



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106572987 B

(45) 授权公告日 2021.02.12

(21) 申请号 201580020501.9

(73) 专利权人 恒翼生物医药科技(上海)有限公司

(22) 申请日 2015.03.24

地址 中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路  
1690号3号楼413室

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106572987 A

(72) 发明人 T.哈拉姆 R.杰克曼 J.罗登里斯

(43) 申请公布日 2017.04.19

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所  
11517

(30) 优先权数据

61/970247 2014.03.25 US

代理人 赵昊 何等

62/019007 2014.06.30 US

(51) Int.CI.

A61K 31/195 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016.10.19

(56) 对比文件

JP 2013121955 A, 2013.06.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/022198 2015.03.24

审查员 刘军政

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/148474 EN 2015.10.01

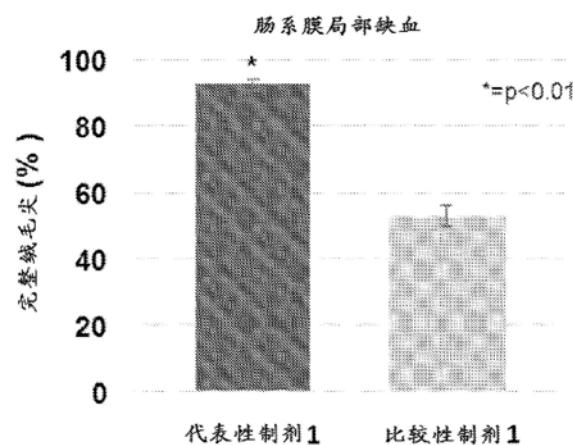
权利要求书3页 说明书23页 附图8页

(54) 发明名称

用于治疗自身消化的组合物

(57) 摘要

提供用于治疗休克、自身消化、多器官衰竭、肠缺血或肠灌注不足的组合物。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质。在一些实施方案中，所述PEG是PEG 3350。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质。在一些实施方案中，所述PEG是PEG 3350。在某些实施方案中，本文公开的组合物包含非结肠清洗量的PEG 3350。



1. 一种含水组合物，其包含约6.8克至约8.3克的氨甲环酸、约29.3克至约35.8克的聚乙二醇、约25克至约31克的葡萄糖，和一种或多种电解质，其中术语“约”指该术语后的数值的±10%。

2. 如权利要求1所述的含水组合物，其中所述组合物包含约7.5g的氨甲环酸和约28g的葡萄糖。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的含水组合物，其中所述组合物包含约32.5g的聚乙二醇。

4. 如权利要求1或权利要求2所述的含水组合物，其中所述组合物包含约7.5g的氨甲环酸和约32.5g的PEG 3350。

5. 如权利要求1或权利要求2所述的含水组合物，其中所述一种或多种电解质包含(i) 约3.6克至约4.4克的硫酸钠；(ii) 约1.1克至约1.3克的碳酸氢钠；(iii) 约0.9克至约1.1克的氯化钠；和(iv) 约0.4克至约0.6克的氯化钾。

6. 如权利要求1或权利要求2所述的含水组合物，其中所述一种或多种电解质包含(i) 约4.0g的硫酸钠；(ii) 约1.2克的碳酸氢钠；(iii) 约1.0g的氯化钠；和(iv) 约0.5g的氯化钾。

7. 一种水溶液，其包含氨甲环酸、约4.2wt%至约5.1wt%的聚乙二醇、约3.6wt%至约4.4wt%的葡萄糖，和一种或多种电解质，其中术语“约”指该术语后的数值的±10%。

8. 如权利要求7所述的水溶液，其中所述一种或多种电解质包含(i) 约0.51wt%至约0.63wt%的硫酸钠，(ii) 约0.16wt%至约0.19wt%的碳酸氢钠，(iii) 约0.13wt%至约0.17wt%的氯化钠，和(iv) 约0.06wt%至约0.09wt%的氯化钾。

9. 如权利要求1或权利要求2所述的含水组合物或如权利要求7或8所述的水溶液，其中所述聚乙二醇是聚乙二醇3350。

10. 如权利要求1所述的含水组合物，其包含约7.5g的氨甲环酸、约32.5g的PEG3350、约28g的葡萄糖、约4.0g的硫酸钠、约1.2g的碳酸氢钠、约1.0g的氯化钠，和约0.5g的氯化钾。

11. 如权利要求7所述的水溶液，其包含约4.6wt%的聚乙二醇、约4.0wt%的葡萄糖，和一种或多种电解质，所述电解质包含(i) 约0.57wt%的硫酸钠、(ii) 约0.17wt%的碳酸氢钠、(iii) 约0.15wt%的氯化钠，和(iv) 约0.07wt%的氯化钾。

12. 如权利要求1或权利要求2或权利要求10所述的含水组合物或如权利要求7、8或11所述的水溶液，其被配制为约500mL至约1000mL的量。

13. 如权利要求1或权利要求2或权利要求10所述的含水组合物或如权利要求7、8或11所述的水溶液，其被配制为约630mL至约770mL的量。

14. 如权利要求1或权利要求2或权利要求10所述的含水组合物或如权利要求7、8或11所述的水溶液，其被配制为约700mL的量。

15. 如权利要求1至6或权利要求10中任一项所述的含水组合物或如权利要求7、8或11所述的水溶液在制备药物中的用途，所述药物用于治疗有需要的患者的休克、自身消化、多器官衰竭、肠缺血或灌注不足。

16. 如权利要求15所述的用途，其中所述休克是出血性休克、败血性休克、心原性休克，或其中所述休克与出血性病毒相关或由出血性病毒导致。

17. 如权利要求16所述的用途，其中所述出血性休克与创伤相关或由创伤导致；所述败

血性休克与败血症相关或由败血症导致；或所述心原性休克与心血管手术、心肌梗塞、心律失常或机械并发症相关或由心血管手术、心肌梗塞、心律失常或机械并发症导致。

18. 如权利要求15至17中任一项所述的用途，其中所述组合物或溶液口服施用。

19. 如权利要求15至17中任一项所述的用途，其中所述组合物或溶液经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用。

20. 有效量的如权利要求1至6或权利要求10中任一项所述的组合物或如权利要求7、8或11所述的水溶液在制备药物中的用途，所述药物用于增加罹患肠缺血的受试者中的完整肠道绒毛数目。

21. 一种组合物，其包含组合物A或组合物B：

组分	组合物 A	组合物 B
	用于 1000 mL 溶液的量(g)	用于 700 mL 溶液的量(g)
氨甲环酸	7.8 ± 10%	7.5 ± 10%
PEG 3350	50.3 ± 10%	32.5 ± 10%
硫酸钠	5.7 ± 10%	4.0 ± 10%
碳酸氢钠	1.7 ± 10%	1.2 ± 10%
氯化钠	1.5 ± 10%	1.0 ± 10%
氯化钾	0.7 ± 10%	0.5 ± 10%
葡萄糖	40 ± 10%	28 ± 10%

。

22. 一种药盒，其包含：

(a) 第一容器，所述第一容器包含氨甲环酸、聚乙二醇和一种或多种电解质；

(b) 第二容器，所述第二容器包含葡萄糖；和

(c) 将所述第一容器和所述第二容器合并以形成含水组合物的说明书，

其中所述第一容器包含约7.8g的氨甲环酸、约50.3g的PEG 3350、约5.7g的硫酸钠、约1.7g的碳酸氢钠、约1.5g的氯化钠和约0.7g的氯化钾，并且其中所述第二容器包含约40g的葡萄糖；其中术语“约”指该术语后的数值的±10%。

23. 一种药盒，其包含：

(a) 第一容器，所述第一容器包含氨甲环酸、聚乙二醇和一种或多种电解质；

(b) 第二容器，所述第二容器包含葡萄糖；和

(c) 将所述第一容器和所述第二容器合并以形成含水组合物的说明书，

其中所述第一容器包含约7.5g的氨甲环酸、约32.5g的PEG 3350、约4.0g的硫酸钠、约

1.2g的碳酸氢钠、约1.0g的氯化钠,和约0.5g的氯化钾,并且其中所述第二容器包含约28g的葡萄糖;其中术语“约”指该术语后的数值的±10%。

24.一种水溶液,其包含约1.1wt%的氨甲环酸、约4.6wt%的聚乙二醇3350,约4.0wt%的葡萄糖,约0.57wt%的硫酸钠,约0.17wt%的碳酸氢钠,约0.15wt%的氯化钠,和约0.07wt%的氯化钾,其中术语“约”指该术语后的数值的±10%。

## 用于治疗自身消化的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年3月25日提交的美国临时申请No.61/970,247和2014年6月30日提交的美国临时申请No.62/019,007的权益，其各自通过引用以其整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 休克是一种威胁生命的疾患，其可由创伤、严重失血、心脏病发作、心血管功能障碍、局部缺血、败血症和灼伤导致。主要类别的休克包括但不限于心源性休克、低血容量性休克、出血性休克、过敏性休克、神经原性休克和败血性(或内毒素性)休克，如果未接受立即医学治疗，则休克可导致多器官衰竭(也被称为多器官功能障碍综合征)。在休克的条件下，肠道屏障和壁受损及肠道内通常含有的消化酶渗透通过肠壁并且进入血流，从而导致被称为自身消化的疾患，其中体内消化酶开始消化其自身的组织。推测自身消化是由休克产生的炎症和多器官衰竭的机制。

[0005] 发明概述

[0006] 不论休克、自身消化、多器官衰竭、局部缺血和灌注不足的严重程度，几乎没有疗法可用。大部分努力集中在调节休克的各个炎性介质(如细胞因子、一氧化氮和内毒素)以缓解休克作用。然而，靶向特定炎性介质的疗法已证明大部分是无效的，因为所述介质具有多层面性质。因此，需要治疗剂以治疗休克、自身消化、多器官衰竭、局部缺血和灌注不足，特别是保持或有助重建肠壁的完整性。

[0007] 本文公开了用于治疗休克、自身消化、多器官衰竭、肠缺血和/或灌注不足的组合物。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质。在一些实施方案中，所述PEG是PEG 3350。在某些实施方案中，本文公开的组合物包含非结肠清洗量的PEG 3350。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸、约50.3g PEG 3350、约40g葡萄糖、约5.7g硫酸钠、约1.7g碳酸氢钠、约1.5g氯化钠和约0.7g氯化钾。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约40g葡萄糖。在一些实施方案中，本文公开的组合物被配制为水溶液。在某些特定的实施方案中，水溶液的体积为1000mL。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸、约32.5g PEG 3350、约28g葡萄糖、约4.0g硫酸钠、约1.2g碳酸氢钠、约1.0g氯化钠和约0.5g氯化钾。在一些实施方案中，本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸和约28g葡萄糖。在一些实施方案中，本文公开的组合物被配制为水溶液。在某些特定的实施方案中，水溶液的体积为700mL。

[0008] 在一些实施方案中，本文公开的组合物经施用用于治疗休克、自身消化、多器官衰竭、肠缺血或灌注不足。在某些特定的实施方案中，本文公开的组合物经施用用于治疗心源性休克、出血性休克或败血性休克。在一些实施方案中，本文公开的组合物经施用用于治疗与败血症相关和由其导致的败血性休克。在一些实施方案中，本文公开的组合物经施用用于治疗与心血管手术、心肌梗塞、心律失常或机械并发症相关和由其导致的心源性休克。在一些实施方案中，本文公开的组合物经施用用于治疗与创伤相关和由其导致的出血性休克。在一些实施方案中，本文公开的组合物经施用用于治疗与出血性病毒相关和由其导致的休克。在一些实施方案中，所述出血性病毒是埃博拉病毒。在一些实施方案中，本文公开

的组合物口服或经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用。

[0009] 在一些实施方案中,本文公开了包含以下的试剂盒:组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质,其中组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质的至少一种在与其它组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质的至少一种分开的容器中;和将组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质合并在单一组合物中的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包含在第一容器中的氨甲环酸、PEG及一种或多种电解质,和在第二容器中的葡萄糖。在一些实施方案中,试剂盒包含用水复溶组分以提供水性制剂的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包含含约7.8g氨甲环酸、约50.3g PEG 3350、约5.7g硫酸钠、约1.7g碳酸氢钠、约1.5g氯化钠和约0.7g氯化钾的第一容器,和含约40g葡萄糖的第二容器。在一些实施方案中,试剂盒包含含约7.8g氨甲环酸、约50.3g PEG 3350、约5.7g硫酸钠、约1.7g碳酸氢钠、约1.5g氯化钠和约0.7g氯化钾的第一容器,含约40g葡萄糖的第二容器,及用水复溶氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质至1000mL的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包含含约7.5g氨甲环酸、约32.5g PEG 3350、约4.0g硫酸钠、约1.2g碳酸氢钠、约1.0g氯化钠和约0.5g氯化钾的第一容器,和含约28g葡萄糖的第二容器。在一些实施方案中,试剂盒包含含约7.5g氨甲环酸、约32.5g PEG 3350、约4.0g硫酸钠、约1.2g碳酸氢钠、约1.0g氯化钠和约0.5g氯化钾的第一容器,含约28g葡萄糖的第二容器及用水复溶氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质至700mL的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包含口服或经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用合并的组分的说明书。

