



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109922811 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 19

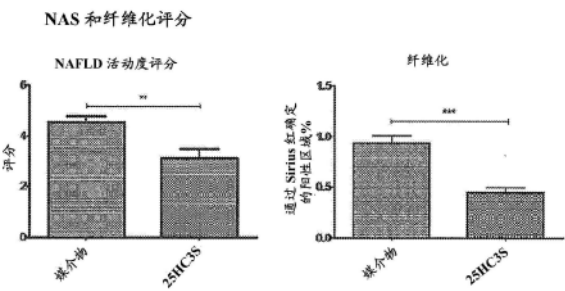
(21) 申请号 201780059521.6	(72) 发明人 A·R·米克扎尔 W·林 M·J·基姆 H·吴 M·L·李 W·朝
(22) 申请日 2017.08.01	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 109922811 A	(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所 有限公司 11038 专利代理师 谭玮
(43) 申请公布日 2019.06.21	
(30) 优先权数据 62/370,200 2016.08.02 US 62/470,834 2017.03.13 US	(51) Int.Cl. A61K 31/575 (2006.01) A61K 35/12 (2015.01) C07J 31/00 (2006.01) C07J 9/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2019.03.27	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2017/044934 2017.08.01	(56) 对比文件 WO 2015100312 A1,2015.07.02 EP 2842547 A1,2015.03.04 审查员 张茜
(87) PCT国际申请的公布数据 W02018/026837 EN 2018.02.08	
(73) 专利权人 度勒科特公司 地址 美国加利福尼亚	权利要求书2页 说明书81页 附图30页

(54) 发明名称

包含至少一种氧化胆固醇硫酸酯以及聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素和聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物及其使用方法

(57) 摘要

提供了包含氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的组合物。所述OCS是,例如,5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或5-胆甾烯,3,25-二醇,二硫酸酯(25HCDS)。所述组合物可以用于预防和/或治疗多种疾病和病症,包括器官衰竭(例如由对乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭)、高胆固醇/高脂质和各种炎症疾病和病症。



1. 组合物,其包含:

5-胆甾烯-3 β ,25-二醇,3-硫酸酯或其药学上可接受的盐;

至少一种聚氧乙烯甘油酯,其包含饱和的聚乙二醇化的甘油酯,所述饱和的聚乙二醇化的甘油酯具有38℃至55℃的熔点和1至16的亲水亲油平衡;和

至少一种表面活性剂;

其中,所述组合物包含颗粒,所述颗粒包含5-胆甾烯-3 β ,25-二醇,3-硫酸酯或其药学上可接受的盐,

所述颗粒具有在0.1 μ m至500 μ m范围内的中值粒度,所述中值粒度通过激光衍射所测得;且

所述组合物被含在胶囊内。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述饱和的聚乙二醇化的甘油酯是具有38℃至50℃的熔点的饱和的聚乙二醇化的甘油酯。

3. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述饱和的聚乙二醇化的甘油酯包括月桂酰基聚氧乙烯甘油酯和/或硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯。

4. 根据权利要求1-3中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种聚氧乙烯甘油酯以在10重量%至99重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的总重量。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含所述颗粒在媒介物中的混悬剂。

6. 根据权利要求1-5中的任一项所述的组合物,其中所述5-胆甾烯-3 β ,25-二醇,3-硫酸酯或其药学上可接受的盐以在0.5重量%至50重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

7. 根据权利要求1-6中的任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含至少一种表面活性剂,所述表面活性剂是非离子型表面活性剂。

8. 根据权利要求1-7中的任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含至少一种选自聚山梨酯、脱水山梨糖醇酯、泊洛沙姆、卵磷脂十二烷基硫酸钠、硫酸化的蓖麻油、苯扎氯铵、西三溴胺、聚氧乙烯蓖麻油、d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、聚氧乙烯酯、辛酸/癸酸甘油酯、聚甘油油酸酯、亚油酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、薄荷油和油酸的表面活性剂。

9. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述至少一种表面活性剂是PEG-8辛酸/癸酸甘油酯和/或聚甘油-3油酸酯。

10. 根据权利要求7-9中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种表面活性剂以在0.01重量%至20重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

11. 根据权利要求7-9中的任一项所述的组合物,其中所述至少一种表面活性剂以在0.01重量%至10重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

12. 根据权利要求1-11中的任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含至少一种聚甘油脂肪酸酯,其以在1重量%至15重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的总重量。

13. 根据权利要求1-11中的任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含至少一种聚甘油脂肪酸酯,其以在5重量%至15重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的总重量。

14. 根据权利要求1-13中的任一项所述的组合物,所述组合物包含:

含有5-胆甾烯-3 β ,25-二醇,3-硫酸酯或其药学上可接受的盐的颗粒;
月桂酰基聚氧乙烯甘油酯;和
硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯。

15. 根据权利要求14所述的组合物,其中:

所述月桂酰基聚氧乙烯甘油酯以在55重量%至95重量%范围内的量存在于所述组合物中,且

所述硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯以在1重量%至30重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

16. 根据权利要求14-15中的任一项所述的组合物,其中所述组合物包含PEG-8辛酸/癸酸甘油酯。

17. 根据权利要求14-16中的任一项所述的组合物,其中所述组合物包含聚甘油-3油酸酯。

18. 根据权利要求16或17所述的组合物,其中所述PEG-8辛酸/癸酸甘油酯以在1重量%至15重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

19. 根据权利要求17-18中的任一项所述的组合物,其中所述聚甘油-3油酸酯以在1重量%至15重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

20. 根据权利要求17-18中的任一项所述的组合物,其中所述聚甘油-3油酸酯以在5重量%至10重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

21. 如在权利要求1-20中的任一项中定义的组合物,其用于用作药物。

包含至少一种氧化胆固醇硫酸酯以及聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素和聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物及其使用方法

[0001] 本申请要求2016年8月2日提交的美国临时专利申请号62/370,200和2017年3月13日提交的美国临时专利申请号62/470,834的权益,所述申请通过引用整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开内容一般地涉及包含至少一种氧化胆固醇硫酸酯(oxygenated cholesterol sulfate) (OCS)的组合物。所述组合物包含聚亚烷基二醇(polyalkylene glycol)、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯(polyoxylglyceride)中的至少一种。所述组合物可以用于治疗和/或预防性地治疗多种疾病和病症,诸如由炎症造成或与炎症有关的病症。

[0003] 简介

[0004] 已知氧化胆固醇硫酸酯(OCS)诸如5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)和5-胆甾烯,3,25-二醇,二硫酸酯(25HCDS)会预防或治疗多种疾病和病症。例如,已知OCS是炎症的有效介质,且被成功地用于预防和治疗由炎症造成或加重的疾病。这些疾病包括多种病,例如心脏病、器官衰竭等。

[0005] 存在多种已知用于配制药物的策略,例如,以使它们的治疗效力最大化。但是,从头开始预测最适当的策略以应用于新药物化合物并非一帆风顺。

[0006] 需要改进OCS的递送的组合物。特别有益的是具有高效力、低毒性、贮存稳定性、均匀性(homogeneity)、注射性和等渗性中的一种或多种、优选几种和最优选全部的组合物。

发明内容

[0007] 本公开内容解决了这些需要并提供了这样的组合物,其包含一种或多种(例如,至少一种)氧化胆固醇硫酸酯(OCS)。所述组合物包含下述中的至少一种:聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯。在其它适应症中,所述组合物可以用于预防和治疗急性肝衰竭。但是,所述组合物的应用不限于急性肝衰竭(ALF)的治疗;本文描述的组合物和方法也可以预防和/或治疗多种其它疾病和病症,例如高胆固醇/高脂质、各种炎性疾病和病症、其它类型(例如肾)的器官衰竭等。

[0008] 本公开内容包括下述方面:

[0009] 1.组合物,其包含:

[0010] 含有一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒;和

[0011] 含有至少一种聚亚烷基二醇的媒介物,

[0012] 其中所述组合物包含所述颗粒在所述媒介物中的混悬剂。

[0013] 2.方面1的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇包含至少一种聚乙二醇。

[0014] 3.方面1的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇由至少一种聚乙二醇组成。

[0015] 4.方面1-3中的任一个的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇具有在约200道

尔顿至约10,000道尔顿的范围内的重均分子量。

[0016] 5.方面4的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇具有在约300道尔顿至约7,000道尔顿的范围内的重均分子量。

[0017] 6.方面4的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇具有在约500道尔顿至约5,000道尔顿的范围内的重均分子量。

[0018] 7.方面1-6中的任一个的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇以在约0.5重量%至约50重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0019] 8.方面7的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇以在约0.5重量%至约20重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0020] 9.方面7的组合物,其中所述至少一种聚亚烷基二醇以在约1重量%至约10重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0021] 10.组合物,其包含:

[0022] 含有一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒,其中所述颗粒具有在约0.1 μ m至约500 μ m范围内的中值粒度,如通过激光衍射所测得的;和

[0023] 含有至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐的媒介物,

[0024] 其中所述组合物包含所述颗粒在所述媒介物中的混悬剂。

[0025] 11.方面10的组合物,其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约50,000道尔顿至约800,000道尔顿的范围内的重均分子量。

[0026] 12.方面11的组合物,其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约70,000道尔顿至约700,000道尔顿的范围内的重均分子量。

[0027] 13.方面11的组合物,其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约80,000道尔顿至约500,000道尔顿的范围内的重均分子量。

[0028] 14.方面10-13中的任一个的组合物,其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.2重量%至约75重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0029] 15.方面14的组合物,其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.5重量%至约50重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0030] 16.方面14的组合物,其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.5重量%至约40重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0031] 17.组合物,其包含:

[0032] 一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS);和

[0033] 至少一种聚氧乙烯甘油酯。

[0034] 18.方面17的组合物,其中所述至少一种聚氧乙烯甘油酯包含饱和的聚乙二醇化的甘油酯。

[0035] 19.方面18的组合物,其中所述饱和的聚乙二醇化的甘油酯是具有约38℃至约55℃的熔点和约1至约16的亲水亲油平衡(hydrophilic-lipophilic balance) (HLB)的饱和的聚乙二醇化的甘油酯。

[0036] 20.方面18的组合物,其中所述饱和的聚乙二醇化的甘油酯是具有约38℃至约50℃的熔点和约1至约16的HLB的饱和的聚乙二醇化的甘油酯。

[0037] 21.方面18-20中的任一个的组合物,其中所述饱和的聚乙二醇化的甘油酯是月桂

酰基聚氧乙烯甘油酯和/或硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯。

[0038] 22. 方面17-21中的任一个的组合,其中所述至少一种聚氧乙烯甘油酯以在约10重量%至约99重量%范围内的量存在于所述组合中,基于所述组合物的重量。

[0039] 23. 方面22的组合,其中所述至少一种聚氧乙烯甘油酯以在约40重量%至约85重量%范围内的量存在于所述组合中,基于所述组合物的重量。

[0040] 24. 方面22的组合,其中所述至少一种聚氧乙烯甘油酯以在约50重量%至约80重量%范围内的量存在于所述组合中,基于所述组合物的重量。

[0041] 25. 方面17-24和115-117中的任一个的组合,其中所述组合包含颗粒,所述颗粒包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯。

[0042] 26. 方面25的组合,其中所述组合包含所述颗粒在媒介物中的混悬剂。

[0043] 27. 方面1-9、25和26中的任一个的组合,其中所述颗粒具有在约0.1 μ m至约500 μ m范围内的中值粒度,如通过激光衍射所测得的。

[0044] 28. 方面10-16和27中的任一个的组合,其中所述颗粒具有在约0.25 μ m至约50 μ m范围内的中值粒度,如通过激光衍射所测得的。

[0045] 29. 方面28的组合,其中所述颗粒具有在约0.5 μ m至约25 μ m范围内的中值粒度,如通过激光衍射所测得的。

[0046] 30. 方面1-29中的任一个的组合,其中所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯包含5-胆甾烯-3 β ,25-二醇,3-硫酸酯或其药学上可接受的盐。

[0047] 31. 方面1-30中的任一个的组合,其中所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯包含5-胆甾烯,3 β ,25-二醇,二硫酸酯或其药学上可接受的盐。

[0048] 32. 方面1-29中的任一个的组合,其中所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯由5-胆甾烯-3 β ,25-二醇,3-硫酸酯或其药学上可接受的盐组成。

[0049] 33. 方面1-29中的任一个的组合,其中所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯由5-胆甾烯,3 β ,25-二醇,二硫酸酯或其药学上可接受的盐组成。

[0050] 34. 方面1-33中的任一个的组合,其中所述一种或多种OCS以在约0.5重量%至约50重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0051] 35. 方面34的组合,其中所述一种或多种OCS以在约0.5重量%至约20重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0052] 36. 方面34的组合,其中所述一种或多种OCS以在约1重量%至约10重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0053] 37. 方面1-36中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种表面活性剂。

[0054] 38. 方面1-36中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种表面活性剂,所述表面活性剂是非离子型表面活性剂。

[0055] 39. 方面1-36中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种选自以下的表面活性剂:聚山梨酯、脱水山梨糖醇酯、泊洛沙姆、卵磷脂十二烷基硫酸钠(SDS)、硫酸化的(sulphated)蓖麻油、苯扎氯铵、西三溴胺、聚氧乙烯蓖麻油、d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、聚氧乙烯酯、辛酸/癸酸甘油酯、聚甘油油酸酯、亚油酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、薄荷油和油酸。

[0056] 40. 方面39的组合,其中所述至少一种表面活性剂是PEG-8辛酸/癸酸甘油酯和/

或聚甘油-3油酸酯。

[0057] 41. 方面37-40中的任一个的组合,其中所述至少一种表面活性剂以在约0.01重量%至约20重量%范围内的量存在于所述组合中,基于所述组合物的重量。

[0058] 42. 方面37-41中的任一个的组合,其中所述至少一种表面活性剂以在约0.01重量%至约10重量%范围内的量存在于所述组合中,基于所述组合物的重量。

[0059] 43. 方面1-42中的任一个的组合,所述组合进一步包含水。

[0060] 44. 方面43的组合,其中所述水以在约0.1重量%至约99重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0061] 45. 方面1-44中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种抗氧化剂。

[0062] 46. 方面1-44中的任一个的组合,其中所述组合不含抗氧化剂。

[0063] 47. 方面1-46中的任一个的组合,其中所述组合不含甲硫氨酸。

[0064] 48. 方面1-47中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种缓冲剂。

[0065] 49. 方面1-48中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种选自磷酸盐缓冲剂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、柠檬酸盐和硼酸盐的缓冲剂。

[0066] 50. 方面48或49的组合,其中所述至少一种缓冲剂以在约1mM至约500mM范围内的量存在于所述组合中。

[0067] 51. 方面1-50中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种盐。

[0068] 52. 方面1-51中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种选自氯化钠、氯化钙和硫酸钠的盐。

[0069] 53. 方面51或52的组合,其中所述至少一种盐以在约0.1重量%至约5重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0070] 54. 方面1-53中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种糖。

[0071] 55. 方面1-54中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种选自右旋糖、甘露醇和蔗糖的糖。

[0072] 56. 方面1-55中的任一个的组合,所述组合进一步包含至少一种防腐剂。

[0073] 57. 方面1-56中的任一个的组合,所述组合进一步包含苯甲醇。

[0074] 58. 方面1-57中的任一个的组合,其中所述组合进一步包含硬脂酸棕榈酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)。

[0075] 59. 方面1-58中的任一个的组合,其中所述组合进一步包含崩解剂。

[0076] 60. 方面1-59中的任一个的组合,其中所述组合进一步包含崩解剂,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0077] 61. 方面59或60的组合,其中所述崩解剂以在约1重量%至约5重量%范围内的量存在于所述组合中,基于所述组合物的重量。

[0078] 62. 方面1-61中的任一个的组合,其中所述组合具有在约150mmol/kg至约3000mmol/kg范围内的重量摩尔渗透压浓度(osmolality)。

[0079] 63. 方面1-62中的任一个的组合,其中所述组合具有在约3至约10范围内的pH。

[0080] 64. 方面1-63中的任一个的组合,其中当在25℃将所述组合放在1mL注射器(配备21号的0.5英寸针头)中并施加10磅的力时,所述组合是可注射的。

- [0081] 65. 方面1-64中的任一个的组合物,其中当在25℃将所述组合物放在1mL注射器(配备27号的0.5英寸针头)中并施加10磅的力时,所述组合物是可注射的。
- [0082] 66. 方面1-65中的任一个的组合物,其中所述组合物被含在瓶子(bottle)内。
- [0083] 67. 方面1-65中的任一个的组合物,其中所述组合物被含在小瓶(vial)内。
- [0084] 68. 方面1-67中的任一个的组合物,其中所述组合物被含在胶囊内。
- [0085] 69. 方面68的组合物,其中所述胶囊包含明胶。
- [0086] 70. 方面68或69的组合物,其中所述胶囊包含羟丙基甲基纤维素。
- [0087] 71. 方面1-70中的任一个的组合物,所述组合物至少包含:
- [0088] 含有一种或多种氧化胆固醇硫酸酯的颗粒;
- [0089] 聚乙二醇;
- [0090] 表面活性剂;
- [0091] 盐;
- [0092] 水;和
- [0093] 缓冲剂。
- [0094] 72. 方面1-71中的任一个的组合物,所述组合物至少包含:
- [0095] 含有25HC3S的颗粒;
- [0096] 聚乙二醇;
- [0097] 聚山梨酯;
- [0098] NaCl;
- [0099] 水;和
- [0100] 磷酸盐缓冲剂。
- [0101] 73. 在有此需要的受试者中治疗以下至少一种的方法:高脂血症或由高脂血症造成的疾病或病症;至少一种器官的功能障碍或衰竭;脂质代谢障碍;代谢障碍;动脉粥样硬化;由局部缺血造成的损伤;不希望的细胞死亡;脓毒症;急性辐射综合征;肝障碍;脂质积累障碍;皮肤损害;和炎性皮肤病;所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的方面1-72和105-133中的任一个的组合物。
- [0102] 74. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗至少一种选自肾、肝、胰腺、心脏、肺和脑的器官的功能障碍或衰竭。
- [0103] 75. 方面74的方法,其中所述方法包括治疗由对乙酰氨基酚造成的肝的功能障碍或衰竭。
- [0104] 76. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗由局部缺血造成的损伤。
- [0105] 77. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗由局部缺血造成的损伤,所述局部缺血由局部缺血/再灌注损伤造成。
- [0106] 78. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗肝障碍。
- [0107] 79. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗肝障碍,所述肝障碍是非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease) (NAFLD) 或非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis) (NASH)。
- [0108] 80. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗炎性皮肤病。
- [0109] 81. 方面73的方法,其中所述方法包括治疗炎性皮肤病,所述炎性皮肤病是特

应性皮炎或银屑病。

[0110] 82. 方面73-81中的任一个的方法,其中通过注射执行所述施用。

[0111] 83. 方面73-81中的任一个的方法,其中静脉内地执行所述施用。

[0112] 84. 方面73-81中的任一个的方法,其中局部地(topically)执行所述施用。

[0113] 85. 方面73-81中的任一个的方法,其中口服地执行所述施用。

[0114] 86. 在有此需要的受试者中治疗本文中公开的任何疾病或病症的方法,所述方法包括给所述受试者施用治疗有效量的方面1-72和105-133中的任一个的组合物。

[0115] 87. 施用方法,其包括:注射包含悬浮于媒介物中的颗粒的混悬剂,所述颗粒包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS),所述媒介物包含亲水聚合物。

[0116] 88. 制备混悬剂的方法,所述方法包括:将颗粒与媒介物混合以形成混悬剂,所述颗粒包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS),所述媒介物包含至少一种聚亚烷基二醇。

[0117] 89. 制备混悬剂的方法,所述方法包括:将包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒与含有至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐的媒介物混合以形成混悬剂。

[0118] 90. 制备混悬剂的方法,所述方法包括:将包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒与包含至少一种聚氧乙烯甘油酯的媒介物混合以形成混悬剂。

[0119] 91. 方面88-90中的任一个的方法,其中所述混合包含手工摇振。

[0120] 92. 方面88-91中的任一个的方法,其中所述混合包含声处理。

[0121] 93. 方面88-92中的任一个的方法,其中所述混合包含在平床振荡器中摇振。

[0122] 94. 方面88-93中的任一个的方法,所述方法进一步包括将所述混悬剂均质化。

[0123] 95. 方面88-94中的任一个的方法,所述方法进一步包括喷射研磨一种或多种氧化胆固醇硫酸酯以形成所述颗粒。

[0124] 96. 方面88-95中的任一个的方法,所述方法进一步包括筛选一种或多种氧化胆固醇硫酸酯以选择用于混合的颗粒。

[0125] 97. 方面88-96中的任一个的方法,所述方法进一步包括在所述混合之前将所述颗粒灭菌。

[0126] 98. 方面88-97中的任一个的方法,所述方法进一步包括在所述混合之前将所述颗粒高压灭菌(autoclaving)。

[0127] 99. 方面88-98中的任一个的方法,所述方法进一步包括在所述混合之前将所述颗粒 γ 照射。

[0128] 100. 在方面1-72和105-133中的任一个中定义的组合物,用于用作药物。

[0129] 101. 在方面1-72和105-133中的任一个中定义的组合物,用于用在本文中公开的任何疾病或病症的治疗中。

[0130] 102. 用于方面101的用途的组合物,其中所述疾病或病症选自高脂血症或由高脂血症造成的疾病或病症;至少一种器官的功能障碍或衰竭;脂质代谢障碍;代谢障碍;动脉粥样硬化;由局部缺血造成的损伤;不希望的细胞死亡;脓毒症;急性辐射综合征;肝障碍;脂质积累障碍;皮肤损害;和炎性皮肤病。

[0131] 103. 在方面1-72和105-133中的任一个中定义的组合物在制备药物中的用途,所述药物用于用在本文中公开的任何疾病或病症的治疗中。

[0132] 104. 方面103的用途, 其中所述疾病或病症选自高脂血症或由高脂血症造成的疾病或病症; 至少一种器官的功能障碍或衰竭; 脂质代谢障碍; 代谢障碍; 动脉粥样硬化; 由局部缺血造成的损伤; 不希望的细胞死亡; 脓毒症; 急性辐射综合征; 肝障碍; 脂质积累障碍; 皮肤损害; 和炎性皮肤病。

[0133] 105. 组合物, 其包含:

[0134] 含有25HC3S的颗粒;

[0135] 月桂酰基聚氧乙烯甘油酯; 和

[0136] 硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯。

[0137] 106. 方面105的组合物, 其中所述组合物是在胶囊中。

[0138] 107. 方面105或106的组合物, 其中:

[0139] 所述月桂酰基聚氧乙烯甘油酯以在约55重量%至约95重量%范围内的量存在于所述组合物中, 且

[0140] 所述硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯以在约1重量%至约30重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0141] 108. 方面107的组合物, 其中:

[0142] 所述月桂酰基聚氧乙烯甘油酯以在约60重量%至约90重量%范围内的量存在于所述组合物中, 且

[0143] 所述硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯以在约5重量%至约25重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0144] 109. 方面105-108中的任一个的组合物, 其中所述组合物包含PEG-8辛酸/癸酸甘油酯。

[0145] 110. 方面105-109中的任一个的组合物, 其中所述组合物包含聚甘油-3油酸酯。

[0146] 111. 方面109或110的组合物, 其中所述PEG-8辛酸/癸酸甘油酯以在约1重量%至约15重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0147] 112. 方面111的组合物, 其中所述PEG-8辛酸/癸酸甘油酯以在约5重量%至约10重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0148] 113. 方面110-112中的任一个的组合物, 其中所述聚甘油-3油酸酯以在约1重量%至约15重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0149] 114. 方面110-113中的任一个的组合物, 其中所述聚甘油-3油酸酯以在约5重量%至约10重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0150] 115. 方面17-20中的任一个的组合物, 其中所述至少一种聚氧乙烯甘油酯以在约5重量%至约25重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0151] 116. 方面17-20中的任一个的组合物, 所述组合物进一步包含至少一种聚甘油酯脂肪酸酯, 其以在约1重量%至约15重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0152] 117. 方面17-20中的任一个的组合物, 所述组合物进一步包含至少一种聚甘油酯脂肪酸酯, 其以在约5重量%至约15重量%范围内的量存在于所述组合物中, 基于所述组合物的重量。

[0153] 118. 组合物, 其包含:

- [0154] 含有一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 的颗粒; 和
- [0155] 含有至少一种聚亚烷基二醇的媒介物。
- [0156] 119. 方面118的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇包含至少一种聚乙二醇。
- [0157] 120. 方面118的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇由至少一种聚乙二醇组成。
- [0158] 121. 方面118-120中的任一个的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇具有在约200道尔顿至约10,000道尔顿的范围内的重均分子量。
- [0159] 122. 方面121的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇具有在约300道尔顿至约7,000道尔顿的范围内的重均分子量。
- [0160] 123. 方面121的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇具有在约500道尔顿至约5,000道尔顿的范围内的重均分子量。
- [0161] 124. 方面118-123中的任一个的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇以在约0.5重量%至约50重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。
- [0162] 125. 方面124的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇以在约0.5重量%至约20重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。
- [0163] 126. 方面124的组合物, 其中所述至少一种聚亚烷基二醇以在约1重量%至约10重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。
- [0164] 127. 组合物, 其包含:
- [0165] 含有一种或多种氧化胆固醇硫酸酯 (OCS) 的颗粒, 其中所述颗粒具有在约0.1 μm 至约500 μm 范围内的中值粒度, 如通过激光衍射所测得的; 和
- [0166] 含有至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐的媒介物。
- [0167] 128. 方面127的组合物, 其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约50,000道尔顿至约800,000道尔顿的范围内的重均分子量。
- [0168] 129. 方面128的组合物, 其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约70,000道尔顿至约700,000道尔顿的范围内的重均分子量。
- [0169] 130. 方面128的组合物, 其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约80,000道尔顿至约500,000道尔顿的范围内的重均分子量。
- [0170] 131. 方面127-130中的任一个的组合物, 其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.2重量%至约75重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。
- [0171] 132. 方面131的组合物, 其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.5重量%至约50重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。
- [0172] 133. 方面131的组合物, 其中所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.5重量%至约40重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。

附图说明

- [0173] 参考指出的多幅非限制性附图, 在下面的发明描述中进一步描述了本发明, 在附图中:
- [0174] 图1. 对于含有不同%NaCl的媒介物PEG 3350, 重量摩尔渗透压浓度相对于%NaCl的图。

[0175] 图2. 用25HC3S溶液、溶液媒介物、25HC3S混悬剂或混悬媒介物(suspension vehicle)治疗的小鼠的背部皮肤的红斑(发红)。

[0176] 图3A和3B. 在银屑病皮肤/损害中的A, IL-17和B, TNF α 蛋白水平, 如通过ELISA测定所测得的。

[0177] 图4. NAFLD(非酒精性脂肪肝病)活动度评分(activity score) (NAS) 和纤维化评分。

[0178] 图5. 油红O染色(黑色)证实了在HFD饲喂的仓鼠中25HC3S施用对肝脂肪沉积的减少。

[0179] 图6. 同期组群(cohort) A小鼠中的24小时平均酶和生化血清水平: 在对乙酰氨基酚(APAP) (300mg/kg) 攻击以后1小时, 通过经口管饲法施用给予媒介物或25HC3S (25 Mg/Kg)。

[0180] 图7. 在外科手术诱导的肾脏缺血性大鼠中在25HC3S治疗以后的血清肌酸酐和BUN水平。

[0181] 图8-22. 在25℃贮存以后t=0; t=1、3和7个月; 和在40℃贮存以后t=0.5、1、3和7个月, 来自试验的胶囊制剂的溶出特性(dissolution profile)。

[0182] 图23. NAFLD活动度评分。统计检验: 具有Dunnett氏多重比较的单因素方差分析。

[0183] 图24. 纤维化的面积百分比。执行具有Dunnett氏多重比较的单因素方差分析。^a表示对于Mann-Whitney检验, 统计显著性提高至p<0.05。

[0184] 图25. 在胆管结扎(BDL) 外科手术以后第9天的体重变化和绝对体温变化百分比。执行具有Dunnett氏多重比较的单因素方差分析。*p<0.05; **p<0.01。

[0185] 图26. 在BDL外科手术以后第9天的血清胆红素水平。执行具有Dunnett氏多重比较的单因素方差分析。*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001。

[0186] 图27. 在BDL外科手术以后第9天的体温变化。执行双因素方差分析。*p<0.05。

[0187] 图28. 在BDL外科手术以后第10天的脾-体重比率。执行Student氏t-检验。*p<0.05。

[0188] 图29. 在BDL外科手术以后的体重变化百分比、体温和疾病评分。执行具有Dunnett氏多重比较的单因素方差分析。*p<0.05; **p<0.01。

[0189] 图30-38. 在25℃在60%相对湿度贮存以后t=0; t=11周; 和在40℃和75%相对湿度贮存以后t=2和11周, 来自试验的胶囊制剂的溶出特性。

[0190] 发明详述

[0191] 提供了包含至少一种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的组合物。所述组合物包含聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种。所述组合物被用于预防和/或治疗多种疾病和病症, 诸如高脂血症、局部缺血、脓毒症、心脏病、器官衰竭等。

[0192] 定义

[0193] 贯穿本文使用以下定义:

[0194] 本文中使用的“至少一种/个”是指1、2、3、4或更多种/个。

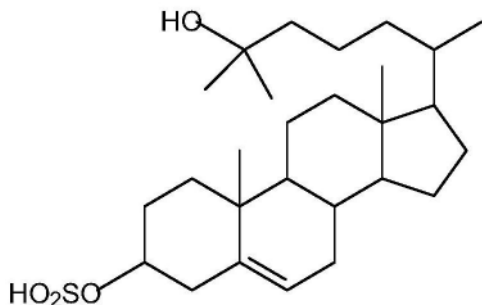
[0195] 本文描述的组合物包括一种或超过一种OCS。在所述组合物中使用的示例性OCS包括、但不限于5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯(25HC3S); 5-胆甾烯, 3, 25-二醇, 二硫酸酯

(25HCDS); 5-胆甾烯, 3, 27-二醇, 3-硫酸酯; 5-胆甾烯, 3, 27-二醇, 3, 27-二硫酸酯; 5-胆甾烯, 3, 7-二醇, 3-硫酸酯; 5-胆甾烯, 3, 7-二醇, 3, 7-二硫酸酯; 5-胆甾烯, 3, 24-二醇, 3-硫酸酯; 5-胆甾烯, 3, 24-二醇, 3, 24-二硫酸酯; 5-胆甾烯, 3-醇, 24, 25-环氧基(epoxy) 3-硫酸酯; 及其盐, 特别是其药学上可接受的盐。25HC3S的公开参见, 例如, 美国专利号8, 399, 441, 其通过引用整体并入本文。25HCDS的公开参见, 例如, 美国公开的申请号20150072962, 其通过引用整体并入。在某些方面, 所述OCS选自5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯(25HC3S) 和5-胆甾烯, 3, 25-二醇, 二硫酸酯(25HCDS) (单独地或组合地)。在其它方面, 所述OCS是5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯(25HC3S)。

[0196] 所述OCS通常是在体内天然地存在的OCS的合成形式。可以在体内非天然地存在的形式且以显著高于天然地存在的浓度的浓度施用所述OCS。对于25HC3S, 在血液或血浆中的天然水平通常在例如约2ng/ml或更少直到约5ng/ml的范围内。在用OCS(例如25HC3S) 治疗的患者的血液或血浆中的OCS(例如25HC3S) 的浓度通常大于约5ng/ml, 且通常在约50ng/ml至约5000ng/ml的范围内, 诸如约80ng/ml至约3000ng/ml, 例如约100至约2000ng/ml, 或约200至约1000ng/ml。

[0197] 在一个方面, 所述OCS是下式的5-胆甾烯-3, 25-二醇, 3-硫酸酯(25HC3S)

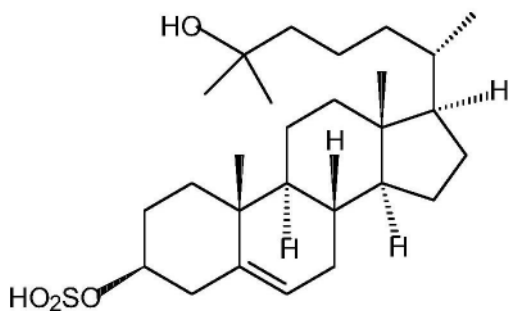
[0198]



[0199] 和/或其药学上可接受的盐。

[0200] 在一个方面, 所述OCS是下式的5-胆甾烯-3 β , 25-二醇, 3-硫酸酯

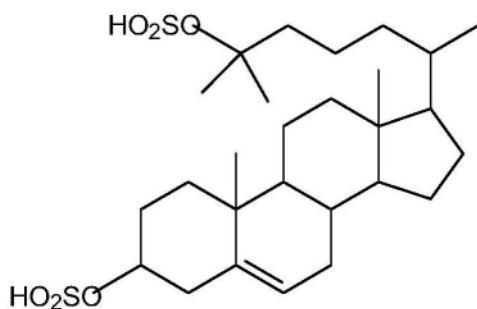
[0201]



[0202] 和/或其药学上可接受的盐。

[0203] 在一个方面, 所述OCS是下式的5-胆甾烯, 3, 25-二醇, 二硫酸酯(25HCDS)

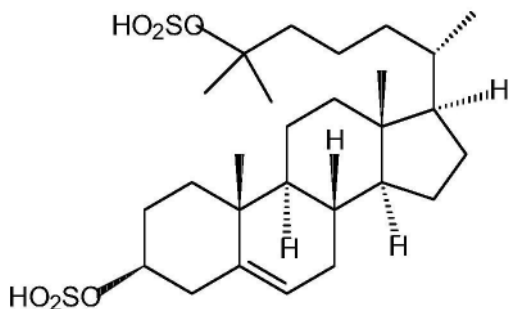
[0204]



[0205] 和/或其药学上可接受的盐。

[0206] 在某些方面,所述OCS是下式的5-胆甾烯,3 β ,25-二醇,二硫酸酯

[0207]



[0208] 和/或其药学上可接受的盐。

[0209] 在某些方面,所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯包含5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其药学上可接受的盐。在某些方面,所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯包含5-胆甾烯,3,25-二醇,二硫酸酯(25HCDS)或其药学上可接受的盐。在某些方面,所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯由5-胆甾烯-3,25-二醇,3-硫酸酯(25HC3S)或其药学上可接受的盐组成。在某些方面,所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯由5-胆甾烯,3,25-二醇,二硫酸酯(25HCDS)或其药学上可接受的盐组成。

[0210] 预防和治疗

[0211] 本文中使用的“预防性地治疗”(“预防性治疗”、“预防性处理”等)和“预防”(“阻止”等)表示通过给有此需要的受试者预防性地施用组合物来避免或阻止疾病或不希望的病症的至少一种症状(诸如ALF或本文描述的其它疾病或病症)的发生,所述组合物包含至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种。通常,“预防性的”或“预防”是指患者发生障碍的可能性的减小。通常,所述受试者被本领域技术人员认为易于发生所述疾病或不希望的病症的至少一种症状或者处于该风险中,或被认为在没有医学干预存在下可能发生所述疾病/病症的至少一种症状。但是,通常,就“预防”或“预防性治疗”而言,在所述受试者具有或已知或被证实具有所述疾病(病症、障碍、综合征等;除非另有说明,否则这些术语在本文中可互换地使用)的症状之前进行施用。换言之,症状可能尚未是明显的或可观察的。所述受试者可以被视为因各种因素而具有风险,所述因素包括、但不限于遗传素质;即将发生的医疗或外科手术(例如外科手术、对比染料在成像中的应用、化学疗法等);最近的某些或疑似或不可避免的将来向毒性剂(例如,有毒的化学物或药品、辐射等)的暴露;或向另一种应激源或应激源组合(其与正在预防的疾病/病症的发展相关联或有关)的暴露或经历。例如,在某些方面,要预防的是器官功能障碍/衰竭(例如ALF)且所述受试者可能已经显示器官功能障碍/衰竭的可能前兆

的症状,例如局部缺血、脓毒症、有害的或不适当的炎症水平、有害的细胞死亡、坏死等。在这样的方面,所述受试者的治疗可能预防所述前兆病症的有毒或有害影响或后果(结果),例如,所述治疗可能阻止死亡。疾病或病症的“预防”或“预防性治疗”可能涉及完全地预防可检测症状的发生,或者可替换地,可能涉及减轻或减弱在没有本文提供的医学干预存在下会发生的所述疾病的至少一种症状的程度、严重性或持续时间。可替换地,所述受试者可能正在经历早期症状且预防的是向充分发作的疾病的进展。

[0212] 本文中使用的“治疗”(处理等)表示给已经表现出所述疾病的至少一种症状的受试者施用至少一种组合物,其包含OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种。换言之,已经在所述受试者中测量、检测或观察到已知与所述疾病有关的至少一种参数。例如,如本文中所述治疗的一些器官功能障碍/衰竭和/或其前兆由某种程度上可预测的因素(例如APAP剂量过量)造成,或由意外的原因造成,诸如因事故(娱乐性的和非娱乐性的)引起的创伤、战争、未确诊的变态反应或其它风险因素等。疾病的“治疗”涉及在所述组合物的施用之前或在施用时存在的所述疾病的至少一种症状的减轻或减弱,或在某些情况下,完全根除。因而,例如,ALF的治疗包括治疗与ALF有关的损伤。

[0213] APAP剂量过量:通常,在Rumack-Matthew列线图上,在摄取后4小时140-150微克/mL(或毫克/L)的APAP的血清血浆浓度指示对APAP剂量过量治疗的需要。Rumack-Matthew列线图是并非直接从摄取开始、而是从摄取后4小时(认为吸收可能结束以后)开始的对数图。但是,如果患者已经改变精神状态(例如是自杀的)或如果病史不是可靠的,不单独使用列线图。相反,画并绘制第二水平来观察在列线图处或上面是否保持所述线的斜率。也可以确定形式半衰期,例如通过测量在时间($t=0$)(患者住院后)和在时间($t=4$ 小时)的APAP血液水平。如果半衰期超过4小时,那么治疗可能是预防肝毒性和肝衰竭所必需的。但是,如果认为正当的话(例如在儿童或老年人中)可以在较低的血浆水平进行治疗,因为一些人对APAP是特别敏感的。通常,如果在24小时时段内摄入了超过4000mg APAP,可能怀疑剂量过量。7000mg或更多的摄取可以导致严重的剂量过量(如果不治疗的话)。剂量过量的症状包括:腹痛、食欲丧失、昏迷、惊厥、腹泻、应激性、黄疸、恶心、出汗、胃部不适和呕吐,它们中的每一种可以通过施用本文描述的组合物来预防或治疗。

[0214] 本文中使用的“可注射的”表示从针头和注射器填充和排出组合物的能力。

[0215] 本文中使用的“混悬剂(suspension)”是指,药物颗粒保持悬浮于混悬媒介物中,使得在制备混悬剂以后8小时的静止室温贮存阶段中可得到剂量均匀度(uniformity),如从通过体积法抽取的等分试样所确定的。所述混悬剂可以在制备以后8小时的静止室温贮存阶段中表现出基本上均匀的药物颗粒分散且基本上没有相分离。

[0216] 术语“剂量均匀度”在本文中是指,对于通过体积法从相同混悬剂抽取的等分试样(同时抽取或在不同时间点抽取,和从混悬剂内的相同或不同位置抽取),所有等分试样含有基本上类似的量(即 $\pm$ 约15%)的悬浮药物和基本上类似的量的游离药物。通过任意合适的方法,例如通过高效液相色谱法,可以测量给定体积的混悬剂中的药物的量。

[0217] 组合物

[0218] 本文描述的组合物通常包含至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种。在某些方面,所述一种或多种OCS以在

约0.01至约75% (w/w) 例如约0.1至约50% (w/w)、约1至约25% (w/w)、约2至约20% (w/w) 或约3至约10% (w/w) 范围内的量存在于所述组合物中。

[0219] 所述一种或多种氧化胆固醇硫酸酯通常以在约0.5重量%至约50重量% 诸如约0.5重量%至约30重量%、约0.5重量%至20重量%、约0.5重量%至约10重量%、约1重量%至约15重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约5重量%、约1重量%至约4重量% 或约1重量%至3重量%范围内的量存在, 基于所述组合物的重量。

[0220] 如果单一(仅一种)OCS(例如25HC3S或25HCDS)存在于液体、洗剂或乳膏剂组合物(包括液体溶液、混悬剂, 诸如液体混悬剂、洗剂、乳膏剂等)中, 所述OCS的浓度通常在约0.01至约200mg/ml或约0.1-100mg/ml范围内, 且通常是约1至约50mg/ml, 例如是约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/ml。如果多种OCS(例如2种或更多种, 诸如2、3、4、5或更多种)存在于溶液组合物中, 每种OCS的浓度通常在约0.01至约200mg/ml或约0.1-100mg/ml范围内, 且通常是约1至约50mg/ml, 例如是约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/ml。

[0221] 如果单一(仅一种)OCS(例如25HC3S或25HCDS)存在于固体或半固体组合物(例如, 凝胶或其它固化制剂)中, 所述OCS的浓度通常在约0.01至约75% (w/w) 或约0.1至约50% (w/w) 范围内, 且通常是约1至约25% (w/w), 例如是约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50% (w/w)。如果多种OCS(例如2种或更多种, 诸如2、3、4、5或更多种)存在于固体或半固体组合物中, 每种OCS的浓度通常在约0.01至约75% (w/w) 或约0.1至约50% (w/w) 范围内, 且通常是约1至约25% (w/w), 例如是约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50% (w/w)。

[0222] 如果单一(仅一种)OCS(例如25HC3S或25HCDS)存在于冻干的固体组合物中, 所述OCS的浓度通常在约0.01至约100% (w/w)、约0.1至约75% (w/w) 范围内, 且可以在约1至约15% (w/w) 范围内, 例如是约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15% (w/w)。如果多种OCS(例如2种或更多种, 诸如2、3、4、5或更多种)存在于冻干的固体组合物中, 每种OCS的浓度通常在约0.01至约15% (w/w) 范围内, 且通常是约1至约11% (w/w), 例如是约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11%。

[0223] 粒度

[0224] 包含一种或多种OCS的颗粒(其用于例如制备公开的含有颗粒的组合物)通常具有在0.1微米至500微米诸如0.2微米至50微米、0.25微米至50微米、0.1微米至25微米、0.1微米至10微米、0.2微米至10微米、0.5微米至10微米、0.5微米至25微米、0.5微米至7微米或1微米至5微米、2微米至7微米或3微米至5微米范围内的中值粒度, 如通过激光衍射所测得的。当所述组合物用于注射时, 所述颗粒倾向于具有在约0.5 μ m至约25 μ m诸如约1 μ m至约20 μ m、约2 μ m至约7 μ m或约3 μ m至约5 μ m范围内的中值粒度, 如通过激光衍射所测得的。

[0225] 包含一种或多种OCS的颗粒(其用于例如制备公开的含有颗粒的组合物)通常具有在0.1微米至1000微米诸如0.2微米至500微米、0.25微米至250微米、0.1微米至150微米、0.1微米至100微米、0.2微米至75微米、0.5微米至60微米、0.5微米至50微米、0.5微米至40微米或1微米至30微米、2微米至20微米或3微米至10微米范围内的D₉₀粒度, 如通过激光衍射所测得的。当所述组合物用于注射时, 所述颗粒倾向于具有在约0.5 μ m至约50 μ m诸如约1 μ m至约30 μ m、约2 μ m至约20 μ m或约3 μ m至约10 μ m范围内的D₉₀粒度, 如通过激光衍射所测得的。

[0226] 当颗粒是相对大的(例如中值粒度, 如通过激光衍射所测得的, 例如, 大于20微米的中值粒度, 如通过激光衍射所测得的)时, 所述颗粒具有在较低粘度制剂中从混悬剂沉降

(fall out)的趋势。当颗粒是相对小的,所述颗粒相对难以处理。粒度也可能影响生物利用度。

[0227] 在本公开内容的上下文中,除非相反地指示,否则如通过激光衍射所测得的中值粒度表示加入媒介物之前的颗粒大小。因而,列举的含有颗粒的组合物从包含药物活性剂和一种或多种其它指定组分的颗粒“制成”或“可通过组合”包含药物活性剂和一种或多种其它指定组分的颗粒得到。

[0228] 在最终的含有颗粒的组合物中,包含一种或多种OCS的颗粒可能具有在0.1微米至500微米诸如0.2微米至50微米、0.25微米至50微米、0.1微米至25微米、0.1微米至10微米、0.2微米至10微米、0.5微米至10微米、0.5微米至25微米、0.5微米至7微米或1微米至5微米、2微米至7微米或3微米至5微米范围内的中值粒度,如通过激光衍射所测得的。当所述组合物用于注射时,所述颗粒倾向于具有在约0.5 μm 至约25 μm 诸如约1 μm 至约20 μm 、约2 μm 至约7 μm 或约3 μm 至约5 μm 范围内的中值粒度,如通过激光衍射所测得的。

