



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 119868356 B

(45) 授权公告日 2025. 06. 24

(21) 申请号 202510381052.6

(22) 申请日 2025.03.28

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 119868356 A

(43) 申请公布日 2025.04.25

(73) 专利权人 北京大学

地址 100871 北京市海淀区侍卫营39号

(72) 发明人 冼勋德 徐一童 张玲 陈婧璇

苗国琳 黄薇 王宇辉

(74) 专利代理机构 北京云嘉湃富知识产权代理

有限公司 11678

专利代理师 王丰强

(51) Int. Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2010323976 A1, 2010.12.23

US 2015366867 A1, 2015.12.24

审查员 雷锋林

权利要求书1页 说明书5页 附图5页

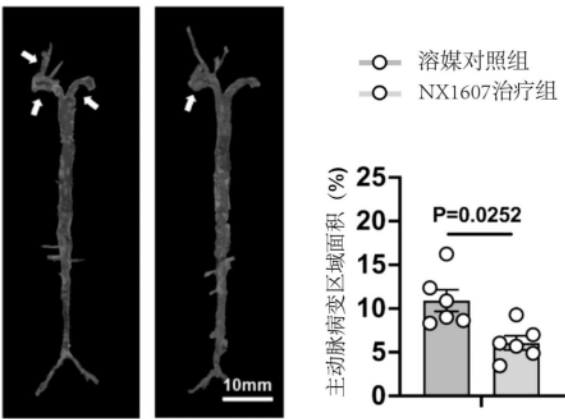
(54) 发明名称

CBL抑制剂NX1607在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用

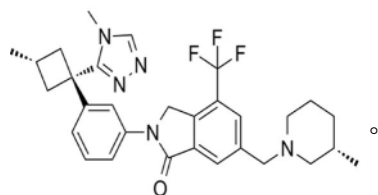
(57) 摘要

本发明涉及一种CBL抑制剂在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用, CBL抑制剂药物优选为NX1607, 所述药物能以非脂质依赖性方式抑制斑块坏死核心形成, 从而稳定动脉粥样硬化斑块并延缓疾病进展。本发明突破传统降脂药物的局限性, 通过调控炎症微环境中凋亡细胞清除机制, 直接干预斑块不稳定性这一关键病理环节, 为动脉粥样硬化治疗提供了全新的靶向策略。

溶媒对照组 NX1607治疗组



1. 一种CBL抑制剂药物在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用,其特征在于,所述CBL抑制剂为具有式I化学结构的化合物或其药学可接受的盐,



式1

2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述动脉粥样硬化选自冠状动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化、主动脉粥样硬化、下肢动脉粥样硬化中的一种或多种。

3. 根据权利要求2所述的应用,其特征在于,所述动脉粥样硬化选自动脉粥样硬化稳定斑块或动脉粥样硬化不稳定斑块。

4. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述动脉粥样硬化选自动脉粥样硬化I, II, III, IV, V或VI型中的一种。

5. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物还包括药学可接受的辅料。

6. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物选自口服制剂和/或胃肠外制剂。

7. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物选自固体制剂,包括胶囊、片剂、颗粒、丸剂中的一种。

8. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物选自口服液、乳剂中的一种。

9. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物选自注射液、冻干粉针剂、吸入剂中的一种。

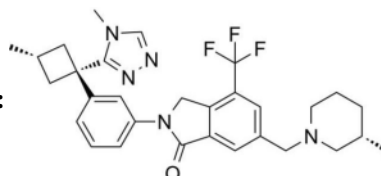
CBL抑制剂NX1607在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,具体涉及CBL抑制剂NX1607在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用。

背景技术

[0002] NX1607为一种口服CBL抑制剂,其结构为:



nM,已被证明可在 T 细胞受体刺激时增强抗原召回、减少 T 细胞耗竭并增加细胞因子的产生,克服来自肿瘤微环境的抑制信号。NX-1607作为一种独特的分子胶,能够与CBL-B (Casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene) 结合并促使其与不同亚基结合,从而将CBL-B锁定在非活性构象中,阻止其向活性状态转换。这种机制有效地抑制了CBL-B的功能。

