(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119278050 A
(43)申请公布日 2025.01.07

(21)申请号 202380042830.8
(22)申请日 2023.05.23
(30)优先权数据
63/345,019 2022.05.23 US
17/889,141 2022.08.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/067373 2023.05.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/230486 EN 2023.11.30
(71)申请人 英哈隆生物制药公司
地址 美国北卡罗莱纳州
申请人 北卡罗来纳大学教堂山分校
(72)发明人 塞缪尔·K·赖 托马斯·R·芒什 杰夫·T·哈钦斯
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 韦昌金 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

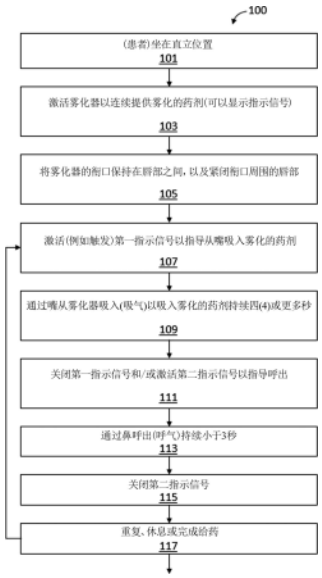
权利要求书3页 说明书25页 附图7页

(54)发明名称

用于可吸入治疗剂的组合物和方法

(57)摘要

本文描述了治疗性吸入抗体及递送这些治疗性抗体的方法,所述方法可以在甚至单剂量后维持上呼吸道(URT)和下呼吸道(LRT)以及血液内的治疗性吸入抗体的浓度。本文描述的组合物和方法可以提供治疗相关水平的吸入抗体,所述吸入抗体通过吸入以每天一次或更低频率递送的单剂量递送。这些方法可以导致URT和LRT两者中的浓度大于具有临床相关性的最小阈值浓度。



CN 119278050 A

1. 一种治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括通过吸入向所述受试者施用包含治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的制剂,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用包括以0.02 μmol或更多的剂量施用所述治疗性人类mAb不超过每天两次,以在给药之后实现所述治疗性人类mAb在上呼吸道(URT)中大于20 ng/mL的浓度和在下呼吸道(LRT)中大于100 ng/mL的浓度持续12小时或更长时间。

2. 一种治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括在通过吸入向所述受试者施用治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于20 ng/ml的结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中维持大于100 ng/ml的浓度持续超过12小时,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用所述剂量包括施用0.02 μmol或更多的所述治疗性人类mAb不超过每天两次。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中施用包括施用所述剂量不超过每天一次。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述治疗性抗体包含至少50%的所述G0糖基化模式。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述治疗性抗体包含与SEQ ID NO: 1的序列(例如人类IgG1)至少X% (例如80%、85%、90%、95%)同源的Fc序列。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述受试者是成人。

7.根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述治疗性抗体包括regdanvimab。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中给药方案包括在两天至七天的时间段内每天两次的给药周期。

9.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中给药方案包括每隔一天、每隔两天或每隔三天的给药周期。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中给药方案包括施用至少10 mg的剂量的所述治疗性mAb。

11. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中给药方案包括施用约10 mg与100 mg之间的剂量的所述治疗性mAb。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中施用包括在多天内维持所述治疗性mAb从所述LRT释放到血液中。

13.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中施用包括在至少两天内维持所述mAb释放到肺和血液中。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述制剂还包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述制剂还包含以下中的一种或更多种:柠檬酸盐、精氨酸、甘露醇、山梨醇、海藻糖。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述治疗性抗体制剂经由雾化器向所述受试者施用。

17.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述治疗性抗体制剂经由振动网式雾化器向所述受试者施用。

18.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述治疗性抗体制剂经由吸入或经由直接滴注到上气道中施用。

19.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述治疗性抗体制剂由所述受试者自我施用。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述呼吸道病症包括下气道病症。

21.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述呼吸道病症包括上气道病症。

22.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述呼吸道病症包括炎性病症。

23.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中呼吸道病毒包括冠状病毒。

24. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中呼吸道病毒包括严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。

25.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中呼吸道病毒包括呼吸道合胞病毒(RSV)。

26.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中呼吸道病毒包括以下中的一种或更多种:流感病毒、偏肺病毒、副流感病毒、(特定冠状病毒)。

27.根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中呼吸道病毒包括副黏病毒。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中除了所述治疗性抗体之外,所述制剂还包含第二治疗剂或更多治疗剂。

29.根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中所述制剂包含所述治疗性mAb和第二治疗性抗体,并且所述第一治疗性抗体和所述第二治疗性抗体结合相同病毒,但不竞争结合所述病毒。

30.根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中除了所述第一治疗性抗体之外,所述制剂还包含第二治疗性抗体,另外其中所述第一抗体和所述第二抗体结合不同的病毒。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的方法,其中除了所述治疗性mAb之外,所述制剂还包含生物剂。

32. 一种治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括通过吸入向所述受试者施用制剂的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于25 ng/ml的结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中维持大于25 ng/ml的浓度持续超过12小时,所述制剂包含结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),其中施用包括施用0.02 μmol或更多的所述治疗性人类mAb不超过每天两次。

33. 一种治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),用于在通过吸入施用所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)治疗呼吸道病症的方法中使用,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用包括以0.02 μmol或更多的剂量施用所述治疗性人类mAb不超过每天两次,以在给药之后实现所述

治疗性人类mAb在上呼吸道(URT)中大于20 ng/mL的浓度和在下呼吸道(LRT)中大于100 ng/mL的浓度持续12小时或更长时间。

34. 一种治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),用于在治疗呼吸道病症的方法中使用,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,所述方法通过吸入施用所述治疗性人类IgG mAb的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于20 ng/ml的所述治疗性人类IgG mAb的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中大于100 ng/ml的浓度持续超过12小时,其中施用所述剂量包括施用0.02 μmol或更多的所述治疗性人类mAb不超过每天两次。

用于可吸入治疗剂的组合物和方法

优先权要求

[0001] 本申请要求于2022年5月23日提交的标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHALABLE THERAPEUTICS”的美国临时专利申请第63/345,019号和于2022年8月16日提交的美国专利申请第17/889,141号的优先权,所述美国专利申请第17/889,141号要求于2021年8月16日提交的标题为“METHODS AND APPARATUSES FOR DELIVERY OF AN AGENT TO THE LUNGS AND NASAL PASSAGES”的美国临时专利申请第63/233,661号的权益,所有这些申请通过引用以其整体并入本文。

通过引用并入

[0002] 本说明书中提及的所有公开和专利申请都通过引用以其整体并入本文,其程度如同每个单独的公开或专利申请被明确地且单独地指示以通过引用并入。

背景

[0003] 通过吸入递送到肺中的抗体(包括Fc缀合的抗体)被从肺中快速清除是公认的。例如,通过吸入给予的Fc缀合的蛋白通常在血清中具有在10-20小时范围内的Tmax (即达到Cmax的时间),并且因此在肺中具有快得多的清除(数小时或数分钟的量级)。Bitonti和Durmont,“Pulmonary administration of therapeutic proteins using an immunoglobulin transport pathway,” Advanced Drug Delivery Reviews,第58卷,第9-10期,31 October 2006,第1106-1118页。事实上,长期以来一直认为吸入药物的治疗功效受到其在肺中的快速清除的限制。递送至肺的小溶质迅速扩散穿过肺上皮并在几分钟内渗透血流。肽也被快速转运至体循环,但在局部被显著代谢。如Loira-Pastoriza等人(“Delivery strategies for sustained drug release in the lungs,” Advanced Drug Delivery Reviews, 第75卷, 30 August 2014, 第81-91页)所总结的:“虽然大分子可以在几个小时内被吸收到体循环中,但它们可以被肺泡巨噬细胞快速吸收,它们可以被黏膜纤毛自动扶梯(mucociliary escalator)去除,并且它们也可以被局部代谢。例如,重组人类脱氧核糖核酸酶I是37 kDa糖蛋白,其裂解囊性纤维化患者呼吸道分泌物中的DNA,并因此降低其黏度。这种糖蛋白是最广泛用于囊性纤维化对症治疗的黏液溶解剂。然而,这种糖蛋白被从人类肺中快速清除:当吸入2.5 mg的日剂量时,在吸入之后立即在痰中测量到3 μg/ml的浓度,并且浓度在2 h之后降低到0.6 μg/ml。因此,每天一至两次施用为患者提供的治疗覆盖范围有限。”遗憾的是,因为药物在肺内的短停留时间也需要更频繁的给药,并且这被认为危及患者的依从性。例如,推荐每天至少两次吸入皮质类固醇和每天多达4次短效β2-激动剂。

[0004] 因此,提供可以以临床显著水平(clinically significant levels)在肺内保持延长的时间段而不被清除的组合物,并且特别是mAb组合物将是有益的。这样的组合物和方法可以提供许多临床和依从性益处。

本公开内容的概述

[0005] 本发明涉及治疗性吸入抗体及递送这些治疗性抗体以甚至在单剂量后维持上呼吸道(URT)和下呼吸道(LRT)内以及血液中的浓度的方法。令人惊讶地,本文描述的组合物和方法可以提供治疗相关水平(therapeutically-relevant levels)的吸入IgG抗体,该吸入IgG抗体通过吸入以每天一次或更少频率(例如,每天一次与每五天一次之间)递送的单剂量递送。这些方法可以导致URT和LRT两者中的浓度大于具有临床相关性的最小阈值浓度。

[0006] 治疗性mAb在URT和LRT中的持久性表现为是本文描述的治疗性抗体(包括例如regdanvimab)共有的IgG骨架的核心Fc区相互作用的结果,而与单独mAb的靶特异性(可变区)无关。这可能是因为Fc区与黏液和驱动mAb从肺中清除的其他组分相互作用。本文描述的作用与其中IgG Fc区以调节黏蛋白相互作用的方式糖基化的mAb的组合物特别相关。例如,这些组合物可以包括用G0糖基化进行糖基化的Fc区,例如,所述G0糖基化包含Manα1-6(Manα1-5)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,在每个分支上具有增强重组抗体在黏液中的捕获效力的末端N-乙酰葡糖胺。

[0007] 例如,本文描述了治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括在给药方案中通过吸入向受试者施用包含结合呼吸道病毒的治疗性抗体的制剂,所述给药方案包括每天一次或每天两次的给药周期。

[0008] 因此,本文描述了治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括通过吸入向所述受试者施用包含治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的制剂,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用包括以0.02 μmol或更多的剂量施用所述治疗性人类mAb不超过每天两次,以在给药之后实现所述治疗性人类mAb在上呼吸道(URT)中大于20 ng/mL的浓度和在下呼吸道(LRT)中大于100 ng/mL的浓度持续12小时或更长时间。

[0009] 在一些实例中,治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法可以包括:在通过吸入向所述受试者施用治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于20 ng/ml的结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中维持大于100 ng/ml的浓度持续超过12小时,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用所述剂量包括施用0.02 μmol或更多的治疗性人类mAb不超过每天两次。

[0010] 在任何这些实例中,施用可以包括施用剂量不超过每天一次。

[0011] 在一些实例中,治疗性抗体可以包含至少45%的G0糖基化模式(例如,至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%等)。

[0012] 在一些实例中,治疗性抗体包含与SEQ ID NO: 1的序列(例如人类IgG1)至少X%(例如80%、85%、90%、95%)同源的Fc序列。例如,治疗性抗体包含与SEQ ID NO: 1的序列至少85%同源的Fc序列,包括保守肽取代。

[0013] 治疗性抗体可以是regdanvimab。给药方案可以包括在两天至七天的时间段内每

天两次的给药周期。给药方案可以包括每隔一天、每隔两天或每隔三天的给药周期。给药方案可以包括施用至少10 mg的剂量的治疗性mAb。给药方案可以包括施用约10 mg与100 mg之间的剂量的治疗性mAb。在一些实例中,施用包括在多天内维持治疗性mAb从LRT释放到血液中。施用可以包括在至少两天内维持mAb释放到肺和血液中。

[0014] 制剂还可以包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体。在一些实例中,制剂还包含以下中的一种或更多种:柠檬酸盐、精氨酸、甘露醇、山梨醇、海藻糖。

[0015] 治疗性抗体制剂可以经由雾化器(诸如振动网式雾化器)向受试者施用。在一些实例中,治疗性抗体制剂经由吸入或经由直接滴注到上气道中施用。治疗性抗体制剂可以由受试者自我施用。

[0016] 呼吸道病症可以包括下气道病症。呼吸道病症可以包括上气道病症。在一些实例中,呼吸道病症包括炎性病症。呼吸道病毒可以包括冠状病毒。呼吸道病毒可以包括严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。呼吸道病毒可以包括呼吸道合胞病毒(RSV)。呼吸道病毒可以包括以下中的一种或更多种:流感病毒、偏肺病毒、副流感病毒、(特定冠状病毒)。在一些实例中,呼吸道病毒包括副黏病毒。

[0017] 除了治疗性抗体之外,制剂还可以包含第二治疗剂或更多治疗剂。制剂可以包含治疗性mAb和第二治疗性抗体,其中第一治疗性抗体和第二治疗性抗体结合相同病毒,但不竞争结合病毒。在一些实例中,除了第一治疗性抗体之外,制剂还包含第二治疗性抗体,另外其中第一抗体和第二抗体结合不同的病毒。除了治疗性mAb之外,制剂还包含生物剂(biologic)。

[0018] 例如,治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法可以包括:在通过吸入向所述受试者施用制剂的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于25 ng/ml的结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中维持大于25 ng/ml的浓度持续超过12小时,所述制剂包含结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),其中施用包括施用0.02 μmol或更多的治疗性人类mAb不超过每天两次。

[0019] 本文还描述了治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括通过吸入向所述受试者施用包含结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的制剂,其中施用包括施用0.02 μmol或更大的剂量的所述治疗性人类mAb不超过每天一次,以在给药之后实现所述治疗性人类mAb在上呼吸道(URT)中大于25 ng/ml的浓度和在下呼吸道(LRT)中大于25 ng/ml的浓度持续超过24小时。

[0020] 本文还描述了治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法,所述方法包括通过吸入向所述受试者施用包含治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的制剂,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用包括以0.02 μmol或更多的剂量施用所述治疗性人类mAb不超过每天一次,以在给药之后实现所述治疗性人类mAb在上呼吸道(URT)中大于20 ng/mL的浓度和在下呼吸道(LRT)中大于100 ng/mL的浓度持续超过24小时。

