



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118715017 A

(43) 申请公布日 2024.09.27

(21) 申请号 202380022294.5

(22) 申请日 2023.02.17

(30) 优先权数据

63/311,536 2022.02.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/051467 2023.02.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/156970 EN 2023.08.24

(71) 申请人 贝伦治疗公益公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 杰森·卡姆

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 顾云峰 何箐

(51) Int.Cl.

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

权利要求书4页 说明书15页 附图5页

(54) 发明名称

用2-羟基丙基- β -环糊精治疗高甘油三酯血症

(57) 摘要

本文公开了通过向受试者施用治疗有效量的2-羟基丙基- β -环糊精来治疗高甘油三酯血症的方法。在一些情况下,所述治疗有效量是与所述施用前相比,在所述施用后有效地使血清甘油三酯的量降低至少10%的量。

1. 一种治疗受试者的高甘油三酯血症的方法,所述方法包括:向所述受试者施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精以治疗高甘油三酯血症和/或减少或预防高甘油三酯血症的症状。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述高甘油三酯血症是由以下引起:所述受试者中的高甘油三酯水平、过度饮食、肥胖、糖尿病和/或胰岛素抵抗、过量饮酒、肾衰竭、肾病综合征、遗传倾向、脂蛋白脂肪酶缺乏、溶酶体酸性脂肪酶缺乏、甲状腺功能减退、狼疮、糖原贮积病、丙泊酚和/或HIV药物。

3. 一种减少受试者中的高甘油三酯血症的症状或抑制其发展的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,所述治疗有效量为:

(a) 与所述施用前相比,在所述施用后有效地使所述受试者中的一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至少约10%的量 μ

(b) 与所述施用前相比,在所述施用后有效地使血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%的量;

(c) 与所述施用前相比,在所述施用后有效地使ABCA1和/或ABCG 1的水平增加至少约10%的量 μ

(d) 约50mg/kg至约2,000mg/kg;

(e) 与所述施用前相比,在所述施用后有效地使血清甘油三酯的量降低至少10%的量;或

(f) 它们的任何组合,

从而减少所述受试者中的高甘油三酯血症的症状或抑制其发展。

4. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法包括在施用后将降低的血清甘油三酯水平维持在低于至少250mg/dL持续至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少一周、至少两周、至少三周或至少四周。

5. 如权利要求4所述的方法,其中所述方法包括将降低的血清甘油三酯水平维持在低于至少150mg/dL持续至少两周。

6. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约2g至约250g的所述2-羟丙基- β -环糊精。

7. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为足以使2-羟丙基- β -环糊精的血清、血浆和/或全血浓度达到约0.6mM至约3mM的量。

8. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是与所述施用前相比,在所述施用后有效地使所述受试者中的一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至少约10%的量。

9. 如权利要求8所述的方法,其中所述循环和/或全身水平包括血清、血浆和/或全血水平。

10. 如权利要求8或9所述的方法,其中所述一种或多种氧化固醇选自自由以下组成的组:27-羟基胆固醇和24-羟基胆固醇。

11. 如权利要求8至10中任一项所述的方法,其中所述至少约10%包括至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%或至少约50%。

12. 如权利要求8至11中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为有效地使一种或多

种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至约40ng/mL或更大的量。

13. 如权利要求8至12中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为有效地使一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加到至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。

14. 如权利要求8至13中任一项所述的方法,其中所述一种或多种氧化固醇包括27-羟基胆固醇。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述治疗有效量为有效地使27-羟基胆固醇的循环和/或全身水平增加到至少约100 ng/mL的量。

16. 如权利要求14或15所述的方法,其中所述治疗有效量为有效地使27-羟基胆固醇的循环和/或全身水平增加到至少约90ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。

17. 如权利要求8至16中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为足以将所述一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平维持至少24小时的量。

18. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为与所述施用前相比,在所述施用后有效地使血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%的量。

19. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为与所述施用前相比,在所述施用后有效地使ABCA 1和/或ABCG 1的水平增加至少约10%的量。

20. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为与所述施用前相比,在所述施用后有效地使血清甘油三酯的量降低至少10%的量。

21. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约50mg/kg至约2,000mg/kg。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约100mg/kg。

23. 如权利要求21或22所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约250mg/kg。

24. 如权利要求21至23中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约500mg/kg。

25. 如权利要求21至24中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约1,000mg/kg。

26. 如权利要求21至25中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约1,500mg/kg。

27. 如权利要求20至26中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约500mg/kg至约1,500mg/kg。

28. 如权利要求20至27中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为约800mg/kg至约1,200mg/kg。

29. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者是人个体。

30. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述施用还包括:(i)在第一时间点向所述受试者施用治疗有效第一剂量的2-羟丙基- β -环糊精;以及(ii)在第二时间点向所述受试者施用治疗有效的第二剂量的2-羟丙基- β -环糊精。

31. 如权利要求30所述的方法,其中所述第二时间点在所述第一时间点之后至少1周。

32. 如权利要求30或31所述的方法,其中所述第二时间点在所述第一时间点之后至少2周。

33. 如权利要求30至32中任一项所述的方法,其中所述第二时间点在所述第一时间点之后至少一个月。

34. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗包括减少或预防所述受试者中的高甘油三酯血症的进展和/或发展。

35. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗包括介导所述受试者中的升高的血清甘油三酯水平的消退。

36. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗导致以下中的一者或多者:

a) 肝酶(例如,ALT、AST)水平为正常值的2/5;

b) 血清肌酸酐水平低于0.3mg/dl;或

c) 感音神经性听力无实质性损失。

37. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述施用通过静脉内施用进行。

38. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:一定量的有效治疗受试者中的高甘油三酯血症的2-羟丙基- β -环糊精,以及药学上可接受的赋形剂。

39. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:约4g至约250g的2-羟丙基- β -环糊精和药学上可接受的赋形剂。

40. 如权利要求38或39所述的药物组合物,其中所述2-羟丙基- β -环糊精的量是在向所述受试者施用所述药物组合物后有效地使所述受试者中的一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至少约10%的量。

41. 如权利要求38至40中任一项所述的药物组合物,其中所述2-羟丙基- β -环糊精的量是在向所述受试者施用所述药物组合物后有效地使血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%的量。

42. 如权利要求38至41中任一项所述的药物组合物,其中所述2-羟丙基- β -环糊精的量是在向所述受试者施用所述药物组合物后有效地使ABCA 1和/或ABCG 1的水平增加至少约10%的量。

43. 如权利要求38至42中任一项所述的药物组合物,其中所述2-羟丙基- β -环糊精的量是在向所述受试者施用所述药物组合物后有效地使血清甘油三酯的量降低至少10%的量。

44. 如权利要求38至43中任一项所述的药物组合物,其中所述2-羟丙基- β -环糊精的量是在向所述受试者施用所述药物组合物后有效地将降低的血清甘油三酯水平维持在低于至少250mg/dL持续至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少一周、至少两周、至少三周或至少四周的量。

45. 如权利要求44所述的药物组合物,其中所述2-羟丙基- β -环糊精的量是在向所述受试者施用所述药物组合物后有效地将降低的血清甘油三酯水平维持在低于至少150 mg/dL持续至少两周的量。

46. 如权利要求38至45中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物被配制用于单剂量施用。

47. 如权利要求38至46中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物被配制用于静脉内施用。

48. 一种试剂盒,其包含:

(a) 一个或多个容器;以及

(b) 如权利要求38至47中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被容纳在上述一个或多个容器内。

49. 如权利要求48所述的试剂盒,所述试剂盒还包含(c)使用所述药物组合物治疗受试者中的高甘油三酯血症和/或减少或抑制受试者中的高甘油三酯血症或其症状的发展的说明书。

50. 如权利要求48或49所述的试剂盒,其中所述一个或多个容器中的至少一个是IV输注袋。

51. 如权利要求48至50中任一项所述的试剂盒,其中所述一个或多个容器包含含有所述药物组合物和一种或多种附加活性药物成分的单个容器。

52. 如权利要求48至50中任一项所述的试剂盒,其中所述一个或多个容器包含含有所述药物组合物的第一容器和含有一种或多种附加活性药物成分的第二容器。

53. 如权利要求48至52中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒还包含选自由以下组成的组的一个或多个附加部件:IV输注袋、导管、管材、针头、注射器、溶液以及它们的任何组合。

用2-羟基丙基-β-环糊精治疗高甘油三酯血症

背景技术

[0001] 高甘油三酯血症是一种导致血液中存在大量甘油三酯的疾病。高甘油三酯血症发生在各种生理病症和各种疾病中,并且高甘油三酯水平与动脉粥样硬化、心脏病和胰腺炎相关。高甘油三酯血症是我们现代社会的沉重负担。临床前数据表明,2-羟基丙基-β-环糊精可能对导致高甘油三酯血症疾病发展和阻止或逆转高甘油三酯血症进展的病理机制产生深远的有益影响。因此,2-羟基丙基-β-环糊精可以为高甘油三酯血症提供一种新的治疗选择。

发明内容

[0002] 需要针对高甘油三酯血症的安全且有效的治疗。本公开解决了这一未满足的需求。

[0003] 本公开提供了一种治疗受试者的高甘油三酯血症的方法,该方法包括:向受试者施用治疗有效量的2-羟基丙基-β-环糊精以治疗高甘油三酯血症和/或减少或预防高甘油三酯血症的症状。在一些方面,高甘油三酯血症是由以下引起:所述受试者中的高甘油三酯水平、过度饮食、肥胖、糖尿病和/或胰岛素抵抗、过量饮酒、肾衰竭、肾病综合征、遗传倾向、脂蛋白脂肪酶缺乏、溶酶体酸性脂肪酶缺乏、甲状腺功能减退、狼疮、糖原贮积病、丙泊酚和/或HIV药物。在一个方面,本公开提供了一种减少受试者中的高甘油三酯血症的症状或抑制其发展的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的2-羟基丙基-β-环糊精,该治疗有效量为:(a)与施用前相比,在施用后有效地增加受试者中的一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平至少约10%的量μ(b)与施用前相比,在施用后有效地增加血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)至少约10%的量μ(c)与施用前相比,在施用后有效地增加ABCA1和/或ABCG1水平至少约10%的量μ(d)约50mg/kg至约2,000mg/kgμ(e)与施用前相比,在施用后有效地降低血清甘油三酯的量至少10%的量μ或(f)它们的任何组合,从而减少高甘油三酯血症受试者的症状或抑制其发展。在一些方面,治疗有效量为约2g至约250g的2-羟基丙基-β-环糊精。

