



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115920000 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202210878127.8

(22) 申请日 2016.12.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115920000 A

(43) 申请公布日 2023.04.07

(30) 优先权数据
62/268,360 2015.12.16 US
62/331,320 2016.05.03 US
62/347,486 2016.06.08 US

(62) 分案原申请数据
201680081854.4 2016.12.07

(73) 专利权人 RA制药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 S·J·德马科 M·D·霍尔蒂
G·V·帕克 A·里卡多 S·托比
D·A·特雷科

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003
专利代理师 付文川

(51) Int.Cl.

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61M 5/30 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103347895 A, 2013.10.09

Alonso Ricardo et al..Preclinical evaluation of RA101495, a potent cyclic peptide inhibitor of C5 for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 《Blood》101.Red cells and erythropoiesis structure and function, metabolism, and survival, excluding iron: POSTER I.2015, 第126卷(第23期),第939页.

审查员 柳一夫

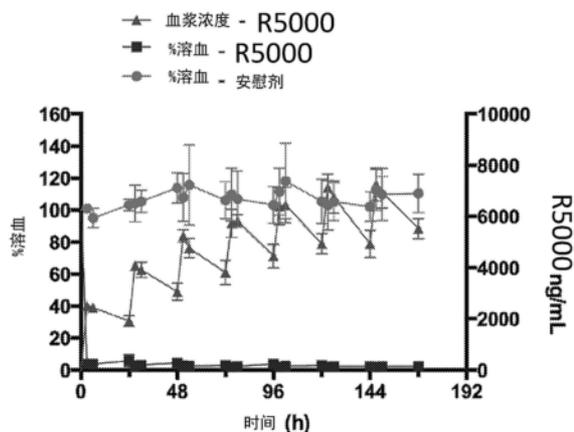
权利要求书1页 说明书51页
序列表(电子公布) 附图14页

(54) 发明名称

补体活性的调节剂

(57) 摘要

本发明涉及补体活性的调节剂,具体而言,本发明涉及补体活性的多肽调节剂,包括环状多肽调节剂。包括利用这样的调节剂作为治疗剂的方法。



1. 一种水性药物组合物,其包含:
 - a) 序列如SEQ ID NO:1所示的C5抑制剂多肽;
 - b) 盐;和
 - c) 缓冲剂。
2. 根据权利要求1所述的水性药物组合物,其中所述盐是氯化钠。
3. 根据权利要求1所述的水性药物组合物,其中所述缓冲剂是磷酸钠。
4. 根据权利要求2所述的水性药物组合物,其中所述缓冲剂是磷酸钠。
5. 根据权利要求1所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物包含浓度为25mM至100mM的氯化钠。
6. 根据权利要求1所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物包含浓度为10mM至100mM的磷酸钠。
7. 根据权利要求4所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物包含浓度为10mM至100mM的磷酸钠。
8. 根据权利要求1所述的水性药物组合物:
 - a) 其具有6.5至7.5的pH;
 - b) 其中所述多肽以1mg/mL至400mg/mL的浓度存在;
 - c) 其中所述多肽以0.1nM至1nM的平衡解离常数(K_D)结合C5;
 - d) 其中所述多肽阻断在补体活化的旁路途径的活化以后C5a的产生;或
 - e) 其中所述多肽阻断在补体活化的经典途径、旁路途径或凝集素途径的活化以后膜攻击复合物(MAC)的形成。
9. 根据权利要求7所述的水性药物组合物:
 - a) 其具有6.5至7.5的pH;
 - b) 其中所述多肽以1mg/mL至400mg/mL的浓度存在;
 - c) 其中所述多肽以0.1nM至1nM的平衡解离常数(K_D)结合C5;
 - d) 其中所述多肽阻断在补体活化的旁路途径的活化以后C5a的产生;或
 - e) 其中所述多肽阻断在补体活化的经典途径、旁路途径或凝集素途径的活化以后膜攻击复合物(MAC)的形成。
10. 根据权利要求8或9所述的水性药物组合物,其中所述多肽以40mg/mL的浓度存在。
11. 根据权利要求1所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物包含浓度为40mg/mL的C5抑制剂多肽、75.7mM的氯化钠和50mM的磷酸钠,且所述水性药物组合物的pH为6.7-7.3。
12. 根据权利要求11所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物被配制用于皮下(SC)或静脉内(IV)施用。
13. 根据权利要求12所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物与一种或多种抗生素共同施用以使脑膜炎奈瑟球菌(*Neisseria meningitidis*)的感染风险最小化。
14. 根据权利要求11所述的水性药物组合物,其中所述水性药物组合物与依库珠单抗组合施用。
15. 一种自动注射器装置,其包含根据权利要求1-14任一项所述的水性药物组合物。

补体活性的调节剂

[0001] 本申请是申请号为201680081854.4,申请日为2016年12月7日,发明名称为“补体活性的调节剂”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2015年12月16日提交的标题为Modulators of Complement Activity的美国临时申请号62/268,360、2016年5月3日提交的标题为Modulators of Complement Activity的美国临时申请号62/331,320和2016年6月8日提交的标题为Modulators of Complement Activity的美国临时申请号62/347,486的优先权,它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文。

[0004] 序列列表

[0005] 本申请含有已经以ASCII格式电子地提交并特此通过引用整体并入的序列列表。所述ASCII拷贝(创建于2016年12月7日)被命名为2011_1009PCT_SL.txt且是1,099字节的大小。

技术领域

[0006] 本发明涉及可用作补体活性的调节剂的化合物,包括多肽。还提供了利用这些调节剂作为治疗剂的方法。

背景技术

[0007] 脊椎动物免疫应答由适应性和先天性免疫组分组成。适应性免疫应答对特定病原体是选择性的并且缓慢地应答,而先天性免疫应答的组分识别宽范围的病原体并且在感染后迅速地应答。先天性免疫应答的一种这样的组分是补体系统。

[0008] 所述补体系统包括主要由肝合成的约20种循环补体组分蛋白。由于观察到它们在细菌的破坏中补充抗体应答,该特定免疫应答的组分最早被称为“补体”。在响应于感染而活化之前,这些蛋白保持无活性形式。活化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而发生。三种这样的途径是在补体系统中已知的,并被称作经典途径、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,会活化经典途径。凝集素途径由识别细菌细胞壁的糖残基的结合甘露聚糖的凝集素蛋白引发。在没有任何特异性刺激存在下,旁路途径在低水平上保持活性。尽管所有三种途径关于引发事件有所不同,但是所有三种途径汇聚于补体组分C3的切割。C3被切割成称为C3a和C3b的两种产物。在这些中,C3b变成共价连接至病原体表面,而C3a充当可扩散信号来促进炎症并募集循环免疫细胞。表面连接的C3b与其它组分形成复合物以在补体系统的后续组分中引发级联反应。由于对表面附着的要求,补体活性保持局部化并使对非靶细胞的破坏最小化。

[0009] 病原体相关的C3b以两种方式促进病原体破坏。在一种途径中,C3b由吞噬细胞直接识别并导致病原体的吞食。在第二种途径中,病原体相关的C3b引发膜攻击复合物(MAC)的形成。在第一个步骤中,C3b与其它补体组分复合以形成C5-转化酶复合物。取决于最初的补体活化途径,此复合物的组分可以不同。除C3b以外,因经典补体途径而形成的C5转化酶

还包含C4b和C2a。当由旁途径形成时，C5转化酶包含C3b的两个亚基以及一个Bb组分。

[0010] 补体组分C5被任一种C5转化酶复合物切割成C5a和C5b。C5a很像C3a，扩散进循环中并促进炎症，从而充当炎症细胞的化学引诱物。C5b保持附着至细胞表面，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是跨膜的亲水孔并促进流体进出细胞的自由流动，由此破坏所述细胞。

[0011] 所有免疫活性的一个重要组分是免疫系统区分自身细胞与非自身细胞的能力。当免疫系统不能作出此区分时，病理出现。就补体系统而言，脊椎动物细胞表达保护其免于补体级联效应的蛋白。这会确保补体系统的靶标局限于病原细胞。许多补体相关的障碍和疾病与补体级联对自身细胞的异常破坏有关。在一个实施例中，遭受阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)的受试者不能在造血干细胞上合成补体调节蛋白CD55和CD59的功能形式。这导致补体介导的溶血和多种下游并发症。其它补体相关的障碍和疾病包括、但不限于自身免疫疾病和障碍、神经学疾病和障碍、血液疾病和障碍、和感染性疾病和障碍。实验证据表明，许多补体相关的障碍通过补体活性的抑制来减轻。因此，需要用于选择性地阻断补体介导的细胞破坏以治疗有关适应症的组合物和方法。本发明通过提供有关的组合物和方法满足了该需要。

发明内容

[0012] 在某些实施方案中，本公开内容提供了一种包括R5000和药学上可接受的赋形剂的药物组合物，其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠。R5000可以以约1mg/mL至约400mg/mL的浓度存在。所述药物组合物可以包括约6.5至约7.5的pH。R5000可以以约0.1nM至约1nM的平衡解离常数(K_D)结合C5。R5000可以阻断在补体活化的旁途径的活化以后C5a的产生。R5000可以阻断在补体活化的经典途径、旁途径或凝集素途径的活化以后膜攻击复合物(MAC)的形成。

[0013] 在某些实施方案中，本公开内容提供了一种在受试者中抑制溶血的方法，所述方法包括施用包括R5000和药学上可接受的赋形剂的药物组合物，其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠。可以以足以达到约0.1 μ g/mL至约20 μ g/mL的R5000的血浆水平的剂量施用所述药物组合物。在施用后，可以使溶血抑制约25%至100%。可以每天施用所述药物组合物至少2天。可以每天施用所述药物组合物7天。可以每天施用所述药物组合物至少100天。根据一些方法，在施用后至少1个月没有观察到不利的心血管系统、呼吸系统和/或中枢神经系统(CNS)作用。根据一些方法，在施用后至少1个月没有观察到心率和/或动脉血压的变化。根据一些方法，在施用后至少1个月没有观察到呼吸频率、潮气量和/或每分钟体积的变化。

[0014] 在某些实施方案中，本公开内容提供了一种在受试者中抑制溶血的方法，所述方法包括施用包括R5000和药学上可接受的赋形剂的药物组合物，其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠，其中可以皮下地(SC)或静脉内地(IV)施用所述药物组合物。受试者血浆中的R5000水平的半衰期($t_{1/2}$)可以是至少4小时。受试者血浆中的R5000水平的 $t_{1/2}$ 可以是约1天至约10天。受试者血浆中R5000的稳态分布容积可以是约10mL/kg至约200mL/kg。受试者血浆中R5000的稳态分布容积可以等于总血液体积的至少50%。受试者血浆中R5000的总清除速率可以是约

0.04mL/hr/kg至约4mL/hr/kg。受试者血浆中R5000的 T_{max} 可以是约1小时至约48小时。可测量的R5000的量的存在可以基本上限于血浆隔室。可以以足以递送约0.01mg至约2mg R5000/千克受试者重量的剂量施用所述药物组合物。可以抑制受试者中约50%至约99%的C5活化。可以以足以递送约0.1mg至约0.4mg R5000/千克受试者重量的剂量施用所述药物组合物。可以皮下或静脉内地施用所述药物组合物。可以每天一次或多次地施用所述药物组合物。可以将所述药物组合物施用7天的时间段。溶血的抑制百分比可以在第一次施用以后3小时达到至少90%至约95%或更多。溶血的抑制百分比可以是至少90%至约95%或更多,如在施用后至少7天测量的。在施用后至少4天,溶血的抑制百分比可以是至少90%至约95%或更多。在施用后约2小时至施用后约4小时,可以达到溶血的最大抑制和/或补体活性的最大抑制。

[0015] 在某些实施方案中,本公开内容提供了一种在受试者中抑制溶血的方法,所述方法包括施用包括R5000和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠,其中以0.2mg/kg的剂量施用R5000。在最后一次施用后24小时,溶血可以 $\leq 3\%$ 。补体活性可以在7天的阶段中减小至约1%至约10%。在最后一次施用后24小时,补体活性可以 $\leq 5\%$ 。可以以足以递送约0.1mg/天至约60mg/天的R5000/千克受试者重量的剂量每天通过皮下或静脉内注射施用所述药物组合物。达到的最大血清浓度(C_{max})可以是约0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至约1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。曲线下面积(AUC)可以是约200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约10,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 。

[0016] 在某些实施方案中,本公开内容提供了一种在有此需要的受试者中治疗阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)的方法,所述方法包括皮下或静脉内施用包括R5000和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠。所述受试者可能在以前已经用基于抗体的治疗剂治疗过。所述受试者中的PNH可以对使用基于抗体的治疗剂的治疗是抗性的或无应答的。所述基于抗体的治疗剂可以是依库珠单抗(eculizumab)。

[0017] 在某些实施方案中,本公开内容提供了一种试剂盒,其包含包括R5000和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠。

[0018] 在某些实施方案中,本公开内容提供了一种包括药学上可接受的赋形剂的自动注射器装置,其中所述药学上可接受的赋形剂包括在约25mM至约100mM的浓度的氯化钠和在约10mM至约100mM的浓度的磷酸钠。

附图说明

[0019] 前述和其它目的、特征和优点将从本发明的特定实施方案的以下描述以及解释本发明的不同实施方案的原理的附图显而易见。

[0020] 图1是显示C5a产生的R5000抑制的散布图。

[0021] 图2是显示膜攻击复合物形成的R5000抑制的散布图。

[0022] 图3是显示食蟹(Cynomolgus)猴模型中的R5000抑制剂活性的散布图。

[0023] 图4A是显示以0.21mg/kg多次皮下施用以后R5000在雄性食蟹猴中的药代动力学和药效动力学关联的散布图。

[0024] 图4B是显示以4.2mg/kg多次皮下施用以后R5000在雄性食蟹猴中的药代动力学和药效动力学关联的散布图。

[0025] 图5A的图显示了在大鼠和猴中皮下施用以后随时间变化的R5000水平。

[0026] 图5B的图显示了在猴中以0.21和4.2mg/kg皮下多次剂量施用以后随时间变化的血浆浓度。

[0027] 图6的图显示了在每天施用R5000的男性中预测的R5000血浆浓度。

[0028] 图7的线图显示了在重复剂量毒理学研究中第一剂以后食蟹猴中的R5000的浓度。

[0029] 图8的线图显示了在重复剂量毒理学研究中最后一剂以后食蟹猴中的R5000的浓度。

[0030] 图9A的图显示了在多次剂量人研究与R5000浓度有关的溶血百分比的变化。

[0031] 图9B的图显示了在多次剂量人研究中随时间变化的R5000的血浆浓度。

[0032] 图10A的图显示了在多次剂量人研究中对于R5000治疗而言补体活性随时间的变化。

[0033] 图10B的图显示了在多次剂量人研究中对于R5000治疗而言补体活性在延长的时间段中的变化。

[0034] 图11A的图显示了在人类中在单一递增剂量临床研究中的R5000剂量依赖性的最大血浆浓度水平。

[0035] 图11B的图显示了在R5000的单次剂量施用以后随时间变化的血浆浓度。

[0036] 图12A的图显示了在人类中在4天的持续阶段中在R5000的单次剂量施用以后随时间变化的溶血百分比。

[0037] 图12B的图显示了在人类中在R5000的单次剂量施用以后随时间变化的CH₅₀百分比。

[0038] 图12C的图显示了在人类中在28天的持续时间中对于不同剂量的溶血百分比。

[0039] 图13的图显示了在人类中在R5000的单次剂量施用以后随时间变化的补体活性百分比。

具体实施方式

[0040] I. 化合物和组合物

[0041] 根据本发明,提供了起作用以调节补体活性的化合物和组合物。本发明的这样的化合物和组合物可以包括阻断补体活化的抑制剂。本文中使用的“补体活性”包括补体级联的活化、来自补体组分(诸如C3或C5)的切割产物的形成、在切割事件以后下游复合物的组装、或伴随补体组分(例如,C3或C5)的切割或由所述切割引起的任何过程或事件。补体抑制剂可以包括在补体组分C5的水平阻断补体活化的C5抑制剂。C5抑制剂可以结合C5并阻止C5转化酶将它切割成切割产物C5a和C5b。本文中使用的“补体组分C5”或“C5”被定义为复合物,其被C5转化酶切割成至少切割产物C5a和C5b。根据本发明的“C5抑制剂”包含抑制切割前补体组分C5复合物的或补体组分C5的切割产物的加工或切割的任何化合物或组合物。

[0042] 应当理解,C5切割的抑制会阻止在糖基磷脂酰肌醇(GPI)附着的蛋白缺陷型红细胞上的细胞裂解膜攻击复合物(MAC)的组装和活性。这样,在某些情况下,本发明的C5抑制剂也可以结合C5b,从而阻止C6结合和随后C5b-9MAC的组装。

[0043] 基于肽的化合物

[0044] 在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂是多肽。根据本发明,任何基于氨基酸的分子(天然的或非天然的)可以被称作“多肽”,且该术语包括“肽”、“肽拟似物”和“蛋白”。“肽”在传统上被认为在约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”。

[0045] C5抑制剂多肽可以是直链或环状。环状多肽包括具有一个或多个环状特征(诸如环和/或内部连接)作为它们的结构的部分的任何多肽。在某些实施方案中,当分子充当桥连部分以连接多肽的两个或更多个区域时,形成环状多肽。本文中使用的术语“桥连部分”表示在多肽中的两个相邻或不相邻氨基酸、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。在某些实施方案中,桥连部分可以包含在两个相邻或不相邻氨基酸、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。在某些实施方案中,这样的化学键可以是在相邻或不相邻氨基酸、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。在某些实施方案中,桥连部分包括在胺官能团和羧酸酯官能团之间的酰胺键,每个存在于氨基酸、非天然氨基酸或非氨基酸残基侧链中。在某些实施方案中,所述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部分。

[0046] C5抑制剂多肽可以如下环化:通过羧基端、氨基端,或通过任意其它方便的连接点,诸如例如,通过半胱氨酸的硫(例如,通过序列中的两个半胱氨酸残基之间的二硫键的形成)或氨基酸残基的任何侧链。形成环状环的其它键可以包括、但不限于马来酰亚胺键、酰胺键、酯键、醚键、硫醚键、胺键或乙酰胺键。

[0047] 在某些实施方案中,使用内酰胺部分形成本发明的环状C5抑制剂多肽。例如,使用标准的Fmoc化学法通过在固体支持物Wang树脂上的合成,可以形成这样的环状多肽。在某些情况下,将Fmoc-ASP(烯丙基)-OH和Fmoc-LYS(烯丙氧羰基)-OH(Fmoc-LYS(alloc)-OH)掺入多肽中以充当内酰胺桥形成的前体单体。

[0048] 本发明的C5抑制剂多肽可以是肽拟似物。“肽拟似物”或“多肽模拟物”是这样的多肽:其中所述分子含有在天然多肽(即,仅由20种蛋白形成氨基酸构成的多肽)中不存在的结构元件。在某些实施方案中,肽拟似物能够重演或模仿天然肽的生物学作用。肽拟似物可以在许多方面不同于天然多肽,例如主链结构的变化或在自然界中不存在的氨基酸的百分比。在某些情况下,肽拟似物可以包括:氨基酸,其具有在已知的20种蛋白形成氨基酸中不存在的侧链;基于非多肽的桥连部分,其用于实现分子的末端或内部部分之间的环化;甲基(N-甲基化)或其它烷基对酰胺键氢部分的取代;对化学或酶处理具有抗性的化学基团或键对肽键的替换;N-和C-端修饰;和/或对非肽延伸物(诸如聚乙二醇、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)的缀合。

[0049] 本文中使用的术语“氨基酸”包括天然氨基酸以及非天然氨基酸的残余物。鉴别出了20种天然的蛋白形成氨基酸,并在本文中通过如下单字母或三字母命名来表示: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它们的左旋(L)立体异构形式存在。除了另外指出以外,在本文中提及的氨基酸是L-立体异构体。术语“氨基酸”也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,以及在羧基端处被保护的天然和非天然氨基酸(例如,作为(C1-C6)烷基、苯基或苄基酯或酰胺;或作为 α -甲基苄基酰胺)。其它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2版,1991,New York,John Wiley&sons,Inc.,和其中引用的文件,它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)。本发明的多肽和/或多肽组合物也可以包括经修饰的氨基酸。

[0050] “非天然的”氨基酸具有在上面列出的20种天然存在的氨基酸中不存在的侧链或其它部件,且包括、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它非天然氨基酸(参见,例如,Josephson等人,(2005) J. Am. Chem. Soc. 127:11727-11735;Forster,A.C.等人(2003) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 100:6353-6357;Subtelny等人,(2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6131-6136;Hartman,M.C.T.等人(2007) PLoS ONE 2:e972;和Hartman等人,(2006) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 103:4356-4361)。可用于优化本发明的多肽和/或多肽组合物的其它非天然氨基酸包括、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,氨基丙氨酸,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,2,3-二氨基丙氨酸,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-羟脯氨酸,4-羟脯氨酸,异锁链素,别异亮氨酸,N-甲基戊基甘氨酸,萘基丙氨酸,鸟氨酸,戊基甘氨酸,硫代脯氨酸,正缬氨酸,叔丁基甘氨酸,苯基甘氨酸,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,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)丙氨酸,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,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,2-哌啶甲酸,2-羧基氮杂环丁烷,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-苯基甘氨酸,4-乙基-苯基甘氨酸,4-异丙基-苯基甘氨酸,(S)-2-氨基-5-叠氮基戊酸(在本文中也称作“X02”),(S)-2-氨基庚-6-烯酸(在本文中也称作“X30”),(S)-2-氨基戊-4-炔酸(在本文中也称作“X31”),(S)-2-氨基戊-4-烯酸(在本文中也称作“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)丙氨酸,(S)-2-氨基-3-(3-(氨基甲基)苯基)丙氨酸,(S)-2-氨基-4-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)丁氨酸,(S)-亮氨酸醇,(S)-缬氨酸醇,(S)-叔-亮氨酸醇,(R)-3-甲基丁-2-胺,(S)-2-甲基-1-苯基丙烷-1-胺,和(S)-N,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)丙烷-1-胺,(S)-2-氨基-3-(噁唑-2-基)丙氨酸,(S)-2-氨基-3-(噁唑-5-基)丙氨酸,(S)-2-氨基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙氨酸,(S)-2-氨基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)丙氨酸,(S)-2-氨基-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)丙氨酸,和(S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-3-基)

丙酸, (S)-2-氨基-3-(噁唑-2-基)丁酸, (S)-2-氨基-3-(噁唑-5-基)丁酸, (S)-2-氨基-3-(1,3,4-噁二唑-2-基)丁酸, (S)-2-氨基-3-(1,2,4-噁二唑-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-异喹啉羧酸及其立体异构体(包括、但不限于D和L异构体)。

[0051] 可用于优化本发明的多肽或多肽组合物的另外的非天然氨基酸包括、但不限于氟代氨基酸, 其中一个或多个碳结合的氢原子被氟替换。包括的氟原子的数目可以在从1个直到(且包括)所有氢原子的范围内。这样的氨基酸的例子包括、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。

[0052] 可用于优化本发明的多肽的其它非天然氨基酸包括、但不限于在 α -碳处二取代的那些。这些包括: 其中在所述 α -碳上的两个取代基是相同的氨基酸, 例如 α -氨基异丁酸和2-氨基-2-乙基丁酸, 以及其中所述取代基是不同的氨基酸, 例如 α -甲基苯基甘氨酸和 α -甲基脯氨酸。进一步, 在所述 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-氨基四氢咪唑-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-4-甲酸、及其立体异构体。

[0053] 可用于优化本发明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, 其中吡啶环系被包含0、1、2、3或4个杂原子的另一个9或10元二环环系替换, 所述杂原子独立地选自N、O或S。每个环系可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。所述环系可以在任何可取代的原子处被0、1、2、3或4个取代基取代。每个取代基可以独立地选自H、F、Cl、Br、CN、COOR、CONRR'、氧代、OR、NRR'。每个R和R'可以独立地选自H、C1-C20烷基、或C1-C20烷基-0-C1-20烷基。

[0054] 在某些实施方案中, 色氨酸的类似物(在本文中也被称作“色氨酸类似物”)可用在本发明的多肽或多肽组合物的优化中。色氨酸类似物可以包括、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。除了另外指出以外, 本文中使用的术语“氮杂色氨酸”和它的缩写“azaTrp”表示7-氮杂色氨酸。

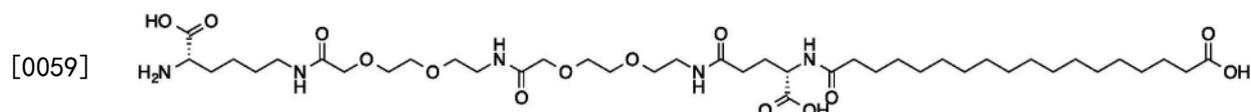
[0055] 可用于优化本发明的多肽和/或多肽组合物的经修饰的氨基酸残基包括、但不限于: 被化学封闭(可逆地或不可逆地)的那些; 在它们的N-端氨基基团或它们的侧链基团上被化学修饰的那些; 在酰胺主链中被化学修饰的那些, 如例如, N-甲基化的、D(非天然氨基酸)和L(天然氨基酸)立体异构体; 或其中侧链官能团被化学修饰成另一种官能团的残基。在某些实施方案中, 经修饰的氨基酸包括、但不限于, 甲硫氨酸亚砷; 甲硫氨酸砷; 天冬氨酸(β -甲酯), 天冬氨酸的经修饰的氨基酸; N-乙基甘氨酸, 甘氨酸的经修饰的氨基酸; 丙氨酸酰胺; 和/或丙氨酸的经修饰的氨基酸。非天然氨基酸可以购自Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Bachem (Torrance, CA) 或其它供应商。非天然氨基酸还可以包括在美国专利公开US 2011/0172126(其内容通过引用整体并入本文)的表2中列出的那些中的任一种。

[0056] 本发明预见到本文呈现的多肽的变体和衍生物。这些包括置换、插入、缺失、和共价变体和衍生物。本文中使用的术语“衍生物”与术语“变体”同义地使用, 且表示相对于参

