



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116322644 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 23

(21) 申请号 202180053234.0

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

(22) 申请日 2021.08.27

11517

专利代理师 顾云峰 吕学辰

(30) 优先权数据

63/071,257 2020.08.27 US

(51) Int.Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/048084 2021.08.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/047249 EN 2022.03.03

(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 D·克尔温 J·卡姆

权利要求书3页 说明书20页 附图12页

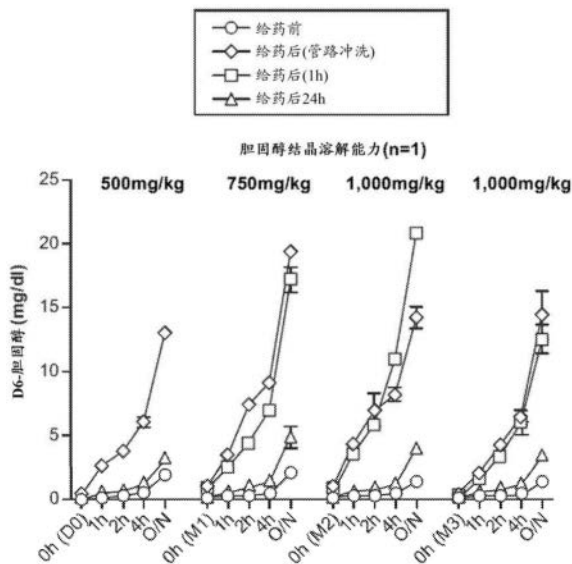
(54) 发明名称

用环糊精治疗心血管疾病的方法

(57) 摘要

本文公开了通过向受试者施用治疗有效量的2-羟丙基-β-环糊精来治疗动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病)的方法。在一些情况下,所述治疗有效量是与基线相比足以增加所述受试者中一种或多种固醇或氧化固醇的循环和/或全身水平的量、与基线相比有效地增加所述受试者中ABCA1和/或ABCG1的水平、与基线相比有效地增加所述受试者中血浆胆固醇结晶溶解能力水平的量、或它们的任何组合。

CN 116322644 A



1. 一种治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的方法,所述方法包括:向所述人个体施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,所述2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是:

(a) 与所述施用前相比,在所述施用后有效地使所述人个体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;

(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ABCG1的水平增加至少约10%的量;

(d) 约50mg/kg至约2,000mg/kg;或者

(e) 它们的任何组合,

从而治疗所述人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述动脉粥样硬化性心血管疾病选自自由以下组成的组:冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)和外周血管疾病(PVD)。

3. 一种减少或抑制人个体中的富含胆固醇的斑块的发展的方法,所述方法包括向所述人个体施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,所述治疗有效量是:

(a) 与所述施用前相比,在所述施用后有效地使所述人个体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;

(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ABCG1的水平增加至少约10%的量;

(d) 约50mg/kg至约2,000mg/kg;或者

(e) 它们的任何组合,

从而减少或抑制所述人个体中的富含胆固醇的斑块的发展。

4. 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4g至约250g的所述2-羟丙基- β -环糊精。

5. 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。

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是与所述施用前相比,在所述施用后有效地使所述人个体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。

7. 如权利要求6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。

8. 如权利要求6或7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。

9. 如权利要求6-8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%。

10. 如权利要求6-9中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是有效地使一种或多种

氧化固醇的循环和/或全身水平增加到约40ng/mL或更大的量。

11. 如权利要求6-10中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是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。

12. 如权利要求6-11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。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述治疗有效量是有效地使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。

14. 如权利要求12或13所述的方法,其中所述治疗有效量是有效地使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。

15. 如权利要求6-14中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是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。

16. 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血浆胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%的量。

17. 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ABCA1和/或ABCG1的水平增加至少约10%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约50mg/kg至约2,000mg/kg。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约100mg/kg。

20. 如权利要求18或19所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约250mg/kg。

21. 如权利要求18-20中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量为至少约500mg/kg。

22. 如权利要求18-21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。

23. 如权利要求18-22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。

24. 如权利要求18-23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。

25. 如权利要求18-24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。

26. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述人个体为至少30岁。

27. 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)在第一时间点处,向所述人个体施用治疗有效第一剂量的2-羟丙基- β -环糊精;以及(ii)在第二时间点处,向所述人个体施用治疗有效第二剂量的2-羟丙基- β -环糊精。

28. 如权利要求27所述的方法,其中所述第二时间点与所述第一时间点之后至少1周。

29. 如权利要求27或28所述的方法,其中所述第二时间点与所述第一时间点之后至少2周。

30. 如权利要求27-29中任一项所述的方法,其中所述第二时间点与所述第一时间点之后至少一个月。

31. 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人个体的动脉粥样硬化的进展和/或发展。

32. 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人个体中的动脉粥样硬化斑块的消退。

33. 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个或多个:

- a) 肝酶(例如,ALT、AST)水平比正常值低2.5倍;
- b) 血清肌酸酐水平低于0.3mg/dl;或者
- c) 感音神经性听力无实质性损失。

34. 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。

35. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其有效地治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病;以及药学上可接受的赋形剂。

36. 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。

37. 如权利要求35或36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人个体施用所述药物组合物后有效地使所述人个体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。

38. 如权利要求35-37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人个体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。

39. 如权利要求35-38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人个体施用所述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。

40. 如权利要求35-39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。

41. 如权利要求35-40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。

42. 一种试剂盒,所述试剂盒包括:

- (a) 一个或多个容器;以及
- (b) 如权利要求35-41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所述一个或多个容器内。

43. 如权利要求42所述的试剂盒,所述试剂盒还包括(c)使用所述药物组合物治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病和/或减少或抑制人个体中的富含胆固醇的斑块的发展的说明书。

44. 如权利要求42或43所述的试剂盒,其中所述一个或多个容器中的至少一个是静脉输注袋。

45. 如权利要求42-44中任一项所述的试剂盒,其中所述一个或多个容器包括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。

46. 如权利要求42-44中任一项所述的试剂盒,其中所述一个或多个容器包括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。

47. 如权利要求42-46中任一项所述的试剂盒,所述试剂盒还包括选自由以下组成的组的一个或多个附加部件:静脉输注袋、导管、管材、针头、注射器、溶液以及它们的任何组合。

用环糊精治疗心血管疾病的方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月27日提交的美国临时申请号63/071,257的权益,该申请全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 心血管疾病是累及心脏和血管的一类疾病。动脉粥样硬化被认为是心血管疾病的主要原因。动脉粥样硬化或由斑块积聚引起的动脉变窄和硬化可导致例如心脏病发作(心肌梗死)、中风、外周血管疾病和冠状动脉疾病。动脉粥样硬化是我们现代社会的沉重负担。临床前数据表明,2-羟丙基- β -环糊精可能对负责动脉粥样硬化性疾病发展和阻止或逆转心血管疾病进展的病理机制产生深远的有益影响。因此,2-羟丙基- β -环糊精可以为心血管疾病提供一种新的治疗选择。

发明内容

[0004] 需要对心血管疾病进行安全且有效的治疗。本公开解决了这一未满足的需求。

[0005] 在一个方面,提供了一种治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的方法,该方法包括:向人个体施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是:(a)与施用前相比,在施用后有效地使人个体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;(b)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;(c)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;(d)约50mg/kg至约2,000mg/kg;或者(e)它们的任何组合,从而治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。在一些情况下,动脉粥样硬化性心血管疾病选自以下组成的组:冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)和外周血管疾病(PVD)。

[0006] 在另一方面,提供了一种减少或抑制人个体中富含胆固醇的斑块的发展的方法,该方法包括向人个体施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量是:(a)与施用前相比,在施用后有效地使人个体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;(b)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;(c)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;(d)约50mg/kg至约2,000mg/kg;或者(e)它们的任何组合,从而减少或抑制人个体中富含胆固醇的斑块的发展。

[0007] 在一些情况下,治疗有效量为约4g至约250g的2-羟丙基- β -环糊精。在一些情况下,治疗有效量是足以使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。在一些情况下,治疗有效量是与施用前相比,在施用后有效地使人个体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。在一些情况下,循环和/或全身水平包括血清、血浆和/或全血水平。在一些情况下,所述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。在一些情况下,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%。在一些情况下,治疗有效量是有效地使一种或多种氧化固醇的循环和/或全身水平增加到约40ng/mL或更大的量。在一些情况下,治疗有效量是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。在一些情况下,所述一种或多种氧化固醇包括27-羟基胆固醇。在一些情况下,治疗有效量是有效地使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。在一些情况下,治疗有效量是有效地使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。在一些情况下,治疗有效量是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胆固醇结晶溶解能力(CCDC)增加至少约10%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的水平增加至少约10%的量。在一些情况下,治疗有效量为约50mg/kg至约2,000mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为至少约100mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为至少约250mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为至少约500mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为至少约1,000mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为至少约1,500mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为约500mg/kg至约1,500mg/kg。在一些情况下,治疗有效量为约800mg/kg至约1,200mg/kg。在一些情况下,人个体为至少30岁。在一些情况下,施用还包括:(i)在第一时间点处,向人个体施用治疗有效第一剂量的2-羟丙基- β -环糊精;以及(ii)在第二时间点处,向人个体施用治疗有效第二剂量的2-羟丙基- β -环糊精。在一些情况下,第二时间点在第一时间点之后至少1周。在一些情况下,第二时间点在第一时间点之后至少2周。在一些情况下,第二时间点在第一时间点之后至少一个月。在一些情况下,治疗包括减少或预防人个体的动脉粥样硬化的进展和/或发展。在一些情况下,治疗包括介导人个体中的动脉粥样硬化斑块的消退。在一些情况下,治疗导致以下中的一个或多个:a)肝酶(例如,ALT、AST)水平比正常值低2.5倍;b)血清肌酐水平低于0.3mg/dl;或者c)感音神经性听力无实质性损失。在一些情况下,施用通过静脉内施用进行。

