



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113018431 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(21) 申请号 202110285555.5 *A61P 9/00* (2006.01)
(22) 申请日 2013.10.01 *A61P 9/10* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61P 41/00* (2006.01)
61/709,754 2012.10.04 US
(62) 分案原申请数据
201380051667.8 2013.10.01
(71) 申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72) 发明人 J·西马德
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
代理人 王玮玮 武晶晶
(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称
治疗血管疾病及其并发症

(57) 摘要

本申请涉及治疗血管疾病及其并发症。给予一种与IL-1 α 特异结合的抗体有用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的哺乳动物受试者出现重大临床不良事件的可能性或严重性,以及有用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的哺乳动物受试者中出现再狭窄的可能性(或增加直到出现再狭窄的时间)。

1. 一种抗IL-1 α 抗体用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者出现重大临床不良事件的可能性的用途。

2. 如权利要求1所述的用途,其中该抗IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。

3. 如权利要求2所述的用途,其中该单克隆抗体是一种IgG1。

4. 如权利要求2所述的用途,其中该单克隆抗体包含MABp1的一个互补决定区。

5. 如权利要求2所述的用途,其中该单克隆抗体是MABp1。

6. 一种抗IL-1 α 抗体用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者中出现再狭窄的可能性的用途。

7. 如权利要求6所述的用途,其中该抗IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。

8. 如权利要求7所述的用途,其中该单克隆抗体是一种IgG1。

9. 如权利要求7所述的用途,其中该单克隆抗体包含MABp1的一个互补决定区。

10. 如权利要求7所述的用途,其中该单克隆抗体是MABp1。

11. 一种用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者出现重大临床不良事件的可能性的方法,该方法包括给予该受试者一种药用组合物的步骤,该药用组合物包含药学上可接受的载体以及一个量的抗IL-1 α 抗体,该量有效降低该受试者出现重大临床不良事件的可能性。

12. 一种用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者中出现再狭窄的可能性的方法,该方法包括给予该受试者一种药用组合物的步骤,该药用组合物包含药学上可接受的载体以及一个量的抗IL-1 α 抗体,该量有效降低该血管再狭窄的可能性。

治疗血管疾病及其并发症

[0001] 本申请是申请日为2013年10月1日,申请号为201380051667.8,发明名称为“治疗血管疾病及其并发症”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求于2012年10月4日申请的美国临时专利申请序列号61/709,754,题为“血管疾病治疗中治疗血管疾病及其并发症的组合物和方法”的优先权。

发明领域

[0004] 本发明总体上涉及医学、血管生物学以及免疫学领域。更具体地,本发明涉及药剂(例如,与白介素-1 α (IL-1 α)特异结合的抗体(Ab))预防与血管疾病及其治疗相关的并发症的用途。

[0005] 背景

[0006] 气囊血管成形术和支架置入后的冠状动脉再狭窄是介入性心脏科发病率的主要根源之一。再狭窄被认为是自该过程(即气囊血管成形术)持续的伤口的炎症反应和对支架本身的反应所致。事实上,降低支架置入后再狭窄率的愿望在近年来已引起药物洗脱支架(DES)的出现。尽管对冠状动脉中西罗莫司与紫杉醇洗脱支架的多项研究表明,与金属裸支架相比,它们的再狭窄率已经降低,最近更多分析关注其晚期支架血栓率和死亡率的明显上升。

[0007] 除阻碍对再狭窄很重要的内膜增生进程外,药物洗脱支架(DES)还有一种限制支架内腔表面再内皮化的不需要的倾向。由此导致的长期暴露的支架表面似乎会易于使患者在后期形成血栓,与抗凝治疗的停止相符。由于进行中的抗凝治疗并非没有自身显著的发病率,限制支架撑开导致的内膜增生的其他机制引起了极大的兴趣。

[0008] 血管重建后导致冠状动脉再狭窄的炎症过程还与介入周边动脉疾病后血管开放性的丧失有关。股浅动脉是一处介入非常频繁的部位,并且再狭窄率高。由于病灶的长度、与下肢血管有关的力矩异常和抗凝需要,股腘系统并非总是非常适合支架置入。仅靠气囊血管成形术或是带或不带支架置入的粥样斑块切除术就能进行血管重建过程。再狭窄因对血管重建过程的炎症反应而出现。

[0009] 概述

[0010] 本发明是基于这样的发现,即特异性靶向IL-1 α 的药剂可降低对狭窄血管进行了手术治疗(例如,支架术、气囊血管成形术和粥样斑块切除术)的患者的重大临床不良事件(MACE)率和再狭窄率。

[0011] 相应地,本发明的特点在于一种降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的哺乳动物受试者出现的重大临床不良事件的可能性或严重性的方法,该方法包括给予该受试者一种包含在药学上可接受的载体和一个量的IL-1 α 靶向剂(例如一种抗IL-1 α 抗体(Ab))的药用组合物的步骤,该量有效降低该受试者出现的重大临床不良事件的可能性或严重性。

[0012] 同时,还包括在本发明中的是一种降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗

的哺乳动物受试者中出现再狭窄(或加快出现再狭窄)的可能性的方法,该方法包括给予该受试者一种包含药学上可接受的载体和一个量的IL-1 α 靶向剂(例如一种抗IL-1 α Ab)的药用组合物的步骤,该量有效降低血管变狭窄的可能性。

[0013] 此外,本发明涉及一种IL-1 α 靶向剂(例如一种抗IL-1 α Ab)降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的人类受试者出现重大临床不良事件的可能性的用途以及一种IL-1 α 靶向剂(例如一种抗IL-1 α Ab)降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的人类受试者中出现再狭窄的可能性的用途。

[0014] 该IL-1 α 靶向剂可以是一种抗IL-1 α Ab,例如一种抗IL-1 α 单克隆Ab(mAb)。该抗IL-1 α Ab可以是一种IgG1,例如指定为MABp1(参见于2011年9月2日申请的美国专利申请13/225,029对于这种抗体的说明)或是包括MABp1的一个或多个互补决定区(CDR)的mAb。

[0015] 该IL-1 α 靶向剂可配制在可通过皮下、静脉或肌肉注射向一名受试者给药的药用组合物中。在该方法中,给予该患者的剂量以体重计至少0.5(例如,至少0.5、1、2、2.5、3、3.75、4或5)mg/kg。

[0016] 除非另外定义,否则在此所使用的所有技术术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。通常理解的生物学术语的定义可以在列赫尔(Rieger)等人,遗传学词汇:经典及分子(Glossary of Genetics:Classical and Molecular),第五版,施普林格出版社(Springer-Verlag):纽约,1991年;以及卢因(Lewin),基因词汇(Genes V),牛津大学出版社:纽约,1994年中找到。通常理解的医学术语的定义可以在斯特曼(Stedman)的医学辞典(Stedman's Medical Dictionary),第27版,利平科特(Lippincott),威廉姆斯&威尔金斯(Williams&Wilkins),2000年中找到。

[0017] 如在此使用的,一种“抗体”或“Ab”是一种免疫球蛋白(Ig)、相同的或异源的Ig溶液或多种Ig的混合物。一种“Ab”还可指Ig的片段和工程化版本,例如Fab、Fab'和F(ab')₂片段;以及scFv'、复共轭对配合物Ab和采用Ig衍生CDR以赋予抗原特异性的类似人造分子。一种“单克隆抗体”或“mAb”是由一个克隆B细胞系表达的Ab或Ab分子群,该Ab分子群仅含有一个种类的能够与一种特定抗原的特定表位发生免疫反应的抗原结合位点。一种“多克隆抗体”或“多克隆Ab”为异源Ab的一种混合物。通常,一种多克隆Ab将包括大量不同的与特定抗原相结合的Ab分子,其中这些不同的Ab中的至少一些与该抗原的不同表位发生免疫反应。如在此使用的,一种多克隆Ab可以是两种或更多种mAb的混合物。

[0018] Ab的一个“抗原结合部分”包含在Ab的Fab部分的可变区内并且是赋予对Ab的抗原特异性的Ab部分(即,通常由Ab的重链和轻链的CDR形成的三维口袋)。“Fab部分”或“Fab区”是木瓜蛋白酶消化的Ig的蛋白水解片段,该片段包含那个Ig的抗原结合部分。“非Fab部分”是不在该Fab部分内的Ab的那个部分,例如,“Fc部分”或“Fc区”。Ab的一个“恒定区”是在可变区外的那部分Ab。通常包括在该恒定区内的是一种Ab的“效应子部分”,是负责结合其他促进免疫应答的免疫系统组分的一种Ab的部分。因此,例如,在一种Ab上结合补体组分或Fc受体(未经由其抗原结合部分)的位点为该Ab的效应子部分。

[0019] 当提及一种蛋白分子(例如Ab)时,“纯化的”意味着与天然伴随此类分子的组分分离。通常,当一种Ab或蛋白按重量计至少约10%(例如9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.9%和100%)不含其天然关联的非Ab蛋白或其他天然存在的有机分子时,它是纯化的。可以通过任何适当的方法,例如柱色谱法、聚丙烯

酰胺凝胶电泳或HPLC分析来测量纯度。一种化学合成的蛋白或在一种细胞类型(不是该蛋白天然存在的细胞类型)中产生的其他重组蛋白是“纯化的”。

[0020] “结合(bind)”“结合(binds)”或“起反应”意指一个分子识别并且粘附一个样品中的特定的第二分子,但是基本上不识别或粘附该样品中的其他分子。通常,“特异性结合”另一个分子的Ab具有对于该另一分子而言大于约 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、或 10^{12} 公升/摩尔的 K_d 。

[0021] “治疗有效量”是能够在接受治疗的动物或人体内产生医学上希望的效果(例如减轻或预防疾病或疾病的症状,或延长生命力或寿命)的量。

[0022] 虽然与本说明书中所述方法和材料类似或等效的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但适当的方法和材料说明如下。另外,以下所讨论的具体实施例只为说明而非意在限制。

[0023] 具体地,本申请提供了以下内容:

[0024] 1. 一种抗IL-1 α 抗体用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者出现重大临床不良事件的可能性的用途。

[0025] 2. 如项目1所述的用途,其中该抗IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。

[0026] 3. 如项目2所述的用途,其中该单克隆抗体是一种IgG1。

[0027] 4. 如项目2所述的用途,其中该单克隆抗体包含MABp1的一个互补决定区。

[0028] 5. 如项目2所述的用途,其中该单克隆抗体是MABp1。

[0029] 6. 一种抗IL-1 α 抗体用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者中出现再狭窄的可能性的用途。

[0030] 7. 如项目6所述的用途,其中该抗IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。

[0031] 8. 如项目7所述的用途,其中该单克隆抗体是一种IgG1。

[0032] 9. 如项目7所述的用途,其中该单克隆抗体包含MABp1的一个互补决定区。

[0033] 10. 如项目7所述的用途,其中该单克隆抗体是MABp1。

[0034] 11. 一种用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者出现重大临床不良事件的可能性的方法,该方法包括给予该受试者一种药用组合物的步骤,该药用组合物包含药学上可接受的载体以及一个量的抗IL-1 α 抗体,该量有效降低该受试者出现重大临床不良事件的可能性。

[0035] 12. 一种用于降低对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的一名人类受试者中出现再狭窄的可能性的方法,该方法包括给予该受试者一种药用组合物的步骤,该药用组合物包含药学上可接受的载体以及一个量的抗IL-1 α 抗体,该量有效降低该血管再狭窄的可能性。

[0036] 详细说明

[0037] 本发明包含用于预防或延缓对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的人类受试者的并发症的组合物和方法。以下描述的优选实施例说明了这些组合物和这些方法的适应。虽然如此,从这些实施例的说明来看,基于以下提供的说明可以完成和/或实践本发明的其他方面。

[0038] 一般方法

[0039] 本说明书中描述了涉及常规免疫学和分子生物学技术的方法。免疫学方法(例如,

用于抗原Ab复合物的检测和定位的测定,免疫沉淀法,免疫印迹等)通常在本领域是已知的,并且描述于方法学专著中,例如当代免疫学实验手册(Current Protocols in Immunology),Coligan(科尔根)等人编辑,约翰威利父子出版公司(John Wiley&Sons):纽约。分子生物学技术详细描述于以下专著中,如分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning:A Laboratory Manual),第2版,第1-3卷,萨姆布鲁克(Sambrook)等人编,冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),冷泉港,纽约,2001年;以及当代分子生物学实验手册(Current Protocols in Molecular Biology),奥苏贝尔(Ausubel)等人编,格林出版与威利交叉科学出版社(Greene Publishing and Wiley-Interscience):纽约。Ab方法描述于治疗性Ab手册(Handbook of Therapeutic Abs),杜贝尔·S(Dubel,S.)编,威利-VCH出版社(Wiley-VCH),2007年中。医疗治疗的一般方法描述于麦克菲(McPhee)和帕帕扎基斯(Papadakis),当代医学诊断与治疗(Current Medical Diagnosis and Treatment)2010年,第49版,麦格劳-希尔医学出版社(McGraw-Hill Medical),2010年;以及福西(Fauci)等人,哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine),第17版,麦格劳-希尔专业出版(McGraw-Hill Professional),2008年中

[0040] 降低MACE和再狭窄

[0041] 本说明书中描述的组合物和方法可用于降低已对狭窄血管接受或预计要接受手术治疗的哺乳动物受试者出现的MACE的可能性或严重性以及降低该受试者中出现再狭窄的可能性或增加该受试者直到出现再狭窄的时间。该哺乳动物受试者可以是患有血管疾病的任何受试者,包括人类、狗、猫、马、牛、绵羊、山羊和猪。人类受试者可以是男性、女性、成人、儿童或老年人(65岁及以上)。该哺乳动物受试者可以是患有周边动脉疾病、冠状动脉疾病、肾动脉疾病、血栓闭塞性脉管炎疾病、动脉粥样硬化或局部缺血的受试者。该受试者还可以是正在用或已用抗凝剂、他汀类、抗高血压剂、西洛他唑和/或己酮可可碱治疗的受试者。血管狭窄的手术治疗可包括血管成形术、心脏搭桥手术、粥样斑块切除术和/或支架术(用金属裸支架或药物洗脱支架)。

[0042] MACE可包括30日内死亡、中风、心肌梗塞/不稳定型心绞痛、紧急手术血管重建、目标肢体的重大栓塞、目标血管的血栓形成或慢性下肢缺血症状恶化。如果按百分比可测量,该降低或增加可以是至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0043] 靶向IL-1 α 的抗体和其他药剂

[0044] 可在本发明中使用与IL-1 α 特异结合和预防或延缓对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的人类受试者的并发症的任何适合类型的Ab或其他生物药剂(例如一种包括IL-1 α 结合组分(例如IL-1受体)的融合蛋白)。例如,使用的抗IL-1 α Ab可以是一种mAb(一种多克隆Ab)、mAb的混合物、或一种Ab片段或工程化的Ab样分子,例如一种scFv。该Ab的K_a优选地至少为 $1 \times 10^9 \text{M}^{-1}$ 或更大(例如,大于 $9 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $8 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $7 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $6 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $5 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $4 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $3 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 、 $2 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ 或 $1 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$)。在一个优选实施例中,本发明利用了一种全人或真人mAb,该mAb包括(i)对于人类IL-1 α 展现极高的结合亲和力(例如,至少纳米或皮摩尔)的抗原结合可变区和(ii)恒定区。该人类Ab优选地是一种IgG1,但它也可以是不同的同种型,如IgM、IgA、或IgE,或亚类如IgG2、IgG3、或IgG4。一种特别有用的mAb的一个实例是

MABp1, 描述于2009年6月1日提交的美国专利申请序列号12/455,458中的一种IL-1 α -特异性IgG1 mAb。其他有用的mAb是那些包括MABp1的至少一种CDR但优选所有CDR的mAb。CDR可通过已知的方法确定,例如Ofra等人发表在*J. Immunol.*, 181:6230, 2008年;以及抗体工程第2卷, 第2版, Konterman和Dubel编著, Springer出版社, 2010年中描述的方法。

[0045] 因为表达对人类IL-1 α 特异的Ig的B淋巴细胞在人类中自然发生, 所以一种用于提高mAb的现有优选方法是首先从一名受试者中分离这种B淋巴细胞, 然后使它永生化, 从而让它在培养中不断复制。缺乏大量表达对人类IL-1 α 特异的Ig的自然发生的B淋巴细胞的受试者可用一种或多种人类IL-1 α 抗原进行免疫, 以增加这种B淋巴细胞的数量。人类mAb是通过使一种人Ab分泌细胞(例如, 一种人浆细胞)永生化而制备的。参见, 例如美国专利号4,634,664。

[0046] 在一个示例性方法中, 从一个或多个(例如5个、10个、25个、50个、100个、1000个或更多)人类受试者中筛选在其血液中存在这种人类IL-1 α 特异性Ab的受试者。然后, 那些表达希望的Ab的受试者可以被用作B淋巴细胞供体。在一种可能的方法中, 外周血是从一个人类供体中获得的, 该人类供体具有表达对人类IL-1 α 特异性Ab的B淋巴细胞。然后, 从该血样中分离这类B淋巴细胞, 例如通过细胞分选(例如荧光激活细胞分选, “FACS”; 或磁珠细胞分选)以选择表达对人类IL-1 α 特异性Ig的B淋巴细胞。然后, 根据已知的技术, 通过病毒转化(例如使用EBV)或通过与另一种永生化细胞(如人骨髓瘤细胞)融合来使这些细胞永生化。然后可以通过有限稀释法将在这一群体内的表达对人类IL-1 α 特异性的Ig的B淋巴细胞进行分离(例如在微量滴定板的孔中选择对于对人类IL-1 α 是特异性的Ig是阳性的细胞并进行传代培养, 并重复该过程直至可以分离一个所希望的克隆系)。参见, 例如, 戈丁(Goding), *单克隆抗体: 原理与实践 (Monoclonal Antibodies: Principles and Practice)*, 第59-103页, 学术出版社(Academic Press), 1986年。那些表达对人类IL-1 α 具有至少纳摩尔或皮摩尔结合亲和力的Ig的克隆细胞系是优选的。可以通过常规Ig纯化过程如盐截留、尺寸排阻、离子交换分离、以及亲和色谱法从培养基或体液(例如腹水)中纯化由这些克隆细胞系分泌的MAB。

[0047] 虽然永生化的B淋巴细胞可以用于体外培养以直接产生mAb, 但在某些情况下, 可能令人希望的是使用异源表达系统来产生mAb。参见, 例如, 美国专利申请号11/754,899中描述的多个方法。例如, 可以克隆编码对人类IL-1 α 特异性的一种mAb的基因并引入一个表达载体(例如一种基于质粒的表达载体)中并在异源性宿主细胞(例如CHO细胞、COS细胞、骨髓瘤细胞、和大肠杆菌细胞)中进行表达。因为Ig包括重(H)链和轻(L)链(在一种H₂L₂构型中), 所以可以将编码每个链的基因分别分离并在不同载体中表达。

[0048] 尽管归于受试者将发展抗Ab反应的更大的可能性而总体上不太优选, 但是仍可以在本发明中使用嵌合mAb(例如“人源化的”mAb), 该嵌合mAb是具有衍生自不同动物种类的不同部分的抗原结合分子(例如小鼠Ig的可变区融合至人类Ig的恒定区)。这类嵌合Ab可以通过本领域已知的方法来制备。参见, 例如, Morrison等人, *美国科学院院报 (Proc. Nat'l Acad. Sci. USA)*, 81:6851, 1984年; Neuberger等人, *《自然》(Nature)*, 312:604, 1984年; Takeda等人, *《自然》(Nature)*, 314:452, 1984年。类似地, 可以通过本领域已知的方法将Ab人源化。例如, 可以通过不同供应商或如美国专利号5,693,762、5,530,101或5,585,089中所述, 将具有希望的结合特异性的mAb人源化。

[0049] 本说明书中所述的mAb可能具有成熟化的亲和性以通过已知方法,例如重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)结构域混编(Marks等人,《生物技术》(Bio/Technology),10:779-783,1992年)、高变区(HVR)无规突变诱变和/或框架残基群(Barbas等人,美国科学院院报(Proc.Natl.Acad.Sci.USA),91:3809-3813,1994年;Schier等人,《基因》(Gene),169:147-155,1995年;Yelton等人,J.Immunol.,155:1994-2004,1995年;Jackson等人,J.Immunol.,154(7):3310-9,1995年;以及Hawkins等人,分子生物学杂志(J.Mol.Biol.226:889-896,1992)以其他方式改变它们的结合特异性。一种Ab的氨基酸序列变体可以通过将适当的变化引入编码该Ab的核苷酸序列中来制备。此外,可以改变编码mAb的核酸序列的修饰(例如,不改变该mAb的氨基酸序列)以用于增强该mAb在某些表达系统中的产生(例如,针对一种给定的表达系统的内含子去除和/或密码子优化)。还可以通过与另一种蛋白(例如,另一种mAb)或非蛋白分子偶联来修饰在此所述的mAb。例如,可以将一种mAb与一种水溶性聚合物(例如聚乙二醇)或碳纳米管偶联(参见,例如卡姆(Kam)等人,美国科学院院报(Proc.Natl.Acad.Sci.USA),102:11600-11605,2005年)。参见,美国专利申请号11/754,899。

[0050] 优选地,为了确保高效价的人类IL-1 α 特异性mAb可以被给予到受试者中而具有最小的副作用,本发明的mAb组合物是至少0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、95、96、97、98、99、99.9或更多的重量百分率的纯的(不含任何辅料)。本发明的mAb组合物可以仅包括单一类型的mAb(即,由单个克隆B淋巴细胞系产生的mAb)或可以包括两种或更多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多种)不同类型的mAb的混合物。

[0051] 虽然上述的IL-1 α 特异性Ab对于在本发明中使用是优选的,但在一些情况下,也可以使用特异性靶向IL-1 α 的其他药剂,只要给予它们会引起预防或延缓对狭窄血管已接受或预计要接受手术治疗的人类受试者的并发症。这些其他药剂可包括特异性结合IL-1 α 的有机小分子、适体、肽、和蛋白。

[0052] 药用组合物和方法

[0053] 该抗IL-1 α Ab组合物可以在药学上可接受的载体(例如无菌盐水)中给予动物或人类,这些载体是基于给药模式和途径和标准的药用惯例来选择的。药学上可接受的载体以及药物配制品的清单可以在本领域的标准文本的雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)以及在USP/NF中找到。可以向这些组合物中添加其他物质,并且采取其他步骤来稳定和/或保存这些组合物、和/或方便将它们给予受试者。

[0054] 例如,该Ab组合物可冻干(参见Draber等人,免疫法杂志(J.Immunol.Methods),181:37,1995年;以及PCT/US 90/01383);溶解于一种含有钠离子和氯离子的溶液中;溶解于含有一种或多种稳定剂(例如,白蛋白、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、山梨醇、聚乙二醇和甘氨酸)的溶液中;被过滤(例如,通过一种0.45和/或0.2微米的过滤器);与 β -丙内酯接触;和/或溶解于一种含有杀微生物剂(例如,清洁剂、有机溶剂和清洁剂和有机溶剂混合剂)的溶液中。

[0055] 可以通过任何适合的技术向动物或人给予该Ab组合物。通常,这种给予将是肠胃外的(例如,静脉内、皮下、肌肉内或者腹膜内引入)。还可以通过例如注射直接对目标部位给予这些组合物。其他递送方法,例如脂质体递送或从浸渍有该组合物的一种装置扩散,在

本领域中是已知的。该组合物可以按单次团注、多次注射、或通过连续输注(例如,静脉内或通过腹膜透析)来给予。

[0056] 治疗有效量是能够在治疗的动物或人体内产生医学上希望的结果的量。抗IL-1 α Ab组合物的有效剂量是通过上述一个或多个特征的改善进行测量时在患者中显示出临床功效的量。正如在医疗领域熟知的,对于任何一种动物或人体采用的剂量取决于很多因素,包括受试者的尺寸、体表面积、年龄、待进行施用的具体组合物、性别、施用的时间和途径、全身健康状况、以及同时进行施用的其他药物。优选的剂量在从约0.2到20(例如,0.05、0.10、0.15、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20或40) mg/kg体重的范围内。该剂量可以重复给予,如每小时、每日、每半周、每周、每两周、每三周或每月。优选地,给予2剂或更多剂(例如3、4、5、6、7、8、9、10或更多)。

[0057] 实例

[0058] 实例1:CV-18C3是一种在稳定的等渗缓冲液中的MABp1的无菌可注射液体配制品。

[0059] 实例2:一项用消炎治疗性抗体降低进行经皮股腘血管重建的患者的再狭窄风险的安全、药物代谢动力学和初步效力的第二阶段开放标签、随机研究的分析。

[0060] 患有血管疾病的受试者随机分配到两组中的一组。两组均安排进行标准治疗(例如,金属裸支架术、气囊血管成形术和/或粥样斑块切除术)。实验组还用MABp1(第0天和第2、4和6周,3.75mg/kg IV;然后,从第2个月开始,每隔4周通过皮下给药200mg)进行治疗,而对照组不用MABp1治疗。分析两组间血管手术再介入率的差异。同时,还分析重大心血管不良事件(“MACE”:定义为30日内死亡、中风、心肌梗塞/不稳定型心绞痛、紧急手术血管重建、目标肢体的重大栓塞、目标血管的血栓形成或慢性下肢缺血/再狭窄症状恶化)。接受评估的43名受试者中,22名属于实验组,21名属于对照组。

[0061] 虽然是随机分组,但两组的基线特征并不平衡。MABp1组的患者患再狭窄的风险远高于对照组(糖尿病患病率(59% vs. 24%),更频繁的粥样斑块切除手术(41% vs. 29%)),以及术后踝臂指数(ABI)恢复较少(表1)。

[0062] 在15周随访时,与对照组的24%(21名中有5名)($p=0.24$)相比,9%(22名中有2名)以MABp1治疗的患者经历了MACE。在该时间点,对照组患者经历MACE的可能性是MABp1组的三倍(比值比为3.1,95%CI 0.53-18.3)。

[0063] 根据周围血管疾病(跛行)的临床症状评估开放性,通过血管造影术确认再狭窄。最初15周期间,对照组两名患者(9.5%)的目标血管出现再狭窄,需要再介入。另一方面,介入后15周期间,虽然基线风险更高,但接受MABp1治疗的所有患者均保持血管开放,未报告出现再狭窄。

[0064] 表1:研究人群的基线特征

	MABpI 组(n = 22)	对照组 (n = 21)	P
[0065] 年龄 (岁)	63 ± 10	64 ± 11	0.68
性别 (男)	14 (64%)	16 (76%)	0.51
病灶长度 (平均值 ± SD (中位数), (cm))	15.1 ± 10.5 (12)	16.3 ± 15.8 (9)	0.78
基线 ABI (平均值 ± SD (中位数))	0.71 ± 0.21 (0.70)	0.65 ± 0.20 (0.64)	0.35
手术后 ABI (平均值 ± SD (中位数))	0.86 ± 0.17 (0.91)	0.89 ± 0.21 (0.91)	0.45
手术后 ABI 变化 (平均值 ± SD (中位数))	0.26 ± 0.31 (0.27)	0.40 ± 0.28 (0.48)	0.23
糖尿病	13 (59%)	5 (24%)	0.03
肾功能不全	3 (14%)	3 (14%)	1.00
现时吸烟者	10 (45%)	9 (43%)	0.86
戒烟 < 10 年	5 (23%)	4 (19%)	0.76
手术			
血管成形术	7 (32%)	5 (24%)	0.73
粥样斑块切除术	1 (5%)	1 (5%)	1.00
支架置入	9 (41%)	10 (48%)	0.76
血管成形术 + 粥样斑块切除术	8 (36%)	4 (19%)	0.31
血管成形术 + 支架	6 (27%)	8 (38%)	0.53
血管成形术 + 粥样斑块切除术 + 支架	2 (9%)	1 (5%)	1.00
粥样斑块切除术 + 任何其他手术	9 (41%)	6 (29%)	0.52

[0067] 其他实施例

[0068] 应理解,虽然已经结合其详细描述,对本发明进行了描述,但前面的描述旨在说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附的权利要求书的范围限定。其他方面、优点以及修改都在以下权利要求书的范围之内。