



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112469422 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(21) 申请号 201980049776.3

(22) 申请日 2019.06.07

(30) 优先权数据

62/682,574 2018.06.08 US

62/730,927 2018.09.13 US

62/730,945 2018.09.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/036154 2019.06.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/237065 EN 2019.12.12

(71) 申请人 法拉第制药公司

地址 美国华盛顿州

申请人 弗雷德哈钦森癌症研究中心

(72) 发明人 史蒂芬·A·希尔 马克·B·罗思

约翰·W·兰斯顿

迈克尔·L·莫里森 岩田明子

迈克尔·安德鲁·因斯科

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61K 33/18 (2006.01)

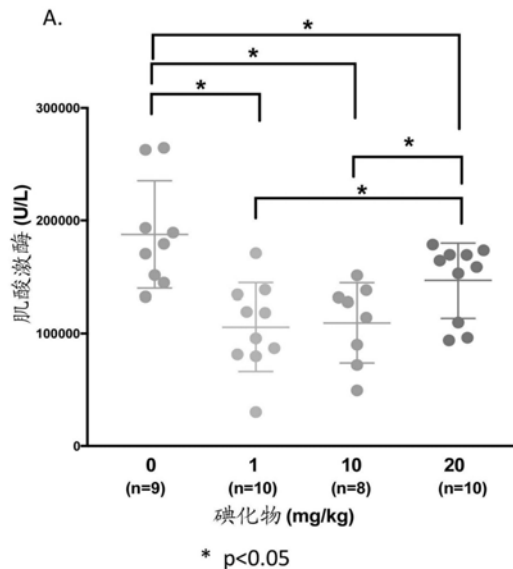
权利要求书2页 说明书34页 附图10页

(54) 发明名称

卤素化合物用于治疗 and 预防组织损伤和重症护理后综合征的用途

(57) 摘要

本发明涉及卤素化合物(包括碘化物)用于治疗 and 预防重症护理后综合征和由损伤或疾病引起的骨骼肌组织伤害的用途。



1. 用于治疗有需要的个体中由原发性损伤或原发性疾病引起的继发性损伤或继发性组织伤害、降低所述继发性损伤或继发性组织伤害的严重性、或预防所述继发性损伤或继发性组织伤害的方法,包括向所述个体提供有效量的碘化物。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述继发性损伤或继发性组织伤害是重症护理后综合征(PICS)。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述继发性损伤或继发性组织伤害是组织伤害。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述碘化物是碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙、碘化银、碘化镁、碘化锌或碘化锂。

5. 如权利要求4所述的方法,其中所述碘化物是碘化钠。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中以一定的量向所述个体提供所述碘化物,所述量足以将所述卤素化合物的血液浓度增加至少五倍、至少十倍、至少50倍、至少100倍、至少500倍、至少1000倍、至少10,000倍或至少100,000倍并持续至少一些时间。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述碘化物存在于包含所述卤素化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的稳定液体药物组合物中。

8. 如权利要求7所述的方法,其中在室温下储存时,所述组合物中的至少90%的所述卤化物以还原形式存在至少一小时、至少一周、至少一个月或至少六个月。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中包含所述碘化物的所述组合物包含还原剂、张度剂、稳定剂、表面活性剂、冻干保护剂、多元醇、抗氧化剂或防腐剂中的一种或多种。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述碘化物在所述原发性损伤或疾病之前、期间或之后提供至所述个体。

11. 如权利要求10所述的方法,用于治疗由所述原发性损伤或原发性疾病引起的远程组织伤害、降低所述远程组织伤害的严重性、或预防所述远程组织伤害,其中所述组织是肌肉组织,任选地是心肌组织、骨骼肌组织或平滑肌组织。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述原发性损伤或原发性疾病是局部创伤。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述局部创伤是钝力创伤、手术、烧伤、缺血性损伤、缺血性再灌注损伤、创伤性脑损伤、中风或放射损伤。

14. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述原发性损伤或原发性疾病是感染,任选地是病毒感染、真菌感染或细菌感染。

15. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述原发性损伤或原发性疾病是局部炎症病况,任选地是胃炎、胰腺炎、坏死性肠结肠炎或结肠炎。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述原发性损伤或原发性疾病已经在所述个体中导致全身性炎症反应综合征(SIRS)或脓毒症。

17. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述原发性损伤或原发性疾病是慢性疾病的急性发作,所述慢性疾病任选地是慢性阻塞性肺病(COPD),心力衰竭(任选地左侧、右侧、收缩性、舒张性或充血性心力衰竭),尿毒症,肾病,肝病,胰腺炎,胃炎,或者细菌、病毒或真菌感染。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述原发性损伤或原发性疾病存在于所述个体的与所述继发性损伤或远程组织伤害不同的区域内,任选地存在于不同的器官、

组织或肢体内。

19. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,用于治疗所述个体中的PICS、降低所述PICS的严重性、或预防所述PICS,其中所述碘化物在医疗程序或危重护理之前、期间或之后提供至所述个体。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述治疗抑制所述个体中的一种或多种认知损害的发作、降低所述一种或多种认知损害的严重性、或改善所述一种或多种认知损害,其中所述一种或多种认知损害任选地选自:执行功能、记忆力、注意力、心理处理速度和问题解决方面的缺陷。

21. 如权利要求19所述的方法,其中所述治疗抑制所述个体中的一种或多种心理损害的发作、降低所述一种或多种心理损害的严重性、或改善所述一种或多种心理损害,其中所述一种或多种心理损害任选地选自:抑郁症、焦虑症和创伤后应激障碍形式的精神病。

22. 如权利要求19所述的方法,其中所述治疗抑制所述个体中的一种或多种身体损害的发作、降低所述一种或多种身体损害的严重性、或改善所述一种或多种身体损害,其中所述一种或多种身体损害任选地选自:重症护理病房(ICU)-获得性神经肌肉无力,任选地危重病多发性神经病(CIP)、危重病肌病(CIM)、长期神经肌肉阻断、长期机械通气、废用性萎缩、长期不动、差的活动性、复发性跌倒、四肢瘫痪和四肢麻痹的形式。

23. 如权利要求19所述的方法,其中所述治疗治疗或预防代谢性酸中毒、糖尿病性酸中毒、高氯血酸中毒、乳酸酸中毒或肾小管酸中毒。

24. 如权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述碘化物经口服或肠胃外提供至所述个体。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述碘化物以单次剂量提供至所述个体,任选地在医疗程序或危重护理之前。

26. 如权利要求1至24中任一项所述的方法,其中将多个剂量的所述碘化物提供至所述个体。

27. 如权利要求25或26所述的方法,其中剂量包括小于或等于约10mg/kg的所述碘化物,任选地约1.0mg/kg或约2.0mg/kg的所述碘化物。

28. 如权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述碘化物以连续输注提供至所述个体,任选地在所述原发性损伤或原发性疾病之前和/或期间和/或之后。

29. 如权利要求28所述的方法,其中将小于约100mg/kg的碘化物提供至所述个体。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述方法增强所述个体在所述原发性损伤或原发性疾病后的生存能力。

31. 如权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述方法导致所述个体的肌肉组织或血浆中的一种或多种细胞因子的水平降低。

32. 如权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种细胞因子包括IL-6、IL-10、KC或MIP-2。

33. 如权利要求32所述的方法,其中IL-6、IL-10、KC或MIP-2中的一种或多种在所述个体的肌肉组织中显著降低。

34. 如权利要求32所述的方法,其中IL-6在所述个体的血浆中显著降低。

卤素化合物用于治疗 and 预防组织损伤和重症护理后综合征的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年6月8日提交的第62/682,574号美国临时申请;2018年9月13日提交的第62/730,927号美国临时申请;以及2018年9月13日提交的第62/730,945号美国临时申请的优先权,其全部通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本公开内容涉及包含卤素化合物的组合物(包括包含还原形式的卤素化合物(例如卤化物)的那些),以及使用卤素化合物(例如,碘化物)来治疗或预防损伤或感染后的组织伤害以及治疗或预防重症护理后综合征(PICS)和相关病症的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 损伤、疾患和疾病、以及甚至医学治疗均可以导致不希望的继发性损伤或副作用,其可以在初始侵害(即,原发性损伤)后数小时或数周内发生。继发性损伤和副作用可以由在原发性损伤期间或之后发生的各种生物学过程引起,例如,出血、水肿、缺血、再灌注、炎症和免疫反应。继发性损伤和副作用可以发生在个体的不同区域或位置,包括但不限于脑和神经系统、骨骼肌组织和心肌组织。继发性损伤和副作用可以发生在个体的与原发性侵害相同或不同的区域或位置。例如,对肢体的原发性损伤可以导致心脏中的继发性肌肉组织伤害。

[0006] 重症护理药物的现代进展提高了危重疾患患者的存活率。然而,由这种增长的患者群体施加的相关健康护理负担已经使危重疾患的存活变成了一个重大的医学问题。随着危重疾患和重症护理的存活增加,对存活者中常见的特定健康和生活方式相关问题的认知和意识也日益增长。重症护理后综合征(PICS)描述了患者在危重疾患和重症护理存活下来之后出院后仍然存在的健康问题的集合。

[0007] 旨在避免与重症护理相关的触发和危险因素的临床试验已经显示出一些益处,但目前没有用于治疗或预防PICS的护理或FDA批准的治疗干预的标准。考虑到PICS的发病率、持久性和潜在的严重性,存在对用于PICS的新的治疗的需求。

[0008] 此外,在身体的一个区域内发生的原发性损伤或疾病可能导致对位于身体的不同区域中的组织的伤害。因此,本领域存在对于降低在远离初始疾病或损伤部位的部位处发生的组织伤害的严重性的组合物和方法的需求。

[0009] 发明概述

[0010] 本公开内容提供了用于治疗或预防由原发性损伤或疾病引起的继发性损伤(例如PICS或肌肉组织(例如,骨骼肌组织)伤害)的组合物和方法,并且所述继发性损伤至少部分位于远离所述原发性损伤或疾病的部位。

[0011] 在一个方面,本公开内容提供了用于治疗有需要的个体中的PICS、降低PICS的严重性、或预防PICS的方法,所述方法包括向所述个体提供卤素化合物,例如碘化物,例如NaI。卤素化合物可以存在于包含卤素化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合

物中,例如药物组合物。在本发明的任何方法的具体实施方案中,PICS或相关病症包括危重疾患存活下来的患者在重症护理期间和/或出院之后表现出的新的或恶化的身体、认知和精神损害的症状。

[0012] 在具体实施方案中,本公开内容提供了治疗有需要的个体中的PICS的任何认知、心理或身体损害,降低PICS的任何认知、心理或身体损害的严重性,或预防PICS的任何认知、心理或身体损害的方法,所述方法包括在接受重症护理之前和/或同时,和/或在接受重症护理之后,向所述个体提供卤素化合物,例如NaI。在具体实施方案中,有需要的个体可以被诊断患有以下中的一种或多种的症状、表现出以下中的一种或多种的症状、或者以其它方式与以下中的一种或多种相关或以以下中的一种或多种为特征:疼痛、激动、混乱、ICU谵妄、在ICU中长期停留、长期不动、皮质类固醇治疗、用神经肌肉阻断剂(NMBA)治疗、营养不良、老年、急性脑功能障碍、缺氧、低氧血症、创伤、低血压、葡萄糖失调、胰岛素抵抗、低血糖症、高血糖症、需要长期机械通气的呼吸衰竭、全身性炎症反应综合征(SIRS)、严重脓毒症、肾替代治疗的使用、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、先前认知损害、多器官功能障碍综合征(MODS)和多器官衰竭(MOF)。

[0013] 在某些实施方案中,实践本文公开的方法以预防在接受重症护理期间或之后个体中可能首先发生或恶化的PICS的任何认知、心理或身体损害,或降低其严重性或持续时间。在具体实施方案中,损害选自以下中的一种或多种:疼痛、激动、混乱、ICU谵妄、在ICU中长期停留、长期不动、皮质类固醇治疗、用神经肌肉阻断剂(NMBA)治疗、营养不良、老年、急性脑功能障碍、缺氧、低氧血症、创伤、低血压、葡萄糖失调、胰岛素抵抗、低血糖症、高血糖症、需要长期机械通气的呼吸衰竭、全身性炎症反应综合征(SIRS)、严重脓毒症、肾替代治疗的使用、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、先前认知损害、多器官功能障碍综合征(MODS)和多器官衰竭(MOF)。

[0014] 在治疗有需要的个体中的PICS、降低PICS的严重性、或预防PICS的任何方法的各种实施方案中,认知损害症状包括执行功能、记忆力、注意力、心理处理速度和问题解决方面的缺陷。在各种实施方案中,本发明提供了治疗PICS的一种或多种认知损害症状、降低PICS的一种或多种认知损害症状的严重性、或预防PICS的一种或多种认知损害症状的方法,所述方法包括向所述个体提供包含卤素化合物(例如NaI)和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物。

[0015] 在治疗有需要的个体中的PICS、降低PICS的严重性、或预防PICS的任何方法的各种实施方案中,所述心理损害是抑郁症、焦虑症或创伤后应激障碍形式的精神病。在各种实施方案中,本发明提供了治疗有需要的个体中的PICS的精神损害症状、降低PICS的精神损害症状的严重性、或预防PICS的精神损害症状的方法,所述方法包括向所述个体提供卤素化合物(例如碘化物或NaI)和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物。

[0016] 在治疗有需要的个体中的PICS、降低PICS的严重性、或预防PICS的任何方法的各种实施方案中,身体损害是重症护理病房(ICU)-获得性神经肌肉无力(在本文中也称为ICUAW),其可以被诊断为以下、由以下引起、或表现为以下:危重病多发性神经病(CIP)、危重病肌病(CIM)、长期神经肌肉阻断、长期皮质类固醇治疗、机械沉默、废用性萎缩、长期不动、差的活动性、虚弱、复发性跌倒、四肢瘫痪或四肢麻痹引起。在各种实施方案中,本发明的方法公开了治疗或预防有需要的个体中的PICS的身体损害症状,所述方法包括向所述个

体提供含有卤素化合物(例如碘化物或NaI)和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物。

[0017] 在本文公开的任何方法的具体实施方案中,实践所述方法以治疗或预防与PICS相关的代谢性酸中毒、糖尿病性酸中毒、高氯血酸中毒、乳酸酸中毒或肾小管酸中毒,例如代谢性酸中毒、糖尿病性酸中毒、高氯血酸中毒、乳酸酸中毒或肾小管酸中毒。

[0018] 在另一方面,本公开内容提供了用于治疗由有需要的个体中的原发性损伤或疾病引起的对骨骼肌组织的伤害、降低对骨骼肌组织的伤害的严重性、或预防对骨骼肌组织的伤害的方法,所述方法包括向所述个体提供卤素化合物或药物组合物,所述药物组合物包含卤素化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方案中,原发性损伤或疾病局部化在个体的一个或多个区域,局部组织伤害发生在个体的一个或多个与原发性损伤或疾病相同的区域中,并且远程组织损伤发生在个体的一个或多个不同于原发性损伤或疾病的区域中。例如,与原发性损伤或疾病的位置相比,不同的区域可以远离或位于个体的远程部位。在具体实施方案中,个体的区域是特定的组织、器官或肢体。在某些实施方案中,继发性损伤或远程组织损伤发生在与原发性损伤或疾病不同的组织或器官中。在某些实施方案中,继发性损伤发生在组织中,例如个体的一个或多个肢体、隔膜或躯干内的骨骼组织。例如,由于对身体特定区域的钝伤,患者可能会经历对组织和器官的即时和局部伤害。对局部创伤的全身性反应可以导致对远端区域的继发性伤害,例如未受初始局部创伤影响的骨骼肌。在某些实施方案中,继发性伤害发生在个体的心脏组织中。在某些实施方案中,原发性损伤或疾病是导致个体的局部区域的继发性损伤或伤害的疾病,例如肌肉组织(例如骨骼肌、平滑肌或心肌)中的组织伤害。在一些实施方案中,所述疾病导致对个体的一个或多个肢体、隔膜或躯干内的骨骼组织,或个体的心脏组织的继发性伤害。在某些实施方案中,由原发性损伤或疾病引起的继发性组织伤害发生在隔膜或肋间肌中。

[0019] 卤素化合物可以存在于包含卤素化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物中,例如药物组合物。在具体实施方案中,在原发性损伤或疾病之前、期间或之后,向个体提供卤素化合物(例如I⁻)或组合物。在某些实施方案中,继发性损伤是对肌肉组织的损伤。在具体实施方案中,肌肉组织是骨骼肌(包括但不限于肢体和呼吸肌)、心肌组织或平滑肌组织。

[0020] 在本文公开的方法的一些实施方案中,原发性损伤或疾病是局部创伤,例如钝力创伤、手术、烧伤、缺血性损伤、缺血性再灌注损伤、创伤性脑损伤、中风或放射损伤。在一些实施方案中,原发性损伤或疾病是感染,任选地是病毒感染、酵母菌感染或细菌感染。在一些实施方案中,原发性损伤或疾病是局部炎症病况,任选地是胃炎、胰腺炎、坏死性小肠结肠炎或结肠炎。在一些实施方案中,原发性损伤或疾病已经在个体中导致全身性炎症反应综合征(SIRS)或脓毒症。在一些实施方案中,原发性损伤或疾病是脓毒症、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性或急性心力衰竭(例如,左侧、右侧、收缩性、舒张性或充血性心力衰竭)、尿毒症、肾病、肝病、癌症、慢性肺病、肝硬化、恶病质或其中恶病质是常见特征或症状的任何疾病。在一些实施方案中,原发性损伤或疾病是其中存在慢性病况的频繁急性加重的疾病。在一些实施方案中,原发性损伤或疾病是慢性疾病的急性发作或加重。在一些实施方案中,原发性损伤由医学治疗或重症护理,例如化学治疗或免疫治疗引起。在本文公开的任何原发性损伤或疾病的某些实施方案中,继发性损伤是肌肉功能障碍或肌无力,例如,在远离原发

性损伤或疾病的位置处。在具体实施方案中,肌肉是平滑肌、骨骼肌或心肌。

[0021] 在一些实施方案中,所述方法增强了个体在原发性损伤或疾病后的存活能力。在某些实施方案中,原发性损伤或疾病存在于个体的与肌肉组织不同的区域内。在一些实施方案中,将卤素化合物(例如I⁻)或组合物口服或肠胃外地提供至个体。在一些实施方案中,在原发性损伤或疾病之前,将卤素化合物(例如I⁻)或组合物以单次剂量提供至个体,任选地其中单次剂量包含小于或等于约10mg/kg、任选地约1.0mg/kg。在一些实施方案中,在原发性损伤或疾病之后,将卤素化合物(例如I⁻)或组合物提供至个体。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化钠。在一些实施方案中,经由约2mg/kg的每日剂量重复数天,例如约3天、约4天、约5天或约1周,向个体提供卤素化合物,例如NaI。

[0022] 在本文公开的任何方法的某些实施方案中,以一定的量向个体提供卤素化合物(例如I⁻)或组合物,所述量足以将卤素化合物的血液浓度增加至少5倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍、至少500倍、至少1000倍、至少10,000倍或至少100,000倍并持续至少一些时间。

[0023] 在某些实施方案中,组合物是稳定的液体药物组合物,其包含卤素化合物(例如,卤化物)和一种或多种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在某些实施方案中,包含卤素化合物的组合物包含还原剂、张度剂、稳定剂、表面活性剂、冻干保护剂(lycoprotectant)、多元醇、抗氧化剂或防腐剂中的一种或多种。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化钠。在具体实施方案中,将组合物配制成使组合物中存在的卤素保持在还原状态,例如,使碘化物保持在其-1氧化态。在本发明的方法和组合物的某些实施方案中,当在室温下储存时,存在于组合物中的卤素化合物的还原形式的至少90%以还原形式保持至少一小时、至少一周、至少一个月或至少六个月。在某些实施方案中,当在约4℃下储存时,组合物中的卤素化合物的还原形式的至少90%以还原形式存在至少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如碘化钠。

