



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I782421 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110105573

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/575 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2013/12/24 美國

61/920,617

(71)申請人：維吉尼亞聯邦大學(美國) VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY (US)
美國

美商杜瑞克公司(美國) DURECT CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：任 順林 REN, SHUNLIN (US)；修維斯 菲利克斯 THEEUWES, FELIX (BE)；
布朗 詹姆士 BROWN, JAMES E. (US)；林 偉琦 LIN, WEIQI (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

期刊 Shunlin Ren&Yanxia Ning,et "Sulfation of 25-hydroxycholesterol regulates lipid metabolism, inflammatory responses, and cell proliferation". Am J Physiol Endocrinol Metab, 306: E123-E130, First published December 3, 2013.

期刊 Min You,et al. ."Ethanol Induces Fatty Acid Synthesis Pathways by Activation of Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP)". THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 277, No. 32, Issue of August 9, pp. 29342-29347, 2002.

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：10 共 106 頁

(54)名稱

氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之用途

(57)摘要

本發明提供預防及/或治療局部缺血、器官功能異常及/或器官衰竭(包括多重器官功能異常症候群(MODS))、以及與器官功能異常/衰竭相關之壞死及細胞凋亡的方法。例如，該等方法涉及使器官與氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)(例如，5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S))接觸。該(等)器官可在活體內(例如以該 OCS 治療之病患)或活體外(例如已從捐贈者摘取且待移植之器官)。

Methods of preventing and/or treating ischemia, organ dysfunction and/or organ failure, including multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and necrosis and apoptosis associated with organ dysfunction/failure, are provided. For instance, the methods involve contacting organ(s) with an oxygenated cholesterol sulfate (OCS), e.g. 5-cholesten-3,25-diol, 3-sulfate (25HC3S). The organ(s) may be in vivo (e.g. in a patient that is treated with the OCS) or ex vivo (e.g. an organ that has been harvested from a donor and is to be transplanted).

指定代表圖：

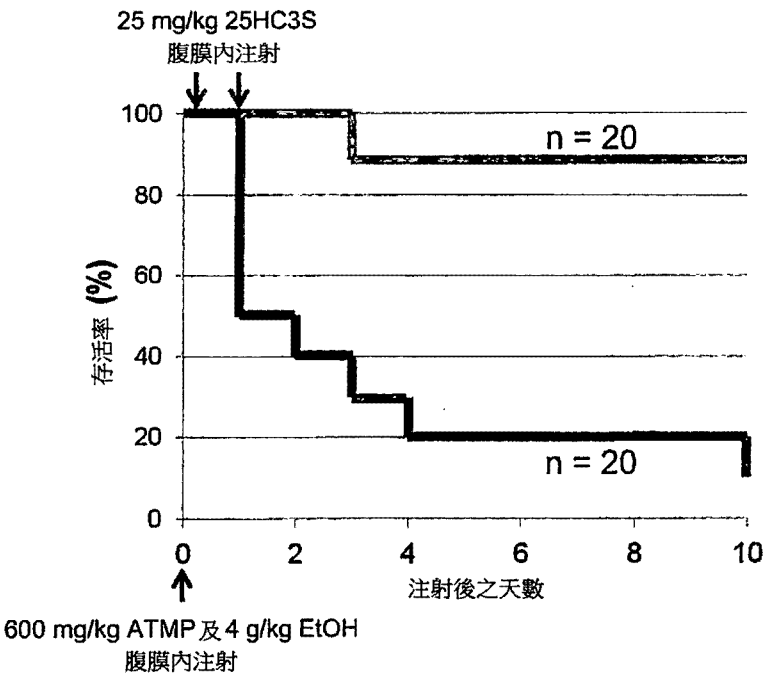


圖 4

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

氧化膽固醇硫酸鹽 (OCS) 之用途

USES OF OXYGENATED CHOLESTEROL SULFATES (OCS)

【中文】

本發明提供預防及/或治療局部缺血、器官功能異常及/或器官衰竭(包括多重器官功能異常症候群(MODS))、以及與器官功能異常/衰竭相關之壞死及細胞凋亡的方法。例如，該等方法涉及使器官與氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)(例如，5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S))接觸。該(等)器官可在活體內(例如以該 OCS 治療之病患)或活體外(例如已從捐贈者摘取且待移植之器官)。

【英文】

Methods of preventing and/or treating ischemia, organ dysfunction and/or organ failure, including multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and necrosis and apoptosis associated with organ dysfunction/failure, are provided. For instance, the methods involve contacting organ(s) with an oxygenated cholesterol sulfate (OCS), e.g. 5-cholesten-3,25-diol, 3-sulfate (25HC3S). The organ(s) may be *in vivo* (e.g. in a patient that is treated with the OCS) or *ex vivo* (e.g. an organ that has been harvested from a donor and is to be transplanted).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(4)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

氧化膽固醇硫酸鹽 (OCS) 之用途

USES OF OXYGENATED CHOLESTEROL SULFATES (OCS)

相關申請案之相互引用

本申請案主張基於 2013 年 12 月 24 日提出申請之美國臨時申請案第 61/920,617 號的優先權權益，該申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明大體上關於預防及/或治療局部缺血、器官功能異常及/或器官衰竭，以及與器官功能異常/衰竭相關之壞死及細胞凋亡。例如，本發明提供藉由使器官與一或多種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)接觸來預防/治療器官功能異常及/或衰竭之組成物及方法。該器官可在活體內或活體外。

【先前技術】

壞死為細胞損傷之形式，其造成因自溶所致之活組織中的細胞過早死亡。壞死係由細胞或組織外部的因素(諸如染感、毒素、或創傷)導致，此造成細胞組分之不受調控消化作用(unregulated digestion)。反之，細胞凋亡為細

胞死亡之自然發生的計畫性且目標成因。雖然細胞凋亡經常為生物體提供益處，但壞死幾乎始終有害而且會致死的。在一些實例中，此二者係與壞死細胞引出周圍細胞及組織中細胞凋亡之因素相關。

因壞死而死亡的細胞不遵循細胞凋亡信號傳遞路徑，而是使各種不同受體活化，其造成細胞膜完整性喪失且細胞死亡產物不受控制釋放至細胞內空間。此引起阻礙附近吞噬細胞定位且藉由吞噬作用消除死亡細胞之周圍組織的發炎反應。為此，經常必須手術移除壞死組織，其係已知為清創的手術程序。未經處理之壞死造成分解的死亡組織及細胞碎片累積在細胞死亡位置或其附近。典型實例為壞疽。

器官功能異常為器官未表現出其所預期、所希望或通常功能。器官衰竭為器官功能異常至在無外部臨床介入之情況下無法維持正常穩態的程度。此二狀況在生理紊亂之遞增程度連續時發生且廣泛地從輕度器官功能異常至完全不可逆器官衰竭。器官功能異常及衰竭可為急性、發展迅速的(例如，急性傷害(諸如細菌感染、嚴重燒傷等)的結果)，或可為慢性、長時間發展的(例如，長期或長時間曝露於器官毒性藥品的結果)。多重器官功能異常症候群(MODS，先前已知為多重器官衰竭(MOF)或多系統器官衰竭(MSOF))係指同時有二或多種器官或器官系統(例如心血管及腎系統)衰竭。在一些情況下，單一致病劑或事件可認定為引發病程，但並非始終如此；功能異常及衰竭可能

由多重因素造成，及/或可能永遠無法確定致病劑。常見的近因係局部缺血以及緊接著發炎及壞死。

器官功能異常及衰竭有重要臨床及經濟影響。臨床介入的成本極高，且通常涉及供急性及慢性疾病二者用之密集維生措施。大致來說，死亡率為約 30%至約 100%，且從 1980 年代起未顯著改變。存活機會隨所涉及之器官數目增加而減少，尤其是涉及心血管功能異常時。就存活病患而言，可能有許多年未完全恢復正常功能，或可能永遠不會恢復正常功能。

當前並無能逆轉已確立之器官衰竭的藥劑，且療法侷限於治療病因(若已知病因)以及支持性照顧，諸如安全措施血流動力學、體液水準、pH 平衡及呼吸。

嚴重器官衰竭的一種可能治療係移植來自捐贈者之器官。然而，摘取以供移植用的器官亦會遭遇因局部缺血體液流失、pH 改變、酮酸症及與從捐贈者移出且在運送及貯存期間曝露於活體外環境相關之其他問題所造成的功能異常。例如，高含量發炎細胞激素會存在於移植前的器官中，且會造成運送及貯存期間的損壞。即使例如藉由在運送期間將器官浸泡在專用流體來小心保持器官功能，活力之保存仍為重大挑戰，且需要可維持所摘取之器官的活力之替代及/或經改良藥劑。尤其有利的是具有與所捐贈器官以及移植接受者身體完全生物相容之藥劑。

迫切需要預防及治療器官及器官系統功能異常及/或衰竭之藥劑及方法，包括預防及治療器官功能異常及衰竭

之根本原因及/或症狀，諸如敗血症、局部缺血、不想要的發炎及細胞死亡。

【發明內容】

本發明提供氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之各種用途，包括預防及/或治療活體內及活體外器官之局部缺血(例如，來自手術)、壞死、細胞凋亡、器官功能異常、及/或器官衰竭的方法。該方法包括使所關注器官與至少一種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)接觸。若所關注器官在病患體內(活體內)，則接觸通常涉及對庇護該器官的病患投與有效或足以預防及/或治療該器官功能異常及/或衰竭之量的至少一種 OCS。有利的，已發現該至少一種 OCS 即使口服亦具有高生物可用性。若器官已從對象(即，從捐贈者)摘取，及/或正準備從捐贈者摘取，則接觸通常涉及將至少一種 OCS 施加至該器官。

此外，本發明提供藉由對有需要之病患投與有效或足以預防及/或治療導致及/或造成或者與在該病患體內的器官功能異常/衰竭相關之疾病及病況的量之至少一種 OCS 來預防及/或治療該疾病或病況的方法。

本發明態樣提供預防性治療或治療有需要之對象因手術所造成的局部缺血之方法，其包括對該對象投與足以預防性治療或治療局部缺血之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。在一些態樣中，局部缺血包括選自下列之至少一者：心臟局部缺血、腦局部缺血、腸局部缺血、肢

體局部缺血、及皮膚局部缺血。在其他態樣中，預防性治療或治療局部缺血包括減少該對象之發炎、組織壞死、器官壞死、中風風險、及再灌流損傷中之一或多者。在額外態樣中，該手術包括心血管手術、心臟手術、及動脈瘤手術中之至少一者。在另外的態樣中，25HC3S 係在該手術之前投與不超過七天，例如至少在該手術前不超過七天開始每天投與。在其他態樣中，25HC3S 係在該手術期間投與。在又其他態樣中，25HC3S 係在該手術之後投與不超過七天，例如至少在該手術後每天投與不超過七天。在一些態樣中，該手術不為肝臟手術。在其他態樣中，該手術不為移植手術。

本發明之態樣亦提供預防或治療有需要之對象的一或多個器官或器官系統功能異常或衰竭之方法，其包括對該對象投與足以預防或治療該器官或器官系統的功能異常或衰竭之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其中若該一或多個器官包含肝臟，則該投與進行不超過 14 天(2 週)。在一些態樣中，該一或多個器官包含選自下列之至少一者：肝臟、腎臟、心臟、腦、及胰臟。在額外態樣中，該功能異常或衰竭係由乙醯胺酚(ATMP)所致。在另外的態樣中，該 25HC3S 係在 ATMP 之投與一週內投與。在又其他態樣中，該功能異常或衰竭為多重器官功能異常症候群(MODS)。

本發明其他態樣提供移植多個細胞、器官或組織中之一者的方法，其包括 i)從捐贈者移除一或多個細胞、

器官或組織，ii)使該一或多個來自捐贈者之細胞、器官或組織與足以保存該多個細胞、器官或組織中的一者之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸；以及 iii)將該一或多個細胞、器官或組織移植至接受者。在另外的態樣中，該一或多個細胞、器官或組織不為肝臟細胞、肝臟器官或肝臟組織。

本發明之額外態樣提供保存活體外細胞、器官或組織的方法，其包括使該活體外細胞、器官或組織與足以保存該細胞、器官或組織之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸。

本發明之另外態樣提供預防或治療有需要之對象的急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭之方法，其包括對該對象投與能有效預防或治療該急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)；其中該急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭係由乙醯胺酚(ATMP)所致。

本發明之其他態樣：

1. 一種預防活體外細胞死亡之方法，其包括使該活體外細胞與足以預防該細胞死亡之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸。
2. 如第 1 項之方法，其中該細胞正經歷細胞凋亡或壞死。
3. 一種預防病患之細胞死亡的方法，其包括對該對象投與足以預防該細胞死亡之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。

4. 如第 3 項之方法，其中該細胞正經歷細胞凋亡或壞死。
5. 一種預防性治療或治療有需要之對象的局部缺血之方法，其包括
對該對象投與足以預防性治療或治療局部缺血之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。
6. 如第 5 項之方法，其中該局部缺血包括選自下列之至少一者：心臟局部缺血、腦局部缺血、腸局部缺血、肢體局部缺血、及皮膚局部缺血。
7. 如第 5 或 6 項之方法，其中該預防性治療或治療包括減少該對象之發炎、組織壞死、器官壞死、中風、及再灌流損傷中之至少一者。
8. 如第 5 至 7 項中任一項之方法，其中該局部缺血係由手術所致。
9. 如第 8 項之方法，其中該手術包括心血管手術、心臟手術、及動脈瘤手術中之至少一者。
10. 如第 8 或 9 項之方法，其中該 25HC3S 係在該手術之前投與不超過 7 天。
11. 如第 8 至 10 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係在該手術期間投與。
12. 如第 8 至 11 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係在該手術之後投與不超過 7 天。
13. 如第 8 至 12 項中任一項之方法，其中該手術不為肝臟手術。

14. 如第 8 至 13 項中任一項之方法，其中該手術不為移植手術。
15. 如第 5 至 14 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係以範圍為約 0.001 mg/kg/日至約 100 mg/kg/日之劑量投與該對象。
16. 一種預防性治療或治療有需要之對象因手術所造成的局部缺血之方法，其包括對該對象投與足以預防性治療或治療局部缺血之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。
17. 如第 16 項之方法，其中該局部缺血包括選自下列之至少一者：心臟局部缺血、腦局部缺血、腸局部缺血、肢體局部缺血、及皮膚局部缺血。
18. 如第 16 或 17 項之方法，其中該預防性治療或治療包括減少該對象之發炎、組織壞死、器官壞死、中風風險、及再灌流損傷中之一或多者。
19. 如第 16 至 18 項中任一項之方法，其中該手術包括心血管手術、心臟手術、及動脈瘤手術中之至少一者。
20. 如第 16 至 19 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係在該手術之前投與不超過 7 天。
21. 如第 16 至 20 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係在該手術期間投與。
22. 如第 16 至 21 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係在該手術之後投與不超過 7 天。

23. 如第 16 至 22 項中任一項之方法，其中該手術不為肝臟手術。
24. 如第 16 至 23 項中任一項之方法，其中該手術不為移植手術。
25. 如第 16 至 24 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係以範圍為約 0.001 mg/kg/日至約 100 mg/kg/日之劑量投與該對象。
26. 一種預防或治療有需要之對象的細胞、組織及/或器官壞死之方法，其包括
對該對象投與足以預防或治療該細胞、組織及/或器官壞死之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S)。
27. 如第 26 項之方法，其中該細胞、組織及/或器官包含選自下列之至少一者：肝臟、腎臟、心臟、腦、及胰臟。
28. 一種預防包含壞死細胞之組織或器官內的壞死擴散之方法，其包括
對該組織或器官投與足以預防該組織或器官內之壞死擴散的量之 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S)。
29. 一種預防細胞之細胞凋亡的方法，其包括
使該細胞與有效預防該細胞死亡之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S)接觸。
30. 一種最小化組織或器官中之細胞的細胞凋亡之方

法，其包括使該等細胞與足以最小化該組織或器官中之細胞的細胞凋亡之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸。

31. 一種預防或治療有需要之對象的一或多個器官或器官系統功能異常或衰竭之方法，其包括對該對象投與足以預防或治療該器官或器官系統的功能異常或衰竭之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其中若該一或多個器官包含肝臟，則該投與進行不超過 14 天(2 週)。
32. 如第 31 項之方法，其中該一或多個器官包含選自下列之至少一者：肝臟、腎臟、心臟、腦、及胰臟。
33. 如第 31 或 32 項之方法，其中該功能異常或衰竭係由乙醯胺酚(ATMP)所致。
34. 如第 33 項之方法，其中該 25HC3S 係在 ATMP 之投與一週內投與。
35. 如第 31 至 34 項中任一項之方法，其中該功能異常或衰竭為多重器官功能異常症候群(MODS)。
36. 如第 31 至 35 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係以範圍為約 0.001 mg/kg/日至約 100 mg/kg/日之劑量投與。
37. 一種預防或治療有需要之對象的急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭之方法，其包括

對該對象投與有效預防或治療該急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。

38. 如第 37 項之方法，其中該急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭係由乙醯胺酚(ATMP)所致。

39. 如第 37 或 38 項之方法，其中該 25HC3S 係在該急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭發作的一天內投與。

40. 如第 37 至 39 項之方法，其中該 25HC3S 係在該急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭診斷後投與至多 2 週。

41. 如第 37 至 40 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係以範圍為約 0.001 mg/kg/日至約 100 mg/kg/日之劑量投與該對象。

42. 一種降低正經歷或有經歷器官或器官系統功能異常或衰竭風險之對象的死亡率風險之方法，其包括

對該對象投與足以降低該死亡率風險之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。

43. 一種保存活體外細胞、器官或組織之方法，其包括

使該活體外細胞、器官或組織與足以保存該細胞、器官或組織之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸。

44. 一種移植多個細胞、器官或組織中之一者的方法，其包括
從捐贈者移除一或多個細胞、器官或組織，
使該一或多個來自捐贈者之細胞、器官或組織與
足以保存該多個細胞、器官或組織中的一者之量的
5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸；
以及
將該一或多個細胞、器官或組織移植至接受者。
45. 如第 44 項之方法，其中該一或多個細胞、器官
或組織不為肝臟細胞、肝臟器官或肝臟組織。
46. 一種組成物，其包含
活體外細胞、器官、或組織以及 5-膽甾烯-3,25-
二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。
47. 如第 46 項之組成物，其另外包含經充氧之生理
相容載體介質。
48. 一種組成物，其包含：
一種活性藥劑，其至少選自下列之至少一者：伊
布洛芬(ibuprofen)、阿司匹靈、及乙醯胺酚；
5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。
49. 一種預防性治療或治療有需要之對象的敗血症之
方法，其包括
對該對象投與足以預防性治療或治療敗血症之量
的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。
50. 如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該預防性

治療或治療敗血症包括預防性治療或治療與敗血症相關損壞，其中該損壞為隨意地一或多個器官之功能異常或衰竭。

51. 如第 50 項之方法，其中該一或多個器官包含選自下列之至少一者：肝臟、腎臟、心臟、腦、及胰臟。
52. 一種預防或治療與有需要之對象的細胞或組織相關之壞死及/或細胞凋亡的方法，其包括對該對象投與有效預防或治療該壞死及/或細胞凋亡之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 及 5-膽甾烯 3,25-二醇二硫酸鹽 (25HCDS)之一或二者。
53. 如第 52 項之方法，其中該組織為肝臟組織及/或腎臟組織。
54. 如第 53 項之方法，其中該壞死係由乙醯胺酚 (ATMP)所致。
55. 一種預防或治療有需要之對象的急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭之方法，其包括對該對象投與有效預防或治療該急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 及 5-膽甾烯 3,25-二醇二硫酸鹽 (25HCDS)之一或二者。
56. 如第 55 項之方法，其中該急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭係由乙醯胺酚 (ATMP)所致。

57. 如第 3、4、26 至 28、42、及 49 至 56 項中任一項之方法，其中該 25HC3S 係以範圍為約 0.001 mg/kg/日至約 100 mg/kg/日之劑量投與該對象。
58. 如第 3 至 28、31 至 42、及 49 至 57 項中任一項之方法，其中該投與係口服或藉由注射投與。
59. 如第 3 至 28、31 至 42、及 49 至 57 項中任一項之方法，其中該投與係每日進行一次至 3 次。
60. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其用於包括預防細胞死亡之醫學治療的方法。
61. 一種預防活體外細胞死亡之方法，其包括使該細胞與足以預防該細胞死亡之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)接觸。
62. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於預防性治療或治療局部缺血之方法。
63. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於預防性治療或治療手術所致之局部缺血的方法。
64. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於預防或治療有需要之對象的細胞、組織及/或器官壞死之方法。
65. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於包括預防包含壞死細胞之組織或器官內的壞死擴散之醫學治療的方法。
66. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其

用於包括預防細胞死亡之細胞凋亡的醫學治療之方法。

67. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於最小化組織或器官中之細胞的細胞凋亡之醫學治療的方法。
68. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於預防或治療有需要之對象的一或多個器官或器官系統功能異常或衰竭之方法，其中若該一或多個器官包含肝臟，則該方法包括該 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)投與不超過 14 天。
69. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於預防或治療有需要之對象的急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭之方法。
70. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其係用於第 67 項，其中該急性肝臟衰竭及/或急性腎臟衰竭係由乙醯胺酚(ATMP)所致。
71. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其用於降低正經歷或有經歷器官或器官系統功能異常或衰竭風險之對象的死亡率風險之方法。
72. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)，其用於包括下列步驟之治療方法：從捐贈者移除(視需要藉由手術進行)一或多個細胞、器官或組織；以及使該一或多個細胞、器官或組織活體外與足以保存該多個細胞、器官或組織中的一者之

