



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105899213 B

(45) 授权公告日 2021.03.16

(21) 申请号 201480070815.5

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

(22) 申请日 2014.12.23

有限公司 11038

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 谭玮

申请公布号 CN 105899213 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2016.08.24

A61K 31/575 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/56 (2006.01)

61/920,617 2013.12.24 US

A61P 43/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2016.06.24

CN 101134100 A, 2008.03.05

(86) PCT国际申请的申请数据

Xu Leyuan, et al..25-

PCT/US2014/072128 2014.12.23

Hydroxycholesterol-3-sulfate attenuates  
inflammatory response via PPAR $\gamma$   
signaling in human THP-1 macrophages.《Am  
J Physiol Endocrinol Metab》.2012, 第302卷  
(第7期), E788-E799.

(87) PCT国际申请的公布数据

张恒艾 等.以PPAR为靶点防治肾脏疾病药  
物研究进展.《中国药学杂志》.2010, 第45卷(第7  
期),

W02015/100312 EN 2015.07.02

审查员 吴铁生

(73) 专利权人 弗吉尼亚联邦大学

权利要求书1页 说明书34页 附图19页

地址 美国弗吉尼亚

专利权人 度勒科特公司

(72) 发明人 任顺林 F·特里伍维斯

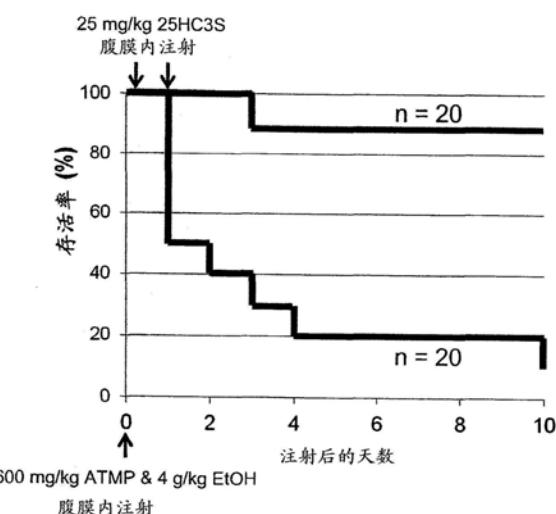
J·E·布朗 林伟琦

(54) 发明名称

氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的方法

(57) 摘要

本发明提供预防和/或治疗局部缺血、器官功能障碍和/或器官衰竭(包括多器官功能障碍综合征(MODS))、以及与器官功能障碍/衰竭相关的坏死和细胞凋亡的方法。例如，所述方法涉及使器官与氧化胆固醇硫酸酯(OCS)(例如，5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S))接触。所述器官可以是在活体内(例如以该OCS治疗的患者)或活体外(例如已从捐赠者摘取且待移植的器官)。



1.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物在有需要的受试者中预防或治疗肾脏功能障碍或者衰竭,包括:

给所述受试者施用足以预防或治疗肾脏功能障碍或者衰竭的量的所述药物,其中所述肾脏功能障碍或者衰竭是急性肾脏损伤。

2. 如权利要求1的用途,其中其中肾脏功能障碍或者衰竭是由对乙酰氨基酚所致。

3. 如权利要求1或2的用途,其中所述药物是以范围为0.001mg/kg/天至100mg/kg/天的剂量施用。

4. 如权利要求1-3中任一项的用途,其中所述药物是以范围为0.1mg/kg/天至10mg/kg/天的剂量施用。

5. 如权利要求1-4中任一项的用途,其中所述施用通过下述进行:口服、胃肠外、注射、舌下、直肠、经颊递送、气溶胶吸入、阴道内、鼻内或局部。

6. 如权利要求5的用途,其中所述施用通过口服或注射进行。

7. 如权利要求6的用途,其中所述施用通过口服进行。

8. 如权利要求6的用途,其中所述施用通过注射进行。

9. 如权利要求1-4中任一项的用途,其中所述施用通过下述进行:皮下、通过皮内注射或通过腹膜内注射。

10. 如权利要求1-4中任一项的用途,其中所述施用通过下述进行:静脉内、肌内或经皮。

11. 如权利要求1-4和6-8中任一项的用途,其中所述药物在制剂中被施用,所述制剂还包含药学上可接受的载体。

12. 如权利要求1-4和6-8中任一项的用途,其中所述药物作为单剂量被施用。

## 氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 的方法

[0001] 相关申请的相互引用

[0002] 本申请要求基于2013年12月24日提出申请的美国临时申请第 61/920,617号的优先权权益,该申请是以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及预防和/或治疗局部缺血 (ischemia)、器官功能障碍和/或器官衰竭,以及与器官功能障碍/衰竭相关的坏死和细胞凋亡。例如,本发明提供通过使器官与一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (oxygenated cholesterol sulfates) (OCS) 接触来预防/治疗器官功能障碍和/或衰竭的组合物和方法。该器官可在活体内或活体外。

### 背景技术

[0004] 坏死为细胞损伤的形式,其造成因自溶所致的活组织中的细胞过早死亡。坏死是由细胞或组织外部的因素(诸如感染、毒素、或创伤)导致,其造成细胞组分的不受调控消化作用 (unregulated digestion)。与之相对,细胞凋亡为细胞死亡的自然发生的程序性且目标性成因。虽然细胞凋亡经常为生物体提供益处,但坏死几乎始终有害而且是会致死的。在一些实例中,此二者是与坏死细胞引出周围细胞和组织中细胞凋亡的因素相关。

[0005] 因坏死而死亡的细胞不遵循细胞凋亡信号转导 (signaling) 途径,而是使各种不同受体活化,其造成细胞膜完整性丧失且细胞死亡产物不受控制释放至细胞内空间。这引起阻碍附近吞噬细胞定位且通过吞噬作用消除死亡细胞的周围组织的炎症反应。为此,经常必须手术移除坏死组织,其是已知为清创的手术程序。未经处理的坏死造成分解的死亡组织和细胞碎片累积在细胞死亡位置或其附近。典型实例为坏疽。

[0006] 器官功能障碍为器官未表现出其所预期、所希望或通常功能。器官衰竭为器官功能障碍至在无外部临床介入的情况下无法维持正常稳定的程度。这两种病症在生理紊乱的递增程度连续时发生且广泛地从轻度器官功能障碍至完全不可逆器官衰竭。器官功能障碍和衰竭可为急性、发展迅速的(例如,急性伤害(诸如细菌感染、严重烧伤等)的结果),或可为慢性、长时间发展的(例如,长期或延长时间暴露于器官毒性药物的结果)。多器官功能障碍综合征 (MODS,先前已知为多器官衰竭 (MOF) 或多系统器官衰竭 (MSOF)) 是指同时有两种或更多种器官或器官系统(例如心血管和肾系统)衰竭。在一些情况下,单一致病因子或事件可认定为引发病程,但并非始终如此;功能障碍和衰竭可能由多重因素造成,和/或可能永远无法确定致病因子。常见的最接近的原因是局部缺血以及紧接着炎症和坏死。

[0007] 器官功能障碍和衰竭有重要临床和经济影响。临床介入的成本极高,且通常涉及对急性和慢性疾病二者的密集的生命支持措施。大致来说,死亡率为约30%至约100%,且从1980年代起未显著改变。存活机会随所涉及的器官数目增加而减少,尤其是涉及心血管功能障碍时。就存活患者而言,可能有许多年未完全恢复正常功能,或可能永远不会恢复正常功能。

[0008] 当前并无可获得的逆转已确立的器官衰竭的药剂,且疗法局限于 治疗根本原因 (root cause) (若已知病因) 以及支持性照顾,诸如保护 血流动力学、体液水平、pH平衡和呼吸。

[0009] 严重器官衰竭之一种可能治疗是移植来自捐赠者的器官。然而, 摘取以供移植用的器官亦会经历因局部缺血体液流失、pH改变、酮 酸症和与从捐赠者移出且在运输和贮存期间暴露于活体外环境相关的 其它问题所造成 的功能障碍。例如,高含量炎症细胞激素会存在于移植前的器官中,且会造成运输和贮存期间的损害。即使例如通过在运 输期间将器官浸泡在专用流体来小心保持器官功能,活力的保存仍为 重大挑战,且需要可维持所摘取的器官的活力的替代和/或经改良的药 剂。尤其有利的是具有与所捐赠器官以及移植接受者身体完全生物相 容的药剂。

[0010] 迫切需要预防和治疗器官和器官系统功能障碍和/或衰竭的药剂 和方法,包括预防和治疗器官功能障碍和衰竭的根本原因和/或症状, 诸如败血症、局部缺血、不需要的炎症和细胞死亡。

## 发明内容

[0011] 本发明提供氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 的各种用途,包括预防和/或 治疗活体内和活体外器官的局部缺血 (例如,来自手术)、坏死、细胞 凋亡、器官功能障碍和/或器官衰竭的方法。该方法包括使所关注器官 与至少一种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 接触。若所关注器官在患者体内 (活体内),则接触通常涉及对怀有该器官的患者施用有效或足以预防 和/或治疗该器官功能障碍和/或衰竭的量的至少一种OCS。有利的, 已发现该至少一种OCS即使口服亦是高度生物可利用的。若器官已从 受试者 (即,从捐赠者) 摘取,和/或正准备从捐赠者摘取,则接触通常 涉及将至少一种OCS施加至该器官。

[0012] 此外,本申请公开内容提供通过对患者施用有效或足以预防和/ 或治疗下述疾病和病症的量的至少一种OCS,来预防和/或治疗导致 和/或造成在该有需要的患者体内的器官功能障碍/衰竭或者以其它方 式与之相关的疾病或病症的方法。

[0013] 本申请公开内容提供在有需要的受试者中预防性治疗或治疗因手 术所造成的局部缺血的方法,其包括对该受试者施用足以预防性治疗 或治疗局部缺血的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。在一 些方面中,局部缺血包括选自下列的至少一个成员:心脏局部缺血、脑局部缺血、肠局部缺血、肢体局部缺血和皮肤局部缺血。在其它方 面中,预防性治疗或治疗局部缺血包括减少该受试者的炎症、组织坏 死、器官坏死、中风风险和再灌注损伤中的一个或多个。在额外方面 中,该手术包括心血管手术、心脏手术和动脉瘤手术中的至少一个。在另外的方面中,25HC3S是在该手术之前施用不超过七天,例如至 少在该手术前不超过七天开始每天基础 (daily basis) 施用。在其它方 面中,25HC3S是在该手术期间施用。在另外其它方面中,25HC3S 是在该手术之后施用不超过七天,例如至少在该手术后每天基础施用 不超过七天。在一些方面中,该手术不是肝脏手术。在其它方面中,该手术不是移植手术。

[0014] 本发明的方面亦提供在有需要的受试者中预防或治疗一个或多个 器官或器官系统功能障碍或衰竭的方法,其包括对该受试者施用足以 预防或治疗该器官或器官系统的功能障碍或衰竭的量的5-胆甾烯 -3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S) ,其中若该一个或多个器

官包含肝脏，则该施用进行不超过14天(2周)。在一些方面中，该一个或多个器官包含选自下列的至少一个成员：肝脏、肾脏、心脏、脑和胰腺。在额外方面中，该功能障碍或衰竭是由对乙酰氨基酚(ATMP)所致。在另外的方面中，该25HC3S是在ATMP的施用一周内施用。在另外其它方面中，该功能障碍或衰竭为多器官功能障碍综合征(MODS)。

[0015] 本发明其它方面提供移植多个细胞、器官或组织之一的方法，其包括i)从捐赠者移除一个或多个细胞、器官或组织，ii)使该一个或多个来自捐赠者的细胞、器官或组织与足以保存该多个细胞、器官或组织之一的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)接触；以及iii)将该一个或多个细胞、器官或组织移植至接受者。在另外的方面中，该一个或多个细胞、器官或组织不是肝脏细胞、肝脏器官或肝脏组织。

[0016] 本发明的额外方面提供保存活体外细胞、器官或组织的方法，其包括使该活体外细胞、器官或组织与足以保存该细胞、器官或组织的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)接触。

[0017] 本发明的另外方面提供在有需要的受试者中预防或治疗急性肝脏衰竭和/或肾脏衰竭的方法，其包括对该受试者施用有效预防或治疗该急性肝脏衰竭和/或肾脏衰竭的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)；其中该急性肝脏衰竭和/或肾脏衰竭是由对乙酰氨基酚(ATMP)所致。

[0018] 本发明的其它方面：

[0019] 1. 一种预防活体外细胞死亡的方法，其包括

[0020] 使该活体外细胞与足以预防该细胞死亡的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)接触。

[0021] 2. 如第1项的方法，其中该细胞正经历细胞凋亡或坏死。

[0022] 3. 一种预防在患者中细胞死亡的方法，其包括对该受试者施用足以预防该细胞死亡的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)。

[0023] 4. 如第3项的方法，其中该细胞正经历细胞凋亡或坏死。

[0024] 5. 一种在有需要的受试者中预防性治疗或治疗局部缺血的方法，其包括

[0025] 对该受试者施用足以预防性治疗或治疗局部缺血的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)。

[0026] 6. 如第5项的方法，其中该局部缺血包括选自下列的至少一个成员：心脏局部缺血、脑局部缺血、肠局部缺血、肢体局部缺血和皮肤局部缺血。

[0027] 7. 如第5或6项的方法，其中该预防性治疗或治疗包括减少该受试者的炎症、组织坏死、器官坏死、中风和再灌注损伤中的至少一个。

[0028] 8. 如第5至7项中任一项的方法，其中该局部缺血是由手术所致。

[0029] 9. 如第8项的方法，其中该手术包括心血管手术、心脏手术和动脉瘤手术中的至少一个。

[0030] 10. 如第8或9项的方法，其中该25HC3S是在该手术之前施用不超过7天。

[0031] 11. 如第8至10项中任一项的方法，其中该25HC3S是在该手术期间施用。

[0032] 12. 如第8至11项中任一项的方法，其中该25HC3S是在该手术之后施用不超过7天。

[0033] 13. 如第8至12项中任一项的方法，其中该手术不是肝脏手术。

- [0034] 14. 如第8至13项中任一项的方法,其中该手术不是移植手术。
- [0035] 15. 如第5至14项中任一项的方法,其中该25HC3S是以范围为 约0.001mg/kg/日至约100mg/kg/日的剂量施用该受试者。
- [0036] 16. 一种在有需要的受试者中预防性治疗或治疗因手术所造成的 局部缺血的方法,其包括
- [0037] 对该受试者施用足以预防性治疗或治疗局部缺血的量的5-胆甾烯 -3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0038] 17. 如第16项的方法,其中该局部缺血包括选自下列的至少一个 成员:心脏局部缺血、脑局部缺血、肠局部缺血、肢体局部缺血和皮 肤局部缺血。
- [0039] 18. 如第16或17项的方法,其中该预防性治疗或治疗包括减少 该受试者的炎症、组织坏死、器官坏死、中风风险和再灌注损伤中的 一个或多个。
- [0040] 19. 如第16至18项中任一项的方法,其中该手术包括心血管手 术、心脏手术和动 脉瘤手术中的至少一个。
- [0041] 20. 如第16至19项中任一项的方法,其中该25HC3S是在该手 术之前施用不超过7 天。
- [0042] 21. 如第16至20项中任一项的方法,其中该25HC3S是在该手 术期间施用。
- [0043] 22. 如第16至21项中任一项的方法,其中该25HC3S是在该手 术之后施用不超过7 天。
- [0044] 23. 如第16至22项中任一项的方法,其中该手术不是肝脏手术。
- [0045] 24. 如第16至23项中任一项的方法,其中该手术不是移植手术。
- [0046] 25. 如第16至24项中任一项的方法,其中该25HC3S是以范围 为约0.001mg/kg/日至约100mg/kg/日的剂量施用该受试者。
- [0047] 26. 一种在有需要的受试者中预防或治疗细胞、组织和/或器官坏 死的方法,其包括
- [0048] 对该受试者施用足以预防或治疗该细胞、组织和/或器官坏死的量 的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0049] 27. 如第26项的方法,其中该细胞、组织和/或器官包含选自下 列的至少一个成 员:肝脏、肾脏、心脏、脑和胰腺。
- [0050] 28. 一种预防包含坏死细胞的组织或器官内的坏死扩散的方法, 其包括
- [0051] 对该组织或器官施用足以预防该组织或器官内的坏死扩散的量的 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0052] 29. 一种预防细胞的细胞凋亡的方法,其包括
- [0053] 使该细胞与有效预防该细胞死亡的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫 酸酯 (25HC3S) 接触。
- [0054] 30. 一种最小化组织或器官中的细胞的细胞凋亡的方法,其包括 使所述细胞与足 以最小化该组织或器官中的细胞的细胞凋亡的量的5- 胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S) 接触。
- [0055] 31. 一种在有需要的受试者中预防或治疗一个或多个器官或器官 系统功能障碍 或衰竭的方法,其包括

- [0056] 对该受试者施用足以预防或治疗该器官或器官系统的功能障碍或 衰竭的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S) ,
- [0057] 其中若该一个或多个器官包含肝脏,则出现该施用不超过14天。
- [0058] 32.如第31项的方法,其中该一个或多个器官包含选自下列的至 少一个成员:肝脏、肾脏、心脏、脑和胰腺。
- [0059] 33.如第31或32项的方法,其中该功能障碍或衰竭是由对乙酰 氨基酚(ATMP) 所致。
- [0060] 34.如第33项的方法,其中该25HC3S是在ATMP的施用一周 内施用。
- [0061] 35.如第31至34项中任一项的方法,其中该功能障碍或衰竭为 多器官功能障碍综合征(MODS)。
- [0062] 36.如第31至35项中任一项的方法,其中该25HC3S是以范围 为约0.001mg/kg/日 至约100mg/kg/日的剂量施用。
- [0063] 37.一种在有需要的受试者中预防或治疗急性肝脏衰竭和/或急 性肾脏衰竭的方法,其包括
- [0064] 对该受试者施用有效预防或治疗该急性肝脏衰竭和/或急性肾脏 衰竭的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)。
- [0065] 38.如第37项的方法,其中该急性肝脏衰竭和/或急性肾脏衰竭 是由对乙酰氨基酚(ATMP) 所致。
- [0066] 39.如第37或38项的方法,其中该25HC3S是在该急性肝脏衰 竭和/或急性肾脏衰竭发作之一天内施用。
- [0067] 40.如第37至39项的方法,其中该25HC3S是在该急性肝脏衰 竭和/或急性肾脏衰竭诊断后施用至多2周。
- [0068] 41.如第37至40项中任一项的方法,其中该25HC3S是以范围 为约0.001mg/kg/日 至约100mg/kg/日的剂量施用该受试者。
- [0069] 42.一种在正经历或有经历器官或器官系统功能障碍或衰竭风险 的受试者中降 低死亡率风险的方法,其包括
- [0070] 对该受试者施用足以降低该死亡率风险的量的5-胆甾烯-3,25-二 醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0071] 43.一种保存活体外细胞、器官或组织的方法,其包括
- [0072] 使该活体外细胞、器官或组织与足以保存该细胞、器官或组织的 量的5-胆甾烯- 3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S) 接触。
- [0073] 44.一种移植多个细胞、器官或组织之一的方法,其包括
- [0074] 从捐赠者移除一个或多个细胞、器官或组织,
- [0075] 使该一个或多个来自捐赠者的细胞、器官或组织与足以保存该多 个细胞、器官或 组织之一的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S) 接触;以及
- [0076] 将该一个或多个细胞、器官或组织移植至接受者。
- [0077] 45.如第44项的方法,其中该一个或多个细胞、器官或组织不是 肝脏细胞、肝脏器 官或肝脏组织。
- [0078] 46.一种组合物,其包含

- [0079] 活体外细胞、器官、或组织以及5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0080] 47. 如第46项的组合物,其另外包含经充氧的生理学上相容载体 介质。
- [0081] 48. 一种组合物,其包含:
- [0082] 一种活性药剂,其至少选自下列的至少一个成员:布洛芬、阿司匹林和对乙酰氨基酚;
- [0083] 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0084] 49. 一种在有需要的受试者中预防性治疗或治疗败血症的方法, 其包括
- [0085] 对该受试者施用足以预防性治疗或治疗败血症的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。
- [0086] 50. 如申请专利范围第49项的方法,其中该预防性治疗或治疗败血症包括预防性治疗或治疗与败血症相关损害,其中该损害为任选地一个或多个器官的功能障碍或衰竭。
- [0087] 51. 如第50项的方法,其中该一个或多个器官包含选自下列的至少一个成员:肝脏、肾脏、心脏、脑和胰腺。
- [0088] 52. 一种在有需要的受试者中预防或治疗与细胞或组织相关的坏死和/或细胞凋亡的方法,其包括
- [0089] 对该受试者施用有效预防或治疗该坏死和/或细胞凋亡的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S) 和5-胆甾烯3,25-二醇二硫酸酯 (25HCDS) 之一或二者。
- [0090] 53. 如第52项的方法,其中该组织为肝脏组织和/或肾脏组织。
- [0091] 54. 如第53项的方法,其中该坏死是由对乙酰氨基酚 (ATMP) 所致。
- [0092] 55. 一种在有需要的受试者中预防或治疗急性肝脏衰竭和/或肾脏衰竭的方法,其包括
- [0093] 对该受试者施用有效预防或治疗该急性肝脏衰竭和/或肾脏衰竭的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S) 和5-胆甾烯3,25-二醇二硫酸酯 (25HCDS) 之一或二者。
- [0094] 56. 如第55项的方法,其中该急性肝脏衰竭和/或肾脏衰竭是由对乙酰氨基酚 (ATMP) 所致。
- [0095] 57. 如第3、4、26至28、42和49至56项中任一项的方法,其中该25HC3S是以范围为约0.001mg/kg/日至约100mg/kg/日的剂量施用该受试者。
- [0096] 58. 如第3至28、31至42和49至57项中任一项的方法,其中该施用是口服或通过注射施用。
- [0097] 59. 如第3至28、31至42和49至57项中任一项的方法,其中该施用是每日进行一次至3次。
- [0098] 60. 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S),其用于包括预防细胞死亡的医学治疗的方法。
- [0099] 61. 一种预防活体外细胞死亡的方法,其包括
- [0100] 使该细胞与足以预防该细胞死亡的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S) 接触。
- [0101] 62. 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S),其是用于预防性治疗或治疗局部缺血的方法。
- [0102] 63. 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S),其是用于预防性治疗或治疗手术所

致的局部缺血的方法。

[0103] 64.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于在有需要的 受试者中预防或治疗细胞、组织和/或器官坏死的方法。

[0104] 65.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于包括预防包 含坏死细胞的组织或器官内的坏死扩散的医学治疗方法。

[0105] 66.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其用于包括预防细胞 死亡的细胞凋亡的医学治疗方法。

[0106] 67.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于最小化组织 或器官中的细胞的细胞凋亡的医学治疗方法。

