

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201990684** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2020.12.30**

(51) Int. Cl. *A61K 31/38* (2006.01)  
*A61K 31/575* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2014.12.23**

---

(54) **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИГЕНИРОВАННЫХ ХОЛЕСТЕРОЛСУЛЬФАТОВ  
(OCS)**

---

(31) **61/920,617**

(32) **2013.12.24**

(33) **US**

(62) **201691305; 2014.12.23**

(71) Заявитель:

**ВИРДЖИНИЯ КОММОНВЕЛТ  
ЮНИВЕРСИТИ; ДЬЮРЕКТ  
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

**Жэнь Шуньлинь, Тиувес Феликс,  
Браун Джеймс Е., Линь Вэйци (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к способу предотвращения или лечения почечной дисфункции. Кроме того, представлен способ предотвращения или лечения почечной недостаточности. Способы основаны на введении больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) или его фармацевтически приемлемой соли.

**A1**

**201990684**

**201990684**

**A1**

**СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОКСИГЕНИРОВАННЫХ  
ХОЛЕСТЕРОЛСУЛЬФАТОВ (OCS)**

ОПИСАНИЕ

**ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 61/920617, поданной 24 декабря 2013 года, причем данная заявка включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Представленное раскрытие в общем относится к предотвращению и/или лечению ишемии, органной дисфункции и/или органной недостаточности, и некроза и/или апоптоза, связанного с органной дисфункцией/недостаточностью. Например, представленное раскрытие предоставляет композиции и способы предотвращения/лечения дисфункции и/или недостаточности органа посредством введения органа контакт с одним или более оксигенированными холестеролсульфатами (OCS). Орган может быть *in vivo* или *ex vivo*.

**ВВЕДЕНИЕ**

Некроз представляет собой форму клеточного повреждения, которое приводит к преждевременной смерти клеток в живых тканях посредством аутолиза. Некроз вызывается факторами, внешними по отношению к клетке или ткани, такими как инфекция, токсины или травма, которые приводят к нерегулируемому разрушению клеточных компонентов. В противоположность этому, апоптоз представляет собой естественно возникающую запрограммированную и целевую причину клеточной смерти. Тогда как апоптоз зачастую предоставляет благотворные действия организму, некроз почти всегда является пагубным и может оказаться фатальным. В некоторых случаях они оба связаны в том аспекте, что некротические клетки высвобождают факторы, которые вызывают апоптоз в окружающих клетках и тканях.

Клетки, которые умирают вследствие некроза, не следуют пути передачи апоптозного сигнала, но активируются довольно разнообразные рецепторы, что приводит к потере целостности

клеточной мембраны и неконтролируемому высвобождению продуктов смерти клеток во внутриклеточное пространство. Это инициирует в окружающей ткани воспалительный ответ, который препятствует локализации находящихся поблизости фагоцитов и элиминированию мертвых клеток посредством фагоцитоза. По этой причине часто необходимо хирургически удалять некротическую ткань, процедура, известная как некрэктомия. Необработанный некроз приводит к скоплению распадающейся мертвой ткани и клеточного детрита в участке или вблизи участка смерти клеток. Классическим примером является гангрена.

Органная дисфункция представляет собой патологическое состояние, при котором орган не выполняет свою предполагаемую, ожидаемую или обычную функцию. Органная недостаточность представляет собой органную дисфункцию такой степени, что нормальный гомеостаз не может поддерживаться без внешнего клинического вмешательства. Данные два патологических состояния возникают при непрерывно нарастающих степенях физиологического нарушения и широко варьируют от легкой степени органной дисфункции до полностью необратимой органной недостаточности. Органная дисфункция и недостаточность могут быть острыми, быстро развивающимися (например, как результат острого поражения, такого как бактериальная инфекция, тяжелые ожоги, и т.д.), или могут быть хроническими, развивающимися в течение длительного периода или времени (например, как результат длительного воздействия органотоксического лекарства). Синдром полиорганной недостаточности (MODS, ранее известный как полиорганная недостаточность (MOF) или полисистемная органная недостаточность (MSOF)), относится к недостаточности двух или более органов или систем органов одновременно, например, сердечно-сосудистой и почечной систем. В некоторых случаях, единственный этиологический агент или событие может быть идентифицировано как инициирование процесса заболевания, но это не всегда так; дисфункция и недостаточность могут быть обусловлены множественными факторами, и/или этиологический фактор (факторы) могут быть не идентифицированы вообще. Частой ближайшей причиной является ишемия с последующим воспалением и

некрозом.

Органная дисфункция и недостаточность имеют значительные клинические и экономические последствия. Цена клинического вмешательства является чрезвычайно высокой и обычно привлекает интенсивные меры поддержания жизнеобеспечения как для острого, так и хронического заболевания. В целом, летальность варьирует от приблизительно 30% до приблизительно 100% и существенно не менялась с 1980-х гг. Шанс выжить уменьшается с увеличением числа вовлеченных органов, особенно если вовлечена сердечно-сосудистая дисфункция. Для пациентов, которые выжили, полное восстановление нормальной функции может не наступать в течение многих лет или не наступить вообще.

В настоящее время не существует доступного агента, который может подвергнуть обратному развитию устойчивую органную недостаточность, и терапия ограничивается лечением первопричины, если известна, и поддерживающей терапией, такой как сохранение гемодинамики, уровней текучих сред, рН-равновесия и дыхания.

Одним возможным способом лечения тяжелой органной недостаточности является трансплантация органа от донора. Однако органы, которые забирают для трансплантации, также могут страдать от дисфункции вследствие ишемической потери текучей среды, измерений рН, кетоацидоза и других проблем, связанных с извлечением из донора и воздействия окружающей среды *ex vivo* во время транспортировки и хранения. Например, до трансплантации в органах могут присутствовать высокие уровни воспалительных цитокинов, которые могут вызывать повреждение во время транспортировки и хранения. Даже если можно предпринять меры предосторожности для сохранения функции органа, например, посредством погружения органа в специальную текучую среду во время транспортировки, сохранение жизнеспособности все еще является основной проблемой, и требуются альтернативные и/или улучшенные агенты, которые могут поддерживать жизнеспособность взятых органов. Было бы особенно предпочтительно иметь доступный агент, который является полностью биологически совместимым с донорскими органами и организмами реципиентов.

Имеется острая необходимость в агентах и способах предотвращения и лечения дисфункции и/или недостаточности органов и систем органов, включающих предотвращение и лечение основных причин и/или симптомов органной дисфункции и недостаточности, таких как сепсис, ишемия, нежелательное воспаление и смерть клеток.

#### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Представленное раскрытие предоставляет ряд применений оксигенированных холестеролсульфатов (OCS), включая способы предотвращения и/или лечения ишемии (например, в результате хирургической операции), некроза, апоптоза, органной дисфункции, и/или органной недостаточности для органов *in vivo* и *ex vivo*. Способы включают введение интересующего органа в контакт по меньшей мере с одним оксигенированным холестеролсульфатом (OCS). Если интересующий орган находится внутри пациента (*in vivo*), тогда контакт в целом включает введение получающему орган пациенту количества по меньшей мере одного OCS, которое является эффективным или достаточным для предотвращения и/или лечения дисфункции и/или недостаточности органа. Было обнаружено, что преимущественно по меньшей мере один OCS является высоко биодоступным, даже при пероральном введении. Если орган уже был взят у субъекта (т.е. у донора) и/или был приготовлен для взятия у донора, тогда контакт в целом включает введение по меньшей мере одного OCS в орган.

В дополнение, представленное раскрытие предоставляет способы предотвращения и/или лечения заболеваний и патологических состояний, которые приводят и/или вызывают или иным способом связаны с органной дисфункцией/недостаточностью у нуждающегося в этом пациента, посредством введения пациенту количества по меньшей мере одного OCS, которое является эффективным или достаточным для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния.

Аспекты раскрытия предоставляют способы профилактического лечения или лечения ишемии, вызванной хирургическим вмешательством, у нуждающегося в этом больного, включающие введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола,

(25HC3S), которое является достаточным для профилактического лечения или лечения ишемии. В некоторых аспектах ишемия включает по меньшей мере один элемент, выбранный из ишемии сердца, ишемии головного мозга, ишемии кишечника, ишемии конечностей и ишемии кожи. В других аспектах профилактическое лечение или лечение ишемии включает уменьшение одного или более из воспаления, некроза тканей, некроза органов, риска инсульта и реперфузионного повреждения у больного. В дополнительных аспектах хирургическое вмешательство включает по меньшей мере одно из хирургического вмешательства в сердечно-сосудистую систему, хирургического вмешательства на сердце и хирургического вмешательства на аневризме. В добавочных аспектах 25HC3S вводят не более чем за семь дней до хирургического вмешательства, например, по меньшей мере на ежедневной основе, начиная не более чем за семь дней до хирургического вмешательства. В других аспектах 25HC3S вводят во время хирургического вмешательства. В других аспектах 25HC3S вводят в течение не более семи дней после хирургического вмешательства, например, по меньшей мере на ежедневной основе в течение не более семи дней после хирургического вмешательства. В некоторых аспектах хирургическое вмешательство не является хирургическим вмешательством на печени. В других аспектах хирургическое вмешательство не является операцией трансплантации.

Аспекты раскрытия также предоставляют способы предотвращения или лечения дисфункции или недостаточности одного или более органов или систем органов у нуждающегося в этом больного, включающие введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для предотвращения или лечения дисфункции или недостаточности органа или системы органов, при этом если один или более органов включает печень, введение происходит в течение не более чем 14 дней (2 недель). В некоторых аспектах один или более органов включает по меньшей мере один элемент, выбранный из печени, почки, сердца, головного мозга и поджелудочной железы. В дополнительных аспектах дисфункция или

недостаточность вызваны ацетаминофеном (АТМР). В добавочных аспектах 25НС3S вводят в пределах одной недели введения АТМР. В других аспектах дисфункция или недостаточность представляет собой синдром полиорганной недостаточности (MODS).

Дополнительные аспекты раскрытия предоставляют способы трансплантации одной или более клеток, органов или тканей, включающие i) извлечение у донора одной или более клеток, органов или тканей, ii) введение одной или более клеток, органов или тканей в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25НС3S), которое является достаточным для сохранения одной или более клеток, органов или тканей; и iii) трансплантацию одной или более клеток, органов или тканей реципиенту. В добавочных аспектах одна или более клеток, органов или тканей не являются печеночными клетками, органом печени или тканью печени.

Добавочные аспекты раскрытия предоставляют способы сохранения клетки, органа или ткани *ex vivo*, включающие введение клетки, органа или ткани *ex vivo* в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25НС3S), которое является достаточным для сохранения клетки, органа или ткани.

Дополнительные аспекты раскрытия предоставляют способы предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или почечной недостаточности у нуждающегося в этом больного, включающие введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25НС3S), которое является эффективным для предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или почечной недостаточности; при этом острая печеночная недостаточность и/или почечная недостаточность вызваны ацетаминофеном (АТМР).

Дополнительные аспекты раскрытия:

1. Способ предотвращения смерти клетки *ex vivo*, включающий введение клетки *ex vivo* в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25НС3S), которое является достаточным для предотвращения смерти клетки.

2. Способ по п. 1, в котором клетка подвергается апоптозу или некрозу.

3. Способ предотвращения смерти клетки у пациента, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для предотвращения смерти клетки.

4. Способ по п. 3, в котором клетка подвергается апоптозу или некрозу.

5. Способ профилактического лечения или лечения ишемии у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для профилактического лечения или лечения ишемии.

6. Способ по п. 5, в котором ишемия включает по меньшей мере один элемент, выбранный из ишемии сердца, ишемии головного мозга, ишемии кишечника, ишемии конечностей и ишемии кожи.

7. Способ по п. 5 или 6, в котором профилактическое лечение или лечение включает уменьшение по меньшей мере одного из воспаления, некроза тканей, некроза органов, инсульта и реперфузионного повреждения у больного.

8. Способ по любому одному из пп. 5-7, в котором ишемия вызвана хирургическим вмешательством.

9. Способ по п. 8, в котором хирургическое вмешательство включает по меньшей мере одно из хирургического вмешательства в сердечно-сосудистую систему, хирургического вмешательства на сердце и хирургического вмешательства на аневризме.

10. Способ по п. 8 или 9, в котором 25HC3S вводят в течение не более семи дней до хирургического вмешательства.

11. Способ по любому одному из пп. 8-10, в котором 25HC3S вводят во время хирургического вмешательства.

12. Способ по любому одному из пп. 8-11, в котором 25HC3S вводят в течение не более семи дней после хирургического вмешательства.

13. Способ по любому одному из пп. 8-12, в котором хирургическое вмешательство не является хирургическим вмешательством на печени.

14. Способ по любому одному из пп. 8-13, в котором

хирургическое вмешательство не является операцией трансплантации.

15. Способ по любому одному из пп. 5-14, в котором 25HC3S вводят больному в дозе, варьирующей от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день.

16. Способ профилактического лечения или лечения ишемии, вызванной хирургическим вмешательством у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для профилактического лечения или лечения ишемии.

17. Способ по п. 16, в котором ишемия включает по меньшей мере один элемент, выбранный из ишемии сердца, ишемии головного мозга, ишемии кишечника, ишемии конечностей и ишемии кожи.

18. Способ по п. 16 или 17, в котором профилактическое лечение или лечение включает уменьшение по меньшей мере одного из воспаления, некроза тканей, некроза органов, риска инсульта и реперфузионного повреждения у больного.

19. Способ по любому одному из пп. 16-18, в котором хирургическое вмешательство включает по меньшей мере одно из хирургического вмешательства на сердечно-сосудистой системе, хирургического вмешательства на сердце и хирургического вмешательства на аневризме.

20. Способ по любому одному из пп. 16-19, в котором 25HC3S вводят в течение не более семи дней до хирургического вмешательства.

21. Способ по любому одному из пп. 16-20, в котором 25HC3S вводят во время хирургического вмешательства.

22. Способ по любому одному из пп. 16-21, в котором 25HC3S вводят в течение не более семи дней после хирургического вмешательства.

23. Способ по любому одному из пп. 16-22, в котором хирургическое вмешательство не является хирургическим вмешательством на печени.

24. Способ по любому одному из пп. 16-23, в котором хирургическое вмешательство не является операцией

трансплантации.

25. Способ по любому одному из пп. 16-24, в котором 25HC3S вводят больному в дозе, варьирующей от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день.

26. Способ предотвращения или лечения некроза клеток, тканей и/или органов у нуждающегося в этом больного, включающий введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для предотвращения или лечения некроза клеток, тканей и/или органов.

27. Способ по п. 26, в котором клетки, ткани и/или органы включают по меньшей мере один элемент, выбранный из печени, почки, сердца, головного мозга и поджелудочной железы.

28. Способ предотвращения распространения некроза в пределах ткани или органа, включающий некротические клетки, включающий

введение в ткань или орган количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для предотвращения распространения некроза в пределах ткани или органа.

29. Способ предотвращения апоптоза клетки, включающий введение клетки в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является эффективным в предотвращении апоптоза клетки.

30. Способ минимизации апоптоза клеток в ткани или органе, включающий

введение клеток в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для минимизации апоптоза клеток в ткани или органе.

31. Способ предотвращения или лечения дисфункции или недостаточности одного или более органов или систем органов у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для предотвращения или лечения дисфункции или недостаточности органа или системы органов,

при этом если один или более органов включает печень,

введение происходит в течение не более чем 14 дней.

32. Способ по п. 31, в котором один или более органов включает по меньшей мере один элемент, выбранный из печени, почки, сердца, головного мозга и поджелудочной железы.

33. Способ по п. 31 или 32, в котором дисфункция или недостаточность вызваны ацетаминофеном (ATMP).

34. Способ по п. 33, в котором 25HC3S вводят в пределах одной недели введения ATMP.

35. Способ по любому одному из пп. 31-34, в котором дисфункция или недостаточность представляют собой синдром полиорганной недостаточности (MODS).

36. Способ по любому одному из пп. 31-35, в котором 25HC3S вводят в дозе, варьирующей от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день.

37. Способ предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или острой почечной недостаточности у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является эффективным для предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или почечной недостаточности.

38. Способ по п. 37, в котором острая печеночная недостаточность и/или острая почечная недостаточность вызваны ацетаминофеном (ATMP).

39. Способ по п. 37 или 38, в котором 25HC3S вводят не позже чем через один день после начала острой печеночной недостаточности и/или острой почечной недостаточности.

40. Способ по любому одному из пп. 37-39, в котором 25HC3S вводят в течение периода до 2 недель после установления диагноза острой печеночной недостаточности и/или острой почечной недостаточности.

41. Способ по любому одному из пп. 37-40, в котором 25HC3S вводят больному в дозе, варьирующей от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день.

42. Способ уменьшения риска смерти у больного, испытывающего или имеющего риск развития дисфункции или

недостаточности органа или системы органов, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для уменьшения риска смерти.

43. Способ консервирования клетки, органа или ткани *ex vivo*, включающий

введение клетки, органа или ткани *ex vivo* в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для сохранения клетки, органа или ткани.

44. Способ трансплантации одной или более клеток, органов или тканей, включающий

извлечение у донора одной или более клеток, органов или тканей,

введение одной или более клеток, органов или тканей в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для сохранения одной или более клеток, органов или тканей; и

трансплантацию одной или более клеток, органов или тканей реципиенту.

45. Способ по п. 44, в котором одно или более из клеток, органов или тканей не являются печеночными клетками, органом печени или тканью печени.

46. Композиция, включающая

клетку, орган или ткань *ex vivo* и

3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S).

47. Композиция по п. 46, дополнительно включающая насыщенную кислородом физиологически совместимую несущую среду.

48. Композиция, включающая:

активный агент, включающий по меньшей мере один элемент, выбранный из ибупрофена, аспирина и ацетаминофена; и

5-холестен-3,25-диола, 3-сульфат (25HC3S).

49. Способ профилактического лечения или лечения сепсиса у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для профилактического лечения или лечения сепсиса.

50. Способ по п. 49, в котором профилактическое лечение или лечение сепсиса включает профилактическое лечение или лечение повреждения, связанного с сепсисом, при этом повреждение необязательно является дисфункцией или недостаточностью одного или более органов.

51. Способ по п. 50, в котором один или более органов включают по меньшей мере один элемент, выбранный из печени, почки, сердца, головного мозга и поджелудочной железы.

52. Способ предотвращения или лечения некроза и/или апоптоза, связанного с некрозом клеток или ткани у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества одного или обоих 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) и дисульфат 5-холестен-3,25-диола (25HCDS), которое является эффективным для предотвращения или лечения некроза и/или апоптоза.

53. Способ по п. 52, в котором ткань представляет собой ткань печени и/или ткань почки.

54. Способ по п. 53, в котором некроз вызван ацетаминофеном (ATMP).

55. Способ предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или почечной недостаточности у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества одного или обоих 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) и дисульфата 5-холестен-3,25-диола (25HCDS), которое является эффективным для предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или почечной недостаточности.

56. Способ по п. 55, в котором острая печеночная недостаточность и/или почечная недостаточность вызваны ацетаминофеном (ATMP).

57. Способ по любому из пп. 3, 4, 26-28, 42 и 49-56, в котором 25HC3S вводят в дозе, варьирующей от приблизительно 0,001 мг/кг/день до приблизительно 100 мг/кг/день.

58. Способ по любому из пп. 3-28, 31-42 и 49-57, в котором введение выполняют перорально или посредством инъекции.

59. Способ по любому из пп. 3-28, 31-42 и 49-57, в котором

введение выполняют от одного до 3 раз в день.

60. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе терапевтического лечения, который включает предотвращение смерти клетки.

61. Способ предотвращения смерти клетки *ex vivo*, включающий

введение в контакт клетки с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для предотвращения смерти клетки.

62. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе профилактического лечения или лечения ишемии.

63. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе профилактического лечения или лечения ишемии, вызванной хирургическим вмешательством.

64. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе предотвращения или лечения некроза клеток, тканей и/или органов у нуждающегося в этом больного.

65. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе терапевтического лечения, который включает предотвращение распространения некроза в пределах ткани или органа, включающий некротические клетки.

66. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе терапевтического лечения, который включает предотвращение апоптоза клетки.

67. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе терапевтического лечения, который включает минимизацию апоптоза клеток в ткани или органе.

68. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе предотвращения или лечения дисфункции или недостаточности одного или более органов или систем органов у нуждающегося в этом больного, при этом если один или более органов включает печень, способ включает введение 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) в течение не более чем 14 дней.

69. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе предотвращения или лечения острой

печеночной недостаточности и/или острой почечной недостаточности у нуждающегося в этом больного.

70. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения по п. 67, при этом острая печеночная недостаточность и/или острая почечная недостаточность вызваны ацетаминофеном (ATMP).

71. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе уменьшения риска смерти у больного, испытывающего или имеющего риск развития дисфункции или недостаточности органа или системы органов.

72. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе лечения, включающем: извлечение, необязательно посредством хирургического вмешательства, одной или более клеток, органов или тканей у донора; и введение одной или более клеток, органов или тканей *ex vivo* в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для сохранения одной или более клеток, органов или тканей.

73. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе лечения, включающем: введение одной или более клеток, органов или тканей *ex vivo* в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для сохранения одной или более клеток, органов или тканей; и трансплантации, необязательно посредством хирургического вмешательства, одной или более клеток, органов или тканей реципиенту.

74. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе лечения, включающем: извлечение, необязательно посредством хирургического вмешательства, одной или более клеток, органов или тканей у донора; введение одной или более клеток, органов или тканей *ex vivo* в контакт с количеством 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S), которое является достаточным для сохранения одной или более клеток, органов или тканей; и трансплантации, необязательно посредством хирургического вмешательства, одной или более клеток, органов или тканей реципиенту.

75. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) для применения в способе профилактического лечения или лечения сепсиса.

76. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) и/или дисульфат 5-холестен-3,25-диола (25HCDS) для применения в способе предотвращения или лечения некроза и/или апоптоза, связанного с некрозом клеток или ткани у нуждающегося в этом больного.

77. 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) и/или дисульфат 5-холестен-3,25-диола (25HCDS) для применения в способе предотвращения или лечения острой печеночной недостаточности и/или почечной недостаточности у нуждающегося в этом больного.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

**Фигура 1A-D.** Действие 25HC3S на выздоровление после острой печеночной недостаточности, индуцированной ацетаминофеном. «Нормальные» представляет сыворотки от здоровых контрольных мышей; АТМР, от мышей, обработанных ацетаминофеном и инъекцией несущей среды; АТМР+25HC3S, от мышей с ацетаминофеном и инъекцией 25HC3S. А, ALT представляет аланин-аминотрансферазу; В, AST аспартат-аминотрансфераза; С, ALK, щелочную фосфатазу; D, LDH, лактатдегидрогеназа. Каждое значение представляет среднее значение двух животных.

**Фигура 2A и B.** Действие 25HC3S на выздоровление после введения ацетаминофена (АТМР). «Нормальные» представляет сыворотки от здоровых контрольных мышей; АТМР, мыши, обработанные АТМР и несущей средой; АТМР+25HC3S, мыши, обработанные АТМР и 25HC3S. А, ферментативная активность: ALT, аланин-аминотрансфераза; AST, аспартат-аминотрансфераза; ALK, щелочная фосфатаза; LDH, лактатдегидрогеназа; В, сывороточные концентрации BUN (азота мочевины крови) и глюкозы. Каждое значение представляет среднее значение двух животных.

**Фигура 3A и B.** Концентрация 25HC3S в А, крови и В, указанные ткани крыс подвергались высоким уровням АТМР.

**Фигура 4.** Данные летальности контрольных и обработанных 25HC3S крыс в дни 1, 2, 3, 4 и 10 дней после ишемии печени.

**Фигура 5A-D.** относительная ферментативная активность (единицы на децилитры крови) контрольных vs обработанных крыс для А, аланин-аминотрансферазы (ALT), В, аспартат-аминотрансферазы (AST), С, щелочной фосфатазы (АКР) и D, антидиуретического гормона (ADH). Контрольные крысы получали несущую среду; обработанные крысы получали 25HC3S.

**Фигура 6A и B.** Значение креатина и BUN в сыворотке для эксперимента с ишемией/реперфузией почек. А, уровни креатина в сыворотке в виде процентного содержания несущей среды; В, уровни BUN в сыворотке в виде процентного содержания несущей среды.

**Фигура 7.** показатели 24-часовой выживаемости для эксперимента с ишемией/реперфузией сердца.

**Фигура 8A-L.** Результаты после ишемического повреждения головного мозга. А, 7-балльная нейрошкала; В, 20-балльная нейрошкала; С, положение конечностей; D, объем поражения ( $\text{мм}^3$ ) через 24 часа; Е, объем поражения ( $\text{мм}^3$ ) через 7 дней; F, объем отека ( $\text{мм}^3$ ) через 24 часа; G, объем отека ( $\text{мм}^3$ ) через 7 дней; H, объем поражения (%) через 24 часа; I, объем отека (%) через 7 дней; J, T2 поражение (мс) через 24 часа; K, T2 поражение (мс) через 7 дней; L, масса тела (несущая среда/имитация, несущая среда/инсульт и несущая среда/25HC3S).

**Фигура 9A-C.** Исследования сепсиса. Мышам внутривенно инъецировали две различные концентрации липополисахарида и затем несущую среду или 25HC3S. А, 40 мг/кг LPS; В, 30 мг/кг LPS; С, 4 мг/мл LPS.

**Фигура 10.** Уровень 25HC3S в образцах плазмы из когорт 1-4 Фазы I.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Способы предотвращения и/или лечения дисфункции и/или недостаточности органа или системы органов описаны в данном документе, поскольку представляют собой способы лечения нежелательного некроза и/или апоптоза, связанного с органной недостаточностью. Способы включают введение интересующего органа в контакт по меньшей мере с одним оксигенированным холестеролсульфатом (OCS). Если интересующий орган находится

внутри пациента (*in vivo*), тогда контакт в целом включает введение пациенту количества по меньшей мере одного OCS, которое является эффективным или достаточным для предотвращения и/или лечения дисфункции и/или недостаточности одного или более органов или систем органов у пациента, например, является достаточным для предотвращения или лечения по меньшей мере одного симптома органной дисфункции или недостаточности, демонстрируемого пациентом. Если орган уже был взят у человека (т.е. у донора), и находится таким образом *ex vivo*, тогда контакт в целом включает введение органа в контакт по меньшей мере с одним OCS, т.е. введение по меньшей мере одного OCS в орган, для консервирования органа, т.е. поддержания жизнеспособности органа, и/или улучшения сохранения органа, пока он не трансплантирован.

Также описаны способы предотвращения и/или лечения патологических состояний, которые приводят, вызывают или вызваны, или которые связаны с органной дисфункцией и недостаточностью, например, предотвращение и/или лечение воспаления, смерти клеток (например, некроза), последствий ишемии, сепсиса и других. Способы включают введение нуждающемуся в этом больному количества по меньшей мере одного OCS, которое является эффективным или достаточным для предотвращения и/или лечения патологического состояния.

