



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113710230 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202080030772.3

(22) 申请日 2020.04.24

(30) 优先权数据

62/837,978 2019.04.24 US

62/947,188 2019.12.12 US

62/947,183 2019.12.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/029733 2020.04.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/219822 EN 2020.10.29

(71) 申请人 RA制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·J·里德 E·塔卡贝里 王宏

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 付文川 吴小瑛

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

权利要求书5页 说明书57页

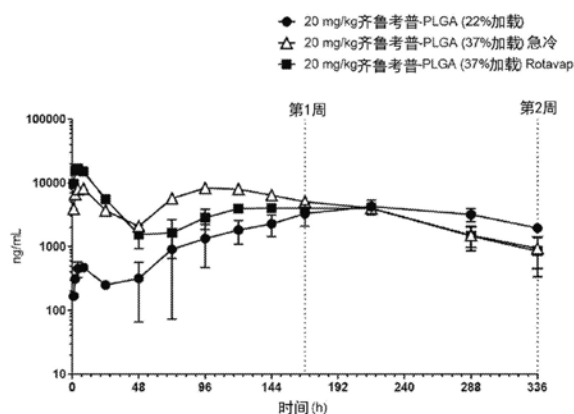
序列表2页 附图2页

(54) 发明名称

用于调节补体活性的组合物和方法

(57) 摘要

本公开的各实施方案提供了包含活性成分和释放调节基质的缓释制剂。还提供了相关的制备方法和用本文所述的缓释制剂解决适应症治疗的方法。包括用于治疗补体相关适应症的具有补体抑制剂(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的缓释制剂。



1. 一种缓释制剂, 包含:
多肽, 其中所述多肽包括含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的C5抑制性环状多肽; 和
释放调节基质, 其包括聚合物, 所述聚合物包括聚乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA)。
2. 如权利要求1所述的缓释制剂, 其中所述释放调节基质包括颗粒。
3. 如权利要求2所述的缓释制剂, 其中所述颗粒包括微粒。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的缓释制剂, 其中所述PLGA包括比例为约25:75至约75:25的聚乳酸与聚乙醇酸。
5. 如权利要求4所述的缓释制剂, 其中所述PLGA包括比例为约50:50的聚乳酸与聚乙醇酸。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的缓释制剂, 其中所述释放调节基质包括乳剂。
7. 如权利要求6所述的缓释制剂, 其中所述乳剂包括单乳剂。
8. 如权利要求6所述的缓释制剂, 其中所述乳剂包括双乳剂。
9. 如权利要求1至8中任一项所述的缓释制剂, 其中所述缓释制剂包含赋形剂。
10. 如权利要求9所述的缓释制剂, 其中所述赋形剂包括成孔赋形剂 (PFE)。
11. 如权利要求10所述的缓释制剂, 其中所述PFE选自中链甘油三酯、**PLURONIC®F-127**和聚乙二醇 (PEG) 组成的组。
12. 如权利要求2至11中任一项所述的缓释制剂, 其中所述颗粒包含约5 μ m至约200 μ m的直径。
13. 如权利要求1至12中任一项所述的缓释制剂, 其中所述多肽包含环键。
14. 如权利要求1至13中任一项所述的缓释制剂, 其中所述多肽包含修饰的赖氨酸残基。
15. 如权利要求1至14中任一项所述的缓释制剂, 其中所述多肽包含脂质部分。
16. 如权利要求1至15中任一项所述的缓释制剂, 其中所述多肽包含PEG部分。
17. 如权利要求1至16中任一项所述的缓释制剂, 其中所述多肽包括齐鲁考普。
18. 如权利要求1至17中任一项所述的缓释制剂, 其中所述缓释制剂包含约10%至约95%重量百分比的所述释放调节基质。
19. 如权利要求18所述的缓释制剂, 其中所述缓释制剂包含约50%至约90%重量百分比的所述释放调节基质。
20. 如权利要求1至19中任一项所述的缓释制剂, 其中所述缓释制剂包含约10%至约50%重量百分比的所述多肽。
21. 如权利要求1至20中任一项所述的缓释制剂, 其中所述多肽均匀分布在所述释放调节基质中。
22. 一种制备权利要求1至21中任一项所述的缓释制剂的方法, 所述方法包括:
制备有机相溶液, 其中所述有机相溶液通过合并有机溶剂、PLGA和所述多肽来制备;
制备水相溶液, 其中所述水相溶液通过合并水溶液和乳化稳定剂来制备; 和
通过制备所述有机相溶液和所述水相溶液的乳剂来制备所述缓释制剂。
23. 如权利要求22所述的方法, 其中所述有机溶剂包括二氯甲烷 (DCM)。
24. 如权利要求22或23所述的方法, 其中所述水溶液包括磷酸盐缓冲盐水。
25. 如权利要求22至24中任一项所述的方法, 其中所述乳化稳定剂包括聚乙烯醇

(PVA)。

26. 如权利要求22至24中任一项所述的方法,其中通过蒸发从所述乳剂中去除所述有机溶剂。

27. 如权利要求26所述的方法,其中所述蒸发通过急冷蒸发进行。

28. 如权利要求26所述的方法,其中所述蒸发通过旋转蒸发进行。

29. 如权利要求26至28中任一项所述的方法,其中颗粒作为蒸发的结果而形成。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述多肽均匀分布在所述颗粒中。

31. 如权利要求22至30中任一项所述的方法,其中所述多肽以足以在所述缓释制剂中产生约10%重量至约50%重量的所述多肽的浓度合并并在所述有机相溶液中。

32. 如权利要求31所述的方法,其中所述多肽以足以在所述缓释制剂中产生约36%重量至约38%重量的所述多肽的浓度合并并在所述有机相溶液中。

33. 如权利要求22至32中任一项所述的方法,其中所述多肽包括齐鲁考普。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述缓释制剂包含齐鲁考普-PLGA颗粒。

35. 根据权利要求23至34中任一项所述的方法制备的缓释制剂。

36. 如权利要求1至21和35中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含缓释谱,所述缓释谱包含用于释放所述多肽的低初始爆发和/或所述多肽在从所述缓释制剂释放至其中的介质中达到所述多肽的有效浓度的能力。

37. 如权利要求36所述的缓释制剂,其中所述多肽在从所述缓释制剂释放至其中的介质中达到所述多肽的有效浓度的能力被延长特定时间段。

38. 如权利要求36或37所述的缓释制剂,其中所述特定时间段包括约一周至约三周。

39. 如权利要求36至38中任一项所述的缓释制剂,其中所述有效浓度为约4,000ng/mL至约12,000ng/mL。

40. 如权利要求36至39中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释谱包括用于释放所述缓释制剂中包含的所述多肽总量的约0%至约20%的所述多肽的初始爆发。

41. 一种施用多肽的方法,所述方法包括施用权利要求1至21和35至40中任一项所述的缓释制剂。

42. 如权利要求41所述的方法,其中所述多肽包括齐鲁考普。

43. 如权利要求41或42所述的方法,其中所述缓释制剂通过皮下注射施用。

44. 如权利要求41至43中任一项所述的方法,其中每周或每两周一次地施用所述缓释制剂。

45. 如权利要求41至44中任一项所述的方法,其中所述多肽在施用后从所述缓释制剂中释放。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述多肽的释放表现出小于5%的爆发。

47. 如权利要求41至46中任一项所述的方法,其中以足以施用约2mg/kg至约20mg/kg的所述多肽的剂量施用所述缓释制剂。

48. 如权利要求47所述的方法,其中所述多肽是齐鲁考普,并且其中以足以施用约100mg至约200mg齐鲁考普的剂量施用所述缓释制剂。

49. 一种减少受试者中溶血的方法,所述方法包括施用如权利要求1至21和35中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含C5抑制剂。

50. 如权利要求49所述的方法,其中所述C5抑制剂包括齐鲁考普。
51. 一种治疗补体相关适应症的方法,所述方法包括施用如权利要求1至21和35至40中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含C5抑制剂。
52. 如权利要求51所述的方法,其中所述C5抑制剂包括齐鲁考普。
53. 如权利要求51或52所述的方法,其中所述补体相关适应症包括以下一种或多种:阵发性睡眠性血红蛋白尿症、重症肌无力、炎性适应症、伤口、烧伤、自身免疫适应症、肺适应症、心血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、糖尿病相关适应症、眼适应症和妊娠相关适应症。
54. 一种缓释制剂,包含:
活性成分;和
释放调节基质,其包括聚合物,所述聚合物包括PLGA。
55. 如权利要求54所述的缓释制剂,其中所述释放调节基质包括颗粒。
56. 如权利要求55所述的缓释制剂,其中所述颗粒包括纳米颗粒或微粒。
57. 如权利要求54至56中任一项所述的缓释制剂,其中所述PLGA包括比例为约25:75至约75:25的聚乳酸与聚乙醇酸。
58. 如权利要求57所述的缓释制剂,其中所述PLGA包括比例为约50:50的聚乳酸与聚乙醇酸。
59. 如权利要求54至58中任一项所述的缓释制剂,其中所述释放调节基质包括乳剂。
60. 如权利要求59所述的缓释制剂,其中所述乳剂包括单乳剂。
61. 如权利要求59所述的缓释制剂,其中所述乳剂包括双乳剂。
62. 如权利要求54至61中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含赋形剂。
63. 如权利要求62所述的缓释制剂,其中所述赋形剂包含PFE。
64. 如权利要求63所述的缓释制剂,其中所述PFE选自由中链甘油三酯、**PLURONIC®** F-127和PEG组成的组。
65. 如权利要求55至64中任一项所述的缓释制剂,其中所述颗粒包含约5 μ m至约200 μ m的直径。
66. 如权利要求54至65中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包括治疗剂。
67. 如权利要求54至66中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包含至少一种非天然氨基酸。
68. 如权利要求67所述的缓释制剂,其中所述至少一种非天然氨基酸选自美国公开号US 2011/0172126的表2中列出的那些中的任一种。
69. 如权利要求54至68中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包含环键。
70. 如权利要求54至69中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包含修饰的赖氨酸残基。
71. 如权利要求54至70中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包含脂质部分。
72. 如权利要求54至71中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包含PEG部分。
73. 如权利要求54至72中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分是模拟肽。
74. 如权利要求54至73中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分是大环化合物。
75. 如权利要求54至74中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分包括C5抑制剂。

76. 如权利要求75所述的缓释制剂,其中所述C5抑制剂选自由以下组成的组:表1中列出的那些的任一种或美国公开号US 2017/0137468的表1中列出的那些的任一种。

77. 如权利要求54至76中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含约10%至约95%重量百分比的所述释放调节基质。

78. 如权利要求77所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含约50%至约90%重量百分比的所述释放调节基质。

79. 如权利要求54至78中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含约10%至约50%重量百分比的所述活性成分。

80. 如权利要求54至79中任一项所述的缓释制剂,其中所述活性成分均匀分布在所述释放调节基质中。

81. 一种制备权利要求54至80中任一项所述的缓释制剂的方法,所述方法包括:
制备有机相溶液,其中所述有机相溶液通过合并有机溶剂、PLGA和所述活性成分来制备;

制备水相溶液,其中所述水相溶液通过合并水溶液和乳化稳定剂来制备;和
通过制备所述有机相溶液和所述水相溶液的乳剂来制备所述缓释制剂。

82. 如权利要求81所述的方法,其中所述有机溶剂包括DCM。

83. 如权利要求81或82所述的方法,其中所述水溶液包括磷酸盐缓冲盐水。

84. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述乳化稳定剂包括PVA。

85. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中通过蒸发从所述乳剂中去除所述有机溶剂。

86. 如权利要求85所述的方法,其中所述蒸发通过急冷蒸发进行。

87. 如权利要求85所述的方法,其中所述蒸发通过旋转蒸发进行。

88. 如权利要求85至87中任一项所述的方法,其中颗粒作为蒸发的结果而形成。

89. 如权利要求88所述的方法,其中所述活性成分均匀分布在颗粒中。

90. 如权利要求81至89中任一项所述的方法,其中所述活性成分以足以在所述缓释制剂中产生约10%重量至约50%重量的所述活性成分的浓度合并并在所述有机相溶液中。

91. 如权利要求90所述的方法,其中所述活性成分以足以在所述缓释制剂中产生约36%重量至约38%重量的所述活性成分的浓度合并并在所述有机相溶液中。

92. 根据权利要求81至91中任一项所述的方法制备的缓释制剂。

93. 如权利要求54至80和92中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释制剂包含缓释谱,所述缓释谱包含用于释放所述活性成分的低初始爆发和/或所述活性成分在从所述缓释制剂释放至其中的介质中达到所述活性成分的有效浓度的能力。

94. 如权利要求93所述的缓释制剂,其中所述活性成分在从所述缓释制剂释放至其中的介质中达到所述活性成分的有效浓度的能力被延长特定时间段。

95. 如权利要求93或94所述的缓释制剂,其中所述特定时间段包括约一周至约三周。

96. 如权利要求93至95中任一项所述的缓释制剂,其中所述有效浓度为约4,000ng/mL至约12,000ng/mL。

97. 如权利要求93至96中任一项所述的缓释制剂,其中所述缓释谱包括用于释放所述缓释制剂中包含的所述活性成分总量的约0%至约20%的所述活性成分的初始爆发。

98. 一种施用活性成分的方法, 所述方法包括施用权利要求54至80和92至97中任一项所述的缓释制剂。

99. 如权利要求98所述的方法, 其中所述缓释制剂通过皮下注射施用。

100. 如权利要求98或99所述的方法, 其中每周或每两周一次地施用所述缓释制剂。

101. 如权利要求98至100中任一项所述的方法, 其中所述活性成分在施用后从所述缓释制剂中释放。

102. 如权利要求101所述的方法, 其中所述活性成分的释放表现出小于5%的爆发。

103. 如权利要求98至102中任一项所述的方法, 其中以足以施用约2mg/kg至约20mg/kg的所述活性成分的剂量施用所述缓释制剂。

104. 如权利要求103所述的方法, 其中以足以施用约100mg至约200mg的所述活性成分的剂量施用所述缓释制剂。

105. 一种减少受试者中溶血的方法, 所述方法包括根据权利要求98至104中任一项所述的方法施用活性成分, 其中所述活性成分包括C5抑制剂。

106. 一种治疗补体相关适应症的方法, 所述方法包括根据权利要求98至104中任一项所述的方法施用活性成分, 其中所述活性成分包括C5抑制剂。

107. 如权利要求106所述的方法, 其中所述补体相关适应症包括以下一种或多种: 阵发性睡眠性血红蛋白尿症、重症肌无力、炎性适应症、伤口、烧伤、自身免疫适应症、肺适应症、心血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、糖尿病相关适应症、眼适应症和妊娠相关适应症。

用于调节补体活性的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在2019年4月24日提交的标题为COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING COMPLEMENT ACTIVITY的美国临时专利申请号62/837,978、在2019年12月12日提交的标题为COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING COMPLEMENT ACTIVITY的美国临时专利申请号62/947,188以及在2019年12月12日提交的标题为COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING COMPLEMENT ACTIVITY的美国临时专利申请号62/947,183的优先权,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请与电子格式的序列表一同提交。序列表文件命名为2011_1027PCT_SL.txt,创建于2020年4月20日,且大小为1,191字节。序列表的电子格式信息通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0005] 脊椎动物的免疫应答包括适应性免疫应答和先天性免疫应答。适应性免疫应答对特定病原体具有选择性并且应答缓慢,而先天性免疫应答的组分识别的病原体范围宽并且在感染后应答迅速。补体系统是先天性免疫应答的一种这样的组分。

[0006] 补体系统包括约20种循环补体组分蛋白,主要由肝脏合成。这种特定的免疫应答组分由于观察到它们在细菌的破坏中补充抗体应答而最早被称为“补体”。这些蛋白在响应于感染而激活之前保持无活性形式。激活借助于由病原体识别引发并导致病原体破坏的蛋白水解性裂解途径发生。在补体系统中已知三种这样的途径,被称作经典途径、凝集素途径和旁路途径。当IgG或IgM分子结合至病原体的表面时,激活经典途径。凝集素途径由甘露聚糖结合凝集素蛋白识别细菌细胞壁的糖残基而引发。旁路途径在没有任何特定刺激存在时以低水平保持活性。尽管这三种途径的引发事件不同,但是这三种途径在裂解补体组分C3方面一致。C3被裂解成两种产物,称为C3a和C3b。其中,C3b共价结合至病原体表面,而C3a充当可扩散信号来促进炎症并募集循环免疫细胞。与表面结合的C3b与其他组分形成复合物,以引发补体系统后面组分之间的级联反应。由于需要表面结合,补体活性保持在局部,并对非靶细胞的破坏最小。

[0007] 结合病原体的C3b以两种方式促进病原体破坏。在一种途径中,C3b被吞噬细胞直接识别并导致病原体吞噬。在第二种途径中,结合病原体的C3b引发膜攻击复合物(MAC)的形成。在第一个步骤中,C3b与其他补体组分复合以形成C5-转化酶复合物。该复合物的组分取决于最初的补体激活途径,可以不同。由经典补体途径形成的C5-转化酶除C3b以外还包含C4b和C2a。当由旁路途径形成时,C5-转化酶包含C3b的两个亚基以及一个Bb组分。

[0008] 补体组分C5被任一种C5-转化酶复合物裂解成C5a和C5b。C5a很像C3a,扩散到循环中并促进炎症,从而充当炎症细胞的化学引诱物。C5b保持结合在细胞表面,在该处它通过与C6、C7、C8和C9的相互作用来触发MAC的形成。MAC是跨膜的亲水性孔,并促进流体自由流入和流出细胞,从而破坏所述细胞。

[0009] 所有免疫活性中的一个重要活性是免疫系统区分自身细胞与非自身细胞的能力。当免疫系统不能进行这种区分时,出现病理。在补体系统的情况下,脊椎动物细胞表达保护其免于补体级联作用的蛋白。这确保补体系统的靶标仅限于致病细胞。许多补体相关病症和疾病都与补体级联反应对自身细胞的异常破坏有关。在一个示例中,患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)的受试者无法合成造血干细胞上的功能性补体调节蛋白CD55和CD59。这导致了补体介导的溶血和多种下游并发症。实验证据表明,通过抑制补体活性缓解了许多补体相关病症。

[0010] 尽管一些治疗性补体抑制剂可用于治疗患者,但大多数需要通过静脉内或皮下递送频繁施用。这些频繁的(通常是每日)施用降低了生活质量和患者依从性。本领域仍然需要具有施用要求繁重度较低的治疗性制剂。本公开的实施方案通过提供本文所述的相关制剂和方法来解决这个问题。

发明内容

[0011] 在一些实施方案中,本公开提供了一种缓释制剂(sustained release formulation),其包含:多肽,其中所述多肽包括包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的C5抑制性环状多肽;以及包括聚合物的释放调节基质(release modulating matrix),其中所述聚合物包括聚乳酸-乙醇酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid,PLGA)。释放调节基质可包括颗粒。颗粒可包括微粒。PLGA可以包括比例为约25:75至约75:25的聚乳酸与聚乙醇酸。PLGA可以包括比例为约50:50的聚乳酸与聚乙醇酸。释放调节基质可以包括乳剂。乳剂可以包括单乳剂(single emulsion)。乳剂可以包括双乳剂(double emulsion)。缓释制剂可以包含赋形剂。赋形剂可以包括成孔赋形剂(pore forming excipient,PFE)。成孔赋形剂可以选自由以下组成的组:中链甘油三酯、**PLURONIC**[®]F-127和聚乙二醇(PEG)。颗粒可以包括约5 μ m至约200 μ m的直径。多肽可以包含环键。多肽可以包含修饰的赖氨酸残基。多肽可以包含脂质部分。多肽可以包含PEG部分。多肽可以包含齐鲁考普(zilucoplan)。缓释制剂可以包含约10%至约95%重量百分比的释放调节基质。缓释制剂可以包含约50%至约90%重量百分比的释放调节基质。缓释制剂可以包含约10%至约50%重量百分比的多肽。多肽可以均匀分布在释放调节基质中。

[0012] 在一些实施方案中,本发明提供了一种制备缓释制剂的方法,所述方法包括:制备有机相溶液,其中有机相溶液通过合并有机溶剂、PLGA和多肽来制备;制备水相溶液,其中水相溶液通过合并水溶液和乳化稳定剂(emulsion stabilizer)来制备;和通过制备有机相溶液和水相溶液的乳剂来制备缓释制剂。有机溶剂可包括二氯甲烷(dichloromethane,DCM)。水溶液可包括磷酸盐缓冲盐水。乳化稳定剂可包括聚乙烯醇(polyvinyl alcohol,PVA)。有机溶剂可以通过蒸发从乳剂中去除。蒸发可以通过急冷蒸发(quench evaporation)进行。蒸发可以通过旋转蒸发(rotary evaporation)进行。颗粒可以作为蒸发的结果而形成。多肽可以均匀分布在颗粒中。多肽可以以足以在缓释制剂中产生约10%重量至约50%重量的多肽的浓度合并有机相溶液中。多肽可以以足以在缓释制剂中产生约36%重量至约38%重量的多肽的浓度合并有机相溶液中。多肽可以包括齐鲁考普。缓释制剂可以包括齐鲁考普-PLGA颗粒。

[0013] 在一些实施方案中,本公开提供了根据本文所述的任意方法制备的缓释制剂。缓

释制剂可以包括缓释谱(sustained release profile),包括多肽释放的低初始爆发(initial burst)和/或多肽在从缓释制剂释放于其中的介质中达到有效浓度的能力。多肽在从缓释制剂释放于其中的介质中达到有效浓度的能力可以延长一段特定的时间段。所述特定时间段可以包括约一周至约三周。有效浓度可以是约4,000ng/mL至约12,000ng/mL。缓释谱可以包括用于释放缓释制剂中包含的多肽总量的约0%至约20%的多肽的初始爆发。

[0014] 在一些实施方案中,本公开提供了一种施用多肽的方法,所述方法包括施用本文所述的缓释制剂,其中所述多肽包括齐鲁考普。缓释制剂可以通过皮下注射施用。缓释制剂可以每周或每两周施用一次。多肽可在施用后从缓释制剂中释放。多肽的释放可表现出小于5%的爆发。缓释制剂可以以足以施用约2mg/kg至约20mg/kg的多肽的剂量施用。缓释制剂可以以足以施用约100mg至约200mg的齐鲁考普的剂量施用。

[0015] 在一些实施方案中,本公开提供一种减少受试者中溶血的方法,所述方法包括施用本文所述的缓释制剂,其中缓释制剂包含齐鲁考普。

[0016] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗补体相关适应症的方法,所述方法包括施用本文所述的缓释制剂,其中缓释制剂包含齐鲁考普。补体相关适应症可以包括以下的一种或多种:阵发性睡眠性血红蛋白尿症、重症肌无力、炎性适应症、伤口、烧伤、自身免疫适应症、肺适应症、心血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、糖尿病相关适应症、眼适应症和妊娠相关适应症。

[0017] 在一些实施方案中,本公开提供了一种缓释制剂,其包含:活性成分;以及包含聚合物的释放调节基质,其中所述聚合物包括PLGA。释放调节基质可以包括颗粒。颗粒可以包括纳米颗粒或微粒。PLGA可以包括比例为约25:75至约75:25的聚乳酸与聚乙醇酸。PLGA可以包括比例为约50:50的聚乳酸与聚乙醇酸。释放调节基质可以包括乳剂。乳剂可以包括单乳剂。乳剂可以包括双乳剂。缓释制剂可以包含赋形剂。赋形剂可以包括PFE。PFE可以选自由以下组成的组:中链甘油三酯、**PLURONIC®**F-127和PEG。颗粒可以包括约5 μ m至约200 μ m的直径。活性成分可以包括治疗剂。活性成分可以包含至少一种非天然氨基酸。所述至少一种非天然氨基酸可以选自美国公开号US 2011/0172126的表2中列出的那些中的任一种。活性成分可以包含环键。活性成分可以包含修饰的赖氨酸残基。活性成分可以包含脂质部分。活性成分可以包含PEG部分。活性成分可以是模拟肽。活性成分可以是大环(macrocyclic)化合物。活性成分可以包括C5抑制剂。C5抑制剂可以选自由表1中列出的任一种或美国公开号US 2017/0137468的表1中列出的任一种组成的组。缓释制剂可以包含约10%至约95%重量百分比的释放调节基质。缓释制剂可以包含约50%至约90%重量百分比的释放调节基质。缓释制剂可以包含约10%至约50%重量百分比的活性成分。活性成分可以均匀分布在释放调节基质中。

[0018] 在一些实施方案中,本公开提供了一种制备本文所述的缓释制剂的方法,所述方法包括:制备有机相溶液,其中有机相溶液通过合并有机溶剂、PLGA和活性成分来制备;制备水相溶液,其中水相溶液通过合并水溶液和乳化稳定剂来制备;和通过制备有机相溶液和水相溶液的乳剂来制备缓释制剂。有机溶剂可以包括DCM。水溶液可以包括磷酸盐缓冲盐水。乳化稳定剂可以包括PVA。有机溶剂可以通过蒸发从乳剂中去除。蒸发可以通过急冷蒸发进行。蒸发可以通过旋转蒸发进行。颗粒可以作为蒸发的结果而形成。活性成分可以均匀分布在颗粒中。活性成分可以以足以在缓释制剂中产生约10%重量至约50%重量的活性成

分的浓度合并并在有机相溶液中。活性成分可以以足以在缓释制剂中产生约36%重量至约38%重量的活性成分的浓度合并并在有机相溶液中。

[0019] 在一些实施方案中,本公开提供了根据本文所述的任意方法制备的缓释制剂。缓释制剂可以包括缓释谱,所述缓释谱包括用于释放活性成分的低初始爆发和/或在活性成分从缓释制剂中释放于其中的介质中达到有效浓度的能力。在活性成分从缓释制剂中释放于其中的介质中达到有效浓度的能力可以延长一段特定时间段。所述特定时间段可以包括约一周至约三周。有效浓度可以是约4,000ng/mL至约12,000ng/mL。缓释谱可以包括用于释放缓释制剂中包含的活性成分总量的约0%至约20%的活性成分的初始爆发。