[0004] 在一些方面,治疗有效量为足以使2-羟基丙基-β-环糊精的血清、血浆和/或全血浓度达到约0.6mM至约3mM的量。在一些方面,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使受试者中的一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至少约10%的量。在一些方面,循环和/或全身水平包括血清、血浆和/或全血水平。在一些方面,该一种或多种氧化固醇选自以下组成的组:27-羟基胆固醇和24-羟基胆固醇。在一些方面,至少约10%包含至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%或至少约50%。

[0005] 在一些方面,治疗有效量为有效地使一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至约40ng/mL或更大的量。在一些方面,治疗有效量为有效地使一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加到至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。在一些方面,一种或多种氧化固醇包括27-羟基胆固醇。在一些方面,治疗有效量为有效地使27-羟基胆固醇的循环和/或全身水平增加到至少约100ng/mL的量。在一些方面,治疗有效量为有效地使27-羟基胆固醇的循环和/或全身水平增加到至少约90ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。

在一些方面,治疗有效量为足以将一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平维持至少24小时的量。在一些方面,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%的量。在一些方面,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使ABCA1和/或ABCG1的水平增加至少约10%的量。在一些方面,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使血清甘油三酯的量降低至少10%的量。在一些方面,治疗有效量为约50mg/kg至约2,000mg/kg。在一些方面,治疗有效量为至少约100mg/kg。在一些方面,治疗有效量为至少约250mg/kg。在一些方面,治疗有效量为至少约500mg/kg。在一些方面,治疗有效量为至少约1,000mg/kg。在一些方面,治疗有效量为至少约1,500mg/kg。在一些方面,治疗有效量为约500mg/kg至约1,500mg/kg或约800mg/kg至约1,200mg/kg。在一些方面,受试者是人个体。

[0006] 在本发明的另一方面,施用还包括:(i)在第一时间点向受试者施用治疗有效第一剂量的2-羟丙基- β -环糊精 μ 以及(ii)在第二时间点向受试者施用治疗有效第二剂量的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,第二时间点在第一时间点之后至少1周。在一些方面,第二时间点在第一时间点之后至少2周。在一些方面,第二时间点在第一时间点之后至少一个月。在一些方面,治疗包括减少或预防受试者中的高甘油三酯血症的进展和/或发展。在一些方面,治疗包括介导受试者中的升高的血清甘油三酯水平的消退。在一些方面,治疗导致以下中的一者或多者:a)肝酶(例如,ALT、AST)水平为正常值的2/5 μ b)血清肌酐水平低于0.3mg/dl μ 或c)感音神经性听力无实质性损失。在一些方面,施用通过静脉内施用进行。

[0007] 在各个方面,本文提供了一种药物组合物,其包含:一定量的有效治疗受试者中的高甘油三酯血症的2-羟丙基- β -环糊精,以及药学上可接受的赋形剂。在一些方面,一种药物组合物,其包含:约4g至约250g的2-羟丙基- β -环糊精和药学上可接受的赋形剂。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的量是在向受试者施用药物组合物后有效地使受试者中的一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至少约10%的量。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的量是在向受试者施用药物组合物后有效地使血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%的量。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的量是在向受试者施用药物组合物后有效地使ABCA1和/或ABCG1的水平增加至少约10%的量。在一些方面,药物组合物被配制用于单剂量施用。在一些方面,药物组合物被配制用于静脉内施用。

[0008] 在另一方面,本公开提供了一种试剂盒,其包含:(a)一个或多个容器;以及(b)本文公开的药物组合物,并且药物组合物被容纳在该一个或多个容器内。在一些方面,该试剂盒还包含(c)使用药物组合物治疗受试者中的高甘油三酯血症和/或减少或抑制受试者中的高甘油三酯血症或其症状的发展的说明书。在一些方面,该一个或多个容器中的至少一个是IV输注袋。在一些方面,该一个或多个容器包含含有药物组合物和一种或多种附加活性药物成分的单个容器。在一些方面,该一个或多个容器包含含有药物组合物的第一容器和含有一种或多种附加活性药物成分的第二容器。在一些方面,试剂盒还包含选自自由以下组成的组的一个或多个附加部件:IV输注袋、导管、管材、针头、注射器、溶液以及它们的任何组合。

[0009] 以引用的方式并入

[0010] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请在此通过引用并入,就如每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入本文的程度一样。

附图说明

[0011] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中进行了具体阐述。通过参考以下阐述说明性方面的详细描述和附图将获得对本发明的特征和优点的更好理解,在这些说明性方面中利用了本发明的原理,在附图中:

[0012] 图1A描述了2-羟丙基- β -环糊精(HPBCD)对西方饮食(WD)喂养的小鼠模型的施用细节的非限制性示例。

[0013] 图1B描述了HPBCD对正常食物饮食(NC)喂养的小鼠模型的施用细节的非限制性示例。

[0014] 图2A描绘了从用2g/kg HPBCD治疗的西方饮食(WD)喂养的小鼠模型获得的作为施用HPBCD后的时间的函数的甘油三酯水平的示例性图。

[0015] 图2B描绘了从用2g/kg HPBCD治疗的正常食物饮食(NC)喂养的小鼠模型获得的作为施用HPBCD后的时间的函数的甘油三酯水平的示例性图。

[0016] 图3A描绘了从在注射前即刻以及在施用HPBCD后24小时和48小时施用50mg/kg、250mg/kg、500mg/kg、1000mg/kg或1500mg/kg HPBCD的志愿者获得的甘油三酯水平的图。

[0017] 图3B描绘了从施用安慰剂后,在施用后24小时和48小时施用500mg/kg、1000mg/kg或1500mg/kg HPBCD的志愿者获得的甘油三酯水平的平均变化的图。

[0018] 图3C描绘了从施用安慰剂后,在施用后24小时和48小时施用500mg/kg、1000mg/kg或1500mg/kg HPBCD的志愿者获得的甘油三酯水平的平均变化的图,其中基线甘油三酯水平大于100mg/dL。

[0019] 图3D描绘了从施用安慰剂后,在施用后24小时和48小时施用500mg/kg、1000mg/kg或1500mg/kg HPBCD的志愿者获得的甘油三酯水平的平均变化的图,其中基线甘油三酯水平小于或等于100mg/dL。

具体实施方式

[0020] 本文公开了用于治疗高甘油三酯血症的方法。在一些方面,方法可涉及将治疗有效量的环糊精施用于有需要的受试者(例如,患有、疑似患有高甘油三酯血症或具有发展高甘油三酯血症的风险的受试者)。在一些情况下,治疗有效量是与基线(例如,用环糊精治疗前)相比,有效地增加受试者中一种或多种固醇和/或氧化固醇的循环和/或全身水平的量。在一个具体方面,环糊精是2-羟丙基- β -环糊精。

[0021] 在一些方面,本文公开了用于减小罹患或预计患病或发展高甘油三酯血症的个体(例如,人)中的循环(例如,血液、血浆、血清)胆固醇结晶(和/或包含胆固醇结晶的凝块)的量和/或大小和/或改变其形状的方法。

[0022] 在一些方面,本文公开了用于预防或降低个体(例如,人)发展高甘油三酯血症的风险的方法。本文还公开了用于预防或降低个体(例如罹患或疑似罹患高甘油三酯血症的人)中的血清甘油三酯的量增加的风险的方法。在一个具体方面,环糊精是2-羟丙基- β -环糊精。

[0023] 讨论以下术语是为了说明本说明书中使用的术语的含义,此外,本领域的技术人员也可以理解这些术语。除非上下文另有明确说明,否则如本文中和所附权利要求书中所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。还应当指出的是,权利要求书可被起

草为排除任何任选要素。因此,这些陈述旨在用作将如“仅”、“唯一”等排他性术语与权利要求要素的叙述结合使用或使用“负面”限制的前提基础。

[0024] 如本文所用,术语“约”某一数值是指该数值加上或减去该数值的10%。术语“约”某-范围是指该范围减去其最小值的10%以及加上其最大值的10%。

[0025] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”和“患者”可互换使用。这些术语都不应视为需要医疗专业人员(例如,医生、护士、医生助理、护理人员、临终关怀工作人员)的监督。如本文所用,受试者可以是任何动物,包括哺乳动物(例如,人或非人动物)和非哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人。

[0026] 如本文所用,术语“治疗”及其他语法上的等同词包括改善或预防疾病或病症的一种或多种症状的根本病因;减轻、消除或改善疾病或病症的一种或多种症状;改善、预防或减少疾病或病症的一种或多种症状的出现、严重程度或频率 μ 抑制疾病或病症,诸如阻止疾病或病症的发展、缓解疾病或病症、导致疾病或病症的消退、缓解由疾病或病症引起的状况或者以预防和/或治疗方式抑制疾病或病症的症状。如本文所公开的治疗方法包括本文所提供的(例如,药物)组合物用于治疗本文所述的任何适应症的用途的公开内容,并且包括本文所提供的(例如,药物)组合物用于治疗本文所述的任何适应症的公开内容。

[0027] 术语“药学上可接受的”表示材料的属性,该材料可用于制备药物组合物,该药物组合物通常是安全的、无毒的,在生物学上或其他方面是理想的,并且可接受用于兽医以及人的药物使用。“药学上可接受的”可以指诸如载体或稀释剂的材料,其不会消除化合物的生物活性或特性,并且是相对无毒的,即,该材料可以施用于个体而不会引起不期望的生物效应或以有害的方式与含有它的组合物的任何组分相互作用。

