



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112512574 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(21) 申请号 201980037654.2

(22) 申请日 2019.06.04

(30) 优先权数据

62/680896 2018.06.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.12.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/035310 2019.06.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/236528 EN 2019.12.12

(71) 申请人 安济药业(美国)有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 C·D·迈尔斯 B·K·哈巴德

M·H·塞拉诺-吴

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 李志强

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/113 (2006.01)

A61K 31/7105 (2006.01)

A61K 31/712 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

治疗胰腺炎的组合物和方法

(57) 摘要

本公开提供了与在有需要的受试者中抑制或治疗胰腺炎有关的方法,所述方法包括使用前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin 9 (PCSK9) 抑制剂。所公开的PCSK9抑制剂和包括它们的组合物可用于治疗、抑制或预防受试者的胰腺炎。治疗方法可包括向所述受试者施用治疗有效量的PCSK9抑制剂。

1. 一种前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin 9 (PCSK9) 抑制剂, 所述抑制剂用于在有需要的受试者中治疗、抑制或预防胰腺炎。
2. 根据权利要求1所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述胰腺炎是急性胰腺炎或慢性胰腺炎。
3. 根据权利要求1或2所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述胰腺炎是急性胰腺炎。
4. 根据前述权利要求中任一项所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段。
5. 根据权利要求4所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是单克隆抗体或其抗原结合片段。
6. 根据前述权利要求中任一项所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是AMG145 (依洛尤单抗)、1D05-IgG2、SAR236553/REGN727 (阿利库单抗)、RN-316 (伯克珠单抗)、LGT209、LY3015014 (弗洛西单抗) 或RG7652。
7. 根据权利要求1-3中任一项所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是肽模拟物。
8. 根据权利要求7所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是EGFA结构域模拟物、EGF-A肽、基于纤连蛋白的支架结构域蛋白或中性PCSK9变体。
9. 根据权利要求1-3中任一项所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是反义寡核苷酸。
10. 根据权利要求9所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是BMS-PCSK9Rx。
11. 根据权利要求1-3中任一项所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是RNAi分子。
12. 根据权利要求11所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述PCSK9抑制剂是LNA ASO或ALN-PCS。
13. 根据前述权利要求中任一项所述使用的PCSK9抑制剂, 其中所述受试者是人类。
14. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含用于治疗、抑制或预防胰腺炎的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin 9 (PCSK9) 抑制剂。
15. 根据权利要求14所述使用的药物组合物, 其中所述胰腺炎是急性胰腺炎或慢性胰腺炎。
16. 根据权利要求14或15所述使用的药物组合物, 其中所述胰腺炎是急性胰腺炎。
17. 根据权利要求14-16中任一项所述使用的药物组合物, 其中所述PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段。
18. 根据权利要求17所述使用的药物组合物, 其中所述PCSK9抑制剂是单克隆抗体或其抗原结合片段。
19. 根据权利要求18所述使用的药物组合物, 其中所述PCSK9抑制剂是AMG145 (依洛尤单抗)、1D05-IgG2、SAR236553/REGN727 (阿利库单抗)、RN-316 (伯克珠单抗)、LGT209、LY3015014 (弗洛西单抗) 或RG7652。
20. 根据权利要求14-16中任一项所述使用的药物组合物, 其中所述PCSK9抑制剂是肽模拟物。
21. 根据权利要求20所述使用的药物组合物, 其中所述PCSK9抑制剂是EGFA结构域模拟

物、EGF-A肽、基于纤连蛋白的支架结构域蛋白或中性PCSK9变体。

22. 根据权利要求14-16中任一项所述使用的药物组合物,其中所述PCSK9抑制剂是反义寡核苷酸。

23. 根据权利要求22所述使用的药物组合物,其中所述PCSK9抑制剂是BMS-PCSK9Rx。

24. 根据权利要求14-16中任一项所述使用的药物组合物,其中所述PCSK9抑制剂是RNAi分子。

25. 根据权利要求24所述使用的药物组合物,其中所述PCSK9抑制剂是LNA ASO或ALN-PCS。

治疗胰腺炎的组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2018年6月5日提交的美国临时申请第62/680,896号的优先权和较早申请日期的权益,所述美国临时申请特此通过引用整体并入本文中。