[0021] 例如,治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法可以包括在通过吸入向所述受试者施用制剂的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)

中维持大于25 ng/ml的结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中维持大于25 ng/ml的浓度持续超过24小时,所述制剂包含结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),其中施用包括施用0.02 μmol或更多的治疗性人类mAb不超过每天一次。

[0022] 在一些实例中,治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法可以包括在通过吸入向所述受试者施用治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于20 ng/ml的结合呼吸道病毒的治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中维持大于100 ng/ml的浓度持续超过24小时,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用所述剂量包括施用0.02 μmol或更多的治疗性人类mAb不超过每天一次。

[0023] 在本文描述的任何方法中,治疗性抗体可以是治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)。在本文描述的任何方法中,治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)是人类IgG1 mAb。在本文描述的任何方法中,治疗性抗体包含与SEQ ID NO: 1的序列(例如人类IgG G1)至少X% (例如80%、85%、90%、95%)同源的Fc序列。例如,治疗性抗体可以包括regdanvimab。可选地,在任何这些方法和组合物中,Fc序列可以与SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3和/或SEQ ID NO: 4中的一个或更多个的序列至少X%同源。

[0024] 通常,受试者可以是需要治疗的任何受试者。特别地,受试者可以是成人受试者和年轻成人受试者。如本文使用的,年轻成人受试者可以指12岁及以上的任何个体。

[0025] 在本文描述的任何方法中,治疗性抗体可以包含增强重组抗体在黏液中的捕获效力的寡糖。例如,治疗性抗体可以包括mAb群体,在mAb群体中至少40%包含具有G0糖基化模式的寡糖,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-5)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,在每个分支上具有增强重组抗体在黏液中的捕获效力的末端N-乙酰葡糖胺。

[0026] 在本文描述的任何方法中,给药方案可以包括在两天至七天的时间段内每天一次的给药周期。给药方案可以包括每隔一天、每隔两天或每隔三天的给药周期。给药方案可以包括施用总计两个、三个或四个剂量。给药方案可以包括仅施用单剂量。给药方案可以包括施用至少30 mg的剂量的治疗性mAb。给药方案可以包括施用约30 mg与90 mg之间的剂量的治疗性mAb。

[0027] 在本文描述的任何方法中,施用可以包括在多天内维持治疗性mAb从LRT释放到血液中。施用可以包括在至少两天内维持mAb释放到肺和血液中。

[0028] 在本文描述的任何方法中,制剂还包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载体。例如,制剂还可以包含以下中的一种或更多种:柠檬酸盐、精氨酸、甘露醇、山梨醇、海藻糖。治疗性抗体制剂可以经由雾化器向受试者施用。治疗性抗体制剂可以经由振动网式雾化器向受试者施用。治疗性抗体制剂可以经由雾化器向受试者施用。治疗性抗体制剂可以经由吸入或经由直接滴注到上气道中施用。治疗性抗体制剂可以由受试者自我施用。

[0029] 呼吸道病症包括下气道病症。呼吸道病症可以包括上气道病症。呼吸道病症可以包括炎性病症。呼吸道病毒可以包括冠状病毒。呼吸道病毒可以包括严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。呼吸道病毒可以包括呼吸道合胞病毒(RSV)。呼吸道病毒可以包

括以下中的一种或更多种:流感病毒、偏肺病毒、副流感病毒、(特定冠状病毒)。呼吸道病毒可以包括副黏病毒。

[0030] 在本文描述的任何方法中,除了治疗性抗体之外,制剂还可以包含第二治疗剂或更多治疗剂。制剂可以包含治疗性mAb和第二治疗性抗体,其中第一治疗性抗体和第二治疗性抗体结合相同病毒,但不竞争结合病毒。除了第一治疗性抗体之外,制剂还可以包含第二治疗性抗体,另外其中第一抗体和第二抗体结合不同的病毒。除了治疗性mAb之外,制剂还可以包含生物剂。

[0031] 本文还描述了组合物(例如,治疗性人类IgG单克隆抗体,并且特别是治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)),其包括抗体群体,在抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,用于在通过进行描述的任何方法来治疗本文描述的任何呼吸道病症的方法中使用。例如,本文描述了治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),用于在通过吸入施用所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)治疗呼吸道病症的方法中使用,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,其中施用包括以0.02 μmol或更多的剂量施用所述治疗性人类mAb不超过每天两次,以在给药之后实现所述治疗性人类mAb在上呼吸道(URT)中大于20 ng/mL的浓度和在下呼吸道(LRT)中大于100 ng/mL的浓度持续12小时或更长时间。

[0032] 本文还描述了治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb),用于在治疗呼吸道病症的方法中使用,所述治疗性人类IgG单克隆抗体(mAb)包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%用G0糖基化模式糖基化,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-3)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,所述方法通过吸入施用所述治疗性人类IgG mAb的剂量在给药之后在所述受试者的上呼吸道(URT)中维持大于20 ng/ml的治疗性人类IgG mAb的浓度和在所述受试者的下呼吸道(LRT)中大于100 ng/ml的浓度持续超过12小时,其中施用所述剂量包括施用0.02 μmol或更多的治疗性人类mAb不超过每天两次。

[0033] 这些方法,并且特别是本文描述的给药方案,既令人惊讶又有效;在该工作之前,认为将需要大得多和/或更频繁的给药,因为对于这样的组合物,治疗剂(mAb)从肺的预测清除被认为非常快(例如,小于30分钟)。

[0034] 本文描述的所有方法和设备,以任何组合,在本文中都是预期的,并且可以用于实现如本文描述的益处。

附图简述

[0035] 通过参考以下阐述说明性实施方案的详细描述以及附图,将获得对本文描述的方法和设备的特征和优点的更好的理解,在附图中:

图1是表1,其描述了在实施例1中描述的研究中纳入的患者的人口统计学,示出了具有糖基化(例如,使得大于40%的mAb被糖基化)的人类IgG Fc区的治疗性mAb在上呼吸道和下呼吸道中的持久性(如在血清水平中观察到的)。

[0036] 图2是表2,其总结了来自实施例1中描述的研究的不良事件。以(*)标记的副作用发生在完成雾化的2小时内;(咳嗽,FEV1减少)。以(**)标记的并发症包括避孕IUD的使用。

[0037] 图3 (左)示出了实施例1中描述的示例性治疗方法的工艺流程的实例。图3 (右)示出了实施例1中使用的研究方案和样品收集时间点的实例。

[0038] 图4A-图4C示出了鼻液浓度。图4A示出了单剂量队列中的浓度。图4B示出了每天多次剂量队列(例如,7天90 mg)中的浓度。X轴上的箭头指示图4B中90 mg剂量施用7次。图4C示出了单剂量与多剂量队列之间的鼻浓度的比较。所有鼻液样品的平均LLOQ显示为450 ng/g,但LLOQ因样品而异,取决于拭子上收集的鼻液质量,导致一些可检测样品低于总体平均LLOQ。每个时间点下方的分数表示当时低于LLOQ的样品数量。

[0039] 图5A-图5B示出了单剂量队列(图5A)和多剂量队列(图5B,在144 h时施用最后剂量)中的血清IN-006浓度。在25 ng/mL LLOQ虚线下方绘制的符号表示各组中在每个时间点为BLQ的样品数量。

[0040] 图6是示出如本文描述的方法的一个实例的示意图。

描述

[0041] 本文描述了可用于治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者的方法、组合物和设备(例如,装置、系统等)。在一些实施方案中,提供了施用治疗性抗体以治疗患有影响上呼吸道(上气道)或下呼吸道(下气道)的呼吸道病症或处于患有影响上呼吸道(上气道)或下呼吸道(下气道)的呼吸道病症的风险中的受试者的方法。本文提供的方法可以特别可用于治疗患有影响上呼吸道(上气道)和下呼吸道(下气道)两者的呼吸道病症或处于患有影响上呼吸道(上气道)和下呼吸道(下气道)两者的呼吸道病症的风险中的受试者。申请人令人惊讶地和出乎意料地发现,使用本文描述的方法、组合物和设备,能够用治疗性抗体实现延长的覆盖,所述治疗性抗体允许不频繁或偶发性的给药方案频率(诸如一次性递送、每天一次递送、不超过每天两次递送)。

[0042] 术语“抗体”(Ab)是指与特定抗原特异性结合或与特定抗原进行免疫反应的免疫球蛋白分子。基础抗体具有含有茎区和两个臂区的Y形,并且可以基于存在于抗体茎区中的特征分为不同的类别,称为同种型。基础抗体是包括两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链的异四聚体糖蛋白。四条链中的每一条在其氨基末端具有有助于抗原结合位点的可变(V)区和决定同种型的恒定(C)区。在实验上,抗体可以用蛋白水解酶木瓜蛋白酶裂解,这引起重链中的每一条断裂,产生三个单独的亚基。其中两个单元包括轻链和与轻链在质量上大约相等的断裂重链的片段。这两个单元中的每一个可以单独结合抗原,并且被称为Fab片段(即,“抗原结合”片段)。根据一些估计,人类可能能够产生多达10^{18}个或一百京(one quintillion)个不同的抗体,并且每个抗体将具有独特的Fab片段。三个单元中的第三个包括两个相等的重链区段。该第三单元通常不参与抗原结合,但在体内涉及消除抗原主体的后期过程中是重要的。与Fab片段相比,来自抗体的第三单元通常仅具有五种物理化学性质中的一种,并且因此被称为Fc片段(即,“可结晶”片段)。含有五种类型的Fc片段之一的人类抗体的类型被称为IgA、IgD、IgE、IgG和IgM同种型。这些同种型也可以有几个亚类。例如,人类中的IgG抗体可以进一步分为亚类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。小鼠中的IgG抗体可以进一步细分为亚类IgG1、IgG2a、IgG2b和IgG3。抗体的类型和修饰形式可以通过本领域已知的方法产生,并且包括多克隆、单克隆、遗传工程化、双功能、嵌合抗体、人源化抗体、异源缀合抗体(例如,双特异性抗体、双抗体、三抗体和四抗体)以及抗体或单链抗体的抗原结合片段,包

括例如Fab'、F(ab')$_2$、Fab、Fv、rIgG和包括通过接头与VH结构域连接的VL结构域的scFv片段(例如,单链Fv)片段。

[0043] "阻断性"抗体(也称为"拮抗剂"抗体)是抑制或降低其结合的抗原的生物活性的抗体。在一些实施方案中,阻断性抗体或拮抗剂抗体基本上或完全抑制抗原的生物活性。

[0044] "载体"通常被设计成与活性药物成分(API)(例如,抗体)相互作用并增强其性质。在所采用的剂量和浓度,载体通常对受试者和暴露于其的细胞是安全且无毒的。生理学上可接受的载体的实例是pH缓冲的水性溶液,诸如盐水溶液。生理上可接受的载体的实例包括缓冲液,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量(小于约10个残基)的多肽;蛋白,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他糖类,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;成盐平衡离子,诸如钠;和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS™。

[0045] 术语"Cmax"是指用于确定药物给药的标准药代动力学量度。Cmax是在施用药物之后和施用随后(第二)剂量之前,药物在身体的指定区室或测试区域(例如,血液、血清、鼻腔等)中达到的峰值(最高)浓度/最大(或峰值)浓度。

[0046] 术语"有效量"(或"治疗有效量")是引起特定病症的可测量改善或预防所需的至少最小剂浓度。本文中的有效量可以根据诸如受试者的特定病症(例如疾病状态)、年龄、性别和体重以及剂(例如抗体)在个体中引发期望应答的能力等因素而变化。有效量也是其中治疗的任何毒性或有害作用被治疗有益作用超过的量。对于预防性使用,有益或期望的结果包括这样的结果诸如消除病症(疾病)或降低病症(疾病)的风险、减轻病症(疾病)的严重性或延迟病症(疾病)的发作,包括病症(疾病)的生化、组织学和/或行为症状、其并发症和病症(疾病)的发展期间呈现的中间病理表型。对于治疗性使用,有益或期望的结果包括临床结果,诸如减少由病症(疾病)引起的一种或更多种症状,提高罹患病症(疾病)的人的生活质量,减少治疗病症(疾病)所需的其他药物的剂量,增强另一种药物的作用,诸如经由靶向,延迟疾病的进展,和/或延长存活。有效量可以以一次或更多次施用来施用。为了本文的目的,药物、化合物或药物组合物的有效量是足以直接或间接完成预防性或治疗性治疗的量。如在临床背景下所理解的,药物、化合物或药物组合物的有效量可以与另一种药物、化合物或药物组合物联合获得,或可以不联合而获得。因此,"有效量"可以在施用一种或更多种治疗剂的背景下考虑,并且如果与一种或更多种其他剂联合,可以或已经实现期望的结果,则单一剂可以被认为是以有效量被给予。

[0047] 术语"赋形剂"是指制剂中除了一种或更多种活性药物成分(例如抗体)之外的物质。赋形剂的实例包括抗氧化剂、缓冲剂、乳化剂、渗透增强剂、防腐剂、释放控制试剂和黏度调节剂。

[0048] 术语"人源化抗体"或非人类(例如鼠)抗体的"人源化"形式是指含有来源于非人类免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。在一些实施方案中,人源化抗体是其中来自受者的高变区的残基被来自具有期望的特异性、亲和力和/或能力的非人类物种(供者抗体)的高变区的残基替代的人类免疫球蛋白(受者抗体)。人源化抗体还可以包含Fc的至少一部分,通常是人类免疫球蛋白共有序列的一部分。抗体人源化的方法是本领域已知的。在一些情况下,人类免疫球蛋白的框架("FR")残基被对应的非人类残基替代。此外,人源化抗体可以

包含不存在于受者抗体或供者抗体中的残基。

[0049] 术语“ka”($M^{-1}sec^{-1}$)意图指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率常数。如本文使用的,术语“K_A”(M)意图指特定抗体-抗原相互作用的缔合平衡常数。

[0050] 如本文使用的,术语“kd”(sec^{-1})意图指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数。该值也称为解离值(off value)。如本文使用的,术语“K_D”(M^{-1})意图指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。

[0051] 在某些实施方案中,本公开内容的抗体是单克隆抗体。如本文使用的,术语“单克隆抗体”包括但不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。术语“单克隆抗体”是指来源于单个克隆,包括任何真核、原核或噬菌体克隆的抗体,而不是藉以产生它的方法。结合本公开内容可用的单克隆抗体可以使用本领域已知的各种各样的技术制备,包括使用杂交瘤技术、重组技术和噬菌体展示技术或其组合。本公开内容的抗体包括嵌合抗体、灵长类化抗体、人源化抗体或人类抗体。

