但不限於交聯羧甲基纖維素鈉。崩解劑以組成物之重量為基準，典型地以由約1 wt%至約5 wt%的量存在於組成物中。

通常，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物具有由約200至約2000 mmol/kg，諸如約270至約340 mmol/kg，例如約270、280、290、300、310、320、330或340 mmol/kg之滲透壓，以致於該組成物(例如溶液)與血液成等張(等滲)，藉此減少注射後疼痛，且預先排除添加等張劑的需求。一些情況下，該組成物具有由約150 mmol/kg至約3000 mmol/kg，諸如約200 mmol/kg至約500 mmol/kg、約270

mmol/kg 至 約 330 mmol/kg、約 280 mmol/kg 至 約 320 mmol/kg 之滲透壓。然而，高藥物濃度可以無菌水製備及稀釋以供靜脈內輸注。反之，低藥物濃度配方可包括等張劑諸如氯化鈉或甘露糖醇以將等張性帶至供非經腸部劑型用之預期範圍。

一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種 OCS 及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物具有由約 3 至約 10，諸如約 3 至約 8、約 4 至約 8、約 6 至約 8、或約 7 至約 8 之 pH。

一些態樣，當將組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種 OCS 及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物置於 25°C 之裝備有規格小於或等於 21 諸如小於或等於 22、23、24、25、26、或 27 之 0.5 吋針頭的 1 mL 注射管中且施加 10 磅的力時，該組成物為可注射性。

一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種 OCS 及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物為即用型懸浮液。其他情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種 OCS

及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物為粉末例如凍乾粉末，例如供使用前再構成者。一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物係容納於單一劑量容器內。其他情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物係容納於多重劑量容器內。一些情況下，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物係容納於瓶、小玻璃瓶、注射管、或膠囊內。膠囊材料之實例包括但不限於明膠及羧丙基甲基纖維素。

該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物典型地以液體溶液、懸浮液、乳膠等形式、或適於注射及/或靜脈內投予之液體形式；各種控制釋放型配方；或以乳油或洗劑形式；等等投予。適於投予或在投予前溶於或懸浮於液體中的固體形式亦涵蓋。

控制釋放是指化合物因應於時間之遞交或遞送，且通

常是指於口服劑量配方中之時間依賴性釋放。控制釋放具有數種變體諸如持續釋放(當意在拖長釋放時)、脈衝釋放(噴發的藥物係於不同時間釋放)、延遲釋放(例如釋放至胃腸道的目標區)等。控制釋放型配方可拖長藥物作用且保持藥物濃度在期望治療窗口內以避免攝入或注射後藥物濃度的潛在危險高峰，且使療效最大化。除了丸粒、膠囊及注射藥物載體(其通常具有額外的釋放功能)外，控制釋放型藥物形式亦包括凝膠、植入物、裝置及經皮貼布。

一些態樣，例如在治療ALF態樣，該組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物係調配以用於靜脈內(IV)投予。此情況下，投予體積通常大於當使用其他投予模式所用者，例如約50至1000 ml。此配方中，OCS之量仍然在本文其他處所述之範圍內。

對照之下，在組成物例如本文所述之包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物用於肌內或腹膜內注射態樣，用以遞送劑量的液體體積典型地低得多，例如由約0.5至最大約10 ml。

所防止及/或治療之例示疾病/病症
器官功能障礙及衰竭

一些態樣，提供防止及/或治療器官或器官系統衰竭之方法，該方法包括將所關注的器官(例如肝)與本文所述之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物接觸。如果所關注的器官在患者內(體內)，則接觸通常涉及將有效或足以防止及/或治療患者之一或多種器官或器官系統的功能障礙及/或衰竭例如治療上有效以防止或治療患者所顯現之器官功能障礙或衰竭的至少一種症狀之量的組成物投予該患者。如果器官已由個體取得(亦即從捐贈者)，故為體外(*ex vivo*)，則接觸通常涉及將器官與至少一種組成物接觸，亦即將至少一種組成物施至器官，以保存器官亦即保持器官的生存力、及/或增強器官的保養，直至其被移植為止。

亦說明防止及/或治療導致、引起器官功能障礙及衰竭或因器官功能障礙及衰竭引起的病症、或者與器官功能障礙及衰竭相關的病症之方法，例如炎症、細胞死亡(例如壞死)、缺血後果、敗血症、及其他者之防止及/或治療。該等方法涉及將有效且足以防止及/或治療該病症之量的組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物投予有此需求之個體。

如本文所用，“器官”是指包含細胞及組織之已分化且

/或相對獨立的身體結構，其於生物體內進行專門功能。
“器官系統”是指二或多種器官一起運作以執行身體功能。
中空器官為內臟器官，其形成中空管或袋、或者其包括腔。例示器官(其功能障礙或衰竭係藉由投予或與本揭露組成物接觸而防止及/或治療)包括但不限於：心、肺(例如因肺纖維化例如與慢性氣喘有關之肺纖維化引起的肺損害)、肝、胰、腎、腦、腸、結腸、甲狀腺等。一些情況下，藉投予一或多種OCS所防止及/或治療之功能障礙或衰竭涉及除了肝以外的器官，例如心、肺、胰、腎、腦、腸、結腸等。通常，除非另有特定，否則本文所述之提及“器官”之方法及組成物亦應理解為包括“器官系統”。

“器官功能障礙”是指器官不能進行其預期功能的健康狀況或狀態。器官功能表示個別器官在其生理範圍內的預期功能。熟諳此藝者知道身體檢查期間之器官的個別功能。器官功能障礙典型地涉及臨床症候群，其中器官隨意地在解剖損傷不存在下為進行性及潛在可逆性生理功能障礙之發展。

“器官衰竭”是指器官功能障礙到達在無外部臨床干預下不能保持正常體內平衡的程度。

“急性器官功能障礙”是指器官功能降低係快速發生-在數天或數星期內(例如26星期內、13星期內、10星期內、5星期內、4星期內、3星期內、2星期內、1星期內、5天內、4天內、3天內、或2天內)-通常發生在未有預先存在之疾病的人身上。

“急性器官衰竭”是指器官功能喪失係快速發生-在數天或數星期內(例如26星期內、13星期內、10星期內、5星期內、4星期內、3星期內、2星期內、1星期內、5天內、4天內、3天內、或2天內)-通常發生在未有預先存在之疾病的人身上。例如、術語“急性腎衰竭”是指腎功能快速惡化到足以導致體內廢棄產物之累積。急性肝衰竭更詳細地於下文討論。

如本文所用，“缺血”是指流至器官的血流降低。

術語“敗血症(sepsis)”及“敗血病(septicemia)”是指血流因微生物及其相關內毒素的侵襲所致的病態。

“內毒素”是指微生物細胞之任何有害組份諸如來自格蘭氏陰性菌細胞壁之脂多醣、來自格蘭氏陽性菌之肽聚醣、及來自黴菌細胞壁之甘露聚醣。

熟諳此藝者了解，一或多種器官功能障礙、器官衰竭、及/或多種器官功能障礙或衰竭前兆的病徵是可共病的，亦即可同時存在於個體個人中。例如，個體可具有導致器官衰竭之活性敗血症。因此，防止及/或治療可重疊，其中治療敗血症可同時地防止器官衰竭的發生；或者治療缺血可防止或治療缺血事件後發生的炎症，此炎症若無投予本組成物將導致器官衰竭。

一些態樣，故本揭露提供組成物，例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物，及藉投予治療有

效量之本文所述組成物以防止及/或治療有此需求之個體的一或多種器官或器官系統之功能障礙及/或衰竭之方法。一些態樣，該器官及/或器官系統功能障礙及/或衰竭為急性，例如急性肝衰竭。

該方法可包括將治療有效或足量之至少一種本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物投予該個體。該量乃足以防止及/或治療待治療器官之功能障礙、或防止及/或治療待治療器官之衰竭。一些態樣，所治療之器官衰竭為多重器官功能障礙症候群(MODS)。該方法通常包括鑑別及診斷需要此治療之個體，例如由此治療而得利之個體，例如由於易罹患器官功能障礙或衰竭、或已顯現器官功能障礙或衰竭之至少一種現象或症狀者。例如，該個體可為特定患者族群的成員，諸如具有因急性傷害(因細菌感染、嚴重燒傷、創傷等等所致之急性器官損傷)、或慢性病症(長期暴露至損害器官的藥物)、及/或因其他原因(其乃更詳細地於下文討論)所致之疾病者。

藉由本揭露所解決的患者群亦可定義如下。SOFA系統係於1994年由歐洲重症醫療協會(European Society of Intensive Care Medicine)之共會議所創且於1996年進一步修訂。SOFA為每日測量多重器官衰竭的六器官功能障礙/衰竭分數。每種器官評分等級從0(正常)至4(最異常)，提

供0至24點的每日分數。SOFA的目的係創造供臨床工作人員所用之簡單、可信賴且連續的分數。器官功能障礙在住進加護單位(ICU)或住院的最初數天期間之接續評估為預後的良好指標。平均及最高SOFA分數尤其均為有用之結果預測者。

一態樣，依據本揭露之患者群為至少一種SOFA分數在住院或住進加護單位(ICU)當天為具有下閾值者，呼吸、或肝、或凝血、或心血管、或CNS、或腎之至少一者的臨床標準為1。然而，患者亦可在至少一種臨床標準態樣具有1或2、或更多(例如3或4)的分數。因此，該患者群需要依據本揭露之治療干預，且因此需要防止或降低器官功能障礙或器官衰竭，例如腎、肝、心臟及/或肺之器官功能障礙或器官衰竭。

不受初始分數所支配，SOFA分數在ICU或醫院的最初48小時增加通常預測有至少50%的死亡率。因此，另一態樣，需要根據本揭露之器官功能障礙/衰竭的治療干預之患者群的特徵在於在住進醫院或ICU的初始48小時內至少有一種SOFA分數增加。一些態樣，遭受衰竭之器官、諸器官或器官系統包含下列之至少一員：心血管、呼吸、腎、血液、神經、胃腸器官、肝器官、心臟、肝、肺、腸、結腸、腎臟、脾、及腦。

本揭露之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯

之至少一者的組成物之投予可因為防止或降低器官功能障礙及器官衰竭的原因而施用，且因此可(但未必)意在用於對慢性或急性疾病或其急性病症的初步治療或第一線治療之任何方法，該慢性或急性疾病或其急性病症因而可稱之為潛在疾病(*underlying disease*)。此是指本揭露未必提供痊癒/治癒例如座落在個別器官內的感染、癌症、或腫瘤之醫療，而係朝向使個別器官之生理功能復甦。因此，對本揭露範圍之患者的慢性或急性疾病或急性病症之醫療包括任何種類之器官功能不全、或成為急性事件之不良器官功能。

腎功能障礙及/或衰竭

腎臟疾病可為急性或慢性、或者甚至為如下所討論之慢加急性腎衰竭。

急性腎損傷(AKI，先前稱為急性腎衰竭(ARF))是指在例如約7天內發展成的腎臟功能突然喪失。AKI通常因為腎臟組織因腎血流(腎缺血)的減少所引起的損害而發生，而該腎血流的減少係起因於任何原因例如低血壓、暴露至對腎臟有害的物質、腎臟的炎性過程、或尿道阻塞阻礙尿的流動。急性腎損傷的原因包括意外事故、損傷、或手術併發症，其中腎臟之正常血流長期地被剝奪。心臟繞道手術為一此步驟的實例。藥物過度劑量(意外事故或因藥物諸如抗生素或化學療法之化學超載)亦可引起急性腎損傷的發作。AKI係以特徵性實驗室發現為基礎來診斷，諸如

升高之血液尿素氮(BUN)及肌酸酐、或腎臟不能製造足量的尿(例如成人每天小於400 mL、孩童小於0.5 mL/kg/h或嬰兒小於1 mL/kg/h)。因此，本方法可包括測量或偵測個體之這些參數之一或多者且，如果所測參數之一或多者為陽性，則表示腎功能不全的存在在7天內發展，接著診斷急性腎損傷且如本文所述地投予本文所述之組成物。

慢性腎臟病(CKD)通常徐緩地發展，且患者最初可能顯示很少症狀。CKD可為不可逆急性病的長期後果或為疾病進展的一部分。CKD有許多原因，包括糖尿病、長期未控制的高血壓、多囊性腎病、感染疾病諸如漢他病毒(hantavirus)、及某些遺傳預先傾向性例如APOL1基因變體。本方法包括將本文所述之組成物投予具有CKD之個體。

一些情況下，代表患者群腎功能障礙/衰竭的臨床標準如下：

處於功能障礙/衰竭風險的患者：GFR下降 >25%、血清肌酸酐增加1.5倍或尿的製造6小時<0.5 ml/kg/hr

當前腎損傷的患者：GFR下降>50%、肌酸酐加倍或尿的製造12小時<0.5 ml/kg/hr

腎衰竭的患者：GFR下降>75%、肌酸酐三倍或肌酸酐>355 $\mu\text{mol/l}$ (上升>44)(>4 mg/dl)或尿量24小時少於0.3 ml/kg/hr

腎功能喪失的患者：持續性急性腎損傷(AKI)或腎功能完全喪失超過4星期

末期腎臟病：腎功能完全喪失超過3個月。

用於各種造影型式之對比及增強染料特別地是含碘染料亦已知可引起腎損害，特別是易受影響的族群諸如已經有一些形式之腎損壞的老年人、糖尿病患。對比劑誘導性腎病變定義為因為投予染料例如用於X光或電腦斷層掃描(CT)之染料而使血清肌酸酐有大於25%的增加或使血清肌酸酐有0.5 mg/dL的絕對增加。含碘染料包括但不限於碘海醇(iohexol)、碘克沙醇(iodixanol)及碘佛醇(ioversol)，以及其他離子性碘染料諸如Diatrizoate(Hypaque 50)、Metrizoate(Isopaque 370)、及Ioxaglate(Hexabrix)；及非離子性對比介質諸如Iopamidol(Isovue 370)、Iohexol(Omnipaque 350)、Ioxilan(Oxilan 350)、Iopromide(Ultravist 370)、及Iodixanol(Visipaque 320)。本文所述之組成物可在投予染料之前、及/或與投予染料之同時及/或投予染料之後，防止或減輕此染料的衝擊以即使暴露至染料亦保持腎臟值於正常層級、或於染料投予後促進或加速這些值回到安全、正常的範圍。

肝功能障礙及/或衰竭

本揭露之例示態樣涉及急性肝衰竭特別地是因壞死所引起之急性肝衰竭的治療。急性肝衰竭涉及肝細胞功能障礙的快速發展，特別是無已知之先前肝病的患者之凝血病變及精神狀態改變(腦病變)。此疾病包含一些病症，其共同點為肝細胞的嚴重損傷及/或大規模壞死例如肝細胞功

能有80-90%的喪失。肝細胞功能的喪失啟動多重器官反應，其特徵為肝病的第一現象(諸如黃疸)後不久之嚴重併發症的快速發生。併發症包括肝性腦病變及蛋白質合成受損(例如藉由血清白蛋白濃度及血液之凝血酶原時間測得)。迄今，急性肝衰竭之治療選項受限且死亡時常是突然發生，即使肝已從原始之損害中復原亦然。

急性肝衰竭之診斷(亦即鑑定出經歷急性肝衰竭且可因本發明之操作而得利之個體)通常以身體檢查、實驗室發現、患者病史、及過去之醫療史為基礎來確立例如精神狀態改變、凝血病變、發作快速度、及已知先前肝病的不存在。"快速"的精確定義取決於所用的特定慣例。有不同的細分部分存在，其係以從最初肝症狀的發作到腦病變的發作之時間為基準。一種方案係將"急性肝功能衰竭"定義為任何肝症狀發作之26星期內的腦病變之發展。此被細分為"爆發性肝功能衰竭"，其需要8星期內之腦病變發作，及"亞爆發性"，其描述腦病變的發作係於8星期之後但於26星期之前。另一方案將"超急性"肝衰竭定義為7天內發作，"急性"肝衰竭於7至28天之間發作，而"亞急性"肝衰竭於28天至24星期之間發作。以任何之這些標準鑑定為經歷急性肝衰竭的個體可藉由本文所述之方法治療。

一些情況下，肝功能障礙/衰竭之患者群係以膽紅素下閾值 >1.2 mg/dL，諸如 >1.9 mg/dL、或 >5.9 mg/dL為特徵。急性肝衰竭有許多潛在原因且基於任何原因被鑑定為經歷急性肝衰竭的個體可藉由本文所述之方法治療。可能

的原因包括：

乙醯胺酚 (APAP). 服用太多乙醯胺酚 (撲熱息痛 (paracetamol)、Tylenol®、其他) 為美國急性肝衰竭的最常見原因。如果單一極大劑量的 APAP 一次全部服用，可發生急性肝衰竭，或者如果每天服用高於推薦劑量達數天，則可發生。慢性肝病患者特別地易受影響，例如老年人、極年輕者。此些個體中，APAP “過度劑量” 可能對不具有慢性肝病的人或對不是老年人或極年輕人而言會是安全或正常劑量。本揭露之此態樣更詳細地於下文中討論。

處方藥物. 一些處方藥物包括抗生素、非類固醇抗發炎及抗痙攣劑可引起急性肝衰竭。

草藥補充品. 草藥及補充品包括卡瓦胡椒、麻黃、黃岑及薄荷已與急性肝衰竭有關聯。

肝炎及其他病毒. A型肝炎、B型肝炎及E型肝炎可引起急性肝衰竭。可引起急性肝衰竭之其他病毒包括愛潑斯坦-巴爾病毒 (Epstein-Barr virus)、巨細胞病毒及單純疱疹病毒。

毒素. 可引起急性肝衰竭之毒素包括有毒野生蘑菇毒鵝膏 (*Amanita phalloides*)，其有時被誤認為可食用物種。

自體免疫疾病. 肝衰竭可因為自體免疫肝炎引起，自體免疫肝炎為免疫系統攻擊肝細胞引起發炎及損傷的疾病。

肝內靜脈的疾病. 血管疾病諸如柏-查症候群 (Budd-Chiari syndrome) 可引起阻塞於肝的靜脈中形成且導致急

性肝衰竭。

代謝疾病. 罕見代謝疾病諸如威爾森氏症(Wilson's disease)及妊娠之急性脂肪肝可引起急性肝衰竭。

癌症. 由肝臟開始的癌症或由身體其他位置擴散至肝的癌症可引起急性肝衰竭。

其他. 其他原因包括對藥物(例如四環素、曲格列酮(troglitazone))之特異質反應、過量酒精攝取(嚴重酒精性肝炎)、雷氏症候群(病毒感染例如水痘感染之孩童的急性肝衰竭，其中阿斯匹靈可能扮演角色)；及其他。許多急性肝衰竭病例沒有明顯的原因。

此外，肝毒性的各種症狀可在發展出全發ALF之前藉由本揭露之方法及組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物而防止及/或治療。例示症狀包括但不限於：腦水腫及腦病變(其可導致肝性腦病變、昏迷、腦疝脫等等)；凝血病變(例如凝血酶原時間延長、血小板功能障礙、血小板減少、腦內出血等等)；腎衰竭(例如由於原始傷害諸如APAP過度劑量導致急性腎小管壞死、或由於高動力循環導致肝腎症候群或功能性腎衰竭)；炎症及感染(例如全身性炎性症候群，其可導致與感染之存在或不存在無關的敗血症及多重器官衰竭)；各種代謝紊亂諸如低鈉血症、低血糖症、低鉀血症、低磷血症、代謝性鹼中毒、及乳酸性酸中毒(主要發生在乙醯胺

酚過度劑量)；血液動力學及心肺功能不足(例如低血壓、組織氧吸收下降、組織缺氧及乳酸性酸中毒)；肺部併發症(例如急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、伴隨或不伴隨敗血症、肺出血、胸水、肺不張、肺內分流等等)；晚期妊娠併發症，ALF之早期臨床表現包括乏力、食慾下降、暗琥珀色尿、深度黃疸、噁心、嘔吐、及腹脹等等。顯現一或多種這些症狀或病症的個體可因投予至少一種OCS而得利。

由於APAP毒性引起之急性肝衰竭

一些態樣，本揭露用於防止及/或治療APAP相關性毒性及與其相關之症狀或其特徵特別是如上所討論之肝損傷或ALF之方法及組成物，例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物。APAP毒性為全世界及美國及英國最常見的中毒原因，其為急性肝衰竭的最常見原因。許多APAP毒性的個人在過度劑量後的最初24小時全然沒有症狀。其他者可能最初有非特異性的抱怨諸如不明確的腹痛及噁心。隨著疾病進展，通常發展出肝衰竭的現象；這些現象包括低血糖、低血液pH、容易出血、及肝性腦病變。對肝的損害、或肝毒性並非源自APAP本身，而係由其一種代謝物N-乙醯基-p-苯醌亞胺(NAPQI)亦稱為N-乙醯基醯亞胺基醌(N-acetylimidoquinone)所致。NAPQI耗損掉肝的

天然抗氧化劑麩胱甘肽且直接地損害肝中之細胞，導致肝衰竭。APAP毒性之風險因子包括過量慢性酒精攝取、禁食或神經性厭食症、及某些藥物諸如異煙肼(isoniazid)之使用。

防止或治療有此需求之個體的ALF特別是與APAP毒性有關之肝功能障礙及/或急性肝衰竭之方法乃述於本揭露中。該方法包括在投予APAP之前、及/或與投予APAP同時、及/或投予APAP之後投予本文所述之組成物以防止及/或治療APAP毒性。

胰臟功能障礙及衰竭

胰臟為在脊椎動物之消化系統及內分泌系統中運作的腺體器官。其製造數種重要的激素包括胰島素、升血糖激素、胰多肽，且亦分泌含有消化酵素之胰液以協助營養物於小腸中的消化及吸收。胰臟發炎(胰臟炎)有數種原因且典型地需要立即治療。其可為急性、突然開始且持續數日、或慢性於許多年期間發生。八十百分比的胰臟炎病例係因酒精或膽石所引起，以膽石為急性胰臟炎之單一最常見病因而酒精為慢性胰臟炎之單一最常見病因。嚴重胰臟炎與器官衰竭、壞死、感染性壞死、偽囊腫及膿腫有關，具有約2-9%之死亡率且當發生壞死時更高。如果下列之至少三者為真，則診斷為嚴重胰臟炎：患者年齡大於55歲；血液PO₂氧小於60mm Hg或7.9kPa；白血球每微升>15,000個WBC(mcL)；鈣<2 mmol/L；尿素>16 mmol/L；乳酸脫氫

酶(LDH)>600iu/L；天冬胺酸轉胺酶(AST)>200iu/L；白蛋白<32g/L；及葡萄糖>10 mmol/L。

本揭露之一態樣為藉由將本文所述之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物投予有此需求之患者進行之胰臟功能障礙及/或衰竭的治療。適當患者或患者族群係由熟練的醫師依所顯現之上列至少一種症狀或標準來鑑定。

心臟功能障礙及/或衰竭

心臟衰竭(HF)(經常用於是指慢性心臟衰竭(CHF))發生在當心臟不能充分地泵壓以保持血流符合身體需求時。術語充血性心臟衰竭(CHF)或充血性心衰竭(CCF)經常可與慢性心臟衰竭交替使用。症狀一般包括呼吸淺短(特別是隨著運動、當躺下時、及於晚上當睡覺時)、過度疲勞、及腿腫脹。心臟衰竭的常見原因包括冠狀動脈病包括先前的心肌梗塞(心臟病發作)、高血壓、心房纖維顫動、心臟瓣膜病、及心肌病變。心臟衰竭與心肌梗塞不同，其中有一部的心肌死亡且心搏停止，其中血流完全地停止。

心臟衰竭典型地以症狀史及身體檢查為基礎連同藉由心臟超音波、血液檢驗、及/或胸部X光檢查證實而診斷出。心臟超音波係使用超音波來測定心搏出量(SV，心臟中的血液隨著每次心跳而離開心室的量)、舒張末期容積

(EDV，舒張末期之血液總量)，且SV與EDV的比值稱之為射出分率(EF)。這些中的一或多者之異常指示或證實心臟功能障礙及/或衰竭。心電圖(ECG/EKG)係用於鑑別心律不整、缺血性心臟病、右及左心室肥大、及傳導延緩或異常的存在(例如左束支傳導阻斷)。這些中的一或多者之異常亦指示或證實心臟功能障礙及/或衰竭。常規進行以診斷或證實心臟功能障礙/衰竭的血液檢驗包括電解質(鈉、鉀)、腎功能評量、肝功能檢驗、甲狀腺功能檢驗、全血計數、且如果懷疑感染則經常檢驗C反應蛋白。這些中的一或多者之異常亦指示或證實心臟功能障礙及/或衰竭之存在。升高之B型利尿鈉肽(BNP)為指示心臟衰竭的特殊檢驗。如果懷疑心肌梗塞，可檢驗各種心臟標記，包括但不限於肌鈣蛋白肌酸激酶(CK)-MB(肌酸激酶之同功型)；乳酸脫氫酶；天冬胺酸轉胺酶(AST)(亦稱為天冬胺酸胺基轉移酶)；肌紅蛋白；缺血修飾白蛋白(IMA)；腦利尿鈉肽前體；肝醣磷酸化酶同功酶BB等等。這些之一或多者的異常值(通常為異常高值)被考慮用來鑑定需要心臟功能障礙或衰竭之治療的個體。

心臟衰竭亦可以化學療法之副作用形式及/或於化學療法例如接受成為癌症諸如乳癌治療之化學療法的後果中發生。在化學療法之期間或之後將本文所述之組成物投予正接受或已接受化學療法的患者可防止對心臟(及其他器、器官系統、組織及細胞)之不期望損害。另言之，本文所述之組成物係作為化學療法有害效應的保護劑。

證實具有或懷疑具有心功能障礙或衰竭之個體係藉投予治療有效量之本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進行治療，該量乃足以防止心臟功能障礙或衰竭之症狀、或減輕心臟功能障礙或衰竭之症狀例如至少部分地恢復心臟功能到正常或幾近正常、及/或進一步防止患者心臟功能及健康的惡化。

腦功能障礙及/或衰竭

腦功能障礙及/或衰竭(亦即器官性腦症候群“OBS”)為描述除了精神病以外的精神功能下降之一般術語。原因包括但不限於創傷引起之腦損傷；血流至腦中(腦內出血)；血流至腦四周的空間(蜘蛛膜下腔出血)；頭骨內側血凝塊引起腦上的壓力(硬腦膜下血腫)；腦振盪；各種呼吸病症諸如體內低氧(缺氧)及體內高二氧化碳濃度(高碳酸血)；各種心血管失調例如由於許多中風引起之失智症或多發性梗塞失智症、心臟感染(心內膜炎、心肌炎)、中風(例如自發性中風)及短暫性腦缺血發作(TIA)或所謂“小中風(ministroke)”；或者由於各種退化性失調諸如阿滋海默氏症、庫賈氏症、擴散性路易體症(diffuse Lewy Body disease)、丁頓氏症、多發性硬化、正常壓腦積水、帕金森氏症及匹克症(Pick disease)；由於代謝原因諸如腎、肝、或甲狀腺疾病及/或維生素缺乏(B1、B12、或葉酸鹽)