[0028] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是指药物组合物中不具有治疗活性并且对被施用的受试者无毒的任何药学上可接受的成分,诸如用于配制药物产品的崩解剂、粘结剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张度剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、载体、稀释剂、赋形剂、防腐剂或润滑剂。

[0029] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量,其在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状或减少所治疗的疾病或病症的根本病因。在一些方面,结果是疾病的体征、症状或病因的减轻和/或缓和,或者生物系统的任何其他期望改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状或疾病的根本病因的临床显著减少(例如,没有不当的不良副作用)所需的包含如本文所公开的化合物的组合物的量。在一些方面,在任何个别情况下,适当的“有效量”是使用诸如剂量递增研究的技术确定的。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文所公开的化合物的“有效量”可以是有效地实现期望效果或治疗改善的量(例如,没有不当的不良副作用)。本文所公开的化合物的“有效量”可以是能够有效地实现一种或多种期望结果(例如,如本文所述的固醇或氧化固醇的全身和/或循环水平)的量。应当理解,在一些情况下,由于组合物的代谢、年龄、体重、受试者的一般状况、受试者可能服用的伴随药物、所治疗的病症、所治疗的病症的严重程度以及处方医生的判断的差异,“有效量”或“治疗有效量”因受试者而不同。在一些实例中,所治疗的疾病或病症是高甘油三酯血症。高甘油三酯血症的根本病因可能是例如受试者中的高甘油三酯水平、过度饮食、肥胖、糖尿病和/或胰岛素抵抗、过量饮酒、肾衰竭、肾病综合征、遗传倾向、脂蛋白脂肪酶缺乏、溶酶体酸性脂肪酶缺乏、甲状腺功能减退、狼疮、

糖原贮积病、丙泊酚、HIV药物和/或缺血。

[0030] 治疗高甘油三酯血症的方法

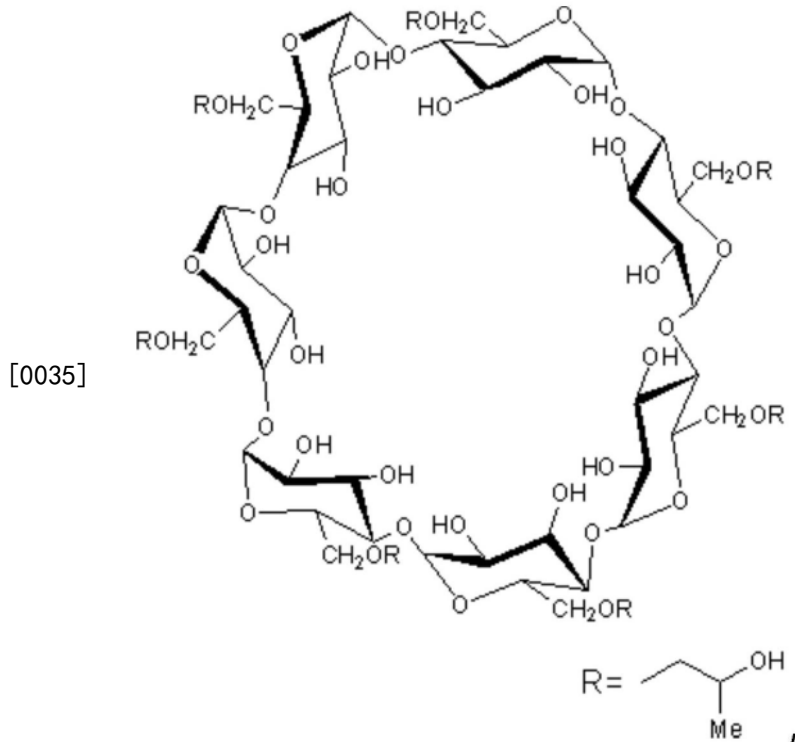
[0031] 本文公开了用于治疗患有、疑似患有高甘油三酯血症或具有发展高甘油三酯血症的风险的受试者的方法。在一些方面,如本文所述治疗受试者可抑制、预防或减少受试者中的血清甘油三酯水平升高的发展。在一些情况下,如本文所述治疗受试者可介导、促进、增强或增加已经发展的高甘油三酯血症的消退。在一些情况下,如本文所述治疗受试者可导致受试者中较低的血清甘油三酯水平。在一些情况下,降低受试者中的血清甘油三酯水平可改善、预防或减少与高甘油三酯血症相关的一种或多种症状。

[0032] 在各个方面,方法包括向受试者施用环糊精。环糊精是一个环状低聚糖家族,由通过 α -1,4糖苷键连接的葡萄糖亚基的环状(例如,大环状)环组成。环糊精在环形成中含有多种葡萄糖单体。常见的环糊精包括 α -环糊精(由六个葡萄糖单体组成)、 β -环糊精(由七个葡萄糖单体组成)、 γ -环糊精(由八个葡萄糖单体组成)和 δ -环糊精(由九个葡萄糖单体组成)。环结构的外部是亲水的,并且环结构的内腔是疏水的;因此,环糊精通常是水溶性的(例如,由于外部是亲水的),并且能够在空腔中掺入疏水分子(例如,由于空腔是疏水的)。母体环糊精具有有限的水溶性 μ 因此,已合成若干经化学改性的环糊精,其中羟基基团被其他化学部分取代以增加溶解度。在各个方面,本文提供的方法涉及将环糊精施用于对其有需要(例如,患有、疑似患有高甘油三酯血症或具有发展高甘油三酯血症的风险)的受试者(例如,人)。在一些情况下,受试者具有、疑似具有动脉粥样硬化斑块(例如,富含胆固醇的斑块和/或富含脂质的斑块)或具有发展动脉粥样硬化斑块的风险。

[0033] 在具体方面,环糊精是2-羟丙基- β -环糊精。在一些实例中,2-羟丙基- β -环糊精选自由以下组成的组:**Kleptose**[®]HP肠胃外级(Roquette Frères,#346114;访问网址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 26,2020)、**Kleptose**[®]HPB肠胃外级(Roquette Frères,#346111;访问网址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 26,2020)、**Kleptose**[®]HPB-LB肠胃外级(Roquette Frères,#346115;访问网址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 26,2020)、**Cavitron**[®]W7 HP5 Pharma环糊精(Ashland;访问网址ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf as of August 26,2020)、**Cavitron**[®]W7 HP7 Pharma环糊精(Ashland;访问网址ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf as of August 26,2020)、**Trappsol**[®]Cyclo[™](Cyclo Therapeutics,Inc.;访问网址cyclotherapeutics.com/cyclodextrins/trappsol-cyclo as of August 26,2020)和VTS-270/adrabetadex。

[0034] 在某些方面,本文提供的或用于(例如,药物)组合物或方法或其他应用的环糊精

是环糊精的混合物；例如，在一些方面，本文提供的2-羟丙基- β -环糊精包括2-羟丙基- β -环糊精的混合物。在一些方面，本文提供的环糊精分子任选地被一个或多个化学基团取代，每个化学基团独立地为羟丙基基团、羟乙基基团、甲基基团、乙基基团、羧甲基基团、七(2,6-二-O-甲基)基团、磺乙基基团、磺丙基基团和/或磺丁基乙基基团、或其低聚物。在一些优选的方面，环糊精是羟丙基- β -环糊精，诸如其中环糊精的一个或多个羟基被羟丙基(例如，2-羟丙基基团)取代。例如，通过用 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_3$ 基团取代羟基(OH)的H，一个或多个羟基位置被一个或多个羟丙基基团取代，如下面的式I所示。在一些方面，2-羟丙基- β -环糊精包括多个具有各种不同取代度(DS)值和/或具有摩尔取代度(MS)值的环糊精。



[0036] 其中每个R独立地为H或如上所述，并且其中至少一个R不为H。

[0037] 式I

[0038] 在一些方面， β -环糊精(β -环糊精分子的混合物)中的多个 β -环糊精分子通过平均摩尔取代度来表征。“摩尔取代度”或“MS”是 β -环糊精分子中每个葡萄糖单元的平均取代基数量。在一些方面，MS是根据关于羟丙基倍他环糊精的USP专论(USP NF 2015) (“USP羟丙基倍他环糊精专论”)中阐述的程序确定的，该专论全文以引用方式并入本文。在一些方面，本文提供的(例如，药物)组合物含有多个 β -环糊精分子，该多个 β -环糊精分子的平均MS为至少约0.3。在一些方面，本文提供的(例如，药物)组合物含有多个 β -环糊精分子，该多个 β -环糊精分子的平均MS为约0.3至1.2。在一些方面，本文提供的(例如，药物)组合物含有多个 β -环糊精分子，该多个 β -环糊精分子的平均MS为0.8-1.2。

[0039] 在一些方面，多个 β -环糊精分子通过平均取代度来表征。术语“取代度”或“DS”是指在 β -环糊精分子上直接或间接取代的取代基的总数。在一些方面， β -环糊精分子可具有一个或多个葡萄糖单元，该一个或多个葡萄糖单元在羟基位置被取代。因此，平均DS是指 β -环糊精群体中取代基的总数除以 β -环糊精分子的数量。在一些方面，分子的平均DS是使用电子喷雾电离-质谱法(ESI-MS)分析(例如，HPLC-ESI-MS等)测量的。在一些方面，分子的平均

均DS是通过电喷雾MS质谱的峰高确定的。在一些方面,分子的平均DS是由MS乘以7来确定的。在一些方面,本文提供的(例如,药物)组合物含有多个 β -环糊精分子,该多个 β -环糊精分子的平均DS为约2.0至9.0。在一些方面,本文提供的(例如,药物)组合物含有多个 β -环糊精分子,该多个 β -环糊精分子的平均DS为约6.0至8.0。