[0052] 术语“雾化器”是指被配置为将药物(制剂)从液体改变为微粒或液滴的气溶胶或悬浮液(在本文中也称为雾)并将气溶胶递送至受试者以将气溶胶呼吸到肺部的装置。雾化器装置包括喷射雾化器、网式雾化器和超声波式雾化器。雾化器也可以是加热的或可再填充的。喷射雾化器(有时也称为压缩器、喷嘴、气动雾化器或文托利雾化器(venturi nebulizer))使用压缩的气体(诸如空气或氧气)来形成气溶胶。例如,雾化器储器可以填充有药物(制剂)。压缩的气体可以施加至储器的入口并以高速行进,通过狭窄的孔口排出,在出口处产生低压区域。所得压差引起来自储器的流体被抽吸和排出储器。然后流体可以通过雾化器壁或内部挡板粉碎成各种大小的液滴。超声波式雾化器使用来自压电振动器的诸如200万至300万/秒的高频振动。振动可以通过冷却水箱传递至药物(制剂)以形成气溶胶。网式雾化器使用非常细的网来形成雾。振动元件推动药物(制剂)穿过膜(例如,网)中的微孔。这产生小液滴的气溶胶。措辞“药学上可接受的”指示,物质或组合物在化学上和/或毒理学上必须与构成制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物是相容的。

[0053] 术语“峰值水平”是指治疗剂(例如抗体)在个体体内的最高浓度。

[0054] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性盐包括但不限于乙酸盐、硫酸氢盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、碘化物、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、泛酸盐、硫酸盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、鞣酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate)“甲磺酸盐(mesylate)”、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))、碱金属(例如钠和钾)盐、碱土金属(例如镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可以包括另一分子,诸如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。抗衡离子可以是稳定母体化合物上电荷的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以具有多于一个带电荷的原子。多于一个带电荷的原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可以具有多于一个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可以具有一个或更多个带电荷的原子和/或一个或更多个抗衡离子。

[0055] 术语抗体的“特异性结合”是指抗体与预定抗原的结合。通常,抗体以对应于约10^{-8} M或更小的K_D的亲和力结合,并且以比其结合除了预定抗原或密切相关抗原之外的非特异

性抗原(例如BSA、酪蛋白)的亲和力小至少10倍、并且优选地小至少100倍的亲和力(例如由K_D表示)结合预定抗原。可选地,抗体可以以对应于约10^6 M^{-1}、或约10^7 M^{-1}、或约10^8 M^{-1}、或10^9 M^{-1}或更高的KA的亲和力结合,并且以比其结合除了预定抗原或密切相关抗原之外的非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白)的亲和力高至少10倍、并且优选地高至少100倍的亲和力(例如由KA表示)结合预定抗原。

[0056] 术语“治疗”是指设计成在临床病理过程期间改变被治疗的个体或细胞的自然病程或防止临床病理过程发生的临床干预。期望的治疗作用包括减少疾病进展速率、改善或减轻疾病状态以及缓解或改进预后。例如,如果与呼吸道病症相关的一种或更多种症状(诸如疼痛、支气管炎、寒战、意识错乱、咳嗽、死亡、腹泻、呼吸困难、疲劳、发热、头痛、炎症、苍白/灰色/蓝色皮肤/嘴唇/甲床、肺炎、鼻漏(鼻塞)、呼吸急促、打喷嚏、喉咙痛、呕吐、虚弱)得到改善、降低、消除或预防,则个体被成功“治疗”。

[0057] 术语“谷水平”是指当治疗剂处于治疗范围时治疗剂在个体体内的最低浓度或在给予进一步剂量的治疗剂之前的治疗剂浓度。

[0058] 术语抗体的“可变区”或“可变结构域”是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链和轻链的可变结构域可以分别称为“VH”和“VL”。这些结构域通常是抗体的最可变部分(相对于同类的其他抗体)并且含有抗原结合位点。治疗性抗体可以向上呼吸道(也称为上气道)和/或下呼吸道(也称为下气道)施用。在一些实施方案中,将抗体向上呼吸道和下呼吸道两者施用。上气道包括鼻和鼻道、鼻旁窦、口腔、咽和声带上方的喉部部分,而下气道进一步分为传导区和呼吸区。传导区由声带下方的喉部的部分、气管和肺、支气管和细支气管内形成。呼吸区由呼吸细支气管、肺泡管和肺泡形成。治疗性抗体可以通过干粉吸入器(DPI)、注射、计量剂量吸入器、鼻喷雾剂或雾化器向上气道和/或下气道施用。雾化器是将液体药物(诸如本文描述的抗体组合物)转变成诸如通过面罩或衔口被吸入受试者的肺部的细液滴(气溶胶或雾)的药物递送装置。雾化器包括喷射雾化器、超声波式雾化器和网式雾化器。可以用于施用治疗性抗体的雾化器的实例包括Acorn和Acorn II®雾化器(Vital Signs)、AERx雾化器(Aradigm)、AeroDose雾化器(AeroGen Inc., Mountain View, CA)、Respimat雾化器(Boehringer, Germany)和UltraVent™雾化器(Mallinckrodt)。在一些实施方案中,用于实践本文方法的雾化器是非喷射雾化器和/或非超声波式雾化器。在一些实施方案中,用于实践本文方法的雾化器是网式雾化器。网式雾化器可以更温和且对抗体结构的破坏更小。抗体效力高度依赖于其更高级结构或构象。抗体是在形成期间经历多个复杂蛋白折叠阶段以产生其复杂的更高级结构的蛋白。这些阶段是一级、二级、三级和四级。一级阶段是通过肽键保持在一起的氨基酸序列。二级阶段是蛋白开始折叠(形成例如α螺旋或β折叠片)。氢键在氨基酸之间形成。三级阶段是抗体三级结构,这时蛋白折叠成其与其功能相关的3D结构。三级结构通过侧基之间的各种非共价相互作用保持在一起,各种非共价相互作用包括离子相互作用、二硫桥形成、疏水相互作用、范德华力和氢键。四级阶段是当单个肽结合其他肽时,诸如当重链和轻链连接在一起时。由于许多类型的物理和化学应激,诸如冷冻、加热、搅拌、氧化和pH改变,抗体可以对降解敏感。本文的任何组合物可以包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体。

[0059] 本文描述的雾化器可以被配置成产生具有预定范围的粒度。粒度范围可以在对于使用本文描述的方法沉积在肺和鼻道内的优选范围内。期望的范围之外的颗粒可能不以期

望的分布模式或水平在鼻道内递送。例如,在本文描述的任何方法中,操作雾化器以连续形成含有剂的颗粒可以包括形成平均颗粒或液滴大小(通常定义为中值质量空气动力学直径,MMAD)在以下范围内的颗粒:约0.1至约200微米(诸如约1至10微米之间、约2至7微米之间、约2至20微米之间、约10-40微米之间、约20-60微米之间、约30-70微米之间、约40-80微米之间、约50-90微米之间、约60-100微米之间、约70-110微米之间、约80-120微米之间、约90-130微米之间、约100-150微米之间、约125-200微米之间等)。例如,操作雾化器以连续形成含有剂的颗粒包括形成平均颗粒或液滴大小在约2至7微米范围内的颗粒。在一些实例中,本文描述的方法可以以两种粒度分布(包括较小和较大粒度)使用。

[0060] 在一些变型中,吸入的呼吸道药物可以使用称为计量剂量吸入器或MDI的装置施用。MDI是处于塑料支架中的带衔口的加压的药物罐。当喷射时,MDI可以提供可靠、一致的药物剂量。

[0061] 本公开内容提供了治疗方案,其涉及向患有病症(呼吸道病症)或处于患有病症(呼吸道病症)的风险中的受试者施用一种或更多种治疗剂(包括一种或多于一种抗体)。用于施用的给药方案(例如,治疗方案)可以根据待施用的受试者的年龄和大小、靶疾病、抗体详情、状况/健康/疾病状况、施用途径而变化。给药方案可以是每天多于一次,但通常将是每天一次或每天两次。在一些变型中,给药方案可以包括更频繁的治疗剂施用,诸如每天三次、每天四次等。在一些实施方案中,给药方案施用每天一次,持续仅一天(即,仅一剂)。在一些实施方案中,给药方案可以持续一天至无限期。在一些实施方案中,给药方案持续两天、三天、四天、五天、六天、七天等或更长时间。在一些实施方案中,给药方案可以具有规律的施用间隔,诸如每天、每隔一天、每隔两天、每周、每两周、每月等或在这些施用间隔之间。在一些实施方案中,给药方案可以是非可变剂量方案(例如,每个剂量是相同的量)或可变剂量方案(不同剂量是不同的量,诸如第一剂量中较大量的抗体和随后剂量中的更少量,诸如在随后剂量中一半、三分之一、四分之一等)。每天一次的递送方案可以是方便的并且有助于成功坚持该方案。虽然比每天一次更频繁的递送方案可能不太方便,但比每天一次更频繁的递送可以存在优点。例如,对于一些治疗剂,诸如昂贵的单克隆抗体,以两个剂量递送的治疗剂的总量可以小于将以单个每天一次剂量递送的治疗剂的量,并且每天两个(或任选地更多个)剂量的递送方案可以导致较低的成本。如实施例4中示出的,为了使变得太低并因此失去功效的谷水平最小化,可以施用每天一次的单高剂量或每天两次的显著较低剂量。这两个剂量中的每一个都可以低得多,从而足以弥补每天两次施用剂量的不便。因此,提供每天一次与每天两次(三次等)给药可以平衡抗体的便利性和有效使用,诸如例如取决于抗体产生成本、递送选项的可及性(例如,自我施用、治疗剂施用的医疗专业人员可用性、治疗剂施用的医疗设施的使用等)。

[0062] 特定抗体及其EC50多种药剂可以从本文描述的雾化递送方法和设备获益。特别地,这些方法和设备可以使用于治疗影响上呼吸道和下呼吸道中的至少一个的呼吸道病症的药剂获益,尽管通常可以使上呼吸道和下呼吸道两者获益(治疗)。在一些实施方案中,所述方法和设备可以可用于缓解上呼吸道(例如,来自呼吸道感染)中的症状以及治疗下呼吸道,这通常与住院和其他严重不良结果更相关。这些方法和设备在递送被配置为黏膜结合剂和/或捕获剂的药剂方面可以特别有效。例如,当药剂是包含具有G0糖基化模式的寡糖的重组抗体时,本文描述的方法和设备可以是特别有用和/或有效的,所述G0糖基化模式包含

Manα1-6(Manα1-5)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,在每个分支上具有增强重组抗体在黏液中的捕获效力的末端N-乙酰葡糖胺。在一些实例中,药剂包含重组抗体,所述重组抗体包含人类Fc区或人源化Fc区,其中所述重组抗体包括抗体群体,在所述抗体群体中至少20% (例如,20%或更多、25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多等)包含具有G0糖基化模式的寡糖,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-5)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,在每个分支上具有增强重组抗体在黏液中的捕获效力的末端N-乙酰葡糖胺。

[0063] 本文描述的方法和装置可以用于通过施用一种或多种治疗性抗体来治疗患有呼吸道病症或处于患有呼吸道病症的风险中的受试者。可以与本文的方法和装置一起使用的抗体的实例包括抗分化簇39 (CD39)抗体,该抗体具有能够特异性结合人类分化簇39(CD39)的抗体或其抗原结合片段,并且如US20210388105A1中描述的。如通过荧光激活细胞分选(FACS)测定测量的,抗体或其抗原结合片段能够在≯10^{-8} M的半最大有效浓度(EC50)特异性结合人类CD39。CD39与患者和临床前小鼠模型中香烟烟雾诱导的肺部炎症的发病机制有关。

[0064] 可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是抗乙型流感抗体,如US20210171612A1 (Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY)中公开的。抗乙型流感抗体可以是IgG1或IgG4抗体,当皮下或静脉内施用时和/或当在感染乙型流感病毒之前或之后施用时,其在动物(例如哺乳动物)中赋予针对乙型流感病毒的增加的保护,并且可以降低头痛、发热、疼痛、鼻漏(鼻塞)、寒战、疲劳、虚弱、喉咙痛、咳嗽、呼吸急促、呕吐、腹泻、肺炎、支气管炎和/或死亡的症状。抗乙型流感抗体以小于约10^{-9} M的EC50结合乙型流感HA。

[0065] 可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是抗PCRV抗体,如US20200392210A1 (Regeneron Pharmaceuticals Inc Tarrytown, NY)中公开的。抗PCRV抗体可以结合铜绿假单胞菌(P. aeruginosa)的V-tip蛋白(PcrV),并抑制或中和铜绿假单胞菌中细菌3型分泌系统(T3SS)的活性。认为抗体可用于阻断毒素从细菌向宿主细胞的易位和/或用于防止宿主细胞死亡。抗PCRV抗体可以通过阻断宿主细胞中孔介导的膜通透性来发挥作用。抗PCRV抗体可以以小于约10^{-8} M的EC50结合全长PcrV。如US20200392210A1中公开的,处于铜绿假单胞菌感染的较大风险中的患者可以是以下的患者:患有囊性纤维化、患有糖尿病、使用机械呼吸机、经历手术、患有结核病、患有HIV、患有免疫系统受损、患有中性粒细胞减少症、具有留置导管、在物理创伤之后、患有烧伤、在重症监护室、卧病不起、患有恶性肿瘤、患有慢性阻塞性肺病、在长期护理健康设施中或静脉内药物使用者。

[0066] 可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是抗PD1抗体(Apollomics Inc., Foster City, CA),如US10981994B2中所公开的。抗PD-1抗体可以是人源化抗体,其中抗PD-1抗体具有约200 ng/ml或更小或约150 ng/mL或更小或约100 ng/mL或更小或约80 ng/ml或更小或约60 ng/mL或更小的PD-1结合EC50,如通过ELISA或FACS测量的。提供的抗PD-1抗体及其片段结合T细胞上的PD-1,破坏PD-1/PD-L1相互作用并导致T细胞激活的增加。US10981994B2公开了产生人源化7A4和13F1抗体的IgG1和IgG4形式。抗PD-1抗体可以可用于治疗感染性疾病,包括呼吸道疾病,诸如念珠菌病、念珠菌血症、曲霉病、链球菌性肺炎、链球菌性皮肤和口咽状况、革兰氏阴性脓毒症、结核病、单核细胞增多症、流感、由呼吸

