(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0148426
(43) 공개일자 2024년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/724 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/724 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030936
(22) 출원일자(국제) 2023년02월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월13일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/051467
(87) 국제공개번호 WO 2023/156970
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
63/311,536 2022년02월18일 미국(US)

(71) 출원인
베렌 테라퓨틱스 피.비.씨.
미국 90069 캘리포니아 웨스트 할리우드 선셋 불러바드 9200 스위트 1010
(72) 발명자
캠, 제이슨
미국 90069 캘리포니아 웨스트 할리우드 선셋 불러바드 9200 스위트 1010 베렌 테라퓨틱스 피.비.씨. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

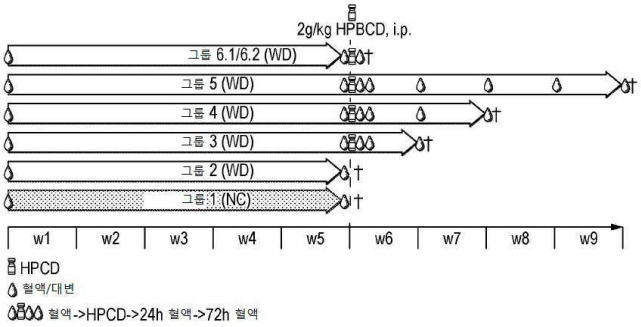
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린으로 고-트리글리세리드혈증을 치료**

(57) 요 약

치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 상기 대상체에게 투여함으로써 고-트리글리세리드혈증을 치료하는 방법들이 본원에 기술된다. 일부 경우들에서, 상기 치료요법적 유효량은 혈청 트리글리세리드의 양을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 10% 감소시키는데 효과적인 양이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 3/06 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에서 고-트리글리세리드혈증을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 다음을 포함하는, 방법: 치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 고-트리글리세리드혈증을 치료하고, 및/또는 고-트리글리세리드혈증의 증상들을 감소 또는 예방한다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 이때 상기 고-트리글리세리드혈증은 상기 대상체에서 높은 트리글리세리드 수치, 과식, 비만, 당뇨병 및/또는 인슐린 저항성, 과도한 음주, 신부전, 신증후군, 유전적 소인, 지질단백질 리파제 결핍, 리소좀 산 리파제 결핍, 갑상선 기능 저하증, 루푸스, 글리코겐 축적 질환, 프로포폴, 및/또는 HIV 약물이 원인이 되는, 방법.

청구항 3

대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 증상들을 감소시키거나, 이의 발생을 억제시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 치료요법적 유효량은

(a) 해당 대상체 내 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순회하는 및/또는 전신 수준을 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양;

(b) 혈장 콜레스테롤 결정 용해능 (CCDC)을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양;

(c) ABCA1 및/또는 ABCG1의 수준을 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양;

(d) 약 50mg/kg 내지 약 2,000mg/kg;

(e) 혈청 트리글리세리드의 양을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 10% 감소시키는데 효과적인 양; 또는

(f) 이의 임의의 조합이며,

이로 인하여, 대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 증상들을 감소시키거나, 이의 발생을 억제시키는, 방법.

청구항 4

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 방법은 투여 후, 적어도 250mg/dL 미만으로 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 24시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주 또는 적어도 4주 동안 유지시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 이때 상기 방법은 적어도 2주 동안 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 150mg/dL 미만으로 유지시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 6

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 약 2g 내지 약 250g인, 방법.

청구항 7

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱

스트린의 혈청, 혈장, 및/또는 전혈 농도가 약 0.6mM 내지 약 3mM이 되는데 충분한 양인, 방법.

청구항 8

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 해당 대상체 내 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순회하는 및/또는 전신 수준을 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 이때 상기 순환 수준 및/또는 전신 수준은 혈청, 혈장, 및/또는 전혈 수준을 포함하는, 방법.

청구항 10

청구항 8 또는 9에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤은 27-하이드록시콜레스테롤 및 24-하이드록시콜레스테롤으로 구성된 군에서 선택되는, 방법.

청구항 11

청구항 8-10 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 적어도 약 10%는 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%를 포함하는, 방법.

청구항 12

청구항 8-11 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순환 및/또는 전신 수준을 약 40ng/mL 또는 그 이상으로 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 13

청구항 8-12 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 치료요법적 유효량은 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤 순환 수준 및/또는 전신 수준을 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng으로 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 14

청구항 8-13 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤은 27-하이드록시콜레스테롤을 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 상기 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 100ng/mL로 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 16

청구항 14 또는 15에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 상기 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 90ng으로 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 17

청구항 8-16 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 상기 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 24시간 동안 유지시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 18

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 투여-전과 비교하여, 투여 후 혈장 콜레스테롤 결정 용해능 (CCDC)이 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 19

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 투여-전과 비교하였을 때, ABCA1 및/또는 ABCG1의 수준을 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 20

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 혈청 트리글리세리드의 양을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 10% 감소시키는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 21

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 약 50mg/kg 내지 약 2,000mg/kg인, 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 100mg/kg인, 방법.

청구항 23

청구항 21 또는 22에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 250mg/kg인, 방법.

청구항 24

청구항 21-23 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 500mg/kg인, 방법.

청구항 25

청구항 21-24 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 1,000mg/kg인, 방법.

청구항 26

청구항 21-25 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 1,500mg/kg인, 방법.

청구항 27

청구항 20-26 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 약 500mg/kg 내지 약 1,500mg/kg인, 방법.

청구항 28

청구항 20-27 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료요법적 유효량은 약 800mg/kg 내지 약 1,200mg/kg인, 방법.

청구항 29

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 대상체는 인간 개체인, 방법.

청구항 30

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 투여는 다음을 더 포함하는, 방법: (i) 제1 시점에서, 치료요법적으로 유효한 제1 투여분량의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 해당 대상체에게 투여하고; 그리고 (ii) 제2 시점에서, 치료요법적으로 유효한 제2 투여분량의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 해당 대상체에게 투여한다.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 이때 제2 시점은 제1 시점으로부터 적어도 1주가 되는, 방법.

청구항 32

청구항 30 또는 31에 있어서, 이때 제2 시점은 제1 시점으로부터 적어도 2주가 되는, 방법.

청구항 33

청구항 30-32 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 제2 시점은 제1 시점으로부터 적어도 1달이 되는, 방법.

청구항 34

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료는 해당 대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 진행 및/또는 발생을 감소시키거나, 방지하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 35

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료는 상기 대상체에서 상승된 혈청 트리글리세리드 수준의 회귀를 매개하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 36

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 치료로 다음 중 하나 또는 그 이상을 결과하는, 방법:

a) 간 효소 (예를 들면, ALT, AST) 수준이 정상의 2.5 배 미만으로;

b) 혈청 크레아티닌 수준은 0.3 mg/dl 미만으로; 또는

c) 감각신경성 청력의 실질적인 손실은 없다.

청구항 37

선행 청구항들 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 투여는 정맥내 투여에 의한, 방법.

청구항 38

대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 치료에 효과량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린, 그리고 약제학적으로 수용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 39

약 4g 내지 약 250g의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 약제학적으로 수용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 40

청구항 38 또는 39에 있어서, 이때 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 상기 약제학적 조성물을 해당 대상체에게 투여한 후, 이 대상체에서 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순회하는 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양인, 약제학적 조성물.

청구항 41

청구항 38-40 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 혈장 콜레스테롤 결정 용해능 (CCDC)을 상기 약제학적 조성물을 해당 대상체에게 투여-후, 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양인, 약제학적 조성물.

청구항 42

청구항 38-41 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 상기 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후, ABCA1 및/또는 ABCG1 수준을 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양인, 약제학적 조성물.

청구항 43

청구항 38-42 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 상기 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 혈청 트리글리세리드의 양을 적어도 10% 감소시키는데 효과적인 양인, 약제학적

조성물.

청구항 44

청구항 38-43 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 상기 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후 적어도 24시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주 또는 적어도 4주 동안 적어도 250mg/dL으로 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 유지하는데 효과적인 양인, 약제학적 조성물.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 이때 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 상기 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후 적어도 2주 동안 적어도 150mg/dL미만으로 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 유지하는데 효과적인 양인, 약제학적 조성물.

청구항 46

청구항 38-45 중 임의의 한 항에 있어서, 단일 투여분량 투여용으로 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 47

청구항 38-46 중 임의의 한 항에 있어서, 정맥내 투여용으로 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 48

다음을 포함하는 키트:

(a) 하나 또는 그 이상의 용기; 그리고

(b) 청구항 38-47 중 임의의 한 항에 따른 약제학적 조성물, 이때 상기 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 용기에 담겨있다.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 키트에는 (c) 상기 대상체에서 고-트리글리세리드혈증을 치료하기 위한 및/또는 대상체에서 고-트리글리세리드혈증 또는 이의 증상을 감소 또는 발생을 억제하기 위한 상기 약제학적 조성물의 사용 지침이 더 포함된, 키트.

청구항 50

청구항 48 또는 49에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 용기 중 적어도 하나는 IV 주입 주머니인, 키트.

청구항 51

청구항 48-50 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 용기는 상기 약제학적 조성물 및 하나 또는 그 이상의 추가적인 약제학적 활성 성분들을 포함하는 단일 용기를 포함하는, 키트.

청구항 52

청구항 48-50 중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 하나 또는 그 이상의 용기는 약제학적 조성물을 함유하는 제1 용기, 그리고 하나 또는 그 이상의 추가 활성 약제학적 성분을 함유하는 제2 용기를 포함하는, 키트.

청구항 53

청구항 48-52 중 임의의 한 항에 있어서, IV 주입 주머니, 카테테르, 튜빙, 바늘, 주사기, 용액, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 추가적인 구성요소를 더 포함하는, 키트.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] **배경**

[0002] 고-트리글리세리드혈증은 혈액 내에 트리글리세리드가 다량 존재하는 질환이다. 고-트리글리세리드혈증은 다양한 생리적 상태와 다양한 질환에서 발생하며, 트리글리세리드의 높은 수준은 죽상경화증, 심장 질환, 및 췌장염과 연관된다. 고-트리글리세리드혈증은 현대사회에 큰 부담이 되고 있다. 전임상 데이터는 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이 고-트리글리세리드혈증 질환 발생에 책임이 있는 병리학에 엄청난 유익한 효과를 가질 수 있고, 고-트리글리세리드혈증의 진행을 정지시키거나, 역전시킬 수 있음을 시사한다. 따라서, 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린은 고-트리글리세리드혈증에 대한 새로운 치료 옵션을 제공할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] **본 명세서의 요약**

[0004] 고-트리글리세리드혈증에 대한 안전하고 효과적인 치료가 필요하다. 본 명세서는 이러한 충족되지 않은 요구를 해결한다.

[0005] 본 명세서는 대상체에서 고-트리글리세리드혈증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음을 포함한다: 치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 상기 대상체에게 투여하여, 고-트리글리세리드혈증을 치료하고 및/또는 고-트리글리세리드혈증의 증상들을 감소 또는 예방한다. 일부 측면들에서, 상기 고-트리글리세리드혈증은 상기 대상체에서 높은 트리글리세리드 수치, 과식, 비만, 당뇨병 및/또는 인슐린 저항성, 과도한 음주, 신부전, 신증후군, 유전적 소인, 지질단백질 리파제 결핍, 리소좀 산 리파제 결핍, 갑상선 기능 저하증, 루푸스, 글리코겐 축적 질환, 프로포폴, 및/또는 HIV 약물이 원인이다. 한 측면에서, 본 명세서는 대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 증상을 감소시키는 방법 또는 이의 발생을 억제시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며 이로 인하여 대상체에서 고트리글리세리드혈증의 증상을 감소시키거나, 이의 발병이 억제되고, 상기 치료요법적 유효량은 다음과 같다: (a) 투여 전과 비교하여 투여 후 해당 대상체에서 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 10% 증가시키는 데 효과적인 양; (b) 혈장 콜레스테롤 결정 용해능(CCDC)을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양; (c) ABCA1 및/또는 ABCG1의 수준을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양; (d) 약 50mg/kg 내지 약 2,000mg/kg; (e) 투여 전과 비교하여 투여 후 혈청 트리글리세리드의 양을 10% 이상 감소시키는 데 효과적인 양; 또는 (f) 이의 임의의 조합이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 약 2g 내지 약 250g이다.

