



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107669668 A

(43)申请公布日 2018.02.09

(21)申请号 201710423062.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.08.02

A61K 31/225(2006.01)

A61K 31/277(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/137(2006.01)

12179232.9 2012.08.03 EP

A61K 31/4704(2006.01)

12187939.9 2012.10.10 EP

A61P 29/00(2006.01)

61/712008 2012.10.10 US

A61P 25/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380052107.4 2013.08.02

(71)申请人 前进制药公司

地址 丹麦哥本哈根

(72)发明人 T.特韦 R.鲁普 P.M.安德森

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 初明明 李炳爱

权利要求书2页 说明书16页

(54)发明名称

治疗多发性硬化症的组合疗法

(57)摘要

本发明涉及一种在需要这样的治疗的人类患者中治疗MS的方法并包括给予所述患者呈富马酸二甲酯和一种选自特立氟胺(或其前药来氟米特)、芬戈莫德和拉喹莫德的药物的单一口服剂型(如片剂或胶囊)的一种组合疗法。这种组合比单一药物单独使用更有效和/或减少副作用且具有比单一药物单独使用更好的耐受性和/或可以减少的频率给药。此外,本发明涉及一种适合于口服治疗多发性硬化症的药用组合物,所述组合物由富马酸二甲酯和一种选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德的药物(作为活性成分)和一种或多种药学上可接受的赋形剂组成。

1. 一种适合于口服治疗多发性硬化症的药用组合物,其由富马酸二甲酯和一种选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德的药物作为活性成分和一种或多种药学上可接受的赋形剂组成。

2. 依据权利要求1的药用组合物,其适用于每天给药一次。

3. 依据权利要求2的药用组合物,其含有剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺。

4. 依据权利要求2的药用组合物,其含有剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.45 mg的芬戈莫德。

5. 依据权利要求2的药用组合物,其含有剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.25 mg的拉喹莫德。

6. 依据权利要求3的药用组合物,其包含剂量范围为625 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为5 mg的特立氟胺。

7. 依据权利要求4的药用组合物,其包含剂量范围为625 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.3 mg的芬戈莫德。

8. 依据权利要求5的药用组合物,其包含剂量范围为625 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.25 mg的拉喹莫德。

9. 依据权利要求2的药用组合物,其含有剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺。

10. 依据权利要求2的药用组合物,其含有剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.45 mg的芬戈莫德。

11. 依据权利要求2的药用组合物,其含有剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.25 mg的拉喹莫德。

12. 依据权利要求9的药用组合物,其含有剂量范围为375 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为5 mg的特立氟胺。

13. 依据权利要求10的药用组合物,其包含剂量范围为375 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.3 mg的芬戈莫德。

14. 依据权利要求11的药用组合物,其包含剂量范围为375 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.25 mg的拉喹莫德。

15. 依据权利要求1的药用组合物,其适用于每日给药两次。

16. 依据权利要求15的药用组合物,其包含剂量范围为250 mg-375 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.5 mg-3 mg的特立氟胺或剂量范围为0.025 mg-0.20 mg的芬戈莫德或剂量范围为0.025 mg-0.125 mg的拉喹莫德。

17. 依据权利要求15的药用组合物,其包含剂量范围为375 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为2 mg的特立氟胺或剂量范围0.2 mg的芬戈莫德或剂量范围为0.25 mg的拉喹莫德。

18. 依据权利要求15的药用组合物,其包含剂量范围60 mg-250 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.5 mg-3 mg的特立氟胺或剂量范围为0.025 mg-0.20 mg的芬戈莫德或剂量范围为0.025 mg-0.125 mg的拉喹莫德。

19. 依据权利要求15的药用组合物,其包含剂量范围为125 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为5 mg的特立氟胺或剂量范围为0.2 mg的芬戈莫德或剂量范围为0.125 mg的拉喹莫德。

德。

20. 依据前述权利要求中任一项的药用组合物,其中富马酸二甲酯包含在提供延长释放活性成分的组合物的一部分中,而选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德的一种药物包含在提供快速释放活性成分的组合物的一部分中。

21. 依据权利要求20的药用组合物,其中富马酸二甲酯包含在片剂的延长释放基质部分中,而选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德的一种药物包含在围绕基质部分的包衣中。

22. 依据权利要求21的药用组合物,其中选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德的一种药物包含在围绕片剂的基质部分的外层肠溶包衣中。

23. 依据权利要求1的药用组合物,其中特立氟胺被其前药来氟米特替换。

治疗多发性硬化症的组合疗法

[0001] 本申请是申请日为2013年8月2日,中国国家申请号为201380052107.4,发明名称为“治疗多发性硬化症的组合疗法”的发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及口服使用的药用组合物,其包含富马酸二甲酯或其药学上可接受的给药形式的第一种活性药物成分和选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德或其药学上可接受的给药形式的第二种活性药物成分的固定组合,并涉及这样的组合物在治疗多发性硬化症中的用途。依据本发明的富马酸二甲酯与特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德的联合使用允许降低富马酸二甲酯和/或选自特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德的药物的剂量至低于先前认为是有效性所必需的水平,而达到比各单独的药物所见到的更好的疗效及可比较的副作用。取决于所选择的剂量,组合疗法也可达到不亚于当与单独的药物各自以最佳有效剂量单独给予比较时的效果,而且当与单独的药物以最佳有效剂量单独给予比较时,其将与较少的副作用相关。依据本发明的组合还可允许减少给药频率。

[0003] 背景

多发性硬化症 (MS) 是一种慢性炎性疾病,其攻击中枢神经系统 (CNS) 的髓鞘轴突。认为 MS 是由 T-细胞触发的、自身免疫炎性反应引起,伴有另外的 B 细胞激活,单核细胞和巨噬细胞的参与,细胞因子的分泌和血脑屏障的崩溃。当髓磷脂失去时,神经可能不再有效地传导信号,这可导致大量的临床症状包括感官缺陷、运动功能失调、视觉障碍、膀胱和肠道排便困难、性功能障碍、疲劳和甚至认知障碍。

[0004] 最初,MS 的大多数病例遵循复发-缓解型,其中神经功能恶化的短暂事件完全解决,但出现复发(复发-缓解 MS, RRMS)。后来,约半数患者发展为一种不断进行性的类型,往往伴有永久性失能(继发进行性 MS, SPMS)。一些 MS 病例遵循一种不断进行性模式,从一开始即无缓解阶段(原发进行性 MS, PPMS)。其它病例具有急性恶化期,同时随着不断增加的神经功能缺失的过程而进展且无缓解(进行-复发性 MS, PRMS)。该病的发作通常在年轻的成人中且更常见于女性。全世界约 200 万-250 万人正患有 MS。

[0005] 对于恶化的治疗选择通常是高剂量的皮质类固醇。治疗 MS 的慢性进展把目标瞄准潜在的免疫紊乱,目的是减少复发的频率,减少失能的进展和保护脑结构。可采用的治疗通常基于免疫抑制和免疫调节机制,而对于某些药物,要求另外的直接神经保护作用。

[0006] 临床试验中的治疗成功主要是通过每年复发率 (ARR) 的减少来衡量的,而其它常用的终点包括如通过扩展失能状态量表 (EDSS) 所评价的至失能进展的时间或通过脑磁共振成像 (MRI) 所测定的新的脑损害的减少。

[0007] 所有目前可利用的药物仅批准用于复发-缓解形式的 MS。第一种药物是全可注射药物 (FDA 批准的有干扰素 β -1a (Avonex, Rebif)、干扰素 β -1b (Betaseron, Extavia)、醋酸格拉默 (Copaxone) 和那他珠单抗 (Tysabri)) 和仅仅最近两种接收 MS 标签的口服药物 (2010 年的芬戈莫德 (Gilenya) 和 2012 年的特立氟胺 (Aubagio))。此外,MS 用化学治疗剂例如 FDA 批准的米托蒽醌 (Novantrone) 或标签外 (off-label) 硫唑嘌呤、氨甲喋呤、克拉屈滨

