



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103442733 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201280014013. 3

A61P 29/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 04. 02

(30) 优先权数据

61/470, 538 2011. 04. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 09. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2012/031803 2012. 04. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02012/135812 EN 2012. 10. 04

(71) 申请人 埃克斯生物科技公司

地址 加拿大温哥华

(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 牟静芳 杨淑媛

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006. 01)

A61P 17/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

皮肤病学病状的治疗

(57) 摘要

通过将一种药用组合物给予人受试者来减轻该受试者的皮肤炎症, 该药用组合物包含一种药学上可接受的载体和治疗有效量的、选择性结合 IL-1 α 的一种药剂。

1. 选择性结合 IL-1 α 的药剂治疗受试者的皮肤炎症的用途。
2. 如权利要求 1 所述的用途,其中该药剂是一种抗 IL-1 α 抗体。
3. 如权利要求 2 所述的用途,其中该抗 IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。
4. 如权利要求 3 所述的用途,其中该单克隆抗体是一种 IgG1。
5. 如权利要求 3 所述的用途,其中该单克隆抗体包含 MABp1 的一个互补决定区。
6. 如权利要求 3 所述的用途,其中该单克隆抗体是 MABp1。
7. 如权利要求 1 所述的用途,其中该皮肤炎症是与寻常型痤疮相关的。
8. 如权利要求 1 所述的用途,其中该皮肤炎症是与寻常型牛皮癣相关的。
9. 一种用于治疗受试者的皮肤炎症的药用组合物,该组合物包含选择性结合 IL-1 α 的一种药剂。
10. 如权利要求 9 所述的药用组合物,其中该药剂是一种抗 IL-1 α 抗体。
11. 如权利要求 10 所述的药用组合物,其中该抗 IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。
12. 如权利要求 11 所述的药用组合物,其中该单克隆抗体包含 MABp1 的一个互补决定区。
13. 如权利要求 12 所述的药用组合物,其中该单克隆抗体是 MABp1。
14. 如权利要求 9 所述的药用组合物,其中该皮肤炎症是与寻常型痤疮相关的。
15. 如权利要求 9 所述的药用组合物,其中该皮肤炎症是与寻常型牛皮癣相关的。

皮肤病学病状的治疗

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于 2011 年 4 月 1 日提交的美国临时专利申请号 61/470,538 的优先权。

关于联邦资助研究的声明

[0002] 不适用。

发明领域

[0003] 本发明总体上涉及医学、皮肤病学、以及免疫学领域。更具体地说,本发明涉及特异性结合白细胞介素-1 α (IL-1 α) 的抗体(Ab)减轻皮肤炎症并且治疗炎症性皮肤病疾病(包括寻常型牛皮癣和寻常型痤疮)的用途。

发明背景

[0004] 炎症性皮肤病症痤疮、酒渣鼻、以及牛皮癣折磨着数百万人。这些病状虽然通常不是致命的,但可以引起身体不适并且影响情绪健康。目前存在大量不同的用于炎症性皮肤病症的治疗,包括皮质类固醇类、维生素 D 类似物、煤焦油、紫外线、类视黄醇类、甲氨蝶呤、环孢菌素、羟基脲、抗生素类、以及生物剂如 TNF α 抑制剂。虽然这些疗法已证实对许多患者有用,但许多引起不希望的副作用并且没有一个是对每种情况都是理想的。

概述

[0005] 本发明是基于这样的发现:特异性结合 IL-1 α 的 mAb 对于减轻皮肤炎症、以及治疗炎症性皮肤病疾病有用,这些炎症性皮肤病疾病包括寻常型牛皮癣和寻常型痤疮。出于许多原因这个发现是令人意外的,这些原因包括在牛皮癣性皮肤中 IL-1 α 水平降低的先前报道(例如,博尼法蒂(Bonifati)等人,《生物调节剂与内衡剂杂志》(J Biol Regul Homeost Agents),1997 年 10 月-12 月;11(4):133-6)以及暗示阿那白滞素(IL-1 受体拮抗剂)为牛皮癣发展中的病原体的报道(冈萨雷斯洛佩斯(Gonzalez-Lopez)等人,《英国皮肤病学杂志》(British Journal of Dermatology),158:1146-1148,2008)。

