(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102459339 A
(43)申请公布日 2012.05.16

(21)申请号 201080026910.7
(22)申请日 2010.06.22
(30)优先权数据
0910754.1 2009.06.22 GB
0913956.9 2009.08.10 GB
0920790.3 2009.11.27 GB
(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.12.16
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/058788 2010.06.22
(87)PCT申请的公布数据
WO2010/149641 EN 2010.12.29
(71)申请人 派特塞尔有限公司
地址 英国伦敦
(72)发明人 G·斯特洛夫 W·万德雷
(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
代理人 丁香兰 庞东成
(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 5 页

(54)发明名称

药物制剂

(57)摘要

本发明提供了一种药物制剂，所述药物制剂用于治疗易于受到过度炎性响应影响和/或正在经受过度炎性响应的受试对象中的炎症，所述过度炎性响应因受传染原的感染和/或暴露于过敏原和/或暴露于环境触发因子而导致，所述药物制剂包含用于预防、阻遏、调节或减少以下情况的试剂：(a)一种或多种细胞因子的产生、活性和/或效果；和/或(b)作为所述细胞因子的靶标的一种或多种细胞的功能性；和/或(c)由产生所述细胞因子的细胞和/或被所述细胞因子激活的细胞造成的病理性效应。

CN 102459339 A

1. 一种药物制剂，所述药物制剂用于治疗易于受到过度炎性响应影响和 / 或正在经受过度炎性响应的受试对象中的炎症，所述过度炎性响应因受传染原的感染和 / 或暴露于过敏原和 / 或暴露于环境触发因子而导致，所述药物制剂包含用于预防、阻遏、调节或减少以下情况的试剂 :(a) 一种或多种细胞因子的产生、活性和 / 或效果 ;和 / 或 (b) 作为所述细胞因子的靶标的一种或多种细胞的功能性 ;和 / 或 (c) 由产生所述细胞因子的细胞和 / 或被所述细胞因子激活的细胞造成的病理性效应。

2. 如权利要求 1 所述的药物制剂，其中所述炎症是急性炎症、亚急性炎症或慢性炎症。

3. 如权利要求 2 所述的药物制剂，其中所述炎症是嗜酸性炎症或迟发型超敏反应 (DTH) 炎症。

4. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中由产生所述细胞因子的细胞和 / 或被所述细胞因子激活的细胞造成的病理性效应是急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、呼吸窘迫综合征 (RDS) 或急性肺损伤 (ALI)。

5. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述传染原选自流感病毒、流感嗜血杆菌、SARS 病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、链球菌属、葡萄球菌属、军团杆菌属、假单胞菌属、克雷伯菌属、伯克霍尔德菌属、肺炎球菌属、分枝杆菌属、衣原体属、芽生菌属、隐球菌属和曲霉菌属。

6. 如权利要求 1 ～ 4 中任一项所述的药物制剂，其中所述过敏原是会导致哮喘的过敏原。

7. 如权利要求 1 ～ 4 中任一项所述的药物制剂，其中所述环境触发因子是会导致慢性阻塞性肺病 (COPD) 的触发因子。

8. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述用于预防、阻遏、调节或减少所述细胞因子的产生、活性和 / 或效果的试剂选自抗细胞因子抗体和此类抗体的细胞因子中和性组分。

9. 如权利要求 8 所述的药物制剂，其中所述抗体的细胞因子中和性组分是 F_{ab} 片段。

10. 如权利要求 8 或权利要求 9 所述的药物制剂，其中所述抗细胞因子抗体和 / 或此类抗体的细胞因子中和性组分能够作为多肽或重组 DNA 构建体被递送。

11. 如权利要求 1 ～ 7 中任一项所述的药物制剂，其中所述用于预防、阻遏、调节或减少所述细胞因子的产生、活性和 / 或效果的试剂是细胞因子受体的可溶形式。

12. 如权利要求 11 所述的药物制剂，其中所述用于预防、阻遏、调节或减少所述细胞因子的产生、活性和 / 或效果的试剂能够作为多肽或重组 DNA 构建体被递送。

13. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述细胞因子选自 IL-1 超家族的成员、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-23、干扰素、优选 α 干扰素、β 干扰素和 / 或 γ 干扰素、TNF、优选 α -TNF 和 / 或 β -TNF、GM-CSF、CCL、CXCL、CX3CL、XCL 和 / 或淋巴毒素。

14. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述细胞因子是 IFN-γ、TNF-α 或 IL-12。

15. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述易于受到过度炎性响应影响和 / 或正在经受过度炎性响应的受试对象，在感染或暴露后的 48 小时在受感染或暴露的组织中显示出促炎性细胞因子和 / 或炎性细胞的水平显著增加，所述过度炎性响应针对传染性过敏原或环境触发因子。

16. 如权利要求 15 所述的药物制剂，其中所述组织包括肺组织。

17. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述易于受到过度炎性响应影响的受试对象是 13 至 65 岁的人类受试对象。

18. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述试剂适于在感染或暴露后 48 小时或多于 48 小时时，或在病理性症状发作后的任何阶段、优选在严重病理性症状发作后对受试对象施用。

19. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂，其中所述传染原是流行性流感。

20. 如权利要求 19 所述的药物制剂，其中所述流感是禽流感或猪流感。

21. 一种药物组合物，所述药物组合物包含：

(a) 如前述权利要求中任一项所限定的药物制剂，和

(b) 另外的添加剂。

22. 如权利要求 21 所述的药物组合物，其中所述另外的添加剂是赋形剂。

23. 如权利要求 20 或 21 所述的药物组合物，所述药物组合物适于胃肠外、鼻内或口服施用。

24. 如权利要求 21 或 22 所述的药物组合物，所述药物组合物适于静脉内施用。

25. 一种流感治疗方法，所述方法包括对受试对象施用权利要求 1 ～ 24 中任一项所限定的药物制剂或药物组合物。

药物制剂

[0001] 本发明涉及用于治疗由传染原（如流感）、过敏原和/或环境触发因子（triger）引起的炎症、特别是肺组织的炎症的药物制剂。本发明还涉及相应的药物组合物。本发明尤其涉及对罹患因任何原因所致的过度炎性响应的患者的治疗，但是特别是对那些罹患受其中疾病进程会导致能危及生命的影响的年度性/流行性流感的患者的治疗。此类患者易于受到失衡的免疫响应的影响，所述失衡的免疫响应会导致严重的且有时是危及生命的症状。