[0024] 在本文公开的任何方法的某些实施方案中,存在于卤素化合物中的卤素为化学还原形式,例如卤化物。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘、溴、氯、氟或砷。在其中卤素化合物包含碘的具体实施方案中,所述卤素化合物是碘化物。在各种实施方案中,碘化物是碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙、碘化银、碘化锂、碘化镁或碘化锌。在某些实施方案中,卤素化合物包含溴。在其中卤素化合物包含溴的具体实施方案中,卤素化合物是溴化物。

[0025] 在本文公开的方法的各种实施方案中,组合物经胃肠外或口服提供至个体。在具体实施方案中,组合物包含稳定的还原形式的卤素化合物,其配制用于静脉内给药,例如作为单次灌注,或通过输注给药,例如在一段时间内连续输注,例如30分钟至4小时。在某些实施方案中,组合物包含配制用于口服给药的稳定的还原形式的卤素化合物。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如NaI。

[0026] 在本文公开的方法的各种实施方案中,以一定的量向个体提供组合物,所述量足以将卤素化合物的血液浓度增加至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、至少200倍、至少300倍、至少500倍、至少600倍、至少700倍、至少800倍、至少900倍、至少1000倍、至少10,000倍或至少100,000倍并持续至少一些时间。

[0027] 在本文公开的任何方法的具体实施方案中,卤素化合物含有碘化物,并且施用使

得碘化物在血液中的浓度维持在至少10nM、100nM、1 μ M、10 μ M、100 μ M、1mM的水平并持续至少1小时、12小时、1天、1周或1个月。

[0028] 在本文公开的任何方法的某些实施方案中,卤素化合物含有碘化物,并且将约10pg/kg至约10g/kg的碘化物提供至个体。在具体实施方案中,将约10 μ g/kg至约10mg/kg、约100 μ g/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.5mg/kg至约10mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg、约1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg至约5mg/kg、约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg或约100mg/kg的碘化物或碘化钠提供至个体。

[0029] 在某些实施方案中,在计划的医学程序(例如,计划的手术或紧急的医学治疗)之前,或在医学程序(例如,手术或计划的或紧急的医学治疗)之后约1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、48小时或96小时内,将卤素化合物提供至个体。在某些实施方案中,在损伤或创伤(例如手术)后约1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时、48小时或96小时内,将这些量中的任一个提供至个体。

[0030] 附图简述

[0031] 图1A和图1B是示出当动物用指定量的碘化钠治疗或假治疗时缺血性再灌注损伤后肌酸激酶(图1A)和心肌肌钙蛋白(图1B)水平的图。每个点表示来自一只动物的结果,并且*表示 $p < 0.05$ 。

[0032] 图2是示出当用碘化物或对照处理时肌肉或肺中水肿形成(湿重/干重)的图。图例中从顶部至底部所示的浓度在图中对于每个组织示出为左至右。每个圆圈表示来自一只动物的结果,并且*表示 $p < 0.05$ 。

[0033] 图3是示出用指定量的碘化钠治疗或假治疗后肌酸激酶活性水平的图。

[0034] 图4A至图4C是示出用指定量的碘化钠治疗或假治疗后BUN(图4A)、ALT(图4B)和AST(图4C)的浓度的图。每个点表示来自一只动物的结果。

[0035] 图5是示出仅用媒介物(底部线)或碘化物(顶部线)治疗的动物随时间的存活的图。

[0036] 图6A至图6B包括示出当仅用媒介物或碘化物处理时再灌注后前5天(图6A)内或50天(图6B)后小鼠HLI存活时间的图。在每一个图中,最后一个时间点的顶部线是1mg/kg碘化物,并且最后一个时间点的底部线是媒介物对照。

[0037] 图7A至图7D提供了示出再灌注后24小时,肌肉组织中的细胞因子水平随着NaI施用而显著降低的图。图7A示出了白细胞介素-6(IL-6);图7B示出了白细胞介素-10(IL-10);图7C示出了(C-X-C基序)配体1(CXCL1或KC);以及图7D示出了巨噬细胞炎症蛋白2(MIP-2)。

[0038] 图8提供了示出再灌注后24小时用FDY-5301施用显著降低血浆中细胞因子水平的图。

[0039] 图9提供了在肌肉组织中评估的各种细胞因子的热图。

[0040] 图10提供了在血浆中评估的各种细胞因子的热图。

具体实施方式

[0041] 本发明尤其包括与使用卤素化合物(例如I⁻)来治疗、抑制由不同的原发性损伤、疾病、病症或医学治疗引起的对个体的继发性损伤或伤害,降低其严重性,或预防由不同的

原发性损伤、疾病、病症或医学治疗引起的对个体的继发性损伤或伤害相关的方法和组合物。

[0042] 在一个方面,卤素化合物(例如,I⁻)治疗、抑制由原发性损伤、疾病或病症引起的继发性组织伤害,降低其严重性,或预防由原发性损伤、疾病或病症引起的继发性组织伤害。在具体实施方案中,组织伤害是原发性损伤、疾病或病症的直接或间接结果。在具体实施方案中,组织位于原发性损伤或疾病部位的远端部位或远离原发性损伤或疾病部位的部位。在某些实施方案中,在继发性组织伤害发生之前经过一段时间,才发生继发性组织伤害。在具体实施方案中,其中发生伤害的组织是肌肉组织,例如心肌组织、平滑肌组织或骨骼肌组织。例如,如所附实施例中所示,通过用碘化物治疗个体来减少由对后肢的缺血性再灌注损伤引起的对个体的肺组织和心脏组织的损伤。

[0043] 在一个方面,卤素化合物(例如,I⁻)治疗、抑制PICS、降低其严重性、或预防PICS。在具体实施方案中,PICS是由医学治疗或重症护理引起的继发性损伤。

[0044] 此外,本发明包括与使用卤素化合物与一种或多种另外的活性剂组合以治疗、抑制PICS,降低其严重性,或预防PICS,或治疗、抑制、降低由原发性损伤、疾病或病症引起的组织伤害的严重性或预防由原发性损伤、疾病或病症引起的组织伤害相关的方法和组合物。这些方法包括向个体提供包含卤素化合物与包含一种或多种另外的活性剂的另外的组合物的组合的组合物,以及包括向个体提供包含卤素化合物和任选的一种或多种另外的活性剂两者的单一组合物的方法。组合物可以配制用于各种不同的给药途径,包括但不限于静脉内给药、通过输注给药或口服给药。

[0045] 定义和缩写

[0046] 除非本文另外定义,否则本申请中使用的科学术语和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。通常,与本文描述的化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学、以及蛋白质和核酸化学相关使用的命名法和技术是本领域熟知和常用的。

[0047] 如本文所用,以下术语具有赋予它们的含义,除非另外说明。

[0048] 术语“包括”用于意指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0049] 词语“一(a)”和“一(an)”表示一个或多个,除非特别指出。

[0050] “约”意指相对于参考量、水平、值、数字、频率、百分比、尺寸、大小、数量、重量或长度,变化达30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的量、水平、值、数字、频率、百分比、尺寸、大小、数量、重量或者长度。在结合术语“约”使用的数值的上下文中讨论的任何实施方案中,特别预期可以省略术语约。

[0051] 除非上下文另外要求,否则在整个本说明书和权利要求书中,词语“包含(comprise)”及其变体,例如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”被解释为开放式的、包含性的含义,即,解释为“包括,但不限于”。

[0052] “由……组成(consisting of)”意指包括并且限于短语“由…组成”之后所描述的内容。因此,短语“由……组成”表明所列的要素是必要的或者强制性的,并且不可存在其它要素。

[0053] “基本上由…组成(consisting essentially of)”意指包括短语之后所列的任何要素,并且限于不会干扰或者有助于所列要素在本公开内容中所指的活性或作用的其它要

素。因此,短语“基本上由……组成”表明所列要素是必要的或者强制性的,但其它要素是任选的并且取决于它们是否影响所列要素的活性或作用而可以存在或可以不存在。

[0054] 在整个说明书中提及的“一个实施方案”或者“实施方案”意指结合实施方案描述的具体特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在整个说明书的不同地方出现的短语“在一个实施方案中”或者“在实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外,具体特征、结构或特性可以以任何适合的方式组合在一个或多个实施方案中。

[0055] “增加的”或“增强的”量通常是“统计学上显著的”量,并且可以包括大于本文所述的量或水平的1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍或50倍或更多倍(例如,100倍、500倍、1000倍)(包括所有整数和其间且大于1的带小数点的值,例如2.1、2.2、2.3、2.4等)的增加量。

[0056] “降低的”或“减少的”或“较小的”量通常是“统计学上显著的”量,并且可以包括小于本文所述的量或水平约1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40或50或更多倍(例如,100倍、500倍、1000倍)(包括所有整数和其间且大于1的带小数点的值,例如1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍等),例如为本文所述的量或水平的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的量。

[0057] “组合物”可以包含活性剂(例如卤素化合物)和载体(惰性或活性的,例如药物可接受的载体)、稀释剂或赋形剂。组合物可以是药物组合物。在具体实施方案中,组合物是无菌的,基本上不含内毒素或在所使用的剂量或浓度下对接受者是无毒的。

[0058] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂,其已经通过美国食品和药品管理局核准可接受用于人或牲畜动物。

[0059] 术语“哺乳动物”和“个体”包括人和非人哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、兔、猴、牛、猪、绵羊、马、狗和猫。

[0060] “药物可接受的盐”包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucarionate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐(methanesulfonate)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟萘酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐(dimtrobenzoate)、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 α -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二羧酸盐、己炔-1,4-二羧酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、烟酸盐(mcotinate)、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐和酒石酸盐。术语“药物可接受的盐”还指具有酸性官能团(例如羧酸官能团)和碱的本发明的拮抗剂的

盐。合适的碱包括但不限于碱金属(例如钠、钾和锂)的氢氧化物,碱土金属(例如钙和镁)的氢氧化物,其它金属(例如铝和锌)的氢氧化物,氨,有机胺,例如未取代的或羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺、二环己基胺、三丁基胺、吡啶、N-甲基、N-乙胺、二乙胺、三乙胺、单-(2-OH-低级烷基胺)、双-(2-OH-低级烷基胺)或三-(2-OH-低级烷基胺)(例如单-(2-羟基乙基)胺、双-(2-羟基乙基)胺或三-(2-羟基乙基)胺)、2-羟基-叔丁胺或三-(羟基甲基)甲胺、N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺(例如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三-(2-羟基乙基)胺)、N-甲基-D-葡萄糖胺和氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸)等。术语“药物可接受的盐”还包括本发明化合物的水合物。

[0061] 术语“组织”和“器官”根据它们的通常和普通的含义使用。尽管组织由细胞构成,但应理解术语“组织”是指形成明确种类的结构材料的类似细胞的聚集体。此外,“器官”属于执行特定功能或一组功能的组织集群,或者是特定类型的组织。在某些实施方案中,组织或器官是“分离的”,意味着它不位于生物体内。

[0062] 如本文使用的术语“缓冲剂”表示药物可接受的赋形剂,其稳定药物制剂的pH。合适的缓冲剂是本领域熟知的。合适的药物可接受的缓冲剂包括但不限于乙酸盐-缓冲剂、组氨酸-缓冲剂、柠檬酸盐-缓冲剂、琥珀酸盐-缓冲剂、tris-缓冲剂和磷酸盐-缓冲剂。在某些实施方案中,缓冲剂的浓度为约0.01mM至约1000mM、约0.1mM至约1000mM、约0.1mM至约500mM、约0.1mM至约200mM、约0.1mM至约100mM、约1mM至约1000mM、约1mM至约500mM、约1mM至约200mM、约1mM至约100mM、约1mM至约50mM、约2mM至约60mM、约4mM至约60mM、或约4mM至约40mM、约5mM至约20mM、或约5mM至约25mM。

[0063] 如本文使用的术语“张度剂”或“张度调节剂”表示用于调节组合物的张度的药物可接受的试剂。合适的张度剂包括但不限于氯化钠、山梨糖醇、海藻糖、氯化钾、甘油和来自如本文定义的氨基酸、糖的基团及其组合中的任意组分。在某些实施方案中,可以以约1mM至约1000mM、约1mM至约500mM、约5mM至约500mM、约10mM至约450mM、约20mM至约400mM、约50mM至约300mM、约100mM至约200mM、或约125mM至约175mM的量使用张度剂。在某些实施方案中,张度剂包含以约5mM至约500mM存在于组合物中的氨基酸。

[0064] “抗氧化剂”是指能够减慢或防止其它分子氧化的分子。抗氧化剂通常是还原剂、螯合剂和氧清除剂,例如硫醇、抗坏血酸或多酚。抗氧化剂的非限制性实例包括抗坏血酸(AA, E300)、硫代硫酸盐、甲硫氨酸、生育酚(E306)、没食子酸丙酯(PG, E310)、叔丁基氢醌(TBHQ)、丁基化羟基茴香醚(BHA, E320)和丁基化羟基甲苯(BHT, E321)。

[0065] 除非作出相反说明,如说明书和所附权利要求中使用,以下术语具有指定的含义:

[0066] “哺乳动物”包括人和牲畜动物以及非牲畜动物,所述牲畜动物例如实验室动物和家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马和兔),所述非牲畜动物例如野生动物等。

[0067] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且意指描述包括其中所述事件或情况发生的例子以及不发生的例子。

[0068] “药物组合物”是指化合物与本领域中通常接受用于向哺乳动物(例如人)递送生物活性化合物的介质的制剂。因此,此类介质可以包括任意药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0069] “碘化物”和“还原形式的碘化物”均指具有-1价态的碘化物(例如NaI)。“还原形式的碘”包括碘化物。

[0070] “治疗有效量”是指当施用于生物材料(例如哺乳动物,优选人)时,足以有效治疗如下定义的生物材料(例如哺乳动物,优选人)中的疾病、损伤或病况的本发明的化合物或组合物的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物或组合物的量将根据化合物或组合物,疾病、损伤或病况及其严重性、给药方式、待治疗的生物材料(例如哺乳动物)的年龄而变化,但可以由本领域普通技术人员以其自身的知识和本公开内容常规确定。

[0071] 如本文使用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖了在患有目标疾病或病况的生物材料(例如哺乳动物,优选人)中治疗目标疾病、损伤或病况,例如PICS或组织损伤,并且包括:(i) 预防或抑制生物材料(例如哺乳动物)中发生的疾病、损伤或病况,特别地,当此类哺乳动物易患病况但尚未被诊断为患有病况时;(ii) 降低疾病、损伤或病况的严重性或持续时间,例如,当其发生,例如,在易患病况的哺乳动物中时;(iii) 抑制疾病、损伤或病况,即阻止其发展;(iv) 缓解疾病、损伤或病况,即引起疾病或病况消退;或者(v) 缓解由疾病、损伤或病况引起的症状。在某些实施方案中,如本文使用,术语“预防”包括抑制或阻止疾病或损伤的发作或进展,或者减少由疾病或损伤引起的损伤或伤害的量。如本文使用,术语“疾病”、“病症”和“病况”可以互换使用。如本文使用,术语“损伤”包括非故意的损伤和故意的损伤,包括“经人手”发生的损伤,包括与医学程序(例如手术和移植)相关的损伤。

[0072] 卤素化合物

[0073] 本发明的某些实施方案涉及卤素,其包括周期表第17族中包括的任何元素。含卤素的化合物也被称为“卤素化合物”。在一些实施方案中,卤素化合物是指含有氟、氯、溴、碘、砹或Ununseptium的任何化合物。在具体实施方案中,含卤素的化合物是卤化物,即呈-1氧化态的卤素的盐。在具体实施方案中,本发明涉及还原形式的卤素化合物,例如碘化物。在某些实施方案中,根据本发明可以使用其它形式的卤素化合物,包括例如卤化氢、金属卤化物、卤间化合物、有机卤素化合物和多卤化化合物。

[0074] 氟(F),最轻的卤素,是原子序数为9的非金属元素。在标准压力和温度下,它作为双原子气体 F_2 存在。氟是最具化学反应性的元素,与除氧、氮、氖和氦以外的所有其它元素反应。它也是最具电负性的元素,因此比所有其它元素更强地吸引电子。存在11种具有已知半衰期的氟同位素,所述同位素具有15至25的质量数。然而,天然的氟由一种稳定的同位素 ^{19}F 构成。

[0075] 氯(Cl),第二轻的卤素,是原子序数为17的非金属元素。在标准压力和温度下,它作为双原子气体 F_2 存在。氯是具有最高电子亲和力和第三高电负性的元素。存在16种具有已知半衰期的氯同位素,所述同位素具有31至46的质量数。天然存在的氯是两种稳定同位素 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl 的混合物,以约3:1的天然丰度比存在。

[0076] 溴(Br),第三轻的卤素,是原子序数为35的非金属元素。在标准压力和温度下,它作为双原子液体 Br_2 存在。存在26种具有已知半衰期的溴同位素,所述同位素具有68至94的质量数。天然存在的溴是两种稳定同位素 ^{79}Cl 和 ^{81}Cl 的混合物,以约1:1的天然丰度比存在。

[0077] 碘(I),第二重的天然卤素,是原子序数为53的非金属元素。在标准压力和温度下,它作为固态双原子 I_2 分子存在。存在34种具有已知半衰期的碘同位素,所述同位素具有108至144的质量数。然而,天然的碘由一种稳定的同位素 ^{127}I 构成。

[0078] 砹,最重的天然卤素,是原子序数为85的高放射性非金属元素。其衰减如此快(最

长半衰期小于12小时)以致其性质无法非常确定地得知。对于砷是否作为双原子 At_2 分子存在,存在争论,因为这种形式从未被实际观察到。砷可以与氢反应以形成砷化氢,并且预期与金属(例如钠)反应形成盐。存在37种已知的砷同位素,它们都是放射性的,具有非常短的半衰期。所述同位素具有207至221的质量数。不存在砷的稳定同位素。

[0079] 在各种实施方案中,本发明的组合物和方法包含一种或多种卤素化合物,例如碘或溴的各种形式。

[0080] 在一个实施方案中,本发明涉及含碘的卤素化合物。在具体实施方案中,卤素化合物含有还原形式的碘,例如碘化物。某些实施方案可以包括含碘的卤素化合物,其为碘化物、碘酸盐、有机碘化物、高碘酸盐或高碘烷。

[0081] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括选自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的碘化物:碘化铝、单碘化铝、碘化铵、三碘化铋、二碘化砷、三碘化砷、碘化钡、碘化铍、碘化铋(III)、三碘化硼、碘化镉、碘化铯、碘化钙、坎库碘铵(Candocuronium iodide)、四碘化碳、碘化钴(II)、碘汞矿、碘化铜(I)、 $DiOC_6$ 、四碘化二磷、碘二噻宁、依可碘酯(echothiophate)、碘化镱(III)(Einsteinium(III) iodide)、碘化镱(II)(Einsteinium(II) iodide)、埃申莫泽尔盐、二氢碘酸乙二胺、碘化镓(III)、GelGreen、GelRed、碘化锗、一碘化金、三碘化金、碘化氢、氧化碘、碘甲基碘化锌、碘硅烷、碘化铁(II)、碘化铅(II)、碘化锂、碘化镁、碘化锰(II)、碘化汞(I)、碘化汞(II)、碘化镍(II)、三碘化氮、碘化钡(II)、三碘化磷、多碘化物、碘化钾、四碘汞(II)酸钾、碘化丙锭、碘化铷、碘化铷银、碘化钆(II)、四碘化硅、碘化银、碘化钠、碘化锶、碘化碲、四碘化碲、碘化铽(III)、碘化四乙铵、三碘化铊、碘化铊(I)、碘化铊(IV)、替贝碘铵、替莫碘铵、碘化锡(II)、碘化锡(IV)、四碘化钛、三碘化物、三甲基甲硅烷基碘化物、三甲基氧化铈碘化物、五碘化铀、四碘化铀、三碘化铀、碘化钒(III)、碘化锌和碘化锆(IV)。