道合胞病毒引起的呼吸道疾患、疟疾、血吸虫病和锥虫病。可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是bamlanivimab/埃特司韦单抗(etesevimab)(由Eli Lilly创造)。Eli Lilly的单克隆抗体bamlanivimab (也称为LY-CoV555,又名LY3819253)最初来源于美国首批COVID-19康复患者之一的血液。它是针对SARS-CoV-2刺突蛋白的重组中和单克隆抗体。Eli Lilly的埃特司韦单抗(LY-CoV016,又名JS016,又名LY3832479)是针对SARS-CoV-2表面刺突蛋白受体结合结构域的单克隆抗体。可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是Bebtelovimab。单克隆抗体Bebtelovimab (Eli Lilly, Indianapolis, IN)已用于治疗轻度至中度COVID-19。Bebtelovimab结合SARS-CoV-2刺突蛋白。Bebtelovimab作为单次175 mg静脉内注射施用,持续至少30秒。Bebtelovimab是人类免疫球蛋白G-1 (IgG1变体)单克隆抗体,具有各自包括215个氨基酸的2个相同的轻链多肽和包括449个氨基酸的2个相同的重链多肽。Bebtelovimab已经由中国仓鼠卵巢(CHO)稳定的批量培养物或细胞系产生,分子量为144 kDa。Bebtelovimab是针对SARS-CoV-2的刺突蛋白的重组中和人类IgG1λ单克隆抗体(mAb),并且Fc区未被修饰。据报道,Bebtelovimab以解离常数KD = 0.046至0.075 nM结合刺突蛋白,并且以0.39 nM (0.056 mcg/mL)的IC50值阻断刺突蛋白与人类ACE2受体的附接。可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是casirivimab/imdevimab (由Regeneron创造,商品名REGEN-COV)。Regeneron的REGEN-COV (以前称为REGN-CoV2或REGEN-CoV2)是结合SARS-CoV-2刺突蛋白受体结合结构域的不同区域的两种抗体:casirivimab (REGN10933)和imdevimab (REGN10987)。可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是regdanvimab或CT-P59 (Celltrion)。Regdanvimab是靶向针对严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)的刺突蛋白的受体结合结构域(RBD)的重组人类单克隆抗体。Regdanvimab是在CHO-K1细胞中表达的重组单克隆抗体。发现CT-P59临床批次与RBD的剂量依赖性结合,如CT-P59与SARS-CoV-2 RBD蛋白的半最大有效浓度(EC50)为4.4 ng/ml所示。

[0067] 可以与本文的方法和装置一起使用的另一种抗体是sotrovimab (由Vir Biotechnology/GSK创造)。据报道,Sotrovimab (以前的VIR-7831)结合SARS-CoV-2病毒刺突蛋白的受体结合结构域的高度保守表位。可以与本文的方法和装置一起使用的其他抗体是替沙格韦单抗(Tixagevimab)/西加韦单抗(cilgavimab) (由AstraZeneca创造,AZD7442,商品名Evusheld™)。Evusheld™紧急授权作为免疫功能受损的个体或不能疫苗接种或不能建立疫苗接种后免疫应答的个体中针对COVID-19的暴露前预防。AZD7442含有两种单克隆抗体替沙格韦单抗(AZD8895)和西加韦单抗(AZD1061),它们靶向SARS-CoV-2刺突蛋白的受体结合结构域。

[0068] 本文描述的方法和装置可以特别可用于治疗呼吸道病症。在一些实施方案中,本公开内容提供了治疗(改善、缓解或降低)病症的至少一种症状的严重程度、持续时间或发生频率或完全预防病症的方法。本公开内容的方法可以治疗或预防的症状可以是以下中的一种或更多种:头痛、发热、疼痛、鼻漏(鼻塞)、寒战、疲劳、虚弱、喉咙痛、咳嗽、呼吸急促、呕吐、腹泻、肺炎、支气管炎、炎症和死亡。炎症和其他症状可以是急性的,或者可以是慢性的。病症的重要病因(causative agent)可以包括疾病、环境因素、遗传因素、疾患、感染、病原体、毒素和/或创伤中的一种或更多种。病原体可以包括古细菌、真细菌、真菌、原生生物和/或病毒。在一些实施方案中,病原体是呼吸道病原体,并且可以是细菌(诸如嗜血杆菌属

(Haemophilus)(流感嗜血杆菌(Haemophilus influenzae)、流感嗜血杆菌(B型))、莫拉菌属(Moraxella) (卡他莫拉菌(Moraxella catarrhalis))、假单胞菌属(Pseudomonas)(铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa))、葡萄球菌属(Staphylocossus)(金黄色葡萄球菌(Staphylocossus aureus))、链球菌属(Staphylocossus)(肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae);化脓性链球菌(Streptococcus pyogenes))、真菌(诸如曲霉属(Aspergillis)、芽生菌属(Blastomyces)、念珠菌属(Candida)、隐球菌属(Cryptococcus)、组织胞浆菌属(Histoplasma)、霉菌、酵母、接合菌)或病毒(诸如腺病毒、冠状病毒、流感病毒、偏肺病毒、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、鼻病毒、SARS-CoV-2)。可以使用本文的方法和装置治疗的其他呼吸道病症包括哮喘、鼻炎、肺纤维化、囊性纤维化和慢性阻塞性肺病。

[0069] 对于呼吸道病症的治疗,一种(或多于一种)另外的治疗剂可以适当地与本文描述的抗体组合使用。另外的治疗剂可以是短效β-激动剂,诸如儿茶酚胺或非儿茶酚胺剂。实例包括但不限于沙丁胺醇(ProAir HFA、Proventil HFA、Ventolin HFA)、比托特罗、卡布特罗、克伦特罗、肾上腺素(Asthmanefrin、Primatene Mist)、左旋沙丁胺醇(Xopenex HFA)、间丙肾上腺素(metaproterenol)(Alupent)、吡布特罗(Maxair)、丙卡特罗、特布他林(Brethine)或其他支气管扩张剂。另外的治疗剂可以是抗胆碱能药,诸如异丙托铵(Atrovent)或其他黏液减少剂(mucus-lessening agent)。另外的治疗剂可以是皮质类固醇诸如甲泼尼龙和泼尼松或其他消肿剂。对于呼吸道病症的治疗,抗炎剂可以适当地与本公开内容的抗体组合使用。抗炎剂包括但不限于对乙酰氨基酚、阿司匹林、地塞米松、苯海拉明、哌替啶、美沙拉嗪、asacol、磷酸可待因、贝诺酯、芬布芬、萘普生(naprosyn)、双氯芬酸、依托度酸和吲哚美辛以及布洛芬。

[0070] 在一个实例中,如图3中的示意图示出的,方法100可以包括指示和/或指导患者通过首先(任选地)坐在直立位置来施用雾化剂量101。然后,患者可以激活雾化器以连续提供雾化的药剂103。例如,方法可以包括指导患者按下雾化器上的开启/关闭按钮以开始治疗(例如,在一些实例中,按钮将变绿,并且雾将出现在雾化器的衔口和/或后部)。然后,方法可以指导患者将雾化器的衔口保持在唇部之间105,包括用牙齿和/或唇部保持衔口,以及紧闭衔口周围的唇部。

[0071] 然后,方法可以包括激活(例如触发)第一指示信号以引导或指导患者通过嘴吸入雾化的药剂107。第一指示信号可以是例如灯(一个LED或多个LED)、声调、消息、倒计时等,其在患者吸气时保持开启以指导他们深吸气以通过嘴吸入雾化剂。指示信号可以是计数(例如,向上或向下计数)。指示信号可以自动触发,包括由控制器在有或没有来自患者的输入的情况下触发。在一些实例中,患者可以手动触发第一指示信号的启动(激活)。可选地,在一些实例中,第一指示信号可以在(例如,在雾化器中和/或在剂量指导设备中)感测到患者已经开始通过他们的嘴吸入时被触发。第一指示信号可以在例如4秒或更长(例如,4秒、4.5秒、5秒、6秒、7秒等)的吸入持续时间内保持开启。吸入持续时间可以是固定的或设定的(例如,由用户,诸如医师、护士、药剂师和/或患者),或者吸入持续时间可以是可变的。在一些实例中,吸入持续时间可以改变以指示已经达到最小吸入持续时间(例如,4秒、4.5秒、5秒等),但是建议继续吸入。例如,第一指示信号可以在4秒的最小吸入持续时间内有效,使用第一声调、颜色等,并且可以保持开启另外2-3秒,但是可以改变为使用第二声调、颜色等

的第一任选/继续指示信号。例如,雾化器和/或剂量指导设备可以从红色改变为黄色或一些其他改变以指示吸入可以任选地继续。

[0072] 第一指示(和/或第一任选/继续指示信号)可以例如在患者已经完成通过雾化器的吸入和/或开始呼出之后自动关闭。方法和设备可以包括感测吸入和/或呼出。例如,雾化器和/或剂量指导设备可以包括用于检测或推断吸入和/或呼出的开始/停止的一个或更多个传感器。例如,雾化器可以包括一个或更多个传感器,用于检测衔口处的流量或压力。流量传感器可以用于确定通过衔口的吸入的开始和/或停止。这些方法和设备中的任一个可以包括可以进行这些方法的控制器(包括一个或更多个处理器),包括触发第一指示信号、第二指示信号等。控制器可以分析传感器数据以触发第一指示信号和/或第二指示信号。

[0073] 通常,本文描述的方法可以包括指示或指导患者吸气,使得每次呼吸缓慢且长,吸气直到他们的肺尽可能充满(例如,尽可能深地吸气)。如109所述,每次向内吸气应持续至少4秒或更长时间。

[0074] 指导患者快速(例如,3秒或更短)呼出的第二指示信号可以如上所述(例如,在吸入停止时)或基于预设和/或可设定的定时器自动触发。通常,方法可以包括关闭第一指示信号和/或激活第二指示信号以指导呼出111。因为呼出阶段意图是快速且短暂的,所以第二指示信号可以包括在3秒或更短(例如,2秒)的第二(呼出)持续时间之后的“停止”指示信号,以警告用户停止。例如,在一些情况下,第二指示信号可以包括从呼出开始到呼出阶段结束(2-3秒)的第一阶段113,在此之后,第二指示信号可以改变以例如通过音量、声调、强度、颜色、连续性(例如闪烁)等的改变来强调呼出应该完成。然后第二指示信号可以关闭或以其他方式停止115。

[0075] 因此,在吸入期间,可以指示和/或指导患者通过其鼻快速呼气,试图在约3秒内(约2秒内、约2-3秒内等)完成呼气。如本文讨论的,这可以以期望的分配将雾化的药剂(例如雾)从患者的肺引导到鼻中,在那里它可以被捕获并给予该区域治疗。

[0076] 在完成长吸入/快速呼出之后,可以指示患者休息,例如在没有雾化器的情况下正常呼吸一次或更多次,或者进行另一个长吸入/快速呼出循环117。例如,患者可能需要休息,或者如果他们患咳嗽或具有咳嗽的冲动。患者可以按下开启/关闭按钮来停止雾化器。可以通过再次按压雾化器和/或剂量指导设备上的开启/关闭按钮以开始通过衔口吸气并通过鼻呼气来继续治疗(重复图6中步骤107至117)。患者可以根据需要休息多次。

[0077] 治疗可以继续直到已经递送期望的(例如,预设的、用户设定的等)剂量。在一些实例中,包括长时间吸入/快速呼出的多个循环的治疗可以继续,直到雾化器和/或剂量指导设备指示已经递送全部治疗剂量。例如,治疗可以继续,直到雾化器发出警报(例如蜂鸣声和/或闪光),指示治疗完成。装置可以自动关闭。本文描述的任何方法(包括用户界面)可以以软件、硬件或固件来实现,并且可以描述为存储能够由处理器(例如计算机、平板电脑、智能手机等)执行的指令集的非暂时性计算机可读存储介质,所述指令集在由处理器执行时使得处理器控制进行任何步骤,包括但不限于:显示、与用户通信、分析、修改参数(包括定时、频率、强度等)、确定、警报等。

[0078] 如上所述,设备可以被配置为进行本文描述的任何方法。例如,设备可以被配置为与剂量指导设备集成(或形成剂量指导装置)的雾化器。雾化器可以被配置为发射第一指示信号,诸如声调(例如蜂鸣声等)或照亮一个或更多个LED (例如LED的倒计时),以及第二指

示信号,诸如第二声调或照亮不同颜色或一组LED等。如上所述,雾化器可以包括一个或更多个传感器,用于检测和触发吸入和/或呼出的开始,以允许装置倒计时并指导用户吸入和呼出,如本文描述的。

[0079] 在一些实例中,单独的剂量指导设备可以与雾化器一起使用。例如,剂量指导设备可以是软件。在一些实例中,软件可以在可穿戴或手持计算装置(诸如智能电话)的处理器上执行。

[0080] 这些方法和设备可以与任何类型的雾化器一起使用。例如,这些设备可以与使用压缩的气体制造气溶胶的喷射雾化器、通过高频振动形成气溶胶的超声波式雾化器和/或使液体通过非常细的网以形成气溶胶的网式雾化器一起使用。特别地,这些方法可以与当开启时连续形成颗粒的连续雾化器一起使用。可选地,这些方法可以与按需雾化器一起使用。

[0081] 通常,本文描述的方法和设备可以应用于特定或预定大小或大小分布的气溶胶颗粒。例如,药剂(MMAD)的颗粒可以在约0.1至约200微米的范围内(诸如约1至10微米之间、约2至7微米之间、约2至20微米之间、约10-40微米之间、约20-60微米之间、约30-70微米之间、约40-80微米之间、约50-90微米之间、约60-100微米之间、约70-110微米之间、约80-120微米之间、约90-130微米之间、约100-150微米之间、约125-200微米之间等)。例如,含有剂的颗粒可以具有约2-7微米的范围内的颗粒或液滴大小。在一些实例中,本文描述的方法可以以两种粒度分布(包括较小和较大粒度)使用。

[0082] 可以使用任何适当的药剂,包括但不限于为黏膜捕获药剂和/或免疫治疗剂的药剂。通常,这些药剂可以是用于治疗呼吸道病症/疾病,包括通过呼吸传播的病症/疾病的药剂。