[0229] 聚亚烷基二醇

[0230] 本组合物可以包括聚亚烷基二醇,例如,至少一种如本文中所述的聚亚烷基二醇。聚亚烷基二醇是含有重复单元[-O-亚烷基-]的聚合物。所述亚烷基可以被低级烷基或羟基取代。聚亚烷基二醇的优选例子是由C2-3亚烷基链组成的聚合物,且其更优选例子是聚乙二醇和聚丙二醇。聚亚烷基二醇可以是直链、星形(stellate)和分枝中的任一种。在某些方面,聚亚烷基二醇是聚醚二醇,诸如聚乙二醇PEG、聚丙二醇PPG和/或聚(四亚甲基二醇)PTMEG。在本组合物中可以包括与如本文中所述的羧甲基纤维素(或其药学上可接受的盐)和聚氧乙烯甘油酯中的至少一种组合的至少一种如本文中所述的聚亚烷基二醇。

[0231] 在某些方面,所述至少一种聚亚烷基二醇包含至少一种聚乙二醇。术语“PEG”或“聚乙二醇”是指包含含有-(O-CH₂-CH₂)-的化合物的重复单元的聚合物。在某些方面,所述至少一种聚亚烷基二醇由至少一种聚乙二醇组成。

[0232] 术语“多臂PEG”表示在核心分子周围形成的PEG,所述核心分子允许多个PEG分子共价地键合至所述核心。多臂PEG包括4-臂PEG、6-臂PEG或具有与核心分子连接的多个PEG的任何PEG。

[0233] 术语“多分支PEG”表示具有与其连接的链中环氧化物部分的单个PEG聚合物。多分支PEG可以特征在于具有环氧化物:环氧乙烷部分的特定比率。充分衍生化的多分支PEG将具有2的环氧化物:环氧乙烷比率。但是,应当理解,多分支PEG可以具有小于2的环氧化物:环氧乙烷比率,并且所述比率平均而言不需要在PEG分子数目上是整数。

[0234] 至少一种聚亚烷基二醇通常具有在约200道尔顿至约10,000道尔顿的范围内的重均分子量,诸如约300道尔顿至约7000道尔顿,或约500道尔顿至约5000道尔顿。

[0235] 至少一种聚亚烷基二醇通常以在约0.2重量%至约75重量%诸如约0.5重量%至约50重量%、约0.5重量%至约40重量%、约0.5重量%至约20重量%或约1重量%至约10重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0236] 羧甲基纤维素

[0237] 本组合物可以包括羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐,例如,至少一种如本文中所述的羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐。羧甲基纤维素的药学上可接受的盐包括羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素的其它碱金属或碱土金属盐。例如,本文中使用的术语“羧甲基纤维

素或其药学上可接受的盐”包括被式-CH₂CO₂A的基团取代的纤维素,其中A是氢或单价阳离子,诸如K⁺或优选Na⁺。在本组合物中可以包括与如本文中所述的聚亚烷基二醇和聚氧乙烯甘油酯中的至少一种组合的至少一种如本文中所述的羧甲基纤维素(或其药学上可接受的盐)。

[0238] 在某些方面,所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐具有在约50,000道尔顿至约800,000道尔顿诸如约70,000道尔顿至约700,000道尔顿或约80,000道尔顿至约500,000道尔顿的范围内的重均分子量。在某些方面,所述至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以在约0.2重量%至约75重量%诸如约0.5重量%至约50重量%、约0.5重量%至约40重量%、约0.5重量%至约20重量%或约1重量%至约10重量%范围内的量存在,基于所述组合物的重量。

[0239] 聚氧乙烯甘油酯

[0240] 本组合物可以包括聚氧乙烯甘油酯,例如,至少一种如本文中所述的聚氧乙烯甘油酯。例如,在某些实施方案中,所述组合物包含至少一种聚氧乙烯甘油酯,例如,辛酸癸酸聚氧乙烯甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯甘油酯、油酰基聚氧乙烯甘油酯、硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯和 **Gelucire®** (饱和的聚乙二醇化的甘油酯(例如, Gattefosse商标)) 和 **Labrasol®** (Gattefosse商标)。在本组合物中可以包括与如本文中所述的聚亚烷基二醇和羧甲基纤维素(或其药学上可接受的盐)中的至少一种组合的至少一种如本文中所述的聚氧乙烯甘油酯。

[0241] 在某些方面,所述至少一种聚氧乙烯甘油酯以在约10重量%至约99重量%诸如约40重量%至约85重量%、或约50重量%至约80重量%范围内的量存在于所述组合物中,基于所述组合物的重量。

[0242] 在某些实施方案中,所述组合物包括一种或多种 **Gelucire®** (饱和的聚乙二醇化的甘油酯) 和/或 **Labrasol®** (PEG-8辛酸/癸酸甘油酯) (例如,饱和的C8-C10脂肪酸的甘油酯)。合适的 **Gelucire®** 包括,例如, **Gelucire®**44/14 (月桂酰基聚氧乙烯甘油酯)、**Gelucire®**43/01 (硬脂EP/NF/JPE)、**Gelucire®**39/01 (脂肪酸的甘油酯,例如,饱和的C12-C18脂肪酸的甘油酯)、**Gelucire®**48/16 (聚氧乙烯硬脂酸酯 (Type I) NF) 和 **Gelucire®**50/13 (硬脂酰基聚氧乙烯甘油酯)。因此,在某些实施方案中, **Gelucire®**, 例如, **Gelucire®**44/14、**Gelucire®**43/01、**Gelucire®**39/01、**Gelucire®**48/16、**Gelucire®**50/13、**Labrasol®** 或它们的组合,相对于所述组合物的重量(重量%)以约10至约99重量%存在于本公开内容的组合物中,例如,约40至约85重量%、约50至约80重量%、约55至约75重量%或约60至约70重量%。在某些实施方案中, **Gelucire®**, 例如, **Gelucire®**44/14、**Gelucire®**43/01、**Gelucire®**39/01、**Gelucire®**48/16、**Gelucire®**50/13 或 **Labrasol®** 或它们的组合,相对于所述组合物的重量以约5重量%、约10重量%、约15重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%、约90重量%、约95重量%或约99重量%存在于本公开内容的组合物中。在某些实施方案中,

Gelucire®, 例如, **Gelucire®**44/14、**Gelucire®**43/01、**Gelucire®**39/01、**Gelucire®**48/16、**Gelucire®**50/13或**Labrasol®**或它们的组合, 相对于所述组合物的重量以约5重量%至约10重量%、约10重量%至约15重量%、约15重量%至约20重量%、约20重量%至约25重量%、约25重量%至约30重量%、约30重量%至约35重量%、约35重量%至约40重量%、约40重量%至约45重量%、约45重量%至约50重量%、约50重量%至约55重量%、约55重量%至约60重量%、约60重量%至约65重量%、约65重量%至约70重量%、约70重量%至约75重量%、约75重量%至约80重量%、约80重量%至约85重量%、约85重量%至约90重量%或约90重量%至约99重量%存在于本公开内容的组合物中。在某些实施方案中, 相对于所述组合物的重量, 所述组合物包括约60重量%至约90重量% (例如, 约65重量%至约85重量%) 的**Gelucire®**44/14和约1重量%至约20重量% (例如, 约5重量%至约15重量%) 的**Gelucire®**50/13。在某些实施方案中, 所述组合物包括等于或大约等于表28所示值的重量%的**Gelucire®**44/14、**Gelucire®**50/13和/或**Labrasol**。

[0243] 每种Gelucire由被斜杠隔开的两个数字命名, 第一个数字(两位数)指示它的熔点, 且第二个数字指示HLB(亲水亲油平衡)。

[0244] 在某些实施方案中, 所述组合物包含具有约38℃至约55℃或39℃至约50℃ (例如, 约40℃、约41℃、约42℃、约43℃、约44℃、约45℃、约46℃、约47℃、约48℃或约49℃) 的熔点和约1至约16 (例如, 约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14或约15) 的HLB的饱和的聚乙二醇化的甘油酯。因此, 在某些实施方案中, 具有约38℃至约55℃或38℃至约50℃ (例如, 约39℃、约40℃、约41℃、约42℃、约43℃、约44℃、约45℃、约46℃、约47℃、约48℃或约49℃) 的熔点和约1至约16 (例如, 约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14或约15) 的HLB的饱和的聚乙二醇化的甘油酯相对于药物组合物的重量(重量%) 以约0.01至约99重量%存在于本公开内容的组合物中, 例如, 约10至约99重量%、约40至约85重量%、约50至约80重量%、约55至约75重量%或约60至约70重量%。在某些实施方案中, 具有约38℃至约55℃或38℃至约50℃ (例如, 约39℃、约40℃、约41℃、约42℃、约43℃、约44℃、约45℃、约46℃、约47℃、约48℃或约49℃) 的熔点和约1至约16 (例如, 约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14或约15) 的HLB的饱和的聚乙二醇化的甘油酯相对于所述组合物的重量以约5重量%至约10重量%、约10重量%至约15重量%、约15重量%至约20重量%、约20重量%至约25重量%、约25重量%至约30重量%、约30重量%至约35重量%、约35重量%至约40重量%、约40重量%至约45重量%、约45重量%至约50重量%、约50重量%至约55重量%、约55重量%至约60重量%、约60重量%至约65重量%、约65重量%至约70重量%、约70重量%至约75重量%、约75重量%至约80重量%、约80重量%至约85重

量%、约85重量%至约90重量%或约90重量%至约99重量%存在于本公开内容的组合物中。

[0245] 在某些实施方案中,所述组合物包含至少一种聚甘油脂肪酸酯,例如, **Plurol[®]** Oleique CC 497(聚甘油-3油酸酯),其中所述聚甘油脂肪酸酯相对于所述组合物的重量以约1重量%至约15重量%、约5重量%至约10重量%、约10重量%至约15重量%、约15重量%至约20重量%、约20重量%至约25重量%、约25重量%至约30重量%、约30重量%至约35重量%、约35重量%至约40重量%、约40重量%至约45重量%、约45重量%至约50重量%、约50重量%至约55重量%、约55重量%至约60重量%、约60重量%至约65重量%、约65重量%至约70重量%、约70重量%至约75重量%、约75重量%至约80重量%、约80重量%至约85重量%、约85重量%至约90重量%或约90重量%至约99重量%存在于本公开内容的组合物中。在某些实施方案中,所述组合物包含至少一种聚甘油脂肪酸酯,例如, **Plurol[®]** Oleique CC 497(聚甘油-3油酸酯),其中所述聚甘油脂肪酸酯相对于所述组合物的重量以约1重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%、约90重量%、约95重量%或约99重量%存在于本公开内容的组合物中。在某些实施方案中,所述组合物包含等于或大约等于表28所示值的重量%的至少一种聚甘油脂肪酸酯,例如, **Plurol[®]** Oleique CC 497(聚甘油-3油酸酯)。

[0246] 不受理论的约束,据信,聚氧乙烯甘油酯倾向于增加OCS的生物利用度。尽管OCS可能是不溶于水的,但是包含聚氧乙烯甘油酯的制剂可能帮助递送处于溶解状态的OCS。聚氧乙烯甘油酯可能如下增加吸收:触发摄入状态条件,增加跨肠细胞的渗透性,和/或促进淋巴运输。

[0247] 所述组合物通常在药学上可接受的制剂中施用,所述制剂包括合适的赋形剂、酞剂、粘合剂等(通常被称作“药学上和生理上可接受的载体”),其是药学上可接受的且与活性成分相容的。药物载体也可以用于改善许多具有差水溶性和/或膜渗透性的药物的药代动力学性能,特别是生物利用度。

[0248] OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种可以作为药学上可接受的盐(例如碱金属盐诸如钠、钾、钙或锂盐、铵等)或作为其它复合物存在于所述制剂中。应当理解,所述药学上可接受的制剂包括常规地用于制备固体、半固体和液体剂型诸如片剂、胶囊剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶、泡沫、糊剂、气雾化剂型和各种可注射形式(例如用于静脉内施用的形式)等的固体、半固体和液体材料。合适的药用载体包括、但不限于惰性固体稀释剂或填充剂,用于胃肠外应用的无菌水溶液和各种有机溶剂,诸如聚乙二醇(PEG,诸如PEG 300和PEG 400)、乙醇、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、植物油(芝麻、大豆、玉米、蓖麻、棉籽和花生)和甘油。固体载体(稀释剂、赋形剂)的例子包括乳糖、淀粉、常规崩解剂、包衣剂、乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。液体载体的例子包括但不限于各种水性的或基于油的媒介物、盐水、右旋糖、甘油、乙醇、异丙醇、磷酸盐缓冲剂、糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯、肉豆蔻酸异丙酯、椰油酸乙酯、椰油酸辛酯、聚氧乙烯化的氢化蓖麻油、石蜡、液状石蜡、丙二醇、纤维

素、对羟基苯甲酸酯、硬脂醇、聚乙二醇、肉豆蔻酸异丙酯、苯氧乙醇等或它们的组合。可以将水作用于制备组合物的载体,所述组合物还可以包括常规缓冲剂和试剂以使得所述组合物等渗。口服剂型可以包括各种增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂、粘合剂、包衣剂等。本公开内容的组合物可以含有任何这样的额外成分从而提供呈适合于预期施用途径的形式的组合物。另外,所述组合物可以含有小量的辅助物质诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等。类似地,所述载体或稀释剂可以包括本领域已知的任何持续释放物质,诸如单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其它潜在的添加剂和其它物质(优选地被公认为安全的[GRAS]的那些)包括:着色剂;调味剂;表面活性剂(例如,非离子型表面活性剂,包括聚山梨酯(诸如**TWEEN®**20、40、60和80聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、脱水山梨糖醇酯(诸如Span20、40、60和85)和泊洛沙姆(诸如Pluronic L44、Pluronic F68、Pluronic F87、Pluronic F108和Pluronic F127);两性离子表面活性剂诸如卵磷脂;阴离子表面活性剂诸如十二烷基硫酸钠(SDS)和硫酸化的蓖麻油;和阳离子表面活性剂诸如苯扎氯铵和西三溴胺。表面活性剂包括聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor EL)、聚氧乙烯40氢化蓖麻油(Cremophor RH 40)、聚氧乙烯60氢化蓖麻油(Cremophor RH 60)、d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、12-羟基硬脂酸的聚氧乙烯酯(Solutol HS-15)、PEG 300辛酸/癸酸甘油酯(Softigen 767)、PEG 400辛酸/癸酸甘油三酯(Labrafil M-1944CS)、PEG-8辛酸/癸酸甘油酯(**Labrasol®**)、聚甘油油酸酯(例如,聚甘油-3油酸酯(**Plurol®** CC497))、PEG 300亚油酸甘油酯(Labrafil M-2125CS)、聚氧乙烯8硬脂酸酯(PEG 400单硬脂酸酯)、聚氧乙烯40硬脂酸酯(PEG 1750单硬脂酸酯)、薄荷油、油酸等);和溶剂、稳定剂、粘合剂或包封剂(乳糖、脂质体等)。也可以使用防腐剂诸如苯甲醇、苯酚、三氯叔丁醇、2-乙氧基乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、山梨酸、山梨酸钾、氯己定、3-甲酚、硫柳汞(thimerasol)、苯基汞化盐、苯甲酸钠、西曲溴铵、苄索氯铵、烷基三甲基溴化铵、鲸蜡醇、甾醇、氯乙酰胺、三氯卡班(trichlorocarban)、溴硝丙二醇、4-氯甲酚、4-氯二甲酚、六氯酚(hexachlorophere)、双氯酚或苯扎氯铵。取决于制剂,预见到,活性组分(例如至少一种OCS)各自将以所述组合物的约1至约99% (w/w)存在,且运输“载体”将占所述组合物的约1至约99% (w/w)。本公开内容的药物组合物可以包括任意合适的药学上可接受的添加剂或助剂,只要它们不会妨碍或干扰所述组合物的治疗效果。用于用在本公开内容中的其它合适制剂可以参见,例如Remington's Pharmaceutical Sciences第22版,Allen, Loyd V., Jr编(2012年9月);和Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality; 出版商Informa Healthcare(2010)。

[0249] 另外,用于治疗ALF的制剂任选地也包括额外的合适的共配制的(或任选地,共同施用的)用于例如抵消对乙酰氨基酚毒性的试剂,包括、但不限于甲硫氨酸和/或谷胱甘肽生物合成途径的代谢物诸如S-腺苷基高半胱氨酸(SAH)、S-甲基甲硫氨酸(SMM)、胱氨酸、甜菜碱等或其各种形式和/或盐例如乙酰半胱氨酸(例如静脉内的N-乙酰半胱氨酸)、以及各种营养辅助品、活性炭等。例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)可以任选地包括另外的合适的共配制的(或任选地,共同施用的)试剂,其用于例如抵消对乙酰氨基酚毒性。

[0250] 在某些方面,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含至少一种表面活性剂。在某些情况下,所述组合物进一步包含至少一种非离子型表面活性剂。表面活性剂的例子包括、但不限于至少一种选自聚山梨酯、Triton X100和SDS的表面活性剂。在某些情况下,基于所述组合物的重量,所述至少一种表面活性剂以在约0.01重量%至约20重量%诸如约0.01重量%至约10重量%、约0.01重量%至约5重量%、约0.03重量%至约2重量%、约0.1重量%至约0.3重量%或约0.05重量%至约10重量%范围内的量存在于所述组合物中。在某些情况下,基于所述组合物的重量,所述至少一种表面活性剂以在约5重量%至约10重量%诸如约6重量%至约10重量%、约7重量%至约10重量%、约8重量%至约10重量%或约9重量%至约10重量%范围内的量存在于所述组合物中。

[0251] 所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),可以进一步包含水。基于所述组合物的重量,所述水通常以在约0.1重量%至约99重量%诸如约0.05重量%至约98重量%、约70重量%至约98重量%、约80重量%至约97重量%、约90重量%至约96重量%或约1重量%至约10重量%范围内的量存在。

[0252] 在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含至少一种抗氧化剂。抗氧化剂的例子包括、但不限于甲硫氨酸、BHT、BHA、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、乙酰半胱氨酸、维生素A、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、没食子酸丙酯和维生素E。在其它情况下,所述组合物不含抗氧化剂。例如,所述组合物可以是不含甲硫氨酸的。

[0253] 在某些方面,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),含有一种或多种药学上可接受的缓冲剂,诸如磷酸盐、乙酸盐、氨、硼酸盐、柠檬酸盐、碳酸盐、甘氨酸、乳酸盐、赖氨酸、马来酸、琥珀酸盐、酒石酸盐或氨丁三醇。在某些方面,所述组合物中的缓冲剂浓度在约0.1至约200mM的范围内,在某些方面,它们在约1至约50mM的范围内,且在某些方面,它们在约5至约15mM的范围内。在某些方面,所述组合物进一步包含至少一种缓冲剂。缓冲剂的例子包括、但不限于至少一种选自磷酸盐缓冲剂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、柠檬酸盐和硼酸盐的缓冲剂。所述至少一种缓冲剂通常以在约1mM至约500mM诸如约2mM至约200mM、约50mM至约200mM、约5mM至约50mM、约7mM至约25mM、约9mM至约20mM或约9mM至约15mM范围内的量存在于所述组合物中。

[0254] 在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含至少一种盐。至少一种盐的例子包括、但不限于至少一种选自氯化钠、氯化钙和硫酸钠的盐。基于所述组合物的重量,所述至少一种盐通常以在约0.1重量%至约5重量%诸如约0.2重量%至约2.5重

量%、约0.2至约0.85重量%、约0.2重量%至约0.8重量%、约0.3重量%至约0.75重量%范围内的量存在。

[0255] 在某些方面,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含至少一种糖。所述至少一种糖的例子包括、但不限于至少一种选自右旋糖、甘露醇和蔗糖的糖。

[0256] 在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含至少一种防腐剂。至少一种防腐剂的例子包括、但不限于苯甲醇。

[0257] 在某些方面,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含矫味剂。

[0258] 在某些方面,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含粘度增强剂。

[0259] 在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含硬脂酸棕榈酸甘油酯。

[0260] 在某些方面,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),进一步包含崩解剂。崩解剂的一个例子包括、但不限于交联羧甲基纤维素钠。基于所述组合物的重量,所述崩解剂通常以在约1重量%至约5重量%的范围内的量存在于所述组合物中。

[0261] 通常,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),具有约200至约2000mmol/kg诸如约270至约340mmol/kg例如约270、280、290、300、310、320、330或340mmol/kg的重量摩尔渗透压浓度,使得所述组合物(例如,溶液)与血液等张(等渗),由此减小注射后的疼痛和排除添加等渗剂的需要。在某些情况下,所述组合物具有在约150mmol/kg至约3000mmol/kg诸如约200mmol/kg至约500mmol/kg、约270mmol/kg至约330mmol/kg、约280mmol/kg至约320mmol/kg范围内的重量摩尔渗透压浓度。但是,可以制备高药物浓度,并用用于静脉输注的无菌水稀释。相反,低药物浓度制剂可以包括等渗剂,诸如氯化钠或甘露醇,以使等渗性达到胃肠外剂型的预期范围内。

[0262] 在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),具有在约3至约10诸如约3至约8、约4至约8、约6至约8或约7至约8范围内的pH。

[0263] 在某些方面,当将所述组合物例如本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)在25℃放在1mL注射器(配备小于或等于21号诸如小于或等于22、23、24、25、26或27号的0.5英寸针头)中并施加10磅的力时,所述组合物是可注射的。

[0264] 在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),是随时可用的混悬剂。在其它情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),是粉末,例如,冻干粉末,例如,用于在使用前重构。在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),被包含在单次剂量容器内。在其它情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),被包含在多次剂量容器内。在某些情况下,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),被包含在瓶子、小瓶、注射器或胶囊内。胶囊材料的例子包括、但不限于明胶和羟丙基甲基纤维素。

[0265] 所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),通常如下施用:作为液体溶液、混悬剂、乳剂等,或适合用于注射和/或静脉内施用的液体;各种控释制剂;或作为乳膏剂或洗剂;等。也包括适合用于施用、或用于在施用前溶解或悬浮在液体中的固体形式。

[0266] 控释表示化合物响应于时间的呈递或递送,且通常表示在口服剂量制剂中的时间依赖性释放。控释具有几种变体诸如持续释放(其中预见到延长的释放)、脉冲释放(在不同时间释放药物的爆发)、延迟释放(例如以靶向胃肠道的不同区域)等。控释制剂可能延长药物作用和将药物水平维持在期望的治疗窗内以避免在摄取或注射以后药物浓度中的潜在危险峰,并且使治疗效率最大化。除了丸剂、胶囊剂和可注射的药物载体(其经常具有另外的释放功能)以外,控释药物的形式包括凝胶、植入物、装置和透皮贴剂。

[0267] 在某些方面,例如为了治疗急性ALF,所述组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),配制成为用于静脉内(IV)施用。在该情况下,施用的体积通常大于当使用其它施用模式时,例如约50-1000ml。在这样的制剂中,OCS的量仍然是在本文别处描述的范围。

[0268] 相反,对于用于肌肉内或腹膜内注射的组合物,例如,本文描述的组合物(其包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯

中的至少一种,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),用于递送剂量的液体的体积通常低得多,例如约0.5至最大约10ml。

[0269] 预防和/或治疗的示例性疾病/病症

[0270] 器官功能障碍和衰竭

[0271] 在某些方面,提供了用于预防和/或治疗器官或器官系统衰竭的方法。所述方法包括使目标器官(例如肝脏)与本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)接触。如果目标器官是在患者内(体内),那么接触通常包括给所述患者施用有效地或足以预防和/或治疗所述患者中的一个或多个器官或器官系统的功能障碍和/或衰竭(例如治疗上有效地预防或治疗所述患者表现出的器官功能障碍或衰竭的至少一种症状)的量的组合物。如果器官已经从受试者(即从供体)收获且因而是离体的,那么接触通常包括使所述器官与至少一种组合物接触,即将至少一种组合物应用于所述器官,以保存所述器官,即维持所述器官的生存力,和/或增强所述器官的维持,直到它被移植。

[0272] 还描述了预防和/或治疗导致、造成器官功能障碍和衰竭的病症、或者由器官功能障碍和衰竭造成的病症、或者与器官功能障碍和衰竭有关的病症(例如预防和/或治疗炎症、细胞死亡(例如坏死)、局部缺血的后果、脓毒症和其它)的方法。所述方法包括给有此需要的受试者施用有效地或足以预防和/或治疗所述病症的量的组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的。

[0273] 本文中使用的“器官”表示包含在生物体的体内执行某种特定功能的细胞和组织的经分化和/或相对独立的主体结构。“器官系统”表示在身体功能的执行中一起工作的两个或更多个器官。中空器官是形成中空管或袋或包括腔体的内脏器官(内脏)。通过施用本公开内容的组合物或与本公开内容的组合物接触来预防和/或治疗其功能障碍或衰竭的示例性器官包括、但不限于:心脏、肺脏(例如,被肺纤维化损伤的肺脏,所述肺纤维化例如与慢性哮喘有关)、肝脏、胰腺、肾脏、脑、肠、结肠、甲状腺等。在某些情况下,通过施用一种或多种OCS来预防和/或治疗的功能障碍或衰竭涉及除了肝脏以外的器官,例如心脏、肺脏、胰腺、肾脏、脑、肠、结肠等。一般而言,除非另外指出,否则本文所述的提及“器官”的方法和组合物也应当理解为包括“器官系统”。

[0274] “器官功能障碍”表示其中器官没有执行它的预期功能的健康情况或状态。器官功能代表在生理范围内的各个器官的预期功能。本领域技术人员知道在医学检查过程中器官的各个功能。器官功能障碍通常涉及这样的临床综合征:其中在器官中发生进行性的和可能可逆的生理功能障碍,任选地在没有解剖学损伤存在下。

[0275] “器官衰竭”表示器官功能障碍达到在没有外部临床干预下不可维持正常体内稳态的程度。

[0276] “急性器官功能障碍”表示在数天或数周内(例如,在26周内,在13周内,在10周内,在5周内,在4周内,在3周内,在2周内,在1周内,在5天内,在4天内,在3天内,或在2天内)迅速发生的器官功能下降,通常是在不具有预先存在的疾病的人身上发生。

[0277] “急性器官衰竭”表示在数天或数周内(例如,在26周内,在13周内,在10周内,在5

周内,在4周内,在3周内,在2周内,在1周内,在5天内,在4天内,在3天内,或在2天内)迅速发生的器官功能丧失,通常是在不具有预先存在的疾病的人身上发生。例如,术语“急性肾衰竭”意指肾功能迅速衰退到足以造成废物在体内的积累。在下面更详细地讨论急性肝衰竭。

[0278] 本文中使用的“局部缺血”表示通向器官的血流量的下降。

[0279] 术语“脓毒症”和“败血症”表示由微生物及其相关内毒素对血流的侵入所造成的病态。

[0280] “内毒素”表示微生物细胞的任何有害组分,诸如来自革兰氏阴性细菌细胞壁的脂多糖、来自革兰氏阳性细菌的肽聚糖和来自真菌细胞壁的甘露聚糖。

[0281] 本领域技术人员会认识到,一种或多种器官功能障碍、器官衰竭、和/或一种或多种作为器官功能障碍或衰竭的前兆的病态可以是共病,即可以同时存在于受试者或个体中。例如,受试者可能具有导致器官衰竭的活动性脓毒症(active sepsis)。因而,预防和/或治疗可能重叠,因为治疗脓毒症可以同时预防器官衰竭的发生;或治疗局部缺血可以预防或治疗在缺血性事件以后发生的炎症,如果不施用本组合物所述炎症会导致器官衰竭。

[0282] 在某些方面,本公开内容因而提供了组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的,和通过施用治疗有效量的本文中所述的组合物在有此需要的受试者中预防和/或治疗一个或多个器官或器官系统的功能障碍和/或衰竭的方法。在某些方面,所述器官和/或器官系统功能障碍和/或衰竭是急性的,例如急性肝衰竭。

[0283] 所述方法可以包括给所述受试者施用治疗上有效的或足够的量的至少一种本文中所述的组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的。所述量足以预防和/或治疗正在治疗的器官的功能障碍,或预防和/或治疗正在治疗的器官的衰竭。在某些方面,所治疗的器官衰竭是多器官功能障碍综合征(MODS)。所述方法通常包括鉴定或诊断需要这种治疗的受试者,例如从这种治疗受益的受试者,例如由于易感器官功能障碍或衰竭,或已经展现出器官功能障碍或衰竭的至少一种迹象或症状。例如,所述受试者可以是特定患者群体中的一个成员,诸如具有由急性损伤(因细菌感染、严重烧伤、创伤等造成的急性器官损伤)或慢性病症(长期暴露于损害器官的药物)和/或在下面更详细地讨论的其它原因引起的疾病的那些受试者。

[0284] 还可以如下定义本公开内容所针对的患者组。SOFA系统在1994年在欧洲重症监护医学学会(European Society of Intensive Care Medicine)的一致会议上创建,并在1996年进一步修订。SOFA是每日测量多器官衰竭的6-器官功能障碍/衰竭评分。将每个器官从0(正常)至4(最异常)分级,从而提供0-24点的每日评分。SOFA的目的是为临床医务人员建立简单的、可靠的且连续的评分。在重症监护病房(ICU)或住院的前几天期间器官功能障碍的连续评估是预后的良好指标。平均和最高SOFA评分是结果的特别有用的指标。

[0285] 在一个方面,根据本公开内容的患者组是具有至少一种SOFA评分作为较低阈值的患者组,在收入医院或重症监护病房(ICU)当天的呼吸、或肝脏、或凝血、或心血管、或CNS、或肾脏的临床标准中的至少一种是1。但是,所述患者也可以具有就所述临床标准中的至少一种而言1或2或更多(例如3或4)的评分。因而,所述患者组需要根据本公开内容的治疗干

预,且因而需要预防或减少器官功能障碍或器官衰竭,例如肾脏、肝脏、心脏和/或肺脏器官功能障碍或器官衰竭。

[0286] 与初始评分独立地,在ICU中或在医院中在前48小时期间的SOFA评分的增加通常预测至少50%的死亡率。因而,在另一个方面,需要根据本公开内容对器官功能障碍/衰竭的治疗干预的患者组的特征在于,在收入医院或ICU以后的最初48小时内具有增加的至少一项SOFA评分。在某些方面,发生衰竭的一个器官、多个器官或器官系统包括下列至少一个成员:心血管、呼吸(respiratory)、肾、血液学、神经学、胃肠器官、肝器官、心脏、肝脏、肺脏、肠、结肠、肾脏、脾脏和脑。

[0287] 本公开内容的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)的施用可以为了预防或减轻器官功能障碍和器官衰竭而应用,且因而可以但不一定意图用于慢性或急性疾病或急性病症本身(其因此可以被称作根本疾病)的初次治疗或第一线治疗的任何方法中。这意味着,本公开内容不一定提供例如位于各个器官中的感染、癌症或肿瘤的愈合/治愈的疗法,但是使各个器官向生理功能恢复。因此,在本公开内容的范围内的患者的慢性或急性疾病或急性病症的疗法包括任何种类的器官功能不全或差器官功能作为急性事件。

[0288] 肾功能障碍和/或衰竭

[0289] 肾脏疾病可以是急性的或慢性的,或甚至如下文讨论的急性肾衰竭合并慢性急性肾衰竭(acute-on-chronic renal failure)。

[0290] 急性肾损伤(AKI,先前称为急性肾衰竭(ARF))表示例如在约7天内发展的肾脏功能的突然丧失。AKI通常因为对肾脏组织的损伤而发生,所述损伤由减少的肾脏血流量(肾缺血)造成,后者来自任何原因例如低血压、暴露于对肾脏有害的物质、肾脏中的炎症过程、或阻碍尿流动的泌尿道阻塞。急性肾损伤的原因包括事故、损伤、或其中长时间剥夺肾脏的正常血流量的外科手术并发症。心脏旁路手术是一种这样的手术的一个例子。药物剂量过量(意外或来自药物诸如抗生素或化学疗法的化学过载)也可能造成急性肾损伤的发作。基于特征实验室发现来诊断AKI,诸如升高的血尿素氮(BUN)和肌酸酐,或肾脏不能产生足够量的尿(例如在成年人中小于400mL/天,在儿童中小于0.5mL/kg/h,或在婴儿中小于1mL/kg/h)。因而,本方法可以包括测量或检测受试者的这些参数中的一个或多个,且如果测得的参数中的一个或多个是阳性的且因而指示在约7天内发展肾脏功能障碍的存在,那么诊断急性肾损伤并给所述受试者施用本文中所述的组合物,如本文中所述。

[0291] 慢性肾脏疾病(CKD)经常缓慢地发展,且最初患者可能几乎不显示症状。CKD可以是不可逆的急性疾病的长期结果或疾病进展的部分。CKD具有众多原因,包括糖尿病、长期未控制的高血压、多囊性肾病、感染性疾病(诸如汉坦病毒)以及某些遗传素质例如APOL1基因变体。本发明的方法包括给具有CKD的受试者施用本文中所述的组合物。

[0292] 在某些情况下,指示肾脏功能障碍/衰竭的患者组的临床标准如下:

[0293] 处于肾脏功能障碍/衰竭的风险中的患者:GFR降低>25%,血清肌酸酐增加1.5倍,或持续6小时的<0.5ml/kg/小时的尿产生

[0294] 具有当前肾损伤的患者:GFR降低>50%,肌酸酐的倍增,或持续12小时的<0.5ml/kg/小时的尿产生

[0295] 具有肾衰竭的患者:GFR降低>75%,肌酐酐的三倍或肌酐酐>355 μ mol/l(升高>44)(>4mg/dl),或持续24小时的低于0.3ml/kg/小时的尿输出

[0296] 具有肾功能丧失的患者:持续的急性肾损伤(AKI)或超过4周的肾功能完全丧失

[0297] 末期肾病:超过3个月的肾功能完全丧失

[0298] 也已知用于不同类型的成像的造影剂和增强染料(尤其是含碘染料)会造成肾损伤,尤其是在易感人群(诸如老年人、糖尿病患者、已具有某种形式的肾脏病损的那些人等)中。将造影剂诱导的肾病定义为在施用例如用于X-射线或计算机体层摄影术(CT)扫描的染料之后大于25%的血清肌酐酐增加或0.5mg/dL的血清肌酐酐的绝对增加。含碘染料包括、但不限于碘海醇、碘克沙醇和碘佛醇、以及其它离子碘染料诸如泛影酸(Hypaque 50)、甲泛影酸盐(Isopaque 370)和碘克沙酸盐(Ioxaglate) (Hexabrix);和非离子的造影剂诸如碘帕醇(Iopamidol) (Isovue 370)、碘海醇(Omnipaque 350)、碘昔兰(Oxilan 350)、碘普胺(Ultravist 370)和碘克沙醇(Visipaque 320)。本文描述的组合物可以预防或减轻这样的染料在施用(例如,在施用所述染料之前,和/或伴随所述染料和/或在染料施用之后)的影响,以将肾脏值维持在正常水平(尽管暴露于所述染料),或促进或加速在染料施用之后那些值向安全的正常范围的回归。

[0299] 肝功能障碍和/或衰竭

[0300] 本公开内容的一个示例性方面涉及急性肝衰竭的治疗,特别是由坏死造成的急性肝衰竭。急性肝衰竭涉及肝细胞功能障碍的快速发展,尤其是在没有已知的先前肝病的患者中的凝血病和精神状态改变(脑病)。该疾病包括许多病症,它们的共同点是严重的肝细胞损伤和/或大量坏死,例如80-90%的肝细胞的功能丧失。肝细胞功能的丧失会启动多器官反应,其特征是在肝病的最初征象(诸如黄疸)之后不久迅速出现的严重并发症。并发症包括肝性脑病和受损的蛋白合成,例如通过血液中的血清白蛋白水平和凝血酶原时间所测得的。迄今,用于急性肝衰竭的治疗选择是有限的,且死亡经常突然发生,即使在肝脏已经开始从原始损伤恢复之后。

[0301] 急性肝衰竭的诊断(即经历急性肝衰竭且可从本方法的实践获益的受试者的鉴定)通常是基于体检、实验室发现、患者历史和过去的医疗史,以确立例如精神状态改变、凝血病、发作的迅速性和已知先前肝病的缺乏。“迅速”的确切定义取决于所使用的特定惯例。基于从最初肝症状发作至脑病发作的时间而存在不同的细分。一种方案将“急性肝衰竭”定义为在任何肝症状发作的26周内脑病的发展。这细分为“暴发性肝衰竭”,其需要在8周内脑病发作,和“亚暴发性”,其描述在8周之后但在26周之前的脑病发作。另一种方案将“超急性”肝衰竭定义为在7天内发作,将“急性”肝衰竭定义为在7-28天之间的发作,并将“亚急性”肝衰竭定义为在28天和24周之间的发作。通过本文所述的方法可以治疗被鉴别为从这些标准中的任一种鉴定为经历急性肝衰竭的受试者。

[0302] 在某些情况下,肝功能障碍/衰竭的患者组的特征是>1.2mg/dL(诸如>1.9mg/dL或>5.9mg/dL)的较低胆红素阈值。急性肝衰竭具有许多潜在原因,且通过本文所述的方法可以治疗被鉴定为经历急性肝衰竭(由于任何原因)的受试者。可能的原因包括:

[0303] 对乙酰氨基酚(APAP)。摄入过多的对乙酰氨基酚(对乙酰氨基酚、Tylenol[®]、其它)是在美国最常见的急性肝衰竭原因。如果一次性摄入单一非常大剂量的APAP,会发生急

性肝衰竭,或如果每天摄入高于推荐的剂量数天,可以发生急性肝衰竭。具有慢性肝病的人尤其易受伤害,以及老年人、非常年幼者等。在这样的受试者中,APAP“剂量过量”可以是对于不具有慢性肝病或并非老年人或非常年幼者的人而言是安全或正常剂量的剂量。在下面详细讨论本公开内容的该方面。

[0304] 处方用药。一些处方用药(包括抗生素、非甾体类抗炎药和抗惊厥药)可以造成急性肝衰竭。

[0305] 草药补充品。草药药物和补充品(包括卡瓦根、麻黄、黄芩(skullcap)和薄荷类植物(pennyroyal))已与急性肝衰竭关联。

[0306] 肝炎和其它病毒。甲型肝炎、乙型肝炎和戊型肝炎可以造成急性肝衰竭。可以造成急性肝衰竭的其它病毒包括爱泼斯坦-巴尔病毒、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒。

[0307] 毒素。可以造成急性肝衰竭的毒素包括有毒的野生蘑菇鬼笔鹅膏(*Amanita phalloides*),其有时被误认为可食用品种。

[0308] 自体免疫疾病。肝衰竭可以由自身免疫性肝炎造成,所述自身免疫性肝炎是其中免疫系统攻击肝细胞从而造成炎症和损伤的疾病。

[0309] 肝脏中的静脉的疾病。血管疾病(诸如巴-希二氏综合征)可以造成阻塞在肝脏的静脉中形成并导致急性肝衰竭。

[0310] 代谢疾病。罕见的代谢疾病(诸如威尔森氏病和妊娠急性脂肪肝)可以造成急性肝衰竭。

[0311] 癌症。在肝脏中开始的癌症或从身体其它部位扩散至肝脏的癌症可以造成急性肝衰竭。

[0312] 其它。其它原因包括对药物(例如四环素、曲格列酮)的特异体质反应、过量酒精摄入(严重酒精性肝炎)、Reye综合征(在具有病毒感染的儿童中的急性肝衰竭,例如阿司匹林可能在其中起作用的水痘);和其它。急性肝衰竭的许多情况没有明显原因。

[0313] 另外,本公开内容的方法和组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)可以在发展成全面爆发的ALF之前预防和/或治疗肝毒性的各种症状。示例性的症状包括、但不限于:脑水肿和脑病(其可以导致肝性脑病、昏迷、脑疝出等);凝血病(例如凝血酶原时间延长、血小板功能障碍、血小板减少症、大脑内出血等);肾衰竭(例如由于原始损伤,诸如导致急性肾小管坏死的APAP剂量过量,或来自导致肝肾综合征或功能性肾衰竭的高动力循环);炎症和感染(例如全身性炎症综合征,其可以导致脓毒症和多器官衰竭,无论是否存在感染;各种代谢紊乱,诸如低钠血症、低血糖症、低钾血症、低磷血症、代谢性碱中毒和乳酸性酸中毒(主要发生在对乙酰氨基酚剂量过量中);血液动力和心肺功能衰退(例如低血压、组织氧摄取量降低、组织缺氧和乳酸性酸中毒);肺部并发症(例如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、具有或不具脓毒症、肺出血、胸腔积液、肺不张和肺内分流等);晚期妊娠并发症;ALF的早期临床表现包括动力减退、食欲降低、深褐色尿、严重黄疸、恶心、呕吐和腹胀等。表现出这些症状或病症中的一种或多种的受试者可以受益于至少一种OCS的施用。

[0314] 由APAP毒性造成的急性肝衰竭

[0315] 在某些方面,本公开内容提供了用于预防和/或治疗APAP相关毒性和与其相关或

为其特征的症状(尤其是如上面讨论的肝损伤或ALF)的方法和组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的。APAP毒性是全世界中毒的最常见原因之一,且在美国和英国,其为急性肝衰竭的最常见原因。许多具有APAP毒性的个体在剂量过量后的前24小时中可能根本没有症状。其他人可能在最初具有非特异性病诉,诸如隐约腹痛和恶心。随着疾病进展,通常会发展出肝衰竭的征象;这些包括低血糖、低血pH、容易出血和肝性脑病。对肝脏的损伤或肝毒性并非源自APAP本身,而是源自其代谢物之一N-乙酰基-对-苯醌亚胺(NAPQI)(也被称作N-乙酰基亚氨基醌)。NAPQI消耗肝脏的天然抗氧化剂谷胱甘肽,且直接损伤肝脏中的细胞,从而导致肝衰竭。APAP毒性的风险因素包括过量慢性酒精摄入、禁食或神经性厌食以及某些药物(诸如异烟肼)的应用。

[0316] 在本公开内容中描述了在有此需要的受试者中预防或治疗ALF(尤其是与APAP毒性相关的肝功能障碍和/或急性肝衰竭)的方法。所述方法可以包括在APAP的施用之前、和/或与APAP的施用伴随地和/或在APAP的施用之后施用本文中所述的组合物,以预防和/或治疗APAP毒性。

[0317] 胰腺功能障碍和衰竭

[0318] 胰腺是在脊椎动物的消化系统和内分泌系统中起作用的腺体器官。其产生数种重要激素,包括胰岛素、胰高血糖素、生长抑素和胰腺多肽,并且也分泌含有消化酶的胰液,所述消化酶辅助小肠中的营养物的消化和吸收。胰腺的炎症(胰腺炎)具有数种原因,且通常需要立即治疗。其可以是急性的、突然开始的和持续数天,或是慢性的,在许多年中发生。80%的胰腺炎病例由酒精或胆石造成,其中胆石是急性胰腺炎的单一最常见病因,而酒精是慢性胰腺炎的单一最常见病因。严重胰腺炎与器官衰竭、坏死、感染的坏死、假性囊肿和脓肿相关,其具有约2-9%的死亡率,且在发生坏死时更高。如果以下中的至少三个为真,那么诊断为严重胰腺炎:患者年龄超过55岁;血液PO₂氧小于60mm Hg或7.9kPa;白细胞>15,000 WBC/微升(mcL);钙<2mmol/L;尿素>16mmol/L;乳酸脱氢酶(LDH)>600iu/L;天冬氨酸转氨酶(AST)>200iu/L;白蛋白<32g/L;和葡萄糖>10mmol/L。

[0319] 本公开内容的一个方面是通过给有此需要的患者施用本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来治疗胰腺功能障碍和/或衰竭。合适的患者或患者组由熟练的医学从业人员鉴定为表现出上面列出的症状或标准中的至少一种。

[0320] 心脏功能障碍和/或衰竭

[0321] 在心脏不能充分泵送以维持满足身体需求的血流时发生心力衰竭(HF),其经常用于指慢性心力衰竭(CHF)。术语充血性心力衰竭(CHF)或充血性心衰竭(CCF)经常与慢性心力衰竭互换使用。症状通常包括呼吸短促(尤其是运动时、躺下时和夜间睡眠时)、过度疲劳和腿部肿胀。心力衰竭的常见原因包括冠状动脉疾病,包括先前心肌梗塞(心脏病发作)、高血压、心房颤动、瓣膜性心脏病和心肌病。心力衰竭不同于心肌梗塞(其中部分心肌死亡)和心脏停搏(其中血流完全停止)。