[0008] 在另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其有效地治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病;以及药理学上可接受的赋形剂。在另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:约4g至约250g的2-羟丙基- β -环糊精和药理学上可接受的赋形剂。在一些情况下,2-羟丙基- β -环糊精的量是在向人个体施用药物组合物后有效地使人个体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。在一些情况下,2-羟丙基- β -环糊精的量是在向人个体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。在一些情况下,2-羟丙基- β -环糊精的量是在向人个体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。在一些情况下,药物组合物被配制用于单剂量施用。在一些情况下,药物组合物被配制用于静脉内施用。

[0009] 在另一方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包括:(a)一个或多个容器;以及(b)前述中任一种的药物组合物,其中药物组合物被容纳在一个或多个容器内。在一些情况下,试剂盒还包括(c)使用药物组合物治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病和/或减少或抑制人个体中的富含胆固醇的斑块的发展的说明书。在一些情况下,所述一个或多个容器中的至少一个是静脉输注袋。在一些情况下,所述一个或多个容器包括含

有药物组合物和一种或多种附加活性药物成分的单个或多个容器。在一些情况下,所述一个或多个容器包括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。在一些情况下,试剂盒还包括选自以下组成的组的一个或多个附加部件:静脉输注袋、导管、管材、针头、注射器、溶液以及它们的任何组合。

[0010] 在另一方面,提供了一种治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病)的方法,该方法包括:向人施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量是与基线相比,有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加至少约10%(例如,至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%)的量,从而治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0011] 在另一方面,提供了一种减少或抑制人的富含胆固醇的斑块的发展的方法,该方法包括向人施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量是与基线相比,有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加至少约10%(例如,至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%)的量,从而减少或抑制人的富含胆固醇的斑块的发展。

[0012] 在另一方面,提供了一种治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病)的方法,该方法包括:向人施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量是有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到约40ng/ml或更大的量,从而治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0013] 在另一方面,提供了一种治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病)的方法,该方法包括:向人施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量是有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到至少40ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量,从而治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0014] 在前述方面中的任一方面,治疗有效量为约50mg/kg至约2,000mg/kg(或约4g至约250g)。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是足以使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。

[0015] 在另一方面,提供了一种治疗个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病)的方法,该方法包括:向个体施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量为约50mg/kg至约2,000mg/kg(或约4g至约250g),从而治疗个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0016] 在另一方面,提供了一种治疗个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病)的方法,该方法包括:向个体施用治疗有效量的2-羟丙基- β -环糊精,该治疗有效量是足以使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,从而治疗个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0017] 在前述方面中的任一方面,治疗有效量是与基线相比,有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加至少约10%(例如,至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%)的量。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到约40ng/ml或更大的量。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇、24-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。在前述方面中的任一方面,氧化固醇是27-羟基胆固醇。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是有效地使27-羟基胆固醇的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到至少约100ng/ml的量。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是有效地使27-羟基胆固醇的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到至少约90ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。在前述方面中的任一方面,氧化固醇是24-羟基胆固醇。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是有效地使24-羟基胆固醇的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到至少约50ng/ml的量。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是有效地使24-羟基胆固醇的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加到至少约40ng/mg总循环和/或全身胆固醇的量。在前述方面中的任一方面,治疗有效量是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(例如,至少48小时、至少72小时)的量。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为至少约100mg/kg。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为至少约250mg/kg。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为至少约500mg/kg。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为至少约1,000mg/kg。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为至少约1,500mg/kg。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为约500mg/kg至约1,500mg/kg。在前述方面中的任一方面,治疗有效量为约800mg/kg至约1,200mg/kg。在前述方面中的任一方面,人或个体为至少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)。在前述方面中的

任一方面,治疗有效量是与基线相比,有效地使一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加至少约10%(例如,至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%)达至少72小时的量。在前述方面中的任一方面,施用还包括:(i)在第一时间点处,向人或个体施用治疗有效第一剂量的2-羟丙基- β -环糊精;以及(ii)在第二时间点处,向人或个体施用治疗有效第二剂量的2-羟丙基- β -环糊精。在前述方面中的任一方面,第二时间点在第一时间点之后至少1周。在前述方面中的任一方面,第二时间点在第一时间点之后至少2周。在前述方面中的任一方面,第二时间点在第一时间点之后至少一个月。在前述方面中的任一方面,第二时间点是基于27-羟基胆固醇水平、24S-羟基胆固醇水平、ABCA1的转录水平、ABCG1的转录水平、PBMC的表观遗传(染色质)特征、甘油三酯水平、总胆固醇水平、vLDL/LDL/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))的水平确定的。在前述方面中的任一方面,治疗包括使动脉粥样硬化斑块的大小减小至少约0.5%。在前述方面中的任一方面,治疗包括减少或预防人受试者的动脉粥样硬化的进展和/或发展。在前述方面中的任一方面,治疗包括介导人受试者中动脉粥样硬化斑块的消退。在前述方面中的任一方面,治疗导致以下中的一个或多个:a)肱动脉的血流介导的血管舒张(FMD)增加,如通过7天后缺血诱导的内皮依赖性血管舒张使用高分辨率超声检查所测量;b)血清、血浆、尿液、粪便或它们的任何组合中的固醇和/或氧化固醇水平(例如,24S-羟基胆固醇、25-羟基胆固醇、27-羟基胆固醇)增加;c)如通过胆固醇结晶溶解能力测定测量的胆固醇结晶溶解增加;d)外周血单核细胞(PBMC)中肝X受体(LXR)调控基因(例如,ABCA1、ABCG1)的基因表达增加;e)PBMC的吞噬活性增加;f)血清、尿液、粪便或它们的任何组合中的甘油三酯和/或LDL胆固醇水平降低,并且/或者HDL胆固醇和/或ApoA1水平增加;g)炎症和心肌损伤的血清标志物(例如,IL-1 β 、IL-1a、IL-6、hsCRP、肌钙蛋白、CK、CK-MB、NT-pro-BNP)减少,并且/或者抗炎细胞因子(例如,IL-1ra)的血清水平增加;h)补体激活减少;i)死亡率和/或全因死亡率(ACM)降低;j)心肌梗死减少;k)重度中风或轻微中风减少;l)血压降低;m)主要不良心血管事件(MACE)减少;n)与CAD严重程度相关的勃起功能障碍改善。在前述方面中的任一方面,治疗导致以下中的一个或多个:a)肝酶(例如,ALT、AST)水平比正常值低2.5倍;b)血清肌酐水平低于0.3mg/dl;或者c)感音神经性听力无实质性损失。在前述方面中的任一方面,施用通过静脉内施用进行。

[0018] 在另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其有效地治疗人的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行、手术后或医源性动脉疾病);以及赋形剂。

[0019] 在另一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含:约4g至约250g的2-羟丙基- β -环糊精;以及赋形剂。

[0020] 在前述方面中的任一方面,与基线相比,2-羟丙基- β -环糊精在治疗后足以使人的一种或多种氧化固醇(例如,27-羟基胆固醇)的循环和/或全身(例如,血清、血浆和/或全血)水平增加至少约10%(例如,至少约15%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约

50%) 达至少72小时。在前述方面中的任一方面,药物组合物被配制用于单剂量施用。在前述方面中的任一方面,药物组合物被配制用于静脉内施用。

[0021] 以引用的方式并入

[0022] 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

[0023] 本发明的新颖特征特别地阐述于随附权利要求中。通过参考以下阐述例示性实施方案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,在这些例示性实施方案中利用了本发明的原理,在附图中:

[0024] 图1A、图1B、图2A和图2B示出了在1b期和2a期临床试验中安慰剂和2-羟丙基- β -环糊精的施用细节的非限制性实例。

[0025] 图3A和图3B示出了从用递增剂量的2-羟丙基- β -环糊精治疗的男性人受试者获得的血浆的胆固醇结晶溶解能力(CCDC)的非限制性实例。

[0026] 图4A至图4C示出了从用递增剂量的2-羟丙基- β -环糊精治疗的男性人受试者获得的血浆中氧化固醇水平的非限制性实例。

[0027] 图5A至图5D示出了用递增剂量的2-羟丙基- β -环糊精治疗的男性人受试者中LXR转录因子调控基因的mRNA水平的非限制性实例。

具体实施方式

[0028] 本文公开了用于治疗心血管疾病的方法。在一些情况下,心血管疾病是动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,由动脉粥样硬化引起或促成的心血管疾病)。动脉粥样硬化性心血管疾病可以是冠状动脉疾病(CAD)、中风、外周动脉疾病(PAD)、外周血管疾病(PVD)、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行和/或手术后或医源性动脉疾病中的任一种。在一些情况下,PAD包括下肢动脉疾病。在一些情况下,所述方法涉及治疗和/或预防动脉粥样硬化。在一些情况下,所述方法涉及治疗患有、疑似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,如由欧洲心脏病学会定义)或具有发展ACS或CCS的风险的受试者。在一些方面,所述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、疑似患有心血管疾病(例如,动脉粥样硬化性心血管疾病)或具有发展心血管疾病的风险的受试者)。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。

[0029] 在一些实施方案中,本文公开了用于减小个体(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/或大小并且/或者改变其形状的方法。在一些情况下,所述方法涉及治疗胆固醇结晶栓塞(CCE)(例如,通过预防胆固醇结晶栓塞、胆固醇结晶凝块、胆固醇结晶/蛋白凝块、胆固醇结晶/DNA凝块(例如,胞外诱捕网)等阻塞小血管)。在一些情况下,所述方法涉及治疗CCE的一种或多种症状和/或临床表现。