[0006] 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 혈청, 혈장, 및/또는 전혈에서 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 농도가 약 0.6mM 내지 약 3mM이 되는데 충분한 양이다. 일부 측면들에서, 일부 경우들에서, 상기 치료요법적 유효량은 해당 대상체 내 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순회하는 및/또는 전신 수준을 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 순환 수준 및/또는 전신 수준은 혈청, 혈장, 및/또는 전혈 수준을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: 27-하이드록시콜레스테롤 및 24-하이드록시콜레스테롤. 일부 측면들에서, 상기 적어도 약 10%는 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%를 포함한다.

[0007] 일부 측면들에서, 이때 치료요법적 유효량은 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준이 내지 약 40ng/mL 또는 그 이상으로 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 일부 경우들에서, 이때 치료요법적 유효량은 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤 순환 수준 및/또는 전신 수준을 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng으로 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤은 27-하이드록시콜레스테롤을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 100ng/mL로 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 mg 당 90ng으로 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 24시간 동안 유지시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 혈장 콜레스테롤 결정 용해능 (CCDC)을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은

ABCA1 및/또는 ABCG1의 수준을 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 혈청 트리글리세리드의 양을 이의 투여-전과 비교하여, 투여-후 적어도 10% 감소시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 약 50mg/kg 내지 약 2,000mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 100mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 250mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 500mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 1,000mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 1,500mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 약 500mg/kg 내지 약 1,500mg/kg 또는 약 800mg/kg 내지 약 1,200mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 대상체는 인간 개체다.

[0008] 본 발명의 또다른 측면에서, 상기 투여는 다음을 더 포함한다: (i) 제1 시점에서, 치료요법적으로 유효한 제1 투여분량의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 해당 대상체에게 투여하고; 그리고 (ii) 제2 시점에서, 치료요법적으로 유효한 제2 투여분량의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 해당 대상체에게 투여한다. 일부 측면들에서, 상기 제2 시점은 상기 제1 시점 이후 적어도 1 주 시점이다. 일부 측면들에서, 상기 제2 시점은 상기 제1 시점 이후 적어도 2 주 시점이다. 일부 측면들에서, 상기 제2 시점은 상기 제1 시점 이후 적어도 1 개월 시점이다. 일부 측면들에서, 상기 치료는 해당 대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 진행 및/또는 발생을 감소시키거나, 방지하는 것을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 치료는 상기 대상체에서 상승된 혈청 트리글리세리드 수준의 회귀를 매개하는 것을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 치료로 다음 중 하나 또는 그 이상의 결과를 얻는다: a) 간 효소 (예를 들면, ALT, AST) 수준은 2.5배 미만에서 정상으로; b) 혈청 크레아티닌 수준 0.3 mg/dl 미만; 또는 c) 감각신경성 청력의 실질적인 손실이 없음. 일부 측면들에서, 상기 투여는 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0009] 다양한 측면에서, 다음을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다: 대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 치료에 효과량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린, 그리고 약제학적으로 수용가능한 부형제. 일부 측면들에서, 약제학적 조성물은 약 4g 내지 약 250g의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 약제학적으로 수용가능한 부형제를 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 상기 약제학적 조성물을 해당 대상체에게 투여한 후, 이 대상체에서 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순회하는 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 혈장 콜레스테롤 결정 용해능 (CCDC)을 상기 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여-후, 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양은 ABCA1 및/또는 ABCG1의 수준을 상기 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여-후, 적어도 약 10% 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 단일 투여분량 투여용으로 제형화된다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제형화된다.

[0010] 또다른 측면에서, 본 명세서는 다음을 포함하는 키트를 제공하며: (a) 하나 또는 그 이상의 용기; 그리고 (b) 본원에서 기술된 약제학적 조성물, 이때 약제학적 조성물은 상기 하나 또는 그 이상의 용기 안에 함유되어 있다. 일부 측면들에서, 상기 키트에는 (c) 상기 대상체에서 고-트리글리세리드혈증을 치료하기 위한및/또는 대상체에서 고-트리글리세리드혈증 또는 이의 증상을 감소 또는 발생을 억제하기 위한 상기 약제학적 조성물의 사용 지침이 더 포함된다. 일부 측면들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 용기 중 적어도 하나는 IV 주입 주머니다. 일부 측면들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 용기는 상기 약제학적 조성물 및 하나 또는 그 이상의 추가적인 약제학적 활성 성분들을 포함하는 단일 용기를 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 용기는 상기 약제학적 조성물을 함유하는 제1 용기와 하나 또는 그 이상의 추가적인 약제학적 활성 성분들을 함유하는 제2 용기를 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 키트는 IV 주입 주머니, 카테테르, 튜빙, 바늘, 주사기, 용액, 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 추가적인 구성요소를 더 포함한다.

[0011] **참고자료로의 편입**

[0012] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허, 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참고자료로 편입된다.

도면의 간단한 설명

[0013] **도면의 간단한 설명**

본 발명의 새로운 특징들은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시된다. 본 발명의 특징 및 이점들은 본 발명의 원리를 이용하는 예시적 측면들을 제시하는 하기 상세한 설명 그리고 다음과 같은 첨부 도면을 참고하여 보다 잘

이해될 것이다:

도 1A는 서양식 식이 (WD)-를 먹인 마우스 모델에 대한 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린(HPBCD)의 투여 세부사항에 대한 비-제한적인 예시를 묘사한다.

도 1B는 일반 사료 식이(NC)-를 먹인 마우스 모델에 대한 HPBCD 투여 세부 사항의 비-제한적인 예시를 묘사한다.

도 2A는 HPBCD 투여-후 기간의 함수로서, 2g/kg HPBCD로 처리된 서양식 식이(WD)-를 먹인 마우스 모델에서 얻은 트리글리세리드 수준의 예시적인 그래프를 묘사한다.

도 2B는 HPBCD 투여-후 기간의 함수로서, 2g/kg HPBCD로 처리된 일반 사료 식이(NC)-를 먹인 마우스 모델에서 얻은 트리글리세리드 수준의 예시를 묘사한다.

도 3A는 주사 직전 및 HPBCD 투여-후 24시간 및 48시간 시점에 50mg/kg, 250mg/kg, 500mg/kg, 1000mg/kg 또는 1500mg/kg의 HPBCD를 투여한 지원자들로부터 얻은 트리글리세리드 수준의 그래프를 묘사한다.

도 3B는 투여 후 24시간 및 48시간에 위약(placebo), 500mg/kg, 1000mg/kg 또는 1500mg/kg의 HPBCD를 투여한 후 지원자들로부터 얻은 트리글리세리드 수준의 평균 변화 그래프를 묘사한다.

도 3C는 위약, 500mg/kg, 1000mg/kg 또는 1500mg/kg의 HPBCD 투여-후 24시간 및 48시간에 기준 트리글리세리드 수준이 100mg/dL 이상인 지원자들로부터 얻은 트리글리세리드 수준의 평균 변화 그래프를 묘사한다.

도 3D는 위약, 500mg/kg, 1000mg/kg 또는 1500mg/kg의 HPBCD 투여-후 24시간 및 48시간에 기준 트리글리세리드 수준이 100mg/dL에 대등한 또는 이보다 미만인 지원자들로부터 얻은 트리글리세리드 수준의 평균 변화 그래프를 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] **본 명세서의 상세한 설명**

[0015] 고-트리글리세리드혈증을 치료하기 위한 방법들이 본원에 기술된다. 일부 측면들에서, 이들 방법은 치료요법적 유효량의 사이클로덱스트린을 이를 필요로 하는 대상체 (고-트리글리세리드혈증을 가지고 있는, 또는 이를 가지고 있는 것으로 의심되거나, 이의 발생 위험에 처한 대상체)에게 투여하는 것과 관련된다. 일부 경우들에서, 상기 치료요법적 유효량은 기선 (예를 들면, 사이클로덱스트린으로 치료-전)과 비교하였을 때, 해당 대상체에서 하나 또는 그 이상의 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순회하는 수준 및/또는 전신 수준을 증가시키는데 효과적인 양이다. 특정 측면에서, 상기 사이클로덱스트린은 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이다.

[0016] 일부 측면들에서, 고-트리글리세리드혈증으로 앓고 있거나, 이를 가지고 있거나 이의 발생이 예상되는 개체 (예를 들면, 인간)에서 순회하는 (예를 들면, 혈액, 혈장, 혈청) 콜레스테롤 결정 (및/또는 콜레스테롤 결정을 포함하는 혈전)의 양 및/또는 크기를 감소시키고, 및/또는 이의 모양을 변화시키는 방법들이 본원에서 더 기술된다.

[0017] 일부 측면들에서, 개체 (예를 들면, 인간)에서 고-트리글리세리드혈증의 발생을 방지 또는 이의 발생 위험을 감소시키는 방법들이 본원에서 기술된다. 개체 (예를 들면, 고-트리글리세리드혈증을 앓고 있거나, 앓을 것으로 의심되는 인간)에서 혈청 트리글리세리드 양의 증가를 방지 또는 증가될 위험을 감소시키는 방법들이 본원에서 더 기술된다. 특정 측면에서, 상기 사이클로덱스트린은 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이다.

[0018] 하기 용어들은 당업자에 의한 이들 용어의 이해에 더하여, 본 명세서에서 사용되는 용어의 의미를 설명하기 위해 논의된다. 본 명세서와 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수("a", "an" 및 "the")형은 다른 명시적인 언급이 없는 한, 복수 개념을 포함한다는 것으로 주지되어야 한다. 임의의 선택적 요소를 배제하기 위해, 청구 범위의 초안이 작성될 수 있다는 점에 유의한다. 따라서, 이 진술은 청구항 요소의 인용 또는 "부정적"제한의 사용과 관련하여, "단독", "전용"등과 같은 배타적 용어의 사용에 대한 선행 근거로 사용되도록 의도되었다.

[0019] 본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 수에 대한 용어 "약(about)"이란 이 숫자의 + 또는 -10%를 의미한다. 어느 범위에 "약(about)"이라는 용어는 이 범위에서 가장 낮은 값의 10%를 뺀 값과 가장 큰 값의 10%를 더한 값을 의미한다.

[0020] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어 중 어느 것도 의료 전문가(예를 들면, 의사, 간호사, 의사 보조원, 간호사, 호스피스 종사자)의 감독을 필요로 하는 것

으로 해석되어서는 안 된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 상기 대상체는 포유류 (예를 들면, 인간 또는 인간이 아닌 동물) 및 비-포유류를 비롯한 임의의 동물일 수 있다. 한 구체예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료" 및 기타 문법적 등가의 표현에는 질환 또는 병태의 하나 또는 그 이상의 증상의 기저 원인을 개선시키거나, 질환 또는 병태의 하나 또는 그 이상의 증상을 예방하고; 완화시키고, 약화시키고, 또는 개선시키거나; 질환 또는 병태의 하나 또는 그 이상의 증상의 출현, 중증도, 또는 빈도를 개선시키고, 방지하거나, 감소시키고; 해당 질환 또는 병태를 억제시키고, 이를 테면, 예를 들어, 해당 질환 또는 병태의 발생을 저지시키고, 해당 질환 또는 병태를 덜어주고, 해당 질환 또는 병태의 퇴행을 야기시키고, 해당 질환 또는 병태에 의한 상태를 줄이고, 또는 예방차원으로 및/또는 치료요법적으로, 해당 질환 또는 병태의 증상을 억제시키는 것들이 내포된다. 본원에 개시된 바와 같은 치료 방법들은 본원에 기재된 임의의 징후의 치료를 위한 본원에 제공된 (예를 들어, 약제학적) 조성물의 사용에 대한 개시를 포함하고, 본원에 기재된 임의의 징후를 치료하는데 사용하기 위한 본원에 제공된 (예를 들어, 약제학적) 조성물의 개시를 포함한다.