[0040] 在一些方面,本文所述的环糊精(例如,2-羟丙基- β -环糊精)的任何原子都可被任何合适的同位素取代。在一个具体的实施方案中,本文所述的环糊精(例如,2-羟丙基- β -环糊精)的任何一个或多个氢原子可以被氘原子取代或替换。与不含氘的原始环糊精相比,这种环糊精预期具有类似或改善的特性。氘是氢的安全、稳定、非放射性的同位素。与氢相比,氘与碳形成更强的结合。在一些实例中,氘所赋予的增加了的结合强度可以对环糊精的特性产生积极的影响,从而为改善药物疗效、安全性和/或耐受性创造潜力。此外,氘化作用可能会导致体内的代谢清除率下降,从而增加化合物的半衰期和循环。同时,由于氘的大小和形状与氢基本上相同,因此与仅含氢的原始化学实体相比,用氘替换氢预期不会影响化合物的生物化学效能和选择性。

[0041] 在各个方面,向受试者施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,与基线相比,施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精增加了胆固醇的一种或多种衍生物的循环和/或全身水平。在一些方面,胆固醇的一种或多种衍生物是胆固醇生物合成的副产物。在一些方面,胆固醇的一种或多种衍生物包括氢化产物、具有不同氢化的1H-环戊并[a]菲-3-醇产物的产物、或形成有羟基、环氧基或酮基基团的产物。在一些情况下,胆固醇的一种或多种衍生物是氧化固醇或固醇。

[0042] 治疗有效量可以是与基线相比,有效地增加受试者体内一种或多种固醇和/或氧化固醇的循环和/或全身量的2-羟丙基- β -环糊精的量。固醇和/或氧化固醇的循环和/或全身量可以是存在于受试者的生物样品(例如,血液(例如,全血)、血浆、血清等)中的量。在一些情况下,与基线相比,循环和/或全身固醇和/或氧化固醇的水平(例如,在治疗后24小时)可增加至少约10%(例如,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%或更大)。在一些情况下,循环和/或全身固醇和/或氧化固醇的水平可增加至少约40ng/mL(例如,至少约40ng/mL、至少约50ng/mL、至少约60ng/mL、至少约70ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL或更大)。在另一方面,循环和/或全身固醇和/或氧化固醇的水平可增加至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇(例如,至少约40ng/mg、至少约50ng/mg、至少约60ng/mg、至少约70ng/mg、至少约80ng/mg、至少约90ng/mg或至少约100ng/mg总循环和/或全身胆固醇)。一般来讲,将固醇和氧化固醇的循环和/或全身水平(例如,在用2-羟丙基- β -环糊精治疗后)与基线水平(例如,在用2-羟丙基- β -环糊精治疗之前受试者体内固醇和/或氧化固醇的循环和/或全身水平)进行比较。可证明通过施用2-羟丙基- β -环糊精而使水平增加(例如,在全血、血浆和/或血清中)的固醇和氧化固醇的非限制性示例包括:27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇和25-羟基胆固醇。在各个方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量可以是在治疗后足以将固醇和/或氧化固醇的全身和/或的循环水平保持或维持至少24小时(例如,至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时)的量。

[0043] 在一个具体方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是与基线相比,有效地增加27-羟基胆固醇的循环和/或全身量的量。在一些情况下,与基线相比,循环和/或全身27-羟

基胆固醇的水平(例如,在治疗后24小时)可增加至少约10%,例如增加至少约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%或更大。在一些情况下,循环和/或全身27-羟基胆固醇的水平可增加到至少约40ng/mL,例如增加到至少约50ng/mL、至少约60ng/mL、至少约70ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL或更大。在一个具体的实施方案中,循环和/或全身27-羟基胆固醇的水平可增加到至少约100ng/mL。在另一方面,循环和/或全身27-羟基胆固醇的水平可增加到至少约40ng/mg的总循环和/或全身胆固醇,例如增加到至少约50ng/mg、至少约60ng/mg、至少约70ng/mg、至少约80ng/mg、至少约90ng/mg或至少约100ng/mg的总循环和/或全身胆固醇。在一个具体方面,循环和/或全身27-羟基胆固醇的水平可增加到至少约90ng/mg总循环和/或全身胆固醇。

[0044] 除此之外或另选地,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量可以是与基线相比,有效地增加24-羟基胆固醇的循环和/或全身量的量。在一些情况下,与基线相比,循环和/或全身24-羟基胆固醇的水平(例如,在治疗后24小时)可增加至少约10%,例如增加至少约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%或更大。在一些情况下,循环和/或全身24-羟基胆固醇的水平可增加到至少约40ng/mL,例如增加到至少约50ng/mL、至少约60ng/mL、至少约70ng/mL、至少约80ng/mL、至少约90ng/mL、至少约100ng/mL或更大。在具体的实施方案中,循环和/或全身24-羟基胆固醇的水平可增加到至少约50ng/mL。在另一方面,循环和/或全身24-羟基胆固醇的水平可增加到至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇,例如增加到至少约50ng/mg、至少约60ng/mg、至少约70ng/mg、至少约80ng/mg、至少约90ng/mg或至少约100ng/mg总循环和/或全身胆固醇。在具体方面,循环和/或全身24-羟基胆固醇的水平可增加到至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇。

[0045] 治疗有效量可以是与施用前相比,在施用后(例如,在施用后1小时)有效地增加血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)的2-羟丙基- β -环糊精的量。在一些情况下,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使血浆CCDC增加至少约10%(例如,在1小时),例如至少约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%或更大的2-羟丙基- β -环糊精的量。

[0046] 治疗有效量可以是与施用前相比,在施用后(例如,在施用后24小时)有效地增加一种或多种LXR转录因子调控基因(例如,ABCA1、ABCG1)的mRNA水平的2-羟丙基- β -环糊精的量。在一些情况下,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使ABCA1和/或ABCG1的mRNA水平增加至少约10%(例如,在24小时),例如至少约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%或更大的2-羟丙基- β -环糊精的量。

[0047] 治疗有效量可以是与用2-羟丙基- β -环糊精组合物治疗前相比,有效地使受试者中的血清甘油三酯水平降低至少约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%的2-羟丙基- β -环糊精的量。在一些方面,治疗有效量可以是在施用后24小时内、48小时内、72小时内、一周内、两周内、三周内、四周内、六周内、八周内有效地使受试者中的血清甘油三酯水平降低至少约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%的2-羟丙基- β -环糊精的量。在一些方面,治疗有效量可以是在施用期间和/或之后,有效地使受试者中的血清甘油三酯水平降低至少约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%,并且维持降低的血清甘油三酯水平至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少一周、至少两周、至少三周、至少四周的2-羟丙基- β -环糊精的量。

[0048] 在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量可以是在用2-羟丙基- β -环糊精治疗后有效地维持降低的血清甘油三酯水平的2-羟丙基- β -环糊精的量。在这些维持方面,治疗有效量可以是有效地将血清甘油三酯水平维持在低于至少250mg/dL,例如低于至少200mg/dL、低于至少150mg/dL、低于至少100mg/dL或低于至少50mg/dL的量。在维持降低的甘油三酯水平的方面,治疗有效量是有效地将血清甘油三酯水平维持在低于至少250mg/dL的量。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,治疗有效量是有效地将血清甘油三酯水平维持在低于至少200mg/dL的量。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,治疗有效量是有效地将血清甘油三酯水平维持在低于至少150mg/dL的量。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,治疗有效量是有效地将血清甘油三酯水平维持在低于至少100mg/dL的量。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,治疗有效量是有效地将血清甘油三酯水平维持在低于至少50mg/dL的量。

[0049] 在维持方面,降低的血清甘油三酯水平可以在施用期间和/或之后维持至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少一周、至少两周、至少三周、至少四周。在维持降低的甘油三酯水平的方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少24小时。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少48小时。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少72小时。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少一周。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少两周。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少三周。在维持降低的甘油三酯水平的其他方面,降低的血清甘油三酯水平在施用期间和/或之后维持至少四周。

[0050] 在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是适于实现本文所述的治疗效果的量。在一些方面,治疗有效量为至少约50mg/kg、至少约100mg/kg、至少约200mg/kg、至少约300mg/kg、至少约400mg/kg、至少约500mg/kg、至少约600mg/kg、至少约700mg/kg、至少约800mg/kg、至少约900mg/kg、至少约1000mg/kg、至少约1100mg/kg、至少约1200mg/kg、至少约1300mg/kg、至少约1400mg/kg、至少约1500mg/kg、至少约1600mg/kg、至少约1700mg/kg、至少约1800mg/kg、至少约1900mg/kg或至少约2000mg/kg。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为至少约100mg/kg。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为至少约250mg/kg。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为至少约500mg/kg。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为至少约1000mg/kg。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为至少约1500mg/kg。

[0051] 在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是适于实现本文所述的治疗效果的量。在一些方面,治疗有效量为约50mg/kg至约2000mg/kg(例如约50mg/kg至约1000mg/kg、约500mg/kg至约1000mg/kg、约500mg/kg至约1500mg/kg、约800mg/kg至约1500mg/kg、约

800mg/kg至约1200mg/kg、约1000mg/kg至约1500mg/kg、约1000mg/kg至约2000mg/kg)。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为约500mg/kg至约1500mg/kg。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为约800mg/kg至约1200mg/kg。

[0052] 在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是适于实现本文所述的治疗效果的量。在一些方面,治疗有效量为至少约4g(例如,至少约10g、至少约25g、至少约50g、至少约75g、至少约100g、至少约125g、至少约150g、至少约175g、至少约200g、至少约250g)。在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量可为约4g至约250g(例如,约4g至约200g、约4g至约150g、约4g至约100g、约4g至约50g、约50g至约250g、约50g至约200g、约50g至约150g、约50g至约100g、约100g至约250g、约100g至约200g)。所施用的2-羟丙基- β -环糊精的总量(例如,在单剂量施用中,例如,在治疗有效量中)可取决于多种因素,包括但不限于受试者的年龄、性别、体重等。