[0082] 在具体实施方案中,所述卤素化合物是包括碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙或碘化银的碘化物。

[0083] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括选自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的碘酸盐:碘酸钙、碘酸、碘酸钾、氯碘铅石(Seeligerite)、碘酸银和碘酸钠。

[0084] 在具体实施方案中,所述卤素化合物是包括碘酸钠、碘酸钾、碘酸钙或碘酸银的碘酸盐。

[0085] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括选自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的有机碘化物: ^{25}I -NBF、 ^{25}I -NBMD、 ^{25}I -NBOH、 ^{25}I -NBOMe、2C-I、5,5-I-R91150、乙碘苯酸、胆影酸(Adipiodone)、阿多甾醇(Adosterol)、阿曲培南(Altropane)、AM-1241、AM-2233、AM-630、AM-679(大麻素)、AM-694、AM251、胺碘酮、苯碘达隆(Benziodarone)、溴碘甲烷、布碘达隆(Budiodarone)、丁基碘、四碘化碳、碘喹方(Chiniofon)、氯碘甲烷、氯碘羟喹(Clioquinol)、泛影酸(Diatrizoic acid)、二碘羟基丙烷、二碘羟基喹啉、二碘甲烷、2,5-二甲氧基-4-碘苯异丙胺、多米奥醇(Domiodol)、赤藓红、碘乙烷、碘乙酸乙酯、非阿尿苷(Fialuridine)、氟碘甲烷、卤普罗近(Haloprogin)、碘硫酸奎宁(Herapathite)、IAEDANS、伊巴他滨>IDNNA、艾多昔芬(Iroxifene)、碘苷(Iroxuridine)、依尼帕瑞(Iniparib)、碘苯胍、碘苯扎酸、碘比醇、碘卡酸(Iocarmic acid)、碘西他酸(Iocetamic acid)、碘代酰胺、碘克沙醇、碘代乙酰胺、碘代乙酸、对碘苯异丙胺、碘苯甲酰胺、碘苯、2-碘苯甲酸、19-碘胆固

醇、碘氰基吡啶洛尔、碘仿、1-碘吗啡、碘苯酚、碘苯罗皮特(Iodophenpropit)、4-碘丙泊酚、碘丙炔基丁基氨基甲酸酯、碘三氟乙烯、碘沙酸、2-碘氧基苯甲酸、碘非他明(123I)、碘氟烷(123I)、碘格利酸、碘甘卡酸、碘西尼、碘美普尔、碘帕醇、碘泛酸、碘喷托、碘普胺、碘吡多、碘曲伦、碘曲西酸、碘佛醇、碘克沙酸、碘普兰、碘泊酸钠、异丙碘、碘甲磺、碘甲烷、甲泛葡胺、甲泛影酸、五氟乙基碘、扁板海绵素(Plakohypaphorine)、N-丙基碘、丙碘酮、碘柳胺(Rafoxanide)、玫瑰红、RTI-121、RTI-229、RTI-353、RTI-55、SB-258、585、醋碘苯酸钠、替拉曲考(Tiratricol)、三氟碘甲烷和丁碘苯丁酸(Tyropanoic acid)。

[0086] 在具体实施方案中,所述卤素化合物是有机碘化物。有机碘化物是含有一个或多个碳-碘键的有机化合物。几乎所有的有机碘化物的特征是碘化物连接至一个碳中心。这些通常被分类为 I^- 的衍生物。一些有机碘化物的特征为呈较高氧化态的碘。通常用作消毒剂或杀虫剂的有机碘化物包括例如碘仿(CHI_3)、亚甲基碘(CH_2I_2)和甲基碘(CH_3I)。在具体实施方案中,有机碘化物是多碘有机化合物。多碘有机化合物有时作为X射线造影剂用于荧光检查,一种医学成像方法。多种此类多碘有机化合物是可商购的;许多是1,3,5-三碘苯的衍生物并且含有约50重量%的碘。在某些实施方案中,所述试剂可溶于水、无毒和/或容易排泄。代表性的试剂是碘佛醇,其具有水增溶性二醇取代基。其它有机碘化物包括但不限于两种甲状腺激素甲状腺素("T₄")和三碘甲状腺原氨酸("T₃")。海洋天然产物是有机碘化物的丰富来源,包括最近发现的来自海绵Plakortis simplex的扁板海绵素(plakohypaphorine)。

[0087] 本发明还包括其中掺入碘的化合物,例如药物化合物的用途。例如,可以将碘掺入现有药物(例如N-乙酰半胱氨酸、标准止痛剂)和非甾类抗炎药(例如阿司匹林、布洛芬和萘普生)中。大多数NSAID用作环氧酶(COX)的非选择性抑制剂,抑制环氧酶-1(COX-1)和环氧酶-2(COX-2)同工酶。

[0088] 在某些实施方案中,所述卤素化合物是多碘化物。多碘化物是一类完全由碘原子构成的多卤素阴离子。最常见和最简单的成员是三碘离子 I_3^- 。其它已知的较大的多碘化物包括 $[I_4]^{2-}$ 、 $[I_5]^-$ 、 $[I_7]^-$ 、 $[I_8]^{2-}$ 、 $[I_9]^-$ 、 $[I_{10}]^{2-}$ 、 $[I_{10}]^{4-}$ 、 $[I_{11}]^-$ 、 $[I_{12}]^{2-}$ 、 $[I_{13}]^{3-}$ 、 $[I_{16}]^{2-}$ 、 $[I_{22}]^{4-}$ 、 $[I_{26}]^{3-}$ 、 $[I_{26}]^{4-}$ 、 $[I_{28}]^{4-}$ 和 $[I_{29}]^{3-}$ 。多碘化物的一个实例是卢格尔碘,也称为卢格尔溶液。卢格尔溶液可以以1%、2%或5%碘的不同效力商购。5%溶液由在蒸馏水中混合的5% (wt/v) 碘(I_2)和10% (wt/v) 碘化钾(KI)构成并且具有130mg/mL的总碘含量。碘化钾通过三碘化物(I_3^-)离子的形成使元素碘可溶于水。卢格尔溶液的其它名称是 I_2KI (碘-碘化钾); Markodine、浓溶液(Systemic);以及碘水溶液BCP。多碘化物(包括它们的离子和抗衡阳离子)的实例示于表1中。

[0089] 表1. 多碘化物

[0090]

阴离子	抗衡阳离子
$[I_3]^-$	Cs^+
$[I_4]^{2-}$	$[Cu(NH_3)_4]^{2+}$
$[I_5]^-$	$[EtMe_3N]^+$
	$[EtMePh_2N]^+$
$[I_7]^-$	$[Ag(18aneS_6)]^+$
$[I_8]^{2-}$	$[Ni(phen)_3]^{2+}$

$[I_9]^-$	$[Me_2^iPrPhN]^+$
	$[Me_4N]^+$
$[I_{10}]^{2-}$	$[Cd(12\text{-冠-}4)_2]^{2+}$
$[I_{11}]^{3-}$	$[(16aneS_4)_2PdIPd(16aneS_4)]^{3+}$
$[I_{12}]^{2-}$	$[Ag_2(15aneS_5)_2]^{2+}$
	$[Cu(Dafone)_3]^{2+}$
$[I_{13}]^{3-}$	$[Me_2Ph_2N]^+$
$[I_{16}]^{2-}$	$[Me_2Ph_2N]^+$
	$[^iPrMe_2PhN]^+$
$[I_{22}]^{4-}$	$[MePh_3P]^+$
$[I_{26}]^{3-}$	$[Me_3S]^+$
$[I_{26}]^{4-}$	DMFc ⁺
$[I_{29}]^{3-}$	Cp ₂ Fe
$[I_{22}]^{4-}$	$[MePh_3P]^+$
$[I_{26}]^{3-}$	$[Me_3S]^+$
$[I_{26}]^{4-}$	DMFc ⁺
$[I_{29}]^{3-}$	Cp ₂ Fe
$[I_{22}]^{4-}$	$[MePh_3P]^+$
$[I_{26}]^{3-}$	$[Me_3S]^+$
$[I_{26}]^{4-}$	DMFc ⁺

[0091] 在一个实施方案中,卤素化合物是碘溶液的酞剂,其包含单质碘和溶解在水和醇中的碘化物盐,或由单质碘和溶解在水和醇中的碘化物盐构成。

[0092] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括选自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的高碘酸盐:戴斯-马丁(Dess-Martin)高碘烷、I、2-碘酰基苯甲酸、高碘酸、高碘酸钾和高碘酸钠。

[0093] 在具体实施方案中,所述卤素化合物是包括高碘酸钠、高碘酸钾、高碘酸钙或高碘酸银的高碘酸盐。

[0094] 在具体实施方案中,所述卤素化合物是高碘烷。高碘烷是含有高价碘的化合物。在一些实施方案中,所述卤素化合物是高碘烷,其包括来自以下的非限制性列表中的一种或多种化合物:(双(三氟乙酰氧基)碘)苯、戴斯-马丁高碘烷、碘苯二氯化物、亚碘酰苯和2-碘氧基苯甲酸。

[0095] 在一个实施方案中,卤素化合物是油输注的碘化物或碘油输注物。

[0096] 在一个实施方案中,本发明涉及含溴的卤素化合物。某些实施方案可以包括含溴的卤素化合物,其为溴化物、溴酸盐、有机溴化物或高溴酸盐。

[0097] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括选自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的溴化物:阿地溴铵(Aclidinium bromide)、溴化铝、溴化铵、ANNINE-6plus、三溴化铋、三溴化砷、溴化钡、苯度溴铵(Benzododecinium bromide)、溴化铍、二苯溴铵、三溴化铋、三溴化硼、溴银矿(Bromargyrite)、溴(四氢噻吩)金(I)、溴五胺钴(III)溴化物、溴五羧基铈(I)、溴化镉、溴化铯、溴化铯镉、溴化钙、溴化铈(III)、西曲溴铵(Cetrimonium

bromide)、溴化铬(III)、西托溴铵、克利溴铵(Clidinium bromide)、溴化钴(II)、溴化铜(I)、溴化铜(II)、溴化氰、地美溴铵(Demecarium bromide)、溴化二碲、DODAB、溴化多米芬(Domiphen bromide)、溴化乙锭(EEthidium bromide)、发扎溴铵(Fazadinium bromide)、芬托溴铵、溴化镓(III)、溴化金(I)、溴化金(III)、己苄溴铵、氢溴酸、溴化氢、溴化铟(I)、溴化铟(III)、一溴化碘、溴化铁(II)、溴化铁(III)、溴化镧(III)、溴化铅(II)、溴化锂、溴化镁、溴化锰(II)、溴化汞(I)、溴化汞(II)、吗啡甲基溴化物、溴化镍(II)、溴化铈、溴化铈(V)、三溴化氮、亚硝酰溴、奥替溴铵、氧托溴铵、氧芬溴铵、溴化钡(II)、泮库溴铵、七溴化磷、五溴化磷、三溴化磷、Pifithrin、哌库溴铵、溴化铂(II)、溴化铂(IV)、二溴化钋、溴化钾、溴丙胺太林、溴化镭、溴化铷、四溴化硅、溴化银、溴化钠、溴化铯、溴化钽(V)、四溴化碲、溴化铽(III)、四溴金酸、四溴甲烷、溴化铊(I)、噻哌溴铵、溴化锡(II)、溴化锡(IV)、四溴化钛、三溴硅烷、溴化三苯基环丙烯(Triphenylcyclopropenium bromide)、溴化钨(V)、四溴氧钨(VI)、五溴化铀、四溴化铀、溴化钒(III)、溴化镱(III)、溴化钇(III)、溴化锌和溴化锆(IV)。

[0098] 在具体实施方案中,所述卤素化合物是包括溴化钠、溴化钾、溴化氢、溴化钙或溴化银的溴化物。

[0099] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括来自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的溴酸盐:溴酸、溴酸钙、溴酸钾、溴酸银、溴酸钠和溴酸铯。

[0100] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是包括来自以下非限制性列表中的一种或多种化合物的有机溴化物:2-溴丁酸、25B-NBOMe、2C-B、2C-B-BZP、2C-B-FLY、2CB-Ind、2CBCB-NBOMe、2CBFly-NBOMe、66-Br-APB、醋卡溴脲(Acecarbromal)、阿格利非(Ageliferin)、烯丙基溴、AM-087、氢溴索、阿比朵尔(Arbidol)、AS-8112、BCDMH、苯溴马隆、苜基溴、铋溴酚、溴烯比妥、溴他西尼、溴苄胺、用于治疗心室纤维性颤动的溴苄胺、溴莫尼定、溴夫定、溴鼠灵、溴莫普林、溴法罗明、除草定、溴敌隆、溴朵林、溴安他宁(Bromantane)、溴西洋、溴马嗪、溴鼠胺、溴芬酸、溴己新、溴化阻燃剂、溴米索伐、2-溴-1-氯丙烷、4-溴-3,5-二甲氧基苯丙胺、2-溴-4,5-亚甲基二氧基苯丙胺、溴-DragonFLY、溴乙酸、溴丙酮、溴乙酰基阿普洛尔薄荷烷(Bromoacetylalprenololmenthane)、8-溴腺苷3',5'-环单磷酸酯、对溴苯丙胺、4-溴苯胺、溴茴香醚、溴苯、溴二胺、1-溴丁烷、2-溴丁烷、溴氯二氟甲烷、溴氯甲烷、溴氯水杨酰苯胺、溴甲酚绿、溴甲酚紫、溴隐亭、溴环己烷、溴脱氧尿苷、溴二氯甲烷、溴二氟乙酰氯、溴二氟甲烷、溴二苯基甲烷、B cont. 溴乙烷、溴氟甲烷、溴仿、3-溴咪喃、8-溴鸟苷3',5'-环单磷酸盐、1-溴己烷、2-溴己烷、溴碘甲烷、溴甲烷、4-溴-N-甲基卡西酮、溴戊烷、溴酚蓝、溴马多(Bromadol)、2-溴丙烷、溴丙酮酸、N-溴琥珀酰亚胺、溴三氟甲烷、5-溴尿嘧啶、5-溴尿苷、溴苯腈、溴哌醇、溴苯那敏、磺溴酞钠(Bromsulphthalein)、Bronidox、溴硝丙二醇(Bronopol)、溴苯比妥、溴匹立明(Bropirimine)、溴替唑仑、溴沙特罗、溴氧喹啉、丁溴比妥、叔丁基溴、C-8813、卡溴脲、溴虫腈、环氯唑仑、Convolutindole A、DBDMH、DBNPA、十溴二苯醚、溴氰菊酯、脱甲酰氟溴(Desformylflustrabromine)、右溴苯那敏、二芳基嘧啶、1,2-二溴-3-氯丙烷、1,4-二溴苯、二溴氯甲烷、二溴二氟甲烷、1,1-二溴乙烷、1,2-二溴乙烷、二溴氟甲烷、二溴甲烷、1,2-二溴丙烷、1,3-二溴丙烷、二溴四氟乙烷、二溴酪氨酸、二溴丙脒、噻鼠酮、2,5-二甲氧基-4-溴苯丙胺、DS-1(药物)、依溴替丁、恩布拉敏、曙红(Eosin)、曙红B(Eosin B)、曙红Y(Eosin Y)、溴乙酸乙酯、依曲韦林(etravirine)、FL3(flavagline)、氟溴

唑仑、吉达西洋 (Gidazepam)、H-89、卤夫酮、海乐萌 (Halomon)、卤乙烷、卤噁唑仑、六溴环十二烷、艾溴利平、依咪达折尼 (Imidazenil)、异溴二酮、JWH-249、JWH-424、KF-26777、洛那法尼、甲溴喹酮、汞溴红、Meta-DOB、美他西洋 (Metaclazepam)、二溴甘露醇、粘溴酸、那可比妥、尼洛坦色林 (Nelotanserin)、奈替克新、NGD-4715、尼麦角林、O-806、八溴二苯醚、有机溴化合物、P7C3、帕马溴、PEAQX、五溴二苯醚、苯酰溴、芬纳西洋 (Phenazepam)、2-苯基乙基溴、荧光桃红 (Phloxine)、匹维溴铵 (Pinaverium)、品多比德 (Pindobind)、哌泊溴烷 (Pipobroman)、PNU-282、987、多溴化联苯、多溴化二苯醚、丙溴比妥、炔丙基溴、N-丙基溴、瑞莫必利 (Remoxipride)、罗米非定 (Romifidine)、RTI-51、SB-357、134、溴烯丙另戊巴比妥 (Sigmodal)、SSR-180、711、斯坦匹定 (Stampidine)、溴乙那班 (Surinabant)、骏河毒素 (Surugatoxin)、TCB-2、四溴双酚A、四溴乙烷、四溴乙烯、四溴甲烷、TH-302、甲溴羟喹、四溴菊酯、2,4,6-三溴茴香醚和三溴氟甲烷。

[0101] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是高溴酸盐,所述高溴酸盐包括高溴酸钠、高溴酸钾、高溴酸氢或高溴酸银。

[0102] 本发明的具体实施方案涉及卤素化合物的还原形式。许多可接受的还原卤素化合物的方法是可能的并且是本领域技术人员已知的。还原形式的卤素化合物的实例包括卤化物,例如碘化物和溴化物,其中卤素具有-1的化合价,包括盐形式,例如NaI。还原方法的非限制性实例包括用电正性元素金属(例如锂、钠、镁、铁、锌和铝)、氢化物转移试剂(例如 NaBH_4 和 LiAlH_4)的化学还原,或使用氢气与钨、铂或镍催化剂。

[0103] 本发明的具体实施方案涉及以组合物、浓缩物或制剂(例如药物组合物)向哺乳动物个体施用本文所述类型的卤素化合物,例如卤化物,例如碘化物(例如NaI),所述组合物、浓缩物或制剂对所述哺乳动物无显著毒性。在具体实施方案中,已知对哺乳动物个体有毒的卤素化合物被排除在本发明之外。因此,在具体实施方案中,碘化钾被排除在本发明之外。进一步预期的是,一些实施方案可以包括向所述哺乳动物同时或分别施用多于一种的所述卤素化合物,使得单独无显著毒性的所述化合物的组合在组合时也无显著毒性。

[0104] 还可以根据本发明的方法使用包含卤素化合物或卤素元素的其它化合物,和/或包含卤素化合物或卤素元素的其它化合物也可以包含在本发明的组合物中。在一些实施方案中,所述卤素化合物是可商购的物质。在某些实施方案中,所述可商购的物质可以包括放射学造影剂、外用碘制剂、溶液或药物。在某些实施方案中,所述可商购的物质包含碘,并且可以选自以下非限制性列表:泛影酸盐、碘番酸 (Ipanoic acid)、碘泊酸盐、碘酞酸盐、甲泛葡胺、地阿曲兹 (Diatrozide)、二碘羟基喹诺酮、碘酞、聚维酮碘、碘氯羟基喹诺酮、碘仿纱布、饱和碘化钾 (SSKI)、卢格尔溶液、碘化甘油、碘化磷酰硫胆碱、氢碘酸糖浆、碘化钙、胺碘酮、祛痰药、含碘维生素、碘氯羟基喹诺酮、二碘羟基喹诺酮、碘化钾、苯碘达隆、异丙碘铵、左旋甲状腺素和赤藓红。在某些实施方案中,所述可商购的物质包含溴,并且可以选自以下非限制性列表:Alphagen (溴莫尼定)、Atrovent (异丙托铵)、Celexa (西酞普兰)、Combivent (异丙托溴铵)、Enablex (达非那新)、Guaifinex DM (右美沙芬)、Razadyne (加兰他敏) 和 Spiriva (噻托溴铵)。