[0022] 용어 "약제학적으로 수용가능한"이란 일반적으로 안전하고 무독성이며, 생물학적으로도 바람직하며, 인간의 제약 용도 뿐만 아니라 수의학 용도로 허용되는, 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 물질의 속성을 나타낸다. "약제학적으로 수용가능한"이란 염, 담체 또는 희석제가 내포되나, 이에 국한되지 않는 물질을 말하며, 이들은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고, 비교적 무독성이며, 예를들면, 해당 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키지 않거나, 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용 없이, 개인에게 투여될 수 있는 물질, 이를 테면, 담체, 또는 희석제다.

[0023] 본원에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 수용가능한 부형제"란 치료 활성이 없고 투여되는 대상체에 비독성인 약제학적 조성물의 임의의 약제학적으로 허용되는 성분, 이를 테면, 의약품 제조에 사용되는 붕해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 등장화제, 안정제, 항산화제, 계면활성제, 담체, 희석제, 부형제, 방부제 또는 윤활제와 같은 임의의 약제학적으로 수용가능성 성분을 지칭한다.

[0024] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료요법적 유효량"이란 투여된 물질 또는 화합물이 치료 중인 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 치료 중인 질환 또는 병태의 기저 원인을 어느 정도 감소시키는데 충분한 양을 지칭한다. 일부 측면들에서, 그 결과 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 다른 원하는 변경이다. 예를 들면, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상 또는 질환의 기저 원인(예를 들어, 과도한 부작용 없이)의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 일부 측면들에서, 적절한 "유효량"은 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 결정된다. 용어 "치료요법적 유효량"에는 예를 들면, 예방차원의 유효량이 내포된다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 (예를 들어, 과도한 부작용 없이) 원하는 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 효과적인 양일 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 하나 또는 그 이상의 원하는 결과 (예를 들면, 본원에서 기술된 바와 같이, 스테롤 또는 옥시스테롤의 전신 및/또는 순환 수준)를 달성하기 위한 유효량일 수 있다. 일부 경우들에서, "유효량" 또는 "치료요법적 유효량"은 조성물의 대사 변화, 연령, 체중, 대상체의 일반적인 상태, 대상이 복용할 수 있는 병용 약물, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도 및 처방 의사의 판단에 따라, 대상마다 가변적임을 이해해야 한다. 일부 경우들에서, 치료될 질환 또는 병태는 고-트리글리세리드혈증이다. 고-트리글리세리드혈증의 기저 원인은 예를 들면, 상기 대상체에서 높은 트리글리세리드 수치, 과식, 비만, 당뇨병 및/또는 인슐린 저항성, 과도한 음주, 신부전, 신증후군, 유전적 소인, 지질단백질 리파제 결핍, 리소좀 산 리파제 결핍, 갑상선 기능 저하증, 루푸스, 글리코겐 축적 질환, 프로포폴, 및/또는 HIV 약물일 수 있다.

[0025] **고-트리글리세리드혈증을 치료하는 방법들**

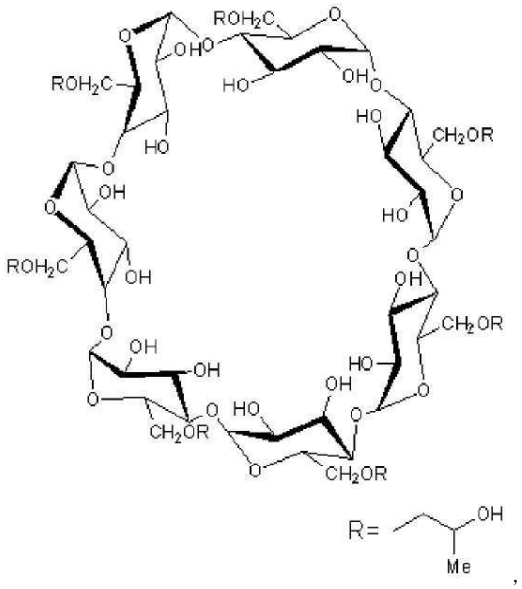
[0026] 고-트리글리세리드혈증을 가지고 있는, 이를 가지고 있는 것으로 의심되는, 이의 발생 위험에 처한 대상체를 치료하는 방법들이 본원에서 기술된다. 일부 경우들에서, 본원에서 기술된 바와 같이 대상체의 치료는 상기 대상체에서 혈청 트리글리세리드 수준 상승의 발생을 억제, 예방, 또는 감소시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 본원에서 기술된 바와 같이 대상체의 치료는 이미-발생된 고-트리글리세리드혈증의 회귀를 중재, 촉진, 강화, 또는 증가시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 본원에서 기술된 바와 같이 대상체의 치료는 상기 대상체에서 혈청 트리글리세리드 수준을 더 낮출 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 대상체에서 혈청 트리글리세리드 수준의 감소는 고-트리글리세리드혈증과 연합된 하나 또는 그 이상의 증상들을 개선시키거나, 방지하거나, 감소시킬 수 있다.

[0027] 다양한 측면들에서, 이들 방법은 사이클로덱스트린을 대상체에게 투여하는 것과 관련된다. 사이클로덱스트린은 α-1,4 글리코시드 결합에 의해 연결된 포도당 하위단위의 환형 (예를 들면, 거대고리형) 고리로 구성된, 환형

올리고당 계열이다. 사이클로덱스트린은 고리 형성에 많은 포도당 단량체들을 함유한다. 일반적인 사이클로덱스트린에는 알파-사이클로덱스트린 (6개의 포도당 단량체로 구성), 베타-사이클로덱스트린 (7개의 포도당 단량체로 구성), 감마-사이클로덱스트린 (8개의 포도당 단량체로 구성) 및 델타-사이클로덱스트린 (9개의 포도당 단량체로 구성)이 있다. 고리 구조의 외측 부분은 친수성이며, 고리 구조의 내부 공동은 소수성이며; 따라서, 사이클로덱스트린은 일반적으로 수용성이고(예를 들어, 친수성 외측부로 인해), 공동부분에 소수성 분자를 통합할 수 있다(예를 들어, 소수성 공동으로 인해). 부계 사이클로덱스트린은 수용성이 제한되어 있고; 따라서 몇 가지 화학적으로 변형된 사이클로덱스트린이 합성되었으며, 여기서 하이드록실 그룹은 예를 들어, 용해도를 증가시키기 위해 다른 화학적 모이어티들로 대체되었다. 다양한 측면들에서, 본원에서 제공되는 이들 방법은 사이클로덱스트린을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들면, 인간) (예를 들면, 고-트리글리세리드혈증을 갖는, 이를 갖는 것으로 의심되는, 또는 이의 발생 위험에 처한)에게 투여하는 것과 관련된다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 죽상동맥경화성 플라크 (예를 들면, 콜레스테롤-풍부한 플라크 및/또는 지질-풍부한 플라크)를 보유한, 보유하는 것으로 의심되는, 또는 이의 발생 위험에 처해 있다.

[0028] 특정 측면들에서, 상기 사이클로덱스트린은 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이다. 일부 예시에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린은 다음으로 구성된 군에서 선택된다: Kleptose® HP 비경구 등급 (Roquette Frères, #346114; roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hp-parenteral-grade_50_346114_en.pdf as of August 26, 2020으로 접속), Kleptose® HPB 비경구 등급 (Roquette Frères, #346111; roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hpb-parenteral-grade_50_346111_en.pdf as of August 26, 2020으로 접속), Kleptose® HPB-LB 비경구 등급 (Roquette Frères, #346115; roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hpb-lb-parenteral-grade_50_346115_en.pdf as of August 26, 2020으로 접속), Cavitron® W7 HP5 Pharma cyclodextrin (Ashland; ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf as of August 26, 2020으로 접속), Cavitron® W7 HP7 Pharmcyclodextrin (Ashland; ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf as of August 26, 2020으로 접속), Trappsol® Cyclo™ (Cyclo Therapeutics, Inc.; cyclotherapeutics.com/cyclodextrins/trappsol-cyclo as of August 26, 2020으로 접속), 및 VTS-270/adrabetadex.

[0029] 특정 측면들에서, 본원에서 (예를 들면, 약제학적) 조성물 또는 방법 또는 기타 응용에 제공된 또는 사용된 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린의 혼합물이며; 예를 들면, 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린은 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 혼합물을 포함한다. 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 사이클로덱스트린 분자는 하나 또는 그 이상의 화학기로 임의선택적으로 치환되는데, 각 화학기는 독립적으로 하이드록시프로필기, 하이드록시에틸기, 메틸기, 에틸기, 카르복시메틸기, 헵타키스(2,6-디-O-메틸)기, 술포에틸기, 술포프로필기, 및/또는 술포부틸 에틸기, 또는 이의 올리고머들이 된다. 일부 선호되는 측면들에서, 상기 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린인데, 이를 테면, 상기 사이클로덱스트린의 하나 또는 그 이상의 하이드록실은 하이드록시프로필 (예를 들면, 2-하이드록시프로필기)로 치환된다. 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 하이드록실 위치는 하이드록실(OH)의 H가 $-CH_2CH_2(OH)CH_3$기, 이를 테면, 하기 **화학식 I**에서 도시된 바와 같이, 치환됨으로써, 하나 또는 그 이상의 하이드록시프로필기로 치환된다. 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린은 다양한 상이한 치환도 (DS) 값 및/또는 몰 치환도 (MS) 값을 갖는 복수의 시클로덱스트린을 포함한다.

[0030] 

[0031] 이때 각 R은 독립적으로 H이거나, 상기에서 명시된 바와 같고, 그리고 이때 적어도 하나의 R은 H가 아니다.

[0032] **화학식 I**

[0033] 일부 측면들에서, 베타-사이클로덱스트린에서 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자 (베타-사이클로덱스트린 분자들의 혼합물)는 평균 몰 치환을 특징으로 한다. "몰 치환(molar substitution)" 또는 "MS"는 베타-시클로덱스트린 분자에서 포도당 단위당 치환체의 평균 수다. 일부 측면들에서, MS는 히드록시프로필 베타덱스에 대한 USP 모노그래프(USP NF 2015) ("USP 히드록시프로필 베타덱스 모노그래프") (이는 본원에 이의 전문이 참고자료로 편입된다)에 설명된 절차에 따라 결정된다. 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 상기 (예를 들면, 약제학적) 조성물들은 적어도 약 0.3의 평균 MS를 보유한 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자를 함유한다. 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 상기 (예를 들면, 약제학적) 조성물들은 약 0.3 내지 1.2의 평균 MS를 보유한 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자를 함유한다. 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 상기 (예를 들면, 약제학적) 조성물들은 약 0.8 - 1.2의 평균 MS를 보유한 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자를 함유한다.

[0034] 일부 측면들에서, 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자는 평균 치환도에 의해 특징된다. 용어 "치환도" 또는 "DS"는 베타-시클로덱스트린 분자에서 직접적으로 치환된 또는 간접적으로 치환된 치환기의 총 수를 지칭한다. 일부 측면들에서, 상기 베타-사이클로덱스트린 분자는 하이드록실 위치에서 치환기로 치환된 하나 또는 다수의 포도당 단위를 가질 수 있다. 따라서, 평균 DS는 베타-시클로덱스트린 분자의 수로 나눈 베타-시클로덱스트린 집단의 총 치환기 수를 의미한다. 일부 측면들에서, 분자의 평균 DS는 전기분무 이온화-질량분광법 (ESI-MS) 분석 (예를 들면, HPLC-ESI-MS 등)을 사용하여 측정된다. 일부 측면들에서, 이 분자의 평균 DS는 전자분무 MS 스펙트럼의 피크 높이에 의해 결정된다. 일부 측면들에서, 이 분자의 평균 DS는 MS에 7을 곱하여 결정된다. 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 상기 (예를 들면, 약제학적) 조성물들은 약 2.0 내지 9.0의 평균 DS를 보유한 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자를 함유한다. 일부 측면들에서, 본원에서 제공된 상기 (예를 들면, 약제학적) 조성물들은 약 6.0 내지 8.0의 평균 DS를 보유한 다수의 베타-사이클로덱스트린 분자를 함유한다.