引起之失智症；以及藥物及酒精相關性病症例如酒精戒斷狀態、藥物或酒精使用中毒、韋尼克-科爾薩克夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)(過度飲酒或營養不良之長期效應)、及戒斷藥物(特別是鎮靜催眠藥及皮質類固醇)；及突然發作(急性)或長期(慢性)感染例如敗血病、腦炎、腦膜炎、普利子感染(prion infection)及晚期梅毒；以及癌症或癌症治療之併發症。OBS之症狀包括躁動、精神混亂；長期腦功能喪失(失智症)、及嚴重、短期腦功能喪失(譫妄)、以及對控制例如呼吸之自主神經系統的衝擊。OBS之存在的診斷或證實係藉偵測或測量各種方法學諸如血液檢驗、腦電圖(EEG)、頭部CT掃描、頭部MRI及/或腰椎穿刺而測定，其正常值之範圍典型地如下：壓力：70-180 mm Hg；腦脊髓液(CSF)外觀：清澈、無色；CSF總蛋白：15-60 mg/100 mL； γ 球蛋白：總蛋白之3-12%；CSF葡萄糖：50-80 mg/100 mL(或大於血糖值之 $\frac{2}{3}$)；CSF細胞計數：0-5個白血球(均為單核)、且無紅血球；及CSF氯：110-125 mEq/L。

如果這些檢驗或分析或指數的一或多者為異常，則該個體通常被視為易罹患或已罹患OBS。證實具有或懷疑具有OBS(早期或晚期)之個體係藉投予治療有效量之包含至少一種如本文所述OCS(例如25HC3S)之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進行治療，該量

乃足以防止OBS之症狀、或減輕OBS之症狀例如至少部分地恢復腦功能到正常或幾近正常、及/或進一步防止患者腦功能及健康的惡化。

由於創傷引起之器官功能障礙及/或衰竭

一些態樣，器官功能障礙/衰竭係由於創傷引起。創傷損傷之實例包括但不限於：因車輛意外事故所致之傷口；槍傷(打獵相關性活動期間之意外事故、及故意造成的諸如與犯罪活動或戰爭有關者)；鈍創傷或鈍損傷例如非穿透性鈍力創傷諸如對身體部分之物理創傷例如藉由衝擊、損傷或物理攻擊所致者；等等。鈍創傷之實例包括但不限於：腦振盪，例如運動員或涉及意外事故、跌倒等之人所遭受的腦振盪、及因碰到拋射物諸如掉落物及其他等等所致之鈍創傷。

易罹患此創傷的個人(例如運動員、老年人)可因預防性投予本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物而得利，且如果個體診斷出鈍創傷諸如腦振盪，則該個體將於懷疑或證實損傷之後藉由儘可能快速地投予而得利。

因缺血引起之病症的防止及/或治療

缺血是指供應至組織或器官的血液不足，引起細胞代

謝所需及保持組織活著的氧及葡萄糖之短缺。缺氧(hypoxia)(亦稱為缺氧(hypoxiation)或缺氧(anoxemia))係缺血引起且是指其中身體或身體區域喪失足夠之氧氣供應的病症。缺血係以稱之為缺血級聯(ischemic cascade)的過程導致組織損害。損害主要地為代廢棄產物積聚、無能力維持細胞膜、粒線體損害、及最終自溶性蛋白解酶漏至細胞及周遭組織中的結果。隨之而來的發炎亦損害細胞及組織。無立即之干預，缺血可快速進展成組織壞死，且最終至例如器官功能障礙或衰竭。

此外，血液恢復供應至缺血組織可引起額外之稱之為再灌注損傷的損害。再灌注損傷比初始缺血更具損害性。血流之再引入將氧帶回組織，引起損害細胞之自由基及反應性含氧物的更大產生。其亦將更多鈣離子帶至組織，其可引起鈣超載且可導致潛在致命之心律不整，且其可加速細胞之自我破壞。復原之血流亦可擴大受損組織之炎性反應，導致白血球破壞已受損但仍舊活存的細胞。

本揭露提供防止及/或治療有此需求之個體的缺血之不期望效應或結果包括缺血/再灌注損傷之方法及組成物。該方法包含投予治療有效量之足以防止或治療缺血及/或缺血/再灌注之症狀的本文所述之組成物包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物。該方法亦可包括鑑定或診斷將經歷或正經歷或已經歷缺血及/或缺血/再灌

注之個體。缺血及/或缺血/再灌注可由於疾病過程(例如動脈粥狀硬化；血凝塊等等)；或由於意外事故(例如動脈或其他血管的嚴重化)、或可能是故意(計劃的)例如在一些心臟或其他手術期間發生以暫時停止血流流至界定或局限的身體區域。

與本文所述方法相關之缺血型式包括但不限於：

心缺血：例如心肌缺血，發生在當心臟肌肉或心肌接受不足之血流時。此最常是由動脈粥狀硬化導致，動脈粥狀硬化為冠狀動脈中富集膽固醇的斑塊之長期累積。

腸缺血：大及小腸均可被缺血性損傷所影響。大腸之缺血性損傷可導致稱之為缺血性結腸炎的炎性過程且亦為手術及沾黏發展的結果。小腸的缺血稱為腸繫膜缺血。

腦缺血為流至腦的血流不足，且可為急性(亦即快速的)或慢性(亦即持久的)。急性缺血性中風為神經緊急狀況，其如果快速治療是可逆的。腦之慢性缺血導致稱之為血管性失智症的失智症形式。影響腦之短期缺血稱之為短暫性腦缺血發作(TIA)，經常錯誤地被稱為“小中風”。

肢缺血：流至肢的血流缺乏導致急性肢缺血。

皮膚缺血是指流至皮膚層的血流降低，其可導致斑點或不均勻、不均稱脫色，且可導致發紺或其他病症諸如壓瘡(例如褥瘡潰瘍、床瘡等)之發展。

可逆性缺血是指導致缺乏血流流至特定器官的病症，其可經由使用藥物或手術而逆轉。最常是指流至心臟肌肉的血流受阻，但其可是指阻斷身體任何器官的阻塞，包括

腦。無論缺血的病例是否可被逆轉乃取決於根本原因。斑塊於動脈中積聚、弱化之動脈、低血壓、血凝塊、及不常見的心律不整均可為可逆性缺血的原因。

心尖缺血是指流至心臟頂端或底端的血流缺乏。

腸繫膜缺血是指由於不足之血液供應所發生之小腸發炎及損傷。血流降低的原因可包括全身循環之改變(例如低血壓)或局部因子諸如血管收縮或血凝塊。

各種器官之缺血，包括但不限於肝(肝性缺血)、腎、腸等等。

缺血、缺血/再灌注亦可因果關係地關於炎症及器官功能障礙/衰竭。例如，腦缺血典型地伴隨著顯著之炎症反應，其係因細胞激素、黏附分子及其他炎症介質包括類前列腺素及一氧化氮之缺血誘導性表現而引發。已知針對減弱此炎症之干預可降低在例如腦缺血晚期期間所發生之腦損害的進展。此外，腎內(腎)衰竭(ARF)之最常見原因為短暫性或持續很久之腎灌注不足(缺血)。

其他缺血型式(其效應可如本文所述地治療或防止)包括但不限於：缺血性中風、小血管缺血、缺血/再灌注損傷等等。

缺血的診斷通常藉由鑑定受影響之特定器官或器官系統或組織或細胞中之功能不全的一或多種症狀進行。因此，症狀包括本文所列之用於個別器官之功能障礙/衰竭者，加上缺血本身之文件化，諸如藉註釋患者病史(例如已知之另行供應血液至器官或組織的動脈之已知閉塞、阻

斷或切斷、顯示或與此觀察一致之造影等等)。

如果一或多種適當檢驗或分析或指數為異常,則該個體通常被視為易罹患或已罹患缺血。證實具有或懷疑具有缺血(或已知將經歷未來計劃性的缺血,例如於外科手術期間)之個體可藉投予治療有效量之本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物進行治療,該量乃足以防止缺血及/或缺血-再灌注損傷之症狀、或減輕缺血及/或缺血-再灌注損傷之症狀例如當血流重建時至少部分地恢復器官或組織功能到正常或幾近正常、及/或進一步防止患者器官或組織功能及健康的惡化。

不期望之細胞死亡效應的防止及/或治療

活性、調節性之細胞死亡稱之為“程序性細胞死亡”或“PCD”且為藉由細胞內途徑媒介之調節性過程。雖然PCD通常對生物體有利,但信號傳遞之失常或細胞上壓倒性應力的存在可引起不期望的PCD發生。PCD的形式包括細胞凋亡、受控之細胞內信號傳遞因應於應力的引發,其帶來細胞的自殺;及細胞壞死性凋亡,其為充作細胞凋亡後備的一種PCD形式,例如當細胞凋亡信號傳遞被內源性或外源性因子諸如病毒或突變阻斷時。

與PCD相反,壞死是指未受調節之被動細胞死亡,其導致活組織中細胞的有害、過早死亡。壞死典型地因細胞

或組織外部的因子諸如感染、毒素、創傷、缺血等所引起。不被理論所束縛，一般咸信壞死涉及細胞膜完整性的喪失及細胞死亡產物未受控制地釋放至細胞內空間，藉此引發周遭組織的炎性反應，其防止附近的吞噬細胞藉吞噬作用將死亡的細胞定位及消除。雖然壞死組織的手術移除可停止壞死的擴散，但一些情況下手術干預是不可能或不實際的，例如當涉及內部組織或器官時。因此，內部器官的壞死經常導致危險且經常致死的器官功能障礙及/或衰竭。

本揭露提供防止及/或治療有此需求之個體的不期望之細胞死亡效應特別是與器官功能障礙及/或器官衰竭有關之不期望細胞凋亡及壞死的方法及組成物，細胞死亡可因不期望之PCD所致或與其相關(例如不期望或有害之細胞凋亡、自噬、或細胞壞死性凋亡)或與壞死相關(其藉由定義為不期望的；及/或這些之組合。該方法包括投予治療有效量之本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物，該量乃足以防止不期望之細胞死亡發生或治療已於個體發生之不期望之細胞死亡效應。

經由細胞凋亡的不期望或有害之細胞死亡發生在缺血的後果及於阿滋海默氏症中。不期望之細胞凋亡極為有害，引起廣泛之組織損害。

可藉由本文所述方法予以防止及/或治療之壞死型式

包括但不限於：

無菌性壞死為無感染之壞死，通常於創傷性髖關節脫位後的股骨頭部中。

急性腎小管壞死是指急性腎衰竭伴隨輕微至嚴重之腎小管細胞的損害或壞死，通常續發於腎毒性、大手術後缺血、創傷(擠壓傷症候群)、嚴重低血容量、敗血症、或燒傷。

無血管性壞死 為流至骨頭的血流暫時或永久性停止的後果。血液的不存在造成骨組織死亡，導致整個骨頭的骨折或塌陷。

巴耳澤氏脂肪壞死(Balser's fatty necrosis)為壞疽性胰臟炎伴隨大網膜黏液囊炎及脂肪組織壞死的散布斑塊。

橋連性壞死為亞急性肝壞死之具有以橋連相鄰肝小葉之中央靜脈與肝門三體之融合性壞死為特徵的中隔壞死。

乾酪樣或“乳酪樣”壞死為其中組織為軟、乾、且農家乳酪(cottage cheese)樣之壞死，最常見於結核病及梅毒中；與與其中死亡組織為濕且軟之濕性壞死成對比。

中心性壞死 為影響受影響之骨頭、細胞或肝小葉之中心部分的壞死。

凝固性壞死是指器官或組織之一部分的壞死，連同纖維性梗塞形成，細胞的原生質藉由蛋白元素的凝固而變得固定且不透明，細胞輪廓長期持續。

液化性或液化壞死為其中壞死材料變得軟化及液化。

收縮帶壞死是指以高度收縮之肌原纖維及收縮帶、及

因鈣流入死亡細胞中引起之粒線體損害導致細胞停止於收縮狀態為特徵之心臟病變。

脂肪壞死為其中脂肪組織之中性脂肪被破壞成脂肪酸及甘油，通常影響急性出血性胰臟炎的胰臟及胰週邊脂肪。

壞疽性壞死為其中缺血與細菌作用組合地引起腐敗的到來。“壞疽”包括乾性壞疽、濕性壞疽、氣性壞疽、內部壞疽及壞死性筋膜炎。

牙齦壞死是指牙齦之細胞及其他結構元件的死亡及退化(例如壞死性潰瘍性牙齦炎)。

齒間壞死為破壞齒乳頭組織且產生齒間坑洞的進行性疾病。晚期齒間壞死導致牙周附著的喪失。

缺血性壞死是指由於干擾其血液供應，因此使組織無法接近維持代謝所需的物質而導致組織的死亡及崩解。

黃斑部退化：黃斑部退化(濕及乾形式)發生在當視網膜的小中央部分(稱之為黃斑部)惡化時。因為此疾病隨著人的老化發展，故經常稱之為年齡相關性黃斑部退化(AMD)。

大塊肝壞死是指大塊、通常為致死性的肝臟壞死，病毒性肝炎的罕見併發症(爆發性肝炎)，其亦可由於暴露至肝毒素或由於藥物超敏而導致。

磷壞死為顎骨由於暴露至磷所致的壞死。

產後腦下垂體壞死是指腦下垂體於產後期間的壞死，經常與休克及分娩期間過度子宮出血有關，且導致多變模

式之腦下垂體功能減退。

放射性壞死為放射引起之組織死亡。

選擇性心肌細胞壞死是指肌原纖維變性。

澤克氏壞死(Zenker's necrosis)是指橫紋肌之透明變性及壞死；亦稱為澤克氏變性。

此不期望或病理之細胞死亡可藉將受影響之細胞與足以防止或治療細胞死亡、及/或防止細胞死亡信號擴展傳遞至相鄰細胞的量之本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物接觸而防止或治療。用於治療之候選細胞、或含有用於治療之候選細胞的器官係藉數種已知技術之任一者例如藉觀察細胞死亡之明顯效應(組織破壞、液化、氣味等)、偵測乳酸脫氫酶(LDH)之釋出、藉各種掃描諸如斷層攝影或核磁共振、或藉偵測致病細菌(例如使用PCR)、使用抗生素等等鑑定。

與敗血症相關或因敗血症引起之症狀(炎症反應症候群、或SIRS)的防止及/或治療

敗血症為因嚴重感染所引起之潛在威脅生命的全身性炎症，其觸發免疫反應。此感染典型地因細菌引起，但亦可由於血液、尿道、肺、皮膚、或其他組織中的黴菌、病毒、或寄生蟲引起。不幸的是，症狀甚至可在感染離去之後仍持續。嚴重敗血症為引起不良器官功能或不足血流

(以例如低血壓、高血液乳酸鹽、及/或低尿量證實)的敗血症。事實上，敗血症被認為屬於從感染到多重器官功能障礙症候群(MODS)的連續體。敗血性休克為由於敗血症引起的低血壓，其於給予合理量之靜脈內流體後並未改善。

到現在為止，敗血症典型地以靜脈內流體及抗生素治療，經常於加護單位中。各種藥物治療及其他干預可予使用例如呼吸器、透析、及氧飽和度亦可使用。結果取決於疾病的嚴重度且敗血症的死亡風險高達30%、嚴重敗血症高達50%，而敗血性休克高達80%。本文所提供的為藉將治療有效量之本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物投予有此需求的個體或患者以防止或治療敗血症之方法。例如，本揭露包括哺乳動物內毒素血症及敗血病及因用於治療內毒素血症及敗血性休克之兒茶酚胺所誘導之腎及腸繫膜血管收縮的治療。術語“內毒素血症”是指血流中微生物內毒素的存在。罹患內毒素血症的個體通常亦具有敗血病。本揭露包括治療敗血病/內毒素血症之方法。本揭露亦包括藉由投予有效量之本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物以治療因敗血病/內毒素血症所引起之急性腎衰竭的方法。

此外，本揭露包括治療因敗血病/內毒素血症所引起之腎血管收縮之方法。又另外地，本揭露提供減弱兒茶酚胺誘導性腎及腸繫膜血管收縮之方法。又另外地，本揭露包括防止由於內毒素及/或血管加壓劑引起之對患者的腸及腎的損害之方法。敗血症與粒線體功能障礙有關，其導致耗氧量受損且可導致敗血症誘導性多重器官衰竭。此特別適用在敗血症患者的組織氧壓升高上，表示器官使用氧的能力降低。因為ATP藉粒線體氧化磷酸化的製造佔總耗氧量的90%以上，粒線體功能障礙可直接導致器官衰竭，可能是由於一氧化氮，其已知可於體外抑制粒線體呼吸且於敗血症中過量製造。因此，本揭露之具體實施態樣中，本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物係用於防止全身性炎症反應症候群(SIRS)、敗血症、嚴重敗血症、及敗血性休克患者之器官功能障礙及衰竭之方法中。

該方法可包括鑑定需此治療的適當患者，例如藉由偵測或測量敗血症的至少一種症狀例如異常體溫(體溫超過101 F(38.3 C，“發燒”)或低於96.8 F(36 C)、心率增加、呼吸率增加、可能或已證實之感染、及可能地精神混亂。嚴重敗血症患者顯現下列現象或症狀之至少一者，其表示器官可能衰竭：尿量顯著減少、精神狀態突然改變、血小板計數減少、呼吸困難、心臟泵壓功能異常、及腹痛。敗血

性休克通常以觀察到嚴重敗血症加上測量極低血壓而不能充分地回應簡單的流體替代為基準。一些情況下，個體可為供預防性或治療性地治療以下列為基準之敗血症的候選者：咳嗽/痰/胸痛；腹痛/脹/腹瀉；線路感染；心內膜炎；排尿困難；頭痛伴隨頸部僵硬；蜂窩性組織炎/傷口/關節感染；及/或任何感染之陽性微生物學。其他情況下，個體可為供以OCS預防性或治療性地治療以下列為基準之嚴重敗血症的候選者：診斷為敗血症及至少一種選自下列之任何器官功能障礙的臨床懷疑：收縮血壓 $<90/\text{mean}$ ； $<65\text{ mm HG}$ ；乳酸鹽 $>2\text{ mmol/L}$ ；膽紅素 $>34\text{ }\mu\text{mol/L}$ ；2小時尿量 $<0.5\text{ mL/kg/h}$ ；肌酸酐 $>177\text{ }\mu\text{mol/L}$ ；血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$ ；及 $\text{SpO}_2<90\%$ (除非給予 O_2)。一些情況下，個體如果為難治型低血壓，其不能回應於治療且單獨之靜脈內全身性流體投予不足以保持患者血壓免於變為低血壓，則該個體可為供預防性或治療性治療敗血性休克的候選者。診斷為(顯現現象)早期敗血症、嚴重敗血症或敗血性休克的患者為供以本文所述組成物治療例如藉投予治療有效量之本組成物的候選者。投予量可足以防止敗血症之症狀免於發展或持續、或者至少減輕敗血症症狀的衝擊。

高血脂

一些態樣，藉由本文所述之組成物及方法例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少

一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物治療之個體具有高濃度脂肪的症狀及/或已診斷具有高濃度脂肪，亦即高血脂。高血脂亦根據升高的脂肪型式分類，亦即高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症或二者組合之高血脂。升高濃度之脂蛋白亦包括。高膽固醇血症通常是指血清中的膽固醇濃度範圍約200 mg/dl或更高。高三酸甘油酯血症之特徵例如為邊線(150至199 mg/dL)或高(200至499 mg/dL)或極高(500 mg/dL或更高)。這些病症係藉本文所述之組成物治療，因為彼等是與例如動脈粥狀硬化、心臟病、中風、阿滋海默氏症、膽石症、膽汁鬱積性肝病胰臟炎等有關之疾病或病症。本文所揭示之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物係用於降低個體之膽固醇及/或脂肪濃度。“降低膽固醇濃度”是指與投予本組成物之前的個體膽固醇濃度相比，患者之自由態血清膽固醇濃度下降至少約10%至30%，且較佳地至少約30至50%，且更佳地至少約50至70%，且最佳地至少約70至約100%，或者更多。另外，下降程度可藉與未投予本化合物之類似的未處理對照族群相比而測得。熟諳此藝者熟悉此些測定，例如對照組之使用、或在投予降低膽固醇及/或脂肪的藥物之前及之後之血中膽固醇濃度的測量。

一些態樣，所防止或治療之疾病或病症為高血脂或因

高血脂引起。“高血脂”是指血中任何或所有脂肪及/或脂蛋白異常升高的病症。高血脂包括原發性及續發性亞型，原發性高血脂通常由於基因原因(諸如受體蛋白的突變)、而續發性高血脂起因於其他潛在原因諸如糖尿病。可於個體中升高且藉本文所述治療降低的脂肪及脂肪複合物包括但不限於乳糜微粒、極低密度脂蛋白、中密度脂蛋白、低密度脂蛋白(LDL)及高密度脂蛋白(HDL)。尤其，升高之膽固醇(高膽固醇血症)及三酸甘油酯(高三酸甘油酯血症)已知由於其對動脈粥狀硬化的影響而為血管及心血管疾病的風險因子。脂肪升高亦使個體易罹患其他病症諸如急性胰臟炎。因此本揭露之方法亦可用於治療或預防(例如預防性治療)脂肪升高病症或與脂肪升高有關之病症。此些病症包括例如(但不限定於)：高血脂、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪肝(肝脂肪變性)、代謝症候群、心血管疾病、冠狀動脈心臟病、動脈粥狀硬化(亦即動脈硬化性血管病或ASVD)及相關疾病、急性胰臟炎、各種代謝失調諸如胰島素抗性症候群、糖尿病、多囊性卵巢症候群、脂肪肝病、惡病質、肥胖症、動脈硬化、中風；膽石、炎性腸病、遺傳性代謝失調諸如脂肪貯存失調等等。此外，與高血脂相關之各種病症包括述於獲准之美國專利8,003,795(Liu等人)及8,044,243(Sharma等人)中者，該二者之全部內容乃整體併入本文中以供參考。

一些態樣，所防止或治療之疾病及病症包括炎症、及/或與炎症相關、以炎症為特徵或因炎症引起的疾病及病

症。這些包括墊起許多人類疾病基礎的大群組失調。一些實施態樣中，該炎症為急性，因例如感染、損傷等所致。其他實施態樣中，該炎症為慢性。一些實施態樣中，免疫系統涉及到炎性失調，如同於過敏性反應及一些肌病中所見。然而炎性過程中具有病因起源的各種非免疫疾病亦可予治療，包括癌症、動脈粥狀硬化、及缺血性心臟病、以及下列之其他者。

可使用至少一種OCS防止或治療之與異常炎症相關的失調實例包括但不限於：青春痘、氣喘、各種自體免疫疾病、乳糜瀉、慢性攝護腺炎、腎小球腎炎、各種超敏、炎性腸病、骨盆腔炎、再灌注損傷、類風濕性關節炎、類肉瘤病、移植排斥、血管炎、及間質性膀胱炎。亦包括因使用合法處方及非法藥物的結果發生的炎症失調、以及由負面認知或其後果(例如因壓力、暴力、或免職所引起)觸發的炎症。

一態樣，所防止或治療的炎性失調為過敏反應(第1型超敏)、不適當免疫反應觸發炎症的結果。常見實例為花粉症，其係因皮膚肥大細胞對過敏原的超敏反應所引起。嚴重炎性反應可成熟到稱之為過敏性反應(anaphylaxis)的全身性反應。其他超敏反應(第2型及第3型)係由抗體反應所媒介且藉由吸引損害周遭組織的白血球而誘生炎症，且亦可如本文所述地治療。

其他態樣，炎性肌病被防止或治療。此肌病係因免疫系統不適當地攻擊肌肉組份，導致肌肉炎症現象所引起。

彼等可與其他免疫失調諸如全身性硬化一起發生，且包括
皮膚炎、多發性肌炎、及包涵體肌炎。

一態樣，本揭露之方法及組成物例如包括如本文所述
(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS
及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及
聚氧甘油酯之至少一者的組成物係用於防止或治療全身性
炎症諸如與肥胖症相關者，諸如與代謝症候群及糖尿病
(例如第2型成人發作型糖尿病)有關之炎症。此炎症中，
所涉過程與組織炎症相同，但全身性炎症不侷限在特定組
織而是涉及內皮及其他器官系統。全身性炎症可為慢性，
且於肥胖症中廣泛地觀察到，其中觀察到很多升高的炎症
標記，包括：IL-6(介白素-6)、IL-8(介白素-8)、IL-18(介
白素-18)、TNF- α (腫瘤壞死因子- α)、CRP(C反應蛋白)、
胰島素、血液葡萄糖、及瘦素。與這些標記濃度升高有關
之病症或疾病可如本文所述地防止或治療。一些實施態樣
中，該炎症可分類成“低度慢性炎症”，其中觀察到細胞激
素諸如TNF- α 、IL-6、及CRP的全身性濃度有二至三倍的
增加。腰圍亦顯著地與全身性炎性反應相關聯；此關聯之
主要因子係由於藉肥胖所觸發的自體免疫反應，免疫細胞
在此“錯”將脂肪沈積物當成感染原諸如細菌及黴菌。全身
性炎症亦可藉由吃得過多而觸發。高飽和脂肪餐以及高卡
路里餐已與炎性標記的增加有關，且如果吃過多係長期不
斷的，則其反應可變為慢性。

本揭露之方法的履行通常涉及鑑定患有或處於發展與

高膽固醇及/或脂肪有關之病症風險之患者，再將本揭露之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物以可接受之形式藉適當路徑投予。待投予之確切劑量可依個別患者之年齡、性別、體重及整體健康狀態、以及疾病的精確病因而變化。然而，通常在投予哺乳動物(例如人類)態樣，每公斤體重每24小時之劑量(就OCS而言)範圍由約0.1至約100 mg或更多之化合物，且較佳地每公斤體重每24小時約0.1至約50 mg之化合物，且更佳地每公斤體重每24小時約0.1至約10 mg之化合物為有效。

肝失調

肝臟負責維持體內之脂肪體內平衡，而本文所述之組成物可用以防止及治療肝臟病及肝臟本身的損害(例如NAFLD)、及防止及治療與過高濃度之循環性脂肪有關的疾病，亦即防止或治療高血脂及相關失調諸如動脈粥狀硬化。一些態樣，藉本文所述之組成物及方法例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物治療之個體具有非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的至少一種症狀或已被診斷具有非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