[0322] 通常基于症状史和由超声心动描记术、血液试验和/或胸部放射摄影术确认的体

检来诊断心力衰竭。超声心动描记术使用超声确定每搏输出量(SV,每次心跳时排出心室的血液量)、心舒张末期容积(EDV,舒张末期的总血量),且SV与EDV成比例,即被称作射血分数(EF)的值。这些中的一个或多个的异常可能指示或确认心脏功能障碍和/或衰竭。使用心电图(ECG/EKG)来鉴定心律失常、缺血性心脏病、右和左心室肥大以及传导延迟或异常(例如左束支传导阻滞)的存在。这些中的一个或多个的异常也可能指示或确认心脏功能障碍和/或衰竭。常规地进行以诊断或确认心脏功能障碍/衰竭的血液试验包括电解质(钠、钾)、肾功能的测量、肝功能试验、甲状腺功能试验、全血计数和经常的C-反应蛋白(如果怀疑感染的话)。这些中的一个或多个的异常也可能指示或确认心脏功能障碍和/或衰竭的存在。升高的B-型利钠肽(BNP)是心力衰竭的特殊试验指示。如果怀疑心肌梗塞,那么可以试验多种心脏标志物,包括、但不限于肌钙蛋白肌酸激酶(CK)-MB(肌酸激酶的一种异型体);乳酸脱氢酶;天冬氨酸转氨酶(AST)(也被称作天冬氨酸氨基转移酶);肌红蛋白;缺血变性白蛋白(IMA);原-脑利钠肽(pro-brain natriuretic peptide);糖原磷酸化酶同工酶BB等。这些中的一个或多个的异常水平(通常为异常高的水平)被视为鉴定需要治疗心脏功能障碍或衰竭的受试者。

[0323] 心力衰竭也可能由于化学疗法的副作用和/或后遗症而发生,例如,作为癌症(诸如乳腺癌)的治疗而接受的化学疗法。给正在接受或已经接受化学疗法的患者施用本文中所述的组合物可以预防在癌症化学疗法期间或之后不希望的对心脏(和其它器官、器官系统、组织和细胞)的损伤。换言之,将如本文中所述的组合物用作化学疗法的有害作用的保护剂。

[0324] 通过施用治疗有效量的本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来治疗被确认具有或疑似具有心脏功能障碍或衰竭的受试者,所述量足以预防心脏功能障碍或衰竭的症状,或改善心脏功能障碍或衰竭的症状,例如,至少部分地使心脏功能恢复至正常或接近正常,和/或预防患者的心脏功能和/或健康的进一步恶化。

[0325] 脑功能障碍和/或衰竭

[0326] 脑功能障碍和/或衰竭(即器质性脑病综合征“OBS”)是描述因精神病学疾病以外的医学疾病造成的精神功能降低的一般术语。原因包括、但不限于:因创伤造成的脑损伤;出血进入脑(脑内出血);出血进入脑周围的空间(蛛网膜下腔出血);造成脑压力的颅骨内血块(硬膜下血肿);脑震荡;各种呼吸病症,诸如体内低氧(缺氧)和体内高二氧化碳水平(高碳酸血症);各种心血管障碍,例如,因多次中风造成的痴呆或多发梗塞性痴呆、心脏感染(心内膜炎、心肌炎)、中风(例如自发性中风)和短暂性脑缺血发作(TIA)或所谓的“小中风”;或由于各种变性障碍诸如阿尔茨海默病、Creutzfeldt-Jacob病、弥散性路易小体疾病、亨廷顿病、多发性硬化、常压脑积水、帕金森病和皮克病;因代谢原因诸如肾、肝或甲状腺疾病和/或维生素(B1、B12或叶酸)缺乏造成的痴呆;以及药物和酒精相关的病症,例如酒精戒断状态、由药物或酒精使用引起的中毒、韦-科二氏综合征(饮酒过量或营养不良的长期效应)和药物(尤其是镇静-安眠药和皮质类固醇)戒断;和突发的(急性的)或长期的(慢性的)感染,例如败血症、脑炎、脑膜炎、朊病毒感染和末期梅毒;以及癌症或癌症治疗的并发症。OBS的症状包括激动、意识错乱;脑功能的长期丧失(痴呆)和脑功能的严重短期丧

失(谵妄),以及对自主神经系统(其控制例如呼吸)的影响。通过检测或测量各种方法,诸如血液试验、脑电图(EEG)、头CT扫描、头MRI和/或腰椎穿刺术[其正常值范围通常如下:压强:70-180mm Hg;脑脊液(CSF)外观:清澈、无色;CSF总蛋白:15-60mg/100mL; γ -球蛋白:总蛋白质的3-12%;CSF葡萄糖:50-80mg/100mL(或超过血糖水平的2/3);CSF细胞计数:0-5个白血细胞(所有单核的),和无红血细胞;以及CSF氯化物:110-125mEq/L),确定OBS的存在的诊断或确认。

[0327] 如果这些试验或分析或标记中的一个或多个是异常的,那么所述受试者通常被视为易于或已经遭受OBS。通过施用治疗有效量的包含至少一种如本文中所述的OCS(例如25HC3S)的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来治疗被确认具有或疑似具有OBS(早期或晚期)的受试者,所述量足以预防OBS的症状,或改善OBS的症状,例如,至少部分地使脑功能恢复至正常或接近正常,和/或预防患者的脑功能和/或健康的进一步恶化。

[0328] 因创伤造成的器官功能障碍和/或衰竭

[0329] 在某些方面,器官功能障碍/衰竭是由于创伤。创伤损伤的例子包括、但不限于:车祸造成的创伤;枪弹伤(在打猎相关活动中意外发生的和蓄意造成的(诸如与犯罪活动或战争有关的那些);钝伤或钝器伤,例如,非穿透性钝力创伤,诸如对身体部位的物理创伤,例如因撞击、损伤或身体攻击等。钝伤的例子包括、但不限于:脑震荡,例如运动员或在事故、跌倒等中涉及的人所遭受的脑震荡,以及因遭遇抛射体(诸如掉落的物体和其它)而遭受的钝伤。

[0330] 易于发生这种钝伤的个体(例如,运动员、老年人)可能受益于本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)的预防性施用,且如果在一名受试者中诊断出钝伤诸如脑震荡,所述受试者将受益于在怀疑或证实损伤之后的尽快施用。

[0331] 因局部缺血造成的病症的预防和/或治疗

[0332] 局部缺血表示向组织或器官的血液供应不足,从而造成细胞代谢和维持组织存活所需的氧和葡萄糖的短缺。缺氧(hypoxia)(也被称作低氧或低氧血症)由局部缺血造成,且表示其中身体或身体的某个区域被剥夺适当氧供应的状况。局部缺血在被称作缺血级联(ischemic cascade)的过程中产生组织损伤。损伤主要是代谢废物的累积、不能维持细胞膜、线粒体损伤和自溶性蛋白水解酶向所述细胞和周围组织中的最终渗漏的结果。随之而来的炎症也损伤细胞和组织。在没有立即干预的情况下,局部缺血可能迅速进展至组织坏死,并最终进展至例如器官功能障碍或衰竭。

[0333] 另外,向缺血组织的血液供给的恢复可以造成被称作再灌注损伤的额外损伤。再灌注损伤可以具有比最初的局部缺血更大的损害。血流的再导入将氧带回至所述组织,从而造成损伤细胞的自由基和活性氧的更大产生。它也将更多钙离子带至所述组织,这可能造成钙超载,并且可以造成可能致命的心脏心律失常,且其可能加速细胞的自我破坏。恢复的血流也可能加剧受损组织的炎症应答,从而造成白血细胞破坏已受损的、但仍存活的细胞。

[0334] 本公开内容提供了用于在有此需要的受试者中预防和/或治疗局部缺血的不利作用或结果(包括局部缺血/再灌注损伤)的方法和组合物。所述方法通常包括施用治疗有效量的本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),所述量足以预防或治疗局部缺血和/或局部缺血/再灌注的症状。所述方法还可以包括鉴定或诊断将经历、或正在经历或已经经历局部缺血和/或局部缺血/再灌注的受试者。局部缺血和/或局部缺血/再灌注可能是由于疾病过程(例如动脉粥样硬化、血块等)、或由于事故(例如动脉或其它血管的切断),或可以是故意的(经计划的),例如在一些心脏或其它外科手术过程中发生以便暂时地停止向身体的界定或局限区域的血流。

[0335] 与本文所述的方法相关的局部缺血的种类包括、但不限于:

[0336] 心肌缺血,例如,当心肌(heart muscle)或心肌膜(myocardium)接受不充足的血流时发生的心肌缺血。这最常见地源自动脉粥样硬化,其为富含胆固醇的斑块在冠状动脉中的长期积累。

[0337] 肠局部缺血:大肠和小肠均可以受缺血性损伤影响。大肠的缺血性损伤可以造成炎症过程,其被称作缺血性结肠炎并且也是外科手术和粘着形成的结果。小肠的局部缺血被称为肠系膜缺血。

[0338] 脑局部缺血是向脑部的血流不足,且可以是急性的(即,迅速的)或慢性的(即,持久的)。急性缺血性中风是一种神经学急症,其如果得到迅速治疗的话可能是可逆的。脑的慢性局部缺血可能造成被称为血管性痴呆的痴呆形式。影响脑的局部缺血的短暂发作被称为短暂性脑缺血发作(TIA),经常错误地被称作“小中风”。

[0339] 肢体局部缺血:向肢体的血流的缺乏造成急性肢体局部缺血。

[0340] 皮肤局部缺血表示向皮肤层的血流的减少,其可能造成皮肤的斑驳或不均匀块状变色,且可能导致发绀或其它病症诸如压疮(例如褥疮溃疡、褥疮等)的形成。

[0341] 可逆局部缺血表示一种造成向特定器官的血流的缺乏的病症,其可以通过使用药物或外科手术而逆转。它最常见地表示向心肌的血流受阻,但是它可以表示阻断身体中的任何器官(包括脑)的阻塞。局部缺血的情况是否可以逆转将取决于根本原因。在动脉中的斑块积累、脆弱的动脉、低血压、血块和异常心律均都可以是可逆局部缺血的原因。

[0342] 心尖局部缺血(Apical ischemia)表示向心脏的顶尖或底尖的血流的缺乏。

[0343] 肠系膜局部缺血表示因不当血液供应而发生的小肠的炎症和损伤。血流减少的原因可以包括体循环的改变(例如低血压)或局部因素诸如血管收缩或血块。

[0344] 各种器官的局部缺血,包括、但不限于肝脏(肝局部缺血)、肾脏、肠等。

[0345] 局部缺血、局部缺血/再灌注也可能在原因上与炎症和器官功能障碍/衰竭有关。例如,大脑(脑)局部缺血通常伴有显著的炎症反应,其开始于局部缺血诱导的细胞因子、粘附分子和其它炎症介质(包括类前列腺素和一氧化氮)的表达。已知的是,目标在于减弱这种炎症的干预会减轻例如在脑局部缺血的末期中发生的脑损伤的进展。另外,肾内(肾脏)衰竭(ARF)的最常见原因是暂时的或延长的肾灌注不足(局部缺血)。

[0346] 可如本文中所述治疗或预防其效应的其它局部缺血类型包括、但不限于:缺血性中风、小血管局部缺血、局部缺血/再灌注损伤等。

[0347] 通常通过鉴定受影响的特定器官或器官系统或组织或细胞中的一种或多种机能障碍症状来进行局部缺血的诊断。因而,症状包括本文关于各个器官的功能障碍/衰竭所列的那些,加上局部缺血本身的记载,诸如通过记录患者的病史(例如原本向器官或组织供应血液的动脉的已知闭塞、阻塞、切断,其成像显示这样的观察结果或与这样的观察结果一致,等)。

[0348] 如果一种或多种合适的试验或分析或标记是异常的,那么所述受试者通常被视为易于或已经遭受局部缺血。通过施用治疗有效量的本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来治疗被确认具有或疑似具有局部缺血(或已知接受未来的经计划的局部缺血,例如,在外科手术期间)的受试者,所述量足以预防局部缺血和/或局部缺血-再灌注损伤的症状,或改善局部缺血和/或局部缺血-再灌注损伤的症状,例如,当重建血流时,至少部分地使器官或组织功能恢复至正常或接近正常,和/或预防患者的器官或组织功能和健康的进一步恶化。

[0349] 不希望的细胞死亡效应的预防和/或治疗

[0350] 主动的受调节的细胞死亡被称作“程序性细胞死亡”或“PCD”,且是由细胞内途径介导的受调节的过程。虽然PCD通常有益于生物体,但是信号传递中的失常或对细胞的巨大压力的存在可能造成不希望的PCD发生。PCD的形式包括细胞凋亡,响应于应激的受控细胞内信号传递的引发,其造成细胞自杀;以及坏死状凋亡,即充当细胞凋亡的备份的一种PCD形式,例如当细胞凋亡信号传递被内源性或外源性因素(诸如病毒或突变)阻断时。

[0351] 与PCD不同,坏死表示失调的被动细胞死亡,其在活组织中造成有害的过早的细胞死亡。坏死通常由在细胞或组织外部的因素造成,诸如感染、毒素、创伤、局部缺血等。不受理论的约束,据信,坏死涉及细胞膜完整性的丧失和细胞死亡的产物向细胞内空间中的不受控制的释放,由此引起周围组织中的炎症应答,其阻止附近的吞噬细胞定位并通过吞噬作用而消除死细胞。虽然坏死组织的外科手术移除可以停止坏死的扩散,但在某些情况下,例如当涉及内部组织或器官时,外科手术干预是不可能的或不实际的。因此,内脏器官的坏死经常导致危险的且经常致命的器官功能障碍和/或衰竭。

[0352] 本公开内容提供了用于预防和/或治疗在有此需要的受试者中的不希望的细胞死亡(尤其是与器官功能障碍和/或器官衰竭相关的不希望的细胞凋亡和坏死)的效应的方法和组合物。细胞死亡可以源自不希望的PCD(例如不希望的或有害的细胞凋亡、自噬或坏死状凋亡)或坏死(其就定义而言是不希望的)和/或这些的组合,或与其相关。所述方法包括施用治疗有效量的本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),所述量足以预防不希望的细胞死亡发生或治疗在受试者中已发生的不希望的细胞死亡的效应。

[0353] 不希望的或有害的细胞死亡经由细胞凋亡而发生在例如局部缺血和阿尔茨海默氏病的后遗症中。不希望的细胞凋亡是极度有害的,从而造成广泛组织损伤。

[0354] 通过本文所述的方法可以预防和/或治疗的坏死的种类包括、但不限于:

[0355] 无菌性坏死是无感染的坏死,经常在创伤性髌骨脱位之后的股骨的头部中。

[0356] 急性肾小管坏死表示具有小管细胞的轻度至重度损伤或坏死的急性肾衰竭,经常

继发于肾毒性、重大外科手术后的局部缺血、创伤(挤压综合征)、严重的血容量不足、脓毒症或烧伤。

[0357] 无血管坏死是向骨头的血流的暂时性或永久性停止的后果。血液的缺乏会造成骨组织死亡,从而造成整个骨的断裂或塌陷。

[0358] 巴耳泽脂肪坏死是具有网膜囊炎和脂肪组织坏死的弥漫性斑块的坏疽性胰腺炎。

[0359] 桥接坏死是桥接肝小叶的相邻中央静脉的汇合性坏死的隔膜的坏死,和亚急性肝坏死特有的肝门三联征。

[0360] 干酪样或“干酪状”坏死为其中组织是柔软的、干燥的和农家奶酪状的坏死,最常见于结核病和梅毒中;不同于湿润坏死,其中死亡组织是潮湿的且柔软的。

[0361] 中心性坏死是影响受影响的骨头、细胞或肝脏小叶的中心部分的坏死。

[0362] 凝固性坏死表示器官或组织的一部分的坏死,且形成纤维状梗塞,细胞的原生质由于蛋白元素的凝固而变得固定和不透明,细胞的轮廓持续长时间。

[0363] 多液性或液化性坏死是其中坏死物质变得柔软且液化的坏死。

[0364] 收缩带坏死表示以高收缩的肌原纤维和收缩带以及由于钙流入干燥细胞而造成的线粒体损伤(导致所述细胞停留在收缩状态)为特征的心脏病变。

[0365] 脂肪坏死是其中脂肪组织中的中性脂肪分解成脂肪酸和甘油的坏死,通常在急性出血性胰腺炎中影响胰腺和胰腺周(peripancreatic)脂肪。

[0366] 坏疽性坏死是其中与细菌作用组合的局部缺血造成腐败开始的坏死。“坏疽”包括干性坏疽、湿性坏疽、气性坏疽、内部坏疽和坏死性筋膜炎。

[0367] 牙龈坏死表示牙龈的细胞和其它结构元件的死亡和变性(例如,坏死性溃疡性牙龈炎)。

[0368] 牙间坏死是破坏乳突组织且产生牙间凹口的进行性疾病。晚期牙间坏死导致牙周附着的丧失。

[0369] 缺血性坏死表示由对其血液供应的干扰(因而剥夺所述组织对代谢营养所必需的物质接近)造成的组织的死亡和分解。

[0370] 黄斑变性:当视网膜的小中心部分(被称作黄斑)退化时,发生黄斑变性(湿性和干性形式)。因为所述疾病随着人年龄而发展,其经常被称作年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[0371] 大块肝坏死表示大块的且通常致命性的肝脏坏死,这是病毒性肝炎(暴发性肝炎)的一种罕见并发症,其也可能源自向肝毒素的暴露或药物超敏反应。

[0372] 磷中毒性坏死是由于向磷的暴露造成的颌骨的坏死。

[0373] 产后垂体坏死表示在产后期间的垂体的坏死,经常与生产期间的休克和过度子宫出血相关,并导致垂体功能减退的变异形式。

[0374] 放射性坏死是由放射线造成的组织的死亡。

[0375] 选择性心肌细胞坏死表示肌原纤维变性。

[0376] 岑克氏肌肉坏死表示横纹肌的透明变性和坏死;也称为岑克氏变性。

[0377] 通过使受影响的细胞与足以预防或治疗所述细胞的死亡和/或阻止细胞死亡信号传递向相邻细胞的传播的量的本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)接触,可以预防或治疗这

样的不希望或病理性的细胞死亡。通过数种已知技术中的任一种鉴定待治疗的候选细胞或含有待治疗的候选细胞的器官,例如通过观察细胞死亡的明显效应(组织分解、液化、气味等)、检测乳酸脱氢酶(LDH)的释放、通过各种扫描(诸如断层摄影术或核磁共振)、通过检测致病性细菌(例如,使用PCR)、使用抗体等。

[0378] 预防和/或治疗与脓毒症相关或由脓毒症造成的症状(炎症反应综合征或SIRS)

[0379] 脓毒症是由触发免疫应答的严重感染造成的可能危及生命的全身炎症。所述感染通常由细菌造成,但是还可以由于在血液、泌尿道、肺、皮肤或其它组织中的真菌、病毒或寄生虫。不幸的是,症状即使在感染被消除之后仍会持续。严重的脓毒症是造成不良器官功能或血流不足的脓毒症,其表现为例如低血压、高血乳酸盐和/或低尿输出。实际上,认为脓毒症落在从感染至多器官功能障碍综合征(MODS)的连续群内。脓毒性休克是由脓毒症造成的低血压,且在施用合理量的静脉内流体之后未改善。

[0380] 迄今,脓毒症通常用静脉内流体和抗生素治疗,经常在重症监护病房中。可以使用多种药物和其它干预,例如也可以使用机械通气、透析和氧饱和。结果依赖于疾病的严重程度,脓毒症的死亡风险高达30%,严重脓毒症高达50%,而脓毒性休克高达80%。本文提供了通过给有此需要的受试者或患者施用治疗有效量的本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来预防或治疗脓毒症的方法。例如,本公开内容包括治疗哺乳动物内毒素血症和败血症,以及由用于治疗内毒素血症和脓毒性休克的儿茶酚胺所诱导的肾和肠系膜血管收缩。术语“内毒素血症”表示微生物内毒素在血流中的存在。患有内毒素血症的受试者通常也具有败血症。本公开内容包括用于治疗败血症/内毒素血症的方法。本公开内容也包括通过施用有效量的本文描述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来治疗由败血症/内毒素血症造成的急性肾衰竭的方法。

[0381] 此外,本公开内容包括用于治疗由败血症/内毒素血症造成的肾血管收缩的方法。更进一步,本公开内容提供了用于减轻儿茶酚胺诱导的肾和肠系膜血管收缩的方法。再进一步,本公开内容包括预防由内毒素和/或血管加压剂的效应造成的对患者的肠和肾脏的损伤的方法。脓毒症与线粒体功能障碍相关,其导致耗氧量减损且可能导致脓毒症诱导的多器官功能衰竭。这对于脓症患者中升高的组织氧张力而言尤其如此,从而提示降低的器官使用氧的能力。因为由线粒体氧化磷酸化造成的ATP产生占总耗氧量的超过90%,线粒体功能障碍可能直接造成器官衰竭,可能是由于一氧化氮,其已知抑制体外线粒体呼吸且在脓毒症中过量产生。因此,在本公开内容的一个具体实施方案中,将本文描述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)用在预防全身性炎症应答综合征(SIRS)、脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者的器官功能障碍和衰竭的方法中。

[0382] 所述方法可以包括鉴定需要这种治疗的合适患者,例如通过检测或测量脓毒症的至少一种症状,例如异常的温度(高于101 F (38.3 C,“发热”)或低于96.8 F (36 C)的体

温)、增加的心率、增加的呼吸频率、可能的或已确认的感染、和可能的意识错乱。具有严重脓毒症的患者表现出下述征象和症状中的至少一种,其指示器官可能正在衰竭:明显减少的尿输出、精神状态的突然改变、血小板计数的减少、呼吸困难、异常的心脏泵送功能和腹痛。脓毒性休克的诊断通常是基于观察严重脓毒症的征象和症状+测量未充分响应简单补液治疗的极低血压。在某些情况下,基于下列状况,受试者可能是用于脓毒症的预防性或治疗性处理的候选者:咳嗽/痰/胸痛;腹痛/腹胀/腹泻;管线感染(line infection);心内膜炎;排尿困难;头痛伴发颈部僵硬;蜂窝织炎/创伤/关节感染;和/或任何感染的阳性微生物学。在其它情况下,基于脓毒症的诊断和选自下列的任何器官功能障碍的至少一种临床怀疑,受试者可能是使用OCS预防性或治疗性处理严重脓毒症的候选者:血压收缩压<90/平均;<65mm HG;乳酸盐>2mmol/L;胆红素>34 μ mol/L;<0.5mL/kg/h的尿输出持续2h;肌酸酐>177 μ mol/L;血小板<100 $\times 10^9$ /L;和SpO₂>90%,除非给出O₂。在某些情况下,如果存在对于治疗无应答的顽固性低血压且单独的静脉内全身性流体施用不足以维持患者血压变成低血压,那么受试者可以是预防性或治疗性处理脓毒性休克的候选者。被诊断出早期脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克(表现出所述征象)的患者是使用本文中所述的组合物治疗的候选者,例如通过施用治疗有效量的所述组合物。所施用的量可能足以预防脓毒症的症状发展或持续,或至少减轻脓毒症的症状的影响。

[0383] 高脂血症

[0384] 在某些方面,通过本文描述的组合物和方法(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)治疗的受试者具有高水平的脂质(即高脂血症)的症状和/或已经诊断出高水平的脂质(即高脂血症)。还根据哪些类型的脂质升高将高脂血症分类,即高胆固醇血症、高甘油三酯血症或在复合高脂血症中的二者。也包括升高水平的脂蛋白(a)。高胆固醇血症通常表示在约200mg/dl或更多的范围内的血清中的胆固醇水平。将高甘油三酯血症表征为例如边界(150-199mg/dL)、或高(200-499mg/dL)或非常高(500mg/dL或更大)。这些病症通过本文描述的组合物来治疗,与其有关的疾病或病症也如此,例如动脉粥样硬化、心脏病、中风、阿尔茨海默氏病、胆石疾病、胆汁阻塞性肝疾病、胰腺炎等。使用本文中公开的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)来降低受试者中的胆固醇和/或脂质水平。“降低胆固醇水平”是指与在施用所述组合物之前受试者中的胆固醇水平相比,患者中的游离血清胆固醇的水平下降至少约10%至30%,且优选地至少约30-50%,和更优选地至少约50-70%,和最优选地至少约70至约100%或更多。可替换地,通过与没有给其施用所述化合物的类似的未经处理的对照群体进行对比,可以确定降低的程度。本领域技术人员熟知这样的确定,例如使用对照、或在施用降低胆固醇和/或脂质的药剂之前和之后测量血液中的胆固醇水平。

[0385] 在某些方面,预防或治疗的疾病或病症是高脂血症或者由高脂血症造成。“高脂血症”是指血液中的任何或所有脂质和/或脂蛋白的异常升高的水平的病症。高脂血症包括原发和继发亚型,其中原发高脂血症经常是由于遗传原因(诸如受体蛋白中的突变),且继发高脂血症源自其它根本原因诸如糖尿病。可能在受试者中升高并通过本文描述的治疗来降

低的脂质和脂质复合物包括、但不限于乳糜微粒、非常低密度脂蛋白、中密度脂蛋白、低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL)。具体地,由于它们对动脉粥样硬化的影响,已知升高的胆固醇(高胆固醇血症)和甘油三酯(高甘油三酯血症)是血管和心血管疾病的风险因素。脂质升高也可能使受试者易感其它病症诸如急性胰腺炎。本公开内容的方法因而也可以用于治疗或预防(例如预防性治疗)是升高的脂质或与升高的脂质有关的病症。这样的病症包括,例如,但不限于:高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂肪肝(肝脂肪变性(hepatic steatosis))、代谢综合征心血管疾病、冠心病、动脉粥样硬化(即动脉硬化性血管疾病或ASVD)和有关的病、急性胰腺炎、多种代谢障碍诸如胰岛素抵抗综合征、糖尿病、多囊卵巢综合征、脂肪肝病、恶病质、肥胖、动脉硬化、中风、胆石、炎性肠病、遗传性代谢障碍诸如脂质贮存障碍等。另外,与高脂血症有关的多种病症包括在授权的美国专利8,003,795 (Liu, 等人) 和8,044,243 (Sharma, 等人) 中描述的那些,它们二者的整个内容特此通过引用整体并入。

[0386] 在某些方面,预防或治疗的疾病和病症包括炎症和/或与其有关的疾病和病症,其特征在于炎症或由炎症造成。这些包括成为许多人疾病的基础的障碍的大组。在某些实施方案中,所述炎症是急性的,源自例如感染、损伤等。在其它实施方案中,所述炎症是慢性的。在某些实施方案中,免疫系统参与炎症障碍,如在变态反应和某些肌病中所见。但是,也可以治疗在炎症过程中具有病原学起源的多种非免疫疾病,包括癌症、动脉粥样硬化和缺血性心脏病,以及下面列出的其它。

[0387] 使用至少一种OCS可以预防或治疗的与异常炎症有关的障碍的例子包括、但不限于:寻常痤疮、哮喘、多种自身免疫疾病、乳糜泻、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、多种超敏反应、炎性肠病、盆腔炎症性疾病、再灌注损伤、类风湿性关节炎、结节病、移植排斥、血管炎和间质性膀胱炎。也包括作为合法地开处方的和非法的药物的使用的结果而发生的炎症障碍,以及由消极认知或其后果触发的炎症,例如由应激、暴力或剥夺造成。

[0388] 在一个方面,预防或治疗的炎症障碍是变态反应(1型超敏反应),即触发炎症的不适当免疫应答的结果。一个常见的例子是花粉热,它由皮肤肥大细胞对变应原的过敏反应造成。严重的炎症应答可能成熟为被称作过敏反应的全身性应答。其它超敏反应(2型和3型)由抗体反应介导,并通过攻击白细胞(其损伤周围组织)而诱导炎症,且也可以如本文中所述进行治疗。

[0389] 在其它方面,预防或治疗炎症性肌病。这样的肌病由不适当地攻击肌肉的组分(导致肌肉炎症的征象)的免疫系统造成。它们可以与其它免疫障碍(诸如系统性硬化症)结合地发生,且包括皮肌炎、多肌炎和包涵体肌炎。

[0390] 在一个方面,使用本公开内容的方法和组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)预防或治疗全身性炎症诸如与肥胖有关的全身性炎症,诸如与代谢综合征和糖尿病(例如2型成年发作的糖尿病)有关的炎症。在这样的炎症中,涉及的过程与组织炎症相同,但是全身性炎症不限于特定组织,而是涉及内皮和其它器官系统。全身性炎症可以是慢性的,且在肥胖中广泛地观察到,其中观察到许多升高的炎症标志物,包括:IL-6(白介素-6)、IL-8(白介素-8)、IL-18(白介素-18)、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)、CRP(C-反应蛋白)、胰岛素、血糖和瘦素。可以如本文中

所述预防或治疗与升高的这些标志物水平有关的病症或疾病。在某些实施方案中,所述炎症可以归类为“低等级慢性炎症”,其中观察到细胞因子(诸如TNF- α 、IL-6和CRP)的全身浓度的2-3倍增加。腰围也与全身性炎症应答显著相关;在该关联中的一个主要因子是由于由肥胖触发的自身免疫应答,其中免疫细胞将脂肪沉积物“误认”为传染性病原体诸如细菌和真菌。全身性炎症也可以由过量进食触发。高饱和脂肪的膳食以及高卡路里的膳食已经与炎性标志物的增加关联,且如果过量进食是慢性的话,所述应答可以变成慢性的。

[0391] 本公开内容的方法的实现通常包括,鉴定遭受与高胆固醇和/或脂质有关的病症或处于发展所述病症的风险中的患者,和通过适当途径以可接受的形式施用本公开内容的组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的。要施用的确切剂量可能随各个患者的年龄、性别、重量和总体健康状况以及所述疾病的精确病原学而变化。但是,一般而言对于在哺乳动物(例如人类)中的施用,在约0.1至约100mg或更多的化合物/千克体重/24小时和优选约0.1至约50mg化合物/千克体重/24小时和更优选约0.1至约10mg化合物/千克体重/24小时的范围内的剂量(以OCS的方式)是有效的。

[0392] 肝障碍

[0393] 肝脏负责维持体内的脂质体内稳态,且本文描述的组合物可以用于预防和治疗肝本身的肝病和损伤(例如NAFLD),以及预防和治疗与过高的循环脂质水平有关的疾病,即预防或治疗高脂血症和有关的障碍诸如动脉粥样硬化。在某些方面,通过本文描述的组合物和方法(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)治疗的受试者具有非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的至少一种症状或已经诊断出非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0394] 在其它方面,通过本文描述的组合物和方法(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)治疗的受试者具有肝障碍的至少一种症状和/或已经诊断出肝障碍,所述肝障碍是诸如肝炎,肝脏炎症,主要由各种病毒引起,但也由一些毒物引起(例如醇);自身免疫性(自身免疫性肝炎)或遗传性疾病;非酒精性脂肪肝病,即疾病谱,与肥胖相关,其特征是肝脏中脂肪丰富,可能导致肝炎,即脂肪性肝炎和/或肝硬化;肝硬化,即由于取代死亡的肝细胞,肝脏纤维性瘢痕组织的形成(肝细胞死亡可由下述引起,例如病毒性肝炎,酒精中毒或其它肝毒性化学物质接触);血色病,即导致体内铁的积累、最终导致肝脏损害的遗传性疾病;肝癌(例如原发性肝细胞癌或胆管癌和转移性癌症,通常来自胃肠道的其它部分);威尔森氏病,即导致身体保留铜的遗传性疾病;原发性硬化性胆管炎,即胆管炎性疾病,可能本质上是自身免疫性疾病;原发性胆汁性肝硬化,即小胆管的自身免疫病;巴-希二氏综合征(肝静脉阻塞);吉尔伯特综合征,即胆红素代谢的遗传性疾病,占人口的约5%;糖原贮积病II型;以及各种儿科肝病,例如包括胆管闭锁, α -1抗胰蛋白酶缺乏,alagille综合征和进行性家族性肝内胆汁淤积等。此外,也可能治疗来自创伤的肝损伤,例如由意外、枪弹伤等引起的损伤。此外,可以预防或治疗

某些药物引起的肝损伤,例如,药物诸如抗心律失常药胺碘酮,各种抗病毒药物(例如核苷类似物),阿司匹林(罕有作为儿童瑞氏综合征的一部分),皮质类固醇,甲氨蝶呤,他莫昔芬,四环素等已知会导致肝损伤。

[0395] 在其它方面,本公开内容涉及用于促进受试者中的肝细胞增殖或肝组织再生的方法,所述方法包括给需要肝细胞增殖和肝组织再生中的至少一种的受试者施用本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的),以便促进所述受试者中的肝细胞增殖或肝组织再生。在某些方面,在受试者中的肝外科手术(例如,肝移植外科手术)之前、过程中或之后执行施用。所述受试者也可以具有肝硬化、肝损伤和肝炎中的至少一种。

[0396] 瘦素缺乏、瘦素抗性和脂质贮积病

[0397] 本公开内容也提供了用于治疗以异常脂质积累(LA)为特征的障碍的组合物和方法。本文中所述的组合物(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)向具有既存的异常的、有害的脂质(例如在肝脏或其它器官或组织中的脂质小球,其中沉积是不适当的)的沉着物的哺乳动物的施用会导致脂质沉着物的减少或消除以及额外的脂质积累的预防。因而,施用会预防异常的脂质沉积和逆转当治疗开始时既存的脂质沉积(积累)。

[0398] 如此治疗的障碍在本文中用短语诸如“脂质积累障碍”、“脂质沉积障碍”等表示,且包括、但不限于:

[0399] I. 由瘦素活性的缺失或减弱引起的障碍,这是由于,例如,

[0400] i) 造成低水平的瘦素产生或无功能或差功能瘦素分子的产生的基因突变,诸如发生在瘦素缺乏(LD)中;或

[0401] ii) 瘦素信号传递中的缺陷,由例如瘦素受体的功能的先天性或获得性异常或缺乏造成,例如由于瘦素受体的基因突变,或由于受体对瘦素结合的敏感性的获得性丧失,诸如其发生在瘦素抗性(LR)中;和

[0402] II. 脂质贮存障碍,其通常是先天性的。

[0403] 本文中使用的术语“减弱的瘦素活性”因而包括如上面i)和ii)中表征的瘦素缺乏(LD)和瘦素抗性(LR)。类似地,本文中使用的术语“瘦素缺乏相关的脂质积累”包括与瘦素缺乏(LD)和瘦素抗性(LR)有关的脂质积累,如上面i)和ii)中表征的。

[0404] 因而,通过本文描述的组合物和方法治疗的受试者可以具有瘦素缺乏和/或瘦素抗性和/或脂质贮积病中的至少一种症状。这些受试者可以具有或不具有:i)造成低水平的瘦素产生或无功能或差功能瘦素分子的产生的基因突变,诸如发生在瘦素缺乏(LD)中(例如在编码瘦素的LEP基因中的突变);或ii)瘦素信号传递中的缺陷,由例如瘦素受体的功能的先天性或获得性异常或缺乏造成,例如由于瘦素受体的基因突变(例如编码瘦素受体的Ob(lep)基因中的突变),或由于受体对瘦素结合的敏感性的获得性丧失,诸如其发生在瘦素抗性(LR)中;或iii)脂质贮存障碍,其可以是先天性的。脂质贮存障碍包括,例如,中性脂质贮积病、戈谢病、Niemann-Pick病、法布里病、法伯病、神经节苷脂贮积病诸如GM1神经节苷脂贮积病和GM2神经节苷脂贮积病(例如泰-萨克斯病和Sandhoff病)、Krabbe疾病、异染

性脑白质营养不良 (MLD, 包括婴儿晚期、青少年和成年MLD) 和酸性脂酶缺乏障碍诸如 Wolman氏疾病和胆固醇酯贮积病。

[0405] 所述方法包括施用治疗上有效地预防或治疗所述疾病或病症的量的本文中所述的组合物, 例如, 包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物, 如本文中所述的, 例如, 如在本文描述的单独编号的方面中所述的。

[0406] 皮肤炎症

[0407] 在其它方面, 用本文描述的组合物和方法治疗的受试者已经诊断出“炎性皮肤病”或“炎性皮肤病”和/或罹患一种或多种皮肤损害。炎性皮肤病的典型特征是, 例如, 变红、发痒、干燥、粗糙、片状、发炎和刺激的皮肤, 并且皮肤也可能表现出水疱, 鳞屑斑 (scaly plaque) 等。在某些方面, 所述炎性皮肤病是急性的, 即使未经治疗, 通常在数天或数周内消退, 本公开内容的组合物和方法在疾病消退期间改善症状 (例如减轻瘙痒, 发红等) 和/或加速症状的消失。或者, 在某些方面, 皮肤炎性疾病/障碍是慢性的, 例如在没有治疗下, 或者甚至在常规治疗中, 症状持续数周、数月或数年, 或甚至无限期。在某些方面, 本公开内容的组合物和方法会改善 (提供缓解) 慢性皮肤炎症的症状, 同时疾病持续存在 (例如减轻皮肤的瘙痒、发红、开裂和剥落等) 和/或也部分地或完全地治愈 (导致完全或几乎完全消失) 否则会出现的症状。

[0408] “炎性皮肤病”意图包括由暴露于特定的、已知的或可识别的病原体引起的疾病和病症以及其原因不太明确的疾病/病症, 例如它们归因于免疫障碍或机能障碍 (例如自身免疫反应)、压力、未经确认的变态反应、遗传素质等和/或归因于超过一种因素。

[0409] 本文中使用的“皮肤损害”最通常表示与其周围的皮肤相比具有异常生长或外观的皮肤区域。例如, 所述皮肤的区域可以是表现出外皮层 (至少是表皮和可能是真皮和/或暴露下面的组织的皮下组织 (下皮)) 的一个或多个的裂口的区域。皮肤损害包括, 例如, 皮肤溃疡, 即通过坏死性炎症组织的腐肉形成而产生的皮肤表面的局部缺陷、破裂或凹陷。例如, 溃疡本质上可能是神经营养性或缺血性的, 包括褥疮溃疡、糖尿病性溃疡 (其经常是足部溃疡) 等。还包括静脉和动脉溃疡 (通常为腿或脚的) 的治疗。皮肤损害还包括由故意或意外裂口引起的那些, 例如割伤、划痕、切口等, 伴有或不伴有炎症或感染。皮肤损害也可称为疮, 开放性疮等。皮肤损害的根本原因可能是炎症、感染 (例如病毒或细菌感染)、神经病变、缺血、坏死 (例如如在糖尿病性溃疡中发生的), 或这些中的一种或多种的组合。此外, 许多皮肤疾病由炎症和一种或多种皮肤损害引起和/或表征, 并且所有这样的皮肤疾病和/或损害或其症状可通过本文公开的组合物和方法治疗。

[0410] 为了避免疑惑, 皮肤损害包括皮肤坏死。因此, 本文所述的方法和技术适用于治疗或预防性治疗皮肤坏死。

[0411] 炎性皮肤病/障碍 (特别是慢性炎症性皮肤病), 包括, 但不限于, 例如: 特应性皮炎、所有类型的银屑病、痤疮、鱼鳞病、接触性皮炎, 湿疹、光照性皮肤病、干性皮肤病、单纯疱疹、蛇串疮 (带状疱疹)、晒伤 (例如严重晒伤) 等。除非另外指出, 否则本文中对银屑病的提及表示所有类型的银屑病。

[0412] 在某些方面, 所治疗的疾病/病症是银屑病, 包括所有类型的银屑病诸如斑块弯曲的、滴状的 (guttate)、脓疱的、指甲、光敏的和红皮病的银屑病。银屑病一般被认为是免疫

疾病,并且可能由下述因素引发或与其相关:例如感染(例如脓毒性咽喉炎或鹅口疮)、压力、皮肤损伤(割伤、擦伤、虫咬、严重晒伤)、某些药物(包括锂、抗疟药、奎尼丁、吡喹酮)等,且并可能是与下述的共病:其它免疫病症诸如克罗恩氏病、2型糖尿病、心血管疾病,高血压、高胆固醇、抑郁症、溃疡性结肠炎等。由于这些原因中的任一种,或任何其它原因或不明原因导致的银屑病可通过本文所述的制剂和方法治疗。

[0413] 在某些方面,治疗的疾病/病症是湿疹。湿疹是用于描述引起发痒、发炎的皮疹的多种病症的一般术语,并且表示主要牵涉表皮的任何表浅的炎症过程,早期显著(marked)发红、瘙痒、微小丘疹和小泡、漏液(weeping)、渗出和结痂标记,且随后显著鳞屑(scaling)、苔藓样变和经常色素沉着。不同类型的湿疹是已知的,包括干性湿疹、疱疹性湿疹、钱币状湿疹、神经皮炎、干燥湿疹红斑(皮肤的干燥鳞屑、细裂和瘙痒,主要发生在冬季,此时加热的室内的低湿度导致水从角质层中过度缺失)和特应性皮炎。

[0414] 特应性皮炎(湿疹的一种形式)是以长期发炎的皮肤和有时无法忍受的瘙痒为特征的非接触传染的障碍。特应性皮炎表示宽范围的经常与应激有关的疾病和涉及呼吸系统的变应性障碍,如哮喘和花粉热。虽然特应性皮炎可以出现在任何年龄,但在儿童和年轻人中最常见,例如婴儿湿疹。以皮肤渗出并变得结痂为特征的婴儿湿疹最常发生在面部和头皮上。在一个方面,特应性皮炎是接触性过敏性皮炎,例如通过暴露于引起变态反应的药剂引起。特应性皮炎的常见触发因素包括,例如,肥皂和家用清洁剂(例如通用清洁剂、洗碗剂、洗衣液、窗户清洁剂、家具上光剂、排水清洁剂、厕所消毒剂等);服装(如粗糙的面料,如羊毛);热;与乳胶接触;化妆品和化妆品成分(例如抗坏血酸,对羟基苯甲酸酯防腐剂和 α 羟基酸例如乙醇酸、苹果酸和乳酸);来自植物(例如毒常春藤、毒栎和毒漆树)的油;与食品(特别是酸性食品或香料调味品)接触;镍,服装首饰、表带、拉链等的常见组分;防晒剂及其成分,例如基于对氨基苯甲酸(PABA)的化学品;等。

[0415] 本说明书的方法包括施用治疗上有效地预防或治疗所述疾病或病症的量的本文中所述的组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的。

[0416] 两种或更多种疾病/病症的预防/治疗

[0417] 在某些方面,通过本文描述的组合物和方法治疗的受试者接受两种或更多种单独组合物的治疗,其中每种包含至少一种OCS,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的,且其中每种为不同的疾病或病症开处方或使用。例如,摄入OCS的口服剂型(例如如在美国专利号8,399,441中所述)或本文中所述的组合物以治疗高胆固醇的受试者也可以用本文中所述的不同组合物的静脉内制剂或甚至用第三组合物(诸如用于治疗例如接触性皮炎的局部制剂)治疗不同的障碍,例如由APAP剂量过量引起的急性肝衰竭。不同的组合物可能具有不同的性能,例如形式可以不同(例如片剂相对于液体相对于乳膏剂),模式或递送可以不同(例如口服相对于静脉内相对于外用),并且所述组合物中的OCS的浓度和其它组分可以不同以适合特定疾病或病症。推荐的定量施用方案 and 治疗的持续时间也可以不同,但是可以重叠,例如可以用外用乳膏剂治疗患者的皮炎,同时针对高胆固醇摄入口服制剂(例如胶囊),和/或同时治疗由APAP剂量

过量引起的ALF。高胆固醇的治疗可能包括每天一片剂的方案持续许多年,所述片剂含有相对低的剂量的OCS;皮炎的治疗可能涉及每天2次应用乳膏剂直到症状消失;并且由APAP剂量过量引起的急性肝衰竭的治疗可能包括在一个或两个推注中施用大体积的本文中所述的组合物,其含有非常高的OCS浓度,和较低的量(例如5%或更少)。

[0418] 所述组合物的施用的描述

[0419] 所述方法的实现通常包括:鉴定遭受本文描述的疾病或病症或者处于发展本文描述的疾病或病症的风险中的患者,和通过适当的途径施用本文中所述的组合物,例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的。要施用的确切剂量可能随各个患者的年龄、性别、重量和总体健康状况而变化,或者随所述患者正在接受的其它治疗以及正在治疗的疾病或病症的程度或进展和所述疾病的精确病原学而变化。但是,一般而言对于在哺乳动物(例如人类)中的施用,施用足够的组合物以达到在约0.001至约100mg或更多/千克体重/24小时的范围内的OCS剂量,且优选地约0.01至约50mg化合物/千克体重/24小时和更优选地约0.1至约10mg化合物/千克体重/24小时是有效的。每日剂量(以OCS的方式)通常在约0.1毫克至约5000毫克/人/天的范围内。在某些方面,所述剂量是约10毫克至约2000毫克/人/天,或约100毫克至约1000毫克/人/天。所述剂量将随施用途、生物利用度和施用的特定制剂以及根据正在预防或治疗的疾病的性质而变化。