[0053] 在一些方面,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是足以使2-羟丙基- β -环糊精的全血、血清和/或血浆浓度达到适合实现本文所述治疗效果的量。在一些方面,全血、血清和/或血浆浓度为至少约0.1mM(例如,至少约0.2mM、至少约0.3mM、至少约0.4mM、至少约0.5mM、至少约0.6mM、至少约0.7mM、至少约0.8mM、至少约0.9mM、至少约1.0mM、至少约1.5mM、至少约2.0mM、至少约2.5mM或至少约3mM)。2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量可以是足以使2-羟丙基- β -环糊精的全血、血清和/或血浆浓度达到约0.6mM至约3mM(例如,约0.6mM至约2mM、约0.6mM至约1mM、约1mM至约3mM、约1mM至约2mM、约2mM至约3mM)的量。

[0054] 本文所公开的方法还可包括在第一时间点向受试者施用治疗有效第一量的2-羟丙基- β -环糊精,并且在第二时间点向受试者施用治疗有效第二量的2-羟丙基- β -环糊精。第二时间点可以在第一时间点之后至少1天、2天、3天、4天、5天或6天。第二时间点可以在第一时间点之后至少1周(例如,在第一时间点之后2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周或10周)。在一些情况下,第二时间点在第一时间点之后一周或多周、第一时间点之后两周或第一时间点之后一个月或多个月。在一些方面,施用可通过静脉内施用进行。

[0055] 在一些情况下,第二时间点可基于附加剂量的药物对受试者有益的一个或多个指标来确定。例如,第二时间点可以在第一剂量的治疗有益效果已减弱或已开始减弱之后施用。第二时间点可基于例如循环和/或全身27-羟基胆固醇的水平、循环水平和/或全身24S-羟基胆固醇水平、ATP结合盒亚家族A成员1(ABCA1)的转录水平、ATP结合盒亚家族G成员1(ABCG1)的转录水平、外周血单核细胞(PBMC)的表观遗传(染色质)特征、甘油三酯水平、总胆固醇水平、极低密度脂蛋白(vLDL)水平、低密度脂蛋白(LDL)水平、高密度脂蛋白(HDL)水平、血清或血浆胆固醇结晶溶解、促炎介质(例如,白介素-1b(IL-1b)、白介素-6(IL-6)、白介素-18(IL-18))的水平来确定。

[0056] 在各个方面,受试者可以是人。在一些情况下,受试者可为具有发展高甘油三酯血症的风险或更容易发展高甘油三酯血症的任何年龄。受试者可为至少30岁(例如,至少40岁、至少50岁、至少60岁、至少70岁、至少80岁、至少90岁)。受试者可小于30岁(例如,小于20岁、小于15岁、小于10岁或小于5岁)。受试者可被诊断患有高甘油三酯血症。例如,如果受试者的血液中具有大于100mg/dL、大于150mg/dL或大于200mg/dL的甘油三酯,则受试者可被诊断患有高甘油三酯血症。例如,如果受试者的血液中具有大于100mg/dL的甘油三酯,则受试者可被诊断患有高甘油三酯血症。例如,如果受试者的血液中具有大于150mg/dL(1.7毫

摩尔/升)的甘油三酯,则受试者可被诊断患有高甘油三酯血症。例如,如果受试者的血液中具有大于200mg/dL的甘油三酯,则受试者可被诊断患有高甘油三酯血症。受试者可被诊断患有急性冠状动脉综合征(ACS)或慢性冠状动脉综合征(CCS)(例如,如欧洲心脏病学会所定义)。高甘油三酯血症可通过血液检查来诊断(例如,空腹甘油三酯水平 $>200\text{mg/dL}$,LDL-C无伴随升高)。在一些情况下,与高甘油三酯血症相关的症状可经由血管造影术、胆固醇测试、计算机断层摄影(CT)扫描、Duplex扫描、超声心动图、心电图(ECG或EKG)、运动压力测试、血管内超声、磁共振成像(MRI)扫描、正电子发射断层摄影(PET)扫描、光学相干断层摄影(OCT)扫描、药物压力测试、症状/病史(例如,患者报告的症状)、脂肪衰减指数(FAI)、血液检查或它们的组合来诊断。受试者可具有与高甘油三酯血症相关的症状。与高甘油三酯血症相关的症状是胸痛(例如,心绞痛)、呼吸短促、疲劳、意识模糊、肌肉无力、皮肤症状(例如,发疹性黄色瘤)、眼异常(例如,视网膜脂血症)、肝脾肿大(例如,肝和脾增大)、神经症状、腹痛或它们的组合。受试者可能有发展高甘油三酯血症的风险。具有发展高甘油三酯血症的风险的受试者可具有至少一种高甘油三酯血症风险因素。在一些方面,高甘油三酯血症风险因素包括但不限于超重或肥胖、高血压、高胆固醇水平、糖尿病、缺乏身体活动、一种或多种共病(例如,吸烟、肾病、类风湿病)、过度饮酒、肾衰竭、肾病综合征、遗传倾向、脂蛋白脂肪酶缺乏、溶酶体酸性脂肪酶缺乏、甲状腺功能减退、狼疮、糖原贮积病、丙泊酚、HIV药物和化学治疗剂的使用。受试者可具有至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的动脉和/或静脉狭窄。受试者可具有至少50%的动脉和/或静脉狭窄。动脉可以是例如冠状动脉、脑动脉、外周动脉、主动脉。受试者可具有一个或多个具有高胆固醇和/或高脂质含量的动脉粥样硬化斑块(例如,如通过光学相干断层摄影(OCT)所测量)。受试者可具有一个或多个具有低钙评分的斑块(例如,如通过计算机断层摄影(CT)扫描所测量)。受试者可具有稳定或不稳定的CAD或高甘油三酯血症。受试者可患有急性冠状动脉综合征(ACS)或慢性冠状动脉综合征(CCS)(例如,如欧洲心脏病学会所定义)。受试者可以在患有心肌梗死之后(例如,即刻)进行治疗(例如,通过本文所述的方法)。受试者可具有动脉壁(中膜)增厚。受试者可以在经历化疗之后(例如,由于使用化疗剂,受试者可具有增加的高甘油三酯血症风险或可能已发展为高甘油三酯血症)进行治疗(例如,通过本文所述的方法)。

[0057] 本文所公开的方法可用于治疗和/或预防高甘油三酯血症。本文所公开的方法可用于治疗和/或预防可由高甘油三酯血症引起的动脉粥样硬化或心血管疾病。

[0058] 在一些方面,本文所述的方法引起罹患或疑似罹患高甘油三酯血症的受试者中的动脉粥样硬化斑块(例如,富含胆固醇的斑块和/或富含脂质的斑块)的大小减小。斑块可具有高胆固醇和/或高脂质含量。胆固醇和/或脂质含量可通过例如光学相干断层摄影(OCT)来测量。斑块可具有低钙含量。在计算机断层摄影(CT)扫描中,斑块可具有低钙评分。在一些情况下,动脉粥样硬化斑块的大小可相对于治疗前的动脉粥样硬化斑块的大小有所减小。在一些方面,动脉粥样硬化斑块的大小可减小至少约0.5%。在一些方面,动脉粥样硬化斑块的大小可减小至少约0.5%、至少约1%、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%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%或更大。

[0059] 在一些方面,本文所述的方法引起受试者中的高甘油三酯血症的进展和/或发展

的减少和/或预防受试者中的高甘油三酯血症的进展和/或发展。在一些方面,本文所述的方法预防高甘油三酯血症的进展。例如,本文所述的方法预防动脉粥样硬化斑块的大小增大,预防斑块体积增加,预防斑块覆盖的冠状动脉表面量增加,预防动脉粥样硬化斑块增厚,预防动脉或静脉狭窄增加,预防或减少动脉壁增厚,并且/或者预防或减少血管钙化。在一些情况下,本文所述的方法介导受试者体内已经形成的动脉粥样硬化斑块的消退。例如,本文所述的方法减小受试者中的已经形成的动脉粥样硬化斑块的大小和/或数量,并且/或者减小动脉粥样硬化斑块的坏死核心的大小。

[0060] 治疗可导致肱动脉的血流介导的血管舒张 (FMD) 增加。血流介导的血管舒张 (FMD) 的增加可在治疗后至少7天发生。血流介导的血管舒张 (FMD) 可通过例如缺血诱导的内皮依赖性血管舒张来测量。在一些方面,血流介导的血管舒张 (FMD) 使用高分辨率超声检查来确定。在一些情况下,治疗可导致全血、血清、血浆或它们的任何组合中的固醇和/或氧化固醇水平(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)增加。在一些情况下,治疗可导致例如存在于动脉粥样硬化斑块中的胆固醇结晶溶解。胆固醇结晶溶解可通过例如胆固醇结晶溶解能力测定来测量。在一些情况下,治疗可导致肝X受体 (LXR) 调控基因的基因表达增加。LXR调控基因的增加可以在例如受试者的外周血单核细胞 (PBMC) 中发生。LXR调控基因可以是例如ATP结合盒亚家族A成员1 (ABCA1)、ATP结合盒亚家族G成员1 (ABCG1)、脂肪酸合酶 (FAS)、载脂蛋白E (APOE) 或它们的组合。在一些情况下,治疗可导致PBMC的吞噬活性增加。在一些情况下,治疗可导致来自受试者的生物样品中的脂质水平增加或降低。脂质可以是甘油三酯、LDL胆固醇、HDL胆固醇或载脂蛋白A1 (ApoA1)。治疗可导致生物样品中的甘油三酯水平降低。治疗可导致生物样品中的LDL胆固醇减少。治疗可导致生物样品中的HDL胆固醇水平增加。治疗可导致生物样品中的ApoA1水平增加。生物样品可以是血液(例如,全血、血清、血浆)。在一些情况下,治疗可导致炎症和心肌损伤的血清标志物减少和/或抗炎的血清标志物增加。血清标志物可以是白介素 (IL) -1 β (IL-1 β)、白介素-1受体拮抗剂 (IL-1ra)、白介素-1 α (IL-1 α)、白介素-6 (IL-6)、高敏C反应蛋白 (hsCRP)、肌钙蛋白、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶-MB (CK-MB)、N末端pro-B型钠尿肽 (NT-pro-BNP)。在一些情况下,治疗可导致补体激活减少。在一些情况下,治疗可导致受试者的死亡风险和/或全因死亡率 (ACM) 降低。在一些方面,受试者的死亡风险降低25%、50%、75%或90%。在一些方面,受试者的死亡风险在施用后降低达至少1年、2年或3年。在一些情况下,治疗可导致受试者的心肌梗死风险降低。在一些方面,受试者的心肌梗死风险降低25%、50%、75%或90%。在一些方面,受试者的心肌梗死风险在施用后降低达至少1年、2年或3年。在一些情况下,治疗可导致受试者重度中风或轻微中风的风险降低。在一些方面,受试者重度中风或轻微中风的风险降低25%、50%、75%或90%。在一些方面,受试者重度中风或轻微中风的风险在施用后降低达至少1年、2年或3年。在一些情况下,治疗可导致受试者的血压降低。在一些方面,受试者的血压降低至少5%、10%、15%、20%、25%或30%。血压降低可包括收缩压、舒张压或它们的组合的降低。在一些情况下,治疗可导致受试者的主要不良心血管事件 (MACE) 风险降低。在一些方面,主要不良心血管事件包括心力衰竭、再梗死、复发性心绞痛、因心血管相关疾病再次住院、重复经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉血运重建、中风、全因死亡 (ACM) 或它们的组合。在一些方面,受试者的MACE风险降低25%、50%、75%或90%。在一些方面,受试者的MACE风险在施用后降低达至少1年、2年或3年。在一些情况下,治疗可导致与