[0083] 特别地,本文描述的药剂可以包括被捕获在黏液内的药剂,如例如在US 10,829,543、US 10,100,102、US 10,793,623、美国专利申请第16/982,682号(标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING PATHOGEN INFECTION”并于2019年3月20日提交)、美国专利申请第17/063,122号(标题为“OPTIMIZED CROSSLINKERS FOR TRAPPING A TARGET ON A SUBSTRATE”并于2020年10月5日提交)和美国专利申请第17/278,217号(标题为“SYNTHETIC BINDING AGENTS FOR LIMITING PERMEATION THROUGH MUCUS”并于2019年9月23日提交)中的每一项中描述的,这些专利的每一项通过引用以其整体并入本文。

[0084] 例如,本文描述的方法可以特别可用于递送被配置为在黏液中具有增强的捕获效力的药剂的剂量,所述药剂包括但不限于包含增强在黏液中的捕获的一种或更多种糖基化模式的蛋白(例如抗体)。在一些实例中,药剂可以是包含具有G0糖基化模式的寡糖的重组抗体,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-5)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,在每个分支上具有增强重组抗体在黏液中的捕获效力的末端N-乙酰葡糖胺。例如,药剂可以是包含人类Fc区或人源化Fc区的重组抗体,其中所述重组抗体包括抗体群体,在所述抗体群体中至少40%包含具有G0糖基化模式的寡糖,所述G0糖基化模式包含Manα1-6(Manα1-5)Manβ1-4GlcNAcβ1-4GlcNAcβ1的二分支核心聚糖结构,在每个分支上具有增强重组抗体在黏液中的捕获效力的末端N-乙酰葡糖胺。

[0085] 本文描述或引用的技术和程序可以使用以下中描述的方法来采用:例如,Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第3版(2001) Cold Spring

Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.;Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel, 等人编著, (2003));the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M. J. MacPherson, B. D. Hames和G. R. Taylor编著(1995)), Harlow和Lane, 编著(1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney, 编著(1987));Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, 编著, 1984);Methods in Molecular Biology, Humana Press;Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis,编著, 1998) Academic Press;Animal Cell Culture (R.I. Freshney), 编著, 1987);Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan等人, 编著, 1991);Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999);Immunobiology (C. A. Janeway和P. Travers, 1997);Antibodies (P. Finch, 1997);Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.,编著, IRL Press, 1988-1989);Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd和C. Dean,编著, Oxford University Press, 2000);Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow和D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999);The Antibodies (M. Zanetti和J. D. Capra,编著, Harwood Academic Publishers, 1995)。用于鉴定恒定区和可变区中的氨基酸序列的方法和技术是本领域熟知的,并且可以用于鉴定本文公开的特定HCVR和/或LCVR氨基酸序列内的CDR。可以用于鉴定CDR的边界的示例性惯例包括例如Kabat定义、Chothia定义和AbM定义。一般来说,Kabat定义是基于序列可变性,Chothia定义是基于结构环区域的位置,并且AbM定义是Kabat和Chothia方法之间的折衷。参见,例如Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991);Al-Lazikani等人, J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997);和Martin等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989)。公共数据库也可用于鉴定抗体中的CDR序列。用于确定例如抗原片段、前导序列、蛋白折叠、功能结构域、糖基化位点和序列比对的软件包和数据库是可用的(参见例如GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, Md.);GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, Calif.);DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nev.);Menne等人(2000) Bioinformatics 16:741-742;Menne等人(2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742;Wren等人(2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181;von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21;von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690)。

实施例

[0086] 具有不同可变区的各种mAb与相同的通用Fc区(例如,SEQ ID NO: 1)一起使用,令人惊讶地显示,尽管广泛保持认为这样的蛋白将在肺内快速清除(如果不是几分钟,则在几小时内),但相反,这样的mAb蛋白,并且特别是那些被糖基化以增加黏膜捕获的那些,当在单次疗法期间以安全和合理的量吸入时,在治疗可感知的水平持续数天,如本文描述的。

[0087] 本文描述的结果不限于针对病原体的mAb。例如,相同的Fc区可以与抗炎的mAb一起使用,并且通常显示与本文描述相同的清除谱。抗病原体mAb和抗炎mAb可以一起施用以

治疗住院患者,本文描述的方法和组合物可以用于其中使用单独的抗炎mAb的适应症。

[0088] 如下文实施例中示出的,本文描述的结果是特别令人惊讶的,因为长期以来人们认为,由于具有含有“黏膜捕获”Fc结构域的mAb,例如通过富集G0糖基化而增加的黏膜黏附,导致甚至更快的被黏膜清除,但令人惊讶地,本文描述的方法和组合物可以在URT和LRT两者中停留足够长的时间以在24小时之后维持有意义的浓度。

[0089] 实施例1:人类IgG G1 Fc区

作为在澳大利亚进行的研究的一部分,检查了具有与SEQ ID NO: 1同源的Fc区的人类IgG G1 Fc区(IN-006,regdanvimab的重新配制物)。除了制备研究药物的药房工作人员之外,研究工作人员和参与者对治疗分配设盲。主要结果是安全性和耐受性。探索性结果是鼻液和血清中IN-006的药代动力学评价。

[0090] 纳入23名参与者,并随机分为两个单剂量队列和一个多剂量队列。不存在严重不良事件(SAE)。所有纳入的参与者均完成研究,未中断或终止治疗。所有治疗突发的不良事件均是暂时的,并且以严重程度分级为轻度至中度,无剂量依赖性。对于高剂量组,雾化耐受良好,并且在平均6分钟内完成。多剂量队列中IN-006的平均鼻液浓度在给药之后30分钟时为921 μg/mL,并且在22小时时为5.4 μg/mL。多剂量队列中的平均血清水平在末次给药之后3天时以0.55 μg/mL达到峰值。

[0091] IN-006耐受良好,并且达到呼吸道浓度高于其抑制浓度几个数量级。这些数据支持IN-006的进一步临床开发。

[0092] 与许多引起急性呼吸道感染(ARI)的病毒一样,SARS-CoV-2几乎仅经由气道上皮的顶端(腔)侧感染细胞,并且也主要经由顶端表面感染从受感染细胞出芽(buds)。然后,当感染从上呼吸道(URT)扩散至下呼吸道(LRT)和肺深部时,子代病毒必须穿过气道黏液到达未感染的上皮细胞。因此,中和单克隆抗体(mAb)必须以足够的量到达气道腔以有效中和病毒并停止感染。

[0093] mAb从血液到呼吸道的分布非常差且缓慢,静脉内(IV)或肌内(IM)施用后气道中的浓度比血清中的浓度低几个数量级。尽管存在这些限制,但迄今为止的临床经验显示,中和SARS-CoV-2的mAb在感染过程早期通过IV施用时在治疗处于严重COVID的高风险中的感染个体方面可以是有效的。然而,这样做通常需要高剂量的mAb,从而降低可用的药物供应。延迟分布到肺也限制了预防严重COVID的治疗窗口。

[0094] 雾化已经被用于将蛋白治疗剂(例如Pulmozyme)直接递送至肺,使得能够在几分钟内给药。重要的是,直接吸入递送可以在肺中达到远高于IV或IM施用可以达到的药物浓度,并且在几分钟内实现。由于沿着呼吸道的沉积模式在很大程度上由气溶胶液滴大小决定,因此使用产生宽气溶胶大小分布的雾化器来将药物从URT中的鼻甲通过LRT中的传导气道递送至肺深部穿过整个呼吸道是可能的。因此,雾化递送可能是在气道液中达到高抑制浓度mAb的最快方法。雾化还能够在家中方便地自我给药,降低患者和与全身递送相关的医疗保健基础设施的负担。

[0095] IN-006是如本文描述配置的regdanvimab的重新配制物,专门用于雾化递送,作为COVID-19的吸入治疗。Regdanvimab,针对SARS-COV-2刺突蛋白受体结合结构域(RBD)的IV给药人类IgG1 mAb,在欧盟被批准用于不需要补充氧气且处于进展为严重COVID-19的增加的风险中的患有COVID-19的成人。

[0096] 在澳大利亚墨尔本,以1期单位进行一项双盲、安慰剂对照、首次人体、递增剂量药代动力学和安全性研究。本研究根据国际协调理事会良好临床实践指南(the International Council for Harmonisation Good Clinical Practice guidelines)进行,并且遵照当地监管要求,并获得澳大利亚维多利亚州墨尔本阿尔弗雷德医院伦理和研究治理办公室(The Alfred Hospital Office of Ethics and Research Governance, Melbourne, VIC, Australia)的批准。知情同意在所有研究相关程序之前获得。将有资格的参与者依次纳入三个队列:单个低剂量队列(30 mg)、单个高剂量队列(90 mg)和多个高剂量队列(7个每天90 mg剂量)。对于每个单剂量队列,对前哨对(具有一个活性剂和一个安慰剂受者)进行最初给药,随后是在给队列的其余部分给药之前的两天安全性监测时间段。在前一队列给药之后7天审查安全性参数之后,进入随后队列。图3示出了研究结构和药代动力学评价时间的图。

[0097] 资格标准要求参与者为18-55岁的成人,体重指数为18-32 kg/m^2,通过病史、身体检查、临床化学和血液学评价、心电图、一秒钟用力呼气量(FEV_1) ≥ 90%预测值以及HBsAg、HCV和HIV抗体血清学阴性来判断处于良好健康状况。参与者被要求不吸烟或轻度吸烟。纳入前7名参与者之后,FEV_1阈值改变为≥ 80%预测值。以下参与者被排除:在给药开始后14天内已知或疑似症状性病毒感染或活动性肺部感染或肺部炎症状况体征、气道高反应性、血管性水肿、过敏反应史或酒精呼气测醉测试和/或滥用物质的尿液药物筛查阳性。在招募组成第一单剂量队列的7名参与者期间,排除接受过COVID-19疫苗的参与者。然而,由于当地疫苗可用性和利用快速增加,该标准被修改为仅排除在初始给药后两周内疫苗接种的人,或计划在给药完成之后两周内疫苗接种的人。

[0098] 试验的主要终点是IN-006的安全性和耐受性。这通过监测治疗突发的不良事件、给药前和给药后生命体征、ECG、FEV_1、SpO_2、血液学和化学安全性血液测试以及身体检查来评价。随访持续28天,在图3中指示的日期进行评价。探索性结果为给药前和给药后间隔时的鼻液和血清中的药物水平。随机化时间表由不负责本研究监测和数据管理的统计团队成员使用经验证的软件(SAS)编制,规定每个前哨对包括一个活性剂和一个盐水安慰剂分配,并且每个队列活性剂与安慰剂分配的总体比例为3:1。随机化代码由非盲药房工作人员持有,他们在具有相同外观的匹配注射器中制备剂量,供临床工作人员装载到雾化器中。

[0099] IN-006是按照良好生产规范(GMP)生产的,并在玻璃小瓶中以液体制剂从制造商处提供。IN-006在注射器中提供,以装载到InnoSpire Go振动网式雾化器(Koninklijke Philips N.V.)中。安慰剂参与者接受含有盐水而不是IN-006的相同注射器。参与者被指示通过雾化器衔口缓慢吸气,并通过其鼻呼气。鼻液通过将植绒拭子(Copans目录号56380CS01)在中鼻甲深度(4-5 cm)旋转10-15秒来获得。在连续的样品收集时间点期间,在左右鼻孔之间交替采样。每个单独拭子收集的鼻液样品的量通过比较前后重量来确定。这通过将含有样品的拭子在缓冲液中孵育用于提取、冲洗和烘箱干燥之前和之后称重含有样品的拭子和样品管来实现。鼻液和血清的采样时间示于图3中。生命体征和FEV_1在雾化之前以及完成之后15和30分钟进行测量。在人类血清和鼻液中测量IN-006浓度。根据I期首次人体研究的惯例选择样品量。未进行正式样品量和检验效能计算(power calculation)。使用描述性统计资料总结连续变量,包括非缺失观察值的数量、平均值、SD、中值、最小值和最大值。用频率计数和百分比总结分类变量。汇集不同队列中的安慰剂受者。安全性分析包括接

受任何剂量研究药物的所有随机化参与者。药代动力学群体包括接受任何剂量IN-006的所有参与者。未进行推断统计检验。IN-006的血清PK参数使用Phoenix WinNonlin 8.3版来确定。

[0100] 在接受筛查的102名成人中,23名参与者被依次分配至三个队列中的一个。第一名参与者于2021年9月22日随机分组,并且最后一名参与者访视于2021年12月29日。在这些参与者中,17名被随机分配为接受IN-006,并且6名被随机分配为接受安慰剂。所有23名参与者均按预期接受其分配的治疗,并在研究第29天完成最终研究访视。该研究于2021年12月29日完成。参与者流程绘制于图3中,并且参与者人口统计学列于表1中(图1)。

[0101] 治疗突发的不良事件(TEAE)列于表2中(图2)。IN-006的雾化耐受良好,并且90 mg剂量在平均6分钟内完成(范围4-9分钟)。包括在单剂量递增队列的15名参与者中,8名(53.3%)经历至少1起TEAE (6名接受IN-006,2名接受安慰剂)。最常报道的TEAE为头痛(4/15;26.7%)和口咽疼痛(2/15;13.3%)。除了1起TEAE之外,所有TEAE均为轻度。1名接受IN-006低剂量(30 mg)的参与者经历中度事件(第29天转氨酶增加),研究者认为该事件与研究药物无关。3名(3/15;20.0%)参与者经历至少1起研究者认为与研究药物相关的TEAE。这些事件包括头痛、咳嗽和口咽疼痛。所有3起相关TEAE均为轻度且已消退。没有证据表明存在剂量相关效应。

[0102] 在多剂量队列中,接受安慰剂的参与者未报告TEAE。在六名接受IN-006的参与者中,4名(66.7%)参与者经历至少1起TEAE。最常报告的TEAE为头晕(2/6;33.3%)。除了1起TEAE之外,所有TEAE均为轻度。1名接受IN-006的参与者经历中度事件(肢体疼痛)。研究者认为该事件不太可能与研究药物相关。2名(33.3%)受试者经历至少1起研究者认为与研究药物相关的TEAE。这些药物相关TEAE为头晕和FEV_1减少:后者在雾化之后15分钟被记录到,与症状或生命体征异常无关,在15分钟内消退,并且随后给药未复发。两起事件均为轻度。

