



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108289935 A

(43)申请公布日 2018.07.17

(21)申请号 201680067482.X

(22)申请日 2016.11.03

(30)优先权数据

62/250235 2015.11.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/001599 2016.11.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/077380 EN 2017.05.11

(71)申请人 普罗米蒂克生物治疗有限公司

地址 美国马里兰州

(72)发明人 马丁·罗比塔耶 K·蒂博多

P·劳伦 S·普拉姆

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

代理人 郭广迅

(51)Int.Cl.

A61K 38/48(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

C12N 9/68(2006.01)

权利要求书3页 说明书23页 附图16页

(54)发明名称

纤溶酶原缺乏症的纤溶酶原替代疗法

(57)摘要

本发明的主题为一种在缺乏纤溶酶原的受试者中补充纤溶酶原的方法,和用于治疗缺乏纤溶酶原的受试者的纤溶酶原缺乏症的方法。这些方法包括向所述缺乏纤溶酶原的受试者施用一定剂量的纤溶酶原,和更尤其Glu-纤溶酶原,以在补充时期或治疗时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加正常纤溶酶原活性的至少约1%且更尤其至少约10%,并维持所述增加的纤溶酶原活性水平。本发明的缺乏纤溶酶原的受试者可以罹患I型纤溶酶原缺乏症、II型纤溶酶原缺乏症或获得性缺乏症。

1. 一种将纤溶酶原补充至缺乏纤溶酶原的受试者的方法,其中相对于正常血浆纤溶酶原活性,所述缺乏纤溶酶原的受试者具有降低的血浆纤溶酶原活性,所述方法包括向所述缺乏纤溶酶原的受试者施用重复有效剂量的纤溶酶原,以在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的1%,并维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述施用的纤溶酶原为Glu-纤溶酶原。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有I型纤溶酶原缺乏症。

4. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有II型纤溶酶原缺乏症。

5. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有获得性纤溶酶原缺乏症。

6. 如权利要求5所述的方法,其中所述获得性纤溶酶原缺乏症与以下有关:川崎氏病(Kawasaki disease);新生儿或儿童中溶解血栓事件;烧伤;严重烧伤;异位性骨化;新生儿中透明膜病;新生儿呼吸系统疾病综合征;散播性血管内凝血;败血症;成人中溶解血栓疗法;中风;急性肺损伤;成人急性呼吸窘迫综合征;糖尿病;暴发性肝衰竭;巴德-吉亚利综合征(Budd-Chiari syndrome);微血管病性溶血性贫血;或非典型溶血尿毒综合征。

7. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述降低的血浆纤溶酶原活性小于或等于所述正常纤溶酶原活性的约70%。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者罹患木样结膜炎。

9. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每天、每两天、每三天、每四天、每五天、一周两次或每周施用。

10. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原静脉内施用。

11. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平在补充时期内增加至少所述正常纤溶酶原活性的5%且维持在所述增加的受试者纤溶酶原活性水平下。

12. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平在补充时期内增加至少所述正常纤溶酶原活性的10%且维持在所述增加的受试者纤溶酶原活性水平下。

13. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约200%。

14. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约150%。

15. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约100%。

16. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少0.5mg的剂量施用。

17. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每两天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少1.5mg的剂量施用。

18. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原一周两次以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少6mg的剂量施用。

19. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少45mg的剂量施用。

20. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每天、每两天、每三天或每四天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约2mg的剂量施用。

21. 如权利要求2所述的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每两天、每三天、每四天、每五天或每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约6mg的剂量施用。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述施用的纤溶酶原有效i)减少、治疗或预防纤溶酶原缺乏症相关病变,ii)改善削弱的临床总体印象,或iii)改善削弱的生活质量。

23. 一种纤溶酶原的用途,其用于制备供补充纤溶酶原至血浆纤溶酶原活性相对于正常血浆纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者用的药物,其中所述药物用于施用有效剂量的纤溶酶原至所述缺乏纤溶酶原的受试者以使所述受试者纤溶酶原活性水平在补充时期内增加至少所述正常纤溶酶原活性的1%,且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述施用的纤溶酶原为Glu-纤溶酶原。

25. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有I型纤溶酶原缺乏症。

26. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有II型纤溶酶原缺乏症。

27. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有获得性纤溶酶原缺乏症。

28. 如权利要求27所述的用途,其中所述获得性纤溶酶原缺乏症与以下有关:川崎氏病;新生儿或儿童中溶解血栓事件;烧伤;严重烧伤;异位性骨化;新生儿中透明膜病;新生儿呼吸系统疾病综合征;散播性血管内凝血;败血症;成人中溶解血栓疗法;中风;急性肺损伤;成人急性呼吸窘迫综合征;糖尿病;暴发性肝衰竭;巴德-吉亚利综合征;微血管病性溶血性贫血;或非典型溶血尿毒综合征。

29. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述降低的血浆纤溶酶原活性小于或等于所述正常纤溶酶原活性的约70%。

30. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者罹患木样结膜炎。

31. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述药物每天、每两天、每三天、每四天、每五天、一周两次或每周施用。

32. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述药物静脉内施用。

33. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述药物用于在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的5%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

34. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述药物用于在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的10%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

35. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述

正常纤溶酶原活性的约200%。

36. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约150%。

37. 如权利要求23或24所述的用途,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约100%。

38. 如权利要求24所述的用途,其中所述药物每天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少0.5mg的剂量施用。

39. 如权利要求24所述的用途,其中所述药物用于每两天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少1.5mg的剂量施用。

40. 如权利要求24所述的用途,其中所述药物用于一周两次以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少6mg的剂量施用。

41. 如权利要求24所述的用途,其中所述药物用于每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少45mg的剂量施用。

42. 如权利要求24所述的用途,其中所述药物用于每天、每两天、每三天或每四天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约2mg的剂量施用。

43. 如权利要求24所述的用途,其中所述药物用于每两天、每三天、每四天、每五天或每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约6mg的剂量施用。

44. 如权利要求23至43中任一项所述的用途,其中所述施用的纤溶酶原有效i) 减少、治疗或预防纤溶酶原缺乏症相关病变, ii) 改善削弱的临床总体印象, 或iii) 改善削弱的生活质量。

45. 一种纤溶酶原和所测量的降低的纤溶酶原活性的用途,其用于鉴别纤溶酶原活性相对于正常纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者,且用于将纤溶酶原补充至所述受试者,以在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的约1%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

46. 一种纤溶酶原,其用于在纤溶酶原活性相对于正常纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者中补充纤溶酶原,其中所述纤溶酶原补充用于在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的约1%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

纤溶酶原缺乏症的纤溶酶原替代疗法

技术领域

[0001] 本发明涉及医学领域。本发明的具体方面涉及将纤溶酶原供应至缺乏纤溶酶原的受试者的方法和用途。

[0002] 发明背景

[0003] 纤溶酶原 (Plasminogen, Pg) 为一种通过肝合成的天然存在的蛋白质并在血液中循环。一旦活化, 纤溶酶原即变成纤溶酶, 纤溶酶为纤维蛋白溶解系统的一种酶组分且为参与血块溶解和清除渗出纤维蛋白的主要酶。

[0004] 人类纤溶酶原的作用机制: 生理学上, 纤溶酶原涉及血管内与血管外纤维蛋白溶解 (Castellino和Ploplis, 2005)。纤溶酶原的两种主要糖基化形式存在于人类血浆中: 1型纤溶酶原, 其含有两个糖基化部分 (N连接于N289和O连接于T346); 和2型纤溶酶原, 其仅仅含有单个O连接糖 (O连接于T346)。2型纤溶酶原优先募集至细胞表面, 而1型纤溶酶原更容易募集至血块。

[0005] 纤溶酶原通过组织型纤溶酶原活化剂 (tPA) 或者尿激酶型纤溶酶原活化剂使 Arg561-Val562肽键裂解而活化成纤溶酶。此裂解产生由五个具有赖氨酸结合位点的环状结构域组成的 α -重链和具有催化三合体His603、Asp646和Ser741的 β 轻链。活性纤溶酶参与血流中纤维蛋白血块的溶解。已展示在结合于纤维蛋白血块时, 具有N端谷氨酸的天然纤溶酶原 (Glu-纤溶酶原) 容易裂解并转变为修饰的具有N端赖氨酸的纤溶酶原 (83kDa) (Lys-纤溶酶原) (如图1中所示)。此Lys-纤溶酶原为一种通过tPA活化的优良底物 (Fredenburg和Nesheim, 1992)。

[0006] 领域需求: 对于罹患纤溶酶原缺乏症的受试者来说, 没有有效和无创的治疗。需要治疗纤溶酶原缺乏症的新颖策略。补充纤溶酶原是无创的, 但不幸地, 没有纤溶酶原补充疗法提供给这些缺乏纤溶酶原的受试者。因此, 需要提供纤溶酶原补充疗法。

[0007] 本发明的其它特征将从本文中本发明的论述、图和描述的评述而显而易见。

发明概要

[0008] 本发明涉及一种在缺乏纤溶酶原的受试者中补充纤溶酶原的方法、纤溶酶原用于纤溶酶原补充的用途、用于在缺乏纤溶酶原的受试者中补充纤溶酶原的纤溶酶原、用于增加缺乏纤溶酶原的受试者的血浆纤溶酶原活性水平的方法和纤溶酶原用于制备供增加受试者纤溶酶原活性水平用的药物。

[0009] 本发明涉及以下各条款:

[0010] 1. 一种将纤溶酶原补充至缺乏纤溶酶原的受试者的方法, 其中相对于正常血浆纤溶酶原活性, 所述缺乏纤溶酶原的受试者具有降低的血浆纤溶酶原活性, 所述方法包括向所述缺乏纤溶酶原的受试者施用重复有效剂量的纤溶酶原, 以在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的1%, 且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0011] 2. 如条款1的方法, 其中所述施用的纤溶酶原为Glu-纤溶酶原。

- [0012] 3.如条款1或2的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有I型纤溶酶原缺乏症。
- [0013] 4.如条款1或2的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有II型纤溶酶原缺乏症。
- [0014] 5.如条款1或2的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有获得性纤溶酶原缺乏症。
- [0015] 6.如条款5的方法,其中所述获得性纤溶酶原缺乏症与以下有关:川崎氏病;新生儿或儿童中溶解血栓事件;烧伤;严重烧伤;异位性骨化;新生儿中透明膜病;新生儿呼吸系统疾病综合征;散播性血管内凝血;败血症;成人中溶解血栓疗法;中风;急性肺损伤;成人急性呼吸窘迫综合征;糖尿病;暴发性肝衰竭;巴德-吉亚利综合征;微血管病性溶血性贫血;或非典型溶血尿毒综合征。
- [0016] 7.如条款1或2的方法,其中所述降低的血浆纤溶酶原活性小于或等于所述正常纤溶酶原活性的约70%。
- [0017] 8.如条款1的方法,其中所述缺乏纤溶酶原的受试者罹患木样结膜炎。
- [0018] 9.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每天、每两天、每三天、每四天、每五天、一周两次或每周施用。
- [0019] 10.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原静脉内施用。
- [0020] 11.如条款1或2的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平在补充时期内增加至少所述正常纤溶酶原活性的5%且维持在所述增加的受试者纤溶酶原活性水平下。
- [0021] 12.如条款1或2的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平在补充时期内增加至少所述正常纤溶酶原活性的10%且维持在所述增加的受试者纤溶酶原活性水平下。
- [0022] 13.如条款1或2的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约200%。
- [0023] 14.如条款1或2的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约150%。
- [0024] 15.如条款1或2的方法,其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约100%。
- [0025] 16.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少0.5mg的剂量施用。
- [0026] 17.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每两天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少1.5mg的剂量施用。
- [0027] 18.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原一周两次以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少6mg的剂量施用。
- [0028] 19.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少45mg的剂量施用。
- [0029] 20.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每天、每两天、每三天或每四天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约2mg的剂量施用。
- [0030] 21.如条款2的方法,其中所述Glu-纤溶酶原每两天、每三天、每四天、每五天或每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约6mg的剂量施用。
- [0031] 22.如条款1至21中任一项的方法,其中所述施用的纤溶酶原有效i)减少、治疗或

预防纤溶酶原缺乏症相关病变, ii) 改善削弱的临床总体印象, 或 iii) 改善削弱的生活质量。

[0032] 23. 一种纤溶酶原的用途, 其用于制备供补充纤溶酶原至血浆纤溶酶原活性相对于正常血浆纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者用的药物, 其中所述药物用于施用有效剂量的纤溶酶原至所述缺乏纤溶酶原的受试者以在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的1%, 且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0033] 24. 如条款23的用途, 其中所述施用的纤溶酶原为Glu-纤溶酶原。

[0034] 25. 如条款23或24的用途, 其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有I型纤溶酶原缺乏症。

[0035] 26. 如条款23或24的用途, 其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有II型纤溶酶原缺乏症。

[0036] 27. 如条款23或24的用途, 其中所述缺乏纤溶酶原的受试者患有获得性纤溶酶原缺乏症。

[0037] 28. 如条款27的用途, 其中所述获得性纤溶酶原缺乏症与以下有关: 川崎氏病; 新生儿或儿童中溶解血栓事件; 烧伤; 严重烧伤; 异位性骨化; 新生儿中透明膜病; 新生儿呼吸系统疾病综合征; 散播性血管内凝血; 败血症; 成人中溶解血栓疗法; 中风; 急性肺损伤; 成人急性呼吸窘迫综合征; 糖尿病; 暴发性肝衰竭; 巴德-吉亚利综合征; 微血管病性溶血性贫血; 或非典型溶血尿毒综合征。

[0038] 29. 如条款23或24的用途, 其中所述降低的血浆纤溶酶原活性小于或等于所述正常纤溶酶原活性的约70%。

[0039] 30. 如条款23或24的用途, 其中所述缺乏纤溶酶原的受试者罹患木样结膜炎。

[0040] 31. 如条款23或24的用途, 其中所述药物每天、每两天、每三天、每四天、每五天、一周两次或每周施用。

[0041] 32. 如条款23或24的用途, 其中所述药物静脉内施用。

[0042] 33. 如条款23或24的用途, 其中所述药物用于在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的5%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0043] 34. 如条款23或24的用途, 其中所述药物用于在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的10%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0044] 35. 如条款23或24的用途, 其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约200%。

[0045] 36. 如条款23或24的用途, 其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约150%。

[0046] 37. 如条款23或24的用途, 其中所述受试者纤溶酶原活性水平增加至多所述正常纤溶酶原活性的约100%。

[0047] 38. 如条款24的用途, 其中所述药物每天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少0.5mg的剂量施用。

[0048] 39.如条款24的用途,其中所述药物用于每两天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少1.5mg的剂量施用。