[0010] 附图简述

[0011] 本发明的新特征特别在随附权利要求中阐述。对本发明的特征和优势的更好理解将参考阐述说明性实施方案(其中利用本发明的原则)的以下详述和其附图获得:

[0012] 图1显示了用肠制剂和肠系膜上动脉阻断(SMAO)治疗的大鼠的小肠的代表性横切面。健康绒毛用n标记而受损绒毛用d标记。

[0013] 图2A和2B显示了在分别用代表性制剂1和比较性制剂1治疗后的大鼠的小肠的横切面。图2A显示了大鼠肠道绒毛看起来健康且在结构上完整,并且根据实施例2施用代表性制剂1和休克诱导之后整个长度的绒毛可见且完全覆盖在杯形细胞中。

[0014] 图2B显示在根据实施例2施用比较性制剂1和休克诱导之后,大鼠肠道绒毛在结构上受损,其绒毛尖缺失和有不规则杯形细胞染色。

[0015] 图3说明了在实施例2中经治疗的所有大鼠中具有完整上皮内衬的结构完整的绒毛的百分比。代表性制剂1在平均92.6%绒毛上保留,而比较性制剂1在平均52.8%绒毛上保留。数据是平均值±SEM;n=每组4只大鼠;与对应的治疗组相比\*=p<0.01,ANOVA。

[0016] 图4A和4B显示了分别用代表性制剂2和比较性制剂2治疗的大鼠的小肠的横切面。图4A显示了绒毛看起来健康且在结构上完整,并且根据实施例3施用代表性制剂2和休克诱导之后整个长度的绒毛可见且完全覆盖在杯形细胞中。图4B显示在根据实施例3施用比较性制剂2和休克诱导之后,大鼠绒毛在结构上受损,其绒毛尖缺失和有不规则杯形细胞染色。

[0017] 图5说明了在实施例3中经治疗的所有大鼠中具有完整上皮内衬的结构完整的绒

毛的百分比。代表性制剂2在平均83.4%绒毛上保留,而比较性制剂2在平均51.3%绒毛上保留。数据是平均值±SEM;n=每组4只大鼠;与对应的治疗组相比\*=p<0.01,ANOVA。

[0018] 图6A和6B显示了分别用代表性制剂3和比较性制剂3治疗的大鼠的小肠的横切面。图6A显示绒毛看起来健康且在结构上完整,并且根据实施例4施用代表性制剂3和出血性休克诱导之后整个长度的绒毛可见且完全覆盖在杯形细胞中。图6B显示在根据实施例4施用比较性制剂3和出血性休克之后,大鼠绒毛在结构上受损。

[0019] 图7说明了在实施例4中经治疗的所有大鼠中具有完整上皮内衬的结构完整的绒毛的百分比。代表性制剂3在平均88.8%绒毛上保留,而比较性制剂3在平均64.1%绒毛上保留。数据是平均值±SEM;n=每组4只大鼠;与对应的治疗组相比\*=p<0.01,ANOVA。

[0020] **发明详述**

[0021] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本文所述发明所属的领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。本说明书中的所有公开、专利和专利申请再次通过引用并入,其程度如同每个单独公开、专利和专利申请被特别且单独地指示通过引用并入。

[0022] **术语定义**

[0023] 当术语“约”存在于本文的数值之前时,其意指该数值的±10%。例如,如本文所定义,术语“约10g”意为9g至11g的量。

[0024] 如本文所定义,术语“包含”、“包括”、“诸如”和“例如”(或“如”)以其开放、非限制性含义使用。

[0025] 术语“治疗(treat)”及其语法变型(如“治疗(to treat/treating/treatment)”)是指以缓解或降低患者体内疾患或疾病状态的一种或多种症状的发生率的目的向患者施用活性药物成分。在一些实施方案中,此类症状是慢性或急性的,且此类缓解是在一些情况下是部分或完全的。在这种背景下,治疗需要向患者经由本文所公开的施用途径施用本文所述的药物组合物。

[0026] 如本文所定义,“PEG”是指聚乙二醇聚合物。当“PEG”结合数值使用时,该数值定义了聚乙二醇聚合物的平均分子量。例如,PEG 3350是指具有3,350Da的平均分子量的聚乙二醇聚合物。

[0027] 如本文所定义,术语“非结肠清洗量”是指当施用至胃肠道时不引起显著或基本上从结肠和肠道完全去除粪便和毒素的物质的量。

[0028] 如本文所定义,术语“电解质(electrolyte/electrolytes)”用于描述当溶解在电离溶剂(诸如水)中时电离的任何物质。电解质包括但不限于可溶解的盐、酸或碱。

[0029] 如本文所定义,术语“wt%”是指组合物中给定组分的重量百分比。例如,如本文所定义,包含4wt%葡萄糖的水溶液是指包含4g葡萄糖/100g溶液的水溶液。

[0030] **组合物**

[0031] 本文公开了用于治疗休克、自身消化、多器官衰竭、肠缺血或灌注不足的组合物。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含氨甲环酸。在一些实施方案中,所述组合物包含约7.0g、约7.1g、约7.2g、约7.3g、约7.4g、约7.5g、约7.6g、约7.7g、约7.8g、约7.9g、约8.0g、约8.1g、约8.2g、约8.3g、约8.4g、约8.5g或约8.6g氨甲环酸。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约7.0g

至约8.6g氨甲环酸。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约6.8g、约6.9g、约7.0g、约7.1g、约7.2g、约7.3g、约7.4g、约7.5g、约7.6g、约7.7g、约7.8g、约7.9g、约8.0g、约8.1g、约8.2或约8.3g氨甲环酸。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约6.8g至约8.3g氨甲环酸。

[0033] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含非结肠清洗量的PEG。在某些特定的实施方案中,本文公开的组合物包含非结肠清洗量的PEG 2000、PEG 3000、PEG 3350或PEG 4000。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含非结肠清洗量的PEG 3350。在一些实施方案中,PEG如PEG 3350的非结肠清洗量为约33.9g、约34.0g、约34.1g、约34.2g、约34.3g、约34.4g、约34.5g、约34.6g、约34.7g、约34.8g、约34.9g、约35.0g、约35.1g、约35.2g、约35.3g、约35.4g、约35.5g、约35.6g、约35.7g、约35.8g、约35.9g、约36.0g、约36.1g、约36.2g、约36.3g、约36.4g、约36.5g、约36.6g、约36.7g、约36.8g、约36.9g、约37.0g、约37.1g、约37.2g、约37.3g、约37.4g、约37.5g、约37.6g、约37.7g、约37.8g、约37.9g、约38.0g、约38.1g、约38.2g、约38.3g、约38.4g、约38.5g、约38.6g、约38.7g、约38.8g、约38.9g、约39.0g、约39.1g、约39.2g、约39.3g、约39.4g、约39.5g、约39.6g、约39.7g、约39.8g、约39.9g、约40.0g、约40.1g、约40.2g、约40.3g、约40.4g、约40.5g、约40.6g、约40.7g、约40.8g、约40.9g、约41.0g、约41.1g、约41.2、约41.3g、约41.4g、约41.5g、约41.6g、约41.7g、约41.8g、约41.9g、约42.0g、约42.1g、约42.2g、约42.3g、约42.4g、约42.5g、约42.6g、约42.7g、约42.8g、约42.9g、约43.0g、约43.1g、约43.2g、约43.3g、约43.4g、约43.5g、约43.6g、约43.7g、约43.8g、约43.9g、约44.0g、约44.1g、约44.2g、约44.3g、约44.4g、约44.5g、约44.6g、约44.7g、约44.8g、约44.9g、约45.0g、约45.1g、约45.2g、约45.3g、约45.4g、约45.5g、约45.6g、约45.7g、约45.8g、约45.9g、约46.0g、约46.1g、约46.2g、约46.3g、约46.4g、约46.5g、约46.6g、约46.7g、约46.8g、约46.9g、约47.0g、约47.1g、约47.2g、约47.3g、约47.4g、约47.5g、约47.6g、约47.7g、约47.8g、约47.9g、约48.0g、约48.1g、约48.2g、约48.3g、约48.4g、约48.5g、约48.6g、约48.7g、约48.8g、约48.9g、约49.0g、约49.1g、约49.2g、约49.3g、约49.4g、约49.5g、约49.6g、约49.7g、约49.8g、约49.9g、约50.0g、约50.1g、约50.2g、约50.3g、约50.4g、约50.5g、约50.6g、约50.7g、约50.8g、约50.9g、约51.0g、约51.1g、约51.2g、约51.3g、约51.4g、约51.5g、约51.6g、约51.7g、约51.8g、约51.9g、约52.0g、约52.1g、约52.2g、约52.3g、约52.4g、约52.5g、约52.6g、约52.7g、约52.8g、约52.9g、约53.0g、约53.1g、约53.2g、约53.3g、约53.4g、约53.5g、约53.6g、约53.7g、约53.8g、约53.9g、约54.0g、约54.1g、约54.2g、约54.3g、约54.4g、约54.5g、约54.6g、约54.7g、约54.8g、约54.9g、约55.0g、约55.1g、约55.2g或约55.3g。在一个特定的实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约50.3g。在一些实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约45.2g至约55.3g。在一个特定的实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约37.7g。在一些实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约33.9g至约41.5g。在一个特定的实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约40.2g。在一些实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约36.2g至约44.2g。

[0034] 在一些实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约29.3g、约29.4g、约

29.5g、约29.6g、约29.7g、约29.8g、约29.9g、约30.0g、约30.1g、约30.2g、约30.3g、约30.4g、约30.5g、约30.6g、约30.7g、约30.8g、约30.9g、约31.0g、约31.1g、约31.2g、约31.3g、约31.4g、约31.5g、约31.6g、约31.7g、约31.8g、约31.9g、约32.0g、约32.1g、约32.2g、约32.3g、约32.4g、约32.5g、约32.6g、约32.7g、约32.8g、约32.9g、约33.0g、约33.1g、约33.2g、约33.3g、约33.4g、约33.5g、约33.6g、约33.7g、约33.8g、约33.9g、约34.0g、约34.1g、约34.2g、约34.3g、约34.4g、约34.5g、约34.6g、约34.7g、约34.8g、约34.9g、约35.0g、约35.1g、约35.2g、约35.3g、约35.4g、约35.5g、约35.6g、约35.7g或约35.8g。在一个特定的实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约32.5g。在一些实施方案中,PEG、如PEG 3350的非结肠清洗量为约29.3g至约35.8g。

[0035] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.5wt%、约4.6wt%、约4.7wt%、约4.8wt%、约4.9wt%、约5.0wt%、约5.1wt%、约5.2wt%、约5.3wt%、约5.4wt%或约5.5wt%PEG的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.5wt%、约4.6wt%、约4.7wt%、约4.8wt%、约4.9wt、约5.0wt%、约5.1wt%、约5.2wt%、约5.3wt%、约5.4wt%或约5.5wt%PEG 3350的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约5.0wt%PEG的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.5wt%至约5.5wt%PEG的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约5.0wt%PEG 3350的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.5wt%至约5.5wt%PEG 3350的水溶液。

[0036] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.2wt%、约4.3wt%、约4.4wt%、约4.5wt%、约4.6wt%、约4.7wt%、约4.8wt%、约4.9wt%、约5.0wt%或约5.1wt%PEG的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.2wt%、约4.3wt%、约4.4wt%、约4.5wt%、约4.6wt%、约4.7wt%、约4.8wt%、约4.9wt%、约5.0wt%或约5.1wt%PEG 3350的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.6wt%PEG的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.2wt%至约5.1wt%PEG的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.6wt%PEG 3350的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4.2wt%至约5.1wt%PEG 3350的水溶液。

[0037] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含葡萄糖。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约19g、约20g、约21g、约22g、约23g、约24g、约25g、约26g、约27g、约28g、约29g、约30g、约31g、约32g、约33g、约34g、约35g、约36g、约37g、约38g、约39g、约40g、约41g、约42g、约43g、约44g、约45g、约46g、约47g、约48g、约49g、约50g、约51g、约52g、约53g、约54g、约55g、约56g、约57g、约58g、约59g或约60g葡萄糖。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约40g葡萄糖。在某些实施方案中,本文公开的组合物包含约25g至约60g葡萄糖或约25g至约50g葡萄糖。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约30g葡萄糖。在某些实施方案中,本文公开的组合物包含约19g至约45g葡萄糖或约19g至约38g葡萄糖。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约32g葡萄糖。在某些实施方案中,本文公开的组合物包含约20g至约48g葡萄糖或约20g至约40g葡萄糖。

[0038] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约25g、约26g、约27g、约28g、约29g、约30g或约31g葡萄糖。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约28g葡萄糖。在某