CAD或高甘油三酯血症严重程度相关的勃起功能障碍改善。

[0061] 在一些情况下,治疗可导致的肝酶水平为正常肝酶水平的2/5。肝酶可以是丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)或它们的组合。肝酶可以是丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、5'核苷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)或它们的组合。在一些方面,肝酶的正常水平是不存在肝脏损伤时的肝酶水平。在一些情况下,治疗可导致血清肌酸酐水平低于0.3mg/dl。治疗可导致血清肌酸酐水平低于1.3、1.0、0.75、0.5或0.3mg/dl。在一些情况下,治疗可导致感音神经性听力无实质性损失。

[0062] 药物组合物

[0063] 在某些方面,本文公开了药物组合物,其包含:一定量的有效治疗人的高甘油三酯血症的2-羟丙基- β -环糊精,以及赋形剂。赋形剂可以是药学上可接受的赋形剂。

[0064] 药物组合物可包含一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其在向受试者施用药物组合物后有效地使受试者中一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加至少约10%(例如,在24小时),诸如至少约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%或更大。

[0065] 药物组合物可包含一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其在向受试者施用药物组合物后(例如,1小时)有效地使血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%,诸如至少约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%或更大。

[0066] 药物组合物可包含一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其在向受试者施用药物组合物后(例如,24小时)有效地使一种或多种LXR转录因子调控基因(例如,ABCA1和/或ABCG1)的mRNA水平增加至少约10%,诸如至少约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%或更大。

[0067] 药物组合物可包含一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其在向受试者施用药物组合物后有效地使血清甘油三酯水平降低至少约10%(例如,在24小时),诸如至少约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%或更大。

[0068] 药物组合物可包含一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其在向受试者施用药物组合物后(例如,在24小时)有效地维持血清甘油三酯水平至少12小时、至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少7天或至少2周,该血清甘油三酯水平降低至少约10%,诸如至少约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%或更大。

[0069] 赋形剂可包含张度调节剂、防腐剂、增溶剂、缓冲剂、溶液(例如,静脉注射溶液)或它们的任何组合。张度调节剂可以是葡萄糖、甘油、氯化钠、甘油、甘露糖醇或它们的组合。防腐剂可以是抗氧化剂、抗微生物剂、螯合剂或它们的组合。抗氧化剂可以是抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、亚硫酸盐(例如,亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢盐)、硫代甘油或它们的组合。抗微生物剂可以是苯酚、间甲酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、苯汞盐(例如,乙酸盐、硼酸盐、硝酸盐)或它们的组合。螯合剂可以是乙二胺四乙酸二钠钙(EDTA)、EDTA二钠、EDTA钠、维塞胺钠钙、钙立醇、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)或它们的组合。增溶剂可以是表面活性剂或共溶剂。表面活性剂可以是聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯(Tween 80)、山梨糖醇单油酸酯聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯(Tween 20)、卵磷脂、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚

物(Pluronic)或它们的组合。共溶剂可以是丙二醇、甘油、乙醇、聚乙二醇(PEG)、山梨糖醇、二甲基乙酰胺、Cremophor EL或它们的组合。聚乙二醇可以是PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 3350或PEG4000。缓冲剂可包含乙酸钠、乙酸、冰乙酸、乙酸铵、硫酸铵、氢氧化铵、精氨酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸钠、苯甲酸、碳酸氢钠、硼酸、硼酸钠、碳酸钠、柠檬酸、柠檬酸钠、柠檬酸二钠、柠檬酸三钠、二乙醇胺、葡萄糖酸 δ -内酯、甘氨酸、甘氨酸HCl、组氨酸、组氨酸HCl、盐酸、氢溴酸、赖氨酸、马来酸、葡甲胺、甲基磺酸、单乙醇胺、磷酸、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸三钠、氢氧化钠、琥珀酸钠、硫酸、酒石酸钠、酒石酸、三羟甲基氨基甲烷(Tris)或它们的组合。

[0070] 药物组合物可包含至少约4g、至少约10g、至少约50g、至少约100g、至少约150g、至少约200g或至少约250g的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,药物组合物包含至少约4g的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,药物组合物包含至少约50g的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,药物组合物包含至少约100g的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,药物组合物包含至少约200g的2-羟丙基- β -环糊精。在一些方面,药物组合物包含约4g至约250g的2-羟丙基- β -环糊精(例如,约4g至约100g、约4g至约50g、约50g至约150g、约50g至约250g、约100g至约200g、约100g至约250g、约150g至约250g)。

[0071] 药物组合物可被配制用于单剂量施用。药物组合物可被配制用于静脉内施用。药物组合物可被配制成等渗的。

[0072] 试剂盒

[0073] 本文进一步提供了试剂盒。在一些情况下,试剂盒包含一个或多个容器(例如,小瓶、烧瓶、广口瓶、试管、安瓿等),该一个或多个容器含有本文提供的一种或多种药物组合物(例如,2-羟丙基- β -环糊精和药学上可接受的赋形剂)。在一些情况下,试剂盒包含多于一个容器(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个容器)。在一些情况下,该一个或多个容器中的至少一个是IV输注袋。该一个或多个容器可含有单一剂量的药物组合物,或多个剂量(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个)的药物组合物。在一些情况下,该一个或多个容器含有浓缩量的药物组合物,其随后在施用前被稀释以达到有效剂量。剂量可以有效地治疗本文所述的一个或多个适应症的如本文所述的任何量。试剂盒可还包含一个或多个用于IV输注药物组合物的附加部件。在一些情况下,试剂盒包含IV输注袋。在一些情况下,试剂盒包含一种或多种用于混合和/或稀释药物组合物的溶液(例如,盐水)。在一些情况下,试剂盒包含导管、管材、注射器和针头中的一者或多者。试剂盒可还包含说明书,例如用于向受试者施用药物组合物以实现治疗本文所述的任何适应症的用途(例如,用于治疗受试者(例如,人个体)中的高甘油三酯血症,和/或减少或抑制罹患或疑似罹患高甘油三酯血症的受试者(例如,人个体)中的富含胆固醇的斑块的发展)。试剂盒可提供在盒子、袋子或任何其他合适的容器中。

[0074] 在一些方面,试剂盒可包含一种或多种附加活性药物成分(例如,治疗性化合物、药物等)。在一些情况下,试剂盒可包含单个容器,该单个容器含有本公开的药物组合物(例如,2-羟丙基- β -环糊精和药学上可接受的赋形剂)和一种或多种附加活性药物成分。在其他情况下,试剂盒可包含含有本公开的药物组合物(例如,2-羟丙基- β -环糊精和药学上可接受的赋形剂)的第一容器和含有一种或多种附加活性药物成分的第二容器。

[0075] 实施例

[0076] 实施例1. 2-羟丙基-β-环糊精 (HPBCD) 有效降低LDLR^{-/-}小鼠模型中的血清甘油三酯水平。

[0077] 将LDL受体缺陷型 (LDLR^{-/-}) 小鼠分成6组。在施用2g/kg HPBCD之前,用正常食物饮食 (NC) 喂养第1组5周,并且用高脂肪 (42%)、高胆固醇 (1.2%) 西方饮食 (WD) 喂养第2组-第6组长达9周的不同持续时间。实验方案和饮食时间表描述于图1A中。

[0078] 根据如图1B中所示的HPBCD的施用,将第1组的小鼠进一步分成3个子组 (例如,第1.1组、第1.2组和第1.3组)。

[0079] 在喂养5周后和在某一时间 (例如,2g/kg HPBCD治疗后1周、2周、3周、4周) 从小鼠模型中获取血液样品,用于测量每个模型组中的甘油三酯水平。与在甘油三酯水平稳定状态下的NC喂养的对照 (第1组) 相比,WD喂养的小鼠 (第2组至第6组) 显示甘油三酯水平增加。然而,在施用HPBCD后,WD喂养的小鼠的甘油三酯水平随时间降低,指示可以施用HPBCD来治疗高甘油三酯血症,和/或减少或预防高甘油三酯血症的症状。(图2A)。在NC喂养的小鼠中观察到甘油三酯水平的类似趋势 (图2B)。NC喂养的小鼠的甘油三酯水平也从施用HPBCD后24小时开始降低。

