



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113398245 A

(43) 申请公布日 2021.09.17

(21) 申请号	202110675512.8	A61K 47/24 (2006.01)
(22) 申请日	2012.11.02	A61K 47/28 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61K 9/00 (2006.01)
	2011905368 2011.12.21 AU	A61K 45/06 (2006.01)
		A61P 3/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61P 3/06 (2006.01)
	201280063210.4 2012.11.02	A61P 9/00 (2006.01)
		A61P 9/10 (2006.01)
(71) 申请人	杰特有限公司	
地址	澳大利亚维多利亚	
(72) 发明人	C·雷纳	
(74) 专利代理机构	中国贸促会专利商标事务所 有限公司 11038	
代理人	于巧玲	
(51) Int.Cl.		
	A61K 38/17 (2006.01)	
	A61K 35/16 (2015.01)	

权利要求书2页 说明书12页 附图7页

(54) 发明名称

用于载脂蛋白制剂的剂量方案

(57) 摘要

提供了固定剂量的载脂蛋白制剂,其有效地预防和/或治疗性处理疾病或病症,所述疾病或病症(包括、但不限于心脏血管疾病),急性冠状动脉综合征,动脉粥样硬化、不稳定心绞痛和心肌梗死。更具体地,固定剂量的载脂蛋白制剂比体重调整的剂量展示出相对减小的患者间变异性。典型地,该载脂蛋白制剂是重构的高密度脂蛋白制剂,其包含ApoA1、一种或多种脂质例如磷脂酰胆碱、鞘磷脂和/或磷脂酰甘油和任选的洗涤剂例如不诱发肝毒性水平的胆酸盐。

1. 固定剂量的载脂蛋白制剂在制备药物中的应用,所述载脂蛋白制剂是重构的高密度载脂蛋白(rHDL)制剂,其中所述rHDL制剂包含载脂蛋白、一种或多种脂质和任选的洗涤剂,所述药物用于预防或治疗性处理在60-120kg的体重范围内的人类疾病、障碍或病症,其中所述疾病、障碍或病症选自由心脏血管疾病、高胆固醇血症和低胆固醇血症组成的组,

其中所述固定剂量包含选自如下范围的载脂蛋白用量:5-6g和6-7g载脂蛋白,并且

其中所述载脂蛋白是纯化自血浆的Apo A-I,所述脂质是磷脂酰胆碱,且该rHDL制剂还包含胆酸钠洗涤剂;

其中载脂蛋白与脂质之比为1:40-1:75(mol:mol)且胆酸钠的存在浓度为0.5-0.9g/L。

2. 权利要求1的应用,其中所述疾病、障碍或病症选自由以下组成的组:急性冠状动脉综合征(ACS)、动脉粥样硬化、不稳定心绞痛和心肌梗死。

3. 权利要求2的应用,其中通过静脉内输注或注射给予固定剂量的载脂蛋白制剂。

4. 权利要求1-3任一项的应用,其中所述固定剂量包含5.1g、6g或6.8g载脂蛋白。

5. 包含载脂蛋白的固定剂量的载脂蛋白制剂的生产方法,包括生产固定剂量的载脂蛋白制剂的步骤,

所述制剂用于在60-120kg的体重范围内的人类,

其中所述人类患有选自由心脏血管疾病、高胆固醇血症和低胆固醇血症组成的组的疾病、障碍或病症,

其中所述固定剂量包含选自如下范围的载脂蛋白用量:5-6g和6-7g载脂蛋白,并且

其中所述rHDL制剂包含载脂蛋白、一种或多种脂质和任选的洗涤剂;

其中所述载脂蛋白是纯化自血浆的Apo A-I,所述脂质是磷脂酰胆碱,且该rHDL制剂还包含胆酸钠洗涤剂;

其中载脂蛋白与脂质之比为1:40-1:75(mol:mol)且胆酸钠的存在浓度为0.5-0.9g/L。

6. 权利要求5的方法,其中所述固定剂量包含选自5.1g、6g和6.8g载脂蛋白的载脂蛋白用量。

7. 固定剂量的载脂蛋白制剂,其用于预防或治疗性处理在60-120kg的体重范围内的人类疾病、障碍或病症,其中所述疾病、障碍或病症选自由心脏血管疾病、高胆固醇血症和低胆固醇血症组成的组,

其中所述固定剂量包含选自如下范围的载脂蛋白用量:5-6g和6-7g载脂蛋白,并且

其中所述rHDL制剂包含载脂蛋白、一种或多种脂质和任选的洗涤剂;

其中所述载脂蛋白是纯化自血浆的Apo A-I,所述脂质是磷脂酰胆碱,且该rHDL制剂还包含胆酸钠洗涤剂;

其中载脂蛋白与脂质之比为1:40-1:75(mol:mol)且胆酸钠的存在浓度为0.5-0.9g/L。

8. 权利要求7的固定剂量的载脂蛋白制剂,其中所述固定剂量包含选自以下组成的组的载脂蛋白用量:5.1g、6g或6.8g载脂蛋白。

9. 药盒,包含权利要求7或8的固定剂量的载脂蛋白制剂的一个或多个单位剂量;和一种或多种其他药盒成分。

10. 权利要求9的药盒,其中所述一种或多种其他药盒成分包括使用说明书;包含各单位剂量的小瓶、容器或其他贮存容器;一种或多种递送装置,例如针头、导管、注射器、输液管等;和/或适合于安全和便利地贮存和/或运输该药盒的包装。

11. 权利要求9或10的药盒,用于治疗或预防性处理疾病、障碍或病症,所述疾病、障碍或病症选自由以下组成的组:心脏血管疾病、高胆固醇血症和低胆固醇血症。

12. 权利要求11的药盒,其中所述疾病、障碍或病症选自由以下组成的组:急性冠状动脉综合征(ACS)、动脉粥样硬化、不稳定心绞痛和心肌梗死。

用于载脂蛋白制剂的剂量方案

[0001] 本申请是中国专利申请号201280063210.4 (PCT/AU2012/001345), 申请日2012年11月02日, 发明名称为“用于载脂蛋白制剂的剂量方案”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及固定剂量的载脂蛋白制剂。更具体地, 本发明涉及递送固定剂量的载脂蛋白制剂, 即以不依赖于患者体重的量递送载脂蛋白制剂。

背景技术

[0003] 高密度脂蛋白 (HDL) 是一类包含特征在于高密度 (>1.063g/mL) 和小尺寸 (Stoke直径=5—17nm) 的脂质和蛋白质的异源性脂蛋白。不同的HDL亚类在脂质、载脂蛋白、酶和脂质转运蛋白的定量和定性含量方面不同, 导致形状、大小、电荷和抗原性方面有差异。载脂蛋白A-I (Apo-AI) 是主要的HDL蛋白质, 不过, 可以存在其他载脂蛋白, 例如Apo-AII和Apo-V。

[0004] 流行病学和临床研究已经在高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平与心脏血管疾病风险之间建立了相反的相关性 (综述在Assmann等人, 2004, Circulation 109III-8中)。更具体地, 已经证实临床给予载脂蛋白制剂例如再溶解形式的HDL (rHDL) 制剂对患有新近急性冠状动脉综合征 (ACS) 的高胆固醇血症患者产生有益作用。

[0005] 典型地, 根据给予所述制剂的患者或个体的体重计算载脂蛋白制剂、例如rHDL制剂的剂量。这种剂量方法基于如下推定: 在人的体重与其分布和消除载脂蛋白制剂能力之间存在直接相关性。因此, 预期基于体重的载脂蛋白制剂给药导致每位患者接受相同的载脂蛋白接触, 但在相同或不同体重患者之间变异性最小。

[0006] 概述

[0007] 本发明的发明人已经令人意外地发现, 特别在根据患者体重调整或计算时, 载脂蛋白制剂、例如重构的HDL (rHDL) 制剂的典型剂量展示出在接触以制剂形式给予的载脂蛋白 (例如apoA-I) 方面患者之间的变异性明显。更具体地, 发明人已经证实当基于体重对患者给药后接触载脂蛋白的患者间变异性大于使用固定剂量给药方法观察到的结果。

[0008] 本发明的一个目的在于, 以缓解或避免现有技术载脂蛋白制剂的一种或多种缺陷的剂量提供载脂蛋白制剂。

[0009] 本发明的优选目的在于, 以有效预防和/或治疗性处理疾病或病症 (包括、但不限于心脏血管疾病) 的剂量提供载脂蛋白制剂。

[0010] 本发明的另一个优选目的在于, 以展示出相对地减小患者间变异性的剂量提供载脂蛋白制剂, 正如根据接触载脂蛋白制剂的载脂蛋白成分的患者所确定的。

[0011] 在第一个方面中, 本发明提供了预防或治疗性处理人类中的疾病、障碍或病症的方法, 包括对所述人给予固定剂量的载脂蛋白制剂的步骤, 由此处理所述人类中的疾病、障碍或病症。

