

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 137**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2019 PCT/US2019/057784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020 WO20092107**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2019 E 19805439 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 3873604**

54 Título: **Métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer con HP-[β]-ciclodextrina**

30 Prioridad:

29.10.2018 US 201862752131 P
09.08.2019 US 201962885053 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2024

73 Titular/es:

CYCLO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
6714 NW 16th Street, Suite B
Gainesville, FL 32653, US

72 Inventor/es:

HRYNKOW, SHARON, H.;
TATE, JEFFREY, L. y
FINE, N., SCOTT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 992 137 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer con HP- $[\beta]$ -ciclodextrina

ANTECEDENTES

Se estima que actualmente existen más de 50 millones de personas que viven con demencia en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos, existen alrededor de 5,5 millones de pacientes que padecen actualmente la enfermedad de Alzheimer (EA) y se espera que este número aumente hasta 13,8 millones para 2050. El coste global de la EA y otras formas de demencia se estima actualmente en 605 mil millones de dólares.

Las terapias actualmente aprobadas para el tratamiento de la EA (p. ej., inhibidores de colinesterasa y memantina) tienen una eficacia limitada y no detienen la progresión de la enfermedad ni revierten el proceso de enfermedad, ya que no tratan los mecanismos subyacentes responsables del desarrollo de la EA.

Más recientemente, el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la EA ha cambiado de enfoque para limitar, prevenir y mitigar la acumulación de amiloide β ($A\beta$) y τ . Las terapias basadas en amiloide incluyen incrementar la depuración de $A\beta$, disminuir la agregación de $A\beta$ así como inmunoterapia para $A\beta$ dirigida. Hasta la fecha, a pesar de múltiples intentos, estos fármacos han fracasado en gran medida en los ensayos clínicos en fase avanzada. Las terapias basadas en τ se han centrado en dirigirse a la fosforilación de τ , prevenir la oligomerización de τ , la estabilización de microtúbulos y la inmunoterapia dirigida a τ . Al igual que las terapias dirigidas a $A\beta$, hasta la fecha, aunque las terapias basadas en τ se han mostrado prometedoras, estas terapias todavía se encuentran en las fases iniciales de desarrollo y no darán datos de eficacia hasta dentro de varios años. Baiping Ren y cols., Physical Chemistry Chemical Physics, vol. 18, núm. 30, 1 de enero de 2016, páginas 20476-20485, divulga HP- β -ciclodextrina como un inhibidor de la agregación y toxicidad de amiloide β . El documento WO 2017/163128 divulga el uso de ciclodextrinas para reducir la endocitosis en trastornos malignos y neurodegenerativos. Anónimo: "Roquette's KLEPTOSE HPB", 1 de octubre de 2017, páginas 1-2, el documento XP055658104 divulga Kleptose® HPB-LB de calidad parenteral como un excipiente multifarmacopeico para el aporte eficaz de fármacos.

Como tal, sigue existiendo una necesidad acuciante de desarrollar nuevos tratamientos para la EA que se tengan como objetivo los mecanismos subyacentes de la EA y conduzcan a la detención de la progresión de la enfermedad y/o a una inversión del proceso patológico.

SUMARIO

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. La divulgación proporciona métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina. En algunas realizaciones, el paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer puede tener al menos 50 años, al menos 60 años, al menos 65 años, al menos 70 años o al menos 80 años.

Un método contemplado para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer puede comprender además administrar la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en una cantidad de dosificación de 500 mg/kg a 3000 mg/kg mediante administración parenteral o de 100 mg a 750 mg mediante administración directa al sistema nervioso central (SNC) (intratecalmente o intracerebroventricularmente) a intervalos seleccionados para asegurar la seguridad del paciente. Por ejemplo, el método puede comprender administrar la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual seleccionada del grupo que consiste en 500 mg/kg, 1.000 mg/kg, 1.500 mg/kg, 2.000 mg/kg, 2.500 mg/kg y 3.000 mg/kg.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina, según se describe en el presente documento, se puede administrar a un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer semanalmente, dos veces al mes o una vez al mes. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina, según se describe en el presente documento, se puede administrar a un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer intravenosamente, subcutáneamente, mediante administración intratecal o mediante administración intracerebroventricular.

Un método contemplado para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer puede comprender además administrar la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual a intervalos seleccionados para asegurar la seguridad del paciente. Por ejemplo, el método puede comprender administrar la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en una cantidad de 500 mg/kg durante el mes uno y el mes 2, 1.000 mg/kg durante los meses 3 y 4, 1.500 mg/kg durante los meses 5 y 6, 2.000 mg/kg durante los meses 7 y 8 y 2.500 mg/kg durante los meses 9 y 10, hasta que se determine una dosis máxima tolerada y, posteriormente, administrar la dosis máxima tolerada.

En la divulgación, el método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente indicado para tratar la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo formado por donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, verubecestat, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, tideglusib, eptilona D y ABBV-8E12. En algunas

realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la colinesterasa, un antagonista del receptor NMDA, un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo la proteína τ , un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo la proteína de amiloide β y un inhibidor de BACE

5 En algunas realizaciones, una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina puede comprender una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado diferente de hidroxipropilación del anillo de ciclodextrina, y donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 2,5% p/p o menos de propilenglicol. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina no sustituida.

10 En otra divulgación del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método administrar al paciente humano una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73.

15 En otra divulgación del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método:

20 (a) administrar al paciente humano una dosis inicial de 500 mg/kg de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina; y

(b) administrar al paciente humano la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensuales hasta que se determine una dosis máxima tolerada. Por ejemplo, el régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual puede comprender administrar al paciente humano una dosis de 500 mg/kg un mes después de la dosis inicial, dosis de 1.000 mg/kg dos y tres meses después de la dosis inicial, dosis de 1.500 mg/kg cuatro y cinco meses después de la dosis inicial, dosis de 2.000 mg/kg 6 y 7 meses después de la dosis inicial y dosis de 2.500 mg/kg 8 y 9 meses después de la dosis inicial.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 La presente divulgación proporciona, en parte, un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que padece enfermedad de Alzheimer (EA), donde se administra al sujeto una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina de la presente divulgación pueden administrarse al sujeto, por ejemplo, parenteralmente (p. ej., subcutáneamente o intravenosamente) o a través del SNC (p. ej., intratecalmente o intracerebroventricularmente) usando un régimen de dosificación mensual fijo o aumentado escalonadamente. La administración de estas composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina puede estabilizar la progresión de la EA y/o invertir características clave de la enfermedad (p. ej., deterioro de la función cognitiva).

35 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado entendido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas química y biológica.

40 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones y estuches tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones y estuches de la presente divulgación que consisten esencialmente en, o consisten en, los citados componentes.

45 En la solicitud, cuando se dice que un elemento o componente está incluido en y/o seleccionado de una lista de elementos o componentes citados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes citados, o el elemento o componente puede seleccionarse de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes citados.

50 Por otra parte, debe entenderse que cuando se hace referencia a un compuesto particular, ese compuesto se puede usar en diversas realizaciones de composiciones de la presente divulgación y/o en métodos de la presente divulgación, a menos que se entienda lo contrario a partir del contexto. En otras palabras, dentro de esta solicitud, las realizaciones se han descrito y representado de un modo que permita escribir y dibujar una solicitud clara y concisa, pero se pretende y se apreciará que las realizaciones se pueden combinar o separar de diversas formas sin separarse de las presentes enseñanzas y divulgación o divulgaciones. Por ejemplo, se apreciará que todas las características descritas y representadas en el presente documento pueden ser aplicables a todos los aspectos de la divulgación o las divulgaciones descritas y representadas en el presente documento.

55 Se debe entender que el orden de las etapas o el orden de realización de ciertas acciones es irrelevante siempre que

la presente divulgación siga siendo operativa. Por otro lado, dos o más etapas se pueden efectuar simultáneamente.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, se divulgan una variable o parámetros en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de estos grupos e intervalos. Por ejemplo, un número entero en el intervalo de 0 a 40 está destinado específicamente a divulgar individualmente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 y 40, y un número entero en el intervalo de 1 a 20 está destinado específicamente a divulgar individualmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar en el presente documento, por ejemplo, "tal como" o "incluyendo", está destinado simplemente a ilustrar mejor la presente invención y no representa una limitación de la invención a menos que se reivindique. No debe considerarse que ningún lenguaje en la memoria descriptiva indique que algún elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la presente invención.

Definiciones

Los artículos "un" y "uno(a)" se usan en esta divulgación para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que el contexto sea inadecuado. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" se usa en esta divulgación para significar bien "y" o bien "o" a menos que se indique lo contrario.

Debe entenderse que la expresión "al menos uno de" incluye individualmente cada uno de los objetos citados después de la expresión y las diversas combinaciones de dos o más de los objetos citados a menos que se entienda lo contrario por el contexto y el uso. Debe entenderse que la expresión "y/o" en relación con tres o más objetos citados tiene el mismo significado a menos que se entienda lo contrario por el contexto.

El uso del término "incluyen", "incluye", "que incluye", "tienen", "tiene", "que tiene", "contienen", "contiene" o "que contiene", incluyendo sus equivalentes gramaticales, debe entenderse generalmente como abierto y no limitativo, por ejemplo, sin excluir elementos o etapas no citados adicionales, a menos que se indique o se entienda específicamente lo contrario a partir del contexto.

Según se usa en el presente documento, el término "alrededor de" significa aproximadamente, en la región de, cerca de o más o menos. Cuando el término "alrededor de" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor de" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado en una varianza de 10%.

"Individuo", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluyendo mamíferos, p. ej., ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, incluyendo seres humanos.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" incluyen cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación, que dé como resultado el alivio de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o la mejora de uno de sus síntomas. El tratamiento puede ser curación, alivio o al menos mejora parcial del trastorno. En ciertas realizaciones, el tratamiento es la curación de la enfermedad.

"Farmacéuticamente aceptable" incluye entidades moleculares y formulaciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción indeseable cuando se administran a un animal o a un ser humano, según corresponda. Para la administración a seres humanos, los preparados deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad general y pureza exigidos por la FDA Office of Biologics standards.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "portador farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a y a la absorción por un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente divulgación sin provocar un efecto toxicológico adverso significativo sobre el paciente. Ejemplos no limitativos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, solución de lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, saborizantes, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Estas preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos. Un experto en la técnica reconocerá que son útiles otros excipientes farmacéuticos.

Las formulaciones farmacéuticas de la divulgación se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, tales como un animal que necesite tratamiento veterinario, p. ej., animales domésticos (p. ej., perros, gatos, y similares), animales de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos,

y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas, y similares). El mamífero tratado en los métodos de la divulgación es deseablemente un mamífero en el que se desea el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Según se usa en el presente documento, "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Según se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto o composición suficiente para conseguir resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que se limite a una formulación o vía de administración particular.

Según se usa en el presente documento, "administrar" significa administración oral, administración como supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intracerebroventricular, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, p. ej., una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración se realiza por cualquier vía, incluyendo la parenteral y la transmucosa (p. ej., bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, p. ej., intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de aporte incluyen, entre otros, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en el presente documento se administra al mismo tiempo, justo antes de, o justo después de la administración de una o más terapias adicionales (p. ej., agente antineoplásico, quimioterapéutico o tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). El compuesto de la divulgación se puede administrar solo o se puede coadministrar al paciente. Se pretende que la coadministración incluya la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Así, los preparados también pueden combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (p. ej. para reducir la degradación metabólica).

Según se usa en el presente documento, "especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina", "especies de β-ciclodextrina" o "β-ciclodextrinas" se puede referir a una molécula de β-ciclodextrina con una composición química y/o estructura química única. Por ejemplo, una especie de hidroxipropil-β-ciclodextrina puede tener propiedades únicas incluyendo, entre otras, número promedio de grupos hidroxipropilo por molécula de β-ciclodextrina, valor de sustitución molar, distribución de grupos hidroxipropilo, grado de distribución de grupos hidroxipropilo, o cualquiera de sus combinaciones.

Según se usa en el presente documento, "sustituida en una o más posiciones hidroxilo por grupos hidroxipropilo" se refiere al cambio del hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de una molécula de β-ciclodextrina por un grupo hidroxipropilo o un oligómero de hidroxipropilo. Por ejemplo, "sustituida en una o más posiciones hidroxilo por grupos hidroxipropilo" puede referirse a una inserción de uno o más sustituyentes CH₂CH(CH₃)O- dentro de uno o más enlaces O-H en una molécula de β-ciclodextrina dando como resultado una o más uniones éter.

Según se usa en el presente documento, la "función cognitiva" o "funcionamiento cognitivo" de un sujeto puede definirse como una actividad o proceso intelectual. Ejemplos de actividades o procesos intelectuales incluyen, entre otros, atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria, función ejecutiva, fluidez verbal y memoria de trabajo. Por ejemplo, una composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina de la presente divulgación puede mejorar la función cognitiva si mejora una o más actividades o procesos intelectuales en un sujeto con enfermedad de Alzheimer.

Hidroxipropil-β-ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos naturales derivados de la conversión enzimática del almidón y también pueden fabricarse sintéticamente. Las ciclodextrinas están compuestas por un número variable de unidades de glucopiranosas que pueden formar una estructura toroidal hueca en forma de cono que consiste en una cavidad hidrófoba y un exterior hidrófilo. La estructura toroidal hueca en forma de cono también puede denominarse "anillo de β-ciclodextrina". El índice de glucopiranosas determina el tamaño de la cavidad y la nomenclatura de las ciclodextrinas, consistiendo las más comunes en seis, siete u ocho unidades de glucopiranosas y se denominan α-, β- y γ-ciclodextrina, respectivamente. La estructura única de las ciclodextrinas les permite formar complejos hidrosolubles con compuestos hidrófobos que de otro modo serían insolubles. Esta propiedad de las ciclodextrinas ha llevado a su aplicación como vehículos de aporte de fármacos para mejorar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de muchos agentes farmacológicamente activos. La hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), que también se conoce y puede denominarse en el presente documento 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, es un derivado sintético químicamente modificado muy soluble de la β-ciclodextrina. La HPβCD es uno de los derivados más comúnmente usados y menos tóxicos de una ciclodextrina natural para el aporte de fármacos.

En un aspecto, proporcionado en el presente documento, se presentan composiciones de hidroxipropil-β-ciclodextrina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que padece enfermedad de Alzheimer. En ciertas realizaciones, el sujeto es un paciente humano.

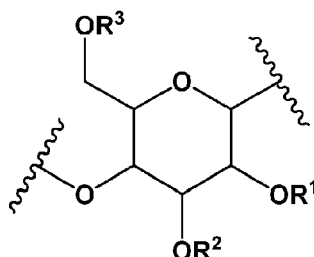
En ciertas realizaciones, una composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina es una mezcla de especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina. En algunas realizaciones, la mezcla de especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina comprende una

mezcla de moléculas de β -ciclodextrina sustituidas en una o más posiciones de hidroxilo con grupos hidroxipropilo.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

5 En algunas realizaciones, cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina de la mezcla tiene un grado diferente de hidroxipropilación del anillo de β -ciclodextrina.

En ciertas realizaciones, una especie de hidroxipropil- β -ciclodextrina de la mezcla comprende unidades de glucosa de la estructura:



10 donde R^1 , R^2 y R^3 , independientemente para cada presencia, son H o HP, donde HP comprende uno o más grupos hidroxipropilo.

En ciertas realizaciones, HP comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 grupos hidroxipropilo. En algunas realizaciones, HP comprende un grupo hidroxipropilo. En ciertas realizaciones, HP consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 grupos hidroxipropilo. En algunas realizaciones, HP consiste en un grupo hidroxipropilo.

15 En ciertas realizaciones, el número promedio de presencias de HP por anillo de β -ciclodextrina es de alrededor de 3 a alrededor de 7, de alrededor de 3 a alrededor de 6, de alrededor de 3 a alrededor de 5, de alrededor de 3 a alrededor de 4, de alrededor de 4 a alrededor de 7, de alrededor de 4 a alrededor de 6, de alrededor de 4 a alrededor de 5, de alrededor de 5 a alrededor de 7, de alrededor de 5 a alrededor de 6 o de alrededor de 6 a alrededor de 7. En ciertas realizaciones, el número promedio de presencias de HP por anillo de β -ciclodextrina es alrededor de 3, alrededor de 4, alrededor de 5, alrededor de 6 o alrededor de 7.

En ciertas realizaciones, las presencias totales de $R^3 = \text{HP}$ son mayores que las presencias totales de cualquiera de $R^1 = \text{HP}$ o $R^2 = \text{HP}$. En ciertas realizaciones, las presencias totales de $R^3 = \text{HP}$ son mayores que las presencias combinadas totales de $R^1 = \text{HP}$ y $R^2 = \text{HP}$.

25 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 5%, al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 15%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 25%, al menos alrededor de 30%, al menos alrededor de 35%, al menos alrededor de 40% o al menos alrededor de 45% de las presencias combinadas totales de R^1 y R^2 son HP.

En algunas realizaciones, no más de alrededor de 50%, no más de alrededor de 55%, no más de alrededor de 60%, no más de alrededor de 65%, no más de alrededor de 70%, no más de alrededor de 75%, no más de alrededor de 80%, no más de alrededor de 85%, no más de alrededor de 90% o no más de alrededor de 95% de las presencias combinadas totales de R^1 y R^2 son HP.

30 En ciertas realizaciones, el porcentaje de R^1 y R^2 combinados que son HP varía de alrededor de 5% a alrededor de 95%, de alrededor de 10% a alrededor de 95%, de alrededor de 15% a alrededor de 95%, de alrededor de 20% a alrededor de 95%, de alrededor de 25% a alrededor de 95%, de alrededor de 30% a alrededor de 95%, de alrededor de 35% a alrededor de 95%, de alrededor de 40% a alrededor de 95%, de alrededor de 45% a alrededor de 95%, de alrededor de 50% a alrededor de 95%, de alrededor de 55% a alrededor de 95%, de alrededor de 60% a alrededor de 95%, de alrededor de 65% a alrededor de 95%, de alrededor de 70% a alrededor de 95%, de alrededor de 75% a alrededor de 95%, de alrededor de 80% a alrededor de 95%, de alrededor de 85% a alrededor de 95%, de alrededor de 90% a alrededor de 95%; de alrededor de 5% a alrededor de 90%, de alrededor de 10% a alrededor de 90%, de alrededor de 15% a alrededor de 90%, de alrededor de 20% a alrededor de 90%, de alrededor de 25% a alrededor de 90%, de alrededor de 30% a alrededor de 90%, de alrededor de 35% a alrededor de 90%, de alrededor de 40% a alrededor de 90%, de alrededor de 45% a alrededor de 90%, de alrededor de 50% a alrededor de 90%, de alrededor de 55% a alrededor de 90%, de alrededor de 60% a alrededor de 90%, de alrededor de 65% a alrededor de 90%, de alrededor de 70% a alrededor de 90%, de alrededor de 75% a alrededor de 90%, de alrededor de 80% a alrededor de 90%, de alrededor de 85% a alrededor de 90%, de alrededor de 90% a alrededor de 90%; de alrededor de 5% a alrededor de 85%, de alrededor de 10% a alrededor de 85%, de alrededor de 15% a alrededor de 85%, de alrededor de 20% a alrededor de 85%, de alrededor de 25% a alrededor de 85%, de alrededor de 30% a alrededor de 85%, de alrededor de 35% a alrededor de 85%, de alrededor de 40% a alrededor de 85%, de alrededor de 45% a alrededor de 85%, de alrededor de 50% a alrededor de 85%, de alrededor de 55% a alrededor de 85%, de alrededor de 60% a alrededor de 85%, de alrededor de 65% a alrededor de 85%, de alrededor de 70% a alrededor de 85%, de alrededor de 75% a alrededor de 85%, de alrededor de 80% a alrededor de 85%, de alrededor de 85% a alrededor de 85%, de alrededor de 90% a alrededor de 85%.

alrededor de 55% a alrededor de 80%, de alrededor de 60% a alrededor de 80%, de alrededor de 65% a alrededor de 80%, de alrededor de 70% a alrededor de 80%, de alrededor de 75% a alrededor de 80%, de alrededor de 20% a alrededor de 75%, de alrededor de 25% a alrededor de 75%, de alrededor de 30% a alrededor de 75%, de alrededor de 35% a alrededor de 75%, de alrededor de 40% a alrededor de 75%, de alrededor de 45% a alrededor de 75%, de alrededor de 50% a alrededor de 75%, de alrededor de 55% a alrededor de 75%, de alrededor de 60% a alrededor de 75%, de alrededor de 65% a alrededor de 75%, de alrededor de 70% a alrededor de 75%, de alrededor de 20% a alrededor de 70%, de alrededor de 25% a alrededor de 70%, de alrededor de 30% a alrededor de 70%, de alrededor de 35% a alrededor de 70%, de alrededor de 40% a alrededor de 70%, de alrededor de 45% a alrededor de 70%, de alrededor de 50% a alrededor de 70%, de alrededor de 55% a alrededor de 70%, de alrededor de 60% a alrededor de 70%, de alrededor de 65% a alrededor de 70%, de alrededor de 20% a alrededor de 65%, de alrededor de 25% a alrededor de 65%, de alrededor de 30% a alrededor de 65%, de alrededor de 35% a alrededor de 65%, de alrededor de 40% a alrededor de 65%, de alrededor de 45% a alrededor de 65%, de alrededor de 50% a alrededor de 65%, de alrededor de 55% a alrededor de 65%, de alrededor de 60% a alrededor de 65%, de alrededor de 20% a alrededor de 60%, de alrededor de 25% a alrededor de 60%, de alrededor de 30% a alrededor de 60%, de alrededor de 35% a alrededor de 60%, de alrededor de 40% a alrededor de 60%, de alrededor de 45% a alrededor de 60%, de alrededor de 50% a alrededor de 60%, de alrededor de 55% a alrededor de 60%, de alrededor de 20% a alrededor de 55%, de alrededor de 25% a alrededor de 55%, de alrededor de 30% a alrededor de 55%, de alrededor de 35% a alrededor de 55%, de alrededor de 40% a alrededor de 55%, de alrededor de 45% a alrededor de 55%, de alrededor de 50% a alrededor de 55%, de alrededor de 20% a alrededor de 50%, de alrededor de 25% a alrededor de 50%, de alrededor de 30% a alrededor de 50%, de alrededor de 35% a alrededor de 50%, de alrededor de 40% a alrededor de 50%, de alrededor de 45% a alrededor de 50%, de alrededor de 20% a alrededor de 45%, de alrededor de 25% a alrededor de 45%, de alrededor de 30% a alrededor de 45%, de alrededor de 35% a alrededor de 45%, de alrededor de 40% a alrededor de 45%, de alrededor de 5% a alrededor de 40%, de alrededor de 10% a alrededor de 40%, de alrededor de 15% a alrededor de 40%, de alrededor de 20% a alrededor de 40%, de alrededor de 25% a alrededor de 40%, de alrededor de 30% a alrededor de 40%, de alrededor de 35% a alrededor de 40%, de alrededor de 20% a alrededor de 35%, de alrededor de 25% a alrededor de 35%, de alrededor de 30% a alrededor de 35%, de alrededor de 20% a alrededor de 30%, de alrededor de 25% a alrededor de 30% o de alrededor de 20% a alrededor de 25%.

En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 75%, al menos alrededor de 80%, al menos alrededor de 85%, al menos alrededor de 90% o al menos alrededor de 95% de las β -ciclodextrinas tienen colectivamente un número promedio de presencias de HP por β -ciclodextrina de alrededor de 4 a alrededor de 7, de alrededor de 4 a alrededor de 6, de alrededor de 4 a alrededor de 5, de alrededor de 5 a alrededor de 7, de alrededor de 5 a alrededor de 6 o de alrededor de 6 a alrededor de 7.

En algunas realizaciones, el porcentaje de β -ciclodextrinas que tienen colectivamente un número promedio de presencias de HP por β -ciclodextrina de alrededor de 4 a alrededor de 7, de alrededor de 4 a alrededor de 6, de alrededor de 4 a alrededor de 5, de alrededor de 5 a alrededor de 7, de alrededor de 5 a alrededor de 6 o de alrededor de 6 a alrededor de 7 varía de alrededor de 50% a alrededor de 99%, de alrededor de 55% a alrededor de 99%, de alrededor de 60% a alrededor de 99%, de alrededor de 65% a alrededor de 99%, de alrededor de 70% a alrededor de 99%, de alrededor de 75% a alrededor de 99%, de alrededor de 80% a alrededor de 99%, de alrededor de 85% a alrededor de 99%, de alrededor de 90% a alrededor de 99%, de alrededor de 95% a alrededor de 99%, de alrededor de 50% a alrededor de 97%, de alrededor de 55% a alrededor de 97%, de alrededor de 60% a alrededor de 97%, de alrededor de 65% a alrededor de 97%, de alrededor de 70% a alrededor de 97%, de alrededor de 75% a alrededor de 97%, de alrededor de 80% a alrededor de 97%, de alrededor de 85% a alrededor de 97%, de alrededor de 90% a alrededor de 97%, de alrededor de 95% a alrededor de 97%, de alrededor de 50% a alrededor de 95%, de alrededor de 55% a alrededor de 95%, de alrededor de 60% a alrededor de 95%, de alrededor de 65% a alrededor de 95%, de alrededor de 70% a alrededor de 95%, de alrededor de 75% a alrededor de 95%, de alrededor de 80% a alrededor de 95%, de alrededor de 85% a alrededor de 95%, de alrededor de 90% a alrededor de 95%, de alrededor de 50% a alrededor de 90%, de alrededor de 55% a alrededor de 90%, de alrededor de 60% a alrededor de 90%, de alrededor de 65% a alrededor de 90%, de alrededor de 70% a alrededor de 90%, de alrededor de 75% a alrededor de 90%, de alrededor de 80% a alrededor de 90%, de alrededor de 85% a alrededor de 90%, de alrededor de 50% a alrededor de 85%, de alrededor de 55% a alrededor de 85%, de alrededor de 60% a alrededor de 85%, de alrededor de 65% a alrededor de 85%, de alrededor de 70% a alrededor de 85%, de alrededor de 75% a alrededor de 85%, de alrededor de 80% a alrededor de 85%, de alrededor de 50% a alrededor de 80%, de alrededor de 55% a alrededor de 80%, de alrededor de 60% a alrededor de 80%, de alrededor de 65% a alrededor de 80%, de alrededor de 70% a alrededor de 80%, de alrededor de 75% a alrededor de 80%, de alrededor de 50% a alrededor de 75%, de alrededor de 55% a alrededor de 75%, de alrededor de 60% a alrededor de 75%, de alrededor de 65% a alrededor de 75%, de alrededor de 70% a alrededor de 75%, de alrededor de 50% a alrededor de 70%, de alrededor de 55% a alrededor de 70%, de alrededor de 60% a alrededor de 70%, de alrededor de 65% a alrededor de 70%, de alrededor de 50% a alrededor de 65%, de alrededor de 55% a alrededor de 65%, de alrededor de 60% a alrededor de 65%, de alrededor de 50% a alrededor de 60%, de alrededor de 55% a alrededor de 60% o de alrededor de 50% a alrededor de 55%.

Según se usa en el presente documento, el "grado de sustitución" o "DS" se refiere al número total de grupos hidroxipropilo sustituidos directamente o indirectamente en una molécula de β -ciclodextrina. Por ejemplo, una molécula de β -ciclodextrina que contiene unidades de glucosa, cada una de las cuales está sustituida con un grupo hidroxipropilo, tiene un DS = 7. En otro ejemplo, una molécula de β -ciclodextrina en la que solo una de las siete

unidades de glucosa está sustituida con un grupo hidroxipropilo, y en la que ese grupo hidroxipropilo está sustituido él mismo con otro grupo hidroxipropilo (p. ej., una β -ciclodextrina con una sola presencia de HP que comprende dos grupos hidroxipropilo), tiene un DS = 2.

5 Según se usa en el presente documento, el "número promedio de grupos hidroxipropilo por β -ciclodextrina", también conocido como "grado promedio de sustitución", "DS promedio" o " DS_a ", se refiere al número total de grupos hidroxipropilo en una población de β -ciclodextrinas dividido por el número de moléculas de β -ciclodextrina. En un ejemplo ilustrativo, una mezcla a partes iguales de β -ciclodextrinas que contienen unidades de glucosa cada una sustituida con un grupo hidroxipropilo y β -ciclodextrinas que contienen unidades de glucosa cada una sustituida con dos grupos hidroxipropilo tiene un $DS_a = 10,5$ (promedio de β -ciclodextrinas a partes iguales con DS = 7 y DS = 14).
 10 En otro ejemplo ilustrativo, una mezcla de 33,3% de β -ciclodextrinas en las que sólo una de las siete unidades de glucosa está sustituida con un grupo hidroxipropilo (DS = 1) y 66,7% de β -ciclodextrinas que contienen unidades de glucosa cada una de las cuales está sustituida con un grupo hidroxipropilo (DS = 7) tiene un $DS_a = 5,0$. El DS_a se puede determinar multiplicando la sustitución molar por 7. Según se usa en el presente documento, DS_a se usa como
 15 sinónimo de "grado de sustitución" según se define ese término en la monografía sobre hidroxipropil-betadex de la USP.

En ciertas realizaciones, las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprenden una mezcla de moléculas de β -ciclodextrina no sustituidas y especies de β -ciclodextrina sustituida en una o más posiciones de hidroxilo por grupos hidroxipropilo, donde la mezcla tiene un número promedio de grupos hidroxipropilo por molécula de β -ciclodextrina
 20 (DS_a) de alrededor de 3 a alrededor de 7, de alrededor de 3 a alrededor de 6, de alrededor de 3 a alrededor de 5, de alrededor de 3 a alrededor de 4, de alrededor de 4 a alrededor de 7, de alrededor de 4 a alrededor de 6, de alrededor de 4 a alrededor de 5, de alrededor de 5 a alrededor de 7, de alrededor de 5 a alrededor de 6 o de alrededor de 6 a alrededor de 7.

La distribución del grado de sustitución dentro de las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina que comprenden una mezcla de moléculas de β -ciclodextrina no sustituidas y especies de β -ciclodextrina sustituidas en una o más
 25 posiciones de hidroxilo por grupos hidroxipropilo puede variar. Por ejemplo, una mezcla a partes iguales de β -ciclodextrinas que contienen unidades de glucosa cada una de las cuales está sustituida con un grupo hidroxipropilo y β -ciclodextrinas que contienen unidades de glucosa cada una de las cuales está sustituida con dos grupos hidroxipropilo tiene un $DS_a = 10,5$ (promedio de β -ciclodextrinas a partes iguales con DS = 7 y DS = 14). Aunque DS_a
 30 = 10,5, en este ejemplo no hay β -ciclodextrinas que tengan DS = 10 o DS = 11 dentro de la mezcla. En otros casos, la mayoría de las especies de β -ciclodextrina dentro de la mezcla de β -ciclodextrinas tienen DS cercanos al DS_a .

En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95%
 35 o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm X\sigma$, donde σ es la desviación estándar, y X es 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm 1\sigma$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%,
 alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm 1\sigma$.

40 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm 2\sigma$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm 2\sigma$.

45 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm 3\sigma$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas dentro de la mezcla tienen un DS dentro de $DS_a \pm 3\sigma$.

50 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 1$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 1$.

55 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,8$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,8$.

En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,6$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%,
 alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas

tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,6$.

5 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,5$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,5$.

En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,4$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,4$.

10 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,3$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,3$.

15 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,2$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,2$.

20 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,1$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las β -ciclodextrinas tienen un DS dentro de $DS_a \pm 0,1$.

25 El número de grupos hidroxipropilo por unidad de anhidroglucosa en la mezcla de β -ciclodextrinas se conoce como la "sustitución molar", o "MS", y se puede determinar según los procedimientos indicados en la monografía de la USP sobre hidroxipropil-betadex (USP NF 2015) ("USP Hydroxypropyl Betadex monograph"). En esta divulgación, el término "sustitución molar promedio", o "MS_a", se usa de forma sinónima con "MS" según se usa ese término en la monografía de la USP sobre hidroxipropil-betadex, y el término "unidad de glucosa" se usa como sinónimo de "unidad de anhidroglucosa" según se usa ese término en la monografía de la USP sobre hidroxipropil-betadex.

30 En algunas realizaciones, la MS de la mezcla de especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina es de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,65, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,63, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,61, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,59, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,57, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,55, de alrededor de 0,51 a alrededor de 0,53, 0,53 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,65, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,63, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,61, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,59, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,57, de alrededor de 0,53 a alrededor de 0,55, 0,55 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,65, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,63, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,61, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,59, de alrededor de 0,55 a alrededor de 0,57, 0,57 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,65, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,63, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,61, de alrededor de 0,57 a alrededor de 0,59, 0,59 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,65, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,63, de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,61, 0,61 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,61 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,61 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,61 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,61 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,61 a alrededor de 0,65, de alrededor de 0,61 a alrededor de 0,63, 0,63 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,63 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,63 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,63 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,63 a alrededor de 0,67, de alrededor de 0,63 a alrededor de 0,65, 0,65 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,65 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,65 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,65 a alrededor de 0,69, de alrededor de 0,65 a alrededor de 0,67, 0,67 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,67 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,67 a alrededor de 0,71, de alrededor de 0,67 a alrededor de 0,69, 0,69 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,69 a alrededor de 0,73, de alrededor de 0,69 a alrededor de 0,71, 0,71 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,71 a alrededor de 0,73 o de alrededor de 0,73 a alrededor de 0,75. En algunas realizaciones, la MS de la mezcla de especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina es de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73.

En ciertas realizaciones, la MS de la mezcla de especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina es alrededor de 0,40, alrededor de 0,41, alrededor de 0,42, alrededor de 0,43, alrededor de 0,44, alrededor de 0,45, alrededor de 0,46, alrededor de 0,47, alrededor de 0,48, alrededor de 0,49, alrededor de 0,50, alrededor de 0,51, alrededor de 0,52,

5 alrededor de 0,53, alrededor de 0,54, alrededor de 0,55, alrededor de 0,56, alrededor de 0,57, alrededor de 0,58, alrededor de 0,59, alrededor de 0,60, alrededor de 0,61, alrededor de 0,62, alrededor de 0,63, alrededor de 0,64, alrededor de 0,65, alrededor de 0,66, alrededor de 0,69, alrededor de 0,68, alrededor de 0,69, alrededor de 0,70, alrededor de 0,71, alrededor de 0,72, alrededor de 0,73, alrededor de 0,74, alrededor de 0,75, alrededor de 0,76, alrededor de 0,77, alrededor de 0,78, alrededor de 0,79 o alrededor de 0,80. En algunas realizaciones, la MS de la mezcla de especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina es alrededor de 0,59, alrededor de 0,60, alrededor de 0,61, alrededor de 0,62, alrededor de 0,63, alrededor de 0,64, alrededor de 0,65, alrededor de 0,66, alrededor de 0,69, alrededor de 0,68, alrededor de 0,69, alrededor de 0,70, alrededor de 0,71, alrededor de 0,72 o alrededor de 0,73.

10 Los grupos hidroxipropilo pueden estar unidos a las β-ciclodextrinas como monómeros, o ellos mismos pueden estar unidos secuencialmente a uno o más grupos hidroxipropilo adicionales para formar oligómeros de hidroxipropilo que se unen a continuación a las β-ciclodextrinas. En ciertas realizaciones, los grupos hidroxipropilo están sustituidos en las posiciones de hidroxilo de las β-ciclodextrinas como cadenas hidroxipropílicas de la estructura $-\text{[CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)O]}_n\text{H}$, donde $n \geq 1$ y el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es de alrededor de 3 a alrededor de 7. En algunas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es de alrededor de 3 a alrededor de 6, de alrededor de 3 a alrededor de 5, de alrededor de 3 a alrededor de 4, de alrededor de 4 a alrededor de 7, de alrededor de 4 a alrededor de 6, de alrededor de 4 a alrededor de 5, de alrededor de 5 a alrededor de 7, de alrededor de 5 a alrededor de 6 o de alrededor de 6 a alrededor de 7. En algunas realizaciones, n es 1, 2, 3 o 4.

20 En un ejemplo ilustrativo, una cadena hidroxipropílica de la estructura $-\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)OH}$ incluye un grupo hidroxipropilo en la cadena hidroxipropílica ($n = 1$). En otro ejemplo ilustrativo, una cadena hidroxipropílica de la estructura $-\text{[CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)O]}_3\text{H}$ incluye tres grupos hidroxipropilo en la cadena hidroxipropílica ($n = 3$).

25 En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $3,3 \pm 0,3$, $3,4 \pm 0,3$, $3,6 \pm 0,3$ o $3,8 \pm 0,3$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $4,0 \pm 0,3$, $4,2 \pm 0,3$, $4,4 \pm 0,3$, $4,6 \pm 0,3$ o $4,8 \pm 0,3$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $5,0 \pm 0,3$, $5,2 \pm 0,3$, $5,4 \pm 0,3$, $5,6 \pm 0,3$ o $5,8 \pm 0,3$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $6,0 \pm 0,3$, $6,2 \pm 0,3$, $6,4 \pm 0,3$, $6,6 \pm 0,3$ o $6,7 \pm 0,3$.

30 En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $3,2 \pm 0,2$, $3,3 \pm 0,2$, $3,4 \pm 0,2$, $3,5 \pm 0,2$, $3,6 \pm 0,2$, $3,7 \pm 0,2$ o $3,8 \pm 0,2$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $4,0 \pm 0,2$, $4,1 \pm 0,2$, $4,2 \pm 0,2$, $4,3 \pm 0,2$, $4,4 \pm 0,2$, $4,5 \pm 0,2$, $4,6 \pm 0,2$, $4,7 \pm 0,2$ o $4,8 \pm 0,2$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $5,0 \pm 0,2$, $5,1 \pm 0,2$, $5,2 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $5,4 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$ o $5,8 \pm 0,2$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $6,0 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $6,2 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $6,4 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ o $6,8 \pm 0,2$.

35 En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $3,1 \pm 0,1$, $3,2 \pm 0,1$, $3,3 \pm 0,1$, $3,4 \pm 0,1$, $3,5 \pm 0,1$, $3,6 \pm 0,1$, $3,7 \pm 0,1$, $3,8 \pm 0,1$ o $3,9 \pm 0,1$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $4,0 \pm 0,1$, $4,1 \pm 0,1$, $4,2 \pm 0,1$, $4,3 \pm 0,1$, $4,4 \pm 0,1$, $4,5 \pm 0,1$, $4,6 \pm 0,1$, $4,7 \pm 0,1$, $4,8 \pm 0,1$ o $4,9 \pm 0,1$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $5,0 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$, $5,2 \pm 0,1$, $5,3 \pm 0,1$, $5,4 \pm 0,1$, $5,5 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$ o $5,9 \pm 0,1$. En ciertas realizaciones, el número promedio de cadenas hidroxipropílicas por β-ciclodextrina es $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $6,6 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$ o $6,9 \pm 0,1$.

40 En ciertas realizaciones, al menos alrededor de 50% de las cadenas hidroxipropílicas tienen $n = 1$. En algunas realizaciones, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 97% de las cadenas hidroxipropílicas tienen $n = 1$. En algunas realizaciones, al menos 70% de las cadenas hidroxipropílicas tienen $n = 1$. En algunas realizaciones, al menos 90% de las cadenas hidroxipropílicas tienen $n = 1$.

45 En ciertas realizaciones, el porcentaje de las cadenas hidroxipropílicas que tienen $n = 1$ varía de alrededor de 50% a alrededor de 99%, tal como de alrededor de 55% a alrededor de 99%, de alrededor de 60% a alrededor de 99%, de alrededor de 65% a alrededor de 99%, de alrededor de 70% a alrededor de 99%, de alrededor de 75% a alrededor de 99%, de alrededor de 80% a alrededor de 99%, de alrededor de 85% a alrededor de 99%, de alrededor de 90% a alrededor de 99%, de alrededor de 95% a alrededor de 99%; tal como de alrededor de 50% a alrededor de 97%, tal como alrededor de 55% a alrededor de 97%, de alrededor de 60% a alrededor de 97%, de alrededor de 65% a alrededor de 97%, de alrededor de 70% a alrededor de 97%, de alrededor de 75% a alrededor de 97%, de alrededor de 80% a alrededor de 97%, de alrededor de 85% a alrededor de 97%, de alrededor de 90% a alrededor de 97%, de alrededor de 95% a alrededor de 97%; tal como de alrededor de 50% a alrededor de 95%, de alrededor de 55% a alrededor de 95%, de alrededor de 60% a alrededor de 95%, de alrededor de 65% a alrededor de 95%, de alrededor de 70% a alrededor de 95%, de alrededor de 75% a alrededor de 95%, de alrededor de 80% a alrededor de 95%, de alrededor de 85% a alrededor de 95%, de alrededor de 90% a alrededor de 95%; tal como de alrededor de 50% a alrededor de 90%, de alrededor de 55% a alrededor de 90%, de alrededor de 60% a alrededor de 90%, de alrededor de 65% a alrededor de 90%, de alrededor de 70% a alrededor de 90%, de alrededor de 75% a alrededor de 90%, de alrededor de 80% a alrededor de 90%, de alrededor de 85% a alrededor de 90%; tal como de alrededor de 50% a alrededor de 85%, de alrededor de 55% a alrededor de 85%, de alrededor de 60% a alrededor de 85%, de alrededor de

alrededor de 0,6% p/p a alrededor de 1,1% p/p, de alrededor de 0,6% p/p a alrededor de 1,0% p/p, de alrededor de 0,6% p/p a alrededor de 0,8% p/p, de alrededor de 0,8% p/p a alrededor de 1,5% p/p, de alrededor de 0,8% p/p a alrededor de 1,4% p/p, de alrededor de 0,8% p/p a alrededor de 1,3% p/p, de alrededor de 0,8% p/p a alrededor de 1,2% p/p, de alrededor de 0,8% p/p a alrededor de 1,1% p/p, de alrededor de 0,8% p/p a alrededor de 1,0% p/p, de alrededor de 1,0% p/p a alrededor de 1,5% p/p, de alrededor de 1,0% p/p a alrededor de 1,4% p/p, de alrededor de 1,0% p/p a alrededor de 1,3% p/p, de alrededor de 1,0% p/p a alrededor de 1,2% p/p, de alrededor de 1,0% p/p a alrededor de 1,1% p/p, de alrededor de 1,1% p/p a alrededor de 1,5% p/p, de alrededor de 1,1% p/p a alrededor de 1,4% p/p, de alrededor de 1,1% p/p a alrededor de 1,3% p/p, de alrededor de 1,1% p/p a alrededor de 1,2% p/p, de alrededor de 1,2% p/p a alrededor de 1,5% p/p, de alrededor de 1,2% p/p a alrededor de 1,4% p/p, de alrededor de 1,2% p/p a alrededor de 1,3% p/p, de alrededor de 1,3% p/p a alrededor de 1,5% p/p, de alrededor de 1,3% p/p a alrededor de 1,4% p/p o de alrededor de 1,4% p/p a alrededor de 1,5% p/p. En algunas realizaciones, la cantidad de β -ciclodextrina no sustituida en las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento es de alrededor de 0,05% p/p a alrededor de 2% p/p. En algunas realizaciones, la cantidad de β -ciclodextrina no sustituida en las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento es de alrededor de 0,1% p/p a alrededor de 0,2% p/p.

En ciertas realizaciones, las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina pueden comprender una impureza resultante de la síntesis química de la especie de hidroxipropil- β -ciclodextrina. En algunas realizaciones, la impureza es propilenglicol.

En ciertas realizaciones, las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento comprenden menos de alrededor de 2,0%, menos de alrededor de 2,1% p/p, menos de alrededor de 2,2% p/p, menos de alrededor de 2,3% p/p, menos de alrededor de 2,4% p/p, menos de alrededor de 2,5% p/p, menos de alrededor de 2,6% p/p, menos de alrededor de 2,7% p/p, menos de alrededor de 2,8% p/p, menos de alrededor de 2,9% p/p o menos de alrededor de 3% p/p de propilenglicol. En algunas realizaciones, las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento comprenden menos de alrededor de 2,5% p/p propilenglicol.

En ciertas realizaciones, las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento comprenden 2,0% o menos, 2,1% p/p o menos, 2,2% p/p o menos, 2,3% p/p o menos, 2,4% p/p o menos, 2,5% p/p o menos, 2,6% p/p o menos, 2,7% p/p o menos, 2,8% p/p o menos, 2,9% p/p o menos o 3% p/p o menos de propilenglicol. En algunas realizaciones, las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento comprenden 2,5% p/p o menos de propilenglicol.

En ciertas realizaciones, la cantidad de propilenglicol en las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento es de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,7% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,6% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,5% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,4% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,3% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,2% p/p, de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 2,1% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,7% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,6% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,5% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,4% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,3% p/p, de alrededor de 2,1% p/p a alrededor de 2,2% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,6% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,5% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,4% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,3% p/p, de alrededor de 2,2% p/p a alrededor de 2,3% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,3% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,3% p/p a alrededor de 2,7% p/p, de alrededor de 2,3% p/p a alrededor de 2,6% p/p, de alrededor de 2,3% p/p a alrededor de 2,5% p/p, de alrededor de 2,3% p/p a alrededor de 2,4% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 2,7% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 2,6% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 2,5% p/p, de alrededor de 2,4% p/p a alrededor de 2,5% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,5% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,5% p/p a alrededor de 2,7% p/p, de alrededor de 2,5% p/p a alrededor de 2,6% p/p, de alrededor de 2,6% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,6% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,6% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,6% p/p a alrededor de 2,7% p/p, de alrededor de 2,7% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,7% p/p a alrededor de 2,9% p/p, de alrededor de 2,7% p/p a alrededor de 2,8% p/p, de alrededor de 2,8% p/p a alrededor de 3,0% p/p, de alrededor de 2,8% p/p a alrededor de 2,9% p/p o de alrededor de 2,9% p/p a alrededor de 3,0% p/p. En algunas realizaciones, la cantidad de propilenglicol en las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina según se describen en el presente documento es de alrededor de 2,0% p/p a alrededor de 3,0% p/p.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, y donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina no sustituida.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73, y donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 2,5% p/p o menos de propilenglicol y 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina no sustituida.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una solución al 5% (p/v), 10% (p/v), 15% (p/v), 20% (p/v), 25% (p/v), 30% (p/v), 35% (p/v) o 40% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una solución al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina. En algunas realizaciones, la solución al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina es una solución acuosa al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina Trappsol[®] Cyclo[™], disponible de CTD Holdings, Inc.

15 **Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con hidroxipropil- β -ciclodextrinas**

Efecto del colesterol sobre la enfermedad de Alzheimer

La neuropatología de la enfermedad de Alzheimer (EA) puede caracterizarse por 1) placas que contienen amiloide β ($A\beta$) y 2) ovillos neurofibrilares compuestos por neurofilamentos y proteína τ hiperfosforilada. Si bien se desconoce el papel exacto que desempeñan las placas de $A\beta$ y los ovillos de τ en la EA, se cree que desempeñan un papel fundamental al bloquear la comunicación entre las células nerviosas y alterar los procesos fundamentales que las células necesitan para sobrevivir. Por otro lado, los estudios han demostrado que el $A\beta$ es neurotóxico y existe una evidencia que sugiere que parece ser responsable del inicio de la pérdida de memoria asociada con la EA.

Se considera que el colesterol es esencial para la estructura, función y señalización celulares. Aproximadamente el veintitrés por ciento de todo el colesterol del cuerpo se encuentra dentro del cerebro; conteniendo las neuronas y los astrocitos las mayores cantidades. El colesterol no está distribuido uniformemente: ya que existen variaciones tanto dentro de cada membrana particular como a través de diferentes membranas de la misma célula. Dentro de cada membrana, el colesterol se concentra en nano/microdominios denominados "balsas lipídicas". En las neuronas, estas balsas son muy dinámicas, lo que se cree que es el resultado de sus altas demandas metabólicas y sus requisitos de plasticidad y remodelación a lo largo de la vida. También se han detectado balsas en las sinapsis neuronales, donde contribuyen a la función pre- y postsináptica. Dentro de una sola neurona, la distribución relativa del colesterol también varía a través de las membranas intracelulares. La gran mayoría (>90%) del colesterol se encuentra dentro de la membrana plasmática. Una vez que atraviesa la membrana plasmática, la mayor parte del colesterol se transporta a los endosomas/lisosomas y a continuación a ciertos orgánulos para su procesamiento, donde puede incorporarse en membranas de otros orgánulos (es decir, mitocondrias, lisosomas, retículo endoplásmico) o esterificarse y almacenarse en forma de gotículas lipídicas citosólicas.

Los sujetos que padecen EA a menudo sufren desequilibrios de colesterol y estudios existentes sugieren que estos desequilibrios pueden ser responsables de la acumulación de $A\beta$ y τ . Por otra parte, las neuronas, debido a sus altas demandas metabólicas, pueden experimentar un mayor nivel de estrés oxidativo. El estrés oxidativo se ha relacionado con la acumulación y el procesamiento anormales del colesterol. Los estudios han demostrado que las neuronas juveniles o infantiles tienen niveles de colesterol membranarios más bajos que las neuronas maduras. Por otra parte, estudios en cadáveres de pacientes con EA también han demostrado que los niveles de colesterol celular aumentan significativamente en las membranas dentro de regiones cerebrales vulnerables, pero no en regiones cerebrales no vulnerables. También se ha descubierto que la cantidad de colesterol en estas membranas es mayor en pacientes con síntomas cognitivos más graves que en pacientes con deterioro leve.

Las células del cerebro quedan en gran medida aisladas del suministro de colesterol sanguíneo debido a que la barrera hematoencefálica impide la entrada de lipoproteínas ricas en colesterol. Por lo tanto, la mayor parte del colesterol del SNC se produce localmente. Por otra parte, existe una salida constante de colesterol desde el cerebro a través de la enzima neuronal específica citocromo 46A1. Esta enzima hidroxila el colesterol hasta 24S-hidroxicolesterol (24-OHC), que cruza la barrera hematoencefálica para entrar en la circulación. La expresión alterada de CYP46A1 se ha asociado con varias enfermedades neurodegenerativas y cambios en la capacidad intelectual. Un segundo mecanismo de salida es el HDL, que puede cruzar la barrera hematoencefálica y transporta el colesterol fuera del cerebro, al plasma y a continuación al hígado para su eliminación final. Las partículas bajas y/o disfuncionales en HDL son factores de riesgo conocidos para desarrollar EA. Finalmente, la isoforma tipo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE), que es una forma de LDL y regula el metabolismo y el transporte del colesterol cerebral, puede ser el factor de riesgo genético más fuerte identificado para el desarrollo de la EA.

Existe un vínculo establecido entre el $A\beta$ y el colesterol, ya que tanto la generación como la depuración de $A\beta$ están reguladas por el colesterol. El aumento del contenido de colesterol, particularmente en dominios tales como la membrana plasmática, puede dar como resultado un aumento de los niveles de $A\beta$, como se ha demostrado tanto en

cultivos celulares como en la mayoría de los modelos de EA en animales. La toxicidad de τ también puede depender de los niveles de colesterol celular. Se ha demostrado que las dietas altas en colesterol incrementan la hiperfosforilación de τ . Los estudios han demostrado que a medida que aumenta la concentración de colesterol, también lo hace la sensibilidad de las neuronas a la activación de calpaína dependiente de $A\beta$. Se sabe que la activación de calpaína escinde τ y genera fragmentos tóxicos. Estas formas de τ escindidas pueden inducir muerte neuronal, pérdida de sinapsis y/o déficits conductuales. Las neuronas jóvenes, que tienen considerablemente menos colesterol que las neuronas envejecidas, también contienen menos τ fosforilada (p- τ).

Tratamiento de EA con hidroxipropil- β -ciclodextrinas

Se sabe que la HP β CD forma complejos con el colesterol y se ha usado habitualmente para modular el contenido de colesterol celular en sistemas de cultivo celular. En algunas realizaciones, el contenido de colesterol celular puede manipularse modificando la relación molar ciclodextrina:colesterol. En algunas realizaciones, la modificación de la relación molar ciclodextrina:colesterol da como resultado un agotamiento del colesterol. En algunas realizaciones, la modificación de la relación molar ciclodextrina:colesterol da como resultado un enriquecimiento en colesterol. A concentraciones celulares elevadas (10-100 mM), la HP β CD puede servir como colector de colesterol y puede usarse para extraer y atrapar el colesterol. Sin embargo, a concentraciones bajas (<1-3 mM), la HP β CD también puede actuar como portador de colesterol y transportar el colesterol entre membranas.

En una divulgación del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que padece enfermedad de Alzheimer que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En otra divulgación del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

En ciertas realizaciones, el paciente tiene progresión de la enfermedad de Alzheimer después de la administración previa de otra terapia. En algunas realizaciones, la administración previa de otra terapia es una terapia para la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la terapia para la enfermedad de Alzheimer se selecciona del grupo que comprende ABBV-8E12 (anticuerpo anti- τ), AC-1204 (estimulante de glucosa), ACI-24 (vacuna anti- $A\beta$), ACI-35 (vacuna anti-p τ), aducanumab (BIB037) (mAb para amiloide β), AGB101 (levetiracetam en dosis baja), ALZ-801 (inhibidor de proteína de amiloide β), ALZT-OP1 (inhibidor de proteína de amiloide β /inhibidor de mediadores de la inflamación), AMG520/CNP520 (inhibidor de proteína BACE1), ANAVEX™ 2-73 (antagonista del receptor muscarínico M1/antagonista del receptor intracelular σ 1), AstroStem (terapia con células madre mesenquimales, AUS-131 (antagonista del receptor de estrógeno no hormonal), AVN-101 (antagonista del receptor de serotonina 6), AVN-322 (antagonista del receptor de serotonina 6), AVP-786 (análogo de dextrometorfano/quinidina en dosis ultrabajas), AXS-05 (bupropión/dextrometorfano), azeliragón (TTP488) (antagonista de RAGE), BAN2401 (mAb anti-amiloide β), bexaroteno (análogo retinoide selectivo para RXR), BI 409306 (inhibidor de PDE9A), BIB076 (anticuerpo anti- τ), BIB092 (anticuerpo anti- τ extracelular), BNC375 (modulador alostérico positivo), BPN14770 (inhibidor de nucleótido cíclico fosfodiesterasa tipo 4), briostatina 1 (estimulante de proteína cinasa C), CAD106 (amilomotida) (vacuna inmunoterapéutica para VLP), donepezilo de Corplex (parche transdérmico de donepezilo, memantina de Corplex (parche transdérmico de memantina, CPC-201 (combinación de donepezilo/solifenacina), CPC-212 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación), CPC-250 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación), crenezumab (anticuerpo anti-amiloide β), CSP-1103 (inhibidor de proteína de amiloide β), CSTC1 (BAC), CT1812 (antagonista del receptor de oligómeros de amiloide β), E2027 (inhibidor de PDE9), E2609 (inhibidor de proteína de BACE1), EVT302 (inhibidor de MAO-B), gantenerumab (inhibidor de proteína de amiloide β), GC021109 (agonista del purinoceptor P2Y6), HSRx-888 (donepezilo/compuesto a base de alimento), inmunoglobulina/albumina, INP-102 intranasal, intepirdina (RVT-101) (antagonista del receptor de serotonina 6), IONIS-MAPTRx (proteína que tiene como objetivo τ), JNJ-54861911 (inhibidor de BACE), JOT106 (cápsula oral de trans-resveratrol), KPAX002-2 (versión patentada de fenidato de metilo), lanabecestat (inhibidor de BACE), LM11A-31 (receptor de neutrofina p75), LMTX (inhibidor de la agregación de proteína τ /inhibidor de la agregación de TDP-43), LY3002813 (anticuerpo para N3pG-amiloide β), LY3202626 (inhibidor de BACE), LY3303560 (anticuerpo para τ), agonista de M1 (agonista selectivo del receptor M1), MEDI1814 (mAb anti-amiloide β 42), terapia con células madre mesenquimales, MP-101 (agonista de mGluR2/mGluR3), MSDC-0160 (modulador de mTOT), dispositivo de inhalación NBXT-001+Nobilis™ (antagonista del receptor de NMDA), neflamapimod (VX-745) (inhibidor de proteína cinasa activada por mitógeno p38), NGP 555 (modulador del complejo de gammasecretasa), agente de reducción/depuración de amiloide soluble en nilvadipina), NPT088 (fusión de GAIM Ig que tiene como objetivo amiloide β , τ , α -sinucleína), primavanserina Nuplazid®, PF-05251749 (caseína cinasa 1 δ/ϵ), PF-06648671 (modulador del complejo de gammasecretasa), PF-06751979 (inhibidor de enzimas), pioglitazona (dosis baja) (agonista de PPAPy), piromelatina (agonista de melatonina), R-fenserina Posiphen®, brexpiprazol Rexulti®, RG6100 (inhibidor de proteína τ), RVT-103+RVT-104 (QAAM+inhibidor de colinesterasa), SAR228810 (mAb antiprototofibrilar AB), inhibidor selectivo de BACE 1, solanezumab (inhibidor de proteína de amiloide β), SUVN-502 (antagonista del receptor de serotonina 6), SUVN-D4010 (antagonista del receptor de serotonina 4), SUVN-G3031 (antagonista del receptor de histamina H3), T-817MA (inhibidor de proteína de amiloide β), T3D-959 (agonista de PPAR- δ/γ), TAK-071 (modulador del receptor muscarínico M1), TPI 287 (taxano de última generación), UB-311 (vacuna anti-endocuerpos de amiloide), UE-2343 (inhibidor de 11 β -HSD1), verubecestat (MK-

8931) (inhibidor de proteína de BACE1), o sus combinaciones.

5 En ciertas realizaciones, el paciente humano tiene al menos 40 años, al menos 45 años, al menos 50 años, al menos 55 años, al menos 60 años, al menos 65 años, al menos 70 años, al menos 75 años, al menos 80 años, al menos 85 años o al menos 90 años. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene al menos 50 años. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene al menos 60 años. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene al menos 65 años. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene al menos 70 años. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene al menos 80 años.

10 En ciertas realizaciones, la cantidad de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina que se va a administrar al paciente humano está determinada por el peso corporal del paciente. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación que se va a administrar al paciente se da en mg/kg de peso corporal del paciente.

15 Ciertas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 20 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 40 mg/kg, alrededor de 50 mg/kg, alrededor de 60 mg/kg, alrededor de 70 mg/kg, alrededor de 80 mg/kg, alrededor de 90 mg/kg, alrededor de 100 mg/kg, alrededor de 150 mg/kg, alrededor de 200 mg/kg, alrededor de 250 mg/kg, alrededor de 300 mg/kg, alrededor de 350 mg/kg, alrededor de 400 mg/kg, alrededor de 450 mg/kg, alrededor de 500 mg/kg, alrededor de 600 mg/kg, alrededor de 700 mg/kg, alrededor de 800 mg/kg, alrededor de 900 mg/kg, alrededor de 1000 mg/kg, alrededor de 1100 mg/kg, alrededor de 1200 mg/kg, alrededor de 1300 mg/kg, alrededor de 1400 mg/kg, alrededor de 1500 mg/kg, alrededor de 1600 mg/kg, alrededor de 1700 mg/kg, alrededor de 1800 mg/kg, alrededor de 1900 mg/kg, alrededor de 2000 mg/kg, alrededor de 2100 mg/kg, alrededor de 2200 mg/kg, alrededor de 2300 mg/kg, alrededor de 2400 mg/kg, alrededor de 2500 mg/kg, alrededor de 3000 mg/kg, alrededor de 3500 mg/kg, alrededor de 4000 mg/kg, alrededor de 4500 mg/kg o alrededor de 5000 mg/kg. Algunas realizaciones+ comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 500 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 750 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 1000 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 1500 mg/kg.

30 Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 3000 mg/kg, de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 3000 mg/kg, de alrededor de 1000 mg/kg a alrededor de 3000 mg/kg, de alrededor de 1500 mg/kg a alrededor de 3000 mg/kg, de alrededor de 2000 mg/kg a alrededor de 3000 mg/kg, de alrededor de 2500 mg/kg a alrededor de 3000 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 2500 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 2000 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 1500 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 500 mg/kg, de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 2500 mg/kg, de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 2000 mg/kg, de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 1500 mg/kg, de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg, de alrededor de 1000 mg/kg a alrededor de 2500 mg/kg, de alrededor de 1000 mg/kg a alrededor de 2000 mg/kg, de alrededor de 1000 mg/kg a alrededor de 1500 mg/kg, de alrededor de 1500 mg/kg a alrededor de 2500 mg/kg, de alrededor de 1500 mg/kg a alrededor de 2000 mg/kg o de alrededor de 2000 mg/kg a alrededor de 2500 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 1500 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una cantidad de dosificación de alrededor de 750 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg.

45 Ciertas realizaciones comprenden administrar la hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una dosis dirigida al sistema nervioso central (SNC) en una cantidad de alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 650 mg, alrededor de 700 mg o alrededor de 750 mg.

50 Ciertas realizaciones comprenden administrar la hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una dosis dirigida al SNC en una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 450 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 600 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 450 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 450 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 450 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 450 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg, de alrededor de 150 mg a alrededor de 300 mg o de alrededor de 100 mg a alrededor de 150 mg. Algunas realizaciones comprenden administrar la hidroxipropil-β-ciclodextrina al paciente humano en una dosis dirigida al SNC en una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg.

60 En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra una vez al mes, dos veces al

mes, semanalmente o diariamente. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra una vez al mes.

5 En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra una vez al mes durante un período de al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años, al menos 5 años, al menos 6 años, al menos 7 años, al menos 8 años, al menos 9 años, al menos 10 años, al menos 15 años, al menos 20 años o al menos 25 años. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra una vez al mes durante un período de al menos 12 meses. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra una vez al mes hasta el final de la vida del paciente humano.

10 Ciertas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual seleccionada del grupo que consiste en 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg, 1.000 mg/kg, 1.250 mg/kg, 1.500 mg/kg, 2.000 mg/kg, 2.500 mg/kg, 3.000 mg/kg, 3.500 mg/kg, 4.000 mg/kg, 4.500 mg/kg o 5.000 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual seleccionada del grupo que consiste en 500 mg/kg, 750 mg/kg, 1.000 mg/kg, 1.500 mg/kg, 2.000 mg/kg o 2.500 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual de 500 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual de 750 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual de 1000 mg/kg. Algunas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual de 1500 mg/kg.

25 Ciertas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en una cantidad de dosificación mensual dirigida al SNC seleccionada del grupo que consiste en alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 650 mg, alrededor de 700 mg o alrededor de 750 mg.

30 Ciertas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual, hasta que se determine una dosis máxima tolerada. En algunas realizaciones, habiendo determinado la dosis máxima tolerada, la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra al paciente una vez al mes durante un período de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años, 15 años, 20 años o 25 años. En algunas realizaciones, habiendo determinado la dosis máxima tolerada, la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina se administra al paciente una vez al mes hasta el final de la vida del paciente humano.

35 Ciertas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual hasta que se determine una dosis máxima, y posteriormente administrar la dosis máxima tolerada. Algunas realizaciones comprenden además administrar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual en una cantidad de 500 mg/kg durante el mes uno y el mes 2, 1.000 mg/kg durante los meses 3 y 4, 1.500 mg/kg durante los meses 5 y 6, 2.000 mg/kg durante los meses 7 y 8 y 2.500 mg/kg durante los meses 9 y 10, hasta que se determine una dosis máxima tolerada, y posteriormente administrar la dosis máxima tolerada.

45 Ciertas realizaciones comprenden además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina mensualmente durante al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años, al menos 5 años, al menos 6 años, al menos 7 años, al menos 8 años, al menos 9 años, al menos 10 años, al menos 15 años, al menos 20 años o al menos 25 años. Algunas realizaciones comprenden además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina mensualmente hasta el final de la vida del paciente humano. Algunas realizaciones comprenden además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina mensualmente durante al menos 12 meses.

50 Ciertas realizaciones comprenden administrar una composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina según se describe en el presente documento al paciente humano mediante una vía de administración seleccionada del grupo que consiste en intracavitaria, intradérmica, intramuscular, intratecal, intravenosa, subcutánea, intracerebroventricular y cualquiera de sus combinaciones.

55 Algunas realizaciones comprenden además administrar un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, verubecestat, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, tideglusib, eprotiona D y ABBV-8E12 u otro agente terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer actualmente en investigación.

Ciertas realizaciones, comprenden además administrar un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de colinesterasa, un antagonista del receptor de NMDA, un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína τ , un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína de amiloide β , y un inhibidor de BACE.

- 5 Ciertas realizaciones comprenden además administrar un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en Aricept[®], Namenda[®], donepezilo, memantina, Exelon, Namenda[®] XR, galantamina, Aricept[®] ODT, rivastigmina, vitamina E, Razadyne[®] ER, donepezilo/memantina, Razadyne[®], Namzaric[®], Alpha E[®], Hydergine[®], mesilatos ergoloides, Aqua-E[®], Aqua[®] Gem-E, etanercept, Reminyl[®], Vita-Plus E natural, Aquasol[®] E, Aquavite[®]-E y E-400 clear.
- 10 Ciertas realizaciones comprenden además administrar un segundo agente terapéutico, donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ABBV-8E12 (anticuerpo anti- τ), AC-1204 (estimulante de glucosa), ACI-24 (vacuna anti-A β), ACI-35 (vacuna anti-p τ), aducanumab (BIB037) (mAb para amiloide β), AGB101 (levetiracetam en dosis baja), ALZ-801 (inhibidor de proteína de amiloide β), ALZT-OP1 (inhibidor de proteína de amiloide β /inhibidor de mediadores de la inflamación), AMG520/CNP520 (inhibidor de proteína BACE1), ANAVEX[™] 2-73 (antagonista del receptor muscarínico M1/antagonista del receptor intracelular σ 1), AstroStem (terapia con células madre mesenquimales, AUS-131 (antagonista del receptor de estrógeno no hormonal), AVN-101 (antagonista del receptor de serotonina 6), AVN-322 (antagonista del receptor de serotonina 6), AVP-786 (análogo de dextrometorfano/quinidina en dosis ultrabajas), AXS-05 (bupropión/dextrometorfano), azeliragón (TTP488) (antagonista de RAGE), BAN2401 (mAb anti-amiloide β), bexaroteno (análogo retinoide selectivo para RXR), BI 409306 (inhibidor de PDE9A), BIB076 (anticuerpo anti- τ), BIB092 (anticuerpo anti- τ extracelular), BNC375 (modulador alostérico positivo), BPN14770 (inhibidor de nucleótido cíclico fosfodiesterasa tipo 4), briostatina 1 (estimulante de proteína cinasa C), CAD106 (amilomotida) (vacuna inmunoterapéutica para VLP), donepezilo de Corplex (parche transdérmico de donepezilo, memantina de Corplex (parche transdérmico de memantina, CPC-201 (combinación de donepezilo/solifenacina), CPC-212 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación), CPC-250 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación), crenezumab (anticuerpo anti-amiloide β), CSP-1103 (inhibidor de proteína de amiloide β), CSTC1 (BAC), CT1812 (antagonista del receptor de oligómeros de amiloide β), E2027 (inhibidor de PDE9), E2609 (inhibidor de proteína de BACE1), EVT302 (inhibidor de MAO-B), gantenerumab (inhibidor de proteína de amiloide β), GC021109 (agonista del purinoceptor P2Y6), HSRx-888 (donepezilo/compuesto a base de alimento), inmunoglobulina/albumina, INP-102 intranasal, intepirdina (RVT-101) (antagonista del receptor de serotonina 6), IONIS-MAPTRx (proteína que tiene como objetivo τ), JNJ-54861911 (inhibidor de BACE), JOT106 (cápsula oral de trans-resveratrol), KPAX002-2 (versión patentada de fenidato de metilo), lanabecestat (inhibidor de BACE), LM11A-31 (receptor de neutrofina p75), LMTX (inhibidor de la agregación de proteína τ /inhibidor de la agregación de TDP-43), LY3002813 (anticuerpo para N3pG-amiloide β), LY3202626 (inhibidor de BACE), LY3303560 (anticuerpo para τ), agonista de M1 (agonista selectivo del receptor M1), MEDI1814 (mAb anti-amiloide β 42), terapia con células madre mesenquimales, MP-101 (agonista de mGluR2/mGluR3), MSDC-0160 (modulador de mTOT), dispositivo de inhalación NBXT-001+Nobilis[™] (antagonista del receptor de NMDA), neflamapimod (VX-745) (inhibidor de proteína cinasa activada por mitógeno p38), NGP 555 (modulador del complejo de gammasecretasa), agente de reducción/depuración de amiloide soluble en nilvadipina), NPT088 (fusión de GAIM Ig que tiene como objetivo amiloide β , τ , α -sinucleína), primavanserina Nuplazid[®], PF-05251749 (caseína cinasa 1 β), PF-06648671 (modulador del complejo de gammasecretasa), PF-06751979 (inhibidor de enzimas), pioglitazona (dosis baja) (agonista de PPAR γ), piromelatina (agonista de melatonina), R-fenserina Posiphen[®], brexpiprazol Rexulti[®], RG6100 (inhibidor de proteína τ), RVT-103+RVT-104 (QAAM+inhibidor de colinesterasa), SAR228810 (mAb antiprototofibrilar A β), inhibidor selectivo de BACE 1, solanezumab (inhibidor de proteína de amiloide β), SUVN-502 (antagonista del receptor de serotonina 6), SUVN-D4010 (antagonista del receptor de serotonina 4), SUVN-G3031 (antagonista del receptor de histamina H3), T-817MA (inhibidor de proteína de amiloide β), T3D-959 (agonista de PPAR- δ/γ), TAK-071 (modulador del receptor muscarínico M1), TPI 287 (taxano de última generación), UB-311 (vacuna anti-endocuerpos de amiloide), UE-2343 (inhibidor de 11 β -HSD1), verubecestat (MK-8931) (inhibidor de proteína de BACE1), o sus combinaciones.

Ciertas realizaciones comprenden además administrar un segundo agente terapéutico, donde el segundo agente terapéutico se selecciona de cualquier agente terapéutico indicado en la Tabla 1.

50

Tabla 1. Agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

ABBV-8E12 (anticuerpo anti- τ)	AC-1204 (estimulante de glucosa)	ACI-24 (vacuna anti-A β)	ACI-35 (vacuna anti-p τ)
aducanumab (BIB037) (mAb para amiloide β)	AGB101 (levetiracetam dosis baja)	ALZ-801 (inhibidor de proteína de amiloide β)	ALZT-OP1 (inhibidor de proteína de amiloide β /inhibidor de mediadores de la inflamación)
AMG520/CNP520	ANAVEX [™] 2-73 (M1)	AstroStem (terapia con	AUS-131 (antagonista del

ES 2 992 137 T3

(inhibidor de proteína de BACE1)	agonista de receptores muscarínicos/agonista del receptor intracelular σ 1)	células madre mesenquimales	receptor de estrógeno no hormonal)
AVN-101 (antagonista del receptor de serotonina 6)	AVN-322 (antagonista del receptor de serotonina 6)	AVP-786 (análogo de dextrometorfano/quinidina en dosis ultrabaja)	AXS-05 (bupropión/dextrometorfano)
azeliragón (TTP488) (antagonista de RAGE)	BAN2401 (mAb anti-amiloide β)	Bexaroteno (análogo retinoide selectivo para RXR)	BI 409306 (inhibidor de PDE9A)
BIIB076 (anticuerpo anti- τ)	BIIB092 (anticuerpo anti- τ extracelular)	BNC375 (modulador alostérico positivo)	BPN14770 (inhibidor de nucleótido cíclico fosfodiesterasa tipo 4)
bristatina 1 (estimulante de proteína cinasa C)	CAD106 (amilomotida) (vacuna inmunoterapéutica para VLP)	donezepilo de Corplex (parche transdérmico de donepezilo)	mentina de Corplex (parche transdérmico de memantina)
CPC-201 (combinación de donepezilo/solifenacina)	CPC-212 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación)	CPC-250 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación)	Crenezumab (anticuerpo anti-amiloide β)
CSP-1103 (inhibidor de proteína de amiloide β)	CSTC1 (BAC)	CT1812 (antagonista del receptor de oligómeros de amiloide β)	E2027 (inhibidor de PDE9)
E2609 (inhibidor de proteína de BACE1)	EVT302 (inhibidor de MAO-B)	gantenerumab (inhibidor de proteína de amiloide β)	GC021109 (agonista de purinoceptor P2Y6)
HSRx-888 (donepezilo/compuesto a base de alimento)	inmunoglobulina/albúmina	INP-102 intranasal	intepirdina (RVT-101) (antagonista del receptor de serotonina 6)
IONIS-MAPTRx (proteína que tiene como objetivo τ)	JNJ-54861911 (inhibidor de BACE)	JOT106 (cápsula oral de trans-resveratrol)	KPAX002-2 (versión patentada de fenidato de metilo)
lanabecestat (inhibidor de BACE)	LM11A-31 (receptor de neutrofina p75)	LMTX (inhibidor de la agregación de proteína τ /inhibidor de la agregación de TDP-43)	LY3002813 (anticuerpo para N3pG-amiloide β)
LY3202626 (inhibidor de BACE)	LY3303560 (anticuerpo para τ)	agonista de M1 (agonista selectivo del receptor M1)	MEDI1814 (mAb anti-amiloide β 42)
terapia con células madre mesenquimales	MP-101 (agonista de mGluR2/mGluR3)	MSDC-0160 (modulador de mTOT)	dispositivo de inhalación NBXT-001+Nobilis™ (antagonista del receptor de NMDA)
neflamapimod (VX-745) (inhibidor de proteína cinasa activada por mitógeno p38)	NGP 555 (modulador del complejo de gammasecretasa)	agente reductor/depurador de amiloide soluble en nilvadipina)	NPT088 (fusión de GAIM Ig que tiene como objetivo amiloide β , τ , α -sinucleína)
pimavauserina Nuplazid®	PF-05251749 (caseína cinasa 1 δ/ϵ)	PF-06648671 (modulador del complejo de gammasecretasa)	PF-06751979 (inhibidor de enzimas)

pioglitazona (dosis baja) (agonista de PPAR γ)	piromelatina (agonista de melatonina)	R-fenserina Posiphen®	brexpiprazol Rexulti®
RG6100 (inhibidor de proteína τ)	RVT-103+RVT-104 (QAAM+inhibidor de colinesterasa)	SAR228810 (mAb antiprotrofibrilar AB)	inhibidor selectivo de BACE 1
solanezumab (inhibidor de proteína de amiloide β)	SUVN-502 (antagonista del receptor de serotonina 6)	SUVN-D4010 (antagonista del receptor de serotonina 4)	SUVN-G3031 (antagonista del receptor de histamina H3)
T-817MA (inhibidor de proteína de amiloide β)	T3D-959 (agonista de PPAR- δ/γ)	TAK-071 (modulador del receptor muscarínico MI)	TPI 287 (taxano de última generación)
UB-311 (vacuna anti-endocuerpos de amiloide)	UE-2343 (inhibidor de 11 β -HSD1)	verubecestat (MK-8931) (inhibidor de proteína de BACE1)	

En otra divulgación se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método administrar al paciente humano una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende además 2,5% p/p o menos de propilenglicol. En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, y donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina no sustituida.

En otro aspecto, la composición de hidroxipropil β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73, y donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 2,5% p/p o menos de propilenglicol y 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina no sustituida.

En una divulgación adicional del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método:

- (a) administrar al paciente humano una dosis inicial de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina; y
- (b) administrar al paciente humano la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual hasta que se determine una dosis máxima tolerada.

Ciertas realizaciones comprenden además administrar posteriormente la dosis máxima tolerada al paciente humano.

En otra divulgación del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método:

- (a) administrar al paciente humano una dosis inicial de 500 mg/kg mediante administración parenteral o una dosis inicial de 100 mg mediante administración al SNC de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina; y
- (b) administrar al paciente humano la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual hasta que se determine una dosis máxima tolerada.

En una divulgación adicional del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, comprendiendo el método:

- (a) administrar al paciente humano una dosis inicial de 500 mg/kg de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina; y
- (b) administrar al paciente humano la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual hasta que se determine una dosis máxima tolerada, donde el régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual comprende administrar al paciente

humano una dosis de 500 mg/kg un mes después de la dosis inicial, dosis de 1.000 mg/kg dos y tres meses después de la dosis inicial, dosis de 1.500 mg/kg cuatro y cinco meses después de la dosis inicial, dosis de 2.000 mg/kg seis y siete meses después de la dosis inicial y dosis de 2.500 mg/kg ocho y nueve meses después de la dosis inicial.

5 Ciertas realizaciones comprenden además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina una vez al mes durante 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o 12 meses. Algunas realizaciones comprenden además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina una vez al mes hasta el final de la vida del paciente humano.

10 En una divulgación adicional del presente documento se presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que padece enfermedad de Alzheimer, que comprende

(a) administrar una cantidad eficaz de a composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina; y

(b) administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico.

15 En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, verubecestat, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, tideglusib, eptilona D y ABBV-8E12. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de colinesterasa, un antagonista del receptor de NMDA, un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína τ , un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína de amiloide β , y un inhibidor de BACE. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en Aricept[®], Namenda[®], donepezilo, memantina, Excelon[®], Namenda[®] XR, galantamina, Aricept[®] ODT, rivastigmina, vitamina E, Razadyne[®] ER, donepezilo/memantina, Razadyne[®], Namzaric[®], Alpha E[®], Hydergine[®], mesilatos ergoloides, Aqua[®]-E, Aqua Gem-E[®], etanercept, Reminyl[®], Vita-Plus E natural, Aquasol E[®], Aquavite-E[®] y E-400 clear.

20 En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona particularidades un método para reducir la producción de A β en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

25 Ciertas realizaciones comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina disminuye la producción de A β en alrededor de 1%, alrededor de 2%, alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 100%.

30 Ciertas realizaciones comprenden administrar al paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil β -ciclodextrina disminuye la deposición de placas de A β en alrededor de 1%, alrededor de 2%, alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 100%.

35 Ciertas realizaciones comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina reduce la acumulación de τ en 1%, alrededor de 2%, alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 100%.

40 Ciertas realizaciones comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina estabiliza la progresión de la enfermedad de Alzheimer en el sujeto que lo necesita.

45 Algunas realizaciones comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina incrementa la función cognitiva en el sujeto que lo necesite en alrededor de 1%, alrededor de 2%, alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 45%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95% o alrededor de 100% en comparación con la función cognitiva del sujeto antes de la administración de la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

50 En algunas realizaciones, administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina incrementan la función cognitiva en el sujeto que lo necesita en alrededor de 1 vez, alrededor de 2 veces, alrededor de 3 veces, alrededor de 4 veces, alrededor de 5 veces, alrededor de 6 veces, alrededor de 7 veces, alrededor de 8 veces, alrededor de 9 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 20 veces,

alrededor de 30 veces, alrededor de 40 veces, alrededor de 50 veces, alrededor de 60 veces, alrededor de 70 veces, alrededor de 80 veces, alrededor de 90 veces, alrededor de 100 veces, alrededor de 200 veces, alrededor de 300 veces, alrededor de 400 veces, alrededor de 500 veces, alrededor de 600 veces, alrededor de 700 veces, alrededor de 800 veces, alrededor de 900 veces, alrededor de 1000 veces, alrededor de 10000 veces, alrededor de 100000 veces o alrededor de 1000000 veces, en comparación con la función cognitiva del sujeto antes de la administración de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que padece enfermedad de Alzheimer, que comprenden una cantidad eficaz de una composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende alrededor de 25 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 1000 mg, alrededor de 1250 mg, alrededor de 1500 mg, alrededor de 1750 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 2250 mg, alrededor de 2500 mg, alrededor de 2750 mg o alrededor de 3000 mg de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 25 mg a alrededor de 2500 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 1000 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 1250 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 1500 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 1750 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 2000 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 2250 mg a alrededor de 2500 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 1750 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 1500 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 1250 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 1500 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 500 mg a alrededor de 750 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 1750 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 1500 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 1250 mg, de alrededor de 750 mg a alrededor de 1000 mg, de alrededor de 1000 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 1000 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 1000 mg a alrededor de 1750 mg, de alrededor de 1000 mg a alrededor de 1500 mg, de alrededor de 1000 mg a alrededor de 1250 mg, de alrededor de 1250 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 1250 mg a alrededor de 2000 mg, de alrededor de 1250 mg a alrededor de 1500 mg, de alrededor de 1500 mg a alrededor de 2250 mg, 1500 mg a alrededor de 2000 mg, 1500 mg a alrededor de 1750 mg, de alrededor de 1750 mg a alrededor de 2250 mg, de alrededor de 1750 mg a alrededor de 2000 mg o de alrededor de 2000 mg a alrededor de 2250 mg de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

En ciertas realizaciones, la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina comprende una solución acuosa al 5% (p/v), 10% (p/v), 15% (p/v), 20% (p/v), 25% (p/v), 30% (p/v), 35% (p/v) o 40% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina comprende una solución al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil β-ciclodextrina. En algunas realizaciones, la solución al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina es una solución acuosa al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil-β-ciclodextrina.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende un diluyente, un agente tamponador, un conservante, un estabilizante, un agente solubilizante o cualquiera de sus combinaciones.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular para la administración como una forma de dosificación líquida adecuada para administración intracavitaria, intradérmica, intramuscular, intratecal, intravenosa, subcutánea o intracerebroventricular.

En ciertas realizaciones, una forma de dosificación líquida de una composición farmacéutica según se describe en el presente documento comprende además un diluyente. En algunas realizaciones, el diluyente agregado es una solución salina.

En ciertas realizaciones, una forma de dosificación líquida de una composición farmacéutica según se describe en el presente documento comprende además un agente tamponador. Por ejemplo, agentes tamponadores adecuados para el uso con la presente divulgación incluyen, entre otros, ácidos tanto orgánicos como inorgánicos y sus sales, tales como tampones de citrato (p. ej., mezcla de citrato monosódico-citrato disódico, mezcla de ácido cítrico-citrato

5 trisódico, mezcla de ácido cítrico-citrato monosódico), tampones de succinato (p. ej., mezcla de ácido succínico-succinato monosódico, mezcla de ácido succínico-hidróxido sódico, mezcla de ácido succínico-succinato disódico),
 10 tampones de tartrato (p. ej., mezcla de ácido tartárico-tartrato sódico, mezcla de ácido tartárico-tartrato potásico, mezcla de ácido tartárico-hidróxido sódico), tampones de fumarato (p. ej., mezcla de ácido fumárico-fumarato monosódico, mezcla de ácido fumárico-fumarato disódico, mezcla de fumarato monosódico-fumarato disódico) ,
 15 tampones de gluconato (p. ej., mezcla de ácido glucónico-gluconato sódico, mezcla de ácido glucónico-hidróxido sódico, mezcla de ácido glucónico-gluconato potásico), un tampón de oxalato (p. ej., mezcla de ácido oxálico-oxalato sódico, mezcla de ácido oxálico-hidróxido sódico, mezcla de ácido oxálico-oxalato potásico, etc.), tampones de lactato
 20 (p. ej., mezcla de ácido láctico-lactato sódico, mezcla de ácido láctico-hidróxido sódico, mezcla de ácido láctico-lactato potásico, etc.) y tampones de acetato (p. ej., mezcla de ácido acético-acetato sódico, mezcla de ácido acético-hidróxido sódico, etc.). Adicionalmente, se pueden usar tampones de fosfato, tampones de histidina y sales de trimetilamina tales como Tris.

15 En ciertas realizaciones, una forma de dosificación líquida de una composición farmacéutica según se describe en el presente documento comprende además un conservante. Por ejemplo, conservantes adecuados para el uso con la presente divulgación incluyen, entre otros, fenol, alcohol bencílico, meta-cresol, metilparabeno, propilparabeno, cloruro de octadecildimetilbencilamonio, haluros (p. ej., cloruro, bromuro y yoduro) de benzalconio, cloruro de hexametonio, y alquilparabenos (p. ej., metil- o propilparabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol y 3-pentanol).

20 En ciertas realizaciones, una forma de dosificación líquida de una composición farmacéutica según se describe en el presente documento comprende además un estabilizante. Por ejemplo, estabilizantes adecuados incluyen, entre otros, alditoles polihidroxilados, alditoles trihidroxilados o superiores, aminoácidos, azúcares o alditoles orgánicos, monosacáridos de polivinilpirrolidona monosacáridos, trisacáridos, polisacáridos, proteínas, agentes reductores que contienen azufre, polímeros de aminoácidos y polietilenglicol.

25 En ciertas realizaciones, una forma de dosificación líquida de una composición farmacéutica según se describe en el presente documento comprende además un agente solubilizante. En algunas realizaciones, el agente solubilizante es un tensioactivo iónico. Ejemplos de tensioactivos iniónicos incluyen, entre otros, polisorbatos, poloxámeros, polioles Pluronic y monoéteres de polioxietilensorbitano.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrinas divulgadas en el presente documento se pueden preparar para su almacenamiento como formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas al mezclar la composición de hidroxipropil-β-ciclodextrina con portadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables opcionales empleados típicamente en la técnica (p. ej., agentes tamponadores, agentes estabilizantes, conservantes, isotonicadores, detergentes iniónicos, antioxidantes, y otros aditivos diversos).

35 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden además un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico está indicado para tratar la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, verubecestat, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, tideglusib, eptilona D y ABBV-8E12. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de colinesterasa, un antagonista del receptor de NMDA, un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína τ, un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína de amiloide β y un inhibidor de BACE. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en Aricept®, Namenda®, donepezilo, memantina, Excelon®, Namenda XR®, galantamina, Aricept® ODT, rivastigmina, vitamina E, Razadyne® ER, donepezilo/memantina, Razadyne®, Namzaric®, Alpha E®, Hydergine®, mesilat ergoloides, Aqua-E®, Aqua Gem-E®, etanercept, Reminyl®, Vita-Plus E natural, Aquasol E®, Aquavite-E® y E-400 clear.

45 En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de cualquier agente terapéutico indicado en la Tabla 1.

50 En ciertas realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ABBV-8E12 (anticuerpo anti-τ), AC-1204 (estimulante de glucosa), ACI-24 (vacuna anti-Aβ), ACI-35 (vacuna anti-pτ), aducanumab (BIB037) (mAb para amiloide β), AGB101 (levetiracetam en dosis baja), ALZ-801 (inhibidor de proteína de amiloide β), ALZT-OP1 (inhibidor de proteína de amiloide β/inhibidor de mediadores de la inflamación), AMG520/CNP520 (inhibidor de proteína BACE1), ANAVEX™ 2-73 (antagonista del receptor muscarínico M1/antagonista del receptor intracelular σ 1), AstroStem (terapia con células madre mesenquimales), AUS-131 (antagonista del receptor de estrógeno no hormonal), AVN-101 (antagonista del receptor de serotonina 6), AVN-322 (antagonista del receptor de serotonina 6), AVP-786 (análogo de dextrometorfano/quinidina en dosis ultrabajas), AXS-05 (bupropión/dextrometorfano), azeliragón (TTP488) (antagonista de RAGE), BAN2401 (mAb anti-amiloide β), bexaroteno (análogo retinoide selectivo para RXR), BI 409306 (inhibidor de PDE9A), BIB076 (anticuerpo anti-τ), BIB092 (anticuerpo anti-τ extracelular), BNC375 (modulador alostérico positivo), BPN14770 (inhibidor de nucleótido cíclico fosfodiesterasa tipo 4), briostatina 1 (estimulante de proteína cinasa C), CAD106 (amilomotida) (vacuna inmunoterapéutica para VLP), donepezilo de Corplex (parche transdérmico de donepezilo, memantina de Corplex
 60 (parche transdérmico de memantina, CPC-201 (combinación de donepezilo/solifenacina), CPC-212 (inhibidor de

- acetilcolinesterasa de última generación), CPC-250 (inhibidor de acetilcolinesterasa de última generación), crenezumab (anticuerpo anti-amoide β), CSP-1103 (inhibidor de proteína de amiloide β), CSTC1 (BAC), CT1812 (antagonista del receptor de oligómeros de amiloide β), E2027 (inhibidor de PDE9), E2609 (inhibidor de proteína de BACE1), EVT302 (inhibidor de MAO-B), gantenerumab (inhibidor de proteína de amiloide β), GC021109 (agonista del purinoceptor P2Y6), HSRx-888 (donepezilo/compuesto a base de alimento), inmunoglobulina/albumina, INP-102 intranasal, intepirdina (RVT-101) (antagonista del receptor de serotonina 6), IONIS-MAPTRx (proteína que tiene como objetivo τ), JNJ-54861911 (inhibidor de BACE), JOT106 (cápsula oral de trans-resveratrol), KPAX002-2 (versión patentada de fenidato de metilo), lanabecestat (inhibidor de BACE), LM11A-31 (receptor de neutrofina p75), LMTX (inhibidor de la agregación de proteína τ /inhibidor de la agregación de TDP-43), LY3002813 (anticuerpo para N3pG-amiloide β), LY3202626 (inhibidor de BACE), LY3303560 (anticuerpo para τ), agonista de M1 (agonista selectivo del receptor M1), MEDI1814 (mAb anti-amiloide β 42), terapia con células madre mesenquimales, MP-101 (agonista de mGluR2/mGluR3), MSDC-0160 (modulador de mTOT), dispositivo de inhalación NBXT-001+Nobilis™ (antagonista del receptor de NMDA), neflamapimod (VX-745) (inhibidor de proteína cinasa activada por mitógeno p38), NGP 555 (modulador del complejo de gammasecretasa), agente de reducción/depuración de amiloide soluble en nilvadipina), NPT088 (fusión de GAIM Ig que tiene como objetivo amiloide β , τ , α -sinucleína), primavanserina Nuplazid®, PF-05251749 (caseína cinasa 1 δ/ϵ), PF-06648671 (modulador del complejo de gammasecretasa), PF-06751979 (inhibidor de enzimas), pioglitazona (dosis baja) (agonista de PPAR γ), piromelatina (agonista de melatonina), R-fenserina Posiphen®, brexpiprazol Rexulti®, RG6100 (inhibidor de proteína τ), RVT-103+RVT-104 (QAAM+inhibidor de colinesterasa), SAR228810 (mAb anti-prototofibrilar AB), inhibidor selectivo de BACE 1, solanezumab (inhibidor de proteína de amiloide β), SUVN-502 (antagonista del receptor de serotonina 6), SUVN-D4010 (antagonista del receptor de serotonina 4), SUVN-G3031 (antagonista del receptor de histamina H3), T-817MA (inhibidor de proteína de amiloide β), T3D-959 (agonista de PPAR- δ/γ), TAK-071 (modulador del receptor muscarínico M1), TPI 287 (taxano de última generación), UB-311 (vacuna anti-endocuerpos de amiloide), UE-2343 (inhibidor de 11 β -HSD1), verubecestat (MK-8931) (inhibidor de proteína de BACE1), o sus combinaciones.
- En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se administran al sujeto mediante administración intracavitaria, intradérmica, intramuscular, intratecal, intravenosa, subcutánea o intracerebroventricular.

Estuches

En diversas realizaciones, la divulgación proporciona estuches para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el estuche comprende: i) instrucciones para administrar las composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina o composiciones farmacéuticas según se describe en el presente documento a un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer, y ii) una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina o una composición farmacéutica según se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el estuche puede comprender una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina o una composición farmacéutica según se describe en el presente documento que es eficaz para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto. En algunas realizaciones, el tema es un paciente humano.

En algunas realizaciones, el estuche comprende: i) instrucciones para administrar la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrinas o composiciones farmacéuticas según se describe en el presente documento a un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer, y (ii) uno o más viales de 100 ml que comprenden 25% (p/v) de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina o una composición farmacéutica según se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina o la composición farmacéutica comprende la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina Trappsol® Cyclo™.

En algunas realizaciones, el estuche comprende además uno o más elementos seleccionados del grupo que comprende una jeringa estéril, una aguja estéril, una bolsa intravenosa estéril, una bomba de infusión o cualquiera de sus combinaciones.

La descripción anterior describe múltiples aspectos y reivindicaciones de la presente divulgación, incluyendo composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina, métodos para el uso de composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratar a un sujeto con enfermedad de Alzheimer, composiciones farmacéuticas que comprenden composiciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y estuches. La solicitud de patente contempla específicamente todas las combinaciones y permutaciones de los aspectos y las realizaciones.

EJEMPLOS

A fin de que la divulgación descrita en el presente documento pueda entenderse más a fondo, se indican los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento y no debe interpretarse de ningún modo que sean limitativos de su alcance.

Ejemplo 1. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente geriátrico con una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina

1. Consentimiento informado y evaluaciones iniciales

5 El paciente proporciona su consentimiento informado y a continuación se somete a evaluaciones iniciales para reconfirmar la falta de contraindicaciones para recibir tratamiento según este protocolo. Específicamente, el paciente es evaluado inicialmente con un examen clínico y neurológico así como con estudios de laboratorio clínico habituales (p. ej., CBC, perfil metabólico completo, PT/INR, lípidos, análisis de orina) y un electrocardiograma (ECG). Los datos de MRI recopilados en los 3 meses anteriores se revisan y los valores iniciales audiológicos se archivan. El estado de la enfermedad de Alzheimer se evalúa usando el minexamen cognoscitivo (MMSE).

2. Preparación del producto y procedimientos de uso

Se administra al paciente 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina Trappsol® Cyclo™.

10 Trappsol® Cyclo™ se prepara asepticamente según the Pharmacy Manual. En resumen, se combinan viales de 100 ml de Trappsol® Cyclo™ al 25% (p/v) con solución salina hasta alcanzar el volumen deseado (Pharmacy Manual).

Usando una técnica estéril, se extrae una dosis ordenada de HPβCD Trappsol® Cyclo™ usando jeringas de 60 cc con cierre de Luer y una aguja de 16G.

La dosis ordenada total se añade a continuación a una bolsa i.v. de 500 ml (dosis <100 mg/kg) o 1000 ml (tal como Baxter o Intravia) usando agujas de 18G.

15 Después de que la dosis ordenada total se haya añadido a la bolsa i.v., todo el aire se retira de la bolsa i.v.

A continuación, la bolsa i.v. se etiqueta y un farmacéutico realiza una verificación final.

3. Plan de tratamiento

Trappsol® Cyclo™ se administra al paciente a través de infusión i.v. La dosis inicial es 500 mg/kg (T = Día y 0).

20 Posteriormente, la Trappsol® Cyclo™ se administra al paciente usando un protocolo de aumento escalonado de la dosis para determinar el nivel de dosis máximo. Cada aumento escalonado de la dosis se basa en evaluaciones clínicas y de laboratorio, que comprueban la toxicidad, y después una revisión de la relación beneficio/riesgo después del incremento inicial de la dosis y antes de cada nivel de dosis posterior. Este nuevo nivel de dosis elevado bien se mantiene en este nivel o bien continúa hasta el siguiente nivel asignado. Solo después de que se aporten dos (2) niveles de dosis iguales, se incrementa la siguiente dosis hasta el siguiente nivel de aumento escalonado de la dosis.

25 Esto puede continuar hasta alcanzar el máximo de 2500 mg/kg de HPβCD i.v. El protocolo de aumento escalonado de la dosis se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Pauta de dosificación.

Número de Dosis	Mes	Cantidad de la Dosis (mg/kg)
1	0	500
2	1	500
3	2	1000
4	3	1000
5	4	1500
6	5	1500
7	6	2000
8	7	2000
9	8	2500 (nivel de dosis buscado)
10	9	2500

4. Comprobación después de la infusión

Al menos un médico y otro personal habilitado están presentes durante cada una de las infusiones para comprobar, evaluar y responder a cualquier acontecimiento adverso. El paciente recibe comprobación de signos vitales y pulsioximetría durante cada infusión. Se encuentra disponible un carro de paradas para reanimación cardiopulmonar y el médico está capacitado en soporte vital avanzado.

- 5 El paciente recibe un examen físico a las 24 y 72 horas posteriores a cada infusión. Durante la fase de aumento escalonado de dosis del estudio, se extrae sangre para determinar marcadores farmacocinéticos y farmacodinámicos antes de la dosis, a las 4 horas y 8 horas después del inicio de la infusión, y a la 1 hora y 24 horas después de la infusión.

5. Evaluaciones de seguridad

- 10 El paciente es comprobado periódicamente durante todo el curso del tratamiento. Se realizan las siguientes evaluaciones de seguridad:
- acontecimientos adversos
 - peso y altura: obtenidos al inicio, el mes 6 y el mes 12
 - signos vitales: los signos vitales (p. ej., presión arterial, pulso, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria) se toman con el sujeto en sedestación después de 5 minutos de descanso. Los signos vitales se miden cada 15 minutos durante las primeras 2 horas de infusión y a continuación cada 2 horas posteriormente hasta completar el período de observación posterior a la infusión.
 - examen neurológico que incluye una evaluación cognitiva: pruebas del estado mental
 - pruebas de laboratorio: CBC, perfil de química sérica incluyendo LFT, perfil de coagulación, análisis de orina, lípidos.
 - ECG: una sola derivación durante la dosificación. El ECG se realiza al inicio y antes de cada infusión mensual durante el período de aumento escalonado de la dosis y una vez se alcanza la dosis máxima, y el mes 12.
 - MRI: sin gadolinio para comprobación de seguridad. Se realiza una MRI clínica, con el fin de obtener evaluaciones de seguridad el mes 3, 6 y 12 meses.
 - audiología: a los 3 meses y según esté indicado clínicamente para comprobar la pérdida de audición.
- 25

6. Comprobación de la actividad patológica

A fin de evaluar el riesgo/beneficio de este plan de tratamiento, se comprueba al paciente de forma regular para detectar cualquier cambio en el proceso patológico subyacente. Se evalúan los siguientes parámetros:

- minexamen cognoscitivo: El MMSE se utiliza para evaluar la función cognitiva. Las evaluaciones se programan al inicio, los meses 3, 6, 9, 12 y cada 6 meses a partir de entonces.
 - exploración por PET de amiloide/ τ : al paciente se le ha completado la obtención de imágenes de PET iniciales de τ y amiloide. La obtención de imágenes de PET de amiloide (florbetapir) repetida y AV-1451 se completan al mes (doce) 12 y se comparan con la obtención de imágenes de PET de amiloide y τ previas al tratamiento para medir el cambio en la deposición de amiloide y τ .
- 30
- 35 Se miden precursores del metabolismo del colesterol en suero antes de la dosis, 24, 48, 72 horas después de la dosis: desmosterol, lanosterol, latosterol en el laboratorio central y a través de medidas validadas.
- Se mide el 24-(S)-hidroxicolesterol (24(S)-HC) en plasma usando un ensayo de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Se recoge sangre para el análisis de 24(S)-HC en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis, 24, 48 y 72 horas después. El 24(S)-HC también se puede medir en las muestras recogidas para el análisis farmacocinético.
- 40

- Los niveles séricos de productos de oxidación del colesterol formados no enzimáticamente, específicamente 7-cetocolesterol y colestano- $3\beta,5\alpha,6\beta$ -triol, se miden mediante LC-MS/MS. Se recoge sangre para análisis de oxisterol en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis, 24, 48 y 72 horas después de la dosis. Para el muestreo de oxisterol, se obtienen 3 ml de sangre para cada punto temporal. Así, el volumen total por infusión inicial es ≤ 21 ml el día 0 y ≤ 9 ml durante los 3 días siguientes. Los oxisteroles también se pueden medir en las muestras recogidas para el análisis farmacocinético.
- 45

7. Criterio de valoración terapéutico

- El criterio de valoración primario de este plan de tratamiento es 1) seguridad y 2) tolerabilidad en el funcionamiento físico, neurológico y cognitivo general. La detención de la progresión de la enfermedad se evalúa basándose en la comparación de los exámenes previos y posteriores al tratamiento, incluyendo el examen físico, las pruebas de
- 50

memoria (MMSE) y las evaluaciones de laboratorio. Las exploraciones por PET CT de amiloide y τ se obtienen en el mes 12 para compararlas con la obtención de imágenes por PET CT iniciales de amiloide y τ para medir el cambio en SUVR.

5 **Ejemplo 2. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente geriátrico con 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP β CD) Trappsol® Cyclo™ intravenosa (i.v.)**

1. Información resumida del paciente

El paciente es un hombre de 82 años con demencia debida a enfermedad de Alzheimer que ha continuado empeorando mientras era tratado con terapias estándar para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

2. Evaluaciones iniciales

10 El paciente se sometió a evaluaciones iniciales para reconfirmar la falta de contraindicaciones para recibir tratamiento según este protocolo. Específicamente, el paciente es evaluado inicialmente con un examen clínico y neurológico así como con estudios de laboratorio clínico habituales (p. ej., hemograma completo ("CBC"), perfil metabólico completo, tiempo de protrombina/relación normalizada internacional ("PT/INR"), lípidos, análisis de orina) y un electrocardiograma (ECG). Los datos de MRI recopilados en los 3 meses anteriores se revisaron y los valores iniciales
15 de audiología se archivaron. El estado de la enfermedad de Alzheimer se evalúa usando el miniexamen cognoscitivo (MMSE).

3. Preparación del producto y procedimientos de uso

Se administró al paciente 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina Trappsol® Cyclo™.

20 Trappsol® Cyclo™ se preparó asépticamente: se combinaron viales de 100 ml de Trappsol® Cyclo™ al 25% (p/v) con solución salina hasta alcanzar el volumen deseado.

Usando una técnica estéril, se extrajo una dosis ordenada de Trappsol® Cyclo™ HP β CD usando jeringas de 60 cc con cierre de Luer y una aguja de 16G.

La dosis ordenada total se añadió a continuación a una bolsa i.v. de 500 ml (dosis <100 mg/kg) o 1000 ml (tal como Baxter o Intravia) usando agujas de 18G, y todo el aire se retiró de la bolsa i.v.

25 4. Plan de tratamiento

Inicialmente, se dosificaron al paciente 500 mg/kg de Trappsol® Cyclo™ mediante administración intravenosa a lo largo de un período de infusión de 8 horas.

30 Posteriormente, la Trappsol® Cyclo™ se administró al paciente usando un protocolo de aumento escalonado de la dosis para determinar el nivel de dosis máximo. Cada aumento escalonado de la dosis se basaba en evaluaciones clínicas y de laboratorio, que comprobaban la toxicidad, y después una revisión de la relación beneficio/riesgo después del incremento inicial de la dosis y antes de cada nivel de dosis posterior. Este nuevo nivel de dosis elevado bien se mantenía en este nivel o bien continuaba hasta el siguiente nivel asignado. Solo después de que se aportaran dos (2) dosis al mismo nivel, se incrementaba la siguiente dosis hasta el siguiente nivel de aumento escalonado de la dosis. El plan de dosificación del paciente se muestra en la Tabla 3.

35

Tabla 3. Plan de dosificación

Número de Dosis	Mes	Cantidad de la Dosis (mg/kg)
1	0	500
2	1	500
3	2	1000
4	3	1000
5	4	1500
6	5	1500
7	6	500

Número de Dosis	Mes	Cantidad de la Dosis (mg/kg)
8	7	500
9	8	1000
10	9	750, a continuación se reducen hasta 500
11	10	750
12	11	750

5 El paciente toleraba el aumento escalonado de la dosis hasta una dosis de 1500 mg/kg i.v. de Trappso[®] Cyclo[™] en el mes 5, momento en el cual eran posibles problemas de tolerabilidad. La dosis se disminuyó hasta 500 mg/kg durante los meses 6 y 7, se incrementó hasta 1000 mg/kg durante el mes 8, a continuación se redujo hasta 750 mg/kg, que se redujo adicionalmente hasta 500 mg/kg durante el mes 9 y a continuación se incrementó hasta 750 mg/kg, lo que era bien tolerado durante los meses 10 y 11.

5. Comprobación después de la infusión

10 Al menos un médico y otro personal habilitado estaban presentes durante cada una de las infusiones para comprobar, evaluar y responder a cualquier acontecimiento adverso. El paciente recibía comprobación de signos vitales y pulsioximetría durante cada infusión.

El paciente recibía un examen físico a las 24 y 72 horas posteriores a cada infusión. Durante la fase de aumento escalonado de dosis del estudio, se extrajo sangre para determinar marcadores farmacocinéticos y farmacodinámicos antes de la dosis, a las 4 horas y 8 horas después del inicio de la infusión, y a la 1 hora y 24 horas después de la infusión.

15 6. Evaluaciones de seguridad

El paciente fue comprobado periódicamente durante todo el curso del tratamiento. Se realizaron las siguientes evaluaciones de seguridad:

- acontecimientos adversos
- peso y altura: obtenidos al inicio, el mes 6 y el mes 12
- 20 - signos vitales: los signos vitales (p. ej., presión arterial, pulso, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria) se tomaron con el sujeto en sedestación después de 5 minutos de descanso. Los signos vitales se midieron cada 15 minutos durante las primeras 2 horas de infusión y a continuación cada 2 horas posteriormente hasta completar el período de observación posterior a la infusión.
- examen neurológico que incluye una evaluación cognitiva: pruebas del estado mental
- 25 - pruebas de laboratorio: CBC, perfil de química sérica incluyendo pruebas de la función hepática ("LFT"), perfil de coagulación, análisis de orina, lípidos.
- ECG: una sola derivación durante la dosificación. El ECG se realizó al inicio y antes de cada infusión mensual durante el período de aumento escalonado de la dosis y una vez se alcanza la dosis máxima, y el mes 12.
- 30 - MRI: sin gadolinio para comprobación de seguridad. Se realiza una MRI clínica, con el fin de obtener evaluaciones de seguridad, inicialmente, a los 3 meses y a los 12 meses.
- audiología: a los 3 meses y según esté indicado clínicamente para comprobar la pérdida de audición.
- evaluaciones de ideas suicidas y conducta: mensualmente
- Cambios en los biomarcadores sanguíneos.
- datos farmacocinéticos: el valor máximo del pK se producía al final de la infusión de 8 horas.

35

Tabla 4. Datos farmacocinéticos

Visita	Día Nominal	Hora Nominal	Analito	Concentración (µg/ml)
Día 0	0	0	HPBCD	BLQ
Día 0	0	4	HPBCD	684
Día 0	0	8	HPBCD	911
Día 0	0	24	HPBCD	32,0
Mes 1	0	0	HPBCD	BLQ
Mes 1	0	1	HPBCD	728
Mes 1	0	4	HPBCD	697
Mes 1	0	8	HPBCD	976
Mes 1	0	24	HPBCD	39,9
Mes 2	0	0	HPBCD	BLQ
Mes 2	0	1	HPBCD	1560
Mes 2	0	4	HPBCD	1310
Mes 2	0	8	HPBCD	2130
Mes 2	0	24	HPBCD	91,3
Mes 3	0	0	HPBCD	0,0986
Mes 3	0	1	HPBCD	1990
Mes 3	0	4	HPBCD	683
Mes 3	0	8	HPBCD	2550
Mes 3	0	24	HPBCD	105
Mes 4	0	0	HPBCD	0,133
Mes 4	0	1	HPBCD	2570
Mes 4	0	4	HPBCD	2450
Mes 4	0	8	HPBCD	3520
Mes 4	0	24	HPBCD	121
Mes 5	0	0	HPBCD	0,211
Mes 5	0	1	HPBCD	2790
Mes 5	0	4	HPBCD	2410

ES 2 992 137 T3

Visita	Día Nominal	Hora Nominal	Analito	Concentración (µg/ml)
Mes 5	0	8	HPBCD	3630
Mes 7	0	0	HPBCD	0,0804
Mes 7	0	1	HPBCD	708
Mes 7	0	4	HPBCD	687
Mes 7	0	8	HPBCD	992
Mes 7	0	24	HPBCD	37,6
Mes 8	0	0	HPBCD	BLQ
Mes 8	0	1	HPBCD	713
Mes 8	0	4	HPBCD	701
Mes 8	0	8	HPBCD	698
Mes 8	0	24	HPBCD	42,7
Mes 9	0	0	HPBCD	0,0872
Mes 9	0	1	HPBCD	1180
Mes 9	0	4	HPBCD	1200
Mes 9	0	8	HPBCD	1420
Mes 9	0	24	HPBCD	62,4
Mes 10	0	0	HPBCD	BLQ
Mes 10	0	1	HPBCD	825
Mes 10	0	4	HPBCD	849
Mes 10	0	8	HPBCD	1090
Mes 10	0	24	HPBCD	38,0
Mes 11	0	0	HPBCD	0,0787
Mes 11	0	1	HPBCD	1090
Mes 11	0	4	HPBCD	1100
Mes 11	0	8	HPBCD	1420
Mes 11	0	24	HPBCD	67,4
Mes 12	0	0	HPBCD	0,0896

Visita	Día Nominal	Hora Nominal	Analito	Concentración (µg/ml)
Mes 12	0	4	HPBCD	772
Mes 12	0	8	HPBCD	1360
Mes 12	0	24	HPBCD	52,8

7. Comprobación de la actividad patológica

Se comprobó al paciente de forma regular para detectar cualquier cambio en el proceso patológico subyacente. Se evaluaron los siguientes parámetros:

- 5 - minexamen cognoscitivo: El MMSE se usó para evaluar la función cognitiva del paciente. Las evaluaciones se programaron al inicio, y los meses 3, 6, 9, 12 y cada 6 meses a partir de entonces.

Se midieron precursores del metabolismo del colesterol en suero antes de la dosis, 24, 48, 72 horas después de la dosis: desmosterol, lanosterol, latosterol en el laboratorio central y a través de medidas validadas.

- 10 Se midió el 24-(S)-hidroxicolesterol (24(S)-HC) en plasma usando un ensayo de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Se recogió sangre para el análisis de 24(S)-HC en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis, 24, 48 y 72 horas después. El 24(S)-HC también se midió en las muestras recogidas para el análisis farmacocinético.

- 15 Los niveles séricos de productos de oxidación del colesterol formados no enzimáticamente, específicamente 7-cetocolesterol y colestano-3β,5α,6β-triol, se midieron mediante LC-MS/MS. Se recogió sangre para análisis de oxisterol en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis, 24, 48 y 72 horas después de la dosis. Para el muestreo de oxisterol, se obtuvieron 3 ml de sangre para cada punto temporal. Así, el volumen total por infusión inicial era ≤ 21 ml el día 0 y ≤ 9 ml durante los 3 días siguientes. Los oxisteroles también se midieron en las muestras recogidas para el análisis farmacocinético.

8. Criterio de valoración terapéutico

- 20 El criterio de valoración primario de este plan de tratamiento era 1) seguridad y 2) tolerabilidad en el funcionamiento físico, neurológico y cognitivo general. La detención de la progresión de la enfermedad se evaluó basándose en la comparación de los exámenes previos y posteriores al tratamiento, incluyendo el examen físico, las pruebas de memoria (MMSE) y las evaluaciones de laboratorio.

9. Resultados

- 25 (i) Dosificación

Según el protocolo aprobado, el paciente fue dosificado inicialmente con 500 mg/kg de HPBCD Trappsol® Cyclo™ i.v. a lo largo de un período de infusión de 8 horas para dos dosis mensuales. Los datos farmacocinéticos, los datos de seguridad, los biomarcadores y los datos de acontecimientos adversos fueron revisados por un comité de revisión de la seguridad antes del aumento escalonado de dosis cada 2 meses durante el período de estudio inicial de 2 meses. El paciente toleraba bien el régimen de dosificación i.v. Los análisis de seguridad, los ECG y los exámenes clínicos mensuales no mostraban cambios con respecto al valor inicial y no había evidencia de toxicidad. El paciente toleraba el aumento escalonado de la dosis hasta una dosis de 1500 mg/kg i.v. de HPBCD Trappsol® Cyclo™ en el mes 5, momento en el cual existían posibles problemas de tolerabilidad (véase el resumen de acontecimientos adversos a continuación). La dosis se disminuyó hasta 500 mg/kg y se tituló hasta 750 mg/kg y posteriormente era bien tolerada.

- 35 (ii) Evaluaciones de seguridad por MRI

Resumen: El paciente completaba la MRI cerebral inicial y en el mes 3 para evaluaciones de seguridad según el protocolo. La MRI inicial mostraba enfermedad isquémica crónica moderada de vasos pequeños con patrón típico de atrofia. La MRI de seguridad de seguimiento en el mes 3 no mostraba cambios con respecto al valor inicial, con enfermedad isquémica crónica moderada de vasos pequeños estable y dos infartos crónicos que se mantuvieron estables e inalterados y sin cambios con respecto a la obtención de imágenes inicial. El radiólogo informante no apreció evidencia de anomalías en la obtención de imágenes relacionadas con amiloide (ARIA E o H). El paciente estaba clínicamente estable sin signos de nuevos déficits neurológicos que requirieran repetición de la obtención de imágenes.

MRI en el mes 12:

- 5 Las imágenes sagitales T1, las imágenes axiales potenciadas en FLAIR y T2, las imágenes axiales potenciadas en difusión y las imágenes coronales de eco de gradiente del cerebro se obtuvieron sin administración de contraste. La adquisición volumétrica potenciada en T1 se realizó y posprocesó usando el paquete de *software* NeuroQuant. Imágenes sagitales en 3D obtenidas bajo la supervisión de un médico general que incluye comprobación y ajuste de las estructuras 3D y tipos de tejido en una estación de trabajo independiente.
- 10 Los ventrículos y los surcos cerebrales eran ligeramente prominentes. No se encontraron desplazamiento de la línea media, efecto de masa, recogida de líquido extraaxial, hemorragia parenquimatosa aguda o infarto agudo o isquemia. Se observaron pequeñas regiones focales de gliosis y encefalomalacia en la circunvolución poscentral derecha y el lóbulo paracentral derecho. Existían hiperintensidades T2JFLAIR dentro de la sustancia blanca periventricular y subcortical dispersa. La observación de focos de sensibilidad dentro del cuerpo del ventrículo lateral izquierdo probablemente representaba calcificaciones o hemorragia antigua en el plexo coroideo izquierdo.
- 15 Existían cambios posquirúrgicos dentro de ambos globos. Se sospechaban quistes de retención dentro del seno maxilar derecho y en las celdillas etmoidales bilaterales. Se presentaba un engrosamiento mucoso dentro de las celdillas etmoidales bilaterales y el seno maxilar izquierdo. Los restantes senos paranasales y celdillas mastoideas derechas estaban limpias. Había rastros de líquido dentro de las celdillas mastoideas izquierdas. No se detectó ninguna lesión expansiva focal dentro de la nasofaringe visualizada. Los principales vasos intracraneales proximales muestran vacíos de flujo que indican su permeabilidad.
- Existía hiperostosis frontal interna.
- 20 El percentil normativo del volumen hipocámpico basado en controles adaptados a la edad era 3,00%. El percentil normativo del volumen del asta temporal era 98,00%. Estos hallazgos sugerían enfermedad de Alzheimer.
- El percentil no natural del volumen hipocámpico basado en controles adaptados a la edad desde los exámenes el mes 4 y mes 10 anteriores donde 4% y 20%. El percentil normativo del volumen del asta temporal en los 2 exámenes anteriores eran 97% y 98%, respectivamente.
- Análisis se subestructuras por NeuroQuant:
- 25 Calidad de segmentación gris-blanco: Buena
- Estructuras cerebrales enteras (percentiles normativos):
- Cerebro entero: 68,00%
 - Sustancia gris: 87,00%
 - Sustancia blanca: 30,00%
- 30 Hipointensidades de la sustancia blanca (agujeros negros): (0,14% de volumen intracraneal) - 60,00%
- Subestructuras corticales por debajo de 2 desviaciones estándar de la normalidad (percentiles normativos presentados):
- Cuerpo amigdalino izquierdo: 4%
 - Hipocampo derecho: 2%
- 35 0 de 24 subregiones cerebrales no corticales exhiben volúmenes por debajo de 2 desviaciones estándar de la normalidad.
- En este análisis se incluyeron 48 subestructuras cerebrales corticales y 24 no corticales. Por lo tanto, se esperaba que 3,5 subestructuras estuvieran por debajo de 2 desviaciones estándar de la variación normal.
- 40 No se observó ninguna anomalía intracraneal aguda.
- La pérdida leve de volumen cerebral y el cambio isquémico microvascular crónico de leve a moderado en la sustancia blanca supratentorial eran similares a los exámenes previos.
- Había pequeños infartos antiguos dentro del lóbulo parietal derecho que son similares a los exámenes previos.
- 45 El análisis cuantitativo de los volúmenes de subestructuras cerebrales revelaba un mayor número de subestructuras por debajo de 2 desviaciones estándar de la media: 2 subestructuras corticales y 0 no corticales, según se presenta anteriormente.
- El análisis cuantitativo automatizado del volumen hipocámpico revelaba hallazgos que sugerían enfermedad de Alzheimer. Los volúmenes hipocámpicos del paciente disminuían a lo largo de exámenes del mes 4 y el mes 10.

(iii) Evaluaciones de seguridad audiológica

5 El paciente completó las pruebas audiológicas iniciales y en el mes 3 para evaluaciones de seguridad según el protocolo. El paciente al inicio tenía pérdida auditiva relacionada con la edad (presbiacusia) que se mantenía estable en la evaluación del mes 3 y clínicamente estable durante el período de estudio de 12 meses. El paciente fue seguido cada 3 meses por un otorrinolaringólogo (ENT) con respecto a problemas con la acumulación de cera que se retiraba periódicamente para evitar interferencias auditivas basadas en un factor externo. No había evidencia de pérdida auditiva asociada con el régimen de dosificación del tratamiento.

(iv) Evaluaciones de seguridad de laboratorio

10 Se recogieron y revisaron los análisis de seguridad previos a la infusión mensual antes de la dosificación (CBC, perfil químico, hematología, análisis de orina, lípidos, coagulación). Existía una reducción del perfil de lípidos como se esperaba, con cambios mínimos en los recuentos sanguíneos que no eran un cambio clínicamente significativo desde el inicio y no había signos de problemas sistémicos. No se observó toxicidad en los sistemas de órganos renales o hepáticos y había alguna fluctuación leve y mejoría en la proteinuria inicial presente al inicio.

(v) Evaluaciones de seguridad de ECG

15 La comprobación de ECG mensual no mostraba cambios con respecto al ECG inicial de fibrilación auricular conocida, con frecuencia controlada. No se observó prolongación del intervalo QT, cambios isquémicos ni evidencia de toxicidad para el sistema cardíaco durante el período de estudio de 12 meses.

(vi) Evaluaciones y observaciones cognitivas y conductuales desde la visita inicial

- 20 - Memoria: las evaluaciones de la memoria basadas en pruebas del estado mental y el dibujo del reloj (OCT) mostraban una estabilización sin cambios en la puntuación de la memoria cognitiva desde el inicio. La puntuación de OCT se correlacionaba con la estabilidad de la puntuación de MMSE (Tabla 5). El sujeto parecía cognitivamente estable en los exámenes clínicos durante el período de estudio de 12 meses. Durante el período de estudio de 12 meses se observaba pérdida de memoria a corto plazo sin una disminución significativa desde el inicio.
- 25 - Habla: Se observó mejora en la fluidez del habla del paciente. Se observó un menor tiempo de latencia para encontrar palabras en sus respuestas a preguntas directas y sus respuestas continuaron siendo apropiadas.
- 30 - Estado de ánimo/conducta: Se observaron mejoras generales en la conducta en el hogar, menos agitación e inestabilidad emocional. El paciente no dio cuenta de ninguna idea suicida según las evaluaciones mensuales de la Columbia Suicide Severity Rating Scale ("C-SSRS") ni dio cuenta de ni observó ningún estado de ánimo deprimido durante el período de estudio de 12 meses.

Tabla 5. Puntuación de OTC y MMSE del paciente durante el transcurso del tratamiento

Dosis	Cantidad de Dosis (mg/kg)	Puntuación de MMSE	Puntuación de la Prueba del Reloj
Valor inicial y Dosis 1	500	25/30	53/100
2	500		18/100
3	1000		30/100
4	1000	24/30	24/100
5	1500		
6	1500		
7	500	24/30	
8	500		
9	1000	25/30	76/100
10	750-500		

11	750		
12	750	26/30	621100

(vii) Resumen de acontecimientos adversos

5 Se produjo un episodio de diarrea al finalizar el mes 0 (primera infusión), de poca gravedad, y no requirió intervención médica. Posiblemente, el acontecimiento estaba relacionado con la HPBCD Trappsol® Cyclo™ y la exacerbación de los antecedentes de enteropatía inflamatoria (IBS) del paciente con acontecimientos de diarrea. El acontecimiento se resolvió aproximadamente 1 día después.

10 Se observó presión arterial elevada durante las infusiones i.v. a lo largo del período de estudio de 12 meses. Las elevaciones de la presión arterial eran asintomáticas y no clínicamente significativas y la presión arterial volvía al valor inicial al finalizar las infusiones. Los datos de presión arterial fueron revisados con el cardiólogo responsable del paciente y no se realizaron cambios en los medicamentos concomitantes por recomendación del cardiólogo.

15 Se produjo un acontecimiento vasovagal después de completar la infusión i.v. del mes 5 durante el aumento escalonado de la dosis hasta la dosis de 1500 mg/kg. El acontecimiento era de gravedad moderada. El paciente fue comprobado médicamente por seguridad hasta la resolución de los síntomas y no se requirió intervención médica. Posiblemente, el acontecimiento adverso estaba relacionado con la infusión de HPBCD Trappsol® Cyclo™, o la exacerbación del IBS subyacente. Este acontecimiento adverso fue revisado con el cardiólogo del paciente y se determinó que era vasovagal ya que no se observaba evidencia de isquemia cardíaca durante el acontecimiento. El cardiólogo responsable realizó un seguimiento regular del paciente y se le autorizó a continuar participando en los tratamientos del estudio. El acontecimiento adverso se resolvió espontáneamente el mismo día. El acontecimiento adverso fue revisado por el comité de revisión de seguridad y la dosis se redujo según el protocolo para garantizar la tolerabilidad.

20 Se produjo un episodio de diarrea después de completar la infusión i.v. del mes 5 de HPβCD. El episodio era de poca gravedad y no requirió intervención médica. Posiblemente, el acontecimiento estaba relacionado con IP o exacerbación del IBS preexistente. El acontecimiento adverso se resolvió el mismo día sin intervención médica.

25 Una flebitis de la muñeca izquierda se trató con una dosis única de Keflex. El acontecimiento adverso era de poca gravedad y probablemente relacionado con los procedimientos del estudio del mes 5. El acontecimiento adverso se resolvió aproximadamente 3 días después.

(viii) Datos de biomarcadores

Se recogieron datos de biomarcadores de oxisterol durante el período de estudio de 12 meses para determinar el efecto de las infusiones i.v. de HPBCD Trappsol® Cyclo™ sobre la ruta de síntesis de colesterol (Tabla 6).

Tabla 6. Concentraciones de latosterol, lanosterol, desmosterol, 24-S-hidroxicolesterol, 7-cetocolesterol y colestano-3 β 5 α 6 β -triol para biomarcadores en suero del paciente

Visita	Punto temporal	Latosterol (μ g/ml)	Lanosterol (μ g/ml)	Desmosterol (μ g/ml)	24-S-hidroxicolesterol (ng/ml)	7-Cetocolesterol (ng/ml)	Colestano-3 β 5 α 6 β -triol (ng/ml)
Día 0	antes de la dosis	1,90	BLQ	0,292	26,6	14,7	3,34
Día 0	24 h	2,11	0,132	0,371	27,4	9,96	2,10
Día 0	48 h	2,02	0,123	0,322	35,0	10,5	2,12
Día 0	72 h	1,96	0,124	0,315	23,3	9,69	2,26
Mes 1	antes de la dosis	2,18	0,112	0,286	25,1	9,60	2,46
Mes 1	24 h	2,37	0,136	0,312	24,6	11,2	2,45
Mes 1	48 h	2,46	0,127	0,292	25,9	7,94	3,93
Mes 1	72 h	3,00	0,180	0,356	27,7	7,23	2,54
Mes 2	antes de la dosis	1,80	BLQ	0,230	28,8	7,65	2,06
Mes 2	24 h	1,93	BLQ	0,274	29,0	4,64	2,10
Mes 2	48 h	1,67	BLQ	0,258	31,7	5,84	2,74
Mes 2	72 h	1,53	0,108	0,253	30,9	6,31	3,33
Mes 3	antes de la dosis	1,79	0,105	0,206	32,9	8,69	11,4
Mes 3	24 h	1,64	BLQ	0,213	37,9	8,22	8,93
Mes 3	48 h	1,73	BLQ	0,201	32,0	7,27	12,0

Visita	Punto temporal	Latoserol (µg/ml)	Lanoserol (µg/ml)	Desmosterol (µg/ml)	24-S-hidroxicolesterol (ng/ml)	7-Cetocolesterol (ng/ml)	Colestano-3β 5α 6β-triol (ng/ml)
Mes 3	72 h	1,68	0,126	0,206	33,5	8,82	13,7
Mes 4	antes de la dosis	2,21	0,120	0,204	25,0	11,6	10,2
Mes 4	24 h	1,41	0,102	0,219	31,2	6,95	6,65
Mes 4	48 h	1,78	0,135	0,227	32,0	8,51	7,76
Mes 4	72 h	1,74	0,127	0,205	35,3	10,3	8,41
Mes 5	antes de la dosis	1,23	BLO	0,110	15,3	19,7	12,1
Mes 5	(Sin punto temporal)	1,78	0,160	0,243	21,4	26,5	11,3
Mes 7	antes de la dosis	1,70	0,124	0,246	19,3	18,7	8,69
Mes 7	24 h	1,74	0,123	0,303	21,0	28,2	10,4
Mes 8	antes de la dosis	1,51	0,109	0,227	26,0	25,7	8,85
Mes 8	24 h	1,55	0,111	0,237	28,5	18,7	8,30
Mes 9	Control B	2,70	0,271	0,876	18,3	12,7	6,58
Mes 9	Control A	2,76	0,286	0,869	15,4	6,13	3,23
Mes 9	antes de la dosis	1,58	0,110	0,177	22,3	11,9	5,26
Mes 9	24 h	1,74	BLO	0,198	24,6	7,06	4,70

Visita	Punto temporal	Latosterol (µg/ml)	Lanosterol (µg/ml)	Desmosterol (µg/ml)	24-S-hidroxicolesterol (ng/ml)	7-Cetocolesterol (ng/ml)	Colestano-3β,5α,6β-triol (ng/ml)
Mes 10	antes de la dosis	1,57	BLO	0,210	29,6	22,7	17,2
Mes 10	24 h	1,60	BLO	0,255	26,2	29,6	22,9
Mes 11	antes de la dosis	1,44	0,103	0,165	32,2	25,6	19,7
Mes 11	24 h	1,15	0,105	0,164	37,9	58,3	30,7

- 5 El paciente toleraba bien las infusiones i.v. mensuales de HP β CD Trappsol® Cyclo™ de 8 horas sin evidencia de toxicidad o problemas de seguridad. El paciente mostraba estabilidad cognitiva y neurológica en exámenes seriados durante el estudio. En personas con demencia por enfermedad de Alzheimer, se espera un deterioro cognitivo y funcional medible a lo largo de un período de 12 meses. Para el paciente actual, se observaron mejoras en la conducta, lo que indica una mejora en la calidad de vida para este paciente. En este paciente no se observaba la disminución esperada en la capacidad intelectual y la memoria que se esperaría a lo largo de un período de 12 meses en personas con demencia por enfermedad de Alzheimer.

EQUIVALENTES

- 10 La divulgación se puede realizar de otras formas específicas apartándose de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las realizaciones anteriores deben considerarse ilustrativas en lugar de limitativas de la divulgación descrita en el presente documento. El alcance de la divulgación está indicado por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y se pretende que todos los cambios que se produzcan dentro del significado y la gama de equivalencia de las reivindicaciones queden abarcados en la misma.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad eficaz de una hidroxipropil- β -ciclodextrina para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano que padece enfermedad de Alzheimer, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra en una cantidad de dosificación mensual de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 1500 mg/kg.
2. Una composición para el uso según la reivindicación 1, donde el paciente tiene una progresión de la enfermedad de Alzheimer después de la administración previa de otra terapia.
3. Una composición para el uso según la reivindicación 1 o 2, donde la administración previa de otra terapia es una terapia para la enfermedad de Alzheimer.
- 10 4. Una composición para el uso según la reivindicación 1, donde el paciente humano tiene al menos 50 años, o donde el paciente humano tiene al menos 60 años, o donde el paciente humano tiene al menos 65 años, o donde el paciente humano tiene al menos 70 años, o donde el paciente humano tiene al menos 80 años.
5. Una composición para el uso según la reivindicación 1, donde la cantidad de dosis mensual es de alrededor de 500 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg.
- 15 6. Una composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra mediante administración parenteral.
7. Una composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra en una cantidad de dosificación mensual de alrededor de 100 mg a alrededor de 750 mg, opcionalmente, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra mediante administración dirigida al sistema nervioso central (SNC).
- 20 8. Una composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra una vez al mes, o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra dos veces al mes, o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra semanalmente.
- 25 9. Una composición para el uso según la reivindicación 5, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra intravenosamente, o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra subcutáneamente, o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra mediante administración intratecal, o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra mediante administración intracerebroventricular.
- 30 10. Una composición para el uso según la reivindicación 1, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una solución al 25% (p/v) de una o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina; o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual hasta que se determina una dosis máxima tolerada y posteriormente se administra la dosis máxima tolerada; o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina se administra mensualmente durante al menos 12 meses.
- 35 11. Una composición para el uso según la reivindicación 1, que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, verubecestat, solanezumab, bapineuzumab, aducanumab, tideglusib, eptilona D y ABBV-8E12; o que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de colinesterasa, un antagonista del receptor de NMDA, un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína τ , un anticuerpo humanizado que tiene como objetivo proteína de amiloide β , y un inhibidor de BACE, o que comprende además un segundo agente terapéutico, donde el segundo agente terapéutico se selecciona de cualquier agente terapéutico indicado en la Tabla 1.
- 40 12. Una composición para el uso según la reivindicación 1, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, y donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73; o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 2,5% p/p o menos de propilenglicol.
- 45 13. Una composición para el uso según la reivindicación 1, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, y donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina no sustituida; o donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, donde cada una de las dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un grado de hidroxipropilación diferente del anillo de β -ciclodextrina, donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73, y donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende 2,5% p/p o menos de propilenglicol y 0,15% p/p o menos de β -ciclodextrina
- 50
- 55

no sustituida.

- 5 14. Una composición que comprende una cantidad eficaz de una hidroxipropil- β -ciclodextrina para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, donde la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina comprende una mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y donde la mezcla de dos o más especies de hidroxipropil- β -ciclodextrina tiene un valor de sustitución molar de alrededor de 0,59 a alrededor de 0,73.
15. Una composición que comprende una cantidad eficaz de una hidroxipropil- β -ciclodextrina para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, donde el uso comprende
- (a) administrar al paciente humano una dosis inicial de 500 mg/kg mediante administración parenteral o una dosis inicial de 100 mg mediante administración dirigida al SNC de una composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina; y
- 10 (b) administrar al paciente humano la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina en un régimen de dosificación aumentada escalonadamente de forma mensual hasta que se determine una dosis máxima tolerada.
16. Una composición para el uso según la reivindicación 15, donde el uso comprende además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina una vez al mes durante 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses o 12 meses.
- 15 17. Una composición para el uso según las reivindicaciones 16, donde el uso comprende además administrar la dosis máxima tolerada de la composición de hidroxipropil- β -ciclodextrina una vez al mes durante toda la vida del paciente humano.