背景技术

[0003] 胰腺炎是胰腺的炎症,它可以是急性或慢性的。严重的高甘油三酯血症(甘油三酸酯 $>1,000\text{mg/dL}$)可诱导急性的危及生命的胰腺炎,因为富含甘油三酸酯的脂蛋白会渗入胰腺,通过胰脂肪酶进行脂解,释放有毒的游离脂肪酸并引发一系列炎症。胰腺炎发作的严重程度和持续时间通常与高甘油三酯血症的程度成正比,而甘油三酸酯的急性减少有可能改善临床过程。

[0004] 目前可用的降低甘油三酸酯的药剂,其中大多数是针对降低甘油三酸酯合成,通常需要数周至数月来降低甘油三酸酯,并且在急性胰腺炎中没有作用。仍然需要鉴定一种可在降低胰腺炎的严重程度和持续时间的同时急性降低甘油三酸酯的治疗方法。

发明内容

[0005] 在某些方面,本公开提供了用于在有需要的受试者中抑制或治疗胰腺炎、尤其是急性胰腺炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的PCSK9抑制剂。在某些方面,本公开提供了用于治疗胰腺炎的PCSK9抑制剂。

[0006] 在一个方面,公开了前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin9 (PCSK9) 抑制剂在制造用于在有需要的受试者中治疗、抑制或预防胰腺炎的药物中的用途。在另一方面,公开了生产用于治疗、抑制或预防胰腺炎的药物组合物的方法,例如通过将PCSK9抑制剂与至少一种物质如载体或赋形剂混合以形成药物组合物。在另一方面,公开了用于治疗、抑制或预防胰腺炎的包含PCSK9抑制剂的药物组合物。在另一方面,公开了用于治疗、抑制或预防胰腺炎的PCSK9抑制剂。在一个方面,公开了在有需要的非人类受试者中治疗、抑制或预防胰腺炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用PCSK9抑制剂,例如,从而减轻胰腺炎的症状。在一个方面,公开了PCSK9抑制剂用于治疗、抑制或预防胰腺炎的用途。在一些方面,公开了在有需要的受试者中治疗、抑制或预防胰腺炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用PCSK9抑制剂,例如,从而减轻胰腺炎的一种或多种症状。在另一方面,公开了在有需要的受试者中治疗、抑制或预防胰腺炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含PCSK9抑制剂的药物组合物。

[0007] 这些方面中的每个方面具有各种实施方案。例如,胰腺炎可以是急性胰腺炎或慢性胰腺炎;PCSK9抑制剂可以是单克隆抗体或其抗原结合片段(例如,AMG145(依洛尤单抗(Evolocumab))、1D05-IgG2、SAR236553/REGN727(阿利库单抗(Alirocumab))、RN-316(伯克珠单抗(Bococizumab))、LGT209、LY3015014(弗洛西单抗(Frovocimab))、RG7652);PCSK9抑制剂可以是肽模拟物(例如,EGFA结构域模拟物、EGF-A肽、基于纤连蛋白的支架结构域蛋白、中和性PCSK9变体);PCSK9抑制剂可以是反义寡核苷酸(例如,BMS-PCSK9Rx);PCSK9抑制

剂可以是RNAi分子(例如,LNA ASO、ALN-PCS)。在一些实施方案中,受试者是人类。

具体实施方式

[0008] 低密度脂蛋白(LDL)受体通过结合apoB100并促进粒子内吞作用而从血流中去除富含胆固醇的LDL粒子。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin 9(PCSK9)是LDL受体的一种关键调节剂,其阻止这些受体再循环回到细胞表面,导致LDL粒子吸收效率降低。已显示对PCSK9的抑制作用会增加细胞表面LDL受体的水平,从而导致低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平大幅下降。最近的临床数据表明,由PCSK9抑制引起的LDL-C减少与心血管预后的改善相关。