量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 接觸。

73. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S)，其用於包括下列步驟之治療方法：使該一或多個細胞、器官或組織活體外與足以保存該多個細胞、器官或組織中的一者之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 接觸；以及將該一或多個細胞、器官或組織移植(視需要藉由手術進行)至接受者。
74. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S)，其用於包括下列步驟之治療方法：從捐贈者移除(視需要藉由手術進行)一或多個細胞、器官或組織；使該一或多個細胞、器官或組織活體外與足以保存該多個細胞、器官或組織中的一者之量的 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 接觸；以及將該一或多個細胞、器官或組織移植(視需要藉由手術進行)至接受者。
75. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S)，其係用於預防性治療或治療敗血症之方法。
76. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 及/或 5-膽甾烯-3,25-二醇二硫酸鹽 (25HCDS)，其係用於預防或治療與有需要之對象的細胞或組織相關之壞死及/或細胞凋亡的方法。
77. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 及/或

5-膽甾烯 3,25-二醇二硫酸鹽(25HCDS)，其係用於預防或治療有需要之對象的急性肝臟衰竭及/或腎臟衰竭之方法。

發明詳細說明

本文描述用於預防及/或治療器官或器官系統功能異常及/或衰竭之方法，以及治療與器官衰竭相關之不想要的壞死及/或細胞凋亡之方法。該方法包括使所關注器官與至少一種氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)接觸。若所關注之器官係在病患體內(活體內)，則接觸通常涉及對該病患投與有效或足以預防及/或治療該病患體內之一或多個器官或器官系統功能異常及/或衰竭(例如，足以預防或治療該病患所呈現的器官功能異常或衰竭之至少一種症狀)的量之至少一種 OCS。若器官已從一對象(即，從捐贈者)摘取，因此係在活體外，則接觸通常涉及使該器官與至少一種 OCS 接觸，即，將至少一種 OCS 供應至該器官，以保存該器官，即，維持該器官的活力，及/或因此維持該器官，直到其移植為止。

本發明亦描述預防及/或治療導致、造成器官功能異常及衰竭或係由器官功能異常及衰竭造成，或與器官功能異常及衰竭相關之病況的方法，例如預防及/或治療發炎、細胞死亡(例如壞死)、局部缺血、敗血症及其他的後果。該等方法涉及對有需要之對象投與有效或足以預防及/或治療該病況的量之至少一種 OCS。

在一些態樣中，藉由本文所述方法治療之對象族群可能具有或可能不具高膽固醇水準的症狀及/或經診斷具有高膽固醇水準(高膽固醇血症，例如血清中之膽固醇水準在約 200 mg/dl 或更高的範圍)，或具有與高膽固醇水準相關的病況，例如高血脂症、動脈粥樣硬化、心臟病、中風、阿茲海默氏症、膽結石症、膽汁鬱積性肝病等。在一些態樣中，藉由本文所述方法治療之對象族群不具高膽固醇水準的症狀及/或經診斷未具有高膽固醇水準(高膽固醇血症，例如血清中之膽固醇水準在約 200 mg/dl 或更高的範圍)，或未具有與高膽固醇水準相關的病況，例如高血脂症、動脈粥樣硬化、心臟病、中風、阿茲海默氏症、膽結石症、膽汁鬱積性肝病等。

在另外的態樣中，藉由本文所述方法治療之對象族群可能具有或可能不具肝臟病症的症狀及/或經診斷為肝臟病症，諸如肝炎、肝臟發炎，其主要係由各種病毒所致，但亦由一些毒物(例如酒精)所致；自體免疫(自體免疫性肝炎)或遺傳性病況；非酒精性脂肪肝疾病，其係與肥胖症有關且特徵為肝臟中富含脂肪相關的各類疾病，其會導致肝炎，即，脂肪肝炎(steatohepatitis)及/或肝硬化；肝硬化，即，因置換死亡肝細胞而在肝臟中形成纖維性瘢痕組織(肝細胞死亡可由例如病毒性肝炎、酒精中毒或與其他肝毒性化學藥品接觸所致)；血色素沉積症，其係造成鐵在身體中累積之遺傳性疾病，最終導致肝臟損壞；肝癌(例如原發性肝細胞癌或膽管癌以及轉移性癌症，經常來

自胃腸道的其他部分)；威爾森氏症，其係造成身體保留銅之遺傳性疾病；原發性硬化性膽管炎，其係膽管之發炎疾病，可能為自然的自體免疫；原發性膽汁性肝硬化，其係小膽管之自體免疫疾病；布-加症侯群(Budd-Chiari syndrome)(肝靜脈阻塞)；吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)，其係膽紅素代謝之遺傳性病徵，已發現佔人口約 5%；肝醣儲存疾病第 II 型；以及各種小兒肝臟疾病，例如包括膽道閉鎖、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏、艾拉基爾氏症候群(alagille syndrome)、及進行性家族性肝內膽汁鬱積等。此外，亦可治療來自創傷的肝臟損壞，例如，由事故、槍傷等所致之損壞。此外，可預防或治療由特定藥品所致之肝臟損壞，例如抗心律不整劑艾米達隆(amiodarone)、各種抗病毒藥物(例如核苷類似物)、阿司匹靈(極少作為兒童瑞耶氏症候群(Reye's syndrome)一部分)、皮質類固醇、胺甲喋呤(methotrexate)、塔莫西芬(tamoxifen)、四環素等藥物已知會造成肝臟損壞。在另外的態樣中，藉由本文所述方法治療之對象族群不具肝臟病症的症狀及/或經診斷不為肝臟病症，諸如肝炎、肝臟發炎，其主要係由各種病毒所致，但亦由一些毒物(例如酒精)所致；自體免疫(自體免疫性肝炎)或遺傳性病況；非酒精性脂肪肝疾病，其係與肥胖症有關且特徵為肝臟中富含脂肪相關的各類疾病，其會導致肝炎，即，脂肪肝炎及/或肝硬化；肝硬化，即，因置換死亡肝細胞而在肝臟中形成纖維性瘢痕組織(肝細胞死亡可由例如病毒性肝炎、酒

精中毒或與其他肝毒性化學藥品接觸所致)；血色素沉積症，其係造成鐵在身體中累積之遺傳性疾病，最終導致肝臟損壞；肝癌(例如原發性肝細胞癌或膽管癌以及轉移性癌症，經常來自胃腸道的其他部分)；威爾森氏症，其係造成身體保留銅之遺傳性疾病；原發性硬化性膽管炎，其係膽管之發炎疾病，可能為自然的自體免疫；原發性膽汁性肝硬化，其係小膽管之自體免疫疾病；布-加症候群(肝靜脈阻塞)；吉伯特氏症候群，其係膽紅素代謝之遺傳性病變，已發現佔人口約 5%；肝醣儲存疾病第 II 型；以及各種小兒肝臟疾病，例如包括膽道閉鎖、 α -1 抗胰蛋白酶缺乏、艾拉基爾氏症候群、及進行性家族性肝內膽汁鬱積等。此外，亦可治療來自創傷的肝臟損壞，例如，由事故、槍傷等所致之損壞。此外，可預防或治療由特定藥品所致之肝臟損壞，例如抗心律不整劑艾米達隆(amiodarone)、各種抗病毒藥物(例如核苷類似物)、阿司匹靈(極少作為兒童瑞耶氏症候群(Reye's syndrome)一部分)、皮質類固醇、胺甲喋呤(methotrexate)、塔莫西芬(tamoxifen)、四環素等藥物已知會造成肝臟損壞。

在另外的態樣中，藉由本文所述方法治療之對象族群可能具有或可能不具非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪肝炎(NASH)的症狀。在另外的態樣中，藉由本文所述方法治療之對象族群不具非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪肝炎(NASH)的症狀。

定義

全文使用下列定義：

預防及治療

如本文所使用之「預防性治療」(「預防性治療」、「預防性治療」等)及「預防」(prevention、preventing等)係指藉由對有需要之對象預防性投與至少一種 OCS 來避開或避免疾病或不想要的病況之至少一種症狀(諸如器官功能異常或衰竭)發生。通常，「預防性」或「預防」係指減少病患發展病症之可能性。通常，該對象被熟習本領域之人士視為處於易發展該疾病或不想要的病況之至少一種症狀之風險，或被視為在無醫療介入下可能發展該疾病/病況之至少一種症狀。然而，通常，就「預防」或「預防性治療」而言，在該對象具有或已知或確認具有該疾病之症狀(病況、病症、症狀等；除非另外指明，否類該等用語於本文中可互換使用)之前進行投與。換言之，症狀可能尚未外顯或可觀察到。該對象可被視為因各種因素而具有風險，該等因素包括但不侷限於：遺傳性體質；即將發生之醫療或手術程序(例如手術，使用成像用之顯影劑染料、化學治療等)；最近發生的一些或疑似或無法避免之未來曝露於有毒藥劑(例如，有毒化學或藥品、輻射等)；或曝露於或經歷與正在預防之疾病/病況發展有關的其他壓力源或與壓力源之組合。在預防器官功能異常/衰竭之一些態樣中，該對象可已顯示器官功能異常/衰竭的可能前兆之症狀，例如局部缺血、敗血症、有害或不適

當之發炎水準、有害的細胞死亡、壞死等。在此等態樣中，該對象之治療可預防該前兆病況的傷害性或有害影響或後果(結果)。疾病或病況之「預防」或「預防性治療」會涉及完全預防可偵測症狀發生，或者，可涉及減輕或減弱在無本文所提供之醫療介入下(即，除非投與一或多種 OCS)會發生之該疾病的至少一種症狀之程度、嚴重性或持續時間。或者，該對象可能經歷早期症狀且預防其進展至全面發作的疾病。

在一些態樣中，所預防之疾病後果或結果係該對象死亡。

「治療」(treatment、treating 等)於本文係用以指對已展現該疾病至少一種症狀的對象投與至少一種 OCS。換言之，已在該對象身上測量、偵測或觀察到已知與該疾病相關的至少一種參數。如本文所述般治療之器官功能異常/衰竭及/或其前兆係由某種程度上可預測之因素所致(例如，詳見會導致器官功能異常/衰竭之疾病及病況的上述描述)，或由未預期之肇因所致，諸如因事故(娛樂及非娛樂)造成的創傷、戰爭、未確診之過敏性其他風險因素等。疾病之「治療」涉及減輕或減弱，或在一些實例中，完全根除，在投與一或多種 OCS 之前或投與當時存在的該疾病之至少一種症狀。如此，例如，局部缺血之治療包括預防或治療與局部缺血相關之損壞，以及例如，敗血症之治療包括預防或治療與敗血症相關之損壞。

熟習本領域之人士將理解一或多個器官功能異常、器

官衰竭、及/或為器官功能異常或衰竭之前兆的一或多個病況會合併，即，可能同時存在於一個對象或個體中。例如，對象可能具有造成器官衰竭之主動性敗血症(active sepsis)。因此，預防及/或治療可重疊，使治療敗血症同時預防器官衰竭發生；或治療局部缺血可預防或治療在局部缺血情況之後發生的發炎，若不投與 OCS，此將會導致器官衰竭。

用於本文所述之方法及組成物中的 OCS 之實例包括但不侷限於 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)；5-膽甾烯 3b,25-二醇二硫酸鹽(25HCDS)；(5-膽甾烯 3,27-二醇 3-硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,27 二醇 3,27-二硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,7-二醇 3-硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,7-二醇 3,7-二硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,24-二醇 3-硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,24-二醇 3,24-二硫酸鹽)；及(5-膽甾烯 3-醇 24,25-環氧基 3-硫酸鹽)。25HC3S 之揭示係見例如美國專利第 8,399,441 號，該案係以全文引用方式併入本文中。25HCDS 之揭示係見例如 WO 2013/154752，該案係以全文引用方式併入。在特定態樣中，OCS 係選自 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)及 5-膽甾烯 3b,25-二醇二硫酸鹽(25HCDS)(單獨或組合使用)。在另外的態樣中，該 OCS 為 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽(25HC3S)。

該等 OCS 通常為在體內自然產生之 OCS 的合成版本。該外源性 OCS 可為非體內自然發現的投與形式，且濃度明顯高於自然產生的濃度。就 25HC3S 而言，自然水

準的範圍通常為例如約 2 ng/ml 或更少至高達約 5 ng/ml。經 OCS(例如 25HC3S)治療之病患的血液或血漿中之 OCS(例如 25HC3S)濃度通常大於約 5 ng/ml，及範圍通常為約 50 ng/ml 至約 5000 ng/ml，諸如約 80 ng/ml 至約 3000 ng/ml，例如約 100 至約 2000 ng/ml，或約 200 至約 1000 ng/ml。

如本文所使用之「器官」係指包含在生物體的體內進行一些特定功能的細胞及組織之經分化及/或相對獨立的身體結構。「器官系統」係指在執行身體功能時一起作用的二或多個器官。中空器官為形成中空管或袋或包括腔室的內臟器官(內臟)。藉由投與一或多種 OCS 或與一或多種 OCS 接觸來預防及/或治療其功能異常或衰竭的範例器官包括但不侷限於：心臟、肺臟、(例如因例如與慢性氣喘相關之肺纖維化而受損的肺臟)、肝臟、胰臟、腎臟、腦部、腸、結腸、甲狀腺等。在一些情況下，藉由投與該一或多種 OCS 來預防及/或治療之功能異常或衰竭涉及除了肝臟以外之器官，例如心臟、肺臟、胰臟、腎臟、腦部、腸、結腸等。通常，除了另外指明，否則亦應瞭解本文所述之提及「器官」的方法及組成物包括「器官系統」。

「器官功能異常」表示器官未表現其所預期功能之健康情況或狀態。器官功能代表在生理範圍內之個別器官的所預期功能。熟習本領域之人士明白在健康檢查期間的器官之個別功能。器官功能異常通常涉及隨意地在無解剖損傷情況下，在器官中進行性及可能可逆生理功能異常發展

的臨床症候群。

「器官衰竭」表示器官功能異常至在無外部臨床介入之情況下無法維持正常穩態的程度。

「急性器官功能異常」係指在數天或數週(例如，在 26 週內，在 13 週內，在 10 週內，在 5 週內，在 4 週內，在 3 週內，在 2 週內，在 1 週內，在 5 天內，在 4 天內，在 3 天內，或在 2 天內)迅速發生的器官功能降低，通常係在無預先存在疾病的人身上發生。

「急性器官功能衰竭」係指在數天或數週(例如，在 26 週內，在 13 週內，在 10 週內，在 5 週內，在 4 週內，在 3 週內，在 2 週內，在 1 週內，在 5 天內，在 4 天內，在 3 天內，或在 2 天內)迅速發生的器官功能喪失，通常係在無預先存在疾病的人身上發生。例如，用語「急性腎臟衰竭」意指腎功能迅速惡化到足以造成廢物累積在體內。急性肝臟衰竭將於下文更詳細討論。

如本文所使用之「局部缺血」係指至器官之血流降低。

用語「敗血症」及「敗血症(septicemia)」係指由微生物及其相關內毒素侵入血流所造成的發病狀態。

「內毒素」係指微生物細胞之任何有害組分，諸如來自革蘭氏陰性菌細胞壁的脂多醣、來自革蘭氏陽性菌的肽聚糖、及來自黴菌細胞壁之甘露聚糖。

氧化膽固醇硫酸鹽(OCS)之投與的說明

該等方法之實施通常涉及鑑定病患罹患或具有發展器官功能異常或衰竭的風險，或與器官功能異常或衰竭相關之病況，且藉由適當途徑投與一或多種呈可接受形式的OCS。待投與之確切劑量可視個別病患的年齡、性別、體重及整體健康狀態，以及該疾病之精確病因而定。然而，一般就投與哺乳類(例如人類)來說，在每 24 小時每 kg 體重約 0.001 至約 100 mg 或更多的化合物，且較佳為每 24 小時每 kg 體重約 0.01 至約 50 mg 的化合物，及更佳為每 24 小時每 kg 體重約 0.1 至約 10 mg 的化合物之範圍的劑量是有效的。每日劑量範圍通常為每人每日約 0.1 毫克至約 5000 毫克之 OCS，諸如 25HC3S(或其藥學上可接受之鹽)。在一些態樣中，該劑量為每人每日約 10 毫克至約 2000 毫克，或為每人每日約 100 毫克至約 1000 毫克。該劑量將隨投與途徑、生物利用率及所投與之特定調配物，以及根據正在預防或治療之疾病的性質而變動。此外，有效劑量可視諸如性別、年齡、及病患的其他狀況等因素，以及正在治療之疾病的程度或進展而變動。

投與可為口服或非經腸，其包括靜脈、肌內、皮下、皮內注射、腹膜內注射等，或藉由其他途徑(例如經皮、舌下、直腸及經頰遞輸、氣溶膠吸入、陰道內、鼻內、局部、作為眼藥水、經由噴霧等)。投與之途徑將取決於性質或所治療之病況，例如取決於器官損傷及/或器官衰竭的種類或程度，及/或相關之壞死及/或細胞凋亡，及該治療為預防性或意欲進行治癒。例如，為獲致在器官功能異

常發生前的預防效果，口服給藥可能足夠，尤其是基於口服 OCS 之優異生物利用率來看。此外，藉由任何方法之化合物的投與可作為單一療法模式進行，或與其他療法及治療型式(例如飲食規定等)配合。

投與 OCS 之對象通常為哺乳類，經常為人類，但並非始終如此。亦預見該技術的獸醫應用，例如用於寵物(貓、狗等)，或用於家畜及農場動物，用於馬，甚至用於具有特殊價值或在獸醫照護下的「野生」動物，例如在保護區或動物園之動物、正在休養之受傷動物等。

在一些態樣中，該等組成物係配合其他治療型式投與，諸如各種止痛藥、抗關節炎藥劑、各種化學治療藥劑、抗生素等，視困擾該對象的疾病而定。「配合」係指投與該一或多種額外藥劑之獨立製劑以及將該一或多種額外藥劑包括在本發明之組成物中二者。特別是，OCS 可配合已知導致會器官損壞之藥劑投與，以預防該器官損壞。例如，當阿司匹靈、伊布洛芬及乙醯胺酚係長期使用或由特定需要小心之族群(例如非常年幼者或老年人等)使用，或當過量攝入時，均具有可能的嚴重器官損壞副作用。因此，可預見包含至少一種 OCS 及一或多種此等藥劑之劑量形式。

有效保護以防阿司匹靈、伊布洛芬或乙醯胺酚所引發之器官損傷的 OCS 之量可由標準臨床技術決定。此外，活體外或活體內分析可隨意地用以協助鑑定最佳劑量範圍。精確的待使用劑量亦取決於投與途徑，且可根據醫師

的判斷及各病患的狀況決定。然而，適用之口服每日劑量為每人每日約 0.1 毫克至約 5000 毫克之 OCS，諸如 25HC3S(或其藥學上可接受之鹽)。在一些態樣中，口服劑量為每人每日約 10 毫克至約 2000 毫克，或為每人每日約 100 毫克至約 1000 毫克。通常預想口服組成物係供預防性用途，例如當長時間(數週、數個月或數年)使用可能危險的藥劑且需要預防器官損壞或其他副面效果時。然而，當需要治療已發生之損壞時，該等組成物通常調配為供非經腸投與用，或更常調配為供靜脈內投與用。

該等化合物可以純形式或以藥學上可接受之調配物形式(包括適用酞劑、黏合劑等)(通常稱為「載體」)，或作為藥學上可接受之鹽(例如鹼金屬鹽，諸如鈉、鉀、鈣或鋰鹽、銨等)或其他錯合物投與。應瞭解的是，藥學上可接受之調配物包括慣用以製備可注射劑型及固態劑型(諸如錠劑及膠囊)以及氣溶膠化劑型的液態及固態材料。此外，該等化合物可與水性或油基載劑調配。水可用作組成物之製劑(例如可注射組成物)的載體，其亦可包括慣用緩衝劑及藥劑以使該組成物為等滲壓。其他可能添加劑及其他材料(較佳為常被視為安全[GRAS]者)包括：著色劑；調味劑；界面活性劑(TWEEN®、油酸等)；溶劑、安定劑、酞劑、及黏合劑或囊封劑(乳糖、脂質體等)。固態稀釋劑及賦形劑包括乳糖、澱粉、慣用崩解劑、塗層等。亦可使用保存劑，諸如對羥苯甲酸甲酯或氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkium chloride)。視調配物而定，預期活性組分(至

少一種 OCS)將存在為該組成物的約 1%至約 99%，且載劑「載體」將構成該組成物的約 1%至約 99%。本發明之藥學組成物可包括任何適用的藥學上可接受之添加劑或附加物至該等添加劑或附加物不阻礙或干擾該(等)OCS 的療效之程度。可投與或共調配之其他適用藥劑亦包括用以例如降低乙醯胺酚毒性的其他藥劑，包括但不侷限於：甲硫胺酸之代謝物及/或麩胱甘肽生物合成途徑，諸如 S-腺苷基半胱胺酸(SAH)、S-甲基甲硫胺酸(SMM)、半胱胺酸、甜菜鹼等，或其各種形式及/或鹽，例如乙醯基半胱胺酸(例如，靜脈內 N-乙醯基半胱胺酸)、各種營養品等。

本發明之化合物的投與可為間歇性，或以逐漸或連續、恆定或受控制速率投與。此外，該藥學調配物投與的每日時間及每日次數可變化，且最佳係由熟練之醫師(諸如內科醫師)決定。例如，該化合物可在 1 週內，諸如 1 天內、12 小時內、1 小時內、或 10 分鐘內過量投與，例如，投與造成器官損壞之過量藥劑。該化合物可在手術之前每日投與至少一次為時至少 1 個月或至少 1 週，或於手術之前至少 1 天，或甚係在手術期間，例如，與器官衰竭相關或有關聯或會造成器官衰竭的手術(例如，涉及刻意局部缺血/再灌流之手術)。該化合物亦可在手術之後基於至少每日基準(例如，每日兩次)投與至少 1 天、至少 1 週、或至少 1 個月。例如，該手術可為心臟手術(例如，冠狀動脈繞道術(CABG))、心血管手術、心臟-肺臟移植、肺臟手術(例如肺栓塞手術)、深層靜脈栓塞(DVT)手術、