[0420] 施用可以是口服的或胃肠外的,包括静脉内地、肌肉内地、皮下地、真皮内注射、腹膜内注射等,或通过其它途径(例如透皮、舌下、直肠和含服递送,气雾剂吸入,阴道内地,鼻内地,局部地,作为滴眼剂,经由喷雾剂,通过离子透入法,通过光声引导的药物递送,显微操作针递送,等。施用途通常取决于以下因素:治疗的病症的性质,和例如所述治疗是否是预防性的或意图实现存在的疾病的治愈。例如,为了在器官功能障碍已经发生之前实现预防效果,口服给药可能是足够的,特别考虑到口服地施用的OCS的优良生物利用度。此外,通过任何方式实现的所述化合物的施用可以作为单一治疗模式实现,或与其它疗法和治疗方式(例如外科手术、其它药物(例如止痛药等)、营养辅助品、饮食方案、锻炼等)结合实现。在某些方面,所述产品涉及随时可用的产品溶液,其可以通过静脉内推注、静脉内输注(在药理学上适当的稀释剂稀释后)、肌肉内、皮下或口服途径来施用。

[0421] 给其施用所述组合物的受试者通常是哺乳动物,经常是人,但情况并非总是如此。还涵盖该技术的兽医应用,例如用于伴侣宠物(猫,狗等),或用于家畜和耕作动物,用于马,乃至用于具有特殊价值或在兽医护理下的“野生”动物,例如在保护区或动物园中的动物,正在康复的受伤动物等。

[0422] 在某些方面,所述组合物与其它治疗方式结合施用,所述其它治疗方式是诸如各种疼痛缓解药、抗关节炎药、各种化疗剂、抗生素药剂、各种静脉内流体(例如盐水、葡萄糖等)等,取决于受试者所患的疾病。“与……结合”表示一种或多种额外药剂的单独制剂的施用,并且也表示在本公开内容的组合物中包括一种或多种额外药剂。例如,通过包含在本文中所述的组合物中,可以施用阿司匹林、布洛芬和对乙酰氨基酚(当长期施用时,或当某些虚弱的人群(例如非常年轻的人、老年人等)施用时,或当摄入剂量过量时,等,它们都具有潜在的严重的破坏器官的副作用)。因此,涵盖包含至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤

纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种和一种或多种这样的药剂的剂型。

[0423] 本公开内容的化合物(即,组合物)(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)的施用可以是间歇性的,或以逐渐或连续、恒定或受控制的速率施用。此外,施用所述药物制剂的每日时间和每日次数可以变化,且由熟练的从业人员(诸如医师)最佳地决定。例如,为了治疗APAP剂量过量,可以在剂量过量(例如,造成器官损伤的药剂的剂量过量)的1周内诸如1天内、12小时内、4小时内、1小时内、或10分钟内施用所述化合物。所述化合物可以在外科手术之前每日施用至少一次(例如,每日两次)持续至少1个月或至少1周,或在外科手术之前至少1天或甚至在外外科手术期间,例如,与器官衰竭相关或有关联或可能造成器官衰竭的外科手术(例如涉及故意的局部缺血/再灌注的外科手术)。所述化合物也可以在外科手术之后在至少每日基础上(例如,每日两次)施用至少1天、至少1周、或至少1个月。例如,所述外科手术可以是心脏外科手术(例如,冠状动脉旁路移植术(CABG))、心血管外科手术、心脏-肺脏移植、肺外科手术(例如,肺栓塞外科手术)、深静脉血栓形成(DVT)外科手术、脑外科手术、肝外科手术、胆管外科手术、肾脏外科手术(例如,肾结石外科手术)、胃肠外科手术(例如,肠、肠阻塞、憩室炎或肠扭转外科手术)或动脉瘤外科手术。在某些情况下,诸如当待治疗的一个或多个器官包括肝脏时,所述施用可以发生不超过14天,诸如不超过10天、不超过8天、不超过5天、或不超过1天。

[0424] 可以将本公开内容的组合物(制剂)(例如,包括至少一种OCS和聚亚烷基二醇、羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐以及聚氧乙烯甘油酯中的至少一种的组合物,如本文中所述的,例如,如在本文描述的单独编号的方面中所述的)配制成用于通过许多合适的方式中的任一种施用,所述方式是本领域技术人员已知的,包括、但不限于口服、通过注射、直肠地、通过吸入、阴道内地、鼻内地、外用地、作为滴眼剂、经由喷雾等。在某些方面,施用模式是口服、通过注射或静脉内地。通常,当预防性地使用时,例如以预防器官损伤(例如由坏死和/或细胞凋亡造成),口服施用是特别有效的,所述器官损伤否则会发生在急性地或长时间地(例如数周、数月或数年)施用损伤器官的药剂和/或暴露于毒性剂(诸如辐射)的患者中。当损伤已经发生时,尤其是当疾病症状已经明显时,施用途径通常是胃肠外或静脉内施用以加速所述组合物中的活性剂的递送。

[0425] 在某些情况下,施用方法包括注射混悬剂,所述混悬剂包含悬浮于媒介物中的颗粒,所述颗粒包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS),所述媒介物包含亲水聚合物。

[0426] 在某些情况下,制备混悬剂的方法包括将包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒与含有至少一种聚亚烷基二醇的媒介物混合以形成混悬剂。在其它情况下,制备混悬剂的方法包括将包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒与含有至少一种羧甲基纤维素或其药学上可接受的盐的媒介物混合以形成混悬剂。在其它情况下,制备混悬剂的方法包括将包含一种或多种氧化胆固醇硫酸酯(OCS)的颗粒与包含至少一种聚氧乙烯甘油酯的媒介物混合以形成混悬剂。

[0427] 在某些方面,所述混合包括手工摇振。在某些方面,所述混合包括声处理。在其它方面,所述混合包括在平床振荡器中摇振。

[0428] 在某些方面,所述制备方法包括将所述混悬剂均质化。

[0429] 在某些情况下,所述制备方法包括喷射研磨一种或多种氧化胆固醇硫酸酯以形成所述颗粒。

[0430] 在某些方面,所述制备方法包括筛选一种或多种氧化胆固醇硫酸酯以选择用于混合的颗粒。

[0431] 在某些方面,所述制备方法包括在所述混合之前将所述颗粒灭菌。在某些情况下,所述制备方法包括在所述混合之前将所述颗粒高压灭菌。在某些情况下,所述制备方法包括在所述混合之前将所述颗粒 γ 照射。

[0432] 本公开内容将通过下述实施例来进一步例证。这些实施例是非限制性的且不会限制本公开内容的范围。除非另外说明,否则在实施例中呈现的所有百分比、份数等是按重量计。

实施例

[0433] 实施例1(颗粒制备)

[0434] 背景

[0435] 使两批25HC3S钠盐(批号A和批号B)首先穿过20目或35目不锈钢筛子用于粒度分析。通过喷射研磨进一步减小粒度,并再次分析。使用Malvern Mastersizer 2000确定所有粒度分析。

[0436] 设备

[0437] 将Fluid Energy Model 00 Jet-0-Mizer用于所有喷射研磨。将配备Hydro 2000S分散格(dispersion cell)的Malvern Mastersizer 2000用于粒度分析。

[0438] 方法

[0439] (a) 25HC3S的粒度减小条件

[0440]	25HC3S 的批号	批 (batch) 大小 (g)	粒度减小方法	进料速率 (g/min)
	A	0.2569	用不锈钢刮勺手工地压过 35 目筛	NA
		3.0504	用不锈钢刮勺手工地压过 20 目筛	NA
		5.999	穿过 20 目筛, 随后喷射研磨-第 1 次穿过	未控制 (Not controlled)
			穿过 20 目筛, 随后喷射研磨-第 2 次穿过	
			穿过 20 目筛, 随后喷射研磨-第 3 次穿过	
	B	NA	穿过 20 目筛	NA
		4.396	穿过 20 目筛, 喷射研磨, 第 1 次穿过(第 1 个样品)	未控制
			穿过 20 目筛, 喷射研磨, 第 2 次穿过	
			穿过 20 目筛, 喷射研磨, 第 3 次穿过	
		6.000	穿过 20 目筛, 喷射研磨, 第 1 次穿过(第 2 个样品)	1

[0441] (b) 用于粒度分析的样品制备:

[0442] 将大约60mg API称量进4mL螺旋帽小瓶中并将1mL水(USP)加入所述小瓶。将样品手工地摇振15x2次以形成均匀混悬剂。将大约0.21-0.35mL混悬剂或糊(批号B在一个样品分析以后形成糊)加入分散格进行分析,得到的模糊在5-15%的范围内。分析来自每个单独样品制备的双份样品。

[0443] (c)粒度分析参数:

[0444] 假定颗粒折射指数为1.53(不用折光计测量)和颗粒吸收指数为0.01。

[0445] 分散剂(水,USP,用25HC3S预饱和)折射指数为1.33。

[0446] 泵条件:将混悬剂加入Hydro 2000S分散格以后,将样品在3000rpm泵送并在100%声处理2min,随后在粒度测量之前仅泵送3min。在测量过程中,泵速率为3000rpm,没有声处理。

[0447] 测量积分时间为20,000ms;每个样品的测量次数为5,在两次测量之间有20秒延迟。

[0448] 分析模型:一般目的

[0449] 结果和讨论

[0450] 25HC3S(批号A和批号B)的粒度总结在表A中。如在表A中所示,对于在喷射研磨-第1次穿过(5.180 μ m)和喷射研磨-第3次穿过(2.755 μ m)之间的25HC3S批号A,d(0.9)没有显著差异,所述d(0.9)是90%的样品低于该尺寸的颗粒度。对于25HC3S批号B,在喷射研磨-第1次穿过(22.07 μ m)和喷射研磨-第3次穿过(16.17 μ m)之间也不存在d(0.9)的显著差异。在1g/min的进料速率下D(0.9)是9.09 μ m,与此相比,批号B,喷射研磨-第1次穿过在未控制进料速率下为16.17 μ m。

[0451] 表A.用配备Hydro 2000S分散格的Malvern Mastersizer 2000对25HC3S(批号A和批号B)的粒度分析^{1,2}的总结表

在分析之前的粒度减小	批号 A			批号 B		
	d (0.1) ³	d (0.5) ³	d (0.9) ³	d (0.1) ³	d (0.5) ³	d (0.9) ³
	(μ m)			(μ m)		
用不锈钢刮勺压过 35 目筛子	2.536	7.147	22.195	没有可得到的 35 目材料		
[0452] 用不锈钢刮勺压过 20 目筛子	2.268	6.324	18.712	4.132	15.439	43.740
	2.474	6.905	20.290	4.947	21.437	68.250
用不锈钢刮勺压过 20 目筛子, 然后喷射研磨第 1 次穿过	0.705	2.091	5.180	2.148	6.858	29.028
				1.822	5.126	22.070 (第 1 次研磨样品)
用不锈钢刮勺压过 20 目筛子, 然后喷射研	0.384	1.214	4.026	1.431	4.192	15.878
	0.496	1.320	4.035	1.109	3.920	13.196 ⁴

[0453]	磨第 2 次穿过					
	用不锈钢刮勺压过 20 目筛子, 然后喷射研磨第 3 次穿过	0.137	0.664	2.896	0.976	4.251
	用不锈钢刮勺压过 20 目筛子, 然后喷射研磨第 1 次穿过	0.120	0.580	2.755	0.651	2.329
						16.170
						47.759 ⁴ (气泡可能造成高值)
						9.090 (第 2 次研磨样品)

[0454] ¹样品制备: 将H₂O (1mL) 加入含有~60mg 25HC3S的4mL小瓶。将混悬剂在分析之前手工地摇振15x2次

[0455] ²样品大小: 0.21-0.35mL 25HC3S, 在H₂O中的样品浓度~60mg/mL

[0456] 分散剂是具有折射指数 (RI) = 1.33的水。颗粒是具有折射指数 (RI) = 1.53的25HC3S, 颗粒吸收指数设定在0.01。

[0457] 样品分析: 在3000rpm泵送并在100%声处理2min, 然后在测量之前没有声处理在3000rpm泵送2min。在测量过程中, 使用没有声处理的仅3000rpm泵送。分析模型: 一般目的。

[0458] ³5次连续测量的平均值, 每次测量20秒。

[0459] ⁴样品形成稠糊。

[0460] 实施例2A(混悬剂制备)

[0461] 简介

[0462] 本实施例包括在25HC3S钠盐混悬剂制剂(suspension formulation)的开发中的共19个研究。25HC3S显示出在不同水溶液和FDA批准的有机溶剂或油中的低溶解度。因此, 选择混悬剂制剂作为25HC3S的剂型, 例如, 用于皮下注射。

[0463] 使用了两批25HC3S钠盐(批号A和批号B)。将批号B穿过20目筛去块。将药用物质直接使用或进一步喷射研磨, 然后制备用于研究的混悬剂。将第三批25HC3S钠盐(批号C)首先喷射研磨, 并然后直接使用或在研究之前进一步穿过20目筛。筛选了超过10种媒介物。评价了四种混合方法: 手工摇振(混合方法1), 手工摇振后声处理(混合方法2) 和用声波探头匀浆化(混合方法3) 以及和平床振荡器中水平地机械摇振(混合方法4)。研究编号1-13组合了媒介物筛选、混合方法和注射性评价。评价了药物浓度对注射性的影响(研究编号10和11)。

[0464] 最初选择在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的在3% PEG 3350+0.3% Tween 80和0.7% NaCl+0.15% L-甲硫氨酸(含L-甲硫氨酸的媒介物PEG 3350)中的25HC3S作为基于研究编号1-11的优选混悬剂制剂。在室温贮存几个月以后, 优选混悬剂制剂产生硫样气味, 其可能是由于L-甲硫氨酸的降解。L-甲硫氨酸最初作为抗氧化剂加入。用过氧化氢对25HC3S混悬剂制剂的压力(stress)研究表明, 对于25HC3S而言, 氧化降解没有发生。因此, 从优选混悬剂制剂除去L-甲硫氨酸。将在媒介物PEG 3350(不含L-甲硫氨酸)中的25HC3S用于进一步注射性研究(研究编号12和13)。

[0465] 通过HPLC分析, 对于10-25mg/mL的25HC3S优选混悬剂制剂(含有L-甲硫氨酸), 研究编号14-16评价了均匀性, 且研究编号17评价了稳定性。HPLC技术涉及反相HPLC, 其用于测量溶解度样品中的25HC3S的浓度。

[0466] 通过使NaCl从0.7%增加至0.75%(研究编号18), 进一步改进25mg/mL的25HC3S优

选混悬剂制剂(不含L-甲硫氨酸)以满足等渗条件(大约300mmole/kg的重量摩尔渗透压浓度)。

[0467] 改进的混悬剂制剂的最终组合物是在10mM磷酸盐水性缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl中的25mg/mL的25HC3S。用喷射研磨药物通过混合方法4(在平床振荡器中在200rpm摇振45分钟)制备混悬剂。最终的改进制剂的重量摩尔渗透压浓度是321mmole/kg(研究编号18)。均匀性范围为89.3-105.9%标记强度(label strength)(研究编号19)。将该混悬剂制剂用于在下面记录的实施例3的小鼠上的大鼠Imquimod诱导的银屑病样炎症研究。

[0468] 实验

[0469] (A)材料:

[0470] 活性药物成分(25HC3S):将批号A使用不锈钢刮勺穿过20目筛去块,具有或没有随后喷射研磨。将批号B穿过20目筛去块并喷射研磨。将批号C喷射研磨,有或没有随后穿过20目筛。

[0471] 无活性成分:

[0472] 用于混悬媒介物的无活性成分

[0473]	名称/等级	功能	供应商或制造商
	PEG 3350/NF	溶解度增强剂或润湿剂	Spectrum
	Plasdone C17	溶解度增强剂或润湿剂	Ashland
	Tween 80 (聚山梨酯80)/NF	表面活性剂	Spectrum
	L-甲硫氨酸/USP	抗氧化剂	Sigma Aldrich JT baker

[0474]	甘露醇/USP	重量摩尔渗透压浓度调节	Spectrum VG0692
	羧甲基纤维素钠(NaCMC)	粘度增强剂 增稠剂	Spectrum
	磷酸二氢钠一水合物/USP	用于 pH 调节的缓冲剂	Spectrum
	无水磷酸氢二钠/USP	用于 pH 调节的缓冲剂	JT Baker
	氯化钠(NaCl)/ACS	重量摩尔渗透压浓度调节	BDH
	水(H ₂ O)/USP	溶剂	Durect
	芝麻油,NF	溶剂	Spectrum
	丙二醇(PG)/USP	溶剂	Sigma Aldrich
	苯甲酸苄酯(BB)/USP	溶剂	Spectrum
	苯甲醇(BA)/NF	溶剂	Spectrum

[0475] (B)设备和供应品(supplies)

[0476] 设备:

[0477] 喷射研磨机:Fluid Energy Model 00喷射研磨机

[0478] 超声破碎器:Branson,Model 8510

[0479] 均质机:连接至5x95 mm平探头的PowerGen 1000

[0480] 平床振荡器:IKA Digital振荡器,Model HS501

[0481] 蒸气压渗透压力计:**Vapor®**蒸气压渗透压力计,Model 5520(Wescor, Inc.)

[0482] HPLC系统:Agilent 1100 HPLC系统

[0483] 供应品

[0484] 注射器:1mL BD注射器(路厄锁尖部(luer lok tip)),参考编号:309628

[0485] 用于注射性研究的针头:在下面列出

供应商	针头的号和长度
Terumo	UTW*,20G1"
	UTW,21G1"
	UTW,22G1"
	UTW,25G5/8"
BD	连接至 27G1/2"针头的 Tuberculin 注射器
	21G1"
	22G1"
	20G1.5"
	21G1.5"
Excel	23G1"

[0487] *UTW=超薄壁

[0488] (C)混悬剂制剂制备

[0489] 用于注射性研究的初步混悬剂制剂制备(研究编号1-11)

[0490] 将大约10-100mg每种25HC3S称量进2mL小瓶中。向每个小瓶加入1mL媒介物。使用共3种混合方法制备混悬剂。混合方法1:将每个小瓶手工地摇振15-45次。在室温(RT)储存1分钟以后,对混悬剂目检沉降。将混悬剂在没有声处理下手工地重新摇振15次用于注射性研究。混合方法2:将每个小瓶手工地摇振30次,随后声处理3或6分钟用于注射性研究。混合方法3:对于注射性研究编号7、10和11,将每个小瓶用连接至5x95 mm平探头的PowerGen1000匀浆器(在4的速度设置)进行匀浆化30或60秒。进行了共11个研究。

[0491] 用于注射性研究的优选混悬剂制剂制备(在不含L-甲硫氨酸的媒介物PEG 3350中的25mg/mL的25HC3S)(研究编号12-13)

[0492] 将大约125mg(研究编号12)或75mg(研究编号13)每种25HC3S(批号C,有或没有穿过20目筛下喷射研磨)称量进10mL小瓶中。向每个小瓶中加入5mL或3mL媒介物至25mg/mL的最终25HC3S浓度。将所述小瓶水平地放在平床振荡器中,在100rpm(研究编号12)和200rpm(研究编号13)摇振至多45分钟(混合方法4)。

[0493] 用于均匀性研究(研究编号14和15)和稳定性研究(研究编号17)的优选混悬剂制剂制备(在含有L-甲硫氨酸的媒介物PEG 3350中)

[0494] 将80mg 25HC3S(批号B,穿过20目筛并喷射研磨,第3次穿过)称量进10mL小瓶中。向所述小瓶加入8mL媒介物PEG 3350(含有0.15%L-甲硫氨酸和0.9%NaCl)。通过手工地摇振30次来混合混悬剂,随后用Branson Model 8510超声破碎器声处理30分钟(混合方法2)。将10mg/mL的混悬剂手工地反转10次,然后将各1mL分配进10mL容量瓶中用MeOH稀释进行HPLC。对于HPLC均匀性分析(研究编号14)和稳定性研究(研究编号17),使用连接至20G1"或25G5/8"Terumo UTW针头的1mL BD注射器分配共9个样品。

[0495] 将50和80mg 25HC3S分别称量进2和10mL小瓶中。向所述小瓶加入2mL和8mL含有L-甲硫氨酸的媒介物PEG 3350。通过手工地摇振30次来混合混悬剂,随后用Branson Model 8510超声破碎器声处理30分钟(混合方法2)。将所述小瓶反转10次,然后将0.2或0.9mL分配进容量瓶中用甲醇稀释进行HPLC分析(分别共8和7个样品,用于HPLC分析效能和稳定性(研究编号15))。

[0496] 用于均匀性研究的优选混悬剂制剂制备 (在不含L-甲硫氨酸的媒介物PEG 3350中) (研究编号16)

[0497] 将大约125mg每种25HC3S(批号C,喷射研磨和穿过20目筛)称量进10mL小瓶中。向小瓶中加入5mL不含L-甲硫氨酸的媒介物PEG 3350。将所述小瓶水平地放在平床振荡器中,在100rpm摇振多达45分钟(混合方法4)。有一些小的湿块粘附至玻璃小瓶的壁和底。使用连接至25G5/8"Teruma UTW针头的1mL BD注射器抽取混悬剂制剂,以在不同时间点各一式两份地将100μL或300μL抽取和分配进HPLC小瓶并用MeOH稀释至1/5用于HPLC均匀性分析。

[0498] 用于等渗性的优选制剂改进(研究编号18-1)

[0499] 制备含有0.71%、0.77%和0.80%NaCl的媒介物PEG 3350(在10mM磷酸盐pH 7.4中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80),并用蒸气压渗透压力计测量重量摩尔渗透压浓度。

[0500] 用于重量摩尔渗透压浓度和均匀性研究(研究编号18-2、19)的在媒介物PEG 3350(在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl)中的最终的改进的混悬剂制剂

[0501] 将87mg 25HC3S(批号C,喷射研磨并然后穿过20目筛)称量进5-mL小瓶中。向所述小瓶加入3mL媒介物PEG 3350(不含L-甲硫氨酸和含有0.75%NaCl)。通过在平床振荡器中在200rpm摇振45分钟(混合方法4),混合所述混悬剂。测量25mg/mL的25HC3S混悬剂的重量摩尔渗透压浓度(研究编号18-2)。将另外大约地和准确地90mg每种25HC3S(批号D和批号B,微粉化,1次穿过)称量进3个单独的含有3mL媒介物PEG 3350的10mL小瓶中。将小瓶在200rpm的平床振荡器中放置45分钟(混合方法4)。将0.4mL每种混悬剂使用1-mL正替换吸管转移进2mL容量瓶并用MeOH稀释至用于HPLC分析的体积(共3个小瓶,每个具有一式两份分析)。除了使用与27G1/2"针头连接的1mL BD注射器以外,从相同的3个小瓶同样地制备第二组样品。确定均匀性(研究编号19)。

[0502] 结果和讨论

[0503] (A)注射性研究

[0504] 对于在不同媒介物中的分散容易度和注射性,进行了共13个研究。评价了有或没有喷射研磨的25HC3S的影响和混合方法以及药物浓度对注射性的影响。试验结果总结在关于研究编号1至编号13的下表(表1-13)中。

[0505] 研究编号1(表1)

[0506] 这是水性和非水性混悬剂媒介物(共8种媒介物)的初步筛选,其中使用25HC3S(批号A),穿过20目筛去块,有或没有喷射研磨。通过在30mg/mL手工摇振(混合方法1),混合所有混悬剂。发现25HC3S适当地分散在含有0.05%Tween 80的3%PEG 3350中(在H₂O中),使用与1-mL BD注射器连接的20G1"Terumo UTW针头具有良好注射性。但是,当使用21G1"BD针头时,一些块粘附至针头尖部。25HC3S没有同样良好地(as well)分散在含有0.05%Tween 80的0.5%或0.25%NaCMC(在H₂O中或在芝麻油中)中。以进行的媒介物中的分散容易度和注射性具有下述次序:在H₂O中的含有0.05%Tween 80的3%PEG 3350>在H₂O中的含有0.05%Tween 80的0.25-0.5%NaCMC>在H₂O中的0.9%NaCl=PG/H₂O=50/50>芝麻油=含有0.05%Tween 80的芝麻油=BA/BB(10/90)。

[0507] 使25HC3S(批号A)穿过20目筛并进一步喷射研磨(第3次穿过)。与细颗粒一起观察到一些大附聚物。还将大附聚物和细颗粒分别悬浮于在H₂O中的含有0.05%Tween 80的3%

PEG 3350中。发现大附聚物没有良好地分散(观察到一块)。细颗粒(在喷射研磨以后,第3次穿过)良好地分散,没有观察到块,且用22G1"Terumo,UTW针头具有良好注射性。

[0508] 该研究的结论是,在H₂O中含有0.05%Tween 80的3%PEG 3350是较好的混悬媒介物。25HC3S没有良好地分散在0.25或0.5%NaCMC或芝麻油(含有或不含Tween 80)中。喷射研磨的25HC3S表现出与未喷射研磨的25HC3S的注射性(20G1"Terumo UTW)相比在3%PEG 3350+0.05%Tween 80(在H₂O中)中更好的注射性(22G1"Terumo UTW)。

[0509] 研究编号2(表2)

[0510] 该研究评价了Tween 80或0.9%NaCl对在H₂O中的含有3%PEG 3350或0.5%Plasdone C17的媒介物(共5种媒介物)的影响,其中使用穿过20目筛去块但是没有喷射研磨的25HC3S(批号A)。25HC3S的浓度是30mg/mL。手工地摇振30次以后,对于在H₂O中在含有0.05%Tween 80的3%PEG 3350中的25HC3S没有观察到块。在室温(RT)1分钟以后没有观察到沉降。将混悬剂进一步声处理6分钟(混合方法2)。使用与1mL BD注射器连接的25G5/8"BD针头,它表现出好注射性。在媒介物中的25HC3S的分散容易度和注射性具有以下顺序:在H₂O中的含有0.05%Tween 80的3%PEG 3350>在H₂O中的3%PEG 3350+0.05%Tween 80+0.9%NaCl=在H₂O中的3%PEG 3350+0.9%NaCl>在H₂O中的0.9%NaCl=在H₂O中的0.5%Plasdone C17+0.9%NaCl。

[0511] 该研究的结论是,与0.5%Plasdone C17相比,3%PEG 3350是更好的溶解度增强剂(或润湿剂)。0.9%NaCl的加入似乎会减小混悬的容易度。但是,在室温(RT)3天以后,在H₂O中在3%PEG 3350+0.05%Tween和0.9%NaCl中的混悬剂没有表现出显著沉降并较好地重新悬浮。声处理6分钟会提高注射性。

[0512] 研究编号3(表3)

[0513] 该研究评价了100mg/mL的25HC3S的浓度效应,其中使用穿过20目筛去块但是没有喷射研磨的批号A。将相同批次的100mg/mL的25HC3S悬浮于与在研究编号2中的那些(含有30mg/mL的25HC3S)相同的媒介物中。发现在100mg/mL,25HC3S没有完全悬浮于所有媒介物中,在手工地摇振30次(混合方法1)以后一些颗粒粘附至小瓶的壁和底。6-分钟声处理(混合方法2)以后,对于所有媒介物而言,仍然难以用20G1"针头抽取混悬剂。

[0514] 该研究的结论是,有或没有声处理25HC3S(批号A,穿过20目筛,但是没有喷射研磨),在100mg/mL的浓度过高而不能完全分散在研究的所有媒介物中。

[0515] 研究编号4(表4)

[0516] 该研究评价了30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性,其中使用穿过20目筛随后喷射研磨(第3次穿过)的批号A。该混悬剂在以下媒介物中表现出使用20G1"Terumo针头没有声处理(混合方法1)和使用22G1"Terumo UTW针头有3分钟声处理(混合方法2)的良好注射性,没有观察到块:

[0517] 在H₂O中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80;

[0518] 在H₂O中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇;和

[0519] 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇。

[0520] 该混悬剂在以下媒介物中表现出使用20G1"Terumo针头没有声处理(观察到一些块)和使用22G1"Terumo UTW针头有3分钟声处理(观察到一些块)的良好注射性:

[0521] 在H₂O中的0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80;

[0522] 在H₂O中的0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80+5%甘露醇;和

[0523] 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80+5%甘露醇。

[0524] 在H₂O中在含有5%甘露醇的媒介物(不含Tween 80和溶解度增强剂)中的混悬剂表现出使用20G1”Terumo针头没有声处理的良好注射性(观察到一些块),且使用22G1”Terumo针头在3-分钟声处理以后稍微难以抽取。

[0525] 该研究的结论是,将5%甘露醇加入媒介物降低注射性,但是加入10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4没有表现出对注射性的影响。

[0526] 研究编号5(表5)

[0527] 该研究评价了30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性,其中使用穿过20目筛的批号A,没有喷射研磨。研究编号4,使用相同批次的25HC3S,喷射研磨。混合方法是手工摇振,随后声处理3分钟(混合方法2)。为研究编号4和编号5筛选相同媒介物。

[0528] 在没有喷射研磨下,在H₂O中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80中的混悬剂用22 G1”Terumo针头表现出良好注射性(观察到一个块),且在剩余的媒介物中稍微难以或容易抽取,但是观察到块。

[0529] 研究编号4和编号5的结论是,穿过20目筛并喷射研磨的25HC3S在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇中在声处理下(混合方法2)表现出最好注射性。

[0530] 研究编号6(表6)

[0531] 该研究评价了60mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性,其中使用穿过20目筛但是没有喷射研磨的批号A,在与研究编号5相同的媒介物中。在没有喷射研磨和声处理下,观察到块。在3-分钟声处理以后,在H₂O中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80中的混悬剂(观察到一个块)用22 G1”Terumo针头表现出良好注射性,且在剩余的媒介物中稍微难以或容易抽取,但是观察到块。

[0532] 研究编号5和编号6的结论是,在30或60mg/mL 25HC3S混悬剂之间在注射性方面不存在显著差异。

[0533] 研究编号7(表7)

[0534] 该研究评价了在来自研究6的媒介物(加入0.15%L-甲硫氨酸)中的30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性,其中使用穿过20目筛没有喷射研磨的批号B。手工地摇振30次以后,药物难以润湿并在含有5%甘露醇或0.9%NaCl的10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80+0.15%L-甲硫氨酸中沉在小瓶底。25HC3S没有良好地分散在含有5%甘露醇或0.9%NaCl的10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的0.5%NaCMC+0.3%Tween 80+0.15%L-甲硫氨酸媒介物中。

[0535] 在有或没有6-分钟声处理下,所有制剂表现出块,且难以用20G1”Terumo针头抽取。

[0536] 30-60秒的匀浆化产生混悬剂,其容易穿过20G1”至22G1”针头抽取,没有颗粒保留在小瓶中。

[0537] 研究编号8(表8)

[0538] 该研究对比了在30mg/mL的相同浓度在相同混悬媒介物中喷射研磨(研究编号8)

相对于未喷射研磨(研究编号7)的25HC3S(批号B)的注射性。使用喷射研磨药物的混悬剂表现出更好的注射性。

[0539] 研究编号9(表9)

[0540] 该研究评价了0.1和0.2%NaCMC在含有25HC3S(批号A,穿过20目筛去块,随后喷射研磨(第3次穿过))的混悬媒介物中的作用(以防止沉降)。发现在30mg/mL,25HC3S没有完全地良好地分散在下述:

[0541] 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的0.1%NaCMC、3%PEG3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸中;

[0542] 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的0.2%NaCMC、3%PEG3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸中;

[0543] 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的0.1%NaCMC、3%PEG3350+0.3%Tween 80+0.9%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸中;和

[0544] 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的0.2%NaCMC、3%PEG3350+0.3%Tween 80+0.9%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸中。

[0545] 在手工地摇振30次以后都形成块。声处理6分钟以后,仍然难以使用20G1”Terumo UTW针头抽取。

[0546] 研究编号10(表10)

[0547] 该研究表明使用没有喷射研磨的药物通过匀浆化制备的在媒介物PEG 3350(含有L-甲硫氨酸)中的10和50mg/mL的25HC3S混悬剂的非常好的注射性。直到50mg/mL的25HC3S浓度,可以用25G5/8”Terumo,UTW针头抽取混悬剂。在100mg/mL,混悬剂形成稠糊,其甚至不能使用20G1”Terumo,UTW针头抽取。

[0548] 研究编号11(表11)

[0549] 在100mg/mL,在媒介物PEG3350(含有L-甲硫氨酸)中的25HC3S混悬剂形成稠糊。没有试验注射性。在50mg/mL,混悬剂表现出良好注射性,其通过匀浆化或声处理制备,使用25HC3S(批号B),穿过20目筛,随后喷射研磨第1次穿过。所述混悬剂可以用25G5/8”Terumo,UTW针头抽取。但是,由于混悬剂起泡,不能知道确切体积。当将小瓶反转时,几个湿块粘附至瓶壁。

[0550] 基于研究编号10和11,在媒介物PEG 3350(含有L-甲硫氨酸)中的100mg/mL的25HC3S混悬剂形成具有差注射性的稠糊。在50mg/mL,存在粘附至小瓶壁的底部或侧面的湿块。尽管所述块对注射性没有影响,它们可能对均匀性或标记强度具有影响。因此,将25HC3S混悬剂降低至25mg/mL用于将来的研究。

[0551] 研究编号12(表12)

[0552] 该研究表明,通过平床振荡器上在100rpm摇振多达50分钟,25mg/mL的25HC3S没有良好地分散在媒介物PEG 3350(不含L-甲硫氨酸)中。有几个湿块粘附至小瓶壁和小瓶底。湿块粘附至瓶壁,且因此,它们没有影响注射性。但是,它们可能对均匀性或%标记强度具有某种影响。

[0553] 研究编号13(表13)

[0554] 该研究表明,通过平床振荡器上以较高速度(200rpm)摇振多达45分钟,25mg/mL的25HC3S良好地分散在媒介物PEG 3350(不含L-甲硫氨酸)中。非常少的小湿块(相对于在

100rpm摇振,研究编号12)粘附至小瓶壁。混悬剂表现出良好注射性。

[0555] 基于研究编号12和13,为混合方法4选择在平床振荡器上改进的200rpm的摇振速度。

[0556] (B)均匀性研究

[0557] 研究编号14(表14)

[0558] 该研究表明在媒介物PEG 3350(含有0.15%L-甲硫氨酸和0.9%NaCl)中的10mg/mL 25HC3S混悬剂的良好均匀性(94.3-98.1%LS,1.32%RSD,n=9)。使用25HC3S(批号B,喷射研磨,第3次穿过)制备混悬剂。混合方法是手工摇振100次,随后30-分钟声处理(混合方法2)。使用连接至20G1"Terumo UTW针头的1mL BD注射器抽取1mL每种混悬剂(n=9,来自相同的10mL小瓶),并分配进行HPLC分析。小于100%LS回收率可能是由于用于混悬剂制备的25HC3S(批号B)具有比用于外标制备的25HC3S钠盐(批号D)更低的纯度。两个批次没有针对峰纯度进行调节。

[0559] 研究编号15(表15)

[0560] 该研究表明使用25G5/8"Terumo UTW针头和1mL BD注射器,25mg/mL的25HC3S(96.2-109.4%LS,4.36%RSD,n=8,从相同2mL瓶分配每个0.2mL)和10mg/mL的25HC3S(100.5-103.1%LS,1.10%RSD,n=7,从相同10mL瓶分配每个0.9mL)在媒介物PEG 3350(含有0.15%L-甲硫氨酸)的良好均匀性。混合方法是手工地摇振130次,随后声处理30分钟(混合方法2)。从25HC3S(批号B,喷射研磨,第3次穿过)制备混悬剂,并从混合批次(批号E)制备外标用于HPLC分析。

[0561] 研究编号16(表16)

[0562] 该研究表明悬浮于媒介物PEG 3350(不含0.15%L-甲硫氨酸)中的25mg/mL的25HC3S的良好均匀性。混合方法是在平床振荡器中在100rpm摇振45分钟(混合方法4)。制备以后,在室温储存混悬剂。在每个时间点(时间0、1、2和19.5小时),使用25G5/8"Terumo UTW针头和1mL BD注射器,将混悬剂反转几次并分别以各100μL(n=2)和随后各300μL(n=2)分配进HPLC小瓶中用于均匀性分析。100μL样品的均匀性范围为90.3-99.1%LS(n=8),且300μL样品的均匀性范围为86.3-91.5%LS(n=8)。较低的%LS可以部分地由于,从2个不同批次制备外部参比标准(批号F)和混悬剂制剂(批号C,喷射研磨和穿过20目筛)。针对峰纯度调节标准,但是不针对峰纯度调节混悬剂。一些粘附至小瓶壁的湿块没有被抽取进注射器中用于样品分配进行HPLC分析。这也促成了较低的%LS。

[0563] 基于研究14-16,使用混合方法2或4,使用喷射研磨药物,悬浮于媒介物PEG 3350(含有或不含L-甲硫氨酸)中的10或25mg/mL的25HC3S表现出良好均匀性(通过85-115%LS的验收准则)。

[0564] (C)稳定性研究

[0565] 研究编号17-1和17-2(表17-1和17-2)

[0566] 25mg/mL的25HC3S混悬剂在环境室温在媒介物PEG 3350(含有0.15%L-甲硫氨酸)中稳定至少2周。在室温(RT)2周以后,25HC3S的%峰面积保持在大约99.17%基本上不变(使用25HC3S+两种杂质的峰面积作为100%,n=2,表17-2),具有103.7%的药物效能(使用时间0浓度作为100%,n=2,表17-1)。主要降解产物是3β-硫酸酯,25-OH-5,24-二烯和3β-硫酸酯,25-OH-5,25-二烯(RRT=2.6)和25-OH胆固醇(RRT=3.5)的混合物。

[0567] (D) 用于改进的优选混悬剂制剂的选择

[0568] 在媒介物PEG3350 (含有或不含L-甲硫氨酸) 中的25mg/mL的两种25HC3S混悬剂表现出良好注射性,其通过有或没有喷射研磨药用物质的混合方法4(匀浆化) 和通过有喷射研磨药物的混合方法2和4(手工摇振随后声处理,或在平床振荡器上在200rpm机械摇振) 制备。

[0569] 所述混悬剂在室温 (RT) 表现出良好均匀性和稳定性至少2周。但是,在长期贮存(超过1个月) 以后,含有L-甲硫氨酸的混悬剂产生硫样气味,其可能是由于L-甲硫氨酸的降解。因此,为进一步改进从媒介物PEG 3350除去L-甲硫氨酸。

[0570] (E) 用于等渗性的优选制剂的改进

[0571] 研究编号18-1和编号18-2(表18-1和18-2)

[0572] 表18-1总结了含有0.7-0.8%NaCl的混悬媒介物(在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80) 的重量摩尔渗透压浓度。0.75%NaCl的混悬媒介物的重量摩尔渗透压浓度是293mmol/kg,其从重量摩尔渗透压浓度相对于%NaCl的图内插(interplate)得到(图1)。预期25HC3S的溶解度在媒介物中是低的,使得25HC3S未对重量摩尔渗透压浓度值贡献过多。因此,预期在该媒介物中的25mg/mL的25HC3S混悬剂接近含有等渗溶液(300mmol/kg) 的媒介物。

[0573] 选择在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl中的25mg/mL的25HC3S作为最终的25HC3S混悬剂制剂。

[0574] 表18-2总结了安慰剂媒介物(不含L-甲硫氨酸且含有0.75%NaCl的媒介物PEG 3350) 和在所述安慰剂媒介物中25mg/mL的25HC3S混悬剂制剂的重量摩尔渗透压浓度。6次连续测量的平均重量摩尔渗透压浓度是297mmol/kg (对于安慰剂媒介物,具有0.3%RSD) 和321mmol/kg(对于25mg/mL的25HC3S混悬剂制剂,具有1.4%RSD) 。

[0575] (F) 在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl中的25mg/mL的最终25HC3S混悬剂制剂的均匀性和含量均匀度

[0576] 研究编号19(表19)

[0577] 该研究表明25HC3S的良好均匀性和含量均匀度。在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl中的25mg/mL的混悬剂。如下确定均匀性:用1mL正替换吸管(n=6) 转移0.4mL混悬剂,随后用连接至针头的注射器(n=6) 从相同小瓶转移0.4mL混悬剂。如在表19中列出的,通过HPLC确定的均匀性和含量均匀度的范围为89.3-105.9%LS,5.48%RSD(n=6) (对于用吸管转移的样品) 和98.2-100.4%LS,0.96%RSD(n=6) (对于用与27G1/2"针头连接的注射器转移的样品)。通过混合方法4在平床振荡器中在200rpm摇振45分钟,制备混悬剂。

[0578] 结论

[0579] 选择25mg/mL的25HC3S(悬浮于在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl中) 作为最终的混悬剂制剂。它表现出良好注射性。所述制剂在室温稳定多达14天,通过峰面积归一化(normalization) 具有99.172%25HC3S,基本上等同于在时间0的值。混合方法3(匀浆化) 表明具有非常少的可见药物湿块的混悬剂的最佳物理外观。为了长期稳定性和无菌度目的,提出了双小瓶系统。给一个小瓶填充25HC3S粉末(喷射研磨),并给另一个小瓶填充媒介物PEG 3350(0.75%NaCl,无甲硫氨酸)。将两个小瓶

γ 照射。从含有媒介物的小瓶抽取期望体积的媒介物,并加入含有25HC3S粉末的小瓶和在平床机械振荡器中在200rpm水平地混合多达45分钟(混合方法4)。25HC3S良好地分散在媒介物PEG 3350 (0.75%NaCl,没有甲硫氨酸)中,观察到非常少的块。通过HPLC分析,均匀性和含量均匀度的范围为89.3-105.9%标记强度,5.48%RSD(n=6,一式三份制剂制备,一式两份注射用于每次制备)。

[0580]

表 1 通过手工振荡没有声处理在不同媒介物(水性或有机溶剂)中的 30 mg/mL 的 25HC3S 混悬剂的注射性研究。
将 25HC3S (批号 A)在有或没有进一步喷射研磨下穿过 20 目筛去块。
混合方法 1: 手工振荡

25HC3S	媒介物组合物	混合研究		混悬剂的 外观	在室温在 2 mL 瓶中 1 min 以 后的沉降	针头大小	注射性 (1 mL BD 注射 器, 路厄锁)
仅穿过 20 目 筛去块	在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350 +0.05%Tween 80	手工混合		没有块	不适用		
		摇振 15 次		没有块	没有沉降	20G 1", Terumo UTW	容易抽取 颗粒堵塞针头 尖端, 将混悬 剂退回小瓶并 然后重新抽取 混悬剂
		摇振 30 次		没有块	没有沉降	21G1", BD	与 21G1"相同
穿过 20 目筛 然后喷射研 磨, 第 3 次穿 过(有意地选 择大附聚物) 用于研究		摇振 15 次		一些块(或 大颗粒)	不适用		
		摇振 30 次		没有块(没 有大颗粒)	一个块沉降在 底部	20G 1", Terumo, UTW	容易抽取。但 是, 一个大块 留在小瓶底
穿过 20 目筛 然后喷射研 磨, 第 3 次穿 过(有意地选 择细颗粒)用 于研究	在 H ₂ O 中的 0.5%NaCMC+0.05%Tween	摇振 15 次		没有块	不适用		
		摇振 30 次		没有块	没有沉降	20G 1", Terumo UTW	容易抽取。没 有块留在小瓶 底
穿过 20 目筛 去块		摇振 15 次		大颗粒在 小瓶底	不适用	21G1", BD 22 G1", BD	

[0581]

80		摇振 30 次	大颗粒在底部	没有沉降	20G 1"Terumo, UTW	可以, 稍微难以抽取, 由于一些较大颗粒
					21G1",BD	与上面相同
					22 G1",BD	与上面相同
在 H ₂ O 中的 0.25%NaCMC+0.025%Tween 80		摇振 15 次	大颗粒在小瓶底	不适用		
		摇振 30 次	大颗粒在小瓶底	没有沉降	20G1.5",BD	可以抽取, 但是一些小颗粒留在小瓶中
					21G1.5",BD	与上面相同
					22 G1",BD	与上面相同
仅穿过 20 目筛去块	在 H ₂ O 中的 0.9%NaCl	摇振 15 次	没有块	不适用		
		摇振 30 次	没有块	没有沉降	20G 1"Terumo, UTW	可以, 一个小颗粒堵塞针头
					21G1",BD	难以抽取, 颗粒堵塞针头
PG/H ₂ O=50/50		摇振 15 次	颗粒在底部	不适用		
		摇振 30 次	颗粒在底部	没有沉降	20G 1"Terumo, UTW	抽取混悬剂没有问题
					21G1",BD	颗粒堵塞针头
芝麻油		摇振 15 次	颗粒在底部	不适用		
		摇振 30 次	颗粒在底部	大量颗粒在底部	20G 1"Terumo, UTW	不可抽取混悬剂, 颗粒堵塞针头