些实施方案中,本文公开的组合物包含约25g至约31g葡萄糖

[0039] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约2.5wt%、约2.6wt%、约2.7wt%、约2.8wt%、约2.9wt%、约3.0wt%、约3.1wt%、约3.2wt%、约3.3wt%、约3.4wt%、约3.5wt%、约3.6wt%、约3.7wt%、约3.8wt%、约3.9wt%、约4.0wt%、约4.1wt%、约4.2wt%、约4.3wt%、约4.4wt%、约4.5wt%、约4.6wt%、约4.7wt%、约4.8wt%、约4.9wt%、约5.0wt%、约5.1wt%、约5.2wt%、约5.3wt%、约5.4wt%、约5.5wt%、约5.6wt%、约5.7wt%、约5.8wt%、约5.9wt%或约6.0wt%葡萄糖的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4wt%葡萄糖的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约2.5wt%至约6.0wt%葡萄糖或约2.5wt%至约5.0wt%葡萄糖的水溶液。

[0040] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约3.6wt%、约3.7wt%、约3.8wt%、约3.9wt%、约4.0wt%、约4.1wt%、约4.2wt%、约4.3wt%或约4.4wt%葡萄糖的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约4wt%葡萄糖的水溶液。在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约3.6wt%至约4.4wt%葡萄糖的水溶液。

[0041] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含一种或多种电解质。在某些实施方案中,所述一种或多种电解质包含氯化钠(NaCl)。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.0g、约1.1g、约1.2g、约1.3g、约1.4g、约1.5g、约1.6g或约1.7g氯化钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.5g氯化钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.3g至约1.7g氯化钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.1g氯化钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.0g至约1.2g氯化钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.2g氯化钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.1g至约1.3g氯化钠。

[0042] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.9g、约1.0g或约1.1g氯化钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.0g氯化钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.9g至约1.1g氯化钠。

[0043] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.13wt%、约0.14wt%、约0.15wt%、约0.16wt%、约0.17wt%氯化钠的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.15wt%氯化钠的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.13wt%至约0.17wt%氯化钠的水溶液。

[0044] 在一些实施方案中,所述一种或多种电解质包含硫酸钠(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约3.9g、约4.0g、约4.1g、约4.2g、约4.3g、约4.4g、约4.5g、约4.6g、约4.7g、约4.8g、约4.9g、约5.0g、约5.1g、约5.2g、约5.3g、约5.4g、约5.5g、约5.6g、约5.7g、约5.8g、约5.9g、约6.0g、约6.1g、约6.2或约6.3g硫酸钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约5.7g硫酸钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约5.1g至约6.3g硫酸钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约4.3g硫酸钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约3.9g至约4.7g硫酸钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约4.6g硫酸钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约4.1g至约5.1g硫酸钠。

[0045] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约3.6g、约3.7g、约3.8g、约3.9g、约4.0g、约4.1g、约4.2g、约4.3g或约4.4g硫酸钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约4.0g硫酸钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约3.6g至约4.4g硫酸钠。

[0046] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含硫酸钠的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.51wt%、约0.52wt%、约0.53wt%、约0.54wt%、约0.55wt%、约0.56wt%、约0.57wt%、约0.58wt%、约0.59wt%、约0.60wt%、约0.61wt%、约0.62wt%或约0.63wt%硫酸钠的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.57wt%硫酸钠的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.51wt%至约0.63wt%硫酸钠的水溶液。

[0047] 在一些实施方案中,所述一种或多种电解质包含碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.2g、约1.3g、约1.4g、约1.5g、约1.6g、约1.7g、约1.8g或约1.9g碳酸氢钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.7g碳酸氢钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.5g至约1.9g碳酸氢钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.3g碳酸氢钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.2g至约1.4g碳酸氢钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.4g碳酸氢钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.3g至约1.5g碳酸氢钠。

[0048] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.1g、约1.2g或约1.3g碳酸氢钠。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约1.2g碳酸氢钠。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约1.1g至约1.3g碳酸氢钠。

[0049] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.15wt%、约0.16wt%、约0.17wt%、约0.18wt%或约0.19wt%碳酸氢钠的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.17wt%碳酸氢钠的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.15wt%至约0.19wt%碳酸氢钠的水溶液。

[0050] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.16wt%、约0.17wt%、约0.18wt%或约0.19wt%碳酸氢钠的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.17wt%碳酸氢钠的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.16wt%至约0.19wt%碳酸氢钠的水溶液。

[0051] 在一些实施方案中,所述一种或多种电解质包含氯化钾(KCl)。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.4g、约0.5g、约0.6g、约0.7g或约0.8g氯化钾。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约0.7g氯化钾。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.6g至约0.8g氯化钾。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约0.5g氯化钾。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.4g至约0.6g氯化钾。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约0.6g氯化钾。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.5g至约0.7g氯化钾。

[0052] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.4g、约0.5g或约0.6g氯化钾。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约0.5g氯化钾。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约0.4g至约0.6g氯化钾。

[0053] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.06wt%、约0.07wt%或约0.08wt%氯化钾的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含

约0.07wt%氯化钾的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.06wt%至约0.08wt%氯化钾的水溶液。

[0054] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.06wt%、约0.07wt%、约0.08wt%或约0.09wt%氯化钾的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.07wt%氯化钾的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约0.06wt%至约0.09wt%氯化钾的水溶液。

[0055] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为任何适合的剂型,包括但不限于溶液、分散液、自乳化分散液、固体溶液、脂质体分散液、液体、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、冻干制剂、粉剂或多颗粒制剂。此类之间以常见方式任选地制备,诸如仅通过例举常见混合、溶解、乳化等。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为用于复溶的粉剂。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为水溶液。

[0056] 在某些实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液,具有约500mL、约510mL、约520mL、约530mL、约540mL、约550mL、约560mL、约570mL、约580mL、约590mL、约600mL、约610mL、约620mL、约630mL、约640mL、约650mL、约660mL、约670mL、约680mL、约690mL、约700mL、约710mL、约720mL、约730mL、约740mL、约750mL、约760mL、约770mL、约780mL、约790mL、约800mL、约810mL、约820mL、约830mL、约840mL、约850mL、约860mL、约870mL、约880mL、约890mL、约900mL、约910mL、约920mL、约930mL、约940mL、约950mL、约960mL、约970mL、约980mL、约990mL或约1000mL的体积。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液,具有约500mL至约1000mL的体积。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液,具有约750mL至约1000mL的体积。

[0057] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液,具有约630mL、约640mL、约650mL、约660mL、约670mL、约680mL、约690mL、约700mL、约710mL、约720mL、约730mL、约740mL、约750mL、约760mL或约770mL的体积。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液,具有约700mL的体积。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为溶液,如水溶液,具有约630mL至约770mL的体积。

[0058] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸和约25g至约60g葡萄糖。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸和约25g至约50g葡萄糖。在某些特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约19g、约20g、约21g、约22g、约23g、约24g、约25g、约26g、约27g、约28g、约29g、约30g、约31g、约32g、约33g、约34g、约35g、约36g、约37g、约38g、约39g、约40g、约41g、约42g、约43g、约44g、约45g、约46g、约47g、约48g、约49g、约50g、约51g、约52g、约53g、约54g、约55g、约56g、约57g、约58g、约59g或约60g葡萄糖。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约40g葡萄糖。

[0059] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约6.8g至约8.3g氨甲环酸和约25g至约31g葡萄糖。在某些特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸和约25g、约26g、约27g、约28g、约29g、约30g或约31g葡萄糖。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸和约28g葡萄糖。

[0060] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸和约45.2g

至约55.3g PEG 3350。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸和约33.9g至约41.5g PEG 3350。在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸和约36.2g至约44.2g PEG 3350。在某些特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约33.9g、约34.0g、约34.1g、约34.2g、约34.3g、约34.4g、约34.5g、约34.6g、约34.7g、约34.8g、约34.9g、约35.0g、约35.1g、约35.2g、约35.3g、约35.4g、约35.5g、约35.6g、约35.7g、约35.8g、约35.9g、约36.0g,,约36.1g、约36.2g、约36.3g、约36.4g、约36.5g、约36.6g、约36.7g、约36.8g、约36.9g、约37.0g、约37.1g、约37.2g、约37.3g、约37.4g、约37.5g、约37.6g、约37.7g、约37.8g、约37.9g、约38.0g、约38.1g、约38.2g、约38.3g、约38.4g、约38.5g、约38.6g、约38.7g、约38.8g、约38.9g、约39.0g、约39.1g、约39.2g、约39.3g、约39.4g、约39.5g、约39.6g、约39.7g、约39.8g、约39.9g、约40.0g、约40.1g、约40.2g、约40.3g、约40.4g、约40.5g、约40.6g、约40.7g、约40.8g、约40.9g、约41.0g、约41.1g、约41.2、约41.3g、约41.4g、约41.5g、约41.6g、约41.7g、约41.8g、约41.9g、约42.0g、约42.1g、约42.2g、约42.3g、约42.4g、约42.5g、约42.6g、约42.7g、约42.8g、约42.9g、约43.0g、约43.1g、约43.2g、约43.3g、约43.4g、约43.5g、约43.6g、约43.7g、约43.8g、约43.9g、约44.0g、约44.1g、约44.2g、约44.3g、约44.4g、约44.5g、约44.6g、约44.7g、约44.8g、约44.9g、约45.0g、约45.1g、约45.2g、约45.3g、约45.4g、约45.5g、约45.6g、约45.7g、约45.8g、约45.9g、约46.0g、约46.1g、约46.2g、约46.3g、约46.4g、约46.5g、约46.6g、约46.7g、约46.8g、约46.9g、约47.0g、约47.1g、约47.2g、约47.3g、约47.4g、约47.5g、约47.6g、约47.7g、约47.8g、约47.9g、约48.0g、约48.1g、约48.2g、约48.3g、约48.4g、约48.5g、约48.6g、约48.7g、约48.8g、约48.9g、约49.0g、约49.1g、约49.2g、约49.3g、约49.4g、约49.5g、约49.6g、约49.7g、约49.8g、约49.9g、约50.0g、约50.1g、约50.2g、约50.3g、约50.4g、约50.5g、约50.6g、约50.7g、约50.8g、约50.9g、约51.0g、约51.1g、约51.2g、约51.3g、约51.4g、约51.5g、约51.6g、约51.7g、约51.8g、约51.9g、约52.0g、约52.1g、约52.2g、约52.3g、约52.4g、约52.5g、约52.6g、约52.7g、约52.8g、约52.9g、约53.0g、约53.1g、约53.2g、约53.3g、约53.4g、约53.5g、约53.6g、约53.7g、约53.8g、约53.9g、约54.0g、约54.1g、约54.2g、约54.3g、约54.4g、约54.5g、约54.6g、约54.7g、约54.8g、约54.9g、约55.0g、约55.1g、约55.2g或约55.3g PEG 3350。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约59.0g PEG 3350。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约40.2g PEG 3350。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.8g氨甲环酸和约37.7g PEG 3350。

[0061] 在一些实施方案中,本文公开的组合物包含约6.8g至约8.3g氨甲环酸和约29.3g至约35.8g PEG 3350。在某些特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸和约29.3g、约29.4g、约29.5g、约29.6g、约29.7g、约29.8g、约29.9g、约30.0g、约30.1g、约30.2g、约30.3g、约30.4g、约30.5g、约30.6g、约30.7g、约30.8g、约30.9g、约31.0g、约31.1g、约31.2g、约31.3g、约31.4g、约31.5g、约31.6g、约31.7g、约31.8g、约31.9g、约32.0g、约32.1g、约32.2g、约32.3g、约32.4g、约32.5g、约32.6g、约32.7g、约32.8g、约32.9g、约33.0g、约33.1g、约33.2g、约33.3g、约33.4g、约33.5g、约33.6g、约33.7g、约33.8g、约33.9g、约34.0g、约34.1g、约34.2g、约34.3g、约34.4g、约34.5g、约34.6g、约

34.7g、约34.8g、约34.9g、约35.0g、约35.1g、约35.2g、约35.3g、约35.4g、约35.5g、约35.6g、约35.7g或约35.8g PEG 3350。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物包含约7.5g氨甲环酸和约32.5g PEG 3350。

[0062] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸、约4.5wt%至约5.5wt%PEG 3350、约2.5wt%至约6wt%葡萄糖、约0.51wt%至约0.63wt%硫酸钠、约0.15wt%至约0.19wt%碳酸氢钠、约0.13wt%至约0.17wt%氯化钠和约0.06wt%至约0.08wt%氯化钾的水溶液。在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约7.0g至约8.6g氨甲环酸、约4.5wt%至约5.5wt%PEG 3350、约2.5wt%至约5wt%葡萄糖、约0.51wt%至约0.63wt%硫酸钠、约0.15wt%至约0.19wt%碳酸氢钠、约0.13wt%至约0.17wt%氯化钠和约0.06wt%至约0.08wt%氯化钾的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约7.8g氨甲环酸、约5.0wt%PEG 3350、约4wt%葡萄糖、约0.57wt%硫酸钠、约0.17wt%碳酸氢钠、约0.15wt%氯化钠和约0.07wt%氯化钾的水溶液。