[0012] 在第二个方面中, 本发明提供了固定剂量的载脂蛋白制剂在预防或治疗性处理人

类中的疾病、障碍或病症中的应用。

[0013] 在第三个方面中,本发明提供了固定剂量的载脂蛋白制剂,其包含治疗有效的固定剂量的载脂蛋白或其片段。

[0014] 适合地,所述固定剂量的载脂蛋白制剂在对任意体重或一定体重范围内的任意体重的人给药后是治疗有效的。

[0015] 适合地,与使用体重-调整的剂量方案观察到或与之相关的患者间变异性相比,所述固定剂量的载脂蛋白制剂展示出,接触制剂载脂蛋白的患者间变异性相对减小。

[0016] 在第四个方面中,本发明提供了包含载脂蛋白或其片段的固定剂量的载脂蛋白制剂的生产方法,包括生产固定剂量的治疗有效的载脂蛋白制剂的步骤。

[0017] 适合地,该方法包括确定载脂蛋白制剂的固定剂量的步骤,所述固定剂量在对任意体重或一定体重范围内的任意体重的人类给药后,是治疗有效的。优选地,将所述固定剂量确定为如下剂量,采用所述剂量的载脂蛋白制剂展示出的接触载脂蛋白制剂载脂蛋白成分的一定患者体重范围内的患者间变异性,与使用给予相同体重范围内的患者的体重-调整的剂量方案观察到或与之相关的患者间变异性相比,是相对减小的。

[0018] 在第五个方面中,本发明提供了根据第四方面的方法生产的载脂蛋白制剂,其用于预防或治疗性处理人类中的疾病、障碍或病症。

[0019] 在第六个方面中,本发明提供了固定剂量的载脂蛋白药盒,其包含根据第二个或第三个方面或根据的四个方面的方法生产的固定剂量的载脂蛋白制剂的一个或多个单位剂量;和一种或多种其他药盒成分。

[0020] 优选地,所述疾病、障碍或病症包括心脏血管疾病、高胆固醇血症或低胆固醇血症,包括急性冠状动脉综合征(ACS)、动脉粥样硬化、不稳定心绞痛和心肌梗死。

[0021] 在一种优选的形式中,所述载脂蛋白是Apo-A1或其片段。

[0022] 适合地,所述载脂蛋白制剂是重构的高密度脂蛋白(rHDL)制剂,其包含载脂蛋白、脂质和任选的洗涤剂。

[0023] 在本说明书中上下文中,除非上下文中另有需要,否则措词“包含”、“含有”和“包括”应理解为是指包含所述完整的事物或完整的事物的组,但不排除任意其他完整的事物或完整的事物的组。

[0024] 附图简述

[0025] 参照下列附图有助于理解下文详细描述的本发明的非限制性实施方案,其中:

[0026] 图1显示在剂量给药第4周期间使用给药方案(仅2h输注期间)的中位数模拟(中位模拟)的ApoA-I血浆浓度与时间关系图;

[0027] 图2显示在剂量给药第4周期间使用给药方案(仅2h输注期间)的反映出的总ApoA-I血浆浓度分布与时间关系图。线表示平均分布,阴影区表示95%置信区间(PI);

[0028] 图3显示2h内输注的每周方案的最后剂量的外源性ApoA-IAUC₀₋₇₂分布。白色线表示中位数响应(中位响应),深蓝色阴影区表示四分位数间距,浅蓝色阴影区表示100次模拟的95%PI。外部的红色水平实线显示相对于右侧图像中的等效固定剂量(3.6g)的左侧图像中40mg/kg剂量的接触带的较宽的宽度。内部的红色实线加入了对那些剂量的中位数接触(中位接触)。灰色虚线显示左侧图像中的70mg/kg剂量与右侧图像中的等效固定剂量(6.3g)的比较接触;

[0029] 图4显示2h内输注的每周方案的最后剂量的外源性ApoA-IAUC₀₋₁₆₈分布。白色线表示中位数响应,深蓝色阴影区表示四分位数间距,浅蓝色阴影区表示100次模拟的95%PI。外部的红色水平实线显示相对于右侧图像中的等效固定剂量(3.6g)的左侧图像中40mg/kg剂量的接触带的较宽的宽度。内部的红色实线加入了对那些剂量的中位数接触。灰色虚线显示左侧图像中的70mg/kg剂量与右侧图像中的等效固定剂量(6.3g)的比较接触;

[0030] 图5显示2h内输注的每周方案的最后剂量的外源性ApoA-IC_{max}分布。白色线表示中位数响应,深蓝色阴影区表示四分位数间距,浅蓝色阴影区表示100次模拟的95%PI。外部的红色水平实线显示相对于右侧图像中的等效固定剂量(3.6g)的左侧图像中40mg/kg剂量的接触带的较宽的宽度。内部的红色实线加入了对那些剂量的中位数接触。灰色虚线显示左侧图像中的70mg/kg剂量与右侧图像中的等效固定剂量(6.3g)的比较接触;

[0031] 图6显示固定给药与按照体重给药之间外源性ApoA-IAUC₀₋₇₂之间(2h内输注的每周方案的最后剂量)的相关性。白色线表示中位数响应,深蓝色阴影区表示四分位数间距,浅蓝色阴影区表示100次模拟的95%PI;

[0032] 图7显示外源性ApoA-IAUC₀₋₁₆₈(2h内输注的每周方案的最后剂量)与体重的相关性。白色线表示中位数响应,深蓝色阴影区表示四分位数间距,浅蓝色阴影区表示100次模拟的95%PI;且

[0033] 图8显示外源性ApoA-IC_{max}(2h内输注的每周方案的最后剂量)与体重的相关性。白色线表示中位数响应,深蓝色阴影区表示四分位数间距,浅蓝色阴影区表示100次模拟的95%PI。

[0034] 详细描述

[0035] 本发明至少部分来源于如下令人意外的发现:在一定患者体重范围内,不依赖于患者体重的载脂蛋白制剂(例如rHDL)固定给药方案对apoA-I接触的影响程度,低于由受体体重调整给药产生的影响程度。因此,在接触与固定给药方案相关的apo-AI的患者间变异性,与使用体重调整方案相比,是减小的,特别是在人类患者体重范围的末端处。

[0036] 在一个优选的方面中,本发明以在对任意体重或一定体重范围内的任意体重的人类给药后为治疗有效的剂量提供了固定剂量的载脂蛋白制剂。

[0037] 在另一个优选的方面中,本发明提供了固定剂量的载脂蛋白制剂的生产方法,包含生产在对任意体重或一定体重范围内的任意体重的人类给药后为治疗有效的剂量的载脂蛋白制剂的步骤。

[0038] 可以理解,本发明涉及载脂蛋白制剂,其在治疗一种或多种对所述载脂蛋白制剂疗法有响应的疾病、障碍或病症中具有治疗效力。

[0039] 优选地,所述载脂蛋白是Apo-A1或其片段。

[0040] 可以用脂质(例如rHDL)或不用脂质(例如去脂的载脂蛋白)配制本发明的载脂蛋白制剂。

[0041] 在具体的实施方案中,所述载脂蛋白制剂是rHDL制剂。本文所用的“重构的HDL(rHDL)”制剂可以是任意人工生产的载脂蛋白制剂或组合物,所述载脂蛋白制剂或组合物在功能上类似于典型地存在于血浆中的高密度脂蛋白(HDL)、与之相似、相当于它或模拟它。本文所用的rHDL制剂不是脂质体制剂。rHDL制剂在其范围内包括“HDL模拟物”和“合成HDL颗粒”。适合地,rHDL制剂包含载脂蛋白、脂质和任选的洗涤剂。

[0042] 载脂蛋白制剂例如、但不限于rHDL制剂还可以包含胆固醇。可以使用有机溶剂生产载脂蛋白制剂,在一些情况中,其可以在生成制剂时用于溶解脂质成分(例如磷脂酰胆碱),例如美国专利US 5,652,339中所述的。然而,优选在没有有机溶剂的存在下生产载脂蛋白制剂。

[0043] 所述载脂蛋白可以是任意的载脂蛋白,其为天然存在的HDL或重构的高密度脂蛋白(rHDL)的功能性生物活性成分。典型地,所述载脂蛋白是血浆衍生的或重组的载脂蛋白,例如Apo-AI、Apo-AII或Apo-AV、pro-apo-AI或变体例如Apo-AI Milano。优选地,所述载脂蛋白是Apo-AI。还关注载脂蛋白的生物活性片段。片段可以是天然存在的、化学合成的或重组的。仅作为实例,在配制rHDL制剂时,Apo-AI的生物活性片段优选具有至少50%、60%、70%、80%、90%或95-100%或甚至大于100%的Apo-AI的卵磷脂-胆固醇乙酰基转移酶(LCAT)刺激活性。