和环磷酰胺治疗。

[0008] 除了批准的口服药物芬戈莫德和特立氟胺外,各种其它口服药物正处于针对MS的临床开发中,进展最快的是富马酸二甲酯(Panaclar (BG-12), Biogen Idec)和拉喹莫德(SAIK-MS, Active Biotech),都已完成III期研究。

[0009] 富马酸二甲酯("DMF";反式-1,2-丁烯二酸二甲酯)(式1)属于富马酸酯(FAE)类并基于两个随机、双盲、安慰剂-对照的剂量-比较III期研究(总共超过2600个患者)似乎具有最吸引人的安全特性和良好的疗效(DEFINE研究(Gold R等N Engl J Med. 2012 Sep 20; 367(12): 1098-107)和CONFIRM研究(Fox RJ等, N Engl J Med. 2012 Sep 20; 367(12): 1087-97)。两项研究评价了富马酸二甲酯(BG-12) 240 mg每日两次(BID)和每日三次(TID)与安慰剂的对比,而CONFIRM研究还包括具有皮下醋酸格拉默(GA)每日20 mg的活性剂、参照比较组。

[0010] 关于疗效,富马酸二甲酯240 mg BID和240 mg TID似乎优于最广泛使用的常规药物干扰素(基于间接的比较)和醋酸格拉默(基于CONFIRM试验的直接比较),但仍有许多患者经历复发和失能发展,并可能需要使用更有效但也潜在地更有害的静脉内药物例如那他珠单抗(Tysabri, Biogen Idec)或标签外阿仑珠单抗(Campath, Sanofi)的后续治疗。

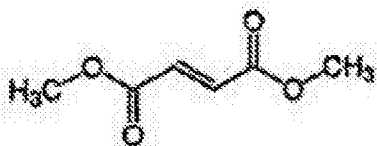
[0011] 关于安全性,研究发现以下发生:不利事件、严重不利事件,包括严重感染,和由于副作用的中断在所有的研究组中是类似的,包括安慰剂。这种卓越的安全特性得到超过150,000个患者使用另一种含DMF的药物Fumaderm的多年经验的支持,该药物已在1994年被德国批准用于牛皮癣(Morwietz等, J Dtsch Dermatol Ges. 2007 Aug; 5(8): 716-7)。尽管有希望的长期安全数据,富马酸二甲酯与一些短期的耐受性问题,主要是腹泻和潮红有关,其可导致某些患者的药物中止。

[0012] 更详细地说,CONFIRM,其在1430个RRMS患者中分析富马酸二甲酯240 mg po (经os=口服)胶囊BID或TID对比安慰剂对比醋酸格拉默20 mg sc (皮下)每日一次给药的安全性和疗效,表明富马酸二甲酯BID和TID通过显著降低年复发率44%和51% (分别对比安慰剂)达到了主要终点。这也符合两个剂量方案的所有二次复发和MRI终点。富马酸二甲酯BID和TID减少新的或新扩大的T2-高强烈损伤的数量达71和73%,减少新的T1-低强度损伤达57和65%和减少复发患者的比例达34和45% (与醋酸格拉默的分别54、41和29%比较)。富马酸二甲酯也减少12-周证实的失能进展,如通过2年EDSS的21% (BID)和24% (TID)与对安慰剂和醋酸格拉默的7%比较所测定的。富马酸二甲酯组中最常见的副作用是潮红和胃肠道(GI)事件。在富马酸二甲酯组中没有恶性肿瘤。在第一个月后,富马酸二甲酯组中的这些事件的发生率显著降低。最频繁报告的严重不利作用是MS复发,在任何组中没有其它事件被超过2个患者报告(Press releases, Biogen,和Fox RJ等, N Engl J Med. 2012 Sep 20; 367(12): 1087-97)。

[0013] DEFINE,其在1237个RRM患者中分析富马酸二甲酯240 po胶囊BID和TID的疗效和安全性,表明在2年内复发的RRMS患者的比例与安慰剂比较有显著减少(主要终点,对比安慰剂对于BID减少49%和对比安慰剂对于TID减少50%)。富马酸二甲酯的两个剂量显示年复发率显著减少(对比安慰剂对于BID减少53%和对比安慰剂对于TID减少48%),新的或新扩大的T2高强度损伤的数量显著减少,新的钆增强(Gd+)损害显著减少,以及在2年内如通过扩展失能严重程度量表(Expanded Disability Severity Scale) (EDSS)所测定的失能发生

率(次要终点)显著减少(Gold R.等, N Engl J Med. 2012 Sep 20; 367(12): 1098-107)。

[0014] FAE作用的准确机制尚未建立,但通常认为作用是通过细胞内谷胱甘肽(GSH)贮存的耗竭介导的,而这样的耗竭与从炎性Th1转变至一种更抗-炎性的Th2免疫应答,由于细胞凋亡的外周CD4+和CD8+T-淋巴细胞减少,以及还有的炎性细胞因子和粘附分子表达的核因子 κ B (NF- κ B)-依赖性下调有关(Mrowietz等, Trends Mol. Med. 2005 Jan; 11(1): 43-8)。更最近,已提出DMF也可通过诱导II型树突状细胞起作用(Ghoreschi等, J Exp Med. 2011; 208(11): 2291-303)。最后,数据也提示一种通过nrf2介导的直接的抗-氧化剂和神经保护作用(Gold等, Clin Immunol. 2012 Jan; 142(1): 44-8)。



[0015] 式1:富马酸二甲酯。

[0016] 一种候选药物,特立氟胺(Genzyme) ((Z)-2-氰基-3-羟基-丁-2-烯酸-(4'-三氟-甲基苯基)-酰胺)(式2),根据本发明,其可与DMF联合使用,还在III期试验中具有卓越的安全特性,其中有关超过2500个患者的数据已经存在(TEMSO研究, O'Connor等, N Engl J Med. 2011; 365(14): 1293-303, TENERE研究 Press release, Sanofi, 20 Dec 2012, TOWER研究, Press release, Sanofi, 1 Jun 2012)。在III期试验中见到的最重要的副作用是腹泻、头发稀疏和转氨酶升高。

[0017] 特立氟胺的安全性通过自1998年最初批准在类风湿性关节炎中广泛使用其前药来氟米特(Arava)得到支持。然而,特立氟胺针对MS的临床疗效仅在常规药物(与干扰素的间接比较和与醋酸格拉默的直接比较)的范围内且许多患者经历复发和发展为失能。事实上,对于7 mg剂量,TENERE研究发现与干扰素相比的较高复发率和TOWER研究甚至发现12-周失能的持续累积与安慰剂比较无显著性差异。

[0018] 更特别地,TEMSO,一种在1088个RRMS患者中,每日一次口服(p.o.)特立氟胺7 mg和14 mg的随机、双盲、安慰剂-对照的III期研究表明,与安慰剂(主要终点)比较,特立氟胺7 mg和14 mg在2年期间显著地减少复发率(ARR) 31.2%和31.5%。失能进展的风险对于特立氟胺7 mg和14 mg分别减少24%和30%。与安慰剂比较,特立氟胺还根据磁共振成像测量的范围,包括减少疾病负担39%和67% (分别对于特立氟胺7 mg和14 mg),减少脑疾病的活动。特立氟胺7 mg和14 mg剂量是很好耐受的,治疗出现的不利事件包括腹泻、恶心和丙氨酸转氨酶升高在类似数量的患者中有报告。在用特立氟胺治疗的患者中未出现严重的机会性感染。进一步的结果表明,在2年的研究期间,特立氟胺7 mg和14mg显著地增加至第一次复发的时间分别达53.7%和56.5% (与安慰剂的45.6%比较) (TEMSO研究, O'Connor等, N Engl J Med. 2011; 365(14): 1293-303和Press release, Sanofi-Aventis, 30 Aug 2010和Press release, Sanofi, 5 Oct 2011)。