[0035] 일부 측면들에서, 본원에서 기술된 사이클로덱스트린 (예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린)의 임의의 원자는 임의의 적합한 동위원소로 치환될 수 있다. 특정 구체예에서, 본원에서 기술된 사이클로덱스트린 (예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린)에서 임의의 하나 또는 그 이상의 수소는 중수소 원자로 치환되거나, 대체될 수 있다. 이러한 시클로덱스트린은 중수소를 포함하지 않는 원래의 시클로덱스트린과 비교하여, 유사하거나, 개선된 특성을 가질 것으로 예상된다. 중수소는 안전하고, 안정적인 비-방사능활성 수소 동위원소다. 수소에 비해, 중수소는 탄소와 더 강한 결합을 형성한다. 일부 예시에서, 중수소에 의해 부여된 증가된 결합 강도는 사이클로덱스트린의 특성에 긍정적인 영향을 미쳐, 개선된 약물 효능, 안전성 및/또는 내약성에 대한 잠재력을 생성할 수 있다. 또한, 중수소화는 *생체 내* 대사 제거율을 감소시키고, 이로써 해당 화합물의 반감기와 순환을 증가시킬 수 있다. 동시에, 중수소의 크기와 모양은 본질적으로 수소와 동일하기 때문에, 중수소에 의한 수소의 대체는 수소만을 함유하는 원래의 화학적 엔터티와 비교하여, 해당 화합물의 생화학적 효능과 선택성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

[0036] 다양한 측면들에서, 치료요법적 유효량의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이 해당 대상체에게 투여된다. 일부 측면들에서, 치료요법적 유효량의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 투여로 기선과 비교하였을 때, 콜레스테롤의 하나 또는 그 이상의 유도체의 순환 수준 및/또는 전신 수준이 증가된다. 일부 측면들에서, 상기 콜레스테롤의 하나 또는 그 이상의 유도체는 콜레스테롤 생합성의 부산물이다. 일부 측면들에서, 상기 콜레스테롤의 하나 또는 그 이상의 유도체는 수소화된 산물, 상이하게 수소화된 1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올 산물 또는 하이드록실, 에폭실 또는 케토 그룹으로 형성된 산물을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 콜레스테롤의 하나 또는 그 이상의 유도체는 옥시스테롤 또는 스테롤이다.

[0037] 치료요법적 유효량이란 해당 대상체에서 기선과 비교하여, 하나 또는 그 이상의 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순환하는 양 및/또는 전신 양을 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양일 수 있다. 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순환하는 양 및/또는 전신 양은 상기 대상체의 생물학적 샘플 (예를 들면, 혈액 (예를 들면, 전혈), 혈장, 혈청, 및 이와 유사한 것들)에 존재하는 양일 수 있다. 일부 경우들에서, 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순환 및/또는 전신 수준은 기선과 비교하였을 때, (예를 들면, 치료 후 24시간 시점에서) 적어도 약 10% (예를 들면, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상) 증가될 수 있다. 일부 경우들에서, 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순환 및/또는 전신 수준은 적어도 약 40ng/mL (예를 들면, 적어도 약 40ng/mL, 적어도 약 50ng/mL, 적어도 약 60ng/mL, 적어도 약 70ng/mL, 적어도 약 80ng/mL, 적어도 약 90ng/mL, 적어도 약 100ng/mL, 또는 그 이상) 증가될 수 있다. 또다른 측면에서, 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순환 및/또는 전신 수준은 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng (예를 들면, 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng, mg 당 적어도 약 50ng, mg 당 적어도 약 60ng, mg 당 적어도 약 70ng, mg 당 적어도 약 80ng, mg 당 적어도 약 90ng, 또는 mg 당 적어도 약 100 ng)으로 증가될 수 있다. 일반적으로, 상기 스테롤 및 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준 (예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린으로 치료 후)은 기선 수준(예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린으로 치료-전, 해당 대상체에서 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준)과 비교된다. 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 투여에 의해 증가된 수준 (예를 들면, 전혈, 혈장, 및/또는 혈청 내)으로 나타낼 수 있는 스테롤 및 옥시스테롤의 비-제한적인 예시에는 다음의 것들이 내포된다: 27-하이드록시콜레스테롤, 24-하이드록시콜레스테롤, 및 25-하이드록시콜레스테롤. 다양한 측면들에서, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 치료-후 적어도 24시간 (예를 들면, 적어도 36시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 96시간) 동안 스테롤 및/또는 옥시스테롤의 전신 및/또는 순환 수준을 유지 또는 지속시키는데 충분한 양일 수 있다.

[0038] 특정 측면에서, 치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린은 기선과 비교하여, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환하는 양 및/또는 전신 양을 증가시키는데 효과적인 양이다. 일부 경우들에서, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 기선과 비교하였을 때, (예를 들면, 치료 후 24시간 시점에서), 적어도 약 10% 증가될 수 있고, 예를 들면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상으로 증가될 수 있다. 일부 경우들에서, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 적어도 약 40ng/mL, 예를 들면, 적어도 약 50ng/mL, 적어도 약 60ng/mL, 적어도 약 70ng/mL, 적어도 약 80ng/mL, 적어도 약 90ng/mL, 적어도 약 100ng/mL, 또는 그 이상으로 증가될 수 있다. 특정 구체예에서, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 적어도 약 100ng/mL로 증가될 수 있다. 또다른 측면에서, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng으로 증가될 수 있는데, 예를 들면, 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 50ng, mg 당 적어도 약 60ng, mg 당 적어도 약 70ng, mg 당 적어도 약 80ng, mg 당 적어도 약 90ng, 또는 mg 당 적어도 약 100ng으로 증가될 수 있다. 특정 측면에서, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 90ng으로 증가될 수 있다.

[0039] 추가적으로 또는 대안으로, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 기선과 비교하여, 24-하이드록시콜레스테롤의 순환하는 양 및/또는 전신 양을 증가시키는데 효과적인 양일 수 있다. 일부 경우들에서, 24-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 기선과 비교하여 적어도 약 10% (예를 들면, 치료 후 24시간 시점에서) 증가될 수 있고, 예를 들면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상으로 증가될 수 있다. 일부 경우들에서, 24-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 적어도 약 40ng/mL, 예

를 들면, 적어도 약 50ng/mL, 적어도 약 60ng/mL, 적어도 약 70ng/mL, 적어도 약 80ng/mL, 적어도 약 90ng/mL, 적어도 약 100ng/mL, 또는 그 이상으로 증가될 수 있다. 특정 구체예에서, 24-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 적어도 약 50ng/mL으로 증가될 수 있다. 또다른 측면에서, 24-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng으로 증가될 수 있는데, 예를 들면, 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 50ng, mg 당 적어도 약 60ng, mg 당 적어도 약 70ng, mg 당 적어도 약 80ng, mg 당 적어도 약 90ng, 또는 mg 당 적어도 약 100ng으로 증가될 수 있다. 특정 측면에서, 24-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준은 전체 순환하는 및/또는 전신 콜레스테롤 mg 당 적어도 약 40ng으로 증가될 수 있다.

[0040] 치료요법적 유효량은 투여-전과 비교하였을 때, 투여-후 (예를 들면, 투여-후 1시간 시점), 혈장 콜레스테롤 결정 용해 능력 (CCDC)을 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양이다. 일부 경우들에서, 상기 치료요법적 유효량은 투여-전과 비교하였을 때, 투여-후 (예를 들면, 투여-후 1시간 시점), 혈장 CCDC를 적어도 약 10%, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양이다.

[0041] 치료요법적 유효량은 투여-전과 비교하였을 때, 투여-후 (예를 들면, 투여-후 24시간 시점), 하나 또는 그 이상의 LXR 전사 인자-조절된 유전자 (예를 들면, ABCA1, ABCG1)의 mRNA 수준을 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료요법적 유효량은 투여-전과 비교하였을 때, 투여-후 (예를 들면, 투여-후 24시간 시점), ABCA1 및/또는 ABCG1의 mRNA 수준을 적어도 약 10%, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양이다.

[0042] 치료요법적 유효량은 상기 대상체에서 혈청 트리글리세리드 수준을 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 조성물로 치료하기 전과 비교하였을 때, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50% 감소시키는데 효과적인 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양이 될 수 있다. 일부 측면들에서, 치료요법적 유효량은 상기 대상체에서 혈청 트리글리세리드 수준을 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 투여한 후 24시간 이내, 48시간 이내, 72시간 이내, 1주 이내, 2주 이내, 3주 이내, 4주 이내, 6주 이내, 8주 이내에 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50% 감소시키는데 효과적인 이의 양이 될 수 있다. 일부 측면들에서, 치료요법적 유효량이란 상기 대상체에게 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 투여하는 동안 및/또는 투여-후 혈청 트리글리세리드 수준을 이 대상체에서 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50% 감소시키고, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주 동안 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 유지시킬 수 있는 양이 될 수 있다.

[0043] 일부 측면들에서, 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량이란 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린으로 치료한 후, 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 유지하는데 효과적인 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양이 될 수 있다. 이들 유지 측면에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 250mg/dL 아래, 가령, 적어도 200mg/dL 아래, 적어도 150mg/dL 아래, 적어도 100mg/dL 아래 또는 적어도 50mg/dL 아래로 유지시키는데 효과적인 양이 될 수 있다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 측면에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 250mg/dL 아래로 유지시키는데 효과적인 양이다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 200mg/dL 아래로 유지시키는데 효과적인 양이다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 150mg/dL 아래로 유지시키는데 효과적인 양이다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 100mg/dL 아래로 유지시키는데 효과적인 양이다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면에서, 상기 치료요법적 유효량은 상기 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 50mg/dL 아래로 유지시키는데 효과적인 양이다.

[0044] 유지 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여 후, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주 동안 유지될 수 있다. 감소된

트리글리세리드 수준을 유지하는 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 24시간 동안 유지된다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 48시간 동안 유지된다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 72시간 동안 유지된다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 1주 동안 유지된다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 2주 동안 유지된다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 3주 동안 유지된다. 감소된 트리글리세리드 수준을 유지하는 다른 측면들에서, 상기 감소된 혈청 트리글리세리드 수준은 투여하는 동안 및/또는 투여한 후 적어도 4주 동안 유지된다.

[0045] 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 본원에서 기술된 치료요법적 효과의 달성에 적합한 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 50mg/kg, 적어도 약 100mg/kg, 적어도 약 200mg/kg, 적어도 약 300mg/kg, 적어도 약 400mg/kg, 적어도 약 500mg/kg, 적어도 약 600mg/kg, 적어도 약 700mg/kg, 적어도 약 800mg/kg, 적어도 약 900mg/kg, 적어도 약 1000mg/kg, 적어도 약 1100mg/kg, 적어도 약 1200mg/kg, 적어도 약 1300mg/kg, 적어도 약 1400mg/kg, 적어도 약 1500mg/kg, 적어도 약 1600mg/kg, 적어도 약 1700mg/kg, 적어도 약 1800mg/kg, 적어도 약 1900mg/kg, 또는 적어도 약 2000mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 적어도 약 100mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 적어도 약 250mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 적어도 약 500mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 적어도 약 1000mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 적어도 약 1500mg/kg이다.

[0046] 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 본원에서 기술된 치료요법적 효과의 달성에 적합한 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 약 50mg/kg 내지 약 2000mg/kg (예를 들면, 약 50mg/kg 내지 약 1000mg/kg, 약 500mg/kg 내지 약 1000mg/kg, 약 500mg/kg 내지 약 1500mg/kg, 약 800mg/kg 내지 약 1500mg/kg, 약 800mg/kg 내지 약 1200mg/kg, 약 1000mg/kg 내지 약 1500mg/kg, 약 1000mg/kg 내지 약 2000mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 약 500mg/kg 내지 약 1500mg/kg이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 약 800mg/kg 내지 약 1200mg/kg이다.