腦部手術、肝臟手術、膽管手術、腎臟手術(例如腎結石手術)、胃腸手術(例如腸手術、腸阻塞、憩室炎、或腸扭轉(intestinal torsion)手術)、或動脈瘤手術。在一些情況下，諸如當待治療之一或多個器官包括肝臟時，該投與可進行不超過 14 天，諸如不超過 10 天、不超過 8 天、不超過 5 天、或不超過 1 天。

該 OCS 通常作為製備成固體形式(諸如錠劑、丸劑、粉末、栓劑、各種緩釋或長時間釋放調配物等)之組成物，或作為液體溶液、懸浮液、乳液等、或適於注射及/或靜脈內投與的液體投與。亦可製備適於在投與之溶於、或懸浮於液體之固體形式。該等活性成分可與藥學上可接受且可與該等活性成分相容之賦形劑(例如藥學及生理上可接受之載體)混合。適用之賦形劑包括例如水、矽烷、右旋糖、甘油、乙醇等，或其組合。此外，該組成物可含有少量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH 緩衝劑等。口服劑型可包括各種不同增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑、黏合劑、塗層等。本發明之組成物可含有任何此等額外成分以提供該呈適於所欲投與途徑的形式之組成物。調配物中之最終 OCS 量亦可變動，但通常為約為約 1-99%。又其他用於本發明之適用調配物可見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(賓州費城，第 19 版(1995))；及 Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality ; Informa Healthcare 出版(2010)。

本發明之組成物(製劑)可經調配以供且藉由熟習本領域之人士已知的任何適用方法投與，該等方法包括但不侷限於：口服、注射、直腸、吸入、陰道內、鼻內、局部、作為眼藥水、經由噴霧投與等。在一些態樣中，投與模式為口服、注射或靜脈內投與。通常，當預防性使用時，口服特別有效，以例如預防器官損壞(例如由壞死及/或細胞凋亡所致者)，器官損壞在病患長時間(例如，數週、數個月或數年)服用器官損壞藥劑會發生。當已發生損壞時，尤其是當診斷為急性器官衰竭時，投與途徑通常為非經腸或靜脈內投與以加速 OCS 的遞輸。

預防及/或治療器官及/或器官系統功能異常及/或衰竭

在一些態樣中，本發明提供用於預防及/或治療有需要之對象有需要之對象的一或多個器官或器官系統功能異常及/或衰竭之方法。在一些態樣中，該器官及/或器官系統功能異常及/或衰竭為急性的。

該等方法可包括對該對象投與治療有效或充分量之一種 OCS。該量係足以預防及/或治療正在治療之器官的功能異常，或預防正在治療之器官衰竭。在一些態樣中，所治療之器官衰竭為多重器官功能異常症候群(MODS)。該等方法通常包括鑑定或診斷需要此種治療之對象，例如，從此等治療受益的對象，例如易於器官功能異常或衰竭者，或已展現器官功能異常或衰竭之至少一種徵象或症狀者。例如，該對象可為特定病患族群中之一者，諸如具有

因急性傷害(例如因細菌感染、嚴重燒傷、創傷等造成的急性器官損傷)、或慢性病況(長期曝露於器官損壞性藥品)、及/或來自其他下文將更詳細討論之原因所造成的疾病之對象。

本發明所針對的病患族群亦可如下文定義。SOFA 系統係在 1994 年之 European Society of Intensive Care 且在 1996 年進一步修訂。SOFA 為每日六次器官功能異常/衰竭評分測量多重器官衰竭。各器官係分級為 0(正常)至 4(最異常)，提供 0 至 24 分之每日評分。SOFA 的目的係產生供臨床醫務人員用之簡單、可靠且連續的評分。連續評估在加護病房(ICU)或住院前幾天期間之器官功能異常為良好的預後指標。平均及最高 SOFA 評分為結果的特別有用預測因子。

在特定態樣中，根據本發明之病患族群為具有至少一種 SOFA 評分作為較低閾值者，在住院或進入加護病房(ICU)當天的呼吸、或肝臟、或凝血、或心血管、或 CNS、或腎臟之臨床標準為 1。如此，該病患族群需要根據本發明之治療介入，因而需要預防或減少器官功能異常或器官衰竭。

在其他特定態樣中，根據本發明之病患族群為具有至少兩種 SOFA 評分，根據本發明作為較低閾值者，在住院或進入加護病房(ICU)當天的呼吸、及/或肝臟、及/或凝血、及/或或心血管、及/或 CNS、及/或腎臟之臨床標準其中兩者各為 1。如此，該病患族群需要根據本發明之治療

介入，因而需要預防或減少器官功能異常或器官衰竭。

在其他特定態樣中，根據本發明之病患族群為具有至少三種 SOFA 評分，根據本發明作為較低閾值者，在住院或進入加護病房(ICU)當天的呼吸、及/或肝臟、及/或凝血、及/或或心血管、及/或 CNS、及/或腎臟之臨床標準其中三者各為 1。如此，該病患族群需要根據本發明之治療介入，因而需要預防或減少器官功能異常或器官衰竭。

在其他特定態樣中，根據本發明之病患族群為具有至少四種 SOFA 評分，根據本發明作為較低閾值者，在住院或進入加護病房(ICU)當天的呼吸、及/或肝臟、及/或凝血、及/或或心血管、及/或 CNS、及/或腎臟之臨床標準其中四者各為 1。如此，該病患族群需要根據本發明之治療介入，因而需要預防或減少器官功能異常或器官衰竭。

在其他特定實施態樣中，需要根據本發明預防或減少腎臟器官功能異常或腎臟器官衰竭之病患族群係具有至少 1、或 2、或 3、或 4 之腎臟 SOFA 評分。

在其他特定實施態樣中，需要根據本發明預防或減少肝臟器官功能異常或肝臟器官衰竭之病患族群係具有至少 1、或 2、或 3、或 4 之肝臟 SOFA 評分。

在其他特定實施態樣中，需要根據本發明預防或減少心臟器官功能異常或心臟器官衰竭之病患族群係具有至少 1、或 2、或 3、或 4 之心血管 SOFA 評分。

在其他特定實施態樣中，需要根據本發明預防或減少肺臟器官功能異常或肺臟器官衰竭之病患族群係具有至少

1、或 2、或 3、或 4 之呼吸 SOFA 評分。

與初始評分獨立地，在 ICU 或在住院前 48 小時期間的 SOFA 評分提高通常預測死亡率為至少 50%。

如此，在其他特定實施態樣中，需要根據本發明用於器官功能異常/衰竭之治療介入的病患族群之特徵係在住院或進入 ICU 之後最初 48 小時內具有一項 SOFA 評分提高。

在一些態樣中，經歷衰竭之器官或器官系統包括下列至少一者：心血管、呼吸、腎、神經、胃腸器官、肝器官、心臟、肝臟、肺臟、腸、結腸、腎臟、脾臟、及腦部。

在一些實施態樣中，OCS 應與靜脈投與之流體併用，其中該組成物係用於具有慢性或急性疾病之對象或病患之急性病況的療法以保護該病患的器官。待靜脈投與之流體當然係全身性投與。

在一實施態樣中，具有慢性或急性疾病或病況之需要保護其器官的對象之特徵係該對象需要接受靜脈內流體。

本發明之至少一種 OCS 可為了預防或減少器官功能異常及器官衰竭而施用，因此該至少一種 OCS 不一定意欲用於慢性或急性疾病或急性病況(其因此被稱為潛在疾病)本身之初步治療或第一線治療的任何方法。此意指本發明不一定提供痊癒/治癒例如位於預防或治療器官之感染、癌、或腫瘤的療法，而是使該個別器官復甦其生理功能。因此，在本發明範圍內之病患的慢性或急性疾病或急

性病況之療法包括作為急性事件的任何種類之器官不全、或器官功能不良。

預防及/或治療腎臟功能異常及/或衰竭

腎臟疾病可為急性或慢性的，甚至如下文討論之慢性腎臟衰竭合併急性腎臟衰竭 (acute-on-chronic renal failure)。

急性腎臟損傷 (AKI，先前稱為急性腎臟衰竭 (ARF)) 係指例如在約 7 天內發展的腎臟功能突然喪失。AKI 通常係因任何成因 (例如低血壓、曝露於對腎臟有害之物質、腎臟中之發炎過程、阻礙尿流動之尿路阻塞) 造成的腎臟血流量降低 (腎臟局部缺血) 所致之腎臟組織損壞而發生。急性腎臟損傷的成因包括事故、損傷、或長時間剝奪腎臟正常血流量之手術所造成的併發症。心臟繞道手術為此種手術程序之一的實例。藥物過量 (意外或諸如抗生素或化學治療之藥物化學過載) 亦會造成急性腎臟損傷發作。AKI 係根據特徵實驗室結果診斷，諸如高血尿素氮 (BUN) 及肌酸酐，或腎臟無法產生充分量之的尿 (例如，成人每日少於 400 mL，兒童少於 0.5 mL/kg/h，或嬰兒少於 1 mL/kg/h)。因此，本發明方法可包括測量或偵測對象之一或多個該等參數，若一或多個該等參數為陽性及因而指示存在於約 7 天內發展的腎臟功能障礙，則診斷為急性腎臟損傷且如本文所述對該對象投與至少一種 OCS。

慢性腎臟疾病 (CKD) 通常發展緩慢，且最初病患會顯

示少許症狀。CKD 可為不可逆急性疾病的長期結果或病程的一部分。CKD 有眾多病因，包括糖尿病、長期未控制之高血壓、多囊性腎臟疾病、傳染病(諸如漢他病毒)，以及特定遺傳性體質，例如，APOL1 基因變異。本發明方法包括對具有 CKD 之對象投與至少一種 OCS。

在一些情況下，表示腎臟功能異常/衰竭之病患族群的臨床標準如下：

腎臟功能異常/衰竭風險的病患：GFR 降低 $>25\%$ ，血清肌酸酐提高 1.5 倍或 6 小時之尿產生 $<0.5 \text{ ml/kg/hr}$

目前腎臟損傷之病患：GFR 降低 $>50\%$ ，肌酸酐為兩倍或 12 小時之尿產生 $<0.5 \text{ ml/kg/hr}$

腎臟衰竭之病患：GFR 降低 $>75\%$ ，肌酸酐為三倍或肌酸酐 $>355 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (升高 >44)($>4 \text{ mg/dl}$)或 24 小時之尿量低於 0.3 ml/kg/hr

腎臟功能喪失之病患：持續急性腎臟損傷(AKI)或腎臟功能完全喪失超過 4 週

末期腎臟病：腎臟功能完全喪失超過 3 個月。

過度使用諸如阿司匹靈、伊布洛芬及乙醯胺酚(對乙醯胺基酚(paracetamol))等藥物亦會導致慢性腎臟疾病。此種類型之損壞可藉由合併投與該等藥劑與至少一種 OCS 而避免，其係經由該 OCS 之投與配合該藥劑之投與(例如，在之前或之後或至少同時，但以獨立製劑投與)；或者，藉由投與包含下列之組成物：1)肝毒性藥物，諸如阿

司匹靈、伊布洛芬、及/或乙醯胺酚；及 2)至少一種 OCS 進行。因此，提供包含阿司匹靈加上一或多種 OCS 之組成物，以及包含伊布洛芬加上一或多種 OCS 之組成物及包含乙醯胺酚加上一或多種 OCS 之組成物。

在包含阿司匹靈加上一或多種 OCS 之組成物中，阿司匹靈於每劑(例如單一口服劑型，諸如丸劑、錠劑、液體等)通常存在 80 mg 至 1000 mg 之近似範圍，即，約 80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或 1000 mg。在包含伊布洛芬加上一或多種 OCS 之組成物中，伊布洛芬於每劑(例如為單一口服劑型，諸如丸劑、錠劑、液體等)存在大約 50 mg 至 500 mg 之範圍，通常為大約 100 mg 至 350 mg，及最常為大約 125 mg 至 250 mg。伊布洛芬之範例劑量包括 50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450 及 500 mg。乙醯胺酚之劑量範圍每劑為約 50 至約 4000 mg，例如，約 50、75、100、125、150、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900 或約 4000 mg/劑。

此等組成物可製備成固體形式(諸如錠劑、丸劑、粉末、栓劑、各種緩釋或長時間釋放調配物等)，或作為液體溶液、懸浮液、乳液等、或適於注射及/或靜脈內投與的液體。亦可製備適於在投與之溶於、或懸浮於液體之固體形式。該等活性成分可與藥學上可接受且可與該等活性成分相容之賦形劑混合。適用之賦形劑包括例如水、矽烷、右旋糖、甘油、乙醇等，或其組合。此外，該組成物可含有少量輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH 緩衝劑等。口服劑型可包括各種不同增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑、黏合劑、塗層等。本發明之組成物可含有任何此等額外成分以提供該呈適於所欲投與途徑的形式之組成物。阿司匹靈、伊布洛芬、及/或乙醯胺酚於調配物中之最終量可變動，但通常為約 1-99%。調配物中之最終 OCS 量亦可變動，但通常為約為約 1-99%，特別建議之劑量為上述劑量。用於本發明之又其他適用適用調配物可見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(賓州費城，第 19 版(1995))；及 Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality ; Informa Healthcare 出版(2010)。

可用於本發明組成物(亦包括至少一種 OCS，諸如 25HC3S)之乙醯胺酚調配物係描述於例如美國專利 6,936,601；6,926,907；6,924,273；6,916,788；6,855,310；6,852,336；6,841,544；6,833,362；6,828,328；6,787,164；6,740,333；6,702,850；

6,696,066 ; 6,686,390 ; 6,642,243 ; 6,627,234 ;
 6,622,856 ; 6,613,346 ; 6,602,518 ; 6,593,331 ;
 6,586,023 ; 6,569,439 ; 6,566,401 ; 6,566,361 ;
 6,544,548 ; 6,528,097 ; 6,524,623 ; 6,511,982 ;
 6,509,380 ; 6,492,334 ; 6,485,747 ; 6,482,831 ;
 6,479,551 ; 6,475,526 ; 6,475,494 ; 6,458,809 ;
 6,444,665 ; 6,440,983 ; 6,429,223 ; 6,413,512 ;
 6,406,716 ; 6,391,886 ; 6,391,337 ; 6,391,294 ;
 6,384,054 ; 6,383,527 ; 6,383,515 ; 6,375,957 ;
 6,369,084 ; 6,369,082 ; 6,355,666 ; 6,350,467 ;
 6,335,034 ; 6,309,669 ; 6,306,842 ; 6,303,632 ;
 6,284,274 ; 6,277,384 ; 6,254,891 ; 6,245,802 ;
 6,245,357 ; 6,242,493 ; 6,225,295 ; 6,221,377 ;
 6,217,911 ; 6,217,907 ; 6,214,386 ; 6,187,338 ;
 6,162,647 ; 6,159,500 ; 6,139,861 ; 6,127,352 ;
 6,126,967 ; 6,077,533 ; 6,077,530 ; 6,057,347 ;
 6,054,451 ; 6,048,540 ; 6,028,222 ; 6,007,841 ;
 5,998,434 ; 5,972,916 ; 5,968,551 ; 5,965,167 ;
 5,965,166 ; 5,945,416 ; 5,942,530 ; 5,919,826 ;
 5,914,129 ; 5,897,880 ; 5,891,801 ; 5,891,477 ;
 5,872,145 ; 5,863,922 ; 5,840,731 ; 5,837,729 ;
 5,827,852 ; 5,776,462 ; 5,773,031 ; 5,739,139 ;
 5,733,578 ; 5,724,957 ; 5,654,334 ; 5,639,475 ;
 5,612,061 ; 5,603,959 ; 5,538,959 ; 5,474,757 ;

5,468,482 ; 5,466,865 ; 5,458,879 ; 5,417,980 ;
 5,409,944 ; 5,409,709 ; 5,336,691 ; 5,322,689 ;
 5,296,241 ; 5,273,759 ; 5,260,340 ; 5,238,686 ;
 5,204,118 ; 5,154,926 ; 5,100,675 ; 5,036,097 ;
 5,023,085 ; 5,011,688 ; 4,971,960 ; 4,971,785 ;
 4,829,064 ; 4,822,781 ; 4,812,446 ; 4,794,112 ;
 4,730,007 ; 4,703,045 ; 4,478,822 ; 4,476,115 ;
 4,466,960 ; 4,460,368 ; 4,401,665 ; 4,314,989 ;
 4,307,073 ; 4,260,629 ; 4,242,353 ; 4,237,140 ;
 4,234,601 ; 4,233,317 ; 4,233,316 ; 4,233,315 ;
 4,233,314 ; 4,233,313 ; 4,207,340 ; 4,132,788 及
 4,049,803，以及待審美國專利申請案 2012/0172324，該等
 專利案之揭示係以全文引用方式併入。

用於各種類型成像之顯影劑及強化染料，尤其是含碘染料亦已知導致腎臟損壞，尤其是在敏感族群，諸如老年人、糖尿病患、已具有一些腎臟損害形式者等等。顯影劑引發之腎病變係定義為在投與例如用於 X 射線或電腦斷層 (CT) 掃描的染料之後血清肌酸酐增加超過 25% 或血清肌酸酐絕對增加值為 0.5 mg/dL。含碘染料包括但不侷限於碘海醇 (iohexol)、碘克沙醇 (iodixanol) 及碘佛醇 (ioversol)，以及其他離子碘染料，諸如泛影酸鹽 (Diatrizoate) (Hypaque 50)、甲泛影酸鹽 (Metrizoate) (Isopaque 370)、及碘克沙酸鹽 (Ioxaglate) (Hexabrix)；及非離子顯影劑介質，諸如碘帕醇 (Iopamidol) (Isovue 370)、碘海醇 (Iohexol)

(Omnipaque 350)、碘昔蘭(Ioxilan)(Oxilan 350)、碘普胺(Iopromide)(Ultravist 370)、及碘克沙醇(Iodixanol)(Visipaque 320)。本文所述之 OCS 可預防或減輕投與此等染料時(例如在投與該染料之前，及/或伴隨該染料及/或在染料投與之後)該等染料的影響，使得儘管曝露於該染料亦使腎臟之數值維持在正常水準，或促進或加速在染料投與之後該等數值回到安全、正常範圍。

預防及/或治療肝臟功能異常及/或衰竭

本發明之範例態樣涉及治療急性肝臟衰竭，尤其是壞死所致之急性肝臟衰竭。急性肝臟衰竭涉及肝細胞功能異常迅速發展，尤其是無已知先前肝臟疾病之病患的凝血功能障礙及精神狀態改變(腦病變)。該疾病包括共同點為肝細胞嚴重損傷及/或大量壞死之若干病況，例如 80-90%的肝臟細胞功能喪失。肝細胞功能喪失開啟多重器官反應，其特徵為在肝臟疾病最初的徵象(諸如黃疸)之後不久迅速出現嚴重併發症。併發症包括肝性腦病變及受損之蛋白質合成，例如，由血液中之血清白蛋白水準及凝血酶原時間測量。迄今，供急性肝臟衰竭用之治療選項有限，且即使在肝臟已從原有損壞開始復原之後亦經常突然發生死亡。

急性肝臟衰竭之診斷(即，鑑定對象經歷急性肝臟衰竭且可從實施本發明方法獲益)通常係根據體檢、實驗室結果、病歷、及過去病史來確立例如精神狀態改變、凝血功能障礙、發作迅速性、及無已知先前肝臟疾病。「迅

速」之確切定義取決於所使用的特定慣例。根據最初之肝症狀發作至腦病變發作的時間而存在不同細分。一種方案將「急性肝衰竭」定義為在任何肝症狀發作 26 週內發展腦病變。此係細分為「猛爆性肝衰竭」，其需要在 8 週內腦病變發作，及「次猛爆性」描述在 8 週後但在 26 週之前腦病變發作。其他方案將「超急性」肝臟衰竭定義為在 7 天內發作，「急性」肝臟衰竭定義為在介於 7 與 28 天之間發作，及「次急性」肝臟衰竭定義為在介於 28 天與 24 週之間發作。藉由該等標準任一者鑑定為經歷急性肝臟衰竭之對象可以本文所述的方法治療。

在一些情況下，肝臟/功能異常/衰竭之病患族群的特徵係具有 >1.2 mg/dL，較佳為 >1.9 mg/dL，更佳為 >5.9 mg/dL 之膽紅素較低閾值。急性肝臟衰竭有許多可能成因，且鑑定為因任何原因而經歷急性肝臟衰竭的對象可以本文所述之方法治療。可能成因包括：

乙醯胺酚(ATMP)。服用過多乙醯胺酚(對乙醯胺基酚、Tylenol[®]、其他)是在美國最常見的急性肝臟衰竭成因。若一次服用單一非常大劑量之 ATMP，會發生急性肝臟衰竭，或若每天服用高於建議劑量數天，會發生急性肝臟衰竭。具有慢性肝臟疾病者尤其易受傷害，以及老年人非常年幼者等。在此等對象中，ATMP「過量」可為對不具慢性肝臟疾病或非老年人或非非常年幼者的人而言為安全或正常劑量的劑量。本發明之該態樣係於下文詳細討論。

處方用藥。一些處方用藥(包括抗生素、非類固醇消

炎藥、及抗痙攣劑)會導致急性肝臟衰竭。

草藥補充品。草藥藥物及補充品(包括卡瓦胡椒、麻黃、黃芩(skullcap)及胡薄荷)已與急性肝臟衰竭連結。

肝炎及其他病毒。A 型肝炎、B 型肝炎及 E 型肝炎會導致急性肝臟衰竭。會導致急性肝臟衰竭之其他病毒包括 EB 病毒(Epstein-Barr virus)、巨細胞病毒及單純疱疹病毒。