[0019] 在其它方面,TENERE,一种在324个RRMS患者中评价特立氟胺的2个剂量(7 mg和14 mg)口服片剂(每日一次)对比干扰素- β 1a的有效性的随机、开放标签III期试验显示,Rebif和特立氟胺组(7 mg和14 mg)之间对治疗失败的风险没有统计学上的优势,这被定义为对

于任何原因的证实的复发或持久治疗的中断的出现,无论哪一个首先出现。然而,特立氟胺 7 mg 剂量显示比 14 mg 的每日剂量 (0.259) 和 Rebif (0.216) 更高的复发率 (0.410)。在特立氟胺组中观察到的大多数不利事件在严重程度方面是温和的,包括鼻咽炎、腹泻、头发稀疏和背部疼痛。这些事件以具有比 Rebif 组中更高的发生率出现。在利比组中观察到的最常见的不利事件是丙氨酸氨基转移酶水平的增加、头痛和流感样症状。这些事件以比特立氟胺组更高的发生率出现。在该试验中未有死亡 (Press release, Sanofi, 20 Dec 2012)。

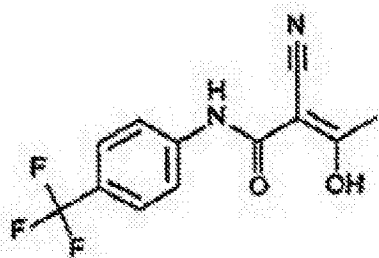
[0020] TOWER, 一种在 1169 个 RRMS 患者中评价 2 个剂量 (7 mg 和 14 mg 口服片剂, 每日一次) 的特立氟胺对比安慰剂的多中心、随机、双盲、安慰剂-对照的 III 期试验表明, 接受特立氟胺 14 mg 的患者与安慰剂比较具有显著的减少: 在年复发率方面减少 36.3% 和在失能的 12 周持续累积的风险方面减少 31.5%。与安慰剂比较, 在 7 mg 组中观察到年复发率的显著减少, 但在失能的 12 周持续累积的风险方面未观察到显著差异。在特立氟胺组中更频繁报告的最常见类型的不利事件是头痛、ALT 升高、头发稀疏、腹泻、恶心和嗜中性白血球减少 (Press release, Sanofi, 1 Jun 2012)。

[0021] 虽然在以上提及的试验中, 7 mg 剂量似乎具有稍低于 14 mg 剂量的疗效, 但由 FDA 批准的这两个剂量在 2012 年用于治疗 RRMS。

[0022] 另一个 III 期研究, TOPIC, 正在早期的 MS 或临床孤立综合征中进行。特立氟胺还与干扰素- β 一起在 III 期 TERACLES 试验中进行评价。至于在 II 期延长的最多 10 年的连续使用中, 特立氟胺具有任何研究的口服 MS 疗法的最长临床经历。

[0023] 特立氟胺还用于 II 期组合试验作为对 IFN 的添加疗法 (add-on therapy), 其中对 MRI 终点的显著效果在 7 mg 和 14 mg 剂量中观察到, 而对于减少年复发率未发现有显著的效果 (Freedman, Neurology. 2012 Jun 5; 78 (23): 1877-1885)。在另一个 II 期组合试验中, 将 7 mg 或 14 mg 特立氟胺加入到醋酸格拉默中比将安慰剂加入醋酸格拉默中在减少 T1-Gd 损害方面更有效 (Freedman et al. Neurology. 2010; 74 (9): A293)。

[0024] 特立氟胺选择性和可逆性地抑制二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH), 一种更新嘧啶合成所需的线粒体酶。更新嘧啶合成是快速增殖的细胞例如活化淋巴细胞满足它们在 DNA、脂质和糖代谢中的需要所必需的。这些效果通过减少激活和扩大对自身抗原响应而无明显细胞毒性的 T-和 B-细胞, 最终导致强烈的抗-炎特性。还证实特立氟胺在抑制 T-细胞-依赖性抗体产生中的效率, 提示它调节 T 细胞和 B 细胞之间的相互作用。其它效果包括降低 T 细胞的迁移能力, 降低暴露 T 细胞激活单核细胞的能力, 诱导幼稚 T 细胞以促进抗-炎 Th-2 分化。用于嘧啶合成的依赖 DHODH-非依赖性补救途径的细胞 (如造血系统和胃肠内层的细胞) 在很大程度上不受特立氟胺的抗增殖效应的影响。



[0025] 式2: 特立氟胺

可依据本发明用于与 DMF 组合的另一个候选药物是芬戈莫德 (式3)。芬戈莫德已被美

国、许多欧洲国家和日本批准以0.5 mg的剂量，每日一次口服(p.o.)用于RRMS (Gilenya, Novartis)。芬戈莫德是一种口服鞘氨醇1-磷酸受体(S1PR)调节剂，其阻断淋巴细胞从次级淋巴器官释出。吸收后，芬戈莫德被鞘氨醇激酶磷酸化为活性形式，其现在可以高亲和力结合于S1PR。磷酸化芬戈莫德的结合导致受体的内化和降解并且也下调S1PR信使RNA。这导致细胞表面上的S1PR下降，伴有连续抑制淋巴细胞从淋巴组织释出进入外周血并降低脑脊液(CSF)中的淋巴细胞水平，这最终有助于减少中枢神经系统中的炎症事件。除了其对外周血淋巴细胞的作用外，推测芬戈莫德还通过与S1PR的相互作用对少突细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞具有直接的神经保护作用。

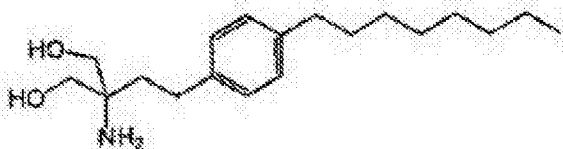
[0026] 芬戈莫德在RRMS中的大的3期临床试验计划表现出强烈的疗效结果和总的可接受的安全特性。

[0027] 详细地，12个月的活性剂-对比III期试验TRANSFORMS (其随机选择1292个RRMS和至少一次复发史的患者口服芬戈莫德(0.5或1.25mg/天)或肌内(i.m.) IFN- β -1a (Avonex, 30 μ g/周))发现，1-年复发率用芬戈莫德为52% (0.5 mg/天)和38% (1.25 mg/天)，低于用Avonex，且关于芬戈莫德，83% (0.5 mg/天)和80% (1.25 mg/天)的患者保持无复发(对比Avonex的仅有69%)。此外，与对用IFN- β -1a的患者比较，对于芬戈莫德的患者具有显著较少的新的或扩大的高强度T2损害和对MRI的钆-增强T1损害。关于EDSS评分，各组无显著差异。芬戈莫德为良好耐受的，芬戈莫德和IFN- β -1a组之间AE总数无显著差异，然而SAE总数在1.25 mg组中似乎有升高(对于1.25 mg为10.7%对比对于0.5 mg为7.0%对比对于IFN- β -1a为5.8%)。导致停用研究药物的AE在1.25 mg组也是最频繁的(对于1.25 mg为10.0%对比对于0.5 mg为5.6%对比对于IFN- β -1a为3.7%)，主要包括心动过缓和房室阻滞。总的来说，最初给予芬戈莫德后1小时内发生的心率有一个短暂的、剂量依赖性减少，这与先前的试验结果一致。1.25 mg组中的1%患者和0.5 mg组中的0.5%患者发生黄斑水肿。反映芬戈莫德的作用机制，淋巴细胞计数在1.25 mg组中1个月后减少77%和在0.5 mg组中减少73%。轻度和中度上呼吸道和下呼吸道感染在接受芬戈莫德的患者中稍微更频繁(Press releases Novartis和Cohen JA等, N Engl J Med. 2010 Feb 4; 362(5): 402-15)。

