



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106102836 B

(45)授权公告日 2020.02.04

(21)申请号 201580012323.5

(22)申请日 2015.02.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106102836 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(30)优先权数据
61/937,943 2014.02.10 US
62/007,015 2014.06.03 US
62/060,338 2014.10.06 US
62/082,957 2014.11.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/015227 2015.02.10

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/120458 EN 2015.08.13

(73)专利权人 弗雷德哈钦森癌症研究中心
地址 美国华盛顿州

(72)发明人 马克·B·罗思
迈克尔·L·莫里森 岩田明子

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51)Int.Cl.
A61K 33/18(2006.01)
A61K 33/00(2006.01)
A61K 33/16(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 33/04(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

(56)对比文件
WO 2013/149075 A1,2013.10.03,
WO 2013/188528 A1,2013.12.19,
WO 2013/149075 A1,2013.10.03,
WO 2013/188528 A1,2013.12.19,
WO 02/24210 A2,2002.03.28,
US 2005/0084447 A1,2005.04.21,
CN 1150904 C,2004.05.26,
Michael J. Curtis.Anion Manipulation,
a novel Antiarrhythmic Approach:Mechanism
of Action.《J Mol Cell Cardiol》.1993,第25
卷第417-436页.

审查员 夏宇祥

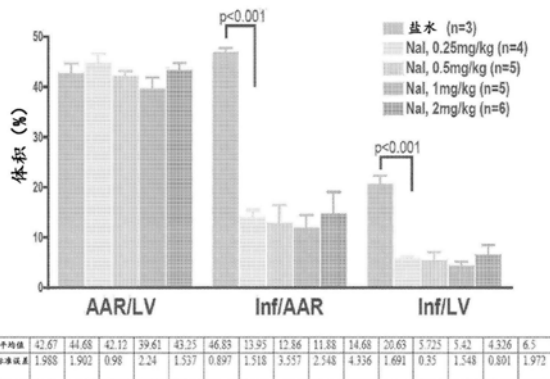
权利要求书1页 说明书64页 附图12页

(54)发明名称

心脏病发作和缺血性损伤的卤素治疗

(57)摘要

本发明涉及包括碘化物的卤素化合物和包括碘化物、硫化物以及硒化物的硫族化合物治疗和预防疾病和损伤的用途。本发明进一步涉及包含卤素化合物和/或硫族化合物的组合物,包括医药组合物,以及制造这类化合物和将这类组合物施用于有需要的受试者的方法。



1. 碘化钠在制备用于治疗或预防受试者的再灌注损伤的药物中的用途,其中所述药物为包含所述碘化钠和医药学上可接受的载剂的组合物,以及所述再灌注损伤是由于血流恢复到所述受试者的缺血的心脏而导致的再灌注损伤。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述医药学上可接受的载剂为医药学上可接受的赋形剂。

3. 如权利要求2所述的用途,其中所述医药学上可接受的赋形剂为医药学上可接受的稀释剂。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述组合物肠道外或经口提供给所述受试者。

5. 如权利要求4所述的用途,其中所述组合物经过配制用于静脉内施用或经口施用并且其中所述组合物包含稳定还原形式的碘化钠。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述静脉内施用是通过输注施用。

7. 如权利要求1所述的用途,其中所述组合物以足以使所述碘化物的血液浓度增加至少500%且持续至少一段时间的量提供给所述受试者。

8. 如权利要求1所述的用途,其中所述再灌注损伤是由心脏病发作或中风引起的梗死。

9. 如权利要求1所述的用途,其中所述再灌注损伤由冠状动脉旁路手术引起。

10. 如权利要求9所述的用途,其中所述冠状动脉旁路手术是冠状动脉旁路移植术(CABG)。

11. 如权利要求1所述的用途,其中所述再灌注损伤发生在经皮冠状动脉介入或血栓溶解之后。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的用途,其中所述药物组合物每天或每隔一天一次提供给所述受试者。

13. 如权利要求12所述的用途,其中所述药物组合物每天两次提供给所述受试者。

14. 如权利要求1所述的用途,其中所述再灌注损伤发生在心肌梗死之后。

15. 如权利要求1所述的用途,其中所述再灌注损伤发生在心脏衰竭之后。

16. 如权利要求1所述的用途,其中以0.1mg/kg至5mg/kg的碘化钠的剂量提供给所述受试者。

17. 如权利要求16所述的用途,其中以0.5mg/kg至2mg/kg的碘化钠的剂量提供给所述受试者。

18. 如权利要求17所述的用途,其中以1.0mg/kg或2.0mg/kg的碘化钠的剂量提供给所述受试者。

心脏病发作和缺血性损伤的卤素治疗

[0001] 本发明在美国政府支持下在由美国内政部授予的D12AP00008下作出。美国政府拥有本发明的某些权利。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年2月10日提交的美国临时申请号61/937,943、2014年6月3日提交的美国临时申请号62/007,015、2014年10月6日提交的美国临时申请号62/060,338以及2014年11月21日提交的美国临时申请号62/082,957的优先权,其中每一者以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0004] 本发明涉及包含卤素和/或硫族化合物的组合物,包括包含呈还原形式的卤素和/或硫族化合物,例如卤化物和/或硫族化合物的那些,以及治疗或预防损伤和疾病的方法,这些损伤和疾病包括与缺氧、缺血或再灌注损伤和/或反应性氧物质的形成相关的疾病和损伤,例如心脏病发作、慢性心脏衰竭;与过度代谢率相关的疾病和损伤,例如癫痫;以及与不合需要的免疫或发炎反应相关的疾病和损伤,例如移植物抗宿主疾病(GVHD)或器官移植。本发明还涉及使用包含卤化物和/或硫族化合物的组合物减少或抑制免疫反应的方法。

背景技术

[0005] 含有卤素元素,即,周期表的第17族中的那些的化合物通常被称为“卤素”或“卤素化合物”。这些元素是碘(I)、氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)以及砹(At)。人工创造的元素117(Uus(ununseptium))也可以是卤素。术语“卤素”意指“成盐物”,并且含有卤素的化合物通常被称为“盐”。所有卤素在其外壳层中具有7个电子,给予其-1的氧化值。卤素与氢全部形成二元化合物,称为卤化氢:氟化氢(HF)、氯化氢(HCl)、溴化氢(HBr)、碘化氢(HI)以及砹化氢(HAt)。当处于水溶液中时,卤化氢被称为氢卤酸。这些酸的名称如下:氢氟酸、盐酸、氢溴酸以及氢碘酸。氯在高等动物生命中作为水性氯阴离子起生物作用,这些阴离子包括于细胞间和细胞内流体的电解质组成中。已知碘以痕量被我们的身体,特别是甲状腺所需要,并且铁缺乏可以引起甲状腺肿。其它三种卤素不具有已知的生物作用。

[0006] 在医学中,缺血再灌注损伤通常与失血或通向组织或器官的血流减少相关联。缺血再灌注损伤是当血流由于损伤或失血而限于器官或组织时以及在手术实践中常常遭遇的复杂现象。缺血一般指的是向组织的供血受限,引起细胞代谢所需的氧和葡萄糖短缺。缺血一般由关于血管的问题引起,结果使得组织损害或功能障碍。缺血还指的是组织或器官中的局部贫血,其可以由损伤或充血(例如,血管收缩、血栓形成或栓塞)造成。这种损伤的结果是局部和远端组织破坏,并且有时是死亡。再灌注一般指的是通向缺血组织或器官的血流恢复。初级再灌注疗法,包括初级经皮冠状动脉介入(PCI)和血栓溶解,是用于治疗急性冠状动脉综合症的护理标准。通向缺血心肌的血流的即时恢复限制梗死尺寸并且降低死亡率。然而,不幸的是,血流的返回也可以导致组织(例如,心脏)损害和并发症,称

作再灌注损伤。再灌注损伤是在一段时间的缺血或氧缺乏之后当供血返回至组织时引起的组织损害。在缺血时段期间来自血液的氧和营养素的缺乏造成一种状态,其中循环的恢复经由氧化应激的诱导导致发炎和氧化损害而不是正常功能的恢复。举例来说,在心肌缺血中,大量的证据归于反应性氧物质(ROS),其由心肌自身或由浸润性发炎细胞产生,作为这个过程早期的事件。一旦产生,ROS可以经由许多路径导致细胞损害,包括对膜和蛋白质的直接损害或经由促凋亡路径的活化间接损害。

[0007] 减少或预防缺血和再灌注损伤的有效疗法已经证明难以实现。尽管对这些过程的病理生理学的理解有所提高并且多种药剂的临床前试验令人鼓舞,但预防缺血再灌注损伤的大多数临床试验已经令人失望。因此,用于治疗或限制由缺氧、缺血和/或再灌注造成的损伤和损害的疗法仍然是活跃的研究领域。

[0008] 显然,在本领域中需要用于治疗或预防缺血和/或再灌注损伤的新医药组合物和方法,例如,包括可以便利地施用于患者的那些,两者都处于受控的医疗环境中,例如,用于治疗疾病,作为在紧急情况下的现场治疗,或响应毁灭性损伤或威胁生命的医疗事件的重症护理。本发明通过提供包含活性剂的医药组合物满足这种需要,这些医药组合物在本文中展示保护动物免受由缺氧和/或缺血状态造成的损伤以及其它损伤和疾病病状。

发明内容

[0009] 本发明提供了适用于治疗或预防多种疾病、病状以及病症的组合物和方法。

[0010] 在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗或预防受试者的损伤或疾病的方法,其包括向所述受试者提供包含卤素化合物和医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的组合物。在某些实施方案中,卤素化合物呈化学还原形式。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘、溴、氯、氟或砷。在卤素化合物包含碘的特定实施方案中,所述卤素化合物是碘化物。在各种实施方案中,碘化物是碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙或碘化银。在特定实施方案中,卤素化合物是碘酸盐。在各种实施方案中,碘酸盐是碘酸钠、碘酸钾、碘酸钙或碘酸银。在某些实施方案中,卤素化合物包含溴。在卤素化合物包含溴的特定实施方案中,卤素化合物是溴化物。在某些实施方案中,卤素以还原形式存在于卤素化合物中。

[0011] 在本发明的某些实施方案中,组合物包含一种或多种还原剂或抗氧化剂。在特定实施方案中,组合物经过配制以维持存在于组合物中的卤素或卤素化合物处于还原态,例如,以维持碘化物处于其-1氧化态。在一个实施方案中,组合物是医药组合物,其包含还原形式的卤素化合物,例如还原形式的碘,诸如碘化物,谷胱甘肽,以及医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在某些实施方案中,谷胱甘肽以足以维持卤素或卤素化合物处于其还原态的量存在。在本发明的方法和组合物的某些实施方案中,组合物中至少90%的还原形式的卤素或卤素化合物当在室温下储存时以还原形式保持至少一小时、至少一周、至少一个月或至少六个月。在某些实施方案中,组合物中至少90%的还原形式的卤素或卤素化合物当在约4°C下储存时以还原形式存在至少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在特定实施方案中,最初存在于组合物中的至少50%、至少75%或至少90%的谷胱甘肽呈还原形式。

[0012] 在本发明的方法的各种实施方案中,组合物肠道外或经口提供给受试者。在某些实施方案中,组合物静脉内或通过输注提供给受试者。

[0013] 在某些实施方案中,组合物经过配制用于经口施用,并且组合物包含 稳定还原形式的卤素化合物。

[0014] 在特定实施方案中,组合物经过配制用于静脉内施用或通过输注施用, 并且组合物包含稳定还原形式的卤素化合物。

[0015] 在各种实施方案中,组合物以足以使卤素的血液浓度增加至少100%、至少200%、至少300%、至少400%或至少500%持续至少一段时间的量提 供给受试者。

[0016] 在各种实施方案中,疾病或损伤选自以下任一者,或由以下任一者引 起或造成: 消融疗法、肾上腺切除术、主动脉瘤、主动脉根部手术、主动 脉狭窄、主动脉瓣膜病、心律失常、动脉粥样硬化、心房扑动、心房颤动、心房间隔缺损、动静脉畸形、清醒脑手术、减肥手 术、骨髓移植、臂丛神 经损伤、心搏徐缓、脑动脉瘤、隆胸手术、缩胸手术、烧伤、冠状动脉旁 路手术、冠状动脉疾病、心脏消融、心脏导管插入术、心脏再同步疗法、心脏手术、心肌病、 心脏手术、心血管疾病、颈动脉血管成形术和支架置 入术、主动脉缩窄、先天性心脏病、冠 状动脉旁路手术、冠状动脉疾病、重症护理用药、慢性阻塞性肺病、肘部置换手术、急救用 药、普通内科用 药、普通手术、胃肠出血、心脏病发作、心脏移植、心脏瓣膜手术、髋部 置换 手术、肥厚性心肌病、缺氧缺血性脑病、子宫切除术、回肠肛管吻合 (j型贮袋) 手术、发炎症 肠病、缺血性心脏病、缺血再灌注损伤、肠易激 综合症、颌骨手术、肾移植、喉气管重建手 术、肝移植、肺减容手术、肺 移植、微创心脏手术、神经手术、口腔和颌面部手术、矫形手术、 胰脏移 植、胰腺炎、部分肾切除术、小儿颈椎手术、小儿手术、盆腔器官脱垂、整形再造手 术、肺部和重症护理用药、肺动脉闭锁、肺静脉分离、直肠脱 垂、限制性心肌病、视网膜脱 离、早产儿视网膜病、机器人手术、脊椎损 伤、自发性冠状动脉夹层、自发性韦利斯氏环闭 塞(spontaneous occlusion of the circle of willis)、中风、中风远程医疗(远程中风 治疗)、心脏骤停、立 体定向放射手术、手术、收缩性心脏衰竭、慢性心脏衰竭、心动过速、蒂 尔氏病(teare's disease)、胸主动脉瘤、胸部手术、全肘关节成形术、三尖 瓣疾病、溃疡性 结肠炎、保留瓣膜的主动脉根部修复术、血管和血管内手 术、血管用药或室性心动过速。在 某些实施方案中,损伤或疾病选自以下、由以下造成或由以下引起:发炎、心脏病发作、冠 状动脉旁路手术、局部 缺血、肠缺血、肝缺血、肾缺血、缺氧缺血性脑病、中风、创伤性脑损 伤、肢体缺血、眼部缺血、败血症、吸烟、灼烧、再灌注或急性肺损伤。在某 些实施方案中, 损伤是由心脏病发作或中风引起的梗死。在某些实施方案 中,疾病是缺氧缺血性脑病。在 特定实施方案中,损伤是医疗程序,诸如 细胞、组织或器官移植,或由医疗程序造成,诸如 移植排斥反应。在某些 实施方案中,损伤是例如细胞、组织或器官的自体或异种移植。在某 些实 施方案中,损伤是冠状动脉旁路手术,任选地冠状动脉旁路移植术 (CABG)。

[0017] 本发明的方法的某些实施方案包括向受试者提供包含卤素化合物的组 合物和包 含一种或多种额外活性剂的组合物。在某些实施方案中,单一组 合物包含卤素化合物与一 种或多种额外活性剂,而在其它实施方案中,卤 素和一种或多种额外活性剂存在于独立的 组合物中。在特定实施方案中, 本发明的组合物包含卤素化合物和/或一种或多种额外活 性剂,以及医药学 上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在特定实施方案中,本发明的组合物 是医药组合物。在特定实施方案中,本发明包括一种组合物,其包含卤素 化合物,任选地呈 还原形式,一种或多种额外活性剂,以及医药学上可接 受的载剂、稀释剂或赋形剂。在特定 实施方案中,一种或多种额外活性剂 包含硫族化物,任选地呈还原形式。在特定实施方案

中,硫族化物包含硫 化物或硒化物。在特定实施方案中,硫化物或硒化物是还原形式的硫化物 或硒化物。在一些实施方案中,还原形式的硫化物存在于包含医药学上可 接受的载剂、稀释剂或赋形剂的稳定液体医药组合物中。在某些实施方案 中,组合物包含卤素化合物与硫族化物,其中组合物经过配制用于静脉内 或经口施用。

[0018] 在本发明的方法的特定实施方案中,组合物包含载剂。在某些实施方 案中,卤素化合物与载剂缔合。在组合物包含卤素化合物和一种或多种额 外活性剂的某些实施方案中,卤素化合物和一种或多种额外活性剂与载剂 缔合。在某些实施方案中,存在于组合物中的卤素化合物和一种或多种额 外活性剂与载剂共价或非共价缔合。在特定实施方案中,载剂是白蛋白、 血浆、血清、 α -2-巨球蛋白或免疫球蛋白,或与这些多肽中的任一者有关 的多肽。

[0019] 在一个相关实施方案中,本发明提供了一种包含卤素化合物和载剂的 组合物,其中所述卤素化合物缔合至载剂。在某些实施方案中,组合物进 一步包含一种或多种额外活 性剂。在特定实施方案中,一种或多种额外活 性剂与载剂缔合。在某些实施方案中,所述卤 素化合物和/或所述一种或多 种额外活性剂与载剂共价或非共价缔合。在某些实施方案 中,一种或多种 额外活性剂包含硫族化物。在特定实施方案中,硫族化物包含硫化物或硒 化物。在其它实施方案中,硫化物或硒化物是还原形式的硫化物或硒化物。

[0020] 在另外的相关实施方案中,本发明包括一种包含稳定还原形式的卤素 化合物的 组合物,其中所述医药组合物经过配制用于静脉内施用、通过输 注施用或经口施用。在特 定实施方案中,卤素化合物包含碘、溴、氯、氟 或砷。在某些实施方案中,卤素化合物包含 碘。在特定实施方案中,卤素 化合物是碘化物、碘酸盐、有机碘化物、高碘酸盐或高碘烷。在 某些实施 方案中,碘化物是碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙、碘化锌或碘化银。在某些实 施方案中,碘酸盐是碘酸钠、碘酸钾、碘酸钙或碘酸银。在特定 实施方案中,卤素化合物包 含溴。在某些实施方案中,卤素化合物是溴化 物。在特定实施方案中,组合物包含谷胱甘 肽。

[0021] 在本发明的方法和组合物的某些实施方案中,组合物中至少90%的卤 素化合物 当在室温下储存时以还原形式存在至少一小时、至少一周、至少 一个月或至少六个月。在 某些实施方案中,组合物中至少90%的卤素化合 物当在约4°C下储存时以还原形式存在至 少一个月、至少两个月、至少四个 月、至少六个月或至少一年。

[0022] 在本发明的方法和组合物的某些实施方案中,包含卤素化合物的组 合物和/或包 含额外活性剂的组合物包含还原剂、张度剂、稳定剂、表面活性 剂、冻干保护剂、多元醇、抗 氧化剂或防腐剂中的一者或多者。

[0023] 在相关实施方案中,本发明包括本发明的组合物的单位剂型,其中所 述单位剂型 经过配制用于经口施用。在特定实施方案中,单位剂型是丸剂、片剂、囊片或胶囊。在某些 实施方案中,单位剂型包含小于或等于150mg、小于或等于125mg、小于或等于100mg、小 于或等于75mg、小于或等于 50mg、小于或等于25mg、或小于或等于10mg的卤素化合物。在某些 实 施方案中,单位剂型包含介于约1mg与约150mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介 于约1mg与约125mg之间、介于约1mg与约100mg 之间、介于约1mg与约75mg之间、介于约1mg 与约50mg之间、介于 约1mg与约25mg之间、或介于约1mg与约10mg之间的卤素化合物。在某些 实施方案中,单位剂型包含约150mg、约125mg、约100mg、约 75mg、约50mg、约25mg或约

10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含小于或等于1000mg、小于或等于800mg、小于或等于700 mg、小于或等于500mg、小于或等于250mg、小于或等于200mg、或小于或等于150mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含介于约 100mg与约1000mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约150mg 与约800mg之间、介于约200mg与约700mg之间、介于约250mg与约 600mg之间、介于约300mg与约500mg之间、介于约350mg与约450mg之间、或介于约300mg与约700mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含或含有一定量的卤素化合物和/或硫族化合物以当单位剂型中的一者或多者提供给受试者,例如哺乳动物,诸如人类时达成有效剂量。举例来说,一个或多个、两个或更多个、或四个或更多个单位剂型可以在一天内提供给受试者以达成有效量。在特定实施方案中,卤素化合物包含碘、溴、氯、氟或砷。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘。在某些实施方案中,卤素化合物是碘化物、碘酸盐、有机碘化物、高碘酸盐或高碘烷。在某些实施方案中,卤素化合物是碘化物。在某些实施方案中,碘化物是碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙或碘化银。在某些实施方案中,卤素化合物是碘酸盐。在某些实施方案中,碘酸盐是碘酸钠、碘酸钾、碘酸钙或碘酸银。在某些实施方案中,卤素化合物包含溴。在某些实施方案中,卤素化合物是溴化物。

[0024] 在特定实施方案中,单位剂型进一步包含一种或多种额外活性剂。在某些实施方案中,一种或多种额外活性剂包含硫族化物。在某些实施方案中,硫族化物包含硫化物或硒化物。在某些实施方案中,硫化物或硒化物是还原形式的硫化物或硒化物。

[0025] 本发明进一步包括一种治疗或预防受试者的损伤或疾病的方法,其包括向所述受试者提供本发明的单位剂型中的任一者。在特定实施方案中,疾病或损伤是本文所描述的那些中的任一者。在某些实施方案中,损伤是由心脏病发作或中风引起的梗死。在某些实施方案中,疾病是慢性心脏衰竭,例如收缩性心脏衰竭。在某些实施方案中,损伤由冠状动脉旁路手术,任选地冠状动脉旁路移植术(CABG)引起。

[0026] 在本发明的方法中的任一者的某些实施方案中,方法进一步包括向受试者提供包含致甲状腺肿素、抑制或阻碍甲状腺激素产生或活性的化合物、或谷胱甘肽的组合物。在特定实施方案中,一种或多种额外活性剂包含谷胱甘肽。在某些实施方案中,所提供的至少50%、至少75%或至少90%的谷胱甘肽处于还原态。

[0027] 在某些实施方案中,本发明的组合物中的任一者进一步包含一种或多种额外活性剂。在某些实施方案中,一种或多种额外活性剂包含致甲状腺肿素、抑制或阻碍甲状腺激素产生或活性的化合物、或谷胱甘肽。在特定实施方案中,一种或多种额外活性剂包含谷胱甘肽。在某些实施方案中,所提供的至少50%、至少75%或至少90%的谷胱甘肽处于还原态。

[0028] 在本发明的方法和组合物的特定实施方案中,致甲状腺肿素、抑制或阻碍甲状腺激素产生或活性的化合物、或谷胱甘肽与载剂缔合。

[0029] 在某些实施方案中,本发明包括一种治疗或预防受试者的损伤或疾病的方法,其包括向所述受试者提供包含硫族化物和谷胱甘肽或包含卤素化合物和谷胱甘肽的组合物,其中所述组合物进一步包含医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在某些实施方案中,组合物分别进一步包含卤素化合物或硫族化物。在某些实施方案中,组合物包含卤

素化合物、硫族化物以及谷胱甘肽。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘,例如碘化物或碘酸盐。在某些实施方案中,硫族化物包含硒化物或硫化物,包括例如还原形式的硫化物和硒化物中的任一者或两者。在某些实施方案中,疾病或损伤是本文所描述的那些中的任一者。在特定实施方案中,损伤或疾病选自以下、由以下造成或由以下引起:发炎、心脏病发作、慢性心脏衰竭、冠状动脉旁路手术、局部缺血、肠缺血、肝缺血、肾缺血、缺氧缺血性脑病、中风、创伤性脑损伤、肢体缺血、眼部缺血、败血症、吸烟、灼烧、再灌注或急性肺损伤。在一个实施方案中,损伤是由心脏病发作或中风引起的梗死。在一个实施方案中,损伤由冠状动脉旁路手术,任选地冠状动脉旁路移植术(CABG)引起。

[0030] 在本发明的方法中的任一者的各种实施方案中,约1pg/kg至约1g/kg的硫族化物、硫化物和/或硒化物提供给受试者。在某些实施方案中,约10 μg/kg至约10mg/kg的硫族化物,例如硫化物或硒化物提供给受试者。在本发明的方法中的任一者的某些实施方案中,卤素化合物是碘化物、碘酸盐或碘,并且约10pg/kg至约1g/kg的碘化物、碘酸盐或碘提供给受试者。在特定实施方案中,约10μg/kg至约10mg/kg、约100μg/kg至约10mg/kg、约1mg/kg至约10mg/kg、约1mg/kg至约5mg/kg、约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg或约10mg/kg的碘化物、碘酸盐或碘提供给受试者。在某些实施方案中,这些量中的任一者在约24小时内或约48小时内,例如每天或每隔一天提供给受试者,历时一段持续时间,例如历时一天、两天、三天、四天、五天、六天、一周、两周、一个月、两个月、六个月、一年或更长时间。

[0031] 在某些实施方案中,提供给受试者,例如哺乳动物或人类的卤素化合物,例如碘化物、碘酸盐或碘的量为小于或等于150mg、小于或等于125 mg、小于或等于100mg、小于或等于75mg、小于或等于50mg、小于或等于25mg、或小于或等于10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,提供给受试者的卤素化合物的量包含介于约1mg与约150mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约1mg与约125mg之间、介于约1mg与约100mg之间、介于约1mg与约75mg之间、介于约1mg与约50mg之间、介于约1mg与约25mg之间、或介于约1mg与约10mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,提供给受试者的卤素化合物的量为约150mg、约125mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg或约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,提供给受试者的卤素化合物的量为小于或等于1000mg、小于或等于800mg、小于或等于700mg、小于或等于500mg、小于或等于250mg、小于或等于200mg、或小于或等于150mg的卤素化合物。在某些实施方案中,提供给受试者的卤素化合物的量包含介于约100 mg与约1000mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约150mg与约800mg之间、介于约200mg与约700mg之间、介于约250mg与约600mg之间、介于约300mg与约500mg之间、介于约350mg与约450mg之间、或介于约300mg与约700mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,提供给受试者的卤素化合物的量为约200mg、约300mg、约400mg、约500 mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的卤素化合物。在某些实施方案中,这些量中的任一者在约24小时或约48小时内,例如每天或每隔一天提供给受试者,历时一段持续时间,例如历时一天、两天、三天、四天、五天、六天、一周、两周、一个月、两个月、六个月、一年或更长时间。

[0032] 在本发明的方法和组合物中的任一者的各种实施方案中,组合物包含约1.5μM至约500mM谷胱甘肽。在特定实施方案中,组合物包含约15mM至约500mM谷胱甘肽。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明包含一种包含硫族化物和谷胱甘肽或卤素化合物

和谷胱甘肽的组合物,其中所述组合物进一步包含医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在特定实施方案中,组合物分别进一步包含卤素化合物或硫族化物。在某些实施方案中,组合物包含卤素化合物、硫族化物以及谷胱甘肽。在特定实施方案中,卤素化合物包含碘,例如碘化物。在特定实施方案中,硫族化物包含硒化物或硫化物,例如还原形式的硒化物和硫化物中的任一者或两者。在某些实施方案中,谷胱甘肽以约1 mM至约500mM存在于组合物中。在某些实施方案中,组合物在提供给受试者之前和/或之时储存于低氧或无氧环境中。在某些实施方案中,组合物在提供给受试者之前在氩气或氮气下储存于所述环境中。在某些实施方案中,组合物经过配制用于肠道外或经口施用。在某些实施方案中,组合物经过配制用于静脉内施用或通过输注施用。

[0034] 在另一个相关实施方案中,本发明包括一种治疗或预防受试者的疾病或损伤的方法,其包括抑制或预防受试者的血流中或疾病或损伤的部位处还原谷胱甘肽的量与氧化谷胱甘肽的量的比率降低。在某些实施方案中,这种方法包括增加受试者的血流中或疾病或损伤的部位处还原谷胱甘肽的量与氧化谷胱甘肽的量的比率。在特定实施方案中,这种方法包括在所述疾病或损伤发作之前、同时或之后将卤素化合物和/或硫族化物全身提供给受试者。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘。在特定实施方案中,卤素化合物是碘化物或碘酸盐。在某些实施方案中,硫族化物包含硫或硒。在特定实施方案中,硫族化物包含硒化物。在某些实施方案中,卤素化合物和/或硫族化物经口或静脉内或通过输注递送给受试者。在某些实施方案中,卤素化合物和/或硫族化物在远离所述疾病或损伤的部位处递送给受试者。在某些实施方案中,疾病或损伤局限于某个组织或器官内。在某些实施方案中,疾病或损伤局限于细胞类型、组织或器官内。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防镰状细胞危象或镰状细胞贫血。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防血液攻击。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防心肌梗死或心源性休克。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防心脏病发作或慢性心脏衰竭。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防对比剂诱发的肾病。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种预防、抑制或减少受试者的免疫反应的方法,其包括将卤素化合物和/或硫族化物提供给受试者。在特定实施方案中,卤素化合物包含碘。在某些实施方案中,卤素化合物是碘化物。在某些实施方案中,硫族化物包含硫或硒。在某些实施方案中,硫族化物包含硒化物。在特定实施方案中,卤素化合物和/或硫族化物经口或静脉内或通过输注递送给受试者。在某些实施方案中,卤素化合物和/或硫族化物在发炎或免疫反应的部位处递送给受试者。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防移植物抗宿主疾病。在某些实施方案中,这种方法用于在细胞、组织或器官移植期间或之后抑制或减少免疫反应。在涉及细胞、组织或器官移植的任何方法的特定实施方案中,细胞、组织或器官对于移植接受者是异体或自体的。在某些实施方案中,这种方法用于治疗或预防缺血或再灌注损伤。在某些实施方案中,这种方法减少受试者内在受试者的血流中或在发炎或免疫反应的部位处一种或多种反应性氧物质的量。

[0036] 在某些实施方案中,在本发明的组合物和方法中替代硫族化物或卤素化合物或除此以外使用致甲状腺肿素。

附图说明

[0037] 图1提供了展示在结扎诱发的缺血之后NaI对抗梗死的保护的图形和表格。在小鼠中经由左降支冠状动脉的开胸结扎诱发缺血状态。在图形中，Inf/AAR和Inf/LV条分别代表在盐水对照或渐增量的NaI(如所指示)存在下梗死尺寸(Inf)相对于风险区(AAR)或左心室(LV)的总尺寸的形态测定分析。AAR/LV条显示在盐水对照或渐增量的NaI(如所指示)存在下风险区的尺寸与左心室的尺寸的比率，并且展示对所有测试受试者进行类似的取样。对于Inf/AAR、Inf/LV以及AAR/LV的条组中的每一者，从左至右的条对应于图例中所示的从上至下的条。图形下方的表格提供了每个数据点的平均体积(%)和标准误差。

[0038] 图2提供了展示在结扎诱发的缺血之后NaI对抗梗死的保护的图形和表格。在小鼠中经由左降支冠状动脉的开胸结扎诱发缺血状态。在图形中，Inf/AAR和Inf/LV条分别代表在盐水对照或渐增量的NaI(如所指示)存在下梗死尺寸(Inf)相对于风险区(AAR)或左心室(LV)的总尺寸的形态测定分析。AAR/LV条显示在盐水对照或渐增量的NaI(mg/kg)存在下风险区的尺寸与左心室的尺寸的比率，并且展示对所有测试受试者进行类似的取样。对于Inf/AAR、Inf/LV以及AAR/LV的条组中的每一者，从左至右的条对应于图例中所示的从上至下的条。图形下方的表格提供了每个数据点的平均体积(%)和标准误差。

[0039] 图3提供了展示在结扎诱发的缺血之前5分钟或48小时通过用NaI预防性处理保护免受梗死的图形。在通过左降支冠状动脉的开胸结扎诱发缺血之前5分钟或48小时向受试者注射盐水或NaI(1mg/kg)。在60分钟的缺血状态之后，松开结扎线以诱发再灌注，并且测量梗死尺寸并相对于风险区(AAR)和左心室(LV)的总尺寸报道。对于Inf/AAR、Inf/LV以及AAR/LV的条组中的每一者，从左至右的条对应于图例中所示的从上至下的条。图形下方的表格提供了每个数据点的平均体积(%)和标准误差。

[0040] 图4提供了展示如由超声心动图测定的在结扎诱发的缺血之前两天通过单次静脉内施用NaI预防性处理保护免受梗死的图形。这个图形示出了正常动物(未诱发梗死)和用作为对照的盐水或用NaI处理的动物中射血分数和缩短分数的平均体积(%)。对于射血分数和缩短分数的条组中的每一者，从左至右的条对应于图例中所示的从上至下的条。

[0041] 图5提供了展示谷胱甘肽防止硒化物氧化的照片。这些照片示出了紧接在制备之后经过八分钟于水(图5A)或150mM GSH(图5B)中的50mM 硒化物的样品。氧化形式的硒化物在溶液中呈现暗色，其中谷胱甘肽中的样品在每个时间点明显显示降低的氧化水平。

[0042] 图6提供了展示硒化物和碘化物的免疫抑制作用的实验方案的描述。

[0043] 图7提供了展示碘化物和硒化物的免疫抑制特性的表格。

[0044] 图8提供了展示在结扎诱发的缺血之后NaI对抗梗死的保护的图形和表格。在图形中，Inf/AAR和Inf/LV条分别代表在包括含有指定量的NaI的饮用水的膳食两天后起始的结扎诱发的缺血之后梗死尺寸(Inf)相对于风险区(AAR)或左心室(LV)的总尺寸的形态测定分析。AAR/LV条显示在饮用正常水或含有渐增量的NaI(如所指示)的水之后风险区的尺寸与左心室的尺寸的比率，并且展示对所有测试受试者进行类似的取样。对于Inf/AAR、Inf/LV以及AAR/LV的条组中的每一者，从左至右的条对应于图例中所示的从上至下的条。存在于各种饮用水中的碘化物的量在图形的下面指示。

[0045] 图9提供了展示在结扎诱发的心肌梗死之后NaI保护免受慢性心脏衰竭的图形。图9A是示出在基线处和在诱发的心肌梗死之后指定时间的左心室(LV)射血分数(%)的图

形。在结扎程序刚完成之后起始包括含有0.77 mg/kg NaI的饮用水的膳食。图9B是示出在基线处和在诱发的心肌梗死之后指定时间的LV缩短分数(%)的图形。在结扎程序刚完成之后起始包括含有0.77mg/kg NaI的饮用水的膳食。对于每个条对,星号指示接受含碘化物(亮条)与正常饮用水(暗条)的小鼠之间的统计显著差异($p < 0.05$)。

[0046] 图10提供了展示在结扎诱发的心肌梗死之后NaI保护免受慢性心脏衰竭的图形。图10A是示出在基线处和在诱发的心肌梗死之后指定时间的左心室(LV)射血分数(EF)(%)的图形。在结扎程序刚完成之后起始包括含有0.77mg/kg NaI的饮用水的膳食。图10B是示出在基线处和在诱发的心肌梗死之后指定时间的LV缩短分数(FS)(%)的图形。在结扎程序刚完成之后起始包括含有0.77mg/kg NaI的饮用水的膳食。对于每个条对,星号指示接受含碘化物(亮条)与正常饮用水(暗条)的小鼠之间的统计显著差异($p < 0.05$)。