毒素。會導致急性肝臟衰竭之毒素包括有毒野生菇類毒瓢蕈(*Amanita phalloides*)，其有時被誤認為可食用品種。

自體免疫疾病。肝臟衰竭可由自體免疫性肝炎所致，自體免疫性肝炎係免疫系統攻擊肝臟細胞而造成發炎及損傷的疾病。

肝臟中之靜脈疾病。血管疾病(諸如布-加症侯群)會導致在肝臟之靜脈中形成阻塞，且導致急性肝臟衰竭。

代謝疾病。罕見代謝疾病(諸如威爾森氏症及妊娠急性脂肪肝)會導致急性肝臟衰竭。

癌症。在肝臟開始之癌症或從身體其他部位擴散至肝臟之癌症會導致急性肝臟衰竭。

其他。其他成因包括對藥品(例如，四環素、曲格列酮(troglitazone))之特異體質反應、攝入過量酒精(嚴重酒精性肝炎)、瑞耶氏症侯群(因病毒感染造成的兒童急性肝臟衰竭，例如阿司匹靈扮演重要角色之水痘)；及其他。急性肝臟衰竭之許多情況無明顯成因。

來自任何成因之急性肝臟衰竭均可藉由本發明的方法及組成物預防及/或治療。該等組成物可包括至少一種對肝臟可能有害的藥物或草藥補充物加上至少一種 OCS(諸如 25HC3S)。

此外，藉由本發明方法及組成物可在發展成全面爆發之 ALF 之前預防及/或治療肝毒性的各種症狀。範例症狀包括但不侷限於：腦水腫及腦病變(其亦會導致肝性腦病變、昏迷、腦疝脫(brain herniation)等)；凝血功能障礙(例如，凝血酶原時間延長、血小板功能異常、血小板減少症、大腦內出血等)；腎臟衰竭(例如，因原有傷害所致，諸如 ATMP 過量造成之急性腎小管壞死、或高動力循環導致肝腎症候群或功能性腎臟衰竭)；發炎及感染(例如，全身性發炎症候群，無論是否存在感染其均會導致敗血症及多重器官衰竭)；各種代謝紊亂，諸如 低血鈉症、低血糖症、低血鉀症、低血磷症、代謝性鹼血症、及乳酸中毒(主要發生在乙醯胺酚過量)；血液動力及心肺功能衰退(例如，低血壓、組織氧攝取量降低、組織缺氧及乳酸中毒)；肺部併發症(例如，急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、具有或不具敗血症、肺出血、胸膜積水、肺擴張不全、及肺內分流等)；晚期妊娠併發症；ALF 之早期臨床表現包括、食慾減退、深褐色尿、嚴重黃疸、噁心、嘔吐、及腹脹等。展現一或多種該等症狀或病況的對象可從投與至少一種 OCS 獲益。

因 ATMP 毒性所致之急性肝臟衰竭

在一些態樣中，本發明提供預防及/或治療 ATMP 相關毒性及與其相關之症狀或為其特徵的方法及組成物，尤其是肝臟損傷或如上述之 ALF。ATMP 毒性係全世界中毒的最常見成因之一，且在美國及英國，其為最常見之急性肝臟衰竭的成因。許多具有 ATMP 毒性之個體在過量後的前 24 小時中可能完全沒有症狀。其他人則可能最初有非特異性病訴，諸如隱約腹痛及噁心。隨著疾病進展，通常會發展出肝臟衰竭的徵象；此等包括低血糖、低血 pH、容易出血、及肝性腦病變。對肝臟之損壞或肝毒性並非由 ATMP 本身造成，而是由其代謝物之一 N-乙醯基對苯醌亞胺(NAPQI)(亦已知為 N-乙醯基亞胺基醌)造成。NAPQI 消耗肝臟的天然抗氧化劑麩胱甘肽，且直接傷害肝臟中的細胞，導致肝臟衰竭。ATMP 毒性的風險因子包括過量慢性酒精攝入、禁食或神經性厭食症、及使用特定藥物(諸如異菸酸胂)。

本文中所呈現的資料顯示投與 25HC3S 大幅降低罹患乙醯胺酚(ATMP)引發之急性肝臟衰竭的對象之死亡率。預防或治療有需要之對象的 ALF(尤其是與 ATMP 相關之肝臟功能異常及/或急性肝臟衰竭)之方法係於本發明中加以說明。該等方法可包括在投與 ATMP 之前、及/或與伴隨 ATMP 之投與、及/或投與 ATMP 之後投與至少一種 OCS(例如，25HC3S)，以預防及/或治療 ATMP 毒性。

本發明亦提供包含與至少一種 OCS 共調配之乙醯胺

酚的新穎重要組成物，於前文「腎臟功能異常及衰竭」一段所說明。該至少一種 OCS 存在該組成物中的量足以預防(或至少減輕)乙醯胺酚於投與該組成物之對象中的毒性。該等組成物包括至少一種經實質上純化的 OCS、乙醯胺酚及一或多種藥理上適用之載體。

預防及/或治療胰臟功能異常及衰竭

胰臟為在脊椎動物之消化系統及內分泌系統發揮作用的腺體器官。其產生數種重要激素，包括胰島素、升糖素、釋放生長激素抑制因子、及胰多肽，以及分泌含有促進消化及在小腸中之營養吸收的消化酶之胰液。胰臟發炎(胰臟炎)具有數種成因，且通常需要立即治療。其可為急性，突然開始以及持續數天，或為慢性，在許多年間發生。百分之八九的胰臟炎係由酒精或膽結石所致，其中膽結石為單一最常見之急性胰臟炎的病因，而酒精為單一最常見之慢性胰臟炎的病因。嚴重胰臟炎係與器官衰竭、壞死、感染壞死、假囊腫及膿瘍相關，其死亡率為約 2-9%，且發生壞死時更高。若有下列條件其中至少三項，則診裂為嚴重胰臟炎：病患年齡超過 55 歲；血液 PO₂ 氧低於 60mm Hg 或 7.9kP；白血球 >15,000 WBC/微升(mcL)；鈣 <2 mmol/L；脲 >16 mmol/L；乳酸去氫酶(LDH) >600iu/L；天冬胺酸轉胺酶(AST) >200iu/L；白蛋白 <32g/L；及葡萄糖 > 10 mmol/L。

本發明之一態樣為藉由對有需要之病患投與至少一種

OCS 來治療胰臟功能異常及/或衰竭。適用之病患或病患族群係由熟練之開業醫師鑑定為展現至少一種上列症狀或標準。

預防及/或治療心臟功能異常及衰竭

心臟衰竭(HF)(經常用以意指慢性心臟衰竭(CHF))係於心臟無法充分泵送以維持滿足身體需求的血流。用語鬱血性心臟衰竭(CHF)或鬱血性心衰竭(CCF)經常與慢性心臟衰竭互換使用。症狀通常包括呼吸急促(尤其是運動時、躺下時、及夜間睡眠時)、過度疲勞、及腿部腫大。心臟衰竭的常見成因包括冠狀動脈疾病，包括先前心肌梗塞(心臟病發作)、高血壓、心房顫動、心臟瓣膜疾病、及心肌病。心臟衰竭有別於部分心肌死亡之心肌梗塞以及血流完全停止之心跳停止。

心臟衰竭通常係根據症狀史及由心臟超音波圖、血液檢測、及/或胸部放射線攝影術確認的體檢來診斷。心臟超音波圖使用超音波測定心搏出量(SV，每次心跳時排出心室之心臟中的血液量)、心舒張末期容積(EDV，舒張末期心室的總血量)，且 SV 與 EDV 成比例，其係習知為輸出容積比例(EF)之值。該等資料之一或多者異常會表示或確認心臟功能異常及/或衰竭。心電圖(ECG/EKG)係用以鑑定心律不整、缺血性心臟病、右及左心室肥大、及存在傳導延遲或異常(例如，左心束支傳導阻斷)。該等資料之一或多者異常亦會表示或確認心臟功能異常及/或衰竭。

例行性進行以供診斷或確認心臟功能異常/衰竭之血液檢測包括電解質(鈉、鉀)、測量腎功能、肝臟功能檢測、甲狀腺功能檢測、全血計數、及若懷疑有感染的話，經常包括 C-反應蛋白(C-reactive protein)。該等資料之一或多者異常亦會表示或確認心臟功能異常及/或衰竭之存在。高 B 型利鈉尿肽(BNP)為心臟衰竭之特殊檢測指示。若懷疑有心肌梗塞，則可檢測各種心臟標幟物(cardiac marker)，包括但不侷限於肌鈣蛋白肌酸激酶(CK)-MB(肌酸激酶之異型體)；乳酸鹽去氫酶；天冬胺酸轉胺酶(aspartate transaminase)(AST)(亦稱為天冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase))；肌紅蛋白；局部缺血改質之白蛋白(IMA)；腦利鈉尿肽前體(pro-brain natriuretic peptide)；肝醣磷酸化酶同功異構酶 BB 等。該等資料之一或多者異常水準(通常為異常高水準)被視為鑑定對象有需要治療心臟功能異常或衰竭。

確認具有或懷疑具有心功能異常或衰竭之對象係藉由投與治療有效量的如本文所述之至少一種 OCS(例如，25HC3S)來治療，該量足以預防心臟功能異常或衰竭之症狀，或改善心臟功能異常或衰竭之症狀，例如，至少使心臟功能部分回復至正常或接近正常，及/或預防病患的心臟功能及/或健康進一步惡化。

預防及/或治療腦部功能異常及衰竭

腦部功能異常及/或衰竭(即，器質性腦部症候群

「OBS」)為描述因精神病以外之內科疾病所致的心智功能降低之一般用語。成因包括但不侷限於：因創傷所致之腦部損傷；出血至腦部(大腦內出血)；出血至腦部周圍的空間(蜘蛛膜下出血)；造成腦部壓力之顱骨內血凝塊(硬腦膜下血腫)；震盪；各種呼吸病況，諸如體內低氧含量(缺氧)及體內高二氧化碳含量(高碳酸血症)；各種心血管病症，例如，因多次中風所致之失智或多發性梗塞失智、心臟感染(心內膜炎、心肌炎)、中風(例如，自發性中風)及暫時性腦缺血(TIA)或所謂「小中風」；或因各種退化性病況，諸如阿茲海默氏症、庫賈氏症、彌漫性路易體症、亨汀頓氏舞蹈症、多發性硬化症、常壓性水腦、帕金森氏症及匹克氏症(Pick disease)所致；因代謝原因，諸如腎臟、肝臟、或甲狀腺疾病及/或維生素缺乏(B1、B12、或葉酸鹽)所致之失智；以及藥物及酒精材料之病況，例如，酒精戒斷狀態、藥物或酒精使用中毒、魏-克氏症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)(飲酒過量或營養不良之長期效應)、及藥物戒斷(尤其是鎮靜安眠藥及皮質類固醇)；及突發(急性)或長期(慢性)感染，例如，敗血症、腦炎、腦膜炎、病原性蛋白顆粒感染、及末期梅毒；以及癌症或癌症治療之併發症。OBS之症狀包括精神激越、混淆；腦部功能長期喪失(失智)、及嚴重之短期腦部功能喪失(譫妄)，以及對於控制例如呼吸之自主神經系統的影響。診斷或確認 OBS 存在係藉由偵測或測量各種方法而測定，諸如血液檢測、腦電波圖(EEG)、頭部 CT 掃描、

頭部 MRI 及/或腰椎穿刺[其正常值範圍通常如下：壓力：70-180 mm Hg；腦脊髓液(CSF)外觀：清澈、無色；CSF 總蛋白質：15-60 mg/100 mL； γ -球蛋白：總蛋白質之 3-12%；CSF 葡萄糖：50-80 mg/100 mL(或超過血糖水準的 2/3)；CSF 細胞計數：0-5 個白血球(所有單核細胞)，及無紅血球；以及 CSF 氯化物：110-125 mEq/L)。

若該等檢測或分析或標記之一或多者異常，該對象通常被視為易於或已罹患 OBS。確認具有或懷疑具有 OBS(早期或後期)之對象係藉由投與治療有效量的如本文所述之至少一種 OCS(例如，25HC3S)來治療，該量足以預防 OBS 之症狀，或改善 OBS 之症狀，例如，至少使腦部功能部分回復至正常或接近正常，及/或預防病患的腦部功能及/或健康進一步惡化。

亦會發生心臟衰竭作為化學治療之副作用及/或後遺症，例如，接受化學治療作為癌症(諸如乳癌)之治療。對正接受或已接受化學治療之病患投與如本文所述的至少一種 OCS 可預防在癌症化學治療期間或之後所不想要的對於心臟(或其他器官、器官系統、組織及細胞)之損壞。換言之，該至少一種 OCS 係用作化學治療有害作用的保護劑。

因創傷所致之器官功能異常及/或衰竭

在一些態樣中，器官功能異常/衰竭係因創傷所致。創傷損傷之實例包括但不侷限於：車禍造成之傷口；槍傷

(打獵相關活動期間之意外發生及蓄意造成(諸如與犯罪活動或戰爭相關者)二者；頓挫傷(*blunt trauma*)或鈍傷(*blunt injury*)，例如，非穿透性鈍力創傷(*blunt force trauma*)，諸如身體部位之身體創傷，例如，因撞擊、損傷或身體攻擊等所造成。頓挫傷之實例包括但不侷限於：震盪，例如運動員或牽涉事故、跌倒等者所蒙受的震盪，以及因遭遇拋射體(諸如掉落之物品)而蒙受的頓挫傷、及其他。

易於發生此等頓挫傷之個體(例如，運動員、老年人)會從投與一或多種 OCS 而獲益，且若在一對象中確診有諸如震盪之頓挫傷，該對象將因在受到或確定該損傷之後儘快投與而獲益。

預防及/或治療因局部缺血所致之病況

局部缺血係指組織或器官之血液供應不足，導致細胞代謝及維持組織存活的氧及葡萄糖短缺。缺氧(*hypoxia*)(亦已知為 *hypoxiation* 或 *anoxemia*)係由局部缺血所致，且係指身體或身體某區域被剝奪適當氧供應的狀況。局部缺血在已知為缺血連鎖反應(*ischemic cascades*)之過程中造成組織損壞。損壞大部分為代謝廢物累積、無法維持細胞膜、粒線體損壞、及自溶性蛋白分解酶最終滲漏至該細胞及周圍組織的結果。隨之而來的發炎亦損壞細胞及組織。在無立即介入的情況下，局部缺血會迅速進展至組織壞死，及最終進展至例如器官功能異常或衰竭。

此外，恢復血液供應至局部缺血組織會造成已知為再

灌流損傷之額外損壞。再灌流損傷比最初的局部缺血損壞性更大。血流再導入使氧回到該等組織，導致產生更多損壞細胞之自由基及反應性氧物種。其亦將更多鈣離子帶到該等組織，此會導致鈣過載，及會造成可能致命的心律不整，及其會加速細胞自我破壞。回復的血流亦會加劇受損組織之發炎反應，導致白血球破壞已受損但仍存活之細胞。

本發明提供預防及/或治療有需要之對象的局部缺血之不幸效應或後果(包括局部缺血/再灌流損傷)的方法。該等方法可包括投與足以預防或治療局部缺血及/或局部缺血/再灌流之症狀的治療有效量之一或多種 OCS。該等方法亦包括鑑定或診斷某一對象將會經歷、或正經歷或已經歷局部缺血及/或局部缺血/再灌流。局部缺血及/或局部缺血/再灌流可能係因病程所致(例如，動脈粥狀硬化、血凝塊等)、或因事故所致(例如，動脈或其他導血管(blood conduit)切斷)、或刻意(經計畫)的，例如於一些心臟或其他手術期間發生以暫時停止血流進入身體之所界定或侷限區域。

與本文所述之方法相關的局部缺血種類包括但不侷限於下列：

心臟局部缺血，例如，當心肌(heart muscle)或心肌(myocardium)接受不充足血流時發生的心肌局部缺血。此最常係因富含膽固醇之斑塊在冠狀動脈中長期累積的動脈粥樣硬化造成。

腸局部缺血：大腸及小腸均會受到缺血性損傷影響。大腸之缺血性損傷會造成已知為缺血性結腸炎之發炎過程以及為手術及沾黏形成的結果。小腸之局部缺血係稱為腸繫膜缺血。

腦部局部缺血係至腦部的血流不足，且可為急性(即，迅速)或慢性(即，持久)。急性缺血性中風為神經系統急症，其若迅速治療是可逆的。腦部之慢性局部缺血會造成稱之為血管型失智的失智形式。影響腦部之短暫局部缺血係稱為暫時性腦缺血(TIA)，經常錯誤地稱為「小中風」。

肢體局部缺血：缺乏水血至支體造成急性肢體局部缺血。

皮膚局部缺血係指至皮膚層之血流量減少，其會造成皮膚斑駁或不均勻，皮膚塊狀變色，及會導致形成發紺或其他病況，諸如壓瘡(例如，褥瘡(decubitus ulcer)、褥瘡(bedsore)等)。

可逆局部缺血係指造成缺乏至特定器官之血流的病況，其可經由使用藥品或手術而逆轉。其最常指至心肌之血流受阻，但其可指阻斷身體中任何器官(包括腦部)的阻塞。局部缺血情況是否能逆轉將取決於根本原因。累積在動脈中之斑塊、脆弱的動脈、低血壓、血凝塊、及異常心律均會是可逆局部缺血的成因。

心尖局部缺血(Apical ischemia)係指至心臟頂尖或底尖之血流缺乏。

腸繫膜缺血係指因不當血液供應而發生之小腸發炎及損傷。血流減少的成因可包括全身性循環改變(例如，低血壓)或局部因素，諸如血管狹窄或血凝塊。

各種器官之局部缺血，包括但不侷限於肝臟(肝局部缺血)、腎臟、腸等。

局部缺血、局部缺血/再灌流亦與發炎及器官功能異常/衰竭有因果關係。例如，大腦(腦部)局部缺血通常伴隨顯著發炎反應，其從局部缺血引發之細胞激素、黏著分子、及其他發炎介質(包括前列腺素類(prostanoid)及一氧化氮)表現開始。已知目的在於減弱此種發炎之介入減少例如在大腦局部缺血末期期間發生的腦部損壞之進展。此外，最常見的腎內(腎臟)衰竭(ARF)成因係暫時性或長時間腎灌流不足(局部缺血)。

可如本文所述治療或預防其效應之其他類型的局部缺血包括但不侷限於：缺血性中風、小血管缺血、局部缺血/再灌流損傷等。

診斷為局部缺血通常係藉由鑑定受影響之特定器官或器官系統或組織或細胞中的一或多個功能障礙之症狀來進行。如此，症狀包括本文所列之個別器官的功能異常/衰竭，加上局部缺血本身的文檔，諸如注意病患的病史(例如已知原本供應血液至器官或組織的動脈之閉塞、阻塞、切斷)、顯示此等觀察或與此等觀察一致之影像等。

若一或多種該等適用檢測或分析或標記異常，該對象通常被視為易於或已罹患局部缺血。確認具有或懷疑具有

局部缺血(或已知接受未來經計畫之局部缺血，例如，於手術過程期間)的對象可藉由投與治療有效量的如本文所述之至少一種 OCS(例如，25HC3S)來治療，該量足以預防局部缺血及/或局部缺血再灌流損傷之症狀，或改善局部缺血及/或局部缺血再灌流損傷之症狀，例如，當重建血流時，至少使器官或組織功能部分回復至正常或接近正常，及/或預防病患之器官或組織功能及健康進一步惡化。

預防及/或治療不想要的細胞死亡之效應

主動經調控之細胞死亡係稱為「計畫性細胞死亡(programmed cell-death)」或「PCD」，且係由細胞內路徑所媒介的調控程序。雖然 PCD 通常有益於生物體，但訊息傳遞迷亂或對於細胞存在巨大壓力會造成不良的 PCD 發生。PCD 之形式包括細胞凋亡，回應於壓力而引發受控制細胞內訊息傳遞，其造成細胞自殺；以及壞死性凋亡(necroptosis)，其用作例如當細胞凋亡訊息傳遞係被內源性或外源性因素(諸如病毒或突變)阻斷時的細胞凋亡備份之 PCD 形式。

與 PCD 相反的，壞死係指不受調控之被動細胞死亡，其活組織中之細胞的造成有害過早死亡。壞死通常係由細胞或組織外部因素所致，諸如感染、毒素、創傷、局部缺血等。不受理論限制，據信壞死涉及細胞膜完整性喪失且細胞死亡產物不受控制釋放至細胞內空間，從而引起

阻礙附近吞噬細胞定位且藉由吞噬作用消除死亡細胞之周圍組織的發炎反應。雖然手術移除壞死組織可停止壞死擴散，但在一些情況下，例如當涉及內部組織或內臟時，手術介入不可行或不實際。因此，內臟壞死經常導致危郃且經常致命的器官功能異常及/或衰竭。

本發明提供預防及/或治療在有需要之對象中的不想要的細胞死亡之效應，尤其是與器官功能異常及/或器官衰竭相關的不想要的細胞凋亡及壞死。細胞死亡可由不想要的 PCD(例如，不想要的或有害的細胞凋亡、自噬、或壞死性凋亡)，或壞死(其就定義而言是不想要的)；及/或此等之組合造成或與其相關。該等方法包括投與治療有效量之一或多種 OCS，該量足以預防不想要的細胞死亡發生，或治療在對象中已發生之不想要的細胞死亡之效應。

不想要的或有害的細胞死亡經由細胞凋亡而發生在例如局部缺血及阿滋海默氏症之後遺症中。不想要的細胞凋亡極度有害，其導致廣泛組織損壞。

可藉由本文所述之方法預防及/或治療的壞死種類包括但不侷限於：

無菌性壞死為無感染之壞死，經常在創傷性髖骨脫位之後的股骨頭部中。

急性腎小管壞死係指具有小管細胞輕度至重度損壞或壞死的急性腎臟衰竭，經常為腎毒性、重大手術後之局部缺血、創傷(擠壓症候群)、嚴重低血容量症、敗血症或燒傷之後繼發。

無血管壞死為至骨頭之血流暫時性或永久性停止的後果。無血液導致骨組織死亡，造成整個骨頭斷裂或塌陷。

巴瑟氏脂肪壞死(Balser's fatty necrosis)為具有網膜黏液囊炎及脂肪組織壞死瀰漫性斑塊之壞疽性胰臟炎。

橋連壞死(bridging necrosis)為橋連相鄰肝小葉中央靜脈之融合性壞死(confluent necrosis)的隔膜之壞死，且為及次急性肝壞死之門靜脈三聯特徵(portal triads characteristic)。