[0028] 24个月的双盲、安慰剂-对照FREEDOMS试验研究了1272个EDSS患者，所述患者具有0-5.5的评分，和在前一年至少一次复发或在前两年至少2次复发且芬戈莫德剂量为0.5 mg/天和1.25 mg/天对比安慰剂。在这种试验中，芬戈莫德与安慰剂对比，分别减少MS复发的频率达54%和60%，和减少失能进展的风险30%和32% (24个月期间，由3个月后证实)和37%和40% (24个月期间，由6个月后证实)。这些结果受到用MRI扫描的对脑损伤的积极影响的支持。芬戈莫德是良好耐受的，在芬戈莫德和安慰剂组之间的AE、SAE和死亡的总数方面没有差异。然而，导致停用研究药物的AE在使用1.25 mg剂量的芬戈莫德(14.2%患者)比用0.5 mg剂量的芬戈莫德(7.5%患者)或用安慰剂(7.7%的患者)中更常见，主要包括心动过缓、房室传导阻滞、黄斑水肿、升高的肝-酶水平和高血压。此外，如在早期试验所见的，在两个芬戈莫德组中存在心动过缓发作的增加了的风险，但仅仅在给予第一个剂量后。对心率和房室传导的影响似乎是剂量相关的并由心组织中的鞘氨醇1-磷酸1型受体的调节作用引起。黄斑水肿在几个患者中被诊断出，这些患者全部接受1.25 mg芬戈莫德。少于 0.2×10^9 每升的淋巴细胞减少症对于1.25 mg剂量、0.5 mg剂量和安慰剂的发生率分别为5.4%、3.5%和0.5%。下呼吸道感染在使用芬戈莫德比使用安慰剂者中更常见，此外感染的发生率是相似

的 (Press releases Novartis和Kappos L等, N Engl J Med, 2010 Feb 4; 362(5): 387-401和Gergely P, Mult Scler 2009; 15: Suppl 2: S125-S126)。

[0029] 随访研究FREEDOMS-II和TRANSFORMS的扩展试验一般证实上述数据 (Press releases Novartis和Kathri B等, Lancet Neurol. 2011 Jun; 10(6): 520-9)。至于对 0.5 mg的不利事件的较低总发生率和在疗效方面的无显著差异,为进一步的发展,选择这种剂量作为优选的剂量并且是由管理机构最终批准的剂量。



[0030] 式3: 芬戈莫德

根据本发明,可与DMF组合的其它候选药物是拉喹莫德 (式4)。拉喹莫德已通过两个大的III期研究 (具有超过2400个RRMS患者的ALLEGRO和BRAVO试验) 并在2012年在EU申请上市许可,同时支持US申请的确证III期试验 (在1800个RRMS患者中的CONCERTO) 正在进行 (Press releases Teva and Active Biotech和Comi G等, N Engl J Med. 2012 Mar 15; 366(11): 1000-9)。

[0031] 在ALLEGRO (两个完成的III期试验的第一个) 中,使患者随机接受拉喹莫德 (每日一次,口服0.6 mg) 或匹配的安慰剂,持续24个月。主要终点是证实在24个月的双盲研究期间复发的次数,同时次要终点包括证实的失能进展和MRI中的改变。研究纳入1106个RRMS患者 (Press releases Teva and Active Biotech和Comi G等, N Engl J Med. 2012 Mar 15; 366(11): 1000-9)。在ALLEGRO中,拉喹莫德显示ARR的统计学上显著的23%的减少 ($p=0.0024$) 和在EDSS进展风险中的36%的减少 ($p=0.0122$) 以及在脑萎缩进展中的33%的显著减少 ($p<0.0001$)。拉喹莫德一般是安全和良好耐受的。AE的总频率在活性剂和安慰剂组之间是类似的,对于拉喹莫德为87%和对于安慰剂为81%。拉喹莫德组中4个最常见的不利事件是ALT (丙氨酸转氨酶) 升高至正常范围上限的3倍以上,但低于或等于上限的5倍 (对于拉喹莫德为3.6%对比安慰剂的0.4%)、腹痛 (分别为5.8%对比2.9%)、背痛 (分别为16.4%对比9.0%) 和咳嗽 (分别为7.5%对比4.5%)。SAE发生在接受拉喹莫德的11.1%的患者中和在接受安慰剂的9.5%的患者中。

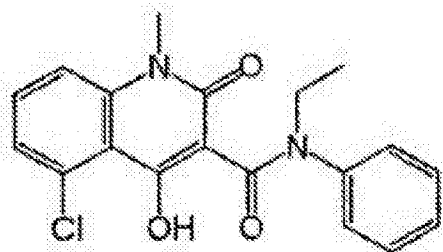
[0032] 3期BRAVO试验是又一项在RRMS患者 ($n=1331$) 中进行的拉喹莫德 (每日一次,口服剂量0.6 mg) 的2年随机、双盲、安慰剂-对照研究,然而这次添加了探索性干扰素 β -1a组。在BRAVO中,ARR对比安慰剂中主要终点的减少未达到统计学显著 ($p=0.075$),和只有在运行一个预先指定的敏感性分析以校正活性剂和安慰剂组之间的基线特征失衡后,统计学显著由减少21%的ARR所满足。在这种校正分析中,拉喹莫德也显示出EDSS进展风险的34%减少 ($p=0.044$) 和脑容量损失的28%减少 ($p<0.0001$)。拉喹莫德的安全性和耐受性类似于没有免疫抑制信号的ALLEGRO。至于干扰素 β -1a,与安慰剂比较,ARR减少29% ($p=0.002$) 和失能进展减少29% ($p=0.089$),而对脑萎缩未观察到治疗效果。

[0033] 由于BRAVO错过其主要终点这一事实,CONCERTO,一个0.6 mg或1.2 mg拉喹莫德在1800个RRMS患者中的III期试验开始。

[0034] II期试验还已建立较低的0.3 mg剂量的临床疗效 (Comi G等, Lancet. 2008 Jun

21; 371 (9630): 2085-92和Polman C等, Neurology. 2005 Mar 22; 64 (6): 987-91)。然而0.1 mg剂量未能显著地影响疾病的活动,如通过活动CNS损伤的累积数目所测量的(Polman C等, Neurology. 2005 Mar 22; 64 (6): 987-91)。

[0035] 关于作用机理,认为拉啞莫德在中枢神经系统内具有免疫调节性质并且还可具有直接的神经保护作用(在Giacomini PS, Clin Immunol. 2012 Jan; 142 (1): 38-43中评述)。拉啞莫德的分子靶标尚未完全限定,然而一些研究提示它可结合S100A9,一种影响细胞信号传导的钙结合蛋白。临床前研究能够显示,拉啞莫德的效果部分地通过降低Th1和Th17应答和增加调节性T细胞来介导,伴有促-炎细胞因子IFN- γ 和TNF α 的减少,同时促进抗-炎细胞因子IL-4、IL-10和TGF- β 的产生。此外拉啞莫德似乎能够通过特异性的粘附分子的相互作用,干扰淋巴细胞迁移进入中枢神经系统。其它数据提示拉啞莫德还可潜在地通过上调神经营养因子例如脑衍生的神经营养因子(BDNF),直接减少脱髓鞘和诱导轴突保护(Thone J, Am J Pathol. 2012 Jan; 180 (1): 267-74和Schulze-Topphoff U, PLoS One. 2012; 7 (3): e33797。在2012年3月30日在网上公布。doi: 10.1371/Journal.pone.0033797)。



[0036] 式4:拉啞莫德

尽管有上述报道的工作和(部分的)进展,情况仍然是所有可利用的药物在阻止正在进行的炎症组织损伤和MS的临床进展方面仅仅是部分有效的。为什么疗法仅仅是适度有效的原因可在复杂和不同的MS发病机制中了解,其中仅仅针对疾病的某一方面可能不足以完全停止疾病过程。一个可能提高治疗效果的策略是结合两种或更多种具有不同作用模式的药物。这样的组合,例如,已在WO 2007/006307中一般性描述(富马酸单烷基酯的盐与多个其它药物,见20-25页)和在WO 2011/100589中被特别地保护(富马酸酯例如富马酸二甲酯与醋酸格拉默或者干扰素 β)。上述与特立氟胺的实验性组合疗法是进一步的实例,但它们并没有导致明确的积极结果。