進一步態樣，藉本文所述之組成物及方法例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物治療之個體具有肝失調之至少一種症狀及/或已被診斷具有肝失調，肝失調諸如為肝炎，肝的炎症，主要因各種病毒但亦因一些毒(例如酒精)引起；自體免疫(自體免疫性肝炎)或遺傳性病；非酒精性脂肪肝病，一種疾病譜，與肥胖症有關且特徵在於肝中豐富的脂肪，其可導致肝炎亦即脂肪性肝炎及/或肝硬化；肝硬化，亦即肝中的纖維性瘢痕組織由於替代死亡肝細胞而形成(肝細胞的死亡可例如因病毒性肝炎、酒精中毒或與其他肝毒性化學品接觸所引起)；血色素沈積症，一種引起鐵於體內累積且最終導致肝損害的遺傳性疾病；肝的癌症(例如原發性肝細胞癌或膽管癌及轉移性癌症，通常源自於胃腸道的其他部分)；威爾森氏症，一種引起身體滯留銅的疾病；原發性硬化性膽管炎，膽管的一種炎性疾病，可能地本質上為自體免疫；原發性膽汁性肝硬化，小膽管的一種自體免疫疾病；布加症候群(Budd-Chiari syndrome)(肝靜脈的阻塞)；吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)，一種膽紅素代謝的基因失調，發現於約5%的族群；肝醣儲積症第II型；以及各種小兒科肝病，例如包括膽道閉鎖、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、阿拉吉歐症候群(alagille syndrome)、及進行性家族性肝內膽汁滯留症等等。此外，源自於創傷的肝損害亦可予治療，例如

因意外事故、槍傷等所引起之損害。另外，因某些藥物引起之肝損害可予防止或治療，例如藥物諸如抗心律不整藥胺碘酮(amiodarone)、各種抗病毒藥(例如核苷類似物)、阿斯匹靈(罕見地為孩童雷氏症候群的一部分)、皮質類固醇、胺甲蝶呤、他莫昔芬(tamoxifen)、四環素等等已知可導致肝損害。

其他態樣，本揭露涉及促進個體之肝細胞增生或肝組織再生的方法，其包含將本文所述之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物投予有需要肝細胞增生及肝組織再生之至少一者的個體以求促進個體之肝細胞增生或肝組織再生。一些態樣，投予係在個體之手術例如肝移植手術之前、之期間或之後進行。該個體亦可具有肝硬化、肝損傷、及肝炎之至少一者。

瘦素缺乏症、瘦素抗性及脂肪儲積症

本揭露亦提供治療以異常脂肪累積(LA)為特徵之失調的組成物及方法。將本文所述之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物投予現有異常、有害脂肪沈積物(例如肝或其他器官或組織內之脂肪小球，其中的沈積為不適當)的哺乳動物將導致脂肪沈積物之減

少或消除及防止額外之脂肪累積。因此，投予可防止異常脂肪沈積且逆轉當開始治療時存在的脂肪沈積(累積)。

所治療之失調在本文中以詞組諸如“脂肪累積失調”、“脂肪沈積失調”等等稱呼且包括但不限於：

I. 因瘦素活性之缺乏或減弱所致之失調，該瘦素活性之缺乏或減弱係由於例如

i)基因突變，其引起低程度的瘦素製造或製造非功能性或不良功能性瘦素分子，諸如發生於瘦素缺乏症(LD)；或

ii)瘦素信號傳遞缺陷，因例如瘦素受體運作的先天或後天異常或缺乏所引起，該瘦素受體運作的先天或後天異常或缺乏係例如由於瘦素受體的基因突變或由於受體對瘦素結合的敏感性後天喪失諸如發生於瘦素抗性(LR)；及

II. 脂肪儲積失調，其通常為先天性。

故本文所用之術語“瘦素活性減弱”包含以上述之i)及ii)為特徵之瘦素缺乏症(LD)及瘦素抗性(LR)。同樣地，本文所用之術語“瘦素相關性脂肪累積”包含與以上述之i)及ii)為特徵之瘦素缺乏症(LD)及瘦素抗性(LR)相關的脂肪累積。

因此，藉由本文所述之組成物及方法治療之個體可具有瘦素缺乏症及/或瘦素抗性及/或脂肪儲積症的至少一種症狀。這些個體可具有或可不具有i)基因突變，其引起低程度的瘦素製造或製造非功能性或不良功能性瘦素分子，諸如發生於瘦素缺乏症(LD)中(例如*LEP*基因編碼瘦素的突

變)；或ii)瘦素信號傳遞缺陷，因例如瘦素受體運作的先天或後天異常或缺乏所引起，該瘦素受體運作的先天或後天異常或缺乏係例如由於瘦素受體的基因突變(編碼瘦素受體之Ob(lep)基因的突變)或由於受體對瘦素結合的敏感性後天喪失諸如發生於瘦素抗性(LR)；或iii)脂肪儲積失調，其可能為先天性。脂肪儲積失調包括例如天然脂肪儲積症、高雪症(Gaucher disease)、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)、法布瑞症(Fabry disease)、法伯氏症(Farber's disease)、神經節苷脂沈積症諸如GM1神經節苷脂沈積症及GM2神經節苷脂沈積症(例如泰薩症(Tay - Sachs disease)及山德霍夫症(Sandhoff disease))、克拉伯症(Krabbe disease)、異染性腦白質退化症(MLD，包括晚期嬰兒、青少年、及成人MLD)、及急性脂肪酶缺乏症諸如沃爾曼氏症(Wolman's disease)及膽固醇酯儲積症。

該方法涉及投予治療有效地防止或治療該疾病或病症之量的本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物。

皮膚炎症

又進一步態樣，以本文所述之組成物及方法治療之個體已被診斷具有“炎性皮膚疾病”或“炎性皮膚失調”且/或罹患一或多種皮膚病變。炎性皮膚疾病典型地以例如發紅、

發癢、乾燥、粗糙、薄片狀、發炎、及刺激性的皮膚為特徵，且皮膚亦可顯現水疱、鱗屑斑等等。一些態樣，該炎性皮膚疾病為急性，即使未治療通常在幾天或幾星期內消除，而本揭露之組成物及方法是在疾病消除期間改善症狀(例如減輕發癢、發紅等)及/或加速症狀之消失。另外，在一些態樣，該皮膚炎性疾病/失調為慢性，例如未處理或者即使經過傳統處理，症狀仍持續數星期、數月、或數年、或者甚至無限期。一些態樣，本揭露之組成物及方法可在疾病持續之時改善(提供緩解)慢性皮膚發炎之症狀(例如減輕皮膚之發癢、發紅、開裂及剝落等)及/或亦部分地或完全地治癒(導致完全或幾乎完全消失)另外存在的症狀。

炎性皮膚疾病”意在涵蓋藉由暴露至特定、已知或可確認之致病因子所導致之疾病及病症，及原因較未充分界定之疾病/病症，例如彼等係由於免疫失調或功能不良(例如自體免疫反應)、由於壓力、由於未確認之過敏、由於遺傳預先傾向性等等，及/或由於大於一種以上之因素。

本文所用之“皮膚病變”大多數通常是指與附近皮膚相比具有異常生長或外觀的皮膚區域。例如，該皮膚區域可為顯現一或多種皮膚外層之裂口(至少表皮且可能真皮及/或皮下組織)而暴露下面之組織者。皮膚病變包括例如皮膚潰瘍，亦即藉由壞死性炎性組織之結痂脫落所產生之皮膚表面的局部缺陷、崩壞或坑洞。潰瘍可例如本質上為神經營養性或缺血性，包括褥瘡潰瘍、糖尿病性潰瘍(其經

常為足部潰瘍)等等。靜脈性及動脈性潰瘍(典型地腿或足部)亦涵蓋。皮膚病變亦包括因故意或意外事故之裂口例如傷口、刮痕、切口等等所致且伴隨或不伴隨發炎或感染者。皮膚病變亦可稱為瘡(sore)、瘡口(open sore)等等。皮膚病變的潛在原因可為發炎、感染(例如病毒或細菌感染)、神經病變、缺血、壞死(例如如同發生於糖尿病性潰瘍中者)、或一或多種這些之組合。此外，許多皮膚疾病係因發炎及一或多種皮膚病變二者所導致及以彼等為特徵，且所有之此些皮膚疾病及/或病變或其症狀可藉由本文所揭示之組成物及方法治療。

為避免疑義，皮膚病變包括皮膚壞死。因此，本文所述之方法及教示適於治療或預防性地治療皮膚壞死。

炎性皮膚疾病/失調(尤其是慢性炎性皮膚疾病)包括但不限於例如：異位性皮膚炎、所有型式之乾癬、痤瘡、魚鱗癬、接觸性皮膚炎、濕疹、光照性皮炎、乾燥皮膚失調、單純疱疹、帶狀疱疹、曬傷(例如嚴重曬傷)等等。除非另有特定，本文提及之乾癬是指所有型式之乾癬。

在一些態樣，所治療之疾病/病症為乾癬，包括所有型式之乾癬諸如斑塊型、屈曲型、點滴型、膿疱型、指甲型、光敏感型、及紅皮病型乾癬。乾癬通常被認為是免疫失調且可藉由諸如感染(例如鏈球菌性喉炎或鵝口瘡)、壓力、皮膚損傷(傷口、刮傷、蟲咬、嚴重曬傷)、某些藥物(包括鋰、抗瘡藥、奎尼丁(quinidine), 吲哚美辛(indomethacin))等因素觸發或與彼等相關，且可與其他免

疫病症諸如克隆氏症、第2型糖尿病、心血管疾病、高血壓、高膽固醇、憂鬱症、潰瘍性結腸炎等等共患。由於任何這些原因或任何其他原因或未知原因引起的乾癬可藉由本文所述之配方及方法治療。

一些態樣，所治療之疾病/病症為濕疹。濕疹為用於描述引起發癢、發炎皮膚疹的各種病症之一般術語，且是指主要涉及表皮之早期以發紅、發癢、微小丘疹及囊泡、流液、滲液、及結痂，且後期以鱗屑、苔蘚化、及經常色素沈著為特點的任何表面發炎過程。各種型式之濕疹係已知，包括乾裂性濕疹、濕疹性疱疹、錢幣狀濕疹、神經性皮膚炎、乾燥性濕疹紅斑(乾燥鱗屑、細裂、及皮膚搔癢，主要發生在冬季期間當加熱室中之低濕度導致過量的水由角質層中喪失之時)、及異位性皮膚炎。

異位性皮膚炎(一種濕疹形式)為以慢性發炎性皮膚及偶爾不能忍受之發癢為特徵之非傳染性失調。異位性皮膚炎是指範圍廣泛的疾病，其經常與壓力及涉及呼吸系統之過敏性失調如氣喘及花粉症有關。雖然異位性皮膚炎可出現在任何年齡，但最常見於孩童及年輕人，例如嬰兒濕疹。以皮膚滲液且變成硬皮為特徵，嬰兒濕疹大部分發生在臉及頭皮上。一態樣，該異位性皮膚炎為例如藉由暴露至導致過敏反應的製劑所引起之接觸性過敏性皮膚炎。異位性皮膚炎之常見觸發物包括例如肥皂及家用清潔劑(例如通用清潔劑、碗盤清潔劑、洗衣清潔劑、窗清潔劑、家具擦亮劑、排水管清潔劑、馬桶消毒劑等)；衣服(例如粗

糙織物樣羊毛)；熱；與乳膠接觸；化妝品及化妝品成分(例如抗壞血酸、對羥苯甲酸酯防腐劑、及 α 羥基酸諸如乙醇酸、蘋果酸、及乳酸)；源自植物之油諸如毒藤、毒橡木、及毒漆樹；與食物特別是酸性食物或香料接觸；鎳，人造珠寶、錶帶、拉鏈等之常見組件；防曬霜及其成分，例如以對氨基苯甲酸(PABA)基底之化學品等等。

本說明之方法包括投予治療上有效以防止或治療該疾病或病症之量的本文所述組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物。

二或更多種疾病/病症之防止/治療

一些態樣，藉由本文所述之組成物及方法之個體可接受二或多種個別組成物之治療，各者包含至少一種OCS，例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物，且各者經處方或用於不同的疾病或病症。例如，攝取口服OCS劑型(例如如同述於美國專利號8,399,441中)或本文所述組成物以治療高膽固醇的個體亦可以如本文所述不同組成物的IV配方或者甚至與治療例如接觸性皮膚炎的第三種組成物諸如局部配方一起來治療不同的失調例如由於APAP過度劑量引起的急性肝衰竭。不同組成物可具有不

同性質，例如其形式可不同(例如片劑對液體對乳由)、模式或遞送可不同(例如口服對靜脈內對局部)且組成物中之OCS及其他組份的濃度可不同以配合特定疾病或病症。所推薦的投藥方案及治療持續時間亦可不同但可重疊，例如患者可以局部用乳油治療皮膚炎同時攝取口服製劑(例如膠囊)治療高膽固醇及/或同時治療由於APAP過度劑量引起的ALF。高膽固醇的治療可涉及具有相對低OCS劑量之每日一粒片劑達許多年的方案；皮膚炎的治療可涉及每日兩次地施用乳油直至症狀消失為止；而由於APAP過度劑量引起的急性肝衰竭的治療可涉及投予具有極高OCS濃度之大量本文所述組成物，及較低量(例如5%或更低)以一或二次團注投予。

組成物之投予的說明

該方法的履行通常涉及鑑定患有或處於發展本文所述疾病或病症風險之患者，再將本文所述之組成物例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物藉適當路徑投予。待投予之確切劑量可依個別患者之年齡、性別、體重及整體健康狀態、或患者所接受之其他治療、以及待治療疾病病症的程度或進展及疾病的精確病因而變化。然而，通常在投予哺乳動物(例如人類)態樣，係投予足夠之組成物以使OCS劑量範圍達到每公斤體重每24小時由約0.001至

約 100 mg 或更多，且較佳地每公斤體重每 24 小時約 0.01 至約 50 mg 之化合物，且更佳地每公斤體重每 24 小時約 0.1 至約 10 mg 之化合物為有效。每日劑量範圍(就 OCS 而言)通常每人每天由約 0.1 毫克至約 5000 毫克。一些態樣，該量為每人每天由約 10 毫克至約 2000 毫克、或每人每天約 100 毫克至約 1000 毫克。劑量將隨著投予路徑、生物利用率、及所投予之特定配方，以及根據待防止或治療之疾病特性而變化。

投予可為口服或非經腸部，包括靜脈內、肌內、皮下、皮內注射、腹膜內注射等、或藉由其他路徑如經皮、舌下、直腸部及頰部遞送、氣溶膠吸入、陰道內、鼻內、局部、以眼部滴劑形式、經由噴霧、藉離子導入、藉光聲引導性藥物遞送、微針遞送等等。投予路徑典型係依所治療之病症特性及依例如該治療是否為預防性或意在達成所存在疾病之治療而定。例如，欲在器官功能障礙發生前達到防止效應，經口投藥可能足夠，特別是考量到口服 OCS 之優良生物利用率。此外，藉任何方式進行之化合物的投予可以單一治療模式、或與其他療法及治療模式例如手術、其他藥物(例如疼痛藥物等)、保健食品、飲食方案、運動等一起進行。一些態樣，該產物涉及可藉靜脈內團注、靜脈內輸注(以藥學上適當之稀釋劑稀釋後)、肌內、皮下、或經口路徑投予之即用產物溶液。

組成物所投予之個體通常為哺乳動物，經常為人類，但並非總是如此。此技術之獸醫應用亦予考慮，例如用於

陪伴寵物(貓、狗等)、或用於家畜及農場動物、用於馬、且甚至用於具有特殊價值或者在獸醫照護之下的“野生”動物，例如在保護區或動物園的動物、待復健的受傷動物等。

一些態樣，該組成物係與其他治療模式諸如各種疼痛緩解藥物、抗關節炎劑、各種化學治療劑、抗生素劑、各種靜脈內流體(例如鹽水、葡萄糖等)等等一起投予，依個體所罹患的疾病而定。“與...一起(in conjunction with)”是指一或多種額外藥物之個別製劑的雙重投予，且亦包括一或多種額外藥物於兩種個別製劑都投予，或且亦包括一或多種額外藥物於本揭露之組成物中。例如，阿斯匹靈、布洛芬(ibuprofen)及乙醯胺酚(彼等當長期攝取時、或者當由某些易受影響之群組(例如極年輕、老人等)攝取時、或者當攝入過度劑量等等時，均具有潛在嚴重之損害器官的副作用)可藉包括於本文所述之組成物中投予。因此，包含至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者、及一或多種此些藥物的劑型予以考慮。

本揭露之化合物(亦即組成物)例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種OCS及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物之投予可為間歇性、或以逐漸或連續、恆定或控制的速率。此外，醫藥組成物之投予天數及次數可變化且由熟練的從業者諸如醫師

決定。例如，在 APAP 過度劑量之治療態樣，化合物可於過度劑量(例如引起器官損害劑)的 1 星期內諸如 1 天內、12 小時內、4 小時內、1 小時內、或 10 分鐘內投予。化合物可在手術之前每日投予至少一次(例如每日兩次)達至少 1 個月或至少 1 星期或至少一天，或者甚至在手術期間投予，該手術例如為有關於器官衰竭或與器官衰竭相關或可引起器官衰竭的手術(涉及故意缺血/再灌注的手術)。化合物亦可於手術後以至少每日投予為基準(例如每日兩次)達至少 1 天、至少 1 星期、或至少 1 個月。例如，該手術可為心臟手術(例如冠狀脈旁路移植術(CABG))、心血管手術、心肺移植、肺部手術(例如肺栓塞手術)、深層靜脈血栓(DVT)手術、腦手術、肝手術、膽管手術、腎手術(例如腎石手術)、胃腸手術(例如腸、腸阻塞、憩室炎、或腸扭轉手術)、或動脈瘤手術。一些情況下，諸如當待治療之一或多種器官包含肝時，該投予可發生不超過 14 天，諸如不超過 10 天、不超過 8 天、不超過 5 天、或不超過 1 天。

本揭露之組成物(製備劑)例如包括如本文所述(例如如同本文所述個別編號之態樣中所述)至少一種 OCS 及聚烯烴二醇、羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽、及聚氧甘油酯之至少一者的組成物可予調配以供藉熟諳此藝者已知之許多適當方式中的任一種方式投予，包括但不限於：經口、藉由注射、直腸部、藉吸入、陰道內、鼻內、局部、以眼部滴劑形式、經由噴霧等等。一些態樣，投予模式為經口、藉由注射或靜脈內。典型地，經口投予在當預防性

地使用例如用於防止器官損害(例如因壞死及/或細胞凋亡引起)且另外發生在急性地或持續很久時間例如數星期、數個月或數年地攝取器官損害劑及/或暴露至毒性劑諸如輻射時尤其有效。當損害已發生且特別地當疾病症狀已明顯時，投予路徑通常為非經腸部或靜脈內以加速組成物中活性劑的遞送。

一些情況下，投予方法包括注射包含含有一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒懸浮於包含親水性聚合物之載劑中的懸浮液。

一些情況下，製造懸浮液之方法包含將包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒與包含至少一種聚烯烴二醇之載劑混合以形成懸浮液。其他情況下，製造懸浮液之方法包含將包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒與包含至少一種羧甲基纖維素或其醫藥上可接受之鹽之載劑混合以形成懸浮液。其他情況下，製造懸浮液之方法包含將包含一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之微粒與包含至少一種聚氧甘油酯之載劑混合以形成懸浮液。

一些態樣，該混合包含手動振盪。一些態樣，該混合包含音波處理。其他態樣，該混合包含於平台式振盪器中振盪。

一些態樣，該製造方法包含將懸浮液均質化。

一些情況下，該製造方法包含將一或多種氧化膽固醇硫酸鹽噴射研磨以形成微粒。

一些態樣，該製造方法包含將一或多種氧化膽固醇硫

酸鹽篩分以選出用於混合之微粒。

一些態樣，該製造方法包含在混合前將微粒滅菌。一些情況下，該製造方法包含在混合前將微粒高溫高壓滅菌。一些情況下，該製造方法包含在混合前將微粒伽瑪照射。

本揭露將經由下列實例進一步闡明。這些實例為非限制性且並未限制在本揭露之範圍內。除非另有指定，否則實例中呈現的所有百分比、份等等均以重量計。

實例

實例1(微粒之製備)

背景

將兩批次之25HC3S鈉鹽(批號A及批號B)首先通過20目(mesh)及35目之不鏽鋼篩中以供粒徑分析。藉噴射研磨法將粒徑進一步降低並再度分析。所有粒徑分析均使用Malvern雷射繞射粒徑分佈分析儀Mastersizer 2000測定。

設備

流體能量模型(Fluid Energy Model 00 Jet-O-Mizer)係用於所有之噴射研磨。備有Hydro 2000S分散小池之Malvern雷射繞射粒徑分佈分析儀Mastersizer 2000係用於供粒徑分析。

方法

(a) 25HC3S之粒徑降低條件

25HC3S之批號	批量大小 (g)	粒徑降低法	進料速度 (g/min)
A	0.2569	以不鏽鋼刮勺手動地擠壓通過35目篩網	NA
	3.0504	以不鏽鋼刮勺手動地擠壓通過20目篩網	NA
	5.999	擠壓通過20目篩網，其後噴射研磨-第1次通過	未控制
		擠壓通過20目篩網，其後噴射研磨-第2次通過	
		擠壓通過20目篩網，其後噴射研磨-第3次通過	
	NA	擠壓通過20目篩網	NA
B	4.396	擠壓通過20目篩網，噴射研磨，第1次通過(第一樣品)	未控制
		擠壓通過20目篩網，噴射研磨，第2次通過	
		擠壓通過20目篩網，噴射研磨，第3次通過	
	6.000	擠壓通過20目篩網，噴射研磨，第1次通過(第二樣品)	1

(b) 用於粒徑分析之樣品製備劑：

將約 60 mg之 API稱重至 4 mL螺旋蓋小玻璃瓶中，再將 1 mL水，USP加至小玻璃瓶中。將樣品手動振盪15次兩次以形成均勻懸浮液。將約 0.21至 0.35 mL之懸浮液或糊(批號 B於單一樣品分析後形成糊)加至分散小池中以供分析且所得之遮蔽度在 5-15%之範圍內。從每一單一樣品製備劑中分析一式二份的樣品。

(c) 粒徑分析參數：

微粒折射率經假定為 1.53(未以折射計測量)且微粒吸收指數為 0.01

分散劑(水，USP，以25HC3S預飽和)折射率為1.33

泵浦條件：將懸浮液加至 Hydro 2000S 分散小池中後，將樣品於 3000 rpm 泵浦再於 100% 音波處理 2 分鐘，其後在粒徑測量前僅進行泵浦 3 分鐘。在整個測量期間，泵浦速率為 3000 rpm 而無音波處理。

測量之積分時間為 20,000 ms；每一樣品的測量數為 5 且在兩次測量期間有 20 秒的延遲。

分析模型：一般用途

結果及討論

25HC3S(批號 A 及批號 B)之粒徑總結於表 A 中。

如表 A 所示，25HC3S 批號 A 在噴射研磨-第 1 次通過 (5.180 μm) 與噴射研磨-第 3 次通過 (2.755 μm) 之間， $d(0.9)$ (90%之樣品的微粒尺寸小於此尺寸)並無顯著差異。25HC3S 批號 B 在噴射研磨-第 1 次通過 (22.07 μm) 與噴射研磨-第 3 次通過 (16.17 μm) 之間， $d(0.9)$ 亦無顯著差異。批號 B、噴射研磨-第 1 次通過態樣，與未控制進料速率之 16.17 μm 相比，進料速率為 1 g/min 之 $d(0.9)$ 為 9.09 μm 。

表 A. 以備有 Hydro 2000S 分散小池之 Malvern Mastersizer 2000 進行之 25HC3S(批號 A 及批號 B)的粒徑分析^{1, 2}之總結表

表A.以備有Hydro 2000S分散小池之Malvern Mastersizer 2000進行之25HC3S (批號A及批號B)的粒徑分析^{1,2}之總結表

分析前之粒徑 降低	批號 # A			批號 # B		
	d (0.1) ³	d (0.5) ³	d (0.9) ³	d (0.1) ³	d (0.5) ³	d (0.9) ³
	(μm)			(μm)		
以不鏽鋼刮勺擠壓通過35目篩網	2.536	7.147	22.195	無35目材料可得		
以不鏽鋼刮勺擠壓通過20目篩網	2.268	6.324	18.712	4.132	15.439	43.740
	2.474	6.905	20.290	4.947	21.437	68.250
以不鏽鋼刮勺擠壓通過20目篩網，然後噴射研磨第1次通過	0.705	2.091	5.180	2.148	6.858	29.028
				1.822	5.126	22.070 (第1次研磨樣品)
以不鏽鋼刮勺擠壓通過20目篩網，然後噴射研磨第2次通過	0.384	1.214	4.026	1.431	4.192	15.878
	0.496	1.320	4.035	1.109	3.920	13.196 ⁴
以不鏽鋼刮勺擠壓通過20目篩網，然後噴射研磨第3次通過	0.137	0.664	2.896	0.976	4.251	16.170
	0.120	0.580	2.755	0.651	2.329	47.759 ⁴ (可能是高值引起的氣泡)
以不鏽鋼刮勺擠壓通過20目篩網，然後噴射研磨第1次通過	ND			1.253	3.172	9.090 (第2次研磨樣品)

¹ 樣品製備劑：將H₂O (1 mL)加至含~ 60 mg 25HC3S之4 mL小玻璃瓶中。分析前將懸浮液手動振盪15次兩次。
² 樣品量：0.21-0.35 mL之25HC3S且於H₂O中之樣品濃度為~ 60 mg/mL。
分散劑為水且折射率(RI)=1.33。微粒為25HC3S且折射率(RI)=1.53，微粒吸收指數設定為0.01。
樣品分析：於3000 rpm泵浦連同於100%音波處理2分鐘，然後在測量前無音波處理地於3000 rpm泵浦2分鐘。
測量期間，前無音波處理地僅於3000 rpm泵浦。分析模型：一般用途。
³ 5次連續測量之平均值且每次測量為20秒。
⁴ 樣品形成稠糊。

實例 2A(懸浮液之製備)

引言

本實例包括共 19 個研究於 25HC3S 鈉鹽懸浮液配方之發展。25HC3S 於各種水性溶液及 FDA 核准之有機溶劑或油中顯現低溶解度。因此，懸浮液配方經選定作為用於

25HC3S之劑型，例如供皮下注射用。

使用兩批次之25HC3S鈉鹽(批號A及批號B)。將批號B通過20目篩網去塊。藥物物質係直接使用或在製得用於研究的懸浮液之前進一步噴射研磨。將第三批次之25HC3S鈉鹽(批號C)第一次噴射研磨，然後直接使用或在研究之前進一步通過20目篩網。篩選10種以上之載劑。評估四種混合方法：手動振盪(混合方法1)、手動振盪其後音波處理(混合方法2)及以音波探頭均質化(混合方法3)以及於台式振盪器中水平地機械震動(混合方法4)。研究#1至13結合載劑篩選、混合方法及可注射性評估。藥物濃度對可注射性的效應予以評估(研究#10及11)。