[0582]

	芝麻油+0.05%Tween 80	摇振 15 次	颗粒在底部	不适用	大量颗粒在底部	20G 1"Terumo, UTW	不可抽取混悬剂, 颗粒堵塞针头
		摇振 30 次	颗粒在底部	不适用			
	BA/BB=10/90	摇振 15 次	颗粒在底部	不适用	大量颗粒在底部	20G 1"Terumo, UTW	不可抽取混悬剂, 颗粒堵塞针头
		摇振 30 次	颗粒在底部	不适用			

- [0583] 表2声处理6分钟以后30mg/mL的25HC3S混悬剂的分散容易度和注射性
- [0584] 将25HC3S(批号A)穿过20目筛去块,没有喷射研磨
- [0585] 混合方法2:手工地摇振,随后声处理6分钟

[0586]

25HC3S 浓度(mg/ml)	媒介物组合物	手工混合		在室温在 2 mL 小瓶中 1 min 以后的沉降	声处理时间和外观	针头大小	注射性 (1 mL BD 注射器, 路厄锁)
		手工混合	混悬剂的外观				
30 mg/mL	在水中的 3%PEG 3350+0.05%Tween 80	摇振 15 次	颗粒在底部	没有沉降	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	不难抽取
		再摇振 15 次	没有可见的颗粒在底部, 但是一些颗粒在底边缘周围			23G 1"Excel	不难抽取
						25G 5/8"BD	不难抽取
30 mg/mL	在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.05%Tween 80 +0.9%NaCl	摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶壁上	没有沉降	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	不难抽取, 在结束时, 一个块粘在针头尖部, 排出并没有困难地再次抽取
		再摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶壁上			23G 1"Excel	一个块粘在针头尖部, 难以抽取
						22G 1"BD	一个块粘在针头尖部, 难以抽取
30 mg/mL	在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350 + 0.9%NaCl	摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶的壁和底上	没有沉降	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	一个块粘在针头尖部, 排出并没有困难地再次抽取
		再摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶的壁和底上			22G 1"BD	大块粘在针头尖部, 难以抽取
30 mg/mL	在 H ₂ O 中的 0.9%NaCl	摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶壁上	没有沉降	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	一个块粘在针头尖部, 难以抽取
		再摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶壁上				
30 mg/mL	在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdone C17 + 0.9%NaCl	摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶壁上	几个颗粒在底部	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	可以抽取, 但是在结束时, 一个块粘在针头尖部
		再摇振 15 次	一些颗粒粘附在小瓶壁上			22G 1"BD	一个块粘在针头尖部, 难以抽取

[0587] 表3声处理6分钟以后100mg/mL的25HC3S的分散容易度和注射性

[0588] 将25HC3S(批号A)穿过20目筛去块, 没有喷射研磨

[0589] 混合方法2: 手工摇振, 随后声处理6分钟

[0590]

25HC3S 浓度(mg/ml)	媒介物组合物	手工混合和混悬剂的外观	在室温在 2 mL 小瓶中 1 min 以后的沉降	声处理时间和外观	针头大小	注射性 (1 mL BD 注射器, 路厄锁)
100 mg/mL	在水中的 3%PEG 3350+0.05%Tween 80	摇振 15 次 一些颗粒粘附在小瓶壁上	几个颗粒在小瓶底上	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	最初可以抽取, 但是随后一个大块粘在针头尖部, 且难以抽取
		再摇振 15 次			21G 1"BD	一个块粘在针头尖部, 难以抽取
100 mg/mL	在 0.9%NaCl 中的 3%PEG 3350+0.05%Tween 80	摇振 15 次 大量颗粒粘附在小瓶壁上	几个颗粒在小瓶底上	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	难以抽取。
		再摇振 15 次				
100 mg/mL	在 0.9%NaCl 中的 3%PEG 3350	摇振 15 次 一些颗粒在小瓶底上	一些颗粒小瓶底	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	稍微难以抽取。排出并重新抽取, 一个大块粘在针头尖部
		再摇振 15 次				
100 mg/mL	在 0.9%NaCl 中	摇振 15 次 大量颗粒粘附在小瓶的壁和底上	颗粒粘附在小瓶的壁和底上	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	难以抽取, 大块粘在针头尖部
		再摇振 15 次				
100 mg/mL	在 0.9%NaCl 中的 0.5%Plasdone C17	摇振 15 次 大量颗粒粘附在小瓶壁上	颗粒粘附在小瓶的壁和底上	6 分钟, 肉眼不可看到任何大块	20G 1"Terumo	难以抽取, 大块粘在针头尖部
		再摇振 15 次				

[0591] 表4 30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性研究

[0592] 将25HC3S(批号A)穿过20目筛去块,随后喷射研磨(第3次穿过)

[0593] 混合方法2:手工地摇振,随后声处理3分钟

[0594]

媒介物组合物	注射性 (在声处理之前)	注射性 (3 min 声处理以后)		
	20G1”针头 (Terumo, UTW)	20G1”针头 (Terumo, UTW)	21G1”针头 (Terumo, UTW)	22G1”针头 (Terumo, UTW)
在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)
在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)
在 10 mM 磷酸盐 缓冲液 pH 7.4 中 的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80 +5%甘露醇 +0.15%甲硫氨酸	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)	容易抽取 (没有块)
在 H ₂ O 中的 5% 甘露醇	可以抽取, 块粘附至针头尖 部	可以抽取, 块留 在小瓶底和壁上	稍微难以抽取, 块没有堵塞针 头尖部	稍微难以抽取, 块 没有堵塞针头尖部
在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80	容易抽取	容易抽取	容易抽取 (块在底部)	容易抽取 (没有块在底部)
在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取 (没有块在底部)	容易抽取 (没有块在底部)	容易抽取 (没有块在底 部)	容易抽取 (没有块在底部)
在 10 mM 磷酸盐 缓冲液 pH 7.4 中 的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80 +5%甘露醇 +0.15%甲硫氨酸	容易抽取 (没有块在底部)	容易抽取 (没有块在底部)	容易抽取 (没有块在底 部)	容易抽取 (没有块在底部)

[0595] 将25HC3S预称量进瓶中并盖上塞子和在室温储存3天然后进行注射性研究。

[0596] 稍微难以将药物分散在媒介物中(可能由于H₂O吸收)。

[0597] 在手工摇振混悬剂45次以后,25HC3S良好地悬浮用于研究。

[0598] 表5 25HC3S(没有喷射研磨,研究编号5)对30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性的影响

[0599] 在没有喷射研磨下将25HC3S(批号A)穿过20目筛去块。

[0600] 混合方法2:手工地摇振,随后声处理3分钟

[0601]

媒介物组合物	注射性 (在声处理之前)	注射性 (3 min 声处理以后)		
	20G1”针头 (Terumo, UTW)	20G1”针头 (Terumo, UTW)	21G1”针头 (Terumo, UTW)	22G1”针头 (Terumo, UTW)
在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80	容易抽取 (块留在小瓶底)	容易抽取 (没有观察到块)	容易抽取 (没有观察到块)	容易抽取, 但是在抽取中间一个块粘至针头尖部
在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取, 颗粒粘在针头尖部	容易抽取(一些块留在小瓶底和壁上)	容易抽取(一些块留在小瓶底)	难以抽取(块粘在针头尖部)
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.3%Teen 80 +5%甘露醇	容易抽取, 颗粒粘在针头尖部	容易抽取, 在抽取结束时颗粒粘在针头尖部	容易抽取(在抽取结束时块粘在针头尖部)	容易抽取, 在抽取中间颗粒粘在针头尖部
在 H ₂ O 中的 5%甘露醇	难以抽取, 颗粒粘在针头尖部	容易抽取(大块留在小瓶底)	难以抽取, 块粘在针头尖部	难以抽取, 大块粘至针头尖部
在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80	容易抽取, 但是在抽取结束时块粘附至针头尖部	容易抽取(块留在小瓶底)	稍微难以抽取, 块粘在针头尖部	难以抽取, 块粘附至针头尖部
在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取, 块留在小瓶底	容易抽取, 小块粘附至针头尖部	稍微难以抽取, 块粘在针头尖部	稍微难以抽取, 块粘在针头尖部
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取, 在抽取结束时小块粘附至针头尖部	容易抽取, 块留在小瓶底	容易抽取, 在抽取结束时块粘附至针头尖部	容易抽取, 在抽取结束时块粘附至针头尖部

[0602] 表6 25HC3S(没有喷射研磨, 研究编号6)对60mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性的影响

[0603] 在没有喷射研磨下将25HC3S(批号A)穿过20目筛去块

[0604] 混合方法2:手工地摇振,随后声处理3分钟

[0605]

媒介物组合物	注射性 (在声处理之前)	注射性 (3 min 声处理以后)		
	20G1”针头 (Terumo, UTW)	20G1”针头 (Terumo, UTW)	21G1”针头 (Terumo, UTW)	22G1”针头 (Terumo, UTW)
在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80	容易抽取 并排出	容易抽取, 没有块 在瓶底	容易抽取, 没有块 在瓶底	容易抽取, 没有块在瓶 底
在 H ₂ O 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取, 在结束时, 一块颗粒 粘至针头 尖部, 但是 排出没有 问题	可以抽取, 在结束 时, 一个块粘至针 头尖部	可以抽取, 没有块	难以抽取, 块粘在针头 尖部
在 10 mM 磷酸盐 缓冲液 pH 7.4 中 的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80 +5%甘露醇 +0.15%甲硫氨酸	容易抽取 并排出	可以抽取, 小块在 小瓶底	可以抽取, 小块在 小瓶底	可以抽取, 小块在小瓶 底
在 H ₂ O 中的 5% 甘露醇	针头堵塞, 可以排出 并重新抽 取, 小块在 小瓶底	可以抽取, 块粘在 针头尖部	稍微难以抽取	稍微难以抽取
在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdone C17+0.3%Tween 80	容易抽取, 但是大块 在瓶子的 底部边缘, 排出并重 新抽取稍 微困难	容易抽取, 小块在 小瓶底	稍微难以抽取, 块 在针头尖部	难以抽取, 块粘在针头 尖部
在 H ₂ O 中的 0.5%Plasdon C17+0.3%Tween 80 +5%甘露醇	容易抽取, 但是小块 在小瓶底 部	容易抽取, 但是 是一个块在小瓶底部	可以抽取, 块粘在 针头尖部	可以抽取, 块粘在针头 尖部
在 10 mM 磷酸盐 缓冲液 pH 7.4 中 的 0.5%Plasdon C17+0.3%Tween 80 +5%甘露醇 +0.15%甲硫氨酸	容易抽取, 但是小块 在小瓶底 部	容易抽取, 在抽取 结束时, 一个块粘 在针头尖部. 排出 并重新抽取没有问 题	容易抽取, 但是看 到大块在小瓶底部	难以抽取, 块粘在针头 尖部

[0606] 表7 30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性研究

[0607] 在没有喷射研磨下将25HC3S(批号B)穿过20目筛去块

[0608] 混合方法2或3:手工地摇振,随后声处理6分钟或均质化30-60秒

[0609]

媒介物组合物	混合研究		注射性		
	手工摇振	混悬剂的外观	针头大小	在声处理之前	6 分钟声处理以后
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	难以润湿, 颗粒在小瓶壁上, 沉在底部	20G1”Terumo	容易抽取, 但是大量颗粒留在底部	难以抽取, 块粘附至针头尖部. 颗粒沉在底部
	再摇振 15 次	难以润湿, 颗粒沉在底部			
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80+0.9%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	大量颗粒在底部		难以抽取, 颗粒粘在针头尖部	难以抽取. 颗粒沉在底部
	再摇振 15 次				
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 0.5%NaCMC+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	25HC3S 没有良好地分散		没有试验, 药物没有良好地分散	难以抽取. 颗粒沉在底部, 一些颗粒漂浮在中间
	再摇振 15 次				
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 0.3%Tween 80+0.9%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	难以润湿, 颗粒沉在底部		难以抽取, 颗粒粘在针头尖部	难以抽取. 颗粒沉在底部
	再摇振 15 次				
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸	均质化 30 秒 (没有手工摇振)	均匀的	20G1”Terumo 21G1”Terumo 22G1”Terumo	容易抽取(没有颗粒) 容易抽取(没有颗粒) 容易抽取(没有颗粒)	
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 0.5%NaCMC+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸	均质化 60 秒 (没有手工摇振)	均匀的	20G1”Terumo 21G1”Terumo 22G1”Terumo	容易抽取(没有颗粒) 可以抽取(没有颗粒) 可以抽取(没有颗粒)	

[0610] 表8 30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性研究

[0611] 将25HC3S(批号B)穿过20目筛去块并喷射研磨(第1次穿过)

[0612] 混合方法2:手工地摇振并随后声处理6分钟

[0613]

媒介物组合物	混合研究		注射性	
	手工摇振	混悬剂的外观	针头大小	6 分钟声处理以后
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	难以润湿, 颗粒在小瓶壁上, 沉在底部	20G1", 21G1" 和 22G1"Terumo, UTW	容易抽取
	再摇振 15 次	难以润湿, 颗粒沉在底部		
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.3%Tween 80+0.9%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	大量颗粒在底部		容易抽取
	再摇振 15 次			
在 10 mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中的 0.5%NaCMC+0.3%Tween 80+5%甘露醇+0.15%L-甲硫氨酸	摇振 30 次	25HC3S 没有良好地分散 颗粒遍布于小瓶	20G1"Terumo, UTW	容易抽取, 几个颗粒沉在底部

[0614] 表9 NaCMC对30mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性的影响

[0615] 将25HC3S(批号A)穿过20目筛去块,随后喷射研磨(第3次穿过)

[0616] 混合方法2:手工地摇振,随后声处理6分钟

[0617]

媒介物组合物	混合研究		声处理时间和外观	针头大小	注射性 (1 mL BD 注射器, 路厄锁)
	手工混合	混悬剂的外观			
在 10 mM 缓冲液 pH 7.4 中的 0.1%NaCMC、3%PEG 3350+0.3%Tween 80+ 5%甘露醇+ 0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	大量颗粒和块在壁上和在底部	6 分钟, 相当几个颗粒和一些块	20G1"Terumo	不难抽取, 但是大量块留在底部
	再摇振 15 次	与上面相同, 颗粒和块在壁上和在底部			
在 10 mM 缓冲液 pH 7.4 中的 0.2%NaCMC、3%PEG 3350+0.3%Tween 80+ 5%甘露醇+ 0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	大量颗粒和块在壁上和在底部	6 分钟, 相当几个颗粒和一些块	20G1"Terumo	不难抽取, 但是大量块留在底部
	再摇振 15 次	与上面相同, 颗粒和块在壁上和在底部			
在 10 mM 缓冲液 pH 7.4 中的 0.1%NaCMC、3%PEG 3350+0.3%Tween 80+ 0.9%NaCl + 0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	大量颗粒和块在壁上和在底部	6 分钟, 一些颗粒或小块	20G1"Terumo	不难抽取, 但是小块留在底部
	再摇振 15 次	与上面相同, 颗粒和块在壁上和在底部			
在 10 mM 缓冲液 pH 7.4 中的 0.2%NaCMC、3%PEG 3350+0.3%Tween 80+ 0.9%NaCl + 0.15%L-甲硫氨酸	摇振 15 次	大量颗粒和块在壁上和在底部	6 分钟, 相当几个颗粒和一些块	20G1"Terumo	不难抽取, 但是大量块留在底部
	再摇振 15 次	与上面相同, 颗粒和块在壁上和在底部			

[0618] 表10在媒介物PEG 3350(含有L-甲硫氨酸)中的10、50和100mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性

[0619] 25HC3S(批号B), 穿过20目筛, 但是没有喷射研磨

[0620] 混合方法3: 用连接至5x95 mm探头(在4的速度设置)的PowerGen 1000匀浆化30秒

[0621]

小瓶 (2mL) #	25HC3S (mg/mL)	媒介物组合物	媒介物 (mL)	具有 Terumo 针头 UTW 的 1 mL BD 注射器	注射性		
					时间 0	匀浆化以后 1 小时	匀浆化以后 3 小时
1	11.1	在 10 mM 磷酸盐 pH 7.4 中的 3%PEG 3350+0.7% NaCl+0.3% Tween 80+0.15%L-甲硫氨酸	1	25G5/8"	容易抽取	容易抽取	容易抽取
2	50.4		1	25G5/8"	容易抽取	形成稠糊, 手工摇振瓶, 容易抽取	形成稠糊, 手工摇振瓶, 容易抽取
3	99.8		1	25G5/8"、22G"和 20G1"	不能抽取, 制剂形成稠糊	不能抽取	不能抽取

[0622] 表11在媒介物PEG 3350(含有L-甲硫氨酸)中的50和100mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性

[0623] 25HC3S(批号B), 穿过20目筛, 随后喷射研磨, 第1次穿过

[0624] 混合方法: 手工摇振, 随后声处理(混合方法2)或仅匀浆化(混合方法3)

25HC3S (mg/mL)	混合方法	外观	注射性			评论
			22G1"UT W Terumo Surguard 3	23G1"UT W Terumo Surguard 3	25G5/8"U TW Terumo	
[0625] 50	声处理 30 min, 在声处理过程 中每 5 min 摇 振小瓶 3 次	乳状稠混 悬剂	容易抽取 和分配	容易抽取 和分配	容易抽取 和分配	制剂是稠的, 在翻转 小瓶进行抽吸以后, 一些混悬剂粘在壁 上或在瓶底。混悬剂 也起泡沫, 非常难以 说清在注射器中抽 取了多少体积。
50	匀浆化 30 秒	乳状稠混 悬剂	容易抽取 和分配	容易抽取 和分配	容易抽取 和分配	
100	匀浆化 60 秒	白色糊	不可流动, 不能抽取 任何东西	NA	NA	NA

[0626] 表12在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80+0.7%NaCl中的25mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性

[0627] 25HC3S(批号C) (喷射研磨, 有或没有进一步穿过20目筛)

[0628] 混合方法4: 在平床振荡器上在100rpm水平地摇振大约45分钟

25HC3S	混悬剂制 剂瓶	平床振荡 器	混悬剂的外 观	针头	注射器	注射性(抽取 0.9 mL 并排出 0.9 mL)
仅喷射研 磨	1	100 rpm/45 min	一些湿块在 底部和在小 瓶壁侧面上	Terumo 23G1",UTW	1mL BD	容易抽取且容 易排出
				Terumo 25G5/8",UTW		
				Exel 27G11/2"		
喷射研磨 和穿过 20 目筛	2	100rpm/45 min	几个湿块在 底部和在小 瓶壁侧面上	Terumo 23G1",UTW	1mL BD	容易抽取且容 易排出
				Terumo 25G5/8",UTW		
				Exel 27G11/2"		
喷射研磨 和然后穿 过 20 目筛	3	100rpm/50 min	几个颗粒(实 际上非常小 的湿块在底 部和小瓶 壁侧面上)	25Gx1"	1mL BD	容易抽取且容 易排出
				26Gx3/8"		
				26Gx1/2"		
				27Gx1/2"	BD-1/2mL Tuberculin 注射器	容易抽取并排 出

[0630] 表13在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80+0.7%NaCl中的25mg/mL的25HC3S混悬剂的注射性

[0631] 25HC3S(批号C, 喷射研磨, 没有穿过20目筛第1次)

[0632] 混合方法4: 在不同时间间隔在平床振荡器上在200rpm水平地摇振

[0633]

25HC3S	混悬剂制 剂瓶编号	平床振荡 器	混悬剂的外观	注射器	用相同注射器一式五份 的注射性(抽取 0.5 mL 并排出 0.5 mL 至干净小 瓶)
仅微粉化 (没有穿过 20 目筛)	1	200 rpm/15 min	观察到几个湿块	连接至 27Gx1/2”针 头的 BD-1/2mL Tuberculin 注射器	容易抽取和分配
	2	200 rpm/30 min	观察到非常少量 的湿块		容易抽取和分配
	3	200 rpm/45 min	观察到 1 或 2 个 湿块		容易抽取和分配

[0634] 表14通过HPLC确定的在媒介物PEG 3350(含有0.15%L-甲硫氨酸和0.9%NaCl)中的10mg/mL 25HC3S混悬剂的均匀性¹

[0635] 25HC3S(批号B,穿过20目筛并喷射研磨,第3次穿过)

[0636] 混合方法2:手工地摇振100次,随后声处理6分钟(制备混悬剂并在室温储存5天和重新悬浮用于HPLC分析)

[0637]

样品编号	样品浓度(mg/mL) ²	%标记强度(%LS)
S-1	9.683	96.8
S-2	9.627	96.3
S-3	9.471	94.7
S-4	9.582	95.8
S-5	9.431	94.3
S-6	9.610	96.1
S-7	9.511	95.1
S-8	9.761	97.6
S-9	9.807	98.1
S1-S9	平均= 9.609 SD = 0.127 %RSD = 1.32	范围: 94.3-98.1%LS

[0638] ¹穿过与1mL BD注射器连接的20G1”Terumo针头分配混悬剂。对于均匀性研究,分配共9个样品,每个具有来自相同10mL小瓶的1mL混悬剂。所述混悬剂是稍微混浊的。在HPLC分析之前没有离心。

[0639] ²使用批号D作为HPLC分析的外标,通过HPLC得到浓度。用批号B制备混悬剂,其表现出与用作参比标准的批号D相比更低的效能。

[0640] 表15通过HPLC确定的在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80+0.7%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸中的10和25mg/mL 25HC3S混悬剂的均匀性

[0641] 25HC3S(批号B,穿过20目筛并喷射研磨,第3次穿过)

[0642] 混合方法2:手工地摇振100次,随后声处理6分钟(在HPLC分析之前将混悬剂在室

温储存5天)

[0643]

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

[0644] 将混合批次(批号E)用作用于HPLC分析的外标。用批号B制备混悬剂。

[0645] 表16在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中悬浮于3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.7% NaCl中的25mg/mL的25HC3S的均匀性

[0646] 25HC3S(批号C,喷射研磨随后穿过20目筛)

[0647] 混合方法4:放在100 RPM的平床振荡器中45分钟

[0648]

混悬剂体积- 样品名称	混悬剂的外观	制剂制备以后的分配 时间	效能(mg/mL) ¹		%标记强度 ²
			在 UV 220nm	在 UV 205nm	在 UV 205 nm
100μL-S1	乳状混悬剂，观 察到一些颗粒	时间 0	23.32	22.93	90.3
100μL-S2			24.43	24.18	95.2
100μL-S3			25.39	25.16	99.0
100μL-S4		1 小时/RT	25.27	25.09	98.8
100μL-S5		2 小时/RT	25.43	25.17	99.1
100μL-S6			25.36	25.16	99.0
100μL-S7	乳状混悬剂，没 有观察到颗粒	19.5 小时/RT	未测定	24.74	97.4
100μL-S8			未测定	24.58	96.8
NA		平均(n=6 或 8))	24.87	24.63	范围： 90.3-99.1%LS
		标准差(n=6 或 8)	0.85	0.77	
		%RSD (n=6 或 8)	3.40	3.13	
300μL-S1	乳状混悬剂，观 察到一些颗粒	时间 0	22.37	21.93	86.3
300μL-S2			22.61	22.17	87.3
300μL-S3			23.57	23.25	91.5
300μL-S4		1 小时/RT	23.67	23.18	91.3
300μL-S5		2 小时/RT	23.42	22.94	90.3
300μL-S6			22.96	22.41	88.2
300μL-S7	乳状混悬剂，没 有观察到颗粒	19.5 小时/RT	未测定	22.57	88.9
300μL-S8			未测定	23.02	90.6
NA		平均(n=6 或 8)	23.10	22.68	范围： 86.3-91.5%
		标准差(n=6 或 8)	0.54	0.49	
		%RSD (n=6 或 8)	2.32	2.15	

[0649] ¹使用批号F作为HPLC分析的外部参比标准(针对95.8%纯度进行调节),通过HPLC得到浓度。用批号C制备混悬剂,且不针对峰纯度进行调节。因此,%标记强度低于预期值。

[0650] ²靶浓度是25.4mg/mL。

[0651] 表17-1通过HPLC确定的在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3% Tween 80+0.7%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸中的25mg/mL的25HC3S混悬剂的稳定性¹

[0652] 25HC3S(批号B,穿过20目筛并喷射研磨,第3次穿过)

[0653] 混合方法2:手工地摇振30次,随后声处理6分钟

[0654]

样品 ID ¹	25HC3S 浓度(mg/mL)		在室温 2 周以后剩余的%药物
	时间 0	RT/2 周	
1-1	26.40	26.12	103.7
1-2	25.40	27.62	
平均	25.9	26.87	

[0655] ¹来自研究编号14的相同样品混悬剂

[0656] 表17-2通过HPLC确定的在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3% Tween 80+0.7%NaCl+0.15%L-甲硫氨酸中的25mg/mL的25HC3S混悬剂的杂质特性¹

[0657] 25HC3S(批号B,穿过20目筛并喷射研磨,第3次穿过)

[0658] 混合方法2:手工地摇振100次,随后声处理6分钟

[0659]

时间点	%峰面积(n=2)		
	RRT=2.6 (3 β -硫酸 酯,25-OH-5,24-二烯 和 3 β -硫酸 酯,25-OH-5,25-二烯 的混合物)	RRT=3.5 (25-OH 胆固醇)	RRT=1 (25HC3S)
最初(时间 0)	0.514	0.321	99.166
RT/2 周	0.508	0.320	99.172

[0660] ¹来自研究编号14的相同样品混悬剂

[0661] 表18-1通过蒸气压渗透压力计测量的含有不同%NaCl的媒介物PEG 3350(在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中的3%PEG 3350+0.3%Tween 80)的重量摩尔渗透压浓度

[0662]

在混悬媒介物中的%NaCl	重量摩尔渗透压浓度 (mmol/kg)
0.707	278
0.768	300
0.799	310

[0663] 表18-2通过蒸气压渗透压力计测量的改进的媒介物PEG 3350和最终的改进的25mg/mL的25HC3S混悬剂制剂的重量摩尔渗透压浓度

[0664] 25HC3S(批号B,喷射研磨,1次穿过)

[0665]

批号	重量摩尔渗透压浓度(mmol/kg)	
	媒介物 PEG 3350	25 mg/mL 的 25HC3S 混悬剂
1	298	316
2	297	322
3	296	320
4	298	319
5	297	329
6	298	322
平均重量摩尔渗透压浓度(n=6)	297	321
标准差(n=6)	0.8	4.4
%RSD	0.3	1.4

[0666] 表19通过HPLC确定的在10mM磷酸盐缓冲液pH 7.4中在3%PEG 3350+0.3%Tween 80和0.75%NaCl中的25mg/mL的25HC3S混悬剂的均匀性和均匀度含量

[0667] 25HC3S(批号B,喷射研磨,一次穿过)

[0668] 混合方法4:水平地放在平床振荡器中,在200rpm摇振45分钟

[0669]

样品 ID	0.4 mL 混悬剂 转移方法	在 MeOH 中的 混悬剂的外观	%回收(实际/理论)		标准差 n=6	%RSD n=6	%回收范围 n=6
			n=1	n=6			
瓶 1-1	1 mL 正替换吸 管	翻转烧瓶以 溶解药物	98.93	97.45	5.34	5.48	89.3-105. 9
瓶 1-2			97.77				
瓶 2-1		大量 25HC3S 颗粒,需要涡 旋才能溶解	105.88				
瓶 2-2		翻转烧瓶以	96.03				

[0670]	瓶 3-1		溶解药物	89.28				
	瓶 3-2			96.83				
	瓶 1-3	连接至 BD 27G1/2"针头的 1 mL BD 注射 器		98.37				
	瓶 1-4			100.08				
	瓶 2-3			98.21				
	瓶 2-4			98.6				
	瓶 3-3			100.35				
	瓶 3-4		翻转烧瓶以 溶解药物	99.87				
				99.25	0.96	0.96		98.2-100. 4

[0671] 实施例2B.口服制剂

[0672] 如下制备以下口服制剂。使用在约50℃至70℃范围内的高温容易地液化Gelucire。在搅拌下加入其它赋形剂和25HC3S钠盐。当制剂仍然是温的时,将它填充进胶囊中。

[0673] 我们具有在其中的体外溶出数据的胶囊制剂的例子包括:

[0674] 1.30% (w/w) 药物和70% (w/w) Gelucire 44/14-150mg药物/胶囊

[0675] 2.30% (w/w) 药物和70% (w/w) Gelucire 50/13-150mg药物/胶囊

[0676] 3.30% (w/w) 药物和35% (w/w) Gelucire 44/14和35% (w/w) PEG-400-150mg药物/胶囊

[0677] 4.30% (w/w) 药物和32.5% (w/w) Gelucire 44/14和32.5% (w/w) PEG-400和5% (w/w) methocel E3-150mg药物/胶囊

[0678] 5.10% (w/w) 药物和90% (w/w) Gelucire 44/14-50mg药物/胶囊

[0679] 6.10% (w/w) 药物和85% (w/w) Gelucire 44/14和5% (w/w) Ac-Di-Sol-50mg药物/胶囊

[0680] 7.10% (w/w) 药物和42.5% (w/w) Gelucire 44/14和42.5% (w/w) PEG-400和5% (w/w) Ac-Di-Sol-50mg药物/胶囊

[0681] 8.20% (w/w) 药物和70% (w/w) Gelucire 44/14和10% (w/w) Ac-Di-Sol-100mg药物/胶囊

[0682] 9.14.3药物和50% (w/w) Gelucire 44/14和28.6% (w/w) PEG-400和7.1% (w/w) Ac-Di-Sol-50mg/胶囊

[0683] 10.15% (w/w) 药物和40% (w/w) Gelucire 44/14和40% (w/w) PEG-400和5% (w/w) Ac-Di-Sol-100mg药物/胶囊

[0684] 11.15% (w/w) 药物和80% (w/w) Gelucire 44/14和5% (w/w) Ac-Di-Sol-100mg药物/胶囊

[0685] 12.10% (w/w) 药物和45% (w/w) Gelucire 44/14和45% (w/w) PEG-400-50mg药物/胶囊

[0686] 13.10% (w/w) 药物和85% (w/w) Gelucire 44/14和5% (w/w) Gelucire 50/13-50mg药物/胶囊

[0687] 14.10% (w/w) 药物和85% (w/w) Gelucire 44/14和5% (w/w) precirol-50mg药物/胶囊

[0688] 15.10% (w/w) 药物和88% (w/w) Gelucire 44/14和2% (w/w) campritol-50mg药物/胶囊

[0689] 16.10% (w/w) 药物和85% (w/w) Gelucire 44/14和5% (w/w) campritol-50mg药物/胶囊

[0690] 实施例3. 真皮内地施用的25HC3S在咪喹莫特 (IMQ) - 诱导的银屑病小鼠模型中的抗炎活性的评价

[0691] 材料和方法

[0692] 动物

[0693] 本研究的受试者是40只雄性Balb/C小鼠 (18-22g)。在72小时检疫期间没有表现出临床痛苦 (distress)、疾病或损伤的征象的动物被接受用于本研究, 并且始终接受常规动物护理。将所有小鼠的背部剃毛达约1.5cm x2cm的面积。

[0694] 制剂

[0695] 25HC3S的两种制剂即制剂A和制剂B用于本研究。

[0696] 制剂A是25 HC3S钠盐 (30mg/mL) 在溶液媒介物 (250mg/mL羟丙基倍他环糊精 (β环糊精、2-羟丙基醚、β环糊精的部分取代的聚 (羟丙基) 醚) 和在无菌水中的10mM磷酸钠缓冲液) 中的澄清溶液。将媒介物储存在2-8℃储存室并在即将使用前与粉末状25HC3S混合之前在室温放置30分钟。25HC3S在媒介物A中的溶解是快速的, 并且在混合后似乎是完全的。溶液中的25HC3S浓度是30mg/ml。

[0697] 制剂B是25HC3S钠盐 (25mg/mL) 在混悬媒介物 (在无菌水中的30mg/mL聚乙二醇3350、3mg/mL聚山梨酯80、7.5mg/mL NaCl和10mM磷酸钠缓冲液) 中的乳状混悬剂。使用Fluid Energy Model 00 Jet-0-Mizer将25HC3S研磨至约5微米的平均粒度 (通过配备有Hydro 2000S分散单元的Malvern Mastersizer2000测量)。将媒介物储存在2-8℃贮存室并在即将使用前与粉末状25HC3S混合之前在室温下放置30分钟。因为制剂B是混悬剂, 使用以下混合方案: 将3.0mL混悬媒介物加入到含有预先称重的粉末状25HC3S的小瓶中。将小瓶在平板振荡器上振荡15分钟以产生均匀的白色混悬剂, 然后手动倒转5-10次并再摇动5分钟。另外, 在即将施用前, 将小瓶手动倒转5-10次以确保混悬剂的均匀度。

[0698] IMQ、媒介物和25HC3S的施用

[0699] 在早晨每天1次外用地应用IMQ至每只小鼠的剃毛背部皮肤 (50mg) 和右耳 (12.5mg), 以诱导银屑病样病症。

[0700] 在第0和1天以及第3和4天通过真皮内注射施用在媒介物中的25HC3S或单独的媒介物各一次。在白天的IMQ应用后约6小时进行注射。对真皮内注射剂 (50μL/注射/小鼠) 施用进背部皮肤损害的部位内。

[0701] 监测和测量参数

[0702] 监测小鼠的痛苦征象, 并拍摄背部损害的每日照片。每日由独立记分员 (不知情) 按照从0到4的量表给背部皮肤的红斑、鳞屑和厚度打分, 其中0=无; 1=轻微; 2=中度; 3=显著; 以及4=非常显著。计算累积评分 (红斑+鳞屑+增厚) 作为炎症严重程度的指标 (0-12的量表)。通过电子卡尺测量耳朵和背部皮肤厚度作为水肿的指标。

[0703] 终止 (第6天)

[0704] 将本研究中的全部小鼠麻醉并放血。采集血液, 处理得到血清并且储存在-80℃用于分析应用。

[0705] 组织病理学

[0706] 在终止时从每只动物收集剃毛的背部皮肤,称重,并切成两半(沿着脊柱在中间向下切成两半)。将一半保存在10%中性缓冲福尔马林中用于组织病理学。将另一半背部皮肤匀浆化用于测量细胞因子TNF α 和IL-17。

[0707] 结果

[0708] 该研究的结果显示在图2和3A和3B中。如在图2中所见,在用制剂B混悬剂治疗的小鼠中,背部皮肤的红斑(发红)显著减少。在用制剂A治疗的小鼠中背部皮肤的红斑没有显著减少,在用制剂A或B治疗的小鼠中右耳的红斑没有显著减少。

[0709] 图3A和3B分别显示了通过ELISA测定所测得的银屑病患者皮肤/损害中的IL-17和TNF α 蛋白水平。可以看出,与相应的媒介物组相比,制剂B组中IL-17趋于降低,而制剂A及其媒介物组没有观察到主要差异。相反,与媒介物相比,制剂A治疗的小鼠的皮肤组织中TNF α 蛋白水平适度降低,而制剂B治疗的小鼠与其相应的媒介物相比增加。虽然这些结果似乎是矛盾的,但本研究的一个警告(caveat)是,取决于收集组织的位置(皮内注射部位,其被包含在损害的小区域相对于银屑病损害的未暴露区域),蛋白质水平可能在治疗组内急剧变化。总之,我们发现25HC3S会促进银屑病啮齿类动物模型中红斑的减少。

[0710] 实施例4.临床前药代动力学(PK)注射研究

[0711] 已经使用含有PEG的25HC3S混悬剂制剂执行了两个PK注射研究。如下进行注射研究:I.在狗中的急性(单个剂量)皮下(SC)注射研究,和II.在大鼠中的急性(单个剂量)肌肉内(IM)或急性皮下注射研究。

[0712] I.在比格犬中的单次皮下注射PK研究

[0713] 材料和方法

[0714] 动物

[0715] 本研究的受试者是5只雄性比格犬(4-7岁;8-11kg)。在习服阶段以后没有表现出临床痛苦、疾病或损伤的征象的动物被接受用于本研究,并且始终接受常规动物护理。所有动物处于健康状况并被接纳用于研究。

[0716] 制剂

[0717] 将25HC3S钠盐的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是3% (w/v) 聚乙二醇3350、0.3% (w/v) 聚山梨酯80、0.7% (v/v) 氯化钠、0.15% (w/v) L-甲硫氨酸、10mM磷酸钠缓冲液(在pH 7.4)在水中的溶液。将25HC3S混合进媒介物溶液中以得到25mg/mL的药物浓度。将混合物摇振大约30次以将25HC3S粉末和媒介物混合在一起,并随后在全功率声处理大约30分钟,此后得到乳状白色混悬剂。在构造的24小时内使用配制的试验物。

[0718] 25HC3S施用

[0719] 每只狗接受单次皮下注射。在1mL/kg的剂量体积中施用25mg/kg的剂量水平。在施用前、施用后0.5、1、2、4、8、12、24和32小时(h)经由颈静脉收集全血样品。将血液样品放在含有K₂EDTA的试管中。将血液轻轻混合以确保抗凝剂和得到的要分析的血浆样品的分布以定量25HC3S水平。在存活阶段中,在第1天在施用后4小时内和第2天观察动物的临床征象。评估包括,但是不限于,注射疼痛的证据,活动、姿势、呼吸、呕吐、癫痫发作、水合状态(hydration status)的评估,注射部位评估。没有可观察的临床征象。

[0720] 结果

[0721] 25mg/kg 25HC3S的单次皮下施用导致观察到的快速吸收,达到最大血浆药物浓度

的平均时间为23.2h。在最大血浆浓度观察到可观的变异性。在32h的平均浓度是157.6ng/mL。

[0722] II. 在大鼠中的单次皮下或肌肉内注射PK研究

[0723] 材料和方法

[0724] 动物

[0725] 本研究的受试者是15只雄性Sprague Dawley大鼠(8-11周龄;280-327g在施用)。在习服阶段以后没有表现出临床痛苦、疾病或损伤的征象的动物被接受用于本研究,并且始终接受常规动物护理。所有动物处于健康状况并被接纳用于研究。

[0726] 制剂

[0727] 将25HC3S的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是3% (w/v) 聚乙二醇3350、0.3% (v/v) 聚山梨酯80、0.7% (w/v) 氯化钠、0.15% (w/v) L-甲硫氨酸、10mM磷酸钠缓冲液(在pH 7.4)在水中的溶液。将25HC3S混合进媒介物溶液中以产生25、5和10mg/mL的药物浓度。将混合物摇振大约30次以将25HC3S粉末和媒介物混合在一起并随后在全功率声处理大约30分钟,此后存在乳状白色混悬剂。在构造的24小时内使用配制的试验物。

[0728] 25HC3S施用

[0729] 每只大鼠接受单次肌肉内或皮下注射(2剂量)(N=5/组)。肌肉内注射的剂量水平是25mg/kg,在1mL/kg的剂量体积中施用。对于皮下注射途径,存在两个剂量组。对于两个组而言,皮下注射的剂量水平是25和50mg/kg,剂量体积是5mg/mL(药物浓度分别是5和10mg/mL)。在施用前、施用后0.5、1、2、4、8、12、24和32小时(h)经由颈静脉或下颌下静脉从每只大鼠收集全血样品;但是,最后一次血液收集可能已经通过末期心脏穿刺来收集,其中将动物用异氟烷深度麻醉。将血液样品放入含有K₂EDTA的试管中。将血液轻轻混合以确保抗凝剂和得到的要分析的血浆样品的分布以定量25HC3S水平。在存活阶段中,观察动物的临床征象。评估包括,但是不限于,活动、姿势、呼吸、呕吐、癫痫发作、水合状态的评估,注射部位评估和总身体情况。没有可观察的临床征象。

[0730] 结论

[0731] 25mg/kg的IM和SC剂量都产生了类似的25HC3S血浆浓度。两种SC剂量(25和50mg/kg)没有表现出成比例的血浆剂量浓度。观察到IM组具有10.4(±2.2)小时的达到最大血浆药物浓度的平均时间,而观察到两个SC组(25和50mg/kg)在7.6(±4.6)和7.2(±1.8)小时达到最大药物水平。三个组的平均最大浓度分别是101.9(±17.1)、127.1(±93.8)和76(±15.9)ng/mL,且在32h的平均浓度分别是30(±6.9)、35(±10.3)和34.2(±13.8)ng/mL。

[0732] 实施例5. 25HC3S在NASH-PART1的加速小鼠模型中显示出效力

[0733] 材料和方法

[0734] 动物

[0735] 本研究的受试者是30只C57BL/6J雄性小鼠。在出生后2天给小鼠施用200ug链脲霉素(STZ),并在4周龄开始饲喂高脂肪饮食(HFD)直到研究的其它部分(9周龄)。在它们的生命中的这种早期干预会诱导非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的加速进展且已经被高度地表征。

[0736] 制剂

[0737] 将25HC3S钠盐和它的相应媒介物的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是0.5% (w/v) CMC和0.05% (v/v) Tween-80在水中的溶液。将粉末状25HC3S构造进媒介物溶液中以产生

5和10mg/mL的药物浓度。将混悬剂在组合后匀浆化大约5分钟,每30-40秒中断10秒,并在施用前涡漩以维持均匀性。每周制备配制的试验物并保持在室温。

[0738] 25HC3S施用

[0739] 将小鼠分入治疗组(N=10/组),并从第5周开始至第9周每天通过经口管饲法施用媒介物、10mg/kg或50mg/kg 25HC3S(28天治疗)。

[0740] 结果

[0741] 在研究结束时(第9周)收集的肝切片的组织病理学检查表明在媒介物治疗的小鼠中的中等至严重的微泡性和大泡性脂肪沉积、严重的肝细胞气胀(ballooning)和炎症细胞浸润。25HC3S治疗在50mg/kg组中表现出剂量依赖性效应,表明由与媒介物组相比NAS(NAFLD活动度评分)的显著下降所反映的显著改善(图4;p=0.0088)。在H&E染色的切片中没有观察到在媒介物组和25HC3S-10mg/kg组之间的明显变化(数据未显示)。与减少的NAS相一致,在50mg/kg治疗组中的纤维化(Sirius红阳性区域)的面积百分比也与媒介物组相比显著下降(图4;p=0.0061)。纤维化的面积百分比在媒介物和25HC3S-10mg/kg治疗组之间没有显著差异(数据未显示)。

[0742] 总之,持续4周的25HC3S(50mg/kg)的每天口服治疗与媒介物相比在处死时显著地降低NAS。25HC3S(50mg/kg)也表现出与媒介物治疗相比减少的纤维化,如通过Sirius红染色所测量的。这些结果一起提示,25HC3S表现出抗-NASH效应且可能具有减慢NASH中的纤维化进展的潜力。

[0743] 实施例6.在金色叙利亚仓鼠中的25HC3S的非-GLP药代动力学和药效动力学研究

[0744] 材料和方法

[0745] 动物

[0746] 本研究的受试者是40只金色叙利亚雄性仓鼠。给两个同期组群提供普通饮食(RD)或高脂肪饮食(HFD)10周。在第11周的起点开始25HC3S治疗。组1保持普通饮食,而将HFD饲养的仓鼠随机分入三个治疗组(组2-4;表20)。

[0747] 制剂

[0748] 将25HC3S钠盐和它的相应媒介物的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是0.5%(w/v)CMC和0.05%(v/v)Tween-80在水中的溶液。将粉末状25HC3S构造进媒介物溶液中以产生2.5和10mg/mL的药物浓度。将混悬剂在组合后匀浆化大约5分钟,每30-40秒中断10秒,并在施用前涡漩以维持均匀性。每周制备配制的试验物并保持在室温。

[0749] 25HC3S施用

[0750] 通过每天经口管饲法用25HC3S治疗仓鼠6周,同时维持RD或HFD。每只仓鼠通过经口管饲法接受25HC3S或媒介物的每日剂量(N=10/组)。存在两个剂量组(组3和4):10和50mg/kg,如在表20中指出的,剂量体积分别为4和5mL/kg。

[0751] 对于药代动力学(PK)分析,在第一个25HC3S剂量以后收集血液。在施用前、施用后0.5、2、4、8、12小时(h)经由颈静脉从每只仓鼠收集全血样品;但是,最后一次血液收集可能已经通过末期心脏穿刺来收集,其中将动物用异氟烷深度麻醉。将血液样品放入含有K₂EDTA的试管中。将血液轻轻混合以确保抗凝剂和得到的要分析的血浆样品的分布以定量25HC3S水平。