[0037] 因此,虽然在MS治疗中已取得重大进展,仍对具有改进的有效性、较少的副作用、较好的耐受性和更加方便的药物存在着大量的未满足的需求。用特立氟胺和富马酸二甲酯的固定组合或芬戈莫德和富马酸二甲酯的组合或拉啞莫德和富马酸二甲酯的组合治疗MS的本发明满足这些需求。

[0038] 发明概述

本发明在其最广的方面涉及口服药物的新组合,即特立氟胺、芬戈莫德或拉啞莫德与富马酸二甲酯的组合,以治疗多发性硬化症。

[0039] 由于与富马酸二甲酯的部分非重叠的作用机制以及通常非重叠的副作用特性,已选择特立氟胺、芬戈莫德和拉啞莫德作为与富马酸二甲酯组合的强有力的伴侣。

[0040] 包含在组合制剂中的两种活性成分,即富马酸二甲酯与特立氟胺、芬戈莫德或拉

喹莫德的组合,可以它们中的任何一种的任何药学上可接受的给药形式提供。如本文所用的此类药学上可接受的给药形式,包括任何药学上可接受的和治疗有效的结晶和非结晶形式、溶剂合物或水合物,和在特立氟胺的情况下包括其Z-和E-烯醇形式及其混合物且也包括且前药来氟米特。依据本发明的要求保护的口服药用组合物的其它成分是一种或多种药学上可接受的赋形剂。如用于本申请的术语“赋形剂”应广义地理解并包括任何可以口服药物给药形式存在的药学上可接受的无活性物质,包括(但不限于)填充剂、稀释剂、粘合剂、基质形成剂、崩解剂、润滑剂、持续释放剂、包衣剂等。

[0041] 本发明还提供一种药用组合物,其包含富马酸二甲酯与特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德组合作为单独活性成分,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述组合物适用于每天给药一次。

[0042] 本发明的一个优选的实施方案提供口服使用,每日一次给药的新的固定-剂量组合,所述组合包含当单独使用时治疗有效剂量的为富马酸二甲酯的第一活性成分,和当单独使用时未表现出治疗效果剂量的为特立氟胺的第二活性成分。因此,依据本发明优选的方面,这种药用组合物含有剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺。

[0043] 本发明的另一个优选的实施方案提供口服使用,每日一次给药的新的固定-剂量组合,所述组合包含当单独使用时治疗有效剂量的为富马酸二甲酯的第一活性成分,和当单独使用时未表现出治疗效果剂量的为芬戈莫德的第二活性成分。因此,依据本发明优选的方面,这种药用组合物含有剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.45 mg的芬戈莫德。

[0044] 此外,本发明的另一个优选的实施方案提供口服使用,每日一次给药的新的固定-剂量组合,所述组合包含当单独使用时治疗有效剂量的为富马酸二甲酯的第一活性成分,和当单独使用时未表现出治疗效果剂量的为拉喹莫德的第二活性成分。因此,依据本发明优选的方面,这种药用组合物含有剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.25 mg的拉喹莫德。

[0045] 依据本发明,本文描述的组合产品将显示出比富马酸二甲酯单独使用更好的疗效(如通过减少复发率和/或失能的进展和/或类似地可接受的终点所测量的)。此外,与富马酸二甲酯和单独的各组合伴侣比较,本发明的组合产品将未显示出严重不利事件的增加。

[0046] 本发明的进一步的实施方案提供口服使用,每日一次给药的新的固定-剂量组合,所述组合包含日剂量低于在DEFINE和CONFIRM研究中显示对MS为治疗有效的日剂量的为富马酸二甲酯的第一成分,和当单独使用时未表现出治疗效果的剂量的为特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德的第二活性成分。与富马酸二甲酯和特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德各自单独以治疗有效剂量使用时分别进行比较,依据本发明的这个优选方面的组合产品将显示不俗的疗效(如通过减少复发率和/或失能的进展和/或类似地可接受的终点所测量的),而且与各个药物以各自的剂量单独给予时比较,将与较少不利作用有关。因此,在本发明的一个优选的方面,所述组合物含有剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺。在本发明的另一个优选的方面,所述组合物含有剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.45 mg的芬戈莫德。在本发明的还一个优

选的方面,所述组合物含有剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和剂量范围为0.05 mg-0.25 mg的拉喹莫德。

[0047] 本发明的进一步的实施方案提供口服使用,每日两次给药的新的固定-剂量组合,所述组合包含当单独使用时为治疗有效剂量的为富马酸二甲酯的第一活性成分,和当单独使用时未表现出治疗效果的绝对日剂量的为特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德的第二活性成分。依据本发明,组合产品将显示出比富马酸二甲酯单独使用显著更好的疗效(如通过减少年复发率和/或失能的进展和/或类似地可接受的终点所测量的)。此外,这种组合与富马酸二甲酯单独使用相比较,将在严重不利事件方面不显示出统计学上显著的增加。

[0048] 本发明的进一步的实施方案提供口服使用,每日两次给药的新的固定-剂量组合,所述组合包含剂量低于在DEFINE和CONFIRM研究中显示为治疗有效剂量的为富马酸二甲酯的第一成分,和当单独使用时未表现出治疗效果的绝对日剂量的为特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德的第二活性成分。与富马酸二甲酯和特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德各自分别以治疗有效剂量单独使用时比较,这种组合产品将显示不俗的疗效(如通过减少年复发率和/或失能的进展和/或类似地可接受的终点所测量的),而且与各个药物以各自的剂量单独给予时比较,将与较少不利作用有关。

[0049] 在本发明的进一步的实施方案中,特立氟胺在所有以上组合中由其前药来氟米特以生物等效剂量(如通过特立氟胺药代动力学所测定的)替代。

[0050] 发明详述

本发明涉及一种在需要这样的治疗的人类患者中治疗MS的方法并包括给予所述患者以富马酸二甲酯与特立氟胺(或其前药来氟米特)、芬戈莫德或拉喹莫德组合的单一口服剂型(如片剂或胶囊)的组合疗法。所述组合制剂比单一药物单独更有效和/或具有比单一药物单独使用减少的副作用和更好的耐受性和/或可以减少的频率给药。

[0051] 虽然富马酸二甲酯以及特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德已各自独立地用于治疗MS,但所述药物并未组合用于治疗MS。本发明人已经认识到,富马酸二甲酯(在一个方面)和特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德(在其它方面)的额外或协同效应,将最可能是由于这样的事实,即富马酸二甲酯和其它3种药物在MS的病理生理学中具有不同的分子靶标和许多非重叠的作用模式。富马酸二甲酯通过耗竭GSH储备和激活nrf2起作用,后者除了其干扰Th1/Th2分化的主要免疫调节作用,还介导显著的神经保护特性,同时未观察到主要的免疫抑制作用。在其它方面,通过选择性抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)起作用的特立氟胺、通过下调细胞表面上的S1PR起作用的芬戈莫德和通过S100A9潜在地起作用的拉喹莫德,被假设具有对免疫反应的其他方面的影响,例如淋巴细胞迁移、调节性T细胞应答和抗体产生,导致潜在的更广泛的抑制效果以及相关的免疫抑制活性。依据本发明,这些各个药物的活性的特定谱和最佳剂量的选择允许所述组合的特别有利的效果和副作用分布。

[0052] 在依据本发明的优选的组合疗法中,药物例如特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德在单独使用时未显示具有显著的临床效果的剂量下,当与单独使用时为有效的剂量的另一种药物(富马酸二甲酯)组合使用时仍具有显著的额外效果。此外,与单一药物比较,所述组合将与类似的或甚至更良性的副作用分布相关。最后,将通常用于每日两次给药方案的药物例如富马酸二甲酯与通常用于每日一次给药方案的药物例如特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德组合,可允许建立具有不低于两种药物在单独使用时的疗效,且无增加的副作用(取决于

