



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104684581 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 03

(21) 申请号 201380050428. 0

A61P 25/00(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 10. 01

(30) 优先权数据

61/709, 741 2012. 10. 04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 03. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/062899 2013. 10. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/055541 EN 2014. 04. 10

(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 王玮玮 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

精神病症的治疗

(57) 摘要

在人类受试者中的痤疮病变数目可通过向该受试者给予一种药物组合物而减少, 该药物组合物包含一种药学上可接受的载体和一种治疗有效量的选择性地结合 IL-1 α 的药剂。用这种治疗也改善了焦虑和其他精神病症。

1. 一种减轻人类受试者中的焦虑症的方法,该方法包括向该受试者给予一种药物组合物的步骤,该组合物包含一种药学上可接受的载体和一定量的药剂,该药剂选择性地结合 IL-1 α 而有效减轻该受试者中的焦虑症。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中该药剂是一种抗 -IL-1 α 抗体。
3. 如权利要求 2 所述的方法,其中该抗 -IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。
4. 如权利要求 3 所述的方法,其中该单克隆抗体是一种 IgG1。
5. 如权利要求 3 所述的方法,其中该单克隆抗体包含 MABp1 的互补决定区。
6. 如权利要求 3 所述的方法,其中该单克隆抗体是 MABp1。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中该受试者患有痤疮。
8. 一种选择性地结合 IL-1 α 以减轻人类受试者中的焦虑症的药剂的用途。
9. 如权利要求 8 所述的用途,其中该药剂是一种抗 -IL-1 α 抗体。
10. 如权利要求 9 所述的用途,其中该抗 -IL-1 α 抗体是一种单克隆抗体。
11. 如权利要求 10 所述的用途,其中该单克隆抗体是一种 IgG1。
12. 如权利要求 10 所述的用途,其中该单克隆抗体包含 MABp1 的互补决定区。
13. 如权利要求 10 所述的用途,其中该单克隆抗体是 MABp1。
14. 如权利要求 8 所述的用途,其中该受试者患有痤疮。

精神病症的治疗

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求 2012 年 10 月 4 日提交的美国临时专利申请号 61/709,741 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 (Abs) 用于治疗炎性皮肤病以及精神病症的用途。

背景

[0004] 炎性皮肤病症痤疮、酒渣鼻、以及银屑病折磨着数百万人。这些病状虽然通常不是致命的,但可以引起身体不适并影响情绪幸福感。当前对于炎性皮肤病存在着大量不同的治疗,包括皮质类固醇、维生素 D 类似物、煤焦油、紫外线、类视黄醇、甲氨蝶呤、环孢菌素、羟基脲、抗生素、和生物制剂如 TNF α 抑制剂。虽然已证明这些疗法对许多患者有用,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,即,特异性结合 IL-1 α 的 mAb 可用于治疗寻常型痤疮和各种精神病症 (如焦虑症和自我形象不佳)。

[0006] 因此,本发明的特征在于一种减少人类受试者中的痤疮病变数目的方法、以及一种治疗人类受试者中的精神病症 (例如,焦虑症、抑郁症、或自我形象不佳) 的方法。这些方法可包括向受试者给予一种包含药学上可接受的载体和一定量的药剂的药物组合物的步骤,该药剂选择性结合 IL-1 α 以有效减少痤疮病变数目或改善受试者中的精神病症。该药剂可以是一种抗-IL-1 α 抗体,如单克隆抗体 (例如, IgG1 同种型的单克隆抗体)、包含 MABp1 的互补决定区的单克隆抗体、或 MABp1。