照分子或起始分子已经以任何方式修饰或改变的分子。

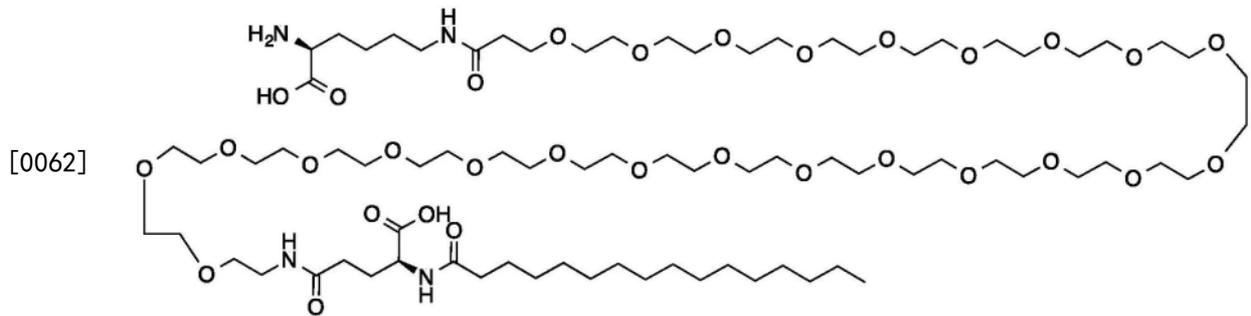
[0057] 本发明的多肽可以包括下述组分、特征或部分中的任一种,在本文中使用的它们的缩写包括:“Ac”和“NH₂”分别指示乙酰基和酰胺化的末端;“Nv1”代表正缬氨酸;“Phg”代表苯基甘氨酸;“Tbg”代表叔丁基甘氨酸;“Chg”代表环己基甘氨酸;“(N-Me)X”代表由书写为N-甲基-X的变量“X”的地方的字母或三字母氨基酸代码指示的氨基酸的N-甲基化形式[例如(N-Me)D或(N-Me)Asp代表天冬氨酸的N-甲基化形式或N-甲基-天冬氨酸];“azaTrp”代表氮杂色氨酸;“(4-F)Phe”代表4-氟苯丙氨酸;“Tyr(OMe)”代表O-甲基酪氨酸,“Aib”代表氨基异丁酸;“(高)F”或“(高)Phe”代表高苯丙氨酸;“(2-OMe)Phg”表示2-O-甲基苯基甘氨酸;“(5-F)W”表示5-氟色氨酸;“D-X”表示给定氨基酸“X”的D-立体异构体[例如(D-Chg)代表D-环己基甘氨酸];“(5-MeO)W”表示5-甲基-O-色氨酸;“homoC”表示高半胱氨酸;“(1-Me-W)”或“(1-Me)W”表示1-甲基色氨酸;“Nle”表示正亮氨酸;“Tiq”表示四氢异喹啉残基;“Asp(T)”表示(S)-2-氨基-3-(1H-四唑-5-基)丙酸;“(3-Cl-Phe)”表示3-氯苯丙氨酸;“[(N-Me-4-F)Phe]”或“(N-Me-4-F)Phe”表示N-甲基-4-氟苯丙氨酸;“(m-Cl-高)Phe”表示间氯高苯丙氨酸;“(des-氨基)C”表示3-硫丙酸;“(α-甲基)D”表示α-甲基L-天冬氨酸;“2Na1”表示2-萘基丙氨酸;“(3-氨基甲基)Phe”表示3-氨基甲基-L-苯丙氨酸;“Cle”表示环亮氨酸;“Ac-吡喃”表示4-氨基-四氢-吡喃-4-甲酸;“(Lys-C16)”表示N-ε-棕榈酰赖氨酸;“(Lys-C12)”表示N-ε-月桂基赖氨酸;“(Lys-C10)”表示N-ε-辛基(capryl)赖氨酸;“(Lys-C8)”表示N-ε-辛酸(caprylic)赖氨酸;“[x二甲苯基(y,z)]”表示在两个含有巯基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以指示间-、对-或邻-二溴二甲苯(分别)的应用以产生桥连部分,且数字标识符y和z确定参与环化的氨基酸的多肽内的氨基酸位置;“[环(y,z)]”表示两个氨基酸残基之间的键形成,其中数字标识符y和z确定参与键的残基的位置;“[环-烯炔基(y,z)]”表示通过烯炔易位在两个氨基酸残基之间的键形成,其中数字标识符y和z确定参与键的残基的位置;“[环-硫基烷基(y,z)]”表示在两个氨基酸残基之间的硫醚键的形成,其中数字标识符y和z确定参与键的残基的位置;“[环-三唑基(y,z)]”表示两个氨基酸残基之间的三唑环的形成,其中数字标识符y和z确定参与键的残基的位置。“B20”表示N-ε-(PEG2-γ-谷氨酸-N-α-十八烷二酸)赖氨酸[也被称作(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-1,28,46-三甲酸]。

[0058] B20



[0060] “B28”表示N-ε-(PEG24-γ-谷氨酸-N-α-十六酰基)赖氨酸。

[0061] B28



[0063] “K14”表示N- ϵ -1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基-L-赖氨酸。所有其它符号表示标准的单字母氨基酸代码。

[0064] 一些C5抑制剂多肽包含约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。在某些情况下，C5抑制剂多肽包含至少30个氨基酸。

[0065] 本发明的一些C5抑制剂包括C-端脂质部分。这样的脂质部分可以包括脂肪酰基基团(例如,饱和的或不饱和的脂肪酰基基团)。在某些情况下,所述脂肪酰基基团可以是棕榈酰基基团。

[0066] 具有脂肪酰基基团的C5抑制剂可以包括一个或多个将脂肪酸连接至所述肽的分子接头。这样的分子接头可以包括氨基酸残基。在某些情况下,L- γ 谷氨酸残基可以用作分子接头。在某些情况下,分子接头可以包括一个或多个聚乙二醇(PEG)接头。本发明的PEG接头可以包括约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。

[0067] 本发明的C5抑制剂可以具有约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的分子量。

[0068] 在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂多肽包括R5000。R5000的核心氨基酸序列(SEQ ID NO:1)包含:15个氨基酸(所有均L-氨基酸),包括4种非天然氨基酸(N-甲基-天冬氨酸、叔丁基甘氨酸、7-氮杂色氨酸和环己基甘氨酸);在所述多肽序列的K1和D6之间的内酰胺桥;和具有经修饰的侧链的C-端赖氨酸残基,从而形成N- ϵ -(PEG24- γ -谷氨酸-N- α -十六酰基)赖氨酸残基(在本文中也称作为“B28”)。C-端赖氨酸侧链修饰包括聚乙二醇(PEG)间隔物(PEG24),其中PEG24连接至用棕榈酰基基团衍生化的L- γ 谷氨酸残基。

[0069] 在某些实施方案中,本发明包括R5000的变体。在某些R5000变体中,可以改变C-端赖氨酸侧链部分。在某些情况下,C-端赖氨酸侧链部分的PEG24间隔物(具有24个PEG亚基)可以包括更少的或另外的PEG亚基。在其它情况下,C-端赖氨酸侧链部分的棕榈酰基基团可以被另一种饱和的或不饱和的脂肪酸置换。在另外情况下,C-端赖氨酸侧链部分的L- γ 谷氨酸接头(在PEG和酰基基团之间)可以被替代性的氨基酸或非氨基酸接头置换。

[0070] 在某些实施方案中,R5000变体可以包括对R5000中的核心多肽序列的修饰,其可以与R5000的一个或多个环状或C-端赖氨酸侧链部分特征组合使用。这样的变体可以与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%序列同一性。在某些情况下,通过在除了R5000所用的那些以外的氨基酸之间形成内酰胺桥,可以将R5000变体环化。

[0071] 可以开发或修饰本发明的C5抑制剂以实现特异性结合特征。通过确定与特定靶标的结合和/或解离速率,可以评估抑制剂结合。在某些情况下,化合物表现出与靶标的强烈且快速结合以及缓慢的解离速率。在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂表现出与C5的强烈且快速结合。这样的抑制剂可以进一步表现出与C5的缓慢解离速率。

[0072] 本发明的结合C5补体蛋白的C5抑制剂可以以约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的平衡解离常数(K_D)结合C5补体蛋白。

[0073] 在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂阻断从C5形成或产生C5a。在某些情况下,在补体活化的旁途径的活化以后,阻断C5a的形成或产生。在某些情况下,本发明的C5抑制剂阻断膜攻击复合物(MAC)的形成。这样的MAC形成抑制可以归因于C5抑制剂与C5b亚基的结合。C5抑制剂与C5b亚基的结合可以阻止C6结合,从而导致MAC形成的阻断。在某些实施方案中,该MAC形成抑制发生在经典途径、替代途径或凝集素途径的活化以后。

[0074] 使用化学方法可以合成本发明的C5抑制剂。在某些情况下,这样的合成会消除与在哺乳动物细胞系中制备生物制品有关的风险。在某些情况下,化学合成可以是比生物生产方法更简单的和更有成本效益的。

[0075] 同位素变体

[0076] 本发明的多肽可以包含一个或多个是同位素的原子。本文中使用的术语“同位素”表示具有一个或多个另外的中子的化学元素。在一个实施方案中,可以将本发明的多肽氘化。本文中使用的术语“氘化”表示已经具有一个或多个被氘同位素替换的氢原子的物质。氘同位素是氢的同位素。氢的原子核含有一个质子,而氘原子核含有一个质子和一个中子。可以将本发明的化合物和药物组合物氘化以便改变物理性质,诸如稳定性,或允许它们用在诊断和实验应用中。

[0077] II. 使用方法

[0078] 本文提供了使用本发明的化合物和/或组合物调节补体活性的方法。

[0079] 治疗适应症

[0080] 所有免疫活性(先天性的和适应性的)的一个重要组分是免疫系统的区分自身和非自身细胞的能力。当免疫系统不能作出此区分时,病理出现。就补体系统而言,脊椎动物细胞表达保护其免于补体级联效应的蛋白,并且这会确保补体系统针对微生物病原体。许多补体相关的障碍和疾病与补体级联对自身细胞的异常破坏有关。

[0081] 本发明的方法包括用本发明的化合物和组合物治疗补体相关的障碍的方法。本文提及的“补体相关障碍”可以包括与补体系统(例如,补体组分诸如C5的切割或加工)的功能障碍有关的任何病症。

[0082] 在某些实施方案中,本发明的方法包括抑制受试者中的补体活性的方法。在某些情况下,在受试者中抑制的补体活性的百分比可以是至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或至少99.9%。在某些情况下,在施用后约1小时至施用后约3小时、施用后约2小时至施用后约4小时、施用后约3小时至施用后约10小时、

施用后约5小时至施用后约20小时、或施用后约12小时至施用后约24小时,可以实现补体活性的这种抑制水平和/或最大抑制。补体活性的抑制可以在至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周或至少4周的时间段中持续。在某些情况下,通过每天施用可以达到该抑制水平。这样的每天施用可以包括施用至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周、至少4周、至少2个月、至少4个月、至少6个月、至少1年或至少5年。在某些情况下,可以在这样的受试者的终生给受试者施用本公开内容的化合物或组合物。

[0083] 在某些实施方案中,本发明的方法包括抑制受试者中的C5活性的方法。本文中使用的“C5依赖性的补体活性”或“C5活性”表示如下活化补体级联:C5的切割,C5的下游切割产物的组装,或伴随C5的切割或由C5的切割引起的任意其它方法或事件。在某些情况下,在受试者中抑制的C5活性的百分比可以是至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或至少99.9%。

[0084] 在某些实施方案中,本发明的方法可以包括通过给有此需要的受试者或患者施用一种或多种本发明的化合物或组合物来抑制溶血的方法。根据一些这样的方法,可以使溶血减少约25%至约99%。在其它实施方案中,使溶血减少约10%至约40%、约25%至约75%、约30%至约60%、约50%至约90%、约75%至约95%、约90%至约99%、或约97%至约99.5%。在某些情况下,使溶血减少至少50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0085] 根据一些方法,溶血的抑制百分比是约 $\geq 90\%$ 至约 $\geq 99\%$ (例如, $\geq 91\%$ 、 $\geq 92\%$ 、 $\geq 93\%$ 、 $\geq 94\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 98\%$)。在某些情况下,在施用后约1小时至施用后约3小时、施用后约2小时至施用后约4小时、施用后约3小时至施用后约10小时、施用后约5小时至施用后约20小时、或施用后约12小时至施用后约24小时,可以达到溶血的该抑制水平和/或最大抑制。溶血活性水平的抑制可以在至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周或至少4周的时间段中持续。在某些情况下,通过每天施用可以实现该抑制水平。这样的每天施用可以包括施用至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少3周、至少4周、至少2个月、至少4个月、至少6个月、至少1年或至少5年。在某些情况下,可以在这样的受试者的终生给受试者施用本公开内容的化合物或组合物。

[0086] 本发明的C5抑制剂可以用于治疗一种或多种适应症,其中作为C5抑制剂治疗的结果几乎不发生或不发生不良作用。在某些情况下,不发生不利的心血管系统、呼吸系统和/或中枢神经系统(CNS)作用。在某些情况下,不发生心率和/或动脉血压的变化。在某些情况下,不发生呼吸频率、潮气量和/或每分钟体积的变化。

[0087] 在疾病标志物或症状的上下文中,“降低”或“减少”是指这样的水平的显著下降,经常是统计上显著的。所述降低可以是,例如,至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多,且优选地低至这样的水平:其被接受为在对于没有这样的障碍的个体而言正常的范围内。

[0088] 在疾病标志物或症状的上下文中,“增加”或“升高”是指这样的水平的显著升高,经常是统计上显著的。所述增加可以是,例如,至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或更多,且优选地高至这样的水平:其被接受为在对于没有这样的障碍的个体而言正常的范

围内。

[0089] 当疾病状态的一项或多项参数存在显著的改善(经常是统计上显著的)时,治疗或预防作用是明显的,或者在失败时发生恶化或发生症状(在它们会以其它方式预见到的情况下)。作为一个例子,疾病的可测量参数的至少10%的有利变化,和优选地至少20%、30%、40%、50%或更多,可以指示有效的治疗。使用本领域已知的给定疾病的实验动物模型,也可以判断给定的化合物或组合物的效力。当使用实验动物模型时,当观察到标志物或症状的统计上显著的调节时,证实治疗的效力。

[0090] 阵发性夜间血红蛋白尿

[0091] 在某些实施方案中,本文提供了用本发明的化合物或组合物(例如,药物组合物)治疗阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)的方法。PNH是由源自多潜能造血干细胞的磷脂酰肌醇聚糖锚生物合成A类(PIG-A)基因中的获得性突变造成的罕见补体相关障碍(Pu, J. J. 等人, Clin Transl Sci. 2011 Jun; 4(3): 219-24)。PNH的特征在于骨髓障碍、溶血性贫血和血栓形成。PIG-A基因产物是被用于将蛋白连接至质膜的糖脂锚糖基磷脂酰肌醇(GPI)的产生所必需的。两种负责保护细胞免于末端补体复合物的裂解活性的补体调节蛋白CD55(衰变加速因子)和CD59(反应性裂解的膜抑制剂)在没有GPI存在下变成无功能的。这导致C5活化和特异性补体蛋白在红血细胞(RBC)的表面的积累,从而导致补体介导的这些细胞的破坏。

[0092] 患有PNH的患者最初呈现出血红蛋白尿、腹部疼痛、平滑肌张力失常和疲劳,例如,PNH相关的症状或障碍。PNH的特征还在于血管内容血(该疾病的主要临床表现)和静脉血栓形成。静脉血栓形成可以发生在罕见部位,包括、但不限于肝静脉、肠系膜静脉、脑静脉和真皮静脉(Parker, C. 等人, 2005. Blood. 106: 3699-709和Parker, C. J., 2007. Exp Hematol. 35: 523-33)。目前,依库珠单抗(**SOLIRIS®**, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT) (一种C5抑制剂单克隆抗体)是唯一经批准的PNH治疗剂。

[0093] 使用依库珠单抗的治疗导致大多数PNH患者中的血管内容血的适当控制(Schrezenmeier, H. 等人, 2014. Haematologica. 99: 922-9)。但是, Nishimura和同事已经描述了日本的11位患者(3.2%的PNH患者), 所述患者具有阻止依库珠单抗与C5结合的C5基因中的突变且不会对所述抗体的治疗做出应答(Nishimura, J-I. 等人, 2014. N Engl J Med. 370: 632-9)。此外, 依库珠单抗作为静脉内输注在健康护理专业人员的监督下每2周施用, 这是不方便的且给患者造成负担。

[0094] 长期静脉内施用具有导致严重并发症诸如感染、局部血栓形成、血肿和逐渐减小的静脉通路的可能性。另外, 依库珠单抗是一种大蛋白, 且与免疫原性和超敏反应的风险有关。最后, 尽管依库珠单抗结合C5和阻止C5b产生, 通过不完全抑制产生的任何C5b可以引发MAC形成和造成溶血。

[0095] PNH患者的外周血可以在正常和异常细胞的比例方面变化。根据国际PNH利益集团(International PNH Interest Group)基于临床特征、骨髓特征和GPI-AP-缺陷型多形核白细胞(PMN)的百分比将所述疾病分成子类。由于GPI-AP-缺陷型红血细胞对PNH患者中的破坏更敏感, 认为PMN的流式细胞计量术分析会提供更多信息(Parker, C. J., 2012. Curr Opin Hematol. 19: 141-8)。经典PNH中的流式细胞计量术分析显示了50-100% GPI-AP-缺陷型PMN。

[0096] PNH的溶血性贫血独立于自身抗体(Coombs阴性的)且源自补体的旁路途径(AP)的

失控活化。

[0097] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)在PNH的治疗中是特别有用的。这样的化合物和组合物可以包括C5抑制剂(例如,R5000)。在某些情况下,本发明的可用于治疗PNH的C5抑制剂可以阻断C5切割成C5a和C5b。在某些情况下,本发明的C5抑制剂可以用作PNH的依库珠单抗疗法的替代。不同于依库珠单抗,本发明的C5抑制剂可以结合C5b,阻止C6结合和C5b-9MAC的随后组装。

[0098] 在某些情况下,R5000及其组合物可以用于治疗受试者中的PNH。这样的受试者可以包括已经具有不良作用的受试者,所述受试者具有对其它治疗(例如,使用依库珠单抗)的抗性、对其它治疗无应答、表现出减小的对其它治疗的应答性或表现出对其它治疗的抗性。在某些实施方案中,使用本公开内容的化合物和组合物的治疗可以以剂量依赖性的方式抑制PNH红细胞的溶血。

[0099] 在某些实施方案中,在可能涉及平行或连续治疗的方案中与依库珠单抗联合施用R5000。

[0100] 基于序列和结构数据,R5000对于有限数目的具有在C5基因中的突变的患者中的PNH的治疗而言可以是特别有用的,所述突变阻止依库珠单抗与C5的结合。这样的患者的一个例子是具有单一错义C5杂合突变c.2654G->A的那些,该突变预测多态性p.Arg885His(关于该多态性的描述,参见Nishimura,J.等人,N Engl J Med.2014.370(7):632-9,其内容通过引用整体并入本文)。象依库珠单抗一样,R5000阻断C5蛋白水解性裂解成C5a和C5b。不同于依库珠单抗,R5000还可以结合C5b并阻断与C6的结合,从而阻止MAC的随后组装。因此,有利地,由R5000的不完全抑制产生的任何C5b被阻止结合C6且完成MAC的组装。

[0101] 在某些情况下,对于患有PNH的患者,将R5000用作依库珠单抗的治疗替代物,其可以提供附加的效力,而没有静脉内施用的不便和不利以及已知的与单克隆抗体有关的免疫原性和超敏反应的风险。此外,通过皮下(SC)注射施用的R5000可以克服长期静脉内施用的严重并发症,诸如感染、静脉通路的损失、局部血栓形成和血肿。

[0102] 炎性适应症

[0103] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗具有与炎症相关的疾病、障碍和/或病症的受试者。在补体系统的蛋白水解级联期间,炎症可以被上调。尽管炎症可以具有有益效果,但是过度的炎症可能导致各种病理(Markiewski等人.2007.Am J Pathol.17:715-27)。因此,本发明的化合物和组合物可以用于减少或消除与补体活化有关的炎症。

[0104] 无菌性炎症

[0105] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗、预防无菌性炎症或延迟无菌性炎症的发展。无菌性炎症是响应于除感染以外的刺激而发生的炎症。无菌性炎症可以是对应激(诸如由物理、化学或代谢有害刺激造成的基因组应激、缺氧应激、营养应激或内质网应激)的常见应答。无菌性炎症可以促进许多疾病的发病机制,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、药物诱发的肝损伤、炎性肠病和/或其它疾病、障碍或病症。无菌性炎症的机制以及用于治疗、预防无菌性炎症和/或延迟无菌性炎症的症状的方法和组合物可以包括Rubartelli等人在Frontiers in Immunology,2013,4:398-99中、Rock等人在Annu Rev Immunol.2010,28:321-342中或在美

国专利号8,101,586(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的那些中的任一种。

[0106] 全身性炎症应答(SIRS)和脓毒症

[0107] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗和/或预防全身炎症反应综合征(SIRS)。SIRS是影响全身的炎症。在SIRS由感染造成的情况下,它被称作脓毒症。SIRS也可以由非感染性事件诸如创伤、损伤、烧伤、缺血、出血和/或其它状况造成。与SIRS和/或脓毒症有关的负面结果是多器官衰竭(MOF)。在革兰氏阴性脓毒症中在C3水平的补体抑制会显著地保护器官免于大肠杆菌诱导的进行性MOF,但是也会阻碍细菌清除。本文描述的化合物和组合物包括这样的C5补体组分抑制剂:其可以施用给具有脓毒症的受试者以提供器官保护益处,而不会有害地改变细菌清除。

[0108] 在某些实施方案中,本公开内容提供了治疗脓毒症的方法。脓毒症可以由微生物感染诱导。所述微生物感染可以包括至少一种革兰氏阴性的传染性病原体。本文中使用的术语“传染性病原体”表示侵入或以其它方式感染细胞、组织、器官、隔室、或样品或受试者的流体的任何实体。在某些情况下,传染性病原体可以是细菌、病毒或其它病原体。革兰氏阴性的传染性病原体是革兰氏阴性细菌。革兰氏阴性的传染性病原体可以包括、但不限于大肠杆菌。

[0109] 治疗脓毒症的方法可以包括向受试者施用一种或多种C5抑制剂。所述C5抑制剂可以是R5000。根据一些方法,可以减少或阻止补体活化。通过检测受试者样品中的补体活性的一种或多种产物,可以确定补体活性的减少或阻止。这样的产物可以包括C5切割产物(例如,C5a和C5b)或作为C5切割的结果而形成的下游复合物(例如,C5b-9)。在某些实施方案中,本公开内容提供了用R5000治疗脓毒症的方法,其中在受试者中和/或在至少一个得自受试者的样品中减少或消除C5a和/或C5b-9的水平。例如,当与未用R5000治疗的受试者(或受试者样品)(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)相比时,或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段中的相同受试者(或受试者样品)相比时,在施用R5000的受试者中(或在得自这样的受试者的样品中)可以使C5a和/或C5b-9水平减少约0%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%。

[0110] 在某些实施方案中,通过R5000治疗减少的C5b-9水平是与补体活化的经典途径、补体活化的旁路途径和补体活化的凝集素途径中的一种或多种有关的C5b-9水平。

[0111] 在某些实施方案中,通过将R5000施用给具有脓毒症的受试者,可以调节与脓毒症有关的一种或多种因素的存在、不存在和/或水平。使用它们的检测测定,可以确定这样的因素的存在或不存在。可以如下确定因素水平的变化:确定R5000治疗以后具有脓毒症的受试者中的这样的因素的水平,并将那些水平与相同受试者中的更早水平(在R5000治疗之前或在一个或多个更早治疗阶段中)或没有用R5000治疗的受试者(包括没有接受治疗的具有脓毒症的受试者,或接受某种其它治疗形式的受试者)中的水平进行对比。对比可以通过R5000治疗的受试者和没有用R5000治疗的受试者之间的因素水平的差异百分比呈现。

[0112] C5切割产物可以包括由C5切割可产生的任何蛋白或复合物。在某些情况下,C5切割产物可以包括、但不限于C5a和C5b。C5b切割产物可以继续与补体蛋白C6、C7、C8和C9形成复合物(在本文中被称作“C5b-9”)。因此,可以检测和/或定量包括C5b-9的C5切割产物以确

定补体活性是否已经被减少或阻止。可以进行C5b-9沉积的检测,例如,通过使用WIESLAB®ELISA (Euro Diagnostica, Malmo, 瑞典) 试剂盒。如其它人所述(例如,参见 Bergseth G等人, 2013. Mol Immunol. 56:232-9, 其内容通过引用整体并入本文), 可以以“补体任意单位”(CAU) 测量切割产物的定量。

[0113] 在某些实施方案中, 用C5抑制剂(例如, R5000) 治疗脓毒症可以减少或阻止C5b-9产生。

[0114] 根据本发明, R5000向受试者的施用可以导致受试者中和/或至少一个得自受试者的样品中细菌清除的调节。本文提及的细菌清除是从受试者或样品部分地或完全地除去/减少细菌。通过杀死或以其它方式使细菌不能生长和/或繁殖, 可以发生清除。在某些情况下, 通过细菌裂解和/或免疫破坏(例如, 通过吞噬作用、细菌细胞裂解、调理素作用等), 可以发生细菌清除。根据一些方法, 在用C5抑制剂(例如, R5000) 治疗的受试者中的细菌清除可以对细菌清除没有效果或具有有益效果。这可以由于C5抑制对C3b水平的作用的缺失或减少而发生。在某些实施方案中, 用R5000治疗脓毒症的方法可以避免干扰C3b依赖性的调理素作用或增强C3b依赖性的调理素作用。

[0115] 在某些情况下, 与未治疗的受试者中或用另一种形式的补体抑制剂(例如, C3抑制剂) 治疗的受试者中的细菌清除相比, R5000治疗的细菌清除可以被增强。在某些实施方案中, 当与没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者) 中的细菌清除对比时, 或当与R5000治疗之前或使用R5000的早前治疗阶段中的相同受试者的早前细菌清除水平对比时, 用R5000治疗的具有脓毒症的受试者可以经历0%至至少100%的增强的细菌清除。例如, 当与没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者) 对比时, 和/或当与得自这样的受试者的样品对比时, 或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者对比时, 和/或当与得自处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者的样品对比时, 用R5000治疗的受试者中和/或至少一个得自这样的受试者的样品中的细菌清除可以增强约0%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%。