[0103] 单剂量队列或多剂量队列均未报告严重TEAE、SAE或导致停药的TEAE。没有出乎意料的安全性信号。

[0104] 对于单剂量队列,30 mg和90 mg剂量给药之后3小时测量的平均鼻浓度分别为261 μg/g和710 μg/g;这些值与施用剂量增加3倍一致。在多剂量队列中,重复给药提供用于跨越更多时间点进行更多鼻浓度测量的另外的机会。第1天、第2天和第3天给药之后30分钟测量的鼻浓度平均为773 μg/g,这高于给药之后3小时测量的浓度(405 μg/g)。这指示给药之后立即出现峰值暴露,并且给药后3小时鼻浓度明显降低。由于给药之后22小时测量的IN-006浓度<给药后即刻浓度的2% (图4A-图4C),所以存在最小鼻内积累。给药后30分钟与22小时之间的鼻浓度差异表明该间隔跨越~6-7个半衰期,并且给药后30分钟与3小时之间的差异大约为一半。两者均与大约3-4小时的鼻内半衰期一致,显著长于糖精通过时间测试估计的~5-15分钟的黏膜纤毛清除通过时间的时间尺度。

[0105] 如图5A-图5B中示出的,IN-006的血清浓度到以90 mg剂量雾化后12小时是可检测到的,并且到以单剂量之后120小时(第1队列和第2队列)或到接受多次剂量的患者中(第3队列)第一剂量后216小时持续升高。在30 mg单剂量、90 mg单剂量和7个每天90 mg剂量队列中,IN-006在血清中的消除半衰期估计为~253、292和402 h,与先前估计的静脉内施用后regdanvimab从血清中的消除半衰期(288 h)一致。尽管IN-006的血清浓度显著低于鼻液中的浓度(血清C_{max}为0.52 μg/mL,与鼻液中的990 μg/mL相比),但它们仍显著高于IN-006

的IC_{50} (~0.01 μg/mL)。

[0106] 长期存在的教条是,稳定地雾化mAb是极具挑战性的(参见,例如Respaud,R.等人, Nebulization as a delivery method for mAbs in respiratory diseases. Expert Opin Drug Deliv, 2015. 12(6): 第1027-39页;Mayor, A.,等人, Inhaled antibodies: formulations require specific development to overcome instability due to nebulization. Drug Deliv Transl Res, 2021. 11(4): 第1625-1633页;Bodier-Montagutelli, E.,等人, Protein stability during nebulization: Mind the collection step! Eur J Pharm Biopharm, 2020. 152: 第23-34页;和Bodier-Montagutelli, E.,等人, Designing inhaled protein therapeutics for topical lung delivery: what are the next steps? Expert Opin Drug Deliv, 2018. 15(8): 第729-736页),并且生物药物将通过全身吸收、物理黏液纤毛清除或肺泡巨噬细胞降解而从呼吸道快速消除,使得难以维持治疗浓度。参见,例如, Loira-Pastoriza, C., J. Todoroff和R. Vanbever, Delivery strategies for sustained drug release in the lungs. Adv Drug Deliv Rev, 2014. 75:第81-91页,以及Suri, R., The use of human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of cystic fibrosis. BioDrugs, 2005. 19(3):第135-44页。

[0107] 令人惊讶地,如本文描述的,IN-006 (用于雾化递送的regdanvimab的重新配制物)在健康成人中是安全且耐受良好的,具有最小的副作用和从鼻和血清样品中回收的高浓度药物,并且能够维持治疗浓度。这可能部分地归因于如本文描述的治疗性抗体的糖基化,与施用技术组合。治疗由所有参与者容易自我施用,并且在几分钟内完成。令人鼓舞的是,在鼻分泌物中测量的IN-006浓度甚至在给药之后22-24小时远高于其IC_{50}。在接受7个每天90 mg剂量的多剂量队列中,在最初给药之后30分钟观察到鼻液IN-006平均浓度为920 μg/mL,并且22小时后接受第二剂量之前的平均浓度保持在5.4 μg/mL。维持比regdanvimab和其他COVID mAb针对易感变体的IC_{50} (~4-20 ng/mL)高3-7个数量级范围的mAb浓度的能力强烈支持我们提出的每天一次给药方案。由于SARS-CoV-2感染和复制开始于上呼吸道,我们将IN-006高效递送至鼻道表明,它可以为早期COVID-19提供高效治疗,允许感染更早消退,并降低进展为严重COVID的风险。

[0108] 尽管mAb已经被证明是COVID-19的有效治疗剂,但通过IV、IM或SC途径施用的必要性限制了其在临床实践中的使用范围。静脉内施用对输液中心和给药后观察的要求已经严重限制接受治疗的患者数量,并且极大地增加成本。IM注射虽然缩短施用时间,但受到每次注射可以施用的体积(~5 mL)的限制,这继而限制每次注射可以给药的mAb的剂量,并且当使用最大注射体积时可能是疼痛的。相比之下,使用手持式雾化器的雾化递送实现在家给药的便利性,并且仅需要几分钟即可完成。此外,IV、IM和SC途径在延迟一天或更多天之后才将mAb仅提供至气道内膜流体(airway lining fluid),并且即使这样,也仅达到为血浆中浓度的一小部分的气道浓度。例如,在最近的抗流感mAb CR6261作为单个50 mg/kg剂量IV给予的临床试验中,直到输注之后2天才达到鼻峰值浓度,并且0.597 μg/mL的鼻峰值浓度比以我们每天给药的谷值的IN-006观察到的浓度(~5.4 μg/mL)低~10倍,尽管与CR6261相比,IN-006的总剂量低得多(90 mg IN-006对比~2,000-4,000 mg CR6261)。增加的便利性、更高效的肺部递送和优异的药代动力学可以使吸入成为治疗急性呼吸道感染的

mAb递送的优选的途径。

[0109] COVID-19主要是呼吸道感染,然而目前可用的治疗是通过全身给药进行的。本文描述了使用结合SARS-CoV-2的刺突蛋白的人类IgG构建的mAb的方法和组合物。本文描述的方法和组合物可以提供黏膜捕获单克隆抗体(包含具有G0糖基化的Fc区)的吸入递送,可以提供对COVID-19更方便且有效的治疗。实施例1中描述的结果显示出可以用于通过手持式雾化器雾化递送的人类IgG G1 Fc区(IN-006,regdanvimab的重新配制物,regdanvimab是用于COVID-19的经批准的静脉内治疗)的一个实例的安全性、耐受性和药代动力学。

[0110] 由于SARS-Cov-2引起的严重疾病伴随着病毒从最初的上呼吸道感染部位扩散至肺深部。遗憾的是,这样的传播的确切时间表可能在个体之间是高度可变的。事实上,有证据表明,即使在疾病的早期阶段期间,也就是在症状出现时,病毒就已经可以到达LRT。类似地,感染向LRT的快速传播对于其他病毒诸如流感也可能是经常发生的。因此,对URT和LRT两者给药,而不是仅仅关注URT (例如,经由鼻喷雾剂),对于拓宽治疗窗口并降低COVID诱导的肺炎和住院的风险可能是重要的。虽然在这项研究中没有直接测量LRT中的IN-006水平,但明显的血清浓度和延迟的血清Tmax两者都强烈表明IN-006被高效递送到LRT和肺深部。事实上,在大鼠中IN-006的毒代动力学多剂量雾化研究中,气道液中的IN-006浓度超过血清浓度~100倍。高效递送到LRT是我们对振动网式雾化器设计要求的直接结果。有意选择由雾化器产生的液滴大小(细颗粒级分,即,液滴<5 um,并且特别是那些<2.5 um的液滴)以将mAb递送遍及LRT和肺深部。此外,在单剂量队列中观察到血清浓度在~4天内缓慢稳定升高,并且在多剂量队列中在~9天(或末次给药后2天)观察到血清峰值浓度,这一事实意味着高水平的IN-006在肺深部持续至少该持续时间,即超过许多天。假设人类气道液与血清浓度的比与大鼠中观察到的相似为100:1,第一剂量之后2天时200 ng/mL和第9天时550 ng/mL的平均人类血清浓度应转化为50 μg/mL数量级的肺部浓度,这高于IC_{50} > 3个数量级,并且与一些IV/IM给药的mAb达到的血清浓度相当。相对于mAb的固有活性(IC_{50})维持的非常高的mAb水平可以继续提供针对变体的有效治疗,甚至在存在可感知的遗传漂移的情况下,并且可以降低诱导病毒逃逸的风险。它还表明,较短持续时间疗法,也许短至一次性给药,可以提供可观的免于住院的保护。

[0111] 尽管严重COVID-19的显著的肺外表现,以及尽管血液中经常检测到SARS-CoV-2 RNA,但在感染患者的血液中很少检测到感染性SARS-CoV-2,这表明肺外病症可能是由间接因素诸如炎性反应而不是肺外病毒感染引起的。尽管如此,观察到雾化递送之后达到的IN-006血清水平超过IC_{50}至少一个数量级是令人放心的。

[0112] 在一项全球3期研究中,显示Regdanvimab (IV施用)对预防严重COVID-19非常有效,导致其在大韩民国和欧盟(EMEA/H/C/005854)被正式批准用于预防呈现轻度至中度COVID-19的患者的严重疾病,并且在全球几个另外的国家获得紧急使用授权(EUA)或有条件上市许可。IN-006可以与第二强效中和mAb组合以产生对迄今为止测试的针对每种变体具有强效结合活性的mAb混合物。此处观察到的IN-006的令人惊讶地长气道保留可以用于事实上任何包含Fc区的mAb (例如,SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4)。发现IN-006,用于吸入递送的regdanvimab的重新制备物,在健康参与者中以30 mg和90 mg的单剂量以及连续7个90 mg的每天剂量是安全且耐受良好的。雾化导致鼻液和可能的肺中的IN-006水平在30分钟内比敏感SARS-CoV-2变体的抑制浓度高几个数量级,并且

给药之后几天血清浓度持续升高意味着肺中的IN-006水平相当持久。

[0113] 实施例2

本文描述的方法可以用于在上呼吸道和下呼吸道两者中提供足够水平的抗体。

[0114] 受试者将在给药第1天经由雾化器接受第一剂量的IN-006或安慰剂。安慰剂将是0.9%生理盐水,并且将以与IN-006相同的方式经由雾化器施用。受试者将在给药第3天-给药第8天中的至少一天经由雾化器接受第二剂量的IN-006或安慰剂。安慰剂将是0.9%生理盐水,并且将以与IN-006相同的方式经由雾化器施用。将在治疗之前和治疗之后2周使用支气管镜术和支气管肺泡灌洗(BAL)进行抗体测量。用支气管镜将温热的无菌PBS输注到区段性中叶支气管中,进行支气管肺泡灌洗。液体将通过轻轻抽吸回收并收集在无菌容器中。将其通过无菌100-μm网过滤以去除黏液和细胞碎片,并且使用本文描述的方法进行分析。

[0115] 实施例3

本文描述的方法可以用于在上呼吸道和下呼吸道两者中提供足够水平的至少两种治疗剂。受试者可以在给药第1天经由雾化器接受第一剂量的IN-006和第二治疗剂(例如非mAb)或安慰剂。安慰剂将是0.9%生理盐水,并且将以与IN-006相同的方式经由雾化器施用。将在给药第3天-给药第8天中的至少一天采集鼻拭子,并测量抗体水平。受试者将在给药第3天-给药第8天中的至少一天经由鼻喷雾器接受第二剂量的IN-006或安慰剂。安慰剂将是0.9%生理盐水,并且将以与IN-006相同的方式经由雾化器施用。

[0116] 实施例4

本文描述的方法可以用于通过每天1X (一次)或2X (两次)给药在上呼吸道和下呼吸道中的至少一个或两者中提供足够水平的抗体。

[0117] 受试者将在给药第1天的时间0时经由雾化器接受第一剂量的抗体(例如IN-006或其他)或安慰剂。抗体可以是用G0糖基化模式糖基化的抗体。安慰剂将是0.9%生理盐水,并且将以与抗体(例如IN-006或其他)相同的方式经由雾化器施用。第一队列受试者将在第一剂量之后12小时经由雾化器接受第二剂量的抗体(例如IN-006或其他)或安慰剂。安慰剂将是0.9%生理盐水,并且将以与抗体(例如IN-006或其他)相同的方式经由雾化器施用。将在给药之前、给药之后立即、12小时时(第二剂量之前)和24小时时使用支气管镜术与支气管肺泡灌洗(BAL)进行抗体测量。用支气管镜将温热的无菌PBS输注到区段性中叶支气管中,进行支气管肺泡灌洗。液体将通过轻轻抽吸回收并收集在无菌容器中。将其通过无菌100-um网过滤以去除黏液和细胞碎片,并且使用本文描述的方法进行分析。

[0118] 表3

提议的给药方案	预测峰值(ug/mL)	预测谷值(ug/mL)
90 mg 剂量，1x/天：	900	7.8
30 mg 剂量，2x/天：	300	27.9
15 mg 剂量，2x/天：	150	13.9

[0119] 本文描述的方法和组合物可以允许递送吸入的治疗性mAb,包括具有G0糖基化模式的那些(所述治疗性mAb基于已发表的工作本来预期在几分钟内被清除),以实现持续高浓度持续24小时或更长时间,允许以相对低(并且因此可负担)的浓度每天一次或每天两次给药。因此,该剂量可以递送治疗性mAb,使得维持足够的水平直到下一次给药(即谷值浓度)。

[0120] 如本文描述的,在上呼吸道中达到的峰值浓度与吸入的mAb的量成比例(例如,从吸入的30 mg至90 mg导致～3x增加)。其次,清除率令人惊讶地与剂量无关,30 mg和90 mg一次剂量的清除率相当,以及90 mg一次剂量与90 mg重复剂量的不同天数之间的清除率相当。"黏膜捕获"mAb (具有G0糖基化模式的那些)没有由于鼻甲中鼻分泌物的周转率如先前表明的在几分钟内清除(例如快于30分钟),而是具有3.5-4小时范围内的半衰期。

[0121] 这允许给药方案不仅在给药后立即达到高于IC50的足够过量的mAb剂量,而且允许在下一次临给药之前将足够的mAb保持在谷值处。因此,可以根据其效力选择不同mAb的剂量,以达到相对于其固有效力的足够过量的浓度(例如,在IC50为～100 ng/mL的情况下维持高于mAb的IC50的10-100x)。例如,本文描述的方法和组合物指示,每天两次,每次15 mg剂量提供显著剂量。