[0063] 在一些实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约6.8g至约8.3g氨甲环酸、约4.2wt%至约5.1wt%PEG 3350、约3.6wt%至约4.4wt%葡萄糖、约0.51wt%至约0.63wt%硫酸钠、约0.16wt%至约0.19wt%碳酸氢钠、约0.13wt%至约0.17wt%氯化钠和约0.06wt%至约0.09wt%氯化钾的水溶液。在一个特定的实施方案中,本文公开的组合物被配制为包含约7.5g氨甲环酸、约4.6wt%PEG 3350、约4wt%葡萄糖、约0.57wt%硫酸钠、约0.17wt%碳酸氢钠、约0.15wt%氯化钠和约0.07wt%氯化钾的水溶液。

[0064] 在一些实施方案中,本文公开的组合物用提供适合的制剂性质的一种或多种无活性成分或药物赋形剂配制。此类无活性成分包括但不限于抗氧化剂、载体、粘度调节剂、稀释剂、调味剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、助悬剂和表面活性剂。此类无活性成分的任何适合量根据所需的特定形式确定。

#### [0065] 治疗方法

[0066] 在一些实施方案中,本文公开的组合物经施用用于治疗休克、自身消化、多器官衰竭,局部缺血或灌注不足。在某些特定的实施方案中,本文公开的组合物经施用用于治疗心源性休克、出血性休克或败血性休克。在一些实施方案中,局部缺血是肠缺血。在一些实施方案中,本文公开的组合物经施用用于与败血症相关或由其导致的治疗败血性休克。在一些实施方案中,本文公开的组合物经施用用于治疗与心血管手术、心肌梗塞、心律失常或机械并发症相关或由其导致的心血管性休克。在一些实施方案中,机械性并发症是心血管性机械性并发症。在一些实施方案中,本文公开的组合物经施用用于治疗与心肌梗塞或机械并发症相关或由其导致的心血管性休克。在一些实施方案中,本文公开的组合物经施用用于治疗与创伤相关或由其导致的出血性或低血容量性休克。在一些实施方案中,本文公开的组合物可经施用以用于治疗与埃博拉病毒疾病或其它出血性病毒相关或由其导致的出血性或低血容量性休克。在一些实施方案中,本文公开的组合物经施用用于治疗导致休克的肠缺血或灌注不足。在一些实施方案中,本文公开的组合物可经施用用于治疗炎性肠病或克罗恩氏病(Crohn's Disease),或由炎性肠病或克罗恩氏病产生的并发症。在一些实施方案中,本文公开的组合物可经施用用于治疗难辨梭菌结肠炎(Clostridium difficile colitis)或由难辨梭菌结肠炎产生的并发症。

[0067] 在一些实施方案中，本文公开的组合物通过多种施用途径单独或同时施用给受试者(如人)，所述途径包括但不限于口服、鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口术施用或其它肠途径。在一些实施方案中，本文公开的组合物被直接施用至胃肠道。在一些实施方案中，本文公开的组合物被施用至胃。在一些实施方案中，本文公开的组合物被施用至小肠。在某些实施方案中，本文公开的组合物经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用。在一些实施方案中，本文公开的组合物口服或通过直接注射递送。在本文公开的方法的一些实施方案中，组合物通过单一施用途径施用。在本文公开的方法的一些实施方案中，组合物通过多个施用途径施用。

[0068] 试剂盒

[0069] 在一些实施方案中，本文公开的组合物的组分提供于试剂盒中，其中一种或多种组分连同合并组分为单一组合物的说明书被包含在单独的包装或容器中。在一些实施方案中，试剂盒包含在诸如水的液体载体中复溶组分以产生包含所述组分的液体(如水性)制剂的说明书。在一些情况下，本文公开的组合物的组分与在液体载体(诸如水)中复溶它们以产生液体(如水性)制剂的说明书提供在单独包装或容器中。在一些实施方案中，本文公开的组合物的组分提供在试剂盒中，其中一种或多种组分被包含在单独包装或容器中且其中液体载体(诸如水)也提供在试剂盒中的单独包装或容器中，连同将所述组分和液体载体合并在单一组合物中以产生液体(如水性)制剂的说明书。在一些实施方案中，试剂盒包含口服或经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用本文公开的组合物或制剂给受试者(如人)以治疗休克、自身消化、多器官衰竭，局部缺血或灌注不足的说明书。

[0070] 在某些特定的实施方案中，试剂盒包含包装在单独容器中的氨甲环酸和葡萄糖。在一些实施方案中，试剂盒包含在第一容器中的氨甲环酸、聚乙二醇及一种或多种电解质和在第二容器中的葡萄糖。在一些实施方案中，试剂盒包含在第一容器中的氨甲环酸和聚乙二醇和在第二容器中的葡萄糖和一种或多种电解质。在一些实施方案中，试剂盒包含在第一容器中的氨甲环酸和电解质和在第二容器中的葡萄糖和聚乙二醇。在一些实施方案中，试剂盒包含在第一容器中的氨甲环酸和在第二容器中的葡萄糖、聚乙二醇和电解质。在一些情况下，该容器由任何适合的包装材料制备，且呈任何适用于分布药品的形式。

[0071] 在一些实施方案中，本文公开了包含以下的试剂盒：组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质，其中组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质的至一种在与其它组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质的至少一种分开的容器中；和将组分氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质合并在单一组合物中的说明书。在一些实施方案中，试剂盒包含在第一容器中的氨甲环酸、PEG及一种或多种电解质和在第二容器中的葡萄糖。在一些实施方案中，试剂盒包含合并氨甲环酸、PEG、一种或多种电解质和葡萄糖且在水中复溶它们的说明书。在一些实施方案中，试剂盒包含含约7.8g氨甲环酸、约50.3g PEG 3350、约5.7g硫酸钠、约1.7g碳酸氢钠、约1.5g氯化钠和约0.7g氯化钾的第一容器，和含约40g葡萄糖的第二容器。在一些实施方案中，试剂盒包含含约7.8g氨甲环酸、约50.3g PEG 3350、约5.7g硫酸钠、约1.7g碳酸氢钠、约1.5g氯化钠和约0.7g氯化钾的第一容器，含约40g葡萄糖的第二容器及用水复溶氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质至1000mL的说明书。在一些实施方案中，试剂盒包含含约7.5g氨甲环酸、约32.5g PEG 3350、约4.0g硫酸钠、

约1.2g碳酸氢钠、约1.0g氯化钠和约0.5g氯化钾的第一容器,和含约28g葡萄糖的第二容器。在一些实施方案中,试剂盒包含含约7.5g氨甲环酸、约32.5g PEG 3350、约4.0g硫酸钠、约1.2g碳酸氢钠、约1.0g氯化钠和约0.5g氯化钾的第一容器,含约28g葡萄糖的第二容器,及用水复溶氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质至700mL的说明书。在一些实施方案中,试剂盒包含口服或经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用合并的组分的说明书。

[0072] 测试

[0073] 在一些实施方案中,本文公开的组合物在指示休克、自身消化、多器官衰竭、创伤、败血症和局部缺血治疗功效的动物模型中测试。此类动物模型包括但不限于迷你猪出血性休克模型、大鼠出血性休克、大鼠肠系膜上动脉阻断休克、通过替换盲肠物质至腹膜内的啮齿动物腹膜炎休克、啮齿动物内毒素休克模型和通过假单胞菌感染建立的细菌败血症啮齿动物模型。

### 实施例

[0074] 实施例1:示例性组合物

[0075] 示例性组合物描述于表1和2中。在一些实施方案中,根据本公开所述的组合物被制备为干粉制剂并如所示复溶。表1显示用于在水中复溶至1000mL的组合物。表2显示用于在水中复溶至700mL的组合物。在一些情况下,在复溶后,向有需要的患者如口服或者经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管直接至胃肠道施用组合物。

[0076] 表1

组分	用于 1000 mL 溶液的量 (g)	于 1000 mL 水溶液中的浓度(wt%)
氨甲环酸	7.8 ± 10%	0.78 ± 10%
PEG 3350	50.3 ± 10%	5.03 ± 10%
硫酸钠	5.7 ± 10%	0.57 ± 10%
碳酸氢钠	1.7 ± 10%	0.17 ± 10%
氯化钠	1.5 ± 10%	0.15 ± 10%
氯化钾	0.7 ± 10%	0.07 ± 10%
葡萄糖	40 ± 10%	4.0 ± 10%

[0078] 表2

组分	用于 700 mL 溶液的量 (g)	于 700 mL 水溶液中的浓度 (wt%)
氨甲环酸	7.5 ± 10%	1.1 ± 10%
PEG 3350	32.5 ± 10%	4.6 ± 10%
硫酸钠	4.0 ± 10%	0.57 ± 10%
碳酸氢钠	1.2 ± 10%	0.17 ± 10%
氯化钠	1.0 ± 10%	0.15 ± 10%
氯化钾	0.5 ± 10%	0.07 ± 10%
葡萄糖	28 ± 10%	4.0 ± 10%

[0080] 实施例2:用经由口服管饲施用的制剂进行的肠系膜上动脉阻断(SMAO)休克研究  
 [0081] SMAO模型用于评估包含PEG 3350的代表性组合物(代表性制剂1)和不含PEG 3350的比较性组合物(比较性制剂1)当通过口服管饲施用时在局部缺血条件下保持胃肠道结构完整性的能力。

[0082] 制剂制备

[0083] 用于制备制剂的材料及其来源显示于表3中。所用的所有材料是USP级。如表3所示,代表性制剂1包含氨甲环酸、电解质、PEG 3350和葡萄糖,且比较性制剂1包含氨甲环酸、电解质和葡萄糖。

[0084] 表3

组分	代表性制剂1	比较性制剂1	来源
氨甲环酸	0.043 g	0.043 g	Daiichi Sankyo
PEG 3350	0.287 g	0.0 g	OTC 临床级 Miralax
硫酸钠 (无水)	0.033 g	0.033 g	Sigma-Aldrich
碳酸氢钠	0.010 g	0.010 g	Sigma-Aldrich
氯化钠	0.009 g	0.009 g	Sigma-Aldrich
氯化钾	0.004 g	0.004 g	Sigma-Aldrich
葡萄糖	0.229 g	0.229 g	Sigma-Aldrich
水	3.629 g	3.629 g	注射用无菌水
总溶液	4.000 mL	4.000 mL	

[0085] [0086] 大鼠和膳食

[0087] 体重为360–400g的雄性WISTAR大鼠购自位于Wilmington, MA的Charles River Laboratories。使所有大鼠在整个研究期间维持2018 Teklad Global 18%蛋白质鼠膳食(Harlan, San Diego, CA, USA)和水。

[0088] 制剂施用

[0089] 在手术之前一晚从笼移除食物。大鼠可随意饮用水同时手术前一晚在家笼中。在施用制剂期间,限制大鼠并且通过口服管饲给予4mL代表性制剂1或比较性制剂1。在施用测试制剂之后,使大鼠返回其家笼且随意饮用水。在3小时时间后,使大鼠准备经历实验室诱导的休克。

[0090] 麻醉和术前准备

[0091] 将动物用氯胺酮/赛拉嗪(75/4mg/kg, I.M.)麻醉。如指示在响应于尾巴/脚趾夹痛之后,施用补充麻醉(氯胺酮/赛拉嗪10%初始剂量, I.M.)。在整个实验休克期间维持麻醉。

[0092] 将大鼠固定在仰卧位至温控(水循环加热泵)操作台。将动物在整个程序期间维持在37°C。

[0093] 所有手术程序使用败血性技术进行。使用无菌盖布、热灭菌仪器及手术服(手术衣、面罩及手套)。对腹部和左腹股沟上的手术位点剃毛并用聚维酮碘、然后用70%酒精清洗。

[0094] SMAO程序

[0095] 在麻醉后,将肠系膜上动脉定位并结扎(阻断)以预防血流至肠,并启动30分钟休克/灌注不足期。手术位点在整个SMA0休克期期间被润湿的无菌纱布覆盖。在30分钟的时间后,解开SMA0(阻断移除)。继续灌注2小时的时间,然后处死动物。

[0096] 尸检和组织学处理

[0097] 然后通过收短两端、用30规格针注射10%中性缓冲福尔马林溶液并贮藏肠于填充有10%中性缓冲福尔马林的罐中来收集肠。

[0098] 在于福尔马林中温育至少24小时后,切下约5cm×5cm回肠切片(小肠长度的约5/6)用于结构分析。将组织样品粘附至纸板托板并固定用于切片。15-20微米厚的肠横切面在Vibratome Series 3000切片系统上产生。将自由浮动切片在水中洗涤过夜以去除福尔马林。然后将切片用Alcian蓝(pH 2.5)(Diagnostic BioSystems,目录号KT 003)自由浮动染色并固定在载玻片上用于分析。

[0099] 组织分析

[0100] Leitz Wetzlar Dialux 20显微镜(Wetzlar,West Germany)和20X物镜用于对组织切片成像。静止组织图像用Spot Insight Gigabit Camera,型号35.2,Diagnostic Instruments, Inc. (Sterling Heights, Michigan)和包含的软件捕获。将图像保存为TIFF文件,没有使用压缩。将图像加载到Photoshop Elements 13并增强以锐化绒毛的轮廓。为了定量绒毛受损的程度,当满足以下标准的任一个时,将绒毛分类为受损的:

[0101] 1) 绒毛尖脱离或结构受损至绒毛的任何部分;或

[0102] 2) 从底部到绒毛尖,杯形细胞(正常染色蓝)实际上不存( $\leqslant$ 3个杯形细胞没有染色)

[0103] Photoshop Text工具用于将n(用于不受损)或d(用于受损)置于每个组织横切面的每个单独绒毛附近。当损伤的测定不确定时,绒毛被从分析中排除。这些不确定的绒毛少于5%经分析的总绒毛。显示鉴定方法的图像在图1中,其显示用肠制剂治疗的大鼠的小肠的横切面。健康绒毛用n标记而受损绒毛用d标记。

[0104] 结果

[0105] 测试了总共八只大鼠。四只通过口服管饲接受了代表性制剂1,而四只大鼠通过口服管饲接受了比较性制剂1。施用制剂和休克诱导之后绒毛的代表性显微照片显示于图2A和2B中。图2A显示了用代表性制剂1治疗的大鼠的小肠的横切面。图2A中的绒毛看起来健康且在结构上完整,因为整个长度的绒毛可见且完全覆盖在杯形细胞中。图2B显示了用比较性制剂1治疗的大鼠的小肠的横切面。图2B中的绒毛看起来结构受损,其绒毛尖缺失和有不规则杯形细胞染色。

[0106] 对在施用制剂和休克诱导后结构上完整的绒毛定量显示于表4和5及图3中。表4显示了各个大鼠数据以用于对结构完整绒毛定量。表5概述了在施用制剂和休克诱导后观察到的总完整绒毛和受损绒毛。图3显示了在施用制剂和休克诱导后每只大鼠的完整绒毛的平均百分比。92.6%的绒毛在所有接受代表性制剂1的大鼠中是完整的,而仅52.8%的绒毛在所有接受比较性制剂1的大鼠中是完整的。这些结果与由在表5中观察到的总绒毛计算的平均值一致。

[0107] 表4

	用代表性 制剂 1 治疗的大鼠	完整绒毛%	用比较性 制剂 1 治疗的大鼠	完整绒毛%
	大鼠#11	90.9%	大鼠#12	50.9%
[0108]	大鼠#13	90.2%	大鼠#15	48.9%
	大鼠#14	91.3%	大鼠#16	48.8%
	大鼠#18	97.9%	大鼠#17	62.5%
	平均值	92.6%	平均值	52.8%
	SEM (+/-)	1.8%	SEM (+/-)	3.3%

[0109] 表5

	用代表性制剂 1 治疗的大鼠	用比较性 制剂 1 治疗的大鼠
[0110]	完整绒毛数目	176
	受损绒毛数目	14
	总绒毛	190
	完整%	92.6%
		52.5%

[0111] 实施例3:用经由直接肠注射施用的制剂进行的SMA0休克研究

[0112] SMA0模型用于评估包含葡萄糖的代表性组合物(代表性制剂2)和不含葡萄糖的比较性组合物(比较性制剂2)当通过直接肠注射施用时在局部缺血条件下保持结构完整性的能力。

[0113] 制剂制备

[0114] 用于制备制剂的材料及其来源显示于表6中。所用的所有材料是USP级。如表6所示,代表性制剂2包含氨甲环酸、电解质、PEG 3350和葡萄糖,且比较性制剂2包含氨甲环酸、电解质和PEG 3350。

[0115] 表6

组分	代表性制剂 2	比较性制剂 2	来源
氨甲环酸	0.182 g	0.182 g	Daiichi Sankyo
PEG 3350	1.222 g	1.222 g	OTC 临床级 Miralax
硫酸钠 (无水)	0.138 g	0.138 g	Sigma-Aldrich
碳酸氢钠	0.041 g	0.041 g	Sigma-Aldrich
氯化钠	0.036 g	0.036 g	Sigma-Aldrich
氯化钾	0.017 g	0.017 g	Sigma-Aldrich
葡萄糖	0.971 g	0.0 g	Sigma-Aldrich
水	15.412 g	15.412 g	注射用无菌水
总溶液	17.000 mL	17.000 mL	

[0116] [0117] 大鼠和膳食

[0118] 体重为360–400g的雄性WISTAR大鼠购自位于Wilmington,MA的Charles River Laboratories。使所有大鼠在整个研究期间维持2018 Teklad Global 18%蛋白质鼠膳食(Harlan, San Diego, CA, USA) 和水。

[0119] 制剂施用

[0120] 在手术之前一晚从笼移除食物。大鼠可随意饮用水同时手术前一晚在家笼中。麻醉后,在腹部中线开切口以用于分离小肠。使用30规格针,向大鼠经由直接注射至肠内施用17mL代表性制剂2或比较性制剂2。制剂施用后,经由SMAO程序,使大鼠经受实验诱导的休克。

[0121] 麻醉和术前准备

[0122] 将动物用氯胺酮/赛拉嗪(75/4mg/kg, I.M.)麻醉。如指示在响应于尾巴/脚趾夹痛之后,施用补充麻醉(氯胺酮/赛拉嗪10%初始剂量, I.M.)。在整个实验休克期间维持麻醉。

[0123] 将大鼠固定在仰卧位至温控(水循环加热泵)操作台。将动物在整个程序期间维持在37°C。

[0124] 所有手术程序使用败血性技术进行。使用无菌盖布、热灭菌仪器及手术服(手术衣、面罩及手套)。对腹部和左腹股沟上的手术位点剃毛并用聚维酮碘、然后用70%酒精清洗。

[0125] SMAO程序

[0126] 为了启动模型,在麻醉后,将肠系膜上动脉定位并结扎(阻断)以预防血流至肠,并启动30分钟休克/灌注不足期。手术位点在整个SMAO休克期期间被润湿的无菌纱布覆盖。在30分钟的时间后,解开SMAO(阻断移除)。继续灌注2小时的时间,然后处死动物。

[0127] 尸检和组织学处理

[0128] 然后通过收短两端、用30规格针注射10%中性缓冲福尔马林溶液并贮藏肠于填充有10%中性缓冲福尔马林的罐中来收集肠。

[0129] 在于福尔马林中温育至少24小时后,切下约5cm×5cm回肠切片(小肠长度的约5/6)用于结构分析。将组织样品粘附至纸板托板并固定用于切片。15–20微米厚的肠横切面在Vibratome Series 3000切片系统上产生。将自由浮动切片在水中洗涤过夜以去除福尔马

林。然后将切片用Alcian蓝(pH 2.5) (Diagnostic BioSystems, 目录号KT 003) 自由浮动染色并固定在载玻片上用于分析。

[0130] 组织分析

[0131] Leitz Wetzlar Dialux 20显微镜(Wetzlar, West Germany) 和20X物镜用于对组织切片成像。静止组织图像用Spot Insight Gigabit Camera, 型号35.2, Diagnostic Instruments, Inc. (Sterling Heights, Michigan) 和包含的软件捕获。将图像保存为TIFF文件, 没有使用压缩。将图像加载到Photoshop Elements 13并增强以锐化绒毛的轮廓。为了定量绒毛受损的程度, 当满足以下标准的任一个时, 将绒毛分类为受损的:

[0132] 1) 绒毛尖脱离或结构受损至绒毛的任何部分; 或

[0133] 2) 从底部到绒毛尖, 杯形细胞(正常染色蓝) 实际上不存(<3个杯形细胞没有染色)

[0134] Photoshop Text工具用于将n(用于不受损) 或d(用于受损) 置于每个组织横切面的每个单独绒毛附近。当损伤的测定不确定时, 绒毛被从分析中排除。这些不确定的绒毛少于5%经分析的总绒毛。显示鉴定方法的图像在图1中, 其显示了用肠制剂治疗的大鼠的小肠的横切面。健康绒毛用n标记而受损绒毛用d标记。

[0135] 结果

[0136] 测试了总共八只大鼠。四只通过直接肠注射接受了代表性制剂2, 而四只大鼠通过直接肠注射接受了比较性制剂2。施用制剂和休克诱导之后绒毛的代表性显微照片显示于图4A和4B中。图4A显示了用代表性制剂2治疗的大鼠的小肠的横切面。图4A中的绒毛看起来健康且在结构上完整, 因为整个长度的绒毛可见且完全覆盖在杯形细胞中。图4B显示了用比较性制剂2治疗的大鼠的小肠的横切面。图4B中的绒毛看起来结构受损, 其绒毛尖缺失和有不规则杯形细胞染色。

[0137] 对在施用制剂和休克诱导后结构上完整的绒毛定量显示于表7和8及图5中。表7显示了各个大鼠数据以用于对结构完整绒毛定量。表8概述了在施用制剂和休克诱导后观察到的总完整绒毛和受损绒毛。图5显示了在施用制剂和休克诱导后每只大鼠的完整绒毛的平均百分比。83.4%的绒毛在所有接受代表性制剂2的大鼠中是完整的, 而仅51.3%的绒毛在所有接受比较性制剂2的大鼠中是完整的。这些结果与由在表8中观察到的总绒毛计算的平均值一致。

[0138] 表7

[0139]	用代表性 制剂2治疗的大鼠	完整绒毛 %	用比较性 制剂2治疗的大 鼠	完整绒毛%
[0140]	大鼠#1	85.3%	大鼠#2	46.3%
	大鼠#4	88.2%	大鼠#3	54.1%
	大鼠#6	76.0%	大鼠#5	51.3%
	大鼠#8	84.2%	大鼠#7	53.7%
	平均值	83.4%	平均值	51.3%
	SEM (+/-)	2.6%	SEM (+/-)	1.8%

[0141] 表8

	用代表性制剂 2 治疗的大鼠	用比较性 制剂 2 治疗的大鼠
[0142]	完整绒毛数目	110
	受损绒毛数目	21
	总绒毛	131
	完整%	84.0%
		51.0%

[0143] 实施例4:用经由直接胃注射施用的制剂进行的出血性休克研究

[0144] 出血性休克模型用于评估包含PEG 3350的代表性组合物(代表性制剂3)和不含PEG 3350的比较性组合物(比较性制剂3)当通过直接胃注射施用时在出血性条件下保持胃肠道结构完整性的能力。

[0145] 制剂制备

[0146] 用于制备制剂的材料及其来源显示于表9中。所用的所有材料是USP级。如表9所示,代表性制剂3包含氨甲环酸、电解质、PEG 3350和葡萄糖,且比较性制剂3包含氨甲环酸、电解质和葡萄糖。

[0147] 表9

组分	代表性 制剂 3	比较性 制剂 3	来源
[0148]	氨甲环酸	0.043 g	Daiichi Sankyo
	PEG 3350	0.287 g	OTC 临床级 Miralax
	硫酸钠 (无水)	0.033 g	Sigma-Aldrich
	碳酸氢钠	0.010 g	Sigma-Aldrich
	氯化钠	0.009 g	Sigma-Aldrich
	氯化钾	0.004 g	Sigma-Aldrich
[0149]	葡萄糖	0.229 g	Sigma-Aldrich
	水	3.629 g	注射用无菌水
	总溶液	4.000 mL	

[0150] 大鼠和膳食

[0151] 体重为320-400g的雄性WISTAR大鼠购自位于Wilmington,MA的Charles River Laboratories。使所有大鼠在整个研究期间随意维持Charles River Laboratories饲喂和提供的水。

[0152] 制剂施用

[0153] 在手术之前一晚从笼移除食物。在放置导管后,在腹部弄一个小皮肤切口以分离胃。在经由出血性休克程序进行实验室诱导的休克后的稳定之后,向大鼠经由直接注射至胃中部内施用4mL代表性制剂3或比较性制剂3。

[0154] 麻醉和术前准备

[0155] 将动物用氯胺酮(75mg/kg,I.M.)麻醉。在整个实验休克期间维持麻醉。

[0156] 将大鼠固定在仰卧位至温控(水循环加热泵)操作台。将动物在整个程序期间维持在37°C。在整个程序期间监测生命体征(全身血压或呼吸率、体温)。

[0157] 所有手术程序使用败血性技术进行。使用无菌盖布、热灭菌仪器及手术服(手术衣、面罩及手套)。对腹部和左腹股沟上的手术位点剃毛并用聚维酮碘、然后用70%酒精清洗。

[0158] 出血性休克程序

[0159] 为了启动模型,将大鼠用氯胺酮(75mg/kg,I.M.)麻醉。将腹部和腹股沟区域剃毛并用醇消毒。向右股动脉插管。手术位点在整个出血性休克期期间经润湿的无菌纱布覆盖。出血性休克通过降低血压(基于6%体重,约40%的全血量)以获得持续2小时时间的35mmHg(47.58cm H<sub>2</sub>O)的血压引发。简而言之,将每只大鼠用最小浓度的肝素钠(0.5USP单位/ml的血量,估计为6%体重)肝素化以预防该程序期间的血凝固。右股动脉与10cc注射器连接。约6ml血液经约5-10分钟的时间从股动脉抽出。然后将注射器置于高于大鼠身体水平的47.58cm处。注射器用作血液储器,其能自动调控血压为47.58cm H<sub>2</sub>O(35mm Hg)。如果血压高于47.58cm H<sub>2</sub>O,则血液流动至血液储器内。如果血压低于47.58cm H<sub>2</sub>O,则血液储器的血液被输注至血流循环内。一旦平均动脉压(MAP)稳定,就将代表性制剂3或比较性制剂3注射至胃中部内。