[0006] 因此,本发明的特征在于一种减轻人受试者的皮肤炎症的方法。这种方法可以包括将一种药用组合物给予该受试者的步骤,该药用组合物包含一种药学上可接受的载体和有效减轻该受试者的皮肤炎症的量的、选择性结合 IL-1 α 的一种药剂。该药剂可以是一种抗 IL-1 α 抗体,如一种单克隆抗体(例如,是 IgG1 同种型)、一种包含 MABp1 的一个互补决定区的单克隆抗体、或 MABp1。该皮肤炎症可能与寻常型痤疮和 / 或寻常型牛皮癣相关。

[0007] 例如,本发明的一方面的特征在于一种通过将一种药用组合物给予人受试者来减轻该受试者的皮肤炎症的方法,该药用组合物包含一种药学上可接受的载体和,如通过任何标准皮肤病学测试所测量,对于将该受试者的皮肤炎症的症状(例如,发红、肿胀、白细胞浸润、或病变发展)减轻至少约 10%(例如,至少 8%、9%、10%、15%、17%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或 100%)有效的量的抗 IL-1 α Ab (或特异性和 / 或选择性结合 IL-1 α 的其他药剂)。该抗 IL-1 α Ab 可以是一种 mAb,如一种 IgG1。该抗 IL-1 α Ab 可以是指定为 MABp1 的 mAb 或者是包括 MABp1 的一个或多个互补决定区(CDR)的 mAb。皮肤炎症可能与痤疮或牛皮癣相关。可以通过皮下、静脉内、肌肉内或皮内注射而将该药用组合物给予该受试

者。在该方法中,剂量可以为至少 0.25 (例如,至少 0.2、0.5、0.75、1、2、3、4、或 5) mg/ml。

[0008] 在其他方面,本发明包括选择性结合 IL-1 α 的药剂治疗受试者的皮肤炎症的用途以及一种用于治疗受试者的皮肤炎症的药用组合物,该组合物包含选择性结合 IL-1 α 的药剂。在上文中,该药剂可以是一种抗 IL-1 α 抗体,如一种单克隆抗体(例如,是 IgG1 同种型)、一种包含 MABp1 的一个互补决定区的单克隆抗体、或 MABp1;并且该皮肤炎症可能与寻常型痤疮和 / 或寻常型牛皮癣相关。

[0009] 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相同的含义。通常理解的生物学术语的定义可以在里格尔(Rieger)等人,《经典分子遗传学词汇表》(Glossary of Genetics:Classical and Molecular),第 5 版,施普林格出版社:纽约(Springer-Verlag:New York),1991;和勒温(Lewin),吉恩·V (Genes V),牛津大学出版社:纽约(Oxford University Press:New York),1994 中找到。通常理解的医学术语的定义可以在《斯特德曼医学辞典》(Stedman's Medical Dictionary),第 27 版,利平科特(Lippincott),威廉姆斯和威尔金斯出版社(Williams & Wilkins),2000 中找到。

[0010] 如在此所使用,一种“抗体”或“Ab”是一种免疫球蛋白(Ig)、相同的或异源的 Ig 的一种溶液、或具有多种 Ig 的一种混合物。一种“Ab”还可以指 Ig 的片段和工程化形式,如 Fab、Fab' 以及 F(ab')₂ 片段;和 scFv's、异源偶联 Ab、以及采用 Ig 衍生的 CDR 以赋予抗原特异性的类似的人工分子。一种“单克隆抗体”或“mAb”是由一种克隆 B 细胞系表达的一种 Ab、或仅含有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的一个种类的 Ab 分子群。一种“多克隆 Ab”是具有多种异源 Ab 的一种混合物。典型地,一种多克隆 Ab 将包括结合特定抗原的大量不同的 Ab 分子,其中这些不同 Ab 中的至少一些与该抗原的不同表位发生免疫反应。如在此所使用,一种多克隆 Ab 可以是两种或更多种 mAb 的混合物。