[0007] 本发明的另一方面的特征在于通过向人类受试者给予一种包含药学上可接受的载体和一定量的抗-IL-1 α Ab (或特异性地和 / 或选择性地结合 IL-1 α 的其他药剂) 的药物组合物减轻受试者中的皮肤炎症的方法,该抗-IL-1 α Ab 或其他药剂以至少大约 10% (例如,至少 8%、9%、10%、15%、17%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或 100%) 的量有效减轻皮肤炎症的症状 (例如,发红、肿胀、白细胞浸润、病变发展、或病变数目),正如通过任何标准皮肤试验所测量的。该抗-IL-1 α Ab 可以是一种 mAb,如一种 IgG1。该抗-IL-1 α Ab 可以是命名为 MABp1 的 mAb 或者一种包含 MABp1 的一个或多个互补决定区 (CDR) 的 mAb。可通过注射、皮下、静脉内、肌肉内、或皮内向受试者给予该药物组合物。在该方法中,该剂量可以是至少 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,本发明包括一种选择性地结合 IL-1 α 的药剂用于治疗受试者中的痤疮和 / 或精神病症的用途、以及一种用于治疗受试者中的痤疮和 / 或精神病症的药物组合物,该组合物包括一种选择性地结合 IL-1 α 的药剂。在前述内容中,该药剂可以是一种

抗-IL-1 α 抗体,如单克隆抗体(例如,IgG1 同种型的单克隆抗体)、或包含 MABp1 的 CDR 的单克隆抗体、或 MABp1。

[0009] 除非另有定义,在此所使用的所有技术术语均与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的具有相同的含义。生物学术语的通常理解的定义可发现于里格(Rieger)等人,《经典分子遗传学词汇表》(Glossary of Genetics:Classical and Molecular),第5版,施普林格出版公司(Springer-Verlag):纽约,1991;和卢因(Lewin),《基因 V》(Genes V),牛津大学出版社(Oxford University Press):纽约,1994。医学术语的通常理解的定义可发现于《斯特德曼医学词典》(Stedman's Medical Dictionary),第27版,利平科特(Lippincott),威廉斯·威尔金斯出版公司(Williams and Wilkins),2000。

[0010] 如在此使用的,一种“抗体”或“Ab”为一种免疫球蛋白(Ig)、相同的或异源的 Ig 的一种溶液、或 Ig 的一种混合物。一种“Ab”还可以是指 Ig 的片段和工程化形式,如 Fab、Fab'、和 F(ab')₂ 片段;以及 scFv、异源偶联 Ab、和采用 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”是由一个克隆 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”为异源 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 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 可以是两种或多种 mAb 的混合物。

[0011] 一种 Ab 的“抗原结合部分”被包含在 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 的部分(即典型地由 Ab 的重链和轻链的 CDR 形成的三维口袋)。一种“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“恒定区”是在可变区外的 Ab 的那个部分。通常包括在该恒定区之内的是 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。

[0012] 当提及一种蛋白分子例如一种 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%) 从其天然关联的非 Ab 蛋白或其他天然存在的有机分子释放时,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)”、“结合(binds)”或“与……反应”是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} 升/摩尔的 K_d 。“选择性地结合”一种第一分子的 Ab 在一个第一表位处特异性地结合该第一分子,但是不特异性地结合不具有该第一表位的其他分子。例如,选择性地结合 IL-1 α 的 Ab 特异性地结合 IL-1 α 上的一个表位,但是不特异性地结合 IL-1 β (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,减轻或预防疾病或疾病的症状)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出版物通过引用以其全文结合在此。在发生冲突的情况下,以包括定义的本说明书为准。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中的皮肤炎症、包括改善皮肤病病理学的一种或多种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。分子生物学的技术详细描述于以下专著中,例如萨姆布鲁克 (Sambrook) 等人编著的《分子克隆:实验室手册》,第 2 版,第 1-3 卷,冷泉港实验室出版社,冷泉港,纽约,2001(Molecular Cloning:A Laboratory Manual,2nd ed., vol.1-3, Sambrook et al., ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 2001);以及奥苏贝尔 (Ausubel) 等人编著的《当代分子生物学实验手册》,格林出版与威利交叉科学,纽约 (Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel et al., ed., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York)。Ab 方法描述于《治疗性 Ab 手册》(Handbook of Therapeutic Abs),杜贝尔·S(Dubel, S.) 编著,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) 的《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 (McGraw-Hill Medical),2010;以及福奇 (Fauci) 等人的《哈里森内科学原理》(Arrison's Principles Of Internal Medicine),第 17 版,麦格劳-希尔专业出版 (McGraw-Hill Professional),2008 中。皮肤学方法被描述于詹姆斯 (James) 等人,《安德鲁斯皮肤疾病:临床皮肤病学专家在线参考》(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。

