



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.23(22) Дата подачи заявки
2021.08.27(51) Int. Cl. A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

(31) 63/071,257

(32) 2020.08.27

(33) US

(86) PCT/US2021/048084

(87) WO 2022/047249 2022.03.03

(71) Заявитель:
БЕРЕН ТЕРАПЬЮТИКС ПИ.БИ.СИ.
(US)

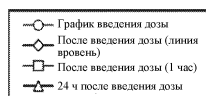
(72) Изобретатель:

Кервин Диана, Камм Джэйсон (US)

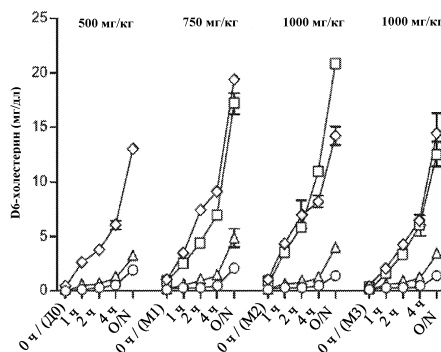
(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А. (RU)

(57) В изобретении описаны способы лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (например, ишемической болезни сердца (CAD - англ.: coronary artery disease), заболевания периферических артерий (PAD - peripheral artery disease), заболевания периферических сосудов (PVD - peripheral vascular disease), инсульта, хронической болезни почек (CKD - chronic kidney disease), вызванной атеросклерозом; терминальной стадии заболевания почек (ESKD - end-stage kidney disease), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD - atherosclerotic renovascular disease), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты, постхирургического или ятрогенного заболевания артерий) посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более стеролов или оксистеролов у субъекта по сравнению с исходным уровнем, количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 у субъекта по сравнению с исходным уровнем, количество, эффективное для повышения уровня способности к растворению кристаллов холестерина в плазме субъекта по сравнению с исходным уровнем, или любую их комбинацию.



Способность к растворению кристаллов холестерина (n=1)



СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/071257, поданной 27 августа 2020 года, которая в полном объеме включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Сердечно-сосудистые заболевания – это класс заболеваний, поражающих сердце и кровеносные сосуды. Считается, что атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз, или сужение и уплотнение артерий, вызванное накоплением бляшек, может привести, например, к сердечным приступам (инфаркт миокарда), инсультам, заболеваниям периферических сосудов и ишемической болезни сердца. Атеросклероз является тяжелым бременем для нашего современного общества. Доклинические данные свидетельствуют о том, что 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрины могут оказывать благоприятное влияние на патомеханизмы, ответственные за развитие атеросклеротического заболевания, и останавливать или реверсировать прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрины могут быть новым вариантом лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Существует потребность в безопасных и эффективных способах лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящее изобретение относится к этой неудовлетворенной потребности.

[0004] В одном аспекте предлагается способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека, при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина человеку, при этом терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой: (a) количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения; (b) количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с такой способностью до введения; (c) количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения; (d) от примерно 50

мг/кг до примерно 2000 мг/кг; или (е) любую их комбинацию для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека. В некоторых случаях атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из: ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD) и заболевания периферических сосудов (PVD).

[0005] В другом аспекте предлагается способ замедления или ингибирования образования насыщенных холестерином бляшек у индивидуума-человека, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина человеку, при этом указанное терапевтически эффективное количество представляет собой: (а) количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения; (b) количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с такой способностью до введения; (с) количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения; (d) от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг; или (е) любую их комбинацию, таким образом замедляя или ингибируя образование насыщенных холестерином бляшек у индивидуума-человека.

[0006] В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от примерно 4 г до примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для достижения концентрации 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в сыворотке, плазме и/или цельной крови от примерно 0,6 мМ до примерно 3 мМ. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения. В некоторых случаях циркулирующие и/или системные уровни включают уровни в сыворотке, плазме и/или цельной крови. В некоторых случаях один или более оксистеролов выбраны из группы, состоящей из: 27-гидроксихолестерина и 24-гидроксихолестерина. В некоторых случаях по меньшей мере примерно 10% означает по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50%. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего

и/или системного уровня одного или более оксистеролов до примерно 40 нг/мл или более. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов по меньшей мере до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В некоторых случаях один или более оксистеролов включают 27-гидроксихолестерин. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня 27-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 100 нг/мл. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня 27-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 90 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для поддержания циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов в течение 24 часов. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестирина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с такой способностью до введения. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 100 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 250 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 500 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 1000 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 1500 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от примерно 500 мг/кг до примерно 1500 мг/кг. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от примерно 800 мг/кг до примерно 1200 мг/кг. В некоторых случаях возраст индивидуума-человека составляет не менее 30 лет. В некоторых случаях введение дополнительно включает: (i) введение индивидууму-человеку в первый момент времени терапевтически эффективной первой дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина; и (ii) введение индивидууму-человеку во второй

момент времени терапевтически эффективной второй дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых случаях второй момент времени наступает по меньшей мере через 1 неделю после первого момента времени. В некоторых случаях второй момент времени наступает по меньшей мере через 2 недели после первого момента времени. В некоторых случаях второй момент времени наступает по меньшей мере через один месяц после первого момента времени. В некоторых случаях лечение включает уменьшение или предотвращение прогрессирования и/или развития атеросклероза у индивидуума-человека. В некоторых случаях лечение включает опосредование регрессии атеросклеротических бляшек у индивидуума-человека. В некоторых случаях лечение приводит к одному или более из следующих явлений: а) превышение нормы уровней ферментов печени (например, ALT, AST) менее чем в 2,5 раза; б) уровень креатинина сыворотки составляет менее 0,3 мг/дл; или с) отсутствие существенной потери сенсоневрального слуха. В некоторых случаях введение осуществляется путем внутривенного введения.

[0007] В другом аспекте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая: количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека, и фармацевтически приемлемый эксципиент. В еще одном аспекте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от примерно 4 г до примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых случаях количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения фармацевтической композиции индивидууму-человеку. В некоторых случаях количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения фармацевтической композиции индивидууму-человеку. В некоторых случаях количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения фармацевтической композиции индивидууму-человеку. В некоторых случаях фармацевтическую композицию составляют для введения однократной дозы. В некоторых случаях фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения.

[0008] В еще одном аспекте предлагается набор, содержащий: (а) один или большее количество контейнеров; и (б) фармацевтическую композицию по любому из предыдущих пунктов, при этом фармацевтическая композиция содержится в одном или большем

количестве контейнеров. В некоторых случаях набор дополнительно содержит (с) инструкции по применению фармацевтической композиции для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека и/или замедления или ингибирования образования насыщенных холестерином бляшек у индивидуума-человека. В некоторых случаях по меньшей мере один из одного или большего количества контейнеров представляет собой пакет для внутривенных инфузий. В некоторых случаях один или большее количество контейнеров включает один контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, и один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов. В некоторых случаях один или большее количество контейнеров включают первый контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, и второй контейнер, содержащий один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов. В некоторых случаях набор дополнительно включает один или более дополнительных компонентов, выбранных из группы, состоящей из: пакета для внутривенных инфузий, катетера, трубки, иглы, шприца, раствора и их комбинации.

[0009] В другом аспекте предлагается способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у человека (например, ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферических сосудов (PVD), инсульта, хронической болезни почек (CKD), вызванной атеросклерозом; терминальной стадии заболевания почек (ESKD), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты, постхирургического или ятрогенного заболевания артерий), при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина человеку, при этом терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или большего количества оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) по меньшей мере примерно на 10% (например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%) по сравнению с исходным уровнем, тем самым излечивая атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у человека.

[0010] В другом аспекте предлагается способ замедления или ингибирования образования насыщенных холестерином бляшек у человека, при этом указанный способ включает

введение человеку терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, при этом терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или более оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) по меньшей мере примерно на 10% (например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%) по сравнению с исходным уровнем, тем самым замедляя или ингибируя образование насыщенных холестерином бляшек у человека.

[0011] В другом аспекте предлагается способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у человека (например, ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферических сосудов (PVD), инсульта, хронической болезни почек (CKD), вызванной атеросклерозом; терминальной стадии заболевания почек (ESKD), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты, постхирургического или ятрогенного заболевания артерий), при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина человеку, при этом терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или более оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) до примерно 40 нг/мл или более, тем самым излечивая атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у человека.

[0012] В еще одном аспекте предлагается способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у человека (например, ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферических сосудов (PVD), инсульта, хронической болезни почек (CKD), вызванной атеросклерозом; терминальной стадии заболевания почек (ESKD), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты, постхирургического или ятрогенного заболевания артерий), при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного

количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина человеку, при этом терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или большего количества оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина), до по меньшей мере 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина, тем самым излечивая атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у человека.

[0013] В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг (или от примерно 4 г до примерно 250 г). В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для достижения концентрации 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в сыворотке, плазме и/или цельной крови от примерно 0,6 мМ до примерно 3 мМ.

[0014] В другом аспекте предлагается способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума (например, ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферических сосудов (PVD), инсульта, хронической болезни почек (CKD), вызванной атеросклерозом; терминальной стадии заболевания почек (ESKD), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты, постхирургического или ятрогенного заболевания артерий), при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина индивидууму, при этом терапевтически эффективное количество составляет от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг (или от примерно 4 г до примерно 250 г), тем самым излечивая атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у индивидуума.

[0015] В еще одном аспекте предлагается способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума (например, ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферических сосудов (PVD), инсульта, хронической болезни почек (CKD), вызванной атеросклерозом; терминальной стадии заболевания почек (ESKD), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной

дисфункции, перемежающейся хромоты, постхирургического или ятрогенного заболевания артерий), при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина индивидуума, при этом терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для достижения концентрации 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в сыворотке, плазме и/или цельной крови от примерно 0,6 мМ до примерно 3 мМ, тем самым излечивая атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у индивидуума.

[0016] В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или более оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) по меньшей мере примерно на 10% (например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%) по сравнению с исходным уровнем. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или более оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) примерно до 40 нг/мл или более. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или более оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) по меньшей мере до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В любом из предыдущих аспектов оксистерол представляет собой 27-гидроксихолестерол. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня 27-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 100 нг/мл. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня 27-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 90 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В любом из предыдущих аспектов оксистерол представляет собой 24-гидроксихолестерол. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или

цельной крови) уровня 24-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 50 нг/мл. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня 24-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для поддержания циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов в течение 24 часов (например, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часов). В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 100 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 250 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 500 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 1000 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 1500 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет от примерно 500 мг/кг до примерно 1500 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество составляет от примерно 800 мг/кг до примерно 1200 мг/кг. В любом из предыдущих аспектов возраст человека или индивидуума составляет по меньшей мере 30 (например, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90) лет. В любом из предыдущих аспектов терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или более оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина) по меньшей мере примерно на 10% (например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%) по сравнению с исходным уровнем в течение по меньшей мере 72 часов. В любом из предыдущих аспектов введение дополнительно включает: (i) введение человеку или индивидууму в первый момент времени терапевтически эффективной первой дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина; и (ii) введение человеку или индивидууму во второй момент времени терапевтически эффективной второй дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В любом из предыдущих аспектов второй момент времени наступает по меньшей мере через 1 неделю после первого момента времени. В любом из предыдущих аспектов второй

момент времени наступает по меньшей мере через 2 недели после первого момента времени. В любом из предыдущих аспектов второй момент времени наступает по меньшей мере через один месяц после первого момента времени. В любом из предыдущих аспектов второй момент времени определяется на основе уровней 27-гидроксихолестерина, уровней 24S-гидроксихолестерина, уровней транскрипции ABCA1, уровней транскрипции ABCG1, эпигенетической (хроматиновой) сигнатуры PBMС, уровней триглицеридов, уровней общего холестерина, уровней vLDL/LDL/HDL, растворения кристаллов холестерина в сыворотке или плазме крови, уровней провоспалительных медиаторов (например, интерлейкина-1b (IL-1b), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18 (IL-18)). В любом из предыдущих аспектов лечение включает уменьшение размера атеросклеротических бляшек по меньшей мере примерно на 0,5%. В любом из предыдущих аспектов лечение включает уменьшение или предотвращение прогрессирования и/или развития атеросклероза у субъекта-человека. В любом из предыдущих аспектов лечение включает опосредование регрессии атеросклеротических бляшек у субъекта-человека. В любом из предыдущих аспектов лечение приводит к одному или более из следующих явлений: а) увеличение опосредованной потоком вазодилатации (FMD) плечевой артерии, измеренной с помощью индуцированной ишемией эндотелиально-зависимой вазодилатации через 7 дней с помощью ультразвукографии высокого разрешения; б) повышение уровня стерола и/или оксистерола (например, 24S-гидроксихолестерина, 25-гидроксихолестерина, 27-гидроксихолестерина) в сыворотке, плазме, моче, кале или любой их комбинации; в) увеличение растворения кристаллов холестерина, измеренного с помощью анализа способности к растворению кристаллов холестерина; г) увеличение экспрессии генов, регулируемых рецептором X печени (LXR) (например, ABCA1, ABCG1) в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMС); д) повышение фагоцитарной активности PBMС; е) снижение уровня триглицеридов и/или холестерина LDL; и/или повышение уровня холестерина HDL и/или ApoA1 в сыворотке, моче, кале или любой их комбинации; ж) снижение сывороточных маркеров воспаления и повреждения миокарда (например, IL-1beta, IL-1a, IL-6, hsCRP, тропонин, СК, СК-МВ, NT-pro-BNP) и/или повышение сывороточных уровней противовоспалительных цитокинов (например, IL-1ra); з) снижение активации комплемента; и) снижение смертности и/или смертности по всем причинам (АСМ); j) уменьшение площади инфаркта миокарда; к) уменьшение площади большого или малого инсульта; л) снижение кровяного давления; м) уменьшение серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE); и n) уменьшение эректильной дисфункции в зависимости от тяжести САД. В любом из предыдущих аспектов лечение приводит к одному или более из следующих явлений: а) превышение нормы уровней ферментов печени (например, ALT,

AST) менее чем в 2,5 раза; b) уровень креатинина сыворотки составляет менее 0,3 мг/дл; или c) отсутствие существенной потери сенсоневрального слуха. В любом из предыдущих аспектов введение осуществляется путем внутривенного введения.

[0017] В другом аспекте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая: количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для лечения атеросклероза у человека и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (например, ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD), заболевания периферических сосудов (PVD), инсульта, хронической болезни почек (CKD), вызванной атеросклерозом, терминальной стадии заболевания почек (ESKD), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (ARVD), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты, постоперационного или ятрогенного заболевания артерий); и эксципиент.

[0018] В другом аспекте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от примерно 4 г до примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, и эксципиент.

[0019] В любом из предыдущих аспектов введение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина является достаточным для повышения циркулирующего и/или системного (например, в сыворотке, плазме и/или цельной крови) уровня одного или большего количества оксистеролов (например, 27-гидроксихолестерина) по меньшей мере примерно на 10% (например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%) по сравнению с исходным уровнем у человека в течение по меньшей мере 72 часов после лечения. В любом из предыдущих аспектов фармацевтическую композицию составляют для введения однократной дозы. В любом из предыдущих аспектов фармацевтическую композицию составляют для внутривенного введения.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0020] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была конкретно и отдельно указана для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0021] Новые характеристики изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет получено из следующего подробного описания, содержащего иллюстративные варианты

осуществления, в которых применены принципы изобретения, и сопроводительные графические материалы:

[0022] На Фиг. 1А, 1В, 2А и 2В изображен неограничивающий пример с подробной информацией о введении плацебо и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в фазе 1b и фазе 2a клинического испытания.