[0011] 一种 Ab 的“抗原结合部分”包含在一种 Ab 的 Fab 部分的可变区内,并且是该 Ab 的赋予该 Ab 抗原特异性的部分(即,典型地由该 Ab 的重链和轻链的 CDR 形成的三维口袋(three-dimensional pocket))。“Fab 部分”或“Fab 区”是木瓜蛋白酶消化的 Ig 的蛋白水解片段,该片段含有该 Ig 的抗原结合部分。“非 Fab 部分”是不在该 Fab 部分内的 Ab 部分,例如“Fc 部分”或“Fc 区”。Ab 的“恒定区”是在可变区外的 Ab 部分。通常涵盖在恒定区内的是 Ab 的“效应子部分”,该效应子部分是负责结合促进免疫应答的其他免疫系统组分的 Ab 部分。因此,例如在一种 Ab 上的、结合补体组分或 Fc 受体(未经由抗原结合部分)的位点为该 Ab 的效应子部分。

[0012] 当提及一种蛋白分子如一种 Ab 时,“纯化的”指从天然伴随这类分子的组分中分离。典型地,当一种 Ab 或蛋白质按重量计至少约 10%(例如,9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.9%、以及 100%) 不含与其天然相关联的非 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”。

[0013] “结合”(“bind”、“binds”)或“与……反应”是指一个分子识别并粘附于样品中的一个特定的第二分子,但基本上不识别或粘附于该样品中的其他分子。通常,“特异性

结合”另一分子的 Ab 具有对那个其他分子的大于约 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 或 10^{12} 升 / 摩尔的 K_d 。“选择性结合”一个第一分子的 Ab 在一个第一表位处特异性结合该第一分子,但不特异性结合不具有该第一表位的其他分子。例如,选择性结合 IL-1 α 的 Ab 特异性结合 IL-1 α 上的表位,但不特异性结合 IL-1 β (其不具有该表位)。

[0014] “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效果(例如,一种疾病或一种疾病症状的改善或预防)的量。

[0015] 虽然类似或等同于在此所述的那些的方法和材料可用于本发明的实践或测试,但以下描述了适合的方法和材料。在此提及的所有申请和公开通过引用以其全文结合在此。在发生冲突的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。另外,以下所讨论的具体实施例仅仅是说明性的而不旨在是限制性的。

详细说明

[0016] 本发明涵盖用于减轻受试者的皮肤炎症、包括改善皮肤病学病状的一个或多个症状的组合物和方法。以下描述的优选实施例说明了这些组合物和方法的调适。虽然如此,根据这些实施例的说明,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。

一般方法

[0017] 在此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法、免疫沉淀法、免疫印迹法等)通常在本领域是已知的,并且描述于方法学专著如《当代免疫学实验手册》(Current Protocols in Immunology),科尔根(Coligan)等人编,约翰威利父子出版公司(John Wiley & Sons),纽约中。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;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,格林出版与威利国际科学出版社(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 中。医学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,第49版,麦格劳-希尔医学出版社(McGraw-Hill Medical),2010;以及福西(Fauci)等人,《哈里森内科学》(Harrison's Principles of Internal Medicine),第17版,麦格劳-希尔专业出版社(McGraw-Hill Professional),2008 中。皮肤病学方法被描述于詹姆斯(James)等人,《安德鲁斯皮肤疾病:临床皮肤病学专家会诊》(Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology-Expert Consult),第11版,桑德斯(Saunders),2011;以及彭斯(Burns)等人,《鲁克皮肤病学教程》(Rook's Textbook of Dermatology),第8版,威利-布莱克威尔出版社(Wiley-Blackwell),2010 中。

皮肤炎症的治疗

[0018] 在此描述的组合物和方法对于通过向一位哺乳动物受试者给予一种药用组合物来治疗该受试者的皮肤炎症有用,该皮肤炎症例如,与酒渣鼻、湿疹、牛皮癣、干燥症、皮炎、痤疮、坏疽性脓皮病、荨麻疹、苔癣样病症、大疱性疾病如大疱性类天疱疮、皮肤血管炎、以及肉芽肿性皮肤疾病相关,该药用组合物包含有效改进该受试者的炎症的至少一种特征