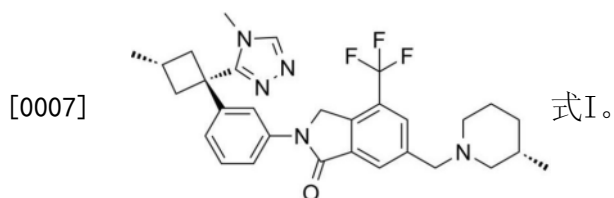
[0003] 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, 以下简称AS)是一种以慢性炎症和脂质代谢失衡为特征的血管疾病,其发病机制涉及内皮损伤、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)沉积、单核/巨噬细胞浸润、泡沫细胞形成及平滑肌细胞增殖等多环节。尽管脂质异常(如LDL升高、HDL功能缺陷)和炎症反应被认为是AS的核心驱动因素,但现有主流疗法(如他汀类药物)主要通过降低循环脂质水平发挥作用,对斑块稳定性的改善效果有限。临床数据显示,即使接受强化降脂治疗,患者仍存在显著的心血管残余风险(残余风险率达30%-40%),提示非脂质依赖性机制(如炎症信号失调、胞葬功能缺陷)在AS进展中占据重要地位。

[0004] 目前临床上仅有抗脂药或抗炎药物合并抗血栓药物延缓动脉粥样硬化发展,不能有效逆转不同原因导致的动脉粥样硬化。现有技术中并没有NX1607在制备治疗AS疾病药物方面的应用。

发明内容

[0005] 为解决上述技术问题,本发明提供一种CBL抑制剂NX1607药物在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用,所述药物能以非脂质依赖性方式抑制斑块坏死核心形成,从而稳定动脉粥样硬化斑块并延缓疾病进展。其作用机制独立于脂质代谢调控,主要通过以下途径发挥抗AS效应。与传统降脂药物相比,NX1607的创新性体现在:(1)不依赖LDL/HDL代谢调节,适用于不同脂质水平的患者,尤其适用脂质水平正常但斑块不稳定的高危患者;(2)靶向斑块微环境,从根源上抑制坏死核心形成;(3)通过特异性抑制CBL,避免广谱抗炎药物的系统性副作用。

[0006] 本发明提供一种CBL抑制剂药物在制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用,所述CBL抑制剂为具有式I化学结构的化合物或其药学可接受的盐或其前体或其代谢物,



[0008] 所述CBL抑制剂优选为NX1607。

[0009] 所述动脉粥样硬化选自冠状动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化、主动脉粥样硬化、下肢动脉粥样硬化中的一种或多种,优选冠状动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化。

[0010] 所述动脉粥样硬化选自动脉粥样硬化稳定斑块或动脉粥样硬化不稳定斑块,优选动脉粥样硬化不稳定斑块。

[0011] 所述动脉粥样硬化进一步优选脂质水平正常但不稳定斑块的动脉粥样硬化。

[0012] 此外,临床上通常将AS组织学上分为八型,其中,I-III型属早期病变,可消退。IV~VI型属进展期病变,其中,IV-V型病变为含有较大的坏死脂核、覆有纤维帽的斑块,伴有少量钙化,可导致管腔狭窄;VI型病变具有表面溃疡或斑块内出血、血栓形成,还表现为薄而不均匀的纤维帽,严重时斑块在纤维帽最薄和泡沫细胞浸润最多的肩部破裂,被认为是AS易损性斑块。VII型病变为单纯性钙化斑块。VIII型病变为无脂核的纤维斑块,可伴有少量钙化。VIII型病变可以由VI期病变内脂质消退或变化而来。基于本发明能够通过调控炎症微环境中凋亡细胞清除机制,直接干预斑块不稳定性这一关键病理环节,靶向斑块微环境,从根源上抑制坏死核心形成。因而本发明药物能够用于治疗动脉粥样硬化I~VI型,优选I, II, III, IV, V或VI型中的一种或多种。

[0013] 同时本发明还提供上述药物在制备抑制动脉粥样硬化斑块坏死核心形成的药物中的应用,优选非脂质依赖性方式抑制斑块坏死核心形成。

[0014] 本发明还提供上述药物在制备抑制斑块脂质蓄积或者炎症浸润减少药物中的应用。

[0015] 为便于施用药物,本发明的药物还包括药学可接受的辅料。

[0016] 本发明药物选自口服制剂或胃肠外制剂。

[0017] 或者本发明药物选自固体制剂,优选胶囊、片剂、颗粒、丸剂中的一种。

[0018] 或者本发明药物选自口服液、乳剂中的一种。

[0019] 或者本发明药物选自注射液、冻干粉针剂、吸入剂中的一种。

[0020] 本发明的有益技术效果包括:

[0021] 1、本发明药物以非脂质依赖性方式抑制斑块坏死核心形成,从而稳定动脉粥样硬化斑块并延缓疾病进展。突破传统降脂药物的局限性,通过调控炎症微环境中凋亡细胞清除机制,直接干预斑块不稳定性这一关键病理环节,为动脉粥样硬化治疗提供了全新的靶向策略。