[0160] 尸检和组织学处理

[0161] 然后通过收短两端、用30规格针注射10%中性缓冲福尔马林溶液并贮藏肠于填充有10%中性缓冲福尔马林的罐中来收集肠。

[0162] 在于福尔马林中温育至少24小时后,切下约5cm×5cm回肠切片(小肠长度的约5/6)用于结构分析。将组织样品粘附至纸板托板并固定用于切片。15-20微米厚的肠横切面在Vibratome Series 3000切片系统上产生。将自由浮动切片在水中洗涤过夜以去除福尔马林。然后将切片用Alcian蓝(pH 2.5)(Diagnostic BioSystems,目录号KT 003)自由浮动染色并固定在载玻片上用于分析。

[0163] 组织分析

[0164] Leitz Wetzlar Dialux 20显微镜(Wetzlar,West Germany)和20X物镜用于对组织切片成像。静止组织图像用Spot Insight Gigabit Camera,型号35.2,Diagnostic Instruments, Inc. (Sterling Heights, Michigan)和包含的软件捕获。将图像保存为TIFF文件,没有使用压缩。将图像加载到Photoshop Elements 13并增强以锐化绒毛的轮廓。为了定量绒毛受损的程度,当满足以下标准的任一个时,将绒毛分类为受损的:

[0165] 1) 绒毛尖脱离或结构受损至绒毛的任何部分;或

[0166] 2) 从底部到绒毛尖,杯形细胞(正常染色蓝)实际上不存(≤3个杯形细胞没有染色)

[0167] Photoshop Text工具用于将n(用于不受损)或d(用于受损)置于每个组织横切面的每个单独绒毛附近。当损伤的测定不确定时,绒毛被从分析中排除。这些不确定的绒毛少于5%经分析的总绒毛。显示鉴定方法的图像在图1中,其显示了用肠制剂治疗的大鼠的小肠的横切面。健康绒毛用n标记而受损绒毛用d标记。

[0168] 结果

[0169] 测试了总共八只大鼠。四只通过直接胃注射接受了代表性制剂3,而四只大鼠通过

直接胃注射接受了比较性制剂3。施用制剂和休克诱导之后绒毛的代表性显微照片显示于图6A和6B中。图6A显示了用代表性制剂3治疗的大鼠的小肠的横切面。图6A中的绒毛看起来健康且在结构上完整,因为整个长度的绒毛可见且完全覆盖在杯形细胞中。图6B显示了用比较性制剂3治疗的大鼠的小肠的横切面。图6B中的绒毛看起来结构受损。

[0170] 对在施用制剂和休克诱导后结构上完整的绒毛定量显示于表10和11及图7中。表10显示了各个大鼠数据以用于对结构完整绒毛定量。表11概述了在施用制剂和休克诱导后观察到的总完整绒毛和受损绒毛。图7显示了在施用制剂和休克诱导后每只大鼠的完整绒毛的平均百分比。88.8%的绒毛在所有接受代表性制剂3的大鼠中是完整的,而仅64.1%的绒毛在所有接受比较性制剂3的大鼠中是完整的。这些结果与由在表11中观察到的总绒毛计算的平均值一致。

[0171] 表10

	用代表性 制剂3治疗的大鼠	完整绒毛%	用比较性 制剂3治疗的大鼠	完整绒毛%
[0172]	大鼠#701	90.7%	大鼠#802	65.6%
	大鼠#704	83.3%	大鼠#805	66.7%
	大鼠#705	91.1%	大鼠#806	62.7%
	大鼠#706	90.0%	大鼠#807	61.5%
	平均值	88.8%	平均值	64.1%
	SEM (+/-)	1.8%	SEM (+/-)	1.2%

[0173] 表11

	用代表性制剂 3治疗的大鼠	用比较性制剂 3治疗的大鼠
完整绒毛数目	171	105
受损绒毛数目	23	59
总绒毛	194	164
完整%	88.1%	64.0%

[0174] 实施例5:治疗败血性休克的临床研究

[0175] 主要目标

[0176] 这是败血性休克患者多中心随机双盲平行安慰剂对照的2期临床研究以确定与安慰剂相比到第28天肠施用包含氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质的制剂在不进行心血管、肺或肾替换疗法或者肾替换疗法的情况下是否增加存活天数。

[0177] 次要目标

[0178] 本研究的次要目标是评估在败血性休克患者中实验组合物的安全性和耐受性。

[0179] 资格

[0180] 1. 首发记录或疑似的腹膜/腹部、软组织或社区获得性肺来源的败血症。

[0181] 2. 必需具有需要血管加压药的败血性休克,尽管对于SBP≤90mmHg或MAP≤65mmHg有30mL/kg类晶体或胶质等效物的足够体液复苏(即尽管有足够的体液复苏,必需不能维持足够的血压)。

[0184] 3. 年龄为18至75岁

[0185] 研究设计

[0186] 本研究由四个时期组成：

[0187] ●筛选：当患者已有记录或疑似的腹膜/腹部、软组织、血液或社区获得性肺来源的败血症且尽管有静脉内体液复苏但不能够维持足够的血压（在无血管加压药支持下，BP，收缩BP[SBP] > 90mmHg或平均动脉压[MAP] > 65）时，该时期开始。肠研究药物施用必需在随机化的4小时内和在休克发作后不超过24小时开始。

[0188] • 干预：该时期以首次施用测试制剂或安慰剂开始，且在整个治疗持续时间期间继续，多达8天待发患者拒绝服用研究药物、从医院逃离或死亡。没有食品或流体限制。然而，在募集后前48小时期间，鼓励医师延缓肠道营养。如果患者从ICU移出且仍然在医院，则研究药物施用应持续直至已经施用8个剂量。

[0189] • 干预后：该时期在研究药物施用完成后开始，且持续直至研究第28天或直至患者出院（如果在第28天前）。如果患者在研究第28天之前已经出院，则现场工作人员将联系患者或代理人、监护工、家庭成员、医师或健康护理机构以获得患者存活状态、器官支持和功能结果评估。

[0190] • 随访：现场工作人员将联系患者、代理人、监护工、家庭成员或患者的其它健康护理提供者以确定第90天存活状态。

[0191] 所有随机化患者将被以1:1的比率分到两个处理臂，这两个组通过筛选期期间的最高总SOFA得分分组（在随机化时间时已知）；然后通过第一和随后乳酸测量值之间的血清乳酸的百分比变化（间隔至少4小时以用于对随机化定量）分组。

[0192] 总共募集了250名患者。表2中显示的700mL水溶液制剂口服或者经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用给实验臂组内的患者。本研究的安慰剂臂内的患者口服或者经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管接受700mL不包含氨甲环酸的安慰剂溶液。每日治疗持续施用或间断地分布在8至24小时时间内。每24小时施用700mL实验品或安慰剂。在研究第1-8天每日施用治疗，除非死亡或出院。根据研究第1天起始施用（输注）开始时间，最终施用延期到研究第9天。

[0193] 功效终点

[0194] 主要功效终点是到第28天在无心血管、肾或肺器官支持下的存活天数。如果通过使用以下需要器官支持，则患者被分类为具有器官支持：

[0195] • 机械通风；

[0196] • 血管加压药以维持适当的BP，或

[0197] • 肾替换疗法。

[0198] 次要功效终点是死亡率：将记录所有在研究第90天或之前已经死亡的患者的死亡率。将评价7-天、28-天和90-天死亡率和存活率。

[0199] 结果

[0200] 表2中显示的水溶液制剂是安全的且被实验臂中的患者良好耐受。实验臂中的患者与安慰剂臂中的患者相比展现了到研究的第28天在无心血管、肾或肺支持的情况下天数增加。实验臂中的患者与安慰剂臂中的患者的死亡率相比展现了研究第90天的死亡率降低。

[0201] 实施例6:在心血管手术后休克和多器官功能障碍治疗的临床研究

[0202] 主要目标

[0203] 这是多中心随机双盲平行安慰剂对照的2期临床研究以确定与安慰剂相比到第14天在高风险心血管手术之前肠施用包含氨甲环酸、PEG、葡萄糖及一种或多种电解质的制剂在无心血管、肾或肺功能障碍的情况下是否增加存活天数。

[0204] 研究设计

[0205] 所有高风险心血管手术随机化患者将被以1:1的比率分成2个治疗组,这两个组通过以下分组:

[0206] • 年龄(≤64或≥65岁);

[0207] • STS心脏评分,和

[0208] • 程序。

[0209] 本研究由四个时期组成:

[0210] • 筛选和随机化(不超过4周):在心血管手术之前。

[0211] • 干预:将开始通过在手术之前(第0天)首次肠施用研究药物6-12小时开始。治疗应持续最少7天(待发患者拒绝服用研究药物、从医院逃离或死亡)。在一些情况下,具有持续器官功能障碍的患者继续保持研究药物多达10天,只要器官功能障碍持续。

[0212] • 住院期间干预后:将在研究药物施用终止(第8天)之后开始,并且将持续直至第14天或直至患者出院。

[0213] • 随访:患者将在第28天通过电话联系以评估功能结果。

[0214] 总共募集了100名患者。表2中显示的700mL水溶液制剂或不包含氨甲环酸的安慰剂在第0-7天口服或者经由鼻胃、口胃、鼻空肠、口空肠、鼻十二指肠或经皮内镜胃造口管或导管施用给患者。如果患者持续表现出器官功能障碍,则医师将继续治疗,在一些情况下最多10天。患者、研究人员、进行评估的人及数据分析师从随机化时直至数据库加锁仍对治疗的身份不知情。

[0215] 功效终点

[0216] 主要功效终点是到第14天在无心血管、肾或肺器官支持下的存活天数。如果通过使用以下提供器官支持,则患者被分类为需要器官支持:

[0217] • 机械通风;

[0218] • 血管加压药以维持适当的BP;或

[0219] • 肾替换疗法(血液透析、腹膜透析或持续的静脉血液滤过)。

[0220] 次要功效终点是死亡率:将记录所有在研究第28天和第90天或之前已经死亡的患者的死亡率。将评价28-天和90-天死亡率和存活率。

[0221] 结果

[0222] 表2中显示的水溶液制剂是安全的且被实验臂中的患者良好耐受。实验臂中的患者展现了与安慰剂相比到第14天在无心血管、肾或肺功能障碍的情况下存活天数增加。实验臂中的患者展现了与安慰剂臂中的患者的死亡率相比在研究第90天死亡率降低。

[0223] 尽管本文已显示和描述了本发明的优选的实施方案,本领域技术人员将显而易见的是此类实施方案仅通过举例提供。本领域技术人员将在不背离本发明的情况下进行数值变化、修改和替换。应理解本文所述的本发明的实施方案的各种变型用于实施本发明。应理

