



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110025608 A

(43)申请公布日 2019.07.19

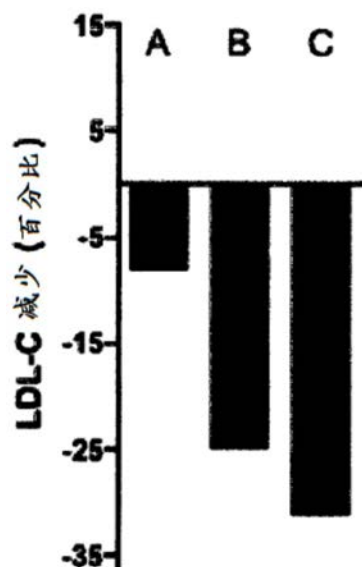
(21)申请号 201910123564.7 *A61K 31/366*(2006.01)
(22)申请日 2013.01.04 *A61K 31/40*(2006.01)
(30)优先权数据 *A61K 31/405*(2006.01)
61/584,002 2012.01.06 US *A61K 31/47*(2006.01)
(62)分案原申请数据 *A61K 31/505*(2006.01)
201380004642.2 2013.01.04 *A61K 45/06*(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
(71)申请人 耀石治疗公司
地址 美国密歇根州
(72)发明人 查尔斯·L·比斯盖尔
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
代理人 陈文平 黄海波
(51)Int.Cl.
A61K 31/194(2006.01)
A61K 31/22(2006.01)

权利要求书1页 说明书23页 附图1页

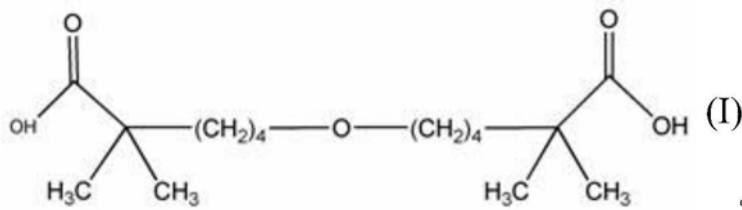
(54)发明名称
降低心血管疾病风险的方法

(57)摘要

服用稳定剂量的他汀类药物降低患者的血浆LDL-C水平的方法,其中所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。



1. 式 (I) 化合物或其盐或水合物在制备用于在人类受试者中的服用稳定剂量的他汀类药物后低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平 $\geq 100\text{mg/dL}$ 的病症中进一步降低 LDL-C 水平的药物中的用途:



2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述LDL-C水平被进一步降低至少15%。
3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述稳定剂量的他汀类药物是所述人类受试者耐受的最大剂量。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者患有冠心病或冠心病等危症。
5. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者具有选自以下的一个或多个风险因素:吸烟、高血压、用抗高血压药物治疗、HDL胆固醇水平低于 40mg/dL 、早发冠心病家族史、男性 ≥ 45 岁和女性 ≥ 55 岁。
6. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者的10年冠心病风险 $\geq 10\%$ 。
7. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者的10年冠心病风险 $\geq 20\%$ 。
8. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者的弗雷明汉风险评分降低 ≥ 1 个点。
9. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者为糖尿病患者。
10. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述人类受试者的HDL胆固醇水平低于 40mg/dL 并且血甘油三酯水平 $\geq 150\text{mg/dL}$ 。
11. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述他汀类药物为阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀或匹伐他汀。
12. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述式 (I) 化合物或其盐或水合物为式 (I) 化合物的钙盐。
13. 根据权利要求1至3中任一项所述的用途,其中所述式 (I) 化合物或其盐或水合物为式 (I) 化合物的单钙盐。

降低心血管疾病风险的方法

[0001] 本申请是申请号为201380004642.2、申请日为2013年1月4日、名称为“降低心血管疾病风险的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉引用

[0003] 本申请要求2012年1月6日提交的美国临时申请序列号61/584,002的优先权。美国临时申请序列号61/584,002的全部内容通过引用并入本文。

[0004] 发明背景

[0005] 在所有人类医疗卫生疾患中,心血管疾病是发病和死亡的最大的单一原因。众所周知,血液中含有脂蛋白。这些是负责将非水脂质转运到全身的颗粒,并且通常分为具有相关通用功能的四大类别;乳糜微粒,吸收膳食脂肪过程中肠道生成的含甘油三酯的大脂蛋白;极低密度脂蛋白(VLDL),肝脏生成的促进甘油三酯转运至肌肉和脂肪组织用作能量和储存的富含甘油三酯的脂蛋白;低密度脂蛋白(LDL),将胆固醇转运到细胞用于生长、修复、生成胆汁酸或作为胆固醇酯储存用作类固醇生成的胆固醇贮器的富含胆固醇的颗粒;最后是高密度脂蛋白,促进过量胆固醇从细胞中去除的富含磷脂的脂蛋白。每种类型的脂蛋白均由极性和非极性脂质以及两亲性载脂蛋白构成。

[0006] 人类流行病学和临床研究已经证明低水平的LDL-胆固醇(LDL-C)在心血管疾病的预防和治疗中的重要性。并且流行病学证据还证实,高水平的HDL-胆固醇(HDL-C)在预防心血管疾病中起作用。还认为低水平的极低密度脂蛋白-胆固醇(VLDL-C)和血浆甘油三酯在心血管疾病的预防中很重要。

[0007] 众所周知,减少LDL-C是预防或延迟心血管疾病发作以及治疗现有的心血管疾病的医学治疗的重要方面。最近,已经认识到积极降低LDL-C有益于延迟和预防心血管疾病再次发作。虽然LDL受到临床管理的重大关注,但是越来越多的证据表明其它因素在测定心血管疾病风险中起重要作用,例如总胆固醇水平、HDL水平、血压和吸烟状况。对这些风险因素的考虑对于确定治疗目标是重要的。具体而言,对于患有已知冠心病(CHD)的人来说,控制造成CHD恶化的多个风险因素至关重要。

[0008] 通过多种预后指标,以多种方式估计心血管疾病的风险。弗雷明汉风险评分(Framingham Risk Score)是基于从弗雷明汉心脏研究获得的数据并且用于评估个体的10年心血管风险。弗雷明汉风险评分是基于预先存在的风险因素,包括:年龄、性别、收缩压水平(+/-治疗)、HDL胆固醇水平和吸烟状况,基于综合评分,计算的患上致命或非致命心血管事件的估计风险。患者的风险评分指示了预防的可能益处并且也可以是确定治疗效果的有用度量标准。

[0009] 2004年更新的国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(2004年更新的NCEP ATPIII)指南提出了对LDL-C、甘油三酯升高和具有其它遗传或环境风险因素的治疗指南。简言之,2004年更新的NCEP ATPIII治疗指南建议基于预先存在的状况降低LDL-C的指导。更新的指南增加使用10年绝对CHD风险的弗雷明汉预测以鉴定需要做强化治疗的患者。对于具有0或1个风险因素的受试者,建议低于160mg/dL的LDL-C。对于具有两个或更多个风险因素并且弗雷明汉10年风险低于10%的受试者,建议低于130mg/dL的LDL-C。对于具

有两个或更多个风险因素并且弗雷明汉10年风险为10-20%或现患有心血管疾病或心血管疾病等危症或弗雷明汉10年风险高于20%的受试者,建议低于100mg/dL的LDL-C。CHD等危症包括其它临床形式的动脉粥样硬化病(外周动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉疾病);糖尿病;并且存在使CHD的弗雷明汉10年风险 \geq 20%的多个风险因素。对于有确定的心血管疾病并且还是糖尿病患者或还是吸烟者或还具有低水平的HDL-C和高水平的甘油三酯或还具有代谢综合征或还具有多个风险因素的受试者,建议低于70mg/dL的LDL-C。

[0010] 已充分证实,使已知患有CHD的受试者的LDL-C水平降低至低于100mg/dL或更低是有难度的。对于处于极高风险的人而言,实现更新的NCEP ATP-III指南建议降低LDL-C水平至低于70mg/dL甚至更难。

[0011] 在欧洲,欧洲第三次联合特遣部队(TJETF)提供了基于现有LDL-C水平、总胆固醇水平、II型糖尿病、收缩压、舒张压、致命性心血管事件的10年风险评分或预先存在的动脉粥样硬化病,降低LDL-C的建议或指南。还为具有疾患组合,例如致命性心血管疾病的已知10年风险评分加上血浆总胆固醇或LDL胆固醇水平升高的患者提供了建议。具体地,如果受试者的心血管疾病10年风险小于5%、或心血管疾病10年风险大于或等于5%并且现有总胆固醇还高于或等于190mg/dL或现有LDL-C高于或等于115mg/dL,则TJETF建议达到低于115mg/dL的LDL-C。如果受试者患有动脉粥样硬化病或II型糖尿病或总胆固醇高于或等于320mg/dL或LDL-C高于或等于240mg/dL、或收缩压高于或等于180mm Hg、或舒张压高于或等于110mm Hg、或心血管疾病10年风险高于或等于5%加上总胆固醇低于190mg/dL并且LDL-C低于115mg/dL,则TJETF指南建议达到低于100mg/dL的LDL-C。

[0012] 虽然选择他汀类药物作为降低LDL-C的药物,但是并非所有患者都可耐受他汀类药物或都可耐受高剂量的他汀类药物。另外,服用稳定剂量的他汀类药物的所有患者的近一半并未达到建议的LDL-C降低目标(参见, Centralized Pan-European Survey on the Undertreatment of Hypercholesterolemia in Patient Using Lipid Lowering Drugs, The Cepheus-Greece Survey, *Angiology* (2010), 第61卷(5), 第465-474页和2004年更新的NCEP ATPIII指南)。

[0013] 此外,人们公认使已经服用他汀类药物的患者的他汀类药物剂量加倍对进一步降低LDL-C的作用有限,而增加了与高剂量他汀类药物相关的安全问题。文献教导,降低胆固醇超过用稳定剂量的他汀类药物所达到的程度很难。McKenney报道,他汀类药物具有非线性剂量-响应关系,以致使特定他汀类药物的剂量加倍仅使LDL-C进一步降低额外的6% (*American Journal of Therapeutics* (2004), 第11卷, 第55-59页)。虽然其它治疗可进一步降低LDL-C,但是这种进一步降低往往不足以使这些患者的LDL-C水平降至目标。例如,除单独的他汀类药物外,他汀类药物加上贝特类药物(例如非诺贝特)的组合对LDL-C几乎没有作用或有负面作用。他汀类药物与胆汁酸螯合剂(例如消胆胺)的组合可产生更低的LDL-C,然而所述降低往往不足以达到所希望的LDL-C目标并且胆汁酸螯合剂与患者的顺应性差。虽然阻滞从肠道吸收胆固醇的试剂例如依泽替米贝(Zetia)与他汀类药物一起服用时已经显示出可改善LDL-C降低,但是可能需要进一步降低LDL-C水平。

[0014] 通过评估患上心血管疾病或发生心血管事件复发的风险依据当前指南指导LDL-C水平的目标。

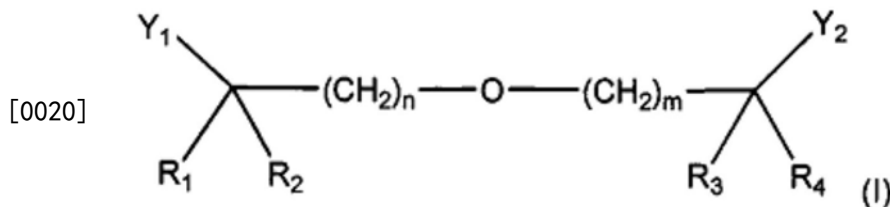
[0015] 因此需要另外的试剂以降低患者患上心血管疾病或发生心血管事件复发的风险。

[0016] 发明概述

[0017] 出乎意料地,我们发现在不能用单独的他汀类药物治疗达到LCL-C水平的建议目标的患者中,添加吉卡宾(gemcabene)导致血浆LDL-C水平显著进一步降低并且基于弗雷明汉风险评分(Framingham Risk scores)的风险降低。

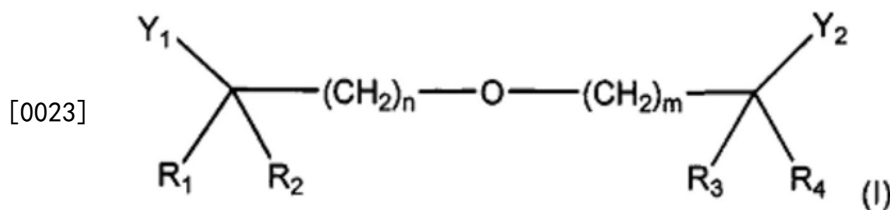
[0018] 本发明涉及对患者群体的额外干预,其中尽管在服用稳定剂量的他汀类药物,但是所述群体中的患者仍不能达到相关LDL胆固醇治疗目标或继续有患上冠心病或经历复发性心脏事件的高风险。就本发明而论,额外干预包括单独或连同另一种降胆固醇药物一起施用的式(I)、式(II)或式(III)的化合物。将这些化合物连同正在进行的他汀类药物治疗一起施用。与没有本发明化合物时达到的水平相比,向正在进行的他汀类药物治疗添加本发明的化合物进一步降低了LDL-C并且导致患上心血管疾病或发生复发性心血管事件的风险降低。

[0019] 因此,本发明的一个实施方案是一种降低患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



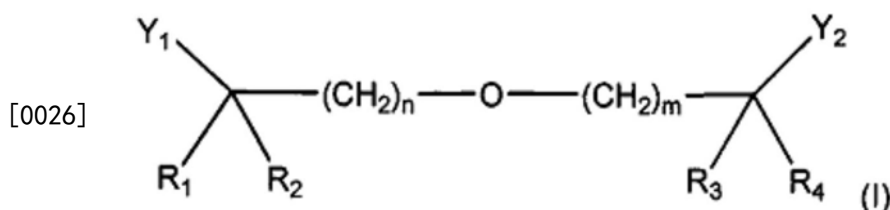
[0021] 其中n、m、R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁和Y₂如本文所定义;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0022] 另一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



[0024] 其中n、m、R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁和Y₂如本文所定义;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0025] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:

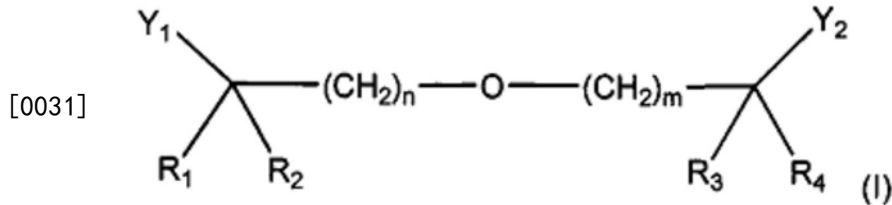


[0027] 其中n、m、R₁、R₂、R₃、R₄、Y₁和Y₂如本文所定义。

[0028] 本文描述了另外的实施方案。

[0029] 本申请还涉及以下项目。

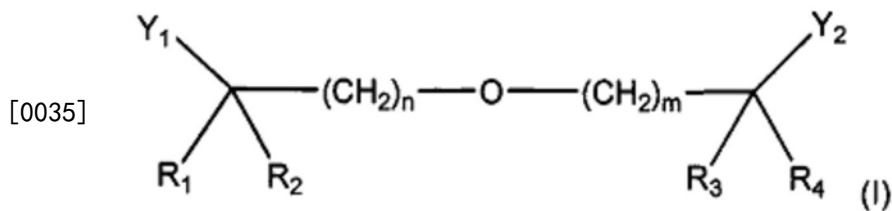
[0030] 1. 一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法, 包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式 (I) 化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



[0032] 其中n和m独立地为2至9的整数; 每次出现的R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基, 或R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环, 或R₃和R₄与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环; Y₁和Y₂独立地为-COOH、-CH₂OH、四唑和-COOR₅; R₅为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基;

[0033] 其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物。

[0034] 2. 一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法, 包括向有需要的患者施用有效量的式 (I) 化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式 (I) 化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



[0036] 其中n和m独立地为2至9的整数; 每次出现的R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基, 或R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环, 或R₃和R₄与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环; Y₁和Y₂独立地为-COOH、-CH₂OH、四唑和-COOR₅; R₅为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基;

[0037] 其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物。

[0038] 3. 根据项目1或项目2所述的方法, 其中所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0039] 4. 根据项目1-3中任一项所述的方法, 其中n和m各自独立地为4或5。

[0040] 5. 根据项目4所述的方法, 其中n和m各自为5。

[0041] 6. 根据项目4所述的方法, 其中n和m各自为4。

[0042] 7. 根据项目1-6中任一项所述的方法, 其中R₁和R₂各自独立地为C₁-C₆烷基。

[0043] 8. 根据项目1-7中任一项所述的方法, 其中Y₁和Y₂各自为-COOH。

[0044] 9. 根据项目1-7中任一项所述的方法, 其中Y₁和Y₂各自为-CH₂OH。

[0045] 10. 根据项目1-9中任一项所述的方法, 其中所述患者患有冠心病或冠心病等危症, 或已经发生前述原发性心血管事件或前述脑血管事件。

[0046] 11. 根据项目1-10中任一项所述的方法, 其中所述患者具有选自以下的一个或多个风险因素: 吸烟、高血压、用抗高血压药物治疗、HDL胆固醇水平低于40mg/dL、早发冠心病

家族史、男性 ≥ 45 岁和女性 ≥ 55 岁。

[0047] 12. 根据项目1-11中任一项所述的方法,其中所述患者的10年冠心病风险 $\geq 10\%$ 。

[0048] 13. 根据项目1-11中任一项所述的方法,其中所述患者的10年冠心病风险 $\geq 20\%$ 。

[0049] 14. 根据项目1-11中任一项所述的方法,其中所述患者的弗雷明汉风险评分降低 ≥ 1 个点。

[0050] 15. 根据项目1-14中任一项所述的方法,其中所述患者为糖尿病患者。

[0051] 16. 根据项目1-15中任一项所述的方法,其中所述患者的HDL胆固醇水平低于40mg/dL并且血甘油三酯水平 ≥ 150 mg/dL。

[0052] 17. 根据项目1-16中任一项所述的方法,其中向所述患者施用一种或多种独立选自以下的额外的降胆固醇药物:胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、PCSK9抑制剂、微RNA-33抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂和apoB合成抑制剂。

[0053] 18. 根据项目17所述的方法,其中所述额外的降胆固醇药物为胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂和胆固醇酯转运蛋白抑制剂。

[0054] 19. 根据项目17所述的方法,其中所述额外的降胆固醇药物为依泽替米贝、消胆胺或维多灵。

[0055] 20. 根据项目1-19中任一项所述的方法,其中所述他汀类药物为阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀或匹伐他汀。

[0056] 21. 根据项目1-3或10-20中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物为吉卡宾。

[0057] 22. 根据项目1-3或10-20中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物为吉卡宾的钙盐。

[0058] 23. 根据项目1-3或10-20中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物为吉卡宾的单钙盐。

[0059] 附图简述

[0060] 图1示出了由于添加吉卡宾引起的服用单独的他汀类药物未达到治疗目标的患者的LDL-C水平的额外降低。图的A柱表示单独的他汀类药物治疗;B表示他汀类药物+300mg吉卡宾;并且C表示他汀类药物+900mg吉卡宾。

[0061] 发明详述

[0062] 如本文所述,术语“羧基烷基醚”包括游离酸、其药学上可接受的盐和酯及其转化为游离酸或其盐或水合物的前药。在本领域中已知此类化合物以及其合成和配制。

[0063] “受试者”或“患者”可互换使用。

[0064] 术语“治疗(treating)”或所述词的其它形式例如“治疗(treatment)”或“治疗(treat)”在本文用于意指施用本发明的化合物减轻宿主的疾病或病症和/或减少、抑制或消除与病症相关的特定特征或事件(例如,减少类固醇生成)。因此,术语“治疗”包括特别是当宿主易于患病时,预防病症在宿主中发生;抑制所述病症;和/或缓和或逆转所述病症。在本发明的方法涉及预防病症的范围内,应理解术语“预防”不要求疾病状态完全受阻。相反,如本文所使用,术语预防指技术人员鉴定对病症敏感的人群的能力,以致施用本发明的化合物可发生在疾病发作之前。术语并不暗示疾病状态可被完全避免。

[0065] “HDL-C”是高密度脂蛋白胆固醇的缩写。

- [0066] “LDL-C”是低密度脂蛋白胆固醇的缩写。
- [0067] “LDL-C水平”可与“血浆LDL-C水平”互换使用。
- [0068] “VLDL-C”是极低密度脂蛋白胆固醇的缩写。
- [0069] 在本说明书的整个描述和权利要求中,词语“包含/包括(comprise)”和所述词语的其它形式例如“包含/包括(comprising)”和“包含/包括(comprises)”意指包括但不限于,并非旨在将例如其它添加剂、组分、整数或步骤排除在外。
- [0070] 如本文所使用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该/所述(the)”包括复数个指代物。
- [0071] 如本文所使用的“介于”是包含性的,如“介于1mg和5000mg”包括1mg和5000mg。
- [0072] “约”当连同数字一起使用时包括数字本身,例如“从约1mg到约5000mg”包括“从1mg到5000mg”范围。
- [0073] 如本文所使用,“从”是包含性的,例如“从1mg到5000mg”包括1mg和5000mg。
- [0074] “烷基”意指含有1-6个碳原子的饱和脂肪烃。烷基可为直链或支链。
- [0075] “烯基”意指含有2-6个碳原子和至少一个双键的脂肪碳。和烷基一样,烯基可为直链或支链。
- [0076] “炔基”意指含有2-6个碳原子和至少一个三键的脂肪碳。和烷基一样,炔基可为直链或支链。
- [0077] 术语“碳环”涵盖环烷基和环烯基环。碳环可任选地被一个或多个取代基例如脂肪族(例如,烷基、烯基或炔基)取代。
- [0078] “有效量”是有效降低血浆LDL-C水平和/或减小患者的弗雷明汉风险评分的化合物或其药学上可接受的组合物的量。
- [0079] “CHD”是冠心病的缩写。
- [0080] 提及的“服用稳定剂量的他汀类药物的患者”意指患者已经用他汀类药物治疗一段时间,足以使本领域的技术人员确定患者已经在他汀类药物限定剂量下达到了稳定的LDL-C水平。
- [0081] 处于CHD或复发性心脏事件高风险的患者包括但不限于患有CHD(心肌梗塞、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、冠状动脉手术史(例如血管成形术或搭桥手术或临床上显著的心肌缺血迹象))或包括非冠状形式的动脉粥样硬化病的临床表现(例如外周动脉疾病、腹主动脉瘤和颈动脉疾病)在内的CHD等危症、糖尿病,有2个或更多个风险因素且患上CHD的弗雷明汉10年风险高于20%的人。
- [0082] 处于CHD或复发性心脏事件高风险的患者包括已经患有新近心脏病的患者或患有心血管疾病连同糖尿病或者严重或控制不佳的风险因素(例如持续吸烟)或代谢综合征的患者。
- [0083] 心血管疾病包括但不限于冠状动脉病、脑血管病例如中风、周围性血管疾病或与心脏或循环系统状况异常有关的任何疾病。
- [0084] “血浆LDL-C水平”和“LDL-C水平”在本文中可互换使用。
- [0085] 他汀类药物是抑制3-羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG CoA还原酶)的药物。
- [0086] 在2002年,美国国家胆固醇教育计划(NCEP)在发表了关于成人高血胆固醇的检测、评估和治疗的报告(NCEP ATP III)(NIH公开号02-5215)。在2004年,NCEP发布了更新的建议(更新的国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(2004年更新的NCEP ATPIII)指

南)。如更新的指南中所定义的治疗目标基于患者患上CHD的估计风险。总之，患有CHD或CHD等危症的高风险患者的目标是LDL-C水平低于100mg/dL。具有两个或更多个风险因素的患者目标是LDL-C水平低于130mg/dL。有零个或一个风险因素的患者目标是LDL-C水平低于160mg/dL。对于极高风险患者而言，存在治疗选择，其中建议目标是LDL-C水平低于70mg/dL。风险因素包括吸烟、高血压(血压≥140/90mmHg或抗高血压药物)、低HDL胆固醇(<40mg/dL)、早发CHD家族史(在男性中CHD一级亲属<55岁；女性中CHD一级亲属<65岁)和年龄(男性≥45岁；女性≥55岁)。具有极高风险的患者是那些已经患有新近心脏病的患者或那些患有心血管疾病连同糖尿病或者严重或控制不佳的风险因素(例如持续吸烟)或代谢综合征的患者。

[0087] 当患者的LDL-C水平满足2004年更新的NCEP ATPIII指南限定的建议水平时，患者实现LDL胆固醇治疗目标。

[0088] 如本文所使用，提及的10年风险是对于男性和女性分别使用如表1和2中所提供的弗雷明汉点数评分计算。

[0089] 表1

[0090] 男性的10年风险估计值(弗雷明汉点数评分)

年龄		点数	
20-34		-9	
35-39		-4	
40-44		0	
45-49		3	
50-54		6	
55-59		8	
60-64		10	
65-69		11	
70-74		12	
75-79		13	

总胆固醇	点数				
	年龄	年龄	年龄	年龄	年龄
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	点数				
	年龄	年龄	年龄	年龄	年龄
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
非吸烟者	0	0	0	0	0
吸烟者	8	5	3	1	1

HDL(mg/dL)	点数
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

收缩压(mmHg)	如果未治疗	如果治疗
<120	0	0

[0091]

120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3
	总点数	10年风险%
	<0	<1
	0	1
	1	1
	2	1
	3	1
	4	1
	5	2
	6	2
	7	3
	8	4
	9	5
	10	6
	11	8
	12	10
	13	12
	14	16
	15	20
	16	25
	≥17	≥30

[0092]

[0093] 表2

[0094] 女性的10年风险估计值(弗雷明汉点数评分)

年龄	点数
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

[0095]

总胆固醇	点数				
	年龄	年龄	年龄	年龄	年龄
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

点数					
	年龄 20-39	年龄 40-49	年龄 50-59	年龄 60-69	年龄 70-79
非吸烟者	0	0	0	0	0
吸烟者	9	7	4	2	1
HDL(mg/dL)		点数			
≥60		-1			
50-59		0			
40-49		1			
<40		2			
收缩压(mmHg)	如果未治疗		如果治疗		
<120	0		0		
120-129	1		3		
130-139	2		4		
140-159	3		5		
≥160	4		6		
总点数		10年风险%			
<9		<1			
9		1			
10		1			
11		1			
12		1			
13		2			
14		2			
15		3			
16		4			
17		5			
18		6			
19		8			
20		11			
21		14			
22		17			
23		22			
24		27			
≥25		≥ 30			

[0096]

[0097] 本发明涉及对患者群体的额外干预,其中尽管在服用稳定剂量的他汀类药物,但是所述群体中的患者仍不能实现相关LDL胆固醇治疗目标。就本发明而言,额外干预包括单独或连同另一种降胆固醇药物一起施用式(I)、式(II)或式(III)的化合物。式(I)、式(II)或式(III)的这些化合物在整篇说明书和权利要求中被称为“本发明的化合物”或“用于本发明的化合物”

[0098] 除LDL-C外,其它分子也在胆固醇的调节中起作用。例如,ABCA1是负责运输胆固醇至HDL的细胞膜蛋白并且因此在HDL的组装中起作用。ABCA1缺乏是特征在于低水平的HDL胆固醇、脂质在器官中的积累和早发性动脉粥样硬化的丹吉尔氏病(Tangier's disease)的

代谢基础。ABCA1表达增加可导致HDL胆固醇升高和心血管疾病进展减少。PCSK9是使受体在胞吞作用之后经历降解的LDL受体相关蛋白。PCSK9与特异性单克隆抗体结合使得LDL受体再循环,这导致更有效地去除LDL胆固醇。使用DNA、反义寡核苷酸、siRNA、微RNA或小分子抑制剂靶向PCSK9也可导致LDL胆固醇水平降低。PCSK9抑制剂在本领域中已知,包括但不限于AMG145 (Amgen)、RN316 (Pfizer/RInat)、RG7652 (Roche/Genentec)、REGN727 (Sanofi/Regeneron)。因此,一个实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括联合PCSK9抑制剂向所述患者施用有效量的式(I)化合物。另一实施方案是一种降低患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括联合PCSK9抑制剂向所述患者施用有效量的式(I)化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括联合PCSK9抑制剂向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。

[0099] 另外,升高ABCA1的化合物为已知的,参见例如美国专利第7,579,504号,其据此通过引用整体并入。因此本发明的实施方案包括其中将本公开的化合物与升高ABCA1水平的试剂联合施用的实施方案。

[0100] 几个团队已经公开,微RNA在调节胆固醇和脂肪酸代谢中起重要作用。微RNA是起转录后调节因子的作用的非编码短RNA。许多微RNA已被鉴定。具体而言,miR-33已经显示出抑制ABCA1的表达。靶向抑制微RNA-33导致小鼠体内ABCA1的表达增加,HDL胆固醇升高及动脉粥样硬化受到抑制。(参见Rayner等,Science第328卷,2010)。在非人灵长类动物中,靶向抑制微RNA-33导致HDL-C升高而LDL-C降低。因此本发明的实施方案包括其中将本发明的化合物与抑制miR-33的试剂联合施用的实施方案。

[0101] 胆固醇代谢中涉及的另一蛋白质是微粒体转运蛋白-1 (MTP-1),其为在它们组装期间促进甘油三酯转运到乳糜微粒和VLDL的细胞内蛋白。MTP-1的遗传缺陷是无β脂蛋白血症的代谢基础。通过转录后加工的源自单基因的载脂蛋白B100或载脂蛋白B-48的产生分别用于组装VLDL和乳糜微粒,并且组成性生成且起到余料的作用以用作组装通过MTP-1给予了甘油三酯递送的这些颗粒的现成来源。MTP-1缺乏或减少明显抑制了甘油三酯向组装过程的递送并且迫使载脂蛋白B-100或B-48降解并导致细胞内甘油三酯积聚。MTP-1活性导致脂肪肝和肠道肠上皮细胞积聚富含甘油三酯脂质小滴。正在开发MTP-1的药理学抑制以在纯合性家族性高胆固醇血症中减少LDL生成和降低LDL-C的水平。因此本发明的实施方案包括其中将本公开的化合物与抑制MTP-1的试剂联合施用的实施方案。

[0102] 根据向服用稳定剂量的他汀类药物的患者施用的本发明化合物的剂量,LDL-C水平可进一步降低至少15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%或70%或至少约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约

58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%或约70%。

[0103] 在向服用稳定剂量的他汀类药物的患者施用本发明的化合物的一些实施方案中,相对于用他汀类药物降低的LDL-C量,LDL-C水平进一步降低约10%至约20%,或约10%至约30%,或约20%至约40%,或约20%至约50%,或约20%至约60%,或约20%至约70%,或约30%至约70%,或约30%至约80%,或约30%至约90%。

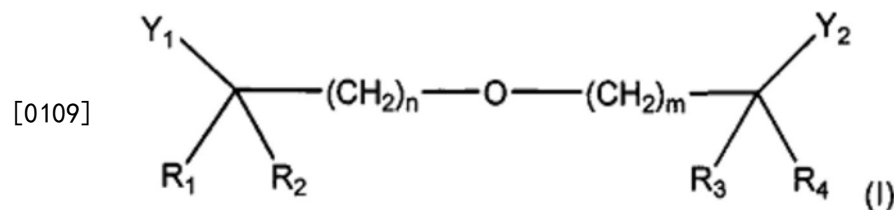
[0104] 在向服用稳定剂量的他汀类药物的患者施用本发明的化合物的一个实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 240\text{mg/dL}$ 。在另一实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 200\text{mg/dL}$ 。在又一实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 150\text{mg/dL}$ 。在再一个实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 140\text{mg/dL}$ 。在另一实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 130\text{mg/dL}$ 。在又一实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 115\text{mg/dL}$ 。在另一实施方案中,LDL-C水平降低到 $\leq 70\text{mg/dL}$ 。

[0105] 本领域的技术人员将理解,使患者的LDL-C水平更接近目标的任何进一步的LDL-C减少都是可取的。没有必要为了使联合有用,而联合他汀类药物和本发明化合物使LDL-C降低到治疗目标。

[0106] 本发明的一个实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的本发明化合物。

[0107] 本发明的另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体。

[0108] 本发明的一个实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



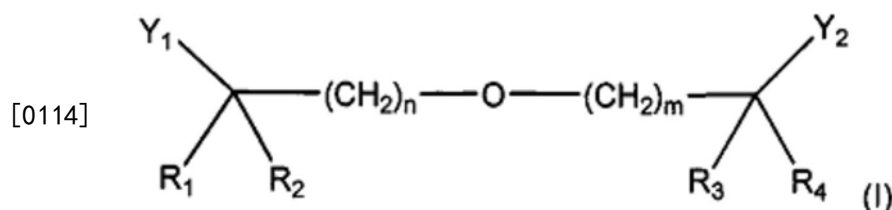
[0110] 其中n和m独立地为2至9的整数;每次出现的R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基,或R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环,或R₃和R₄与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环;Y₁和Y₂独立地为-COOH、-CH₂OH、四唑和-COOR₅;R₅为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基。

[0111] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本发明化合物,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。在特定实施方案中,使用弗雷明汉风险评估方程式评估风险得分。在一个实施方案中,与单独使用他汀类药物的治疗相比,患者的弗雷明汉风险评估降低约1个至约2个点数。在另一实施方案中,与单独使用的

他汀类药物治疗相比,患者的弗雷明汉风险评分降低约2个至约3个点数。在另一实施方案中,与单独使用的他汀类药物治疗相比,患者的弗雷明汉风险评分降低约3个至约4个点数。在又一实施方案中,患者的弗雷明汉风险评分降低 ≥ 1 个点数。在再一个实施方案中,患者的弗雷明汉风险评分降低 ≥ 2 个点数。在另一实施方案中,患者的弗雷明汉风险评分降低 ≥ 3 个点数。在另一实施方案中,患者的弗雷明汉风险评分降低 ≥ 4 个点数。

[0112] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0113] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:

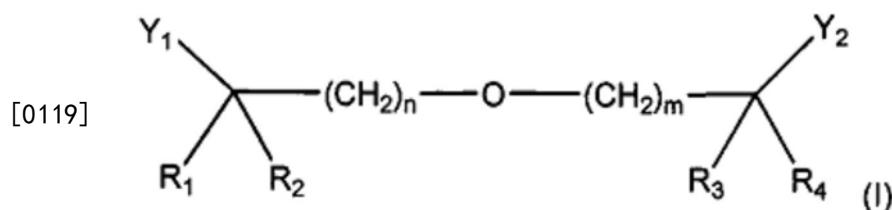


[0115] 其中n和m独立地为2至9的整数;每次出现的R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基,或R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环,或R₃和R₄与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环;Y₁和Y₂独立地为-COOH、-CH₂OH、四唑和-COOR₅;R₅为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0116] 另一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的本发明化合物,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0117] 另一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)、式(II)或式(III)的化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0118] 又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物或者其酯或盐或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



[0120] 其中n和m独立地为2至9的整数;每次出现的R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基,或R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环,或R₃和R₄与它们

连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环;Y₁和Y₂独立地为-COOH、-CH₂OH、四唑和-COOR₅;R₅为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0121] 在一些实施方案中,将式(I)化合物作为游离酸施用。在其它实施方案中,施用的化合物是式(I)化合物的药学上可接受的盐。在又一实施方案中,施用的化合物是式(I)化合物的酯。在一些实施方案中,施用的化合物是在体内代谢为式(I)的活性羧基烷基醚酸或盐的式(I)的前体(前药)。

[0122] 在一些实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中n为2,或n为3,或n为4,或n为5,或n为6,或n为7,或n为8,或n为9。在一些实施方案中,m为2,或n为3,或m为4,或m为5,或m为6,或m为7,或m为8,或m为9。在一些实施方案中,n和m均为2,或n和m均为3,或n和m均为4,或n和m均为5,或n和m均为6,或n和m均为7,或n和m均为8,或n和m均为9

[0123] 在一些实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄全部为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₂-C₆烯基。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄为-CH₃。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄为-CH₂CH₃。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄为-CH₂CH₂CH₃。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄全部为C₂-C₆烯基。在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃和R₄全部为C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环。在其它实施方案中,R₃和R₄与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环。

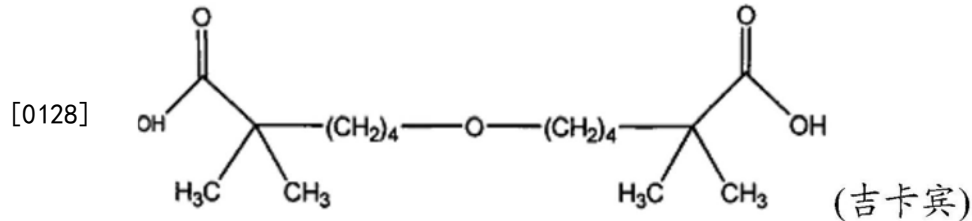
[0124] 在一些实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂均为-COOH。在一些实施方案中,Y₁和Y₂均为-CH₂OH。在一些实施方案中,Y₁和Y₂均为-四唑。在一些实施方案中,Y₁和Y₂均为-CH₂(OH)。在一些实施方案中,Y₁和Y₂均为-COOR₅并且R₅为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,Y₁和Y₂均为-COOR₅并且R₅为C₂-C₆烯基。在一些实施方案中,Y₁和Y₂均为-COOR₅并且R₅为C₂-C₆炔基。

[0125] 在另一实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中n和m为相同的整数,并且R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基。在又一实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂相同并且均为-COOH或-COOR₅,并且R₅为C₁-C₆烷基。在一个优选的实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂为-COOH,R₁、R₂、R₃和R₄为甲基,并且n和m相同并且是选自2、3、4或5的整数,优选地n和m相同并且为4或5。更优选地,n和m为4。在再一个实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂为-COOH,并且R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基,并且n和m为4。在另一实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂为-COOH,n和m为4,R₁、R₂、R₃和R₄为甲基。在另一实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂为-COOH,n和m为5,R₁、R₂、R₃和R₄为甲基。在又一实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂为-CH₂OH,并且n和m为4。在另一实施方案中,所述化合物为式I化合物,其中Y₁和Y₂为-CH₂OH,n和m为4并且R₁、R₂、R₃和R₄为甲基。

[0126] 式(I)化合物通常可被称为羧基烷基醚。羧基烷基醚是Bisgaier等在美国专利No.5,648,387和Ando等在美国专利No.6,861,555中描述的一类化合物,两个专利均通过引用并入本文。这些化合物被描述为具有多种生物活性,包括提高高密度脂蛋白(HDL)的水平,并且据说对治疗心血管病症、糖尿病和其它医学疾患有用。所述化合物可单独使用或与其它试剂例如他汀类药物联合使用,例如如Bisgaier等在通过引用并入本文的美国专利公

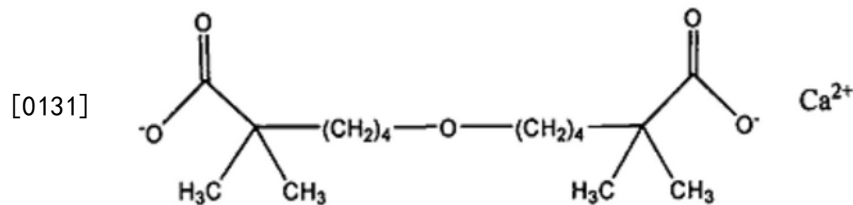
开No.2002/0103252中所述。

[0127] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物是称为“CI-1027”、“吉卡宾”和“PD 72953”的化合物(Bays等,Am.J.Cardiol.(2003);第92卷,第538-543页,通过引用并入本文)。该化合物的化学名称为6,6'-氧代双-(2,2'-二甲基己酸)或可选地为6-(5-羧基-5-甲基-己氧基)-2,2-二甲基己酸。

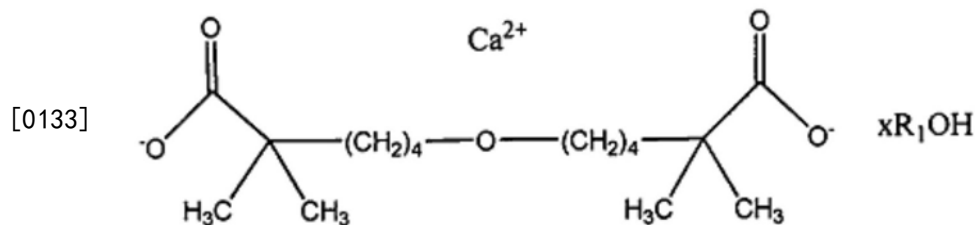


[0129] 在另一实施方案中,将吉卡宾作为药物盐施用。在又一实施方案中,将吉卡宾作为钙盐施用。

[0130] 在另一实施方案中,将吉卡宾作为无水单钙盐施用。吉卡宾无水单钙盐的结构为:



[0132] 在一个实施方案中,将吉卡宾作为水合物施用。在另一实施方案中,如美国专利 No.6,861,555中所述将吉卡宾作为单钙盐的水合物施用。吉卡宾单钙盐的水合物的结构为:



[0134] 在另一实施方案中,将吉卡宾以晶体形式施用。

[0135] 本发明的另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆 LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾。

[0136] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0137] 本发明的又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的吉卡宾,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0138] 本发明的另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆 LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾钙盐。

[0139] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾钙盐,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0140] 本发明的又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的吉卡宾钙盐,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0141] 本发明的另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾单钙盐。

[0142] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾单钙盐,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

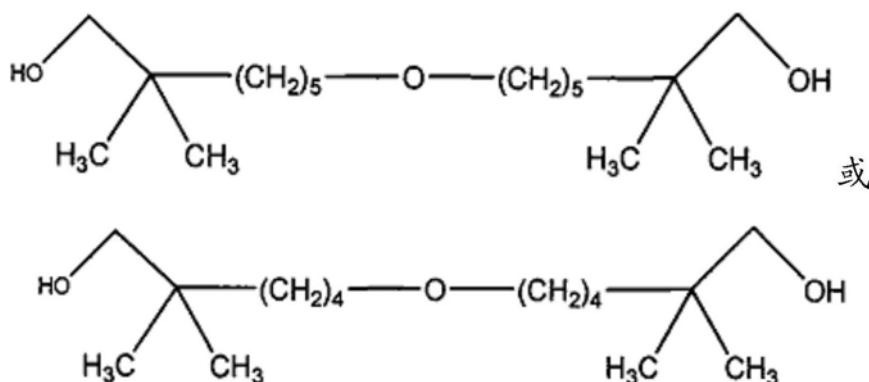
[0143] 又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的吉卡宾单钙盐,其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0144] 因此本发明的另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾或者其酯或盐,或者其在体内代谢为所述化合物或其游离酸、盐或水合物的前体。

[0145] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾或者其酯或盐,或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0146] 又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的吉卡宾或者其酯或盐,或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

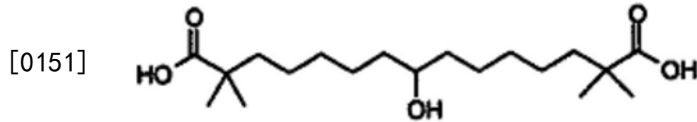
[0147] 在另一实施方案中,式(I)化合物为:



[0149] 或其盐。(参见Mueller R.等J.Med.Chem.,2004,47(21),第5183-5197页)。

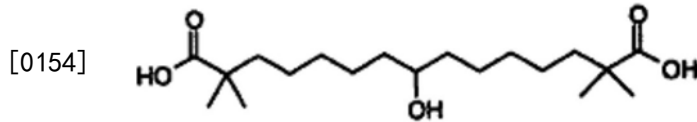
[0150] 用于本发明方法中的另一种化合物是称为ESP 55016和可选地称为ETC 1002的化合物。在Cramer,C.T.等J.Lipid Res.2004,45:1289-1301中描述了ESP 55016。ESP 55016

的结构为:



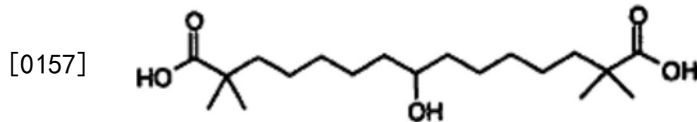
[0152] ESP 55016显示在肥胖雌性Zucker大鼠中有效降低非HDL-C,提高HDL-C和降低甘油三酯水平。本发明还使用ESP 55016的药学上可接受的盐或酯。

[0153] 因此本发明的另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述患者的LDL-C水平高于治疗目标,所述方法包括向所述患者施用有效量的所述化合物:



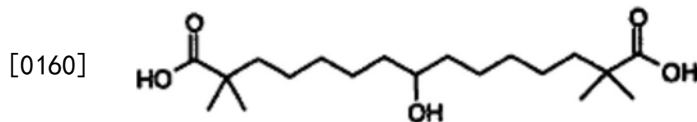
[0155] 或者其酯或盐,或者其在体内代谢为所述化合物或其游离酸、盐或水合物的前体。

[0156] 本发明的另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的所述化合物:



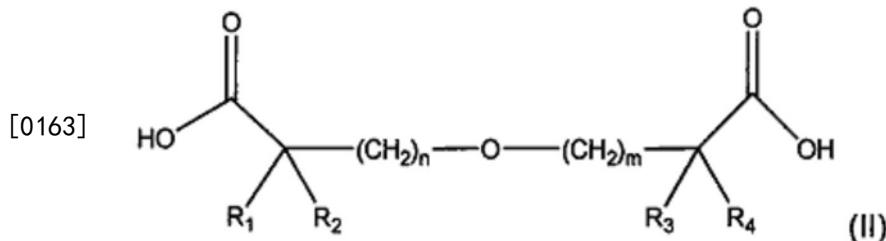
[0158] 或者其酯或盐,或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

[0159] 本发明的又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的所述化合物:



[0161] 或者其酯或盐,或者其在体内代谢为式(I)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体;其中所述患者服用稳定剂量的他汀类药物并且所述患者的LDL-C水平高于治疗目标。

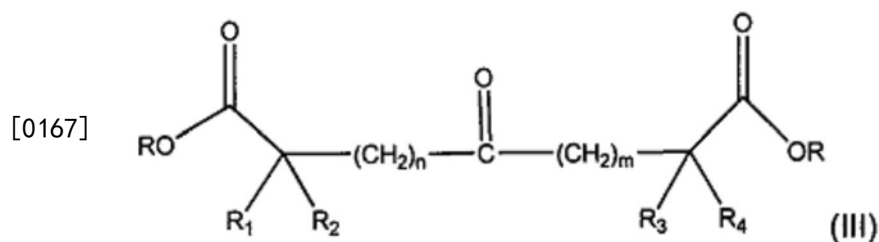
[0162] 用于本发明方法中的其它化合物是式(II)化合物或其酯或盐:



[0164] 其中n和m为3-5的整数;R₁、R₂、R₃和R₄的每一个独立地为甲基、苯基、4-甲基-苯基和4-丁基-苯基;Y₁和Y₂独立地为-COOH、-CH₂OH、四唑和-COOR₅;R₅为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基。

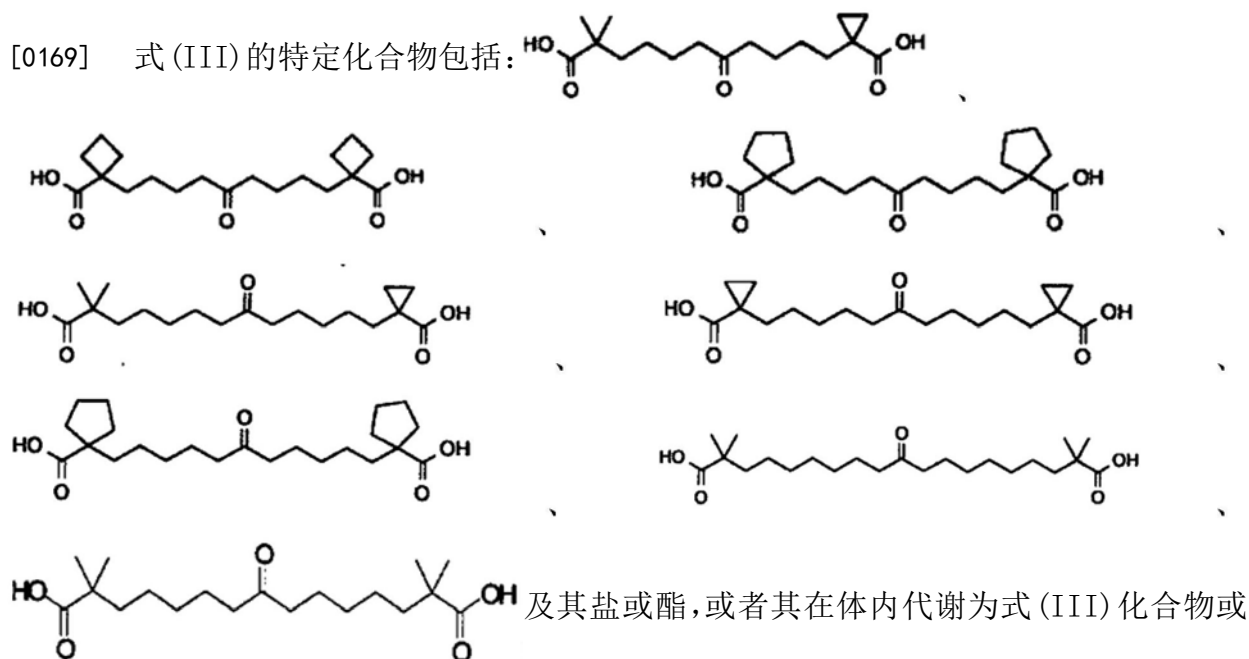
[0165] 式(II)化合物已经公开并且描述为降脂剂。(参见Mueller R.等,J.Med.Chem.(2004),第47卷(21),第5183-5197页)。

[0166] 用于本发明方法中的其它化合物是式(III)化合物或者其酯或盐,或者其在体内代谢为式(III)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体:



[0168] 其中n和m独立地为4至7的整数;每次出现的R₁、R₂、R₃和R₄独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基,或R₁和R₂与它们连接的碳一起形成具有3至6个碳的碳环,或R₃和R₄与它们连接的碳一起形成具有3至5个碳的碳环;R为H或C₁-C₆烷基。

[0169] 式(III)的特定化合物包括:



及其盐或酯,或者其在体内代谢为式(III)化合物或其游离酸、盐或水合物的前体。

[0170] 式(III)化合物已经公开并且描述为降脂剂。(参见Bell R.P.L.等, Bioorg. Med. Chem. (2005), 第13卷, 第223-236页和Oniciu等, J. Med. Chem. (2006), 第49卷, 第1期, 第334-348页)。

[0171] 用于本发明方法中的化合物还包括本公开化合物的前体或前药, 即当施用给受试者时, 在体内代谢或另外转化成其游离酸、盐或水合物的化合物。参见Goel, 美国专利No. 7, 345, 190 "Carnitine conjugates as dual prodrugs and uses thereof", 通过引用并入本文。原位代谢的其它化合物包括美国专利No. 6, 410, 802、美国专利No. 6, 459, 003、美国专利No. 6, 645, 170、美国专利No. 6, 713, 507、美国专利No. 6, 790, 953和美国专利No. 7, 192, 940中描述的那些化合物, 其全部通过引用并入本文。

[0172] 在一些情况下, 患者可能或可能变得对他汀类药物治疗不耐受或耐受。在一些情况下, 患者经历不良事件, 例如肌肉痛、肌病或横纹肌溶解、血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平升高。在此类情况下, 他汀类药物的使用可能是禁忌的。预计对于这些患者而言, 可施用使用本发明化合物的单一疗法并且实现LDL-C降低。一般而言, 与他汀类药物相关的不良事件随

他汀类药物剂量增加在频率和严重程度增加。

[0173] 在一些情况下,因为正以不足以获得预期结果的患者耐受的最大他汀类药物剂量治疗患者,所以接受他汀类药物的患者可能未实现目标。预计将本发明的化合物用于此类患者。本领域的技术人员将理解,当用最大耐受剂量的他汀类药物治疗所述患者,甚至当该剂量低于最大允许剂量时,他汀类药物和本发明化合物的联合治疗可用于进一步降低LDL-C。

[0174] 预计前述任何方法均可用于治疗含有下列一种或多种疾患的患者:冠心病或冠心病等危症,或已经发生先前原发性心血管事件或先前脑血管事件。或者正在通过本公开的任何方法治疗的患者具有风险因素,吸烟,患有高血压,正在进行抗高血压药物治疗,HDL胆固醇水平低于40mg/dL,有早发冠心病家族史,是 ≥ 45 岁的男性或 ≥ 55 岁的女性。

[0175] 一个实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,其中所述患者的冠心病10年风险 $\geq 10\%$ 、或 $\geq 20\%$ 、或 $\geq 25\%$ 、或 $\geq 30\%$,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者的冠心病10年风险 $\geq 10\%$ 、或 $\geq 20\%$ 、或 $\geq 25\%$ 、或 $\geq 30\%$,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中所述患者的冠心病10年风险 $\geq 10\%$ 、或 $\geq 20\%$ 、或 $\geq 25\%$ 、或 $\geq 30\%$,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。

[0176] 一个实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,其中所述患者的LDL-C水平 $\geq 70\text{mg/dL}$,或 $\geq 100\text{mg/dL}$,或 $\geq 115\text{mg/dL}$,或 $\geq 130\text{mg/dL}$,或 $\geq 160\text{mg/dL}$,或 $\geq 240\text{mg/dL}$,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者的LDL-C水平 $\geq 70\text{mg/dL}$,或 $\geq 100\text{mg/dL}$,或 $\geq 115\text{mg/dL}$,或 $\geq 130\text{mg/dL}$,或 $\geq 160\text{mg/dL}$,或 $\geq 240\text{mg/dL}$,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中所述患者的LDL-C水平 $\geq 70\text{mg/dL}$,或 $\geq 100\text{mg/dL}$,或 $\geq 115\text{mg/dL}$,或 $\geq 130\text{mg/dL}$,或 $\geq 160\text{mg/dL}$,或 $\geq 240\text{mg/dL}$,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。

[0177] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,其中所述患者的LDL-C水平介于约70mg/dL和约100mg/dL之间,或介于约70mg/dL和约115mg/dL之间,或介于约115mg/dL和约130mg/dL之间,或介于约130mg/dL和约160mg/dL之间,或介于约160mg/dL和约240mg/dL之间,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者的LDL-C水平介于约70mg/dL和约100mg/dL之间,或介于约70mg/dL和约115mg/dL之间,或介于约115mg/dL和约130mg/dL之间,或介于约130mg/dL和约160mg/dL之间,或介于约160mg/dL和约240mg/dL之间,所述方法包括向所述患者施用有效量的式(I)化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中所述患者的LDL-C水平介于约70mg/dL和约100mg/dL之间,或介于约70mg/dL和约115mg/dL之间,或介于约115mg/dL和约130mg/dL之间,或介于约130mg/dL和约160mg/dL之间,或介于约160mg/dL和约240mg/dL之间,所述方法包括向所述患者施用有效

量的式 (I) 化合物。

[0178] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,其中所述患者为糖尿病患者,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者为糖尿病患者,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中所述患者为糖尿病患者,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。

[0179] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,其中所述患者的HDL胆固醇水平低于40mg/dL而血甘油三酯水平 \geq 150mg/dL,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者的HDL胆固醇水平低于40mg/dL而血甘油三酯水平 \geq 150mg/dL,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中所述患者的HDL胆固醇水平低于40mg/dL而血甘油三酯水平 \geq 150mg/dL,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。

[0180] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法的一个实施方案,其中所述患者患有代谢综合征,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中所述患者患有代谢综合征,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中所述患者患有代谢综合征,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。

[0181] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法的一个实施方案,其中向所述患者施用独立选自以下的一种或多种额外的降胆固醇药物:胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、miR-33抑制剂、PCSK9抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂和apoB合成抑制剂,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,其中向所述患者施用了独立选自以下的一种或多种额外的降胆固醇药物:胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、miR-33抑制剂、PCSK9抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂和apoB合成抑制剂,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,其中向所述患者施用了独立选自以下的一种或多种额外的降胆固醇药物:胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂、胆固醇酯转运蛋白抑制剂、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、miR-33抑制剂、PCSK9抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂和apoB合成抑制剂,所述方法包括向所述患者施用有效量的式 (I) 化合物。

[0182] 在一些实施方案中,额外的降胆固醇药物为依泽替米贝、消胆胺或维多灵 (Vytorin)。

[0183] 本发明化合物的有效日剂量通常从约0.1mg/kg至约100mg/kg。通常用于向人类受

试者施用的日剂量介于约25mg和约1200mg之间,或介于约50mg和约1000mg之间,或介于约50mg和约900mg之间,或介于约100mg和约900mg之间,或介于约100mg和约600mg之间,或介于约150mg和约600mg之间,或约150mg,或约300mg,或约600mg,或约900mg,或介于10mg和1500mg之间,或介于25mg和1200mg之间,或介于50mg和1000mg之间,或介于50mg和900mg之间,或介于100mg和900mg之间,或介于100mg和600mg之间,或介于150mg和600mg之间,或150mg,或300mg,或600mg,或900mg。举非限制性实例来说,日剂量可为25mg,或30mg,或35mg,或40mg,或45mg,或50mg,或55mg,或60mg,或65mg,或70mg,或75mg,或80mg,或85mg,或90mg,或95mg,或100mg、125mg,或150mg,或175mg,或200mg,或225mg,或250mg,或275mg,或300mg,或325mg,或350mg,或375mg,或400mg,或425mg,或450mg,或475mg,或500mg,或525mg,或550mg,或575mg,或600mg,或625mg,或650mg,或675mg,或700mg,或725mg,或750mg,或775mg,或800mg,或825mg,或850mg,或875mg,或900mg,或925mg,或975mg,或1000mg,或1025mg,或1050mg,或1075mg,或1100mg,或1125mg,或1150mg,或1175mg,或1200mg。对于吉卡宾而言,优选日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。可将本发明的化合物每天施用1、2、3、4或5次。优选地,将所述化合物每天施用1或2次。更优选地,将所述化合物每天施用1次。在前述任何实施方案中,所述他汀类药物为阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀或其组合。

[0184] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾。

[0185] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为钙盐施用。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为钙盐施用。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为钙盐施用。

[0186] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为单钙盐施用。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为单钙盐施用。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为单钙盐施用。

[0187] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾并且日剂量为150mg或

300mg、600mg或900mg。

[0188] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为钙盐施用并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为钙盐施用并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为钙盐施用并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。

[0189] 另一实施方案是一种降低服用稳定剂量的他汀类药物的患者的血浆LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为单钙盐施用并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。另一实施方案是一种减少患者患上冠心病或发生复发性心血管事件的风险的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为单钙盐施用并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。又一实施方案是一种预防、延迟继发性心血管事件发作或降低继发性心血管事件严重程度的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的吉卡宾,其中将所述吉卡宾作为单钙盐施用并且日剂量为150mg或300mg、600mg或900mg。

[0190] 应理解,对于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合和主治医生的判断及治疗的特定疾病的严重程度。施用的化合物的量还将取决于组合中的特定化合物。

[0191] 关于前述任何实施方案,优选的实施方案包括其中式(I)化合物为吉卡宾,或式(I)化合物为吉卡宾的钙盐,或式(I)化合物为吉卡宾的单钙盐。

[0192] 用于本发明的化合物可被配制成药物组合物并且以适于所选施用途径的形式,即经口、经皮和肠胃外,通过静脉内、肌肉或皮下途径施用给受试者(例如人类受试者)。此类组合物及其制备方法众所周知并且可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第19版(Mack Publishing Company,1995)。例如,在美国专利No.5,648,387中描述了吉卡宾的典型制剂。在一个实施方案中,将吉卡宾配以常见的赋形剂和载体,例如淀粉、粘合剂、稀释剂等,并且模制成片剂或封装到明胶胶囊中,全部为了方便经口施用。吉卡宾具有使得制剂能够作为糖浆剂、酏剂、缓释锭剂和其它常见经口剂型的优良物理性质。吉卡宾可另外配以盐水和其它常见赋形剂,以通过静脉内途径、腹膜内和类似肠胃外途径施用。利用制药领域的技术人员众所周知的常见配制技术,可用粘合剂和常见佐剂制成经皮贴剂,并且可使用药学上可接受的蜡制成经直肠制剂。

[0193] 与降低LDL-C有关的参考文献的数量很大并且研究中的参数可能大不相同。下面对参考文献的讨论并非意在详尽无遗,而意在就与本申请中的数据解释特别相关的两个点说明本领域。首先是降低LDL-C并非线性过程。使LDL-C降低剂的剂量加倍不必然导致LDL-C降低加倍。第二,他汀类药物对降低LDL-C非常有效并且如下面讨论的参考文献中所讨论,看到的超过他汀类药物所降低的额外降低通常是最低限度,约1%至约17%。

[0194] McKenney J.M., Am. J. Ther. (2004), 第11卷, 第55-59页指出“他汀类药物具有非

线性剂量-响应关系,以致使特定他汀类药物的剂量加倍将使LDL-C进一步减少约6%”。Pauciullo, P.等(Atherosclerosis (2000), 第150卷, 第429-436页, 在第432页)公开了关于用氟伐他汀和苯扎贝特的组合降低胆固醇的数据。单独的氟伐他汀(40mg)引起LDL-C降低22.5%而单独的苯扎贝特(400mg)引起9.6%的降低。组合仅提供了23.6%的降低-仅1.1%的递增量(在统计上不显著)。Illingworth和Bacon(Circulation (1989); 第79卷, 第590-596页, 在第593页), 洛伐他汀(40mg每日两次)使LDL-C降低35.5%, 而洛伐他汀+吉非贝齐(600mg每日两次)使LDL-C降低39.6%, 仅使LDL-C额外降低4.1%(在统计上不显著)。Jones, P.H. (Clin.Lipidol. (2009), 第4卷(6), 第699-711页)报道向低剂量的他汀类药物添加135mg非诺贝特使LDL-C水平从-39.9%(单独的他汀类药物)升高到-33.1%, 差异为0.8%(在统计上不显著)。Jones还报道向中等剂量的他汀类药物添加135mg非诺贝特使LDL-C水平从-40.6%(单独的他汀类药物)升高到-34.6%, 差异为5.1%。依泽替米贝和他汀类药物的组合显示出更强的效果。Stein, E., Eur.Heart J. Suppl. (2001); 第3卷(增刊E), 第E11-16页报道, 作为单一疗法, 辛伐他汀(10mg)使LDL-C降低35%并且依泽替米贝(10mg)使LDL-C降低16%, 而辛伐他汀和依泽替米贝的组合(一种胆固醇吸收抑制剂)使LDL-C降低52%, 差异为17%。

实施例

[0195] 实施例1

[0196] 吉卡宾进一步降低进行他汀类药物疗法而未达到目标的患者的LDL-C

[0197] 进行对服用稳定剂量的他汀类药物(至少前3个月进行他汀类药物疗法)的高胆固醇血症患者的8周双盲、安慰剂对照的随机化、多中心、2期研究, 以评估吉卡宾进一步减少这些患者的LDL-C的功效。

[0198] 在这项研究中治疗了总计66名高胆固醇血症患者: 22名随机服用吉卡宾900mg, 20名随机服用吉卡宾300mg, 而24名随机服用安慰剂。

[0199] 研究中包括的患者是 ≥ 18 岁而 ≤ 65 岁, 患有高胆固醇血症并且筛选时LDL-C水平 ≥ 130 mg/dL, 同时服用稳定(3个月)剂量的他汀类药物的男女。在整个研究的过程中, 患者被要求将他汀类药物维持在当前剂量。

[0200] 患者因下列任何原因而被排除在外: 育龄妇女; 年龄 > 65 岁和 < 18 岁; 甘油三酯 > 400 mg/dL; 肌酸酐磷酸激酶水平 $>$ 正常值上限(ULN)的3倍; 体重指数 > 35 ; 纳入研究1个月内出现下列任何情况: 心肌梗塞、严重或不稳定型心绞痛、冠状动脉血管成形术、冠状动脉旁路移植术或导致住院的任何其它重大心血管事件; 不受控制的糖尿病($HbA_{1c} > 10\%$)、肾功能障碍、肝功能障碍、胆结石疾病史或胆囊疾病史; 已知对脂质改变剂超敏; 同时或在筛选访视前30天内参加另一项临床研究; 服用已排除的药物/补充剂, 研究人员感到的异常可能危及患者的安全或成功参与研究。

[0201] 在8周双盲研究期间口服呈片剂形式的研究药剂。将患者随机分到3个治疗组中的1组: 安慰剂加上伴行他汀类药物, 吉卡宾300mg QD加上伴行他汀类药物和吉卡宾900mg QD加上伴行他汀类药物。伴行他汀类药物疗法的剂量在整个研究期间保持不变。

[0202] 基线改变量百分比计算如下:

[0203] 基线改变量百分比 = $[(\text{最终值} - \text{基线值}) / \text{基线值}] \times 100\%$ 。

[0204] 基线值定义为在筛选时和第0周时获得的2次脂质测量的平均值。在第8周获得最终脂质值。

[0205] LDL-C功效结果:与安慰剂减少7.9%相比,每天300mg和900mg的吉卡宾在第8周时使LDL-C显著降低,其基线降低中值分别为24.8%和31.0%(二者 $p < 0.01$)。表3中示出了结果。

[0206] 由先前公开的研究来看,这些数据特别让人惊讶,其显示联合施用300mg、600mg和900mg吉卡宾与阿托伐他汀(超过10mg、40mg和80mg阿托伐他汀的剂量范围聚集)导致LDL-C降低分别超过阿托伐他汀单一疗法3.8%、6.1%和7.4%(参见Mandema等,AAPS Journal 2005;7(3) Article 52 (<http://www.aapsj.org>))。

[0207] 表3

[0208] 第8周时LDL-C基线改变量百分比^a

脂质参数	安慰剂+ 他汀类药物	吉卡宾+他汀类药物	
		300 mg QD	900 mg QD
N	N = 22	N = 18	N = 21
基线中值	153.3	143.5	142.5
第8周中值	137	101.5	103
中值变化%	-7.9	-24.8	-31.0
p值	N/A	0.005	<0.001

[0210] ^a如果缺少第8周,则仅可评估患者8周双盲治疗或末次观察推进法(LOCF)

[0211] 计算基线时患者的弗雷明汉风险评分。弗雷明汉风险评分计算考虑了:年龄、性别、收缩压(+/-治疗)、HDL胆固醇水平和吸烟者状态。8周后,弗雷明汉风险评分被重新评估并且在两个他汀类药物加吉卡宾组中显示出显著改善,而在他汀类药物加安慰剂组中未显示。使用提供来自学生配对t检验和威尔科克森符号秩检验(Wilcoxon Signed Rank test)的p值的SAS Proc Univariante测定显著性。

[0212] 弗雷明汉结果:如表4所示,与单独的他汀类药物治疗相比,用300mg和900mg吉卡宾QD治疗显著降低了弗雷明汉风险评分。

[0213] 表4

[0214] 经吉卡宾治疗弗雷明汉风险评分降低

脂质参数	安慰剂+他汀类药 物	吉卡宾+他汀类药物	
		300 mg QD	900 mg QD
N	N = 24	N = 19	N = 19
风险点数平均差异	0.75	1.95	3.21
p值学生配对t检验	0.1279	0.0068	<0.0001
p值符号秩检验	0.1519	0.0061	<0.0001

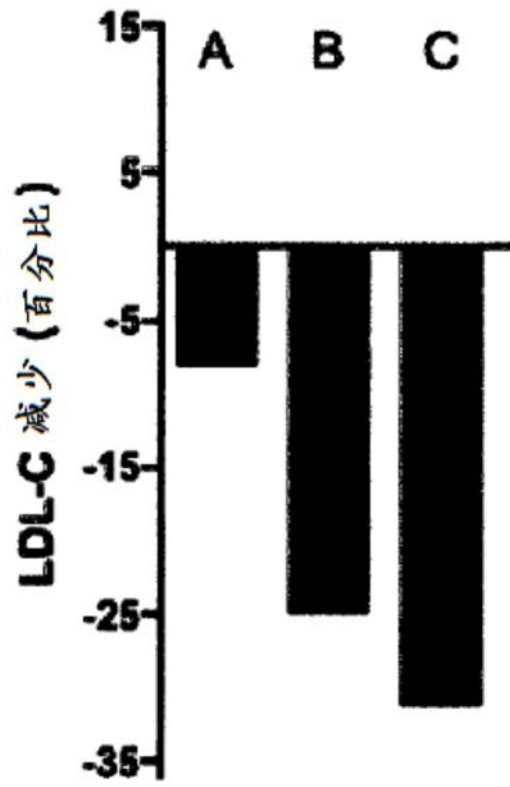


图1