[0022] 2、与传统降脂药物相比,本发明中CBL抑制剂尤其是NX1607的创新性体现在:(1)不依赖LDL/HDL代谢调节,适用于脂质水平正常但斑块不稳定的高危患者;(2)靶向斑块微环境,从根源上抑制坏死核心形成;(3)通过特异性抑制CBL,避免广谱抗炎药物的系统性副作用。

附图说明

[0023] 图1为Ldlr基因敲除小鼠饮食方式图,Ldlr^{-/-}代表Ldlr敲除小鼠,溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0024] 图2为Ldlr^{-/-}敲除小鼠总胆固醇及血浆甘油三酯含量统计图,左侧图为血浆总胆固醇含量,右侧图为血浆甘油三酯含量,溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0025] 图3为Ldlr^{-/-}敲除小鼠血浆脂蛋白分布情况图,其中,VLDL/CM峰为极低密度脂蛋白和乳糜微粒含量、LDL为低密度脂蛋白含量、HDL为高密度脂蛋白含量,溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0026] 图4为Ldlr^{-/-}敲除小鼠血浆谷丙转氨酶、谷草转氨酶含量,溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0027] 图5为Ldlr^{-/-}敲除小鼠血常规中炎症相关结果,分别为白细胞数,中性粒细胞数、淋巴细胞数、单核细胞数。溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0028] 图6为Ldlr^{-/-}敲除小鼠血常规中红细胞相关结果,分别为红细胞数,血红蛋白含量,红细胞压积,平均红细胞体积,平均血红蛋白含量,平均血红蛋白浓度。溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0029] 图7为Ldlr^{-/-}敲除小鼠血常规中血小板相关结果,分别为血小板数,血小板分布宽度,平均血小板体积,血小板压积。溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0030] 图8为Ldlr^{-/-}敲除小鼠血管大体油红O染色图,溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

[0031] 图9为Ldlr^{-/-}敲除小鼠流出道HE、油红O、CD68、TUNEL染色图,标尺为100 μ m,溶媒灌胃对照组采用0.5%羧甲基纤维素钠作为对照,NX1607代表NX1607药物灌胃治疗组。

具体实施方式

[0032] 下面结合附图对本发明的具体实施方式作进一步说明,在此需要说明的是,对于这些实施方式的说明用于帮助理解本发明,但并不构成对本发明的限定。

[0033] 此外,下面所描述的本发明各个实施方式中所涉及的技术特征只要彼此之间未构成冲突就可以相互组合。

[0034] 一、实验动物及饲养

[0035] 实验动物种属、性别、周龄及来源:Ldlr基因(基因号为16835,基因功能:参与脂质转运;炎症反应的调节;以及脂质代谢过程的调节的过程),雄性,8周龄,体重19-25g。Ldlr基因敲除小鼠(Ldlr^{-/-})购自GemPharmatech(中国南京)。

[0036] 二、实验动物饲料配方

[0037] 西方饮食(Western Diet,WD)购自Research Diet公司,货号:D12108C。

[0038] 三、动物饲养及分组

[0039] 所有实验均按照实验动物护理原则(NIH出版物第85Y231996年修订)进行,并经北京大学实验动物伦理委员会批准(LA2023460)。所有动物繁殖与饲养均在北京大学医学部

SPF级动物房(许可证号:SYXK(京)2022-0037)繁殖,保证每日12h循环光照,维持 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 和 $40\pm 5\%$ 湿度,无特殊说明下,所有小鼠均可自由摄食及饮水。如图1所示,为Ldlr基因敲除小鼠的给药及饮食示意图,正常饮食(CD)八周龄小鼠给予上述西方饮食(WD)4周后给予NX1607灌胃治疗16周(NX1607给药量:5毫克/千克体重/天)。分为溶媒对照组与给药组两组,溶媒采用0.5%羧甲基纤维素钠。

[0040] 四、测定血浆总胆固醇和甘油三酯含量

[0041] 正常饮食(CD)八周龄小鼠给予上述西方饮食(WD)4周后给予溶媒对照或NX1607灌胃治疗16周后,小鼠禁食4h,从眼眶静脉采集抗凝剂或非抗凝剂血液样本。在 4°C 下离心10min,分离血浆。血浆总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)浓度通过中生北控(中国北京)的市售试剂盒进行测量。