[0044] 适合地,所述载脂蛋白的浓度约为5-100g/L,优选10-50g/L或更优选25-45g/L。它包括5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95和100g/L和这些量之间的任意范围。在其他实施方案中,所述载脂蛋白的浓度可以约为5-20g/L,例如约8-12g/L。

[0045] 所述脂质可以是任意的脂质,其为天然存在的HDL或重构的高密度脂蛋白(rHDL)的成分。这种脂质包括磷脂类、胆固醇、胆固醇酯类、脂肪酸和/或甘油三酯类。优选地,所述脂质是磷脂。磷脂类的非限制性实例包括磷脂酰胆碱(PC)(卵磷脂)、磷脂酸、磷脂酰乙醇胺(PE)(脑磷脂)、磷脂酰甘油(PG)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)和鞘磷脂(SM)、鞘氨醇-1磷酸或其天然或合成衍生物。天然衍生物包括卵PC、卵PG、大豆PC、氢化大豆PC、大豆PG、脑PS、鞘脂类、脑SM、半乳糖脑苷脂、神经节苷脂类、脑苷脂类、脑磷脂、心磷脂和磷酸双十六烷。合成衍生物包括二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二癸酰磷脂酰胆碱(DDPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二月桂基磷脂酰胆碱(DLPC)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、棕榈酰肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(PMPC)、棕榈酰硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)、二月桂酰磷脂酰甘油(DLPG)、二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)、二棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)、二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)、二油酰磷脂酰甘油(DOPG)、棕榈酰油酰磷脂酰甘油(POPG)、二肉豆蔻酰磷脂酸(DMPA)、二棕榈酰磷脂酸(DPPA)、二硬脂酰磷脂酸(DSPA)、二肉豆蔻酰磷脂酰基乙醇胺(DMPE)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻酰磷脂酰丝氨酸(DMPS)、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸(DPPS)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)、二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)二油酰基磷脂酰丝氨酸(DOPS)、二棕榈酰鞘磷脂(DPSM)和二硬脂酰鞘磷脂(DSSM)。所述磷脂还可以是任意上述磷脂类的衍生物或类似物。

[0046] 在其他具体的实施方案中,所述脂质是或包含鞘磷脂与带负电荷的磷脂例如磷脂酰甘油(例如1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-[磷酸-rac-(1-甘油)]的组合。特别关注鞘磷脂和磷脂酰甘油(特别是1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-[磷酸-rac-(1-甘油)]的组合用作脂质。在这些实施方案中,鞘磷脂和磷脂酰甘油可以以任意适合的比例存在,例如90:10-99:1(w:w),典型地为95:5-98:2,最典型地为97:3。

[0047] 优选地,所述磷脂是或包含单独的磷脂酰胆碱或磷脂酰胆碱与一种或多种其他磷脂类的组合。另一种磷脂的实例是鞘磷脂。在一些实施方案中,所述载脂蛋白制剂可以包含

洗涤剂。

[0048] 典型地,所述脂质可以以10-100g/L或优选30-60g/L的浓度存在,但不一定限于此。

[0049] 所述洗涤剂可以是任意的离子型(例如阳离子型、阴离子型、两性离子)洗涤剂或非离子型洗涤剂,包含胆汁酸及其盐,其适用于载脂蛋白(例如rHDL)制剂。离子型洗涤剂可以包括胆汁酸及其盐、聚山梨醇酯类(例如PS80)、CHAPS、CHAPSO、溴化鲸蜡基三甲铵、月桂酰肌氨酸、叔辛基苯基丙磺酸和4'-氨基-7-苯甲酰氨基-牛磺胆酸。

[0050] 胆汁酸典型地是具有24个碳的二羟基化或三羟基化固醇类,包括胆酸、去氧胆酸、鹅去氧胆酸或熊去氧胆酸。优选地,所述洗涤剂是胆汁盐,例如胆酸盐、脱氧胆酸盐、鹅去氧胆酸盐或乌索脱氧胆酸盐。特别优选的洗涤剂是胆酸钠。

[0051] 如上所述,固定剂量的载脂蛋白制剂的剂量在对任意体重或一定体重范围内的任意体重的人类患者给药后为治疗有效的。因此,并不根据特定的人类体重例如可以根据“体重调整的给药”为典型出现的体重计算、测定或选择载脂蛋白制剂剂量。

[0052] 而是将固定剂量的载脂蛋白制剂确定为如下剂量,所述剂量在对任意体重或一定体重范围内的任意体重的人类患者给药后展示出在接触载脂蛋白制剂的载脂蛋白成分方面相对减小的患者间变异性。所述相对减小的患者间变异性,与使用患者群体体重调整的给药观察到的或与之相关的患者间变异性相比,是相对减小的。

[0053] 可以以给予固定剂量的载脂蛋白制剂后患者接触载脂蛋白的变化表示或确定接触变异性。优选地,这种变异性是当对一定体重范围内的人类患者给予固定剂量的载脂蛋白制剂后出现的变异性,其与在与固定剂量患者相同的体重范围内的人类患者给予体重调整的剂量出现的变异性相比。在一些实施方案中,可以将载脂蛋白的接触测定为平均接触(例如平均值接触(平均接触)或中位数接触)、总体接触(例如在接触时间期限内整合的量)或最大接触水平(例如C_{max})。一般而言,体重或体重范围是20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200kg或这些值之间的任意范围。优选地,体重或体重范围是20-200kg、20-60kg、40-160kg、50-80kg、60-140kg、70-80kg、80-120kg、100-180kg或120-200kg。

[0054] 适合地,所述变异性低于使用体重调整的给药出现的变异性的100%或优选低于使用体重调整的给药出现的变异性的99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%,或低于使用体重调整的给药出现的变异性的90%、85%或80%。可以计算变异性并且将其表示为本领域公知的任意统计学表示方式,包括表示为变异系数(例如%CV)、标准偏差、标准误差等,但不限于此。

[0055] 尽管对体重明显不同的患者给予固定剂量的载脂蛋白制剂,但是患者对载脂蛋白的接触令人意外地是均匀的。因此,提出了,固定剂量的载脂蛋白制剂的治疗效力与体重调整的剂量相比基本上未受损害或降低。

[0056] 仅作为实例,本发明的发明人已经证实,在对60-120kg体重范围内的患者给予固定剂量的载脂蛋白制剂时,对载脂蛋白的总量接触无差异。此外,在60-120kg体重范围内,载脂蛋白的C_{max}平均减少了16%。

[0057] 与之相比,对于使用相同载脂蛋白制剂的体重调整的给药方案而言,60kg-120kg的体重倍增需要载脂蛋白剂量倍增且增加了apoA-I接触。

[0058] 可以以任意适合的频率分多次剂量给予固定剂量的载脂蛋白制剂,包括每日1次、每周2次、每周1次、隔周1次或每月1次。可以通过本领域公知的任意给药途径给予固定剂量的载脂蛋白制剂,例如静脉内给药(例如在一定时间期限内作为快速浓注或通过连续输注,例如60、90、120或180分钟内)、通过肌内、腹膜内、动脉内(包括直接给药入冠状动脉)、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、局部或吸入途径。典型地,通过胃肠外、例如通过静脉内输注或注射给予固定剂量的载脂蛋白制剂。

[0059] 优选的固定剂量包括0.1-15g、0.5-12g、1-10g、2-9g、3-8g、4-7g或5-6g载脂蛋白。特别优选的固定剂量包括1-2g、3-4g、5-6g或6-7g载脂蛋白。具体的固定剂量的非限制性实例包括0.25g、0.5g、1g、1.7g、2g、3.4g、4g、5.1g、6g、6.8g和8g载脂蛋白。

[0060] 可以使用的固定剂量给药的非限制性具体实例包括:0.25g、0.5g、1g、1.7g、2g、3.4g、4g、5.1g、6g、6.8g或8g,每周1次通过在90min内静脉内输注;0.25g、0.5g、1g、1.7g、2g、3.4g、4g、5.1g、6g、6.8g或8g载脂蛋白,每周1次通过在120min内静脉内输注;或0.25g、0.5g、1g、1.7g、2g、3.4g、4g、5.1g、6g、6.8g或8g载脂蛋白,每周2次通过在90min或120min内静脉内输注。