(例如,减少病变的数目或尺寸、减轻发红、并且减轻发痒)的量的抗 IL-1 α Ab。该哺乳动物受试者可以是患有皮肤炎症的任何受试者,包括人、狗、猫、马、牛、绵羊、山羊以及猪。人受试者可以是男性、女性、成人、儿童、老年人(65岁或更老)、以及患有其他疾病的那些。特别优选的受试者是疾病已进展的或用其他消炎或抗微生物剂治疗后不能应答的那些,这些其他消炎或抗微生物剂如类视黄醇类、抗生素类、类固醇类或细胞因子抑制剂如 TNF α 抑制剂。当该抗 IL-1 α Ab 是真正的人 Ab (例如,在人受试者中天然表达的 Ab)如 MABp1 时,由于在先给予治疗抗体而已发展人抗-人抗体应答的受试者是优选的。对用抗 IL-1 α Ab 的治疗敏感的任何类型的炎症性皮肤病都可以作为靶标。抗 IL-1 α Ab 给药被认为对治疗寻常型痤疮和寻常型牛皮癣特别有效。

靶向 IL-1 α 的抗体和其他药剂

[0019] 在本发明中可以使用任何适合类型的特异性结合 IL-1 α 并且减轻受试者的皮肤炎症和/或炎症性皮肤病如寻常型痤疮或寻常型牛皮癣的特征的 Ab。例如,所使用的抗 IL-1 α 可以是 mAb、一种多克隆 Ab、具有多种 mAb 的一种混合物、或一种 Ab 片段或工程化 Ab 样分子如 scFv。该 Ab 的 K_a 优选至少是 $1 \times 10^9 M^{-1}$ 或更大(例如,大于 $9 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $8 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $7 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $6 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $5 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $4 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $3 \times 10^{10} M^{-1}$ 、 $2 \times 10^{10} M^{-1}$ 、或 $1 \times 10^{10} M^{-1}$)。在一个优选实施例中,本发明利用一种全人 mAb,该全人 mAb 包括 (i) 展示出对人 IL-1 α 的非常高的结合亲和力(例如,至少纳摩尔级或皮摩尔级)的抗原结合可变区和 (ii) 恒定区。该人 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。特别有用的 mAb 的一个实例是 MABp1,一种在 2009 年 6 月 1 日提交的美国专利申请序列号 12/455,458 中描述的 IL-1 α 特异性 IgG1 mAb。其他有用的 mAb 是包括 MABp1 的多个 CDR 的至少一种但优选所有 CDR 的那些。

[0020] 由于表达对人 IL-1 α 具有特异性的 Ig 的 B 淋巴细胞在人类中天然存在,所以目前用于产生 mAb 的优选方法是:首先从受试者中分离这样一种 B 淋巴细胞,并且然后使其永生生化以使得它可以在培养物中连续复制。可以用一种或多种人 IL-1 α 抗原使缺乏大量天然存在的表达对人 IL-1 α 具有特异性的 Ig 的 B 淋巴细胞的受试者免疫,以便提高这类 B 淋巴细胞的数目。人 mAb 是通过使一种人 Ab 分泌细胞(例如,一种人浆细胞)永生生化而制备的。参见,例如美国专利号 4,634,664。

[0021] 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)人类受试者中筛选这种人 IL-1 α 特异性 Ab 在其血液中的存在。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。在一个可能的方法中,从拥有表达人 IL-1 α 特异性 Ab 的 B 淋巴细胞的人供体中获得外周血。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)来选择表达人 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生化细胞(如人骨髓瘤细胞)融合来使这些细胞永生生化。然后,可以通过有限稀释法(例如选择并继代培养在微量滴定板的孔中的对人 IL-1 α 具有特异性的 Ig 呈阳性的细胞,并且重复该过程直到可以分离希望的克隆系为止)分离表达对人 IL-1 α 具有特异性的 Ig 的在此群内的 B 淋巴细胞。参见,例如,戈丁(Goding),《单克隆抗体:原理与实践》(MAbs:Principles and Practice),第 59-103 页,学术出版社(Academic Press),1986。那些表达对人 IL-1 α 具有至少纳摩尔级的或皮摩尔级的结合亲和力的 Ig 的克隆细胞系是优

选的。可以通过常规 Ig 纯化程序如盐截留 (salt cut)、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。