[0107] 68.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于在有需要的 受试者中预防或治疗一个或多个器官或器官系统功能障碍或衰竭的方法,其中若该一个或多个器官包含肝脏,则该方法包括施用该5-胆甾 烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S)不超过14天。

[0108] 69.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于在有需要的 受试者中预防或治疗急性肝脏衰竭和/或急性肾脏衰竭的方法。

[0109] 70.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于第67项, 其中该急性肝脏衰竭和/或急性肾脏衰竭是由对乙酰氨基酚(ATMP)所 致。

[0110] 71.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其用于降低正经历或 有经历器官或器官系统功能障碍或衰竭风险的受试者的死亡率风险的 方法。

[0111] 72.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其用于包括下列步骤 的治疗方法:从捐赠者移除(任选地通过手术进行)一个或多个细胞、器官或组织;以及使该一个或多个细胞、器官或组织活体外与足以保 存该多个细胞、器官或组织之一的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)接触。

[0112] 73.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其用于包括下列步骤 的治疗方法:使该一个或多个细胞、器官或组织活体外与足以保存该 多个细胞、器官或组织之一的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)接触;以及将该一个或多个细胞、器官或组织移植(任选地通 过手术进行)至接受者。

[0113] 74.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其用于包括下列步骤 的治疗方法:从捐赠者移除(任选地通过手术进行)一个或多个细胞、器官或组织;使该一个或多个细胞、器官或组织活体外与足以保存该 多个细胞、器官或组织之一的量的5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)接触;以及将该一个或多个细胞、器官或组织移植(任选地通 过手术进行)至接受者。

[0114] 75.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S),其是用于预防性治疗 或治疗败血症的方法。

[0115] 76.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S) 和/或5-胆甾烯-3,25-二 醇二硫酸酯(25HCDS),其是用于在有需要的受试者中预防或治疗与细 胞或组织相关的坏死和/或细胞凋亡的方法。

[0116] 77.5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S) 和/或5-胆甾烯3,25-二 醇二硫酸酯(25HCDS),其是用于在有需要的受试者中预防或治疗急性 肝脏衰竭和/或肾脏衰竭的方法。

## 附图说明

[0117] 图1A-D:25HC3S对于由对乙酰氨基酚所引发的急性肝脏衰竭的恢复的效果。正常表示来自正常对照组小鼠的血清;ATMP表示来自经对乙酰氨基酚和媒介物注射治疗的小鼠;ATMP+25HC3S表示来自经对乙酰氨基酚和25HC3S注射的小鼠。A,ALT表示丙氨酸氨基转移酶;B,AST表示天冬氨酸氨基转移酶;C,ALK表示碱性磷酸酶;D,LDH表示乳酸脱氢酶。各值表示两只动物的平均值。

[0118] 图2A和B:25HC3S对于施用对乙酰氨基酚(ATMP)之后的恢复的效果。正常表示来自正常对照组小鼠的血清;ATMP表示经ATMP和媒介物治疗的小鼠;ATMP+25HC3S表示经ATMP和25HC3S治疗的小鼠。A,酶活性:ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;ALK,碱性磷酸酶;LDH,乳酸脱氢酶;B,BUN(血尿素氮)和葡萄糖的血清浓度。各值表示两只动物的平均值。

[0119] 图3A和B:在A、血液和B中的25HC3S的浓度,所显示的大鼠组织接受高剂量ATMP。

[0120] 图4:对照组和经25HC3S治疗的大鼠在肝脏局部缺血之后第1、2、3、4和10天的死亡率数据。

[0121] 图5A-D:对照组和经治疗大鼠(A,丙氨酸氨基转移酶(ALT);B,天冬氨酸氨基转移酶(AST);C,碱性磷酸酶(AKP);和D,抗利尿激素(ADH))的相对酶活性(每升血液的单位数)。对照组大鼠接受媒介物;经治疗大鼠接受25HC3S。

[0122] 图6A和B:肾脏局部缺血/再灌注实验的血清肌酸和BUN值。A,以媒介物的百分比计的血清肌酸水平;B,以媒介物的百分比计的血清BUN水平。

[0123] 图7:心脏局部缺血/再灌注实验的24小时存活率。

[0124] 图8A-L:脑部局部缺血损伤之后的结果。A,7点神经评分(neuroscore);B,20点神经评分;C,肢体放置;D,24小时病灶体积( $\text{mm}^3$ );E,7天病灶(lesion)体积( $\text{mm}^3$ );F,24小时水肿体积( $\text{mm}^3$ );G,7天水肿体积( $\text{mm}^3$ );H,24小时病灶体积(%);I,7天水肿体积(%);J,24小时T2病灶(ms);K,7天T2病灶(ms);L,体重(媒介物/假对照组(sham)、媒介物/中风和媒介物/25HC3S)。

[0125] 图9A-C:败血症研究。对小鼠静脉注射两种不同浓度的脂多糖,然后注射媒介物或25HC3S。A,40mg/kg LPS;B,30mg/kg LPS;C,4mg/ml LPS。

[0126] 图10:来自第I阶段1-4组群(cohort)的血浆样本中的25HC3S水平。

[0127] 发明详述

[0128] 本文描述用于预防和/或治疗器官或器官系统功能障碍和/或衰竭的方法,以及治疗与器官衰竭相关的不需要的坏死和/或细胞凋亡的方法。该方法包括使所关注器官与至少一种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)接触。若所关注的器官是在患者体内(活体内),则接触通常涉及对该患者施用有效或足以预防和/或治疗该患者体内的一个或多个器官或器官系统功能障碍和/或衰竭(例如,足以预防或治疗该患者所呈现的器官功能障碍或衰竭的至少一种症状)的量的至少一种OCS。若器官已从一名受试者(即,从捐赠者)摘取,因这是在活体外,则接触通常涉及使该器官与至少一种OCS接触,即,将至少一种OCS供应至该器官,以保存该器官,即,维持该器官的活力,和/或因此维持该器官,直到其移植为止。

[0129] 本发明亦描述预防和/或治疗导致、造成器官功能障碍和衰竭或是由器官功能障碍和衰竭造成,或与器官功能障碍和衰竭相关的病症的方法,例如预防和/或治疗炎症、细

胞死亡(例如坏死)、局部缺血、败 血症和其它的后果。所述方法涉及对有需要的受试者施用有效或足以 预防和/或治疗该病症的量的至少一种OCS。

[0130] 在一些方面中,通过本文所述方法治疗的受试者群体可能具有或 可能不具高胆固醇水平的症状和/或经诊断具有高胆固醇水平(高胆固 醇血症,例如血清中的胆固醇水平在约200mg/dl或更高的范围),或 具有与高胆固醇水平相关的病症,例如高血脂症、动脉粥样硬化、心 脏病、中风、阿尔茨海默氏病、胆结石症、胆汁郁积性肝病等。在一 些方面中,通过本文所述方法治疗的受试者群体不具高胆固醇水平的 症状和/或经诊断未具有高胆固 醇水平(高胆固醇血症,例如血清中的 胆固醇水平在约200mg/dl或更高的范围),或未具有与高胆固醇水平 相关的病症,例如高血脂症、动脉粥样硬化、心脏病、中风、阿尔茨 海默氏病、胆结石症、胆汁郁积性肝病等。

[0131] 在另外的方面中,通过本文所述方法治疗的受试者群体可能具有 或可能不具肝脏病症的症状和/或经诊断为肝脏病症,诸如肝炎、肝脏 炎症,其主要是由各种病毒所致,但亦由一些毒物(例如酒精)所致; 自体免疫(自体免疫性肝炎)或遗传性病症;非酒精性脂肪肝疾病,其 是与肥胖症有关且特征为肝脏中富含脂肪相关的各类疾病,其会导致 肝炎,即,脂肪性肝炎(steatohepatitis) 和/或肝硬化;肝硬化,即,因 置换死亡肝细胞而在肝脏中形成纤维性瘢痕组织(肝细胞死亡可由例 如病毒性肝炎、酒精中毒或与其它肝毒性化学药品接触所致);血色素 沉积症,其是造成铁在身体中累积的遗传性疾病,最终导致肝脏损害; 肝癌(例如原发性肝细胞癌或胆管癌以及转移性癌症,经常来自胃肠道 的其它部分); 威尔森氏症,其是造成身体保留铜的遗传性疾病;原发 性硬化性胆管炎,其是胆管的炎症疾病,可能为自然的自体免疫;原发性胆汁性肝硬化,其是小胆管的自体免疫疾病;布-加综合征 (Budd-Chiari syndrome) (肝静脉阻塞);吉尔伯特氏综合征(Gilbert's syndrome),其是胆红素代谢的遗传性疾病,已发现占人群约5%;糖 原贮积症第II型;以及 各种小儿肝脏疾病,例如包括胆道闭锁、 $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏、埃拉基尔氏综合征(alagille syndrome) 和进行性家族 性肝内胆汁郁积等。此外,亦可治疗来自创伤的肝脏损害,例如,由 事故、枪伤等所致的损害。此外,可预防或治疗由特定药品所致的肝 脏损害,例如抗心律不齐剂胺碘酮(amiodarone)、各种抗病毒药物(例 如核昔类似物)、阿司匹林(极少作为儿童瑞耶氏综合征(Reye's syndrome)一部分)、皮质类固醇、甲氨蝶呤(methotrexate)、他莫昔芬(tamoxifen)、四环素等药物已知会造成肝脏损害。在另外的方面中,通过本文所述方法治疗的受试者群体不具肝脏病症的症状和/或经诊 断不是肝脏病症,诸如肝炎、肝脏炎症,其主要是由各种病毒所致,但亦由一些毒物(例如酒精)所致; 自体免疫(自体免疫性肝炎)或遗传性 病症;非酒精性脂肪肝疾病,其是与肥胖症有关且特征为肝脏中富含 脂肪相关的各类疾病,其会导致肝炎,即,脂肪性肝炎和/或肝硬化; 肝硬 化,即,因置换死亡肝细胞而在肝脏中形成纤维性瘢痕组织(肝细 胞死亡可由例如病毒性 肝炎、酒精中毒或与其它肝毒性化学药品接触 所致);血色素沉积症,其是造成铁在身体中 累积的遗传性疾病,最终 导致肝脏损害;肝癌(例如原发性肝细胞癌或胆管癌以及转移性 癌症,经常来自胃肠道的其它部分);威尔森氏症,其是造成身体保留铜的遗 传性疾病;原发性硬化性胆管炎,其是胆管的炎症疾病,可能为自然 的自体免疫;原发性胆汁性肝硬化,其是小胆管的自体免疫疾病;布- 加综合征(肝静脉阻塞);吉尔伯特氏综合征,其是胆红素 代谢的遗传 性病症,已发现占人口约5%;糖原贮积症第II型;以及 各种小儿肝 脏疾病,例

如包括胆道闭锁、 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏、埃拉基尔氏综合 征和进行性家族性肝内胆汁郁积等。此外,亦可治疗来自创伤的肝脏 损害,例如,由事故、枪伤等所致的损害。此外,可预防或治疗由特 定药品所致的肝脏损害,例如抗心律不齐剂胺碘酮 (amiodarone)、各 种抗病毒药物(例如核昔类似物)、阿司匹林(极少作为儿童瑞耶氏综合 征 (Reye's syndrome) 一部分)、皮质类固醇、甲氨蝶呤 (methotrexate)、他莫昔芬 (tamoxifen)、四环素等药物已知会造成肝脏损害。

[0132] 在另外的方面中,通过本文所述方法治疗的受试者群体可能具有 或可能不具非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 和/或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的症状。在另外的方面中,通过本文所述方法治疗的受试者群 体不具非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 和/或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的症状。

[0133] 定义

[0134] 全文使用下列定义:

[0135] 预防和治疗

[0136] 如本文所使用的“预防性治疗” (“预防性的治疗”、“预防性地 治疗”等) 和“预防” (“prevention、preventing”等) 是指通过对有需 要的受试者预防性施用至少一种OCS来避 开或避免疾病或不需要的 病症的至少一种症状(诸如器官功能障碍或衰竭)发生。通常,“预防 性”或“预防”是指减少患者发展病症的可能性。典型地,该受试者 被本领域的技术 人员视为处于易发展该疾病或不需要的病症的至少一 种症状的风险,或被视为在无医疗 介入下可能发展该疾病/病症的至少 一种症状。然而,通常,就“预防”或“预防性治疗”而言,在该受 试者具有或已知或确认具有该疾病的症状(病症、障碍、症状等;除非 另外指明,否则所述术语于本文中可互换使用)之前进行施用。换言之, 症状可能尚未明显或可 观察到。该受试者可被视为因各种因素而具有 风险,所述因素包括但不局限于:遗传素质;即 将发生的医疗或手术 程序(例如手术,使用成像用的显影剂染料、化学疗法等);最近发生的一些或疑似或无法避免的未来暴露于有毒药剂(例如,有毒化学或药 品、辐射等);或暴 露于或经历与正在预防的疾病/病症发展有关的其 它应激因子或与应激因子的组合。在预 防器官功能障碍/衰竭的本申请 公开内容的一些方面中,该受试者可已显示器官功能障 碍/衰竭的可能 前兆的 (precursor) 症状,例如局部缺血、败血症、有害或不适当的 炎症水 平、有害的细胞死亡、坏死等。在这种方面中,该受试者的治 疗可预防该前兆病症的伤害性 或有害影响或后果(结果)。疾病或病症 的“预防”或“预防性治疗”会涉及完全预防可检测 症状发生,或者, 可涉及减轻或减弱在无本文所提供的医疗介入下(即,除非施用一种或 多种OCS) 会发生的该疾病的至少一种症状的程度、严重性或持续时 间。或者,该受试者可 能经历早期症状且预防其进展至全面发作的疾 病。

[0137] 在一些方面中,所预防的疾病后果或结果是该受试者死亡。

[0138] “治疗” (treatment、treating等) 在本文是用以指对已展现该疾病 至少一种症状的受试者施用至少一种OCS。换言之,已在该受试者身 上测量、检测或观察到已知与该疾病 相关的至少一种参数。如本文所 述治疗的器官功能障碍/衰竭和/或其前兆是由某种程度 上可预测的因 素所致(例如,详见会导致器官功能障碍/衰竭的疾病和病症的上述描 述), 或由未预期的原因所致,诸如因事故(娱乐和非娱乐) 造成的创伤、战争、未确诊的过敏性 其它风险因素等。疾病的“治疗”涉及减轻或 减弱,或在一些实例中,完全根除,在施用一种

或多种OCS之前或施用当时存在的该疾病的至少一种症状。因此,例如,局部缺血的治疗包括预防或治疗与局部缺血相关的损害,以及例如,败血症的治疗包括预防或治疗与败血症相关的损害。

[0139] 本领域的技术人员将理解一个或多个器官功能障碍、器官衰竭和/或为器官功能障碍或衰竭的前兆的一个或多个病症会合并 (comorbid),即,可能同时存在于一个受试者或个体中。例如,受试者可能具有造成器官衰竭的主动性败血症 (active sepsis)。因此,预防和/或治疗可重叠,使治疗败血症同时预防器官衰竭发生;或治疗局部缺血可预防或治疗在局部缺血情况之后发生的炎症,若不施用 OCS,此将会导致器官衰竭。

[0140] 用于本文所述的方法和组合物中的OCS的实例包括但不限于 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S);5-胆甾烯3b,25-二醇二硫酸酯 (25HCDS);(5-胆甾烯3,27-二醇3-硫酸酯);(5-胆甾烯3,27-二醇3,27-二硫酸酯);(5-胆甾烯3,7-二醇3-硫酸酯);(5-胆甾烯3,7-二醇3,7-二硫酸酯);(5-胆甾烯3,24-二醇3-硫酸酯);(5-胆甾烯3,24-二醇3,24-二硫酸酯);和(5-胆甾烯3-醇24,25-环氧基 (epoxy) 3-硫酸酯)。25HC3S 的揭示参见例如美国专利第8,399,441号,该申请是以全文引用方式并入本文中。25HCDS的揭示参见例如W0 2013/154752,该申请是以全文引用方式并入。在特定方面中,OCS是选自5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S) 和5-胆甾烯3b,25-二醇二硫酸酯 (25HCDS) (单独或组合使用)。在另外的方面中,该OCS为5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯 (25HC3S)。

[0141] 所述OCS通常为在体内自然产生的OCS的合成版本。该外源性 OCS可为非体内自然发现的施用形式,且浓度明显高于自然产生的浓度。就25HC3S而言,自然水平的范围通常为例如约2ng/ml或更少 至高达约5ng/ml。经OCS(例如25HC3S)治疗的患者的血液或血浆中的OCS(例如25HC3S)浓度通常大于约5ng/ml,和范围通常为约50 ng/ml至约5000ng/ml,诸如约80ng/ml至约3000ng/ml,例如约100 至约2000ng/ml,或约200至约1000ng/ml。

[0142] 如本文所使用的“器官”是指包含在生物体的体内进行一些特定 功能的细胞和组织的经分化和/或相对独立的身体结构。“器官系统”是指在执行身体功能时一起作用的二个或更多个器官。中空器官为形成中空管或袋或包括腔室的内脏器官(内脏)。通过施用一种或多种 OCS或与一种或多种OCS接触来预防和/或治疗其功能障碍或衰竭的示例性器官包括但不限于:心脏、肝脏、(例如因例如与慢性哮喘相关的肺纤维化而受损的肝脏)、肝脏、胰腺、肾脏、脑部、肠、结肠、甲状腺等。在一些情况下,通过施用该一种或多种OCS来预防和/或 治疗的功能障碍或衰竭涉及除了肝脏以外的器官,例如心脏、肝脏、胰腺、肾脏、脑部、肠、结肠等。通常,除了另外指明,否则亦应理解本文所述的提及“器官”的方法和组合物包括“器官系统”。

[0143] “器官功能障碍”表示器官未表现其所预期功能的健康情况或状态。器官功能代表在生理范围内的个别器官的所预期功能。本领域的 技术人员明白在健康检查期间的器官的个别功能。器官功能障碍通常 涉及任选地在无解剖损伤情况下,在器官中进行性和可能可逆生理功能障碍发展的临床综合征。

[0144] “器官衰竭”表示器官功能障碍至在无外部临床介入的情况下无法维持正常稳态的程度。

[0145] “急性器官功能障碍”是指在数天或数周(例如,在26周内,在 13周内,在10周内,在5周内,在4周内,在3周内,在2周内, 在1周内,在5天内,在4天内,在3天内,或在2天内)迅

速发生的 器官功能降低,通常是在无预先存在疾病的人身上发生。

[0146] “急性器官功能衰竭”是指在数天或数周(例如,在26周内,在 13周内,在10周内,在5周内,在4周内,在3周内,在2周内, 在1周内,在5天内,在4天内,在3天内,或在2天内)迅速发生的 器官功能丧失,通常是在无预先存在疾病的人身上发生。例如,术语 “急性肾脏衰竭”意指肾功能迅速恶化到足以造成废物累积在体内。急性肝脏衰竭将于下文更详细讨论。

[0147] 如本文所使用的“局部缺血”是指至器官的血流降低。

[0148] 术语“败血症”和“败血病(septicemia)”是指由微生物和其相关 内毒素侵入血流所造成的发病状态。

[0149] “内毒素”是指微生物细胞的任何有害组分,诸如来自革兰氏阴 性菌细胞壁的脂多糖、来自革兰氏阳性菌的肽聚糖和来自霉菌细胞壁 的甘露聚糖。

[0150] 氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的施用的说明

[0151] 所述方法的实施通常涉及鉴定患者罹患或具有发展器官功能障碍 或衰竭的风险,或与器官功能障碍或衰竭相关的病症,且通过适当途径施用一种或多种呈可接受形式的OCS。待施用的确切剂量可视个别 患者的年龄、性别、体重和整体健康状态,以及该疾病的精确病因而 定。然而,一般就施用哺乳类(例如人类)来说,在每24小时每kg体 重约0.001至约100mg或更多的化合物,且优选为每24小时每kg体 重约0.01至约50mg的化合物,和更优选为每24小时每kg体重约 0.1至约10mg的化合物的范围的剂量是有效的。每日剂量范围通常 为每人每日约0.1毫克至约5000毫克的OCS,诸如25HC3S(或其药 学上可接受的盐)。在一些方面中,该剂量为每人每日约10毫克至约 2000毫克,或为每人每日约100毫克至约1000毫克。该剂量将随施 用途径、生物利用度和所施用的特定制剂,以及根据正在预防或治疗 的疾病的性质而变动。此外,有效剂量可视诸如性别、年龄和患者的 其它状况等因素,以及正在治疗的疾病的程度或进展而变动。

[0152] 施用可为口服或胃肠外,其包括静脉、肌内、皮下、皮内注射、腹膜内注射等,或通过其它途径(例如经皮、舌下、直肠和经颊递送、气溶胶吸入、阴道内、鼻内、局部、作为眼药水、经由喷雾等)。施用 的途径将取决于性质或所治疗的病症,例如取决于器官损伤和/或器官 衰竭的种类或程度,和/或相关的坏死和/或细胞凋亡,和该治疗为预 防性或意欲进行治愈。例如,为获得在器官功能障碍发生前的预防效 果,口服给药可能足够,尤其是基于口服OCS的优异生物利用度来看。此外,通过任何方法的化合物的施用可作为单一疗法模式进行,或与 其它疗法和治疗型式(例如饮食规定等)配合。

[0153] 施用OCS的受试者通常为哺乳类,经常为人类,但并非始终如此。亦预见该技术的 兽医应用,例如用于宠物(猫、狗等),或用于家畜和 农场动物,用于马,甚至用于具有特殊 价值或在兽医照护下的“野生” 动物,例如在保护区或动物园的动物、正在休养的受伤动物 等。

[0154] 在一些方面中,所述组合物是联合其它治疗型式施用,诸如各种 止痛药、抗关节 炎药剂、各种化学疗法药剂、抗生素等,视困扰该受 试者的疾病而定。“联合”是指施用该一种或多种额外药剂的独立制 剂以及将该一种或多种额外药剂包括在本发明的组合物中二者。特别 是,OCS可联合已知导致会器官损害的药剂施用,以预防该器官损害。例如,当阿 司匹林、布洛芬和对乙酰氨基酚是长期使用或由特定需要 小心的群体(例如非常年幼者或

老年人等)使用,或当过量摄入时,均具有可能的严重器官损害副作用。因此,可预见包含至少一种OCS 和一种或多种这类药剂的剂量形式。

[0155] 有效保护以防阿司匹林、布洛芬或对乙酰氨基酚所引发的器官损伤的OCS的量可由标准临床技术决定。此外,活体外或活体内分析可任选地用以协助鉴定最佳剂量范围。精确的待使用剂量亦取决于施用途径,且可根据医师的判断和各患者的状况决定。然而,适用的口服 每日剂量为每人每日约0.1毫克至约5000毫克的OCS,诸如 25HC3S(或其药学上可接受的盐)。在一些方面中,口服剂量为每人每日约10毫克至约2000毫克,或为每人每日约100毫克至约1000毫克。通常预想口服组合物是供预防性用途,例如当长时间(数周、数个月或 数年)使用可能危险的药剂且需要预防器官损害或其它副作用时。然而,当需要治疗已发生的损害时,所述组合物通常配制为供胃肠外施用用,或更常配制为供静脉内施用用。