[0061] 在另一个方面中,本发明提供了预防或治疗性处理人类中的疾病、障碍或病症的方法,包括对所述人类给予本文公开的载脂蛋白制剂的步骤。

[0062] 适合地,对预防或治疗性给予固定剂量的载脂蛋白制剂有响应的疾病、障碍或病症包括例如心脏血管疾病(例如急性冠状动脉综合征(ACS)、动脉粥样硬化,不稳定心绞痛和心肌梗死)这样的疾病、障碍或病症或例如糖尿病、中风、肾功能受损或心肌梗死这样倾向于ACS、高胆固醇血症(例如升高的血清胆固醇或升高的LDL胆固醇)和低胆固醇血症这样因高密度脂蛋白(HDL)水平降低导致的疾病、障碍或病症,例如丹吉尔病的症状,但不限于此。

[0063] 本发明还提供了固定剂量的载脂蛋白药盒,其包含一个或多个单位剂量的本文公开的固定剂量的载脂蛋白制剂和一种或多种其他药盒成分。

[0064] 适合地,所述药盒用于预防或治疗性处理如上所述的人类中的疾病、障碍或病症。

[0065] 一种或多种其他药盒成分的非限制性实例包括:使用说明书;包含各单位剂量的小瓶、容器或其他贮存容器;递送装置,例如针头、导管、注射器、输液管等;和/或适合于安全和便利地贮存和/或运输该药盒的包装。优选地,使用说明书是标签或包装插页,其中标签或包装插页显示载脂蛋白制剂可以用于通过对有此需要的人类受试者(被治疗者)给予固定剂量,处理疾病或病症,例如心脏血管疾病。

[0066] ‘包装插页’是指包括在商品载脂蛋白制剂包装中的说明书,其包含的信息有关于涉及这种载脂蛋白制剂应用的适应证、用途、剂量、给药、禁忌和/或警告。

[0067] 对于本文的目的,‘小瓶’是指容纳载脂蛋白制剂的容器。可以用注射器可穿透的塞子密封小瓶。一般而言,小瓶由玻璃材料制成。因此,小瓶优选包含冻干的rHDL制剂,其具有蛋白质含量0.25g、0.5g、1g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、8g或10g/小瓶。更优选载脂蛋白含量为0.5g、1g、2g、4g、6g、8g或10g/小瓶。

[0068] 小瓶中的载脂蛋白制剂可以是各种状态,包括液体、冻干的、冷冻的等。固定剂量的载脂蛋白制剂优选作为液体是稳定的。可以通过本领域公知的任意方式测定稳定性,不过,浊度是优选的量度。一般可以将低于约10、15、20或30NTU的浊度水平视为稳定的固定剂

量的载脂蛋白制剂。可以通过在例如0hr、2hr、4hr、6hr、12hr、18hr、24hr、36hr、72hr、7天和14天这样的时间期限内,在贮存温度例如室温或37℃温育,取得浊度测量值。优选地,当在室温贮存14天并且显示浊度低于约15NTU时,将固定剂量的载脂蛋白制剂视为作为液体是稳定的。

[0069] 所述药盒可以有利于通过保健专业或自我给药由患者或医疗护理提供者给予固定剂量的载脂蛋白制剂。

[0070] 如上所述,本文公开的固定剂量的载脂蛋白制剂可以是任意的载脂蛋白制剂。优选地,所述载脂蛋白制剂是包含载脂蛋白、脂质和任选的洗涤剂的rHDL制剂。因此,固定剂量的载脂蛋白或rHDL制剂一般可以适用于任意这种通常通过“体重调整的”给药给予的制剂。rHDL制剂的非限制性实例包括W02003/096983、US20040266662、W02005/041866、W02006/100567、W006/20069240和W02010/093918、W02012/000048和W02012/109162中所述的那些。

[0071] 一个具体的非限制性实例是rHDL制剂,其包含Apo-A1和一种或多种包括鞘磷脂的磷脂类和一种或多种带负电荷的磷脂类例如磷脂酰肌醇和磷脂酰甘油。

[0072] 在一些实施方案中,在固定剂量的rHDL制剂中不存在洗涤剂。在其他实施方案中,在固定剂量的rHDL制剂中存在洗涤剂。在一个优选的实施方案中,固定剂量的rHDL制剂包含无毒性或至少展示出相对低毒性水平的洗涤剂。在这方面,参照W02012/000048,其提供了有关本实施方案的rHDL制剂的详细描述。

[0073] 在产生本发明的工作过程中,已经证实一些rHDL制剂在对人类给予rHDL制剂后展示出肝毒性,例如,根据异常或受损肝功能证实的。可能异常或受损肝的肝功能的非限制性实例包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)活性升高、天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性升高和/或胆红素水平升高。导致肝毒性水平的rHDL制剂的实例描述在Tardif等人,2007,JAMA-Exp.297E1中。优选地,所述固定剂量的载脂蛋白制剂不展示出肝毒性。

[0074] 可以通过体外和体内模型评价肝毒性。体外模型的一个实例使用HEP-G2细胞。其涉及使HEP-G2细胞生长进入对数期。然后从培养基中取出细胞并且用PBS洗涤,然后进行胰蛋白酶消化和重新混悬于10mL培养基(90%DMEM、10%灭活的FCS、1%非必需氨基酸、1% Pen/Strep)。使用Neubauer血球计数器和锥虫蓝染色监测细胞生长和存活力。随后将包含 10×10^4 C/mL的100 μ L等分部分接种入96孔F-平底培养板(F-bottom plate)并且在37℃、5%CO₂、95%H₂O温育过夜。通过添加培养基制备包含测试制品(例如rHDL制剂)的样品(700 μ L)。从第一行孔中取出培养基并且加入200 μ L测试制品溶液。顺序1:2稀释系列在培养板上完成。然后将培养板在37℃、5%CO₂、95%H₂O温育72小时。此后,测定细胞存活力。通过向每个孔中添加50 μ L 3x中性红溶液(70mg中性红在100mL PBS中)进行该步骤。将培养板在37℃、5%CO₂、95%H₂O温育2小时并且用200 μ L PBS洗涤1次。此后,向每个培养板中加入100 μ L乙醇,并且振摇该培养板20分钟,然后在540nm读取。

[0075] 体内肝毒性模型的实例是有意识的家兔模型。该模型使用已经放入束缚装置(家兔固定器)的家兔并且将静脉导管插入其耳静脉。将测试制品作为40分钟静脉内输注给予。从耳动脉中取血样并且采集入血清和链激酶-血浆(5%)小瓶。将血样处理成血清,贮存在-20℃,并且处理成血浆且贮存在-80℃。然后使用商购的酶光度测定测试试剂盒(Greiner Biochemica)评价样品的ALT和AST活性水平。同时使用比浊测量法测定人Apo A-I水平。优

选地,当存在于固定剂量的载脂蛋白制剂中时,洗涤剂的水平约为展示出肝毒性的水平的5-35%。该范围包括,例如5%、10%、15%、20%、25%、30%和35%。更优选洗涤剂的水平约为展示出肝毒性的水平的5-20%。有利地,该水平约为展示出肝毒性的水平的5-10%。优选地,将这些水平表示为展示出肝毒性的洗涤剂的最低或阈值水平。

[0076] 作为实例,已经证实导致、造成肝毒性或至少与之相关的洗涤剂水平为0.3g/g Apo-AI或6g/L rHDL制剂(在20g/L Apo-AI)。因此,这种洗涤剂水平的5-10%为0.015-0.03g/g Apo-AI或0.5-0.9g/L rHDL制剂(在30g/L Apo-AI)。

[0077] 洗涤剂“水平”可以是洗涤剂的绝对量、洗涤剂浓度(例如质量/单位体积的rHDL制剂)和/或洗涤剂用量或浓度相对于rHDL制剂另一种成分的用量或浓度之比。仅作为实例,可以相对于存在于rHDL制剂中的载脂蛋白(例如Apo-AI)总质量,表示洗涤剂水平。

[0078] 不低于约0.45g/L具有30g/L载脂蛋白的rHDL制剂的洗涤剂浓度在稳定性和无毒性方面是最佳的,可以通过本领域公知的任意方式有利地测定稳定性,不过,rHDL制剂的浊度是优选的量度。

[0079] 在另一个优选的实施方案中,固定剂量的rHDL制剂包含不导致肝毒性水平的脂质。适合地,脂质水平约为导致肝毒性或与之相关的水平的20-70%。在具体的实施方案中,脂质水平优选约为导致肝毒性或与之相关的水平的25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或65%,和这些量之间的任意范围。优选地,将这些水平表示为展示出肝毒性的脂质的最低或阈值水平。