特定的副作用特性和剂量)的每日一次的组合药物。

[0053] 依据本发明的一个优选的组合意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的一个特别优选的组合将含有625 mg富马酸二甲酯和5 mg特立氟胺。更优选的组合含有500 mg富马酸二甲酯和6 mg特立氟胺、500 mg富马酸二甲酯和5 mg特立氟胺、500 mg富马酸二甲酯和4 mg特立氟胺、500 mg富马酸二甲酯和3 mg特立氟胺、625 mg富马酸二甲酯和4 mg特立氟胺、625 mg富马酸二甲酯和3 mg特立氟胺、625 mg富马酸二甲酯和2 mg特立氟胺,和625 mg富马酸二甲酯和1 mg特立氟胺。进一步优选的实施方案含有与1、2、3、4或5 mg特立氟胺组合的750 mg富马酸二甲酯。

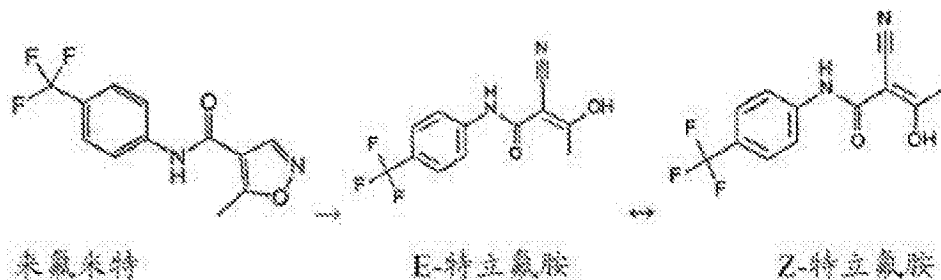
[0054] 依据本发明的另一个优选的组合意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为125 mg-500 mg的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。优选地,依据本发明的这个方面的组合意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为125 mg-375 mg的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围为1 mg-6 mg的特立氟胺和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合含有与2、3、4、5或6 mg特立氟胺组合的375 mg富马酸二甲酯,或与1、2、3、4或5 mg特立氟胺组合的375 mg富马酸二甲酯,或与5 mg特立氟胺组合的375 mg富马酸二甲酯,或与2、3、4、5或6 mg特立氟胺组合的250 mg富马酸二甲酯,或与3、4、5或6 mg特立氟胺组合的125 mg富马酸二甲酯。

[0055] 第三个优选的组合意欲每天使用两次和由以下成分组成:成分1) 剂量范围250 mg每日两次至375 mg每日两次的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围0.5 mg每日两次至3 mg每日两次的特立氟胺和成分3),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有375 mg富马酸二甲酯和2.5 mg特立氟胺。进一步优选的组合含有250 mg富马酸二甲酯和3 mg特立氟胺、250 mg富马酸二甲酯和2.5 mg特立氟胺、250 mg富马酸二甲酯和2 mg特立氟胺、250 mg富马酸二甲酯和1.5 mg特立氟胺、375 mg富马酸二甲酯和2 mg特立氟胺、375 mg富马酸二甲酯和1.5 mg特立氟胺、250 mg富马酸二甲酯和1 mg特立氟胺,和375 mg富马酸二甲酯和0.5 mg特立氟胺。进一步优选的实施方案含有与0.5、1、1.5、2或2.5 mg特立氟胺组合的375 mg富马酸二甲酯。

[0056] 第四个组合意欲每天使用两次和由以下成分组成:成分1) 剂量范围60 mg每日两次至250 mg每日两次的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围0.5 mg每日两次至3 mg每日两次的特立氟胺和成分3),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有150 mg富马酸二甲酯和2.5 mg特立氟胺。进一步优选的组合含有125 mg富马酸二甲酯和5 mg特立氟胺、150 mg富马酸二甲酯和3 mg特立氟胺、125 mg富马酸二甲酯和2.5 mg特立氟胺、125 mg富马酸二甲酯和2 mg特立氟胺、125 mg富马酸二甲酯和1.5 mg特立氟胺、150 mg富马酸二甲酯和2 mg特立氟胺、150 mg富马酸二甲酯和1.5 mg特立氟胺、125 mg富马酸二甲酯和1 mg特立氟胺,和150 mg富马酸二甲酯和0.5 mg特立氟胺。进一步优选的实施方案含有与0.5、1、1.5、2或2.5 mg特立氟胺组合的180 mg富马酸二甲酯。

[0057] 意欲依据本发明每天使用一次或两次的依据本发明的组合包括其中特立氟胺以其前药来氟米特的生物等效剂量的形式存在(如通过特立氟胺药代动力学所测定)的那

些组合物。特立氟胺由来氟米特经由重排和开环形成。



[0058] 关于芬戈莫德,依据本发明的一个优选的组合物意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为500 mg-750 mg的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围为0.05 mg-0.045 mg的芬戈莫德和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有625 mg富马酸二甲酯和0.4 mg芬戈莫德。进一步优选的组合含有500 mg富马酸二甲酯和0.4 mg芬戈莫德、500 mg富马酸二甲酯和0.3 mg芬戈莫德、500 mg富马酸二甲酯和0.2 mg芬戈莫德、500 mg富马酸二甲酯和0.1 mg芬戈莫德、625 mg富马酸二甲酯和0.3 mg芬戈莫德、625 mg富马酸二甲酯和0.2 mg芬戈莫德、625 mg富马酸二甲酯和0.1 mg芬戈莫德,和625 mg富马酸二甲酯和0.05 mg芬戈莫德。进一步优选的实施方案含有与0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.45 mg芬戈莫德组合的750 mg富马酸二甲酯。

[0059] 依据本发明的另一个优选的组合物意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为125 mg-460 mg的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围0.05 mg-0.45 mg的芬戈莫德和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。优选地,依据本发明的这个方面的组合物意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为125 mg-375 mg的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围0.05 mg-0.045 mg的芬戈莫德和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合含有与0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.45 mg芬戈莫德组合的375 mg富马酸二甲酯,或与0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.45 mg芬戈莫德组合的250 mg富马酸二甲酯,或与0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.45 mg芬戈莫德组合的125 mg富马酸二甲酯。

[0060] 还一个优选的组合物意欲每天使用两次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围250 mg每日两次至375 mg每日两次的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围0.025 mg每日两次至0.2 mg每日两次的芬戈莫德和成分3),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有375 mg富马酸二甲酯和0.2 mg芬戈莫德。进一步优选的组合含有250 mg富马酸二甲酯和0.1 mg芬戈莫德、250 mg富马酸二甲酯和0.3 mg芬戈莫德、250 mg富马酸二甲酯和0.4 mg芬戈莫德、250 mg富马酸二甲酯和0.45 mg芬戈莫德、375 mg富马酸二甲酯和0.2 mg芬戈莫德、375 mg富马酸二甲酯和0.3 mg芬戈莫德。进一步优选的实施方案含有与0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.45 mg芬戈莫德组合的375 mg富马酸二甲酯。

[0061] 第四个组合物意欲每天使用两次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围60 mg每日两次至230 mg每日两次的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围0.025 mg每日两次至0.2 mg每日两次的芬戈莫德和成分3),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有150 mg富马酸二甲酯和0.2 mg芬戈莫德。进一步优选的组合含有125 mg富马酸二甲酯和0.2 mg芬戈莫德、150 mg富马酸二甲酯和0.3 mg芬戈莫德、125 mg富马酸二甲酯和0.3 mg芬戈莫德、125 mg富马酸二甲酯和0.1 mg芬戈莫德、125 mg富马酸二甲酯和0.05

mg 芬戈莫德、150 mg 富马酸二甲酯和 0.4 mg 芬戈莫德、150 mg 富马酸二甲酯和 0.45 mg 芬戈莫德、125 mg 富马酸二甲酯和 0.45 mg 芬戈莫德。进一步优选的实施方案含有与 0.025 mg 每日两次至 0.2 mg 芬戈莫德组合的 180 mg 富马酸二甲酯。