[0042] 结果如图2中所示,NX1607治疗对小鼠血浆总胆固醇和甘油三酯含量无影响。

[0043] 五、快速液相色谱测定血浆脂蛋白分布

[0044] 正常饮食(CD)八周龄小鼠给予上述西方饮食(WD)4周后给予NX1607灌胃治疗16周后,小鼠禁食4h,从眼眶静脉采集抗凝剂或非抗凝剂血液样本。在 4°C 下离心10min,分离血浆。利用快速液相色谱仪测定脂蛋白分布情况,样本(TC)和甘油三酯(TG)含量通过中生北控(中国北京)的市售试剂盒进行测量。

[0045] 结果如图3中所示,NX1607治疗对小鼠血浆中各种脂蛋白分布含量无明显影响。

[0046] 六、测定血浆谷丙转氨酶、谷草转氨酶含量

[0047] 正常饮食(CD)八周龄小鼠给予上述西方饮食(WD)4周后给予NX1607灌胃治疗16周后,小鼠禁食4h,从眼眶静脉采集抗凝剂或非抗凝剂血液样本。在 4°C 下离心10min,分离血浆。样本谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)含量通过南京建成的市售试剂盒进行测量。

[0048] 结果如图4中所示,NX1607治疗对小鼠血浆中谷丙转氨酶(ALT)含量无明显影响,而谷草转氨酶(AST)含量无明显影响。证明使用该药物并不会产生肝毒性。

[0049] 七、测定小鼠全血血常规

[0050] 正常饮食(CD)八周龄小鼠给予上述西方饮食(WD)4周后给予NX1607灌胃治疗16周后,从眼眶静脉采集抗凝剂血液样本。血液须在采血时或采血后立即与抗凝血剂、稀释液充分混合上机测定。小鼠血液样本使用福瑞润泽(北京)提供动物血常规分析仪进行测定和分析。

[0051] 结果如图5-7中所示,NX1607治疗对小鼠血液中炎症相关指标(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞)无明显影响(图5);对小鼠血液中红细胞相关指标(红细胞,血红蛋白含量,红细胞压积,平均红细胞体积,平均血红蛋白含量),平均血红蛋白浓度无明显影响(图6);对小鼠血液中血小板相关指标(血小板数,血小板分布宽度,平均血小板体积,血小板压积)无明显影响(图7)。图5-图7的结果显示NX1607对全血生化指标无副作用。

[0052] 八、血管大体油红O染色

[0053] 正常饮食(CD)八周龄小鼠给予上述西方饮食(WD)4周后给予NX1607灌胃治疗16周后取材,取小鼠主动脉全长,多聚甲醛固定后经20%蔗糖脱水,油红O染色。

[0054] 结果如图8所示,主动脉大体油红O染色结果显示NX1607治疗组小鼠的脂质蓄积(红色部分)减少,提示主动脉斑块显著减少。以上病理结果说明了在给予NX1607治疗后主动脉的动脉粥样硬化斑块显著减少,该药物对动脉粥样硬化有显著治疗作用。

[0055] 九、主动脉流出道HE、油红O、Bodipy、CD68染色

[0056] 正常饮食 (CD) 八周龄小鼠给予上述西方饮食 (WD) 4周后给予NX1607灌胃治疗16周后取材,选取主动脉流出道(主动脉根部)冷冻样本切片厚度为7 μ m,进行HE、油红O染色以及CD68、TUNEL免疫荧光染色。

[0057] 结果如图9所示,NX1607治疗小鼠相较于对照组小鼠的主动脉流出道斑块油红O染色结果显示流出道脂质蓄积减轻(ORO染色红色部分)提示主动脉根部斑块显著减少、HE染色结果和TUNEL染色阳性信号面积(绿色部分)显示主动脉根部坏死核心面积显著减少、CD68阳性信号面积提示主动脉根部斑块区域炎症浸润减少。