В некоторых аспектах группы больных, пролеченных способами, описанными в данном документе, могут иметь или могут не иметь симптомов и/или у них могут быть обнаружены высокие уровни холестерина (гиперхолестеринемия, например, уровни холестерина в сыворотке в диапазоне приблизительно 200 мг/дл или более), или патологическое состояние, связанное с высокими уровнями холестерина, например, гиперлипидемия, атеросклероз, заболевание сердца, инсульт, болезнь Альцгеймера, заболевания желчного пузыря, холестатические заболевания печени и т.д. В некоторых аспектах группы больных, пролеченных способами, описанными в данном документе, не имеют симптомов и/или не имеют обнаруженных высоких уровней холестерина (гиперхолестеринемия, например, уровни холестерина в сыворотке

в диапазоне приблизительно 200 мг/дл или более), или патологическое состояние, связанное с высокими уровнями холестерина, например, гиперлипидемию, атеросклероз, заболевание сердца, инсульт, болезнь Альцгеймера, заболеваниями желчного пузыря, холестатическими заболеваниями печени и т.д.

В добавочных аспектах группы больных, пролеченных способами, описанными в данном документе, могут иметь или могут не иметь симптомов и/или у них могут быть диагностированы поражения печени, такие как гепатит, воспаление печени, вызванное главным образом разнообразными вирусами, но также и некоторыми ядами (например, алкоголем); аутоиммунные (аутоиммунный гепатит) или наследственные патологические состояния; неалкогольная жировая болезнь печени, спектр заболеваний, связанных с ожирением и характеризующихся избытком жира в печени, что может привести к гепатиту, т.е. стеатогепатиту и/или циррозу; цирроз, т.е. образование рубцовой фиброзной ткани в печени вследствие замещения мертвых печеночных клеток (смерть печеночных клеток может быть вызвана, например, вирусным гепатитом, алкоголизмом или контактом с другими гепатотоксическими лекарствами); гемахроматоз, наследственное заболевание, обусловленное накоплением железа в организме, в конечном счете приводящее к повреждению печени; рак печени (например, первичный печеночно-клеточный рак или холангиогенный рак и метастатические виды рака, обычно из других отделов желудочно-кишечного тракта); болезнь Вильсона, наследственное заболевание, которое вызывает накопление меди в организме; первичный склерозирующий холангит, воспалительное заболевание желчевыводящих путей, сходное по природе с аутоиммунным; первичный билиарный цирроз, аутоиммунное заболевание мелких желчных протоков; синдром Бадда-Киари (обструкция печеночной вены); синдром Жильбера, генетическое нарушение обмена билирубина, обнаруженное приблизительно у 5% населения; болезнь накопления гликогена II типа; а также различные педиатрические заболевания печени, например, включающие атрезию желчевыводящих путей, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром Алажиля и прогрессирующий семейный

внутрипеченочный холестаза, и т.д. В дополнение, также можно лечить повреждения печени из-за травмы, например, повреждения, обусловленные авариями, огнестрельными ранениями и т.д. Дополнительно, можно предотвращать и лечить повреждения печени, вызванные определенными лекарствами, например, такими лекарственными препаратами, как антиаритмический агент амиодарон, различные противовирусные лекарственные препараты (например, аналоги нуклеозидов), аспирин (изредка как часть синдрома Рейе у детей), кортикостероиды, метотрексат, тамоксифен, тетрациклин и т.д., которые, как известно, вызывают повреждения печени. В добавочных аспектах группы больных, пролеченных способами, описанными в данном документе, не имеют симптомов и/или у них не диагностированы поражения печени, такие как гепатит, воспаление печени, вызванное главным образом разнообразными вирусами, но также и некоторыми ядами (например, алкоголем); аутоиммунные (аутоиммунный гепатит) или наследственные патологические состояния; неалкогольная жировая болезнь печени, спектр заболеваний, связанные с ожирением и характеризующиеся избытком жира в печени, которые могут привести к гепатиту, т.е. стеатогепатиту и/или циррозу; цирроз, т.е. образование рубцовой фиброзной ткани в печени вследствие замещения мертвых печеночных клеток (смерть печеночных клеток может быть вызвана, например, вирусным гепатитом, алкоголизмом или контактом с другими гепатотоксическими лекарствами); гемахроматоз, наследственное заболевание, обусловленное накоплением железа в организме, в конечном счете приводящее к повреждениям печени; рак печени (например, первичный печеночно-клеточный рак или холангиогенный рак и метастатические виды рака, обычно из других отделов желудочно-кишечного тракта); болезнь Вильсона, наследственное заболевание, которое вызывает накопление меди в организме; первичный склерозирующий холангит, воспалительное заболевание желчевыводящих путей, сходный по природе с аутоиммунным; первичный билиарный цирроз, аутоиммунное заболевание мелких желчевыводящих протоков; синдром Бадда-Киари (обструкция печеночной вены); синдром Жильбера, генетическое нарушение обмена билирубина,

обнаруженное у приблизительно 5% населения; болезнь накопления гликогена II типа; а также различные педиатрические заболевания печени, например, включающие атрезию желчевыводящих путей, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром Алажиля и прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, и т.д. В дополнение, также можно лечить повреждения печени из-за травмы, например, повреждения, обусловленные авариями, огнестрельными ранениями и т.д. Дополнительно, можно предотвращать и лечить повреждения печени, вызванные определенными лекарствами, например, такими лекарственными препаратами, как антиаритмический агент амиодарон, различные противовирусные лекарственные препараты (например, аналоги нуклеозидов), аспирин (изредка как часть синдрома Рейе у детей), кортикостероиды, метотрексат, тамоксифен, тетрациклин и т.д., которые, как известно, вызывают повреждения печени.

В добавочных аспектах группы больных, пролеченных способами, описанными в данном документе, могут иметь или могут не иметь симптомов неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и/или неалкогольного стеатогепатита (NASH). В добавочных аспектах группы больных, пролеченных способами, описанными в данном документе, не имеют симптомов неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и/или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

На всем протяжении документа используют следующие определения:

##### *Предотвращать и лечить*

Как используется в данном документе, «профилактически лечить» («профилактическое лечение», «профилактическая обработка» и т.д.) и «предотвращать» («предотвращение», «профилактика» и т.д.) относятся к блокированию или избежанию появления по меньшей мере одного симптома заболевания или нежелательного патологического состояния, такого как органная дисфункция или недостаточность, посредством профилактического введения по меньшей мере одного ОКС нуждающегося в этом больному. В целом, «профилактическое» или «профилактика»

связано с уменьшением вероятности развития расстройства у пациента. Как правило, квалифицированным специалистом в данной области считается, что больной имеет риск или подвержен развитию по меньшей мере одного симптома заболевания или нежелательного патологического состояния, или считается склонным к развитию по меньшей мере одного симптома заболевания/патологического состояния при отсутствии медицинского вмешательства. В целом, однако, для «предотвращения» или «профилактического лечения» введение происходит до того, как у человека имеются, или известно или считается, что имеются, симптомы заболевания (патологического состояния, расстройства, синдрома и т.д.; если не указано иное, данные термины используют взаимозаменяемо в данном документе). Другими словами, симптомы могут быть еще не очевидными или заметными. Человек может считаться имеющим риск вследствие ряда факторов, включая, но без ограничения: генетическую предрасположенность; предстоящую медицинскую или хирургическую процедуру (например, хирургическое вмешательство, применение контрастного вещества при лучевой диагностике, химиотерапию и т.д.); недавнее известное или предполагаемое или неизбежное в будущем воздействие токсического агента (например, токсического химиката или лекарства, излучения и т.д.); или воздействие или испытание другого стрессогенного фактора или комбинации стрессогенных факторов, который/которые связаны или ассоциированы с развитием заболевания/патологического состояния, подлежащего предотвращению. В некоторых аспектах предотвращения органной дисфункции/недостаточности, больной уже может демонстрировать симптомы потенциального предшественника органной дисфункции/недостаточности, например, ишемии, сепсиса, вредного или неадекватного уровня воспаления, разрушительной смерти клеток, некроза и т.д. В данных аспектах лечение больного может предотвращать пагубные или вредные действия или исходы (результаты) предшествующего патологического состояния. «Предотвращение» или «профилактическое лечение» заболевания или патологического состояния может включать полное предотвращение появления выявляемых симптомов, или, в качестве альтернативы,

может включать уменьшение или ослабление степени, тяжести или продолжительности по меньшей мере одного симптома заболевания, который мог бы возникнуть при отсутствии медицинских вмешательств, предоставленных в данном документе, т.е. пока не введут один или более OCS. В качестве альтернативы, больной может испытывать раннюю стадию симптомов, и предотвращают именно прогрессирование до развернутого заболевания.

В некоторых аспектах исходом или результатом заболевания, который предотвращают, является смерть больного.

«Лечить» (лечение, обработка и т.д.), как используется в данном документе, относится к введению по меньшей мере одного OCS больному, который уже демонстрирует по меньшей мере один симптом заболевания. Другими словами, у больного измеряют, выявляют или наблюдают по меньшей мере один параметр, который, как известно, связан с заболеванием. Органная дисфункция/недостаточность и/или ее предшественники, которые лечат, как описано в данном документе, обусловлены какими-то прогнозируемыми факторами (например, смотреть выше описание заболеваний и патологических состояний, которые могут привести к органной дисфункции/недостаточности), или непредвиденными причинами, такими как травма вследствие аварий (уличных и не уличных), войны, недиагностированных аллергий или других факторов риска и т.д. «Лечение» заболевания включает уменьшение или ослабление, или в некоторых случаях полное искоренение, по меньшей мере одного симптома заболевания, который присутствовал до или во время введения одного или более OCS. Таким образом, например, лечение ишемии включает предотвращение или лечение повреждения, связанного с ишемией, и, например, лечение сепсиса включает предотвращение или лечения повреждения, связанного с сепсисом.

Квалифицированные специалисты в данной области должны знать, что одно или более из органной дисфункции, органной недостаточности и/или одно или более из патологических состояний, которые являются предшественниками органной дисфункции или недостаточности, может быть сопутствующим, т.е. может присутствовать у больного или индивида в это же время.

Например, больной может быть активный сепсис, который приводит к органной недостаточности. Таким образом, предотвращение и/или лечение может совпадать в том, что лечение сепсиса может, в то же самое время, предотвращать появление органной недостаточности; или лечение ишемии может предотвращать или лечить воспаление, которое возникает после ишемического события, которое может привести к органной недостаточности, но в течение введения OCS.

Примеры OCS, которые применяют в способах и композициях, описанных в данном документе, включают, но без ограничения, 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S); дисульфат 5-холестен,3b,25-диола (25HCDS); (3-сульфат 5-холестен,3,27-диола); (3,27-дисульфат 5-холестен,3,27-диола); (3-сульфат 5-холестен,3,7-диола); (3,7-дисульфат 5-холестен,3,7-диола); (3-сульфат 5-холестен,3,24-диола); (3,24-дисульфат 5-холестен,3,24-диола) и (5-холестен,3-ол, 24, 25-эпокси 3-сульфат). Раскрытие 25HC3S находится, например, в Патенте США № 8399441, который включен в данный документ посредством ссылки в своей полноте. Раскрытие 25HCDS найдено, например, в WO 2013/154752, который включен посредством ссылки в своей полноте. В определенных аспектах OCS выбраны из 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) и дисульфата 5-холестен,3b,25-диола (25HCDS) (либо одного, либо в комбинации). В добавочных аспектах OCS представляет собой 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола (25HC3S).

Как правило, OCS представляют собой синтетические версии OCS, которые естественным образом существуют в организме. Экзогенным OCS могут являться вводимые формы, не обнаруживаемые естественным образом в организме, и в концентрациях, которые являются значительно более высокими, чем концентрации, которые возникают естественным путем. Для 25HC3S естественные уровни, как правило, варьируют от, например, приблизительно 2 нг/мл или менее вплоть до приблизительно 5 нг/мл. Концентрация OCS (например, 25HC3S) в крови или плазме пациента, которого лечат OCS (например, 25HC3S) является в целом значительно выше, чем приблизительно 5 нг/мл, и в целом

варьирует от приблизительно 50 нг/мл до приблизительно 5000 нг/мл, как, например, от приблизительно 80 нг/мл до приблизительно 3000 нг/мл, например, от приблизительно 100 до приблизительно 2000 нг/мл, или от приблизительно 200 до приблизительно 1000 нг/мл.

Как используется в данном документе, «орган» относится к дифференцируемой и/или относительно независимой структуре организма, включающей клетки и ткани, которые выполняют некоторую специализированную функцию в организме. «Система органов» относится к двум или более органам, которые работают вместе при исполнении функции тела. Полый орган представляет собой внутренний висцеральный орган (внутренний орган), который образует полую трубку или сумку, или который содержит полость. Иллюстративные органы, дисфункцию или недостаточность которых предотвращают и/или лечат посредством введения или контакта с одним или более OCS, включают, но без ограничения: сердце, легкие, (например, легкие, пораженные фиброзом легких, например, связанным с хронической астмой), печень, поджелудочную железу, почки, головной мозг, тонкую кишку, ободочную кишку, щитовидную железу и т.д. В некоторых случаях дисфункция или недостаточность, которую предотвращают и/или лечат посредством введения одного или более OCS, включает орган, не являющийся печенью, например сердце, легкие, поджелудочную железу, почки, головной мозг, тонкую кишку, ободочную кишку и т.д. В целом должно быть понятно, что способы и композиции, описанные в данном документе, которые относятся к «органам», включают «системы органов», если не указано иное.

«Органная дисфункция» обозначает патологическое состояние или состояние здоровья, при котором орган не выполняет свою предполагаемую функцию. Функция органа представляет предполагаемую функцию соответствующего органа в пределах физиологических диапазонов. Квалифицированный специалист в данной области осведомлен о соответствующее функции органа во время медицинского обследования. Органная дисфункция, как правило, включает клинический синдром, при котором происходит развитие прогрессирующей и возможно обратимой физиологической

дисфункции органа, необязательно при отсутствии анатомических повреждений.

«Органная недостаточность» обозначает органную дисфункцию до такой степени, что без внешнего клинического вмешательства нормальный гомеостаз не может поддерживаться.

«Острая органная дисфункция» относится к снижению функции органа, которое возникает стремительно - за дни или недели (например, в пределах 26 недель, в пределах 13 недель, в пределах 10 недель, в пределах 5 недель, в пределах 4 недель, в пределах 3 недель, в пределах 2 недель, в пределах 1 недели, в пределах 5 дней, в пределах 4 дней, в пределах 3 дней или в пределах 2 дней) - обычно у человека, у которого не было предшествующего заболевания.

«Острая органная недостаточность» относится к потере функции органа, которая возникает стремительно - за дни или недели (например, в пределах 26 недель, в пределах 13 недель, в пределах 10 недель, в пределах 5 недель, в пределах 4 недель, в пределах 3 недель, в пределах 2 недель, в пределах 1 недели, в пределах 5 дней, в пределах 4 дней, в пределах 3 дней или в пределах 2 дней) - обычно у человека, у которого не было предшествующего заболевания. Например, термин «острая почечная недостаточность» обозначает быстрое ухудшение почечной функции, достаточное, чтобы привести к накоплению конечных продуктов обмена в организме. Острая печеночная недостаточность более подробно обсуждена ниже.

Как используется в данном документе, «ишемия» относится к снижению притока крови к органу.

Термины «сепсис» и «септицемия» относятся к патологическому состоянию, происходящего в результате инвазии микроорганизмов и ассоциированных с ними эндотоксинов в кровотока.

«Эндотоксин» относится к любым вредным клеточным компонентам микробных клеток, таким как липополисахариды клеточной стенки грамм-отрицательных бактерий, пептидогликаны грамм-положительных бактерий и маннан клеточных стенок грибов.

**ОПИСАНИЕ ВВЕДЕНИЯ ОКСИГЕНИРОВАННЫХ ХОЛЕСТЕРОЛСУЛЬФАТОВ**

**(OCS)**

Внедрение способов в целом включает выявление пациентов, страдающих или имеющих риск развития органной дисфункции или недостаточности или патологического состояния, связанного с органной дисфункцией или недостаточностью, и введение одного или более OCS в приемлемой форме соответствующим путем. Точная дозировка, подлежащая введению, может варьировать в зависимости от возраста, пола, массы тела и общего состояния здоровья конкретного пациента, а также точной этиологии заболевания. Однако, в целом для введения млекопитающим (например, людям), дозировки в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг или более соединения на кг массы тела на 24 ч, и предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг соединения на кг массы тела на 24 ч., и более предпочтительно приблизительно от 0,1 до приблизительно 10 мг соединения на кг массы тела на 24 ч являются эффективными. Суточные дозы в целом варьируют от приблизительно 0,1 миллиграмм до приблизительно 5000 миллиграмм OCS, как, например, 25HC3S (или его фармацевтически приемлемая соль) на человека в день. В некоторых аспектах доза составляет от приблизительно 10 миллиграмм до приблизительно 2000 миллиграмм на человека в день, или приблизительно 100 миллиграмм до приблизительно 1000 миллиграмм на человека в день. Доза будет варьировать с путем введения, биодоступностью и конкретной лекарственной формой, которую вводят, а также в соответствии с природой заболевания, подлежащего предотвращению или лечению. Дополнительно, эффективная доза может варьировать в зависимости от таких факторов как пол, возраст и других патологических состояний пациента, а также степени или прогрессирования болезненного состояния, подлежащего лечению.

Введение может быть пероральным или парентеральным, включая внутривенную, внутримышечную, подкожную, внутрикожную инъекцию, интраперитонеальную инъекцию и т.д., или посредством других путей (например, трансдермальная, подъязычная, ректальная и защечная доставка, ингаляция аэрозоля, интравагинальная, интраназальная, местная, в качестве глазных

капель, посредством спреев и т.д.). Путь введения будет зависеть от природы или патологического состояния, которое лечат, например, типа или степени повреждения органа и/или органной недостаточности и/или связанного с ней некроза и/или апоптоза, и будет ли лечение профилактическим или предназначено для эффективного лечения. Например, для достижения превентивного действия перед тем, как возникла органная дисфункция, пероральное введение дозы может быть достаточным, особенно ввиду отличной биодоступности вводимого перорально OCS. Дополнительно, введение соединения каким бы то ни было способом может выполняться в виде единственного режима терапии, или в сочетании с другими видами терапии и способами лечения, например, диетическим режимом и т.д.

Больной, которому вводят OCS, в целом представляет собой млекопитающее, часто человек, но это не всегда так. Также рассматривается применение данной методики в ветеринарии, например, для домашних животных (кошек, собак и т.д.), или для домашнего скота и сельскохозяйственных животных, для лошадей, и даже для «диких» животных, которые имеют особое значение или за которыми смотрит ветеринар, например, животные в зоопарках или заповедниках, травмированные животные, которые подлежат реабилитации, и т.д.

В некоторых аспектах композиции вводят в сочетании с другими способами лечения, такими как разнообразные лекарства для облегчения боли, противоартритные агенты, разнообразные химиотерапевтические агенты, антибиотики и подобные, в зависимости от заболевания, причиняющего страдание больному. «В сочетании с» относится как к введению отдельного препарата из одного или более дополнительных агентов, так и к включению одного или более дополнительных агентов в композицию представленного раскрытия. В частности, OCS можно вводить в сочетании с агентом, который, как известно, вызывает повреждение органов, с целью предотвращения повреждения органов. Например, аспирин, ибупрофен и ацетаминофен обладают потенциальными серьезными повреждающими органы побочными эффектами при употреблении в течение длительного времени или

при употреблении определенными особыми группами (например, очень юными, пожилыми и т.д.), или при приеме внутрь превышенной дозы и т.д. Соответственно, рассматриваются лекарственные формы, содержащие по меньшей мере один OCS и один или более данных агентов.

Количество OCS, которое является эффективным при защите от аспирин-, ибупрофен- или ацетаминофениндуцированного повреждения органа, могут быть определены посредством стандартных клинических методик. В дополнение, можно необязательно задействовать анализы *in vitro* или *in vivo*, чтобы помочь идентифицировать оптимальные диапазоны доз. Точная доза, которая должна быть использована также будет зависеть от пути введения и может быть определена в соответствии с решением практикующего специалиста и обстоятельств каждого пациента. Однако, подходящие суточные дозы для перорального введения в целом составляют от приблизительно 0,1 миллиграмм до приблизительно 5000 миллиграмм OCS, как, например, 25HC3S (или его фармацевтически приемлемая соль) на человека в день. В некоторых аспектах пероральная доза составляет от приблизительно 10 миллиграмм до приблизительно 2000 миллиграмм на человека в день, или приблизительно 100 миллиграмм до приблизительно 1000 миллиграмм на человека в день. Пероральные композиции в целом рассматриваются для профилактического применения, например, когда потенциально опасный агент принимают в течение длительного периода времени (недель, месяцев или лет) и являются необходимыми для предотвращения повреждения органов или других неблагоприятных эффектов. Однако, когда необходимо лечение повреждения, которое уже возникло, обычно составляют композиции для парентерального или, что более обычно, для внутривенного введения.

Соединения можно вводить в чистом виде или в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, содержащей подходящие эликсиры, связывающие вещества и тому подобное (обычно упоминаемые, как «носители») или в виде фармацевтически приемлемых солей (например, солей щелочных металлов, таких как соли натрия, калия, кальция или лития, аммоний и т.д.) или

других комплексов. Должно быть понятно, что фармацевтически приемлемые готовые формы включают жидкие и твердые материалы, традиционно используемые для приготовления как инъекционных лекарственных форм, так и твердых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы и аэрозольные лекарственные формы. В дополнение, соединения можно составлять с водными или масляными несущими средами. Вода может применяться в качестве носителя для приготовления композиций (например, инъекционных композиций), которые могут также включать традиционные буферы и агенты, чтобы сделать композицию изотонической. Другие возможные добавки и другие материалы, (предпочтительно, материалы, которые обычно считаются безопасными [GRAS]) включают: красящие вещества; ароматизаторы; поверхностно-активные вещества (TWEEN®, олеиновую кислоту и т.д.); растворители, стабилизаторы, эликсиры и связывающие вещества или капсулирующие вещества (лактозу, липосомы и т.д.). Твердые разбавители и эксципиенты включают лактозу, крахмал, традиционные вещества для улучшения распадаемости таблеток, покрытия и тому подобное. Также могут применяться консерванты, такие как метилпарабен или бензалкония хлорид. В зависимости от лекарственной формы, предполагается, что активный компонент (по меньшей мере один OCS) будет присутствовать от приблизительно 1% до приблизительно 99% композиции, и доставляющий «носитель» будет составлять от приблизительно 1% до приблизительно 99% композиции. Фармацевтические композиции представленного раскрытия могут включать любые подходящие фармацевтически приемлемые добавки или вспомогательные вещества в той степени, чтобы они не мешали или не препятствовали терапевтическому действию OCS. Добавочные подходящие агенты, которые могут совместно вводиться или комбинироваться, также включают другие агенты, которые применяют, например, для борьбы с токсичностью ацетаминофена, включая, но без ограничения: метаболиты биосинтетических путей метаболизма метионина и/или глутатиона, такие как S-аненозилгомоцистеин (SAH), S-метилметионин (SMM), цистин, бетаин и т.д. или их разнообразные формы и/или соли, например, ацетилцистеин (например, внутривенный N-

ацетилцистеин), разнообразные нутрицевтики и т.д.

Введение соединения представленного раскрытия может быть периодическим, или постепенным или непрерывным, постоянным или с регулируемой скоростью. В дополнение, время суток и количество раз в день, которое вводят фармацевтическую лекарственную форму, могут варьировать и лучше всего определяются квалифицированным практикующим специалистом, таким как врач. Например, соединение можно вводить в пределах 1 недели, как, например, в пределах 1 дня, в пределах 12 часов, в пределах 1 часа или в пределах 10 минут, после передозировки, например, агента, который вызывает повреждение органов. Соединение можно вводить по меньшей мере один раз в день (например, дважды в день) перед хирургическим вмешательством в течение по меньшей мере 1 месяца или по меньшей мере 1 недели, или по меньшей мере 1 день перед хирургическим вмешательством, или даже во время хирургического вмешательства, например, хирургического вмешательства, связанного или ассоциированного или которое может вызвать органную недостаточность (например, хирургическое вмешательство, которое включает намеренную ишемию/реперфузию). Соединение можно также вводить по меньшей мере на ежедневной основе (например, дважды в день) после хирургического вмешательства в течение по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 1 недели или по меньшей мере 1 месяца. Например, хирургическое вмешательство может представлять собой хирургическое вмешательство на сердце (например, аорто-коронарное шунтирование (CABG)), хирургическое вмешательство на сердечно-сосудистой системе, сердечно-легочная трансплантация, хирургическое вмешательство на легких (например, хирургическое вмешательство по поводу эмболии легочной артерии), хирургическое вмешательство по поводу тромбоза глубоких вен (DVT), хирургическое вмешательство на головном мозге, хирургическое вмешательство на печени, хирургическое вмешательство на желчевыводящих протоках, хирургическое вмешательство на почке (например, хирургическое вмешательство по поводу почечных конкрементов), хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте (например, хирургическое

вмешательство на кишечнике, по поводу кишечной непроходимости, дивертикулита или заворота кишок) или хирургическое вмешательство на аневризме. В некоторых случаях, таких как когда один или более органов, подлежащих лечению, включает печень, введение может происходить в течение не более чем 14 дней, как, например, не более чем 10 дней, не более чем 8 дней, не более чем 5 дней или не более 1 дня.

Как правило, OCS вводят в виде композиций, которые готовят в твердых формах, таких как таблетки, пилюли, порошки, суппозитории, разнообразные готовые формы с медленным или продолжительным высвобождением и подобных, или в виде жидких растворов, суспензий, эмульсий и т.д. или жидкостей, пригодных для инъекций и/или внутривенного введения. Также можно приготовить твердые формы, пригодные для растворения или суспендирования жидкостей до введения. Активные ингредиенты могут быть смешаны с эксципиентами, которые являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активными ингредиентами, например, фармацевтически и физиологически приемлемыми носителями. Подходящие эксципиенты включают, например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин, этанол и тому подобное, или их комбинации. В дополнение, композиция может содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как увлажняющие или эмульгирующие агенты, буферные агенты pH и тому подобное. Пероральные лекарственные формы могут включать разнообразные загустители, ароматизаторы, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие агенты, связывающие вещества, покрытия и тому подобное. Композиция представленного раскрытия может содержать любые данные добавочные ингредиенты, так чтобы предоставить композицию в форме, подходящей для предназначенного пути введения. Итоговое количество OCS в лекарственной форме может также варьировать, но обычно будет составлять от приблизительно 1-99%. Другие подходящие лекарственные формы для применения в настоящем раскрытии также можно найти, например в Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia, Pa., 19th ed. (1995); and Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation,

Packaging, Manufacturing and Quality; publisher Informa Healthcare (2010).

Композиции (препараты) представленного раскрытия можно составлять и вводить посредством любого из многих подходящих средств, которые известны квалифицированным специалистам в данной области, включая, но без ограничения: перорально, посредством инъекции, ректально, посредством ингаляции, интравагинально, интраназально, местно, в качестве глазных капель, посредством спреев и т.д. В некоторых аспектах способ введения является пероральным, посредством инъекции или внутривенным. Как правило, пероральное введение является особенно эффективным при профилактическом применении, например, для предотвращения повреждения органов (например, вызванного или некрозом и/или апоптозом) и которое может, с другой стороны, возникать у пациента, который употреблял повреждающий органы агент в течение продолжительного периода времени, например, недель, месяцев или лет. Когда поражение уже развилось, и особенно когда установлена острая органная недостаточность, путь введения является в целом парентеральным или внутривенным для быстрой доставки OCS.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ И/ИЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ОРГАНА И/ИЛИ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ**

В некоторых аспектах представленное раскрытие предоставляет способы предотвращения и/или лечения дисфункции и/или недостаточности одного или более органов или систем органов у нуждающегося в этом больного. В некоторых аспектах дисфункция и/или недостаточность органа и/или системы органов является острой.