[0049] 40.如条款24的用途,其中所述药物用于一周两次以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少6mg的剂量施用。

[0050] 41.如条款24的用途,其中所述药物用于每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少45mg的剂量施用。

[0051] 42.如条款24的用途,其中所述药物用于每天、每两天、每三天或每四天以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约2mg的剂量施用。

[0052] 43.如条款24的用途,其中所述药物用于每两天、每三天、每四天、每五天或每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量约6mg的剂量施用。

[0053] 44.如条款23至43中任一项的用途,其中所述施用的纤溶酶原有效i)减少、治疗或预防纤溶酶原缺乏症相关病变,ii)改善削弱的临床总体印象,或iii)改善削弱的生活质量。

[0054] 45.一种纤溶酶原和所测量的降低的纤溶酶原活性的用途,其用于鉴别纤溶酶原活性相对于正常纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者,且用于将纤溶酶原补充至所述受试者,以在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的约1%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0055] 46.一种纤溶酶原,其用于在纤溶酶原活性相对于正常纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者中补充纤溶酶原,其中所述纤溶酶原补充用于在补充时期内使所述受试者纤溶酶原活性水平增加至少所述正常纤溶酶原活性的约1%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0056] 47.一种用于在纤溶酶原活性相对于正常纤溶酶原活性降低的缺乏纤溶酶原的受试者中在补充时期内增加纤溶酶原活性水平且维持增加的纤溶酶原活性水平的方法,其中所述增加为至少所述正常纤溶酶原活性的约1%,所述方法包括向所述缺乏纤溶酶原的受试者如下施用Glu-纤溶酶原:(i)每天、每两天、每三天或每四天施用每公斤所述受试者质量约2.0mg的剂量;(ii)每两天、每三天、每四天、每五天或每周施用每公斤所述受试者质量约6.0mg的剂量。

[0057] 本发明的其它方面将为本领域技术人员通过本文中的以下描述、权利要求书和概述显而易见。

[0058] 图示简单说明

[0059] 图1展示Glu-纤溶酶原的氨基酸链、其转变成Lys-纤溶酶原的位点、其A和B链以及其环状结构的示意图。

[0060] 图2展示双眼中罹患木样结膜炎的4岁患者的照片(Schuster和Seregard,2003)。

[0061] 图3展示具有被微黄色假膜覆盖的结节肿大的普遍牙龈增生的照片(Silva,2006)。

[0062] 图4为展示本文中用以描述根据本发明的典型重复施用阶段和‘增加的纤溶酶原活性’的术语的图。

[0063] 图5为展示接受2mg/kg Glu-纤溶酶原的单次剂量的五名缺乏纤溶酶原的受试者中血浆纤溶酶原活性的药物动力学概况(PK)、其平均值和由通过Phoenix[®] WinNonlin应

用程序确定的等式基于所述平均值建立的预测PK的图。

[0064] 图6为展示2mg/kg、6mg/kg和12mg/kg的单次剂量的预测PK(通过所述等式确定)的图。

[0065] 图7A展示在实施例2中描述的研究中第0天(在输注之前)受试者2的右眼睑的照片。图7B展示在实施例2中描述的研究中第1天受试者2的右眼睑的照片。

[0066] 图7C为展示受试者2在输注单次剂量2mg/kg结束后5-15分钟、1小时、6小时、24小时和48小时经基线调整的纤溶酶原活性的图。

[0067] 图8A为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中每天施用2mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0068] 图8B为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中每天施用0.5mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0069] 图9A为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中每隔一天施用2mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0070] 图9B为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中每隔一天施用1.5mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0071] 图10A为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中一周两次施用2mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0072] 图10B为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中一周两次施用6mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0073] 图10C为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中一周两次施用12mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0074] 图11A为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中每周施用12mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0075] 图11B为展示在缺乏纤溶酶原的受试者中每周施用45mg/kg Glu-纤溶酶原的血浆纤溶酶原活性(超过基线)的预测药物动力学概况的图。

[0076] 图12为展示实施例4中描述的受试者中在补充Glu-纤溶酶原前因气道阻塞引起的左肺全肺不张的胸部X射线照片。

[0077] 图13A和13B展示实施例4中描述的受试者的气管的支气管镜检查照片,其分别展示气管中粘稠分泌物(A)和阻塞病变(B)。

[0078] 图14展示在实施例4的受试者中在Glu-纤溶酶原补充的头144小时期间的纤溶酶原活性和纤溶酶原给药的时间选择。

[0079] 图15展示在实施例4的受试者中在Glu-纤溶酶原补充的头144小时期间的D-二聚体水平和纤溶酶原活性。

[0080] 图16为展示接受6mg/kg Glu-纤溶酶原的单次剂量的七名缺乏纤溶酶原的受试者中血浆纤溶酶原活性的药物动力学概况(PK)、其平均值和所述平均值的曲线的图。

[0081] 图17至23为展示在12周Glu-纤溶酶原补充时期期间测量的纤溶酶原活性谷底水平(在Glu-纤溶酶原给药前检测的血浆纤溶酶原活性)的图,所述12周Glu-纤溶酶原补充时期由每2天(qod)或每3天(q3d)静脉内提供6mg/kg的重复剂量组成。受试者01-001、01-002、01-006、01-007、01-008、01-009和01-010的谷底水平分别报导在图17、18、19、20、21、22和

23中。说明基线+10%仅供参考。

[0082] 图24展示总体改善评估量表。

[0083] 图25展示生活质量评估量表。

[0084] 发明详述

[0085] 本发明涉及一种‘纤溶酶原补充’，其又称‘纤溶酶原替代疗法’或‘纤溶酶原疗法’或‘纤溶酶原缺乏症的治疗’。纤溶酶原缺乏症包括先天性纤溶酶原缺乏症和获得性纤溶酶原缺乏症。

[0086] 本发明涉及一种i) 将纤溶酶原补充至缺乏纤溶酶原的受试者或ii) 为所述受试者提供纤溶酶原的方法，其中相对于正常血浆纤溶酶原活性，所述缺乏纤溶酶原的受试者具有降低的血浆纤溶酶原活性，且其中所述方法包括向所述受试者施用有效剂量的纤溶酶原，以使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的1%。在一优选实施方案中，所述方法进一步包括在施用纤溶酶原之前确定受试者的血浆纤溶酶原活性的步骤。在另一个实施方案中，施用有效剂量纤溶酶原用于在补充时期内使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的1%且维持受试者纤溶酶原活性水平超过所述受试者纤溶酶原活性水平加正常纤溶酶原活性的1%。因而，可以施用重复剂量的纤溶酶原或连续施用纤溶酶原，以维持所述纤溶酶原活性水平超过所需临界值。本发明的又一目标为纤溶酶原的相关用途，其用于制备供增加缺乏纤溶酶原的受试者的血浆纤溶酶原活性水平用的药物。

[0087] 在一个实施方案中，需要本发明的受试者为‘缺乏纤溶酶原的受试者’。‘缺乏纤溶酶原的受试者’被定义为血浆纤溶酶原活性低于不缺乏纤溶酶的正常受试者中的血浆纤溶酶原活性(称为‘正常纤溶酶原活性’)水平的受试者。因为正常受试者的纤溶酶原活性存在变化性，所以优选地在从不缺乏纤溶酶原的正常受试者或健康受试者收集的一池血浆中计算正常纤溶酶原活性。此池血浆优选地从足够大量的受试者收集以便将在受试者中发现的变化归一化。优选地，此池血浆从至少240名不缺乏纤溶酶原的正常受试者，例如年龄在20岁与80岁之间的120名健康成年男性和120名健康成年女性收集。在另一个实施方案中，正常纤溶酶原活性对应于在健康(例如不缺乏纤溶酶原)受试者的群体中测定的平均或平均纤溶酶原活性。若干测量纤溶酶原活性的方法为本领域中已知。举例来说，纤溶酶原活性通常由显色或荧光测定来测定。根据本发明优选使用的用于测定正常纤溶酶原活性的受试者池以及测量纤溶酶原活性的方法描述于Criteria for specific measurement of plasminogen (enzymatic; procedure) in human plasma, Electronic Journal Of The International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine, 第12卷, 第3期, 2000: www.ifcc.org/ifccfiles/docs/plasminogen.pdf。

[0088] 存在各类缺乏纤溶酶原的受试者，其包括(不限于)罹患i) 急性纤溶酶原缺乏症的人，例如新生或早产婴儿，ii) 慢性纤溶酶原缺乏症的患者，例如由突变引起的患者，iii) 急性新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS/HMD)，iv) 急性成人呼吸窘迫综合征(ARDS)，v) 散播性血管内凝血(DIC)，和vi) 木样结膜炎。

[0089] 根据本发明的一方面，受试者为人。在本发明的实施方案中，受试者为成人、新生儿、婴儿、儿童或青少年。

[0090] 术语‘降低的纤溶酶原活性’指示在缺乏纤溶酶原的受试者中测量的纤溶酶原活性。术语‘降低的纤溶酶原活性’还指根据本发明在施用纤溶酶原之前缺乏纤溶酶原的受试

者的纤溶酶原活性水平。在受试者患有I型纤溶酶原缺乏症的情况下,其血浆纤溶酶原量低于在健康群体中发现的水平,并且所得纤溶酶原活性低于所述正常纤溶酶原活性。在受试者患有II型纤溶酶原缺乏症的情况下,其血浆纤溶酶原量可能低于或可能不低于在健康群体中发现的水平;然而,其纤溶酶原发生突变,使得所得纤溶酶原活性低于所述正常纤溶酶原活性。在受试者患有控制不良或不受控制的糖尿病的情况下,其血浆纤溶酶原量可能低于或可能不低于在健康群体中发现的水平;然而,其纤溶酶原发生糖基化,使得所得纤溶酶原活性低于所述正常纤溶酶原活性。因此,在所有这些情况下,这些受试者的纤溶酶原活性水平低于所述正常纤溶酶原活性。在本发明的一方面中,降低的纤溶酶原活性为正常纤溶酶原活性的70%或更少、正常纤溶酶原活性的60%或更少、正常纤溶酶原活性的50%或更少、正常纤溶酶原活性的40%或更少、正常纤溶酶原活性的35%或更少或者正常纤溶酶原的30%或更少。

[0091] 本发明人已经确定纤溶酶原的有效剂量为使缺乏纤溶酶原的受试者的纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的约1%的剂量。在一个实施方案中,纤溶酶原的所述有效剂量在补充时期内使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的约1%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。在另一个实施方案中,纤溶酶原的有效剂量在补充时期内使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的约5%。在另一个实施方案中,纤溶酶原的有效剂量在补充时期内使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的约5%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。在又一个实施方案中,纤溶酶原的有效剂量使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的约10%。在另一实施方案中,纤溶酶原的有效剂量在补充时期内使受试者纤溶酶原活性水平增加至少正常纤溶酶原活性的约10%且维持所述增加的受试者纤溶酶原活性水平。

[0092] 正常纤溶酶原活性任意由100%表示。因此,正常纤溶酶原活性(100%)的至少约10%的增加表示至少约10%。举例来说,在确定降低的纤溶酶原活性在40%下的情况下,在施用纤溶酶原后增加的纤溶酶原活性为至少约50%。根据本发明的一实施方案,降低的纤溶酶原活性增加至少正常纤溶酶原活性的约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%。

[0093] 在补充时期内使纤溶酶原活性增加至所需水平且维持在所述所需水平下的一个实施方案中,纤溶酶原的剂量可以呈多个剂量施用,以便增加血浆浓度至所需水平且维持其。对于施用的每一剂量,血浆水平先达到峰值,接着减少。在两种施用的剂量之间,获得最低血浆水平,称为谷底(参见图4)。因此,在施用一剂后峰值对应于最大活性;且谷底对应于在施用两剂之间获得的最低活性(参见图4)。最初,当施用重复剂量时,纤溶酶原将在一定程度上累积在血浆中,取决于纤溶酶原在受试者中的固有半衰期、施用的纤溶酶原的量和其施用频率。纤溶酶原活性的血浆水平将在称为‘累积期’的时期期间增加(参见图4),其一般持续长达化合物在受试者血浆中的半衰期的3至5倍。累积期后,纤溶酶原消除和纤溶酶原输入达至平衡且纤溶酶原活性的血浆水平停止增加且达到平台期,称为‘稳态’(参见图4)。在稳态期间,谷底水平保持稳定在具体水平下。在稳态下的谷底水平对应于根据本发明的‘增加的受试者纤溶酶原活性水平’。根据本发明,稳态下纤溶酶原活性的峰值高于增加的纤溶酶原活性水平,且稳态下纤溶酶原活性的谷底界定所述增加的纤溶酶原活性水平。因此,当本发明论述增加和维持受试者血浆纤溶酶原活性至增加至少正常纤溶酶原活性的

约1%的水平时,其是指通过重复施用纤溶酶原获得的谷底的水平。应了解,根据本发明,在稳态期间的任何时间,纤溶酶原活性(峰值和谷底)为正常纤溶酶原活性的至少约1%,或正常纤溶酶原活性的至少约5%,正常纤溶酶原活性的至少约10%。

[0094] 在一个实施方案中,希望稳态期间纤溶酶原活性的峰值水平不高于正常纤溶酶原活性的约8倍(约800%)、正常纤溶酶原活性的约5倍(约500%)、正常纤溶酶原活性的约3倍(约300%)、正常纤溶酶原活性的约2.5倍(约250%)、正常纤溶酶原活性的约2倍(约200%)、正常纤溶酶原活性的约1.75倍(约175%)、正常纤溶酶原活性的约1.5倍(约150%)、正常纤溶酶原活性的约1.25倍(约125%)或正常纤溶酶原活性的约1倍(约100%)。在实施方案中,受试者纤溶酶原活性水平增加至多正常纤溶酶原活性的约200%,至多正常纤溶酶原活性的约150%,或至多正常纤溶酶原活性的约100%。在此情况下,当受试者纤溶酶原活性水平增加至多约某值时,意图纤溶酶原活性的峰值水平不高于某值。在一个实施方案中,希望谷底水平高于最小值且峰值水平低于最大值,其中所述最小值优选等于受试者基准水平+正常水平的1%、5%或10%;且最大值为正常水平的100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、500%或800%。

[0095] 根据本发明的一方面,缺乏纤溶酶原的受试者可以罹患I型纤溶酶原缺乏症、II型纤溶酶原缺乏症或获得性纤溶酶原缺乏症。I型纤溶酶原缺乏症和II型纤溶酶原缺乏症称为先天性纤溶酶原缺乏症。