在一些情况下,所述方法涉及治疗由例如CCE引起的各种器官和/或组织的缺血。一般来讲,本文提供的方法涉及将治疗有效量的环糊精施用于有需要的受试者(例如,具有升高水平的循环胆固醇结晶(和/或包含胆固醇结晶的凝块)的受试者)。在一个具体方面,环糊精是2-羟丙基- β -环糊精。

[0030] 在一些实施方案中,本文公开了用于预防个体(例如,人)发展循环(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)或降低其风险的方法。本文还公开了用于预防个体(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 and/或大小增加和/或形状改变或降低其风险的方法。在一些情况下,所述方法涉及预防胆固醇结晶栓塞(CCE)的发展或降低其风险(例如,通过预防胆固醇结晶栓塞、胆固醇结晶凝块、胆固醇结晶/蛋白凝块、胆固醇结晶/DNA凝块(例如,胞外诱捕网)等阻塞小血管或降低其风险)。在一些情况下,所述方法涉及预防CCE的症状和/或临床表现的发展或降低其风险。在一些情况下,所述方法涉及预防由例如CCE(和/或其症状或临床表现,例如肾损伤、动脉栓塞性肾病(ARD))引起的各种器官和/或组织的缺血或降低其风险。一般来讲,本文提供的方法涉及将治疗有效量的环糊精施用于有需要的受试者(例如,预防性地,例如,施用于具有发展CCE的风险的受试者)。在一个具体方面,环糊精是2-羟丙基- β -环糊精。

[0031] 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。

[0032] 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”某一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%。

[0033] 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。

[0034] 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;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。

[0035] 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。

[0036] 如本文所用的“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。

[0037] 如本文所用的术语“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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,冠状动脉疾病(CAD))或由动脉粥样硬化性心血管疾病引起的继发性疾病。在一些情况下,所治疗的疾病或病症是动脉粥样硬化。在一些实例中,所述方法可用于治疗和/或预防动脉粥样硬化性心血管疾病(例如CAD)的根本病因。动脉粥样硬化性心血管疾病的根本病因可能是例如早期血管改变(例如,硬化、损伤)、钙化、动脉和/或静脉中的斑块积聚、脂质循环水平升高、炎症、胆固醇积聚、斑块形成、血管阻塞、斑块破裂和/或缺血。

[0038] 治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的方法

[0039] 本文的实施例2-4描述的数据表明,在用2-羟丙基- β -环糊精治疗的人受试者中,血浆胆固醇结晶溶解能力增加,氧化固醇水平增加,并且LXR转录因子调控基因ABCA1和ABCG1的mRNA水平增加。数据表明,2-羟丙基- β -环糊精可用于治疗动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病,如本文所述。

[0040] 本文公开了用于治疗患有、疑似患有动脉粥样硬化性心血管疾病或具有发展动脉粥样硬化性心血管疾病的风险的受试者的方法。动脉粥样硬化性心血管疾病可以是例如CAD、PAD、PVD、中风、由动脉粥样硬化引起或促成的慢性肾病(CKD)、由动脉粥样硬化引起或促成的终末期肾病(ESKD)、由动脉粥样硬化引起或促成的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病(ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行和/或手术后或医源性动脉疾病。本文还公开了用于治疗患有、疑似患有动脉粥样硬化或具有发展动脉粥样硬化的风险的受试者的方法。在一些情况下,所述方法涉及治疗患有、疑似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,如由欧洲心脏病学会定义)或具有发展ACS或CCS的风险的受试者。在一些情况下,如本文所述治疗受试者可抑制、预防或减少受试者中动脉粥样硬化斑块(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、增强或增加已经形成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,

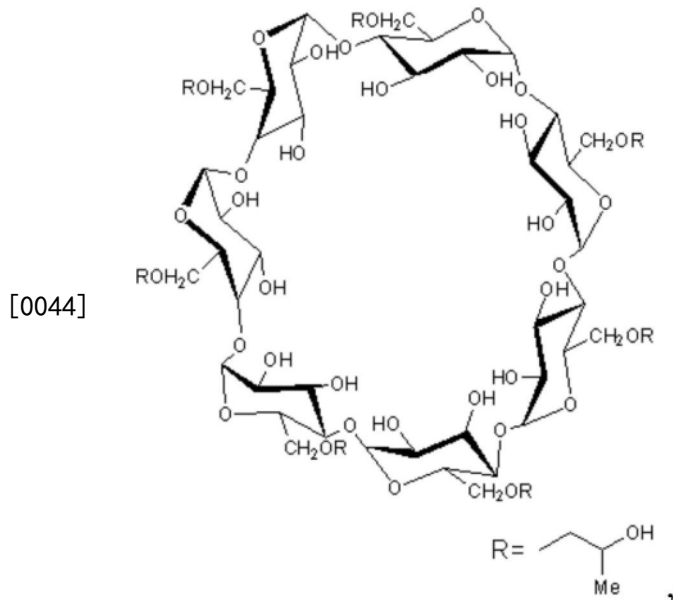
如本文所述治疗受试者可导致受试者中更少的动脉粥样硬化斑块、受试者中更小的动脉粥样硬化斑块或两者。在一些情况下,减小受试者中动脉粥样硬化斑块的量和/或大小可改善、预防或减少与动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,CAD)相关的一种或多种症状。

[0041] 在各个方面,所述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;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有需要(例如,患有、疑似患有动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如CAD)或具有发展动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的风险)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。

[0042] 在具体的实施方案中,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,截至2020年8月26日)、**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,截至2020年8月26日)、**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,截至2020年8月26日)、**Cavitron**[®] W7HP5Pharma环糊精(Ashland;访问网址ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf,截至2020年8月26日)、**Cavitron**[®] W7HP7 Pharma环糊精(Ashland;访问网址ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavasol.pdf,截至2020年8月26日)、**Trappsol**[®] Cyclo[™](Cyclo Therapeutics,Inc.;访问网址cyclotherapeutics.com/cyclodextrins/trappsol-cyclo,截至2020年8月26日)和VTS-270/adrabetadex。

[0043] 在某些实施方案中,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,在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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(2,6-二-0-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。在一些优选的实施方案中,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-CH₂CH₂(OH)CH₃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。在一些实施方案中,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。



[0045] 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。

[0046] 式I

[0047] 在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,本文提供的(例如,药物)组合物含有多个β-环糊精分子,所述多个β-环糊精分子的平均MS为至少约0.3。在一些实施方案中,本文提供的(例如,药物)组合物含有多个β-环糊精分子,所述多个β-环糊精分子的平均MS为约0.3至1.0。

[0048] 在一些实施方案中,所述多个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。在一些实施方案中,β-环糊精分子可具有一个或多个葡萄糖单元,所述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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,分子的平均DS是通过电喷雾MS质谱的峰高确定的。在一些实施方案中,分子的平均DS是由MS乘以7来确定的。在一些实施方案中,本文提供的(例如,药物)组合物含有多个β-环糊精分子,所述多个β-环糊精分子的平均DS为约2.0至7.0。

[0049] 在一些实施方案中,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。

[0050] 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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,胆固醇的一种或多种衍生物是胆固醇生物合成的副产物。在一些实施方案中,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。

[0051] 治疗有效量可以是与基线相比,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本(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中固醇和/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实例包括: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。

[0052] 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。

[0053] 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。在一个具体的实施方案中,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。在一个具体方面,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。

[0054] 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(例如,1小时)有效地使血浆CCDC增加至少约10%,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。

[0055] 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。

[0056] 在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,2-羟丙基-β-环糊精的治疗有效量为至少约100mg/kg。在一些实施方案中,2-羟丙基-β-环糊精的治疗有效量为至少约250mg/kg。在一些实施方案中,2-羟丙基-β-环糊精的治疗有效量为至少约500mg/kg。在一些实施方案中,2-羟丙基-β-环糊精的治疗有效量为至少约1000mg/kg。在一些实施方案中,2-羟丙基-β-环糊精的治疗有效量为至少约1500mg/kg。

[0057] 在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为约500mg/kg至约1500mg/kg。在一些实施方案中,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量为约800mg/kg至约1200mg/kg。

[0058] 在一些实施方案中,2-羟丙基- β -环糊精的治疗有效量是适用于实现本文所述的治疗效果的量。在一些实施方案中,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)。在一些实施方案中,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。

[0059] 在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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。

[0060] 本文所公开的方法还可包括在第一时间点处向受试者施用治疗有效第一量的2-羟丙基- β -环糊精,并且在第二时间点处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。在一些实施方案中,施用可通过静脉内施用进行。

[0061] 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。

[0062] 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动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病(例如,CAD)的风险或更容易发展动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的任何年龄。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动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病

(例如, CAD)。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)。动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病可经由例如血管造影术、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) 或它们的组合来诊断。受试者可具有与动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病相关的症状。与动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病相关的症状可以是胸痛 (例如, 心绞痛)、气短、疲劳、意识模糊、肌无力或它们的组合。受试者可具有发展动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的风险。具有发展动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的风险的受试者可具有至少一种动脉粥样硬化风险因素。在一些实施方案中, 动脉粥样硬化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、缺乏锻炼、一种或多种共病 (例如, 吸烟、肾病、类风湿病) 以及化疗剂的使用。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。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动脉粥样硬化风险或可能已发展为动脉粥样硬化) 进行治疗 (例如, 通过本文所述的方法)。

[0063] 本文所公开的方法可用于治疗和/或预防动脉粥样硬化性心血管疾病。例如, 本文所公开的方法可用于治疗和/或预防CAD、PAD、PVD、中风、由动脉粥样硬化引起的慢性肾病 (CKD)、由动脉粥样硬化引起的终末期肾病 (ESKD)、由动脉粥样硬化引起的急性肾衰竭、动脉粥样硬化性肾血管病 (ARVD)、肾动脉狭窄、主动脉瘤、特发性外周动脉高血压、勃起功能障碍、间歇性跛行和/或手术后或医源性动脉疾病。本文所公开的方法可用于治疗和/或预防动脉粥样硬化。