治疗

[0018] 通过向受试者给予一种药物组合物,在此描述的这些组合物和方法对于治疗哺乳动物受试者中的皮肤炎症(例如,与酒渣鼻、湿疹、银屑病、干燥病、皮炎、痤疮、坏疽性脓皮病、荨麻疹、苔藓样病变、大疱性疾病如大疱性类天疱疮、皮肤血管炎、和肉芽肿性皮肤病关联)以及精神病症(例如,焦虑症、抑郁症、和自我形象不佳)是有用的,该药物组合物包含有效改善受试者中的炎症的至少一个特征(例如,降低病变的数目或大小、减轻发红、和减轻瘙痒)或受试者中的精神病症的一定量的抗-IL-1 α Ab。该哺乳动物受试者可以是患有皮肤炎症或精神病症的任何受试者,包括人类、狗、猫、马、牛、绵羊、山羊以及猪。人类受试者可以是男性、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

别优选的受试者是其疾病已经进展或在用其他抗炎或抗微生物剂（如类视黄醇、抗生素、类固醇或细胞因子抑制剂如 TNF α 抑制剂）治疗之后未能作出反应的那些受试者。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产生人抗-人抗体应答的受试者是优选的。可以靶向对于用抗-IL-1 α Ab 治疗敏感的任何类型的炎性皮肤病。抗-IL-1 α Ab 给药被认为对治疗寻常型痤疮和寻常型银屑病特别有效。

靶向 IL-1 α 的抗体和其他药剂

[0019] 可以在本发明中使用任何适合类型的 Ab 抗体，该抗体特异性结合 IL-1 α 并且减少受试者中的精神病症、皮肤炎症和 / 或炎性皮肤病（如寻常型痤疮和寻常型银屑病）的特征。例如，使用的抗-IL-1 α Ab 可以是 mAb、一种多克隆 Ab、多种 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，本发明利用了一种全人 mAb，该全人 mAb 包括 (i) 一个对于人类 IL-1 α 展现出非常高结合亲和力（例如至少纳摩尔或皮摩尔）的抗原结合可变区和 (ii) 一个恒定区。该人 Ab 优选地是一种 IgG1，虽然它也可以是不同的同种型，例如 IgM、IgA、或 IgE，或亚类例如 IgG2、IgG3、或 IgG4。特别有用的 mAb 的一个实例是 MABp1，一种描述于 2009 年 6 月 1 日提交的美国专利申请序列号 12/455,458 中的 IL-1 α -特异性 IgG1 mAb。其他有用的 mAb 为包括 MABp1 的至少一个但优选为全部 CDR 的那些。

[0020] 由于表达人 IL-1 α 特异性 Ig 的 B 淋巴细胞天然存在于人类中，用于增加 mAb 的一种目前优选的方法是，首先从受试者中分离这种 B 淋巴细胞，然后使其永生化，使得它能够在培养中连续复制。可以用一种或多种人 IL-1 α 抗原来免疫缺乏大量天然存在的表达人 IL-1 α 特异性的 Ig 的 B 淋巴细胞的受试者，以便增加这种 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）永生化而制备的。参见，例如美国专利号 4,634,664。