[0080] 实施例2. 2-羟丙基-β-环糊精 (HPBCD) 安全并且有效地降低人中的血清甘油三酯水平

[0081] 将二十九名志愿者分成五组。如图3A中所示,向每组施用50mg/kg、250mg/kg、500mg/kg、1000mg/kg或1500mg/kg的静脉内剂量的HPBCD。在注射前立即获取血液样品以建立基线甘油三酯浓度,并且在注射后24小时 (D2) 和48小时 (D3) 获取血液样品以测量甘油三酯水平。在施用任何测试剂量后,甘油三酯水平并未显著增加,确认了HPBCD的安全性。总之,参与者的甘油三酯水平降低,在具有较高基线甘油三酯浓度的参与者中尤其明显。

[0082] 在单独的研究中,将志愿者分成四组。如图3B中所示,向每组施用静脉内剂量的安慰剂、或者500mg/kg、1000mg/kg或1500mg/kg的静脉内剂量的HPBCD。在注射前立即获取血液样品以建立基线甘油三酯浓度,并且在注射后24小时 (左侧条) 和48小时 (右侧条) 获取血液样品。甘油三酯水平以相对于基线的中值平均百分比变化表示。与图3A中呈现的数据一致,甘油三酯水平在施用任何测试剂量后并未增加。

[0083] 将图3B中的数据分成两组用于进一步分析。第1组由基线甘油三酯水平大于100mg/dL的小组部分组成。第2组的基线甘油三酯水平小于或等于100mg/dL。第1组和第2组的甘油三酯水平相对于基线的平均百分比变化分别示于图3C和图3D中。在第1组的参与者中观察到比第2组的参与者中更大的甘油三酯水平降低。这与图3A中一个参与者观察到的甘油三酯水平的显著降低 (~30%) 一致,其中基线甘油三酯水平为大约425mg/dL。总之,数据证明,HPBCD有效降低人中的血清甘油三酯水平,特别是在具有较高基线甘油三酯水平的人中。

[0084] 虽然本文已示出并描述了本公开的优选实施方案,但对于本领域的技术人员而言显而易见的是,此类实施方案仅以举例的方式提供。对于本领域的技术人员来说,在不偏离本公开的情况下,将能够进行许多变化、改变和替换。应当理解,在实践本公开时,可采用本文所述的本公开的实施方案的各种另选方案。以下权利要求书旨在限定本公开的范围,因此这些权利要求的范围内的方法和结构以及它们的等同物将被覆盖。