[0023] На Фиг. 3А и 3В изображен неограничивающий пример способности к растворению кристаллов холестерина (CCDC) в плазме, полученной от субъекта-человека мужского пола, которого лечили возрастающими дозами 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина.

[0024] На Фиг. 4А-4С изображен неограничивающий пример уровней оксистерола в плазме, полученной от субъекта-человека мужского пола, которого лечили возрастающими дозами 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина.

[0025] На Фиг. 5А-5D изображен неограничивающий пример уровней мРНК генов, регулируемых фактором транскрипции LXR, у субъекта-человека мужского пола, которого лечили возрастающими дозами 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0026] В настоящем документе описаны способы лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых случаях сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (например, сердечно-сосудистое заболевание, вызванное атеросклерозом). Атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание может быть любым из следующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца (CAD), заболевание периферических артерий (PAD), заболевание периферических сосудов (PVD), хроническая болезнь почек (CKD), вызванная атеросклерозом, терминальная стадия заболевания почек (ESKD), вызванная атеросклерозом, острая почечная недостаточность, вызванная атеросклерозом, атеросклеротическое реноваскулярное заболевание (ARVD), стеноз почечной артерии, аневризма аорты, идиопатическая периферическая предсердная гипертензия, эректильная дисфункция, перемежающаяся хромота и/или постоперационное или ятрогенное заболевание артерий. В некоторых случаях PAD включает заболевание артерий нижних конечностей. В некоторых случаях указанные способы включают лечение и/или предотвращение атеросклероза. В некоторых случаях указанные способы включают лечение субъекта с острым коронарным синдромом (ACS) или хроническим коронарным синдромом (CCS), у которого есть подозрение на наличие или риск развития такого синдрома (например, согласно определению Европейского общества кардиологов). В некоторых аспектах указанные способы могут включать введение терапевтически эффективного количества циклодекстрина нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, имеющему сердечно-сосудистое заболевание, субъекту, имеющему подозрение

на наличие или риск развития сердечно-сосудистого заболевания (например, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания)). В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более стероидов и/или оксистероидов у субъекта по сравнению с исходным уровнем (например, до лечения циклодекстринами). В конкретном аспекте циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

[0027] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы уменьшения количества и/или размера и/или изменения формы циркулирующих (например, в крови, плазме, сыворотке) кристаллов холестерина (и/или сгустков, содержащих кристаллы холестерина) у индивидуума (например, человека). В некоторых случаях указанные способы включают лечение эмболизации кристаллами холестерина (ССЕ) (например, путем предотвращения окклюзии мелких кровеносных сосудов, например, эмболами кристаллов холестерина, сгустками кристаллов холестерина, сгустками кристаллов холестерина/белка, сгустками кристаллов холестерина/ДНК (напр., внеклеточные ловушки) и тому подобное). В некоторых случаях указанные способы включают лечение одного или более симптомов и/или клинических проявлений ССЕ. В некоторых случаях указанные способы включают лечение ишемии различных органов и/или тканей, вызванной, например, ССЕ. Как правило, способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества циклодекстрина нуждающемуся в этом субъекту (например, субъекту, имеющему повышенные уровни циркулирующих кристаллов холестерина (и/или сгустков, содержащих кристаллы холестерина)). В конкретном аспекте циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

[0028] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны способы предотвращения или снижения риска формирования циркулирующих (например, в крови, плазме, сыворотке) кристаллов холестерина (и/или сгустков, содержащих кристаллы холестерина) у индивидуума (например, человека). В данном документе дополнительно описаны способы предотвращения или снижения риска увеличения количества и/или размера и/или изменения формы циркулирующих (например, в крови, плазме, сыворотке) кристаллов холестерина (и/или сгустков, содержащих кристаллы холестерина) у индивидуума (например, человека). В некоторых случаях указанные способы включают предотвращение или снижение риска развития эмболизации кристаллами холестерина (ССЕ) (например, путем предотвращения или снижения риска окклюзии мелких кровеносных сосудов, например, эмболами кристаллов холестерина, сгустками кристаллов

холестерина, сгустками кристаллов холестерина/белка, сгустками кристаллов холестерина/ДНК (напр., внеклеточные ловушки) и тому подобное). В некоторых случаях указанные способы включают предотвращение или снижение риска развития симптомов и/или клинических проявлений ССЭ. В некоторых случаях указанные способы включают предотвращение или снижение риска ишемии различных органов и/или тканей, вызванной, например, ССЭ (и/или ее симптомов или клинических проявлений, например, повреждение почек, атероземболическое заболевание почек (ARD)). Как правило, способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества циклодекстрина субъекту, который в этом нуждается (например, с профилактической целью, например, субъекту с риском развития ССЭ). В конкретном аспекте циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин.

[0029] Следующие термины обсуждаются для иллюстрации значений терминов, используемых в настоящем описании, в дополнение к пониманию этих терминов специалистами в данной области техники. В контексте настоящего документа и в приложенной формуле изобретения формы единственного числа включают ссылку на формы множественного числа, если из контекста явно не следует другое. Кроме того, отмечается, что формула изобретения может быть составлена так, чтобы исключить любой необязательный элемент. Как таковое, это утверждение должно служить предварительным основанием для использования такой терминологии исключения, как «исключительно», «только» и т. п. в связи с изложением элементов формулы изобретения или использованием «отрицательного» ограничения.

[0030] В контексте данного документа термин «примерно» рядом с числом относится к этому числу плюс-минус 10% от этого числа. Термин «примерно» рядом с диапазоном относится к этому диапазону минус 10% от его наименьшего значения и плюс 10% от его наибольшего значения.

[0031] В контексте этого документа термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются как взаимозаменяемые. Ни один из терминов не следует толковать как требующий надзора медицинского работника (например, врача, медсестры, помощника врача, санитаря, работника хосписа). В контексте этого документа субъектом может быть любое животное, включая млекопитающих (например, человека или животное, отличное от человека) и немлекопитающих. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

[0032] В контексте настоящего документа термины «лечить», «лечение» или «воздействие» и другие грамматические эквиваленты включают ослабление или предотвращение фоновых причин одного или более симптомов заболевания или патологического состояния;

облегчение, ослабление или улучшение одного или более симптомов заболевания или патологического состояния; улучшение, предотвращение или уменьшение проявления, тяжести или частоты одного или более симптомов заболевания или патологического состояния; ингибирование заболевания или патологического состояния, например, остановка развития заболевания или патологического состояния, облегчение заболевания или патологического состояния, вызывание регрессии заболевания или патологического состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием, или ингибирование симптомов заболевания или патологического состояния как профилактически, так и/или терапевтически. Способы лечения, описанные в настоящем документе, включают описание применения (например, фармацевтических) композиций, представленных в настоящем документе, для лечения любого показания, описанного в настоящем документе, и включают описание (например, фармацевтических) композиций, представленных в настоящем документе, для применения в лечении любого показания, описанного в настоящем документе.

[0033] Термин «фармацевтически приемлемый» означает свойство материала, которое можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична, нежелательна ни с биологической, ни с другой точки зрения и является приемлемой для ветеринарного, а также фармацевтического применения у человека. Термин «фармацевтически приемлемый» может относиться к материалу, такому как носитель или разбавитель, не отменяющему биологическую активность или свойство соединения и относительно нетоксичному, например, материал может быть введен индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым компонентом композиции, в которой он содержится.

[0034] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к любому фармацевтически приемлемому ингредиенту в фармацевтической композиции, не обладающему терапевтической активностью и нетоксичному для субъекта, которому его вводят, например, дезинтеграторы, связующие вещества, наполнители, растворители, буферы, агенты тоничности, стабилизаторы, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, носители, разбавители, эксципиенты, консерванты или лубриканты, используемые при составлении фармацевтических продуктов.

[0035] В контексте настоящего документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в определенной степени облегчает один или более симптомов заболевания или патологического состояния, требующих лечения, или

уменьшает фоновую причину заболевания или патологического состояния, требующих лечения. В некоторых вариантах осуществления результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, включающей соединение, как описано в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания или фоновой причины заболевания (например, без чрезмерных нежелательных побочных эффектов). В некоторых вариантах осуществления подходящее «эффективное количество» в каждом частном случае определяют с помощью таких методов, как исследование с повышением дозы. Термин «терапевтически эффективное количество» включает, например, профилактически эффективное количество. «Эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, может представлять собой количество, эффективное для достижения желаемого эффекта или терапевтического улучшения (например, без чрезмерных нежелательных побочных эффектов). «Эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, может представлять собой количество, эффективное для достижения одного или более желаемых результатов (например, системного и/или циркулирующего уровня стерола или оксистерола, как описано в настоящем документе). Следует понимать, что в некоторых случаях «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» варьируется от субъекта к субъекту в зависимости от разницы в метаболизме композиции, возраста, веса, общего состояния субъекта, возможного приема сопутствующих лекарств субъектом, патологического состояния, подлежащего лечению, тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и суждения врача, назначающего лечение. В некоторых случаях заболевание или патологическое состояние, подлежащее лечению, представляет собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (например, ишемическую болезнь сердца (CAD)) или сопутствующие заболевания, вызванные атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. В некоторых случаях заболевание или патологическое состояние, подлежащее лечению, представляет собой атеросклероз. В некоторых случаях указанные способы могут применяться для лечения и/или предотвращения фоновой причины атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (например, CAD). Фоновой причиной атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания могут быть, например, ранние сосудистые изменения (например, отверждение, нарушение), кальцификация, накопление бляшек в артериях и/или венах, повышение уровня циркулирующих липидов, воспаление, накопление холестерина, образование бляшек, окклюзия сосудов, разрыв бляшки и/или ишемия.

[0036] Способы лечения атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы

[0037] Примеры 2-4 описывают данные, демонстрирующие повышенную способность к растворению кристаллов холестерина в плазме, повышенные уровни оксистерола и повышенные уровни мРНК генов ABCA1 и ABCG1, регулируемые фактором транскрипции LXR, у субъекта-человека, которого лечили 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином. Данные свидетельствуют о том, что 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин можно применять для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, как описано в настоящем документе.

[0038] В настоящем документе описаны способы лечения субъекта, имеющего атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания или у которого есть подозрение на наличие или риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание может представлять собой, например, CAD, PAD, PVD, инсульт, хроническую болезнь почек (CKD), вызванную атеросклерозом, терминальную стадию заболевания почек (ESKD), вызванную атеросклерозом, острую почечную недостаточность, вызванную атеросклерозом, атеросклеротическое реноваскулярное заболевание (ARVD), стеноз почечной артерии, аневризму аорты, идиопатическую периферическую предсердную гипертензию, эректильную дисфункцию, перемежающуюся хромоту, постоперационное или ятрогенное заболевание артерий. В данном документе дополнительно описаны способы лечения субъекта, имеющего атеросклероз, или у которого есть подозрение на наличие или риск развития атеросклероза. В некоторых случаях указанные способы включают лечение субъекта с острым коронарным синдромом (ACS) или хроническим коронарным синдромом (CCS), у которого есть подозрение на наличие или риск развития такого синдрома (например, согласно определению Европейского общества кардиологов). В некоторых случаях описанное в настоящем документе лечение субъекта может ингибировать, предотвращать или уменьшать развитие атеросклеротических бляшек (например, бляшек с высоким содержанием холестерина и/или бляшек с высоким содержанием липидов) у субъекта. В некоторых случаях описанное в настоящем документе лечение субъекта может опосредовать, стимулировать, усиливать или увеличивать регрессию атеросклеротических бляшек, которые уже развились (например, бляшек с высоким содержанием холестерина и/или бляшек с высоким содержанием липидов) у субъекта. В некоторых случаях лечение субъекта, как описано в настоящем документе, может привести к уменьшению количества атеросклеротических бляшек у субъекта, уменьшению атеросклеротических бляшек у субъекта или к обоим последствиям. В

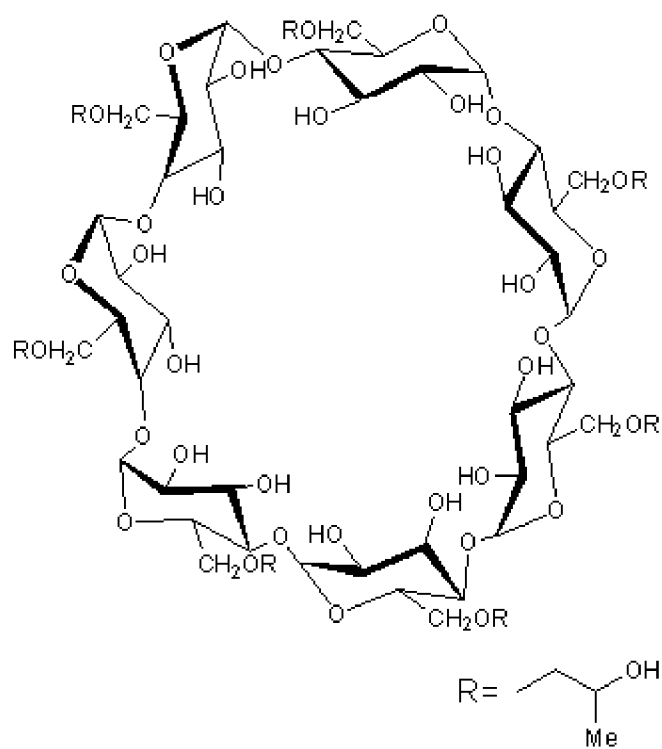
некоторых случаях уменьшение количества и/или размера атеросклеротических бляшек у субъекта может облегчить, предотвратить или уменьшить один или более симптомов, ассоциированных с атеросклерозом и/или атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (например, CAD).

[0039] В разных аспектах указанные способы включают введение субъекту циклодекстрина. Циклодекстрины представляют собой семейство циклических олигосахаридов, состоящее из циклического (например, макроциклического) кольца субъединиц глюкозы, соединенных α -1,4 гликозидными связями. Циклодекстрины содержат ряд мономеров глюкозы в форме кольца. Обычные циклодекстрины включают альфа-циклодекстрины (состоят из шести мономеров глюкозы), бета-циклодекстрины (состоят из семи мономеров глюкозы), гамма-циклодекстрины (состоят из восьми мономеров глюкозы) и дельта-циклодекстрины (состоят из девяти мономеров глюкозы). Внешняя часть кольцевой структуры является гидрофильной, а внутренняя полость кольцевой структуры является гидрофобной; таким образом, циклодекстрины как правило являются водорастворимыми (например, благодаря гидрофильному внешнему виду) и способны включать гидрофобные молекулы в полость (например, благодаря гидрофобной полости). Исходные циклодекстрины обладают ограниченной растворимостью в воде; поэтому было синтезировано несколько химически модифицированных циклодекстринов, в которых гидроксильные группы заменены другими химическими фрагментами повышения растворимости. В различных аспектах способы, описанные в настоящем документе, включают введение циклодекстрина субъекту (например, человеку), который в этом нуждается (например, имеющему атеросклероз или у которого есть подозрение на наличие или риск развития атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (например, CAD)). В некоторых случаях у субъекта есть подозрение на наличие или риск развития атеросклеротических бляшек (например, бляшек с высоким содержанием холестерина и/или бляшек с высоким содержанием липидов).