[0022] 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 中描述的方法。例如,可以将编码对人 IL-1 α 具有特异性的 mAb 的基因克隆并且引入到表达载体 (例如,基于质粒的表达载体) 中以用于在异源宿主细胞 (例如,CHO 细胞、COS 细胞、骨髓瘤细胞、以及大肠杆菌细胞) 中表达。由于 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。

[0023] 虽然由于受试者将发展一种抗 Ab 应答的可能性更大所以通常是次优选的,但嵌合 mAb (例如,“人源化”mAb)可以在本发明中使用,该嵌合 mAb 是具有源于不同动物种类的不同部分 (例如,与一种人 Ig 的恒定区融合的一种小鼠 Ig 的可变区) 的抗原结合分子。这类嵌合 Ab 可以通过本领域已知的方法来制备。参见,例如莫里森 (Morrison) 等人,《美国科学院院刊》(Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA),81:6851,1984 ;纽伯格 (Neuberger) 等人,《自然》(Nature),312:604,1984 ;武田 (Takeda) 等人,《自然》(Nature),314:452,1984。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。

[0024] 可以通过已知的方法使在此所述的 mAb 亲和力成熟,以增强或以另外的方式改变它们的结合特异性,这些方法如 VH 和 VL 结构域改组 (马克思 (Marks) 等人,《生物 / 技术》(Bio/Technology) 10:779-783,1992)、高变区 (HVR) 和 / 或框架残基的随机突变 (巴巴斯 (Barbas) 等人,《美国科学院院刊》,91:3809-3813,1994 ;施尔 (Schier) 等人,《基因》(Gene) 169:147-155,1995 ;耶尔顿 (Yelton) 等人,《免疫学杂志》(J. Immunol.) 155:1994-2004,1995 ;杰克逊 (Jackson) 等人,《免疫学杂志》154 (7) :3310-9,1995 ;以及霍金斯 (Hawkins) 等人,《分子生物学杂志》(J. Mol. Biol.) 226:889-896,1992)。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 (如聚乙二醇) 或碳纳米管偶联 (参见,例如卡姆 (Kam) 等人,《美国科学院院刊》102:11600-11605,2005)。参见,美国专利申请号 11/754,899。

[0025] 优选地,为了确保伴随最小的副作用将高效价的人 IL-1 α 特异性 mAb 给予受试者,本发明的 mAb 组合物的纯度按重量计为至少 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% 或更高百分比 (不包括任何赋形剂)。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。

[0026] 为了修饰或增强它们的功能,人 IL-1 α mAb 可以与另一种分子 (如细胞毒素) 偶联。一种人 IL-1 α 特异性 mAb 可以与一种或多种细胞毒素偶联以更有效地杀死表达 IL-1 α 的细胞。用于本发明的细胞毒素可以是与人 IL-1 α 特异性 mAb 偶联的任何细胞毒性剂 (例如,在接触细胞后可以杀死该细胞的分子)。细胞毒素的实例包括但不限于:放射性

核素(例如, ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{201}Tl 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{57}Cu 、 ^{213}Bi 、以及 ^{211}At)、偶联的放射性核素、以及化学治疗剂。细胞毒素另外的实例包括但不限于:抗代谢药(例如,5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲氨蝶呤(MTX)、氟达拉滨,等)、抗微管剂(例如,长春新碱、长春碱、秋水仙碱、紫杉烷(如紫杉醇和多西他赛),等)、烷化剂(例如,环磷酰胺、美法仑、双氯乙基亚硝基脲(BCNU),等)、铂剂(例如,顺铂(也称为cDDP)、卡铂、奥沙利铂、JM-216、CI-973,等)、蒽环类(例如,多柔比星、柔红霉素,等)、抗生素剂(例如,丝裂霉素C)、拓扑异构酶抑制剂(例如,依托泊苷、替尼泊苷、和喜树碱)、或其他细胞毒性剂如蓖麻毒素、白喉毒素(DT)、假单胞菌外毒素(PE)A、PE40、相思豆毒素、肥皂草素、美洲商陆病毒蛋白、溴化乙锭、糖皮质激素、炭疽毒素以及其他。参见,例如美国专利号 5,932,188。

