



(21)申請案號：112105977

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl. : A61K31/724 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2022/02/18 美國

63/311,536

(71)申請人：美商貝倫治療公益公司(美國) BEREN THERAPEUTICS P.B.C. (US)  
美國

(72)發明人：卡姆 傑森 CAMM, JASON (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；姚金梅

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：3 共 47 頁

(54)名稱

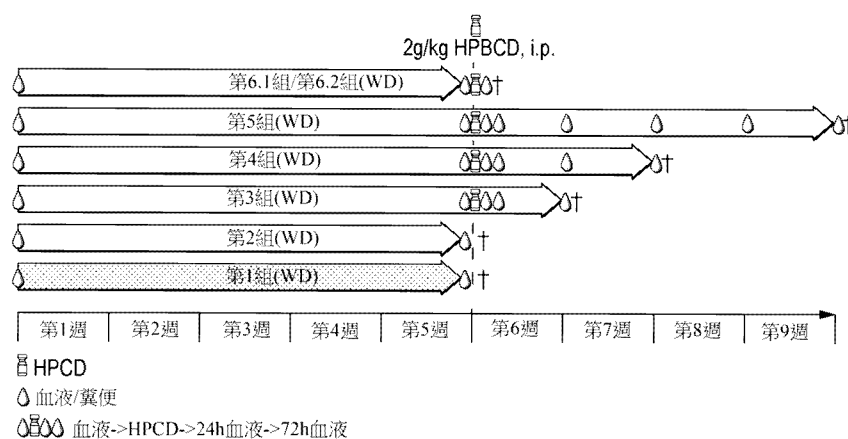
以環糊精治療高三酸甘油酯血症之方法

(57)摘要

本發明揭示藉由向受試者投與治療有效量之 2-羥丙基-β-環糊精來治療高三酸甘油酯血症之方法。在一些情況下，該治療有效量為與投與之前相比，投與之後使血清三酸甘油酯之量有效降低至少 10% 的量。

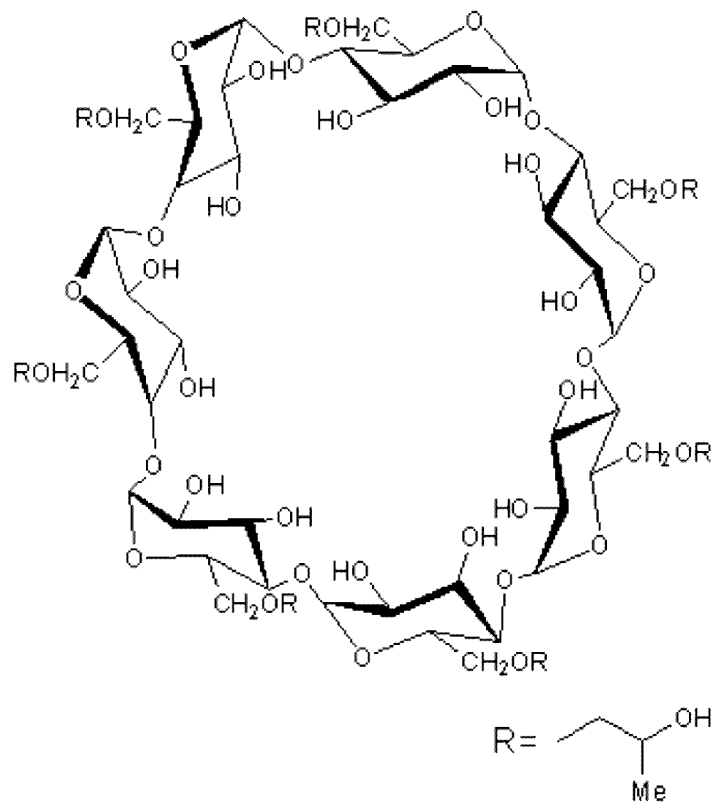
Disclosed herein are methods treating hypertriglyceridemia by administering a therapeutically effective amount of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin to the subject. In some cases, the therapeutically effective amount is an amount effective to decrease the amount of serum triglyceride by at least 10% after the administering as compared to prior to the administering.

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：



## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

以環糊精治療高三酸甘油酯血症之方法

### 【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA  
WITH CYCLODEXTRINS

### 【中文】

本發明揭示藉由向受試者投與治療有效量之2-羥丙基-β-環糊精來治療高三酸甘油酯血症之方法。在一些情況下，該治療有效量為與投與之前相比，投與之後使血清三酸甘油酯之量有效降低至少10%的量。

### 【英文】

Disclosed herein are methods treating hypertriglyceridemia by administering a therapeutically effective amount of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin to the subject. In some cases, the therapeutically effective amount is an amount effective to decrease the amount of serum triglyceride by at least 10% after the administering as compared to prior to the administering.

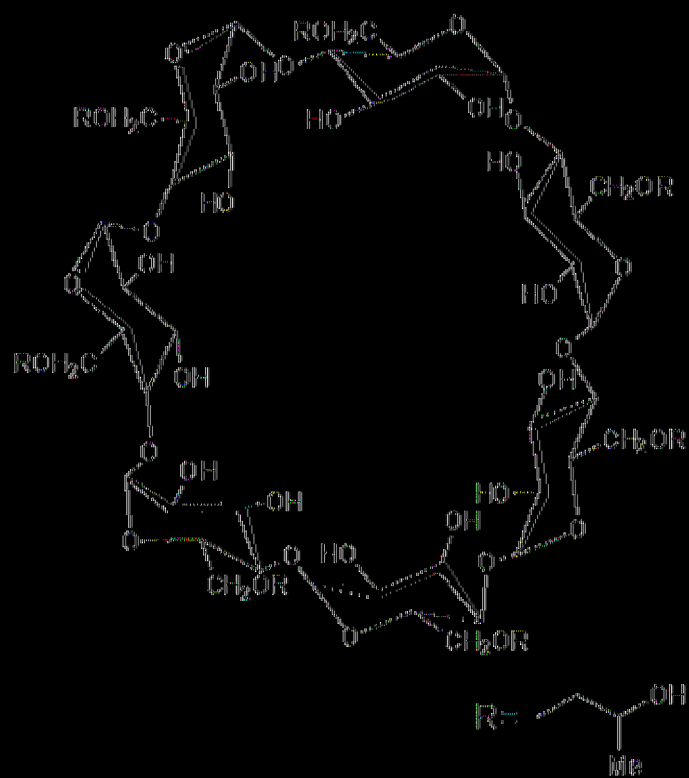
### 【指定代表圖】

圖1A

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

以環糊精治療高三酸甘油脂血症之方法

### 【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA  
WITH CYCLODEXTRINS

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】高三酸甘油脂血症為一種導致血液中存在大量三酸甘油酯之疾病。高三酸甘油脂血症發生在各種生理病況及各種疾病中，且較高的三酸甘油酯含量與動脈粥樣硬化、心臟病及胰臟炎相關。高三酸甘油脂血症係吾等的現代社會之沉重負擔。臨床前資料表明，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精可能對負責高三酸甘油脂血症疾病發展之病理機制具有深遠的有益作用，且遏制或逆轉高三酸甘油脂血症的惡化。因此，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精可提供用於高三酸甘油脂血症之新穎治療選項。

### 【發明內容】

【0002】需要用於高三酸甘油脂血症之安全且有效的治療。本發明解決此未滿足之需求。

【0003】本發明提供一種治療受試者中之高三酸甘油脂血症的方法，該方法包含：向受試者投與治療有效量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精以治療高三酸甘油脂血症及/或減少或預防高三酸甘油脂血症之症狀。在一些態樣中，高三酸甘油脂血症係由受試者中之高含量三酸甘油酯、飲食過量、肥胖、糖尿病及/或胰島素抗性、過量飲酒、腎衰竭、腎病症候群、遺傳

預先傾向性、脂蛋白脂酶缺乏症、溶酶體酸脂酶缺乏症、甲狀腺低能症、狼瘡、肝糖貯積病、異丙酚及/或HIV藥物引起。在一個態樣中，本發明提供一種減少受試者中之高三酸甘油酯血症之症狀或抑制高三酸甘油酯血症之發展的方法，該方法包含向受試者投與治療有效量之2-羥丙基-β-環糊精，該治療有效量為：(a)與投與之前相比，投與之後使受試者中之一或多種氧化固醇的循環及/或全身含量有效增加至少約10%的量；(b)與投與之前相比，投與之後使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10%的量；(c)與投與之前相比，投與之後使ABCA1及/或ABCG1之含量有效增加至少約10%的量；(d)約50 mg/kg至約2,000 mg/kg；(e)與投與之前相比，投與之後使血清三酸甘油酯之量有效降低至少10%的量；或(f)其任何組合，藉此在受試者中減少高三酸甘油酯血症之症狀或抑制高三酸甘油酯血症之發展。在一些態樣中，治療有效量為約2 g至約250 g之2-羥丙基-β-環糊精。

**【0004】** 在一些態樣中，治療有效量為足以達成約0.6 mM至約3 mM之2-羥丙基-β-環糊精之血清、血漿及/或全血濃度的量。在一些態樣中，治療有效量為與投與之前相比，投與之後使受試者中之一或多種氧化固醇的循環及/或全身含量有效增加至少約10%的量。在一些態樣中，循環及/或全身含量包含血清、血漿及/或全血含量。在一些態樣中，一或多種氧化固醇係選自由以下組成之群：27-羥基膽固醇及24-羥基膽固醇。在一些態樣中，至少約10%包含至少約15%、至少約20%、至少約30%、至少約40%或至少約50%。

**【0005】** 在一些態樣中，治療有效量為使一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至約40 ng/mL或更高的量。在一些態樣中，治療

有效量為使一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至至少約40 ng/mg總循環及/或全身膽固醇的量。在一些態樣中，一或多種氧化固醇包含27-羥基膽固醇。在一些態樣中，治療有效量為使27-羥基膽固醇之循環及/或全身含量有效增加至至少約100 ng/mL的量。在一些態樣中，治療有效量為使27-羥基膽固醇之循環及/或全身含量有效增加至至少約90 ng/mg總循環及/或全身膽固醇的量。在一些態樣中，治療有效量為足以使一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量保持至少24小時的量。在一些態樣中，治療有效量為與投與之前相比，投與之後使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10%的量。在一些態樣中，治療有效量為與投與之前相比，投與之後使ABCA1及/或ABCG1之含量有效增加至少約10%的量。在一些情況下，治療有效量為與投與之前相比，投與之後使血清三酸甘油酯之量有效降低至少10%的量。在一些態樣中，治療有效量為約50 mg/kg至約2,000 mg/kg。在一些態樣中，治療有效量為至少約100 mg/kg。在一些態樣中，治療有效量為至少約250 mg/kg。在一些態樣中，治療有效量為至少約500 mg/kg。在一些態樣中，治療有效量為至少約1,000 mg/kg。在一些態樣中，治療有效量為至少約1,500 mg/kg。在一些態樣中，治療有效量為約500 mg/kg至約1,500 mg/kg或約800 mg/kg至約1,200 mg/kg。在一些態樣中，受試者為人類個體。