[0156] 所述化合物可以纯形式或以药学上可接受的制剂形式(包括合适的酏剂、黏合剂等)(通常称为“载体”),或作为药学上可接受的盐(例如碱金属盐,诸如钠、钾、钙或锂盐、铵等)或其它复合物施用。应理解的是,药学上可接受的制剂包括常规以制备可注射剂型和固体剂型(诸如锭剂和胶囊)以及气溶胶化剂型的液体和固体材料。此外,所述化合物可与水性或油基媒介物配制。水可用作组合物的制剂(例如可注射组合物)的载体,其亦可包括常规缓冲剂和药剂以使该组合物为等渗。其它可能添加剂和其它材料(优选为常被视为安全[GRAS]的那些)包括:着色剂;调味剂;表面活性剂(TWEEN®、油酸等);溶剂、稳定剂、酏剂和黏合剂或囊封剂(乳糖、脂质体等)。固体稀释剂和赋形剂包括乳糖、淀粉、常规崩解剂、涂层等。亦可使用防腐剂,诸如对羟苯甲酸甲酯或氯化烷基二甲基苄基铵(benzalkonium chloride)。视制剂而定,预期活性组分(至少一种OCS)将存在为该组合物的约1%至约99%,且媒介物“载体”将构成该组合物的约1%至约99%。本发明的药学组合物可包括任何适用的药学上可接受的添加剂或附加物至所述添加剂或附加物不阻碍或干扰所述OCS的疗效的程度。可共施用或共配制的其它适用药剂亦包括用以例如降低对乙酰氨基酚毒性的其它药剂,包括但不限于:甲硫氨酸和/或谷胱甘肽生物合成途径的代谢物,诸如S-腺苷基高半胱氨酸(SAH)、S-甲基甲硫氨酸(SMM)、半胱氨酸、甜菜碱等,或其各种形式和/或盐,例如乙酰基半胱氨酸(例如,静脉内N-乙酰基半胱氨酸)、各种营养品等。

[0157] 本发明的化合物的施用可为间歇性,或以逐渐或连续、恒定或受控制速率施用。此外,该药学制剂施用的每日时间和每日次数可变化,且由熟练的医师(诸如内科医师)最佳决定。例如,该化合物可在过量 施用,例如,施用造成器官损害的过量药剂的1周内,诸如1天内、12小时内、1小时内、或10分钟内施用。该化合物可在手术之前每日 施用至少一次(例如,每日两次)为时至少1个月或至少1周,或于手术之前至少1天,或甚是在手术期间,例如,与器官衰竭相关或有关 联或会造成器官衰竭的手术(例如,涉及刻意局部缺血/再灌注的手术)。该化合物亦可在手术之后基于至少每日基础(例如,每日两次)施用至少1天、至少1周、或至少1个月。例如,该手术可为心脏手术(例如, 冠状动脉旁路移植术(CABG))、心血管手术、心脏-肺移植、肝脏手术(例如肺栓塞手术)、深层静脉栓塞(DVT)手术、脑部手术、肝脏手术、胆管手术、肾脏手术(例如肾结石手术)、胃肠手术(例如肠手术、肠阻塞、憩室炎、或肠扭转(intestinal torsion)手术)、或动脉瘤手术。在一些情况下,诸如当待治疗的一个或多个器官包括肝脏时,该施用可出现不超过14天,诸如不超过10天、不超过8

天、不超过5天、或不 超过1天。

[0158] 该OCS通常作为制备成固体形式(诸如锭剂、丸剂、粉末、栓剂、各种缓释或延长时间释放制剂等)的组合物,或作为液体溶液、悬浮液、乳液等、或适于注射和/或静脉内施用的液体施用。亦可制备适于在施 用前溶于、或悬浮于液体的固体形式。所述活性成分可与药学上可接 受且可与所述活性成分相容的赋形剂(例如药学和生理上可接受的载 体)混 合。适用的赋形剂包括例如水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等, 或其组合。此外,该组合物可含有少量辅助物质,诸如湿润剂或乳化 剂、pH缓冲剂等。口服剂型可包括各种不同增稠剂、调味剂、稀释 剂、乳化剂、分散助剂、黏合剂、涂层等。本发明的组合物可含有任 何这种额外成分以提供该适于所欲施用途径的形式的组合物。制剂中的最终OCS量亦可变动,但通常为约为约1-99%。还有其它用于本 发明的适用制剂可见例如Remington's Pharmaceutical Sciences(宾州 费城,第19版(1995)) ;和Akers,Michael J.Sterile Drug Products: Formulation,Packaging,Manufacturing and Quality;Informa Healthcare出版(2010)。

[0159] 本发明的组合物(制剂)可经配制用于且通过本领域的技术人员已 知的任何适用方法施用,所述方法包括但不局限于:口服、注射、直 肠、吸入、阴道内、鼻内、局部、作为眼 药水、经由喷雾施用等。在 一些方面中,施用模式为口服、注射或静脉内施用。典型地,当预防 性使用时,口服特别有效,以例如预防器官损害(例如由坏死和/或细 胞凋亡所引起者),器官损害在患者长时间(例如,数周、数个月或数 年)服用器官损害药剂会发生。当已发生损害时,尤其是当诊断为急性 器官衰竭时,施用途径通常为胃肠外或静脉内施用以加 速OCS的递 送。

[0160] 预防和/或治疗器官和/或器官系统功能障碍和/或衰竭

[0161] 在一些方面中,本发明提供用于预防和/或治疗有需要的受试者有 需要的受试者的一个或多个器官或器官系统功能障碍和/或衰竭的方 法。在一些方面中,该器官和/或器官系统功能障碍和/或衰竭为急性 的。

[0162] 所述方法可包括对该受试者施用治疗有效或充分量的一种或多种 OCS。该量是足 以预防和/或治疗正在治疗的器官的功能障碍,或预防 正在治疗的器官衰竭。在一些方面 中,所治疗的器官衰竭为多器官功 能障碍综合征(MODS)。所述方法通常包括鉴定或诊断需要此 种治疗 的受试者,例如,从这种治疗受益的受试者,例如易于器官功能障碍 或衰竭,或已展现器官功能障碍或衰竭的至少一种征象或症状者。例 如,该受试者可为特定患者群 体之一,诸如具有因急性伤害(例如因细 菌感染、严重烧伤、创伤等造成的急性器官损伤)、或慢性病症(长期 暴露于器官损害性药品)和/或来自其它下文将更详细讨论的原因所造成 的疾病的受试者。

[0163] 本发明所针对的患者群体亦可如下文定义。SOFA系统是在1994 年的European Society of Intensive Care的共识会议上创建的且在 1996年进一步修订。SOFA为每日六 次器官功能障碍/衰竭评分测量多 器官衰竭。各器官是分级为0(正常)至4(最异常),提供0 至24分的每 日评分。SOFA的目的是产生供临床医务人员用的简单、可靠且连续 的评分。连续评估在重症监护病房(ICU)或住院前 几天期间的器官功能

[0164] 在特定方面中,根据本发明的患者群体为具有至少一种SOFA评 分作为较低阈值者,在住院或进入重症监护病房(ICU)当天的呼吸、或 肝脏、或凝血、或心血管、或CNS、或肾

脏的临床标准为1。因此，该患者群体需要根据本发明的治疗介入，因而需要预防或减少器官功能障碍或器官衰竭。

[0165] 在其它特定方面中，根据本发明的患者群体为具有至少两种 SOFA评分，根据本发明作为较低阈值者，在住院或进入重症监护病房 (ICU) 当天的呼吸和/或肝脏和/或凝血和/或或心血管和/或CNS和/ 或肾脏的临床标准其中两个各为1。因此，该患者群体需要根据本发明的治疗介入，因而需要预防或减少器官功能障碍或器官衰竭。

[0166] 在其它特定方面中，根据本发明的患者群体为具有至少三种 SOFA评分，根据本发明作为较低阈值者，在住院或进入重症监护病房 (ICU) 当天的呼吸和/或肝脏和/或凝血和/或或心血管和/或CNS和/ 或肾脏的临床标准其中三个各为1。因此，该患者群体需要根据本发明的治疗介入，因而需要预防或减少器官功能障碍或器官衰竭。

[0167] 在其它特定方面中，根据本发明的患者群体为具有至少四种 SOFA评分，根据本发明作为较低阈值者，在住院或进入重症监护病房 (ICU) 当天的呼吸和/或肝脏和/或凝血和/或或心血管和/或CNS和/ 或肾脏的临床标准其中四个各为1。因此，该患者群体需要根据本发明的治疗介入，因而需要预防或减少器官功能障碍或器官衰竭。

[0168] 在其它特定实施方面中，需要根据本发明预防或减少肾脏器官功能障碍或肾脏器官衰竭的患者群体是具有至少1、或2、或3、或4的 肾脏SOFA评分。

[0169] 在其它特定实施方面中，需要根据本发明预防或减少肝脏器官功能障碍或肝脏器官衰竭的患者群体是具有至少1、或2、或3、或4的 肝脏SOFA评分。

[0170] 在其它特定实施方面中，需要根据本发明预防或减少心脏器官功能障碍或心脏器官衰竭的患者群体是具有至少1、或2、或3、或4的 心血管SOFA评分。

[0171] 在其它特定实施方面中，需要根据本发明预防或减少肺脏器官功能障碍或肺脏器官衰竭的患者群体是具有至少1、或2、或3、或4的 呼吸SOFA评分。

[0172] 与初始评分独立地，在ICU或在住院中的前48小时期间的SOFA 评分增加通常预测死亡率为至少50%。

[0173] 因此，在其它特定实施方面中，需要根据本发明用于器官功能障碍/衰竭的治疗介入的患者群体的特征是在住院或进入ICU之后最初 48小时内具有一项SOFA评分增加。

[0174] 在一些方面中，经历衰竭的器官或器官系统包括下列至少一个成员：心血管、呼吸 (respiratory)、肾、血液 (haematological)、神经、胃肠器官、肝器官、心脏、肝脏、肺脏、肠、结肠、肾脏、脾脏 和脑。

[0175] 在一些实施方面中，OCS应与静脉内施用的流体组合使用，其中 该组合是用于具有慢性或急性疾病的受试者或患者的急性病症的疗法 以保护该患者的器官。待静脉内施用的流体当然是全身性施用。

[0176] 在一实施方面中，具有慢性或急性疾病或病症的需要保护其器官 的受试者的特征是该受试者需要接受静脉内流体。

[0177] 本发明的至少一种OCS可为了预防或减少器官功能障碍和器官 衰竭而施用，因此该至少一种OCS不一定意欲用于慢性或急性疾病或 急性病症(其因此被称为潜在疾病) 本身的初步治疗或第一线治疗的任 何方法。这意指本发明不一定提供痊愈/治愈例如位于个别器官的感 染、癌、或肿瘤的疗法，而是使该个别器官复苏其生理功能。因此，在本发明范围内的患者的慢性或急性疾病或急性病症的疗法包括作为 急性事件的任何种类的器官功

能不全 (organ insufficiency)、或器官 功能不良。

[0178] 预防和/或治疗肾脏功能障碍和/或衰竭

[0179] 肾脏疾病可为急性或慢性的,甚至如下文讨论的慢性肾脏衰竭合 并急性肾脏衰竭 (acute-on-chronic renal failure)。

[0180] 急性肾脏损伤 (AKI, 先前称为急性肾脏衰竭 (ARF)) 是指例如在约 7 天内发展的肾脏功能突然丧失。AKI 通常是因任何成因 (例如低血压、暴露于对肾脏有害的物质、肾脏中的炎症过程、阻碍尿流动的尿路阻 塞) 造成的肾脏血流量降低 (肾脏局部缺血) 所致的肾脏组织损害而发生。急性肾脏损伤的成因包括事故、损伤、或长时间剥夺肾脏正常 血流量的手术所造成的并发症。心脏旁路手术为这种手术程序之一的 实例。药物过量 (意外或诸如抗生素或化学疗法的药物化学过载) 亦会 造成急性肾脏损伤发作。AKI 是根据特征实验室结果诊断,诸如升高的血尿素氮 (BUN) 和肌酸酐,或肾脏无法产生充分量的的尿 (例如, 成 人每日少于 400mL, 儿童少于 0.5mL/kg/h, 或婴儿少于 1mL/kg/h)。因此,本发明方法可包括测量或检测受试者的一个或多个所述参数, 若一个或多个所述参数为阳性和因而指示存在于约 7 天内发展的肾脏 功能障碍,则诊断为急性肾脏损伤且如本文所述对该受试者施用至少 一种OCS。

[0181] 慢性肾脏疾病 (CKD) 通常发展缓慢,且最初患者会显示少许症状。CKD 可为不可逆急性疾病的长期结果或病程之一部分。CKD 有众多 病因,包括糖尿病、长期未控制的高血压、多囊性肾脏疾病、传染病 (诸 如汉坦病毒),以及特定遗传素质,例如,APOL1 基因变异。本发明 方法包括对具有CKD的受试者施用至少一种OCS。

[0182] 在一些情况下,表示肾脏功能障碍/衰竭的患者群体的临床标准如 下:

[0183] 肾脏功能障碍/衰竭风险的患者:GFR降低>25%, 血清肌酸酐增 加1.5倍或6小时的尿产生<0.5ml/kg/hr

[0184] 目前肾脏损伤的患者:GFR降低>50%, 肌酸酐为两倍或12小时 的尿产生<0.5ml/kg/hr

[0185] 肾脏衰竭的患者:GFR降低>75%, 肌酸酐为三倍或肌酸酐>355  $\mu$ mol/1 (升高>44) (>4mg/dl) 或24小时的尿输出量低于0.3ml/kg/hr

[0186] 肾脏功能丧失的患者:持续急性肾脏损伤 (AKI) 或肾脏功能完全丧 失超过4周

[0187] 末期肾脏病:肾脏功能完全丧失超过3个月。

[0188] 过度使用诸如阿司匹林、布洛芬和对乙酰氨基酚 (对乙酰基氨基酚 (paracetamol)) 等药物亦会导致慢性肾脏疾病。此种类型的损害可通过 合并施用所述药剂与至少一种OCS而避免,其是经由该OCS的施用 配合该药剂的施用 (例如,在之前或之后或同时,但以独立制剂施用); 或者,通过施用包含下列的组合物:1) 肝毒性药物,诸如阿司匹林、布洛芬和/或对乙酰氨基酚;和2) 至少一种OCS进行。因此,提供包 含阿司匹林加上一种或多种OCS的组合物,以及包含布洛芬加上一种 或多种OCS的组合物和包含对乙酰氨基酚加上一种或多种OCS的组 合物。

[0189] 在包含阿司匹林加上一种或多种OCS的组合物中,阿司匹林于每 个单元计量 (例如单一口服剂型,诸如丸剂、锭剂、液体等) 通常存在 80mg至1000mg的近似范围,即,约80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或1000mg。在包含布洛芬加上一种或多种OCS的组合物 中,布洛芬于每个单元计量 (例如为

单一口服剂型,诸如丸剂、锭剂、液体等)存在大约50mg至500mg的范围,通常为大约100mg至350 mg,和最常为大约125mg至250mg。布洛芬的示例性剂量包括50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450和500mg。对乙酰氨基酚的剂量范围每个单元计量为约50至约4000mg,例如,约50、75、100、125、150、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900或约4000mg/剂。

[0190] 这种组合物可制备成固体形式(诸如锭剂、丸剂、粉末、栓剂、各种缓释或延长时间释放制剂等),或作为液体溶液、悬浮液、乳液等、或适于注射和/或静脉内施用的液体。亦可制备适于在施用前溶于、或悬浮于液体的固体形式。所述活性成分可与药学上可接受且可与所述活性成分相容的赋形剂混合。适用的赋形剂包括例如水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等,或其组合。此外,该组合物可含有少量辅助物质,诸如湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂等。口服剂型可包括各种不同增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂、黏合剂、涂层等。本发明的组合物可含有任何这种额外成分以提供适于所欲施用途径的形式的组合物。阿司匹林、布洛芬和/或对乙酰氨基酚于制剂中的最终量可变动,但通常为约1-99%。制剂中的最终OCS量亦可变动,但通常为约为约1-99%,特别建议的剂量为上述剂量。用于本发明的还有其它适用制剂可见例如Remington's Pharmaceutical Sciences(宾州费城,第19版(1995));和Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality; Informa Healthcare出版(2010)。

[0191] 可用于本发明组合物(亦包括至少一种OCS,诸如25HC3S)的对乙酰氨基酚制剂是描述于例如美国专利6,936,601;6,926,907;6,924,273;6,916,788;6,855,310;6,852,336;6,841,544;6,833,362;6,828,328;6,787,164;6,740,333;6,702,850;6,696,066;6,686,390;6,642,243;6,627,234;6,622,856;6,613,346;6,602,518;6,593,331;6,586,023;6,569,439;6,566,401;6,566,361;6,544,548;6,528,097;6,524,623;6,511,982;6,509,380;6,492,334;6,485,747;6,482,831;6,479,551;6,475,526;6,475,494;6,458,809;6,444,665;6,440,983;6,429,223;6,413,512;6,406,716;6,391,886;6,391,337;6,391,294;6,384,054;6,383,527;6,383,515;6,375,957;6,369,084;6,369,082;6,355,666;6,350,467;6,335,034;6,309,669;6,306,842;6,303,632;6,284,274;6,277,384;6,254,891;6,245,802;6,245,357;6,242,493;6,225,295;6,221,377;6,217,911;6,217,907;6,214,386;6,187,338;6,162,647;6,159,500;6,139,861;6,127,352;6,126,967;6,077,533;6,077,530;6,057,347;6,054,451;6,048,540;6,028,222;6,007,841;5,998,434;5,972,916;5,968,551;5,965,167;5,965,166;5,945,416;5,942,530;5,919,826;5,914,129;5,897,880;5,891,801;5,891,477;5,872,145;5,863,922;5,840,731;5,837,729;5,827,852;5,776,462;5,773,031;5,739,139;5,733,578;5,724,957;5,654,334;5,639,475;5,612,061;5,603,959;5,538,959;5,474,757;5,468,482;5,466,865;5,458,879;5,417,980;5,409,944;5,409,709;5,336,691;5,322,689;5,296,241;5,273,759;5,260,340;5,238,686;5,204,118;5,154,926;5,100,675;5,036,097;5,023,085;5,011,688;4,971,960;4,971,785;4,829,064;4,822,781;4,812,446;4,794,112;4,730,007;4,

703,045; 4,478,822; 4,476,115; 4,466,960; 4,460,368; 4,401,665; 4,314,989; 4,307,073; 4,260,629; 4,242,353; 4,237,140; 4,234,601; 4,233,317; 4,233,316; 4,233,315; 4,233,314; 4,233,313; 4,207,340; 4,132,788 和 4,049,803, 以及悬而未决的美国专利申请 2012/0172324, 所述专利案 的公开内容是以全文引用方式并入。

[0192] 用于各种类型成像的显影剂和强化染料, 尤其是含碘染料亦已知 导致肾脏损害, 尤其是在敏感群体, 诸如老年人、糖尿患者、已具有 一些肾脏损害形式者等。显影剂引发的肾病变是定义为在施用例如用 于X射线或计算机断层(CT) 扫描的染料之后血清肌酸酐增加超过 25% 或血清肌酸酐绝对增加值为 0.5mg/dL。含碘染料包括但不局限于 碘海醇 (iohexol)、碘克沙醇 (iodixanol) 和碘佛醇 (ioversol), 以及其它离 子碘染料, 诸如泛影酸盐 (Diatrizoate) (Hypaque 50)、甲泛影酸盐 (Metrizoate) (Isopaque 370) 和碘克沙酸盐 (Ioxaglate) (Hexabrix); 和非 离子显影剂介质, 诸如碘帕醇 (Iopamidol) (Isovue 370)、碘海醇 (Iohexol) (Omnipaque 350)、碘昔兰 (Ioxilan) (Oxilan 350)、碘普胺 (Iopromide) (Ultravist 370) 和碘克沙醇 (Iodixanol) (Visipaque 320)。本 文所述的OCS 可预防或减轻施用这种染料时 (例如在施用该染料之 前, 和/或伴随该染料和/或在染料施用之后) 所述染料的影响, 使得尽 管暴露于该染料亦使肾脏的数值维持在正常水平, 或促进或加速在染 料施用之后所述数值回到安全、正常范围。

[0193] 预防和/或治疗肝脏功能障碍和/或衰竭

[0194] 本发明的示例性方面涉及治疗急性肝脏衰竭, 尤其是坏死所致的 急性肝脏衰竭。急性肝脏衰竭涉及肝细胞功能障碍迅速发展, 尤其是 无已知先前肝脏疾病的患者的凝血功能障碍和精神状态改变(脑病)。该疾病包括共同点为肝细胞严重损伤和/或大量坏死的若干病症, 例如 80-90% 的肝脏细胞功能丧失。肝细胞功能丧失开启多器官反应, 其特 征为在肝脏疾病最初的征象(诸如黄疸)之后不久迅速出现严重并发 症。并发症包括肝性脑 病和受损的蛋白质合成, 例如, 由血液中的血 清白蛋白水平和凝血酶原时间测量。迄今, 供急性肝脏衰竭用的治疗 选项有限, 且即使在肝脏已从原有损害开始恢复之后亦经常突然发生 死亡。

[0195] 急性肝脏衰竭的诊断(即, 鉴定受试者经历急性肝脏衰竭且可从实 施本发明方法 获益)通常是根据体检、实验室结果、病历和过去病史来 确立例如精神状态改变、凝血功能 障碍、发作迅速性和无已知先前肝 脏疾病。“迅速”的确切定义取决于所使用的特定惯例。根据最初的 肝症状发作至脑病发作的时间而存在不同细分。一种方案将“急性肝 衰竭”定 义为在任何肝症状发作26周内发展脑病。这被细分为“爆发 性肝衰竭”, 其需要在8周内脑 病发作, 和“亚爆发性”描述在8周 后但在26周之前脑病发作。其它方案将“超急性”肝脏衰竭 定义为在 7天内发作, “急性”肝脏衰竭定义为在介于7与28天之间发作, 和 “亚急性”肝 脏衰竭定义为在介于28天与24周的间发作。通过所述 标准任一者鉴定为经历急性肝脏衰竭 的受试者可以本文所述的方法治 疗。

[0196] 在一些情况下, 肝脏/功能障碍/衰竭的患者群体的特征是具有>1.2 mg/dL, 优选 为>1.9mg/dL, 更优选为>5.9mg/dL的胆红素较低阈值。急性肝脏衰竭有许多可能成因, 且 鉴定为因任何原因而经历急性肝脏 衰竭的受试者可以本文所述的方法治疗。可能成因包 括:

[0197] 对乙酰氨基酚 (ATMP)。服用过多对乙酰氨基酚 (对乙酰基氨基酚、 **Tylenol**<sup>®</sup>、其

它)是在美国最常见的急性肝脏衰竭成因。若一次服用单一非常大剂量的ATMP,会发生急性肝脏衰竭,或若每天服用高于建议剂量数天,会发生急性肝脏衰竭。具有慢性肝脏疾病者尤其易受伤害,以及老年人非常年幼者等。在这种受试者中,ATMP“过量”可为对不具慢性肝脏疾病或非老年人或非常年幼者的人而言为安全或正常剂量的剂量。本发明的该方面是在下文详细讨论。

[0198] 处方用药。一些处方用药(包括抗生素、非类固醇消炎药和抗痉挛剂)会导致急性肝脏衰竭。

[0199] 草药补充品。草药药物和补充品(包括卡瓦根、麻黄、黄芩(skullcap)和薄荷类植物(pennyroyal))已与急性肝脏衰竭联系。

[0200] 肝炎和其它病毒。A型肝炎、B型肝炎和E型肝炎会导致急性肝脏衰竭。会导致急性肝脏衰竭的其它病毒包括EB病毒(Epstein-Barr virus)、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒。

[0201] 毒素。会导致急性肝脏衰竭的毒素包括毒性野生蘑菇鬼笔鹅膏(Amanita phalloides),其有时被误认为可食用品种。

[0202] 自体免疫疾病。肝脏衰竭可由自体免疫性肝炎所致,自体免疫性肝炎是免疫系统攻击肝脏细胞而造成炎症和损伤的疾病。

[0203] 肝脏中的静脉疾病。血管疾病(诸如Budd-Chiari综合征)会导致在肝脏的静脉中形成阻塞,且导致急性肝脏衰竭。

[0204] 代谢疾病。罕见代谢疾病(诸如威尔森氏症和妊娠急性脂肪肝)会导致急性肝脏衰竭。

[0205] 癌症。在肝脏开始的癌症或从身体其它部位扩散至肝脏的癌症会导致急性肝脏衰竭。

[0206] 其它。其它成因包括对药品(例如,四环素、曲格列酮)的特异体质反应、摄入过量酒精(严重酒精性肝炎)、Reye综合征(因病毒感染造成的儿童急性肝脏衰竭,例如阿司匹林扮演重要角色的水痘);和其它。急性肝脏衰竭的许多情况无明显成因。

[0207] 来自任何成因的急性肝脏衰竭均可通过本发明的方法和组合物预防和/或治疗。所述组合物可包括至少一种对肝脏可能有害的药物或草药补充物加上至少一种OCS(诸如25HC3S)。

[0208] 此外,通过本发明方法和组合物可在发展成全面爆发的ALF之前预防和/或治疗肝毒性的各种症状。示例性症状包括但不限于:脑水肿和脑病(其亦会导致肝性脑病、昏迷、脑疝脱(brain herniation)等);凝血功能障碍(例如,凝血酶原时间延长、血小板功能障碍、血小板减少症、大脑内出血等);肾脏衰竭(例如,因原有伤害所致,诸如ATMP过量造成的急性肾小管坏死、或高动力循环导致肝肾综合征或功能性肾脏衰竭);炎症和感染(例如,全身性炎症综合征,无论是否存在感染其均会导致败血症和多器官衰竭;各种代谢紊乱,诸如低血钠症、低血糖症、低血钾症、低血磷症、代谢性碱中毒和乳酸中毒(主要发生在对乙酰氨基酚过量);血液动力学和心肺功能衰退(例如,低血压、组织氧摄取量降低、组织缺氧和乳酸中毒);肺部并发症(例如,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、具有或不具败血症、肺出血、胸膜积水、肺扩张不全和肺内分流等);晚期妊娠并发症,对于晚期妊娠并发症的ALF早期临床表现包括衰弱、食欲减退、深褐色尿、严重黄疸、恶心、呕吐和腹胀等。展现一种或多种所述症状或病症的受试者可从施用至少一种OCS获益。

[0209] 因ATMP毒性所致的急性肝脏衰竭

[0210] 在一些方面中,本发明提供预防和/或治疗ATMP相关毒性和与 其相关的症状或为其特征的方法和组合物,尤其是肝脏损伤或如上述 的ALF。ATMP毒性是全世界中毒的最常见成因之一,且在美国和英 国,其为最常见的急性肝脏衰竭的成因。许多具有ATMP毒性的个体 在过量后最初24小时中可能完全没有症状。其它人则可能最初有非特 异性病诉,诸如隐约腹痛和恶心。随着疾病进展,通常会发展出肝脏 衰竭的征象;这包括低血糖、低血 pH、容易出血和肝性脑病。对肝 脏的损害或肝毒性并非由ATMP本身造成,而是由其代谢物 之一N- 乙酰基对苯醌亚胺(NAPQI) (亦已知为N-乙酰基亚氨基醌)造成。NAPQI消耗肝脏的 天然抗氧化剂谷胱甘肽,且直接伤害肝脏中的细 胞,导致肝脏衰竭。ATMP毒性的风险因子 包括过量慢性酒精摄入、禁食或神经性厌食症和使用特定药物(诸如异烟肼)。

[0211] 本文中所呈现的数据显示施用25HC3S大幅降低罹患对乙酰氨基 酚(ATMP)引发的 急性肝脏衰竭的受试者的死亡率。在有需要的受试 者中预防或治疗ALF(尤其是与ATMP毒 性相关的肝脏功能障碍和/ 或急性肝脏衰竭)的方法是于本发明中加以说明。所述方法可 包括在施 用ATMP之前和/或与伴随ATMP的施用和/或施用ATMP之后施用 至少一种OCS(例 如,25HC3S),以预防和/或治疗ATMP毒性。

[0212] 本发明亦提供包含与至少一种OCS共配制的对乙酰氨基酚的新 重要组合物,于前 文“肾脏功能障碍和衰竭”一段所说明。该至少一 种OCS存在该组合物中的量足以预防(或 至少减轻)对乙酰氨基酚于施 用该组合物的受试者中的毒性。所述组合物包括至少一种经 实质上纯 化的OCS、对乙酰氨基酚和一种或多种药理上适用的载体。

[0213] 预防和/或治疗胰腺功能障碍和衰竭

[0214] 胰腺为在脊椎动物的消化系统和内分泌系统发挥作用的腺体器 官。其产生数种 重要激素,包括胰岛素、胰高血糖素、促生长素抑制 素和胰多肽,以及分泌含有促进消化和 在小肠中的营养吸收的消化酶 的胰液。胰腺炎症(胰腺炎)具有数种成因,且通常需要立即 治疗。其 可为急性,突然开始以及持续数天,或为慢性,在许多年间发生。百 分之八十的胰 腺炎是由酒精或胆结石所致,其中胆结石为单一最常见 的急性胰腺炎的病因,而酒精为单 一最常见的慢性胰腺炎的病因。严 重胰腺炎是与器官衰竭、坏死、感染坏死、假囊肿和脓 液相关,其死 亡率为约2-9%,且发生坏死时更高。若有下列条件其中至少三项,则诊裂为严 重胰腺炎:患者年龄超过55岁;血液P02氧低于60mm Hg 或7.9kP;白血球>15,000WBC/微升 (mCL);钙<2mmol/L;尿素>16 mmol/L;乳酸脱氢酶(LDH)>600iu/L;天冬氨酸氨基转移酶 (AST)>200iu/L;白蛋白<32g/L;和葡萄糖>10mmol/L。

[0215] 本发明的一方面为通过对有需要的患者施用至少一种OCS来治 疗胰腺功能障碍 和/或衰竭。适用的患者或患者群体是由熟练的医学从 业者鉴定为展现至少一种上列症状 或标准。

[0216] 预防和/或治疗心脏功能障碍和衰竭

[0217] 心脏衰竭(HF) (经常用以意指慢性心脏衰竭(CHF))是在心脏无法 充分泵送以维 持满足身体需求的血流时出现。术语充血性心力衰竭 (CHF) 或充血性心衰竭(CCF)经常与 慢性心脏衰竭互换使用。症状通常 包括呼吸急促(尤其是运动时、躺下时和夜间睡眠时)、过度 疲劳和腿 部肿胀。心脏衰竭的常见成因包括冠状动脉疾病,包括先前心肌梗塞 (心脏 病发作)、高血压、心房颤动、心脏瓣膜疾病和心肌病。心脏衰 竭有别于部分心肌死亡的心

肌梗塞以及血流完全停止的心跳停止。

[0218] 心脏衰竭典型地是根据症状史和由超声心动图、血液检测和/或胸部放射线摄影术确认的体检来诊断。超声心动图使用超音波测定每搏输出量(SV,每次心跳时排出心室的心脏中的血液量)、心舒张末期容积(EDV,舒张末期心室的总血量),且SV与EDV成比例,其已知为输出容积比例(EF)的值。这些的一个或多个异常会表示或确认心脏功能障碍和/或衰竭。心电图(ECG/EKG)是用以鉴定心律不齐、缺血性心脏病、右和左心室肥大和存在传导延迟或异常(例如,左束支传导阻断)。这些一个或多个异常亦会表示或确认心脏功能障碍和/或衰竭。例行性进行以供诊断或确认心脏功能障碍/衰竭的血液检测包括电解质(钠、钾)、测量肾功能、肝脏功能检测、甲状腺功能检测、全血计数和若怀疑有感染的话,经常包括C-反应蛋白(C-reactive protein)。这些一个或多个异常亦会表示或确认心脏功能障碍和/或衰竭的存在。升高的B型利尿钠肽(BNP)为心脏衰竭的特殊检测指示。若怀疑有心肌梗塞,则可检测各种心脏标志物(cardiac marker),包括但不限于肌钙蛋白肌酸激酶(CK)-MB(肌酸激酶的异型体);乳酸脱氢酶;天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase)(AST)(亦称为天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase));肌红蛋白;局部缺血改性的白蛋白(IMA);脑利尿钠肽前体(pro-brain natriuretic peptide);肝糖原磷酸化酶同功异构酶BB等。这些的一个或多个异常水平(通常为异常高水平)被视为鉴定受试者需要治疗心功能障碍或衰竭。

[0219] 确认具有或怀疑具有心功能障碍或衰竭的受试者是通过施用治疗有效量的如本文所述的至少一种OCS(例如,25HC3S)来治疗,该量足以预防心脏功能障碍或衰竭的症状,或改善心脏功能障碍或衰竭的症状,例如,至少使心脏功能部分恢复至正常或接近正常,和/或预防患者的心脏功能和/或健康进一步恶化。

[0220] 预防和/或治疗脑部功能障碍和衰竭

[0221] 脑部功能障碍和/或衰竭(即,器质性脑部综合征“OBS”)为描述因精神病以外的内科疾病所致的心智功能降低的一般术语。成因包括但不限于:因创伤所致的脑部损伤;出血至脑部(大脑内出血);出血至脑部周围的空间(蛛网膜下出血);造成脑部压力的颅骨内血凝块(硬脑膜下血肿);震荡;各种呼吸病症,诸如体内低氧含量(缺氧)和体内高二氧化碳含量(高碳酸血症);各种心血管病症,例如,因多次中风所致的痴呆或多发性梗塞痴呆、心脏感染(心内膜炎、心肌炎)、中风(例如,自发性中风)和暂时性脑缺血(TIA)或所谓“小中风”;或因各种退化性病症,诸如阿尔茨海默氏病、Creutzfeldt-Jacob病、弥漫性路易体症、亨廷顿氏舞蹈症、多发性硬化症、正常压力脑积水、帕金森氏症和Pick病所致;因代谢原因,诸如肾脏、肝脏、或甲状腺疾病和/或维生素缺乏(B1、B12、或叶酸盐)所致的痴呆;以及药物和酒精相关的病症,例如,酒精戒断状态、药物或酒精使用中毒、魏-克氏综合征(Wernicke-Korsakoff syndrome)(饮酒过量或营养不良的长期效应)和药物(尤其是镇静安眠药和皮质类固醇)戒断;和突发(急性)或长期(慢性)感染,例如,败血症、脑炎、脑膜炎、朊病毒感染和末期梅毒;以及癌症或癌症治疗的并发症。OBS的症状包括激动、混淆;脑部功能长期丧失(痴呆)和严重的短期脑部功能丧失(谵妄),以及对于控制例如呼吸的自主神经系统的影响。诊断或确认OBS存在是通过检测或测量各种方法而测定,诸如血液检测、脑电波图(EEG)、头部CT扫描、头部MRI和/或腰椎穿刺[其正常值范围通常如下:压力:70-180 mm Hg;脑脊髓液(CSF)外观:清澈、无色;CSF总蛋白质:15-60mg/100 mL;γ-

球蛋白:总蛋白质的3-12%;CSF葡萄糖:50-80mg/100mL(或 超过血糖水平的2/3);CSF细胞计数:0-5个白血球(所有单核细胞), 和无红血球;以及CSF氯化物:110-125mEq/L)。

[0222] 若所述检测或分析或标记的一个或多个异常,该受试者通常被视为易于或已罹患OBS。确认具有或怀疑具有OBS(早期或后期)的受试者是通过施用治疗有效量的如本文所述的至少一种OCS(例如, 25HC3S)来治疗,该量足以预防OBS的症状,或改善OBS的症状,例如,至少使脑部功能部分恢复至正常或接近正常,和/或预防患者的 脑部功能和/或健康进一步恶化。

[0223] 亦会发生心脏衰竭作为化学疗法的副作用和/或后遗症,例如,接受化学疗法作为癌症(诸如乳癌)的治疗。对正接受或已接受化学疗法 的患者施用如本文所述的至少一种OCS可预防在癌症化学疗法期间 或之后所不需要的对于心脏(或其它器官、器官系统、组织和细胞)的 损害。换言之,该至少一种OCS是用作化学疗法有害作用的保护剂。

[0224] 因创伤所致的器官功能障碍和/或衰竭

[0225] 在一些方面中,器官功能障碍/衰竭是因创伤所致。创伤损伤的实 例包括但不限于:车祸造成的伤口;枪伤(打猎相关活动期间的意外 发生和蓄意造成(诸如与犯罪活动或战争相关者)二者;钝伤(blunt trauma)或钝器伤(blunt injury),例如,非穿透性钝力创伤(blunt force trauma),诸如身体部位的身体创伤,例如,因撞击、损伤或身体攻击 等所造成。钝伤的实例包括但不限于:震荡,例如运动员或牵涉事 故、跌倒等所蒙受的震荡,以及因遭遇抛射体(诸如掉落的物品)而蒙 受的钝伤和其它。

[0226] 易于发生这种钝伤的个体(例如,运动员、老年人)会从施用一种 或多种OCS而获益,且若在一名受试者中确诊有诸如震荡的钝伤,该 受试者将因在推测或确定该损伤之后 尽快施用而获益。

[0227] 预防和/或治疗因局部缺血所致的病症

[0228] 局部缺血是指组织或器官的血液供应不足,导致细胞代谢和维持 组织存活的氧和葡萄糖短缺。缺氧(hypoxia)(亦已知为hypoxiation或 低氧血症(anoxemia))是由局部缺血所致,且是指身体或身体某区域 被剥夺适当氧供应的状况。局部缺血在已知为缺血级联反应(ischemic cascade)的过程中造成组织损害。损害大部分为代谢废物累积、无法 维持细胞膜、线粒体损害和自溶性蛋白分解酶最终渗漏至该细胞和周 围组织的结果。随之而来的炎症亦损害细胞和组织。在无立即介入的 情况下,局部缺血会迅速进展至组织坏死,和最终进展至例如器官功 能障碍或衰竭。

[0229] 此外,恢复血液供应至局部缺血组织会造成已知为再灌注损伤的 额外损害。再灌注损伤比最初的局部缺血损害性更大。血流再导入使 氧回到所述组织,导致产生更多损害细胞的自由基和活性氧类别。其 亦将更多钙离子带到所述组织,此会导致钙超载,和会造成可能致命 的心律不齐,和其会加速细胞自我破坏。恢复的血流亦会加剧受损组 织的炎症反应,导致白血球破坏已受损但仍存活的细胞。

[0230] 本发明提供预防和/或治疗有需要的受试者的局部缺血的不利效 应或后果(包括局部缺血/再灌注损伤)的方法。所述方法可包括施用足 以预防或治疗局部缺血和/或局部缺血/再灌注的症状的治疗有效量的 一种或多种OCS。所述方法亦包括鉴定或诊断某一名 受试者将会经 历、或正经历或已经历局部缺血和/或局部缺血/再灌注。局部缺血和/ 或局部缺血/再灌注可能是因病程所致(例如,动脉粥状硬化、血凝块 等)、或因事故所致(例如,

动脉或其它导血管 (blood conduit) 切断) 、或刻意 (经计划) 的, 例如在一些心脏或其它手术期间发生以暂时停止 血流进入身体的所界定或局限区域。

[0231] 与本文所述的方法相关的局部缺血种类包括但不局限于下列:

[0232] 心脏局部缺血, 例如, 当心肌 (heart muscle) 或心肌膜 (myocardium) 接受不充足血流时发生的心肌局部缺血。这最常见是因富含胆固醇的 斑块在冠状动脉中长期累积的动脉粥样硬化造成。

[0233] 肠局部缺血: 大肠和小肠均会受到缺血性损伤影响。大肠的缺血 性损伤会造成已知为缺血性结肠炎的炎症过程以及为手术和黏着形成 的结果。小肠的局部缺血是称为肠系膜缺血。

[0234] 脑部局部缺血是至脑部的血流不足, 且可为急性 (即, 迅速) 或慢 性 (即, 持久)。急性缺血性中风为神经系统急症, 其若迅速治疗是可 逆的。脑部的慢性局部缺血会造成称之为血管型痴呆的痴呆形式。影 响脑部的短暂局部缺血是称为暂时性脑缺血 (TIA), 经常错误地称为 “小中风”。

[0235] 肢体局部缺血: 缺乏血流至肢体造成急性肢体局部缺血。

[0236] 皮肤局部缺血是指至皮肤层的血流量减少, 其会造成皮肤斑驳或 不均匀, 皮肤块状变色, 和会导致形成发绀或其它病症, 诸如压疮 (例 如, 褥疮 (decubitus ulcer) 、压力性溃疡 (bedsores) 等)。

[0237] 可逆局部缺血是指造成缺乏至特定器官的血流的病症, 其可经由 使用药品或手术而逆转。其最常指至心肌的血流受阻, 但其可指阻断 身体中任何器官 (包括脑部) 的阻塞。局部缺血情况是否能逆转将取决 于潜在的成因。累积在动脉中的斑块、脆弱的动脉、低血压、血凝块 和异常心律均会是可逆局部缺血的成因。

[0238] 心尖局部缺血 (Apical ischemia) 是指至心脏顶尖或底尖的血流缺 乏。

[0239] 肠系膜缺血是指因不当血液供应而发生的小肠炎症和损伤。血流 减少的成因可包括全身性循环改变 (例如, 低血压) 或局部因素, 诸如 血管狭窄或血凝块。

[0240] 各种器官的局部缺血, 包括但不局限于肝脏 (肝局部缺血) 、肾脏、肠等。

[0241] 局部缺血、局部缺血/再灌注亦与炎症和器官功能障碍/衰竭有因 果关系。例如, 大脑 (脑部) 局部缺血典型地伴随显著炎症反应, 其从 局部缺血引发的细胞激因子、黏着分子和其它炎症介质 (包括前列腺素 类 (prostanoid) 和一氧化氮) 表达开始。已知目的在于 减弱这种炎症的 介入减少例如在大脑局部缺血末期期间发生的脑部损害的进展。此外, 最常见的肾内 (肾脏) 衰竭 (ARF) 成因是暂时性或长时间肾灌注不足 (局部缺血)。

[0242] 可如本文所述治疗或预防其效应的其它类型的局部缺血包括但不 局限于: 缺血性中风、小血管缺血、局部缺血/再灌注损伤等。

[0243] 诊断为局部缺血通常是通过鉴定受影响的特定器官或器官系统或 组织或细胞中的一个或多个功能障碍的症状来进行。因此, 症状包括 本文所列的个别器官的功能障碍/衰竭, 加上局部缺血本身的那些, 诸 如注意患者的病史 (例如已知原本供应血液至器官或组织的动脉的闭 塞、阻塞、切断) 、显示这种观察或与这种观察一致的影像等。

[0244] 若一种或多种所述适用检测或分析或标记异常, 该受试者通常被 视为易于或已 罹患局部缺血。确认具有或怀疑具有局部缺血 (或已知接 受未来经计划的局部缺血, 例如, 在手术过程期间) 的受试者可通过施 用治疗有效量的如本文所述的至少一种OCS (例如,

25HC3S) 来治疗, 该量足以预防局部缺血和/或局部缺血再灌注损伤的症状, 或改善局部缺血和/或局部缺血再灌注损伤的症状, 例如, 当重建血流时, 至少使 器官或组织功能部分恢复至正常或接近正常, 和/或预防患者的器官或 组织功能和健康进一步恶化。

[0245] 预防和/或治疗不需要的细胞死亡的效应

[0246] 主动经调控的细胞死亡是称为“程序性细胞死亡 (programmed cell-death)” 或 “PCD”, 且是由细胞内路径所介导的调控程序。虽然 PCD通常有益于生物体, 但信号转导失常或对于细胞存在巨大压力会 造成不希望的PCD发生。PCD的形式包括细胞凋亡, 响应于压力而 引发受控制细胞内信号转导, 其造成细胞自杀; 以及坏死性凋亡 (necroptosis), 其用作例如当细胞凋亡信号转导是被内源性或外源性因 素(诸如病毒或突变)阻断时的细胞凋亡备份的PCD形式。

[0247] 与PCD相对, 坏死是指不受调控的被动细胞死亡, 其在活组织中 造成有害过早死亡的细胞。坏死通常是由细胞或组织外部因素所致, 诸如感染、毒素、创伤、局部缺血等。不受理论限制, 据信坏死涉及 细胞膜完整性丧失且细胞死亡产物不受控制释放至细胞内空间, 从而 引起阻碍附近吞噬细胞定位且通过吞噬作用消除死亡细胞的周围组织 的炎症反应。虽然手术移除坏死组织可停止坏死扩散, 但在一些情况 下, 例如当涉及内部组织或内脏时, 手术介入不可行或不实际。因此, 内脏坏死经常导致危险且经常致命的器官功能障碍和/或衰竭。

[0248] 本发明提供预防和/或治疗在有需要的受试者中的不需要的细胞 死亡的效应, 尤其是与器官功能障碍和/或器官衰竭相关的不需要的细 胞凋亡和坏死。细胞死亡可由不需要的PCD(例如, 不需要的或有害 的细胞凋亡、自噬、或坏死性凋亡), 或坏死(其就定义而言是不需要 的); 和/或这种的组合造成或与其相关。所述方法包括施用治疗有效 量的一种或多种OCS, 该量足以预防不需要的细胞死亡发生, 或治疗 在受试者中已发生的不需要的细胞死亡的效应。