[0009] LDL受体还通过结合apoE和促进粒子内吞作用而在从血流中去除富含甘油三酸酯的脂蛋白(例如极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒残留物)中发挥关键作用。PCSK9似乎在残留脂蛋白的代谢中起着重要作用,就像它对LDL代谢的作用一样。在小鼠和人类中,PCSK9功能的遗传丧失都与餐后甘油三酸酯水平的降低相关,这似乎主要是由富含甘油三酸酯的脂蛋白残留物的清除率增加介导的。因此,对PCSK9的药理学抑制可能会导致富含甘油三酸酯的脂蛋白的清除率增加。

[0010] 药理学PCSK9抑制作用可增加LDL受体的表达,从而有效清除富含甘油三酸酯的残留脂蛋白。当在甘油三酸酯诱发的胰腺炎情形中给予时,PCSK9抑制作用降低甘油三酸酯,降低胰腺炎的严重程度和持续时间,并在降低的住院持续时间、发病率和死亡率方面有益于患者的临床过程。

[0011] 在某些方面,本公开提供了用于在有需要的受试者中抑制或治疗胰腺炎的方法,所述方法包括向所述受试者施用PCSK9抑制剂。在一些实施方案中,胰腺炎是急性胰腺炎或慢性胰腺炎,优选急性胰腺炎。

[0012] 在某些方面,本公开还提供了用于治疗胰腺炎的PCSK9抑制剂。

[0013] 在一些实施方案中,PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段,例如单克隆抗体或其抗原结合片段。例如,PCSK9抑制剂可以是AMG145(依洛尤单抗)、1D05-IgG2、SAR236553/REGN727(阿利库单抗)、RN-316(伯克珠单抗)、LGT209、LY3015014(弗洛西单抗)或RG7652。在其他实施方案中,PCSK9抑制剂是肽模拟物,例如EGFA结构域模拟物、EGF-A肽、基于纤连蛋白的支架结构域蛋白或中和性PCSK9变体。

[0014] PCSK9抑制剂可以是反义寡核苷酸,例如BMS-PCSK9Rx。或者,PCSK9抑制剂可以是RNAi分子,例如LNA ASO或ALN-PCS。

[0015] 在某些优选的实施方案中,所述受试者是人类。

[0016] 胰腺炎

[0017] 胰腺炎是胰腺的炎症。胰腺位于腹膜后腔中在胃下面,它分泌食物消化和吸收所必需的消化酶,并且还分泌激素来调节代谢。胰腺炎可分为急性胰腺炎和慢性胰腺炎,是当由消化酶(例如淀粉酶、胰蛋白酶和脂肪酶)诱导胰腺自溶时产生的。

[0018] 急性胰腺炎的最常见原因是胆结石和大量饮酒。其他原因包括直接创伤,某些药物,诸如腮腺炎感染,和肿瘤。慢性胰腺炎可能由急性胰腺炎发展而来,但最通常是由于多年大量饮酒。其他原因包括高水平的血脂(甘油三酸酯),高血钙,某些药物和某些遗传性疾病如囊性纤维化。吸烟会增加急性和慢性胰腺炎的风险。急性胰腺炎的诊断是基于血液

中淀粉酶或脂肪酶的三倍增加。在慢性胰腺炎中,这些检验可能是正常的。

[0019] 胰腺炎会导致胰腺腺泡细胞受损,广泛的间质水肿,出血以及嗜中性粒细胞向损伤部位的迁移。大约20%的胰腺炎患者经历了严重的临床过程,涉及多器官功能衰竭和全身并发症如胰腺坏死和损伤。另外,急性胰腺炎住院患者的死亡率为10%。

[0020] 胰腺炎的早期并发症包括休克、感染、全身性炎症反应综合征、低血钙、高血糖和脱水。失血、脱水和液体漏入腹腔(腹水)会导致肾功能衰竭。呼吸系统并发症通常很严重。通常存在胸腔积液。疼痛引起的浅呼吸会导致肺萎陷。胰酶可能攻击肺部,引起炎症。严重的炎症可导致腹内高压和腹腔综合征,进一步损害肾和呼吸功能并且可能需要开放腹部管理以减轻压力。