[0105] 组合物和单位剂型

[0106] 本发明还包括包含卤素化合物(例如,碘化物或溴化物)的组合物。在具体实施方案中,组合物是药物组合物,其包含卤素化合物和一种或多种药物可接受的载体、稀释剂或

赋形剂,例如缓冲剂。在具体实施方案中,组合物还包含一种或多种另外的活性剂。在某些实施方案中,本发明的组合物是包含卤素化合物,任选的卤化物(例如碘化物,如NaI)的药物组合物。在某些实施方案中,组合物包含还原形式的卤素化合物,即呈-1价态的卤素。在具体实施方案中,还原形式的卤素是还原形式的碘,例如碘化物。在具体实施方案中,含有还原形式的碘的化合物是NaI、KI、HI、CaI或AgI。

[0107] 在某些实施方案中,本发明包括包含卤素化合物(例如,还原形式的卤素化合物)的组合物。在本发明的任何组合物的某些实施方案中,卤素化合物是还原形式的卤素化合物,其包含呈-1价态的卤素,例如碘化物或溴化物,例如碘化钠。还原形式的卤素化合物可以是本文所述的那些中的任一种。在本文所述的任何组合物的某些实施方案中,组合物还包含谷胱甘肽或其它还原剂。在具体实施方案中,组合物包含谷胱甘肽和碘化物。在具体实施方案中,至少一部分碘化物或碘酸盐是还原形式,并且谷胱甘肽抑制组合物中的卤素化合物的氧化。

[0108] 在具体实施方案中,配制组合物以在储存一段时间时将卤素保持在还原形式。因此,组合物可以是还原形式的卤素化合物或其盐或前体的稳定组合物,其作为治疗剂的有效性可以通常在制造和储存期间由于产生氧化产物的氧化反应而受损。本发明的组合物具有增加的贮存寿命,容易地和可再现地制造,被设计用于标准给药途径,因此在治疗和预防多种疾病、病况和损伤方面是有利的。在某些实施方案中,包含卤素化合物的稳定组合物包含谷胱甘肽或其它还原剂。

[0109] 在组合物的某些实施方案中,当在室温、4°C、25°C、40°C或50°C下储存时,如果组合物中的至少90%的卤素化合物以还原形式存在至少一小时,则认为组合物是稳定的,即稳定的组合物。在相关实施方案中,当在室温下储存或在4°C下储存时,如果组合物中的至少70%、至少80%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的卤素化合物以还原形式存在至少1小时,则认为组合物是稳定的。在稳定组合物的某些实施方案中,当在室温下储存或当在4°C、25°C、40°C或50°C下储存时,所述组合物中的至少90%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在相关实施方案中,当在室温下储存或在4°C下储存时,稳定组合物中的至少70%、至少80%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在具体实施方案中,当在4°C下储存时,稳定组合物中的至少98%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一个月或至少六个月。在相关实施方案中,当在室温下储存或在室温或25°C下储存时,稳定组合物中的至少70%、至少80%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在具体实施方案中,当在室温或25°C下储存时,稳定组合物中的至少98%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一个月或至少六个月。在相关实施方案中,当在室温下储存或在40°C或50°C下储存时,稳定组合物中的至少70%、至少80%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至

少一年。在具体实施方案中,当在40℃或50℃下储存时,稳定组合物中的至少98%的卤素化合物以所述还原形式存在至少一个月或至少六个月。在各种实施方案中,组合物是液体药物组合物,而在其它实施方案中,组合物是固体或粉末,或被干燥、冻干或冷冻干燥。

[0110] 在具体实施方案中,本发明涉及包含碘化物的稳定液体组合物,其中所述稳定液体组合物包含少于1%的以下碘化物的氧化产物(-1氧化态)中的任一种:次碘酸盐(+1氧化态)、亚碘酸盐(+3氧化态)、碘酸盐(+5氧化态)或高碘酸盐(+7氧化态)。在具体实施方案中,包含碘化物的稳定液体组合物包含小于1%的碘(I₂)。

[0111] 在具体实施方案中,本文所述的任何组合物包含药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。此外,任何组合物可以包含缓冲剂、还原剂、张度剂、稳定剂、表面活性剂、冻干保护剂、多元醇、抗氧化剂或防腐剂中的一种或多种。在具体实施方案中,本文所述的任何组合物包含谷胱甘肽。

[0112] 在具体实施方案中,组合物可以包含一种或多种溶剂。在具体实施方案中,溶剂是水。在具体实施方案中,溶剂是磷酸盐缓冲盐水。

[0113] 本发明的组合物和本发明的方法可以包括任何所需浓度的卤素化合物或其盐或前体。可以容易地优化浓度,例如,取决于所治疗的损伤或疾病的类型和给药途径,以便以方便的方式并且在适当的时间范围内递送有效量。

[0114] 在一些实施方案中,本发明组合物中存在的卤素化合物或其盐或前体(例如,碘化物,例如NaI)的浓度为约0.0001mM至约100M、约0.0005mM至约50M、约0.001mM至约10M、约0.001mM至约5M、约0.001mM至约1M、约0.005mM至约10M、约0.005mM至约5M、约0.005mM至约1M、约0.005mM至约0.5M、约0.01mM至约10M、约0.01mM至约5M、约0.01mM至约2M、约0.1mM至约1M、约0.1mM至约0.5M、约0.5mM至约5M、约0.5mM至约2M、约0.5mM至约1M、约0.5mM至约0.5M、约1mM至约5M、约1mM至约2M、约1mM至约1M、约1mM至约0.5M、约5mM至约5M、约5mM至约2M、约5mM至约1M、约5mM至约0.5M、约5mM至约0.25M、约10mM至约1M、约10mM至约0.5M、约10mM至约0.25M、或约10mM、约50mM、约100mM、或约200mM。

[0115] 如本文使用,术语“%”在无限制条件(如与w/v、v/v或w/w一起使用)的情况下使用时意指固体溶液的以s(w/v)计的%重量/体积、气体溶液的以s(w/v)计的%重量/体积、s溶液的以s(v/v)计的%体积/体积以及固体和半固体的混合物的%重量/重量(w/w)(Remington's Pharmaceutical Sciences(2005);第21版,Troy,David B.Ed.Lippincott,Williams和Wilkins)。

[0116] 在某些实施方案中,组合物包含浓度为约1.5μM至约10M、约15μM至约1M、约150μM至约1M、约1.5mM至约1M、约10mM至约500mM、约10mM至约250mM或约100mM、约120mM、约150mM、约170mM或约200mM的谷胱甘肽。

[0117] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含卤素化合物(例如,碘化物,例如NaI)和任选的谷胱甘肽,其中谷胱甘肽的浓度为约100μM至约1M、约1mM至约1M、或约10mM至约500mM,并且卤素化合物的浓度为约0.01mM至约5M、约1mM至约0.5M、或约10mM至约250mM。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化物。在任何这些组合物的具体实施方案中,组合物被配制用于口服递送,或为口服剂型,卤素化合物(当存在时)包含碘(例如,碘化物)。在具体实施方案中,组合物被配制用于静脉内给药,并且卤素化合物(如果存在)是碘化物。在一个实施方案中,组合物包含碘化物和谷胱甘肽,各自落入本文所述的任何浓度范围内或以本文

所述的浓度。

[0118] 在具体实施方案中,本发明的组合物的pH为(3.0-12.0),而在其它实施方案中,pH为(5.0-9.0)。可以将药物组合物的pH调节至生理上相容的范围。例如,在一个实施方案中,稳定组合物的pH为6.5-8.5。在其它实施方案中,本发明的组合物具有7.5-8.5或7.4-9.0的pH。

[0119] 在具体实施方案中,本发明的组合物中存在的氧的浓度为 $0\mu\text{M}$ - $5\mu\text{M}$ 或 $0\mu\text{M}$ - $1\mu\text{M}$ 或 $0\mu\text{M}$ - $0.1\mu\text{M}$ 或 $0\mu\text{M}$ - $0.01\mu\text{M}$ 。在具体实施方案中,氧以小于 $3\mu\text{M}$ 、小于 $1\mu\text{M}$ 、小于 $0.1\mu\text{M}$ 、小于 $0.01\mu\text{M}$ 或小于 $0.001\mu\text{M}$ 的浓度存在于组合物中。

[0120] 在某些实施方案中,本发明的组合物可以进一步包含有限量的氧化产物。可以存在于本发明的各种实施方案中的氧化产物包括但不限于碘、碘酸盐、溴和溴酸盐。在各种实施方案中,这些氧化产物中的一种或多种以组合物中的总卤素化合物的小于10%、小于5.0%、小于2.0%、小于1.0%、小于0.5%、小于0.2%、小于0.1%、小于0.05%或小于0.01% (w/v) 的量存在于组合物中。

[0121] 在一个实施方案中,组合物具有200-400mOsmol/L的渗透压。NaCl可用作赋形剂以调节渗透压。

[0122] 在某些实施方案中,组合物的等渗性是期望的,因为其导致给药时的疼痛降低并且最小化与高渗或低渗组合物相关的潜在的溶血作用。因此,当与使用由酸和酸的盐形式组成的其它更传统的缓冲体系的制剂相比时,本发明的组合物不仅具有增加的储存稳定性,还具有显著降低给药时的疼痛的附加益处。

[0123] 在具体实施方案中,液体是氢氧化钠。

[0124] 在某些实施方案中,当在 23°C 至 27°C 的温度范围内储存3个月时,或者当在 23°C 至 27°C 的温度范围内储存6个月时,组合物具有6.5至8.5的pH,并且具有小于或等于 $5\mu\text{M}$ 的氧含量。在一个实施方案中,组合物具有250-330mOsmol/L的渗透压。它可以是等渗的或接近等渗的。

[0125] 本发明还包括包含本发明的组合物的试剂盒。在某些实施方案中,此类试剂盒包含一个或多个储存本发明的组合物的容器。在一个实施方案中,组合物在惰性或稀有气体下储存在容器中,并且容器是密封的以及具有氧不可渗透的光保护性容器(例如,琥珀色小瓶)。在某些实施方案中,试剂盒包含第一药物组合物,所述第一药物组合物包含卤素化合物,例如还原形式的碘,例如碘化物。

[0126] 在某些实施方案中,组合物被包装在不可渗透的容器中。“不可渗透的容器”是指为气体分子的通过提供屏障的容器。不可渗透的容器是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于“静脉注射袋”或包含气体不可渗透的构造材料的注射器,或密封的玻璃小瓶。在具体实施方案中,组合物可以被包装到含有惰性气氛,惰性气体或稀有气体的不可渗透的容器中。稀有气体是指氦气(He)、氖气(Ne)、氩气(Ar)、氪气(Kr)、氙气(Xe)和氡气(Rn)。惰性气体是指氮气(N_2)。术语“惰性气氛”是指容器中的氮气或氩气气氛。在具体实施方案中,容器包含低氧或无氧环境。“低氧环境”是具有小于100ppm的氧浓度的环境。组合物可以包装在光保护性小瓶或容器中,例如琥珀色小瓶。在一个实施方案中,将组合物密封并且储存在玻璃安瓿中。

[0127] 在一些实施方案中,本发明的组合物包含一种或多种赋形剂,其被包含以防止卤

素化合物在储存期间氧化,其中储存为一个月至十二个月或更长。在一些实施方案中,储存为一个月至六个月。在一些实施方案中,储存为三个月至六个月。在一些实施方案中,储存为四个月至五个月。本发明的实施方案可以使用单一赋形剂或赋形剂的组合。存在许多合适的赋形剂。实例包括螯合剂、pH调节剂、还原剂、抗氧化剂、自旋捕获剂和防腐剂。

[0128] 本发明的组合物还可以包含一种或多种pH调节剂。pH调节剂包括但不限于无机盐,例如碳酸锌、碳酸镁、碳酸钙、氢氧化镁、磷酸氢钙、乙酸钙、氢氧化钙、乳酸钙、马来酸钙、油酸钙、草酸钙、磷酸钙、乙酸镁、磷酸氢镁、磷酸镁、乳酸镁、马来酸镁、油酸镁、草酸镁、氯化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、磷酸钾、碳酸氢钠、巯基乙酸、乙酸锌、磷酸氢锌、磷酸锌、乳酸锌、马来酸锌、油酸锌、草酸锌及其组合。其它pH调节剂包括例如乙酸、富马酸、苹果酸、硝酸、磷酸、丙酸、硫酸、酒石酸、二氧化碳、碳酸、N-甲基-D-葡糖胺、4-(2-羟基乙基)-吗啉、氨丁三醇、乳清酸和盐酸。在一个实施方案中,pH调节剂是氢氧化钠。

[0129] 当将pH调节剂添加至已经是酸性或碱性的溶液中时,pH调节剂可以用作缓冲剂,然后其将改性并维持在新的pH下(参见:The United States Pharmacopeia-National Formulary 29th Edition,(2006)Rockville,Md.;Stahl,P.Wermuth,C.ed.Handbook of Pharmaceutical Salts Properties,Selection and Use.Wiley(2002))。

[0130] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含一种或多种作为还原剂的赋形剂,例如谷胱甘肽(参见:第6,586,404号美国专利)、三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(TSEP)、硫代硫酸盐、L-半胱氨酸、半胱氨酸或甲硫氨酸。在一个实施方案中,还原剂是谷胱甘肽(参见:Vincent等人,Endocrine Reviews(2004)25:612-628)、二硫苏糖醇(DTT)(Weir等人,Respir and Physiol Biol;(2002)132:121-30)或二硫赤藓糖醇(DTE)。在某些实施方案中,谷胱甘肽的浓度为约、至少约或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或M或更多或其中可导出的任意范围。在某些实施方案中,二硫苏糖醇(DTT)的浓度以约、至少约或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或1M或其中可导出的任意范围存在。某些实施方案中,还原剂是二硫赤藓糖醇(DTE),为约、至少约或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或M、或其中可导出的任意范围。

[0131] 本发明的组合物可以任选地包含自由基清除剂或抗氧化剂。自由基清除剂或抗氧化剂的实例包括但不限于抗坏血酸(维生素C)、D- α -生育酚乙酸酯、DL- α -生育酚(维生素E)、褪黑激素、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、Trolox(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-甲酸)、三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(TCEP)、褪黑激素、连二亚硫酸盐、焦亚硫酸盐、半胱氨酸、焦亚硫酸钾、硫代乙酸钠、硫代乙二醇、L-苏抗坏血酸(L-threoscorbic acid)、乙酰水杨酸、水杨酸、卵磷脂、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚、抗坏血酸、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基醌、丁基羟基茴香醚、羟基香豆素、丁基化羟基甲苯、塞菲姆(cephalm)、没食子酸乙酯、没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸月桂酯、羟基苯甲酸丙酯、三羟基苯丁酮、二甲苯酚、卵磷脂、乙醇胺、葡甲胺及其组合(参见US2005/0106214)。在一个实施方案中,抗氧化剂是自旋捕获剂。自旋捕获剂的实例包括但不限于N-叔丁基-苯基硝酮(PBN)(参见:Kotake,Y.,Antioxid Redox Signal(1999)481)、4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPOL)(Gariboldi,M.B.等人,(2000),Free Radic.Biol.Med.29:633;Miura,Y.等人,

J.Radiat.Res.(Tokyo)(2000)41:103;Mota-Filipe,H.等人,(1999),Shock 12:255R:22-41;S:39-26)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧基(TEMPO)(参见:Lapchak等人,Stroke(2001)32:147-53);(二钠-[(叔丁基亚氨基)甲基]苯-1,3-二磺酸盐N-氧化物(NXY-059)(参见:Lapchak等人,CNS Drug Rev(2003)9:253-62)。在一些实施方案中,自旋捕获剂是TEMPO,其以0mg/kg-1,000mg/kg存在。在一些实施方案中,自旋捕获剂是TEMPO并且以100mg/kg-1,000mg/kg存在。在另一个实施方案中,自旋捕获剂是TEMPO并且以0mg/kg-100mg/kg存在。

[0132] 本发明的组合物可以任选地包含防腐剂。如本文使用,术语“防腐剂”旨在意指用于防止微生物生长的化合物。

[0133] 本发明还包括本发明组合物的单位剂型。在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的卤素化合物(例如碘化物)或由有效量的卤素化合物(例如碘化物)组成,用于治疗PICS、降低PICS的严重性或持续时间、或预防PICS。在某些实施方案中,单位剂型还包含在本文所述的任何条件下将卤素化合物有效维持在还原形式的量的谷胱甘肽。在具体实施方案中,单位剂型被配制用于静脉内给药、通过输注给药或口服给药。

[0134] 在具体实施方案中,包含卤素化合物(例如碘化物或NaI)的单位剂型包含或由以下组成:约0.005mg至约5000mg、约0.05mg至约1000mg、约0.5mg至约100mg、约1mg至约100mg、约2.5mg至约100mg、约0.5mg至约50mg、约1mg至约50mg、约2.5mg至约50mg、约5mg至约50mg、约10mg至约50mg、或约1mg、约2mg、约5mg、约10mg、或约15mg。在某些实施方案中,单位剂型包含约1mg至约150mg(包括此范围内的任何区间)、约1mg至约125mg、约1mg至约100mg、约1mg至约75mg、约1mg至约50mg、约1mg至约25mg或约1mg至约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含约150mg、约125mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg或约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含或具有约50mg至500mg、约50mg至100mg、约100mg至约1000mg(包括此范围内的任何区间)、约150mg至约800mg、约200mg至约700mg、约250mg至约600mg、约300mg至约500mg、约350mg至约450mg或约300mg至约700mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含小于或等于1000mg、小于或等于800mg、小于或等于700mg、小于或等于500mg、小于或等于250mg、小于或等于200mg、或者小于或等于150mg的卤素化合物。在相关实施方案中,单位剂型包含小于或等于150mg、小于或等于125mg、小于或等于100mg、小于或等于75mg、小于或等于50mg、小于或等于25mg、或者小于或等于10mg的卤素化合物。在本文公开的方法的相关实施方案中,向有需要的个体施用一定量的卤素化合物,例如碘化物,例如NaI,其落入这些范围或值中的任一个内。

[0135] 在一些实施方案中,包括例如其中将单位剂型配制为液体的实施方案,例如用于静脉内给药或通过输注给药,存在于本发明的单位剂型中的卤素化合物或其盐或前体的浓度为约0.0001mM至约100M、约0.0005mM至约50M、约0.001mM至约10M、约0.001mM至约5M、约0.001mM至约1M、约0.005mM至约10M、约0.005mM至约5M、约0.005mM至约1M、约0.005mM至约0.5M、约0.01mM至约10M、约0.01mM至约5M、约0.01mM至约2M、约0.1mM至约1M、约0.1mM至约0.5M、约0.5mM至约5M、约0.5mM至约2M、约0.5mM至约1M、约0.5mM至约0.5M、约1mM至约5M、约1mM至约2M、约1mM至约1M、约1mM至约0.5M、约5mM至约5M、约5mM至约2M、约5mM至约1M、约5mM至约0.5M、约5mM至约0.25M、约10mM至约1M、约10mM至约0.5M、约10mM至约0.25M、或约10mM、

约50mM、约100mM、或约200mM。单位剂型可以进一步包含一种或多种药物可接受的稀释剂、赋形剂或载体。

[0136] 在某些实施方案中,单位剂型包含碘化物(例如NaI),并且有效量大于或等于约150 μ g、大于或等于约300 μ g、大于或等于约500 μ g、大于或等于约1mg、大于或等于约2mg、大于或等于约5mg、大于或等于约10mg、大于或等于约15mg、或者大于或等于约20mg。在某些实施方案中,有效量为150 μ g至1000mg、300 μ g至1000mg、500 μ g至1000mg、1mg至1000mg、2mg至1000mg、5mg至1000mg、10mg至1000mg、150 μ g至100mg、300 μ g至100mg、500 μ g至100mg、1mg至100mg、2mg至100mg、5mg至100mg、或10mg至100mg。