**【0006】** 在本發明之另一態樣中，投與進一步包含：(i)在第一時間點向受試者投與第一治療有效劑量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精；及(ii)在第二時間點向受試者投與第二治療有效劑量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，第二時間點在第一時間點之後至少1週。在一些態樣中，第二時間點在第一時間點之後至少2週。在一些態樣中，第二時間點在第一時間點之

後至少一個月。在一些態樣中，治療包含減少或預防受試者中之高三酸甘油酯血症之惡化及/或發展。在一些態樣中，治療包含介導受試者中之升高的血清三酸甘油酯含量之消退。在一些態樣中，治療引起以下中之一或多者：a)肝酶(例如ALT、AST)含量低於正常值的2.5倍；b)血清肌酐含量低於0.3 mg/dl；或c)沒有實質性的感音性聽力損失。在一些態樣中，投與係藉由靜脈內投藥進行。

**【0007】** 在各種態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包含：可有效治療受試者中之高三酸甘油酯血症之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精，及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些態樣中，醫藥組合物包含：約4 g至約250 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向受試者投與醫藥組合物之後，使受試者中之一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至少約10%的量。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向受試者投與醫藥組合物之後，使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10%的量。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向受試者投與醫藥組合物之後，使ABCA1及/或ABCG1之含量有效增加至少約10%的量。在一些態樣中，醫藥組合物經調配以用於單次劑量投藥。在一些態樣中，醫藥組合物經調配以用於靜脈內投藥。

**【0008】** 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含：(a)一或多個容器；及(b)本文中所揭示之醫藥組合物，且該醫藥組合物包含於該一或多個容器內。在一些態樣中，套組進一步包含(c)醫藥組合物之使用說明書，該醫藥組合物係用於治療受試者中之高三酸甘油酯血症及/或減少或抑制受試者中之高三酸甘油酯血症或其症狀之發展。在一些態樣中，一

或多個容器中之至少一者為IV輸注袋。在一些態樣中，一或多個容器包含含有醫藥組合物及一或多種額外活性醫藥成分之單一容器。在一些態樣中，一或多個容器包含含有醫藥組合物之第一容器及含有一或多種額外活性醫藥成分之第二容器。在一些態樣中，套組進一步包含一或多種選自由以下組成之群的額外組件：IV輸注袋、導管、配管、針、注射器、溶液及其任何組合。

### 以引用方式之併入

**【0009】** 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用之程度如同各單獨公開案、專利或專利申請案經特定且單獨指示以引用之方式併入一般。

### 【圖式簡單說明】

**【0010】** 本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中特定闡述。將參考闡述利用本發明原理之說明性態樣及其隨附圖式的以下詳細描述來獲得對本發明之特徵及優點的更佳理解：

**【0011】** 圖1A描繪向西方飲食(WD)飼餵之小鼠模型投與2-羥丙基-β-環糊精(HPBCD)之細節的非限制性實例。

**【0012】** 圖1B描繪向普通飲食(NC)飼餵之小鼠模型投與HPBCD之細節的非限制性實例。

**【0013】** 圖2A描繪在投與HPBCD之後，獲自用2 g/kg HPBCD治療之西方飲食(WD)飼餵之小鼠模型的三酸甘油酯含量隨週期變化之例示性圖示。

**【0014】** 圖2B描繪在投與HPBCD之後，獲自用2 g/kg HPBCD治療之普通飲食(NC)飼餵之小鼠模型的三酸甘油酯含量隨週期變化之例示性

圖示。

【0015】 圖3A描繪在注射前立即以及在投與HPBCD之後24小時及48小時的三酸甘油酯含量之圖示，該三酸甘油酯含量係獲自投與50 mg/kg、250 mg/kg、500 mg/kg、1000 mg/kg或1500 mg/kg HPBCD之志願者。

【0016】 圖3B描繪在投與安慰劑、500 mg/kg、1000 mg/kg或1500 mg/kg HPBCD後，在投與之後24小時及48小時獲自志願者的三酸甘油酯含量之平均變化圖示。

【0017】 圖3C描繪在投與安慰劑、500 mg/kg、1000 mg/kg或1500 mg/kg HPBCD後，在投與之後24小時及48小時獲自具有大於100 mg/dL之基線三酸甘油酯含量之志願者的三酸甘油酯含量之平均變化圖示。

【0018】 圖3D描繪在投與安慰劑、500 mg/kg、1000 mg/kg或1500 mg/kg HPBCD後，在投與之後24小時及48小時獲自具有低於或等於100 mg/dL之基線三酸甘油酯含量之志願者的三酸甘油酯含量之平均變化圖示。

#### 【實施方式】

【0019】 本文揭示用於治療高三酸甘油血症之方法。在一些態樣中，方法可涉及向有需要之受試者(例如患有高三酸甘油血症、疑似患有高三酸甘油血症或處於罹患高三酸甘油血症之風險中之受試者)投與治療有效量之環糊精。在一些情況下，治療有效量為與基線(例如用環糊精治療前)相比，使受試者中之一或多種固醇及/或氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加的量。在一特定態樣中，環糊精為2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0020】 在一些態樣中，本文揭示用於降低患有或預期患有或罹患

高三酸甘油酯血症之個體(例如人類)中之循環(例如血液、血漿、血清)膽固醇晶體(及/或包含膽固醇晶體之結塊)的量及/或大小及/或改變其形狀的方法。

**【0021】** 在一些態樣中，本文揭示用於預防或降低個體(例如人類)罹患高三酸甘油酯血症之風險的方法。本文進一步揭示用於預防或降低個體(例如患有或疑似患有高三酸甘油酯血症之人類)中之血清三酸甘油酯的量增加之風險的方法。在一特定態樣中，環糊精為2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

**【0022】** 除了熟習此項技術者對此等術語之理解之外，論述下文術語以說明如在本說明書中所使用之術語的含義。除非上下文另外明確規定，否則如本文中及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a)」、「一(and)」及「該(the)」包括複數個參考物。應進一步注意，申請專利範圍可經撰寫以排除任何視情況選用之要素。因此，此陳述意欲與對所主張要素之敘述結合以充當使用如「僅僅(solely)」、「僅(only)」及其類似術語之此類排他性術語或使用「否定性」限制之前提基礎。

**【0023】** 如本文中所使用，術語「約」某數字係指該數字加或減該數字之10%。術語「約」某範圍係指該範圍減去其最低值之10%且加上其最大值之10%。

**【0024】** 如本文中所使用，術語「受試者(subject)」、「個體(individual)」及「患者」可互換地使用。術語中之各者均不應解釋為需要醫學專業人員(例如醫生、護士、醫師助理、護理員、安寧療護工作者)之監督。如本文中所使用，受試者可為任何動物，包括哺乳動物(例如人類或非人類動物)及非哺乳動物。在一個實施例中，受試者為人類。

**【0025】** 如本文中所使用，術語「治療(treat)」、「治療

(treating)」或「治療(treatment)」及其他文法等物包括緩解或預防疾病或病況之一或多種症狀的潛在病因；減輕、緩和或緩解疾病或病況之一或多種症狀；緩解、預防或減少疾病或病況之一或多種症狀的表像、嚴重程度或頻率；抑制該疾病或病況，諸如遏制該疾病或病況之發展、減輕該疾病或病況、促使該疾病或病況消退、減輕由該疾病或病況所引起之病況，或預防性及/或治療性地抑制該疾病或病況之症狀。如本文中所示之治療方法包括用於治療本文中所描述之任何適應症的本文中所提供之(例如醫藥)組合物之用途的揭示內容，且包括用於治療本文中所描述之任何適應症的本文中所提供之(例如醫藥)組合物的揭示內容。

**【0026】** 術語「醫藥學上可接受」表示物質之屬性，該物質適用於製備通常為安全、無毒性及既非生物亦非其他方面非所需的且對於獸醫以及人類醫藥使用為可接受的醫藥組合物。「醫藥學上可接受」可指不消除化合物之生物活性或特性且相對而言無毒性之物質，諸如載劑或稀釋劑，例如可向個體投與該材料而不產生非所需生物作用或不以有害方式與其所含組合物之組分中之任一者相互作用。

**【0027】** 如本文中所使用，「醫藥學上可接受之賦形劑」係指醫藥組合物中之任何醫藥學上可接受之成分，其不具有治療活性且對所投與之受試者無毒性，諸如用於調配醫藥產品之崩解劑、黏合劑、填充劑、溶劑、緩衝液、張力劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑、載劑、稀釋劑、賦形劑、防腐劑或潤滑劑。

**【0028】** 如本文中所使用，術語「有效量」或「治療有效量」係指足以在一定程度上減輕正在治療之疾病或病況之症狀中之一或多者，或減少正在治療之疾病或病況之潛在病因的所投與之藥劑或化合物的量。在一

些態樣中，結果為疾病之病徵、症狀或病因的減少及/或緩解，或生物學系統之任何其他所需之改變。舉例而言，治療性用途之「有效量」為使得疾病症狀或疾病之潛在病因在臨床上顯著減少(例如，在無不當之不良副作用的情況下)而所需的包括如本文中所揭示之化合物之組合物的量。在一些態樣中，使用諸如劑量遞增研究之技術來確定在任何個別情況下之適當「有效量」。術語「治療有效量」包括例如預防有效量。本文中所揭示之化合物之「有效量」可為可有效達成所需效果或治療改善(例如，在無不當之不良副作用的情況下)的量。本文中所揭示之化合物之「有效量」可為可有效達成一或多種所需結果(例如，本文中所描述之固醇或氧化固醇之全身及/或循環含量)的量。應理解，在一些情況下，由於組合物之代謝、受試者之年齡、體重、整體狀況、受試者可能正在服用之伴隨藥物、正在治療之病況、正在治療之病況的嚴重程度以及處方醫師之判斷的變化，「有效量」或「治療有效量」會在受試者間變化。在一些情況下，正在治療之疾病或病況為高三酸甘油酯血症。高三酸甘油酯血症之潛在病因可為例如，受試者中之高三酸甘油酯含量、飲食過量、肥胖、糖尿病及/或胰島素抗性、過量飲酒、腎衰竭、腎病症候群、遺傳預先傾向性、脂蛋白脂酶缺乏症、溶酶體酸脂酶缺乏症、甲狀腺低能症、狼瘡、肝糖貯積病、異丙酚、HIV藥物及/或局部缺血。