[0064] 在一些实施方案中, 本文所述的方法引起受试者中动脉粥样硬化斑块 (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。在一些实施方案中, 动脉粥样硬化斑块的大小可减小至少约0.5%。在一些实施方案中, 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。

[0065] 在一些实施方案中, 本文所述的方法引起受试者的动脉粥样硬化的进展和/或发展的减少并且/或者预防受试者的动脉粥样硬化的进展和/或发展。在一些实施方案中, 本

文所述的方法预防动脉粥样硬化的进展。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中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。

[0066] 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。在一些实施方案中,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本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)。治疗可导致生物样本中的甘油三酯水平降低。治疗可导致生物样本中的LDL胆固醇减少。治疗可导致生物样本中的HDL胆固醇水平增加。治疗可导致生物样本中的ApoA1水平增加。生物样本可以是血液(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。在一些实施方案中,受试者的死亡风险降低25%、50%、75%或90%。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,受试者的心肌梗死风险降低25%、50%、75%或90%。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,受试者重度中风或轻微中风的风险降低25%、50%、75%或90%。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,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。在一些实施方案中,受试者的MACE风险降低25%、50%、75%或90%。在一些实施方案中,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严重程度

相关的勃起功能障碍改善。

[0067] 在一些情况下,治疗可导致肝酶水平比正常肝酶水平低2.5倍。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。在一些实施方案中,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。

[0068] 药物组合物

[0069] 在某些实施方案中,本文公开了药物组合物,该药物组合物包含一定量的2-羟丙基- β -环糊精,其有效地治疗人的动脉粥样硬化性心血管疾病和/或动脉粥样硬化;以及赋形剂。赋形剂可以是药学上可接受的赋形剂。

[0070] 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。

[0071] 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。

[0072] 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。

[0073] 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、PEG3350或PEG 4000。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。

[0074] 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。在一些实施方案中,药物组合物包含至少约4g的2-羟丙基-β-环糊精。在一些实施方案中,药物组合物包含至少约50g的2-羟丙基-β-环糊精。在一些实施方案中,药物组合物包含至少约100g的2-羟丙基-β-环糊精。在一些实施方案中,药物组合物包含至少约200g的2-羟丙基-β-环糊精。在一些实施方案中,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)。

[0075] 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。

[0076] 试剂盒

[0077] 本文还提供了试剂盒。在一些情况下,试剂盒包括一个或多个容器(例如,小瓶、烧瓶、广口瓶、试管、安瓿等),所述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,试剂盒包括多于一个容器(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,所述一个或多个容器中的至少一个是静脉输注袋。所述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,所述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。试剂盒还可包括一个或多个用于静脉内输注药物组合物的附加部件。在一些情况下,试剂盒包括静脉输注袋。在一些情况下,试剂盒包括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,试剂盒包括导管、管材、注射器和针头中的一者或多者。试剂盒还可包括说明书,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,用于治疗人个体的动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病,和/或减少或抑制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。

[0078] 在一些方面,试剂盒可包括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,试剂盒可包括单个容器,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,试剂盒可包括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。

[0079] 实施例

[0080] 实施例1. 用2-羟丙基-β-环糊精治疗晚期动脉粥样硬化患者的1b期和2a期临床试验。

[0081] 患有稳定性冠状动脉疾病的男性和女性参与一项随机化、双盲、单中心、安慰剂对照研究。评估单次(1b期)和重复给药(2a期)后2-羟丙基-β-环糊精诱导27-羟基胆固醇水平和表观遗传变化的安全性(1b期)和功效(2a期)。图1A、图1B、图2A和图2B进一步描述了用于1b期和2a期研究的安慰剂和研究产品(IP)的施用。

[0082] 该随机化、双盲、安慰剂对照试验在一个研究中心进行,分为两部分。

[0083] A部分(1b期)评估2-羟丙基-β-环糊精的安全性和耐受性、2-羟丙基-β-环糊精的药代动力学,并探讨对多达四个连续队列的CAD患者的生物标志物终点的影响,所述患者施用了单次递增IV剂量的2-羟丙基-β-环糊精。在每个队列之后,在下一个队列进一步剂量递增之前审查安全性和耐受性数据。剂量递增可继续到最大良好耐受剂量,但不超过研究方案中预先指定的血浆2-羟丙基-β-环糊精暴露量。

[0084] B部分(2a期)评估2-羟丙基-β-环糊精的安全性和耐受性、2-羟丙基-β-环糊精的药代动力学以及在多达三个连续队列的CAD患者中在输注后48小时作为主要生物标志物终点测量的对27-羟基胆固醇的影响,所述患者按间隔施用递增的多次IV剂量的2-羟丙基-β-环糊精,长达四周。B部分的剂量和剂量间隔是基于A部分的初步安全性和耐受性以及PK和生物标志物(PD)结果选择的。

[0085] A部分的剂量水平为:A1组:向受试者施用250mg/kg 2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂;A2组:向受试者施用500mg/kg 2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂;A3组:向受试者施用1,000mg/kg 2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂;以及A4组:向受试者施用1,500mg/kg 2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂。

[0086] 在B部分中,每个剂量组(剂量A;剂量B)共招募24名受试者,包括每种性别至少四名。每个剂量组被随机分配为三个剂量频率小组(每周;每2周;每月)。在每个剂量频率小组中,六名受试者被随机分配为使用2-羟丙基-β-环糊精,两名受试者被随机分配为使用安慰剂。1组:向受试者施用2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂,每周1次,最多四次剂量;2组:向受试者施用2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂,每两周1次,最多四次剂量;以及3组:向受试者施用2-羟丙基-β-环糊精或安慰剂,每月1次,最多四次剂量。

[0087] 主要目标

[0088] 主要终点确定以单次和多次IV剂量施用的2-羟丙基-β-环糊精的安全性和耐受性。

[0089] 次要目标

[0090] 次要终点评估2-羟丙基-β-环糊精的单剂量和多剂量药代动力学。

[0091] 安全终点

[0092] 安全终点包括身体检查、生命体征(例如血压、心率、呼吸频率、体温、体重)、12导联心电图、脉搏血氧仪 spO_2 、常规临床实验室测试(例如,血液学、化学、尿液分析)、肝功能测试(eGFR)、听力测定和不良事件。

[0093] 药效动力学终点

[0094] 药效动力学终点包括血液和尿液样本中的胆固醇代谢物(例如,24-羟基胆固醇、25-羟基胆固醇、27-羟基胆固醇);全血样本中的胆固醇结晶溶解能力(CCDC)测定(离体);血浆脂质(例如,HDL胆固醇、LDL胆固醇、总胆固醇、甘油三酯)和ApoA1水平;血浆髓过氧化物酶(MPO)和纤维蛋白原;血浆炎症标志物(例如,IL-1β、IL-1α、IL-6、hsCRP)和/或抗炎细胞因子(例如,IL-1ra)的血浆水平和C3/C4补体活性;分离的PBMC中的基因表达(包括LXR靶基因)、表观基因组测定和吞噬作用测定(离体);以及肱动脉的血流介导的扩张(FMD)(例如,非侵入性定量超声成像方法)。

[0095] HPCD治疗对特定器官和细胞系统的功效和生物学效应也通过确定次要终点来评估。次要终点包括:肱动脉的血流介导的血管舒张(FMD)的变化,如通过7天后缺血诱导的内

皮依赖性血管舒张使用高分辨率超声检查所测量；固醇/氧化固醇（例如，血清、血浆、尿液、粪便中的24S-羟基胆固醇和27-羟基胆固醇水平）；表观基因组数据，全血ATAC测序（PBMC）；胆固醇结晶溶解能力（CCDC）；PBMC中LXR调控基因的基因表达变化；PBMC的吞噬活性；MPO，纤维蛋白；微生物组；血清、尿液、粪便中HPCD的pK；血清、尿液和粪便中的脂质水平（甘油三酯、LDL/HDL胆固醇、ApoA1）；炎症和心肌损伤的血清标志物（IL-1 β 、IL-1a、IL-6、hsCRP、肌钙蛋白、CK、CK-MB和NT-pro-BNP）；抗炎细胞因子（例如，IL-1ra）的血清水平；补体激活；全因死亡率和心血管死亡率；心肌梗死；重度中风和轻微中风；以及血压（24小时登记）。

[0096] 实施例2. 从用2-羟丙基- β -环糊精治疗的受试者获得的血浆显示出胆固醇结晶溶解能力

[0097] 用2-羟丙基- β -环糊精治疗一名男性受试者，其中根据下表1，每4周静脉内施用一次单次递增剂量。

[0098] 表1. 给药方案

给药	2-羟丙基- β -环糊精的量
D0 (第0周)	500mg/kg
M1 (第4周)	750mg/kg
M2 (第8周)	1,000mg/kg
M3 (第12周)	1,000mg/kg

[0100] 对于每个剂量，在给药前、给药后（管路冲洗）、给药后1小时和给药后24小时收集全血。从全血中分离出血浆，使用与文献中所述那些类似的技术进行胆固醇结晶溶解能力（CCDC）测定。该CCDC测定测量样品溶解胆固醇结晶的能力。

[0101] 图3A示出了CCDC测定的结果。图3A表明用2-羟丙基- β -环糊精处理后，血浆溶解胆固醇结晶的能力增加。这表明2-羟丙基- β -环糊精治疗增加了血浆因子，所述血浆因子结合并溶解胆固醇结晶以进行跨组织转运，从而加速胆固醇逆向转运（RCT）。2-羟丙基- β -环糊精能够恢复并改善游离胆固醇的血浆溶解，胆固醇逆向转运的加速已被证明能够减少动脉粥样硬化斑块，并且数据进一步表明，用2-羟丙基- β -环糊精治疗可以是用于动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的合适治疗。

[0102] 给药前的血浆也与2-羟丙基- β -环糊精进行离体温育，并测量血浆溶解胆固醇结晶的能力。图3B表明，用2-羟丙基- β -环糊精离体处理的血浆显示出溶解胆固醇结晶的能力增加。

[0103] 综上所述，本文提供的数据表明，用2-羟丙基- β -环糊精治疗增加了血浆胆固醇结晶溶解能力，这可能会导致动脉粥样硬化斑块的溶解和/或清除。数据进一步表明，用2-羟丙基- β -环糊精治疗可以是用于动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的合适治疗，如本文所述。

[0104] 实施例3. 用2-羟丙基- β -环糊精治疗增加人受试者中的固醇和氧化固醇的浓度

[0105] 在本实施例中，如实施例2中那样用2-羟丙基- β -环糊精治疗一名男性受试者，并测量24S-羟基胆固醇和27-羟基胆固醇的血浆水平。图4A至图4C证明用2-羟丙基- β -环糊精治疗导致24S-羟基胆固醇和27-羟基胆固醇的血浆水平增加，而总胆固醇水平保持稳定。24S-羟基胆固醇和27-羟基胆固醇产量的增加通过充当负责抗炎基因特征的LXR转录因子的内源性配体来增强胆固醇代谢。升高的27-羟基胆固醇具体来说巨噬细胞活化和胆固

醇结晶吞噬和动脉粥样硬化斑块清除活性增加的细胞标志物,并且证明2-羟丙基- β -环糊精可以是用于动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病的合适治疗。

[0106] 实施例4.用2-羟丙基- β -环糊精治疗增加LXR转录因子调控基因

[0107] 在该实施例中,如实施例2中那样用2-羟丙基- β -环糊精治疗一名男性受试者,并测量ABCA1和ABCG1的mRNA水平。图5A至图5D表明,用2-羟丙基- β -环糊精治疗导致LXR转录因子调控基因ABCA1和ABCG1的mRNA水平增加。ABCA1和ABCG1是主要细胞转运体,导致胆固醇流出物成为粗制或成熟的HDL颗粒。在心血管疾病中,ABC转运体的表达与斑块稳定性和发病率相关。该数据表明,通过施用2-羟丙基- β -环糊精激活LXR转录因子调控基因可恢复或减少动脉粥样硬化斑块,并且可适用于治疗动脉粥样硬化和/或动脉粥样硬化性心血管疾病。

[0108] 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。



受试者筛选: 18-65岁CAD
数据时间点:
0小时-24小时-48小时-72小时-1周-4周

图1A

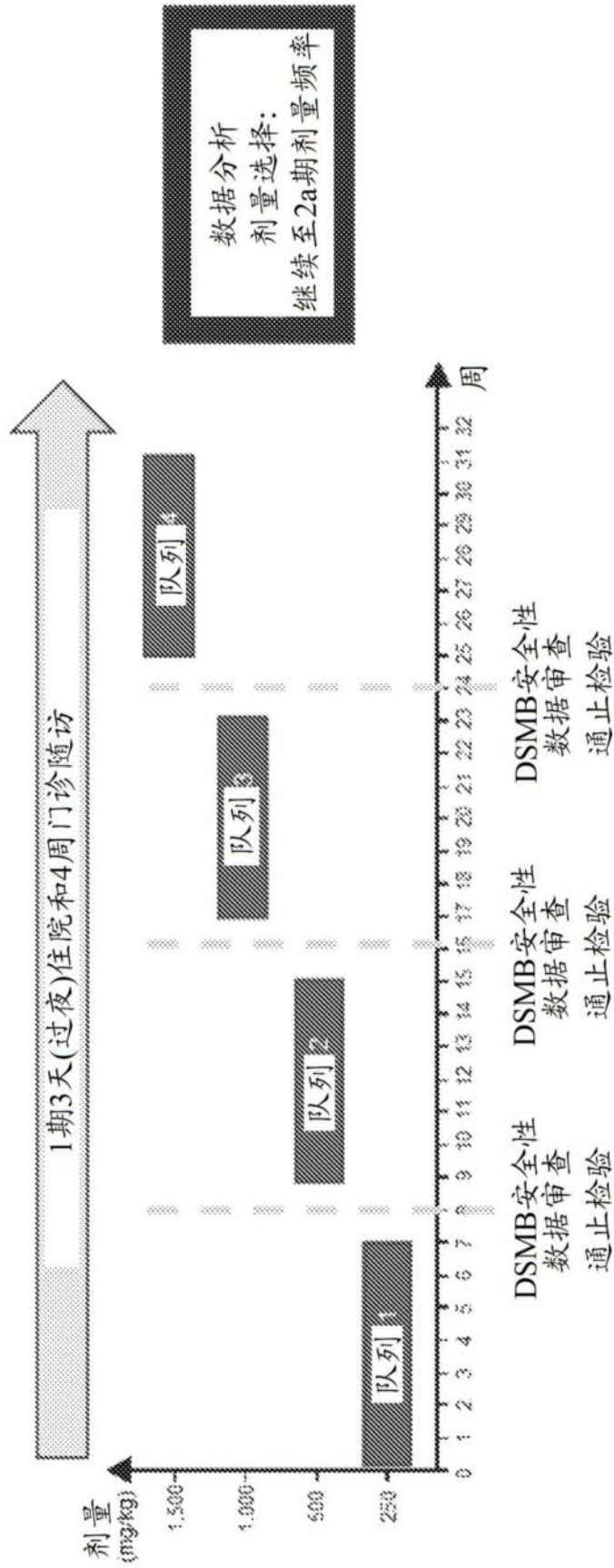


图1B



图2A

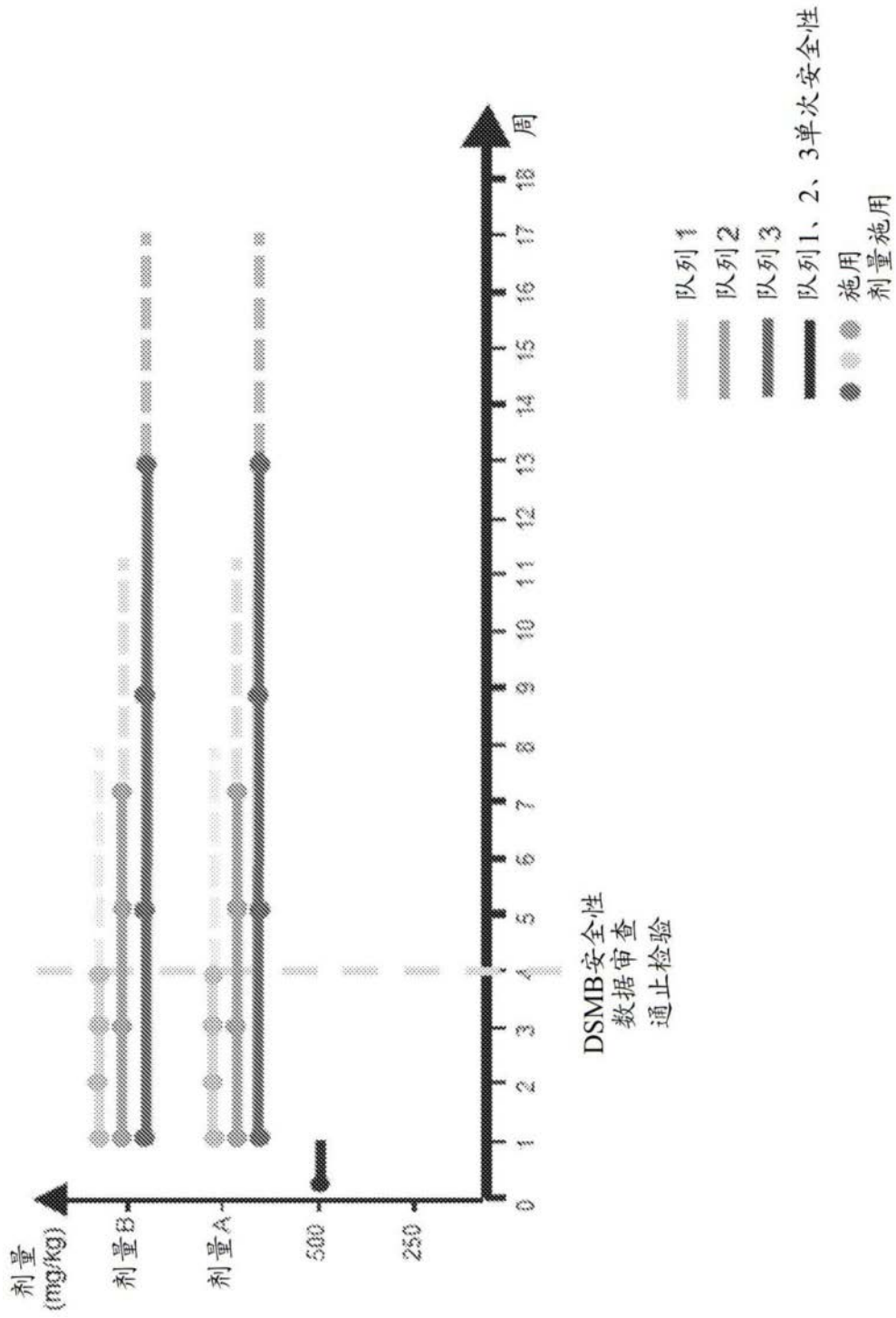


图2B

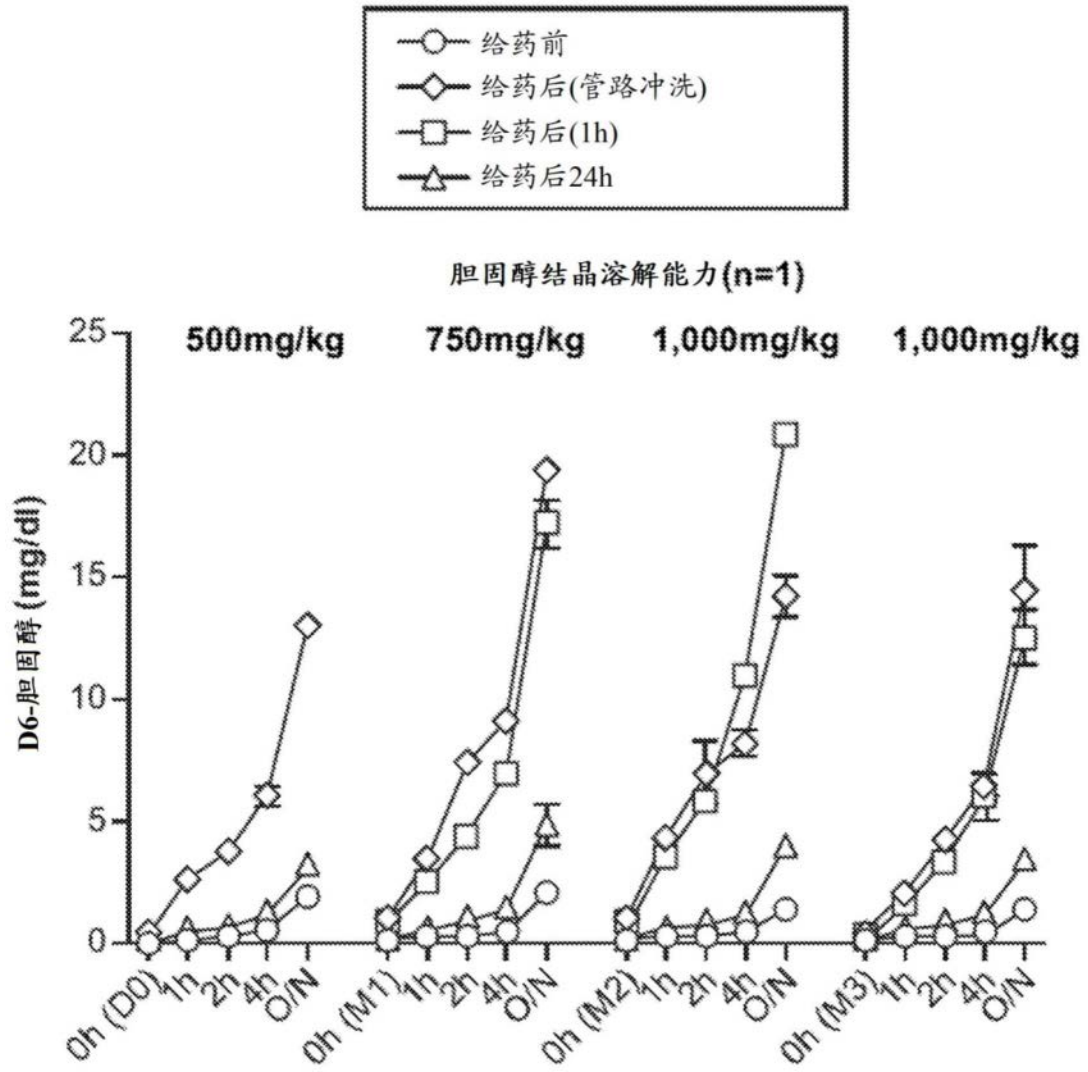


图3A

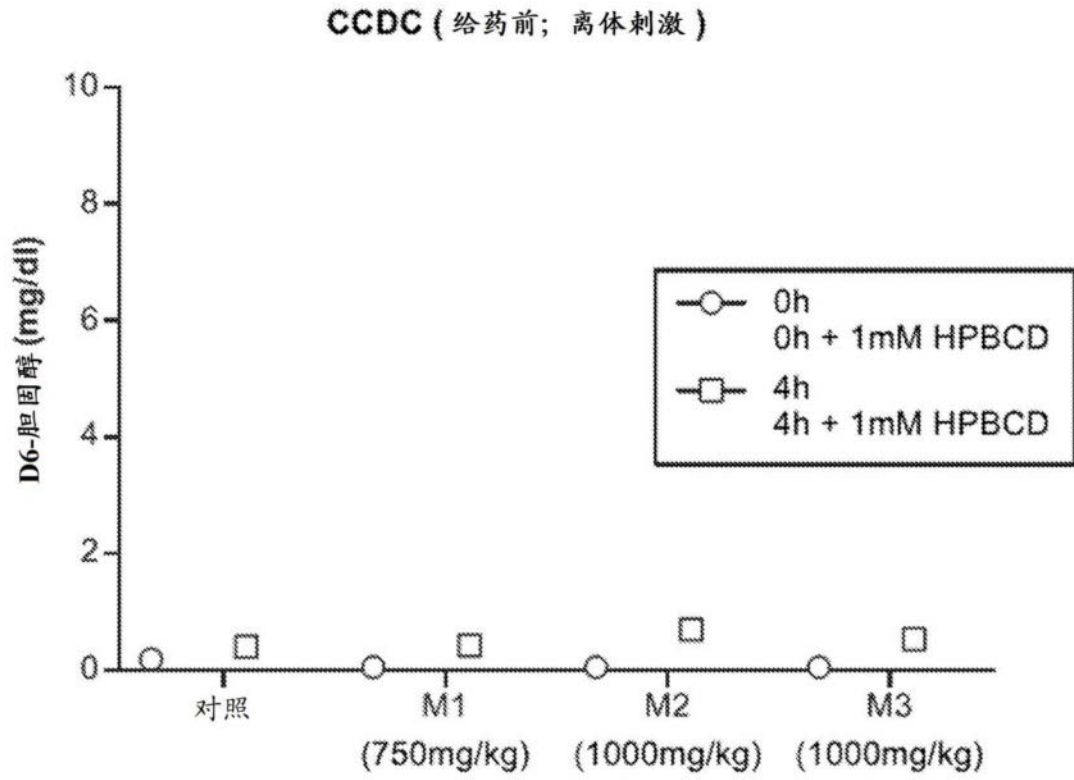


图3B

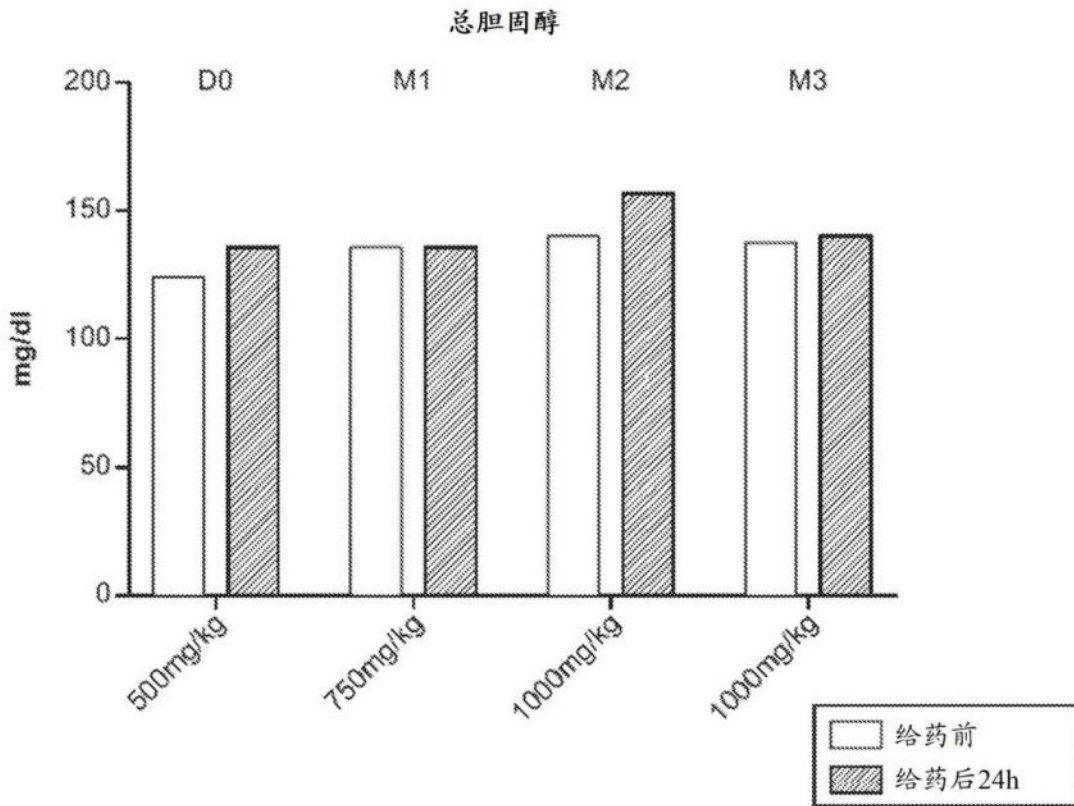


图4A

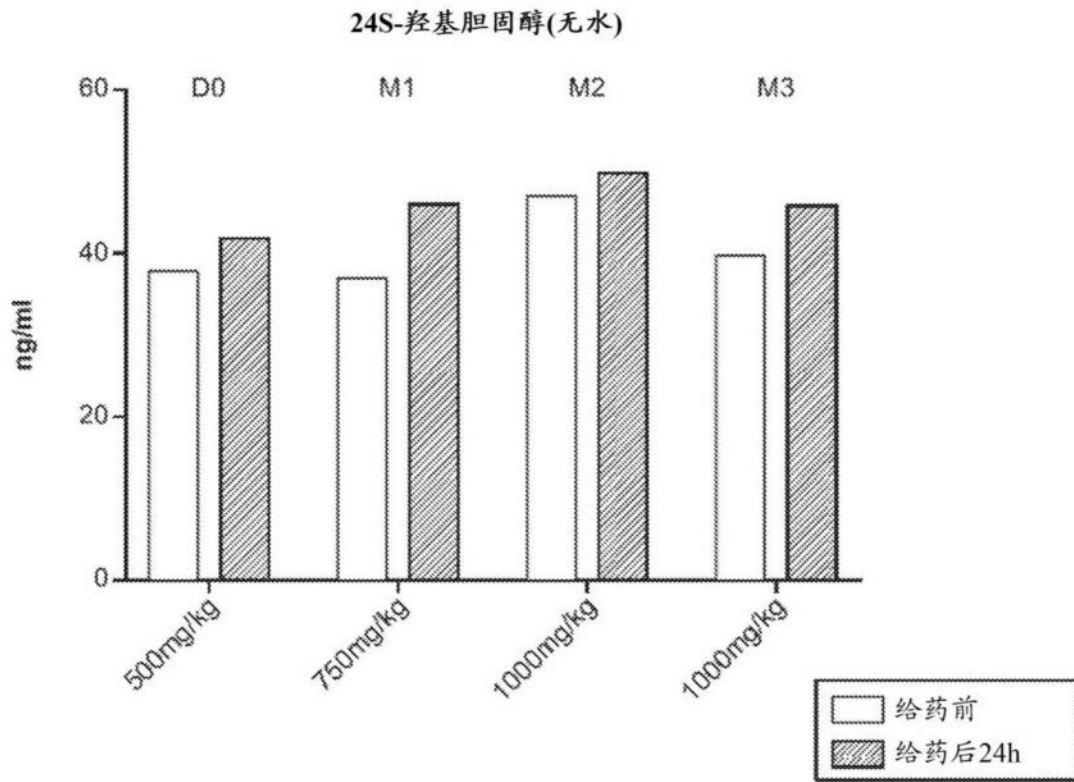


图4B

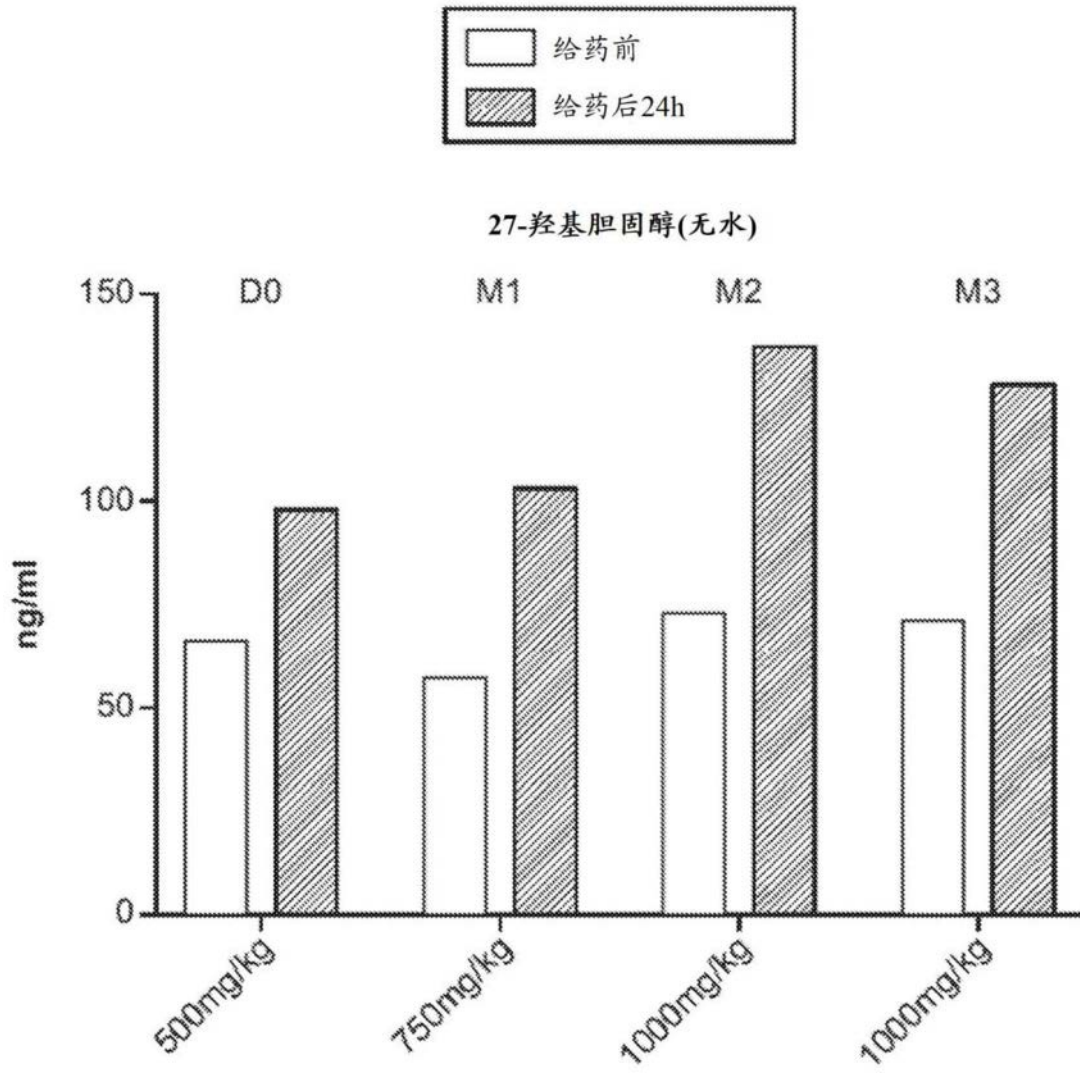


图4C

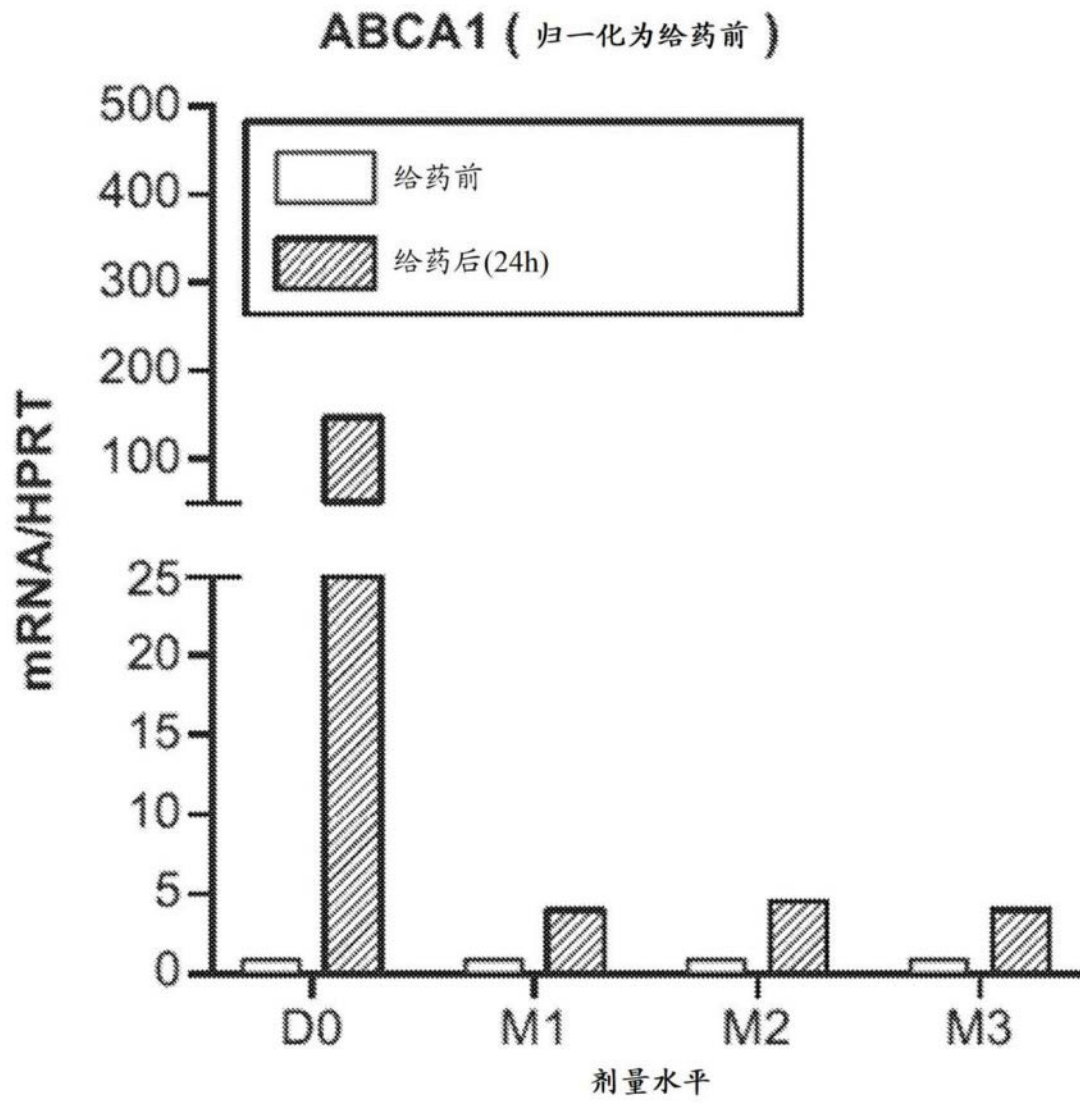


图5A

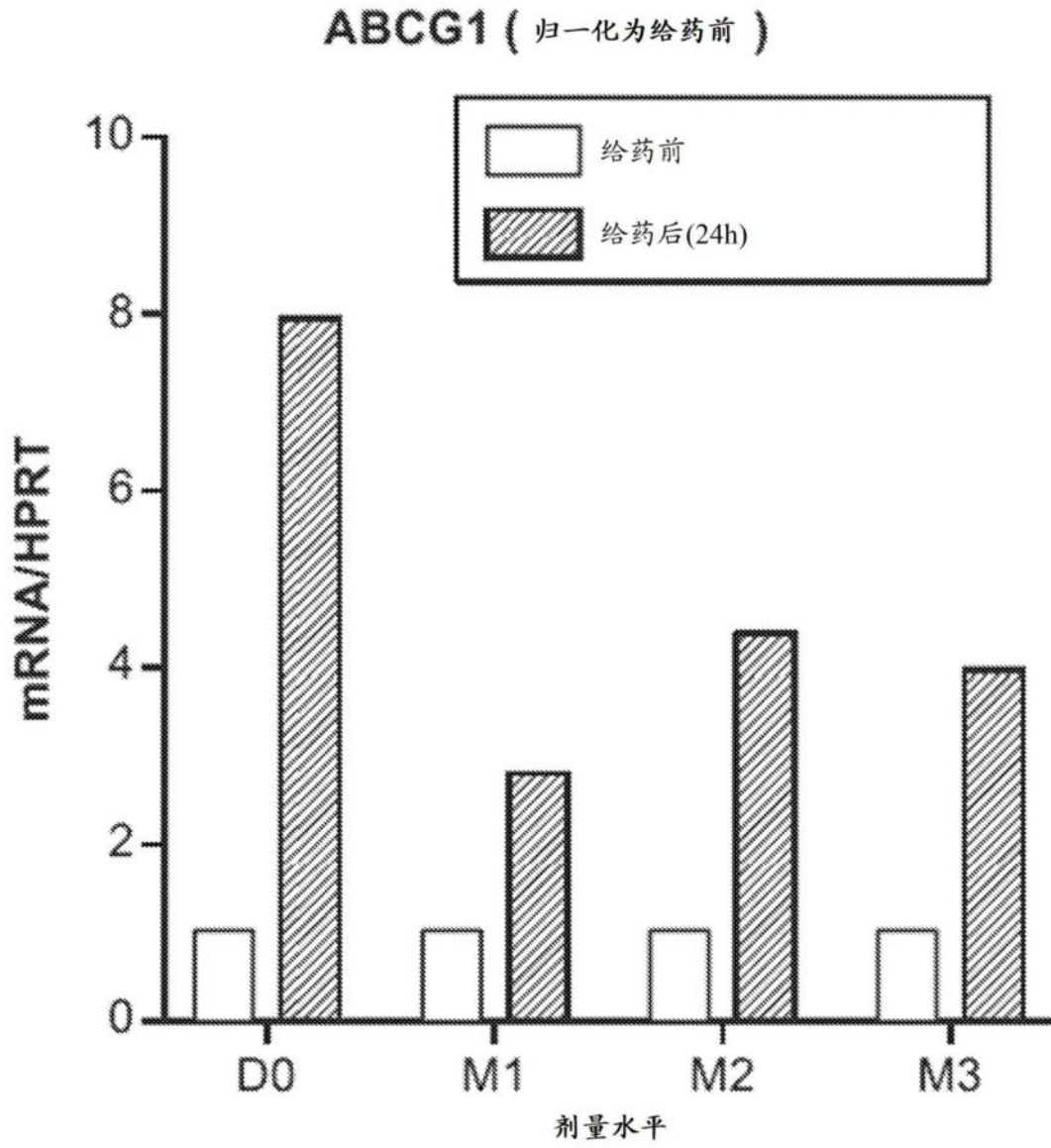


图5B

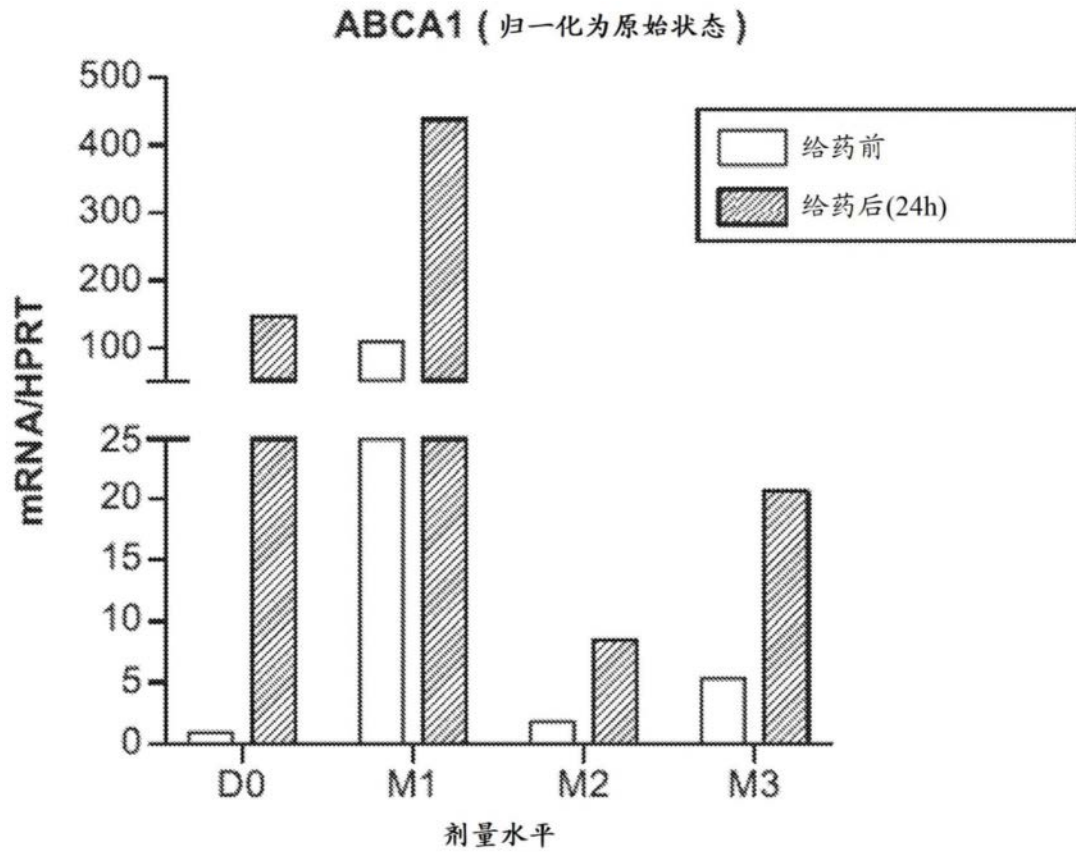


图5C

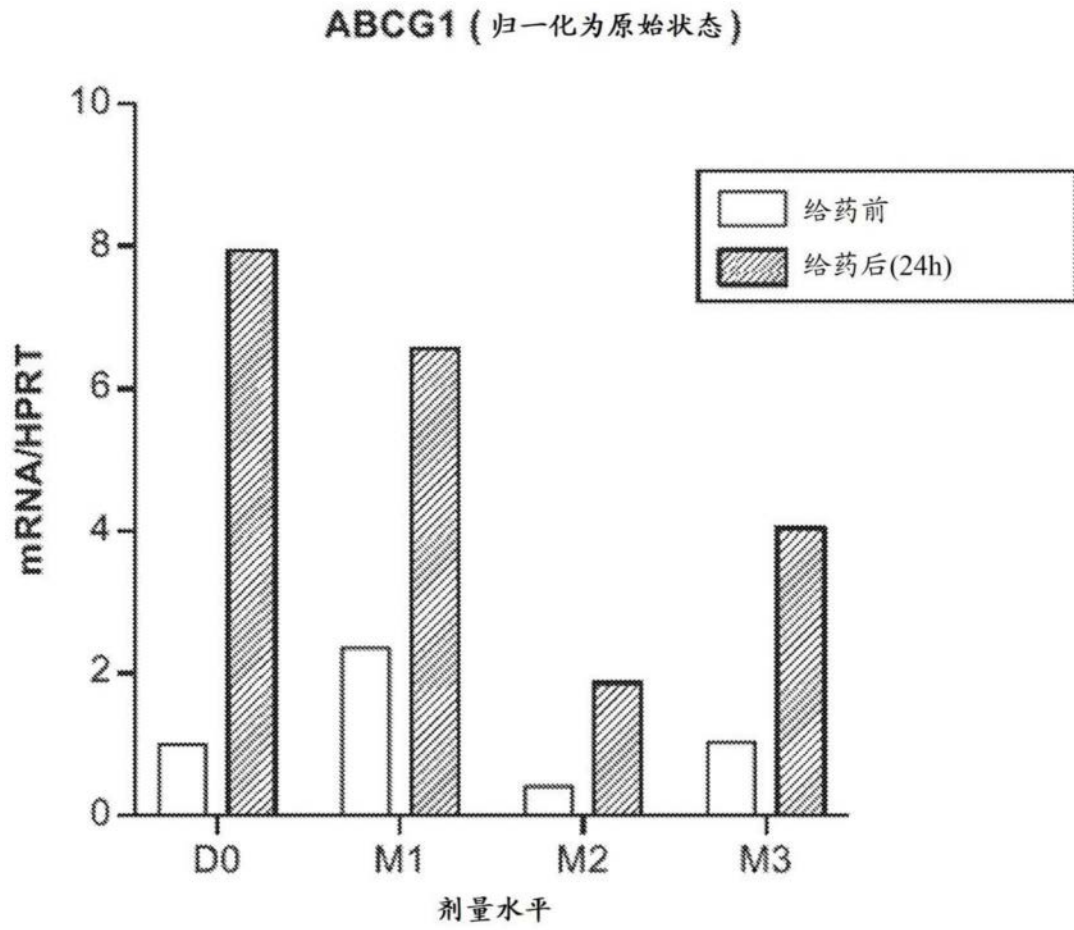


图5D