[0021] 晚期并发症包括复发性胰腺炎和产生胰腺假性囊肿,胰腺假性囊肿是已被瘢痕组织隔离的胰腺分泌物的集合。这些可能会导致疼痛,被感染,破裂和出血,阻塞胆管并引起黄疸,或在腹部周围迁移。急性坏死性胰腺炎可导致胰腺脓肿,胰腺脓肿是由坏死、液化和感染引起的脓液的集合。这种情况发生在大约3%的病例中,或者几乎60%的病例涉及两个以上的假性囊肿和胰腺中的气体。

[0022] 胰腺炎的当前治疗取决于炎症的严重程度,并且在很大程度上是支持性的并旨在减轻由疾病引起的疼痛。严重急性胰腺炎的死亡率为约2-9%,在已发生胰腺坏死时更高。

[0023] PCSK9和PCSK9抑制剂

[0024] PCSK9是主要在肝脏和小肠中表达的分泌蛋白。它是前蛋白转化酶(PC)家族的第九个成员。PCSK9与其他PC的不同之处在于PCSK9仅以自身为底物,并且其将低密度脂蛋白受体(LDLR)护送到溶酶体以进行降解。

[0025] PCSK9基因编码一种前蛋白,其也称为Narc 1,是与蛋白酶K相关的蛋白酶。PCSK9被合成为74kDa前蛋白,所述前蛋白在内质网中进行裂解,导致分泌通过非共价键保持在一起的~14kDa片段和~60kDa片段。所述~14kDa片段的进一步自催化裂解产生了活性PCSK9。血浆中循环的活性PCSK9蛋白与LDL受体结合,并且在内化后,可防止所述受体再循环回到细胞表面并促进所述受体在溶酶体中降解。

[0026] 示例性PCSK9抑制剂描述如下。

[0027] 单克隆抗体

[0028] 特异性结合PCSK9的单克隆抗体(mAb)能够抑制PCSK9活性。在一些情况下,mAb结合在催化结构域附近,所述催化结构域与低密度脂蛋白受体(LDLR)相互作用,从而抑制PCSK9对LDLR的催化活性。这些mAb中有许多正在临床试验中(例如AMG145/依洛尤单抗(Amgen)、1D05-IgG2(Merck&Co.)和SAR236553/REGN727/阿利库单抗(Aventis/Regeneron))。类似地,也正在开发靶向PCSK9的其他mAb(例如RN-316/伯克珠单抗(Pfizer)、LGT209(Novartis)、LY3015014/弗洛西单抗(Eli Lilly)、RG7652(Roche/Genentech))。专利文献中描述了许多PCSK9抑制性抗体及其片段,如下:Merck/Schering公司(PCT/US2008/081311),Schering公司(PCT/US2011/056649),Regeneron Pharmaceuticals公司(PCT/US2012/054756、PCT/US2012/048574、PCT/US2009/068013),Sanofi(PCT/EP2012/051318、PCT/EP2012/051320、PCT/EP2012/051321),礼来公司(Eli Lilly and Company)(PCT/US2012/054737),Affiris Ag(PCT/EP2012/067950),Pfizer(PCT/IB2012/053534、PCT/IB2012/050924、PCT/IB2010/053784),Novartis AG(PCT/

EP2012/061045、PCT/US2012/041214、PCT/EP2008/054417),IRM LLC和Novartis AG (PCT/US2012/024633、PCT/US2010/059959),Genentech公司和Hoffmann La Roche (PCT/US2011/024633),默沙东 (Merck Sharp&Dohme) (PCT/US2010/054714、PCT/US2010/054640、PCT/US2010/048849),Rinat Neuroscience公司/Pfizer (PCT/IB2009/053990),美国默克公司 (Merck&Co Inc.) (PCT/US2009/033369、PCT/US2009/033341、PCT/US2007/02322、PCT/US2007/023213、PCT/US2007/023212、PCT/US2007/023169),和Amgen公司 (PCT/US2008/074097)。

[0029] 使用识别PCSK9上的表位的抗体已逆转了PCSK9介导的对细胞表面LDLR的活性。特别是,当那些表位与催化结构域相关时。静脉内输注对PCSK9催化结构域具特异性的Amgen单克隆抗体 (AMG145) 导致在非人类灵长类动物中注射后最早8小时,循环LDL-C水平显著降低。美国默克公司的单克隆抗体 (1D05-IgG2) 在结构上模拟LDLR的EGFA结构域。还发现单次注射1D05-IgG2可以拮抗非人类灵长类动物中的PCSK9功能,从而导致血浆LDL-C水平降低多达50%。在临床试验中,Pfizer-Rinat和Sanofi-Aventis/Regeneron也具有单克隆抗体 (分别为RN316和SAR236553/REGN727)。