#### **【0029】 治療高三酸甘油酯血症之方法**

**【0030】** 本文揭示用於治療患有高三酸甘油酯血症、疑似患有高三酸甘油酯血症或處於罹患高三酸甘油酯血症風險中之受試者的方法。在一些情況下，治療本文中所描述之受試者可抑制、預防或減少受試者中之血清三酸甘油酯含量升高之發展。在一些情況下，治療本文中所描述之受試

者可介導、促進、增強或增加已發展之高三酸甘油酯血症之消退。在一些情況下，治療本文中所描述之受試者可使受試者中產生較低之血清三酸甘油酯含量。在一些情況下，降低受試者中之血清三酸甘油酯含量可改善、預防或減少一或多種與高三酸甘油酯血症相關之症狀。

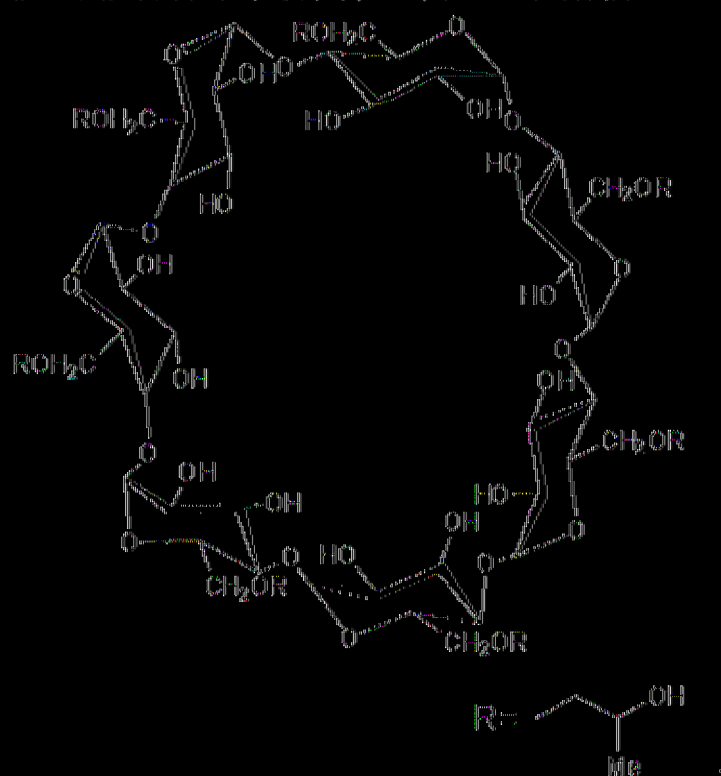
**【0031】** 在各種態樣中，方法涉及向受試者投與環糊精。環糊精為由藉由 $\alpha$ -1,4糖苷鍵接合之葡萄糖次單元之環狀(例如巨環狀)環組成的一系列環狀寡糖。環糊精在環形成中含有多個葡萄糖單體。常見之環糊精包括 $\alpha$ -環糊精(由六個葡萄糖單體組成)、 $\beta$ -環糊精(由七個葡萄糖單體組成)、 $\gamma$ -環糊精(由八個葡萄糖單體組成)及 $\delta$ -環糊精(由九個葡萄糖單體組成)。環結構之外部部分為親水性的且環結構之內腔為疏水性的；因此，環糊精通常為水溶性的(例如，由於親水性外部)，且能夠將疏水性分子併入腔體中(例如，由於疏水性腔體)。親體環糊精具有有限之水溶性；因此，已合成若干種經化學修飾之環糊精，其中羥基經其他化學部分取代以增強溶解性。在各種態樣中，本文中所提供之方法涉及向有需要(例如患有高三酸甘油酯血症、疑似患有高三酸甘油酯血症或處於罹患高三酸甘油酯血症之風險中)之受試者(例如人類)投與環糊精。在一些情況下，受試者患有、疑似患有或處於罹患動脈粥樣硬化斑(例如富含膽固醇之斑塊及/或富含脂質之斑塊)的風險中。

**【0032】** 在特定態樣中，環糊精為2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些情況下，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精係選自由以下組成之群：**Kleptose<sup>®</sup> HP**非經腸級別(Roquette Fr è res，#346114；截至2020年8月26日，可訪問[roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol\\_product-specification-sheet/roquette\\_quality\\_specification-sheet\\_kleptose-hp-](https://roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hp-)

parenteral-grade\_50\_346114\_en.pdf) 、 Kleptose<sup>®</sup> HPB 非經腸級別 (Roquette Frères , #346111 ; 截至2020年8月26日 , 可訪問 [roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol\\_product-specification-sheet/roquette\\_quality\\_specification-sheet\\_kleptose-hpb-parenteral-grade\\_50\\_346111\\_en.pdf](http://roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hpb-parenteral-grade_50_346111_en.pdf)) 、 Kleptose<sup>®</sup> HPB-LB非經腸級別 (Roquette Frères , #346115 ; 截至 2020 年 8 月 26 日 , 可 訪 問 [roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol\\_product-specification-sheet/roquette\\_quality\\_specification-sheet\\_kleptose-hpb-lb-parenteral-grade\\_50\\_346115\\_en.pdf](http://roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hpb-lb-parenteral-grade_50_346115_en.pdf)) 、 Cavitron<sup>®</sup> W7 HP5 Pharma環糊精 (Ashland ; 截至 2020 年 8 月 26 日 , 可 訪 問 [ashland.com/file\\_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC\\_11734\\_Cavitron\\_Cavasol.pdf](http://ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf)) 、 Cavitron<sup>®</sup> W7 HP7 Pharma環糊精 (Ashland ; 截至2020年8月26日 , 可訪問 [ashland.com/file\\_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC\\_11734\\_Cavitron\\_Cavasol.pdf](http://ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf)) 、 Trappsol<sup>®</sup> Cyclo<sup>™</sup> (Cyclo Therapeutics, Inc. ; 截至2020年8月26日 , 可訪問 [cyclotherapeutics.com/cyclodextrins/trappsol-cyclo](http://cyclotherapeutics.com/cyclodextrins/trappsol-cyclo)) 及 VTS-270/adrabetadex 。

**【0033】** 在某些態樣中 , 本文中所提供或用於 (例如醫藥) 組合物或方法或其他應用中之環糊精為環糊精之混合物 ; 例如 , 在一些態樣中 , 本文中所提供之2-羥丙基-β-環糊精包含2-羥丙基-β-環糊精之混合物。在一些態樣中 , 本文中所提供之環糊精分子視情況經一或多個化學基團取代 , 各化學基團獨立地為羥丙基、羥乙基、甲基、乙基、羧甲基、七(2,6-二-O-甲基)、磺乙基、磺丙基及/或磺丁基乙基 , 或其寡聚物。在一些較佳態樣中 , 環糊精為羥丙基-β-環糊精 , 諸如其中環糊精之一或多個羥基經羥

丙基(例如2-羥丙基)取代。舉例而言，藉由用諸如以下式I中所展示之 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_3$ 基團取代羥基(OH)之H，一或多個羥基位置經一或多個羥丙基取代。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精包含複數個具有各種不同取代度(DS)值及/或具有莫耳取代(MS)值之環糊精。



其中各R獨立地為H或如上文所提及，且其中至少一個R不為H。

式I

[(0034)] 在一些態樣中， $\beta$ -環糊精( $\beta$ -環糊精分子之混合物)中之複數個 $\beta$ -環糊精分子之特徵在於平均莫耳取代。「莫耳取代」或「MS」為 $\beta$ -環糊精分子中每葡萄糖單元之平均取代基數目。在一些態樣中，根據USP個論中關於羥丙基 $\beta$ -環糊精(USP NF 2015) (「USP Hydroxypropyl Betadex monograph」)所闡述之程序測定MS，該個論以全文引用之方式併入本文中。在一些態樣中，本文中所提供之(例如醫藥)組合物含有複數個具有至少約0.3之平均MS的 $\beta$ -環糊精分子。在一些態樣中，本文中所提

供之(例如醫藥)組合物含有複數個具有約0.3至1.2之平均MS的 $\beta$ -環糊精分子。在一些態樣中，本文中所提供之(例如醫藥)組合物含有複數個具有0.8至1.2之平均MS的 $\beta$ -環糊精分子。

**【0035】** 在一些態樣中，複數個 $\beta$ -環糊精分子之特徵在於平均取代度。術語「取代度」或「DS」係指在 $\beta$ -環糊精分子上直接或間接地取代的取代基之總數目。在一些態樣中， $\beta$ -環糊精分子可具有在羥基位置處經取代基取代的一個、或多個葡萄糖單元。因此，平均DS係指 $\beta$ -環糊精群體中之取代基之總數除以 $\beta$ -環糊精分子之數目。在一些態樣中，使用電噴霧電離-質譜法(ESI-MS)分析(例如HPLC-ESI-MS等)量測分子之平均DS。在一些態樣中，藉由電噴霧MS光譜之峰高度測定分子之平均DS。在一些態樣中，藉由MS乘以7來測定分子之平均DS。在一些態樣中，本文中所提供之(例如醫藥)組合物含有複數個具有約2.0至9.0之平均DS的 $\beta$ -環糊精分子。在一些態樣中，本文中所提供之(例如醫藥)組合物含有複數個具有約6.0至8.0之平均DS的 $\beta$ -環糊精分子。

**【0036】** 在一些態樣中，本文中所描述之環糊精(例如2-羥丙基- $\beta$ -環糊精)之任何原子可經任何適合之同位素取代。在一特定實施例中，本文中所描述之環糊精(例如2-羥丙基- $\beta$ -環糊精)之任何一或多個氫原子可經氘原子取代或置換。預期此類環糊精與不含有氘之原始環糊精相比具有類似或改善之特性。氘為氫之安全、穩定、非放射性同位素。與氫相比，氘與碳形成更強的鍵。在一些情況下，由氘賦予之增加之結合強度可對環糊精之特性產生積極影響，從而為改善藥物功效、安全性及/或耐受性創造可能。此外，氘化可引起活體內代謝清除率降低，藉此增加化合物之半衰期及循環。同時，由於氘之尺寸及形狀與氫基本上一致，因此預期與僅含