[0752] 对于效力的药效动力学测量,通过在研究中收集禁食血清来测量临床化学参数以

相对于接受RD并施用媒介物对照的动物来评估HFD和25HC3S治疗的效应。

[0753] 在存活阶段中,观察动物的临床征象。评估包括,但是不限于,活动、姿势、呼吸、呕吐、癫痫发作、水合状态的评估,注射部位评估和总身体情况。在研究的存活部分结束时(第16周),将所有动物处死并收集肝脏用于生化和组织病理学分析。

[0754] 表20. 25HC3S施用(第11-16周)

组	饮食	治疗	剂量(mg/kg)
1	正常	媒介物	0
2	高脂肪	媒介物	0
3	高脂肪	25HC3S	10
4	高脂肪	25HC3S	50

[0756] 结果

[0757] 在第一剂量以后在HFD饲喂的仓鼠中确定口服施用的25HC3S的药代动力学。对于在12h之前浓度逐渐下降的两个剂量,在0.5h观察到25HC3S的平均最大血浆浓度。观察到平均半衰期为3小时。最大血浆浓度和积累暴露(AUC)的增加在口服施用后不与剂量成比例。50mg/kg剂量的归一化 C_{max} 仅是10mg/kg剂量的一半(32.2ng/mL/mg);50mg/kg剂量的剂量归一化AUC表现出与10mg/kg剂量相比类似的下降(195ng*hr/mL/mg)。

[0758] 25HC3S的P0施用(每天,持续6周)没有产生任何显著的临床征象。尽管不是统计上显著的,HFD饲喂的仓鼠的25HC3S治疗产生了高剂量(50mg/kg)组(组4)中的血清胆固醇水平的剂量和时间依赖性减小。6周的治疗(第16周)导致高剂量组中血清胆固醇水平的下降(~15-18%)。相反,在6周的治疗中,在治疗组中的血清甘油三酯水平与媒介物组相比倾向于更高(非剂量依赖性的和非统计上显著的)。

[0759] 在研究结束时(第16周),测量HDL、LDL和ALT、AST和ALK的血清水平。如预期的,HFD饲喂的仓鼠具有与RD饲喂的仓鼠相比显著升高的HDL和LDL胆固醇水平。与总血清胆固醇水平相一致,6周的25HC3S治疗在HFD饲喂的仓鼠中以剂量依赖性的方式降低HDL和LDL胆固醇。与RG相比,HFD饲喂的仓鼠具有更高的ALT和AST水平,从而指示肝损伤。但是,25HC3S治疗与媒介物相比降低了ALT和AST水平。在该研究中,不论药物治疗,所有HFD饲喂的仓鼠中的ALK水平降低(相对于RD饲喂的仓鼠)。

[0760] 25HC3S治疗对HFD相关的肝重量增加不具有统计上显著的影响。但是,肉眼尸检指示在第4组动物中“看起来正常的”肝脏(按照病理学家评估)的22%发生率,与此相比,在媒介物治疗的HFD组中具有“看起来正常的”肝脏的0%发生率(数据未显示)。

[0761] 针对RD和HFD饲喂的仓鼠中的总胆固醇、游离胆固醇、甘油三酯和游离脂肪酸(FFA)水平来定量肝组织。相对于RD饲喂的对照,HFD饲喂的仓鼠具有肝总胆固醇、游离胆固醇和甘油三酯的显著积累(表21)。游离脂肪酸水平没有随着HFD增加。在较高的25HC3S剂量,6周的25HC3S治疗显著降低了肝胆固醇水平(组4,在施用10mg/kg的仓鼠中没有看到作用)。随着25HC3S剂量增加也观察到降低的肝甘油三酯水平,尽管结果没有达到统计显著性(表21)。

[0762] 表21. 在HFD饲喂的仓鼠中的量化的肝脂质

半-APAP诱导的肝衰竭以后的血清生化标志物。

[0778] 实施例8.25HC3S在大鼠的肾局部缺血/再灌注损伤的预防和治疗中的作用

[0779] 材料和方法

[0780] 动物

[0781] 本研究的受试者是18只成年雄性Lewis大鼠(9-11周龄;225-250g)。在习服阶段以后没有表现出临床痛苦、疾病或损伤的征象的动物被接受用于本研究,并且始终接受常规动物护理。所有动物处于健康状况并被接纳用于研究。

[0782] 制剂

[0783] 将25HC3S钠盐和它的相应媒介物的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是0.5% (w/v) CMC和0.05% (v/v) Tween-80在水中的溶液。将粉末状25HC3S构造进媒介物溶液中以产生20mg/mL的药物浓度。将混悬剂在组合后在20,000转/分(rpm)匀浆化大约5分钟,每30-40秒中断10秒,并在施用前涡漩以维持均匀性。每周制备配制的试验物并保持在室温。

[0784] 肾缺血诱导和25HC3S施用

[0785] 用戊巴比妥(40mg/kg)的腹膜内注射麻醉所有大鼠。通过用血管微型夹暂时阻塞左肾动脉和静脉以及输尿管50min,实现左肾脏的缺血。在缺血阶段中暂时地封闭皮肤,并将大鼠放在维持在37℃温度的加热垫上。在再灌注时,取出右肾脏,然后用4-0丝缝线永久地封闭腹部。将动物每天用媒介物(N=6)或25HC3S(N=12)治疗4天,在外科手术的前一天(治疗前,第-1天)开始,和在外科手术以后持续2天。在5mL/kg的剂量体积通过经口管饲法施用媒介物或50mg/kg25HC3S混悬剂。在外科手术以后第-2天(基线)、第3天和/或第7天检查血清肌酸酐(sCr)水平和BUN水平。

[0786] 结果

[0787] 与媒介物组相比,通过经口管饲法持续4天的每天50mg/kg25HC3S治疗在第3天使sCr和BUN水平下降了~20%和5%,尽管差异没有达到统计显著性(图7)。但是,数据提示25HC3S可能改善该大鼠模型中的急性肾损伤。

[0788] 实施例9.口服25HC3S胶囊制剂

[0789] 将25HC3S的三个胶囊剂量制剂用于研究。在表22中描述了试验的不同胶囊制剂的总结。

[0790] 表22. 胶囊剂量制剂信息

胶囊制剂	A	B	C
25HC3S 剂量	50 mg	50 mg	50 mg
无活性成分	羟丙甲纤维素(HPMC)胶囊, 0号 Gelucire 48/16 (聚氧乙烯硬脂酸酯)	羟丙甲纤维素(HPMC)胶囊, 0号 Gelucire 44/14 (月桂酰基聚氧乙烯甘油酯) Precirol ATO5 (二硬脂酸甘油酯)	羟丙甲纤维素(HPMC)胶囊, 0号 Gelucire 44/14 (月桂酰基聚氧乙烯甘油酯) PEG-400 (聚乙二醇 400)

[0792] 制剂制备

[0793] 以160克/批在各个500mL I-Chem罐中制备3种本体制剂(bulk formulation),如在表23中所示。在整个过程中将制剂罐浸在维持于60-65℃的水浴中。将Gelucire 48/16或Gelucire 44/14在60℃烘箱中加热直到熔化。在分配之前将Gelucire用刮勺手工地混合。

[0794] 对于制剂A,将粉末状25HC3S缓慢地加入熔化的Gelucire 48/16中并用刮勺混合

直到看起来充分混合。将制剂在高架混合器 (overhead mixture) 下在500-1000rpm进一步混合20分钟。

[0795] 对于制剂B和C,将Precirol AT05或Pluriol E400 (PEG-400) 加入熔化的Gelucire 44/14中并在高架混合器下在300-500rpm混合10-15分钟。然后缓慢地加入粉末状25HC3S并用刮勺混合直到看起来充分混合。将制剂在高架混合器下在500-1000rpm进一步混合另外20分钟。

[0796] 将本体制剂手工地填充进具有500mg靶胶囊填充重量的0号HPMC胶囊中以达到50mg剂量强度/胶囊。

[0797] 表23. 制剂组合物(%, w/w)

制剂 ID	25HC3S	Gelucire 48/16	Gelucire 44/14	Precirol ATO 5	Pluriol E 400
[0798] A	10	90	0	0	0
B	10	0	88	2	0
C	10	0	60	0	30

[0799] 溶出试验

[0800] 使用USP设备2溶出试验仪确定25HC3S的释放速率。试验了来自每种制剂的3个胶囊。在2-小时溶出试验中,将含有1000mL在0.1N HCl中的0.5%Triton X-100的溶出介质维持在37℃,75rpm平桨速度。标准取样时间点是0.25、0.5、0.75、1和2小时。在每个时间点取1mL样品并使用HPLC测定。

[0801] 结果

[0802] 胶囊制剂A-C的溶出度实验结果分别提供在图8-10中。如在图8-10中所示,在t=0,在25℃贮存以后t=1、3和7个月,和在40℃贮存以后t=0.5、1、3和7个月,试验每种胶囊制剂。

[0803] 实施例10. 25HC3S口服胶囊在比格犬中的非-GLP药代动力学(PK)评价

[0804] 材料和方法

[0805] 动物

[0806] 本研究的受试者是5只雄性比格犬(4-7岁;8-11kg)。在习服阶段以后没有表现出临床痛苦、疾病或损伤的征象的动物被接受用于本研究,并且始终接受常规动物护理。所有动物处于健康状况并被接纳用于研究。

[0807] 制剂

[0808] 试验了如在上面实施例9中描述的胶囊制剂A-C。还将25HC3S的口服混悬剂制剂用于研究,作为相对于胶囊制剂A-C的对比物。

[0809] 口服混悬剂制备:所述媒介物是0.5%CMC和0.05%Tween-80在水中的溶液。将粉末状25HC3S构造进媒介物溶液中以产生10mg/mL的药物浓度。将混悬剂在组合后匀浆化大约5分钟,每30-40秒中断10秒,并在施用前涡漩以维持均匀性。在施用前将混悬剂放在搅拌板上至少10分钟,并在药物施用过程中轻轻搅拌。在室温储存所有制剂。

[0810] 25HC3S施用

[0811] 存在3种不同的固体剂型和1种口服混悬剂制剂。每只狗接受4种不同25HC3S制剂中的每一种的单个口服剂量,在25HC3S的每次施用之间存在3-4天的清除期。对于混悬剂,以5mL/kg的剂量体积施用50mg/kg的剂量水平,此后,用5mL水冲洗狗。还给每只狗施用单个

50mg25HC3S胶囊(对于3种固体剂型中的每一种的口服(oral consumption))且也用5mL水冲洗。在施用前、施用后1、2、4、8和24小时(h),经由颈静脉收集全血样品。将血液样品放入含有K₂EDTA的试管中。将血液轻轻混合以确保抗凝剂和得到的要分析的血浆样品的分布以定量25HC3S水平。在存活阶段中,在研究期间(14天)观察动物的临床征象。评估包括,但是不限于,注射疼痛的证据,活动、姿势、呼吸、呕吐、癫痫发作、水合状态的评估,注射部位评估。

[0812] 结果

[0813] 在比格犬中50mg/kg 25HC3S的单次口服剂量导致观察到的快速吸收,在所有制剂中达到最大血浆药物浓度的平均时间为1.5-3.5h。最大血浆浓度的范围为173-304ng/mL,胶囊A表现出最低C_{max}且胶囊B表现出最高。所有制剂的半衰期是类似的($t_{1/2}=0.91-0.94h$)。胶囊B表现出最高全身暴露水平,如AUC_{last}所反映的(807±156ng*hr/mL),而胶囊A表现出最低(552±153ng*hr/mL)。参见表24。

[0814] 表24. 平均药代动力学参数(SD)

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

[0816] 实施例11. 胶囊制剂研究

[0817] 目的

[0818] 1)为了更好地理解药物载荷和每种赋形剂对体外药物释放特性的影响。

[0819] 2)为了开发一些具有比在上面实施例9中描述的和在上面实施例10中使用的胶囊制剂B更快的溶出的制剂。

[0820] 背景

[0821] 为在表25和表26中所示的25HC3S胶囊制剂开发和制剂组合物执行四因素确定筛选设计。评价的四个变量包括药物载荷和三种赋形剂(Gelucire 50/13、Labrasol和Plurol CC497)。Gelucire 44/14充当基础赋形剂,其量通过从100%减去药用物质和三种赋形剂的以百分比计算的总量进行计算。

[0822] 表25. 在设计中使用的四个变量和范围

填充重量=500mg	变量	-1	0	1
A	药物载荷	5%	7.5%	10%
B	Gelucire 50/13	5%	15%	25%
C	Labrasol	0%	5%	10%
D	Plurol CC497	0%	5%	10%

[0824] 表26. 确定筛选设计

确定筛选4因素	A	B	C	D
1	1	-1	1	0
2	0	0	0	0

3	0	1	1	1
4	-1	-1	0	1
5	1	0	-1	1
6	-1	0	1	-1
7	0	-1	-1	-1
8	1	1	0	-1
9	-1	1	-1	0

[0826] 制剂制备

[0827] 以30克/批在125mL I-Chem罐中制备每种制剂,如在表27中所示。在整个过程中将每个制剂罐浸在维持于50-55℃的水浴中。将Gelucire 44/14在60℃烘箱中加热直到熔化。在分配之前将Gelucire用刮勺手工地混合。将熔化的Gelucire 44/14称出并加入每个罐中。然后,将各种赋形剂称出并加入熔化的Gelucire 44/14中,在每次加入后在300rpm高架混合5分钟。将粉末状25HC3S缓慢地加入混合物并用刮勺混合直到看起来充分混合。将制剂在高架混合器下在500rpm进一步混合10分钟。将本体制剂如下匀浆化:在“1”设置1分钟,并在500rpm高架混合5分钟。除了含有333mg的制剂11和含有400mg的制剂12以外,将最终的制剂手工地填充进具有500mg靶胶囊填充重量的HPMC胶囊中。

[0828] 表27. 制剂组合物(% ,w/w)

[0829]

制剂	药物载荷	Gelucire 44/14	Gelucire 50/13	Labrasol	Plurol CC 497	药物剂量 (mg)	胶囊尺寸
1	10	70	5	10	5	50	0
2	7.5	67.5	15	5	5	37.5	0
3	7.5	47.5	25	10	10	37.5	0
4	5	75	5	5	10	25	0
5	10	65	15	0	10	50	0
6	5	70	15	10	0	25	0
7	7.5	87.5	5	0	0	37.5	0
8	10	60	25	5	0	50	0
9	5	65	25	0	5	25	0
10	5	90	5	0	0	25	0
11	7.5	82.5	5	5	0	25	1
12	6.25	88.75	5	0	0	25	1

[0830] 制剂1-9:DOE运行

[0831] 制剂10-12:预测运行

[0832] 溶出试验

[0833] 使用USP设备2溶出试验仪确定25HC3S的释放速率(n=4重复)。在4-小时溶出试验中,将含有1000mL在0.1N HCl中的0.5%Triton X-100的溶出介质维持在37℃,75rpm平桨速度。标准取样时间点是0.25、0.5、0.75、1、2和4小时。在每个时间点取1mL样品并使用HPLC测定。

[0834] 结果

[0835] 胶囊制剂1-12的溶出实验的结果分别提供在图11-22中。如在图11-22中所示,在t=0和在不同温度贮存不同时间以后,试验胶囊制剂。

[0836] 实施例12. 25HC3S在NASH-PARTII的加速小鼠模型中显示出效力。

[0837] 材料和方法

[0838] 动物

[0839] 本研究的受试者是36只C57BL/6J雄性小鼠。在出生后2天给小鼠施用200 μ g链脲霉素(STZ),并在4周龄开始饲喂高脂肪饮食(HFD)直到研究的其它部分(13周龄)。在它们的生命中的这种早期干预会诱导非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的加速进展且已经被彻底表征。

[0840] 制剂

[0841] 将25HC3S钠盐和它的相应媒介物的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是0.5% (w/v) CMC和0.05% (v/v) Tween-80在水中的溶液。将粉末状25HC3S构造进媒介物溶液中以产生10mg/mL的药物浓度。将混悬剂匀浆化大约5分钟(每30-40秒中断10秒)并在施用前涡漩以维持均匀性。每周制备配制的试验物并保持在室温。

[0842] 25HC3S施用

[0843] 将小鼠分入治疗组(N=10/组),并从第9周开始至第13周通过经口管饲法每天施用水(对照)、媒介物或50mg/kg 25HC3S(28天治疗)。

[0844] 结果

[0845] 在研究结束时(第13周)收集的肝切片的组织病理学检查表明在水和媒介物治疗的小鼠中的中等至严重的微泡性和大泡性脂肪沉积、严重的肝细胞气胀和炎症细胞浸润。25HC3S治疗表现出改善,如肝细胞气胀的显著减少($p < 0.05$)所反映的,这导致NAS (NAFLD活动度评分)与媒介物组相比减小的趋势(图23)(对于图23,右图,从左至右每个组的治疗条件如下:对照、媒介物、50mg/kg 25HC3S和基线)。与减小的NAS相一致,25HC3S治疗与媒介物组相比也显著地减小纤维化(Sirius红阳性区域)的面积百分比(图24; $p < 0.05$)。纤维化的程度也倾向于在25HC3S治疗组中比在第9周处死的基线第9周小鼠(N=6/组)更低,从而提示,也可能发生25HC3S对纤维化的逆转(图24)。

[0846] 总之,持续4周的25HC3S(50mg/kg)的每天口服治疗与媒介物相比在处死时显著地降低肝细胞气胀,即NAS的一种组分。25HC3S也导致与媒介物治疗相比显著减少的纤维化存在(如通过Sirius红染色所测量的)和与第9周基线STAM小鼠相比减少的纤维化。这些结果一起提示,25HC3S具有抗纤维化效应且具有减慢NASH中的纤维化进展的潜力。

[0847] 实施例13. 25HC3S在胆汁淤积的啮齿动物模型中的效力和25HC3S在胆汁淤积的啮齿动物模型中的药理学干预:胆管结扎的(BDL)大鼠

[0848] 材料和方法

[0849] 动物

[0850] 本研究的受试者是CD1雄性大鼠(8周龄,200-225g)。大鼠经历BDL外科手术,其中将肝外胆道用缝线紧密地结扎2次,然后在两个结扎之间切断。在描述的研究子集中也包括假组(N=5/组)。

[0851] 制剂

[0852] 将25HC3S钠盐和它的相应媒介物的混悬剂制剂用于研究。所述媒介物是0.5% (w/v) CMC和0.05% (v/v) Tween-80在水中的溶液。将粉末状25HC3S构造进媒介物溶液中以产生0.833-5mg/mL的药物浓度。将混悬剂在组合后匀浆化大约5分钟,每30-40秒中断10秒,并在施用前涡漩以维持均匀性。每周制备配制的试验物并保持在室温。

[0853] 25HC3S施用

[0854] 将小鼠分入治疗组(N=8-10/组)并每天或每3天通过经口管饲法施用持续9天。在

BDL外科手术以后1天(第1天)开始,施用5、10、30或60mg/kg 25HC3S或媒介物。在第10天,在过夜禁食以后收集血清并测量血清生物化学。

[0855] 结果

[0856] 在初步研究中,30或60mg/kg 25HC3S (N=10/组)的每天施用表现出与媒介物大鼠相比对体温的显著影响(图25,右图)。30mg/kg的25HC3S显著地改善外科手术以后的体重增加,而在60mg/kg观察到适度增加(图25,左图)。体温和体重变化量度是考虑的改善的临床指示。在血清生物化学分析物方面没有观察到显著差异,包括血清胆红素(数据未显示)。

[0857] 在随访研究中,通过相同CRO在相同BDL模型中检查了较低剂量的25HC3S的效力。给大鼠每天施用10或30mg/kg 25HC3S或媒介物(N=8/组)。BDL外科手术在随后的研究中是成功的,因为与假(sham)组相比在所有BDL组中血清胆红素增加了大约~21-25倍($p < 0.001$)且ALT、ALP、AST和胆汁酸显著升高(图26)。与媒介物治疗的大鼠相比在25HC3S治疗组中血清总、直接和间接胆红素水平几乎都显著降低(图26),同时存在血清肝酶下降的趋势(数据未显示)。没有观察到剂量依赖性。还对肝组织执行了组织学分析,但是在治疗组之间没有观察到差异(数据未显示)。对于该研究,没有测量体重和温度。

[0858] 还检查了每天口服施用5mg/kg 25HC3S (N=10/组)的效力。在第9天的体温和脾与体重比率与媒介物相比显著改善(图27和28),而体重和其它血清化学量度的变化表现出微小或无差异(数据未显示)。来自该研究的结果提示,在胆汁淤积/胆管炎的啮齿动物模型中,5mg/kg剂量可能不足以产生治疗益处。

[0859] 还在该BDL模型中检查了25HC3S定量施用方案的效力。从第1天开始每3天给大鼠口服施用10或30mg/kg 25HC3S或媒介物(N=10/组)。大鼠在9天时间段中接受共3剂25HC3S或媒介物(第1、4和7天)。尽管在研究过程中在几天的体温和疾病评分的变化是显著的(图29),但是没有观察到体重、器官与体重比率或血清临床化学的显著差异。

[0860] 总之,25HC3S在几个剂量范围(10、30、60mg/kg)中是有效的以显著地改善胆管炎和胆汁淤积的啮齿动物模型中的“临床征象”(体重减轻、体温丧失)和血清胆红素水平。但是,发现与每3天施用相比,25HC3S的每天施用在改善体重增加、维持体温和减少血清胆红素方面是更有效的。

[0861] 实施例14. 胶囊制剂继续(follow-up)研究

[0862] 目的

[0863] 1)为了更好地理解药物载荷和每种赋形剂对体外药物释放特性的影响。

[0864] 2)为了开发一些具有比在上面实施例11中描述的胶囊制剂更快和更可再现的溶出的制剂。

[0865] 制剂制备

[0866] 以100克/批在250mL I-Chem罐中制备8种本体制剂。在整个过程中将每个制剂罐浸在维持于50-55℃的水浴中。将Gelucire 44/14在60℃烘箱中加热直到熔化。在分配之前将Gelucire用刮勺手工地混合。将熔化的Gelucire 44/14称出并加入每个罐中。然后,将各种赋形剂称出并加入熔化的Gelucire 44/14中,在每次加入后在400-500rpm高架混合5分钟。将粉末状25HC3S缓慢地加入混合物并用刮勺混合直到看起来充分混合。将本体制剂如下匀浆化:在“2”设置3分钟,并在600-700rpm高架混合5分钟。将最终的制剂手工地填充进具有500mg靶胶囊填充重量的0号HPMC胶囊中以达到50mg剂量强度/胶囊。

[0867] 表28. 制剂组合物(%, w/w)

制剂	药物载 荷	Gelucire 44/14	Gelucire 50/13	Labrasol	Plurol CC 497	Precirol ATO5	药物 剂量 (mg)	胶囊尺 寸
14-1	10	70	5	10	5	0	50	0
14-2	10	65	15	0	10	0	50	0
14-3	10	60	25	5	0	0	50	0
14-4	10	85	5	0	0	0	50	0
14-C	10	88	0	0	0	2	50	0
14-5	10	75	5	10	0	0	50	0
14-6	10	75	15	0	0	0	50	0
14-7	10	75	7.5	7.5	0	0	50	0
14-8	10	80	5	5	0	0	50	0

[0869] 溶出试验

[0870] 使用USP设备2溶出试验仪确定25HC3S的释放速率(n=6重复)。在4-小时溶出试验中将含有1000mL在0.1N HCl中的0.5%Triton X-100的溶出介质维持在37°C, 75rpm平桨速度。标准取样时间点是0.25、0.5、0.75、1、2和4小时。对于在25°C和60%相对湿度储存11周的样品, 增加1.5小时时间点。在每个时间点取1mL样品并使用HPLC测定。

[0871] 结果

[0872] 胶囊制剂14-1至-8的溶出度实验的结果分别提供在图30-37中。如在图30-37中所示, 在t=0和在不同温度和相对湿度贮存不同时间以后, 试验了胶囊制剂14-1至-8。图38显示了在t=0的胶囊制剂14-C和14-1至-8的溶出结果。

[0873] 除非另有说明, 否则对化合物或组分的提及包括化合物或组分本身, 以及与其它化合物或组分的组合, 例如, 化合物的混合物。

[0874] 本文中使用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数形式, 除非上下文另外清楚地指明。

[0875] 对于本文提供的所有数值范围, 应当理解, 所述范围包括在该范围的最高值和最低值之间的所有整数, 以及位于那些值之间的所有十进制小数, 例如以0.1的增量。

[0876] 对于本文提供的所有数值, 该值意图包括围绕所述数值的所有统计上显著的值。

[0877] 虽然已经以其优选实施方案的方式描述了本公开内容, 但是本领域技术人员会认识到, 可以在随附方面和权利要求的精神和范围内通过改变来实施本公开内容。因此, 本公开内容不应限于如上所述的实施方案, 而是应当进一步包括在本文提供的描述的精神和范围内的所有修改方案及其等同方案。

对于含有不同%NaCl 的媒介物 PEG 3350, 重量摩尔渗透压浓度相对于%NaCl 的图

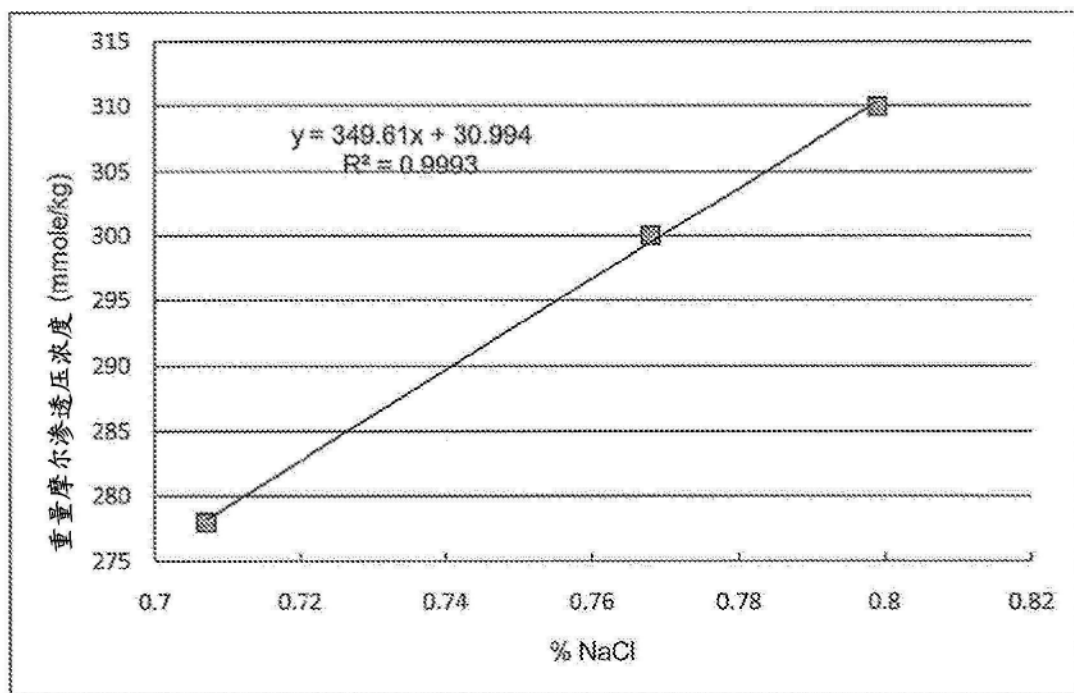


图1

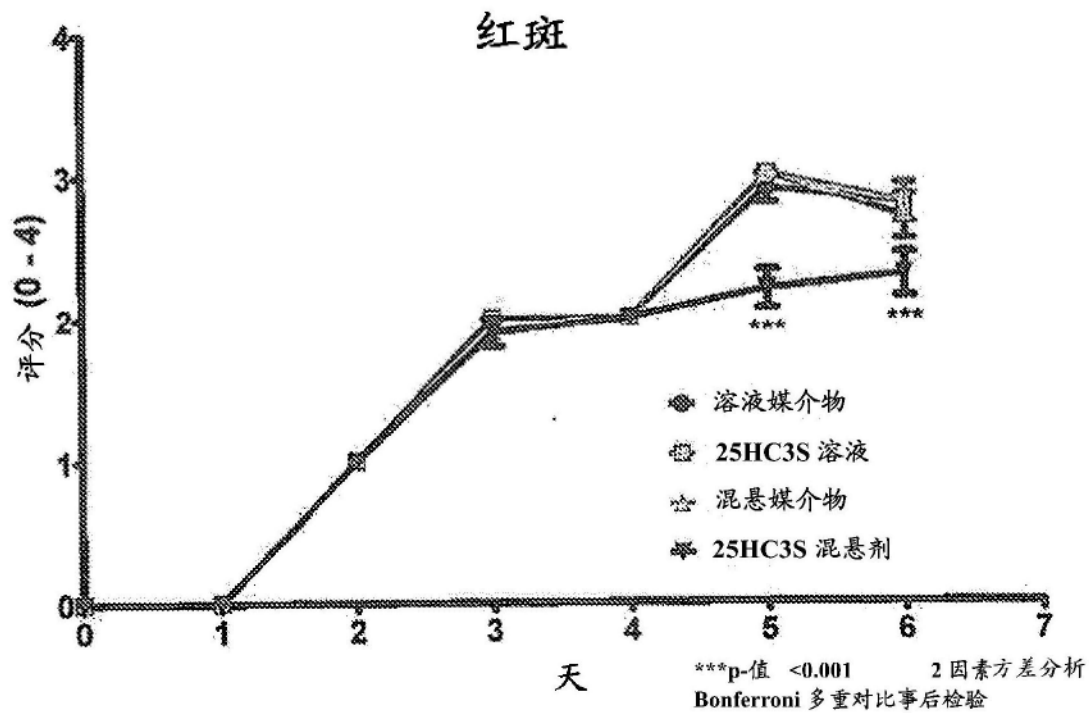


图2

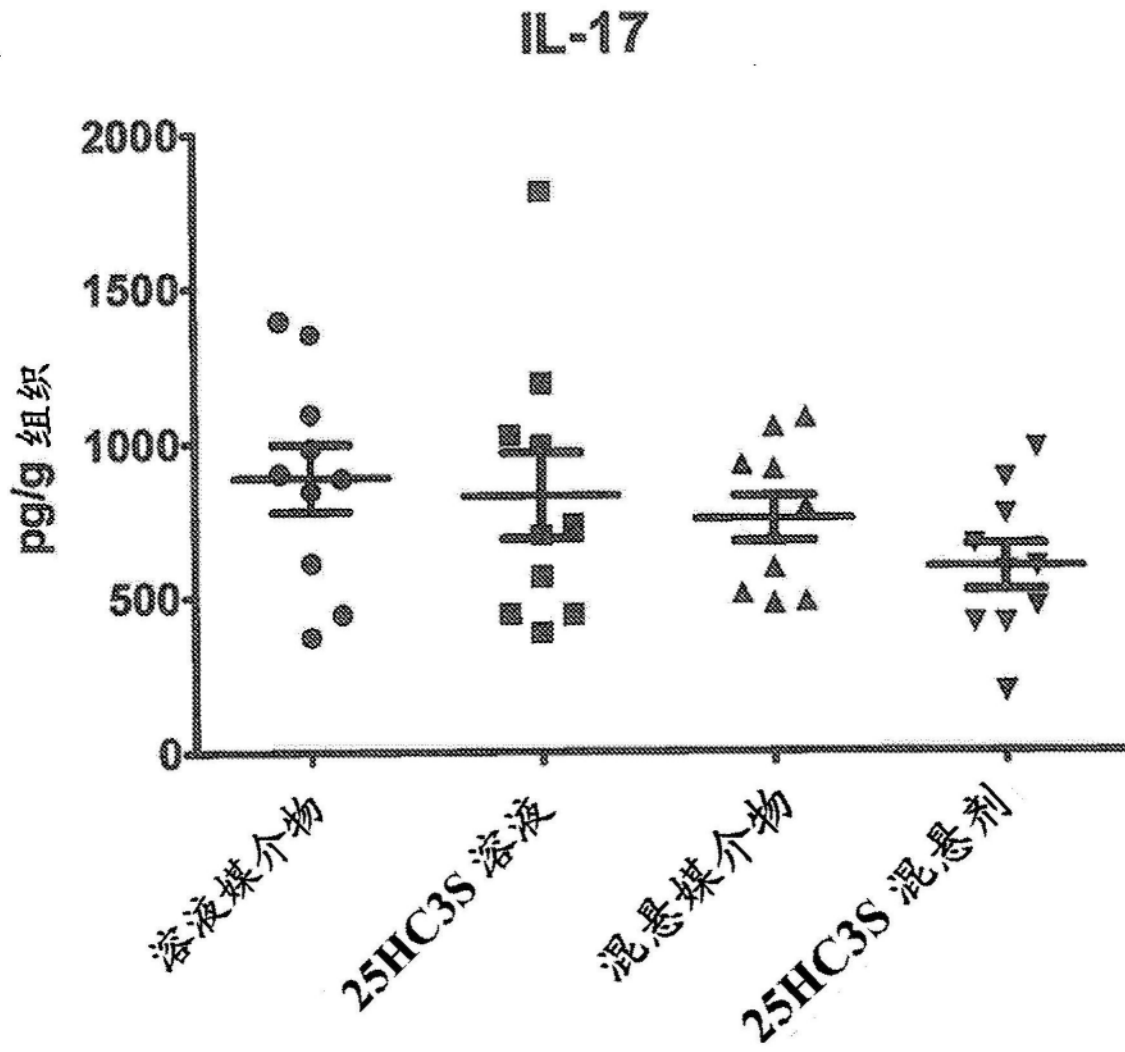


图3A

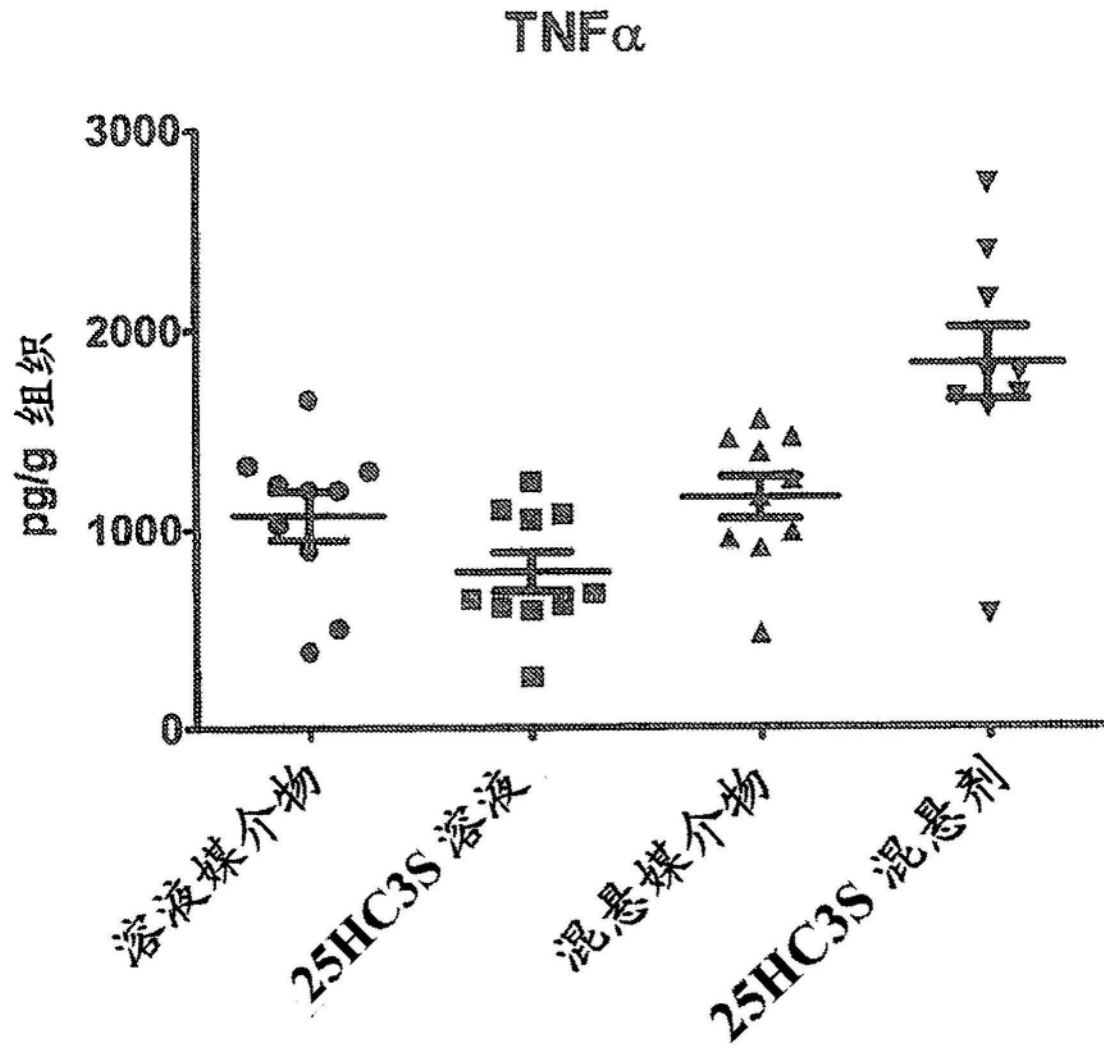


图3B

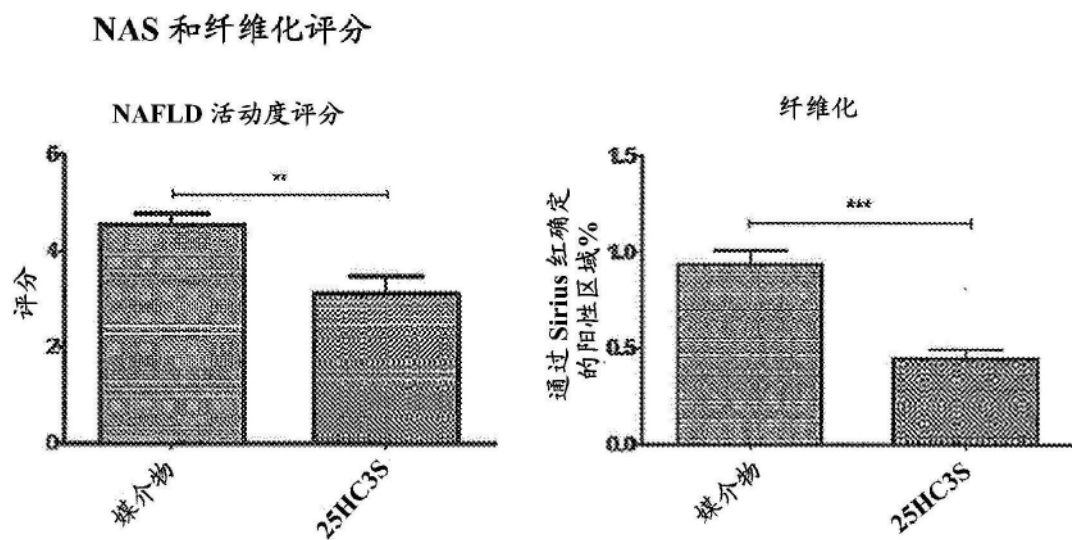


图4

油红 O 染色(黑色)证实了在 HFD
饲养的仓鼠中 25HC3S 施用对肝脂肪沉积的减少

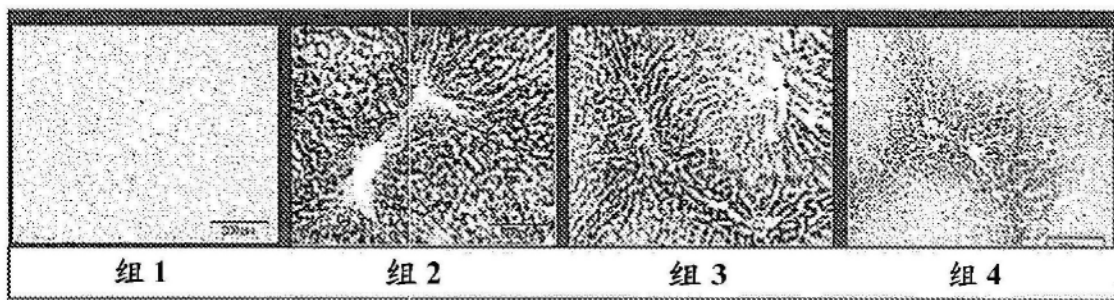


图5

同期组群 A 小鼠中的 24 小时平均酶和生化血清水平:
在 APAP (300 mg/kg)攻击以后 1 小时, 通过经口管饲法
施用给予媒介物或 25HC3S (25 Mg/Kg)