[0047] 图11提供了示出在急性心肌梗死的大鼠模型中在用安慰剂、缺血预适应或1mg/kg NaI处理的动物的血液中的血浆心肌钙蛋白I(cTpnI)水平的图形。图11A是示出在4小时处cTpnI水平的图形;图11B是示出在24小时处cTpnI水平的图形;并且图11C是示出在4小时与24小时处cTPNI水平的图形。*通过单因素ANOVA, $p < 0.05$ 对比安慰剂。

[0048] 图12提供了展示急性心肌梗死的成功NaI处理的图形。在图形中,Inf/AAR和Inf/LV条分别代表梗死尺寸(Inf)相对于风险区(AAR)或左心室(LV)的总尺寸的形态测定分析。图12A示出了用安慰剂、缺血预适应或1mg/kg NaI处理的动物中的AAR尺寸;图12B示出了用安慰剂、缺血预适应或1mg/kg NaI处理的动物中的%Inf/AAR;并且图12C示出了用安慰剂、缺血预适应或1mg/kg NaI处理的动物中的%Inf/LV。*通过单因素ANOVA, $p < 0.05$ 对比安慰剂;并且#通过单因素ANOVA, $p < 0.05$ 对比缺血预适应。

具体实施方式

[0049] 本发明一部分是基于以下令人惊讶和意想不到的发现:卤素化合物,诸如碘化物可以用于治疗或预防疾病或损伤,包括例如与缺氧、缺血或再灌注、反应性氧物质的形成、免疫或发炎反应、或增加的代谢率相关的那些,包括例如慢性心脏衰竭。如随附的实施例中所描述,在缺血攻击,诸如心脏病发作之前、期间或之后用卤素化合物处理保护免受随之而来的组织损害。另外,随附的实施例展示用卤素处理改善慢性心脏衰竭的症状,例如在心脏病发作之后。因此,本发明提供了治疗和预防多种疾病、病状以及损伤,包括与缺氧、缺血和/或再灌注相关或由此造成的那些的新方法,其包括向处于这种疾病、病状或损伤的风险下的受试者提供包含卤素化合物,诸如碘化物的组合物。在某些实施方案中,组合物可以在疾病、病状或损伤之前、同时或之后提供给受试者。另外,本发明提供了包含卤素化合物的新组合物(例如,医药组合物)。在某些实施方案中,组合物包含呈稳定还原形式的卤素化合物,诸如碘化物。在特定实施方案中,组合物经过配制用于静脉内施用、通过输注施用或经口施用。本发明的方法是特别有利的,这是因为已知许多卤素化合物对于在哺乳动物中使用是安全的,因此本发明提供了治疗和预防许多疾病、病状以及损伤的新的和安全的方 式。

[0050] 另外,本发明包括组合物,例如医药组合物,其包含稳定还原形式的卤素化合物,例如碘化物。这些组合物可以经过配制以维持卤素化合物呈适合施用于受试者的还原形式,并且因此构成用于治疗 and 预防许多疾病、病状以及损伤的新的和改善的医药产品,其

具有适合于在使用前分配和储存的贮存期。除了卤素化合物以外,本发明的组合物可以进一步包含一种或多种额外活性剂,诸如硫族化物,其也可以呈稳定还原形式。在特定实施方案中,本发明的医药组合物可以经过配制用于静脉内施用、输注或经口施用。

[0051] 本发明还包括包含有效量的卤素化合物的组合物的单位剂型,其尤其适用于治疗多种疾病、病状以及损伤。在各种实施方案中,组合物可以经过配制用于静脉内施用、通过输注施用、经口施用和/或经过配制以维持卤素化合物在储存期间呈还原形式。在特定实施方案中,单位剂型包含或构成预测量的有效量的卤素化合物,其有利于将适当有效量的卤素化合物递送给受试者,特别是在损伤部位处紧急介入期间或在转移受试者期间。在某些实施方案中,组合物是液体组合物,而在其它实施方案中,组合物是固体或半固体组合物。举例来说,组合物可以是适合于静脉内施用或通过输注施用的液体组合物,或组合物可以是适合于经口施用的固体或半固体组合物,诸如丸剂、片剂或胶囊。

[0052] 此外,本发明包括涉及使用卤素化合物与一种或多种额外活性剂的组合用于治疗或预防本文所描述的疾病、病状或损伤中的任一者,包括与缺血、缺氧或再灌注相关或由此造成的那些的方法和组合物。这些方法包括向受试者提供包含卤素化合物的组合物与包含一种或多种额外活性剂的额外组合物的组合,以及包括向受试者提供包含卤素化合物与一种或多种额外活性剂的单一组合物的方法。本发明涵盖广泛多种额外活性剂,包括例如硫族化物,诸如硫化物和硒化物,以及其它药剂的用途。在特定实施方案中,组合物包含卤素化合物和用于治疗或预防慢性心脏衰竭的另一种活性剂。组合物可以经过配制用于多种不同的施用途径,包括(但不限于)静脉内施用、通过输注施用或经口施用。

[0053] 在某些实施方案中,本发明包括包含载剂的组合物,其中卤素化合物与载剂缔合。额外活性剂,诸如硫族化物也可以与载剂缔合。在一个实施方案中,载剂是白蛋白或相关的多肽、血浆、血清、 α -2-巨球蛋白或免疫球蛋白。

[0054] 本发明一部分还基于以下令人惊讶和意想不到的发现:谷胱甘肽稳定或防止硫族化物(包括硒化物)氧化。因此,本发明包括包含谷胱甘肽和硫族化物(诸如硒化物),任选地与卤素化合物(诸如碘化物)组合的组合物(例如,医药组合物),其可以用于治疗或预防疾病或损伤,包括例如与缺氧、缺血或再灌注相关的那些。在特定实施方案中,组合物经过配制用于静脉内施用、通过输注施用或经口施用。本发明的组合物是特别有利的,这是因为谷胱甘肽抑制硫族化物氧化,由此使得组合物更加稳定地延长其贮存期。

[0055] 本发明还包括包含有效量的硫族化物和谷胱甘肽的组合物的单位剂型,其尤其适用于治疗多种疾病、病状以及损伤。组合物可以进一步包含有效量的卤素化合物。在特定实施方案中,单位剂型包含或构成预测量的有效量的硫族化物,例如硒化物或硫化物,其有利于将适当有效量的硫族化物递送给受试者,特别是在损伤部位处紧急介入期间或在转移受试者期间。在某些实施方案中,组合物是液体组合物,而在其它实施方案中,组合物是固体或半固体组合物。举例来说,组合物可以是适合于静脉内施用或通过输注施用的液体组合物,或组合物可以是适合于经口施用的固体或半固体组合物,诸如丸剂、片剂或胶囊。本发明一部分还基于以下发现:谷胱甘肽稳定或防止卤素氧化,这些卤素包括碘化合物,例如碘化物和碘酸盐。因此,本发明包括包含谷胱甘肽和卤素化合物(诸如碘化合物,例如碘化物或碘酸盐),任选地与另一种活性剂,例如硫族化合物(诸如硫化物或硒化物)组合的组合物(例如,医药组合物),其可以用于治疗或预防疾病或损伤,包括例如与缺

氧、缺血或再灌注相关的那些。在特定实施方案中,另一种活性剂是用于治疗或预防慢性心脏衰竭的活性剂。在某些实施方案中,组合物包含卤素化合物、谷胱甘肽以及用于治疗或预防心脏衰竭的另一种活性剂。在特定实施方案中,组合物经过配制用于静脉内施用、通过输注施用或经口施用。本发明的组合物是特别有利的,这是因为谷胱甘肽抑制卤素化合物(以及硫族化物,如果存在的话)氧化,由此使得组合物更加稳定地延长其贮存期。

[0056] 本发明还包括包含有效量的卤素化合物和谷胱甘肽的组合物的单位剂型,其尤其适用于治疗多种疾病、病状以及损伤。组合物可以进一步包含有效量的硫族化物和/或用于治疗慢性心脏衰竭的另一种活性剂。在特定实施方案中,单位剂型包含或构成预测量的有效量的卤素化合物,例如碘化合物,诸如碘化物或碘酸盐,其有利于将适当有效量的卤素化合物递送给受试者,特别是在损伤部位处紧急介入期间或在转移受试者期间。在某些实施方案中,组合物是液体组合物,而在其它实施方案中,组合物是固体或半固体组合物。举例来说,组合物可以是适合于静脉内施用或通过输注施用的液体组合物,或组合物可以是适合于经口施用的固体或半固体组合物,诸如丸剂、片剂或胶囊。

[0057] 本发明还包括包含有效量的卤素化合物和用于治疗或预防慢性心脏衰竭的另一种活性剂的组合物的单位剂型,其尤其适用于治疗或预防慢性心脏衰竭,例如在心脏病发作之后。组合物可以进一步包含有效量的硫族化物和/或谷胱甘肽。在特定实施方案中,单位剂型包含或构成预测量的有效量的卤素化合物(例如,碘化物)和其它活性剂,其有利于将适当有效量的卤素化合物和其它活性剂递送给受试者,例如罹患慢性心脏衰竭的受试者,或在心脏病发作之后。在某些实施方案中,组合物是液体组合物,而在其它实施方案中,组合物是固体或半固体组合物。举例来说,组合物可以是适合于静脉内施用或通过输注施用的液体组合物,或组合物可以是适合于经口施用的固体或半固体组合物,诸如丸剂、片剂或胶囊。

[0058] 本发明一部分还基于以下发现:硒化物、碘化物以及抑制甲状腺激素产生、活性或吸收的其它化合物(包括例如致甲状腺肿素)阻碍或抑制损伤或疾病的部位处过氧化物形成,由此预防过氧化物的有害作用并且因此预防、抑制或减轻所述损伤或疾病。因此,本发明包括通过向受试者提供致甲状腺肿素或者抑制或阻碍损伤或疾病的部位处过氧化物形成的活性剂来治疗或预防受试者中本文所描述的损伤和疾病中的任一者的方法。在特定实施方案中,这种活性剂是碘化物或硒化物。

[0059] 在不希望受任何特定理论约束的情况下,据信碘对甲状腺激素产生的抑制至少一部分归因于伍-柴二氏效应(Wolff Chaikoff effect)。伍-柴二氏效应是通过摄入大量的碘引起的甲状腺激素水平降低。其被认为是抑制甲状腺中的有机化(碘化物氧化)、甲状腺滤泡内甲状腺激素的形成、以及甲状腺激素释放至血流中的自体调控现象。这继发于水平升高的循环碘化物而变得明显。伍-柴二氏效应持续数天(约10天),继之以碘的正常有机化和正常甲状腺过氧化物酶功能的恢复,据信这是由于继发于甲状腺滤泡细胞的基底外侧膜上的钠-碘同向转运体(NIS)下调的无机碘浓度降低而发生。通过阻碍损伤或疾病的部位处甲状腺激素产生、活性或水平,据认为代谢活性降低,或高代谢活性受抑制,使得对损伤或患病组织的损害减少。虽然高碘化物水平如何阻碍甲状腺过氧化物酶产生 H_2O_2 是未知的,但在不希望受任何特定理论约束的情况下,假定碘化物供电子给过氧化氢以制成水,其已经被不正确地解释为甲状腺过氧化物酶的抑制。

[0060] 本发明还针对碘化物或其它单质还原剂(ERA),诸如硫化物或硒化物 治疗或预防本文所描述的疾病、病症、病状或损伤中的任一者的用途。另外,本发明一部分还针对使用卤素化合物和/或硫族化物抑制、预防或减少 受试者的免疫反应的方法。如本文所描述,卤素化合物,例如碘化物,和 硫族化物,例如硒化物,可以抑制或减少反应性氧物质。因此,其可以用于降低代谢活性和应激,以及发炎和不符合需要的免疫反应,包括例如由反 应性氧物质造成的那些。

[0061] 本发明的组合物,包括包含还原形式的卤素化合物和/或还原形式的硫 族化物的稳定组合物,可以用于本发明的各种方法中的任一者中。

[0062] 定义和缩写

[0063] 除非本文另有规定,否则本申请中所用的科学和技术术语应具有本领域的一般技术人员通常所理解的含义。一般来说,本文所描述的与化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学以及蛋白质 和核酸化学相结合使用的命名和这些学科的技术是本领域中熟知并且通常 使用的那些。

[0064] 除非另有规定,否则如本文所用的以下术语具有归属于其的含义。

[0065] 术语“包括”用于意指“包括(但不限于)”。“包括”和“包括(但不限于)”可互换使用。

[0066] 除非特别注释,否则词语“一个/种(a/an)”表示一个/种或多个/种。

[0067] “约”意指相比参考数量、水平、值、数目、频率、百分率、大小、尺 寸、量、重量或长度变化至多30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的数量、水平、值、数目、频率、百分 率、大小、尺寸、量、重量或长度。在结合术语“约”所用的数值的情形中 论述的任何实施方案中,特别预期术语约可以省略。

[0068] 除非上下文另有要求,否则在本说明书和权利要求书通篇,词语“包含” 和其变化,诸如“包含有”和“包含了”在开放的包括性意义上解释,即是“包 括(但不限于)”。

[0069] “由……组成”意指包括并且限于在短语“由……组成”之后的任何事物。因此,短 语“由……组成”指示所列要素是所需要的或强制性的,并且不可 能存在其它要素。

[0070] “基本上由……组成”意指包括在这个短语之后所列的任何要素,并且 限于不干扰或有助于本公开中对于所列要素指定的活性或作用的其它要 素。因此,短语“基本上 由……组成”指示所列要素是所需要的或强制性的,但其它要素是任选的并且可能存在或 可能不存在,这取决于其是否影响所 列要素的活性或作用。

[0071] 在本说明书通篇提及“一个实施方案”或“一实施方案”意指与这个实施 方案相结合描述的特定特征、结构或特性包括于本发明的至少一个实施方 案中。因此,在本说明书通篇的各种地方短语“在一个实施方案中”或“在一 实施方案中”的出现不一定全部指的是 同一实施方案。此外,特定特征、结 构或特性可以按任何适合的方式在一个或多个实施方案 中组合。

[0072] “增加”或“提高”的量通常是“统计显著”的量,并且可以包括本文所描述 的量或水平的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50倍或更多倍(例 如,100、500、1000倍)(包括介于之间并且高于1的所有整数 和小数点,例如2.1、2.2、2.3、2.4等等)的增加。

[0073] “减少”或“降低”或“更少”的量通常是“统计显著”的量,并且可以包括本 文所描

述的量或水平的约1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50倍或更多倍(例如,100、500、1000倍)(包括介于之间并且高于1的所有整数和小数点,例如1.5、1.6、1.7、1.8等等)的减少。

[0074] “组合物”可以包含活性剂,例如卤素化合物和/或硫族化物,以及惰性 或活性载剂,例如医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。组合物可以是医药组合物。在特定实施方案中,组合物是无菌的,实质上不含内毒素,或在所采用的剂量或浓度下对接受者无毒。

[0075] “医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂”包括(但不限于)已经获 美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration)批准的可接受用于人类或家畜中的任何佐剂、载剂、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。

[0076] 术语“生物物质”指的是任何活的生物材料,包括细胞、组织、器官和/ 或生物体,以及其任何组合。预期本发明的方法可以对生物体的一部分实施(诸如在细胞中、在组织中和/或在一个或多个器官中),无论那个部分保留于生物体中还是从生物体中移出,或对整个生物体实施。此外,在细胞和组织的情形中预期同质和异质细胞群体可以是本发明的实施方案的主题。术语“体内生物物质”指的是在体内的生物物质,即,仍然在生物体内 或附着于生物体。此外,术语“生物物质”应理解为与术语“生物材料”同义。在某些实施方案中,预期一个或多个细胞、组织或器官与生物体分离。术语“分离的”可以用于描述这种生物物质。预期本发明的方法可以对体内和/ 或分离的生物物质实施。

[0077] 术语“哺乳动物”和“受试者”包括人类和非人类哺乳动物,诸如人类、小鼠、大鼠、兔、猴、母牛、猪、绵羊、马、狗以及猫。

[0078] “医药学上可接受的盐”包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟 酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富 马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟 萘酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 α -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二甲酸盐、己炔-1,4-二甲酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚 酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺 酸盐、烟酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基 丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐以及酒石酸盐。术语“医药学上可接受的盐”还指的是具有酸性官能团,诸如羧酸官能团的本发明的拮抗剂与碱的盐。适合的碱包括(但 不限于)诸如钠、钾以及锂的碱金属的氢氧化物;诸如钙和镁的碱土金属 的氢氧化物;诸如铝和锌的其它金属的氢氧化物;氨;以及有机胺,诸如 未经取代或羟基取代的单、二或三烷基胺、二环己胺、三丁胺、吡啶、N- 甲胺、N-乙胺、二乙胺、三乙胺,单、双或三(2-OH-低碳烷基胺),诸如单、双或三(2-羟基)胺、2-羟基-叔丁胺或三(羟基)甲胺,N,N-二低碳烷基 -N-(羟基-低碳烷基)-胺,诸如N,N-二甲基-N-(2-羟基)胺或三(2-羟基)胺,N-甲基-D-葡糖胺,以及氨基酸,诸如精氨酸、赖氨酸等等。术语“医药学上可接受的盐”还包括本发明的化合物的水

合物。

[0079] 术语“组织”和“器官”根据其普通和简单的含义使用。尽管组织由细胞组成,但应了解,术语“组织”指的是形成明确种类的结构材料的类似细胞的聚集体。此外,器官是特定类型的组织。在某些实施方案中,组织或器官是“分离的”,意味着其并不位于生物体内。

[0080] 术语“缺氧”和“缺氧的”指的是氧的水平低于正常的环境。缺氧在正常生理水平的氧未供给至细胞、组织或器官时发生。“常氧”指的是正常生理水平的氧用于所讨论的特定细胞类型、细胞状况或组织。“无氧”是不存在氧。“缺氧状态”是导致细胞、组织或生物体缺氧的那些。这些状态取决于细胞类型,并且取决于组织或器官内细胞的特定架构或位置,以及细胞的代谢状况。出于本发明的目的,缺氧状态包括氧浓度处于或低于正常大气状态,即小于20.8%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0%的状态。或者,这些数目可以代表在1个大气压(101.3kPa)下大气的百分比。“无氧”是不存在氧。零百分比的氧浓度定义无氧状态。因此,缺氧状态包括无氧状态,不过在有些实施方案中,实行不小于0.5%的缺氧状态。如本文所用的“常氧状态”构成约20.8%或更高的氧浓度。

[0081] 如本文所用的术语“缓冲剂”表示医药学上可接受的赋形剂,其稳定医药制剂的pH。适合的缓冲剂在本领域中众所周知。适合的医药学上可接受的缓冲剂包括(但不限于)乙酸盐缓冲剂、组氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂、三羟甲基氨基甲烷缓冲剂(tris-buffer)以及磷酸盐缓冲剂。在某些实施方案中,缓冲剂的浓度为约0.01mM至约1000mM、约0.1mM至约1000mM、约0.1mM至约500mM、约0.1至约200mM、约0.1至约100mM、约1mM至约1000mM、约1mM至约500mM、约1mM至约200mM、约1mM至约100mM、约1mM至约50mM、约2mM至约60mM、约4mM至约60mM、或约4mM至约40mM、约5mM至约20mM、或约5mM至约25mM。

[0082] 医药学上可接受的“冷冻保护剂”在本领域中是已知的并且包括(但不限于)例如蔗糖、海藻糖以及甘油。医药学上可接受的冷冻保护剂提供组合物或其中一种或多种活性成分的稳定性保护,以免受冷冻和/或冻干的作用。

[0083] 如本文所用的术语“张度剂”或“张度调节剂”表示用于调节组合物的张度的医药学上可接受的试剂。适合的张度剂包括(但不限于)氯化钠、山梨糖醇、海藻糖、氯化钾、甘油和来自如本文所定义的氨基酸、糖的群组的任何组分,以及其组合。在某些实施方案中,张度剂可以按约1mM至约1000mM、约1mM至约500mM、约5mM至约500mM、约10mM至约450mM、约20mM至约400mM、约50mM至约300mM、约100mM至约200mM、或约125mM至约175mM的量使用。在某些实施方案中,张度剂包含以约5mM至约500mM存在于组合物中的氨基酸。

[0084] 术语“稳定剂”指示医药学上可接受的赋形剂,其保护活性医药成分或药剂和/或组合物在制造、储存以及应用期间免于化学和/或物理降解。稳定剂包括(但不限于)糖、氨基酸、多元醇、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂;环糊精,例如羟丙基-β-环糊精、磺丁基乙基-β-环糊精、β-环糊精;聚乙二醇,例如PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000;白蛋白,例如人血清白蛋白(HAS)、牛血清白蛋白(BSA);盐,例如氯化钠、氯化镁;氯化钙;以及螯合剂,例如EDTA。稳定剂可以按约0.1mM至约1000mM、约1mM至约500mM、约10至约300mM、或约100mM至约300mM的量存在于组合物中。

[0085] 如本文所用的术语“表面活性剂”指的是具有两亲结构的医药学上可接受的有机物质;即,其由相反溶解度趋势的基团组成,通常是油溶性烃链和水溶性离子基团。表面活

性剂可以取决于表面活性部分的电荷归类为阴离子、阳离子以及非离子表面活性剂。表面活性剂可以用作湿润剂、乳化剂、增溶剂以及分散剂用于医药组合物和生物材料制剂。在本文所描述的组合物的一些实施方案中,表面活性剂的量被描述为以重量/体积百分比(w/v%)表述的百分率。适合的医药学上可接受的表面活性剂包括(但不限于)以下群组:聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(Tween)、聚氧乙烯烷基醚(Brij)、烷基苯基聚氧乙烯醚(Triton-X)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆(Poloxamer)、普朗尼克(Pluronic))或十二烷基硫酸钠(SDS)。聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯包括聚山梨醇酯20(以商标Tween 20™出售)和聚山梨醇酯80(以商标Tween 80™出售)。聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物包括以名称Pluronic®F68或Poloxamer 188™出售的那些。聚氧乙烯烷基醚包括以商标Brij™出售的那些。烷基酚聚氧乙烯醚包括以商标名Triton-X出售的那些。聚山梨醇酯20(Tween 20™)和聚山梨醇酯80(Tween 80™)一般在组合物总体积的约0.001%w/v至约1%w/v或约0.002%w/v至约0.1%w/v,或者约0.003%w/v至约0.007%w/v的浓度范围内使用。在一些实施方案中,Tween 80™以约0.003%w/v、约0.004%w/v、约0.0045%w/v、约0.005%w/v、约0.0055%w/v、约0.006%w/v或约0.007%w/v使用。在一些实施方案中,Tween 80™以约0.005%w/v使用。在这个方面,“w/v”意指每份组合物总体积的表面活性剂重量。

[0086] “冻干保护剂”指的是在冻干期间稳定蛋白质、核酸或其它活性医药成分或药剂的医药学上可接受的物质。冻干保护剂的实例包括(但不限于)蔗糖、海藻糖或甘露糖醇。

[0087] “多元醇”指的是含有多个羟基的醇,或糖醇。糖醇是氢化形式的碳水化合物,其羰基(醛或酮、还原糖)已经被还原成伯或仲羟基(因此是醇)。糖醇具有通式 $H(HCHO)_{n+1}H$,而糖具有 $H(HCHO)_nHCO$ 。

[0088] “抗氧化剂”指的是能够减缓或防止其它分子氧化的分子。抗氧化剂常常是还原剂、螯合剂以及除氧剂,诸如硫醇、抗坏血酸或多酚。抗氧化剂的非限制性实例包括抗坏血酸(AA,E300)、硫代硫酸盐、甲硫氨酸、生育酚(E306)、没食子酸丙酯(PG,E310)、叔丁基对苯二酚(TBHQ)、丁基化羟基茴香醚(BHA,E320)以及丁基化羟基甲苯(BHT,E321)。

[0089] “防腐剂”是添加至诸如食品、医药组合物、涂料、生物样品、木材等产品中以防止因微生物生长或因不合需要的化学变化而分解的天然或合成化学品。防腐剂添加剂可以单独或与其它防腐方法相结合使用。防腐剂可以是抗微生物防腐剂,其抑制细菌和真菌的生长;或诸如氧吸收剂的抗氧化剂,其抑制成分的氧化。抗微生物防腐剂的实例包括苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、苯甲酸、氯己定(chlorohexidine)、甘油、苯酚、山梨酸钾、硫柳汞(thimerosal)、亚硫酸盐(二氧化硫、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾等等)以及EDTA二钠。其它防腐剂包括肠道外蛋白质组合物中通常使用的那些,诸如苯甲醇、苯酚、间甲酚、氯丁醇或对羟基苯甲酸甲酯。

[0090] 如本说明书和所附权利要求书中所使用,除非有相反规定,否则以下术语具有所指示的含义:

[0091] “哺乳动物”包括人类,以及家畜,诸如实验动物和家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马以及兔),与非家畜,诸如野生动物等等。

[0092] “任选的”或“任选地”意指随后所描述的情形事件可能发生或可能不发生,并且这个描述包括所述事件或情形发生的情况和其不发生的情况。

[0093] “医药组合物”指的是在本领域中普遍接受用于将生物活性化合物递送给哺乳动

物,例如人类的化合物和介质的配方。为此,这样的介质可以包括任何医药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0094] “硫化物”指的是-2价态的硫,例如 H_2S 或其盐(例如, $NaHS$ 、 Na_2S 等等)。

[0095] “硒化物”指的是-2价态的硒,例如 H_2Se 或其盐(例如, $NaHSe$ 、 Na_2Se 等等)。

[0096] “碘化物”和“还原形式的碘化物”都指的是碘化物,其具有-1价态(例如, NaI)。“还原形式的碘”包括碘化物。

[0097] “硫族化物”或“硫族化合物”指的是含有硫族元素,即,周期表的第6族中的那些的化合物,但不包括氧化物。这些元素是硫(S)、硒(Se)、碲(Te)以及钋(Po)。特定的硫族化物和其盐包括(但不限于): H_2S 、 Na_2S 、 $NaHS$ 、 K_2S 、 KHS 、 Rb_2S 、 CS_2S 、 $(NH_4)_2S$ 、 $(NH_4)HS$ 、 BeS 、 MgS 、 CaS 、 SrS 、 BaS 、 H_2Se 、 Na_2Se 、 $NaHSe$ 、 K_2Se 、 $KHSe$ 、 Rb_2Se 、 CS_2Se 、 $(NH_4)_2Se$ 、 $(NH_4)HSe$ 、 $BeSe$ 、 $MgSe$ 、 $CaSe$ 、 $SrSe$ 、 $PoSe$ 以及 $BaSe$ 。

[0098] 如本文所用的“氧化产物”指的是由化合物的氧化产生的产物,例如硫族化物或卤化物化合物,包括例如亚硫酸盐、硫酸盐、硫代硫酸盐、多硫化物、连二硫酸盐、连多硫酸盐、单质硫、亚硒酸盐、硒酸盐、硫代硒酸盐、多硒化物以及单质硒。这类氧化产物可以作为加工、制造或储存(例如,通过氧化)的结果而产生。

[0099] 如本文所用的“致甲状腺肿素”指的是抑制身体产生甲状腺激素的物质。虽然机制并未完全了解,但据信某些致甲状腺肿素通过干扰碘吸收或有机化(甲状腺激素的合成)而抑制甲状腺的功能,这结果可以导致甲状腺肿大,即,甲状腺肿,而其它致甲状腺肿素可以经由其它机制发挥其作用。已经显示具有致甲状腺肿作用的化学品包括:

[0100] 磺胺地索辛(sulfadimethoxine)、丙硫氧嘧啶(propylthiouracil)、高氯酸钾以及碘番酸(iopanoic acid);

[0101] 一些恶唑烷,诸如甲状腺肿因子(goitrin);

[0102] 硫氰酸盐,例如中非的硫氰酸盐超负荷,尤其如果还与硒缺乏相结合的话。依赖木薯作为碳水化合物在一些地区提供硫氰酸盐的来源;

[0103] 离子,诸如硫氰酸盐和高氯酸盐,其通过竞争性抑制减少碘化物吸收,并且作为腺体分泌甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸减少的结果,在低剂量下导致促甲状腺素的释放增加(通过减少的负反馈),这然后刺激腺体;

[0104] 胺碘酮(amiodarone),其抑制甲状腺素外周转化成三碘甲状腺原氨酸;还干扰甲状腺激素作用;

[0105] 锂抑制甲状腺激素释放;

[0106] 甲巯咪唑(methimazole);以及

[0107] 苯巴比妥(phenobarbitone)、苯妥英(phenytoin)、卡马西平(carbamazepine)、利福平(rifampin)诱发三碘甲状腺原氨酸(T_3)和甲状腺素(T_4)的代谢降解。

[0108] “治疗有效量”指的是当施用于生物材料,例如哺乳动物,优选人类时,足以对生物材料,例如哺乳动物,优选人类的疾病、损伤或病状实现如下文所定义的治疗的本发明的化合物或组合物的量。构成“治疗有效量”的本发明的化合物或组合物的量将取决于化合物或组合物、疾病、损伤或病状和其严重性、施用方式以及所治疗的生物材料(例如,哺乳动物)的年龄而变化,但可以由本领域的一般技术人员考虑到其自己的知识和本公开常规地确定。

[0109] 如本文所用的“治疗(treat/treatment)”涵盖患有所关注的疾病或病状 的生物材料,例如哺乳动物,优选人类中所关注的疾病、损伤或病状的治疗,并且包括:(i)预防或抑制疾病、损伤或病状在生物材料,例如哺乳 动物中发生,特别是当这种哺乳动物易患上病状,但尚未诊断出患有病状 时;(ii)抑制疾病、损伤或病状,即,遏制其发展;(iii)减轻疾病、损伤 或病状,即,引起疾病或病状消退;或(iv)减轻由疾病、损伤或病状造 成的症状。如本文所用的术语“疾病”、“病症”以及“病状”可以互换使用。如 本文所用的术语“损伤”包括非故意损伤和故意损伤,包括“在人手上”发生 的损伤,包括与医疗程序,诸如手术和移植相关的损伤。

[0110] “慢性心脏衰竭”(CHF),也称作充血性心脏衰竭(CHF)或充血性心 力衰竭(CCF),当心脏不能充分地泵压以维持血流满足身体的需求时发生。CHF的常见病因包括冠状动脉 疾病,包括先前的心肌梗死(心脏病发作)、高血压、心房颤动、瓣膜性心脏病以及心肌病。这些通过改变心脏的结构 或功能导致心脏衰竭。心脏衰竭的两种主要类型是:(1)由于左 心室功能 障碍所致的心脏衰竭,其中左心室收缩的能力受影响,也称作收缩性心脏 衰竭;以及(2)具有正常射血分数的心脏衰竭,其中心脏松弛的能力受影 响,也称作舒张性心脏 衰竭。

[0111] 卤素化合物

[0112] 本发明涉及卤素化合物,所述化合物包含周期表的第17族中所包括的 任何元素。任何形式的卤素化合物可以根据本发明使用,包括例如卤化氢、金属卤化物、卤间化合物、 有机卤素化合物以及多卤化化合物。在一些实 施方案中,卤素化合物指的是含有氟、氯、 溴、碘、砹或Uus(Ununseptium)的任何化合物。在特定实施方案中,本发明涉及呈还原形式 的卤素化合物,例如碘化物。

[0113] 最轻的卤素氟(F)是具有原子序数9的非金属元素。在标准压力和温 度下,其作为 双原子气体 F_2 存在。氟是最具化学反应性的元素,与除氧、氮、氦以及氦之外的所有其它元 素反应。其也是最具负电性的元素,由此 比所有其它元素更强地吸引电子。存在11个具有 已知半衰期的氟同位素,所述同位素具有在15至25的范围内的质量数。然而,天然氟由一 个稳定 的同位素 ^{19}F 组成。

[0114] 第二轻的卤素氯(Cl)是具有原子序数17的非金属元素。在标准压力 和温度下,其 作为双原子气体 F_2 存在。氯是具有最高电子亲和力和第三高 的负电性的元素。存在16个具 有已知半衰期的氯同位素,所述同位素具有 在31至46的范围内的质量数。天然存在的氯是 两个稳定同位素 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl 的混合物,以约3:1的天然丰度比存在。

[0115] 第三轻的卤素溴(Br)是具有原子序数35的非金属元素。在标准压力 和温度下,其 作为双原子液体 Br_2 存在。存在26个具有已知半衰期的溴同 位素,所述同位素具有在68至 94的范围内的质量数。天然存在的溴是两 个稳定同位素 ^{79}Cl 和 ^{81}Cl 的混合物,以约1:1的天 然丰度比存在。

[0116] 第二重的天然卤素碘(I)是具有原子序数53的非金属元素。在标准 压力和温度 下,其作为固体双原子 I_2 分子存在。存在34个具有已知半衰期 的碘同位素,所述同位素具 有在108至144的范围内的质量数。然而,天 然碘由一个稳定同位素 ^{127}I 组成。

[0117] 最重的天然卤素砹是具有原子序数85的高放射性非金属元素。其迅速 衰变(最长 半衰期小于12小时)使得其特性并不确定地已知。有争议的是 砹是否作为双原子 At_2 分子

存在,因为这种形式实际上从未观测到。碲可以与氢反应形成碲化氢,并且预测与诸如钠的金属反应形成盐。存在37个已知的碲同位素,其全部是放射性的,具有极短半衰期。所述同位素具有在207至221的范围内的质量数。碲的稳定同位素不存在。

[0118] 在各种实施方案中,本发明的组合物和方法包含一种或多种卤素化合物,诸如各种形式的碘或溴。

[0119] 在一个实施方案中,本发明涉及含有碘的卤素化合物。在特定实施方案中,卤素化合物是还原形式的碘,诸如碘化物。某些实施方案可以包含含碘卤素化合物,其为碘化物、碘酸盐、有机碘化物、高碘酸盐或高碘烷。

[0120] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是碘化物,其包含一种或多种来自以下非限制性清单的化合物:碘化铝、一碘化铝、碘化铵、三碘化铋、二碘化砷、三碘化砷、碘化钡、碘化铍、碘化铋(III)、三碘化硼、碘化镉、碘化铯、碘化钙、坎库碘铵(Candocuronium iodide)、四碘化碳、碘化钴(II)、硒汞矿、碘化铜(I)、DiOC6、四碘化二磷、碘化噻唑青胺(Dithiazanine iodide)、乙膦硫胆碱(Echothiophate)、碘化镓(III)、埃申莫泽尔氏盐(Eschenmoser's salt)、乙二胺二氢碘化物、碘化镓(III)、GelGreen、GelRed、碘化锗、一碘化金、三碘化金、碘化氢、氧化碘、碘化碘甲基锌、碘硅烷、碘化铁(II)、碘化铅(II)、碘化锂、碘化镁、碘化锰(II)、碘化汞(I)、碘化汞(II)、碘化镍(II)、三碘化氮、碘化钡(II)、三碘化磷、多碘化物、碘化钾、四碘汞酸(II)钾、碘化丙啶(Propidium iodide)、碘化铷、碘化铷银、碘化钐(II)、四碘化硅、碘化银、碘化钠、碘化铟、碘化碲、四碘化碲、碘化铽(III)、碘化四乙铵、三碘化铊、碘化铊(I)、碘化钿(IV)、替贝碘铵(Tibezonium iodide)、替莫碘铵(Tiemonium iodide)、碘化锡(II)、碘化锡(IV)、四碘化钛、三碘化物、碘化三甲基硅烷、碘化三甲亚砷、五碘化铀、四碘化铀、三碘化铀、碘化钒(III)、碘化锌以及碘化锆(IV)。

[0121] 在特定实施方案中,所述卤素化合物是包含碘化钠、碘化钾、碘化氢、碘化钙或碘化银的碘化物。

[0122] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是碘酸盐,其包含一种或多种来自碘酸钙、碘酸、碘酸钾、氯碘铅石(Seeligerite)、碘酸银以及碘酸钠的非限制性清单的化合物。

[0123] 在特定实施方案中,所述卤素化合物是包含碘酸钠、碘酸钾、碘酸钙或碘酸银的碘酸盐。

[0124] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是有机碘化物,其包含一种或多种来自以下非限制性清单的化合物:²⁵I-NBF、²⁵I-NBMD、²⁵I-NBOH、²⁵I-NBOMe、2C-I、5、5-I-R91150、醋碘苯酸(Acetrizoic acid)、胆影酸(Adipiiodone)、阿多甾醇(Adosterol)、阿曲培南(Altropane)、AM-1241、AM-2233、AM-630、AM-679(大麻素(cannabinoid))、AM-694、AM251、胺碘酮、苯碘达隆(Benziodarone)、溴碘甲烷、布碘酮(Budiodarone)、丁基碘、四碘化碳、喹碘方(Chiniofon)、氯碘甲烷、氯碘羟喹(Clioquinol)、泛影酸(Diatrizoic acid)、二碘羟基丙烷、二碘羟基喹啉、二碘甲烷、2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺、多米奥醇(Domiodol)、赤藓红(Erythrosine)、乙基碘、碘乙酸乙酯、非阿尿昔(Fialuridine)、氟碘甲烷、卤普罗近(Haloprogin)、碘硫酸奎宁(Herapathite)、IAEDANS、伊巴他滨(Ibacitabine)、IDNNA、艾多昔芬(Idoxifene)、碘昔(Idoxuridine)、依尼帕尼(Iniparib)、碘苄胍(Iobenguane)、碘苯扎酸(Iobenzamic acid)、碘比醇(Iobitridol)、碘卡酸(Iocarmic acid)、碘西他酸(Iocetamic acid)、碘达胺(Iodamide)、碘克沙醇(Iodixanol)、碘乙酰胺、碘乙酸、对碘苯

丙胺、碘苯甲酰胺、碘苯、2-碘苯甲酸、19-碘胆固醇、碘氰基吲哚洛尔(Iodocyanopindolol)、碘仿、1-碘吗啡、碘酚、碘苯罗皮特(Iodophenpropit)、4-碘异丙酚(4-Iodopropofol)、丁基氨基甲酸碘丙炔酯、碘三氟乙烯、碘沙酸(Iodoxamic acid)、2-碘酰基苯甲酸、碘非他胺(Iofetamine) (123I)、碘氟烷(Ioflupane) (123I)、碘格利酸(Ioglicic acid)、碘甘卡酸(Ioglycamic acid)、碘西尼(Iomazenil)、碘美普尔(Iomeprol)、碘帕醇(Iopamidol)、碘番酸、碘喷托(Iopentol)、碘普罗胺(Iopromide)、碘吡多(Iopydol)、碘曲仑(Iotrolan)、碘曲西酸(Iotroxic acid)、碘佛醇(Ioversol)、碘克沙酸(Ioxaglic acid)、碘昔兰(Ioxilan)、碘泊酸钠(Ipodate sodium)、异丙基碘、碘甲磺(Methiodal)、甲基碘、甲泛葡胺(Metrizamide)、甲泛影酸(Metrizoic acid)、五氟乙基碘、扁板海绵素(Plakohypaphorine)、N-丙基碘、丙碘酮(Propyliodone)、碘醚柳胺(Rafoxanide)、孟加拉玫瑰红(Rose bengal)、RTI-121、RTI-229、RTI-353、RTI-55、SB-258,585、醋碘苯酸钠(Sodium acetrizoate)、替拉曲考(Tiratricol)、三氟碘甲烷以及丁碘苯丁酸(Tyropanoic acid)。

[0125] 在特定实施方案中,所述卤素化合物是有机碘化物。有机碘化物是含有一个或多个碳-碘键的有机化合物。几乎所有的有机碘化物特征为连接至一个碳中心的碘化物。这些通常被归类为I⁻的衍生物。一些有机碘化物特征为处于较高氧化态的碘。有机碘化物,通常用作消毒剂或杀虫剂,包括例如碘仿(CHI₃)、亚甲基碘(CH₂I₂)以及甲基碘(CH₃I)。在特定实施方案中,有机碘化物是多碘有机化合物。多碘有机化合物有时用作荧光检查法(一种类型的医学成像)中的X射线对比剂。多种这类多碘有机化合物是可商购的;许多是1,3,5-三碘苯的衍生物并且含有约50重量%碘。在某些实施方案中,这种试剂可溶于水,无毒和/或容易排出。代表性试剂是碘佛醇,其具有水溶性二醇取代基。其它有机碘化物包括(但不限于)两种甲状腺激素,甲状腺素("T₄")和三碘甲状腺原氨酸("T₃").海洋天然产物是有机碘化物的丰富来源,包括最近发现的来自海绵简易扁板海绵(Plakortis simplex)的扁板海绵素。

[0126] 本发明还包括并入碘的化合物,例如药物化合物的用途。举例来说,碘可以并入现有药物中,诸如N-乙酰基半胱氨酸、标准镇痛剂,以及非类固醇消炎药,诸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)以及萘普生(naproxen)。大多数NSAID充当酶类环加氧酶(COX)的非选择性抑制剂,包括环加氧酶-1(COX-1)与环加氧酶-2(COX-2)同工酶。

[0127] 在某些实施方案中,所述卤素化合物是多碘化物。多碘化物一类完全由碘原子组成的多卤素阴离子。最常见和最简单的成员是三碘化物离子I₃⁻。其它已知的更大多碘化物包括[I₄]²⁻、[I₅]⁻、[I₇]⁻、[I₈]²⁻、[I₉]⁻、[I₁₀]²⁻、[I₁₀]⁴⁻、[I₁₁]⁻、[I₁₂]²⁻、[I₁₃]³⁻、[I₁₆]²⁻、[I₂₂]⁴⁻、[I₂₆]³⁻、[I₂₆]⁴⁻、[I₂₈]⁴⁻以及[I₂₉]³⁻。多碘化物的一个实例是卢戈氏碘(Lugol's iodine),也称为卢戈氏液(Lugol's solution)。卢戈氏液以1%、2%或5%碘的不同效力可商购。5%溶液由混合于蒸馏水中的5% (wt/v) 碘(I₂)和10% (wt/v) 碘化钾(KI)组成并且具有130mg/mL的总碘含量。碘化钾促使单质碘经由形成三碘化物(I⁻³)离子而可溶于水。卢戈氏液的其它名称是I₂KI(碘-碘化钾);玛考定(Markodine),浓溶液(全身用);以及碘水溶液BCP。多碘化物,包括其离子和抗衡阳离子的实例示于表1中。

[0128] 表1. 多碘化物

	阴离子	抗衡阳离子
	[I ₃] ⁻	Cs ⁺
	[I ₄] ²⁻	[Cu(NH ₃) ₄] ²⁺
	[I ₅] ⁻	[EtMe ₃ N] ⁺
		[EtMePh ₂ N] ⁺
[0129]	[I ₇] ⁻	[Ag(18aneS ₆) ⁺
	[I ₈] ²⁻	[Ni(phen) ₃] ²⁺
	[I ₉] ⁻	[Me ₂ ⁱ PrPhN] ⁺
		[Me ₄ N] ⁺
	[I ₁₀] ²⁻	[Cd(12-冠-4) ₂] ²⁺
	[I ₁₁] ³⁻	[(16aneS ₄)PdIPd(16aneS ₄)] ³⁺
	[I ₁₂] ²⁻	[Ag ₂ (15aneS ₅) ₂] ²⁺
		[Cu(Dafone) ₃] ²⁺
	[I ₁₃] ³⁻	[Me ₂ Ph ₂ N] ⁺
	[I ₁₆] ²⁻	[Me ₂ Ph ₂ N] ⁺
		[ⁱ PrMe ₂ PhN] ⁺
	[I ₂₂] ⁴⁻	[MePh ₃ P] ⁺
	[I ₂₆] ³⁻	[Me ₃ S] ⁺
	[I ₂₆] ⁴⁻	DMFc ⁺
[0130]	[I ₂₉] ³⁻	Cp ₂ Fe
	[I ₂₂] ⁴⁻	[MePh ₃ P] ⁺
	[I ₂₆] ³⁻	[Me ₃ S] ⁺
	[I ₂₆] ⁴⁻	DMFc ⁺
	[I ₂₉] ³⁻	Cp ₂ Fe
	[I ₂₂] ⁴⁻	[MePh ₃ P] ⁺
	[I ₂₆] ³⁻	[Me ₃ S] ⁺
	[I ₂₆] ⁴⁻	DMFc ⁺

[0131] 在一个实施方案中,卤素化合物是碘溶液的酞剂,其包含单质碘以及溶解于水和醇中的碘化物盐或由其组成。

[0132] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是高碘酸盐,其包含一种或多种来自戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)、I、2-碘酰基苯甲酸、高碘酸、高碘酸钾以及高碘酸钠的非限制性清单的化合物。

[0133] 在特定实施方案中,所述卤素化合物是包含高碘酸钠、高碘酸钾、高碘酸钙或高碘酸银的高碘酸盐。

[0134] 在特定实施方案中,所述卤素化合物是高碘烷。高碘烷是含有高价碘的化学化合物。在一些实施方案中,所述卤素化合物是高碘烷,其包含一种或多种来自(双(三氟乙酰氧基)碘)苯、戴斯-马丁高碘烷、二氯化碘苯、亚碘酰苯以及2-碘酰基苯甲酸的非限制性清单的化合物。

[0135] 在一个实施方案中,卤素化合物是注油碘化物或碘油输注液。

[0136] 在一个实施方案中,本发明涉及含有溴的卤素化合物。某些实施方案可以包含含

溴卤素化合物,其为溴化物、溴酸盐、有机溴化物或高溴酸盐。

[0137] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是溴化物,其包含一种或多种来自以下非限制性清单的化合物:阿地溴铵 (Aclidinium bromide)、溴化铝、溴化铵、ANNINE-6plus、三溴化铈、三溴化砷、溴化钡、苯扎溴铵 (Benzododecinium bromide)、溴化铍、比苯溴铵 (Bibenzonium bromide)、三溴化铋、三溴化硼、溴银矿、溴 (四氢噻吩) 金 (I)、溴化溴五胺钴 (III)、溴 五羰基铈 (I)、溴化镉、溴化铯、溴化铯镉、溴化钙、溴化铈 (III)、西曲溴铵 (Cetrimonium bromide)、溴化铬 (III)、西托溴铵 (Cimetropium bromide)、克利溴铵 (Clidinium bromide)、溴化钴 (II)、溴化铜 (I)、溴化铜 (II)、溴化 氰、地美溴铵 (Demecarium bromide)、溴化二碲、DODAB、溴化度米芬 (Domiphen bromide)、溴化乙锭 (EEthidium bromide)、法扎溴铵 (Fazadinium bromide)、芬托铵 (Fentonium)、溴化镓 (III)、溴化金 (I)、溴化金 (III)、己 苄溴铵 (Hexafluronium bromide)、氢溴酸、溴化氢、溴化铟 (I)、溴化铟 (III)、一溴化碘、溴化铁 (II)、溴化铁 (III)、溴化镧 (III)、溴化铅 (II)、溴化锂、溴 化镁、溴化锰 (II)、溴化汞 (I)、溴化汞 (II)、甲基溴吗啡、溴化镍 (II)、溴化 铈、溴化铈 (V)、三溴化氮、亚硝酰溴、奥替溴铵 (Otilonium bromide)、氧 托溴铵 (Oxitropium bromide)、奥芬溴铵 (Oxyphenonium bromide)、溴化 钡 (II)、泮库溴铵 (Pancuronium bromide)、七溴化磷、五溴化磷、三溴化 磷、皮斐松 (Pifithrin)、哌库溴铵 (Pipecuronium bromide)、溴化铂 (II)、溴化铂 (IV)、二溴化钋、溴化钾、溴丙胺太林 (Propantheline bromide)、溴 化镭、溴化铷、四溴化硅、溴化银、溴化钠、溴化铈、溴化钽 (V)、四溴化 碲、溴化铽 (III)、四溴合金酸 (Tetrabromoauric acid)、四溴甲烷、溴化铊 (I)、噻哌溴铵 (Timepidium bromide)、溴化锡 (II)、溴化锡 (IV)、四溴化钛、三 溴硅烷、溴化三苯基环丙 烯 (Triphenylcyclopropenium bromide)、溴化钨 (V)、氧四溴化钨 (VI)、五溴化铀、四溴化 铀、溴化钒 (III)、溴化镱 (III)、溴化钇 (III)、溴化锌以及溴化锆 (IV)。

[0138] 在特定实施方案中,所述卤素化合物是包含溴化钠、溴化钾、溴化氢、溴化钙或溴化银的溴化物。

[0139] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是溴酸盐,其包含一种或多种来自溴酸、溴酸钙、溴酸钾、溴酸银、溴酸钠以及溴酸铈的非限制性清单的 化合物。

[0140] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是有机溴化物,其包含一种或多 种来自以下非限制性清单的化合物:2-溴丁酸、25B-NBOMe、2C-B、2C-B-BZP、2C-B-FLY、2CB-Ind、2CBCB-NBOMe、2CBFly-NBOMe、66-Br-APB、醋卡溴脲 (Accecarbromal)、阿格利非 (Ageliferin)、烯丙基溴、AM-087、氨溴索 (Ambroxol)、阿比多尔 (Arbidol)、AS-8112、BCDMH、苯溴马隆 (Benzbromarone)、苯甲基溴、铋溴酚 (Bibrocatol)、溴烯比妥 (Brallobarbitol)、溴他西尼 (Bretazenil)、溴苄铵 (Bretylum)、用于治疗 心室颤动的溴苄铵、溴莫尼定 (Brimonidine)、溴夫定 (Brivudine)、溴鼠 隆 (Brodifacoum)、溴莫普林 (Brodimoprim)、溴法罗明 (Brofaromine)、丁溴啉 (Bromacil)、溴敌隆 (Bromadiolone)、溴朵林 (Bromadoline)、布 罗曼坦 (Bromantane)、溴西洋 (Bromazepam)、溴马秦 (Bromazine)、溴 杀灵 (Bromethalin)、溴芬酸 (Bromfenac)、溴己新 (Bromhexine)、溴化 阻燃剂、溴米索伐 (Bromisoval)、2-溴-1-氯丙烷、4-溴-3,5-二甲氧基苯丙 胺、2-溴-4,5-亚甲二氧基苯丙 胺、溴蜻蜓 (Bromo-DRAGONFLY)、溴乙酸、溴丙酮、溴乙酰烯丙洛尔薄荷烷 (Bromoacetylalprenololmenthane)、8-溴腺 昔3',5'-环单磷酸、对溴苯丙胺、4-溴苯胺、

溴茴香醚、溴苯、溴二胺 (Bromobimane)、1-溴丁烷、2-溴丁烷、溴氯二氟甲烷、溴氯甲烷、溴柳氯 苯胺 (Bromochlorosalicylanilide)、溴甲酚绿、溴甲酚紫、溴隐亭 (Bromocriptine)、溴环己烷、溴脱氧尿苷、溴二氯甲烷、溴二氟乙酰氯、溴二氟甲烷、溴二苯基甲烷、B cont. 溴乙烷、溴氟甲烷、溴仿、3-溴咪喃、8-溴鸟苷3',5'-环单磷酸、1-溴己烷、2-溴己烷、溴碘甲烷、溴甲烷、4-溴-N- 甲基卡西酮 (4-Bromo-N-methylcathinone)、溴戊烷、溴酚蓝、溴玛多尔 (Bromadol)、2-溴丙烷、溴丙酮酸、N-溴琥珀酰亚胺、溴三氟甲烷、5-溴 尿嘧啶、5-溴尿苷、溴苯腈 (Bromoxynil)、溴哌利多 (Bromperidol)、溴 苯那敏 (Brompheniramine)、溴磺酞林 (Bromsulphthalein)、溴硝二恶烷 (Bronidox)、溴硝醇 (Bronopol)、溴苯比妥 (Brophebarbital)、溴匹立明 (Bropirimine)、溴替唑仑 (Brotizolam)、溴沙特罗 (Broxaterol)、溴羟喹 啉 (Broxyquinoline)、丁溴比妥 (Butallylonal)、叔丁基溴、C-8813、卡溴 脲 (Carbromal)、溴虫脞 (Chlorfenapyr)、环氯唑仑 (Ciclotizolam)、康汀 多尔A (Convolutindole A)、DBDMH、DBNPA、十溴二苯醚、溴氰菊酯 (Deltamethrin)、去甲酰弗曲溴 (Desformylflustrabromine)、右溴苯那敏 (Dexbrompheniramine)、二芳基嘧啶、1,2-二溴-3-氯丙烷、1,4-二溴苯、二 溴氯甲烷、二溴二氟甲烷、1,1-二溴乙烷、1,2-二溴乙烷、二溴氟甲烷、二 溴甲烷、1,2-二溴丙烷、1,3-二溴丙烷、二溴四氟乙烷、二溴酪氨酸、双溴 丙脞、噻鼠酮 (Difethialone)、2,5-二甲氧基-4-溴苯丙胺、DS-1 (药物)、乙溴替丁 (Ebrotidine)、恩布拉敏 (Embramine)、曙红、曙红B、曙红Y、溴乙酸乙酯、依曲韦林 (Etravirine)、FL3 (弗伐戈林 (flavagline))、弗溴 唑仑 (Flubromazolam)、吉达西洋 (Gidazepam)、H-89、卤夫酮 (Halofuginone)、海乐萌 (Halomon)、氟烷 (Halothane)、卤恶唑仑 (Haloxazolam)、六溴环十二烷、艾溴利平 (Ibrolipim)、依米唑尼 (Imidazenil)、依溴二酮 (Isobromindione)、JWH-249、JWH-424、KF-26777、洛那法尼 (Lonafarnib)、甲溴喹酮 (Mebroqualone)、汞溴红 (Merbromin)、Meta-DOB、美他西洋 (Metaclazepam)、二溴甘露醇 (Mitobronitol)、粘溴 酸、那可比妥 (Narcobarbital)、奈坦色林 (Nelotanserine)、奈替克新 (Neltenexine)、NGD-4715、尼麦角林 (Nicergoline)、0-806、八溴二苯醚、有机溴化合物、P7C3、帕马溴 (Pamabrom)、PEAQX、五溴二苯醚、苯甲 酰甲基溴、芬纳西洋 (Phenazepam)、2-苯乙基溴、荧光桃红 (Phloxine)、匹维溴铵 (Pinaverium)、品多比德 (Pindobind)、哌泊溴烷 (Pipobroman)、PNU-282,987、多溴化联苯、多溴化二苯醚、丙溴比妥 (Propallylonal)、炔 丙基溴、N-丙基溴、瑞莫必利 (Remoxipride)、罗米非定 (Romifidine)、RTI-51、SB-357,134、溴烯丙另戊巴比妥 (Sigmodal)、SSR-180,711、斯坦 匹定 (Stampidine)、溴乙那班 (Surinabant)、骏河毒素 (Surugatoxin)、TCB-2、四溴双酚A、四溴乙烷、四溴乙烯、四溴甲烷、TH-302、甲溴羟喹 (Tilbroquinol)、四溴菊酯 (Tralomethrin)、2,4,6-三溴茴香醚以及三溴氟甲 烷。

[0141] 在一些实施方案中,所述卤素化合物是高溴酸盐,所述高溴酸盐包含 高溴酸钠、高溴酸钾、高溴酸氢或高溴酸银。

[0142] 本发明的特定实施方案涉及还原形式的卤素化合物。卤素化合物还原 的许多可接受的方式是可能的并且为本领域的技术人员所知。还原形式 的 卤化物化合物的实例包括例如碘化物和溴化物,其中卤素具有-1价。还原 方法的非限制性实例包括用正电性单质金属 (诸如锂、钠、镁、铁、锌以 及铝)、氢化物转移试剂 (诸如NaBH₄和LiAlH₄) 化学还原,或使用氢气 与钨、铂或镍催化剂。

[0143] 本发明的一个特定实施方案涉及将本文所描述的类型卤素化合物施用于哺乳动物受试者,所述化合物以对所述哺乳动物无显著毒性的组合物、浓度或配方施用,例如医药组合物。在特定实施方案中,已知对哺乳动物受试者有毒性的卤素化合物从本发明中排除。因此,在特定实施方案中,碘化钾从本发明中排除。进一步预期一些实施方案可以包含将多于一种所述卤素化合物同时或独立地施用于所述哺乳动物,使得个别地无显著毒性的所述化合物的组合当组合时也无显著毒性。

[0144] 包含卤素化合物或卤素元素的其它化合物也可以根据本发明的方法使用和/或包括于本发明的组合物中。在一些实施方案中,所述卤素化合物是可商购的物质。在某些实施方案中,所述可商购的物质可以包括放射性对比剂、局部碘制剂、溶液或药物。在某些实施方案中,所述可商购的物质包含碘,并且可以选自以下非限制性清单:泛影酸盐(Diatrizoate)、碘番酸、碘泊酸盐(Ipodate)、碘酞酸盐(Iothalamate)、甲泛葡胺、地阿曲兹(Diatrozide)、二碘羟基喹诺酮、碘酞剂、聚维酮碘(Povidone iodine)、碘氯羟基喹诺酮、碘仿纱条、饱和碘化钾(SSKI)、卢戈氏液、碘化甘油、依可碘酯(Echothiopate iodide)、氢碘酸糖浆、碘化钙、胺碘酮、祛痰剂、含有碘的维生素、碘氯羟基喹诺酮、二碘羟基喹诺酮、碘化钾、苯碘达隆、异丙碘铵(Isopropamide iodide)、左甲状腺素以及赤藓红。在某些实施方案中,所述可商购的物质包含溴,并且可以选自以下非限制性清单:阿尔法净(Alphagen)(溴莫尼定)、爱喘乐(Atrovent)(异丙托铵(Ipratropium))、喜普妙(Celexa)(西酞普兰(citalopram))、可必特(Combivent)(异丙托溴铵(ipratropium bromide))、恩贝莱(Enablex)(达非那新(darifenacin))、瓜芬尼DM(Guaifenesin DM)(右美沙芬(dextromethorphan))、瑞扎旦(Razadyne)(加兰他敏(galantamine))以及舒沛喷(Spiriva)(噻托溴铵(tiotropium))。

[0145] 本发明的某些组合物和方法包含卤素化合物与谷胱甘肽和/或致甲状腺肿素的组合。如本文所论述,谷胱甘肽可以稳定呈还原形式的卤素化合物,并且致甲状腺肿素可以抑制甲状腺激素的产生。

[0146] 其它活性剂

[0147] 本发明进一步包括单独或与卤素化合物组合以治疗或预防本文所描述的疾病、病状或损伤中的任一者的其它活性剂的用途。有效治疗或预防这些疾病、病状或损伤中的任一者的多种药剂已有描述或在本领域中已知,并且可以使用这些药剂或其它药剂中的任一者。另外,其它药剂可以根据本发明的方法与卤素化合物组合使用。

[0148] 在某些实施方案中,活性剂是硫族化物或其盐。已经显示用硫族化物治疗诱导生物物质的郁积并且保护生物物质免受缺氧和缺血性损伤。在这些研究中,展示硫化物可以减少代谢并且保护小鼠和大鼠免受缺氧损伤(PCT公布号W02005/041655)。含有硫族元素,即,周期表的第6族中的那些的化合物,但不包括氧化物,通常被称为“硫族化物”或“硫族化合物”。这些元素是硫(S)、硒(Se)、碲(Te)以及钋(Po)。常见的硫族化物除了其它元素以外含有S、Se以及Te中的一者或多者。特定的硫族化物和其盐包括(但不限于): H_2S 、 Na_2S 、 $NaHS$ 、 K_2S 、 KHS 、 Rb_2S 、 CS_2S 、 $(NH_4)_2S$ 、 $(NH_4)HS$ 、 BeS 、 MgS 、 CaS 、 SrS 、 BaS 、 H_2Se 、 Na_2Se 、 $NaHSe$ 、 K_2Se 、 $KHSe$ 、 Rb_2Se 、 CS_2Se 、 $(NH_4)_2Se$ 、 $(NH_4)HSe$ 、 $BeSe$ 、 $MgSe$ 、 $CaSe$ 、 $SrSe$ 、 $PoSe$ 以及 $BaSe$ 。多种硫族化物描述于W02005/041656、W02005/041655以及W02006/113914中。

[0149] 在某些实施方案中,活性剂是氧拮抗剂。术语“氧拮抗剂”指的是在氧被需要氧供

其生存的生物物质(“利用氧的生物物质”)使用的情况下与氧 竞争的物质。氧通常被创造生物物质的可容易利用的能量的主要来源的各种细胞过程所使用或所需要。氧拮抗剂有效地减少或消除利用氧的生物物质可得到的氧量和/或可以被利用氧的生物物质所使用的氧量。因此,在一些实施方案中,氧拮抗剂抑制或减少在细胞中发生的细胞呼吸的量,例如,通过结合细胞色素c氧化酶上的位点,否则这些位点将结合至氧。氧拮抗剂的一个实例是一氧化碳。多种氧拮抗剂描述于W02005/041656、W02005/041655以及W02006/113914中。

[0150] 在额外的实施方案中,活性剂是郁积诱导化合物,诸如鱼藤酮(rotenone)。额外的郁积诱导化合物描述于例如US2010/0021387中。

[0151] 在某些实施方案中,活性剂是单质还原剂(ERA),诸如碘化物、硫化物或硒化物。

[0152] 在其它实施方案中,活性剂是HIF调节化合物,其中多种描述于US2009/0011051中。转录因子HIF(缺氧诱导因子)系统是对缺氧的反应的关键调控子,在大范围的生物体中的氧稳态中占据中心位置。已经鉴别许多转录靶,在血管生成、红细胞生成、能量代谢、发炎、血管舒缩功能以及凋亡/增殖反应中具有关键作用。这个系统对于正常发育是必需的,并且在缺血/缺氧的病理生理反应中起关键作用。HIF在癌症中也是重要的,其中HIF通常上调,对肿瘤生长和血管生成具有主要作用。HIF DNA结合复合物由 α 和 β 亚单位的异二聚体组成。由氧的调控经由通常具有一个或多个脯氨酸残基的 α -亚单位的羟基化发生,这些残基然后被氧化细胞中的蛋白酶体迅速破坏。这涉及HIF α -亚单位由逢希伯-林道(von Hippel-Lindau)肿瘤抑制蛋白(pVHL或VHL)结合,其中pVHL充当泛素连接酶的识别组分或作为泛素连接酶的识别组分的一部分,这种泛素连接酶经由与HIF α -亚单位中的特异性序列相互作用而促进泛素依赖性蛋白水解。在缺氧中,这个过程受抑制,从而稳定HIF α 并且允许经由HIF α/β 异二聚体转录活化。显示影响代谢活性的某些化合物也用来稳定HIF,从而暗示这类化合物作为缺氧、缺血、郁积和/或与HIF稳定相关的任何其它病状或病况,诸如出血性休克的预防和治疗方案。这些化合物中的任一者可以根据本发明使用。

[0153] 在其它实施方案中,活性剂是多硫族化物。代表性多硫族化物描述于W02009/003061中。

[0154] 在其它实施方案中,活性剂是多硫化物化合物,其实例描述于W02010/045582中。

[0155] 可以例如与卤素化合物组合使用的另一种活性剂是一氧化氮。

[0156] 本发明的某些组合物和方法包含硫族化物与谷胱甘肽和/或致甲状腺肿素的组合。如本文所论述,谷胱甘肽可以稳定呈还原形式的硫族化物,并且致甲状腺肿素可以抑制甲状腺激素的产生。

[0157] 在某些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的受试者提供单独或组合的以下药剂或化合物中的任一者,包括(但不限于)下文所示的组合中的任一者:

[0158] 卤素化合物;

[0159] 硫族化物;

[0160] 致甲状腺肿素或减少或抑制甲状腺激素产生、活性或吸收的其它化合物;

[0161] 卤素化合物和硫族化物;

[0162] 硫族化物和谷胱甘肽;

[0163] 卤素化合物和谷胱甘肽;以及

[0164] 卤素化合物、硫族化物以及谷胱甘肽。

[0165] 在某些实施方案中,卤素化合物与用于治疗CHF,例如由于左心室功能障碍所致的CHF的活性剂一起施用或共同配制,这种活性剂诸如血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、 β 阻断剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素受体阻断剂、或肼屈嗪(hydralazine)与硝酸盐。在额外的实施方案中,另一种活性剂是抗凝血剂、抗血小板疗法、血管紧张素II受体阻断剂、钙通道阻断剂、利尿剂、血管舒张剂或抑制素(statin)。

[0166] 可以根据本发明使用的血管紧张素转化酶抑制剂的非限制性实例包括:卡托普利(captopril)(**Capoten®**)、依那普利(enalapril)(**Vasotec®**)、赖诺普利(lisinopril)(**Prinivil®**、**Zestril®**)、盐酸贝那普利(benazepril hydrochloride)(**Lotensin®**)、福辛普利钠(fosinopril sodium)(**Monopril®**)、雷米普利(ramipril)(**Altace®**)、盐酸喹那普利(quinapril hydrochloride)(**Accupril®**)、培哚普利叔丁胺盐(perindopril erbumine)(**Aceon®**)、群多普利(trandolapril)(**Mavik®**)以及盐酸莫昔普利(moexipril hydrochloride)(**Univasc®**)。

[0167] 可以根据本发明使用的非选择性 β 阻断剂的非限制性实例包括:别嘌呤醇(alpurinol)、布新洛尔(bucindolol)、卡替洛尔(carteolol)、卡维地洛(carvedilol)(具有额外的 α -阻断活性)、拉贝洛尔(labetalol)(具有额外的 α -阻断活性)、纳多洛尔(nadolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)(具有内在拟交感活性)、喷布洛尔(penbutolol)(具有内在拟交感活性)、吲哚洛尔(pindolol)(具有内在拟交感活性)、普萘洛尔(propranolol)、索他洛尔(sotalol)、噻吗洛尔(timolol)以及杜仲(药草)。

[0168] 可以根据本发明使用的 β_1 -选择性 β 阻断剂(也称为心脏选择性)的非限制性实例包括:醋丁洛尔(acebutolol)(具有内在拟交感活性)、阿替洛尔(atenolol)、倍他洛尔(betaxolol)、比索洛尔(bisoprolol)、贝利洛尔(beliprolol)、艾司洛尔(esmolol)、美托洛尔(metoprolol)以及奈必洛尔(nebivolol)(也增加一氧化氮释放用于血管舒张)。

[0169] 可以根据本发明使用的 β_2 -选择性药剂的非限制性实例包括:布他沙明(butaxamine)(弱的 α -肾上腺素能激动剂活性)。

[0170] 特别指定用于慢性心脏衰竭的 β 阻断剂的非限制性实例包括:卡维地洛、缓释型美托洛尔、比索洛尔以及奈必洛尔。

[0171] 血管紧张素II阻断剂的非限制性实例包括:坎地沙坦(candesartan)(**Atacand®**)、依普沙坦(eprosartan)(**Teveten®**)、厄贝沙坦(irbesartan)(**Avapro®**)、氯沙坦(losartan)(**Cozaar®**)、替米沙坦(telmisartan)(**Micardis®**)以及缬沙坦(valsartan)(**Diovan®**)。

[0172] 在某些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的受试者,例如诊断患有慢性心脏衰竭或处于慢性心脏衰竭风险下的受试者提供单独或组合的以下药剂或化合物中的任一者,包括(但不限于)下文所示的组合中的任一者:

[0173] 卤素化合物;

[0174] 卤素化合物和谷胱甘肽;

[0175] 卤素化合物和用于治疗慢性心脏衰竭的另一种活性剂;以及

[0176] 卤素化合物、用于治疗慢性心脏衰竭的另一种活性剂、以及谷胱甘肽。

[0177] 当组合使用时,两种或更多种药剂可以在相同或不同的组合物中提供 给受试者。另外,当三种或更多种药剂提供给受试者时,两者可以在一种 组合物中,并且第三者在独立的组合物中。组合物可以同时、在重叠的时 间段期间、或在不同的时间段期间施用。

[0178] 组合物和单位剂型

[0179] 本发明还包括包含卤素化合物,诸如碘化物或溴化物的组合物。在特 定实施方案中,组合物进一步包含一种或多种额外活性剂,包括本文所描 述的那些中的任一者。在某些实施方案中,本发明的组合物是医药组合物。在特定实施方案中,本发明的组合物进 一步包含医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂,诸如缓冲剂。在某些实施方案中,本发明的 组合物是包 含卤素化合物和谷胱甘肽的医药组合物。特定组合物包含卤素化合物,例 如碘化物,和用于治疗或预防慢性心脏衰竭的另一种化合物。本发明的额 外组合物包含谷 胱甘肽与硫族化物和/或卤素化合物的组合。在某些实施方 案中,组合物包含谷胱甘肽、硫 族化物以及卤素化合物。在特定实施方案 中,本发明的组合物包含谷胱甘肽和硒化物。在 特定实施方案中,本发明 的组合物包含谷胱甘肽和硫化物。在某些实施方案中,本发明的 组合物包 含碘化物(或碘酸盐)、硒化物以及谷胱甘肽。在某些实施方案中,本发明 的组 合物包含碘化物(或碘酸盐)、硫化物以及谷胱甘肽。在特定实施方案 中,硒化物或硫化物的 至少一部分呈还原形式,并且谷胱甘肽抑制组合物 中硫族化物的氧化。还原形式的硫族化 物可以是本文所描述的那些中的任 一者。在特定实施方案中,碘化物或碘酸盐的至少一 部分呈还原形式,并 且谷胱甘肽抑制组合物中卤素化合物的氧化。还原形式的卤素化合物可 以 是本文所描述的那些中的任一者。

[0180] 在某些实施方案中,本发明包括包含卤素化合物,例如还原形式的卤 素化合物的 组合物。在相关实施方案中,本发明包括包含以下的组合物: 卤素化合物,例如还原形式的 卤素化合物,和一种或多种额外活性剂,例 如硫族化物,诸如还原形式的硫族化物,或用于 治疗慢性心脏衰竭的活 性剂。在某些实施方案中,组合物进一步包含谷胱甘肽。本发明进 一步包括 涉及以下的方法:单独向受试者提供包含还原形式的卤素化合物的组合物,或 与向受试者提供包含一种或多种额外活性剂,诸如还原形式的硫族化物 的组合物组合。在 特定实施方案中,还原形式的硫族化物包含硫族元素, 例如-2价态的硫或硒。在特定实施 方案中,单一组合物包含卤素化合物与 一种或多种额外活性剂或用于治疗慢性心脏衰竭 的活性剂。在本发明的组 合物中的任一者的某些实施方案中,卤素化合物是还原形式的卤 素化合物, 其包含-1价态的卤素,例如碘化物或溴化物,诸如碘化钠。在本文所描述 的组 合物中的任一者的某些实施方案中,组合物进一步包含谷胱甘肽或另 一种还原剂。

[0181] 在特定实施方案中,组合物经过配制以维持卤素和/或硫族化物当经过 一段时间 储存时呈还原形式。因此,组合物可以是还原形式的卤素化合物 和/或还原形式的硫族化 物或其盐或前体的稳定组合物,这些化合物作为治 疗剂的有效性通常可能在制造和储存 期间作为产生氧化产物的氧化反应的 结果而受损。本发明的组合物具有增加的贮存期,容 易并且可再现地制造, 经过设计用于标准施用途径,并且因此有利于治疗和预防许多疾 病、病状 以及损伤。本发明涵盖其在保护生物组织免受疾病或损伤,特别是缺血、缺氧或 再灌注损伤的方法以及治疗或预防受试者的损伤或疾病的方法中的 用途。

[0182] 在某些实施方案中,包含硫族化物和/或卤素化合物的稳定组合物包含 谷胱甘肽。

[0183] 在额外的实施方案中,组合物包含单独或与另一种活性剂,诸如硫族 化物和/或卤素化合物组合的致甲状腺肿素或抑制或减少甲状腺激素产生、活性或吸收的活性剂。

[0184] 在组合物的某些实施方案中,如果组合物中至少90%的卤素化合物或 硫族化物(如果存在于组合物中)、或卤素化合物与硫族化物(如果都存 在于组合物中)当在室温、4℃、25℃、40℃或50℃下储存时以还原形式存在 至少一小时,那么组合物被认为是稳定的,即,稳定组合物。在相关实 施方案中,如果组合物中至少70%、至少80%、至少91%、至少 92%、至少 93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99% 的卤素 化合物、硫族化物、或卤素化合物与硫族化物当在室温下储存时或 当在4℃下储存时以还 原形式存在至少一小时,那么组合物被认为是稳定 的。在稳定组合物的某些实施方案中, 所述组合物中至少90%的卤素化 合物、硫族化物、或卤素化合物与硫族化物当在室温下储 存时或当在4℃、25℃、40℃或50℃下储存时以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至 少一个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在相关实 施方案中,稳定组 合物中至少70%、至少80%、至少91%、至少92%、至 少93%、至少94%、至少95%、至少 96%、至少97%、至少98%或至少99% 的卤素化合物、硫族化物、或卤素化合物与硫族化物 当在室温下储存时或 当在4℃下储存时以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至少一 个月、至少两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在特定实施方案中, 稳定组合物 中至少98%的卤素化合物、硫族化物、或卤素化合物与硫族化 物当在4℃下储存时以所述 还原形式存在至少一个月或至少六个月。在相关 实施方案中,稳定组合物中至少70%、至 少80%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%的卤素化合物、硫族化物、或卤素化合物与硫族化物当在室温下储存 时 或当在室温或25℃下储存时以所述还原形式存在至少一天、至少一周、至少一个月、至少 两个月、至少四个月、至少六个月或至少一年。在特定 实施方案中,稳定组合物中至少98% 的卤素化合物、硫族化物、或卤素化 合物与硫族化物当在室温或25℃下储存时以所述还原 形式存在至少一个月 或至少六个月。在相关实施方案中,稳定组合物中至少70%、至少 80%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少 97%、至少 98%或至少99%的卤素化合物、硫族化物、或卤素化合物与硫 族化物当在室温下储存时或 当在40℃或50℃下储存时以所述还原形式存在 至少一天、至少一周、至少一个月、至少两 个月、至少四个月、至少六个 月或至少一年。在特定实施方案中,稳定组合物中至少98% 的卤素化合物、硫族化物、或卤素化 合物与硫族化物当在40℃或50℃下储存时以所述还原 形式存在至少一个月或至少六个月。在各种实施方案中,组合物是液体医 药组合物,而在 其它实施方案中,组合物是固体或粉末,或经过干燥、冻 干或冷冻干燥。

[0185] 在特定实施方案中,本发明涉及包含碘化物的稳定液体组合物,其中 稳定液体组 合物包含小于1%的碘化物(-1氧化态)的以下氧化产物中的任 一者:次碘酸盐(+1氧化 态)、亚碘酸盐(+3氧化态)、碘酸盐(+5氧化 态)或高碘酸盐(+7氧化态)。在特定实施方案 中,包含碘化物的稳定液 体组合物包含小于1%的碘(I₂)。

[0186] 在某些实施方案中,还原形式的卤素化合物包含-1价态的卤素。在特 定实施方案 中,还原形式的硫族化物包含硫族元素,例如-2价态的硫或硒。在特定实施方案中,还原形

式的卤素是还原形式的卤素碘,诸如碘化物。在特定实施方案中,还原形式的卤素化合物是NaI、KI、HI、CaI或AgI。在特定实施方案中,还原形式的硫族化物是H₂Se、Na₂Se、NaHSe、HSe⁻、H₂S、NaHS、Na₂S或HS⁻。

[0187] 在特定实施方案中,本文所描述的组合物中的任一者包含医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。此外,组合物中的任一者可以包含缓冲剂、还原剂、张度剂、稳定剂、表面活性剂、冻干保护剂、多元醇、抗氧化剂或防腐剂中的一者或多者。在特定实施方案中,本文所描述的组合物中的任一者包含谷胱甘肽。

[0188] 在特定实施方案中,组合物可以包含一种或多种溶剂。在特定实施方案中,溶剂是水。在特定实施方案中,溶剂是磷酸盐缓冲盐水。

[0189] 本发明的组合物和本发明的方法可以包括任何所需浓度的卤素化合物和/或硫族化合物或其盐或前体。浓度可以例如取决于所治疗的损伤或疾病的类型和施用途径而容易地优化,以按便利的方式并且经过适当的时间帧递送有效量。

[0190] 在一些实施方案中,存在于本发明的组合物中的卤素化合物或其盐或前体的浓度为约0.0001mM至约100M、约0.0005mM至约50M、约0.001 mM至约10M、约0.001mM至约5M、约0.001mM至约1M、约0.005mM至约10M、约0.005mM至约5M、约0.005mM至约1M、约0.005mM至约0.5M、约0.01mM至约10M、约0.01mM至约5M、约0.01mM至约2M、约0.1mM至约1M、约0.1mM至约0.5M、约0.5mM至约5M、约0.5mM至约2M、约0.5mM至约1M、约0.5mM至约0.5M、约1mM至约5M、约1mM至约2M、约1mM至约1M、约1mM至约0.5M、约5mM至约5M、约5mM至约2M、约5mM至约1M、约5mM至约0.5M、约5mM至约0.25M、约10mM至约1M、约10mM至约0.5M、约10mM至约0.25M、或约10mM、约50mM、约100mM或约200mM。

[0191] 在一些实施方案中,硫族化物或硫族化合物或其盐或前体的浓度为约0.001mM至约5,000mM、约1mM至约1000mM、约10mM至约500mM、约50mM至约500mM、约75mM至约250mM、或约95mM至150mM。

[0192] 在特定实施方案中,组合物包含约0.1mM至约1000mM、约1mM至约1000mM、约5mM至约1000mM、约10mM至约1000mM、约10mM至约750mM、约50mM至约500mM、约100mM至约500mM、约10mM至约500mM、1mM至约500mM、或约10mM至约250mM的浓度的硒化物。

[0193] 在特定实施方案中,组合物包含约0.1mM至约1000mM、约1mM至约1000mM、约5mM至约1000mM、约10mM至约1000mM、约10mM至约750mM、约50mM至约500mM、约100mM至约500mM、约10mM至约500mM、1mM至约500mM、或约10mM至约250mM的浓度的硫化物。

[0194] 在某些实施方案中,本发明的组合物中还原形式的卤素化合物和/或硫族化物,例如硒化物或硫化物的浓度为约、至少约、或至多约0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0 mM或M或更大,或其中可导出的任何范围(在标准温度和压力(STP)下)。

[0195] 如本文所用的术语“%”当在没有限定(如w/v、v/v或w/w)的情况下使用时意指固体溶液的%重量/体积,以s(w/v)表示;气体溶液的%重量/体积,以s(w/v)表示;溶液的%体积/体积,以s/s(v/v)表示;以及固体和半固体的混合物的重量/重量(w/w)(《雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》(2005);第21版,Troy,David B.编

Lippincott, Williams and Wilkins)。

[0196] 在一个实施方案中,组合物包含测量为80%-100% (w/v) 的硒化物或 硫化物。在一个实施方案中,组合物包含测量为90%-100% (w/v) 的硒化物或硫化物。在一个实施方案中,组合物包含测量为95%-100% (w/v) 的 硒化物或硫化物。在一个实施方案中,组合物包含测量为98%-100% (w/v) 的硫化物。

[0197] 在某些实施方案中,组合物包含约1.5 μ M至约10M、约15 μ M至约 1M、约150 μ M至约 1M、约1.5mM至约1M、约10mM至约500mM、约10mM至约250mM、或约100mM、约120mM、约150mM、约170mM 或约200mM的浓度的谷胱甘肽。

[0198] 在某些实施方案中,组合物包含约0.1 μ M至约100M、约1.5 μ M至 约10M、约15 μ M至约 1M、约150 μ M至约1M、约1mM至约1M、约10mM至约500mM、约10mM至约250mM、或约100mM、约 120mM、约150mM、约170mM或约200mM的浓度的致甲状腺肿素或抑制或阻碍 甲状腺激素产生、活性或吸收的化合物。

[0199] 在某些实施方案中,本发明的组合物包含硫族化物和谷胱甘肽,以及 任选地卤素化合物或其盐或前体,其中硫族化物的浓度为约1mM至约1 M、约10mM至约500mM、或约10mM至约100mM,谷胱甘肽的浓度 为约100 μ M至约1M、约1mM至约1M、或约10mM至约500mM,并 且如果存在的话,卤素化合物的浓度为约0.01mM至约5M、约1mM至 约0.5M、或约10mM至约 250mM。在某些实施方案中,卤素化合物存在于组合物中。在特定实施方案中,卤素化合物 是碘化物或碘酸盐,并且硫 族化物包含硒或硫。在某些实施方案中,本发明的组合物包含 卤素化合物 或其盐或前体和谷胱甘肽,以及任选地硫族化物,其中卤素化合物的浓度 为 约0.01mM至约5M、约1mM至约0.5M、或约10mM至约250mM, 谷胱甘肽的浓度为约100 μ M至约 1M、约1mM至约1M、或约10mM至 约500mM,并且如果存在的话,卤素化合物的浓度为约1mM至 约1M、约10mM至约500mM、或约10mM至约100mM。在某些实施方案中, 硫族化物存在于组合物中。在特定实施方案中,卤素化合物是碘化物或碘 酸盐,并且硫族化物包含硒或硫。在这些组合物中的任一者的特定实施方 案中,组合物经过配制用于经口递送,或是口服剂型, 卤素化合物(当存 在时)包含碘(例如,碘化物或碘酸盐),并且硫族化物(当存在时)包含 硒。在某些实施方案中,硫族化物是硒化物或硒化物。在特定实施方案中, 组合物经过配制 用于静脉内施用,并且卤素化合物(如果存在的话)是碘 化物或碘酸盐,并且硫族化物(如 果存在的话)呈还原形式,例如硒化物 或硫化物。在一个实施方案中,组合物包含硒化物、 碘化物以及谷胱甘肽,各自在本文所描述的浓度范围中的任一者内或处于本文所描述的 浓度下。

[0200] 在特定实施方案中,本发明的组合物的pH在(3.0-12.0)的范围内,而在其它实施 方案中,pH在(5.0-9.0)的范围内。医药组合物的pH可以 调整至生理上相容的范围。举例来 说,在一个实施方案中,稳定组合物的 pH在6.5-8.5的范围内。在其它实施方案中,本发明 的组合物具有在7.5-8.5 或7.4-9.0的范围内的pH。

[0201] 在特定实施方案中,氧以在0 μ M-5 μ M或0 μ M-1 μ M或0 μ M-0.1 μ M 或0 μ M-0.01 μ M的范围 内的浓度存在于本发明的组合物中。在特定实施方 案中,氧以小于3 μ M、小于1 μ M、小于0.1 μ M、小于0.01 μ M、或小于 0.001 μ M的浓度存在于组合物中。

[0202] 在某些实施方案中,本发明的组合物可以进一步包含有限量的氧化产 物。可以存 在于本发明的各种实施方案中的氧化产物包括(但不限于)碘、碘酸盐、溴、溴酸盐、亚硒酸

盐、硫代硒酸盐、多硒化物、单质硒、硒酸盐、亚硫酸盐、硫酸盐、硫代硫酸盐、多硫化物、连二硫酸盐、连多硫酸盐以及单质硫。在各种实施方案中,这些氧化产物中的一者或多者以组合 物中总卤素化合物和/或硫族化物的小于10%、小于5.0%、小于2.0%、小 于1.0%、小于0.5%、小于0.2%、小于0.1%、小于0.05%、或小于0.01% (w/v) 的量存在于组合物中。

[0203] 在一个实施方案中,组合物具有在200-400mOsmol/L的范围内的摩尔 渗透压浓度。NaCl可以用作赋形剂以调整摩尔渗透压浓度。

[0204] 在某些实施方案中,组合物的等张性是需要,因为其使得在施用后 的疼痛减轻并且使得与高张性或低张性组合物相关的潜在溶血效应减至最 低。因此,当与使用由酸和盐形式的酸组成的其它更传统的缓冲剂系统的 配方相比较时,本发明的组合物不仅具有增加的储存稳定性,而且具有在 施用后实质上减轻疼痛的附加效益。

[0205] 包含还原形式的硫族化物,包括硫化物或硒化物的稳定液体组合物和 制造其的方法已经描述于例如PCT申请公布号W02008/043081、美国临时 申请号61/659,311以及PCT 申请公布号W02013/188528中。这些组合物 中的任一者可以用于治疗或预防本文所描述的 疾病、病症或损伤中的任一 者。

[0206] 包含还原形式的硫族化物并且进一步包含谷胱甘肽的本发明的组合物 可以由本领域的技术人员以类似的方式制备,例如,通过制备包含还原形 式的硫族化物的组合物并且添加谷胱甘肽。类似地,包含还原形式的硫族 化物和还原形式的卤素化合物的组合物可以由本领域的技术人员以类似的 方式制备,例如,通过制备包含还原形式的硫族化物的组 合物并且将其与 还原形式的卤素化合物或与包含还原形式的卤素化合物的组合物组合。

[0207] W02008/043081描述了包含医药学上可接受的载剂中的稳定液体医药 硫族化物或硫族化合物或其盐或前体的组合物,其中在储存所述液体医药 组合物之后所述硫族化物或硫族化合物或盐的浓度、pH以及氧化产物保持 在接受标准的范围内。在各种实施方案 中,硫族化合物或硫族化物盐选自 由以下组成的群组:H₂S、Na₂S、NaHS、K₂S、KHS、Rb₂S、CS₂S、(NH₄)₂S、(NH₄)HS、BeS、MgS、CaS、SrS以及BaS。在其它实施方案中,硫族化合 物或硫族化物盐选自由以下组成的群组:H₂Se、Na₂Se、NaHSe、K₂Se、KHSe、 Rb₂Se、CS₂Se、(NH₄)₂Se、(NH₄)HSe、BeSe、MgSe、CaSe、SrSe、PoSe 以及BaSe。根据本发明,所述组合物可以进一步包含卤素 化合物,例如碘 化物,谷胱甘肽,或致甲状腺肿素。

[0208] 在稳定液体或水性组合物的特定实施方案中,硫族化合物或硫族化物 盐是硫化物并且具有在95mM至150mM的范围内的浓度。

[0209] 在所述硫族化合物或硫族化物盐是硫化物的特定实施方案中,所述硫 化物以在约80%至约100%、约90%至100%、或约95%至100% (w/v) 的 范围内的量存在。

[0210] 在特定实施方案中,液体是氢氧化钠。

[0211] 在某些实施方案中,组合物具有在6.5至8.5的范围内的pH。在一个 实施方案中,组合物具有小于或等于5μM的氧含量。

[0212] 在一个实施方案中,组合物进一步包含一种或多种选自多硫化物、亚 硫酸盐、硫酸盐以及硫代硫酸盐的氧化产物。氧化产物可以是在(0%-1.0%) 的范围内的硫酸盐,或在(0%-1.0%) 的范围内的亚硫酸盐,或在(0%-1%) 的范围内的多硫化物,或在(0%-1.0%) 的范围内的硫代硫酸盐。

[0213] 储存期可以为在(23℃-27℃)的范围内约3个月或在(23℃-27℃)的范围内6个月。在一个实施方案中,组合物具有在250-330mOsmol/L的范围内的摩尔渗透压浓度。其可以是等张的或接近等张的。

[0214] 在某些实施方案中,组合物是无菌的稳定水性医药组合物,其包含脱氧水和九水合硫化钠的溶液,其中九水合硫化钠产生 Na_2S 、 H_2S 以及 HS^- ,其中 H_2S 的浓度在1.0mg/mL至4.0mg/mL的范围内;其中通过添加HCl至溶液中将溶液调整至在7.5至8.5的范围内的pH;其中溶液具有在250-330mOsmol/L的范围内的摩尔渗透压浓度;其中溶液进一步包含选自多硫化物、亚硫酸盐、硫酸盐以及硫代硫酸盐组成的群组的硫化物氧化产物;其中氧化产物包含在(0%-1.0%)的范围内的硫酸盐、在(0%-1.0%)的范围内的亚硫酸盐、在(0%-1%)的范围内的多硫化物、或在(0%-1.0%)的范围内的硫代硫酸盐;其中溶液是等张的或接近等张的;并且其中溶液稳定至少四个月。在特定实施方案中,组合物具有在0 μM 至5 μM 、0 μM 至3 μM 、0.01 μM 至1 μM 、或0.001 μM 至1 μM 的范围内的氧含量。在某些实施方案中,组合物进一步包含卤素化合物,例如碘化物或溴化物,诸如碘化钠。这样的组合物可以进一步包含谷胱甘肽或致甲状腺肿素或者阻碍或抑制甲状腺激素产生、活性或吸收的其它药剂。

[0215] 在某些实施方案中,组合物是无菌的稳定医药组合物,其包含:脱氧水和 Na_2S 的溶液,其中 Na_2S 产生 HS^- ,其中溶液具有在7.8至8.2的范围内的pH;其中溶液具有在250-330mOsmol/L的范围内的摩尔渗透压浓度;其中溶液进一步包含选自多硫化物、亚硫酸盐、硫酸盐以及硫代硫酸盐组成的群组的硫化物氧化产物;其中氧化产物包含在(0%-1.0%)的范围内的硫酸盐、在(0%-1.0%)的范围内的亚硫酸盐、在(0%-1%)的范围内的多硫化物、或在(0%-1.0%)的范围内的硫代硫酸盐;其中溶液稳定至少四个月;并且其中溶液是等张的或接近等张的。在某些实施方案中,组合物进一步包含卤素化合物,例如碘化物或溴化物,诸如碘化钠。这样的组合物可以进一步包含谷胱甘肽(或抑制或阻碍甲状腺激素产生或活性的另一种化合物、或致甲状腺肿素)。

[0216] 在某些实施方案中,组合物是由以下步骤按任何适合的次序制成的无菌的稳定液体医药组合物,其包括:通过用脱氧、蒸馏和去离子水冲洗 $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 晶体制成 Na_2S 的溶液;使 N_2 、 N_2/CO_2 的混合物或 $\text{N}_2/\text{H}_2\text{S}$ 的混合物鼓泡通过溶液,生成产生 HS^- 的 Na_2S ;以及通过添加HCl至溶液中将溶液的pH调整至在7.5至8.5的范围内的pH;其中所述溶液具有在250-330 mOsmol/L的范围内的摩尔渗透压浓度;其中所述溶液进一步包含选自多硫化物、亚硫酸盐、硫酸盐以及硫代硫酸盐组成的群组的硫化物氧化产物;其中氧化产物包含在(0%-1.0%)的范围内的硫酸盐、在(0%-1.0%)的范围内的亚硫酸盐、在(0%-1%)的范围内的多硫化物、或在(0%-1.0%)的范围内的硫代硫酸盐;并且其中所述组合物是等张的或接近等张的。在某些实施方案中,组合物进一步包含卤素化合物,例如碘化物或溴化物,诸如碘化钠。这样的组合物可以进一步包含谷胱甘肽或致甲状腺肿素或者阻碍或抑制甲状腺激素产生、活性或吸收的其它药剂。

[0217] 在包含硫族化物的上述组合物的各种实施方案中, HS^- 的浓度在1mM至250mM、10mM至200mM、或95mM至150mM的范围内。在包含硫族化物的上述组合物的一个实施方案中, HS^- 的浓度在1mM至250mM、10mM至200mM、或95mM至150mM的范围内。在包含硫族化物的上述组合物的一个实施方案中, HS^- 的浓度在1mM至250mM、10mM至200 mM、或95mM至150mM

的范围内。

[0218] 本发明进一步包括包含本发明的组合物的试剂盒。在某些实施方案中，这类试剂盒包含一个或多个容器以储存本发明的组合物。在一个实施方案中，组合物在惰性或稀有气体下储存于容器中，并且容器是密封的并且具有不透氧遮光容器（例如，琥珀色小瓶）。在某些实施方案中，试剂盒包含有包含卤素化合物，例如还原形式的碘，诸如碘化物的组合物，和包含用于治疗慢性心脏衰竭的活性剂的组合物。

[0219] 在某些实施方案中，组合物封装于不透性容器中。“不透性容器”指的是提供气体分子通过的屏障的容器。不透性容器为本领域的技术人员所知并且包括（但不限于）包含不透性构造材料的“静脉输液袋（i.v. bag）”或注射器，或密封玻璃小瓶。在特定实施方案中，组合物可以封装于含有惰性气氛、惰性气体或稀有气体的不透性容器中。稀有气体指的是氦气（He）、氖气（Ne）、氩气（Ar）、氪气（Kr）、氙气（Xe）以及氡气（Rn）。惰性气体指的是氮气（N₂）。术语“惰性气氛”指的是容器中的氮气或氩气气氛。在特定实施方案中，容器包含低氧或无氧环境。“低氧环境”是具有小于100 百万分率的氧浓度的环境。组合物可以封装于遮光小瓶或容器中，例如琥珀色小瓶。在一个实施方案中，组合物密封并储存于玻璃安瓿中。

[0220] 在一些实施方案中，本发明的组合物包含一种或多种所包括的赋形剂以防止卤素化合物和/或硫族化物在储存期间氧化，其中储存是在一至十二个月或更长的时间内。在一些实施方案中，储存是在一至六个月的范围内。在一些实施方案中，储存是在三至六个月的范围内。在一些实施方案中，储存是在四至五个月的范围内。本发明的实施方案可以使用单一赋形剂或赋形剂的组合。存在许多适合的赋形剂。实例包括螯合剂、pH调节剂、还原剂、抗氧化剂、自旋捕捉剂以及防腐剂。

[0221] 在一个实施方案中，本发明的组合物可以任选地含有螯合剂（chelator/chelating agent）。得到可溶性金属络合物的螯合剂也被称为多价螯合剂。螯合剂通常具有至少两个贡献一对电子给金属的官能团，诸如-O、-NH₂或-COO⁻。天然存在的螯合剂的实例包括碳水化合物，包括多糖、具有多于一个配位基团的有机酸、脂质、类固醇、氨基酸和相关化合物、肽、磷酸盐、核苷酸、四吡咯、铁草胺（ferrioxamine）、离子载体，诸如短杆菌肽（gramicidin）、莫能菌素（monensin）、缬氨霉素（valinomycin）以及酚类物质。合成螯合剂的实例包括（但不限于）二乙烯三胺五乙酸（DTPA）、二乙烯三胺五乙酸五钠盐（DTPA5）、CaDTPAH、二巯基丙醇（dimercaprol）（BAL）、去铁胺（deferoxamine）、除铁灵（desferal）、2,2'-联吡啶二巯基丙醇乙二胺四乙酸、亚乙二氧基-二亚乙基-二次氨基-四乙酸（EDTA）、CaNa₂乙二胺四乙酸、乙二醇-双（2-氨基乙基）-N,N',N'-四乙酸（EGTA）、离子载体、次氨基三乙酸（NTA）、邻菲咯啉、水杨酸、琥硫酸（succimer）（内消旋-2,3-二巯基琥珀酸）（DMSA）、三乙醇胺（TEA）、N-（2-羟乙基）乙二胺-N,N',N'-三乙酸三钠盐（HEDTA）、次氨基三乙酸（NTA）。在一个实施方案中，合成螯合剂是DTPA。在某些实施方案中，DTPA的浓度为约、至少约、或至多约0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或M，或其中可导出的任何范围。在一个实施方案中，DTPA在0.1mM至50mM的范围内。在一个实施方案中，合成螯合剂由DTPA5组成。在某些实施方案中，DTPA5的浓度在（0.0001%-0.1%）（w/v）的范围内。在另一个实施方案中，DTPA5在（0%-1.0%）（w/v）的范围内。在一个实施方案中，DTPA5在（0%至0.01%）（w/v）

的范围内。在一个实施方案中,合成螯合剂是CaDTPA。在某些实施方案中,CaDTPA的浓度在(0.0001%-0.1%) (w/v) 的范围内。在一个实施方案中,CaDTPA在(0%至0.01%) (w/v) 的范围内。在另一个实施方案中,CaDTPA在(0%-1.0%) (w/v) 的范围内。在一个实施方案中,合成螯合剂是去铁胺。在某些实施方案中,去铁胺的浓度为约、至少约、或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或M,或其中可导出的任何范围。在一个实施方案中,去铁胺在0.1mM至10mM的范围内。在一个实施方案中,合成螯合剂是EDTA。在某些实施方案中,EDTA的浓度为约、至少约、或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM 或M,或其中可导出的任何范围。在某个实施方案中,EDTA在0%-1% (w/v) 的范围内。在另一个实施方案中,EDTA在0.0001%-0.1% (w/v) 的范围内。在另一个实施方案中,EDTA在0%-1.0% (w/v) 的范围内。在一个实施方案中,EDTA在0%至0.01% (w/v) 的范围内。

[0222] 本发明的组合物可以进一步包含一种或多种pH调节剂。pH调节剂包括(但不限于)无机酸,诸如碳酸锌、碳酸镁、碳酸钙、氢氧化镁、磷酸氢钙、乙酸钙、氢氧化钙、乳酸钙、马来酸钙、油酸钙、草酸钙、磷酸钙、乙酸镁、磷酸氢镁、磷酸镁、乳酸镁、马来酸镁、油酸镁、草酸镁、氯化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、磷酸钾、碳酸氢钠、硫代乙醇酸、乙酸锌、磷酸氢锌、磷酸锌、乳酸锌、马来酸锌、油酸锌、草酸锌以及其组合。其它pH调节剂包括例如乙酸、富马酸、苹果酸、硝酸、磷酸、丙酸、硫酸、酒石酸、二氧化碳、碳酸、N-甲基-D-葡糖胺、4-(2-羟乙基)-吗啉、缓血酸胺、乳清酸以及盐酸。在一个实施方案中,pH调节剂是氢氧化钠。

[0223] pH调节剂当添加至已经呈酸性或碱性的溶液中时可以用作缓冲剂,其然后调节并维持处于新的pH下(参看:《美国药典-国家处方集(The United States Pharmacopeia-National Formulary)》第29版,(2006) Rockville, Md.; Stahl, P. Wermuth, C. 编《药用盐手册:特性、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use)》. Wiley (2002))。

[0224] 在某些实施方案中,本发明的组合物包括一种或多种赋形剂,其为还原剂,诸如谷胱甘肽(参看:美国专利号6,586,404)、三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TSEP)、L-半胱氨酸、半胱氨酸或甲硫氨酸。在一个实施方案中,还原剂是谷胱甘肽(参看:Vincent等,《内分泌综述(Endocrine Reviews)》(2004) 25:612-628)、二硫苏糖醇(DTT)(Weir等,《呼吸和生理生物学(Respir and Physiol Biol)》;(2002) 132:121-30)或二硫赤藓糖醇(DTE)。在某些实施方案中,谷胱甘肽的浓度为约、至少约、或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或M或更大,或其中可导出的任何范围。在某些实施方案中,所存在的二硫苏糖醇(DTT)的浓度为约、至少约、或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或1M,或其中可导出的任何范围。在某些实施方案中,还原剂是二硫赤藓糖醇(DTE),其为约、至少约、或至多约0、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0mM或M,或其中可导出的任何范围。

[0225] 本发明的组合物可以任选地包含自由基清除剂或抗氧化剂。自由基清除剂或抗氧化剂的实例包括(但不限于)抗坏血酸(维生素C)、醋酸D- α 生育酚、DL- α -生育酚(维生素

E)、褪黑激素、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钠、曲诺克(Trolox)(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-甲酸)、三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TCEP)、褪黑激素、连二亚硫酸盐、焦亚硫酸盐、半胱氨酸、二亚硫酸钾、硫代乙醇酸钠、硫代乙二醇、L-苏型抗坏血酸、乙酰水杨酸、水杨酸、卵磷脂、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、抗坏血酸、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基醌、丁基化羟基茴香醚、羟基香豆素、丁基化羟基甲苯、塞菲姆(cephalm)、没食子酸乙酯、没食子酸丙酯、没食子酸辛酯、没食子酸月桂酯、羟基苯甲酸丙酯、三羟基苯丁酮(trihydroxybutylrophenone)、二甲基苯酚、卵磷脂、乙醇胺、葡甲胺以及其组合(参看US 2005/0106214)。在一个实施方案中,抗氧化剂是自旋捕捉剂。自旋捕捉剂的实例包括(但不限于)N-叔丁基-苯基硝酮(PBN)(参看:Kotake,Y.,《抗氧化剂与氧化还原信号(Antioxid Redox Signal)》(1999) 481)、4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPOL)(Gariboldi,M.B.等,(2000),《自由基生物学与医学(Free Radic.Biol.Med.)》29:633; Miura,Y.等,《辐射研究杂志(J.Radiat.Res.)》(Tokyo)(2000) 41:103;Mota-Filipe,H.等,(1999),《休克(Shock)》12:255R:22-41;S:39-26)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧基(TEMPO)(参看:Lapchak等,《中风(Stroke)》(2001) 32:147-53)、([叔丁基亚氨基]甲基)苯-1,3-二磺酸二钠N-氧化物(NXY-059)(参看:Lapchak等,《CNS药物综述(CNS Drug Rev)》(2003) 9:253-62)。在一些实施方案中,自旋捕捉剂是TEMPO,其在0mg/kg-1,000mg/kg的范围内存在。在一些实施方案中,自旋捕捉剂是TEMPO并且在100mg/kg-1,000 mg/kg的范围内存在。在另一个实施方案中,自旋捕捉剂是TEMPO并且在0mg/kg-100mg/kg的范围内存在。

[0226] 本发明的组合物可以任选地包含防腐剂。如本文所用的术语“防腐剂”欲意指用于防止微生物生长的化合物。这类化合物举例来说并且不受限制地包括苯扎氯铵、苜索氯铵(benzethonium chloride)、苯甲酸、苯甲醇、丁基化羟基茴香醚(BHA)、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯丁醇、氯甲酚、甲酚、对羟基苯甲酸甲酯钠、苯酚、苯氧基乙醇、苯乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、醋酸苯汞、硫柳汞、间甲酚、氯化十四烷基 γ 甲基吡啶、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫代甘油、硫柳汞、百里酚和对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯或丁酯,以及本领域的一般技术人员所知的其它物质。这类防腐剂根据可接受的医药实践以典型浓度用于稳定组合物中,诸如所描述的(参看:《美国药典-国家处方集(The United States Pharmacopeia-National Formulary)》第29版,(2006)Rockville,Md.;《雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》(2005)第21版,Troy, D B编Lippincott,Williams and Wilkins)。在某个实施方案中,防腐剂是苯甲醇并且在0%-1.0%(w/v)的范围内存在。在一个实施方案中,防腐剂是苯甲醇并且在0%-0.5%(w/v)的范围内存在。在一个实施方案中,防腐剂是苯酚,在0%-0.5%(w/v)的范围内。在某个实施方案中,防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯,在0.0%-0.25%(w/v)的范围内。在某个实施方案中,防腐剂是对羟基苯甲酸乙酯,在0%-0.25%(w/v)的范围内。在某个实施方案中,防腐剂是对羟基苯甲酸丙酯,在0%-0.25%(w/v)的范围内。在某个实施方案中,防腐剂是对羟基苯甲酸丁酯,在0%-0.4%(w/v)的范围内。在某个实施方案中,防腐剂是苯扎氯铵,在0%-0.02%(w/v)的范围内。

[0227] 在特定实施方案中,本发明的组合物中的任一者可以包含还原形式的卤素化合物与还原形式的硫族化物。另外,组合物可以包含两种或更多种卤素化合物和/或两种或

更多种硫族化物。

[0228] 本发明还包括本发明的组合物的单位剂型。在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的卤素化合物或其组成用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者。在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的硫族化物或其组成用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者。在某些实施方案中,单位剂型进一步包含有效维持硫族化物和/或卤素化合物在本文所描述的条件中的任一者下呈还原形式的量的谷胱甘肽。在特定实施方案中,单位剂型经过配制用于静脉内施用、通过输注施用或经口施用。在某些实施方案中,如本文所用的术语“预防”包括抑制或阻碍疾病或损伤的发作或进展,或减少由疾病或损伤引起的损伤或损害的量。

[0229] 在特定实施方案中,包含卤素化合物,诸如碘化物或NaI的单位剂型包含以下或由以下组成:约0.005mg至约5000mg、约0.05至约1000mg、约0.5mg至约100mg、约1mg至约100mg、约2.5mg至约100mg、约0.5mg至约50mg、约1mg至约50mg、约2.5mg至约50mg、约5mg至约50mg、约10mg至约50mg、或约1mg、约2mg、约5mg、约10mg或约15mg。在相关实施方案中,单位剂型包含小于或等于150mg、小于或等于125mg、小于或等于100mg、小于或等于75mg、小于或等于50mg、小于或等于25mg、或小于或等于10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含介于约1mg与约150mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约1mg与约125mg之间、介于约1mg与约100mg之间、介于约1mg与约75mg之间、介于约1mg与约50mg之间、介于约1mg与约25mg之间、或介于约1mg与约10mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含约150mg、约125mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg或约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含小于或等于1000mg、小于或等于800mg、小于或等于700mg、小于或等于500mg、小于或等于250mg、小于或等于200mg、或小于或等于150mg的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含介于约100mg与约1000mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约150mg与约800mg之间、介于约200mg与约700mg之间、介于约250mg与约600mg之间、介于约300mg与约500mg之间、介于约350mg与约450mg之间、或介于约300mg与约700mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,单位剂型包含约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的卤素化合物。

[0230] 在一些实施方案,包括例如单位剂型被配制成液体,例如用于静脉内施用或通过输注施用的实施方案中,存在于本发明的单位剂型中的卤素化合物或其盐或前体的浓度为约0.0001mM至约100M、约0.0005mM至约50M、约0.001mM至约10M、约0.001mM至约5M、约0.001mM至约1M、约0.005mM至约10M、约0.005mM至约5M、约0.005mM至约1M、约0.005mM至约0.5M、约0.01mM至约10M、约0.01mM至约5M、约0.01mM至约2M、约0.1mM至约1M、约0.1mM至约0.5M、约0.5mM至约5M、约0.5mM至约2M、约0.5mM至约1M、约0.5mM至约0.5M、约1mM至约5M、约1mM至约2M、约1mM至约1M、约1mM至约0.5M、约5mM至约5M、约5mM至约2M、约5mM至约1M、约5mM至约0.5M、约5mM至约0.25M、约10mM至约1M、约10mM至约0.5M、约10mM至约0.25M、或约10mM、约50mM、约100mM或约200mM。单位剂型可以进一步包含一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载剂。

[0231] 在某个实施方案中,单位剂型包含碘,例如NaI,并且有效量大于或等于约150 μ g、大于或等于约300 μ g、大于或等于约500 μ g、大于或等于约1mg、大于或等于约2mg、大于或等

于约5mg、大于或等于约10mg、大于或等于约15mg、或大于或等于约20mg。在某些实施方案中,有效量为150 μ g至1000mg、300 μ g至1000mg、500 μ g至1000mg、1mg至1000 mg、2mg至1000mg、5mg至1000mg、10mg至1000mg、150 μ g至100 mg、300 μ g至100mg、500 μ g至100mg、1mg至100mg、2mg至100mg、5mg至100mg、或10mg至100mg。在某些实施方案中,有效量为150 μ g至50mg、300 μ g至20mg、500 μ g至10mg、1mg至20mg、1mg至10mg、或约5mg、约10mg、约15mg或约20mg。在其它实施方案中,有效量为介于约1mg与约150mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约1 mg与约125mg之间、介于约1mg与约100mg之间、介于约1mg与约75mg之间、介于约1mg与约50mg之间、介于约1mg与约25mg之间、或介于约1mg与约10mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量为约150mg、约125mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg或约10mg的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量包含小于或等于1000mg、小于或等于800mg、小于或等于700mg、小于或等于500mg、小于或等于250mg、小于或等于200mg、或小于或等于150mg的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量为介于约100mg与约1000mg之间(包括这个范围内的任何区间)、介于约150mg与约800mg之间、介于约200mg与约700mg之间、介于约250mg与约600mg之间、介于约300mg与约500mg之间、介于约350mg与约450mg之间、或介于约300mg与约700mg之间的卤素化合物。在某些实施方案中,有效量为约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1000mg的卤素化合物。在特定实施方案中,有效量是每天的量。

[0232] 在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的硫族化物或其组成用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者。在特定实施方案中,硫族化物的单位剂型包含约0.005mg至约5000mg、约0.05mg至约5000mg、约0.1mg至约5000mg、约0.005mg至约2000mg、约0.05mg至约2000mg、约0.1mg至约2000mg、约0.5mg至约2000mg、约1mg至约1000mg、约2mg至约500mg、约5mg至约500mg、约10mg至约100mg、约10mg、约20mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约100mg或约150mg。

[0233] 在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的卤素化合物与硫族化物或其组成,其中卤素化合物和硫族化物以适用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者的量存在于单位剂型中。应了解,卤素化合物和硫族化物中的每一者的有效量当组合使用时与个别使用时相比可能是不同的。

[0234] 在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的卤素化合物与用于治疗慢性心脏衰竭的活性剂或其组成,其中卤素化合物和活性剂以适用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,诸如慢性心脏衰竭的量存在于单位剂型中。应了解,卤素化合物和硫族化物中的每一者的有效量当组合使用时与个别使用时相比可能是不同的。

[0235] 在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的包含硫族化物与谷胱甘肽的组合物、包含卤素化合物与谷胱甘肽的组合物、或包含全部卤素化合物、硫族化物以及谷胱甘肽的组合物或其组成,其中卤素化合物(如果存在的话)和硫族化物(如果存在的话)以适用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者的量存在于组合物中。谷胱甘肽可以按足以抑制硫族化物和/或卤素化合物氧化的量存在。应了解,卤素化合物和硫族化物中的每一者的有效量当组合使用时与个别使用时相比可能是不同的。在某些实施方案中,组合物包含约15mM至约500mM谷胱甘肽、或约10mM至约500mM谷胱甘肽。

[0236] 在某些实施方案中,本发明的组合物可以配制成适合于经口或肠道外 施用的剂型。另外,在特定实施方案中,本发明的组合物可以呈立即或修 饰释放配方的形式。举例来说,卤素化合物和/或硫族化物的配方可以用于 提供控制释放,其中化合物的释放受控制和调控以允许较低频率的给药或 改善给定的活性剂的药物动力学或毒性型态。

[0237] 一般来说,存在于组合物或单位剂型中的活性化合物的量尤其取决于 特定化合物和配方、受试者的年龄和状态、以及所治疗或预防的损伤、病 状或疾病、施用途径和给药频率。

[0238] 给药频率也取决于所治疗或预防的损伤、病状或疾病、化合物的量或 浓度、所使用的特定组合物、施用途径,并且可以合并受试者特定的变化, 包括(但不限于)年龄、体重、性别或整体健康。举例来说,口服组合物 可以在手术之前施用以防手术期间或手术后的缺血/再灌注损伤,在这种 情况下其可以在手术之前施用一次或多次,任选地在立即或修饰或控制释 放配方中。在其它情况下,举例来说,口服或静脉内组合物可以在损伤或 医学病状发生(例如,中风或心脏病发作)之后施用,在这种情况下可以 有利地使用立即释放配方以达成在损伤或医学病状的部位处缺血/再灌注 损伤的治疗或预防的相对快速起效。

[0239] 在某些实施方案中,适合于经口施用的单位剂型呈丸剂、灌药(水性 或非水性溶液或悬浮液)、大丸药、粉末、颗粒、聚合物释放配方、用于施 加至舌头的糊剂、片剂、囊片或胶囊的形式。丸剂是小的、圆的、固体医 药口服剂型,其在片剂和胶囊出现之前使用。在口语用法中,片剂、胶囊 以及囊片仍然常常统称作“丸剂”。在某些实施方案中,丸剂是通过在 研钵 和研杵中混合活性成分与赋形剂(诸如葡萄糖浆),然后分割成适合的尺寸, 并且常常用糖包覆以使其更可口来制成。

[0240] 片剂是包含活性物质和赋形剂的混合物的医药剂型,通常呈粉末形式, 从粉末压制或压实成固体剂量。赋形剂可以包括稀释剂、粘合剂或成粒剂、 助流剂(流动助剂)以及润滑剂以确保有效的压片;崩解剂以促进片剂在 消化道中分解;甜味剂或调味剂以增强口味;以及色素以使片剂视觉上有 吸引力,等等。常常施加聚合物包衣以使片剂更光滑并且更容易吞咽,以 控制活性成分的释放速率,或以使其更稳定。将要吞咽的片剂的尺寸通常 在几毫米至约一厘米的范围内。一些片剂呈胶囊的形状,并且被称为“囊 片”。

[0241] 胶囊可以呈硬壳胶囊的形式,其通常用于干燥的粉末状成分或微型团 粒;或呈软壳胶囊的形式,其主要用于油并且用于溶解或悬浮于油中的活 性成分。在某些实施方案中,胶囊由胶凝剂,诸如明胶或植物多糖的水溶 液制成。可以将其它成分添加至胶凝剂溶液中,例如用以降低胶囊硬度的 增塑剂(诸如甘油和/或山梨糖醇)、着色剂、防腐剂、崩解剂、润滑剂以 及表面处理剂。

[0242] 存在于本文所描述的组合物中的卤素化合物和/或硫族化物的剂量水 平可以变化以获得对于特定的受试者、卤素化合物、硫族化物以及施用模 式有效达成所需治疗作用,而对受试者无毒的卤素化合物和/或硫族化物的 量。

[0243] 在某些实施方案中,配制用于经口递送的本发明的组合物的单位剂型, 例如丸剂、片剂、囊片或胶囊,包含以下或由以下组成:约0.005mg至约 5000mg、约0.05至约 1000mg、约0.5至约500mg、约0.5至约250mg、约0.5mg至约100mg、约1mg至约500mg、约1至约 250mg、约1mg 至约125mg、约1mg至约120mg、约1至约100mg、约2.5mg至约250 mg、约2.5至约

100mg、约0.5mg至约50mg、约1mg至约50mg、约 2.5mg至约50mg、约5mg至约50mg、约10mg至约50mg、约1至约 15mg、约1至约10mg、或约1mg、约2mg、约5mg、约10mg或约15 mg的卤素化合物,诸如碘化物或NaI。单位剂型可以进一步包含医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。

[0244] 在特定实施方案中,配制用于经口递送的本发明的组合物的单位剂型,例如丸剂、片剂、囊片或胶囊,包含以下或由以下组成:小于150mg、小于140mg、小于130mg、小于120mg、小于110mg、小于100mg、小于 90mg、小于80mg、小于70mg、小于60mg、小于50mg、小于40mg、小于30mg、小于20mg、小于10mg、或小于5mg的卤素化合物,诸如 碘化物或NaI。单位剂型可以进一步包含医药学上可接受的载剂、赋形剂 或稀释剂。

[0245] 在某些实施方案中,单位剂型可以包含单独或与另一种活性剂,诸如 卤素化合物组合的硫族化物。在特定实施方案中,硫族化物,例如硫化物 或硒化物,以约0.005mg至约5000mg、约0.05mg至约5000mg、约0.1mg 至约5000mg、约0.005mg至约2000mg、约0.05mg至约2000mg、约0.1 mg至约2000mg、约0.5mg至约2000mg、约1mg至约1000mg、约2mg 至约500mg、约5mg至约500mg、约10mg至约100mg、约10mg、约 20mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约100mg或约150mg 的量存在于单位剂型中。

[0246] 在适合于经口施用的单位剂型的特定实施方案中,单位剂型包含卤素 化合物与硫族化物。在某些实施方案中,卤素化合物与硫族化物,例如硫 化物或硒化物,呈还原形式。在一个实施方案中,单位剂型包含有包含卤 素化合物(例如,碘)的固体外层,其包围或囊封包含有包含硫族化物的 液体溶液的内部区域。在特定实施方案中,单位剂型包含囊封 包含卤素化 合物和硫族化物的内部液体区域的固体外层。在某些实施方案中,囊封的 硫族化物受固体外层保护免于氧化。在某些实施方案中,活性剂在分子水 平上掺合。

[0247] 在适合于经口施用的单位剂型的特定实施方案中,单位剂型包含谷胱 甘肽与硫族化物。在某些实施方案中,硫族化物,例如硫化物或硒化物, 呈还原形式。在某些实施方案中,单位剂型进一步包含卤素化合物。在某 些实施方案中,药剂在分子水平上掺合。

[0248] 在适合于经口施用的单位剂型的特定实施方案中,单位剂型包含谷胱 甘肽与卤 素化合物。在某些实施方案中,卤素化合物,例如碘,呈还原形 式,例如碘化物或碘酸盐。在某些实施方案中,单位剂型进一步包含硫族 化合物。在某些实施方案中,药剂在分子水平 上掺合。

[0249] 在各种实施方案中,本发明的组合物和单位剂型可以按适合于所需递 送途径的任何不同方式配制。通常,配方包括所有生理学上可接受的组合 物。这类配方可以包括单独或与另一种活性剂,诸如硫族化物组合的卤素 化合物,其与任何生理学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合。这类配 方可以包括单独或与另一种活性剂,诸如卤素化合物组 合的硫族化物,其 与任何生理学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合。卤素化合物和/或 硫 族化物可以经过配制用于与任何生物学上可接受的介质一起施用,这种介 质包括(但不限于)水、缓冲盐水、多元醇或其混合物。“生物学上可接受 的介质”包括可以适于医药组 合物的所需施用途的任何和所有溶剂、分散 介质等等。适合的生物学上可接受的介质和 其配方描述于例如最新的《雷 明顿氏医药科学》(《雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》.Mack Publishing Company,Easton,Pa.,USA 1985)中。

[0250] 配方和其单位剂型可以含有适合的生理学上可接受的载剂,其包含促 进卤素化

合物和/或其它活性剂加工成可以在医药学上使用的制剂的赋形剂和/或助剂。配方和其单位剂型还可以包括增加或以其它方式影响卤素化合物和/或其它活性剂的生物利用度的试剂。如本文所用的“生物利用度”指的是活性剂在施用于受试者之后的作用、利用度以及持久性。

[0251] 医药学上可接受的载剂可以是任何医药学上可接受的材料、组合物或媒剂,包括(但不限于)液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料,其涉及于携带或转运主题激动剂至器官或身体部分中。每种载剂必须与配方的其它成分相容并且对受试者无害。可以用作医药学上可接受的载剂的材料的一些实例包括(但不限于)糖,诸如乳糖、葡萄糖以及蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素以及醋酸纤维素;黄耆胶;麦芽;明胶;滑石;可可脂、蜡、动物和植物脂肪、石蜡、硅酮、膨润土、硅酸、氧化锌;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油;二元醇,诸如丙二醇;多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇以及聚乙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等张盐水;林格氏液(Ringer's solution);乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及医药配方中所采用的任何其它相容物质。

[0252] 配方还可以包括湿润剂;乳化剂和润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;脱模剂;包覆剂;甜味剂、调味剂和/或芳香剂;防腐剂;以及抗氧化剂。配方还可以合并缓冲剂和/或盐以帮助吸收或稳定卤素化合物和/或硫族化物。将促进医药组合物的生物活性的其它添加剂,诸如螯合剂、酶抑制剂等等,也可以并入配方中。

[0253] 配方可以呈现为单位剂型并且可以通过本领域中已知的任何方法制备。可以与载剂组合产生单一剂型的卤素化合物的量一般将为产生治疗作用的卤素化合物的量。

[0254] 适合于经口施用的配方可以呈固体的形式(胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、糖锭、粉末、糖衣丸、颗粒);或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油或油包水液体乳液;或作为酞剂或糖浆;或作为香锭(使用惰性基剂,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶);和/或作为口腔清洗剂或洗涤剂等等;或作为大丸药、药糖剂或糊剂。

[0255] 固体配方可以具有医药学上可接受的载剂和增量剂,包括(但不限于)柠檬酸钠或磷酸二钙;淀粉;乳糖;蔗糖;葡萄糖;甘露糖醇;和/或硅酸。固体配方可以包括额外的组分,包括(但不限于)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;保湿剂,诸如甘油;崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;溶液阻滞剂,诸如石蜡;吸收加速剂,诸如季铵化合物;湿润剂,诸如十六醇和单硬脂酸甘油酯;吸收剂,诸如高岭土和膨润土;润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及其混合物;以及着色剂。配方还可以包括缓冲剂,特别是当卤素化合物和/或硫族化物呈胶囊、片剂或丸剂的形式时。

[0256] 固体配方还可以包括用于软性和硬性填充明胶胶囊的填充剂,其使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等等。

[0257] 本文所描述的组合物的固体配方,诸如糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒,可以任选地用包衣和外壳刻痕或制备,诸如肠溶包衣和其它包衣。固体剂型还可以经过配制以提供药剂的缓慢或控制释放。因此,固体配方可以包括可以提供活性剂的所需释放型的任何材料,包括(但不限于)不同比例的羟丙基甲基纤维素,或其它聚合物基质、脂质体和/或微球

体。配方还可以通过包括包埋剂来配制。可以使用的包埋剂的实例包括(但不限于) 聚合物物质和蜡。卤素化合物和/或硫族化物还可以呈微囊封的形式(如果适当的话), 其具有上述赋形剂中的一者或多者。

[0258] 用于卤素化合物和/或硫族化物的经口施用的液体剂量配方可以包括 医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆以及酞剂。除了卤素化合物和/或硫族化物以外, 液体剂量配方可以含有本领域中通常使用的 惰性稀释剂, 包括(但不限于) 水或其它溶剂; 增溶剂和乳化剂, 诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇; 油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油 以及芝麻油); 甘油; 四氢呋喃甲醇; 聚乙二醇; 和脱水山梨糖醇脂肪酸酯, 以及其混合物。

[0259] 本发明进一步包括配制用于肠道外施用, 例如静脉内施用或通过输注 施用的稳定液体医药组合物。在某些实施方案中, 稳定液体医药组合物包 含还原形式的硫族化物和/或还原形式的卤素化合物。在特定实施方案中, 组合物进一步包含谷胱甘肽。在其它实施方案中, 配制用于肠道外施用的 稳定液体医药组合物包含致甲状腺肿素或抑制或阻碍甲状腺激素合成、活 性或吸收的化合物。在特定实施方案中, 配制用于肠道外施用的稳定液体 医药组合物包含硫族化物, 例如硒化物, 和谷胱甘肽。在特定实施方案中, 配制用于肠道外施用的稳定液体医药组合物包含卤素化合物, 例如碘化物, 和谷胱甘肽。在特定实施方案中, 配制用于肠道外施用的稳定液体医药组 合物包含硒化物、碘化物以及谷胱甘肽。硒化物、碘化物以及谷胱甘肽可 以按本文所描述的浓度或以足以或适于将本文所描述的量递送给受试者的 量存在。组合物中每种活性剂的浓度可以基于将要递送给有需要的受试者 的每种活性剂的所需量来容易地确定。

[0260] 在特定实施方案中, 本发明的组合物包含硫族化物、卤素化合物以及 谷胱甘肽。在某些实施方案中, 硫族化物是硫化物或硒化物(或其还原形 式), 并且卤素化合物是碘化物或碘酸盐。在特定实施方案中, 硫族化物是 硒化物。在特定实施方案中, 卤素化合物是碘化物。因此, 在一个实施方 案中, 本发明的组合物包含硒化物、碘化物以及谷胱甘肽。组合物可以是 用于静脉内施用或通过输注施用的配方。组合物可以配制成用于静脉内施 用或通过输注施用的稳定组合物。在特定实施方案中, 组合物包含约1mM 至约1M、或约10mM至约 500mM的浓度的硒化物, 约1mM至约1M、或约10mM至约500mM的浓度的碘化物, 以及约1mM至 约500mM、或约10mM至约500mM的浓度的谷胱甘肽。在特定实施方案中, 组合物 容纳于不透氧容器内, 并且可以处于氮气或氩气下。在特定实施方案中, 存在于容器中的组合物的量 是包含施用于有需要的受试者的适合剂量或由 其组成的单位剂量。

[0261] 用于肠道外施用的卤素化合物和/或硫族化物的配方可以包含卤素化 合物和/或硫族化物与一种或多种医药学上可接受的等张水性或非水性溶 液、分散体、悬浮液或乳 液、或粉末的组合, 这些粉末可以在临用前重构 为无菌可注射溶液或分散体。肠道外配方 可以含有抗氧化剂; 促使配方与 预期受试者的血液等张的缓冲剂或溶质; 抑菌剂; 悬浮剂; 或增稠剂。

[0262] 包含卤素化合物和/或硫族化物的可注射积存配方可以通过形成生物 可降解聚 合物中的卤素化合物和/或硫族化物的微囊封基质而制成。生物可 降解聚合物的实例包括 (但不限于) 聚乳酸-聚乙醇酸、聚(原酸酯) 以及聚(酸 酐)。活性剂与聚合物的比率和所采 用的特定聚合物的性质可以影响活性剂 释放的速率。积存可注射配方还可以通过将药物

圈闭于脂质体或微乳液中来制备。

[0263] 本发明进一步包括包含本发明的组合物或单位剂型的试剂盒。在某些实施方案中,这类试剂盒包含一个或多个容器以储存本发明的组合物。在一个实施方案中,组合物在惰性或稀有气体下储存于容器中,并且容器是密封的并且具有不透氧遮光容器(例如,琥珀色小瓶)。

[0264] 在特定实施方案中,本发明的组合物包含载剂。在某些实施方案中,卤素化合物与载剂缔合,并且在其它实施方案中,存在于组合物中的卤素化合物与一种或多种额外活性剂也与载剂缔合。卤素化合物和一种或多种额外活性剂可以共价或非共价缔合。在某些实施方案中,载剂是生物相容性载剂,其可以是例如生物可降解的或惰性的。在某些实施方案中,载剂是多肽,诸如白蛋白,例如人白蛋白。可以根据本发明使用的其它载剂的实例包括(但不限于)血浆、血清、 α -2-巨球蛋白以及免疫球蛋白。

[0265] 制备组合物的方法

[0266] 包含卤素化合物,包括还原形式的卤素化合物,诸如碘化物和溴化物的组合物可以通过已知和可用的任何方式制备。在某些实施方案中,卤素化合物溶解于水或适合的缓冲剂,诸如NaCl缓冲剂中。

[0267] 某些硫族化合物(例如,硫化氢、硒化氢)在氧气存在下由于其能够与氧气化学反应,导致其氧化和化学转化而不稳定。因此,可以使用本领域中已知的方法从这些方法中使用的溶液中去除氧气,包括(但不限于)将负压(真空脱气)施加于溶液,或使溶液与引起氧气结合或“螯合”,以从溶液中有效去除其的试剂接触。一般来说,制备根据本发明使用的组合物的方法可以包括限制制造和储存的每个方面的氧含量。

[0268] W02008/043081描述了制备包含硫族化物或其盐,包括包含还原形式的硫族化物的那些的稳定液体组合物的方法。

[0269] 美国临时申请号61/159,311还描述了制备包含还原形式的硫族化物的组合物的方法,例如,包含硒或硫的硫族化物是-2价态,例如硒化物或硫化物。

[0270] 在产生本文所描述的稳定组合物的方法中的任一者的特定实施方案中,还原形式的硫族化物处于-2氧化态或价态。在某些实施方案中,还原形式的硫族化物是 H_2Se 、 Na_2Se 、 $NaHSe$ 或 HSe^- 阴离子。

[0271] 在一个实施方案中,包含还原形式的硫族化物的组合物如下产生:使硫族元素或硫族元素的酸与还原剂在低氧环境中在足以允许大部分还原剂氧化和大部分硫族元素还原的条件下和时间段内混合。在某些实施方案中,条件包括约室温的温度。在特定实施方案中,时间段为约一小时、约两小时、约三小时,或过夜,例如约12小时。在特定实施方案中,当混合物溶液看似明显澄清或鼓泡(归因于从硼氢化物与水反应而产生氢气)停止或不再观测到时,时间段完成或结束。

[0272] 在特定实施方案中,硫族元素是硫或硒,并且还原形式的硫族化物包含处于-2氧化态的硫或硒。在某些实施方案中,硫族元素的酸是亚硒酸或亚硒酸钠或单质硒,并且还原形式的硫族化物包含处于-2氧化态的硫或硒。

[0273] 在特定实施方案中,还原剂具有小于或等于约0.4V的还原电势(E°)。在一个实施方案中,还原剂是硼氢化钠($NaBH_4$)。在某些实施方案中,还原剂与硫族元素或硫族元素的酸的摩尔比为约5:1至约0.5:1、或约3:1至约1:1。在一个实施方案中,还原剂与硫族元素

或硫族元素的酸的摩尔比为 约2:1。

[0274] 在特定实施方案中,还原剂是硼氢化钠,所述硫族元素是硫或硒,并且所述硫族元素的酸是亚硒酸。在一个特定实施方案中,还原剂是硼氢化钠,硫族元素是硒,并且硼氢化钠与硒的摩尔比为约2:1。在特定实施方案中,硒以约1mM至约10M、或约1mM至1M (79mg/L至79g/L)的量存在。在特定实施方案中,硼氢化钠以水中的1M溶液存在。

[0275] 在某个实施方案中,方法在低氧或无氧环境中进行。在某些实施方案中,方法在惰性或稀有气体下进行。在某些实施方案中,方法在氮气下进行。举例来说,可以将氮气灌注至所述低氧环境中。在某些实施方案中,氮气以约100cc/min的速率灌注。在特定实施方案中,低氧环境是具有无氧环境的容器。在特定实施方案中,容器是注射器、静脉输液袋、管或小瓶。在某些实施方案中,容器包含可封闭进口或可重封口。在一个实施方案中,容器是包含橡胶隔片的可密封管,例如亨盖特管(Hungate tube)。

[0276] 在这种方法的特定实施方案中,氮气灌注进出容器(例如,管)经由穿过容器隔片的两个针进行,其中两个针中的一个用作使氮气进入管的口,并且其中两个针中的第二个用于使氮气退出管。

[0277] 在特定实施方案中,方法进一步包括在所述时间段之后加热混合物。在特定实施方案中,持续加热直至任何观测到的鼓泡停止。方法还可以包括在加热之后冷却混合物。冷却可以例如通过将混合物放置于冰上来进行。在某些实施方案中,持续冷却直至硼酸钠从混合物溶液中沉淀。

[0278] 这些方法还可以进一步包括使混合物溶液离心以从使上清液与沉淀的硼酸钠分离,并且移出所述上清液,其中上清液包含有包含所述还原硫族化物的所述稳定组合物。

[0279] 在特定实施方案中,方法包括用酸酸化混合物,其中所述酸是还原性的并且不挥发,并且使硒化氢气体或硫化氢气体鼓泡通过溶液,其中溶液具有大于3.9的pH。在不希望受任何特定理论约束的情况下,据信如果将非挥发性酸(例如,磷酸)添加至可能在溶液中具有不当的非挥发性化合物的还原硫族化物的溶液中,那么其将使pH降至小于于硫族化物的pK的值,由此产生气体形式(例如,H₂S或H₂Se)。气体形式能够经由使氮气通过混合物而从溶液中吹出并且送至具有高于pK的pH的第二种溶液,促使硫族化物不再是气体的离子形式(即,捕捉硫族化物)。

[0280] 在某个实施方案中,酸是亚磷酸并且所述溶液是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。这允许硒化氢或硫化氢气体被捕捉于容器中。

[0281] 在另外的实施方案中,本发明包括产生包含还原形式的硫族化物的组合物的另一种方法,这种方法包括在包含矿物油或四氢呋喃(THF)的溶液中混合单质硒(Se)或硫(S)与氢化钠,从而产生包含硒氢化钠或硫化钠的稳定组合物。在某些实施方案中,这种方法还包括添加水至混合物溶液中,从而去除氢化钠。在溶液包含矿物油的特定实施方案中,这种方法进一步包括移出混合物溶液的水相,其中还原硫族化物存在于水相中。在溶液包含THF的特定实施方案中,这种方法进一步包括通过在约70°C下煮沸所述混合物溶液来去除所述THF。

[0282] 在各种实施方案中,制备本发明的组合物的方法进一步包括调整组合物的pH。在某些实施方案中,通过添加氯化氢、二氧化碳、氮气或硫化氢中的一者或多者来调整pH。在另一个实施方案中,通过将氮气、二氧化碳、硒化氢或硫化氢或其任何组合溶解于组合物

中来调整pH。

[0283] 在某些实施方案中,一旦产生,在各种实施方案中,就将组合物储存于不透性容器,例如不透氧容器中。这是特别需要的以防止还原形式的卤素化合物或硫族化物氧化。不透性容器为本领域的技术人员所知并且包括(但不限于)包含不透性构造材料的“静脉输液袋”,或密封玻璃小瓶。在特定实施方案中,不透性容器包含具有小于 10^{-10} [cm^3 (STP) / $\text{cm} / (\text{cm}^2 + \text{s} + \text{Pa})$] 的透氧系数的不透氧材料,其中STP=标准温度和压力(25°C和1个大气压);PA=帕,并且s=秒。举例来说,容器的壁可以包含不透氧聚合物层。例示性不透氧聚合物包括(但不限于):硅橡胶、天然橡胶、低密度聚乙烯(LDPE)、聚苯乙烯(PS)、聚乙烯(PE)、聚碳酸酯(PC)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、非晶聚对苯二甲酸乙二酯(APET)、聚氯乙烯(PVC)、尼龙6(Ny6)、聚氟乙烯(PVF)、聚偏二氯乙烯(PVdC)、聚乙腈(PAN)、乙烯乙二醇(EVOH)以及聚乙烯醇(PVA)。在某些实施方案中,所述聚合物的透氧系数小于 10^{-10} [cm^3 (STP) / $\text{cm} / (\text{cm}^2 + \text{s} + \text{Pa})$]。在特定实施方案中,容器的壁包含一种或多种不透氧聚合物的多个层。

[0284] 在额外的实施方案中,容器包含一个或多个可重封或可封闭进口。在某些实施方案中,容器包含两个或更多个可重封或可封闭进口。正如所述,在特定实施方案中,容器是瓶、袋、管、小瓶或注射器。在某些实施方案中,容器是静脉输液袋或注射器。在特定实施方案中,容器是包含橡胶隔片的可密封管,例如亨盖特管。

[0285] 在相关实施方案中,装置进一步包含经由可重封或可封闭进口耦接至容器的递送构件。在特定实施方案中,递送构件经过配置以将溶液从容器中静脉内递送给有需要的受试者。举例来说,递送构件可以是针或套管。在某些实施方案中,递送构件包含低氧或无氧环境或存在于低氧或无氧环境下。

[0286] 在本发明的储存或递送装置的特定实施方案中,化合物是卤素化合物或硫族化物。在某些实施方案中,化合物是还原形式的卤素化合物或硫族化物,例如碘化物、溴化物、NaI、KI、HI、CaI、AGI、 H_2Se 、 Na_2Se 、NaHSe或HSe-阴离子或本文所描述的其它物质。在某些实施方案中,装置包含本发明的组合物。

[0287] 为了防止在气密性储存容器中暴露于空气,惰性或稀有气体,诸如氮气或氩气,在封闭之前可以引入含有本发明的组合物的容器中。

[0288] 在其它相关实施方案中,组合物储存于避光或遮光容器或小瓶,诸如琥珀色小瓶中。组合物可以封装于玻璃小瓶中。组合物可以在惰性气氛,例如氮气中填充至稍超压,以防止/减缓组合物的氧化分解,并且可以按防止光进入的形式容纳,从而防止组合物的光化学降解。这可以使用琥珀色小瓶达成。允许溶液储存于无氧环境中的额外容器系统是已知的,因为许多静脉内溶液对氧气敏感。举例来说,可以使用在填充和密封工艺期间清除氧气的玻璃容器。在另一个实施方案中,柔性塑料容器是可用的,其可以封入外包装中以密封防氧。基本上,可以使用防止氧气与稳定组合物相互作用的任何容器(参看例如美国专利号6,458,758)。在一个实施方案中,容器包括一种或多种除氧剂。举例来说,除氧组合物可以作为产品支持或保留构件的内表面上的包衣或衬里而施加以充当氧透过的屏障(参看例如美国专利号5,492,742)。

[0289] 在特定实施方案中,容器或小瓶可以包含本发明的组合物的单位剂量。在某些实施方案中,单位剂型包含有效量的组合物或由其组成以治疗或预防受试者的疾病、病状或

损伤,包括本文所描述的那些中的任一者。

[0290] 在特定实施方案中,本发明包括容器,诸如盐水袋,其包括卤素化合物,例如碘化物或溴化物的预混液体组合物,其中预混液体组合物的量构成适用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者的剂量;和一种或多种医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在特定实施方案中,液体组合物是无菌的。

[0291] 在特定实施方案中,本发明包括容器,诸如小瓶,其包括卤素化合物,例如碘化物或溴化物的干燥组合物,其中干燥组合物的量构成适用于治疗或预防有需要的受试者的疾病、病状或损伤,包括本文所描述的那些中的任一者的剂量。干燥组合物在递送给有需要的受试者之前可以例如用医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂,例如无菌水重构。

[0292] 在某些实施方案中,包含卤素化合物和用于治疗慢性心脏衰竭的活性剂的组合物可以通过混合还原形式的卤素化合物(例如,碘化物)与用于治疗慢性心脏衰竭的活性剂来制备。在某些实施方案中,还混合一种或多种医药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂。

[0293] 使用卤素化合物和其它组合物的方法

[0294] 在某些实施方案中,本发明的组合物用于治疗或预防生物材料,例如受试者,例如哺乳动物,诸如人类的损伤或疾病。在特定实施方案中,本发明的组合物用于在暴露于缺血或缺氧状态或再灌注之前、期间或之后治疗受试者(或生物材料)。可以体内、离体或体外治疗生物材料。在特定实施方案中,本发明的组合物用于治疗或预防由心脏病发作引起的损伤或由心脏病发作或中风造成的梗死。在特定实施方案中,本发明的组合物用于治疗或预防由细胞、组织或器官移植引起的损伤。多种疾病、损伤以及病状描述于本文中,其全部可以由本发明的组合物治疗,例如包含卤素化合物,诸如碘化物的组合物,或包含硫族化物,诸如硫化物或硒化物的组合物。在特定实施方案中,组合物是经过配制以维持卤素化合物或硫族化物处于其还原态的稳定配方。

[0295] 在某些实施方案中,本发明包括治疗或预防有需要的生物材料的疾病或损伤的方法,其包括向生物材料提供有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中,组合物包含有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物,以及任选地一种或多种额外活性剂,包括本文所描述的那些中的任一者。在特定实施方案中,卤化物或卤素化合物包含碘,例如碘化物或碘酸盐。在特定实施方案中,硫族化物包含硫或硒,例如硫化物或硒化物。在特定实施方案中,组合物还包含谷胱甘肽或另一种还原剂。

[0296] 在一个实施方案中,本发明的组合物用于治疗已经经历、正在经历、或易受疾病、损伤、创伤或重症护理治疗的受试者。因此,本发明包括一种治疗或预防有需要的受试者的疾病、损伤或创伤,包括与重症护理治疗有关的损伤的方法,其包括向受试者提供有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中,组合物包含有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物,以及任选地一种或多种额外活性剂,包括本文所描述的那些中的任一者。在特定实施方案中,损伤可以由以下引起:外部伤害,诸如灼烧、伤口、截肢、枪弹伤或手术创伤、腹部手术、前列腺手术;内部伤害,诸如败血性休克、中风或心脏停搏、心脏病发作、慢性心脏衰竭,例如导致循环的急性下降;或由于非侵入性应激,诸如暴露于寒冷或辐射所致的循环下降。在细胞水平上,损伤常常导致细胞、组织和/或器官暴露于缺氧,从而使得诱发程序性细胞死亡或“凋亡”。在特定实施方案中,损伤由在缺氧或缺血事件之

后氧气再灌注至细胞、组织、器官或哺乳动物中造成。在特定实施方案中，本发明的组合物和方法，包括涉及卤化物和/或硫族化物中的任一者或两者的那些，用于治疗或预防手术粘连，例如腹部、骨盆以及心脏手术粘连。在某些实施方案中，粘连是将组织或器官的两个部分粘合在一起的疤痕组织带。当身体的修复机制响应组织扰动，例如手术、感染、创伤或辐射时粘连可能发展。尽管粘连可以在任何地方发生，但常见的位置在腹部、骨盆以及心脏内。在某些实施方案中，本发明的组合物和方法，包括涉及卤化物和/或硫族化物中的任一者或两者的那些，用于治疗或预防与干细胞植入相关的损伤，和/或促进干细胞植入或减少干细胞排斥反应，例如引入受试者中的异体或自体干细胞的排斥反应。

[0297] 在一个实施方案中，本发明涵盖使细胞、组织、器官、肢体并且甚至整个生物体与有效量的本发明的组合物接触作为保护其免受损伤或疾病的有害作用的方式。本发明还涵盖通过抑制/预防/延迟可能导致伤口愈合和组织再生延迟的生物过程来诱导组织再生和伤口愈合的方法。在某些实施方案中，本发明包括保护生物材料，或预防或抑制对有需要的生物材料的损伤的方法，其包括向生物材料提供有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中，组合物包含有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物，以及任选地一种或多种额外活性剂，包括本文所描述的那些中的任一者。关于这一点，在肢体或生物体存在实质性伤口的情形中，使生物物质与本发明的组合物接触通过管理抑制愈合和再生的生物过程而有助于伤口愈合和组织再生过程。除了伤口愈合以外，可以实行本发明的方法以预防或治疗创伤，诸如心脏停搏或中风、或出血性休克。本发明具有重要性，例如，就来自紧急手术程序，诸如胸廓切开术、剖腹术以及脾脏处理或心脏手术、动脉瘤、手术、脑部手术等等的创伤的风险而论。

[0298] 在某些实施方案中，可以实行本发明的方法以提高存活力或抑制/预防缺血性损伤或抑制/预防再灌注损伤，例如由心脏停搏或中风所造成的。因此，在一个实施方案中，本发明包括提高存活力或减少缺血或再灌注损伤的方法，这是通过向诊断患有缺血性损伤或抑制/预防再灌注损伤（例如，由心脏停搏或中风所造成的）或处于其风险下的生物材料提供本发明的组合物，例如包含卤素化合物，任选地与一种或多种额外活性剂，诸如硫族化物组合的组合物。这可以例如在罹患心脏停搏或中风或处于其风险下的受试者中，包括在心肌梗死、心脏停搏或中风之前、之后或前后将有效量的本发明的组合物提供给受试者。

[0299] “缺血”指的是向组织的供血受限，引起细胞代谢所需的氧和葡萄糖短缺。缺血可以由关于血管的问题引起，导致损害受影响的组织。在某些实施方案中，缺血由血管收缩、血栓形成、心肌梗死、中风或栓塞造成。如本文所用的“再灌注损伤”指的是在一段时间的缺血或氧缺乏之后由血液返回至组织造成的组织损害。据信在缺血时段期间来自血液的氧和营养素的缺乏造成一种状态，其中循环的恢复经由氧化应激的诱导导致发炎和氧化损害。在某些实施方案中，方法使得梗死尺寸与不存在稳定组合物处理的情况下的尺寸相比减小。

[0300] 在某些实施方案中，本发明的方法包括在缺血、缺氧或再灌注损伤或事件或疾病伤害之前用本发明的组合物预处理生物材料，例如受试者。当具有引起缺血或缺氧的潜力的损伤或疾病提前预定或选定，或提前预测可能发生时可以使用这些方法。实例包括（但不限于）失血可能自发地或作为程序的结果而发生的大手术、血液的氧合可能受损或血液

的血管递送可能下降(如在冠状动脉旁路移植(CABG)手术的配置中)的心肺旁路术,或在移出供体细胞、组织或器官用于转运和移植至需要细胞、组织或器官移植的接受者中之前处理细胞、组织或器官供体(或供体细胞、组织或器官)。在各种实施方案中,供体细胞、组织或器官对于植入或移植接受者是自体或异种的。实例包括(但不限于)损伤或疾病进展的风险是固有的(例如,在不稳定性心绞痛、血管成形术之后、动脉瘤出血、出血性中风、严重创伤或失血之后的情形中),或风险可以使用医学诊断测试诊断出的医学病状。

[0301] 在某些实施方案中,本发明的化合物、组合物以及方法用于治疗、抑制、减轻或预防以下疾病或病状中的任一者,或与以下治疗中的任一者有关或由其造成的损伤:移植(例如,肾移植、尸体肾移植、肝移植、肠移植、肺移植或瓣移植);肠梗阻(例如,蠕动衰竭和术后肠梗阻);移植物抗宿主疾病;辐射诱发的肺损伤;通气机诱发的肺损伤;白内障(例如,初期白内障、老年白内障或初期老年白内障);汉坦肺病毒(Hanta pulmonary virus, HPV);埃博拉病毒(Ebola virus);沙门氏菌感染、细菌感染;出生缺血(例如,缺氧缺血性脑病(HIE)或出生窒息);外周血管疾病;永久性缺血;ST段抬高心肌梗死(STEMI);听力损失(例如,大噪声听力损失或急性听力损失);癫痫持续状态(癫痫)、肠系膜上动脉缺血/再灌注损伤(例如,肠系膜上动脉闭塞之后的缺血再灌注损伤);镰状细胞贫血或镰状细胞危象;或对比剂诱发的肾病。在某些实施方案中,这些疾病、病症或损伤中的任一者用包含硫族化物的组合物或包含卤化物的组合物治疗。在特定实施方案中,包含硫族化物的组合物包含例如呈还原形式的硫化物或硒化物,包括本文所描述的组合物中的任一者,诸如维持硫化物或硒化物呈还原形式的那些。

[0302] 在某些实施方案中,本发明包含治疗或预防有需要的受试者的放射性对比剂诱发的肾损伤,其包括向受试者提供有效量的包含卤素(例如,碘化物)或硫族化物(例如,硫化物或硒化物)的组合物。放射性对比剂诱发的肾损伤(对比剂诱发的肾病)代表显著的临床问题并且已经与增加的患者死亡率和更长的住院治疗相关联。与冠状动脉、外周动脉或肾的成像相结合进行的放射性对比剂施用是常见的医疗介入。然而,放射性对比剂施用常常导致具有某些风险因子的患者子组的显著肾损害。举例来说,老年的,患有基础疾病(例如,糖尿病或动脉粥样硬化)和/或具有肾功能的边界损害的患者尤其易患上肾损伤。在一个实施方案中,在肾诊断成像之前或期间施用放射性对比剂。在另一个例示性实施方案中,在心血管诊断成像之前或期间施用放射性对比剂。在方法的另一个例示性实施方案中,放射性对比剂是碘化放射性对比剂。在方法的另一个例示性实施方案中,受试者(例如,需要治疗的人类患者)在施用放射性对比剂之前具有预先存在的肾功能损害。在方法的另一个例示性实施方案中,人类具有大于或等于 $120\mu\text{mol/L}$ 的基线肌酐水平、每 1.73m^2 小于 60mL/min 的肾小球滤过率和/或小于 60mL/min 的肌酐清除率。在方法的另一个例示性实施方案中,人类具有选自以下的一种或多种病状:1型或2型糖尿病、动脉粥样硬化、充血性心脏衰竭、动脉内球囊泵、贫血、小于 80mm Hg 的收缩期血压、大于50岁的年龄、每 1.73m^2 小于 60mL/min 的肾小球滤过率以及减小的血管内容积。在方法的另一个例示性实施方案中,放射性对比剂诱发的肾损伤是放射性对比剂诱发的肾病或急性肾功能障碍。

[0303] 因此,在某些实施方案中,本发明包括一种治疗、预防、减轻、抑制生物材料(例如,受试者)中本文所描述的病症或程序中的任一者(或减轻或抑制与其相关的损伤)的方法,其包括将有效量的本文所描述的化合物或组合物提供给生物材料(例如,受试者)。

[0304] 在某些实施方案中,本发明包括一种治疗、预防、减轻、抑制有需要的受试者的慢性心脏衰竭的方法,其包括将有效量的本文所描述的化合物或组合物提供给受试者(例如,受试者)。在特定实施方案中,受试者已经被诊断患有或易受慢性心脏衰竭,例如收缩性心脏衰竭。CHF可以基于症状的历史和身体检查与超声心动描记术确认来诊断。另外,血液测试、心电图描记术以及胸部放射线照相术可以适用于确定基础病因。在特定实施方案中,受试者已经被诊断患有由于左心室功能障碍所致的慢性心脏衰竭,或收缩性心脏衰竭。在特定实施方案中,受试者已经经历心脏病发作,例如,在治疗开始之前一天、一周、一个月、6个月、一年或5年内。在某些实施方案中,向受试者提供卤素,诸如含碘卤素,例如碘化物。在特定实施方案中,向受试者提供医药组合物,其包含还原形式的卤素化合物,例如还原形式的碘,诸如碘化物或碘酸盐,和医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在某些实施方案中,医药组合物进一步包含谷胱甘肽。在某些实施方案中,谷胱甘肽足以维持卤素或卤素化合物处于其还原态的量存在。在特定实施方案中,经由本文所描述的施用途径中的任一者向受试者提供本文所描述的组合物(例如,医药组合物)或单位剂型中的任一者。在特定实施方案中,向受试者经口或静脉内提供卤素化合物。

[0305] 在治疗或预防CHF,例如收缩性心脏衰竭的方法的特定实施方案中,卤素化合物与一种或多种用于治疗CHF的其它活性剂组合提供给受试者。在某些实施方案中,向受试者提供有效量的包含还原形式的卤素化合物,例如还原形式的碘,诸如碘化物或碘酸盐,和医药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的第一医药组合物,和有效量的包含用于治疗CHF的另一种活性剂的第二医药组合物。应了解,每种医药组合物在组合使用时的有效量可以小于一种或两种组合物在单独使用时的有效量。在某些实施方案中,两种医药组合物协同作用以治疗或预防CHF。

[0306] 在某些实施方案中,用于治疗CHF,例如由于左心室功能障碍所致的CHF的另一种活性剂是血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂或 β 阻断剂。在其它实施方案中,另一种活性剂是醛固酮拮抗剂、血管紧张素受体阻断剂、或胍屈嗪与硝酸盐。在额外的实施方案中,另一种活性剂是抗凝血剂、抗血小板疗法、血管紧张素II受体阻断剂、钙通道阻断剂、利尿剂、血管舒张剂或抑制素。在特定实施方案中,在缺血、缺氧或再灌注事件或损伤之前用本发明的组合物,例如包含卤素化合物的组合物预处理生物材料,例如哺乳动物细胞、组织、器官或哺乳动物。在特定实施方案中,在缺血、缺氧或再灌注事件或损伤之前或即将发生之前使生物材料与组合物接触至少或约一小时、至少或约两小时、至少或约四小时、至少或约六小时、至少或约八小时、至少或约十小时、至少或约12小时、至少或约16小时、至少或约20小时、至少或约24小时、至少或约36小时、至少或约48小时、至少或约三天、至少或约四天、至少或约五天、至少或约一周、至少或约两周、至少或约一个月、介于一小时与一周之间、介于一小时与48小时之间、介于一小时与24小时之间、介于两小时与一周之间、介于两小时与48小时之间、介于两小时与24小时之间、介于四小时与一周之间、介于四小时与48小时之间、介于四小时与24小时之间、介于十二小时与一周之间、介于十二小时与48小时之间、介于十二小时与24小时之间、介于24小时与一周之间、或介于24小时与48小时之间。在某些实施方案中,在治疗之后和即将发生缺血、缺氧或再灌注事件或损伤之前存在生物物质不与本发明的组合物接触的时段,例如,约五分钟、约十分钟、约20分钟、约30分钟、约一小时、约两小时、约四小时、约八小时、约12小时或约24小时的时段。在特定实施方案

中,将生物材料,例如细胞、组织或器官 植入或移植至在用本发明的组合物治疗同时或治疗之后的接受者中。在特 定实施方案中,植入或移植的生物材料对于接受者是自体或异种的。

[0307] 相关地,本发明的额外实施方案涉及提高存活力和预防来自失血或者 细胞或组织的其它氧合缺乏,诸如来自充足供血的缺乏的不可逆组织损害。在某些实施方案中,本发明包括在有需要的生物材料中提高存活力或预防 来自失血或者细胞或组织的其它氧合缺乏的组织损害的方法,其包括向生 物材料提供有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中,组合物包含有 有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物,以及任选地一种或多 种额外活性剂,包括本文所描述的那些中的任一者。充足供血的缺乏可能 是例如实际失血的结果,或其可能来自引起通向细胞或组织的血流阻断, 在生物体中局部或整体降低血压,减少血液中携带的氧量,或减少血液中 携氧细胞的数目的病状或疾病。可能涉及的病状和疾病包括(但不限于) 血液凝块和栓塞、囊肿、生长、肿瘤、贫血(包括镰状细胞贫血)、血友病、其它血液凝固疾病(例如,冯维尔布兰德病(von Willebrand)或ITP)以 及动脉粥样硬化。这类病状和疾病还包括在生物体中由于损伤、疾病或病 状而造成细胞或组织的基本上缺氧或无氧状态的那些。

[0308] 在一个实施方案中,本发明提供了用以提高经历出血性休克或经历再 灌注的生物材料(例如,哺乳动物或者哺乳动物内的组织或器官)的存活 力或减轻或预防对这种生物材料的损伤或损害的方法和组合物,其包括使 处于出血性休克的风险下或状况中的生物材料与有效量的本发明的组合物 按实际情况尽快地,例如在损伤一小时内接触。这种方法允许将受试者转 运至受控的环境(例如,手术),在此可以处置损伤的初始病因,并且然后 可以使患者以受控的方式恢复至正常功能。对于这种适应症,在损伤后的 第一个小时,称作“黄金小时”,对于成功的结果是至关重要的。

[0309] 在各种其它实施方案中,本发明的方法和组合物可以用于治疗或预防 与缺血、缺氧或再灌注相关的神经退化疾病,治疗体温过低,治疗过度增 生病症,以及治疗免疫病症。在各种其它实施方案中,生物病状是以下任 一者或组合:神经疾病、心血管疾病、代谢疾病、传染病、肺病、遗传疾 病、自体免疫疾病以及免疫相关疾病。在某些实施方案中,本发明的方法 和组合物用于提高经受缺氧或缺血状态的离体生物物质,包括例如分离的 细胞、组织以及器官的存活力。这种离体生物材料的特定实例包括血小板 和其它血液产物,以及有待移植,例如用于自体或异种移植的细胞、组织 以及器官。在各种实施方案中,将用于移植的生物材料在仍然在供体中的 时候、在从供体中移出之后或在移植至接受者之后或其任何组合的情况下 用本文所描述的组合物处理。在特定实施方案中,在移植生物材料,例 如 细胞、组织或器官之前、期间或之后用本文所描述的组合物处理移植接受 者。

[0310] 本发明的方法可以用于调控血液、组织或细胞,包括例如存在于损伤 或疾病(诸如心肌梗死)的部位处的那些的还原环境。在某些实施方案中, 本发明包括调控生物材料中的还原环境的方法,其包括向生物材料提供有 有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中,组合物包含有效量的一种或 多种卤化物和/或一种或多种硫族化物,以及任选地一种或多种额外活性 剂,包括本文所描述的那些中的任一者。在不希望受任何特定理论约束的 情况下,应了解,在正常条件下,在红细胞中存在约99:1的还原与氧化谷 胱甘肽的恒定比率。在这些条件下,诸如亚硒酸盐和碘酸盐的阴离子经由 原生质膜上的阴离子转运体/带3

蛋白进入红细胞,并且在暴露于高度还原 谷胱甘肽后便转化/还原成硒化物和碘化物。这种反应的额外副产物是少量 氧化谷胱甘肽的产生。使用从葡萄糖经由磷酸戊糖路径的氧化产生的能量 再还原这种氧化谷胱甘肽。硒化物和碘化物经由阴离子转运体/带3蛋白离开并且具有将红细胞的还原力移动至身体的其它部分的作用。当这个路径 受压制时,诸如在损伤或疾病期间,还原与氧化谷胱甘肽的比率降至例如 低于90:10、低于80:10、低于70:10、低于60:10或在心脏病发作之后低至 50:50。另外,据认为由红血细胞产生并且释放至血流和组织中的还原阴离子,诸如硒化物和碘化物的量也减少,使得血流和组织,包括例如损伤或 患病组织中的还原剂的量更低。更低量的还原剂(碘化物和硒化物)使得 中和自由基的能力减小,这导致氧化应激并且引起组织损害,例如由缺氧、缺血或再灌注造成的损害。这种现象被称作“血液攻击”。这个和相关机制 论述于例如D'Alessandro, A.等《输血(Blood Transf)》,2013:11:75-87;Salmi, H.等,《儿科内分泌学、糖尿病以及代谢(Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism)》2011,17,1,14-19;Snethil, S.等,《临床化学学报(Clinica Chimica Acta)》348(2004) 131-137;以及Tolan, N.等,《分析化学(Anal. Chem.)》2009,81,31202-3108中。此外,添加外源碘化物和硒化物至血流 中减轻红细胞上产生硒化物和碘化物的负担并且使红细胞能够使用所提到的 还原力用于维持血红蛋白。

[0311] 谷胱甘肽(GSH)是在半胱氨酸的氨基(其由正常肽键联附接至甘氨酸)与谷氨酸盐侧链的羧基之间具有 γ 肽键联的三肽。谷胱甘肽是抗氧化剂,防止反应性氧物质,诸如自由基和过氧化物对重要的细胞组分造成损害。硫醇基是还原剂,以约5mM的浓度存在于动物细胞中。谷胱甘肽减少在胞质蛋白内与用作电子供体的半胱氨酸形成的二硫键。在这个过程中,谷胱甘肽转化成其氧化形式的谷胱甘肽二硫化物(GSSG),也称为L-(-)-谷胱甘肽。氧化谷胱甘肽可以由谷胱甘肽还原酶,使用NADPH作为电子供体而还原。细胞内还原谷胱甘肽与氧化谷胱甘肽的比率常常用作细胞毒性的量度。

[0312] 因此,本发明提供了一种治疗或预防有需要的受试者的损伤或疾病,包括本文所描述的那些中的任一者,包括(但不限于)缺血或再灌注损伤的方法,这是通过抑制或预防受试者的血流中或疾病或损伤的部位处,例如患病或损伤组织中还原形式的谷胱甘肽的量或摩尔浓度与氧化形式的谷胱甘肽的量或摩尔浓度的比率降低。在某些实施方案中,这种方法包括向受试者提供有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中,组合物包含有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物,以及任选地一种或多种额外活性剂,包括本文所描述的那些中的任一者。这种方法还可以用于增加受试者的血流中或疾病或损伤的部位处还原形式的谷胱甘肽的量或摩尔浓度与氧化形式的谷胱甘肽的量或摩尔浓度的比率。在特定实施方案中,这些方法包括在所述疾病或损伤发作之前、同时或之后将卤素化合物和/或硫族化物全身提供给受试者。在某些实施方案中,卤素化合物,例如碘化物,在疾病或损伤发作之前提供给受试者。在特定实施方案中,硫族化物,例如硒化物,在疾病或损伤发作之前、在疾病或损伤发作或出现期间、或在疾病或损伤发作之后提供给受试者。应进一步了解,阻碍甲状腺激素产生、活性或功能的其它化合物,包括致甲状腺肿素,可以替代卤素化合物或硫族化物使用或与其组合使用以实施本发明的这些或其它方法。硫族化物和卤素化合物可以按本文所描述的各种量中的任一者使用。在某些实施方案中,约1pg/kg至约1g/kg的硫族化物、硫化物或硒化物提供给受试者,约10 μ g/kg至约

10mg/kg的硫族化物、硫化物或硒化物提供给受试者。在某些实施方案中，卤素化合物是碘化物并且约10pg/kg至约1g/kg的碘化物提供给受试者。在某些实施方案中，约10μg/kg至约10mg/kg的碘化物提供给受试者。

[0313] 在某些实施方案中，本发明的方法在疾病或损伤发作之后抑制或维持受试者的血流中或疾病或损伤的部位处还原形式的谷胱甘肽的量或摩尔浓度与氧化形式的谷胱甘肽的量或摩尔浓度的比率以免降至低于99%、低于98%、低于97%、低于96%、低于95%、低于94%、低于93%、低于92%、低于91%、低于90%、低于80%、低于70%、低于60%、低于50%、低于40%、低于30%、低于20%或低于10%。在某些实施方案中，本发明的方法在疾病或损伤发作之后使受试者的血流中或疾病或损伤的部位处还原形式的谷胱甘肽的量与氧化形式的谷胱甘肽的量的比率增至99%或高于99%、98%或高于98%、97%或高于97%、96%或高于96%、95%或高于95%、94%或高于94%、93%或高于93%、92%或高于92%、91%或高于91%、90%或高于90%、80%或高于80%、70%或高于70%、60%或高于60%、50%或高于50%、40%或高于40%、30%或高于30%、20%或高于20%、或10%或高于10%。在特定实施方案中，当组合物提供给受试者时，所叙述的比率在1分钟、5分钟、30分钟、一小时、2小时、四小时、八小时、12小时、24小时、48小时或48小时的时间内达成或维持这些时间。

[0314] 本发明进一步提供了确定或监测组合物或治疗，包括本文所描述的组合物或方法中的任一者的治疗作用的方法，其可以单独或与本文所描述的方法中的任一者组合实施。这些方法包括确定还原谷胱甘肽的量或浓度与氧化谷胱甘肽的量或摩尔浓度的比率。可以例如针对血液样品（例如，如先前所提到的物品中的任一者中所描述）确定还原谷胱甘肽的量或摩尔浓度与氧化谷胱甘肽的量或摩尔浓度的比率。在治疗之后比率的增加或进一步降低的抑制指示功效，而比率的降低表明治疗具有有限的或无治疗价值。

[0315] 在一些实施方案中，本发明涉及一种预防、抑制或减少有需要的生物材料或受试者的免疫反应的方法，其包括向生物材料或受试者提供有效量的本发明的组合物。在特定实施方案中，组合物包含有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物，以及任选地一种或多种额外活性剂，包括本文所描述的那些中的任一者。在一些实施方案中，免疫反应一般指的是由先天性或适应性免疫系统引发的任何反应。在一些实施方案中，免疫反应通过T细胞的活化起始。在一些实施方案中，免疫反应通过B细胞的活化起始。本文所涵盖的免疫反应可以通过任何方式刺激。在一些实施方案中，免疫反应由病原体诱发。在一些实施方案中，免疫反应是自体免疫反应。在一些实施方案中，免疫反应指的是发炎。在某些实施方案中，自体免疫反应在移植细胞、组织或器官之后诱发。在某些实施方案中，自体免疫反应是自体免疫病症的结果。

[0316] 在一些实施方案中，发炎指的是由免疫系统响应所感知的损伤或威胁而设置的非特异性第一反应。其为先天性防御反应，与免疫系统的更精确定制的适应性反应相区分。发炎可以与免疫系统的适应性反应协同工作，适应性反应更缓慢地发展，但更精确地靶向可能引起局部损伤的有害剂，诸如化学品或病原体。

[0317] 发炎可能与感染相关联，但其响应几乎任何类型的损伤或威胁而发生，包括物理创伤、寒冷、来自辐射的灼烧、热或腐蚀材料、化学刺激物、细菌或病毒病原体、局部氧剥夺（缺血）或再灌注（氧气突然再输注至缺血组织）以及其它。发炎包括发红、发热、肿胀以及

疼痛的典型症状,并且可以伴随有发炎器官或组织的功能下降。发炎可以是涉及若干作用的普遍反应,其可以倾向于对抗可能存在于检测到损伤或威胁的部位处的损伤剂,或其可以倾向于将损伤或威胁牵制于其初始位置,以使其免于迅速传播。

[0318] 在一些实施方案中,自体免疫反应一般定义为生物体中引起对抗其自身的细胞和组织的免疫攻击的任何反应。自体免疫性的病源学是很广泛的,包括遗传和环境因素以及免疫学机制,包括例如(但决不限于):T细胞旁路;T细胞-B细胞不整合;异常B细胞受体介导的反馈;分子拟态;独特型交叉反应;细胞因子调控异常;树突状细胞凋亡;表位扩散、表位漂移;表位修饰或隐蔽表位暴露。

[0319] 在一些实施方案中,自体免疫性指的是全身自体免疫疾病,其定义为损害许多器官的自体免疫疾病;诸如红斑狼疮、修格兰氏综合症(Sjögren's syndrome)、硬皮病、类风湿性关节炎以及自体免疫性肌炎(诸如皮肌炎、多肌炎)、血管炎(例如,丘-施二氏综合症(Churg-Strauss Syndrome))、肉状瘤病、一般过敏等等。

[0320] 在一些实施方案中,自体免疫性指的是局部自体免疫综合症,其定义为影响单个器官或组织的自体免疫疾病;诸如1型糖尿病;桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis);阿狄森氏病(Addison's disease);乳糜泻;克罗恩氏病(Crohn's Disease);格雷夫斯氏病(Graves'disease)、恶性贫血;牛皮癣;寻常天疱疮;白癜风;自体免疫溶血性贫血;特发性血小板减少性紫癜;重症肌无力;等等。

[0321] 本发明的一些实施方案涉及器官排斥反应或移植物抗宿主疾病(GVHD)和/或与其相关的病状的治疗、预防或改善。在某些实施方案中,本发明包括治疗或预防有需要的受试者的器官排斥反应或移植物抗宿主疾病(GVHD)和/或与其相关的病状的方法,其包括向受试者提供有效量的本发明的组合物。在某些实施方案中,本发明包括治疗或预防有需要的受试者的器官排斥反应或移植物抗宿主疾病(GVHD)和/或与其相关的病状的方法,其包括使移植的细胞、组织或器官与有效量的本发明的组合物提供接触。在特定实施方案中,组合物包含有效量的一种或多种卤化物和/或一种或多种硫族化物,以及任选地一种或多种额外活性剂,包括本文所描述的那些中的任一者。器官排斥反应通过移植的组织经由免疫反应所致的宿主免疫细胞破坏而发生。类似地,免疫反应还涉及于GVHD中,但在这种情况下,外来移植的免疫细胞破坏宿主组织。抑制免疫反应的本发明的卤素或硫族化合物的施用可以是预防器官排斥反应或GVHD的有效疗法。

[0322] 一些实施方案涉及由缺血或再灌注损伤造成的发炎的治疗、预防或改善。在某些实施方案中,本发明包括治疗或预防有需要的受试者的发炎,例如由缺血或再灌注损伤造成的发炎的方法,其包括向受试者提供有效量的本发明的组合物。在某个实施方案中,组合物包含有效量的卤化物和/或有效量的硫族化物,以及任选地一种或多种额外活性剂,包括本文所描述的那些中的任一者。在某些实施方案中,再灌注损伤在向器官的供血已经切断一段时间时,诸如在心肌梗死、中风以及其它血栓事件之后发生。在缺血期间,组织由于氧的缺乏而变得受压迫,并且最终如果缺血持续很久,那么组织将变得坏死,导致各种代谢中间物积聚。血流的恢复使得氧自由基迅速增加,这导致发炎。因此,本发明的实施方案涉及卤素化合物(诸如碘化物)或硫族化合物(诸如硒化物或硫化物)减少反应性氧物质形成的用途。

[0323] 存在本领域中所描述的许多不同检验,其适用于检测免疫反应的活化。这些检验

的一些典型非限制性实例包括(但以已知的方式限于):用以检测淋巴细胞(即,T细胞、B细胞以及NK细胞)、单核细胞以及树突状细胞的方法。这类检验的实例包括例如ELISPOT;细胞因子表达的基于流式细胞术的分析;HLA-肽多聚体染色;MHC四聚体分析;羧基荧光素琥珀酰亚胺酯检验;抗原特异性免疫反应:迟发型超敏反应、T细胞受体基因使用或细胞因子产生的基于PCR的检测、用以测量T细胞增殖的混合淋巴细胞反应,等等。

[0324] 在实施方案中,能够检测由任何刺激产生的免疫反应的任何检验适用于测量卤素化合物或硫族化合物对免疫反应的抑制可能具有的作用。

[0325] 在特定实施方案中,由卤素或硫族化合物诱导的免疫抑制是通过测量例如响应活化的抗原呈递细胞的T细胞增殖来评估。基本上混合淋巴细胞反应,这个检验利用了T细胞暴露于呈递的抗原使得T细胞活化和增殖以及DNA合成的支持性增加的事实。从两个供体中分离PBMC并且然后将样品分成两组,一组接受照射并且一组不接受。照射使得众多抗原呈递至抗原呈递细胞,由此照射的细胞用作T细胞的强效活化剂。通过混合照射的细胞与未照射的细胞,强T细胞增殖将发生。如熟练的技术人员通常所知,这种增殖可以使用任何增殖检验来测量。在一个实施方案中,增殖是通过测量DNA合成来评估。在存在或不存在卤素或硫族化合物的情况下将混合的PBMC培养5天,并且然后用氘化胸苷脉冲18小时以标记新合成的DNA。标记的程度与T细胞活化的程度直接相关,由此低水平的标记与免疫抑制相关。

[0326] 在一些实施方案中,使用这个检验评估卤素或硫族化合物的免疫抑制,并且发现卤素化合物使得氘化胸苷并入减少10%,由此指示10%的免疫抑制。在一些实施方案中,以这种方式用卤素化合物治疗得到20%的免疫抑制,或30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的免疫抑制。在特定实施方案中,卤素化合物包含碘化物。在特定实施方案中,诱导免疫抑制的硫族化合物包含硒化物或硫化物。

[0327] 在本发明的方法的某些实施方案中,提供给生物材料,例如哺乳动物或其中的组织的卤素化合物的量或有效量为约、至少、至少约、或至多约 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000mg、mg/kg或mg/m²,或其中可导出的任何范围。或者,量可以表述为0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、

350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000mM或M，或其中可导出的任何范围。

[0328] 在本发明的方法的某些实施方案中，卤素化合物包含碘或碘化物，例如NaI，并且有效量大于或等于约150 μ g、大于或等于约300 μ g、大于或等于约500 μ g、大于或等于约1mg、大于或等于约2mg、大于或等于约5 mg、大于或等于约10mg、大于或等于约15mg、或大于或等于约20mg。在某些实施方案中，有效量为150 μ g至1000mg、300 μ g至1000mg、500 μ g至1000mg、1mg至1000mg、2mg至1000mg、5mg至1000mg、10mg 至1000mg、150 μ g至100mg、300 μ g至100mg、500 μ g至100mg、1mg 至100mg、2mg至100mg、5mg至100mg、或10mg至100mg。在某些实施方案中，有效量为150 μ g至50mg、300 μ g至20mg、500 μ g至10mg、1mg至20mg、1mg至10mg、或约5mg、约10mg、约15mg或约20mg。

[0329] 在本发明的方法中的任一者的特定实施方案中，生物材料，例如受试者，用有效量的本发明的组合物或化合物治疗或与其接触，其中所述有效量为约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.05mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg 至约5mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg、约0.5mg/kg至约1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0 mg/kg、约1.1mg/kg或约1.2mg/kg。

[0330] 在特定实施方案中，碘或碘化物的有效量是如下所列的平均每日推荐量的至少或约两倍、三倍、四倍、五倍、六倍、七倍、八倍、九倍、十倍、十二倍、十五倍或二十倍的量。在特定实施方案中，碘或碘化物的有效量是如下所列的碘的平均每日推荐量的介于两倍与二十倍之间、介于五倍与十五倍之间、或介于五倍与十倍之间的量。

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

[0332] ¹NIH膳食补充剂办公室的消费者碘情况说明书(NIH Office of Dietary Supplements Iodine Fact Sheet for Consumers), 2011年6月24日评述, 2013 年获得。

[0333] 在本发明的方法中的任一者的特定实施方案中，这些方法进一步包括测量或测定存在于有待治疗的生物材料或受试者中的卤素化合物的量或浓度(例如，存在于受试者的血流中的浓度)，并且然后向生物材料或受试者提供达成生物材料或受试者中卤素化合物的所需总量或浓度的包含卤素化合物的组合物的量，其中总量或浓度包括在生物材料或受试者测量或测定的量或浓度与提供给生物材料或受试者的量。在特定实施方案中，所需总量是用于治疗或预防侵害受试者的疾病或损伤的有效量，或用于预防移植的器官的发炎或排斥反应的有效量。在本发明的方法的某些实施方案中，卤素化合物包含碘，例如

NaI,并且有效量为约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.05mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.5mg/kg至约2mg/kg、约0.5mg/kg至约1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg或约1.2mg/kg。在某些实施方案中,卤素化合物包含碘,并且有效量是达成由有效量的碘所达成的大约相同浓度或量的量,其为如下所列的平均每日推荐量的至少或约两倍、三倍、四倍、五倍、六倍、七倍、八倍、九倍、十倍、十二倍、十五倍或二十倍。在特定实施方案中,碘或碘化物的有效量是如下所列的碘的平均每日推荐量的介于两倍与二十倍之间、介于五倍与十五倍之间、或介于五倍与十倍之间的量。

	生命阶段	推荐量 ¹ (mcg)
	出生至 6 个月	110
	婴儿 7-12 个月	130
[0334]	儿童 1-8 岁	90
	儿童 9-13 岁	120
	青少年 14-18 岁	150
	成人	150
	怀孕的少女和妇女	220
[0335]	母乳喂养的少女和妇女	290

[0336] ¹NIH膳食补充剂办公室的消费者碘情况说明书(NIH Office of Dietary Supplements Iodine Fact Sheet for Consumers),2011年6月24日评述,2013 年获得。

[0337] 在包含卤素化合物的组合物与一种或多种额外活性剂(或包含其的组合)组合提供的额外实施方案中,额外活性剂的量或有效量是本文中关于卤素化合物所描述的浓度或剂量中的任一者。另外,额外活性剂可以通过本文中关于包含卤素化合物的组合物所描述的施用途径中的任一者提供。另外,包含卤素化合物的组合物和包含额外活性剂,例如硫族元素,诸如硫化物或硒化物的组合物可以同时、在不同的时间、或在重叠的时间段期间提供给受试者。

[0338] 在组合物包含谷胱甘肽以及卤素化合物和硫族化物中的任一者或两者的特定实施方案中,卤素化合物和硫族化物(当存在时)以本文中对于任一活性剂所描述的量中的任一者施用。在某些实施方案中,谷胱甘肽足以抑制硫族化物和/或卤素化合物氧化的量存在,包括本文所描述的范围中的任一者。在特定实施方案中,卤素化合物是碘化物,例如NaI,并且硫族化物是硫化物或硒化物。

[0339] 在本发明的特定实施方案中,在再灌注之前将有效量的组合物施用于生物材料,例如组织或受试者,例如,即将发生缺血或再灌注之前十分钟或三十分钟施用持续至少一分钟、两分钟、三分钟、四分钟、五分钟或十分钟。在特定实施方案中,组合物的这种施用使得缺血或再灌注损伤减少。在某些实施方案中,再灌注损伤小于在不存在组合物治疗的情况下的再灌注损伤的80%、小于70%、小于60%、小于50%、小于40%、或小于30%。

[0340] 在特定实施方案中,在损伤,例如心脏病发作或中风之后用本发明的组合物治疗生物材料,即受试者,使得损伤,例如梗死尺寸减小。在某些实施方案中,损伤或梗死尺寸小于在不存在稳定组合物治疗的情况下的严重性或梗死尺寸的80%、小于70%、小于60%、小于50%、小于40%、或小于30%。

[0341] 在特定实施方案中,在心脏病发作10分钟内、30分钟内、一小时内或两小时内用本发明的组合物治疗生物物质,例如受试者,使得与不存在组合物治疗的情况相比心脏损害减少或者缩短分数或左心室功能增加。在特定实施方案中,与不存在组合物治疗的情况相比心脏损害减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。心脏损害的减少可以通过评估在治疗之后受试者的血液中心脏特异性蛋白心肌钙蛋白I的水平来检测。在特定实施方案中,与不存在组合物治疗的情况相比缩短分数或左心室功能增加至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0342] 在某些实施方案中,本发明包括一种通过向受试者施用本发明的组合物减少在心脏病发作之后受试者,例如哺乳动物的心脏的发炎的方法。在某些实施方案中,与不存在组合物治疗的情况相比心脏的发炎减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0343] 在本发明的方法的各种实施方案中,生物材料,例如器官、受试者或其中的组织暴露于本发明的组合物,持续约、至少、至少约、或至多约30秒、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55分钟、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24小时、1、2、3、4、5、6、7天或更长时间,以及其中的任何范围或组合。

[0344] 此外,当根据本发明的组合物的施用是静脉内或通过输注时,预期可以应用以下参数。约、至少约、或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100ggt/min或 μ ggt/min的流速,或其中可导出的任何范围。在一些实施方案中,组合物的量用体积说明,这取决于存在于组合物中的卤素化合物的浓度。时间量可以为约、至少约、或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60分钟,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24小时,1、2、3、4、5、6、7天,1、2、3、4、5周,和/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月,或其中可导出的任何范围。

[0345] 可以从头至尾或在单一时期施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、

780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000毫升或升的体积,或其中的任何范围。

[0346] 根据本发明的方法的各种实施方案,向生物材料提供本发明的组合物,例如,静脉内、皮内、动脉内、腹膜内、病灶内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鼻内、玻璃体内、阴道内、直肠内、局部、瘤内、肌肉内、腹膜内、眼内、皮下、结膜下、囊内、经粘膜、心包内、脐带内、眼内、经口、局部、本地、通过注射、通过输注、通过连续输注、通过吸收、通过吸附、通过浸入、通过局部灌注、经由导管或经由灌注。在特定实施方案中,组合物肠道外,例如静脉内或通过吸入提供。“肠道外”指的是除了经由消化道之外的物质的任何施用途径。在特定实施方案中,卤素化合物通过静脉内施用或输注提供给受试者。

[0347] 在某些实施方案中,本发明的方法或组合物用于治疗或预防选自以下任一者,或由以下任一者引起或造成的疾病或损伤:消融疗法、肾上腺切除术、主动脉瘤、主动脉根部手术、主动脉狭窄、主动脉瓣膜病、心律失常、动脉粥样硬化、心房扑动、心房颤动、心房间隔缺损、动静脉畸形、清醒脑手术、减肥手术、骨髓移植、臂丛神经损伤、心搏徐缓、脑动脉瘤、隆胸手术、缩胸手术、烧伤、冠状动脉旁路手术、冠状动脉疾病、心脏消融、心脏导管插入术、心脏再同步疗法、心脏手术、心肌病、心脏手术、心血管疾病、颈动脉血管成形术和支架置入术、主动脉缩窄、先天性心脏病、冠状动脉旁路手术、冠状动脉疾病、重症护理用药、慢性阻塞性肺病、肘部置换手术、急救用药、普通内科用药、普通手术、胃肠出血、心脏病发作、心脏移植、心脏瓣膜手术、髌部置换手术、肥厚性心肌病、缺氧缺血性脑病、子宫切除术、回肠肛管吻合(j型贮袋)手术、发炎性肠病、缺血性心脏病、缺血再灌注损伤、肠易激综合症、颌骨手术、肾移植、喉气管重建手术、肝移植、肺减容手术、肺移植、微创心脏手术、神经手术、口腔和颌面部手术、矫形手术、胰脏移植、胰腺炎、部分肾切除术、小儿颈椎手术、小儿手术、盆腔器官脱垂、整形再造手术、肺部和重症护理用药、肺动脉闭锁、肺静脉分离、直肠脱垂、限制性心肌病、视网膜脱离、早产儿视网膜病、机器人手术、脊椎损伤、自发性冠状动脉夹层、自发性韦利斯氏环闭塞、中风、中风远程医疗(远程中风治疗)、心脏骤停、立体定向放射手术、手术、慢性心脏衰竭、收缩性心脏衰竭、心动过速、蒂尔氏病、胸主动脉瘤、胸部手术、全肘关节成形术、三尖瓣疾病、溃疡性结肠炎、保留瓣膜的主动脉根部修复术、血管和血管内手术、血管用药或室性心动过速。

[0348] 在某些实施方案中,损伤或疾病选自以下、由以下造成或由以下引起:发炎、心脏病发作、冠状动脉旁路手术、局部缺血、肠缺血、肝缺血、肾缺血、缺氧缺血性脑病、中风、创伤性脑损伤、肢体缺血、眼部缺血、败血症、吸烟、灼烧、再灌注或急性肺损伤。在某些实施方案中,损伤是由心脏病发作或中风引起的梗死。在特定实施方案中,损伤由冠状动脉旁路手术,任选地冠状动脉旁路移植术(CABG)引起。在一个实施方案中,疾病是缺氧缺血性脑病。

[0349] 递送装置

[0350] 在额外的实施方案中,本发明包括一种药物递送装置,其经过设计以限制、预防或抑制还原形式的活性剂,诸如还原形式的卤素化合物或还原形式的硫族化物的氧化。在特定实施方案中,装置维持还原形式的活性剂呈其还原形式。在特定实施方案中,举例来说,装置包含还原形式的活性剂,诸如还原形式的卤素化合物或硫族化物。在特定实施方案中,药物装置包含本发明的组合物。

[0351] 制造商制备的预混即用型产品代表一种对静脉内药物安全性有用的方法,这是因为其去除与测量和稀释静脉内或输注的药物相关的误差。因此,在某些实施方案中,本发明包括一种药物递送装置,其用于施用包含还原形式的活性剂的即用型产品。在特定实施方案中,还原形式的活性剂是还原形式的卤素化合物和/或硫族化物,例如硒化物或硫化物。

[0352] 在相关实施方案中,本发明包含其中具有有效量的本发明的组合物或有效量的卤素化合物的容器。有效量可以呈液体形式,例如,活性剂可以溶解于溶液中,或其可以呈干燥形式(例如,经过干燥、冻干或冷冻干燥),以使得活性剂可以在施用于受试者之前溶解于溶液中。

[0353] 在本文所描述的组合物所有实施方案中,应了解,组合物可以是医药组合物。

[0354] 另外,应了解,递送活性剂的传统方法,其可以涉及在抽取活性剂至注射器或袋中的过程期间将空气注入包含活性剂的小瓶中,可能使得呈还原形式的活性剂不当氧化。因此,本发明涵盖最小化或防止活性剂在递送至受试者期间与氧气接触的递送装置。

[0355] 在一个实施方案中,本发明包括一种药物递送装置,其包括:

[0356] 储集器,用于容纳本发明的组合物,即,包含卤素化合物或还原形式的卤素化合物,单独或与一种或多种额外活性剂,诸如硫族化物或还原形式的硫族化物,诸如硫化物或硒化物组合;以及

[0357] 流体连通器,这个流体连通器经过配置以维持组合物中至少90%的还原形式的活性剂在递送至受试者期间呈还原形式。在特定实施方案中,流体连通器经过配置以维持至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的还原形式的活性剂在施用于受试者期间呈还原形式。在某些实施方案中,流体连通器与储集器流体连通。在其它实施方案中,流体连通器可以置于与储集器流体连通。

[0358] 在某些实施方案中,储集器是不透氧的,和/或其由不透氧聚合物形成。在某些实施方案中,储集器包含不透氧层,例如,在其内表面处,这个不透氧层可以包含:聚乙烯(LDPE)、聚苯乙烯(PS)、聚乙烯(PE)、聚碳酸酯(PC)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、APET、聚氯乙烯(PVC)、尼龙6(Ny6)、聚氟乙烯(PVF)、聚偏二氯乙烯(PVdC)、聚乙腈(PAN)、乙烯乙二醇(EVOH)或聚乙烯醇(PVA)。在某些实施方案中,所述聚合物的透氧系数小于 10^{-10} [cm^3 (STP) / $\text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} + \text{Pa})$]。在相关实施方案中,其小于 10^{-9} 、小于 10^{-8} 或小于 10^{-7} [cm^3 (STP) / $\text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} + \text{Pa})$]。在相关实施方案中,储集器包括不透氧聚合物的多个层。

[0359] 在特定实施方案中,储集器包括可重封口。可重封口可以用于将包含治疗剂,诸如还原形式的卤素化合物和/或还原形式的硫族化物的溶液引入储集器中。可重封口可以用于耦接至流体连通器。在特定实施方案中,储集器包括多个可重封口。在某些实施方案中,储集器是瓶、袋、管、小瓶或注射器。在特定实施方案中,储集器是静脉输液袋或注射器。在特定实施方案中,储集器是管状元件,这个管状元件具有经过配置以气密封管状元件的隔片。在一个实施方案中,管状元件是亨盖特管。

[0360] 在特定实施方案中,流体连通器经过配置以经由可重封口流体耦接至储集器。在相关实施方案中,流体连通器经过配置以将活性剂,例如还原形式的卤素化合物和/或还原形式的硫族化物,从储集器静脉内递送至有需要的受试者。在某个实施方案中,流体连通器包括针和套管中的至少一者。

[0361] 在某些实施方案中,包括流体连通器的装置安置于低氧或无氧环境中。在特定实施方案中,低氧或无氧环境在容器内,任选地其中所述容器是袋或展性容器,例如,允许经由袋操纵装置的组件,诸如在最初未耦接的实施方案中流体连通器耦接至储集器。在特定实施方案中,容器包含一种或多种不透氧聚合物,包括上文所描述的那些中的任一者。在特定实施方案中,容器的壁包含一种或多种不透氧聚合物的多个层。

[0362] 在特定实施方案中,装置在储集器中包含有包含还原形式的卤素化合物和/或硫族化物的组合物。在某些实施方案中,还原形式的卤素化合物是碘化物,例如碘化钠、碘化钾或碘化氢,和/或还原形式的硫族化物是 H_2Se 、 Na_2Se 或 $NaHSe$ 或硫化物化合物。

[0363] 在特定实施方案中,装置允许递送还原形式的活性剂,例如还原形式的卤素化合物,诸如碘化物和/或还原形式的硫族化物,诸如硒化物或硫化物,其中至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的活性剂以还原形式递送给受试者。

[0364] 本发明进一步包括一种通过向受试者提供本发明的组合物在所述受试者中减少损伤或治疗疾病的方法,其中使用本发明的装置将所述组合物提供给所述受试者。在特定实施方案中,损伤或疾病是本文所描述的那些中的任一者,包括(但不限于)由缺血或再灌注造成的损伤。在特定实施方案中,损伤是由心脏病发作或中风引起的梗死,或慢性心脏衰竭。在其它实施方案中,损伤由发炎引起。在某些实施方案中,使用本文所描述的装置将包含卤素化物的组合物提供给受试者。在包含卤素化物的组合物还包含额外治疗剂或包含卤素化物的组合物与包含额外活性剂,诸如还原形式的硫族化物的组合物组合提供的某些实施方案中,使用本文所描述的装置提供包含卤素化物的组合物和/或其它组合物。

[0365] 此外,本发明还包括一种将包含还原形式的活性剂的组合物(其中组合物包含卤素化合物)递送给有需要的患者的方法,这种方法包括:

[0366] 使包含还原形式的活性剂的组合物容纳于储集器中,这个储集器经过配置以维持活性剂呈还原形式;

[0367] 在储集器与受试者之间建立流体连通;

[0368] 在实质上不含氧气的环境中将预定体积的组合物从储集器递送给受试者。

[0369] 在特定实施方案中,本发明的装置包括:(1)包含本发明的组合物的静脉输液袋,其中所述静脉输液袋是不透氧的;以及(2)管道,其中所述管道在管道的第一端经由静脉输液袋中的口耦接至静脉输液袋,或其中所述管道能够在管道的第一端经由静脉输液袋中的口耦接至静脉输液袋,其中所述管道在管道的第二端耦接至针或套管,或其中所述管道能够在管道的第二端耦接至针或套管,其中所述装置容纳于包含低氧或无氧环境的袋内。在特定实施方案中,静脉输液袋和/或袋包含一种或多种本文所描述的不透氧聚合物。在特定实施方案中,袋是柔性的,诸如以允许使用者将管道耦接至静脉输液袋和/或针同时装置保持密封于袋中。

[0370] 在特定实施方案中,本发明的装置包括:(1)包含本发明的组合物的静脉输液袋,其中所述静脉输液袋是不透氧的;以及(2)管道,其中所述管道在管道的第一端经由静脉输液袋中的口耦接至静脉输液袋,或其中所述管道能够在管道的第一端经由静脉输液袋中的口耦接至静脉输液袋,其中所述管道在管道的第二端耦接至针或套管,或其中所述管道能够在管道的第二端耦接至针或套管,其中所述装置容纳于包含低氧或无氧环境的袋

内。在特定实施方案中，静脉输液袋和/或袋包含一种或多种本文所描述的不透氧聚合物。在特定实施方案中，袋是柔性的，诸如以允许使用者将管道耦接至静脉输液袋和/或针同时装置保持密封于袋中，以及将压力施加于静脉输液袋以使组合物开始流动通过管道朝向或进入针或套管中。

[0371] 在特定实施方案中，本发明的装置包括：(1) 包含本发明的组合物的注射器，其中所述注射器是不透氧的；以及(2) 针或套管，其中所述针或套管经由注射器中的口耦接至注射器，或其中所述针或套管能够经由注射器中的口耦接至注射器，其中所述装置容纳于包含低氧或无氧环境的袋内。在特定实施方案中，注射器和/或袋包含一种或多种本文所描述的不透氧聚合物。在特定实施方案中，袋是柔性的，诸如以允许使用者将针或套管耦接至注射器同时装置保持密封于袋中，以及将压力施加于注射器上以使稳定组合物开始流动至针或套管中。

[0372] 在特定实施方案中，装置包含治疗有效量的本发明的药剂或组合物。

[0373] 实施例

[0374] 实施例1

[0375] 碘化钠改善心肌梗死结果

[0376] 这个实施例展示碘化钠 (NaI) 通过减小梗死尺寸改善心脏病发作的小鼠模型中的结果。

[0377] 为了检查NaI在心脏病发作的小鼠模型中对心肌梗死尺寸的影响，在 小鼠中进行左降支冠状动脉的开胸结扎 (LAD结扎)。在缺血起始后55分钟，将媒介剂 (盐水) 或测试剂 (NaI) 注射至每只小鼠的股静脉中。在缺血起始后60分钟通过松开结扎线对心肌进行再灌注。再灌注2小时后，通过形态测定法测量梗死尺寸 (图1)。在这个研究中利用五组小鼠，包括盐水媒介剂组 (n=3) 和接受0.25mg/kg (n=4)、0.5mg/kg (n=5)、1mg/kg (n=5) 或2mg/kg (n=6) 的NaI的五个测试组。为了确保研究中的所有动物都以类似的方式处理，测定与左心室成比例的风险区 (AAR) (图1)。使用特定染料TTC和伊文思蓝 (Evans blue) 测量风险区 (AAR) 和梗死尺寸 (Inf)。通过设置恒定阈值并且允许Photoshop®产生经过定量以产生图1中所呈现的数据的图像的图像以无偏方式产生加工的图像。

[0378] 这些结果显示当比较盐水组与接受NaI的所有四个测试组时梗死尺寸存在统计显著减小 (图1)。对于所测试的每个剂量，用NaI处理使得与单独的媒介剂相比梗死尺寸减小约70%。

[0379] 在相同的条件下但使用NaI浓度的扩展范围进行额外的测试。这个测试的结果也显示当比较盐水组与接受NaI的所有四个测试组时梗死尺寸存在统计显著减小 (图2)。

[0380] 为了确定在心脏病发作之前用NaI预处理是否改善心脏病发作结果，在 小鼠中进行开胸结扎实验，其中在缺血起始前5分钟或48小时将媒介剂 (盐水) 或测试剂 (NaI) 注射至每只小鼠的股静脉中。然后进行左降支冠状动脉的开胸结扎 (LAD结扎)，并且在缺血起始后60分钟通过松开结扎线对心肌进行再灌注。再灌注2小时后，如上文所描述通过形态测定法测量梗死尺寸 (图3)。在这个研究中利用三组小鼠，包括盐水媒介剂组 (n=1) 和在LAD结扎前5分钟接受1mg/kg NaI (n=4) 或在LAD结扎前48小时接受1mg/kg NaI (n=1) 的两个测试组。

[0381] 这些结果显示当比较盐水组与接受NaI的两个测试组时梗死尺寸存在统计显著

减小(图3)。对于所测试的每个剂量,用NaI预处理使得与单独的媒剂相比梗死尺寸减小约70%。

[0382] 另外,如图4中所示,通过超声心动描记术确认NAI的保护作用。使用与Vevo 770 (Visualsonics)相接的30-MHz RMV扫描头进行左心室(LV)的体内经胸超声心动描记术,并且获得二维超声心动描记术图像。在前一天针对基线并且在心肌缺血和再灌注后一周和4周测量LV舒张末径(EDD)和LV收缩末径(ESD)。计算LV百分比缩短分数(FS)和LV射血分数(EF)。

[0383] 实施例2

[0384] 谷胱甘肽稳定硒化物

[0385] 为了展示谷胱甘肽防止硒化物氧化,在水或150mM GSH中制备50 mM硒化物的溶液并且紧接在制备之后观测8分钟。在图5中,氧化形式的硒化物在溶液中呈现暗色,其中谷胱甘肽中的样品在每个时间点明显显示降低水平的氧化。

[0386] 实施例3

[0387] 卤素化合物和硫族化物的免疫抑制特性

[0388] 为了展示碘化物和硒化物的免疫抑制特性,从两个供体(A和B)获得血液,并且从血液中纯化外周血单核细胞(PBMC)。PBMC用3500拉德照射(Ax和Bx)或不照射(A和B)。混合来自每个患者的照射和未照射的PBMC(来自每个患者的100,000个),并且置于含有各种量的环孢素A(CSA,阳性对照)、碘化物(Iod)、硒化物(SeI)的培养基或仅培养基中5天。每种化合物的特定量示于图6中。在这个孵育之后,用氙化胸苷脉冲细胞18小时以确定DNA合成的量。溶解细胞,过滤溶解产物以在过滤器上捕捉DNA,并且在闪烁计数器中对过滤器进行计数。记录所并入的氙量并且示于图7中。不与其它细胞混合或与来自供体A的照射的PBMC混合的来自供体A的PBMC充当阴性对照;对于供体B同样如此。阳性对照是与Bx混合的来自A的PBMC,反之亦然。所有浓度的硒化物使标记降至对照水平。最高浓度的碘化物降低标记的量。其它已经显示标记的程度与T细胞活化的程度直接相关。低水平的标记与免疫抑制相关。这些实验展示硒化物和碘化物具有免疫抑制作用。

[0389] 实施例4

[0390] 碘化钠改善心肌梗死结果

[0391] 这个实施例展示在诱发的梗死前用饮用水中的碘化钠(NaI)处理两天改善心脏病发作的小鼠模型中的结果。

[0392] 为了检查用含有NaI的饮用水预处理在心脏病发作的小鼠模型中对心肌梗死尺寸的影响,向三组小鼠提供含有各种浓度的碘化物的饮用水以达到对于第一组0.07毫克/公斤/天(正常饮用水)的剂量;对于第二组0.77毫克/公斤/天;或对于第三组7.07毫克/公斤/天,在即将进行左降支冠状动脉的开胸结扎(LAD结扎)以起始缺血之前持续两天。在缺血起始前向第四组小鼠提供正常饮用水两天,但在缺血起始后55分钟,将媒剂(盐水)或测试剂(NaI)注射至这些小鼠中的每一者的股静脉中。然后在缺血起始后60分钟通过松开结扎线对小鼠的心肌进行再灌注。再灌注两小时后,通过形态测定法测量梗死尺寸(图1)。为了确保研究中的所有动物都以类似的方式处理,测定与左心室成比例的风险区(AAR)(图8)。使用特定染料TTC和伊文思蓝测量风险区(AAR)和梗死尺寸(Inf)。通过设置恒定阈值并且允许Photoshop®产生经过定量以产生图8中所呈现的数据的图像以无偏方式

产生加工的图像。

[0393] 这些结果显示当比较用正常水预处理的组与用含有较高浓度的碘化物的水预处理的组时梗死尺寸存在统计显著减小(图8)。这些减小略低于或比得上在再灌注时静脉内施用碘化物的小鼠中观测到的那些。

[0394] 实施例5

[0395] 碘化钠改善慢性心脏衰竭

[0396] 这个实施例展示用碘化钠(NaI)处理改善慢性心脏衰竭的小鼠模型中的结果。

[0397] 为了检查含有NaI的饮用水在小鼠模型中对心脏病发作之后的慢性心脏衰竭的影响,紧接在左降支冠状动脉的开胸结扎(LAD结扎)以起始缺血之后开始向两组小鼠提供缺乏碘化物的饮用水或含有0.77毫克/公斤/天的碘化物的饮用水,并且继续直至研究结束,持续12周。在LAD结扎前并且在LAD结扎后1周、2周、4周、8周以及12周,通过超声心动描记术检查小鼠以确定其左心室射血分数和其左心室缩短分数。结果示于图9中。如上文所描述使用更多小鼠重复这个研究,并且两个研究的组合结果示于图10中。

[0398] 这些结果显示用含有0.77毫克/公斤/天的碘化物的水处理的组与用正常饮用水处理的组相比左心室射血分数降低和左心室缩短分数存在统计显著增加(图9)。这些结果展示这个处理可以用于治疗或预防慢性心脏衰竭,包括心肌梗死之后的慢性心脏衰竭。

[0399] 实施例6

[0400] 碘化钠有效治疗急性心肌梗死

[0401] 这个研究通过在仅接受盐水并且经受30分钟缺血的安慰剂组群,即经受30分钟缺血的缺血预适应组群(5分钟缺血/5分钟再灌注,3×)与接受作为静脉内大丸药的1mg/kg NaI并且经受30分钟缺血的组群之间比较4和24小时的血浆心肌钙蛋白I(cTpnI)值和24小时的心肌梗死尺寸来展示以1mg/kg作为静脉内大丸药施用的碘化钠在急性心肌梗死(AMI)的大鼠模型中的功效。

[0402] 方法

[0403] 使雄性CD®IGS大鼠(300-450g)经受30分钟的LAD闭塞,继之以24-30小时的再灌注。在再灌注后4和24-30小时抽出200-400μL血液用于通过EIA进行血浆cTpnI测量。24-30小时抽血之后,使LAD再闭塞,并且在静脉内施用伊文思蓝之后切除心脏。冷冻心脏过夜,切片,并且用氯化三苯基四唑染色用于后续盲法梗死分析。

[0404] 动物准备和手术

[0405] 用氯胺酮/甲苯噻嗪混合物(分别100mg/kg和10mg/kg)麻醉大鼠并且在用16号血管导管鞘(Terumo®Surflo静脉内导管,16Gx2",VWR目录号TESR-0X1651CA)插管后在2-3%异氟烷下维持于100%医用氧气中。使用配备有5cc气瓶的Harvard Apparatus 683型小动物通气机以1.5-2.0毫升/冲程的潮气量和105冲程/分钟的呼吸速率使动物通气。在大鼠右侧躺卧下,用剪毛机从手术区域去除动物毛并且然后用酒精棉片清洁。透过胸壁显现心搏并且直接在搏动的的心脏上制造左胸壁中的背腹侧切口。剖开底层的筋膜以显露肋骨和肋间肌。然后在第4肋间隙中进行左胸廓切开术并且使用阿尔姆牵开器(alM retractor)(Fine Science Tools目录号17008-07)分离肋骨。然后小心地打开心包并且用于保持肺和胸腺在手术区域之外。显现左前降支冠状动脉,并且用RB-2锥形针(Ethicon目录号8710H)使5-0聚丙烯缝线在左心耳的边界处下面通过两次以完全包围动脉。使缝线

的末端通过1cm长度的PU-50管道,并且通过抵着管道扎紧缝线并且用止血器 紧固于适当位置来诱发缺血。通过视觉上确认左心室壁的青紫和运动不能 来验证缺血。通过去除止血器并且提升管道离开心室壁,从而解开绕着LAD 的缝线达成再灌注。通过显现心室壁的青紫的逆转来确认再灌注。使绕着 LAD的缝线留在适当位置,并且然后通过再接近肋骨的边缘并且用连续的 5-0丝缝线缝合肌肉组织使胸腔封闭。随着放置最后的缝线,通过阻塞呼吸 器的呼气端持续3-4个周期以从胸腔排出空气使肺短暂地过度膨胀。然后 扎紧缝线以密封胸腔,用5-0丝线缝合封闭肋骨和肋间肌上的筋膜,并且 然后用5-0丝线缝合皮肤。然后切断麻醉,并且一旦自主呼吸恢复,即从 通气机移开动物。一旦动物重获意识,即移开气管内管。在整个手术程序 的过程中,动物处于加热的循环水垫上并且在热灯下以维持核心 体温。在 恢复之后,所有动物在热灯下保留于笼中直至4小时抽血,届时将其放回 动物圈养设施中。

[0406] 血浆样品制备和cTpnI EIA

[0407] 在异氟烷麻醉(3%用于诱发,2%用于维持)下,将4小时的抽血(对 于未处理动物通过尾部放血并且对于预插管动物从颈动脉导管)收集至肝 素化微容器血浆分离管(VWR 目录号VT365985)中,而从颈动脉导管(预 插管,来自Charles River)或颈静脉导管(在打 开胸壁并且再闭塞LAD之 前插入未处理动物中)收集24-30小时的抽血。使血液以10,000+ rpm离心 5分钟,并且将血浆转移至0.5mL微量离心管中并储存于-20℃下。

[0408] 在根据制造商的说明书在大鼠心肌钙蛋白I高灵敏度ELISA(Kamiya Biomedical Company目录号KT-639)中以1:50稀释度操作的总共51个血 浆样品(26个4小时样品和25个 24-30小时样品)中测量心肌钙蛋白I。

[0409] 形态测定分析

[0410] 在24小时抽血之后,经由前一天的切口再打开胸壁,并且使用前一天 绕着LAD留在适当位置的聚丙烯缝线再闭塞LAD。一旦视觉上观测到缺 血,即静脉内(经由颈动脉或颈 静脉套管)施用10%伊文思蓝溶液直至心 脏的灌注区变成蓝色,并且然后从胸腔切除心 脏。在水中彻底冲洗之后修 剪去除心房、瓣膜、大血管以及右心室,并且然后再次用水短暂 冲洗左心 室,包裹于玻璃纸中,并且在-20℃下冷冻过夜。然后将左心室切成六个2mm 的厚 片并且在37℃下在1.5mL 1% TTC中于PBS中孵育20分钟。然后在 配备有微距镜头的Nikon DSL 3200上获得每片的顶表面和底表面的图像。关于处理以盲法进行梗死分析。

[0411] 结果

[0412] 血浆肌钙蛋白水平在用碘化钠处理的动物中始终低于用安慰剂处理的 那些(图 10)。另外,用碘化钠处理的动物中的梗死与用安慰剂处理的那 些相比更小(图11),而缺血 预适应组群中的梗死与安慰剂相比仅显示尺寸 减小的非显著性趋势。这些数据展示碘化 物的施用有效治疗AMI。

[0413] 实施例7

[0414] 用单质还原剂治疗人类疾病

[0415] 多种人类疾病与引起脂质过氧化和蛋白质羰基化的反应性氧物质的形 成相关, 包括先前的实施例中所示的得益于用碘化物(或硫化物或硒化物) 治疗的那些疾病。生物 聚合物的这些化学修饰在导致疾病和死亡的细胞损 失中起因果作用。因此,与反应性氧物 质的形成相关的其它疾病也可以使 用碘化物或另一种单质还原剂(ERA),包括本文所描述

的那些中的任一者，例如硫化物或硒化物治疗。在人类疾病的动物或离体模型中测试以下疾病以展示当动物或组织用碘化物或另一种ERA，诸如硫化物或硒化物治疗时预期的结果。所有研究包括用ERA静脉内处理。

[0416] 肾移植

[0417] 从狗和猪中移出肾，储存24小时，并且然后移植至缺乏第二个肾并且因此依赖于移植肾的功能的动物中。ERA，例如碘化物、硫化物以及硒化物，预期增加所储存的肾的功能性，确立ERA可以用于改善人类肾移植。

[0418] 移植物抗宿主疾病

[0419] 照射小鼠和狗以破坏骨髓干细胞 (BMSC)，并且在不存在环孢素A处理的情况下将未匹配的供体BMSC移植至照射的动物中。预期ERA，例如碘化物、硫化物以及硒化物，将起到环孢素的功能并且使非亲缘骨髓能够植入而没有移植物排斥反应和寿命损失。

[0420] 外周血管疾病

[0421] 对小鼠进行手术以防止股血流至后肢。在手术之后每天用ERA，例如碘化物、硫化物或硒化物处理两次持续2周预期永久地改善血流。

[0422] 噪声诱发的听力损失

[0423] 使小鼠暴露于大噪声并且然后用ERA，诸如碘化物、硒化物或硫化物静脉内处理。预期用ERA处理与未处理的对照动物相比将改善结果，即，使得听力损失减小。

[0424] 急性缺血性中风

[0425] 对暴露于通向脑部的血流的暂时性损失的大鼠进行再灌注，同时用ERA，诸如碘化物、硫化物或硒化物处理。预期用ERA处理将减少由血流损失引起的组织损害，并且减少缺血再灌注损伤。

[0426] 急性心肌梗死

[0427] 暂时结扎动物(小鼠、大鼠以及兔)的左前降支冠状动脉以模拟心脏病发作。在再灌注的时候，输注ERA，诸如碘化物、硫化物或硒化物。这个处理减少心脏损害并且改善心脏功能。

[0428] 对比剂诱发的肾病

[0429] 在诱发肾损伤的条件下用对比剂处理小鼠以模拟化在血管成像的过程中暴露于静脉内对比剂的患者频繁罹患的损伤类型。预期用ERA，例如碘化物、硫化物或硒化物处理将减少损害并且改善肾功能。

[0430] 镰状细胞贫血

[0431] 带有特异性突变体血红蛋白的小鼠罹患在患有镰状细胞贫血的患者中发现的类似红细胞溶血和血管损害。这些小鼠中的损害因急性缺氧暴露而加重。在存在或不存在急性缺氧暴露的情况下将用ERA，诸如硫化物、硒化物或碘化物处理这些小鼠，并且预期用ERA处理将保护其免受这种损害。

[0432] 术后肠梗阻

[0433] 腹膜手术与延长的恢复相关，这归因于存在肠蠕动缺乏的时段。在小鼠中诱发这样的蠕动缺乏，并且然后用ERA，例如碘化物、硫化物或硒化物处理小鼠。预期ERA将缩短/消除手术之后的这种蠕动缺乏。

[0434] 辐射诱发的肺损伤

[0435] 在癌症疗法的过程中辐射处理有时导致意外的肺损伤。照射小鼠以产生肺损伤。在照射之前和之后将ERA, 例如碘化物、硫化物或硒化物施用于小鼠。预期用ERA处理将减少肺损伤。

[0436] 通气机诱发的肺损伤

[0437] 肺通气对于一些患者很有价值; 然而, 通气可以损害肺。在存在或不 存在ERA, 诸如碘化物、硫化物或硒化物处理的情况下使小鼠暴露于通气 损伤。预期ERA处理将减少肺损伤。

[0438] 沙门氏菌感染

[0439] 沙门氏菌的细菌感染可以致命。用沙门氏菌感染小鼠并且用ERA, 例 如碘化物、硫化物或硒化物处理。预期ERA将抑制免疫和发炎反应, 从而 改善存活率。

[0440] 视网膜病

[0441] 视网膜中的细胞损失据认为来自于反应性氧物质。ERA是抗氧化剂。在引起模拟化人类视网膜变性的视网膜病的条件下处理大鼠并且用ERA, 诸如碘化物、硫化物或硒化物处理。预期用ERA处理将改善视网膜细胞生 存力。

[0442] 器官保存

[0443] 器官移植涉及血流的暂时性损失。在保存液中用ERA, 例如碘化物、硫化物或硒化物离体灌注从供体猪移出的器官, 随后移植至接受猪中。一 旦将器官移植至接受者中, 预期用ERA处理将改善器官的功能。

[0444] 缺氧缺血性脑病

[0445] 血流的暂时性损失、继之以再灌注可以导致永久性脑损害。在模拟这 种脑损害的条件用ERA, 例如碘化物、硫化物或硒化物处理新生雪貂。预期在出生时用ERA处理将减少脑损害。

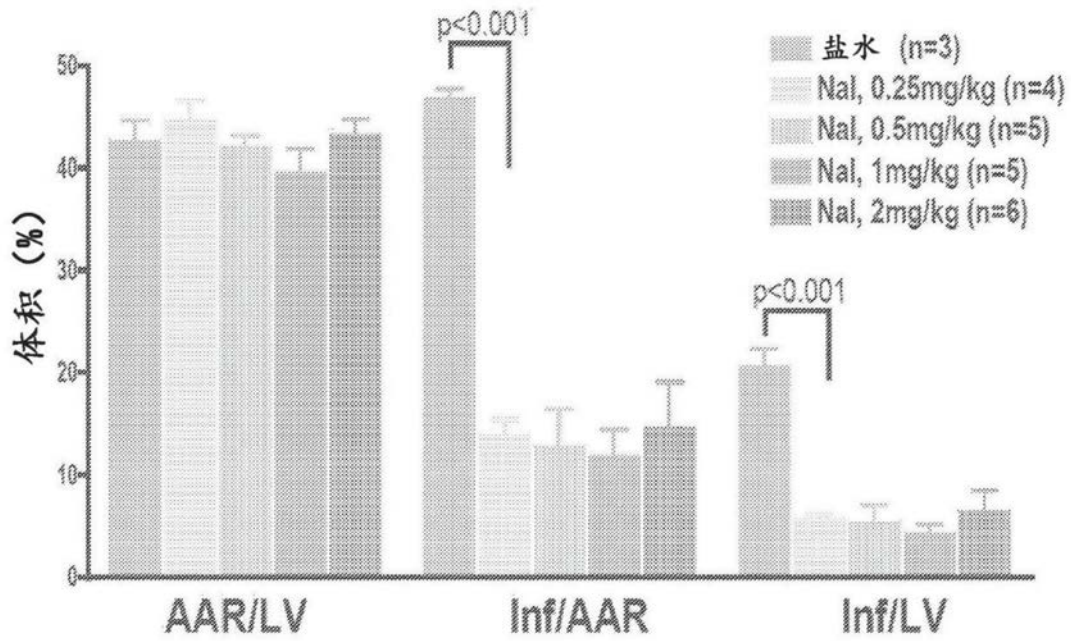
[0446] 癫痫

[0447] 癫痫与引起脑部过度代谢活性和损害的惊厥相关。ERA处理降低代谢 率。在模拟化癫痫发作和脑损害的条件下用ERA, 例如碘化物、硫化物或 硒化物处理大鼠。预期ERA处理罹患惊厥的大鼠将减少脑损害。