有氫之原始化學實體相比，用氘置換氫將不會影響化合物之生物化學效力及選擇性。

**【0037】** 在各種態樣中，向受試者投與治療有效量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，與基線相比，投與治療有效量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精增加膽固醇之一或多種衍生物的循環及/或全身含量。在一些態樣中，膽固醇之一或多種衍生物為膽固醇生物合成之副產物。在一些態樣中，膽固醇之一或多種衍生物包含氫化產物、具有以不同方式氫化之1H-環戊并[a]菲-3-醇產物的產物，或由羥基、環氧基或酮基形成之產物。在一些情況下，膽固醇之一或多種衍生物為氧化固醇或固醇。

**【0038】** 治療有效量可為2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量，其與基線相比，可有效增加受試者中之一或多種固醇及/或氧化固醇之循環及/或全身量。固醇及/或氧化固醇之循環及/或全身量可為存在於受試者之生物樣品(例如，血液(例如全血)、血漿、血清及其類似物)中之量。在一些情況下，與基線(例如在治療之後24小時時)相比，循環及/或全身固醇及/或氧化固醇之含量可增加至少約10% (例如至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)。在一些情況下，循環及/或全身固醇及/或氧化固醇之含量可增加至至少約40 ng/mL (例如至少約40 ng/mL、至少約50 ng/mL、至少約60 ng/mL、至少約70 ng/mL、至少約80 ng/mL、至少約90 ng/mL、至少約100 ng/mL或更高)。在另一態樣中，循環及/或全身固醇及/或氧化固醇之含量可增加至至少約40 ng/mg總循環及/或全身膽固醇(例如至少約40 ng/mg、至少約50 ng/mg、至少約60 ng/mg、至少約70 ng/mg、至少約80 ng/mg、至少約90 ng/mg或至少約100 ng/mg總循環及/

或全身膽固醇)。通常，將固醇及氧化固醇之循環及/或全身含量(例如，在用2-羥丙基- $\beta$ -環糊精治療之後)與基線含量(例如，在用2-羥丙基- $\beta$ -環糊精治療之前，受試者中之固醇及/或氧化固醇之循環及/或全身含量)進行比較。可藉由投與2-羥丙基- $\beta$ -環糊精展現增加含量(例如在全血、血漿及/或血清中)之固醇及氧化固醇的非限制性實例包括：27-羥基膽固醇、24-羥基膽固醇及25-羥基膽固醇。在各種態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量可為在治療之後足以維持或保持固醇及/或氧化固醇之全身及/或循環含量至少24小時(例如至少36小時、至少48小時、至少72小時、至少96小時)的量。

**【0039】** 在一特定態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為與基線相比，可有效增加27-羥基膽固醇之循環及/或全身量的量。在一些情況下，與基線(例如在治療之後24小時時)相比，循環及/或全身27-羥基膽固醇之含量可增加至少約10%，例如增加至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高。在一些情況下，循環及/或全身27-羥基膽固醇之含量可增加至至少約40 ng/mL，例如至至少約50 ng/mL、至至少約60 ng/mL、至至少約70 ng/mL、至至少約80 ng/mL、至至少約90 ng/mL、至至少約100 ng/mL或更高。在一特定實施例中，循環及/或全身27-羥基膽固醇之含量可增加至至少約100 ng/mL。在另一態樣中，循環及/或全身27-羥基膽固醇之含量可增加至至少約40 ng/mg總循環及/或全身膽固醇，例如至至少約50 ng/mg、至至少約60 ng/mg、至至少約70 ng/mg、至至少約80 ng/mg、至至少約90 ng/mg或至至少約100 ng/mg總循環及/或全身膽固醇。在一特定態樣中，循環及/或全身27-羥基膽固醇之含量可增加至至少約90 ng/mg總

循環及/或全身膽固醇。

【0040】 或者或另外，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量可為與基線相比，可有效增加24-羥基膽固醇之循環及/或全身量的量。在一些情況下，與基線(例如在治療之後24小時時)相比，循環及/或全身24-羥基膽固醇之含量可增加至少約10%，例如增加至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高。在一些情況下，循環及/或全身24-羥基膽固醇之含量可增加至至少約40 ng/mL，例如至至少約50 ng/mL、至至少約60 ng/mL、至至少約70 ng/mL、至至少約80 ng/mL、至至少約90 ng/mL、至至少約100 ng/mL或更高。在一特定實施例中，循環及/或全身24-羥基膽固醇之含量可增加至至少約50 ng/mL。在另一態樣中，循環及/或全身24-羥基膽固醇之含量可增加至至少約40 ng/mg總循環及/或全身膽固醇，例如至至少約50 ng/mg、至至少約60 ng/mg、至至少約70 ng/mg、至至少約80 ng/mg、至至少約90 ng/mg或至至少約100 ng/mg總循環及/或全身膽固醇。在一特定態樣中，循環及/或全身24-羥基膽固醇之含量可增加至至少約40 ng/mg總循環及/或全身膽固醇。

【0041】 治療有效量可為與投與之前相比，投與之後(例如投與之後1小時)可有效增加血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精的量。在一些情況下，治療有效量為與投與之前相比，投與之後(例如1小時時)使血漿CCDC有效增加至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精的量。

【0042】 治療有效量可為與投與之前相比，投與之後(例如投與之後

24小時)有效增加一或多種經LXR轉錄因子調節之基因(例如ABCA1、ABCG1)的mRNA水平之2-羥丙基-β-環糊精的量。在一些情況下，治療有效量為與投與之前相比，投與之後(例如24小時時)使ABCA1及/或ABCG1之mRNA水平有效增加至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之2-羥丙基-β-環糊精的量。

**【0043】** 治療有效量可為與用2-羥丙基-β-環糊精組合物治療之前相比，使受試者中之血清三酸甘油酯含量有效降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%之2-羥丙基-β-環糊精的量。在一些態樣中，治療有效量可為在投與後24小時內、在48小時內、在72小時內、在一週內、在兩週內、在三週內、在四週內、在六週內、在八週內使受試者中之血清三酸甘油酯含量有效降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%之2-羥丙基-β-環糊精的量。在一些態樣中，治療有效量可為使受試者中之血清三酸甘油酯含量有效降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%，且在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少24小時、至少48小時、至少72小時、至少一週、至少兩週、至少三週、至少四週之2-羥丙基-β-環糊精的量。

**【0044】** 在一些態樣中，2-羥丙基-β-環糊精之治療有效量可為在用2-羥丙基-β-環糊精治療後，可有效維持降低之血清三酸甘油酯含量之2-羥

丙基- $\beta$ -環糊精的量。在此等維持態樣中，治療有效量可為可有效維持血清三酸甘油酯含量低於至少250 mg/dL，例如低於至少200 mg/dL、低於至少150 mg/dL、低於至少100 mg/dL或低於至少50 mg/dL之量。在維持降低之三酸甘油酯含量的態樣中，治療有效量為可有效維持血清三酸甘油酯含量低於至少250 mg/dL之量。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，治療有效量為可有效維持血清三酸甘油酯含量低於至少200 mg/dL之量。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，治療有效量為可有效維持血清三酸甘油酯含量低於至少150 mg/dL之量。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，治療有效量為可有效維持血清三酸甘油酯含量低於至少100 mg/dL之量。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，治療有效量為可有效維持血清三酸甘油酯含量低於至少50 mg/dL之量。

**【0045】** 在維持態樣中，可在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少24小時、至少48小時、至少72小時、至少一週、至少兩週、至少三週、至少四週。在維持降低之三酸甘油酯含量的態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少24小時。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少48小時。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少72小時。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少一週。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少兩週。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸

甘油酯含量至少三週。在維持降低之三酸甘油酯含量的其他態樣中，在投與期間及/或在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量至少四週。

【0046】 在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為適合於達成本文中所描述之治療作用的量。在一些態樣中，治療有效量為至少約50 mg/kg、至少約100 mg/kg、至少約200 mg/kg、至少約300 mg/kg、至少約400 mg/kg、至少約500 mg/kg、至少約600 mg/kg、至少約700 mg/kg、至少約800 mg/kg、至少約900 mg/kg、至少約1000 mg/kg、至少約1100 mg/kg、至少約1200 mg/kg、至少約1300 mg/kg、至少約1400 mg/kg、至少約1500 mg/kg、至少約1600 mg/kg、至少約1700 mg/kg、至少約1800 mg/kg、至少約1900 mg/kg或至少約2000 mg/kg。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為至少約100 mg/kg。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為至少約250 mg/kg。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為至少約500 mg/kg。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為至少約1000 mg/kg。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為至少約1500 mg/kg。

【0047】 在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為適合於達成本文中所描述之治療作用的量。在一些態樣中，治療有效量為約50 mg/kg至約2000 mg/kg (例如約50 mg/kg至約1000 mg/kg、約500 mg/kg至約1000 mg/kg、約500 mg/kg至約1500 mg/kg、約800 mg/kg至約1500 mg/kg、約800 mg/kg至約1200 mg/kg、約1000 mg/kg至約1500 mg/kg、約1000 mg/kg至約2000 mg/kg)。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為約500 mg/kg至約1500 mg/kg。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為約800 mg/kg至約1200 mg/kg。

【0048】 在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為適用於達成本文中所描述之治療作用的量。在一些態樣中，治療有效量為至少約4 g (例如至少約10 g、至少約25 g、至少約50 g、至少約75 g、至少約100 g、至少約125 g、至少約150 g、至少約175 g、至少約200 g、至少約250 g)。在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量可為約4 g至約250 g (例如約4 g至約200 g、約4 g至約150 g、約4 g至約100 g、約4 g至約50 g、約50 g至約250 g、約50 g至約200 g、約50 g至約150 g、約50 g至約100 g、約100 g至約250 g、約100 g至約200 g)。所投與之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之總量(例如以單次劑量投與，例如以治療有效量)可取決於多種因素，包括(但不限於)受試者之年齡、性別、體重及其類似者。

【0049】 在一些態樣中，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量為足以達成適用於達成本文中所描述之治療作用的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之全血、血清及/或血漿濃度的量。在一些態樣中，全血、血清及/或血漿濃度為至少約0.1 mM (例如至少約0.2 mM、至少約0.3 mM、至少約0.4 mM、至少約0.5 mM、至少約0.6 mM、至少約0.7 mM、至少約0.8 mM、至少約0.9 mM、至少約1.0 mM、至少約1.5 mM、至少約2.0 mM、至少約2.5 mM或至少約3 mM)。2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之治療有效量可為足以達成約0.6 mM至約3 mM (例如約0.6 mM至約2 mM、約0.6 mM至約1 mM、約1 mM至約3 mM、約1 mM至約2 mM、約2 mM至約3 mM)之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之全血、血清及/或血漿濃度的量。