起初選擇25HC3S於3% PEG 3350加上0.3% Tween 80及0.7% NaCl 連同0.15%L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4(L-甲硫胺酸之載劑PEG 3350)中作為以研究# 1-11為基底之較佳懸浮液配方。於室溫貯存數月後，該較佳懸浮液配方產生硫樣氣味，其可能因為 L-甲硫胺酸之降解所致。L-甲硫胺酸最初係作為抗氧化劑地加入。25HC3S懸浮液配方以過氧化氫進行之應力研究顯示氧化降解作用並未於25HC3S發生。因此，將L-甲硫胺酸由較佳懸浮液配方中移除。使用 25HC3S於載劑 PEG 3350(無L-甲硫胺酸)中供進一步之注射性研究(研究# 12及13)。

研究#14-16評估均質性，且研究#17藉HPLC分析法評估10至25 mg/mL 25HC3S較佳懸浮液配方(含L-甲硫胺酸)之安定性。HPLC技術涉及逆相 HPLC以供測量25HC3S於

溶解度樣品中的濃度。

25 mg/mL 25HC3S較佳懸浮液配方(無L-甲硫胺酸)係藉由將NaCl從0.7%增加至0.75%地進一步改善以符合等張條件(約300 mmole/kg之滲透壓)(研究#18)。

經改善之懸浮液配方的最終濃度為25 mg/mL 25HC3S於3% PEG 3350 加上0.3% Tween 80及0.75% NaCl之10 mM磷酸鹽水性緩衝劑pH 7.4中。懸浮液係藉混合方法4(於平台式振盪器中以200 rpm震動45分鐘)以已噴射研磨之藥物製備。最終經改善配方之滲透壓為321 mmole/kg(研究#18)。均質性範圍為由89.3-105.9%標籤強度(研究# 19)。此懸浮液配方係對下文所述實例3之小鼠進行大鼠咪喹莫特(Imquimod)-誘導性乾癬樣炎症之研究。

實驗

(A) 材料：

活性醫藥成分(25HC3S)：使用不鏽鋼刮勺將批號A通過20目篩網去塊，且有或無接續之噴射研磨。批號B係通過20目篩網去塊，再噴射研磨。批號C係噴射研磨，有或無接續之通過20目篩網。

非活性成分：

用於懸浮液載劑之非活性成分

名/等級	功能	供應商或製造商
PEG 3350/NF	溶解度增強劑或潤濕劑	Spectrum
Plasdone C17	溶解度增強劑或潤濕劑	Ashland
Tween 80 (聚山梨醇酯 80)/NF	表面活性劑	Spectrum
L- 甲硫胺酸 /USP	抗氧化劑	Sigma Aldrich JT baker
甘露糖醇/USP	調節滲透壓	Spectrum VG0692
羧甲基纖維素鈉 (NaCMC)	黏度增強劑增稠劑	Spectrum
磷酸二氫鈉單水合物/USP	用於調節pH之緩衝劑	Spectrum
磷酸氫二鈉, 無水/USP	用於調節pH之緩衝劑	JT Baker
氯化鈉 (NaCl)/ACS	調節滲透壓	BDH
水(H ₂ O)/USP	溶劑	Durect
芝麻油, NF	溶劑	Spectrum
丙二醇 (PG)/USP	溶劑	Sigma Aldrich
苯甲酸苄酯 (BB)/USP	溶劑	Spectrum
苄醇 (BA)/NF	溶劑	Spectrum

(B) 設備及備件

設備：

噴射研磨：Fluid Energy Model 00 Jet Mill

音波處理器：Branson, Model 8510

均質器：連接至 5x95 mm平探頭的 PowerGen 1000

平台式振盪器：IKA數位振盪器，Model HS501

蒸汽壓滲透壓計：Vapor® Vapor Pressure Osmometer,

Model 5520(Wescor公司)

HPLC系統：Agilent 1100 HPLC系統

備件

注射管：1 mL BD注射管(luer lok tip)，參考編號：
309628

用於可注射性的針：列於下文

供應商	針的規格及長度
Terumo	UTW*, 20G1”
	UTW, 21G1”
	UTW, 22G1”
	UTW, 25G5/8”
BD	連接至27G1/2”針的結核菌素注射管(Tuberculin syringe)
	21G1”
	22G1”
	20G1.5”
	21G1.5”
Excel	23G1”

*UTW = 超薄壁

(C) 懸浮液配方之製備

用於可注射性研究(研究# 1-11)之初步懸浮液配方之
製備

將各約10至100 mg 之25HC3S稱重至2 mL 小玻璃瓶
中。將1 mL之載劑加至每一小玻璃瓶內。使用共3種混合
方法來製備懸浮液。混合方法1：將每一小玻璃瓶手動振
盪15至45次。於室溫(RT)貯存一分鐘後目視檢查懸浮液之
沈積狀態。將懸浮液無音波處理地手動再振盪15次以供可
注射性研究。混合方法2：將每一小玻璃瓶手動振盪30次
其後音波處理3或6分鐘以供可注射性研究。混合方法3：

將每一小玻璃瓶以連接至 5x95 mm 平探頭的 PowerGen1000均質器以設定為4的速度均質化30或60秒以供可注射性研究# 7、10及11。總計共進行11個研究A。

用於可注射性研究(研究# 12-13)之較佳懸浮液配方的製備(25 mg/mL 25HC3S 於無L-甲硫胺酸之載劑 PEG 3350中)

將各約 125 mg(研究#12)或 75 mg(研究#13)之 25HC3S(批號C，噴射研磨且通過或無通過20目篩網)稱重至 10 mL小玻璃瓶中。將 5 mL或3 mL 之載劑加至每一小玻璃瓶中以達 25 mg/mL 之最終25HC3S濃度，將小玻璃瓶水平地置於平台式振盪器中，以 100 rpm(研究#12)及以 200 rpm(研究#13)振盪高至45分鐘(混合方法4)。

用於均質性研究(研究#14及15)及安定性研究(研究#17)之較佳懸浮液配方的製備(於含有L-甲硫胺酸之載劑 PEG 3350中)

將 80 mg之 25HC3S(批號B，通過20目篩網且噴射研磨，第3次通過)稱重至 10 mL 小玻璃瓶中。將 8 mL之載劑 PEG 3350(含 0.15% L-甲硫胺酸及 0.9% NaCl)加至小玻璃瓶中。將懸浮液藉手動振盪30次其後以 Branson Model 8510音波處理器音波處理30分鐘(混合方法2)予以混合。將 10 mg/mL之懸浮液手動地倒轉10次，其後將各 1mL分配至 10 mL量瓶中以供以 MeOH稀釋而用於HPLC。總計有9個樣品使用連接至 20G1”或 25G5/8” Terumo UTW針的 1mL BD注射管分配以供藉HPLC進行均質性分析(研究#14)及安

定性研究(研究#17)。

將50及80 mg之25HC3S分別稱重至2及10 mL 小玻璃瓶中。將2 mL及8 mL之載劑 PEG 3350(含L-甲硫胺酸)加至小玻璃瓶中。將懸浮液藉手動振盪30次其後以Branson Model 8510音波處理器(混合方法2)音波處理30分鐘予以混合。將小玻璃瓶倒轉10次，其後將0.2或0.9 mL分配至量瓶中以供甲醇稀釋而用於HPLC分析(總計分別為8 個及7 個樣品用於HPLC分析效力及安定性(研究#15)。

用於均質性研究(研究#16)之較佳懸浮液配方的製備(於無L-甲硫胺酸之載劑 PEG 3350中)

將各約125 mg之25HC3S(批號C，噴射研磨且通過20目篩網)稱重至10 mL 小玻璃瓶中。將5 mL之載劑 PEG 3350(無L-甲硫胺酸)加至小玻璃瓶中。將小玻璃瓶水平地置於平台式振盪器中，以100 rpm振盪上達45分鐘(混合方法4)。有一些小濕塊黏在小玻璃瓶的壁及底部。將此懸浮液配方使用連接至25G5/8” Teruma UTW針的1ml BD注射管抽取以於各種時間點一式二份地抽取及分配各100 μ L或300 μ L至HPLC 小玻璃瓶中，再以MeOH稀釋成1/5以供藉HPLC進行均質性分析。

改善等張性之較佳配方(研究#18-1)

製備含0.71%、0.77%及0.80% NaCl之載劑 PEG 3350(3% PEG 3350加上0.3% Tween 80於10 mM磷酸鹽pH 7.4中)，再以蒸汽壓滲透壓計測量滲透壓。

用於滲透壓及均質性研究(研究#18-2、19)之最終改善之於載劑 PEG 3350(3% PEG 3350加上0.3% Tween 80及0.75% NaCl 於10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4中)中的懸浮液配方

將87 mg之25HC3S(批號C，噴射研磨然後通過20目篩網)稱重至5-mL 小玻璃瓶中。將3 mL 載劑 PEG 3350(無L-甲硫胺酸且含有0.75% NaCl)加至小玻璃瓶中。將懸浮液藉於平台式振盪器中以200 rpm振盪45分鐘(混合方法4)予以混合。測量25 mg/mL 25HC3S懸浮液之滲透壓(研究#18-2)。將另外大致準確之各90 mg的25HC3S(批號D及批號B，微粒化，一次通過)稱重且連同3 mL之載劑 PEG 3350至3個個別之10 mL 小玻璃瓶中。將小玻璃瓶置於平台式振盪器中、以200 rpm 45分鐘(混合方法4)。將各0.4 ml之懸浮液使用1- mL 正壓式吸量管轉移至2 mL 量瓶中，再以MeOH稀釋成供HPLC分析的量(總計3 個小玻璃瓶，各自有一式二份的分析)。第二組的樣品同樣地由相同的3個小玻璃瓶中製備，惟使用連接至27G1/2”針的1 mL BD注射管。測定均質性(研究#19)。

結果及討論

(A) 可注射性研究

總計進行13個研究以研究於各種載劑中之分散容易性及可注射性。評估有或無噴射研磨之25HC3S 對可注射性之效應及混合方法對可注射性之效應以及藥物濃度對可注

射性之效應。測試結果總結於下列有關研究#1至# 13之表中(表 1-13)。

研究#1(表 1)

此為使用 25HC3S(批號 A)(通過 20 目篩網去塊且有或無噴射研磨)之水性及非水性懸浮液載劑(總計 8 種載劑)的初步篩檢。所有懸浮液均於 30 mg/mL 藉手動振盪(混合方法 1)混合。25HC3S 經發現可充分地分散於含 0.05% Tween 80 之 3% PEG 3350 之 H₂O 液中且使用連接至 1-mL BD 注射管之 20G1” Terumo UTW 針具有良好之可注射性。然而，當使用 21G1” BD 針時，有一些團塊黏至針尖。25HC3S 不是很分散於含 0.05% Tween 80 之 0.5% 或 0.25% NaCMC 之 H₂O 液或於芝麻油中。所進行之載劑當中的分散容易性及可注射性為下列順序：含 0.05% Tween 80 之 3% PEG 3350 之 H₂O 液 > 含 0.05% Tween 80 之 0.25-0.5% NaCMC 之 H₂O 液 > 0.9% NaCl 之 H₂O 液 = PG/H₂O = 50/50 > 芝麻油 = 含 0.05% Tween 80 之芝麻油 = BA/BB(10/90)。

將 25HC3S(批號 A)通過 20 目篩網且進一步噴射研磨(第 3 次通過)。觀察到有一些大的結塊與微細微粒一起。此大的結塊及微細微粒亦分別地懸浮於含 0.05% Tween 80 之 3% PEG 3350 之 H₂O 液中。大的結塊經發現不是很充分分散(觀察到一個團塊)。微細微粒(噴射研磨後，第 3 次通過)則充分分散且未觀察到團塊，且以 22G1” Terumo, UTW 針具有良好之可注射性。

此研究的結論為，含0.05% Tween 80之3% PEG 3350之H₂O液為較佳之懸浮液載劑。25HC3S不是很分散於有或無Tween 80之0.25或0.5%NaCMC或芝麻油中。經噴射研磨之25HC3S(22G1' Terumo UTW)比未經噴射研磨之25HC3S(20G1" Terumo UTW)於3%PEG 3350+0.05% Tween 80之H₂O液中顯示較佳之可注射性。

研究#2(表2)

此研究為使用25HC3S(批號A)(通過20目篩網去塊但未噴射研磨)，評估Tween 80或0.9%NaCl對含3% PEG 3350或0.5% Plasdone C17之H₂O液的載劑(總計5種載劑)之效應。25HC3S之濃度為30 mg/mL。手動振盪30次後，25HC3S於含0.05% Tween 80之3% PEG 3350之H₂O液中未觀察到團塊。於室溫(RT)1分鐘後未觀察到沈積現象。將懸浮液進一步音波處理6分鐘(混合方法2)。其使用連接至1 mL BD注射管之25G5/8" BD針，顯現良好之可注射性。25HC3S在載劑當中的分散容易性及可注射性為下列之順序：含0.05% Tween 80之3% PEG 3350之H₂O液>3% PEG 3350+0.05% Tween 80 +0.9% NaCl之H₂O液=3% PEG 3350+0.9% NaCl之H₂O液>0.9% NaCl之H₂O液=0.5% Plasdone C17+ 0.9% NaCl之H₂O液。

此研究的結論為，與0.5% Plasdone C17相比，3% PEG 3350為較佳之溶解度增強劑(或潤濕劑)。0.9% NaCl之添加似乎減低懸浮容易性。然而，於室溫(RT)3天後，

於3% PEG 3350+0.05% Tween及0.9% NaCl之H₂O液中的懸浮液未顯現顯著之沈積現象且可充分地再懸浮。音波處理6分鐘可改善可注射性。

研究# 3(表3)

此研究為使用25HC3S(批號A)(通過20目篩網去塊但未噴射研磨)，評估25HC3S於100 mg/mL之濃度效應。如同於研究#2使用30 mg/mL 25HC3S地，將相同批次之100 mg/mL 25HC3S懸浮於相同載劑中，經發現於100 mg/mL，25HC3S 未完全地懸浮於所有載劑中，手動振盪30次(混合方法1)後有一些微粒黏在小玻璃瓶的壁及底部。6分鐘音波處理(混合方法2)後，以20G1”針抽取所有載劑懸浮液仍有點困難。

此研究的結論為，對25HC3S(批號A，通過20目篩網但未噴射研磨)而言，100 mg/mL的濃度太高以致不能有或無音波處理地完全地分散於所有研究之載劑中。

研究#4(表4)

此研究為使用通過20目篩網其後噴射研磨(第3次通過)之批號A，評估30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性。

於下列載劑中之懸浮液無音波處理(混合方法1)地使用20G1” Terumo針及以3分鐘音波處理(混合方法2)地使用22G1” Terumo UTW針顯現良好之可注射性且未觀察到團塊：

3% PEG 3350+0.3% Tween 80之H₂O液；

3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5%甘露糖醇之H₂O液；及

3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5%甘露糖醇之10 mM磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液。

於下列載劑中之懸浮液無音波處理(觀察到一些團塊)地使用20G1” Terumo 針及以3分鐘音波處理(觀察到一些團塊)地使用22G1” Terumo UTW針顯現良好之可注射性：

0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80之H₂O液；

0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 +5%甘露糖醇之H₂O液；及

0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 +5%甘露糖醇之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液。

於含5%甘露糖醇之H₂O液(無Tween 80及溶解度增強劑)載劑中的懸浮液無音波處理(觀察到一些團塊)地使用20G1”Terumo針顯現良好之可注射性，而其於3分鐘音波處理後使用22G1” Terumo針稍微難以抽取。

此研究的結論為，將5%甘露糖醇加至載劑中可降低可注射性，但將10 mM磷酸鹽緩衝劑pH 7.4加入則對可注射性無效應。

研究#5(表5)

此研究為使用通過20目篩網而無噴射研磨之批號A，評估30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性。研究#4使用相

同批次之25HC3S、經噴射研磨。混合方法為手動振盪其後音波處理3分鐘(混合方法2)。相同載劑進行研究#4及#5之篩檢。

無噴射研磨地，於3% PEG 3350+0.3% Tween 80之H₂O中的懸浮液使用22 G1” Terumo針顯現良好之可注射性(觀察到一個團塊)而其餘載劑有點困難或易於抽取但觀察到團塊。

研究#4及#5的結論為，通過20目篩網且噴射研磨之25HC3S於3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5%甘露糖醇之10 mM 磷酸鹽緩衝劑，pH 7.4液中伴隨音波處理(混合方法2)可顯現最佳可注射性。

研究#6(表6)

此研究為使用通過20目篩網但未噴射研磨之批號A於與研究#5相同之載劑中，評估60 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性。無噴射研磨及音波處理，觀察到團塊。3分鐘音波處理後，於3% PEG 3350+0.3% Tween 80之H₂O液中的懸浮液以22 G1”Terumo針顯現良好之可注射性(觀察到一個團塊)，而其餘載劑有點困難或易於抽取但觀察到團塊。

研究#5及#6的結論為，30或60 mg/mL 25HC3S懸浮液之間的可注射性並無顯著差異。

研究#7(表7)

此研究係使用通過20目篩網而無噴射研磨之批號B，評估於添加0.15% L-甲硫胺酸之研究6載劑中之30 mg/mL 25HC3S懸浮液的可注射性。手動振盪30次後，藥物於含5% 甘露糖醇或0.9% NaCl之3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中難以濕化且下沈於小玻璃瓶的底部。25HC3S不能充分地分散於含5% 甘露糖醇或0.9% NaCl之0.5% NaCMC+0.3% Tween 80 +0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液載劑中。

有或無6分鐘音波處理地，所有配方均顯現團塊且以20G1” Terumo針難以抽取。

均質化30至60秒可產生易於經由20G1”至22G1”針抽取之懸浮液，且無微粒留在小玻璃瓶中。

研究#8(表8)

此研究係比較經噴射研磨(研究#8)相對於未經噴射研磨(研究#7)之25HC3S(批號B)以30 mg/mL之相同濃度於相同之懸浮液載劑中之可注射性。使用噴射研磨藥物之懸浮液顯現較佳之可注射性。

研究#9(表9)

此研究係評估懸浮液載劑中之0.1及0.2% NaCMC(以防止沈積現象)對25HC3S(批號A，通過20目篩網去塊其後噴射研磨(第3次通過))之效應。經發現30 mg/mL 25HC3S

不能充分完全地分散於

0.1% NaCMC、3% PEG3350+0.3% Tween 80+5%甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液；

0.2% NaCMC、3% PEG3350+0.3% Tween 80+5%甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液；

0.1% NaCMC、3% PEG3350+0.3% Tween 80+0.9% NaCl+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液；及

0.2% NaCMC, 3% PEG3350+ 0.3% Tween 80+ 0.9% NaCl+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液中。

所有均於手動振盪30次後形成團塊。音波處理6分鐘後，使用20G1”Terumo UTW針仍舊難以抽取。

研究#10(表10)

此研究顯示於載劑 PEG 3350(含L-甲硫胺酸)中之10及50 mg/mL 25HC3S懸浮液(藉使用無噴射研磨之藥物予以均質化製得)的極良好可注射性。懸浮液於高達50 mg/mL之25HC3S濃度可以25G5/8” Terumo, UTW針抽取。於100 mg/mL，懸浮液形成稠糊，其即使使用20G1” Terumo, UTW針仍不能抽取。

研究#11(表11)

於載劑 PEG3350(含 L-甲硫胺酸)中之 100 mg/mL 25HC3S懸浮液形成稠糊。可注射性未測。於 50 mg/mL，懸浮液(使用通過 20 目篩網其後噴射研磨第 1 次通過之 25HC3S(批號 B)，藉由均質化或音波處理而製得)顯現良好之可注射性。此懸浮液可以 25G5/8" Terumo, UTW 針抽取。然而，由於懸浮液之泡沫形成，故不知道確切體積。當將小玻璃瓶倒轉時，有一些濕團塊黏在小玻璃瓶壁。

以研究 #10 及 11 為基準，於載劑 PEG3350(含 L-甲硫胺酸)中之 100 mg/mL 25HC3S懸浮液形成具有不良可注射性之稠糊。於 50 mg/mL，有團塊黏至小玻璃瓶壁之底部或側部。雖然團塊對可注射性無效應，但彼等對均質性或標籤強度可能有效應。因此，25HC3S懸浮液將被降至 25 mg/mL 以供進一步研究。

研究 #12(表 12)

此研究顯示 25 mg/mL 之 25HC3S 藉於平台式振盪器上以 100 rpm 振盪高至 50 分鐘並未充分地分散於載劑 PEG 3350(無 L-甲硫胺酸)中。有一些濕團塊黏至小玻璃瓶壁及小玻璃瓶的底部。濕團塊黏至小玻璃瓶壁且因此彼等並不影響可注射性。然而，彼等可能對均質性或 % 標籤強度具有一些效應。

研究 #13(表 13)

此研究顯示 25 mg/mL 之 25HC3S 藉於平台式振盪器上

以較高速(200 rpm)震動高至45分鐘可充分地分散於載劑 PEG 3350(無 L-甲硫胺酸)中。極少的小濕團塊(與以100 rpm震動之研究#12相比)黏至小玻璃瓶壁。此懸浮液顯現良好之可注射性。

以研究#12及13基準，選擇於平台式振盪器上使用經改善之200 rpm震動速度以用於混合方法4。

(B) 均質性研究

研究#14(表14)

此研究顯現於載劑 PEG 3350(含0.15% L-甲硫胺酸及0.9% NaCl)中之10 mg/mL 25HC3S懸浮液的良好均質性(94.3-98.1% LS，1.32% RSD，n=9)。使用25HC3S(批號B，噴射研磨，第3次通過)來製備懸浮液。混合方法為手動振盪100次其後30分鐘音波處理(混合方法2)。將各1 mL懸浮液(n=9，從同一10 mL 小玻璃瓶中)使用連接至20G1” Terumo UTW針之1mL BD注射管抽取，再分配以供HPLC分析。低於100% LS回收率可能由於與用於外部標準劑製備的25HC3S鈉鹽(批號D)相比，用於懸浮液製備的25HC3S(批號B)具有較低純度之故。二種批號均未就峰純度進行調整。

研究#15(表15)

此研究顯示於載劑 PEG 3350(含0.15% L-甲硫胺酸)中之25 mg/mL 25HC3S(96.2-109.4% LS，4.36% RSD，

n=8，從同一2 mL 小玻璃瓶中分配各0.2 mL)及10 mg/mL 25HC3S(100.5-103.1% LS，1.10% RSD，n=7，從同一10 mL 小玻璃瓶中分配各0.9 mL)使用25G5/8” Terumo UTW 針及1 mL BD注射管之良好均質性。混合方法為手動振盪130次其後音波處理30分鐘(混合方法2)。此懸浮液係由25HC3S(批號B，噴射研磨，第3次通過)製備，而外部標準劑係由混合批次(批號E)中製備以供HPLC分析。

研究#16(表16)

此研究顯示懸浮於載劑 PEG 3350(無0.15% L-甲硫胺酸)中之25 mg/mL 25HC3S的良好均質性。混合方法為於平台式振盪器中、以100 rpm振盪45分鐘(混合方法4)。製備後，將懸浮液貯存於室溫。於每一時點(時點 0、1、2及19.5小時)，將懸浮液倒轉數次，再以各100 μ L(n=2)且其後各300 μ L(n=2)分別分配至HPLC 小玻璃瓶中以分別地供使用25G5/8” Terumo UTW針及1 mL BD注射管進行均質性分析。100 μ L樣品之均質性由90.3至99.1% LS(n=8)且300 μ L樣品之均質性由86.3至91.5% LS(n=8)。較低之% LS可能部分地由於外部參考標準劑(批號F)及懸浮液配方(批號C，噴射研磨及通過20目篩網)係由兩個不同批次所製之故。標準劑之峰純度經調整但懸浮液之峰純度未調整。黏至小玻璃瓶壁的一些濕團塊未被抽取至注射管中以供樣品分配地用於HPLC分析。此亦促成較低的% LS。

以研究14-16為基準，懸浮於載劑 PEG 3350(有或無

L-甲硫胺酸)中之10或25 mg/mL 25HC3S 使用噴射研磨之藥物、採用混合方法2或4，顯現良好之均質性(通過85-115% LS之接收標準)。

(C) 安定性研究

研究#17-1及17-2(表17-1及17-2)

於載劑 PEG 3350(含0.15% L-甲硫胺酸)中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液於周圍溫度安定至少2星期。於室溫(RT)2星期後，25HC3S之峰面積%實質上保持未變地於約99.17%(使用25HC3S加上兩種雜質之峰面積為100%，n=2，表17-2)且藥物效力為103.7%(使用時點0之濃度為100%，n=2，表17-1)。主要之降解產物為3 β -硫酸鹽，25-OH-5, 24-二烯及3 β -硫酸鹽，25-OH-5, 25-二烯(RRT=2.6)及25-OH 膽固醇(RRT=3.5)之混合物。

(D) 用於改善之較佳懸浮液配方的選擇

於載劑 PEG3350(有或無L-甲硫胺酸)中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液(藉混合方法4(均質化)且藥物有或無噴射研磨及藉混合方法2及4(手動振盪，其後音波處理或藉於平台式振盪器上、以200 rpm機械震動)以經噴射研磨之藥物製得)均顯現良好之可注射性。

懸浮液於室溫(RT)顯現良好之均質性及安定性至少2星期。

然而，長期貯存(超過一個月)後，含L-甲硫胺酸之懸

浮液產生硫樣氣味，其可能由於 L-甲硫胺酸之降解所致。因此，將L-甲硫胺酸由載劑 PEG 3350中移除以供進一步改善。

(E) 等張性態樣之較佳配方的改善

研究#18-1及# 18-2(表18-1及18-2)

表18-1 總結含0.7至0.8% NaCl之懸浮液載劑(3% PEG 3350+0.3% Tween 80之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液)的滲透壓。從相對於NaCl標繪圖(圖1)之滲透壓內插，懸浮液載劑於0.75% NaCl之滲透壓為293 mmol/kg。25HC3S於載劑中的溶解度預期是低的，使得25HC3S對滲透壓值將不會貢獻太多。因此，於此載劑中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液預期接近於具等張溶液之載劑(300 mmol/kg)。

於3% PEG 3350加上0.3% Tween 80及0.75% NaCl之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之25 mg/mL 25HC3S經選出作為最終之25HC3S懸浮液配方。

表18-2總結安慰劑載劑(無L-甲硫胺酸且含0.75% NaCl之載劑 PEG 3350)及於安慰劑載劑中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液配方的滲透壓。6個連續性測量的平均滲透壓在安慰劑載劑態樣為297 mmol/kg與0.3% RSD，在 25 mg/mL 25HC3S懸浮液配方態樣為321 mmol/kg與1.4% RSD。

(F) 於3% PEG 3350加上0.3% Tween 80及0.75% NaCl之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之最終25 mg/mL

25HC3S懸浮液配方的均質性及含量均一性

研究#19(表19)