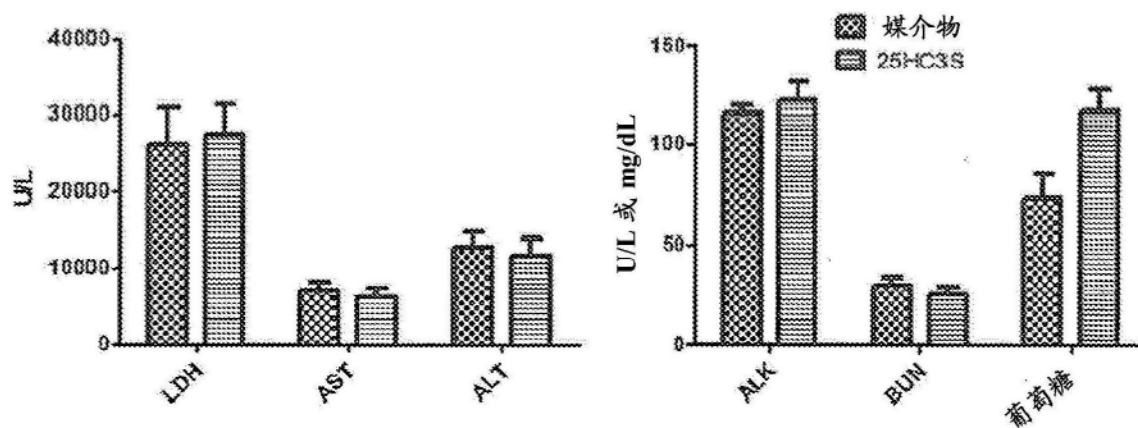


图6

在外科手术诱导的肾脏缺血性大鼠中在 25HC3S 治疗以后的血清肌酸酐和 BUN 水平。

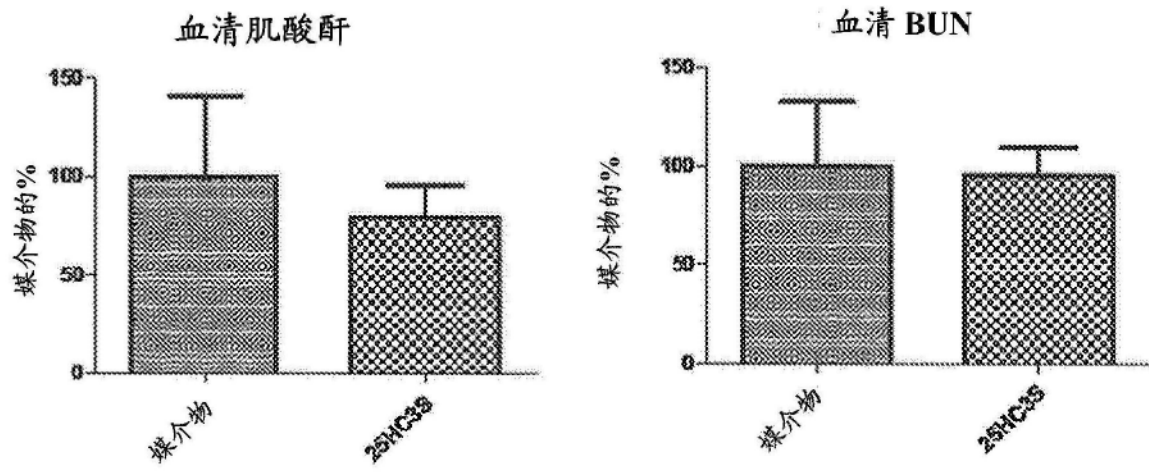


图7

胶囊制剂 A

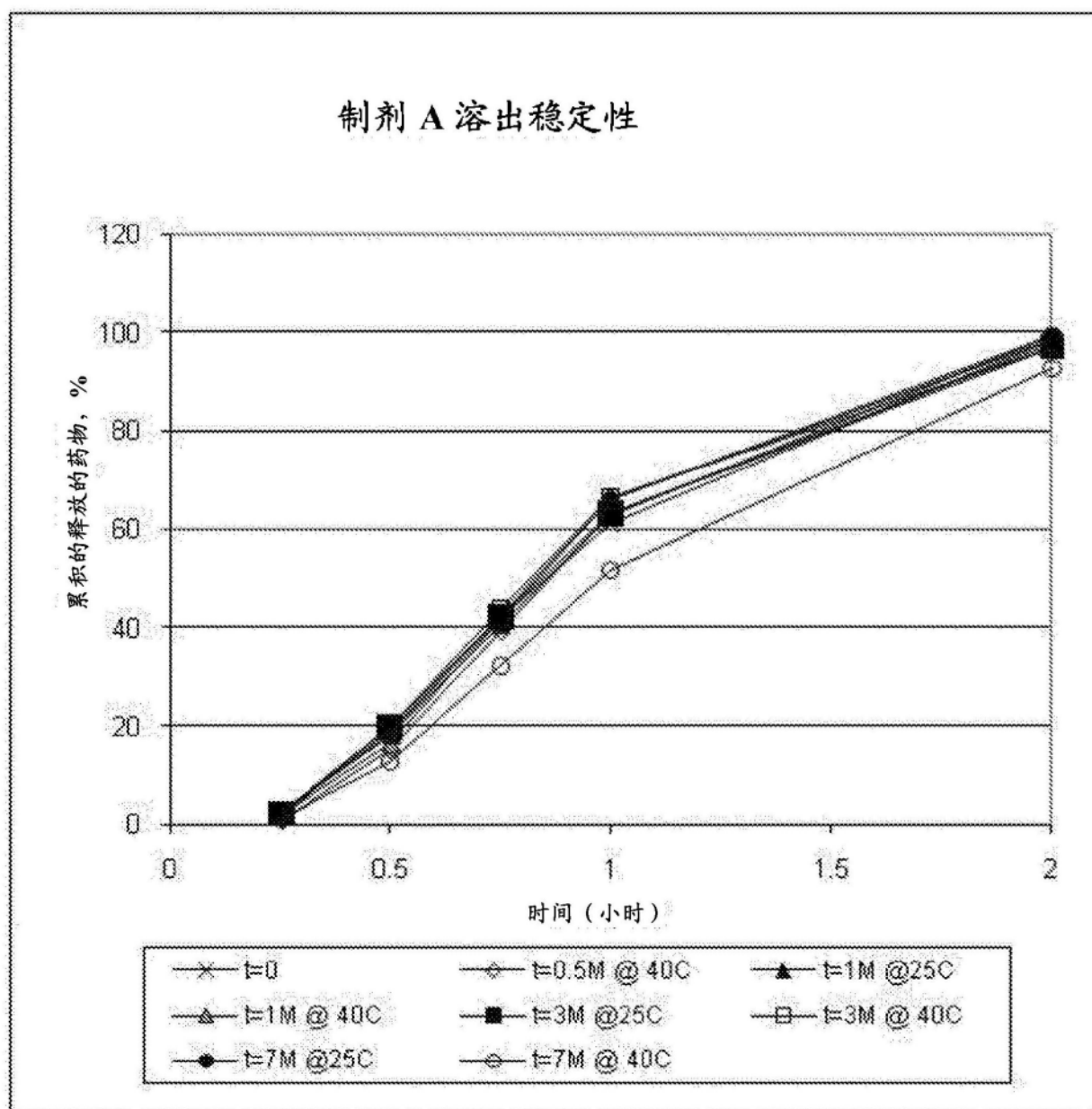


图8

胶囊制剂 B

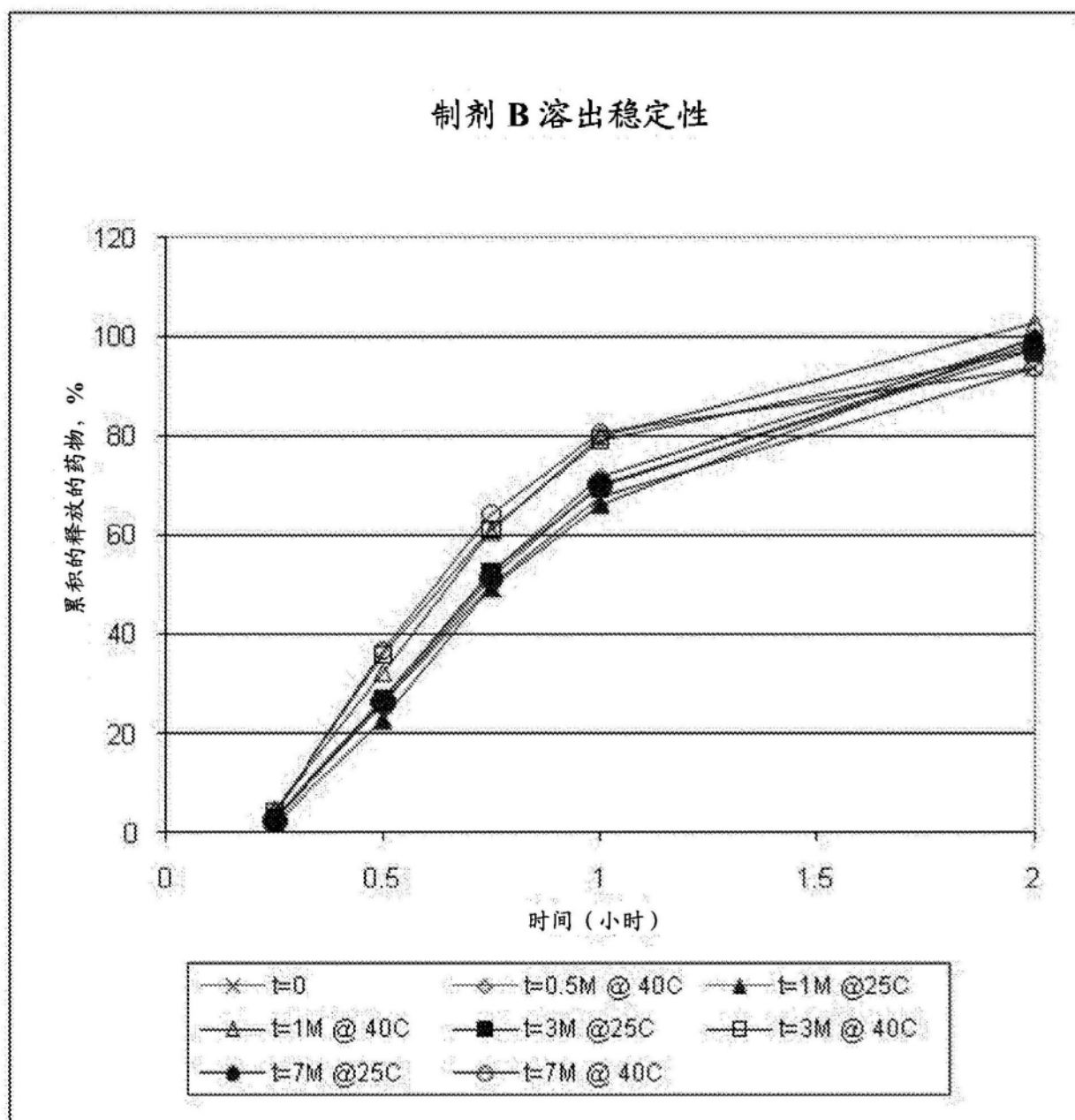


图9

胶囊制剂 C

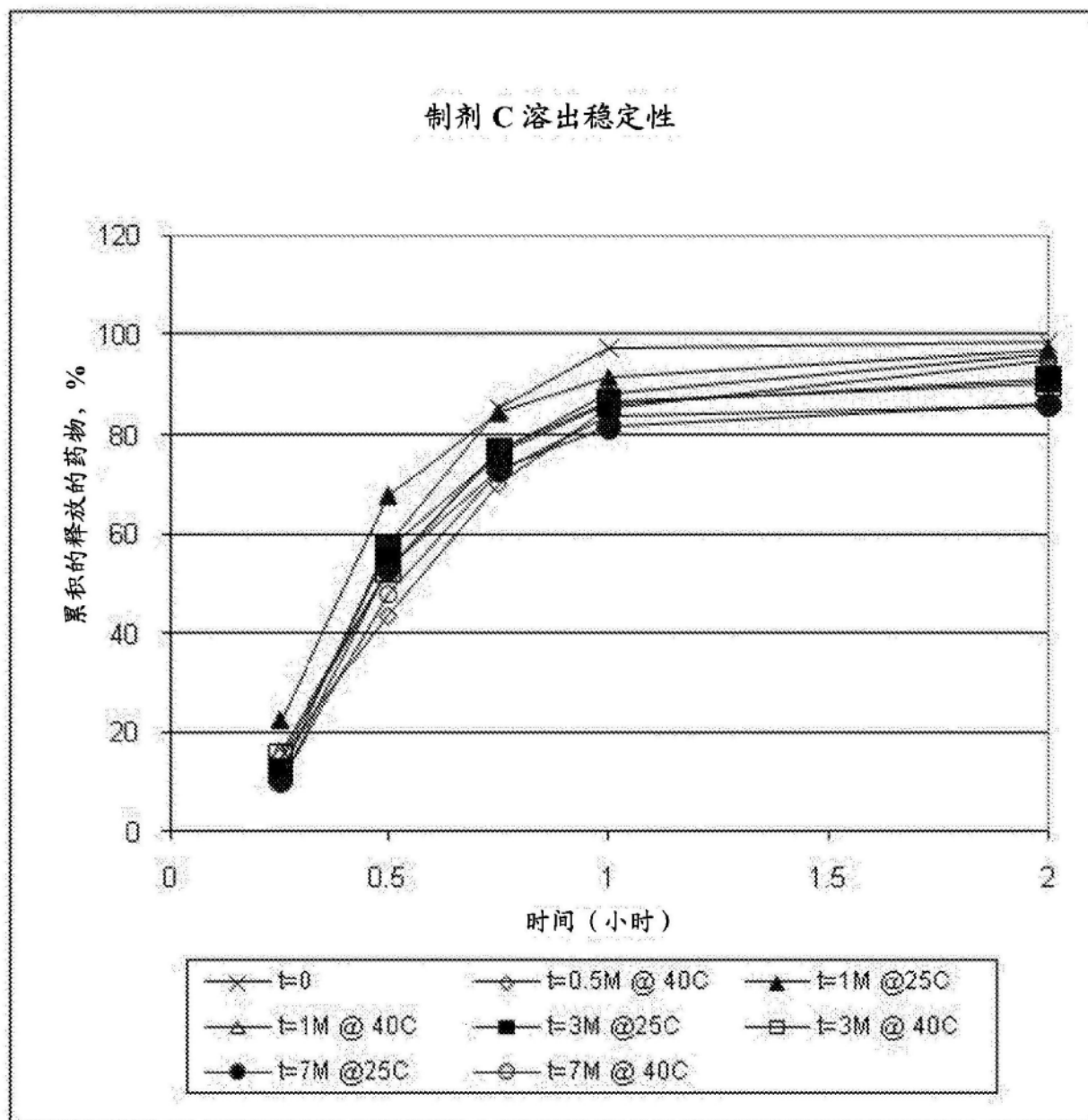


图10

胶囊制剂 1

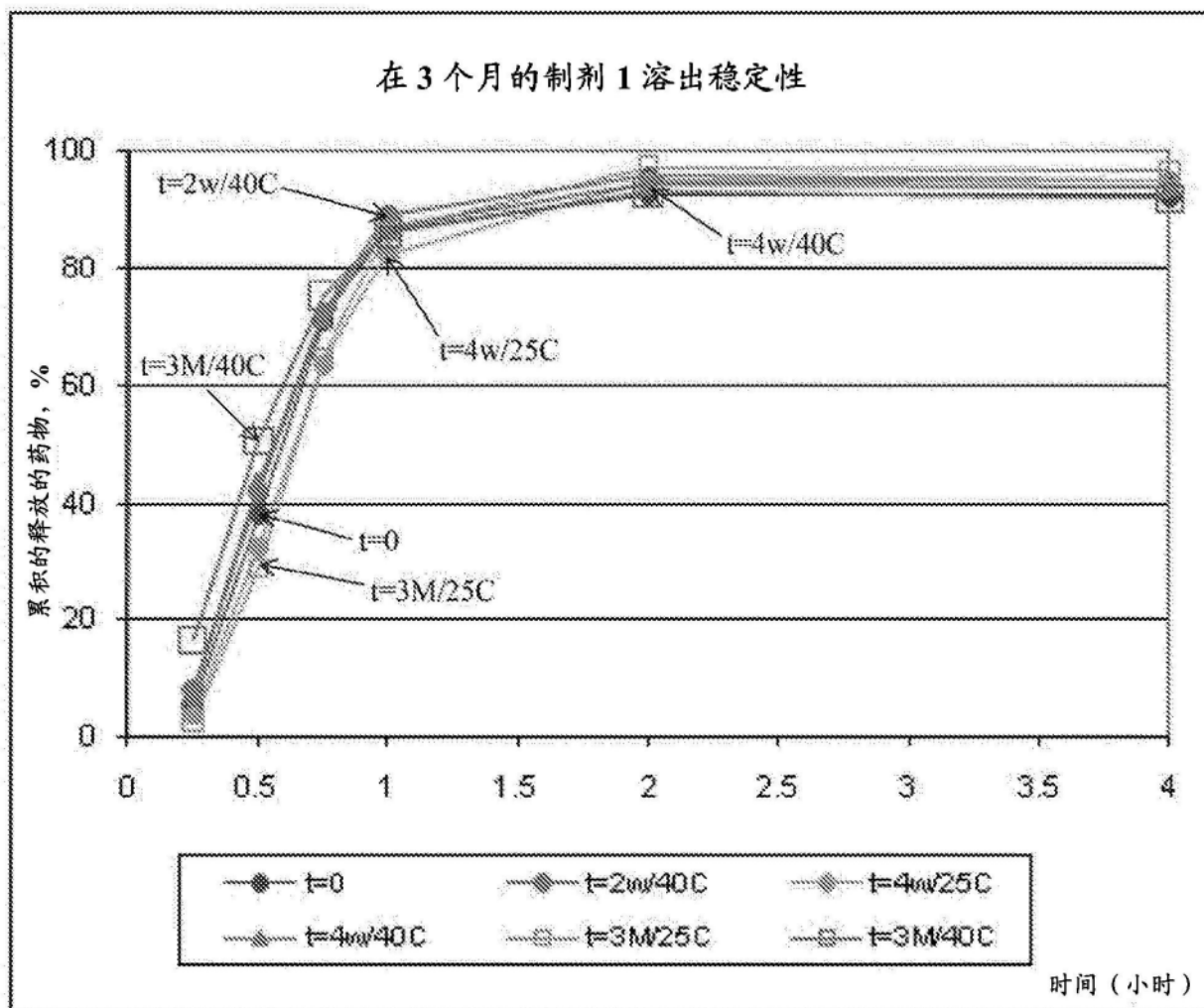


图11

胶囊制剂 2

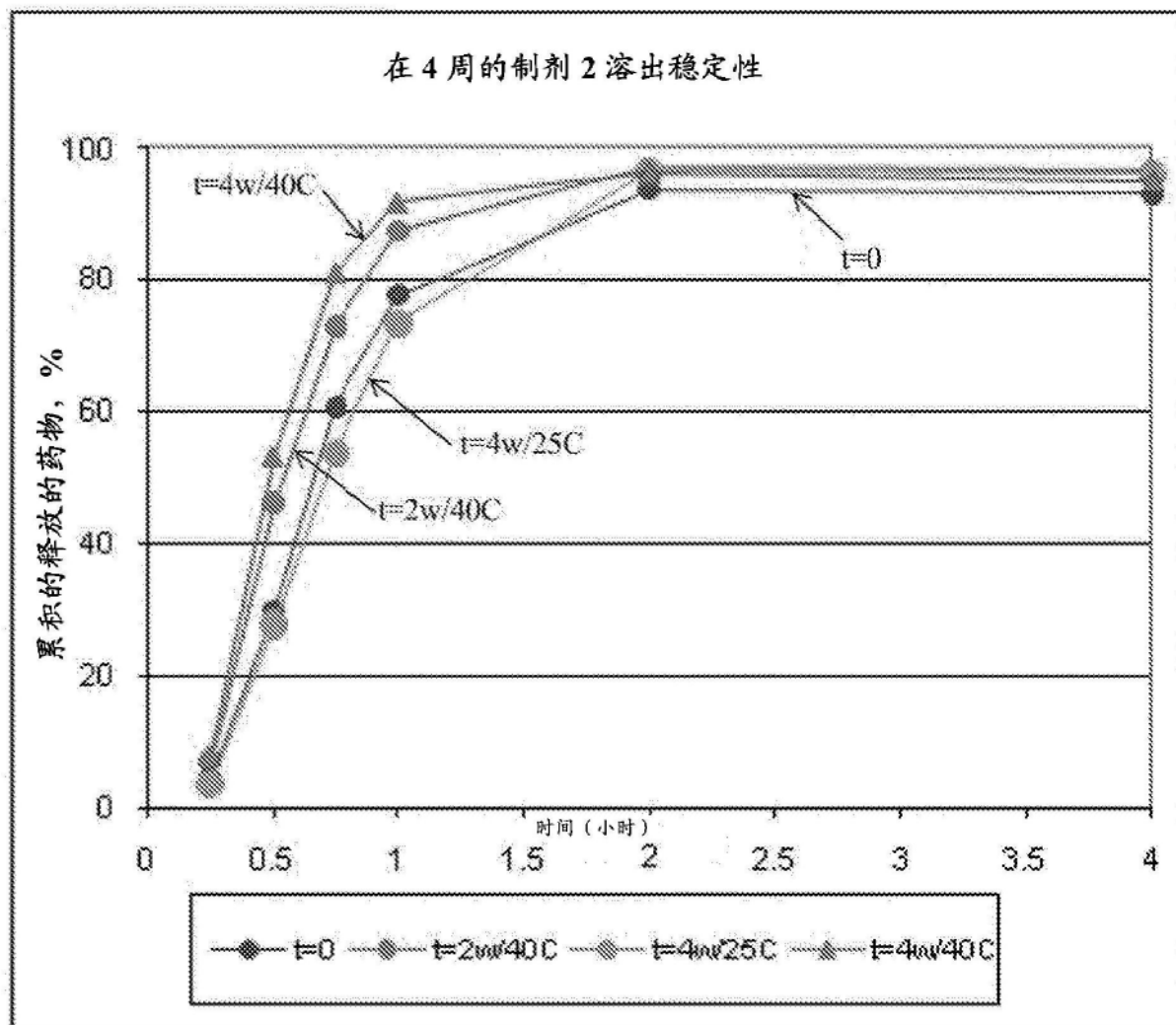


图12

胶囊制剂 3

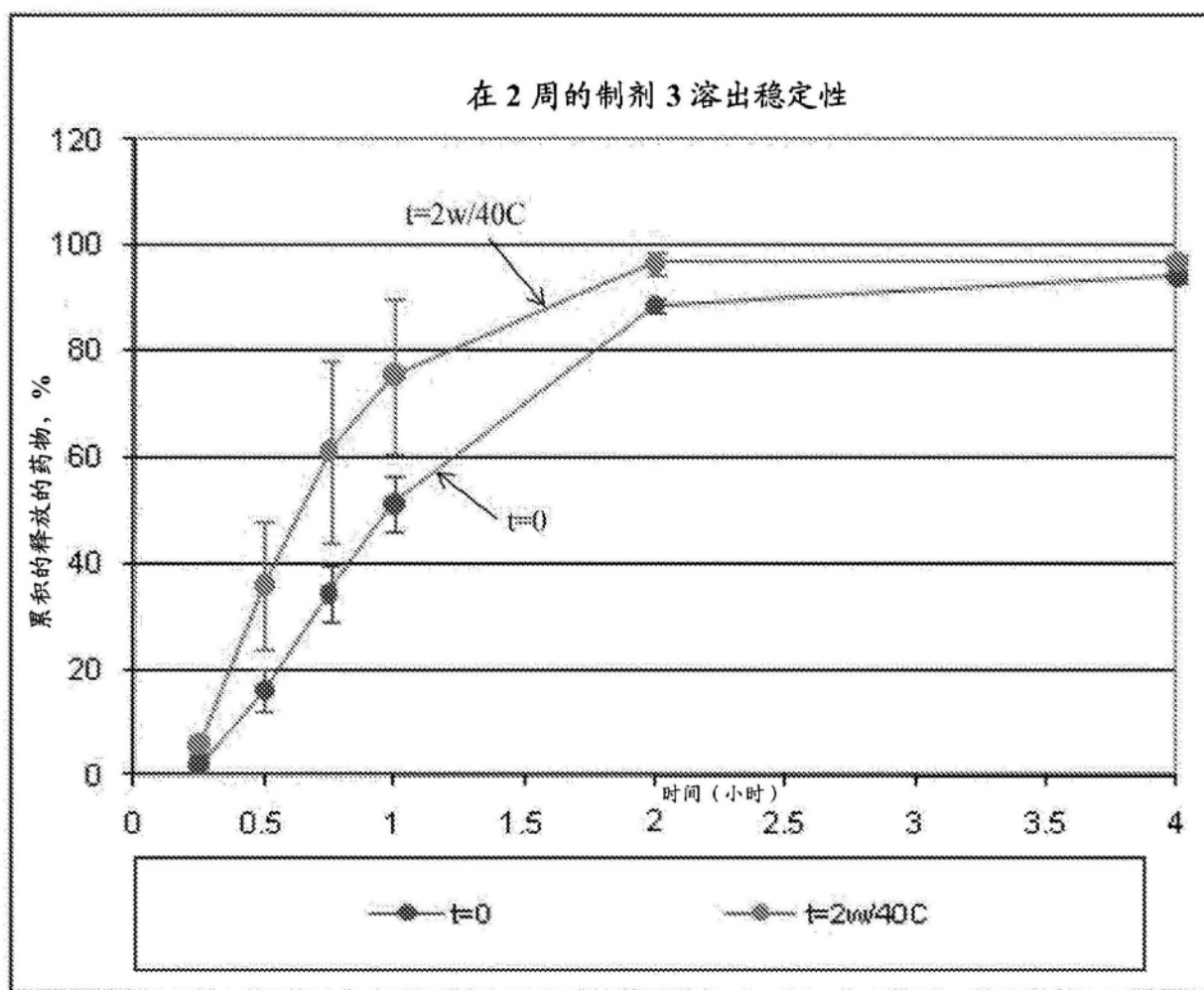


图13

胶囊制剂 4

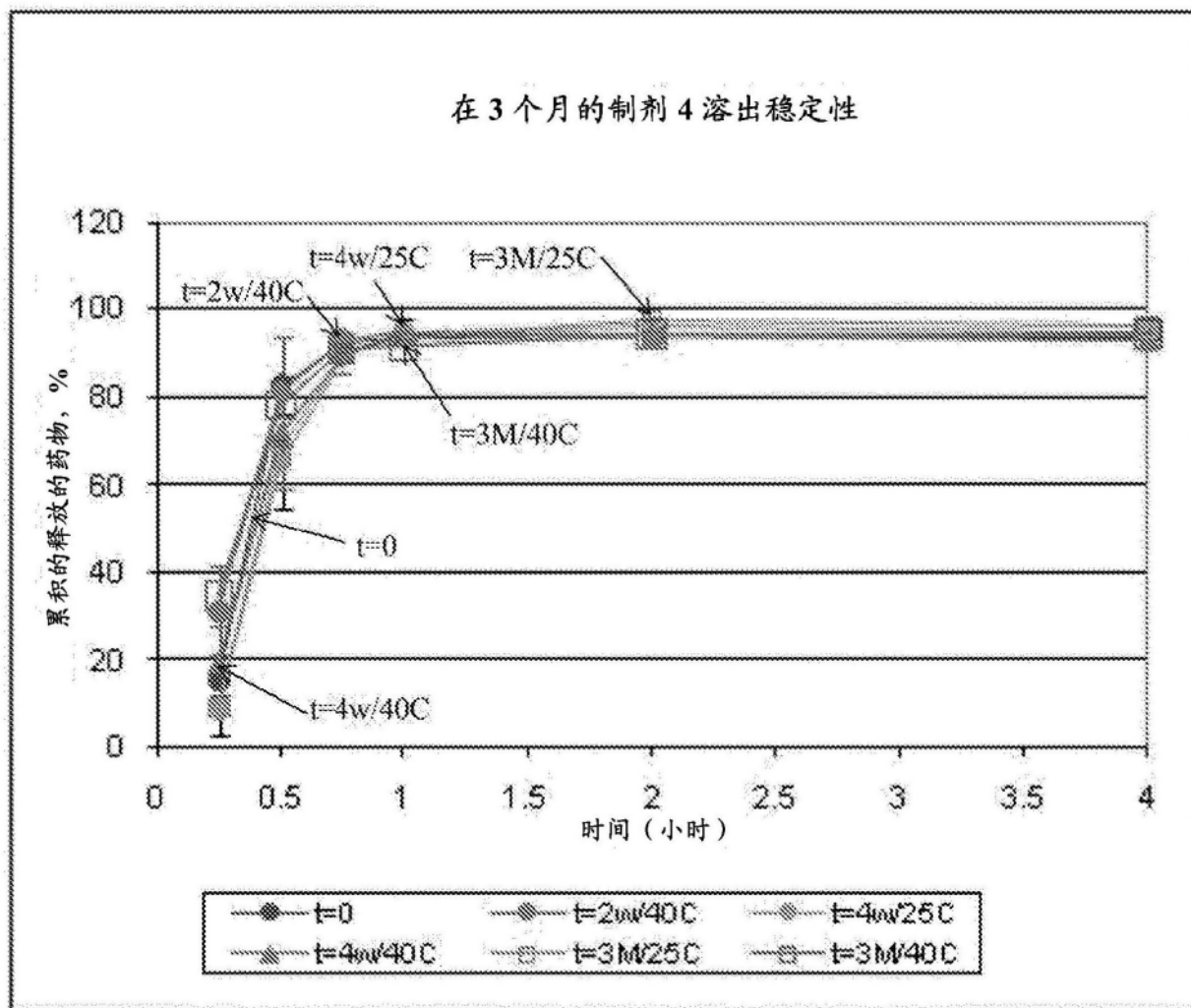


图14

胶囊制剂 5

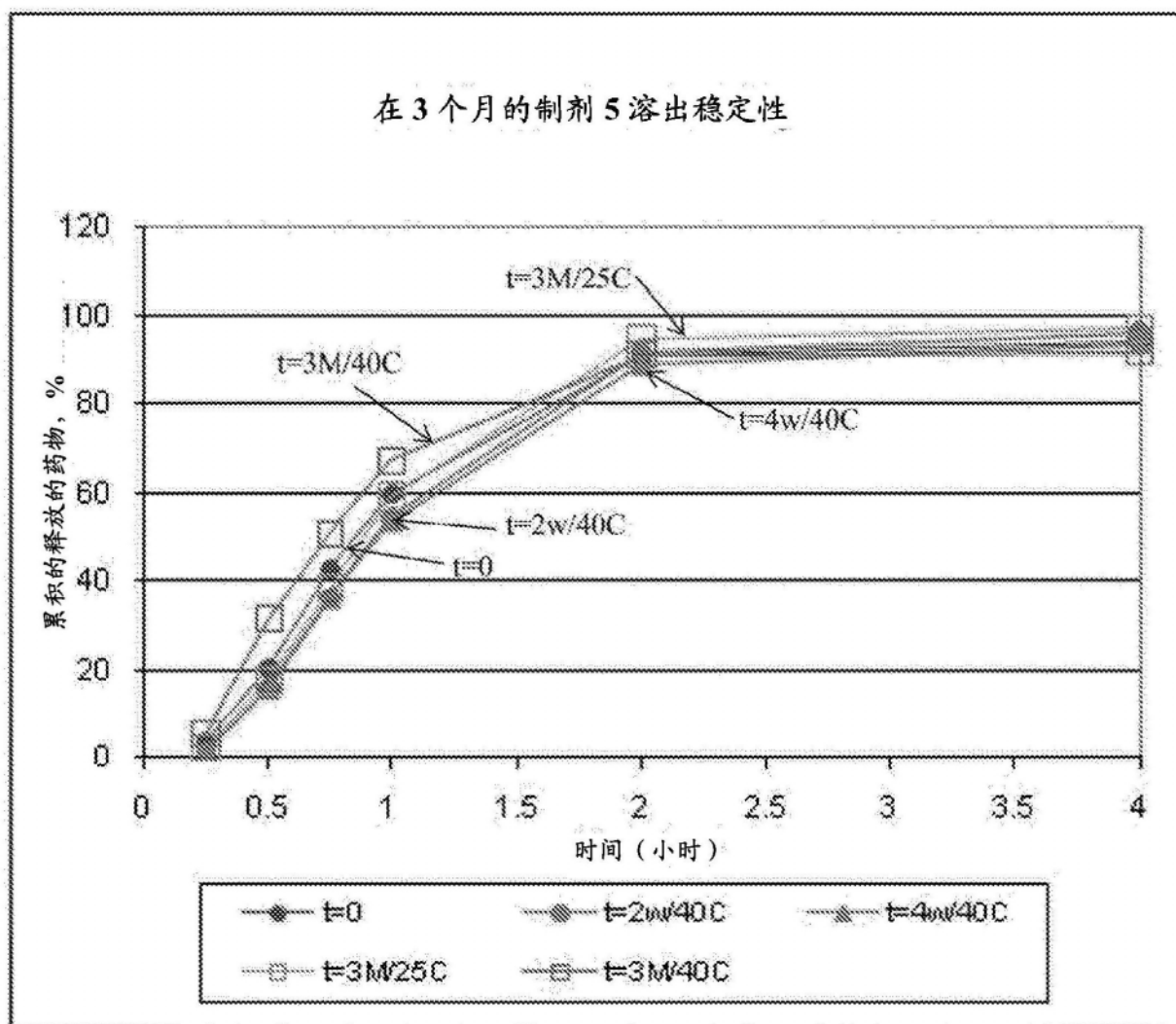


图15

胶囊制剂 6

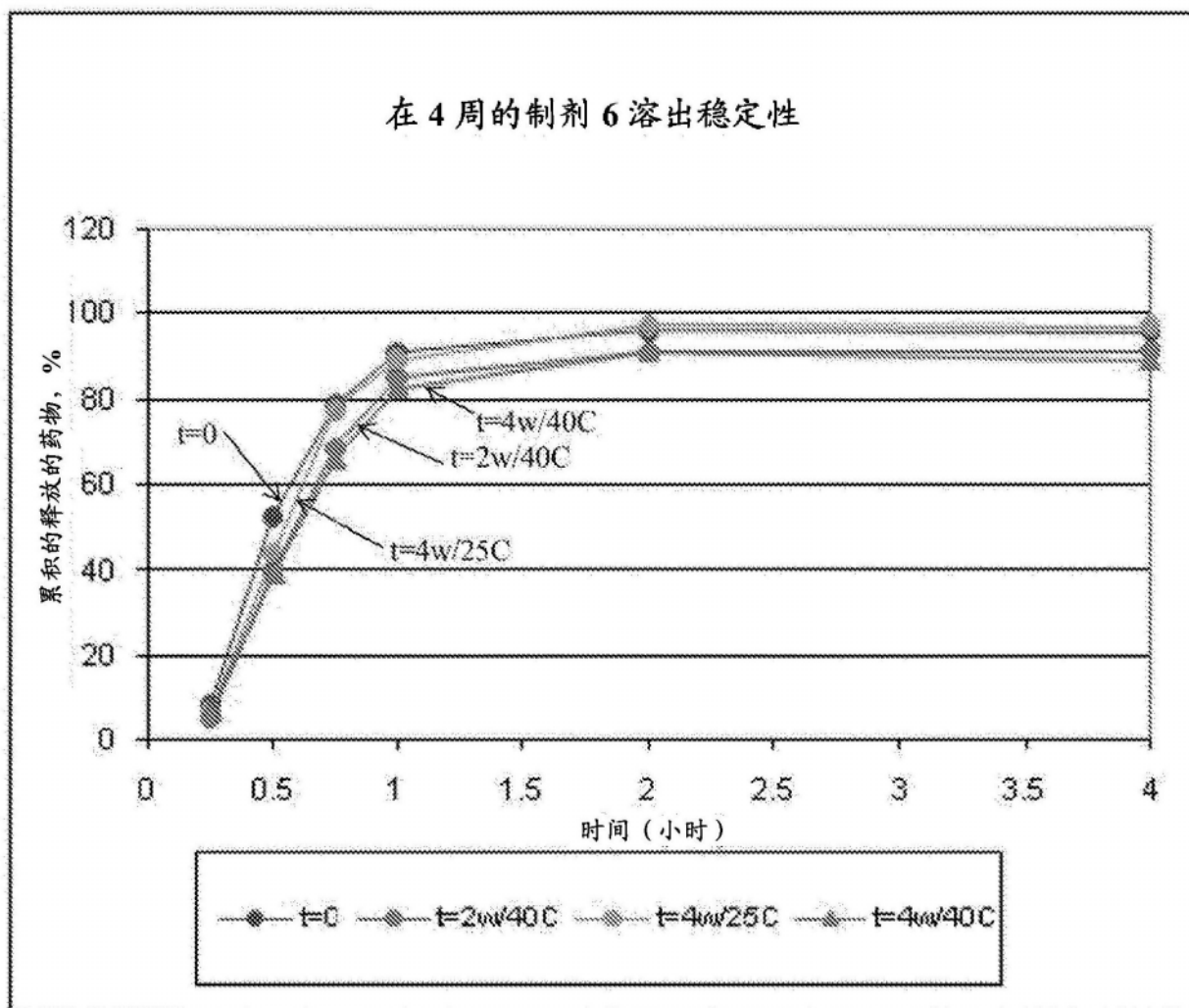


图16

胶囊制剂 7

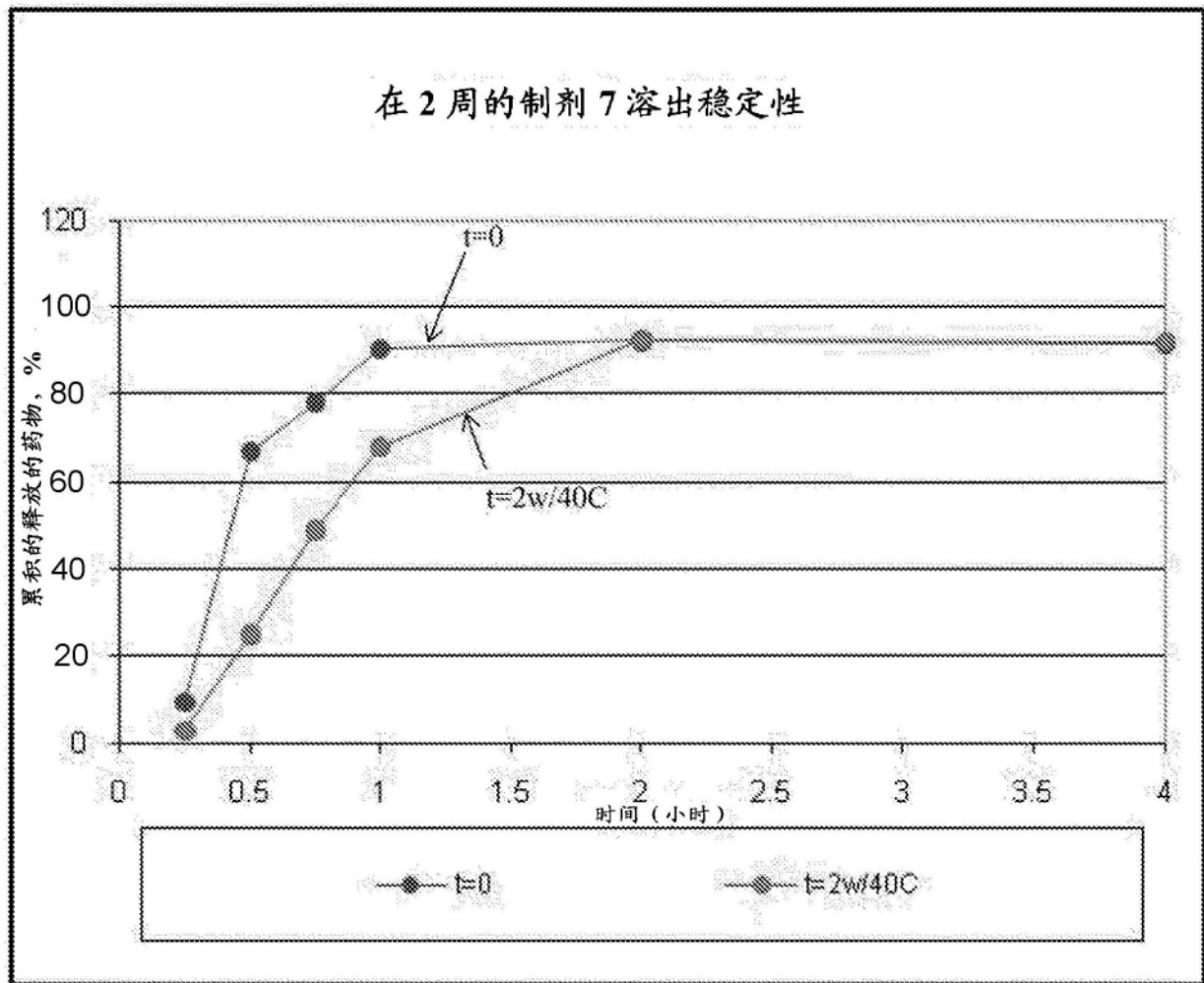


图17

胶囊制剂 8

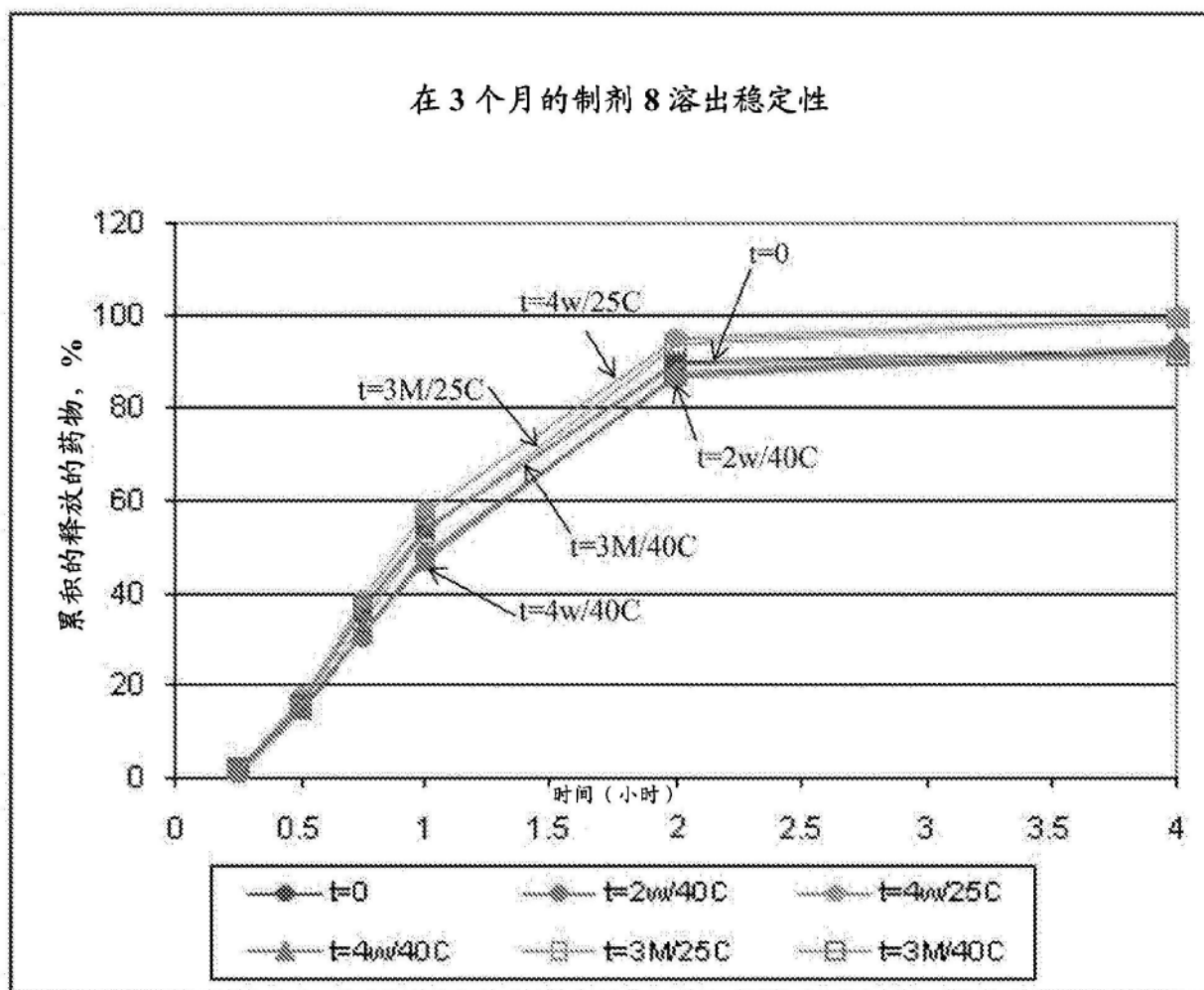


图18

胶囊制剂 9

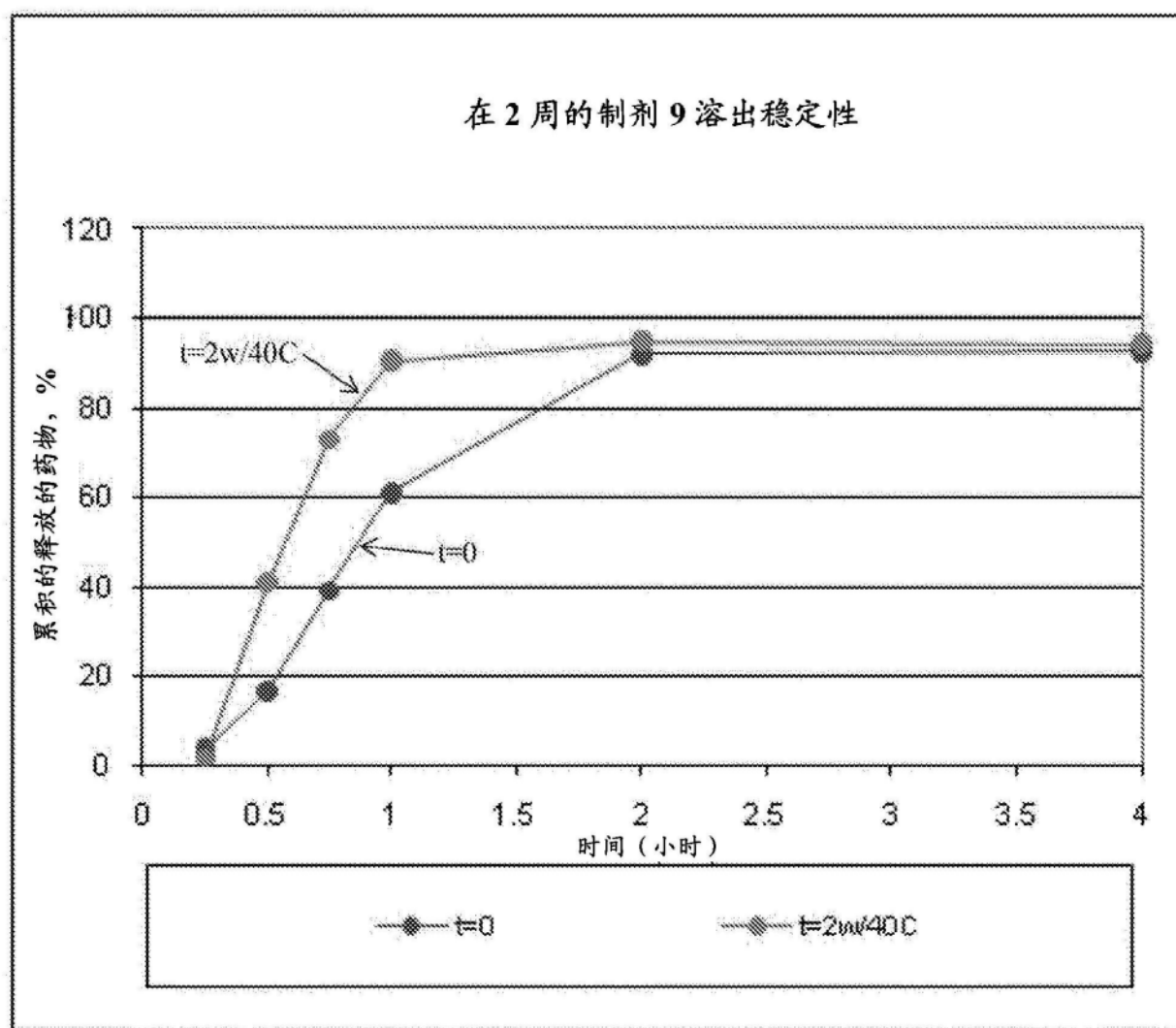


图19

胶囊制剂 10

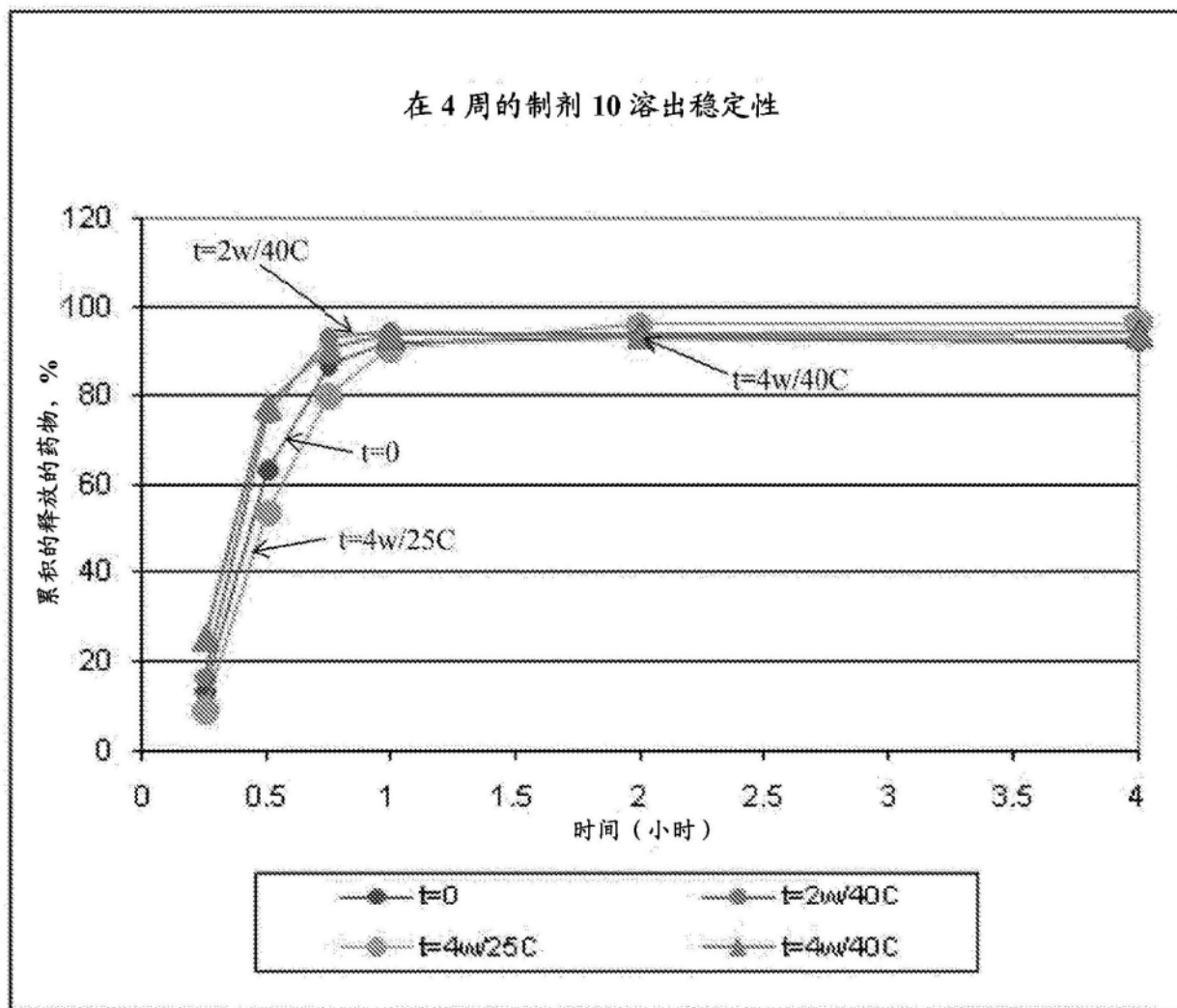


图20

胶囊制剂 11

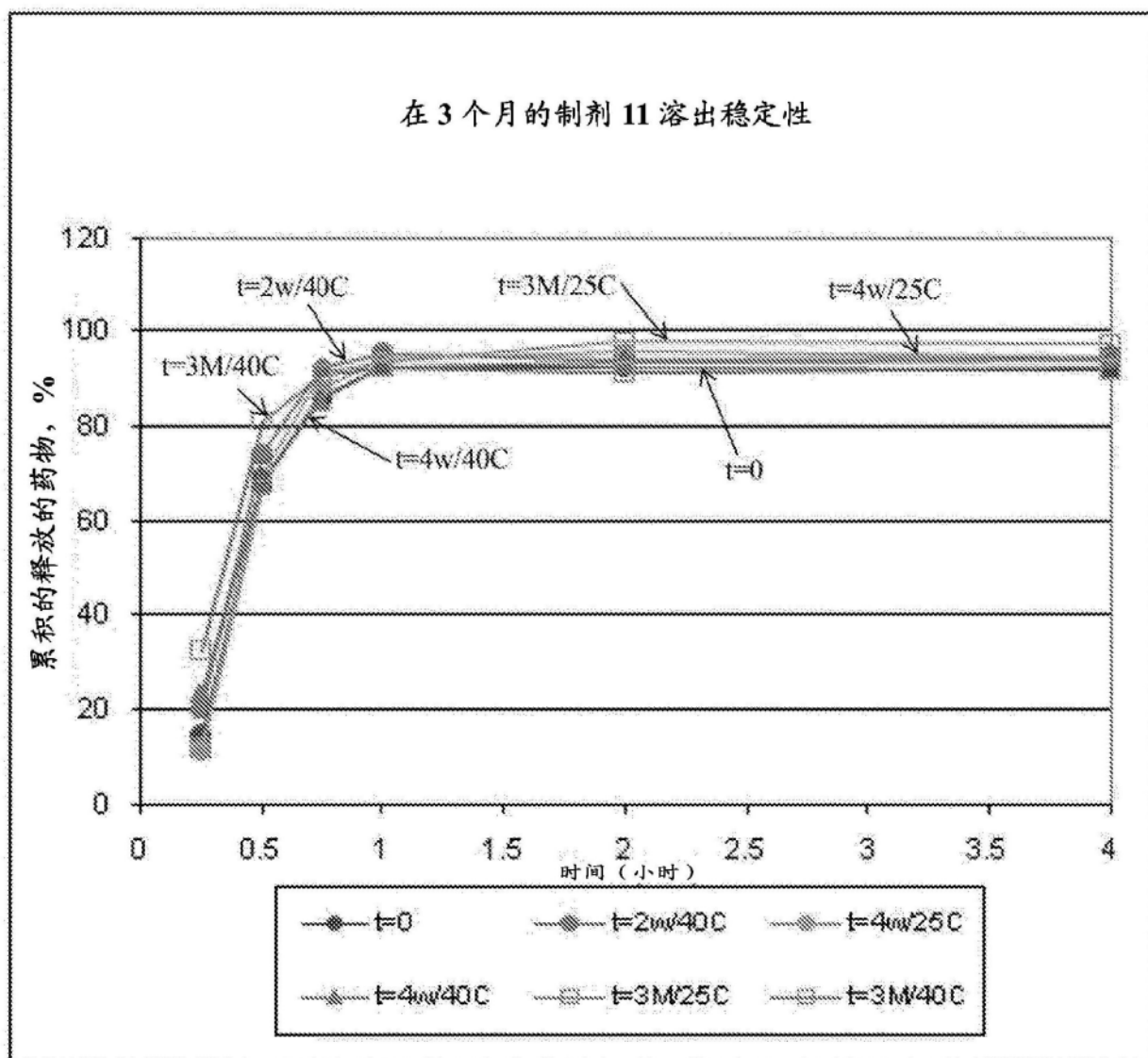


图21

胶囊制剂 12

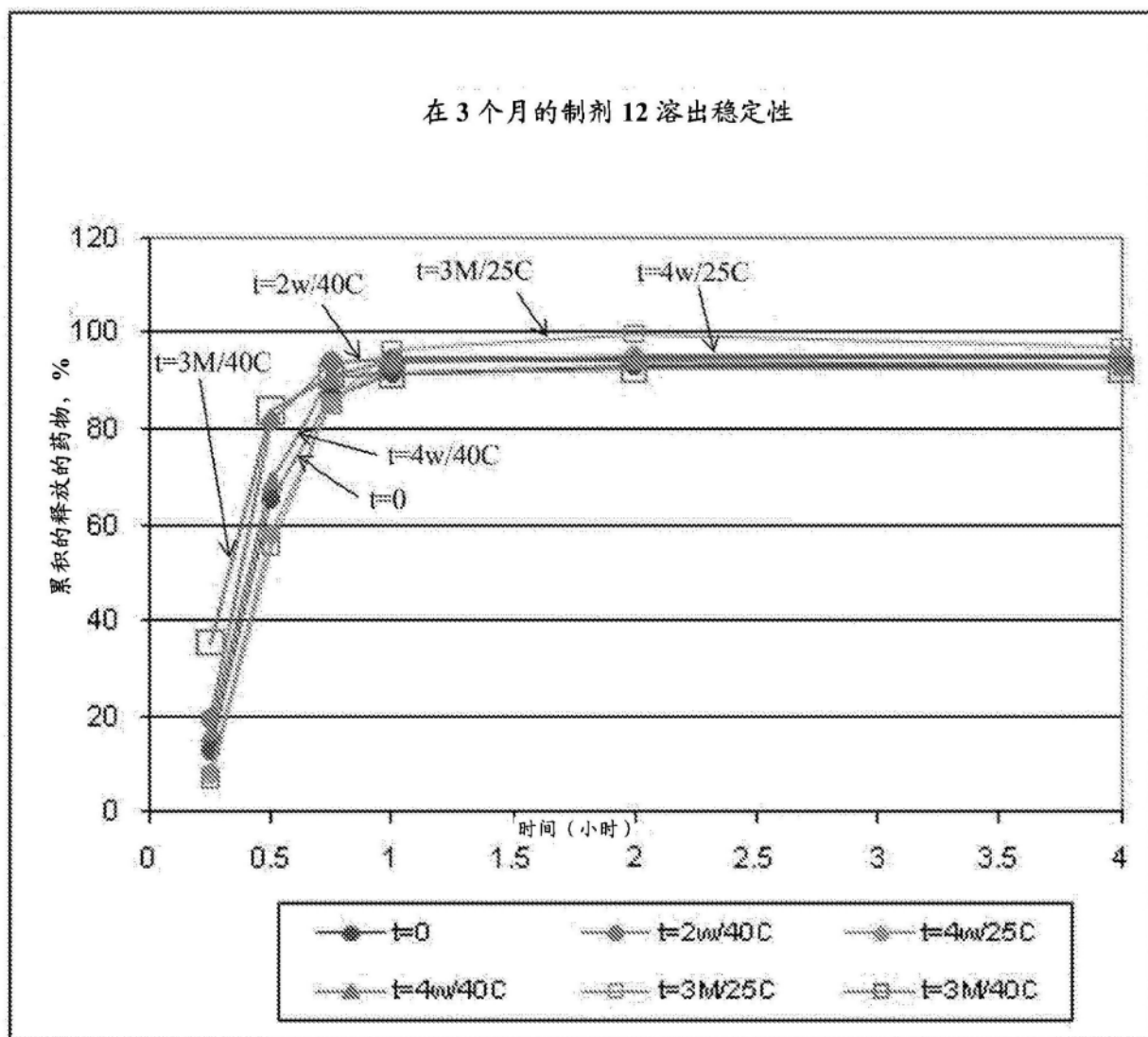
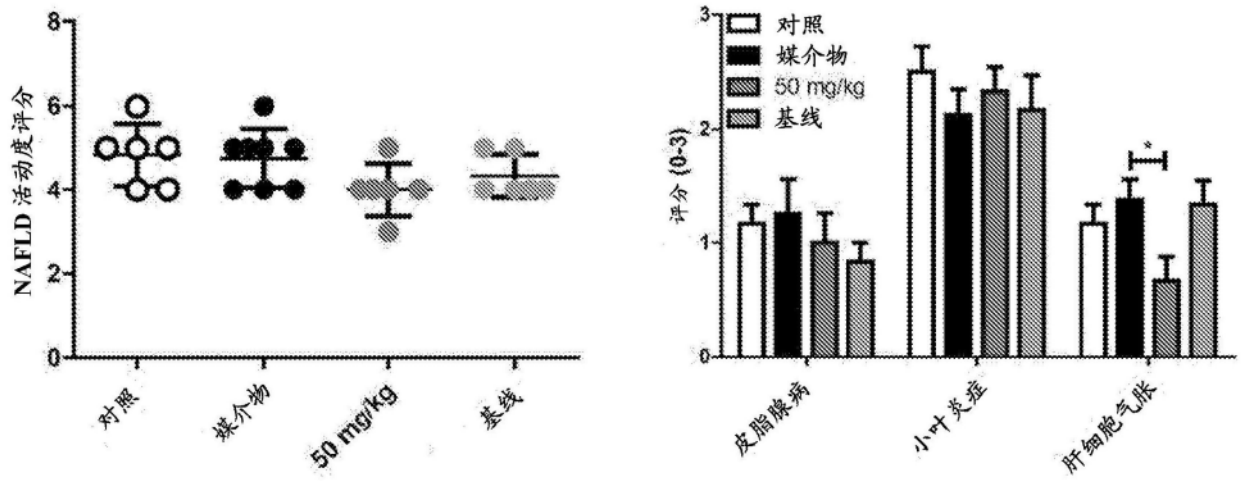
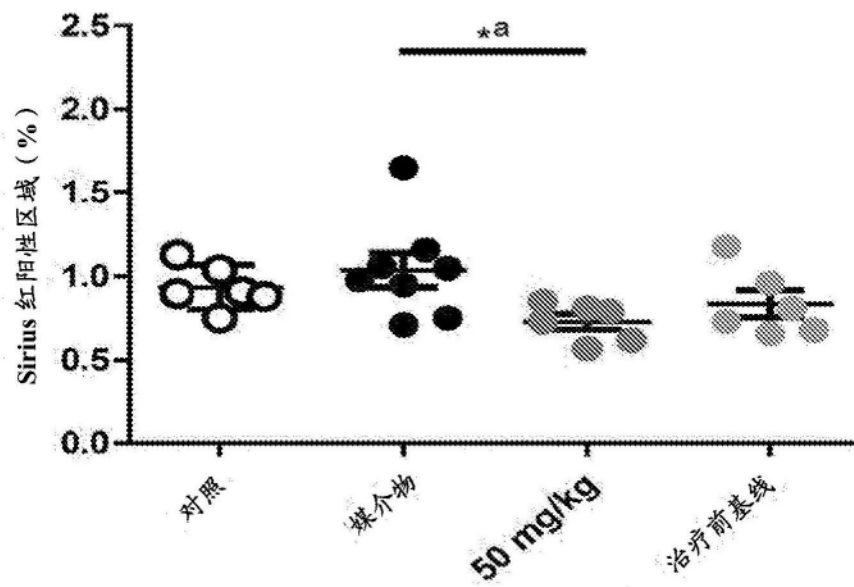


图22