乾酪樣或「乾酪狀」壞死為組織柔軟、乾燥且為卡達乾酪(cottage)狀之壞死，最常於結核病及梅毒中見到；與死亡組織為潮濕且柔軟的濕式壞死相反。

中心性壞死為影響受影響骨頭、細胞或肝臟小葉之中心部分的壞死。

凝固性壞死係指器官或組織一部分壞死，且形成纖維狀梗塞，細胞之原生質因蛋白質元素凝固而變固定而且不透明，細胞輪廓長時間持續存在。

多液性(colliquative)或液化性壞死為其中壞死材料變柔軟且液化之壞死。

收縮帶狀壞死(contraction band necrosis)係指特徵為高收縮(hypercontracted)肌原纖維及收縮帶之心臟病灶，以及因鈣流入乾燥細胞落造成該等細胞停留在收縮狀態所致的粒線體損壞。

脂肪壞死係脂肪組織中的中性脂肪分解成脂肪酸及甘油之壞死，通常在急性出血性胰臟炎中影響胰臟及胰周脂

肪。

壞疽性壞死係局部缺血結合細菌作用導致開始腐敗之壞死。「壞疽」包括乾式壞疽、濕式壞疽、氣性壞疽、內部壞疽及壞死性筋膜炎。

牙齦壞死係指牙齦之細胞及其他建構元素死亡及退化(例如，壞死性潰瘍性牙齦炎)。

牙間壞死(Interdental necrosis)為破壞乳突組織且產生牙間凹口之進行性疾病。後期牙間壞死導致牙周附著喪失。

缺血性壞死係指血液供應干擾造成的組織死亡及分解，因而剝奪該等組織獲取代謝營養必要的物質。

黃斑部病變：當視網膜之小中心部分(已知為黃斑部)退化時，發生黃斑部病變(濕性及乾性二者)。由於該疾病係隨著人年齡而發展，其經常稱為老年性黃斑部病變(AMD)。

大塊肝壞死係指大塊且通常致命性的肝臟壞死，其係病毒性肝炎(猛爆性肝炎)的罕見併發症，其亦會由曝露於肝毒素而引起或由藥物過敏而引起。

磷毒性壞死為因曝露於磷所致之頷骨壞死。

產後腦下垂體壞死係指產後期間之腦下垂體壞死，經常與生產期間的休克及過度子宮出血相關，且導致腦下垂體低能症之變異型。

放射性壞死為放射線所致之組織死亡。

選擇性心肌細胞壞死係指肌原纖維變性。

岑克氏肌肉壞死(Zenker's necrosis)係指橫紋肌之透明變性及壞死；亦稱為岑克氏病變(Zenker's degeneration)。

此等不想要的或病理性細胞死亡可藉由使受影響之細胞與數量足以預防或治療該等細胞死亡及或預防訊息傳遞至相鄰細胞之細胞死亡擴散的一或多種 OCS 接觸來預防或治療。待治療之候選細胞或含有待治療之候選細胞的器官係由任何或數種已知技術鑑定，例如藉由觀察細胞死亡之外顯效應(組織分解、液化、發臭等)、偵測乳酸去氫酶(LDH)之釋放、藉由各種掃描(諸如斷層攝影術或核磁共振)、藉由偵測致病性細菌(例如，使用 PCR)、使用抗體等來鑑定。

預防及/或治療與敗血症相關或由敗血症所致之症狀(發炎反應症候群或 SIRS)

敗血症係由觸發免疫反應之嚴重感染所導致的可能威脅生命之全身性發炎。該感染通常係由細菌所導致，但亦可能因在血液、尿路、肺臟、皮膚、或其他組織中之黴菌、病毒、或寄生蟲所致。不幸的是，即使在感染已消除之後症狀仍會持續。嚴重敗血症為導致不良器官功能或血流不足之敗血症，其跡象為例如低血壓、高血乳酸鹽、及/或低尿量。事實上，敗血症被視為落在感染至多重器官功能異常症候群(MODS)之連續狀態內。敗血性休克為敗血症所致且在給予合理量之靜脈內流體之後未改善的低血壓。

迄今，敗血症通常係以靜脈內流體及抗生素治療，經常在加護病房中治療。可使用各種藥品及其他介入，例如，機械式通風、透析、及氧飽和。後果取決於疾病的嚴重性，敗血症的死亡風險高達 30%，嚴重敗血症高達 50%，而敗血性休克高達 80%。

本文提供藉由對有需要之對象或病患投與治療有效量之至少一種 OCS 來預防或治療敗血症的方法。例如，本發明包括治療哺乳類之內發毒血症及敗血症，以及因用以治療內發毒血症及敗血性休克之兒茶酚胺所引發的腎及腸繫膜血管收縮。「內發毒血症」係指血流中存在微生物內毒素。患有內發毒血症之對象通常亦具有敗血症。本發明包括用以治療敗血症/內發毒血症之方法。本發明亦包括用以治療因敗血症/內發毒血症所致之急性腎臟衰竭的方法。此外，本發明亦包括用以治療因敗血症/內發毒血症所致之腎血管收縮的方法。又另外，本發明提供減輕兒茶酚胺引發之腎及腸繫膜血管收縮的方法。又另外，本發明包括預防因內毒素及/或血管加壓劑劑之效應所致之病患的腸及腎臟損壞之方法。

敗血症係與粒線體功能異常相關，其造成耗氧量減損及會造成敗血症引發之多重器官衰竭。對於升高敗血症病患之組織氧張力而言尤其如此，其表明器官使用氧的能力降低。由於粒線體氧化性磷酸化造成的 ATP 產生佔總耗氧量超過 90%，粒線體功能異常會直接造成器官衰竭，可能係因一氧化氮所致，其已知抑制活體內之粒線體呼吸且

係在敗血症中過量產生。因此，在本發明之特定實施態樣中，OCS 係用於預防全身性發炎反應症候群(SIRS)、敗血症、嚴重敗血症及敗血性休克病患之器官功能異常及衰竭的方法。

該等方法可包括鑑定需要此種治療之適合病患，例如藉由偵測或測量至少一種敗血症症狀，例如，異常溫度(體溫高於 101°F (38.3°C，「發燒」)或低於 96.8°F (36°C)、心率提高、呼吸速率提高、可能或已確認之感染及可能之混淆來鑑定。具有嚴重敗血症之病患展現至少一種下列徵象及症狀，其表示器官可能正在衰竭：尿量明顯減少、精神狀態突然改變、血小板計數減少、呼吸困難、異常心臟泵送功能、及腹痛。敗血性休克之診斷通常係根據觀察嚴重敗血症之徵象及症狀加上測量未適當回應簡單輸液之極低血壓。

在一些情況下，根據下列狀況，某一對象可能為使用OCS 預防性治療或治療敗血症的候選者：咳嗽/痰/胸痛；腹痛/腹脹/下痢；管線感染(line infection)；心內膜炎；排尿困難；頭痛合併頸部僵硬；蜂窩性組織炎/傷口/關節感染；及/或任何感染之微生物檢測陽性。

在其他情況下，根據敗血症之診斷及選自下列之任何器官功能異常至少一種臨床懷疑，某一對象可能為使用OCS 預防性治療或治療嚴重敗血症的候選者：血壓收縮壓<90/平均；<65 mm HG；乳酸鹽>2 mmol/L；膽紅素>34 μmol/L；2 小時之尿量<0.5 mL/kg/h；肌酸酐>177 μmol/

L；血小板 $<100 \times 10^9/L$ ；及除非給予 O_2 ，否則 $SpO_2 > 90\%$ 。

在一些情況下，若有對於治療無反應且單獨靜脈內全身性流體投與不足以維持病患血壓變成低血壓之頑固性低血壓(refractory hypotension)，則某一對象可為使用 OCS 預防性治療或治療敗血性休克的候選者。

被診斷為早期敗血症、嚴重敗血症或敗血性休克(展現此等徵象)之病患係使用本文所述之 OCS 治療的候選者，例如藉由投與治療有效量的如本文所述之至少一種 OCS(例如，25HC3S)來治療。所投與之量可足以預防敗血症之症狀發展或持續，或至少減輕敗血症之症狀的影響。

預防經摘取器官、組織及細胞之摘取後損壞

本文提供用於保存體外細胞、組織或器官之活力及/或預防(保護彼等免於)損壞或惡化的方法、組成物及系統(例如裝置)。在一些態樣中，器官或組織可用以移植的時間長度可延長，及/或原本不適於移植之器官可藉由與一或多種 OCS 接觸而「獲救」。在一些態樣中，該等細胞、組織或器官係從捐贈者摘取或在活體外。該捐贈者可為活的捐贈者或屍體，及可為任何物種，惟該捐贈者經常為哺乳類，諸如人類。在其他態樣中，細胞、組織或器官係經工程處理，即，藉由在實驗室中於受控制條件下生長而人工生成。在一些態樣中，該等器官意欲植入或移植至移植接受者。該接受者可為任何物種，惟該接受者經常為

哺乳類，諸如人類。在一些態樣中，該等細胞、組織及/或器官並非意欲移植至活捐贈者樺身，而是意欲用於實驗過程。

OCS 之施加經常在從捐贈者身體移出待移植的材料之後進行，尤其是若該捐贈者為活的捐贈者時；然而，若從屍體移出，施加可在確認該捐贈者死亡之後任何時間進行。在此等情況下，OCS 可在屍體內同時供應至數個細胞、組織及/，例如，藉由人工循環或泵送包含該 OCS 之組成物通過該屍體的循環或其他系統，或以經過一或多個待摘取之組織或器官直到待移植之材料被摘取為止的直接方式進行。若該材料為人工生成，施加/接觸可在材料形成或使用之任何方便階段進行。

該等方法通常涉及使經摘取之細胞、組織或器官與一或多種 OCS 接觸的方法，例如藉由將該一或多種 OCS 施加至該細胞、組織或器官，例如藉由浸入、沖洗或浸沒於包含該一或多種 OCS 之組成物，及/或，在組織或器官之情況下，藉由將該組成物泵送或循環至或通過該組織或器官來灌注該組織或器官而進行。用於該組成物中之適用 OCS 包括但不侷限於 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 及 5-膽甾烯 3b,25-二醇二硫酸鹽 (25HCDS)；(5-膽甾烯 3,27-二醇 3-硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,27-二醇 3,27-二硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,7-二醇 3-硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,7-二醇 3,7-二硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,24-二醇 3-硫酸鹽)；(5-膽甾烯 3,24-二醇 3,24-二硫酸鹽)；及(5-膽甾烯 3-醇 24,25-

環氧基 3-硫酸鹽)。

通常，該一或多種 OCS 係存在適用之生物相容液體載體或溶液(介質)中，且可適用於冷(例如 0-4℃)或溫(例如至高達約 37℃)之運送及/或貯存。

該包括至少一種 OCS 之移植介質通常為水性。除了該至少一種 OCS 之外，該水性介質可包括電解質、緩衝劑、不滲透劑(impermeant)、膠體、ROS 清除劑、及基材其中至少一者。電解質之實例包括但不侷限於鈣、氯化物、鎂、磷酸鹽、鉀、鈉、及硫酸鹽。緩衝劑之實例包括但不侷限於檸檬酸、組胺酸、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 、 $NaHCO_3$ 、及 NaH_2PO_4 。不滲透劑之實例包括但不侷限於葡萄糖、組胺酸、乳糖酸鹽、甘露醇、棉子糖、及蔗糖。實例膠體包括但不侷限於羥乙基澱粉(HES)及聚乙二醇(PEG)。ROS 清除劑之實例包括但不侷限於異嘌呤醇、麩胱甘肽(glutathionine)、甘露醇、及色胺酸。基材之實例包括但不侷限於腺苷、麩胺酸鹽、及酮戊二酸鹽。

在一些情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及乳糖酸鹽、棉子糖、HES、類固醇、及胰島素其中至少一者。在其他情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 及乳糖酸鉀、 KH_2PO_4 、 $MgSO_4$ 、棉子糖、腺苷、麩胱甘肽、異嘌呤醇、及 HES 其中至少一者。在一些情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及磷酸鹽緩衝劑及葡萄糖其中至少一者。在特定情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及磷酸鹽緩衝劑及蔗糖其中至少一者。在一些情況下，

該水性介質包括至少一種 OCS 以及檸檬酸緩衝劑、甘露醇、檸檬酸、及鎂其中至少一者。在一些情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及組胺酸緩衝劑、甘露醇、及組胺酸生物酸鹽(histidine bionate)其中至少一者。在特定情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及磷酸鹽緩衝劑、棉子糖及乳糖酸鹽其中至少一者。在一些情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及至少一種磷酸鹽緩衝劑、甘露醇、及乳糖酸鹽。在其他情況下，該水性介質包括至少一種 OCS 以及海藻糖、葡萄糖酸鹽及 HES 其中至少一者。在又其他情況下，該水性介質包括乳糖酸鉀、 KH_2PO_4 、 MgSO_4 、棉子糖、腺苷、麩胱甘肽、異嘌呤醇、及 PEG。在一些情況下，該水性介質包括清除劑，諸如甘露醇及麩胱甘肽其中至少一者。在一些情況下，該水性介質包括酮戊二酸鹽、腺苷、及麩胺酸鹽其中至少一者。

該水性介質之 pH 範圍通常為約 7.1 至約 7.4。該水性介質之滲透壓範圍通常為約 300 至約 400，諸如 310 至約 390。

一些移植介質係經充氧(例如，使用氧微氣泡，見美國專利 7,749,692)。該介質可包括各種生物相容保存劑，諸如冷凍保存劑。該介質可包括全血或為全血。適用介質之實例包括但不侷限於 Steen SolutionTM；Perfadex®；組胺酸-色胺酸-酮戊二酸鹽溶液或 Custodiol HTKTM；ViaspanTM；TransMedics 溶液；以及描述於美國專利 8,409,846 ； 7,981,596 ； 7,977,383 ； 7,592,023 ；

7,537,885 ; 7,476,660 ; 6,365,338 ; 及 5,306,711 ; 或早期公開之美國專利 2014/0234827 ; 2013/0102059 ; 2011/0300237 ; 2010/0272789 ; 及 2005/0164156 之介質，該等專利各者之完整內容係以全文引用方式併入本文中。該一或多種 OCS 存在該介質中之濃度通常為約 1 至約 1000 mg/升(例如，約 0.05mM 至約 50 mM)。在其他態樣中，提供活體內組成物，其包含：1)下列其中一或多者：細胞或複數個細胞；組織或複數個組織；及/或至少一種器官或器官系統；2)一或多種 OCS；及 3)生物相容介質，諸如上述水性介質其中一者。在又其他態樣中，提供包含一或多種 OCS 及生物相容載體(諸如上述水性介質其中一者)之介質或組成物。

該等組成物可併入器官保存及/或運送系統，該器官保存及/或運送系統包括供容納細胞、組織或器官用之容器及該保存介質，以及，隨意供循環或泵送該介質用之機構。該系統可為可攜式。該組成物可併入現有系統(例如，TransMedics 專屬之 Organ Care System、XVIVO 之 Lung Perfusion system 等，或包括在新發展之系統中。

以此方式處理及運送之範例器官包括但不侷限於腎臟(單一、整塊及複腎)、心臟、心臟連同肺臟、肝臟(包括其部分、右葉或左葉，及外側及其他片段)、肺臟(包括單肺、雙肺、及肺葉)、胰臟(其可包括脾臟及脾動脈)、胃等。該等器官、組織及細胞可同種異體移植物、同源移植物或甚至為異種移植物(例如，用於移植至人類的豬心臟

瓣膜)。在一些情況下，以此方式處理及運送之器官不包括肝臟。以此方式處理及運送之範例組織包括但不侷限於骨頭、腱、韌帶、皮膚、心臟瓣膜、血管、角膜、神經組織等。以此方式處理及運送之範例細胞包括但不侷限於幹細胞、胰島細胞、神經細胞等。

茲將經由下列實施例進一步說明本發明。該等實施例為非限制性，且不限制本發明範圍。除非另外說明，否則實施例中所呈現的所有百分比、份數等均以重量計。

【圖式簡單說明】

圖 1A-D：25HC3S 對於由乙醯胺酚所引發之急性肝臟衰竭的復原之效果。正常表示來自正常對照組小鼠之血清；ATMP 表示來自經乙醯胺酚及載劑注射治療之小鼠；ATMP + 25HC3S 表示來自經乙醯胺酚及 25HC3S 注射之小鼠。A，ALT 表示丙胺酸轉胺酶；B，AST 表示天冬胺酸轉胺酶；C，ALK 表示鹼性磷酸酶；D，LDH 表示乳酸去氫酶。各值表示兩隻動物的平均。

圖 2A 及 B：25HC3S 對於投與乙醯胺酚(ATMP)之後的復原之效果。正常表示來自正常對照組小鼠之血清；ATMP 表示經 ATMP 及載劑治療之小鼠；ATMP + 25HC3S 表示經 ATMP 及 25HC3S 治療之小鼠。A，酶活性：ALT，丙胺酸轉胺酶；AST，天冬胺酸轉胺酶；ALK，鹼性磷酸酶；LDH，乳酸去氫酶；B，BUN(血脲氮)及葡萄糖之血清濃度。各值表示兩隻動物的平均。

圖 3A 及 B：於 A、血液及 B 中之 25HC3S 的濃度，所顯示之大鼠組織接受高劑量 ATMP。

圖 4：對照組及經 25HC3S 治療之大鼠在肝臟局部缺血之後第 1、2、3、4 及 10 天的死亡率資料。

圖 5A-D：對照組及經治療大鼠(A，丙胺酸轉胺酶(ALT)；B，天冬胺酸轉胺酶(AST)；C，鹼性磷酸酶(AKP)；及 D，抗利尿激素(ADH))的相對酶活性(每分升血液之單位數)。對照組大鼠接受載劑；經治療大鼠接受 25HC3S。

圖 6A 及 B：腎臟局部缺血/再灌流實驗之血清肌酸及 BUN 值。A，以載劑之百分比計的血清肌酸水準；B，以血清載劑之百分比計的 BUN 水準。

圖 7：心臟局部缺血/再灌流實驗之 24 小時存活率。

圖 8A-L：腦部局部缺血損傷之後的結果。A，7 點神經評分(neuroscore)；B，20 點神經評分；C，肢體放置；D，24 小時病灶體積(mm³)；E，7 天病灶體積(mm³)；F，24 小時水腫體積(mm³)；G，7 天水腫體積(mm³)；H，24 小時病灶體積(%)；I，7 天水腫體積(%)；J，24 小時 T2 病灶(ms)；K，7 天 T2 病灶(ms)；L，體重(載劑/偽對照組(sham)、載劑/中風及載劑/25HC3S)。

圖 9A-C：敗血症研究。對小鼠靜脈注射兩種不同濃度之脂多醣，然後注射載劑或 25HC3S。A，40 mg/kg LPS；B，30 mg/kg LPS；C，4 mg/ml LPS。

圖 10：來自第 I 階段 1-4 群之血漿樣本中的 25HC3S

水準。

【實施方式】

實施例 1A 及 1B. 在接受高劑量乙醯胺酚 (ATMP) 之小鼠中投與 25HC3S 的影響

實施例 1A

材料及方法

在投與 25HC3S (20 或 25 mg/kg, 於 PBS 中 10% 丙二醇 PBS) 之前 0.5 或 2 小時對雌性小鼠腹腔注射乙醯胺酚 (500 mg/kg, 於 PBS 中 10% 乙醇中)。在投與乙醯胺酚之後 24 或 48 小時收集血清, 並測量酶活性及其他血清參數。從 10 隻未接受任何注射之小鼠、只接受乙醯胺酚 (ATMP) 加上載劑之對照組小鼠、及接受 ATMP 加上 25HC3S 之實驗組小鼠獲得正常值。

結果

結果顯示 ATMP 投與明顯損壞肝臟組織, 血清 ALT 活性提高 6 倍; 以及 AST/LDH 提高 20 倍。如圖 1A-D 所示, 在 ATMP 投與之後 2 小時使用 25HC3S 治療, 在 24 小時內使 LDH 降低 60%; ALT 降低 58%; 以及 AST 降低 45%。此外, 在 ATMP 投與之後 0.5 小時使用 25HC3S 治療, 在 48 小時內使大部分肝臟及腎臟功能標幟物回到正常水準 (圖 2), 然而未經治療之對照組值仍高。

圖 3A 及 3B 顯示在投與之後的指定時間時之血液中

的 25HC3S 水準(3A)及所表示組織(3B)。可看出，循環中之 25HC3S 的半排出期為約 30 小時，且該化合物廣泛分布於身體的不同組織中。

實施例 1B

材料及方法

在其他組實驗中，對雌性小鼠腹腔注射乙醯胺酚(600 mg/kg，於 PBS 中之 20% EtOH 中)，然後在 2 及 24 小時之後藉由腹腔注射 25HC3S(25 mg/kg 於 PBS 中之 10% PG 中)進一步治療。對照組小鼠接受 ATMP 但無 25HC3S。監測 10 天死亡率。

結果

如圖 4 所示，經 25HC3S 治療之動物的存活率遠高於對照組動物之存活率，此表示 25HC3S 保護動物免於因高 ATMP 水準而死亡。

圖 5A-D 顯示個別存活小鼠之肝功能(損壞)標幟物 ALT、AST、AKP 及 ADH 值。該等小鼠係分組成接受 ATMP 及載劑之對照組(「CON」)或接受 ATMP 與 25HC3S 之小鼠。於 48 小時進行血清取樣。可看出，投與 25HC3S 之動物大體上傾向於比未接受 25HC3S 之對照組動物具有較低之各種酶的數值(即，較接近正常之數值)。(應注意圖 5 不包括來自取樣前死亡之動物。)

實施例 1A 及 1B 之總結：使用 25HC3S 治療顯著降低

接受 ATMP 之小鼠的血清 ALT、AST、及 ADH 活性水準，隨後大幅降低接受 ATMP 之小鼠的死亡率。該等觀察與 25HC3S 預防或治療動物免於因高 ATMP 水準所致之肝臟損壞的功效一致，且表示 25HC3S 可用作供 ATMP 所引發之急性肝臟衰竭療法用的生物醫藥。

實施例 2. 25HC3S 對於接受高劑量乙醯胺酚之小鼠血清化學值的影響

材料及方法.