[0096] 存在两类纤溶酶原缺乏症:I型纤溶酶原缺乏症和II型纤溶酶原缺乏症。低纤溶酶原血症又称I型纤溶酶原缺乏症,为一种罕见的常染色体隐性病症,其特征免疫反应性与功能性纤溶酶原的水平都下降,且主要因在全身粘膜上形成纤维沉积而引起严重临床表现(Schott D.等人,1998Therapy with a Purified Plasminogen Concentrate in an Infant with Ligneous Conjunctivitis and Homozygous Plasminogen Deficiency.New Engl.J.Med. (339):1679)。在II型纤溶酶原缺乏症或异常纤溶酶原血症中,纤溶酶原抗原水平正常或稍微降低,但特定功能性纤溶酶原活性显著降低。

[0097] 与低纤溶酶原血症相关的最常见和界限分明的病状为木样结膜炎,其特征为眼睛结膜上厚的木头般(木质)生长。图2展示双眼罹患木样结膜炎的4岁患者的照片(Schuster V.和Seregard S.2003Ligneous conjunctivitis.Surv.Ophthalmol.48(4),第369-388页)。

[0098] 未治疗的木样结膜炎会引起失明。木样结膜炎的大部分病例为患有纤溶酶原缺乏症的婴儿和儿童,其中第一次临床表现的中位年龄为大约10个月(Schuster V.等人2007Plasminogen deficiency.J.Thromb.Haemost.5(12),第2315-2322页;Bateman J.B.等人1986Ligneous conjunctivitis:an autosomal recessive disorder.J Pediatr Ophthalmol Strabismus.23(3),第137-140页)。相信木样结膜炎由眼睛上局部感染或外科手术触发(Schuster V.和Seregard S.2003Ligneous conjunctivitis.Surv.Ophthalmol.48(4),第369-388页)。

[0099] 除木样结膜炎之外,低纤溶酶原血症为一种还会影响耳朵、鼻窦、气管支气管树、泌尿生殖道和齿龈的多系统疾病。图3展示具有被微黄色假膜覆盖的结节肿大的广泛牙龈增生的照片(Silva G.B.等人Clinical manifestations due to severe plasminogen deficiency:a case report.2006J.Dent.Child(Chic).73(3),第179-82页)。具有高粘性

分泌物的气管支气管病变会引起呼吸衰竭。另外,已在大约10%患有严重纤溶酶原缺乏症的儿童中报导过脑积水,显然与大脑脑室系统中纤维蛋白的沉积相关。脑积水的治疗可能需要植入分流,这可能因缺乏正常血块溶解引起的反复闭塞而复杂化,并引起死亡。还报导了与纤溶酶原缺乏症相关的严重损伤皮肤的伤口愈合。虽然较少报导,但也已报导了胃肠道、肾系统的受累和小脑蚓部的畸形(称为丹迪-沃克畸形(Dandy-Walker malformation))(Schott D.等人,1998Therapy with a Purified Plasminogen Concentrate in an Infant with Ligneous Conjunctivitis and Homozygous Plasminogen Deficiency.New Engl.J.Med. (339):1679)。低纤溶酶原血症的预后视病变程度、持续时间和部位而变,且可能引起心智发育迟缓、器官功能丧失,有时引起死亡(Mingers A.M.等人Homozygous type I plasminogen deficiency.1997Semin.Thromb.Hemost.23(3),第259-269页;Schuster V.等人Plasminogen deficiency.2007J.Thromb.Haemost.5(12),第2315-2322页;Mehta R.和Shapiro A.D.Plasminogen deficiency.2008Haemophilia.14(6),第1261-1268页)。

[0100] 低纤溶酶原血症或异常纤溶酶原血症的遗传基础:严重低纤溶酶原血症的诊断依赖于临床表现的识别以及纤溶酶原活性和抗原水平的实验室测试发现。诊断可以通过纤溶酶原基因的分析来证实。

[0101] 纤溶酶原基因跨越DNA的大约52.5千碱基(kb)并由被18个内含子隔开的19个外显子构成。2.7kb的纤溶酶原cDNA编码由791个氨基酸组成的蛋白质。两个外显子编码纤溶酶原的五个环状结构域。纤溶酶原基因的突变可能引起I型纤溶酶原缺乏症(低纤溶酶原血症),其中循环纤溶酶原抗原和活性降低,或者引起II型纤溶酶原缺乏症(异常纤溶酶原血症),其中循环纤溶酶原活性降低,但纤溶酶原抗原水平正常。

[0102] I型纤溶酶原缺乏症最常见的临床表现为木样结膜炎。Mingers,1997最先证明患有木样结膜炎的三名不相关女孩中纤溶酶原抗原和纤溶酶原活性水平严重降低。Schuster V.等人(2007)已经鉴别出在患有木样结膜炎的一青年女性中外显子7位置780的纯合Gly至Ala点突变。此突变引起Arg216至His交换。患者的父母和姐妹都是此突变杂合,且证明无临床表现征象。第二名患有木样结膜炎的年轻女孩在外显子15位置1924具有纯合Gly至Ala点突变,产生终止密码子(Trp59至终止)。再次,患者父母都没有症状且是此突变杂合。此第二名患者的父亲也在其第二等位基因中在相同密码子中具有突变,从而产生Trp597至Cys(复合杂合性)。这些研究是木样结膜炎可能由纤溶酶原基因的突变引起的第一证据。已经在患有I型纤溶酶原缺乏症的木样结膜炎患者中鉴别的其它突变包括:三名患者中外显子11位置1511(Gly至Thr),引起终止突变(Glu460至终止);复合杂合子,Lys19至Glu/Arg513至His、Lys19至Glu/Arg216至His和Lys19至Glu/Leu128至Pro;和另外两名患者中内含子Q中Lys剪接部位突变缺失。Schuster等人(2007)在两名患者中发现引起Lys19至Glu交换的杂合Ala至Gly点突变,和在两名其它患者中发现相同纯合突变。

[0103] 在来自44个家庭的50名缺乏纤溶酶原的患者的研究中,40名(80%)患有木样结膜炎,17名(34%)患有木样齿龈炎且7名患有两者(Tefs K.等人Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency:A series of 50 patients.2006Blood.108(9),第3021-3026页)。在15名患者(30%)中,疾病涉及上呼吸道和下呼吸道(耳朵、鼻窦、喉、支气管和肺),且在4名(8%)患者中,疾病影响女性生殖道。此50名患者中纤溶酶原基因的最常见缺乏为Lys19至Glu突变(17名患者[34%])且这些患者中的基础纤溶酶原活性水平

与正常纤溶酶原活性水平相差27%至35%。在具有其它突变,例如R216H突变的患者中,纤溶酶原活性水平下降至正常纤溶酶原活性水平的2%。所产生的纤溶酶原活性水平为突变特异性的。

[0104] 获得性纤溶酶原缺乏症:非遗传相关性纤溶酶原水平减少称为获得性纤溶酶原缺乏症,其已在若干病状中有所显示,包括(但不限于)L-天冬酰胺酶疗法后、溶解血栓疗法和手术后散播性血管内凝血(DIC)、败血症、白血病、透明膜病、肝病、阿根廷出血热(Argentine hemorrhagic fever)、甲状腺功能亢进症。在这些病状中的一些中纤溶酶原下降可能是不良预后征象。存在若干可能引起获得性纤溶酶原缺乏症的机制。纤溶酶原使用量增加以及纤溶酶原合成受抑可能为在严重肝病中观测到所述缺乏症的原因。通过大量刺激物(大规模组织损伤、压力、休克、某些药物等)诱发的天然纤溶酶原活化剂的过度释放可能引起纤溶酶原水平耗尽。举例来说,相信白血球弹性蛋白酶使纤溶酶原降解成低分子纤溶酶原是在败血症受试者和阿根廷出血热中观测到的功能性纤溶酶原减少的原因。

[0105] 存在代表获得性纤溶酶原缺乏症的多种疾病或病状,例如:

- [0106] a) 川崎氏病(Kawasaki Disease)
- [0107] b) 新生儿/儿童(溶解血栓事件)
- [0108] c) 烧伤和严重烧伤
- [0109] d) 异位性骨化(骨化性肌炎)
- [0110] e) 新生儿/新生儿呼吸系统疾病综合征中透明膜病(NRDS)
- [0111] f) 散播性血管内凝血(DIC)
- [0112] g) 败血症
- [0113] h) 成人中溶解血栓疗法
- [0114] i) 中风
- [0115] j) 急性肺损伤(ALI)/成人(急性)呼吸窘迫综合征(ARDS)
- [0116] k) 糖尿病(1、1.5、2和3型)
- [0117] l) 肝病(肝/暴发性肝衰竭)
- [0118] m) 巴德-吉亚利综合征(Budd-Chiari Syndrome)
- [0119] n) 微血管病性溶血性贫血(MAHA)
- [0120] o) 非典型溶血尿毒综合征<

[0121] 川崎氏病:川崎氏病为其中全身血管发炎的疾病。最常见症状包括发热持续超过五天并且常用药物治疗无法控制、颈部淋巴结大、生殖器区域皮疹和眼睛、唇、手掌或脚底发红。在一些儿童中,可能在心脏中形成冠状动脉瘤。如果涉及冠状动脉,则可能需要进行治疗或手术。在无治疗下,冠状动脉问题发生率高达25%且约1%死亡。心脏并发症是川崎氏病最重要的方面。它是美国和日本儿童期获得心脏病的主要原因。可能因继发于冠状动脉瘤中形成血块(血栓形成)的心肌梗塞或者大的冠状动脉瘤破裂而死亡。使用组织类型纤溶酶原活化剂(t-PA/u-PA)的溶解血栓疗法通常用于溶解血栓事件中。纤溶酶原活化剂需要纤溶酶原作为底物来产生纤溶酶,接着纤溶酶在引起血栓形成的血块上开始溶解血纤维蛋白的过程。已报导川崎氏病患者仅仅具有50%的纤溶酶原活性水平,因此限制了治疗川崎氏病的治疗益处(Saji B.T.等人,Kawasaki Disease:Current Understanding of the Mechanism and Evidence-Based Treatment,2017版Springer ISBN978-4-431-56039-5)。

因此,川崎病患者可以得益于本发明的纤溶酶原补充疗法,从而确保威胁生命/四肢的溶解血栓事件迅速消退。

[0122] 新生儿/儿童(溶解血栓事件):与成人比较,新生儿、婴儿和有时儿童具有40%-50%纤溶酶原活性。此低纤溶酶原水平减缓纤溶酶的产生并且当发生溶解血栓事件时降低外源性/内源性链激酶、尿激酶(u-PA)和组织纤溶酶原活化剂(t-PA)的溶解血栓作用。新生儿/婴儿/儿童和有时青少年中的静脉溶解血栓事件(VTE)可以得益于纤溶酶原补充疗法。此外,从美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians)得到建议:“建议如果需要溶解血栓,那么使用组织纤溶酶原活化剂(tPA)而非其它溶解剂(等级2C)并且建议在开始疗法之前施用纤溶酶原(新鲜冰冻血浆)(等级2C)”(Monagle P.等人 Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,第9版:ACCP Guidelines Chest 2012;141(2)(增刊):e737S-e801S)。

[0123] 烧伤和严重烧伤和异位性骨化(骨化性肌炎):异位性骨化(HO)是通常不存在骨骼的软组织中存在骨骼。HO的获得性形式最常在烧伤或严重烧伤、肌骨骼外伤、脊髓损伤或者中枢神经系统损伤下见到。举例来说,近来进行全臀部关节成形术或在脊髓损伤后下身麻痹的患者处于HO风险中。

[0124] 术语异位性骨化(HO)描述在异常解剖学部位,通常在软组织中形成骨。HO可以分为以下3种类型:进行性骨化性肌炎(进行性骨化性纤维发育不良)。这种病症属于最罕见的遗传病状,发生率为每两百万人有一例。传播为常染色体显性,具有可变表现。所述病状的特征为(a)引起HO的复发性疼痛软组织肿胀和(b)拇趾先天畸形。创伤性骨化性肌炎。在这种病状中,在单次击打一区域、肌肉撕裂或反复微小外伤后,肌肉或软组织中出现疼痛区域。神经源性异位性骨化。这种病状为当使用通用短语异位性骨化时想起的病状。近来,在骨折研究期间发现纤溶酶原在预防HO中的重要作用,在所述研究中还确定纤溶酶原对骨折痊愈来说必不可少。预防HO所需的纤溶酶活性的阈值:从这些研究中,确定纤溶酶原>60%的循环水平对骨骼肌损伤后预防HO形成来说必不可少。

[0125] 烧伤>30%体表面积的患者的纤溶酶原水平下降50%且HO形成的发生率增加(Mignemi N等人 Plasminogen is Essential to Prevent Heterotypic Ossification Following Traumatic Muscle Injury. 2016 The FASEB Journal, 30(1) 增刊83.3)。显而易见,HO患者和特别烧伤患者可以得益于本发明的纤溶酶原补充疗法以预防HO形成。

[0126] 新生儿/新生儿呼吸系统疾病综合征中透明膜病(NRDS):透明膜病(Hyaline membrane disease, HMD)为更古老的术语且与婴儿呼吸窘迫综合征(Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS)或新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)同义,是指内衬新生儿的末端细支气管和肺泡小管的平滑、均质、嗜酸性粒细胞膜的微观外观。透明膜由坏死性肺泡细胞、血浆渗出液、吸出的鳞状细胞和大量纤维蛋白构成。如果传染病使NRDS复杂化,那么多形核细胞可能浸润膜。虽然透明膜可能早在随后死于NRDS的新生儿出生后3-4小时即存在,但其通常到12-24小时才完全建立。透明膜通常组织起来且如果不需要高氧张力和通风压力,那么在36-48小时与下层肺泡或支气管壁分离,且其最终被肺泡巨噬细胞清除,否则这种病状可能引起新生儿死亡。

[0127] 在微观检验下,含有透明膜的小气道由缺乏表面活性剂的肺的收缩腺泡围绕。因此,新生儿的RDS为一种通常影响早产儿的急性肺病且主要由表面活性剂量不充足引起。减

少的表面活性剂导致呼气期间肺泡中表面张力不足,引起肺不张、气体交换减少、严重氧不足和酸毒症。

[0128] 引起早产婴儿中RDS的基本缺陷为肺不成熟,尤其II型肺细胞。定性且定量地,胎儿表面活性剂降低肺泡表面张力和保持肺泡打开不如成人表面活性剂有效。因为肺未充分涂有表面活性剂,所以其引起血浆渗漏至肺泡腔中,随后纤维蛋白和坏死性细胞沿着肺泡小管和呼吸细支气管的表面分层堆积(“透明膜”)。透明膜沉积又进一步阻止氧从肺泡腔,跨越呼吸面,传至肺部维管结构中。