此研究顯現於3% PEG 3350加上0.3% Tween 80及0.75% NaCl 之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液的良好均質性及含量均一性。均質性係藉以1 mL 正壓式吸量管(n=6)將0.4 mL之懸浮液轉移，其後藉以連接至針的注射管(n=6)將0.4 mL 懸浮液從同一小小玻璃瓶中轉移而測定。如表19所列，藉HPLC測得之均質性及內容性均一性，以正壓式吸量管轉移之樣品為89.3至105.9% LS，5.48% RSD，(n=6)且連接至27G1/2"之注射管轉移之樣品為98.2至100.4% LS，0.96% RSD，(n=6)。懸浮液係藉混合方法4 於平台式振盪器中、以200 rpm 45分鐘製備。

結論

懸浮於3% PEG 3350加上0.3% Tween 80及0.75% NaCl 之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之25 mg/mL 25HC3S係被選出作為最終懸浮液配方。其顯現良好之可注射性。此配方於室溫安定高至14天，且藉由峰面積正規化得99.172% 25HC3S，其實質上與時點0者相同。混合方法3(均質化)顯現懸浮液最佳的物理外觀與極少的可見藥物濕團塊。有關長期安定性及無菌性目的態樣，乃提議兩小玻璃瓶系統。一個小玻璃瓶填充25HC3S粉末(已噴射研磨)

且另一小玻璃瓶填充載劑 PEG 3350(0.75% NaCl, 無甲硫胺酸)。將此兩小玻璃瓶伽瑪照射。將期望體積之載劑由含載劑之小玻璃瓶中抽取, 再加至含 25HC3S粉末之小玻璃瓶中, 再水平地於平台式機振盪器中、以 200 rpm混合高達45分鐘(混合方法4)。25HC3S充分地分散於載劑 PEG 3350(0.75% NaCl, 無甲硫胺酸)中, 且觀察到極少的團塊。藉 HPLC分析法測得之均質性及含量均一性由 89.3至 105.9% 標籤強度, 5.48% RSD(n=6, 一式三份之配方製劑且每一製劑為一式二份之注入)。

表1 於各種 載劑(水性或有機溶劑)中之30 mg/mL 25HC3S懸浮液藉手動振動而無音波處理之可注射性研究。
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊且有或無進一步之噴射研磨
混合方法1：手動振動

25HC3S	載劑組成物	混合研究		於RT、於 2 mL 小玻璃瓶中1分 鐘後之沈積現象	針尺寸	可注射性 (1 mL BD 注射管，luer lok)
		手動 混合	懸浮液 之外觀			
僅通過20目 篩網去塊	3% PEG 3350 +0.05% Tween 80之 H ₂ O液	振盪15次	無團塊	不適用		
		振盪30次	無團塊	無沈積	20G 1", Terumo UTW	易於抽取
					21G1", BD	微粒堵塞針尖。 將懸浮液排放回 小玻璃瓶然後可 再抽取懸浮液
					22 G1", BD	與21G1"相同
通過20目篩網 然後噴射研磨 ， 第3次通過 (謹慎而言接 近大的結塊) 以供研究		振盪15次	一些團塊 (或大微粒)	不適用		
		振盪30次	無團塊 (無大微粒)	一個團塊下 沈於底部	20G 1", Terumo, UTW	易於抽取。然而 ，一個大團塊留 在小玻璃瓶的底 部
通過20目篩網 然後噴射研磨 ， 第3次通過 (謹慎而言接 近微細微粒) 以供研究		振盪15次	無團塊	不適用		
		振盪30次	無團塊	無沈積	20G 1", Terumo UTW	易於抽取。無團 塊留在小玻璃瓶 的底部
	21G1", BD					
	22 G1", BD					
通過20目篩網 去塊	0.5% NaCMC+0.05% Tween 80 之H ₂ O液	振盪15次	大微粒於 小玻璃瓶 的底部	不適用		
		振盪30次	大微粒於 底部	無沈積	20G 1" Terumo, UTW	OK，稍微難以 抽取，由於一些 較大的微粒之故
	21G1", BD				與上述相同	
	22 G1", BD				與上述相同	
	0.25%	振盪	大微	不適用		

	NaCMC+0.025% Tween 80 之 H ₂ O液	15次	粒於小玻璃瓶的底部			
		振盪30次	大微粒於小玻璃瓶的底部	無沈積	20G1.5", BD	抽取OK，然而一些小微粒留於小玻璃瓶中
					21G1.5", BD	與上述相同
					22 G1", BD	與上述相同
僅通過20目篩網去塊	0.9% NaCl 之 H ₂ O液	振盪15次	無團塊	不適用		
		振盪30次	無團塊	無沈積	20G 1", Terumo, UTW	OK，一個小微粒把針堵塞
					21G1", BD	難以抽取，微粒把針堵塞
	PG/H ₂ O=50/50	振盪15次	微粒於底部	不適用		
		振盪30次	微粒於底部	無沈積	20G 1" Terumo, UTW	抽取懸浮液沒有問題
					21G1", BD	微粒把針堵塞
	芝麻油	振盪15次	微粒於底部	不適用		
		振盪30次	微粒於底部	許多微粒於底部	20G 1", Terumo, UTW	不能抽取懸浮液，微粒把針堵塞
	芝麻油+0.05% Tween 80	振盪15次	微粒於底部	不適用		
		振盪30次	微粒於底部	許多微粒於底部	20G 1" Terumo, UTW	不能抽取懸浮液，微粒把針堵塞
	BA/BB=10/90	振盪15次	微粒於底部	不適用		
		振盪30次	微粒於底部	許多微粒於底部	20G 1", Terumo, UTW	不能抽取懸浮液，微粒把針堵塞

表2 30 mg/mL 25HC3S懸浮液於音波處理六分鐘後之分散容易性及可注射性
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊而無噴射研磨
混合方法2：手動振盪其後音波處理6分鐘

25HC3S濃度 (mg/ml)	載劑組成物	手動混合		於RT、於 2 mL 小玻璃瓶中1分 鐘後之沈積現象	音波處理 時間及外觀	針尺寸	可注射性 (1 mL BD 注射管, luer lok)
		手動 混合	懸浮液 之外觀				
30 mg/mL	3% PEG 3350+0.05% Tween 80 之水液	振盪15次	微粒於底部	無沈積	6分鐘，目視 未能看到任 何大團塊	20G 1" Terumo	不難抽取
		再度振 盪15次	無可見之微 粒於底部， 但有一些微 粒環繞底部 邊緣			23G 1" Excel	不難抽取
						25G 5/8 " BD	不難抽取
30 mg/mL	3% PEG 3350+0.05% Tween 80 +0.9% NaCl 之 H ₂ O液	振盪15次	一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上	無沈積	6分鐘，目視 未能看到任 何大團塊	20G 1" Terumo	不難抽取， 最後，一個 團塊黏於針 尖，無困難 地排液及再 度抽取
		再度振盪 15次	一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上			23G 1" Excel	一個團塊黏 於針尖，難 以抽取
						22G 1 " BD	一個團塊黏 於針尖，難 以抽取
30 mg/mL	3% PEG 3350 + 0.9% NaCl之 H ₂ O 液	振盪15次	一些微粒 黏在小玻 璃瓶的壁 及底部上	無沈積	6分鐘，目視 未能看到任何 大團塊	20G 1" Terumo	一個團塊黏 於針尖，無 困難地排液 及再度抽取
		再度振盪 15次	一些微粒 黏在小玻 璃瓶的壁 及底部上			22G 1 " BD	大團塊黏 於針尖， 難以抽取
30 mg/mL	0.9% NaCl之 H ₂ O液	振盪15次	一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上	無沈積	6分鐘，目視未 能看到任何大 團塊	20G 1" Terumo	一個團塊黏 於針尖，難 以抽取

		再度振盪 15次	一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上				
30 mg/mL	0.5% Plasdone C17 + 0.9% NaCl 之 H ₂ O 液	振盪15次	一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上	有一些微粒於底部	6分鐘，目視 未能看到任何 大團塊	20G 1" Terumo	抽取OK， 但最後， 一個團塊黏 於針尖
		再度振盪 15次	一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上			22G 1 " BD	一個團塊黏 於針尖，難 以抽取

表3 100 mg/mL 25HC3S於音波處理六分鐘後之分散容易性及可注射性
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊而無噴射研磨
混合方法2：手動振動其後音波處理6分鐘

25HC3S濃度 (mg/ml)	載劑組成物	手動混合及 懸浮液之 外觀	於RT、於 2 mL 小玻璃瓶中1分 鐘後之沈積現象	音波處理時間 及外觀	針尺寸	可注射性 (1 mL BD 注射管， luer lok)
100 mg/mL	3% PEG 3350+0.05% Tween 80之 水液	振盪15次 一些微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上	很少數微粒於 小玻璃瓶底部	6分鐘，目視 未能看到任 何大團塊	20G 1" Terumo	最初抽取OK，但接 著有一個大團塊黏於 針尖，且難以抽取
		再度振盪 15次			21G 1" BD	一個團塊黏於針尖， 難以抽取
100 mg/mL	3% PEG 3350+0.05% Tween 80之 0.9% NaCl 液	振盪15次 許多微粒黏 在小玻璃瓶 的壁上	很少數微粒於 小玻璃瓶底部	6分鐘，目視 未能看到任 何大團塊	20G 1" Terumo	難以抽取。
		再度振盪 15次				
100 mg/mL	3% PEG 3350 之 0.9% NaCl 液	振盪15次 一些微粒黏 在小玻璃瓶 的底部上	一些微粒於 小玻璃瓶底部	6分鐘，目視 未能看到任何 大團塊	20G 1" Terumo	稍微難以抽取。排 液及再抽取，一個 大團塊黏於針尖
		再度振盪 15次				
100 mg/mL	於 0.9% NaCl中	振盪15次 許多微粒黏 在小玻璃瓶 的壁及底部 上	微粒黏在小玻 璃瓶的壁及底 部上	6分鐘，目視 未能看到任何 大團塊	20G 1" Terumo	難以抽取，大團 塊黏於針尖
		再度振盪 15次				
100 mg/mL	0.5% Plasdone C17 之0.9% NaCl液	振盪15次 許多微粒 黏在小玻 璃瓶的壁上	微粒黏在小玻 璃瓶的壁及底 部上	6分鐘，目視 未能看到任 何大團塊	20G 1" Terumo	難以抽取，大團 塊黏於針尖
		再度振盪 15次				

表4 30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性研究
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊其後噴射研磨(第3次通過)
混合方法2：手動振盪其後音波處理3分鐘

載劑組成物	可注射性 (音波處理前)	可注射性 (3分鐘音波處理後)		
	20G1” 針 (Terumo, UTW)	20G1” 針 (Terumo, UTW)	21G1” 針 (Terumo, UTW)	22G1” 針 (Terumo, UTW)
3% PEG 3350+0.3% Tween 80之 H ₂ O液	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)
3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇之 H ₂ O液	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)
3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇 +0.15% 甲硫胺酸之 10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)	易於抽取 (無團塊)
5%甘露糖醇 之 H ₂ O液	抽取OK， 團塊黏於針尖	抽取OK， 團塊留在小玻璃 瓶的底部及於壁上	稍微難以抽取， 團塊並不堵塞針尖	稍微難以抽取，團 塊並不堵塞針尖
0.5% Plasdane C17+0.3% Tween 80 之 H ₂ O液	易於抽取	易於抽取	易於抽取 (團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)
0.5% Plasdane C17+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇之 H ₂ O液	易於抽取 (無團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)
0.5% Plasdane C17+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇 +0.15% 甲硫胺酸之 10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	易於抽取 (無團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)	易於抽取 (無團塊於底部)

於可注射性研究之前，將25HC3S預稱重至小玻璃瓶中，再以塞子蓋住且貯存於室溫3天。
略微困難於將藥物分散於載劑中(可能由於H₂O吸收所致)。
將懸浮液手動振動45次後，25HC3S可充分地分散以供研究。

表5 25HC3S (未噴射研磨，研究 # 5)對30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性的效應
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊而無噴射研磨
混合方法2：手動振盪其後音波處理3分鐘

載劑組成物	可注射性 (音波處理前)	可注射性 (3分鐘音波處理後)		
	20G1” 針 (Terumo, UTW)	20G1” 針 (Terumo, UTW)	21G1” 針 (Terumo, UTW)	22G1” 針 (Terumo, UTW)
3% PEG 3350+0.3% Tween 80之 H ₂ O液	易於抽取 (團塊留在小 玻璃瓶的底部)	易於抽取 (未觀察到團塊)	易於抽取 (未觀察到團塊)	易於抽取但於抽取當 中有一個團塊黏至針尖
3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇之 H ₂ O 液	易於抽取， 微粒黏至針尖	易於抽取 (一些團塊 留在小玻璃瓶的底部 及於壁上)	易於抽取 (一些團塊 留在小玻璃瓶的底部)	難以抽取(團塊黏至針尖)
3% PEG 3350+0.3% Teen 80 +5% 甘露糖醇之 10 mM 磷酸鹽緩 衝劑 pH 7.4液	易於抽取， 微粒黏至針尖	易於抽取，於抽取 最後有微粒黏至針尖	易於抽取 (於抽取 最後有團塊黏至針尖	易於抽取，於抽取 當中有微粒黏至針尖
5%甘露糖醇之 H ₂ O 液	難以抽取， 微粒黏至針尖	易於抽取 (大團塊留 在小玻璃瓶的底部)	難以抽取， 團塊黏至針尖	難以抽取， 大團塊黏至針尖
0.5% Plasdane C17+0.3% Tween 80 之 H ₂ O 液	易於抽取 但於 抽取最後有團 塊黏於針尖	易於抽取 (團塊留在小 玻璃瓶的底部)	稍微難以抽取 ，團塊黏至針尖	難以抽取，團塊黏於針尖
0.5% Plasdane C17+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇之 H ₂ O 液	易於抽取，團 塊留在小玻璃 瓶的底部	易於抽取， 小團塊黏於針尖	稍微難以抽取 ，團塊黏至針尖	稍微難以抽取 ，團塊黏至針尖
0.5% Plasdane C17+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇之 10 mM 磷酸鹽緩 衝劑 pH 7.4液	易於抽取，於 抽取最後有小 團塊黏於針尖	易於抽取，團塊留在 小玻璃瓶的底部	易於抽取，於抽取最 後有團塊黏於針尖	易於抽取，於抽取最後 有團塊黏於針尖

表6 25HC3S (未噴射研磨，研究 # 6)對60 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性的效應
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊而無噴射研磨
混合方法2：手動振盪其後音波處理3分鐘

載劑組成物	可注射性 (音波處理前)	可注射性 (3分鐘音波處理後)		
	20G1” 針 (Terumo, UTW)	20G1” 針 (Terumo, UTW)	21G1” 針 (Terumo, UTW)	22G1” 針 (Terumo, UTW)
3% PEG 3350+0.3% Tween 80 之 H ₂ O液	易於抽 取及排液	易於抽取，無團塊 於小玻璃瓶的底部	易於抽取，無團塊 於小玻璃瓶的底部	易於抽取，無團塊 於小玻璃瓶的底部
3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇之 H ₂ O液	易於抽取， 最後，一片 微粒黏至針 尖，但排液 沒有問題	抽取OK，最後， 一個團塊黏至針尖	抽取OK，無團塊	難以抽取，團塊黏至針尖
3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇 +0.15% 甲硫胺酸之 10 mM 磷酸鹽緩衝 劑 pH 7.4液	易於抽 取及排液	抽取OK，小團塊於 小玻璃瓶的底部	抽取OK，小團塊於 小玻璃瓶的底部	抽取OK，小團塊於 小玻璃瓶的底部
5% 甘露糖醇 之 H ₂ O 液	針被堵塞， 排液及再抽 取OK，小團 塊於小玻璃 瓶的底部	抽取OK，團塊 黏至針尖	稍微難以抽取	稍微難以抽取
0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 之 H ₂ O液	易於抽取， 但 大團塊於 小玻璃瓶的 底部邊緣， 排液及再抽 取 稍微困難	易於抽取，小團 塊於 小玻璃瓶的底部	稍微難以抽取， 團塊於針尖	難以抽取，團塊黏至針尖
0.5% Plasdon C17+0.3%	易於抽	易於抽取，	抽取OK，團	抽取OK，團塊

Tween 80 +5% 甘露糖醇之 H ₂ O液	取，但有小團塊於小玻璃瓶的底部	但有一個團塊小玻璃瓶的底部	塊黏至針尖	黏至針尖
0.5% Plasdon C17+0.3% Tween 80 +5% 甘露糖醇 +0.15% 甲硫酸胺之 10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	易於抽取，但有小團塊於小玻璃瓶的底部	易於抽取，於抽取最後，有一片團塊黏至針尖。排液及再抽取沒有問題	易於抽取，但看到大團塊於小玻璃瓶的底部	難以抽取，團塊黏至針尖

表7 30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性研究
25HC3S (批號B)係通過20目篩網去塊而無噴射研磨
混合方法2或3：手動振盪其後音波處理6分鐘或均質化30-60秒

載劑組成物	混合研究		可注射性		
	手動振盪	懸浮液之外觀	針尺寸	音波處理前	6分鐘音波處理後
3% PEG 3350+0.3% Tween 80+5% 甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	振盪15次	難以濕化，微粒於小玻璃瓶壁上、下沈於底部	20G1" Terumo	易於抽取 但許多微粒留於底部	難以抽取，團塊黏於針尖。微粒下沈於底部
	再度振盪15次	難以濕化，微粒下沈於底部			
3% PEG 3350+0.3% Tween 80+0.9%NaCl+0.15% L- 甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	振盪15次	許多微粒於底部		難以抽取，微粒黏至針尖	難以抽取。微粒下沈於底部
	再度振盪15次				
0.5% NaCMC+0.3% Tween 80+5% 甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	振盪15次	25HC3S 未充分分散		未測，藥物未充分分散	難以抽取。微粒下沈於底部伴隨一些微粒浮於中間
	再度振盪15次				
0.3% Tween 80+0.9%NaCl+0.15% L- 甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	振盪15次	難以濕化，微粒下沈於底部		難以抽取，微粒黏至針尖	難以抽取。微粒下沈於底部
	再度振盪15次				
3% PEG 3350+0.3% Tween 80+5% 甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	均質化 30秒 (無手動振盪)	均勻	20G1" Terumo 21G1" Terumo 22G1" Terumo	易於抽取 (無微粒) 易於抽取 (無微粒) 易於抽取 (無微粒)	
0.5% NaCMC+0.3% Tween 80+5% 甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	均質化 60秒 (無手動振盪)	均勻	20G1" Terumo 21G1" Terumo 22G1" Terumo	易於抽取 (無微粒) 抽取OK(無微粒) 抽取OK(無微粒)	

表8 30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性研究
25HC3S (批號B)係通過20目篩網去塊且噴射研磨(第1次通過)
混合方法2：手動振盪其後音波處理6分鐘

載劑組成物	混合研究		可注射性	
	手動振盪	懸浮液之外觀	針尺寸	6分鐘音波處理後
3% PEG 3350+0.3% Tween 80+5% 甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液	振盪15次	難以濕化，微粒於小玻璃瓶壁上，下沈於底部	20G1”，21G1”及22G1” Terumo, UTW	易於抽取
	再度振盪15次	難以濕化，微粒下沈於底部		
3% PEG 3350+0.3% Tween 80+0.9%NaCl+0.15% L- 甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4 液	振盪15次	許多微粒於底部		易於抽取
	再度振盪15次			
0.5% NaCMC+0.3% Tween 80+5% 甘露糖醇+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4 液	振盪30次	25HC3S 未充分分散微粒遍及小玻璃瓶	20G1” Terumo, UTW	易於抽取且有一些微粒下沈於底部

表9 NaCMC對 30 mg/mL 25HC3S懸浮液之可注射性的效應
25HC3S (批號A)係通過20目篩網去塊其後噴射研磨(第3次通過)
混合方法2：手動振盪其後音波處理6分鐘

載劑組成物	混合研究		音波處理時間 及外觀	針尺寸	可注射性 (1 mL BD 注射管, luer lok)
	手動混合	懸浮液之外觀			
0.1% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 5% 甘露糖醇+ 0.15% L- 甲硫胺酸之10 mM 緩衝劑 pH7.4液	振盪15次	許多微粒及 團塊於壁上 及於底部	6分鐘，相當多 微粒及一些團塊	20G1" Terumo	不難抽取， 但許 多團塊留於底部
	再度振盪15次	與上述相同， 微粒及團塊於 壁上及於底部			
0.2% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 5% 甘露糖醇+ 0.15% L- 甲硫胺酸 之10 mM 緩衝劑pH 7.4 液	振盪15次	許多微粒及團 塊於壁上及於底部	6分鐘，相當多 微粒及一些團塊	20G1" Terumo	不難抽取， 但許 多團塊留於底部
	再度振盪15次	與上述相同，微 粒及團塊於壁上 及於底部			
0.1% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 0.9% NaCl + 0.15% L- 甲硫胺酸之10 mM 緩衝劑pH 7.4 液	振盪15次	許多微粒及團 塊於壁上及於 底部	6分鐘，一些 微粒或小團塊	20G1" Terumo	不難抽取， 但小 團塊留於底部
	再度振盪15次	與上述相同， 微粒及團塊於 壁上及於底部			
0.2% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 0.9% NaCl + 0.15% L- 甲硫胺酸之10 mM緩衝劑 pH 7.4液	振盪15次	許多微粒及團 塊於壁上及於 底部	6分鐘，相當多 微粒及一些團塊	20G 1" Terumo	不難抽取， 但許 多團塊 留於底部
	再度振盪15次	與上述相同，微 粒及團塊於壁上 及於底部			

表10 於載劑 PEG 3350(含L-甲硫胺酸)中之10、50及100 mg/mL 25HC3S懸浮液的可注射性
25HC3S (批號B)，通過20目篩網但未噴射研磨
混合方法3：以連接至5x95 mm Probed之PowerGen 1000 設定速度為4均質化30秒

小玻璃瓶 (2mL) #	25HC3S (mg/mL)	載劑組成物	載劑 (mL)	1 mL BD 注射管與 Terumo 針 UTW	可注射性		
					時點0	均質化後1小時	均質化後3小時
1	11.1	3% PEG 3350+0.7% NaCl+0.3% Tween 80+0.15% L- 甲硫胺酸 之10 mM 磷酸鹽 pH 7.4 液	1	25G5/8"	易於抽取	易於抽取	易於抽取
2	50.4		1	25G5/8"	易於抽取	形成稠糊，手動 振盪小玻璃瓶， 易於抽取	形成稠糊，手動 振盪小玻璃瓶， 易於抽取
3	99.8		1	25G5/8", 22G " 及 20G1"	不能抽取， 配方形成 稠糊	不能抽取	不能抽取

表11 於載劑PEG 3350(含L-甲硫胺酸)中之50及100 mg/mL 25HC3S懸浮液的可注射性
25HC3S (批號B)，通過20目篩網其後噴射研磨，第1次通過
混合方法：手動振盪其後音波處理(混合方法2)或僅均質化 (混合方法3)

25HC3S (mg/mL)	混合方法	外觀	可注射性			評論
			22G1" UTW Terumo Surguard 3	23G1" UTW Terumo Surguard 3	25G5/8" UTW Terumo	
50	音波處理 30分鐘 ，音波處理期間 每5分鐘振盪小 玻璃瓶 3次	乳狀稠懸 浮液	易於抽取 及分配	易於抽取 及分配	易於抽取 及分配	配方為濃稠，輕彈小 玻璃瓶以供抽取後， 有一些懸浮液黏至壁 上及小玻璃瓶底部。 懸浮液亦起泡，極難 以陳述注射管內有多 少體積被抽取。
50	均質化30 秒	乳狀稠懸 浮液	易於抽取 及分配	易於抽取 及分配	易於抽取 及分配	
100	均質化60 秒	白糊	無流動性， 不能抽取任 何東西	NA	NA	NA

表12 於3% PEG 3350 +0.3% Tween 80 +0.7% NaCl之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液的可注射性
25HC3S (批號C)，(噴射研磨，有或無進一步通過20目篩網)
混合方法4：於平台式振盪器上以100 rpm水平地振盪約45分鐘

25HC3S	懸浮液配方 小玻璃瓶	平台式振盪器	懸浮液之外觀	針	注射管	可注射性 (抽取0.9 mL 及 排液0.9 mL)
僅噴射研磨	1	100 rpm/45 min	一些濕團塊於小玻璃瓶壁的底部及於側面上	Terumo 23G1", UTW	1mL BD	易於抽取且易於排液
				Terumo 25G5/8", UTW		
				Exel 27G11/2"		
噴射研磨且通過20目篩網	2	100rpm/45 min	有一些濕團塊於小玻璃瓶壁的底部及於側面上	Terumo 23G1", UTW	1mL BD	易於抽取且易於排液
				Terumo 25G5/8", UTW		
				Exel 27G11/2"		
噴射研磨然後通過20目篩網	3	100rpm/50 min	有一些微粒(真正極小濕團塊於小玻璃瓶壁的底部及於側面上)	25Gx1"	1mL BD	易於抽取且易於排液
				26Gx3/8"		
				26Gx1/2"		
				27Gx1/2"		
				27Gx1/2"	BD-1/2mL 結核菌素注射管 (Tuberculin syringe)	易於抽取及排液

表13 於3% PEG 3350 +0.3% Tween 80 +0.7% NaCl之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之25 mg/mL25HC3S懸浮液的可注射性25HC3S (批號C，噴射研磨而未先通過20目篩網)。混合方法4：於平台式振盪器上、以200 rpm、於各種時間間隔水平地振動

25HC3S	懸浮液配方 小玻璃瓶 #	平台式振盪器	懸浮液之外觀	注射管	以同一注射管一式五份地進行之可注射性(抽取0.5 mL及排液0.5 mL以清潔小玻璃瓶)
僅微粒化(未通過20目篩網)	1	200 rpm/15 min	觀察到一些濕團塊	連接至27Gx1/2" 針之BD-1/2mL結核菌素注射管(Tuberculin syringe)	易於抽取及分配
	2	200 rpm/30 min	觀察到極少量之濕團塊		易於抽取及分配
	3	200 rpm/45 min	觀察到一或2個濕團塊		易於抽取及分配

表14 藉HPLC測得之於載劑 PEG 3350 (含0.15% L-甲硫胺酸及0.9% NaCl)中之10 mg/mL 25HC3S懸浮液的均質性¹ 25HC3S (批號B，通過20目篩網及噴射研磨，第3次通過) 混合方法2：手動振盪100次其後音波處理6分鐘 (製備懸浮液再於室溫貯存5天且再懸浮以供HPLC分析)

樣品 #	樣品濃度 (mg/mL) ²	% 標籤強度 (% LS)
S-1	9.683	96.8
S-2	9.627	96.3
S-3	9.471	94.7
S-4	9.582	95.8
S-5	9.431	94.3
S-6	9.610	96.1
S-7	9.511	95.1
S-8	9.761	97.6
S-9	9.807	98.1
S1-S9	平均值 = 9.609 SD = 0.127 % RSD = 1.32	範圍；94.3 至 98.1% LS