[0020] 在一些实施方案中,本公开提供了一种施用活性成分的方法,所述方法包括施用根据本文所述那些中的任一者的缓释制剂。缓释制剂可以通过皮下注射施用。缓释制剂可以每周或每两周施用一次。活性成分可以在施用后从缓释制剂中释放。活性成分的释放可能表现出小于5%的爆发。缓释制剂可以以足以施用约2mg/kg至约20mg/kg的活性成分的剂量施用。缓释制剂可以以足以施用约100mg至约200mg的活性成分的剂量施用。

[0021] 在一些实施方案中,本公开提供了通过根据本文所述的任意方法向受试者施用活性成分来减少受试者中溶血的方法。

[0022] 在一些实施方案中,本公开提供了通过根据本文所述的任意方法向受试者施用活性成分来治疗受试者中补体相关适应症的方法,其中所述活性成分包括C5抑制剂。补体相关适应症可以包括以下的一种或多种:阵发性睡眠性血红蛋白尿症、重症肌无力、炎性适应症、伤口、烧伤、自身免疫适应症、肺适应症、心血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、糖尿病相关适应症、眼适应症和妊娠相关适应症。

[0023] 附图简要说明

[0024] 根据以下附图中的描述和图示,本公开的具体实施方案的前述和其他目的、特征和优点将是显而易见的。

[0025] 图1是在施用齐鲁考普-PLGA制剂后的不同时间点获得的大鼠血浆样品中的齐鲁考普浓度的图。

[0026] 图2是在施用齐鲁考普-PLGA制剂后的不同时间点获得的非人灵长类动物血浆样品中的齐鲁考普浓度的图。

[0027] 图3是在施用齐鲁考普-PLGA制剂后的不同时间点获得的非人灵长类动物血浆样品中的齐鲁考普浓度的图。

具体实施方式

[0028] 概述

[0029] 本公开的实施方案涉及用于调节补体活性的化合物和组合物以及相关使用方法。补体活性保护身体免受外来病原体的侵害,但会因活性增加或调节不良而导致自身细胞破坏。补体调节剂可以是补体抑制剂,例如齐鲁考普。齐鲁考普是一种合成的大环肽,其以亚纳摩尔亲和力结合补体组分5(C5),并在变构上抑制C5在经典、旁路或凝集素途径激活后被裂解为C5a和C5b(参见,例如,美国专利号10,106,579,其内容通过引用以其整体并入本文)。

[0030] 在一些实施方案中,本公开提供用于缓释C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普)的

制剂。此类制剂可包括聚(D,L-乳酸-乙醇酸)共聚物(PLGA)技术。PLGA缓释制剂可用于在延长时间段内以所需水平递送齐鲁考普。PLGA可以与齐鲁考普组合以产生包含齐鲁考普和PLGA的颗粒(齐鲁考普-PLGA颗粒)。此类颗粒可以包括均匀的齐鲁考普分布,这可以提供可预期的缓释谱。此类颗粒可用于在延长时间段内以足以治疗补体相关适应症[例如阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)和全身性重症肌无力(generalized myasthenia gravis,gMG)]的水平递送齐鲁考普。齐鲁考普-PLGA颗粒可用于施用低的齐鲁考普药物体积,而无需静脉内加载(intravenous loading)、身体输注装置(on-body infusion device)、组织降解酶或渗透促进剂(permeation enhancer)。

[0031] I. 化合物和组合物

[0032] 在一些实施方案中,本公开提供了功能为调节补体活性的化合物(例如,环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物。这样的化合物和组合物可以包括阻断补体激活的抑制剂。如本文所用,“补体活性”包括补体级联的激活,由补体组分例如C3或C5形成裂解产物,裂解事件后下游复合物的组装,或伴随补体组分例如C3或C5的裂解或源自其的任何过程或事件。补体抑制剂(例如,补体抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以包括在补体组分C5水平上阻断补体激活的C5抑制剂。此类C5抑制剂(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以结合C5并阻止其被C5转化酶裂解成裂解产物C5a和C5b。如本文所用,“补体组分C5”或“C5”定义为被C5转化酶裂解为至少裂解产物C5a和C5b的复合物。如本文所提及,“C5抑制剂”包括抑制预裂解的补体组分C5复合物或补体组分C5的裂解产物的加工或裂解的任何化合物(例如,环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)或其组合物。

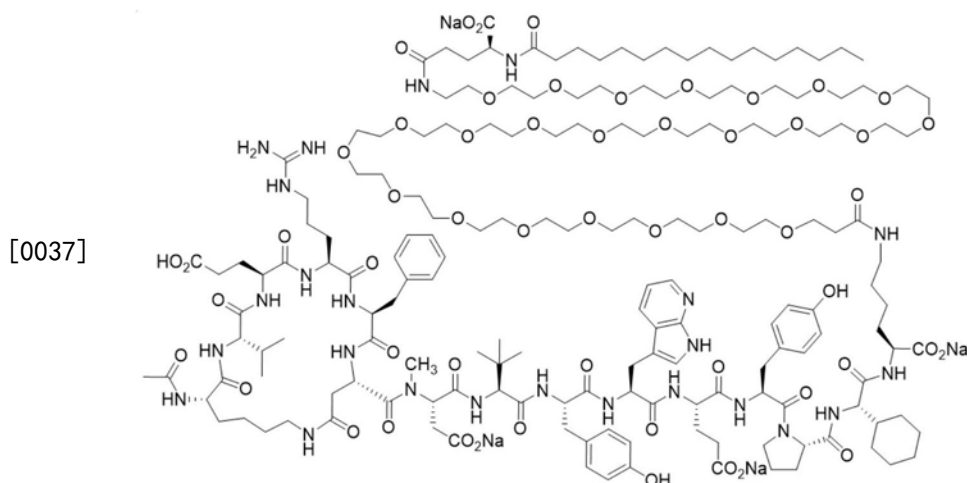
[0033] 在一些实施方案中,本公开提供了功能为调节补体活性的环状多肽化合物(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物。这样的环状多肽化合物及其组合物可以包括阻断补体激活的抑制剂。补体抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以包括在补体组分C5水平上阻断补体激活的C5抑制剂。此类C5抑制剂(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以结合C5并阻止其被C5转化酶裂解成裂解产物C5a和C5b。如本文所提及,“C5抑制性环状多肽”包括抑制预裂解的补体组分C5复合物或补体组分C5的裂解产物的加工或裂解的任何环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)或其组合物。

[0034] 可以理解的是,抑制C5裂解阻止了胞溶性膜攻击复合物(MAC)在糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol,GPI)粘附蛋白缺陷型红细胞上的组装和活性。在一些情况下,本文提出的C5抑制剂(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)也可以结合C5b,从而阻止C6结合和随后的C5b-9MAC组装。

[0035] 在一些实施方案中,本公开的C5抑制剂多肽可以包括齐鲁考普。齐鲁考普的核心氨基酸序列([环(1,6)]Ac-K-V-E-R-F-D-(N-Me)D-Tbg-Y-azaTrp-E-Y-P-Chg-K;SEQ ID NO:1)包括15个氨基酸(全部是L-氨基酸),包括4个非天然氨基酸[N-甲基-天冬氨酸或“(N-Me)D”、叔丁基甘氨酸或“Tbg”、7-氮杂色氨酸或“azaTrp”以及环己基甘氨酸或“Chg”];多肽序列的K1和D6之间的内酰胺桥(lactam bridge);以及具有修饰的侧链的C末端赖氨酸残基,形成N-ε-(PEG24-γ-谷氨酸-N-α-十六酰基)赖氨酸残基(本文中也称为“B28”)。该C末端赖氨酸侧链修饰包括聚乙二醇(PEG)间隔区(PEG24),且PEG24连接至用棕榈酰基衍生化

的L-γ谷氨酸残基。

[0036] 齐鲁考普的游离酸形式具有 $C_{172}H_{278}N_{24}O_{55}$ 的分子式,3562.23道尔顿(Da)的分子量,和3559.97amu的精确质量。齐鲁考普的四钠形式具有 $C_{172}H_{278}N_{24}O_{55}Na_4$ 的分子式。齐鲁考普的钠盐形式的化学结构如结构I所示:



[0038] 结构I

[0039] 结构中的四个钠离子显示为与指定的羧酸根结合,但它们可以与该分子中的任何酸性基团结合。齐鲁考普药物物质通常以钠盐形式提供并且是冻干的。

[0040] 在一些实施方案中,本公开包括齐鲁考普的变体。在一些齐鲁考普变体中,C末端赖氨酸侧链部分可以被改变。在一些情况下,C末端赖氨酸侧链部分的PEG24间隔区(具有24个PEG亚基)可以包括更少或额外的PEG亚基。在其他情况下,C末端赖氨酸侧链部分的棕榈酰基可以被另一饱和或不饱和脂肪酸取代。在其他情况下,C末端赖氨酸侧链部分的L-γ谷氨酸接头(在PEG和酰基之间)可以被替代性氨基酸或非氨基酸接头取代。

[0041] 在一些实施方案中,C5抑制剂可以包括齐鲁考普的活性代谢物或变体。代谢物可以包括棕榈酰尾的ω-羟基化。此类变体可以是合成的或可通过将齐鲁考普前体羟基化而形成。

[0042] 在一些实施方案中,齐鲁考普变体可以包括对齐鲁考普中核心多肽序列的修饰,其可与齐鲁考普中的一个或多个环状或C末端赖氨酸侧链部分特征组合使用。此类变体可与(SEQ ID NO:1)的核心多肽序列具有至少50%、至少55%、至少65%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的序列同一性。

[0043] 在一些情况下,齐鲁考普变体可以通过在齐鲁考普中使用的氨基酸之外的氨基酸之间形成内酰胺桥而环化。

[0044] C5抑制剂化合物可以包括但不限于表1中列出的任意那些。列出的参考文献和支持列出的临床研究编号的信息通过引用以其整体并入本文。

[0045] 表1. C5抑制剂

[0046]

化合物	公司	靶点	化合物类型	临床研究编号	参考文献
依库丽单抗 (Eculizumab) (SOLIRIS®)	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	C5	针对 C5 蛋白的单克隆抗体。抑制 C5 裂解。	NCT01303952; NCT02093533; NCT01567085; NCT01919346; NCT01895127; NCT01399593; NCT02145182; NCT01106027; NCT02301624; NCT01997229; NCT01892345	美国专利号 6,355,245; 9,732,149; 9,718,880
ALXN1210	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	C5	抗体	NCT02598583; NCT02605993; NCT02946463; NCT03056040; NCT02949128	US 2016/0168237
特度鲁单抗 (Tesidolumab)/LFG316	Novartis	C5	抗体	NCT02878616; NCT02763644; NCT01527500; NCT02515942; NCT02534909; NCT01526889	US8,241,628; US 8,883,158
ALN-CC5	Alnylam	C5	核酸	NCT02352493	
Zimura	Ophthotech	C5	核酸	NCT02397954; NCT02686658	
Coversin	Akari	C5	蛋白	NCT02591862	
ALXN1007	Alexion	C5a	抗体	NCT02245412; NCT02128269	
IFX-1	InflaRx	C5a	抗体	NCT02246595; NCT02866825; NCT03001622	
MUBODINA®	Adienne Pharma	C5	抗体		US 7,999,081
ALXN5500	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	C5	抗体		
ISU305	ISU ABXIS	C5	抗体		
长效 coversin	Akari	C5	蛋白		
SOBI005	Swedish Orphan Biovitrum Ab	C5	蛋白		
IFX-2, IFX-3	InflaRx	C5a	抗体		
NOX-D21	Noxxon	C5a	镜像异构体 (Spiegelmer)		
rEV576	Volusion Immunopharmaceuticals	C5	抗体		Penabad et al., Lupus, 2014 23(12):1324-6
ARC1005	Novo Nordisk	C5	抗体		
SOMAmers	SomaLogic	C5	抗体		

[0047] 基于肽的化合物

[0048] 在一些实施方案中,本公开的C5抑制剂是多肽。根据本公开,任何基于氨基酸的分子(天然的或非天然的)均可被称为“多肽”,且该术语包括“肽”、“模拟肽(peptidomimetics)”和“蛋白”。“肽”传统上被认为在约4至约50个氨基酸的大小范围内。大于约50个氨基酸的多肽通常被称作“蛋白”。

[0049] C5抑制剂多肽可以是直链或环状。环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)包括具有一个或多个环状特征(例如环和/或内部键)作为它们的结构的一部分的任何多肽。在一些实施方案中,当分子充当桥连部分以连接多肽的两个或更多个区域时,形

成这样的环状多肽。本文中使用的术语“桥连部分 (bridging moiety)”是指在多肽中的两个相邻或不相邻的氨基酸、非天然氨基酸或非氨基酸之间形成的桥的一个或多个组分。桥连部分可以具有任意大小或组成。在一些实施方案中,桥连部分可以包括在两个相邻或不相邻的氨基酸、非天然氨基酸、非氨基酸残基或它们的组合之间的一个或多个化学键。在一些实施方案中,这样的化学键可以是在相邻或不相邻的氨基酸、非天然氨基酸、非氨基酸残基或它们的组合上的一个或多个官能团之间。桥连部分可以包括酰胺键(内酰胺)、二硫键、硫醚键、芳族环、三唑环和烃链中的一个或多个。在一些实施方案中,桥连部分包括在各自存在于氨基酸、非天然氨基酸或非氨基酸残基侧链中的胺官能团和羧酸酯官能团之间的酰胺键。在一些实施方案中,胺或羧酸酯官能团是非氨基酸残基或非天然氨基酸残基的一部分。

[0050] C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以如下进行环化:通过羧基末端、氨基末端,或通过任意其他方便的连接点,例如通过半胱氨酸的硫(例如,通过在序列中两个半胱氨酸残基之间形成二硫键)或氨基酸残基的任何侧链。形成环状环的其他连接(linkage)可以包括但不限于马来酰亚胺连接、酰胺连接、酯连接、醚连接、硫醚连接、腙连接或乙酰胺连接。

[0051] 在一些实施方案中,C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可经由固相肽合成(solid phase peptide synthesis,SPPS)在固体支持物(例如rink酰胺树脂)上合成。SPPS方法是本领域已知的,并且可使用正交保护基团进行。在一些实施方案中,本公开的肽可使用Fmoc化学和/或Boc化学,经由SPPS合成。合成的肽可使用标准技术从固体支持物上裂解下来。

[0052] C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可经由色谱法[例如尺寸排阻色谱法(SEC)和/或高效能液相色谱法(HPLC)]纯化。HPLC可包括反相HPLC(RP-HPLC)。此类肽可在纯化后冷冻干燥。纯化的肽可以纯肽或以肽盐的形式获得。形成肽盐的残余盐可包括,但不限于三氟乙酸(TFA)、乙酸盐和/或盐酸盐。在一些实施方案中,本公开的肽以肽盐的形式获得。肽盐可以是具有TFA的肽盐。残余盐可根据已知的方法(例如,通过使用脱盐柱)从纯化的肽移除。

[0053] 在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)使用内酰胺部分形成。这样的环状多肽可例如通过使用标准Fmoc化学在固体支持物Wang树脂上合成而形成。在一些情况下,Fmoc-ASP(烯丙基)-OH和Fmoc-LYS(alloc)-OH被并入多肽中以作为用于形成内酰胺桥的前体单体。

[0054] C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以是模拟肽。“模拟肽”或“多肽模拟物”是这样的多肽,在所述分子中含有天然多肽(即,仅由20种蛋白氨基酸组成的多肽)中不存在的结构元件。在一些实施方案中,模拟肽能够重现或模拟天然肽的生物作用。模拟肽可以许多方式不同于天然多肽,例如通过改变骨架结构或通过具有自然界中不存在的氨基酸。在一些情况下,模拟肽可包括带有在已知的20种蛋白氨基酸中未发现的侧链的氨基酸;用于实现分子末端或内部之间的环化的基于非多肽的桥连部分;酰胺键氢部分被甲基(N-甲基化)或其他烷基取代;用对化学或酶处理有抗性的化学基团或键替代肽键;N末端和C末端修饰;和/或与非肽延伸偶联(例如聚乙二醇、脂质、碳水化合物、核苷、核苷酸、核苷碱基、各种小分子或磷酸酯或硫酸酯基团)。

[0055] 如本文所使用,术语“氨基酸”包括天然氨基酸以及非天然氨基酸的残基。20种天然蛋白氨基酸由如下一个字母或三个字母的命名在本文中标识和提及:天冬氨酸(Asp:D)、异亮氨酸(Ile:I)、苏氨酸(Thr:T)、亮氨酸(Leu:L)、丝氨酸(Ser:S)、酪氨酸(Tyr:Y)、谷氨酸(Glu:E)、苯丙氨酸(Phe:F)、脯氨酸(Pro:P)、组氨酸(His:H)、甘氨酸(Gly:G)、赖氨酸(Lys:K)、丙氨酸(Ala:A)、精氨酸(Arg:R)、半胱氨酸(Cys:C)、色氨酸(Trp:W)、缬氨酸(Val:V)、谷氨酰胺(Gln:Q)、甲硫氨酸(Met:M)、天冬酰胺(Asn:N)。天然存在的氨基酸以其左旋(levorotary,L)立体异构体形式存在。除非另有说明,否则本文所提及的氨基酸为L-立体异构体。术语“氨基酸”还包括带有常规氨基保护基(例如乙酰基或苄氧基羰基)的氨基酸,以及在羧基末端处被保护的天然和非天然氨基酸(例如为(C1-C6)烷基、苯基或苄基酯或酰胺;或为 α -甲基苄基酰胺)。其他合适的氨基和羧基保护基是本领域技术人员已知的(参见例如Greene,T.W.;Wutz,P.G.M.,Protecting Groups In Organic Synthesis;第二版,1991,New York,John Wiley&sons,Inc.,和其中引用的文献,它们中的每一篇的内容通过引用方式以其整体并入本文)。本公开的多肽和/或多肽组合物还可以包括经修饰的氨基酸。

[0056] “非天然”氨基酸具有上文中列出的20种天然存在的氨基酸中不存在的侧链或其他特征,包括,但不限于:N-甲基氨基酸、N-烷基氨基酸、 α,α -取代的氨基酸、 β -氨基酸、 α -羟基氨基酸、D-氨基酸和本领域已知的其他非天然氨基酸(参见,例如,Josephson et al.,(2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735;Forster,A.C. et al.(2003) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 100:6353-6357;Subtelny et al.,(2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6131-6136;Hartman,M.C.T. et al.(2007) PLoS ONE 2:e972;和Hartman et al.,(2006) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 103:4356-4361)。可用于优化本公开的多肽和/或多肽组合物的其他非天然氨基酸包括,但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉-1-甲酸、1-氨基-2,3-氢-1H-茛-1-甲酸、高赖氨酸、高精氨酸、高丝氨酸、2-氨基己二酸、3-氨基己二酸、 β -丙氨酸、氨基丙酸、2-氨基丁酸、4-氨基丁酸、5-氨基戊酸、5-氨基己酸、6-氨基己酸、2-氨基庚酸、2-氨基异丁酸、3-氨基异丁酸、2-氨基庚二酸、锁链素(desmosine)、2,3-二氨基丙酸、N-乙基甘氨酸、N-乙基天冬酰胺、高脯氨酸、羟赖氨酸、别羟赖氨酸、3-羟基脯氨酸、4-羟基脯氨酸、异锁链素、别异亮氨酸、N-甲基戊基甘氨酸、萘丙氨酸、鸟氨酸、戊基甘氨酸、硫代脯氨酸、正缬氨酸、叔丁基甘氨酸、苄基甘氨酸、氮杂色氨酸、5-氮杂色氨酸、7-氮杂色氨酸、4-氟苯丙氨酸、青霉素(penicillamine)、肌氨酸、高半胱氨酸、1-氨基环丙烷甲酸、1-氨基环丁烷甲酸、1-氨基环戊烷甲酸、1-氨基环己烷甲酸、4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸、(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸、环戊基甘氨酸、环己基甘氨酸、环丙基甘氨酸、 η - ω -甲基-精氨酸、4-氯苯丙氨酸、3-氯酪氨酸、3-氟酪氨酸、5-氟色氨酸、5-氯色氨酸、瓜氨酸、4-氯-高苯丙氨酸、高苯丙氨酸、4-氨基甲基-苯丙氨酸、3-氨基甲基-苯丙氨酸、辛基甘氨酸、正亮氨酸、氨甲环酸(tranexamic acid)、2-氨基戊酸、2-氨基己酸、2-氨基庚酸、2-氨基辛酸、2-氨基壬酸、2-氨基癸酸、2-氨基十一烷酸、2-氨基十二烷酸、氨基戊酸和2-(2-氨基乙氧基)乙酸、六氢吡啶羧酸(pepecolic acid)、2-羧基氮杂环丁烷(2-carboxy azetidine)、六氟亮氨酸、3-氟缬氨酸、2-氨基-4,4-二氟-3-甲基丁酸、3-氟异亮氨酸、4-氟异亮氨酸、5-氟异亮氨酸、4-甲基-苄基甘氨酸、4-乙基-苄基甘氨酸、4-异丙基-苄基甘氨酸、(S)-2-氨基-5-叠氮基戊酸(本文中也称为“X02”)、(S)-2-氨基庚-6-烯酸(本文中也称为“X30”)、(S)-2-氨基戊-4-炔

酸(本文中也称为“X31”)、(S)-2-氨基戊-4-烯酸(本文中也称为“X12”)、(S)-2-氨基-5-(3-甲基胍基)戊酸、(S)-2-氨基-3-(4-(氨基甲基)苯基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(3-(氨基甲基)苯基)丙酸、(S)-2-氨基-4-(2-氨基苯并[d]恶唑-5-基)丁酸、(S)-亮氨酸、(S)-缬氨酸、(S)-叔-亮氨酸、(R)-3-甲基丁-2-胺、(S)-2-甲基-1-苯基丙-1-胺、和(S)-N,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)丙-1-胺、(S)-2-氨基-3-(恶唑-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(恶唑-5-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(1,2,4-恶二唑-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丙酸和(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)丙酸、(S)-2-氨基-3-(恶唑-2-基)丁酸、(S)-2-氨基-3-(恶唑-5-基)丁酸、(S)-2-氨基-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)丁酸、(S)-2-氨基-3-(1,2,4-恶二唑-3-基)丁酸、(S)-2-氨基-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丁酸和(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)丁酸、2-(2'-MeO苯基)-2-氨基乙酸、四氢3-异喹啉甲酸及其立体异构体(包括但不限于D和L异构体)。

[0057] 可用于优化本公开的多肽或多肽组合物的其他非天然氨基酸包括但不限于其中一个或多个碳结合的氢原子被氟替代的氟化氨基酸。所包括的氟原子的数量可为1个至直至包括所有氢原子的范围内。这样的氨基酸的实例包括但不限于3-氟脯氨酸、3,3-二氟脯氨酸、4-氟脯氨酸、4,4-二氟脯氨酸、3,4-二氟脯氨酸、3,3,4,4-四氟脯氨酸、4-氟色氨酸、5-氟色氨酸、6-氟色氨酸、7-氟色氨酸及其立体异构体。

[0058] 可用于优化本公开的多肽的其他非天然氨基酸包括但不限于在 α -碳处被双取代的那些。这些包括其中在 α -碳上的两个取代基相同的氨基酸,例如 α -氨基异丁酸和2-氨基-2-乙基丁酸,以及其中取代基不同的氨基酸,例如 α -甲基苯基甘氨酸和 α -甲基脯氨酸。此外, α -碳上的取代基可以一起形成环,例如1-氨基环戊烷甲酸、1-氨基环丁烷甲酸、1-氨基环己烷甲酸、3-氨基四氢呋喃-3-甲酸、3-氨基四氢吡喃-3-甲酸、4-氨基四氢吡喃-4-甲酸、3-氨基吡咯烷-3-甲酸、3-氨基哌啶-3-甲酸、4-氨基哌啶亚基-4-甲酸(4-aminopiperidinone-4-carboxylic acid)及其立体异构体。

[0059] 可用于优化本公开的多肽或多肽组合物的另外的非天然氨基酸包括但不限于色氨酸的类似物,其中吡啶环系统被具有0个、1个、2个、3个或4个独立地选自N、O或S的杂原子的另一个9或10元二环系统替代。各环系统可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。环系统可在任何可取代的原子处被0个、1个、2个、3个或4个取代基取代。各取代基可独立地选自H、F、Cl、Br、CN、COOR、CONRR'、氧代、OR、NRR'。各R和R'可独立地选自H、C1-C20烷基或C1-C20烷基-0-C1-20烷基。

[0060] 在一些实施方案中,色氨酸的类似物(本文中也称为“色氨酸类似物”)可用于优化本公开的多肽或多肽组合物。色氨酸类似物可包括但不限于5-氟色氨酸[(5-F)W]、5-甲基-0-色氨酸[(5-MeO)W]、1-甲基色氨酸[(1-Me-W)或(1-Me)W]、D-色氨酸(D-Trp)、氮杂色氨酸(包括但不限于4-氮杂色氨酸、7-氮杂色氨酸和5-氮杂色氨酸)、5-氯色氨酸、4-氟色氨酸、6-氟色氨酸、7-氟色氨酸及其立体异构体。除非另有相反指示,否则本文所使用的术语“氮杂色氨酸”及其缩写“azaTrp”是指7-氮杂色氨酸。