[0129] 已经报导足月出生的新生儿的纤溶酶原活性为正常(成人)的约40%且体重少于2000g的早产新生儿与相同对照物比较,纤溶酶原活性仅仅为20%。因此,早产与足月的新生儿都具有天然低水平的纤溶酶原,但当此实情与其中肺泡中纤维蛋白强烈沉积的NRDS的临床生理病理学结合时,其产生以下直接结论:这些患者可以得益于本发明的纤溶酶原补充疗法。

[0130] 散播性血管内凝血(DIC):散播性血管内凝血(DIC)为一种临床病理学综合征,其中由于天然抗凝血机理与内源性纤维蛋白溶解未能充分平衡促凝血暴露或产生,而普遍血管内血凝固。微循环中内皮的扰动连同刺激的炎症细胞和炎症介质的释放一起在此机制中起关键作用。DIC可能因闭塞微血栓症而引起组织缺血,且因消耗血小板和凝血因子而出血,且在一些情况下,引起过度纤维蛋白溶解反应。

[0131] 存在两种散播性血管内凝血(DIC)表型。虽然作为血凝固级联的最初步骤的组织因子依赖性通路的活化与存在不足抗凝系统相同,但DIC可再分成纤维蛋白溶解(出血)和抗纤维蛋白溶解(血栓形成)表型。在具有纤维蛋白溶解表型的DIC中,DIC和全身性纤维蛋白(原)溶解可以共存。

[0132] 具有纤维蛋白溶解表型的DIC的治疗涉及外伤的手术修复、改善休克和快速和充分替换血小板浓缩物、新鲜冰冻血浆和耗尽的凝血因子。已知在散播性血管内凝血中血浆纤溶酶原活性水平减少多达70%(正常的30%残余活性)(Rutherford E.J.等人Hematologic principles in surgery.,Townsend C.M.等人编辑,Sabiston Textbook of Surgery第17版.Philadelphia:Elsevier Saunders;2004.第113-136页;Lackner H.和Javid J.P.)。

[0133] 败血症:败血症被定义为由宿主对传染病的失调反应所引起的危急生命的器官功能障碍。此定义强调了宿主对传染病的非稳态反应的首要地位、显著超过简单传染病的潜在致死性和迫切需要重视。因此,败血症是一种可能危急生命的传染病并发症,且在释放至血流中以抗击传染病的化学物质触发全身炎性反应时发生。此炎症可以引发可能破坏多个器官系统的变化级联,引起多个器官系统衰竭。当结合器官功能障碍的征象,例如低氧血、尿过少、乳酸酸中毒、肝酶升高和大脑皮层功能改变,出现这些发现时,确定败血症为重度的。几乎所有的重度败血症的受害者都需要在加护病房中治疗若干天或若干周。如果败血症进展至败血性休克,那么血压会显著下降,这可能引起死亡(Mervyn S.等人The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3).2016JAMA,315(8),第801-810页)。败血性休克和出血性休克携带高死亡率的风险。继发于止血和纤维蛋白溶解改变的微循环衰竭在休克发病机理中起主要作用。在某些情况下,与幸存者比较,在第1天在非幸存者中纤溶酶原显著较低,且在第4天纤溶酶-抗纤溶酶复合物

显著较高。注意到在幸存者中,在第4天与第7天期间内源性纤溶酶原的连续增加显著更强。如通过能力和反应加强所测量,纤维蛋白溶解具有清楚预示性并且对存活起显著作用,这可能归因于其在微循环中的清除功能(Helling等人Clinical Hemorheology and Microcirculation,2010,45 (2-4),第295-300页;Seitz R.等人Reduced fibrinolytic capacity and its restoration by plasminogen substitution in acute renal failure.1989Int.J.Tissue React.11 (1),第39-46页)。因此,在败血症中,纤溶酶原活性水平严重降低且患者可以得益于使用纤溶酶原的补充疗法以改善其临床结果。

[0134] 成人中溶解血栓疗法:成人中,在使用高剂量链激酶、尿激酶或组织纤溶酶原活化剂的溶解血栓疗法之前或期间,纤溶酶原耗尽,这可能终止溶解血栓药物的功效,因为纤溶酶原为那些活化剂的底物。这类病状包括(但不限于)中风。因此,溶解血栓剂的使用应始终包含纤溶酶原-纤溶酶系统的组分的紧密监测,尤其是在长期溶解血栓治疗期间。在这些临床病例中,患者可以得益于本发明的纤溶酶原补充疗法,其中本发明的疗法可以引起血块溶解时间减少和需要的纤溶酶原活化剂量可能下降。

[0135] 急性肺损伤(ALI)/成人(急性)呼吸窘迫综合征(ARDS):急性肺病(ALI)被定义为一种在胸部射线照片中具有符合存在浮肿的双侧肺部浸润且无左心房高血压症的临床迹象和肺动脉楔压为18mmHg或更少的急性肺病。另外,动脉氧与吸入氧分数的比率(PaO_2/FiO_2)必须为300mmHg或更少,无论呼气末正压(PEEP)的水平如何。成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是最严重的ALI形式,并且其被定义为动脉氧与吸入氧分数的比率为200mmHg或更少。虽然术语ARDS常常可以与ALI互换使用,但按照严格的标准,ARDS应是所述疾病最严重的形式。已知虽然NRDS和ARDS的病理生理学不同,但肺泡中存在纤维蛋白是共同的一种组织检查发现,因此在某种程度上,纤维蛋白溶解系统已经被削弱,且不同于NRDS,ARDS中的通路至今尚未完全阐明。

[0136] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)具有高死亡率。进行一项研究,以探测支气管肺泡灌洗液(BALF)蛋白质组并鉴别区分ARDS幸存者与非幸存者的蛋白质。在早期ARDS中,在幸存者中更丰富的蛋白质对应着表明调整的对损伤和压力的代偿性反应的本体。这些包括血凝固和纤维蛋白溶解;免疫系统活化;和阳离子和铁稳态。确定区分幸存者与非幸存者的早期蛋白质为预测ARDS中存活率的候选生物标记物并报导纤溶酶原评估(Bhargava M.和Becker T.L.Proteomic Profiles in Acute Respiratory Distress Syndrome Differentiates Survivors from Non-Survivors,PLoS ONE 9(10):e109713.<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109713>)。在这项研究中,ARDS存活患者的纤溶酶原含量约为非存活ARDS对应患者的双倍。稳态体系在ARDS中起如此重要的作用,并且本发明的纤溶酶原补充疗法可以通过提高其纤溶酶原水平而有益于ARDS/ALI患者并增加其存活可能性。

[0137] 糖尿病(1、1.5、2和3型):与非糖尿病群体比较,糖尿病患者具有增加的动脉粥样硬化血栓形成事件风险和心肌梗塞后不良的短期与长期预后。冠状动脉中阻塞的富含血小板的纤维蛋白血块的形成代表动脉粥样硬化血栓形成过程中的最终一步,导致心肌梗塞。糖尿病与低纤维蛋白溶解状态有关,这代表这类群体中心血管风险增加的一个机制。大量因素与糖尿病中削弱的纤维蛋白血块溶解相关,包括改变的纤维蛋白网络结构、增加的抗纤维蛋白溶解蛋白质并入和溶解血纤维蛋白过程的抑制。糖尿病还与增加的纤溶酶原抑制

剂和补体C3并入血块中相关,其中两种蛋白质都显示抗纤维蛋白溶解活性。此外,纤溶酶原活化剂抑制剂-1的血浆浓度在糖尿病和抗胰岛素状态中有所升高,这通过限制纤溶酶产生而危及溶解血纤维蛋白过程。所有这些改变都促进血块溶解的抑制,并且可能促进糖尿病受试者中缺血性心血管疾病的发展和严重度。

[0138] 周围动脉疾病(PAD)为特征为下肢动脉粥样硬化闭塞疾病的病状。虽然PAD是下肢截肢的主要风险因素,但其还伴有高度可能的症状性心血管和脑血管疾病。虽然已知许多关于总人口中的PAD的内容,但糖尿病患者中PAD的评估和管理还不太清晰且引起一些特别的问题。

[0139] 周围动脉疾病(PAD)在糖尿病患者中更常见且约一半糖尿病足溃疡患者同时存在PAD。在腹股沟韧带水平以下的动脉粥样硬化动脉阻塞性疾病引起下肢血流减少。糖尿病中的周围动脉疾病主要是腹股沟下维管结构的病状且其特征、治疗和结果与非糖尿病患者不同。在足溃疡患者中鉴别PAD为重要的,因为其存在引起更坏的结果,例如减慢(或缺乏)足溃疡的痊愈、下肢截肢、随后发生心血管事件和过早死亡。在糖尿病患者中诊断PAD具有挑战性,因为其常常缺乏典型的症状,例如跛行或静息痛,甚至在严重组织损失存在下。在糖尿病足溃疡下动脉钙化、足传染病、浮肿和周围神经病每一者都存在,且可能不利地影响PAD诊断测试的执行(http://www.iwgdf.org/files/2015/website_pad.pdf)。

[0140] 已研究糖尿病患者中的纤溶酶原活性并发现糖尿病与削弱的血浆纤维蛋白网络溶解有关,其在改善血糖过多后部分正常化。推断糖尿病中纤溶酶原的糖基化通过减少纤溶酶产生和降低蛋白质特定活性而直接影响纤维蛋白溶解(Ramzi A.和Gamlen T. Diabetes is associated with posttranslational modifications in plasminogen resulting in reduced plasmin generation and enzyme-specific activity. 2013Blood(122) 第134-142页)。本发明的纤溶酶原补充疗法可以用于再吸收那些糖尿病患者的低纤维溶解蛋白状态并改善其总体临床预后。

[0141] 肝病(肝/暴发性肝衰竭)和巴德-吉亚利综合征:凝血和纤维蛋白溶解的异常是暴发性肝功能衰竭的主要部分。在所报导的研究中,在42名此病状的患者中测定纤维蛋白溶解系统(Pernambuco J.R.等人Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. 1993Hepatology18(6),第1350-1356页)。入院时血浆纤溶酶原活性的水平低(正常的9.1%)。发现组织纤溶酶原活化剂活性处于正常水平下,而与对照物比较,其快速抑制剂纤溶酶原活化剂抑制剂-1的水平极大地增加,表明这些患者中转向纤维蛋白溶解的抑制。还发现高血浆水平的D-二聚体(交联纤维蛋白的片段)与增加水平的凝血酶-抗凝血酶复合物相关。推断暴发性肝功能衰竭中纤维蛋白溶解系统总体异常,但因为抑制活性似乎足量存在,所以此限制了因纤维蛋白溶解而出血的发生率。

[0142] 巴德-吉亚利综合征是一种肝病病状,其由将肝引流的肝静脉闭塞引起。其呈现腹痛、腹水和肝肿大的经典三合体。肝静脉内血块的形成可能引起巴德-吉亚利综合征。综合征可以为暴发性、急性、慢性或无症状的。

[0143] 血栓形成是阵发性睡眠性血红蛋白尿患者中死亡的主要风险因素,且以前病例报导表明阵发性睡眠性血红蛋白尿患者中静脉血栓形成(例如肝)影响血栓溶解。

[0144] 在选择用于治疗巴德-吉亚利综合征的患者中,当认为低纤溶酶原水平限制tPA刺激的纤维蛋白溶解活性时,tPA作为静脉内输注和新鲜冷冻血浆(FFP)施用(Araten D.J.等

人2012Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.Haematologica 97 (3),第344-352页)。建议紧密监测纤溶酶原活性水平。FFP具有一定的限制,其中之一是有限量的纤溶酶原/ml FFP和引入若干可能非必需且甚至对治疗有害的其它蛋白质。因此,巴德-吉亚利和肝病者可以得益于本发明的纤溶酶原补充疗法。

[0145] 微血管病性溶血性贫血 (MAHA) ;非典型溶血尿毒综合征 (aHUS) ;非典型溶血尿毒综合征 (aHUS) 是一种血栓性微血管病,其由细胞表面水平下补体的替代通路的活化不受控制引起,导致微血管病性溶血性贫血、血小板减少症和急性肾衰竭。在大约一半患者中,鉴别出补体调节剂中病原性功能丧失变体或补体效应子中功能获得变体,清楚表明aHUS中的补体。然而,多条有力的证据证实此疾病存在额外遗传因素。通过在36名偶发性aHUS患者中使用靶向基因组富集和大规模平行测序完成补体和血凝固通路的综合筛选,企图鉴别新颖的aHUS相关基因。还鉴别出血凝固通路中的若干基因在aHUS的发病机理中为重要的。具体来说,纤溶酶原载运的病原性变体比任何其它血凝固基因多,包括三种已知的纤溶酶原缺乏症I型突变和预测的病原性变体。Bu F.等人 (Bu等人Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome.2014J.Am.Soc.Nephrol.;25 (1),第55-64页) 已经假定,在药理学可能性中,阶段1或通过触发aHUS发作的引发剂可能是因研究中鉴别的多种变体而水平低的纤溶酶原。因此,本发明的纤溶酶原补充疗法可以有益于所述患者群体。

[0146] 纤溶酶原补充疗法:罹患纤溶酶原缺乏症,包括I型纤溶酶原缺乏症、II型纤溶酶原缺乏症和获得性纤溶酶原缺乏症中的任一种的受试者可以利用本发明的补充方案。根据其中受试者患有I型纤溶酶原缺乏症的本发明的一实施方案,缺乏纤溶酶原的受试者降低的纤溶酶原活性可以为正常纤溶酶原活性的约70%或更少、约60%或更少、约50%或更少、约40%或更少、约35%或更少或者约30%或更少。一些受试者具有极低水平的血浆纤溶酶原活性水平,其可能低于正常纤溶酶原活性的5%。在这些情况下,情况可能变得危急生命且迫切需要补充纤溶酶原。在这些情况下,可以容许高峰值水平和/或可以设计高频施用的补充以便纤溶酶原在血浆中尽可能快地累积至所需水平。根据其中受试者患有II型纤溶酶原缺乏症的本发明的另一实施方案,缺乏纤溶酶原的受试者降低的纤溶酶原活性可以为正常纤溶酶原活性的约70%或更少、约60%或更少、约50%或更少、约40%或更少、约35%或更少或者约30%或更少。

[0147] 根据本发明的一实施方案,缺乏纤溶酶原的受试者罹患木样结膜炎。木样结膜炎特征为显著削弱的胞外纤维蛋白溶解,引起木样(木头般)假膜在包括眼睛、口腔、鼻窦、皮肤、气管支气管树、胃肠道、肺支气管树和泌尿生殖道的粘膜表面上形成。纤溶酶原缺乏症还会影响口咽、呼吸器官、泌尿生殖器和皮肤(幼年型华格纳氏病(juvenile colloid milium))。粘膜表面上木样(木头般)假膜在本文中又称为病变或‘纤溶酶原缺乏症相关病变’。纤溶酶原缺乏症还与先天闭塞性脑积水相关。