¹懸浮液係經由連接至1 mL BD注射管的20G1” Terumo針進行分配。總計分配9個樣品以供均質性研究，各自具有來自同一10 mL小玻璃瓶之1 mL懸浮液。懸浮液略為模糊。在HPLC分析前無離心。
²濃度係藉HPLC使用批號D作為供HPLC分析用之外部標準劑。懸浮液以批號B製備，其與作為參考標準劑的批號D相比，顯現較低的效力。

表15 藉HPLC測得之於3% PEG 3350 +0.3% Tween 80 +0.7% NaCl+0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之10及25 mg/mL 25HC3S 懸浮液之均質性
25HC3S (批號B，通過20目篩網及噴射研磨，第3次通過)
混合方法2：手動振盪100次其後音波處理6分鐘 (HPLC分析之前將懸浮液於室溫貯存5天)

樣品濃度	樣品 ID	樣品濃度 (mg/mL)	% 標籤強度 (% LS)
25.19 mg/mL	S-1	25.26	100.3
	S-2	25.81	102.5
	S-3	24.24	96.2
	S-4	26.13	103.7
	S-5	25.43	101.0
	S-6	24.25	96.3
	S-7	24.70	98.1
	S-8	27.57	109.4
	S-1 至 S-8	平均值 = 25.42 SD = 1.11 % RSD = 4.36	範圍 96.2 至 109.4
9.985 mg/mL	S-1	10.14	101.6
	S-2	10.23	102.5
	S-3	10.21	102.3
	S-4	10.28	103.0
	S-5	10.02	100.4
	S-6	10.29	103.1
	S-7	10.03	100.5
	S1-S7	平均值 = 10.17 SD = 0.11 % RSD = 1.10	範圍 100.5 至 103.1

混合批次(批號E)係作為供HPLC分析用之外部標準劑。懸浮液係以批號B製備。

表17-1 於3% PEG 3350 +0.3% Tween 80 +0.7% NaCl +0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之 25 mg/mL 25HC3S懸浮液的安定性
25HC3S (批號B, 通過20目篩網及噴射研磨, 第3次通過)
混合方法2: 手動振盪30次其後音波處理6分鐘

樣品 ID ¹	25HC3S 濃度 (mg/mL) 於		於RT 2星期後之餘留藥物%
	時點 0	RT/2 星期	
1-1	26.40	26.12	103.7
1-2	25.40	27.62	
平均值	25.9	26.87	

¹ 與研究#14為同一樣品懸浮液

表17-2 藉HPLC測得之於3% PEG 3350 +0.3% Tween 80 +0.7% NaCl +0.15% L-甲硫胺酸之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4中之 25 mg/mL 25HC3S懸浮液的雜質概況¹
25HC3S (批號B, 通過20目篩網及噴射研磨, 第3次通過)
混合方法2: 手動振盪100 次其後音波處理6分鐘

時點	% 峰面積 (n = 2) 於		
	RRT=2.6 (3β-硫酸鹽,25-OH-5, 24-二烯與3β-硫酸鹽, 25-OH-5, 25-二烯之混合物)	RRT=3.5 (25-OH 膽固醇)	RRT=1 (25HC3S)
起始 (時點0)	0.514	0.321	99.166
RT/2 星期	0.508	0.320	99.172

¹ 與研究#14為同一樣品懸浮液

表18-1 藉蒸汽壓滲透壓計測量之含各種 % NaCl之載劑 PEG 3350 (3% PEG 3350加上0.3% Tween 80之10 mM 磷酸鹽緩衝劑 pH 7.4液)的滲透壓

於懸浮液載劑中之% NaCl	滲透壓 (mmol/kg)
0.707	278
0.768	300
0.799	310

表16 25 mg/mL 25HC3S懸浮於3% PEG 3350 加上0.3% Tween 80、
及0.7% NaCl之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中的均質性
25HC3S (批號C，噴射研磨其後通過20目篩網)
混合方法4：置於平台式振盪器中、以100 RPM 45分鐘

懸浮液體積 -樣品名	懸浮液之外觀	配方製備後之 分配時點	效力 (mg/mL) ¹		% 標籤 強度 ²
			於UV 220 nm	於UV 205 nm	於UV 205 nm
100 uL-S1	觀察到乳狀懸浮 液連同一些微粒	時點 0	23.32	22.93	90.3
100 uL-S2			24.43	24.18	95.2
100 uL-S3		1 小時/RT	25.39	25.16	99.0
100 uL-S4			25.27	25.09	98.8
100 uL-S5		2 小時/RT	25.43	25.17	99.1
100 uL-S6			25.36	25.16	99.0
100 uL-S7	觀察到乳狀懸浮 液而無微粒	19.5 小時/RT	未測定	24.74	97.4
100 uL-S8			未測定	24.58	96.8
NA		平均值 (n=6 或 8))	24.87	24.63	範圍：90.3- 99.1% LS
		Std dev (n=6 或 8)	0.85	0.77	
		% RSD (n=6 或 8)	3.40	3.13	
300 uL-S1	觀察到乳狀懸浮 液連同一些微粒	時點 0	22.37	21.93	86.3
300 uL-S2			22.61	22.17	87.3
300 uL-S3		1小時/RT	23.57	23.25	91.5
300 uL-S4			23.67	23.18	91.3
300 uL-S5		2小時/RT	23.42	22.94	90.3
300 uL-S6			22.96	22.41	88.2
300 uL-S7	觀察到乳狀懸 浮液而無微粒	19.5 小時/RT	未測定	22.57	88.9
300 uL-S8			未測定	23.02	90.6
NA		平均值 (n=6 或 8)	23.10	22.68	範圍：86.3- 91.5%
		Std dev (n=6 或 8)	0.54	0.49	
		% RSD (n=6 或 8)	2.32	2.15	

¹濃度係藉HPLC使用批號F作為供HPLC分析用之外部參考標準劑(調整為95.8%純度)。
懸浮液以批號C製備，且未調整峰純度。因此% 標籤強度低於預期。
²目標濃度為25.4 mg/mL。

表18-2 藉蒸汽壓滲透壓計測量之經改善載劑 PEG 3350 及最終經改善25 mg/mL 25HC3S 懸浮液配方的滲透壓
25HC3S (批號B，經噴射研磨，一次通過)

請驗 #	滲透壓 (mmol/kg)	
	載劑 PEG 3350	25 mg/mL 25HC3S 懸浮液
1	298	316
2	297	322
3	296	320
4	298	319
5	297	329
6	298	322
平均滲透壓 (n=6)	297	321
Std dev (n=6)	0.8	4.4
% RSD	0.3	1.4

表19 藉HPLC測得之於3% PEG 3350加上0.3%Tween 80及0.75% NaCl 之10 mM 磷酸鹽緩衝劑pH 7.4液中之25 mg/mL 25HC3S懸浮液的均質性及含量均一性
25HC3S(批號B，經噴射研磨，一次通過)
混合方法4：水平地置於平台式振盪器中，以200 rpm振盪 45分鐘

樣品 ID	0.4 mL 懸浮液轉移法	於MeOH中之懸浮液外觀	回收 % (實際/理論)		std dev n=6	% RSD n=6	% 回收範圍 n=6
			n=1	n=6			
小玻璃瓶 1-1	1 mL 正排量移液管	將燒瓶倒轉以使藥物溶解	98.93	97.45	5.34	5.48	89.3-105.9
小玻璃瓶 1-2			97.77				
小玻璃瓶 2-1		許多25HC3S 顆粒，需要渦動以溶解	105.88				
小玻璃瓶 2-2		將燒瓶倒轉以使藥物溶解	96.03				
小玻璃瓶 3-1			89.28				
小玻璃瓶 3-2			96.83				
小玻璃瓶 1-3	連接至 BD 27G1/2"針之1 mL BD 注射管	將燒瓶倒轉以使藥物溶解	98.37	99.25	0.96	0.96	98.2-100.4
小玻璃瓶 1-4			100.08				
小玻璃瓶 2-3			98.21				
小玻璃瓶 2-4			98.6				
小玻璃瓶 3-3			100.35				
小玻璃瓶 3-4			99.87				

實例 2B. 口服配方

下列口服配方係製備如下。使用由約 50°C 至 70°C 之升高溫度以使 Gelucire 輕易液化。邊攪拌邊將其他賦形劑及 25HC3S 鈉鹽加入。當配方仍溫熱時，將其填入膠囊中。

膠囊配方(其中有體外溶離數據)之實例包括：

1. 30%(w/w)藥物及 70%(w/w)Gelucire 44/14-150 mg 藥物/膠囊

2. 30%(w/w)藥物及 70%(w/w)Gelucire 50/13-150 mg 藥物/膠囊

3. 30%(w/w)藥物及 35%(w/w)Gelucire 44/14 及 35%(w/w)PEG-400-150 mg 藥物/膠囊

4. 30%(w/w)藥物及 32.5%(w/w)Gelucire 44/14 及 32.5%(w/w)PEG-400及 5%(w/w)methocel E3-150 mg 藥物/膠囊

5. 10%(w/w)藥物及 90%(w/w)Gelucire 44/14- 50 mg 藥物/膠囊

6. 10%(w/w)藥物及 85%(w/w)Gelucire 44/14及 5%(w/w)Ac-Di-Sol-50 mg 藥物/膠囊

7. 10%(w/w)藥物及 42.5%(w/w)Gelucire 44/14及 42.5%(w/w)PEG-400及 5%(w/w)Ac-Di-Sol-50 mg 藥物/膠囊

8. 20%(w/w)藥物及 70%(w/w)Gelucire 44/14及 10%(w/w)Ac-Di-Sol-100 mg 藥物/膠囊

9. 14.3 藥物及 50%(w/w)Gelucire 44/14及 28.6%(w/w)PEG-400 及 7.1%(w/w)Ac-Di-Sol-50 mg/膠囊

10. 15%(w/w)藥物及40%(w/w)Gelucire 44/14及
40%(w/w)PEG-400及 5%(w/w)Ac-Di-Sol-100 mg藥物/膠囊

11. 15%(w/w)藥物及80%(w/w)Gelucire 44/14及
5%(w/w)Ac-Di-Sol-100 mg藥物/膠囊

12. 10%(w/w)藥物及45%(w/w)Gelucire 44/14及
45%(w/w)PEG-400-50 mg藥物/膠囊

13. 10%(w/w)藥物及85%(w/w)Gelucire 44/14及
5%(w/w)Gelucire 50/13-50 mg藥物/膠囊

14. 10%(w/w)藥物及85%(w/w)Gelucire 44/14及
5%(w/w)precirol-50 mg藥物/膠囊

15. 10%(w/w)藥物及88%(w/w)Gelucire 44/14及
2%(w/w)campritol-50 mg藥物/膠囊

16. 10%(w/w)藥物及85%(w/w)Gelucire 44/14及
5%(w/w)campritol-50 mg藥物/膠囊

實例3. 25HC3S由皮內投予小鼠咪喹莫特

(imiquimod)(IMQ)誘導性乾癬模型之抗發炎活性的評估

材料及方法

動物

研究用個體為40隻雄Balb/C鼠(Balb/C mice)(18-22g)。在72小時隔離期間無顯現臨床苦痛、疾病或損傷現象的動物接受研究且全程接受常規照護。所有小鼠背部均剔毛約1.5 cm×2 cm面積。

配方

使用兩種 25HC3S 配方，配方 A 及配方 B 於研究。

配方 A 為 25HC3S 鈉鹽 (30 mg/mL) 於溶液載劑 (250 mg/mL 羥丙基環糊精 (hydroxypropyl betadex) (β -環糊精、2-羥丙基醚、 β -環糊精之部分取代之聚(羥丙基)醚) 及 10 mM 磷酸鈉緩衝劑之無菌水液) 中的清澈溶液。載劑貯存於 2-8°C 貯存庫，且恰於使用前與粉狀 25HC3S 混合之前，置於室溫 30 分鐘。25HC3S 於載劑 A 中之溶離快速且於混合後似乎完全。25HC3S 於溶液中之濃度為 30 mg/ml。

配方 B 為 25HC3S 鈉鹽 (25 mg/mL) 於懸浮液載劑 (30 mg/mL 聚乙二醇 3350、3 mg/mL 聚山梨醇酯 80、7.5 mg/mL NaCl、及 10 mM 磷酸鈉緩衝劑之無菌水液) 中的乳狀懸浮液。使用 Fluid Energy Model 00 Jet-O-Mizer 將 25HC3S 研磨成約 5 微米平均粒徑 (藉於備有 Hydro 2000S 分散池之 Malvern Mastersizer 2000 測量)。載劑貯存於 2-8°C 貯存庫，且恰於使用前與粉狀 25HC3S 混合之前，置於室溫 30 分鐘。因為配方 B 為懸浮液，故使用下列的混合提案：將 3.0 mL 懸浮液載劑加至含預稱重之粉狀 25HC3S 的小玻璃瓶中。將小玻璃瓶於平台式振盪器上振盪 15 分鐘以產生均勻白色懸浮液，然後手動倒轉 5-10 次，再振盪又 5 分鐘。此外，在投予前立即地將小玻璃瓶手動倒轉 5-10 次以確保懸浮液之均一性。

IMQ、載劑及 25HC3S 之投予

將IMQ每日一次地於早上局部塗敷至每隻小鼠之剃毛背部皮膚(50 mg)及右耳(12.5 mg)以誘生乾癬樣病症。

將於載劑中之25HC3S或單獨之載劑藉皮內注射法於第0及1天投予一次及第3及4天投予一次。注射係於每日IMQ塗敷後的約6小時完成。皮內注射(50 μ L/注射/小鼠)係提供至背部皮病變的部位中。

監測及測量參數

監測小鼠之苦痛現象且每日對背部病變照相。每日由獨立評分者(盲目)給紅斑、鱗屑化、及增厚評分，等級由0至4，其中0=無；1=輕微；2=中等；3=顯著；及4=極顯著。累積分數(紅斑+鱗屑+增厚)經計算為炎症嚴重性的指標(分數為0-12)。耳部及背部皮膚厚度係藉電子卡尺測量以作為水腫指標。

結束(第6天)

將研究中之所有小鼠麻醉及放血。收集血液、製成血清，再貯存於-80℃以供分析用。

組織病理學

於結束時收集每隻動物剃毛之背部皮膚，稱重再切成兩半(沿著脊椎中間分成兩半。一半保存於10%中性緩衝福馬林中以供組織病理學使用。另一半的背部皮膚予以均質化以供測量細胞激素TNF α 及IL-17。

結果

此研究的結果呈現於圖2及3A及3B中。如圖2可見，背部皮膚的紅斑(發紅)於以配方B懸浮液處理的小鼠中顯著減少。背部皮膚的紅斑於以配方A處理之小鼠中未顯著減少，且右耳的紅斑於以配方A或B處理之小鼠中未顯著減少。

圖3A及3B分別展示藉ELISA測得之於乾癬皮膚/病變中的IL-17及TNF α 蛋白之濃度。如同可見，配方B群組中之IL-17與其個別載劑群組相比傾向較低，而配方A及其載劑群組則未觀察到主要差異。對比之下，經配方A處理之小鼠的皮膚組織之TNF α 蛋白濃度與載劑相比乃適度降低，而經配方B處理之小鼠與其個別載劑相比則增加。雖然這些結果看似矛盾，但此研究的一個警告為，依所收集的組織在何處而定(於含有皮內注射部位之小病變區域相對於未暴露之乾癬病變區)，蛋白濃度可戲劇性地在處理群組中變化。總言之，吾人發現25HC3S可促進乾癬齧齒動模型之紅斑的降低。

實例4. 臨床前藥物動力學(PK)注射研究

使用含PEG之25HC3S懸浮液配方進行兩個PK注射研究。注射研究進行如下：I. 狗之急性(單一劑量)皮下(SC)注射研究及II. 大鼠之急性(單一劑量)肌內(IM)或急性SC注射研究。

I. 比高犬(Beagle Dog)之單一SC注射PK研究

材料及方法

動物

研究個體為5隻比高犬(年紀為4-7歲；8-11kg)。適應期間無顯現臨床苦痛、疾病或損傷現象的動物接受研究且全程接受常規動物照護。所有動物均為健康狀態再獲准進入研究。

配方

使用25HC3S鈉鹽之懸浮液配方於研究。載劑為3%(w/v)聚乙二醇3350、0.3%(w/v)聚山梨醇酯80、0.7%(v/v)氯化鈉、0.15%(w/v)L-甲硫胺酸、10 mM磷酸鈉緩衝劑pH 7.4之水溶液。將25HC3S混合至載劑溶液中以得25 mg/mL的藥物濃度。將混合物振盪約30次以將25HC3S粉末與載劑混合一起，且接著於全功率音波處理約30分鐘，其後為乳狀白色懸浮液。所調配之測試物件於構成之24小時內使用。

25HC3S之投予

每隻狗接受單一皮下注射。25mg/kg之劑量係以1 mL/kg之劑量體積投予。於投藥前及投藥後之0.5、1、2、4、8、12、24、及32小時(h)，經由頸靜脈收集全血樣品。將血液樣品置於含K2EDTA之管中。將血液輕輕地混

合以確保抗凝劑的分佈，再將所得血漿樣品接受分析以定量25HC3S濃度。在生命期間(in-life period)，於第1天及第2天投藥之4小時後，觀察動物之臨床現象。評估包括但不限於對注射之疼痛證據、活力評估、姿勢、呼吸、嘔吐、癲癇、水份狀態、注射部位評估。並無可觀察到的臨床現象。

結果

經觀察，單一劑量之25 mg/kg 25HC3S導致快速吸收，到達最大血漿藥物濃度的平均時間於23.2 h。所觀察到之最大血漿濃度有相當大的變化性。於32 h之平均濃度為157.6 ng/mL。

II. 大鼠之單一SC或IM注射PK研究

材料及方法

動物

研究個體為15隻雄斯普拉道萊鼠(Sprague Dawley rat)(年齡8-11個星期；投藥時為280-327g)。適應期間無顯現臨床苦痛、疾病或損傷現象的動物接受研究且全程接受常規動物照護。所有動物均為健康狀態再獲准進入研究。

配方

使用25HC3S之懸浮液配方於研究。載劑為3%(w/v)聚乙二醇3350、0.3%(v/v)聚山梨醇酯80、0.7%(w/v)氯化

鈉、0.15%(w/v)L-甲硫胺酸、10 mM磷酸鈉緩衝劑pH 7.4之水溶液。將25HC3S混合至載劑溶液中以得25、5及10 mg/mL之藥物濃度。將混合物振盪約30次以將25HC3S粉末與載劑混合一起，且接著於全功率音波處理約30分鐘，其後為乳狀白色懸浮液。所調配之測試物件於構成之24小時內使用。

25HC3S之投予

每隻大鼠均接受單一IM或SC注射(2種劑量)(N=5/群組)。IM之注射劑量為25 mg/kg，以1 mL/kg之劑量體積投予。SC注射路徑有兩個劑量群組。SC之注射劑量為25及50 mg/kg，二群組均以5 mg/mL之劑量體積投予(藥物濃度分別為5及10 mg/mL)。於投藥前及投藥後0.5、1、2、4、8、12、24、及32小時(h)經由頸靜脈或頷下靜脈收集每隻大鼠之全血樣品；然而，最後之血液收集可為動物藉異氟醚(isoflurane)深度麻醉時藉終端心臟穿刺收集。將血液樣品置於含K2EDTA之管中。將血液輕輕地混合以確保抗凝劑的分佈，再將所得血漿樣品接受分析以定量25HC3S濃度。在生命期間(in-life period)，觀察動物之臨床現象。評估包括但不限於活力評估、姿勢、呼吸、嘔吐、癲癇、水份狀態、注射部位評估及整體身體狀況。並無可觀察到的臨床現象。

結論

25mg/kg之IM及SC劑量均可導致類似的25HC3S血漿濃度。兩種SC劑量(25及50 mg/kg)並未顯現成比例的血漿劑量濃度。經觀察，IM群組到達最大血漿藥物濃度的平均時間於10.4 (± 2.2)hr，而兩種SC群組(25 及50 mg/kg)經觀察於7.6 (± 4.6)及7.2 (± 1.8)小時達到最大藥物濃度。三個群組之平均最大濃度分別為為101.9 (± 17.1)、127.1 (± 93.8)及76 (± 15.9)ng/mL且於32 h之平均濃度分別為30 (± 6.9)、35 (± 10.3)及34.2 (± 13.8)ng/mL。

實例5. 25HC3S於 NASH促進小鼠模型中顯示功效 -第I部分

材料及方法

動物

研究個體為30隻C57BL/6J雄小鼠。小鼠於出生後2天給予200ug鏈佐黴素(streptozotocin)(STZ)，再從四星期大時開始餵食高脂飲食(HFD)直至研究之剩餘時間為止(9星期大)。此在他們生命中之早期干預誘導非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的加速進展且已高度特徵化。

配方

使用25HC3S鈉鹽之懸浮液配方及其個別載劑於研究。載劑為0.5%(w/v)CMC及0.05%(v/v)Tween-80之水溶液。將粉狀25HC3S構成至載劑溶液中以得5及10 mg/mL之藥物濃度。將懸浮液均質化約5分鐘予以組合，每30-40秒

有10秒的休息且於投藥前渦旋以維持均質性。所調配之測試物件係每星期製備且保持於室溫。

25HC3S之投予

將小鼠分成數個處理群組(N=10隻/群組)再藉管餵法於第5個星期至第9個星期(28天的處理)以載劑、10 mg/kg或50 mg/kg 25HC3S 每日給藥。

結果

經載劑處理之小鼠於研究最後(第9個星期)所收集之肝切片的組織病理學檢查顯現中等到嚴重之小-及大囊泡性脂肪貯積、嚴重之肝細胞氣球化及炎性細胞浸潤。於50 mg/kg群組中，25HC3S之處理顯現劑量依賴性效應，與載劑群組相比，其藉由NAS(NAFLD 活性分數)的顯著降低而展現顯著之改善(圖4； $p = 0.0088$)。H&E染色切片在載劑群組與25HC3S-10 mg/kg 群組之間未觀察到明顯變化(數據未示)。與NAS之降低一致，當與載劑群組相比時，50 mg/kg處理群組之纖維化面積百分比(天狼猩紅陽性面積(Sirius red-positive area))亦顯著減少(圖4； $p=0.0061$)。載劑與25HC3S -10 mg/kg處理群組之間的纖維化面積百分比並無顯著差異(數據未示)。

總言之，與載劑相比，25HC3S(50mg/kg)之每日經口處理達四星期可使宰殺時之NAS顯著減少。藉由天狼猩紅(Sirius red)染色測量，25HC3S(50 mg/kg)與載劑處理相比

亦顯示纖維化減少。總之，這些結果顯示，25HC3S顯現抗NASH效應且可具有減緩NASH中纖維化進展的潛能。

實例 6. 25HC3S於黃金敘利亞倉鼠(Golden Syrian Hamster)中之非GLP 藥物動力學及藥效學研究

材料及方法

動物

研究個體為40隻黃金敘利亞雄倉鼠(Golden Syrian male hamster)。兩個隊列供應規則飲食(RD)或高脂飲食(HFD)達10星期。25HC3S之處理於第11個星期開始之時開始。群組1保持規則飲食而餵食HFD的倉鼠則隨機分成三個處理群組(群組2-4；表20)。

配方

使用25HC3S鈉鹽之懸浮液配方及其個別載劑於研究。載劑為0.5%(w/v)CMC及0.05%(v/v)Tween-80之水溶液。將粉狀25HC3S構成至載劑溶液中以得2.5及10 mg/mL之藥物濃度。將懸浮液均質化約5分鐘予以組合，每30-40秒有10秒的休息且於投藥前渦旋以維持均質性。所調配之測試物件係每星期製備且保持於室溫。

25HC3S之投予

將倉鼠藉每日管餵法以25HC3S處理達6星期，同時保持RD或HFD。每隻倉鼠藉管餵法(N=10隻/群組)接受每日

劑量之25HC3S或載劑。有兩個劑量群組(群組3及4)：如同表20中特定之10 及50 mg/kg，且劑量體積分別為4及5 mL/kg。

藥物動力學(PK)分析態樣，血液係於第一次25HC3S投藥後收集。於投藥後0.5、2、4、8、12小時(h)從每隻倉鼠的頸靜脈收集全血樣品；然而，最後之血液收集可為動物藉異氟醚(isoflurane)深度麻醉時藉終端心臟穿刺收集。將血液樣品置於含K2EDTA之管中。將血液輕輕地混合以確保抗凝劑的分佈，再將所得血漿樣品接受分析以定量25HC3S濃度。

在功效之藥效學測量態樣，係藉收集整個研究期間的禁食血清以測量臨床化學參數來評估HFD及25HC3S處理相比於RD動物及給予載劑之對照組的效應。

在生命期間，觀察動物之臨床現象。評估包括但不限於活力評估、姿勢、呼吸、嘔吐、癲癇、水份狀態、注射部位評估及整體身體狀況。於研究之生命部分的最後(第16個星期)，將所有動物宰殺，再收集肝以供生化及組織病理學分析。

表20 25HC3S之授予 (第11–16個星期)

群組	飲食	處理	劑量(mg/kg)
1	規則	載劑	0
2	高脂	載劑	0
3	高脂	25HC3S	10
4	高脂	25HC3S	50

結果

25HC3S藉由經口投予之藥物動力學係於第一次投藥後於餵食HFD的倉鼠中測定。兩種劑量均於0.5h 觀察到平均最大25HC3S血漿濃度，且濃度逐漸下降直至12 h為止。平均半衰期經觀察為3小時。投藥後之最大血漿濃度及累積暴露(AUC)的增加並非成劑量比例的。50 mg/kg劑量之標準化 C_{max} 僅為10 mg/kg劑量的一半(32.2ng/mL/mg)；50 mg/kg劑量之劑量標準化AUC與10 mg/kg劑量(195 ng*hr/mL/mg)相比顯現類似的減少。

25HC3S之每日經口投予達6星期並不導致任何值得注意的現象。雖然非統計顯著性，但餵食HFD之倉鼠之25HC3S處理可使高劑量(50 mg/kg)群組(群組4)之血清膽固醇濃度產生劑量-及時間-依賴性降低。6星期之處理(第16個星期)導致高劑量群組之血清膽固醇濃度的降低(~15-18%)。對比之下，與載劑群組相比，處理群組經過6星期處理之血清三酸甘油酯濃度傾向於更高(非劑量依賴性且非統計顯著性)。

於研究最後(第16個星期)，測量血清HDL、LDL及ALT、AST及ALK濃度。如所預期，與餵食RD之倉鼠相比，餵食HFD之倉鼠具有顯著升高之HDL及LDL膽固醇濃度。與總血清膽固醇濃度一致，6星期之25HC3S處理可以劑量依賴性方式降低餵食HFD之倉鼠的HDL及LDL膽固醇。與RG相比，餵食HFD之倉鼠具有較高之ALT及AST值，表示肝損傷。然而，與載劑相比，25HC3S處理可降低ALT及AST值。此研究中，不管有無藥物處理，ALK值