Способы могут включать введение больному а терапевтически эффективного или достаточного количества одного или более OCS. Количество является достаточным для предотвращения и/или лечения дисфункции органа (органов), подлежащего лечению, или для предотвращения и/или лечения недостаточности органа (органов), подлежащего лечению. В некоторых аспектах органная недостаточность, которую лечат, представляет собой синдром полиорганной недостаточности (MODS). Способы в целом включают

идентификацию или выявление больных, у которых существует необходимость в данном лечении, например, больные, которые могли бы получить пользу от данного лечения, например, вследствие того, что они подвержены органной дисфункции или недостаточности, или уже демонстрируют по меньшей мере один признак или симптом органной дисфункции или недостаточности. Например, больной может быть членом конкретной группы пациентов, таких как пациенты с заболеванием, развившимся в результате острого воздействия (острого повреждения органа, происходящего в результате бактериальной инфекции, тяжелых ожогов, травмы и т.д.) или хроническими патологическими состояниями (длительное воздействие повреждающего органа лекарства), и/или вследствие других причин, которые более подробно обсуждены ниже.

Группу (группы) пациентов, рассматриваемых настоящим раскрытием, можно также определить в виде следующего. Система SOFA была создана на согласительном совещании Европейского общества реаниматологов в 1994 году и дополнительно пересмотрена в 1996 году. SOFA представляет собой шкалу дисфункции/недостаточности шести органов, ежедневно оценивающую полиорганную недостаточность. Каждый орган оценивают от 0 (здоровый) до 4 (наиболее пораженный), предоставляя ежедневную оценку от 0 до 24 пунктов. Цель SOFA состоит в создании простой, надежной и продолжительной шкалы для штата врачей. Последовательная оценка органной дисфункции во время первых нескольких дней в блоке интенсивной терапии (ICU) или поступление в лечебное заведение является хорошим показателем прогноза. Как средние, так и высокие оценки SOFA являются особенно пригодными прогностическими параметрами исхода.

В особом аспекте группа пациентов в соответствии с изобретением представляет собой группу, имеющую в качестве нижнего порога по меньшей мере одну оценку SOFA, составляющую 1 для одного из клинических критериев дыхания, или печени, или свертывания, или сердечно-сосудистой системы, или ЦНС, или почек в день поступления в лечебное заведение или блок интенсивной терапии (ICU). Таким образом, указанная группа

пациентов имеет потребность в лечебном вмешательстве в соответствии с настоящим изобретением и, таким образом, имеет потребность в предотвращении или снижении органной дисфункции или органной недостаточности.

В другом особом аспекте группа пациентов в соответствии с настоящим раскрытием представляет собой группу, имеющую в качестве нижнего порога по меньшей мере две оценки SOFA, составляющие 1 для каждого из двух клинических критериев дыхания, и/или печени, или свертывания, или сердечно-сосудистой системы, или ЦНС, или почек в день поступления в лечебное заведение или блок интенсивной терапии (ICU). Таким образом, указанная группа пациентов имеет потребность в лечебном вмешательстве в соответствии с настоящим раскрытием и, таким образом, имеет потребность в предотвращении или снижении органной дисфункции или органной недостаточности.

В другом особом аспекте группа пациентов в соответствии с настоящим раскрытием представляет собой группу, имеющую в качестве нижнего порога по меньшей мере три оценки SOFA, составляющие 1 для каждого из трех клинических критериев дыхания, и/или печени, или свертывания, или сердечно-сосудистой системы, или ЦНС, или почек в день поступления в лечебное заведение или блок интенсивной терапии (ICU). Таким образом, указанная группа пациентов имеет потребность в лечебном вмешательстве в соответствии с настоящим раскрытием и, таким образом, имеет потребность в предотвращении или снижении органной дисфункции или органной недостаточности.

В другом особом аспекте группа пациентов в соответствии с настоящим раскрытием представляет собой группу, имеющую в качестве нижнего порога по меньшей мере четыре оценки SOFA, составляющие 1 для каждого из четырех клинических критериев дыхания, и/или печени, или свертывания, или сердечно-сосудистой системы, или ЦНС, или почек в день поступления в лечебное заведение или блок интенсивной терапии (ICU). Таким образом, указанная группа пациентов имеет потребность в лечебном вмешательстве в соответствии с настоящим раскрытием и, таким образом, имеет потребность в предотвращении или снижении

органной дисфункции или органной недостаточности.

В другом особом варианте осуществления группа пациентов, имеющих потребность в предотвращении или уменьшении почечной органной дисфункции или почечной органной недостаточности, в соответствии с настоящим раскрытием имеет оценку SOFA для почек, составляющую по меньшей мере 1, или 2, или 3 или 4.

В другом особом варианте осуществления группа пациентов, имеющих потребность в предотвращении или уменьшении печеночной органной дисфункции или печеночной органной недостаточности, в соответствии с настоящим раскрытием имеет оценку SOFA для печени, составляющую по меньшей мере 1, или 2, или 3, или 4.

В другом особом варианте осуществления группа пациентов, имеющих потребность в предотвращении или уменьшении сердечной органной дисфункции или сердечной органной недостаточности, в соответствии с настоящим раскрытием имеет оценку SOFA сердечно-сосудистой системы, составляющую по меньшей мере 1, или 2, или 3, или 4.

В другом особом варианте осуществления группа пациентов, имеющих потребность в предотвращении или уменьшении легочной органной дисфункции или легочной органной недостаточности, в соответствии с настоящим раскрытием имеет оценку SOFA для дыхательной системы, составляющую по меньшей мере 1, или 2, или 3, или 4.

Независимо от первоначальной оценки обычно повышение оценки SOFA во время первых 48 часов в ICU или в больнице прогнозирует частоту летальности, составляющую по меньшей мере 50%.

Таким образом, в другом особом варианте осуществления группа пациентов, имеющих потребность в лечебном вмешательстве по поводу органной дисфункции/недостаточности в соответствии с настоящим раскрытием, характеризуется наличием по меньшей мере одной оценки SOFA, увеличившейся в пределах начальных 48 часов после поступления в лечебное заведение или ICU.

В некоторых аспектах орган, органы или системы органов, подвергшийся/подвергшиеся недостаточности, включают по меньшей мере один элемент из следующих: сердечно-сосудистых,

дыхательных, ренальных, гематологических, неврологических, желудочно-кишечных органов, органов печени, сердца, печени, легких, тонкой кишки, ободочной кишки, почек, селезенки и головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления OCS подлежит применению в комбинации с текучими средами, вводимыми внутривенно, при этом указанная комбинация предназначена для применения при лечении больного, имеющего хроническое или острое заболевание или острое патологическое состояние пациента для защиты органов указанного пациента. Текучие среды, подлежащие введению внутривенно, вводят, конечно, системно.

В одном варианте осуществления больной, имеющий хроническое или острое заболевание или патологическое состояние, имеющий потребность в защите своих органов, характеризуется потребностью больного получать внутривенные текучие среды.

По меньшей мере один OCS представленного раскрытия может быть применен ради предотвращения или снижения органной дисфункции и органной недостаточности, и таким образом по меньшей мере один OCS не обязательно предназначен для каких-либо способов первичного лечения или лечения первой линии хронического или острого заболевания или самого острого патологического состояния, которое поэтому можно назвать исходным заболеванием (заболеваниями). Это означает, что представленное раскрытие не обязательно предоставляет терапию для излечения/выздоровления, например, от инфекций, рака или опухолей, локализованных в соответствующем органе, но для восстановления соответствующего органа в направлении физиологической функции. Соответственно, терапия хронического или острого заболевания или острого патологического состояния пациента в пределах объема правовых притязаний представленного раскрытия включает любые виды органной недостаточности или слабой функции органа в виде острого события.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И/ИЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Заболевание почек может быть острым или хроническим, или

даже обострением хронической почечной недостаточности, как рассмотрено ниже.

Острое повреждение почек (AKI, ранее называемое острой почечной недостаточностью (ARF)) относится к резкой потере функции почек, которая развивается, например, в пределах приблизительно 7 дней. AKI в целом возникает из-за повреждения почечной ткани, вызванным снижением почечного кровотока (ишемия почек) вследствие любой причины, например, низкого кровяного давления, воздействия веществ, вредные для почек, воспалительного процесса в почках или обструкции мочевыводящих путей, которая препятствует току мочи. Причины острого повреждения почек включают аварии, повреждения или осложнения хирургических вмешательств, при которых почки лишаются нормального кровотока в течение продолжительных периодов времени. Операция коронарного шунтирования является примером одной данной процедуры. Передозировки лекарственных веществ, либо случайные, либо из-за химической перегрузки такими лекарственными препаратами, как антибиотики или химиотерапия, также могут вызывать начало острого повреждения почек. Диагноз AKI устанавливают на основании характерных лабораторных данных, таких как повышенный азот мочевины крови (BUN) и креатинина, или неспособность почек продуцировать достаточные количества мочи (например, менее 400 мл в день у взрослых, менее 0,5 мл/кг/ч у детей или менее 1 мл/кг/ч у младенцев). Таким образом, настоящие способы могут включать измерение и определение одного или более из данных параметров у больного и, если один или более измеряемых параметров является положительным и таким образом указывает на наличие нарушения функции почек, развивающуюся в пределах приблизительно 7 дней, тогда устанавливают диагноз острого повреждения почек и производят введение по меньшей мере одного OCS больному, как описано в данном документе.

Хроническое заболевание почек (CKD) обычно развивается медленно, и изначально пациенты могут демонстрировать некоторые симптомы. CKD может представлять собой долговременное последствие необратимого острого заболевания или

прогрессирования части заболевания. СКД имеет многочисленные причины, включающий сахарный диабет, длительную, неконтролируемую гипертензию, поликистозную болезнь почек, инфекционные заболевания, такими как хантавирус, и определенную генетическую предрасположенность, например, модификации гена APO11. Настоящие способы включают введение по меньшей мере одного OCS больному, имеющему СКД.

В некоторых случаях клинические критерии, разделяющие группу (группы) пациентов на почечную дисфункцию/недостаточность, представлены в виде следующего:

Пациенты, имеющие риск почечной дисфункции/недостаточности: снижение GFR  $>25\%$ , креатинин сыворотки повышен в 1,5 раза или мочевыделение составляет  $<0,5$  мл/кг/ч в течение 6 часов

Пациенты с наличием повреждения почек: снижение GFR  $>50\%$ , удвоение креатинина или мочевыделение  $<0,5$  мл/кг/ч в течение 12 часов

Пациенты с почечной недостаточностью: снижение GFR  $>75\%$ , повышение креатинина в 3 раза или креатинин  $>355$  мкмоль/л (с повышением на  $>44$ ) ( $>4$  мг/дл) или диурез ниже  $0,3$  мл/кг/ч в течение 24 часов

Пациенты с потерей функции почек: стойкое острое повреждение почек (AKI) или полная потеря функции почек в течение более 4 недель

Терминальная стадия заболевания почек: полная потеря функции почек в течение более 3 месяцев.

Злоупотребление такими лекарственными препаратами, как аспирин, ибупрофен и ацетаминофен (парацетамол) также могут вызывать хроническое заболевание почек. Данный тип повреждения можно избежать посредством введения данных агентов в комбинации по меньшей мере с одним OCS, либо через введение OCS в координации с введением агента (например, перед или после или одновременно, но в отдельном препарате); либо, в качестве альтернативы, посредством введения композиции, включающей 1) гепатотоксический лекарственный препарат, такой как аспирин, ибупрофен и/или ацетаминофена; и 2) по меньшей мере один OCS.

Соответственно, предоставлены композиции, включающие аспирин плюс один или более OCS, равно как и композиции, включающие ибупрофен плюс один или более OCS, и композиции, включающие ацетаминофен плюс один или более OCS.

В композициях, включающих аспирин плюс один или более OCS, аспирин в целом присутствует в приблизительном диапазоне, составляющем от 80 мг до 1000 мг на единицу дозы (например, однократная пероральная лекарственная форма, такая как пилюля, таблетка, жидкости и т.д.), т.е. приблизительно 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, или 1000 мг. В композициях, включающих ибупрофен плюс один или более OCS, ибупрофен присутствует в диапазоне, составляющем приблизительно от 50 мг до 500 мг, обычно приблизительно от 100 мг до 350 мг и наиболее обычно приблизительно от 125 мг до 250 мг на единицу дозы (например, в однократной пероральной лекарственной форме, такой как пилюля, таблетка, жидкость и т.д.). Иллюстративные дозы ибупрофена включают 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500 мг. Дозировка ацетаминофена варьирует от приблизительно 50 до приблизительно 4000 мг на дозу, например, приблизительно 50, 75, 100, 125, 150, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 или приблизительно 4000 мг/доза.

Данные композиции может быть приготовлены в твердых формах, таких как таблетки, пилюли, порошки, суппозитории, разнообразные готовые формы с медленным или продолжительным высвобождением и тому подобное, или в виде жидких растворов, суспензий, эмульсий и т.д. или жидкостей, подходящих для инъекционного и/или внутривенного введения. Также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкостях перед введением. Активные ингредиенты может быть смешаны с эксципиентами, которые

являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активными ингредиентами. Подходящие эксципиенты включают, например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин, этанол и тому подобное, или их комбинации. В дополнение, композиция может содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как увлажняющие или эмульгирующие агенты, буферные агенты pH и тому подобное. Пероральные лекарственные формы могут включать разнообразные загустители, ароматизаторы, разбавители, эмульгаторы, диспергирующие агенты, связывающие вещества, покрытия и тому подобное. Композиции представленного раскрытия могут содержать любые данные добавочные ингредиенты, так чтобы предоставить композицию в форме, подходящей для предназначенного пути введения. Итоговое количество аспирина, ибупрофена и/или ацетаминофена в лекарственной форме может варьировать, но в целом будет составлять приблизительно от 1 до 99%. Итоговое количество OCS в лекарственной форме также может варьировать, но в целом будет составлять от приблизительно 1 до 99%, с конкретными рекомендованными дозами, являющимися дозами, описанными выше. Другие подходящие лекарственные формы для применения в настоящем раскрытии можно также найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia, Pa., 19th ed. (1995); and Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality; publisher Informa Healthcare (2010).

Лекарственные формы ацетаминофена, которые можно применять в композициях представленного раскрытия (которые также включают по меньшей мере один OCS, такой как 25HC3S) описаны, например, в Патентах США №№ 6936601; 6926907; 6924273; 6916788; 6855310; 6852336; 6841544; 6833362; 6828328; 6787164; 6740333; 6702850; 6696066; 6686390; 6642243; 6627234; 6622856; 6613346; 6602518; 6593331; 6586023; 6569439; 6566401; 6566361; 6544548; 6528097; 6524623; 6511982; 6509380; 6492334; 6485747; 6482831; 6479551; 6475526; 6475494; 6458809; 6444665; 6440983; 6429223; 6413512; 6406716; 6391886; 6391337; 6391294; 6384054; 6383527; 6383515; 6375957; 6369084; 6369082; 6355666; 6350467; 6335034; 6309669; 6306842; 6303632; 6284274; 6277384; 6254891; 6245802; 6245357;

6242493; 6225295; 6221377; 6217911; 6217907; 6214386; 6187338;  
6162647; 6159500; 6139861; 6127352; 6126967; 6077533; 6077530;  
6057347; 6054451; 6048540; 6028222; 6007841; 5998434; 5972916;  
5968551; 5965167; 5965166; 5945416; 5942530; 5919826; 5914129;  
5897880; 5891801; 5891477; 5872145; 5863922; 5840731; 5837729;  
5827852; 5776,462; 5773031; 5739139; 5733578; 5724957; 5654334;  
5639475; 5612061; 5603959; 5538959; 5474757; 5468482; 5466,865;  
5458879; 5417980; 5409944; 5409709; 5336,691; 5322689;  
5296,241; 5273759; 5260340; 5238686; 5204118; 5154926; 5100675;  
5036,097; 5023085; 5011688; 4971960; 4971785; 4829064; 4822781;  
4812446; 4794112; 4730007; 4703045; 4478822; 4476,115;  
4466,960; 4460368; 4401665; 4314989; 4307073; 4260629; 4242353;  
4237140; 4234601; 4233317; 4233316; 4233315; 4233314; 4233313;  
4207340; 4132788 и 4049803, и в заявке на Патент США,  
находящейся на рассмотрении 2012/0172324, раскрытия которой  
включены в данном документе посредством ссылки во всех их  
полноте.

Также известно, что контрастные и усиливающие красители, применяемые для разнообразных видов лучевой диагностики, особенно йодсодержащие вещества, вызывают повреждение почек, особенно в восприимчивых популяциях, таких как пожилые, диабетики, которые уже имеют некоторую форму нарушения почек и т.д. Контрастиндуцированную нефропатию определяют в виде либо значительнее чем 25% повышение креатинина сыворотки, либо как абсолютное повышение в сыворотке креатинина, составляющее 0,5 мг/дл после введения красителя, например, рентгенологических исследований или исследования методом компьютерной томографии (СТ). Йодсодержащие вещества включают, но без ограничения, йогексол, йодиксанол и йоверсол, а также другие ионные йодные красители, такие как Диатризоат (Nuраque 50), Метризоат (Isораque 370) и Йоксаглат (Hexabrix); и неионные контрастные среды, такие как Йопамидол (Isovue 370), Йогексол (Omnipaque 350), Йоксилан (Oxilan 350), Йопрамид (Ultravist 370) и Йодиксанол (Visipaque 320). Как описано в данном документе, OCS может предотвращать или уменьшать влияние данных веществ при введении, например, перед введением красителя и/или

одновременно с красителем и/или после введения красителя для поддержания почечных значений на нормальном уровне несмотря на воздействие красителя, или для облегчения или быстрого возвращения тех значений к безопасным, нормальным диапазонам после введения красителя.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ И/ИЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЕЧЕНИ**

Иллюстративный аспект представленного раскрытия включает лечение острой печеночной недостаточности, особенно острой печеночной недостаточности, вызванной некрозом. Острая печеночная недостаточность включает быстрое развитие гепатоцеллюлярной дисфункции, в частности коагулопатии и изменений психического состояния (энцефалопатии) у пациента известного ранее заболевания печени. Данное расстройство охватывает ряд патологических состояний, связующей нитью которых является серьезное повреждение гепатоцитов и/или массивный некроз, например, потеря функции 80–90% печеночных клеток. Потеря функции гепатоцитов запускает полиорганный ответ, характеризующийся быстрым возникновением серьезных осложнений вскоре после первых признаков заболевания печени (таких как желтуха). Осложнения включают печеночную энцефалопатию и нарушенный синтез белка, например, как оценивается посредством уровней альбумина сыворотки и протромбинового времени в крови. Вплоть до настоящего времени, возможности терапии для острой печеночной недостаточности ограничены и зачастую внезапно наступает смерть, даже после того, как печень начала восстанавливаться после первоначального повреждения.

Диагностика острой печеночной недостаточности (т.е. идентификация больного, испытывающего острую печеночную недостаточность и который мог бы получить пользу от осуществления на практике настоящих способов) в целом основывается на медицинском осмотре, лабораторных данных, истории болезни пациента и анамнезе для установления, например, изменений психического состояния, коагулопатии, быстроты наступления и отсутствия известного ранее заболевания печени.

Точное определение «быстрого» зависит от конкретного используемого соглашения. Существуют различные подразделения, которые основываются на времени от начала первых печеночных симптомов до начала энцефалопатии. Одна схема определяет «острую печеночную недостаточность» как развитие энцефалопатии в пределах 26 недель от начала любых печеночных симптомов. Она подразделяется на «фульминантную печеночную недостаточность», которая подразумевает начало энцефалопатии в пределах 8 недель, и «субфульминантную», которая описывает начало энцефалопатии после 8 недель, но перед 26 неделями. Другая схема определяет «сверхострую» печеночную недостаточность как наступающую в пределах 7 дней, «острую» печеночную недостаточность как наступающую между 7 и 28 днями, и «подострую» печеночную недостаточность как наступающую между 28 днями и 24 неделями. Больные, идентифицированные как испытывающие острую печеночную недостаточность посредством любых из данных критериев, можно лечить способами, описанными в данном документе.

В некоторых случаях группа пациентов с печеночной дисфункцией/недостаточностью характеризуются нижним порогом билирубина, составляющим  $>1,2$  мг/дл, предпочтительно  $>1,9$  мг/дл, более предпочтительно  $>5,9$  мг/дл. У острой печеночной недостаточности имеется много потенциальных причин и больных, идентифицированных как испытывающих острую печеночную недостаточность из-за любой причины, можно лечить способами, описанными в данном документе. Возможные причины включают:

*Ацетаминофен (АТМР)*. Прием слишком большого количества ацетаминофена (парацетамол, Tylenol<sup>®</sup>, другие) является наиболее частой причиной острой печеночной недостаточности в Соединенных Штатах. Острая печеночная недостаточность может возникнуть, если употребили сразу очень большую дозу АТМР, или она может возникнуть, если дозы, выше рекомендованных, принимали каждый день в течение нескольких дней. Особенно уязвимыми являются люди с хроническим заболеванием печени, равно как и пожилые, очень юные и т.д. У данных больных, «чрезмерная доза» АТМР может представлять собой дозу, которая могла быть безопасной или нормальной дозой для человека, который не имеет хроническое

заболевание печени или не является пожилым или очень юным. Данный аспект раскрытия подробно рассмотрен ниже.

*Рецептурные препараты.* Острую печеночную недостаточность могут вызывать некоторые рецептурные препараты, включая антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и противосудорожные препараты.

*Растительные добавки.* Растительные лекарственные препараты и добавки, включая каву, эфедру, шлемник и мяту болотную, связаны с острой печеночной недостаточностью.

*Гепатит и другие вирусы.* Острую печеночную недостаточность могут вызывать гепатит А, гепатит В и гепатит Е. Другие вирусы, которые могут вызвать острую печеночную недостаточность, включают вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус и вирус простого герпеса.

*Токсины.* Токсины, которые могут вызвать острую печеночную недостаточность, включают ядовитый дикий гриб *Amanita phalloides*, который иногда ошибочно принимают за съедобный вид.

*Аутоиммунное заболевание.* Печеночная недостаточность может быть вызвана аутоиммунным гепатитом, заболеванием, при котором иммунная система атакует печеночные клетки, вызывая воспаление и повреждение.

*Заболевания вен в печени.* Сосудистые заболевания, такие как синдром Бадда-Киари, могут вызвать образование обструкций в венах печени и приводить к острой печеночной недостаточности.

*Метаболическое заболевание.* Острую печеночную недостаточность могут вызывать редкие метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона и острый жировой гепатоз беременных.

*Рак.* Острую печеночную недостаточность могут вызывать рак, который начинается в печени, или рак, который распространяется на печень из других локализаций в организме.

*Другие.* Другие причины включают идиосинкразические реакции на лекарство (например, тетрациклин, троглитазон), чрезмерное потребление алкоголя (тяжелый алкогольный гепатит), синдром Рейе (острая печеночная недостаточность у детей с вирусной инфекцией например, ветряной оспой, при которой может сыграть

роль аспирина; и другие. Во многих случаях острой печеночной недостаточности не имеется очевидной причины.

Острая печеночная недостаточность из-за любой причины может быть предотвращена и/или пролечена способами и композициями представленного раскрытия. Композиции могут включать по меньшей мере один лекарственный препарат или растительную добавку, который является потенциально вредным для печени, плюс по меньшей мере один OCS, такой как 25HC3S.

В дополнение, разнообразные симптомы гепатотоксичности могут быть предотвращены и/или пролечены способами и композициями представленного раскрытия до развития развернутой ALF. Иллюстративные симптомы включают, но без ограничения: отек мозга и энцефалопатию (которые могут привести к печеночной энцефалопатии, кому, вклинение головного мозга и т.д.); коагулопатию (например, удлинение протромбинового времени, дисфункцию тромбоцитов, тромбоцитопению, внутримозговое кровотечение и т.д.); почечную недостаточность (например, вследствие первичного повреждения, такого как передозировка АТМР, приводящая к острому канальцевому некрозу, или из-за гипердинамической циркуляции, приводящей к печеночно-почечному синдрому или функциональной почечной недостаточности); воспаление и инфекцию (например, системный воспалительный синдром, который может приводить к сепсису и полиорганной недостаточности независимо от наличия или отсутствия инфекции); разнообразные метаболические нарушения, такие как гипонатриемия, гипогликемия, гипокалиемия, гипофостатемия, метаболический алкалоз и лактоацидоз (возникающий в большинстве случаев при передозировке ацетаминофена); гемодинамические и кардиореспираторные нарушения (например, гипотензию, снижение утилизации кислорода тканями, тканевую гипоксию и лактоацидоз); легочные осложнения (например, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), с сепсисом или без сепсиса, легочное кровотечение, плевральный выпот, ателектаз и внутрилегочные шунты и т.д.); поздние осложнения беременности, для которых ранние клинические проявления ALF включают гиподинамию, снижение аппетита, моча цвета темного янтаря, выраженная

желтуха, тошнота, рвота и вздутие живота и т.д. Больные, испытывающие один или более из данных симптомов или патологических состояний, получить пользу от введения по меньшей мере одного OCS.

*Острая печеночная недостаточность вследствие токсического действия АТМР*

В некоторых аспектах представленное раскрытие предоставляет способы и композиции для предотвращения и/или лечения токсического действия, ассоциированного с АТМР, и симптомов, связанных или характерных для нее, особенно повреждения печени или ALF, как рассмотрено выше. Токсическое действие АТМР является одной из наиболее частых причин отравлений во всем мире, и в Соединенных Штатах, и в Соединенном Королевстве является наиболее частой причиной острой печеночной недостаточности. Многие индивидуумы с токсическим действием АТМР могут вообще не иметь симптомов в первые 24 часа после передозировки. Другие могут первоначально не иметь специфических жалоб, таких как неопределенная боль в животе и тошнота. С прогрессированием заболевания признаки печеночной недостаточности обычно проявляются; они включают низкий сахар крови, низкий pH крови, легкую кровоточивость и печеночную энцефалопатию. Повреждение печени, или гепатотоксичность, являющиеся результатом не самого АТМР, а одного из его метаболитов, N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI), также известного как N-ацетилимидохинон. NAPQI разрушает естественный печеночный антиоксидант глутатион и повреждает непосредственно клетки в печени, приводя к печеночной недостаточности. Факторы риска токсического действия АТМР включают чрезмерное избыточное потребление алкоголя, голодание или нервная анорексия и применение определенных лекарственных препаратов, таких как изониазид.

Данные, представленные в данном документе, демонстрируют, что введение 25HC3S значительно снижает летальность среди больных, страдающих ацетаминофен (АТМР)-индуцированной острой печеночной недостаточностью. Способы предотвращения или лечения ALF у нуждающегося в этом больного, особенно дисфункции печени

и/или острой печеночной недостаточности, связанной с токсическим действием АТМР, описаны в данном раскрытии. Способы могут включать введение по меньшей мере одного ОCS (например, 25HC3S) перед введением АТМР, и/или одновременно с введением АТМР, и/или после введения АТМР для предотвращения и/или лечения токсического действия АТМР.