[0002] 多年来已知流感病毒是在不断突变的。结果，新的流感病毒毒株在每个年度流感季节期间出现，从而需要对每个季节开发新的流感疫苗。和所有疫苗一样，流感疫苗促进针对流感病毒的免疫系统防御的发展（在此情形中为中和抗体响应），以便受试对象能够在其引起疾病前抵御感染。

[0003] 虽然对每个新病毒毒株都需要疫苗，但大多数没有接种疫苗的染上年度性流感的个体仍然会具有一定程度的抵抗新病毒的免疫保护。这是因为产生新病毒的突变相对较小，因此个体的预先存在的抗体响应仍能提供一定程度的抵抗新病毒的保护。

[0004] 更近以来，据发现这种预先存在的抗体响应在减少受试对象因染上流感而严重患病或濒死的可能性上起着极其重要的作用。当个体的预先存在的抗体响应具有极小或没有中和新流感病毒毒株的能力时，个体会针对该新毒株发展出的天然细胞免疫响应会相对于所述抗体响应占据优势，并发展为导致严重肺病变甚至死亡的不受控的炎性响应。这是由于抗体在调节细胞免疫响应及其相关的细胞因子免疫响应上所起的作用所致。细胞因子由许多不同细胞类型产生（某些是免疫细胞而某些是非免疫细胞），并且他们确定参与抵御病毒感染的免疫细胞的类型和增殖速率。在缺乏中和抗体响应时，细胞免疫响应的类型和水平，以及因此而形成的细胞因子环境均会改变并且显著增加。在受感染的肺中这种细胞响应和细胞因子响应的增加（被特征性地定义为炎性）完全能够将病毒清除，但可能导致个体发展出严重的肺功能损伤（例如，水肿、支气管收缩等）从而在最严重的情形下导致死亡。

[0005] 多年来已知，数种细胞因子参与引起该问题。TNF-α、IL-12 和 IFN-γ 是三种最重要的在这方面起作用的细胞因子。细胞因子 IFN-γ 受到了特别的关注。Baumgarth 和 Kelso(Journal of Virology,1996,70(7):4411-4418) 已认识到，IFN-γ 的中和能够导致感染后肺组织中细胞浸润物的量级的显著减少。在三次独立实验中，在小鼠受流感病毒感染之前，对其用抗 IFN-γ 单克隆抗体或用大鼠免疫球蛋白进行静脉内治疗。然而，发现虽然来自两组的小鼠均发展出临床疾病的征兆，但它们以相似的速率从感染恢复。

[0006] 从该研究和相似的研究中，本发明人考虑到对 IFN-γ、TNF-α、IL-12 和其它细胞因子的抑制是否可能可用于治疗由流感和其它病原体引起的炎症。流行性流感本质上是此前未被人群发现的特定类型的流感病毒。与从此前的病毒毒株的突变（抗原性漂移）中出现（如在年度性流感的情形）不同，流行性流感是作为流感病毒的基因组成的显著变化（抗原性转变）的结果而出现的，从而产生了之前从未在人类间流通的新流感毒株。这可能在流感病毒跨物种时发生，例如禽流感或猪流感移至人类种群时。作为另一种选择，新的流

行性毒株可能由于禽流感或猪流感通过称作遗传重排的过程与人流感交换遗传材料而产生。虽然此处为便于定义而称作流行性流感，但该新型流行性毒株仅在该病毒能够易于在人群中传播同时造成严重疾病时才会导致流行病。

[0007] 重要的是需要强调，由于流行性病毒是完全新型的此前未在人群中流通的流感毒株，人类不会具有任何针对其的预先存在的抗体。因此，此前所述的与受感染的肺中的细胞响应增加有关的病理性问题在流感的流行性爆发期间将更为普遍和 / 或显著。这在更为健康的个体（例如，年轻成体）中特别有意义，这些个体的强力和响应性免疫系统可能更容易反应过度并导致特别急性的症状。这些症状在针对其它病原体、过敏原和环境触发因子的响应中也会发现。

[0008] 由于炎性细胞因子所起到的中心作用，本发明的目标是开发用于调节细胞因子表达谱 (cytokine profile) 的治疗，所述细胞因子表达谱在流感感染进程中的特定时间出现或起因于受其它病原体感染的进展或暴露于过敏原和环境触发因子。该治疗会导致所涉及组织（例如肺组织）中特定的免疫细胞群体的增殖和响应程度的减少，这反过来会使得与受流行性病毒感染相关或与暴露于过敏原和环境触发因子相关的危险临床并发症最小化。令人惊讶的是，本发明人已发现用于调节、预防、阻遏或减少某些细胞因子的产生的试剂（如抗细胞因子抗体，包括可溶性细胞因子受体，且包括抗 TNF-α、抗 IL-12 和抗 IFN-γ 抗体）在感染后或暴露后的特定时间的使用能显著改善存活率和发病率评分。

[0009] 因此，本发明提供了用于治疗易于受到过度炎性响应影响和 / 或正在经受过度炎性响应的受试对象中的炎症的药物制剂，所述过度炎性响应因受传染原的感染和 / 或暴露于过敏原和 / 或暴露于环境触发因子而导致，所述药物制剂包含用于预防、阻遏、调节或减少以下情况的试剂 :(a) 一种或多种细胞因子的产生、活性和 / 或效果 ;和 / 或 (b) 作为所述细胞因子的靶标的一种或多种细胞的功能性 ;和 / 或 (c) 由产生所述细胞因子的细胞和 / 或被所述细胞因子激活的细胞造成的病理性效应。