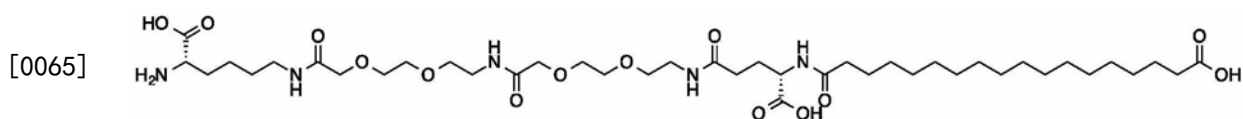
[0061] 可用于优化本公开的多肽和/或多肽组合物的修饰的氨基酸残基包括但不限于被化学阻断(可逆地或不可逆地);在其N末端氨基或其侧链基团上进行化学修饰;在酰胺主链上进行化学修饰,例如N-甲基化、D(非天然氨基酸)和L(天然氨基酸)立体异构体;或其中侧链官能团被化学修饰成另一官能团的残基的那些。在一些实施方案中,修饰的氨基酸包括

但不限于甲硫氨酸亚砷;甲硫氨酸砷;天冬氨酸-(β -甲基酯),天冬氨酸的修饰氨基酸;N-乙基甘氨酸,甘氨酸的修饰氨基酸;丙氨酸羧酰胺;和/或丙氨酸的修饰氨基酸。非天然氨基酸可购自Sigma-Aldrich (St.Louis,MO)、Bachem (Torrance,CA) 或其他供应商。非天然氨基酸可以进一步包括美国专利公开US 2011/0172126的表2中列出的任何非天然氨基酸,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0062] 本公开涵盖本文提出的多肽的变体和衍生物(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。这些包括取代、插入、缺失和共价变体和衍生物。如本文所用,术语“衍生物”与术语“变体”同义使用,并且是指相对于参考分子或起始分子以任何方式被修饰或改变的分子。

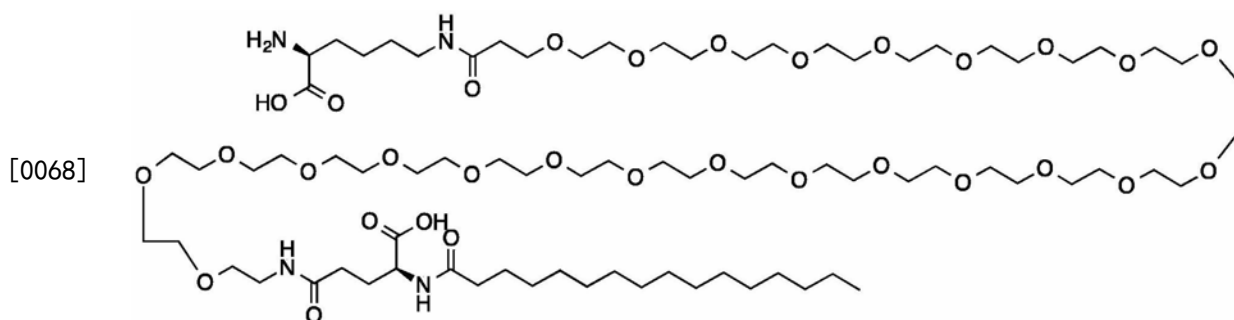
[0063] 本公开的多肽可包括以下任意组分、特征或部分,其在本文所用的缩写包括:“Ac”和“NH₂”分别表示乙酰基和酰胺化末端;“Nv1”代表正缬氨酸;“Phg”代表苯基甘氨酸;“Tbg”代表叔丁基甘氨酸;“Chg”代表环己基甘氨酸;“(N-Me)X”代表由代替变量“X”的字母或三字母氨基酸代码表示的氨基酸的N-甲基化形式,写为N-甲基-X[例如(N-Me)D或(N-Me)Asp代表天冬氨酸的N-甲基化形式或N-甲基天冬氨酸];“azaTrp”代表氮杂色氨酸;“(4-F)Phe”代表4-氟苯丙氨酸;“Tyr(OMe)”代表O-甲基酪氨酸,“Aib”代表氨基异丁酸;“(homo)F”或“(homo)Phe”代表高苯丙氨酸;“(2-OMe)Phg”是指2-O-甲基苯基甘氨酸;“(5-F)W”是指5-氟色氨酸;“D-X”是指给定氨基酸“X”的D-立体异构体[例如,(D-Chg)代表D-环己基甘氨酸];“(5-MeO)W”是指5-甲基-O-色氨酸;“homoC”是指高半胱氨酸;“(1-Me-W)”或“(1-Me)W”是指1-甲基色氨酸;“Nle”是指正亮氨酸;“Tiq”是指四氢异喹啉残基;“Asp(T)”是指(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸;“(3-Cl-Phe)”是指3-氯苯丙氨酸;“[(N-Me-4-F)Phe]”或“(N-Me-4-F)Phe”是指N-甲基-4-氟苯丙氨酸;“(m-Cl-homo)Phe”是指间氯高苯丙氨酸;“(des-氨基)C”指3-硫代丙酸;“(α-甲基)D”是指α-甲基L-天冬氨酸;“2Na1”指2-萘基丙氨酸;“(3-氨基甲基)Phe”是指3-氨基甲基-L-苯丙氨酸;“Cle”是指环亮氨酸;“Ac-吡喃”是指4-氨基-四氢-吡喃-4-羧酸;“(Lys-C16)”是指N-ε-棕榈酰基赖氨酸;“(Lys-C12)”是指N-ε-月桂基赖氨酸;“(Lys-C10)”是指N-ε-癸酰基赖氨酸(N-ε-caprylyl lysine);“(Lys-C8)”是指N-ε-辛酸赖氨酸(N-ε-caprylic lysine);“[x二甲苯基(y,z)]”是指两个含硫醇的氨基酸之间的二甲苯基桥连部分,其中x可以是m、p或o,(分别)表示使用间、对或邻二溴二甲苯以生成桥连部分,并且数字标识符y和z表示氨基酸在参与环化的氨基酸的多肽内的位置;“[环(y,z)]”是指两个氨基酸残基之间的键形成,其中数字标识符y和z表示参与该键的残基的位置;“[环-烯烃基(y,z)]”是指通过烯烃复分解在两个氨基酸残基之间形成键,其中数字标识符y和z表示参与该键的残基的位置;“[环-硫代烷基(y,z)]”是指在两个氨基酸残基之间形成硫醚键,其中数字标识符y和z表示参与该键的残基的位置;“[环-三唑基(y,z)]”是指在两个氨基酸残基之间形成三唑环,其中数字标识符y和z表示参与该键的残基的位置。“B20”是指N-ε-(PEG2-γ-谷氨酸-N-α-十八烷二酸)赖氨酸[也称为(1S,28S)-1-氨基-7,16,25,30-四氧代-9,12,18,21-四氧杂-6,15,24,29-四氮杂四十六烷-1,28,46-三羧酸。]

[0064] B20



[0066] “B28”是指N-ε-(PEG24-γ-谷氨酸-N-α-十六酰基)赖氨酸。

[0067] B28



[0069] “K14”是指N-ε-1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己基-1-亚烷基)-3-甲基丁基-L-赖氨酸。所有其他符号是指标准的单字母氨基酸代码。

[0070] 本公开的一些C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)包含约5个氨基酸至约10个氨基酸、约6个氨基酸至约12个氨基酸、约7个氨基酸至约14个氨基酸、约8个氨基酸至约16个氨基酸、约10个氨基酸至约18个氨基酸、约12个氨基酸至约24个氨基酸或约15个氨基酸至约30个氨基酸。在一些情况下,本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽)包括至少30个氨基酸。

[0071] 一些C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)包含C末端脂质部分。这样的脂质部分可包括脂肪酰基(例如,饱和的或不饱和的脂肪酰基)。在一些情况下,脂肪酰基可以是棕榈酰基。

[0072] 具有脂肪酰基的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包含一个或多个连接脂肪酸与肽的分子接头。这样的分子接头可包括氨基酸残基。在一些情况下,L-γ谷氨酸残基可用作分子接头。在一些情况下,分子接头可包括一个或多个聚乙二醇(PEG)接头。本公开的PEG接头可包括约1至约5、约2至约10、约4至约20、约6至约24、约8至约32或至少32个PEG单元。

[0073] C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的分子量可以是约200g/mol至约600g/mol、约500g/mol至约2000g/mol、约1000g/mol至约5000g/mol、约3000g/mol至约4000g/mol、约2500g/mol至约7500g/mol、约5000g/mol至约10000g/mol或至少10000g/mol。

[0074] 在一些实施方案中,本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包括美国公开号US 2017/0137468(其内容通过引用以其整体并入本文)的表1中列出的那些中的任一种。

[0075] 可开发或修饰本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)以实现特定的结合特征。抑制剂结合可通过测定与特定靶标的结合和/或解离的速率来评估。在一些情况下,化合物显示出与靶标的强而快速的结合,以及缓慢的解离速率。在一些实施方案中,本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)显示出与C5强而快速的结合。这样的抑制剂可进一步显示出与C5的缓慢的解离速度。

[0076] 本文公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)与C5补体蛋白结合的平衡解离常数(K_D)可以是约0.001nM至约0.01nM、约

0.005nM至约0.05nM、约0.01nM至约0.1nM、约0.05nM至约0.5nM、约0.1nM至约1.0nM、约0.5nM至约5.0nM、约2nM至约10nM、约8nM至约20nM、约15nM至约45nM、约30nM至约60nM、约40nM至约80nM、约50nM至约100nM、约75nM至约150nM、约100nM至约500nM、约200nM至约800nM、约400nM至约1,000nM或至少1,000nM。

[0077] 在一些实施方案中,本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)阻断从C5形成或生成C5a。在一些情况下,补体激活的旁路途径激活之后C5a的形成或生成被阻断。在一些情况下,本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)阻断膜攻击复合物(MAC)的形成。这样的MAC形成抑制可能是由于C5抑制剂与C5b亚基结合所致。C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)与C5b亚基结合可阻止C6结合,从而导致MAC形成被阻断。在一些实施方案中,这种MAC形成抑制发生在经典、旁路或凝集素途径激活之后。

[0078] 本公开的C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可使用化学方法合成。在一些情况下,这样的合成消除了与在哺乳动物细胞系中制造生物产品相关的风险。在一些情况下,化学合成可能较生物生产过程更简单,且更具成本效益。

[0079] 在一些实施方案中,C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)组合物可以是包含至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂可包括盐和缓冲剂中的至少一种。盐可以是氯化钠。缓冲剂可以是磷酸钠。氯化钠可以以约0.1mM至约1000mM的浓度存在。在一些情况下,氯化钠可以以约25mM至约100mM的浓度存在。磷酸钠可以以约0.1mM至约1000mM的浓度存在。在一些情况下,磷酸钠以约10mM至约100mM的浓度存在。

[0080] 在一些实施方案中,C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)组合物可包含约0.01mg/ml至约4000mg/ml的C5抑制剂。在一些情况下,C5抑制剂多肽(例如,C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)以约1mg/ml至约400mg/ml的浓度存在。

[0081] 齐鲁考普与C5结合并且抑制经典补体途径转化酶(canonical complement pathway convertase)对C5的裂解,如国际公开号W02018106859中所述,其内容通过引用以其整体并入本文。齐鲁考普还结合C5b,阻止由C5的非经典裂解诱导的膜攻击复合物的形成。齐鲁考普的结合和抑制活性不受临床相关人C5多态性(包括p.R885>H/C)的存在的影响。与抗C5单克隆抗体抑制剂依库单抗不同,齐鲁考普不与表面所结合的C5b-9或可溶性膜攻击复合物(sC5b-9)结合。

[0082] 治疗剂

[0083] 在一些实施方案中,本公开的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)是治疗剂。如本文所用,术语“治疗剂”是指可用于减轻、稳定、改善、治愈或以其他方式解决任何症状、病况、病症或疾病的任何物质。治疗剂可包括但不限于天然产品、合成产品、天然和合成产品的组合、小分子、大分子、核酸、适体、蛋白和多肽。

[0084] 制剂

[0085] 在一些实施方案中,本公开提供包含本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、

C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或治疗剂的制剂。如本文所用,“制剂”是制备为包括特定组分、组分的组合和/或形式的组合物。制剂组分可包括但不限于固体组分、液体组分及其组合。本公开的制剂可制备为包含或递送活性成分。如本文所用,术语“活性成分”是指组合物或制剂中产生所需效果的物质。活性成分可包括治疗剂。在一些实施方案中,本公开的制剂制备为用于治疗剂递送。此类制剂可以制备为在施用制剂时向受试者递送治疗剂。

[0086] 在一些实施方案中,本公开的制剂包括控释制剂(controlled release formulation)。如本文所用,“控释制剂”是促进或制备为促进一种或多种制剂组分向周围环境扩散的制剂。由于治疗剂(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)与周围制剂组分之间的相互作用,一些控释制剂控制治疗剂的释放。“缓释制剂”是促进一种或多种制剂组分的延长扩散的控释制剂。缓释制剂可以减缓治疗剂(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)从制剂向周围环境的扩散。

[0087] 在一些实施方案中,本公开提供了包含活性成分(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和释放调节基质的缓释制剂。如本文所用,术语“释放调节基质”是指改变药剂扩散的化合物、化学键或其他化学屏障的任意网络(network)。释放调节基质可以包括聚合物。此类聚合物可以是可生物降解的。释放调节基质可包括颗粒。此类颗粒可以包括纳米颗粒和/或微粒。在一些实施方案中,释放调节基质可包括聚乳酸-聚乙醇酸共聚物(PLGA)。PLGA是由不同长度的聚乳酸(poly lactic acid,PLA)和聚乙醇酸(poly glycolic acid,PGA)的重复单元组成的聚合物。所包括的PLGA可以包括约25:75至约75:25的聚乳酸与聚乙醇酸的比例。该比例可以是约50:50。释放调节基质可以包括乳剂。此类乳剂可包括单乳剂(例如,油包水(water-in-oil)乳剂)或双乳剂(例如,油包水包油(oil-in-water-in-oil)乳剂)。

[0088] 在一些实施方案中,本公开的制剂包括C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的控释制剂。由于C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)与周围制剂组分之间的相互作用,一些控释制剂控制C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)的释放。缓释制剂可以减缓C5抑制性环状多肽从制剂向周围环境的扩散。

[0089] 缓释制剂可以包含赋形剂。在一些实施方案中,可包含成孔赋形剂(PFE)。如本文所用,术语“成孔赋形剂”是指用于在缓释制剂或其中包含的释放调节基质内产生气泡(bubbles)或袋(pockets)的化合物或组合物。PFE可包括但不限于中链甘油三酯、**PLURONIC®F-127**和聚乙二醇(PEG)。PEG PFE可包括但不限于PEG3400。

[0090] 释放调节基质可以包括具有一定直径范围的颗粒。在一些实施方案中,粒径为约5 μm 至约200 μm 。

[0091] 缓释制剂中包含的活性成分可以包括治疗剂(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。此类治疗剂可包含天然和/或非天然氨基酸。一些治疗剂可包含环键。一些治疗剂可以包含修饰的赖氨酸残基(例如,对此类赖氨酸残基的游离氨基进行翻译后修饰。一些治疗剂可以包含脂质部分。一些治疗剂可以包含PEG部分。一些治疗剂可以包含模拟肽。一些治疗剂可以包含大环化合物。如本文所用,

术语“大环化合物 (macrocyclic compound)”是指包含至少一个环键的任何大分子。大环化合物可以包括多肽或蛋白,包括具有天然和/或非天然氨基酸的那些。在一些实施方案中,缓释制剂包含包括SEQ ID NO:1 (例如,齐鲁考普)的C5抑制剂多肽作为治疗剂。缓释制剂可包含约10%重量至约50%重量的治疗剂。治疗剂可均匀分布在释放调节基质中。

[0092] 缓释制剂中包含的活性成分可包括C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体),其可包含天然和/或非天然氨基酸。一些C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包含修饰的赖氨酸残基 (例如,对此类赖氨酸残基的游离氨基进行翻译后修饰)。一些C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包含脂质部分。一些C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包含PEG部分。一些C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包括模拟肽。一些C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包括大环化合物。在一些实施方案中,缓释制剂包含包括SEQ ID NO:1的C5抑制性环状多肽。此类多肽可包括齐鲁考普。

[0093] 治疗剂 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以以约10%重量至约50%重量的水平存在于缓释制剂中。治疗剂可以均匀分布在释放调节基质中。本公开的缓释制剂可包含约10%至约95%重量百分比的释放调节基质。在一些实施方案中,本公开的缓释制剂包含约50%至约90%重量百分比的释放调节基质。

[0094] 缓释制剂可包含约10%重量至约50%重量的C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。C5抑制性环状多肽可以均匀分布在释放调节基质中。

[0095] 本公开的缓释制剂可具有不同的治疗剂 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)释放谱。如本文所用,术语“释放谱 (release profile)”是指基于组分扩散特性的制剂表征。缓释制剂的释放谱或“缓释谱 (sustained release profile)”可包括活性成分从缓释制剂扩散的特征。此类特征可包括但不限于在特定时间段内释放的活性成分 (例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的量,在特定时间段内活性成分释放的速率,在特定时间段内活性成分释放量或速率的变化,以及随时间释放的活性成分总量。特定时间段可以是不同的时间长度并且可以以活性成分释放的不同阶段为特征。这样的阶段可以包括但不限于初始爆发阶段 (initial burst phase)、迟滞阶段 (lag phase)和缓释阶段。“初始爆发”是指在将缓释制剂置于介质中后化合物释放升高的时期。“迟滞阶段”是指紧接在初始爆发之后的一段时期,其中缓释制剂化合物水平从初始爆发释放开始耗减,并且化合物释放以低得多的水平进行。“缓释阶段”是指初始爆发和迟滞阶段之后的时期,其中化合物释放以低于初始爆发水平但高于迟滞阶段水平的水平进行,因为缓释制剂与周围介质平衡并支持更稳定的化合物释放。缓释阶段可包括化合物释放水平下降的时期,因为缓释制剂随时间而耗减此类化合物。根据影响化合物释放的多种因素,每个释放阶段可以因时间长度和化合物释放水平而不同。此类因素可包括但不限于并入缓释制剂中的治疗剂 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的特性、缓释制剂中包括的治疗剂的量、将治疗剂加载到缓释制剂中的方法、缓释制剂的制备方法、缓释制剂的制备方法和组成以及治疗剂释放到其中的介质的性质。治疗剂 (例如,

C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的缓释制剂组合物和/或其制备方法可以变化以实现最佳缓释阶段长度和相应的释放水平,所有这些都有助于治疗剂的整体缓释谱。

[0096] 本公开的缓释制剂可具有不同的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)释放谱。根据影响化合物释放的多种因素,每个释放阶段可能因时间长度和化合物释放水平而变化。此类因素可包括但不限于并入缓释制剂中的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的性质、缓释制剂中包含的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物)的量、将C5抑制性环状多肽(例如齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)加载到缓释制剂中的方法、缓释制剂制备方法、缓释制剂制备方法和组成以及释放C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)到其中的介质的特性。用于C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)的缓释制剂组合物和/或其制备方法可以变化以实现最佳缓释阶段长度和相应的释放水平,所有这些都有助于C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的整体缓释谱。

[0097] 在一些实施方案中,缓释制剂被修饰以实现以下一种或多种为特征的缓释谱:低初始爆发,在活性成分(例如治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)由缓释制剂中释放至其中的介质中达到活性成分的有效浓度的能力,以及在特定时间段内在活性成分由缓释制剂释放至其中的介质中达到活性成分的有效浓度的能力。如本文所用,术语“有效浓度”是指达到特定效果所需的每单位体积的活性成分(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)重量。

[0098] 包含治疗剂(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)作为活性成分的缓释制剂可以具有以在约一周至约三周的时间段内在活性成分由缓释制剂释放至其中的介质中达到活性成分的有效浓度的能力为特征的缓释谱。有效浓度可以是约4,000ng/mL至约12,000ng/mL。介质可以是受试者或从释放此类缓释制剂的受试者获得的样品。

[0099] 包含C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)作为活性成分的缓释制剂可具有以在约一周至约三周的时间段内在活性成分由缓释制剂释放至其中的介质中达到活性成分的有效浓度的缓释谱。有效浓度可以是约4,000ng/mL至约12,000ng/mL。介质可以是受试者或从施用此类缓释制剂的受试者获得的样品。

[0100] 包含治疗剂(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)作为活性成分的缓释制剂可具有以低初始爆发为特征的缓释谱。在一些实施方案中,低初始爆发为缓释制剂中包含的活性成分总量的约0%至约20%。

[0101] 包含C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)作为活性成分的缓释制剂可具有以低初始爆发为特征的缓释谱。在一些实施方案中,低初始爆发为持续释放制剂中包含的活性成分总量的约0%至约20%。

[0102] 在一些实施方案中,本公开提供了制备缓释制剂(例如,包含治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体的缓释制剂)的方法。此类方法可包括制备用于乳剂制备的有机相溶液和水相溶液。有机相溶液可以通过将PLGA溶解在有机溶剂中来制备。在一些实施方案中,活性成分(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制

剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)包含在为缓释制剂制备而制备的有机相溶液中。可以通过将水溶液与乳剂稳定剂合并来制备水相溶液。如本文所用,术语“乳剂稳定剂(emulsion stabilizer)”是指可用于支持有机相和水相在乳剂中悬浮的任何化合物。在一些实施方案中,聚乙烯醇(PVA)用作乳剂稳定剂。有机溶剂可包括二氯甲烷(DCM)。水溶液可包括磷酸盐缓冲盐水。

[0103] 在一些实施方案中,本公开提供了制备包含本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的缓释制剂的方法。此类方法可包括制备用于乳剂制备的有机相溶液和水相溶液。有机相溶液可以通过将PLGA溶解在有机溶剂中来制备。在一些实施方案中,活性成分(例如齐鲁考普)包含在为缓释制剂制备而制备的有机相溶液中。可以通过将水溶液与乳剂稳定剂合并来制备水相溶液。在一些实施方案中,聚乙烯醇(PVA)用作乳剂稳定剂。有机溶剂可包括二氯甲烷(DCM)。水溶液可包括磷酸盐缓冲盐水。

[0104] 在一些实施方案中,在乳化后从缓释制剂中去除有机溶剂。有机溶剂可以通过蒸发去除。蒸发可以通过急冷蒸发进行。如本文所用,术语“急冷蒸发”是指其中进行蒸发的制剂出现在抽出有机溶剂的溶液中的蒸发过程。蒸发可以通过旋转蒸发进行。旋转蒸发(rotavap)是指利用真空泵降低环境压力并加快蒸发过程的蒸发过程。颗粒作为蒸发的结果而形成,其中残余的制剂组分变得浓缩。活性成分(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以均匀分布在颗粒中。活性成分(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)可以以这样的浓度包含在用于乳剂形成的溶液中,该浓度足以在所得缓释制剂中产生约10%重量至约50%重量的活性成分的浓度。活性成分(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)可以以这样的浓度包含在用于乳剂形成的溶液中,该浓度足以在最终的缓释制剂中产生约36%重量至约38%重量的此类活性成分的浓度。此类活性成分可包括治疗剂、C5抑制剂和/或C5抑制剂多肽。C5抑制剂多肽可以包括SEQ ID NO:1(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。缓释制剂可包含齐鲁考普-PLGA颗粒。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以均匀分布在颗粒中。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以以这样的浓度包含在用于乳剂形成的溶液中,该浓度足以在所得缓释制剂中产生约10%重量至约50%重量的C5抑制性环状多肽。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以以这样的浓度包含在用于乳剂形成的溶液中,该浓度足以在最终的缓释制剂中产生约36%重量至约38%重量的此类C5抑制性环状多肽。此类C5抑制性环状多肽可以包括SEQ ID NO:1。C5抑制性环状多肽可以包括齐鲁考普。

[0105] 为了治疗人类受试者,本公开的化合物和组合物可以配制成药物组合物。此类药物组合物可以包含本文所述的任何缓释制剂。根据要治疗的受试者、施用方式和所需治疗类型(例如,防止、预防或治疗),可以以与这些参数一致的方式配制药物组合物。此类技术的综述在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Edition,Lippincott Williams&Wilkins,(2005);和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988-1999,Marcel Dekker,New York中可以找到,其各自通过引用并入本文。

[0106] 同位素变体

[0107] 本公开的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可包括一个或多个原子是同位素。如本文所用,术语“同位素”是指具有一个或多个额外的中子的化学元素。在一些实施方案中,本公开的化合物或其制剂的组分可以被氘化。如本文所用,术语“氘化(deuterated)”是指其中一个或多个氢原子被氘同位素取代的物质。氘同位素是氢的同位素。氢的原子核包含一个质子,而氘的原子核包含一个质子和一个中子。本公开的化合物和组合物可以被氘化以改变物理性质,例如稳定性,或允许用于诊断和实验应用。

[0108] 本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以包括一个或多个原子是同位素。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)或其制剂的组分可以被氘化。本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可以被氘化以改变物理性质,例如稳定性,或允许用于诊断和实验应用。

[0109] II. 方法

[0110] 在一些实施方案中,本公开提供了与制备、使用和评估本文所述的化合物(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物相关的方法。此类方法可包括使用本公开的化合物及其组合物用于治疗应用的方法。如本文所用,术语“治疗应用(therapeutic application)”是指为减轻、稳定、改善、治愈或以其他方式解决任何症状、病况、病症或疾病而进行的任何活动。治疗应用可包括使用本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物来调节补体活性。

[0111] 在一些实施方案中,本公开提供了与制备、使用和评估本文所述的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物相关的方法。此类方法可包括使用本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物用于治疗应用的方法。治疗应用可包括使用本文所述的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或组合物调节补体活性。