解以下权利要求限定了本发明的范围，并且在这些权利要求及其等效物的范围内的方法和结构也由此涵盖。

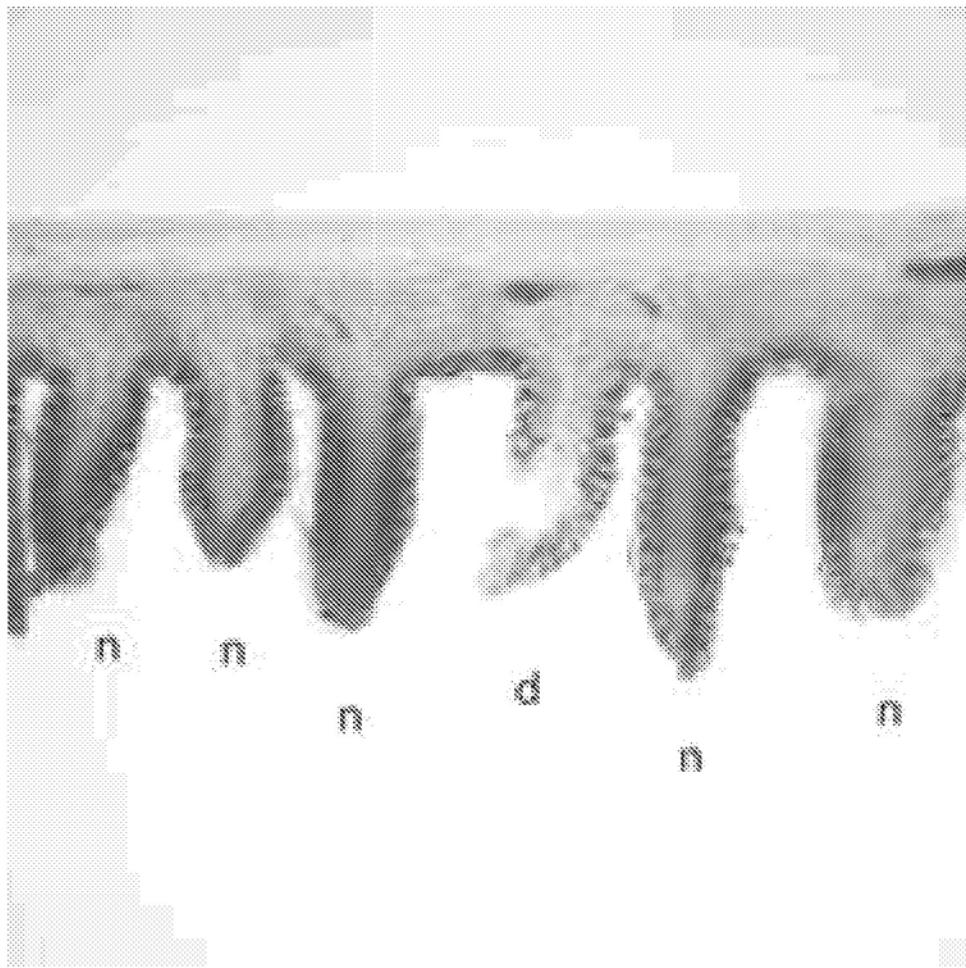


图 1

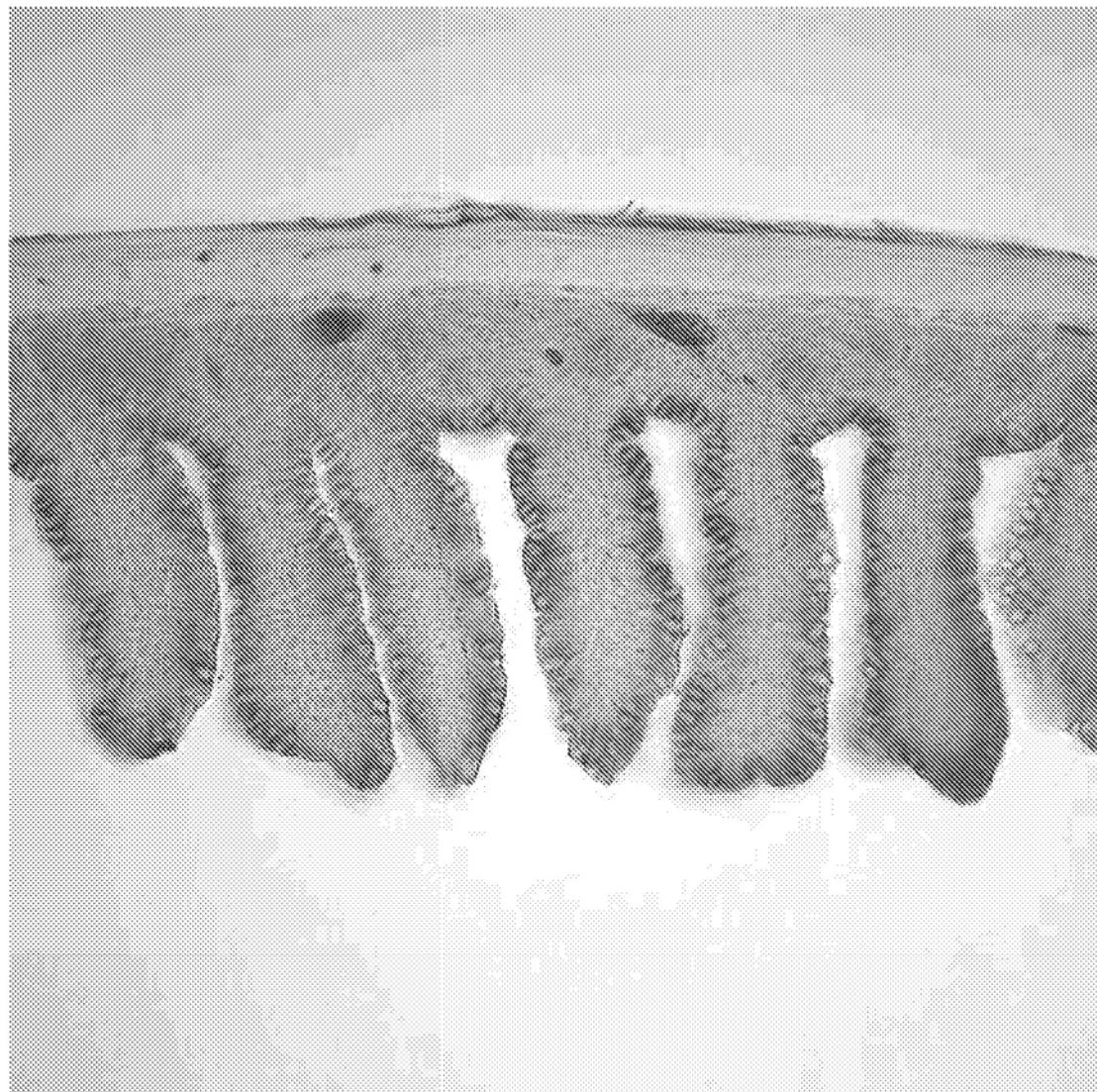


图 2A

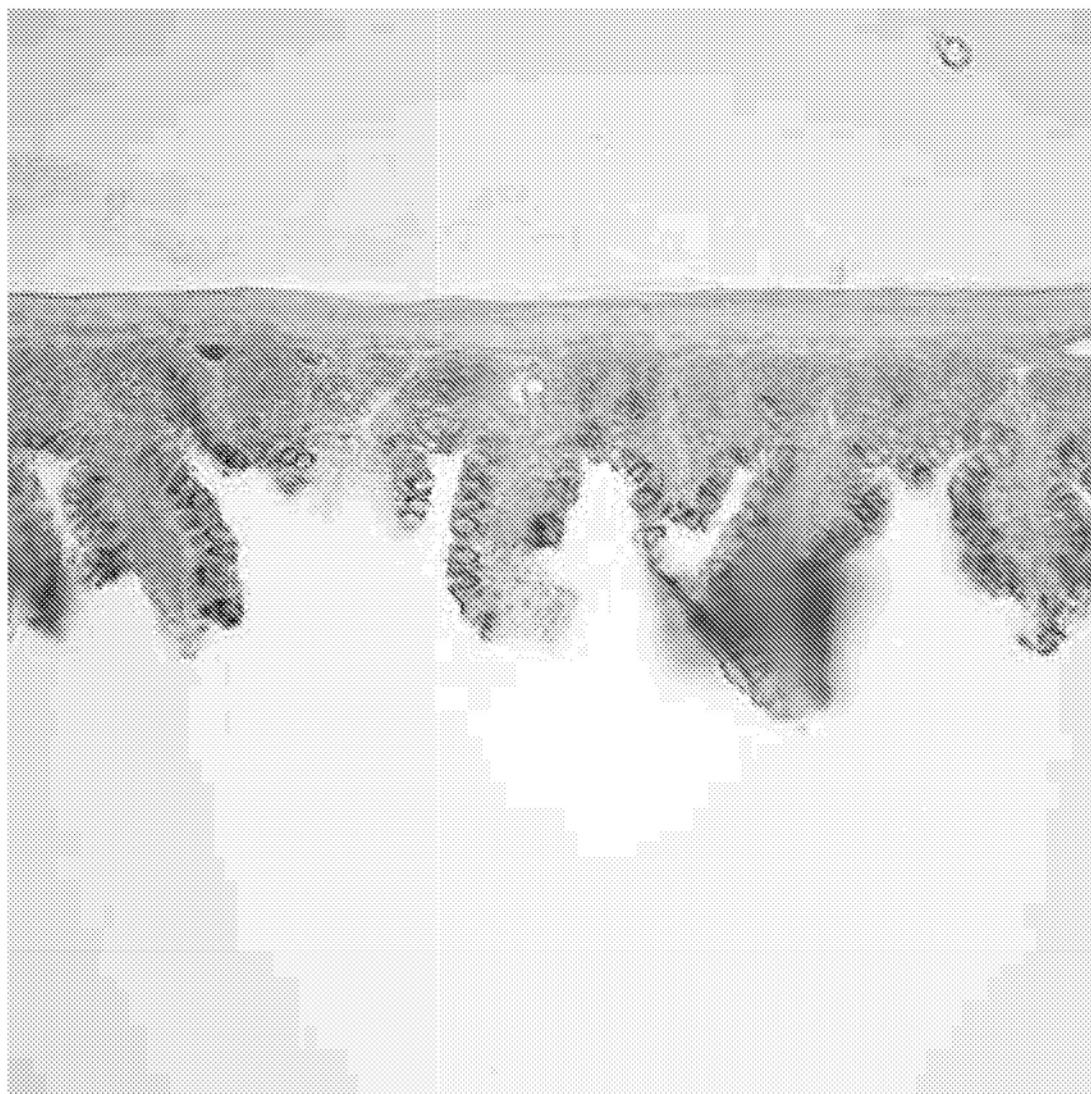


图 2B

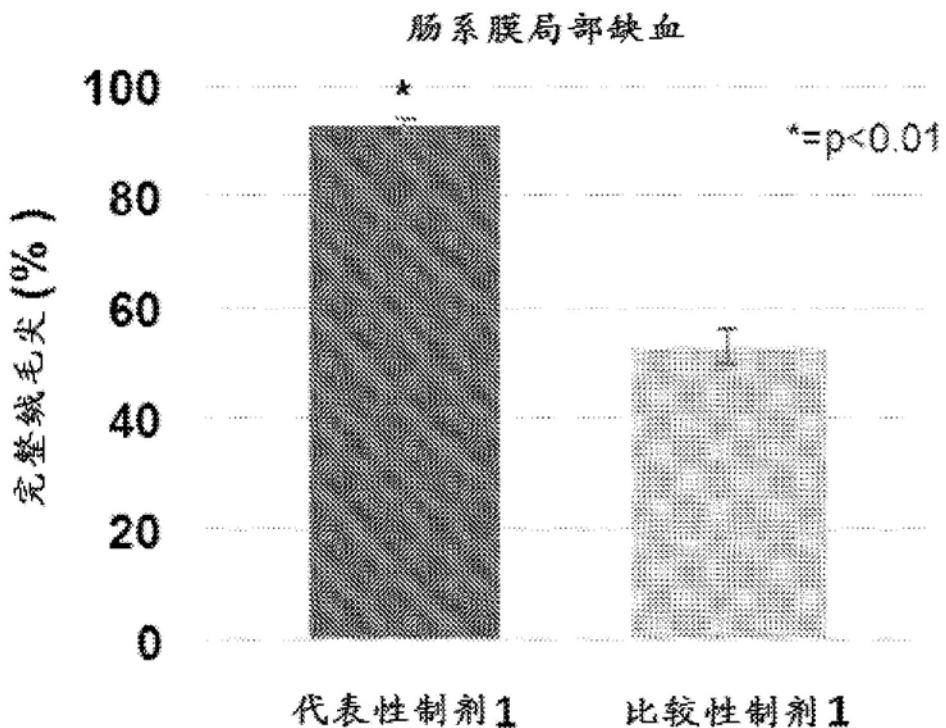


图 3