[0027] 虽然上述 IL-1 α 特异性 Ab 优选用于本发明,但在一些情况下可以使用特异性靶向 IL-1 α 的其他药剂,只要给予它们引起炎症性皮肤病疾病的特征的改进即可。这些其他药剂可以包括引起抗 IL-1 α Ab 的产生的疫苗、结合 IL-1 α 的蛋白质或肽、以及特异性靶向 IL-1 α 的小有机分子。不特异性结合特异性靶向 IL-1 β 的其他药剂的那些是优选的。

药用组合物和方法

[0028] 可以在药学上可接受的载体(例如,无菌生理盐水)中向动物或人给予该抗 IL-1 α Ab 组合物(以及特异性靶向 IL-1 α 的其他药剂),这些载体是基于给药的模式和途经以及标准药物规程而选择的。药学上可接受的载体连同药物配制品的清单可以在本领域内的标准文本的《雷明顿氏药物科学》(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 / 或促进将它们对受试者的给药。

[0029] 例如,这些 Ab 组合物可以是冻干的(参见德拉波尔(Draber)等人,《免疫学方法期刊》(J. Immunol. Methods.) 181:37, 1995;和 PCT/US90/01383);溶于包含钠离子和氯离子的溶液中;溶于包含一种或多种稳定剂(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;过滤(例如,使用 0.45 μm 和 / 或 0.2 μm 过滤器);与 β -丙内酯相接触;和 / 或溶于包含一种杀微生物剂(例如,一种去污剂、一种有机溶剂、以及一种去污剂与有机溶剂的混合物)的溶液中。

[0030] 可以通过任何适合的技术向动物或人给予该 Ab 组合物。典型地,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)。还可以通过例如局部施用直接向目标部位(例如皮肤)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。

[0031] 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 组合物的有效量是如通过皮肤炎症的一个或多个症状的改进所测量的在患者中显示出临床功效的量。如在医学领域所熟知的,对于任何一种动物或人的剂量取决于很多因素,包括受试者的体型、体表面积、年龄、待给予的具体组合物、性别、给予的时间和途径、全身健康状况、以及同时给予的其他药物。优选剂量的范围是从约 0.1 至 5(例如,0.05、0.1、0.15、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、或 6) mg/kg 体重。在一些情况下,单次剂量对于解决皮肤炎症事件有效。在其他情况下,可以例如,每半周一次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每半月一次、每三周一次、每月一次、每两月一次或按照需要(如果皮肤炎症复发)来重复给予

剂量。

实例

[0032] 实例 1-Xilonix™

[0033] Xilonix™ 是一种在稳定的等渗缓冲液 (pH6.4) 中的 15mg/mL 的 MABp1 的无菌可注射液体配制品。每个 10mL 的 I 型硼硅玻璃血清瓶含有 5mL 该配制品,并用一种 20mm 的 Daikyo Flurotec 的丁基橡胶塞和翻转铝密封件密封。将该产品储存在 5℃ ±3℃ 下,允许偏移至室温。该药品的确切组成如下所示:

药品 (Xilonix™) 的组成			
成分	等级	制造商	浓度
MABp1 Ab	GMP	XBiotech	15 mg/mL
磷酸氢二钠	药典的	JT Baker	12 mg/mL
一水柠檬酸	药典的	JT Baker	2 mg/mL
海藻糖·2H ₂ O (高纯度低内毒素)	药典的	Ferro-Pfanstiehl	60 mg/mL
聚山梨醇酯 80	药典的	JT Baker	0.2 mg/mL
磷酸, 用于调节 pH	药典的	JT Baker	0.04 mg/mL
注射用水	药典的	Microbix	适量

给予方法：

[0034] 使用一个合适的注射器从包含药物 (mAb) 的一个或多个小瓶中抽出计算的体积。

然后将该药物皮下注射到受试者中。

[0035] 实例 2- 寻常型痤疮的治疗。

[0036] 一位 18 岁男性呈现出有影响其双臂、背部、胸部以及脸的中度到重度的寻常型痤疮。特别是在背部上存在病变的显著硬化。该患者称这个是急性爆发的,但是报告说自从 15 岁一直有寻常型痤疮问题。在过去已经使用了局部类视黄醇和皮质激素,在某种程度上有效。还通过使用日晒床(tanning bed),使用有限的 UV 治疗,成果有限。给予该患者单次 3ml 的 Xilonix™ (MABp1 ;15mg/ml) (表示 0.6mg/kg 的剂量)皮下注射。