[0062] 关于拉喹莫德,以下组合物是特别优选的。依据本发明的一个优选的组合物意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为 500 mg-750 mg 的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围 0.05 mg-0.25 mg 的拉喹莫德和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有 625 mg 富马酸二甲酯和 0.25 mg 拉喹莫德。进一步优选的组合含有 500 mg 富马酸二甲酯和 0.25 mg 拉喹莫德、500 mg 富马酸二甲酯和 0.2 mg 拉喹莫德、500 mg 富马酸二甲酯和 0.15 mg 拉喹莫德、500 mg 富马酸二甲酯和 0.1 mg 拉喹莫德、625 mg 富马酸二甲酯和 0.2 mg 拉喹莫德、625 mg 富马酸二甲酯和 0.15 mg 拉喹莫德、625 mg 富马酸二甲酯和 0.1 mg 拉喹莫德,和 625 mg 富马酸二甲酯和 0.05 mg 拉喹莫德。进一步优选的实施方案含有与 0.05、0.1、0.15、0.2 和 0.25 mg 拉喹莫德组合的 750 mg 富马酸二甲酯。

[0063] 依据本发明的另一个优选的组合物意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为 125 mg-460 mg 的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围 0.05 mg-0.25 mg 的拉喹莫德和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。优选地,依据本发明的这个方面的组合物意欲每天使用一次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围为 125 mg-375 mg 的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围 0.05 mg-0.25 mg 的拉喹莫德和成分3) (赋形剂),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合含有与 0.05、0.1、0.15、0.2 和 0.25 mg 拉喹莫德组合的 375 mg 富马酸二甲酯,或与 0.05、0.1、0.15、0.2 和 0.25 mg 拉喹莫德组合的 250 mg 富马酸二甲酯,或与 0.05、0.1、0.15、0.2 和 0.25 mg 拉喹莫德组合的 125 mg 富马酸二甲酯。

[0064] 还有一个优选的组合物意欲每天使用两次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围 250 mg 每日两次至 375 mg 每日两次的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围 0.025 mg 每日两次至 0.125 mg 每日两次的拉喹莫德和成分3),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有 375 mg 富马酸二甲酯和 0.125 mg 拉喹莫德。进一步优选的组合含有 250 mg 富马酸二甲酯和 0.125 mg 拉喹莫德、250 mg 富马酸二甲酯和 0.1 mg 拉喹莫德、250 mg 富马酸二甲酯和 0.05 mg 拉喹莫德、250 mg 富马酸二甲酯和 0.025 mg 拉喹莫德、375 mg 富马酸二甲酯和 0.1 mg 拉喹莫德、375 mg 富马酸二甲酯和 0.05 mg 拉喹莫德和与 0.025 mg 拉喹莫德组合的 375 mg 富马酸二甲酯。

[0065] 还有一个组合物意欲每天使用两次并由以下成分组成:成分1) 剂量范围 60 mg 每日两次至 230 mg 每日两次的富马酸二甲酯和成分2) 剂量范围 0.025 mg 每日两次至 0.125 mg 每日两次的拉喹莫德和成分3),其为药物制剂所需要。依据本发明的这个方面的特别优选的组合将含有 150 mg 富马酸二甲酯和 0.125 mg 拉喹莫德。进一步优选的组合含有 125 mg 富马酸二甲酯和 0.125 mg 拉喹莫德、125 mg 富马酸二甲酯和 0.1 mg 拉喹莫德、125 mg 富马酸二甲酯和 0.05 mg 拉喹莫德、125 mg 富马酸二甲酯和 0.025 mg 拉喹莫德、150 mg 富马酸二甲酯和 0.1 mg 拉喹莫德、150 mg 富马酸二甲酯和 0.05 mg 拉喹莫德、150 mg 富马酸二甲酯和 0.025 mg 拉喹莫德。

[0066] 依据本发明的优选的方面,特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德以低于当单独使用时显示治疗有效性的剂量使用。因此,优选的本发明组合的治疗益处由迄今认为很可能是无

效的剂量的特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德提供的意想不到的额外效应引起。已显示富马酸二甲酯诱导疾病缓解和疾病的干预效应,如根据患者中的年复发率和失能的进展所测定的。与其并非特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德的不同(互不相关的)作用机制组合和显示安全性,伴有主要包括温和耐受性问题例如腹泻、恶心、胃痛的副作用的上下文中所见到的,富马酸二甲酯是与特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德组合的理想的伴侣。大多数药物具有S-形剂量-反应曲线或钟形剂量反应曲线。因此,另一个药物例如特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德的加入将期望以有利的方式改变总计的剂量反应曲线并因此具有重大的临床和治疗效用。

[0067] 本发明的进一步的方面是一种合适的药物制剂,用于每日一次或两次口服给予本发明的富马酸二甲酯和特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德的组合。所述制剂可以是任何口服制剂,但优选地为片剂或丸粒制剂,或胶囊制剂,如明胶胶囊。片剂、丸剂或胶囊可以是肠溶包衣的或非肠溶包衣的。

[0068] 依据本发明的一个特定方面,两种活性成分存在于口服制剂的不同部分中,所述制剂被设计成各活性成分用不同的速度释放。

[0069] 因此,依据这个方面,本发明还提供一种口服使用的对抗MS的药用组合物,其含有富马酸二甲酯和特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德作为活性成分,其中富马酸二甲酯包含在提供活性成分延长释放的组合物的一部分中,和特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德包含在提供活性成分快速释放的组合物的一部分中。

[0070] 在本发明的特定的实施方案中,富马酸二甲酯包含在片剂的延长释放基质部分中和特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德包含在围绕基质部分的包衣中。在特定的实施方案中,特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德包含在围绕片剂的基质部分的外层肠溶包衣中,其包埋和围绕富马酸二甲酯。在一备选的实施方案中,特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德包含在核芯和外层肠溶包衣之间的一个单独的水溶性或水易崩解层中,或作为最外层。依据本发明的合适的片剂可含有乳糖(如tablettose)或作为填充剂的微晶纤维素、作为基质形成缓凝剂(retarding agent)的羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素和作为润滑剂的硬脂酸镁,且它们可被包衣,如用薄膜包衣或肠溶包衣或含药层。有用的包衣剂包括丙烯酸聚合物,如来自Eudragit系列,例如Eudragit L30D和纤维素酯例如羟丙甲纤维素(hypromellose)。

[0071] 适合于用作本发明片剂的延长释放基质部分的延时或缓慢释放基质制剂公开于WO 2010/079222中,其公开内容以其整体结合到本文中。这样的延长释放基质制剂可用另外的含有特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德的快速释放包衣提供。或者,特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德可加入到如在WO 2010/079222的许多实施例中提供的肠溶包衣中。

[0072] 因此,涂布侵蚀基质片可以用来配制依据本发明的富马酸二甲酯和特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德的组合。或者,两种活性成分也可放入各自的控制释放(CR)和即刻释放(IR)的微片剂或丸粒中,然后可将其填充到明胶胶囊或囊剂中。在这样一个实施方案中,富马酸二甲酯将再次在CR微片剂或丸粒中,而特立氟胺或芬戈莫德或拉喹莫德将在IR微片剂或丸粒中。

[0073] DMF核芯片剂也可由2层组成,一层为控制释放(CR)和第二层为即刻释放(IR);所述片剂给出典型的组成用于将DMF选择分布于CR和IR层;DMF的其它分布也是可能的。

[0074] 所述的2-层片剂片芯可以被包衣为在本专利别处描述的DMF片剂以得到组合产

品。

组成/剂量	125 mg	250 mg	500 mg
CR-层			
DMF	60	120	240
乳糖	65.85	131.70	263.40
HPC SL	6	12	24
硅胶	0.15	0.30	0.45
硬脂酸镁	1	2	4
CR 重量	133	266	532

IR-层			
DMF	65	130	260
乳糖	30.85	61.7	263.40
微晶纤维素	12	24	48
HPC SL	6	12	24
交联聚乙烯吡咯酮	5	10	20
硅胶	0.15	0.30	0.45
硬脂酸镁	1	2	4
CR 重量	120	240	480
CR+IR 重量	253	506	1012