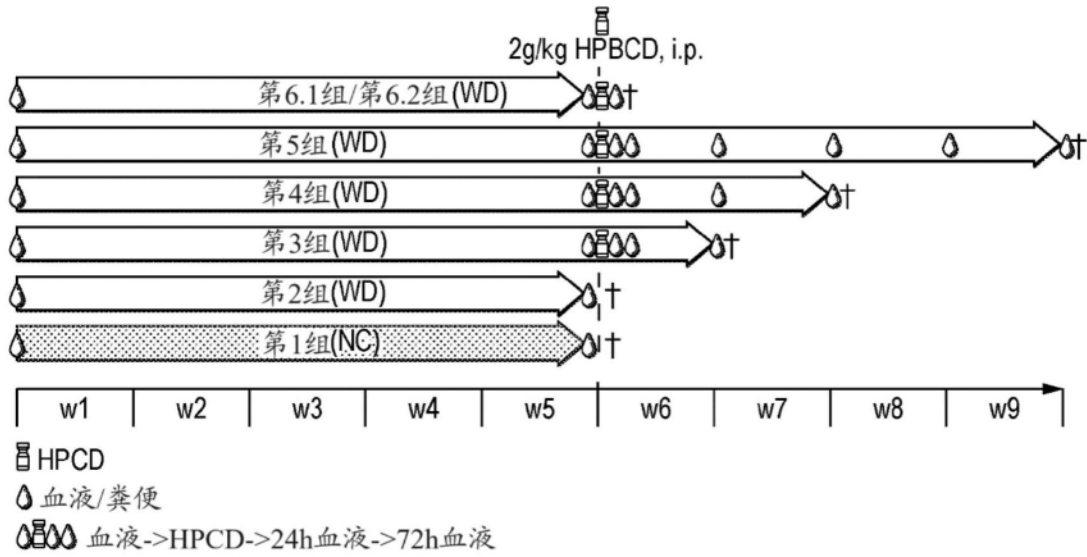


图1A

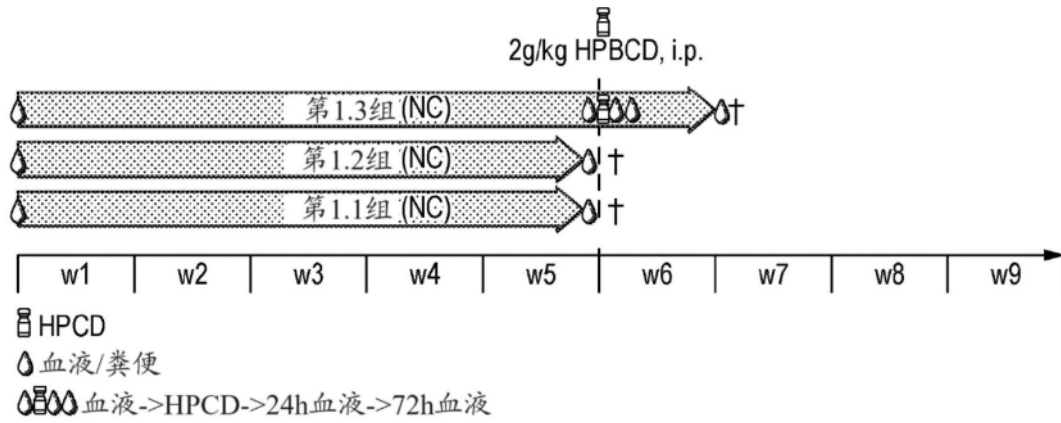


图1B

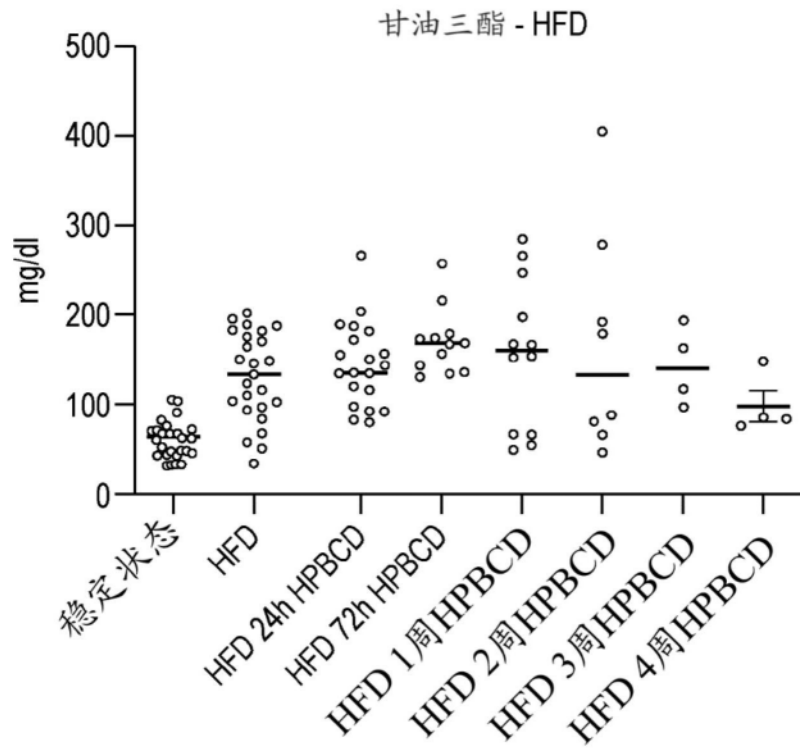


图2A

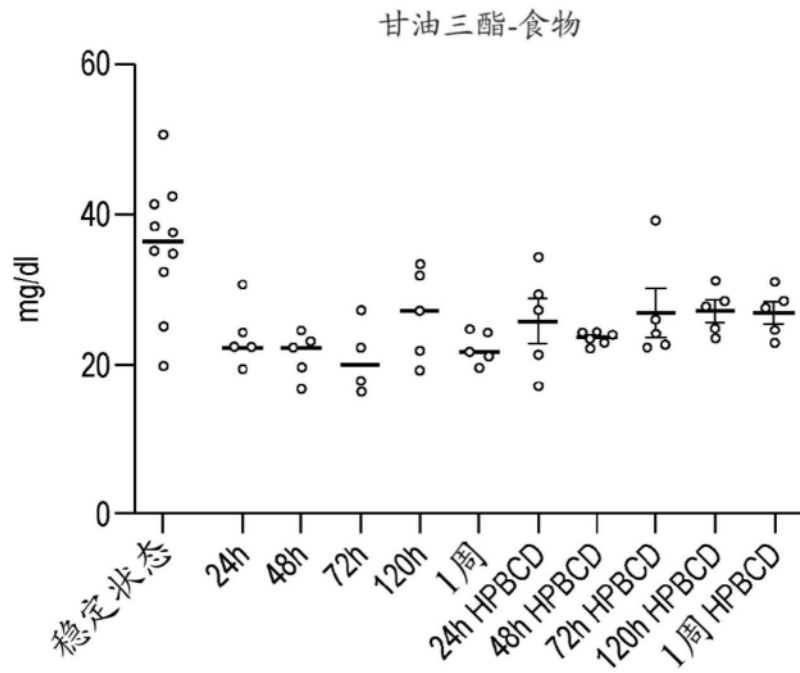


图2B

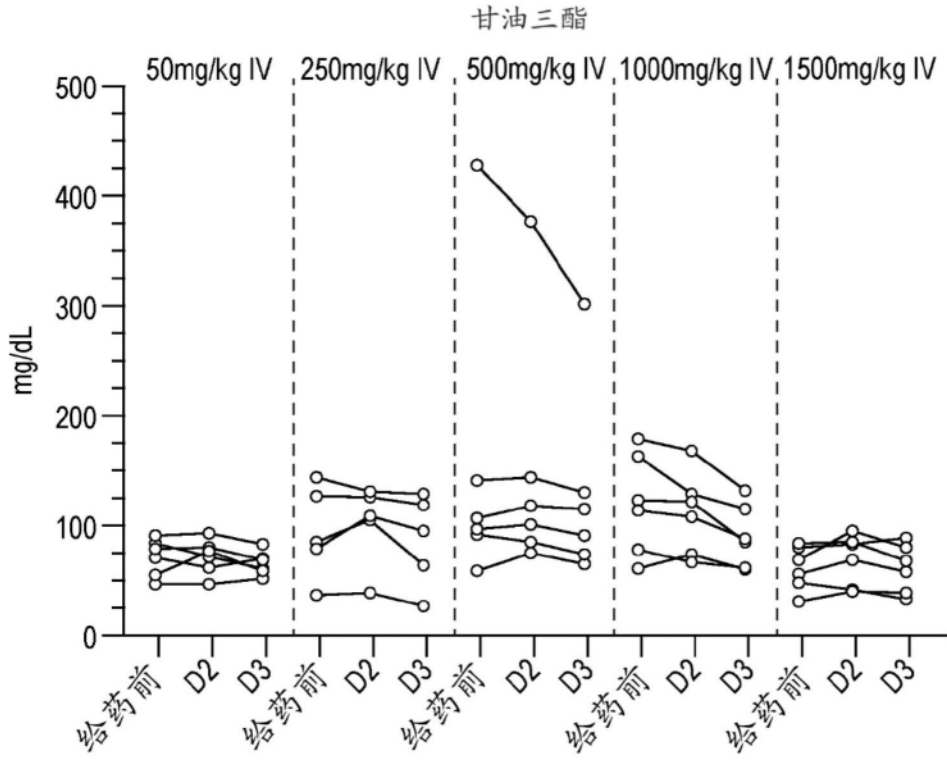


图3A

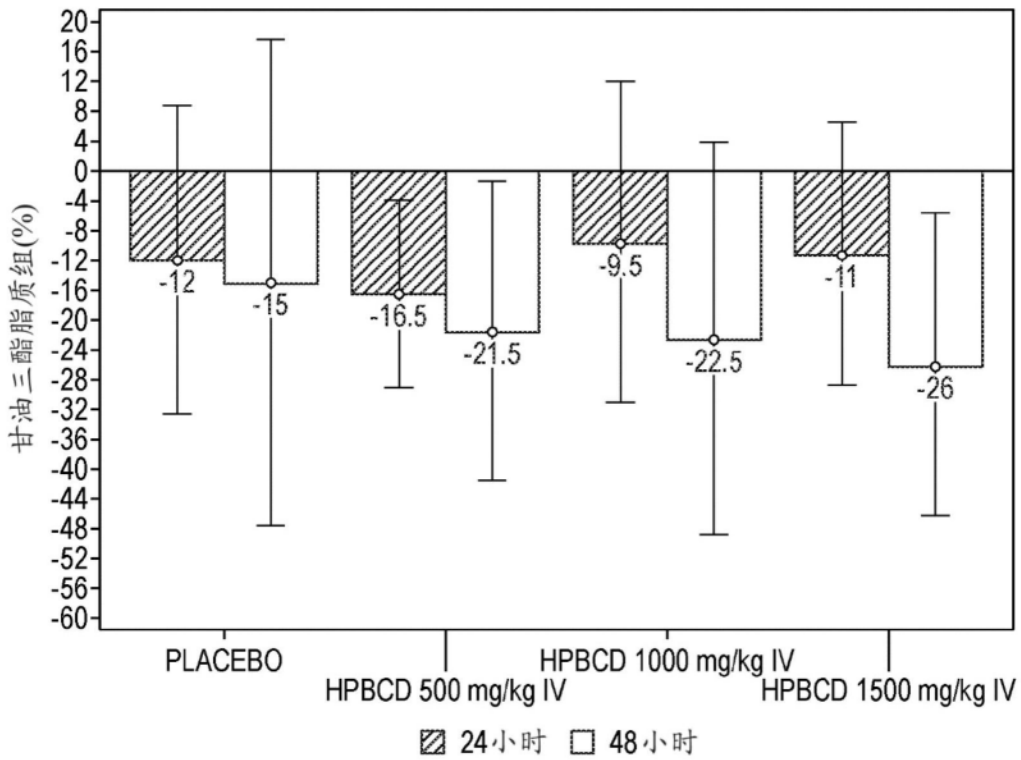


图3B

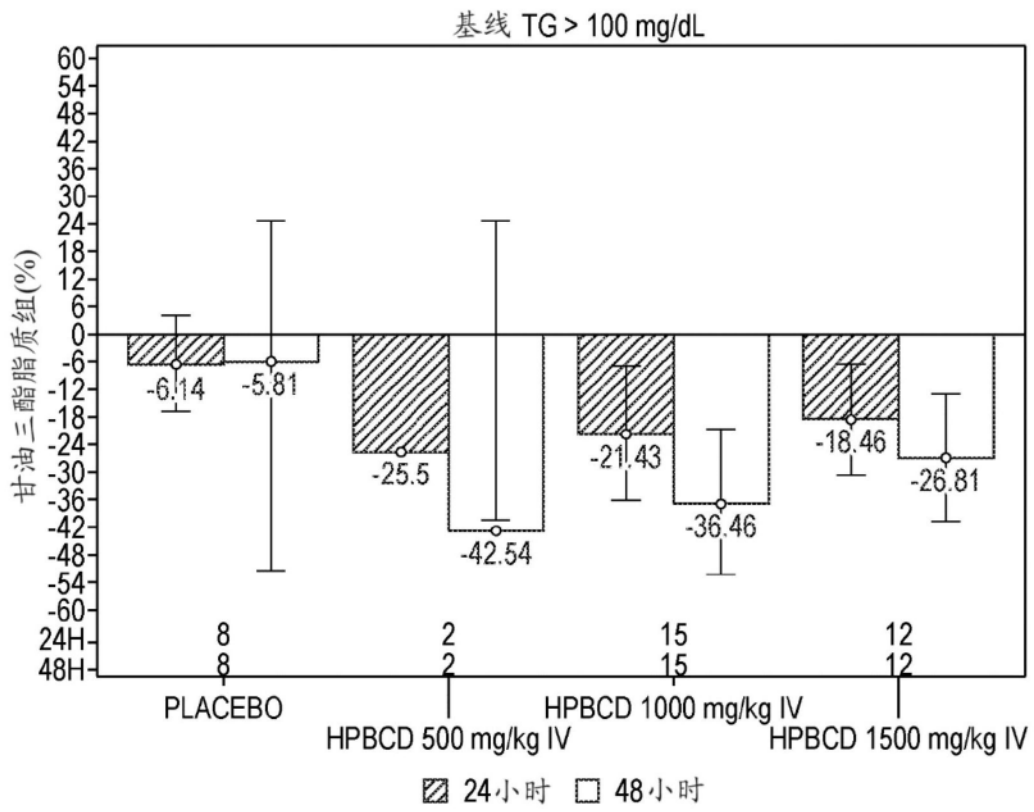


图3C

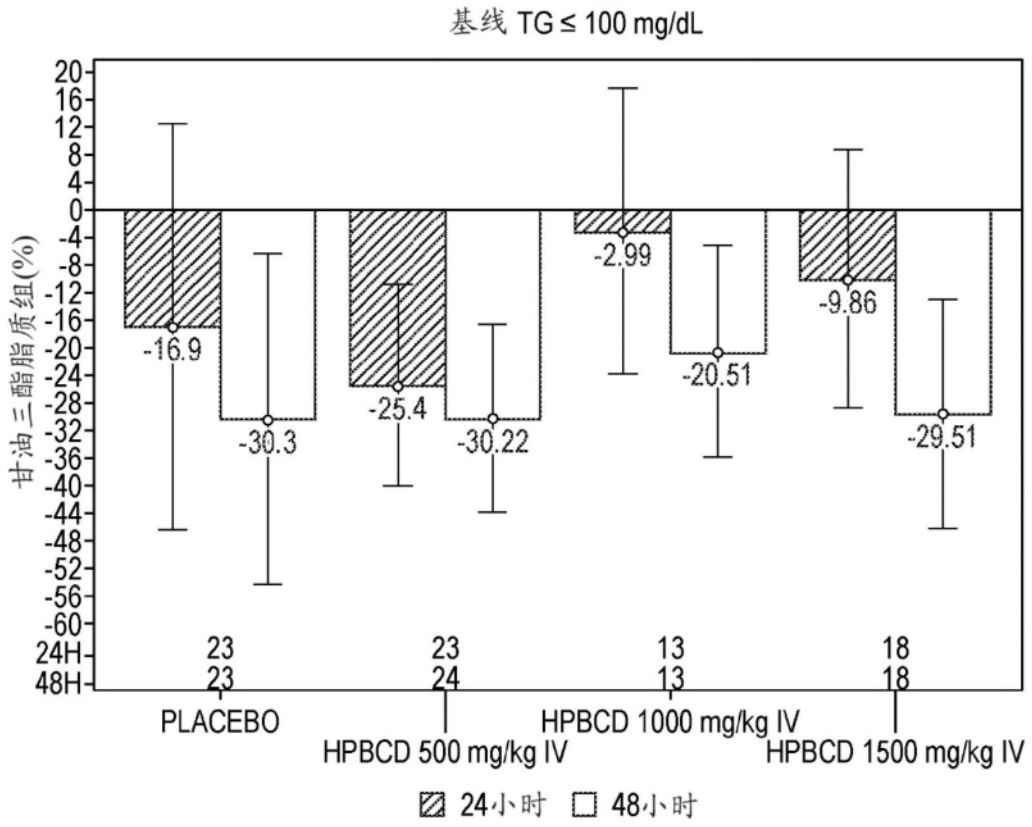


图3D