[0116] 通过直接测量受试者和/或受试者样品中的细菌水平, 或通过测量细菌清除的一种或多种指标(例如, 在细菌裂解以后释放的细菌组分的水平), 可以测量受试者中的细菌清除。然后可以通过与以前的细菌/指标水平测量结果或与没有接受治疗或接受不同治疗的受试者中的细菌/指标水平对比来确定细菌清除水平。在某些情况下, 检查来自收集的血液的菌落形成单位(cfu) (例如, 以产生cfu/ml血液) 以确定细菌水平。

[0117] 在某些实施方案中, 可以进行使用R5000的脓毒症治疗, 而对吞噬作用没有影响或对吞噬作用没有实质损害。这可以包括嗜中性粒细胞依赖性的和/或单核细胞依赖性的吞噬作用。使用R5000治疗的未受损的或基本上未受损的吞噬作用可以是由于使用R5000治疗时对C3b水平的有限改变或没有改变。

[0118] 突发性氧化作用是C5a依赖性的过程, 其特征在于被病原体攻击以后某些细胞(特别是巨噬细胞和嗜中性粒细胞) 的过氧化物产生(参见Mollnes T.E. 等人, 2002. Blood 100, 1869-1877, 其内容通过引用整体并入本文)。

[0119] 在某些实施方案中, 在用R5000治疗以后, 可以在具有脓毒症的受试者中减少或阻

止突发性氧化作用。这可以是由于使用R5000依赖性的C5抑制时C5a水平的下降。当与没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)对比时,或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者对比时,在施用R5000的受试者中的突发性氧化作用可以减少约0%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%。

[0120] 脂多糖(LPS)是细菌细胞外被的一种组分,其是已知的免疫刺激物。补体依赖性的溶菌作用可以导致LPS的释放,从而促进炎症应答,诸如脓毒症特有的那些。在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗可以降低LPS水平。这可以是由于补体介导的溶菌作用的减少和C5依赖性的补体活性的抑制。在某些实施方案中,当与没有用R5000治疗的受试者(或受试者样品)(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)对比时,或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段中的相同受试者(或受试者样品)对比时,在施用R5000的受试者中(或在得自这样的受试者的样品中)的LPS水平可以减少或消除约0%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%。

[0121] 在某些实施方案中,与没有用R5000治疗的具有脓毒症的受试者(或受试者样品)(包括接受一种或多种其它治疗形式的受试者)相比,或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段中的相同受试者(或受试者样品)相比时,在用R5000治疗的具有脓毒症的受试者(或受试者样品)中的LPS水平可以减少100%。

[0122] 在本公开内容的某些实施方案中,R5000治疗可以降低脓毒症诱导的一种或多种细胞因子的水平。细胞因子包括许多刺激对感染的免疫应答的细胞信号传递分子。“细胞因子风暴”是至少四种细胞因子-白介素(IL)-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)的急剧上调,其可以源自细菌感染和促进脓毒症。已知C5a会诱导这些细胞因子的合成和活性。因此,C5的抑制剂可以通过降低C5a的水平来降低细胞因子水平。可以评价受试者或受试者样品中的细胞因子水平,以评价C5抑制剂的降低在脓毒症过程中被上调的一种或多种炎症性细胞因子的水平的能力。当与没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)对比时,或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者对比时,在施用R5000的受试者中的IL-6、IL-8、MCP-1和/或TNF α 水平可以降低约0%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%。在某些实施方案中,与没有用R5000治疗的具有脓毒症的受试者(包括接受一种或多种其它治疗形式的受试者)相比或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者对比时,在用R5000治疗的具有脓毒症的受试者中的IL-6、IL-8、MCP-1和/或TNF α 水平可以降低100%。

[0123] 与脓毒症有关的一种并发症是凝固和/或纤维蛋白溶解途径的调节异常(Levi M.,等人,2013.Seminars in thrombosis and hemostasis 39,559-66;Rittirsch D.,等人,2008.Nature Reviews Immunology 8,776-87;和Dempfle C.,2004.A Thromb Haemost.91(2):213-24,它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)。尽管这些途径的受控局部活化对于防御病原体而言是重要的,但是全身性的失控活化可能是有害的。与细

菌感染有关的补体活性可以促进凝固和/或纤维蛋白溶解调节异常(由于增加的与MAC形成有关的宿主细胞和组织损伤)。在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗可以将凝固和/或纤维蛋白溶解途径正常化。

[0124] 与脓毒症有关的凝固和/或纤维蛋白溶解的调节异常可以包括弥漫性血管内凝血(DIC)。DIC是一种导致组织和器官损伤(由于在小血管中的凝固和血块形成的活化)的病症。该活性会减少向组织和器官的血流量,并消耗在身体的其余部分中的凝固所需的血液因子。这些血液因子在血流中的缺失可以导致在其它身体部位的失控出血。在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗可以减少或消除DIC。

[0125] 通过测量激活部分促凝血酶原激酶时间(APTT)和/或凝血酶原时间(PT)可以检测与脓毒症有关的凝固功能障碍。这些是在血浆样品上执行的试验以确定哪些凝固因子水平是低的。在具有DIC的受试者中,APTT和/或PT由于降低的凝固因子水平而延长。在某些实施方案中,使用R5000的受试者脓毒症治疗可以降低和/或正常化得自经治疗的受试者的样品中的APTT和/或PT。

[0126] 通过分析凝血酶-抗凝血酶(TAT)复合物水平和/或组织因子(TF)mRNA的白细胞表达,可以进一步评价与脓毒症有关的凝固功能障碍。增加的TAT复合物水平和TF mRNA的白细胞表达与凝固功能障碍有关且与DIC一致。在某些实施方案中,当与没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)对比时,或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者对比时,使用R5000的脓毒症治疗可以导致约0.005%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%的TAT水平和/或白细胞TF mRNA水平的下降。在某些实施方案中,与没有用R5000治疗的具有脓毒症的受试者(包括接受一种或多种其它治疗形式的受试者)相比或当与处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者对比时,在用R5000治疗的具有脓毒症的受试者中的TAT水平和/或白细胞TF mRNA水平可以下降100%。

[0127] 因子XII是一种对于血浆中的正常凝固而言重要的因子。在取自具有凝固功能障碍(例如,DIC)的受试者的血浆样品中,由于小血管中与凝固有关的因子XII的消耗,因子XII水平可能下降。在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗可以减少因子XII消耗。因此,在用R5000治疗以后取自具有脓毒症的受试者的血浆样品中,因子XII水平可能增加。当与没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)对比时,或当与取自处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者的血浆样品对比时,在血浆样品中的因子XII水平可能增加约0.005%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%。在某些实施方案中,与来自没有用R5000治疗的具有脓毒症的受试者(包括接受一种或多种其它治疗形式的受试者)的血浆样品相比,或当与取自处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者的血浆样品对比时,来自用R5000治疗的具有脓毒症的受试者的血浆样品中的因子XII水平可以增加100%。

[0128] 纤维蛋白溶解是由酶活性引起的纤维蛋白的分解,该过程对于凝块形成而言是关键性的。纤维蛋白溶解调节异常可以发生在严重脓毒症中,且据报道会影响用大肠杆菌攻击的狒狒中的正常凝固(P.de Boer J.P.,等人,1993.Circulatory shock.39,59-67,其内

容通过引用整体并入本文)。脓毒症依赖性的纤维蛋白溶解功能障碍(包括、但不限于与DIC有关的纤维蛋白溶解功能障碍)的血浆指标可以包括、但不限于:降低的纤维蛋白原水平(指示减少的形成纤维蛋白凝块的能力)、增加的组织型纤溶酶原激活物(tPA)水平、增加的纤溶酶原激活物抑制剂1型(PAI-1)水平、增加的纤溶酶-抗纤维蛋白溶酶(PAP)水平、增加的纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物和增加的D-二聚体水平。在某些实施方案中,当与来自没有用R5000治疗的受试者(包括用其它补体抑制剂治疗的受试者)的血浆样品中的水平对比时,或当与取自处于治疗前阶段或更早治疗阶段的相同受试者的血浆样品中的水平对比时,使用R5000的脓毒症治疗可以导致约0.005%至约0.05%、约0.01%至约1%、约0.05%至约2%、约0.1%至约5%、约0.5%至约10%、约1%至约15%、约5%至约25%、约10%至约50%、约20%至约60%、约25%至约75%、约50%至约100%的血浆纤维蛋白原水平的下降和/或tPA、PAI-1、PAP、纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物和/或D-二聚体的血浆水平的增加。在某些实施方案中,当与来自用R5000治疗的具有脓毒症的受试者的血浆样品中的水平对比时,脓毒症相关的血浆纤维蛋白原水平的下降和/或脓毒症相关的tPA、PAI-1、PAP、纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物和/或D-二聚体的血浆水平的增加可以相差至少10,000%。

[0129] 与脓毒症有关的过度活跃的补体活性的另一个后果是由补体依赖性的溶血和/或C3b依赖性的调理素作用引起的红血细胞的减少。根据本公开内容,用R5000治疗脓毒症的方法可以包括减少补体依赖性的溶血。一种评价与脓毒症有关的补体依赖性溶血的方法包括得到全部血细胞计数。全部血细胞计数可以通过计数存在于血液样品中的细胞类型的自动化方法得到。来自全部血细胞计数分析的结果通常包括血细胞比容水平、红血细胞(RBC)计数、白血细胞(WBC)计数和血小板。使用血细胞比容水平来确定由红血细胞构成的血液(按体积计)的百分比。血细胞比容水平、血小板水平、RBC水平和WBC水平可以由于溶血而在脓毒症中减少。在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗会增加血细胞比容水平、血小板水平、RBC水平和/或WBC水平。增加可以是立即的,或可以在治疗(例如,单或多次剂量治疗)中随时间发生。

[0130] 在某些实施方案中,使用R5000的受试者治疗可以减少与脓毒症有关的白细胞(例如,嗜中性粒细胞和巨噬细胞)活化。本文中在白细胞的背景下使用的“活化”表示这些细胞的动员和/或成熟,以实现有关的免疫功能。通过评估治疗的受试者或得自治疗的受试者的样品,可以确定由R5000治疗引起的减少的白细胞活化。

[0131] 在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗可以改善正在治疗的受试者中的一种或多种生命体征。这样的生命体征可以包括、但不限于心率、全身平均动脉血压(MSAP)、呼吸率、氧饱和度和体温。

[0132] 在某些实施方案中,使用R5000的脓毒症治疗可以稳定或减轻与脓毒症有关的毛细管泄漏和/或内皮屏障功能障碍(即,维持或改善毛细管泄漏和/或内皮屏障功能障碍)。通过测量总血浆蛋白水平和/或血浆白蛋白水平,可以确定毛细管泄漏和/或内皮屏障功能障碍的稳定或减轻。任一种水平相对于与脓毒症有关的血浆水平的增加可以指示减少的毛细管泄漏。因此,用R5000治疗脓毒症可以增加总血浆蛋白和/或血浆白蛋白的水平。

[0133] 本公开内容的方法可以包括用R5000治疗脓毒症的方法,其中降低一种或多种急性期蛋白的水平。急性期蛋白是在炎症病症下由肝产生的蛋白。R5000治疗可以减轻与脓毒症有关的炎症并导致由肝产生的急性期蛋白的减少。

[0134] 根据本发明的一些方法,通过用R5000治疗,可以减轻、逆转或预防脓毒症诱导的器官损伤和/或器官功能障碍。随着器官功能改善可能降低的指标可以包括、但不限于血浆乳酸盐(证实改善的血管灌注和清除)、肌酸酐、血液尿素氮(二者指示改善的肾功能)和肝转氨酶(指示改善的肝功能)。在某些实施方案中,发热应答、继发感染的风险和/或脓毒症复发的风险在用R5000治疗脓毒症的受试者中减小。

[0135] 本公开内容的方法可以包括通过用R5000治疗阻止脓毒症相关的死亡和/或改善罹患脓毒症的受试者的存活时间。通过将R5000治疗的受试者的存活时间与未治疗的受试者(包括用一种或多种其它治疗形式治疗的受试者)的存活时间进行对比,可以确定改善的存活时间。在某些实施方案中,使存活时间增加至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少2周、至少1个月、至少2个月、至少4个月、至少6个月、至少1年、至少2年、至少5年或至少10年。

[0136] 在某些实施方案中,在单次剂量中进行R5000的施用。在某些实施方案中,在多次剂量中进行R5000的施用。例如,R5000施用可以包括施用初始剂量,随后是一个或多个重复剂量。可以在前一个剂量以后约1小时至约24小时、约2小时至约48小时、约4小时至约72小时、约8小时至约96小时、约12小时至约36小时、或约18小时至约60小时施用重复剂量。在某些情况下,可以在前一个剂量以后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2周、4周、2个月、4个月、6个月或超过6个月施用重复剂量。在某些情况下,可以根据需要施用重复剂量以稳定或减轻脓毒症或以稳定或减轻受试者中与脓毒症有关的一种或多种效应。重复剂量可以包括相同量的R5000,或可以包括不同的量。

[0137] 本发明的化合物和组合物可以用于控制和/或平衡补体活化以预防和治疗SIRS、脓毒症和/或MOF。应用补体抑制剂来治疗SIRS和脓毒症的方法可以包括在美国公开号US2013/0053302或美国专利号8,329,169(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中的那些。

[0138] 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

[0139] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗和/或预防急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发展。ARDS是一种肺泛发炎症,并且可以由创伤、感染(例如,脓毒症)、重度肺炎和/或有害物质的吸入造成。ARDS通常是严重的、危及生命的并发症。研究提示,嗜中性粒细胞可以通过影响肺的受损伤的肺泡和间质组织中的多形核细胞的积累来促成ARDS的发展。因此,可以施用本发明的化合物和组合物来减少和/或阻止肺泡嗜中性粒细胞中的组织因子产生。本发明的化合物和组合物可以进一步用于治疗、预防和/或延迟ARDS,在某些情况下,根据在国际公开号W02009/014633(其内容通过引用整体并入本文)中教导的任一种方法。

[0140] 牙周炎

[0141] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗或预防牙周炎和/或有关病症的发展。牙周炎是一种导致牙周组织的破坏的泛发、慢性炎症,所述牙周组织是支持和包围牙齿的组织。所述病症还涉及牙槽骨(支撑牙齿的骨)丢失。牙周炎可能由口腔卫生的缺乏(其导致细菌在龈线处的积累,也被称作牙菌斑)而造成。某些健康状况诸如糖尿病或营养不良和/或习惯诸如吸烟可能增加牙周炎的风险。牙周炎可以增加中风、心肌梗塞、动脉粥样硬化、糖尿病、骨质疏松症、未足月产以及其它健康问题的

风险。研究证实了牙周炎和局部补体活性之间的相关性。牙周细菌可以抑制或活化补体级联的某些组分。因此,本发明的化合物和组合物可以用于预防和/或治疗牙周炎和相关的疾病和病症。补体活化抑制剂和治疗方法可以包括由Hajishengallis在*Biochem Pharmacol.* 2010, 15;80(12):1和Lambriis或美国公开号US2013/0344082(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的那些中的任一种。

[0142] 皮炎

[0143] 在某些实施方案中,本发明的化合物、组合物(例如,药物组合物)和/或方法可以用于治疗皮炎。皮炎是一种以肌无力和慢性肌肉炎症为特征的炎症性肌病。皮炎经常开始于皮疹,其并行地伴有肌无力或领先于肌无力。本发明的化合物、组合物和/或方法可以用于减轻或预防皮炎。

[0144] 创伤和损伤

[0145] 本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗不同类型的创伤和/或损伤,和/或促进不同类型的创伤和/或损伤的愈合。本文中使用的术语“损伤”通常表示物理创伤,但可以包括局部感染或疾病过程。损伤可以特征在于由影响身体部位和/或器官的外部事件造成的伤害、损坏或破坏。创伤与使皮肤破裂或损坏的切口、打击、烧伤和/或其它对皮肤的冲击有关。创伤和损伤经常是急性的,但是如果未适当愈合,它们可能导致慢性并发症和/或炎症。

[0146] 创伤和烧创伤

[0147] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗创伤和/或促进创伤的愈合。健康的皮肤会提供抵抗病原体和其它环境效应物的防水保护屏障。皮肤还控制体温和流体蒸发。当皮肤受伤时,这些功能被破坏,使皮肤愈合成为挑战。创伤会引发一组与修复和再生组织的免疫系统相关的生理过程。补体活化是这些过程中的一个。补体活化研究已经鉴别出涉及伤口愈合的几种补体组分,如由van de Goot等人在*J Burn Care Res* 2009, 30:274-280中和Cazander等人.*Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 534291(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中所教导的。在某些情况下,补体活化可能是过度的,从而造成细胞死亡和增强的炎症(导致受损的伤口愈合和慢性创伤)。在某些情况下,本发明的化合物和组合物可以用于减少或消除这样的补体活化以促进伤口愈合。利用本发明的化合物和组合物的治疗可以根据在国际公开号W02012/174055中公开的用于治疗创伤的方法中的任一种来进行,其内容通过引用整体并入本文。

[0148] 头损伤

[0149] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗头损伤和/或促进头损伤的愈合。头损伤包括对头皮、头盖骨或脑的损伤。头损伤的例子包括、但不限于脑震荡、挫伤、颅骨骨折、创伤性脑损伤和/或其它损伤。头损伤可以是轻度或重度。在某些情况下,头损伤可以导致长期的身体和/或心理并发症或者死亡。研究指示,头损伤可以诱导不适当的颅内补体级联活化,其可能导致局部炎症应答,通过脑水肿和/或神经元死亡的发生而促进继发性脑损伤(Stahel等人在*Brain Research Reviews*, 1998, 27: 243-56,其内容通过引用整体并入本文)。本发明的化合物和组合物可以用于治疗头损伤和/或减轻或预防有关的继发性并发症。使用本发明的化合物和组合物来控制头损伤中的补体级联活化的方法可以包括Holers等人在美国专利号8,911,733(其内容通过引用整体

并入本文)中教导的那些中的任一种。

[0150] 挤压伤

[0151] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗挤压伤和/或促进挤压伤的愈合。挤压伤是由施加于身体的力或压强造成的损伤,其造成出血、青肿、骨折、神经损伤、创伤和/或对身体的其它损伤。本发明的化合物和组合物可以用于减少挤压伤之后的补体活化,由此促进挤压伤之后的愈合(例如通过促进神经再生、促进骨折愈合、预防或治疗炎症和/或其它相关的并发症)。根据在美国专利号8,703,136、国际公开号W02012/162215、W02012/174055或美国公开号US2006/0270590(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的任一种方法,本发明的化合物和组合物可以用于促进愈合。

[0152] 缺血/再灌注损伤

[0153] 在某些实施方案中,本公开内容的化合物、组合物(例如,药物组合物)和/或方法可以用于治疗与缺血和/或再灌注有关的损伤。这样的损伤可以与外科手术干预(例如,移植)有关。因此,本公开内容的化合物、组合物和/或方法可以用于减轻或预防缺血和/或再灌注损伤。

[0154] 自身免疫疾病

[0155] 本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗患有自身免疫疾病和/或障碍的受试者。免疫系统可以分成先天性系统和适应性系统,分别表示非特异性的立即防御机制和更复杂的抗原特异性系统。补体系统是先天性免疫系统的部分,其识别和消除病原体。另外,补体蛋白可以调节适应性免疫,连接先天性应答与适应性应答。自身免疫疾病和障碍是造成系统靶向自身组织和物质的免疫异常。自身免疫疾病可能涉及身体的某些组织或器官。本发明的化合物和组合物可以用于在自身免疫疾病的治疗和/或预防中调节补体。在某些情况下,根据在Ballanti等人, *Immunol Res* (2013) 56:477-491(其内容通过引用整体并入本文)中呈现的方法,可以使用这样的化合物和组合物。

[0156] 抗磷脂综合征 (APS) 和灾难性抗磷脂综合征 (CAPS)

[0157] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过补体活化控制来预防和/或治疗抗磷脂综合征 (APS)。APS是一种由使血液凝块的抗磷脂抗体造成的自身免疫病症。APS可能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,从而造成妊娠相关的并发症诸如流产、死产、先兆子痫、早产和/或其它并发症。灾难性抗磷脂综合征 (CAPS) 是相似病症的一种极端和急性形式,其同时导致几个器官中的静脉阻塞。研究提示,补体活化可能促成APS相关的并发症,包括妊娠相关的并发症、血栓性(凝固)并发症和血管并发症。本发明的化合物和组合物可以用于通过减少或消除补体活化来治疗APS相关的病症。在某些情况下,根据Salmon等人, *Ann Rheum Dis* 2002;61(增刊II):ii46-ii50和Mackworth-Young在 *Clin Exp Immunol* 2004,136:393-401中(其内容通过引用整体并入本文)教导的方法,本发明的化合物和组合物可以用于治疗APS和/或APS相关的并发症。

[0158] 冷凝集素疾病

[0159] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗冷凝集素疾病 (CAD),其也称作冷凝集素介导的溶血。CAD是一种由在低范围体温下与红血

细胞相互作用的高浓度IgM抗体导致的自身免疫疾病[Engelhardt等人.Blood,2002,100(5):1922-23]。CAD可能导致病症诸如贫血、疲劳、呼吸困难、血红蛋白尿和/或手足发绀。CAD与稳健的补体活化相关,并且研究已经证实,CAD可能用补体抑制剂疗法来治疗。因此,本发明提供了使用本发明的化合物和组合物来治疗CAD的方法。在某些情况下,根据Roth等人在Blood,2009,113:3885-86中或国际公开号W02012/139081(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的方法,本发明的化合物和组合物可以用于治疗CAD。

[0160] 重症肌无力

[0161] 在某些实施方案中,本发明的化合物、组合物(例如,药物组合物)和/或方法可以用于治疗重症肌无力。重症肌无力是一种由自身免疫造成的神经肌肉疾病。本发明的化合物、组合物和/或方法可以用于减轻或预防与重症肌无力有关的神经肌肉问题。

[0162] 格-巴二氏综合征

[0163] 在某些实施方案中,本发明的化合物、组合物(例如,药物组合物)和方法可以用于治疗格-巴二氏综合征(GBS)。GBS是一种涉及周围神经系统的自身免疫攻击的自身免疫疾病。本发明的化合物、组合物和/或方法可以用于减轻或预防与GBS有关的周围神经问题。

[0164] 血管适应症

[0165] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗影响血管(例如,动脉、静脉和毛细血管)的血管适应症。这样的适应症可以影响血液循环、血压、血流量、器官功能和/或其它身体功能。

[0166] 血栓性微血管病(TMA)

[0167] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗和/或预防血栓性微血管病(TMA)和相关疾病。微血管病影响身体的小血管(毛细血管),使毛细血管壁变厚、弱和易于出血,并减慢血液循环。TMA倾向于导致血管血栓、内皮细胞损伤、血小板减少症和溶血的发展。器官诸如脑、肾、肌肉、胃肠系统、皮肤和肺可能受影响。TMA可能由医疗手术和/或病症引起,包括、但不限于造血干细胞移植(HSCT)、肾障碍、糖尿病和/或其它病症。TMA可能由潜在的补体系统功能障碍造成,如Meri等人在European Journal of Internal Medicine,2013,24:496-502(其内容通过引用整体并入本文)中描述的。通常,TMA可能源自增加的某些补体组分的水平,其导致血栓形成。在某些情况下,这可能由补体蛋白或相关酶中的突变造成。所产生的补体功能障碍可能导致内皮细胞和血小板的补体靶向,从而导致增加的血栓形成。在某些实施方案中,可以用本发明的化合物和组合物预防和/或治疗TMA。在某些情况下,根据在美国公开号US2012/0225056或US2013/0246083(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中描述的方法,可以实现利用本发明的化合物和组合物治疗TMA的方法。

[0168] 弥漫性血管内凝血(DIC)

[0169] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过控制补体活化来预防和/或治疗弥漫性血管内凝血(DIC)。DIC是这样的病理学状况:其中血液中的凝固级联被广泛活化并导致血块形成,尤其是在毛细血管中。DIC可能导致组织血流梗阻,并且可能最终损伤器官。另外,DIC会影响血液凝固的正常过程,其可能导致严重出血。本发明的化合物和组合物可以用于通过调节补体活性来治疗、预防DIC或降低DIC的严重程度。在某些情况下,根据在美国专利号8,652,477(其内容通过引用整体并入本文)中教

导的DIC治疗方法中的任一种,可以使用本发明的化合物和组合物。

[0170] 血管炎

[0171] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于预防和/或治疗血管炎。通常,血管炎是一种与血管(包括静脉和动脉)的炎症相关的障碍,其特征在于攻击组织并造成血管肿胀的白血细胞。血管炎可能与感染(诸如洛矶山斑疹热)或自身免疫有关。自身免疫相关的血管炎的一个例子是抗嗜中性粒细胞细胞质自身抗体(ANCA)血管炎。ANCA血管炎由攻击身体自身的细胞和组织的异常抗体造成。ANCA攻击某些白血细胞和嗜中性粒细胞的细胞质,从而使它们攻击身体的某些器官和组织中的血管壁。ANCA血管炎可能影响皮肤、肺、眼和/或肾。研究提示,ANCA疾病会活化旁路补体途径并产生某些补体组分,所述组分造成导致血管损伤的炎症放大回路(Jennette等人.2013,Semin Nephrol.33(6):557-64,其内容通过引用整体并入本文)。在某些情况下,本发明的化合物和组合物可以用于通过抑制补体活化来预防和/或治疗ANCA血管炎。

[0172] 非典型溶血性尿毒症综合征

[0173] 在某些实施方案中,本公开内容的化合物、组合物(例如,药物组合物)和/或方法可以用于治疗非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。aHUS是一种由未受抑制的补体活化造成的罕见疾病,其以小血管中的血块形成为特征。本发明的组合物和方法可用于减轻或预防与aHUS有关的补体活化。

[0174] 神经学适应症

[0175] 本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于预防、治疗神经学适应症和/或减轻神经学适应症的症,所述神经学适应症包括、但不限于神经变性疾病和有关的障碍。神经变性通常与神经元的结构或功能的损失(包括神经元的死亡)有关。这些障碍可以通过使用本发明的化合物和组合物抑制补体对神经元细胞的效应来治疗。神经变性相关的障碍包括、但不限于肌萎缩性侧索硬化(ALS)、多发性硬化(MS)、帕金森病和阿尔茨海默氏病。