实施例

[0075] 提供以下实施例以举例说明本发明的各个方面而并不视为以任何方式限制本发明。

[0076] 实施例1-3. 临床试验设计以证实提出的协同效应。

[0077] 临床试验将包括根据McDonald标准诊断的缓解-复发型多发性硬化症患者, 这些患者具有在0和5之间的基线扩展失能状态量表 (EDSS) 和或者在随机化的最后12个月内的至少一次复发和先前的MRI扫描显示损害与多发性硬化症相符, 或者随机的6个月内进行的MRI扫描上的GdE损害。排除在随机化的50天内复发的或未从以前复发中稳定的患者。在去年内已用T-细胞或T-受体疫苗治疗, 全淋巴照射或治疗性单克隆抗体治疗的患者, 在随机化的去年内已用米托蒽醌或环磷酰胺治疗的患者也被排除。随机化的6个月内已用环孢菌素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤或血浆置换法治疗的患者也被排除。先前患有胃肠道疾病例如十二指肠溃疡、胃炎和胰腺疾病的患者也将被排除在外。具有淋巴细胞减少症、低白细胞计数或在基线计算的肌酐清除率< 60 mL/min的患者也将被排除在外。

[0078] 该试验将经所有有关主管机关以及所有有关伦理委员会批准。所述试验将是随机、双盲、双模拟 (double-dummy)、安慰剂对照平行组设计, 试验3个活性剂治疗组和安慰剂组:

实施例1:

1.1: 组合片剂, 其在单一配制的肠溶包衣片剂中由500 mg延长释放DMF和即时释放6 mg特立氟胺组成;

- 1.2:特立氟胺6 mg加安慰剂DMF肠溶包衣片剂;
- 1.3:500 mg DMF剂量与特立氟胺安慰剂肠溶包衣片剂;
- 1.4:安慰剂DMF和安慰剂特立氟胺肠溶包衣片剂。

[0079] 实施例2:

- 2.1:组合片剂,其在单一配制的肠溶包衣片剂中由500 mg延长释放DMF和即时释放0.3 mg芬戈莫德组成;
- 2.2:芬戈莫德0.3 mg加安慰剂DMF肠溶包衣片剂;
- 2.3:500 mg DMF剂量与芬戈莫德安慰剂肠溶包衣片剂;
- 2.4:安慰剂DMF和安慰剂芬戈莫德肠溶包衣片剂。

[0080] 实施例3:

- 3.1:组合片剂,其在单一配制的肠溶包衣片剂中由500 mg延长释放DMF和即时释放0.25 mg拉喹莫德组成;
- 3.2:拉喹莫德0.25 mg加安慰剂DMF肠溶包衣片剂;
- 3.3:500 mg DMF剂量与拉喹莫德安慰剂肠溶包衣片剂;
- 3.4:安慰剂DMF和安慰剂拉喹莫德肠溶包衣片剂。

[0081] 安慰剂组1.4、2.4和3.4也将证明所有3个活性剂组1.1-1.3、2.1-2.3和3.1-3.2的敏感性。

[0082] 主要终点将是基于MRI扫描,采用对比后T1-加权序列的新的GdE损害的数目和体积以及T2-加权扩大损害的数目。次要终点将是每月监测的复发数和在12周间隔评价偏离基线的EDDS以及脑萎缩。安全性将紧随其后,特别是关于白细胞的分类计数、肝酶值、胃肠副作用和感染。实验室检查将每4周进行和总体安全性通过报告SAE's和AE's和神经学和身体检查来评价。治疗时间起初是24周以评价主要终点,接着是一个盲法24周的随访,其中活性剂治疗组将继续其随机的治疗,而服用安慰剂的患者将转移到用连续的盲法给予活性剂治疗,其中他们将接受活性组合片剂,其由在延长释放制剂中的500mg DMF和在肠溶包衣片剂中的即时释放的特立氟胺、芬戈莫德或拉喹莫德组成。患者的数目为400,基于先前报告平均MRI损害减少数据,用DMF治疗和用特立氟胺、芬戈莫德或者拉喹莫德治疗的各组之间按1:1:1:1随机化,表现为新的GdE损害数目的20%减少,基于双侧5%显著水平检测治疗效果的80%的能力。

[0083] 所有的MRI评价将集中由一位有经验的神经放射学家进行。在所有患者完成第一次24周的各活性剂组针对安慰剂的比较以及另外的组合片剂治疗组与各单一治疗组比较后规划中期分析。分析将采用适应性设计和没有调整显著水平的封闭分析进行。

[0084] 在筛选和随机化后进入试验的患者将遵循自随机化/基线第二周进行的调查进度,在第4周并且然后每4周在整个试验期对每个患者进行治疗结束时进行8周的随访。在基线、试验进度表的第4、8、12、24、36和48周对采集血浆样品用于群体动力学。

[0085] 过早中断治疗的患者将根据研究人员的判断提供替代治疗。非依赖性安全数据监测委员会将按月监测安全数据,审查所有的SAE's和可能的感染并决定退出实验室计划或其它安全措施包括为了安全理由过早中断治疗的患者。试验将在6-8个国家的约50-60个中心进行。

[0086] 实施例4-6. 制剂实施例

使用具有薄膜包衣的含侵蚀基质核芯的肠溶包衣片剂以分别配制依据本发明的富马酸二甲酯和特立氟胺(实施例4)、富马酸二甲酯和芬戈莫德(实施例5)和富马酸二甲酯和拉喹莫德(实施例6)的组合。

[0087] 肠溶包衣片剂分别由含有特立氟胺(实施例4)、芬戈莫德(实施例5)和拉喹莫德(实施例6)的薄膜包衣覆盖的含有富马酸二甲酯的侵蚀基质核芯,和外部薄层肠溶包衣组成。肠溶包衣当到达小肠时快速溶解,在十二指肠中在弱碱性的pH值下分别释放特立氟胺、芬戈莫德和拉喹莫德。作为对比,由于侵蚀基质,富马酸二甲酯在数小时的过程中以延长的方式释放(控制释放)。

[0088] 对于125 mg DMF规格的片芯的组成示于以下片剂中(对于实施例4、实施例5和实施例6都相同)。

成分	分量/275 mg核芯片剂重量(mg)	分量/核芯片剂重量(wt.-%)
富马酸二甲酯	125	45.45
乳糖(Tabletose 100)	135.7	49.35
羟丙基纤维素(HPC-SL)	12	4.36
二氧化硅(Aerosil)	0.3	0.11
硬脂酸镁	2	0.73

[0089] 然后将这些275 mg片芯用含有例如5 mg特立氟胺或如0.3 mg芬戈莫德或如0.25 mg拉喹莫德的5 wt.-% PVA-水溶液包衣,以便获得含特立氟胺-或芬戈莫德-或拉喹莫德-的层,所述层在与水接触时快速地溶解。

[0090] 然后将薄的肠溶包衣应用于这些包衣的片芯中。包衣料具有以下组成:

Eudragit L30D55*	7.56 mg (2.75%**)
柠檬酸三乙酯	0.76 mg
Cutina GMS V	0.23 mg
Tween 80	0.09 mg

*固体含量被列出(Eudragit是一种30%固体的悬浮液),

* **理论应用的包衣组成,实际应用的包衣为约2 wt-%。

[0091] 应用与包埋在薄膜包衣中的1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、4 mg、5 mg和6 mg特立氟胺组合的含有60 mg、125 mg、150 mg、250 mg、375 mg和500 mg DMF的延长释放制剂的片芯的不同组合的其它片剂规格。关于芬戈莫德,设计了以下组合:与包埋在薄膜包衣中的0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.45 mg芬戈莫德组合的含有60 mg、125 mg、150 mg、250 mg、375 mg和500 mg DMF的延长释放制剂的片芯的不同组合。关于拉喹莫德,设计了以下组合:与包埋在薄膜包衣中的0.025 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.25 mg拉喹莫德组合的含有60 mg、125 mg、150 mg、250 mg、375 mg和500 mg DMF的延长释放制剂的片芯的不同组合将应用。

[0092] 制备和包衣步骤通过例如在W0 2010/079222,实施例21和22中描述的已知方法进行。