Раскрытие также предоставляет новые композиции вещества, которые включают ацетаминофен, комбинируемый по меньшей мере с одним ОCS, описанным выше под «почечной дисфункцией и недостаточностью». В композиции присутствует по меньшей мере один ОCS в количестве, достаточном для предотвращения (или по меньшей мере уменьшения) токсического действия ацетаминофена у больного, которому вводят композицию. Композиции включают по меньшей мере один по сути очищенный ОCS, ацетаминофен и один или более фармакологически приемлемые носители.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Поджелудочная железа представляет собой железистый орган, который функционирует в пищеварительной системе и эндокринной системе позвоночных. Она продуцирует несколько важных гормонов, включающий инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид, а также секретирует панкреатический сок, содержащий пищеварительные ферменты, которые принимают участие в расщеплении и всасывании питательных веществ в тонкой кишке. Воспаление поджелудочной железы (панкреатит) имеет несколько причин и, как правило, требует незамедлительного лечения. Оно может быть острым, начавшимся внезапно и длящимся несколько дней, или хроническим, возникающим в течение многих лет. Восемьдесят процентов случаев панкреатита вызваны алкоголем или конкрементами желчного пузыря, с конкрементами желчного пузыря, являющимися единственно наиболее частой причиной острого панкреатита, и алкоголя, являющимся единственно наиболее частой причиной хронического панкреатита. Тяжелый панкреатит связан с органной недостаточностью, некрозом, инфицированным некрозом, псевдокистами и абсцессом, имеющим частоту летальности около 2-9%, и более высокую, если возник некроз. Диагноз тяжелого

панкреатита устанавливают, если по меньшей мере три из следующих являются истинными: возраст пациента является больше, чем 55 лет; кислород крови PO<sub>2</sub> составляет менее 60 мм рт. ст., или 7,9 кПа; белые клетки крови >15000 лейк. на микролитр (мкл); кальций <2 ммоль/л; мочевины >16 ммоль/л; лактатдегидрогеназа (LDH) >600 МЕ/л; аспаратаминотрансфераза (AST) >200 МЕ/л; альбумин <32 г/л; и глюкоза >10 ммоль/л.

Аспектом представленного раскрытия является лечение дисфункции и/или недостаточности поджелудочной железы посредством введения по меньшей мере одного OCS нуждающемуся в этом пациенту. Подходящие пациенты или группы пациентов определяются квалифицированным медицинским практикующим специалистом как демонстрирующие по меньшей мере один из симптомов или критериев, перечисленных выше.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Сердечная недостаточность (HF), зачастую используемая для обозначения хронической сердечной недостаточности (CHF), возникает, когда сердце неспособно в достаточной мере выполнять насосную функцию для поддержания кровотока, чтобы удовлетворять потребности организма. Термины застойная сердечная недостаточность (CHF) или застойная кардиальная недостаточность (CCF) зачастую используют взаимозаменяемо с хронической сердечной недостаточностью. Симптомы часто включают учащение дыхания (особенно с физической нагрузкой, лежа и по ночам во время сна), чрезмерную утомляемость и отечность ног. Частые причины сердечной недостаточности включают ишемическую болезнь сердца, включающий предшествующий инфаркт миокарда (сердечный приступ), высокое кровяное давление, фибрилляцию предсердий, порок клапанов сердца и кардиомиопатию. Сердечная недостаточность отличается от инфаркта миокарда, при котором часть сердечной мышцы погибает, и сердечного приступа, при котором полностью прекращается кровоток.

Диагноз сердечной недостаточности, как правило, устанавливают, основываясь на симптомах в анамнезе и медицинском обследовании с подтверждением посредством

эхокардиографии, анализов крови и/или рентгенографии органов грудной клетки. Эхокардиография задействует ультразвук для определения ударного объема сердца (SV, количество крови в сердце, которое выходит из желудочков с каждым сокращением), конечно-диастолический объем (EDV, общее количество крови в конце диастолы), и соотношение SV и EDV, значение, известное как фракция выброса (EF). Отклонения в одном или более из них могут указывать или подтверждать сердечную дисфункцию и/или недостаточность. Электрокардиограмма (ECG/EKG) используется для выявления аритмий, ишемической болезни сердца, гипертрофии правого или левого желудочка, и наличия замедления или нарушения проводимости (например, блокады левой ножки пучка Гиса). Отклонения в одном или более из них также могут указывать или подтверждать сердечную дисфункцию и/или недостаточность. Анализы крови, выполняемые повседневно для диагностики или подтверждения сердечной дисфункции/недостаточности, включают электролиты (натрий, калий), оценку почечной функции, биохимические показатели функции печени, анализы функции щитовидной железы, клинический анализ крови и часто С-реактивный белок при подозрении на инфекцию. Отклонения в одном или более из них также могут указывать или подтверждать наличие сердечной дисфункции и/или недостаточности. Повышенный натрийуретический пептид типа В (BNP) является специфическим тестом, указывающим на сердечную недостаточность. При подозрении на инфаркт миокарда могут быть исследованы разнообразные сердечные маркеры, включая, но без ограничения, тропонин креатинкиназу (СК)-МВ (изоформа креатинкиназы); лактатдегидрогеназу; аспартатаминотрансферазу (AST) (также именуемую аспартат-аминотрансферазой); миоглобин; ишемия-модифицированный альбумин (IMA); пронатрийуретический пептид головного мозга; изофермент ВВ гликогенфосфорилазы и т.д. Патологические уровни одного или более из них (обычно патологически высокие уровни) рассматриваются как идентифицирующие больного с необходимостью лечения сердечной дисфункции или недостаточности.

Больного, у которого подтверждено наличие или подозрение

на сердечную дисфункцию или недостаточность, лечат посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного OCS, как описано в данном документе (например, 25HC3S), при этом количество является достаточным для предотвращения симптомов сердечной дисфункции или недостаточности, или для улучшения симптомов сердечной дисфункции или недостаточности, например, чтобы по меньшей мере частично восстановить функцию сердца до нормальной или близко к нормальной, и/или для предотвращения дополнительного ухудшения функции сердца и здоровья пациента.

### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Дисфункция и/или недостаточность головного мозга (т.е. органический мозговой синдром «OBS») является основным термином, который описывает снижение ментальной функции вследствие медицинского заболевания, не являющегося психиатрической болезнью. Причины включают, но без ограничения, повреждение головного мозга, вызванное травмой; кровоизлияние в головной мозг (внутричерепное кровоизлияние); кровоизлияние в пространство, окружающее головной мозг (субарахноидальное кровоизлияние); ступок крови внутри черепа, оказывающий давление на головной мозг (субдуральная гематома); сотрясение; разнообразные дыхательные нарушения, такие как низкий уровень кислорода в организме (гипоксия) и высокий уровень углекислого газа в организме (гиперкапния); разнообразные сердечно-сосудистые расстройства, например, деменция вследствие множественных инсультов, или мультиинфарктная деменция, инфекции сердца (эндокардит, миокардит), инсульт (например, спонтанный инсульт) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или так называемые «миниинсульты»; или вследствие разнообразных дегенеративных нарушений, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь диффузных телец Леви, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона и болезнь Пика; деменцию вследствие метаболических причин, таких как заболевание почек, печени или щитовидной железы и/или недостаток витаминов (B1,

B12 или фолата); а также патологические состояния, связанные с приемом препаратов и связанные с употреблением алкоголя, например, абстинентный алкогольный синдром, интоксикация вследствие употребления препаратов или алкоголя, синдром Вернике-Корсакова (длительное действие чрезмерного употребления алкоголя или неполноценного питания) и отмена лекарственных препаратов (особенно седативных/снотворных средств и кортикостероидов); и начинающиеся внезапно (острые) или длительные (хронические) инфекции, например, септицемию, энцефалит, менингит, прионовые инфекции, и позднюю стадию сифилиса; а также осложнения рака или лечения рака. Симптомы OBS включают возбуждение, спутанность; длительную потерю функции головного мозга (деменцию), и тяжелую, кратковременную потерю функции головного мозга (делирий), а также воздействие на автономную нервную систему, которая регулирует, например, дыхание. Диагностика или подтверждение наличия OBS определяется разнообразными методиками выявления или измерения, такими как анализы крови, электроэнцефалограмма (EEG), компьютерная томография головы, магнитно-резонансная томография головы и/или люмбальная пункция [для которой нормальные значения, как правило, находятся в следующем диапазоне: давление: 70-180 мм рт. ст.; внешний вид цереброспинальной жидкости (CSF): прозрачная, бесцветная; общий белок CSF: 15-60 мг/100 мл; гамма-глобулин: 3-12% от общего белка; глюкоза CSF: 50-80 мг/100 мл (или более чем 2/3 уровня сахара крови); количество клеток CSF: 0-5 белых клеток крови (все мононуклеарные), и отсутствие красных клеток крови; и хлорид CSF: 110-125 мЭкв/л).

Если один или более из данных исследований или анализов или показателей является патологически измененным, в целом считается, что больной подвержен или уже страдает OBS. Больного, у которого, как считается, имеется или подозревается наличие OBS (либо ранней стадии, либо развернутого) лечат посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного OCS, как описано в данном документе (например, 25HC3S), при этом количество является достаточным для предотвращения симптомов OBS, или для улучшения симптомов

OBS, например, чтобы по меньшей мере частично восстановить функцию головного мозга до нормальной или близко к нормальной, и/или для предотвращения дополнительного ухудшения функции головного мозга и здоровья пациента.

Сердечная недостаточность может также возникать в качестве побочного эффекта и/или впоследствии химиотерапии, например, химиотерапии, получаемой в качестве лечения рака, такого как рак молочной железы. Введение по меньшей мере одного OCS, как описано в данном документе, пациенту, получающему или который уже получил химиотерапию, может предотвратить нежелательное повреждение сердца (и других органов, систем органов, тканей и клеток) во время или после химиотерапии рака. Другими словами, по меньшей мере один OCS используется в качестве защитного агента от пагубного действия химиотерапии.

#### **ОРГАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ И/ИЛИ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ТРАВМЫ**

В некоторых аспектах органная дисфункция/недостаточность является следствием травмы. Примеры травматических повреждений включают, но без ограничения: раны, возникающие в результате дорожно-транспортных происшествий; огнестрельные ранения (как случайные во время действий, связанных с охотой, и нанесенные умышленно, такие как ранения, связанные с криминальной деятельностью или войной); закрытую травму или закрытое повреждение, например, непроникающую травму от удара тупым предметом, такую как механическая травма части тела, например, посредством удара, повреждения или физического нападения и т.д. Примеры закрытой травмы включают, но без ограничения: контузию, например, контузию, которой страдают спортсмены или люди, вовлеченные в аварии, падения и т.д., и закрытую травму, которой страдают в результате столкновения с летящим предметом, таким как падающее тело, и другие.

Индивидуумы, которые подвержены данной закрытой травме (например, спортсмены, пожилые) могут получить пользу от профилактического введения одного или более OCS, и если у больного диагностирована закрытая травма, такая как контузия, больной получит пользу от как можно более скорого введения

после заподозренного или подтвержденного повреждения.

### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИШЕМИЕЙ**

Ишемия относится к недостаточному кровоснабжению ткани или органа, вызывая нехватку кислорода и глюкозы, необходимых для клеточного метаболизма и для сохранения ткани живой. Гипоксия (также известная как гипоксидация или аноксемия) вызвана ишемией и относится к патологическому состоянию, при котором организм или часть организма лишается адекватного снабжения кислородом. Ишемия приводит к повреждению тканей в процессе, известном как ишемический каскад. Повреждение главным образом является результатом накопления конечных продуктов обмена веществ, неспособностью сохранять клеточные мембраны, митохондриальных повреждений и последующим утечкой аутолизующих протеолитических ферментов в клетку и окружающие ткани. Возникающее в результате воспаление также повреждает клетки и ткани. Без незамедлительного вмешательства ишемия может быстро прогрессировать до некроза тканей, и в конечном итоге, например, до органной дисфункции или недостаточности.

В дополнение, восстановление снабжения кровью ишемизированных тканей может вызвать дополнительное повреждение, известное как реперфузионное повреждение. Реперфузионное повреждение может являться более повреждающим, чем первоначальная ишемия. Возобновление кровотока приносит кислород назад в ткани, вызывая большую продукцию свободных радикалов и активных форм кислорода, которые повреждают клетки. Оно также приносит тканям больше ионов кальция, которые могут вызвать перегрузку кальцием и могут приводить к потенциально смертельным сердечным аритмиям, и которые могут ускорять саморазрушение клеток. Восстановленный кровоток также может увеличивать воспалительный ответ поврежденных тканей, заставляя белые клетки крови разрушать поврежденные, но все еще жизнеспособные клетки.

Представленное раскрытие предоставляет способы предотвращения и/или лечения неблагоприятного действия или исходы ишемии, включая ишемическое/реперфузионное повреждение,

у нуждающегося в этом больного. Способы могут включать введение терапевтически эффективного количества одного или более OCS, достаточного для предотвращения или лечения симптомов ишемии и/или ишемии/реперфузии. Способы также могут включать идентификацию или выявление больного, который будет испытывать, или испытывает, или который перенес ишемию и/или ишемию/реперфузию. Ишемия и/или ишемия/реперфузия может возникнуть вследствие патологического процесса (например, атеросклероза, тромба и т.д.) или вследствие аварии (например, разрыв артерии или другой сосудистой трубки), или может быть предусмотренной (планированной), например, как возникает во время некоторых операциях на сердце или других с целью временной остановки кровотока к определенной или ограниченной области тела.

Виды ишемии, которые соответствуют способам, описанным в данном документе, включают, но без ограничения:

**Ишемия сердца**, например, ишемия миокарда, возникающая, когда сердечная мышца, или миокард, получает недостаточный приток крови. Наиболее часто это происходит в результате атеросклероза, который представляет собой длительное увеличение богатых холестерином бляшек в коронарных артериях.

**Ишемия кишечника:** ишемическое повреждение может поражать как толстую, так и тонкую кишку. Ишемическое повреждение толстой кишки может приводить к воспалительному процессу, известному как ишемический колит, а также как результат хирургического вмешательства и развития спаек. Ишемия тонкой кишки называется мезентериальной ишемией.

**Ишемия головного мозга** представляет собой недостаточный ток крови к головному мозгу и может быть острой (т.е., быстрой) или хронической (т.е., длящейся продолжительное время). Острый ишемический инсульт представляет собой неотложное неврологическое состояние, которое может быть обратимым при быстром лечении. Хроническая ишемия головного мозга может приводить к форме деменции, называемой сосудистой деменцией. Краткий эпизод ишемии, поражающий головной мозг, называемой транзиторной ишемической атакой (TIA), зачастую ошибочно

именуемой «миниинсультом».

**Ишемия конечностей:** недостаток кровотока к конечности приводит к острой ишемии конечности.

**Ишемия кожи** относится к уменьшению кровотока к слоям кожи, который может приводить к пятнистости или неодинаковому, пятнистому изменению цвета кожи, и может приводить к развитию цианоза или других патологических состояний, таких как пролежни (например, пролежневые язвы и т.д.).

**Обратимая ишемия** относится к патологическому состоянию, которое приводит к недостаточному кровотоку к конкретному органу, которое может быть подвергнуто обратному развитию посредством применения лекарственных средств или хирургического вмешательства. Наиболее часто это связано с затрудненным кровотоком к мышце сердца, но это может относиться и к обструкции, блокирующей любой орган в организме, включающий головной мозг. Является или нет случай ишемии обратимым, будет зависеть от первоначальной причины. Нарастание бляшек в артериях, потерявшие упругость артерии, низкое кровяное давления, тромбы и неправильный сердечный ритм – все это может вызвать обратимую ишемию.

**Верхушечная ишемия** относится к недостаточному кровотоку к верхушке или верхушки нижней части сердца.

**Мезентериальная ишемия** связана с воспалением, и повреждение тонкой кишки возникает вследствие неадекватного кровоснабжения. Причины сниженного кровотока могут включать изменения в системном кровообращении (например, низкое кровяное давление) или локальные факторы, такие как вазоконстрикция или тромб.

**Ишемия различных органов,** включают, но без ограничения, печень (печеночная ишемия), почку, тонкую кишку и т.д.

Ишемия, ишемия/реперфузия также может быть причинно связана с воспалением и органной дисфункцией/недостаточностью. Например, церебральная ишемия (головного мозга), как правило, сопровождается выраженной воспалительной реакцией, которая инициируется индуцированной ишемией экспрессией цитокинов, молекул адгезии и других медиаторов воспаления, включающий

простаноиды и оксид азота. Известно, что вмешательства, направленные на ослабление данного воспаления, уменьшают прогрессирование повреждения головного мозга, которое возникает например, во время поздних стадий церебральной ишемии. В дополнение, наиболее частой причиной интратенальной (почечной) недостаточности (ARF) является преходящая или продолжительная гипоперфузия (ишемия) почек.

Другие виды ишемии, действие которых можно лечить или предотвращать, как описано в данном документе, включают, но без ограничения: ишемический инсульт, ишемию мелких сосудов, ишемические/реперфузионные повреждения и т.д.

Диагноз ишемии в целом ставят выносят с помощью выявления одного или более симптомов дисфункции конкретного органа или системы органов или ткани или клеток, которая поражены. Таким образом, симптомы включают симптомы, перечисленные в данном документе для дисфункции/недостаточности отдельных органов, плюс документирование ишемии как таковой, как, например, посредством записей в истории болезни пациента (например, известной окклюзии, закупорки или разрыва артерии, которая в других обстоятельствах снабжает кровью орган или ткань, лучевой диагностики, которая показывает или соответствует данным наблюдениям и т.д.).

Если одно или более подходящих исследований или анализов или показателей являются патологически измененными, в целом считается, что больной подвержен или уже страдает ишемией. Больного, у которого, как считается, имеется или подозревается наличие ишемии (или известно неизбежное в будущем воздействие ишемии, например, во время хирургической процедуры,) можно лечить посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного OCS, как описано в данном документе, (например, 25HC3S), при этом количество является достаточным для предотвращения симптомов ишемии и/или ишемически-реперфузионного повреждения, или для улучшения симптомов ишемии и/или ишемически-реперфузионного повреждения, например, чтобы по меньшей мере частично восстановить функцию органа или ткани до нормальной или близко к нормальной при

восстановлении кровотока, и/или для предотвращения дополнительного ухудшения функции органа или ткани и здоровья пациента.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ СМЕРТИ КЛЕТОК**

Активная, контролируемая смерть клеток называется «запрограммированная смерть клеток», или «PCD», и представляет собой контролируемый процесс, опосредованный внутриклеточными путями. Тогда как PCD в целом является целесообразным для организма, нарушения в передаче сигнала или наличие чрезмерного давления на клетку может вызывать возникновение нежелательной PCD. Формы PCD включают апоптоз, иницирование регулируемых внутриклеточных сигнальных путей в ответ на стресс, который приводит к клеточному муциду; и некроптоз, форму PCD, которая служит дублирующей моделью апоптоза, например, когда апоптозный сигнальный путь блокирован эндогенными или экзогенными факторами, такими как вирусы или мутации.

В противоположность PCD, некроз относится к нерегулируемой, пассивной смерти клеток, которая приводит к губительной, преждевременной смерти клеток в живой ткани. Некроз, как правило, вызывают факторы, внешние для клетки или ткани, такие как инфекция, токсины, травма, ишемия и т.д. Не будучи связанными теорией, полагают, что некроз включает потерю целостности клеточной мембраны и неконтролируемое высвобождение продуктов смерти клеток во внутриклеточное пространство, тем самым иницируя воспалительный ответ в окружающих тканях, который предотвращает локализацию находящихся поблизости фагоцитов и элиминирование мертвых клеток посредством фагоцитоза. При том, что хирургическое удаление некротической ткани может остановить распространение некроза, в некоторых случаях хирургическое вмешательство не является возможным или осуществимым, например, при вовлечении внутренних тканей или органов. Таким образом, некроз внутренних органов зачастую приводит к опасной и зачастую смертельной органной дисфункции и/или недостаточности.

Представленное раскрытие предоставляет способы

предотвращения и/или лечения действия нежелательной смерти клеток у нуждающегося в этом больного, особенно нежелательного апоптоза и некроза, связанного с органной дисфункцией и/или органной недостаточностью. Смерть клеток может происходить в результате или быть связанной с нежелательной РСД (например, нежелательным или пагубным апоптозом, аутофагией или некроптозом) или с некрозом, который является нежелательным по сути; и/или их комбинаций. Способы включают введение а терапевтически эффективного количества одного или более ОСС, при этом количество является достаточным для предотвращения развития нежелательной смерти клеток, или для лечения действия нежелательной смерти клеток, которая уже возникла у больного.

Нежелательная или пагубная смерть клеток посредством апоптоза возникает, например, вследствие ишемии и болезни Альцгеймера. Нежелательный апоптоз является чрезвычайно вредным, вызывая обширное повреждение тканей.

Виды некроза, которые могут быть предотвращены и/или пролечены способами, описанными в данном документе включают, но без ограничения:

**Асептический некроз** представляет собой некроз инфицирования, обычно в головке бедра после травматического вывиха бедра.

**Острый канальцевый некроз** относится к острой почечной недостаточности с повреждением или некрозом клеток канальцев от легкой до тяжелой степени, обычно вторичной либо по отношению к нефротоксичности, ишемии после обширного хирургического вмешательства, травмы (краш-синдром), тяжелой гиповолемии, сепсису или ожогам.

**Аваскулярный некроз** является последствием временного или длительного прекращения тока крови к костям. Отсутствие крови приводит к гибели костной ткани, приводя к перелому или разрушению целой кости.

**Жировой некроз** представляет собой гангренозный панкреатит с оментобурситом и диссеминированными бляшками некроза жировой ткани.

**Мостовидный некроз** представляет собой некроз в виде

перегородок сливающегося некроза, мостовидно соединяющий центральные вены соседних долек печени и портальных триад, характерный для подострого некроза печени.

**Казеозный или «творожистый» некроз** представляет собой некроз, при котором ткань становится мягкой, сухой и похожей на творог, наиболее часто наблюдаемый при туберкулезе и сифилисе; в противоположность к влажному некрозу, при котором мертвая ткань становится влажной и мягкой.

**Центральный некроз** представляет собой некроз, поражающий центральную часть пораженной кости, клетки или дольки печени.

**Коагуляционный некроз** относится к некрозу части органа или ткани с формированием фиброзных инфарктов, протоплазма клеток становится неподвижной и непрозрачной посредством свертывания белковых элементов, клеточные контуры сохраняются в течение длительного времени.

**Колликвационный или разжижающий некроз** представляет собой некроз, при котором некротический материал становится размягченным и расплавленным.

**Некроз полос сокращения** относится к поражению сердца, характеризующемуся сверхсокращенными миофибриллами и полосами сокращения, и повреждением митохондрий, вызванным поступлением кальция в погибающие клетки, приводя к фиксации клеток в сокращенном состоянии.

**Жировой некроз** представляет собой некроз, при котором нейтральные жиры в жировой ткани разрушаются на жирные кислоты и глицерин, обычно поражающий поджелудочную железу и парапанкреатический жир при остром геморрагическом панкреатите.

**Гангренозный некроз** представляет собой некроз, при котором ишемия в сочетании с действием бактерий является причиной возникновения гнилостного разложения. «Гангрена» включает сухую гангрену, влажную гангрену, газовую гангрену, внутреннюю гангрену и некротизирующий фасциит.

**Десневой некроз** относится к гибели и дегенерации клеток и других структурных элементов десны (например, некротизирующий язвенный гингивит).

**Межзубный некроз** представляет собой прогрессирующее

заболевание, которое разрушает ткань сосочка и образует межзубные кратеры. Прогрессирование межзубного некроза приводит к потере периодонтальной связки.

**Ишемический некроз** относится к гибели и разрушению ткани, происходящей в результате нарушенного снабжения кровью, таким образом лишая ткани доступа веществ, необходимых для поддержки обмена веществ.

**Дегенерация желтого пятна:** дегенерация желтого пятна (как влажная, так и сухая формы) возникает, когда небольшая центральная часть сетчатки, известная как желтое пятно, разрушается. Поскольку заболевание развивается у людей в возрасте, его часто называют возрастной макулярной дегенерацией (AMD).

**Массивный печеночный некроз** относится к массивному, обычно фатальному, некрозу печени, редкому осложнению вирусного гепатита (фульминантного гепатита), который также может быть результатом воздействия печеночных токсинов или гиперчувствительностью к лекарственным препаратам.

**Фосфорный некроз** представляет собой некроз нижней челюсти вследствие воздействия фосфора.

**Послеродовый некроз гипофиза** относится к некрозу гипофиза во время послеродового периода, зачастую связанного с шоком и чрезмерным маточным кровотечением во время родов, и приводящему к различным формам гипопитуитаризма.

**Лучевой некроз** представляет собой гибель ткани, вызванную излучением.

**Селективный некроз миокардиальных клеток** относится к миофибриллярной дегенерации.

**Ценкеровский некроз** относится к гиалиновой дегенерации и некрозу поперечно-полосатых мышц; также называемый ценкеровской дегенерацией.

Данную нежелательную или патологическую смерть клеток можно предотвращать и лечить посредством введения пораженных клеток в контакт с одним или более OCS в количестве, достаточном для предотвращения или лечения смерти клеток, и/или для предотвращения распространения сигнального пути смерти

клеток близлежащим клеткам. Подходящие для лечения клетки или органы, содержащие подходящие для лечения клетки, идентифицируют посредством любых или некоторых известных методик, например, посредством наблюдения явного действия смерти клеток (разложение ткани, расплавление, запах и т.д.), определения высвобождения лактатдегидрогеназы (LDH), посредством разнообразных методов лучевой визуализации, таких как томография или ядерно-магнитный резонанс, посредством выявления наличия бактерий-возбудителей (например, с использованием ПЦР), с использованием антител и т.д.

### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ ИЛИ ВЫЗВАННЫХ СЕПСИСОМ (СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА, ИЛИ SIRS)**

Сепсис представляет собой потенциально жизнеугрожающее воспаление во всем организме, вызванное тяжелой инфекцией, которая запускает иммунный ответ. Инфекция, как правило, вызвана бактериями, но также может быть вследствие грибов, вирусов или паразитов в крови, мочевыводящих путях, легких, коже или других тканях. К сожалению, симптомы могут длиться даже после исчезновения инфекции. Тяжелый сепсис представляет собой сепсис, вызывающий слабую функцию органа или недостаточный кровоток, о чем свидетельствует, например, низкое кровяное давление, высокий лактат крови и/или низкий диурез. Фактически считается, что сепсис находится в пределах диапазона от инфекции до синдрома полиорганной недостаточности (MODS). Септический шок представляет собой низкое кровяное давление вследствие сепсиса, которое не улучшается после введения целесообразных количеств внутривенных текучих сред.

Вплоть до сегодняшнего дня сепсис, как правило, лечили внутривенными текучими средами и антибиотиками, зачастую в блоке интенсивной терапии. Можно применять разнообразные лекарственные препараты и другие вмешательства, например, механическую вентиляцию, диализ и насыщение кислородом. Исходы зависят от тяжести заболевания с риском смерти от сепсиса, составляя вплоть до 30%, тяжелым сепсис вплоть до 50%, и септический шок вплоть до 80%.