[0080] 作为实例,已经证实在产生本发明的工作过程中导致、造成肝毒性或至少与之相关的脂质水平为84g/L。因此,脂质浓度优选约为30-60g/L。它包括30、35、40、45、50、55和60g/L和这些量之间的任意范围。脂质的特别有利的浓度约为30-50g/L或在一些实施方案中约为34或47g/L。

[0081] 脂质“水平”可以是脂质的绝对量、脂质浓度(例如质量/单位体积的rHDL制剂)和/或脂质用量或浓度相对于另一种固定剂量的载脂蛋白制剂成分的用量或浓度之比。仅作为实例,可以将脂质水平表示为相对于存在于固定剂量的rHDL制剂中的载脂蛋白(例如Apo-AI)的摩尔比。

[0082] 在一个优选的实施方案中,载脂蛋白:脂质的摩尔比为1:20-1:100。该范围包括例如1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80和1:90的摩尔比。更优选载脂蛋白:脂质的摩尔比为1:40-1:75。载脂蛋白:脂质的特别有利的摩尔比约为1:40或1:55。

[0083] 在其他实施方案中,载脂蛋白:脂质的摩尔比为约1:80-约1:120。例如,该比例可以为1:100-1:115或1:105-1:110。在这些实施方案中,所述摩尔比可以为,例如1:80-1:90、1:90-1:100或1:100-1:110。

[0084] 适合地,本文公开的固定剂量的载脂蛋白制剂还包含稳定剂。具体地,所述稳定剂维持rHDL制剂在冻干期间的稳定性。适合地,所述稳定剂是碳水化合物,例如糖或糖醇。适合的糖或糖醇类的实例是果糖、海藻糖、甘露糖醇和山梨醇。优选地,所述稳定剂是二糖,例如蔗糖。优选的蔗糖浓度约为10-85g/L(相当于约1.0-8.5%w/v)的固定剂量的载脂蛋白制剂。优选地,蔗糖浓度约为46-48g/L(相当于约4.6-4.8%w/v)或约75g/L(相当于约7.5%w/v),它比rHDL制剂(例如CSL111)相对减小。提出了这种相对减少的蔗糖能够使得本发明的rHDL制剂具有更快的输注速率。其他稳定剂可以是或包括氨基酸(例如甘氨酸、脯氨酸)、抗

氧化剂、乳化剂、表面活性剂、螯合剂、明胶、合成油、多元醇类、藻酸盐(酯)或任意的药学可接受的载体和/或赋形剂,但不限于此。在这方面,作为实例,参照“Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins”,Frokjaer等人,Taylor& Francis (2000)、“Handbook of Pharmaceutical Excipients”,第3版,Kibbe等人, Pharmaceutical Press (2000) 和International Publication W02009/025754。

[0085] 可以通过本领域公知的任意方式减少或除去洗涤剂,所述方式包括,例如过滤、疏水吸附或疏水作用色谱法、透析、离子交换吸附和离子交换色谱法。

[0086] 在一些实施方案中,非极性聚苯乙烯树脂可以适合于降低洗涤剂水平。这种树脂优选是交联共聚物形式(例如交联苯乙烯和二乙烯基苯共聚物)。非限制性实例包括 Amberlite XAD-2和Bio Beads SM。

[0087] 过滤包括凝胶过滤、凝胶渗透、透析过滤和超滤,但不限于此,正如本领域充分理解的。凝胶渗透的非限制性实例可以使用多孔交联葡聚糖,例如Sephadex树脂。

[0088] 在一个特别适用于大规模生产的特别优选的实施方案中,通过透析过滤降低洗涤剂水平。

[0089] 参照下列非限制性实施例可以完整地理解本发明的优选实施方案并且确定产生实际效果。

实施例

[0090] 前言

[0091] 重构的高密度脂蛋白(HDL)由纯化的人载脂蛋白A-I(ApoA-I)、即HDL的初级蛋白成分组成。低血浆HDL与冠状动脉疾病的风险增加相关,该疾病是发达国家中的主要死亡原因之一。因此,推定HDL可以防止动脉粥样硬化。HDL发挥其防止动脉硬化作用的机制是复杂的且未得到完全理解,但是被认为在涉及从周围细胞(包括动脉细胞)到肝的胆固醇流量的不同步骤中发挥作用。

[0092] 本实施例中描述的rHDL制剂是模拟内源性HDL的新治疗剂。在183位患者中的短期CSL111输注的ERASE试验、2a期研究中显示较早的重构HDL制剂CSL111的观念证据。然而,因肝细胞毒性停止了CSL111研发(Tardiff等人,2010,上文且还更详细地描述在W02012/000048中)。

[0093] 本实施例中所述的rHDL制剂由纯化的人载脂蛋白A-1(ApoA-I)、即HDL的初级蛋白成分组成(如上所述且还更详细地描述在W02012/000048中)。

[0094] 主要目的在于,使用基于模型的方法和Monte Carlo模拟法对rHDL制剂提供用于适合的给药策略(体重调整的或固定剂量给药的)的论证。

[0095] 方法

[0096] 一般方法

[0097] 使用在这种分析中研发的ApoA-I用临时群体(interim population)PK模型进行Monte Carlo模拟。这些模拟使用所有的药代动力学(PK)模型成分,包括确定为影响ApoA-I沉积的重要协变量(covariates)。所估计的群体平均值(典型值)和受试者间变异性值用于定义临时PK参数分布,且模拟使用来自那些分布的随机采样。由这种采样过程描述的随机性反映出模型参数中的受试者间变异性。

[0098] 随机生成的PK参数用于模拟模拟中每一实际患者的ApoA-I的血浆浓度。来自PK模型的残差估计值用于将测量误差引入浓度预测值。使用浓度预测值(目前掺入了受试者间变异性和测量误差)对每一实际患者计算选择的ApoA-I接触量度。

[0099] 图示并且以表格形式概括结果。

[0100] 模拟说明

[0101] 对如下给药方案各自单独地模拟ApoA-I接触:

[0102] • 每周1次在90min和120min内通过静脉内输注(IVI) 40、70和100mg/kg

[0103] • 每周1次在90min内通过IVI 1.7、3.4和5.1g和每周1次在120min内通过IVI 1.7、3.4、5.1和6.8g

[0104] • 每周2次在90min和120min内通过IVI 1.7、3.4和5.1g

[0105] 推定给药持续4周期限。对于每周2次方案,在第一次剂量给药开始后72小时给予第二次每周的剂量。

[0106] 由于将体重、肌酐清除率(CLCR)和性别鉴定为ApoA-I的受试者间变异性的主要来源,所以在模拟中包括这些患者协变量的临床相关范围:

[0107] • 体重:60、80、100和120kg,针对ApoA-I

[0108] • CLCR:50、80和140ml/min

[0109] • 年龄:20、60和80岁

[0110] • 男性和女性等比例。

[0111] 每个模拟组包括每个相关患者的协变量和给药方案组合。因此,在ApoA-I模拟组中有456个实际受试者(即4个体重值x 3CLCR值x 2种性别x 19个给药方案)。进行100次模拟。

[0112] 对于每周1次的方案,指定在从第一次剂量开始的0、1、2、4、8、12、24、48、72、96、120和168h时出现的血浆浓度测量值,对于每周2次的方案,指定在从第一次剂量开始的0、1、1.5、2、3、4、6、8、12、18、24、36、48、72、73、73.5、74、75、76、78、80、90、96、108、120、144和168h时出现的血浆浓度测量值。在给药的第一周和第四周期间进行采样。

[0113] 关注的终点是总血浆浓度与时间的关系图和每一给药方案后外源性最大血浆浓度(C_{max})、0-72hr曲线下的面积(AUC_{0-72})和0-168hr曲线下的面积(AUC_{0-168})。对第一次和最后一次剂量计算 C_{max} 和 AUC_{0-72} ,同时对给药的第一周和最后一周计算 AUC_{0-168} 。通过在每一时间点从模拟的总血浆浓度中扣除模拟的基线血浆浓度,计算用于接触测定的外源性血浆浓度。

[0114] 结果

[0115] 使用给药方案的反映出的ApoA-I接触

[0116] ApoA-I血浆浓度与时间关系图的反映出的平均值(图1)和分布(图2)如给药方案所示(显示2h输注期限)。由于平均体重为90kg,所以40mg/kg剂量的中位数接触反映出3.6g剂量且与3.4g固定剂量相当(参见图1)。类似地,70mg/kg剂量的中位数接触反映出6.3g且与6.8g固定剂量相当。

[0117] 表1概括了使用给药方案的剂量给药第四周期间反映出的ApoA-I接触。尽管40mg/kg和3.4g给药方案和70mg/kg和6.8g给药方案的中位数接触类似,但是与固定剂量的每周1次的方案相比,存在与体重调整的给药方案相关的约8-10%以上的变异性(正如根据在接