[0021] 在一个示例性的方法中，从一位或多位（例如 5 位、10 位、25 位、50 位、100 位、1000 位或更多位）人类受试者中筛选了在其血液中这种人 IL-1 α 特异性 Ab 的存在。然后，那些表达所希望的 Ab 的受试者能够被用作 B 淋巴细胞供体。在一个可能的方法中，从具有表达人 IL-1 α 特异性 Ab 的 B 淋巴细胞的人类供体获得外周血。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）以选择表达人 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化细胞（如骨髓瘤细胞）融合使这些细胞永生化。然后，可通过有限稀释法分离在这个表达人 IL-1 α 特异性 Ig 的群体中的 B 淋巴细胞（例如选择并继代培养在微量滴定板的孔中的、人 IL-1 α 特异性 Ig 阳性的细胞，并重复该过程直到能够分离得到所希望的克隆系时为止）。参见，例如，戈丁 (Goding)，《单克隆抗体：原理和实践》(MAbs: Principles and Practice)，第 59-103 页，学术出版社 (Academic Press)，1986。那些表达与人 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,可以克隆编码人 IL-1 α 特异性 mAb 的基因并引入一种表达载体(例如一种基于质粒的表达载体)中以便在异源宿主细胞(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。由于 Ig 包含重(H)链和轻(L)链(在一种 H₂L₂构型中),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] 虽然由于受试者会产生一种抗 Ab 应答的可能性较大而通常是次优选的,但嵌合 mAb(例如“人源化”mAb)可以用于本发明中,这些嵌合 mAb 是具有源于不同动物种类的不同部分(例如与人 Ig 的恒定区融合的鼠 Ig 的可变区)的抗原结合分子。可以通过本领域中已知的方法制备这种嵌合 Ab。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,将具有所希望的结合特异性的 mAb 人源化。

[0024] 在此所述的这些 mAb 是亲和成熟的,以增强或另外地通过已知的方法如 VH 和 VL 结构域改组来改变它们的结合特异性(马克思(Marks)等人,《生物/技术》(Bio/Technology)10:779-783,1992)、高变区(HVRs)和/或框架残基的随机诱变(巴巴斯(Barbas)等人,《美国科学院院报》(Proc. Nat'l Acad. Sci. USA)91:3809-3813,1994;斯科尔(Schier)等人,《基因》(Gene)169:147-155,1995;叶尔顿(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》(J. Immunol.)154(7):3310-9,1995;和霍金斯(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。另外,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)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(intron elimination)和/或密码子优化)。还可以通过与另一种蛋白质(例如另一种 mAb)或非蛋白质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 Kam(卡姆)等人,《美国科学院院报》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)102:11600-11605,2005)。参见,美国专利申请号 11/754,899。

[0025] 优选地,为了确保可以向受试者给予高效价的人 IL-1 α 特异性 mAb 而具有最小的副作用,本发明的 mAb 组合物是按重量计至少 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)纯的(不包括任何赋形剂)。本发明的 mAb 组合物可以仅仅包含单一类型的 mAb(即,由单个克隆 B 淋巴细胞系产生的一种 mAb)或可以包含两种或更多种(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)结合。一种人 IL-1 α 特异性 mAb 可以与一种或多种细胞毒素结合以便更有效地杀死表达 IL-1 α 的细胞。用于本发明中的细胞毒素可以是任何能够与人 IL-1 α 特异性 mAb 结合的细

胞毒性剂（例如在接触一种细胞之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 、和 ^{211}At ）、结合放射性核素类、以及化疗剂。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，等等）、抗微管药（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），等等）、烷化剂（例如环磷酰胺、美法仑、双氯乙基亚硝基脒（BCNU）等）、铂剂（例如顺铂（也称为 cDDP）、卡铂、奥沙利铂、JM-216、CI-973，等等）、蒽环类（例如，多柔比星、柔红霉素，等等）、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，在一些情况下，也可以使用其他特异性靶向 IL-1 α 的药剂，只要它们的给药导致炎性皮肤病和 / 或精神病症的特征的改善即可。这些其他药剂可以包括引起抗 -IL-1 α Ab 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 的有机小分子。不与特异性靶向 IL-1 β 的其他药剂特异性地结合的那些物质是优选的。

药物组合物和方法

[0028] 可以通过药学上可接受的载体（例如无菌生理盐水）向动物或人给予该抗 IL-1 α Ab 组合物（和特异性靶向 IL-1 α 的其他药剂），药学上可接受的载体是基于给药模式和途径以及标准制药实践而选择的。药学上可接受的载体以及药物制剂的清单可以在作为本领域内的标准文本的《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，并且可以采取其他步骤来稳定和 / 或保存这些组合物、和 / 或促进它们的向受试者的给药。