[0112] 治疗性适应症

[0113] 在一些实施方案中,本公开的方法包括使用本文所述的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物来治疗治疗性适应症的方法。如本文所用,术语“治疗性适应症(therapeutic indication)”是指可以通过某种形式的治疗或其他治疗性干预(例如,通过补体抑制剂施用)来减轻、稳定、改善、治愈或以其他方式解决的任何症状、病况、病症或疾病。治疗性适应症可以包括但不限于炎性适应症、伤口、损伤、自身免疫适应症、血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、眼适应症、心血管适应症、肺适应症和妊娠相关适应症。与补体活性和/或功能障碍相关的治疗性适应症在本文中称为“补体相关适应症”。在一些实施方案中,本公开的方法可包括通过施用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物来治疗补体相关适应症。施用可以包括使用本文所述的缓释制剂,包括为齐鲁考普的缓释而配制的那些制剂。

[0114] 在一些实施方案中,本公开的方法包括使用本文公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或组合物来治疗治疗性适应症的方法。治疗性适应症可包括但不限于炎性适应症、伤口、损伤、自身免疫适应症、血管适应症、神经适应症、

肾相关适应症、眼适应症、心血管适应症、肺适应症和妊娠相关适应症。在一些实施方案中，本公开的方法可以包括通过施用本文公开的C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物(例如，补体抑制剂化合物)来治疗补体相关适应症。

[0115] 在一些实施方案中，本文所述的补体抑制剂化合物(例如，C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗其中补体激活导致疾病、病症和/或病况发展的补体相关适应症。此类补体相关适应症可包括但不限于炎性适应症、伤口、损伤、自身免疫适应症、血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、眼适应症、心血管适应症、肺适应症和妊娠相关适应症。补体相关适应症可包括但不限于美国专利号10,106,579中列出的任意那些，其内容通过引用以其整体并入本文。

[0116] 在一些实施方案中，C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可用于治疗其中补体激活导致疾病、病症和/或病况发展的补体相关适应症。此类补体相关适应症可包括但不限于炎性适应症、伤口(wound)、损伤(injury)、自身免疫适应症、血管适应症、神经适应症、肾相关适应症、眼适应症、心血管适应症、肺适应症和妊娠相关适应症。补体相关适应症可包括但不限于美国专利号10,106,579中列出的任意那些，其内容通过引用以其整体并入本文。

[0117] 本文所述的补体抑制剂化合物(例如，C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗感染性疾病、病症和/或病况，例如在患有感染的受试者中。在一些实施方案中，可以用本文所述的补体抑制剂来治疗患有感染或处于发展败血症(sepsis)或败血综合征(septic syndrome)的风险中的受试者。在一些情况下，补体抑制剂化合物可用于治疗败血症。

[0118] C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物可用于治疗感染性疾病、病症和/或病况，例如在患有感染的受试者中。在一些实施方案中，可以用本文所述的C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)来治疗患有感染或处于发展败血症(sepsis)或败血综合征(septic syndrome)的风险中的受试者。在一些情况下，C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可用于治疗败血症。

[0119] 也可以施用本文所述的补体抑制剂化合物(例如，C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物以改善其中需要补体抑制的临床程序的结果。此类程序可以包括但不限于接植(grafting)、移植(transplantation)、植入(implantation)、导管插入(catheterization)、插管(intubation)等。在一些实施方案中，补体抑制剂化合物和组合物用于涂覆此类程序中使用的装置、材料和/或生物材料。在一些实施方案中，管的内表面可以用化合物和组合物涂覆以防止在流过管的体液内的补体激活，不管是体内还是离体，例如体外分流(extracorporeal shunting)，例如透析和心脏搭桥。

[0120] 也可以施用C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物以改善其中需要补体抑制的临床程序的结果。此类程序可以包括但不限于接植、移植、植入、导管插入、插管等。在一些实施方案中，C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物用于涂覆此类程序中使用的装置、材料和/或生物材料。在一些实施方案中，管的内表面可以用C5抑制性环状多肽(例如，齐鲁考普和/或其活性代

谢物或变体)及其组合物涂覆防止在流过管的体液内的补体激活,不管是体内还是离体,例如体外分流,例如透析和心脏搭桥。

[0121] 如本文所用,术语“治疗(treat、treatment)”等是指病理过程的缓解或减轻。在本公开的上下文中,就其涉及下文所述的任何其他病况而言,术语“治疗(treat、treatment)”等意指缓解或减轻与此类病况相关的至少一种症状,或减缓或逆转此类病况的进展或预期进展。

[0122] 在疾病标志物或症状的上下文下,“降低(lower)”或“减少(reduce)”意指此水平的显著降低,通常是统计学上显著的。降低可以是例如至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多,且优选下降至接受为不具有这样的病症的个体的正常范围内的水平。

[0123] 在疾病标志物或症状的上下文下,“增加(increase)”或“升高(raise)”意指此水平的显著升高,通常是统计学上显著的。增加可以是例如至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多,且优选高达接受为不具有这样的病症的个体的正常范围内的水平。

[0124] 可以例如通过测量疾病进展、疾病缓解、症状严重程度、疼痛减轻、生活质量、维持治疗效果所需的药物剂量、疾病标志物水平或任何其他适用于正在治疗或针对其进行预防的给定疾病的可测量参数,来评估疾病的治疗功效或改善。通过测量此类参数中的任意一个或参数的任意组合来监测治疗或预防功效完全在本领域技术人员的能力范围内。就多肽或其药物组合物的施用而言,“有效针对(effective against)”疾病或病症表示以临床上合适的方式施用对至少一部分患者产生有益效果,例如改善症状、治愈、减少疾病负荷、减少肿瘤质量或细胞数量、延长生命、改善生活质量、减少输血需求或其他熟悉治疗特定类型的疾病或病症的医生通常认为是积极的效果。

[0125] 当疾病状态的一个或多个参数具有显著的改善,通常为统计学上显著的,或没有恶化或没有发展出原本预期的症状时,治疗或预防效果是明显的。例如,可测量的疾病参数具有至少10%的有利变化,且优选至少20%、30%、40%、50%或更多的有利变化可以是有效治疗的指示。也可以使用本领域已知的针对给定疾病的实验动物模型来判断给定化合物或组合物的功效。当使用实验动物模型时,当观察到标志物或症状的统计学上显著的调节时,证明了治疗的功效。

[0126] 本公开的化合物可与另外的治疗剂组合施用。这样的组合可以是在同一组合物中,或者所述另外的治疗剂可作为单独组合物部分施用或通过本文所述的另一方法施用。

[0127] 阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)

[0128] 补体相关适应症可以包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)。在一些实施方案中,补体抑制剂化合物和组合物可用于治疗、预防或延迟PNH的发展。在一些实施方案中,治疗可以涉及以剂量依赖性方式防止PNH红细胞溶血。

[0129] 源自多能造血干细胞的磷脂酰肌醇聚糖锚定生物合成A类(PIG-A)基因的获得性突变导致一种罕见的疾病,称为阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)(Pu, J. J. et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. Clin Transl Sci. 2011 Jun; 4(3):219-24)。PNH的特征在于骨髓病症、溶血性贫血和血栓形成。PIG-A基因产物是产生糖脂锚(glycolipid anchor)糖基磷脂酰肌醇

(glycosylphosphatidylinositol, GPI)所必需的,用于将蛋白栓束在质膜上。在不存在GPI的情况下,两种补体调节蛋白CD55和CD59变成无功能的。这导致这些细胞受到补体介导的

破坏。补体抑制剂尤其可用于治疗PNH。在一些实施方案中,化合物和组合物可用于治疗、预防或延迟阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)或与补体相关的贫血的发展。患有PNH的受试者无法在造血干细胞上合成有功能性的补体调节蛋白CD55和CD59。这导致补体介导的溶血和多种下游并发症。如本文所用,术语“下游(downstream)”或“下游并发症(downstream complication)”是指在另一事件之后发生并作为另一事件的结果的任何事件。在一些情况下,下游事件是在C5裂解和/或补体激活之后发生并作为其结果的事件。

[0130] PNH的特征在于低血红蛋白、乳酸脱氢酶和胆红素水平升高以及结合珠蛋白(haptoglobin)水平降低。PNH的症状包括贫血的症状,例如疲劳、头痛、呼吸困难、胸痛、眩晕(dizziness)和头重感(feeling of lightheadedness)。

[0131] 目前对PNH的治疗包括使用依库丽单抗(Alexion Pharmaceuticals,Cheshire,CT)。在一些情况下,依库丽单抗可能由于C5中的突变、半衰期短、免疫反应或其他原因而没有效果。在一些实施方案中,本公开的方法包括治疗患有PNH的受试者的方法,其中此类受试者先前已经用依库丽单抗治疗过。在一些情况下,依库丽单抗在此类受试者中没有效果,使得用本公开的化合物的治疗对于治疗性缓解是重要的。在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗对依库丽单抗治疗有抗性的受试者。此类受试者可包括具有产生依库丽单抗抗性的R885H/C多态性的受试者。在一些情况下,本公开的化合物与依库丽单抗疗法同时施用或共同施用。在此类情况下,受试者可以经历此类组合治疗的一种或多种有益效果,包括但不限于更有效的缓解、更快的缓解和/或更少的副作用。

[0132] 炎症适应症

[0133] 可以用本文所述的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物解决的治疗适应症可以包括炎症适应症。如本文所用,术语“炎症适应症(inflammatory indication)”是指涉及免疫系统激活的治疗性适应症。炎症适应症可包括补体相关适应症。在补体系统的蛋白水解级联反应期间,炎症可被上调。尽管炎症可以具有有益作用,但过度炎症可以导致多种病状(Markiewski et al.2007.Am J Pathol.17:715-27)。在一些实施方案中,本公开的补体抑制剂化合物和组合物可用于治疗、预防或延迟炎症适应症的发展。

[0134] 炎症适应症可包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性坏死性出血性脑白质炎(Acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis)、阿狄森氏病、无 γ 球蛋白血症(Agammaglobulinemia)、斑秃(Alopecia areata)、淀粉样变性(Amyloidosis)、强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis)、器官移植后的急性抗体介导排斥(Acute antibody-mediated rejection following organ transplantation)、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征(Antiphospholipid syndrome,APS)、自身免疫性血管性水肿(Autoimmune angioedema)、自身免疫性再生障碍性贫血(Autoimmune aplastic anemia)、自身免疫性家族性自主神经机能异常(Autoimmune dysautonomia)、自身免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis)、自身免疫性高脂血症(Autoimmune hyperlipidemia)、自身免疫性免疫缺陷(Autoimmune immunodeficiency)、自身免疫性内耳病(Autoimmune inner ear disease,AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease)、自身免疫性荨麻疹(Autoimmune urticaria)、轴突和神经元神经病(Axonal&neuronal neuropathy)、细

菌性败血症 (Bacterial sepsis) 和败血性休克 (septic shock)、巴洛病 (Balo disease)、白塞病 (Behcet's disease)、大疱性类天疱疮、心肌病 (Cardiomyopathy)、Castleman 病 (Castleman disease)、乳糜泻 (Celiac disease)、恰加斯病 (Chagas disease)、慢性疲劳综合征 (Chronic fatigue syndrome)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病 (CIDP)、慢性复发性多灶性骨髓炎 (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO)、查格-施特劳斯综合征 (Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性类天疱疮 (Cicatricial pemphigoid)/良性黏膜类天疱疮 (benign mucosal pemphigoid)、克罗恩病 (Crohn's disease)、Cogans 综合征 (Cogans syndrome)、冷凝集素病 (Cold agglutinin disease)、先天性心脏传导阻滞 (Congenital heart block)、柯萨奇病毒性心肌炎 (Coxsackie myocarditis)、CREST 病 (CREST disease)、特发性混合性冷球蛋白血症 (Essential mixed cryoglobulinemia)、脱髓鞘性神经病 (Demyelinating neuropathies)、疱疹样皮炎 (Dermatitis herpetiformis)、皮炎、德维克病 (Devic's disease) (视神经脊髓炎)、I 型糖尿病 (Diabetes Type I)、盘状狼疮、德雷斯勒氏综合征 (Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症 (Endometriosis)、嗜酸性粒细胞食管炎 (Eosinophilic esophagitis)、嗜酸性粒细胞筋膜炎 (Eosinophilic fasciitis)、结节性红斑 (Erythema nodosum)、实验性过敏性脑脊髓炎 (Experimental allergic encephalomyelitis)、伊文综合征 (Evans syndrome)、纤维肌痛 (Fibromyalgia)、纤维化肺泡炎 (Fibrosing alveolitis)、巨细胞性动脉炎 (Giant cell arteritis) (颞动脉炎 (temporal arteritis))、肾小球肾炎 (Glomerulonephritis)、古德帕斯综合征 (Goodpasture's syndrome)、肉芽肿性多血管炎 (Granulomatosis with Polyangiitis, GPA), 见韦格纳氏肉芽肿 (Wegener's)、格雷夫斯病 (Graves' disease)、格林巴利综合征、桥本脑炎 (Hashimoto's encephalitis)、桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、溶血性贫血 (包括非典型性溶血性尿毒综合征 (atypical hemolytic uremic syndrome) 和血浆疗法抗性非典型性溶血性尿毒综合征 (plasma therapy-resistant atypical hemolytic-uremic syndrome))、亨-舍二氏紫癜 (Henoch-Schonlein purpura)、妊娠疱疹 (Herpes gestationis)、低 γ 球蛋白血症 (Hypogammaglobulinemia)、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、IgA 肾病、IgG4 相关硬化病 (IgG4-related sclerosing disease)、免疫调节性脂蛋白 (Immunoregulatory lipoproteins)、包涵体肌炎、胰岛素依赖型糖尿病 (Insulin-dependent diabetes) (I 型)、间质性膀胱炎 (Interstitial cystitis)、青少年型关节炎 (Juvenile arthritis)、青少年型糖尿病 (Juvenile diabetes)、川崎综合征 (Kawasaki syndrome)、兰伯特-伊顿综合征 (Lambert-Eaton syndrome)、大血管血管病变 (Large vessel vasculopathy)、白细胞破碎性血管炎 (Leukocytoclastic vasculitis)、扁平苔藓 (Lichen planus)、硬化性苔藓 (Lichen sclerosus)、木样结膜炎 (Ligneous conjunctivitis)、线状 IgA 病 (Linear IgA disease, LAD)、狼疮 (SLE)、莱姆病 (Lyme disease)、梅尼埃病 (Meniere's disease)、显微镜下多血管炎 (Microscopic polyangiitis)、混合性结缔组织病 (MCTD)、莫伦氏溃疡 (Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病 (Mucha-Habermann disease)、多发性内分泌肿瘤综合征 (Multiple endocrine neoplasia syndromes)、多发性硬化、多灶性运动神经病、肌炎 (Myositis)、重症肌无力、发作性睡病 (Narcolepsy)、视神经脊髓炎 (德维克病)、嗜中性粒细胞减少症 (Neutropenia)、眼瘢痕性类天疱疮 (Ocular cicatricial pemphigoid)、视神经炎 (Optic

neuritis)、骨关节炎 (Osteoarthritis)、复发性风湿病 (Palindromic rheumatism)、PANDAS (链球菌相关性小儿自身免疫性神经精神障碍 (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus))、副肿瘤性小脑变性 (Paraneoplastic cerebellar degeneration)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)、帕罗综合征 (Parry Romberg syndrome)、巴-特二氏综合征 (Parsonnage-Turner syndrome)、睫状体扁平部炎 (Pars planitis) (周围葡萄膜炎 (peripheral uveitis))、天疱疮、周围神经病变 (Peripheral neuropathy)、静脉周围脑脊髓炎 (Perivenous encephalomyelitis)、恶性贫血 (Pernicious anemia)、POEMS 综合征 (POEMS syndrome)、结节性多动脉炎 (Polyarteritis nodosa)、I型、II型和III型自身免疫多腺体综合征 (Type I, II, & III autoimmune polyglandular syndromes)、多内分泌病 (Polyendocrinopathies)、风湿性多肌痛 (Polymyalgia rheumatica)、多肌炎、心肌梗塞后综合征 (Postmyocardial infarction syndrome)、心包切开术后综合征 (Postpericardiotomy syndrome)、黄体酮皮炎 (Progesterone dermatitis)、原发性胆汁性肝硬化 (Primary biliary cirrhosis)、原发性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis)、银屑病 (Psoriasis)、银屑病关节炎 (Psoriatic arthritis)、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病 (Pyoderma gangrenosum)、纯红细胞再生障碍 (Pure red cell aplasia)、雷诺现象 (Raynauds phenomenon)、反应性关节炎 (Reactive arthritis)、反射性交感神经营养不良 (Reflex sympathetic dystrophy)、赖特综合征 (Reiter's syndrome)、复发性多软骨炎 (Relapsing polychondritis)、不宁腿综合征 (Restless legs syndrome)、腹膜后纤维化 (Retroperitoneal fibrosis)、风湿热 (Rheumatic fever)、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征 (Schmidt syndrome)、巩膜炎 (Scleritis)、硬皮病 (Scleroderma)、产志贺毒素大肠杆菌溶血-尿毒综合征 (Shiga-Toxin producing Escherichia Coli Hemolytic-Uremic Syndrome, STEC-HUS)、Sjogren 综合征、小血管血管病变 (Small vessel vasculopathy)、精子和睾丸自身免疫 (Sperm&testicular autoimmunity)、僵人综合征 (Stiff person syndrome)、亚急性细菌性心内膜炎 (Subacute bacterial endocarditis, SBE)、苏萨克综合征 (Susac's syndrome)、交感性眼炎 (Sympathetic ophthalmia)、大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血小板减少性紫癜 (Thrombocytopenic purpura, TTP)、托-亨综合征 (Tolosa-Hunt syndrome)、横贯性脊髓炎 (Transverse myelitis)、管状自身免疫病症 (Tubular autoimmune disorder)、溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis)、未分化结缔组织病 (UCTD)、葡萄膜炎、水疱性皮肤病 (Vesiculobullous dermatosis)、血管炎、白癜风 (Vitiligo) 和韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis) (也称为肉芽肿性多血管炎 (GPA))。

[0135] 无菌性炎症

[0136] 炎症适应症可以包括无菌性炎症。无菌性炎症是响应于感染以外的刺激而发生的炎症。无菌性炎症可以是对应力 (stress) 例如由物理、化学或代谢性有害刺激引起的基因组应力、缺氧应力、营养应力或内质网应力的常见反应。无菌性炎症可促进许多疾病的发病机制, 所述疾病例如但不限于缺血诱导的损伤、类风湿性关节炎、急性肺损伤、药物诱导的肝损伤、炎性肠病和/或其他疾病、病症或病况。无菌性炎症的机制以及用于治疗、预防和/或延迟无菌性炎症症状的方法和化合物可以包括由以下文献中教导的那些中的任何一种:

Rubartelli et al. *Frontiers in Immunology*, 2013, 4:398-99、Rock et al. *Annu Rev Immunol*. 2010, 28:321-342或美国专利号8,101,586,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟无菌性炎症的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟无菌炎症的发展。

[0137] 全身炎症反应(SIRS)和败血症

[0138] 炎症适应症可包括全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。SIRS是影响全身的炎症。当SIRS由感染引起时,其称为败血症。SIRS也可以由非感染性事件例如创伤、损伤、烧伤、缺血、出血和/或其他情况引起。在败血症和SIRS期间,补体激活导致补体激活产物的过量生成,其可导致受试者多器官衰竭(multi organ failure, MOF)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗和/或预防SIRS。在一些实施方案中,本公开所述的C5抑制性环状多肽(例如齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗和/或预防SIRS。补体抑制剂化合物和组合物可用于控制和/或平衡补体激活以预防和治疗SIRS、败血症和/或MOF。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于控制和/或平衡补体激活以预防和治疗SIRS、败血症和/或MOF。应用补体抑制剂以治疗SIRS和败血症的方法可以包括由Rittirsch等人在*Clin Dev Immunol*, 2012, 962927中、美国公开号US2013/0053302中或美国专利号8,329,169中教导的那些,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0139] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

[0140] 炎症适应症可包括急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。ARDS是一种普遍的肺部炎症,并且可以由创伤、感染(例如,败血症)、严重肺炎和/或吸入有害物质引起。ARDS通常是严重的、危及生命的并发症。研究表明,嗜中性粒细胞可通过影响受损肺泡和肺间质组织中的多形核细胞积累而促进ARDS的发展。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗和/或预防ARDS的发展。可以施用补体抑制剂化合物和组合物以减少和/或预防肺泡嗜中性粒细胞中组织因子的产生。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗和/或预防ARDS的发展。可以施用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物以减少和/或预防肺泡嗜中性粒细胞中组织因子的产生。补体抑制剂化合物和组合物可进一步用于治疗、预防和/或延迟ARDS,在一些情况下根据国际公开号W02009/014633中教导的任何方法,其内容通过引用以其整体并入本文。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物可进一步用于治疗、预防和/或延迟ARDS,在一些情况下根据国际公开号W02009/014633中教导的任何方法,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0141] 牙周炎(Periodontitis)

[0142] 炎症适应症可包括牙周炎。牙周炎是一种普遍的慢性炎症,导致牙周组织(支持和包围牙齿的组织)的破坏。该病况还涉及牙槽骨(固定牙齿的骨头)损失。牙周炎可以由缺乏口腔卫生导致细菌在牙龈线上积聚(也称为牙菌斑)导致。某些健康状况例如糖尿病或营养

不良和/或吸烟等习惯可以增加患牙周炎的风险。牙周炎可以增加卒中、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病、骨质疏松症(osteoporosis)、早产(pre-term labor)以及其他健康问题的风险。研究表明牙周炎和局部补体活性之间存在相关性。牙周细菌可以抑制或激活补体级联的某些组分。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗或预防牙周炎和/或相关病况的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗或预防牙周炎和/或相关病况的发展。补体激活抑制剂和治疗方法可以包括Hajishengallis在Biochem Pharmacol.2010,15;80(12):1中和Lambris或在US公开号US2013/0344082中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0143] 皮肤炎

[0144] 炎性适应症可包括皮肤炎。皮肤炎是一种以肌肉无力和慢性肌肉炎症为特征的炎性肌病。皮肤炎通常以皮疹开始,其同时伴随肌肉无力或先于肌肉无力。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟皮肤炎的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟皮肤炎的发展。

[0145] 类风湿性关节炎

[0146] 炎性适应症可包括类风湿性关节炎。类风湿性关节炎是一种影响手腕和手的小关节的自身免疫性病况。典型症状包括疼痛、关节僵硬、肿胀和发热感。补体系统的活化组分影响类风湿性关节炎的发展,因为补体级联的产物介导促炎活性,例如血管通透性和紧张性、白细胞趋化性以及多种细胞类型的激活和溶解(参见Wang, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.,1995;92:8955-8959)。Wang等人证明了在动物中抑制C5补体级联防止了关节炎的发作并改善了已建立的病况。补体激活抑制剂和治疗方法可以包括由Wang, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.,1995;92:8955-8959教导的那些中的任何一种,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗或预防类风湿性关节炎的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗或预防类风湿性关节炎的发展。

[0147] 哮喘(Asthma)

[0148] 炎性适应症可包括哮喘。哮喘是支气管(其是允许空气进出肺部的气道)的慢性炎症。所述病况的特征在于管的变窄、发炎和高反应性。典型症状包括喘鸣、胸部紧迫感、咳嗽和气短的时期。哮喘是最常见的呼吸病症。补体蛋白C3和C5与哮喘的许多病理生理特征例如炎症细胞浸润、粘液分泌、血管通透性增加和平滑肌细胞收缩有关,且因此已表明下调补体激活可用于治疗、管理或预防哮喘。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟哮喘的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟

哮喘的发展。补体激活抑制剂和治疗方法可以包括由Khan et al., *Respir Med.* 2014 April; 108 (4) : 543-549教导的那些中的任何一种, 其内容通过引用以其整体并入本文。

[0149] 过敏反应 (Anaphylaxis)

[0150] 炎性适应症可包括过敏反应。过敏反应是一种严重且可能危及生命的过敏性反应。过敏反应可以导致休克, 其特征在于例如血压突然下降、气道变窄、呼吸困难、脉搏快速且微弱、皮疹、恶心和呕吐。过敏反应期间的心肺衰竭与补体激活和C3a和C5a过敏毒素的产生有关。Balzo等人报告了动物研究表明补体激活明显增强了过敏反应期间的心脏功能障碍 (Balzo et al., *Circ Res.* 1989 Sep; 65 (3) : 847-57)。补体激活抑制剂和治疗方法可以包括Balzo等人教导的那些中的任何一种, 其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中, 本文所述的补体抑制剂化合物 (例如, C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟过敏反应的发展。在一些实施方案中, 本公开的C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物可用于治疗、预防或延迟过敏反应的发展。

[0151] 肠道炎症

[0152] 炎性适应症可包括炎性肠病 (IBD)。IBD是具有轻度至重度炎症期或缓解期的反复发作的病况。常见症状包括腹泻、疲劳和发热、腹痛、体重减轻、食欲减退和血便。IBD的类型包括溃疡性直肠炎 (ulcerative proctitis)、葡聚糖硫酸钠结肠炎 (dextran sulfate sodium colitis)、直肠乙状结肠炎 (proctosigmoiditis)、左侧结肠炎 (left-sided colitis)、全结肠炎 (pancolitis)、急性严重溃疡性结肠炎 (acute severe ulcerative colitis)。IBD, 例如葡聚糖硫酸钠结肠炎和溃疡性结肠炎, 与补体活性有关 (Webb et al., *Int J Med Pharm Case Reports.* 2015; 4 (5) : 105-112和Aomatsu et al., *J Clin Biochem Nutr.* 2013; 52 (1) : 72-5)。补体激活抑制剂和治疗方法可以包括Webb等人或Aomatsu等人教导的那些中的任何一种, 其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中, 本文所述的补体抑制剂化合物 (例如, C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟IBD的发展。在一些实施方案中, 本公开的C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物可用于治疗、预防或延迟IBD的发展。

[0153] 心肺转流术期间的全身炎症

[0154] 炎性适应症可以包括由心肺转流术 (cardiopulmonary bypass, CBP) 诱导的炎性反应。CBP是在手术过程中用于接管心脏和肺的功能以维持血液循环和血液中的氧浓度的技术。CBD引起全身炎症反应, 其可以导致手术患者的并发症。提出的原因可能是由于体外循环期间血液与人造表面的接触激活。炎症反应可以导致SIRS并危及生命。

[0155] 补体激活与CBP诱导的炎性反应有关。研究已表明, 末端组分C5a和C5b-9在体外血液循环期间直接促进血小板和嗜中性粒细胞的激活, 且C5已被鉴定为是预防和治疗CBP诱导的炎症反应的治疗位点 (Rinder et al. *J Clin Invest.* 1995; 96 (3) : 1564-1572)。补体激活抑制剂和治疗方法可包括Rinder et al. *J Clin Invest.* 1995; 96 (3) : 1564-1572教导的那些中的任何一种, 其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中, 本文所述的补体抑制剂化合物 (例如, C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其

活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟由CBP诱导的炎性反应的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟由CBP诱导的炎性反应的发展。

[0156] 器官或组织移植排斥

[0157] 炎性适应症可包括移植物的免疫排斥。移植物可以是器官(例如心脏、肾、肝、肺、肠、胸腺和胰腺)或组织(例如骨骼、肌腱、皮肤、角膜、静脉)。不同类型的移植包括自体移植(移植患者自己的组织)、同种异体移植(同一物种的两个成员之间的移植)或异种移植(不同物种的成员之间的移植,例如从动物到人类)。器官移植后的并发症通常在接受者的免疫系统攻击移植组织时出现。排斥可以是超急性的,指在进行移植后几分钟内发生的反应,并且通常在抗原不匹配时发生。急性排斥可以在移植后一周或几个月内发生。一些排斥是慢性的,并且经过多年才发生。

[0158] 移植排斥及相关炎症与补体系统有关。补体级联以多种方式与移植关联,例如,作为抗体引发的同种异体移植损伤的效应机制、促进缺血再灌注损伤以及同种抗体的形成和功能(Shoen和Heeger, *Curr Opin Organ Transplant*.2015;20(4):468-75)。已经提出靶向补体的疗法对移植患者的生存和健康至关重要。例如,研究已表明,使用依库单抗对C5进行C5阻断降低了器官同种异体移植物的早期抗体介导的排斥(AMR)的发生率(Stegall et al., *Nature Reviews Nephrology* 8(11):670-8,2012),且C5的抑制可以预防猪到人异种移植的离体模型中的急性心脏组织损伤(Kroshus et al, *Transplantation*.1995,15;60(11):1194-202)。补体激活抑制剂和治疗方法可以包括Stegall et al., *Nature Reviews Nephrology* 8(11):670-8,2012和Kroshus et al, *Transplantation*.1995,15;60(11):1194-202,以及Shoen和Heeger, *Curr Opin Organ Transplant*.2015;20(4):468-75教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗具有或接受移植器官或组织的受试者。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗具有或接受移植器官或组织的受试者。

[0159] 伤口和损伤

[0160] 可以用本公开的化合物和/或组合物解决的治疗性适应症可以包括伤口和损伤。如本文所用,术语“损伤”通常是指身体创伤,但可包括局部感染或疾病过程。损伤的特征可在于由影响身体部位和/或器官的外部事件导致的伤害、损害或破坏。损伤的非限制性示例包括头部创伤(head trauma)和挤压伤(crush injury)。伤口与割伤、击打、烧伤和/或其他对皮肤的冲击有关,导致皮肤破损或损害。伤口和损伤可以包括补体相关的适应症。伤口和损伤通常是急性的,但如果没有正确愈合,它们可以导致慢性并发症和/或炎症。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗和/或促进不同类型的伤口和/或损伤的愈合。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗和/或促进不同类型的伤口和/或损伤的愈合。

[0161] 伤口和烧伤

[0162] 在一些实施方案中,本公开的补体抑制剂化合物和组合物可用于治疗和/或促进伤口愈合。健康的皮肤提供抵御病原体和其他环境影响因素的防水保护屏障。皮肤还控制体温和体液蒸发。当皮肤受伤时,这些功能被破坏,使皮肤愈合变得困难。受伤启动一系列与免疫系统有关的生理过程来修复和再生组织。补体激活是这些过程之一。补体激活研究已鉴定出数种参与伤口愈合的补体组分,如van de Goot等人在J Burn Care Res 2009, 30:274-280中和Cazander et al.Clin Dev Immunol,2012,2012:534291所教导的,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些情况下,补体激活可能过度,导致细胞死亡和炎症增强(导致伤口愈合受损和慢性伤口)。在一些情况下,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于减少或消除此类补体激活以促进伤口愈合。可以根据国际公开号W02012/174055中公开的用于治疗伤口的任何方法进行补体抑制剂化合物和组合物的治疗,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些情况下,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或其变体)和组合物可用于减少或消除此类补体激活以促进伤口愈合。可以根据国际公开号W02012/174055中公开的用于治疗伤口的任何方法进行C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物的治疗,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0163] 头部创伤

[0164] 伤口和/或损伤可包括头部创伤。头部创伤包括对头皮、颅骨或脑的损伤。头部创伤的示例包括但不限于脑震荡(concussion)、挫伤(contusion)、颅骨骨折(skull fracture)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury)和/或其他损伤。头部创伤可以是轻微的或严重的。在一些情况下,头部创伤可以导致长期的身体和/或精神并发症或死亡。研究表明,头部创伤可以引起不适当的颅内补体级联激活,其可导致局部炎性反应,从而通过发展脑水肿和/或神经元死亡而导致继发性脑损伤(Stahel等人在Brain Research Reviews,1998,27:243-56中,其内容通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗头部创伤和/或预防或延迟与头部创伤相关的疾病、病症和/或病况的发展。在一些实施方案中,补体抑制剂化合物和组合物可用于治疗、预防、减少或延迟头部创伤的继发性并发症的发展。使用补体抑制剂化合物和组合物控制头部创伤中的补体级联激活的方法可以包括由Holers等人在美国专利号8,911,733中教导的那些中的任何一种,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗头部创伤和/或预防或延迟与头部创伤相关的疾病、病症和/或病况的发展。在一些实施方案中,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防、减少或延迟头部创伤的继发性并发症的发展。使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物控制头部创伤中的补体级联激活的方法可以包括由Holers等人在美国专利号8,911,733中教导的那些中的任何一种,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0165] 挤压伤

[0166] 伤口和/或损伤可以包括挤压伤。挤压伤是由施加在身体上的力或压力引起的损

伤,导致流血、瘀伤 (bruising)、骨折、神经损伤、伤口和/或其他身体损伤。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗和/或促进挤压伤的愈合。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗和/或促进挤压伤的愈合。治疗可用于减少挤压伤后的补体激活,从而促进挤压伤后的愈合(例如,通过促进神经再生、促进骨折愈合、预防或治疗炎症和/或其他相关并发症)。本文所述的补体抑制剂化合物和/或组合物可用于促进愈合,根据美国专利号8,703,136、国际专利号W02012/162215、W02012/174055或美国公开号US2006/0270590中教导的任何方法,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物可用于促进愈合,根据美国专利号8,703,136、国际专利号W02012/162215、W02012/174055或美国公开号US2006/0270590中教导的任何方法,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0167] 自身免疫适应症

[0168] 用本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物解决的治疗性适应症可以包括自身免疫适应症。如本文所用,术语“自身免疫适应症(autoimmune indication)”是指涉及受试者自己的免疫系统对受试者的组织和/或物质的免疫靶向的任何治疗性适应症。自身免疫适应症可以包括补体相关适应症。自身免疫适应症可以涉及身体的某些组织或器官。免疫系统可分为先天系统和适应性系统,分别是指非特异性即时防御机制和更复杂的抗原特异性系统。补体系统是先天免疫系统的一部分,其识别并消除病原体。此外,补体蛋白可以调节适应性免疫,关联先天性和适应性应答。本公开的补体抑制剂化合物和组合物可用于在自身免疫疾病的治疗和/或预防中调节补体。在一些情况下,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可根据Ballanti et al. *Immunol Res* (2013) 56:477-491中提出的方法使用,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,自身免疫适应症包括重症肌无力。

[0169] 本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或组合物所解决的治疗性适应症可包括自身免疫适应症。在一些情况下,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可根据Ballanti et al. *Immunol Res* (2013) 56:477-491中提出的方法使用,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,自身免疫适应症包括重症肌无力。

[0170] 抗磷脂综合征 (Anti-phospholipid syndrome, APS) 和灾难性抗磷脂综合征 (catastrophic anti-phospholipid syndrome, CAPS)

[0171] 自身免疫适应症可包括抗磷脂综合征 (APS)。APS是由导致血液凝结的抗磷脂抗体引起的自身免疫病况。APS可以导致器官中的复发性静脉或动脉血栓形成,以及胎盘循环中的并发症,其导致妊娠相关并发症,例如流产 (miscarriage)、死产 (still birth)、先兆子痫 (preeclampsia)、早产 (premature birth) 和/或其他并发症。灾难性抗磷脂综合征 (CAPS) 是类似病况的极端和急性形式,同时导致多个器官中静脉阻塞。研究表明,补体激活可以导致APS相关并发症,包括妊娠相关并发症、血栓形成 (凝血) 并发症和血管并发症。在

一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟APS和/或APS相关并发症的发展。在一些实施方案中,本公开的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于通过补体激活控制来预防和/或治疗APS。在一些情况下,根据以下文献中教导的方法,可使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物来治疗APS和/或APS相关并发症:Salmon et al.*Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii46-ii50和Mackworth-Young, *Clin Exp Immunol* 2004,136:393-401,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟APS和/或APS相关并发症的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于通过补体激活控制来预防和/或治疗APS。在一些情况下,根据以下文献中教导的方法,可使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物来治疗APS和/或APS相关并发症:Salmon et al.*Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii46-ii50和Mackworth-Young, *Clin Exp Immunol* 2004,136:393-401,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0172] 冷凝集素病

[0173] 自身免疫适应症可包括冷凝集素病(CAD),也称为冷凝集素介导的溶血。CAD是由高浓度的IgM抗体在低体温范围内与红细胞相互作用引起的自身免疫疾病(Engelhardt et al.*Blood*,2002,100(5):1922-23)。CAD可以导致病况例如贫血、疲劳、呼吸困难、血红蛋白尿和/或手足发绀(acrocyanosis)。CAD与稳健的补体激活有关,且研究已表明可以用补体抑制剂疗法治疗CAD。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟CAD的发展。此类用途可通过抑制补体活性来治疗CAD。在一些情况下,根据以下文献中教导的方法可以使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物来治疗CAD:Roth et al.*Blood*,2009,113:3885-86或国际公开号W02012/139081,其各自的内容通过引用一起整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟CAD的发展。此类用途可通过抑制补体活性来治疗CAD。在一些情况下,根据以下文献中教导的方法可以使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物来治疗CAD:Roth et al.*Blood*,2009,113:3885-86或国际公开号W02012/139081,其各自的内容通过引用一起整体并入本文。

[0174] 皮肤病(Dermatological disease)

[0175] 自身免疫适应症可包括皮肤病。皮肤在一系列免疫反应中发挥作用,并且与异常或过度激活的补体蛋白功能有关。自身抗体的自身免疫机制和补体的细胞毒性功能影响表皮或血管细胞,导致组织损伤和皮肤炎症(Palenius和Meri,*Front Med (Lausanne)* .2015;2:3)。与自身免疫和补体异常相关的皮肤病包括但不限于遗传性和获得性血管性水肿、自身免疫性荨麻疹(荨麻疹(hives))、系统性红斑狼疮、血管炎综合征和荨麻疹性血管炎(urticarial vasculitis)、大疱性皮肤病(bullous skin diseases)(例如天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮(mucous membrane pemphigoid)、获得性大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa acquisita)、疱疹样皮炎、pemphigoides festationis)和局部

蝴蝶袖 (partial lipodystrophy)。在一些情况下,根据以下文献教导的方法可以使用本文所述的补体抑制剂化合物 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物来治疗自身免疫皮肤病:Palenius和Meri, Front Med (Lausanne).2015;2:3,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟皮肤病的发展。在一些情况下,根据以下文献教导的方法可以使用C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物来治疗自身免疫皮肤病:Palenius和Meri,Front Med (Lausanne).2015;2:3,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物可用于治疗、预防或延迟皮肤病的发展。

[0176] 肺适应症

[0177] 用本公开的化合物和/或组合物解决的治疗性适应症可以包括肺适应症。如本文所用,术语“肺适应症 (pulmonary indication)”是指与肺和/或相关气道相关的任何治疗性适应症。肺适应症可包括补体相关的适应症。肺适应症可包括但不限于哮喘、肺纤维化、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease,COPD) 和急性呼吸窘迫综合征。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟肺适应症的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物可用于治疗、预防或延迟肺适应症的发展。

[0178] 慢性阻塞性肺病 (COPD)

[0179] 肺适应症可包括慢性阻塞性肺病 (COPD)。COPD是指与进行性肺功能障碍相关的一类病症。它们最常以呼吸困难 (breathlessness) 为特征。补体功能障碍已被指出是一些与COPD相关的肺适应症的促成因素 (Pandya,P.H.et al.2013.Translational Review.51 (4):467-73,其内容通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟COPD的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物可用于治疗、预防或延迟COPD的发展。

[0180] 心血管适应症

[0181] 用本公开的化合物和/或组合物解决的治疗性适应症可以包括心血管适应症。如本文所用,术语“心血管适应症 (cardiovascular indication)”是指与心脏和/或脉管系统相关的任何治疗性适应症。心血管适应症可包括补体相关的适应症。心血管适应症可包括但不限于动脉粥样硬化、心肌梗塞、卒中、血管炎、创伤和心血管介入 (包括但不限于心脏搭桥手术、动脉移植和血管成形术) 引起的病况。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物 (例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟心血管适应症的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽 (例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和组合物可用于治疗、预防或延迟心血管适应症的发展。

[0182] 血管适应症是与血管 (例如动脉、静脉和毛细血管) 相关的心血管适应症。此类适

应症可以影响血液循环、血压、血液流动、器官功能和/或其他身体功能。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟血管适应症的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟血管适应症的发展。

[0183] 凝血 (Coagulation)

[0184] 在一些实施方案中,心血管适应症包括与凝血、凝血级联和/或凝血级联组分相关的治疗性适应症。从历史上看,补体激活途径与凝血级联是分开看待的;然而,最近已认识到这两个系统之间存在相互作用。凝血和补体以重叠时空的方式 (overlapping spatiotemporal manner) 响应于常见的病理生理刺激被协同激活,以维持体内平衡。疾病可随不受约束的先天免疫激活和凝血反应而出现。示例包括例如动脉粥样硬化、卒中、冠心病、糖尿病、缺血再灌注损伤、创伤、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、年龄相关性黄斑变性和非典型性溶血性尿毒综合征。

[0185] 目前已经认识到补体和凝血之间的多种分子联系。例如,发现凝血酶通过裂解C5来促进补体激活 (Huber-Lang, et al., 2006. *Nature Med.* 12 (6) :682-687;其内容通过引用以其整体并入本文)。尽管凝血酶能够在R751处裂解C5 (产生C5a和C5b),但它更有效地在高度保守的R947位点裂解C5,产生C5_T和C5b_T中间体。C5b_T与其他补体蛋白相互作用形成C5b_T-9膜攻击复合物,其溶解活性显著高于C5b-9 (Krisinger, et al., (2014). *Blood*. 120 (8) : 1717-1725)。

[0186] 补体可以被凝血和/或炎症级联的其他组分激活。例如,底物特异性略有不同的其他丝氨酸蛋白酶可以类似的方式起作用。Huber-Lang等人 (2006) 表明,当与天然C3一起孵育时,凝血酶在体外不仅裂解C5,而且生成C3a (Huber-Lang, et al., 2006. *Nature Med.* 12 (6) :682-687)。类似地,已发现凝血途径的其他组分,例如FXa、FXIa和纤溶酶 (plasmin),裂解C5和C3两者。

[0187] 具体地,已经观察到纤溶酶、FXa、FIXa和FXIa能够以与通过凝血酶激活观察到的机制类似的机制,裂解C5以产生C5a和C5b [Amara, et al., (2010). *J. Immunol.* 185:5628-5636; Amara, et al., (2008) *Current Topics in Complement II*, J.D. Lambris (ed.), pp. 71-79]。发现产生的过敏毒素具有生物学活性,分别如嗜中性粒细胞和HMC-1细胞的剂量依赖性趋化反应所示。纤溶酶诱导的裂解活性可以被丝氨酸蛋白酶抑制剂抑肽酶 (aprotinin) 和亮抑酶肽 (leupeptine) 以剂量依赖性方式阻断。这些发现表明,属于凝血系统的多种丝氨酸蛋白酶能够独立激活已建立的途径的补体级联。此外,产生功能性C5a和C3a (如通过免疫印迹和ELISA检测的),已知两者均关键地参与炎症反应。

[0188] 在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗与凝血、凝血级联和/或凝血级联组分相关的心血管适应症。凝血级联组分可包括但不限于组织因子、凝血酶、FXa、FIXa、FXIa、纤溶酶或其他凝血蛋白酶。本公开的化合物和/或其组合物可用于治疗与此类心血管适应症相关的补体活性和/或凝血(例如,血栓形成)。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗与凝血、凝血级联和/或凝血级联组分相关的心血管适应症。凝血级联组分可

包括但不限于组织因子、凝血酶、FXa、FIXa、FXIa、纤溶酶或其他凝血蛋白酶。本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或组合物可用于治疗与此类心血管适应症相关的补体活性和/或凝血(例如,血栓形成)。

[0189] 血栓性微血管病(Thrombotic microangiopathy,TMA)

[0190] 血管适应症可包括血栓性微血管病(TMA)和相关疾病。微血管病影响身体的小血管(毛细血管),导致毛细血管壁变厚、变脆弱,且容易出血和减缓血液循环。TMA易于导致血管血栓、内皮细胞损伤、血小板减少症和溶血的发展。器官例如脑、肾、肌肉、胃肠系统、皮肤和肺可受到影响。TMA可以由医疗操作和/或状况,包括但不限于造血干细胞移植(HSCT)、肾病、糖尿病和/或其他病况引起。TMA可以由潜在的补体系统功能障碍引起,如Meri等人在European Journal of Internal Medicine,2013,24:496-502中所述,其内容通过引用以其整体并入本文。通常,TMA可以由某些补体组分水平升高导致血栓形成而引起。在一些情况下,这可以由补体蛋白或相关酶的突变引起。产生的补体功能障碍可以导致补体靶向内皮细胞和血小板,从而导致血栓形成增加。在一些实施方案中,可以使用本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物预防和/或治疗TMA。在一些情况下,可以根据美国公开号US2012/0225056或US2013/0246083中描述的那些方法,进行用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物治疗TMA的方法,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,可以使用本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物预防和/或治疗TMA。在一些情况下,可以根据美国公开号US2012/0225056或US2013/0246083中描述的那些方法,进行使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物治疗TMA的方法,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0191] 弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation,DIC)

[0192] 血管适应症可包括弥散性血管内凝血(DIC)。DIC是一种病理状况,其中血液中的凝血级联被广泛激活并导致血凝块的形成,尤其是在毛细血管中。DIC可以导致组织血流受阻,并可最终损害器官。此外,DIC影响血液凝结的正常过程,其可以导致严重出血。本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于通过调节补体活性来治疗、预防或降低DIC的严重程度。在一些情况下,可以根据美国专利号8,652,477中教导的任何DIC治疗方法来使用本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物,其内容通过引用以其整体并入本文。本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于通过调节补体活性来治疗、预防或降低DIC的严重程度。在一些情况下,可以根据美国专利号8,652,477中教导的任何DIC治疗方法来使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0193] 血管炎

[0194] 血管适应症可包括血管炎。通常,血管炎是与血管(包括静脉和动脉)的炎症相关的病症,其特征不在于白细胞攻击组织并导致血管肿胀。血管炎可以与感染(例如在落基山斑疹热(Rocky Mountain spotted fever)中)或自身免疫有关。自身免疫相关血管炎的一个

示例是抗嗜中性粒细胞胞浆自身抗体 (ANCA) 血管炎。ANCA血管炎由攻击身体自己的细胞和组织的异常抗体引起。ANCA攻击某些白细胞和嗜中性粒细胞的细胞质,导致它们攻击身体某些器官和组织中的血管壁。ANCA血管炎可以影响皮肤、肺、眼睛和/或肾。研究表明,ANCA疾病激活旁路补体途径并产生形成炎症放大回路的某些补体组分,从而导致血管损伤 (Jennette et al.2013,Semin Nephrol.33 (6) :557-64,其内容通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于预防和/或治疗血管炎。在一些情况下,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于通过抑制补体激活来预防和/或治疗ANCA血管炎。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于预防和/或治疗血管炎。在一些情况下,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于通过抑制补体激活来预防和/或治疗ANCA血管炎。

[0195] 神经适应症

[0196] 用本文所述的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物解决的治疗性适应症可以包括神经适应症。如本文所用,术语“神经适应症(neurological indication)”是指与神经系统相关的任何治疗性适应症。神经适应症可以包括补体相关适应症。神经适应症可以包括神经变性(neurodegeneration)。神经变性通常涉及神经元结构或功能的丧失,包括神经元的死亡。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟神经适应症(包括但不限于神经变性疾病和相关病症)的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟神经适应症(包括但不限于神经变性疾病和相关病症)的发展。治疗可以包括使用本公开的化合物和组合物抑制补体活性对神经元细胞的影响。神经变性相关病症包括但不限于肌萎缩侧索硬化症(ALS)、多发性硬化(MS)、帕金森病、阿尔茨海默病和路易体痴呆。在一些实施方案中,补体相关神经适应症包括重症肌无力。

[0197] 肌萎缩侧索硬化(ALS)

[0198] 神经适应症可包括ALS。ALS是一种致死性运动神经元疾病,其特征不在于脊髓神经元、脑干和运动皮层的变性。ALS导致肌肉强度丧失,最终导致呼吸衰竭。补体功能障碍可以促成ALS,并且因此通过采用靶向补体活性的本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物的疗法可以预防、治疗ALS和/或减少症状。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟ALS的发展和/或促进神经再生。在一些情况下,根据美国公开号US2014/0234275或US2010/0143344中教导的任何方法,可以使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物作为补体抑制剂,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟ALS的发展和/或促进神经再生。在一些情况下,根据美国公开号US2014/0234275或US2010/0143344中教导的任何方法,可以使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物作为补体抑制剂,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0199] 阿尔茨海默病

[0200] 神经适应症可包括阿尔茨海默病。阿尔茨海默病是一种慢性神经变性疾病,其症状可包括定向障碍(disorientation)、失忆、情绪波动、行为问题以及最终的身体功能丧失。阿尔茨海默病被认为是由与炎症相关蛋白例如补体蛋白相关联的淀粉样蛋白的细胞外脑沉积引起(Sjoberg et al.2009.Trends in Immunology.30(2):83-90,其内容通过引用以其整体并入本文)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于通过控制补体活性来治疗、预防或延迟阿尔茨海默病的发展。在一些情况下,可以根据美国公开号US2014/0234275中教导的任何阿尔茨海默病治疗方法来使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于通过控制补体活性来治疗、预防或延迟阿尔茨海默病的发展。在一些情况下,可以根据美国公开号US2014/0234275中教导的任何阿尔茨海默病治疗方法来使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0201] 多发性硬化和视神经脊髓炎

[0202] 神经适应症可包括多发性硬化(MS)或视神经脊髓炎(NMO)。MS是一种影响中枢神经系统的炎性病况,因为免疫系统针对身体自己的组织,且尤其是针对神经绝缘髓鞘(nerve-insulating myelin)发起攻击。该病况可以由未知的环境因素,例如病毒来触发。MS是进行性的,并且最终导致大脑和身体其他部位之间的通讯中断。典型的早期症状包括视力模糊、部分失明、肌肉无力、协调和平衡困难、运动受损、疼痛和言语障碍。NMO(也称为德维克病)是一种影响视神经和脊髓的炎性脱髓鞘疾病,原因是免疫系统攻击星形胶质细胞。NMO有时被认为是MS的变体。NMO的典型症状包括腿部肌肉无力或瘫痪、感觉丧失(例如失明)以及膀胱和肠道功能障碍。

[0203] MS和NMO与补体组分调控相关,例如通过病理学和动物模型研究(Ingram et al., Clin Exp Immunol.2009Feb;155(2):128-139)。在中枢神经系统中,神经胶质细胞和神经元产生大部分补体蛋白,并且表达响应炎症而增加。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟MS或NMO的发展。治疗方法可以包括由Ingram et al.,Clin Exp Immunol.2009Feb;155(2):128-139教导的那些中的任何一种,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟MS或NMO的发展。治疗方法可以包括由Ingram et al.,Clin Exp Immunol.2009Feb;155(2):128-139教导的那些中的任何一种,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0204] 重症肌无力

[0205] 神经适应症可包括重症肌无力。重症肌无力(MG)是一种罕见的由补体介导的自身免疫疾病,其特征产生靶向蛋白的自身抗体,所述蛋白对于化学或神经递质信号从神经正常传递到肌肉而言至关重要,例如乙酰胆碱受体(AChR)蛋白。患者样品中存在AChR自身抗体可作为疾病的指示。如本文所用,术语“MG”涵盖任何形式的MG。虽然约15%的患者的症状局限于眼部肌肉,但大多数患者经历全身型重症肌无力。如本文所用,术语“全身型重

症肌无力(generalized myasthenia gravis)”或“gMG”是指影响全身多个肌群的MG。尽管MG预后通常良好,但10%至15%的患者患有难治性MG。如本文所用,术语“难治性MG(refractory MG)”或“rMG”是指其中用现有疗法不能实现疾病控制或是导致免疫抑制疗法的严重副作用的MG。在美国,这种严重形式的MG影响约9,000个个体。

[0206] MG患者表现为肌无力,特征是因反复使用而变得更加严重并且随休息而恢复。肌无力可局限于特定的肌肉,例如负责眼球运动的肌肉,但通常进展为更加弥散性的肌无力。当肌无力涉及膈和其他负责呼吸的胸壁肌肉时,MG甚至可能危及生命。这是MG最令人担忧的并发症,称为肌无力危象(myasthenic crisis)或MG危象,并且需要住院、插管和机械通气。在诊断后的两年内,约有15%至20%的gMG患者经历肌无力危象。

[0207] MG中最常见的自身抗体靶标是位于神经肌肉接头的乙酰胆碱受体或AChR,该处为运动神经元传递信号至骨骼肌纤维的点。gMG的当前疗法集中在放大AChR信号或非特异性抑制自身免疫应答。有症状的gMG的一线疗法是使用乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如吡啶斯的明(pyridostigmine))的治疗,这是唯一被批准用于MG的疗法。虽然有时足够控制轻微的眼部症状,吡啶斯的明单一疗法时常不足以治疗全身型无力,且这个疗法的给药可能受到胆碱能副作用的限制。因此,在使用吡啶斯的明疗法却仍具有症状的患者中,显示皮质类固醇(corticosteroid)有或无全身免疫抑制剂(Sanders DB, et al. 2016. Neurology. 87 (4) : 419-25)。用于gMG的免疫抑制剂包括硫唑嘌呤、环孢霉素、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、他克莫司、环磷酰胺和利妥昔单抗。迄今为止,这些药剂的功效数据较少,并且尚无类固醇或免疫抑制疗法被批准用于治疗gMG。而且,所有这些药剂均与书面记录完好的长期毒性有关。对于患有非胸腺瘤性gMG(nonthymomatous gMG)以及具有中度至重度症状的患者可能建议手术切除胸腺,以减少产生AChR自身抗体(Wolfe GI, et al. 2016. N Engl J Med. 375 (6) : 511-22)。在具有肌无力危象或危及生命的体征例如呼吸功能不全(respiratory insufficiency)或吞咽困难(dysphagia)的患者中,静脉内(IV)免疫球蛋白和血浆置换通常限于短期使用(Sanders et al., 2016)。

[0208] 有大量证据支持终末补体级联在AChR自身抗体阳性的gMG的发病机理中的作用。实验性自身免疫MG的动物模型的结果已证明在神经肌肉接头处形成自身抗体免疫复合物触发经典补体途径的激活,导致C3的局部激活和膜攻击复合物(MAC)沉积在神经肌肉接头处,从而导致信号转导损失和最终的肌无力(Kusner LL, et al., 2012. Ann N Y Acad Sci. 1274 (1) : 127-32)。

[0209] 抗AChR自身抗体与肌肉终板的结合导致经典补体级联的激活以及MAC在突触后肌纤维上的沉积,从而导致对肌膜的局部损伤,并降低肌肉对神经元刺激的反应性。

[0210] 在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟MG(例如,gMG和/或rMG)的发展。补体活性的抑制可用于阻断由MG(例如,gMG和/或rMG)引起的补体介导的损伤。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟MG(例如,gMG和/或rMG)的发展。补体活性的抑制可用于阻断由MG(例如,gMG和/或rMG)引起的补体介导的损伤。

[0211] 肾相关适应症

[0212] 用本文所述的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物解决的治疗适应症可以包括肾相关适应症。如本文所用,术语“肾相关适应症(kidney-related indication)”是指涉及肾的任何治疗性适应症。肾相关适应症可以包括补体相关适应症。肾脏是负责从血流中去除代谢废物的器官。肾脏调控血压、泌尿系统和稳态功能,并因此对多种身体功能至关重要。由于其独特的结构特征且暴露于血液,肾脏可更严重地受到炎症的影响(与其他器官相比)。肾脏也产生自己的补体蛋白,其可以在感染、肾病和肾移植后被激活。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟肾相关适应症的发展,在一些情况下通过抑制补体活性。在一些情况下,根据以下文献教导的方法可以使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物来治疗肾相关适应症:Quigg, J Immunol 2003;171:3319-24,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟肾相关适应症的发展,在一些情况下通过抑制补体活性。在一些情况下,根据以下文献教导的方法可以使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物来治疗肾相关适应症:Quigg, J Immunol 2003;171:3319-24,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0213] 非典型性溶血性尿毒综合征(aHUS)

[0214] 肾相关适应症可包括非典型性溶血性尿毒综合征(aHUS)。aHUS属于血栓性微血管病的范畴。aHUS是一种导致肾脏小血管中异常血凝块形成的病况。该病况通常以溶血性贫血、血小板减少症和肾衰竭为特征,并且在所有病例中约有一半导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)。aHUS与补体系统的旁路途径异常有关,并且可以由导致旁路途径激活增加的基因之一的基因突变引起。(Verhave et al., Nephrol Dial Transplant. 2014;29Suppl4:iv131-41和国际公开W0 2016/138520)。aHUS可以通过控制补体激活(包括C5激活)的旁路途径的抑制剂进行治疗。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟aHUS的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟aHUS的发展。通过补体抑制来预防和/或治疗aHUS的方法和组合物可以包括由Verhave等人在Nephrol Dial Transplant. 2014;29Suppl 4:iv131-41中或国际公开W0 2016/138520中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0215] 狼疮性肾炎

[0216] 肾相关适应症可包括狼疮性肾炎。狼疮性肾炎是由称为系统性红斑狼疮(SLE)的自身免疫疾病引起的肾脏炎症。狼疮性肾炎的症状包括高血压,泡沫尿,腿、脚、手或脸肿胀,关节疼痛,肌肉疼痛,发热和皮疹。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟狼疮性肾炎的发展,在一些情况下通过补体活性抑制。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟狼疮性肾炎的发展,在一些情况下通过补体活性抑制。相关方法可以包括美国公开号US2013/0345257或美国专利号8,377,437中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0217] 膜性肾小球肾炎 (MGN)

[0218] 肾相关适应症可包括膜性肾小球肾炎 (MGN)。MGN是一种可以导致炎症和结构变化的肾脏病症。MGN由抗体与肾毛细血管(肾小球)中的可溶性抗原结合引起。MGN可以影响肾功能,例如过滤流体,并且可以导致肾衰竭。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟MGN的发展,包括通过抑制补体活性。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟MGN的发展,包括通过抑制补体活性。相关的治疗方法可以包括美国公开号US2010/0015139或国际公开号W02000/021559中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0219] 血液透析并发症

[0220] 肾相关适应症可包括血液透析并发症。血液透析是一种用于维持肾衰竭受试者的肾功能的医疗程序。在血液透析中,在外部进行从血液中去除废物例如肌酐、尿素和游离水。血液透析治疗的常见并发症是血液与透析膜接触引起的慢性炎症。另一个常见的并发症是血栓形成,是指形成阻塞血液循环的血凝块。研究已表明,这些并发症与补体激活有关。血液透析可以与补体抑制剂疗法组合以提供控制炎症反应和病状和/或预防或治疗因肾衰竭而经历血液透析的受试者的血栓形成的手段(means)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟血液透析并发症的发展,包括通过抑制补体激活。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟血液透析并发症的发展,包括通过抑制补体激活。治疗血液透析并发症的相关方法可包括由DeAngelis等人在Immunobiology,2012,217(11):1097-1105或Kourtzelis et al.Blood,2010,116(4):631-639中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0221] IgA肾病

[0222] 肾相关适应症可包括IgA肾病。IgA肾病是肾小球肾炎的最常见原因,每年每百万人中有25人受到影响。所述疾病的特征在于肾小球中IgA和补体组分的系膜沉积。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可通过抑制某些补体组分的激活用于治疗、预防或延迟IgA肾病的发展。可根据Maillard N等人在J of Am Soc Neph(2015) 26(7):1503-1512中教导的通过补体抑制来预防和/或治疗IgA肾病的方法来使用本文所述的化合物和/或其组合物,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可通过抑制某些补体组分的激活用于治疗、预防或延迟IgA肾病的发展。可根据Maillard N等人在J of Am Soc Neph(2015) 26(7):1503-1512中教导的通过补体抑制来预防和/或治疗IgA肾病的方法,来使用本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0223] 致密物沉积病/II型膜增生性肾小球肾炎/C3肾小球病

[0224] 肾相关适应症可包括致密物沉积病、II型膜增生性肾小球肾炎和C3肾小球病。致

密物沉积病(DDD)是一种涉及肾脏病症的补体相关适应症。DDD可以包括蛋白尿、血尿、尿量减少、血液中蛋白水平低和身体多区域肿胀。DDD可以由以下引起:C3和CFH基因中的突变;遗传风险因素和环境触发因素;或存在阻断身体免疫应答所需蛋白的活性的自身抗体。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟DDD的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟DDD的发展。此类用途可包括降低和/或阻断补体旁路途径活性。此类方法可防止肾小球C3沉积。

[0225] 局灶性节段性肾小球硬化

[0226] 肾相关适应症可包括局灶性节段性肾小球硬化。局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)是儿童和成人肾小球疾病的常见原因,且最常表现为严重的肾病综合征。FSGS的诊断是基于组织病理学发现和排除肾病综合征中常见的其他诊断来进行的。许多患者在活组织检查时在硬化区域中有大量IgM和C3沉积。此外,已在FSGS患者的血浆和尿液中检测到补体激活的生物标志物(因子B片段、C4a、可溶性MAC),其中Ba和Bb的水平与疾病严重程度相关(J.Thurman et al,PLoSone,2015)。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟FSGS的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟FSGS的发展。

[0227] 糖尿病相关适应症

[0228] 用本文所述的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物解决的治疗性适应症可以包括糖尿病相关适应症。如本文所用,术语“糖尿病相关适应症(diabetes-related indication)”是指由血糖升高引起或与之相关的任何治疗性适应症。糖尿病相关适应症可包括补体相关适应症。糖尿病相关适应症可以由于器官和/或组织暴露于长期高血糖(prolonged hyperglycemia)而发生。长期高血糖可以导致膜相关补体调节蛋白CD59的糖化失活,使某些细胞和组织易受补体攻击(P.Ghosh et al,2015.Endocrine Reviews,36(3),2015)。来自糖尿病的补体介导的并发症可包括但不限于糖尿病性神经病(diabetic neuropathy)、糖尿病性肾病(diabetic nephropathy)、糖尿病性心血管疾病(diabetic cardiovascular disease)和由妊娠糖尿病(gestational diabetes)引起的并发症例如高或低出生体重和由此产生的并发症。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟糖尿病相关适应症的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟糖尿病相关适应症的发展。此类用途可包括通过抑制补体活性来解决糖尿病相关适应症。

[0229] 眼适应症

[0230] 用本文所述的化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物解决的治疗性适应症可以包括眼适应症。如本文所用,术语“眼适应症(ocular indication)”是指与眼有关的任何治疗性适应症。眼适应症可包括补体相关适应症。在健康的眼中,补体系统在低水平下被激活,并由保护免受病

原体的膜结合的可溶性眼内蛋白持续调节。因此,补体的激活在与眼相关的多种并发症中起重要作用,且控制补体激活可用于治疗此类疾病。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟眼适应症的发展,包括通过抑制补体活性。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟眼适应症的发展,包括通过抑制补体活性。相关治疗方法可以包括Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-3908中或在美国专利号8,753,625中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0231] 眼适应症可包括但不限于年龄相关性黄斑变性、过敏性和巨乳头性结膜炎(allergic and giant papillary conjunctivitis)、白塞病、脉络膜炎症(choroidal inflammation)、眼内手术相关并发症(complications related to intraocular surgery)、角膜移植排斥(corneal transplant rejection)、角膜溃疡(corneal ulcers)、巨细胞病毒性视网膜炎(cytomegalovirus retinitis)、干眼综合征(dry eye syndrome)、眼内炎(endophthalmitis)、Fuch病(Fuch's disease)、青光眼(Glaucoma)、免疫复合物血管炎(immune complex vasculitis)、炎性结膜炎(inflammatory conjunctivitis)、缺血性视网膜疾病(ischemic retinal disease)、角膜炎(keratitis)、黄斑水肿(macular edema)、眼寄生虫感染/迁移(ocular parasitic infestation/migration)、色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa)、巩膜炎(scleritis)、Stargardt病、视网膜下纤维化(subretinal fibrosis)、葡萄膜炎(uveitis)、玻璃体-视网膜炎(vitreo-retinal inflammation)和Vogt-Koyanagi-Harada病(Vogt-Koyanagi-Harada disease)。

[0232] 年龄相关性黄斑变性(AMD)

[0233] 眼适应症可包括年龄相关性黄斑变性(AMD)。AMD是一种慢性眼疾病,其导致中心视觉模糊、中心视觉盲点和/或最终丧失中心视觉。中心视觉影响阅读、驾驶车辆和/或识别面部的能力。AMD通常分为两种类型:非渗出性(干性)和渗出性(湿性)。干性AMD是指黄斑(其是视网膜中央的组织)退化。湿性AMD是指视网膜下血管衰竭导致血液和液体渗出。多项人类和动物研究已经鉴定出与AMD相关的补体蛋白,且新的治疗策略包括控制补体激活途径,如Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中所讨论的。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于通过抑制眼补体激活来治疗、预防或延迟AMD的发展。本公开的涉及使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物来预防和/或治疗AMD的方法可以包括美国公开号US2011/0269807或US2008/0269318中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于通过抑制眼补体激活来治疗、预防或延迟AMD的发展。本公开的涉及使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物来预防和/或治疗AMD的方法可以包括美国公开号US2011/0269807或US2008/0269318中教导的那些中的任何一种,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0234] 角膜疾病

[0235] 眼适应症可包括角膜疾病。补体系统在保护角膜免受病原颗粒和/或炎性抗原的侵害方面起着重要作用。角膜是眼睛最外面的前部,覆盖并保护虹膜、瞳孔和前房,并因此

暴露于外部因素。角膜疾病包括但不限于圆锥形角膜(keratoconus)、角膜炎、眼疱疹(ocular herpes)和/或其他疾病。角膜并发症可以导致疼痛、视力模糊、流泪、发红、光敏感和/或角膜瘢痕。补体系统对于角膜保护至关重要,但在清除感染后,补体激活可能对角膜组织造成损害,这是因为某些补体化合物被大量表达。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于通过抑制眼补体激活来治疗、预防或延迟角膜疾病的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于通过抑制眼补体激活来治疗、预防或延迟角膜疾病的发展。本公开的用于在角膜疾病治疗中调节补体活性的方法可以包括Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中教导的那些中的任何一种,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0236] 自身免疫性葡萄膜炎

[0237] 眼适应症可包括自身免疫性葡萄膜炎。葡萄膜是眼睛的色素区,包括眼睛的脉络膜、虹膜和睫状体。葡萄膜炎导致发红、视力模糊、疼痛、黏连,且最终可导致失明。研究已表明,补体激活产物存在于自身免疫性葡萄膜炎患者的眼中,且补体在疾病发展中起重要作用。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟葡萄膜炎的发展。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟葡萄膜炎的发展。此类治疗可以根据Jha等人在Mol Immunol.2007.44(16):3901-8中确定的任何方法进行,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0238] 糖尿病视网膜病变

[0239] 眼适应症可包括糖尿病视网膜病变,其是由糖尿病患者的视网膜血管变化引起的疾病。视网膜病变可以导致血管肿胀和液体渗漏和/或异常血管的生长。糖尿病视网膜病变影响视力并且最终可导致失明。研究已表明,补体的激活在糖尿病视网膜病变的发展中具有重要作用。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟糖尿病视网膜病变的发展。可以根据Jha et al.Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中描述的糖尿病视网膜病变治疗方法来使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物,其内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟糖尿病视网膜病变的发展。可以根据Jha et al.Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中描述的糖尿病视网膜病变治疗方法来使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0240] Stargardt病

[0241] 眼适应症可包括Stargardt病。Stargardt病,也称为隐性Stargardt黄斑变性,是一种遗传性眼疾病,发病年龄在20岁以内。Stargardt病的并发症可包括视力丧失(Radu et al.,J.Biol.Chem,2011 286(21)18593-18601)。所述疾病由ABCA4基因中的突变引起。所述疾病的标志包括脂褐质的积累。研究已表明,积累脂褐质激活了补体级联(Radu et al.,J.Biol.Chem,2011 286(21)18593-18601)。此外,研究(Tan et al,PNAS 2016;113(31)

8789-8794) 还表明,影响细胞器转运并导致脂褐质积累的ABCA4基因突变还导致RPE细胞表面上的CD59下调,使其容易因补体激活而受到损害。在一些实施方案中,本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用于治疗、预防或延迟Stargardt病的发展,例如,通过抑制眼补体激活。在一些实施方案中,本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和组合物可用于治疗、预防或延迟Stargardt病的发展,例如,通过抑制眼补体激活。

[0242] 妊娠相关适应症

[0243] 用本公开的化合物和/或组合物解决的治疗性适应症可包括妊娠相关适应症。如本文所用,术语“妊娠相关适应症 (pregnancy-related indication)”是指涉及分娩和/或妊娠的任何治疗性适应症。妊娠相关适应症可包括补体相关适应症。妊娠相关适应症可包括先兆子痫和/或HELLP(代表1)溶血、2)肝酶升高和3)低血小板计数的综合征特征的缩写)综合征。先兆子痫是一种妊娠病症,其症状包括血压升高、肿胀、呼吸急促、肾功能障碍、肝功能受损和/或血小板计数低。先兆子痫通常通过高尿蛋白水平和高血压来诊断。HELLP综合征是溶血、肝酶升高和低血小板病况的组合。溶血是一种涉及红细胞破裂导致血红蛋白从红细胞中释放的疾病。肝酶升高可表明妊娠引起的肝脏状况。血小板水平低导致凝血能力降低,从而导致出血过多的危险。HELLP与先兆子痫和肝脏病症有关。HELLP综合征通常发生在妊娠后期或分娩后。其通常通过显示其涉及的三种情况的存在血液测试来诊断。通常通过诱导分娩来治疗HELLP。

[0244] 研究表明,在HELLP综合征和先兆子痫期间发生补体激活,并且某些补体组分在HELLP和先兆子痫期间以增加的水平存在。本文所述的补体抑制剂化合物(例如,C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物可用作治疗剂以预防和/或治疗这些和其他妊娠相关适应症。可以根据由Heager等人在Obstetrics&Gynecology,1992,79(1):19-26或在国际公开号W02014/078622中教导的预防和/或治疗HELLP和先兆子痫的方法,来使用本文所述的补体抑制剂化合物和/或其组合物,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。本公开的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可用作治疗剂以预防和/或治疗这些和其他妊娠相关适应症。可以根据由Heager等人在Obstetrics&Gynecology,1992,79(1):19-26或在国际公开号W02014/078622中教导的预防和/或治疗HELLP和先兆子痫的方法来使用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)及其组合物,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

[0245] 剂量和施用

[0246] 在一些实施方案中,本公开提供了施用本文所述的活性成分(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物的方法。活性成分可以使用本文所述的任何缓释制剂进行施用。缓释制剂可以通过皮下注射施用。缓释制剂可以每周或每两周施用一次。活性成分可以在施用后从缓释制剂释放。缓释制剂施用部位周围的受试者组织或体液中的活性成分浓度可表现出小于5%的爆发。缓释制剂可以以足以施用约2mg/kg至约20mg/kg活性成分的剂量施用。当活性成分是齐鲁考普时,缓释制剂可以以足以施用约100mg至约200mg齐鲁考普的剂量施用。

[0247] 在一些实施方案中,本公开提供了施用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的方法。C5抑制性环状多肽可以包括齐鲁考普和/或其代谢物和/或变体。C5抑制性环状多肽可以使用本文所述的任何缓释制剂进行施用。缓释制剂可以通过皮下注射施用。缓释制剂可以每周或每两周施用一次。C5抑制性环状多肽可在施用后从缓释制剂释放。缓释制剂施用部位周围的受试者组织或流体中的C5抑制性环状多肽浓度可表现出小于5%的爆发。缓释制剂可以以足以施用约2mg/kg至约20mg/kg C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的剂量施用。缓释制剂可以以足以施用约100mg至约200mg齐鲁考普的剂量施用。

[0248] 在一些实施方案中,本公开提供了通过施用本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物来减少受试者中溶血的方法。C5抑制剂可以作为本文所述的缓释制剂的一部分施用。

[0249] 在一些实施方案中,本公开提供了通过施用本文所述的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)来减少受试者中溶血的方法。C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可作为本文所述的缓释制剂的一部分施用。

[0250] 可以以治疗有效量提供本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物。在一些情况下,可通过施用以下剂量的一种或多种C5抑制剂来获得治疗有效量的C5抑制剂:约0.1mg至约1mg,约0.5mg至约5mg,约1mg至约20mg,约5mg至约50mg,约10mg至约100mg,约20mg至约200mg或至少200mg。

[0251] 可以以治疗有效量提供C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。在一些情况下,可通过施用以下剂量的一种或多种C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)来获得治疗有效量的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体):约0.1mg至约1mg,约0.5mg至约5mg,约1mg至约20mg,约5mg至约50mg,约10mg至约100mg,约20mg至约200mg或至少200mg。

[0252] 在一些实施方案中,可基于受试者的体重向此类受试者施用治疗量的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。在一些情况下,以下述剂量施用C5抑制剂:约0.001mg/kg至约1.0mg/kg,约0.01mg/kg至约2.0mg/kg,约0.05mg/kg至约5.0mg/kg,约0.03mg/kg至约3.0mg/kg,约0.01mg/kg至约10mg/kg,约0.1mg/kg至约2.0mg/kg,约0.2mg/kg至约3.0mg/kg,约0.4mg/kg至约4.0mg/kg,约1.0mg/kg至约5.0mg/kg,约2.0mg/kg至约4.0mg/kg,约1.5mg/kg至约7.5mg/kg,约5.0mg/kg至约15mg/kg,约7.5mg/kg至约12.5mg/kg,约10mg/kg至约20mg/kg,约15mg/kg至约30mg/kg,约20mg/kg至约40mg/kg,约30mg/kg至约60mg/kg,约40mg/kg至约80mg/kg,约50mg/kg至约100mg/kg,或至少100mg/kg。这样的范围可包括适合施用给人类受试者的范围。剂量水平可高度取决于病况的性质、药物功效、患者的状况、从业者的判断以及施用的频率和方式。在一些实施方案中,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体可以以约0.01mg/kg至约10mg/kg的剂量施用。在一些情况下,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体可以以约0.1mg/kg至约3mg/kg的剂量施用。

[0253] 在一些实施方案中,可基于受试者的体重向此类受试者施用治疗量的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。在一些情况下,以下述剂量施用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体):约0.001mg/kg至约1.0mg/kg,

约0.01mg/kg至约2.0mg/kg,约0.05mg/kg至约5.0mg/kg,约0.03mg/kg至约3.0mg/kg,约0.01mg/kg至约10mg/kg,约0.1mg/kg至约2.0mg/kg,约0.2mg/kg至约3.0mg/kg,约0.4mg/kg至约4.0mg/kg,约1.0mg/kg至约5.0mg/kg,约2.0mg/kg至约4.0mg/kg,约1.5mg/kg至约7.5mg/kg,约5.0mg/kg至约15mg/kg,约7.5mg/kg至约12.5mg/kg,约10mg/kg至约20mg/kg,约15mg/kg至约30mg/kg,约20mg/kg至约40mg/kg,约30mg/kg至约60mg/kg,约40mg/kg至约80mg/kg,约50mg/kg至约100mg/kg,或至少100mg/kg。这样的范围可包括适合施用给人类受试者的范围。剂量水平可高度取决于病况的性质、药物功效、患者的状况、从业者的判断以及施用的频率和方式。在一些实施方案中,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体可以以约0.01mg/kg至约10mg/kg的剂量施用。在一些情况下,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体可以以约0.1mg/kg至约3mg/kg的剂量施用。

[0254] 在一些情况下,提供的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)经调节可在样品、生物系统或受试者中获得期望的C5抑制剂水平(例如,受试者的血浆水平)。在一些情况下,样品、生物系统或受试者中期望的C5抑制剂浓度可包括约0.001 μ M至约0.01 μ M、约0.005 μ M至约0.05 μ M、约0.02 μ M至约0.2 μ M、约0.03 μ M至约0.3 μ M、约0.05 μ M至约0.5 μ M、约0.01 μ M至约2.0 μ M、约0.1 μ M至约50 μ M、约0.1 μ M至约10 μ M、约0.1 μ M至约5 μ M、约0.2 μ M至约20 μ M、约5 μ M至约100 μ M或约15 μ M至约200 μ M的浓度。在一些情况下,受试者血浆中期望的C5抑制剂浓度可以为约0.1 μ g/mL至约1000 μ g/mL。受试者血浆中期望的C5抑制剂浓度可以为约0.01 μ g/mL至约2 μ g/mL,约0.02 μ g/mL至约4 μ g/mL,约0.05 μ g/mL至约5 μ g/mL,约0.1 μ g/mL至约1.0 μ g/mL,约0.2 μ g/mL至约2.0 μ g/mL,约0.5 μ g/mL至约5 μ g/mL,约1 μ g/mL至约5 μ g/mL,约2 μ g/mL至约10 μ g/mL,约3 μ g/mL至约9 μ g/mL,约5 μ g/mL至约20 μ g/mL,约10 μ g/mL至约40 μ g/mL,约30 μ g/mL至约60 μ g/mL,约40 μ g/mL至约80 μ g/mL,约50 μ g/mL至约100 μ g/mL,约75 μ g/mL至约150 μ g/mL,或至少150 μ g/mL。在其他实施方案中,以足以获得以下最大C5抑制剂血清浓度(C_{max})的剂量施用本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物:至少0.1 μ g/mL,至少0.5 μ g/mL,至少1 μ g/mL,至少5 μ g/mL,至少10 μ g/mL,至少50 μ g/mL,至少100 μ g/mL或至少1000 μ g/mL。

[0255] 在一些情况下,提供C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的浓度经调节可在样品、生物系统或受试者中获得期望的C5抑制剂水平(例如,受试者的血浆水平)。在一些情况下,样品、生物系统或受试者中期望的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)浓度可包括约0.001 μ M至约0.01 μ M、约0.005 μ M至约0.05 μ M、约0.02 μ M至约0.2 μ M、约0.03 μ M至约0.3 μ M、约0.05 μ M至约0.5 μ M、约0.01 μ M至约2.0 μ M、约0.1 μ M至约50 μ M、约0.1 μ M至约10 μ M、约0.1 μ M至约5 μ M、约0.2 μ M至约20 μ M、约5 μ M至约100 μ M或约15 μ M至约200 μ M的浓度。在一些情况下,受试者血浆中期望的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)浓度可以为约0.1 μ g/mL至约1000 μ g/mL。受试者血浆中期望的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)浓度可以为约0.01 μ g/mL至约2 μ g/mL,约0.02 μ g/mL至约4 μ g/mL,约0.05 μ g/mL至约5 μ g/mL,约0.1 μ g/mL至约1.0 μ g/mL,约0.2 μ g/mL至约2.0 μ g/mL,约0.5 μ g/mL至约5 μ g/mL,约1 μ g/mL至约5 μ g/mL,约2 μ g/mL至约10 μ g/mL,约3 μ g/mL至约9 μ g/mL,约5 μ g/mL至约20 μ g/mL,约10 μ g/mL至约40 μ g/mL,约30 μ g/mL至约60 μ g/mL,约40 μ g/mL至约80 μ g/mL,约50 μ g/mL至约100 μ g/mL,约75 μ g/mL至约

150 μ g/mL,或至少150 μ g/mL。在其他实施方案中,以足以获得以下最大血清浓度(C_{\max})的剂量施用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体):至少0.1 μ g/mL,至少0.5 μ g/mL,至少1 μ g/mL,至少5 μ g/mL,至少10 μ g/mL,至少50 μ g/mL,至少100 μ g/mL或至少1000 μ g/mL。

[0256] 在一些实施方案中,C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)每天以足以递送每kg受试者体重约0.1mg/天至约60mg/天的剂量施用。在一些实施方案中,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)每天以足以递送每kg受试者体重约0.1mg/天至约60mg/天的剂量施用。在一些情况下,每次剂量所获得的 C_{\max} 为约0.1 μ g/mL至约1000 μ g/mL。在此类情况下,剂量之间的曲线下面积(AUC)可以为约200 μ g*hr/mL至约10,000 μ g*hr/mL。

[0257] 根据本公开的一些方法,以实现期望效果所需的浓度提供C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。在一些情况下,以使给定反应或过程减少一半所需的量提供本公开的化合物和组合物。实现这样的减少所需的浓度在本文中称为半数最大抑制浓度或“ IC_{50} ”。或者,可以以使给定反应、活性或过程增加一半所需的量提供本公开的化合物和组合物。这样的增加所需的浓度在本文中称为半数最大有效浓度或“ EC_{50} ”。

[0258] C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以占组合物总重量的0.1-95%重量的量存在。在一些情况下,通过静脉内(IV)施用提供C5抑制剂。在一些情况下,通过皮下(SC)施用提供C5抑制剂。

[0259] C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可以占组合物总重量的0.1-95%重量的量存在。在一些情况下,通过IV施用提供C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。在一些情况下,通过SC施用提供C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。

[0260] 在一些情况下,C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的SC施用可提供优于IV施用的优点。SC施用可允许患者提供自行治疗。此类治疗的优点可在于患者可在自己家里对自己提供治疗,不需要前往提供者或医疗机构。此外,SC治疗可使患者避免与IV施用相关的长期并发症,诸如感染、静脉通路的丧失、局部血栓形成和血肿。在一些实施方案中,SC治疗可以增加患者的依从性、患者满意度、生活质量、减少治疗费用和/或药物需求。

[0261] 在一些情况下,每日SC施用可提供1-3剂量、2-3剂量、3-5剂量或5-10剂量内所达到的稳态C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)浓度。在一些情况下,每天约0.1mg/kg至约0.3mg/kg的SC剂量可实现大于或等于2.5 μ g/mL的持续的C5抑制剂水平和/或大于90%的补体活性抑制。

[0262] 在一些情况下,每日SC施用可提供1-3剂量、2-3剂量、3-5剂量或5-10剂量内所达到的稳态C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)浓度。在一些情况下,每天约0.1mg/kg至约0.3mg/kg的SC剂量可实现大于或等于2.5 μ g/mL的持续的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)水平和/或大于90%的补体活性抑制。

[0263] 在SC施用后,C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或

其活性代谢物或变体)可表现出缓慢的吸收动力学(达到最大观察浓度的时间为大于4至8小时)和高生物利用度(从约75%至约100%)。

[0264] 在SC施用后,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可表现出缓慢的吸收动力学(达到最大观察浓度的时间为大于4至8小时)和高生物利用度(从约75%至约100%)。

[0265] 在一些实施方案中,改变剂量和/或施用以调节受试者或受试者体液(例如血浆)中C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)水平的半衰期($t_{1/2}$)。在一些情况下, $t_{1/2}$ 为至少1小时、至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少8小时、至少10小时、至少12小时、至少16小时、至少20小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少60小时、至少72小时、至少96小时、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少8周、至少9周、至少10周、至少11周、至少12周或至少16周。

[0266] 在一些实施方案中,改变剂量和/或施用以调节受试者或受试者体液(例如血浆)中C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)水平的半衰期($t_{1/2}$)。在一些情况下, $t_{1/2}$ 为至少1小时、至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少8小时、至少10小时、至少12小时、至少16小时、至少20小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少60小时、至少72小时、至少96小时、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少2周、至少3周、至少4周、至少5周、至少6周、至少7周、至少8周、至少9周、至少10周、至少11周、至少12周或至少16周。

[0267] 在一些实施方案中,C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可表现出长终末 $t_{1/2}$ 。终末 $t_{1/2}$ 延长可能归因于广泛的靶标结合和/或额外的血浆蛋白结合。在一些情况下,血浆和全血中C5抑制剂的 $t_{1/2}$ 值均大于24小时。在一些情况下,C5抑制剂在人全血中于37℃孵育16小时后不丧失功能活性。

[0268] 在一些实施方案中,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可表现出长终末 $t_{1/2}$ 。终末 $t_{1/2}$ 延长可能归因于广泛的靶标结合和/或额外的血浆蛋白结合。在一些情况下,血浆和全血中C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的 $t_{1/2}$ 值均大于24小时。在一些情况下,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)在人全血中于37℃孵育16小时后不丧失功能活性。

[0269] 在一些实施方案中,改变剂量和/或施用以调节C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的稳态分布容积。在一些情况下,C5抑制剂的稳态分布容积为约0.1mL/kg至约1mL/kg、约0.5mL/kg至约5mL/kg、约1mL/kg至约10mL/kg、约5mL/kg至约20mL/kg、约15mL/kg至约30mL/kg、约10mL/kg至约200mL/kg、约20mL/kg至约60mL/kg、约30mL/kg至约70mL/kg、约50mL/kg至约200mL/kg、约100mL/kg至约500mL/kg或至少500mL/kg。在一些情况下,调节C5抑制剂的剂量和/或施用以确保稳态分布容积等于总血液体积的至少50%。在一些实施方案中,C5抑制剂分布可限于血浆区室。

[0270] 在一些实施方案中,改变剂量和/或施用以调节C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的稳态分布容积。在一些情况下,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的稳态分布容积为约0.1mL/kg至约1mL/kg、约0.5mL/kg至约5mL/kg、约1mL/kg至约10mL/kg、约5mL/kg至约20mL/kg、约15mL/kg至约30mL/kg、约

10mL/kg至约200mL/kg、约20mL/kg至约60mL/kg、约30mL/kg至约70mL/kg、约50mL/kg至约200mL/kg、约100mL/kg至约500mL/kg或至少500mL/kg。在一些情况下,调节C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的剂量和/或施用以确保稳态分布容积等于总血液体积的至少50%。在一些实施方案中,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的分布可限于血浆区室。

[0271] 在一些实施方案中,C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)表现出以下总清除率:约0.001mL/hr/kg至约0.01mL/hr/kg、约0.005mL/hr/kg至约0.05mL/hr/kg、约0.01mL/hr/kg至约0.1mL/hr/kg、约0.05mL/hr/kg至约0.5mL/hr/kg、约0.1mL/hr/kg至约1mL/hr/kg、约0.5mL/hr/kg至约5mL/hr/kg、约0.04mL/hr/kg至约4mL/hr/kg、约1mL/hr/kg至约10mL/hr/kg、约5mL/hr/kg至约20mL/hr/kg、约15mL/hr/kg至约30mL/hr/kg或至少30mL/hr/kg。

[0272] 在一些实施方案中,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)表现出以下总清除率:约0.001mL/hr/kg至约0.01mL/hr/kg、约0.005mL/hr/kg至约0.05mL/hr/kg、约0.01mL/hr/kg至约0.1mL/hr/kg、约0.05mL/hr/kg至约0.5mL/hr/kg、约0.1mL/hr/kg至约1mL/hr/kg、约0.5mL/hr/kg至约5mL/hr/kg、约0.04mL/hr/kg至约4mL/hr/kg、约1mL/hr/kg至约10mL/hr/kg、约5mL/hr/kg至约20mL/hr/kg、约15mL/hr/kg至约30mL/hr/kg或至少30mL/hr/kg。

[0273] 可通过改变剂量和/或施用(例如皮下施用)来调节维持受试者(例如受试者血清)中C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的最大浓度的时间段(T_{max} 值)。在一些情况下,C5抑制剂的 T_{max} 值为约1分钟至约10分钟、约5分钟至约20分钟、约15分钟至约45分钟、约30分钟至约60分钟、约45分钟至约90分钟、约1小时至约48小时、约2小时至约10小时、约5小时至约20小时、约10小时至约60小时、约1天至约4天、约2天至约10天、或至少10天。

[0274] 可通过改变剂量和/或施用(例如皮下施用)来调节维持受试者(例如受试者血清)中C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的最大浓度的时间段(T_{max} 值)。在一些情况下,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的 T_{max} 值为约1分钟至约10分钟、约5分钟至约20分钟、约15分钟至约45分钟、约30分钟至约60分钟、约45分钟至约90分钟、约1小时至约48小时、约2小时至约10小时、约5小时至约20小时、约10小时至约60小时、约1天至约4天、约2天至约10天、或至少10天。

[0275] 在一些实施方案中,可施用本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物而没有脱靶效应。在一些情况下,即使浓度小于或等于300 μ M,C5抑制剂也不抑制hERG(人ether-a-go-go相关基因)。剂量水平多达10mg/kg的C5抑制剂SC注射可耐受良好,并且不导致心血管系统(例如,心室复极延长的风险增加)和/或呼吸系统的任何不良作用。

[0276] 在一些实施方案中,可施用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)而没有脱靶效应。在一些情况下,即使浓度小于或等于300 μ M,C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)也不抑制hERG。剂量水平多达10mg/kg的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)SC注射可耐受良好,并且不导致心血管系统(例如,心室复极延长的风险增加)和/或呼吸系统的任何不良作用。

[0277] 可使用在另一物种中观察到的无观察不良作用水平 (NOAEL) 确定C5抑制剂 (例如, C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 的剂量。这样的物种可包括但不限于猴、大鼠、兔和小鼠。在一些情况下,可以由其他物种中观察到的NOAEL进行异速放大推算法 (allometric scaling), 确定人等效剂量 (HED)。在一些情况下, HED导致的治疗窗 (therapeutic margin) 为约2倍至约5倍、约4倍至约12倍、约5倍至约15倍、约10倍至约30倍或至少30倍。在一些情况下, 通过使用在灵长类动物中的暴露和人类中估计的人 C_{max} 水平来确定治疗窗。

[0278] 在一些实施方案中, 本公开的C5抑制剂 (例如, C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 在延长抑制补体系统是有害的感染的情况下, 可具有快速清除期 (washout period)。

[0279] 可以修改本文所述的C5抑制剂 (例如, C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物的施用, 以降低对受试者的潜在临床风险。脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitidis*) 感染是C5抑制剂 (包括依库丽单抗) 的已知风险。在一些情况下, 通过采取一项或多项预防步骤将脑膜炎奈瑟球菌的感染风险降至最低。这样的步骤可包括排除可能已经定殖有这些细菌的受试者。在一些情况下, 预防步骤可包括与一种或多种抗生素共同施用。在一些情况下, 可以共同施用环丙沙星 (ciprofloxacin)。在一些情况下, 可以以约100mg至约1000mg (例如, 500mg) 的剂量经口共同施用环丙沙星。

[0280] 在一些实施方案中, 以以下频率施用本文所述的C5抑制剂 (例如, C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物: 每小时、每2小时、每4小时、每6小时、每12小时、每18小时、每24小时、每36小时、每72小时、每84小时、每96小时、每5天、每7天、每10天、每14天、每周、每两周、每3周、每4周、每月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月、每6个月、每年或至少每年。在一些情况下, C5抑制剂每天施用一次, 或者在一天中以适当的间隔以两次、三次或更多次的亚剂量施用。

[0281] 在一些实施方案中, 以以下频率施用C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体): 每小时、每2小时、每4小时、每6小时、每12小时、每18小时、每24小时、每36小时、每72小时、每84小时、每96小时、每5天、每7天、每10天、每14天、每周、每两周、每3周、每4周、每月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月、每6个月、每年或至少每年。在一些情况下, C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 每天施用一次, 或者在一天中以适当的间隔以两次、三次或更多次的亚剂量施用。

[0282] 在一些实施方案中, 本文所述的C5抑制剂 (例如, C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 和/或其组合物以多个每日剂量施用。在一些情况下, C5抑制剂每天施用, 持续7天。在一些情况下, 本文所述的C5抑制剂和/或其组合物每天施用, 持续7至100天。在一些情况下, 本文所述的C5抑制剂和/或其组合物每天施用, 持续至少100天。在一些情况下, 本文所述的C5抑制剂和/或其组合物每天施用, 持续无限期。

[0283] 在一些实施方案中, C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 以多个每日剂量施用。在一些情况下, C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 每天施用, 持续7天。在一些情况下, C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 每天施用, 持续7至100天。在一些情况下, C5抑制性环状多肽 (例如, 齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体) 每天施用, 持续至少100天。在一些情况下, C5抑制

性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)每天施用,持续无限期。

[0284] 可通过在一段时间内,例如在5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或25分钟内的时间段内输注来递送静脉内递送的本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物。可例如有规律地,诸如每小时、每天、每周、每双周(即每两周),重复施用,持续一个月、两个月、三个月、四个月或多于四个月。在最初的治疗方案之后,可不太频繁地施用治疗。例如在每两周施用持续三个月后,可每月一次重复施用,持续六个月或一年或更长时间。施用C5抑制剂可使结合或任何生理学上有害的过程(例如,在患者的细胞、组织、血液、尿液或其他区室中)减少、降低、增加或改变至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%或更多。

[0285] 可通过在一段时间内,例如在5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或25分钟内的时间段内输注来递送静脉内递送的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)。可例如有规律地,诸如每小时、每天、每周、每双周(即每两周),重复施用,持续一个月、两个月、三个月、四个月或多于四个月。在最初的治疗方案之后,可不太频繁地施用治疗。例如在每两周施用持续三个月后,可每月一次重复施用,持续六个月或一年或更长时间。施用C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)可使结合或任何生理学上有害的过程(例如,在患者的细胞、组织、血液、尿液或其他区室中)减少、降低、增加或改变至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%或更多。

[0286] 在施用全剂量的本文所述的C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物之前,可对患者施用较小的剂量(例如全剂量的5%)并监测不良作用,例如过敏反应或输注反应,或升高的血脂水平或血压。在另一个示例中,可监测患者的不希望免疫刺激作用,例如增加的细胞因子(例如TNF- α 、IL-1、IL-6或IL-10)的水平。

[0287] 遗传易感性在一些疾病或病症的发展中起作用。因此,可通过家族史分析,或者例如筛查一种或多种遗传标志物或变体,来鉴定需要C5抑制剂(例如,C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)的患者。健康护理提供者(例如,医生或护士)或家庭成员可在开具或施用本公开的治疗性组合物之前分析家族史信息。

[0288] III. 试剂盒和装置

[0289] 在一些实施方案中,本公开提供了试剂盒和装置。此类试剂盒和装置可包括本文所述的任何化合物(例如,治疗剂、C5抑制剂、C5抑制剂多肽、C5抑制性环状多肽、齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)和/或其组合物。此类试剂盒和装置可包括本文所述的C5抑制性环状多肽(例如,齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)或组合物。在一个非限制性示例中,可包括齐鲁考普和/或其组合物。此类试剂盒可用于实施治疗本文所述的补体相关适应症的方法。

[0290] 试剂盒组分可包装在液体(例如水性或有机)介质中或为干燥(例如冻干)形式。试剂盒可包括容器,所述容器可包括但不限于小瓶、试管、烧瓶、瓶、注射器或袋子。试剂盒容器可用于等分试样、储存、保存、隔离和/或保护试剂盒组分。试剂盒组分可一起或分开包装。一些试剂盒可包括无菌的药学上可接受的缓冲剂和/或其他稀释剂(例如,磷酸盐缓冲

盐水)的容器。在一些实施方案中,试剂盒包括干燥形式的试剂盒组分的容器以及单独的用于溶解干燥组分的溶液的容器。在一些实施方案中,试剂盒包括用于施用一种或多种试剂盒组分的注射器。

[0291] 当多肽以干燥粉末的形式提供时,预期在试剂盒中提供10微克至1000毫克的多肽,或者至少或至多那些量的多肽。

[0292] 容器可包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶、注射器和/或其他容器,其中可放置(优选适当地分配)多肽制剂。试剂盒也可包括用于无菌的药学上可接受的缓冲剂和/或其他稀释剂的容器。

[0293] 试剂盒可包括使用试剂盒组分和使用未包括在试剂盒中的任何其他试剂的说明书。说明书可包括可实施的变通方案。

[0294] 在一些实施方案中,本公开提供了包括具有齐鲁考普的注射器和说明书的试剂盒。注射器可以是自行注射装置。自行注射装置可以包括BD ULTRASAFE PLUS™自行施用装置(BD, Franklin Lakes, NJ)。试剂盒可包括一种或多种用于处理注射器伤口的物品。此类物品可包括但不限于酒精擦拭物和伤口敷料(例如棉球、网眼垫、绷带、胶带、纱布等)。试剂盒可进一步包括用于处置用过的试剂盒组分的处理容器。处理容器可设计成用于处置尖锐物体,例如针头和注射器。一些试剂盒可包括用于处置尖锐物体的说明书。

[0295] 在一些实施方案中,本公开的试剂盒包括呈粉末形式或溶液形式的齐鲁考普。溶液可以是水性溶液。溶液可包括PBS。齐鲁考普溶液可包括约4mg/ml至约200mg/ml的齐鲁考普。在一些实施方案中,齐鲁考普溶液包括约40mg/ml的齐鲁考普。齐鲁考普溶液可包含防腐剂。在一些实施方案中,齐鲁考普溶液不含防腐剂。

[0296] IV. 定义

[0297] 组合施用:如本文所用,术语“以组合施用”或“组合施用”意指受试者在同一时间或在一段时间间隔内同时暴露于所施用的两种或更多种药剂,使得受试者在某个时间点同时暴露于这两者和/或使得每种药剂对患者的作用可以存在重叠。在一些实施方案中,在至少一个剂量的一种或多种药剂的约24小时、12小时、6小时、3小时、1小时、30分钟、15分钟、10分钟、5分钟或1分钟内,施用至少一个剂量的一种或多种其他药剂。在一些实施方案中,施用以重叠给药方案进行。如本文所用,术语“给药方案(dosage regimen)”是指在时间上间隔开的多个剂量。此类剂量可以定期发生或可以在施用中包括一次或多次间断。

[0298] 生物利用度:如本文所用,术语“生物利用度”是指向受试者施用的给定量的化合物(例如,C5抑制剂)的全身利用度。可以通过在向受试者施用化合物后测量未改变形式的所述化合物的曲线下面积(AUC)或最大血清或血浆浓度(C_{max}),来评估生物利用度。AUC是当相对于沿横坐标(X轴)的时间对沿纵坐标(Y轴)的化合物血清或血浆浓度绘图时曲线下面积的测定值。通常,可以使用本领域普通技术人员已知和/或如以下文献中所述的方法计算特定化合物的AUC:G.S.Banker, Modern Pharmaceuticals, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996,其内容通过引用以其整体并入本文。

[0299] 生物系统:如本文所用,术语“生物系统”是指细胞、一组细胞、组织、器官、一组器官、细胞器、生物液、生物信号传导途径(例如,受体激活的信号传导途径、电荷激活的信号传导途径、代谢途径、细胞信号传导途径等)、一组蛋白、一组核酸或一组分子(包括但不限

于生物分子),其在细胞膜、细胞区室、细胞、细胞培养物、组织、器官、器官系统、生物体、多细胞生物体、生物液体或任何生物实体中执行至少一项生物学功能或生物学任务。在一些实施方案中,生物系统是包括细胞内和/或细胞外信号传导生物分子的细胞信号传导途径。在一些实施方案中,生物系统包括蛋白水解级联(例如,补体级联)。

[0300] 缓冲剂:如本文所用,术语“缓冲剂”是指为了抵抗pH变化而在溶液中使用的化合物。这样的化合物可包括但不限于乙酸、己二酸、乙酸钠、苯甲酸、柠檬酸、苯甲酸钠、马来酸、磷酸钠、酒石酸、乳酸、偏磷酸钾、甘氨酸、碳酸氢钠、磷酸钾、柠檬酸钠和酒石酸钠。

[0301] 清除率:如本文所用,术语“清除率(clearance rate)”是指从生物系统或生物液体清除特定化合物的速度。

[0302] 化合物:如本文所用,术语“化合物”是指不同的化学实体。在一些实施方案中,特定化合物可以一种或多种异构体或同位素形式(包括但不限于立体异构体、几何异构体和同位素)存在。在一些实施方案中,仅以单一此类形式提供或利用化合物。在一些实施方案中,以两种或更多种此类形式的混合物(包括但不限于立体异构体的外消旋混合物)的形式提供或利用化合物。本领域技术人员将理解,一些化合物以不同形式存在,显示出不同的性质和/或活性(包括但不限于生物活性)。在此类情况下,根据本公开选择或避免使用化合物的特定形式在本领域技术人员的普通技能范围内。例如,含有不对称取代的碳原子的化合物可以以旋光形式或外消旋形式分离。

[0303] 环状或环化:如本文所用,术语“环状”是指存在连续环。连续环可由化合物不同区域之间的化学键(本文也称为“环键”)形成。环状分子不需要是圆形的,只需结合以形成亚基的连续链即可。环状多肽可以包括当两个氨基酸通过桥连部分连接时形成的“环状环”。环状环包含沿多肽存在于桥接氨基酸之间的氨基酸。环状环可包括2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个氨基酸。

[0304] 下游事件:如本文所用,术语“下游”或“下游事件”是指在另一事件之后和/或由于另一事件而发生的任何事件。在一些情况下,下游事件是在C5裂解和/或补体激活之后并作为其结果发生的事件。此类事件可包括但不限于C5裂解产物的产生、MAC激活、溶血和溶血相关疾病(例如,PNH)。

[0305] 平衡解离常数:如本文所用,术语“平衡解离常数”或“ K_D ”是指代表两种或更多种试剂(例如,两种蛋白)可逆分离的趋势的值。在一些情况下, K_D 表示主要试剂(primary agent)的浓度,在此浓度下次级试剂(secondary agent)的总水平的一半与主要试剂结合。

[0306] 半衰期:如本文所用,术语“半衰期”或“ $t_{1/2}$ ”是指给定过程或化合物浓度达到最终值一半所需的时间。“终末半衰期”或“终末 $t_{1/2}$ ”是指因子的浓度达到拟平衡后该因子血浆浓度降低一半所需的时间。

[0307] 同一性:如本文所用,术语“同一性”在提及多肽或核酸时是指序列之间的比较关系。所述术语用于描述聚合序列之间的序列相关性程度,并且可包括由特定数学模型或计算机程序(即“算法”)解决的具有缺口比对(如果有的话)的匹配单体组分的百分比。相关多肽的同一性可以通过已知方法容易地计算。这样的方法包括但不限于其他人先前所描述的那些方法(Lesk,A.M.,ed.,Computational Molecular Biology,Oxford University Press,New York,1988;Smith,D.W.,ed.,Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Academic Press,New York,1993;Griffin,A.M.et al.,ed.,Computer

Analysis of Sequence Data, Part 1, Humana Press, New Jersey, 1994; von Heinje, G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; Gribskov, M. et al., ed., Sequence Analysis Primer, M. Stockton Press, New York, 1991; 和 Carillo et al., Applied Math, SIAM J, 1988, 48, 1073)。

[0308] 抑制剂:如本文所用,术语“抑制剂”是指阻断特定事件、细胞信号、化学途径、酶促反应、细胞过程、两个或更多个实体之间的相互作用、生物事件、疾病、病症或病况的发生或引起其发生减少的任何试剂。

[0309] 初始加载剂量:如本文所用,“初始加载剂量”是指治疗剂的第一剂量,其可以不同于一个或多个后续剂量。初始加载剂量可用于在施用随后剂量之前达到治疗剂的初始浓度或活性水平。

[0310] 静脉内:如本文所用,术语“静脉内”是指血管内的区域。静脉内施用通常是指通过注射到血管(例如,静脉)而将化合物递送到血液中。

[0311] 体外:如本文所用,术语“体外”是指在人工环境中(例如,在试管或反应容器中、在细胞培养物中、在培养皿中等)发生的事件,而不是在生物体(例如,动物、植物或微生物)内发生的事件。

[0312] 体内:如本文所用,术语“体内”是指在生物体(例如,动物、植物或微生物或其细胞或组织)内发生的事件。

[0313] 内酰胺桥:如本文所用,术语“内酰胺桥”是指在分子中的化学基团之间形成桥的酰胺键。在一些情况下,在多肽的氨基酸之间形成内酰胺桥。

[0314] 接头:本文所用的术语“接头”是指用于连接两个或更多个实体的一组原子(例如,10-1,000个原子)、(一个或多个)分子或其他化合物。接头可通过共价或非共价(例如,离子或疏水)相互作用连接此类实体。接头可包括两个或更多个聚乙二醇(PEG)单元的链。在一些情况下,接头可以是可裂解的。

[0315] 每分钟量体积(minute volume):如本文所用,术语“每分钟体积”是指每分钟从受试者的肺吸入或呼出的空气的体积。

[0316] 非蛋白性:如本文所用,术语“非蛋白性”是指任何非天然蛋白,例如具有非天然组分例如非天然氨基酸的那些蛋白。

[0317] 患者:如本文所用,“患者”是指可能正在寻求或需要治疗、要求治疗、正在接受治疗、将要接受治疗的受试者,或正处于受过训练的专业人员针对特定疾病或病症进行护理的受试者。

[0318] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指具有至少一种活性成分(例如,C5抑制剂)的组合物,所述活性成分的形式和量允许所述活性成分在治疗上有效。

[0319] 药学上可接受的:在本文中使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症且与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0320] 药学上可接受的赋形剂:如本文所用,短语“药学上可接受的赋形剂”是指药物组合物中存在的除活性剂(例如,活性剂齐鲁考普和/或其活性代谢物或变体)之外的且在患者中具有基本上无毒且无炎症的性质的任何成分。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂是能够悬浮或溶解活性剂的媒介物。赋形剂可包括例如抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、包

衣剂、压缩助剂、崩解剂、染料(着色剂)、软化剂(emollient)、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、调味剂、香料、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、助悬剂或分散剂、甜味剂和水合水。示例性的赋形剂包括但不限于:丁羟甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(磷酸氢钙)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交联维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、淀粉羟乙酸钠、山梨醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。

[0321] 血浆区室(Plasma compartment):如本文所用,术语“血浆区室”指血浆所占据的血管内空间。

[0322] 盐:如本文所用,术语“盐”是指由阳离子与结合的阴离子组成的化合物。这样的化合物可包括氯化钠(NaCl)或其他类型的盐,包括但不限于乙酸盐、氯化物、碳酸盐、氰化物、亚硝酸盐、硝酸盐、硫酸盐和磷酸盐。术语“盐”也可用于指本文所述的多肽的盐形式(例如,齐鲁考普盐)。此类多肽盐可包括齐鲁考普钠盐。

[0323] 样品:如本文所用,术语“样品”是指从来源获取和/或提供用于分析或处理的等分试样或部分。在一些实施方案中,样品来自生物来源,例如组织、细胞或组分部分(例如,体液,包括但不限于血液、粘液、淋巴液、滑液、脑脊髓液、唾液、羊水、脐带血、尿液、阴道液和精液)。在一些实施方案中,样品可以是或包括从整个生物体或其组织、细胞或组分部分的亚组或其级分或部分(包括但不限于例如血浆,血清,脊髓液,淋巴液,皮肤、呼吸道、肠道和泌尿生殖道的外部部分,眼泪,唾液,乳汁,血细胞,肿瘤或器官)制备的匀浆、裂解物或提取物。在一些实施方案中,样品是或包括介质(medium),例如营养肉汤或凝胶,其可包含细胞组分例如蛋白。在一些实施方案中,“初级”样品是来源的等分试样。在一些实施方案中,对初级样品进行一个或多个处理(例如,分离、纯化等)步骤,以制备用于分析或其他用途的样品。

[0324] 皮下:如本文所用,术语“皮下”是指皮肤下面的空间。皮下施用是皮肤下递送化合物。

[0325] 受试者:如本文所用,术语“受试者”是指可以例如根据实验、诊断、预防和/或治疗目的向其施用或施加根据本公开的化合物或方法的任何生物体。典型的受试者包括动物(例如,哺乳动物,例如小鼠、大鼠、兔、猪受试者、非人灵长类动物和人类)。

[0326] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指表现出目标特征或性质的全部或接近全部广度或程度的定性情况。生物学领域的普通技术人员将理解,生物学和化学现象极少(如果有的话)达到完成和/或进行到完全或达到或避免绝对结果。因此,本文所用的术语“基本上”来涵盖许多生物学和化学现象中固有的潜在缺乏的完整性。

[0327] 治疗有效量:如本文所用,术语“治疗有效量”是指待递送的药剂的量(例如,C5抑制剂),其当施用给患有或易患有疾病、病症和/或病况的受试者时足以治疗所述疾病、病症和/或病况;改善所述疾病、病症和/或病况的症状;诊断、预防所述疾病、病症和/或病况;和/或延迟所述疾病、病症和/或病况的发作。

[0328] 潮气量:如本文所用,术语“潮气量”是指呼吸之间(在没有任何额外努力的情况

下)置换的正常肺空气体积。

[0329] T_{\max} :如本文所用,术语“ T_{\max} ”是指在受试者或流体中维持化合物的最大浓度的时间段。

[0330] 治疗:如本文所用,术语“治疗”是指部分或完全减轻、改进、改善、缓解特定的疾病、病症和/或病况,延迟其发作,抑制其进展,减轻其严重程度和/或降低其一种或多种症状或特征的发生率。出于降低发展出与所述疾病、病症和/或病况相关的病理的风险的目的,可以向未表现出所述疾病、病症和/或病况的迹象的受试者和/或仅表现出所述疾病、病症和/或病况的早期迹象的受试者施用治疗。

[0331] 治疗剂量:如本文所用,“治疗剂量”是指在解决或减轻治疗性适应症的过程中施用的治疗剂的一个或多个剂量。可调节治疗剂量以维持治疗剂在体液或生物系统中的期望浓度或活性水平。

[0332] 分布容积:如本文所用,术语“分布容积”或“ V_{dist} ”是指以与血液或血浆中相同浓度在体内包含化合物总量所需的液体体积。分布容积可反映化合物在血管外组织中存在的程度。大分布容积反映了与血浆蛋白组分相比化合物结合组织组分的趋势。在临床环境中, V_{dist} 可用于确定用以获得化合物稳态浓度的该化合物的加载剂量。

[0333] V. 等同方案和范围

[0334] 尽管已经具体示出和描述了本发明的各种实施方案,但是本领域技术人员理解,可以在不脱离由所附权利要求限定的本发明的精神和范围的情况下,在形式和细节上进行各种改变。

[0335] 本领域技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文所述的本发明的具体实施方案的许多等同方案。本发明的范围不旨在限于以上描述,而是如所附权利要求书中所述。

[0336] 在权利要求中,诸如“一(a/an)”和“所述(the)”的冠词可以意指一个或多个,除非相反地指出或以其他方式从上下文中明显可见。如果组成员中的一个、超过一个或所有成员存在于指定的产品或过程中、在指定的产品或过程中使用、或以其他方式与指定的产品或过程相关,那么认为满足了在组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述,除非指示相反情形或以其他方式从上下文显而易见。本发明包括这样的实施方式,其中组的刚好一个成员存在于给定产品或方法中、用于给定产品或方法中或者以其他方式与给定产品或方法相关。本发明包括这样的实施方案,其中组成员中的超过一个或全部都存在于给定产品或方法中、用于给定产品或方法中或者以其他方式与给定产品或方法相关。

[0337] 还应当指出,术语“包含”旨在是开放式的,并且允许但不要求包括额外的要素或步骤。因此,当在本文中使用术语“包含”时,其也涵盖“由……组成”和“包括”。

[0338] 在给出范围的情况下,包括端点。此外,应当理解,除非另外指示或以其他方式从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,以范围表述的数值可以取在本发明的不同实施方案中所述范围内的任何具体数值或子范围,至所述范围的下限单位的十分之一,除非上下文另外清楚地指明。

[0339] 另外,应当理解,落入现有技术内的本发明的任何特定实施方案可明确地从任意一项或多项权利要求排除。因为这样的实施方案被视为本领域技术人员已知的,所以可以排除它们,即使所述排除并未在本文中明确地阐明。本发明的组合物的任何特定实施方案

(例如,由其编码的任何核酸或蛋白、任何生产方法、任何使用方法等)可以因为任何原因从任意一项或多项权利要求排除,无论是否与现有技术存在相关。

[0340] 所有引用的来源,例如,在本文中引用的参考文献、出版物、数据库、数据库条目和论文,均通过引用并入本申请中,即便没有在引文中明确地说明。在引用的来源的描述与本申请发生冲突的情况下,应当以本申请中的描述为准。

[0341] 章节和表的标题并非旨在进行限制。

[0342] 实施例

[0343] 实施例1:PLGA颗粒形成和测试

[0344] 进行研究以开发用于药物递送的加载有齐鲁考普的PLGA微球颗粒。调整关于粒子形成的多个参数以优化齐鲁考普递送谱。初始研究使用了单和双PLGA乳剂两种形式。**RESOMER® 502H** (Evonik, 德国), 具有7,000-17,000MW的酸终止制剂和少于3个月的降解期,与不同的齐鲁考普加载百分比一同使用。

[0345] 将齐鲁考普 (SEQ ID NO:1) 如国际公开号W02017105939和W02018106859中所述地制备为含有15个氨基酸(其中4个为非天然氨基酸)、乙酰化的N-末端和C-末端羧酸的环肽。核心肽的C-末端赖氨酸具有修饰的侧链,形成N-ε-(PEG24-γ-谷氨酸-N-α-十六碳酰基)赖氨酸残基。这个修饰的侧链包括聚乙二醇间隔子(PEG24),其连接有用棕榈酰基衍生化的L-γ谷氨酸残基。齐鲁考普的环化通过L-Lys1和L-Asp6的侧链之间的内酰胺桥。齐鲁考普中所有的氨基酸均为L-氨基酸。齐鲁考普的分子量为3562.23g/mol,并且化学式为 $C_{172}H_{278}N_{24}O_{55}$ 。

[0346] PLGA制备物

[0347] 通过使用单乳剂(水包油)或双乳剂(水包油包水)形式的乳化,将齐鲁考普并入聚乳酸-聚乙醇酸共聚物(PLGA)颗粒中。通常,以每10mL有机溶剂1gPLGA的比例制备有机溶剂(二氯甲烷)中的PLGA液滴(droplets)。将液滴在存具有乳化剂[聚乙烯醇(PVA)]和齐鲁考普的水性连续相(aqueous continuous phase)中乳化。处理所得乳剂以蒸发有机溶剂并形成浓缩的齐鲁考普-PLGA颗粒。使用蒸发有机溶剂的急冷蒸发(在溶液中,抽出有机溶剂)或旋转蒸发(rotavap)方法,制备多个批次(batches)。从用rotavap制备的颗粒观察到一些形态变化,当通过电子显微镜观察时,颗粒具有塌陷(collapsed)或凹球(concave sphere)结构。

[0348] 还在颗粒制剂中探索了不同的成孔赋形剂(PFE),以促进齐鲁考普的释放。这些包括10%的中链甘油三酯(MCT)、**PLURONIC® F-127** (BASF, Florham Park, NJ) 或聚乙二醇 MW 3400 (PEG3400)。最终,将PFE排除在外,因为发现高齐鲁考普加载制剂在没有PFE的情况下也产生良好的药物释放。

[0349] 双乳剂制剂在29%的齐鲁考普加载量下显示出12.5%的初始爆发,当齐鲁考普加载量提高至32%时,其增加大于一倍。早期单乳剂制剂在低齐鲁考普加载百分比(11.24%)下表现出低的初始爆发百分比(5.6%)。将过程放至1克时,在更高的齐鲁考普加载百分比(14%)下产生了甚至更低的初始爆发(5%)。通过从制剂中去除DMSO实现了在34.3%的齐鲁考普加载百分比下具有低于5%的初始爆发。

[0350] 具有36-37.5%齐鲁考普加载百分比的单乳剂制剂在爆发值变得过高之前具有最高的允许加载(可能是由于表面结合的齐鲁考普水平)。选择这些高加载制剂进行进一步分

析。测试了急冷处理和rotavap处理两种形式。扫描电子显微镜和能量色散X射线光谱分别用于确认具有均匀齐鲁考普分布的颗粒均匀性 (particle uniformity)。颗粒通常是球形的,内部空隙很少。齐鲁考普-Na⁺的元素定位 (elemental mapping) 表明整体分布均匀。

[0351] 动物研究

[0352] 向大鼠施用通过急冷处理或rotavap处理制备的具有37%齐鲁考普加载量的齐鲁考普PLGA制剂,并与具有22%齐鲁考普加载量的制剂进行比较。通过皮下注射向大鼠施用制剂,并通过质谱分析测定施用后在不同时间点获得的大鼠血浆样品中的齐鲁考普水平。在第1周从接受较高加载制剂的大鼠获得的样品中,齐鲁考普水平较高 (见图1)。通过急冷处理制备的颗粒表现出较低的初始爆发水平,但在施用后48小时的样品水平较高,并持续到第1周结束。

[0353] 在非人灵长类动物 (NHP) 中进行了类似的研究,但使用的是具有36%齐鲁考普加载量的高加载制剂。将制剂以8mg/kg的固定剂量施用给食蟹猴 (Cynomolgus monkey)。与大鼠研究类似,使用较高的齐鲁考普加载百分比制剂观察到较高的初始爆发 (见图2)。观察到的爆发可用于在最初几天内超过8,000ng/mL的有效浓度的95% (EC95)。在施用后第17天,22%齐鲁考普加载量的制剂产生的曲线下面积 (AUC) 为4,359,795ng*h/mL,而较高加载的急冷制剂产生了5,141,124ng*h/mL的AUC,并且较高加载的rotavap制剂产生了5,389,580ng*h/mL的AUC。

[0354] 使用通过急冷处理制备的36%齐鲁考普加载量的制剂以不同剂量重复相同研究。测试了4、8和16mg/kg的剂量,以评估剂量-暴露关系 (dose-exposure relationship)。初始时间直至施用后4周显示出明显的剂量相关暴露 (见图3)。4mg/kg剂量产生了6,417,235ng*h/mL的AUC,8mg/kg剂量产生了7,865,963ng*h/mL的AUC,16mg/kg剂量产生了11,375,456ng*h/mL的AUC。8mg/kg剂量和先前研究中的8mg/kg剂量的结果之间的比较显示,处理后第17天的AUC相似 (5,276,571ng*h/mL相比于5,141,124ng*h/mL),且齐鲁考普的最大浓度 (C_{max}) 相似 (18,476ng/mL相比于18,558ng/mL)。

[0355] 对于NHP中皮下施用齐鲁考普-PLGA (具有36%齐鲁考普加载量的制剂,使用急冷处理制备) 后在多个时间点获得的样品,测定与血浆样品相关的溶血百分比。食蟹猴在第1天接受16mg/kg齐鲁考普-PLGA的初始加载剂量,并随后在第8天和第15天接受10mg/kg的剂量。在初始施用后一周内,溶血抑制水平保持在90%以上。在第8天 (第二剂量后),溶血水平进一步下降。到第二周结束时,溶血水平降至的水平在相同时间框 (<95%) 内与在每天皮下施用非缓释制剂 (0.3mg/kg剂量的齐鲁考普以40mg/mL的浓度制备在含有50mM磷酸钠和75.7mM氯化钠的pH 7.0的缓冲液中) 的人类中观察到的水平一致。

[0356] 实施例2:人类给药预测

[0357] 使用在NHP中测试的齐鲁考普-PLGA制剂 (36%齐鲁考普加载量与急冷处理) 的谱来预测适合的使用人类PK模型的人类研究的剂量。所述模型利用基于NHP研究数据的去卷积 (deconvolution) 的输入谱,并假设一个75kg的人类受试者每周和每两周给药一次直至达到稳态。基于所述模型,每周人类给药的预期剂量范围在100mg和200mg之间,且每两周给药的预期剂量范围在200mg和300mg之间。

[0358] 100mg每周剂量的齐鲁考普-PLGA预计产生的每日齐鲁考普血浆浓度相当于0.3mg/kg每日皮下给药制剂 (具有50mM磷酸钠和75.7mM氯化钠的pH 7.0的40mg/mL溶液),

与每日给药相比,齐鲁考普的施用量减少约35%。预计每周给药的最低浓度(C_{min})和C_{max}之间的范围很窄。如果没有加载方案,预计每周给药将在10天内达到有效血浆浓度(5,000ng/mL)。预计200mg每两周剂量的齐鲁考普-PLGA可维持有效药物浓度,14天中有10天与0.3mg/kg的血浆浓度相当。总体而言,与7天或14天的标准速释(immediate release)制剂相比,齐鲁考普-PLGA制剂预期实现了约33%的剂量效率。

序列表

<110> RA制药公司(RA PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用于调节补体活性的组合物和方法

<130> 2011.1027PCT

<140> PCT/US2020/XXXXXX

<141> 2020-04-24

<150> 62/947,188

<151> 2019-12-12

<150> 62/947,183

<151> 2019-12-12

<150> 62/837,978

<151> 2019-04-24

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注意="人工序列的描述:合成的肽"

<220>

<221> 来源

<223> /注意="N-末端Ac"

<220>

<221> 位点

<222> (1) .. (6)

<223> /注意="残基之间的内酰胺桥"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> N-甲基-天冬氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8) .. (8)

<223> 叔丁基甘氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10) .. (10)

<223> 7-氮杂色氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (14)

<223> 环己基甘氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15) .. (15)

<223> N-epsilon- (PEG24- γ -谷氨酸-N- α -十六酰基) 赖氨酸

<400> 1

Lys Val Glu Arg Phe Asp Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Tyr Pro Xaa Lys

1

5

10

15

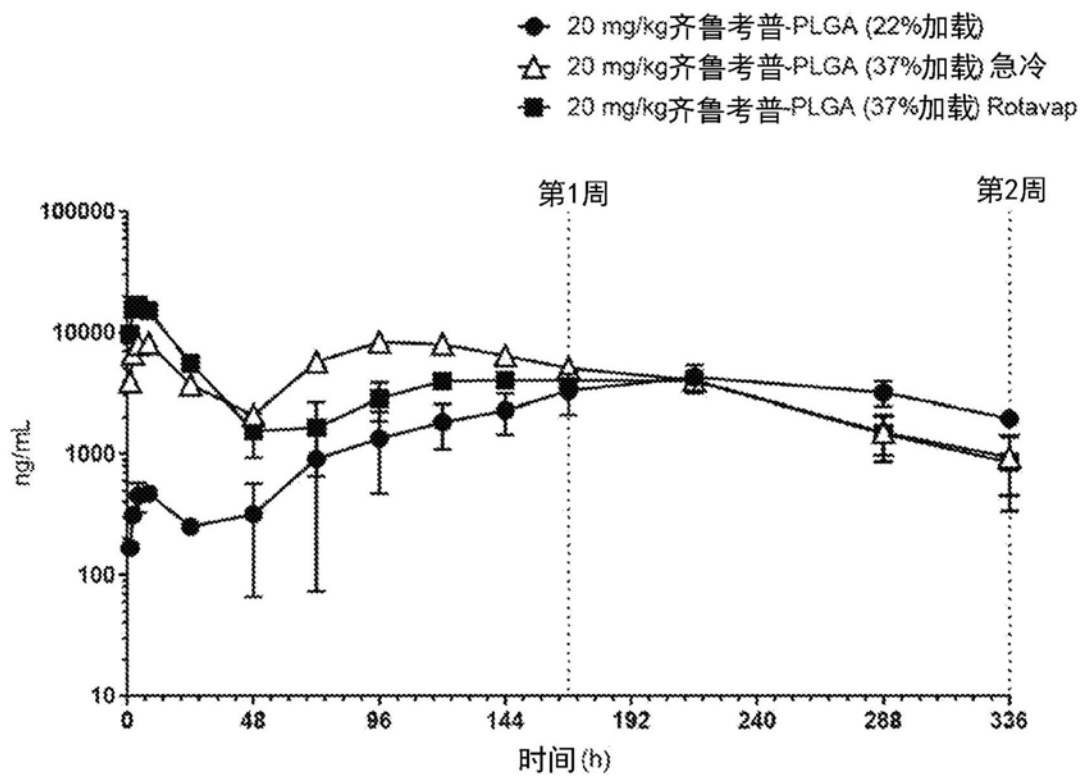


图1

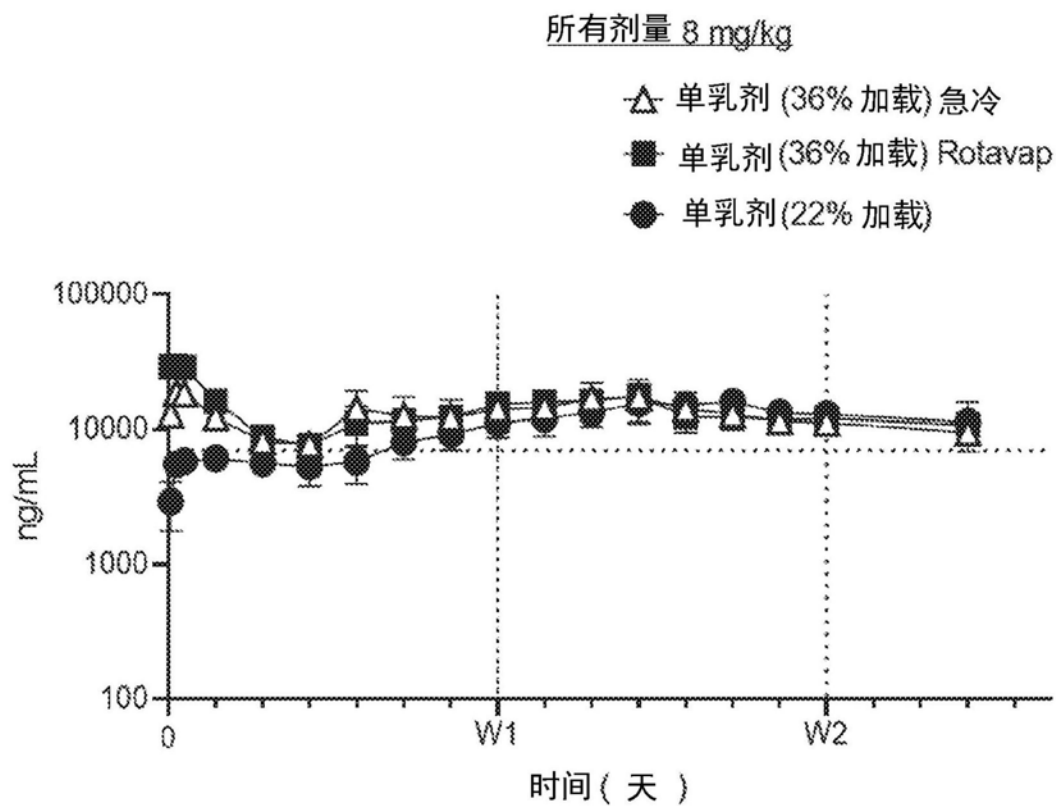


图2

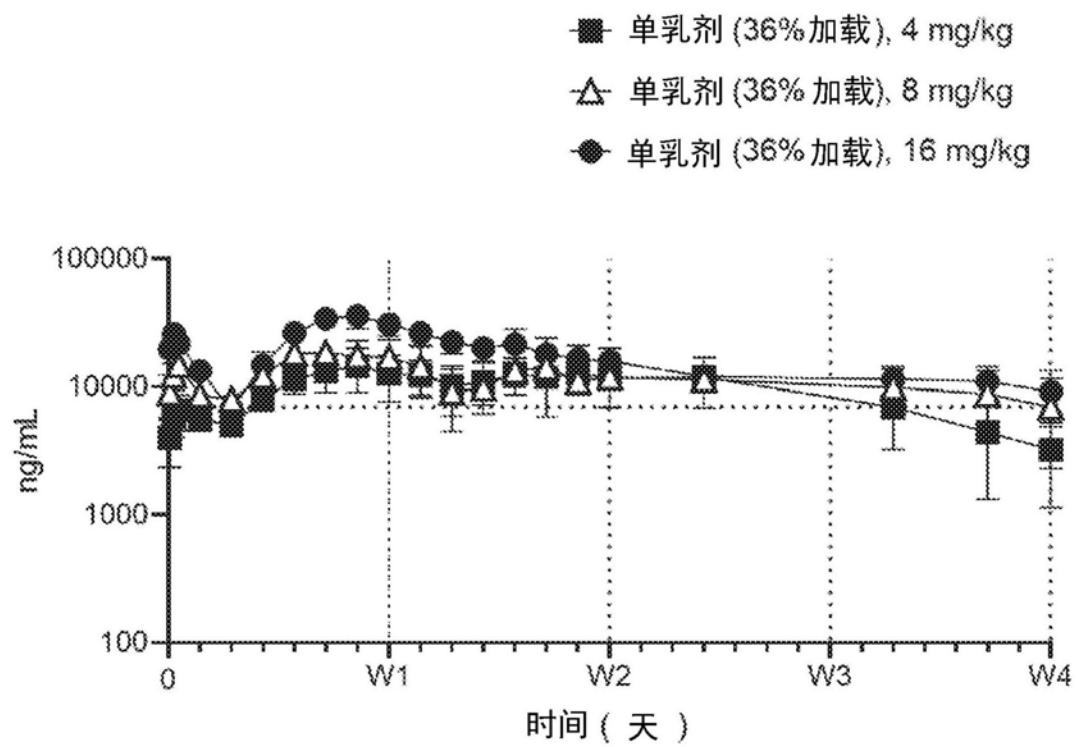


图3