触量度中%CV测定的),与输注期限无关。图3-5显示相对于在每周1次的2小时内输注的等效固定剂量(分别为3.6g和6.3g)40mg/kg和70mg/kg体重调整的给药方案的最适度较宽接触带。

[0118] 使用给药方案的体重对ApoA-I接触的作用

[0119] 对于固定给药方案,体重不影响总体接触(AUC),而对于体重从60kg倍增至120kg, C_{max} 平均下降了16%(图6—图8;右侧图像)。相比而言,对于体重调整的给药方案,体重从60kg倍增至120kg导致剂量倍增,这与线性药代动力学理论一致,由此反映出接触增加(图6—图8;左侧图像)。因此,体重对ApoA-I接触具有的影响小于体重调整的给药所施加的影响,这在体重范围端点处显而易见。

[0120] 讨论

[0121] 模拟分析结果启示体重对ApoA-I接触具有的影响小于体重调整的给药所施加的影响。因此,预计与体重调整的方案相比,在体重范围端点处,与固定给药方案相关的接触变异性较小。

[0122] 本文所述的模型化和模拟结果支持的是,rHDL制剂的固定给药方案的给药,减小了在宽体重范围内ApoA-I接触的变异性。

[0123] 在本说明书上下文中,目的在于,描述本发明的优选实施方案,而不将本发明限于任意一个实施方案或具体特征的选择。可以在不脱离本发明的情况下对所述和所示例的实施方案进行各种改变和变型。

[0124] 将本说明书中涉及的每一个专利和科学文件、计算机程序和算法的公开内容通过引用完整地并入。

[0125]

表 1: 使用在第 4 周中的给药方案反映出的外源性 ApoA-I 接触。

剂量	单位	输注 期限 (h)	频率	AUC ₀₋₇₂ (mg·h/dl)	AUC ₀₋₁₆₈ (mg·h/dl)	Cmax (mg/dl)	基于第一次:最后一次的黑积比		
							AUC ₀₋₇₂	AUC ₀₋₁₆₈	Cmax
1.7	g	2	QW	1437 (24)	1952.4 (34.3)	38.8 (15.7)	1.25	1.24	1.16
3.4	g	2	QW	2732.9 (24.9)	3787.5 (35.1)	79.1 (16)	1.20	1.20	1.13
5.1	g	2	QW	4102.5 (25.2)	5804.3 (35.1)	120.4 (16.4)	1.20	1.20	1.13
6.8	g	2	QW	5371.8 (25.6)	7608.1 (35.6)	159.7 (16.2)	1.17	1.17	1.11
40	mg/kg	2	QW	2859.4 (34.1)	3977.5 (43.7)	82.2 (25.1)	1.20	1.20	1.14
70	mg/kg	2	QW	4845.1 (34)	6770.2 (43.1)	144.1 (24.7)	1.17	1.16	1.11
100	mg/kg	2	QW	6852.7 (35.1)	9638.6 (44.6)	207.4 (24.9)	1.15	1.15	1.10
1.7	g	1.5	QW	1423.2 (24.9)	1891.6 (35.4)	40.1 (16)	1.24	1.19	1.15
3.4	g	1.5	QW	2757 (24.2)	3840.9 (33.9)	81.5 (16.3)	1.19	1.20	1.12
5.1	g	1.5	QW	4023.4 (25.4)	5672.1 (35.7)	123.2 (15.9)	1.17	1.18	1.12
40	mg/kg	1.5	QW	2810.9 (33.4)	3896.2 (42.8)	84.6 (24.1)	1.18	1.19	1.13
70	mg/kg	1.5	QW	4900.7 (34.2)	6910.7 (43.2)	148.3 (24.4)	1.18	1.17	1.12
100	mg/kg	1.5	QW	6937.5 (34.9)	9743.4 (44.6)	214.8 (24.1)	1.16	1.16	1.11
1.7	g	2	BW	1845.9 (33.4)	3885.1 (35)	47.3 (19.9)	1.60	1.33	1.42
3.4	g	2	BW	3575.7 (34)	7498.4 (35.8)	96.8 (19.4)	1.57	1.28	1.39
5.1	g	2	BW	5320.6 (33.5)	11127.8 (35.3)	147.2 (19.1)	1.55	1.25	1.37
1.7	g	1.5	BW	1845.9 (33.4)	3884.6 (35)	48.6 (19.6)	1.60	1.33	1.41
3.4	g	1.5	BW	3575.8 (34)	7497.7 (35.8)	99.3 (19.1)	1.56	1.28	1.38
5.1	g	1.5	BW	5320.9 (33.5)	11126.6 (35.3)	150.4 (18.7)	1.54	1.25	1.36

数值为平均值(%CV)且反映出典型的受试者(体重 = 90 kg, CLCR = 80 ml/min)并且求所有男性和女性中的平均值。QW=每周 1 次给药, BW=每周 2 次给药