【0050】 本文中所揭示之方法可進一步包含在第一時間點向受試者投與第一治療有效量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精，且在第二時間點向受試者投與第二治療有效量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。第二時間點可在第一時間點之

後至少1天、2天、3天、4天、5天或6天。第二時間點可在第一時間點之後至少1週(例如，在第一時間點之後2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週)。在一些情況下，第二時間點為第一時間點之後的一或多個週、第一時間點之後的兩週或第一時間點之後的一或多個月。在一些態樣中，投與可藉由靜脈內投藥進行。

**【0051】** 在一些情況下，第二時間點可基於額外劑量之藥物將有益於受試者的一或多個指標來確定。舉例而言，可在第一劑量之治療效益已減弱或已開始減弱之後投與第二時間點。第二時間點可基於例如，循環及/或全身27-羥基膽固醇之含量、循環及/或全身24S-羥基膽固醇之含量、ATP結合匣子族A成員1 (ABCA1)之轉錄含量、ATP結合匣子族G成員1 (ABCG1)之轉錄含量、周邊血液單核細胞(PBMC)之表觀遺傳(染色體)印記、三酸甘油酯含量、總膽固醇含量、極低密度脂蛋白(vLDL)含量、低密度脂蛋白(LDL)含量、高密度脂蛋白(HDL)含量、血清或血漿膽固醇晶體溶解、促發炎介質(例如介白素-1b (IL-1b)、介白素-6 (IL-6)、介白素-18 (IL-18))之含量而確定。

**【0052】** 在各種態樣中，受試者可為人類。在一些情況下，受試者可具有處於罹患高三酸甘油脂血症之風險中或更易於罹患高三酸甘油脂血症之任何年齡。受試者可為至少30歲(例如至少40歲、至少50歲、至少60歲、至少70歲、至少80歲、至少90歲)。受試者可小於30歲(例如小於20歲、小於15歲、小於10歲或小於5歲)。受試者可診斷患有高三酸甘油脂血症。舉例而言，若受試者之血液中具有大於100 mg/dL、大於150 mg/dL或大於200 mg/dL之三酸甘油酯，則該受試者可診斷患有高三酸甘油脂血症。舉例而言，若受試者之血液中具有大於100 mg/dL之三酸甘油酯，則該受

試者可診斷患有高三酸甘油酯血症。舉例而言，若受試者之血液中具有大於150 mg/dL (1.7毫莫耳/公升)之三酸甘油酯，則該受試者可診斷患有高三酸甘油酯血症。舉例而言，若受試者之血液中具有大於200 mg/dL之三酸甘油酯，則該受試者可診斷患有高三酸甘油酯血症。受試者可診斷患有急性冠狀動脈症候群(ACS)或慢性冠狀動脈症候群(CCS) (例如，如由歐洲心臟病學會(European Society of Cardiology)所定義)。可經由血液測試(例如，在無LDL-C伴隨升高之情況下空腹之三酸甘油酯含量>200 mg/dL)診斷高三酸甘油酯血症。在一些情況下，與高三酸甘油酯血症相關之症狀或其相關之疾病可經由以下診斷：血管造影、膽固醇測試、電腦斷層攝影(CT)掃描、雙螺旋體掃描、心臟超音波檢查、心電圖(ECG或EKG)、運動壓力測試、血管內超音波、磁共振成像(MRI)掃描、正電子發射斷層攝影(PET)掃描、光同調斷層攝影(OCT)掃描、藥理學壓力測試、症狀/病歷(例如患者報告之症狀)、脂肪衰減指數(FAI)、血液測試或其組合。受試者可具有與高三酸甘油酯血症相關之症狀。與高三酸甘油酯血症相關之症狀可為胸痛(例如心絞痛)、呼吸短促、疲乏、意識模糊、肌無力、皮膚症狀(例如發疹性黃色瘤)、眼部異常(例如脂血性視網膜)、肝脾腫大(例如肝臟及脾臟腫大)、神經症狀、腹痛或其組合。受試者可處於罹患高三酸甘油酯血症之風險中。處於罹患高三酸甘油酯血症之風險中之受試者可具有至少一種高三酸甘油酯血症風險因素。在一些態樣中，高三酸甘油酯血症風險因素包括(但不限於)超重或肥胖、高血壓、高膽固醇含量、糖尿病、缺乏體能活動、一或多種共病(例如抽菸、腎病、類風濕性疾病)、過量飲酒、腎衰竭、腎病症候群、遺傳預先傾向性、脂蛋白脂酶缺乏症、溶酶體酸脂酶缺乏症、甲狀腺低能症、狼瘡、肝糖貯積病、異丙酚、HIV藥物及

化學治療劑之使用。受試者可具有至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之動脈及/或靜脈狹窄。受試者可具有至少50%之動脈及/或靜脈狹窄。動脈可為例如冠狀動脈、大腦動脈、外周動脈、主動脈。受試者可具有一或多個具有高膽固醇及/或高脂質含量之動脈粥樣硬化斑(例如藉由光同調斷層攝影(OCT)所量測)。受試者可具有一或多個具有低鈣評分之斑塊(例如藉由電腦斷層攝影(CT)掃描所量測)。受試者可患有穩定或不穩定之CAD或高三酸甘油血症。受試者可患有急性冠狀動脈症候群(ACS)或慢性冠狀動脈症候群(CCS)(例如,如由歐洲心臟病學會所定義)。可在患有心肌梗塞之後(例如之後立即)治療受試者(例如藉由本文中所描述之方法)。受試者可患有動脈壁(中膜)增厚。可在經歷化學療法之後(例如受試者可由於使用化學治療劑而具有增加之高三酸甘油血症風險或可已罹患高三酸甘油血症)治療受試者(例如藉由本文中所描述之方法)。

**【0053】** 本文中所揭示之方法可用於治療及/或預防高三酸甘油血症。本文中所揭示之方法可用於治療及/或預防可由高三酸甘油血症引起之動脈粥樣硬化或心血管疾病。

**【0054】** 在一些態樣中,本文中所描述之方法使得患有或疑似患有高三酸甘油血症之受試者中之動脈粥樣硬化斑(例如富含膽固醇之斑塊及/或富含脂質之斑塊)的尺寸減小。斑塊可具有高膽固醇及/或高脂質含量。可藉由例如光同調斷層攝影(OCT)量測膽固醇及/或脂質含量。斑塊可具有低鈣含量。斑塊在電腦斷層攝影(CT)掃描上可具有低鈣評分。在一些情況下,動脈粥樣硬化斑之尺寸可相對於治療之前的動脈粥樣硬化斑之尺寸減小。在一些態樣中,動脈粥樣硬化斑之尺寸可減小至少約0.5%。

在一些態樣中，動脈粥樣硬化斑之尺寸可減小至少約0.5%、至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或更多。

**【0055】** 在一些態樣中，本文中所描述之方法使得受試者中之高三酸甘油酯血症減少及/或預防受試者中之高三酸甘油酯血症之惡化及/或發展。在一些態樣中，本文中所描述之方法預防高三酸甘油酯血症之惡化。舉例而言，本文中所描述之方法預防動脈粥樣硬化斑之尺寸增加、預防斑體積增加、預防由斑覆蓋之冠狀動脈表面之量增加、預防動脈粥樣硬化斑增厚、預防動脈或靜脈狹窄增加、預防或減少動脈壁增厚及/或預防或減少血管鈣化。在一些情況下，本文中所描述之方法介導受試者中已發展之動脈粥樣硬化斑之消退。舉例而言，本文中所描述之方法減少受試者中已發展之動脈粥樣硬化斑之尺寸及/或數目，及/或減少動脈粥樣硬化斑之壞死核的尺寸。

**【0056】** 治療可引起肱動脈之血流介導之血管擴張(FMD)增加。血流介導之血管擴張(FMD)增加可在治療之後至少7天發生。可藉由例如局部缺血誘導之內皮依賴性血管擴張量測血流介導之血管擴張(FMD)。在一些態樣中，使用高解析度超音波檢查術測定血流介導之血管擴張(FMD)。在一些情況下，治療可引起全血、血清、血漿或其任何組合中之固醇及/或氧化固醇含量(例如27-羥基膽固醇、24-羥基膽固醇)增加。在一些情況下，治療可引起例如存在於動脈粥樣硬化斑中之膽固醇晶體溶解。可藉由例如膽固醇晶體溶解能力分析法量測膽固醇晶體溶解。在一些情況下，治

療可引起經肝臟X受體(LXR)調節之基因的基因表現增加。經LXR調節之基因中之增加可在例如受試者之周邊血液單核細胞(PBMC)中。經LXR調節之基因可為例如ATP結合匣子族A成員1 (ABCA1)、ATP結合匣子族G成員1 (ABCG1)、脂肪酸合酶(FAS)、脂蛋白元E (APOE)或其組合。在一些情況下，治療可引起PBMC之吞噬活性增加。在一些情況下，治療可引起來自受試者之生物樣品中之脂質的含量增加或降低。脂質可為三酸甘油酯、LDL-膽固醇、HDL-膽固醇或脂蛋白元A1 (ApoA1)。治療可引起生物樣品中之三酸甘油酯含量降低。治療可引起生物樣品中之LDL-膽固醇降低。治療可引起生物樣品中之HDL-膽固醇含量增加。治療可引起生物樣品中之ApoA1含量增加。生物樣品可為血液(例如全血、血清、血漿)。在一些情況下，治療可引起發炎及心肌損傷之血清標記物減少及/或消炎之血清標記物增加。血清標記物可為介白素(IL)-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、介白素-1受體拮抗劑(IL-1ra)、介白素-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )、介白素-6 (IL-6)、高敏感度之C反應蛋白(hsCRP)、肌鈣蛋白、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶-MB (CK-MB)、N端前B型利鈉肽(NT-pro-BNP)。在一些情況下，治療可引起補體活化降低。在一些情況下，治療可引起受試者之死亡及/或全因死亡(ACM)之風險降低。在一些態樣中，受試者之死亡風險降低25%、50%、75%或90%。在一些態樣中，受試者之死亡風險在投與之後至少1年、2年或3年內降低。在一些情況下，治療可引起受試者之心肌梗塞風險降低。在一些態樣中，受試者之心肌梗塞風險降低25%、50%、75%或90%。在一些態樣中，受試者之心肌梗塞風險在投與之後至少1年、2年或3年內降低。在一些情況下，治療可引起受試者之嚴重或輕微中風之風險降低。在一些態樣中，受試者之嚴重或輕微中風之風險降低25%、50%、75%或90%。在

一些態樣中，受試者之嚴重或輕微中風之風險在投與之後至少1年、2年或3年內降低。在一些情況下，治療可引起受試者之血壓降低。在一些態樣中，受試者之血壓降低至少5%、10%、15%、20%、25%或30%。血壓降低可包含收縮壓、舒張壓或其組合之降低。在一些情況下，治療可引起受試者之主要不良心血管事件(MACE)之風險降低。在一些態樣中，主要不良心血管事件包含心臟衰竭、再梗塞、復發性心絞痛、因心血管相關疾病再次住院、重複之經皮冠狀動脈介入術(PCI)、冠狀動脈旁路移植、冠狀動脈血管再形成、中風、全因死亡(ACM)或其組合。在一些態樣中，受試者之MACE風險降低25%、50%、75%或90%。在一些態樣中，受試者之MACE風險在投與之後至少1年、2年或3年內降低。在一些情況下，治療可引起與CAD或高三酸甘油血症嚴重程度相關之勃起困難改善。

**【0057】** 在一些情況下，治療可使肝酶含量低於正常肝酶含量之2.5倍。肝酶可為丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)或其組合。肝酶可為丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)、5'核苷酸酶、 $\gamma$ -麩胺醯基轉胺酶(GGT)或其組合。在一些態樣中，肝酶之正常含量為在不存在肝臟損傷之情況下的肝酶含量。在一些情況下，治療可使血清肌酐含量低於0.3 mg/dl。治療可使血清肌酐含量低於1.3、1.0、0.75、0.5或0.3 mg/dl。在一些情況下，治療不會引起實質性的感音性聽力損失。

#### **【0058】 醫藥組合物**

**【0059】** 在某些態樣中，本文揭示醫藥組合物，其包含可有效治療人類中之高三酸甘油血症之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精；及賦形劑。賦形劑可為醫藥學上可接受之賦形劑。

【0060】 醫藥組合物可包含在向受試者投與醫藥組合物之後(例如24小時時)，使受試者中之一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0061】 醫藥組合物可包含在向受試者投與醫藥組合物之後(例如1小時時)，使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0062】 醫藥組合物可包含在向受試者投與醫藥組合物之後(例如24小時時)，使一或多種經LXR轉錄因子調節之基因(例如ABCA1及/或ABCG1)的mRNA水平有效增加至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0063】 醫藥組合物可包含在向受試者投與醫藥組合物之後(例如24小時時)，使血清三酸甘油酯含量有效降低至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0064】 醫藥組合物可包含在向受試者投與醫藥組合物之後(例如24小時時)，可有效維持降低至少約10% (諸如至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%或更高)之血清三酸甘油酯含量持續至少12小時、至少24小時、至少48小時、至少72小時、至少7天或至少2週之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0065】賦形劑可包含張力調節劑、防腐劑、增溶劑、緩衝液、溶液(例如IV溶液)或其任何組合。張力調節劑可為右旋糖、甘油(glycerol)、氯化鈉、丙三醇(glycerin)、甘露糖醇或其組合。防腐劑可為抗氧化劑、抗微生物劑、螯合劑或其組合。抗氧化劑可為抗壞血酸、乙醯半胱胺酸、亞硫酸鹽(例如亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鹽)、單硫甘油或其組合。抗微生物劑可為苯酚、間甲酚、苯甲醇、對羥基苯甲酸酯、氯苄烷銨、氯丁醇、硫柳汞、苯汞鹽(例如乙酸鹽、硼酸鹽、硝酸鹽)或其組合。螯合劑可為乙二胺四乙酸(EDTA)鈣二鈉、EDTA二鈉、EDTA鈉、維塞胺(versetamide)鈣鈉、鈣立醇(calceridol)、二伸乙三胺五乙酸(DTPA)或其組合。增溶劑可為界面活性劑或共溶劑。界面活性劑可為聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯(Tween 80)、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯(Tween 20)、卵磷脂、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(普洛尼克類(Pluronic))或其組合。共溶劑可為丙二醇、丙三醇、乙醇、聚乙二醇(PEG)、山梨糖醇、二甲基乙醯胺、十六醇聚氧乙烯醚EL (Cremophor EL)或其組合。聚乙二醇可為PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 3350或PEG 4000。緩衝液可包含乙酸鈉、乙酸、冰醋酸、乙酸銨、硫酸銨、氫氧化銨、精胺酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸鈉、苯甲酸、碳酸氫鈉、硼酸(boric acid)、硼酸鈉、碳酸鈉、檸檬酸、檸檬酸鈉、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉、二乙醇胺、葡萄糖酸 $\delta$ 內酯、甘胺酸、甘胺酸HCl、組胺酸、組胺酸HCl、鹽酸、氫溴酸、離胺酸、順丁烯二酸、葡甲胺、甲烷磺酸、單乙醇胺、磷酸、一元鉀、二元鉀、磷酸一鈉、磷酸二鈉、磷酸三鈉、氫氧化鈉、丁二酸鈉、硫酸、酒石酸鈉、酒石酸、緩血酸胺(Tris)或其組合。

【0066】醫藥組合物可包含至少約4、至少約10、至少約50、至少約100、至少約150、至少約200或至少約250 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，醫藥組合物包含至少約4 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，醫藥組合物包含至少約50 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，醫藥組合物包含至少約100 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，醫藥組合物包含至少約200 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。在一些態樣中，醫藥組合物包含約4 g至約250 g (例如約4 g至約100 g、約4 g至約50 g、約50 g至約150 g、約50 g至約250 g、約100 g至約200 g、約100 g至約250 g、約150 g至約250 g)之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

【0067】醫藥組合物可經調配以用於單次劑量投與。醫藥組合物可經調配以用於靜脈內投藥。醫藥組合物可調配為等張的。

### 【0068】套組

【0069】本文進一步提供套組。在一些情況下，套組包括含有一或多種本文中所提供之醫藥組合物(例如2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及醫藥學上可接受之賦形劑)的一或多個容器(例如小瓶、燒瓶、罐、管、安瓿等)。在一些情況下，套組包含超過一個容器(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個容器)。在一些情況下，一或多個容器中之至少一者為IV輸注袋。一或多個容器可包括單一劑量之醫藥組合物，或多個劑量(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)之醫藥組合物。在一些情況下，一或多個容器含有濃縮量之醫藥組合物，其隨後在投與之前經稀釋以達成有效劑量。劑量可為本文中所描述之任何量，其可有效治療一或多種本文中所描述之適應症。套組可進一步包含一或多種用於醫藥組合物之IV輸注的額外組件。在一些

情況下，套組包含IV輸注袋。在一些情況下，套組包含一或多種用於混合及/或稀釋醫藥組合物之溶液(例如生理鹽水)。在一些情況下，套組包含導管、配管、注射器及針中之一或多者。套組可進一步包含例如用於向受試者投與醫藥組合物用以治療本文中所描述之任何適應症(例如用於治療受試者(例如人類個體)中之高三酸甘油酯血症及/或減少或抑制患有或疑似患有高三酸甘油酯血症之受試者(例如人類個體)中的富含膽固醇之斑塊的形成)的說明書。套組可以盒子、袋子或任何其他適合之容器的形式提供。

**【0070】** 在一些態樣中，套組可包含一或多種額外活性醫藥成分(例如治療化合物、藥物等)。在一些情況下，套組可包含單個容器，其含有本發明之醫藥組合物(例如2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及醫藥學上可接受之賦形劑)及一或多種額外活性醫藥成分。在其他情況下，套組可包含含有本發明之醫藥組合物(例如2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及醫藥學上可接受之賦形劑)的第一容器及含有一或多種額外活性醫藥成分的第二容器。

## 實例

**實例1. 2-羥丙基- $\beta$ -環糊精(HPBCD)有效地降低LDLR<sup>-/-</sup>小鼠模型中之血清三酸甘油酯含量。**

**【0071】** 將LDL受體缺陷型(LDLR<sup>-/-</sup>)小鼠分成6組。在投與2 g/kg之HPBCD前，飼餵第1組普通飲食(NC)持續5週且飼餵第2組至第6組高脂肪(42%)、高膽固醇(1.2%)西方飲食(WD)持續至多9週之各種持續時間。實驗方案及飲食時程描述於**圖1A**中。

**【0072】** 如**圖1B**中所示，根據HPBCD之投與，將第1組小鼠進一步歸類為3個子組(例如，第1.1組、第1.2組及第1.3組)。

**【0073】** 在飼餵5週之後且在某一時段(例如，在2 g/kg HPBCD治療

後1週、2週、3週、4週)自小鼠模型獲取血液樣品以用於量測各模型組中之三酸甘油酯含量。與在三酸甘油酯含量之穩態下飼餵NC之對照組(第1組)相比，飼餵WD之小鼠(第2組至第6組)展示增加之三酸甘油酯含量。然而，在投與HPBCD後，飼餵WD之小鼠的三酸甘油酯含量隨時間推移降低，表明可投與HPBCD以治療高三酸甘油酯血症，及/或減少或預防高三酸甘油酯血症之症狀。(圖2A)。在飼餵NC之小鼠中觀測到三酸甘油酯含量之類似趨勢(圖2B)。飼餵NC之小鼠之三酸甘油酯含量亦在投與HPBCD之後24小時降低。

## 實例2. 2-羥丙基-β-環糊精(HPBCD)安全且有效地降低人類中之血清三酸甘油酯含量

【0074】 將二十九名志願者分成五組。如圖3A中所示，各組係以50 mg/kg、250 mg/kg、500 mg/kg、1000 mg/kg或1500 mg/kg HPBCD之靜脈內劑量投與。在即將注射之前獲取血液樣品以確定基線三酸甘油酯濃度，且在注射後24小時(D2)及48小時(D3)量測三酸甘油酯含量。在投與任何測試劑量後，三酸甘油酯含量未顯著增加，證實HPBCD之安全性。總體而言，參與者之三酸甘油酯含量降低，在具有較高基線三酸甘油酯濃度之參與者中尤其明顯。

【0075】 在另一研究中，將志願者分成四組。如圖3B中所示，各組係以安慰劑之靜脈內劑量或500 mg/kg、1000 mg/kg或1500 mg/kg HPBCD之靜脈內劑量投與。在即將注射之前(用以確定基線三酸甘油酯濃度)及注射後24小時(左側條形圖)及48小時(右側條形圖)獲取血液樣品。三酸甘油酯含量呈現為相對於基線之中值平均變化百分比。與圖3A中所呈現之資料一致，在投與任何測試劑量後，三酸甘油酯含量未增加。

【0076】 將圖3B中之資料分成兩組用於進一步分析。第1組係由具有大於100 mg/dL之基線三酸甘油酯含量之群組的部分組成。第2組具有低於或等於100 mg/dL之基線三酸甘油酯含量。第1組及第2組相對於基線之三酸甘油酯含量的平均變化百分比分別展示於圖3C及圖3D中。觀測到第1組參與者中之三酸甘油酯含量比第2組中之三酸甘油酯含量降低得更多。此與在圖3A中具有大約425 mg/dL之基線三酸甘油酯含量之一名參與者中觀測到的三酸甘油酯含量之顯著減少(約30%)一致。總體而言，資料表明HPBCD有效地降低人類中，尤其具有較高基線三酸甘油酯含量之人類中之血清三酸甘油酯含量。

【0077】 雖然已在本文中展示並描述本發明之較佳實施例，但對於熟習此項技術者應顯而易見，此類實施例僅作為實例提供。熟習此項技術者可在不背離本發明之情況下想到許多變化、改變及取代。應理解，可使用本文中所描述之本發明之實施例的各種替代方案實踐本發明。意欲以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且藉此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種治療受試者中之高三酸甘油酯血症的方法，該方法包含：向該受試者投與治療有效量之2-羥丙基-β-環糊精以治療高三酸甘油酯血症及/或減少或預防高三酸甘油酯血症之症狀。

### 【請求項2】

如請求項1之方法，其中該高三酸甘油酯血症係由該受試者中之高三酸甘油酯含量、飲食過量、肥胖、糖尿病及/或胰島素抗性、過量飲酒、腎衰竭、腎病症候群、遺傳預先傾向性、脂蛋白脂酶缺乏症、溶酶體酸脂酶缺乏症、甲狀腺低能症、狼瘡、肝糖貯積病、異丙酚及/或HIV藥物引起。

### 【請求項3】

一種減少受試者中之高三酸甘油酯血症之症狀或抑制高三酸甘油酯血症之發展的方法，該方法包含向該受試者投與治療有效量之2-羥丙基-β-環糊精，該治療有效量為：

(a)與該投與之前相比，該投與之後使該受試者中之一或多種氧化固醇的循環及/或全身含量有效增加至少約10%的量；

(b)與該投與之前相比，該投與之後使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10%的量；

(c)與該投與之前相比，該投與之後使ABCA1及/或ABCG1之含量有效增加至少約10%的量；

(d)約50 mg/kg至約2,000 mg/kg

(e)與該投與之前相比，該投與之後使血清三酸甘油酯之量有效降

低至少10%的量；或

(f)其任何組合，

藉此在該受試者中減少高三酸甘油酯血症之症狀或抑制高三酸甘油酯血症之發展。

**【請求項4】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該方法包含在投與之後維持降低之血清三酸甘油酯含量低於至少250 mg/dL持續至少24小時、至少48小時、至少72小時、至少一週、至少兩週、至少三週或至少四週。

**【請求項5】**

如請求項4之方法，其中該方法包含維持降低之血清三酸甘油酯含量低於至少150 mg/dL持續至少兩週。

**【請求項6】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為約2 g至約250 g之該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

**【請求項7】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為足以達成約0.6 mM至約3 mM之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之血清、血漿及/或全血濃度的量。

**【請求項8】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為與該投與之前相比，該投與之後使該受試者中之一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至少約10%的量。

**【請求項9】**

如請求項8之方法，其中該等循環及/或全身含量包含血清、血漿及/

或全血含量。

**【請求項10】**

如請求項8或9之方法，其中該一或多種氧化固醇係選自由以下組成之群：27-羥基膽固醇及24-羥基膽固醇。

**【請求項11】**

如請求項8至10中任一項之方法，其中該至少約10%包含至少約15%、至少約20%、至少約30%、至少約40%或至少約50%。

**【請求項12】**

如請求項8至11中任一項之方法，其中該治療有效量為使一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至約40 ng/mL或更高的量。

**【請求項13】**

如請求項8至12中任一項之方法，其中該治療有效量為使一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至至少約40 ng/mg總循環及/或全身膽固醇的量。

**【請求項14】**

如請求項8至13中任一項之方法，其中該一或多種氧化固醇包含27-羥基膽固醇。

**【請求項15】**

如請求項14之方法，其中該治療有效量為使27-羥基膽固醇之循環及/或全身含量有效增加至至少約100 ng/mL的量。

**【請求項16】**

如請求項14或15之方法，其中該治療有效量為使27-羥基膽固醇之循環及/或全身含量有效增加至至少約90 ng/mg總循環及/或全身膽固醇的

量。

**【請求項17】**

如請求項8至16中任一項之方法，其中該治療有效量為足以維持該一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量持續至少24小時的量。

**【請求項18】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為與該投與之前相比，該投與之後使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10%的量。

**【請求項19】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為與該投與之前相比，該投與之後使ABCA1及/或ABCG1之含量有效增加至少約10%的量。

**【請求項20】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為與該投與之前相比，該投與之後使血清三酸甘油酯之量有效降低至少10%的量。

**【請求項21】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療有效量為約50 mg/kg至約2,000 mg/kg。

**【請求項22】**

如請求項21之方法，其中該治療有效量為至少約100 mg/kg。

**【請求項23】**

如請求項21或22之方法，其中該治療有效量為至少約250 mg/kg。

**【請求項24】**

如請求項21至23中任一項之方法，其中該治療有效量為至少約500 mg/kg。

**【請求項25】**

如請求項21至24中任一項之方法，其中該治療有效量為至少約1,000 mg/kg。

**【請求項26】**

如請求項21至25中任一項之方法，其中該治療有效量為至少約1,500 mg/kg。

**【請求項27】**

如請求項20至26中任一項之方法，其中該治療有效量為約500 mg/kg至約1,500 mg/kg。

**【請求項28】**

如請求項20至27中任一項之方法，其中該治療有效量為約800 mg/kg至約1,200 mg/kg。

**【請求項29】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該受試者為人類個體。

**【請求項30】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該投與進一步包含：(i)在第一時間點向該受試者投與第一治療有效劑量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精；及(ii)在第二時間點向該受試者投與第二治療有效劑量之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精。

**【請求項31】**

如請求項30之方法，其中該第二時間點在該第一時間點之後至少1週。

**【請求項32】**

如請求項30或31之方法，其中該第二時間點在該第一時間點之後至少2週。

**【請求項33】**

如請求項30至32中任一項之方法，其中該第二時間點在該第一時間點之後至少一個月。

**【請求項34】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療包含減少或預防該受試者中之高三酸甘油酯血症之惡化及/或發展。

**【請求項35】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療包含介導該受試者中之升高的血清三酸甘油酯含量之消退。

**【請求項36】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該治療引起以下中之一或多者：

- a) 肝酶(例如ALT、AST)含量低於正常值的2.5倍；
- b) 血清肌酐含量低於0.3 mg/dl；或
- c) 沒有實質性的感音性聽力損失。

**【請求項37】**

如前述請求項中任一項之方法，其中該投與係藉由靜脈內投藥進行。

**【請求項38】**

一種醫藥組合物，其包含：有效治療受試者中之高三酸甘油酯血症

之量的2-羥丙基- $\beta$ -環糊精，及醫藥學上可接受之賦形劑。

**【請求項39】**

一種醫藥組合物，其包含：約4 g至約250 g之2-羥丙基- $\beta$ -環糊精及醫藥學上可接受之賦形劑。

**【請求項40】**

如請求項38或39之醫藥組合物，其中該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向該受試者投與該醫藥組合物之後，使該受試者中之一或多種氧化固醇之循環及/或全身含量有效增加至少約10%的量。

**【請求項41】**

如請求項38至40中任一項之醫藥組合物，其中該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向該受試者投與該醫藥組合物之後，使血漿膽固醇晶體溶解能力(CCDC)有效增加至少約10%的量。

**【請求項42】**

如請求項38至41中任一項之醫藥組合物，其中該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向該受試者投與該醫藥組合物之後，使ABCA1及/或ABCG1之含量有效增加至少約10%的量。

**【請求項43】**

如請求項38至42中任一項之醫藥組合物，其中該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向該受試者投與該醫藥組合物之後，使血清三酸甘油酯之量有效降低至少10%的量。

**【請求項44】**

如請求項38至43中任一項之醫藥組合物，其中該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向該受試者投與該醫藥組合物之後，有效維持降低之血清三酸甘

油酯含量低於至少250 mg/dL持續至少24小時、至少48小時、至少72小時、至少一週、至少兩週、至少三週或至少四週的量。

**【請求項45】**

如請求項44之醫藥組合物，其中該2-羥丙基- $\beta$ -環糊精之量為在向該受試者投與該醫藥組合物之後，有效維持降低之血清三酸甘油酯含量低於至少150 mg/dL持續至少兩週的量。

**【請求項46】**

如請求項38至45中任一項之醫藥組合物，其經調配以用於單次劑量投與。

**【請求項47】**

如請求項38至46中任一項之醫藥組合物，其經調配以用於靜脈內投藥。

**【請求項48】**

一種套組，其包含：

(a)一或多個容器；及

(b)如請求項38至47中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含於該一或多個容器內。

**【請求項49】**

如請求項48之套組，其進一步包含(c)該醫藥組合物之使用說明書，該醫藥組合物係用於治療受試者中之高三酸甘油酯血症及/或減少或抑制受試者中之高三酸甘油酯血症或其症狀之發展。