[0030] 肽

[0031] 已开发出模拟与PCSK9结合的LDLR的EGFA结构域的肽来抑制PCSK9。类似地,已经开发了EGF-A肽、结合PCSK9的基于纤连蛋白的支架结构域蛋白和中和性PCSK9变体 (例如,具有Pro/Cat结构域),所有这些均显示出抑制PCSK9活性。

[0032] 专利文献中描述了许多PCSK9抑制肽,如下:Schering公司 (PCT/US2009/044883),Genentech公司和Hoffmann La Roche (PCT/US2012/043315),Squibb Bristol Myers公司 (PCT/US2011/032231、PCT/US2007/015298),Angeletti P Ist Recherche Bio (PCT/EP2011/054646) 和Amgen公司 (PCT/US2009/034775)。

[0033] 寡核苷酸

[0034] 来自Isis Pharmaceuticals/Bristol-Myers Squibb的PCSK9反义寡核苷酸 (BMS-PCSK9Rx) 已显示在小鼠中增加LDLR的表达并降低循环总胆固醇水平。类似地,来自Santaris Pharma的锁核酸 (LNA ASO) 可降低小鼠中的PCSK9 mRNA的水平。与人类和小鼠PCSK9 mRNA (登录号NM174936和NM153565) 互补的LNA ASO是长度为13个核苷酸的gapmer,具有以下序列:GTctgtggaaGCG (大写LNA,小写DNA) 和硫代磷酸酯核苷间键。

[0035] Alnylam Pharmaceuticals在抑制PCSK9的siRNA (ALN-PCS) 的临床试验中已显示出积极的结果。将siRNA并入类脂质纳米粒子中以最大程度降低毒性,并在大鼠、小鼠和猴子中静脉内输注,导致施药后LDL-C水平降低。

[0036] 专利文献中描述了许多PCSK9抑制性寡核苷酸,如下:SantarisPharma A/S (PCT/EP2007/060703、PCT/EP2009/054499、PCT/EP2010/059257),Isis Pharmaceutical公司 (PCT/US2007/068404),siRNA Therapeutics公司 (PCT/US2007/073723),Alnylam Pharmaceuticals公司 (PCT/US2011/058682、PCT/US2010/047726、PCT/US2010/038707、PCT/US2009/032743、PCT/US2007/068655),RXi Pharmaceuticals公司 (PCT/US2010/000019),Intradigm公司 (PCT/US2009/036550) 和Nastech Pharm公司 (PCT/US2008/055554)。

[0037] 小分子

[0038] Serometrix已报道了PCSK9的小分子抑制剂(SX-PCSK9)。类似地,小檗碱可用作PCSK9抑制剂。

[0039] 这些专利和出版物通过引用整体并入本文中,并且特别是其关于PCSK9抑制剂的公开内容。

[0040] 本公开的方法和组合物涉及PCSK9抑制剂的用途。可用于本文公开的组合物中的PCSK9抑制剂可以是任何合适的PCSK9抑制剂。

[0041] 定义

[0042] 如本说明书中所用,“一个”或“一种”可表示一个(种)或多个(种)。如本文在权利要求书中所用,当与词语“包含”结合使用时,词语“一个”或“一种”可表示一个(种)或多于一个(种)。如本文所用,“另一”可表示至少第二或更多。

[0043] 术语“施用”应理解为意指向需要治疗的受试者提供化合物或化合物的前药。

[0044] 如本文所用,“单克隆抗体”或“mAb”是指来自基本上均质抗体群体的抗体(即,其中各个抗体彼此相同,可能一些天然存在的突变除外)。MAb是高度特异性的,针对单个抗原位点,并且通常针对抗原上的单个决定簇。