[0137] 在某些实施方案中,向个体施用有效量的卤化物,例如NaI,其中有效量为约0.1mg/kg至约100mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.5mg/kg至约5mg/kg、约0.2mg/kg、约0.5mg/kg、约1.0mg/kg、约2.0mg/kg、约3.0mg/kg、约4.0mg/kg、约5.0mg/kg、约6.0mg/kg、约7.0mg/kg、约8.0mg/kg、约9.0mg/kg或约10mg/kg。在某些实施方案中,有效量为150 μ g至50mg、300 μ g至20mg、500 μ g至10mg、1mg至20mg、1mg至10mg、或约5mg、约10mg、约15mg或约20mg。在其它实施方案中,有效量为约1mg至约150mg(包括此范围内的任何区间)、约1mg至约125mg、约1mg至约100mg、约1mg至约75mg、约1mg至约50mg、约1mg至约25mg、或约1mg至约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量是约150mg、约125mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg或约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量包括小于或等于1000mg、小于或等于800mg、小于或等于700mg、小于或等于500mg、小于或等于250mg、小于或等于200mg、或小于或等于150mg的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量为约100mg至约1000mg(包括此范围内的任何区间)、约150mg至约800mg、约200mg至约700mg、约250mg至约600mg、约300mg至约500mg、约350mg至约450mg、或约300mg至约700mg的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量为约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的卤素化合物。在具体实施方案中,有效量是每天的量。

[0138] 在某些实施方案中,本发明的组合物可以配制成适于口服或肠胃外给药的剂型。此外,在具体实施方案中,本发明的组合物可以是即时释放制剂或调节释放制剂的形式。例如,卤素化合物的制剂可以用于提供控制释放,其中控制并且调节化合物的释放以允许较低的给药频率或改善给定活性剂的药代动力学或毒性特征。

[0139] 通常,存在于组合物或单位剂型中的活性化合物的量尤其取决于具体化合物和制剂、个体的年龄和状况,以及所治疗或预防的损伤、病况或疾病的具体特征、给药途径和剂量频率。

[0140] 剂量频率还取决于所治疗或预防的损伤、病况或疾病、化合物的量或浓度、使用的具体组合物、给药途径,并且可以并入个体特征性变化,包括但不限于年龄、体重、性别或整体健康。

[0141] 在某些实施方案中,适于口服给药的单位剂型为丸剂,灌服剂(水性或非水性溶液或悬浮液),大丸剂,粉剂,颗粒剂,聚合物释放制剂,用于应用于舌片、囊片或胶囊的糊剂的形式。丸剂是在片剂和胶囊出现之前使用的小的圆形固体药物口服剂型。在口语使用中,片剂、胶囊和囊片仍然经常统称为“丸剂”。在某些实施方案中,通过以下方法制备丸剂:在研钵和研杵中将活性成分与赋形剂(例如葡萄糖糖浆)混合以形成糊剂,然后分成合适的大小,并且经常用糖包衣以使它们更可口。

[0142] 存在于本文所述的组合物中的卤素化合物的剂量水平可以变化,以便对于特定个体、卤素化合物和给药模式获得有效实现所需治疗效果而对个体没有毒性的卤素化合物的量。

[0143] 在各种实施方案中,本发明的组合物和单位剂型可以以适于所需递送途径的任何不同方式配制。通常,制剂包括所有生理学上可接受的组合物。此类制剂可以包括卤素化合物,任选地与一种或多种另外的活性剂组合,与任何生理学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合。卤素化合物可以与任何生物学上可接受的介质一起配制用于给药,所述介质包括但不限于水、缓冲盐水、多元醇或其混合物。“生物学上可接受的介质”包括可以适用于药物组合物的所需给药途径的任何和所有溶剂、分散介质等。合适的生物学上可接受的介质和它们的制剂描述于例如最近的Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA1985) 中。

[0144] 制剂及其单位剂型可以含有合适的生理学上可接受的载体,其包括有助于将卤素化合物和/或其它活性剂加工成可以在药学上使用的制剂的赋形剂和/或助剂。制剂及其单位剂型还可以包括增加或以其它方式影响卤素化合物和/或其它活性剂的生物利用度的试剂。如本文使用,“生物利用度”是指活性剂在施用于个体后的效果、可用性和持久性。

[0145] 药物可接受的载体可以是任何药物可接受的材料、组合物或媒介物,包括但不限于液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料,其涉及将题述激动剂携带或运输至器官或身体的一部分。

[0146] 本发明还包括配制用于肠胃外给药,例如静脉内给药或通过输注给药的稳定的液体药物组合物。在某些实施方案中,稳定的液体药物组合物包含还原形式的卤素化合物。在具体实施方案中,组合物还包含谷胱甘肽。在具体实施方案中,配制用于肠胃外给药的稳定的液体药物组合物包含卤素化合物(例如,碘化物)和谷胱甘肽。在具体实施方案中,配制用于肠胃外给药的稳定的液体药物组合物包含碘化物和谷胱甘肽。碘化物和谷胱甘肽可以以本文所述的浓度存在,或者以足以或适于将本文所述的量递送至个体的量存在。基于待递送至有需要的个体的每种活性剂的所需量可以容易地确定组合物中每种活性剂的浓度。在具体实施方案中,组合物包含浓度为约1mM至约1M或约10mM至约500mM的碘化物(例如NaI),以及浓度为约1mM至约500mM或约10mM至约500mM的谷胱甘肽。在具体实施方案中,组合物包含在氧不可渗透的容器内,并且可以处于氮气或氩气下。在具体实施方案中,容器中存在的组合物的量是单位剂量,其包含用于向有需要的个体给药的合适的剂量或由用于向有需要的个体给药的合适的剂量组成。

[0147] 用于肠胃外给药的卤素化合物的制剂可以包含卤素化合物与一种或多种药物可接受的等渗水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,或粉末的组合,所述粉末可以在使用前重构成无菌可注射溶液或分散体。肠胃外制剂可以含有抗氧化剂;使制剂与预期个体的血液等渗的缓冲剂或溶质;抑菌剂;悬浮剂;或增稠剂。

[0148] 本发明还包括包含本发明的组合物或单位剂型的试剂盒。在某些实施方案中,此类试剂盒包含一个或多个容器以储存本发明的组合物。在一个实施方案中,组合物在惰性或稀有气体下储存在容器中,并且容器是密封的并且具有氧不可渗透的光保护性容器(例如,琥珀色小瓶)。

[0149] 包含卤素化合物(包括还原形式的卤素化合物,例如碘化物和溴化物)的组合物可

以通过已知且可获得的任何方法制备。在某些实施方案中,将卤素化合物溶于水或合适的缓冲液(例如NaCl缓冲液)中。

[0150] 在某些实施方案中,一旦制备,在各种实施方案中,将组合物储存在不可渗透的容器(例如氧不可渗透的容器)中。这对于防止还原形式的卤素化合物氧化是尤其期望的。不可渗透的容器是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于包含气体不可渗透的结构材料的“静脉注射袋”或密封的玻璃小瓶。在具体实施方案中,不可渗透的容器包含氧不可渗透的材料,其具有小于 10^{-10} [cm^3 (STP) / $\text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} + \text{Pa})$] 的氧透过系数,其中STP=标准温度和压力(25摄氏度和1个大气压);PA=帕斯卡,并且s=秒。例如,容器的壁可以包括一层氧不可渗透的聚合物。示例性的氧不可渗透的聚合物包括但不限于:硅橡胶、天然橡胶、低密度聚乙烯(LDPE)、聚苯乙烯(PS)、聚乙烯(PE)、聚碳酸酯(PC)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、无定形聚对苯二甲酸乙二醇酯(APET)、聚氯乙烯(PVC)、尼龙6(Ny6)、聚氟乙烯(PVF)、聚偏二氯乙烯(PVdC)、聚乙腈(PAN)、乙烯烯醇(EVOH)和聚乙烯醇(PVA)。在某些实施方案中,所述聚合物的氧透过系数小于 10^{-10} [cm^3 (STP) / $\text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} + \text{Pa})$]。在具体实施方案中,容器的壁包括多层的一种或多种氧不可渗透的聚合物。

[0151] 为了防止暴露于气密性储存容器中的空气,可以在封闭之前将惰性或稀有气体(例如氮气或氩气)引入含有本发明组合物的容器中。

[0152] 在其它相关的实施方案中,将组合物储存在耐光或光保护性容器或小瓶(例如琥珀色小瓶)中。组合物可以包装在玻璃小瓶中。它可以在惰性气氛(例如氮气)中填充至轻微的过压,以防止/减缓组合物的氧化分解,并且可以以防止光进入的形式被包含,从而防止组合物的光化学降解。这可以使用琥珀色小瓶来实现。允许溶液储存在无氧环境中的其它容器系统是已知的,因为许多静脉溶液对氧敏感。例如,可以使用在填充和密封过程中清除氧气的玻璃容器。在另一个实施方案中,可以获得可以封装在外包装中以密封隔绝氧气的柔性塑料容器。基本上,可以使用防止氧气与稳定组合物相互作用的任何容器(参见,例如,第6,458,758号美国专利)。在一个实施方案中,容器包括一种或多种氧清除剂。例如,氧清除组合物可以作为涂层或衬里应用在产品支撑或保持机构的内表面上,起到氧渗透的屏障作用(参见,例如,第5,492,742号美国专利)。

[0153] 在具体实施方案中,容器或小瓶可以包含单位剂量的本发明的组合物。在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的组合物或由有效量的组合物组成,以治疗或预防个体中的疾病、病况或损伤,包括本文所述的那些中的任一种。

[0154] 在具体实施方案中,本发明包括容器,例如盐水袋,所述容器包含卤素(例如碘化物或溴化物)和一种或多种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的预混合液体组合物,其中预混合液体组合物的量构成用于治疗或预防有需要的个体中的疾病、病况或损伤(包括本文所述的那些中的任一种)的剂量。在具体实施方案中,液体组合物是无菌的。

[0155] 在具体实施方案中,本发明包括容器,例如小瓶,其包含卤素化合物(例如碘化物或溴化物)的干燥组合物,其中干燥组合物的量构成用于治疗或预防有需要的个体中的疾病、病况或损伤(包括本文所述的那些中的任一种)的剂量。干燥组合物可以在递送至有需要的个体之前用例如药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂(例如,无菌水)重构。

[0156] 使用卤素化合物的方法

[0157] 本发明尤其包括与使用卤素化合物(例如I⁻)来治疗、抑制由不同的原发性损伤、

疾病、病症或医学治疗引起的对个体的继发性损伤或伤害,降低继发性损伤或伤害的严重性,或预防继发性损伤或伤害相关的方法和组合物。在具体实施方案中,继发性损伤或伤害至少发生在原发性损伤、疾病、病症或医学治疗的位置的远端或远离其的解剖位置,例如不同的器官或组织。在某些损伤或疾病的情况下,继发性损伤或伤害可以发生在个体的某一解剖位置内,在某些实施方案中,解剖位置可以限于特定的组织或器官。在具体实施方案中,继发性损伤或伤害在发生原发性损伤、疾病、病症或医学治疗之后的某一时间发生。在某些实施方案中,在原发性损伤、疾病、病症或医学治疗发生之后经过一段时间发生并且在继发性损伤或伤害发生之前经过一段时间发生。例如,一段时间可以是约1小时、约4小时、约8小时、约12小时、约1天、约2天、约4天、约1周、约2周、约3周或约1个月。在某些实施方案中,继发性损伤或组织伤害由通过原发性损伤或疾病引发或增加或降低的全身性炎症反应引起。

[0158] 组织损伤

[0159] 在一些实施方案中,本公开内容提供了用于在有需要的个体中治疗由原发性损伤或疾病引起的远程和/或局部组织损伤或伤害、降低远程和/或局部组织损伤或伤害的严重性、或预防远程和/或局部组织损伤或伤害的方法,所述方法包括向所述个体提供包含卤素化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在某些实施方案中,原发性损伤或疾病局部化在个体的一个或多个区域,局部伤害可以任选地发生在个体的一个或多个与原发性损伤或疾病相同的区域中,并且远程组织伤害发生在个体的一个或多个不同于原发性损伤或疾病的区域中。在具体实施方案中,原发性损伤或疾病发生在个体的某些组织和/或器官中,并且远程或继发性损伤(例如组织伤害)发生在个体的一个或多个不同的组织和/或器官中。在具体实施方案中,损伤的继发性组织是肌肉组织,例如骨骼肌组织、心肌组织或平滑肌组织。在某些实施方案中,损伤的继发性组织是个体的一个或多个肢体(例如,手臂或腿)、隔膜或躯干内的骨骼组织。在某些实施方案中,损伤的继发性组织是个体的心脏组织。在某些实施方案中,由原发性损伤或疾病引起的继发性组织伤害发生在隔膜或肋间肌中。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如NaI。

[0160] 在某些实施方案中,本发明的组合物用于在有需要的个体中治疗由原发性损伤或疾病引起的对肌肉组织的伤害、降低对肌肉组织的伤害的严重性、或预防对肌肉组织的伤害,包括向所述个体提供包含卤素化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如NaI。在具体实施方案中,其中治疗、降低或预防伤害的肌肉组织位于个体身体中与原发性损伤或疾病的位置或区域不同的位置或区域内。这在此可以被称为个体的“远的”或“远端的”或“远程的”位置或区域。本文所示的心肌、骨骼肌区域和本文所示的平滑肌区域均构成个体身体的不同区域。在某些实施方案中,损伤的继发性组织是个体的一个或多个肢体(例如,手臂或腿)、隔膜或躯干内的骨骼组织。在某些实施方案中,由原发性损伤或疾病引起的继发性组织伤害发生在隔膜或肋间肌中。因此,在具体实施方案中,本文公开的组合物降低了由个体中的远程远端损伤或疾病(例如,原发性损伤或疾病)引起的组织伤害的严重性。在某些实施方案中,组织伤害导致组织弱化。

[0161] 在某些实施方案中,其中治疗、减少或预防组织伤害的肌肉组织是骨骼肌组织、心肌组织或平滑肌组织。在具体实施方案中,组织伤害是缺血性再灌注损伤。在某些实施方案

中,肌肉组织是肢体肌肉组织、呼吸肌肉组织或心肌组织。临床表现为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的急性肺损伤可通过本文公开的方法治疗。在某些实施方案中,继发性组织伤害发生在膈肌或肋间肌中,并且可以导致呼吸疾病或呼吸困难。

[0162] 骨骼肌是通常附着在骨上的横纹肌。人体中有至少656个骨骼肌。在一些实施方案中,骨骼肌位于个体的以下区域,包括但不限于以下任何区域:头部,例如前额/眼睑、眼外肌、耳、鼻、口、咀嚼部、舌(例如,外附肌或内附肌)、软腭、咽、喉;颈部,例如锁骨、舌骨上肌、舌骨下/带;颈部(例如,前部、侧部或后部);躯干,例如背部、胸部、腹部、骨盆、会阴;上肢,例如脊柱、胸壁、肩部、臂(例如前隔室或后隔室)、前臂(例如前隔室,表面或深处或后隔室,表面或深处);手,例如,外侧手掌(例如,手掌、内侧手掌或中间手掌);下肢,例如髌骨区、臀肌、大腿(例如前隔室、后隔室/腿筋、中隔室)、腿(例如前隔室或后隔室,表面或深处)、侧隔室;或脚,例如背部、脚底(例如第一层、第二层、第三层或第四层)。在某些实施方案中,骨骼肌是肋间肌。

[0163] 心肌是构成心脏壁的主要组织的不随意的横纹肌。

[0164] 平滑肌通常形成血管和中空内部器官的支撑组织,包括但不限于个体身体的区域,包括肺、胃、肠和膀胱。

[0165] 在公开的方法的具体实施方案中,被治疗、减少或预防的组织伤害由炎症引起。

[0166] 在具体实施方案中,被治疗、减少或预防的组织伤害由炎症、脓毒症或SIRS引起,例如由个体中的原发性损伤或疾病引起的炎症、脓毒症或SIRS。在某些实施方案中,组织伤害是远处(或远端)的组织或器官伤害,甚至是多器官功能障碍综合征(MODS)。临床上表现为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的急性肺损伤是多种病因学的MODS的主要组成部分。在最初的炎症侵害中存活下来的患有ARDS发作的患者可能在相对较小的第二次事件后死亡,所述第二次事件通常不是致命的。根据二次突变假说,最初的过度活跃的SIRS引发炎症反应。如果不发生进一步的侵害,则恢复是可能的。然而,相对较小的继发性事件例如静脉或胸部感染将导致加重的继发性炎症反应和可能的死亡。炎症介质在ARDS的致病机理中起关键作用,其是这些病况中的死亡的主要原因。当SIRS导致MODS和器官衰竭时,死亡率变高并且可以超过50%。

[0167] 个体中的原发性损伤或疾病可以是多种损伤、疾病、病症或感染中的任一种。

[0168] 在一些实施方案中,原发性损伤或疾病可以是慢性疾病的急性发作或恶化。例如,与慢性疾病相比,急性发作可以导致新的或增加的远程组织伤害。在一些实施方案中,慢性疾病是慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性心力衰竭、肾病、肝病、胰腺炎、胃炎、癌症或感染。

[0169] 在一些情况下,原发性损伤或疾病是局部创伤。局部创伤是指在个体身体的一个或多个区域而不是整个身体发生的创伤。局部创伤的非限制性实例包括钝力创伤、枪伤、刺伤、手术(例如心肺旁路术)、烧伤、缺血性损伤、缺血性再灌注损伤、创伤性脑损伤、中风、骨折或多发性骨折、空气或羊水栓塞、或放射损伤。

[0170] 在一些实施方案中,原发性损伤或疾病是医学治疗。例如,继发性损伤可以由用药物治疗引起,例如化疗剂、免疫治疗或手术。在一个实施方案中,原发性损伤是用于治疗个体的肿瘤的CAR T-细胞治疗,其导致继发性损伤或继发性组织伤害。

[0171] 在一些情况下,原发性损伤或疾病是感染,任选地是病毒感染、真菌(例如酵母)感染或细菌感染。感染可以是局部的,即存在于个体身体的一个或多个区域内,或者其可以是

全身性的,即在个体的血流中。

[0172] 在一些情况下,原发性损伤或疾病是炎症病况,例如但不限于局部炎症病况,例如胃炎、胰腺炎、坏死性结肠炎或结肠炎。导致组织或器官伤害、功能障碍和衰竭的炎症病况是在许多其它临床病况(例如脓毒症、休克、严重烧伤、急性胰腺炎、出血性休克、严重胸外伤、药物过量、多次灌注、子痫、弥散性血管内凝血和创伤)中的损伤后的主要问题。

[0173] 在某些实施方案中,原发性损伤或疾病在个体中引起全身免疫或炎症反应。在一些情况下,原发性损伤或疾病是自身免疫性疾病。在一些情况下,原发性损伤或疾病在个体中导致全身炎症反应综合征(SIRS)或脓毒症。脓毒症被定义为SIRS,其中存在可识别的感染焦点。在具体实施方案中,被治疗、减少或预防的组织伤害是由自身免疫性疾病、炎症反应(例如SIRs)或脓毒症引起的,其导致组织伤害。

[0174] 一般而言,全身性炎症反应综合征(SIRS)是对损伤的完全正常反应。然而,全身性白细胞活化是SIRS的直接结果,并且如果过度,则可以导致远处组织或器官伤害,甚至多器官功能障碍综合征(MODS)。当SIRS导致MODS和器官衰竭时,死亡率变高并且可以超过50%。临床上表现为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的急性肺损伤是多种病因学的MODS的主要组成部分。