[0058] 以上病理结果共同说明了在给予NX1607治疗后动脉粥样硬化斑块显著减少,坏死区域显著减少,炎症显著减轻,该药物对动脉粥样硬化有显著治疗作用。

[0059] 综上,以NX1607为代表的CBL抑制剂具备治疗动脉粥样硬化的作用,其可以用于制备治疗动脉粥样硬化药物中的应用。



图 1

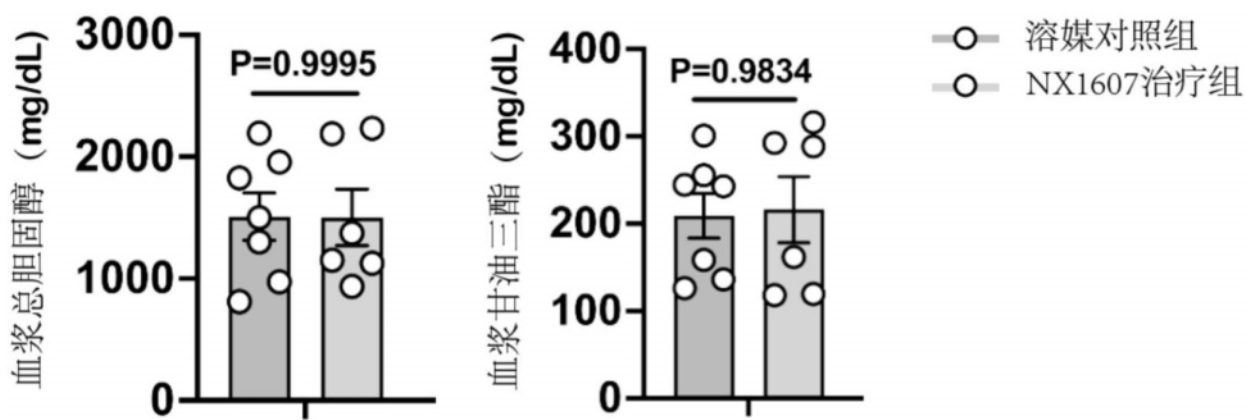


图 2

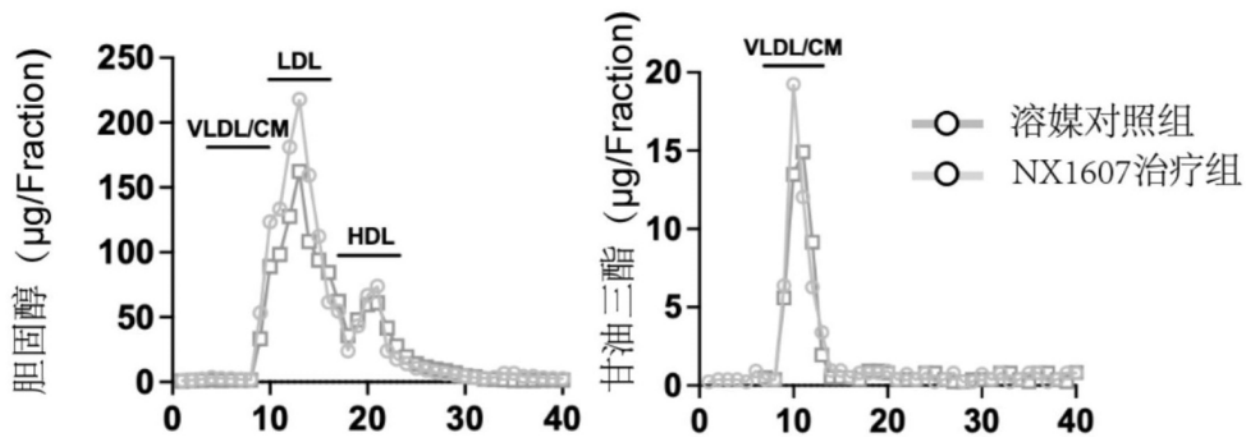


图 3

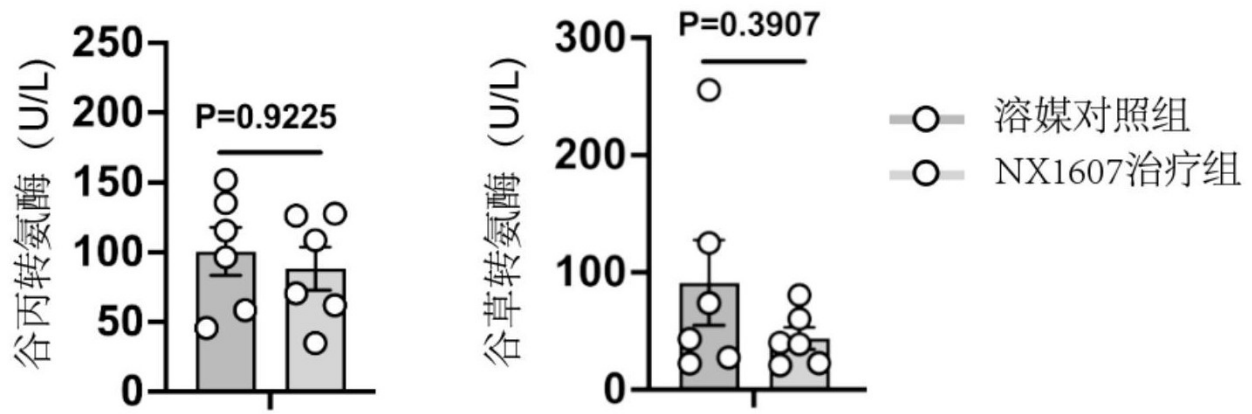