图 4A

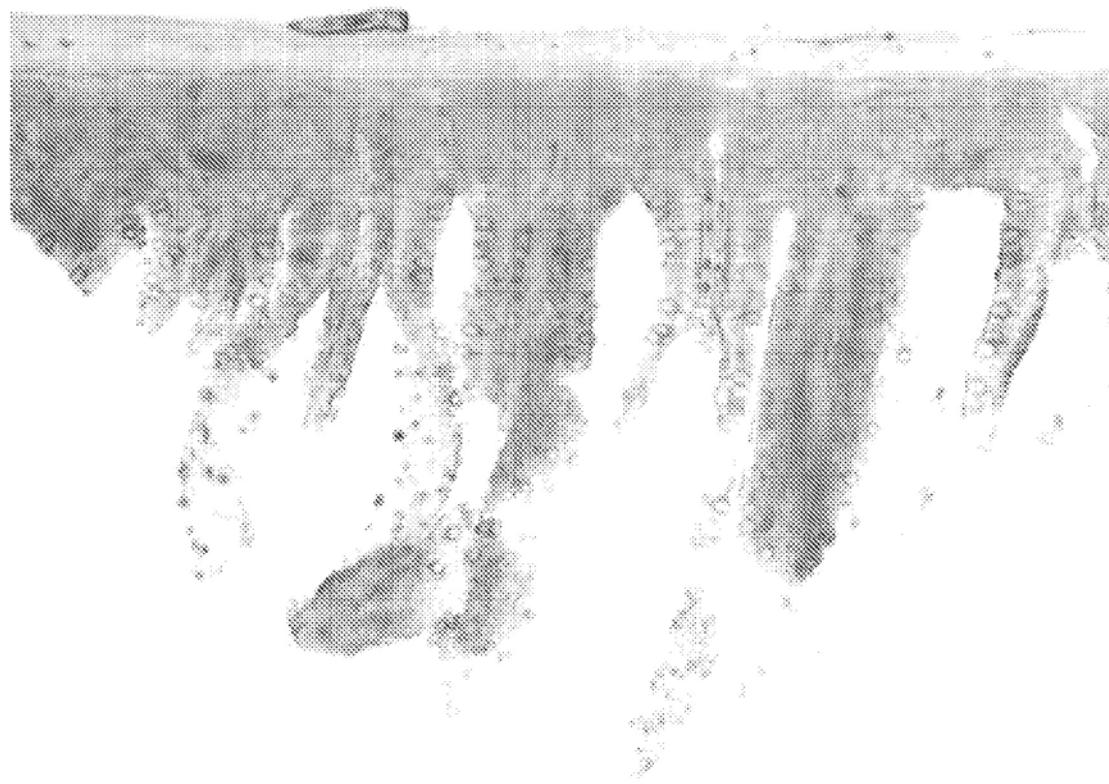


图 4B

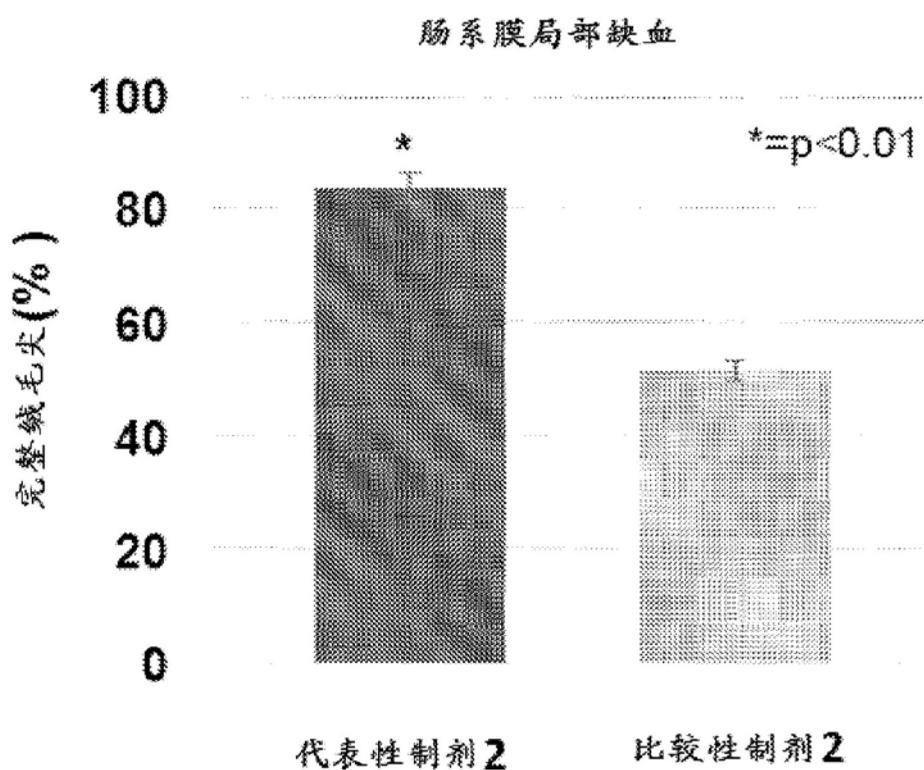


图 5

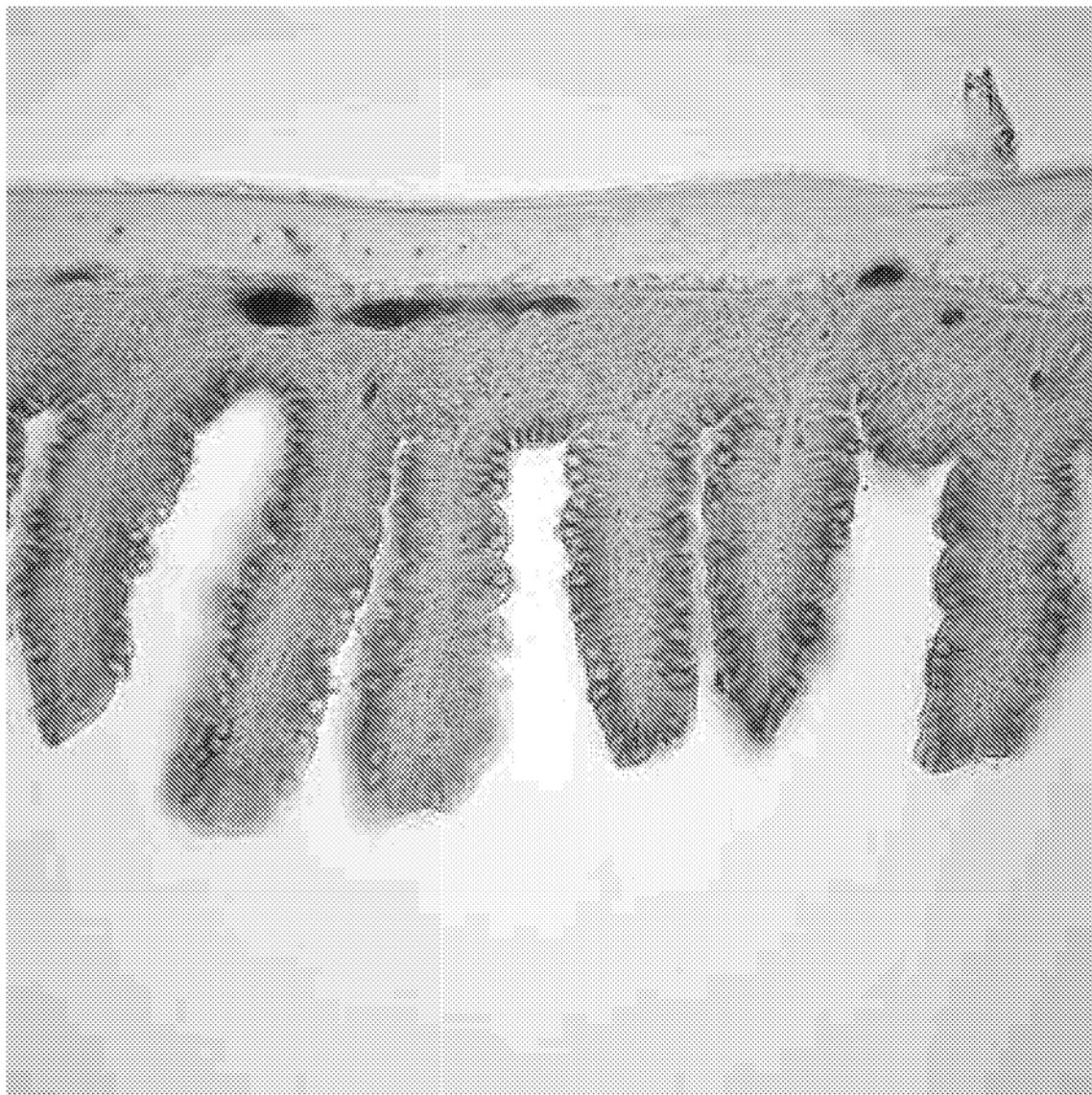


图 6A

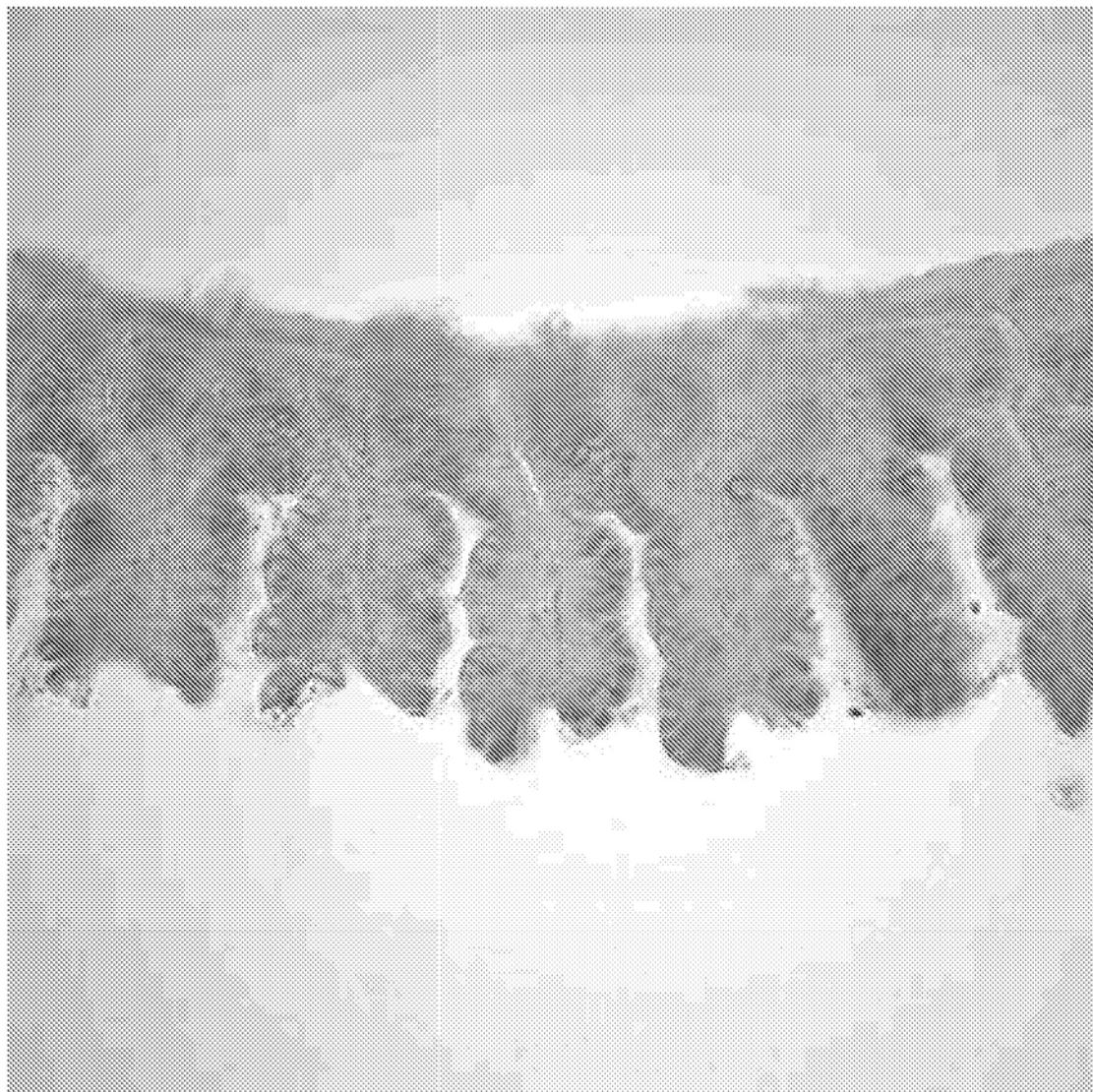


图 6B

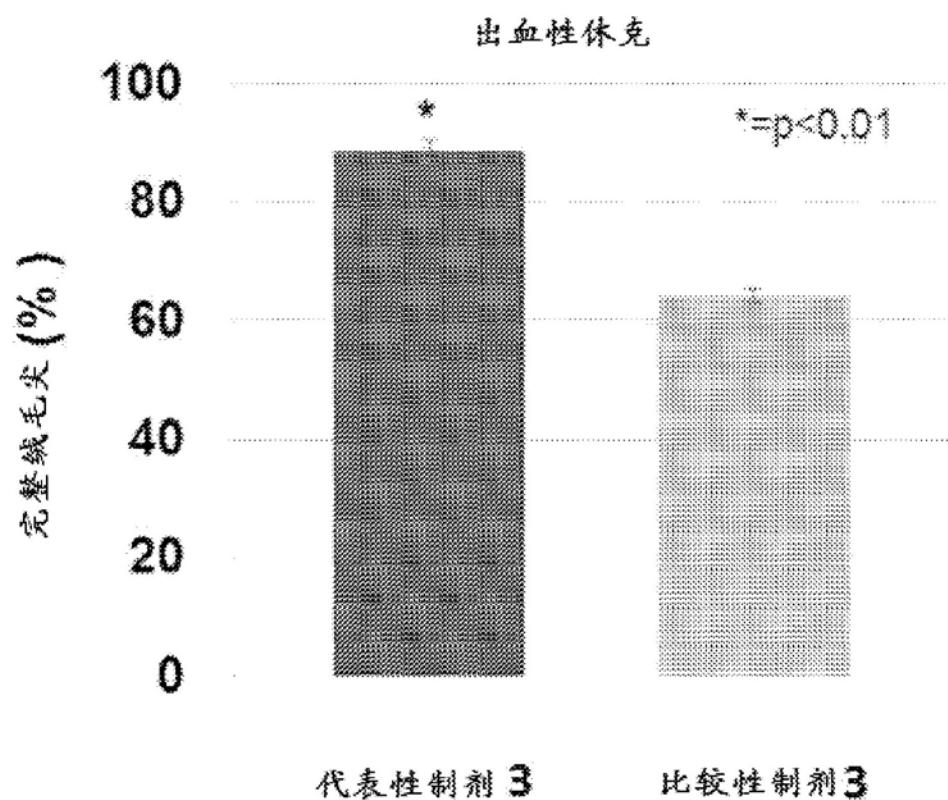


图 7