小鼠係以乙醯胺酚(300 mg/kg PO)攻擊，然後在乙醯胺酚攻擊之後 1 小時與 24 小時藉由 IP 注射或 PO 胃管灌食經載劑或 25HC3S(25 mg/kg)治療。測量及樣本包括全血之血清及臨床化學分析(ALT、AST、ALK，LDH、BUN 及葡萄糖)以及肝臟及腎臟之福馬林固定及組織切片。

結果

在乙醯胺酚攻擊組別當中，注意到經 PO 載劑治療之組別與經 IP 載劑治療之組別相比時展現較高臨床化學值，且對於接受 25HC3S 之組別而言亦然。此現象之相似與一般證實係經 PO 治療組別相較於經 IP 治療組別的體重減輕。

以乙醯胺酚攻擊造體重減輕以及臨床化學參數(LDH，AST 及 ALT)顯著上升，其在攻擊後 24 小時達到尖峰且在 48 小時時回到正常。當經 25HC3S 治療組別與

適當投與途徑之載劑對照組相較時，並無體重減輕或高臨床化學參數之具統計意義的衰退。

結論及在受測條件下，1 小時後使用 25HC3S(25 mg/kg，IP 或 PO)治療受乙醯胺酚攻擊小鼠並未顯著改變因藉由 PO 投與 300 mg/kg 之乙醯胺酚所引發的急性肝臟衰竭之後的血清化學值。

實施例 3. 腎臟局部缺血-再灌流

材料及方法

調配物製備過程：

製備供 IP 注射用之調配物：

25HC3S 係以 20 mg/mL 溶解於丙二醇，且貯存在室溫下作為儲備溶液。使用前，將 3 份 PBS 與 1 份 DV928 儲備溶液混合。供注射用之最終濃度為 5 mg/ml。

製備供管餵(oral gavage)之調配物：

25HC3S 係以 10 mg/mL 懸浮於 0.5%之含有 0.05% tween-80 的羧甲基纖維素(CMC)，並貯存在室溫下以及在使用前充分混合。

方法

動物：

成年(9 至 11 週大)之雄性 Lewis(LEW，RE11)大鼠(225-250 克)關在受控制 12 小時光暗循環環境且使其自由

飲水及進食正常大鼠飼料。所有大鼠係使用戊巴比妥 40 mg/kg i.p. 予以麻醉。藉由使用微型血管夾暫時性閉塞左腎動脈及靜脈以及輸尿管 50 分鐘來進行左腎臟之局部缺血。在該局部缺血期間暫時合攏皮膚，並將該等大鼠放置在維持約 37°C 的加熱墊上。於再灌流時，在以 4-0 絲縫合線合攏腹部之前移除右腎臟。

實驗設計

動物係隨機分成 5 組：

A 組 .25HC3S — i.p. 給藥 (作為前治療) N=12

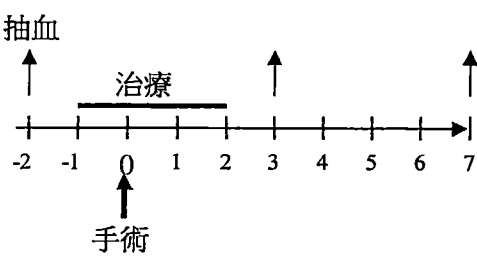
B 組 .25HC3S — i.p. 給藥 (作為後治療) N=12

C 組 .25HC3S — 口服給藥 (作為前治療) N=12

D 組 .載劑對照組，i.p. (作為前治療) N=6

E 組 .載劑對照組，口服 (作為前治療) N=6

所有動物均每天接受活性劑 (25HC3S) 或載劑一次達以下架構所指示之設計時間期間。前治療組別中之大鼠在手術介入 (I/R 事件) 前 1 天 (-1 天) 接受活性劑或載劑，並持續總共 4 天。後治療組別之大鼠係在腎動脈閉塞後 30 分鐘接受第 1 次治療，且持續總共 3 天。在手術前 2 天 (作為基線)、手術後 3 天、及手術後 7 天從所有大鼠取得血液樣本二供血清肌酸酐及血脲氮 (BUN) 分析。所有大鼠均於第 7 天犧牲。



結果

結果呈現於圖 6A 及 B。可看出，在手術前一天藉由 IP 注射 25HC3S 顯著改善大鼠之血清肌酸酐及 BUN 水準。藉由 IP 注射之後治療亦降低大鼠之血清肌酸酐及 BUN 水準。藉由管餵投與 25HC3S，雖然在手術前一天且以較高劑量給予，在第 3 天大鼠之血清肌酸酐及 BUN 水準降低，但程度低於藉由注射投與。

實施例 4. 心臟局部缺血-再灌流

材料及方法

該實驗係使用野生型 C67B16 小鼠(雄鼠及雌鼠二者)。在麻醉之後，打開每隻小鼠的胸部，並藉由結紮左前下行冠狀動脈使心臟經歷 45 分鐘之缺血期間，然後移除該冠狀動脈阻塞使之再灌流。合攏胸部，使小鼠復原 24 小時。所有動物均在該研究結束於該過程之後 24 小時犧牲，以取得心臟組織。將心臟冷凍，切片，然後染色以測定梗塞大小。

基於 25-30%的動物會在 24 小時期間內因該手術過程而死亡的經驗，所有組別均包括 12 隻動物。將經載劑治

療組別(12 隻小鼠)與經 25HC3S 治療組別(24 隻小鼠)比較。一組小鼠係在局部缺血/再灌流(I/R)前才接受藥物(25HC3S)，而另一組係在 I/R 前約 16-20 小時接受藥物。投與係使用載劑(10 %於 PBS 中之丙二醇)或在相同載劑中之 25HC3S(劑量為 25 mg/kg)經由 i.p.途徑進行。

結果

資料顯示當比較載劑及藥物治療之小鼠時，梗塞之大小並無具有統計意義的差異。然而，經載劑治療組之 24 小時存活率為 64%對比經 25HC3S 治療組之 86%(圖 7)，表示投與 25HC3S 降低心臟局部缺血-再灌流損傷之後的死亡率。

實施例 5. 大鼠之腦部中風研究

方法及材料

暫時性局部大腦局部缺血係藉由在麻醉下之雄性 Sprague Dawley 大鼠中藉由右側中大腦動脈(MCA)閉塞產生。在局部缺血 120 分鐘之後，回復 MCA 血流。該過程因此稱為 tMCAO。所有大鼠係在手術後給予 i.p.注射鹽水(每隻大鼠 4 ml)。該研究中使用三組大鼠：

A 組：12 隻藉由 ip 注射接受載劑之經偽對照手術的大鼠

B 組：12 隻藉由 ip 注射接受載劑之 tMCAO 大鼠

C 組：12 隻藉由 ip 注射接受 25HC3S 之 tMCAO 大鼠

所測量之參數如下：

隨著時間之平均體重

隨著時間之平均 7 點及 20 點神經評分

隨著時間之肢體放置測試結果

平均梗塞體積(mm³)、水腫體積(mm³)及 T2 弛緩時間(ms)

行為測試係在暫時性中大腦動脈閉塞(tMCAO)後 24 小時、3 天及 7 天進行。進行 20 點神經評分及 7 點神經評分測試二者以評估局部缺血後運動及行為不足。進行肢體放置測試以評估對於觸覺及本體感覺刺激反應之前肢及後肢的感覺運動統合。

所有大鼠之活體內 MRI 係在 tMCAO 後 24 小時及 7 天時進行。病灶大小、組織活力(T2，以毫秒計)及腦部水腫係使用絕對 T2-MRI 測定。使用視域成像矩陣(field-of-view imaging matrix)獲得 18 個厚度為 1 mm 之冠狀切片。來自對側皮質之絕對 T2 值係用作組織活力的參考。所有 MRI 資料係使用 Matlab 軟體進行分析。梗塞體積/水腫分析係藉由對治療組別不知情的觀察者完成。

結果

tMCAO 之手術通常引入動物中 20-25%之死亡率。在該研究中，該治療組別中有兩隻動物在腦部手術後立刻死亡。偽對照組中之一隻動物、載劑組中之一隻動物、及治療組中之兩隻動物在手術後 24 小時時之 MRI 測量期間死

亡。來自載劑組之一隻動物及來自治療組之一隻動物在手術後 2 天或 3 天死亡。此外，該載劑組中之一隻動物藉由所有三項行為檢測、MRI 測量(排除標準)、或體重改變未顯示任何 tMCAO 損傷徵象，表示無手術閉塞發生。來自該動物之資料係排除在分析之外。載劑組中之另一動物藉由所有三項行為檢測及組織活力(T2，以 ms 計)亦顯示最少 tMCAO 損傷徵象，而藉由病灶體積及腦部水腫(與偽對照組相同值)無損傷徵象。其體重不像其他動物般減輕，而是在手術後增加。然而，該動物之資料係包括在所有分析中。

該研究中，在所有動物中，tMCAO 特徵性引發功能不足(藉由行為檢測測定)及腦部病理(藉由 MRI 測定)。雖然在接受 25HC3S 之動物中的每一測試及每一時間點比接受載劑之動物的較佳評分趨勢一致，但在 7 點神經評分(圖 8A)、20 點神經評分(圖 8B)、或肢體放置(圖 8C)測試中，載劑組及經治療組之間並無具有統計意義的差異。在所有動物中，所有 3 項行為檢測當中之 tMCAO 後隨著時間復原的趨勢亦顯著。在所有 3 項行為檢測中經治療動物相對於載劑組若無較佳趨勢且缺乏差異，則表示以 25HC3S 治療未導致該等動物中刺激、不舒服、或任何負面副作用。

腦部水腫為局部缺血/再灌流 損傷之後的急性反應，其通常在 tMCAO 之後 3 天達到尖峰，且在手術過程之後 7 天大部分復原。該研究中，所有動物均顯示 tMCAO 之

後的特徵腦部水腫。接受 25HC3S 之動物顯示在 tMCAO 後 24 小時之水腫體積(圖 8F)或水腫%(圖 8H)比載劑組中之動物小，惟該等差異不具統計意義。在 tMCAO 後 7 天時，載劑組及經治療組之腦部水腫或水腫體積或水腫%均接近復原(圖 8G 及 8I)。

經 25HC3S 治療之動物在 tMCAO 之後 24 小時(圖 8D)及 7 天(圖 8E)均顯示出腦部病灶體積小於接受載劑之動物，惟該等差異不具統計意義。比較 tMCAO 後 24 小時與 7 天，病灶體積在二者組別中均有隨時間而縮小或復原的傾向。

經 25HC3S 治療之動物顯示統計上較高之組織活力，其係由比接受載劑之動物低的 T2 弛緩時間(以 ms 計)表現。經治療動物比載劑組別高之腦部組織活力(或較低 T2，以 ms 計)在 tMCAO 後 24 小時(圖 8J)及 7 天(圖 8K)均很明顯。二者組別中均看到復原趨勢。

在接受 tMCAO 手術過程之所有動物均觀察到明顯但預期的體重降低(圖 8L)，惟治療組的體重在給藥之後或在 tMCAO 手術過程之前降低一天。然而，與其他差異一致，不論是否具有統計意義，包括在腦部病理及行為檢測中看出的趨勢，從手術過程後第 4 天起，接受 25HC3S 之動物顯示體重復原比接受載劑之載劑動物快。

結論

結果暗示該大鼠 tMCAO 模型中之 25HC3S 的有益效

果。例如，MRI 結果表示 25HC3S 顯示出保護腦部免於急性局部缺血損傷。在手術之後 24 小時，經 25HC3S 治療之大鼠顯示腦部病灶體積較小及具有統計意義之較小 T2 病灶。腦部水腫值(水腫體積及水腫%二者)有小於載劑組中之大鼠的傾向。雖然在手術之後 7 天時發現經 25HC3S 治療之大鼠中的略高水腫水準(水腫體積及水腫%二者)，但經 25HC3S 治療之大鼠的病灶體積及 T2 病灶再次小於接受載劑之大鼠。特別是，相較於未經治療之大鼠，該治療在手術後 24 小時及 7 天二者均於經 25HC3S 治療之大鼠中造成具有統計意義之經改良腦部 T2 病灶值。

實施例 6A-C. 敗血症

實施例 6A 及 6B

材料及方法

為了檢驗 25HC3S 對於內毒素脂多醣(LPS)所引發之敗血症的作用，在藉由投與 25HC3S(25 mg/kg，10 %於 PBS 中之丙二醇)治療之前 2 小時，對 11 週大之雌性 C57BL/6J 小鼠 IV 注射 LPS(30 mg/kg 或 40 mg/kg，於 PBS)，並監測死亡率(存活%)。

結果

來自這兩個實驗之資料係描繪於圖 9A 及 B。可看出，在二者實驗中，接受 25HC3S 之小鼠明顯活得比只接受載劑之小鼠更久。

實施例 6C

材料及方法

進行用以檢驗 25HC3S 之預治療對於 LPS 所引發之死亡率的效果之進一步實驗。該實驗中，對 11 週大之雌性 C57BL/6J 小鼠 IV 注射 LPS(4 mg/kg，於 PBS 中)。在 LPS 投與之前 2 小時藉由投與 25HC3S(50 mg/kg，10 %於 PBS 中之丙二醇)來治療該等小鼠，並監測死亡率(存活%)。結果係呈現於下文及圖 9C 中。可看出：

結果

對照組：

第 1 天，1/5 的小鼠死亡，即，存活率為 80%；

截至第 2 天，2/5 的小鼠死亡，即存活率為 60%；

截至第 3 天，3/5 的小鼠死亡，即，存活率為 40%；

經 25HC3S 治療組：截至第 3 天，五隻經 25HC3S 治療之小鼠沒有一隻死亡，即存活率為 100%。

總結

投與 25HC3S 延長曝露於 LPS 之小鼠的壽命。

實施例 7. 人類第 I 階段單一劑量上行研究

進行隨機、雙盲及安慰劑控制單一劑量上行之首次應用於人體第 1 階段研究。將活性劑 25HC3S 以 30、100、

300、及 600 mg 懸浮於 60 mL 之 ORA-Blend® SF 無糖調味之口服懸浮載劑中。作為安慰劑劑型，將碳酸鈣(USP)以 30、100、300、及 600 mg 懸浮於 60 mL 之 ORA-Blend® SF 無糖調味之口服懸浮載劑中。該懸浮液(活性劑或安慰劑)係口服投與各對象。各劑量組別具有 4 個接受活性劑之單一劑量的對象及 2 個接受安慰劑之單一劑量的對象。所有對象均藉由醫療專業人員監測在投與之後 7 天的任何可能不良事件。在投與之前及之後以所選定的時間間隔收集血漿樣本，如圖 10 所表示。

在任何劑量組別(包括接受 600 mg 之 25HC3S 者)中均觀察到無負面影響。活性劑及安慰劑二者均耐受性良好。藥物動力學上來說，該藥物展現高生物利用率(圖 10)。

除非另外說明，否則提及之化合物或組分包括該化合物或組分本身，以及與其他化合物或組分之組合，諸如化合物之混合物。

如本文所使用，除非前後文另外清楚指示，否則單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數指示對象。

就本文所提供之所有數值範圍來說，應瞭解該等範圍包括介於該範圍之最高值及最低值之間的整數，以及在該等值之間的十進制分數，例如以 0.1 增量。

就本文所提供之所有數值範圍來說，該值意欲包括該數值附近之所有具有統計意義的值。

雖然本發明已以其較佳實施態樣來說明，但熟習本領域之人士將理解，本發明可以在附錄態樣及申請專利範圍

之精神與範疇內的修改實施。因此，本發明不應侷限於上述實施態樣，而是應進一步包括所有在本文所提供之說明的精神與範疇內之所有修改及其等效物。

申請專利範圍

1. 一種 5-膽甾烯-3,25-二醇 3-硫酸鹽 (25HC3S) 或其藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療有需要之對象的急性肝臟功能異常或衰竭用之藥物，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽之量係足以治療該急性肝臟功能異常或衰竭，其中該急性肝臟功能異常或衰竭包含酒精性肝炎，且其中該個體於治療前具有 $>1.9 \text{ mg/dL}$ 之血清膽紅素值。

2. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係以範圍為約 0.001 mg/kg 至約 100 mg/kg 之劑量投與。

3. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係口服或藉由注射投與。

4. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係口服投與。

5. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係藉由注射投與。

6. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係口服、非經腸投與、靜脈內投與、肌內投與、皮下投與、藉由皮內注射投與、藉由腹膜內注射投與、經皮投與、舌下投與、直腸投與、藉由經頰遞輸投與、藉由氣溶膠吸入投與、陰道內投與、鼻內投與、或局部投與。

7. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上

可接受之鹽係以調配物投與，該調配物另包含藥學上可接受之載劑。

8. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項 2 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項 3 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項 4 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

12. 如請求項 5 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

13. 如請求項 6 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項 7 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係 25HC3S 的藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項 4 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係以範圍為約 0.001 mg/kg 至約 100 mg/kg 之劑量投與。

16. 如請求項 5 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係以範圍為約 0.001 mg/kg 至約 100 mg/kg 之劑量投與。

17. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係以範圍為約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg 之劑量