图 4

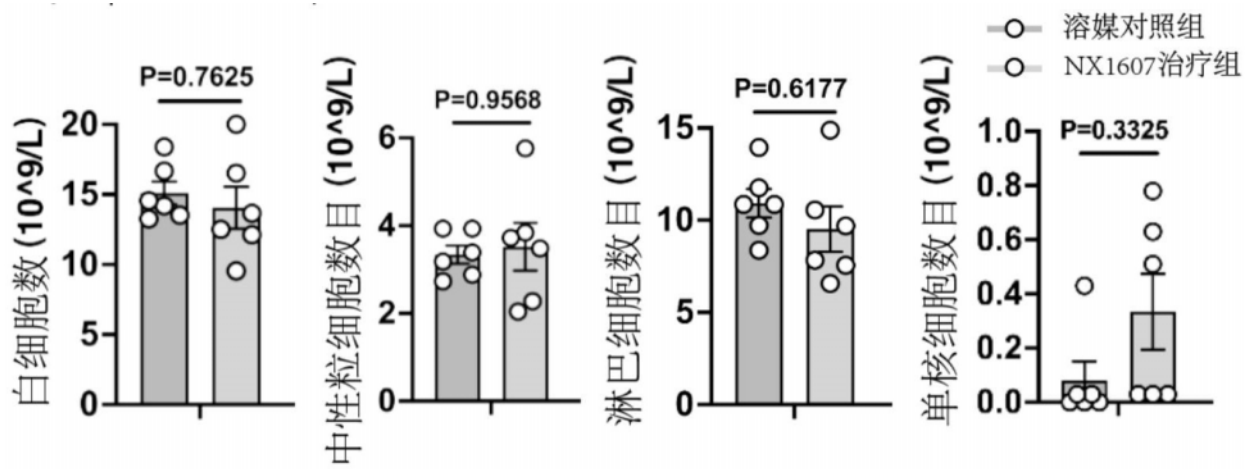


图 5

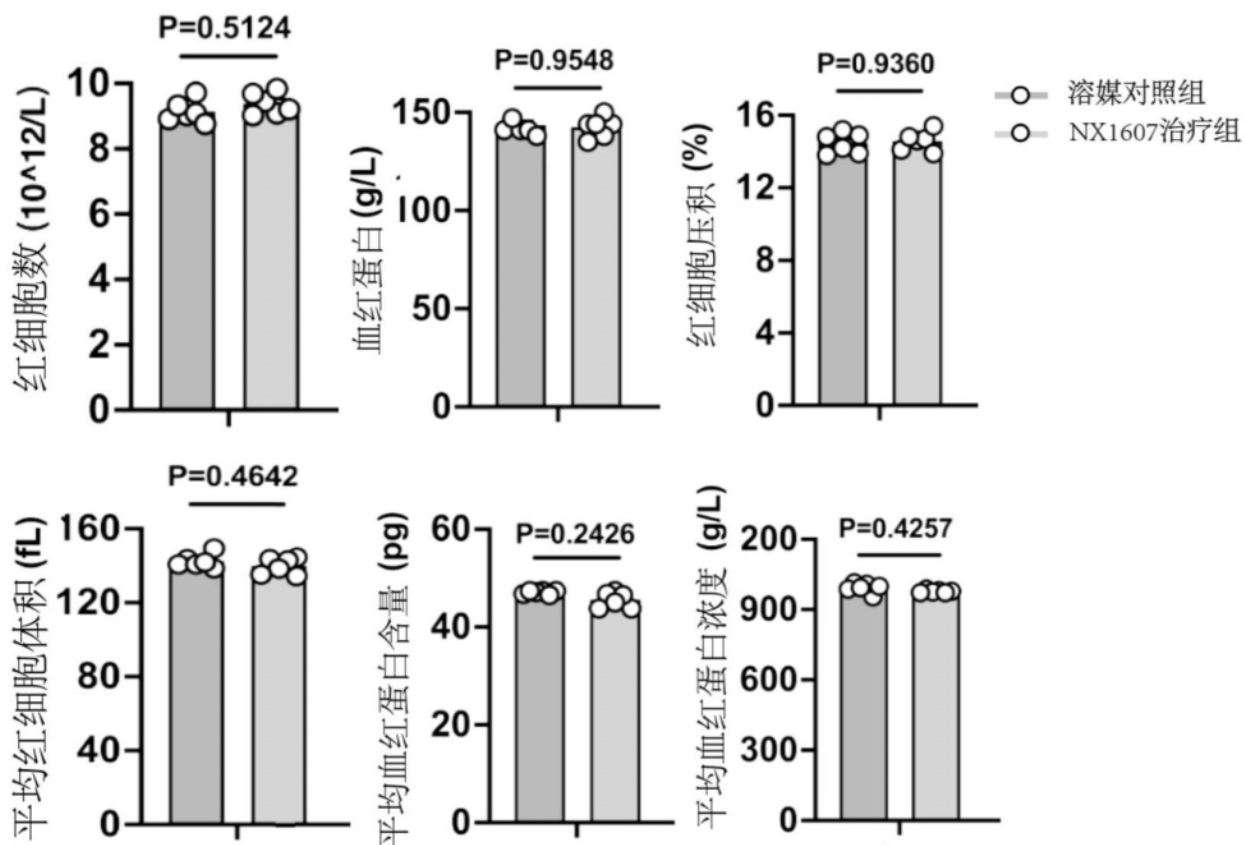


图 6

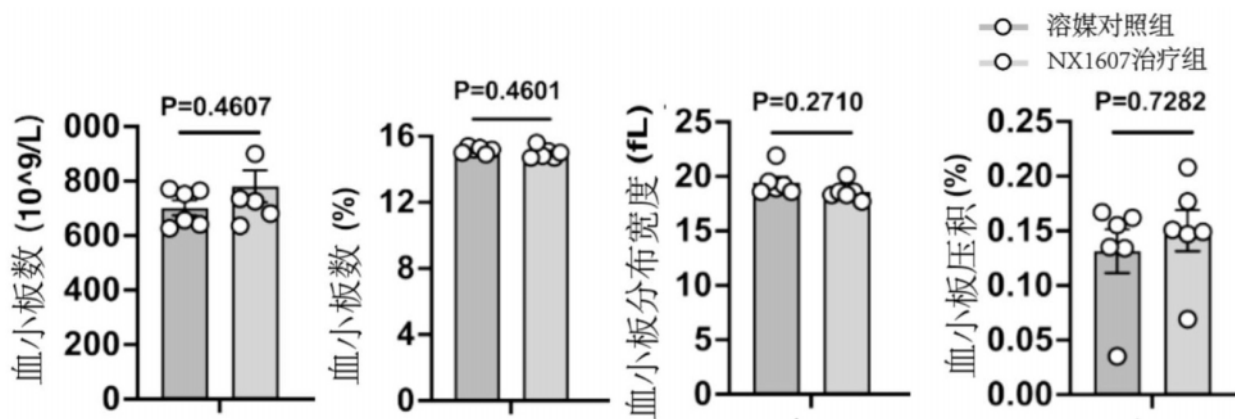