**【請求項50】**

如請求項48或49之套組，其中該一或多個容器中之至少一者為IV輸

注袋。

**【請求項51】**

如請求項48至50中任一項之套組，其中該一或多種容器包含含有該醫藥組合物及一或多種額外活性醫藥成分之單一容器。

**【請求項52】**

如請求項48至50中任一項之套組，其中該一或多個容器包含含有該醫藥組合物之第一容器及含有一或多種額外活性醫藥成分之第二容器。

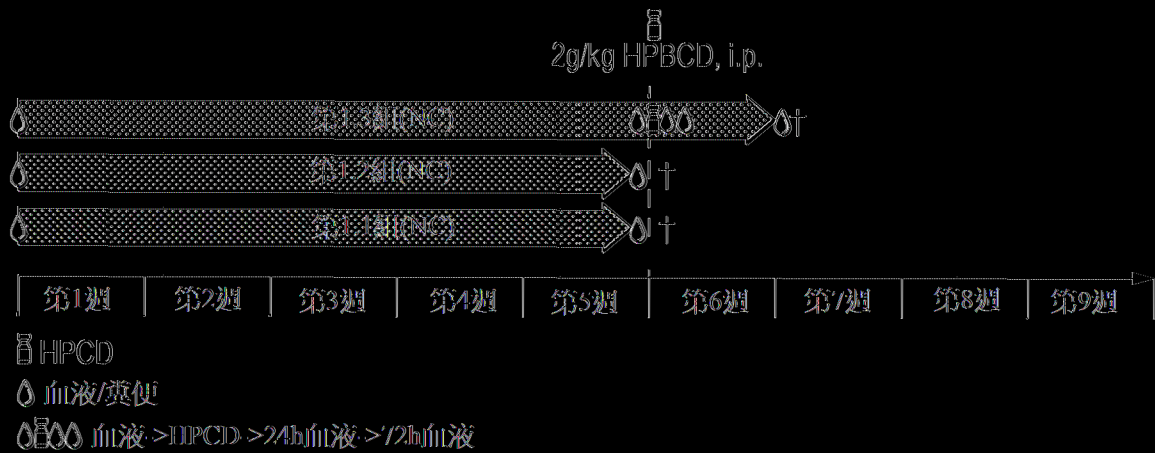
**【請求項53】**

如請求項48至52中任一項之套組，其進一步包含一或多種選自由以下組成之群的額外組件：IV輸注袋、導管、配管、針、注射器、溶液及其任何組合。

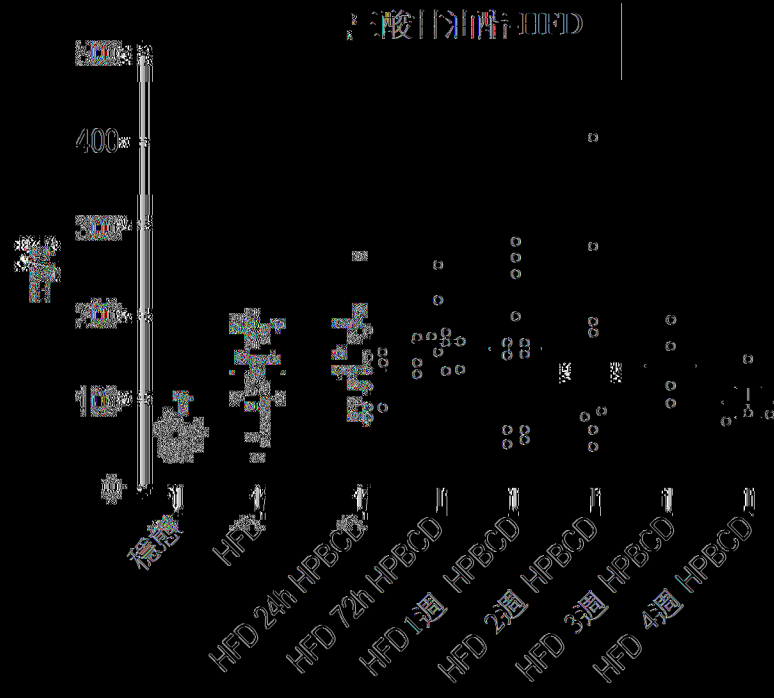
(發明圖式)



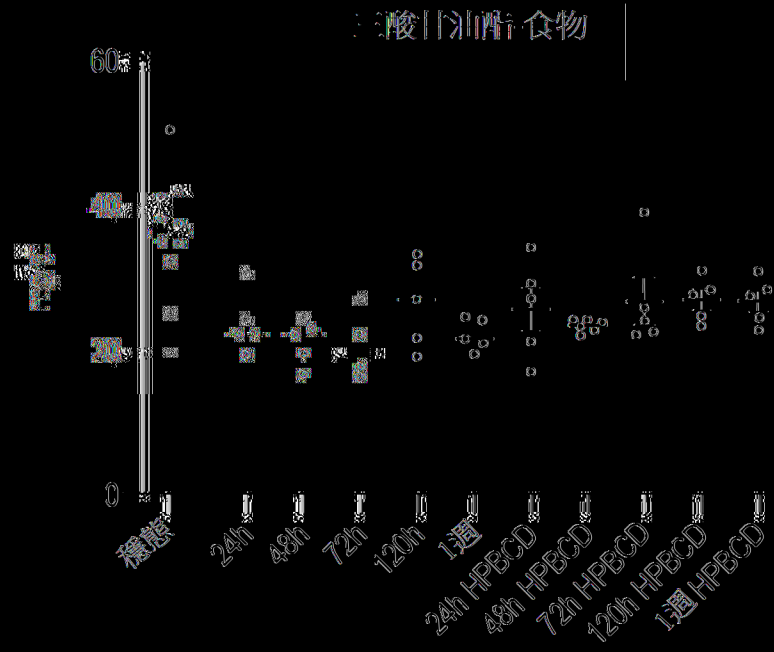
(圖1A)



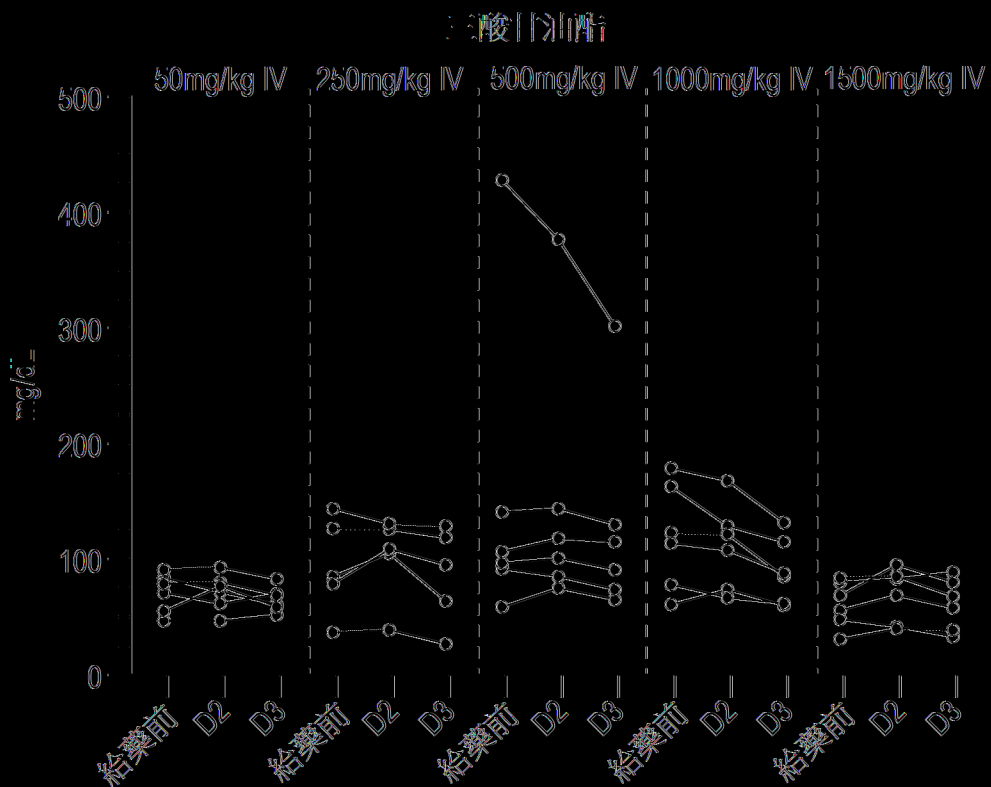
(圖1B)



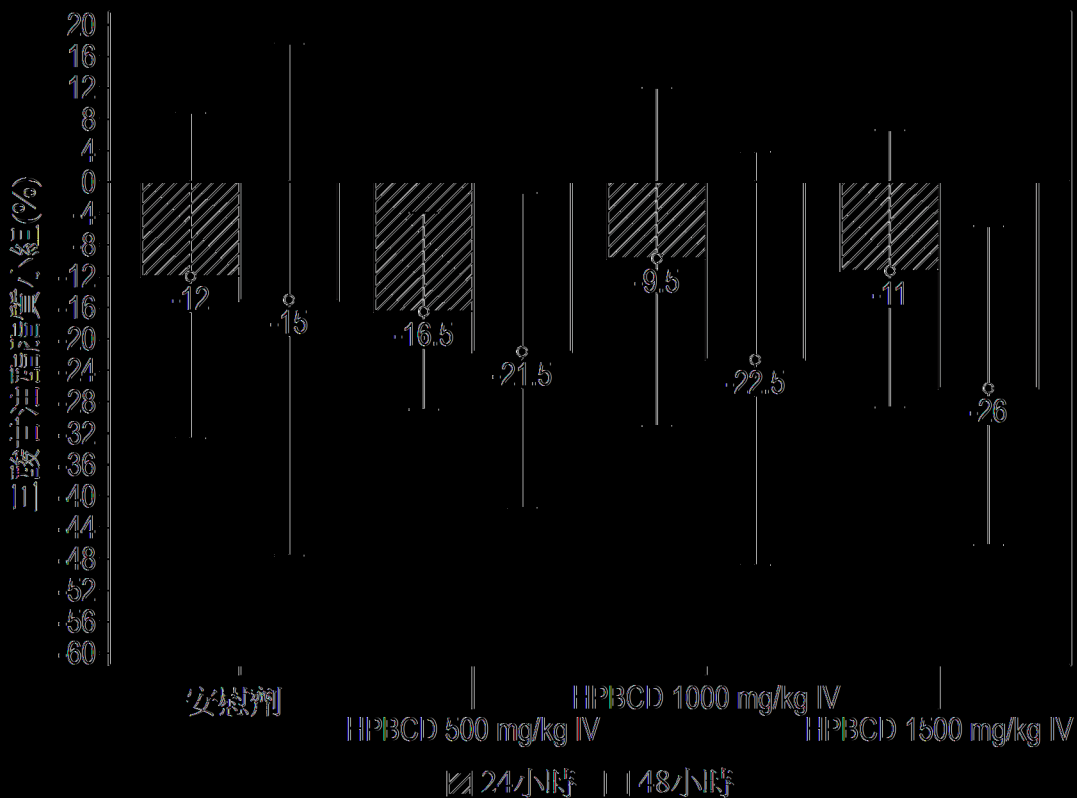
(圖2A)



(圖2B)



(圖3A)



(圖3B)