[0176] 肌萎缩性侧索硬化(ALS)

[0177] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于预防、治疗ALS和/或减轻ALS的症状。ALS是一种致命的运动神经元病,其特征为脊髓神经元、脑干和运动皮质的变性。ALS造成肌肉强度丧失,最终导致呼吸衰竭。补体功能障碍可以促成ALS,并且因此通过使用本发明的靶向补体活性的化合物和组合物的疗法可以预防、治疗ALS和/或减少症状。在某些情况下,本发明的化合物和组合物可以用于促进神经再生。在某些情况下,根据在美国公开号US2014/0234275或US2010/0143344(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的任一种方法,本发明的化合物和组合物可以用作补体抑制剂。

[0178] 阿尔茨海默氏病

[0179] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过控制补体活性来预防和/或治疗阿尔茨海默氏病。阿尔茨海默氏病是一种慢性神经变性疾病,具有可以包括定向障碍、记忆丧失、心境不稳、行为问题和最终身体功能丧失的症状。阿尔茨海默氏病被认为由淀粉样蛋白的胞外脑沉积造成,所述淀粉样蛋白与炎症相关蛋白诸如补体蛋白有关(Sjoberg等人.2009.Trends in Immunology.30(2):83-90,其内容通过引

用整体并入本文)。在某些情况下,根据在美国公开号US2014/0234275(其内容通过引用整体并入本文)中教导的阿尔茨海默氏病治疗方法中的任一种,本发明的化合物和组合物可以用作补体抑制剂。

[0180] 肾相关的适应症

[0181] 本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于治疗某些与肾有关的疾病、障碍和/或病症,在某些情况下,通过抑制补体活性。肾是负责从血流中除去代谢废产物的器官。肾调节血压、泌尿系统和内稳态功能,并因此对于多种身体功能而言是必要的。由于独特的结构特征和暴露于血液,肾可能受炎症的更严重影响(相对于其它器官)。肾还产生它们自己的补体蛋白,其可在感染、肾脏疾病和肾移植后活化。在某些情况下,根据Quigg, *J Immunol* 2003;171:3319-24(其内容通过引用整体并入本文)教导的方法,本发明的化合物和组合物可以在肾的某些疾病、病症和/或障碍的治疗中用作补体抑制剂。

[0182] 狼疮肾炎

[0183] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过抑制补体活性来预防和/或治疗狼疮肾炎。狼疮肾炎是一种由被称为系统性红斑狼疮(SLE)的自身免疫疾病造成的肾炎症。狼疮肾炎的症状包括高血压;泡沫状尿液;腿、足、手或脸的肿胀;关节痛;肌肉痛;发热;以及皮疹。用控制补体活性的抑制剂(包括本发明的化合物和组合物)可以治疗狼疮肾炎。通过补体抑制来预防和/或治疗狼疮肾炎的方法和组合物可以包括在美国公开号US2013/0345257或美国专利号8,377,437(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的那些中的任一种。

[0184] 膜性肾小球肾炎(MGN)

[0185] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过抑制某些补体组分的活化来预防和/或治疗膜性肾小球肾炎(MGN)障碍。MGN是一种可能导致炎症和结构变化的肾障碍。MGN由结合至肾毛细血管(小球)中的可溶性抗原的抗体造成。MGN可以影响肾功能,诸如过滤流体,并且可能导致肾衰竭。根据在美国公开号US2010/0015139中或在国际公开号W02000/021559中(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)教导的通过补体抑制来预防和/或治疗MGN的方法,可以使用本发明的化合物和组合物。

[0186] 血液透析并发症

[0187] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过抑制补体活化来预防和/或治疗与血液透析相关的并发症。血液透析是用来在患有肾衰竭的受试者中维持肾功能的医疗操作。在血液透析中,从血液中除去废物(诸如肌酐、尿素和游离水)是在外部进行。血液透析治疗的一种常见并发症是由血液与透析膜之间的接触造成的慢性炎症。另一种常见并发症是血栓形成,指阻塞血液循环的血块的形成。研究已经提示,这些并发症与补体活化相关。血液透析可以与补体抑制剂疗法组合以提供在因肾衰竭而经受血液透析的受试者中控制炎症反应和病理和/或预防或治疗血栓形成的方式。根据DeAngelis等人在*Immunobiology*, 2012, 217(11):1097-1105中或Kourtzelis等人.*Blood*, 2010, 116(4):631-639(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)教导的任一种方法,可以完成使用本发明的化合物和组合物治疗血液透析并发症的方法。

[0188] 眼疾病

[0189] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于预防

和/或治疗某些眼相关的疾病、障碍和/或病症。在健康的眼中,补体系统在低水平被活化,并且通过保护免于病原体的膜结合的和可溶性的眼内蛋白来连续调节。因此,补体的活化在与眼相关的数种并发症中起重要作用,并且控制补体活化可以用于治疗这样的疾病。根据Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-3908中或在美国专利号8,753,625中(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)教导的任一种方法,本发明的化合物和组合物可以在眼疾病的治疗中用作补体抑制剂。

[0190] 年龄相关的黄斑变性(AMD)

[0191] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过抑制眼补体活化来预防和/或治疗年龄相关的黄斑变性(AMD)。AMD是造成模糊的中央视觉、中央视觉中的盲点和/或最终中央视觉丧失的慢性眼疾病。中央视觉影响阅读、驾驶车辆和/或识别脸的能力。AMD通常分成两类,非渗出性的(干性的)和渗出性的(湿性的)。干性AMD表示黄斑的衰退,所述黄斑是在视网膜中央的组织。湿性AMD表示在视网膜下的血管的衰竭,其导致血液和流体的渗漏。几个人和动物研究已经鉴别出与AMD相关的补体蛋白,并且新的治疗策略包括控制补体活化途径,如Jha等人在Mol Immunol.2007;44(16):3901-8中讨论的。本发明的包括使用本发明的化合物和组合物预防和/或治疗AMD的方法可以包括在美国公开号US2011/0269807或US2008/0269318(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)中教导的那些中的任一种。

[0192] 角膜疾病

[0193] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过抑制眼补体活化来预防和/或治疗角膜疾病。补体系统在保护角膜免于病原性颗粒和/或炎症性抗原中起重要作用。角膜是覆盖并保护虹膜、瞳孔和前房的眼最外面的前部部分,并因此暴露于外界因素。角膜疾病包括、但不限于圆锥角膜、角膜炎、眼部疱疹和/或其它疾病。角膜并发症可以造成疼痛、视力模糊、流泪、发红、光敏感性和/或角膜瘢痕形成。补体系统对角膜保护而言是关键性的,但补体活化可以在感染被清除之后对角膜组织造成损伤,因为某些补体化合物被大量地表达。本发明的用于在角膜疾病的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(其内容通过引用整体并入本文)中教导的那些中的任一种。

[0194] 自身免疫性葡萄膜炎

[0195] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于预防和/或治疗葡萄膜炎,它是眼的葡萄膜层的炎症。葡萄膜是眼的色素区域,其包含眼的脉络膜、虹膜和睫状体。葡萄膜炎造成发红、视力模糊、疼痛、虹膜粘连,并且可能最终造成失明。研究已经指示,补体活化产物存在于患有自身免疫性葡萄膜炎的患者的眼中,并且补体在疾病发展中起重要作用。在某些情况下,根据Jha等人在Mol Immunol.2007.44(16):3901-8(其内容通过引用整体并入本文)中鉴别出的方法中的任一种,本发明的化合物和组合物可以用于治疗和/或预防葡萄膜炎。

[0196] 糖尿病性视网膜病变

[0197] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于预防和/或治疗糖尿病性视网膜病变,糖尿病性视网膜病变是由糖尿病患者中视网膜血管的变化造成的疾病。视网膜病变可能造成血管肿胀和流体渗漏和/或异常血管的生长。糖尿病性

视网膜病变会影响视觉并可能最终导致失明。研究已经提示,补体的活化在糖尿病性视网膜病变的发展中具有重要作用。在某些情况下,根据Jha等人.Mol Immunol.2007;44(16):3901-8(其内容通过引用整体并入本文)描述的糖尿病性视网膜病变治疗方法,可以使用本发明的化合物和组合物。

[0198] 视神经脊髓炎(NMO)

[0199] 在某些实施方案中,本发明的化合物、组合物(例如,药物组合物)和/或方法可以用于治疗视神经脊髓炎(NMO)。NMO是一种导致视神经破坏的自身免疫疾病。本发明的化合物和/或方法可以用于预防具有NMO的受试者中的神经破坏。

[0200] 舍格伦综合征

[0201] 在某些实施方案中,本发明的化合物、组合物(例如,药物组合物)和/或方法可以用于治疗舍格伦综合征。舍格伦综合征是一种以干眼(其可能发热和/或发痒)为特征的眼病。它是一种自身免疫障碍,其中免疫系统靶向眼和嘴中负责湿润那些区域的腺体。本公开内容的化合物、组合物和/或方法可以用于治疗舍格伦综合征和/或减轻舍格伦综合征的症状。

[0202] 先兆子痫和HELLP综合征

[0203] 在某些实施方案中,本发明的化合物和组合物(例如,药物组合物)可以用于通过补体抑制剂疗法来预防和/或治疗先兆子痫和/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障碍,具有包括血压升高、肿胀、呼吸短促、肾功能障碍、肝功能受损和/或低血小板计数在内的症状。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状况的组合。溶血是一种涉及红血细胞破裂(导致血红蛋白从红血细胞中释放)的疾病。升高的肝酶可能指示妊娠诱导的肝病。低血小板水平导致降低的凝血能力,从而造成过度出血的危险。HELLP与先兆子痫和肝障碍有关。HELLP综合征通常发生在妊娠的晚期阶段或分娩之后。它通常通过血液试验(其指示它涉及的三种状态的存在)来诊断。通常,通过诱导递送来治疗HELLP。

[0204] 研究提示,补体活化发生在HELLP综合征和先兆子痫期间,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。补体抑制剂可以用作治疗剂来预防和/或治疗这些病症。根据Heager等人在Obstetrics&Gynecology,1992,79(1):19-26中或在国际公开号W0201/078622中(它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文)教导的预防和/或治疗HELLP和先兆子痫的方法,可以使用本发明的化合物和组合物。

[0205] 制剂

[0206] 在某些实施方案中,将本发明的化合物或组合物(例如,药物组合物)配制在水溶液中。在某些情况下,水溶液还包括一种或多种盐和/或一种或多种缓冲剂。盐可以包括氯化钠,其可以以约0.05mM至约50mM、约1mM至约100mM、约20mM至约200mM、或约50mM至约500mM的浓度被包括。其它溶液可以包含至少500mM氯化钠。在某些情况下,水溶液包括磷酸钠。磷酸钠可以以约0.005mM至约5mM、约0.01mM至约10mM、约0.1mM至约50mM、约1mM至约100mM、约5mM至约150mM、或约10mM至约250mM的浓度被包括在水溶液中。在某些情况下,使用至少250mM磷酸钠浓度。

[0207] 本发明的组合物可以包括约0.001mg/mL至约0.2mg/mL、约0.01mg/mL至约2mg/mL、

约0.1mg/mL至约10mg/mL、约0.5mg/mL至约5mg/mL、约1mg/mL至约20mg/mL、约15mg/mL至约40mg/mL、约25mg/mL至约75mg/mL、约50mg/mL至约200mg/mL、或约100mg/mL至约400mg/mL的浓度的C5抑制剂。在某些情况下,本发明的组合物包括至少400mg/mL的浓度的C5抑制剂。

[0208] 本发明的组合物可以包含近似、约或刚好下述值中的任一种的浓度的C5抑制剂: 0.001mg/mL、0.2mg/mL、0.01mg/mL、2mg/mL、0.1mg/mL、10mg/mL、0.5mg/mL、5mg/mL、1mg/mL、20mg/mL、15mg/mL、40mg/mL、25mg/mL、75mg/mL、50mg/mL、200mg/mL、100mg/mL或400mg/mL。在某些情况下,本发明的组合物包括至少40mg/mL的浓度的C5抑制剂。

[0209] 在某些实施方案中,本发明的组合物包括水性组合物,其至少包括水和C5抑制剂(例如,环状C5抑制剂多肽)。本发明的水性C5抑制剂组合物还可以包括一种或多种盐和/或一种或多种缓冲剂。在某些情况下,本发明的水性组合物包括水、环状C5抑制剂多肽、盐和缓冲剂。

[0210] 本发明的水性C5抑制剂制剂可以具有约2.0至约3.0、约2.5至约3.5、约3.0至约4.0、约3.5至约4.5、约4.0至约5.0、约4.5至约5.5、约5.0至约6.0、约5.5至约6.5、约6.0至约7.0、约6.5至约7.5、约7.0至约8.0、约7.5至约8.5、约8.0至约9.0、约8.5至约9.5、或约9.0至约10.0的pH水平。

[0211] 在某些情况下,根据良好生产规范(GMP)和/或当前GMP(cGMP)制备本发明的化合物和组合物。用于实现GMP和/或cGMP的指南可以得自美国食品和药品管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)和国际药品注册协调会议(ICH)中的一个或多个。

[0212] 剂量和施用

[0213] 为了治疗人受试者,可以将C5抑制剂配制为药物组合物。取决于要治疗的受试者、施用模式和期望的治疗的类型(例如,阻止、预防或治疗),可以以与这些参数一致的方式配制C5抑制剂。这样的技术的总结参见:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins,(2005);和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编,1988-1999,Marcel Dekker, New York,它们中的每一篇通过引用并入本文。

[0214] 可以以治疗有效量提供本发明的C5抑制剂。在某些情况下,通过施用药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一种或多种C5抑制剂的剂量,可以实现本发明的C5抑制剂的治疗有效量。

[0215] 在某些实施方案中,基于这样的受试者的重量,可以给受试者施用治疗量的C5抑制剂。在某些情况下,以约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的剂量施用C5抑制剂。这样的范围可以包括适合用于施用给人受试者的范围。剂量水平可能高度依赖于病症的性质;药物效力;患者的状况;从业人员的判断;以及施用的频率和模式。

[0216] 在某些情况下,以特定浓度提供本发明的C5抑制剂,所述特定浓度被调节成在样品、生物系统或受试者中实现期望的C5抑制剂水平(例如,受试者中的血浆水平)。在某些情况下,在样品、生物系统或受试者中的期望的C5抑制剂浓度可以包括约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、或约0.2 μ M至约20 μ M的浓度。在某些情况下,在受试者血浆中的期望的C5抑制剂浓度可以是约0.1 μ g/mL至约1000 μ g/mL。在其它情况下,在受试者血浆中的期望的C5抑制剂浓度可以是约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。在其它实施方案中,以足以实现至少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的最大血清浓度(C_{max})的剂量施用C5抑制剂。

[0217] 在某些实施方案中,提供足以支持约0.1 μ g/mL至约20 μ g/mL的C5抑制剂水平的剂量以使受试者中的溶血减少约25%至约99%。

[0218] 在某些实施方案中,以足以递送每千克受试者重量约0.1mg/天至约60mg/天的剂量每天施用C5抑制剂。在某些情况下,用每剂实现的 C_{max} 是约0.1 μ g/mL至约1000 μ g/mL。在这样的情况下,在剂量之间的曲线下面积(AUC)可以是约200 μ g*h/mL至约10,000 μ g*h/mL。

[0219] 根据本发明的一些方法,以实现预期效应所需的浓度提供本发明的C5抑制剂。在某些情况下,以使给定的反应或过程减半所必需的量提供本发明的化合物和组合物。实现这样的减少所需的浓度在本文中被称作半数最大抑制浓度或“ IC_{50} ”。可替换地,以使给定的反应、活性或过程增加一半所必需的量提供本发明的化合物和组合物。这样的增加所需的浓度在本文中被称作半数最大有效浓度或“ EC_{50} ”。

[0220] 本发明的C5抑制剂可以以占所述组合物的总重量的0.1-95重量%的量存在。在某些情况下,通过静脉内(IV)施用提供C5抑制剂。在某些情况下,通过皮下(SC)施用提供C5抑制剂。

[0221] 在某些情况下,本发明的C5抑制剂的皮下施用可以提供胜过静脉内施用的优点。皮下施用可以允许患者提供自治疗。这样的治疗可能是有利的,因为患者可以在他们自己的家中给自己提供治疗,从而避免了移动至提供者或医疗设备的需要。此外,皮下治疗可以允许患者避免与静脉内施用有关的长期并发症,诸如感染、静脉通路的损失、局部血栓形成和血肿。在某些实施方案中,皮下治疗可以增加患者顺应性、患者满意、生活质量,减少治疗成本和/或药物需求。

[0222] 在某些情况下,每天皮下施用会提供在1-3剂、2-3剂、3-5剂或5-10剂内达到的稳态C5抑制剂浓度。在某些情况下,0.1mg/kg的每天皮下剂量可以达到大于或等于2.5 μ g/mL的持续C5抑制剂水平和/或大于90%的补体活性抑制。

[0223] 本发明的C5抑制剂在皮下施用以后可以表现出缓慢吸收动力学(大于4-8小时的到达最大观察浓度的时间)和高生物利用度(约75%至约100%)。

[0224] 在某些实施方案中,改变剂量和/或施用以调节受试者中或受试者流体(例如,血

浆)中的C5抑制剂半衰期($t_{1/2}$)水平。在某些情况下, $t_{1/2}$ 是至少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。

[0225] 在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂可以表现出长终末 $t_{1/2}$ 。延长的终末 $t_{1/2}$ 可能是由于广泛的靶标结合和/或另外的血浆蛋白结合。在某些情况下,本发明的C5抑制剂在血浆和全血中表现出大于24小时的 $t_{1/2}$ 值。在某些情况下,在37°C在人全血中温育16小时以后,C5抑制剂不会丧失功能活性。

[0226] 在某些实施方案中,改变剂量和/或施用以调节C5抑制剂的稳态分布容积。在某些情况下,C5抑制剂的稳态分布容积是约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。在某些情况下,调节C5抑制剂的剂量和/或施用以确保所述稳态分布容积等于总血液体积的至少50%。在某些实施方案中,C5抑制剂分布可以被限制于血浆隔室。

[0227] 在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂表现出约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的总清除速率。

[0228] 通过改变剂量和/或施用(例如,皮下施用),可以调节在受试者中(例如,在受试者血清中)维持最大C5抑制剂浓度的时间段(T_{max} 值)。在某些情况下,C5抑制剂具有约1min至约10min、约5min至约20min、约15min至约45min、约30min至约60min、约45min至约90min、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天的 T_{max} 值。

[0229] 在某些实施方案中,可以在没有脱靶效应的情况下施用本发明的C5抑制剂。在某些情况下,本发明的C5抑制剂不会抑制hERG(人体乙醚麻醉舞蹈症相关基因),即使对于小于或等于300 μ M的浓度。本发明的C5抑制剂的皮下注射(以至多10mg/kg的剂量水平)可以被良好耐受,且不会导致心血管系统(例如,升高的延长心室复极化的风险)和/或呼吸系统的任何不良作用。

[0230] 使用在另一个物种中观察到的零观察不良作用水平(NOEL),可以确定C5抑制剂剂量。这样的物种可以包括、但不限于猴、大鼠、兔和小鼠。在某些情况下,通过从在其它物种中观察到的NOEL比速增长标尺(allometric scaling),可以确定人等同剂量(HED)。在某些情况下,HED导致约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倍的治疗窗(therapeutic margin)。在某些情况下,通过使用在灵长类动物中的暴露和在人类中的估计的人 C_{max} 水平,确定治疗窗。

[0231] 在某些实施方案中,本发明的C5抑制剂允许在感染的情况下的快速清除期,其中延长的补体系统抑制证实是有害的。

[0232] 可以改变根据本发明的C5抑制剂施用以减小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(包括依库珠单抗)的已知风险。在某些情况下,通过设定一个或多个预防步骤,使脑膜炎奈瑟球菌的感染风险最小化。这样的步骤可以包括这些细菌可能已经定居的受试者的排除。在某些情况下,预防步骤可以包括与一种或多种抗生素一起共同施用。在某些情况下,可以共同施用环丙沙星。在某些情况下,可以以约100mg至约1000mg(例如,500mg)的剂量口服地共同施用环丙沙星。

[0233] 在某些实施方案中,可以使用自动注射器装置实现C5抑制剂施用。这样的装置可以允许自身施用(例如,每天施用)。

[0234] 剂量频率

[0235] 在某些实施方案中,以每小时、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2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、每年或至少每年的频率施用本发明的C5抑制剂。在某些情况下,将C5抑制剂每天1次地施用,或作为2、3个或更多个亚剂量在一天中以适当的间隔施用。

[0236] 在某些实施方案中,在多个每日剂量中施用C5抑制剂。在某些情况下,每天施用C5抑制剂持续7天。在某些情况下,每天施用C5抑制剂持续7-100天。在某些情况下,每天施用C5抑制剂持续至少100天。在某些情况下,每天施用C5抑制剂持续不确定的阶段。

[0237] 静脉内地递送的C5抑制剂可以通过在时间段(诸如5分钟、10分钟、15分钟、20分钟或25分钟的时间段)内的输注来递送。可以重复施用,例如,定期地,诸如每小时、每天、每周、每2周(即,每2周),持续1个月、2个月、3个月、4个月或超过4个月。在初次治疗方案以后,可以以更低的频率施用治疗。例如,在每2周施用持续3个月以后,可以每个月1次地重复施用,持续6个月或1年或更久。C5抑制剂的施用可以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、尿或其它隔室中)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。

[0238] 在施用C5抑制剂和/或C5抑制剂组合物的全剂量之前,可以给患者施用更小的剂量,诸如全剂量的5%,并监测不良作用,诸如变态反应或输液反应,或监测升高的脂质水平或血压。在另一个实施例中,可以针对不希望的免疫刺激效应,诸如增加的细胞因子(例如,TNF- α 、I1-1、I1-6或I1-10)水平,监测患者。

[0239] 遗传素质在有些疾病或障碍的发展中起作用。因此,通过考虑家族史,或者,例如,筛查一种或多种遗传标记或变体,可以鉴别需要C5抑制剂的患者。健康护理提供者(诸如医生、护士或家族成员)可以在开处方或施用本发明的治疗组合物之前分析家族史。

[0240] III. 试剂盒

[0241] 本文描述的任何C5抑制剂可以作为试剂盒的部分提供。在一个非限制性实施例中,可以将C5抑制剂包括在用于治疗疾病的试剂盒中。所述试剂盒可以包括一瓶无菌的干燥C5抑制剂粉末、用于溶解所述干燥粉末的无菌溶液和用于施用C5抑制剂的输注装置的注射器。

[0242] 当将C5抑制剂提供为干燥粉末时,预见到,在本发明的试剂盒中提供10微克至1000毫克之间的C5抑制剂(或至少或至多那些量)。

[0243] 典型的试剂盒可以包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶子、注射器和/或其它容器或装置,在其中放置C5抑制剂制剂,优选地,适当地分配。试剂盒还可以包括一个或多个含有无菌的、药学上可接受的缓冲液和/或其它稀释剂的第二容器。

[0244] 在某些实施方案中,将本发明的化合物或组合物提供在硼硅酸盐管形瓶中。这样的管形瓶可以包括帽(例如,橡胶塞)。在某些情况下,帽包括FLUROTEC®包被的橡胶塞。可以用顶封(包括、但不限于铝易拉顶封)将帽固定就位。

[0245] 试剂盒可以进一步包括关于采用试剂盒组分以及在所述试剂盒中未包括的任意其它试剂的使用的说明书。说明书可以包括可实现的变动。

[0246] IV. 定义

[0247] 生物利用度:本文中使用的术语“生物利用度”表示施用给受试者的给定量的化合物(例如,C5抑制剂)的全身可用性。通过在将所述化合物施用给受试者以后测量化合物的未变化形式的曲线下面积(AUC)或最大血清或血浆浓度(C_{max}),可以评估生物利用度。当沿着纵坐标(Y-轴)描绘化合物的血清或血浆浓度并沿着横坐标(X-轴)描绘时间时,AUC是曲线下面积的测定。通常,特定化合物的AUC可以使用本领域普通技术人员已知的方法和/或如在G.S.Banker, Modern Pharmaceuticals, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第72版, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996(其内容通过引用整体并入本文)中所述来计算。

[0248] 生物系统:本文使用的术语“生物系统”表示细胞、细胞的集合、组织、器官、器官的集合、细胞器、生物流体、生物信号传递途径(例如,受体活化的信号传递途径、电荷活化的信号传递途径、代谢途径、细胞信号传递途径等)、蛋白的集合、核酸的集合或分子(包括、但不限于生物分子)的集合,其在细胞膜、细胞隔室、细胞、细胞培养物、组织、器官、器官系统、生物体、多细胞生物体、生物流体或任何生物实体内实现至少一种生物学功能或生物任务。在某些实施方案中,生物系统是包含细胞内和/或细胞外信号传递生物分子的细胞信号传递途径。在某些实施方案中,生物系统包括蛋白水解级联(例如,补体级联)。

[0249] 缓冲剂:本文中使用的术语“缓冲剂”表示为了抵抗pH的变化的目的在溶液中使用的化合物。这样的化合物可以包括、但不限于乙酸、己二酸、醋酸钠、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。

[0250] 清除速率:本文中使用的术语“清除速率”表示从生物系统或流体清除特定化合物的速度。

[0251] 化合物:本文使用的术语“化合物”表示一种独特的化学实体。在某些实施方案中,特定化合物可以以一种或多种异构或同位素形式(包括、但不限于立体异构体、几何异构体和同位素)存在。在某些实施方案中,以仅一种单一这样的形式提供或利用化合物。在某些实施方案中,作为两种或更多种这样的形式的混合物(包括、但不限于立体异构体的外消旋混合物)提供或利用化合物。本领域技术人员会明白,一些化合物以不同的形式存在,表现出不同的性能和/或活性(包括、但不限于生物活性)。在这样的情况下,选择或避免用于根据本发明使用的化合物的特定形式是在本领域技术人员的普通技能内。例如,可以以光学活性的或外消旋的形式分离含有不对称取代的碳原子的化合物。

[0252] 环状或环化:本文使用的术语“环状”表示连续环的存在。环状分子不需要是圆形

的,仅仅连接以形成亚基的连续链。环状多肽可以包括“环状环”,其在通过桥连部分连接2个氨基酸时形成。所述环状环包含沿着多肽的氨基酸,所述多肽存在于桥连的氨基酸之间。环状环可以包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个氨基酸。

[0253] 下游事件:本文中使用的术语“下游”或“下游事件”表示在另一个事件以后和/或作为另一个事件的结果而发生的任何事件。在某些情况下,下游事件是在C5切割和/或补体活化以后或作为C5切割和/或补体活化的结果而发生的事件。这样的事件可以包括、但不限于C5切割产物的产生、MAC的活化、溶血和溶血相关的疾病(例如,PNH)。

[0254] 平衡解离常数:本文中使用的术语“平衡解离常数”或“ K_D ”表示代表两种或更多种药剂(例如,两种蛋白)可逆地分离的趋势的值。在某些情况下, K_D 指示第二药剂的总水平的一半与第一药剂结合时所述第一药剂的浓度。

[0255] 半衰期:本文中使用的术语“半衰期”或“ $t_{1/2}$ ”表示给定的过程或化合物浓度达到最终值的一半所需的时间。“终末半衰期”或“终末 $t_{1/2}$ ”表示在因子的浓度已经达到假平衡以后使所述因子的血浆浓度减小一半所需的时间。

[0256] 溶血:本文中使用的术语“溶血”表示红血细胞的破坏。

[0257] 同一性:当提及多肽或核酸时,本文中使用的术语“同一性”表示序列之间的对比关系。该术语用于描述聚合物序列之间的序列关联度,且可以包括通过特定数学模型或计算机程序(即,“算法”)实现的具有缺口比对(如果需要的话)的匹配单体组分的百分比。通过已知的方法,可以容易地计算相关多肽的同一性。这样的方法包括、但不限于以前由其他人描述的那些(Lesk,A.M.,编,Computational Molecular Biology,Oxford University Press,New York,1988;Smith,D.W.,编,Biocomputing:Informatics and Genome Projects,Academic Press,New York,1993;Griffin,A.M.等人,编,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.等人,编,Sequence Analysis Primer,M.Stockton Press,New York,1991;和Carillo等人,Applied Math,SIAM J,1988,48,1073)。

[0258] 抑制剂:本文中使用的术语“抑制剂”表示阻断以下对象或造成以下对象的发生的减少的任何试剂:特定事件;细胞信号;化学途径;酶反应;细胞过程;两个或更多个实体之间的相互作用;生物学事件;疾病;障碍;或病症。

[0259] 静脉内:本文中使用的术语“静脉内”表示在血管内的区域。静脉内施用通常表示通过注射进血管(例如,静脉)中将化合物递送进血液中。

[0260] 体外:本文使用的术语“体外”表示在人工环境中(例如,在试管或反应容器中,在细胞培养物中,在培养皿中,等)、而不是在生物体(例如,动物、植物或微生物)内发生的事件。

[0261] 体内:本文使用的术语“体内”表示在生物(例如,动物、植物或微生物或其细胞或组织)内发生的事件。

[0262] 内酰胺桥:本文中使用的术语“内酰胺桥”表示在分子的化学基团之间形成桥的酰胺键。在某些情况下,在多肽的氨基酸之间形成内酰胺桥。

[0263] 接头:本文中使用的术语“接头”表示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)、分子或其它化合物。接头可以通过共价或非共价(例如,离子或疏水)

相互作用连接这样的实体。接头可以包括两个或更多个聚乙二醇 (PEG) 单元的链。在某些情况下,接头可以是可切割的。

[0264] 每分钟体积:本文中使用的术语“每分钟体积”表示每分钟从受试者的肺吸入或排出的空气的体积。

[0265] 非蛋白形成:本文中使用的术语“非蛋白形成”表示任何非天然蛋白,诸如具有非天然组分(诸如非天然氨基酸)的那些。

[0266] 患者:本文中使用的“患者”表示可能寻求或需要治疗、要求治疗、正在接受治疗、将会接受治疗的受试者,或为了特定疾病或病症在受过训练的专业人员的护理下的受试者。

[0267] 药物组合物:本文中使用的术语“药物组合物”表示包含至少一种活性成分(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是治疗上有效的。

[0268] 药学上可接受的:短语“药学上可接受的”在本文中用于表示这样的化合物、物质、组合物和/或剂型:在合理的医学判断范围内,其适用于接触人类和动物的组织,而没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0269] 药学上可接受的赋形剂:本文中使用的短语“药学上可接受的赋形剂”表示存在于药物组合物中的除了活性剂(例如,R5000或其变体)以外的任何成分,且其具有在患者中基本上无毒和非炎症的性能。在某些实施方案中,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。赋形剂可以包括,例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣剂、压缩助剂、崩解剂、染料(色料)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、矫味剂、香味剂、助流剂(流动促进剂)、润滑剂、防腐剂、印刷用油墨、吸着剂、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、交聚维酮、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、紫胶、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、滑石粉、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。

[0270] 血浆隔室:本文中使用的术语“血浆隔室”表示被血浆占据的血管内空间。

[0271] 盐:本文中使用的术语“盐”表示由阳离子和结合的阴离子构成的化合物。这样的化合物可以包括氯化钠(NaCl)或其它种类的盐,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。

[0272] 样品:本文中使用的术语“样品”表示从来源获取的和/或为分析或加工提供的等分试样或部分。在某些实施方案中,样品来自生物学来源诸如组织、细胞或组成部分(例如,体液,包括,但不限于血液、粘液、淋巴液、滑液、脑脊液、唾液、羊水、羊膜脐带血、尿、阴道液和精液)。在某些实施方案中,样品可以是或包含从完整生物或它的组织、细胞或组成部分的子集制备的匀浆物、裂解物或提取物,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表部分,泪液,唾液,奶,血细胞,肿瘤或器官。在某些实施方案中,样品是或包含培养基,诸如营养液体培养基或凝胶,其可以含有细胞组分,诸如蛋白。在某些实施方案中,“初次”样品是所述来源的等分试样。在某

些实施方案中,对初次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它用途的样品。

[0273] 皮下:本文中使用的术语“皮下”表示在皮肤下的空间。皮下施用是在皮肤下面递送化合物。

[0274] 受试者:本文中使用的术语“受试者”表示可以向其施用根据本发明的化合物的任何生物体,例如,为了实验、诊断、预防和/或治疗目的。典型的受试者包括动物(例如,哺乳动物诸如小鼠、大鼠、兔、猪受试者、非人灵长类动物和人类)。

[0275] 基本上:本文使用的术语“基本上”表示表现出目标特征或性质的总的或接近总的程度或度的定性条件。生物领域的普通技术人员会理解,生物学现象和化学现象很少(就算有的话)达到完成和/或推进到完全或者实现或避免绝对结果。术语“基本上”因此在本文中用于捕获在许多生物学现象和化学现象中固有的完整性的潜在缺乏。

[0276] 治疗有效量:本文中使用的术语“治疗有效量”是指要递送的药剂(例如,C5抑制剂)的量,当施用给遭受或易感疾病、障碍和/或病症的受试者时,该量足以治疗、诊断、预防所述疾病、障碍和/或病症,改善其症状,和/或延迟其发作。

[0277] 潮气量:本文中使用的术语“潮气量”表示在呼吸之间置换的air的正常肺体积(在没有任何额外努力存在下)。

[0278] T_{\max} :本文中使用的术语“ T_{\max} ”表示维持受试者或流体中的化合物的最大浓度的时间段。

[0279] 治疗:本文使用的术语“治疗”表示部分地或完全地减轻、改善、改进、缓解特定疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状或特征,延迟其发展,抑制其进展,减轻其严重程度,和/或降低其发生率。为了减小与疾病、障碍和/或病症有关的发展病理学的风险的目的,可以将治疗施用给没有表现出疾病、障碍和/或病症的征象的受试者,和/或施用给仅表现出疾病、障碍和/或病症的早期征象的受试者。

[0280] 分布容积:本文中使用的术语“分布容积”或“ V_{dist} ”表示在与在血液或血浆中相同的浓度,在体内含有化合物的总量所需的流体体积。分布容积可以反映在血管外组织中存在化合物的程度。大分布容积反映了与血浆蛋白组分相比化合物的结合组织组分的趋势。在临床场合中,可以使用 V_{dist} 来确定化合物的负荷剂量以达到该化合物的稳态浓度。

[0281] V. 等同方案和范围

[0282] 尽管已经具体地显示和描述了本发明的不同实施方案,本领域技术人员将理解,可以在其中做出形式和细节的各种变化,而不脱离所附权利要求限定的本发明的精神和范围。

[0283] 本领域技术人员会认识到,或使用不超过例行实验能够确定,根据本文描述的发明的具体实施方案的许多等同方案。本发明的范围无意限于上面的描述,而是如所附权利要求所述。

[0284] 在权利要求中,冠词诸如“一个”、“一种”和“所述”可以是指一个/种或超过一个/种,除非指示相反情形或以其它方式从上下文显而易见。如果群体成员中的一个、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、或以其它方式与指定的产品或过程相关,那么认为满足了在一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它方式从上下文显而易见。本发明包括这样的实施方案,

其中所述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它方式与给定产品或方法相关。本发明包括这样的实施方案,其中所述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它方式与给定产品或方法相关。

[0285] 还应当指出,术语“包含”意图是开放式的,并且允许但不要求包括额外的要素或步骤。当在本文中使用时,因而也包括和公开术语“由……组成”和“或包括”。

[0286] 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它方式从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,以范围表述的数值在本发明的不同实施方案中可呈现处于所述范围内的任何具体数值或子范围,其精确至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文另外清楚地指明。

[0287] 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以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普通技术人员已知的,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。

[0288] 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,在本申请中的描述应当占主导地位。

[0289] 章节和表的标题无意成为限制性的。

[0290] 实施例

[0291] 实施例1.R5000水溶液的制备

[0292] 使用标准的固相Fmoc/tBu方法合成多肽。使用标准方案用Rink酰胺树脂在Liberty自动化微波肽合成仪(CEM,Matthews NC)上执行合成,尽管也可以使用没有微波能力的其它自动化合成仪。所有氨基酸得自商业来源。使用的偶联剂是2-(6-氯-1-H-苯并三唑-1基)-1,1,3,3,-四甲基铵六氟磷酸盐(HCTU),且碱是二异丙基乙胺(DIEA)。用95%TFA、2.5%TIS和2.5%水从树脂切割多肽3小时,并通过用乙醚沉淀进行分离。使用C18柱,用在30min中从20%至50%的乙腈/水0.1%TFA梯度,在反相制备型HPLC上纯化粗制的多肽。将含有纯多肽的级分收集和低压冻干,并将所有多肽通过LC-MS进行分析。

[0293] 将R5000(SEQ ID NO:1)制备为含有15个氨基酸(其中4个是非天然氨基酸)、乙酰化的N-端和C-端羧酸的环肽。核心肽的C-端赖氨酸具有经修饰的侧链,从而形成N-ε-(PEG24-γ-谷氨酸-N-α-十六酰基)赖氨酸残余物。该经修饰的侧链包括与L-γ谷氨酸残基连接的聚乙二醇间隔物(PEG24),所述L-γ谷氨酸残基用棕榈酰基基团衍生化。R5000的环化是经由L-Lys1和L-Asp6的侧链之间的内酰胺桥。在R5000中的所有氨基酸是L-氨基酸。R5000具有3562.23g/mol的分子量和 $C_{172}H_{278}N_{24}O_{55}$ 的化学式。

[0294] 象依库珠单抗一样,R5000阻断C5向C5a和C5b的蛋白水解性裂解。不同于依库珠单抗,R5000还可以结合C5b和阻断C6结合,这会阻止MAC的随后组装。

[0295] 将R5000制备为注射用水溶液,其含有在50mM磷酸钠和75.7mM氯化钠(在 7.0 ± 0.3 的pH)的制剂中的40mg/mL R5000。

[0296] 实施例2.R5000施用和储存

[0297] 通过皮下 (SC) 或静脉内 (IV) 注射施用R5000,并基于受试者重量调节施用的剂量 (剂量体积) (以mg/kg为单位)。这使用一组固定剂量 (与一组重量括号对齐) 实现。总之,人剂量支持43-109kg的宽重量范围。根据医疗监护仪器,在个例基础上调节具有较高体重 (>109kg) 的受试者。

[0298] 在2°C至8°C [36°至46°F] 储存R5000。一旦分配给受试者,将R5000在受控的室温 (20°C至25°C [68°F至77°F]) 储存多达30天,并保护免于过度温度波动源,诸如高热或暴露于光。优选地避免在室温以外的R5000储存。在这些条件下,R5000可以储存多达30天。

[0299] 实施例3. 稳定性试验

[0300] 根据International Conference on Harmonisation (ICH) Q1A “Stability of New Drug Substances and Products” 进行稳定性试验。将来自实施例1的水溶液的样品保持在3个温度:-20°C、5°C和25°C。试验间隔是1、2和3个月,和此后每3个月直到24个月。针对外观 (例如,澄清度、颜色、沉淀物的存在)、pH、渗透压、浓度、纯度、靶活性 (例如,通过RBC裂解测定)、微粒水平、内毒素水平和无菌度来试验样品。如果在每个经试验的温度条件,样品具有澄清的无色外观 (且不具有可见的颗粒)、 7 ± 0.3 的pH、260-340mOsm/kg的渗透压、 $\geq 95\%$ 的纯度 (和没有>3%的单一杂质)、与参比标准可比较的靶活性、对于 $\geq 10\mu\text{m}$ 颗粒而言每瓶 $\leq 6,000$ 个微粒的微粒水平和对于 $\geq 25\mu\text{m}$ 颗粒而言每瓶 ≤ 600 个微粒的水平、 $\leq 100\text{EU/mL}$ 的内毒素水平和没有微生物生长,则认为样品是稳定的。

[0301] 实施例4. 冻融稳定性

[0302] 进行一项研究来试验实施例1的水溶液当暴露于多个冻融循环时的稳定性。在5个冻融循环以后,R5000没有表现出降解或其它变化。

[0303] 实施例5. 基于表面等离子体共振 (SPR) 的结合评价

[0304] 使用表面等离子体共振测量R5000和C5之间的结合相互作用。R5000以在25°C为0.42nM的平衡解离常数 (K_D) ($n=3$) 和在37°C为0.78nM的 K_D ($n=3$) 结合C5。当与高分辨率共晶结构的分析组合时,总表面等离子体共振数据指示,R5000表现出特异性的、强烈的且快速的与C5的结合以及缓慢解离速率。

[0305] 实施例6. C5切割抑制的评价

[0306] 针对C5切割成C5a和C5b的抑制来评估R5000。在选择药物安全性的适当动物模型时,R5000对宿主C5的抑制活性是一个重要因素。C5切割的抑制是依库珠单抗 (当前唯一经批准的用于治疗PNH的治疗剂) 的临床效力的基础。R5000表现出在经典途径活化以后剂量依赖性的C5a形成抑制 ($IC_{50} = 4.8\text{nM}$; 图1) 和在经典和旁路补体途径活化后剂量依赖性的C5b抑制 (如通过C5b-9或MAC形成测得的) ($IC_{50} = 5.1\text{nM}$; 图2)。

[0307] 实施例7. 补体诱导的红血细胞 (RBC) 溶血的抑制

[0308] RBC裂解测定是在来自不同物种的血清/血浆中筛选补体抑制剂和对比试验物的相对活性的可靠方法。为了针对几个物种中的补体功能评估肽 (包括R5000) 的抑制活性,使用体外功能测定。该测定试验经典途径的补体组分裂解用兔抗绵羊RBC抗体预包被的绵羊RBC的功能能力。当将抗体包被的RBC与试验血清一起温育时,经典补体途径被活化,并且溶血产生和通过血红蛋白的释放来监测。将抗体敏化的绵羊红血细胞在该测定中用作裂解的媒介物,并在它们的预定的50%溶血补体活性 (CH_{50}) 使用来自不同物种的血清和/或血浆。

[0309] R5000在人、非人灵长类动物和猪的血清和/或血浆中表现出补体诱导的RBC溶血

的有效抑制(参见下表)。

[0310] 表1.R5000在多个物种中对红血细胞溶血的抑制

物种	IC ₅₀ (nM)
人	6.6
非人灵长类动物(4物种)	3.5-17.6
狗	>4700
兔	>67000
猪(2个物种)	51.9-118.6
啮齿类动物(3个物种)	591至>100000

[0312] 在大鼠血浆中观察到弱活性(比食蟹猴低>100倍),并且在其它啮齿类动物、狗或兔中看到微小至无活性。通过仔细分析在靶蛋白的药物结合位点处的基本氨基酸序列,得自人C5与R5000的密切相关分子的共结晶的结构数据提供了该物种选择性的解释。尽管灵长类动物序列在负责R5000相互作用的残基内是100%保守的,但是在啮齿类动物和特别是狗(其中所述蛋白的相同部分不存在)的这些残基中存在显著差异。这些氨基酸差异足以解释R5000在不同物种中的活性谱。

[0313] 还试验了R5000的抑制经由经典和旁路补体活化途径对红细胞的补体介导的裂解的能力。使用两种不同的利用抗体敏化的绵羊红细胞的测定,评价经典途径。在一种方法中,使用1%正常人血清评价溶血,而第二个测定利用1.5%的耗尽C5的人血清,其含有0.5nM人C5。在没有钙存在下使用在6%正常人血清中的兔红细胞评价旁路补体活化途径的抑制(参见下表)。

[0314] 表2.R5000在补体活化途径中对溶血的抑制

途径	IC ₅₀ (nM)
经典途径	4.9
耗尽C5的血清经典途径	2.4
旁路途径	59.2

[0316] R5000在经典途径测定和旁路途径测定中均表现出补体介导的裂解。

[0317] 实施例8.在食蟹猴中的药效动力学

[0318] R5000是灵长类动物中的补体的有力抑制剂,因而为多次剂量研究选择食蟹猴来评价R5000在动物模型中的抑制活性。通过LC-MS确定血浆药物浓度,并使用在上述实施例中描述的RBC裂解测定来测定补体活性。来自这些研究的总结果指示,在猴中的血浆药物水平应当是或大于2.5μg/mL,以达到>90%的补体活性抑制(参见图3)。

[0319] 在7天研究中在多个每日剂量通过皮下注射(SC)将R5000施用给食蟹猴。使用离体绵羊RBC裂解测定(在测定中用1%血浆),在指示的时间点(对于第1、4和7天,将数据报告为第一剂以后的天数,但是在各天给药之前),针对溶血(作为补体活性的指标)来分析血液样品。使用对R5000特异性的LC-MS方法,从相同样品确定药物水平。如在下表和图4A和图4B中所示,当以0.21或4.2mg/kg每天施用R5000持续7天时,在整个给药阶段中看到最小的(<剂量前的3%)补体活性。

[0320] 表3.平均药效动力学值

[0321]	给药的 动物的 数目	每日剂 量 (mg/kg)	途径	收集的 最后点 (天)	%溶血						
					第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 8 天	第 12 天	第 14 天	第 18 天
	2	0.21	SC	18	2.9	1.9	2.4	5.4	75.4	> 95	> 95
	2	4.2	SC	18	< 1	< 1	< 1	1.1	8.7	45.7	87.3

[0322] 在0.21mg/kg组中的第一剂以后、在给药阶段中和直到最后一剂以后24小时,离体测定中的溶血维持低于基线的90%。在中断治疗以后看到递增的溶血水平。在施用最后一剂以后第4天(图4A中的264小时),溶血>基线的75%。这与在给药过程中和以后针对所述化合物测得的血浆水平(图4A中的虚线)较好地关联。给多次剂量研究中的第二组动物每天施用4.2mg/kg剂量的R5000。在该组中,溶血在给药过程中基本上被完全抑制(在<1%)且在最后一剂以后48小时保持低于3%(第9天;图4B中的216小时)。最终剂量以后4天(图4B中的264小时),溶血达到基线的大约10%。该结果再次证实与血浆药物浓度关联的在给药阶段中补体活性的抑制(相对于剂量前结果),并证实药代动力学和药效动力学值之间的优良关联。

[0323] 使用离体RBC溶血测定在食蟹猴中在28天重复剂量研究中评估R5000的补体抑制活性。每天以0、1、2或4mg/kg/天通过皮下注射施用R5000持续28天(第1天:图7,和第28天:图8)。结果证实从第一剂施用以后2小时至给药的28天的溶血完全抑制,在1、2和4mg/kg/天组中的溶血百分比<5%,与此相比,在对照组中>90%。28天恢复期以后,样品值恢复至接近基线溶血水平,且观察到补体系统的微小至无抑制。在恢复期结束时补体抑制活性的缺失指示所述药物从动物的清除。

[0324] 还试验了补体抑制作为食蟹猴中的13周重复剂量研究的部分。使用离体RBC溶血测定分析猴样品。每天以0、0.25、1、2或10mg/kg/天剂量通过皮下注射施用R5000持续13周。类似于28天研究,来自13周研究的结果证实了从第一剂施用以后2小时至给药的13周的离体溶血完全抑制,在0.25、1、2和10mg/kg/天组中的溶血百分比<5%,与此相比,在对照组中>90%。28天恢复期以后,样品值恢复至接近基线溶血水平,且观察到补体系统的微小至无抑制。在恢复期结束时补体抑制活性的缺失指示所述药物从动物的清除。

[0325] 实施例9.安全性药理学

[0326] 当将R5000施用给食蟹猴时,没有观察到对心血管系统、呼吸系统或中枢神经系统参数的不良作用。使用人体乙醚麻醉舞蹈症相关基因(hERG)测定在体外和使用猴在体内(针对心血管、呼吸和CNS参数)评价安全性药理学参数。进行CNS安全性药理学评估作为28天非人灵长类动物毒理学研究的部分。使用R5000的安全性药理学研究的总结呈现在下表中。

[0327] 表4.来自安全性药理学研究的结果

	研究的类型	安全性参数	模型	试验的最高浓度
[0328]	安全性药理学	心血管 hERG 测定	HEK293 细胞	300 μ M (1.07 mg/mL)
		心血管	猴	79.1 μ g/mL
		呼吸		
		CNS	猴	64.2 μ g/mL

[0329] 使用平行膜片箝系统评价R5000对在人胚胎肾293细胞中表达的克隆的hERG钾通道电流 (I_{Kr} 的替代物,快速活化的延迟的整流(rectifier)心脏钾电流)的体外作用。最高试验浓度(300 μ M)没有导致大于50%的hERG抑制,且因此估计R5000的 IC_{50} 大于300 μ M(1.07mg/mL)。

[0330] 在有意识的雄性食蟹猴中进行体内心血管和呼吸安全性药理学研究。在R5000的施用以后不存在死亡,也不存在重大的临床事件。在任何R5000剂量(在第1天和第8天,2或10mg/kg),没有看到R5000相关的对形态学和整个心搏间隔的影响。在心电图和体温中仅观察到正常的生理节奏变化(与媒介物治疗的读数相当)。另外,在直到10mg/kg的剂量的和在直到79.1 μ g/mL的血浆药物水平,不存在可归因于R5000的心率和动脉血压变化。

[0331] 相对于剂量前或媒介物施用以后得到的值,在用2或10mg/kg的R5000治疗以后,不存在任何呼吸参数(呼吸频率、潮气量和每分钟体积)的变化。

[0332] 以1、2或4mg/kg/天将R5000通过每天皮下注射施用给食蟹猴,并研究它对中枢神经系统(CNS)的影响。评价的参数包括总体态度、行为、运动功能、颅神经、本体感受、姿势反应和脊神经。在用R5000治疗以后,没有观察到神经学改变。

[0333] 综上所述,在直到10mg/kg的剂量水平(其导致79.1 μ g/mL的 C_{max})的R5000的皮下(SC)注射被良好地耐受,且没有导致对有意识的食蟹猴的心血管(没有升高的QT延长(延迟的心室复极化的量度)的风险)、呼吸或中枢神经系统的任何不良作用。

[0334] 实施例10. 在动物中的药代动力学和药物代谢

[0335] 在下表中列出了评价R5000的体外和体内吸收、分布、代谢和排泄的研究。在下表中,CYP表示细胞色素P450酶,且UGT表示UDP-葡萄糖醛酸基转移酶。

[0336] 表5. R5000非临床药物代谢和药代动力学(DMPK)研究

研究的类型	试验系统	作用物/施用方法
吸收	Sprague-Dawley 大鼠	SC;1 和 10 mg/kg
	食蟹猴	IV, SC; 0.5 mg/kg
分布	大鼠、猴和人蛋白结合; 人血液与血浆分配	体外, 血浆; 体外, 全血
代谢	代谢稳定性全血/血浆; 代谢特性: 血浆	大鼠, 猴, 人食蟹猴
排泄	胆管插管的食蟹猴	食蟹猴
药代动力学药物相互作用	CYP 和 UGT 抑制	人肝微粒体(CYP)和重组人酶(UGT)

[0338] 尽管R5000在体外在大鼠、猴和人血浆中是高度稳定的,但是在猴中在静脉内(IV)和皮下施用以后的药代动力学特性不同于大鼠(图5A)。在猴中看到的缓慢消除动力学主要由与靶蛋白C5和其它血浆蛋白(例如,白蛋白)的高亲和力相互作用驱动。在大鼠中的特异性靶标结合的缺乏导致更快的R5000消除,其反映在4-5小时的终末 $t_{1/2}$ 中,与此相比,在猴中>3天。

[0339] 总之,临床前数据证实了在皮下施用以后R5000的高生物利用度(>75%)。在猴中,在皮下施用以后8-16小时达到最大血液浓度(t_{max}),从而指示从皮下空间的相对缓慢吸收。在全血中的集合数据(包括分布容积、高血浆蛋白结合程度和向血浆隔室中的分配)指示,R5000主要限于血浆空间,具有微小的向组织中的分布。

[0340] 吸收

[0341] 使用在磷酸盐缓冲盐水制剂(pH 7.0)中的R5000,在大鼠(单次剂量)和食蟹猴(单次和多次剂量)中执行了药代动力学(PK)研究。

[0342] 对于大鼠研究,将单次剂量的R5000以1mg/kg或10mg/kg皮下地注射进雄性Sprague Dawley大鼠(n=3)。测量的药代动力学(PK)参数包括 C_{max} (最大血浆药物浓度)、 T_{max} (在药物施用以后达到最大血浆浓度所需的时间)、 $t_{1/2}$ (半衰期)、 $AUC_{0-最后}$ (在第一剂和最后一剂之间在血浆浓度-时间曲线下的面积)和 $AUC_{0-\infty}$ (从时间零点至无穷大在血浆浓度-时间曲线下的面积)。结果总结在下表中。

[0343] 表6. 药代动力学参数

PK 参数(平均值)	剂量	
	1 mg/kg	10 mg/kg
C_{\max} (ng/mL)	5,303	45,567
[0344] T_{\max} (hr)	4.67	5.33
$t_{1/2}$ (hr)	9.54	9.27
$AUC_{0-\text{最后}}$ (ng*hr/mL)	98,949	987,288
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	99,217	988,530

[0345] 在1mg/kg和10mg/kg的平均 $AUC_{0-\text{最后}}$ 值都提示剂量比例暴露。

[0346] 对于灵长类动物研究,在0.4或0.5mg/kg的单次静脉内或皮下剂量以后在食蟹猴中进行药代动力学分析。测量的药代动力学(PK)参数包括清除(CL)、 V_z (分布容积)、 V_{ss} (在稳态的表观分布容积)、 C_{\max} (最大血浆药物浓度)、 T_{\max} (在药物施用以后达到最大血浆浓度所需的时间)、 $t_{1/2}$ (半衰期)、 $AUC_{0-\text{最后}}$ (在第一剂和最后一剂之间在血浆浓度-时间曲线下的面积)、 $AUC_{0-\infty}$ (从时间零点至无穷大在血浆浓度-时间曲线下的面积)和%F(分数)。结果呈现在下表中;NA指示不适用。

[0347] 表7. 在食蟹猴中的药代动力学参数

PK 参数(平均)	剂量(0.4 mg/kg)	
	IV	SC
CL (mL/min/kg)	0.011	NA
V_z (L/kg)	175.5	NA
V_{ss} (mL/kg)	163.5	NA
[0348] C_{\max} (ng/mL)	4,745.5	2,490
T_{\max} (hr)	0.25	8.0
$t_{1/2}$ (hr)	182.5	177.5
$AUC_{0-\text{最后}}$ (ng*hr/mL)	429,638	325,317.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	601,392.5	439,187
% F	NA	75.7

[0349] 0.4mg/kg的单次皮下剂量导致在静脉内和皮下剂量以后分别为429,638和325,317ng*h/mL的R5000的血浆暴露($AUC_{\text{最后}}$)。在静脉内和皮下给药以后R5000的最大血浆浓度(C_{\max})分别是4,745.5和2,490ng/mL,且在皮下给药以后的 T_{\max} 是8小时。在0.4mg/kg的皮下生物利用度被确定为75.7%。对于静脉内和皮下剂量,平均 $t_{1/2}$ 分别是182.5和177.5小时。对于静脉内剂量而言与终末期(V_z)和清除(CL)有关的平均分布容积被确定为分别是175.5mL/kg和0.011mL/min/kg。该特性不同于大鼠,其中基于体外活性研究没有预见到可

察觉的结合,且因此R5000的 $t_{1/2}$ 是4-5小时(参见图5A)。

[0350] 在猴中的重复剂量药代动力学研究包括在7天中每天施用的0.21和4.2mg/kg的2个皮下剂量水平,其中在最后一剂以后每天评价PK并持续14天。在多次剂量研究(在猴中进行)中, C_{max} 随着后续剂量而增加直到稳态波峰,并达到波谷药物水平(在2-3剂以后;参见图4A、图4B和图5B)。在0.2和4mg/kg剂量组中的血浆浓度分别在2,615和51,700ng/mL的第一剂以后达到平均 C_{max} 。由于分子的长半衰期,在两个组中的 C_{max} 随着每个连续剂量而增加。在第四剂时,0.21和4.2mg/kg剂量组的平均 C_{max} 分别是5,305和68,750ng/mL,或第一剂的2.0和1.3倍。

[0351] 总之,可以将吸收表征为从皮下空间缓慢地,皮下剂量具有高生物利用度。

[0352] 分布

[0353] 在人、大鼠和猴血浆中的体外血浆蛋白结合>99.9%,如通过在10和100 μ M的药物浓度通过平衡透析所确定的。高蛋白结合和有限的分布容积指示,R5000可能主要限于血浆隔室,且不会容易地分布进血管周围空间中。

[0354] 血液分配

[0355] 计算药物在血浆和红血细胞之间的分配比例,因为它是评价药物的药代动力学性能所需的关键参数(参见下表)。在下表中,RBC指示红血细胞,P表示血浆,且WB表示全血。

[0356] 表8.R5000的血液分配

物种	试验物给药浓度(μ M)	RBC 相对于血浆的分配($K_{RBC/P}$)	全血相对于血浆的分配($K_{WB/P}$)
[0357] 人	2	0.25	0.72
人	20	0.20	0.70
人	200	0.37	0.76

[0358] 在全血分配测定中,发现R5000主要存在于血浆级分中,且没有表现出向红细胞级分中的显著分布。

[0359] 药代动力学药物相互作用

[0360] 在阵发性夜间血红蛋白尿(PNH)患者中通常施用的药物是环孢菌素(CsA)。在食蟹猴中评价了R5000和CsA之间的药物-药物相互作用的潜力,因为在被招募进计划的临床试验中的PNH患者中可能将与CsA共同施用R5000。

[0361] 在两只雄性猴中独立地或一起施用R5000(2mg/kg,皮下,单次剂量)和环孢菌素A(CsA)(15mg/kg,皮下,单次剂量),并使用LC-MS/MS方法评价血浆水平。没有观察到任一种药物的血浆暴露的显著变化,从而指示药物-药物相互作用的低潜力(参见下表)。在下表中, C_{max} 指示最大血浆药物浓度,且AUC指示在血浆浓度-时间曲线下方的面积,邻近暴露差异的“a”指示R5000+环孢菌素/R5000的暴露比率。邻近暴露差异的“b”表示环孢菌素+R5000/环孢菌素的暴露比率。

[0362] 表9.共同施用的作用

参数	单独的 R5000	R5000 +环 孢菌素	单独的环 孢菌素	R5000 +环孢菌素
AUC (ng*h/mL)				
[0363] 平均值	654,317	773,030	6,317	8,469
暴露差异 ^a (%)	-	118	-	134
C _{max} (ng*h/mL)				
平均值	15,150	12,550	248	306
暴露差异 ^b (%)	-	83	-	124

[0364] 在包括胆红素 (OATP1和OATP1B3的内源性底物) 的血清化学参数中没有观察到变化,从而指示CsA和R5000在这些转运蛋白上不存在累加效应。总之,CsA与R5000的共同施用具有低药物-药物相互作用潜力,并且被良好耐受,在接近或高于在临床应用中预见到的值的血浆水平对血清化学参数没有影响。

[0365] 实施例11. 药代动力学/药效动力学建模和人药代动力学模拟

[0366] 使用在食蟹猴中得到的体内数据在计算机环境中构建了PK/PD模型。通过将模拟的结果与新产生的实验数据对比,估计模型拟合和准确度。一旦在猴中验证,通过将比速增长标尺(allometric scaling)应用于它的参数,使用最终模型来预测人药代动力学。得到的模拟支持在人类中每天1次或更低频率的计划给药间隔,0.1mg/kg的每日剂量将接近90%靶抑制维持在稳态(参见图6)。因为R5000的长半衰期,需要几个剂量才能达到最终的波峰和波谷药物水平。随着药物水平达到稳态,每天给药1周以后预期血浆C_{max}是第一剂的大约3倍。

[0367] 实施例12. 在人类中的效果:I期临床试验研究设计。

[0368] 进行随机化的、安慰剂对照的、双盲的、单一上升剂量和多次剂量研究以评价R5000在18-65岁(排除儿童和老年个体)的健康志愿者中的安全性和药代动力学。在研究的第一部分中,将单一上升剂量(SAD)的R5000或安慰剂施用给单独的受试者组群。在研究的第二部分中,每天给多次剂量组群(MD)施用0.2mg/kg的R5000(n=4)或安慰剂(n=2)持续7天。所有R5000剂量通过皮下注射施用,剂量体积取决于组群的剂量要求和受试者重量。排除怀孕或哺乳中的受试者以及具有脑膜炎奈瑟球菌的全身性感染或寄居的任何受试者。另外,所有受试者接受环丙沙星预防,且在研究前至少14天给在最高单次剂量组群(即0.4mg/kg)中的受试者以及在多次剂量组群中的受试者针对脑膜炎奈瑟球菌接种疫苗。

[0369] 共22位受试者被招募进单次剂量组群研究(n=14)中,其中,2位接受0.05mg/kg的R5000,4位各自在0.10、0.20和0.40mg/kg。使用在人类中的估计安全裕度选择这些剂量(参见上述实施例和下表)。在下表中,C_{max}指示最大血浆药物浓度,且AUC_{0-最后}指示在第一剂和最后一剂之间在血浆浓度-时间曲线下方的面积。

[0370] 表10. 在动物中在NOAEL的多次剂量和0.8mg/kg的最高建议单一临床剂量以后的血浆暴露的对比

参数, 来自 28 天研究	在 NOAEL (4 mg/kg) 的最后一天(第 28 天)动物暴露平均值	在 0.8 mg/kg 的预测人暴露	近似裕度 (margin)
[0371] 猴 C _{max} (µg/mL)	64.2	8	8
AUC _{0-最后} (µg*hr/mL)	2140	413	5

[0372] 0.05mg/kg的初始剂量远远低于人等同剂量 (HED) 估计值的1/10。认为该剂量是适当的,因为在该剂量没有预见到显著的补体抑制。在猴中在NOAEL的最终(第28天)暴露超过了预测跟随试验中的最高建议单次皮下剂量(0.8mg/kg)的全身暴露。

[0373] 在多次剂量组群中,招募了6位受试者,其中4位接受R5000(0.2mg/kg)且2位接受安慰剂。

[0374] 实施例13. 治疗患有PNH的患者

[0375] 以从0.1mg/kg/天至40mg/kg/天的有效剂量用R5000治疗遭受PNH的患者。在这些患者中观察到大于或等于90%的补体抑制,且达到3.1µg/mL的C_{max}。

[0376] 实施例14. R5000的多次剂量临床研究

[0377] 进行了在健康人志愿者中的1期多次剂量临床药理学研究,其被设计成评价在7天中每天1次皮下(SC)注射以后R5000的安全性、耐受性、药代动力学和药代动力学以及药效动力学。所述研究是单中心的、随机化的、双盲的和安慰剂(PBO)对照的。受试者接受0.2mg/kg的R5000或匹配PBO的每天皮下剂量持续7天,同时保留在临床药理学单位中。通过集中临床监测评估安全性,并在即将给药(dosing)之前、以及每天的剂量以后3小时和6小时得到每天血液样品,用于通过液相色谱法/高分辨率质谱法确定R5000浓度和在离体抗体敏化的绵羊红细胞溶血测定中确定抑制补体介导的RBC裂解的能力。

[0378] 共6位受试者被招募进研究中(4位接受R5000且2位接受PBO)。受试者人口统计呈现在下表中。

[0379] 表11. 受试者人口统计

	安慰剂治疗, n=2	R5000 治疗, n=4
[0380] 男性:女性比率	0:2	1:3
平均年龄, 岁(最小, 最大)	27 (25, 29)	24 (22, 26)
平均身体质量指数, kg/m ²	21	23
白人:亚洲人	2:0	3:1

[0381] 如在下表和有关的图9A(表明在7天中的溶血百分比和血浆浓度)中所见,血浆浓度表明在7天给药中的稳定递增暴露。从这些数据,确定R5000的半衰期是7天。血浆水平在第15天之前恢复至约2000ng/ml,并在第21天恢复至约1000ng/ml(图9B)。

[0382] 表12. R5000的血浆浓度

[0383]

时间点(小时)	R5000 的浓度(ng/ml)			
---------	------------------	--	--	--

	受试者 1	受试者 2	受试者 3	受试者 4
0	0	0	0	0
3	2510	2410	2560	2520
6	2300	2390	2410	2650
24	1890	1750	1810	2220
27	3870	4050	4280	4110
30	3650	3730	4310	4000
48	2910	2650	3370	3330
51	5200	4910	5330	5500
54	4820	4220	5100	4900
72	3680	3340	3780	4460
[0384] 75	6310	5240	5280	6110
78	5720	5570	5880	6140
96	4650	3790	4840	4540
99	6660	5320	6860	6770
102	7000	5440	6550	6820
120	4840	4430	5200	5280
123	7210	6410	7210	7700
126	7290	5850	6880	7020
144	5170	4210	4920	5430
147	7430	6320	7490	7780
150	6920	6130	7630	7110
168	5750	4940	5730	5670

[0385] 在7-天中在多次剂量皮下施用(0.2mg/kg/天)以后R5000的PK参数呈现在下表中。测量的药代动力学(PK)参数包括清除(CL)、 C_{max} (最大血浆药物浓度)、 T_{max} (在药物施用以后达到最大血浆浓度所需的时间)、 $t_{1/2}$ (半衰期)、 AUC_{tau} (从时间零点至24小时在血浆浓度-时间曲线下方的面积)、 AUC_{0-inf} (从时间零点至无穷大在血浆浓度-时间曲线下方的面积)、 V_z/F (表观分布容积)、 K_{el} (清除速率)和F(分数)。

[0386] 表13.PK参数的总结

PK 参数	统计	R5000 (0.20 mg/kg) (N=4)	
		第 1 天	第 7 天
C _{max} (ng/mL)	平均值(SD)	2533 (100.1)	7290 (662.4)
T _{max} (h)	中位值(最小, 最大)	3 (3, 6)	3 (3, 6)
AUC _{tau} (ng*h/mL)	平均值(SD)	50010 (3334.0)	151300 (12042)
AUC _{0-inf} (ng*h/mL)	平均值(SD)	NC	1101000 (108220)
t _{1/2} (h)	平均值(SD)	NC	161.9 (14.8)
K _{el} (1/h)	平均值(SD)	NC	0.004309 (0.00041325)
CL/F (mL/h/kg)	平均值(SD)	NC	1.330 (0.114)
V _z /F (mL/kg)	平均值(SD)	NC	311.6 (51.4)

[0387]

[0388] 第1天平均C_{max}和AUC_{tau}分别是2533ng/mL和50,010ng*h/mL,这与相同剂量后阶段中的0.2mg/kg单次剂量组群的结果一致。在每天皮下施用持续7天以后,C_{max}和AUC_{tau}分别增加了大约2.9倍(平均第7天C_{max}=7290ng/mL)和3.0倍(平均第7天AUC_{tau}=151,300ng*h/mL)。在第7天达到最大血浆浓度(T_{max})的中位时间是3.0小时,其与单次剂量皮下施用以后的T_{max}一致(中位第1天T_{max}=3.0-4.6小时)。这指示在重复给药下R5000吸收的一致速率。相对于0.2mg/kg的单次皮下剂量以后的全身清除[单一上升剂量(SAD)0.2mg/kg CL/F=0.29mL/h/kg],R5000的平均第7天表观全身清除(第7天CL/F=1.3mL/h/kg)轻微增加。但是,R5000的清除速率常数(K_{el})在单次和重复给药以后是一致的(0.2mg/kg SAD平均K_{el}=0.0041h⁻¹;0.2mg/kg MD平均第7天K_{el}=0.0043h⁻¹),从而指示R5000的清除没有随重复给药而显著变化。对于R5000的多次剂量施用,R5000的表观分布容积(V_z/F)表明一些增加(0.2mg/kg SAD平均V_z/F=71.4mL/kg;0.2mg/kg MD平均第7天V_z/F=311.6mL/kg)。但是,R5000的第7天V_z/F仍然小于全身水,提示R5000在重复皮下施用后不会分配进血管外空间中。

[0389] 表14.溶血分析

时间 点 (小时)	%溶血(治疗)				%溶血(安慰剂)	
	受试者 1	受试者 2	受试者 3	受试者 4	受试者 5	受试者 6
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
3	5.8	1.9	5.0	2.9	99.4	102.7
6	6.0	1.6	5.2	2.3	90.8	99.4
24	9.3	2.4	8.9	2.9	105.8	100.7
27	4.9	1.2	4.0	1.0	112.3	96.1
30	4.6	1.5	4.6	2.2	110.5	100.6
48	6.6	2.0	6.9	2.1	120.6	107.2
51	4.0	1.4	3.6	1.9	118.4	97.3
54	3.7	1.4	3.6	1.8	133.5	98.0
72	5.0	1.6	3.8	1.7	114.4	97.9
75	2.9	0.8	2.7	1.3	121.4	98.2
78	3.0	0.9	4.7	1.5	119.4	94.6
96	3.9	1.1	4.0	6.5	111.5	95.2
99	2.9	0.9	2.7	1.0	122.0	101.1
102	3.6	1.4	3.8	1.7	135.1	101.4
120	4.0	2.1	3.8	2.3	115.4	95.7
123	2.7	1.3	2.7	1.6	114.1	92.2
126	3.3	1.3	3.2	1.3	113.5	96.9
144	3.4	1.2	3.8	1.4	108.8	95.7
147	2.5	1.2	2.6	1.2	121.7	103.7
150	3.4	1.3	3.0	1.4	121.3	98.3
168	3.4	1.5	3.1	1.8	119.1	102.0

[0391] 相对于基线的溶血平均抑制百分比从给药以后第一时间点(在第1天给药以后3小时)开始达到 $\geq 95\%$,并在7天给药中持续(参见下表)。所有单个受试者在所有时间点表现出 $\geq 90\%$ 溶血减少。在所有受试者中观察到在第8天(在接受最后一剂以后24小时)的溶血 $\leq 3\%$ 。溶血在最后一剂以后2周内恢复至剂量前水平。

[0392] 研究提示,低每日剂量将达到适合于补体的完全和持续抑制和溶血的遏制的稳态水平。研究也提示,每周一次给药可能足以在人类中抑制补体活性和减少溶血。

[0393] 通过WIESLAB®ELISA(Euro Diagnostica,Malmö,瑞典)分析来确定受试者血浆样品中的补体活性。该测定测量补体活化的旁路途径。如通过该测定测得的,补体活性的抑制在所有受试者中在给药阶段中是快速的、完全的和持续的(参见图10A和下表)。在下表中,SEM指示平均值的标准误差。

[0394] 表15.在多次剂量研究中的%补体活性

	第一次治疗以后的小时数		
	3	48	96
[0395] 最小%补体活性(SEM)	1.8 (0.8)	6.9 (0.3)	2.1 (0.1)
平均%补体活性(SEM)	3.1 (0.6)	8.2 (1.1)	3.1 (0.8)

[0396] 在所有受试者中观察到在第8天(最后一剂以后24小时)的补体活性 $\leq 5\%$ 。补体活性在最后一剂以后2周内恢复至剂量前水平(图10B)。

[0397] 除了在6位受试者中的3位中的一些注射部位红斑(ISE)以外,R5000在健康志愿者中是安全的和良好耐受的,而且没有疼痛、硬结、压痛或肿胀。都自发地消退。没有观察到生命体征、临床实验室参数(血液学、血液化学、凝固和尿分析)、身体检查和ECG的临床上显著的变化。

[0398] 在研究的多次剂量分支的0.20mg/kg剂量组中测量R5000(参见下表)。在下表中, C_{max} 表示最大血浆药物浓度,且 AUC_{0-24} 表示从时间零点至24小时在血浆浓度-时间曲线下面的面积。

[0399] 表16.R5000的平均暴露

[0400]	化合物	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
[0401]	R5000	7255	151815

[0402] 实施例15.R5000的1期单一递增剂量临床研究

[0403] 进行了在健康人志愿者中的1期单一递增剂量临床药理学研究,其被设计成评价皮下(SC)注射以后R5000的安全性、耐受性、药代动力学和药效动力学。所述研究是随机化的、双盲的和安慰剂(PBO)对照的,具有4个皮下单一递增剂量组群,在临床药理学单位中停留3天。所有受试者在第1天接受1剂R5000。给4位受试者(2位接受R5000且2位接受PBO)施用最低剂量水平(0.05mg/kg),并给每个组群6位受试者(4位接受R5000且2位接受PBO)依次施用3个更高的剂量水平(0.1、0.2和0.4mg/kg)。受试者人口统计信息提供在下表中。

[0404] 表17.受试者人口统计

	安慰剂 治疗, n=8	R5000 治 疗, 0.05 mg/kg, n=2	R5000 治疗, 0.1 mg/kg, n=4	R5000 治疗, 0.2 mg/kg, n=4	R5000 治疗, 0.4 mg/kg, n=4	全部, n=22
[0405] 男性:女性比率	2: 6	0: 2	0: 4	0: 4	1: 3	3: 19
平均年龄, 岁 (最小, 最大)	39 (20, 59)	23 (22, 23)	27 (20, 37)	34 (22, 65)	32 (21, 58)	33 (20, 65)
平均身体质量 指数, kg/m ²	24	20	21	26	27	24
白人:黑人:亚 洲人	7: 1: 0	2: 0: 0	2: 1: 1	3: 0: 1	4: 0: 0	18: 2: 2

[0406] 通过集中临床监测来评估安全性,并得到频繁的血液样品用于通过液相色谱法/高分辨率质谱法确定R5000浓度和在离体抗体敏化的绵羊红细胞溶血测定中确定抑制补体介导的RBC裂解的能力。

[0407] 在该研究中测量的药代动力学 (PK) 参数包括清除 (CL)、 C_{\max} (最大血浆药物浓度, 图11A)、 T_{\max} (在药物施用以后达到最大血浆浓度所需的时间)、 $t_{1/2}$ (半衰期)、 AUC_{0-24} (从时间零点至24小时在血浆浓度-时间曲线下方的面积;关于血浆浓度随时间的变化,参见图11B)、 $AUC_{0-\infty}$ (从时间零点至无穷大在血浆浓度-时间曲线下方的面积;关于血浆浓度随时间的变化,参见图11B)、 V_z (在终末期中的表观分布容积)、K (清除速率) 和F (分数)。每个参数的结果呈现在下表中。

[0408] 表18. 药代动力学参数

PK 参数	统计学	R5000 (0.05 mg/kg) N=2	R5000 (0.10 mg/kg) N=4	R5000 (0.20 mg/kg) N=4	R5000 (0.40 mg/kg) N=4
C_{max} (ng/mL)	平均值 (SD)	1010 (14.142)	1550 (197.82)	2970 (317.80)	5873 (440.71)
T_{max} (h)	中位值 (最小, 最大)	4.5 (3, 6)	3.0 (3, 24)	4.5 (3, 48)	4.6 (3, 6)
[0409] AUC_{0-24} (ng*h/mL)	平均值 (SD)	21440 (1020.9)	33230 (4605.6)	60350 (4624.8)	112300 (8623.2)
$AUC_{0-最后}$ (ng*h/mL)	平均值 (SD)	179800 (3214.7)	375400 (47513)	655100 (113710)	822600 (120760)
AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	平均值 (SD)	190700 (3081.0)	408600 (52716)	702900 (143630)	863200 (134870)
$t_{1/2}$ (h)	平均值 (SD)	163.5 (10.9)	185.4 (6.4)	172.0 (24.8)	155.6 (14.3)
K_{el} (1/h)	平均值 (SD)	0.004248 (0.000283)	0.003743 (0.000128)	0.004092 (0.00058001)	0.004482 (0.00041984)
CL/F (mL/h/kg)	平均值 (SD)	0.2622 (0.0042)	0.2481 (0.0353)	0.2933 (0.0574)	0.4711 (0.0660)
[0410] V_z/F (mL/kg)	平均值 (SD)	61.89 (5.13)	66.41 (10.20)	71.43 (7.52)	105.10 (11.68)

[0411] 所有组群达到与来自计算机环境PK模型(使用来自非人灵长类动物(NHP)研究的数据产生)的预测值一致的 C_{max} 水平。单次皮下注射的血浆浓度表明 C_{max} 和剂量水平之间的线性关系(图11A),并证实了在所有剂量水平的剂量依赖性暴露(图11B)。平均最大血浆浓度(C_{max})在剂量之间的范围为1010-5873ng/mL。在施用后0-24小时时间的在浓度-时间曲线下面的平均面积(AUC_{0-24}) 在剂量之间的范围为21,440-112,300ng*h/mL。这些结果指示,随着R5000剂量增加,存在血浆浓度(C_{max})和暴露(AUC_{0-24})的大约成比例增加。达到最大观察到的血浆浓度的中位时间(t_{max}) 在剂量之间的范围为3.0-4.6小时,从而指示R5000表现出从皮下空间至中央(血液)隔室的中间吸收速率。R5000施用以后的平均表观全身清除(CL/F)是低的,且范围为0.2481-0.4711mL/h/kg。平均半衰期($t_{1/2}$) 在剂量水平之间是一致的,且范围为155.6-185.4小时。在血管外施用以后在终末期的平均表观总分布容积(V_z/F) 范围为61.89-105.1mL/kg,其指示R5000主要局限于循环血液隔室,具有微小的血管外分布。

在所有组群之间的近似 $t_{1/2}$ 被确定为7天。

[0412] R5000也表现出溶血的快速剂量依赖性抑制[直接溶血(图12A)和%CH₅₀(图12B)和随时间变化的在1%血浆中的红血细胞裂解(图12C)]和补体活性的抑制(如在单次剂量以后在所有受试者中通过WIESLAB®ELISA确定的,参见图13)。在给药以后大约3小时观察到最大药效动力学效应。结果证实,在最大血浆浓度,相对于基线的最大溶血抑制百分比对于0.1、0.2和0.4mg/kg剂量组群而言达到>90%,且对于最低剂量(0.05mg/kg)组群达到60%。对于0.1、0.2和0.4mg/kg剂量组群,观察到直到4天的剂量依赖性溶血抑制。值得注意的是,平均溶血在0.05mg/kg组群中保持高于基线直到2天,且在0.1mg/kg组群中保持高于基线直到4天,且在0.2和0.4mg/kg组群中保持高于基线直到7天。

[0413] 类似地,补体活性的分析证实,补体活性的抑制在0.4mg/kg注射以后的4天时程中保持强烈(参见图13)。对取自接受0.4mg/kg注射的受试者的人血浆样品进行WIESLAB®ELISA(Euro Diagnostica, Malmö, 瑞典)分析。该测定测量补体活性的旁路途径。如经由该测定测得的,补体活性在给药以后3小时被抑制至3%,并在接受R5000以后96小时保持低于13%。

[0414] R5000的单次皮下剂量是安全的,且在健康的志愿者中被良好地耐受。在最高剂量在3位受试者中观察到ISE,并且是轻度的(1级),没有疼痛、硬结、压痛或肿胀,并在注射后2-5小时内自发地消退。在生命体征、临床实验室参数、身体检查和ECG方面没有观察到临床上显著的变化。

[0415] 该研究提示,低每日剂量可以达到适合于>80%的溶血抑制的稳态水平,并且每周一次给药可以是足够的。具体地,0.2mg/kg可以导致补体活性的完全抑制和溶血的完全抑制。

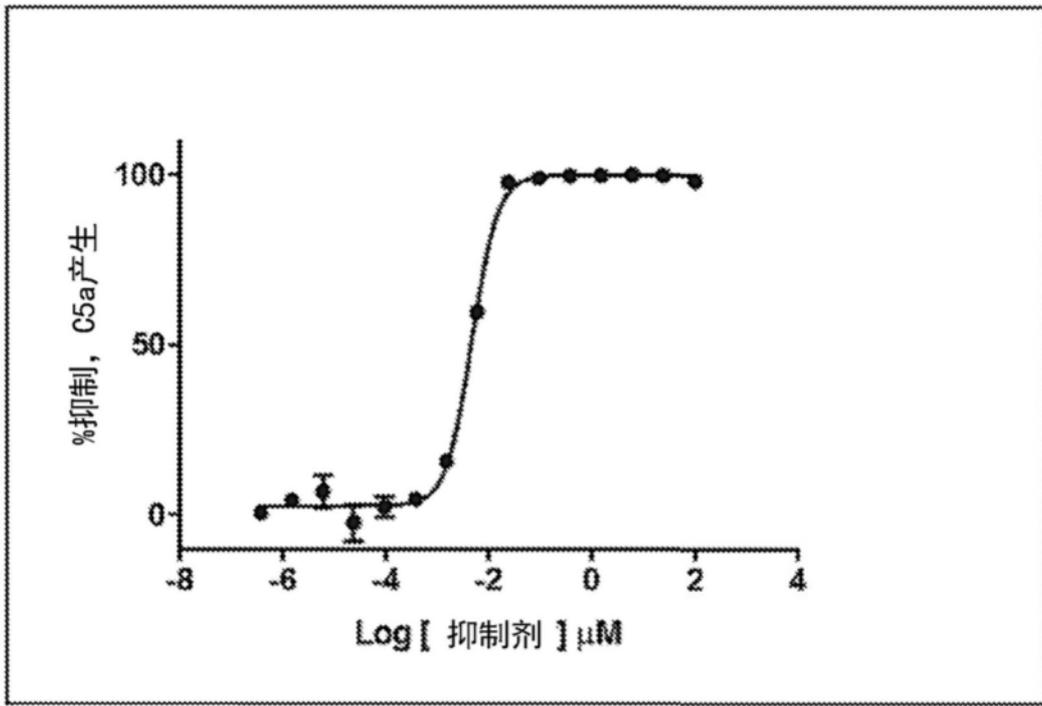


图1

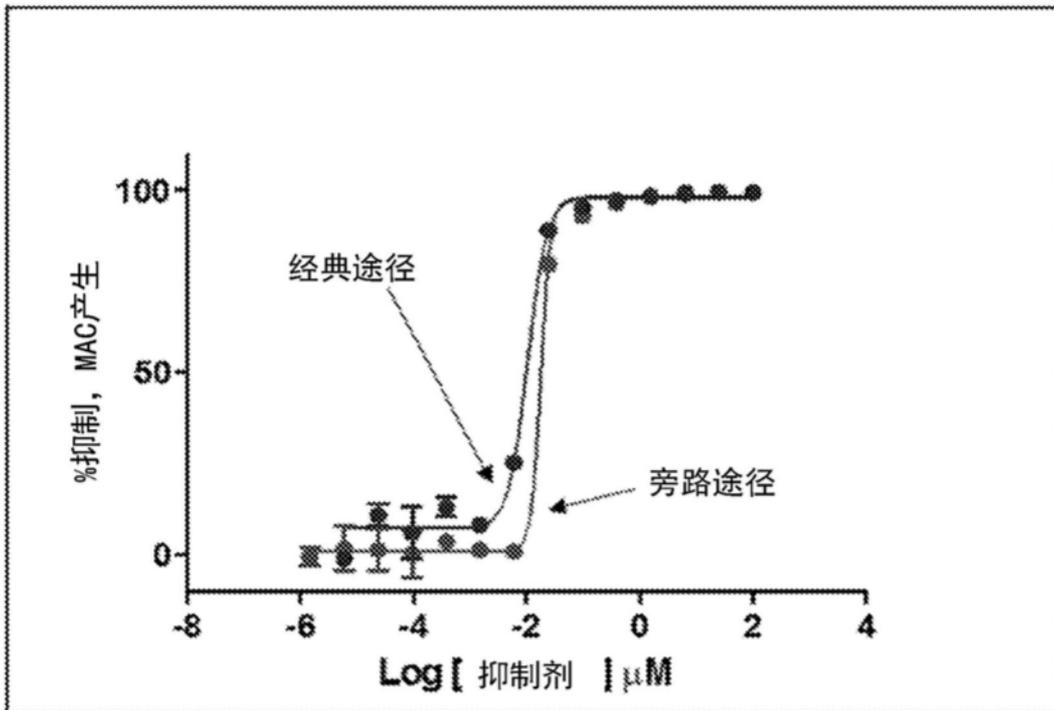


图2

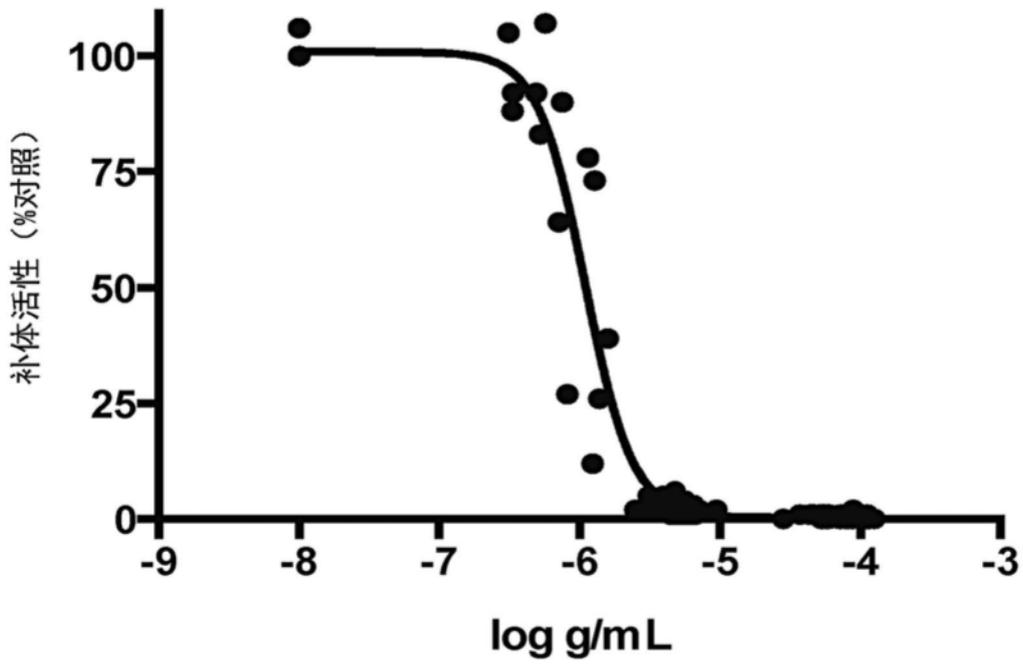


图3

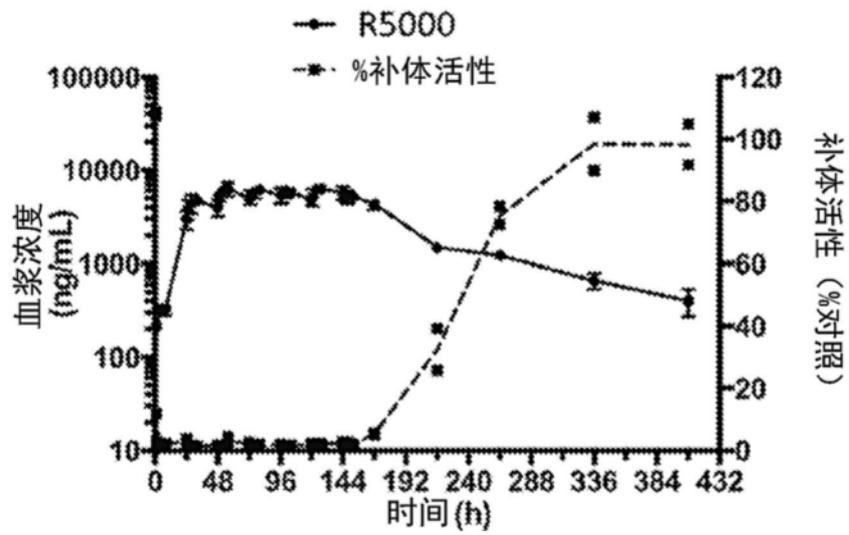


图4A

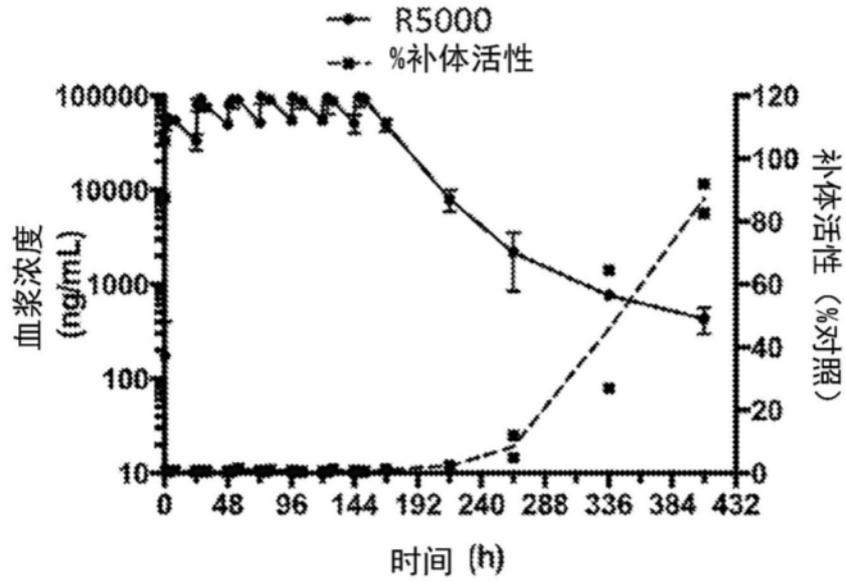


图4B

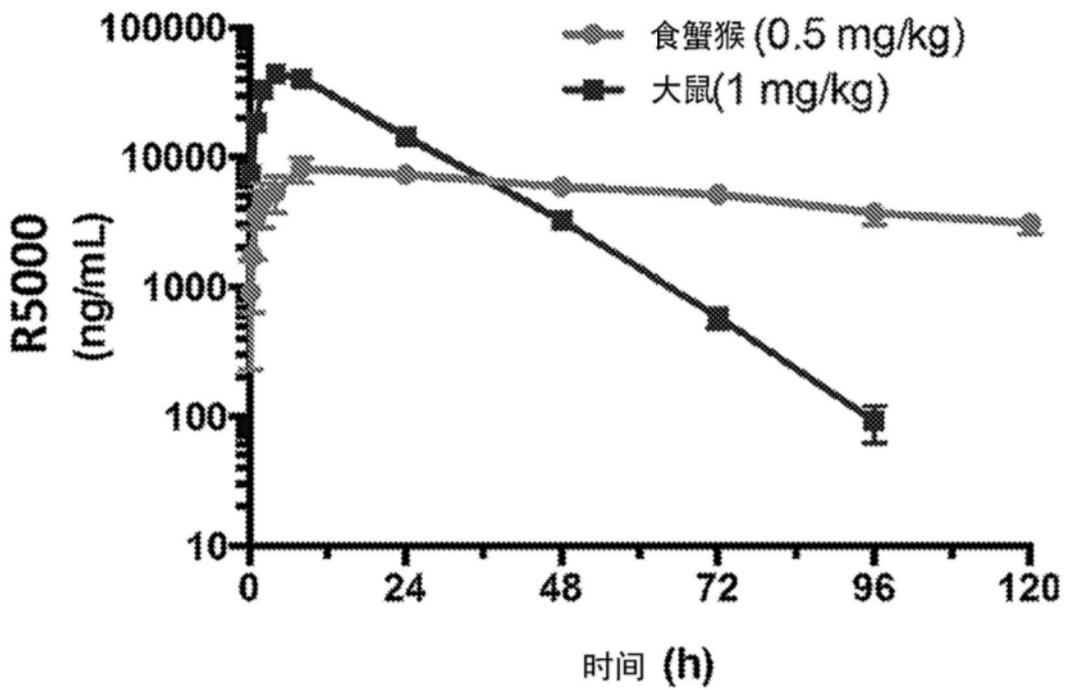


图5A

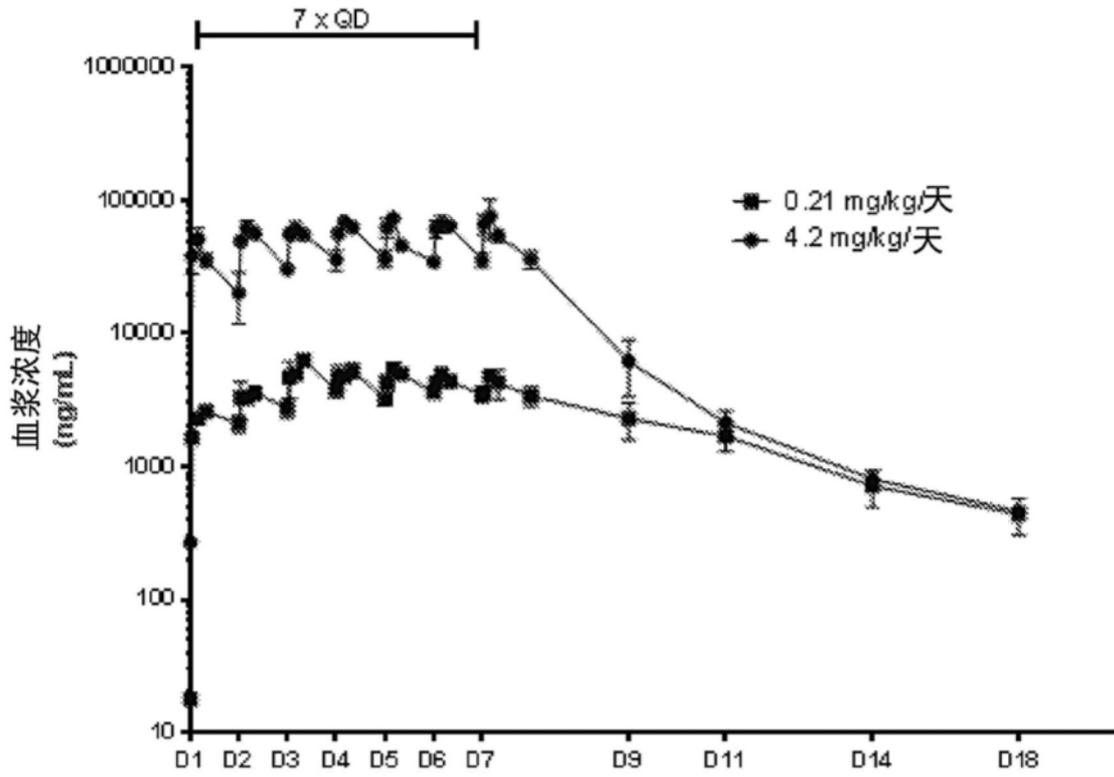


图5B

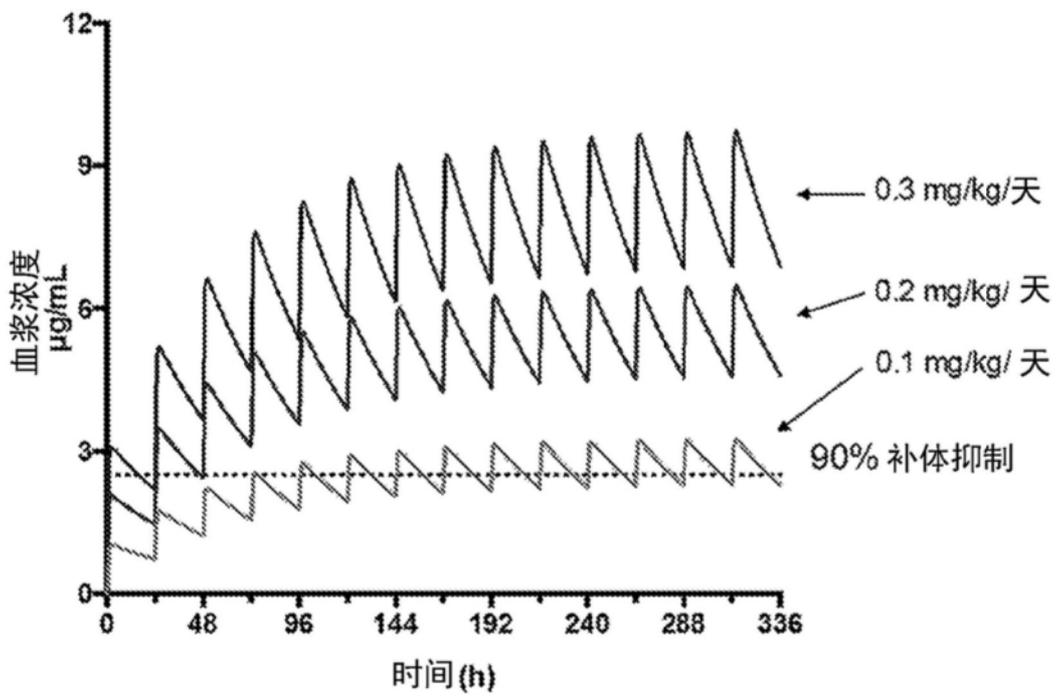


图6

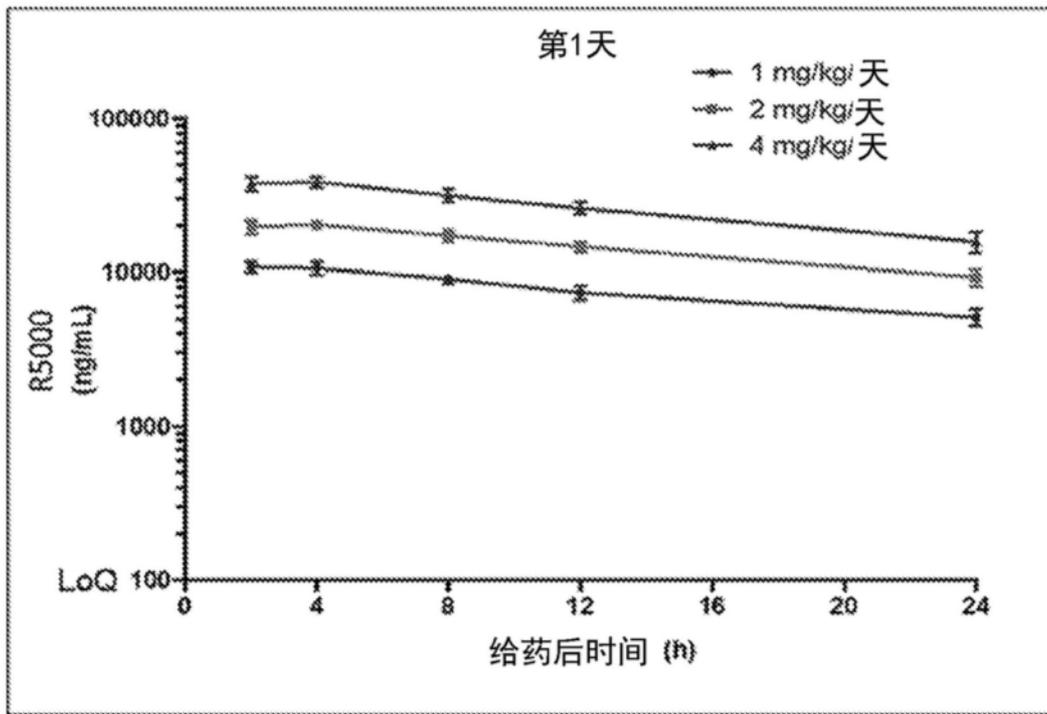


图7

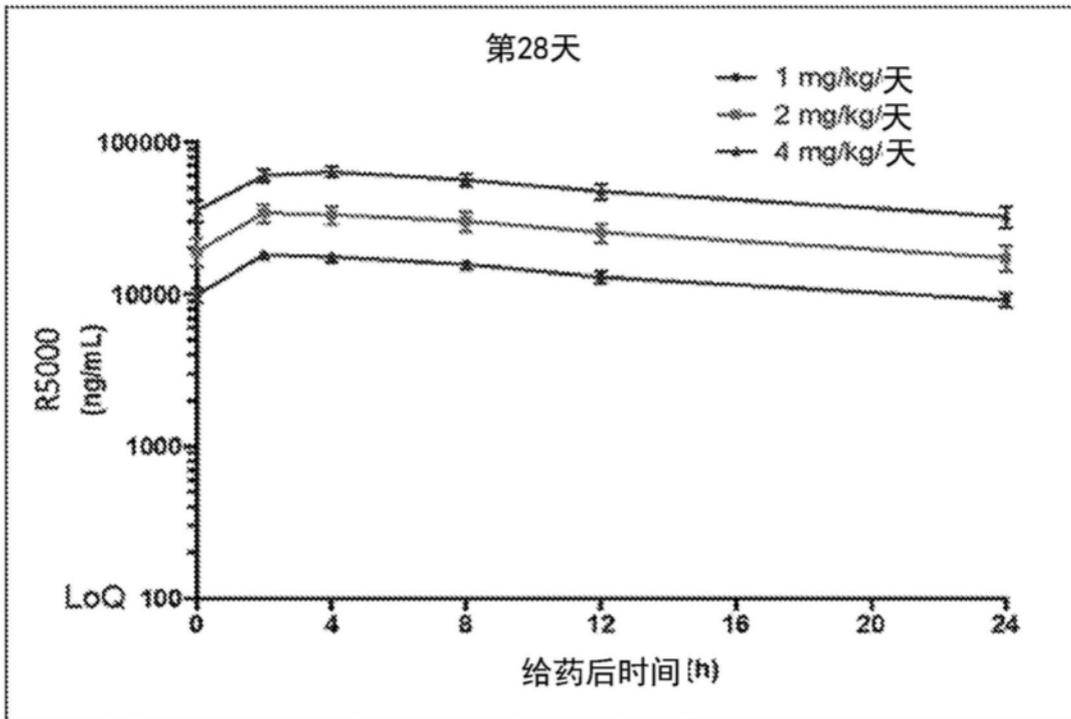


图8

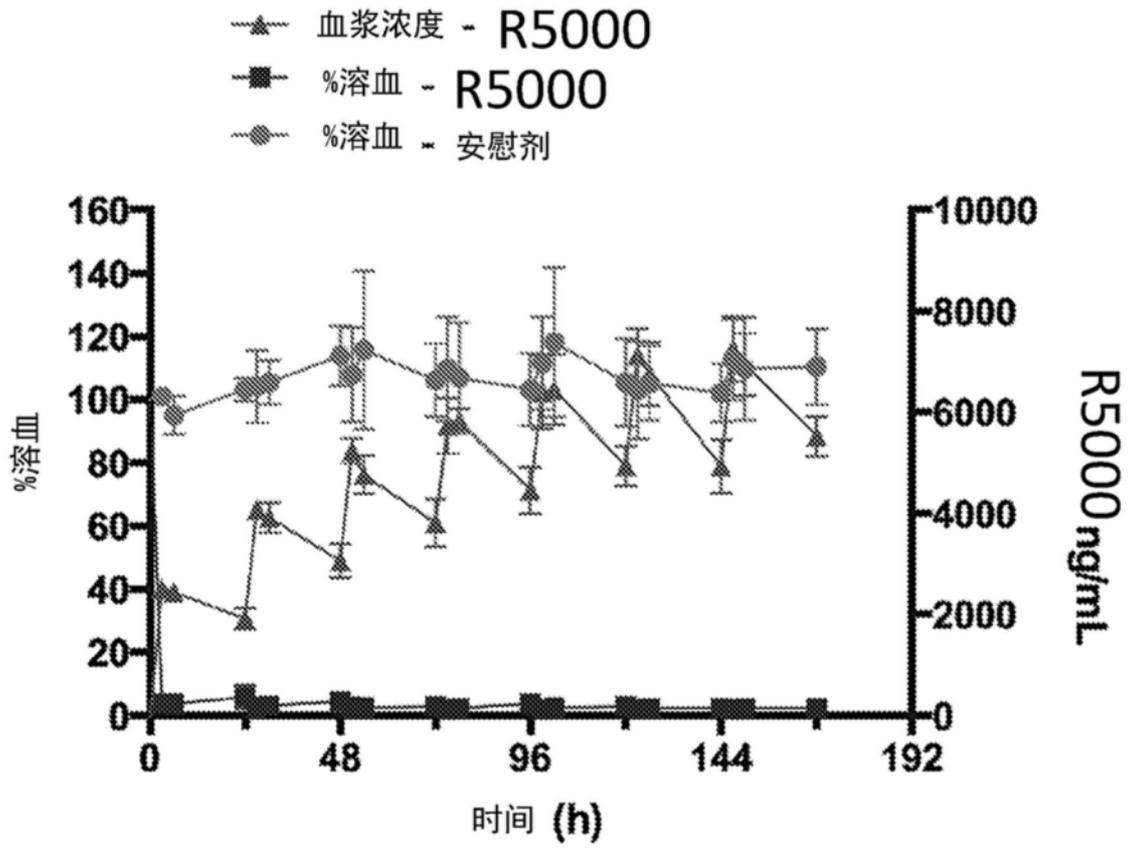


图9A

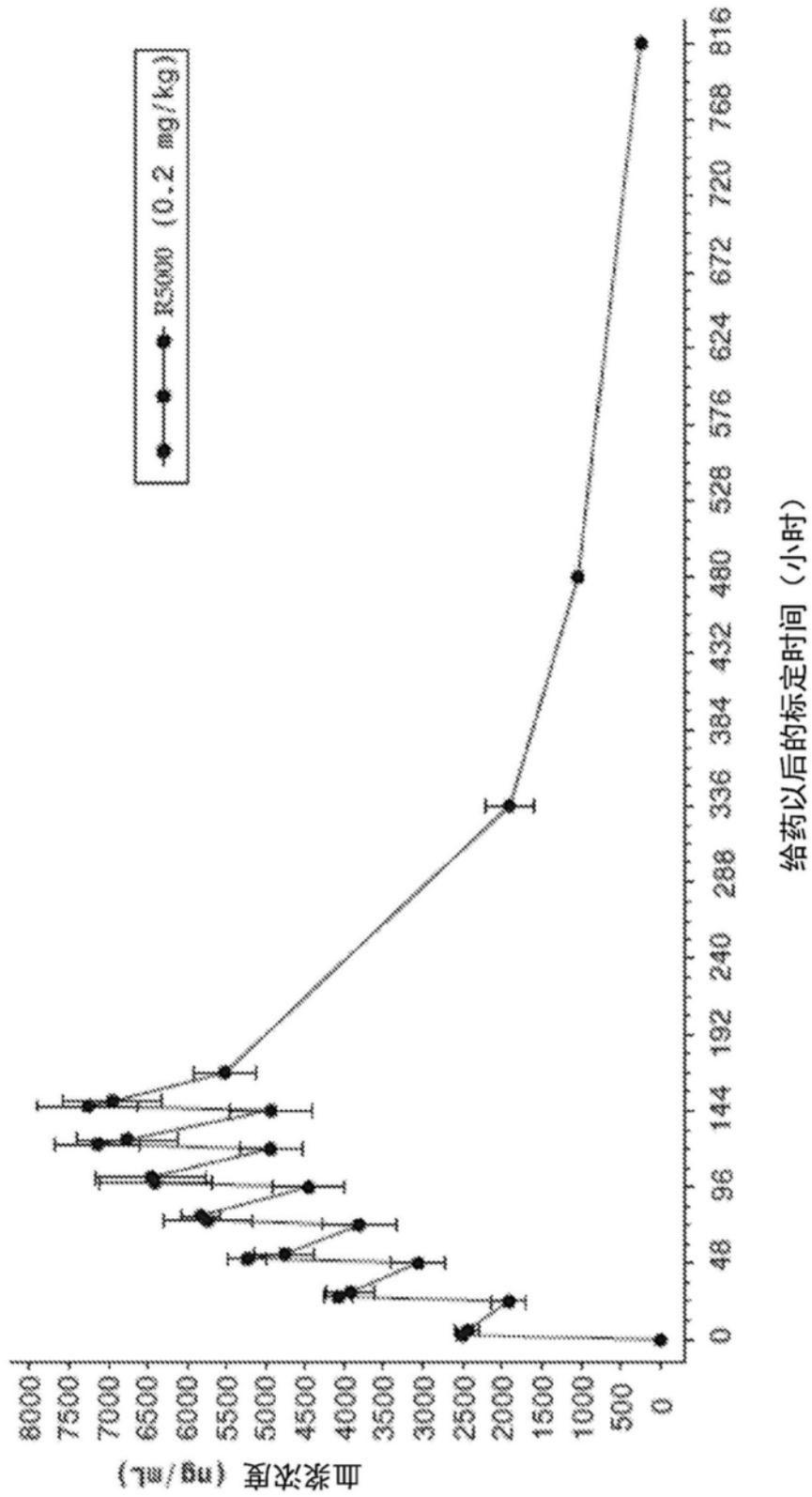


图9B

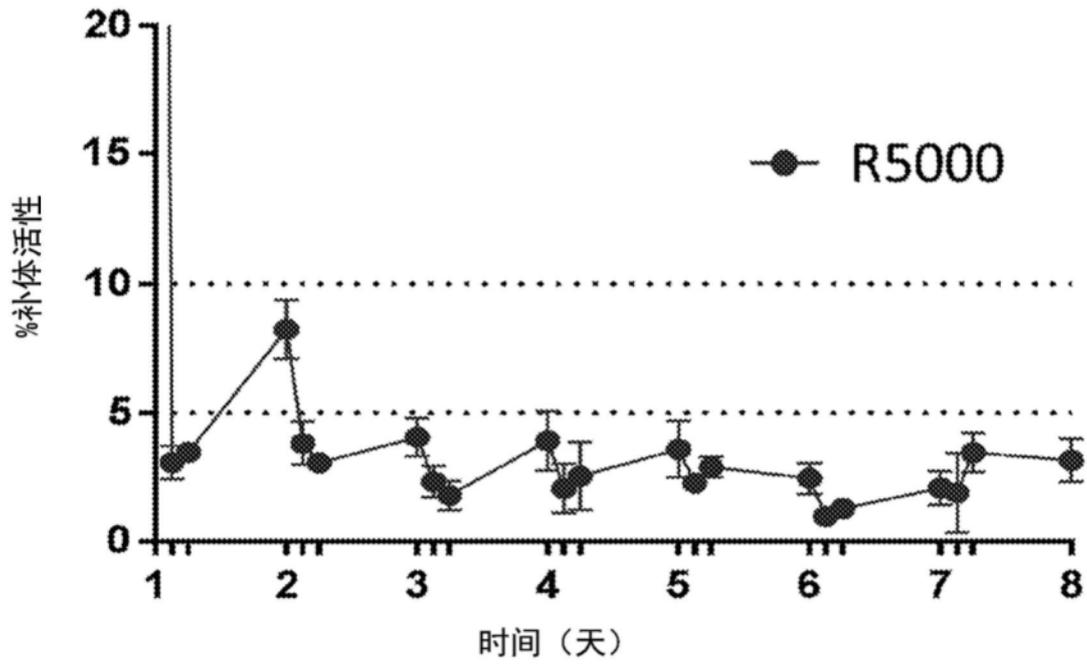


图10A

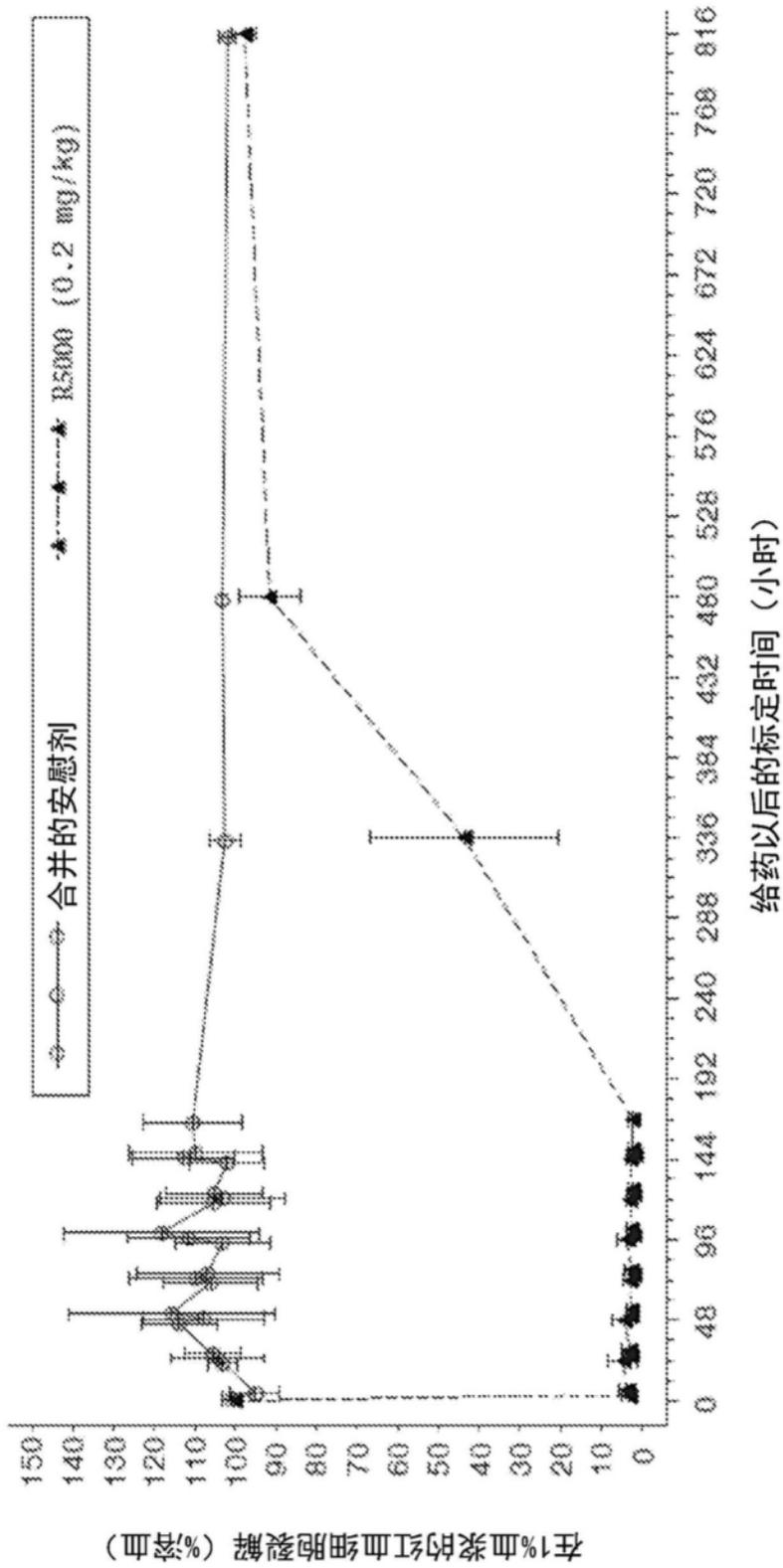


图10B

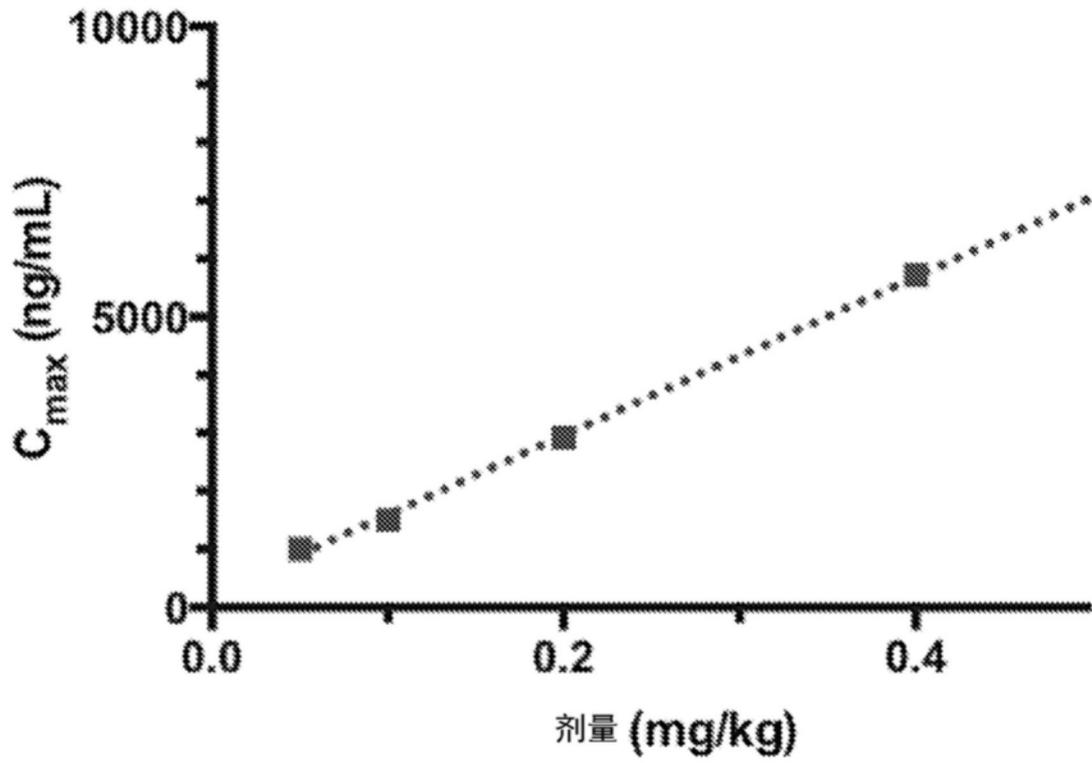


图11A

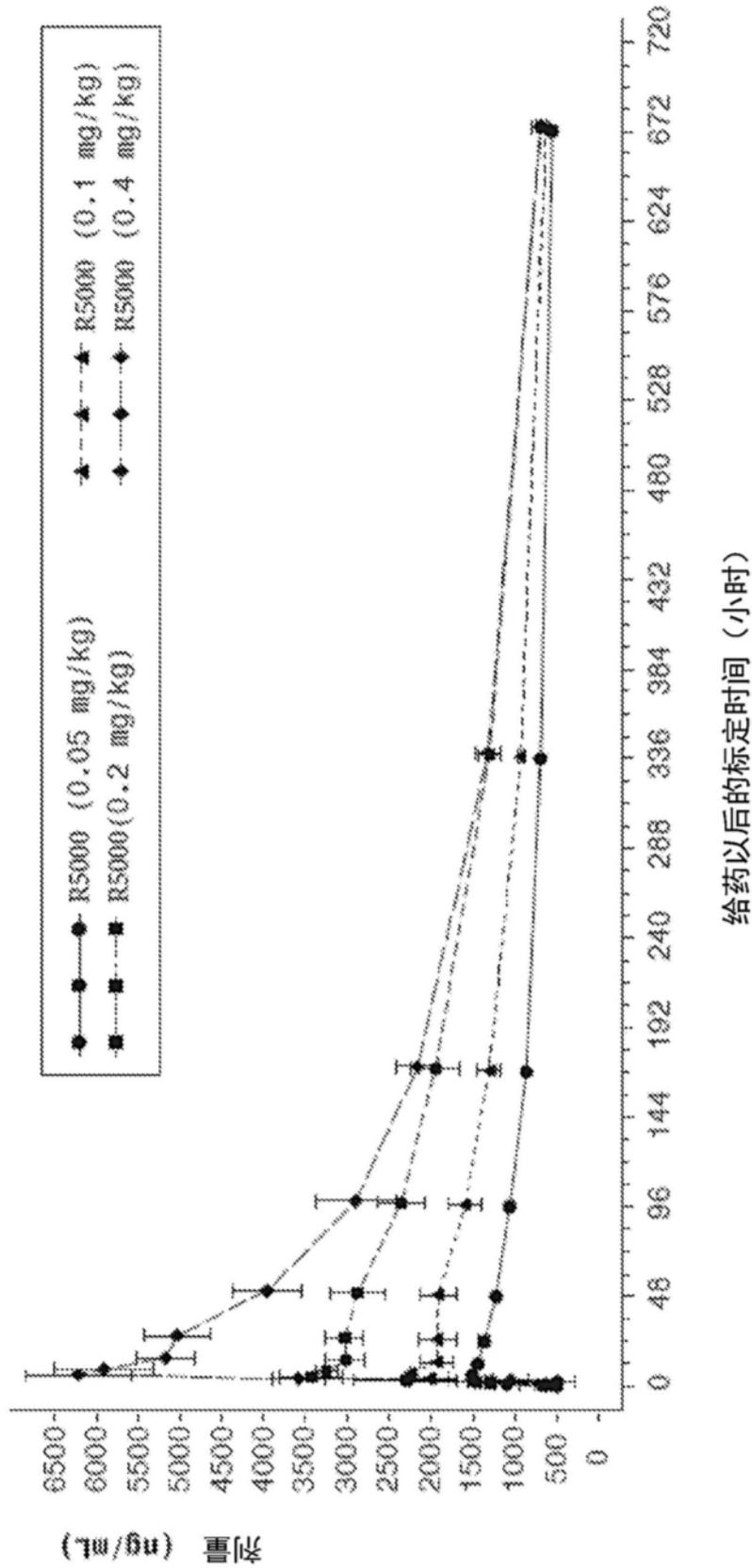


图11B

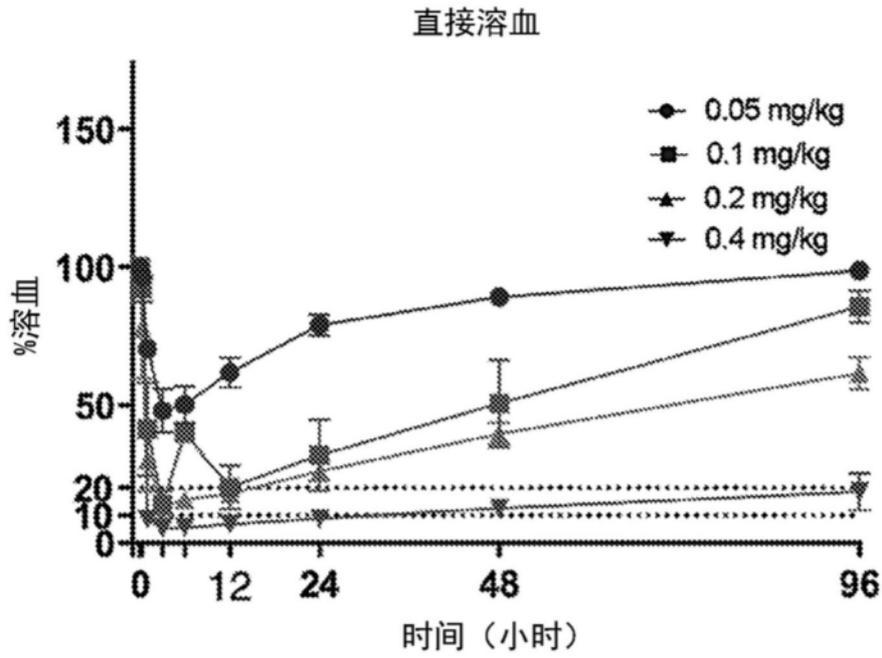


图12A

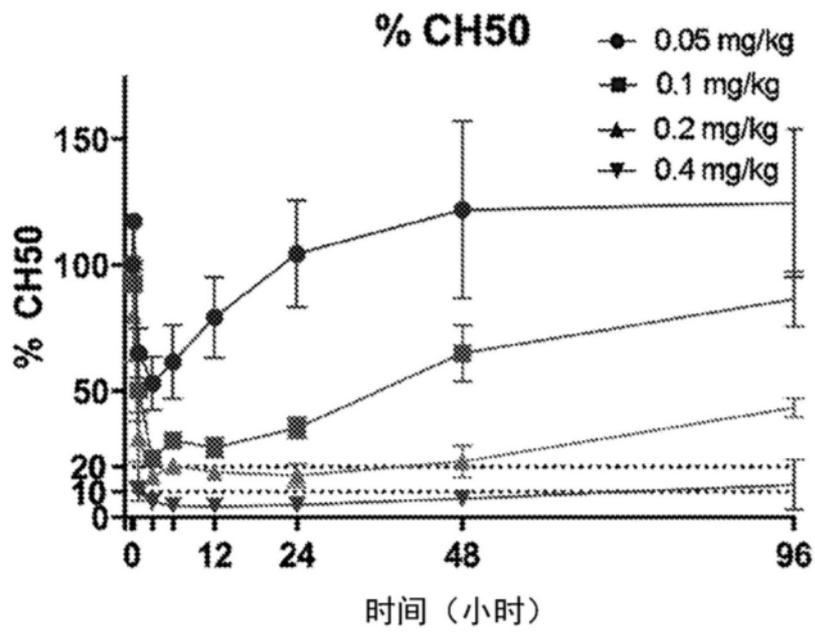


图12B

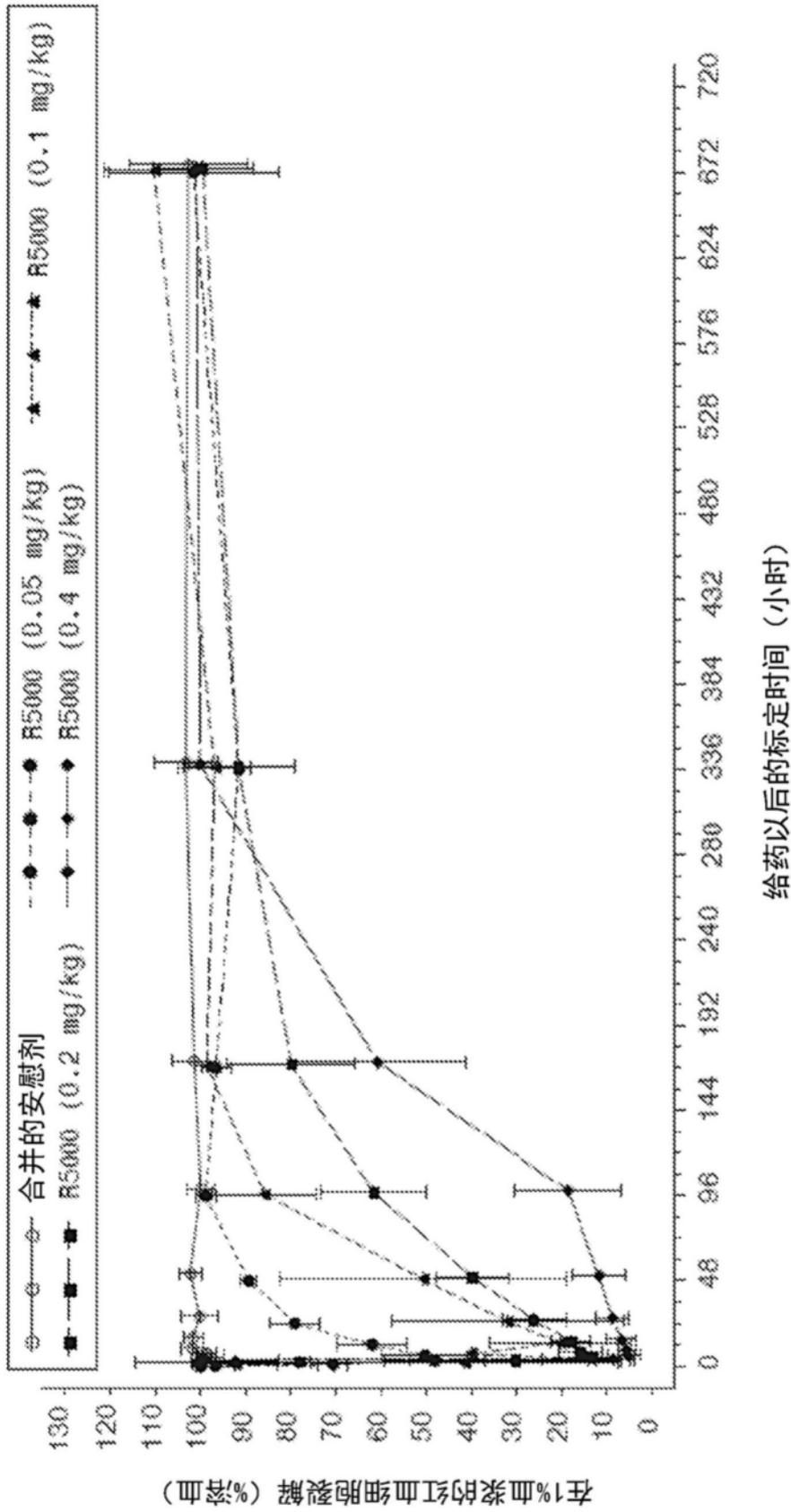


图12C

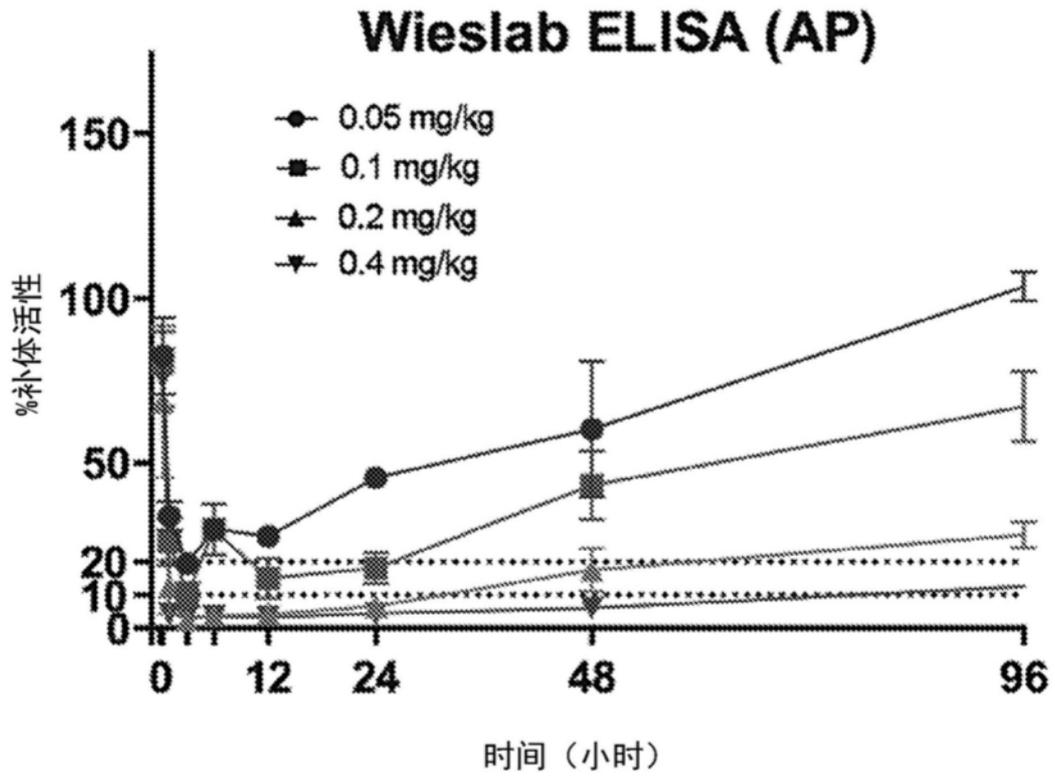


图13