於所有餵食HFD之倉鼠(與餵食RD之倉鼠相比)中均降低。

25HC3S之處理對HFD相關性肝臟重量的增加不具有統計上顯著的效應。然而，肉眼屍檢顯示群組4 動物之“正常外觀的”肝(每位病理學者的評估)之發生率為22%，相比之下，HFD之載劑處理群組之“正常外觀的”肝之發生率為0%(數據未示)。

定量餵食RD及餵食HFD之倉鼠的肝組織之總膽固醇、游離膽固醇、三酸甘油酯及游離脂肪酸(FFA)濃度。與餵食RD之對照組相比，餵食HFD之倉鼠具有顯著累積之肝膽固醇、游離膽固醇及三酸甘油酯(表21)。游離脂肪酸濃度未隨著HFD增加。以25HC3S處理6星期可於較高之25HC3S劑量顯著降低肝膽固醇濃度(群組4)而給予10 mg/kg之倉鼠則未見效應。亦觀察到肝三酸甘油酯濃度亦隨著25HC3S劑量之增加而降低，雖然其結果並未達到統計顯著性(表21)。

表21 餵食HFD之倉鼠的定量肝脂肪

群組	處理	劑量 (mg/kg)	總膽固醇 (mg/g)	游離膽固醇 (mg/g)	三酸甘油酯 (mg/g)
1	規則	0	35.9 (±8.4)	20.4 (±1.7)	9.0 (±2.8)
2	高脂	0	60.7 (± 20.9)*	166.7 (±67)*	8.0 (±0.9)
3	高脂	10	66.1 (± 23.3)	155.5 (±37.9)**	7.3 (±0.6)
4	高脂	50	46.4 (±15.6)	75.2 (±45.7)**	6.6 (±1.4)

*與群組1相比之p<0.05

**與群組2相比之p<0.05

組織病理學係對研究最後所收集之肝進行。標準H&E及油紅O(Oil Red O)染色於所有餵食HFD之倉鼠中均顯露有肝臟小囊泡性脂肪沈積(油紅O(Oil Red O)染色為擴張的

細胞質與小、微細空泡陽性)存在，但於RD群組則無。此外，輕微多病變性非化膿性炎症及一些肝醣累積亦存在於餵食HFD之倉鼠的肝中。與餵食HFD的對照組動物(群組2)相比，以25HC3S處理者係以劑量依賴性方式經觀察到相當少的小囊泡性變化、降低的油紅O(Oil Red O)染色、及較輕微的炎症。參見圖5。

實例7. 25HC3S於乙醯胺酚(APAP)誘導性急性肝衰竭模型中之非GLP 藥效學研究

材料及方法

動物

研究個體為52 C57BL/6J雄鼠(12星期大；27.4-40g)。適應期間無顯現臨床苦痛、疾病或損傷現象的動物接受研究且全程接受常規動物照護。所有動物均為健康狀態再獲准進入研究。

配方

使用25HC3S鈉鹽之懸浮液配方及其個別載劑於研究。載劑為0.5%(w/v)CMC及0.05%(v/v)Tween-80之水溶液。將粉狀25HC3S構成至載劑溶液中以得3 mg/mL之藥物濃度。組合後將懸浮液以每分鐘20,000旋轉(rpm)均質化約5分鐘，每30-40秒有10秒的休息且於投藥前渦旋以維持均質性。所調配之測試物件係每星期製備且保持於室溫。

APAP及25HC3S之投予

令兩群組之小鼠(N=14隻/群組)藉管餵法接受300 mg/kg APAP挑戰。於APAP挑戰後1小時，將兩群組以一劑量之載劑或25HC3S(25 mg/kg)藉管餵法以8.33 mL/kg之劑量體積投予。除了於1小時之第一次投藥，每群組中有一半的小鼠(N=6-7隻/群組)於APAP遞送後之24小時給予第二劑量之載劑或25HC3S(25mg/kg)。隊列A小鼠(單一劑量)於APAP挑戰後24小時宰殺，而隊列B小鼠(二次劑量)於APAP挑戰後48小時宰殺。平行設立之未經處理之年齡相符的小鼠(無APAP及載劑藉管餵法投予)亦於此兩個時間點宰殺以比較基線測量(N=6隻/時點；總計12隻)。於安樂死之時藉心臟穿刺法收集整夜禁食的血液。令血液樣品凝固，再取得血清以測量血清ALT、AST、ALK、LDH、BUN及葡萄糖。

結果

此研究中，APAP導致隊列A小鼠(單一劑量；24小時)之LDH、ALT、及AST值之大幅且類似的增加。BUN值亦略微升高而ALK及葡萄糖值呈最低程度地改變。於48小時，觀察到隊列B小鼠之類似誘導型態，雖然所測得的數值實質地較低，表示於這些實驗條件下之強大自我復原。與其個別之載劑對照組相比，以25HC3S(25 mg/kg)處理證實對任一隊列中測得之血清化學參數無效應(圖6)。結論是，於半APAP誘導性肝衰竭後，25HC3S之經口投予

並不會降低血清生化標記。

實例 8. 25HC3S 對大鼠之腎缺血/再灌注損傷的防止及治療之效應

材料及方法

動物

研究個體為 18 隻成年雄路易斯鼠 (Lewis rat) (9-11 星期大；225-250 g)。適應期間無顯現臨床苦痛、疾病或損傷現象的動物接受研究且全程接受常規動物照護。所有動物均為健康狀態再獲准進入研究。

配方

使用 25HC3S 鈉鹽之懸浮液配方及其個別載劑於研究。載劑為 0.5% (w/v) CMC 及 0.05% (v/v) Tween-80 之水溶液。將粉狀 25HC3S 構成至載劑溶液中以得 20 mg/mL 之藥物濃度。組合後將懸浮液以每分鐘 20,000 旋轉 (rpm) 均質化約 5 分鐘，每 30-40 秒有 10 秒的休息且於投藥前渦旋以維持均質性。所調配之測試物件係每星期製備且保持於室溫。

腎缺血之誘導及 25HC3S 之投予

所有大鼠均由腹膜內注射戊巴比妥 (pentobarbital) (40 mg/kg) 進行麻醉。左腎之缺血係藉由將左腎動脈及靜脈及輸尿管以血管微型夾短暫性閉塞 50 分鐘達成。於缺血期間將皮膚暫時合上，再將大鼠置於保持在 37°C 的加熱墊上。

於再灌注時，在以4-0絲縫線永久縫合腹部之前，將右腎移除。將動物以載劑(N=6隻)或25HC3S(N=12隻)每日處理達4天，從手術之前一天開始(預處理，第-1天)及手術後達2天。載劑或50 mg/kg 25HC3S懸浮液係藉管餵法以5 mL/kg之劑量體積給予。於第-2天(基線)、手術後第3天、及/或第7天檢查血清肌酸酐(sCr)濃度及BUN濃度。

結果

與載劑群組相比，藉管餵法每日以50 mg/kg 25HC3S處理達4天可於第3天降低sCr及BUN濃度~20%及5%，雖然其差異並未達到統計顯著性(圖7)。然而，其數據顯示，25HC3S可減輕此大鼠模型之急性腎損傷。

實例9. 口服25HC3S 膠囊配方

使用25HC3S之三種膠囊劑量配方於研究。所測試之不同膠囊配方的總結述於表22中。

表22 膠囊劑量配方資訊

	A	B	C
25HC3S 劑量	50 mg	50 mg	50 mg
非活性成分	羟丙基甲基纖維素 (HPMC)膠囊， 尺寸0 Gelucire 48/16 (聚氧乙烯硬脂酸酯)	羟丙基甲基纖維素 (HPMC)膠囊， 尺寸0 Gelucire 44/14 (月桂醯聚氧甘油酯) Precirol ATO5 (二硬脂酸甘油酯)	羟丙基甲基纖維素 (HPMC)膠囊， 尺寸0 Gelucire 44/14 (月桂醯聚氧甘油酯) PEG-400 (聚乙二醇 400)

配方之製備

如表 23 所示地，三種散裝配方係於個別之 500 mL I-Chem 廣口瓶中、以每批 160 克之量製備。配方廣口瓶在整個過程期間均浸於保持在 60-65℃ 之水浴中。Gelucire 48/16 或 Gelucire 44/14 係於 60℃ 烘箱中加熱直至熔化為止。於分配前，將 Gelucire 以刮勺手動混合。

配方 A 態樣，將粉狀 25HC3S 徐緩地加至已熔化之 Gelucire 48/16 中，再以刮勺混合直至目視完全混合為止。將配方進一步於置頂式混合器下以 500-1000 rpm 混合 20 分鐘。

配方 B 及 C 態樣，將 Precirol ATO5 或 Pluriol E 400 (PEG-400) 加至已熔化之 Gelucire 44/14 中，再於置頂式混合器下以 300-500 rpm 混合 10-15 分鐘。然後將粉狀 25HC3S 徐緩地加入，再以刮勺混合直至目視完全混合為

止。將配方進一步於置頂式混合器下以 500-1000 rpm混合另 20分鐘。

將散裝配方以 500 mg之目標膠囊填充重量手動填入尺寸 0之 HPMC 膠囊中以達到每粒膠囊 50 mg之劑量強度。

表23 配方組成物(%，w/w)

配方 ID	25HC3S	Gelucire 48/16	Gelucire 44/14	Pecirol ATO 5	Pluriol E 400
A	10	90	0	0	0
B	10	0	88	2	0
C	10	0	60	0	30

溶離試驗

25HC3S之釋出率係使用 USP裝置 2(USP Apparatus 2) 溶離試驗儀測定。測試三種具有各自配方之膠囊。含有 1000 mL 0.5% Triton X-100之 0.1N HCl液的溶離介質係保持於 37℃ 且於 2小時之溶離試驗期間保持 75 rpm之槳速。標準採樣時間為 0.25、0.5、0.75、1、及 2小時。於每一時點採取 1 mL 樣品，再使用 HPLC分析。

結果

膠囊配方 A-C之溶離實驗的結果分別提供於圖 8-10 中。如圖 8-10所示，膠囊配方各自於 t=0；於 25℃ 貯存後之 t=1、3、及 7個月；及於 40℃ 貯存後之 t=0.5、1、3、及 7個月進行測試。

實例 10. 25HC3S口服膠囊於比高犬(Beagle Dog)中之非

GLP 藥物動力學(PK)評估

材料及方法

動物

研究個體為5隻比高犬(年紀為4-7歲；8-11kg)。適應期間無顯現臨床苦痛、疾病或損傷現象的動物接受研究且全程接受常規動物照護。所有動物均為健康狀態再獲准進入研究。

配方

測試如上文實例9所述之膠囊配方A-C。亦使用25HC3S之口服懸浮液配方作為相對於膠囊配方A-C之比較者。

口服懸浮液之製備：載劑為0.5%(w/v)CMC及0.05%(v/v)Tween-80之水溶液。將粉狀25HC3S構成至載劑溶液中以得10 mg/mL之藥物濃度。將懸浮液均質化約5分鐘以組合，每30-40秒有10秒的休息且於投藥前渦旋以維持均質性。投藥前將懸浮液置於攪拌盤上至少10分鐘，且於藥物投予之全程輕輕地攪拌。所有配方均貯存於室溫。

25HC3S之投予

有3種不同的固體劑型及1種口服懸浮液配方。每隻狗接受單一口服劑量之4種不同25HC3S配方之各者，在25HC3S之各自投予之間有3至4天的洗除期。在懸浮液態樣，將50 mg/kg之劑量以5 mL/kg之劑量體積投予，其

後，將狗以 5 mL 之水沖洗。每隻狗亦投予單一 50mg 25HC3S 膠囊以供經口消耗3種固體劑型之各者且亦以 5 mL 之水沖洗。於投藥前及投藥後之 1、2、4、8 及 24 小時 (h)經由頸靜脈收集全血樣品。將血液樣品置於含 K2EDTA 之管中。將血液輕輕地混合以確保抗凝劑的分佈，再將所得血漿樣品接受分析以定量 25HC3S 濃度。在生命期間 (in-life period)，觀察動物於研究全程 (14 天) 之臨床現象。評估包括但不限於對注射之疼痛證據、活力評估、姿勢、呼吸、嘔吐、癲癇、水份狀態、注射部位評估。

結果

經觀察，單一口服劑量之 50 mg/kg 25HC3S 於比高犬中導致快速吸收，橫跨所有配方之到達最大血漿藥物濃度的平均時間於 1.5-3.5 h。最大血漿濃度由 173-304 ng/mL，膠囊 A 顯現最低 C_{max} 且膠囊 B 顯現最高。所有配方之半衰期類似 ($t_{1/2}$ =0.91-0.94h)。如同藉由 AUC_{last} (807±156 ng*hr/mL) 反映，膠囊 B 顯現最高程度之全身暴露而膠囊 A 顯現最低 (552±153 ng*hr/mL)。參見表 24。

表24 平均藥物動力學參數 (SD)

劑型	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng*hr/mL)
懸浮液	2.2 (1.1)	200 (80)	0.92 (0.13)	589 (152)
膠囊 A	3.4 (1.3)	173 (33)	0.94 (0.20)	552 (153)
膠囊 B	2.0 (1.2)	304 (50)	0.91 (0.13)	807 (156)
膠囊 C	1.4 (0.6)	261 (110)	0.94 (0.25)	763 (205)

實例 11. 膠囊配方研究

目的

- 1) 欲更加了解藥物負載及每一種賦形劑對體外藥物釋放概況之效應。
- 2) 欲發展出具有比上示實例9中所述且於上示實例10中所用之膠囊配方B更快速溶離的一些配方。

背景

進行四因子確定性篩選設計以用於25HC3S膠囊配方之發展及表25及表26所示之配方組成物。所評估之四種變數包括藥物負載及三種賦形劑(Gelucire 50/13、Labrasol、及Plurol CC497)。Gelucire 44/14作為藥基賦形劑，其量係藉100%減掉藥物及三種賦形劑之總百分比量計算出。

表25 設計中所用之四種變數及範圍

填充重量=500 mg	變數	-1	0	1
A	藥物負載	5%	7.5%	10%
B	Gelucire 50/13	5%	15%	25%
C	Labrasol	0%	5%	10%
D	Plurol CC497	0%	5%	10%

表26 確定性篩選設計

確定性篩選 4 因子	A	B	C	D
1	1	-1	1	0
2	0	0	0	0
3	0	1	1	1
4	-1	-1	0	1
5	1	0	-1	1
6	-1	0	1	-1
7	0	-1	-1	-1
8	1	1	0	-1
9	-1	1	-1	0

配方之製備

如表 27 所示地，每一種配方各自於 125 mL I-Chem 廣口瓶中、以每批 30 克之量製備。在整個過程期間每一配方廣口瓶均浸於保持在 50-55℃ 之水浴中。Gelucire 44/14 係於 60℃ 烘箱中加熱直至融化為止。於分配前，將 Gelucire 以刮勺手動混合。將融化之 Gelucire 44/14 稱重，再加至每一廣口瓶中。然後將個別之賦形劑稱重，再加至融化之 Gelucire 44/14 中且於每次添加後以 300 rpm 置頂混合 5 分鐘。將粉狀 25HC3S 徐緩地加至混合物中，再以刮勺混合直至目視完全混合為止。將配方於置頂式混合器下以 500 rpm 進一步混合 10 分鐘。將散裝配方設定於“1”均質化 1 分鐘，再以 500 rpm 置頂混合 5 分鐘。將最終配方以 500 mg 之目標膠囊填充重量手動填入 HPMC 膠囊中，惟配方 11 以 333 mg 且配方 12 以 400 mg 填入除外。

表 27 配方組成物 (%，w/w)

配方	藥物負載	Gelucire 44/14	Gelucire 50/13	Labrasol	Plurol CC 497	藥物劑量 (mg)	膠囊尺寸
1	10	70	5	10	5	50	0
2	7.5	67.5	15	5	5	37.5	0
3	7.5	47.5	25	10	10	37.5	0
4	5	75	5	5	10	25	0
5	10	65	15	0	10	50	0
6	5	70	15	10	0	25	0
7	7.5	87.5	5	0	0	37.5	0
8	10	60	25	5	0	50	0
9	5	65	25	0	5	25	0
10	5	90	5	0	0	25	0
11	7.5	82.5	5	5	0	25	1
12	6.25	88.75	5	0	0	25	1

配方 1-9：DOE 請驗
配方 10-12：預測請驗

溶離試驗

25HC3S之釋出率係使用USP裝置2(USP Apparatus 2)溶離試驗儀測定(n=4次重覆)。含有1000 mL 0.5% Triton X-100之0.1N HCl液的溶離介質係保持於37°C且於4小時之溶離試驗期間保持75 rpm之槳速。標準採樣時間為0.25、0.5、0.75、1、2、及4小時。於每一時點採取1 mL樣品，再使用HPLC分析。

結果

膠囊配方1-12之溶離實驗結果分別提供於圖11-22中。如圖11-22所示，膠囊配方係於t=0及於不同溫度貯存後於不同時間測試。

實例12. 25HC3S於 NASH促進小鼠模型中顯示功效 -第II部分

材料及方法

動物

研究個體為36隻C57BL/6J雄小鼠。小鼠於出生後2天給予200ug鏈佐黴素(streptozotocin)(STZ)，再從四星期大時開始餵食高脂飲食(HFD)直至研究之剩餘時間為止(13星期大)。此在他們生命中之早期干預誘導非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的加速進展且已高度特徵化。

配方

使用25HC3S鈉鹽之懸浮液配方及其個別載劑於研

究。載劑為0.5%(w/v)CMC及0.05%(v/v)Tween-80之水溶液。將粉狀25HC3S構成至載劑溶液中以得10 mg/mL之藥物濃度。將懸浮液均質化約5分鐘(每30-40秒有10秒的休息)且於投藥前渦旋以維持均質性。所調配之測試物件係每星期製備且保持於室溫。

25HC3S之投予

將小鼠分成數個處理群組(N=10隻/群組)再藉管餵法從第9個星期開始至第13個星期(28天的處理)以水(對照組)、載劑或50 mg/kg 25HC3S每日給藥。

結果

經水及載劑處理之小鼠於研究最後(第13個星期)所收集之肝切片的組織病理學檢查顯現中等到嚴重之小-及大囊泡性脂肪貯積、嚴重之肝細胞氣球化及炎性細胞浸潤。如同與載劑群組相比之下，25HC3S之處理藉由肝細胞氣球樣變的顯著降低($p<0.05$)，其導致NAS(NAFLD活性分數)之降低傾向所反映地，可展現改善。(圖23)(圖23態樣，右圖，每一群組之處理條件由左到右如下：對照組、載劑、50 mg/kg 25HC3S、及基線)。與NAS之降低一致，與載劑群組相比，以25HC3S處理之纖維化面積百分比(天狼猩紅陽性面積(Sirius red-positive area))亦顯著減少(圖24； $p<0.05$)。與基線相比，25HC3S處理群組於第9個星期宰殺時之纖維化程度亦傾向於較低(N=6隻/群組)，表示纖

維化藉由25HC3S而逆轉亦可發生(圖24)。

總言之，與載劑處理相比，25HC3S(50mg/kg)之每日經口處理達四星期可使宰殺時之肝細胞氣球樣變(NAS組份)顯著減少。藉由天狼猩紅(Sirius red)染色測量，25HC3S與載劑處理相比亦導致纖維化的存在顯著減少及與第9個星期之基線STAM小鼠相比導致纖維化降低。總之，這些結果顯示，25HC3S具有抗纖維化效應且可具有減緩NASH中纖維化進展的潛能。

實例 13. 25HC3S於膽汁滯留症齧齒動物模型中之功效及25HC3S於膽汁滯留症齧齒動物模型中之藥理干預：膽管結紮(BDL)之大鼠

材料及方法

動物

研究個體為CD1雄大鼠(8星期大，200-225g)。大鼠接受BDL手術，其中肝外膽道以縫線牢固結紮兩次，然而在兩個結紮之間切開。假手術組(N=5隻/群組)亦包括在所述研究之子集中。

配方

使用25HC3S鈉鹽之懸浮液配方及其個別載劑於研究。載劑為0.5%(w/v)CMC及0.05%(v/v)Tween-80之水溶液。將粉狀25HC3S構成至載劑溶液中以得0.833至5mg/mL之藥物濃度。將懸浮液均質化約5分鐘以組合，每

30-40秒有10秒的休息且於投藥前渦旋以維持均質性。所調配之測試物件係每星期製備且保持於室溫。

25HC3S之投予

將小鼠分成數個處理群組(N=8-10隻/群組)再藉管餵法每日地或每3天地給藥達9天。從BDL手術後第1天開始給予5、10、30或60 mg/kg 25HC3S或載劑。於第10天，禁食過夜後收集血清，再測量血清生化值。

結果

於試驗性研究(pilot study)中，與載劑大鼠相比，30或60 mg/kg 25HC3S(N=10隻/群組)之每日投藥證實對體溫具有顯著效應(圖25，右圖)。手術後之30 mg/kg 25HC3S顯著地改善體重增加，而60 mg/kg則觀察到適度增加(圖25，左圖)。體溫及體重變化之測量被視為是改善的臨床指標。血清生化分析物包括血清膽紅素經觀察無顯著差異(數據未示)。

於追蹤研究中，檢查較低劑量之25HC3S於相同BDL模型中藉相同CRO之功效。每日以10或30 mg/kg 25HC3S或載劑給藥予大鼠(N=8隻/群組)。當與假手術組相比，所有BDL群組之血清膽紅素增加約~21至25倍($p<0.001$)且ALT、ALP、AST及膽酸顯著升高時，則BDL手術乃成功於接續研究中。與載劑處理大鼠相比，25HC3S處理群組之血清總、直接及間接膽紅素濃度經發現幾乎全部顯著地

降低(圖26)，同時血清肝酵素有減少的傾向(數據未示)。未觀察到劑量依賴性。亦對肝組織進行組織學分析，但觀察到處理群組之間並無差異(數據未示)。此研究態樣，未測量體重及溫度。

亦檢查以5 mg/kg 25HC3S(N=10隻/群組)每日口服投藥之功效。與載劑相比，第9天之體溫及脾臟對體重比顯著改善(圖27及28)，而體重及其他血清化學測量的變化顯現少許差異或無差異(數據未示)。由此研究之結果顯示，於此膽汁滯留症/膽管炎齧齒動物模型中，5 mg/kg劑量可能不足以產生療效。

亦檢查25HC3S之給藥方案於此BDL模型中之功效。於第1天開始，每三天以10或30 mg/kg 25HC3S或載劑口服給藥予大鼠(N=10隻/群組)。大鼠於9天期間接受共3次劑量之25HC3S或載劑(第1、4及7天)。雖然整個研究期間有數天的體溫及疾病分數有變化(圖29)，但觀察到體重、器官對體重比或血清臨床化學並無顯著差異。

總言之，橫跨數種劑量範圍(10、30、60 mg/kg)之25HC3S乃有效於顯著地減輕膽管炎及膽汁滯留症齧齒動物模型之“臨床現象”(體重喪失、體溫喪失)及血清膽紅素濃度。然而，與每3天投藥相比，25HC3S之每日投藥經發現更為有效於改善體重增加、保持體溫及降低血清膽紅素。

實例14. 膠囊配方追蹤研究

目的

1) 欲更加了解藥物負載及每一種賦形劑對體外藥物釋放概況之效應。

2) 欲發展出具有比上示實例 11 中所述之膠囊配方更快速及更可再生性溶離的一些配方。

配方之製備

八種散裝配方係於 250 mL I-Chem 廣口瓶中、以每批 100 克之量製備。在整個過程期間每一配方廣口瓶均浸於保持在 50-55°C 之水浴中。Gelucire 44/14 係於 60°C 烘箱中加熱直至熔化為止。於分配前，將 Gelucire 以刮勺手動混合。將熔化之 Gelucire 44/14 稱重，再加至每一廣口瓶中。然後將個別之賦形劑稱重，再加至熔化之 Gelucire 44/14 中且於每次添加後以 400-500 rpm 置頂混合 5 分鐘。將粉狀 25HC3S 徐緩地加至混合物中，再以刮勺混合直至目視完全混合為止。將散裝配方設定於“2”均質化 3 分鐘，再以 600-700 rpm 置頂混合 5 分鐘。將最終配方以 500 mg 之目標膠囊填充重量手動填入尺寸 0 之 HPMC 膠囊中以達到每粒膠囊 50 mg 之劑量強度。

表28 配方組成物 (% , w / w)

配方	藥物 負載	Gelucire 44/14	Gelucire 50/13	Labrasol	Plurol CC 497	Precirol ATO5	藥物 劑量 (mg)	膠囊 尺寸
14-1	10	70	5	10	5	0	50	0
14-2	10	65	15	0	10	0	50	0
14-3	10	60	25	5	0	0	50	0
14-4	10	85	5	0	0	0	50	0
14-C	10	88	0	0	0	2	50	0
14-5	10	75	5	10	0	0	50	0
14-6	10	75	15	0	0	0	50	0
14-7	10	75	7.5	7.5	0	0	50	0
14-8	10	80	5	5	0	0	50	0

溶離試驗

5HC3S之釋出率係使用USP裝置2(USP Apparatus 2)溶離試驗儀測定(n=6次重覆)。含有1000 mL 0.5% Triton X-100之0.1N HCl液的溶離介質係保持於37℃且於4小時之溶離試驗期間保持75 rpm之槳速。標準採樣時間為0.25、0.5、0.75、1、2及4小時。加入1.5小時的時間點將樣品貯存於25℃及60%相對濕度11個星期。於每一時點採取1 mL樣品，再使用HPLC分析。

結果

膠囊配方14-1至-8之溶離實驗的結果分別提供於圖30-37中。如圖30-37所示，膠囊配方14-1至-8於t=0及於不同溫度及相對濕度貯存不同時間後進行測試。圖38顯示膠囊配方14-C及14-1至-8於t=0之溶離結果。

除非另有指定，否則所提及之化合物或組份包括化合

物或組份本身，亦包括與其他化合物或組份之組合，諸如化合物之混合物。

如本文所用，除非上下文另有明確指定，否則單數形式"a"、"an"、及"the"包括複數指涉。

就本文所提供之所有數字範圍而言，應該理解的是，其範圍包括該範圍的最高及最低值之間的所有整數、以及落在這些值之間的所有小數，例如以0.1遞增。

就本文所提供之所有數字值而言，其值意在涵蓋在該數字值附近之所有統計顯著值。

雖然本揭露已經由其較佳實施態樣說明，但熟諳此藝者應了解，本揭露可在附加之態樣及申請專利範圍的精髓及範圍內進行修飾。因此，本揭露不應限制在上文所述之實施態樣，而應進一步包括在本文所提供說明書之精髓及範圍內的其所有修飾及等效變化。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含至少一種氧化膽固醇硫酸鹽及至少一種聚烯烴二醇、羧甲基纖維素及聚氧甘油酯之組成物及彼等之使用方法