投與。

18. 如請求項 1 之用途，其中該 25HC3S 或其藥學上可接受之鹽係單一劑量投與。

圖 式

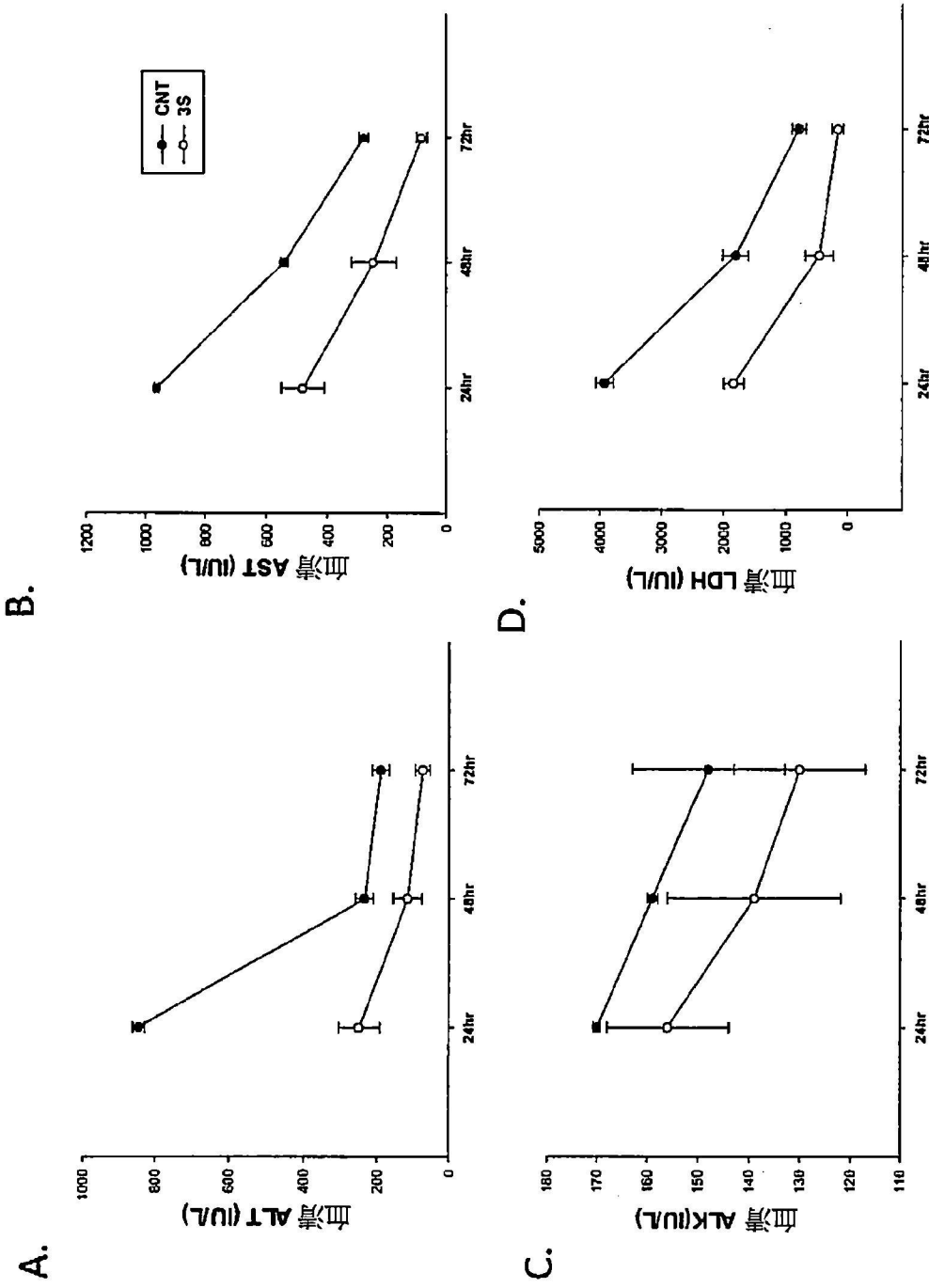


圖 1A-D

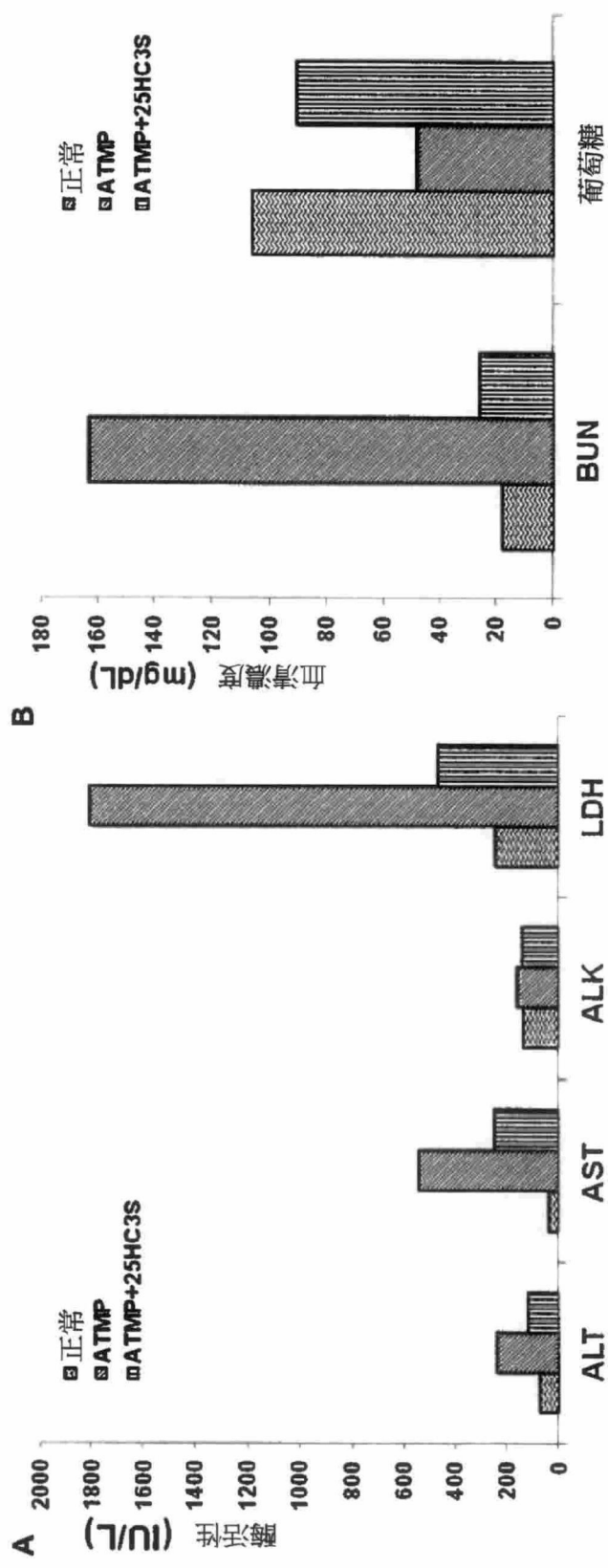


圖 2A及B

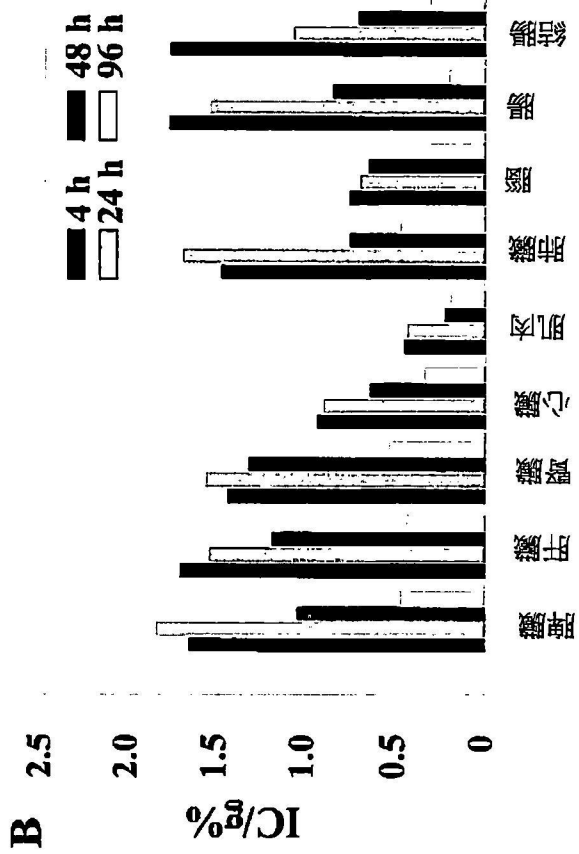
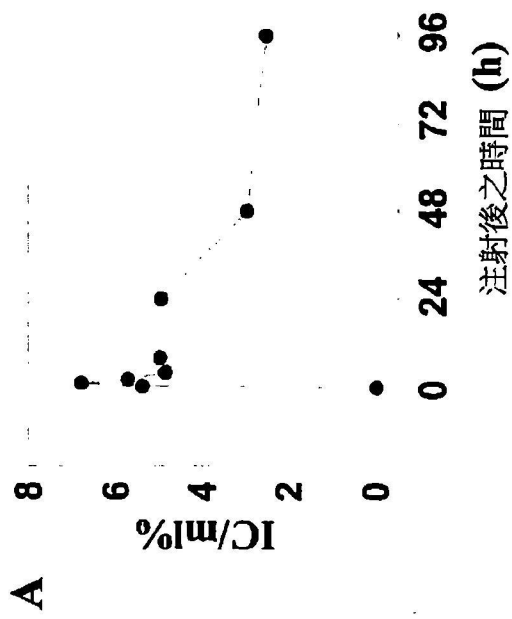


圖 3A及B

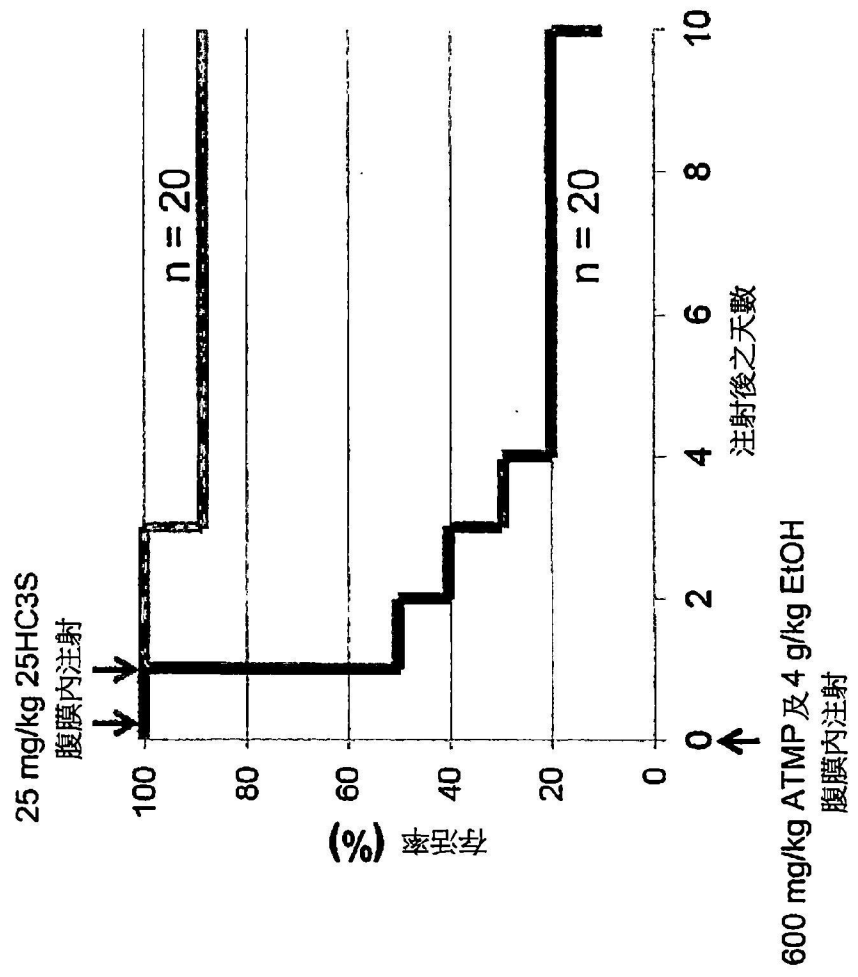


圖 4

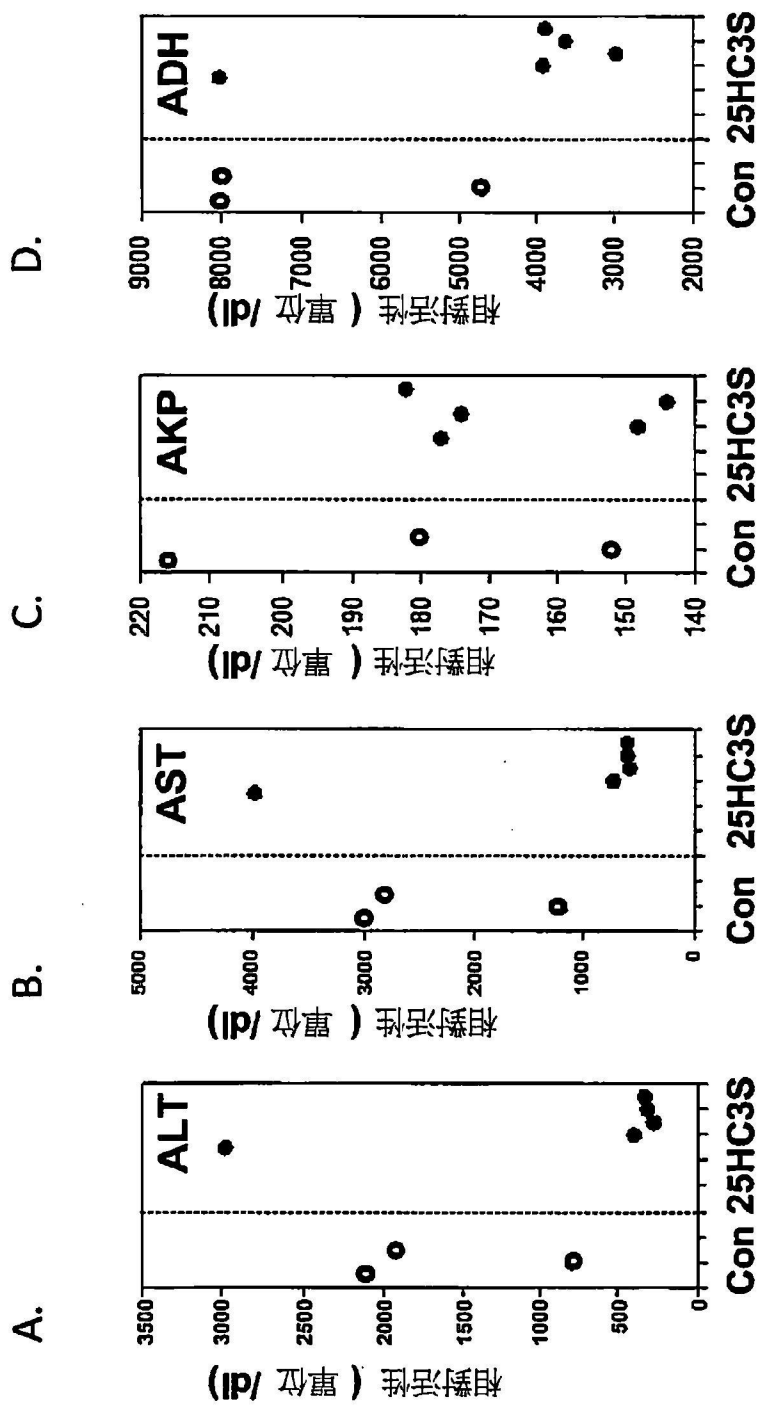
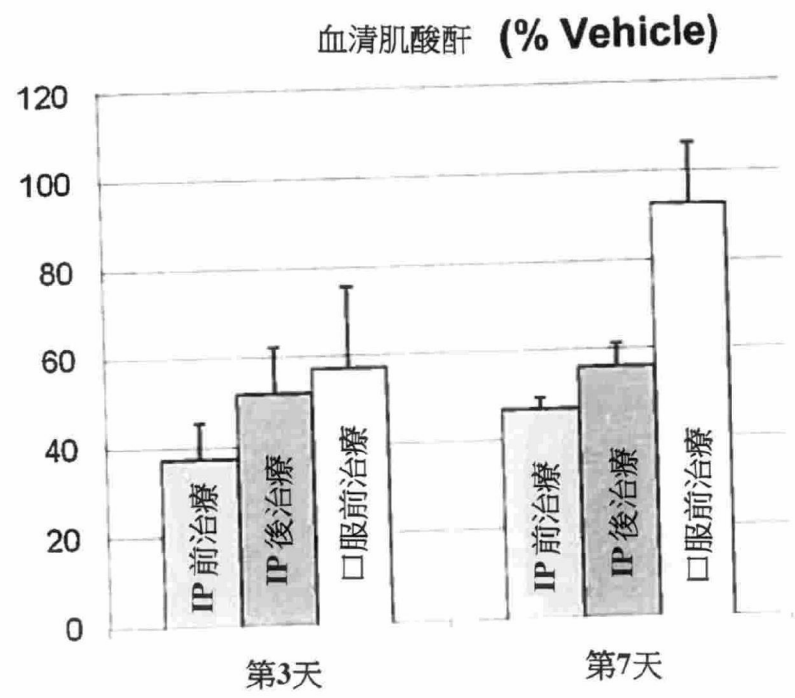


圖 5A-D

A.



B.

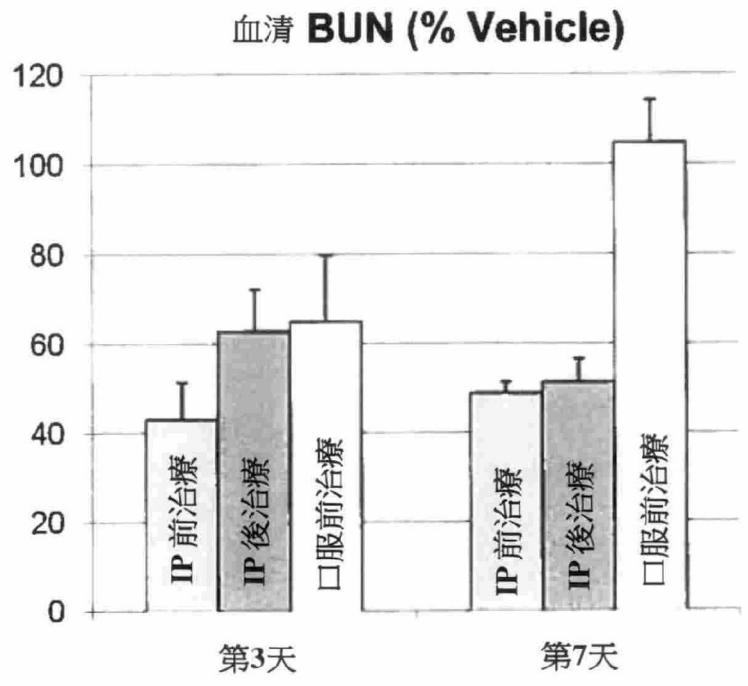


圖 6A及B

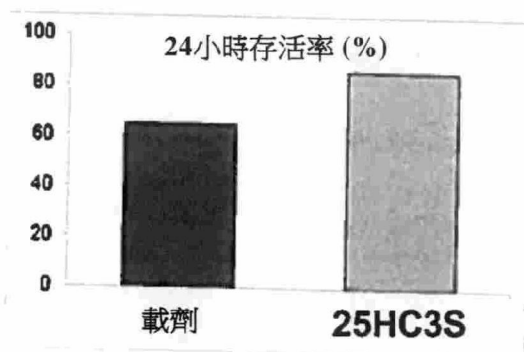


圖 7

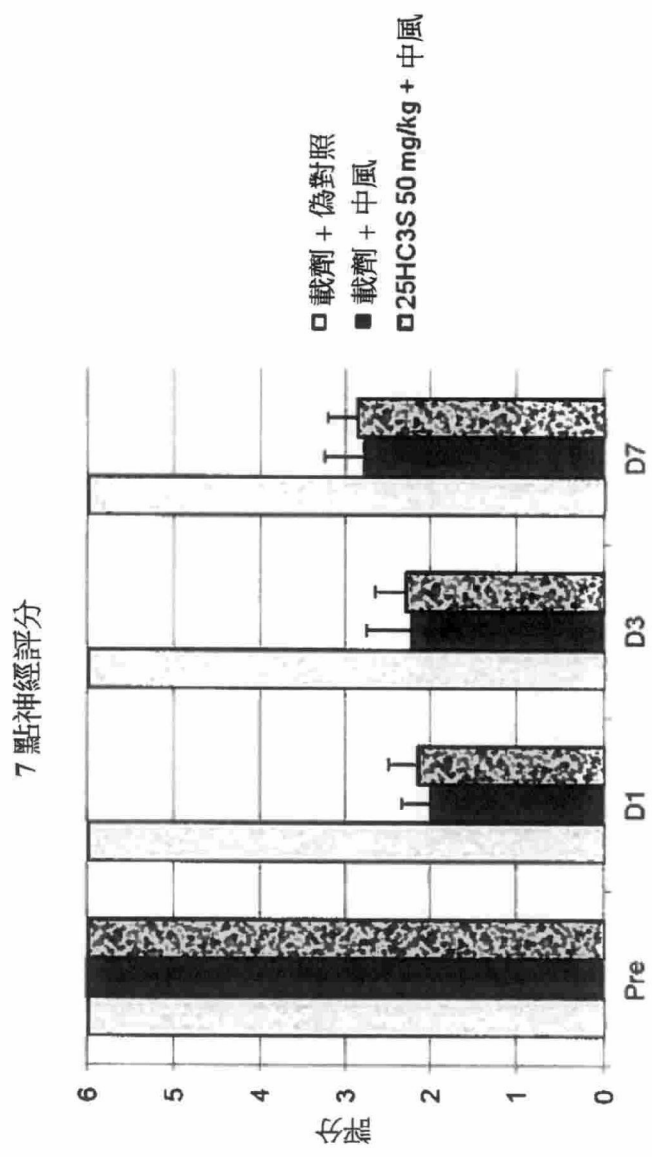


圖 8A

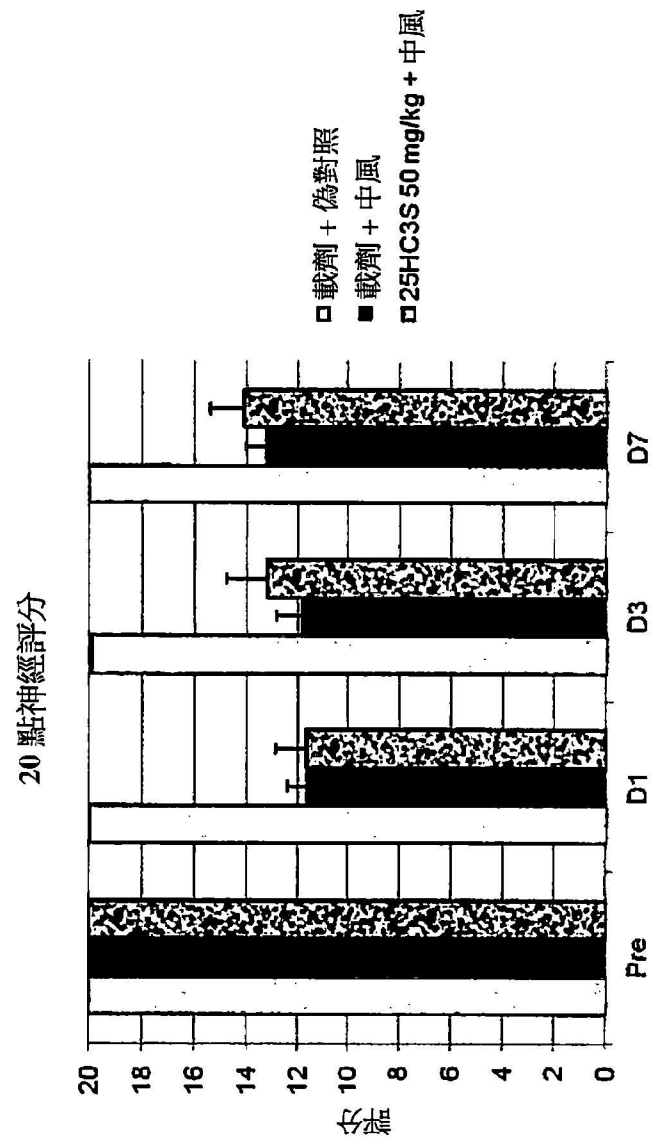


圖 8B

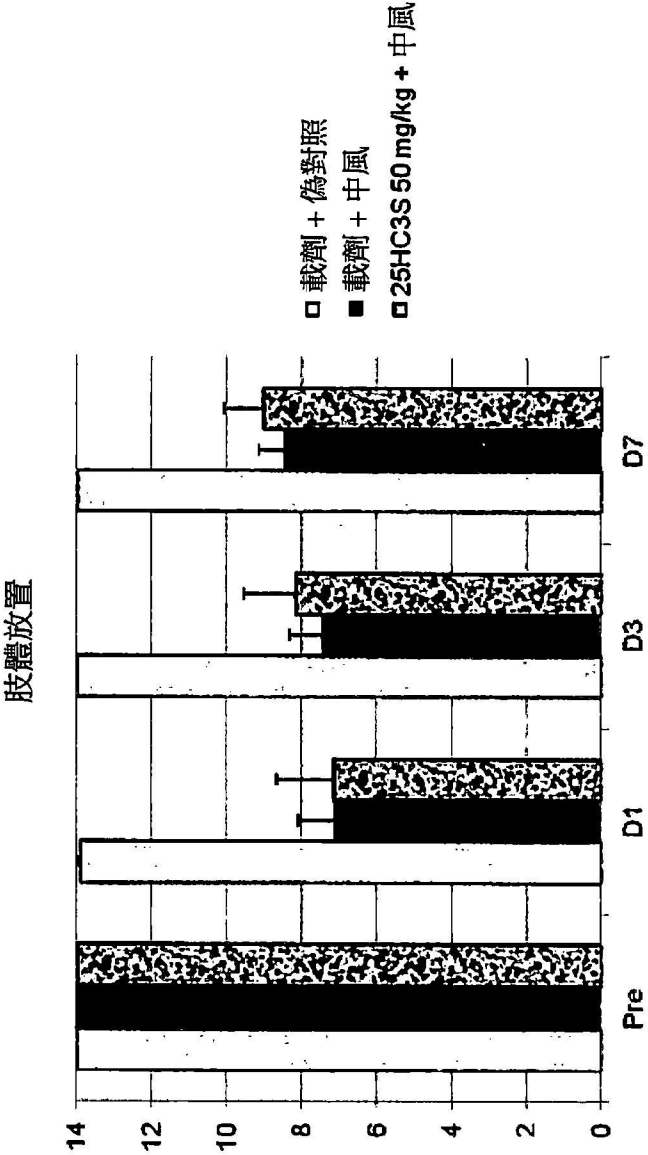
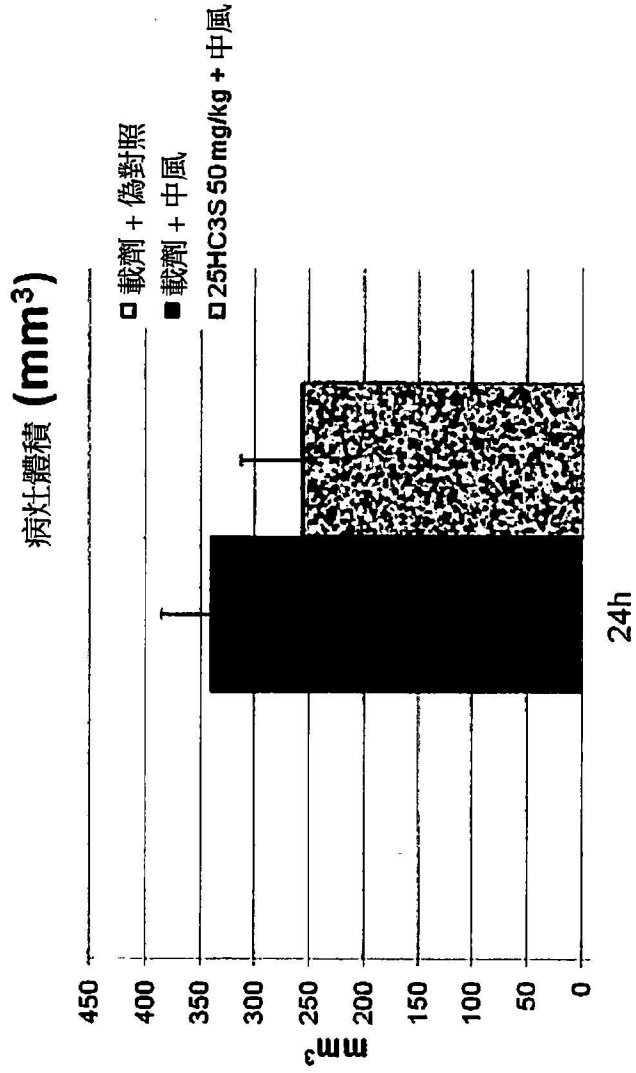


圖 8C

D.