[0010] 通常在本发明中，细胞因子是炎性细胞因子（或促炎性细胞因子），而炎性响应是炎性（或促炎性）细胞因子响应。

[0011] 已进行过许多研究，这些研究关注于调节在感染或暴露后针对病毒、细菌、真菌、过敏原或环境触发因子的免疫响应的初始阶段（即先天阶段）中的细胞因子响应。然而，其均未显示出相对于采用安慰剂的处理的任何显著的优势。本发明人已认识到这些发现。然而，本发明人已确定，在针对病原体的免疫响应的中期（即适应性响应的早期）（在流感病毒的情形中通常在感染后 48 至 96 小时开始（或在人类中的症状发作后 48 至 96 小时））中的细胞因子响应的调节会导致受感染或受影响的动物与用安慰剂处理的动物相比死亡率和发病率显著降低。

[0012] 现将仅通过实施例的方式并参照以下附图对本发明进行更详细的描述。

[0013] 图 1 显示了用流感激发并在用流感激发后两天用本发明的试剂治疗的小鼠的存活率。

[0014] 图 2 显示了每组中的小鼠体重逐日变化（以存活小鼠的平均起始体重的百分比表示）。注 :根据 Scientific Procedures Act 1986 在小鼠达到确定的体重损失和发病率里程标后将其剔除。

[0015] 图 3 显示了 4 个组的体重损失 % (A :对照，B :抗 IFN-γ，C :抗 TNF-α，和 D :抗

IL-12)。体重损失以每日的组内动物平均体重相对于研究开始时（第 1 天）相同组的平均体重的百分比表示。

[0016] 图 4 显示了 4 个组的合计发病率 (A :对照，B :抗 IFN-γ，C :抗 TNF-α，和 D :抗 IL-12)。合计发病率以每天结束时组内仍然存活的所有动物的发病率评分的总和表示。

[0017] 图 5 显示了 4 个组的存活率 % (A :对照，B :抗 IFN-γ，C :抗 TNF-α，和 D :抗 IL-12)。存活率以每天结束时存活的组内动物相对于研究开始时（第 1 天）的动物数目的百分比表示。

[0018] 如上所述，本发明涉及易于受到过度炎性响应影响和 / 或正在经受过度炎性响应的受试对象，所述过度炎性响应因受传染原的感染和 / 或暴露于过敏原和 / 或暴露于环境触发因子而导致。炎症的类型取决于传染原或过敏原 / 触发因子，且可能为急性的、亚急性的或慢性的。所述炎症优选为急性（如嗜酸性）炎症、或为慢性（如迟发型超敏反应 (DTH)）炎症。

[0019] 传染原、过敏原和环境触发因子不受特别限制，并且可以是导致过度炎性响应的任何此类传染原、过敏原或触发因子。因此，传染原可以是能够诱导急性和 / 或慢性炎症的任何病原体。类似地，过敏原或环境触发因子（包括已知和未知的环境触发因子）可以是能够诱导急性和 / 或慢性炎症的任何此类过敏原或触发因子。在本发明的背景下，过敏原可以是导致暴露于其的受试对象中的过度炎性响应的任何物质。类似地，环境触发因子可以是导致暴露于其的受试对象中的过度炎性响应的任何环境条件或环境物质（条件可以包括任何非物质的因素，诸如温度、湿度、阳光等，而环境物质可以包括任何通常不被认作过敏原的物质，诸如毒素、化学废物和放射活性废物等）。在更优选的实施方式中，传染原是病毒、细菌或真菌。更优选的是，传染原是以下物质中的任何一种或多种 :流感病毒、流感嗜血杆菌、SARS 病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、链球菌属 (streptococcus spp)、葡萄球菌属 (staphylococcus spp)、军团杆菌属 (legionella spp)、假单胞菌属 (pseudomonas spp)、克雷伯菌属 (klebsiella spp)、伯克霍尔德菌属 (burkholderia spp)、肺炎球菌属 (pneumococcus spp)、分枝杆菌属 (Mycobacterium spp)、衣原体属 (Chlamydia spp)、芽生菌属 (blastomyces spp)、隐球菌属 (cryptococcus spp) 和曲霉菌属 (aspergillus spp)。

[0020] 优选的是，过敏原是可能导致哮喘的过敏原，环境触发因子是可能导致慢性阻塞性肺病 (COPD) 的触发因子。在更优选的实施方式中，传染原、过敏原或触发因子能够诱导呼吸道中的病原性促炎性响应。

[0021] 如上所述，所述试剂可以通过预防、阻遏、调节或减少以下情况的任何一种或所有而起作用 :(a) 一种或多种细胞因子的产生、活性和 / 或效果 ;和 / 或 (b) 作为所述细胞因子的靶标的一种或多种细胞的功能性 ;和 / 或 (c) 由产生所述细胞因子的细胞和 / 或被所述细胞因子激活的细胞造成的病理性效应。只要所述试剂以这些方式起作用的能力不受阻遏，所述试剂的性质就不受特别限制。

[0022] 在本发明的上下文中，炎性细胞因子（或促炎性细胞因子）是促进炎症的细胞因子。本发明扩展至影响（直接地或间接地）任何炎性细胞因子的产生或活性的试剂，包括任何白细胞介素、任何趋化因子、任何 TNF 和任何干扰素。因此，涉及的细胞因子可以是以下的任何一个或多个 :

[0023] 白细胞介素

[0024] IL-1 超家族： 1(1Ra)18 33

[0025] IL-6 样 /gp 130,其使用： 6、11、27、30、31(+ 非 IL 制瘤素 M、白血病抑

[0026] 制因子、睫状神经营养因子、心肌营养素 1)

[0027] III 型干扰素： 28、29

[0028] 共有 γ- 链家族： 2/15、3、4、7、9、13、21

[0029] IL-12 家族： 12、23、27、35

[0030] 其它： 5、8、14、16、17/25、(A)、32

[0031] 趋化因子

[0032]