【英文發明名稱】

Compositions comprising at least one oxygenated cholesterol sulfate and at least one of polyalkylene glycol, carboxymethyl cellulose and polyoxylglyceride, and methods for their use

【中文】

提供包含氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之組成物。OCS例如為5-膽甾烯-3,25-二醇，3-硫酸鹽(25HC3S)或5-膽甾烯-3,25-二醇，二硫酸鹽(25HCDS)。該組成物可用於防止及/或治療各種疾病及病症，包括器官衰竭(例如由於乙醯胺酚引起之急性肝衰竭)、高膽固醇/高脂質、及各種炎性疾病及病症。

【 英文 】

Compositions comprising oxygenated cholesterol sulfates (OCS) are provided. The OCS is, for example, 5-cholesten-3, 25-diol, 3-sulfate (25HC3S) or 5-cholesten, 3, 25-diol, disulfate (25HCDS). The compositions may be used to prevent and/or treat a variety of diseases and conditions, including organ failure (e.g. acute liver failure due to acetaminophen), high cholesterol/high lipids, and various inflammatory diseases and conditions.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種組成物，其包含：
一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)；及
至少一種聚氧甘油酯。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯包含飽和聚二醇化甘油酯。

【第3項】

如申請專利範圍第2項之組成物，其中該飽和聚二醇化甘油酯為具有熔點由約38℃至約55℃及親水-親脂平衡(HLB)由約1至約16的飽和聚二醇化甘油酯。

【第4項】

如申請專利範圍第2項之組成物，其中該飽和聚二醇化甘油酯為具有熔點由約38℃至約50℃及HLB由約1至約16的飽和聚二醇化甘油酯。

【第5項】

如申請專利範圍第2至4項中任一項之組成物，其中該飽和聚二醇化甘油酯為月桂醯聚氧甘油酯及/或硬脂醯聚氧甘油酯。

【第6項】

如申請專利範圍第1至5項中任一項之組成物，其中該至少一種聚氧甘油酯以該組成物之總重量為基準，係以由約10 wt%至約99 wt%的量存在於該組成物中。

【第7項】

如申請專利範圍第1至6項中任一項之組成物，其中該組成物包含含有該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽的微粒。

【第8項】

如申請專利範圍第7項之組成物，其中該組成物包含於載劑中的該微粒懸浮液。

【第9項】

如申請專利範圍第7及8項中任一項之組成物，其中該微粒以雷射繞射法測量，具有由約0.1 μm 至約500 μm 的中值粒徑。

【第10項】

如申請專利範圍第1至9項中任一項之組成物，其中該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽包含5-膽甾烯-3 β ,25-二醇，3-硫酸鹽(5-cholesten-3 β , 25-diol, 3-sulfate)或其醫藥上可接受之鹽。

【第11項】

如申請專利範圍第1至10項中任一項之組成物，其中該一或多種氧化膽固醇硫酸鹽以該組成物之重量為基準，係以由約0.5 wt%至約50 wt%的量存在。

【第12項】

如申請專利範圍第1至11項中任一項之組成物，其進一步包含至少一種表面活性劑。

【第13項】

如申請專利範圍第1至12項中任一項之組成物，其進

一步包含至少一種表面活性劑，該表面活性劑為非離子表面活性劑。

【第14項】

如申請專利範圍第1至13項中任一項之組成物，其進一步包含至少一種表面活性劑，該表面活性劑選自聚山梨醇酯、山梨醇酐酯、泊洛沙姆(poloxamer)、卵磷脂十二烷基硫酸鈉(SDS)、硫酸化蓖麻油、氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)、溴化十六基三甲銨、聚氧乙烯蓖麻油、d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、聚氧乙烯酯、辛酸/癸酸甘油酯、聚甘油油酸酯、亞麻油酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、薄荷油、及油酸。

【第15項】

如申請專利範圍第12項之組成物，其中該至少一種表面活性劑為PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯及/或聚甘油-3油酸酯。

【第16項】

如申請專利範圍第12至15項中任一項之組成物，其中該至少一種表面活性劑以該組成物之重量為基準，係以由約0.01 wt%至約20 wt%的量存在於該組成物中。

【第17項】

如申請專利範圍第12至15項中任一項之組成物，其中該至少一種表面活性劑以該組成物之重量為基準，係以由約0.01 wt%至約10 wt%的量存在於該組成物中。

【第18項】

如申請專利範圍第1至17項中任一項之組成物，其進一步包含至少一種聚甘油脂肪酸酯，該聚甘油脂肪酸酯以該組成物之總重量為基準，係以由約1 wt%至約15 wt%的量存在於該組成物中。

【第19項】

如申請專利範圍第1至17項中任一項之組成物，其進一步包含至少一種聚甘油脂肪酸酯，該聚甘油脂肪酸酯以該組成物之總重量為基準，係以由約5 wt%至約15 wt%的量存在於該組成物中。

【第20項】

如申請專利範圍第1至19項中任一項之組成物，其中該組成物係容納於膠囊內。

【第21項】

如申請專利範圍第1至20項中任一項之組成物，其包含：

含有25HC3S之微粒；

月桂醯聚氧甘油酯；及

硬脂醯聚氧甘油酯。

【第22項】

如申請專利範圍第21項之組成物，其中該組成物係於膠囊內。

【第23項】

如申請專利範圍第21或22項之組成物，其中：

該月桂醯聚氧甘油酯以該組成物之重量為基準，係以

由約 55 wt%至約 95 wt%的量存在於該組成物中，且

該硬脂醯聚氧甘油酯係以由約 1 wt%至約 30 wt%的量存在於該組成物中。

【第24項】

如申請專利範圍第21至23項中任一項之組成物，其中該組成物包含PEG-8辛酸/癸酸甘油酯。

【第25項】

如申請專利範圍第21至24項中任一項之組成物，其中該組成物包含聚甘油-3油酸酯。

【第26項】

如申請專利範圍第24或25項之組成物，其中該PEG-8辛酸/癸酸甘油酯以該組成物之重量為基準，係以由約 1 wt%至約 15 wt%的量存在於該組成物中。

【第27項】

如申請專利範圍第25至26項中任一項之組成物，其中該聚甘油-3油酸酯以該組成物之重量為基準，係以由約 1 wt%至約 15 wt%的量存在於該組成物中。

【第28項】

如申請專利範圍第25至26項中任一項之組成物，其中該聚甘油-3油酸酯以該組成物之重量為基準，係以由約 5 wt%至約 10 wt%的量存在於該組成物中。

【第29項】

一種治療有此治療需求之個體的下列至少一者之方法：高血脂或因高血脂所引起之疾病或病症；至少一種器

官之功能障礙或衰竭；脂肪代謝失調；代謝失調；動脈粥狀硬化；因缺血所引起之損傷；不期望之細胞死亡；敗血症；急性輻射症候群；肝失調；脂肪累積失調；皮膚病變；及炎性皮膚疾病；該方法包含

將治療有效量之如申請專利範圍第1至28項中任一項之組成物投予該個體。

【第30項】

如申請專利範圍第29項之方法，其中該投予係經口進行。

【第31項】

一種如申請專利範圍第1至28項中任一項所定義之組成物，係用作為藥物。

【第32項】

一種如申請專利範圍第1至28項中任一項所定義之組成物，係用於治療選自下列之至少一者的疾病或病症：高血脂或因高血脂所引起之疾病或病症；至少一種器官之功能障礙或衰竭；脂肪代謝失調；代謝失調；動脈粥狀硬化；因缺血所引起之損傷；不期望之細胞死亡；敗血症；急性輻射症候群；肝失調；脂肪累積失調；皮膚病變；及炎性皮膚疾病。

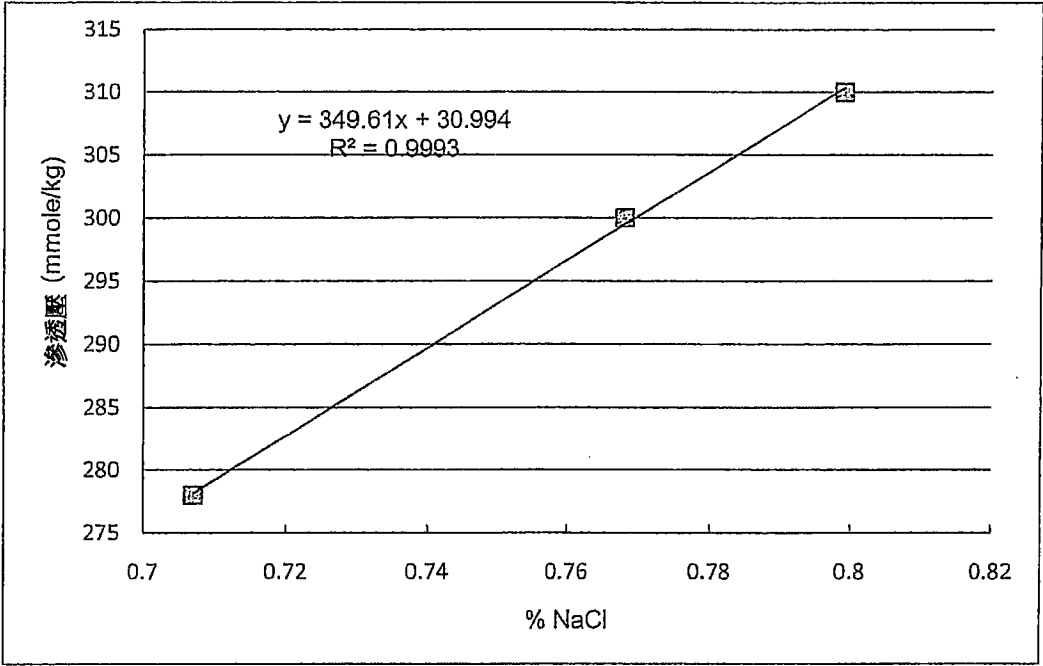
【第33項】

一種如申請專利範圍第1至28項中任一項所定義之組成物於製造藥物之用途，該藥物係用於治療選自下列之至少一者的疾病或病症：高血脂或因高血脂所引起之疾病或

病症；至少一種器官之功能障礙或衰竭；脂肪代謝失調；代謝失調；動脈粥狀硬化；因缺血所引起之損傷；不期望之細胞死亡；敗血症；急性輻射症候群；肝失調；脂肪累積失調；皮膚病變；及炎性皮膚疾病。

【發明圖式】

圖 1



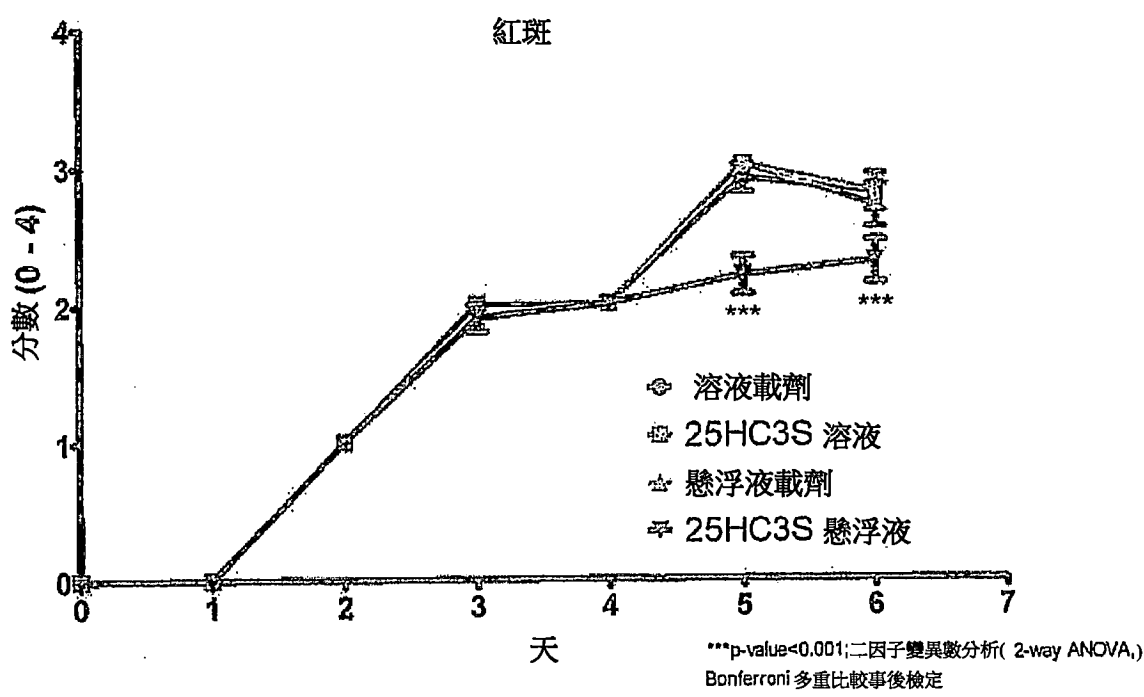


圖 2

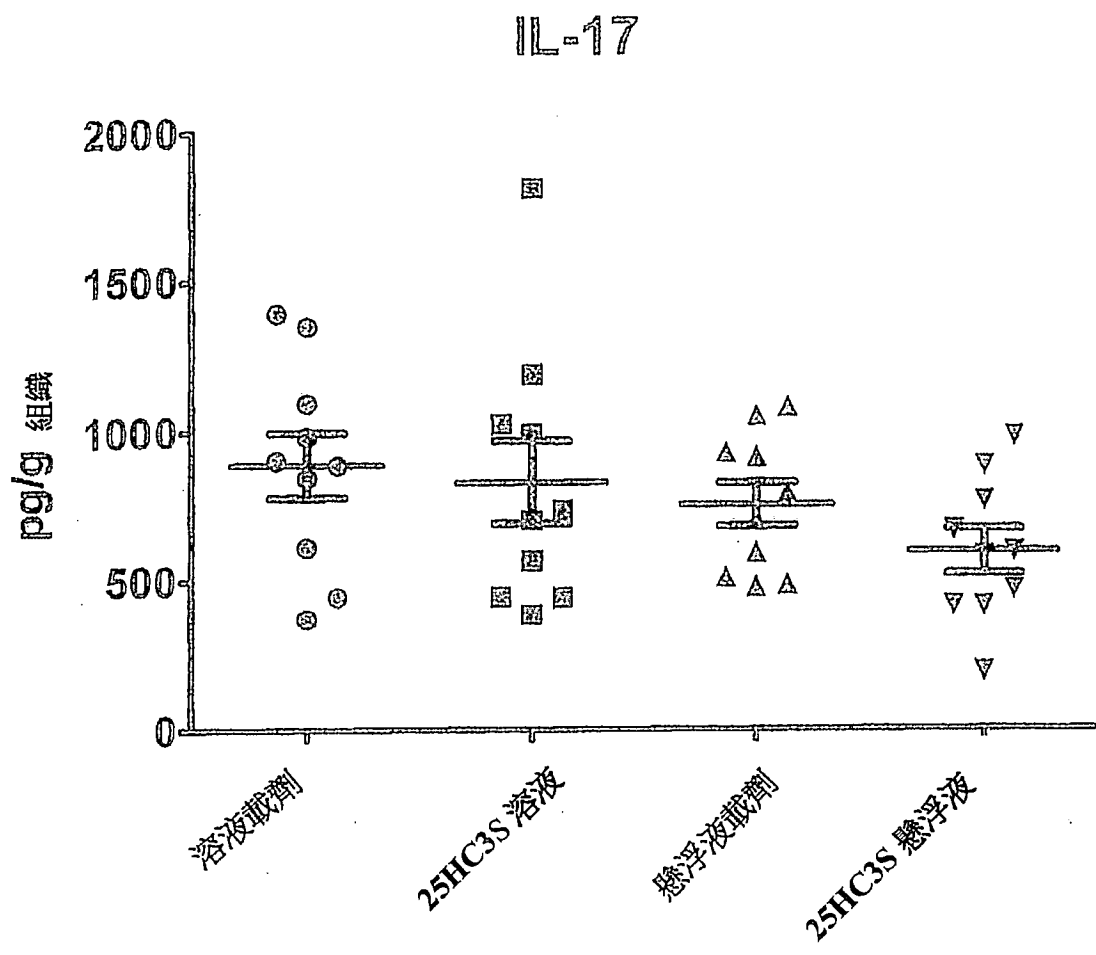


圖 3A

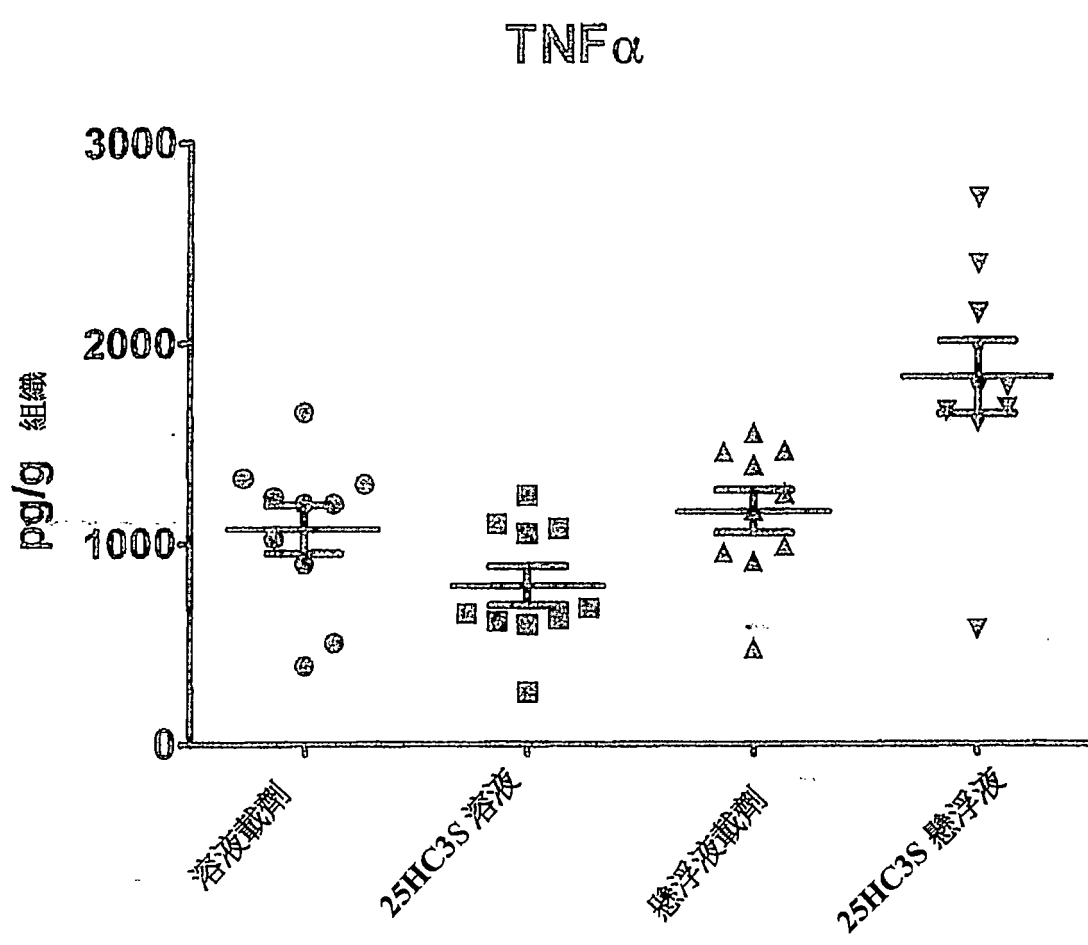


圖 3B

圖 8

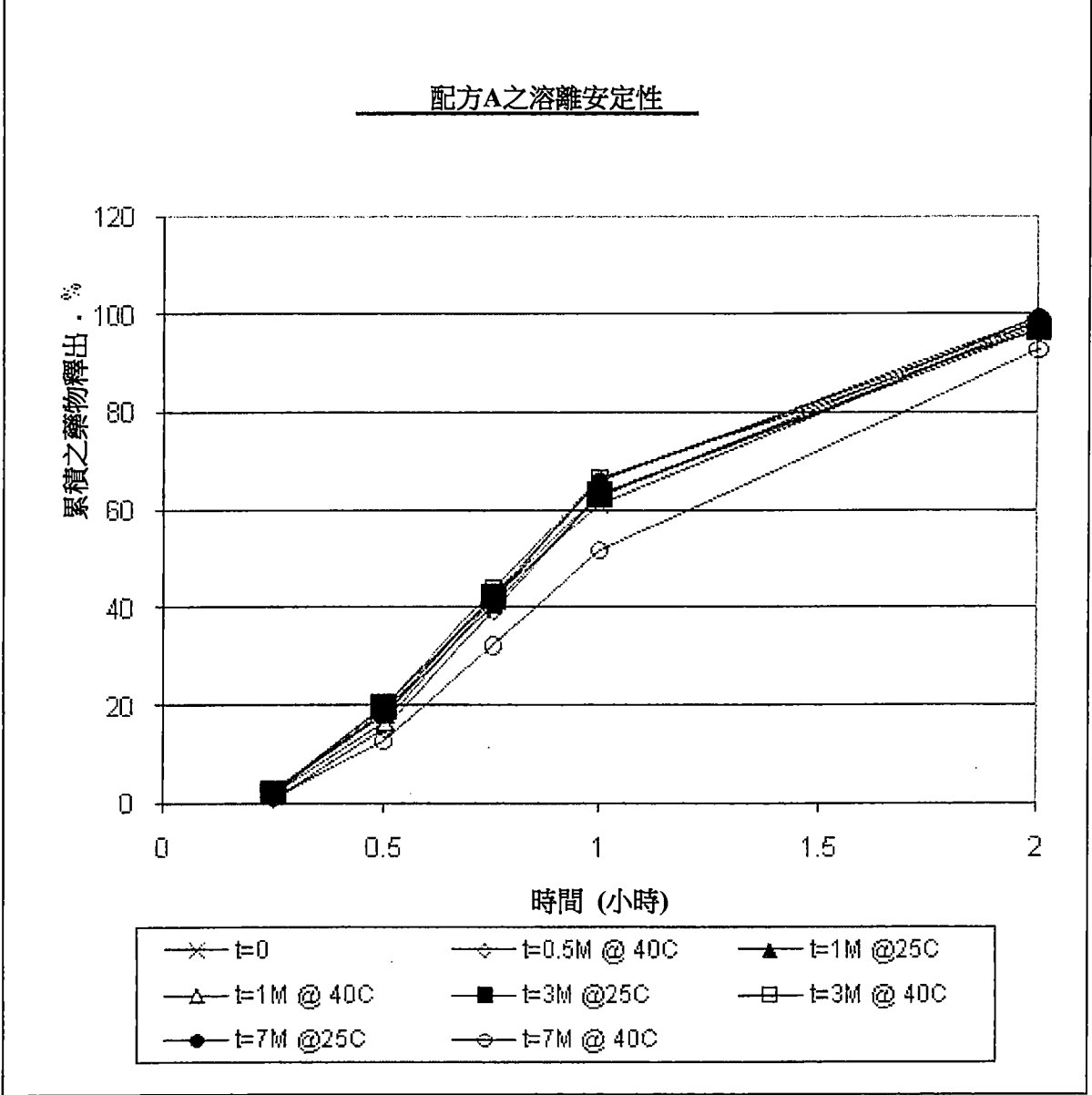


圖 9

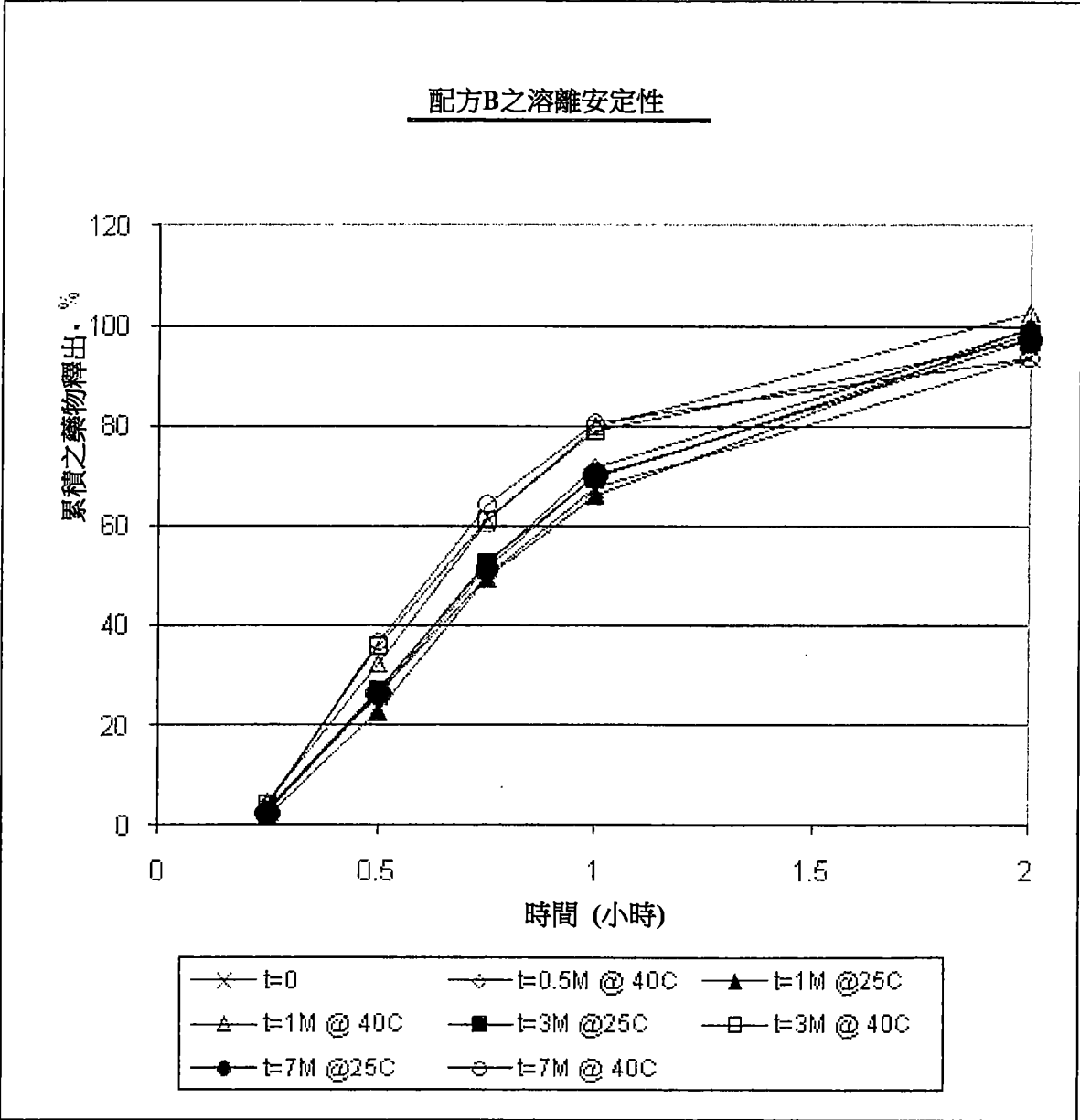


圖 10