[0047] 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 본원에서 기술된 치료요법적 효과의 달성에 적합한 양이다. 일부 측면들에서, 상기 치료요법적 유효량은 적어도 약 4g (예를 들면, 적어도 약 10g, 적어도 약 25g, 적어도 약 50g, 적어도 약 75g, 적어도 약 100g, 적어도 약 125g, 적어도 약 150g, 적어도 약 175g, 적어도 약 200g, 적어도 약 250g)이다. 일부 측면들에서, 상기 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 약 4g 내지 약 250g (예를 들면, 약 4g 내지 약 200g, 약 4g 내지 약 150g, 약 4g 내지 약 100g, 약 4g 내지 약 50g, 약 50g 내지 약 250g, 약 50g 내지 약 200g, 약 50g 내지 약 150g, 약 50g 내지 약 100g, 약 100g 내지 약 250g, 약 100g 내지 약 200 g)일 수 있다. 투여된 (예를 들면, 단일 투여분량 투여로, 예를 들면, 치료요법적 유효량으로) 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 총량은 해당 대상체의 연령, 성별, 체중 및 이와 유사한 것들을 비롯하여, 그러나 이에 국한되지 않는, 다수의 인자들에 따라 달라질 것이다.

[0048] 일부 측면들에서, 상기 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 본원에서 기술된 치료요법적 효과를 획득하는데 온전체 혈액, 혈청, 및/또는 혈장에서 적합한 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 농도에 이르는데 충분한 양이다. 일부 측면들에서, 상기 전혈, 혈청, 및/또는 혈장 농도는 적어도 약 0.1mM (예를 들면, 적어도 약 0.2mM, 적어도 약 0.3mM, 적어도 약 0.4mM, 적어도 약 0.5mM, 적어도 약 0.6mM, 적어도 약 0.7mM, 적어도 약 0.8mM, 적어도 약 0.9mM, 적어도 약 1.0mM, 적어도 약 1.5mM, 적어도 약 2.0mM, 적어도 약 2.5mM, 또는 적어도 약 3mM)이다. 상기 치료요법적 유효량의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적 유효량은 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 전혈, 혈청, 및/또는 혈장 농도가 약 0.6mM 내지 약 3mM (예를 들면, 약 0.6mM 내지 약 2mM, 약 0.6mM 내지 약 1mM, 약 1mM 내지 약 3mM, 약 1mM 내지 약 2mM, 약 2mM 내지 약 3mM)에 이르는데 충분한 양일 수 있다.

[0049] 본원에서 기술된 이들 방법은 제1 시점에서, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적으로 유효한 제1의 양을 대상체에게 투여하고, 그리고 제2 시점에서, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 치료요법적으로 유효한 제2의 양을 상기 대상체에게 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 상기 제2 시점은 상기 제1 시점 이후 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일이 될 수 있다. 상기 제2 시점은 상기 제1 시점 이후 적어도 1주 (예를 들면, 상기 제1시점 이후 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 또는 10주)일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 제2 시점은 상기 제1 시점 이후 1 주 또는 그 이상, 상기 제1 시점 이후 상기 제1 시점 이후 2 주 또는 그 이상, 상기 제1 시점 이후 한 달 또는 그 이상이다. 일부 측면들에서, 상기 투여는 정맥내 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0050] 일부 경우들에서, 상기 제2 시점은 약물의 추가 용량이 해당 대상체에게 유익할 것이라는 하나 또는 그 이상의 지표를 기반으로 결정될 수 있다. 예를 들면, 상기 제2 시점은 제1 투여분량의 치료적 이점이 감소했거나, 감소하기 시작한 후, 투여할 수 있다. 상기 제2 시점은 예를 들면, 27-하이드록시콜레스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준, 24S-하이드록시콜레스테롤의 의 순환 수준 및/또는 전신 수준, ATP-결합 카세트 하위계통 A 구성원 1 (ABCA1)의 전사 수준, ATP-결합 카세트 하위계통 G 구성원 1 (ABCG1)의 전사 수준, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)의 후생유전학적(염색질) 시그니쳐, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, 초저밀도 지단백질 (vLDL) 수준, 저밀도 지단백질 (LDL) 수준, 고밀도 지단백질 (HDL) 수준, 혈청 또는 혈장 콜레스테롤 결정 용해, 전-염증성 매개체 (예를 들면, 인터루킨-1b (IL-1b), 인터루킨-6 (IL-6), 인터루킨-18 (IL-18))의 수준에 기초하여 결정될 수 있다.

[0051] 다양한 측면들에서, 상기 대상체는 인간일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 대상체는 고-트리글리세리드혈증이 발생될 위험에 있거나, 더 발생할 수 있는 경향이 있는 임의의 연령일 수 있다. 상기 대상체의 연령은 적어도 30세 (예를 들면, 적어도 40세, 적어도 50세, 적어도 60세, 적어도 70세, 적어도 80세, 적어도 90세)일 수 있다. 상기 대상체의 연령은 30세 미만 (예를 들면, 20세 미만, 15세 미만, 10세 미만, 또는 5세 미만)일 수 있다. 상기 대상체는 고-트리글리세리드혈증으로 진단받을 수 있다. 상기 대상체는 예를 들면, 이 대상체의 혈액 내 트리글리세리드가 100mg/dL 이상, 150mg/dL 이상 또는 200mg/dL 이상인 경우, 고-트리글리세리드혈증으로 진단받을 수 있다. 상기 대상체는 예를 들면, 이 대상체의 혈액 내 100mg/dL 이상의 트리글리세리드를 갖는 경우, 고-트리글리세리드혈증으로 진단받을 수 있다. 상기 대상체는 예를 들면, 이 대상체의 혈액내 150mg/dL (1.7 밀리몰/리터) 이상의 트리글리세리드를 갖는 경우, 고-트리글리세리드혈증으로 진단받을 수 있다. 상기 대상체는 예를 들면, 이 대상체의 혈액 내 200mg/dL 이상의 트리글리세리드를 갖는 경우, 고-트리글리세리드혈증으로 진단받을 수 있다. 상기 대상체는 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 또는 만성 관상동맥 증후군 (CCS) (예를 들어, European Society of Cardiology에 의해 정의됨)로 진단될 수 있다. 고-트리글리세리드혈증은 혈액 검사(가령, LDL-C 수치 상승 없이 공복 트리글리세리드 수치 >200mg/dL)를 통해 진단할 수 있다. 일부 경우들에서, 고-트리글리세리드혈증 또는 관련 질환과 관련된 증상은 예를 들면, 혈관 조영술, 콜레스테롤 검사, 컴퓨터 단층 촬영 (CT) 스캔, 듀플렉스 스캔, 심초음파, 심전도 (ECG 또는 EKG), 운동 스트레스 테스트, 혈관 내 초음파, 자기 공명 영상 (MRI) 스캔, 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 스캔, 광간섭 단층촬영 (OCT) 스캔, 약리학적 스트레스 테스트, 증상/병력 (예를 들면, 환자가 보고한 증상), 지방 감쇠 지수 (FAI), 혈액 테스트, 또는 이들의 조합을 통하여 진단될 수 있다. 상기 대상체는 고-트리글리세리드혈증과 연관된 증상을 가지고 있을 수 있다. 고-트리글리세리드혈증과 연합된 증상은 흉통(예를 들면, 협심증), 호흡곤란, 피로, 혼란, 근육 약화, 피부 증상(예를 들면, 발진성 황색종), 눈 이상(예를 들면, 망막지방혈증), 간비종대(예를 들면, 간 및 비장 비대, 신경학적 증상), 복통 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 대상체는 고-트리글리세리드혈증의 발생 위험에 처해 있을 수 있다. 고-트리글리세리드혈증의 발생 위험에 처해 있는 대상체는 적어도 하나의 고-트리글리세리드혈증 위험 인자를 보유할 수 있다. 일부 측면들에서, 고-트리글리세리드혈증 위험 인자에는 과체중 또는 비만, 고혈압, 높은 콜레스테롤 수치, 당뇨병, 신체 활동 부족, 하나 이상의 동반 질환 (예를 들면, 흡연, 신장 질환, 류마티스 질환), 과도한 음주, 신부전, 신증후군, 유전적 소인, 지질단백질 리파제 결핍, 리소좀산 리파제 결핍, 갑상선 기능 저하증, 루푸스, 글리코겐 축적 질환, 프로포폴, HIV 약물 및 화학 치료제의 사용이 내포되나, 그러나, 이에 국한되지 않는다. 상기 대상체의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%는 동맥 및/또는 정맥의 협착을 가지고 있을 수 있다. 상기 대상체의 적어도 50%는 동맥 및/또는 정맥의 협착을 가지고 있을 수 있다. 동맥은 예를 들어, 관상 동맥, 대뇌 동맥, 말초 동맥, 대동맥일 수 있다. 상기 대상체는 높은 콜레스테롤 및/또는 높은 지질 함량 (예를 들어, 광간섭 단층 촬영 (OCT)에 의해 측정됨)을 갖는 하나 또는 그 이상의 죽상경화성 플라크를 가질 수 있다. 상기 대상체는 낮은 칼슘 점수 (예를 들면, 컴퓨터 단층 촬영 (CT) 스캔으로 측정)를 갖는 하나 이상의 플라크를 가질 수 있다. 상기 대상체는 안정적이거나, 불안정적인 CAD 또는 고-트리글리세리드혈증을 가질 수 있다. 상기 대상체는 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 또는 만성 관상동맥 증후군 (CCS)

(예를 들어, European Society of Cardiology에 의해 정의됨)을 가질 수 있다. 상기 대상체는 심근 경색을 앓은 후 (예를 들어, 직후에) 치료(예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 의해) 받을 수 있다. 상기 대상체는 동맥 벽 (중막)이 두꺼워질 수 있다. 상기 대상체는 화학 요법을 받은 후 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 의해) 치료받을 수 있는데 (예를 들어, 상기 대상체는 화학 요법제의 사용으로 인해 고-트리글리세리드혈증의 위험이 증가하거나, 발병했을 수 있다).

[0052] 본원에 기술된 방법들을 이용하여 고-트리글리세리드혈증을 치료 및/또는 예방할 수 있다. 본원에 기술된 방법들을 이용하여 고-트리글리세리드혈증이 원인일 수 있는 죽상경화증 또는 심혈관 질환을 치료 및/또는 예방할 수 있다.

[0053] 일부 측면들에서, 본원에 기술된 방법들은 고-트리글리세리드혈증을 앓거나, 앓는 것으로 의심되는 대상체에서 죽상동맥경화성 플라크의 크기 (예를 들면, 콜레스테롤-풍부한 플라크 및/또는 지질-풍부한 플라크)를 감소시킨다. 상기 플라크는 높은 콜레스테롤 및/또는 높은 지질 함량을 가질 수 있다. 상기 콜레스테롤 및/또는 지질 함량은 예를 들어 광간섭 단층촬영 (OCT)에 의해 측정될 수 있다. 상기 플라크에는 칼슘 함량이 낮을 수 있다. 상기 플라크는 컴퓨터 단층촬영 (CT) 스캔에서 칼슘 점수가 낮을 수 있다. 일부 경우들에서, 죽상동맥경화성 플라크의 크기는 이러한 치료-전, 해당 죽상동맥경화성 플라크의 크기와 비교하여, 감소될 수 있다. 일부 측면들에서, 죽상동맥경화성 플라크의 크기는 적어도 약 0.5% 감소될 수 있다. 일부 측면들에서, 죽상동맥경화성 플라크의 크기는 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 그 이상 감소될 수 있다.

[0054] 일부 측면들에서, 본원에 기술된 이들 방법으로 해당 대상체에서 고-트리글리세리드혈증의 진행 및/또는 발생이 감소되거나, 및/또는 방지된다. 일부 측면들에서, 본원에 기술된 이들 방법은 고-트리글리세리드혈증의 진행을 방지한다. 예를 들면, 본원에 기술된 이들 방법은 죽상동맥경화성 플라크의 크기가 증가되는 것을 방지하고, 플라크 용적의 증가를 방지하고, 플라크로 덮힌 관상동맥 표면의 양이 증가되는 것을 방지하고, 죽상동맥경화성 플라크의 비후를 방지하고, 동맥 또는 정맥의 협착증의 증가를 방지하고, 동맥 벽의 비후를 방지 또는 감소시키고, 및/또는 혈관 석회화를 방지 또는 감소시킨다. 일부 경우들에서, 본원에 기술된 이들 방법은 해당 대상체에서 이미-발생된 죽상동맥경화성 플라크의 퇴행을 중재한다. 예를 들면, 본원에 기술된 이들 방법은 해당 대상체에서 이미-발생된 죽상동맥경화성 플라크의 크기 및/또는 갯수를 감소시키고, 및/또는 죽상동맥경화성 플라크의 괴사 코어 크기를 감소시킨다.

