



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113166195 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(21) 申请号 201980067823.7

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

(22) 申请日 2019.08.26

代理人 曹立莉

(30) 优先权数据

62/722,766 2018.08.24 US

62/751,404 2018.10.26 US

(51) Int.Cl.

C07K 1/02 (2006.01)

C07K 14/775 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/048184 2019.08.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/041799 EN 2020.02.27

(71) 申请人 艾斯柏伦治疗公司

地址 美国密歇根州

(72) 发明人 N.D.拉尔瓦尼

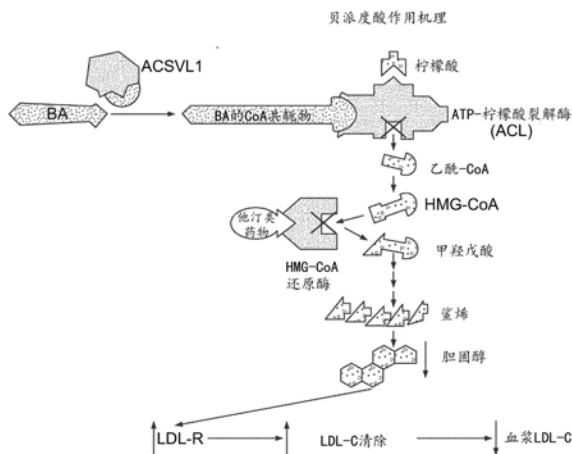
权利要求书3页 说明书25页 附图8页

(54) 发明名称

在正在治疗高胆固醇相关疾病的患者中降低糖尿病风险的方法

(57) 摘要

本文公开了包含固定剂量的ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物的组合物,以及治疗受试者的方法,其包括施用固定剂量的ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物。本文还公开了向他汀类药物不耐受的患者或接受他汀类药物疗法的患者施用固定剂量的ETC-1002或依泽替米贝或两者的方法,其中所述施用降低了在受试者中糖尿病恶化的可能性或在受试者中新发糖尿病增加的可能性。本文公开的方法还包括在受试者中治疗高胆固醇血症和心血管疾病的方法。



1. 用于在受试者中降低新发糖尿病的可能性或在受试者中降低现有糖尿病恶化的可能性的方法,其包括向所述受试者施用固定剂量的ETC-1002或其类似物、固定剂量的依泽替米贝或其类似物,以及固定剂量的他汀类药物。

2. 权利要求1所述的方法,其中所述受试者患有糖尿病。

3. 权利要求1和2的方法,其中所述糖尿病选自1型糖尿病、2型糖尿病、3型糖尿病、妊娠糖尿病、成人隐匿性自身免疫糖尿病、年轻的成年型糖尿病、双重糖尿病、类固醇引起的糖尿病、脆型糖尿病、继发性糖尿病、尿崩症和青少年糖尿病。

4. 权利要求1和2所述的方法,其中所述受试者具有6个月或更长时间的2型糖尿病史。

5. 权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述受试者已经服用稳定的糖尿病药物三个月。

6. 权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述受试者的HbA_{1c}水平为5%至10%,或7%至10%。

7. 权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述受试者具有大于70mg/dL的空腹计算的LDL-C水平。

8. 权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述受试者具有100至220mg/dL的空腹计算的LDL-C水平。

9. 权利要求7所述的方法,其中所述受试者已经经历了所有脂质修饰疗法(LMT)的洗脱。

10. 权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述受试者没有怀孕。

11. 权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述受试者的体重指数(BMI)不大于40kg/m²。

12. 权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述受试者没有已记录的心血管疾病病史。

13. 权利要求11所述的方法,其中所述心血管疾病选自心肌梗塞、严重或不稳定的心绞痛、冠状动脉血管成形术、冠状动脉旁路移植术、中风、短暂性缺血性发作、脑血管事件、症状性颈动脉疾病和症状性周围性动脉疾病。

14. 权利要求11所述的方法,其中所述受试者不具有不受控制的高血压。

15. 权利要求13所述的方法,其中所述不受控制的高血压被定义为包括大于或等于160mmHg的平均收缩压。

16. 权利要求13所述的方法,其中所述不受控制的高血压被定义为包括大于或等于100mmHg的舒张压。

17. 权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述受试者的空腹甘油三酯不大于400mg/dL。

18. 权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述受试者没有1型糖尿病的病史。

19. 权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述受试者没有不受控制的甲状腺功能减退。

20. 权利要求19所述的方法,其中所述不受控制的甲状腺功能减退包括的促甲状腺激素(TSH)的值大于正常上限(ULN)的1.5倍。

21. 权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述受试者没有肝病或功能障碍。

22. 权利要求21所述的方法,其中所述肝病或功能障碍选自乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性血清学、丙型肝炎病毒抗体(HCV-AB)阳性血清学、血清丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)值大于或等于所述ULN的两倍,以及血清总胆红素(TB)值大于或等于所述ULN的两倍。

23. 权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有肾功能障碍或肾小球肾炎。

24. 权利要求23所述的方法,其中所述肾功能障碍或肾小球肾炎包括肾小球滤过率(eGFR)小于30mL/min/1.73m²。

25. 权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有胃肠道病症或接受过影响药物吸收的手术。

26. 权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有血液学障碍。

27. 权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有凝血障碍。

28. 权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述受试者的血红蛋白(Hgb)水平不低于10.0g/dL。

29. 权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有活跃的恶性肿瘤。

30. 权利要求29所述的方法,其中所述活跃的恶性肿瘤需要选自手术、化学疗法和放射疗法的疗法。

31. 权利要求1-30中任一项所述的方法,其中所述受试者的不明原因的血清肌酸激酶(CK)值不大于所述ULN的三倍。

32. 权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有药物滥用或酒精滥用史。

33. 权利要求1-32中任一项所述的方法,其中所述受试者没有使用安非他明或其衍生物。

34. 权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述受试者在30天内没有献血,或未进行多次抽血。

35. 权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述受试者在30天内未接受输血或未接受手术。

36. 权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述受试者先前未参与包括施用贝派度酸的临床试验研究。

37. 权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述受试者没有对依泽替米贝不耐受史。

38. 权利要求1-37中任一项所述的方法,其中所述受试者未使用选自以下的违禁药物:他汀类药物、贝特类药物、烟酸、烟酸衍生物、胆汁酸螯合剂、依泽替米贝、血液成分分离、米泊美生、洛美他派、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂、胆固醇基酯转移蛋白(CETP)抑制剂、含有红曲米提取物的产品、 ω 3脂肪酸及衍生物,非处方(OTC)鱼油,以及全身性皮质类固醇。

39. 权利要求1所述的方法,其中所述受试者具有2型糖尿病的风险因素。

40. 权利要求39所述的方法,其中所述风险因素选自超重或肥胖、45岁或更大、糖尿病家族史、高血压、低水平的高密度脂蛋白胆固醇、高水平的甘油三酯、妊娠糖尿病史、心脏病或中风、多囊性卵巢综合征和黑棘皮病。

41. 权利要求1所述的方法,其中所述受试者正在接受最大耐受的他汀类药物疗法。
42. 权利要求1-41中任一项所述的方法,其中以约120毫克的固定剂量施用ETC-1002。
43. 权利要求1-41中任一项所述的方法,其中以约180毫克的固定剂量施用ETC-1002。
44. 权利要求1-43中任一项所述的方法,其中以约10毫克的固定剂量施用依泽替米贝。
45. 权利要求1-44中任一项所述的方法,其中在接受约120mg或180mg固定剂量的ETC-1002和约10mg固定剂量的依泽替米贝12周后,所述受试者的LDL-C水平相对于基线经历了统计学上显著的变化。
46. 权利要求45所述的方法,其中所述受试者正在接受最大耐受的他汀类药物疗法。
47. 权利要求1-45中任一项所述的方法,其中在接受约120mg或180mg固定剂量的ETC-1002和约10mg固定剂量的依泽替米贝24周后,所述受试者的LDL-C水平相对于基线经历了统计学上显著的变化。
48. 权利要求47所述的方法,其中所述受试者正在接受最大耐受的他汀类药物疗法。
49. 权利要求1-46中任一项所述的方法,其中在接受约120mg或180mg固定剂量的ETC-1002和同时约10mg固定剂量的依泽替米贝12周后,所述受试者的非LDL-C、总胆固醇、载脂蛋白B或C反应蛋白水平相对于基线经历了统计学上显著的变化。
50. 权利要求49所述的方法,其中所述受试者正在接受最大耐受的他汀类药物疗法。
51. 权利要求1-47中任一项所述的方法,其中在接受约120mg固定剂量的ETC-1002和约10mg固定剂量的依泽替米贝12周后,所述受试者的HbA_{1c}水平相对于基线经历了统计学上显著的改善。
52. 权利要求51所述的方法,其中所述受试者正在接受最大耐受的他汀类药物疗法。
53. 权利要求1-52中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。
54. 权利要求53所述的方法,其中所述方法包括将所述受试者鉴定为患有糖尿病或相对于正常人而言具有增加的糖尿病风险的受试者,并且进一步包括向所述受试者施用一定量的贝派度酸或依泽替米贝或贝派度酸和依泽替米贝的组合。
55. 权利要求54所述的方法,其中所述贝派度酸或依泽替米贝或两者的量有效降低所述受试者中的LDL-C。
56. 权利要求54或55所述的方法,其中所述增加的糖尿病风险是正在进行的或预期的他汀类药物疗法的结果。

在正在治疗高胆固醇相关疾病的患者中降低糖尿病风险的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年8月24日提交的美国临时申请62/722,766和2018年10月26日提交的美国临时申请62/751,404的优先权,其各自的内容通过引用合并于此。

背景技术

技术领域

[0003] 本申请涉及可用于治疗糖尿病或降低糖尿病病症风险的方法和组合物。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和得到明确证实的心血管疾病指标以及糖尿病的风险因素。类似地,血红蛋白A1c(HbA1C)水平是糖尿病和新发糖尿病的众所周知的生物标志物。对于患有糖尿病、有新发糖尿病风险或有心血管疾病风险的患者的LDL-C水平控制的常见基础治疗是施用他汀类药物。但是,许多患者,例如患有高胆固醇血症的患者,无法通过传统的他汀类药物疗法将LDL-C降低至所需水平。已经开发出新的药物,并且可以有效地降低人体中的胆固醇水平。不幸的是,这些药物也引起负面的副作用。许多已显示出有效抑制胆固醇生物合成酶的化合物也具有全身性毒性。因此,需要新的药物制剂,其对于降低胆固醇,改善血红蛋白A1c水平以及降低发展为心血管疾病和糖尿病病症的风险而言是既有效又安全的。

发明内容

[0004] 本申请涉及包含固定剂量的ETC-1002、依泽替米贝(ezetimibe)和他汀类药物中的任何一种的组合物,以及治疗糖尿病或降低糖尿病风险的方法,其包括在他汀类药物疗法存在或不存在下施用ETC-1002或ETC-1002和依泽替米贝。

[0005] ETC-1002(贝派度酸(bempezoic acid))是一种通常口服并且通常每天一次的治疗剂,其可通过抑制三磷酸腺苷(ATP)柠檬酸裂解酶(ATPCL)来降低胆固醇。在胆固醇生物合成途径中,ATPCL比HMG-CoA还原酶更上游。

[0006] ETC-1002通过直接抑制肝三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶来降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),从而导致从头胆固醇合成减少和LDL受体表达增加。在各种高胆固醇血症人群(包括患有2型糖尿病的患者和患有肌肉相关的他汀类药物不耐受的患者)的2a期临床试验中,以每天约120mg至约240mg的剂量施用ETC-1002使LDL-C降低约27%至约43%。

[0007] “他汀类药物”的一般类别是通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶以及伴随的在肝脏中合成胆固醇的途径来降低体内胆固醇水平的化合物。属于所述“他汀”类别的化合物的实例包括但不限于阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin),瑞舒伐他汀(rosuvastatin)和普伐他汀(pravastatin)。治疗通常施用约2mg至80mg的他汀类化合物。

[0008] 发明人发现抑制HMG-CoA还原酶导致LDL受体活性增加。另外,发明人发现,将这两种疗法组合可导致协作活性和有利的临床治疗。因此,本发明涉及降低胆固醇的组合物,其

包含他汀类药物和ETC-1002。这些组合物导致患者的总胆固醇、特别是LDL-C的进一步降低。

[0009] 本申请还公开了使用ETC-1002和一种或多种他汀类药物的固定剂量的组合降低胆固醇的方法。根据正在进行的研究中的观察,与ETC-1002和固定的、低至中剂量的一种或多种他汀类药物组合的疗法相比,ETC-1002和固定的、高剂量的一种或多种他汀类药物的组合疗法具有相当的疗效和安全性。此外,在有或没有他汀相关肌肉症状病史的患者中,ETC-1002和固定的、高剂量的一种或多种他汀类药物的组合疗法与他汀类药物或ETC-1002单一疗法(每天约120mg或约180mg)相比也明显更优。即使在急性高胆固醇血症患者中,组合疗法也显示出明显更优的疗效和安全性。

[0010] 一方面,尽管接受高剂量的他汀类药物疗法,但本发明所述的方法和组合物降低了具有持续升高LDL-C的患者的胆固醇。

[0011] 在本领域中众所周知,患者中他汀类药物疗法的长期使用导致HbA_{1c}(糖尿病的生物标志物)水平升高。这种HbA_{1c}水平的升高通常会导致现有糖尿病病症恶化,并在接受高剂量他汀类药物疗法的患者中增加发展为新发糖尿病的可能性。

[0012] 因此,本申请还公开了在糖尿病患者或有发展为新发糖尿病风险的患者中改善HbA_{1c}水平的方法。

附图说明

[0013] 根据以下描述和附图,本发明的这些和其他特征、方面和优点将变得更好理解,其中:

[0014] 图1描绘了当前对贝派度酸作用机理的理解。

[0015] 图2描绘了在12周和52周时使用贝派度酸或安慰剂治疗的患者中观察到的HbA_{1c}水平变化,其中所述患者具有有糖尿病医疗史,并且所述患者正在接受最大耐受剂量的他汀类药物(50%高强度)。

[0016] 图3描绘了图2中描述的不同患者的空腹血糖水平随时间的变化。

[0017] 图4描绘了在12和24周时使用贝派度酸或安慰剂治疗的患者中观察到的HbA_{1c}水平变化,其中所述患者有糖尿病医疗史,为他汀类药物不耐受的并且正在接受低剂量他汀类药物疗法(8%的极低剂量他汀类药物)。

[0018] 图5描绘了图4中描述的不同患者的空腹血糖水平随时间的变化。

[0019] 图6描绘了在用贝派度酸或安慰剂治疗12周的他汀类药物不耐受的患者中HbA_{1c}水平的变化,其中所述患者处于依泽替米贝的背景水平,有糖尿病医疗史,而且31%的所述患者正在接受低或极低剂量的他汀类药物。

[0020] 图7描绘了图6中描述的不同患者的空腹血糖水平随时间的变化。

[0021] 图8描绘了有糖尿病医疗史的患者空腹血糖水平,其中所述患者正在接受MTD高强度他汀类药物(38.6%)或没有接受他汀类药物(28%),并且其中所述患者用以下治疗12周:(1) 贝派度酸+依泽替米贝(顶线;N=48);(2) 仅贝派度酸(中线;N=57);(3) 仅依泽替米贝(下线;N=57);或(4) 安慰剂(中线;N=24)。

[0022] 发明详述

[0023] 优势和效用

[0024] 简要地,并且如下文更详细地描述,本文描述了组合物、制备所述组合物的方法以及使用以下方式中的任一种来治疗糖尿病或降低糖尿病风险的方法:ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物中的任何一种或ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物中任何一种的组合。这种方法的优势很多,包括但不限于相比于当患者单独使用ETC-1002或依泽替米贝或他汀类药物治疗时观察到的水平,用ETC-1002、依泽替米贝和任何一种或多种他汀类药物的固定剂量组合治疗的患者的胆固醇和低密度脂蛋白水平的降低增加。虽然他汀类药物是预防和治疗心血管疾病的基础,但它们可能在许多患者中产生不良副作用。此类副作用包括但不限于肝酶浓度增加、肌肉问题、糖尿病风险增加以及现有糖尿病的恶化。他汀类药物相关的肌肉症状也是重要的临床问题,因为高胆固醇血症患者停用他汀类药物会增加心血管疾病的风险。因此,对于显示出与肌肉有关的他汀类药物不耐受的患者,非常需要他汀类药物疗法。

[0025] 定义

[0026] 除非另有说明,否则权利要求和说明书中使用的术语定义如下。

[0027] 除非另有说明,否则权利要求和说明书中使用的术语定义如下。此外,如果本文中使用的任何术语或符号没有如下定义,则其应具有本领域的普通含义。

[0028] 如本文和所附权利要求书中所使用的,单数冠词,例如“一”、“一个”和“该”以及在描述要素的上下文中的类似指代物(尤其是在所附权利要求的上下文中)应被解释为覆盖单数和复数形式,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。除非在此另外指出,否则本文中数值范围的列举仅旨在用作分别指代落入该范围内的每个单独值(包括该范围的上限和下限)的速记法,并且每个单独值被并入本文如同其在本文中被单独列举一样。除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以以任何合适的顺序执行。除非另有说明,否则本文提供的任何和所有示例或示例性语言(例如“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明实施方案,并且不对权利要求的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应解释为指示任何未要求保护的要素为必不可少的。

[0029] 通常,提及某种元素,例如氢或H意味着包括该元素的所有同位素。例如,如果将R基团定义为包括氢或H,则它也包括氘和氚。因此,包含放射性同位素例如氚、 C^{14} 、 P^{32} 和 S^{35} 的化合物在本技术范围内。基于本文的公开内容,用于将此类标记物插入本技术的化合物的过程对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0030] 术语“改善”是指在疾病状态例如炎症性疾病状态的治疗中的任何有疗效益处的结果,其包括减轻其严重性或进展、缓解或治愈。在一些实施方案中,“改善”包括预防疾病状态。

[0031] 术语“糖尿病”是指糖尿病(diabetes mellitus),其包括I型糖尿病、2型糖尿病和糖尿病前期病症。

[0032] 术语“心血管疾病”是指心脏和循环系统的疾病。这些疾病经常与异常脂蛋白血症和/或血脂障碍有关。本发明的组合物可用于预防或治疗的心血管疾病包括但不限于动脉硬化;动脉粥样硬化;中风;局部缺血;内皮功能障碍,特别是那些影响血管弹性的功能障碍;周围性血管疾病;冠心病;心肌梗塞;脑梗塞和再狭窄。

[0033] 术语“血脂障碍”是指导致或显示为循环脂质异常水平的疾病。如果血液中脂质的水平过高,则将本发明的组合物施用于患者以恢复正常水平。在本领域技术人员已知的医

学典籍中报道了脂质的正常水平。例如,可以在美国心脏协会(American Heart Association)和国家心肺血液研究所(National Heart,Lung and Blood Institute)的国家胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program)的网站上找到LDL、HDL、游离甘油三酯和其他与脂质代谢有关的参数的推荐血液水平。目前,血液中HDL胆固醇的推荐水平为高于35mg/dL;血液中LDL胆固醇的推荐水平为低于130mg/dL;推荐的血液中LDL:HDL胆固醇比值为低于5:1,理想的是3.5:1;以及血液游离甘油三酯的推荐水平为低于200mg/dL。

[0034] 术语“代谢综合征”是指一系列同时发生的状况(血压升高、血糖高、腰腹周围体脂过多以及胆固醇或甘油三酯水平异常),其增加了患心脏病、中风和糖尿病的风险。这些病症是几种已知的心血管风险因素(包括胰岛素抵抗、肥胖症、致动脉粥样硬化性血脂障碍和高血压)的共同发生。

[0035] 术语“非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)”是指肝脏中储存过多脂肪的病症。这种脂肪的堆积不是由大量饮酒引起的。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的特征在于在排除脂肪在肝脏中积累的次要原因(例如,大量饮酒、某些药物和其他医疗状况)后,通过影像学或肝脏组织学检查肝脏中存在脂肪(脂肪肝),或其通过该特征来诊断。NAFLD在组织学上进一步分类为非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0036] 术语“单纯性脂肪肝或非酒精性脂肪肝(NAFL)”是指NAFLD的一种形式,其中肝脏中有脂肪,但有非常少或没有炎症或肝细胞损伤。NAFL的特征在于脂肪肝而没有肝细胞气球样变(hepatocyte ballooning)形式的肝细胞损伤的证据。

[0037] 术语“非酒精性脂肪性肝炎(NASH)”是指NAFLD的一种形式,其中除了肝脏中的脂肪外,还患有肝炎—肝脏炎症—和肝细胞损伤。炎症和肝细胞损伤可导致肝纤维化或结疤。NASH的特征在于存在脂肪肝和炎症,其伴有发生或不发生纤维化的肝细胞损伤(气球样变(ballooning))。

[0038] 术语“他汀类药物不耐受”是指患者感知到不可接受的不良症状(例如,与肌肉相关的症状)的发生和/或表明不合理的风险(例如,血清肝酶活性)的实验室异常,这些归因于他汀类药物疗法并导致其停用。

[0039] 术语“受试者”是指包括人类在内的任何哺乳动物,因此包括哺乳动物,例如具有兽医用和研究兴趣的那些动物,其包括但不限于:猿猴、牛、马、狗、猫和啮齿动物。术语“受试者”可以与术语“患者”互换。

[0040] 本文所用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类哺乳动物,例如,非人类灵长类、犬科动物、猫科动物、鼠科动物、牛科动物、马科动物和猪。

[0041] 术语对受试者“施用(administering)”或“给药(administration)”药物和/或疗法(以及该短语的语法等同物)是指直接或间接施用,其可以是通过医学专业人员向受试者施用、自我施用和/或间接施用,该施用可以是开处方或使人向受试者开出药物和/或疗法的行为。

[0042] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”障碍或疾病是指采取步骤以减轻障碍或疾病的症状,或以其他方式获得对受试者的一些有益或所需的结果,包括临床结果。任何有益或所需的临床结果可包括,但不限于,减轻或改善癌症的一种或多种症状或条件性存活以及降低肿瘤负荷或肿瘤体积;减小疾病的程度;延迟或减缓肿瘤进展或疾病进展;改

善、缓和或稳定肿瘤和/或疾病状态;或其他有益的结果。

[0043] 术语“体外”是指在与活生物体分开生长的活细胞中发生的过程,例如,在组织培养物中生长的过程。

[0044] 术语“体内”是指在活生物体内发生的过程。

[0045] 本文所用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类哺乳动物,例如,非人类灵长类、犬科动物、猫科动物、鼠科动物、牛科动物、马科动物和猪。

[0046] 术语“足够量”是指足以产生所需效果的量,例如足以调节细胞中蛋白质聚集的量。

[0047] 术语“治疗有效量”是有效改善疾病症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量可以是“预防有效量”,因为可以将预防视为治疗。

[0048] 本技术的化合物可以溶剂化物,特别是水合物的形式存在。在化合物或包含化合物的组合物的制造过程中可形成水合物,或者由于化合物的吸湿性,水合物可随时间而形成。本技术的化合物也可以有机溶剂化物形式存在,其中包括DMF、醚和醇溶剂化物。任何特定溶剂化物的鉴定和制备在合成有机或药物化学的普通技术人员的技术范围内。

[0049] “受试者”是指使用本发明的化合物治疗的哺乳动物。“受试者”可以是人类或非人类的哺乳动物生物体。

[0050] “互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式,例如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有连接至环NH部分和环=N部分的环原子的杂芳基(例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑)的互变异构形式。

[0051] 在受试者中,疾病或障碍的“治疗”或“治疗”是指1) 预防疾病或障碍在易患所述疾病或障碍或尚未表现出所述疾病或障碍的症状的受试者中发生;2) 抑制疾病或障碍或阻止其发展;或3) 改善或减轻疾病或障碍复原的原因。

[0052] 如本文所用,术语“预防(prevent)”、“防止(preventing)”、“预防性治疗”等是指在没有患有,但是处于患有疾病、障碍或病症的风险中或易于发展为疾病、障碍或病症的受试者中降低发展疾病、障碍或病症的机率。因此,在一些实施方案中,可以预防性地施用试剂以预防疾病、障碍或病症的发作,或预防疾病、障碍或病症的复发。

[0053] 为了本说明书和所附权利要求书的目的,术语“约”在涉及值时可意指涵盖相对于指定量,在一些方面发生 $\pm 100\%$ 、在一些方面发生 $\pm 50\%$ 、在一些方面发生 $\pm 20\%$ 、在一些方面发生 $\pm 10\%$ 、在一些方面发生 $\pm 5\%$ 、在一些方面发生 $\pm 1\%$ 、在一些方面发生 $\pm 0.5\%$ 、在一些方面发生 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化适合于执行所公开的方法或使用所公开的组合物。

[0054] 可以理解的是,在以上定义的所有取代基中,通过定义本身进一步具有取代基(例如,具有取代的芳基作为本身被取代的芳基取代的取代基的取代的芳基等)的取代基而获得的聚合物不意在包含在本文中。在这种情况下,这种取代基的最大数目为三个。也就是说,上述每个定义均受以下限制范围的限制:每个官能团被取代(在一个至三个位置),并且那些取代基中的任何一个和所有基团都可以再被取代一次(在一个至三个位置)。

[0055] 应当理解,以上定义并不旨在包括不允许的取代方式(例如,被3个氟基团取代的甲基)。这种不允许的取代方式是技术人员众所周知的。

[0056] 在整个本申请中,本文涉及本发明化合物、组合物和方法的各种实施方案。所述的

各种实施方案旨在提供各种说明性示例,并且不应被解释为替代物种的描述。相反,应当注意,本文提供的各种实施方案的描述可以具有重叠的范围。本文讨论的实施方案仅是

[0057] 缩略语表和术语定义

[0058] 本研究方案中使用以下缩写词和专业术语。

[0059] 表1:缩写词和专业术语

[0060]

缩写词或专业术语	解释
ACL	三磷酸腺苷柠檬酸裂解酶
ACS	酰基-CoA 合成酶
ADR	药物不良反应
AE	不良事件
ALB	白蛋白
ALK-P	碱性磷酸酶
ALT	丙氨酸转氨酶
ANCOVA	协方差分析
apoA1	载脂蛋白 A1
apoB	载脂蛋白 B
aPTT	活化部分凝血活酶时间
ASCVD	动脉粥样硬化性心血管疾病
AST	天冬氨酸转氨酶
ATP	三磷酸腺苷
AUC	浓度-时间曲线下的面积
AUC ₀₋₂₄	24 小时内曲线下的面积
AUC _{last}	从零时间到最后可量化浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积
BA	贝派度酸
BLQ	低于定量限
BMI	体重指数
BP	血压
BUN	血尿素氮
C ₂₄	给药后 24 小时或下一次给药之前收集的样品中的浓度
Ca	钙
C _{avg}	给药间隔内的平均血浆浓度
CFR	联邦法规法典
CHD	冠状动脉心脏疾病
CI	置信区间

[0061]

缩写词或专业术语	解释
CK	肌酸激酶
Cl	氯
CL/F	表观口服清除率
C _{max}	观察到的最大血浆浓度
C _{min}	最低血浆浓度
CMV	巨细胞病毒
CoA	乙酰辅酶 A
CO ₂	二氧化碳
CrCL	肌酐清除率
CRF	病例报告表
CT	计算机断层扫描
CYP	细胞色素 P450
DBP	舒张压
ECG	心电图
eCRF	电子病例报告表
EMA	欧洲药品管理局
eGFR	估算肾小球滤过率
EOS	研究结束
ETC-1002	贝派度酸
EZE	依泽替米贝
FAS	完整的分析集
FDA	美国食品药品监督管理局
FDC	固定剂量组合
FPFV	第一个患者的首访
FSH	促卵泡激素
GCP	良好的临床实践
GI	胃肠的
HbA _{1c}	糖基化血红蛋白, A1C 型
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
Hct	分血器
HCV	丙型肝炎病毒
HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
HeFH	杂合子家族性高胆固醇血症
Hgb	血红蛋白
HIV	人类免疫缺陷病毒
HMG-CoA	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A

[0062]

缩写词或专业术语	解释
HR	心率
hs-CRP	高敏性 C 反应蛋白
IB	研究者手册
ICD	知情同意文件
ICH	国际协调大会
IEC	独立道德委员会
IMP	研究性药品
IND	研究性新药申请
INR	国际标准化比率
IRB	机构审查委员会
ITT	治疗意向
IUD	宫内节育器
IWRS	互动式网页回应系统
IVRS	交互式语音应答系统
K	钾
LDH	乳酸脱氢酶
LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
LDLR	LDL 受体
LFT	肝功能检查
LOCF	末次观察推进
LPLV	最后一个病人的最后一次访问
LSM	最小二乘法
MCH	平均红细胞血红蛋白
MCHC	平均红细胞血红蛋白浓度
MCV	平均红细胞体积
MDRD	肾脏疾病的饮食调整
MedDRA	管制活动医学词典
MED ID	药物鉴定
mITT	修改的治疗意向
Na	钠
NLA	全国脂质协会
NOAEL	未观察到不良反应水平
non-HDL-C	非高密度脂蛋白胆固醇
OLA	开放标签的阿托伐他汀
PBO	安慰剂
PCSK9	前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型

缩写词或专业术语	解释
PD	药效学
PE	体检
PK	药代动力学
PPAS	符合方案分析集
PT	凝血酶原时间
QD	每天一次
RBC	红细胞
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SBP	收缩压
SE	标准误差
[0063] SP	安全人群
$t_{1/2}$	终端消除半衰期
T2B	2型糖尿病
T2DM	2型糖尿病
TB	总胆红素
TC	总胆固醇
TEAE	治疗引发的紧急不良事件
TG	甘油三酯
t_{max}	观察到最大血浆浓度的时间
TSH	促甲状腺激素
TQT	彻底的 QT/QTc
ULN	正常值上限
USA	美国
WBC	白细胞

[0064] 疗法

[0065] 本文公开了包括向需要其的受试者施用固定剂量的ETC-1002或其类似物、固定剂量的依泽替米贝或其类似物和固定剂量的一种或多种他汀类药物或其类似物中的任何一种的固定剂量组合,任选地其中以约180mg的固定剂量或以约120mg的固定剂量施用ETC-1002,以约10mg的固定剂量施用依泽替米贝,以及以约2至约80mg的固定剂量施用所述一种或多种他汀类药物中的每一种。

[0066] 在一些方面,所述方法将受试者中的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的水平降低到低于接受安慰剂的对照受试者的水平。

[0067] 在一些方面,所述方法包括施用约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物的每一种的组合,并且任选地其中所述方法治疗糖尿病或降低受试者的糖尿病风险。

[0068] 在一些方面,以约120mg的固定剂量或以约180mg的固定剂量施用ETC-1002,以约

10mg的固定剂量施用依泽替米贝,以5-80mg的固定剂量施用他汀类药物。

[0069] 在一些方面,所述受试者患有高胆固醇血症,并且其中所述方法进一步包括治疗高胆固醇血症。

[0070] 在一些方面,所述方法在受试者中治疗心血管疾病或降低心血管疾病的风险。

[0071] 在一些方面,所述方法在受试者中治疗糖尿病或减少糖尿病。

[0072] 在一些方面,所述方法在受试者中治疗新发糖尿病或降低发展新发糖尿病的可能性。

[0073] 在一些方面,所述方法降低了接受长期他汀类药物疗法的患者中的HbA_{1c}水平。

[0074] 在一些方面,所述方法降低了正在患有糖尿病病症的患者的HbA_{1c}水平。

[0075] 在一些方面,所述方法降低了2型糖尿病患者的HbA_{1c}水平。

[0076] 在一些方面,所述方法将受试者中的胆固醇水平降低至接受安慰剂的对照受试者的胆固醇水平以下。

[0077] 在一些方面,所述方法将受试者中的C反应蛋白 (hsCRP) 的水平降低至接受安慰剂的对照受试者的水平以下。

[0078] 在一些方面,所述方法将受试者中的载脂蛋白B (ApoB) 的水平降低至接受安慰剂的对照受试者的水平以下。

[0079] 在一些方面,所述方法将受试者中非高密度脂蛋白胆固醇的水平降低至接受安慰剂的对照受试者的水平以下。

[0080] 在一些方面,所述方法将受试者中的甘油三酯水平降低至接受安慰剂的对照受试者的水平以下。

[0081] 在一些方面,所述方法将受试者中的LDL颗粒数降低至接受安慰剂的对照受试者的LDL颗粒数以下。

[0082] 在一些方面,相对于基线,受试者中的LDL-C水平降低了至少30%、35%、40%、43%、45%、48%或50%。

[0083] 在一些方面,相对于基线,受试者中的非HDL-C水平降低了至少30%、35%、37%、40%、42%或45%。

[0084] 在一些方面,相对于基线,受试者中的hsCRP水平降低了至少20%、25%、26%、30%、35%、38%或40%。

[0085] 在一些方面,所述方法改善了受试者的血糖控制。

[0086] 在一些方面,ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物分别口服施用。

[0087] 在一些方面,ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物各自以每天至少一次施用。

[0088] 在一些方面,ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物各自每天至少施用一次,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周。

[0089] 在一些方面,受试者患有血脂障碍。

[0090] 在一些方面,受试者患有高胆固醇血症。

[0091] 在一些方面,受试者是肥胖的,任选地,其中所述受试者的BMI为18-45kg/m²。

[0092] 在一些方面,受试者是他汀类药物耐受的。

[0093] 在一些方面,受试者是他汀类药物不耐受的。

[0094] 在一些方面,由于肌肉相关症状,例如疼、痛、无力或抽筋(这些症状在他汀类药物

疗法期间开始或增加,而当他汀类药物疗法被中断时缓解),受试者不能耐受至少两种他汀类药物,其中包括一种以最低的FDA批准剂量施用的他汀类药物。

[0095] 在一些方面,受试者的基线LDL-C水平为130-220mg/dL。

[0096] 在一些方面,受试者的基线甘油三酯水平小于或等于400mg/dL。

[0097] 在一些方面,ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物同时施用。

[0098] 在一些方面,ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物分开施用。

[0099] 本文还公开了包含ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物的药物组合物,任选地其中ETC-1002以120mg或180mg的固定剂量存在,依泽替米贝以10mg的固定剂量存在,他汀类药物以5-80mg的固定剂量存在。

[0100] 在一些方面,所述组合物进一步包含药学上可接受的媒介物。

[0101] 在一些方面,所述组合物被配制用于口服递送。

[0102] 在一些方面,所述组合物被配制用于每天施用一次。

[0103] 在一些方面,以5至500mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以10至450mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以15至400mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以20至350mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以25至325mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以30至300mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以35至275mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以40至250mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以45至225mg的量施用ETC-1002。在另一方面,以50至200mg的量施用ETC-1002。

[0104] 在一些方面,本公开提供了ETC-1002的施用,其中所述剂量为40mg/天、50mg/天、60mg/天、70mg/天、80mg/天、90mg/天、100mg/天、110mg/天、120mg/天、130mg/天、140mg/天、150mg/天、160mg/天、170mg/天、180mg/天、190mg/天、200mg/天、210mg/天、220mg/天、230mg/天、240mg/天或250mg/天。

[0105] 在一些方面,本公开提供了ETC-1002的施用,其中剂量为45-55mg/天、55-65mg/天、65-75mg/天、75-85mg/天、85-95mg/天、95-105mg/天、105-115mg/天、115-125mg/天、125-135mg/天、135-145mg/天、145-155mg/天、155-165mg/天、165-175mg/天、175-185mg/天、185-195mg/天、195-205mg/天、205-215mg/天、215-225mg/天、225-235mg/天、235-245mg/天或245-255mg/天。

[0106] 在一些实施方案中,依泽替米贝以1至50mg的量施用;在另一个实施方案中,依泽替米贝以5至25mg的量施用;在另一个实施方案中,依泽替米贝以5至15mg的量施用;在另一个实施方案中,依泽替米贝以1至10mg的量施用;在另一个实施方案中,依泽替米贝以10至20mg的量施用;在另一个实施方案中,依泽替米贝以8至12mg的量施用;在另一个实施方案中,依泽替米贝以10mg的剂量施用。通常每天施用一次剂量。在一些实施方案中,可以每天施用两次、三次、四次、五次或更多次剂量。

[0107] 在一些方面,所述受试者患有高胆固醇血症,并且其中所述方法进一步包括治疗高胆固醇血症。

[0108] 在一些方面,所述方法在受试者中治疗心血管疾病或降低心血管疾病的风险。

[0109] 在一些方面,所述方法将受试者中的胆固醇水平降低至低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的胆固醇水平。

[0110] 在一些方面,所述方法可剂量依赖性地将载脂蛋白B降低约10%至约17%或更多、将非高密度脂蛋白胆固醇降低约10%至约17%或更多、将总胆固醇降低约10%至约15%或更多,以及将LDL颗粒数降低约10%至约21%或更多。

[0111] 在一些方面,相对于基线,LDL-C在受试者中降低高达约24%或更多。在一些方面,相对于基线,非HDL-C在受试者中降低至少约30%、约35%、约37%、约40%、约42%或约45%或更多。在一些方面,相对于基线,hsCRP在受试者中降低至少约20%、约25%、约26%、约30%、约35%、约38%或约40%或更多。

[0112] 在一些方面,相对于基线,非HDL-C在受试者中降低至少约30%、约35%、约40%、约43%、约45%、约48%或约50%或更多。在其他方面,相对于基线,HDL-C在受试者中降低。

[0113] 在一些方面,与未接受所述疗法或接受安慰剂的受试者相比,所述受试者中的HbA_{1c}水平降低了至少约0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1.0%、或1.5%、或1.7%、或1.9%、或2.0%、或2.5%、或3.0%、或3.5%、或4.0%。

[0114] 在一些方面,与未接受所述疗法或接受安慰剂的受试者相比,所述受试者中新发糖尿病的可能性降低了约1%、或约2%、或约3%、或约4%、或约5%、或约10%、或约15%、或约20%、或约25%、或约30%、或约40%、或约50%、或约60%。

[0115] 在一些方面,ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物各自口服施用。

[0116] 在一些方面,ETC-100、依泽替米贝和一种或多种他汀类药物各自每天至少施用一次。

[0117] 在一些方面,ETC-100、依泽替米贝和一种或多种他汀类药物各自每天至少施用一次,持续至少约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11或约12周。在一些相关方面,ETC-1002、依泽替米贝和至少一种他汀类药物中的一种或多种的施用少于每天至少一次,例如每隔一天一次或每周一次。

[0118] 在一些方面,当以最低的FDA批准剂量给予一种或多种他汀类药物时,受试者经历不良事件,所述不良事件选自与肌肉相关的疼、痛、无力和抽筋。发明人已经观察到,当采用在他汀类药物疗法上添加ETC-1002疗法的治疗时,可以显著降低甚至缓解在他汀类药物疗法期间开始或增加的这种与肌肉相关的不良事件。

[0119] 在一些方面,所述受试者的基线LDL-C水平为约115-220mg/dL。

[0120] 在一些方面,所述受试者的基线甘油三酯水平小于或等于约400mg/dL。

[0121] 在一些方面,对患有2型糖尿病和高胆固醇血症的患者施用贝派度酸和依泽替米贝的组合导致以下一种或多种情况:与安慰剂相比,LDL-C水平降低了多达40%;高敏性C反应蛋白(hsCRP,是与心血管疾病相关的炎症的重要标志物)的水平降低多达25%($p < 0.001$);与安慰剂相比,血红蛋白A1c(HbA1c)的平均差异为0.03%;与安慰剂相比,总体不良事件(AE)没有变化;肌肉相关的AE、严重的不良事件、AE引起的停药或肝功能检查(LFT)升高均没有增加;LDL-C水平降低至 $< 70\text{mg/dl}$;LDL-C水平降低了 $> 50\%$ 。

[0122] 本文还公开了在受试者中治疗心血管疾病或降低心血管疾病风险的方法,其包括向需要其的受试者施用固定剂量的ETC-1002或其类似物、固定剂量的依泽替米贝或其类似物,和固定剂量的一种或多种他汀类药物或其类似物的固定剂量组合,任选地,其中ETC-1002以约120mg的固定剂量或约180mg的固定剂量施用,依泽替米贝以约10mg的固定剂量施

用,一种或多种他汀类药物中的每一种以约2至约80mg的固定剂量施用,任选地,其中所述方法将受试者中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平降低至低于接受安慰剂的对照受试者中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平。

[0123] 在一些方面,所述方法将受试者中载脂蛋白B(ApoB)的水平降低至低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中载脂蛋白B(ApoB)的水平。

[0124] 在一些方面,所述方法将受试者中载脂蛋白A1(ApoA1)的水平降低至低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物的每一种的对照受试者中的载脂蛋白A1(ApoA1)的水平。

[0125] 在一些方面,与接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物的每一种对照受试者相比,所述方法不改变受试者中ApoA1的水平。

[0126] 在一些方面,所述方法将受试者中ApoB与ApoA1的比率降低至高于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的ApoB与ApoA1的比率。

[0127] 在一些方面,所述方法将与药物相关AE的数量减少至少约25%、约35%、约45%或约50%或更多。

[0128] 在一些方面,所述方法将与肌肉相关的AE的数量减少至少约50%、约65%、约75%或约85%或更多。

[0129] 在一些方面,本文公开的方法显著降低受试者中心血管事件的风险。在一些方面,该风险被降低了多达约35%或更多。

[0130] 在一些方面,本文提供了在受试者中治疗心血管疾病和/或降低心血管疾病的风险的方法,其包括施用一定量的包含ETC-1002的组合物,该组合物被快速吸收,其 T_{max} 小于约4小时。

[0131] 在一些方面,本文的方法提供了在受试者中治疗心血管疾病和/或降低心血管疾病的风险的方法,其包括施用一定量的包含ETC-1002的组合物,该组合物不延长QTc或QT/QTc(TQT研究)。一方面,附加的ETC-1002疗法不影响受试者心率以及PR和QRS间隔。

[0132] 在一些方面,本文的方法提供了在受试者中治疗心血管疾病和/或降低心血管疾病的风险的方法,其包括施用一定量的包含ETC-1002的组合物,该组合物全身性暴露($AUC_{tau,ss}$), $t_{1/2}$ 大概为约15至约27小时。

[0133] 在一些方面,本文的方法提供了在受试者中治疗心血管疾病和/或降低心血管疾病的风险的方法,所述方法包括施用一定量的包含ETC-1002的组合物作为他汀类药物疗法的附加疗法,其提供的暴露量度AUC和/或 C_{max} 表明2种方案没有明显的药物相互作用。在一个实施方案中,一种或多种他汀类药物或ETC-1002的暴露量度均不在置信区间确定的安全值之外。

[0134] 一方面,所述组合物包含一种或多种他汀类药物,其由固定剂量的阿托伐他汀

(10mg或20mg)、辛伐他汀(5mg、10mg或20mg)、瑞舒伐他汀(5mg或10mg)和/或普伐他汀(10mg、20mg或40mg)的限定。在另一方面,所述方法包括一种或多种他汀类药物,其由固定剂量的阿托伐他汀(10mg或20mg)、辛伐他汀(5mg、10mg或20mg)、瑞舒伐他汀(5mg或10mg)和/或普伐他汀(10mg、20mg或40mg)限定。在又一个方面,阿托伐他汀(10mg或20mg)、辛伐他汀(5mg、10mg或20mg)、瑞舒伐他汀(5mg或10mg)和/或普伐他汀(10mg、20mg或40mg)的任何组合可用于本文公开的任何实施方案或方面。

[0135] 一方面,所述组合物包含一种或多种他汀类药物,如以下表2的固定剂量所定义:

[0136] 表2.

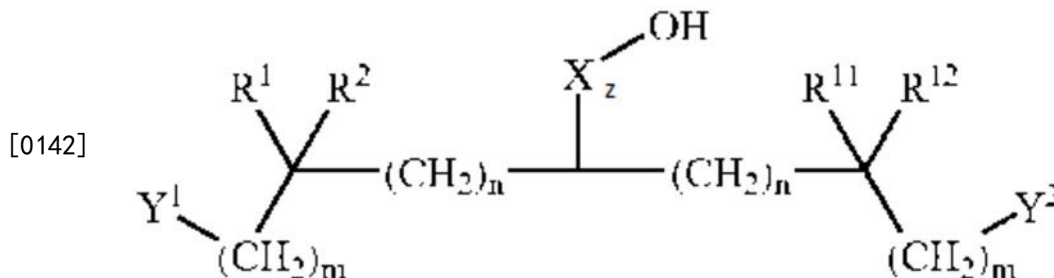
高强度他汀类药物	中度他汀类药物	低强度他汀类药物
阿托伐他汀 40-80 mg	阿托伐他汀 10-20 mg	辛伐他汀 10 mg
瑞舒伐他汀 20-40 mg	瑞舒伐他汀 5-10 mg	普伐他汀 10-20 mg
辛伐他汀 80 mg [‡]	辛伐他汀 20-40 mg	洛伐他汀 20 mg
	普伐他汀 40-80 mg	氟伐他汀 20-40 mg
	洛伐他汀 40 mg	匹伐他汀 1 mg
	氟伐他汀 XL 80 mg	
	氟伐他汀 40 mg 每天两次	
	匹伐他汀 2-4 mg	

[0138] 化合物

[0139] 本文描述了一种或多种他汀类药物和ETC-1002的组合。一方面,一种或多种或所有他汀类药物是从天然来源例如青霉菌和曲霉真菌分离的天然产物。在另一方面,一种或多种或所有他汀类药物是合成的,这意味着它们是通过经由有机合成使石油化学原料一步步推进到所需的他汀类化合物而制得的。

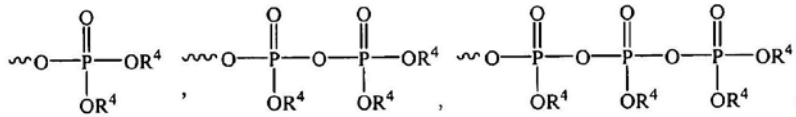
[0140] 下面的式I显示了ETC-1002和ETC-1002的类似物。

[0141] 式I:

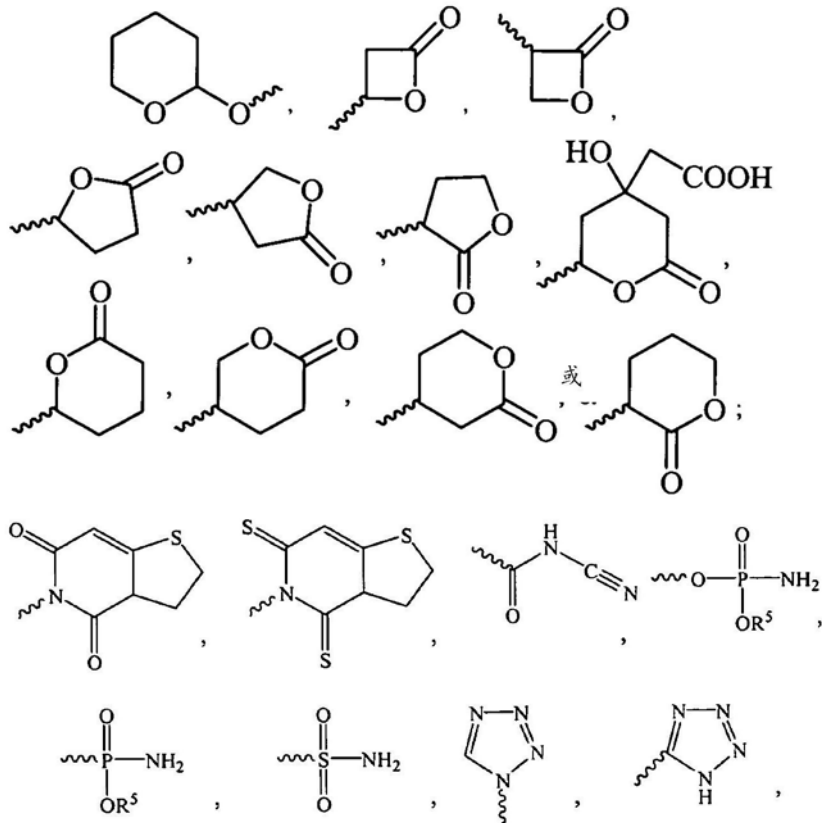


[0143] 其中 (a) m的每次出现独立地为0至5的整数; (b) n的每次出现独立地为3至7的整数; (c) X为(CH₂)或Ph,其中z为0至4的整数且Ph为1,2-、1,3-或1,4取代的苯基; (d) R¹、R²、R¹¹和R¹²各自的每次出现独立地为H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、苯基或苄基,其中R¹、R²、R¹¹和R¹²不都同时为H;且(e) Y¹和Y²各自的每次出现独立地为(C₁-C₆)烷基、OH、COOH、

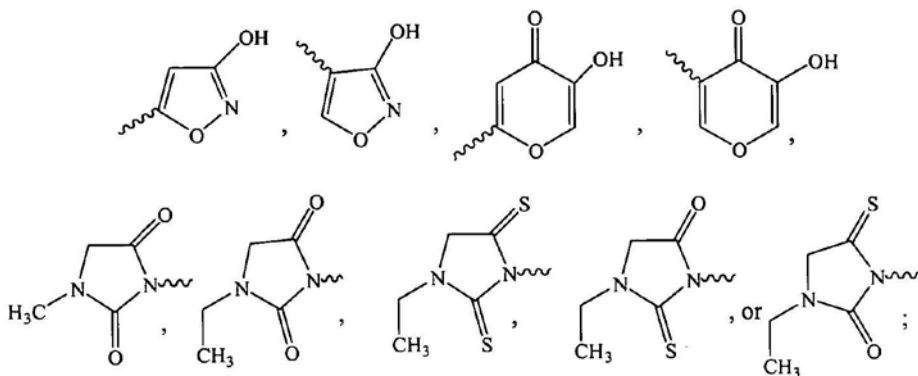
COOR³、SO₃H、



[0144]

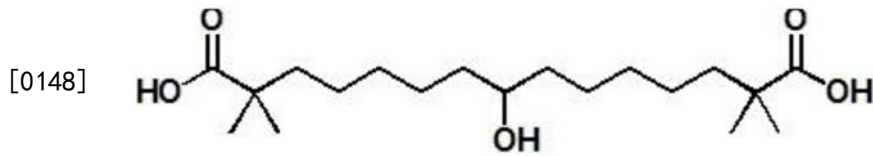


[0145]



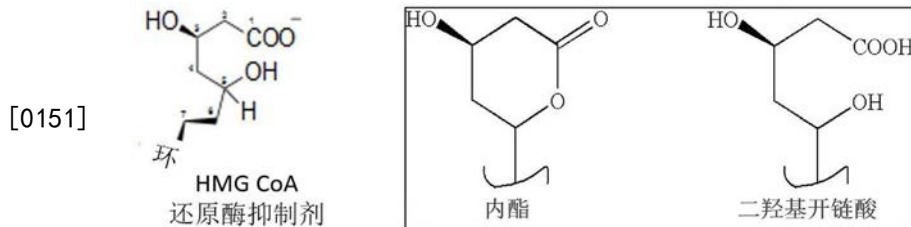
[0146] 其中：(i) Y¹和Y²各自不同时为(C₁-C₆)烷基；(ii) R³为(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、苯基或苄基，且未被取代或被一个或多个卤素、OH、(C₁-C₆)烷氧基或苯基基团取代，(iii) R⁴的每次出现独立地为H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基，且未被取代或被一个或两个卤素、OH、C₁-C₆烷氧基或苯基基团取代；且(iv) R⁵的每次出现独立地为H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基。

[0147] ETC-1002的结构：

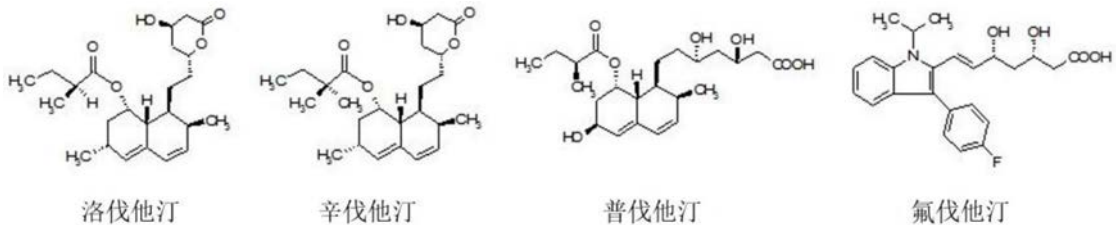


[0149] ETC-1002可以称为8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五碳二烯酸。

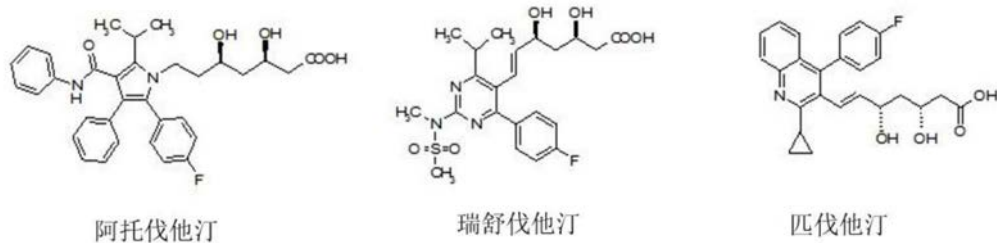
[0150] 他汀类化合物抑制肝脏中的HMGCoA还原酶活性。就结构而言,所有他汀类化合物均具有二羟基庚酸基团或其内酯和取代的环系统(如下所示)。



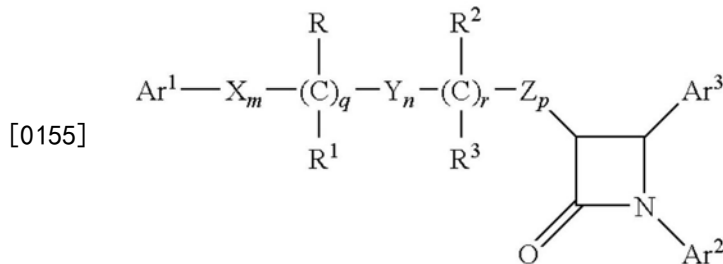
[0152] 但是,他汀类药物在取代环结构上确实有所不同。一些他汀类药物具有取代的十氢化萘环结构,而另一些具有取代的芳基和杂芳基环系统。示例性的他汀类化合物的结构如下所示,但是,该列表绝不是限制性的。



[0153]



[0154] 应认识到,根据式I的ETC-1002的任何和所有类似物可用于本文公开的任何方法和/或组合物或制剂中。还应进一步认识到,根据以上描述的他汀类药物的任何和所有类似物可用于本文公开的任何方法和/或组合物或制剂中,以下式(II)显示了依泽替米贝和依泽替米贝的类似物:

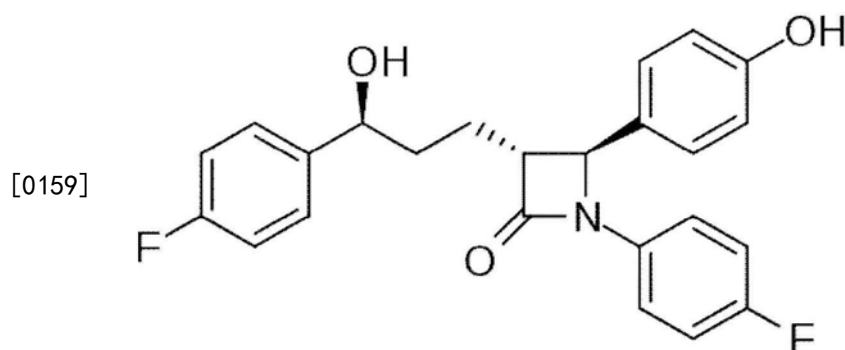


[0156] 其中在上式(II)或其盐中,其中:Ar¹和Ar²独立地选自:芳基和R⁴-取代的芳基;Ar³为芳基或R⁵-取代的芳基;X、Y和Z独立地选自:—CH₂—、—CH(低级烷基)—和—C(二低级烷

基) —;R和R²独立地选自:—OR⁶、—O(CO)R⁶、—O(CO)OR⁹和—O(CO)NR⁶R⁷;R¹和R³独立地选自:氢、低级烷基和芳基;q为0或1;r为0或1;m、n和p独立地选自0、1、2、3或4;前提是q和r中的至少一个为1,且m、n、p、q和r的总和为1、2、3、4、5或6;以及前提是当p为0且r为1时,m、q和n的总和为1、2、3、4或5;R⁴为1-5个独立地选自以下的取代基:低级烷基、—OR⁶、—O(CO)R⁶、—O(CO)OR⁹、—O(CH₂)₁₋₅OR⁶、—O(CO)NR⁶R⁷、—NR⁶R⁷、—NR⁶(CO)R⁷、—NR⁶(CO)OR⁹、—NR⁶(CO)NR⁷R⁸、—NR⁶SO₂R⁹、—COOR⁶、—CONR⁶R⁷、—COR⁶、—SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、—O(CH₂)₁₋₁₀—COOR⁶、—O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷、—(低级亚烷基)COOR⁶、—CH=CH—COOR⁶、—CF₃、—CN、—NO₂和卤素;R⁵为1-5个独立地选自以下的取代基:—OR⁶、—O(CO)R⁶、—O(CO)OR⁹、—O(CH₂)₁₋₅OR⁶、—O(CO)NR⁶R⁷、—NR⁶R⁷、—NR⁶(CO)R⁷、—NR⁶(CO)OR⁹、—NR⁶(CO)NR⁷R⁸、—NR⁶SO₂R⁹、—COOR⁶、—CONR⁶R⁷、—COR⁶、—SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、—O(CH₂)₁₋₁₀—COOR⁶、—O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷、—(低级亚烷基)COOR⁶和—CH=CH—COOR⁶;R⁶、R⁷和R⁸独立地选自:氢、低级烷基、芳基和芳基-取代的低级烷基;以及R⁹为低级烷基、芳基或芳基取代的低级烷基。

[0157] 依泽替米贝可以称为1-(4-氟苯基)-3(R)-[3(S)-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4(S)-[4-(苯基甲氧基)苯基]-2-氮杂环丁酮;或(3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟丙基]-4-(4-羟基苯基)氮杂环丁烷-2-酮。

[0158] 依泽替米贝的结构是:



[0160] 应当认为,根据式I的ETC-1002的任何和所有类似物可用于本文公开的任何方法和/或组合物或制剂中。还应进一步认识到,根据式II的ETC-1002的任何和所有类似物可用于本文公开的任何方法和/或组合物或制剂中。

[0161] ETC-1002、依泽替米贝和他汀类药物的合成

[0162] 在已授权的美国专利7,335,799中公开了ETC-1002和ETC-1002的合成方法。该方法的细节可以在公开的美国专利公开US2005-0043278A1中,说明书的第[0247]-[0343]段中找到,其各自通过引用并入本文。

[0163] 在已授权的美国专利5,631,365中公开了依泽替米贝和依泽替米贝的合成方法。在说明书中,第4页右栏第43行到第11页右栏第65行可以找到该方法的细节,其各自通过引用并入本文。

[0164] 他汀类药物的合成是本领域已知的。在策略性和一般性公开中,他汀类药物的合成在W02005047276A2中公开,其通过引用并入本文。他汀类药物(或与此有关的ETC-1002的类似物)的任何其他合成修饰,包括独特的或可替代的环系统,均在本领域技术人员的能力范围内。例如,技术人员将能够使用合成参考文献将独特或期望的取代的芳基、杂芳基和十氢化萘环系统结合到最终他汀类化合物中。此类参考文献包括但不限于:如Fieser和

Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley, and Sons, 1991)、Roddd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷,以及补充材料(Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley, and Sons, 1991)、March的Advanced Organic Chemistry(John Wiley, and Sons, 第5版, 2001)和Larock的Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989), T.W.Greene和P.G.M.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley, New York, 1999。

[0165] 使用方法

[0166] 本发明提供了用于治疗或预防心血管疾病的方法,其包括向受试者施用固定剂量的化合物或包含本发明的化合物和药学上可接受的媒介物的组合物。如本文所用,术语“心血管疾病”是指心脏和循环系统的疾病。这些疾病通常与异常脂蛋白血症(dyslipoproteinemias)和/或血脂障碍(dyslipidemias)有关。本发明的组合物可用于预防或治疗的心血管疾病包括但不限于动脉硬化;动脉粥样硬化;中风;局部缺血;内皮功能障碍,特别是那些影响血管弹性的功能障碍;周围性血管疾病;冠心病;心肌梗塞;脑梗塞和再狭窄。

[0167] 本发明提供了治疗或预防血脂障碍的方法,其包括向受试者施用固定剂量的化合物或包含本发明化合物和药学上可接受的媒介物的组合物。如本文所用,术语“血脂障碍”是指导致或显示循环脂质水平异常的疾病。在血液中脂质水平过高的程度上,将本发明的组合物施用于患者以恢复正常水平。在本领域技术人员已知的医学论文中报道了脂质的正常水平。例如,建议的血液中LDL、HDL、游离甘油三酯的水平以及其他与脂质代谢有关的参数可以在美国心脏协会的网站和美国国家心肺血液研究所的国家胆固醇教育计划的网站上找到(分别为http://www.americanheart.org/cholesterol-/about_level.html和http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hb-c_what.html)。目前,建议的血液中HDL胆固醇水平为高于约35mg/dL;建议的血液中LDL胆固醇水平为低于约130mg/dL;建议的血液中LDL:HDL胆固醇比率为低于约5:1,理想的是约3.5:1;并且建议的血液中游离甘油三酯水平为低于约200mg/dL。

[0168] 本发明的组合物可用于预防或治疗的血脂障碍包括但不限于高脂血症和高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的低血液水平。在某些实施方案中,通过本发明的化合物预防或治疗的高脂血症是家族性高胆固醇血症;家族性合并高脂血症;脂蛋白脂肪酶水平或活性降低或不足,其包括由脂蛋白脂肪酶突变引起的降低或不足;高甘油三酯血症;高胆固醇血症;血液中高水平尿素体(urea body)(例如 β -OH丁酸);血液中高水平Lp(a)胆固醇;血液中高水平低密度脂蛋白(LDL)胆固醇;血液中高水平极低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇和血液中高水平非酯化脂肪酸。

[0169] 本发明提供了改变患者脂质代谢的方法,例如,降低患者血液中的LDL,增加患者血液中HDL与LDL的比率以及抑制皂化和/或非皂化脂肪酸的合成,所述方法包括以有效改变脂质代谢的量向患者施用化合物或包含本发明化合物的组合物。

[0170] 本发明提供了降低正在接受长期他汀类药物疗法的受试者中的HbA_{1c}水平的方法。

[0171] 本发明提供了降低糖尿病患者中HbA_{1c}水平的方法。

[0172] 本发明进一步提供了在有发展出新发糖尿病风险的受试者中降低HbA_{1c}的方法。

[0173] 在一些方面,与未接受疗法或接受安慰剂的受试者相比,所述受试者中的HbA_{1c}水

平降低了至少约0.1%、或0.2%、或0.3%、或0.4%、或0.5%、或0.6%、或0.7%、或0.8%、或0.9%、或1.0%、或1.5%、或1.7%、或1.9%、或2.0%、或2.5%、或3.0%、或3.5%、或4.0%。

[0174] 在一些方面,与未接受疗法或接受安慰剂的受试者相比,所述受试者中新发糖尿病的可能性降低了约1%、或约2%、或约3%、或约4%、或约5%、或约10%、或约15%、或约20%、或约25%、或约30%、或约40%、或约50%、或约60%。

[0175] 药物组合物

[0176] 本发明还涵盖用于治疗心血管疾病的方法。本发明的所述方法包括施用治疗有效量的一种或多种他汀类药物、ETC-1002和依泽替米贝。可以在药物组合物中配制一种或多种他汀类药物中的任何一种、ETC-1002和依泽替米贝的固定剂量组合。ETC-1002和依泽替米贝的固定剂量组合也可以配制成药物组合物。这些组合物包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员众所周知的其他材料。此类材料应是无毒的,并且不应干扰活性成分的功效。载体或其他材料的精确性质可以取决于施用途径,例如口服、静脉内、皮肤或皮下、鼻腔、肌内、腹膜内途径。

[0177] 口服施用的药物组合物可以是片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂或液体剂型。片剂或丸剂可包含固体载体,例如明胶或佐剂。液体药物组合物通常包括液体载体,例如水、石油、动物或植物油、矿物油或合成油。可以包括生理盐水溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇,例如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。

[0178] 一方面,本发明的药物组合物由本文公开的一种或多种化合物制成,并且为丸剂形式。

[0179] 在另一方面,本文提供了降低胆固醇或本文公开的相关标志物(HDL-C、ApoA1等)或用于治疗或预防心血管疾病或异常脂蛋白血症和/或血脂障碍的方法,其包括向受试者施用丸剂形式的药物组合物,其包含约120mg或约180mg固定剂量的ETC-1002、约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种以及约10mg固定剂量的依泽替米贝。

[0180] 对于静脉内、皮肤或皮下注射或在患处的注射,活性成分将为肠胃外可接受的水溶液形式,其不含热原且具有合适的pH,等渗性和稳定性。本领域相关技术人员能够使用,例如,等渗媒介物如氯化钠注射液、林格氏(Ringer's)注射液、乳酸林格氏注射液来制备合适的溶液。根据需要可以包括防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其他添加剂。

[0181] 要给予个体的无论是根据本发明的小分子还是其他药学上有用的化合物,施用优选以“治疗有效量”或“预防有效量”(视情况而定,尽管预防可以视为疗法),其足以表明对个体有益。实际施用的量以及施用的速率和时间过程将取决于所治疗的蛋白质聚集疾病的性质和严重性。治疗处方由全科医生和其他医生负责,并且通常考虑要治疗的障碍、个体患者的病情、递送部位、施用方法和从业人员已知的其他因素。上面提到的技术和方案的示例可以在Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,Osol,A.(编),1980中找到。

[0182] 取决于待治疗的病症,组合物可单独或与其他治疗同时或依次组合施用。

[0183] 在一个方面,本公开提供了在受试者中治疗心血管疾病或降低心血管疾病的风险的方法,其包括向需要其的受试者施用固定剂量的ETC-1002或其类似物、固定剂量的一种或多种他汀类药物或类似物,以及固定剂量的依泽替米贝,任选地,其中ETC-1002以约120mg的固定剂量或约180mg的固定剂量施用,一种或多种他汀类药物中的每一种以约2至

约80mg的固定剂量施用,以及依泽替米贝以约10mg的固定剂量施用,并且任选地,其中所述方法在受试者中治疗糖尿病或降低糖尿病风险。

[0184] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中总胆固醇和非HDL-C的水平低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的总胆固醇和非HDL-C水平。

[0185] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中的低密度脂蛋白(LDL)的水平低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的低密度脂蛋白(LDL)的水平。

[0186] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中的LDL颗粒的数量低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的LDL颗粒的数量。

[0187] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中的载脂蛋白B(ApoB)的水平低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的载脂蛋白B(ApoB)的水平。

[0188] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中的载脂蛋白A-1(ApoA1)水平低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的载脂蛋白A-1(ApoA1)的水平。

[0189] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中的载脂蛋白B(ApoB)与载脂蛋白A-1(ApoA1)的比率低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的载脂蛋白B(ApoB)与载脂蛋白A-1(ApoA1)的比率。

[0190] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者中的HbA_{1c}水平低于接受安慰剂、约120mg固定剂量的ETC-1002、约180mg固定剂量的ETC-1002、约10mg固定剂量的依泽替米贝,或约2至约80mg固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种的对照受试者中的HbA_{1c}水平。

[0191] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者患有高胆固醇血症。

[0192] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者患有糖尿病。

[0193] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者患有2型糖尿病。

[0194] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者具有发展出新发糖尿病的风险因素。

[0195] 在一个方面,本公开提供了一种方法,其中所述受试者是人类。

[0196] 在一个方面,本公开提供了治疗组合物,其包含治疗量的固定剂量的ETC-1002、依泽替米贝和固定剂量的一种或多种他汀类药物中的每一种。

[0197] ETC-1002的背景

[0198] 作用机理

[0199] ETC-1002是三磷酸腺苷(ATP)-柠檬酸裂解酶(ACL)的小分子抑制剂,它是胆固醇生物合成途径中羟甲基戊二酰辅酶A(HMG CoA)还原酶(他汀类药物的分子靶标)上游的酶。ETC-1002可以介导ACL的竞争性抑制。抑制ACL降低肝脏中的胆固醇合成,从而导致LDLR表达增加以及LDL颗粒从血液中清除。因此,ETC-1002对ACL的抑制与他汀类药物对HMG-CoA还原酶的抑制经由相同的途径。

[0200] ETC-1002的重要区别特征是,与他汀类药物不同,它不抑制骨骼肌中胆固醇的合成。因此,预期ETC-1002不会引起与骨骼肌中胆固醇生物合成途径的抑制相关的不利影响。

[0201] 在本文所述的示例中,除非另有说明,否则贝派度酸的日剂量(180mg或120mg)作为单独片剂服用,或与EZE一起在固定剂量组合(FDC)片剂中服用,其代表在高胆固醇血症患者中的贝派度酸的3期单药疗法和组合疗法试验中正在评估的剂量。单独或与FDC片剂中的BA联用的EZE(10mg)的日剂量代表了该药物的推荐治疗剂量。有关这些试验的另外的细节显示在下面。

[0202] 受试者入选标准

[0203] 在进行任何具体的研究程序之前,受试者必须愿意提供书面知情同意书。

[0204] 受试者必须年龄在18-75岁之间,或者是根据地区法律规定的法定成年年龄,以年龄较大者为准。

[0205] 受试者必须具有6个月或以上的T2D病史;并且必须在访问S1时正在服用稳定糖尿病药物疗法,已持续3个月或以上并且HbA1C在7%至10%之间。

[0206] 在访问S1时,受试者的空腹计算LDL-C水平必须大于70mg/dL。

[0207] 在访问S3时,在洗脱(washout)所有LMT后,受试者的空腹计算LDL-C水平必须在100至220mg/dL之间。

[0208] 根据研究者的评估,受试者必须在临床上稳定并且适合接受所有降低LDL-C的药物和营养补品的洗脱,持续17周(如果需要重复进行本方案中所述的评估,则有可能延长1周)。

[0209] 受试者可以是男性或女性。妇女不得是怀孕的(或计划在最后一剂IMP后30天内怀孕)或哺乳,并且必须:

[0210] a. 自然绝经后,定义为 ≥ 1 年没有月经,并且符合以下之一:

[0211] i. ≥ 55 岁,或

[0212] ii. < 55 岁,促卵泡激素(FSH)水平 ≥ 40.0 IU/L;

[0213] b. 子宫切除、双侧卵巢切除和/或输卵管结扎的手术绝育;或

[0214] c. 如果有生育能力,则愿意使用一种可接受的节育方法,除非受试者同意遵循真正的禁欲的限制。使用可接受的避孕措施的最低要求是,从签署知情同意书(ICF)的时间开始,在研究期间,以及最后一剂IMP后至少30天。可接受的节育方法包括:

[0215] i. 放置带有或不带有激素的宫内节育器(IUD),

[0216] ii. 固定使用与抑制排卵相关的口服、植入、局部或注射或激素避孕方法,

[0217] iii. 隔离方法,包括避孕套或带有杀精子泡沫或杀精子胶的闭塞帽,

[0218] iv. 切除输精管的男性伴侣是该受试者的唯一伴侣,或

[0219] v. 真正的禁欲,当这与受试者的惯常生活方式一致时。定期禁欲(例如,日历、排

卵、症状热、排卵后方法),在试验期间宣布禁欲和撤销是不可接受的避孕方法。

[0220] 受试者排除标准

[0221] 受试者的体重指数(BMI) $>40\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0222] 该受试者具有已记录的临床上显著的心血管疾病病史,包括但不限于心肌梗塞、严重或不稳定的心绞痛、冠状动脉血管成形术、冠状动脉旁路移植术、中风、短暂性缺血性发作、脑血管事件、症状性颈动脉疾病或症状性周围性动脉疾病,不受控制的高血压,其定义为静坐5分钟后的平均收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$ 、需要医疗干预的心律失常、腹部或胸主动脉瘤。

[0223] 受试者患有1型糖尿病史。

[0224] 在访问S3时,受试者的空腹TG水平 $>400\text{mg}/\text{dL}$ 。

[0225] 受试者患有不受控制的甲状腺功能减退,其包括促甲状腺激素(TSH)值大于正常上限的1.5倍。

[0226] 受试者患有肝病或功能障碍,其包括在第-1周(访问S2/第7天)的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和/或丙型肝炎病毒抗体(HCV-AB)的阳性血清,或血清丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)值 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 和/或血清总胆红素(TB)值 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。如果血清TB值 $\geq 1.2 \times \text{ULN}$,则将获得反射性间接(未结合)胆红素;如果与吉尔伯特氏(Gilbert's)病一致或受试者具有吉尔伯特氏病史,则该受试者可参加本研究。

[0227] 受试者患有肾功能障碍或肾小球肾炎,其包括估计的肾小球滤过率(eGFR) $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (由中央实验室使用“肾脏疾病饮食调整”[Modification of Diet in Renal Disease,MDRD]公式确定)。

[0228] 受试者患有胃肠道病症或已接受可能会影响药物吸收的手术(包括减肥手术;例如,Lap-Band,胃旁路移植术)。

[0229] 受试者患有血液学或凝血障碍或血红蛋白(Hgb)水平 $<10.0\text{g}/\text{dL}$ 。

[0230] 在过去的5年中,受试者患有活跃的恶性肿瘤,包括那些需要手术、化学疗法和/或放射线疗法的恶性肿瘤。允许皮肤的非转移性基底癌或鳞状细胞癌和原位宫颈癌。

[0231] 在随机分组之前的任何时间,受试者具有不明原因的(即与近期的创伤或身体剧烈运动无关)血清肌酸激酶(CK)值均 $>3 \times \text{ULN}$ 。具有可解释的血清CK升高的受试者在随机分组之前必须具有 $\leq 3 \times \text{ULN}$ 的单次重复血清CK值。

[0232] 受试者在过去2年内有药物或酒精滥用史,或报告当前 >14 次饮酒/周、使用任何非法药物,或者有安非他明或衍生物滥用或可卡因滥用史。正在使用由医疗保健人员开处方的安非他明衍生物以及在医疗保健人员的护理下的受试者可以经研究人员评估后参加。

[0233] 受试者在随机分组前30天内献血、在临床研究中多次抽血、经历了严重的创伤、接受了输血,或进行了手术(有或没有失血)。

[0234] 受试者在筛选前30天和整个试验期间使用了任何实验或研究药物。

[0235] 受试者先前曾参与过BA的临床研究。

[0236] 受试者具有不耐受EZE的历史。

[0237] 受试者在访问T1之前的5周内使用了违禁药物和/或营养补品(除非另有说明)或计划在研究期间使用任何违禁药物和/或营养补品,包括但不限于他汀类药物、贝特类药物(包括非诺贝特)、烟酸及衍生物、胆汁酸螯合剂、依泽替米贝(允许研究提供的)、血液成分

分离 (apheresis)、米泊美生 (mipomersen) 或洛美他派 (Lomitapide) (S1访问前6个月)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂 (S1访问前4个月,但PCSK9小干扰RNA (siRNA) 除外,如果曾在过去的任何时间使用则禁止)、胆固醇基酯转移蛋白 (CETP) 抑制剂 (S1访问前12个月);含红曲米提取物de产品、 ω 3脂肪酸及衍生物,例如Lovaza®和非处方 (OTC) 鱼油。

[0238] 风险收益总结

[0239] 迄今为止,非临床和临床数据表明ETC-1002具有有益的风险-收益特征。ETC-1002达到临床上有意义的LDL-C降低反应的能力以及在各种患者人群中表现出有益的耐受性支持了对这种口服ACL抑制剂ETC-1002的持续开发。

实施例

[0240] 以下是用于实施本发明的具体实施方案的实施例。提供这些实施例仅出于说明目的,而无意以任何方式限制本发明的范围。已经尽力确保所使用的数字 (例如,数量、温度等) 的准确性,但是,当然应该允许一些实验误差和偏差。

[0241] 糖尿病患者主要是通过医疗史和/或基线实验室结果确定的。除了筛查期间HbA1c <10%之外,没有对这些患者进行任何进入限制。在研究开始时就停止了与糖尿病治疗相关的背景伴随药物的使用。在治疗阶段跟踪所有伴随用药的变化。在试验期间,对糖尿病药物的改变 (停止、开始或改变剂量) 没有任何限制。

[0242] 实施例1: 贝派度酸在接受高强度他汀类药物疗法的患者中降低糖尿病风险

[0243] 总共2230例患者接受了背景MTD他汀类药物 (50%的高强度),持续52周。在这些患者中,有637例 (28.6%) 有糖尿病医疗史。患者用贝派度酸或安慰剂治疗。接受贝派度酸的患者的基线HbA1c水平为6.85%,接受安慰剂的患者的基线HbA1c水平为6.89%。接受贝派度酸的患者的基线空腹血糖水平为131.4mg/dl。接受安慰剂的患者的基线空腹血糖水平为130.6mg/dl。在第12周和第52周测量HbA1c水平的变化,在第4、8、12、24和36和52周测量空腹血糖水平的变化。数据在图2和图3中显示,其证明了在接受他汀类药物疗法的患者中,相对于安慰剂,贝派度酸降低了糖尿病相关表型、糖尿病的恶化以及糖尿病新发作的发生率。

[0244] 实施例2: 贝派度酸在他汀类药物不耐受的患者中降低糖尿病风险

[0245] 总共345例他汀类药物不耐受患者 (8%的极低剂量他汀类药物) 接受了24周的治疗。在这些患者中,有89例 (25.8%) 有糖尿病医疗史。患者用贝派度酸或安慰剂治疗。接受贝派度酸的患者的基线HbA1c水平为6.91%,接受安慰剂的患者的基线HbA1c水平为7.12%。接受贝派度酸的患者的基线空腹血糖水平为130.7mg/dl。接受安慰剂的患者的基线空腹血糖水平为139.8mg/dl。在第12周和第24周测量HbA1c水平的变化,并在第4、12和24周测量空腹血糖水平的变化。数据在图4和图5中显示,其证明了在他汀类药物不耐受的患者中,相对于安慰剂,贝派度酸降低了与糖尿病相关的表型、糖尿病的恶化以及糖尿病新发作的发生率。

[0246] 实施例3: 在依泽替米贝背景疗法中,贝派度酸在他汀类药物不耐受的患者中降低糖尿病风险

[0247] 总共269例他汀类药物不耐受的患者 (31%的低剂量/极低剂量他汀类药物) 接受了12周的治疗;所有患者均处于依泽替米贝背景疗法。在这些患者中,有52例 (19.3%) 有糖

尿病医疗史。患者用贝派度酸或安慰剂治疗。接受贝派度酸的患者的基线HbA1c水平为6.66%，接受安慰剂的患者的基线HbA1c水平为6.76%。接受贝派度酸的患者的基线空腹血糖水平为133.7mg/dl。接受安慰剂的患者的基线空腹血糖水平为133.4mg/dl。在第12周测量了HbA1c水平的变化，在第4、8和12周测量了空腹血糖水平的变化。数据在图6和图7中显示，其证明了在处于依泽替米贝背景疗法的他汀类药物不耐受的患者中，相对于安慰剂，贝派度酸降低了与糖尿病相关的表型、糖尿病的恶化以及糖尿病新发作的发生率。

[0248] 实施例4：贝派度酸+依泽替米贝治疗在接受依泽替米贝的患者中降低糖尿病风险

[0249] 总共381例处于最大他汀类药物耐受剂量(38.6%的高强度他汀类药物；28%的无他汀类药物)的患者接受了12周的治疗。在这些患者中，195例(51.2%)有糖尿病医疗史。将患者随机分到4组中的1组：贝派度酸+依泽替米贝；贝派度酸；依泽替米贝；或安慰剂(2:2:2:1)。接受贝派度酸+依泽替米贝的患者的基线空腹血糖水平为125.8mg/dl。接受贝派度酸的患者的基线空腹血糖水平为130.9mg/dl。接受依泽替米贝的患者的基线空腹血糖水平为142.5mg/dl。接受安慰剂的患者的基线空腹血糖水平为124.9mg/dl。在第4、8和12周测量空腹血糖水平。数据在图8中显示，其证明了在接受相对高强度他汀类药物疗法的患者中，贝派度酸+依泽替米贝降低了糖尿病相关表型、糖尿病的恶化和糖尿病新发作的发生率。

[0250] 这些实施例中提供的累积数据证明了(也包括其他发现)，相对于服用他汀类药物加安慰剂的患者(5.6%)，服用他汀类药物加贝派度酸的患者中新发或恶化的糖尿病以及与糖尿病相关的症状的发生频率(4%)更小。

[0251] 除非另有说明，否则本发明的实施将采用本领域技术范围内的蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。文献中对这些技术进行了充分的解释。参见，例如T.E.Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993)；A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., 最新加入)；Sambrook, 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第二版, 1989)；*Methods In Enzymology* (S. Colowick和N. Kaplan编辑, Academic Press, Inc.)；*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版 (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)；Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 第三版 (Plenum Press) 第A和B卷 (1992)。

[0252] 本文中未直接定义的任何术语应被理解为具有通常与它们相关联的含义，如在本发明的技术领域内所理解的。本文讨论了某些术语，以向从业者提供另外的指导以描述本发明的方面的化合物、装置、方法等，以及如何制造或使用它们。应当理解，可以以一种以上的方式描述同一件事。因此，替代语言和同义词可用于本文讨论的任何一个或多个术语。是否在此阐述或讨论术语不重要。提供了一些同义词或可替代的方法、材料等。除非明确说明，否则一个或几个同义词或等效项的列举不排除其他同义词或等效项的使用。包括术语的示例在内的示例的使用仅出于说明性的目的，并不限制本文的本发明的方面的范围和含义。

[0253] 必须注意，除非上下文另外明确指出，在说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一”，“一个”和“该/所述”包括复数形式的对象。

[0254] 尽管已经参照优选实施方案和各种替代实施方案具体示出和描述了本发明，但是相关领域的技术人员将理解，在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以在形式和细节

上对本发明进行各种改变。

[0255] 出于所有目的,在本说明书的主体内引用的所有参考文献、已发布的专利和专利申请均通过引用全文并入本文。

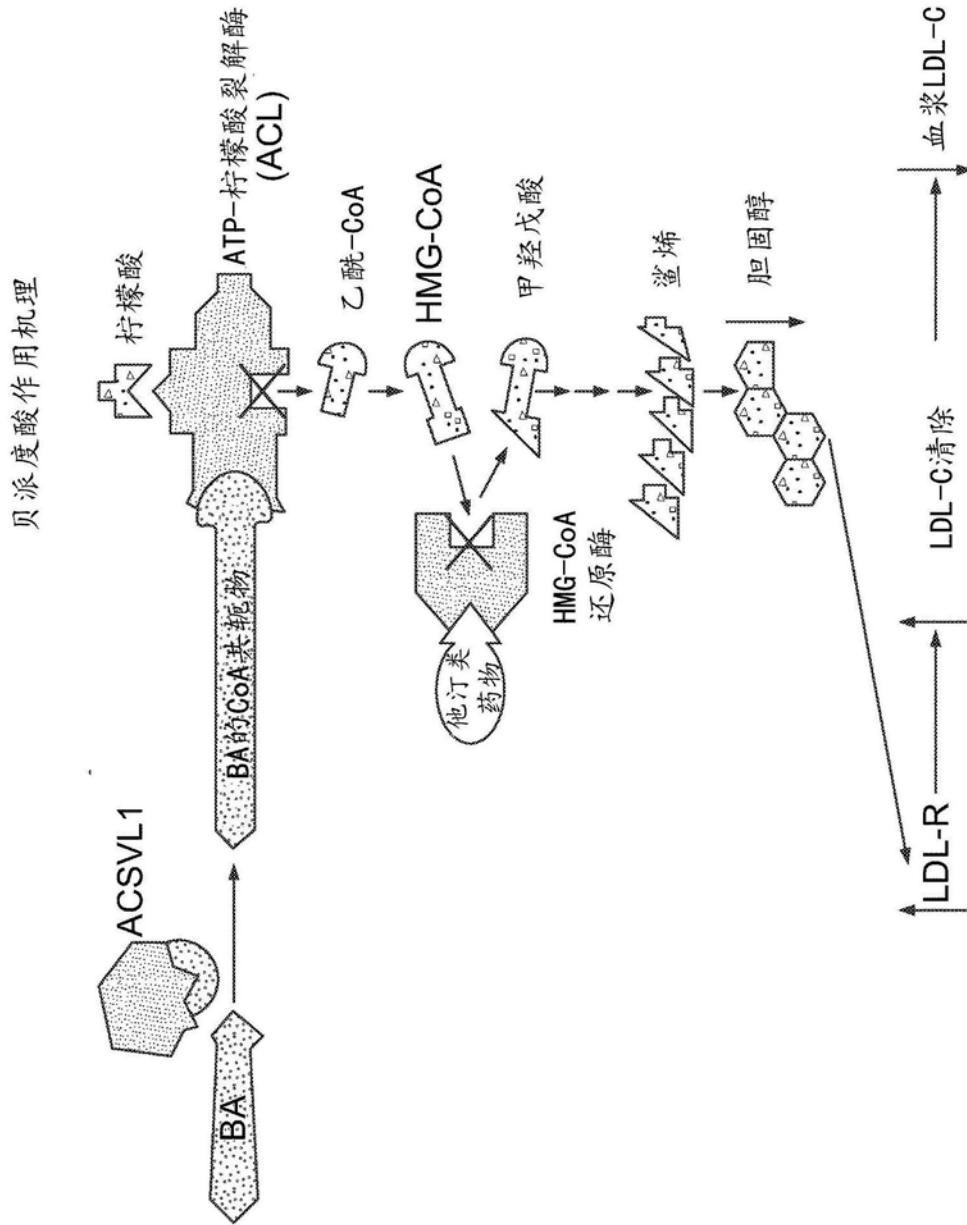


图1

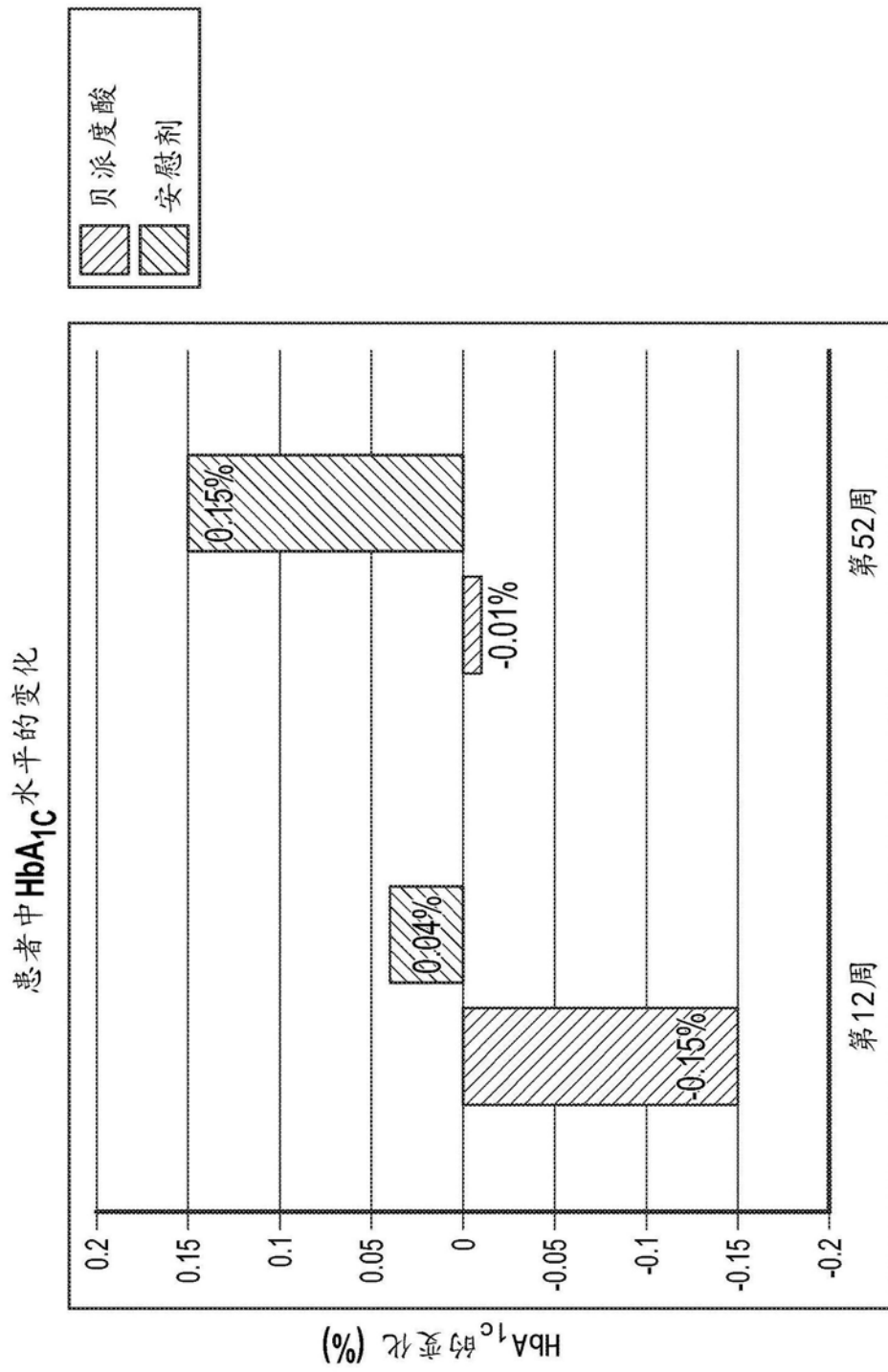


图2

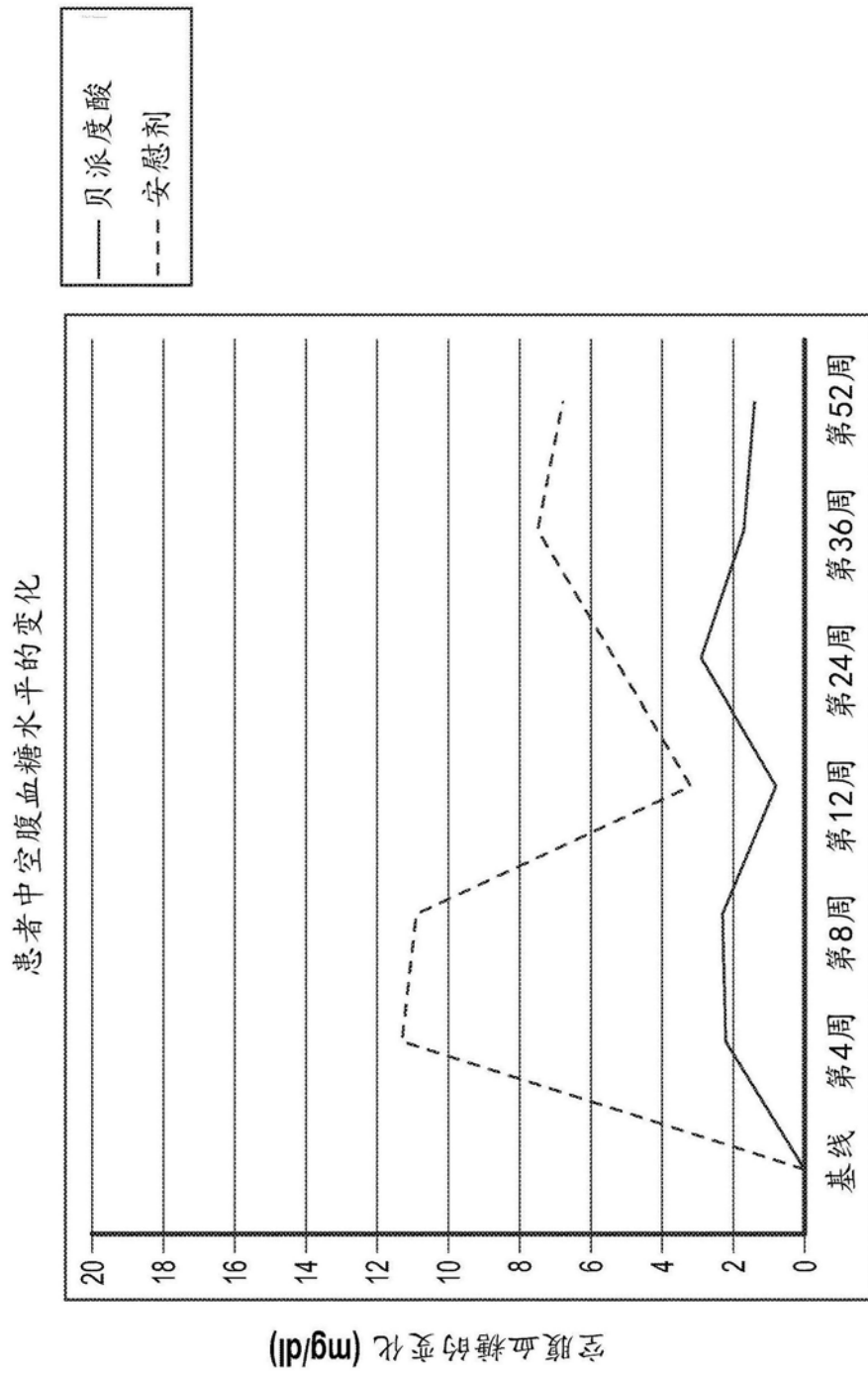


图3

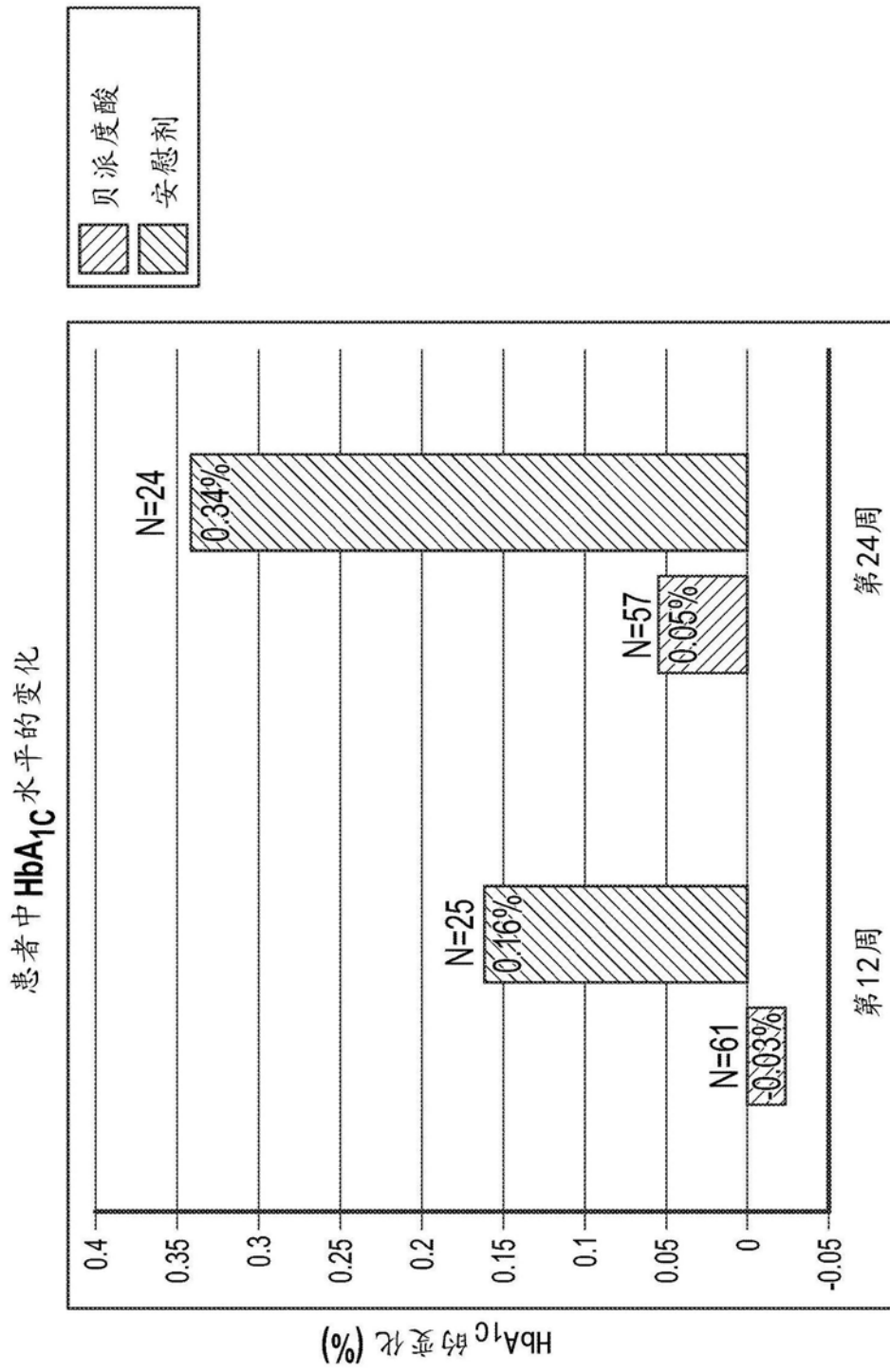


图4

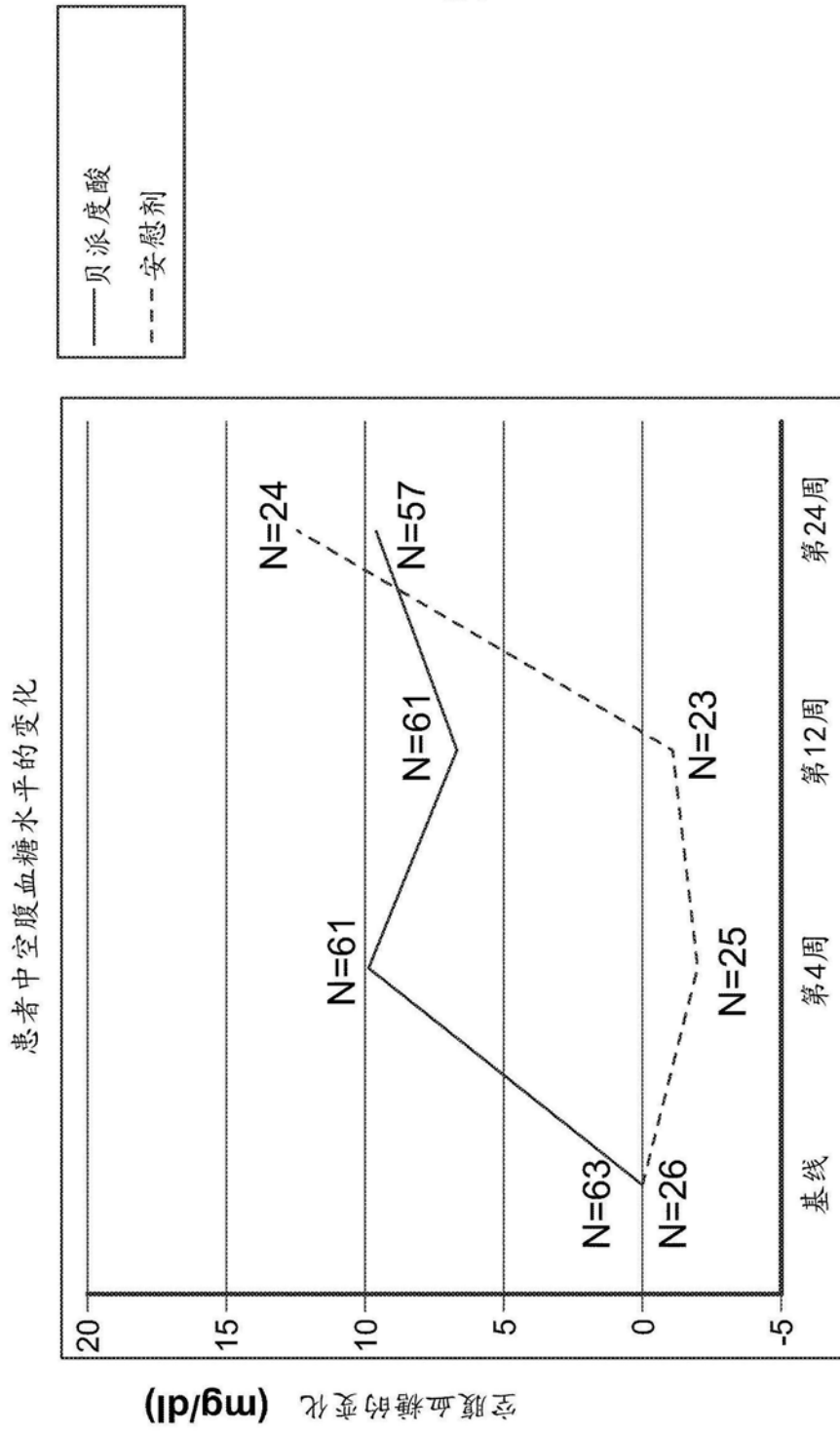


图5

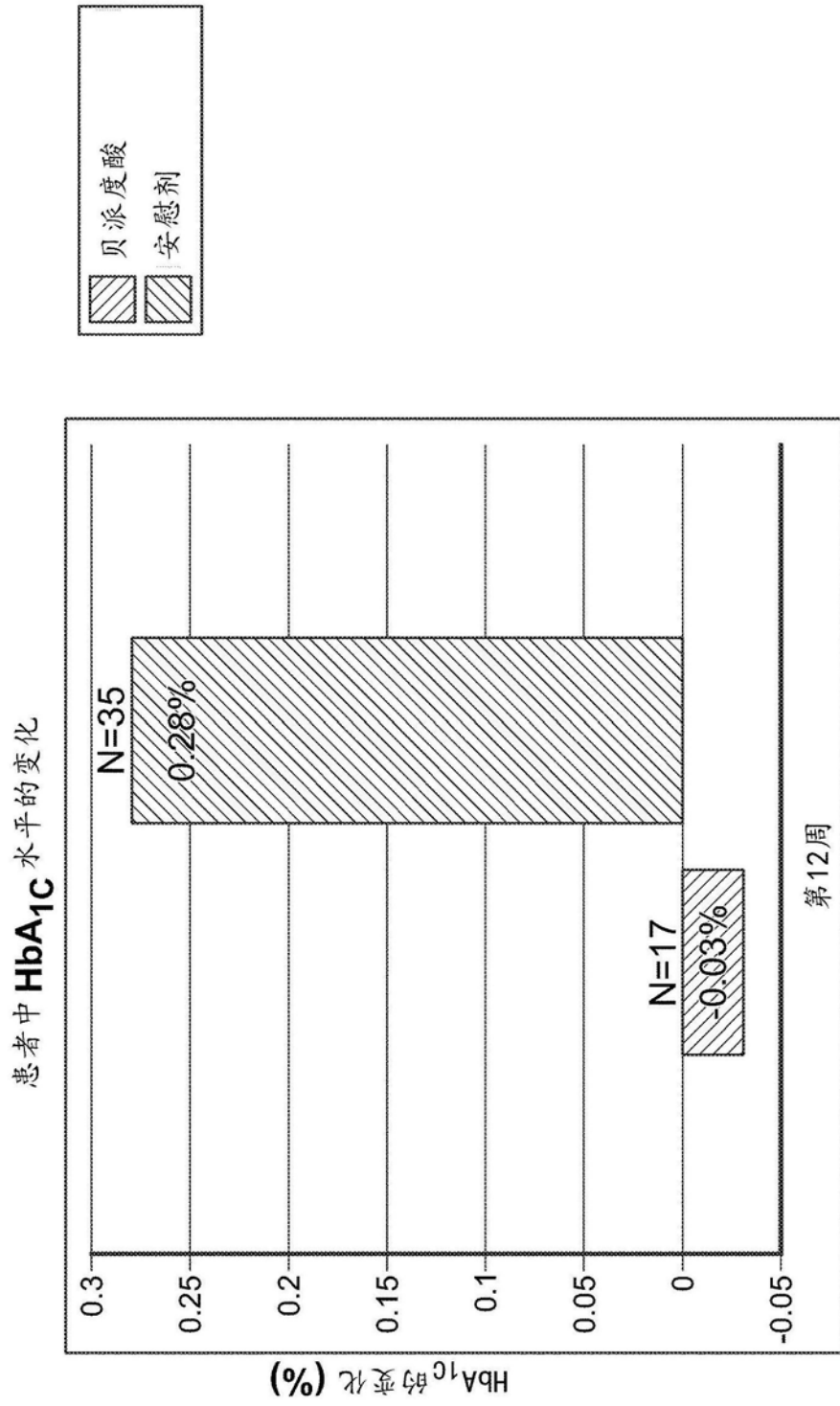


图6

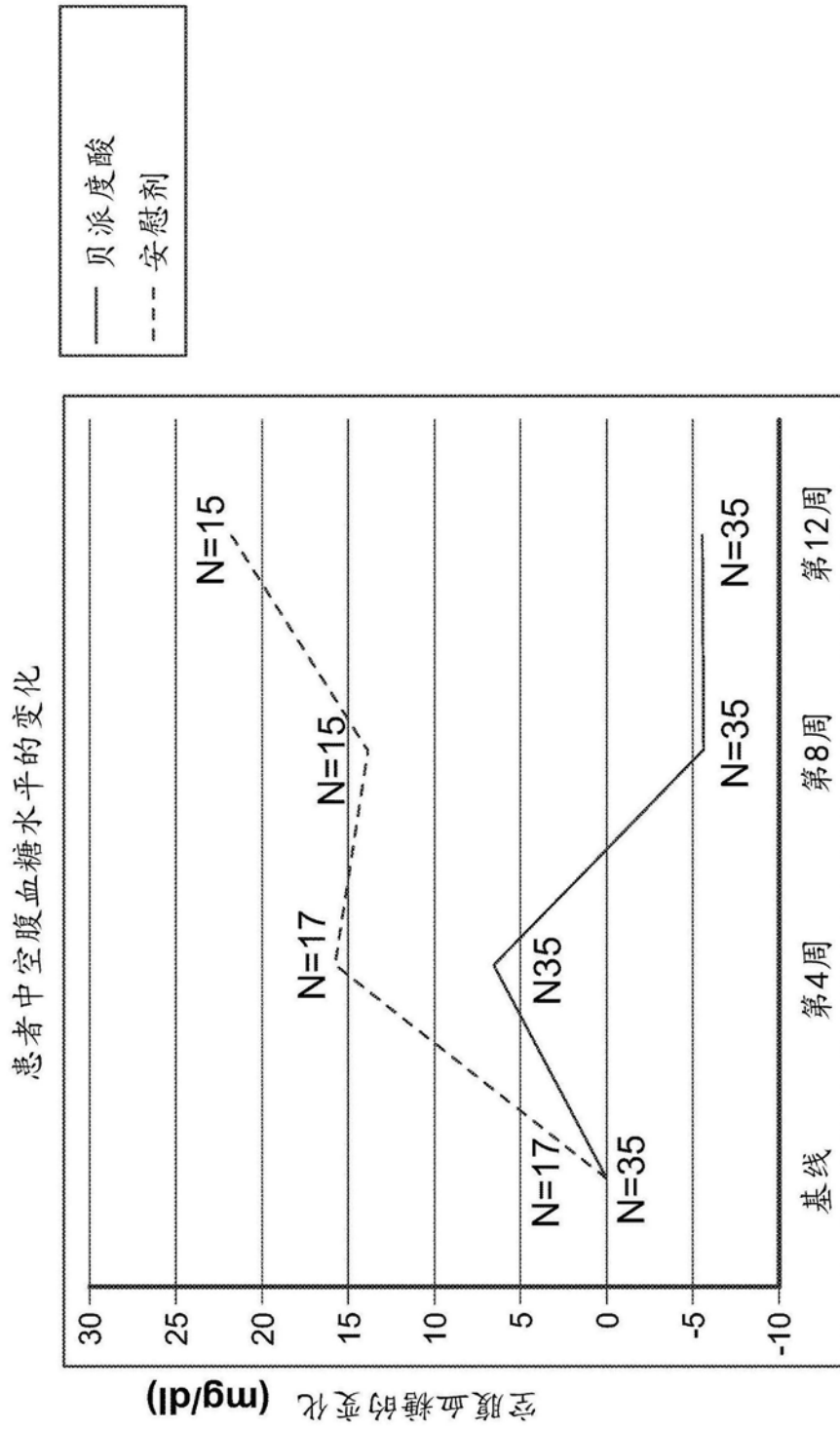


图7

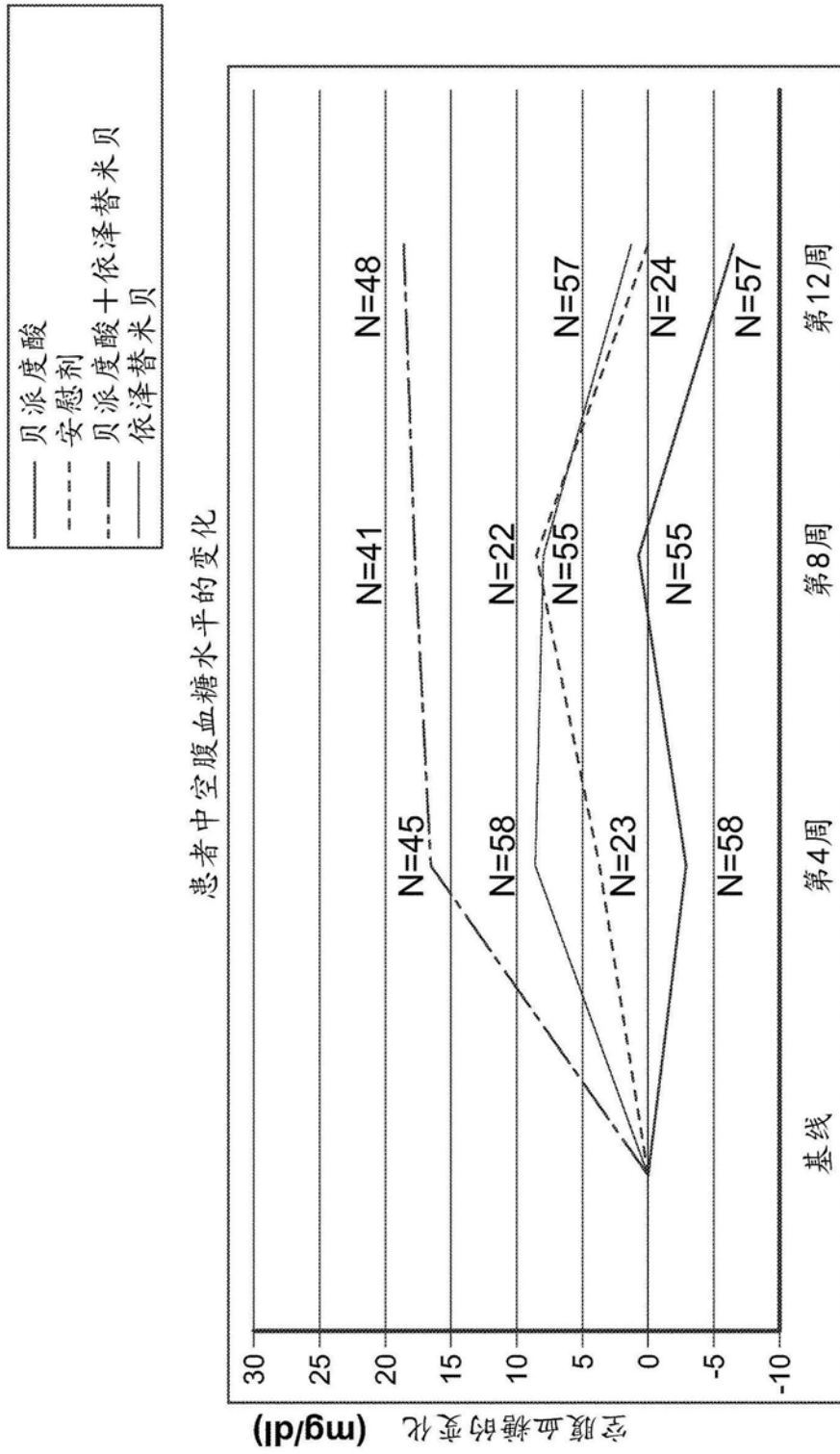


图8