E.

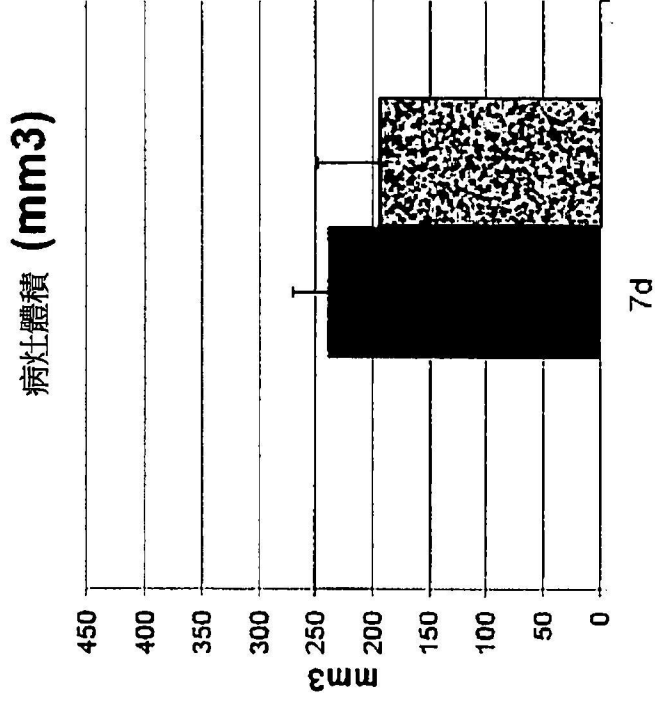
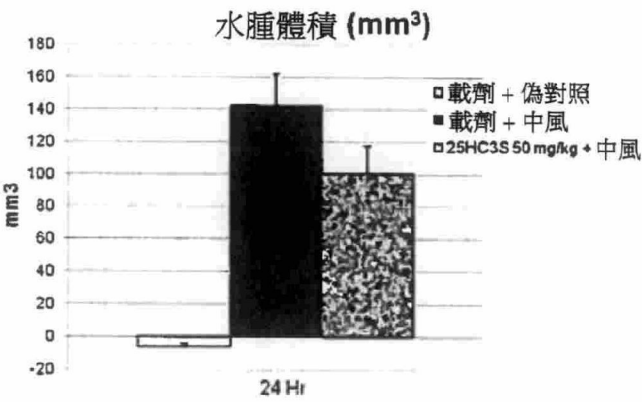


圖 8D及E

F.



G.

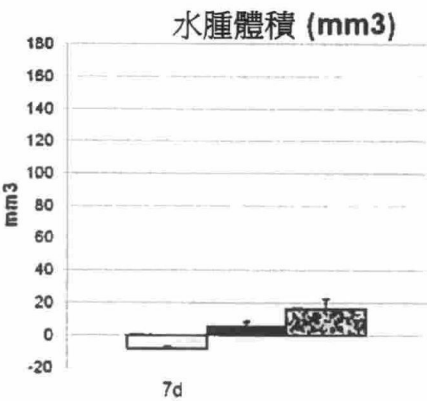
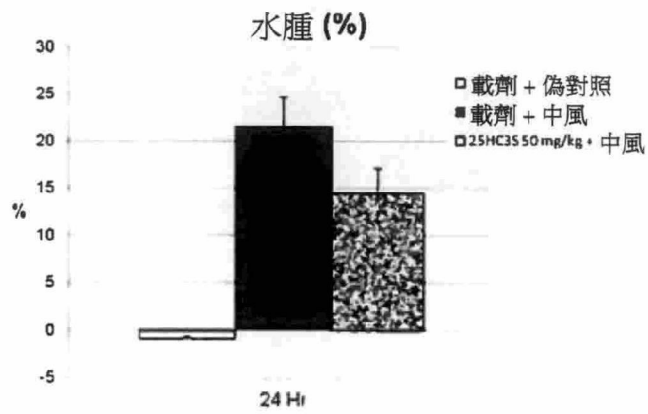


圖 8F及G

H.



I.

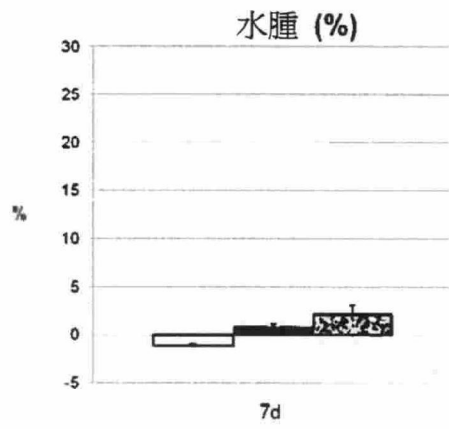


圖 8H及I

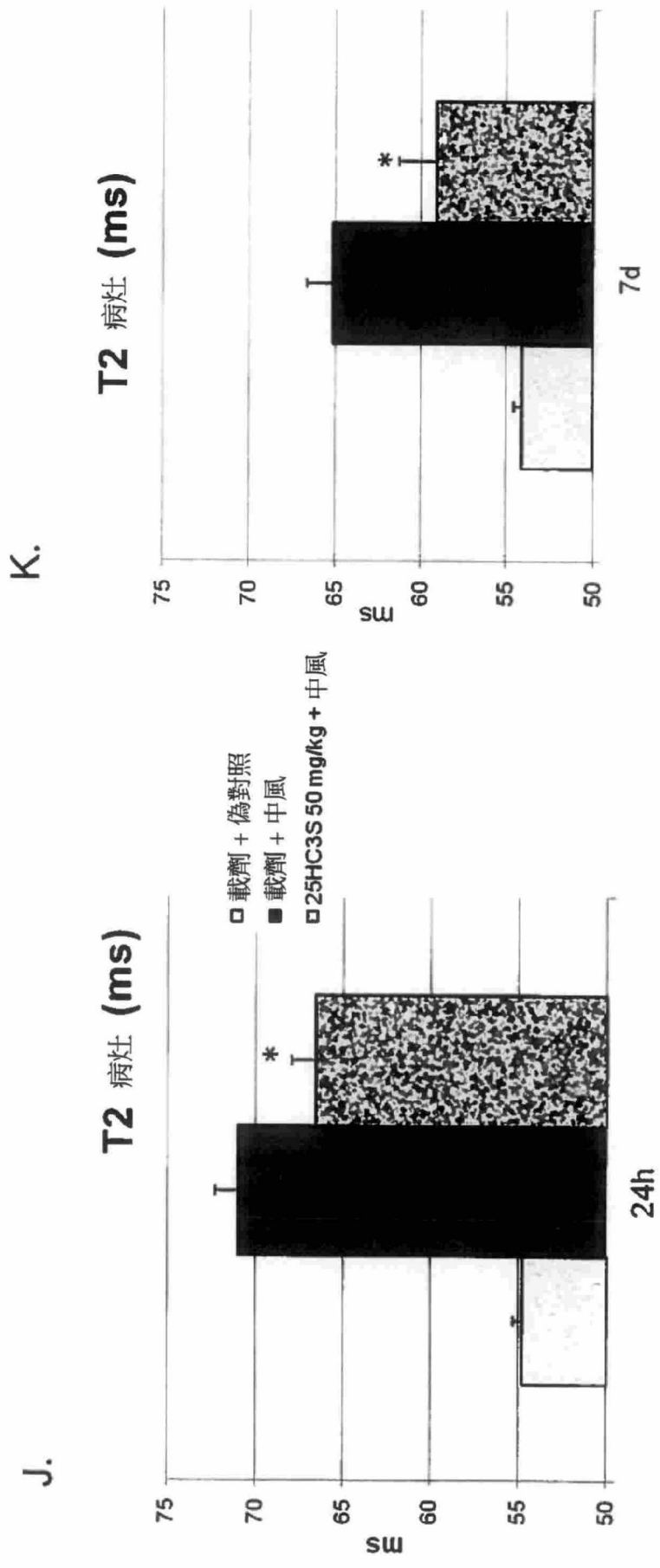


圖 8J及K

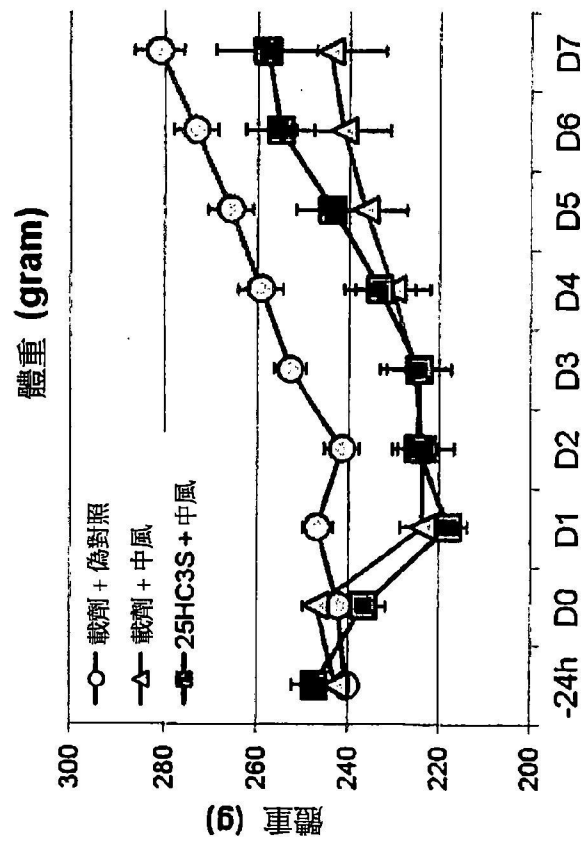


圖 8L

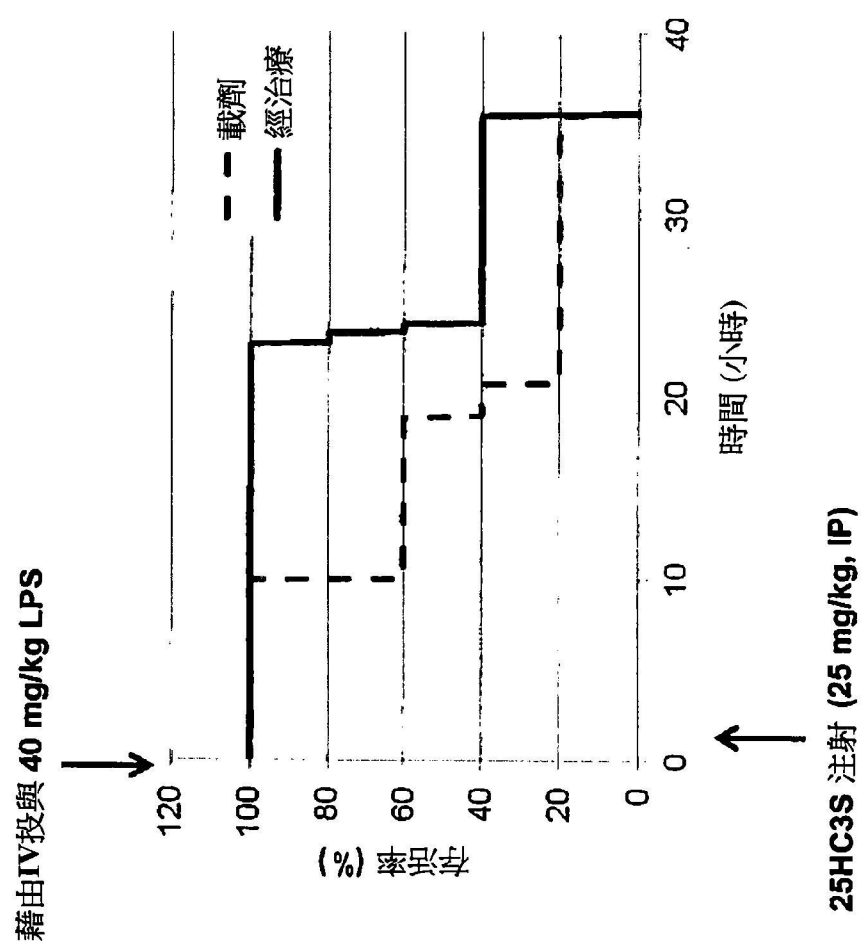


圖 9A

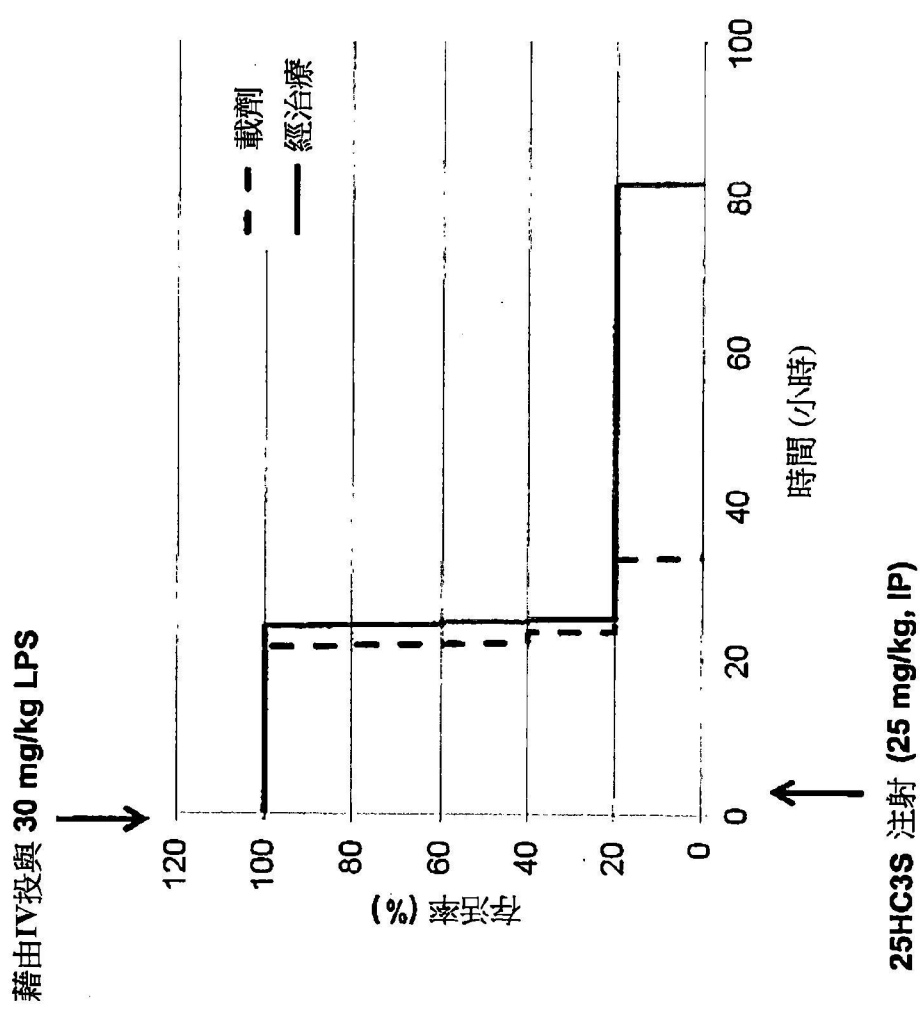


圖 9B

藉由IV投與 4 mg/kg LPS ; 25HC3S (50 mg/kg) 在2小時前投與

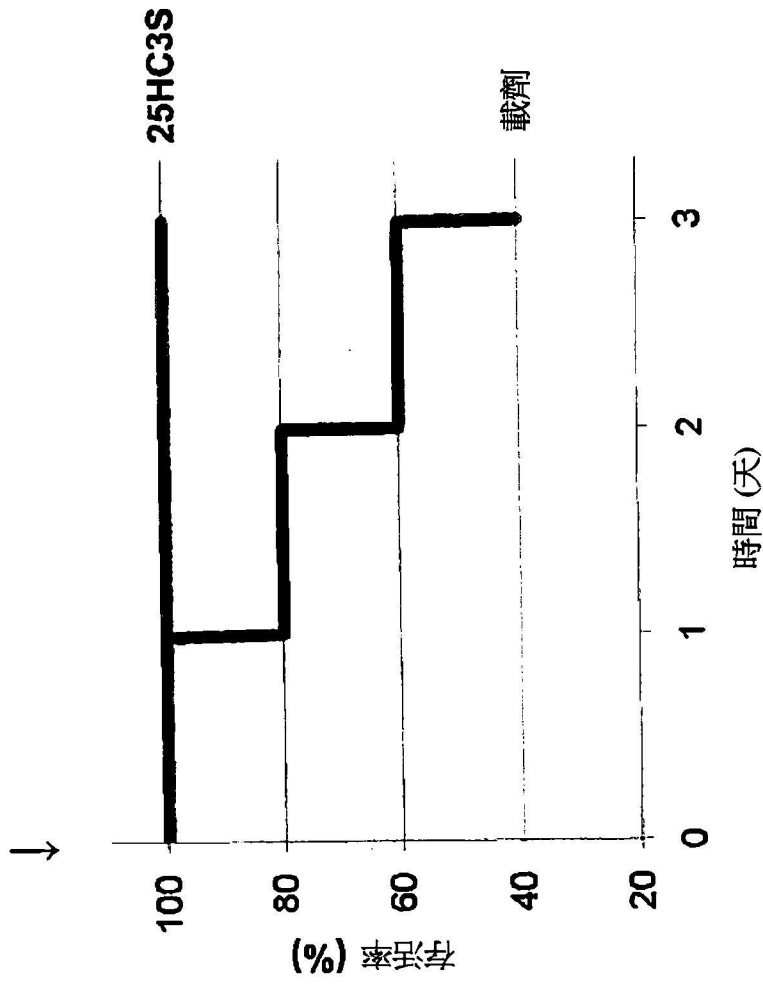


圖 9C

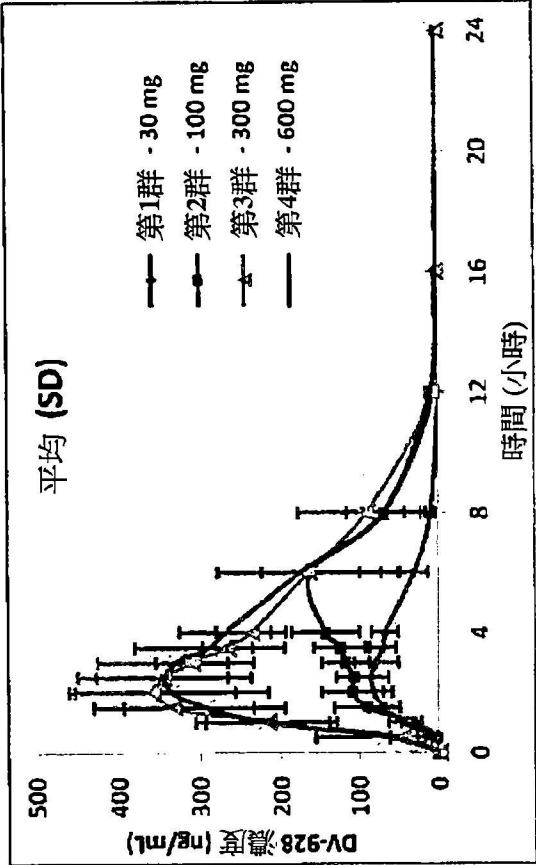


圖 10