[0055] 상기 치료는 상완 동맥의 유동-매개된 혈관 확장 (FMD)을 증가시킬 수 있다. 유동-매개된 혈관확장 (FMD)의 증가는 치료 후 적어도 7일 시점에 발생할 수 있다. 유동-매개된 혈관확장 (FMD)은 예를 들어, 허혈-유도된 내피-의존성 혈관확장에 의해 측정될 수 있다. 일부 측면들에서, 유동-매개된 혈관확장 (FMD)은 고해상도 초음파를 사용하여 결정된다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 전혈, 혈청, 혈장, 또는 이의 임의의 조합에서 스테롤 및/또는 옥시스테롤 수준 (예를 들면, 27-하이드록시콜레스테롤, 24-하이드록시콜레스테롤)이 증가되는 결과를 얻을 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 예를 들면, 죽상동맥경화성 플라크에 존재하는 콜레스테롤 결정이 용해될 수 있다. 콜레스테롤 결정 용해는 예를 들면, 콜레스테롤 결정 용해능 분석에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 간 X 수용체(LXR)-조절된 유전자의 유전자 발현을 증가시킬 수 있다. LXR-조절된 유전자의 증가는 예를 들면, 해당 대상체의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)에서 있을 수 있다. LXR-조절된 유전자는 예를 들면, ATP-결합 카세트 하위계통 A 구성원 1 (ABCA1), ATP-결합 카세트 하위계통 G 구성원 1 (ABCG1), 지방산 합성효소 (FAS), 아포지단백 E (APOE), 또는 이의 조합일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 PBMCs의 식작용 활성이 증가될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 지질 수준의 증가 또는 감소를 초래할 수 있다. 상기 지질은 트리글리세리드, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 또는 아포지단백 A1 (ApoA1)일 수 있다. 상기 치료로 해당 생물학적 샘플 내 트리글리세리드 수준이 감소될 수 있다. 상기 치료로 해당 생물학적 샘플 내 LDL-콜레스테롤 수준이 감소될 수 있다. 상기 치료로 해당 생물학적 샘플 내 HDL-콜레스테롤 수준이 증가될 수 있다. 상기 치료로 해당 생물학적 샘플 내 ApoA1 수준이 증가될 수 있다. 상기 생물학적 샘플은 혈액 (예를 들면, 전혈, 혈청, 혈장)일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 염증 및 심근 손상의 혈청 마커의 감소 및/또는 항-염증의 혈청 마커의 증가를 초래할 수 있다. 상기 혈청 마커는 인터루킨 (IL)-1 베타 (IL-1베타), 인터루킨-1 수용체 길항제 (IL-1ra), 인터루킨-1 알파 (IL-1a), 인터루킨-6 (IL-6), 고도 민감성 C-반응성 단백질 (hsCRP), 트로포닌, 크레아틴 키나제 (CK), 크리아티닌 키나제-MB (CK-MB), N-말단 프로-B-유형 나트륨이뇨성 펩티드 (NT-프로-BNP)일 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 보체

활성화의 감소를 초래할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료는 상기 대상체의 사망 위험 및/또는 모든-원인에 의한 사망 (ACM)의 감소를 초래할 수 있다. 일부 측면들에서, 상기 대상체의 사망률은 25%, 50%, 75%, 또는 90% 감소된다. 일부 측면들에서, 상기 대상체의 사망률은 이러한 투여 후 적어도 1년, 2년, 또는 3년 동안 감소된다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 상기 대상체에서 심근경색 위험이 감소될 수 있다. 일부 측면들에서, 상기 대상체에서 심근경색의 위험은 25%, 50%, 75%, 또는 90% 감소된다. 일부 측면들에서, 상기 대상체에서 심근경색의 위험은 이러한 투여 후 적어도 1년, 2년, 또는 3년 동안 감소된다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 상기 대상체에서 주요 또는 경미한 뇌졸중 위험이 감소될 수 있다. 일부 측면들에서, 상기 대상체에서 주요 또는 경미한 뇌졸중 위험은 25%, 50%, 75%, 또는 90% 감소된다. 일부 측면들에서, 상기 대상체에서 주요 또는 경미한 뇌졸중 위험은 이러한 투여 후 적어도 1년, 2년, 또는 3년 동안 감소된다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 상기 대상체에서 혈압이 감소될 수 있다. 일부 측면들에서, 상기 대상체의 혈압은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 또는 30% 감소된다. 상기 혈압의 감소는 수축기 혈압, 확장기 혈압, 또는 이들의 조합의 감소를 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 상기 대상체에서 주요 심혈관계 이상반응 (MACE) 위험이 감소될 수 있다. 일부 측면들에서, 주요 심혈관계 이상반응은 심부전, 재경색, 재발성 협심증 통증, 심혈관 관련 질환으로 인한 재입원, 반복적인 경피적 관상동맥 중재술 (PCI), 관상동맥 우회술, 관상동맥 재개통술, 뇌졸중, 모든 원인으로 인한 사망 (ACM) 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 대상체에서 MACE의 위험은 25%, 50%, 75%, 또는 90% 감소된다. 일부 측면들에서, 상기 대상체에서 MACE의 위험은 이러한 투여 후 적어도 1년, 2년, 또는 3년 동안 감소된다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 CAD 또는 트리글리세리드혈증의 중증도와 관련하여 발기부전을 개선할 수 있다.

[0056] 일부 경우들에서, 상기 치료로 인해 간 효소 수치가 정상 간 효소 수치의 2.5배 미만이 될 수 있다. 상기 간 효소는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 간 효소는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 알칼리성 포스파타제 (ALP), 5' 뉴클레오티다제, 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 (GGT) 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 측면들에서, 상기 간 효소의 정상 수준은 간에 손상이 없는 간 효소의 수준이다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 인해 혈청 크레아티닌 수치가 0.3mg/dl 미만이 될 수 있다. 상기 치료로 혈청 크레아티닌 수준이 1.3, 1.0, 0.75, 0.5, 또는 0.3 mg/dl 미만이 될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 치료로 인해 감각신경성 청력이 실질적으로 손실되지 않을 수 있다.

[0057] **약제학적 조성물**

[0058] 특정 측면들에서, 인간에서 고-트리글리세리드혈증의 치료에 효과적인 양의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린; 그리고 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 본원에서 기술한다. 상기 부형제는 약제학적으로 수용가능한 부형제일 수 있다.

[0059] 상기 약제학적 조성물은 이 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후 (예를 들면, 24시간 시점에서), 이 대상체에서 하나 또는 그 이상의 옥시스테롤의 순환 수준 및/또는 전신 수준을 적어도 약 10%, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양을 포함할 수 있다.

[0060] 상기 약제학적 조성물은 이 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후 (예를 들면, 1시간 시점에서), 이 대상체에서 혈장 콜레스테롤 결정 용해 능력 (CCDC)을 적어도 약 10%, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양을 포함할 수 있다.

[0061] 상기 약제학적 조성물은 이 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후 (예를 들면, 24시간 시점에서), 하나 또는 그 이상의 LXR 전사 인자-조절된 유전자 (예를 들면, ABCA1 및/또는 ABCG1)의 mRNA 수준을 적어도 약 10%, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양을 포함할 수 있다.

[0062] 상기 약제학적 조성물은 이 약제학적 조성물을 대상체에게 투여한 후 (예를 들면, 24시간 시점에서), 이 대상체에서 혈청 트리글리세리드 수준을 적어도 약 10%, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상 증가시키는데 효과적인 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 양을 포함할 수 있다.

[0063] 상기 약제학적 조성물은 이 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여한 후 (예를 들면, 24시간 시점에서) 적어도 12시간, 적어도 24시간, 적어도 48시간, 적어도 72시간, 적어도 7 일, 또는 적어도 2 주 동안 적어도 약 10%, 이를 테면, 이를 테면, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상으로 감소된 혈청 트리글리세리드 수준을 유지시키는데 효과적인 양의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0064] 상기 부형제는 긴장성 조절제, 보존제, 가용화제, 완충제, 용액(예를 들어, IV 용액) 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 상기 긴장성 조절제는 덱스트로스, 글리세롤, 염화나트륨, 글리세린, 만니톨 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 보존제는 항산화제, 항균제, 킬레이트제 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 항산화제는 아스코르브산, 아세틸시스테인, 아황산 염 (예를 들면, 중아황산염, 메타중아황산염), 모노티오글리세롤 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 항균제는 페놀, 메타-크레졸, 벤질 알코올, 파라벤, 벤잘코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은 염 (예를 들어, 아세테이트, 보레이트, 니트레이트), 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 킬레이트제는 칼슘 디나트륨 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), EDTA 이나트륨, EDTA 나트륨, 칼슘 베르세타마이드 나트륨, 칼테리돌, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 가용화제는 계면활성제 또는 공용매일 수 있다. 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (Tween 80), 소르비탄 모노올레이트 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (Tween 20), 레시틴, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (Pluronics) 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 공-용매는 프로필렌 글리콜, 글리세린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 소르비톨, 디메틸아세트아미드, Cremophor EL 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 3350 또는 PEG 4000일 수 있다. 상기 완충액은 아세트산나트륨, 아세트산, 빙초산, 아세트산암모늄, 황산암모늄, 수산화암모늄, 아르기닌, 아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산나트륨, 벤조산, 중탄산나트륨, 붕산, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 구연산, 구연산나트륨, 구연산이나트륨, 구연산삼나트륨, 디에탄올아민, 글루코노델타락톤, 글리신, 글리신 HCl, 히스티딘, 히스티딘 HCl, 염산, 브롬화수소산, 라이신, 말레산, 메글루민, 메탄술폰산, 모노에탄올아민, 인산, 일염기칼륨, 이염기칼륨, 인산일나트륨, 인산이나트륨, 인산삼나트륨, 수산화나트륨, 숙신산나트륨, 황산, 주석산나트륨, 주석산, 트로메타민 (Tris), 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0065] 상기 약제학적 조성물은 적어도 약 4g, 적어도 약 10g, 적어도 약 50g, 적어도 약 100g, 적어도 약 150g, 적어도 약 200g, 또는 적어도 약 250g의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 약 4g의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 약 50g의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 약 100g의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 약 200g의 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 측면들에서, 상기 약제학적 조성물은 약 4g 내지 약 250g의 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (예를 들면, 약 4g 내지 약 100g, 약 4g 내지 약 50g, 약 50g 내지 약 150g, 약 50g 내지 약 250g, 약 100g 내지 약 200g, 약 100g 내지 약 250g, 약 150g 내지 약 250g)을 포함한다.

[0066] 상기 약제학적 조성물은 단일 투여분량 투여용으로 제형화된다. 상기 약제학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제형화된다. 상기 약제학적 조성물은 등장성이 되도록 제형화될 수 있다.

[0067] **키트**

[0068] 본원에서 키트가 추가 제공된다. 일부 경우들에서, 상기 키트에는 본원에서 제공되는 하나 또는 그 이상의 약제학적 조성물 (예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 약제학적으로 수용가능한 부형제)을 함유하는 하나 또는 그 이상의 용기 (예를 들면, 바이알, 플라스크, 병, 튜브, 앰플, 등등)가 내포된다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 하나 이상의 용기 (예를 들면, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 그 이상의 용기)를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 용기 중 적어도 하나는 IV 주입 주머니다. 상기 하나 또는 그 이상의 용기에는 상기 약제학적 조성물의 단일 용량, 또는 상기 약제학적 조성물의 다수의 용량 (예를 들면, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 또는 그 이상)이 내포될 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 하나 또는 그 이상의 용기는 유효 용량을 달성하기 위해, 투여-전 후속적으로 희석되는 약제학적 조성물의 농축된 양을 함유한다. 상기 용량은 본원에 기재된 하나 또는 그 이상의 적응증의 치료에 효과적인 본원에 기재된, 임의의 양일 수 있다. 상기 키트는 상기 약제학적 조성물의 IV 주입용 하나 또는 그 이상의 추가 성분들을 더 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 IV 주입 주머니를 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 상기 약제학적 조성물을 혼합하거나 및/또는 희석시키기 위한 하나 또는 그 이상의 용액 (예를 들면, 염수)을 포함한다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 카테터, 튜브, 주사기 및 바늘 중 하나 이상

을 포함한다. 상기 키트는 예를 들면, 본원에 기술된 임의의 적응증의 치료 (예를 들면, 대상체 (예를 들면, 인간 개체) 에서 고-트리글리세리드혈증을 치료하기 위한, 및/또는 고-트리글리세리드혈증을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 의심되는 대상체 (예를 들면, 인간 개체)에서 콜레스테롤-풍부한 플라크의 발생을 감소 또는 억제시키기 위한) 용도로 해당 대상체에게 상기 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침을 더 포함할 수 있다. 상기 키트는 상자, 백 또는 기타 적절한 용기에 제공될 수 있다.