[0148] 在本发明的一方面中,增加的纤溶酶原活性通过施用重复有效剂量的纤溶酶原且更尤其Glu-纤溶酶原来维持。所述重复剂量一天施用超过一次、每天、每两天、每三天、一周两次、每四天、每五天或每周施用。在累积期期间可能需要选择高频施用以便快速达至所需水平,接着降低施用频率至所需速率。在另一个实施方案中,如果实现了一些临床益处,那

么施用频率可以在一定时期后降低。或者,在另一个实施方案中,如果未实现一些临床益处,那么施用频率可以在一定时期后增加。在另一个实施方案中,在整个补充时期(即累积期和稳态)期间施用频率可以保持相同。

[0149] 在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原通过以下施用途径之一施用:静脉内、腹膜内、皮下、经鼻、经肺或直肠,其中皮下施用适于缓慢释放传递、连续传递或多次传递。在一实施方案中,纤溶酶原静脉内施用。在另一实施方案中,通过含有缓慢释放制剂的植入物或用于连续注射或多次注射的泵进行皮下施用。在另一实施方案中,纤溶酶原皮下且以连续的方式施用,以便实现纤溶酶原活性水平的所需增加并维持所述增加。举例来说,可以使用连续皮下输注,以便根据本发明增加和维持所需纤溶酶原活性水平。

[0150] 根据一实施方案,纤溶酶原优选每天以每公斤缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少约0.5mg、至少约1mg、至少约1.5mg或至少约2mg的剂量施用。根据另一实施方案,纤溶酶原优选每隔一天以每公斤缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少约1.5mg、至少约2mg、至少约2.5mg、至少约3mg、至少约4mg、至少约5mg或至少约6mg的剂量施用。根据另一实施方案,纤溶酶原优选一周两次、每两天、每三天、每四天、每五天或每周以每公斤缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少约2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg或10mg的剂量施用。根据又一实施方案,纤溶酶原优选每周以每公斤所述缺乏纤溶酶原的受试者的质量至少约45mg的剂量施用。根据另一实施方案,纤溶酶原以约1.5mg/kg至约12mg/kg的剂量和每天一次至每周一次的频率施用。

[0151] 本发明涉及纤溶酶原和更尤其人类Glu-纤溶酶原的用途,已知其在正常不缺乏纤溶酶原的受试者中具有约2.2天的半衰期。Glu-纤溶酶原组合物优选包含高度纯化的Glu-纤溶酶原,超过约70%、超过约80%、超过约90%或超过约95%纯。纤溶酶原可以重组产生或通过从血浆纯化来制备。用于本文所述的研究中的纤溶酶原通过PCT公布WO 2006/120423中描述的方法制备。

[0152] 在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原未经放射性标记。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含其它蛋白质的药物组合物中。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含白蛋白的药物组合物中。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含抑蛋白酶肽的药物组合物中。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含胰蛋白酶抑制剂的药物组合物中。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含丝氨酸蛋白酶抑制剂的药物组合物中。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含纤溶酶的药物组合物中。在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于不含或基本上不含表面活性剂,例如少于0.01mM的浓度的表面活性剂的药物组合物中。

[0153] 在本发明的一个实施方案中,纤溶酶原包含于纯度为约70%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多和约98%或更多的药物组合物中。在本发明的另一个实施方案中,纤溶酶原包含于其中除纤溶酶原以外的蛋白质的总量少于约30%、少于约20%、少于约15%、少于约10%、少于约5%或少于约2%的药物组合物中。

[0154] 根据本发明,‘补充时期’可以变化。在一个实施方案中,补充时期为至少48、72、96、120或144小时。在另一个实施方案中,补充时期为一生。在另一实施方案中,补充时期在获得所需临床益处时终止。任选地,在需要进一步临床益处时可以开始另一补充时期。根据

本发明, ‘补充时期’ 可以变化并由开业医师建立。

[0155] 在本公开中, 纤溶酶原活性如所测量地报导或以基线调整的方式报导。基线调整的纤溶酶原活性是测量的纤溶酶原活性的值减去在开始补充纤溶酶原前纤溶酶原活性的值。在纤溶酶原补充开始前纤溶酶原活性可以称为基础纤溶酶原活性、第0天纤溶酶原活性或施用第一剂纤溶酶原前的纤溶酶原活性。因此, 基线调整的纤溶酶原活性仅仅展示由Glu-纤溶酶原施用引起的纤溶酶原活性增加。

[0156] 在一些实施方案中, 纤溶酶原量通过用ELISA、浊度测定法或辐射免疫扩散测量纤溶酶原抗原来计算。

[0157] 通过本发明的纤溶酶原补充产生的纤溶酶原活性的功效可以通过如上提及的临床观察以及通过D-二聚体水平来证明。D-二聚体为由降解纤维蛋白的纤溶酶原的活性产生的纤维蛋白降解片段。D-二聚体水平增加表示i) 存在病变和ii) 施用的纤溶酶原具有溶解纤维蛋白功效。

[0158] 在一个实施方案中, 以上提及的方法包括无论受试者是否缺乏纤溶酶原, 都测量来自受试者的样品中的纤溶酶原活性, 并且如果受试者缺乏纤溶酶原, 那么在所述受试者中进行本文所述的纤溶酶原补充或治疗纤溶酶原缺乏症的方法。

[0159] 实施例: 以下实施例进一步说明本发明的实施但不意图限制本发明。

[0160] 实施例1: Glu-纤溶酶原制剂

[0161] Glu-纤溶酶原来自FDA/EMA许可的美国血浆收集中心 (FDA/EMA-licensed US plasma collection centers) 的汇集的人类血浆高度纯化 (>95% 纯度)。纤溶酶原单体以超过95% 存在。Glu-纤溶酶原如先前在PCT公布WO 2006/120423中所述制备。

[0162] 每小瓶冻干纤溶酶原大约包含75毫克人类纤溶酶原。在输注之前, 小瓶中的冻干粉末用12.5mL水复原, 用于静脉内注射。最终组合物含有柠檬酸钠、氯化钠、甘氨酸和蔗糖以提供可接受的蛋白质稳定性、离子强度和pH值。

[0163] 实施例2a: 缺乏纤溶酶原的人类受试者中单次剂量 (2mg/kg) 的Glu-纤溶酶原与PK

[0164] 本文所述的研究为I型纤溶酶原缺乏症的人类患者中人类Glu-纤溶酶原的第一项研究。所述研究为在被诊断为患有低纤溶酶原血症的患者中进行的开放标记的1期非随机化单剂量研究。三名成人和两名青少年已接受单一剂量的2mg/kg Glu-纤溶酶原静脉内 (IV) 输注。输注时间为10分钟。

[0165] 测量纤溶酶原活性和抗原水平以便绘出纤溶酶原PK概况。在以下时间点测试这些血液样品: 筛选 (第1次就诊, 第-19天); 即将给药时的基线 (第2次就诊, 第0天); 输注结束后5-15分钟、1小时、6小时 (第1天)、24小时 (第3次就诊, 第2天)、48小时 (第4次就诊, 第3天)、72小时 (第5次就诊, 第4天)、96小时 (第6次就诊, 第5天)、120小时 (第7次就诊, 第6天)、168小时 (第8次就诊, 第8天) 和216小时 (第9次就诊, 第10天)。在第11次就诊时 (第31天, 追踪安全性就诊) 给药后30天受试者返回以收集有害事件、免疫原性测试、日常安全测试和程序以及最终病毒安全测试。尚未报导有害事件。

[0166] 所有受试者的纤溶酶原抗原水平和纤溶酶原活性水平都在筛选时 (第-19天) 和在输注之前 (第0天) 测量且报导在表1中。在输注之前测量的纤溶酶原活性水平用以确定药物动力学概况的基线。纤溶酶原活性计算为相对于来自汇集的健康受试者的血浆的纤溶酶原活性水平的活性百分比。纤溶酶原抗原通过ELISA测定, 使用人类纤溶酶原总抗原测试

ELISA试剂盒Cell Sciences[®]测量。如在第-19天和第0天在相同受试者中观测到的纤溶酶原活性变化,注意到在一些受试者保持相对稳定的内源性纤溶酶原活性水平在一受试者中可能存在变化(表1)。

表 1:		纤溶酶原抗原水平(mg/dL)		纤溶酶原活性水平(%)	
		筛选	基线	筛选	基线
[0167]	受试者 1	2	3	35	31
	受试者 2	3	5	37	36
	受试者 3	4	5	33	36
	受试者 4	4	8	39	38
	受试者 5	9	15	29	32

[0168] 输注纤溶酶原后,通过减去基线值,每个受试者的纤溶酶原活性水平用其自身的基线值(第0天)调整,以便获得基线调整的纤溶酶原活性水平。在48小时期间每个受试者的所述基线调整的纤溶酶原活性水平展示于图5中,以及每个时间点的平均值(空心圆)和用Pharsight Corporation的应用程序Phoenix[®] WinNonlin(6.4版)计算的预测药物动力学曲线。应用程序Phoenix[®] WinNonlin使用测试受试者的平均值和研究参数且产生一个或多个等式和相关曲线用于预测化合物的PK。选择完全对应平均值的PK模型且展示于图5中(粗线)。在48小时持续时间内,观测到的平均值证实施用2mg/kg Glu-纤溶酶原使平均纤溶酶原活性水平增加(相对于基线)至少正常纤溶酶原活性的10%。

[0169] 实施例2b:缺乏纤溶酶原的人类受试者中单次剂量(2mg/kg)的Glu-纤溶酶原与功效

[0170] 在实施例2a中描述的1期研究中,受试者2在右眼眼睑中具有木样结膜炎。第0天(在输注之前)和第1天的病变照片分别展示在图7A和7B。注意到由木样结膜炎引起的隆起在输注纤溶酶原后24小时再吸收。虽然一例木样结膜炎消退并非统计上显著的,但此观测结果令人振奋并提供本发明的Glu-纤溶酶原替代疗法的临床作用的证据。

[0171] 图7C报导纤溶酶原给药后5-15分钟直至第2天,受试者2的基线调整的纤溶酶原活性水平。注意到2mg/kg的静脉内给药成功地提高纤溶酶原活性超过其最初水平至少2天。基于图5,可以推断出每天或每两天施用每公斤缺乏纤溶酶原的受试者的质量约2mg的剂量足够使受试者纤溶酶原活性水平增加正常纤溶酶原活性的约10%,因此也将足够使其增加正常纤溶酶原活性的5%或1%。

[0172] 实施例3:基于实施例2的单次剂量结果的重复剂量模型化

[0173] 基于用应用程序Phoenix[®] WinNonlin确定的等式(参见实施例2a),可以预测在任何剂量下缺乏纤溶酶原的受试者中Glu-纤溶酶原消除的曲线(或PK概况)。图6报导在96小时时期内施用2mg/kg、6mg/kg和12mg/kg单一剂量的预测曲线。

[0174] 基于这些等式,针对不同施用频率的重复剂量,进行预测:每天、每两天、每周两次和每周一次。已使用这些等式评估剂量和频率的不同组合。图8A和8B分别表示每天施用2mg/kg和0.5mg/kg的剂量的基线调整的纤溶酶原活性。图9A和9B分别表示每隔一天施用2mg/kg和1.5mg/kg的剂量的基线调整的纤溶酶原活性。图10A、10B和10C表示一周两次施用

2mg/kg、6mg/kg和12mg/kg的剂量的基线调整的纤溶酶原活性。图11A和11B分别表示每周施用12mg/kg和45mg/kg的剂量的基线调整的纤溶酶原活性。表2中报导对应于这些施用频率和剂量每一者的稳态期间谷底和峰值的水平纤溶酶原活性水平。

[0175] 表2

频率 剂量	每天		每隔一天		一周两天		每周	
	峰值	谷底	峰值	谷底	峰值	谷底	峰值	谷底
0.5 mg/kg	19	10	-	-	-	-	-	-
1.5 mg/kg	-	-	39	10	-	-	-	-
2 mg/kg	78	40	52	14	41	3	-	-
6 mg/kg	-	-	-	-	123	10	115	1.4
12 mg/kg	-	-	-	-	247	20	229	2.8
45 mg/kg	-	-	-	-	-	-	859	10

[0177] 在这些预测下,可以确定提高纤溶酶原活性水平(稳态下谷底水平)超过基线达正常纤溶酶原活性的至少1%或至少10%所需的最小剂量。基线表示在治疗前受试者自身的纤溶酶原活性。表2可以用于确定引起正常纤溶酶原活性增加至少1%和正常纤溶酶原活性增加至少10%的剂量与频率的组合。已发现使谷底纤溶酶原活性水平提高正常纤溶酶原活性的至少10%最小值所需的最小剂量为每天施用约0.5mg/kg、每隔一天施用约1.5mg/kg、每隔一天施用约2.0mg/kg、一周两次施用约6mg/kg和每周施用约45mg/kg。已发现使谷底纤溶酶原活性水平提高正常纤溶酶原活性的至少1%最小值所需的最小剂量为一周两次施用约2mg/kg和每周施用约12mg/kg。显然,剂量与频率的其它组合可以通过这些等式评估,但表2中报导的组合给出了对使谷底纤溶酶原活性水平提高达至少1%、5%或10%的最小值的组合范围的良好理解。

[0178] 表2还提供了有关可以在受试者血浆中达到的由剂量与频率的每个组合产生的最大纤溶酶原活性水平(稳态下峰值水平)的信息。重复施用的目的在于发现允许维持纤溶酶原活性超过所需水平(超过最初水平1%、5%或10%)的剂量与频率的最佳组合,避免达到不合需要的高峰值,且获得适于受试者顺应性的施用频率。而在目前情况下,在临床研究中尚未达到不合需要的高峰值水平,因为在已测试的剂量与频率的组合中尚未观测到副作用。

[0179] 实施例4:缺乏纤溶酶原的婴儿中重复剂量的Glu-纤溶酶原

[0180] 土耳其血统的男性在4周时被诊断为患有先天性低纤溶酶原血症,接着呈现典型木样结膜炎。血清纤溶酶原活性水平低于2%,且通过展示在PLG中新颖纯合剪接位点突变(1587+1G>A)的遗传测试证实所述诊断。

[0181] 2个月时,受试者罹患严重呼吸道合胞病毒(RSV)传染病,需要换气支持5天和1个月住院治疗。从这时起,受试者具有复发性呼吸问题。从4个月起,受试者用20毫升/公斤/周

新鲜冰冻血浆 (FFP) 治疗。在18个月时,发现受试者在右主支气管和左主支气管内具有外生性病变。受试者对无创氧吹入反应,发生过一次急性严重呼吸困难与发绀。随后,在FFP覆盖下支气管病变用激光移除下受试者进行重复支气管镜检查。20个月时,在准备进行支气管镜检查期间,受试者具有急性发绀事件且心跳骤停与心搏停止并在30分钟后复苏。胸部X射线展示左肺和右下叶肺不张 (参见图12)。受试者进入ICU且需要换气与循环支持。支气管镜检查展示气管中粘稠分泌物 (参见图13A) 和阻塞病变 (参见图13B)。吸出大量粘稠肺分泌物。心跳骤停事件后六天,给与受试者第一剂量4mg/kg Glu-纤溶酶原、第二剂量6mg/kg和随后剂量6.5mg/kg;每个剂量每48小时给与。以%表示的头144小时的纤溶酶原活性测量展示于图14中。注意到在第一剂量Glu-纤溶酶原前受试者的基线纤溶酶原活性为21%,此最可能归因于先前的FFP疗法。在补充Glu-纤溶酶原后,注意到膜和外生性病变逐渐溶解以及一些血点,且与氧需求下降有关。还观测到木质眼睛病变改善。在Glu-纤溶酶原治疗4天后,受试者除去管,但因虚脱而在36小时后需要再插管。接受第一剂量Glu-纤溶酶原后一周,受试者再次除去管且接着受试者可以正常呼吸。继续以每隔一天6.5mg/kg的方案进行纤溶酶原替代。在Glu-纤溶酶原治疗6周后,膜逐渐溶解,且病变极大地减小。这名重病患者中Glu-纤溶酶原的补充非常有效。由其缺乏纤溶酶原病状引起的所有症状消散或者显著减少。未观测到显著副作用。观测到的临床益处已证明受试者中Glu-纤溶酶原补充的功效。

[0182] 为证明补充的Glu-纤溶酶原有效降解纤维蛋白,因此积极治疗纤溶酶原缺乏症相关病状,已测量D-二聚体的含量。图15将所述受试者中纤溶酶原补充的头144小时的D-二聚体概况和纤溶酶原活性水平概况叠加。图15展示D-二聚体的峰值确证纤溶酶原活性的峰值。此证实补充的Glu-纤溶酶原在受试者中具有活性。

[0183] 实施例5:缺乏纤溶酶原的人类受试者中单次剂量 (6mg/kg) 的Glu-纤溶酶原与PK

[0184] 在含有14岁至38岁范围内的七名人类受试者的2号组中用静脉内施用6mg/kg Glu-纤溶酶原的单一剂量继续实施例2a中描述的I期研究。其纤溶酶原活性基线报导在表3中。

表 3		
组	受试者 ID	纤溶酶原活性(%)
[0185]	01-001-2	30
	01-002-2	52
	01-003-2 (儿科)	32
	01-005-2 (儿科)	37
	01-006-2	33
	01-007-2	19
	01-008-2	4

[0186] 图16中展示在120小时期间每个受试者的基线调整的纤溶酶原活性水平(细线),以及每个时间点的平均值(空心圆)和所得平均曲线(粗线)。在96小时持续时间内,观测到的平均值证实施用6mg/kg Glu-纤溶酶原使平均纤溶酶原活性水平增加至少(相对于基线)正常纤溶酶原活性的10%。由平均值产生的曲线遵循用应用程序Phoenix[®] WinNonlin (实施例2a) 确定的数学等式建立的数学等式的模式且证实所述等式足够表示Glu-纤溶酶

原在缺乏纤溶酶原的人类中的PK概况。

[0187] 已确定个别终末半衰期且组1 (2mg/kg) 中其在14.5小时至53.3小时范围内且组2 (6mg/kg) 中在17.2小时至50.0小时范围内。虽然观测到受试者间的变化性大,但未指示非线性动力学。未展示所有受试者的数据。已发现平均终末半衰期相对恒定在2mg/kg剂量 (35.6 ± 17.6 小时) 至6mg/kg剂量 (35.7 ± 12.3 小时)。

[0188] 实施例6: 缺乏纤溶酶原的人类受试者中重复剂量 (6mg/kg) 的Glu-纤溶酶原与PK

[0189] 在关键2/3期研究中,在一组九名缺乏纤溶酶原的人类受试者中,以i) 每两天或每隔一天 (qod) 或者ii) 每3天 (q3d) 的频率重复施用6mg/kg剂量的Glu-纤溶酶原。其纤溶酶原活性基线报导在表4中。

[0190] 表4

[0191]

患者	频率	基线值 (%)
01-001	q3d	29
01-002	qod	43
01-006	q3d	28
01-007	q3d	22
01-008	qod	<5
01-009	q3d	42
01-010	q3d	28
01-011	q3d	34
01-012	q3d	38

[0192] 每周或每两周,在施用后续剂量之前监测纤溶酶原活性,并在剂量输注之前所述纤溶酶原活性表示受试者中血浆纤溶酶原活动概况的谷底水平。受试者01-001、01-002、01-006、01-007、01-008、01-009和01-010的谷底水平分别报导在图17、18、19、20、21、22和23中展示的分开图中。点线表示相应受试者的基线值加正常纤溶酶原活性的10%。此已在每个图中已经说明以容易比较所引起的增加与正常纤溶酶原活性的10%的增加。

[0193] 在所有受试者中,在补充Glu-纤溶酶原第一周后(确定为第2周),谷底水平提高达正常纤溶酶原活性的至少10%。受试者01-001在第3周开始监测,而非第2周。

[0194] 在所有受试者(除受试者01-001外)中,在监测的Glu-纤溶酶原补充的整个持续时间期间,谷底水平维持超过正常纤溶酶原活性的10%。在受试者01-001中,谷底水平在第10周下降至30%,这表示超过其自身基线值1%且在随后监测的一周(第12周)上升。第8周与第10周之间此受试者的治疗中止,且这最可能因为其纤溶酶原活性水平下降,且在重新开始补充后上升。因此,在补充时期期间,每3天 (q3d) 6mg/kg的Glu-纤溶酶原补充成功地在补充时期期间提高且维持纤溶酶原活性达正常纤溶酶原活性的至少1%,且更尤其在补充时期期间提高且维持达正常纤溶酶原活性的至少10%。

[0195] 此外,在补充时期期间,每两天 (qod) 6mg/kg的Glu-纤溶酶原补充还成功地在补充时期期间提高且维持纤溶酶原活性达正常纤溶酶原活性的至少1%,且更尤其在补充时期期间提高且维持达正常纤溶酶原活性的至少10%。

[0196] 如本文所述,累积期一般持续长达化合物在受试者血浆中的半衰期的3至5倍。在

进行I期研究的缺乏纤溶酶原的受试者中,Glu-纤溶酶原的半衰期已确定为约35.7小时或1.5天(参见实施例5)。因此,基于确定的半衰期,累积期将取为107小时(4.5天)至179小时(7.4天)。在图17、18、19、20、21、22和23中可以观测到稳态在补充时期开始约一周后开始。这确证了本文中确定的缺乏纤溶酶原的受试者中Glu-纤溶酶原的半衰期。再次,归因于如图4中所描述,引起观测到的与理论稍微不同的谷底水平曲线的许多因素,个别受试者中纤溶酶原的消耗随时间而变化。平均值使观测值与理论值接近(未展示)。

[0197] 实施例7:缺乏纤溶酶原的人类受试者中重复剂量(6mg/kg)的Glu-纤溶酶原与功效

[0198] 本发明的Glu-纤溶酶原补充的一个目标为提供有效减少和/或治疗至少一种纤溶酶原缺乏症相关症状的Glu-纤溶酶原补充。在第0天、第4周、第8周和/或第12周监测II期受试者的可见病变(表5)、总体改善(表6)和生活质量(表6)。

[0199] 表5

[0200]

受试者	就诊	可见病变	病变总数	病变位置	可测量
01-001	第0天	是	2	左眼	10×2 mm
		是	2	右眼	10×2 mm
	第4周	否	0	---	---
01-002	第0天	是	1	左眼	15×5 mm
	第4周	否	0	---	---
01-006	第0天	是	1	上牙龈	否
	第4周	否	0	---	---
	第8周	否	0	---	---
01-007	第0天	否	---	---	---
	第4周	否	---	---	---
01-008	第0天	是	7	左眼	否
		是	7	下牙龈	否
		是	7	右眼	否
		是	7	上牙龈	否
	第4周	否	0	---	---
	第8周	否	0	---	---
	第12周	否	0	---	---
01-009	第-4天	否	---	---	---
	第4周	否	---	---	---
01-010	第-4天	是	2	右眼, 下眼睑	10×5 mm
		是	2	右眼, 上眼睑	15×5 mm
	第4周	是	2	右眼, 下眼睑	1×1 mm
		是	2	右眼, 上眼睑	5×2 mm

[0201] 从可见病变监测注意到,例如在受试者01-010中一些病变已减少,或例如在受试者01-001、01-002、01-006和01-008中在第4周完全消除,或在受试者01-009中尚未出现,受试者01-009在第0天无可见病变。因此,本发明的Glu-纤溶酶原补充在缺乏纤溶酶原的受试者中减少病变,治疗病变或预防病变。

[0202] 表6

受试者	就诊	CGI-I 评分	生活质量评分
01-001	第 0 天	0 – 未评估	10 – 每天去工作/正常日常活动
	第 4 周	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活动
01-002	第 0 天	0 – 未评估	10 – 每天去工作/正常日常活动
	第 4 周	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活动
01-006	第 0 天	0 – 未评估	7 – 每天工作几小时/每天活动至少 5 小时
	第 4 周	1 – 改善很多	9 – 每天工作 8 小时/参加家庭生活
	第 8 周	1 – 改善很多	9 – 每天工作 8 小时/参加家庭生活
[0203] 01-007	第 0 天	0 – 未评估	10 – 每天去工作/正常日常活动
	第 4 周	4 – 未改变	10 – 每天去工作/正常日常活动
01-008	第 0 天	4 – 未改变	7 – 每天工作几小时/每天活动至少 5 小时
	第 4 周	1 – 改善很多	9 – 每天工作 8 小时/参加家庭生活
	第 8 周	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活动
	第 12 周	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活动
01-009	第-4 天	0 – 未评估	10 – 每天去工作/正常日常活动
	第 4 周	2 – 改善许多	10 – 每天去工作/正常日常活动
01-010	第-4 天	0 – 未评估	10 – 每天去工作/正常日常活动
	第 4 周	1 – 改善很多	10 – 每天去工作/正常日常活动

[0204] 通过使用图24中详述的问题和反应评估总体改善。

[0205] 表6中,注意到大部分受试者在第4周经历临床总体印象的很大改善,其在监测期的整个持续时间内保持改善。更具体来说,除未改变的受试者01-007外,CGI评分均具有‘改善很多’或‘改善许多’。因此,纤溶酶原补充成功改善削弱的临床总体印象。

[0206] 通过使用美国慢性疼痛协会研发的常用于评估任何患者的生活质量的质量表评估生活质量。图25中详述生活质量量表。

[0207] 表6中,注意到已不每天工作或具有正常日常活动(评分10)者的生活质量在第4周得到改善且其中一人在第8周继续改善。对于在第0天具有评分10的受试者,其在监测期期间维持其优良生活质量。因此,可以推断Glu-纤溶酶原补充改善生活质量下降或生活质量评分低于10的受试者的生活质量。

[0208] ***

[0209] 标题包括在本文中仅供参考并帮助定位某些部分。这些标题不意图限制其中描述的概念的范围,并且这些概念适用于整个说明书中的其它部分。因此,本发明不意图限于本文中展示的实施方案,而是与符合本文公开的原则和新颖特征的最宽范畴一致。除非上下文另外清楚规定,否则单数形式“一(a/an)”和“所述”包括对应复数个提及物。除非另外指示,否则表示本说明书和权利要求书中所用的成分的量、反应条件、浓度、特性等的所有数字都应理解为在一切情况下都由术语“约”修饰。至少每个数值参数都应按照报导的有效数字的数目并通过应用一般舍入技术来解释。因此,除非相反表明,否则本说明书和随附权利要求书中阐述的数值参数为近似值,视设法获得的特性而变。尽管阐述实施方案的宽广范畴的数值范围和参数为近似值,但以上特定实施例中所阐述的数值尽可能精确地报导。然而,任何数值都固有地含有某些由实验、测试测量、统计分析等引起的某些误差。

具有被假膜覆盖的结节肿大的广泛牙龈增生的实例



图3

展示与相关施用相关的本文所用术语的图解

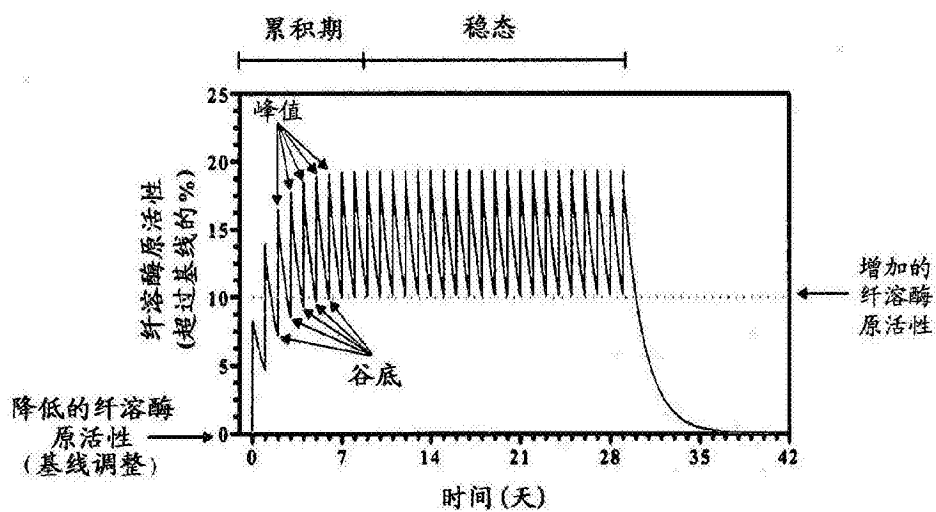


图4

五名患者中单次剂量的2 mg/kg Glu-纤溶酶原和
药物动力学数学等式的确定

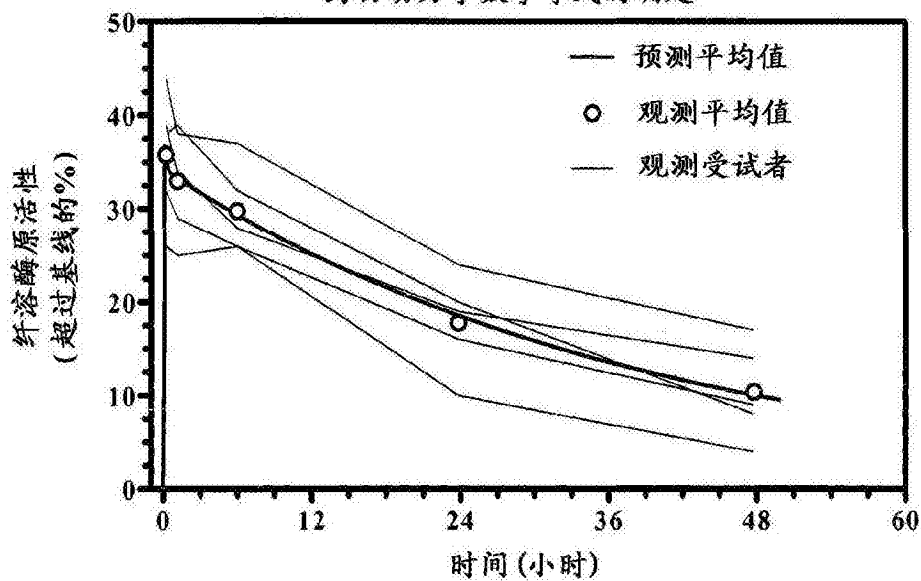


图5

2 mg/kg、6 mg/kg 和 12 mg/kg 的预测药物动力学概况

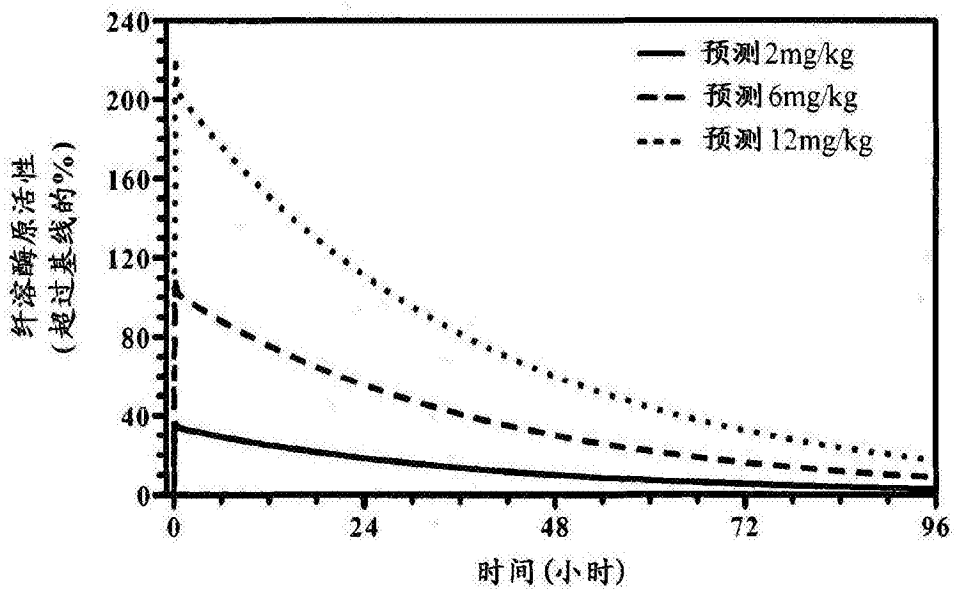


图6

接受单次剂量的 2 mg/kg Glu-纤溶酶原前(第0天)和
1天后(第1天)受试者2右眼睑的照片



图 7A (第0天)

图 7B (第1天)

接受单次剂量的 2 mg/kg Glu-纤溶酶原后
受试者2的血浆纤溶酶原活性

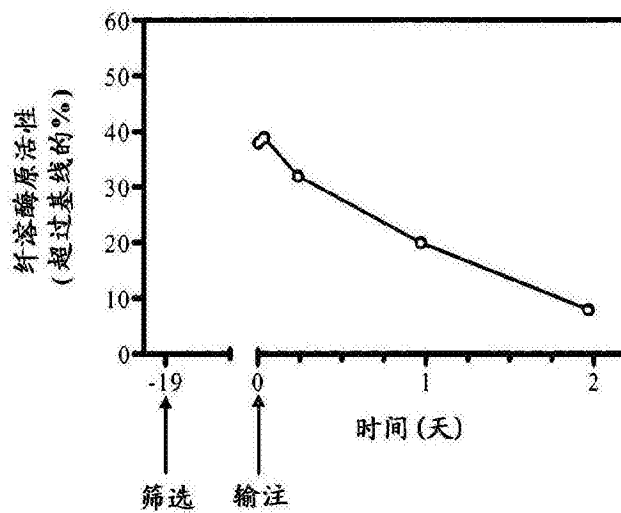


图7C

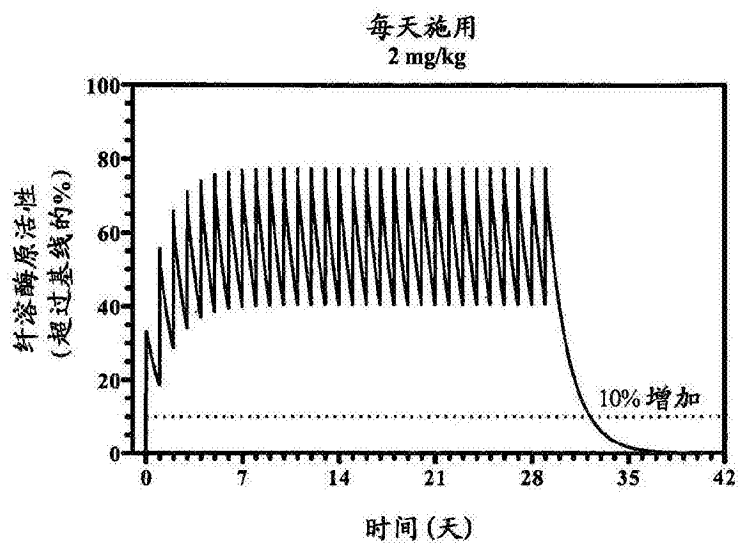


图8A

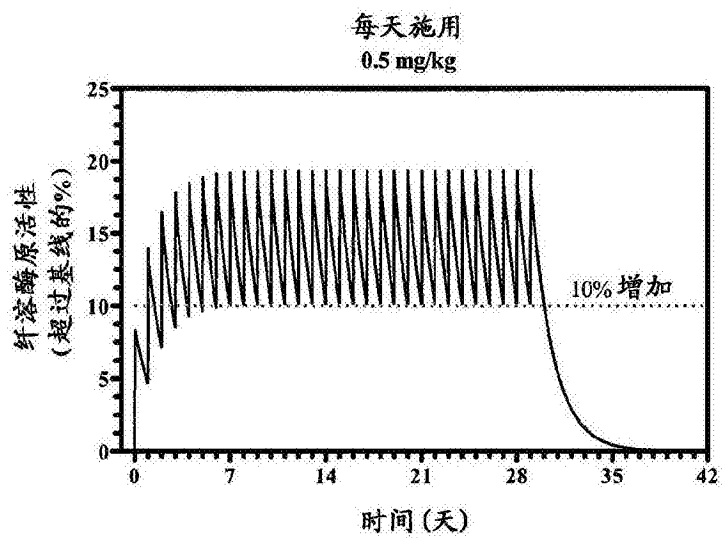


图8B

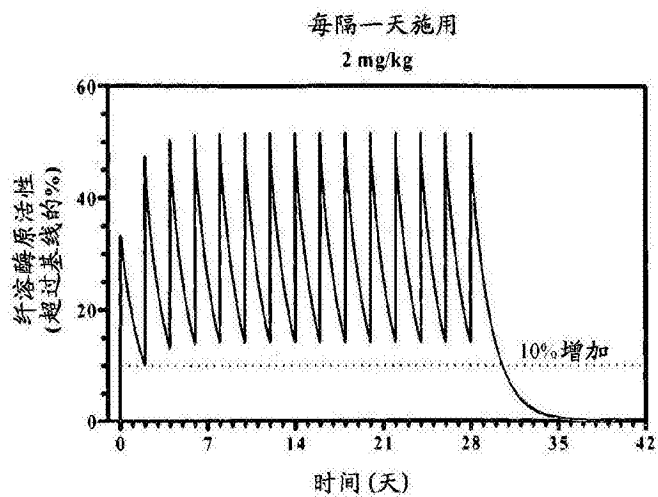


图9A

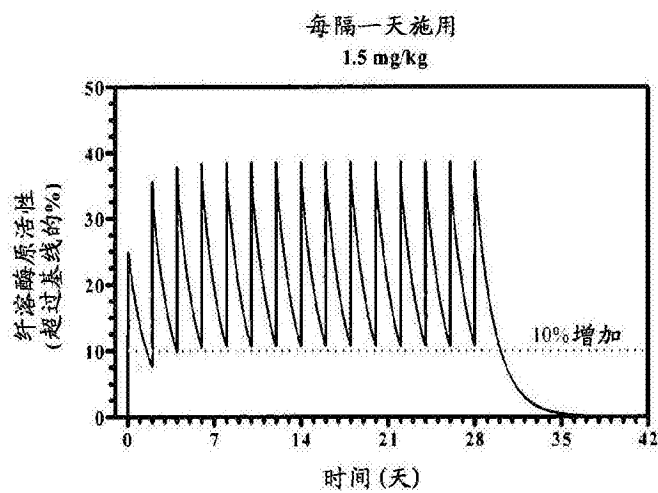


图9B

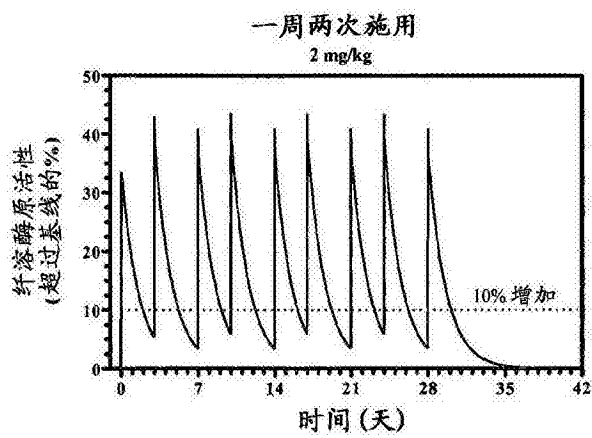


图10A

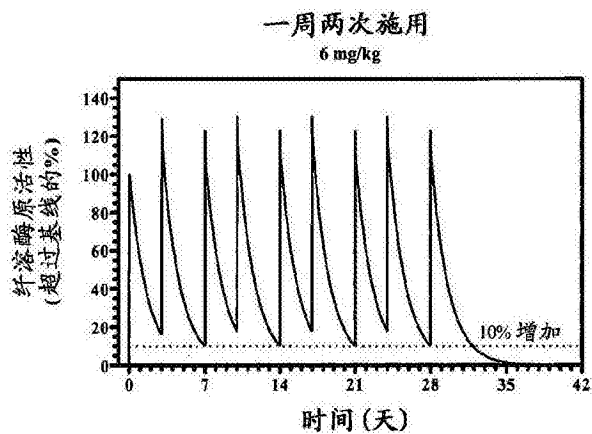


图10B

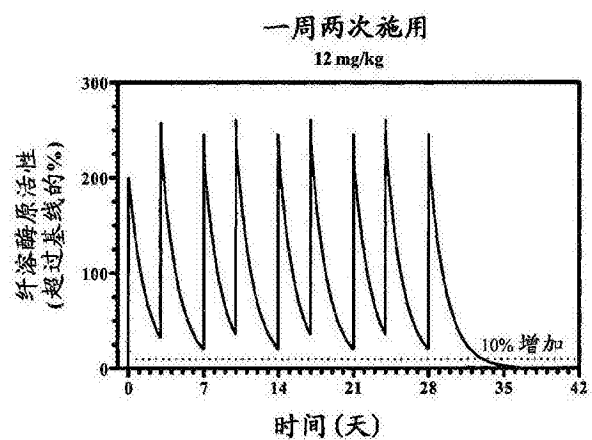


图10C

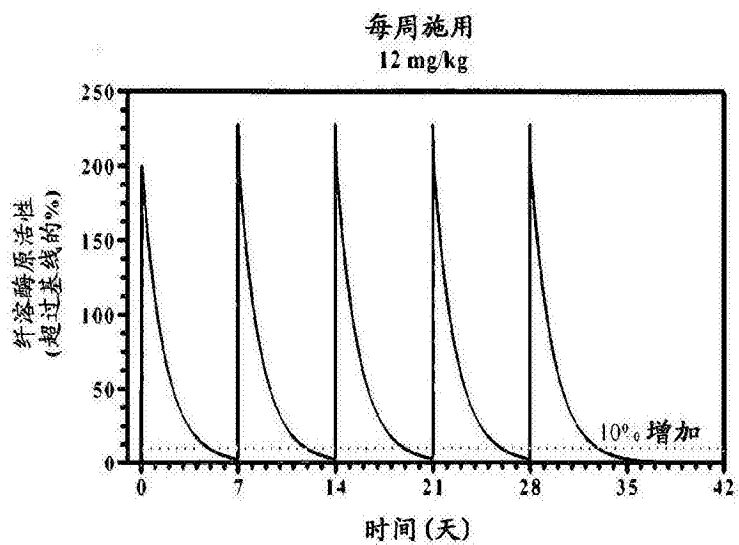


图11A

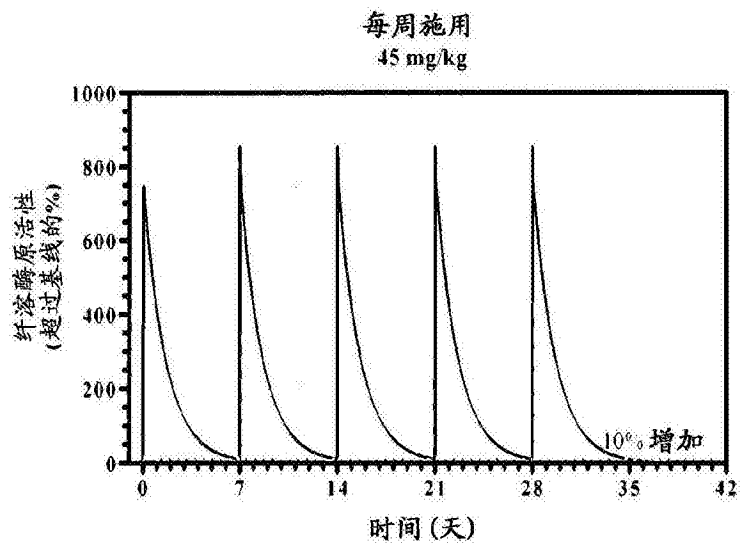


图11B

展示实施例4受试者中在接受Glu-纤溶酶原
补充前因气道阻塞引起的左肺全肺不张的
胸部X射线照片



图12

展示气管中粘稠分泌物(图13A)和阻塞病变(图13B)的
实施例4受试者的气管的支气管镜检查照片

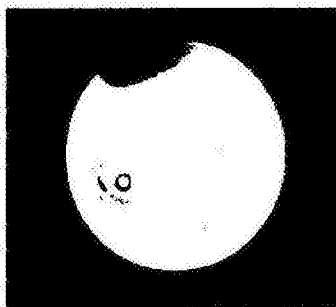


图 13A

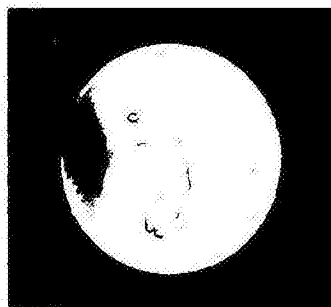


图 13B

在实施例4受试者中在头144小时期间施用的
Glu-纤溶酶原剂量和观测PK

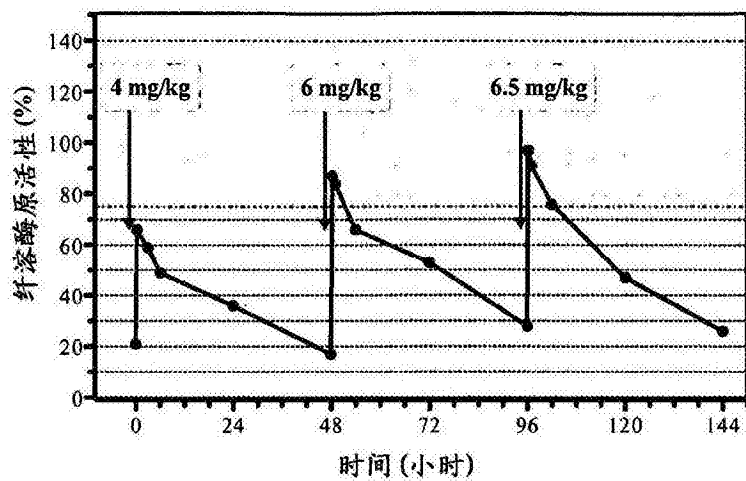


图14

在实施例4受试者中在 Glu-纤溶酶原补充的头144小时期间的
D-二聚体水平(实线)和纤溶酶原活性(点线)

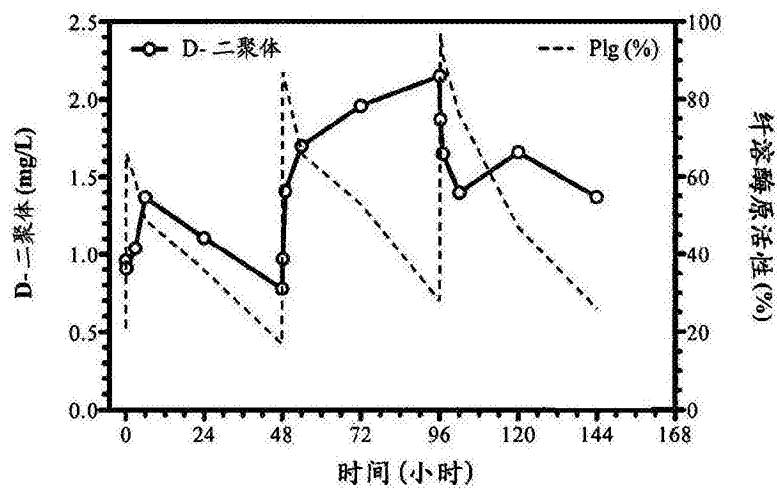


图15

七名患者中单次剂量的6 mg/kg Glu-纤溶酶原

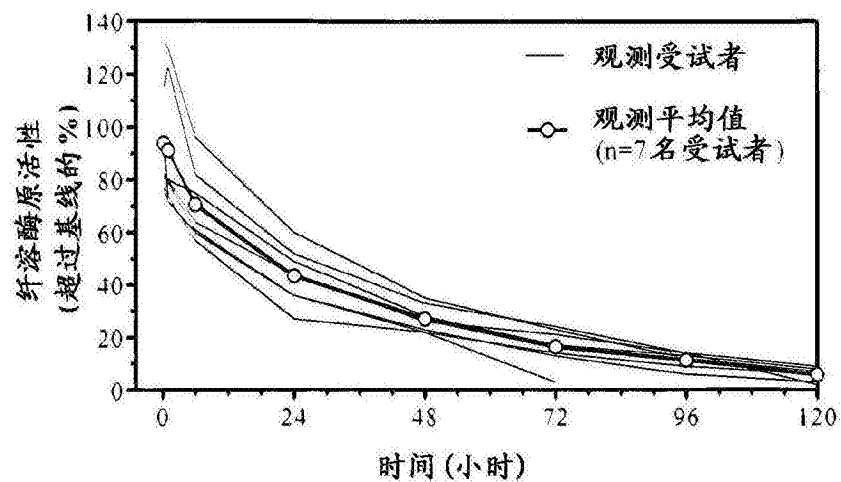


图16

受试者 01-001 (6 mg/kg, q3d) 中的谷底水平

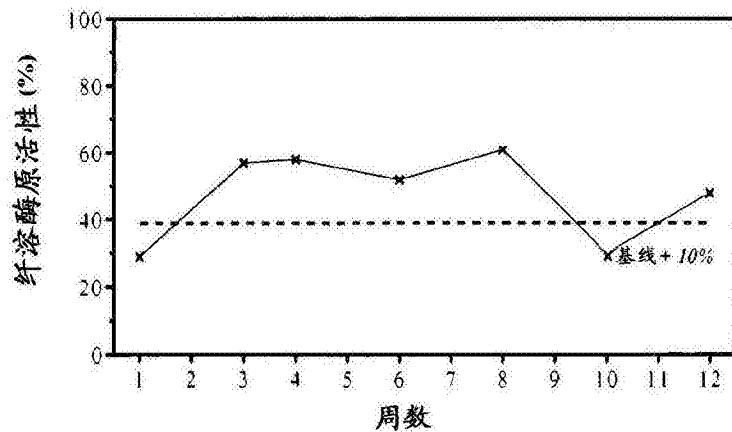


图17

受试者 01-002 (6 mg/kg, qod) 中的谷底水平

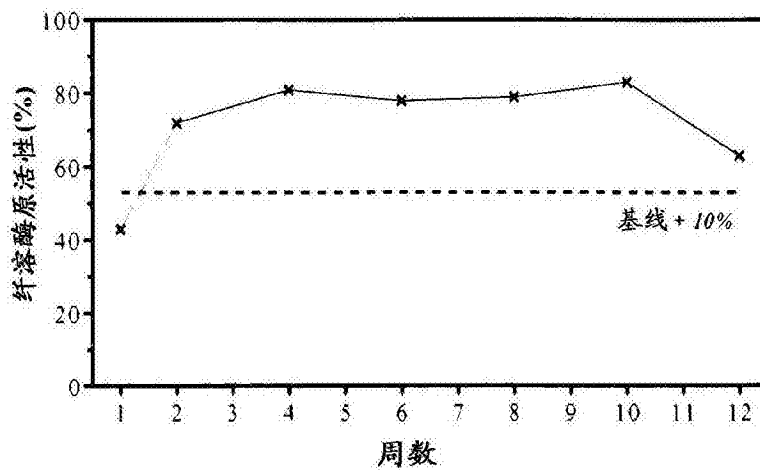


图18

受试者 01-006 (6 mg/kg, q3d) 中的谷底水平

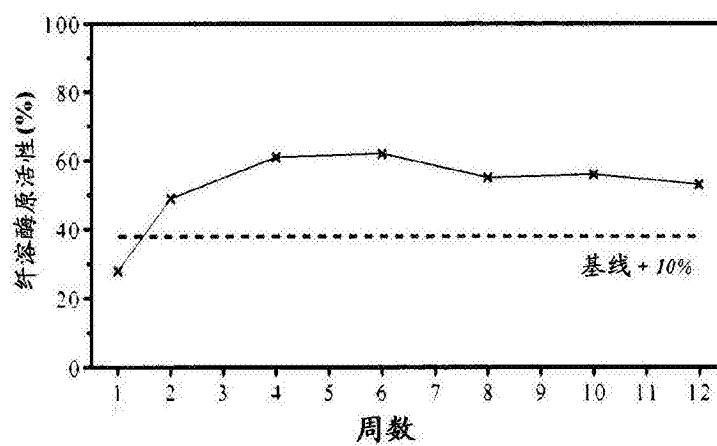


图19

受试者 01-007 (6 mg/kg, q3d) 中的谷底水平

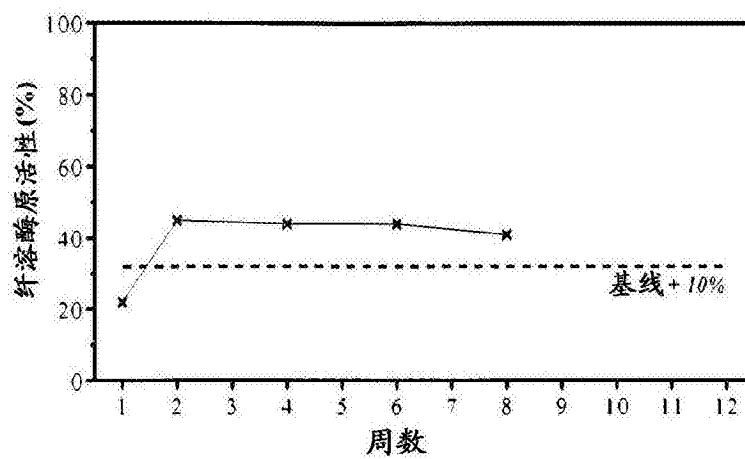


图20

受试者 01-008 (6 mg/kg, qod) 中的谷底水平

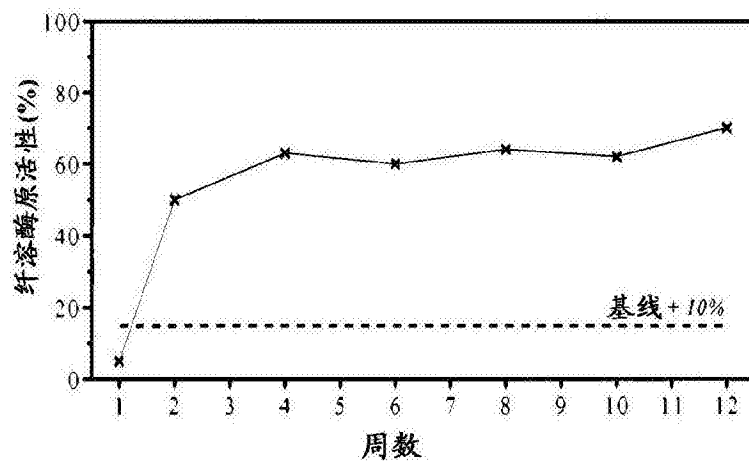


图21

受试者 01-009 (6 mg/kg, q3d) 中的谷底水平

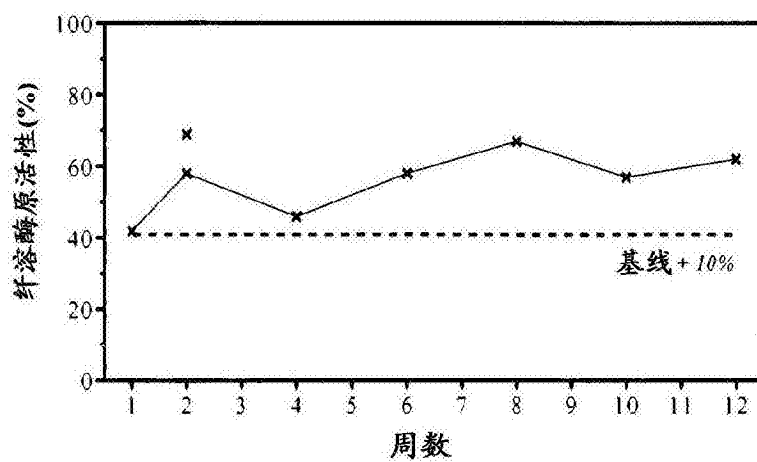


图22

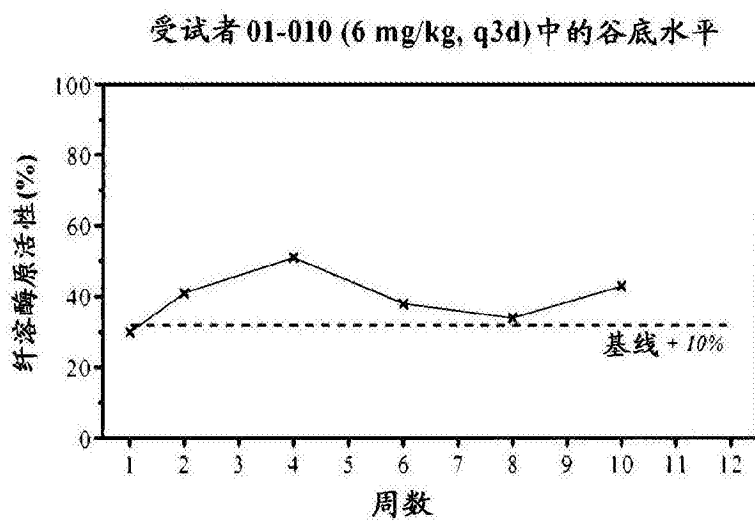


图23

临床总体印象-总体改善 (CGI-I) 量表

在你的临床判断下，对总体改善评级，无论其是否全部归因于药物治疗，
与其在基线时的情况比较，其改变多少？

☐ 0 = 未评估

☐ 1 = 改善很多

☐ 2 = 改善许多

☐ 3 = 最低程度改善

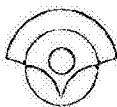
☐ 4 = 无改善

☐ 5 = 最低程度恶化

☐ 6 = 恶化许多

☐ 7 = 恶化很多

图24



美国慢性疼痛学会

生活质量量表
具有疼痛者的
功能的量度

0 非功能性	整天呆在床上 对生活感到绝望与无助
1	至少半天呆在床上 与外界无联系
2	起床但不穿上衣服 整天呆在家里
3	早晨穿上衣服 在家最低程度地活动 通过电话、电子邮件与朋友联系
4	挣扎但履行每天家庭责任 无外出活动 无法工作/自愿做事
5	做简单的家务杂事 一周两天在家外最低程度地活动
6	工作/自愿做事有限时间 周末参与有限社交活动
7	每天工作/自愿做事数小时。 能够一天活动至少五小时。 能够制订计划在周末进行简单活动
8	每天工作/自愿做事至少六小时 在一周的工作日内有精力为一晚的 社交活动制订计划 在周末活跃
9	每天工作/自愿做事八小时 参与家庭生活 有限的外出社交活动
10 正常生活质量	每天工作/自愿做事 每天正常日常活动 在工作外有社交活动 积极参与家庭生活

图25