[0249] 不需要的或有害的细胞死亡经由细胞凋亡而发生在例如局部缺血 和阿尔茨海默氏病的后遗症中。不需要的细胞凋亡极度有害, 其导致 广泛组织损害。

[0250] 可通过本文所述的方法预防和/或治疗的坏死种类包括但不限于:

[0251] 无菌性坏死为无感染的坏死, 经常在创伤性髋骨脱位之后的股骨 头部中。

[0252] 急性肾小管坏死是指具有小管细胞轻度至重度损害或坏死的急性 肾脏衰竭, 经常为肾毒性、重大手术后的局部缺血、创伤(挤压综合征)、严重低血容量症、败血症或烧伤之后继发。

[0253] 无血管坏死为至骨头的血流暂时性或永久性停止之后果。无血液 导致骨组织死亡, 造成整个骨头断裂或塌陷。

[0254] 巴耳泽脂肪坏死(Balser's fatty necrosis) 为具有网膜囊炎和脂肪组 织坏死弥漫性斑块的坏疽性胰腺炎。

[0255] 桥接坏死 (bridging necrosis) 为亚急性肝坏死的特征性的、桥接相 邻肝小叶中 央静脉, 和门脉三联管 (portal triads) 的融合性坏死 (confluent necrosis) 的隔膜的坏 死。

[0256] 干酪样或“干酪状”坏死为组织柔软、干燥、农家奶酪状的 (cottage cheese-like)坏死, 最常于结核病和梅毒中见到; 与其中死亡组织为潮 湿且柔软的湿润坏死相比。

- [0257] 中心性坏死为影响受影响骨头、细胞或肝脏小叶的中心部分的坏死。
- [0258] 凝固性坏死是指器官或组织一部分坏死,且形成纤维状梗塞,细胞的原生质因蛋白质元素凝固而变固定而且不透明,细胞轮廓持续长时间。
- [0259] 多液性 (colliquative) 或液化性坏死为其中坏死材料变柔软且液化的坏死。
- [0260] 收缩带状坏死 (contraction band necrosis) 是指特征为高收缩 (hypercontracted) 肌原纤维和收缩带的心脏病变,以及因钙流入濒死 (dying) 细胞造成所述细胞停留在收缩状态所致的线粒体损害。
- [0261] 脂肪坏死是脂肪组织中的中性脂肪分解成脂肪酸和甘油的坏死,通常在急性出血性胰腺炎中影响胰腺和胰周脂肪。
- [0262] 坏疽性坏死是局部缺血结合细菌作用导致开始腐败的坏死。“坏疽”包括干式坏疽、湿式坏疽、气性坏疽、内部坏疽和坏死性筋膜炎。
- [0263] 牙龈坏死是指牙龈的细胞和其它建构元素死亡和退化(例如,坏死性溃疡性牙龈炎)。
- [0264] 牙间坏死 (Interdental necrosis) 为破坏乳突组织且产生牙间凹口的进行性疾病。后期牙间坏死导致牙周附着丧失。
- [0265] 缺血性坏死是指血液供应干扰造成的组织死亡和分解,因而剥夺所述组织获取代谢营养必要的物质。
- [0266] 黄斑变性:当视网膜的小中心部分(已知为黄斑)退化时,发生黄斑变性(湿性和干性二者)。由于该疾病是随着人年龄而发展,其经常称为老年性黄斑变性 (AMD)。
- [0267] 大块肝坏死是指大块且通常致命性的肝脏坏死,其是病毒性肝炎(爆发性肝炎)的罕见并发症,其亦会由暴露于肝毒素而引起或由药物过敏而引起。
- [0268] 磷中毒性坏死为因暴露于磷所致的颌骨坏死。
- [0269] 产后脑下垂体坏死是指产后期间的脑下垂体坏死,经常与生产期间的休克和过度子宫出血相关,且脑下垂体功能减退症的变异形式。
- [0270] 放射性坏死为放射线所致的组织死亡。
- [0271] 选择性心肌细胞坏死是指肌原纤维变性。
- [0272] 岑克氏肌肉坏死 (Zenker's necrosis) 是指横纹肌的透明变性和坏死;亦称为岑克氏病变 (Zenker's degeneration)。
- [0273] 这种不需要的或病理性细胞死亡可通过使受影响的细胞与足以预防或治疗所述细胞死亡和或预防信号转导至相邻细胞的细胞死亡扩散的量的一种或多种OCS接触来预防或治疗。待治疗的候选细胞或含有待治疗的候选细胞的器官是由任何或数种已知技术鉴定,例如通过观察细胞死亡的明显效应(组织分解、液化、发臭等)、检测乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放、通过各种扫描(诸如断层摄影术或核磁共振)、通过检测致病性细菌(例如,使用PCR)、使用抗体等来鉴定。
- [0274] 预防和/或治疗与败血症相关或由败血症所致的症状(炎症反应综合征或SIRS)
- [0275] 败血症是由触发免疫反应的严重感染所导致的可能威胁生命的全身性炎症。该感染通常是由细菌所导致,但亦可能因在血液、尿路、肺脏、皮肤、或其它组织中的霉菌、病毒、或寄生虫所致。不幸的是,即使在感染已消除之后症状仍会持续。严重败血症为导致不良器官功能或血流不足的败血症,其迹象为例如低血压、高血乳酸盐和/或低尿出。事实

上,败血症被视为落在感染至多器官功能障碍综合征(MODS)的连续状态内。败血性休克为败血症所致且在给予合理量的静脉内流 体之后未改善的低血压。

[0276] 迄今,败血症通常是以静脉内流体和抗生素治疗,经常在重症监 护病房中治疗。可使用各种药品和其它介入,例如,机械式通风、透 析和氧饱和。后果取决于疾病的严重性,败血症的死亡风险高达30%, 严重败血症高达50%,而败血性休克高达80%。

[0277] 本文提供通过对有需要的受试者或患者施用治疗有效量的至少一 种OCS来预防或治疗败血症的方法。例如,本发明包括治疗哺乳类的 内毒素血症和败血症,以及因用以治疗内毒素血症和败血性休克的儿 茶酚胺所引发的肾和肠系膜血管收缩。术语“内毒素血症”是指血流 中存在微生物内毒素。患有内毒素血症的受试者通常亦具有败血症。本发明包括用以治疗败血症/内毒素血症的方法。本发明亦包括用以治 疗因败血症/内毒素血症所致的急性肾脏衰竭的方法。此外,本发明亦 包括用以治疗因败血症/内毒素血症所致的肾血管收缩的方法。还另外 地,本发明提供减轻儿茶酚胺引发的肾和肠系膜血管收缩的方法。还 另外地,本发明包括预防因内毒素和/或血管加压剂的效应所致的患者 的肠和肾脏损害的方法。

[0278] 败血症是与线粒体功能障碍相关,其造成耗氧量减损和会造成败 血症引发的多器官衰竭。这对于升高败血症患者的组织氧张力而言尤 其如此,其表明器官使用氧的能力降低。由于线粒体氧化性磷酸化造 成的ATP产生占总耗氧量超过90%,线粒体功能障碍会直接造成器 官衰竭,可能是因一氧化氮所致,其已知抑制活体外的线粒体呼吸且 是在败 血症中过量产生。因此,在本发明的特定实施方面中,OCS是 用于预防全身性炎症反应综合 征(SIRS)、败血症、严重败血症和败血 性休克患者的器官功能障碍和衰竭的方法。

[0279] 所述方法可包括鉴定需要此种治疗的适合患者,例如通过检测或 测量至少一种败血症症状,例如,异常温度(体温高于101°F (38.3°C, “发烧”)或低于96.8°F (36°C)、心率增加、呼吸速率增加、可能或已 确认的感染和可能的意识错乱来鉴定。具有严重败血症的患者展现至 少一种下列征象和症状,其表示器官可能正在衰竭:尿量明显减少、精神状态突然改变、血小板计数减少、呼吸困难、异常心脏泵送功能 和腹痛。败血性休克的诊断通常 是根据观察严重败血症的征象和症状 加上测量未充分响应简单补液治疗的极低血压。

[0280] 在一些情况下,根据下列状况,受试者可能为使用OCS预防性治 疗或治疗败血症的候选者:咳嗽/痰/胸痛;腹痛/腹胀/腹泻;管线感染 (line infection);心内膜炎;排尿困难;头痛合并颈部僵硬;蜂窝性组 织炎/伤口/关节感染;和/或任何感染的微生物检测阳性。

[0281] 在其它情况下,根据败血症的诊断和选自下列的任何器官功能障 碍至少一种的临床怀疑,受试者可能为使用OCS预防性治疗或治疗严 重败血症的候选者:血压收缩压< 90/平均;<65mm HG;乳酸盐>2 mmol/L;胆红素>34μmol/L;2小时的尿输出<0.5mL/kg/h;肌 酸 酐>177μmol/L;血小板<100×10<sup>9</sup>/L;和除非给予O<sub>2</sub>,否则SpO<sub>2</sub>>90%。

[0282] 在一些情况下,若有对于治疗无反应且单独静脉内全身性流体施 用不足以维持患者血压变成低血压的顽固性低血压 (refractory hypotension),则受试者可为使用OCS 预防性治疗或治疗败血性休克 的候选者。

[0283] 被诊断为早期败血症、严重败血症或败血性休克(展现这种征象) 的患者是使用 本文所述的OCS治疗的候选者,例如通过施用治疗有效 量的如本文所述的至少一种OCS(例

如,25HC3S)来治疗。所施用的量 可足以预防败血症的症状发展或持续,或至少减轻败血症的症状的影 响。

[0284] 预防经摘取器官、组织和细胞的摘取后损害

[0285] 本文提供用于保存体外细胞、组织或器官的活力和/或预防(保护 它们免于)损害或恶化的方法、组合物和系统(例如装置)。在一些方面 中,器官或组织可用以移植的时间长度可延长,和/或原本不适于移植 的器官可通过与一种或多种OCS接触而“获救”。在一些方面中,所 述细胞、组织或器官是从捐赠者摘取或在活体外。该捐赠者可为活的 捐赠者或尸体,和可为任何物种,虽然该捐赠者经常为哺乳类,诸如 人类。在其它方面中,细胞、组织或器官是经工程处理,即,通过在 实验室中于受控制条件下生长而人工生成。在一些方面中,所述器官 意欲植入或移植至移植接受者。该接受者可为任何物种,虽然该接受 者经常为哺乳类,诸如人类。在一些方面中,所述细胞、组织和/或器 官并非意欲移植至活捐赠者自身,而是意欲用于实验过程。

[0286] OCS的施加经常在从捐赠者身体移出待移植的材料之后进行,尤 其是若该捐赠者为活的捐赠者时;然而,若从尸体移出,施加可在确 认该捐赠者死亡之后任何时间进行。在这种情况下,OCS可在尸体内 同时供应至数个细胞、组织和/或器官,例如,通过人工循环或 泵送包 含该OCS的组合物通过该尸体的循环或其它系统,或以经过一个或多 个待摘取的 组织或器官直到待移植的材料被摘取为止的直接方式进 行。若该材料为人工生成,施加/ 接触可在材料形成或使用的任何方便 阶段进行。

[0287] 所述方法通常涉及使经摘取的细胞、组织或器官与一种或多种 OCS接触,例如通过将该一种或多种OCS施加至该细胞、组织或器 官,例如通过浸入、冲洗或浸没于包含该一 种或多种OCS的组合物, 和/或,在组织或器官的情况下,通过将该组合物泵送或循环进入 或通 过该组织或器官来灌注该组织或器官。用于该组合物中的适用OCS 包括但不限于 5-胆甾烯-3,25-二醇3-硫酸酯(25HC3S) 和5-胆甾烯 3b,25-二醇二硫酸酯(25HCDS) ;(5-胆 甾烯3,27-二醇3-硫酸酯) ;(5-胆 甾烯3,27-二醇3,27-二硫酸酯) ;(5-胆甾烯3,7-二醇3- 硫酸酯) ;(5-胆 甾烯3,7-二醇3,7-二硫酸酯) ;(5-胆甾烯3,24-二醇3-硫酸酯) ;(5-胆甾烯3,24-二醇3,24-二硫酸酯) ;和(5-胆甾烯3-醇24,25-环氧基3-硫酸酯) 。

[0288] 通常,该一种或多种OCS是存在适用的生物相容液体载体或溶液 (介质) 中,且可 适用于冷(例如0-4°C) 或温(例如至高达约37°C) 的运输 和/或贮存。

[0289] 该包括至少一种OCS的移植介质典型地为水性。除了该至少一种 OCS的外,该水性 介质可包括电解质、缓冲剂、不渗透剂(impermeant) 、胶体、ROS清除剂和底物其中至少一个。电解质的实例包括但不局限 于钙、氯化物、镁、磷酸盐、钾、钠和硫酸盐。缓冲剂的实例 包括但 不局限于柠檬酸、组氨酸、K<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub>、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub>、NaHCO<sub>3</sub>和NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>。不渗透剂的 实例包括但不局限于葡萄糖、组氨酸、乳糖 酸盐、甘露醇、棉子糖和蔗糖。实例胶体包括但不 局限于羟乙基淀粉 (HES) 和聚乙二醇 (PEG) 。ROS清除剂的实例包括但不局限于异嘌呤 醇、谷胱甘肽(glutathionine) 、甘露醇和色氨酸。底物的实例包括但不 局限于腺苷、谷氨酸盐 和酮戊二酸盐。

[0290] 在一些情况下,该水性介质包括至少一种OCS以及乳糖酸盐、棉 子糖、HES、类固醇 和胰岛素中至少一个。在其它情况下,该水性介 质包括至少一种OCS和乳糖酸钾、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、 MgS0<sub>4</sub>、棉子糖、腺苷、谷胱甘肽、异嘌呤醇和HES中至少一个。在一些情况下,该水性介质

包括至少一种OCS以及磷酸盐缓冲剂和葡萄糖中至少一个。在特定情况下,该水性介质包括至少一种OCS以及磷酸盐缓冲剂和蔗糖中至少一个。在一些情况下,该水性介质包括至少一种OCS以及柠檬酸缓冲剂、甘露醇、柠檬酸和镁中至少一个。在一些情况下,该水性介质包括至少一种OCS以及组氨酸缓冲剂、甘露醇和组氨酸生物酸盐 (histidine bionate) 中至少一个。在特定情况下,该水性介质包括至少一种OCS以及磷酸盐缓冲剂、棉子糖和乳糖酸盐中至少一个。在一些情况下,该水性介质包括至少一种OCS以及至少一种磷酸盐缓冲剂、甘露醇和乳糖酸盐。在其它情况下,该水性介质包括至少一种OCS 以及海藻糖、葡萄糖酸盐和HES中至少一个。在还有其它情况下,该水性介质包括乳糖酸钾、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、MgSO<sub>4</sub>、棉子糖、腺苷、谷胱甘肽、异嘌呤醇和PEG。在一些情况下,该水性介质包括清除剂,诸如 甘露醇和谷胱甘肽中至少一个。在一些情况下,该水性介质包括酮戊二酸盐、腺苷和谷氨酸盐中至少一个。

[0291] 该水性介质的pH范围典型地为约7.1至约7.4。该水性介质的渗透压范围典型地为约300至约400,诸如310至约390。

[0292] HTK<sup>TM</sup>; Viaspan<sup>TM</sup>; TransMedics溶液;以及描述于美国专利 8,409,846; 7,981,596; 7,977,383; 7,592,023; 7,537,885; 7,476,660; 6,365,338; 和5,306,711; 或早期公开的美国专利2014/0234827; 2013/0102059; 2011/0300237; 2010/0272789; 和2005/0164156的介质,所述专利各自的完整内容是以全文引用方式并入本文中。该一种或多种OCS存在该介质中的浓度通常为约1至约1000mg/升(例如,约0.05mM至约50mM)。在其它方面中,提供体外组合物,其包含: 1)下列其中一个或多个:细胞或多个细胞;组织或多个组织;和/或至少一种器官或器官系统;2)一种或多种OCS;和3)生物相容介质,诸如上述水性介质之一。在另外其它方面中,提供包含一种或多种OCS 和生物相容载体(诸如上述水性介质之一)的介质或组合物。

[0293] 所述组合物可并入器官保存和/或运输系统,该器官保存和/或运输系统包括供容纳细胞、组织或器官用的容器和该保存介质,以及,随意供循环或泵送该介质用的机构。该系统可为便携式。该组合物可并入现有系统(例如,TransMedics专属的Organ Care System、XIVIVO 的Lung Perfusion system等,或包括在新发展的系统中。

[0294] 以此方式处理和运输的示例性器官包括但不限于肾脏(单一、整块和双肾)、心脏、心脏连同肺脏、肝脏(包括其部分、右叶或左叶, 和外侧和其它片段)、肺脏(包括单肺、双肺和肺叶)、胰腺(其可包括脾脏和脾动脉)、胃等。所述器官、组织和细胞可为同种异体移植植物、同源移植植物或甚至为异种移植植物(例如,用于移植至人类的猪心脏瓣膜)。在一些情况下,以此方式处理和运输的器官不包括肝脏。以此方式处理和运输的示例性组织包括但不限于骨头、腱、韧带、皮肤、心脏瓣膜、血管、角膜、神经组织等。以此方式处理和运输的示例性细胞 包括但不限于干细胞、胰岛细胞、神经细胞等。

[0295] 经由下列实施例进一步说明本发明。所述实施例为非限制性,且 不限制本发明范围。除非另外说明,否则实施例中所呈现的所有百分比、份数等均以重量计。

## 具体实施方式

[0296] 实施例1A和1B.在接受高剂量对乙酰氨基酚(ATMP)的小鼠中施用25HC3S的影响

[0297] 实施例1A

[0298] 材料和方法

[0299] 在施用25HC3S (20或25mg/kg, 于PBS中10%丙二醇PBS) 之前 0.5或2小时对雌性小鼠腹腔注射对乙酰氨基酚 (500mg/kg, 于PBS 中10%乙醇中)。在施用对乙酰氨基酚的之后 24或48小时收集血清，并测量酶活性和其它血清参数。从10只未接受任何注射的小鼠、只接受对乙酰氨基酚 (ATMP) 加上媒介物的对照组小鼠和接受ATMP加上 25HC3S的实验组小鼠获得正常值。

[0300] 结果

[0301] 结果显示ATMP施用明显损害肝脏组织, 血清ALT活性提高6 倍; 以及AST和LDH提高20倍。如图1A-D所示, 在ATMP施用 之后2小时使用25HC3S治疗, 在24小时内使LDH降低60%; ALT 降低58%; 以及AST降低45%。此外, 在ATMP施用之后0.5小时 使用25HC3S治疗, 在48小时内使大部分肝脏和肾脏功能标志物返回 到正常水平(图2), 然而未经治疗的对照组的值仍然是升高的。

[0302] 图3A和3B显示在施用之后的指定时间时的血液中的25HC3S水 平 (3A) 和所表示组织 (3B)。由此可见, 循环中的25HC3S的半衰期为 约30小时, 且该化合物广泛分布于身体的不同组织中。

[0303] 实施例1B

[0304] 材料和方法

[0305] 在其它组实验中, 对雌性小鼠腹腔注射对乙酰氨基酚 (600mg/kg, 于PBS中的20% EtOH中), 然后在2和24小时之后通过腹腔注射 25HC3S (25mg/kg于PBS中的10%PG中) 进一步治疗。对照组小鼠 接受ATMP但无25HC3S。监测10天死亡率。

[0306] 结果

[0307] 如图4所示, 经25HC3S治疗的动物的存活率远高于对照组动物 的存活率, 这表示25HC3S保护动物免于因高ATMP水平而死亡。

[0308] 图5A-D显示个别存活小鼠的肝功能 (损害) 标志物ALT、AST、AKP和ADH值。所述小鼠是分组成接受ATMP和媒介物的对照组 (“CON”) 或接受ATMP与25HC3S的小鼠。于48小时进行血清取 样。由此可见, 施用25HC3S的动物大体上倾向于比未接受25HC3S 的对照组动物具有较低的各种酶的数值(即, 较接近正常的数值)。(应 注意图5不包括来自取样前死亡的动物。)

[0309] 实施例1A和1B的总结: 使用25HC3S治疗显著降低接受ATMP 的小鼠的血清ALT、AST 和ADH活性水平, 随后大幅降低接受ATMP 的小鼠的死亡率。所述观察与25HC3S预防或治疗动物免于因高 ATMP水平所致的肝脏损害的功效一致, 且表示25HC3S可用作供 ATMP所引发的急性肝脏衰竭疗法用的生物医药。

[0310] 实施例2.25HC3S对于接受高剂量对乙酰氨基酚的小鼠血清化 学值的影响

[0311] 材料和方法.