[0029] 例如，这些 Ab 组合物可以是冻干的（参见德拉波尔（Draber）等人，《免疫学方法杂志》（J. Immunol. Methods.）181:37, 1995 和 PCT/US90/01383）；可以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 和 / 或 0.2 微米的过滤器）；与 β -丙内酯接触；和 / 或溶于包含一种杀微生物剂（例如一种去污剂、一种有机溶液、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这些 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装置扩散，是本领域已知的。可以通过单次快速注射、多次注射或连续输注（例如静脉输液或通过腹膜透析）给予该组合物。

[0031] 治疗有效量是能够在治疗的动物或人体内产生医学上所希望的结果的量。抗 -IL-1 α Ab 组合物的有效量是在患者中显示出临床疗效的量，正如通过皮肤炎症的一个或多个症状的改善所量度的。正如在医学领域熟知的，用于任何动物或人类的剂量取决于许多因素，包括受试者的体型、体表面积、年龄、有待给予的特定组合物、性别、给予的时间和途径、一般健康状况、以及同时给予的其他药物。优选的范围剂量是从约 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，单剂量对

于解决皮肤炎症的发作是有效的。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)重复给予剂量。

实例

[0032] 实例 1-Xilonix™

[0033] Xilonix™在稳定的等渗缓冲液(pH 6.4)中的15mg/mL的MABp1的无菌注射用液体制剂。每10mL的I型硼硅玻璃血清瓶含有5mL该制剂,并用一种20mm的Daikyo Flurotec的丁基橡胶塞和翻盖铝密封件(flip-off aluminum seal)将其密封。将该产品储存在5°C ±3°C,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
二水海藻糖(高纯度低内毒素)	药典的	Ferro-Pfanstiehl	60 mg/mL
聚山梨酯 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

给药方法:

[0034] 使用一个适合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结。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。还通过使用日晒床进行有限的UV治疗,效果有限。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。没有明显的输液反应,或对该药物的不良反应。24小时之后再次评估患者。肩部和背部上的大病变的大小急剧减小。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性浸润减轻。这些病变显得变干。

[0038] 72小时之后再次检查患者。改善是显著的。大多数病变显示出急剧减轻的炎症或者许多病变完全不明显了。肩部和背部上具有显著硬结的病变消退,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到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不显现明显的病变。

[0039] 实例 3- 用于皮下注射的 MABp1 制剂。

[0040] T2-18C3 是一种在稳定的等渗配制缓冲液 (pH 6.4 ± 0.1) 中的 100 ± 5 mg/mL MABp1 的无菌液体制剂。1.4 $\pm$ 0.1 mL 的这种制剂包含在 2 mL 的 I 型硼硅玻璃血清瓶中,该瓶用一种 20-mm 的 Daikyo Flurotec 的丁基橡胶塞和翻盖铝密封件密封。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。该药品的确切组成显示在下表 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
二水海藻糖	GMP, 高纯度, 低内毒素	Ferro-Pfanstiehl (美国)	60 mg/mL
磷酸氢二钠	GMP, EP, USP,	JT Baker (美国)	12 mg/mL
	JP		
一水柠檬酸	GMP, EP, USP, BP	JT Baker (美国)	2 mg/mL
聚山梨酯 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- 银屑病的治疗。

[0042] 用 T2-18C3 来治疗有 I 型寻常型银屑病史 (在 5 岁时确诊) 的 48 岁男性。该患者有寻常型银屑病阳性家族史,他的兄弟姐妹、父亲以及祖母同样患病。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善。在 41 小时注意到继续改善,可清楚地观察到病变的大小和发红的减轻。到第 5 天,观察到病变显著消退。这种改善持续到第 6 天。到第 10 天,病变几乎完全消退。

[0044] 实例 5- 银屑病的治疗。

[0045] 在患有中度到重度斑块状银屑病的人类受试者中进行了真人 (True Human™) 单克隆抗体 RA-18C3 (对 IL-1 α 特异的) 的开放标签试验。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 (银屑病面积和严重程度指数评定) 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%。