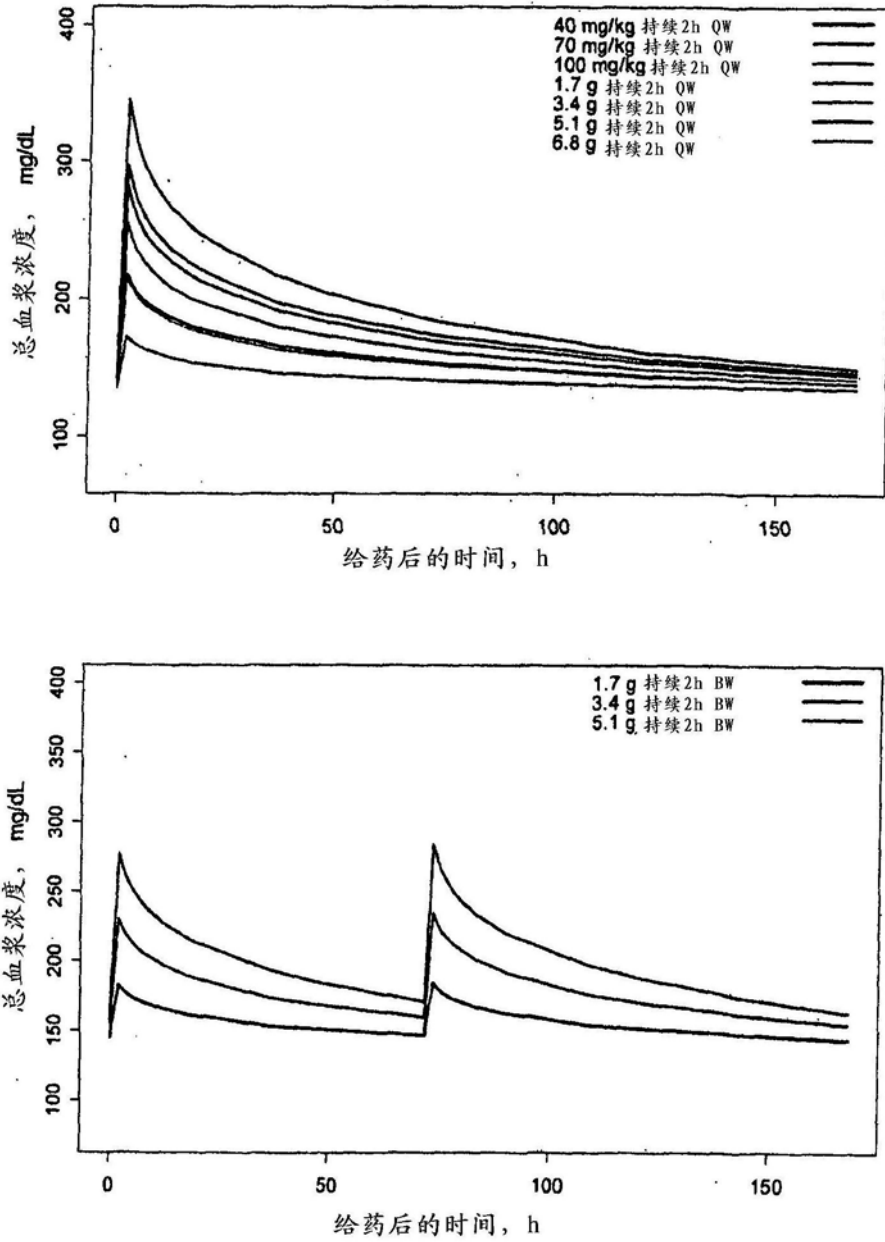


图1

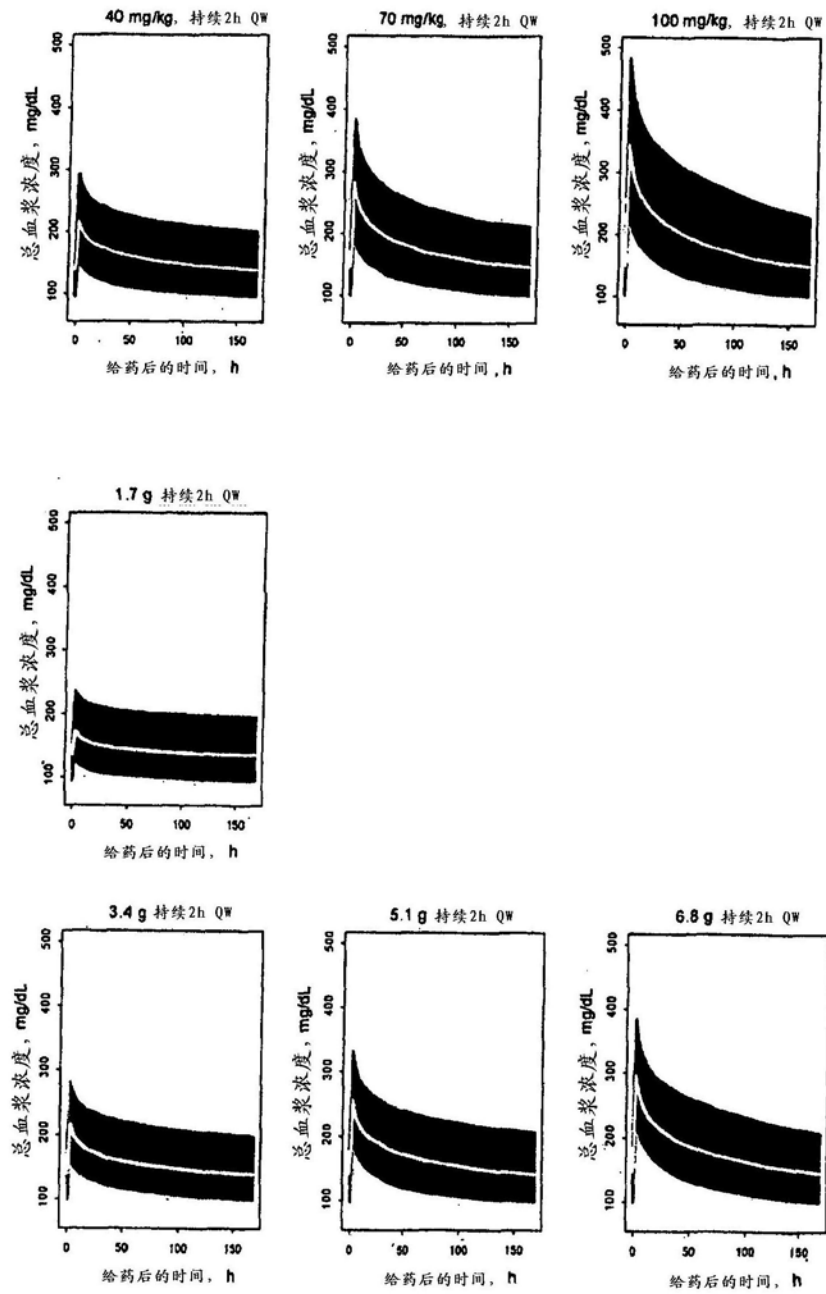


图2

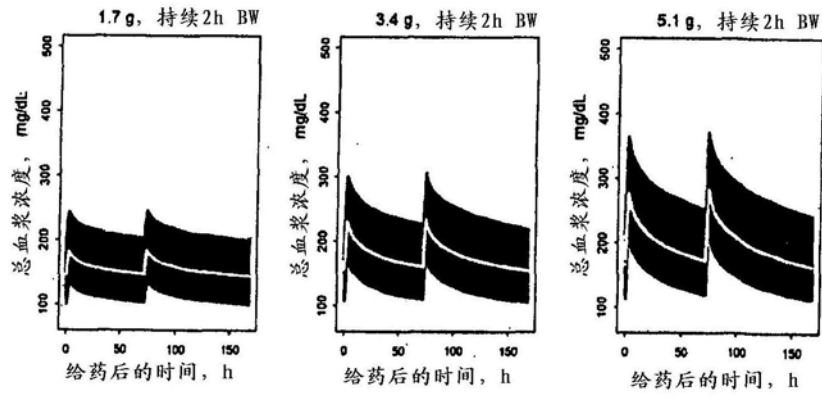


图2续

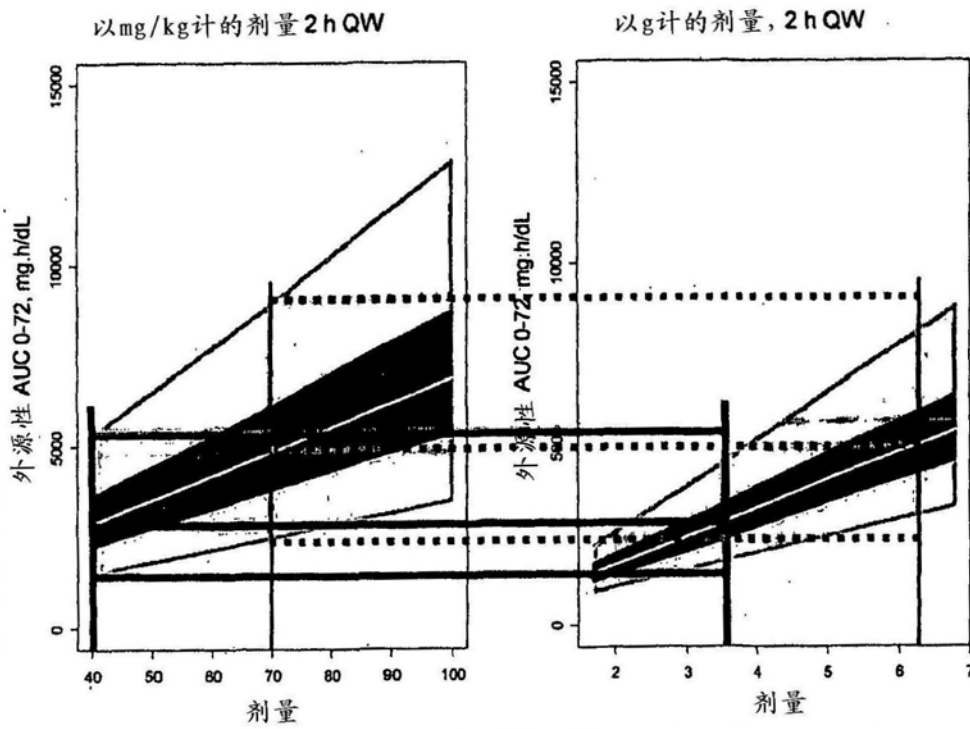


图3

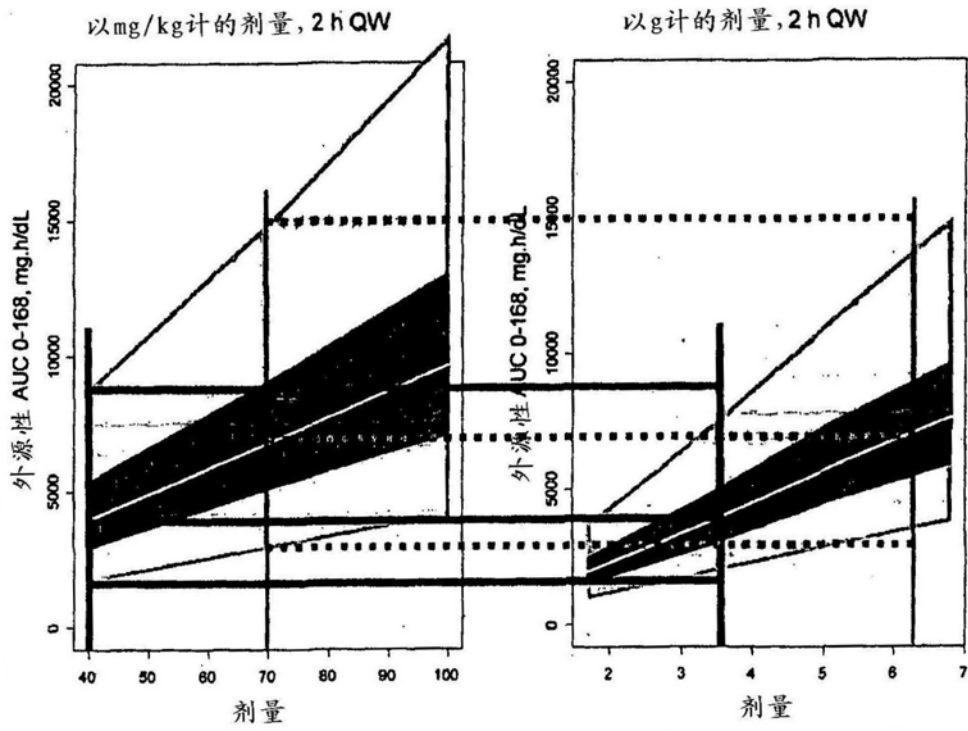