[0037] 输注后观察患者 2 小时。没有明显的输注反应,或对药物的不良反应。24 小时之后再评估患者。肩部和背部上的大病变的大小显著减小。与给药前相比,病变的发红的减轻和病变大小的减小证实了脸部病变的炎症浸润减轻。这些病变似乎变干。

[0038] 72 小时之后再次检查患者。改善是显著的。大多数病变显示出显著减少的炎症或者许多完全不明显了。肩部和背部上显著硬化的病变消退,仅仅稍微带色并且摸起来是软的。该患者的脸看起来基本上正常并且该患者谈论说:他对他皮肤的外观非常满意。注射一周后,该患者显示出持续的改善并且所有皮肤区域均未显现明显的病变。

[0039] 实例 3- 用于皮下注射的 MABp1 配制品。

[0040] T2-18C3 是一种在稳定的等渗配制缓冲液($\text{pH}6.4 \pm 0.1$)中的 $100 \pm 5\text{mg/mL}$ MABp1 的无菌液体配制品。 $1.4 \pm 0.1\text{mL}$ 的此配制品包含在 2mL 的 I 型硼硅玻璃血清瓶中,该瓶用一种 20mm 的 Daikyo Flurotec 的丁基橡胶塞和翻转铝密封件密封。将该产品直立储存在 $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 下,允许偏移至室温。该药品确切组成示出在下表 2 中:

表 2: T2-18C3 药品的组成

成分	等级	制造商	浓度
MABp1 抗体	GMP	XBiotech 美国公司	100 mg/mL
海藻糖·2H ₂ O	GMP, 高纯度低内毒素	Ferro-Pfanstiehl (美国)	60 mg/mL
磷酸氢二钠	GMP, EP, USP, JP	JT Baker (美国)	12 mg/mL
一水柠檬酸	GMP, EP, USP, BP	JT Baker (美国)	2 mg/mL
聚山梨醇酯 80	GMP, EP, NF, JP	JT Baker (美国)	无
注射用无菌水	GMP, EP, USP	Microbix (加拿大)	适量

[0041] 实例 4- 牛皮癣的治疗。

[0042] 用 T2-18C3 来治疗有 I 型寻常型牛皮癣史(在 5 岁时确诊)的 48 岁年长男性。该患者具有寻常型牛皮癣阳性家族史,他的兄弟姐妹、父亲以及祖母同样受影响。该患者先前用局部类视黄醇和维生素 D3 制剂治疗,改善甚微。先前用局部类固醇的治疗和 UV 治疗显示有益。在给予 T2-18C3 之前,该患者没有用生物剂治疗的历史。

[0043] 在第 0 天对患者在下腹部给予 2 次 MABp1 皮下注射(总共 160mg MABp1)。该患者对注射耐受良好,并且没有并发症。在给予后 17 小时、41 小时、5 天、6 天以及 10 天评估患

者的背部。在 17 小时,观察到与病变相关的发红的适度改进。在 41 小时注意到持续的改进,可清楚地观察到病变的大小和发红的减少。到第 5 天,观察到病变明显消退。这一改进持续到第 6 天。到第 10 天,病变几乎完全消退。

[0044] 实例 5- 牛皮癣的治疗。

[0045] 在患有中度到重度斑块状牛皮癣的人受试者中进行 True Human™ 单克隆抗体 RA-18C3 (对 IL-1 α 具有特异性) 的开放性试验。试验受试者在第 0、21 以及 42 天经由皮下注射接受 200mg 的 RA-18C3, 总共 3 次注射。在不同时间点针对每位受试者获得 PASI(牛皮癣面积和严重度指数评定) 分数。在第 56 天所有前五个可评估的受试者研究显示 PASI 分数降低(即, 疾病改善)。在第 56 天这前五个可评估的受试者的 PASI 分数平均减少差不多为 50%。

其他实施方案

[0046] 应理解, 虽然已经结合详细描述, 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、优点以及改动都在以下权利要求的范围内。