[0122] 应当认识到,前述概念和下文更详细论述的另外的概念的所有组合(条件是这样的概念不相互矛盾)预期为本文公开的发明主题的一部分,并且可以用于实现本文描述的益处。

[0123] 本文描述和/或图示出的工艺参数和步骤顺序仅通过实例的方式给出,并且可以根据需要改变。例如,虽然本文图示出和/或描述的步骤可以以特定的顺序示出或论述,但是这些步骤不一定需要以所图示出或论述的顺序执行。本文描述和/或图示出的多种示例性方法还可以省略本文描述或图示出的一个或更多个步骤,或者包括除所公开的步骤之外的另外的步骤。

[0124] 当一个特征或元件在本文被称为"在另一特征或元件上"时,它可以直接在该另一特征或元件上,或者也可能存在中间的特征或元件。相反,当一个特征或元件被称为"直接在另一特征或元件上"时,没有中间的特征或元件存在。还将理解,当一个特征或元件被称为"连接"、"附接"或"联接"到在另一特征或元件时,它可以直接连接、附接或联接到其他特征或元件,或者可能存在中间的特征或元件。相反,当一个特征或元件被称为"直接连接"、"直接附接"或"直接联接"到另一特征或元件时,没有中间的特征或元件存在。虽然相对于一种实施方案进行了描述或示出,但是如此描述或示出的特征和元件可以应用于其他实施方案。本领域技术人员还将理解,参考"邻近"另一特征设置的结构或特征可以具有与相邻特征重叠或在相邻特征下方的部分。

[0125] 本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不旨在限制本发明。例如,除非上下文另外明确指示,如本文使用的,单数形式"一(a)"、"一(an)"和"该(the)"旨在同样包括复数形式。还将理解,术语"包括(comprises)"和/或"包括(comprising)"当在本说明书中使用时,指定所陈述的特征、步骤、操作、元件和/或组分的存在,但不排除存在或添加一个或更多个其他特征、步骤、操作、元件、组分和/或其组。如本文使用的,术语"和/或"包括一种或更多种相关的所列项目中的任何组合和全部组合,并且可以被缩写为"/"。

[0126] 虽然术语"第一"和"第二"在本文中可以用于描述多个特征/元件(包括步骤),但是这些特征/元件不应该受这些术语的限制,除非上下文另外指示。这些术语可以用于将一个特征/元件与另一个特征/元件区分开。因此,在不脱离本发明的教导的情况下,下文讨论的第一特征/元件可以被称为第二特征/元件,并且类似地,下文讨论的第二特征/元件可以被称为第一特征/元件。

[0127] 在整个本说明书和所附的权利要求中,除非上下文另外要求,否则词语"包括

(comprise)”及诸如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”的变型意味着可以在方法和物品(例如,组合物和包括装置的装备、以及方法)中共同使用多种部件。例如,术语“包括(comprising)”将被理解为暗示包含任何陈述的元件或步骤,但不排除任何其他元件或步骤。

[0128] 通常,本文描述的任何设备和方法应被理解为包括性的,但是部件和/或步骤的全部或子集可以可选择地是排他的,并且可以表示为“由以下组成”或可选择地“基本上由以下组成”:多种部件、步骤、子部件或子步骤。

[0129] 如本文在说明书和权利要求书中使用的,包括在实例中使用的,并且除非另外明确说明,否则所有数字可以被领会为以词语“约(about)”或“约(approximately)”为前缀,即使该术语没有明确出现。可以在描述幅度和/或位置时使用措辞“约(about)”或“大致(approximately)”,以指示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内。例如,数值可以具有为所陈述的值(或值的范围)的+/-0.1%、所陈述的值(或值的范围)的+/-1%、所陈述的值(或值的范围)的+/-2%、所陈述的值(或值的范围)的+/-5%、所陈述的值(或值的范围)的+/-10%等的值。本文给定的任何数值也应被理解为包括约或大致该值,除非上下文另外指示。例如,如果公开了值“10”,那么“约10”也被公开。本文列举的任何数值范围旨在包括包含在其中的所有子范围。还应理解,如技术人员适当地理解的,当公开了值时,“小于或等于”该值、“大于或等于该值”和值之间的可能的范围也被公开。例如,如果公开了值“X”,那么“小于或等于X”以及“大于或等于X”(例如,其中X为数值)也被公开。还应理解,在整个申请中,以多种不同的格式提供数据,并且该数据表示数据点的任何组合的端点和起始点以及范围。例如,如果公开了特定数据点“10”和特定数据点“15”,则应理解,大于、大于或等于、小于、小于或等于、和等于10和15以及在10和15之间被认为被公开。还应理解,还公开了两个特定单位之间的每个单位。例如,如果公开了10和15,则还公开了11、12、13和14。

[0130] 虽然上文描述了多种说明性实施方案,但是在不脱离如权利要求所描述的本发明的范围的情况下,可以对多种实施方案进行许多改变中的任一个。例如,在可选择的实施方案中,通常可以改变进行各种所描述的方法步骤的顺序,并且在其他可选择的实施方案中,可以一起跳过一个或更多个方法步骤。多种器件和系统实施方案的任选的特征可以被包括在一些实施方案中而不被包括在其他实施方案中。因此,先前的描述主要被提供用于示例性目的,并且不应被解释为限制如在权利要求中阐述的本发明的范围。

[0131] 本文所包括的实例和说明通过说明而非限制的方式示出其中可以实践主题的具体实施方案。如提及的,可以利用和从其导出其他实施方案,使得可以做出结构和逻辑替换和改变而不脱离本公开内容的范围。如果实际上多于一个被公开,仅为了方便,发明主题的这样的实施例在本文中可以单独地或共同地由术语“发明”来指代,并且不意图将本申请的范围自愿地限制到任何单个发明或发明构思。因此,虽然本文已经说明和描述了特定实施方案,但是被认为实现相同目的的任何布置可以替代所示的特定实施方案。本公开内容旨在覆盖多种实施方案的任何和全部修改或变型。在阅读以上描述后,以上实施方案的组合以及本文未具体描述的其他实施方案将对本领域技术人员是明显的。

序列表

[0132] SEQ ID NO: 1

人类IgG G1 Fc区(CH2和CH3结构域)

生物体:智人(Homo sapiens)(人类)(CH2是残基1-113,CH3是残基114-219)

PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 2

人类IgG G2 Fc区(CH2和CH3结构域)

生物体:智人(人类)(CH2是残基1-109,CH3是残基110-216)

APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 3

人类IgG G3 Fc区(CH2和CH3结构域)

生物体:智人(人类)(CH2是残基1-110,CH3是残基111-216)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 4

人类IgG G4 Fc区(CH2和CH3结构域)

生物体:智人(人类)(CH2是残基1-110,CH3是残基111-217)

APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK。

	IN-006 SD低 (n=5)	IN-006 SD高 (n=6)	IN-006 MD (n=6)	安慰剂 (n=6)	整体总计 (n=23)
性别					
女性	1 (20%)	3 (50%)	2 (33.3%)	3 (50%)	9 (39.1%)
男性	4 (80%)	3 (50%)	4 (66.7%)	3 (50%)	14 (60.9%)
年龄					
平均值(SD)	30.0	33.0	24.2	35.7	30.7
范围	21-37	20-50	18-31	28-52	18-52
种族					
白人	3 (60%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	16 (69.6%)
黑人或美国黑人	0	0	0	0	0
亚洲人	2 (40%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	6 (26.1%)
美洲印第安人或阿拉斯加土著	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.3%)
夏威夷土著或其他太平洋岛民	0	0	0	0	0
澳大利亚土著或托雷斯海峡岛民	0	0	0	0	0
其他	0	0	0	0	0
族裔					
不是西班牙裔或拉丁美洲人后裔	5 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	21 (91.3%)
西班牙裔或拉丁美洲人后裔	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (8.7%)
体重(kg)					
平均值(SD)	83.7	68.7	68.5	85.2	76.2
范围	53.9-111	53-99.8	50.8-87.6	70.3-101.8	50.8-111

图1

	IN-006 30 mg 单剂量 (n=5)	IN-006 90 mg 单剂量 (n=6)	IN-006 90 mg 7个每天剂量 (n=6)	所有IN-006 (n=17)	安慰剂 (n=6)
具有任何TEAE的参与者	3 (60%)	3 (50%)	4 (66.7%)	10 (58.8%)	2 (33.3%)
具有雾化相关TEAE的参与者*	1 (20%)	0	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0
TEAE的数量	6	5	6	17	4
具有TEAE的参与者按SOC和优先的项目的数量					
神经系统紊乱	2 (40%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (29.4%)	2 (33.3%)
头晕	0	0	2 (33.3%)	2 (11.8%)	0
味觉障碍	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	0
头痛	2 (40%)	0	0	2 (11.8%)	2 (33.3%)
晕厥前兆	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	0
呼吸道、胸腔和纵隔紊乱	1 (20%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	0
咳嗽	1 (20%)	0	0	1 (5.9%)	0
口咽痛	0	2 (33.3%)	0	2 (11.8%)	0
喉咙不适	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
肌肉骨骼和结缔组织紊乱	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
肢体疼痛	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
一般紊乱和施用部位状况	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	1 (16.7%)
与装置相关的并发症**	0	1 (16.7%)	0	1 (5.9%)	0
疲劳	0	0	0	0	1 (16.7%)
研究	1 (20%)	0	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0
用力呼气量减少	0	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)	0
肺量异常	1 (20%)	0	0	1 (5.9%)	0
转氨酶增加	1 (20%)	0	0	1 (5.9%)	0

图2

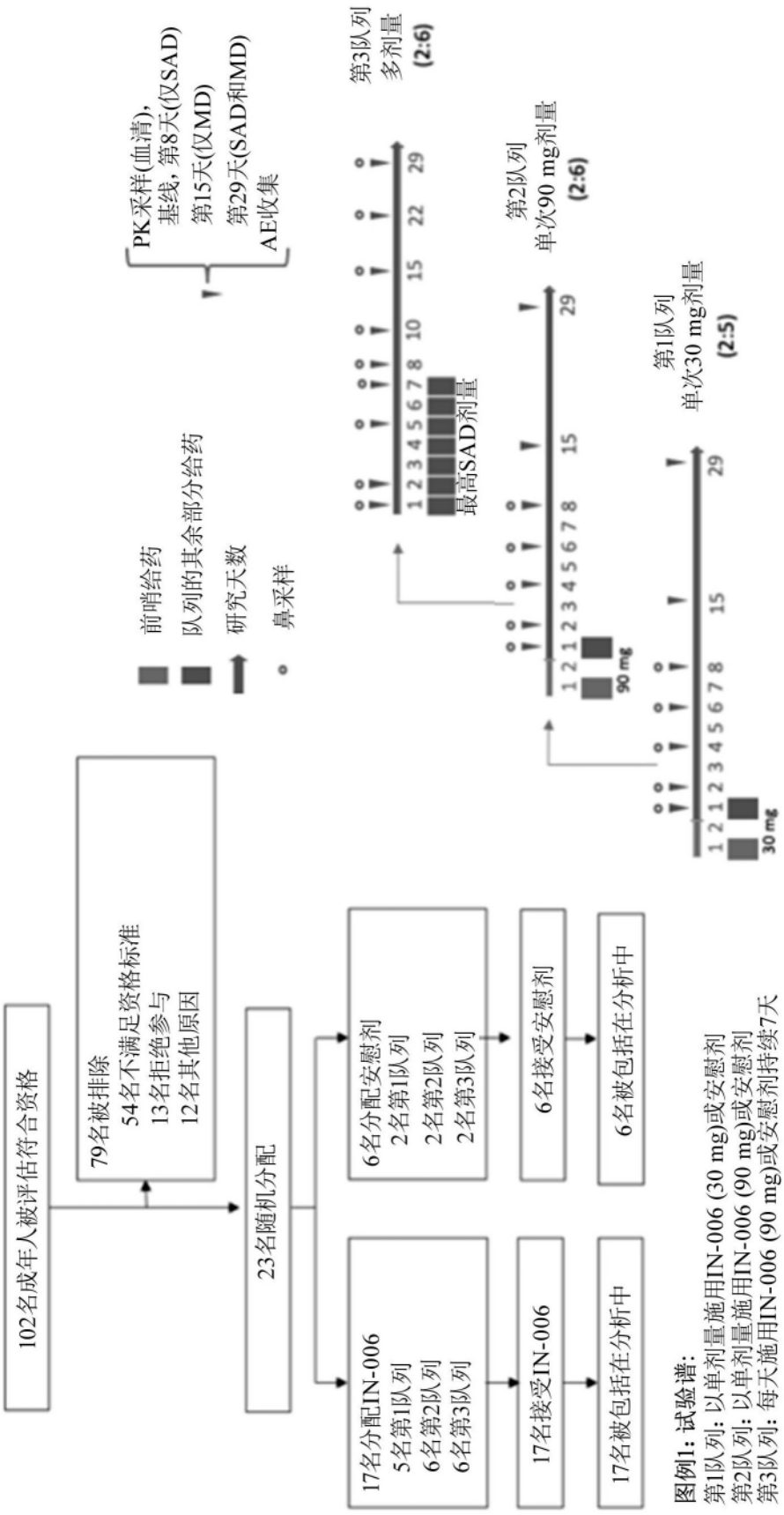

102名成年人被评估符合资格
79名被排除
54名不满足资格标准
13名拒绝参与
12名其他原因
23名随机分配
17名分配IN-006
5名第1队列
6名第2队列
6名第3队列
17名接受IN-006
17名被包括在分析中
6名分配安慰剂
2名第1队列
2名第2队列
2名第3队列
6名接受安慰剂
6名被包括在分析中
前哨给药
队列的其余部分给药
研究天数
鼻采样
PK采样(血清),
基线,第8天(仅SAD)
第15天(仅MD)
第29天(SAD和MD)
AE收集
第1队列
单次30 mg剂量
(2:5)
30 mg
第2队列
单次90 mg剂量
(2:6)
90 mg
第3队列
多剂量
(2:6)
最高SAD剂量
图例1：试验谱：
第1队列：以单剂量施用IN-006 (30 mg)或安慰剂
第2队列：以单剂量施用IN-006 (90 mg)或安慰剂
第3队列：每天施用IN-006 (90 mg)或安慰剂持续7天