CCL	1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28
CXCL	1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17
CX3CL	1
XCL	1、2

[0033] TNF

[0034]

主要	TNF-α
TNF (配体)超家族	4-1BB 配体、B 细胞激活因子、FAS 配体
淋巴毒素	OX40L、RANKL、TRAIL
分化簇	CD70、CD153、CD154

[0035] 干扰素

[0036] I α（聚乙二醇化 2a、聚乙二醇化 2b)、β (1a、1b)

[0037] II γ

[0038] III 28、29

[0039] 其它

[0040] 单核因子、淋巴因子（淋巴毒素、转移因子)、生长因子、造血（干细胞因子、集落刺激因子)、自分泌运动因子、骨桥蛋白

[0041] 在本发明的特别优选的实施方式中,涉及的细胞因子是 IFN-γ、TNF-α 和 / 或 IL-12。特别优选的是,细胞因子是 IFN-γ。

[0042] 如上所述,只要所述试剂以上述方式起作用的能力不受阻遏,则该试剂的性质不受特别限制。然而,特别优选的是,所述试剂为抗细胞因子（抗促炎性细胞因子）抗体或细胞因子受体的可溶形式。可以将所述试剂靶向上文所指的任何细胞因子。因此,当其为抗细胞因子抗体时,其可以为针对上文所指的任何细胞因子的抗体,而当其为受体的可溶形式时,其可为上文所指的任何细胞因子的受体的可溶形式。然而,其优选为抗 IFN-γ 抗体、抗 TNF-α 抗体或抗 IL-12 抗体,或作为另一种选择,其为以下受体的可溶形式 :IFN-γ 受体、TNF-α 受体或 IL-12 受体。

[0043] 抗细胞因子抗体或可溶性细胞因子受体可以具有预防、阻遏、调节或减少以下情况中的任一种或全部的效果（直接或间接）：(a) 一种或多种细胞因子的产生、活性和/或效果；和/或 (b) 作为所述细胞因子的靶标的一种或多种细胞的功能性；和/或 (c) 由产生所述细胞因子的细胞和/或被所述细胞因子激活的细胞造成的病理性效应。然而，通常抗细胞因子抗体或可溶性受体会具有直接的预防、阻遏、调节或减少炎性（促炎性）细胞因子的产生或活性的效果。在抗细胞因子抗体的情形中，这可以由与细胞因子直接结合并阻止其具有其通常效果的抗体所介导，但并不排除所述抗体可能诱导与靶向的细胞因子直接相互作用的免疫细胞的凋亡。类似地，可溶性细胞因子受体会在细胞因子到达其天然靶细胞之前结合并中和循环细胞因子，并阻止细胞因子具有其通常效果。这些活性中没有任何一者必然比其它活性更为优越或有效，因此它们都会具有预防、阻遏、调节或减少以下情况的效果：(a) 由产生炎性细胞因子的细胞或被炎性细胞因子激活的细胞导致的病理性效应和/或 (b) 作为促炎性细胞因子的靶标的细胞的功能性。通常，细胞因子与细胞的结合导致级联地产生更多的细胞因子，而避免此类结合也可能导致阻止细胞因子的产生。

[0044] 本发明所用的抗细胞因子抗体不受特别限制并且可以为任何细胞因子抗体，条件是其具有所需的一种或多种效果。因此，所述抗体可以为单克隆或多克隆抗体，或者可以为保留所需效果的抗体片段。优选的是，所述抗体是得到许可和可商购的抗体，诸如Remicade®（英利昔单抗）、Humira®（阿达木单抗）、Cimzia®（赛妥珠单抗）或Simponi®（戈利木单抗）。

[0045] 本发明所用的细胞因子受体不受特别限制并且可以为任何细胞因子受体，条件是其可溶且具有所需的一种或多种效果。因此，所述受体可以为经修饰（增溶化）的受体，或可以为保留了所需效果的受体片段（游离的或与另一产物或化合物缀合）。这些可溶性受体通常保留了所述受体的天然存在的膜结合形式的功能性（即细胞因子结合能力），但通常缺乏膜结合分子的跨膜和/或信号转导域。它们可以通过标准的已知重组方法制备。优选的是，可溶性受体是得到许可和可商购的产品，诸如Enbrel®（依那西普）。

[0046] 针对感染的过度炎性响应的受试对象不受特别限制且可以为任何易于受此类响应影响的受试对象。类似地，展示出炎性响应的受试对象中的组织的类型不受特别限制，且取决于该受试对象所受暴露的传染原、过敏原或环境因子 (environment agent)。所述组织优选包括肺、肝、小肠上皮和任何其代谢功能通过由感染、过敏原或环境因素触发的炎性响应的作用而被改变和/或活性被减少的组织。在最优选的实施方式中，所述组织是肺组织。例如，罹患流感和/或哮喘的受试对象可以通常是其中涉及到肺组织的受试对象。落入该患者范畴的典型受试对象是下文所更详细描述的受试对象。

[0047] 在流行性流感情况下，受试对象通常为被认作健康个体的人。通常，流行性设定中的受试对象不是“年长”或“年幼”的（例如，13 至 65 周岁的个体，且优选（更通常）为 20 至 50 周岁）。

[0048] 作为另一种选择，且不论流感是否为流行性流感，受试对象是其中产生呼吸困难症状和/或其中细胞因子水平（任何上述细胞因子，但通常为 IFN-γ、TNF-α 和/或 IL-12）在呼吸困难症状发作时升高的受试对象。更优选的是，受试对象是其中产生呼吸困难症状和/或其中细胞因子水平在流感症状发作后的以下时间升高的受试对象：从 36 小时以上往后（更优选为从 48 小时以上往后、从 60 小时以上往后、从 72 小时以上往后；最优选为 36 ～

96 小时、48 ～ 96 小时、60 ～ 96 小时或 72 ～ 96 小时）。作为另一种选择，且不论病原体是否为流行性流感，受试对象是其中产生呼吸困难症状和 / 或其中细胞因子水平在募集适应性免疫体系进入受感染组织（如肺）内开始时（或早期）升高的受试对象。

[0049] 因此，所述药物制剂优选为适合施用于如上所述的受试对象的试剂，优选适合在流感症状发作后的上述时间施用。

[0050] 因此，本发明还提供了治疗流感的方法，所述方法包括对患者施用本发明的药物制剂。优选的是，所述患者是来自上述患者组之一的患者。

[0051] 本发明还提供了治疗流感的方法，所述方法包括在流感症状发作后的任何一个或多个上述时间点对患者施用本发明的药物制剂。

[0052] 本发明所指的流感类型不受特别限制。可以涉及能导致与促炎性细胞因子的过表达相关的病理性症状的任何流感（例如，甲型流感或乙型流感）。然而，所述流感优选为流行性流感或致病性 (virulent) 形式的年度性流感。更优选的是，所述流感是禽流感或猪流感。

[0053] 本发明还提供了包含上述药物制剂和另外的添加剂的药物组合物。所述另外的添加剂可以为通常添加至药物制剂的任何添加剂。优选的是，所述另外的添加剂是赋形剂。

[0054] 所述药物组合物可以适于任何施用途径，但在优选的实施方式中，其适于胃肠外或口服施用。在最优选的实施方式中，其适于静脉内施用。

[0055] 待治疗的受试对象不受特别限制，且可以为任何脊椎动物。优选的是，受试对象是哺乳动物或鸟类，且更优选其为人类。

实施例

[0056] 实施例 1

[0057] 为了确定本发明的药物制剂的功效，在小鼠体内进行了测试。获得了商用兔抗小鼠 IFN-γ 抗体以用于测试 (AbD Serotec)。将小鼠分为 4 组，A、B、C 和 D。每组包含 10 只小鼠，5 只雄性和 5 只雌性。对每只小鼠在鼻内用流感病毒 A/PR/8/34 激发，并在激发后 2 天用所述药物制剂注射。A 组接受 0.9μg 的同种型对照（兔 IgG）。B 组以 0.9μg 的剂量水平接受兔抗小鼠 IFN-γ 抗体。C 组 :以 0.3μg 的剂量接受兔抗小鼠 IFN-γ 抗体。D 组以 0.1μg 的剂量接受兔抗小鼠 IFN-γ 抗体。

[0058] 包括起始体重和剔除体重的测试结果如表 1 所示。每组的存活率如图 1 所示，而体重的平均逐日变化（以仅存活小鼠的起始体重的百分比表示）如图 2 所示。

[0059] 表 1

[0060]

组	小鼠 I/D	性别	剔除日期	起始体重	剔除体重	体重损失%	激发后剔除天数
A	A1	M	30/08/2008	19.3	17.3	89.6	4
	A2	M	30/08/2008	19.2	15.7	81.8	4
	A3	M	30/08/2008	20.2	17.4	86.1	4
	A4	M	30/08/2008	21.1	17.3	82.0	4
	A5	M	30/08/2008	21.4	17.6	82.2	4
	A6	F	30/08/2008	16.1	13.0	80.7	4
	A7	F	30/08/2008	15.4	12.6	81.8	4
	A8	F	30/08/2008	14.8	12.6	85.1	4
	A9	F	30/08/2008	15.1	12.9	85.4	4
	A10	F	30/08/2008	14.1	11.8	83.7	4
B	B1	M	31/08/2008	23.5	19.1	81.3	5
	B2	M	31/08/2008	21.2	16.9	79.7	5
	B3	M	08/09/2008	20.2	19.6	97.0	12
	B4	M	08/09/2008	22.1	20.9	94.6	12
	B5	M	08/09/2008	20.6	21.8	105.8	12
	B6	F	30/08/2008	13.5	11.7	86.7	4
	B7	F	31/08/2008	13.4	10.9	81.3	5
	B8	F	31/08/2008	14.1	11.8	83.7	5
	B9	F	31/08/2008	14.7	12.1	82.3	5
	B10	F	29/08/2008	24.2	22.8	94.2	3
C	C1	M	08/09/2008	20.6	21.2	102.9	12
	C2	M	08/09/2008	23.5	24.1	102.6	12
	C3	M	31/08/2008	19.7	16.2	82.2	5
	C4	M	30/08/2008	21.2	18.6	87.7	4
	C5	M	30/08/2008	20.7	17.9	86.5	4
	C6	F	31/08/2008	14.6	12.1	82.9	5
	C7	F	30/08/2008	14.4	12.1	84.0	4
	C8	F	30/08/2008	14.7	12.7	86.4	4
	C9	F	31/08/2008	14.4	12.0	83.3	5
	C10	F	08/09/2008	14.8	14.4	97.3	8
D	D1	M	31/08/2008	20.0	16.0	80.0	5
	D2	M	08/09/2008	19.8	21.1	106.6	12
	D3	M	31/08/2008	20.5	16.8	82.0	5
	D4	M	31/08/2008	19.9	16.7	83.9	5
	D5	M	29/08/2008	21.2	18.9	89.2	3
	D6	F	31/08/2008	15.6	12.8	82.1	5
	D7	F	31/08/2008	15.1	12.0	79.5	5
	D8	F	30/08/2008	15.4	12.8	83.1	4
	D9	F	02/09/2008	15.6	12.8	82.1	7
	D10	F	31/08/2008	14.5	11.8	81.4	5

[0061] 结果清楚地表明，在接受了药物制剂、特别是以较高剂量接受的小鼠中出现了存活率的升高。在对照中，没有小鼠存活，而在较高的两个剂量下，10 只小鼠中的 2 只和 3 只存活下来。

[0062] 实施例 2. 在用流感 A/PR/8/34 致死性激发后在用抗细胞因子抗体治疗的小鼠中

的死亡率和发病率的降低

[0063] 方案

[0064] 将 48 只 C57BL/6 雌性小鼠 (6 至 7 周龄) 分为 4 个实验组，每组包含 12 只动物。

[0065] 在第 1 天，动物接受鼻内致死剂量 (共 50μl，25μl 每个鼻孔) 的流感 A/PR/8/34。

[0066] 在第 3 天，动物接受单次腹膜内注射 (100μl) 的以下测试药物：

[0067] A 组：单克隆抗体阴性对照 (61μg)

[0068] B 组：抗 IFN-γ 单克隆抗体 (2.4μg)

[0069] C 组：抗 TNF-α 单克隆抗体 (58μg)

[0070] D 组：抗 IL-12 单克隆抗体 (9μg)

[0071] 所有受测剂量的目的是减少而非消除细胞因子响应，并因此调节而非完全阻断对病毒的免疫响应。

[0072] 每天对所有动物评估发病率、体重损失和存活率直至第 6 天。发病率变量 (即，身体状况、姿势、活动、立毛、呼吸、发声、共济失调和眼 / 鼻分泌物) 根据以下严重性尺度来记录：正常 (0)、轻微 (1)、吃力 (2) 和严重 / 剔除点 (3)。

[0073] 体重损失和存活率的统计差异分别使用 Mann-Whitney 非参数型分析和 Fisher 精确检验来确立。

[0074] 结果

[0075] 图 3 显示了 A、B、C 和 D 四个组的体重损失％。体重损失以每日的组内动物平均体重相对于研究开始时 (第 1 天) 相同组的平均体重的百分比表示。

[0076] 图 4 显示了 A、B、C 和 D 四个组的合计发病率。合计发病率以每天结束时组内仍然存活的所有动物的发病率评分的总和表示。

[0077] 图 5 显示了 A、B、C 和 D 四个组的存活率％。存活率以每天结束时存活的组内动物相对于相对于研究开始时 (第 1 天) 的动物数目的百分比表示。

[0078] 结果显示，在致死性激发后的第 3 天用抗 TNF-α 和抗 IL-12 进行治疗显著 ($p < 0.05$) 改善了受感染动物的存活率并减少了其体重损失，以及改善了动物的临床评分和一般性健康状况。另外，重要的是要指出，如在第 4 天超过 80％的对照动物死于感染的事实清楚地所示，治疗确实在 24 小时内拯救了受感染动物免于死亡。

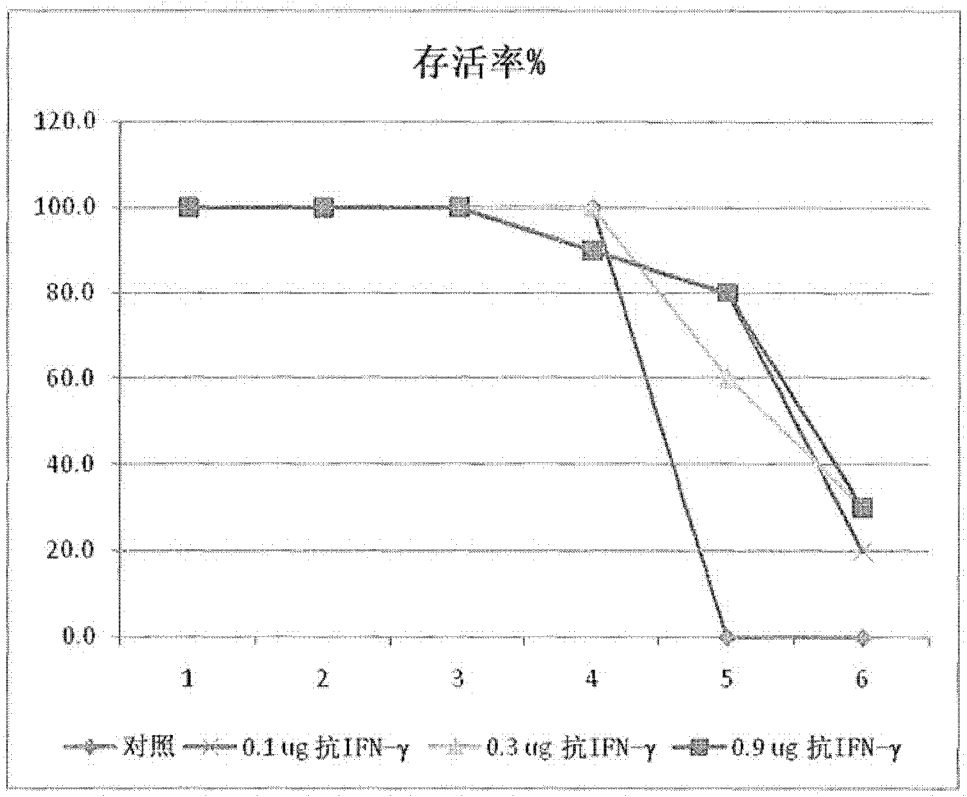
存活率%
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
1
2
3
4
5
6
对照
0.1 ug 抗IFN-γ
0.3 ug 抗IFN-γ
0.9 ug 抗IFN-γ

图 1

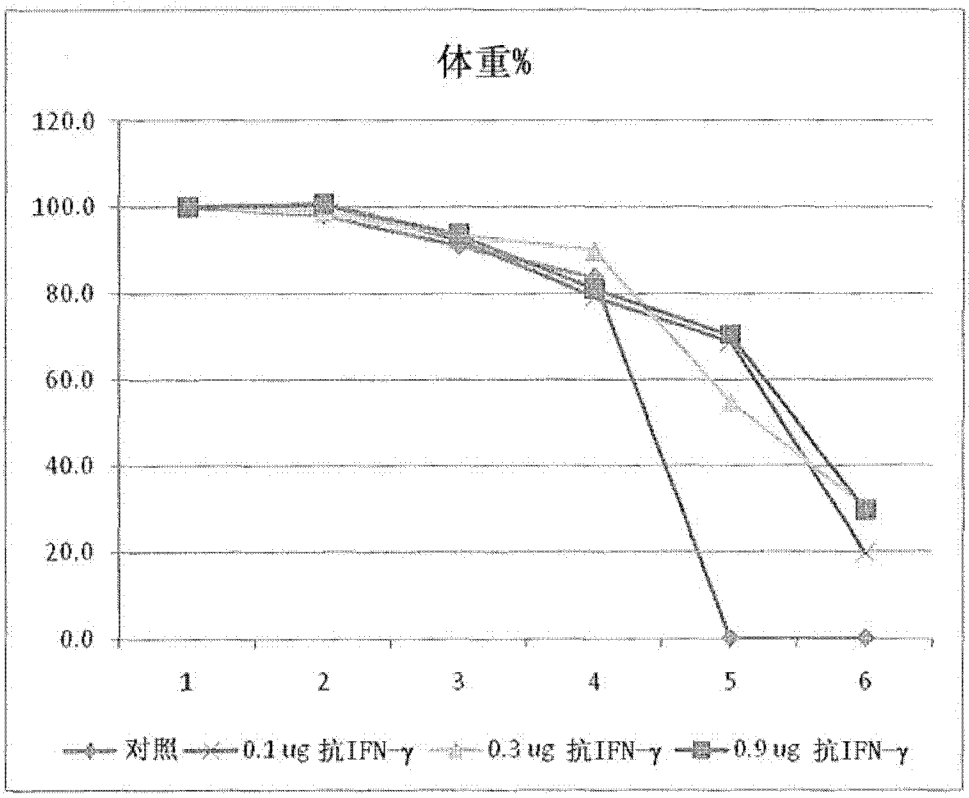
体重%
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
1
2
3
4
5
6
对照
0.1 ug 抗IFN-γ
0.3 ug 抗IFN-γ
0.9 ug 抗IFN-γ

图 2

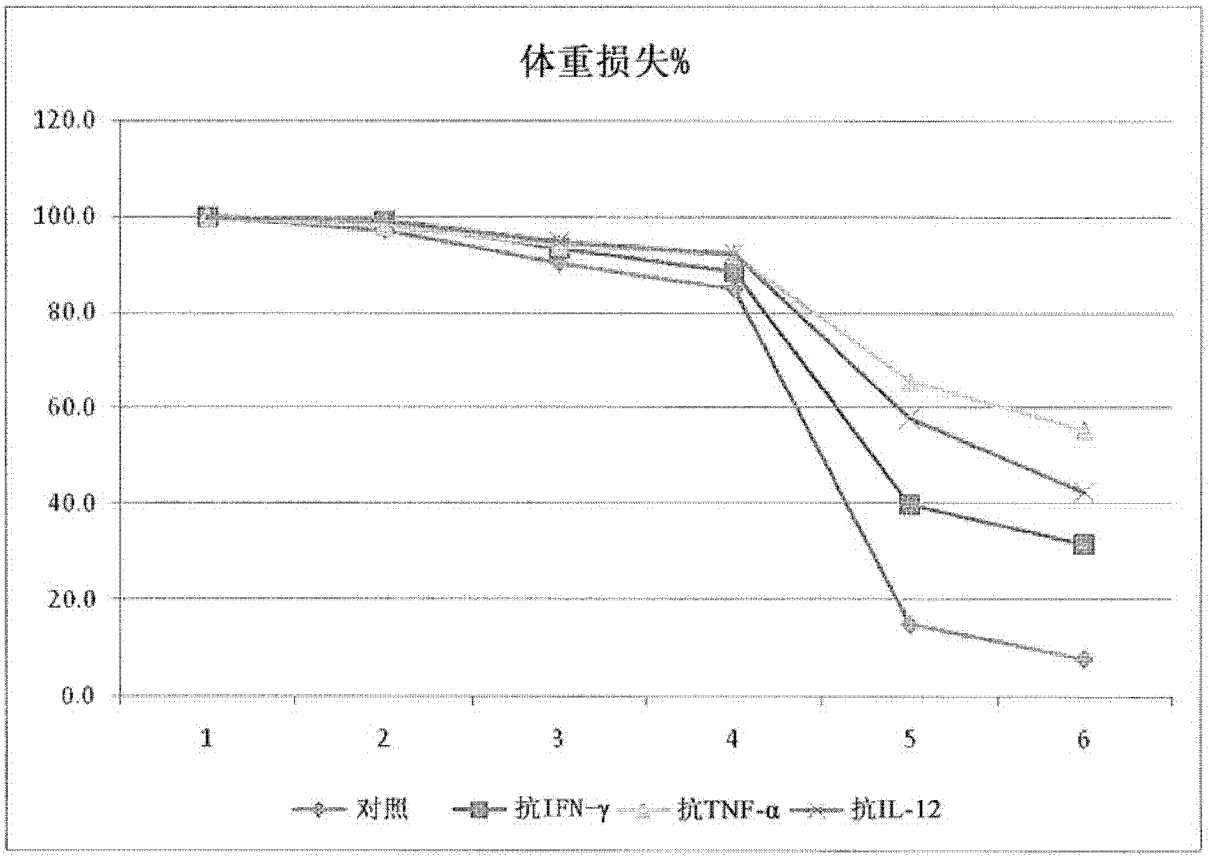

图 3

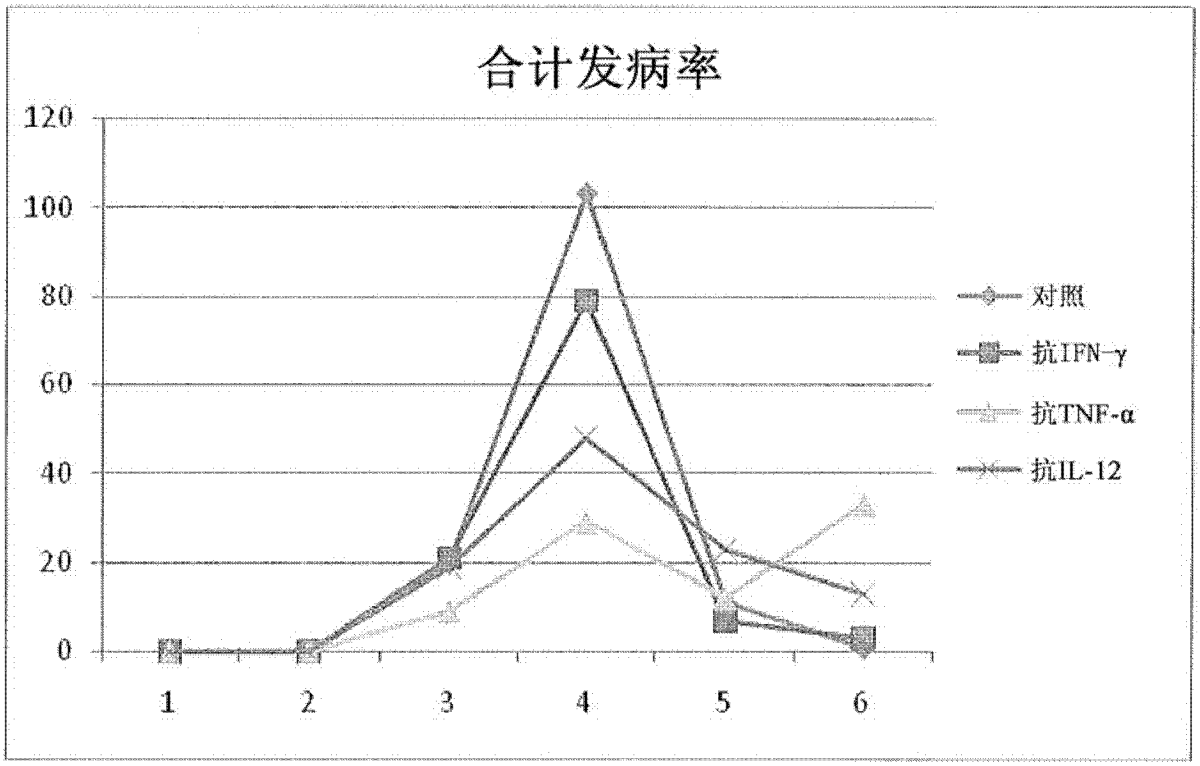

图 4

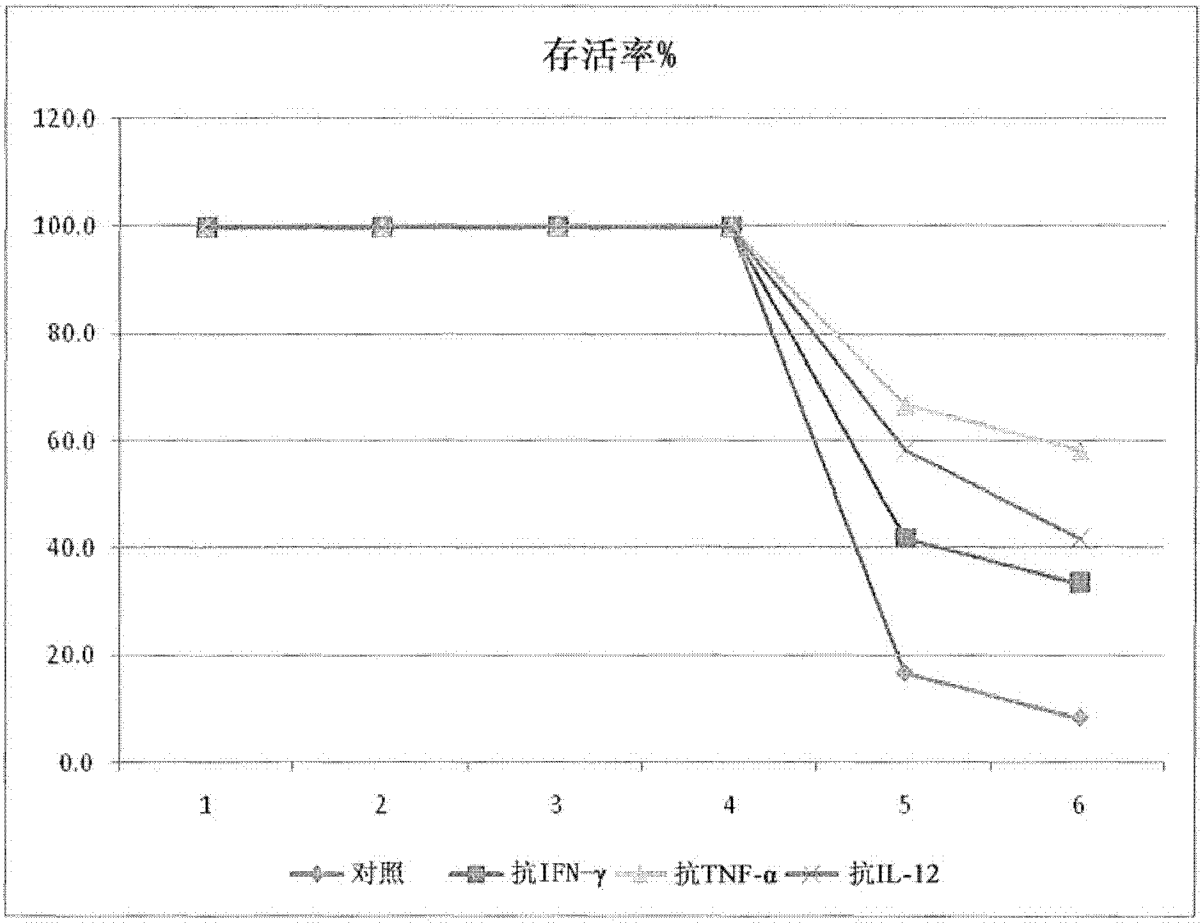

图 5