[0175] 认识到SIRS的几种感染性和非感染性原因,并且这些中的任一种可能是原发性损伤或疾病。SIRS的感染性原因包括脓毒症和感染性休克,由细菌病原体、病毒、真菌和寄生虫引起的感染。SIRS的非感染性原因包括但不限于出血性休克、急性胰腺炎和烧伤。全身性白细胞活化(细胞因子介导的)是SIRS的直接结果,并且如果过度,则可以导致MODS和多器官衰竭。在过度活跃的SIRS反应中,白细胞在整体循环中被激活,并且在肺微循环中被抑制。随着病况的发展,白细胞迁移到肺间质中,内皮通透性增加导致组织水肿。肺中的白细胞在ARDS中反应并且有助于炎症过程。

[0176] 在具体实施方案中,本文公开的方法用于治疗、降低SIRS、脓毒症或MOD在原发性临床病况(例如损伤或疾病)后的可能性或严重性。

[0177] 在具体实施方案中,本公开内容包括在有需要的个体中治疗、抑制继发性肌肉组织损伤,降低继发性肌肉组织损伤的严重性,或预防继发性肌肉组织损伤的方法,所述方法包括向个体提供有效量的碘化物,例如NaI,其中所述继发性肌肉组织损伤由选自以下的原发性损伤或疾病引起:脓毒症、COPD、慢性或急性心力衰竭、尿毒症、肾病、肝病、化学治疗、免疫治疗、胰腺炎、胃炎和病毒感染(例如,巨细胞病毒(CMV)感染),其中至少部分(或全部)继发性组织损伤发生在解剖学上远离原发性损伤或疾病的部位。在某些实施方案中,与没有用碘化物治疗的情况相比,治疗导致肌肉无力降低或肌肉强度增加。在一些实施方案中,向个体提供一个或多个剂量的碘化物,其中可以在一段时间(例如一天、一周等)内提供多个剂量。在一些实施方案中,每个剂量包含约1mg/kg或约2mg/kg的碘化钠。

[0178] 因此,本文公开的方法可以用于在个体中增强在原发性损伤或疾病(或PICS)后或者在罹患SIRS、脓毒症或MODS后个体的存活能力。增强存活能力意指增加个体在原发性临床病况后或者在罹患SIRS、脓毒症或MODS后存活且未死亡的可能性。本文公开的方法可以实践用以降低个体中的循环肌酸激酶或心肌肌钙蛋白水平,例如在个体中的缺血性损伤或缺血性再灌注损伤之后。在具体实施方案中,与损伤后但治疗前的某一时间存在的浓度相比,个体血液或血浆中存在的肌酸激酶或心肌钙蛋白的浓度降低至少10%、至少20%、至少

30%、至少40%或至少50%。在具体实施方案中,方法包括向个体提供碘化物(例如NaI),例如口服或肠胃外。

[0179] 可以实践本文公开的方法以减少个体的组织或器官中的水肿,例如在个体中的缺血性损伤或缺血性再灌注损伤之后。在具体实施方案中,与损伤后但治疗前的某一时间存在的浓度相比,水肿减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在某些实施方案中,水肿存在于肌肉或肺中,并且在某些实施方案中,水肿存在于肌肉组织中,例如,心肌、骨骼肌或平滑肌,例如肺肌肉组织。在具体实施方案中,方法包括向个体提供碘化物(例如NaI),例如口服或肠胃外。

[0180] PICS

[0181] 重症护理后综合征(PICS)描述了患者在危重疾病和重症护理存活下来后出院后仍然存在的健康问题的集合。PICS的症状包括在认知、心理健康和身体功能方面的新的或恶化的损害。患有PICS的患者可以表现出仅一种、组合或全部三种症状。

[0182] 认知损害包括但不必限于执行功能、记忆力、注意力、心理处理速度和问题解决方面的缺陷。它是危重疾病的存活者的主要危险因素,并且与重症护理病房(ICU)谵妄的持续时间、急性脑功能障碍、低血压、葡萄糖失调、需要长期机械通气的呼吸衰竭、严重脓毒症、使用肾替代治疗、急性呼吸窘迫综合征和先前认知损害有关。

[0183] 心理损害包括但不必限于抑郁症、焦虑症或创伤后应激障碍形式的精神病。它是存活者的主要危险因素,并且与严重脓毒症、急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭、创伤、低血糖和低氧血症相关。患者经常发展成入睡或保持睡眠的问题,并且可能具有恶梦和不希望的记忆。

[0184] 身体损害包括但不必限于虚弱、肌肉萎缩和无力、差的活动性、复发性跌倒和四肢瘫痪或四肢麻痹。重症护理病房获得性肌无力(ICUAW)统称为一组神经肌肉综合征,其通常与危重病患的存活者中的肌无力和麻痹相关。这些神经肌肉综合征包括危重病多发性神经病(CIP)、危重病肌病(CIM)及其组合(有时称为危重病多发性神经肌病(CIPM))。ICUAW的发展与疾患严重性、ICU停留时间、长期机械通气(>7天)、老年、全身性炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、高血糖症和胰岛素抵抗、皮质类固醇治疗、用神经肌肉阻断剂的治疗(NMBA)、多系统器官衰竭以及长期不动和镇静相关。

[0185] 在某些实施方案中,本发明的卤素化合物(例如,碘化物)或组合物用于治疗或预防有需要的个体中的PICS或相关病况。在具体实施方案中,本发明的组合物降低个体中的PICS或相关病况的严重性或降低个体中的PICS或相关病况的持续时间。在具体实施方案中,个体是哺乳动物,例如人。在具体实施方案中,组合物是配制成将卤素化合物(例如碘化物,如碘化物或NaI)保持在还原状态的稳定制剂。在本文所述的任何方法的具体实施方案中,在医学治疗或重症护理之前、期间和/或之后治疗个体。在某些实施方案中,在计划的医学治疗或重症护理之前、期间和/或之后治疗个体。在本文所述的任何方法的具体实施方案中,PICS个体经医学治疗、危重病患或重症护理存活下来。在某些实施方案中,PICS个体从医院出院。在某些实施方案中,个体具有一种或多种选自以下的PICS相关损害:身体损害、认知损害和心理损害,包括但不限于本文公开的任何具体损害。在具体实施方案中,个体已经被诊断患有PICS或被认为处于PICS的风险中。在具体实施方案中,个体已经被诊断患有PICS或被认为处于PICS的风险中,例如身体损害、认知损害或心理损害。

[0186] 在某些实施方案中,本文公开的PICS或任何相关病症或症状发生或将发生在计划的或紧急的医学治疗之后。在具体实施方案中,治疗包括使用麻醉和/或患者在治疗期间是无意识的。在具体实施方案中,医学治疗涉及治疗创伤、跌倒、骨折、心脏病发作或中风。在一些实施方案中,创伤影响大骨、腹部器官、胸部器官或头部。在一些实施方案中,医学治疗是手术。在一些实施方案中,手术是腹部手术、胸部手术、矫形手术、心脏手术、脑手术、肺手术、眼部手术或头部手术和颈部手术。

[0187] 在某些实施方案中,PICS由脓毒症、机械通气、肌肉去负荷、不动、输注、类固醇治疗或去神经支配触发。在一些实施方案中,个体已经不动至少48小时。在一些实施方案中,输注与高氯血酸中毒有关。在具体实施方案中,PICS与脓毒症、全身性炎症反应综合征(SIRS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或多器官衰竭功能障碍的存在和持续相关。在一些实施方案中,PICS与代谢性酸中毒,例如与肾功能障碍或衰竭相关的代谢性酸中毒相关。在一些实施方案中,PICS与糖尿病性酸中毒、高氯血酸中毒、乳酸酸中毒或肾小管酸中毒相关。在具体实施方案中,PICS与危重疾患(例如肺炎、药物诱导的器官衰竭、热损伤或腹膜炎)相关。

[0188] 在一些实施方案中,PICS由用药物(例如,化疗剂)治疗、免疫治疗或手术引起。在一个实施方案中,免疫治疗是CAR T-细胞治疗,例如用于治疗个体中的肿瘤,其导致PICS。

[0189] 在具体实施方案中,治疗的个体可以被认为是对PICS更易感,例如,个体可以是50岁或更大、60岁或更大、65岁或更大、70岁或更大、75岁或更大或者80岁或更大。在具体实施方案中,在重症护理期间用一种或多种药物治疗使得个体对PICS更易感,例如皮质类固醇或神经肌肉阻断剂。在某些实施方案中,向个体提供有效量的卤化物(例如碘化物,例如NaI),其降低个体中出现PICS或相关病症的可能性,降低个体中的PICS或相关病症的一种或多种症状的严重性,或者降低个体中的PICS或相关病症的一种或多种症状的持续时间。在具体实施方案中,在医学治疗之前和/或在医学治疗期间,将卤化物经胃肠外(例如静脉内)或通过输注(例如推注)提供给个体。

[0190] 在具体实施方案中,PICS症状包括或表现为肌减少症(myopenia)或ICUAW。术语肌减少症显示用于描述与肌肉质量和/或强度的损失相关的身体虚弱。也称为肌肉萎缩或肌肉萎缩疾病,在多种急性和慢性疾病和病况中经常观察到肌减少症,并且肌减少症与生活质量降低以及发病率和死亡率风险增加相关。近来,将少肌症(与老年相关的肌肉萎缩)和恶病质(与慢性疾患,即癌症、心力衰竭和肾病相关的肌肉萎缩)归入国际疾病分类(ICD)中反映了对与肌减少症相关的临床结果和保健负担以及将其作为治疗目标的日益重视。ICUAW是急性肌减少症,一般描述了在危重疾患患者停留在ICU期间通常发展的无责任的肌肉萎缩和无力,并且对于危重疾患的幸存者,其诊断是长期肌无力和功能性残疾的预测,并且与死亡率的风险增加和不良的健康相关生活质量相关。ICUAW统称为一组神经肌肉综合征、危重病多发性神经病(CIP)、危重病肌病(CIM)和危重病多神经肌病(CIPM或CINM),主要区别在于虚弱是否涉及供给肌肉的神经(CIP),仅肌肉组织(CIM)或两者的组合(CIPM)。CIP描述了受损的神经元兴奋和肌肉收缩刺激,其特征在于感觉运动轴突变性和肌肉组织的去神经支配。CIM是指在没有神经病的情况下的肌无力,并且其特征在于II型肌肉纤维萎缩和优先的肌球蛋白损失。

[0191] ICUAW中的神经肌肉损伤和功能障碍的病理生理学是复杂的和多因素的。与微循

环功能障碍相关的血管通透性增加在危重疾患患者中是常见的,并且被认为促进细胞毒性物质向神经纤维的递送。水肿,也是渗透性增加的结果,可能损害神经元和肌细胞中的氧递送,并因此损害细胞能量产生。胰岛素抵抗和肝糖异生导致高血糖症,所有这些都是危重疾患的常见特征。高水平的葡萄糖对神经肌肉组织具有直接的细胞毒性作用,并且还导致线粒体功能障碍。

[0192] 某些细胞因子(包括TNF- α 、IL-1和IL-6)在危重疾患患者中升高,并且对肌细胞具有许多直接作用,最终导致肌肉损失和对肌细胞蛋白的净分解代谢作用。这些作用包括肌细胞凋亡的死亡受体介导的诱导、钙蛋白酶和泛素蛋白酶的蛋白水解活性的增强和PI3K/Akt介导的合成代谢信号传导的抑制。TNF- α 和IL-1也可以降低骨骼肌的收缩力。

[0193] 在各种实施方案中,本文公开的方法用于降低个体中的一种或多种细胞因子的水平。在具体实施方案中,细胞因子是IL-6、IL-10、KC或MIP-2。在具体实施方案中,一种或多种的IL-6、IL-10、KC或MIP-2在肌肉组织或血浆中显著降低。在一个实施方案中,IL-6在血浆中显著降低。在某些实施方案中,一种或多种细胞因子例如在肌肉组织或血浆中降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。因此,本文公开的方法可以用于减少个体中的肌肉炎症和/或全身性炎症。

[0194] 在本文公开的任何方法的各种实施方案中,一种或多种症状的严重性或者一种或多种症状的持续时间降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

[0195] 在某些实施方案中,本发明包括在有需要的个体中治疗或预防PICS的方法,其包括向个体提供有效量的本发明的卤化物或组合物。在具体实施方案中,组合物包含有效量的一种或多种卤化物和任选地一种或多种另外的活性剂,包括本文所述的那些中的任一种。在具体实施方案中,卤化物或卤素化合物包含碘,例如碘化物或碘酸盐,例如NaI。在具体实施方案中,组合物还包含谷胱甘肽或其它还原剂。

[0196] 在一些实施方案中,本发明包括在有需要的个体中治疗或预防与PICS相关的症状的方法,所述方法包括向个体提供有效量的本发明的组合物。在具体实施方案中,组合物包含碘化物,例如NaI。

[0197] 在具体实施方案中,本发明的组合物用于治疗已经诊断患有PICS或易感PICS的个体,例如计划进行可能引起PICS的医学治疗或重症护理的个体。在某些实施方案中,在医学治疗或重症护理之前、期间和/或之后治疗个体。在一些实施方案中,在医学治疗或重症护理之前,用大剂量的卤化物(例如碘化物,例如NaI)治疗个体。还可以在医学治疗或重症护理期间和/或之后用卤化物(例如NaI)治疗个体。在一些实施方案中,方法用于预防或降低个体中PICS发生的可能性,以预防或抑制个体中PICS的发生,或者预防或降低个体中PICS的严重性。在具体实施方案中,本发明的方法用于治疗、抑制或预防个体中与PICS相关的任何病症或症状。

[0198] 在一个实施方案中,本公开内容提供了在有需要的个体中治疗、预防PICS或相关病症、或降低PICS或相关病症的严重性或持续时间的方法,包括在个体进行医学治疗或重症护理程序时的一部分时间之前和/或期间向个体提供有效量的卤化物,例如碘化物,例如NaI。

[0199] 在一些实施方案中,本文公开的方法用于在个体中治疗PICS,包括但不限于相关

的身体损害、认知损害或精神损害,所述个体在危重疾患和重症护理中存活下来并且出院。

[0200] 在某些实施方案中,本文公开的方法和组合物用于在有需要的个体中治疗或预防 PICS 相关认知损害。此类认知损害包括但不限于执行功能、记忆力、注意力、心理处理速度和问题解决方面的缺陷。

[0201] 在某些实施方案中,本文公开的方法和组合物用于在有需要的个体中治疗或预防 PICS 相关心理损害。此类心理损害包括但不限于抑郁症、焦虑症或创伤后应激障碍形式的精神病。

[0202] 在某些实施方案中,本文公开的方法和组合物用于在有需要的个体中治疗或预防 PICS 相关身体损害。此类身体损害包括但不限于危重病多发性神经病 (CIP)、危重病肌病 (CIM)、脓毒症诱导的肌病 (SIM)、类固醇去神经支配肌病 (SDM)、长期神经肌肉阻断、废用性萎缩、差的活动性、复发性跌倒,四肢瘫痪或四肢麻痹形式的重症护理病房 (ICU) - 获得性神经肌肉无力。

[0203] 剂量和给药

[0204] 在某些实施方案中,卤素化合物 (例如,碘化物,如 NaI) 以包含药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的液体药物组合物的形式提供给个体。在一些实施方案中,在室温下储存时,组合物中的至少 90% 的卤素化合物以还原形式存在至少一小时、至少一周、至少一个月或至少六个月。在具体实施方案中,包含卤素化合物的组合物包含还原剂、张度剂、稳定剂、表面活性剂、冻干保护剂、多元醇、抗氧化剂或防腐剂中的一种或多种。

[0205] 在具体实施方案中,在原发性损伤或疾病或医学程序之前、期间或之后向个体提供药物组合物。

[0206] 在某些实施方案中,药物组合物经口服或肠胃外提供给个体。例如,药物组合物可以在原发性损伤或疾病、或医学治疗之前以单次剂量提供给个体,任选地其中单次剂量包含小于或等于约 10mg/kg 的卤素化合物 (例如,NaI), 任选地约 1.0mg/kg 或约 2mg/kg。在其它实施例中,药物组合物在原发性损伤或疾病或医学治疗后提供给个体。在一些实施方案中,向个体提供多剂量的卤素化合物 (例如 NaI)。在具体实施方案中,每个剂量包含小于或等于约 10mg/kg 的卤素化合物,任选地约 1.0mg/kg 或约 2.0mg/kg 的卤素化合物 (例如 NaI)。在某些实施方案中,在一段时间内,例如,4 小时、8 小时、12 小时、1 天、2 天、4 天、1 周、2 周、3 周、1 个月、2 个月、4 个月、8 个月、1 年或更长,向个体提供多剂量的卤素化合物。在某些实施方案中,卤素化合物 (例如 NaI) 以连续输注提供给个体,任选地在原发性损伤或疾病或医学治疗之前和/或期间和/或之后。在某些实施方案中,在一段时间内,例如,4 小时、8 小时、12 小时、1 天、2 天、4 天、1 周、2 周、3 周、1 个月、2 个月、4 个月、8 个月、1 年或更长,向个体提供小于约 100mg/kg 的碘化物。

[0207] 在本文公开的任何方法的具体实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如碘化钠 (NaI)。

[0208] 在本文公开的任何方法的具体实施方案中,个体是哺乳动物,例如人。

[0209] 在具体实施方案中,组合物是配制成将卤素化合物 (例如卤化物,如碘化物或 NaI) 保持在还原状态的稳定制剂。

[0210] 在本发明方法的某些实施方案中,卤素化合物包含碘或碘化物,例如 NaI,并且有效量大于或等于约 150 μ g、大于或等于约 300 μ g、大于或等于约 500 μ g、大于或等于约 1mg、大

于或等于约2mg、大于或等于约5mg、大于或等于约10mg、大于或等于约15mg、或者大于或等于约20mg。在某些实施方案中,有效量为150 μ g至1000mg、300 μ g至1000mg、500 μ g至1000mg、1mg至1000mg、2mg至1000mg、5mg至1000mg、10mg至1000mg、150 μ g至100mg、300 μ g至100mg、500 μ g至100mg、1mg至100mg、2mg至100mg、5mg至100mg、或者10mg至100mg。在某些实施方案中,有效量为150 μ g至50mg、300 μ g至20mg、500 μ g至10mg、1mg至20mg、1mg至10mg、或约5mg、约10mg、约15mg或约20mg。

[0211] 在本发明的任何方法的具体实施方案中,用有效量的本发明的组合物或化合物治疗个体或使个体与有效量的本发明的组合物或化合物接触,其中所述有效量为约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.05mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg、约0.5mg/kg至约1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg或约1.2mg/kg。在某些实施方案中,组合物包含卤素化合物。

[0212] 在具体实施方案中,碘或碘化物的有效量是如下所列的平均每日推荐量的至少或约两倍、三倍、四倍、五倍、六倍、七倍、八倍、九倍、十倍、十二倍、十五倍、二十倍、五十倍、100倍、1,000倍、10,000倍或100,000倍的量。在具体实施方案中,碘或碘化物的有效量是如下所列的碘的平均每日推荐量的两倍至二十倍、五倍至十五倍、或五倍至十倍的量。

生命阶段	推荐量 ¹ (mcg)
出生至 6 个月	110
婴儿 7-12 个月	130
儿童 1-8 岁	90
儿童 9-13 岁	120
青少年 14-18 岁	150
成年	150
怀孕的青少年和妇女	220
母乳喂养的青少年和妇女	290

[0215] ¹NIH饮食管理局为消费者补充碘情况表,2011年6月24日审查,2013年获得。

[0216] 在本发明方法的某些实施方案中,卤素化合物包含碘,例如NaI,并且有效量为约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.05mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg、约0.5mg/kg至约1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg或约1.2mg/kg。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘,并且有效量是由有效量的碘实现约相同浓度或量的量,所述有效量是如下所列的平均每日推荐量的至少或约两倍、三倍、四倍、五倍、六倍、七倍、八倍、九倍、十倍、十二倍、十五倍或二十倍的量。