统计检验：具有 Dunnett 氏多重比较的单因素方差分析

图23



执行具有 Dunnett 氏多重比较的单因素方差分析。

^a表示对于 Mann-Whitney 检验,统计学显著性提高至 $p < 0.05$ 。

图24

在 BDL 外科手术以后第 9 天的体重变化百分比和绝对体温变化

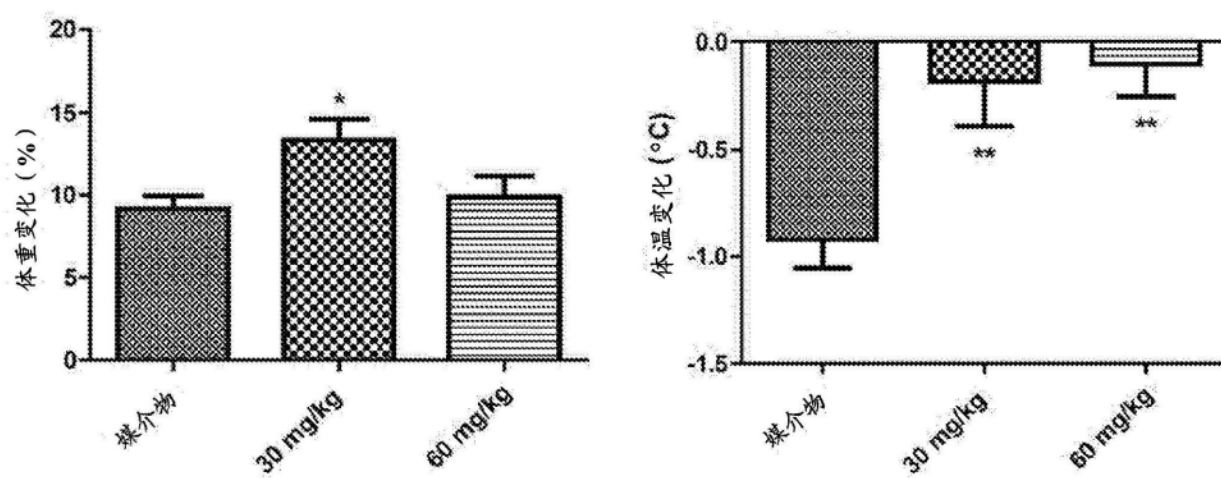


图25

在 BDL 外科手术以后第 9 天的血清胆红素水平

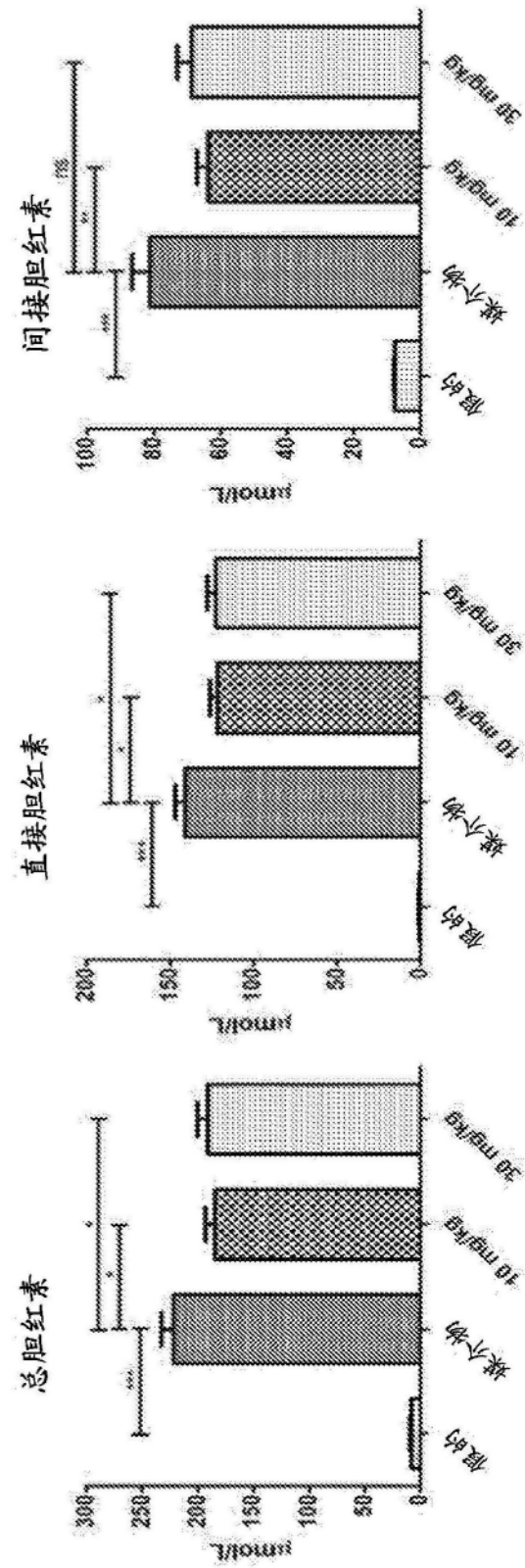
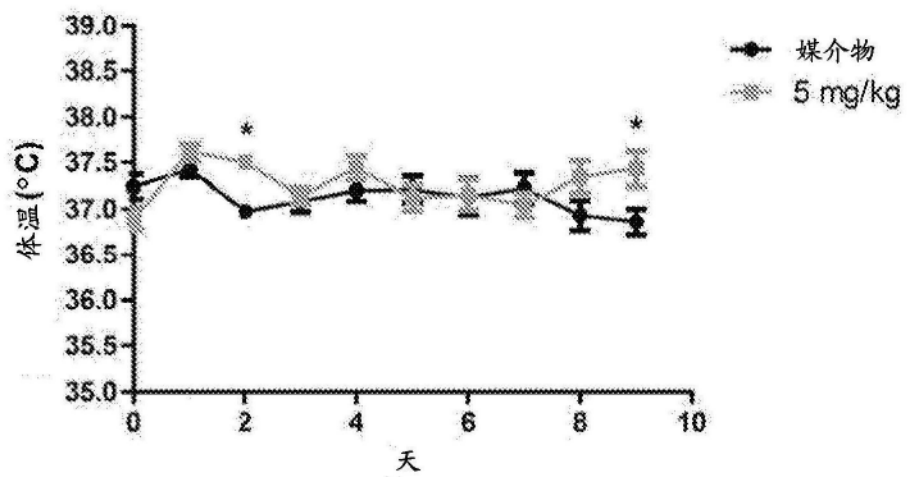


图26

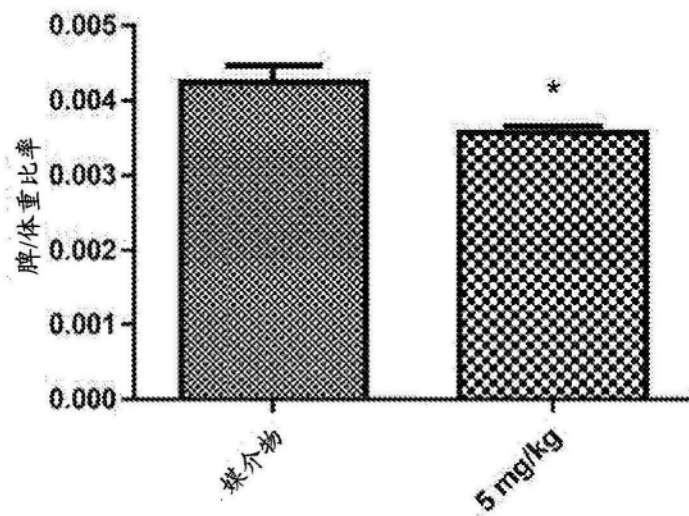
在 BDL 外科手术以后第 9 天的体温变化



执行双因素方差分析 *p<0.05

图27

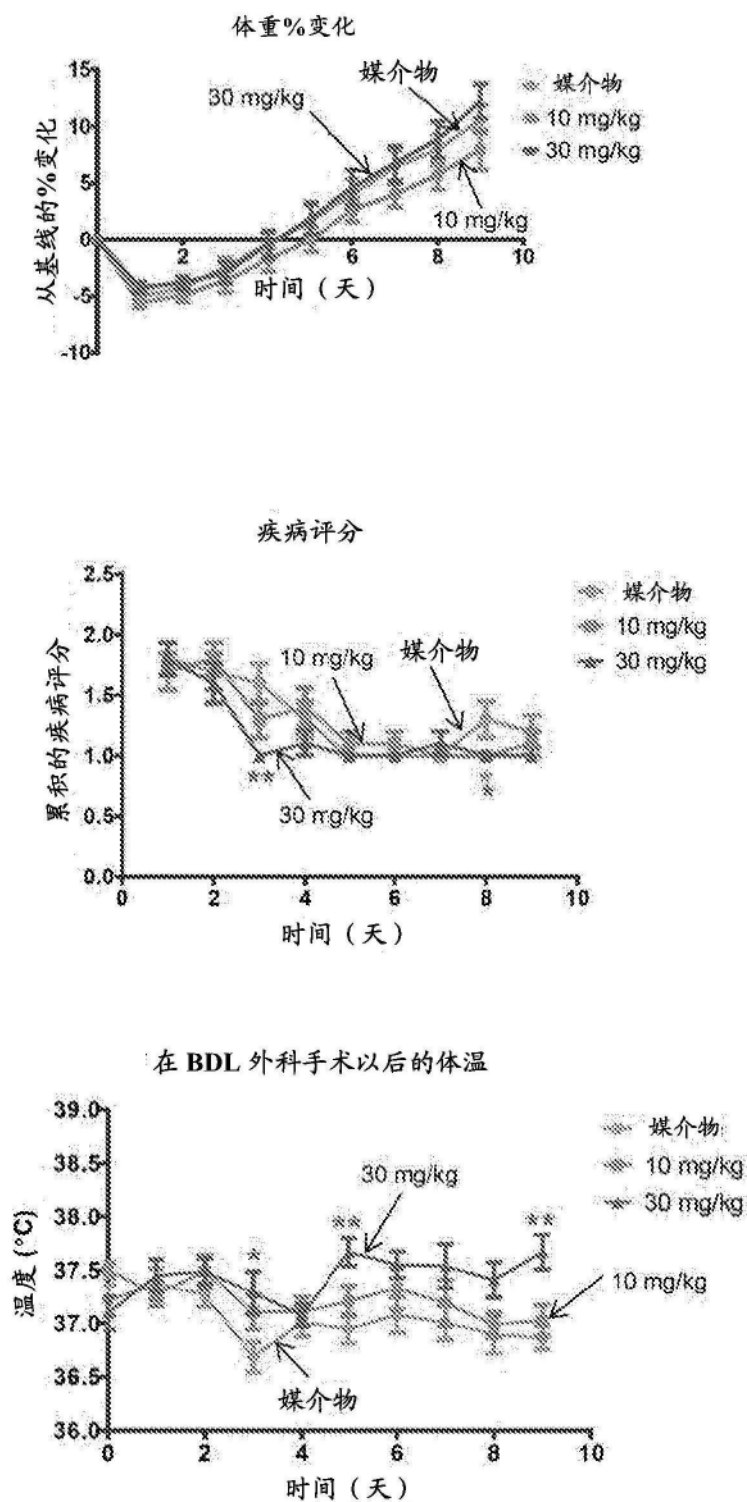
在 BDL 外科手术以后第 10 天的脾-体重比率



执行 Student 氏 t-检验 *p<0.05

图28

在 BDL 外科手术以后的体重变化百分比、体温和疾病评分



执行具有 Dunnett 氏多重比较的单因素方差分析。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

图29

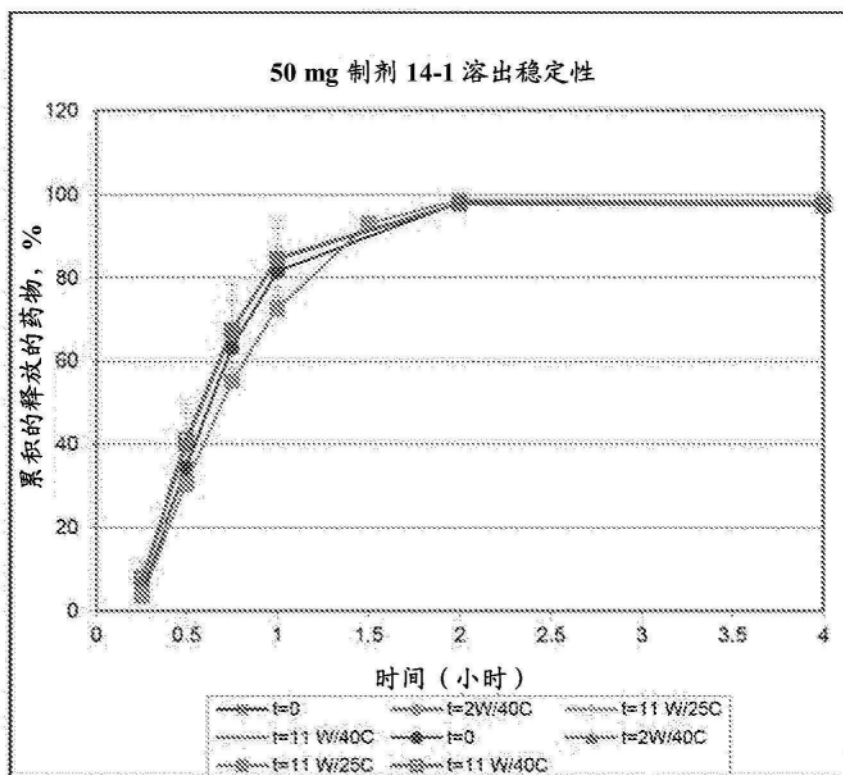


图30

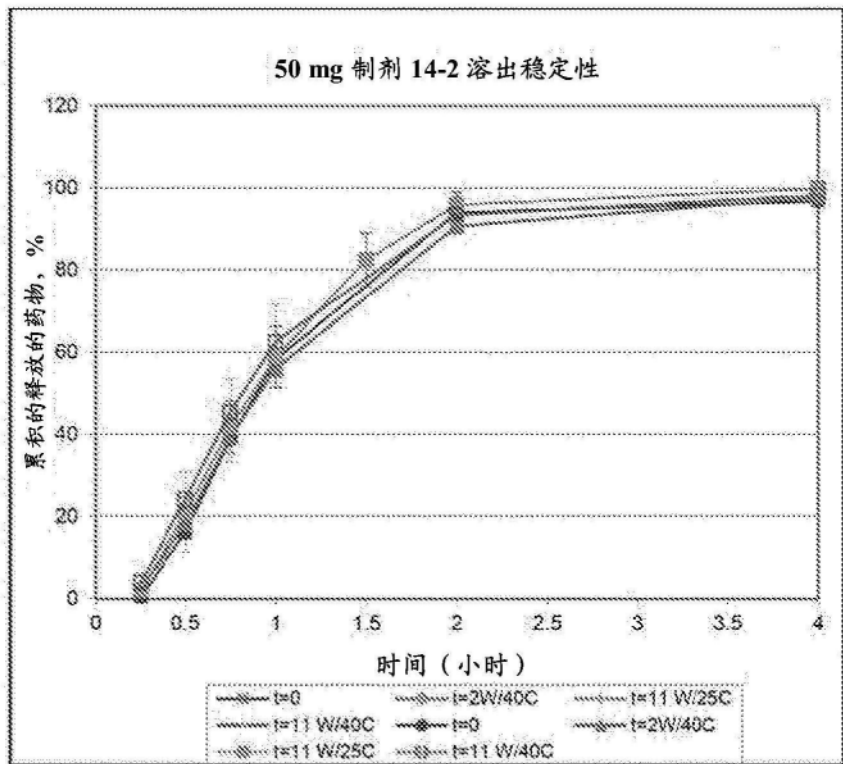


图31

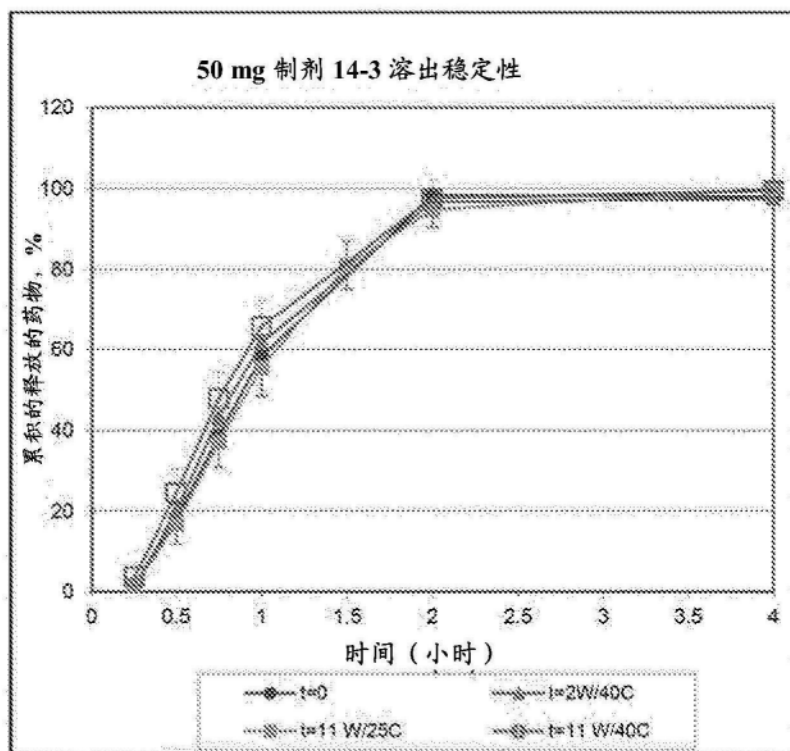


图32

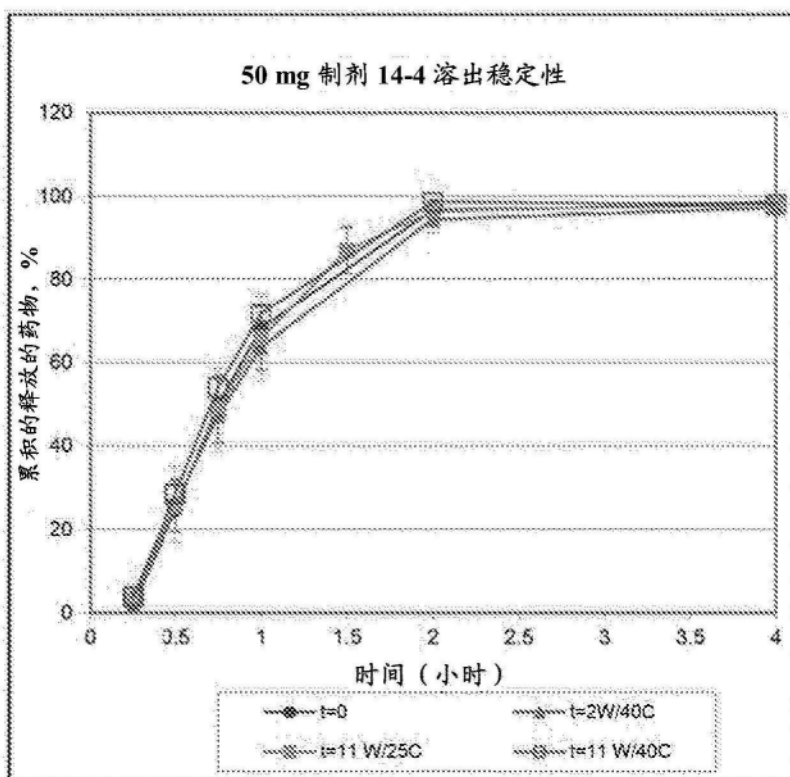


图33

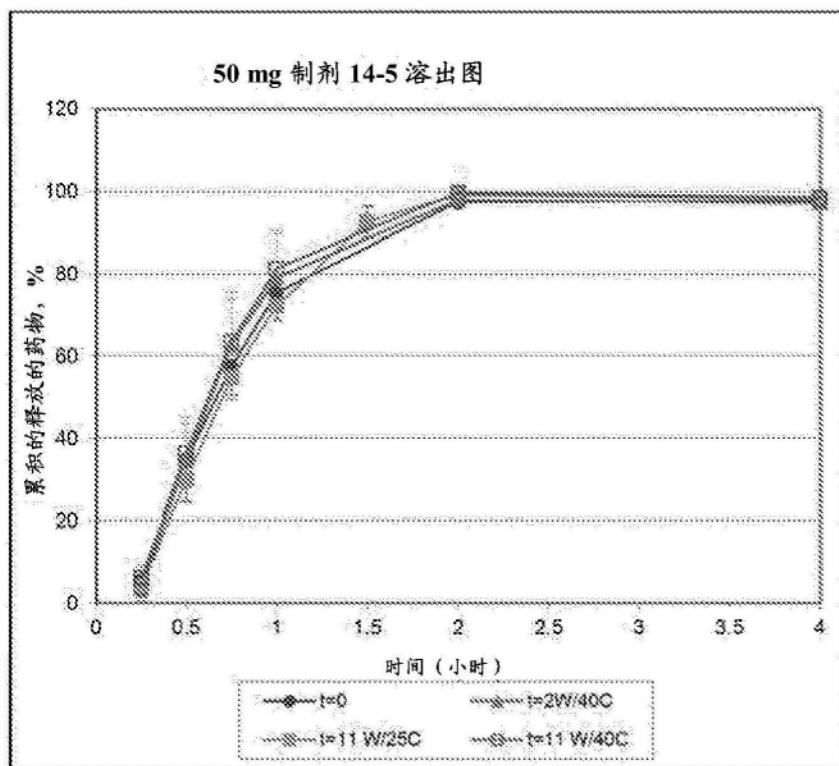


图34

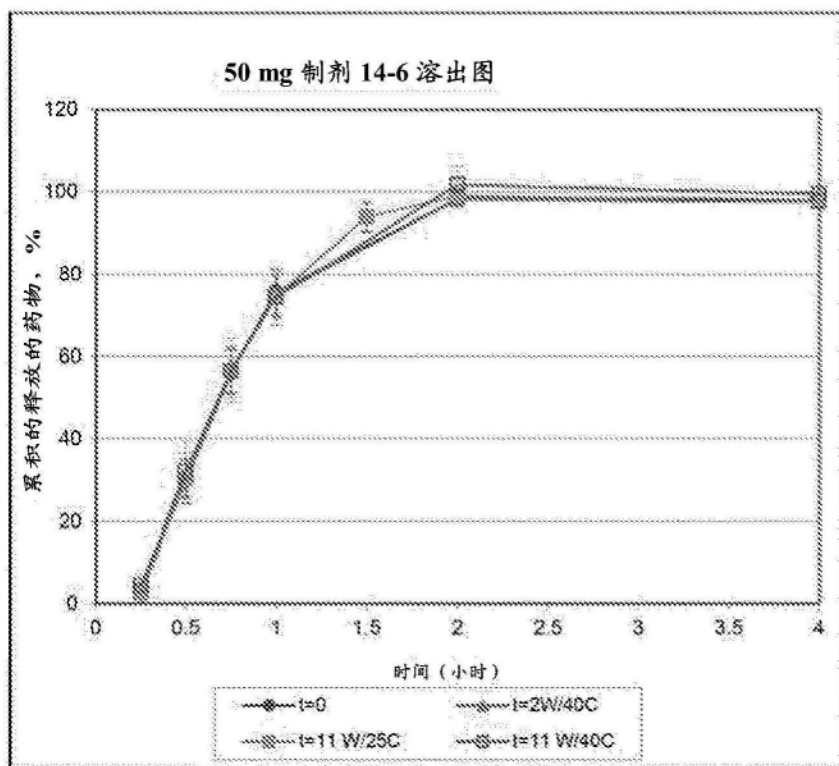


图35

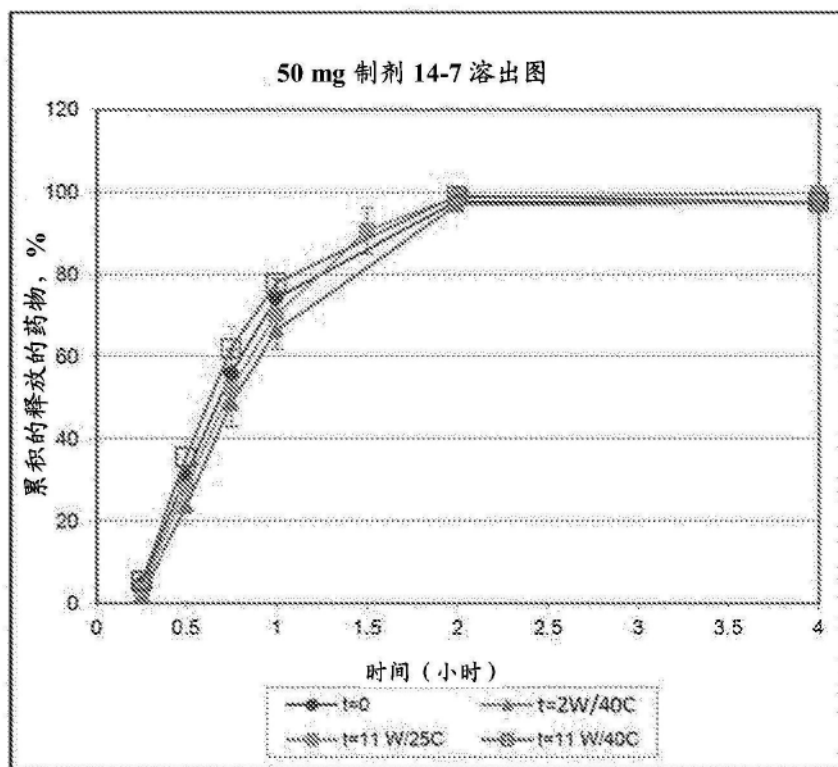


图36

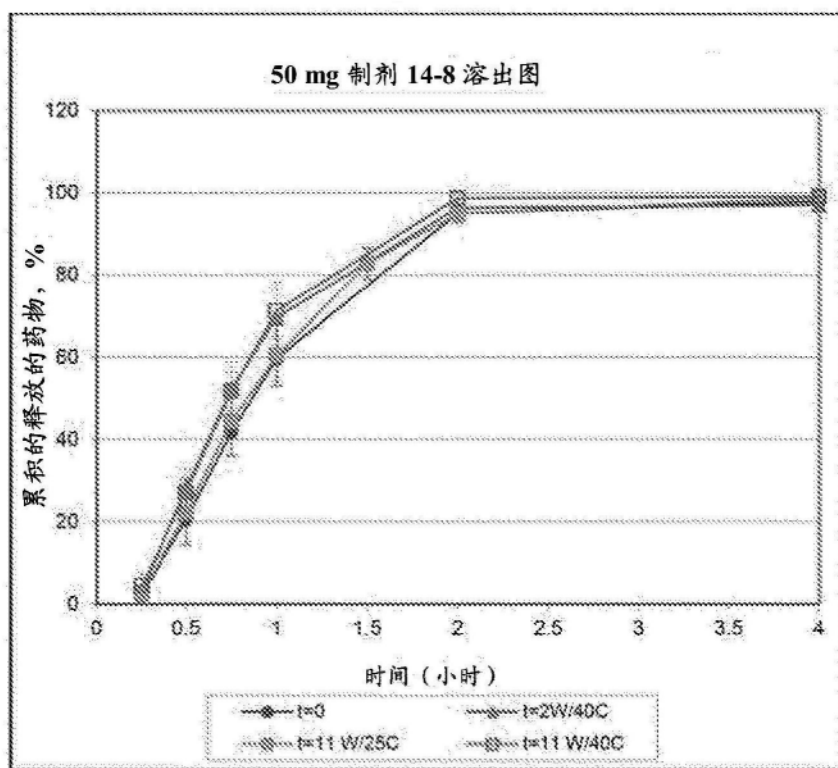


图37

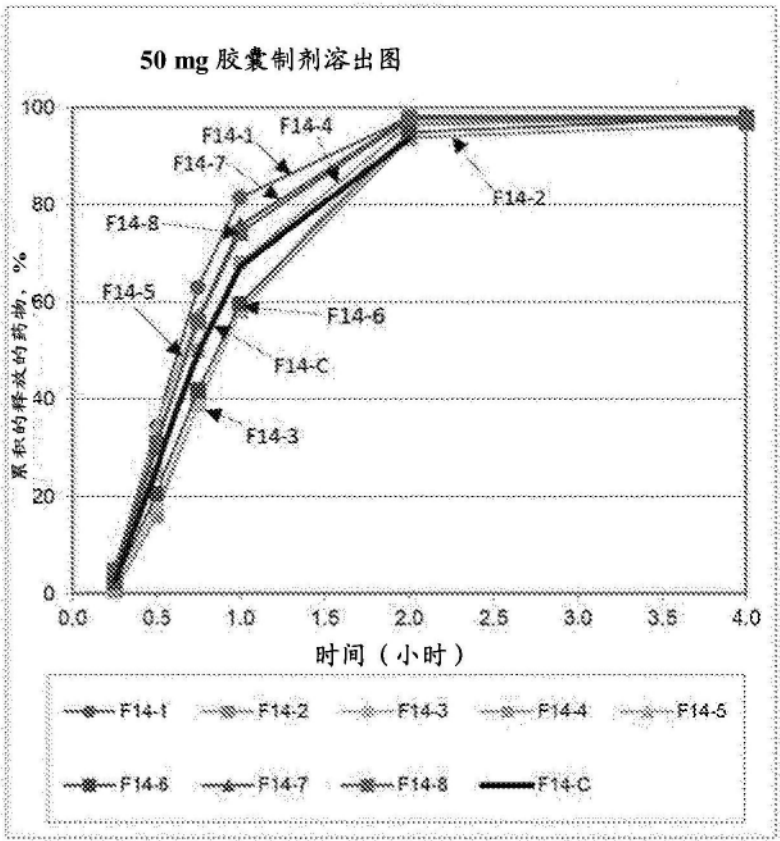


图38