图 7

溶媒对照组 NX1607治疗组

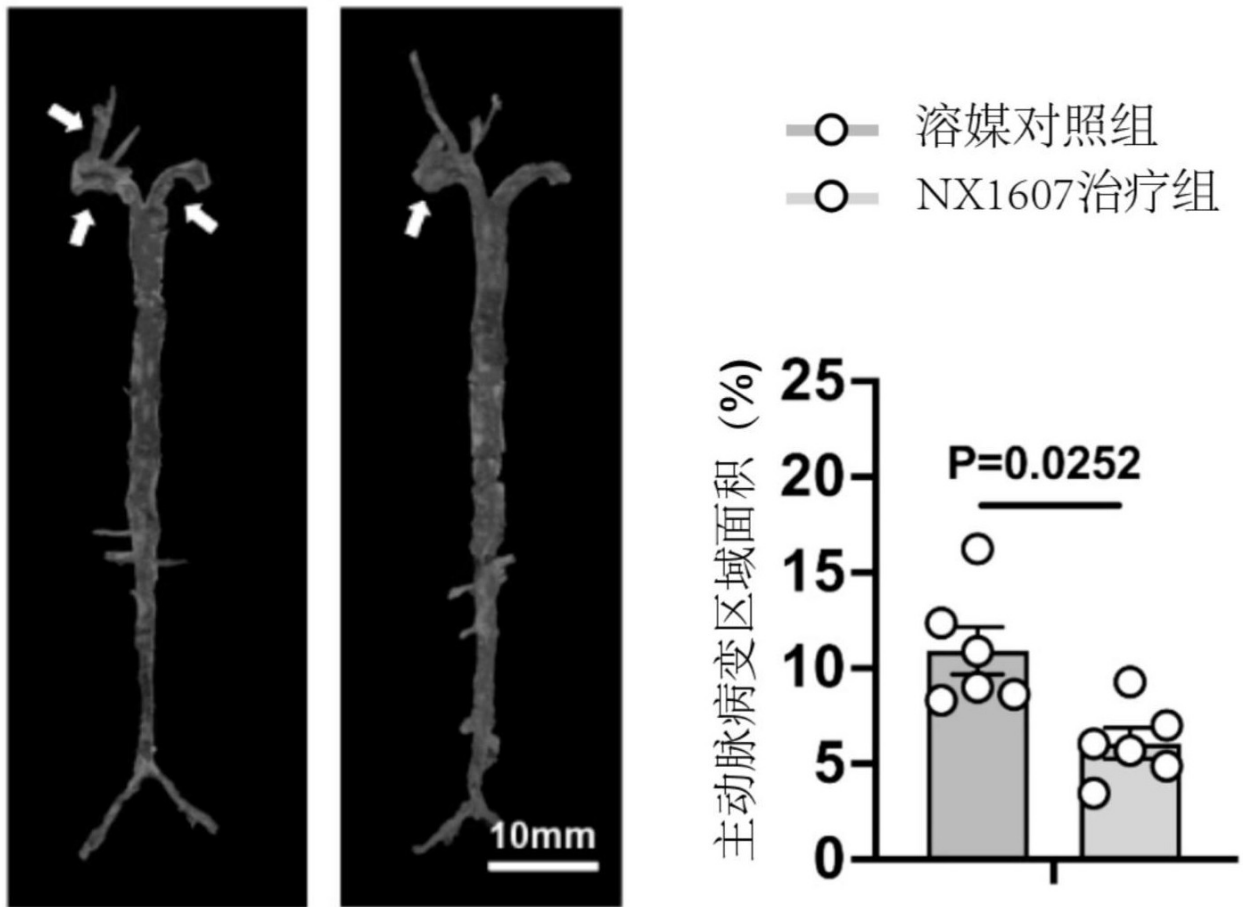


图 8

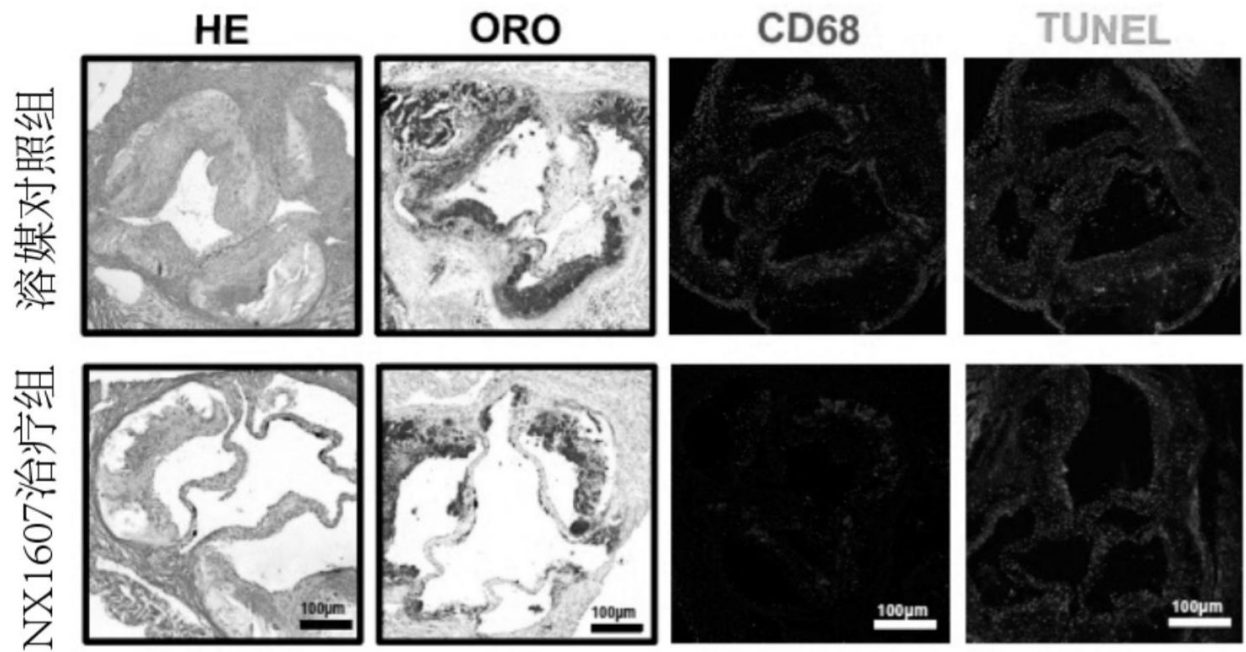


图 9