В данном документе предоставлены способы предотвращения или лечения сепсиса посредством введения больному или нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного OCS. Например, представленное раскрытие включает лечение у млекопитающих эндотоксемии и септицемии и почечной и мезентериальной вазоконстрикции, которая индуцирована катехоламинами, которые применяют для лечения эндотоксемии и септического шока. Термин «эндотоксемия» относится к присутствию в кровотоке микробных эндотоксинов. У больных, испытывающих эндотоксемию, обычно также имеется септицемия. Представленное раскрытие включает способ лечения септицемии/эндотоксемии. Представленное раскрытие также включает способ лечения острой почечной недостаточности, вызванной септицемией/эндотоксемией. Дополнительно, представленное раскрытие включает способ лечения почечной вазоконстрикции, вызванной септицемией/эндотоксемией. Дополнительно, представленное раскрытие предоставляет способ ослабления катехоламин-индуцированной почечной и мезентериальной вазоконстрикции. Дополнительно, представленное раскрытие включает способ предотвращения повреждения тонкой кишки и почек пациента вследствие действия эндотоксина и/или вазопрессорных агентов.

Сепсис связан с митохондриальной дисфункцией, которая приводит к нарушению потребления кислорода и может приводить к сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Это особенно верно для повышенного напряжения кислорода в ткани у септических пациентов, давая основание предполагать пониженную способность органов употреблять кислород. Поскольку продукция АТФ посредством митохондриального окислительного фосфорилирования обеспечивает более 90% общего потребления кислорода, митохондриальная дисфункция может непосредственно приводить к органной недостаточности, возможно из-за оксида азота, который, как известно, ингибирует митохондриальное дыхание *in vitro* и в избытке продуцируется при сепсисе. Вследствие этого в особом варианте осуществления представленного раскрытия OCS используется в способах

предотвращения органной дисфункции и недостаточности у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), сепсисом, тяжелом сепсисом и септическим шоком.

Способы могут включать выявление подходящего пациента с необходимостью данного лечения, например, посредством выявления или измерения по меньшей мере одного симптома сепсиса, например, патологической температуры (температура тела выше 101°F (38,3°C, «лихорадка») или ниже 96,8°F (36°C), повышение частоты сердечных сокращений, повышение частоты дыхательных движений, возможной или подтвержденной инфекции и возможной спутанности. Пациенты с тяжелым сепсисом демонстрируют по меньшей мере один из следующих признаков и симптомов, которые указывают на то, что может быть недостаточность органа: значительное снижение диуреза, внезапное изменение психического статуса, снижение количества тромбоцитов, затрудненное дыхание, нарушение насосной функции сердца и боль в животе. Диагноз септического шока в целом основывается на наблюдении признаков и симптомов тяжелого сепсиса плюс измеряемое чрезвычайно низкое кровяное давление, которое адекватно не реагирует на элементарное возмещение жидкости.

В некоторых случаях больной может являться подходящим для профилактического или терапевтического лечения OCS сепсиса на основании кашля/мокроты/боли в груди; боли в животе/вздутия/диареи; катетер-ассоциированной инфекции; эндокардита; дизурии; головной боли с ригидностью затылочных мышц; целлюлита/раневого/суставной инфекции; и/или позитивного бактериологического анализа на любую инфекцию.

В других случаях больной может являться подходящим для профилактического или терапевтического лечения OCS тяжелого сепсиса на основании диагноза сепсиса и по меньшей мере одного клинического подозрения на любую органную дисфункцию, выбранную из: систолическое артериальное давление <90/среднее; <65 мм рт. ст.; лактат >2 ммоль/л; билирубин >34 мкмоль/л; диурез <0,5 мл/кг/ч в течение 2 ч; креатинин >177 мкмоль/л; тромбоциты <100×10<sup>9</sup>/л; и SpO<sub>2</sub>>90% до дачи O<sub>2</sub>.

В некоторых случаях больной может являться подходящим для профилактического или терапевтического лечения OCS септического шока, если имеется рефрактерная гипотензия, которая не отвечает на лечение и одно внутривенное системное введение жидкости является недостаточным для удержания кровяного давления пациента от гипотензивного.

Пациенты с диагнозом (демонстрирующие признаки) раннего сепсиса, тяжелого сепсиса или септического шока являются подходящими для лечения OCS, описанного в данном документе, например, посредством введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного OCS, как описано в данном документе (например, 25HC3S). Вводимое количество может быть достаточным для предотвращения симптомов сепсиса от развития или продолжения, или по меньшей мере для уменьшения влияния симптомов сепсиса.

#### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ POST-HARVEST ПОВРЕЖДЕНИЯ В HARVESTED ОРГАНАХ, ТКАНЯХ и КЛЕТКАХ**

В данном документе представлены способы, композиции и системы (например, аппараты) для сохранения жизнеспособности и/или предотвращения (защиты от) повреждения и разрушения экстракорпоральных клеток, тканей или органов. В некоторых аспектах продолжительность времени, в течение которого орган или ткань является применимым для трансплантации, может быть увеличена, и/или органы, которые в ином случае не подходят для трансплантации, могут быть «спасены» посредством контакта с одним или более OCS. В некоторых аспектах клетки, ткани или органы берут от донора и находятся *ex vivo*. Донор может являться живым донором или трупом и может быть любого вида, хотя часто донором является млекопитающее, такое как человек. В других аспектах клетки, ткани или органы являются инженерными, т.е. произведенными искусственно посредством роста при регулируемых условиях в лаборатории. В некоторых аспектах органы предназначены для имплантации или пересадки реципиенту трансплантата. Реципиент может быть любого вида, хотя часто реципиентом является млекопитающее, такое как человек. В некоторых аспектах клетки, ткани и/или органы не предназначены

для трансплантации живому донору как таковой, но предназначены для применения в экспериментальных процедурах.

Применение OCS обычно происходит после того, как материал, который предназначен для трансплантации, извлекают из тела донора, особенно если донор является живым донором; однако, при извлечении из трупа применение может происходить в любое время после подтверждения смерти донора. В данных случаях OCS может быть предоставлен нескольким клеткам, тканям и/или органам одновременно в пределах трупа, например, посредством искусственного кровообращения или нагнетания композиции, включающей OCS, через кровеносную или другую систему трупа, или непосредственно через одну или более тканей или органов, подлежащих взятию, пока материал, подлежащий трансплантации, не будет взят. Если материал создан искусственно, нанесение/контакт может происходить на любой приемлемой стадии разработки или применения материала.

Способы обычно включают введение в контакт взятой клетки, ткани или органа с одним или более OCS, например, посредством нанесения одного или более OCS на клетку, ткань или орган, например, посредством обмывания, промывания или погружения клетки, ткани или органа в композицию, включающую один или более OCS, и/или, в случае ткани или органов, путем перфузирования ткани или органа посредством нагнетания или циркуляции композиции в ткань или орган и через них. Подходящие OCS для применения в композиция включают, но без ограничения, 3-сульфат 5-холестен-3,25-диола, (25HC3S) и дисульфат 5-холестен,3b,25-диола (25HCDS); (3-сульфат 5-холестен,3,27-диола); (3,27-дисульфат 5-холестен,3,27-диола); (3-сульфат 5-холестен,3,7-диола); (3,7-дисульфат 5-холестен,3,7-диола); (3-сульфат 5-холестен,3,24-диола); (3,24-дисульфат 5-холестен,3,24-диола); и (5-холестен, 3-ол, 24, 25-эпокси 3-сульфат).

В целом, один или более OCS присутствуют в подходящем биологически совместимом жидком носителе или растворе (среде), и могут быть предназначены либо для холодной (например, 0-4°C),

либо теплой (например, вплоть до приблизительно 37°C) транспортировки и/или хранения.

Среда для трансплантата, содержащая по меньшей мере один OCS, является, как правило, водной. В дополнение по меньшей мере к одному OCS, водная среда может включать по меньшей мере одно из электролитов, буферов, импермеантов, коллоидов, Рос скэвенджеров и субстратов. Примеры электролитов включают, но без ограничения, кальций, хлорид, магний, фосфат, калий, натрий, и сульфат. Примеры буферов включают, но без ограничения, цитрат, гистидин,  $K_2HPO_4$ ,  $KH_2PO_4$ ,  $Na_2HPO_4$ ,  $NaHCO_3$ , и  $NaN_2PO_4$ . Примеры импермеантов включают, но без ограничения, глюкозу, гистидин, лактобионат, маннитол, раффинозу и сахарозу. Примеры коллоидов включают, но без ограничения, гидроксипропилкрахмал (HES) и полиэтиленгликоль (PEG). Примеры Рос скэвенджеров включают, но без ограничения, аллопуринол, глутатион, маннитол и триптофан. Примеры субстратов включают, но без ограничения, аденозин, глутамат и кетоглутарат.

В некоторых случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из лактобионата, раффинозы, HES, стероидов и инсулина. В других случаях, водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из лактобионата калия,  $KH_2PO_4$ ,  $MgSO_4$ , раффинозы, аденозина, глутатиона, аллопуринола и HES. В некоторых случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из фосфатного буфера и глюкозы. В определенных случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из фосфатного буфера и сахарозы. В некоторых случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из цитратного буфера, маннитола, цитрата и магния. В некоторых случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из гистидинового буфера, маннитола и гистидина бионата. В определенных случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из фосфатного буфера, раффинозы и лактобионата. В некоторых случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере один

фосфатный буфер, маннитол и лактобионат. В других случаях водная среда включает по меньшей мере один OCS и по меньшей мере одно из трегалозы, глюконата и HES. В других случаях водная среда включает лактобионат калия,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ , раффинозу, аденозин, глутатион, аллопуринол и PEG. В некоторых случаях водная среда включает скэвенджер, такой как по меньшей мере одно из маннитола и глутатиона. В некоторых случаях водная среда включает по меньшей мере одно из кетоглутарата, аденозина и глутамата.

Водная среда, как правило, обладает pH, варьирующий от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,4. Водная среда, как правило, обладает осмоляльностью, варьирующей от приблизительно 300 до приблизительно 400, как, например, от 310 до приблизительно 390.

Некоторые среды для трансплантата являются оксигенированными (например, с применением микроскопических пузырьков кислорода, см. Патент США 7749692). Среда могут включать разнообразные биологически совместимые консерванты, такие как криоконсерванты. Среда могут включать или являться полностью кровяными. Примеры подходящих сред включают, но без ограничения: Steen Solution™; Perfadex®; раствор гистидина-триптофана-кетоглутарата, или Custodiol НТК™; Viaspan™; TransMedics Solutions; и среды, описанные в патентах Соединенных Штатов 8409846; 7981596; 7977383; 7592023; 7,537,885; 7476660; 6365338 и 5306711; или в опубликованных патентах США 2014/0234827; 2013/0102059; 2011/0300237; 2010/0272789; и 2005/0164156, полное содержание каждого из которых включено настоящим посредством ссылки во всей их полноте. Один или более OCS в целом присутствуют в среде в концентрации, составляющей от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг/литр (например, от приблизительно 0,05 мМ до приблизительно 50 мМ). В дополнительном аспекте предоставлена композиция *in vitro*, включающая 1) одно или более из: клетки или множества клеток; ткани или множества тканей; и/или по меньшей мере один орган или систему органов; 2) один или более OCS; и 3) биологически совместимую среду, такую как одна из отмеченных выше водных

сред. В еще одном дополнительном аспекте предоставлена среда или композиция, включающая один или более OCS и биологически совместимый носитель, такой как одна из отмеченных выше водных сред.

Композиции может быть включены в систему консервации и/или транспортировки органа, которая включает контейнер для содержания клеток, тканей или органов и консервирующие среды и необязательно механизм для циркуляции и нагнетания среды. Система может быть портативной. Композиции могут быть включены в существующие системы (например, TransMedics' proprietary Organ Care System, XVIVO's Lung Perfusion system и т.д.) или могут быть включены в недавно разработанную систему.

Иллюстративные органы, которые обрабатывают и транспортируют данным образом, включают, но без ограничения, почку (одну, в блоке и обе почки), сердце, сердце вместе с легким, печень (включающий ее части, правую и левую доли и латеральный или другие сегменты), легкое (включающий одно легкое, оба легких и доли легких), поджелудочную железу (которая может включать селезенку и селезеночную артерию), желудок и т.д. Органы, ткани и клетки могут представлять собой аллотрансплантанты, изотрансплантанты или даже ксенотрансплантанты (например, клапаны сердца свиньи, применяемые для трансплантации людям). В некоторых случаях орган(органы), которые обрабатывают и транспортируют данным образом, не включают печень. Иллюстративные ткани, которые обрабатывают и транспортируют данным образом, включают, но без ограничения, кости, сухожилия, связки, кожу, клапаны сердца, кровеносные сосуды, роговицы, нервную ткань и т.д. Иллюстративные клетки, которые обрабатывают и транспортируют данным образом, включают, но без ограничения, стволовые клетки, клетки панкреатических островков, нервные клетки и т.д.

Настоящее изобретение будет дополнительно иллюстрировано в виде следующих Примеров. Данные Примеры не являются ограничивающими и не ограничивают объем правовых притязаний изобретения. Если не установлено иное, все проценты, части и т.д. присутствующие в Примерах, приведены по массе.

**ПРИМЕРЫ**

**ПРИМЕРЫ 1А и 1В.** Действие введения 25НС3S на мышей, подвергшихся высокой дозе ацетаминофена (АТМР)

*ПРИМЕР 1А**Материалы и Способы*

Самкам мышей перитонеально инъецировали ацетаминофен (500 мг/кг, в 10% этаноле в PBS) либо за 0,5, либо за 2 часа перед обработкой посредством введения 25НС3S (20 или 25 мг/кг, 10% пропиленгликоль в PBS). Сыворотку собрали через 24 или 48 часов после введения ацетаминофена и измерили ферментативную активность и другие параметры сыворотки. Нормальные значения были получены у 10 мышей, которые не получали никакой инъекции, контрольных мышей, получивших только ацетаминофен (АТМР) плюс несущую среду, и экспериментальных мышей, получивших АТМР плюс 25НС3S.

*Результаты*

Результаты показывают, что введение АТМР значительно повреждает ткани печени, повышая активность АЛТ сыворотки в 6 раз; и АСТ и LDH в 20 раз. Как показано на Фигурах 1А-Д, обработка 25НС3S через 2 часа после введения АТМР понизило LDH на 60%; АЛТ на 58% и АСТ на 45% в пределах 24 часов. В дополнение, обработка 25НС3S через 0,5 часа после введения АТМР вернуло большинство маркеров функции печени и почек к нормальным уровням за 48 часов (Фигура 2), тогда как значения необработанных контрольных животных остались повышенными.

Фигуры 3А и 3В демонстрируют уровень 25НС3S в крови (3А) и указанные ткани (3В) в указанное время после введения. Как можно увидеть, период полувыведения 25НС3S из кровообращения составляет приблизительно 30 часов, и соединение широко распространяется в различные ткани в организме.

*ПРИМЕР 1В**Материалы и Способы*

В другой серии экспериментов самкам мышей перитонеально инъецировали ацетаминофен (600 мг/кг, в 20% EtOH в PBS) и затем дополнительно обработали посредством перитонеальной инъекции 25НС3S (25 мг/кг в 10% PG в PBS) через 2 и 24 часов.

Контрольные мыши получали АТМР без 25НС3S. мониторинг летальности проводили в течение 10 дней.

#### *Результаты*

Как видно на Фигуре 4, показатель выживаемости животных, обработанных 25НС3S, был гораздо выше, чем таковой у контрольных животных, показывая, что 25НС3S защищал животных от смерти, обусловленной высокими уровнями АТМР.

Фигуры 5А-Д демонстрируют значения маркеров функции (повреждения) печени ALT, AST, АКР и АДН для отдельных индивидуум выживших мышей. Мышей сгруппировали либо на контрольных, которые получали АТМР и несущую среду («CON»), либо на мышей, которые получали АТМР и 25НС3S. Образцы сыворотки взяли через 48 часов. Как можно увидеть, животные, которым вводили 25НС3S, в целом демонстрировали тенденцию иметь меньшие значения каждого фермента (т.е. значения, более близкие к нормальным), чем контрольные животные, которые не получали 25НС3S. (необходимо заметить, что Фигура 5 не включает данные о животных, которые умерли перед взятием образцов.)

*Краткое изложение Примеров 1А и 1В:* Обработка 25НС3S значительно снизила уровни активности ALT, AST, и АДН в сыворотке у мышей, которые получали АТМР, и в последующем в значительной степени снизили летальность у мышей, которые получали АТМР. Данные наблюдения соответствуют эффективности 25НС3S при защите животных от повреждения печени, вызванного высокими уровнями АТМР, и показывают, что 25НС3S можно применять в качестве биопрепарата для лечения острой печеночной недостаточности, индуцированной АТМР.

**ПРИМЕР 2.** Действие 25НС3S на значения биохимических показателей сыворотки у мышей, подвергшихся высокой дозе ацетаминофена (АТМР)

#### *Материалы и Способы.*

Мышам вводили ацетаминофен (300 мг/кг РО), а затем обрабатывали несущей средой или 25НС3S (25 мг/кг) посредством IP инъекции или РО желудочного зонда, через один (1) час и 24 часа после введения ацетаминофена. Измерения и образцы включали цельную кровь на сыворотку и клинический биохимический анализ

(ALT, AST, ALK, LDH, BUN и глюкоза) и печень и почки для фиксации в формалине и гистологического анализа.

#### *Результаты*

Среди групп, которым вводили ацетаминофен, было отмечено, что группы, перорально обработанные несущей средой, демонстрировали более высокие клинические биохимические значения по сравнению с группами, интраперитонеально обработанных несущей средой, и это было также справедливо для групп, которые получали 25HC3S. Аналогичным образом и в целом в поддержку этого, потеря массы тела была более значительной в перорально обработанных группах vs. интраперитонеально обработанных групп.

Введение ацетаминофена приводило к потере массы тела и выраженному повышению клинических биохимических параметров (LDH, AST и ALT), которые достигали пика через 24 часа после введения и возвращались к нормальным через 48 часов. Когда обработанные 25HC3S группы сравнивали с контрольными группами, получающими несущую среду соответствующим путем введения, не наблюдалось статистически значимого ослабления потери массы тела или повышенных клинических биохимических параметров.

В заключение и в условиях испытания, через один (1) час после обработки 25HC3S (25 мг/кг, IP или PO) мышей с введенным ацетаминофеном не значительно изменяются биохимические значения сыворотки после острой печеночной недостаточности, которую индуцировали посредством перорального введения ацетаминофена 300 мг/кг.

#### **ПРИМЕР 3.** Ишемия-реперфузия почек

##### *МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ*

##### *Процедура Приготовления Лекарственной формы:*

Приготовление Лекарственной формы для интраперитонеальной инъекции:

25HC3S растворили в пропиленгликоле, при 20 мг/мл, и хранили при комнатной температуре в виде основного раствора. Перед применением 3 части PBS смешали с 1 частью DV928 основного раствора. Итоговая концентрация для инъекции составила 5 мг/мл.

Приготовление Лекарственная форма для перорального зондового введения:

25HC3S суспендировали в 0,5% карбоксиметилцеллюлозе (СМС), содержащей 0,05% твин-80, при 10 мг/мл, и хранили при комнатной температуре и хорошо перемешивали перед применением.

#### Способы

##### Животные:

Взрослые (в возрасте 9-11-недель) самцы крыс линии Lewis (LEW, RE11), 225-250 грамм, были помещены в условия контролируемого 12-часового цикла дня и ночи и был обеспечен свободный доступ к воде и регулярному питанию для крыс. Всем крысам был дан интраперитонеальный наркоз пентобарбиталом 40 мг/кг. Ишемию левой почки создавали посредством временной окклюзии левой почечной артерии и вены, и мочеточник пережимали на 50 мин сосудистой микроклипсой. Во время периода ишемии кожу временно закрывали, и крыс помещали на грелку, поддерживающую температуру 37°C. При реперфузии, правую почку извлекали перед заживанием брюшной полости нитью шелка 4-0.

##### Дизайн эксперимента

Животных рандомизированно разделили на 5 групп:

Группа А. 25HC3S - интраперитонеальное введение (в качестве предварительной обработки) N=12

Группа В. 25HC3S - интраперитонеальное введение (в качестве последующей обработки) N=12

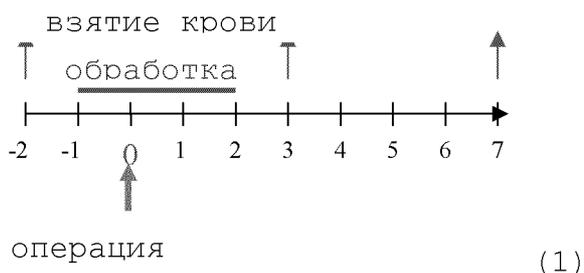
Группа С. 25HC3S - пероральное введение (в качестве предварительной обработки) N=12

Группа D. Несущая среда контрольная, интраперитонеально (в качестве предварительной обработки) N=6

Группа Е. Несущая среда контрольная, перорально (в качестве предварительной обработки) N=6

Все животные получали либо активный агент (25HC3S), либо несущая среда один раз в сутки в течение определенного срока времени, как указано в схеме ниже. Крысы в группах предварительной обработки получали активный агент или несущая среда за 1 день перед (День -1) хирургическим вмешательством

(И/Р события) и продолжали в течение всего 4 дней. Крысы в группе последующей обработки получали 1-ую обработку через 30 мин после окклюзии почечной артерии и продолжали в течение всего 3 дней. Образцы крови брали у всех крыс за 2 дня перед хирургическим вмешательством (в качестве исходного уровня), через 3 дня после хирургического вмешательства и 7 дней после хирургического вмешательства для анализа креатинина сыворотки и азота мочевины крови (BUN). Все крысы были умерщвлены на День 7.



#### *Результаты*

Результаты представлены на Фигурах 6А и В. Как можно увидеть, предварительная обработка посредством интраперитонеальной инъекции 25HC3S за день перед хирургическим вмешательством значительно улучшила креатинин сыворотки и уровни BUN у крыс. Последующая обработка посредством интраперитонеальной инъекции также снизила креатинин сыворотки и уровни BUN у крыс. Введение 25HC3S посредством перорального зондового введения, несмотря на то, что давалось за день перед хирургическим вмешательством и в более высокой дозе, снизила креатинин сыворотки и уровни BUN у крыс на День 3, но в меньшей степени, чем введение посредством инъекции.

#### **ПРИМЕР 4.** Ишемия-реперфузия сердца

##### *Материалы и Способы*

В эксперименте использовали мышей C67B16 дикого типа, и самцов, и самок. После наркоза вскрывали грудную клетку каждой мыши и сердце подвергали 45-минутному периоду ишемии посредством лигирования левой передней нисходящей коронарной артерии, и затем допускали посредством удаления коронарной артерии. Грудную клетку зашивали, и мышам позволяли восстановиться в течение 24 часов. все животные были умерщвлены

в конце исследования, через 24 ч после процедуры, для получения доступа к ткани сердца. Сердце замораживали, разрезали на срезы и заткнем окрашивали для определения размера инфаркта.

С учетом опыта, что 25-30% животных может умереть в течение 24-часового периода из-за процедуры (окклюзии коронарной артерии), все группы включали 12 животных. Группу, обработанную несущая среда (12 мышей) сравнили с группами, обработанными 25HC3S (24 мышей). Одна группа мышей получала лекарственный препарат (25HC3S) тотчас перед ишемией/реперфузией (И/Р), и другая группа получала лекарственный препарат приблизительно за 16-20 ч перед И/Р. Введение проводили посредством интраперитонеального пути введения либо с несущая среда (10% пропиленгликоль в PBS), либо 25HC3S в дозе, составляющей 25 мг/кг в том же самой несущая среда.

#### *Результаты*

Данные продемонстрировали отсутствие статистически значимого различия в размерах инфаркта при сравнении обработки мышей несущая среда и лекарственным препаратом. Однако, 24-часовой показатель выживаемости в группе, обработанной несущая среда, составил 64% vs. 86% в группе, обработанной 25HC3S (Фигура 7), показывая, что введение 25HC3S снижает летальность после ишемически-реперфузионного повреждения сердца.

#### **ПРИМЕР 5.** Исследование инсульта головного мозга у крыс

##### *Способы и Материалы*

Временную фокальную церебральную ишемию получали посредством окклюзии правой средней мозговой артерии (МСА) у самцов крыс Спрег-Дули под наркозом. После 120 мин ишемии кровотока в МСА был восстановлен. Процедура вследствие этого была названа tMCAO. После хирургического вмешательства всем крысам произвели интраперитонеальную инъекцию физиологического раствора (4 мл на крысу).

В исследовании использовали три группы крыс:

Группа А: 12 ложнооперированных крыс, получивших несущую среду посредством интраперитонеальной инъекции

Группа В: 12 tMCAO крыс, получивших несущая среда

посредством интраперитонеальной инъекции

Группа С: 12 tMCAO крыс, получивших 25HC3S посредством интраперитонеальной инъекции

Измеряемые параметры были следующими:

Средняя масса тела с течением времени

Средняя 7- и 20-балльная Нейрошкала с течением времени

Результаты исследования положения конечностей с течением времени

Средние объемы инфаркта ( $\text{мм}^3$ ), объемы отека ( $\text{мм}^3$ ) и периоды T2-релаксации (мс)

Поведенческое тестирование проводили в течение 24 часов, 3 дня и 7 дней после временной окклюзии правой средней мозговой артерии (tMCAO). Для оценки постишемического двигательного и поведенческого дефицита проводили тесты и 20-балльной Нейрошкалы, и 7-балльной Нейрошкалы. Для оценки сенсомоторной интеграции ответа верхних и нижних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию проводили исследование положения конечностей.

Получение MPT *in vivo* для всех крыс выполняли через 24 ч и 7 дней после tMCAO. Размер поражения, жизнеспособность тканей (T2 в миллисекундах), и отек головного мозга определяли, применяя абсолютный T2 MPT. Восемнадцать (18) коронарных срезов толщиной 1 мм было получено с применением матрицы поля визуализации. Абсолютные T2-значения от контрлатеральной коры применяли в качестве референсной жизнеспособности ткани. Все данные MPT анализировали с применением программного обеспечения Matlab. Анализ объема инфаркта/отека проводился наблюдателем с обезличенными данными о группах обработки.

#### *Результаты*

Хирургическое вмешательство tMCAO, как правило, приводит к 20-25% летальности у животных. В данном исследовании двое животных в группе обработки умерли незамедлительно после хирургического вмешательства на головном мозге. Одно животное в группе имитации, одно животное в группе несущая среда и двое животных в группе обработки умерли во время MPT-измерений через 24 часа после хирургического вмешательства. Одно животное из

группы несущая среда и одно животное группы обработки умерли через 2 дня или 3 дня после хирургического вмешательства. В дополнение, одно животное в группе несущая среда не демонстрировало какой-либо признак повреждения tMCAO с помощью всех трех бихевиоральных тестов, МРТ-измерений (критерии для исключения), или изменения массы тела, указывающее на то, что хирургическая окклюзия не произошла. Данные от этого животного были исключены из анализа. Другое животное в группе несущая среда также продемонстрировало минимальные признаки повреждения tMCAO с помощью всех трех бихевиоральных тестов и жизнеспособности ткани (T2 в мс), при том, что не было признаков повреждения посредством объема поражения и отека головного мозга (такие же значения, как и в ложной). Его масса тела не снижалась, как это было у всех других животных, но повысилась после хирургического вмешательства. Однако данные от этого животного были включены во все анализы.