[0046] 实例 6: 真人 (True Human™) 抗炎治疗性抗体 (RA-18C3) 在患有中度到重度寻常型痤疮受试者中的安全性、药代动力学、和有效性的 II 期开放标签研究的中期结果。

[0047] RA-18C3 是在稳定的等渗缓冲液中的 MABp1 的无菌注射用液体制剂。研究人群由 ≥ 18 岁的患有中度到重度寻常型痤疮的受试者组成。对 ≥ 3 、 ≥ 15 个炎性面部病变的受试者进行研究者总体评估 (Investigator's Global Assessment), 并且作为全身治疗的候选人。纳入 11 位患者。具有在第 56 天可得的病变计数数据的 11 位纳入患者中的七位被包括在分析中。大多数患者 (86%) 为白种人, 中位数年龄为 23 (19-30) 岁, 5 (71%) 为女性。面部炎性病变的总计数表明在第 42 天有 $35\% \pm 8\%$ (中位数 34%, 范围 25% -48%) 并且在第 56 天有 $44\% \pm 23\%$ (中位数 42%, 范围 19% -71%) 的平均改善。

[0048] 身体形象障碍问卷 (BIDQ) 是一种用来评估“消极身体形象”的自我管理的临床上验证的问卷。已经通过若干先前研究确立了 7 项身体形象障碍问卷的内部一致性、可靠性和有效性, 以及它的在临床背景下用于定性分析的潜在效用。最近, 验证了特别用于在患有寻常型痤疮的患者中使用的 BIDQ 的一个修改版本。分析了在第 0 天 (D0) 和第 21 天 (D21) 收集的修改的身体形象障碍问卷的自我报告量度。这种 7 项调查工具评估了身体形象构建的不同方面, 包括有关外观的担忧、伴随这些担忧的精神专注、以及作为结果的社会和职业功能的损害。响应于 BIDQ 调查的第一个问题, 所有 7 位受试者报告说痤疮是其主要的皮肤问题并且他 (她) 们担忧皮肤外观。在 D21, 43% 的患者显示出在精神专注 (Q2)、情绪困扰 (Q3)、和社会 / 职业损害 (Q4) 方面的改善; 而 86% 的患者显示出稳定而没有在妨碍社会生活 (Q5)、妨碍上学 / 工作 (Q6)、以及由于痤疮问题而回避活动 (Q7) 方面的进一步恶化。在 D21 的六个 BIDQ 项 (Q2 到 Q7) 的平均得分显示出从 D0 水平的显著降低, 表明在身体形象障碍方面的全面改善。

[0049] 已经假设在皮肤疾病中呈现的潜在炎性过程与精神医学病症之间存在的因果关系。为了进一步探索这种可能性, 使用医院焦虑抑郁量表 (HADS) 来评估试验人群的抑郁和焦虑概况。可获得全部 7 位受试者的 D0 和 D21 得分。在 D0 和 D21 的平均焦虑得分分别为 6.1 ± 3.1 (中位数 6.0) 和 3.3 ± 3.9 (中位数 3), ($\Delta 2.9$) (图 3)。正如从高 D0 得分观察到的, 在研究人群中相当可观的基线焦虑水平是普遍的 (中位数 6)。重要的是注意, 到 D21 时, 在焦虑方面实现了大约 50% 的降低 (从 6.1 ± 3.1 到 3.3 ± 3.9)。在 D21, 在焦虑得分方面显示出 ≥ 3 个点的改善的受试者具有在“面部炎性病变计数”方面的实质性 (21% 到 34%) 降低。在 D0 和 D21, 平均抑郁得分分别为 2.6 ± 3.1 (中位数 1) 和 2.1 ± 3.1 (1)。

其他实施例

[0050] 应当理解的是, 虽然结合其详细说明描述了本发明, 前述的说明旨在说明而不是限制本发明的范围, 本发明的范围是由所附权利要求书的范围限定。其他方面、优点、以及修改落在以下的权利要求书的范围之内。

权利要求书: