(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118251221 A
(43)申请公布日 2024.06.25

(21)申请号 202280075697.1

(22)申请日 2022.09.27

(30)优先权数据
63/248,634 2021.09.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/044826 2022.09.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/049491 EN 2023.03.30

(71)申请人 马德里加尔制药公司
地址 美国宾夕法尼亚

(72)发明人 R·陶布

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 刘鸿林 张晓威

(51)Int.Cl.
A61K 31/501(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)

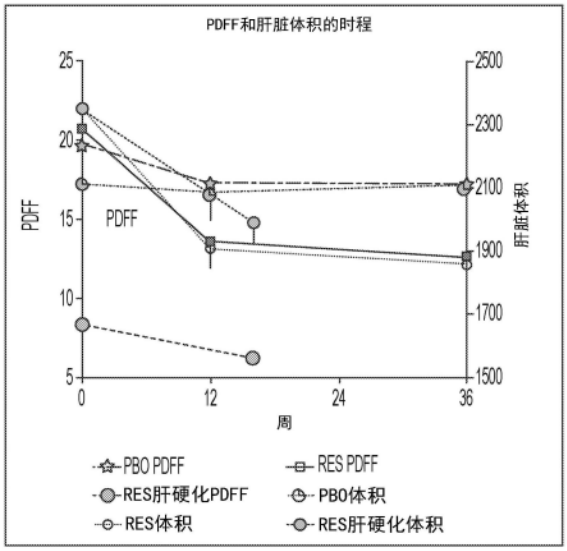
权利要求书2页 说明书18页 附图6页

(54)发明名称

用于减少肝脏体积的瑞司美替罗

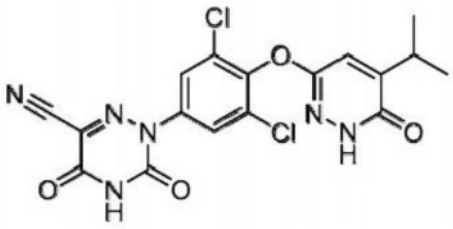
(57)摘要

本公开描述了减少肝硬化或非肝硬化个体的肝脏体积的方法,所述方法包括给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或是瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐。本公开还描述了治疗有需要的肝硬化个体的NASH的方法,所述方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐。



CN 118251221 A

1.减少个体的肝脏体积的方法,所述方法包括向所述个体给药瑞司美替罗(resmetirom):



、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐。

2.瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于减少个体的肝脏体积。

3.瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于减少个体的肝脏体积的药物中的用途。

4.治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症的方法,其包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐。

5.瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症。

6.瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症的药物中的用途。

7.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述疾病、障碍、或病症是NASH。

8.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述疾病、障碍、或病症是肝硬化性NASH。

9.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述疾病、障碍、或病症是肝脏炎症。

10.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述疾病、障碍、或病症与肝脏体积增加相关。

11.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述疾病、障碍、或病症是门静脉高压。

12.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中与不患有所述疾病、障碍、或病症的可比个体相比,所述个体的肝脏体积大至少约5%、大至少约10%、大至少约20%、大至少约30%、大至少约40%、大至少约50%、大至少约60%、大至少约70%、大至少约80%、大至少约90%、大至少约100%、大至少约150%、或大至少约200%。

13.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述个体的肝脏脂肪量为约50%或更小、约40%或更小、约30%或更小、约25%或更小、约20%或更小、约15%或更小、约10%或更小、约5%或更小、约4%或更小、约3%或更小、约

2%或更小、或者约1%或更小。

14.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述给药使所述肝脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%。

15.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中与所述给药前所述个体的肝脏体积相比,所述给药使肝脏脂肪量减少约20%或更小、约15%或更小、约10%或更小、约5%或更小、约4%或更小、约3%或更小、约2%或更小、或者约1%或更小。

16.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述肝脏体积的减少大于所述肝脏脂肪量的减少。

17.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中与所述肝脏脂肪量的减少相比,所述肝脏体积的减少大至少约5%、大至少约10%、大至少约20%、大至少约30%、大至少约40%、大至少约50%、大至少约60%、大至少约70%、大至少约80%、大至少约90%、大至少约100%、大至少约150%、大至少约200%、大至少约300%、大至少约400%、大至少约500%、大至少约600%、大至少约700%、大至少约800%、大至少约900%、大至少约1000%。

18.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述给药消除所述疾病、障碍、或病症,或减轻所述疾病、障碍、或病症的严重程度。

19.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述给药消除肝脏炎症、或减轻肝脏炎症的严重程度。

20.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,所述给药消除门静脉高压、或减轻门静脉高压的严重程度。

21.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述给药减少所述个体的脾脏体积。

22.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述给药使所述脾脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%。

23.根据前述权利要求中任一项所述的方法、用于所述用途的瑞司美替罗、或用途,其中所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约250mg、约500mg、或者约1000mg的日剂量给药于所述个体。

用于减少肝脏体积的瑞司美替罗

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2021年9月27日提交的美国临时申请号63/248634的优先权和权益，其内容通过援引加入本文。

背景技术

[0003] 甲状腺激素对正常生长发育和维持代谢稳态至关重要。甲状腺激素的循环水平受到下丘脑/垂体/甲状腺(HPT)轴反馈机制的严格调节。导致甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的甲状腺功能障碍清楚地表明，甲状腺激素对心脏功能、体重、代谢、代谢率、体温、胆固醇、骨骼、肌肉和行为发挥明显的效应。

[0004] 避免甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的不良效应且同时维持甲状腺激素的有益效应的甲状腺激素类似物的开发将会为患有代谢疾病如肥胖症、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病以及其它障碍和疾病如肝脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、动脉粥样硬化、心血管疾病、甲状腺功能减退、甲状腺癌、甲状腺疾病、甲状腺激素抵抗综合征以及相关障碍和疾病的患者开辟出新的治疗途径。

[0005] 患有NASH的个体还可能经历肝脏体积升高，这可归因于NASH中炎性过程所致的肝脏脂肪和体液潴留增加。随着NASH进展为肝硬化，肝脏脂肪随着肝脏变得越来越纤维化而减少。由于持续的炎症和门静脉高压相关联的静脉充血，肝硬化个体的肝脏体积仍然升高。减少肝硬化个体的肝脏体积对于维持病变肝脏的灌注和逆转疾病进展很重要。NASH和肝硬化中的肝脏体积减少与肝脏的组织病理学改善相关联。

[0006] 肥胖症是NASH和肝硬化两者的共同特征，由于通过饮食和生活方式的改变无法充分减轻体重，该患者群体通常被建议进行介入外科手术(例如，减重手术(bariatric surgery))。临手术前会积极寻求减少肝脏体积，以改善进入胃部的手术通路。

附图说明

[0007] 当结合附图考虑时，通过以下具体实施方式会更清楚地理解以上和其它特征。

[0008] 图1的图显示在第12周安慰剂和瑞司美替罗(resmetirom)治疗的患者中肝脏体积减少和质子密度脂肪分数(PDFF)减少的相关性。“PBO”表示安慰剂患者，并且“RES”表示瑞司美替罗治疗的患者。

[0009] 图2的图显示用100mg瑞司美替罗每天一次治疗52周的几个亚组患者的MRI-PDFF变化。“高SHBG”对应于2/3研究患者的性激素结合球蛋白(SHBG)(瑞司美替罗肝脏暴露的生物标志物)自基线的增加最高。

[0010] 图3的图显示用100mg瑞司美替罗每天一次治疗52周的几个亚组患者的肝脏体积变化。“高SHBG”对应于2/3研究患者的SHBG(瑞司美替罗肝脏暴露的生物标志物)自基线的增加最高。

[0011] 图4的图显示在第52周瑞司美替罗介导的MRI-PDFF和肝脏体积(LV)变化。

[0012] 图5的图显示第52周脾脏体积(SV)减少≥10％或增加≥10％的患者的百分比。

[0013] 图6的图显示基线PDFF<8％的进入研究的患者中第52周肝脏体积变化与脾脏体积变化之间的相关性。

发明内容

[0014] 在一些方面,本公开提供减少个体的肝脏体积的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0015] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于减少个体的肝脏体积。

[0016] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于减少个体的肝脏体积的药物中的用途。

[0017] 在一些方面,本公开提供治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0018] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症。

[0019] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症的药物中的用途。

[0020] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是肥胖症、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪肝、骨病、甲状腺轴改变、动脉粥样硬化、心血管障碍、心动过速、多动行为、甲状腺功能减退、甲状腺肿、注意力缺陷多动障碍、学习障碍、智力低下、听觉损失、骨龄延迟、神经疾病或精神疾病、或甲状腺癌。

[0021] 在一些方面,本公开提供治疗或预防个体的NASH(例如,肝硬化性NASH)的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0022] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的NASH(例如,肝硬化性NASH)。

[0023] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的NASH(例如,肝硬化性NASH)的药物中的用途。

[0024] 在一些方面,本公开提供治疗或预防个体的门静脉高压的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0025] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的门静脉高

压。

[0026] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的门静脉高压的药物中的用途。

[0027] 在一些方面,本公开提供为了进行手术(例如,减重手术)而调理患有疾病、障碍、或病症的个体的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0028] 在一些方面,本公开提供了瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于调理患有疾病、障碍、或病症的个体以进行手术(例如,减重手术)。

[0029] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于为了进行手术(例如,减重手术)而调理患有疾病、障碍、或病症的个体的药物中的用途。

具体实施方式

[0030] 瑞司美替罗的方法和用途

[0031] 在一些方面,本公开提供减少个体的肝脏体积的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0032] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于减少个体的肝脏体积。

[0033] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于减少个体的肝脏体积的药物中的用途。

[0034] 在一些方面,本公开提供治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0035] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症。

[0036] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的疾病、障碍、或病症的药物中的用途。

[0037] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是肥胖症、高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、脂肪肝、骨病、甲状腺轴改变、动脉粥样硬化、心血管障碍、心动过速、多动行为、甲状腺功能减退、甲状腺肿、注意力缺陷多动障碍、学习障碍、智力低下、听觉损失、骨龄延迟、神经疾病或精神疾病、或甲状腺癌。

[0038] 在一些方面,本公开提供治疗或预防个体的NASH(例如,肝硬化性NASH)的方法,该

方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0039] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的NASH(例如,肝硬化性NASH)。

[0040] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的NASH(例如,肝硬化性NASH)的药物中的用途。

[0041] 在一些方面,本公开提供治疗或预防个体的门静脉高压的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0042] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于治疗或预防个体的门静脉高压。

[0043] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防个体的门静脉高压的药物中的用途。

[0044] 在一些方面,本公开提供为了进行手术(例如,减重手术)而调理患有疾病、障碍、或病症的个体的方法,该方法包括向所述个体给药瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐(例如,以治疗有效量)。

[0045] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐,其用于为了进行手术(例如,减重手术)而调理患有疾病、障碍、或病症的个体。

[0046] 在一些方面,本公开提供瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在制备用于为了进行手术(例如,减重手术)而调理患有疾病、障碍、或病症的个体的药物中的用途。

[0047] 个体的疾病、障碍和病症

[0048] 在一些实施方案中,所述个体是人类。

[0049] 在一些实施方案中,所述个体是肝硬化的(例如,所述个体患有肝硬化)。

[0050] 在一些实施方案中,所述个体是非肝硬化的(例如,所述个体不患有肝硬化)。

[0051] 在一些实施方案中,所述个体具有以不超过5% PDFF为特征的肝脏脂肪量。

[0052] 在一些实施方案中,所述个体具有以超过5% PDFF为特征的肝脏脂肪量。

[0053] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是NASH。

[0054] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是肝硬化性或非肝硬化性NASH。

[0055] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是肝硬化性NASH(例如,与肝硬化相关的NASH)。

[0056] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是肝脏炎症。

[0057] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症与肝脏体积增加相关。

[0058] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍、或病症是门静脉高压。

[0059] 在一些实施方案中,所述个体与不患有所述疾病、障碍、或病症(例如,不患有NASH(例如,不患有肝硬化性NASH))的可比个体相比,其肝脏体积大至少约5%、大至少约10%、大至少约20%、大至少约30%、大至少约40%、大至少约50%、大至少约60%、大至少约70%、大至少约80%、大至少约90%、大至少约100%、大至少约150%、或大至少约200%。

[0060] 在一些实施方案中,所述个体与不患有所述疾病、障碍、或病症(例如,不患有NASH(例如,不患有肝硬化性NASH))的可比个体相比,其肝脏脂肪量(例如,如由质子密度脂肪分数(PDFF)所测量的)大至少约5%、大至少约10%、大至少约20%、大至少约30%、大至少约40%、大至少约50%、大至少约60%、大至少约70%、大至少约80%、大至少约90%、大至少约100%、大至少约150%、或大至少约200%。

[0061] 在一些实施方案中,所述个体与不患有所述疾病、障碍、或病症(例如,不患有NASH(例如,不患有肝硬化性NASH))的可比个体相比,其肝脏脂肪量(例如,如由质子密度脂肪分数(PDFF)所测量的)大至多约200%、大至多约150%、大至多约100%、大至多约90%、大至多约80%、大至多约70%、大至多约60%、大至多约50%、大至多约40%、大至多约30%、大至多约20%、大至多约10%、或大至多约5%。

[0062] 在一些实施方案中,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由质子密度脂肪分数(PDFF)所测量的)为约50%或更小、约40%或更小、约30%或更小、约25%或更小、约20%或更小、约15%或更小、约10%或更小、约5%或更小、约4%或更小、约3%或更小、约2%或更小、或者约1%或更小。

[0063] 在一些实施方案中,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由质子密度脂肪分数(PDFF)所测量的)为约5%或更小。

[0064] 在一些实施方案中,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由质子密度脂肪分数(PDFF)所测量的)为大于约5%、大于约10%、大于约15%、大于约20%、大于约25%、大于约30%、大于约40%、大于约50%、或大于约60%。

[0065] 在一些实施方案中,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由质子密度脂肪分数(PDFF)所测量的)为大于约5%。

[0066] 在一些实施方案中,所述个体与不患有所述疾病、障碍、或病症(例如,不患有门静脉高压)的可比个体相比,其脾脏体积大至少约5%、大至少约10%、大至少约20%、大至少约30%、大至少约40%、大至少约50%、大至少约60%、大至少约70%、大至少约80%、大至少约90%、大至少约100%、大至少约150%、或大至少约200%。

[0067] 瑞司美替罗的给药

[0068] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐给药于所述个体。

[0069] 在一些实施方案中,将包含所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐的药物组合物给药于所述个体。

[0070] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐通过口服施用而给药于所述个体。

[0071] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐每天给药。

[0072] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐每天给药一次或两次。

[0073] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐每天给药一次。

[0074] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约10至约250mg、约20至约200mg、约20至约150mg、约20至约100mg、约50至约200mg、或者约50至约150mg的日剂量给药于所述个体。

[0075] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约250mg、约500mg、或者约1000mg的日剂量给药于所述个体。

[0076] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约60±20mg、约60±15mg、约60±10mg、约60±5mg、约60±4mg、约60±3mg、约60±2mg、或者约60±1mg(例如,约60mg)的日剂量给药于所述个体。

[0077] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约60mg的日剂量给药于所述个体。

[0078] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约80±20mg、约80±15mg、约80±10mg、约80±5mg、约80±4mg、约80±3mg、约80±2mg、或者约80±1mg(例如,约80mg)的日剂量给药于所述个体。

[0079] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约80mg的日剂量给药于所述个体。

[0080] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约100±20mg、约100±15mg、约100±10mg、约100±5mg、约100±4mg、约100±3mg、约100±2mg、或者约100±1mg(例如,约100mg)的日剂量给药于所述个体。

[0081] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐以约100mg的日剂量给药于所述个体。

[0082] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在没有任何休药期的情况下给药。

[0083] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐在具有一个或多个休药期的情况下给药。

[0084] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐给药约1周、约2周、约3周、约4周、约5

周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周、或者约52周。

[0085] 在一些实施方案中,将所述瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐给药长于约52周。

[0086] 给药的潜在结果

[0087] 在一些实施方案中,所述给药消除所述疾病、障碍、或病症、或减轻所述疾病、障碍、或病症的严重程度。

[0088] 在一些实施方案中,所述给药使肝脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0089] 在一些实施方案中,所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%。

[0090] 在一些实施方案中,所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约10%。

[0091] 在一些实施方案中,所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约15%。

[0092] 在一些实施方案中,所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约20%。

[0093] 在一些实施方案中,所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约25%。

[0094] 在一些实施方案中,所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%。

[0095] 在一些实施方案中,所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约10%。

[0096] 在一些实施方案中,所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约15%。

[0097] 在一些实施方案中,所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约20%。

[0098] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小,并且所述给药使肝脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0099] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小,并且所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%。

[0100] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小,并且所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约10%。

[0101] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小,并且所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约

15％。

[0102] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约20％。

[0103] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且所述给药在12周的时段内使肝脏体积减少至少约25％。

[0104] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、或至少约60％。

[0105] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约10％。

[0106] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约15％。

[0107] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且所述给药在52周的时段内使肝脏体积减少至少约20％。

[0108] 在一些实施方案中,与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约60％或更小、约50％或更小、约45％或更小、约40％或更小、约35％或更小、约30％或更小、约25％或更小、约20％或更小、约15％或更小、约10％或更小、或者约5％或更小。

[0109] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小,并且与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约60％或更小、约50％或更小、约45％或更小、约40％或更小、约35％或更小、约30％或更小、约25％或更小、约20％或更小、约15％或更小、约10％或更小、或者约5％或更小。

[0110] 在一些实施方案中,与所述给药前所述个体的肝脏体积相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约20％或更小、约15％或更小、约10％或更小、约5％或更小、约4％或更小、约3％或更小、约2％或更小、或者约1％或更小。

[0111] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5％或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约60％或更小、约50％或更小、约45％或更小、约40％或更小、约35％或更小、约30％或更小、约25％或更小、约20％或更小、约15％或更小、约10％或更小、或者约5％或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、或至少约60％(例如,在12周或52周的时段内)。

[0112] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约40%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约10%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0113] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约35%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约10%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0114] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约30%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约10%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0115] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约40%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约15%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0116] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约35%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约15%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0117] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约30%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约15%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0118] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约40%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约20%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0119] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约35%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约20%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0120] 在一些实施方案中,在所述给药之前,所述个体的肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)为约5%或更小;与所述给药前所述个体的肝脏脂肪量相比,所述给药使肝脏脂肪量(例如,如由MRI-PDFF所测量的)减少约30%或更小;并且所述给药使肝脏体积减少至少约20%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0121] 在一些实施方案中,肝脏体积的减少依赖于肝脏脂肪量(例如,所述给药前的肝脏脂肪量)。

[0122] 在一些实施方案中,肝脏体积的减少与肝脏脂肪量(例如,所述给药前的肝脏脂肪

量)无关。

[0123] 在一些实施方案中,肝脏体积的减少依赖于肝脏脂肪量的减少。

[0124] 在一些实施方案中,肝脏体积的减少与肝脏脂肪量的减少无关。

[0125] 在一些实施方案中,肝脏体积的减少大于肝脏脂肪量的减少。

[0126] 在一些实施方案中,与肝脏脂肪量的减少相比,肝脏体积的减少大至少约5%、大至少约10%、大至少约20%、大至少约30%、大至少约40%、大至少约50%、大至少约60%、大至少约70%、大至少约80%、大至少约90%、大至少约100%、大至少约150%、大至少约200%、大至少约300%、大至少约400%、大至少约500%、大至少约600%、大至少约700%、大至少约800%、大至少约900%、至少约1000%。

[0127] 在一些实施方案中,所述给药消除肝脏炎症、或减轻肝脏炎症的严重程度。

[0128] 在一些实施方案中,所述给药消除门静脉高压、或减轻门静脉高压的严重程度。

[0129] 在一些实施方案中,所述给药降低所述个体的门静脉的血压。

[0130] 在一些实施方案中,所述给药使所述个体的门静脉的血压降低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0131] 在一些实施方案中,所述给药减少所述个体的脾脏体积。

[0132] 在一些实施方案中,所述给药使脾脏体积减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、或至少约60%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0133] 在一些实施方案中,所述给药使脾脏体积减少至少约10%或至少约15%(例如,在12周或52周的时段内)。

[0134] 在一些实施方案中,所述给药在12周的时段内使脾脏体积减少至少约10%或至少约15%。

[0135] 在一些实施方案中,所述给药在52周的时段内使脾脏体积减少至少约10%或至少约15%。

[0136] 其它方面

[0137] 在一些实施方案中,由本公开的方法治疗的肝脏疾病或障碍是脂肪性肝病。

[0138] 在一些实施方案中,由本公开的方法治疗的肝脏疾病或障碍是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。两种类型的NAFLD为单纯性脂肪肝和NASH。NAFLD是指范围广泛的肝脏疾病——从单纯性脂肪肝(脂肪变性)到NASH,再到肝硬化。NAFLD的所有阶段的共同点是脂肪在肝细胞中堆积。NASH是NAFLD的一种形式,其中个体也患有肝炎。更具体地,在NASH中,脂肪堆积与不同程度的肝脏炎症(肝炎)和瘢痕(纤维化)相关。NAFLD和NASH发生在不过量饮酒的个体中。然而,在许多方面,NAFLD活检的组织学图片与酗酒所致的肝脏疾病中可见的类似。NAFLD和NASH被认为是原发性脂肪性肝病。继发性脂肪性肝病包括发生在其它类型的肝脏疾病中的那些。因此,酒精性肝病(ALD)是最常见的继发性脂肪性肝病。继发性脂肪肝也可以发生在慢性丙型病毒性肝炎(HCV)、慢性乙型病毒性肝炎(HBV)、慢性自身免疫性肝炎(AIH)和威尔逊氏病中。

[0139] 在一些实施方案中,由本公开的方法治疗的肝脏疾病或障碍是NASH。

[0140] 在一些实施方案中,由本公开的方法治疗的脂质疾病或障碍是血脂异常、高脂血

症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL、或高LDL。在一些实施方案中,高胆固醇血症是杂合子型家族性高胆固醇血症(HeFH)或纯合子型家族性高胆固醇血症(HoFH)。

[0141] 在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物。

[0142] 在一些实施方案中,所述个体是人类。

[0143] 瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐可配制到药物组合物中以进行给药。药物组合物还可包含药学上可接受的载体或赋形剂。

[0144] 药物组合物可以是适于口服使用的形式(例如,作为片剂、锭剂、硬或软胶囊剂、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散性散剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)、适于局部使用的形式(例如,作为乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、或者水性或油性溶液剂或混悬剂)、适于吸入给药的形式(例如,作为细粒散剂或液体气雾剂)、适于吹入给药的形式(例如,作为细粒散剂)或适于肠胃外给药的形式(例如,作为用于静脉内、皮下、肌内、腹膜内或肌内给予的无菌水性或油性溶液剂,或作为用于直肠给予的栓剂)。

[0145] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为凝胶剂。

[0146] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为片剂。

[0147] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为丸剂。

[0148] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为胶囊剂。

[0149] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为溶液剂。

[0150] 示例性实施方案

[0151] 示例性实施方案1.减少患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的肝硬化或非肝硬化个体的肝脏体积的方法,所述方法包括向所述个体给药治疗有效量的瑞司美替罗。

[0152] 示例性实施方案2.根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述个体是非肝硬化的。

[0153] 示例性实施方案3.根据示例性实施方案1所述的方法,其中所述个体是肝硬化的。

[0154] 示例性实施方案4.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法,其中所述肝脏体积在12周的治疗期内减少至少约10%。

[0155] 示例性实施方案5.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法,其中所述肝脏体积在12周的治疗期内减少至少约15%。

[0156] 示例性实施方案6.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约5至300mg。

[0157] 示例性实施方案7.根据示例性实施方案1-6中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约60mg。

[0158] 示例性实施方案8.根据示例性实施方案1-6中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约80mg。

[0159] 示例性实施方案9.根据示例性实施方案1-6中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约100mg。

[0160] 示例性实施方案10.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法,其中瑞司美替罗每天给药。

[0161] 示例性实施方案11.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法,其中瑞司美

替罗每天给药一次。

[0162] 示例性实施方案12.根据前述示例性实施方案中任一项所述的方法,其中所述个体具有以不超过5%PDFF为特征的肝脏脂肪量。

[0163] 示例性实施方案13.治疗有需要的肝硬化个体的NASH的方法,所述方法包括向所述个体给药治疗有效量的瑞司美替罗。

[0164] 示例性实施方案14.根据示例性实施方案13所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约5至300mg。

[0165] 示例性实施方案15.根据示例性实施方案13所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约60mg。

[0166] 示例性实施方案16.根据示例性实施方案13所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约80mg。

[0167] 示例性实施方案17.根据示例性实施方案13所述的方法,其中所述治疗有效量的瑞司美替罗为约100mg。

[0168] 示例性实施方案18.根据示例性实施方案13所述的方法,其中瑞司美替罗每天给药。

[0169] 示例性实施方案19.根据示例性实施方案13所述的方法,其中瑞司美替罗每天给药一次。

[0170] 示例性实施方案20.根据示例性实施方案13-19中任一项所述的方法,其中所述个体具有以不超过5%PDFF为特征的肝脏脂肪量。

[0171] 定义

[0172] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。说明书中使用的术语仅旨在描述具体实施方案,而不旨在限制本发明的范围。

[0173] 在提供值的范围的情况下,应理解该范围包括该范围的两个端点以及所有中间值。

[0174] 除非上下文另外明确指出,否则如本文和所附权利要求书中所用,冠词“一个”和“一种”在本文中用于指一个或多于一个(即,指至少一个)该冠词的语法对象。作为实例,“超纯形式”意指一种超纯形式或多于一种超纯形式。

[0175] 如本文在说明书和权利要求书中所用,短语“和/或”应理解为意指“任一者或两者”。除了由“和/或”句式具体标识的要素之外,可以任选地存在其它要素。因此,作为非限制性实例,当结合开放式语言如“包含”使用时,提及到的“A和/或B”在一个实施方案中可仅指A(任选地包括除B以外的要素),在另一个实施方案中仅指B(任选地包括除A以外的要素),在又一个实施方案中指A和B两者(任选地包括其它要素)等。

[0176] 除非另外明确指出,否则术语“大约“和“约”是同义的。在一些实施方案中,“大约”和“约”是指所叙述的量、值、剂量或持续时间±10%、±8%、±6%、±5%、±4%、±2%、±1%、或±0.5%。在一些实施方案中,“大约”和“约”是指所列的量、值、剂量或持续时间±5%。在一些实施方案中,“大约”和“约”是指所列的量、值、剂量或持续时间±2%。在一些实施方案中,“大约”和“约”是指所列的量、值、剂量或持续时间±1%。

[0177] 如本文在说明书和权利要求书中所用,“或”应理解为具有与如上所定义的“和/

或”相同的含义。例如,当分开列表中的项目时,“或”或者“和/或”应被解释为包括性的,即包括多个要素或要素列表中的至少一个,而且还包括多于一个,以及任选地包括额外的未列出的项目。只有明确相反指示的术语,如“仅其中一个”或“恰好其中一个”,或者当在权利要求中使用时,“由……组成”,指包括多个要素或要素列表中的恰好一个要素。一般来讲,当前面是排他性术语,如“任一”、“其中一个”、“仅其中一个”或“恰好其中一个”时,如本文所用的术语“或”应仅解释为指示排他性替代形式(即,“一个或另一个,但不是两个”)。

[0178] 如本文所用,术语“MRI-PDFF”描述通过基于磁共振成像(MRI)的测定法所测定的质子密度脂肪分数。MRI-PDFF是一种基于MRI的肝脏诊断成像生物标志,其开发是为了通过富集而便于NASH临床试验的患者招募。MRI-PDFF是用于评估肝脏脂肪含量的措施,并且建议用作非侵入性方法,以通过避免对脂肪肝可能性低的那些患者进行活检来限制不必要的肝活检。它旨在被用作具有提示非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的临床体征或风险因素的成人群体中的预筛查策略。与肝脏组织学相比,MRI-PDFF是精确的定量成像生物标志,具有高重复性和再现性,并且提供来自MRI-PDFF测试和验证数据集的结果,以显示出最佳MRI-PDFF截止值,以便减少临床试验招募前不必要的活检数量,并鉴定出最有可能符合NASH临床试验招募标准的候选者。

[0179] 如本文所用,术语“门静脉高压”是指门静脉(将血液从消化器官(大肠和小肠、胃、胰腺、脾)输送到肝脏的静脉)内压力的增加。压力的增加是由流经肝脏的血流受阻引起的。

[0180] 如本文所用,术语“肝硬化”是指由多种形式的肝脏疾病和病症如肝炎和慢性酒精中毒所致的肝脏瘢痕(纤维化)的晚期。肝硬化患者的肝脏脂肪(例如,如由MRI-PDFF所测量的)不超过5%。

[0181] 如本文所用,术语“预防”或“防止”描述减少或消除此类疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0182] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体、和/或剂型。

[0183] 如本文所用,术语“剂量”或“日剂量”是指瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐的重量。

[0184] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”意指可用于制备制剂的赋形剂,其通常是安全的、无毒的并且既不是生物学上也不是其他方面不期望的,并且包括对于兽医用途以及人类药物用途而言可接受的赋形剂。如说明书和权利要求书中所用,“药学上可接受的赋形剂”包括一种以及多于一种这样的赋形剂两种情况。

[0185] 如本文所用,术语“个体”包括人类和非人哺乳动物,以及细胞系、细胞培养物、组织,以及器官。在一些实施方案中,个体是哺乳动物。哺乳动物可为例如人类或适当的非人哺乳动物,如灵长类、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。在一些实施方案中,个体是人类。

[0186] 如本文所用,术语“有需要的个体”是指患有疾病(待治疗)或形成所述疾病的风险增加(待预防)的个体。有需要的个体可以是先前已被诊断或鉴定为患有本文所公开的疾病或障碍的个体。有需要的个体还可以是已患有(例如,正罹患)本文所公开的疾病或障碍的个体。或者,有需要的个体可以是相对于广大人群而言形成这样的疾病或障碍的风险增加

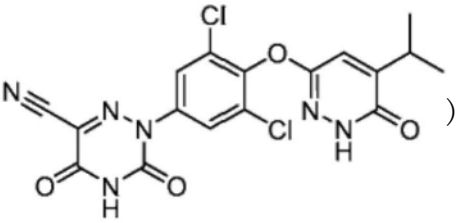
的个体(即,相对于广大人群而言易于形成这样的障碍的个体)。有需要的个体可以患有本文所公开的难治性或耐药性疾病或障碍(即,本文所公开的对治疗无反应或尚未作出反应的疾病或障碍)。该个体可能在治疗开始时有耐药性,或者在治疗期间变得有耐药性。在一些实施方案中,有需要的个体接受过针对本文所公开的疾病或障碍的所有已知有效的疗法,但均失败。在一些实施方案中,有需要的个体接受过至少一种既往疗法。

[0187] 应当理解,瑞司美替罗、其前药、或者所述瑞司美替罗的药学上可接受的盐或所述瑞司美替罗前药的药学上可接受的盐可以描绘为不同的互变异构体。还应当理解,当化合物具有互变异构形式时,所有的互变异构形式均旨在包括在本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构形式。应当理解,某些互变异构体可能比其它互变异构体具有更高的活性水平。

[0188] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treat)”描述了出于对抗疾病、病症、或障碍的目的而对患者进行管理和护理,并且包括给药本公开的化合物、或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物,以缓解疾病、病症或障碍的症状或并发症,或者消除疾病、病症或障碍。术语“治疗”还可以包括对体外细胞或动物模型的治疗。

[0189] 如本文所用,术语“盐”或“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸性或碱性盐而被改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团如胺的无机酸盐或有机酸盐,酸性基团如羧酸的碱性盐或有机盐等等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括但不限于选自以下的无机和有机酸衍生的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸(bicarbonic acid)、碳酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚酸酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰氨苯胂酸(glycollyarsanilic acid)、己基间苯二酚酸(hexylresorcinic acid)、海巴酸(hydrabamic acid)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸(napsylic acid)、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、次乙酸(subacetic acid)、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁酸、酒石酸、甲苯磺酸,以及常见的胺酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。药学上可接受的盐的其它实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还涵盖了当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子、或铝离子)替代、或者与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等)配位时形成的盐。在盐形式中,应当理解化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可为1:1,或除1:1以外的任何比率,例如3:1、2:1、1:2、或1:3。应当理解,所有提及到的药学上可接受的盐包括如本文所定义的相同盐的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0190] 如本文所用,“MGL-3196”等同于“瑞司美替罗”,后者等同于2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三

嗪-6-腈(即)、或任何其药学上可接受的盐或固体形式,如美国专利9266861和美国申请17/257070中所公开的那些,它们各自的内容通过援引加入本文。

[0191] 除非另外指明,否则本文所用的所有百分比和比率均按重量计。本公开的其它特征和优点从不同的实施例而变得显而易见。所提供的实施例示出了可用于实践本公开的不同组分和方法。这些实施例并不限制所要求保护的公开内容。基于本公开,本领域技术人员可以鉴定和采用可用于实践本公开的其它组分和方法。

[0192] 本文引用的所有出版物和专利文件均通过援引加入本文,如同每个这样的出版物或文件被具体和单独地指示通过援引加入本文。对出版物和专利文件的引用并非意在承认其任一者是相关的现有技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。现在已经通过书面描述的方式描述了本发明,本领域的技术人员会认识到,本发明可以在多种实施方案中实践,并且前面的描述和下面的实施例是为了说明的目的,而不是对随后的权利要求的限制。

[0193] 实施例

[0194] 实施例1.瑞司美替罗治疗的非肝硬化和肝硬化NASH患者的肝脏体积减少

[0195] 肝肿大可能会致使NASH患者出现症状(例如,疼痛),并且被认为主要由高肝脂肪含量驱动。瑞司美替罗(MGL-3196)是一种肝脏定向的口服活性的高选择性THR-β激动剂,处于用于治疗NASH伴显著(2-3期)纤维化的3期开发中。在患有经活检证实的NASH(NAS≥4,F1-F3)且肝脂肪分数≥10%的成年人中进行的36周2期系列MRI-PDFF和肝活检研究中,与安慰剂相比,瑞司美替罗治疗的患者显示出统计学显著的肝脂肪减少,这与肝活检的NASH消退相关联。本研究的目的是评估安慰剂和瑞司美替罗治疗的患者中肝脏甘油三酯(如由MRI-PDFF所测量的)与肝脏体积(LV)之间的关系。

[0196] 在具有至少基线和一个额外系列的PDFF的患者中,在(n=117)和MAESTRO-NAFLD-1的肝硬化性NASH活性瑞司美替罗治疗组(n=73)中,评估了MRI-PDFF和肝脏体积(LV)。使用经验证的人工智能模型在标准MR图像上分割肝脏来评估LV。

[0197] 相对于健康对照的文献值而言,基线LV在非肝硬化和肝硬化NASH患者中升高,并且即使在考虑性别和体重后也高于预期。在非肝硬化性NASH中,PDFF与基线LV相关(r2=0.19,p<0.001),并且在肝硬化性NASH中相关性较弱(r2=0.079,p=0.01)。在第12(和第36(未显示))周,在安慰剂(r2=0.25,p=0.001)和瑞司美替罗(r2=0.38,p<0.0001)治疗的患者中,LV的减少(CFB)与PDFF的减少相关(参见例如图1)。与安慰剂((-0.4%(1.5),0.1%(1.9),分别在第12周和第36周治疗)相比,在瑞司美替罗(-18.6%(1.1),-20.5%(1.2))中的LV减少更大(p<0.0001)。在第12周,与安慰剂(5.3%)患者相比,更高百分比的瑞司美替罗(69.2%)患者具有≥15%的肝脏体积减少(p<0.0001),并且在第36周类似。与瑞司美替罗治疗的非肝硬化性NASH患者相比,安慰剂中LV减少与PDFF减少之间的关系成比例地更弱。在瑞司美替罗治疗的肝硬化性NASH患者中(参见图1),LV减少比基于PDFF的小幅减少所预期的要大得多,尤其是在基线PDFF≤5%的患者中(在第16周,LV平均%CFB为-16.3%,相

较之下,PDFF平均%CFB为-2.5%)。在第36周活检时NASH消退和/或纤维化减少的瑞司美替罗治疗的患者均在第12周时PDFF减少≥30%和/或LV减少≥15%。

[0198] 不受理论的束缚,瑞司美替罗治疗的患者的肝脏体积的减少可以部分地由肝脏甘油三酯的减少(由MRI-PDFF所测量的)来解释,但它也可能由与其作用机制相关的其它变化来驱动。LV减少可能与NASH的组织病理学改善相关联,这可通过3期MAESTRO-NASH研究的数据进行进一步评估。

[0199] 实施例2.瑞司美替罗52周非肝硬化性NASH的3期临床试验中的生物标志物、成像和安全性,完成了MAESTRO-NAFLD-1的开放标签组

[0200] MAESTRO-NASH NCT03900429和MAESTRO-NAFLD-1NCT04197479是52周3期注册双盲安慰剂对照临床试验,用于研究瑞司美替罗在2000多名NASH患者中的效应。MAESTRO-NAFLD-1是一项对1200名患者的"现实生活"NASH研究,其目标是鉴定与患者对瑞司美替罗治疗的反应相关的非侵入性标志物。169名患者的100mg开放标签(OL)组于2021年7月完成了52周研究。

[0201] 合格标准要求至少3种代谢风险因素(代谢综合征)、符合≥F1纤维化分期的纤维化扫描千帕(kPa)、以及MRI-PDFF≥8%。在OL组中分析了MAESTRO-NAFLD-1的主要和关键次要终点,包括安全性、MRI-PDFF(第16周)、LDL胆固醇(LDL-C)(第24周)、载脂蛋白B和甘油三酯的相对百分比减少、纤维化扫描以及52周终点。

[0202] 平均年龄为55.7岁(11.5(SD)),女性为69%,BMI为35.8(6.0),糖尿病为43%,高血压为62%,血脂异常>70%,ASCVD评分为11.5%;纤维化扫描(kPa 7.7(3.6)),以及MRI-PDFF为17%(7%)。在第52周,总体以及在几个亚组中观察到MRI-PDFF的统计学显著性($p<0.0001$)减少-53%(3.3%(SE))(参见例如图2)。肝脏体积(LV)在基线(2202cm^3(535))相对于正常对照升高了约50%,且在BMI校正后升高了约15%(Euro J of Radiol 106,2018,32-37)。在第16周和第52周,在所有人口统计学组中,瑞司美替罗分别使LV减少-21%(1.0%)、-23%(1.0%)($p<0.0001$)(参见例如图3)。LV的减少比由MRI-PDFF(肝脏脂肪含量的量度)的%减少所预测的要高2-3倍(Clin Gastroenterol Hepatol.201513:561-568);LV校正的平均MRI-PDFF减少为-63%(2.4%)。体重减轻≥5%发生在约25%中,并且与瑞司美替罗暴露有关(SHBG)。在第52周,MRE(-0.34,$p=0.03$);纤维化扫描CAP(-39(4.6))和VCTE(-1.87;-20%)($p<0.0001$)相对于基线减少。LDL-C(-22%(1.9%))、载脂蛋白-B(-24%(1.6%))、甘油三酯(-24%(2.6))在统计学上减少($p<0.0001$)。肝酶自基线的减少为ALT-20IU、AST-11IU、GGT-25IU($p<0.0001$)。观察到炎症和纤维化生物标志物、逆三碘甲状腺素、ELF以及M30的显著减少,以及脂联素的增加。没有鉴定出安全标志(safety flag);血压(收缩压、舒张压)降低约2mmHg($p=0.02$);骨密度(DEXA)在第52周没有变化。

[0203] 在该52周3期OL研究中,每天用100mg瑞司美替罗治疗达52周的非侵入性鉴定为NASH患者展示出以下项目的快速和持续减少:(1)肝脂肪和肝脏体积;(2)由生物标志物、MRE和纤维化扫描评估的纤维化;(3)LDL和致动脉粥样硬化的脂质;以及(4)肝酶炎性生物标志物,从而为使用非侵入性测试来监测个体NASH患者对瑞司美替罗治疗的反应提供支持。

[0204] 实施例3.经甲状腺激素受体β激动剂瑞司美替罗治疗52周的代偿良好的NASH肝硬化队列中的生物标志物、成像和安全性

[0205] MAESTRO-NAFLD-1是52周的大于1200名患者的3期随机双盲安慰剂对照NASH临床试验,以研究选择性甲状腺激素受体β激动剂瑞司美替罗在具有使用非侵入性生物标志物和成像鉴定的F1-F4纤维化的NASH患者中的安全性和生物标志物效应(NCT04197479)。这项“现实生活”NASH研究的目标是鉴定与个体患者对瑞司美替罗治疗的反应相关的非侵入性标志物。该研究包括在代偿良好的NASH肝硬化患者中的开放标签活性瑞司美替罗治疗组。

[0206] 合格标准要求至少3种代谢风险因素(代谢综合征),以及经肝活检或根据公认标准诊断的NASH肝硬化。肝硬化组的主要和关键次要终点包括安全性、MRI-PDFF(第16周)、LDL胆固醇(LDL-C)(第24周)、载脂蛋白B和甘油三酯的相对百分比降低,以及纤维化标志物。患者接受每天80-100mg剂量的瑞司美替罗,持续52周。

[0207] 105名代偿良好的NASH肝硬化性患者入组开放标签组,其中2/3经肝活检证实。人口统计特征包括平均年龄62.7(9.0(SD))、女性64%、BMI 35.4(7.4)、糖尿病70%、高血压77%、血脂异常>70%、平均ASCVD评分16.1%、甲状腺机能减退32.4%、51%服用他汀类药物;MRE kPa为5.7(2.1);纤维化扫描kPa为24.6(14.9),CAP为318(59)以及平均MRI-PDFF为8.1%(5)。肝硬化分期与基线PDFF呈负相关。在第52周,瑞司美替罗降低了纤维化扫描CAP(-42单位(p<0.0001)和kPa(-7.6kPa,p=0.02)。

[0208] 在基线PDFF>5%(5%=UL正常)的患者中,瑞司美替罗使PDFF降低了37%(p<0.0057)。瑞司美替罗在第52周使MRE降低0.68kPa,并且34%的MRE减少≥15%。降低了GGT(-27%(p=0.04))以及ALP(-18%(p=0.04))。NASH肝硬化患者中基线时升高的肝脏体积(LV)在第16周减少-15.9%(7.7%)(p<0.0001),而与基线PDFF无关。73%的患者在第52周LV减少≥15%而与基线肝硬化严重程度无关(参见图4)。仅在BL PDFF≥5%的患者中,PDFF的减少与LV减少相关。脾脏体积(SV)变化比PDFF和LV减少更具变异性,因此被评价为反应者(responder)分析(基于SV减少≥10%或增加≥10%的患者的百分比)。暴露于瑞司美替罗与LV和SV变化具有强相关性。

[0209] LV减少与MRE、MRI-PDFF、TIMP、P3NP的减少以及SHBG对瑞司美替罗的反应相关(参见例如表1)。瑞司美替罗减少LDL-C(20%)、甘油三酯(21%)、ApoB(20%)、Lp(a)(30%)而与肝硬化分期无关。BP降低了4-5mm。瑞司美替罗安全且耐受性良好。

[0210] 表1

[0211]

以下方面的 CFB:	皮尔森		斯皮尔曼	
	%CFB LV	CFB LV	CFB LV	p 值
TIMP	0.500	0.350	0.369	0.007
P3NP	0.351	0.294	0.238	0.086
MRI-PDFF（w 16）	0.331	0.438	0.371	0.006
MRE（w 16）	0.327	0.273	0.347	0.014
AST（w 52）	0.197	0.254	0.191	0.170
SHBG	-0.282	-0.274	-.344	0.012

[0212] CFB表示自基线的变化;LV表示肝脏体积;TIMP表示组织抑制剂

[0213] 金属蛋白酶:P3NP表示前胶原氨基末端肽;w表示第……周。

[0214] 瑞司美替罗治疗NASH肝硬化患者达52周是安全的,且有效地降低CV风险和NASH纤

维化的标志物。

[0215] 等同

[0216] 在不脱离本发明的精神或基本特征的情况下,本发明能够以其它特定形式实施。因此,前述实施方案在所有方面都被认为是说明性的,而不是对本文所述的本发明的限制。因此,本发明的范围由所附权利要求书而非由前述具体实施方式来指示,并且意在其中涵盖落入权利要求书之等同的含义和范围内的所有改变。

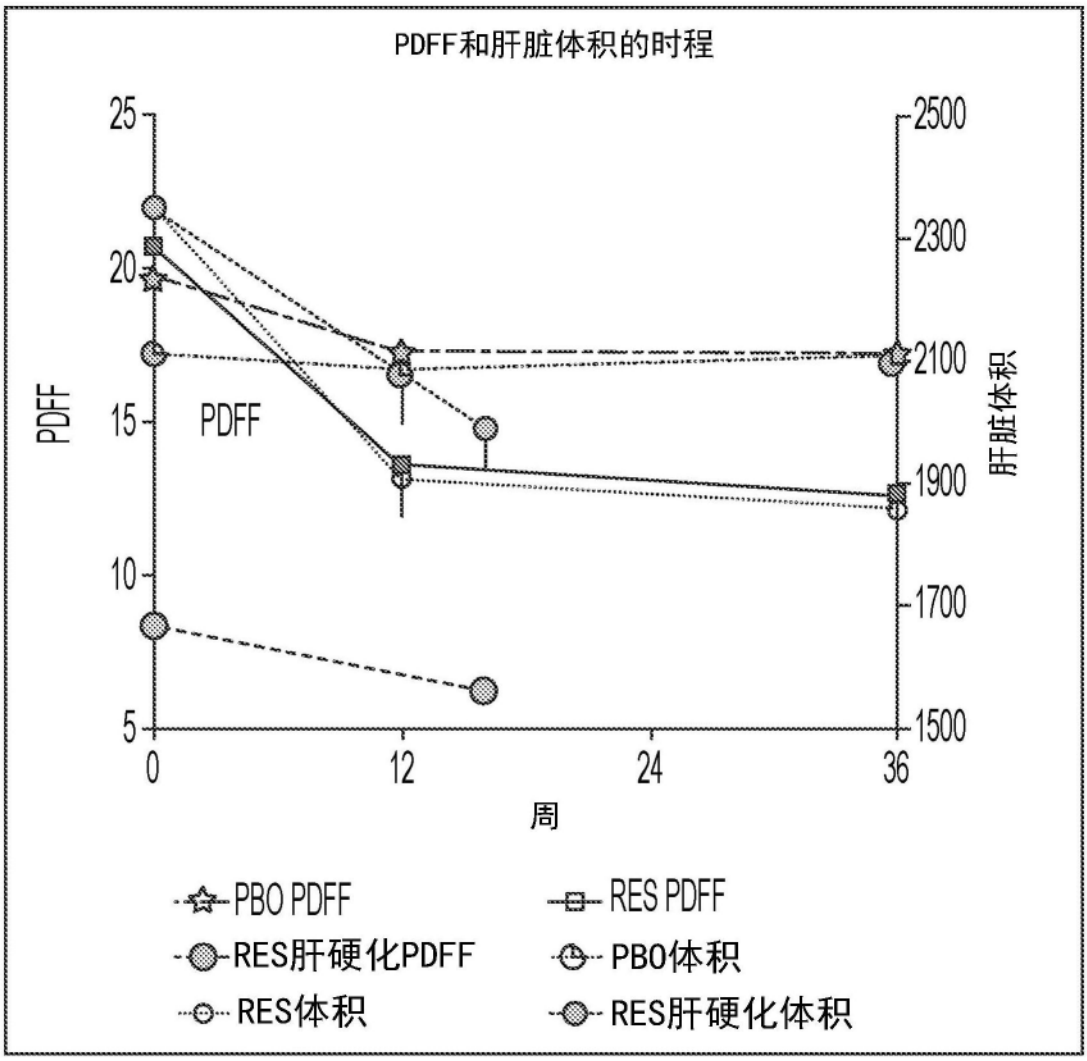

PDFF和肝脏体积的时程
PDFF
PDFF
肝脏体积
25
20
15
10
5
2500
2300
2100
1900
1700
1500
0
12
24
36
周
PBO PDFF
RES PDFF
RES肝硬化PDFF
PBO体积
RES体积
RES肝硬化体积

图1

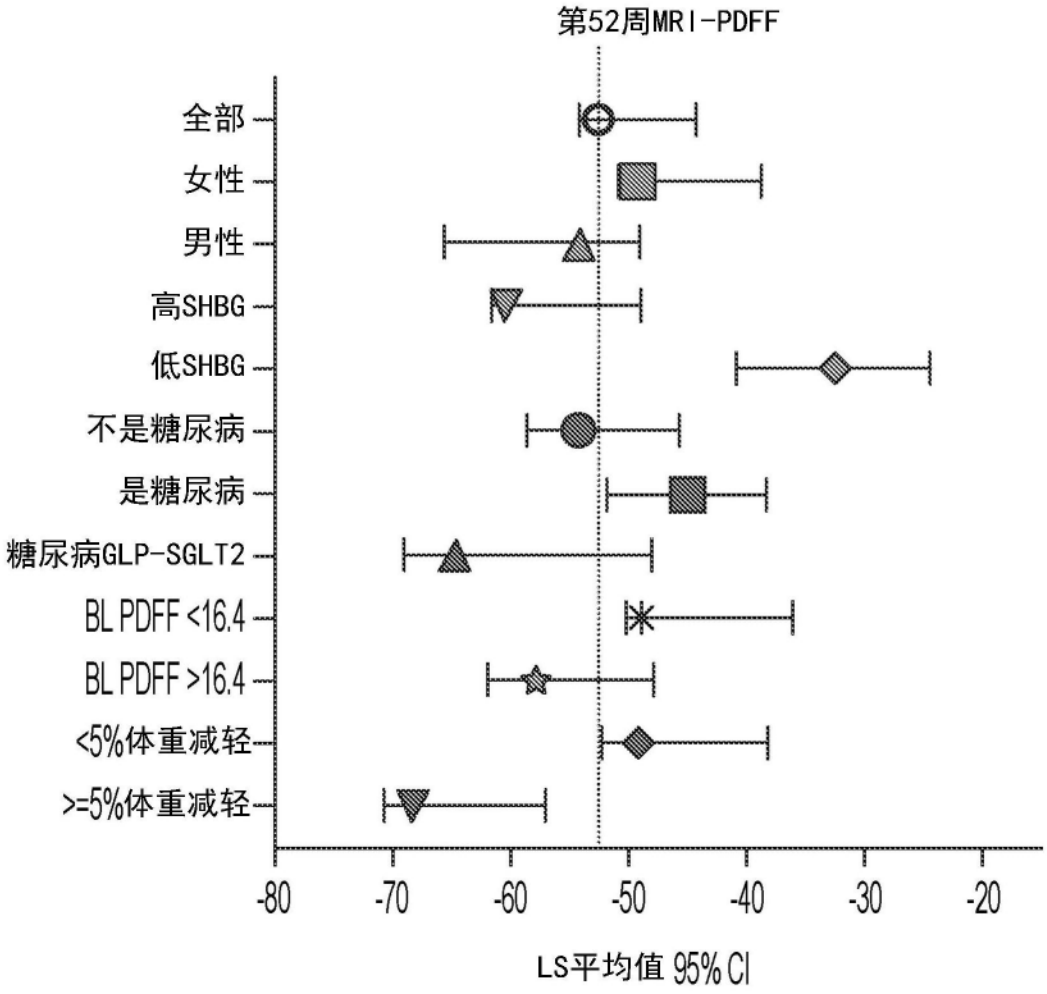

第52周MRI-PDFF
全部
女性
男性
高SHBG
低SHBG
不是糖尿病
是糖尿病
糖尿病GLP-SGLT2
BL PDFF <16.4
BL PDFF >16.4
<5%体重减轻
>=5%体重减轻
-80
-70
-60
-50
-40
-30
-20
LS平均值 95% CI

图2

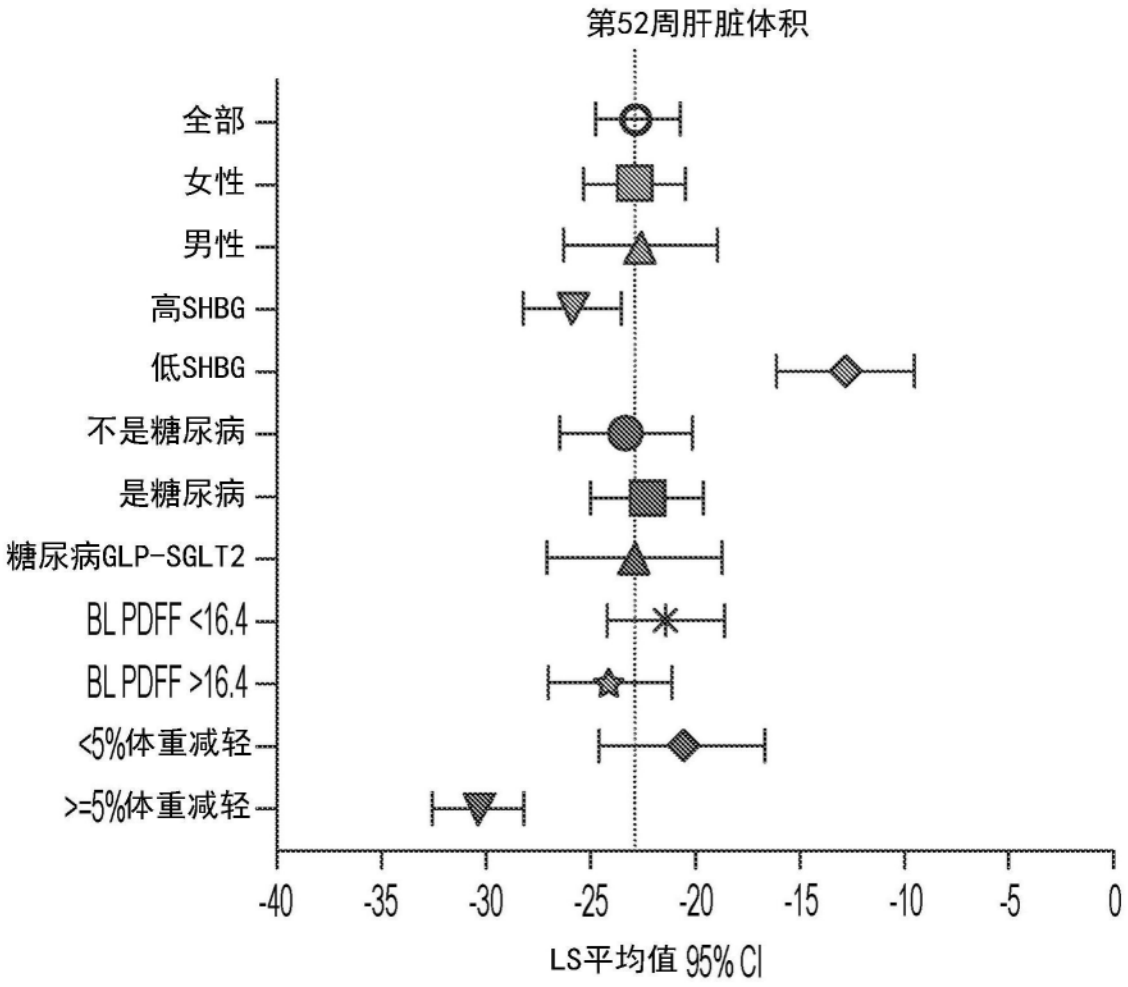

第52周肝脏体积
全部
女性
男性
高SHBG
低SHBG
不是糖尿病
是糖尿病
糖尿病GLP-SGLT2
BL PDFF <16.4
BL PDFF >16.4
<5%体重减轻
>=5%体重减轻
-40
-35
-30
-25
-20
-15
-10
-5
0
LS平均值 95% CI

图3

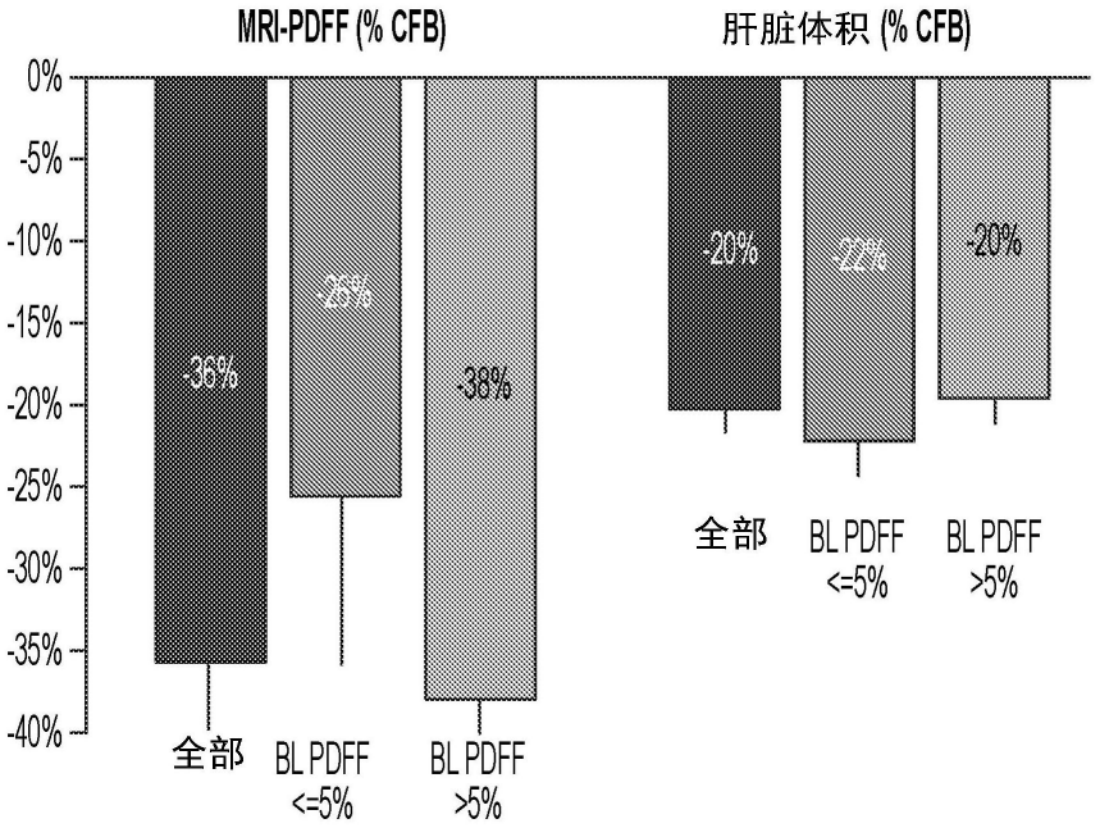

MRI-PDFF (% CFB)
肝脏体积 (% CFB)
0%
-5%
-10%
-15%
-20%
-25%
-30%
-35%
-40%
-36%
-26%
-38%
-20%
-22%
-20%
全部
BL PDFF <=5%
BL PDFF >5%
全部
BL PDFF <=5%
BL PDFF >5%

图4

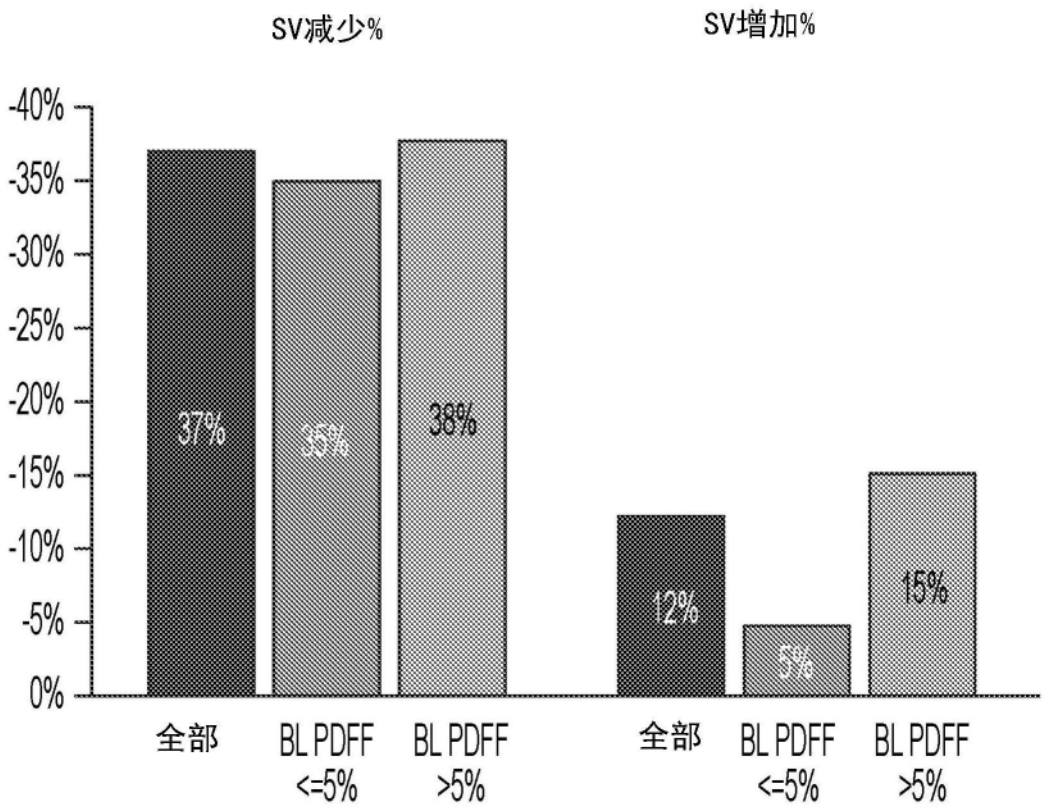

SV减少%
SV增加%
-40%
-35%
-30%
-25%
-20%
-15%
-10%
-5%
0%
37%
35%
38%
12%
5%
15%
全部
BL PDFF <=5%
BL PDFF >5%
全部
BL PDFF <=5%
BL PDFF >5%

图5

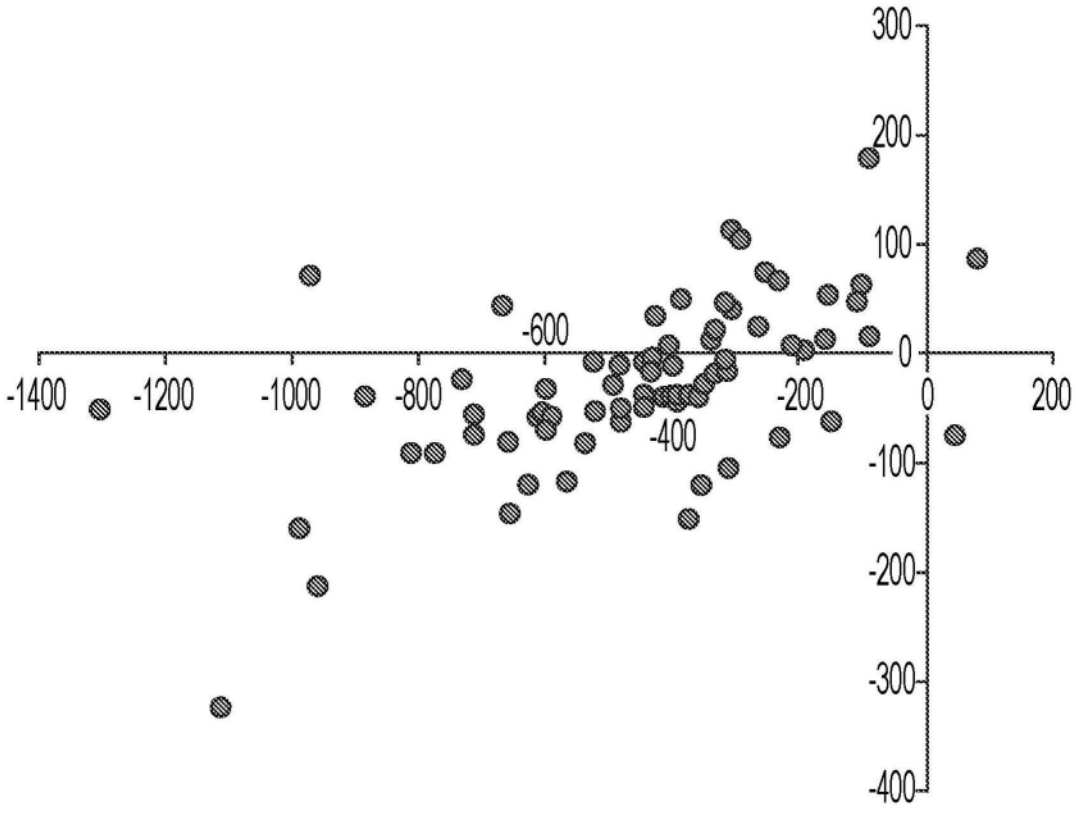

300
200
100
0
-100
-200
-300
-400
-1400
-1200
-1000
-800
-600
-400
-200
0
200

图6