[0217] 在本文公开的方法的某些实施方案中,向有需要的个体提供有效量的卤素化合物,例如包含碘、溴或氟的卤素化合物,例如碘化物,如碘化钠、碘化钾、碘化镁、碘化氢、碘化钙或碘化银。在具体实施方案中,卤素化合物以足以实现20十亿分比(ppb)至20百万分比(ppm)的血液浓度的量经肠胃外、口服或全身提供。在具体实施方案中,个体是人。

[0218] 在某些实施方案中,组合物以足以将卤素化合物的血液浓度增加至少五倍、至少

十倍、至少50倍、至少100倍、至少500倍或至少1000倍并持续至少一些时间的量提供给个体。

[0219] 包含卤素化合物的组合物和包含另外的活性剂的组合物可以同时、在不同的时间或在重叠的时间段内提供给个体。在具体实施方案中,当两者均存在时,卤素化合物和另外的活性剂存在于相同或不同的组合物中。

[0220] 在其中组合物包含谷胱甘肽和卤素化合物的具体实施方案中,谷胱甘肽以足以抑制卤素化合物氧化的量存在,所述量包括本文所述的任何范围。在具体实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如NaI。

[0221] 在本发明方法的各种实施方案中,将个体暴露于本发明的组合物持续约、至少约或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24小时,1、2、3、4、5、6、7天,1、2、3、4周,1、2、3、4、5、6、7、8或9个月或更长,以及其中的任意范围或组合。

[0222] 此外,当根据本发明的组合物是经静脉内或通过输注给药时,预期可以应用以下参数。约、至少约或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100gtts/min或 μ gtts/min的流速,或其中可导出的任何范围。在一些实施方案中,组合物的量根据组合物中卤素化合物的浓度按体积指定。时间量可以是约、至少约或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60分钟,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24小时,1、2、3、4、5、6、7天,1、2、3、4、5周,和/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月,或其中可导出的任何范围。

[0223] 可以整体或以单个部分施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000毫升或升,或其中的任何范围的体积。

[0224] 根据本发明方法的各种实施方案,向个体提供本发明的组合物,例如静脉内、皮内、动脉内、腹膜内、病灶内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鼻内、玻璃体内、阴道内、直肠内、局部、肿瘤内、肌内、腹膜内、眼内、皮下、结膜下、膀胱内、粘膜、心包内、脐内、眼内、口服、外用、局部、注射、输注、连续输注、通过吸收、通过吸附、通过浸渍、通过局部灌注、经由导管或经由灌洗。在具体实施方案中,其经胃肠外(例如静脉内)或通过吸入提供。“肠

胃外”是指除了经由消化道以外的物质的任何给药途径。在具体实施方案中,通过静脉内给药或输注向个体提供卤素化合物。

[0225] 在另外的实施方案中,本发明的方法包括药物递送装置,其被设计成限制、防止或抑制还原形式的活性剂(例如,还原形式的卤素化合物,例如NaI)的氧化。在具体实施方案中,装置将还原形式的活性剂保持在其还原形式。在具体实施方案中,装置包含还原形式的活性剂,例如还原形式的卤素化合物。在具体实施方案中,药物装置包含本发明的组合物。

[0226] 制造商制备的预混即用产品代表了静脉内药物安全的有用方法,因为它们消除了与测量和稀释静脉内或输注的药物相关的错误。因此,在某些实施方案中,本发明包括用于给药包含还原形式的活性剂的即用产品的药物递送装置。在具体实施方案中,还原形式的活性剂是还原形式的卤素化合物,例如NaI。

[0227] 在相关实施方案中,本发明包括其中具有有效量的本发明的组合物或有效量的卤素化合物的容器。有效量可以是液体形式,例如,活性剂可以溶解在溶液中,或者它可以是干燥形式(例如,干燥、冻干或冷冻干燥),使得活性剂可以在向个体给药之前溶解在溶液中。

[0228] 在本文所述的组合物的所有实施方案中,应理解组合物可以是药物组合物。

[0229] 实施例

[0230] 实施例1

[0231] 后肢缺血性再灌注损伤后碘化物保护骨骼肌免受伤害

[0232] 使麻醉的成年雄性C57BL/6小鼠经受后肢缺血性再灌注损伤(双侧腿部止血带持续2小时(缺血),随后在去除止血带后再灌注3小时)。为了确定外源性碘化物是否可以减少由缺血性再灌注损伤引起的对心脏和肺组织的伤害,后肢再灌注前5分钟通过后眼窝(r.o.)对动物静脉内(i.v.)施用各种剂量的碘化物(0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或20mg/kg)。

[0233] 然后处死动物,获得血液(血浆)和肺和GC肌肉样品。测定血液(血浆)样品以确定存在于各样品中的肌酸激酶和心肌肌钙蛋白的浓度。此外,肺和GC肌肉中存在的水肿的量被确定为湿重/干重。

[0234] 如图1A和图1B中所示,在用碘化物处理的动物中,肌酸激酶(CK)和心肌肌钙蛋白的水平显著降低。与给药媒介物相比,给药1mg/kg、10mg/kg或20mg/kg碘化钠显著降低血浆CK水平(图1A)。静脉内给药10mg/kg之后,心肌肌钙蛋白水平显著降低(图1B)。此外,在静脉内给药碘化物之后,肺水肿(肺)和肌肉水肿(腓肠肌)均减少(图2)。

[0235] 由于肌酸激酶和心肌肌钙蛋白的循环水平指示肌肉伤害,这些结果表明用碘化物治疗减少或预防在远离后肢缺血性再灌注损伤的部位处发生骨骼肌和心肌伤害。此外,用碘化物治疗导致后肢缺血性再灌注损伤后肌肉和肺中的水肿减少,进一步证明用碘化物治疗保护远离缺血性再灌注损伤部位的组织免受伤害。

[0236] 实施例2

[0237] 碘化钠在治疗全身性炎症中是有效的

[0238] 进行研究以证明静脉内(i.v.)或口服(p.o.)递送的碘化钠(NaI)减少全身性炎症并改善死亡率的功效。

[0239] 研究A

[0240] 使用双侧后肢缺血性模型来诱导全身性炎症。对雄性C57B1/6小鼠(7-10周龄)进

行2小时的双侧后肢缺血,然后进行3小时的再灌注。通过使用McGivney Hemorrhoidal套扎器在大转子上方应用乳胶O形环来诱导缺血。再灌注3小时后,分析血浆的肌酸激酶(CK)或其它器官损伤标记物的水平:血尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)。

[0241] 在后肢再灌注前5分钟通过后眼窝(r.o.)途径,静脉内(i.v.)施用1、3、10或20mg/kg的碘化钠丸剂。

[0242] 与给药媒介物相比,给药1mg/kg碘化钠显著降低血浆CK水平(图3)。在给药1、3、10或20mg/kg碘化钠之后,血尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的血浆水平降低(图4A至图4C)。

[0243] 研究B

[0244] 用于评估存活率的模型类似于先前描述的研究A的模型;然而,缺血时间增加至2.5小时。在接下来的24小时监测从再灌注到死亡的时间。

[0245] 向小鼠的饮用水中补充84 μ M NaI,并且在后肢缺血之前允许小鼠随意获取(p.o.)该水>5天。

[0246] 与媒介物相比,给药84 μ M碘化钠显著增加存活率(图5)。在24小时,90%的碘化钠处理的动物存活,但仅50%的媒介物处理的动物存活。

[0247] 研究C

[0248] 用于评估存活率的模型类似于先前描述的研究A的模型;然而,缺血时间增加至3小时。在接下来的2个月监测从再灌注到死亡的时间。

[0249] 在后肢再灌注前5分钟通过后眼窝(r.o.)途径,静脉内(i.v.)施用1mg/kg的碘化钠丸剂。

[0250] 与给药媒介物相比,给药1mg/kg碘化钠增加了存活率。72小时之后,0%的接受媒介物的动物存活,然而20%的接受碘化钠的动物存活(图6A)。这些动物继续存活另外2个月(此时研究结束)(图6B)。

[0251] 实施例3

[0252] 碘化钠在治疗肌肉炎症和全身性炎症中是有效的

[0253] 进行研究以通过定量分析肌肉和血浆中的细胞因子水平来证明静脉内(i.v.)或口服(p.o.)递送的碘化钠(NaI)减少损伤后的肌肉炎症和全身性炎症。

[0254] 利用后肢缺血的小鼠模型诱导肌肉炎症和全身性炎症。通过在两个后肢上放置O形环持续2.5小时,使约7-10周龄的雄性C56BL/6小鼠经历双侧后肢缺血(HLI)。在再灌注前5分钟,以1mg/kg的浓度递送静脉内推注碘化钠(NaI;FDY-5301)。媒介物处理的动物接受静脉内推注的盐团。在i.v.递送后,在2.5小时标记时,将O形环切断并且去除,以允许组织再灌注。再灌注后24小时,处死小鼠。在处死时,取出全血(然后分离血浆并且在-80 $^{\circ}$ C下冷冻),取出腓肠肌并且在液氮中快速冷冻,然后在-80 $^{\circ}$ C下储存。使用来自MilliporeSigma(MCYTOMAG-70K-09)的定制的多重测定试剂盒在MAGPIX[®]仪器(Luminex Corp)上评估细胞因子,所述细胞因子含有:INF- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10、KC、LIX、MIP-2和TNF- α 。

[0255] 用NaI处理的小鼠在肌肉组织中的IL-6、IL-10、KC和MIP-2显著降低($p < 0.05$)(图7),并且血浆IL-6显著降低(图8)。此外,在肌肉或血浆中评估的所有细胞因子的热图(分别是图9和图10)表示FDY-5301给药后炎症的总体降低。这些结果表明局部损伤可以引起可导

致远端组织伤害的全身性损害。

[0256] 将本说明书涉及的和/或申请数据表中列出的所有以上美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利公开通过引用整体并入本文。

[0257] 根据前述内容,应理解,尽管本文出于示例目的已经描述了本发明的具体实施方案,但在不背离本发明的主旨和范围的情况下,可以作出各种修改。

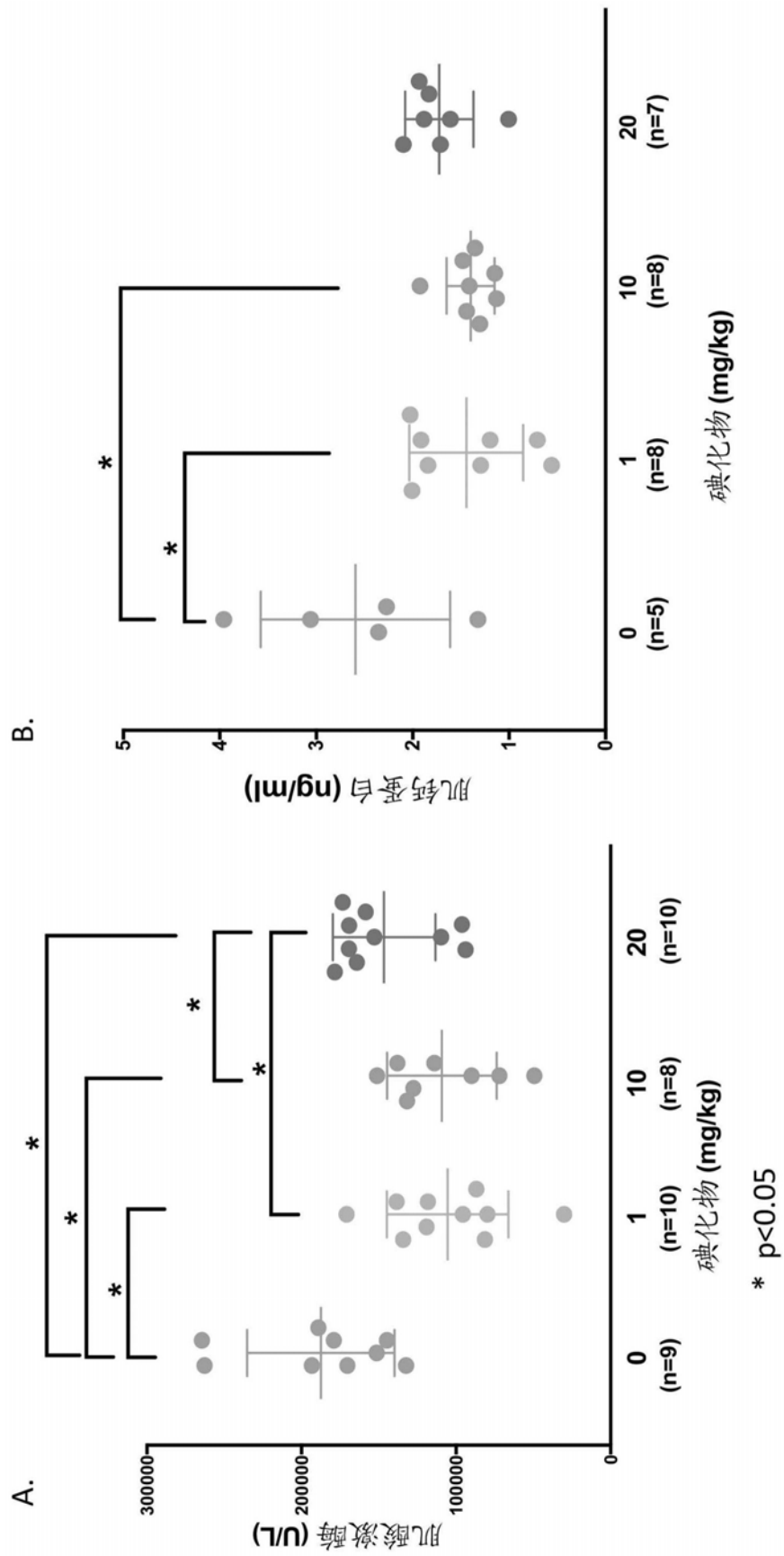


图1

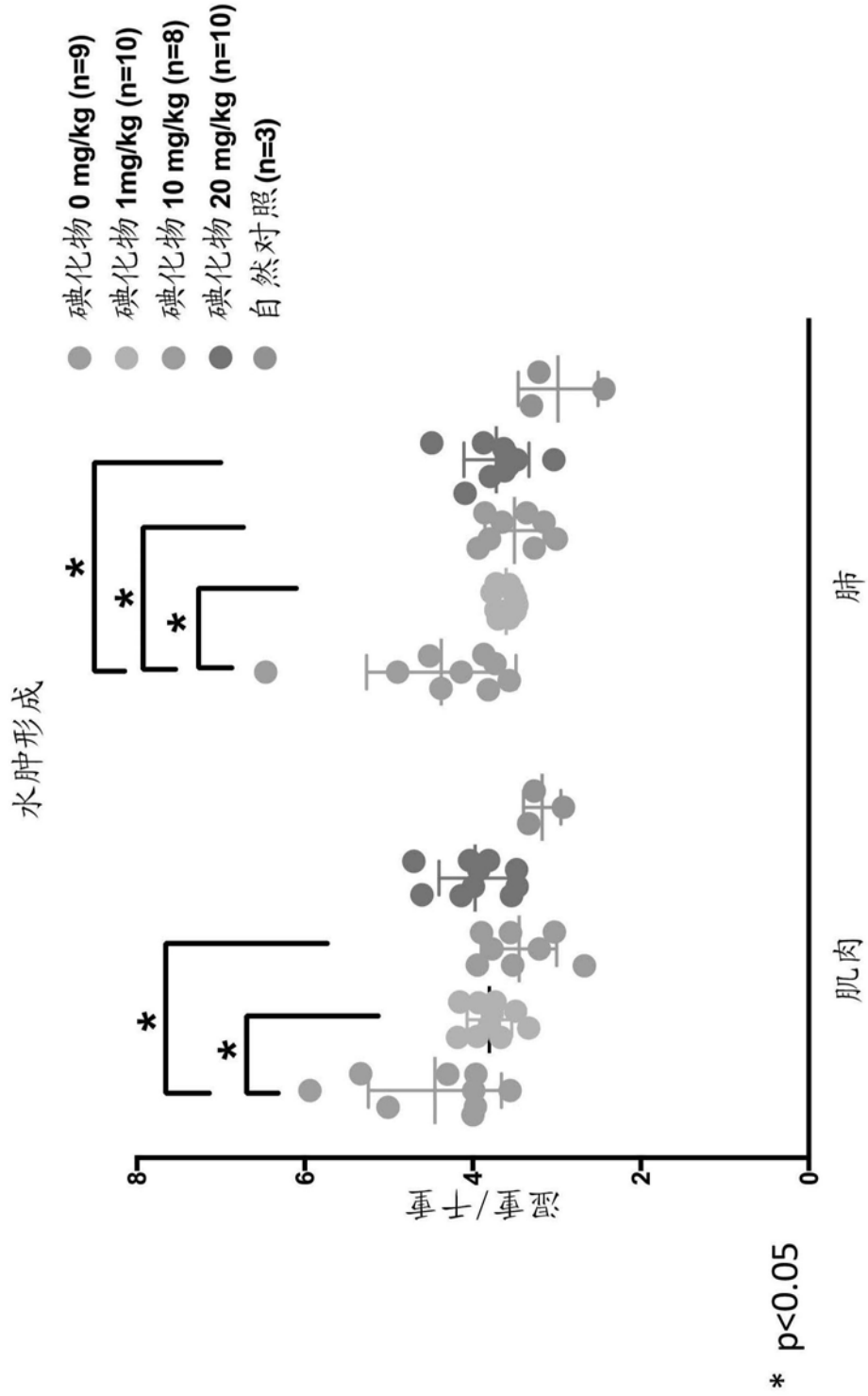


图2

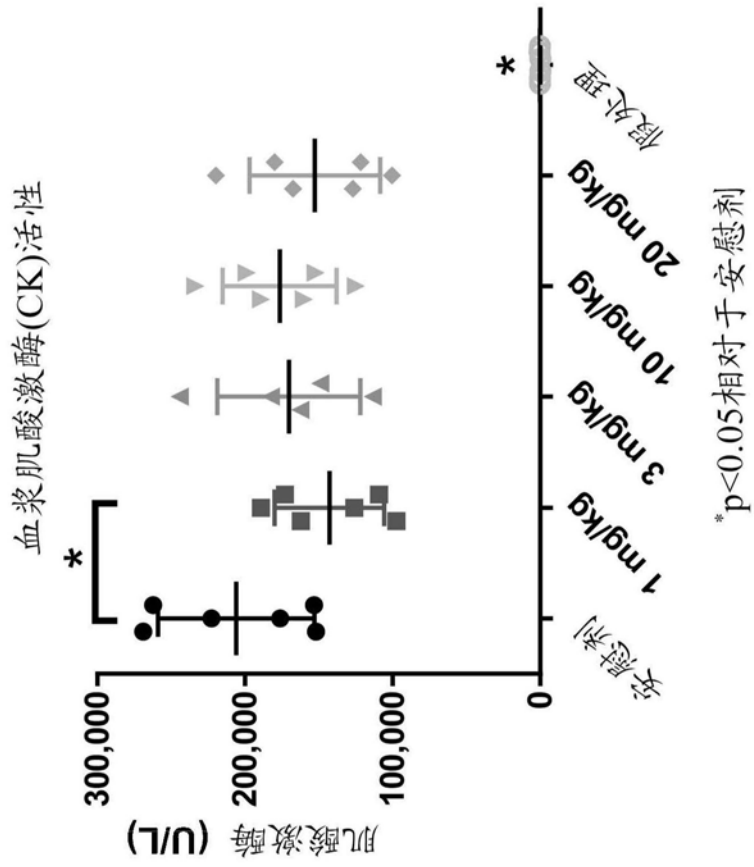


图3

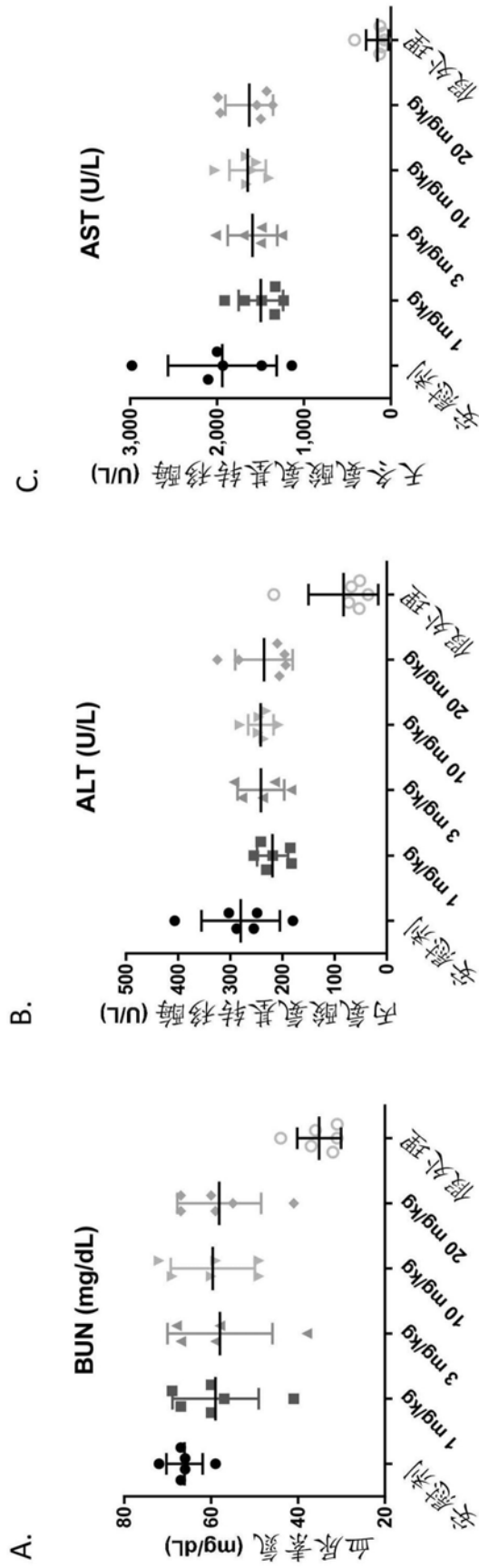


图4

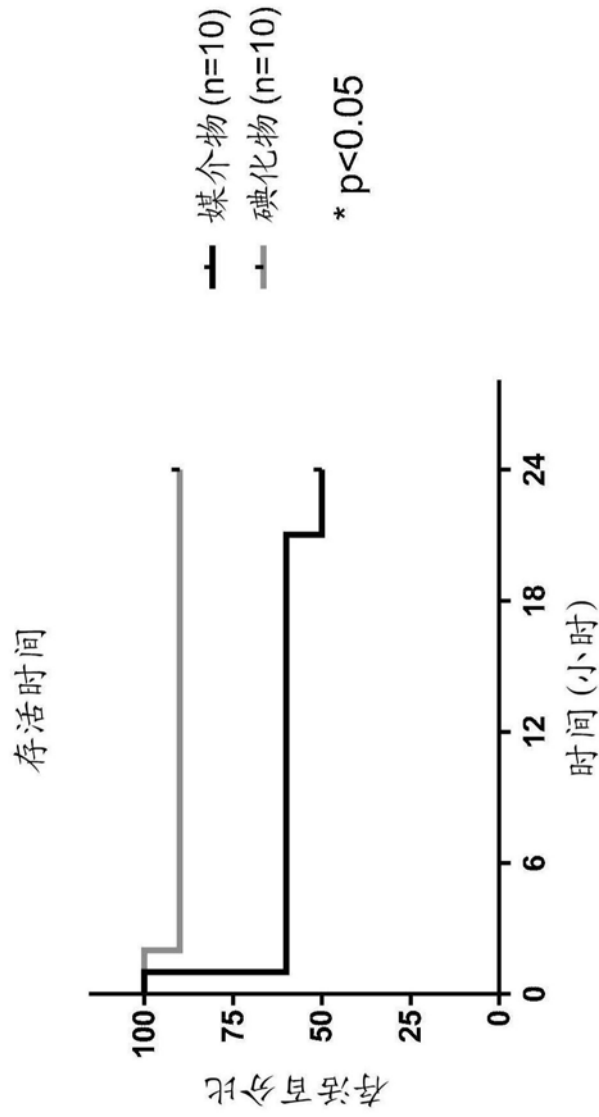


图5

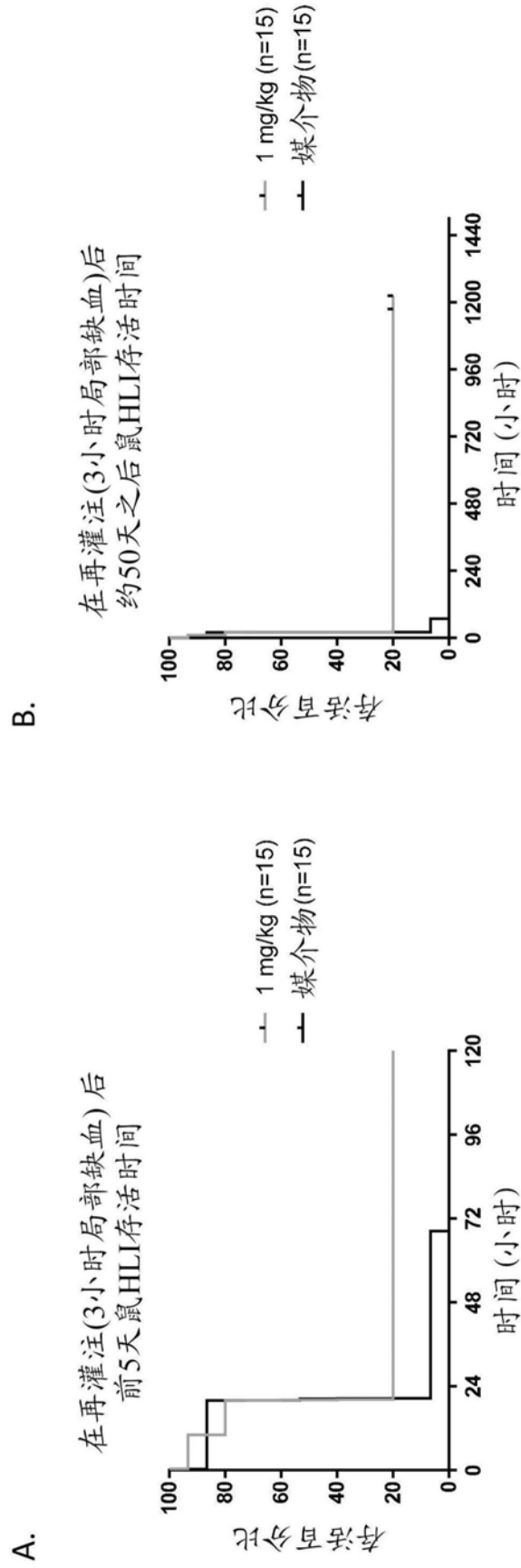


图6

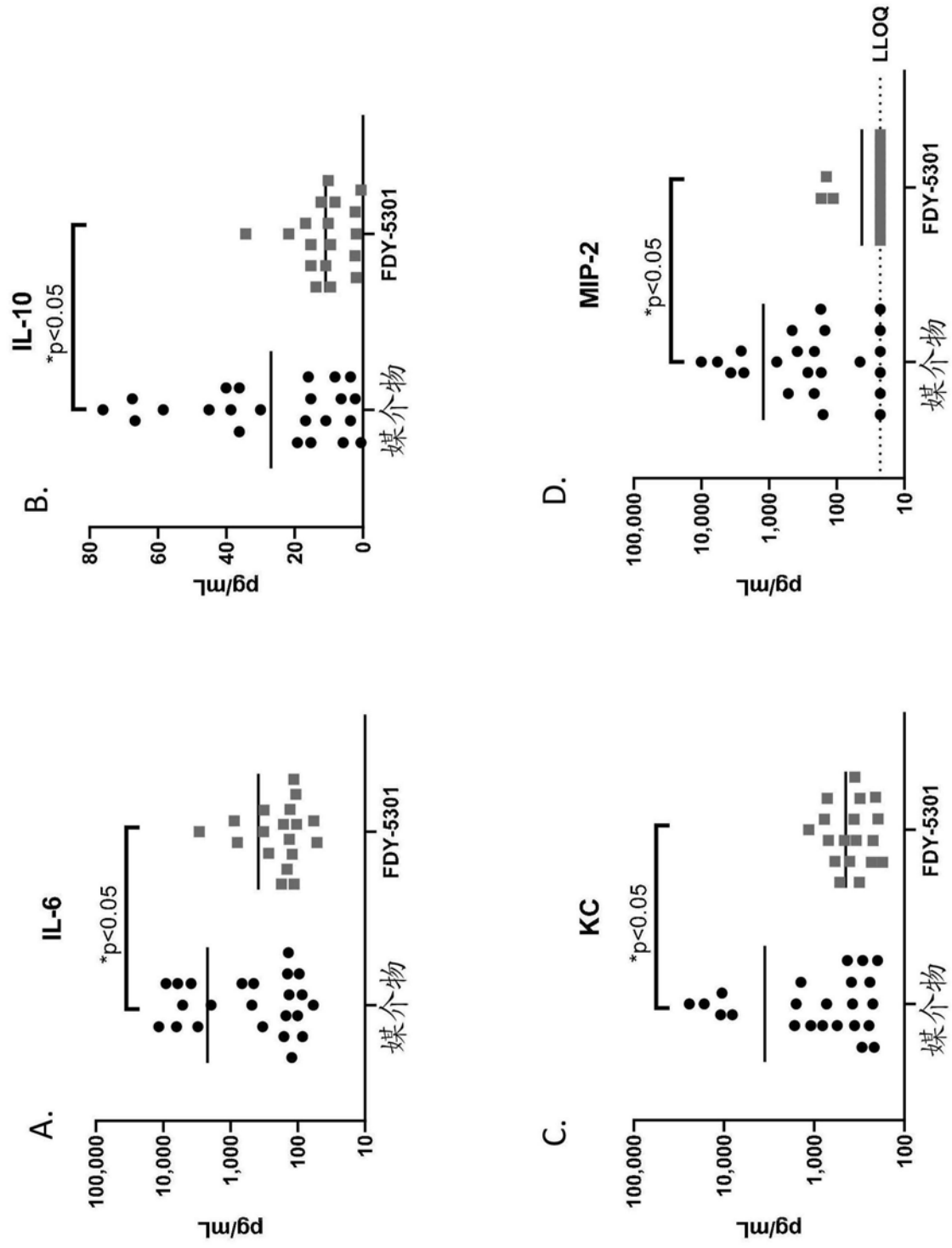


图7

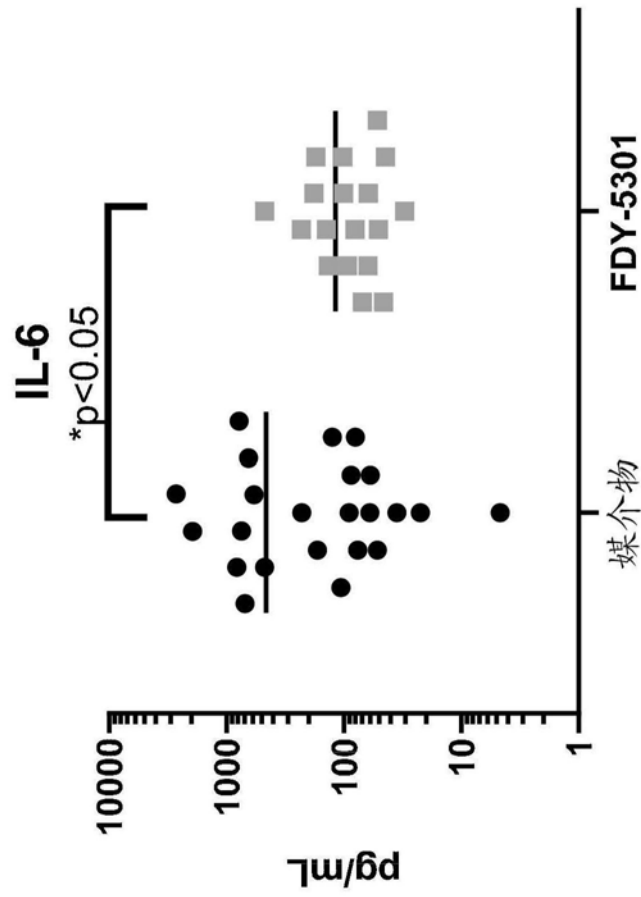


图8

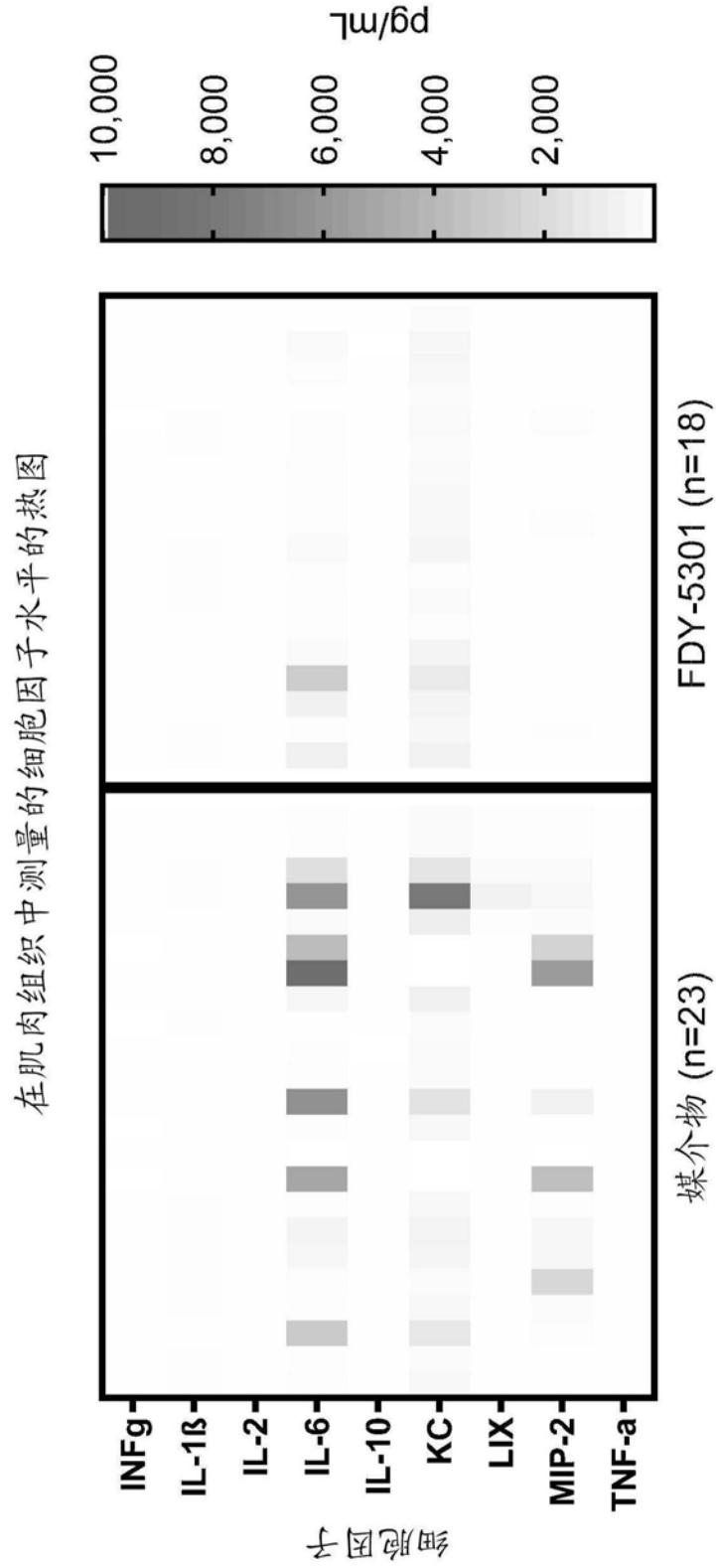


图9

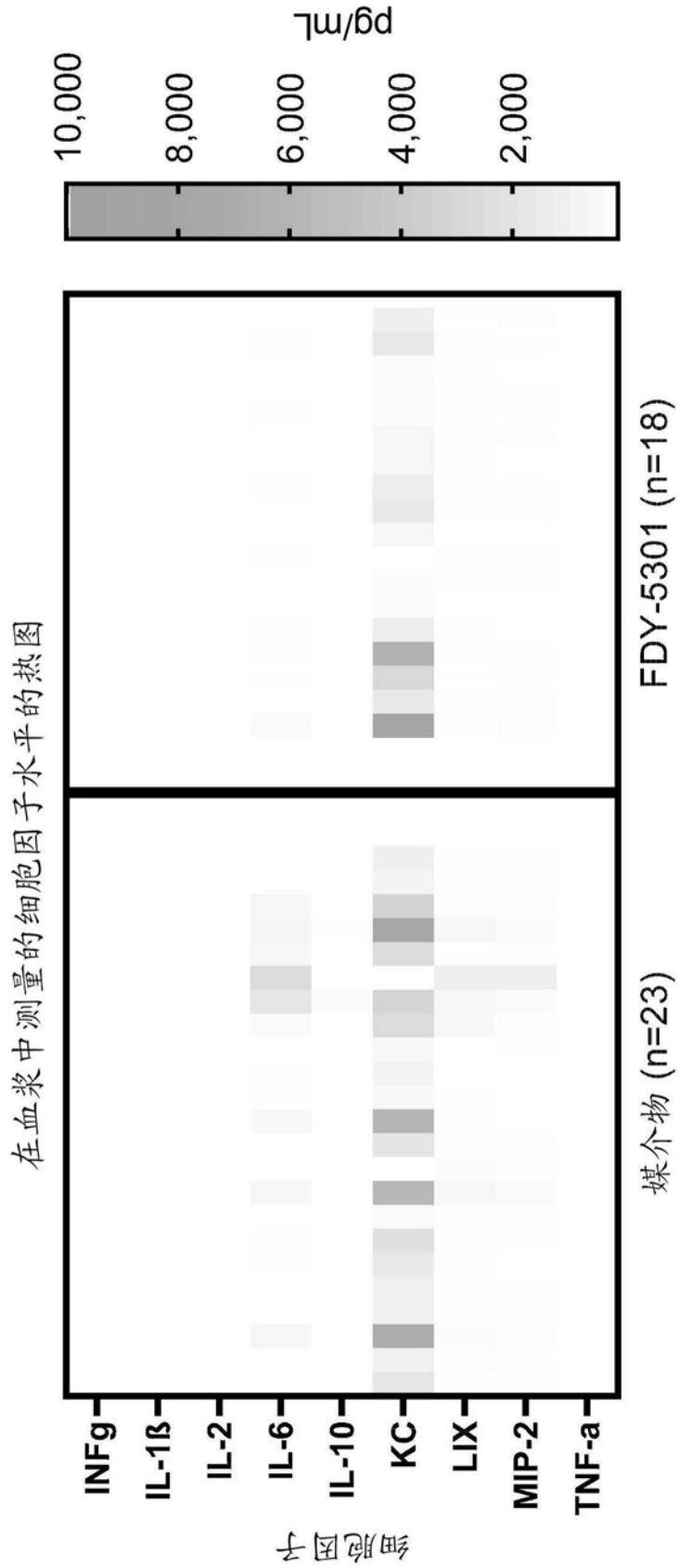


图10