[0312] 小鼠是以对乙酰氨基酚 (300mg/kg PO) 攻击, 然后在对乙酰氨基 酚攻击之后1小时与24小时通过IP注射或PO管饲灌食经媒介物或 25HC3S (25mg/kg) 治疗。测量和样本包括全血的血清和临床化学分析 (ALT、AST、ALK, LDH、BUN和葡萄糖) 以及肝脏和肾脏的福尔马林固定和组织切片。

[0313] 结果

[0314] 在对乙酰氨基酚攻击组别当中,注意到经PO媒介物治疗的组别 与经IP媒介物治疗的组别相比时展现较高临床化学值,且对于接受 25HC3S的组别而言亦是如此。此现象的相似与一般证实是经PO治疗组别相较于经IP治疗组别的体重减轻更大。

[0315] 以对乙酰氨基酚攻击造体重减轻以及临床化学参数(LDH,AST 和ALT) 显著上升,其在攻击后24小时达到尖峰且在48小时时回到 正常。当经25HC3S治疗组别与适当施用途径的媒介物对照组相比较 时,并无体重减轻或升高的临床化学参数的具统计学上显著的衰退。

[0316] 结论和在受测条件下,使用25HC3S (25mg/kg, IP或PO) 治疗受 对乙酰氨基酚攻击一(1) 小时后的小鼠并未显著改变因通过PO施用 300mg/kg的对乙酰氨基酚所引发的急性肝脏衰竭之后的血清化学值。

[0317] 实施例3.肾脏局部缺血-再灌注

[0318] 材料和方法

[0319] 制剂制备过程:

[0320] 制备供IP注射用的制剂:

[0321] 25HC3S是以20mg/mL溶解于丙二醇,且贮存在室温下作为储 备溶液。使用前,将3份PBS与1份DV928储备溶液混合。供注射 用的最终浓度为5mg/ml。

[0322] 制备供管饲(oral gavage)的制剂:

[0323] 25HC3S是以10mg/mL悬浮于0.5%的含有0.05% tween-80的羧 甲基纤维素(CMC) ,并贮存在室温下以及在使用前充分混合。

[0324] 方法

[0325] 动物:

[0326] 成年(9至11周大)的雄性Lewis (LEW,RE11) 大鼠 (225-250克) 关在受控制12小时光-暗循环环境且使其自由饮水和进食正常大鼠饲 料。所有大鼠是使用戊巴比妥40mg/kg i.p. 予以麻醉。通过使用微型 血管夹暂时性闭塞左肾动脉和静脉以及输尿管50分钟来进行左肾脏 的局部缺血。在该局部缺血时间段暂时闭合皮肤,并将所述大鼠放置 在维持约 37°C的加热垫上。于再灌注时,在以4-0丝缝合线闭合腹部 之前移除右肾脏。

[0327] 实验设计

[0328] 动物是随机分成5组:

[0329] A组.25HC3S—i.p.给药(作为预治疗)N=12

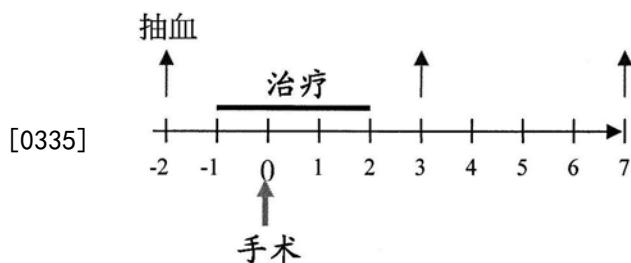
[0330] B组.25HC3S—i.p.给药(作为后治疗)N=12

[0331] C组.25HC3S—口服给药(作为预治疗)N=12

[0332] D组.媒介物对照组,i.p. (作为预治疗)N=6

[0333] E组.媒介物对照组,口服(作为预治疗)N=6

[0334] 所有动物均每天接受活性剂(25HC3S) 或媒介物一次达以下方案 所指示的设计时间期间。预治疗组别中的大鼠在手术介入(I/R事件) 前1天(-1天) 接受活性剂或媒介物,并持续总共4天。后治疗组别的 大鼠是在肾动脉闭塞后30分钟接受第1次治疗,且持续总共3天。在 手术前2天(作为基线)、手术后3天和手术后7天从所有大鼠取得血 液样本供血清肌酸酐和血尿素氮(BUN) 分析。所有大鼠均于第7天牺 牲。



[0336] 结果

[0337] 结果呈现于图6A和B。由此可见,在手术前一天通过IP注射 25HC3S显著改善大鼠的血清肌酸酐和BUN水平。通过IP注射之后 治疗也降低大鼠的血清肌酸酐和BUN水平。通过管饲施用25HC3S, 虽然在手术前一天且以较高剂量给予, 在第3天大鼠的血清肌酸酐和BUN水平降低, 但程度低于通过注射施用。

[0338] 实施例4. 心脏局部缺血-再灌注

[0339] 材料和方法

[0340] 该实验是使用野生型C67B16小鼠 (雄鼠和雌鼠二者)。在麻醉之 后, 打开每只小鼠的胸部, 并通过结扎左前下行冠状动脉使心脏经历 45分钟的缺血时间段, 然后移除该冠状动脉阻塞使其再灌注。闭合胸 部, 使小鼠恢复24小时。所有动物均在该研究结束于该过程之后24 小时牺牲, 以取得心脏组织。将心脏冷冻, 切片, 然后染色以测定梗 塞大小。

[0341] 考虑到25–30%的动物会在24小时时间段内因该手术过程(冠状 动脉阻塞)而死亡的经验, 所有组别均包括12只动物。将经媒介物治 疗组别(12只小鼠)与经25HC3S治疗组别(24只小鼠)比较。一组小鼠 是在局部缺血/再灌注(I/R)前才接受药物(25HC3S), 而另一组是在I/R 前约16–20小时接受药物。施用是使用媒介物(10%于PBS中的丙二 醇)或在相同媒介物中的25HC3S(剂量为25mg/kg)经由i.p.途径进行。

[0342] 结果

[0343] 数据显示当比较媒介物和药物治疗的小鼠时, 梗塞的大小并没有 有统计学上显著的差异。然而, 经媒介物治疗组的24小时存活率为 64%相对于经25HC3S治疗组的86% (图7), 表示施用25HC3S降低 心脏局部缺血-再灌注损伤之后的死亡率。

[0344] 实施例5. 大鼠的脑部中风研究

[0345] 方法和材料

[0346] 暂时性局灶性大脑局部缺血是通过在麻醉下的雄性Sprague Dawley大鼠中通过右侧中大脑动脉(MCA)闭塞产生。在局部缺血120 分钟之后, 恢复MCA血流。该过程因此称为 tMCAO。所有大鼠是在 手术后给予i.p.注射盐水(每只大鼠4ml)。该研究中使用三组大鼠：

[0347] A组:12只通过ip注射接受媒介物的经假对照手术的大鼠

[0348] B组:12只通过ip注射接受媒介物的tMCAO大鼠

[0349] C组:12只通过ip注射接受25HC3S的tMCAO大鼠

[0350] 所测量的参数如下：

[0351] 随着时间的平均体重

[0352] 随着时间的平均7点和20点神经评分

[0353] 随着时间的肢体放置测试结果

[0354] 平均梗塞体积( $\text{mm}^3$ )、水肿体积( $\text{mm}^3$ )和T2弛缓时间(ms)

[0355] 行为测试是在暂时性大脑中动脉闭塞 (tMCAO) 后24小时、3天和 7天进行。进行20点神经评分和7点神经评分测试二者以评估局部缺 血后运动和行为不足。进行肢体放置测试以评估对于触觉和本体感觉 刺激反应的前肢和后肢的感觉运动的整合。

[0356] 所有大鼠的活体内MRI是在tMCAO后24小时和7天时进行。病灶大小、组织活力 (T2,以毫秒计) 和脑部水肿是使用绝对T2-MRI 测定。使用视域成像矩阵 (field-of-view imaging matrix) 获得18个厚度 为1mm的冠状切片。来自对侧皮质的绝对T2值是用作组织活力的参 考值。所有MRI数据是使用Matlab软件进行分析。梗塞体积/水肿分 析是通过对治疗组别不知情的观察者完成。

[0357] 结果

[0358] tMCAO的手术典型地引入动物中20-25%的死亡率。在该研究中，该治疗组别中有两只动物在脑部手术后立刻死亡。假对照组中的一只 动物、媒介物组中的一只动物和治疗组中的两只动物在手术后24小时 时的MRI测量期间死亡。来自媒介物组之一只动物和来自治疗组之一 只动物在手术后2天或3天死亡。此外，该媒介物组中的一只动物通 过所有三项行为检测、MRI测量 (排除标准) 、或体重改变未显示任何 tMCAO损伤征象，表示无手术闭塞发生。来自该动物的数据是排除 在分析的外。媒介物组中的另一动物通过所有三项行为检测和组织活 力 (T2,以ms计) 亦显示最少tMCAO损伤征象，而通过病灶体积和脑 部水肿 (与假对照组具有相同值) 无损伤征象。其体重不像其它动物那 样减轻，而是在手术后增加。然而，该动物的数据是包括在所有分析 中。

[0359] 该研究中，在所有动物中，tMCAO特征性引发功能不足 (通过行 为检测测定) 和脑 部病理 (通过MRI测定)。虽然存在接受25HC3S的 动物中的每一测试和每一时间点比接受媒介物的动物的更佳评分趋势 的一致性，但在7点神经评分 (图8A)、20点神经评分 (图8B)、或 肢体 放置 (图8C) 测试中，媒介物组和经治疗组之间并没有统计学上显著的 差异。在所有动物中，所有3项行为检测当中tMCAO后随着时间恢 复的趋势也显著。在所有3项行为检测中经治疗动物相对于媒介物组 缺乏差异 (若无更佳的趋势)，则表示以25HC3S治疗未导致这些动 物刺激、不舒服、或任何不利副作用。

[0360] 脑部水肿为局部缺血/再灌注损伤之后的急性反应，其典型地在 tMCAO之后3天达到尖峰，且在手术过程之后7天大部分恢复。该 研究中，所有动物均显示tMCAO之后的特征脑部水肿。接受25HC3S 的动物显示在tMCAO后24小时的水肿体积 (图8F) 或水肿% (图8H) 比媒介物组中动物的水肿体积或水肿%更小，虽然所述差异不具统计 学意义。在tMCAO后7 天时，媒介物组和经治疗组的脑部水肿 (水 肿体积或水肿%) 均接近恢复 (图8G和8I)。

[0361] 经25HC3S治疗的动物在tMCAO之后24小时 (图8D) 和7天 (图 8E) 似乎脑部病灶体积 小于接受媒介物的动物的脑部病灶体积，虽然所 述差异不具统计学意义。比较tMCAO后24 小时与7天，病灶体积在 二者组别中均有随时间而缩小或恢复的倾向。

[0362] 经25HC3S治疗的动物显示比接受媒介物的动物在统计学上较高 的组织活力，如通过更低的T2弛缓时间 (以ms计) 表现。经治疗动物 比媒介物组别更高的脑部组织活力 (或 更低T2,以ms计) 在tMCAO 后24小时 (图8J) 和7天 (图8K) 均很明显。二者组别中均看到恢复趋 势。

[0363] 在接受tMCAO手术过程的所有动物均观察到明显但预期的体重 降低 (图8L)，虽然治疗组的体重在给药之后或在tMCAO手术过程之 前降低一天。然而，与其它差异一致，不论

是否具有统计学意义,包括在脑部病理和行为检测中所见的趋势,从手术过程后第4天起,接受25HC3S的动物显示体重恢复比接受媒介物的媒介物动物更快。

[0364] 结论

[0365] 结果暗示该大鼠tMCAO模型中的25HC3S的有益效果。例如, MRI结果表示25HC3S显示出保护脑部免于急性局部缺血损伤。在手术之后24小时,经25HC3S治疗的大鼠显示脑部病灶体积较小和具有统计学上显著的较小T2病灶。脑部水肿值(水肿体积和水肿%二者)有小于媒介物组中的大鼠的倾向。虽然在手术之后7天时发现经25HC3S治疗的大鼠中的略高水肿水平(水肿体积和水肿%二者),但经25HC3S治疗的大鼠的病灶体积和T2病灶再次小于接受媒介物的大鼠。特别是,相较于未经治疗的大鼠,该治疗在手术后24小时和7天二者均于经25HC3S治疗的大鼠中造成具有统计学上显著的经改善的脑部T2病灶值。

[0366] 实施例6A-C.败血症

[0367] 实施例6A和6B

[0368] 材料和方法

[0369] 为了检验25HC3S对于内毒素脂多糖(LPS)所引发的败血症的作用,在通过施用25HC3S(25mg/kg,10%于PBS中的丙二醇)治疗之前2小时,对11周大的雌性C57BL/6J小鼠IV注射LPS(30mg/kg或40mg/kg,于PBS),并监测死亡率(存活%)。

[0370] 结果

[0371] 来自这两个实验的数据是描绘于图9A和B。由此可见,在二者实验中,接受25HC3S的小鼠明显活得比只接受媒介物的小鼠更久。

[0372] 实施例6C

[0373] 材料和方法

[0374] 进行用以检验25HC3S的预治疗对于LPS所引发的死亡率的效果的进一步实验。该实验中,对11周大的雌性C57BL/6J小鼠IV注射LPS(4mg/kg,于PBS中)。在LPS施用之前2小时通过施用25HC3S(50mg/kg,10%于PBS中的丙二醇)来治疗所述小鼠,并监测死亡率(存活%)。结果是呈现于下文和图9C中。由此可见:

[0375] 结果

[0376] 对照组:

[0377] 第1天,1/5的小鼠死亡,即,存活率为80%;

[0378] 截至第2天,2/5的小鼠死亡,即存活率为60%;

[0379] 截至第3天,3/5的小鼠死亡,即,存活率为40%;

[0380] 经25HC3S治疗组:截至第3天,五只经25HC3S治疗的小鼠没有一只死亡,即存活率为100%。

[0381] 总结

[0382] 施用25HC3S延长暴露于LPS的小鼠的寿命。

[0383] 实施例7.人类I期单一剂量上行研究

[0384] 进行随机、双盲和安慰剂控制单一剂量上行的首次应用于人体第1阶段研究。将活性剂25HC3S以30、100、300和600mg悬浮于60mL的**ORA-Blend®SF**无糖调味的口服悬浮媒介物中。作为安慰剂剂型,将碳酸钙(USP)以30、100、300和600mg悬浮于60mL的**ORA-Blend®SF**无糖调味的口服悬浮媒介物中。该悬浮液(活性剂或安慰剂)是口服

施用各受试者。各剂量组别具有4个接受活性剂的单一剂量的受试者和2个接受安慰剂的单一剂量的受试者。所有受试者均通过医疗专业人员监测在施用之后7天的任何可能不良事件。在施用之前和之后以所选定的时间间隔收集血浆样本,如图10所表示。

[0385] 在任何剂量组别(包括接受600mg的25HC3S者)中均未观察到不良作用。活性剂和安慰剂二者均耐受性良好。药物动力学上来说,该药物展现高生物利用度(图10)。

[0386] 除非另外说明,否则提及的化合物或组分包括该化合物或组分本身,以及与其它化合物或组分的组合,诸如化合物的混合物。

[0387] 如本文所使用,除非前后文另外清楚指示,否则单数形式“一(a、an)”和“该”包括复数参考值。

[0388] 就本文所提供的所有数值范围来说,应理解所述范围包括介于该范围的最高值和最低值之间的整数,以及在所述值的间的十进制分数,例如以0.1增量。

[0389] 就本文所提供的所有数值范围来说,该值意欲包括该数值附近的所有具有统计学上显著的值。

[0390] 虽然本发明已以其优选实施方面来说明,但本领域的技术人员将理解,本发明可以在附录方面和权利要求范围的精神与范畴内的修改实施。因此,本发明不应局限于上述实施方面,而是应进一步包括所有在本文所提供的说明的精神与范畴内的所有修改及其等价物。

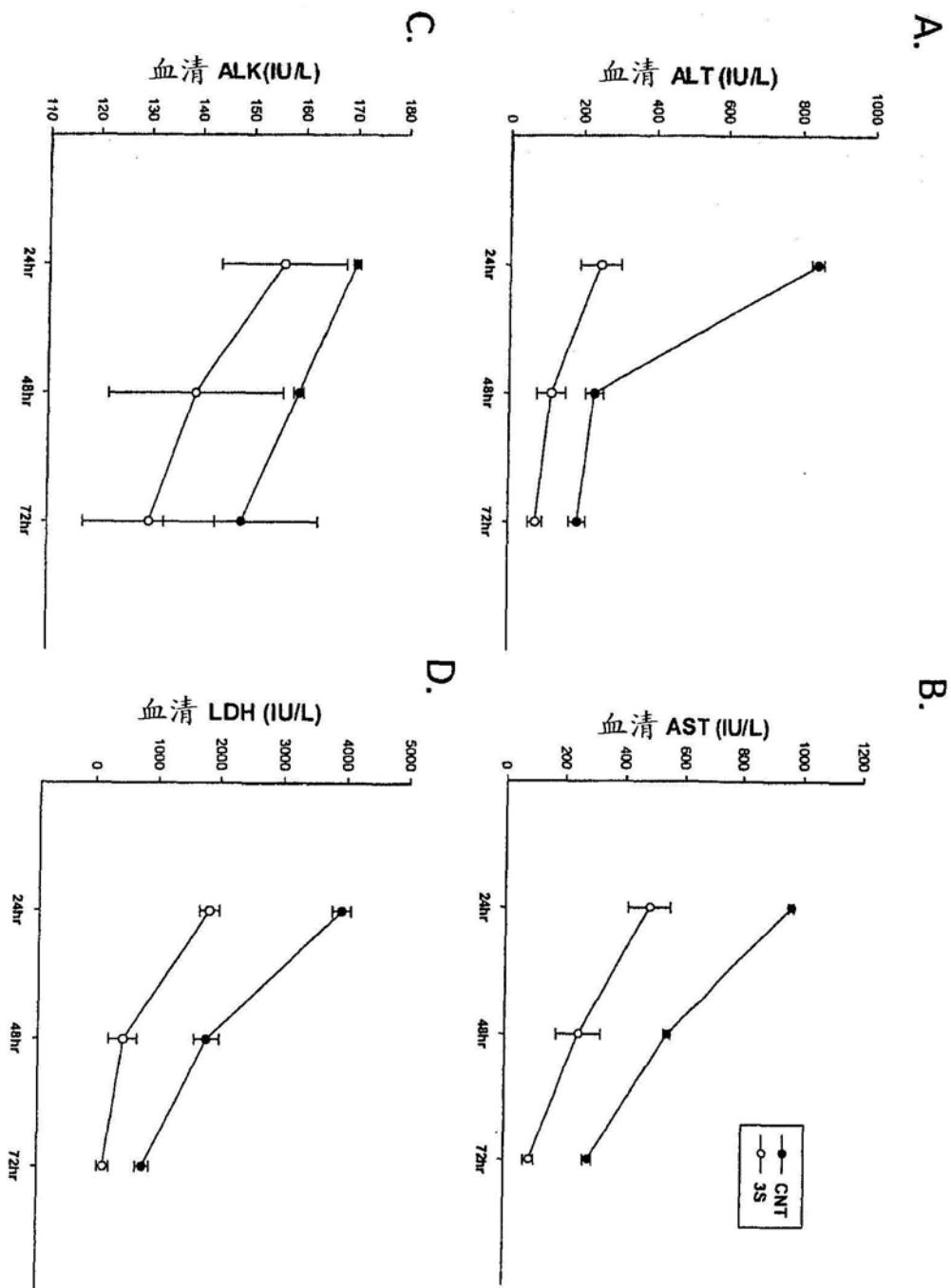


图1A-D

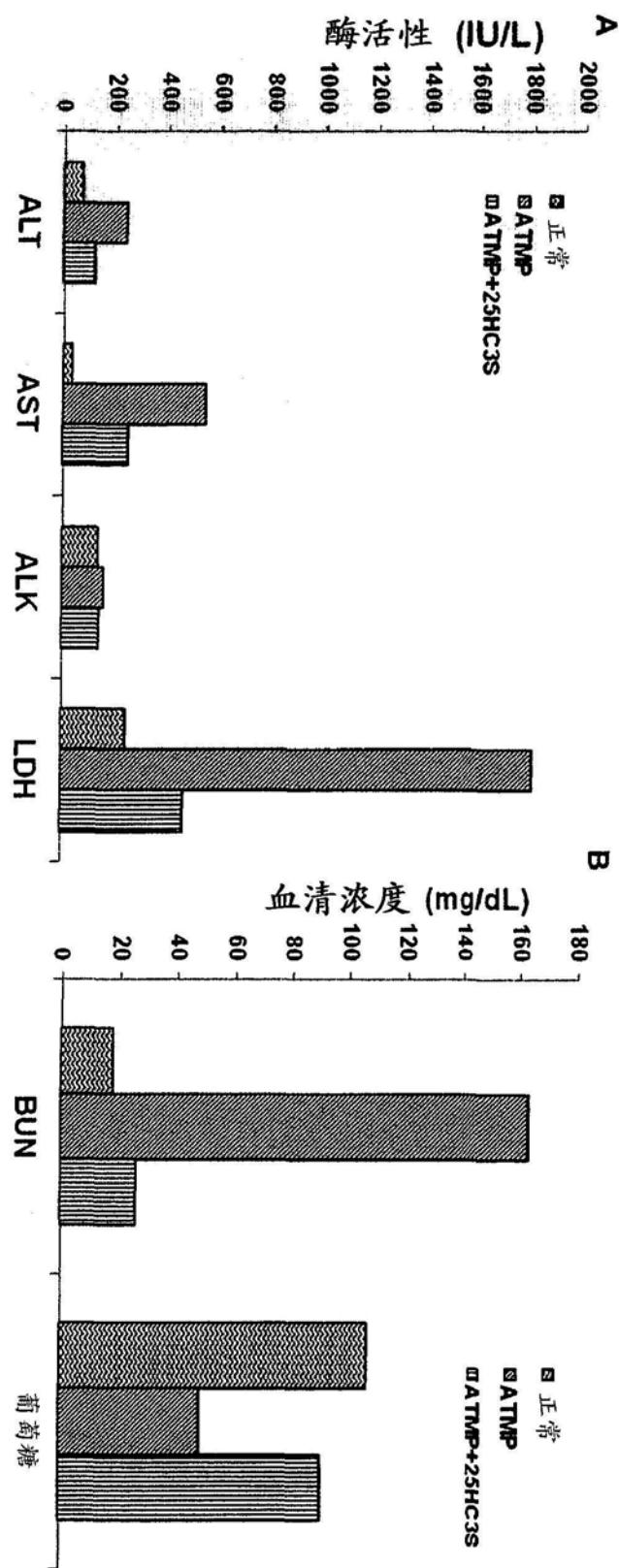


图2A和B

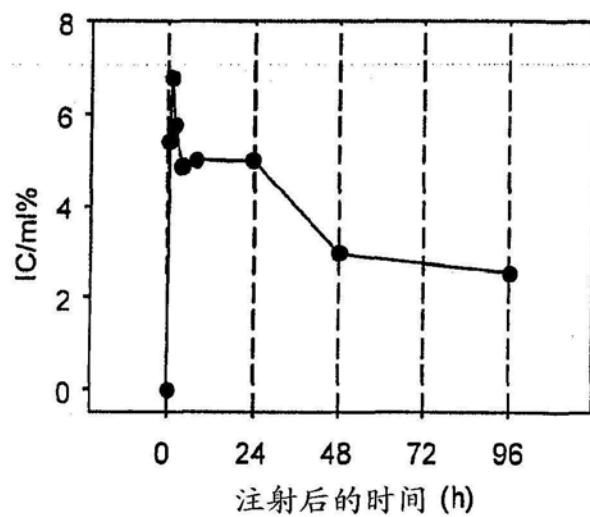


图3A

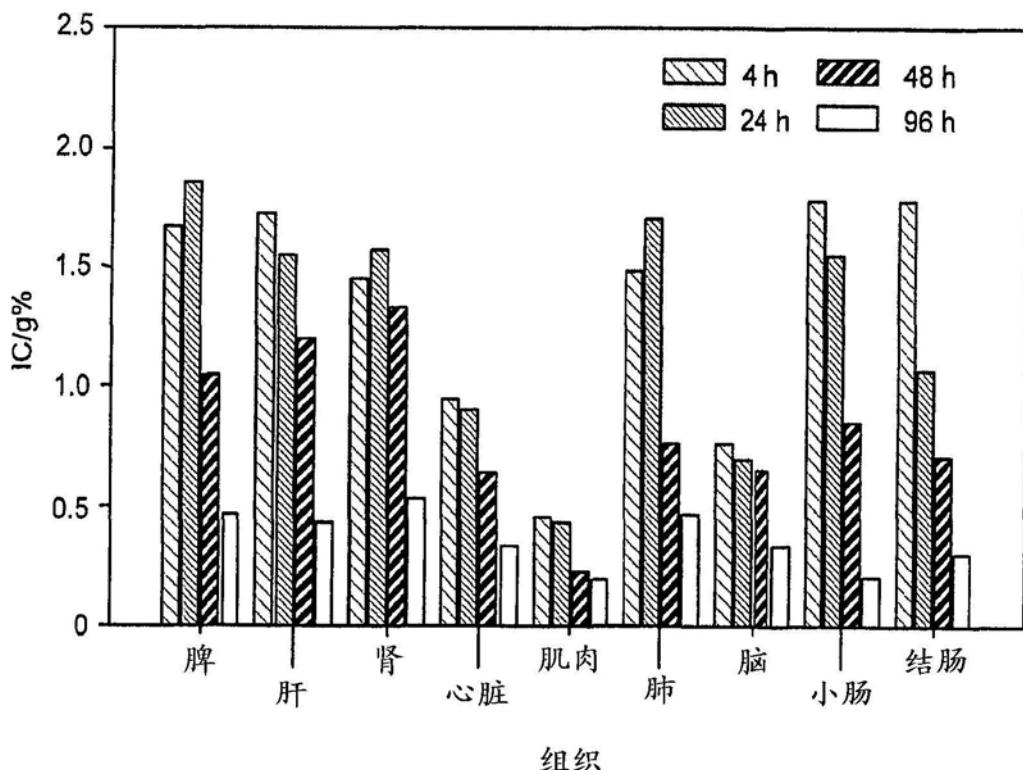
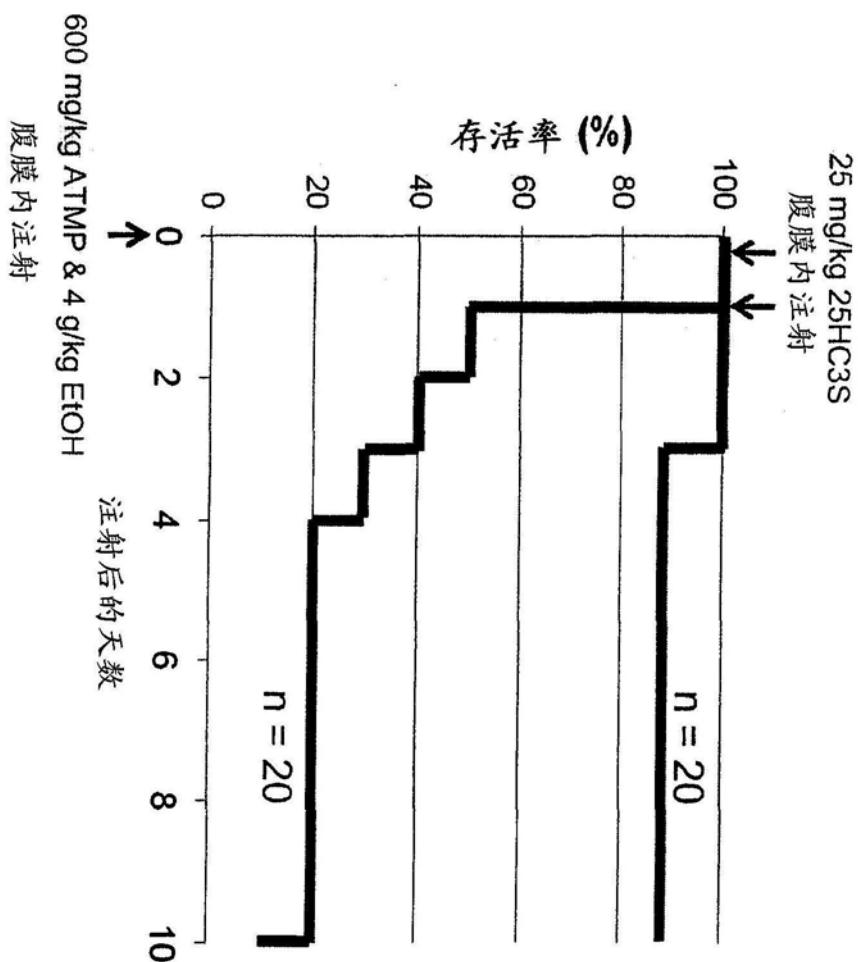


图3B



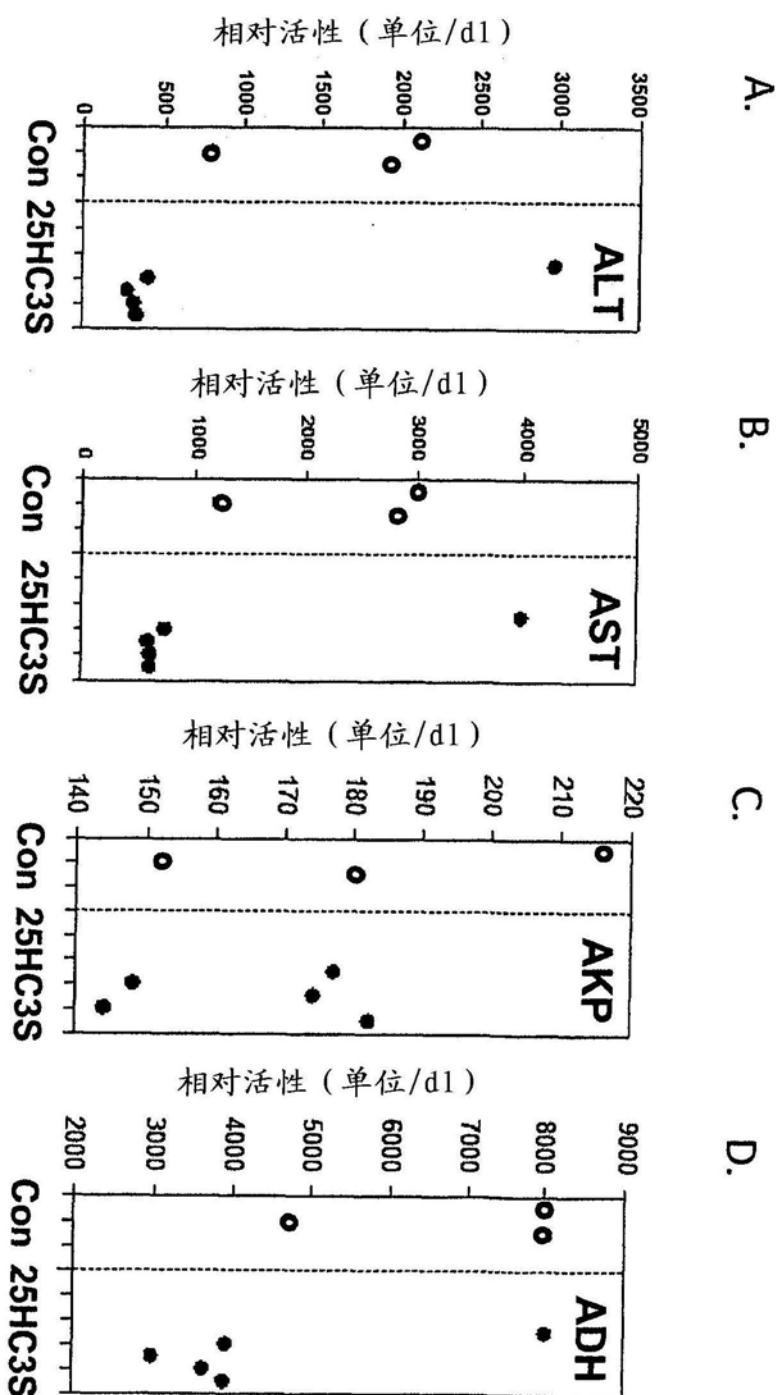


图5A-D

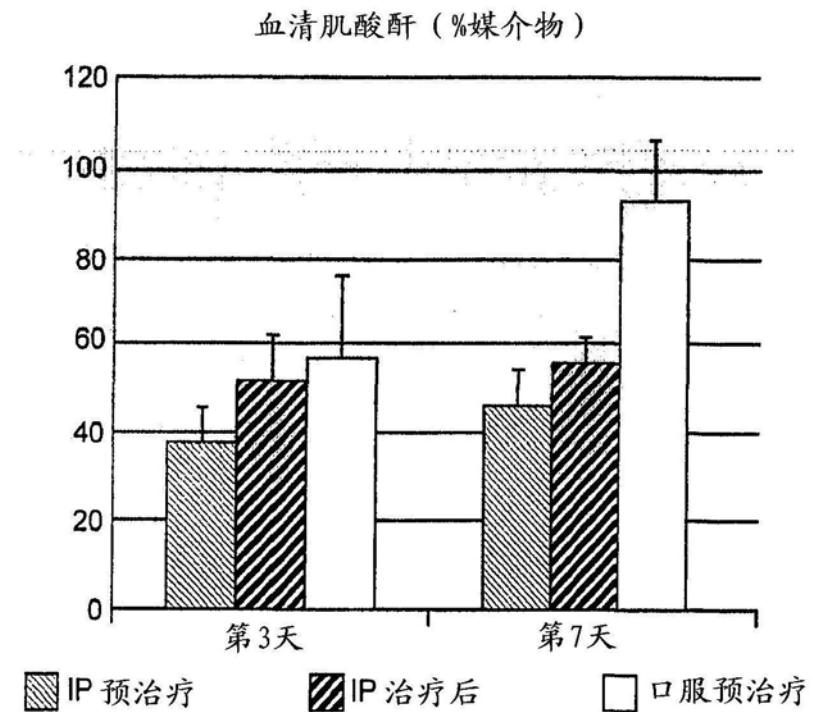


图6A

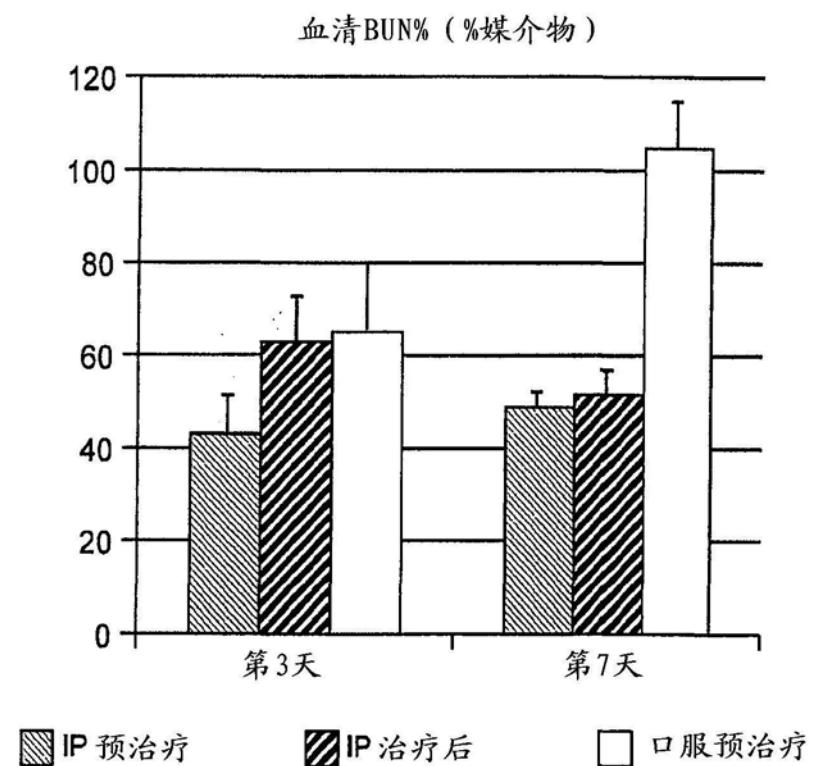


图6B

24小时存活率 (%)

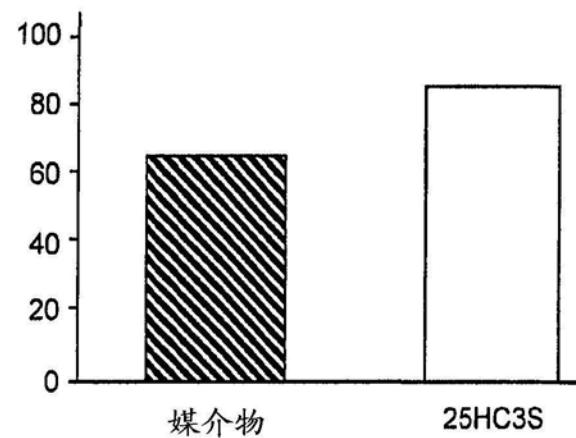


图7

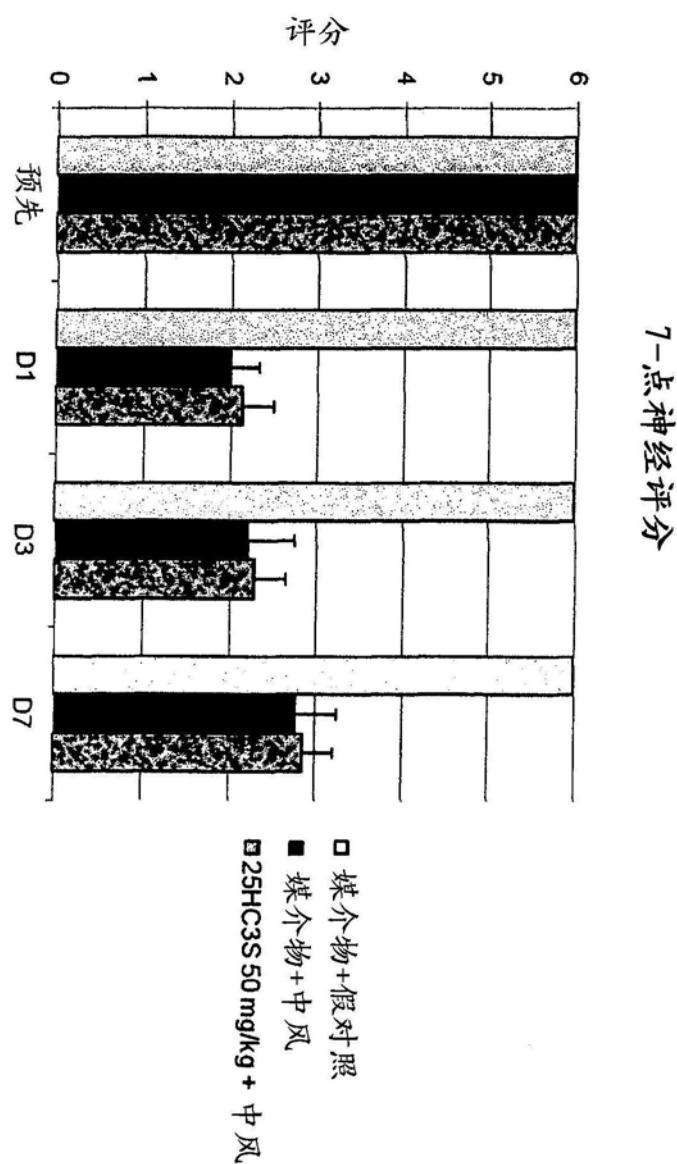


图8A

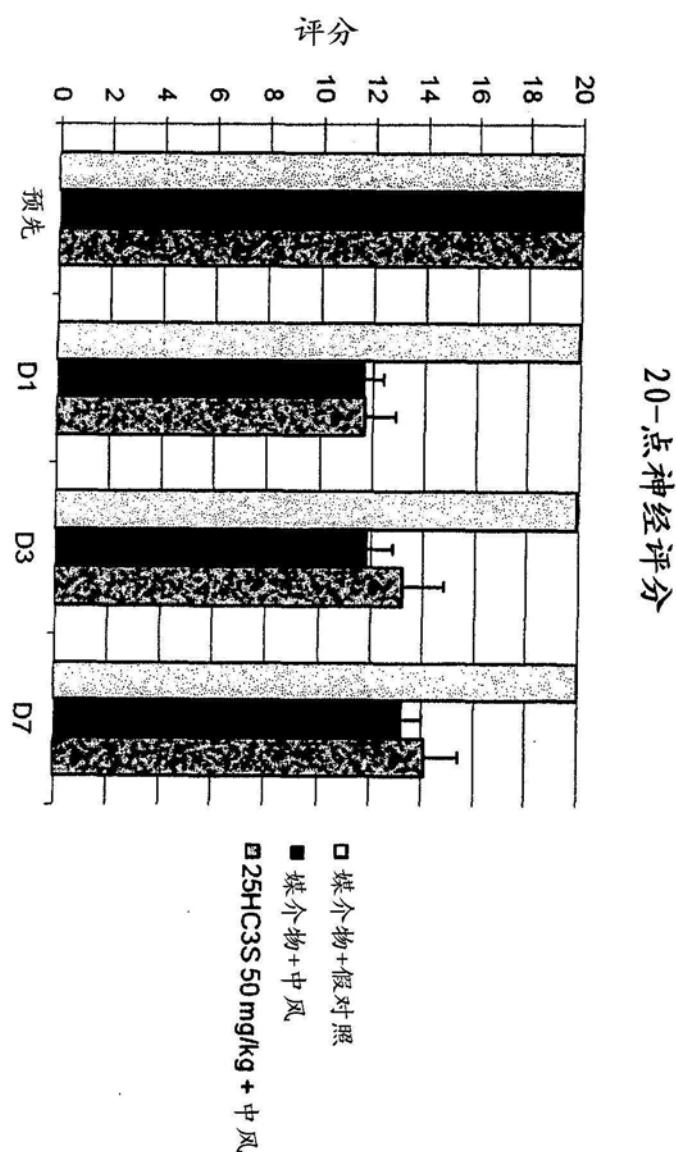
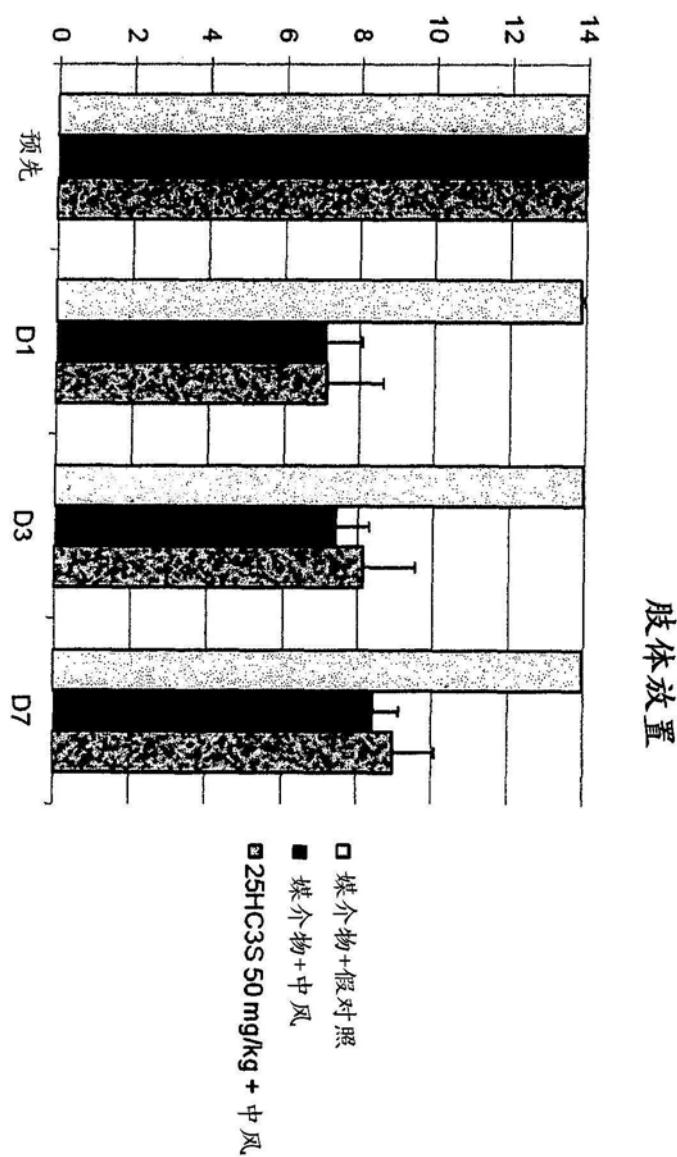
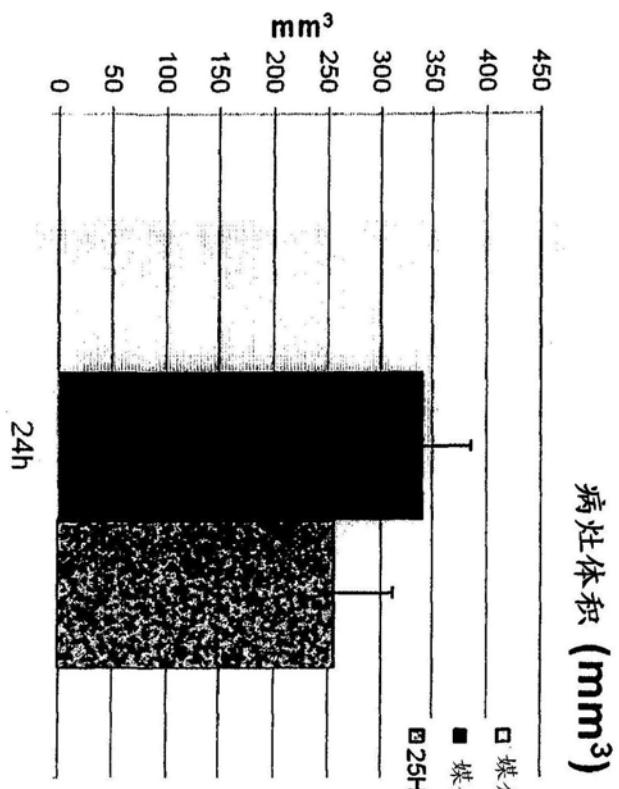


图8B



D.



E.

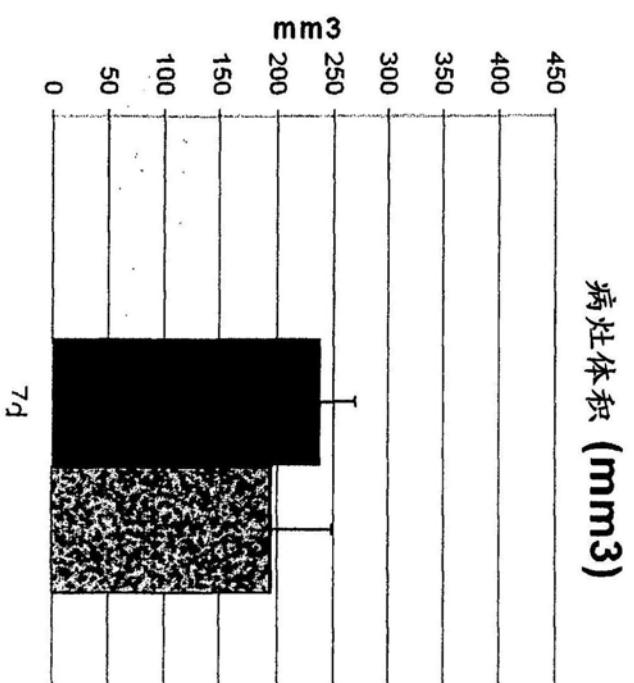


图8D和E

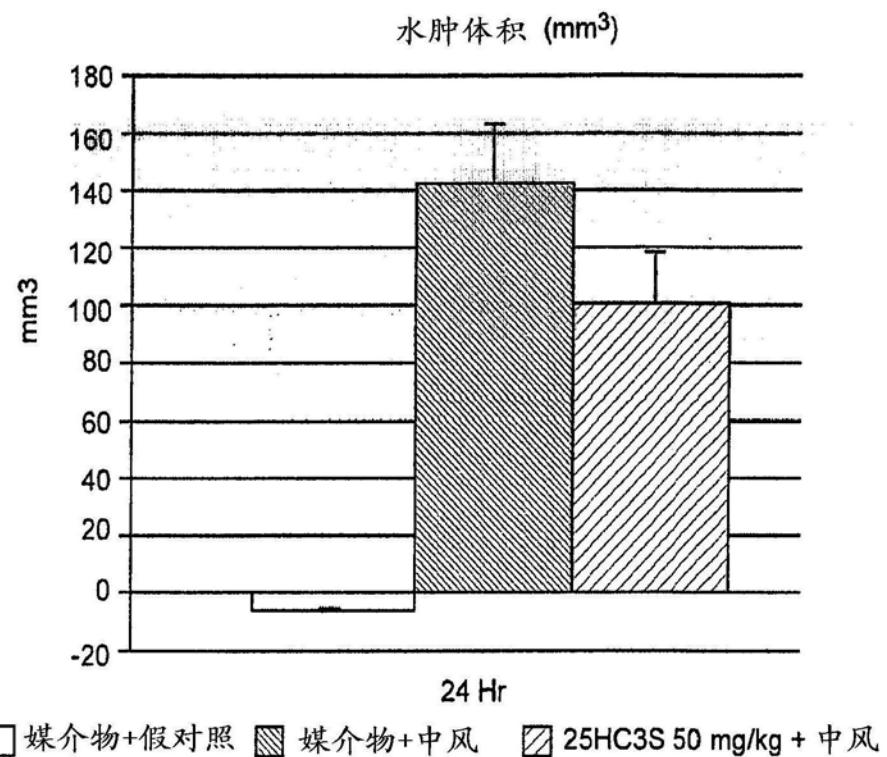


图8F

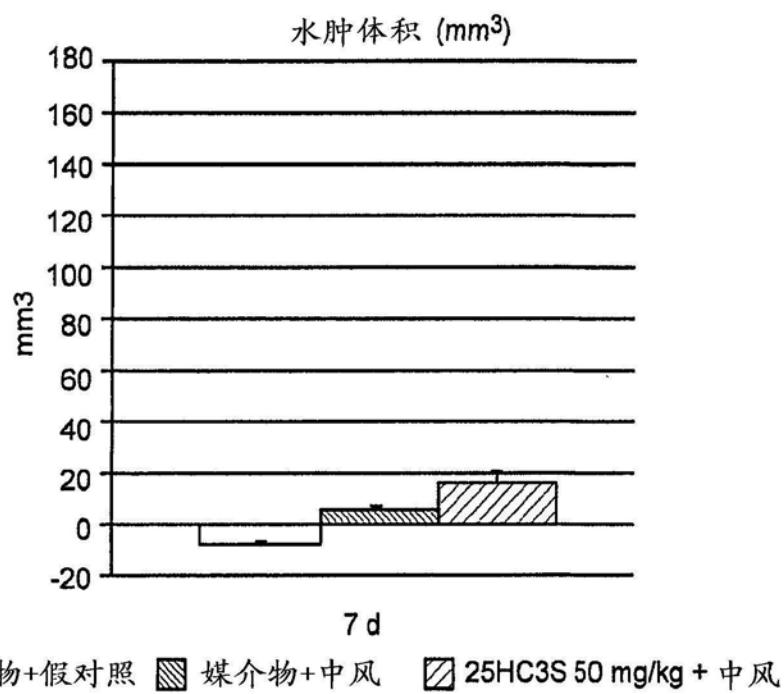


图8G

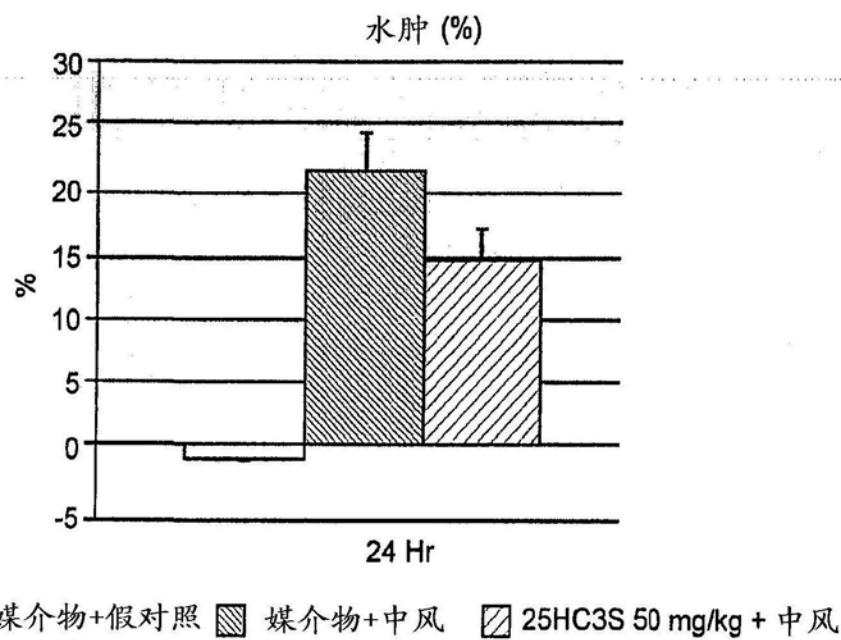


图8H

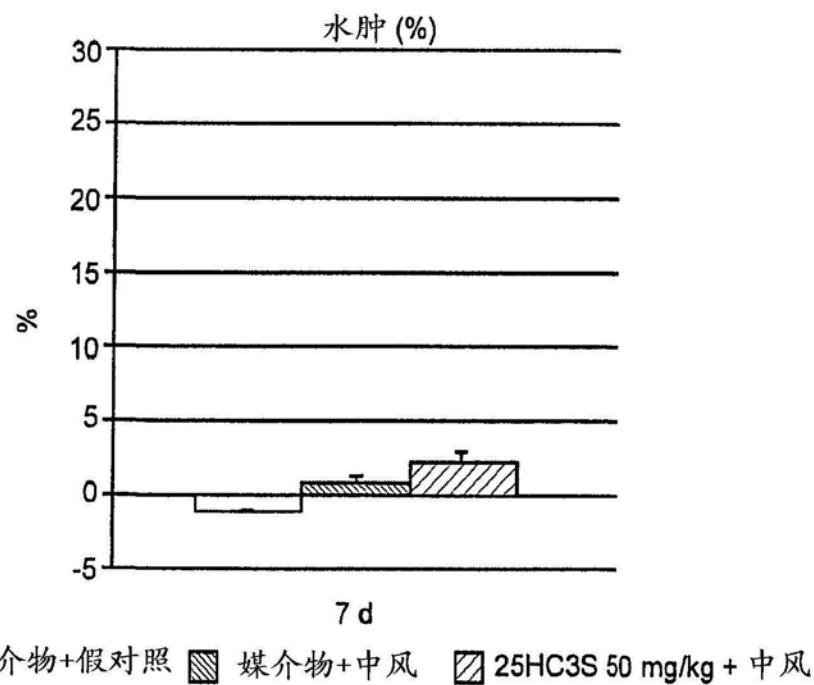


图8I

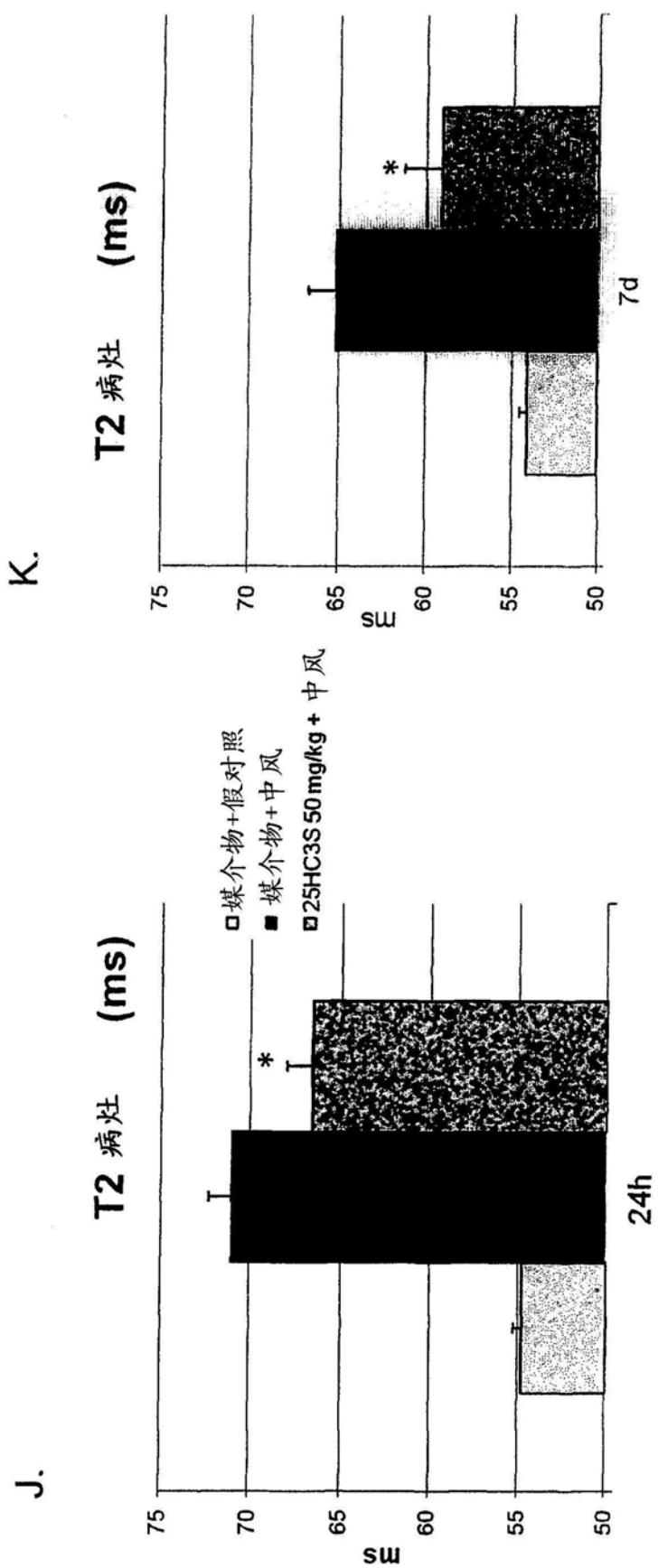


图8J和K

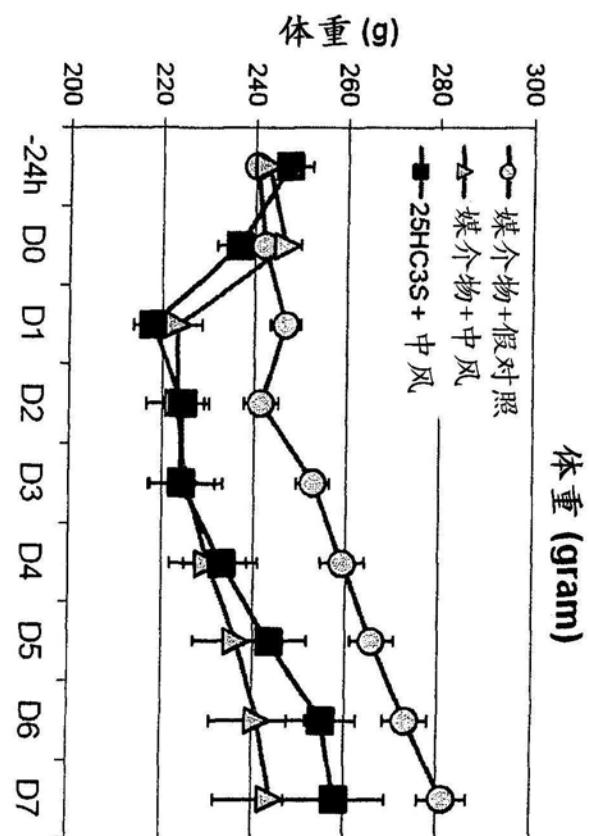


图 8L

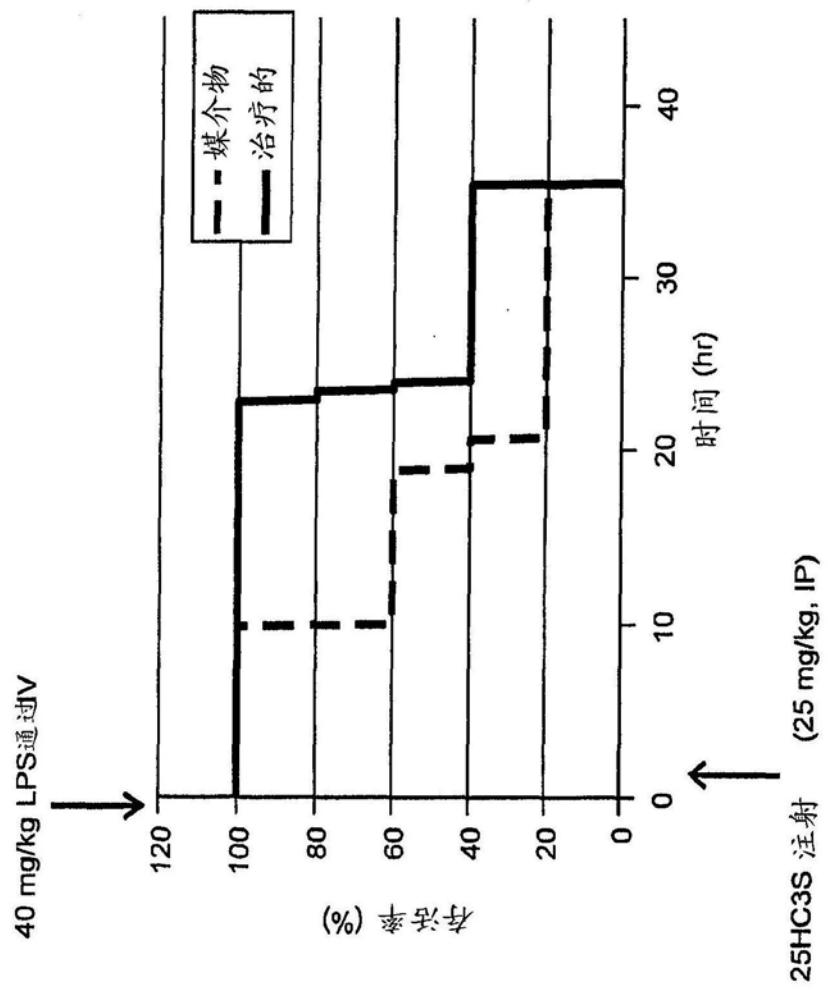


图 9A

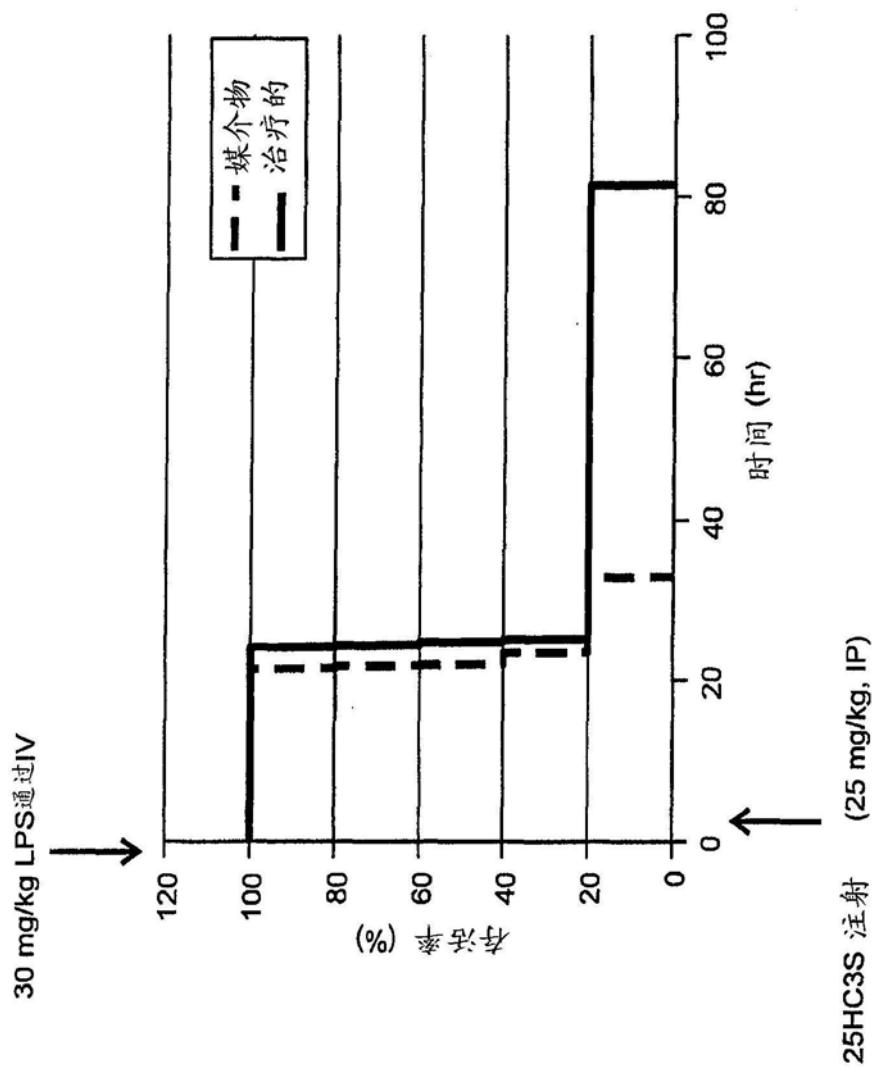


图9B

4mg/kg LPS通过IV: 施用25HC3S (50mg/kg) 2小时前

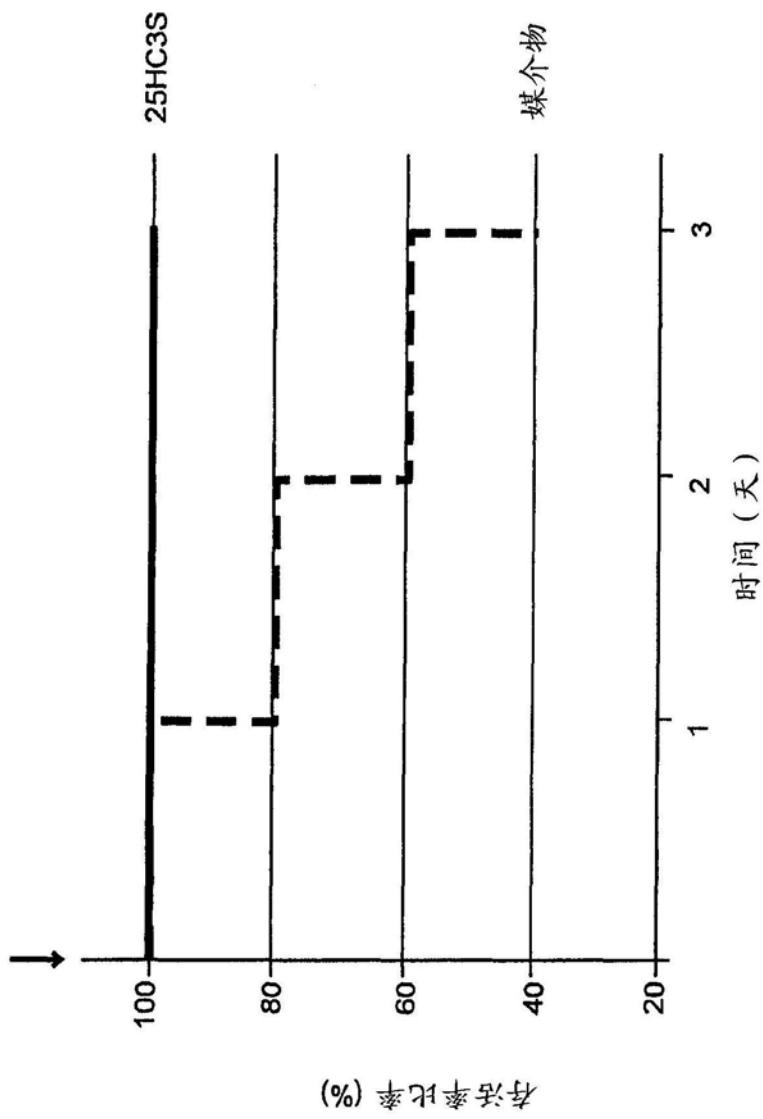


图9C

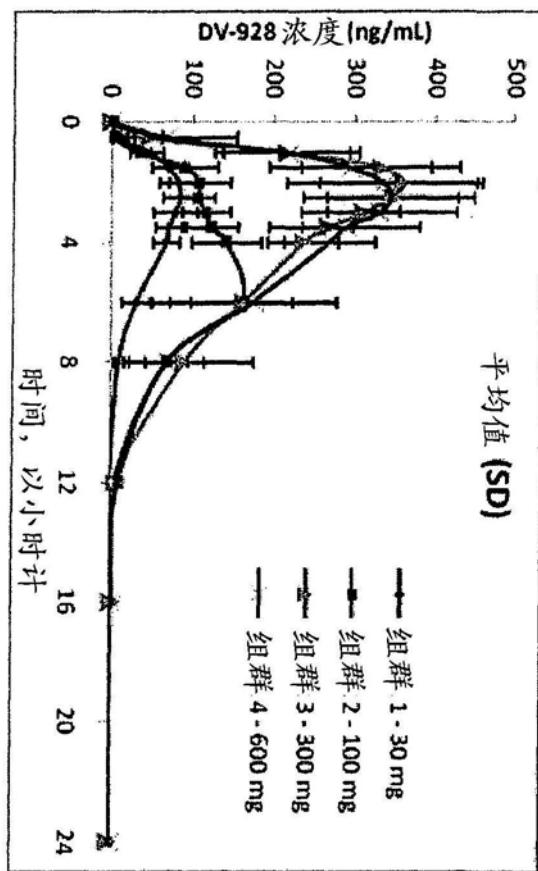


图10