[0069] 일부 측면들에서, 상기 키트는 하나 또는 그 이상의 추가 활성 약제학적 성분 (예를 들면, 치료요법적 화합물, 약물, 등등)을 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 상기 키트는 본원의 약제학적 조성물 (예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 약제학적으로 수용가능한 부형제), 그리고 하나 또는 그 이상의 추가 활성 약제학적 성분을 함유하는 단일 용기를 포함할 수 있다. 다른 경우들에서, 상기 키트는 본원의 약제학적 조성물 (예를 들면, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 약제학적으로 수용가능한 부형제)을 함유하는 제1 용기와 하나 또는 그 이상의 추가 활성 약제학적 성분을 함유하는 제2 용기를 포함할 수 있다.

[0070] **실시예**

[0071] **실시예 1. 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPBCD)은 LDLR$^{-/-}$ 마우스 모델에서 혈청 트리글리세리드 수준을 효과적으로 감소시킨다.**

[0072] LDL 수용체 결핍 (LDLR$^{-/-}$) 마우스들을 6 개의 그룹으로 나눴다. 2 g/kg의 HPBCD를 투여하기 전, 그룹 1에게는 5주 동안 일반 식단(NC)을 먹였고, 그룹 2 - 그룹 6에게는 최대 9주까지 다양한 기간 동안 고-지방(42%), 고-콜레스테롤(1.2%) 서양식 식단 (WD)을 먹였다. 실험 계획 및 다이어트 일정은 **도 1A**에 설명되어 있다.

[0073] 그룹 1의 마우스는 **도 1B**에 도시된 바와 같이, HPBCD 투여에 따라 3개의 하위-그룹 (예를 들면, 그룹 1.1, 그룹 1.2 및 그룹 1.3)으로 추가로 분류되었다.

[0074] 각 모델 그룹에서, 5주간의 섭식 후 특정 기간 (예를 들면, 2g/kg의 HPBCD 처치-후, 1주, 2주, 3주, 4주) 시점에 마우스 모델로부터 혈액 샘플을 채취하여 트리글리세리드 수준을 측정했다. 트리글리세리드 수준의 항상 상태에서 NC-공급받은 대조군 (그룹 1)과 비교하여, WD-공급된 마우스(그룹 2 내지 그룹 6)들에서 트리글리세리드 수준이 증가한 것으로 나타났다. 그러나, WD-공급된 마우스의 트리글리세리드 수준은 HPBCD 투여-후 시간이 지남에 따라 감소했는데, 이는 HPBCD를 투여하여 고-트리글리세리드혈증을 치료, 및/또는 고-트리글리세리드혈증의 증상들을 감소 또는 예방할 수 있음을 나타낸다. (**도 2A**). NC-공급된 마우스들에서 유사한 경향의 트리글리세리드 수준이 관찰되었다 (**도2B**). NC-공급된 마우스들에서 트리글리세리드 수준은 HPBCD를 투여한 후 24시간 시점부터 또한 감소되었다.

[0075] **실시예 2. 2-히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPBCD)는 인간에게서 혈청 트리글리세리드 수준을 안정적이고, 효과적으로 감소시킨다**

[0076] 29명의 자발적 지원자들을 5개 그룹으로 나누었다. **도 3A**에서 나타낸 바와 같이, 각 그룹에게 정맥 분량 투여로 50mg/kg, 250mg/kg, 500mg/kg, 1000mg/kg 또는 1500mg/kg의 HPBCD를 투여하였다. 기선 트리글리세리드 농도를 설정하기 위해, 주사 직전에 혈액 샘플을 채취하였고, 트리글리세리드 수준을 측정하기 위해 주사-후 24시간 시점 (D2) 및 48시간 시점(D3)에 혈액 샘플을 채취했다. HPBCD의 안전성을 확인하는 모든 테스트 용량 투여-후 트리글리세리드 수준은 크게 증가하지 않았다. 전반적으로, 참가자들의 트리글리세리드 수치는 감소했으며, 특히, 기선 트리글리세리드 농도가 더 높은 참가자들에게서 나타났다.

[0077] 별도의 연구에서 자발적 지원자들은 4개 그룹으로 나뉘었다. 각 그룹에는 **도 3B**에 표시된 바와 같이, 위약의 정맥 투여 또는 정맥 분량 투여 500mg/kg, 1000mg/kg 또는 1500mg/kg의 HPBCD를 투여했다. 기선 트리글리세리드 농도를 설정하기 위해 주사 직전과 주사 후 24시간(좌측 막대) 및 48시간(우측 막대) 시점에 혈액 샘플을 채취했다. 트리글리세리드 수준은 기선 대비 평균 백분율 변화로 표시된다. **도 3A**에 제시된 데이터와 일치하여, 트리글리세리드 수준은 임의의 테스트된 분량의 투여 후에도 증가하지 않았다.

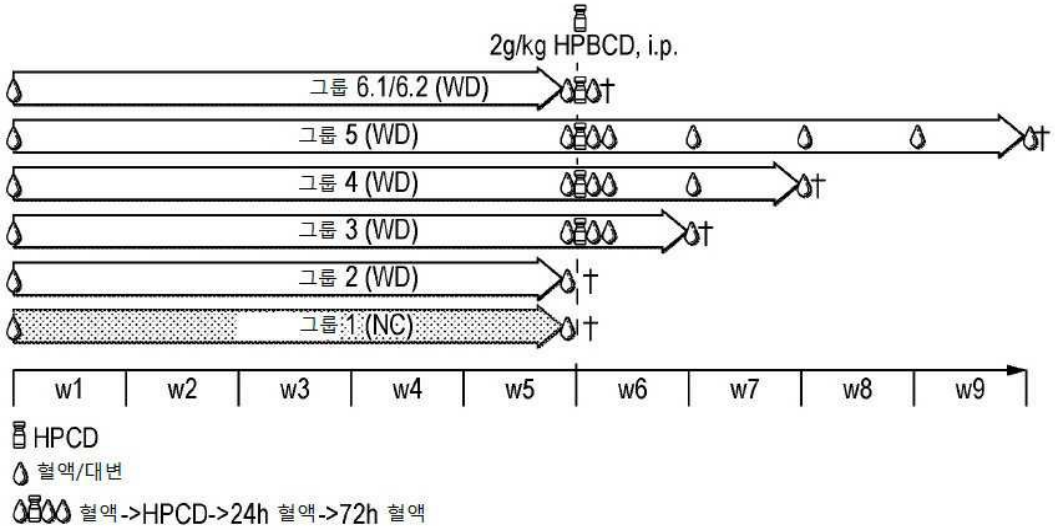
[0078] **도 3B의** 데이터는 추가 분석을 위해 두 그룹으로 나누었다**.** 그룹 1은 기선 트리글리세리드 수준이 100mg/dL보다 큰 코호트 부분으로 구성되었다. 그룹 2의 기선 트리글리세리드 수치는 100mg/dL 이하였다. 그룹 1 및 그룹 2의 기선으로부터 트리글리세리드 수준의 평균 변화 백분율은 차례로 **도 3C** 및 **도 3D**에 나타낸다. 그룹 2의 참가자들보다 그룹 1의 참가자들에서 트리글리세리드 수준의 더 큰 감소가 관찰되었다. 이는 대략 425mg/dL의 기선 트리글리세리드 수준을 갖는 **도 3A**의 한 참가자에 대해 관찰된 트리글리세리드 수준의 현저한 감소 (~30%)와 일치한다. 전반적으로, 데이터는 HPBCD가 인간, 특히 기선 트리글리세리드 수치가 더 높은 사람들의 혈청 트리글리

세리드 수치를 효과적으로 감소시킨다는 것을 보여준다.

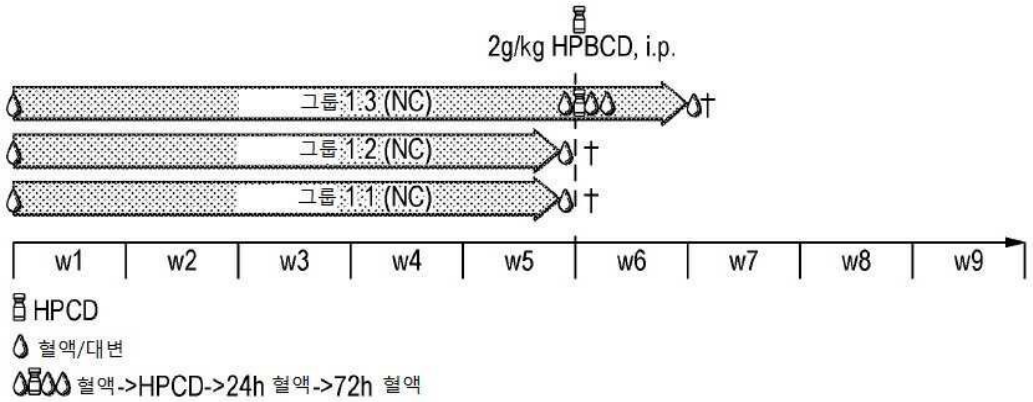
[0079] 본 명세서의 바람직한 구체예들을 본 출원에 나타내고 설명하였으나, 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 이러한 구체예들이 단지 예로서 제공되는 것임은 자명할 것이다. 본 명세서에서 벗어나지 않고 수많은 변형들, 변화들, 및 치환들이 해당 분야의 숙련된 기술자들에 의해 이루어질 것이다. 본 명세서를 실시함에 있어 본 명세서에 기재된 명세서의 구체예들에 대한 다양한 대체예들이 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 명세서의 범위를 정의하며 이러한 청구범위에 속하는 방법들 및 구성들 및 이들의 균등예들은 청구범위에 의해 뒷받침되는 것으로 본다.