图4

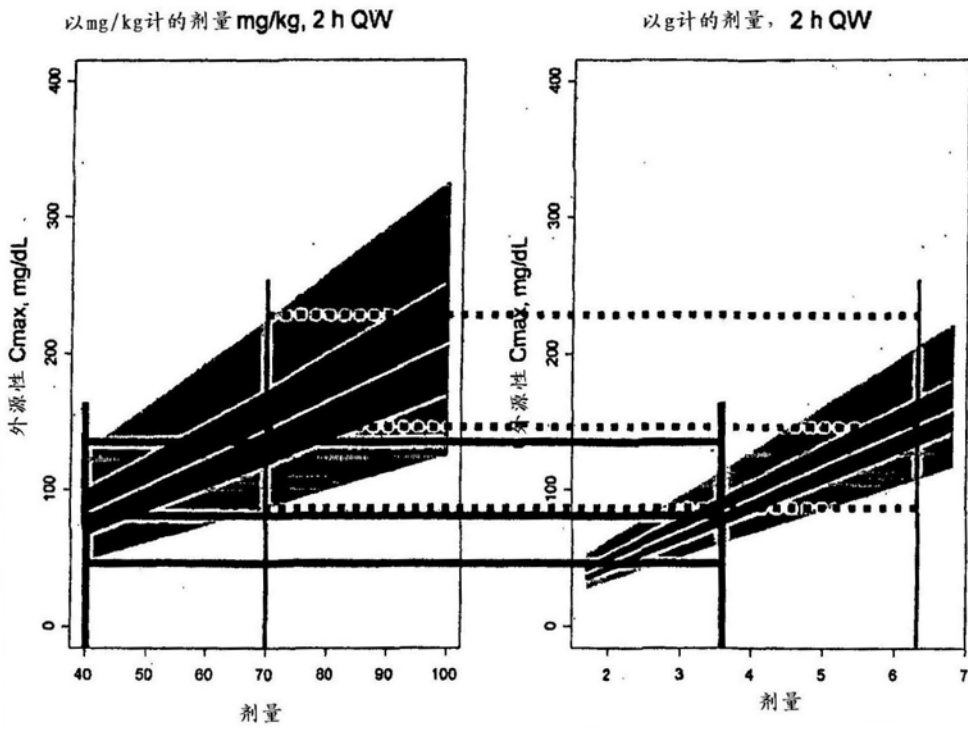


图5

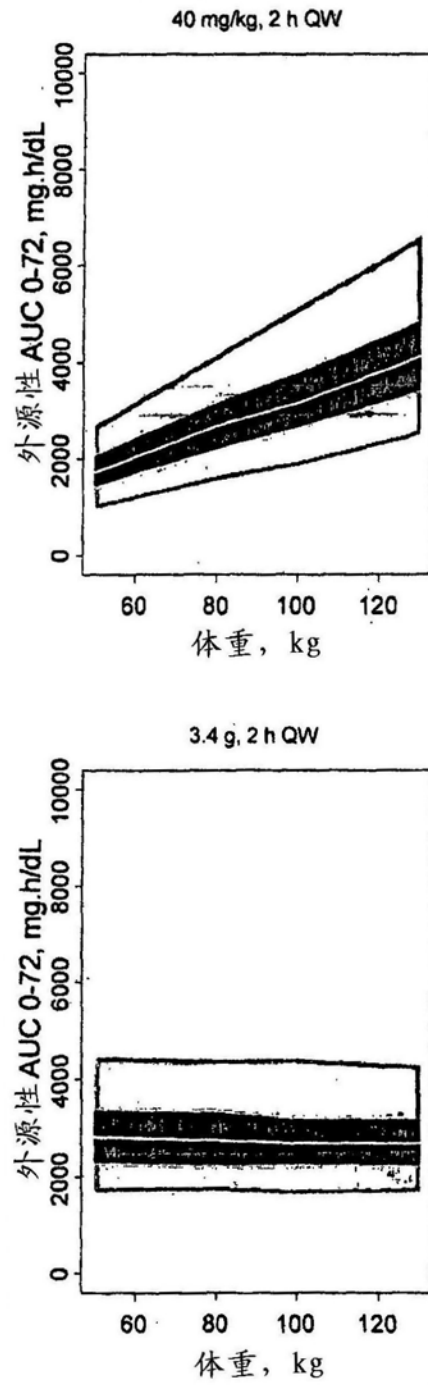


图6

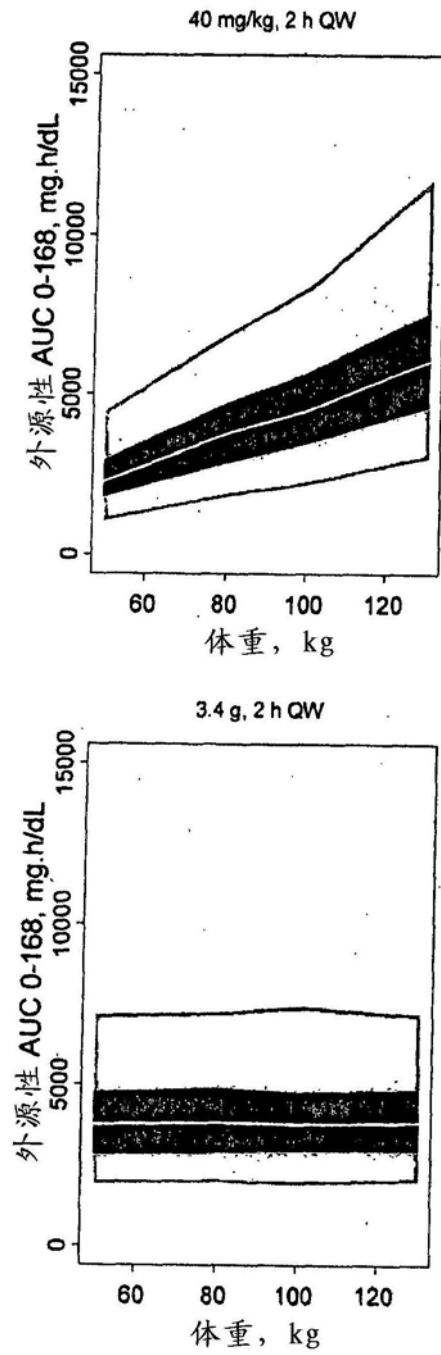


图7

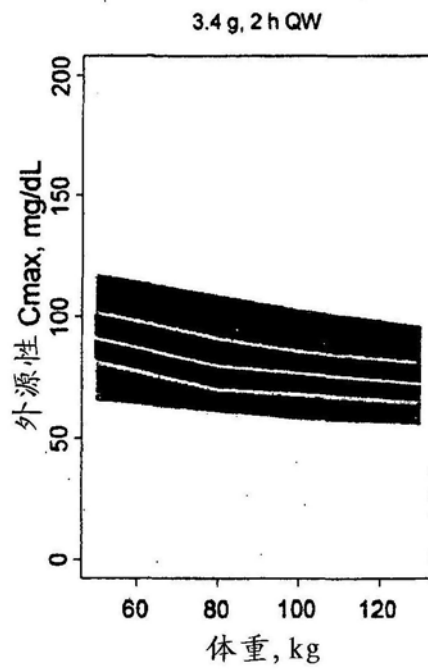
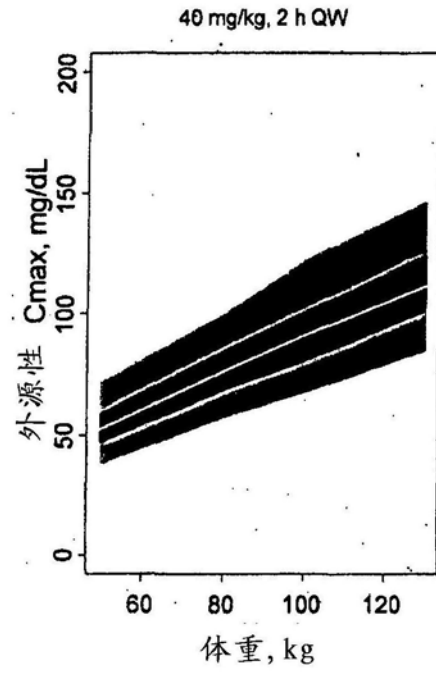


图8