[0045] 如本文所用,“人源化”抗体意在是指非人类(例如鼠类)抗体的形式,其是嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段(例如Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗体的其他抗原结合子序列),它们含有衍生自非人类免疫球蛋白的最小序列。许多人源化抗体是人类免疫球蛋白(受者抗体),其中来自受者的互补决定区(CDR)的残基被具有所需特异性、亲和性和能力的来自非人类物种(供者抗体)如小鼠、大鼠或兔的CDR的残基代替。

[0046] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。每个载体在与制剂的其他成分相容并且对受试者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)黄芪粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,例如丙二醇;(11)多元醇类,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。

[0047] 如本文所用,“RNAi”意在包括本领域已知的任何基因沉默方法,包括转录后基因沉默(PTGS)方法。这些可包括但不限于以下中的任何一种或多种:microRNA(miRNA),小干扰RNA(siRNA),短发夹RNA(shRNA),初级microRNA(pri-miRNA),不对称干扰RNA(aiRNA),内部小片段RNA(sisiRNA),部分双链RNA(mdRNA),RNA-DNA嵌合双链体,跨界RNA(tkRNA),tRNA-shRNA,串联siRNA(tsiRNA),串联发夹RNA(thRNA),pri-miRNA模拟簇和转录基因沉默(TGS)。

[0048] 术语“受试者”是指哺乳动物,包括但不限于人类或非人类哺乳动物,例如牛、马、犬、绵羊或猫。

[0049] 如本文所用,术语“治疗”包括以改善或稳定受试者疾患的方式逆转、减轻或阻止

疾患的症状、临床征象和潜在病理。

[0050] 术语“治疗性治疗”是本领域公认的，并且包括在表现出诸如胰腺炎的不期望疾患之后向受试者施用组合物。

[0051] 术语“物质”包括可包含在药物组合物中的所有成分(例如水、其他溶剂、载体、赋形剂)。

[0052] 治疗方法

[0053] 本文提供了在有需要的受试者中抑制或治疗胰腺炎的方法，所述方法包括向所述受试者施用前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin9 (PCSK9) 抑制剂。在一些实施方案中，所述方法涉及治疗胰腺炎，例如急性胰腺炎或慢性胰腺炎。还提供了在有需要的受试者中治疗胰腺炎的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含如本文所公开的PCSK9抑制剂的药物组合物。

[0054] 组合物

[0055] 在一些方面，本发明涉及用于治疗胰腺炎的包含PCSK9抑制剂的药物组合物。所述组合物可包含药学上可接受的载体。本文公开的药物组合物可通过任何合适的施用途径来递送，包括经口、经颊、舌下、肠胃外和经直肠，如通过散剂、软膏剂、滴剂、液体剂、凝胶剂、片剂、胶囊剂、丸剂或乳膏剂。在某些实施方案中，药物组合物是全身性递送的(例如，经由口服施用)。在一些实施方案中，本文公开的组合物是静脉内递送的。

[0056] 可改变药物组合物中活性成分的实际剂量水平，以便获得可有效实现受试者、组合物和施用模式所需的治疗反应而对受试者无毒的活性成分的量。

[0057] 所选择的剂量水平将取决于多种因素，包括所用特定药剂的活性，施用途径，施用时间，所用特定化合物的排泄或代谢速率，治疗持续时间，与所使用的特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料，所治疗受试者的年龄、性别、体重、疾患、一般健康状况和既往病史，以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0058] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定并开具所需药物组合物的有效量。例如，医师或兽医可开具和/或施用药物组合物中所用化合物的剂量，所述剂量水平低于实现期望的治疗效果所需的剂量水平，并逐渐增加剂量直至达到所需效果。

[0059] 通过引用并入

[0060] 本文提及的所有出版物和专利均特此通过引用整体并入，就如同每个单独的出版物或专利均被明确地和单独地指出通过引用并入一样。在发生冲突的情况下，以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0061] 等同物

[0062] 尽管已经讨论了本发明的特定实施方案，但是上述说明书是说明性的而不是限制性的。在审阅本说明书和下面的权利要求书后，本发明的许多变化对本领域技术人员将变得显而易见。本发明的全部范围应通过参考权利要求书以及其等同物的全部范围和说明书以及这些变化来确定。