[0040] В конкретных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин. В некоторых случаях 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин выбран из группы, состоящей из: Kleptose[®] HP для парентерального введения (Roquette Frères, #346114; доступно по адресу roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hp-parenteral-grade_50_346114_en.pdf по состоянию на 26 августа 2020 г.), Kleptose[®] HPB для парентерального введения (Roquette Frères, #346111; доступно по адресу roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hpb-parenteral-grade_50_346111_en.pdf по

состоянию на 26 августа 2020 г.), Kleptose® НРВ-LB для парентерального введения (Roquette Frères, #346115; доступно по адресу roquette.com/-/media/roquette-sharepoint-libraries/sdol_product-specification-sheet/roquette_quality_specification-sheet_kleptose-hpb-lb-parenteral-grade_50_346115_en.pdf по состоянию на 26 августа 2020 г.), Cavitron® W7 НР5 Фармацевтический циклодекстрин (Ashland; доступно по адресу ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavazol.pdf по состоянию на 26 августа 2020 г.), Cavitron® W7 НР7 Фармацевтический циклодекстрин (Ashland; доступно по адресу ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11734_Cavitron_Cavazol.pdf по состоянию на 26 августа 2020 г.), Trappsol® Cyclo™ (Cyclo Therapeutics, Inc.; доступно по адресу cyclotherapeutics.com/cyclodextrins/trappsol-cyclo по состоянию на 26 августа 2020 г.), а также VTS-270/adrabetadex.

[0041] В определенных вариантах осуществления циклодекстрин, предлагаемый или применяемый в (например, фармацевтической) композиции или способе или другом применении в настоящем изобретении, представляет собой смесь циклодекстринов; например, в некоторых вариантах осуществления 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит смесь 2-гидроксипропил-бета-циклодекстринов. В некоторых вариантах осуществления молекула циклодекстрина, предлагаемая в настоящем изобретении, необязательно замещена одной или большим количеством химических групп, при этом каждая химическая группа независимо представляет собой гидроксипропильную группу, гидроксипропиловую группу, метильную группу, этиловую группу, карбоксиметильную группу, гептакис(2,6-ди-О-метил) группу, сульфэтильную группу, сульфопропиловую группу и/или сульфобутилэтильную группу, или ее олигомер. В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления циклодекстрин представляет собой гидроксипропил-бета-циклодекстрин, например, где один или более гидроксильных циклодекстрина замещены гидроксипропилом (например, 2-гидроксипропильная группа). Например, одно или более гидроксильных положений замещено одной или более гидроксипропильных групп посредством замещения Н гидроксила (ОН) группой $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_3$, как проиллюстрировано в **Формуле I** ниже. В некоторых вариантах осуществления 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин содержит множество циклодекстринов с разными значениями степени замещения (DS) и/или имеют значение молярного замещения (MS).



где каждый R независимо представляет собой H или как указано выше, и где по меньшей мере один R не представляет собой H.

Формула I

[0042] В некоторых вариантах осуществления множество молекул бета-циклодекстрина в бета-циклодекстрине (смесь молекул бета-циклодекстрина) характеризуется средним молярным замещением. «Молярное замещение» или MS – это среднее количество заместителей на единицу глюкозы в молекулах бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления MS определяется согласно процедурам, изложенным в монографии USP касательно гидроксипропила бетадекса (USP NF 2015) («монография USP Гидроксипропил Бетадекс»), включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления (например, фармацевтические) композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат множество молекул бета-циклодекстрина, имеющее среднее MS по меньшей мере примерно 0,3. В некоторых вариантах осуществления (например, фармацевтические) композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат множество молекул бета-циклодекстрина, имеющее среднее MS примерно от 0,3 до 1,0.

[0043] В некоторых вариантах осуществления множество молекул бета-циклодекстрина характеризуется средней степенью замещения. Термин «степень замещения» или DS относится к общему количеству заместителей, замещенных прямо или косвенно в молекуле бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления молекула бета-циклодекстрина может иметь одну или более единиц глюкозы, замещенных заместителем

в гидроксильном положении. Таким образом, средняя DS относится к общему количеству заместителей в совокупности бета-циклодекстринов, разделенной на количество молекул бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления среднюю DS молекулы измеряют с помощью анализа электрораспылительной ионизационной масс-спектрометрии (ESI-MS) (например, HPLC-ESI-MS и т. п.). В некоторых вариантах осуществления среднюю DS молекулы определяют высотой пиков спектра электрораспылительной MS. В некоторых вариантах осуществления среднюю DS молекулы определяют путем умножения MS на 7. В некоторых вариантах осуществления (например, фармацевтические) композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат множество молекул бета-циклодекстрина, имеющее среднее DS примерно от 2,0 до 7,0.

[0044] В некоторых вариантах осуществления любой атом циклодекстринов, описанный в настоящем документе (например, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин), может быть замещен любым подходящим изотопом. В конкретном варианте осуществления любой один или большее количество атомов водорода циклодекстринов, описанных в настоящем документе (например, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин), могут быть замещены или заменены атомами дейтерия. Ожидается, что такие циклодекстрины будут обладать подобными или улучшенными свойствами по сравнению с исходным циклодекстрином, не содержащим дейтерий. Дейтерий представляет собой безопасный, стабильный, нерадиоактивный изотоп водорода. По сравнению с водородом дейтерий образует более крепкие связи с углеродом. В некоторых случаях повышенная прочность связи, оказываемая дейтерием, может положительно повлиять на свойства циклодекстринов, создавая потенциал для улучшения эффективности, безопасности и/или переносимости лекарства. Кроме того, дейтерирование может вызвать снижение метаболического клиренса *in vivo*, таким образом увеличивая период полужизни и циркуляцию соединения. В то же время, поскольку размер и форма дейтерия по существу идентичны водороду, замена водорода дейтерием не повлияет на биохимическую эффективность и избирательность соединения по сравнению с исходной химической структурой, содержащей только водород.

[0045] В различных аспектах субъекту вводят терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина повышает циркулирующий и/или системный уровень одного или более производных холестерина по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления одно или более производных холестерина являются побочным продуктом биосинтеза холестерина. В некоторых вариантах осуществления одно или более производных

холестерина содержат гидрогенизированный продукт, продукты с различными гидрогенизированными продуктами 1Н-циклопента[а]фенантрен-3-ола или продукты, образованные с гидроксильной, эпоксильной или кетогруппой. В некоторых случаях одно или большее количество производных холестерина является оксистеролом или стеролом.

[0046] Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для увеличения циркулирующего и/или системного количества одного или большего количества стерина и/или оксистеролов у субъекта по сравнению с исходным уровнем. Циркулирующее и/или системное количество стерола и/или оксистерола может представлять собой количество, присутствующее в биологическом образце субъекта (например, крови (например, цельной крови), плазме, сыворотке и т. п.). В некоторых случаях уровень циркулирующего и/или системного стерола и/или оксистерола может повышаться по меньшей мере примерно на 10% по сравнению с исходным уровнем (например, через 24 часа после введения) (например, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более). В некоторых случаях уровень циркулирующего и/или системного стерола и/или оксистерола может повышаться до примерно 40 нг/мл (например, по меньшей мере примерно 40 нг/мл, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере примерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 100 нг/мл или более). В другом аспекте уровень циркулирующего и/или системного стерола и/или оксистерола может повышаться до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина (например, по меньшей мере примерно 40 нг на мг, по меньшей мере примерно 50 нг на мг, по меньшей мере примерно 60 нг на мг, по меньшей мере примерно 70 нг на мг, по меньшей мере примерно 80 нг/мг, по меньшей мере примерно 90 нг на мг или по меньшей мере примерно 100 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина). Как правило, циркулирующие и/или системные уровни стерина и оксистеролов (например, после лечения 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином) сравниваются с исходным уровнем (например, циркулирующим и/или системным уровнем стерола и/или оксистерола у субъекта до лечения 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином). Неограничивающие примеры стеролов и оксистеролов, которые могут продемонстрировать повышение уровня (например, в цельной крови, плазме и/или сыворотке) при введении 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, включают: 27-гидроксихолестерин, 24-гидроксихолестерин и 25-

гидроксистерин. В различных аспектах терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина может быть достаточным для поддержания или обеспечения системного и/или циркулирующего уровня стерола и/или оксистерола в течение по меньшей мере 24 часов после введения (например, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часов, по меньшей мере 96 часов).

[0047] В конкретном аспекте терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для увеличения циркулирующего и/или системного уровня 27-гидроксистерина по сравнению с исходным уровнем. В некоторых случаях уровень циркулирующего и/или системного 27-гидроксистерина может повышаться по меньшей мере примерно на 10% по сравнению с исходным уровнем (например, через 24 часа после введения) например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более. В некоторых случаях уровень циркулирующего и/или системного 27-гидроксистерина может повышаться до примерно 40 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере примерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 100 нг/мл или более. В конкретном варианте осуществления уровень циркулирующего и/или системного 27-гидроксистерина может повышаться до по меньшей мере примерно 100 нг/мл. В другом аспекте уровень циркулирующего и/или системного 27-гидроксистерина может повышаться до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина, например, до по меньшей мере примерно 50 нг на мг, до по меньшей мере примерно 60 нг на мг, до по меньшей мере примерно 70 нг на мг, до по меньшей мере примерно 80 нг на мг, до по меньшей мере примерно 90 нг на мг или до по меньшей мере примерно 100 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В конкретном уровне циркулирующего и/или системного 27-гидроксистерина может повышаться до по меньшей мере 90 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина.

[0048] В дополнительном или альтернативном варианте терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина может представлять собой количество, эффективное для увеличения циркулирующего и/или системного уровня 24-гидроксистерина по сравнению с исходным уровнем. В некоторых случаях уровень циркулирующего и/или системного 24-гидроксистерина может повышаться по меньшей мере примерно на 10% по сравнению с исходным уровнем (например, через 24

часа после введения) например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более. В некоторых случаях уровень циркулирующего и/или системного 24-гидроксихолестерина может повышаться до примерно 40 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 50 нг/мл, по меньшей мере примерно 60 нг/мл, по меньшей мере примерно 70 нг/мл, по меньшей мере примерно 80 нг/мл, по меньшей мере примерно 90 нг/мл, по меньшей мере примерно 100 нг/мл или более. В конкретном варианте осуществления уровень циркулирующего и/или системного 24-гидроксихолестерина может повышаться до по меньшей мере примерно 50 нг/мл. В другом аспекте уровень циркулирующего и/или системного 24-гидроксихолестерина может повышаться до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина, например, до по меньшей мере примерно 50 нг на мг, до по меньшей мере примерно 60 нг на мг, до по меньшей мере примерно 70 нг на мг, до по меньшей мере примерно 80 нг на мг, до по меньшей мере примерно 90 нг на мг или до по меньшей мере примерно 100 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина. В конкретном уровне циркулирующего и/или системного 24-гидроксихолестерина может повышаться до по меньшей мере 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина.

[0049] Терапевтически эффективным количеством может быть количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) после введения (например, через 1 час после введения) по сравнению с такой способностью до введения. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет собой количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения CCDC в плазме по меньшей мере примерно на 10% (например, через 1 час) после введения по сравнению с исходным уровнем, например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более.

[0050] Терапевтически эффективным количеством может быть количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения уровней мРНК одного или более генов, регулируемых фактором транскрипции LXR (например, ABCA1, ABCG1) после введения (например, через 24 часа после введения) по сравнению с уровнем до введения. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество представляет

собой количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения уровней мРНК ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% (например, через 24 часа) после введения по сравнению с уровнем до введения, например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более.

[0051] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, подходящее для достижения описанного в настоящем документе терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 50 мг/кг, по меньшей мере примерно 100 мг/кг, по меньшей мере примерно 200 мг/кг, по меньшей мере примерно 300 мг/кг, по меньшей мере примерно 400 мг/кг, по меньшей мере примерно 500 мг/кг, по меньшей мере примерно 600 мг/кг, по меньшей мере примерно 700 мг/кг, по меньшей мере примерно 800 мг/кг, по меньшей мере примерно 900 мг/кг, по меньшей мере примерно 1000 мг/кг, по меньшей мере примерно 1100 мг/кг, по меньшей мере примерно 1200 мг/кг; по меньшей мере примерно 1300 мг/кг, по меньшей мере примерно 1400 мг/кг, по меньшей мере примерно 1500 мг/кг, по меньшей мере примерно 1600 мг/кг, по меньшей мере примерно 1700 мг/кг, по меньшей мере примерно 1800 мг/кг, по меньшей мере примерно 1900 мг/кг или по меньшей мере примерно 2000 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет по меньшей мере примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет по меньшей мере примерно 250 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет по меньшей мере примерно 500 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет по меньшей мере примерно 1000 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет по меньшей мере примерно 1500 мг/кг.

[0052] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, подходящее для достижения описанного в настоящем документе терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг (например, от примерно 50 мг/кг до примерно 1000 мг/кг,

от примерно 500 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, от примерно 500 мг/кг до примерно 1500 мг/кг, от примерно 800 мг/кг до примерно 1500 мг/кг, от примерно 800 мг/кг до примерно 1200 мг/кг, от примерно 1000 мг/кг до примерно 1500 мг/кг, от примерно 1000 мг/кг до примерно 2000 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет от примерно 500 мг/кг до примерно 1500 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет от примерно 800 мг/кг до примерно 1200 мг/кг.

[0053] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, подходящее для достижения описанного в настоящем документе терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 4 г (например, по меньшей мере примерно 10 г, по меньшей мере примерно 25 г, по меньшей мере примерно 50 г, по меньшей мере примерно 75 г, по меньшей мере примерно 100 г, по меньшей мере примерно 125 г, по меньшей мере примерно 150 г, по меньшей мере примерно 175 г, по меньшей мере примерно 200 г, по меньшей мере примерно 250 г). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина может составлять от примерно 4 г до примерно 250 г (например, от примерно 4 г до примерно 200 г, от примерно 4 г до примерно 150 г, от примерно 4 г до примерно 100 г, от примерно 4 г до примерно 50 г, от примерно 50 г до примерно 250 г, от примерно 50 г до примерно 200 г, от примерно 50 г до примерно 150 г, от примерно 50 г до примерно 100 г, примерно 100 г до примерно 250 г, от примерно 100 г до примерно 200 г). Общее количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина для введения (например, в виде однократной дозы, например, в терапевтически эффективном количестве) может зависеть от ряда факторов, включая, помимо прочего, возраст субъекта, пол, вес и т. п.

[0054] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, достаточное для достижения концентрации 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в цельной крови, сыворотке и/или плазме, подходящей для достижения описанного в настоящем документе терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления концентрация в цельной крови, сыворотке и/или плазме составляет по меньшей мере примерно 0,1 мМ (например, по меньшей мере примерно 0,2 мМ, по меньшей мере примерно 0,3 мМ, по меньшей мере примерно 0,4 мМ, по меньшей мере примерно 0,5 мМ, по меньшей мере примерно 0,6 мМ, по меньшей мере примерно 0,7 мМ, по меньшей мере примерно 0,8 мМ, по меньшей мере

примерно 0,9 мМ, по меньшей мере примерно 1,0 мМ, по меньшей мере примерно 1,5 мМ, по меньшей мере примерно 2,0 мМ, по меньшей мере примерно 2,5 мМ или по меньшей мере примерно 3 мМ). Терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина может представлять собой количество, достаточное для достижения концентрации 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в цельной крови, сыворотке и/или плазме от примерно 0,6 мМ до примерно 3 мМ (например, от примерно 0,6 мМ до примерно 2 мМ, от примерно 0,6 мМ до примерно 1 мМ, от примерно 1 мМ до примерно 3 мМ, от примерно 1 мМ до примерно 2 мМ, от примерно 2 мМ до примерно 3 мМ).

[0055] Способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать введение субъекту в первый момент времени терапевтически эффективного первого количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и введение субъекту во второй момент времени терапевтически эффективного второго количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. Второй момент времени может наступить по меньшей мере через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней или 6 дней после первого момента времени. Второй момент времени может наступить по меньшей мере через 1 неделю после первого момента времени (например, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель или 10 недель после первого момента времени). В некоторых случаях второй момент времени наступает через одну или более недель после первого момента времени, через две недели после первого момента времени или через один или более месяцев после первого момента времени. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется путем внутривенного введения.

[0056] В некоторых случаях второй момент времени может быть определен на основе одного или более показателей того, что дополнительная доза препарата будет полезна для субъекта. Например, введение во второй момент времени можно осуществлять после того, как терапевтическая польза от первой дозы уменьшилась или начала уменьшаться. Второй момент времени можно определить на основе, например, уровней циркулирующего и/или системного 27-гидроксихолестерина, уровней циркулирующего и/или системного 24S-гидроксихолестерина, уровней транскрипции представителя 1 подсемейства А АТР-связывающей кассеты (ABCA1), уровней транскрипции представителя 1 подсемейства G АТР-связывающей кассеты (ABCG1), эпигенетической (хроматиновой) сигнатуры мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), уровней триглицеридов, уровней общего холестерина, уровня липопротеинов очень низкой плотности (vLDL), уровня липопротеинов низкой плотности (LDL), уровня липопротеинов высокой плотности (HDL), растворения кристаллов холестерина в сыворотке или плазме, уровней провоспалительных медиаторов (например, интерлейкина-1b (IL-1b), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18

(IL-18)).

[0057] В различных аспектах субъектом может быть человек. В некоторых случаях субъект, имеющий риск или более подверженный развитию атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (например, CAD), может быть любого возраста. Возраст субъекта может составлять по меньшей мере 30 лет (например, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90 лет). Возраст субъекта может составлять менее 30 лет (например, менее 20 лет, менее 15 лет, менее 10 лет или менее 5 лет). У субъекта может быть диагностирован атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (например, CAD). У субъекта может быть диагностирован острый коронарный синдром (ACS) или хронический коронарный синдром (CCS) (например, по определению Европейского общества кардиологов). Атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание можно диагностировать с помощью, например, ангиограммы, теста на холестерин, компьютерной томографии (СТ), дуплексного сканирования, эхокардиограммы, электрокардиограммы (ECG или EKG), теста с физической нагрузкой, внутрисосудистой ультрасонографии, магнитно-резонансной томографии (MRI), позитронно-эмиссионной томографии (PET), оптической когерентной томографии (OCT), фармакологического стресс-теста, симптомов/анамнеза болезни (например, симптомов, о которых сообщает пациент), индекса ослабления жира (FAI) или их комбинации. Субъект может иметь симптом, ассоциированный с атеросклерозом и/или атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием. Симптомом, ассоциированным с атеросклерозом и/или атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, может быть боль в груди (например, стенокардическая боль), одышка, усталость, спутанность сознания, мышечная слабость или их комбинация. Субъект может иметь риск развития атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Субъект с риском развития атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания может иметь по меньшей мере один фактор риска атеросклероза. В некоторых вариантах осуществления факторы риска атеросклероза включают, помимо прочего, избыточный вес или ожирение, высокое кровяное давление, высокий уровень холестерина, диабет, недостаточную физическую активность, одно или более сопутствующих заболеваний (например, курение, заболевания почек, ревматоидное заболевание), а также прием химиотерапевтических средств. Субъект может иметь по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% стеноз артерии и/или вены. Субъект может иметь по меньшей мере 50% стеноз артерии и/или вены. Артерия может представлять собой, например, коронарную артерию, мозговую артерию, периферическую артерию, аорту. Субъект может иметь одну или более

атеросклеротических бляшек с высоким содержанием холестерина и/или высоким содержанием липидов (например, измеряемого с помощью оптической когерентной томографии (ОСТ)). Субъект может иметь одну или более бляшек с низким содержанием кальция (например, измеряемых с помощью компьютерной томографии (СТ)). Субъект может иметь стабильное или нестабильное САД. Субъект может иметь острый коронарный синдром (АСС) или хронический коронарный синдром (ССС) (например, по определению Европейского общества кардиологов). Субъекта можно лечить (например, с помощью способов, описанных в настоящем документе) после (например, сразу после) инфаркта миокарда. У субъекта может быть утолщение артериальной стенки (tunica media). Субъекта можно лечить (например, с помощью способов, описанных в настоящем документе) после прохождения химиотерапии (например, у субъекта может быть повышенный риск атеросклероза или у него может развиваться атеросклероз вследствие приема химиотерапевтических средств).

[0058] Способы, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения и/или предупреждения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания. Например, способы, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения и/или предупреждения САД, РАД, РВД, инсульта, хронической болезни почек (СКД), вызванной атеросклерозом, терминальной стадии заболевания почек (ЕСКД), вызванной атеросклерозом, острой почечной недостаточности, вызванной атеросклерозом, атеросклеротического реноваскулярного заболевания (АРВД), стеноза почечной артерии, аневризмы аорты, идиопатической периферической предсердной гипертензии, эректильной дисфункции, перемежающейся хромоты и/или постоперационного или ятрогенного заболевания артерий. Способы, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения и предупреждения атеросклероза.

[0059] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, вызывают уменьшение размера атеросклеротических бляшек (например, бляшек с высоким содержанием холестерина и/или бляшек с высоким содержанием липидов) у субъекта. Бляшки могут иметь высокое содержание холестерина и/или липидов. Содержание холестерина и/или липидов можно измерить, например, с помощью оптической когерентной томографии (ОСТ). Бляшки могут иметь низкое содержание кальция. Бляшки могут иметь низкий уровень кальция по результатам компьютерной томографии (СТ). В некоторых случаях размер атеросклеротической бляшки может уменьшаться относительно размера атеросклеротической бляшки до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления размер атеросклеротической бляшки может уменьшаться по меньшей мере примерно на 0,5%. В некоторых вариантах осуществления размер атеросклеротической

бляшки может уменьшаться по меньшей мере примерно на 0,5%, по меньшей мере примерно на 1%, по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90% или более.

[0060] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, приводят к уменьшению и/или предотвращению прогрессирования и/или развития атеросклероза у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, предотвращают прогрессирование атеросклероза. Например, способы, описанные в настоящем документе, предотвращают увеличение размера атеросклеротических бляшек, предотвращают увеличение объема бляшек, предотвращают увеличение поверхности коронарных артерий, покрытой бляшками, предотвращают утолщение атеросклеротических бляшек, предотвращают увеличение или уменьшение стенок артерии и/или предотвращают или уменьшают кальцификацию сосудов. В некоторых случаях способы, описанные в настоящем документе, опосредуют регрессию уже сформированных атеросклеротических бляшек у субъекта. Например, способы, описанные в настоящем документе, уменьшают размер и/или количество уже сформированных у субъекта атеросклеротических бляшек и/или уменьшают размер некротического ядра атеросклеротической бляшки.

[0061] Лечение может привести к увеличению опосредованной потоком вазодилатации (FMD) плечевой артерии. Увеличение опосредованной потоком вазодилатации (FMD) может произойти по меньшей мере через 7 дней после лечения. Вазодилатацию, опосредованную потоком (FMD), можно измерить, например, с помощью индуцированной ишемией эндотелиально-зависимой вазодилатации. В некоторых вариантах осуществления вазодилатация, опосредованная потоком (FMD), определяется с помощью ультразвукового исследования высокого разрешения. В некоторых случаях лечение может привести к повышению уровня стерола и/или окистерола (например, 27-гидроксихолестерина, 24-гидроксихолестерина) в цельной крови, сыворотке, плазме или любой их комбинации. В некоторых случаях лечение может привести к растворению кристаллов холестерина, например, присутствующих в атеросклеротических бляшках. Раствор кристаллов холестерина можно измерить, например, с помощью анализа способности кристаллов

холестерина к растворению. В некоторых случаях лечение может привести к увеличению экспрессии гена, регулируемого рецептором X печени (LXR). Увеличение экспрессии LXR-регулируемого гена может наблюдаться, например, в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) субъекта. LXR-регулируемый ген может быть, например, представителем 1 подсемейства А АТФ-связывающей кассеты (ABCA1), представителем 1 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты (ABCG1), синтазой жирных кислот (FAS), аполипопротеином E (APOE) или их комбинацией. В некоторых случаях лечение может привести к повышению фагоцитарной активности PBMC. В некоторых случаях лечение может привести к повышению или снижению уровня липидов в биологическом образце субъекта. Липид может быть триглицеридом, холестерином LDL, холестерином HDL или аполипопротеином A1 (ApoA1). Лечение может привести к снижению уровня триглицеридов в биологическом образце. Лечение может привести к снижению уровня холестерина LDL в биологическом образце. Лечение может привести к повышению уровня холестерина HDL в биологическом образце. Лечение может привести к повышению уровня ApoA1 в биологическом образце. Биологическим образцом может быть кровь (например, цельная кровь, сыворотка, плазма). В некоторых случаях лечение может привести к снижению уровня сывороточных маркеров воспаления и повреждения миокарда и/или повышению уровня сывороточных противовоспалительных маркеров. Сывороточным маркером может быть интерлейкин (IL)-1 бета (IL-1бета), антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra), интерлейкин-1 альфа (IL-1a), интерлейкин-6 (IL-6), высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), тропонин, креатинкиназа (CK), креатинкиназа-MB (CK-MB), N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа (NT-pro-BNP). В некоторых случаях лечение может привести к снижению активности комплемента. В некоторых случаях лечение может привести к снижению риска смертности и/или смертности от всех причин (АСМ) субъекта. В некоторых вариантах осуществления риск смертности субъекта снижается на 25%, 50%, 75% или 90%. В некоторых вариантах осуществления риск смертности субъекта снижается на период длительностью по меньшей мере 1 год, 2 года или 3 года после введения. В некоторых случаях лечение может привести к снижению риска инфаркта миокарда у субъекта. В некоторых вариантах осуществления риск инфаркта миокарда у субъекта снижается на 25%, 50%, 75% или 90%. В некоторых вариантах осуществления риск инфаркта миокарда у субъекта снижается на период длительностью по меньшей мере 1 год, 2 года или 3 года после введения. В некоторых случаях лечение может привести к снижению риска обширного или малого инсульта у субъекта. В некоторых вариантах осуществления риск обширного или малого инсульта у субъекта снижается на 25%, 50%, 75% или 90%. В некоторых вариантах осуществления

риск обширного или малого инсульта у субъекта снижается на период длительностью по меньшей мере 1 год, 2 года или 3 года после введения. В некоторых случаях лечение может привести к снижению кровяного давления субъекта. В некоторых вариантах осуществления кровяное давление субъекта снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30%. Снижение кровяного давления может включать снижение кровяного систолического давления, диастолического кровяного давления или их комбинацию. В некоторых случаях лечение может привести к снижению серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события (MACE) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления серьезное неблагоприятное сердечно-сосудистое событие включает сердечную недостаточность, повторный инфаркт, рецидивирующую стенокардическую боль, повторную госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, повторное чрескожное коронарное вмешательство (PCI), аортокоронарное шунтирование, реваскуляризацию коронарных сосудов, инсульт, смертность от всех причин (ACM) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления риск MACE у субъекта снижается на 25%, 50%, 75% или 90%. В некоторых вариантах осуществления риск MACE снижается на период длительностью по меньшей мере 1 год, 2 года или 3 года после введения. В некоторых случаях лечение может привести к уменьшению эректильной дисфункции в зависимости от тяжести CAD.

[0062] В некоторых случаях лечение может привести к тому, что уровень печеночных ферментов будет менее чем в 2,5 раза превышать нормальный уровень печеночных ферментов. Печеночный фермент может представлять собой аланинаминотрансферазу (ALT), аспартатаминотрансферазу (AST) или их комбинацию. Печеночный фермент может представлять собой аланинаминотрансферазу (ALT), аспартатаминотрансферазу (AST), щелочную фосфатазу (ALP), 5'-нуклеотидазу, гамма-глутамилтранспептидазу (GGT) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления нормальный уровень печеночного фермента представляет собой уровень печеночного фермента при отсутствии поражения печени. В некоторых случаях лечение может привести к уровню креатинина в сыворотке крови ниже 0,3 мг/дл. Лечение может привести к уровню креатинина сыворотки ниже 1,3, 1,0, 0,75, 0,5 или 0,3 мг/дл. В некоторых случаях лечение может не привести к существенной потере сенсоневрального слуха.

[0063] Фармацевтические композиции

[0064] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для лечения атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза у человека; и эксципиент. Эксципиент может представлять собой фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0065] Фармацевтическая композиция может содержать количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у субъекта по меньшей мере примерно на 10% (например, через 24 часа) после введения по сравнению с уровнем до введения, например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более.

[0066] Фармацевтическая композиция может содержать количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% (например, через 1 час) после введения по сравнению с исходным уровнем, например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более.

[0067] Фармацевтическая композиция может содержать количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для повышения уровней мРНК одного или более генов, регулируемых фактором транскрипции LXR (например, ABCA1 и/или ABCG1), по меньшей мере примерно на 10% (например, через 24 часа) после введения по сравнению с уровнем до введения, например, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50% или более.

[0068] Эксципиент может содержать агент, регулирующий тоничность, консервант, солюбилизатор, буфер, раствор (например, раствор для внутривенного введения) или любую их комбинацию. Агент, регулирующий тоничность, может представлять собой декстрозу, глицерин, хлорид натрия, глицерин, маннит или их комбинацию. Консервант может представлять собой антиоксидант, антимикробный фактор, хелатирующее средство или их комбинацию. Антиоксидант может представлять собой аскорбиновую кислоту, ацетилцистеин, серную кислотную соль (например, бисульфит, метабисульфит), монотиоглицерин или их комбинацию. Антимикробный агент может представлять собой фенол, метакрезол, бензиловый спирт, парабен, хлорид бензалкония, хлоробутанол, тимеросал, соли фенолртути (например, ацетат, борат, нитрат) или их комбинацию. Хелатирующий агент может представлять собой динатрий кальция, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), динатрий EDTA, натрий EDTA, кальций

версетамид натрия, кальтеридол, диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или их комбинацию. Солюбилизатор может представлять собой поверхностно-активное вещество или соррастворитель. Поверхностно-активное вещество может представлять собой полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (Tween 80), сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат (Tween 20), лецитин, полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые сополимеры (Pluronic) или их комбинацию. Соррастворитель может представлять собой пропиленгликоль, глицерин, этанол, полиэтиленгликоль (PEG), сорбит, диметилацетамид, Stomphor EL или их комбинацию. Полиэтиленгликоль может представлять собой PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 3350 или PEG 4000. Буфер может содержать ацетат натрия, уксусную кислоту, ледяную уксусную кислоту, ацетат аммония, сульфат аммония, гидроксид аммония, аргинин, аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензоат натрия, бензойную кислоту, бикарбонат натрия, борную кислоту, борную кислоту натрия, карбонат натрия, цитратную кислоту, цитрат натрия, цитрат динатрия, цитрат тринатрия, диэтанолламин, глюконо-дельта-лактон, глицин, глицин HCl, гистидин, гистидин HCl, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, лизин, малеиновую кислоту, меглюмин, метансульфоновую кислоту, моноэтанолламин, фосфатную кислоту, одноосновный калий, двуосновный калий, моносодийфосфат, динатрийфосфат, тринатрийфосфат, гидроксид натрия, сукцинат натрия, серную кислоту, тартрат натрия, винную кислоту, триметамин (Tris) или их комбинацию.

[0069] Фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере примерно 4, по меньшей мере примерно 10, по меньшей мере примерно 50, по меньшей мере примерно 100, по меньшей мере примерно 150, по меньшей мере примерно 200 или по меньшей мере примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере примерно 4 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере примерно 50 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере примерно 100 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере примерно 200 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от примерно 4 г до примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (например, от примерно 4 г до примерно 100 г, от примерно 4 г до примерно 50 г, от примерно 50 г до примерно 150 г, от примерно 50 г до примерно 250 г, от примерно 100 г до примерно 200 г, от примерно 100 г до примерно 250

г, от примерно 150 г до примерно 250 г).

[0070] Фармацевтическая композиция может быть составлена для введения однократной дозы. Фармацевтическая композиция может быть составлена для внутривенного введения. Фармацевтическая композиция может быть составлена так, чтобы она была изотонической.

[0071] Наборы

[0072] Дополнительно в настоящем изобретении предлагаются наборы. В некоторых случаях наборы включают один или большее количество контейнеров (например, флакон, колбу, банку, пробирку, ампулу и т. п.), содержащие одну или большее количество фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении (например, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин и фармацевтически приемлемый эксципиент). В некоторых случаях набор содержит более одного контейнера (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или большее количество контейнеров). В некоторых случаях по меньшей мере один из одного или большего количества контейнеров представляет собой пакет для внутривенных инфузий. Один или более контейнеров могут содержать одну дозу фармацевтической композиции или много доз (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или большее количество) фармацевтической композиции. В некоторых случаях один или более контейнеров содержат концентрированное количество фармацевтической композиции, которую впоследствии разбавляют перед введением для достижения эффективной дозы. Доза может составлять любое количество, как описано в настоящем документе, эффективное для лечения одного или более показаний, описанных в настоящем документе. Набор может дополнительно содержать один или более дополнительных компонентов для внутривенной инфузии фармацевтической композиции. В некоторых случаях набор содержит пакет для внутривенной инфузии. В некоторых случаях набор содержит один или большее количество растворов (например, физиологический солевой раствор) для смешивания и/или разведения фармацевтической композиции. В некоторых случаях набор состоит из одного или более из следующих элементов: катетер, трубка, шприц и игла. Набор может дополнительно содержать инструкции, например, для введения фармацевтической композиции субъекту касательно описанных в этом документе показаний (например, для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у человека и/или уменьшения или ингибирования образования насыщенных холестерином бляшек у индивидуума-человека). Набор может поставляться в коробке, сумке или любом другом подходящем контейнере.

[0073] В некоторых аспектах набор может содержать один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов (например, терапевтические соединения,

лекарства и т. п.). В некоторых случаях набор может включать один контейнер, содержащий фармацевтическую композицию согласно описанию (например, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин и фармацевтически приемлемый эксципиент) и один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов. В других случаях набор может включать первый контейнер, содержащий фармацевтическую композицию согласно изобретению (например, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин и фармацевтически приемлемый эксципиент), и второй контейнер, содержащий один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Клинические исследования фазы 1b и 2a для лечения пациентов с прогрессирующим атеросклерозом 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином.

[0074] В рандомизированных двойных слепых одноцентровых плацебо-контролируемых исследованиях принимали участие мужчины и женщины со стабильной ишемической болезнью сердца. Оценивали безопасность (фаза 1b) и эффективность (фаза 2a) 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина относительно индукции уровней 27-гидроксихолестерола и эпигенетических изменений после однократного (фаза 1b) и повторного введения (фаза 2a). **На Фиг. 1А, 1В, 2А и 2В** дополнительно описано введение плацебо и исследуемого продукта (IP) для применения в исследованиях фазы 1b и фазы 2a.

[0075] Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в одном исследовательском центре и состояло из двух частей.

[0076] В Части А (Фаза 1b) оценивали безопасность и переносимость 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, фармакокинетику 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и исследовали влияние на критерии оценки биомаркеров в четырех последовательных когортах пациентов с САД, которым внутривенно вводили однократные возрастающие дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина. После каждой когорты данные о безопасности и переносимости пересматривались перед дальнейшим повышением дозы в следующей когорте. Повышение дозы может продолжаться до максимальной хорошо переносимой дозы, но не превышает экспозиции 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в плазме, предварительно указанной в протоколе исследования.

[0077] В Части В (фаза 2a) оценивали безопасность и переносимость 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, фармакокинетику 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и влияние на 27-гидроксихолестерин, которое измерялось через 48 часов после инфузии в качестве первичного критерия оценки биомаркеров в трех последовательных когортах пациентов с САД с возрастающими многократными внутривенными дозами 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, которые вводили с интервалами продолжительностью до четырех недель.

Дозы и интервалы между дозами для Части В выбирали на основе предварительных данных о безопасности и переносимости, а также результатов РК и биомаркеров (PD) из Части А.

[0078] Уровни дозы в Части А следующие: Группа А1: субъектам вводят либо 250 мг/кг 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, либо плацебо; Группа А2: субъектам вводят либо 500 мг/кг 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, либо плацебо; Группа А3: субъектам вводят либо 1000 мг/кг 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, либо плацебо; и Группа А4: субъектам вводят либо 1500 мг/кг 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, либо плацебо.

[0079] В Части В каждая «группа дозы» (доза А; доза В) включает в общей сложности 24 субъекта, включая по меньшей мере четыре участника каждого пола. Каждую «группу дозы» рандомизировали в три «группы по частоте приема» (1 р./неделя; 1 р./2 недели; 1 р./месяц). В каждой «группе по частоте приема» шесть субъектов были рандомизированы для получения 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и два субъекта – для получения плацебо. Группа 1: субъектам вводят либо 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин, либо плацебо, 1 раз в неделю, до четырех доз; Группа 2: субъектам вводят либо 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин, либо плацебо, 1 раз каждые две недели, до четырех доз; и Группа 3: субъектам вводят либо 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин, либо плацебо, 1 раз в месяц, до четырех доз.

[0080] Первичные цели

[0081] Первичный критерий оценки определяет безопасность и переносимость 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, вводимого в виде однократных и многократных внутривенных доз.

[0082] Вторичные цели

[0083] Вторичный критерий оценки определяет фармакокинетику 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина при однократном и многократном применении.

[0084] Критерии оценки безопасности

[0085] Критерии оценки безопасности включают физическое обследование, жизненно важные показатели (например, кровяное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура, масса тела), ECG в 12 отведениях, пульсоксиметрию spO_2 , стандартные клинические лабораторные исследования (например, гематология, биохимия, анализ мочи), функциональный тест печени (eGFR), аудиометрию и нежелательные явления.

[0086] Критерии оценки фармакодинамики

[0087] Критерии оценки фармакодинамики включают метаболиты холестерина (например, 24-, 25-, 27-гидроксихолестерин) в образцах крови и мочи; анализ способности к

растворению кристаллов холестерина (CCDC) (ex vivo) в образцах цельной крови; липиды плазмы (например, HDL-, LDL-холестерин, общий холестерин, триглицериды), уровни ApoA1; плазменную миелопероксидазу (MPO) и фибриноген; плазменные маркеры воспаления (например, IL-1 β , IL-1a, IL-6, hsCRP) и/или плазменные уровни противовоспалительных цитокинов (например, IL-1ra), активность комплемента C3/C4; экспрессию генов (включая целевые гены LXR), эпигеномные анализы и анализы фагоцитоза (ex vivo) в выделенных PBMC; и опосредованную потоком дилатацию (FMD) плечевой артерии (например, неинвазивный метод количественной ультразвуковой визуализации).

[0088] Эффективность и биологические эффекты лечения HPCD на определенные системы органов и клеток также оценивают путем определения вторичных критериев. Вторичные критерии оценки включают: изменение опосредованной потоком вазодилатации (FMD) плечевой артерии, оцениваемой с помощью ишемической эндотелий-зависимой вазодилатации через 7 дней, с помощью ультразвукового исследования высокого разрешения; уровень стерина/оксистеролов (например, уровни 24S- и 25-гидроксихолестерина в сыворотке/плазме, моче и кале); эпигеномные данные, АТАС секвенирование цельной крови (PBMC); способность к растворению кристаллов холестерина (CCDC); изменение экспрессии LXR-регулируемых генов в PBMC; фагоцитарную активность PBMC; MPO, фибрин; микробиом; pK HPCD в сыворотке, моче, кале; уровень липидов (триглицериды, LDL-/HDL-холестерин, ApoA1) в сыворотке крови, моче и кале; сывороточные маркеры воспаления и поражения миокарда (IL-1 β , IL-1a, IL-6, hsCRP, тропонин, СК, СК-МВ и NT-pro-BNP); сывороточные уровни противовоспалительных цитокинов (например, IL-1ra); активацию комплемента; смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний; инфаркт миокарда; обширный и малый инсульт; и кровяное давление (регистрация 24 часа).

Пример 2. Плазма от субъекта, получавшего 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин, демонстрирует способность к растворению кристаллов холестерина.

[0089] Субъекта-человека мужского пола лечили 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином с однократными возрастающими дозами, которые вводили внутривенно каждые 4 недели, согласно Таблице 1 ниже.

Таблица 1. График введения доз

Доза	Количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина
Д0 (Неделя 0)	500 мг/кг
М1 (Неделя 4)	750 мг/кг

М2 (Неделя 8)	1000 мг/кг
М3 (Неделя 12)	1000 мг/кг

[0090] Для каждой дозы собирали цельную кровь до введения дозы, после введения дозы (промывание линии), через 1 час после введения и через 24 часа после введения дозы. Плазму отделяли от цельной крови и подвергали анализу способности к растворению кристаллов холестерина (CCDC), используя методы, подобные описанным в литературе. Анализ CCDC измеряет способность образца растворять холестериновые кристаллы.

[0091] **Фиг. 3А** иллюстрирует результаты анализа CCDC. **Фиг. 3А** демонстрирует повышенную способность плазмы крови растворять кристаллы холестерина после лечения 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином. Это свидетельствует о том, что лечение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином увеличивает плазменные факторы, которые связывают и растворяют кристаллы холестерина для транспортировки через ткани, ускоряя обратный транспорт холестерина (ОТХ). 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин способен восстанавливать и улучшать растворение свободного холестерина в плазме, при этом ускорение обратного транспорта холестерина, как было продемонстрировано, уменьшает атеросклеротические бляшки, и данные дополнительно указывают на то, что применение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина может быть подходящим способом лечения атеросклероза и/или атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

[0092] Плазму крови до введения дозы также инкубировали *ex vivo* с 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином и измеряли способность плазмы растворять кристаллы холестерина. **Фиг. 3В** демонстрирует, что плазма, обработанная *ex vivo* 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином, проявляет повышенную способность растворять кристаллы холестерина.

[0093] В совокупности приведенные в настоящем документе данные демонстрируют, что лечение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином повышает способность к растворению кристаллов холестерина в плазме, что может привести к растворению и/или удалению атеросклеротических бляшек. Эти данные дополнительно демонстрируют, что 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин может быть полезным для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, как описано в настоящем документе.

Пример 3. Лечение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином повышает концентрацию стерола и оксистерола в организме субъекта-человека

[0094] В данном примере субъекта-человека мужского пола лечили 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином, как в примере 2, и измеряли уровни 24S-гидроксихолестерина и 27-гидроксихолестерина в плазме. На **Фиг. 4А-4С** продемонстрировано, что лечение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином привело к повышению уровней 24S-

гидроксихолестерина и 27-гидроксихолестерина в плазме, тогда как общий уровень холестерина оставался стабильным. Увеличение продукции 24S-гидроксихолестерина и 27-гидроксихолестерина усиливает метаболизм холестерина, при этом они действуют как эндогенные лиганды для факторов транскрипции LXR, ответственных за противовоспалительную сигнатуру гена. Повышенный уровень 27-гидроксихолестерина, в частности, является клеточным маркером активации макрофагов и повышенной активности фагоцитоза кристаллов холестерина и удаления атеросклеротических бляшек и демонстрирует, что 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин может быть подходящим средством для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

Пример 4. Лечение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином увеличивает количество генов, регулируемых фактором транскрипции LXR

[0095] В данном примере субъекта-человека мужского пола лечили 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином, как в примере 2, и измеряли уровни мРНК ABCA1 и ABCG1. На Фиг. 5A-5D продемонстрировано, что лечение 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином привело к повышению уровней мРНК генов ABCA1 и ABCG1, регулируемых фактором транскрипции LXR. ABCA1 и ABCG1 являются основными клеточными транспортерами, приводящими к оттоку холестерина к незрелым или зрелым частицам HDL. При сердечно-сосудистых заболеваниях экспрессия транспортеров ABC коррелирует со стабильностью бляшек и заболеваемостью. Эти данные свидетельствуют о том, что активация генов, регулируемых фактором транскрипции LXR, путем введения 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина может регрессировать развитие или уменьшить атеросклеротическую бляшку и может быть полезна для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

[0096] Несмотря на то, что в настоящем документе были показаны более предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные вариации, изменения и замены без отклонения от сущности изобретения. Следует понимать, что при практическом применении настоящего изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления, описанным в настоящем документе. Предполагается, что приведенная ниже формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения, а также их эквиваленты, охватываются ими.

Формула изобретения

1. Способ лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека, при этом указанный способ включает: введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина индивидууму-человеку, при этом терапевтически эффективное количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой:

(a) количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения;

(b) количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с такой способностью до введения;

(c) количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения;

(d) от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг; или

(e) любую их комбинацию,

тем самым излечивая атеросклероз и/или атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у индивидуума-человека.

2. Способ по п. 1, в котором атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из: ишемической болезни сердца (CAD), заболевания периферических артерий (PAD) и заболевания периферических сосудов (PVD).

3. Способ замедления или ингибирования образования насыщенных холестерина бляшек у индивидуума-человека, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина индивидууму-человеку, причем указанное терапевтически эффективное количество представляет собой:

(a) количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения;

(b) количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после

введения по сравнению с такой способностью до введения;

(с) количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения;

(d) от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг; или

(е) любую их комбинацию,

тем самым замедляя или ингибируя образование насыщенных холестерином бляшек у индивидуума-человека.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество составляет от примерно 4 г до примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для достижения концентрации 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина в сыворотке, плазме и/или цельной крови от примерно 0,6 мМ до примерно 3 мМ.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения.

7. Способ по п. 6, в котором циркулирующие и/или системные уровни включают уровни в сыворотке, плазме и/или цельной крови.

8. Способ по п. 6 или 7, в котором один или более оксистеролов выбраны из группы, состоящей из: 27-гидроксихолестерина и 24-гидроксихолестерина.

9. Способ по любому из пп. 6-8, в котором по меньшей мере примерно 10% включает по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50%.

10. Способ по любому из пп. 6-9, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов до примерно 40 нг/мл или более.

11. Способ по любому из пп. 6-10, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов по меньшей мере до примерно 40 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина.

12. Способ по любому из пп. 6-11, в котором один или более оксистеролов

содержат 27-гидроксихолестерин.

13. Способ по п. 12, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня 27-гидроксихолестерина по меньшей мере примерно до 100 нг/мл.

14. Способ по п. 12 или 13, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения циркулирующего и/или системного уровня 27-гидроксихолестерина по меньшей мере до примерно 90 нг на мг общего циркулирующего и/или системного холестерина.

15. Способ по любому из пп. 6-14, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для поддержания циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов в течение 24 часов.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестерина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с такой способностью до введения.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения по сравнению с уровнем до введения.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество составляет от примерно 50 мг/кг до примерно 2000 мг/кг.

19. Способ по п. 18, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 100 мг/кг.

20. Способ по п. 18 или 19, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 250 мг/кг.

21. Способ по любому из пп. 18-20, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 500 мг/кг.

22. Способ по любому из пп. 18-21, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 1000 мг/кг.

23. Способ по любому из пп. 18-22, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере примерно 1500 мг/кг.

24. Способ по любому из пп. 18-23, в котором терапевтически эффективное количество составляет от примерно 500 мг/кг до примерно 1500 мг/кг.

25. Способ по любому из пп. 18-24, в котором терапевтически эффективное

количество составляет от примерно 800 мг/кг до примерно 1200 мг/кг.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором возраст индивидуума-человека составляет не менее 30 лет.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором введение дополнительно включает: (i) введение индивидууму-человеку в первый момент времени терапевтически эффективной первой дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина; и (ii) введение индивидууму-человеку во второй момент времени терапевтически эффективной второй дозы 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина.

28. Способ по п. 27, в котором второй момент времени наступает по меньшей мере через 1 неделю после первого момента времени.

29. Способ по п. 27 или 28, в котором второй момент времени наступает по меньшей мере через 2 недели после первого момента времени.

30. Способ по любому из пп. 27-29, в котором второй момент времени наступает по меньшей мере через один месяц после первого момента времени.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лечение включает уменьшение или предотвращение прогрессирования и/или развития атеросклероза у индивидуума-человека.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лечение включает опосредование регрессии атеросклеротических бляшек у индивидуума-человека.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лечение приводит к одному или большему количеству из следующих явлений:

- а) превышение нормы уровней ферментов печени (например, ALT, AST) менее чем в 2,5 раза;
- б) уровень креатинина сыворотки составляет менее 0,3 мг/дл; или
- с) отсутствие существенной потери сенсоневрального слуха.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором введение осуществляется путем внутривенного введения.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая: количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина, эффективное для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая: от примерно 4 г до примерно 250 г 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина и фармацевтически приемлемый эксципиент.

37. Фармацевтическая композиция по п. 35 или 36, в которой количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для

повышения циркулирующего и/или системного уровня одного или более оксистеролов у индивидуума-человека по меньшей мере примерно на 10% после введения фармацевтической композиции индивидууму-человеку.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-37, в которой количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для повышения способности к растворению кристаллов холестирина в плазме (CCDC) по меньшей мере примерно на 10% после введения фармацевтической композиции индивидууму-человеку.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-38, в которой количество 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина представляет собой количество, эффективное для повышения уровня ABCA1 и/или ABCG1 по меньшей мере примерно на 10% после введения фармацевтической композиции индивидууму-человеку.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-39, составленная для введения однократной дозы.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 35-40, составленная для внутривенного введения.

42. Набор, содержащий:

(а) один или большее количество контейнеров; а также

(b) фармацевтическую композицию по любому из пп. 35-41, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержится в одном или большем количестве контейнеров.

43. Набор по п. 42, который дополнительно содержит (с) инструкции по применению фармацевтической композиции для лечения атеросклероза и/или атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у индивидуума-человека и/или замедления или ингибирования образования насыщенных холестерином бляшек у индивидуума-человека.

44. Набор по п. 42 или 43, в котором по меньшей мере один из одного или большего количества контейнеров представляет собой пакет для внутривенных инфузий.

45. Набор по любому из пп. 42-44, в котором один или более контейнеров включают один контейнер, содержащий фармацевтическую композицию и один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

46. Набор по любому из пп. 42-44, в котором один или более контейнеров включают первый контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, и второй контейнер, содержащий один или более дополнительных активных фармацевтических ингредиентов.

47. Набор по любому из пп. 42-46, который дополнительно включает один или более дополнительных компонентов, выбранных из группы, состоящей из: пакета для внутривенных инфузий, катетера, трубки, иглы, шприца, раствора и их комбинации.

6 субъектов
4 IP: 2 плацебо
Рандомизированное, двойное слепое исследование

Плацебо	IP
<ul style="list-style-type: none">• 0,9% NaCl• Одна доза• 2 субъекта	<ul style="list-style-type: none">• 250/500/1000/1500 мг/кг HPCD• Одна доза• 4 субъекта

Период наблюдения (4 недели)

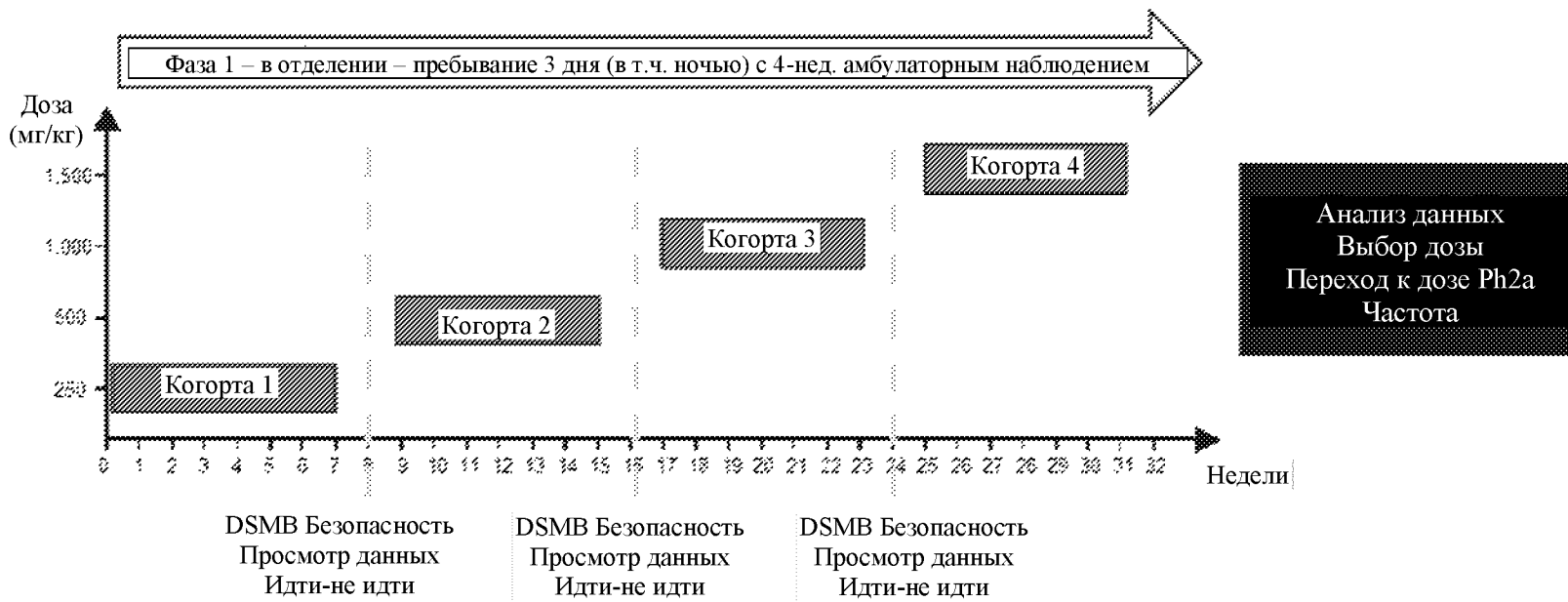
Просмотр безопасности и данных

Скрининг субъектов: 18-65 лет CAD

Моменты времени:

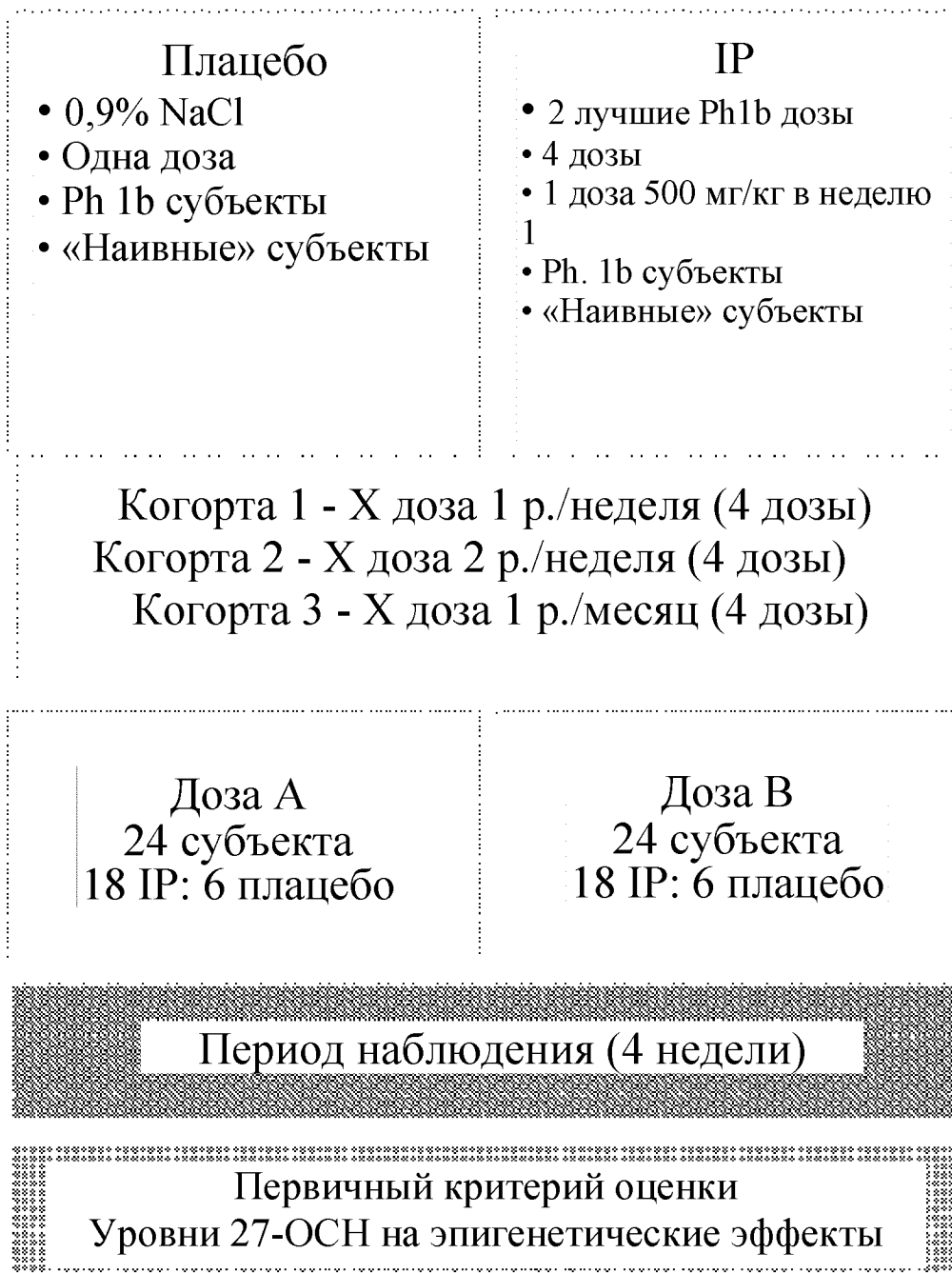
0 ч-24 ч-48 ч-72 ч-1 год-4 года

Фиг. 1А

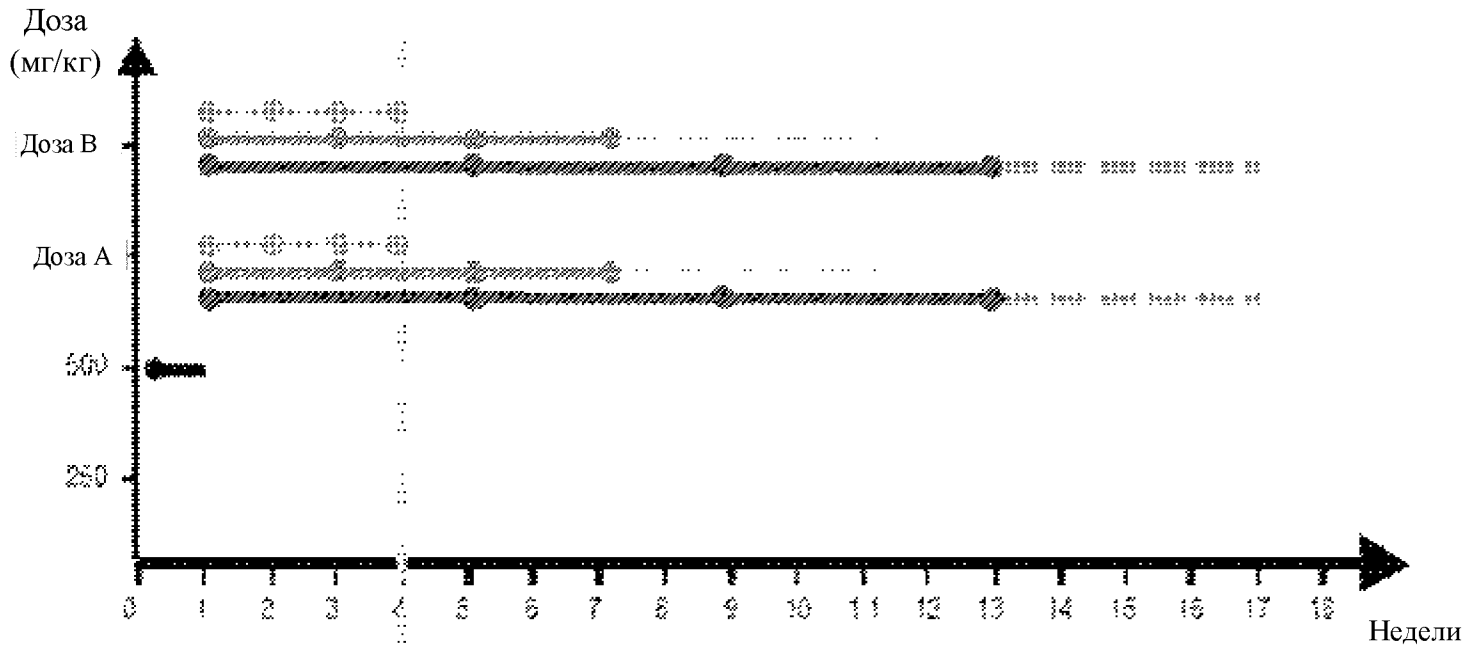


Фиг. 1В

48 субъектов
 36 IP: 12 плацебо
 Рандомизированное, двойное слепое исследование



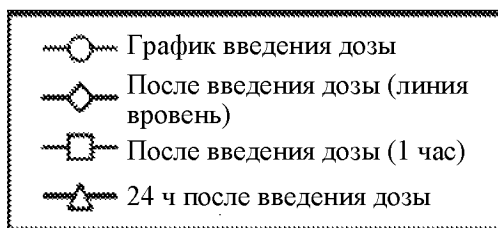
Фиг. 2А



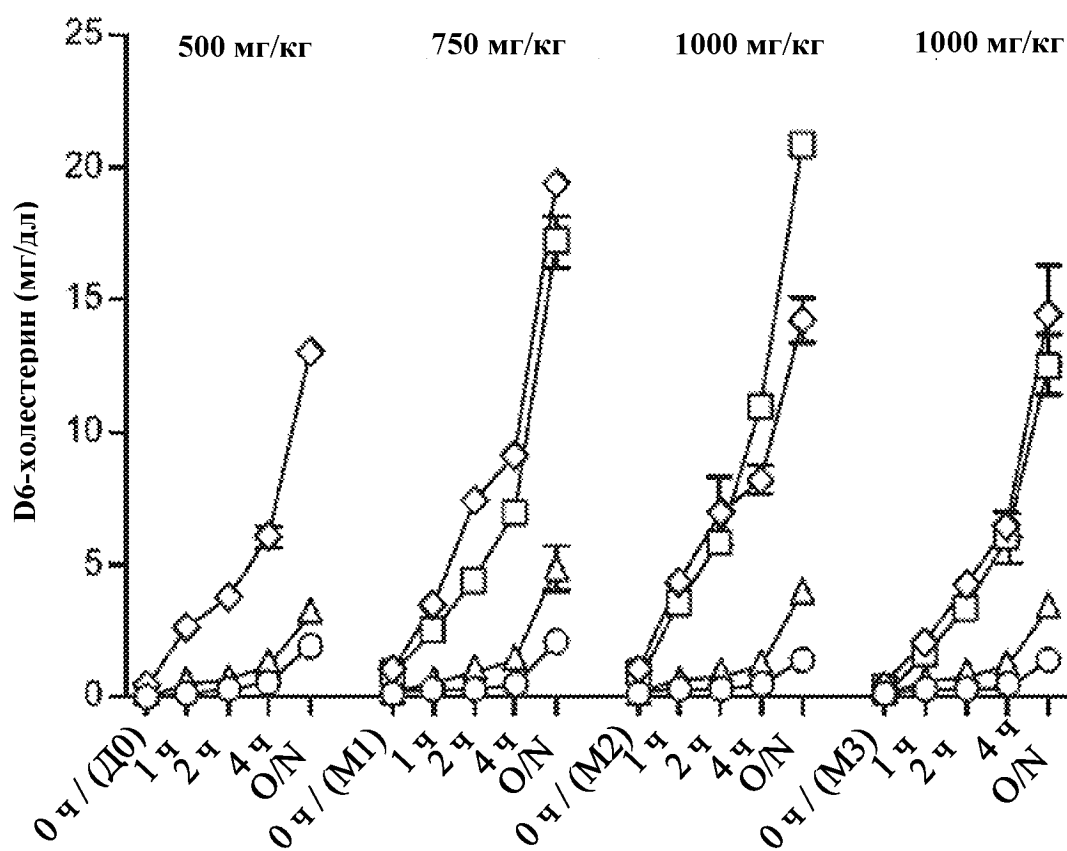
DSMB Безопасность
Просмотр данных
Идти-не идти

- Когорта 1
- ▨ Когорта 2
- ▧ Когорта 3
- ▬ Когорты 1, 2, 3 однократное введение для оценки безопасности
- ◆ * ◆ Введение дозы

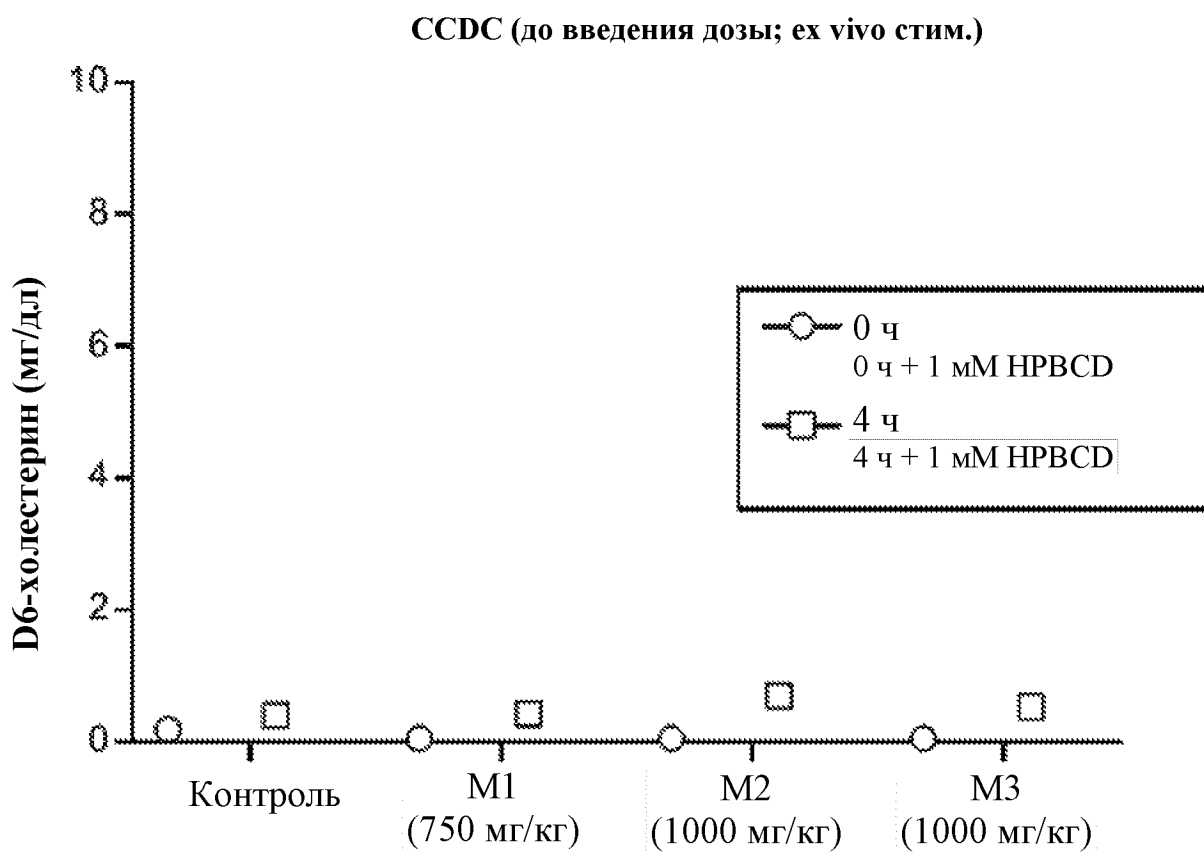
Фиг. 2В



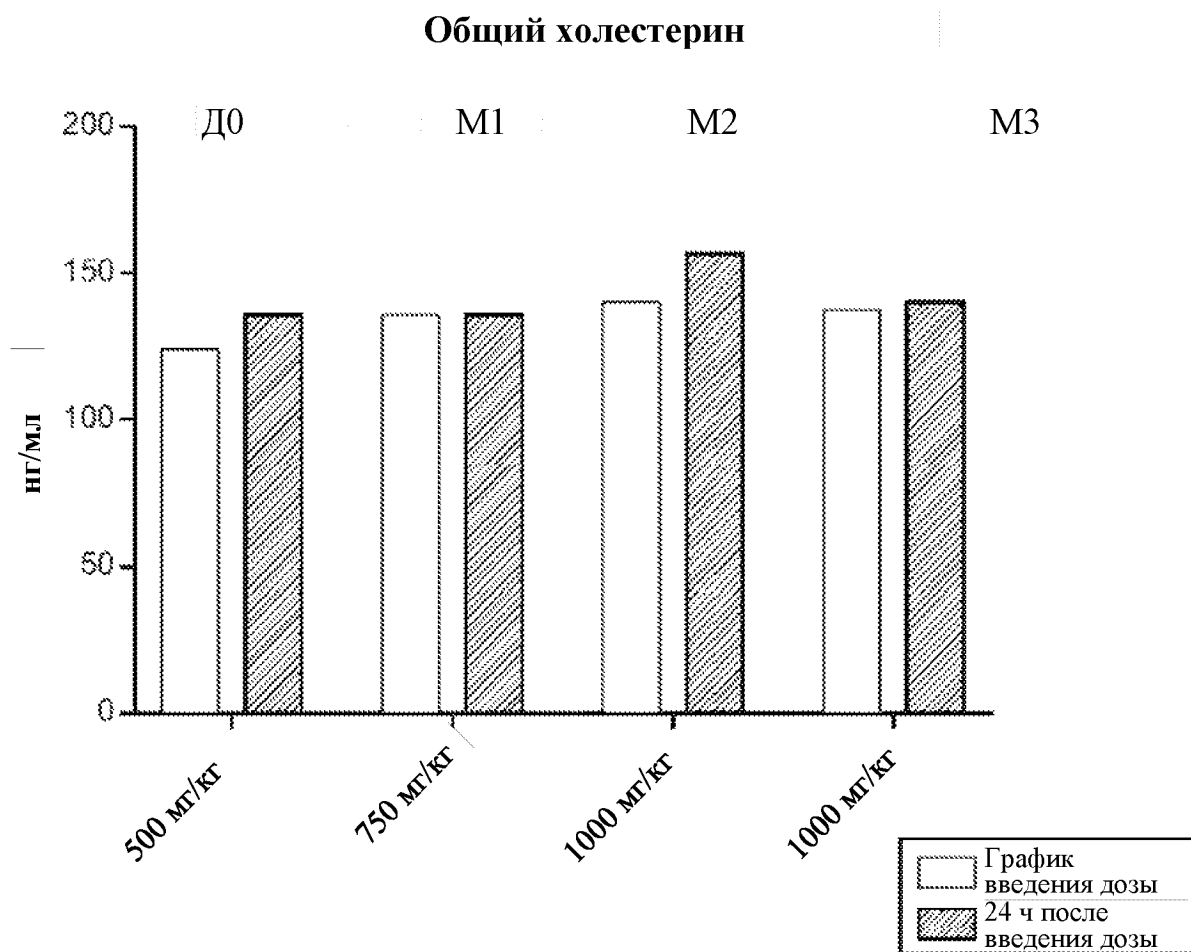
Способность к растворению кристаллов холестерина (n=1)



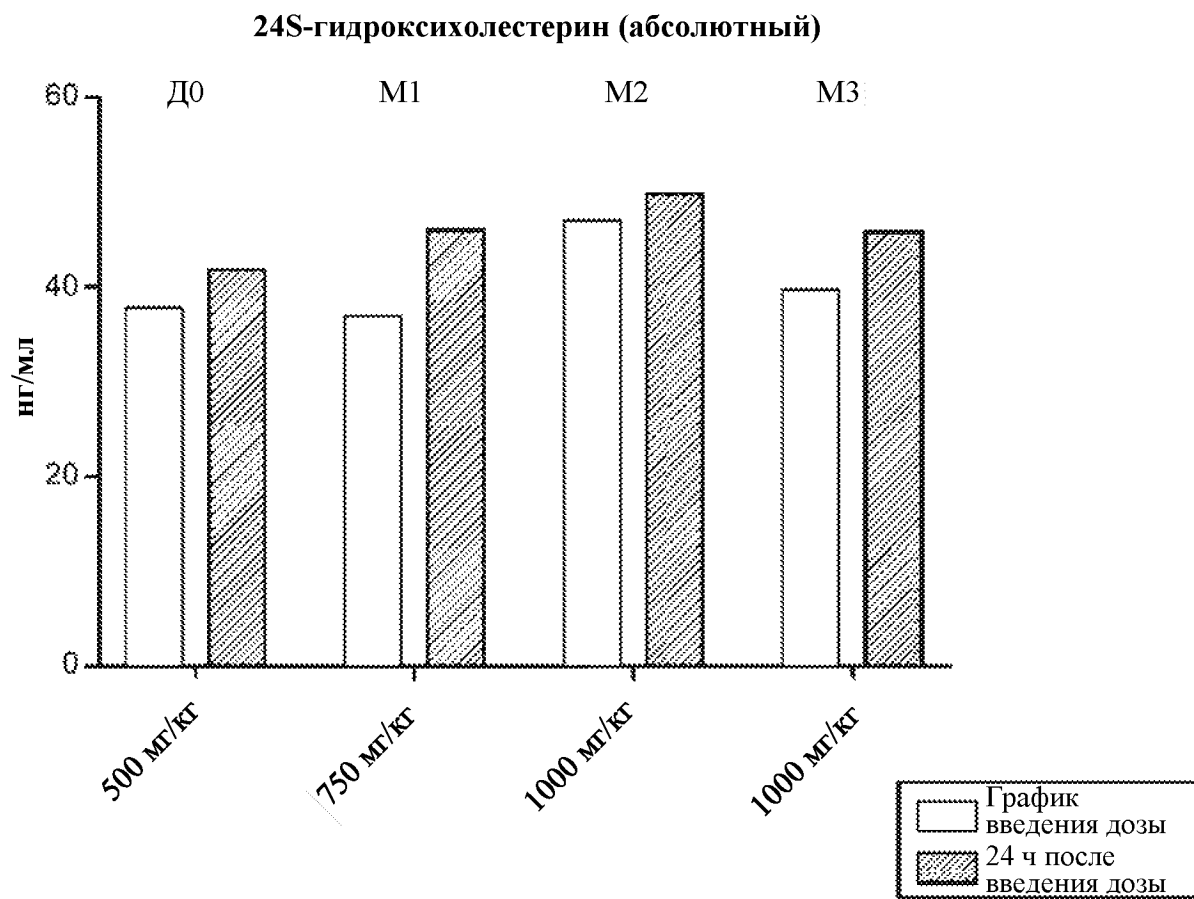
Фиг. 3А

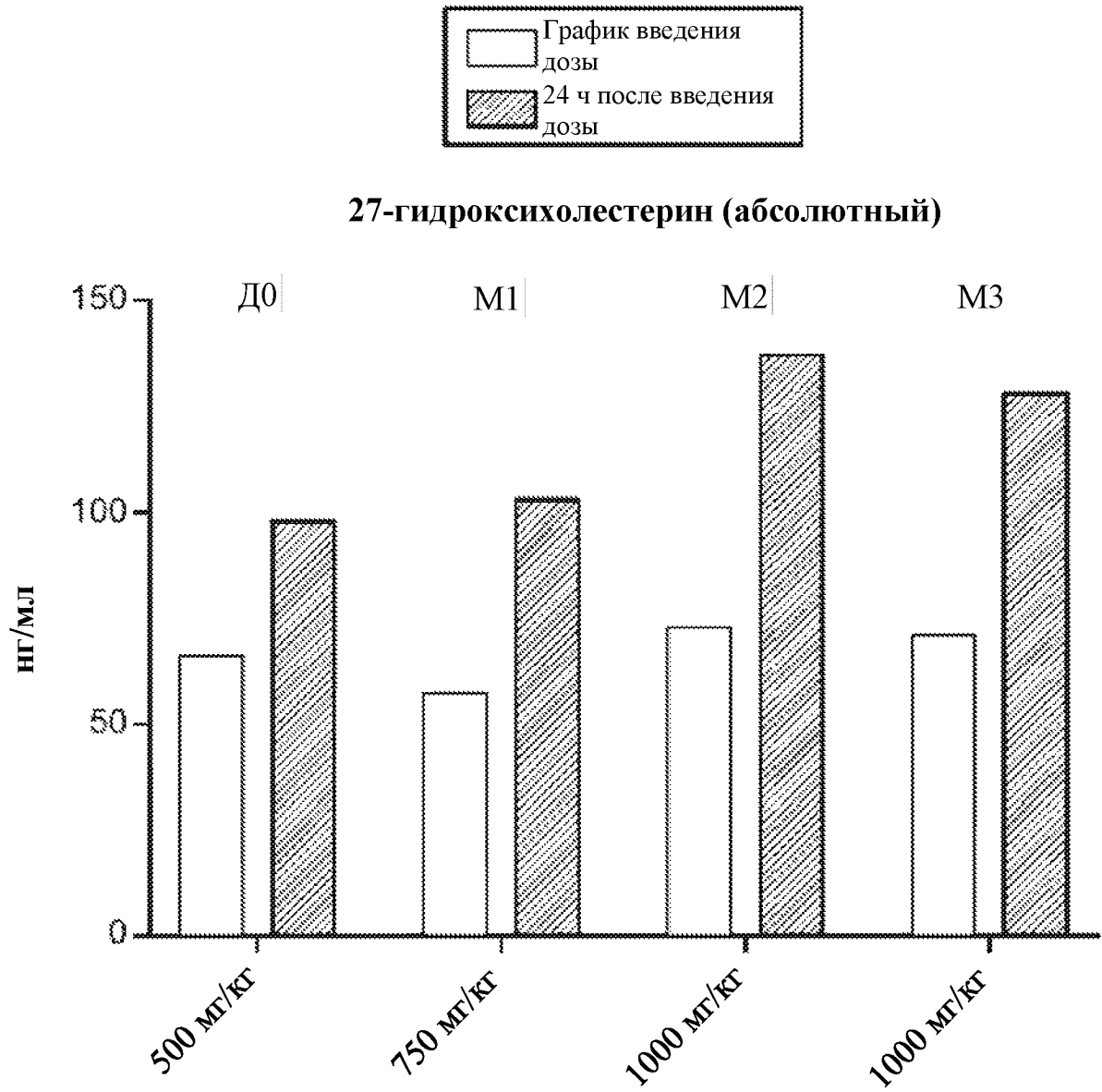


Фиг. 3В

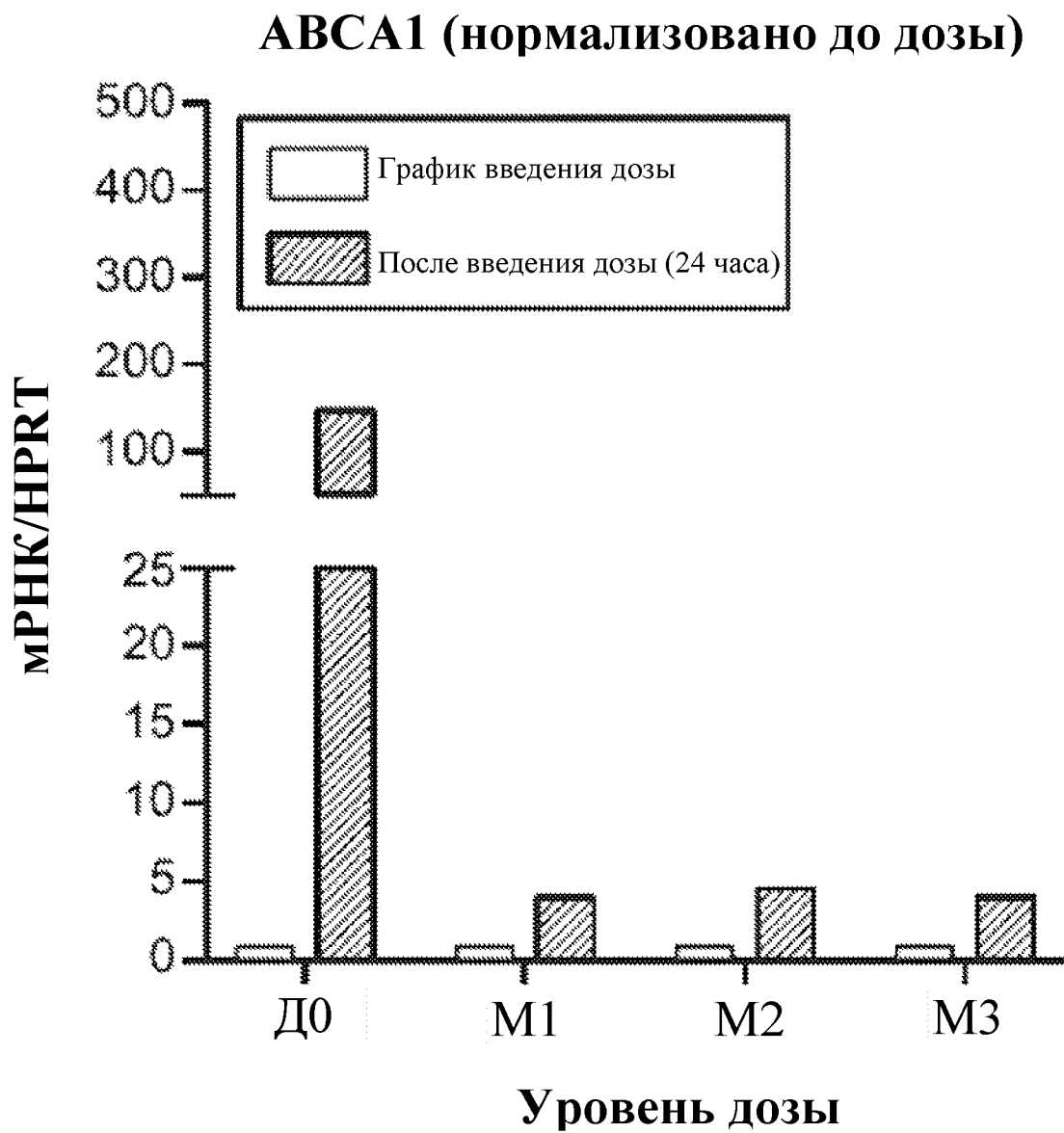


Фиг. 4А

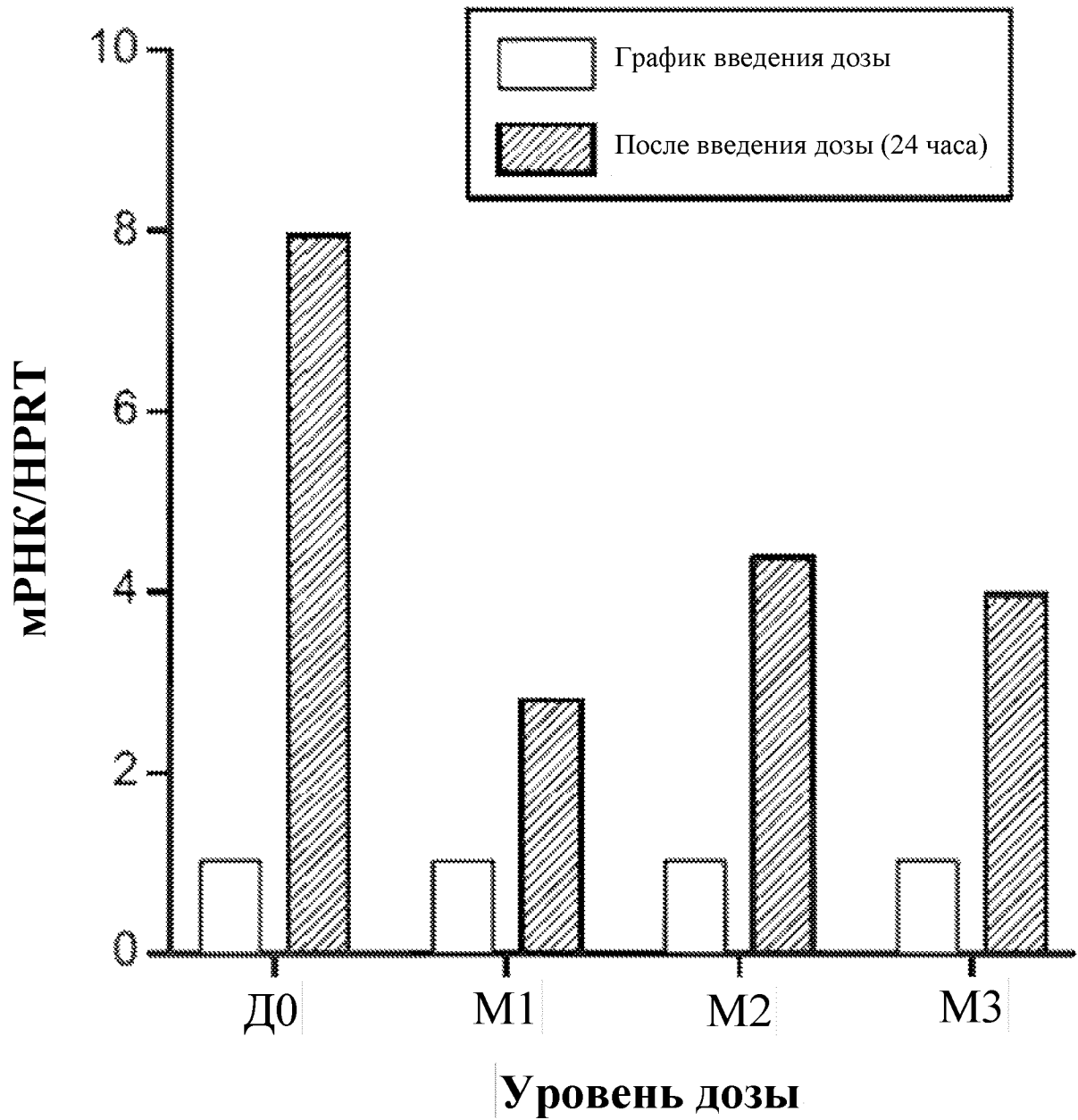




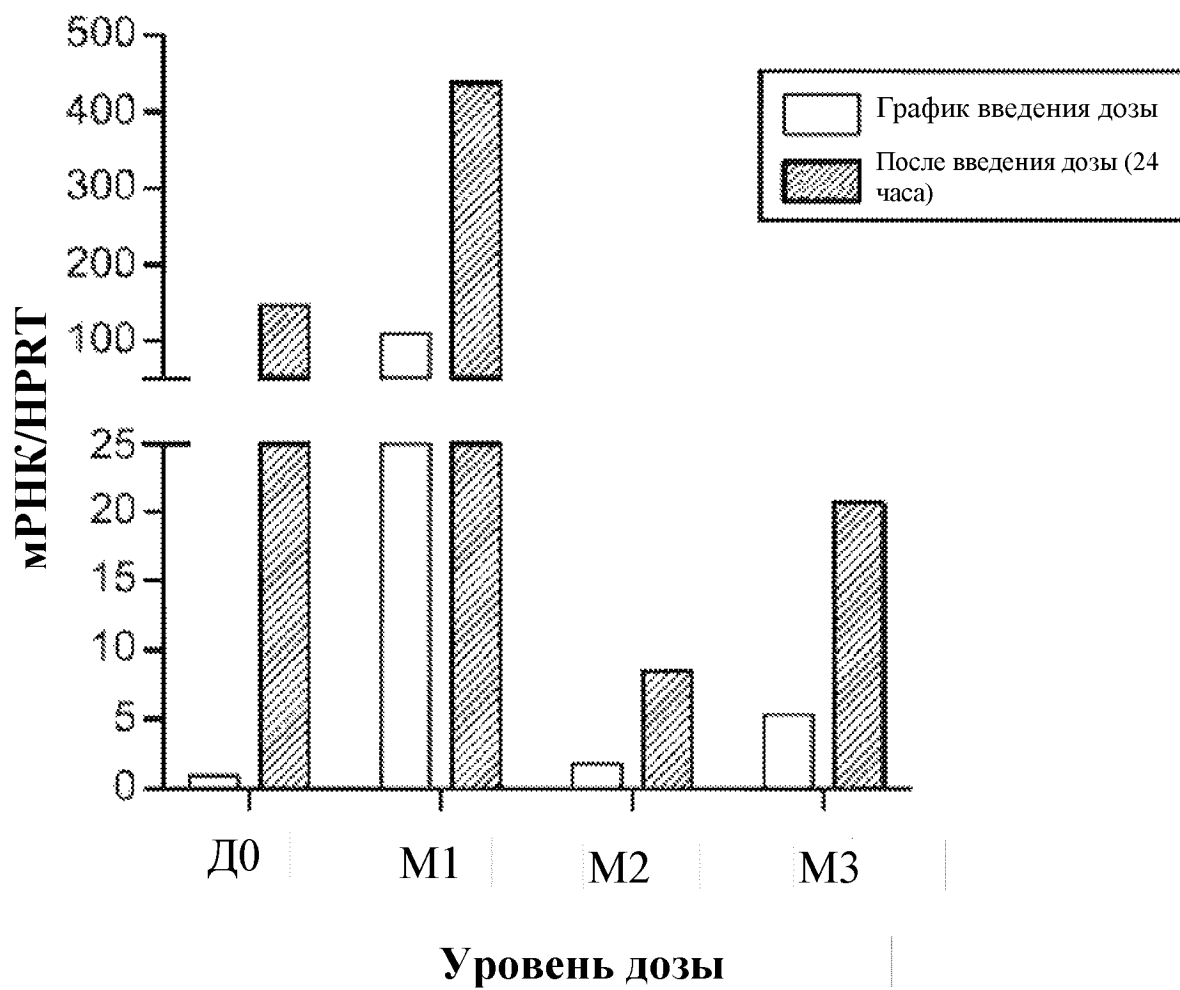
Фиг. 4С



Фиг. 5А

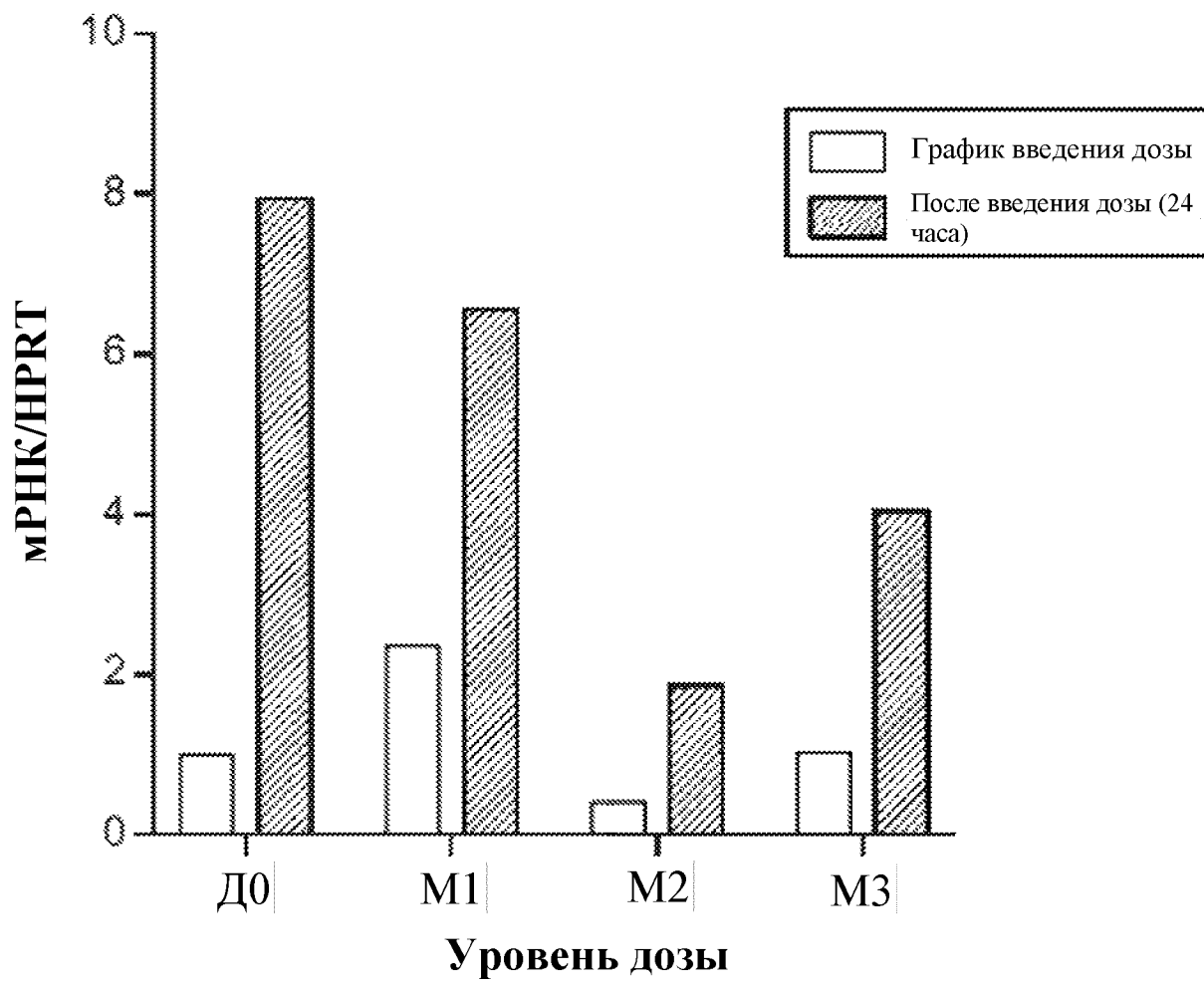
АВСG1 (нормализовано до дозы)

Фиг. 5В

АВСА1 (нормализовано до значения «наивного» пациента)

Фиг. 5С

АВСG1 (нормализовано до значения «наивного» пациента)



Фиг. 5D