В данном исследовании tMCAO характерно индуцировало как функциональную недостаточность (посредством бихевиоральных тестов) и патологию головного мозга (посредством МРТ) у всех животных. Хотя имелась устойчивая тенденция лучших оценок в каждом тесте и каждой временной точке у животных, получавших 25HC3S, чем у животных, получавших несущую среду, не было статистически значимых различий между группой несущей среды и группой обработки по 7-балльной нейрошкале (Фигура 8А), 20-балльной нейрошкале (Фигура 8В) или исследовании положения конечностей (Фигура 8С). Тенденция к выздоровлению с течением времени после tMCAO среди всех 3 бихевиоральных тестов также была заметной у всех животных. Отсутствие различий, если не лучшая тенденция, у обработанных животных, относящихся к группе несущая среда во всех 3 бихевиоральных тестах показало, что обработка 25HC3S не вызывает раздражение, дискомфорт или любые неблагоприятные побочные эффекты у данных животных.

Отек головного мозга представляет собой острый ответ после ишемии/реперфузионного повреждения, который, как правило, достигает пика в пределах 3 дней после tMCAO и чаще всего разрешается через 7 дней после процедуры. В данном исследовании

все животные продемонстрировали характерный отек головного мозга после tMCAO. Животные, получавшие 25HC3S, продемонстрировали меньший объем отека (Фигура 8F) или % отека (Фигура 8H) через 24 часов после tMCAO по сравнению с животными в группе несущая среда, хотя различия не были статистически значимыми. Через 7 дней после tMCAO отек головного мозга, либо объем отека, либо % отека, в обеих группах несущая среда и обработки пости выздоровели (Фигуры 8G и 8I).

Животные, обработанные 25HC3S, похоже, имели меньший объем поражений головного мозга, чем животные, получавшие несущая среда и через 24 часа (Фигура 8D), и через 7 дней (Фигура 8E) после tMCAO, хотя различия не были статистически значимыми. Объем поражения имел тенденцию к снижению или улучшению в обеих группах с течением времени, при сравнении 24 часов с 7 днями после tMCAO.

Животные, обработанные 25HC3S, продемонстрировали статистически более высокую жизнеспособность тканей, что выражалось более низкого времени T2 релаксации в мс, чем те животные, которые получали несущую среду. Это более высокая жизнеспособность тканей головного мозга (или более низкий T2 в мс) у обработанных животных, чем таковая в группе несущей среды группа, была очевидна как через 24 часа (Фигура 8J), так и через 7 дней (Фигура 8K) после tMCAO. Тенденция к выздоровлению наблюдалась в обеих группах.

Значительное, но ожидаемое снижение массы тела наблюдалось у всех животных, получивших процедуру tMCAO (Фигура 8L), хотя масса тела в группе обработки снижалась через один день после введения дозы или перед процедурой tMCAO. Однако в соответствии с другими различиями, независимо от статистической значимости, включая тенденции, наблюдаемые в патологии головного мозга и бихевиоральных тестах, животные, получавшие 25HC3S, демонстрировали более быстрое восстановление массы тела, чем животные, получавшие несущую среду, начиная с 4 дня после процедуры.

#### *РЕЗЮМЕ*

Результаты позволяют предположить благотворное действие

25HC3S в данной крысиной модели tMCAO. Например, результаты МРТ показывают, что 25HC3S, похоже, защищает головной мозг от острых ишемических повреждений. Через 24 ч после хирургического вмешательства крысы, обработанные 25HC3S, продемонстрировали меньший объем поражения головного мозга и статистически значимо меньшее T2 поражение. Значения отека головного мозга (и объем отека, и % отека) имели тенденцию быть меньше, чем у крыс в группе несущая среда. Хотя некоторые более высокие уровни отека (и объем отека, и % отека) были обнаружены у крыс, обработанных 25HC3S, через 7 дней после хирургического вмешательства, объем поражения и T2 поражение были вновь меньшими у крыс, обработанных 25HC3S, чем у крыс, получавших несущую среду. В частности, обработка привела к статистически значимому улучшению значений T2 поражения головного мозга у крыс, обработанных 25HC3S, по сравнению с необработанными крысами, и через 24 ч, и через 7 дней после хирургического вмешательства.

#### **ПРИМЕРЫ 6А-С. Сепсис**

##### *ПРИМЕРЫ 6А и 6В*

##### *Материалы и Способы*

Для исследования действия 25HC3S на сепсис, индуцированный эндотоксином липополисахаридом (LPS), самкам C57BL/6J мышей в возрасте 11 недель внутривенно инъецировали LPS (30 мг/кг или 40 мг/кг, в PBS) за 2 ч перед обработкой посредством введения 25HC3S (25 мг/кг, 10% пропиленгликоль в PBS) и проводили мониторинг летальности (% выживаемости).

##### *Результаты*

Данные этих двух экспериментов отображены на Фигурах 9А и В. Как можно увидеть, в обоих экспериментах мыши, которые получали 25HC3S, жили значительно дольше, чем мыши, которые получали только несущую среду.

##### *ПРИМЕР 6С*

##### *Материалы и Способы*

Провели дополнительный эксперимент для исследования действия предварительной обработки 25HC3S на летальность, индуцированную LPS. В данном эксперименте самкам C57BL/6J мышей в возрасте 11 недель внутривенно инъецировали LPS (4 мг/кг в

PBS). Мышей обрабатывали посредством введения 25HC3S (50 мг/кг, 10% пропиленгликоль в PBS) за 2 ч до введением LPS и проводили мониторинг летальности (% выживаемости). Результаты представлены ниже и на Фигуре 9C. Как можно увидеть:

*Результаты*

**Контрольная Группа:**

На 1 день умерла одна из пяти (1/5) мышей, т.е. показатель выживаемости составил 80%;

На второй день умерли две из пяти (2/5) мышей, т.е. показатель выживаемости составил 60%;

На 3 день умерли три из пяти (3/5) мышей, т.е. показатель выживаемости составил 40%.

**Группа обработки 25HC3S:** к моменту 3 дня ни одна из пяти мышей, обработанных 25HC3S, не умерла, т.е. показатель выживаемости составил 100%.

*Резюме*

Введение 25HC3S удлиняет жизнь у мышей, подвергшихся действию LPS.

**ПРИМЕР 7.** Исследование Фазы I возрастания однократной дозы у человека

Впервые на человеке было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Фазы I однократных нарастающих доз. 30, 100, 300, и 600 мг активного агента, 25HC3S, суспендировали в 60 мл не содержащей сахара ароматизированной пероральной суспендирующей несущей среде ORA-Blend® SF. Как и лекарственную форму плацебо, 30, 100, 300, и 600 мг карбоната кальция, USP, суспендировали в 60 мл не содержащей сахара ароматизированной пероральной суспендирующей несущей среде ORA-Blend® SF. Суспензию, либо активную, либо плацебо, вводили перорально каждому больному. В каждой дозовой группе было 4 больных, получавших однократную дозу активного агента, и 2 больных, получавших однократную дозу плацебо. За всеми больными работниками здравоохранения проводилось динамическое наблюдение любых потенциальных неблагоприятных событий в течение 7 дней после введения. Образцы плазмы собирали в выбранные временные интервалы перед и после

введения, как указано на Фигуре 10.

Не наблюдалось неблагоприятных эффектов в любой дозовой группе, включающий группы, в которых получали 600 мг 25HC3S. И активное вещество, и плацебо переносились хорошо. Фармакокинетически лекарственный препарат демонстрировал высокую биодоступность (Фигура 10).

Если не установлено иное, ссылка на соединение или клеточный компонент включает соединение или клеточный компонент сами по себе, а также в комбинации с другими соединениями или клеточными компонентами, такими как смеси соединений.

Как используется в данном документе, формы единственного числа «a», «an» и «the» включают множественные ссылки, если контекст четко не подразумевает иного.

Для всех числовых диапазонов, предоставленных в данном документе, должно быть понятно, что диапазоны включают все целые числа между самым высоким и самым низким значением диапазона, а также все дробные доли, лежащие между данными значениями, например, повышение на 0,1.

Для всех числовых значений, предоставленных в данном документе, предполагается, что значение охватывает все статистически значимые значения, окружающие числовое значение.

Несмотря на то, что изобретение было описано в терминах его предпочтительных вариантов осуществления, квалифицированным специалистам в данной области должно быть понятно, что изобретение может БЫТЬ реализовано на практике с изменениями в пределах сущности и объема правовых притязаний приложенных аспектов и формулы изобретения. Соответственно, представленное изобретение не должно ограничиваться вариантами осуществления, которые описаны выше, но должно дополнительно включать все его модификации и эквиваленты в пределах сущности и объема правовых притязаний описания, предоставленного в данном документе.

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения острой печеночной дисфункции или острой печеночной недостаточности у нуждающегося в этом больного, включающий

введение больному количества фармацевтической композиции, содержащей количество 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25HC3S) или его фармацевтически приемлемой соли, которое является достаточным для лечения острой печеночной дисфункции или острой печеночной недостаточности, где острая печеночная дисфункция или острая печеночная недостаточность включает алкогольный гепатит.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что у больного уровень билирубина в сыворотке  $>1,9$  мг/дл до лечения.

3. Способ по п.1, в котором введение осуществляют по меньшей мере одним из следующих способов: перорально, подкожно или внутримышечно.

4. Способ по п.1, в котором введение осуществляют внутривенно.

5. Способ по п.1, в котором введение включает инъекцию.

6. Способ по п.1, в котором 25HC3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтической композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

7. Способ по п.1, в котором 25HC3S или его фармацевтически приемлемая соль включает фармацевтически приемлемую соль 25HC3S.

8. Способ по п.1, в котором 25HC3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг.

9. Способ по п.1, в котором 25HC3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

10. Способ по п.1, в котором 25HC3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

11. Способ по п.1, в котором введение осуществляют от одного до 3 раз в день.

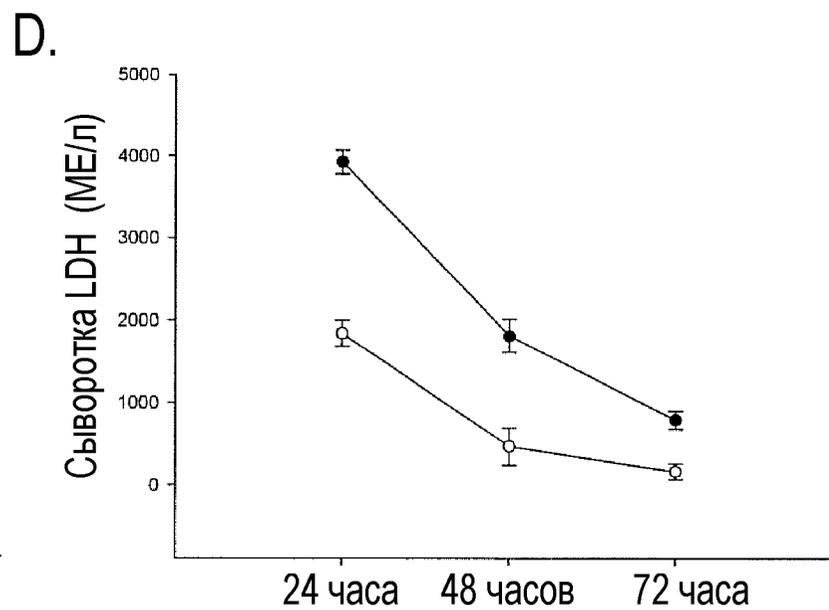
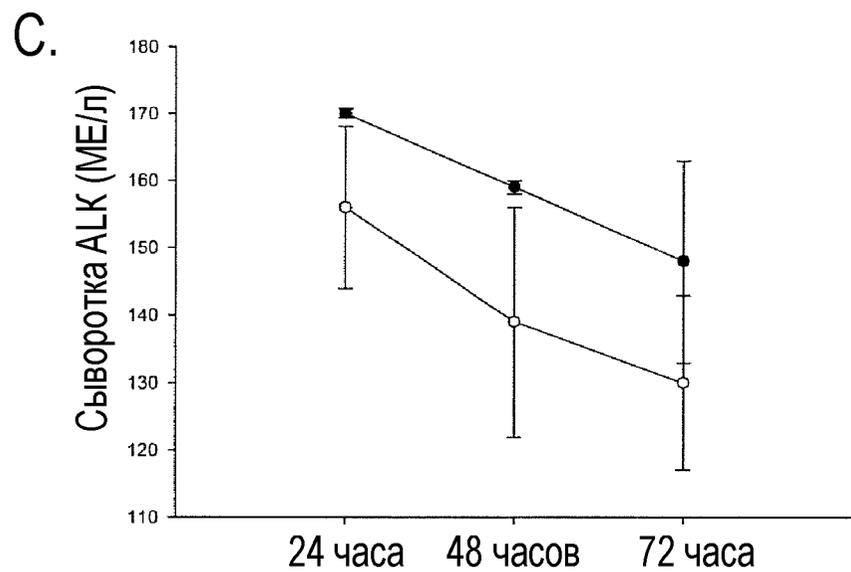
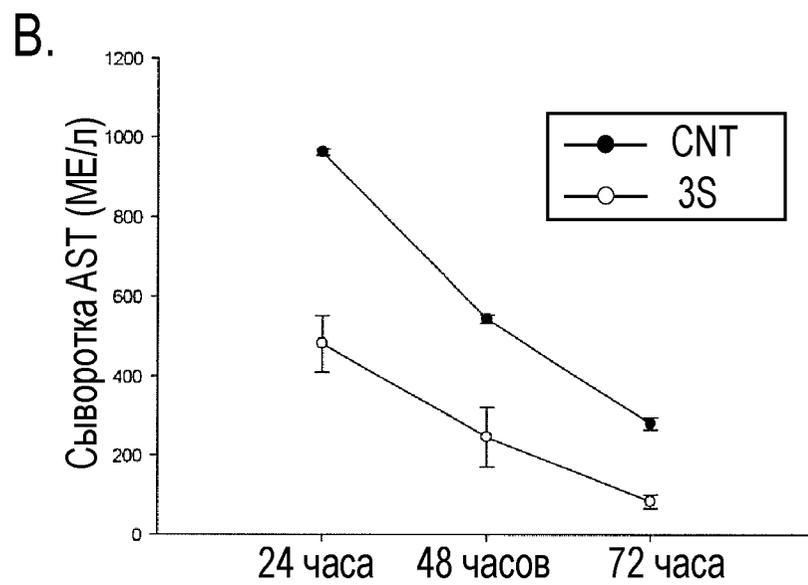
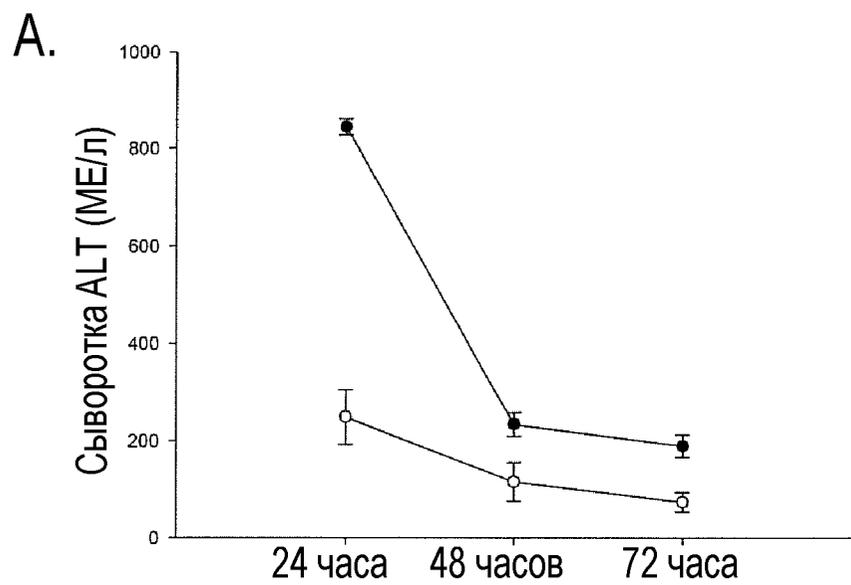
12. Способ по п.4, в котором 25НС3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

13. Способ по п.5, в котором 25НС3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

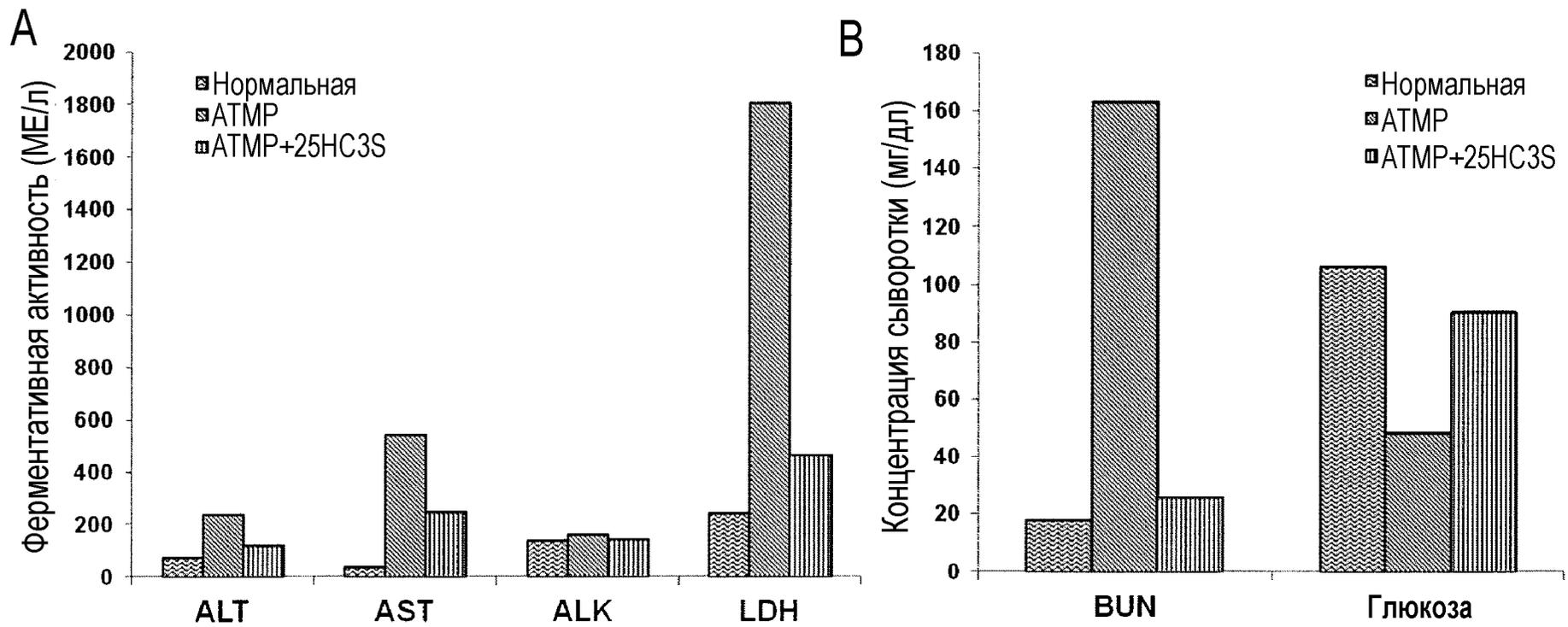
14. Способ по п.6, в котором 25НС3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

15. Способ по п.7, в котором 25НС3S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг.

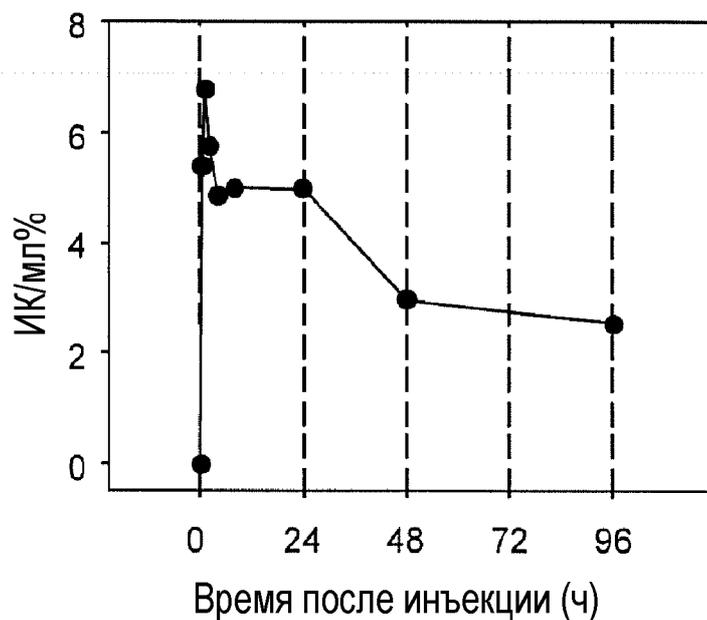
16. Применение 3-сульфата 5-холестен-3,25-диола (25НС3S) или его фармацевтически приемлемой соли в способе лечения острой печеночной дисфункции или острой печеночной недостаточности у нуждающегося в этом больного по любому из пп. 1-15.