图3

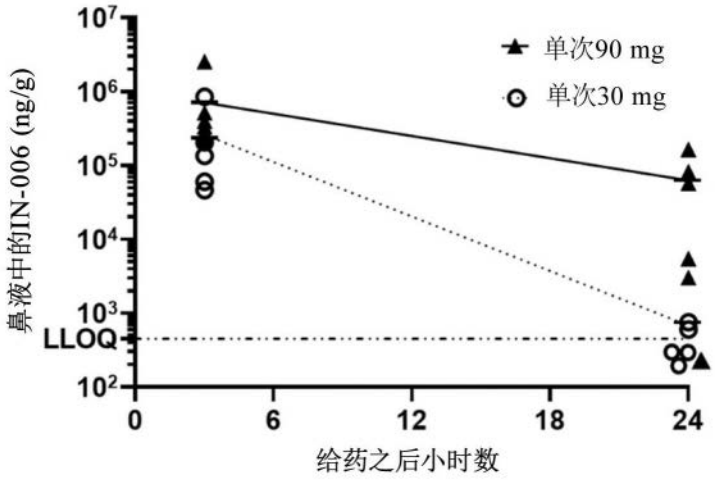

单次90 mg
单次30 mg
鼻液中的IN-006 (ng/g)
LLOQ
给药之后小时数

图4A

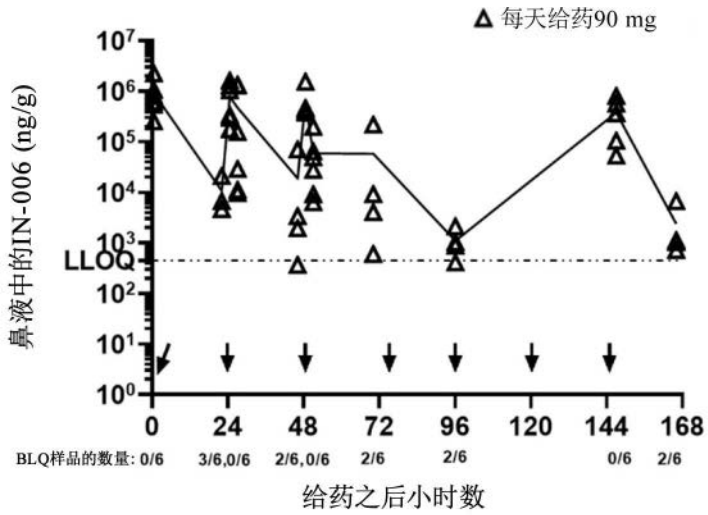

每天给药90 mg
鼻液中的IN-006 (ng/g)
LLOQ
BLQ样品的数量: 0/6 3/6,0/6 2/6,0/6 2/6 2/6 0/6 2/6
给药之后小时数

图4B

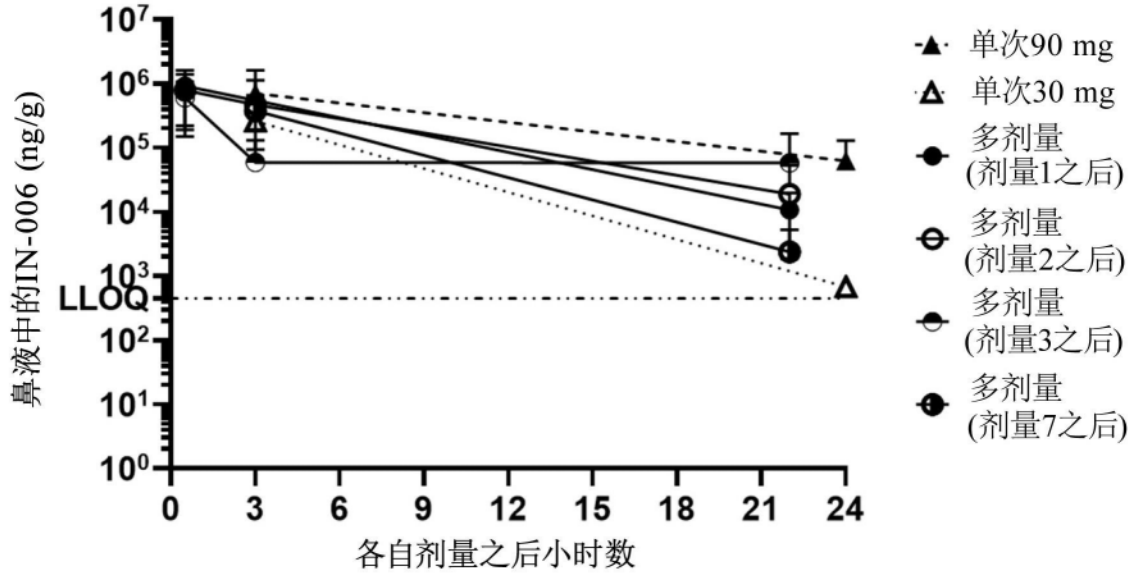

鼻液中的IN-006 (ng/g)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
LLOQ
10^2
10^1
10^0
0 3 6 9 12 15 18 21 24
各自剂量之后小时数
单次90 mg
单次30 mg
多剂量 (剂量1之后)
多剂量 (剂量2之后)
多剂量 (剂量3之后)
多剂量 (剂量7之后)

图4C

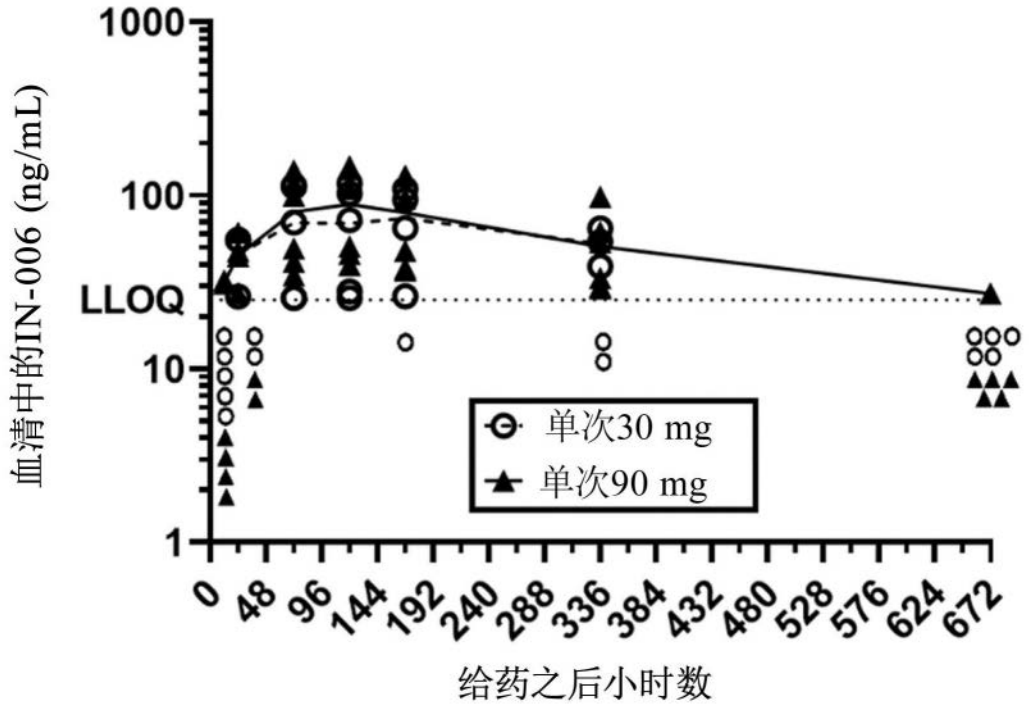

血清中的IN-006 (ng/mL)
1000
100
LLOQ
10
1
0 48 96 144 192 240 288 336 384 432 480 528 576 624 672
给药之后小时数
单次30 mg
单次90 mg

图5A

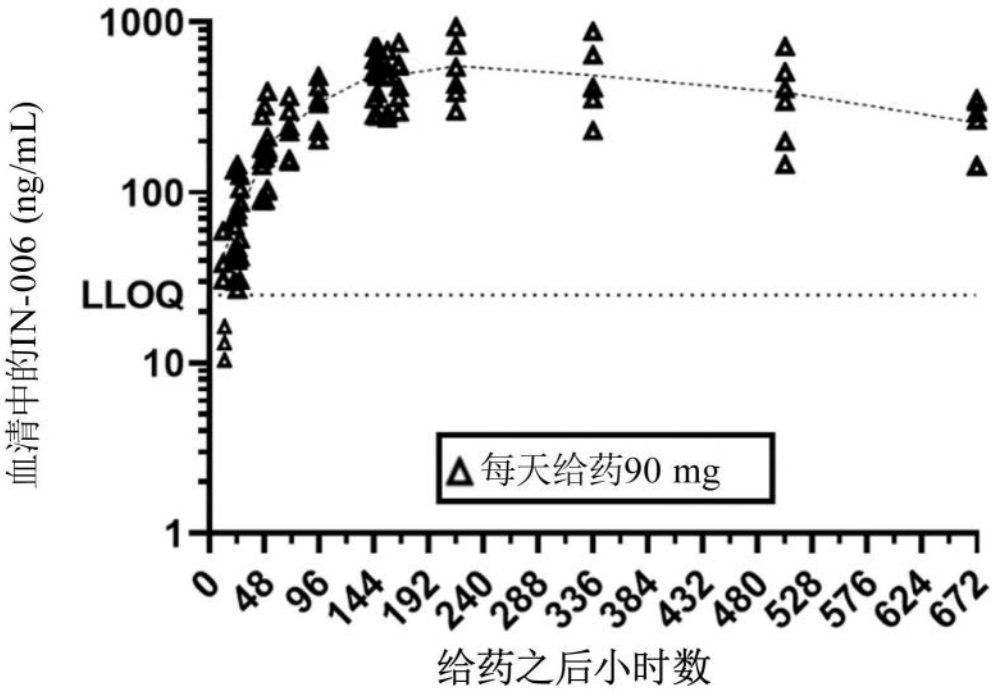

1000
100
LLOQ
10
1
血清中的IN-006 (ng/mL)
每天给药90 mg
0
48
96
144
192
240
288
336
384
432
480
528
576
624
672
给药之后小时数

图5B

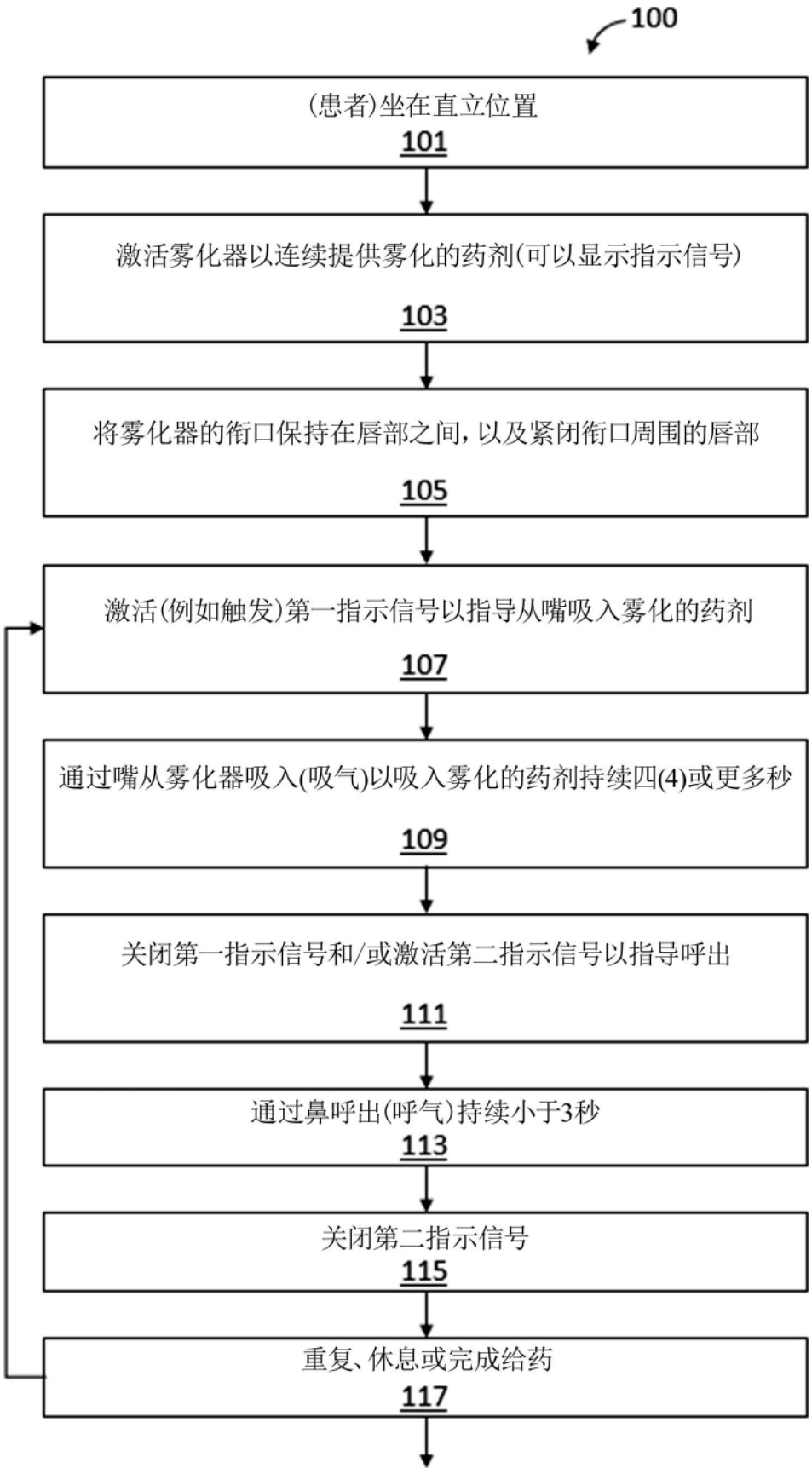

100
(患者)坐在直立位置
101
激活雾化器以连续提供雾化的药剂(可以显示指示信号)
103
将雾化器的衔口保持在唇部之间，以及紧闭衔口周围的唇部
105
激活(例如触发)第一指示信号以指导从嘴吸入雾化的药剂
107
通过嘴从雾化器吸入(吸气)以吸入雾化的药剂持续四(4)或更多秒
109
关闭第一指示信号和/或激活第二指示信号以指导呼出
111
通过鼻呼出(呼气)持续小于3秒
113
关闭第二指示信号
115
重复、休息或完成给药
117

图6