도면

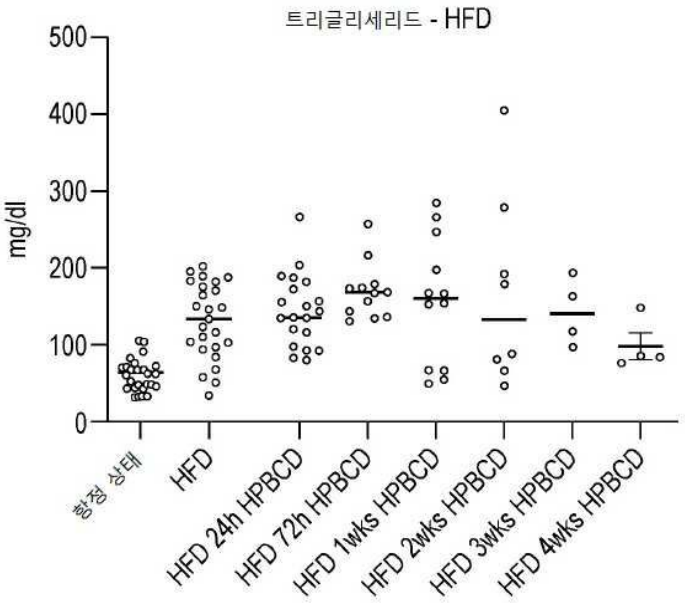
도면1a



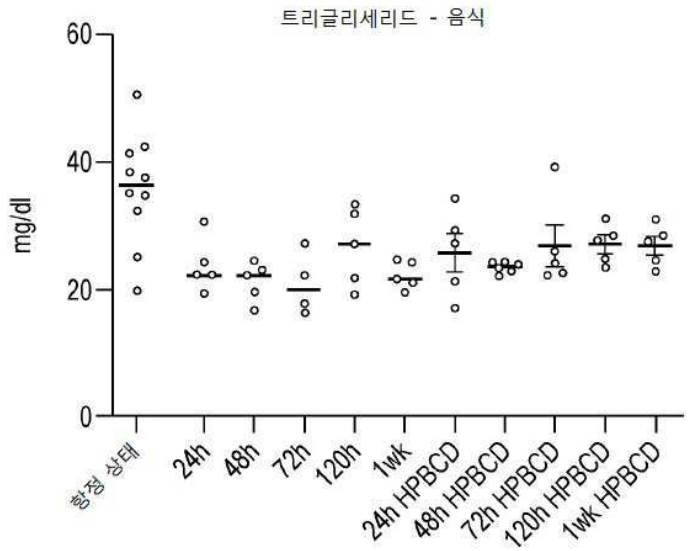
도면1b



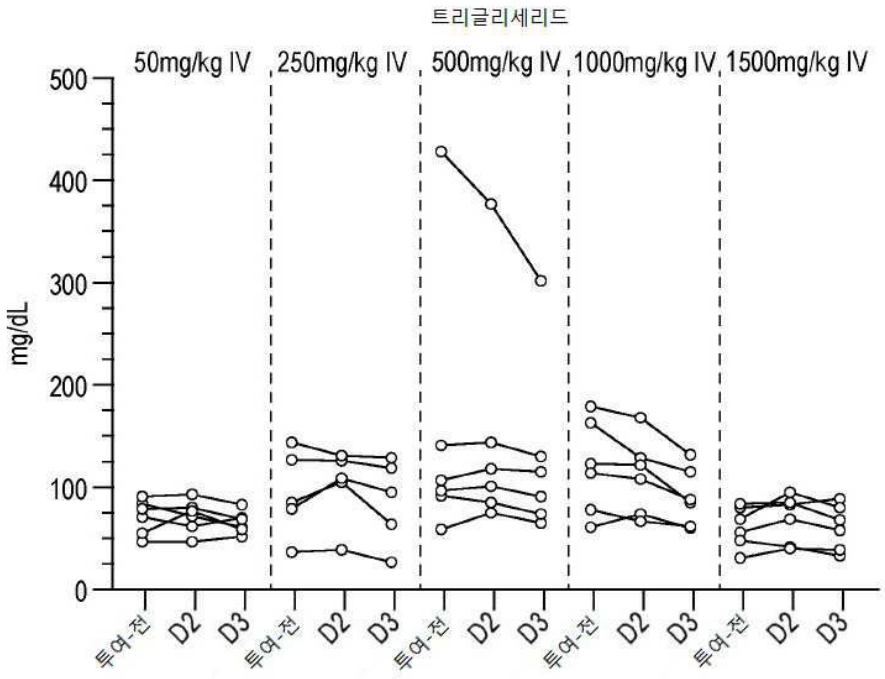
도면2a


트리글리세리드 - HFD
mg/dl
500
400
300
200
100
0
항정 상태
HFD
HFD 24h HPBCD
HFD 72h HPBCD
HFD 1wks HPBCD
HFD 2wks HPBCD
HFD 3wks HPBCD
HFD 4wks HPBCD

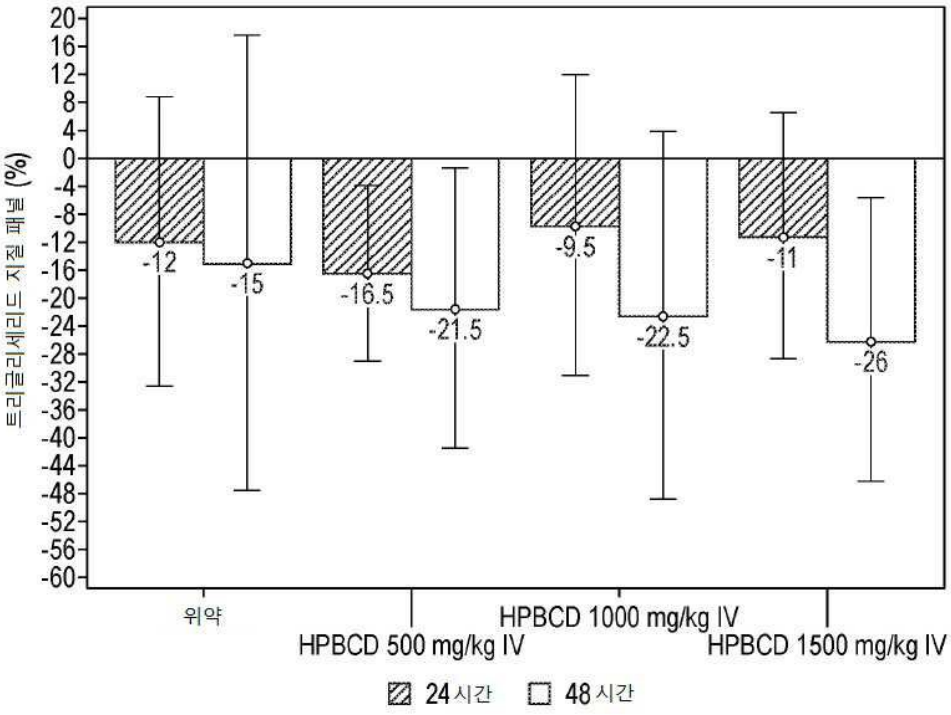
도면2b


트리글리세리드 - 음식
mg/dl
60
40
20
0
항정 상태
24h
48h
72h
120h
1wk
24h HPBCD
48h HPBCD
72h HPBCD
120h HPBCD
1wk HPBCD

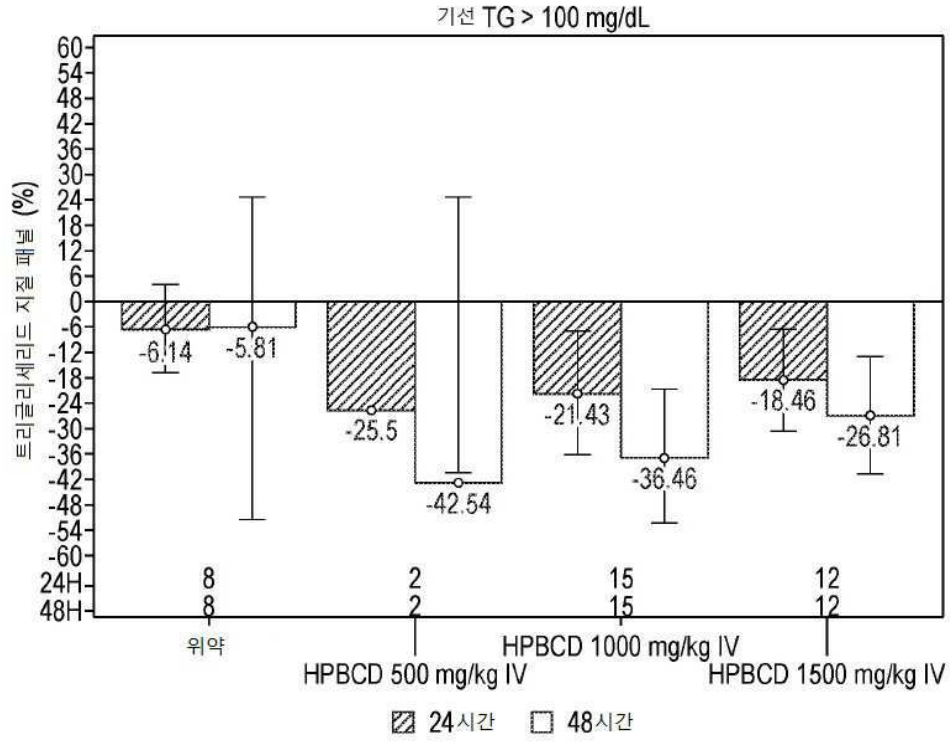
도면3a


트리글리세리드
50mg/kg IV
250mg/kg IV
500mg/kg IV
1000mg/kg IV
1500mg/kg IV
mg/dL
500
400
300
200
100
0
투여-전
D2
D3

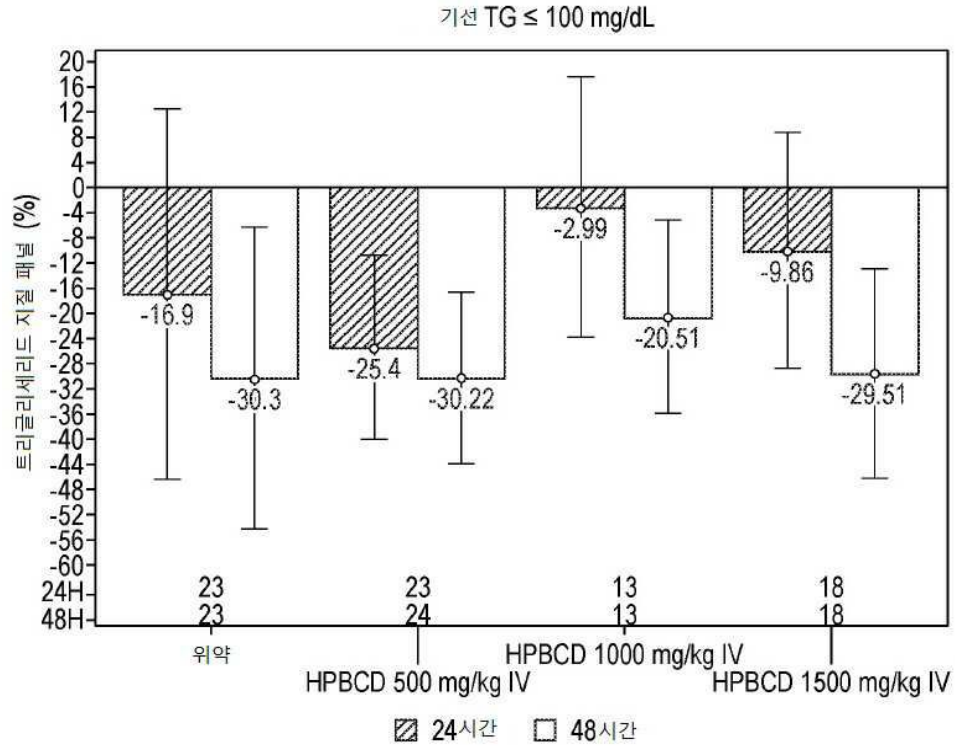
도면3b


트리글리세리드 지질 패널 (%)
20
16
12
8
4
0
-4
-8
-12
-16
-20
-24
-28
-32
-36
-40
-44
-48
-52
-56
-60
-12
-15
-16.5
-21.5
-9.5
-22.5
-11
-26
위약
HPBCD 500 mg/kg IV
HPBCD 1000 mg/kg IV
HPBCD 1500 mg/kg IV
24시간
48시간

도면3c


기선 TG > 100 mg/dL
트리글리세리드 지질 패널 (%)
60
54
48
42
36
30
24
18
12
6
0
-6
-12
-18
-24
-30
-36
-42
-48
-54
-60
-6.14
-5.81
-25.5
-42.54
-21.43
-36.46
-18.46
-26.81
24H
48H
8
8
2
2
15
15
12
12
위약
HPBCD 500 mg/kg IV
HPBCD 1000 mg/kg IV
HPBCD 1500 mg/kg IV
24시간
48시간

도면3d


기선 TG ≤ 100 mg/dL
트리글리세리드 지질 패널 (%)
20
16
12
8
4
0
-4
-8
-12
-16
-20
-24
-28
-32
-36
-40
-44
-48
-52
-56
-60
-16.9
-30.3
-25.4
-30.22
-2.99
-20.51
-9.86
-29.51
24H
48H
23
23
23
24
13
13
18
18
위약
HPBCD 500 mg/kg IV
HPBCD 1000 mg/kg IV
HPBCD 1500 mg/kg IV
24시간
48시간