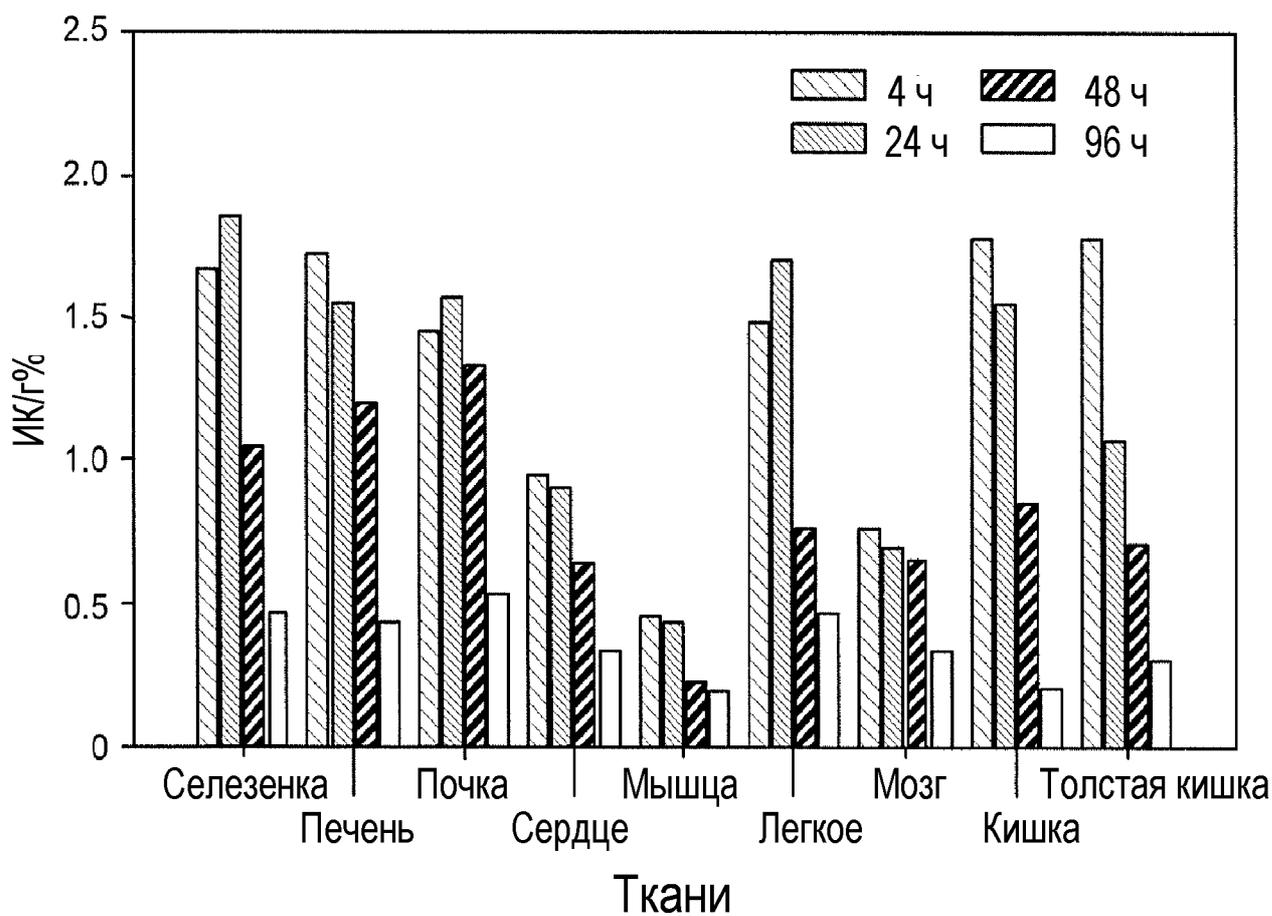
ФИГ.1А-D



ФИГ.2А и В

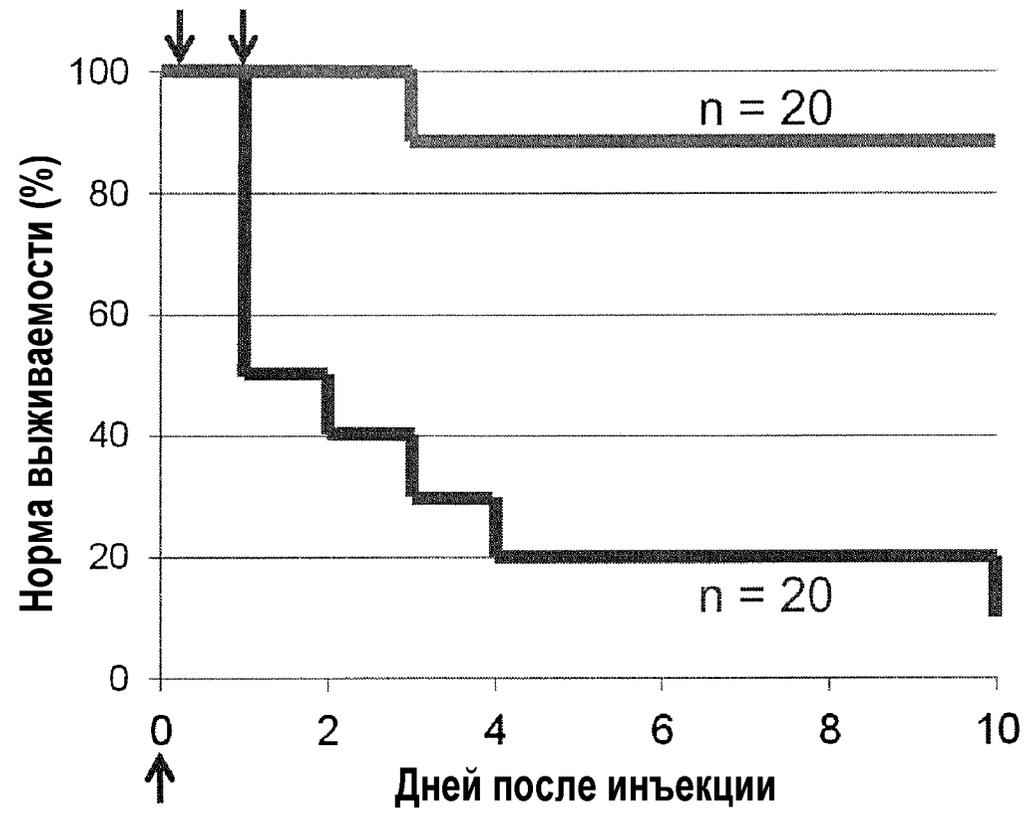


ФИГ.3А



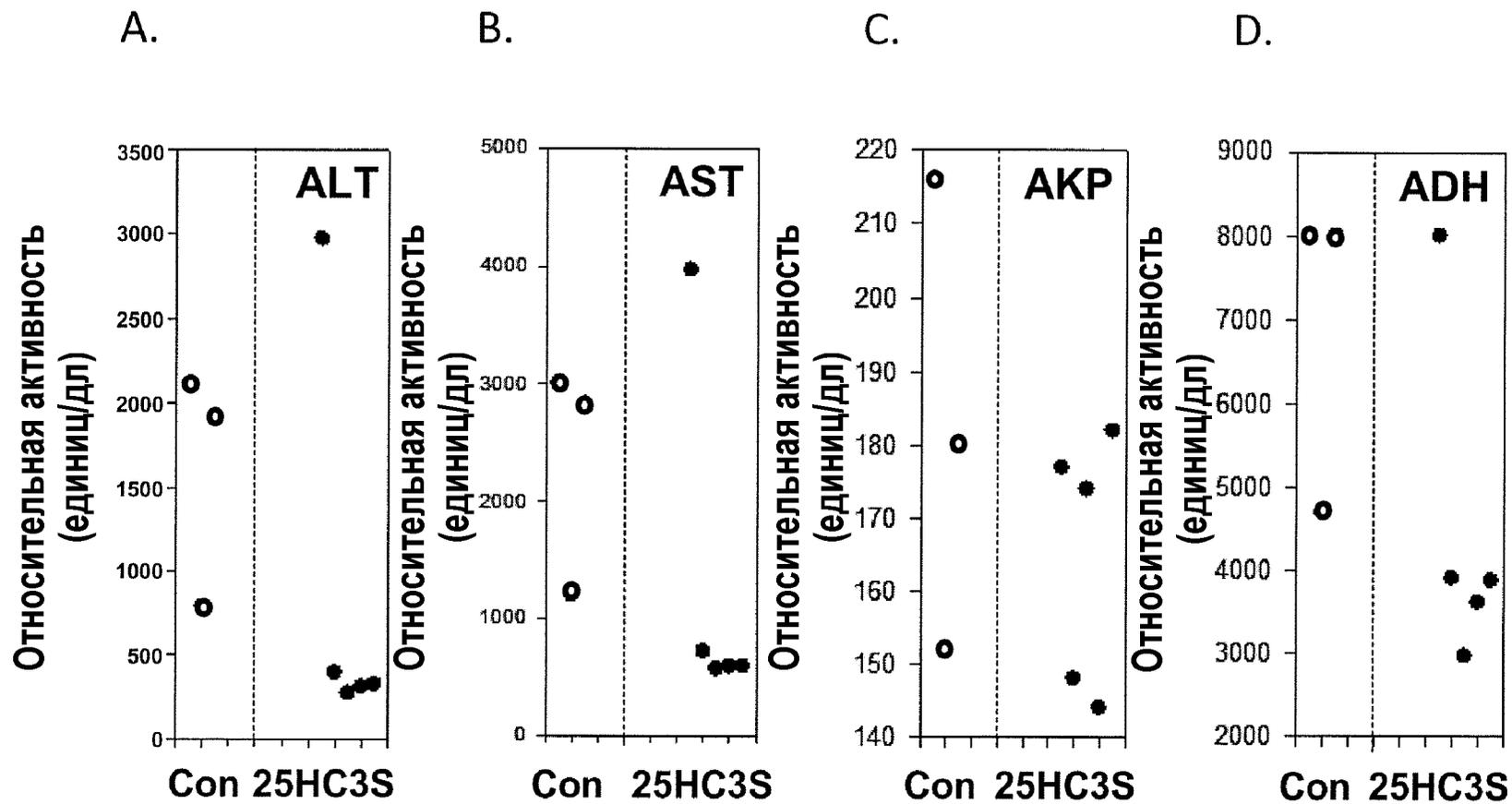
ФИГ.3В

25 мг/кг 25НС3S  
интраперитонеальная инъекция

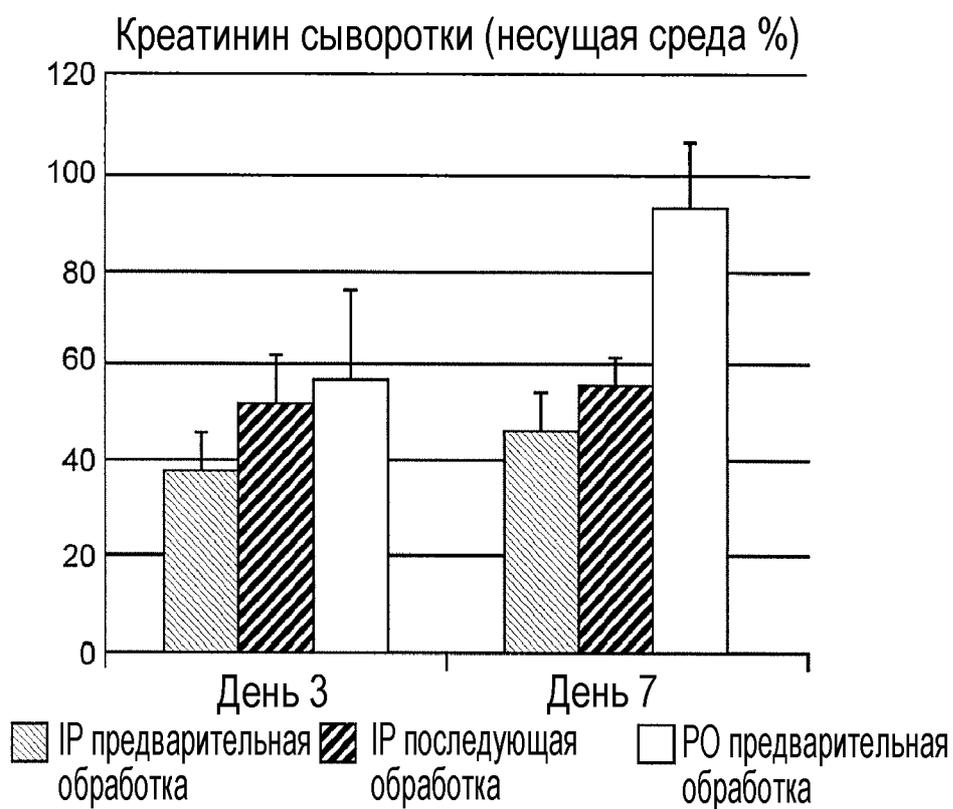


600 мг/кг АТМР и 4 г/кг EtOH  
интраперитонеальная инъекция

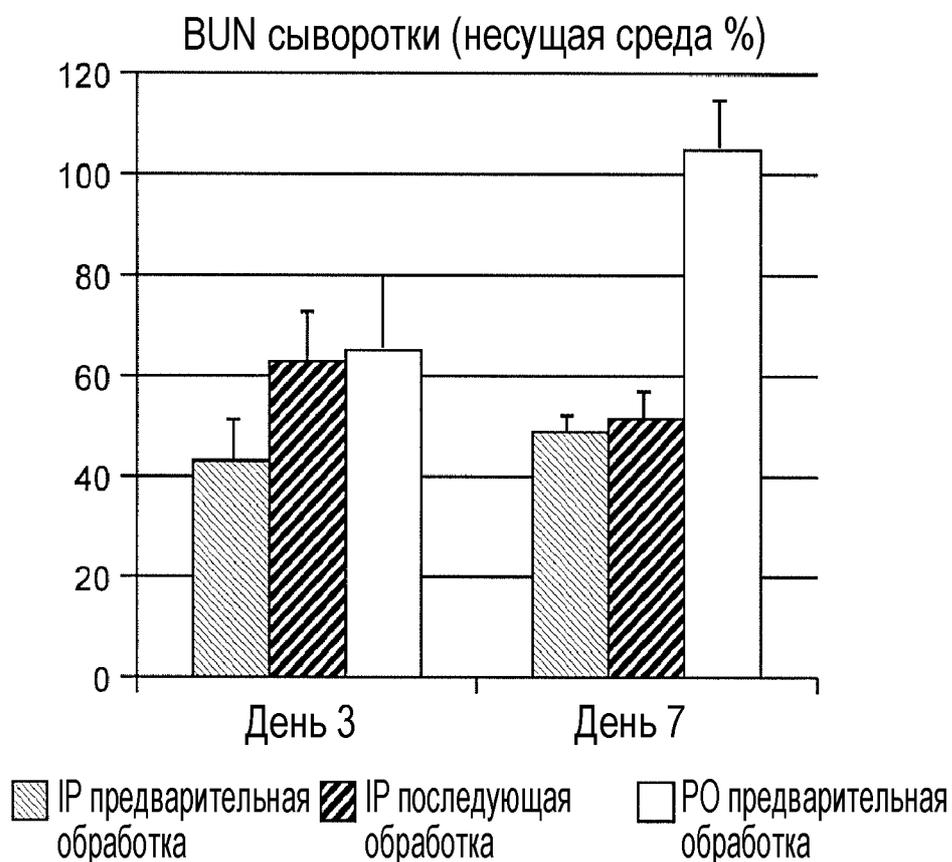
ФИГ.4



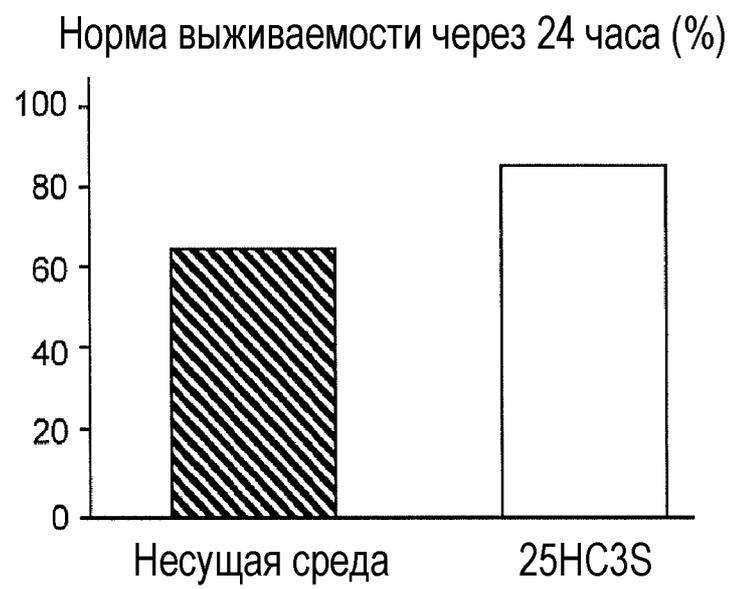
ФИГ.5А-D



ФИГ.6А

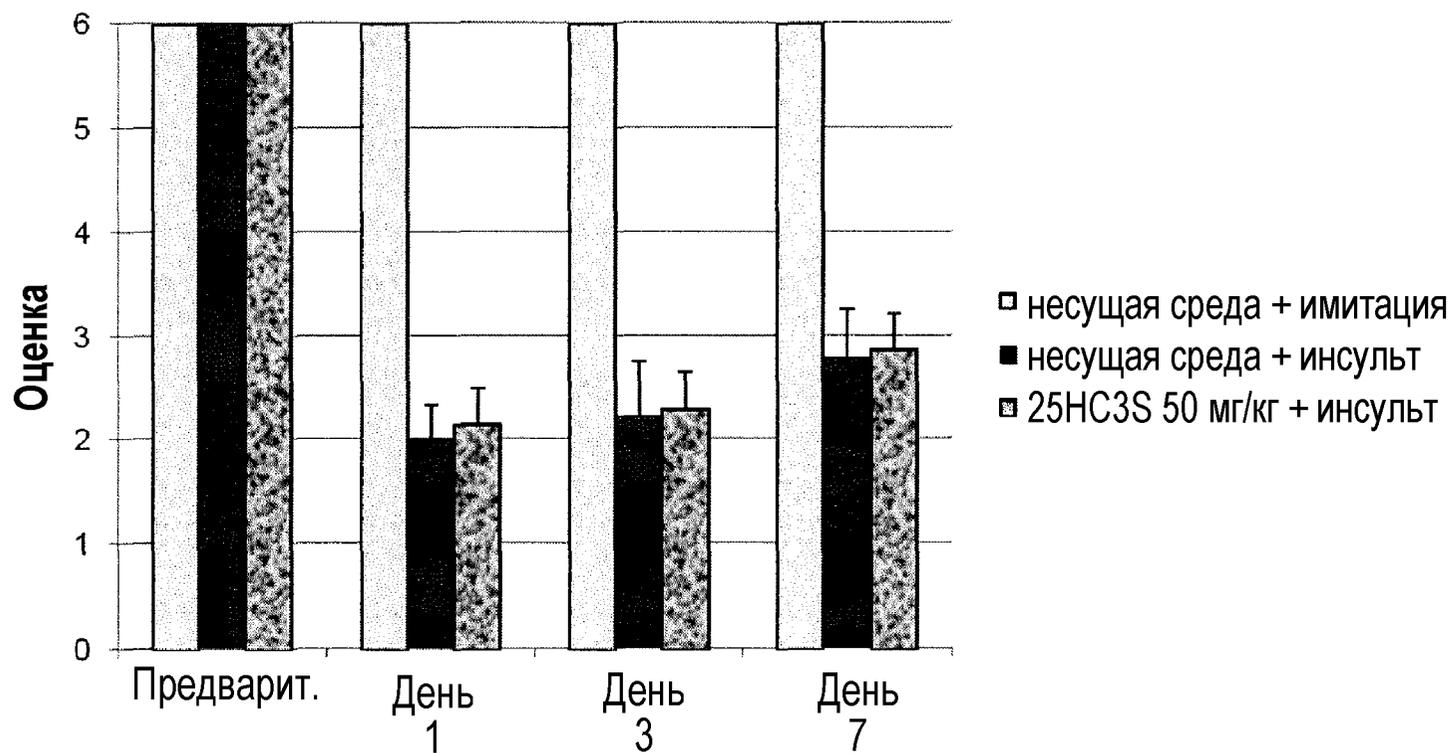


ФИГ.6В



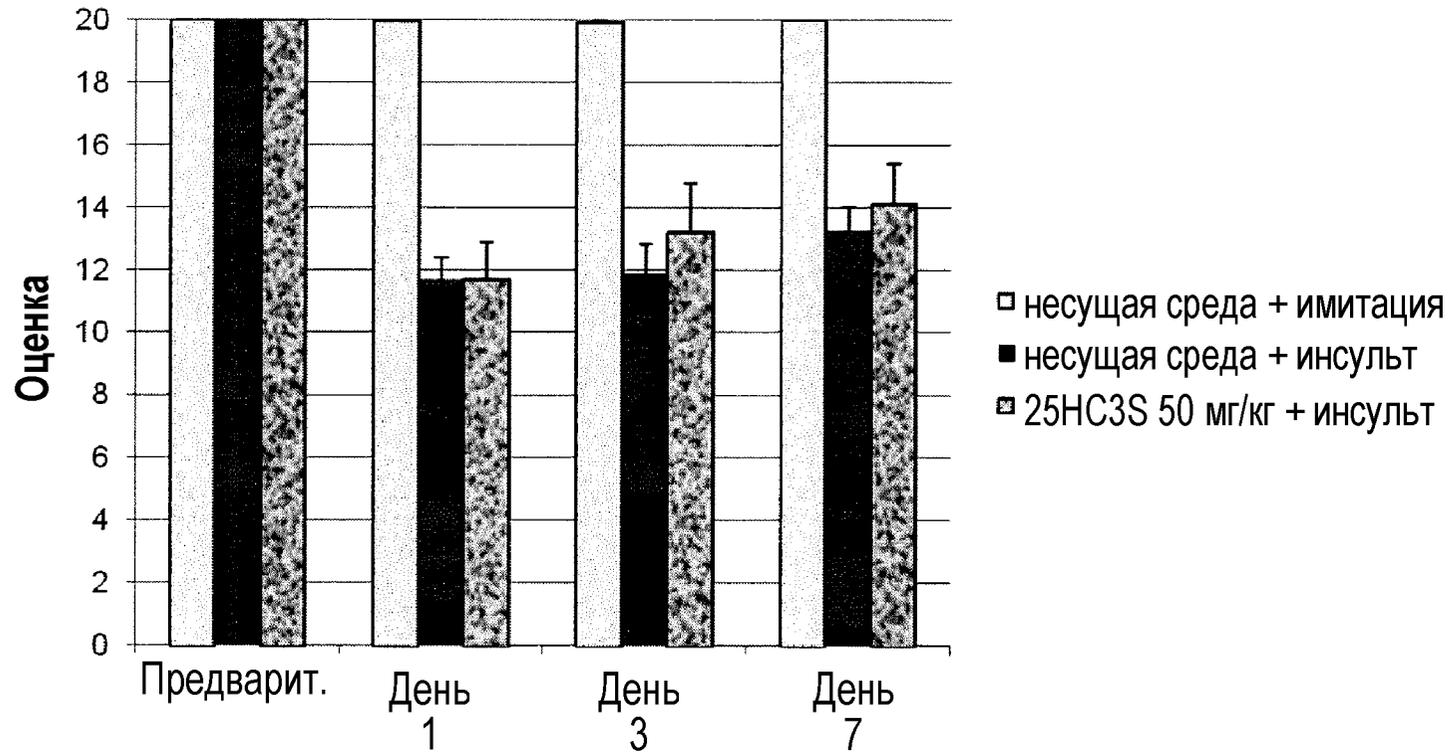
ФИГ.7

### 7-балльная нейрошкала



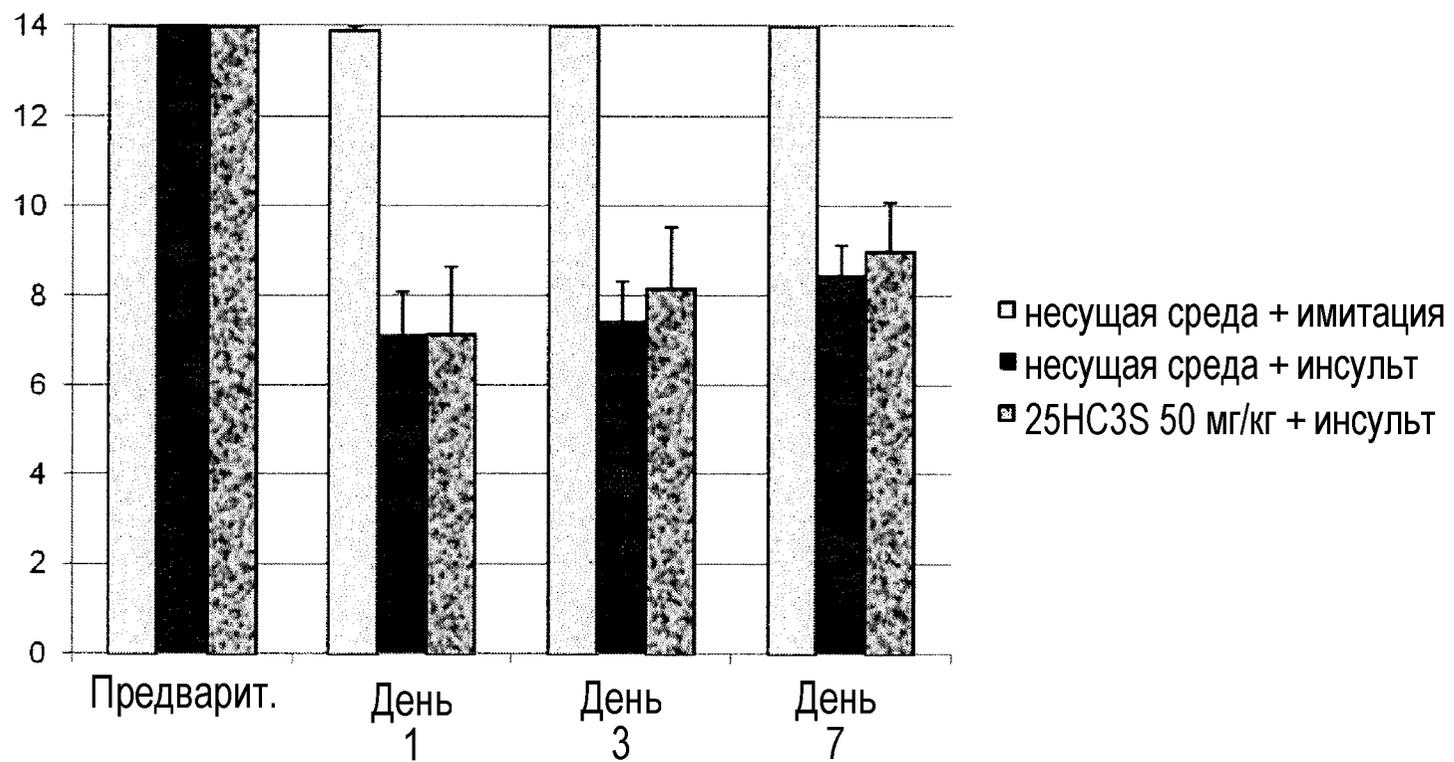
ФИГ.8А

## 20-балльная нейрошкала



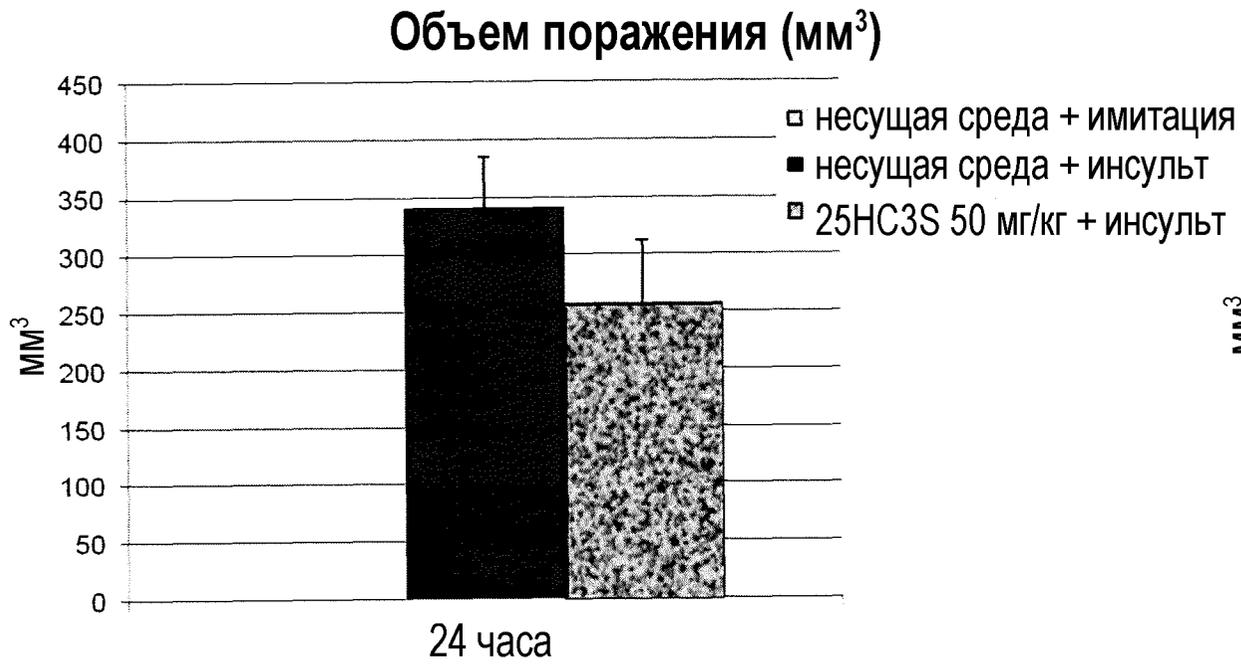
ФИГ.8В

### Положение конечностей

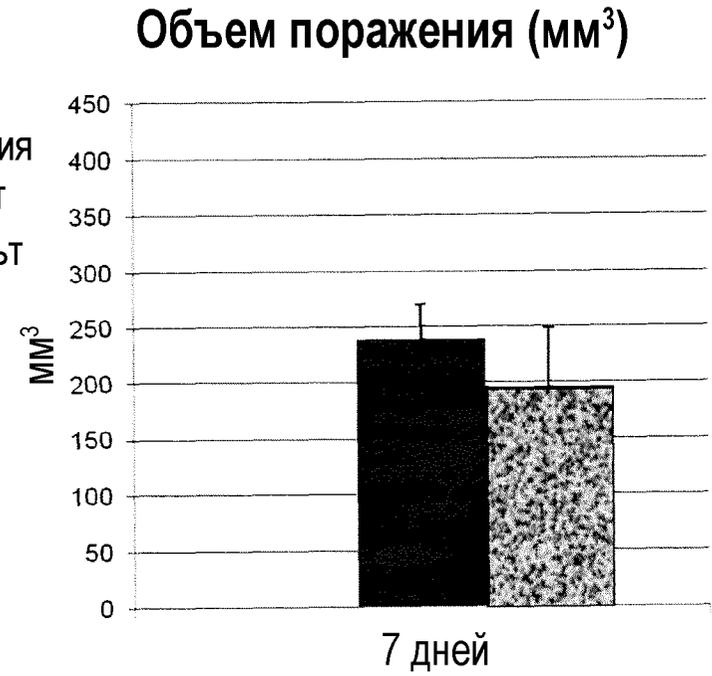


ФИГ.8С

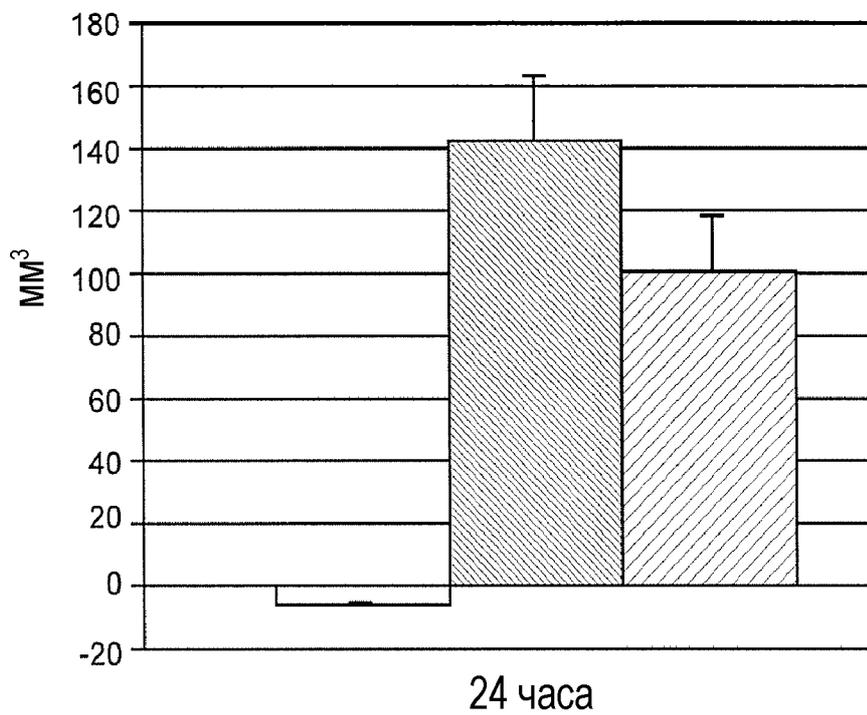
D.