[0448] 干细胞植入

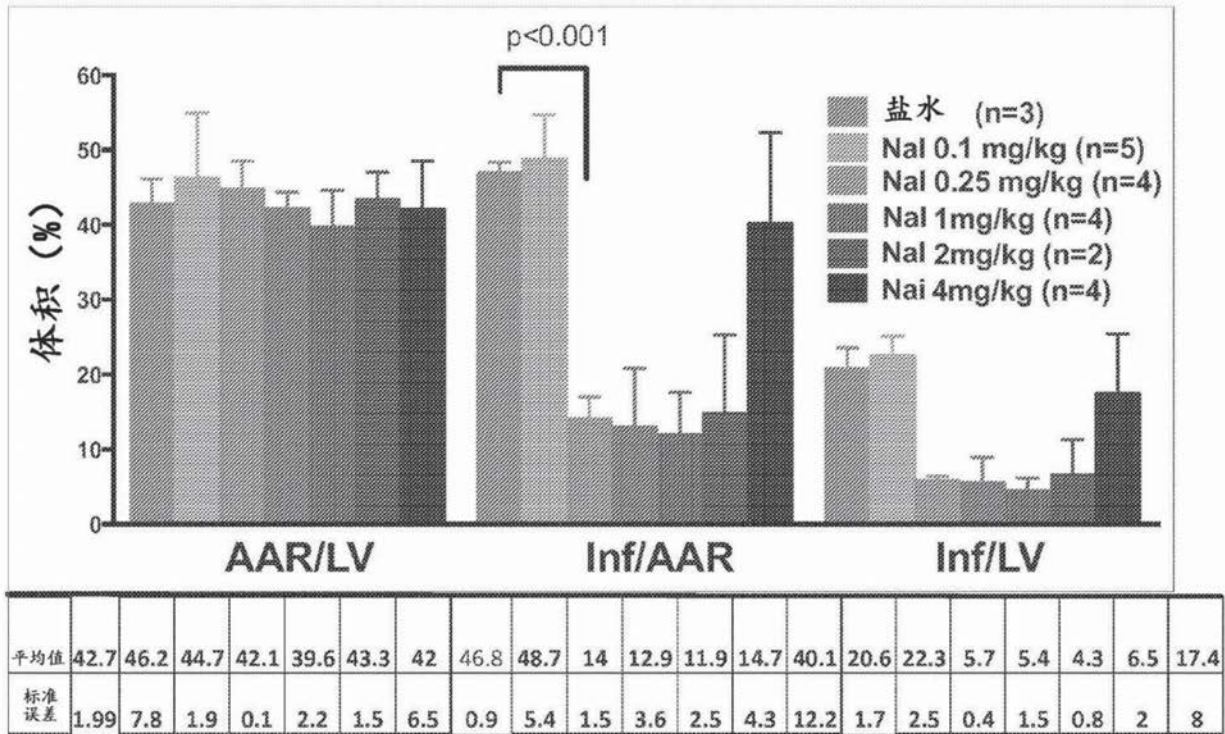
[0449] 干细胞移植导致氧化损害和许多细胞的损失。将心肌细胞移植至损害 的大鼠心脏中, 并且用ERA, 例如碘化物、硫化物或硫化物处理细胞和动 物, 或不加处理。预期用ERA处理干细胞和接受动物将改善干细胞植入。

[0450] 本说明书中提及和/或申请资料表中列出的所有上述美国专利、美国专 利申请公布、美国专利申请、国外专利、国外专利申请以及非专利公布以 全文引用的方式并入本文中。



平均值	42.67	44.68	42.12	39.61	43.25	46.83	13.95	12.86	11.88	14.68	20.63	5.723	5.42	4.326	6.5
标准误差	1.988	1.902	0.98	2.24	1.537	0.897	1.518	3.557	2.548	4.336	1.691	0.35	1.548	0.801	1.972

图1



平均值	42.7	46.2	44.7	42.1	39.6	43.3	42	46.8	48.7	14	12.9	11.9	14.7	40.1	20.6	22.3	5.7	5.4	4.3	6.5	17.4
标准误差	1.99	7.8	1.9	0.1	2.2	1.5	6.5	0.9	5.4	1.5	3.6	2.5	4.3	12.2	1.7	2.5	0.4	1.5	0.8	2	8

图2

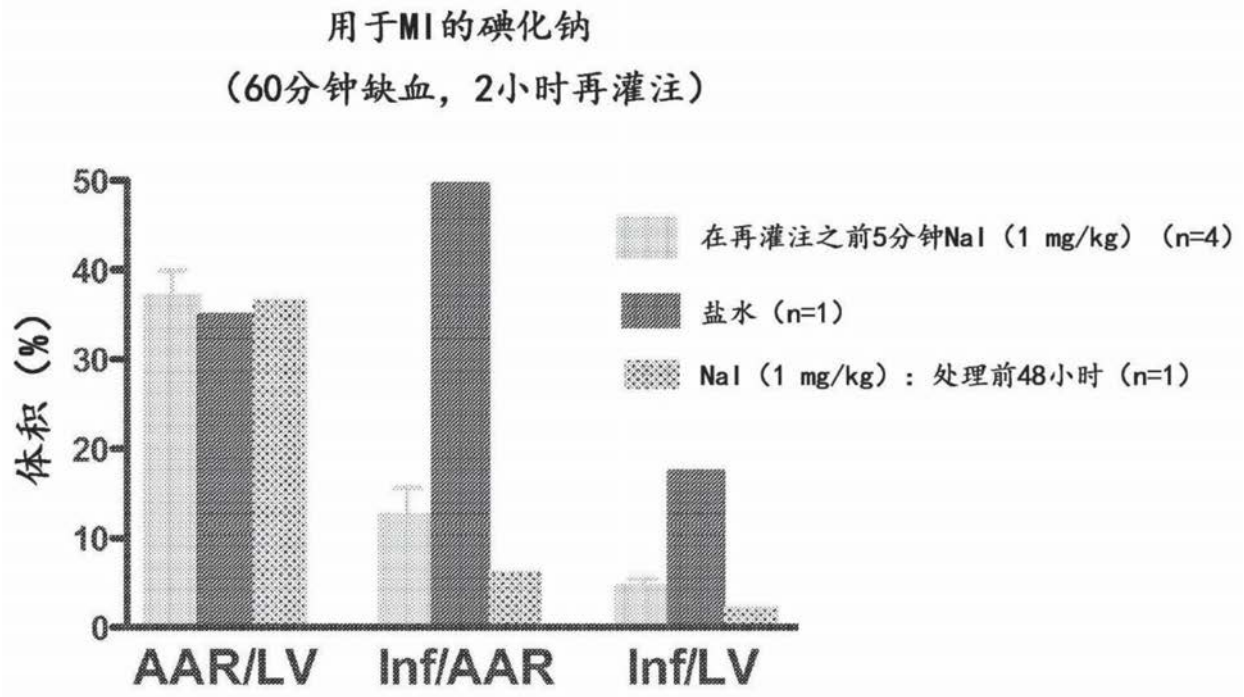


图3

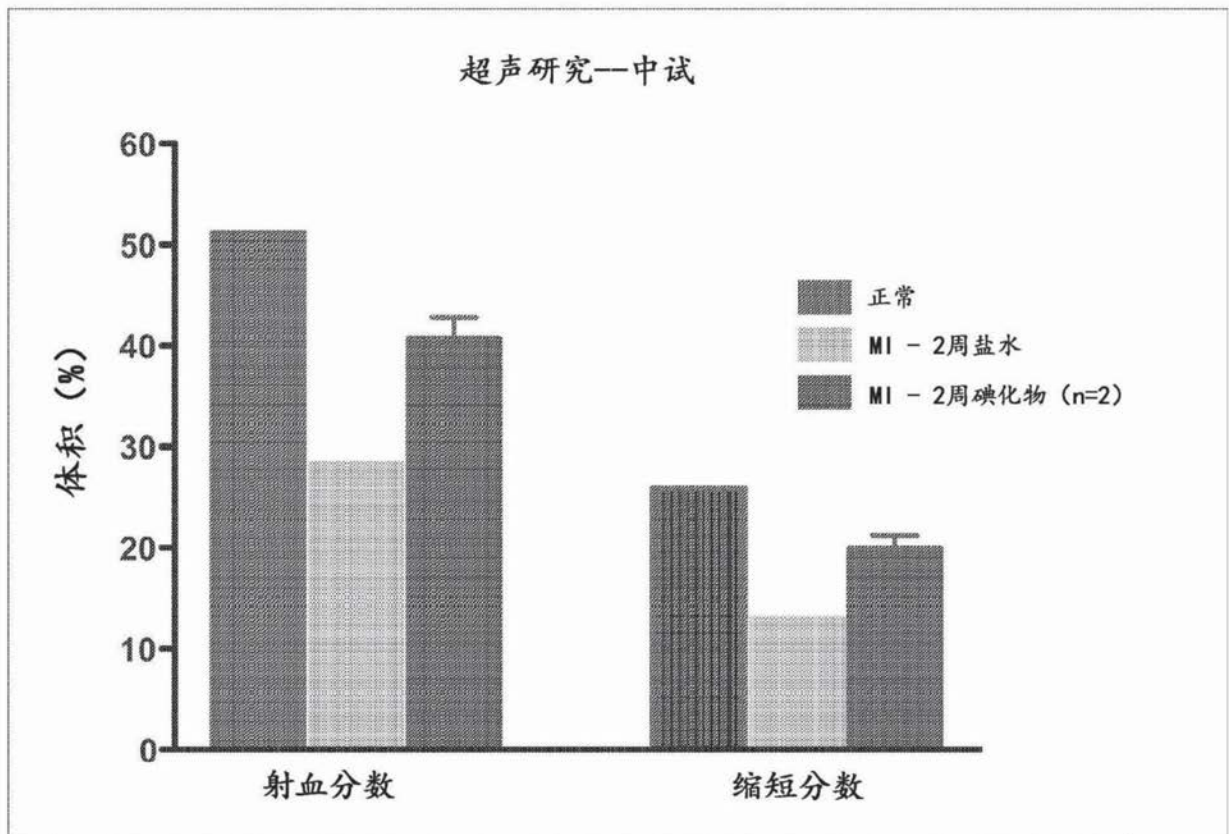


图4

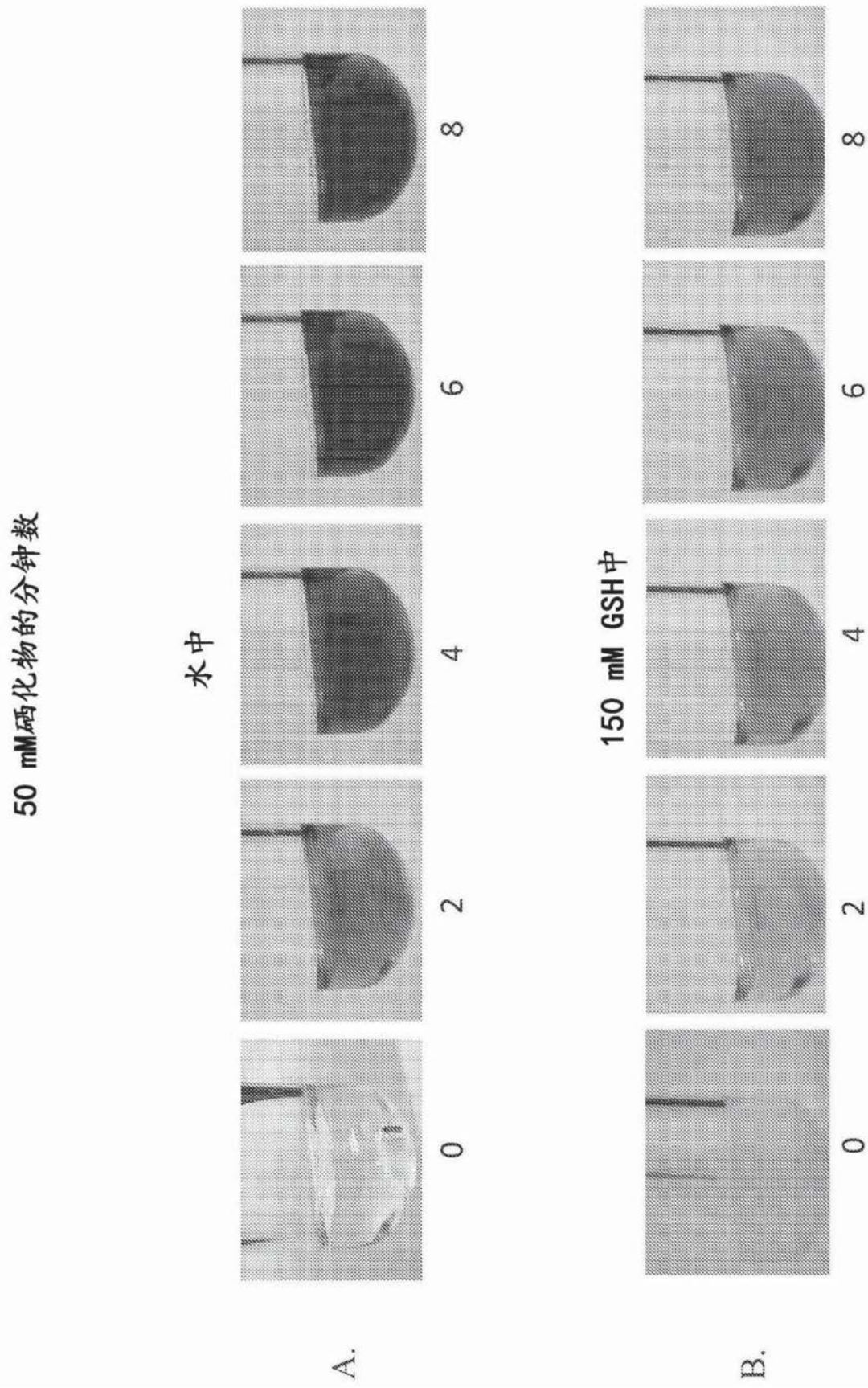


图5

MLC实验-碘化物和硒化物对MLC/反应性的影响

日期 02/21/13

供体A = 20 mL Hep血液 产率 $1.5 \times 10^6 = 30 \text{ mio}$

供体B = 20 mL Hep血液 产率 $2.2 \times 10^6 = 44 \text{ mio}$

冷冻保存

冷冻保存

最小值

供体A	PBMC	未照射	A	需要	27	Mio
JB 882 [CMV+, A2+]		3500拉德	Ax	需要	27	Mio

供体B	PBMC	未照射	B	需要	27	Mio
TL 2688		3500拉德	Bx	需要	27	Mio

100,000个PBMC/孔, 每个供体一式三份

	A + 培养基	B + 培养基	A + Ax	B + Bx	药物	最终浓度
1	Ø	Ø	Ø	Ø	CSP	200 ng/ml
2	A + Bx	A + Bx 碘化物1	A + Bx 碘化物2	A + Bx 碘化物3	碘化物1	20 µg/ml
3	A + Bx CSP	A + Bx 硒化物1	A + Bx 硒化物2	A + Bx 硒化物3	碘化物2	2 µg/ml
4	B + Ax	B + Ax 碘化物1	B + Ax 碘化物2	B + Ax 碘化物3	碘化物3	0.2 µg/ml
5	B + Ax CSP	B + Ax 硒化物1	B + Ax 硒化物2	B + Ax 硒化物3	硒化物1	4 µg/ml
					硒化物2	0.4 µg/ml
					硒化物3	0.04 µg/ml

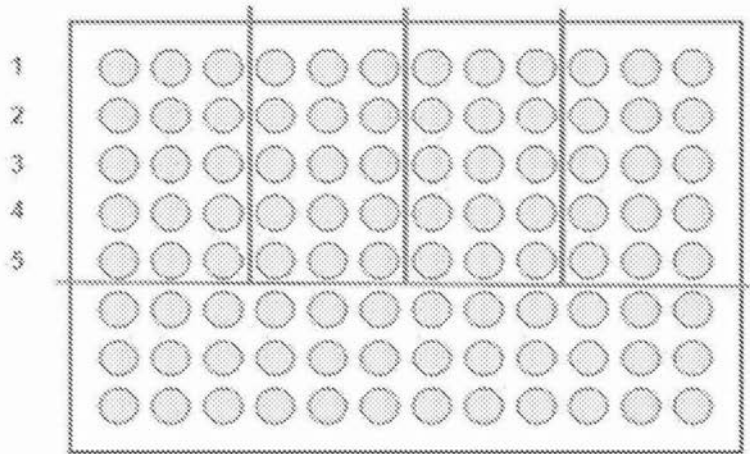


图6

培养基:
 RPMI/Hepes (Cl 100 mM)
 Pen/Strep
 L-谷氨酰胺
 10%人血清

解育: 6天
 开始 02/21/13 星期四
 脉冲 02/26/13 星期二 (18天)
 收集 02/27/13 星期三

所需的PBMC

	未照射	照射		未照射	照射
A	0.3 Mio	0.3 Mio	B	0.3 Mio	0.3 Mio
A	1.2 Mio		B		1.2 Mio
A	1.2 Mio		B		1.2 Mio
A		1.2 Mio	B	1.2 Mio	
A		1.2 Mio	B	1.2 Mio	
PBMC (Mio)	2.7	2.7		2.7	2.7

在100 μL培养基 (总共) 中将细胞涂板=每个A或B; 50 μL [4 x 10⁶/mL]

添加100 μL培养基±药物 (2×)

预混 (2×)

药物	2× 浓度	2 mL 预混物
CSP (50 ug/ml. -> 50 ng/μL)	400 ng/mL	800 ng = 16 μL
碘化物1	40 μg/mL	
碘化物2	4 μg/mL	连续稀释 1:10
碘化物3	0.4 μg/mL	连续稀释 1:10
硒化物1	8 μg/mL	
硒化物2	0.8 μg/mL	连续稀释 1:10
硒化物3	0.08 μg/mL	连续稀释 1:10

图6续

板1	PBMC	刺激物	药物	平均cpm (一式三份)	
	A	0 (培养基)	0	670	阴性对照
	A	Ax	0	437	阴性对照
	A	Bx	0	13495	阳性对照
	A	Bx	CSA	962	
	A	Bx	碘化物(20 ug/ml)	6344	
	A	Bx	碘化物(2 ug/ml)	64012	
	A	Bx	碘化物(0.2 ug/ml)	52145	
	A	Bx	硒化物(4 ug/ml)	234	
	A	Bx	硒化物(0.4 ug/ml)	248	
	A	Bx	硒化物(0.04 ug/ml)	182	
	B	培养基	0	645	阴性对照
	B	Bx	0	1246	阴性对照
	B	Ax	0	35718	阳性对照
	B	Ax	CSA	625	
	B	Ax	碘化物(20 ug/ml)	12431	
	B	Ax	碘化物(2 ug/ml)	101335	
	B	Ax	碘化物(0.2 ug/ml)	93274	
	B	Ax	硒化物(4 ug/ml)	208	
	B	Ax	硒化物(0.4 ug/ml)	581	
	B	Ax	硒化物(0.04 ug/ml)	183	

图7

板2	PBMC	刺激物	药物	平均cpm (一式三份)	
	A	0 (培养基)	0	467	阴性对照
	A	Ax	0	540	阴性对照
	A	Bx	0	16976	阳性对照
	A	Bx	CSA	574	
	A	Bx	碘化物 (20 ug/mL)	7820	
	A	Bx	碘化物 (2 ug/mL)	57632	
	A	Bx	碘化物 (0.2 ug/mL)	32433	
	A	Bx	碘化物 (4 ug/mL)	269	
	A	Bx	碘化物 (0.4 ug/mL)	782	
	A	Bx	碘化物 (0.04 ug/mL)	521	
	B	培养基	0	1196	阴性对照
	B	Bx	0	1246	阴性对照
	B	Ax	0	47188	阳性对照
	B	Ax	CSA	613	
	B	Ax	碘化物 (20 ug/mL)	7084	
	B	Ax	碘化物 (2 ug/mL)	99606	
	B	Ax	碘化物 (0.2 ug/mL)	103191	
	B	Ax	碘化物 (4 ug/mL)	246	
	B	Ax	碘化物 (0.4 ug/mL)	571	
	B	Ax	碘化物 (0.04 ug/mL)	1183	

图7续

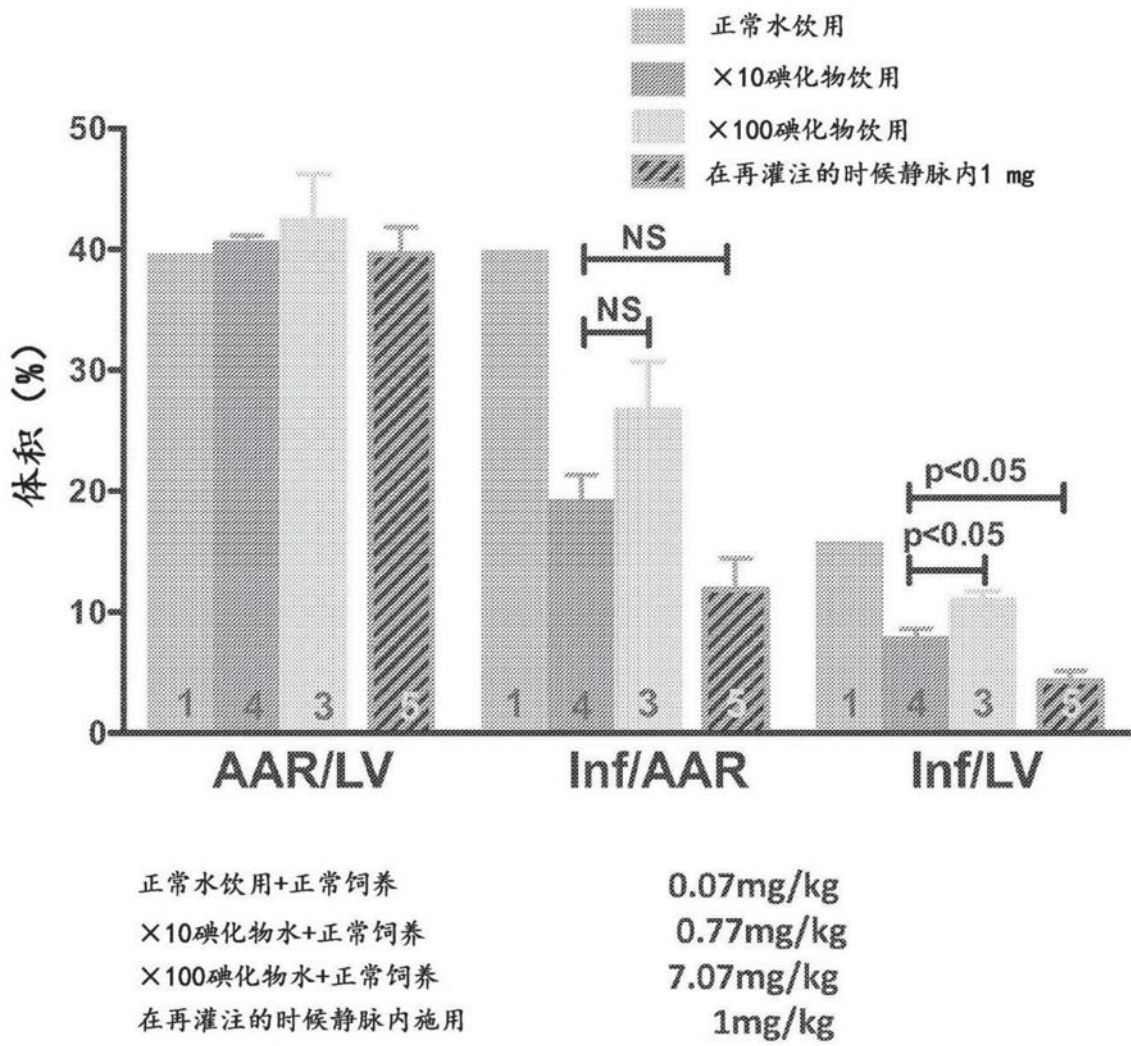


图8

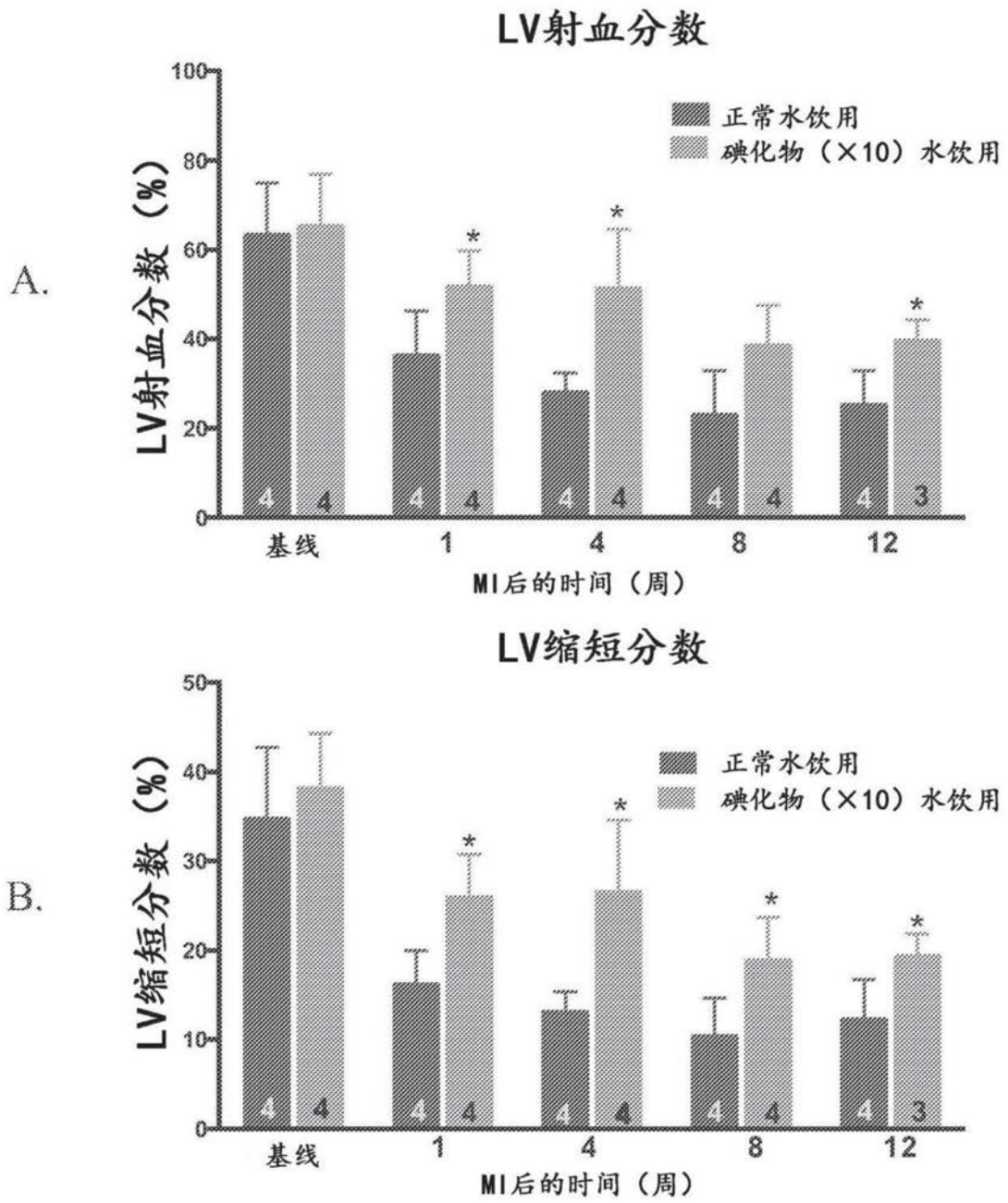


图9

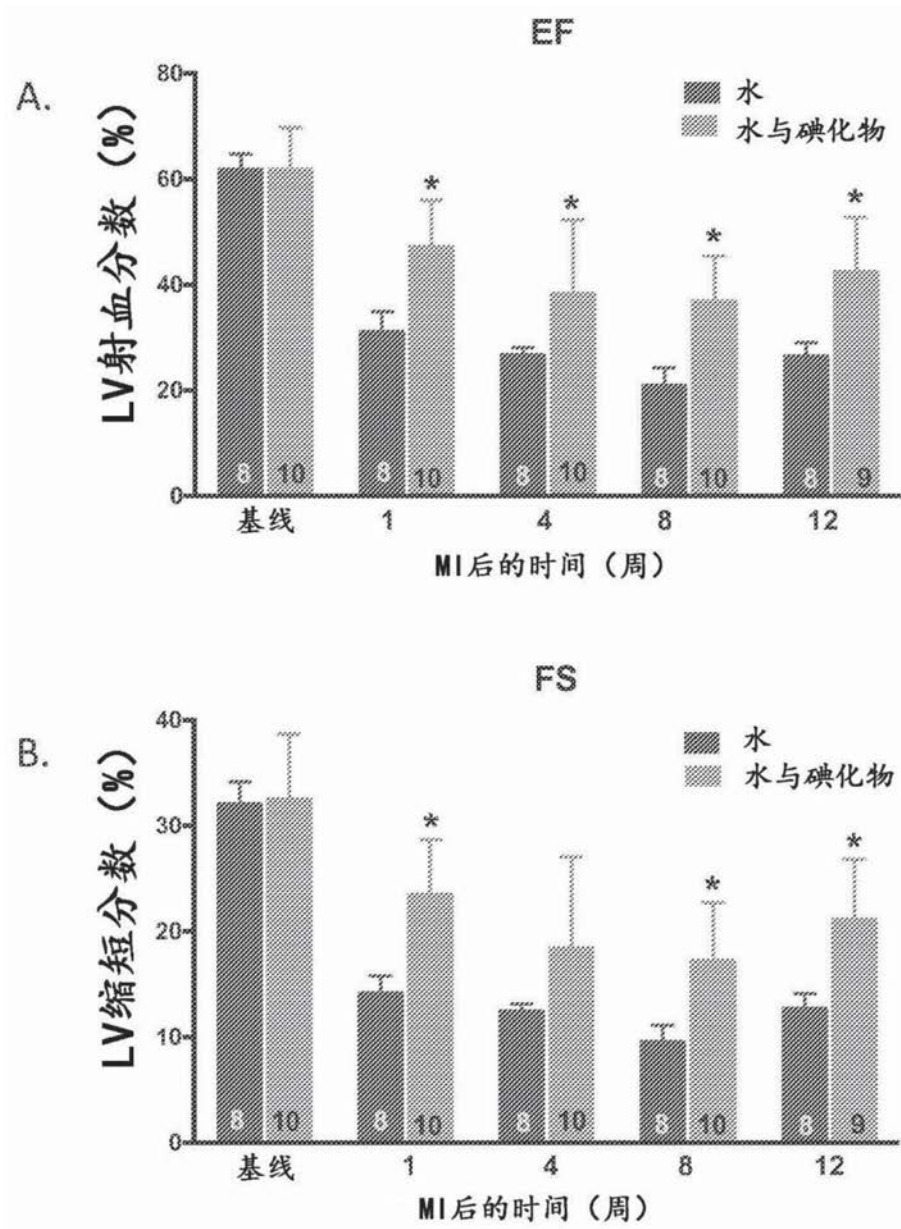


图10

血浆心肌钙蛋白I测量

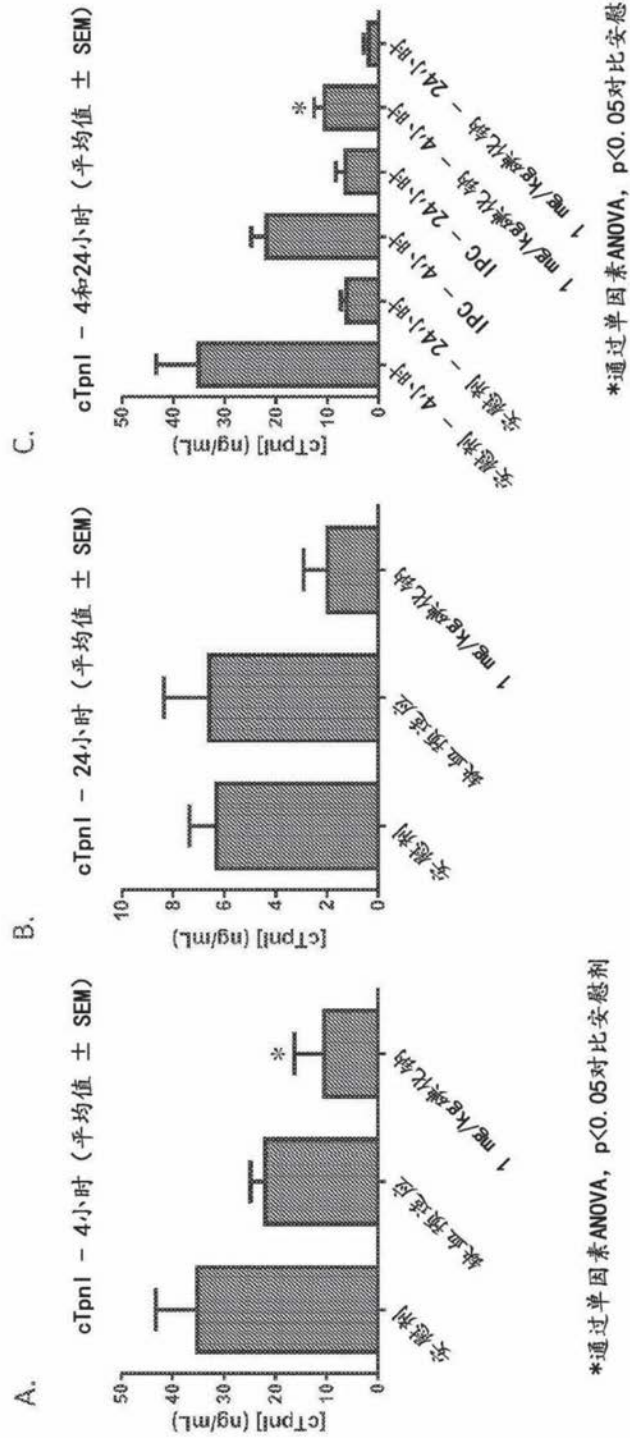
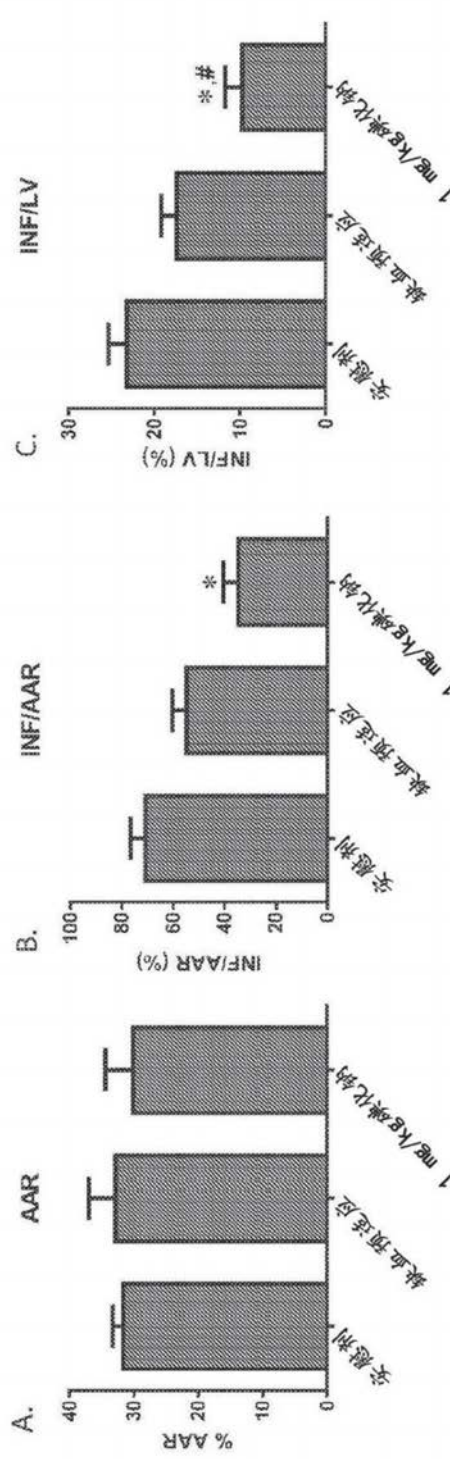


图11

心脏形态测定法



*通过单因素ANOVA, $p < 0.05$ 对比安慰剂
#通过单因素ANOVA, $p < 0.05$ 对比缺血预处理

图12