E.

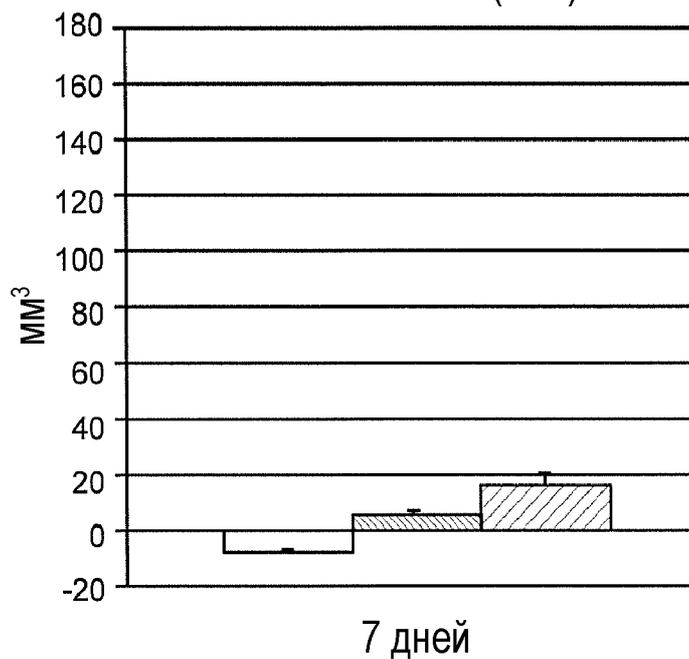


ФИГ.8D и E

Объем отека (мм<sup>3</sup>)

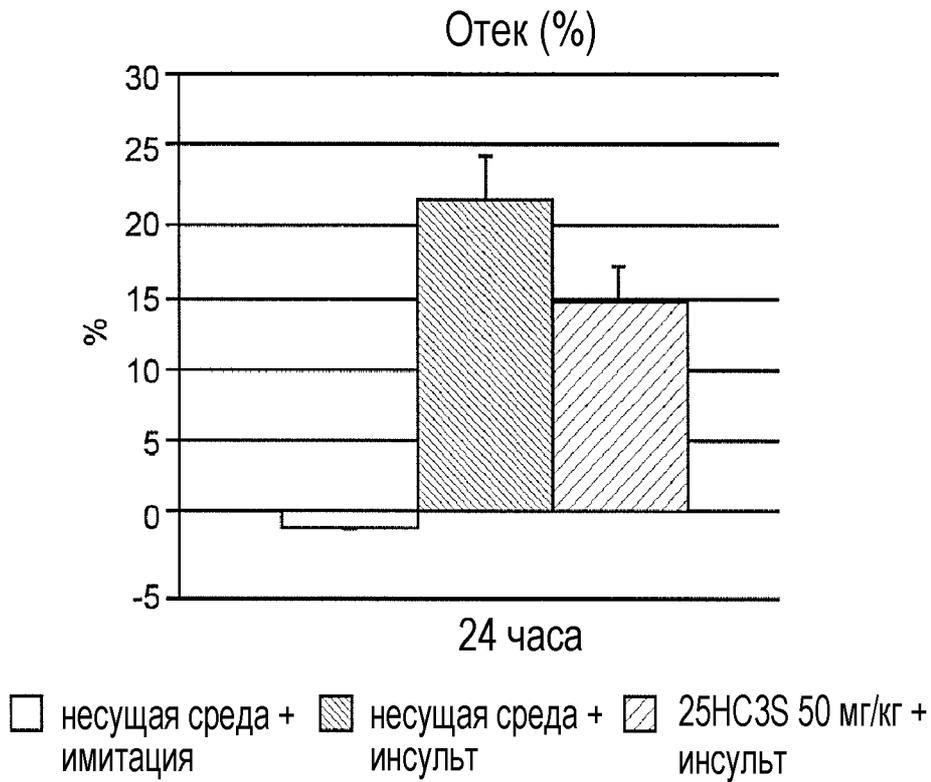
□ несущая среда + имитация    ▨ несущая среда + инсульт    ▩ 25HC3S 50 мг/кг + инсульт

ФИГ.8F

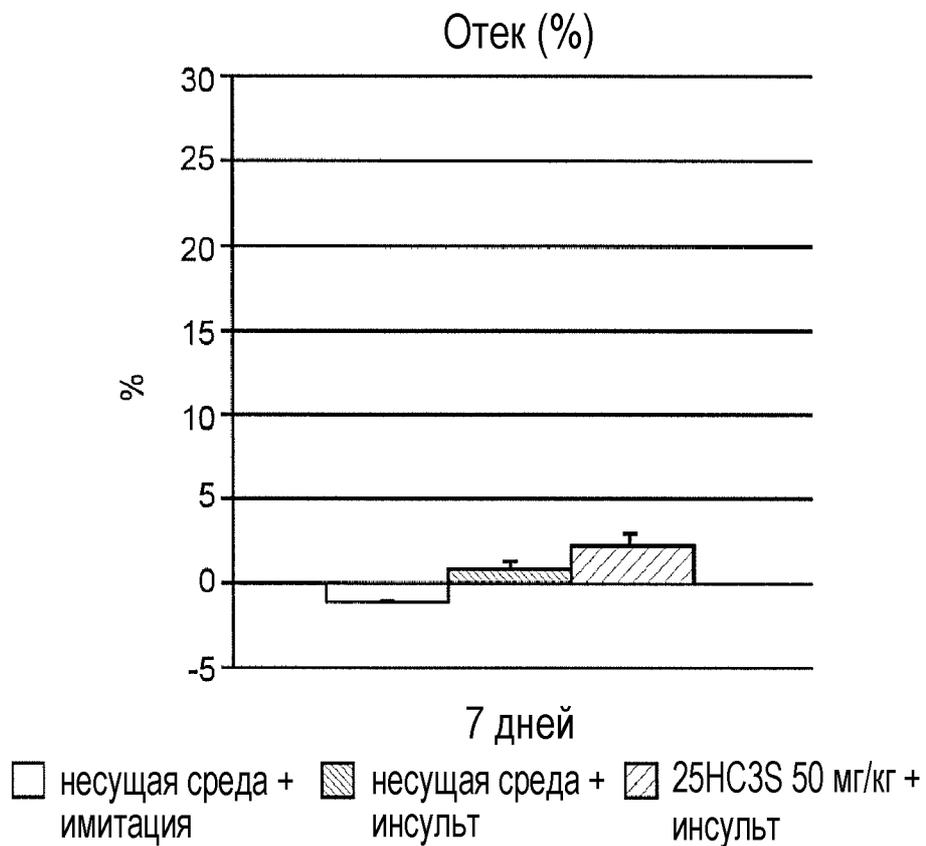
Объем отека (мм<sup>3</sup>)

□ несущая среда + имитация    ▨ несущая среда + инсульт    ▩ 25HC3S 50 мг/кг + инсульт

ФИГ.8G



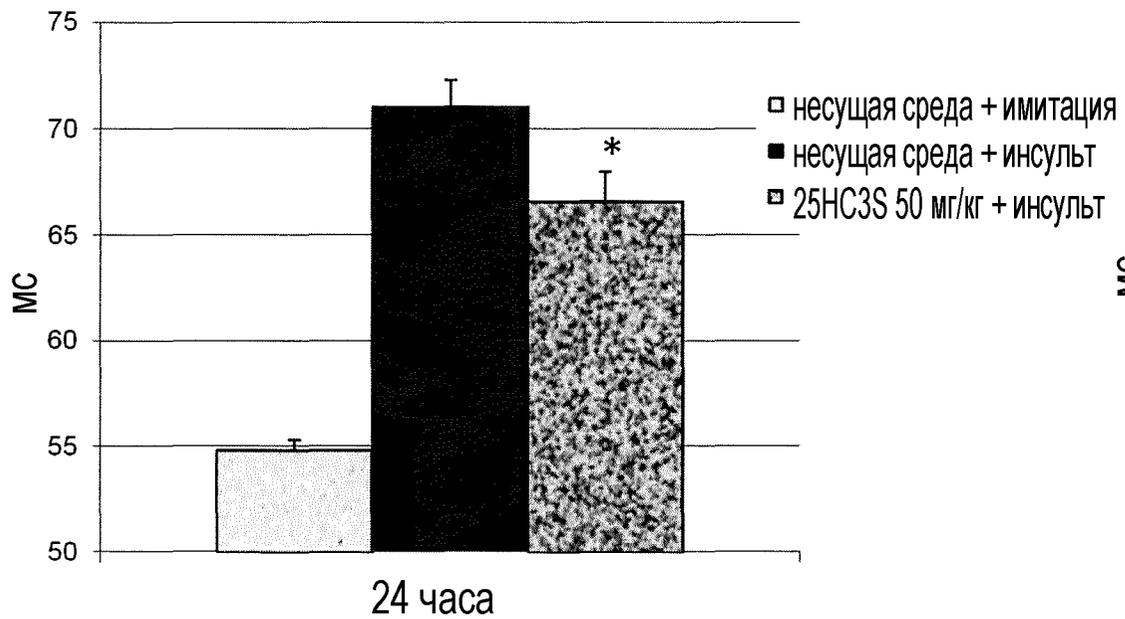
ФИГ.8Н



ФИГ.8I

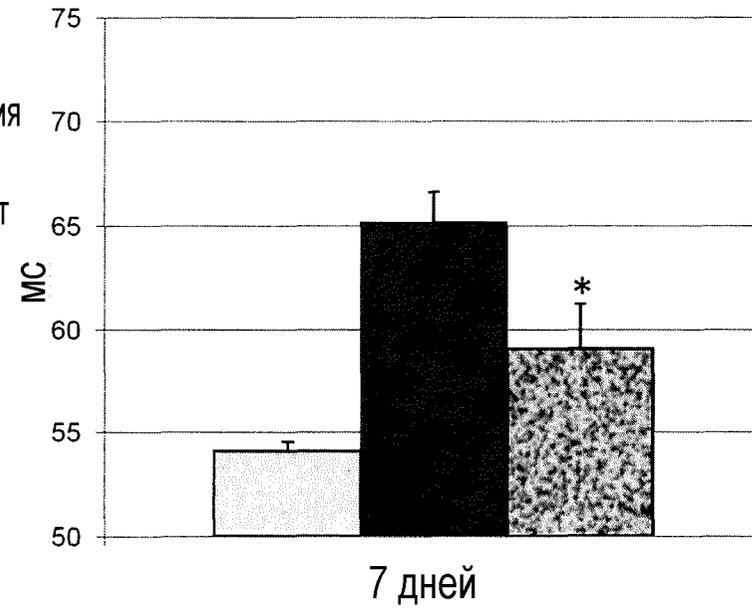
Ж.

### T2 поражения (мс)

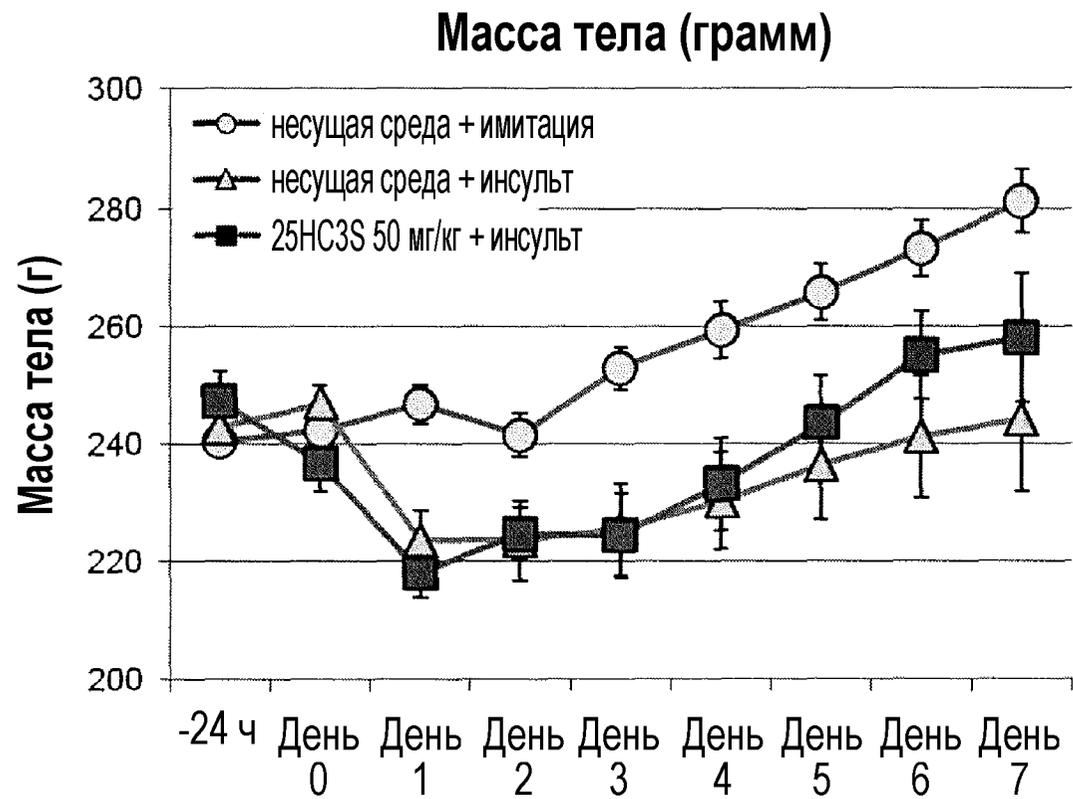


К.

### T2 поражения (мс)

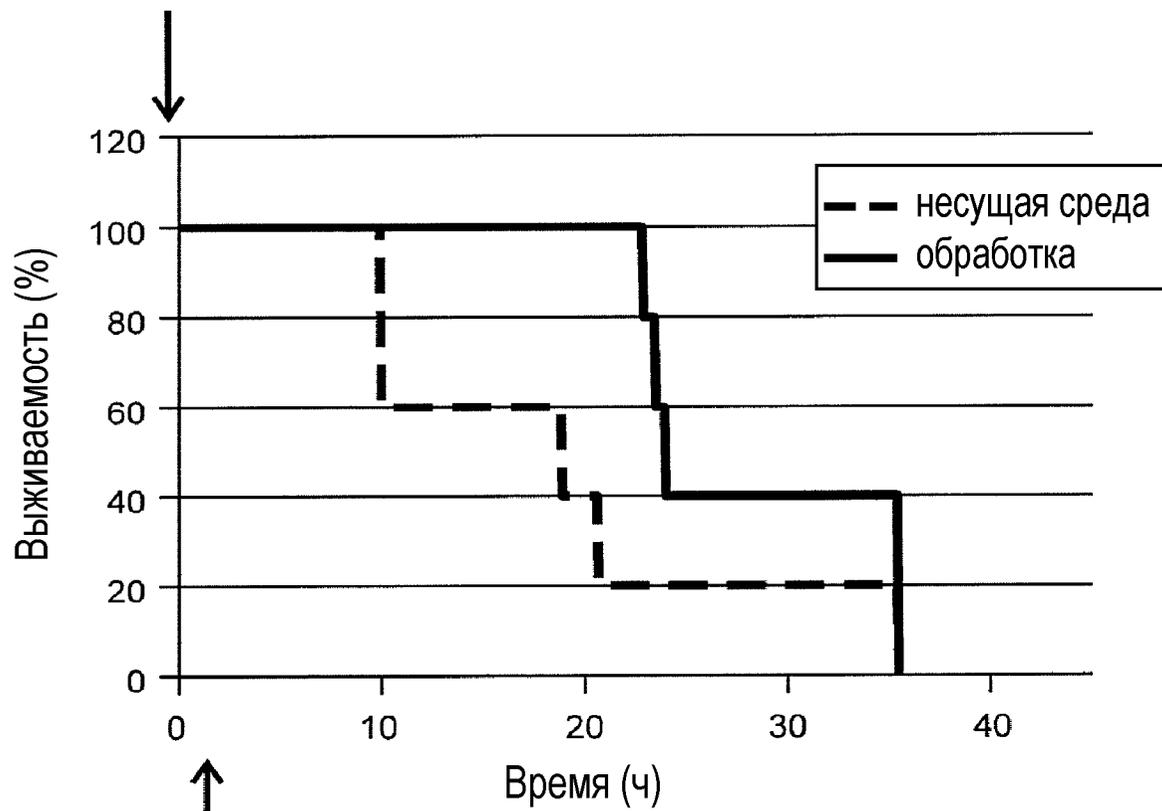


ФИГ.8Ж и К



ФИГ.8L

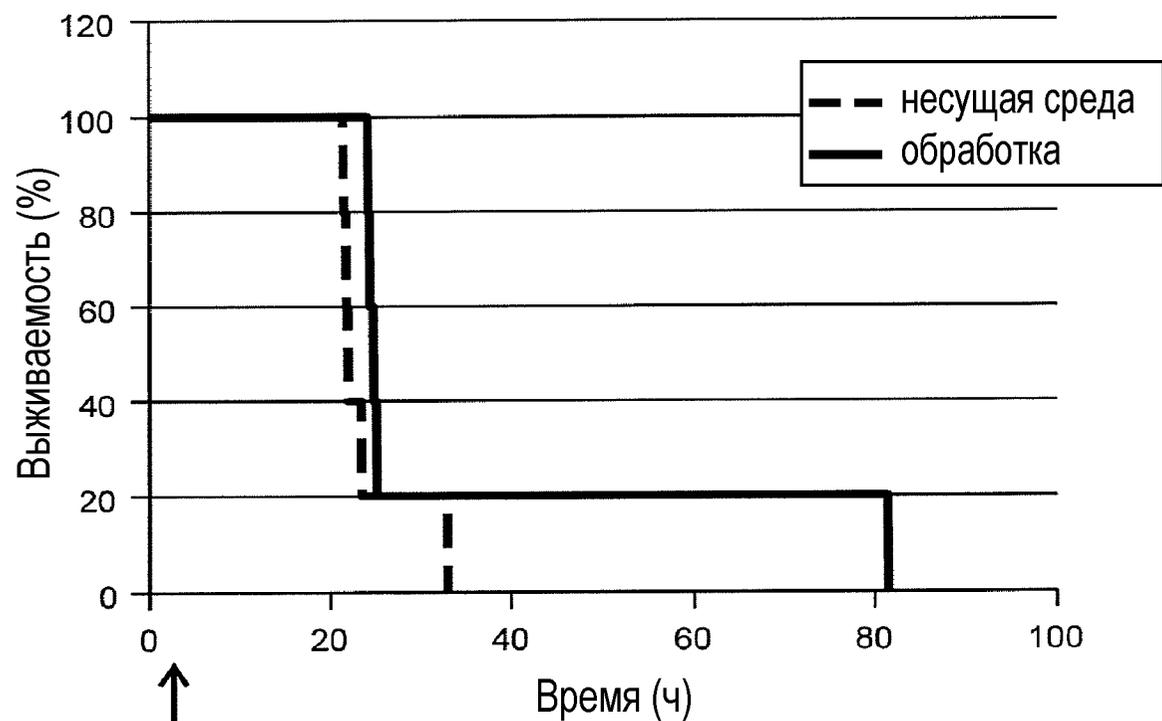
40 мг/кг липополисахарида  
внутривенно



Инъекция 25HC3S (25 мг/кг),  
интраперитонеально

ФИГ.9А

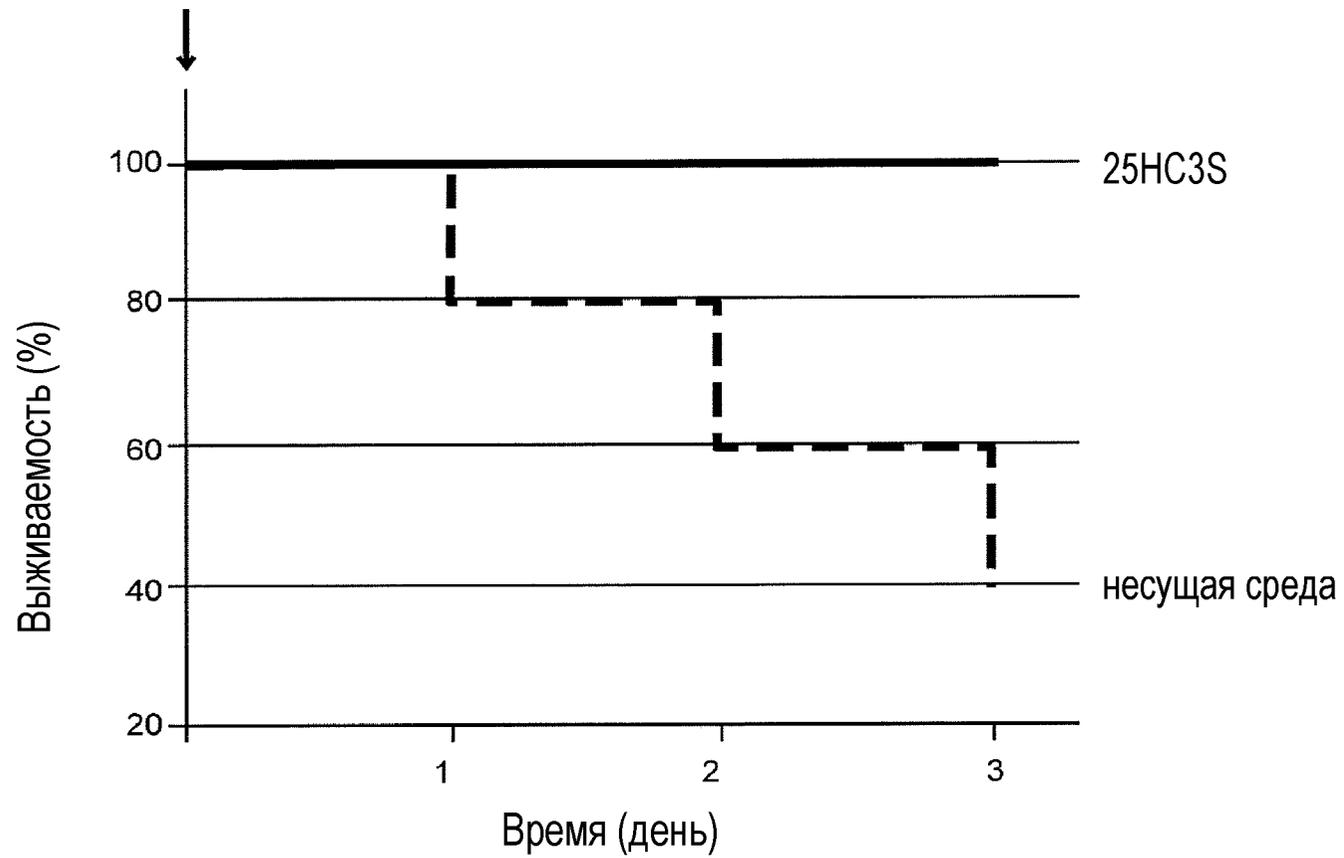
30 мг/кг липополисахарида  
внутривенно



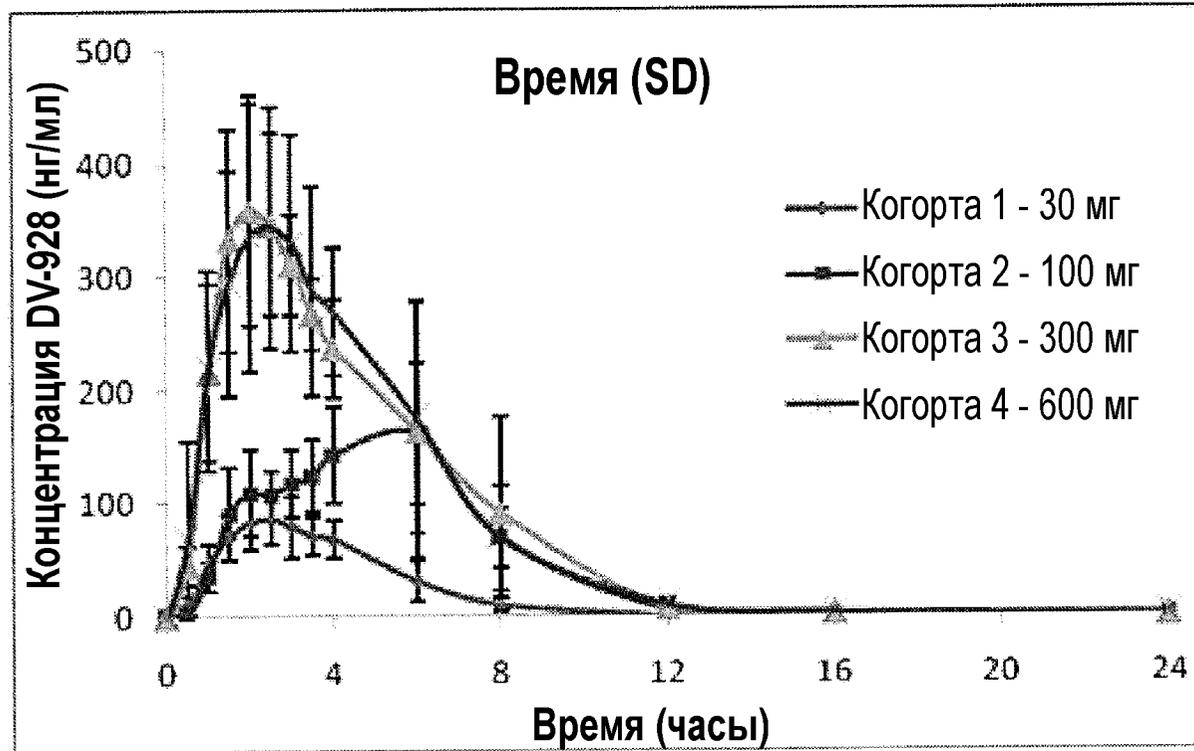
↑  
Инъекция 25HC3S (25 мг/кг),  
интраперитонеально

ФИГ.9В

4 мг/кг липополисахарида внутривенно (50 мг/кг), введенные за 2 часа



ФИГ.9С



ФИГ.10

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**201990684****А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

*A61K 31/38 (2006.01)*  
*A61K 31/575 (2006.01)*  
*A61P 1/16 (2006.01)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
 A61K 31/38, 31/575, A61P 1/16

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	US 2012/0264816 A1 (SHUNLIN REN) 18.10.2012, пп.1, 2, 3-5 формулы, [0008], [0012], [0063]	1, 3-16 2
Y	LEVINE R. L. и др. Argatroban Therapy in Heparin-Induced Thrombocytopenia With Hepatic Dysfunction. Chest Journal, 2006, V. 129, N. 5, pp. 1167-1175, реферат	2
A	US 2013/0143854 A1 (VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY и др.) 06.06.2013, формула	1-16
A	JI-YOUNG CHA и др. Sulfated oxysterol 25HC3S as a therapeutic target of non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism clinical and experimental. 2012, V. 61, N. 8, pp. 1055-1057, с. 1055-1056	1-16

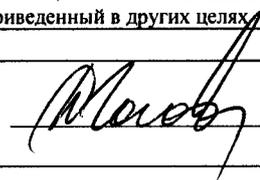
 последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
 «А» - документ, определяющий общий уровень техники  
 «D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
 «E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
 «O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
 "P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
 «X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
 «Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
 «&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
 «L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **05/11/2020**

Уполномоченное лицо:  
 Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин