



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115501218 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 23

(21) 申请号 202211204459.4

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2015.11.16

A61K 31/225 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00 (2006.01)

62/080,783 2014.11.17 US

A61P 37/02 (2006.01)

62/140,255 2015.03.30 US

C12Q 1/02 (2006.01)

62/232,963 2015.09.25 US

(62) 分案原申请数据

201580072773.3 2015.11.16

(71) 申请人 渤健马萨诸塞州股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 马克·诺瓦斯 张睿

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 何箴 张梦倩

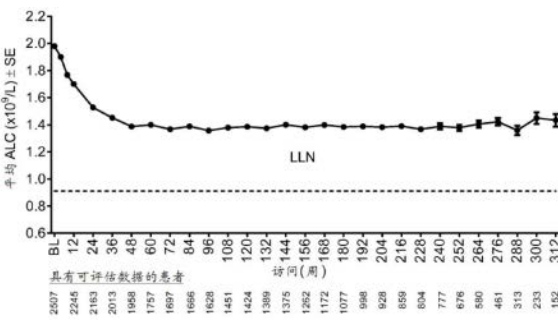
权利要求书2页 说明书121页 附图4页

(54) 发明名称

治疗多发性硬化的方法

(57) 摘要

本文提供了用富马酸酯治疗多发性硬化的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。本文提供的方法通过通知和监测经历关于进行性多灶性白质脑病的治疗的患者,和/或通过监测淋巴细胞计数来改善治疗的安全性。



1. 富马酸二甲酯在制备用于预测受试者发展严重延长淋巴细胞减少症的风险的方法的试剂中的用途,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用所述试剂,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述试剂中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述试剂中;

(b) 监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(c) 如果重复施用所述试剂至少6个月后,所述受试者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为具有发展严重延长淋巴细胞减少症的风险。

2. 淋巴细胞计数检测用剂在制备用于预测受试者发展严重延长淋巴细胞减少症的风险的方法的试剂中的用途,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用包含富马酸二甲酯的药物组合物,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述药物组合物中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述药物组合物中;

(b) 使用所述试剂监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(c) 如果重复施用所述药物组合物至少6个月后,所述受试者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为具有发展严重延长淋巴细胞减少症的风险。

3. 淋巴细胞计数检测用剂在制备用于预测受试者发展严重延长淋巴细胞减少症的风险的方法的试剂中的用途,所述受试者被施用了包含富马酸二甲酯的药物组合物,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述药物组合物中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述药物组合物中;所述方法包括:

(a) 在重复施用所述药物组合物的至少6个月期间,使用所述试剂监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(b) 如果重复施用所述药物组合物至少6个月后,所述受试者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为具有发展严重延长淋巴细胞减少症的风险。

4. 淋巴细胞计数检测用剂在制备用于确认受试者是否是适合继续施用包含富马酸二甲酯的药物组合物的候选者的方法的试剂中的用途,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述药物组合物中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述药物组合物中,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用所述药物组合物;

(b) 使用所述试剂监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(c) 如果重复施用所述药物组合物至少6个月后,所述受试者不具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为适合继续施用所述药物组合物的候选者。

5. 淋巴细胞计数检测用剂在制备用于确认受试者是否是适合继续施用包含富马酸二甲酯的药物组合物的候选者的方法的试剂中的用途,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述药物组合物中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述药物组合物中,所述方法包括:

(a) 在重复施用所述药物组合物的至少6个月期间,使用所述试剂监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(b) 如果重复施用所述药物组合物至少6个月后,所述受试者不具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为适合继续施用所述药物组合物的候选者。

6. 富马酸二甲酯在制备用于确认受试者是否是适合继续施用包含富马酸二甲酯的药物组合物的候选者的方法的试剂中的用途,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用所述试剂,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述试剂中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述试剂中;

(b) 监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(c) 如果重复施用所述试剂至少6个月后,所述受试者不具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为适合继续施用所述药物组合物的候选者。

7. 富马酸二甲酯和淋巴细胞计数检测用剂在制备用于预测受试者发展严重延长淋巴细胞减少症的风险的方法的试剂盒中的用途,条件是(i) 所述富马酸二甲酯不包含富马酸盐,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述试剂盒中,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用所述富马酸二甲酯;

(b) 使用所述淋巴细胞计数检测用剂监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(c) 如果重复施用所述富马酸二甲酯至少6个月后,所述受试者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为具有发展严重延长淋巴细胞减少症的风险。

8. 富马酸二甲酯和淋巴细胞计数检测用剂在制备用于确认受试者是否是适合继续施用所述富马酸二甲酯的候选者的方法的试剂盒中的用途,条件是(i) 所述富马酸二甲酯不包含富马酸盐,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述试剂盒中,所述方法包括:

(a) 向所述受试者施用所述富马酸二甲酯;

(b) 使用所述淋巴细胞计数检测用剂监测所述受试者的淋巴细胞计数;以及

(c) 如果重复施用所述富马酸二甲酯至少6个月后,所述受试者不具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月,则将其鉴定为适合继续施用所述富马酸二甲酯的候选者。

9. 包含富马酸二甲酯的药物组合物在制备用于治疗多发性硬化患者的药物中的用途,条件是(i) 富马酸盐不存在于所述药物组合物中,且(ii) 没有除了富马酸二甲酯之外的额外富马酸酯存在于所述药物组合物中,

其中仅向如下多发性硬化患者施用所述药物:在向所述多发性硬化患者重复施用所述药物的至少6个月后,所述多发性硬化患者不具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的用途,其中所述施用通过口服完成。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述施用为每天两次口服施用240mg富马酸二甲酯。

12. 根据权利要求10所述的用途,其中所述施用为每天两次口服施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次口服施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

13. 根据权利要求10所述的用途,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

14. 根据权利要求10所述的用途,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

治疗多发性硬化的方法

[0001] 本申请是申请号为201580072773.3、申请日为2015年11月16日、发明名称为“治疗多发性硬化的方法”的中国发明专利申请的分案申请,原申请为国际申请号为PCT/US2015/060850的国家阶段申请,该国际申请要求申请日为2014年11月17日、申请号为62/080,783的美国申请,申请日为2015年3月30日、申请号为62/140,255的美国申请,申请日为2015年9月25日、申请号为62/232,963的美国申请的优先权。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年11月17日提交的美国临时专利申请No.62/080,783、2015年3月30日提交的美国临时专利申请No.62/140,255和2015年9月25日提交的美国临时专利申请No.62/232,963的权益,所述各美国临时专利申请的全部内容通过引用并入本文。

[0004] 1. 领域

[0005] 本文提供了用富马酸酯治疗多发性硬化的方法,所述富马酸酯如富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、及任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。本文中提供的方法通过通知并且监测经历关于进行性多灶性白质脑病(PML)的治疗的患者,和/或通过监测淋巴细胞计数改善治疗的安全性。

[0006] 2. 背景

[0007] 多发性硬化(MS)是具有针对中枢神经系统(CNS)抗原的自身免疫活性的自身免疫性疾病。该疾病的特征在于CNS的部分中的炎症,导致神经元轴突周围的髓磷脂鞘形成的损失(脱髓鞘)、轴突损失和神经元、少突胶质细胞和神经胶质细胞的最终死亡。关于MS和当前疗法的综合评述,参见例如McAlpine's Multiple Sclerosis, Alastair Compston等人,第4版,Churchill Livingstone Elsevier,2006。

[0008] 世界上估计2,500,000人患有MS。它是年轻成人中的CNS的最常见的疾病之一。MS是慢性、进展性、致残性疾病,其一般在青春期后一段时间内就会对其受害者进行攻击,诊断通常在年龄20至40岁之间做出,但是发作可能较早发生。疾病不是直接遗传的,但是遗传易感性在其发展中起作用。MS是具有异质临床、病理和免疫表型的复杂疾病。

[0009] MS有四种主要的临床类型:1) 复发-缓解性MS(RR-MS),其特征是具有完全恢复或恢复后具有后遗症和残留缺陷的明确定义的复发;疾病复发之间的时期,其特征是缺乏疾病进展;2) 继发性进行性MS(SP-MS),其特征是初始复发缓解过程,接着是进展,伴有或不伴有偶然复发、轻度缓解和稳定期(plateaus);3) 原发性进行性MS(PP-MS),其特征是自发作起疾病进展,允许偶发稳定期和临时轻微改善;和4) 进行性复发性MS(PR-MS),其特征为进行性疾病发作,具有明显的急性复发,伴有或不伴有完全恢复;复发之间的时期,其特征是继续进展。

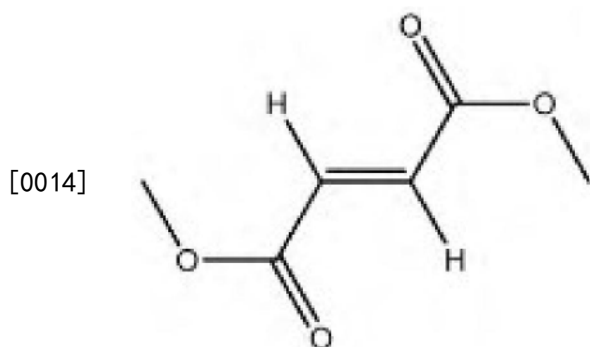
[0010] 临床上,疾病最常呈现为复发缓解性疾病,并且在较小程度上作为神经失能的稳定进展。复发-缓解性MS(RR-MS)以病灶性或多病灶性神经功能障碍的反复发作的形式呈现。发作可以在多年间似乎随机发生、缓解、并且复发。缓解经常不完整,并且由于一次发作

随后发生另一次,逐步向下进展接踵而至,伴有永久性神经缺陷的增加。RR-MS的通常过程的特征在于对于大多数患者而言与疾病进展的最终发作相关的重复复发。随后的疾病过程是不可预知的,尽管大多数患有复发-缓解性疾病的患者最终会发展为继发性进行性疾病。在复发-缓解期中,复发与临床无活性期交替,并且可能或不可能以后遗症为特点,这取决于发作事件之间神经缺陷的存在。复发-缓解期期间复发之间的时期在临床上稳定的。另一方面,进行性MS的患者如上所定义并且从发作起或在发作事件时期后表现出稳定的缺陷增加,但这种指定不排除新复发的进一步发生。

[0011] MS病理学部分地由白质中的局灶性炎症脱髓鞘病变的形成反映,这是急性和复发性疾病患者中的标志。在患有进行性疾病的患者中,脑受到更全局感觉的影响,在正常外观的白质中具有弥漫性但广泛的(主要是轴突)损伤,并且在灰质中,特别是在皮质中也发生大量脱髓鞘。

[0012] 已经提出了富马酸酯的盐与富马酸二甲酯(DMF)的组合(如在FUMADERM[®]中存在)用于治疗MS(参见例如Schimrigk等人,Eur.J.Neurol.,2006,13(6):604-610;Drugs R&D,2005,6(4):229-30;美国专利No.6,436,992)。FUMADERM[®]含有富马酸二甲酯、富马酸氢乙酯的钙盐、富马酸氢乙酯的镁盐和富马酸氢乙酯的锌盐(参见例如Schimrigk等人,Eur.J.Neurol.,2006,13(6):604-610)。

[0013] 美国食品和药物管理局在2013年批准了用于口服使用的富马酸二甲酯延迟释放胶囊TECFIDERA[®],用于治疗患有多发性硬化复发形式的受试者。TECFIDERA[®]含有富马酸二甲酯(DMF),具有以下结构:



[0015] 第一项3期研究限定(DEFINE)(ClinicalTrials.gov标识符NCT00420212)证明了DMF在两年治疗后与安慰剂相比显著降低了临床复发、失能进展积累以及病变数量和体积。参见例如Gold等人,N.Engl.J.Med.,2012,367(12):1098-1107。这些结果得到了第二项3期研究确认(CONFIRM)(ClinicalTrials.gov标识符NCT00451451)结果的支持,该研究另外评估了作为活性参考治疗的皮下醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)(评定者盲)。参见例如Fox等人,N.Engl.J.Med.,2012,367(12):1087-1097。DMF已经在限定和确认研究中证明了可接受的安全性概貌(safety profile)。

[0016] 已经有用FUMADERM[®]或复合富马酸酯治疗的患有银屑病的患者的病例报告,所述患者形成PML(Ermis等人,N.Engl.J.Med.,2013,368(17):1657-1658;van Oosten等人,N.Engl.J.Med.,2013,368(17):1658-1659;Sweetser等人,N.Engl.J.Med.,2013,368(17):1659-1658;Emrich,Lisa,“Tecfidera and PML-What’s the story.”

Multiplesclerosis.net, 2013年4月25日; 2014年11月10日访问)。

[0017] PML是由称为JC病毒(JCV)的一类多瘤病毒引起的机会性病毒感染,其通常仅发生在免疫受损的患者中,并且通常导致死亡或严重的残疾。这种病毒在普通人群中很常见,发生于童年,并且持续终生。根据研究(参见WO 2011/085369 A1、WO2007/100770 A2和WO 2012/166971 A2)已经证明了约33-84%的JCV血清阳性率(seroprevalence)。PML是中枢神经系统的严重和快速进展的病毒性疾病,其破坏保护神经细胞的髓磷脂包被。PML几乎完全发生在严重免疫受损的患者中,并且通常与淋巴组织增生性疾病和其它慢性疾病如AIDS、霍奇金氏病、慢性淋巴细胞性白血病、结节病、结核病、全身性红斑狼疮和器官移植相关。在接受免疫抑制治疗的自身免疫性病症患者中也报道了PML病例;在这些中,3名患者类风湿性关节炎(Sponzilli等人,Neurology,1975,25(7):664-668;Rankin等人,J.Rheumatol.,1995,22(4):777-779;Durez等人,Arthritis Rheum.,2002,46(98):536),其中一名用肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂治疗(Durez等人,Arthritis Rheum.,2002,46(98):536)。在具有克罗恩氏病但是并没有规定伴随的治疗方法的患者(Garrels等人,Am.J.Neuroradiol.,1996,17(3):597-600),以及在用那他珠单抗(natalizumab)(用于治疗多发性硬化和克罗恩氏病的人源化单克隆抗体)治疗的患者中也报道了PML。2005年,报道了首例与生物免疫调节治疗相关的PML病例,最初用那他珠单抗,随后与其它药剂联合,包括依法珠单抗、利妥昔单抗和阿仑单抗(综述于Major等人,Annu.Rev.Med.,2010,61:35-47)。

[0018] 在本领域中需要考虑到染上PML的可能性的用富马酸酯治疗患者的更安全的方法。

3. 发明内容

[0019] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b)监测所述患者的暗示所述患者中的进行性多灶性白质脑病(下文为“PML”)的体征或症状。

[0020] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,所述方法包括监测正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0021] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b)通知所述患者PML已经在接受富马酸甲酯的患者中发生。

[0022] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接

受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且 (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0023] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括通知正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0024] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0025] 在一些实施方案中，方法还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时对所述受试者停止用所述富马酸酯的治疗。

[0026] 在一些实施方案中，方法还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时进行针对所述患者中的PML的诊断评估。

[0027] 在一些实施方案中，方法还包括向所述患者施用治疗剂进行所述治疗，从而当所述诊断评估指示所述患者中的PML时治疗PML。

[0028] 在一些实施方案中，方法还包括告知所述患者在中断用所述富马酸酯治疗后继续查看暗示PML的新体征和症状持续约6个月。

[0029] 在一些实施方案中，方法还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的，在几天至几周内进展，并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化，导致意识错乱和人格变化。

[0030] 在一些实施方案中，方法还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0031] 在一些实施方案中，诊断评估包括针对患者的脑脊液中JC病毒DNA的存在的测试。

[0032] 在一些实施方案中，暗示PML的体征或症状选自由以下组成的组：身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化，导致意识错乱和人格变化。

[0033] 在一些实施方案中，口服完成施用。

[0034] 在一些实施方案中，药物组合物包含治疗有效量的富马酸酯和药学上可接受的载体。

[0035] 在一些实施方案中，药物组合物为片剂或胶囊的形式。

[0036] 在一些实施方案中，药物组合物为肠溶衣片剂的形式。

[0037] 在一些实施方案中，药物组合物为含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0038] 在一些实施方案中，富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[0039] 在一些实施方案中，富马酸酯是富马酸二甲酯。

[0040] 在一些实施方案中，施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[0041] 在一些实施方案中，施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天，接着每天

两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[0042] 在一些实施方案中,施用为每天不大于720mg总富马酸酯。

[0043] 在一些实施方案中,施用为每天不大于480mg总富马酸酯。

[0044] 在一些实施方案中,药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成,并且所述施用是每天不大于720mg富马酸二甲酯。

[0045] 在一些实施方案中,药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成,并且施用为每天不大于480mg富马酸二甲酯。

[0046] 在一些实施方案中,药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[0047] 在一些实施方案中,多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[0048] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且(b)监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0049] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0050] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)对所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且(b)通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0051] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且(b)若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0052] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0053] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0054] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯不存在于所述药物组合物中;并且(b)监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0055] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯不存在于所述药物组合物中。

[0056] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯不存在于所述药物组合物中;并且(b)告知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0057] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯不存在于药物组合物中;并且(b)若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0058] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,所述方法包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯不存在于所述药物组合物中。

[0059] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,所述方法包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷

基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯不存在于所述药物组合物中。

[0060] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0061] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，所述方法包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0062] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中，并且 (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0063] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中并且 (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0064] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，所述方法包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[0065] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正用包含富

马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是所述富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0066] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0067] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0068] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0069] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0070] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括告知正用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0071] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括若正用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0072] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0073] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0074] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述

物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后，并且此后每6至12个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0075] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中并且 (b) 向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后，并且此后每6至12个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0076] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物；并且 (b) 向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后，并且此后每6至12个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0077] 在一些实施方案中，方法还包括当所述患者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月时，中断向所述患者施用所述药物组合物。

[0078] 在一些实施方案中，方法还包括测量所述患者中的淋巴细胞计数，直至淋巴细胞减少症在所述患者中消退。

[0079] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前 (i) 进行全血细胞计数，包括淋巴细胞计数；并且 (ii) 若发现淋巴细胞计数低于正常范围，则考虑淋巴细胞减少症的备选原因，并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且 (b) 向所述患者施用所述药物组合物，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0080] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且 (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0081] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0082] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马

酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0083] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法(disease-modifying therapy)治疗;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;所述方法包括所述次序的下列步骤:(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;(b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且(c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0084] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,所述方法包括(a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且(b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0085] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前,并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且(c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用包含富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0086] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前(i) 进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii) 若发现淋巴细胞计数低于正常范围,考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且(b) 向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0087] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且(b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0088] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 向所述患者施用包含富马酸

酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且(b)若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症,则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0089] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状,所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗,并且经历淋巴细胞减少症;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0090] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于药物组合物中;所述方法包括所述次序的下列步骤:(a)停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;(b)考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且(c)向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0091] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,所述方法包括:(a)中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且(b)在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0092] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于药物组合物中;并且(b)在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前,并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且(c)若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0093] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前:(i)进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii)若发现淋巴细胞计数低于正常范围,考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因矫正措施;并且(b)向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、

互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢二酯盐不存在于药物组合物中。

[0094] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0095] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0096] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0097] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；所述方法包括所述次序的下列步骤：(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法 (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应，同时使疾病再活化的风险最小化；并且 (c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0098] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法，所述方法包括：(a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷；并且 (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0099] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质

的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于药物组合物中；并且 (b) 在向所述患者最初施用包含所述富马酸酯的药物组合物前，并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间，完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数；并且 (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少，则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0100] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前：(i) 进行全血细胞计数，包括淋巴细胞计数；并且 (ii) 若发现淋巴细胞计数低于正常范围，考虑淋巴细胞减少症的备选原因，并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施；并且 (b) 向所述患者施用所述药物组合物，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0101] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中并且 (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每 3 个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0102] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0103] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0104] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富

马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中；所述方法包括所述次序的下列步骤：(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法 (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应，同时使疾病再活化的风险最小化；并且 (c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0105] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法，所述方法包括 (a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷；并且 (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0106] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中并且 (b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前，并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间，完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数；并且 (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少，则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0107] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 在开始用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗所述患者前：(i) 进行全血细胞计数，包括淋巴细胞计数；并且 (ii) 若发现淋巴细胞计数低于正常范围，则考虑淋巴细胞减少症的备选原因，并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且 (b) 向所述患者施用所述药物组合物。

[0108] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者重复施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物；并且 (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0109] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物；并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0110] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症。

[0111] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；所述方法包括所述次序的下列步骤：(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法 (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应，同时使疾病再

活化的风险最小化;并且(c)施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物。

[0112] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,所述方法包括(a)中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且(b)在所述中断后立即开始向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物。

[0113] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)在向所述患者开始施用所述药物组合物前,并且定期在用所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数并且(c)若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用所述药物组合物的所述治疗。

[0114] 在一些实施方案中,方法还包括当所述患者在3个月后具有按重复测试确认的小于 $0.7 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[0115] 在一些实施方案中,出现新神经学功能障碍的体征或症状包括运动功能障碍和认知或精神病学症状。

[0116] 在一些实施方案中,方法进一步包括:若PML是疑似的,则立即停止用所述药物组合物的治疗并且进行进一步评估。

[0117] 在一些实施方案中,方法还包括在所述开始向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物前对所述患者进行MRI。

[0118] 3.1术语

[0119] 为了提供对说明书和权利要求书的更清楚且一致的理解,提供以下定义:

[0120] 如本文中所用,术语“烷二基(alkanediyl)”指具有例如1至6个碳原子的直链或支链烷基链。烷二基的代表性实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 。

[0121] 如本文中所用,术语“烯基”指具有2至6个碳和至少一个碳-碳双键的单价直链或支链烃。烯基的代表性实例包括但不限于 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 。

[0122] 如本文中所用,术语“烷基”指完全饱和的支链或非支链烃部分。在一些实施方案中,烷基包含1至20个碳原子、1至16个碳原子、1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基或正癸基。

[0123] 如本文中所用,术语“炔基”是指具有2至6个碳和至少一个碳-碳三键的单价直链或支链烃。炔基的代表性实例包括但不限于2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基。

[0124] 如本文中所用,术语“芳基”是指在环部分中具有例如5至14个碳原子的单环、双环

或三环芳族烃基。在一些实施方案中,芳基是指具有6至10个碳原子的单环和双环芳族烃基。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、萘基、茚基和蒽基。

[0125] 如本文中所用,术语“芳基烷基”指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)键合的氢原子之一被芳基取代的无环烷基。芳基烷基的代表性实例包括但不限于苄基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘乙-1-基、萘苯甲基或2-萘基苯基乙-1-基。在某些实施方案中,芳基烷基是 C_{7-30} 芳基烷基,例如芳基烷基的烷基部分是 C_{1-10} ,并且芳基部分是 C_{6-20} 。在某些实施方案中,芳基烷基是 C_{6-18} 芳基烷基,例如芳基烷基的烷基部分是 C_{1-8} ,并且芳基部分是 C_{6-10} 。在某些实施方案中,芳基烷基是 C_{7-12} 芳基烷基。

[0126] 如本文中所用,术语“烷基接头”指 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 直链(线性)饱和脂族烃基和 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 支链饱和脂族烃基。在一些实施方案中, C_{1-6} 烷基接头是 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 烷基接头基团。烷基接头的代表性实例包括但不限于具有1至6个碳原子的部分,如甲基($-CH_2-$)、乙基($-CH_2CH_2-$)、正丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、异丙基($-CHCH_3CH_2-$)、正丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、仲丁基($-CHCH_3CH_2CH_2-$)、异丁基($-C(CH_3)_2CH_2-$)、正戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、仲戊基($-CHCH_3CH_2CH_2CH_2-$)、或正己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$)。术语“取代的烷基接头”指具有取代烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子的取代基的烷基接头。这样的取代基不会改变与它们连接的碳原子的 sp^3 -杂化,并且包括下文在术语“取代”的定义中列出的那些取代基。

[0127] 如本文中所用,术语“碳环”是指具有指定碳数的任何稳定的单环、双环或三环,其中任何一个可以是饱和或不饱和的。在一些实施方案中, C_{3-14} 碳环旨在包括具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、或14个碳原子的单环、双环、三环或螺环(单环或多环)。碳环的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、茚基、苯基、萘基、茚满基、adamantly、四氢萘基、八氢并环戊二烯、八氢-1H-茚、双环[2.2.2]辛烷、螺[3.4]辛烷、螺[4.5]癸烷、螺[4.5]癸-1,6-二烯和二螺[2.2.4.2]十二烷。在一些实施方案中,连接到非相邻碳原子以形成三环的桥是 C_1 或 C_2 桥。当环桥接时,对环列举的取代基也可以存在于桥上。

[0128] 如本文中所用,术语“环烷基”指饱和或部分不饱和环烷基。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙烷,环丁烷,环戊烷或环己烷。在一些实施方案中,环烷基是 C_{3-15} 环烷基、 C_{3-12} 环烷基、或 C_{3-8} 环烷基。

[0129] 如本文中所用,术语“环烷基烷基”是指其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)键合的氢原子之一被环烷基取代的无环烷基。在某些实施方案中,环烷基烷基是 C_{4-30} 环烷基烷基,并且例如环烷基烷基的烷基部分是 C_{1-10} ,并且环烷基部分是 C_{3-20} 。在另一个实施方案中,环烷基烷基是 C_{3-20} 环烷基烷基并且例如环烷基烷基的烷基部分是 C_{1-8} 并且环烷基部分是 C_{3-12} 。在具体的实施方案中,环烷基烷基是 C_{4-12} 环烷基烷基。

[0130] 如本文中所用,术语“氘富集因子”是指给定的化合物样本中同位素丰度和氘天然丰度之间的比率。

[0131] 如本文中所用,术语“氘掺入百分比”是指给定化合物样本中的特定位置上具有氘的分子在包括氘化和非氘化的分子总量中的百分比。

[0132] 如本文中所用,术语“氘化甲基”和“氘化乙基”是指分别含有至少一个氘原子的甲基和乙基。氘化甲基的实例包括 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 和 $-CD_3$ 。氘化乙基的实例包括但不限于-

CHDCH₃、-CD₂CH₃、-CHDCDH₂、-CH₂CD₃。

[0133] 如本文中所用,术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0134] 如本文中所用,术语“杂烷基”独立或作为另一取代基的一部分,是指其中一个或多个碳原子(和某些相关氢原子)独立地被杂原子基团取代的烷基。杂原子基团的实例包括但不限于-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-NR'、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR'、-PR'、-P(O)₂、-POR'、-O-P(O)₂、-SO-、-SO₂-和-Sn(R')₂,其中每个R'独立地为氢、C₁₋₆烷基、取代的C₁₋₆烷基、C₆₋₁₂芳基、取代的C₆₋₁₂芳基、C₇₋₁₈芳基烷基、取代的C₇₋₁₈芳基烷基、C₃₋₇环烷基、取代的C₃₋₇环烷基、C₃₋₇杂环烷基、取代的C₃₋₇杂环烷基、C₁₋₆杂烷基、取代的C₁₋₆杂烷基、C₆₋₁₂杂芳基、取代的C₆₋₁₂杂芳基、C₇₋₁₈杂芳基烷基或取代的C₇₋₁₈杂芳基烷基。在一些实施方案中,C₁₋₆杂烷基意指例如其中至少一个碳原子(和某些相关氢原子)被杂原子取代的C₁₋₆烷基。在具体的实施方案中,C₁₋₆杂烷基例如包括具有五个碳原子和一个杂原子的基团,具有四个碳原子和两个杂原子的基团等。在一些实施方案中,每个R'独立地为氢或C₁₋₃烷基。在另一个实施方案中,杂原子基团是-O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-或-SO₂-。在具体实施方案中,杂原子基团为-O-。

[0135] 如本文中所用,术语“杂芳基”指例如,具有1至10个独立地选自N,O或S的杂原子的5-14元单环,双环或三环体系,其中N和S可任选被氧化成各种氧化态,并且其中环系中的至少一个环是芳香族的。在一些实施方案中,杂芳基是单环的,并且具有5或6个环成员。单环杂芳基的代表性实例包括但不限于吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和四唑基。在另一个实施方案中,杂芳基是双环的并且具有8至10个环成员。双环杂芳基的代表性实例包括吲哚基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、二氢吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉和6,7-二氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。

[0136] 如本文中所用,术语“杂芳基烷基”是指其中与碳原子(通常为末端或sp³碳原子)键合的氢原子之一被杂芳基取代的无环烷基。在某些实施方案中,杂芳基烷基为C₇₋₁₂杂芳基烷基,并且例如杂芳基烷基的烷基部分是C₁₋₂并且杂芳基部分是C₆₋₁₀。

[0137] 如本文中所用,术语“杂环”是指含有至少一个环杂原子(例如N,O或S)的任何环结构(饱和或部分不饱和的)。杂环的实例包括但不限于吗啉、吡咯烷、四氢噻吩、哌啶、哌嗪和四氢呋喃。

[0138] 如本文中所用,术语“杂环烷基”是指其中一个或多个碳原子(和某些相关的氢原子)独立地被一个或多个杂原子取代的饱和或不饱和的环烷基;或指其中一个或多个碳原子(和某些相关的氢原子)独立地被一个或多个杂原子取代,使得该环体系不再含有至少一个芳香族环的母体芳香族环体系。用于取代碳原子的杂原子的代表性实例包括但不限于N、P、O、S和Si。杂环烷基的代表性实例包括但不限于环氧化物、氮杂(azirine)、硫烷(thiurane)、咪唑烷、吗啉、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷和奎宁环。在一些实施方案中,杂环烷基是C₅₋₁₀杂环烷基,C₅₋₈杂环烷基。在具体的实施方案中,杂环烷基是C₅₋₆杂环烷基。

[0139] 如本文中所用,术语“杂环烷基烷基”指其中与碳原子(通常为末端或sp³碳原子)键合的氢原子之一被杂环烷基取代的无环烷基。在某些实施方案中,杂环烷基烷基是C₇₋₁₂杂环烷基烷基,并且例如杂环烷基烷基的烷基部分是C₁₋₂,并且杂环烷基部分是C₆₋₁₀。

[0140] 如本文中所用,术语“同位素异数体(isotopologue)”指同位素富集的富马酸酯。

[0141] 如本文中所用,术语“同位素富集的”指具有除该原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。在一些实施方案中,“同位素富集的”富马酸酯含有至少一个具有该原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。

[0142] 如本文中所用,术语“同位素组成”是指给定原子中存在的每个同位素的量。

[0143] 如本文中所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。本文提供的富马酸酯的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸,如乙酸、藻酸、邻氨基苯磺酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、羟乙酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。特定的无毒酸包括盐酸,氢溴酸,磷酸,硫酸和甲磺酸。其它是本领域中公知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing, Easton PA(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing, Easton PA(1995)。

[0144] 如本文中所用,术语“立体异构体”是指富马酸酯的一种立体异构体,其基本上不含该富马酸酯的其它立体异构体。例如,具有一个手性中心的“立体异构纯”富马酸酯将基本上不含富马酸酯的相反对映异构体。具有两个手性中心的“立体异构纯”富马酸酯将基本上不含富马酸酯的其它非对映异构体。典型“立体异构纯”富马酸酯包含大于约80重量%的富马酸酯的一种立体异构体且小于约20重量%的富马酸酯的其它立体异构体、大于约90重量%的富马酸酯的一种立体异构体且小于约10重量%的富马酸酯的其它立体异构体、大于约95重量%的富马酸酯的一种立体异构体且小于约5重量%的富马酸酯的其它立体异构体、或大于约97重量%的富马酸酯的一种立体异构体且小于约3重量%的富马酸酯的其它立体异构体。富马酸酯可以具有手性中心并且可以作为外消旋体、单个对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。所有这些异构体形式都包括在本文公开的实施方案中,包括其混合物。这种富马酸酯的立体异构纯形式的使用以及那些形式的混合物的使用由本文公开的实施方案涵盖。例如,包含等量或不等量的特定富马酸酯的对映异构体的混合物可以用于本文公开的方法和组合物中。这些异构体可以使用标准技术如手性柱或手性拆分剂来不对称地合成或拆分。参见例如Jacques, J.等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H.等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268页 (E.L. Eliel编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0145] 如本文中所用,术语“取代的”指其中的一个或多个氢原子独立被相同或不同取代基基团取代的基团。在某些实施方案中,每个取代基基团独立地为卤素、-OH、-CN、-CF₃、=O、-NO₂、苯甲基、-C(O)NH₂、-R''、-OR''、-C(O)R''、-COOR''、-S(O)₂R''或-NR₂'', 其中每个R''独立地为氢或C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,每个取代基基团独立地为卤素、-OH、-CN、-CF₃、-NO₂、苯甲基、-R''、-OR''或-NR₂'', 其中每个R''独立地为氢或C₁₋₄烷基。在某些实施方案中,每个取代

基基团独立地为卤素、-OH、-CN、-CF₃、=O、-NO₂、苯甲基、-C(O)NR₂”、-R”、-OR”、-C(O)R”、-COOR”或-NR₂”，其中每个R”独立地为氢或C₁₋₄烷基。在某些实施方案中，每个取代基基团独立地为-OH、C₁₋₄烷基和-NH₂。

[0146] 基团中的碳原子的数目在本文中以前缀“C_{x-xx}”规定，其中x和xx是整数。例如“C₁₋₄烷基”是具有1至4个碳原子的烷基；“C₁₋₆烷基”是具有1至6个碳原子的烷基；并且“C₆₋₁₀芳基”是具有6至10个碳原子的芳基。

4. 附图说明

[0147] 图1描绘随时间推移的平均值ALC(±SE)。ALC=绝对淋巴细胞计数；SE=标准误差；BL=基线；LLN=正常下限。

[0148] 图2描绘了在具有持续大于或等于6个月的小于500/mm³的ALC的患者相对于所有其它患者中随时间推移的平均值ALC。上部图中的有阴影的区域在下部图中放大。ALC=绝对淋巴细胞计数；SE=标准误差。^aDMF是延迟释放DMF(又称为胃抗性DMF，和TECFIDERA[®])。^b基线(第0周)n包括基线ALC数值可用的所有患者。^c随时间推移的平均值ALC呈现到约5年(第240周)，因为这是仍然在认可(ENDORSE)中的研究中的患者的最小随访。

[0149] 图3描绘了在中断具有小于500个细胞/μL的ALC的9名患者治疗至少6个月后4周中ALC一般在给药后增加。ALC=绝对淋巴细胞计数；BID=每天两次；LLN=正常下限；TID=每天三次。^aDMF是延迟释放的DMF(又称为胃抗性DMF和TECFIDERA[®])。

[0150] 图4A-4B描绘了与安慰剂组中的所有患者相比具有淋巴细胞减少症(至少1个小于LLN的ALC)或没有淋巴细胞减少症(所有ALC大于或等于LLN)的DMF BID组中患者中限定(图4A)和确认(图4B)中的2年时的ARR降低。ARR=按年计算复发率；CI=置信区间。^aDMF是延迟释放DMF(又称为胃抗性DMF和TECFIDERA[®])。^b基于负二项式回归，针对研究调节、基线EDSS(≤2.0相对于>2.0)、基线年龄(<40相对于≥40)、区域和研究进入前1年中的复发次数。

5. 具体实施方式

[0151] 基于将PML识别为在一些患者中用本文所述的富马酸酯治疗的并发症，本发明提供了治疗患有MS的患者和改善MS治疗的安全性的方法。进行性多灶性脑白质病(PML)的一例致命病例在临床试验中登记的接受TECFIDERA[®]达4年的MS患者中发生。接受TECFIDERA[®]的患者以前尚未用免疫抑制药物或那他珠单抗(其与PML具有已知的相关性)进行治疗，并且没有经鉴定的导致免疫系统功能受损的系统性的医学状况。患者也没有同时服用任何免疫抑制或免疫调节药物。在临床试验期间，患者经历延长的淋巴细胞减少症(淋巴细胞计数主要小于0.5x10⁹/L，持续3.5年)，同时服用TECFIDERA[®]。

[0152] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括(a)向所述患者施用富马酸酯，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且(b)监

测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0153] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0154] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b)通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0155] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b)若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0156] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括通知正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者告知PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生,其中富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0157] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括若正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合。

[0158] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于药物组合物中;并且(b)监测患者的暗示患者中的PML的体征或症状。

[0159] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氙化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0160] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸

酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于药物组合物中；并且 (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0161] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0162] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0163] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0164] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0165] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0166] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质

的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0167] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0168] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0169] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0170] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0171] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0172] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯

铜盐不存在于药物组合物中；并且 (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0173] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中；并且 (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0174] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0175] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0176] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物；并且 (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0177] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测正用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0178] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物；并且 (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0179] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物；并且 (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0180] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括通知正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0181] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正在用基本

上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0182] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用富马酸酯,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0183] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于药物组合物中;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0184] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于药物组合物中;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0185] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0186] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0187] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前(i)进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii)若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围,考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且(b)向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0188] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷

基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且 (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0189] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0190] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0191] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；所述方法包括所述次序的下列步骤：(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法 (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应，同时使疾病再活化的风险最小化；并且 (c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0192] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法，所述方法包括 (a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷；并且 (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。

[0193] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；并且 (b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前，并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间，完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数；并且 (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少，则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0194] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 在开始用包含富马酸酯的药

物组合物治疗所述患者前：(i) 进行全血细胞计数，包括淋巴细胞计数；并且(ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围，考虑淋巴细胞减少症的备选原因，并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施；并且(b) 向所述患者施用所述药物组合物，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0195] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括(a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中；并且(b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0196] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括(a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中；并且(b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0197] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0198] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中；所述方法包括所述次序的下列步骤：(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法(b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应，同时使疾病再活化的风险最小化；并且(c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0199] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法，所述方法包括(a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷；并且(b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0200] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括(a) 向所述患者施用包含富马酸

酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前，并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间，完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数；并且 (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少，则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0201] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前 (i) 进行全血细胞计数，包括淋巴细胞计数；并且 (ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围，考虑淋巴细胞减少症的备选原因，并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且 (b) 向所述患者施用所述药物组合物，其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0202] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数，包括淋巴细胞计数。

[0203] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0204] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0205] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物

中;所述方法包括所述次序的下列步骤:(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法(b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且(c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0206] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,所述方法包括(a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且(b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0207] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;并且(b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前,并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且(c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0208] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前(i) 进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围,考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且(b) 向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0209] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中;并且(b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0210] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯

铜盐不存在于药物组合物中；并且 (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症，则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0211] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状，所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗，并且经历淋巴细胞减少症；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[0212] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法，所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中；所述方法包括所述次序的下列步骤：(a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法；(b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应，同时使疾病再活化的风险最小化；并且 (c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的药物组合物。

[0213] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法，所述方法包括 (a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷；并且 (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0214] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中；并且 (b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的药物组合物前，并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间，完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数；并且 (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少，则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[0215] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法，其包括 (a) 在开始用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗所述患者前：(i) 进行全血细胞计数，包括淋巴细胞计数；并且 (ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围，则考虑淋巴细胞减少症的备选原因，并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施并且 (b) 向所述患者施用所述药物组合物。

[0216] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者重复施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[0217] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症,则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[0218] 本文提供了改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状,所述多发性硬化患者正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗,并且经历淋巴细胞减少症。

[0219] 本文提供了治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗;所述方法包括所述次序的下列步骤:(a)停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;(b)考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且(c)施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物。

[0220] 本文提供了治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,所述方法包括(a)中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且(b)在所述中断后立即开始向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物。

[0221] 本文提供了治疗多发性硬化患者的方法,其包括(a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且(b)在向所述患者最初施用所述药物组合物前,并且定期在用所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且(c)若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用所述药物组合物的所述治疗。

[0222] 本文公开的所有各个方面、实施方案和选项可以以任何和所有变型组合。提供的组合物和方法是示例性的,并不意图限制所要求保护的实施方案的范围。

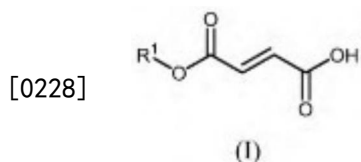
[0223] 5.1 用于本文中提供的方法的活性剂

[0224] 用于本发明的方法和组合物的活性剂(即药物)是富马酸酯。此类富马酸酯可以是富马酸二烷基酯(例如富马酸二甲酯)、富马酸单烷基酯(例如富马酸单甲酯)、富马酸二烷基和富马酸单烷基酯(例如富马酸二甲酯和富马酸单甲酯)的组合、富马酸单烷基(例如单甲基)酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合。在一个实施方案中,用于本说明书中描述的方法、组合物和产品的富马酸酯是富马酸二甲酯。在具体的实施方案中,富马酸酯是(i)富马酸单烷基酯或其前药,或(ii)富马酸二烷基酯。在一些实施方案中,富马酸单烷基酯是富马酸单甲酯(“MMF”)。在另一个实施方案中,富马酸二烷基酯是富马酸二甲酯(“DMF”)。

[0225] 5.1.1 富马酸单烷基酯和富马酸二烷基酯

[0226] 特别地,本文提供了用于本文中提供的方法的富马酸单烷基酯和富马酸二烷基酯或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或其立体异构体。

[0227] 在一些实施方案中,富马酸酯是式I的富马酸单烷基酯:



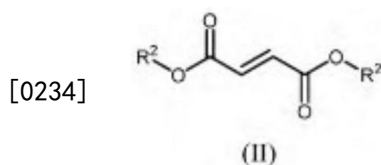
[0229] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体,其中

[0230] R¹是C₁₋₆烷基。

[0231] 在式(I)的化合物的某些实施方案中,R¹是甲基(富马酸单甲酯,“MMF”)。

[0232] 在一些实施方案中,式I的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利No.4,959,389。

[0233] 在另一个实施方案中,富马酸酯是式II的富马酸二烷基酯:



[0235] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体,其中

[0236] 每个R²独立地为C₁₋₆烷基。

[0237] 在式(II)的化合物的某些实施方案中,每个R²是甲基(富马酸二甲酯,“DMF”)。在具体的实施方案中,药剂作为药物组合物施用,其中药物组合物是 **TECFIDERA®**。在另一个具体的实施方案中,药剂为药物组合物,其中药物组合物是

FUMADERM®。FUMADERM® 包含以下活性成分:富马酸二甲酯、富马酸氢乙酯的钙盐、富马酸氢乙酯的镁盐和富马酸氢乙酯的锌盐。

[0238] 在一个实施方案中,式(II)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利No.4,959,389。

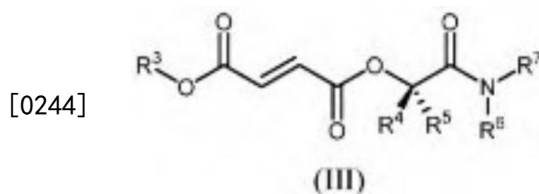
[0239] 在一个实施方案中,富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[0240] 在一个实施方案中,富马酸酯是富马酸二甲酯。

[0241] 5.1.2富马酸单烷基酯的前药

[0242] 本文中还提供了用于本文中提供的方法的富马酸单烷基酯的前药或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体。

[0243] 特别地,富马酸单烷基酯的前药是W02013/119677中公开的前药,如式(III)的化合物:



[0245] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,

[0246] R³是C₁₋₆烷基;

[0247] R⁴和R⁵各自独立地为氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基;

[0248] R^6 和 R^7 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、取代的 C_{1-6} 杂烷基、 C_{4-12} 环烷基烷基、取代的 C_{4-12} 环烷基烷基、 C_{7-12} 芳基烷基、或取代的 C_{7-12} 芳基烷基；或 R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下组的环： C_{5-10} 杂芳基、取代的 C_{5-10} 杂芳基、 C_{5-10} 杂环烷基和取代的 C_{5-10} 杂环烷基；且

[0249] 其中每个取代基独立地为卤素、-OH、-CN、-CF₃、=O、-NO₂、苯甲基、-C(O)NR₂⁸、-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、-COOR⁸或-NR₂⁸其中每个R⁸独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0250] 在式(III)的化合物的某些实施方案中，当 R^3 是乙基时；则 R^6 和 R^7 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、或取代的 C_{1-6} 烷基。

[0251] 在式(III)的化合物的某些实施方案中，每个取代基独立地为卤素、-OH、-CN、-CF₃、-R⁸、-OR⁸、或-NR₂⁸，其中每个R⁸独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。在某些实施方案中，每个取代基独立地为-OH或-COOH。

[0252] 在式(III)的化合物的某些实施方案中，每个取代基独立地为=O、 C_{1-4} 烷基、或-COOR⁸，其中R⁸是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0253] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^3 是甲基。

[0254] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^3 是乙基。

[0255] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^3 是 C_{3-6} 烷基。

[0256] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^3 是甲基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、或叔丁基。

[0257] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^3 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0258] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^4 和 R^5 各自是氢。

[0259] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^4 和 R^5 之一者是氢，并且 R^4 和 R^5 的另一者是 C_{1-4} 烷基。

[0260] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^4 和 R^5 之一者是氢，并且 R^4 和 R^5 的另一者是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0261] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^4 和 R^5 之一者是氢，并且 R^4 和 R^5 的另一者是甲基。

[0262] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^6 和 R^7 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

[0263] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^6 和 R^7 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0264] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^6 和 R^7 各自独立地为氢、甲基或乙基。

[0265] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^6 和 R^7 各自是氢；在某些实施方案中， R^6 和 R^7 各自是甲基；并且在某些实施方案中， R^6 和 R^7 各自是乙基。

[0266] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^6 是氢；并且 R^7 是 C_{1-4} 烷基、取代的 C_{1-4} 烷基，其中每个取代基独立地为=O、-OR⁸、-COOR⁸或-NR₂⁸，并且其中每个R⁸独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0267] 在式(III)的化合物的某些实施方案中， R^6 是氢；并且 R^7 是 C_{1-4} 烷基、苯甲基、2-甲氧基乙基、羧甲基、羧丙基、1,3,4-噻二唑基、甲氧基、-COOCH₃、2-氧代-1,3-噁唑烷基、2-(甲基乙氧基)乙基、2-乙氧基乙基、(叔丁基氧基羰基)甲基、(乙氧基羰基)甲基、(甲基乙基)氧基羰基甲基或乙氧基羰基甲基。

[0268] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_{5-6} 杂环烷基、取代的 C_{5-6} 杂环烷基、 C_{5-6} 杂芳基和取代的 C_{5-6} 杂芳基环。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_5 杂环烷基、取代的 C_5 杂环烷基、 C_5 杂芳基和取代的 C_5 杂芳基环。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_6 杂环烷基、取代的 C_6 杂环烷基、 C_6 杂芳基和取代的 C_6 杂芳基环。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环:哌嗪、1,3-噁唑烷基、吡咯烷和吗啉环。

[0269] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成 C_{5-10} 杂环烷基环。

[0270] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^4 和 R^5 之一者是氢,并且 R^4 和 R^5 的另一者是 C_{1-6} 烷基; R^6 是氢; R^7 是氢、 C_{1-6} 烷基、或苯甲基。

[0271] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是 C_{1-6} 烷基; R^6 是氢;并且 R^7 是氢、 C_{1-6} 烷基、或苯甲基。

[0272] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是氢或 C_{1-6} 烷基;并且 R^6 和 R^7 各自是 C_{1-6} 烷基。

[0273] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是氢或 C_{1-6} 烷基;并且 R^6 和 R^7 各自是 C_{1-6} 烷基。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^5 是甲基; R^4 和 R^5 各自是氢;并且 R^6 和 R^7 各自是 C_{1-6} 烷基。

[0274] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是氢或 C_{1-4} 烷基; R^6 是氢;并且 R^7 是 C_{1-4} 烷基或取代的 C_{1-4} 烷基,其中取代基基团是 $=O$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 或 $-NR^8_2$,其中每个 R^8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是甲基; R^6 是氢;并且 R^7 是 C_{1-4} 烷基或取代的 C_{1-4} 烷基,其中取代基基团是 $=O$ 、 $-OR^8$ 、 $-COOR^8$ 或 $-NR^8_2$,其中每个 R^8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 各自是氢; R^6 是氢;并且 R^7 是 C_{1-4} 烷基或取代的 C_{1-4} 烷基,其中取代基基团是 $=O$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COOR^{11}$ 、或 $-NR^{11}_2$,其中每个 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0275] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成 C_{5-10} 杂环烷基环。

[0276] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是氢或 C_{1-6} 烷基;并且 R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_{5-6} 杂环烷基、取代的 C_{5-6} 杂环烷基、 C_{5-6} 杂芳基和取代的 C_{5-6} 杂芳基环。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是甲基; R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_{5-6} 杂环烷基、取代的 C_{5-6} 杂环烷基、 C_{5-6} 杂芳基和取代的 C_{5-6} 杂芳基环。在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 各自是氢;并且 R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_{5-6} 杂环烷基、取代的 C_{5-6} 杂环烷基、 C_{5-6} 杂芳基和取代的 C_{5-6} 杂芳基环。

[0277] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是氢或 C_{1-6} 烷基;并且 R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环:吗啉、哌嗪和N-取代的哌嗪。

[0278] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 是甲基; R^4 和 R^5 之一者是氢并且 R^4 和 R^5 的另一者是氢或 C_{1-6} 烷基;并且 R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环吗啉、哌嗪和N-取代的哌嗪。

[0279] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^3 不是甲基。

[0280] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^4 是氢,并且在某些实施方案中, R^5 是氢。

[0281] 在式(III)的化合物的某些实施方案中, R^6 和 R^7 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基、 C_{4-12} 环烷基烷基、取代的 C_{4-12} 环烷基烷基、 C_{7-12} 芳基烷基、取代的 C_{7-12} 芳基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、取代的 C_{1-6} 杂烷基、 C_{6-10} 杂芳基、取代的 C_{6-10} 杂芳基、 C_{4-12} 杂环烷基烷基、取代的 C_{4-12} 杂环烷基烷基、 C_{7-12} 杂芳基烷基、取代的 C_{7-12} 杂芳基烷基;或 R^6 和 R^7 连同与它们连接的氮一起形成选自下的环: C_{5-10} 杂芳基、取代的 C_{5-10} 杂芳基、 C_{5-10} 杂环烷基和取代的 C_{5-10} 杂环烷基。

[0282] 在式(III)的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0283] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(N,N-二乙基氨基甲酰基)甲酯;

[0284] [N-苯甲基氨基甲酰基]甲基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0285] 2-吗啉-4-基-2-氧基乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0286] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(正丁基氨基甲酰基)甲酯;

[0287] 甲基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯[N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]甲酯;

[0288] 2-{2-[(2E) -3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酰基氨基}乙酸;

[0289] 4-{2-[(2E) -3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酰基氨基}丁酸;

[0290] (N-(1,3,4-噻二唑-2-基)氨基甲酰基)甲基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0291] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(N,N-二甲基氨基甲酰基)甲酯;

[0292] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基)甲酯;

[0293] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯二-(2-甲氧基乙基氨基)氨基甲酰基]甲酯;

[0294] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯[N-(甲氧基羰基)氨基甲酰基]甲酯;

[0295] 4-{2-[(2E) -3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酰基氨基}丁酸,钠盐;

[0296] 2-氧代-2-哌嗪基乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0297] 2-氧代-2-(2-氧基(1,3-噁唑烷-3-基)乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0298] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯{N-[2-(二甲基氨基)乙基]氨基甲酰基}甲酯;

[0299] 2-(4-甲基哌嗪基)-2-氧基乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0300] {N-[(丙基氨基)羰基]氨基甲酰基}甲基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0301] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯2-(4-乙酰基哌嗪基)-2-氧基乙酯;

[0302] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯{N,N-二[2-(甲基乙氧基)乙基]氨基甲酰基}甲酯;

[0303] 2-(4-苯甲基哌嗪基)-2-氧基乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0304] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯[N,N-二(2-乙氧基乙基)氨基甲酰基]甲酯;

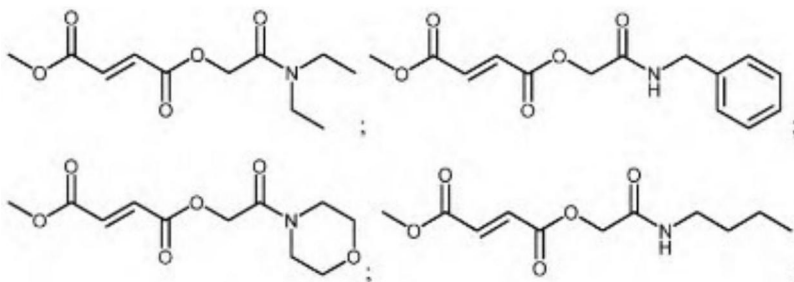
[0305] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯2-{(2S)-2-[(叔丁基)氧基羰基]吡咯烷基}-2-氧基乙酯;

[0306] 1-{2-{(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基}乙酰基}(2S)吡咯烷-2-羧酸;

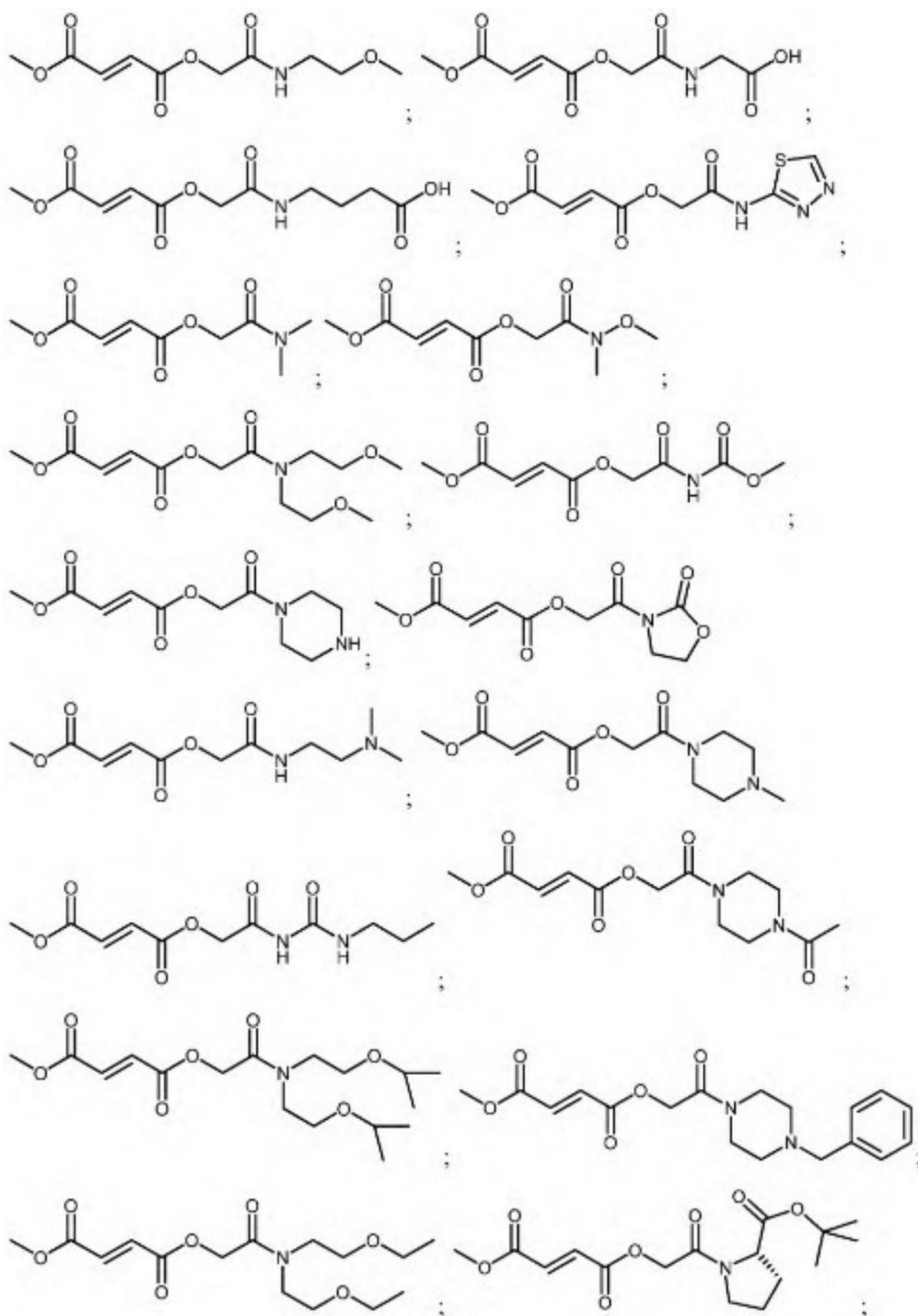
[0307] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯{N-[(叔丁基)氧基羰基]甲基}-N-甲基氨基甲酰基}甲酯;(2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯{N-(乙氧基羰基)甲基}-N-甲基氨基甲酰基}甲酯;

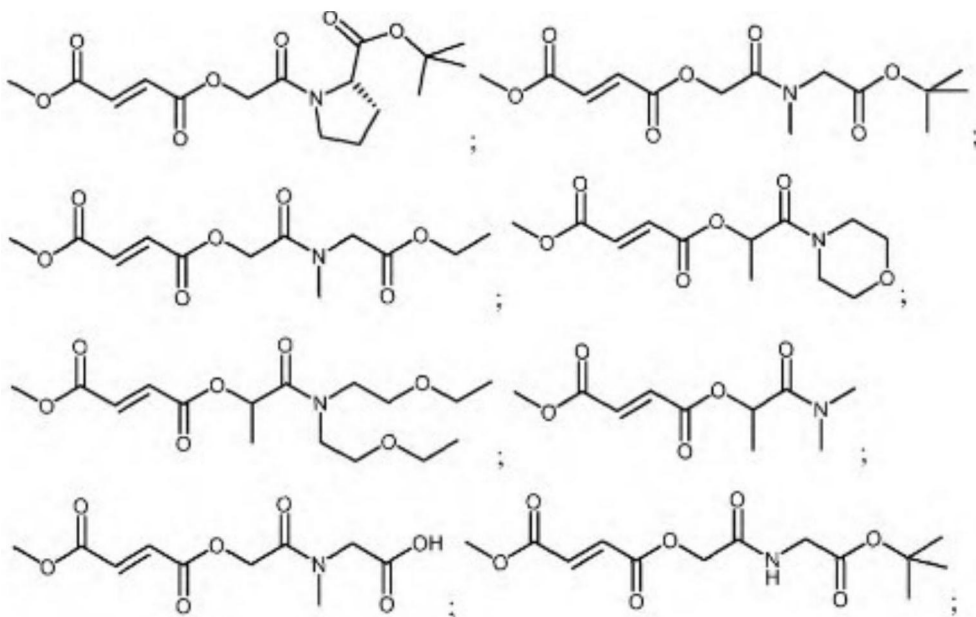
- [0308] 1-甲基-2-吗啉-4-基-2-氧基乙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;
- [0309] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 [N,N-二 (2-甲氧基乙基) 氨基甲酰基] 乙酯;
- [0310] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 (N,N-二甲基氨基甲酰基) 乙酯;
- [0311] 2-{2-[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]-N-甲基乙酰基氨基}乙酸;
- [0312] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 (N-{[(叔丁基)氧基羰基]甲基}氨基甲酰基) 甲酯;
- [0313] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸 (2E) 丁-甲基-N-{[(甲基乙基)氧基羰基]甲基}氨基甲酰基) 甲酯; (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 {N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-苯甲基氨基甲酰基} 甲酯;
- [0314] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 {N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-苯甲基氨基甲酰基} 乙酯;
- [0315] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 {N-[(乙氧基羰基)甲基]-N-甲基氨基甲酰基} 乙酯;
- [0316] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 (1S)-1-甲基-2-吗啉-4-基-2-氧基乙酯;
- [0317] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 (1S)-1-[N,N-二 (2-甲氧基乙基) 氨基甲酰基] 乙酯;
- [0318] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 (1R)-1-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 乙酯;或
- [0319] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯 (1S)-1-(N,N-二乙基氨基甲酰基) 乙酯;或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体。

[0320] 在式 (III) 的化合物的某些实施方案中,化合物是:

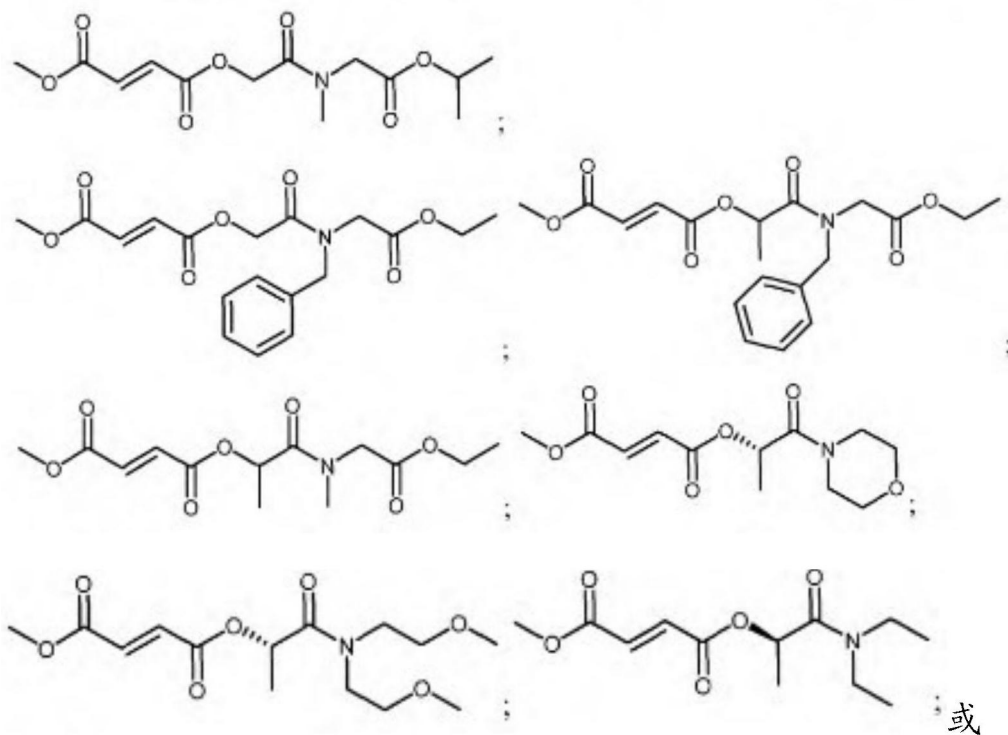


[0322]



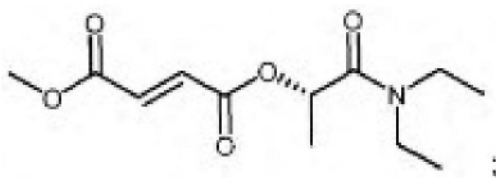


[0323]



或

[0324]



或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、

互变异构体、或立体异构体。

[0325] 在式 (III) 的化合物的某些实施方案中, 化合物是:

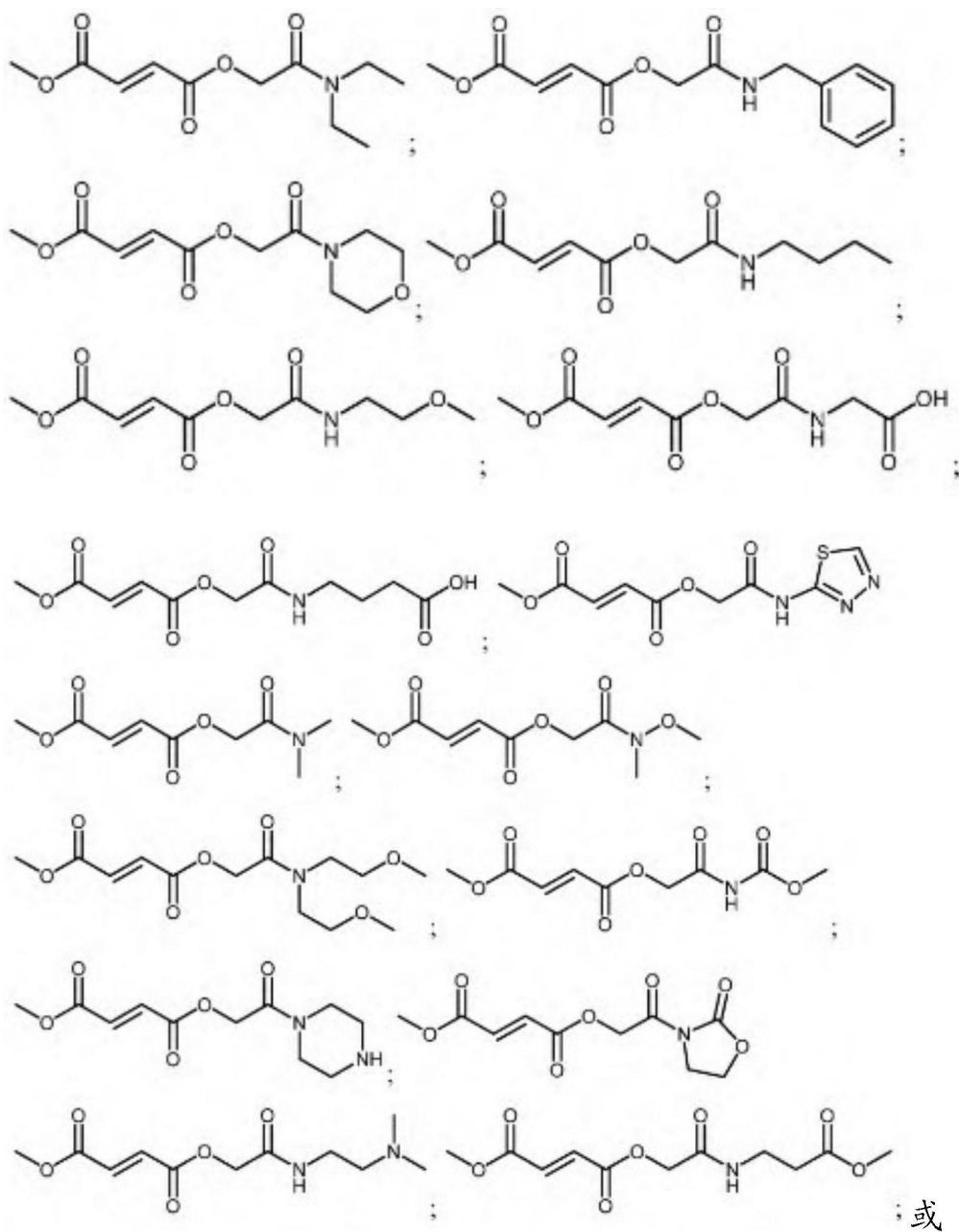
[0326] (2E)-丁-2-烯-1,4-二酸甲酯(N,N-二乙基氨基甲酰基)甲酯;

[0327] [N-苯甲基氨基甲酰基]甲基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;2-吗啉-4-基-2-氧基乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

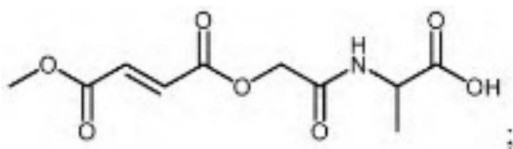
[0328] (2E)-丁-2-烯-1,4-二酸甲酯(正丁基氨基甲酰基)甲酯;

- [0329] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯[N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]甲酯;
- [0330] 2-{2-[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酰基氨基}乙酸;
- [0331] {2-[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酰基氨基}丁酸;
- [0332] (N-(1,3,4-噻二唑-2-基)氨基甲酰基)甲基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;
- [0333] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(N,N-二甲基氨基甲酰基)甲酯;
- [0334] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(N-甲氧基-N-甲基氨基甲酰基)甲酯;
- [0335] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯二-(2-甲氧基乙基氨基)氨基甲酰基]甲酯;
- [0336] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯[N-(甲氧基羰基)氨基甲酰基]甲酯;
- [0337] 2-氧代-2-哌嗪基乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;
- [0338] 2-氧代-2-(2-氧基(1,3-噁唑烷-3-基)乙基(2E)丁-2烯-1,4-二酸甲酯;
- [0339] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯{N-[2-(二甲基氨基)乙基]氨基甲酰基}甲酯;
- [0340] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(N-[(甲氧基羰基)乙基]氨基甲酰基)甲酯;或
- [0341] 2-{2-[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酰基氨基}丙酸;或
- [0342] 其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体。
- [0343] 在式(III)的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0344]



[0345]

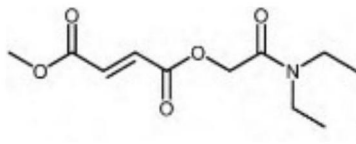


或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、

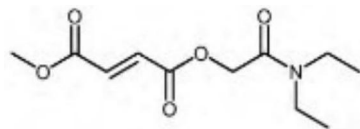
互变异构体或立体异构体。

[0346] 在式(III)的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0347]



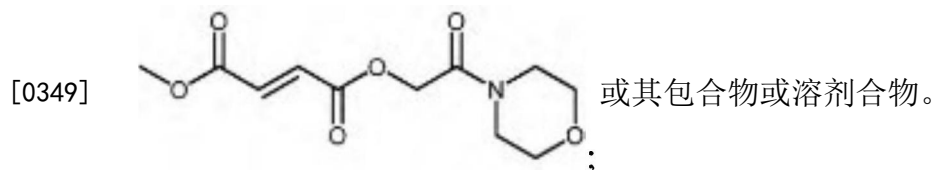
或其包合物或溶剂合物。在具体的实施方案中,



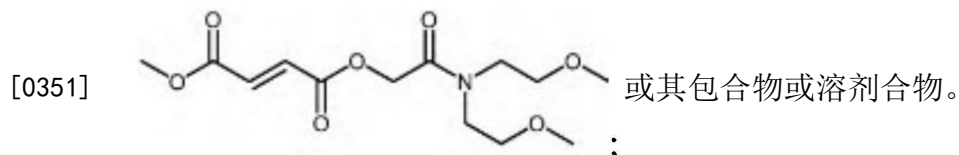
可以作为共晶体在本文中提供的方法中施用。在某些实施方案

中,共晶体是具有尿素、富马酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸或柠檬酸的共晶体,或者在美国专利申请公开号US2014-0179778A1中公开的那些。

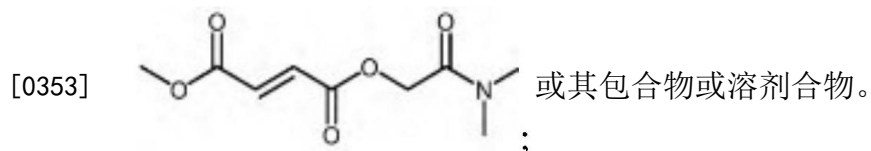
[0348] 在式(III)的化合物的某些实施方案中,化合物是:



[0350] 在式(III)的化合物的某些实施方案中,化合物是:



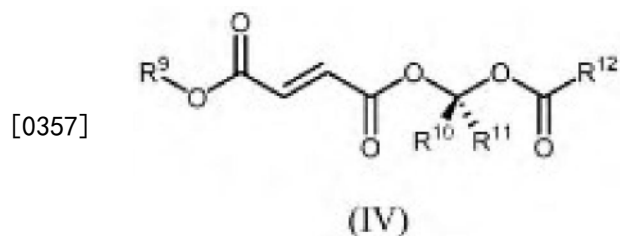
[0352] 在式(III)的化合物的某些实施方案中,化合物是:



[0354] 在[00261]和[00263]段中所述的化合物使用Chemistry 4-D Draw Pro,第7.01c版(ChemInnovation Software, Inc., San Diego, California)命名。

[0355] 一些实施方案中,式(III)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利No.8,148,414B2。

[0356] 在一些实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02013/119677中公开的前药,如式(IV)的化合物:



[0358] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,其中

[0359] R^9 是 C_{1-6} 烷基;

[0360] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、或取代的 C_{1-6} 烷基;并且

[0361] R^{12} 是 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、取代的 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 杂烷基、取代的 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-8} 环烷基、取代的 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-8} 芳基、取代的 C_{6-8} 芳基、或

[0362] $-OR^{13}$,其中 R^{13} 是 C_{1-6} 烷基、取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、取代的 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、或取代的 C_{6-10} 芳基;

[0363] 其中每个取代基独立地为氢、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、苯甲基、 $-C(O)NR^{14}_2$ 、 $-R^{14}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 或 $-NR^{14}_2$ 其中每个 R^{14} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0364] 在式(IV)的化合物的某些实施方案中,每个取代基独立地为氢、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-R^{14}$ 、 $-OR^{14}$ 或 $-NR^{14}_2$ 其中每个 R^{14} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0365] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, 每个取代基独立地为 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基和 $-COOR^{14}$, 其中 R^{14} 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0366] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^9 是 C_{1-6} 烷基; 在某些实施方案中, R^9 是 C_{1-3} 烷基; 并且在某些实施方案中, R^9 是甲基或乙基。

[0367] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^9 是甲基。

[0368] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^9 是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0369] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^9 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

[0370] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一者是氢并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一者是 C_{1-6} 烷基。在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一者是氢并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一者是 C_{1-4} 烷基。

[0371] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 之一者是氢并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一者是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自是氢。

[0372] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{12} 是 C_{1-6} 烷基; R^{10} 和 R^{11} 之一者是氢并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一者是 C_{1-6} 烷基; 并且 R^9 是 C_{1-6} 烷基。

[0373] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{12} 是 $-OR^{13}$ 。

[0374] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{13} 是 C_{1-4} 烷基、环己基、或苯基。

[0375] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{12} 是甲基、乙基、正丙基或异丙基; R^{10} 和 R^{11} 之一者是氢并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一者是甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0376] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{12} 是取代的 C_{1-2} 烷基, 其中每个取代基独立地为 $-COOH$ 、 $-NHC(O)CH_2NH_2$ 或 $-NH_2$ 。

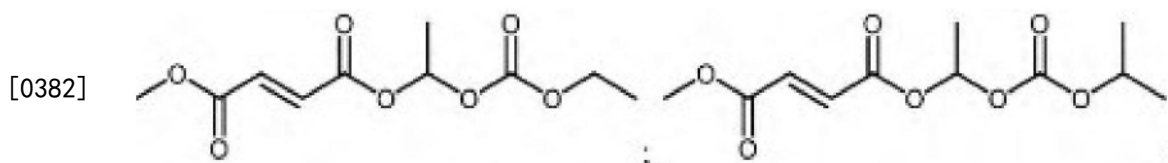
[0377] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^{12} 是乙氧基、甲基乙氧基、异丙基、苯基、环己基、环己基氧基、 $-CH(NH_2)CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH(NH_2)COOH$ 、 $-CH(NHC(O)CH_2NH_2)-CH_2COOH$ 或 $-CH_2CH(NHC(O)CH_2NH_2)-COOH$ 。

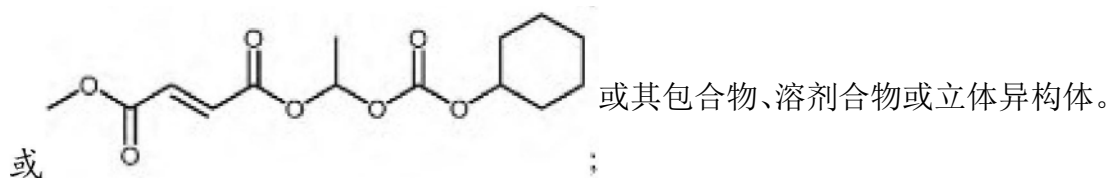
[0378] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, R^9 是甲基或乙基; R^{10} 和 R^{11} 之一者是氢并且 R^{10} 和 R^{11} 的另一者是氢、甲基、乙基、正丙基或异丙基; 并且 R^{12} 是 C_{1-3} 烷基、取代的 C_{1-2} 烷基, 其中每个取代基基团是 $-COOH$ 、 $-NHC(O)CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 或 $-OR^{13}$, 其中 R^{13} 是 C_{1-3} 烷基、环己基、苯基或环己基。

[0379] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, 化合物是:

[0380] (2E) 丁-2 烯-1,4-二酸甲酯乙氧基羰基氧基乙酯; (甲基乙氧基羰基氧基) 乙基 (2E) 丁-2 烯-1,4-二酸甲酯; 或 (2E) 丁-2 烯-1,4-二酸甲酯 (环己基氧基羰基氧基) 乙酯; 或其包合物、溶剂合物或立体异构体。

[0381] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中, 化合物是:





[0383] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0384] (2-甲基丙酰基氧基) 乙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

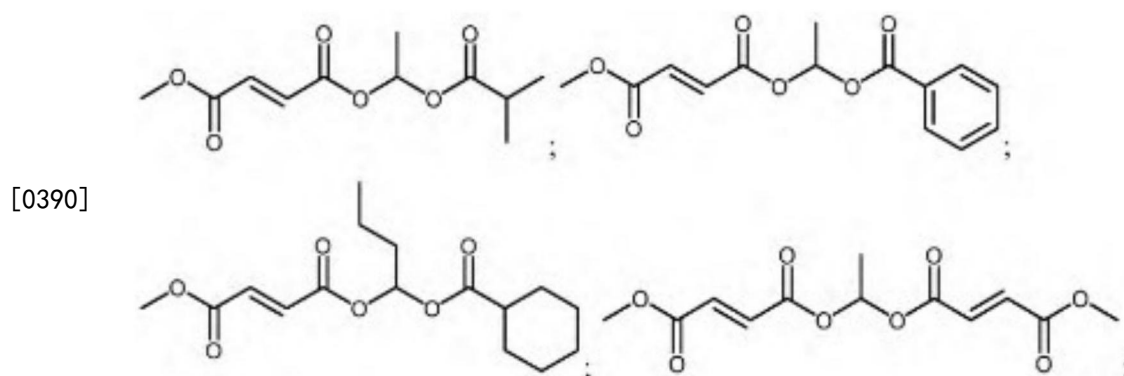
[0385] 苯基羰基氧基乙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0386] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯环己基羰基氧基丁酯;

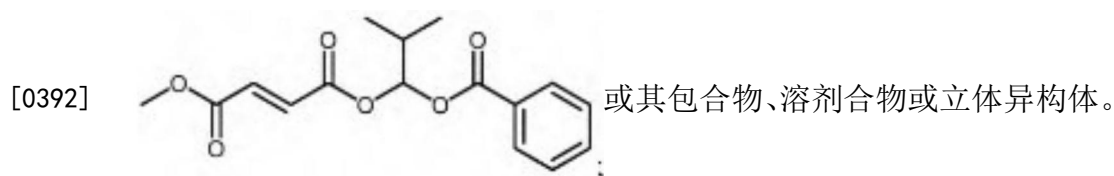
[0387] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酯;或

[0388] 2-甲基-1-苯基羰基氧基丙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;或其包合物、溶剂合物、或立体异构体。

[0389] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中,化合物是:



[0391] 或



[0393] 式 (IV) 的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0394] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯乙氧基羰基氧基乙酯;

[0395] (甲基乙氧基羰基氧基) 乙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0396] (2-甲基丙酰基氧基) 乙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0397] 苯基羰基氧基乙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;

[0398] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯环己基羰基氧基丁酯;

[0399] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙酯;

[0400] (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯(环己基氧基羰基氧基)乙酯;

[0401] 2-甲基-1-苯基羰基氧基丙基 (2E) 丁-2烯-1,4-二酸甲酯;或其包合物、溶剂合物或立体异构体。

[0402] 在式 (IV) 的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0403] 3-({[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]甲基}氧基羰基) (3S)-3-氨基丙酸,2,2,2-三氟乙酸;

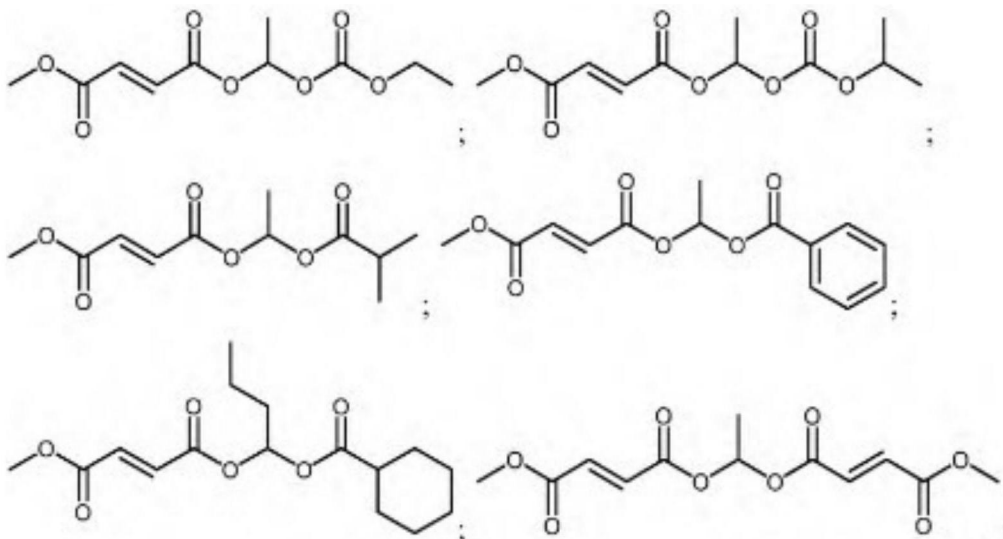
[0404] 3-({[(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]甲基}氧基羰基) (2S)-2-氨基丙

酸,2,2,2-三氟乙酸;

[0405] 3-([(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]甲基}氧基羰基)(3S)-3-(2-氨基乙酰基氨基)丙酸,2,2,2-三氟乙酸;或

[0406] 3-([(2E)-3-(甲氧基羰基)丙-2-烯酰基氧基]乙氧基羰基氧基)(2S)-2-氨基丙酸,氯化物;或其包合物、溶剂合物或立体异构体。

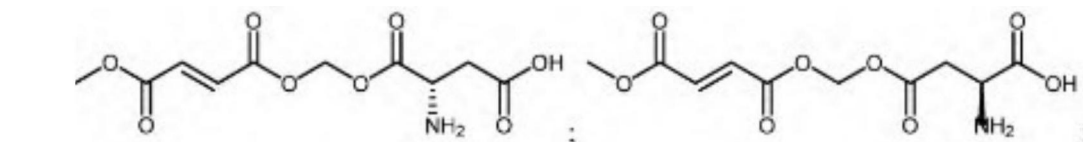
[0407] 在式(IV)的化合物的某些实施方案中,化合物是:



[0409] 其包合物、溶剂合物或立体异构体。

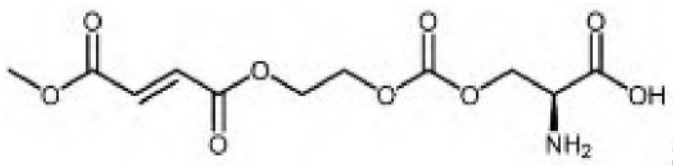
[0410] 在式(IV)的化合物的某些实施方案中,化合物是:

[0411] 在式(IV)的化合物的某些实施方案中,化合物是:



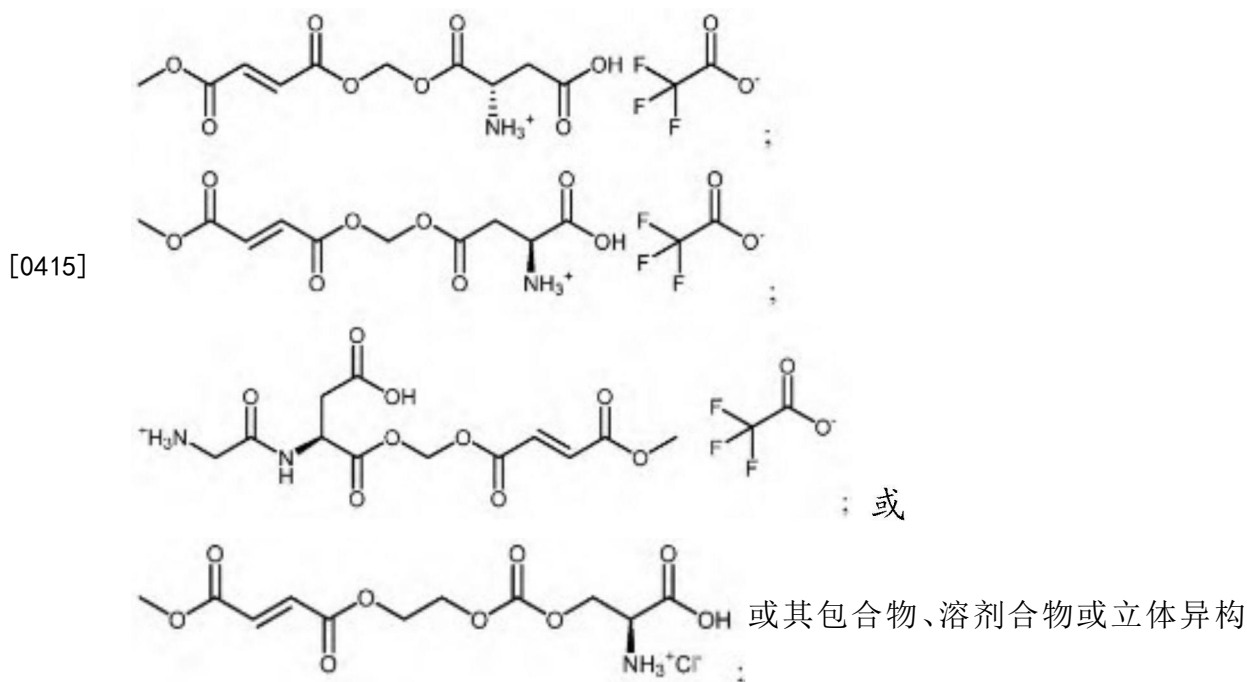
[0412] 或其药理学上可接受的盐、包合物、溶剂合物或立体异构体。

[0413] 在式(IV)的化合物的某些实施方案中,化合物是:



物、溶剂合物或立体异构体。

[0414] 在式(IV)的化合物的某些实施方案中,化合物是:

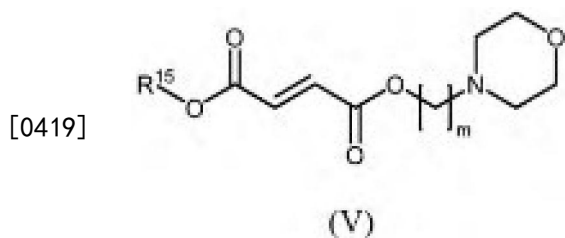


体。

[0416] [00287]、[00289]、[00291]和[00292]段中所述的化合物使用Chemistry 4-D Draw Pro,第7.01c版(ChemInnovation Software, Inc., San Diego, California)命名。

[0417] 在一个实施方案中,式(IV)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利No.8,148,414B2。

[0418] 在一些实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是美国专利申请公开号2014/0057918中公开的前药,如式(V)的化合物:



[0420] 或其药学上可接受的盐、包合物、或溶剂合物,其中

[0421] R^{15} 是 C_{1-6} 烷基;并且

[0422] m 是2至6的整数。

[0423] 在式(V)的化合物的某些实施方案中, R^{15} 是甲基。

[0424] 在式(V)的化合物的某些实施方案中, R^{15} 是乙基。

[0425] 在式(V)的化合物的某些实施方案中, R^{15} 是 C_{3-6} 烷基。

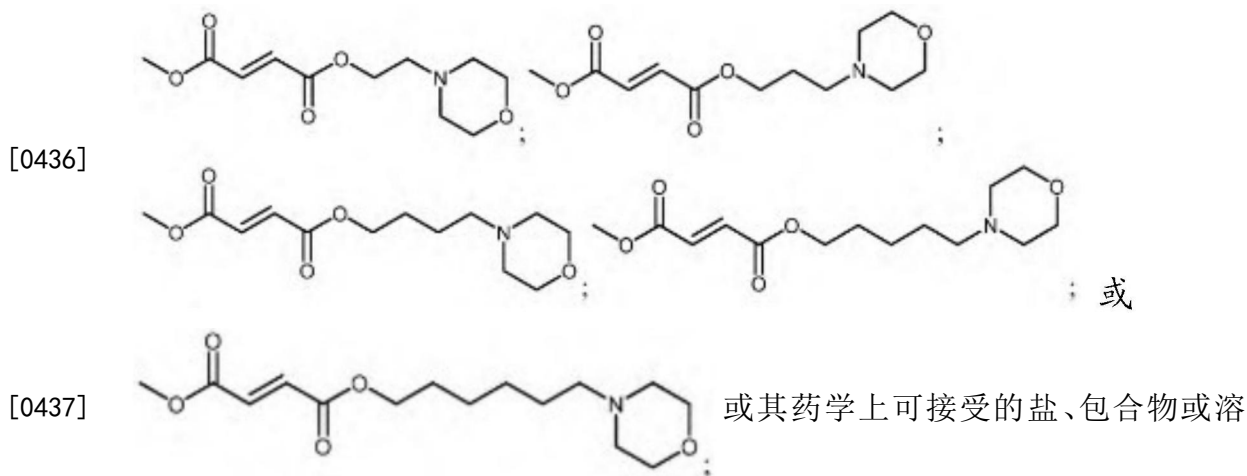
[0426] 在式(V)的化合物的某些实施方案中, R^{15} 是甲基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0427] 在式(V)的化合物的某些实施方案中, R^{15} 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0428] 在式(V)的化合物的某些实施方案中,化合物是:

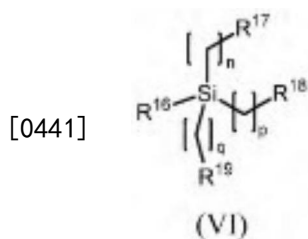
[0429] (2-吗啉代乙基)富马酸甲酯;

- [0430] (3-吗啉代丙基) 富马酸甲酯;
 [0431] (4-吗啉代丁基) 富马酸甲酯;
 [0432] (5-吗啉代戊基) 富马酸甲酯;或
 [0433] (6-吗啉代己基) 富马酸甲酯;
 [0434] 或其药学上可接受的盐、包合物或溶剂合物。
 [0435] 在式 (V) 的化合物的某些实施方案中,化合物是:

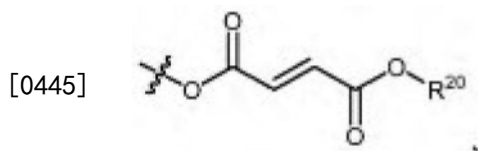


剂合物。

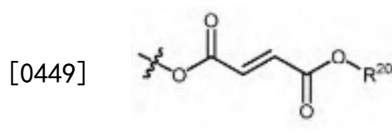
- [0438] [00304] 段中所述的化合物使用Chemistry 4-D Draw Pro, 第7.01c版 (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, California) 命名。
 [0439] 在一个实施方案中,式 (V) 的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利申请公开No.2014/0057918。
 [0440] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02013/119677中公开的前药,如式 (VI) 的化合物:



- [0442] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体,其中:
 [0443] R^{16} 是 C_{1-10} 烷基、 C_{5-14} 芳基、羟基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、或 $-O-C_{5-14}$ 芳基;
 [0444] R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{5-14} 芳基、羟基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{5-14}$ 芳基、或



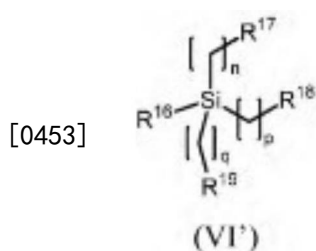
- [0446] 其中 R^{20} 是 C_{1-6} 烷基;其中每个可以是任选取代的;并且
 [0447] n、p和q各自独立地为0-4;
 [0448] 条件是 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中至少一个是



[0450] 在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{20} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{20} 是任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{20} 是甲基。

[0451] 在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{16} 是 C_{1-10} 烷基。在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{16} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{16} 是任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{16} 是任选取代的 C_{5-15} 芳基。在式(VI)的化合物的某些实施方案中, R^{16} 是任选取代的 C_5-C_{10} 芳基。

[0452] 在一个实施方案中, 富马酸单烷基酯的前药是W02013/119677中公开的前药, 如式(VI')的化合物:

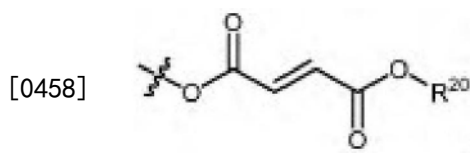


[0454] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0455] 其中

[0456] R^{16} 是 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、羟基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、或 $-O-C_{6-10}$ 芳基;

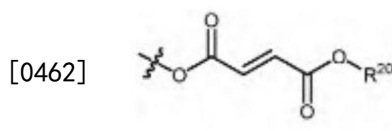
[0457] R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中每个各自独立地为 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、羟基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{6-10}$ 芳基, 或



[0459] 其中 R^{20} 是 C_{1-6} 烷基; 其中每个可以是任选取代的; 并且

[0460] n 、 p 和 q 各自独立地为 0-4;

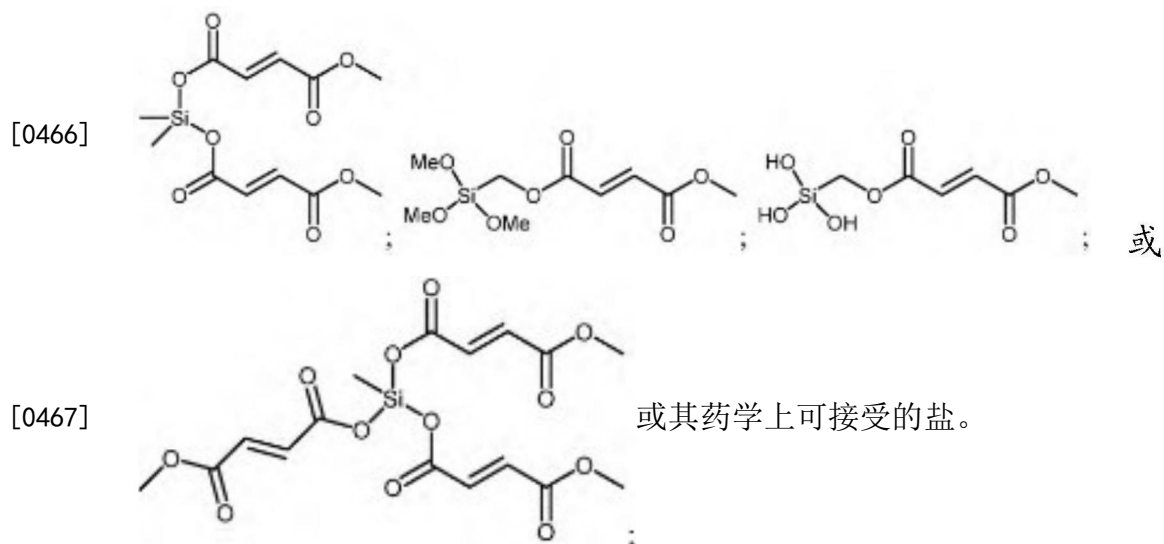
[0461] 条件是 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 中至少一个是:



[0463] 在式(VI')的化合物的某些实施方案中, R^{20} 是甲基。

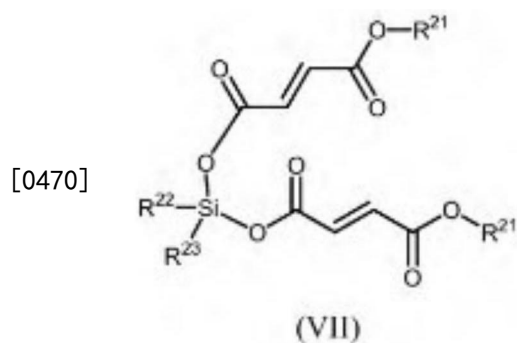
[0464] 在式(VI)或式(VI')的化合物的某些实施方案中, 化合物是: 二富马酸(二甲基甲硅烷二基)二甲酯; ((三甲氧基甲硅烷基)甲基)富马酸甲酯; ((三羟基甲硅烷基)甲基)富马酸甲酯; 或(甲基甲硅烷三基)三富马酸三甲酯; 或其药学上可接受的盐。

[0465] 在式(VI)或式(VI')的化合物的某些实施方案中, 化合物是:



[0468] 在一个实施方案中,式(VI)和式(VI')的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于W02013/119677。

[0469] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02013/119677中公开的前药,如式(VII)的化合物:



[0471] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0472] 其中:

[0473] 其中 R^{21} 是 C_{1-6} 烷基;并且

[0474] R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为 C_{1-10} 烷基或 C_{5-14} 芳基;

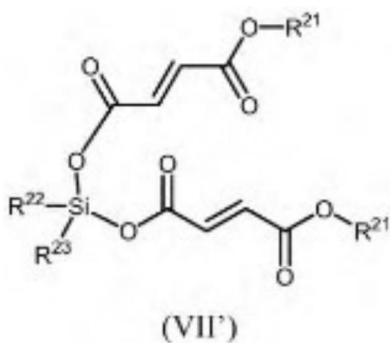
[0475] 其中每个可以是任选取代的。

[0476] 在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{21} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{21} 是任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{21} 是甲基。

[0477] 在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为任选取代的 C_{1-10} 烷基。在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为任选取代的 C_{5-14} 芳基。在式(VII)的化合物的某些实施方案中, R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为任选取代的 C_{5-10} 芳基。

[0478] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02013/119677中公开的前药,如式(VII')的化合物:

[0479]



[0480] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

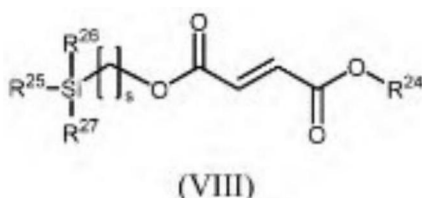
[0481] 其中

[0482] R^{21} 是 C_{1-6} 烷基；并且[0483] R^{22} 和 R^{23} 各自独立地为 C_{1-10} 烷基或 C_{6-10} 芳基。

[0484] 在一个实施方案中，式 (VII) 和式 (VII') 的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备，例如如公开于 W02013/119677。

[0485] 在一个实施方案中，富马酸单烷基酯的前药是 W02013/119677 中公开的前药，如式 (VIII) 的化合物：

[0486]



[0487] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0488] 其中：

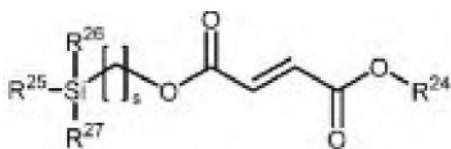
[0489] R^{24} 是 C_{1-6} 烷基；[0490] R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{5-14} 芳基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、或 $-O-C_{5-14}$ 芳基；

[0491] 其中每个可以是任选取代的；并且

[0492] s 是 1 或 2。[0493] 在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{24} 是任选取代的 C_1-C_6 烷基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{24} 是任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{24} 是甲基。[0494] 在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自是羟基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为任选取代的 C_{1-10} 烷基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为任选取代的 C_{5-14} 芳基。在式 (VIII) 的化合物的某些实施方案中， R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为任选取代的 C_{5-10} 芳基。

[0495] 在一些实施方案中，富马酸单烷基酯的前药是 W02013/119677 中公开的前药，如式 (VIII') 的化合物：

[0496]



(VIII')

[0497] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

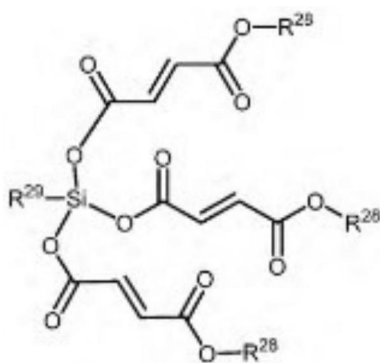
[0498] 其中:

[0499] R^{24} 是 C_{1-6} 烷基;[0500] R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自独立地为羟基、 C_{1-10} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、或 $-O-C_{6-10}$ 芳基; 并且[0501] s 是 1 或 2。

[0502] 在一个实施方案中, 式 (VIII) 和式 (VIII') 的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备, 例如如公开于 W02013/119677。

[0503] 在一个实施方案中, 富马酸单烷基酯的前药是 W02013/119677 中公开的前药, 诸如式 (IX) 的化合物:

[0504]



(IX)

[0505] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0506] 其中

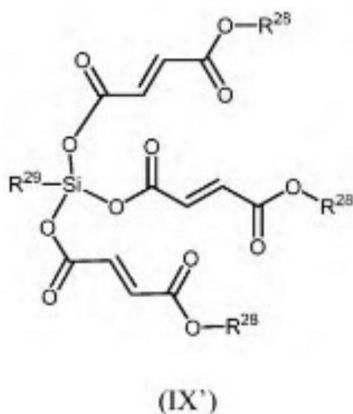
[0507] 每个 R^{28} 独立地为 C_{1-6} 烷基; 并且[0508] R^{29} 是 C_{1-10} 烷基;

[0509] 其中每个可以是任选取代的。

[0510] 在式 (IX) 的化合物的某些实施方案中, 每个 R^{28} 独立地为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (IX) 的化合物的某些实施方案中, 每个 R^{28} 独立地为任选取代的甲基、乙基或异丙基。在式 (IX) 的化合物的某些实施方案中, 每个 R^{28} 是甲基。[0511] 在式 (IX) 的化合物的某些实施方案中, R^{29} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (IX) 的化合物的某些实施方案中, R^{29} 是任选取代的甲基、乙基或异丙基。

[0512] 在一个实施方案中, 富马酸单烷基酯的前药是 W02013/119677 中公开的前药, 如式 (IX') 的化合物:

[0513]



[0514] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

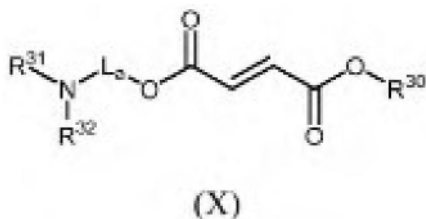
[0515] 其中

[0516] R^{28} 是 C_{1-6} 烷基；并且[0517] R^{29} 是 C_{1-10} 烷基。

[0518] 在一个实施方案中，式 (IX) 和式 (IX') 的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备，例如如公开于 W02013/119677。

[0519] 在一个实施方案中，富马酸单烷基酯的前药是美国专利 No. 8,669,281B1 中公开的前药，如式 (X) 的化合物：

[0520]



[0521] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体，其中

[0522] R^{30} 是未取代的 C_{1-6} 烷基；[0523] L_a 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基接头、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基；和[0524] R^{31} 和 R^{32} 各自独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基；[0525] 或者， R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基或取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环。[0526] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中， R^{30} 是甲基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中， R^{30} 是乙基。[0527] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中， L_a 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基接头。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中， L_a 是取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基接头。在式 (X) 的化合物的

某些实施方案中, L_a 是取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, L_a 是甲基取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, L_a 是二甲基取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, L_a 是甲基或二甲基取代的 C_2 烷基接头。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, L_a 是未取代的 C_2 烷基接头。

[0528] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是未取代的 C_{1-3} 烷基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0529] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是 $C(O)OR_a$ -取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 R_a 是氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是 $S(O)(O)R_b$ -取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 R_b 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0530] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{32} 是氢。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{32} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{32} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0531] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基或取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环。

[0532] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环。

[0533] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环。

[0534] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的哌啶基环。

[0535] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成未取代的哌啶基环。

[0536] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成卤素取代的哌啶基环。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成 4-卤素取代的哌啶基环。

[0537] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成未取代的吗啉基环。

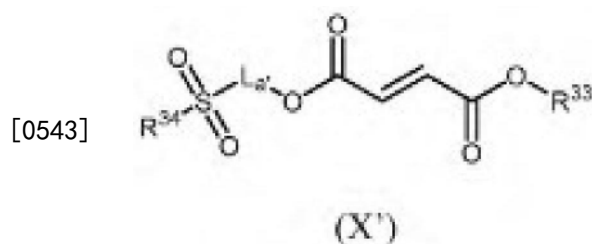
[0538] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷基环。

[0539] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 和 R^{32} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基。

[0540] 在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是未取代的苯基。在式 (X) 的化合物的某些实施方案中, R^{31} 是未取代的苯甲基。

[0541] 在一个实施方案中, 式 (X) 的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备, 例如如公开于美国专利 No. 8,669,281B1。

[0542] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是美国专利No.8,669,281B1中公开的前药,如式(X')的化合物:



[0544] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,其中

[0545] R^{33} 是未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0546] L_a 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基接头、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基;并且

[0547] R^{34} 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。

[0548] 在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{33} 是甲基。在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{33} 是乙基。

[0549] 在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基接头。在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基接头。

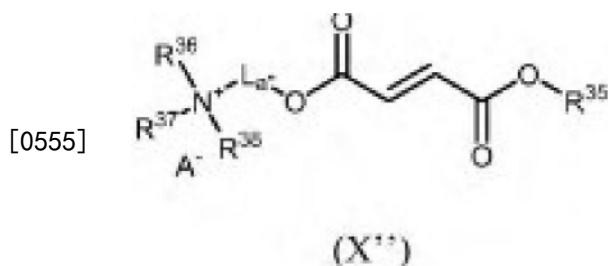
[0550] 在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是甲基取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是二甲基取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是甲基或二甲基取代的 C_2 烷基接头。在式(X')的化合物的某些实施方案中, L_a 是未取代的 C_2 烷基接头。

[0551] 在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是甲基。在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是未取代的 C_{1-3} 烷基。在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0552] 在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是 $C(O)OR_a$ -取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R_a 是H或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(X')的化合物的某些实施方案中, R^{34} 是 $S(O)(O)R_b$ -取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R_b 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0553] 在一个实施方案中,式(X')的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利No.8,669,281B1。

[0554] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是美国专利No.8,669,281B1中公开的前药,如式(X'')的化合物:



[0556] 或其包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体,其中

[0557] A-是药学上可接受的阴离子:

[0558] R^{35} 是未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0559] L_a 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基接头、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含 1 个或 2 个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基；

[0560] R³⁶和R³⁷各自独立地为氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂-C₆炔基、取代的或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代的或未取代的C₃₋₁₀碳环、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基；

[0561] 或者R³⁶和R³⁷连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环：

[0562] 并且R³⁸是取代的或未取代的C₁₋₆烷基。

[0563] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中,R³⁵是甲基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中,R³⁵是乙基。

[0564] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中, L_a 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基接头。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, L_a 是取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基接头。

[0565] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中, $L_{a''}$ 是取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, $L_{a''}$ 是甲基取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, $L_{a''}$ 是二甲基取代的或未取代的 C_2 烷基接头。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, $L_{a''}$ 是甲基或二甲基取代的 C_2 烷基接头。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, $L_{a''}$ 是未取代的 C_9 烷基接头。

[0566] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R³⁶是取代的或未取代的C₁₋₆烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R³⁶是未取代的C₁₋₆烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R³⁶是未取代的C₁₋₃烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R³⁶是未取代的C₁₋₅烷基。

[0567] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R^{36} 是C(O)OR_a'-取代的C₁₋₆烷基, 其中R_a'是氢或未取代的C₁₋₆烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R^{36} 是S(O)(O)R_b'-取代的C₁₋₆烷基, 其中R_b'是未取代的C₁₋₆烷基。

[0568] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R³⁶和R³⁷连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环;

[0569] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中, R³⁶和R³⁷连同与它们连接的氮原子一起形

成取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环；

[0570] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基环。

[0571] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的哌啶基环。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成未取代的哌啶基环。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成卤素取代的哌啶基环。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成4-卤素取代的哌啶基环。

[0572] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成未取代的吗啉基环。

[0573] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷基环。

[0574] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 和 R^{37} 连同与它们连接的氮原子一起形成取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。

[0575] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 是未取代的 C_{6-10} 芳基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 是未取代的苯基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{36} 是未取代的苯甲基。

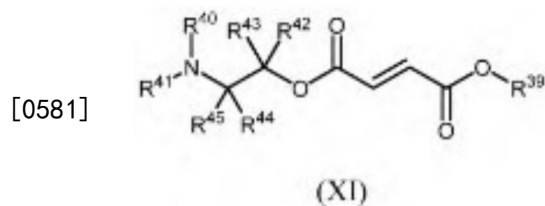
[0576] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{37} 是氢。

[0577] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{37} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{37} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0578] 在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{38} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{38} 是未取代的 C_{1-3} 烷基。在式(X'')的化合物的某些实施方案中， R^{38} 是甲基。

[0579] 在一个实施方案中，式(X'')的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术制备，例如如公开于美国专利No.8,669,281B1。

[0580] 在一些实施方案中，富马酸单烷基酯的前药是美国专利No.8,669,281B 1中公开的前药，如式(XI)的化合物：



[0582] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体，其中

[0583] R^{39} 是未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0584] R^{40} 和 R^{41} 各自独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基；

[0585] R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 和 R^{45} 各自独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基或 $C(O)OR_b$ ；并且 R_b 是H或取代的或未取代的 C_1-C_6 烷基。

[0586] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{39} 是甲基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{39} 是乙基。

[0587] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是未取代的 C_{1-3} 烷基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是未取代的 C_{1-2} 烷基。

[0588] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是 $C(O)OR_b$ -取代的 C_{1-6} 烷基，其中 R_b 是氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是 $S(O)(O)R_b$ -取代的 C_{1-6} 烷基，其中 R_b 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0589] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是取代的或未取代的 C_{6-10} 芳基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是未取代的 C_{6-10} 芳基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是未取代的苯基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{40} 是未取代的苯甲基。

[0590] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{41} 是氢。

[0591] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{41} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{41} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0592] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 和 R^{45} 各自是氢。

[0593] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{43} 、 R^{44} 和 R^{45} 各自是氢。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 是未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{43} 、 R^{44} 和 R^{45} 各自是氢。

[0594] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{44} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{42} 、 R^{43} 和 R^{45} 各自是氢。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{44} 是未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{42} 、 R^{43} 和 R^{45} 各自是氢。

[0595] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 和 R^{44} 各自独立地为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{43} 和 R^{45} 各自是氢。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 和 R^{44} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{43} 和 R^{45} 各自是氢。

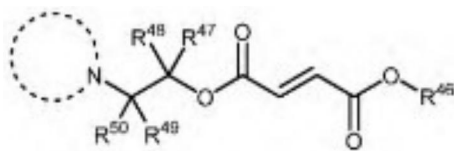
[0596] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 和 R^{43} 各自独立地为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{44} 和 R^{45} 各自是氢。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{42} 和 R^{43} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{44} 和 R^{45} 各自是氢。

[0597] 在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{44} 和 R^{45} 各自独立地为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{42} 和 R^{43} 各自是氢。在式(XI)的化合物的某些实施方案中， R^{44} 和 R^{45} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{42} 和 R^{43} 各自是氢。

[0598] 在一个实施方案中，式(XI)的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术制备，例如如公开于美国专利No.8,669,281B1。

[0599] 在一个实施方案中，富马酸单烷基酯的前药是美国专利No.8,669,281B1中公开的前药，如式(XII)的化合物：

[0600]



(XII)

[0601] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,其中

[0602] R^{46} 是未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0603]

[0604] X是N、O、S或 SO_2 ;

[0605] Z是C或N;

[0606] t是0、1、2或3;

[0607] y是1或2;

[0608] w是0、1、2或3;

[0609] v是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10;

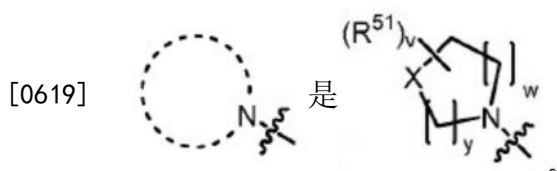
[0610] R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 和 R^{50} 各自独立地为氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基或 $C(OR^{52})$; 并且[0611] R^{52} 是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基; 并且[0612] 每个 R^{51} 独立地为氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基;[0613] 或者,与相同碳原子连接的两个 R^{51} 连同与它们连接的碳原子一起形成羰基、取代的或未取代的 C_{3-10} 碳环、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基;[0614] 或者,与相同碳原子连接的两个 R^{51} 连同与它们连接的碳原子一起形成取代的或未取代的 C_3-C_{10} 碳环、取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环或取代的或未取代的包含1个或2个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。[0615] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中, R^{46} 是甲基。在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中, R^{46} 是乙基。

[0616] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中,

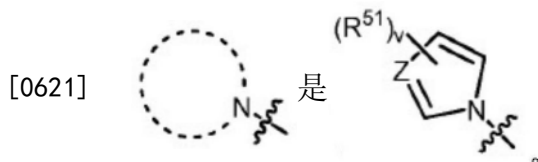
[0617]



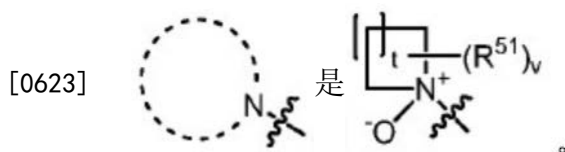
[0618] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中,



[0620] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中，



[0622] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中，



[0624] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{47} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{48} 、 R^{49} 和 R^{50} 各自是氢。在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{47} 是未取代的 C_{1-6} 烷基，并且 R^{48} 、 R^{49} 和 R^{50} 各自是氢。

[0625] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{49} 是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{48} 、 R^{49} 和 R^{50} 各自是氢。在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{49} 是未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{47} 、 R^{48} 和 R^{50} 各自是氢。

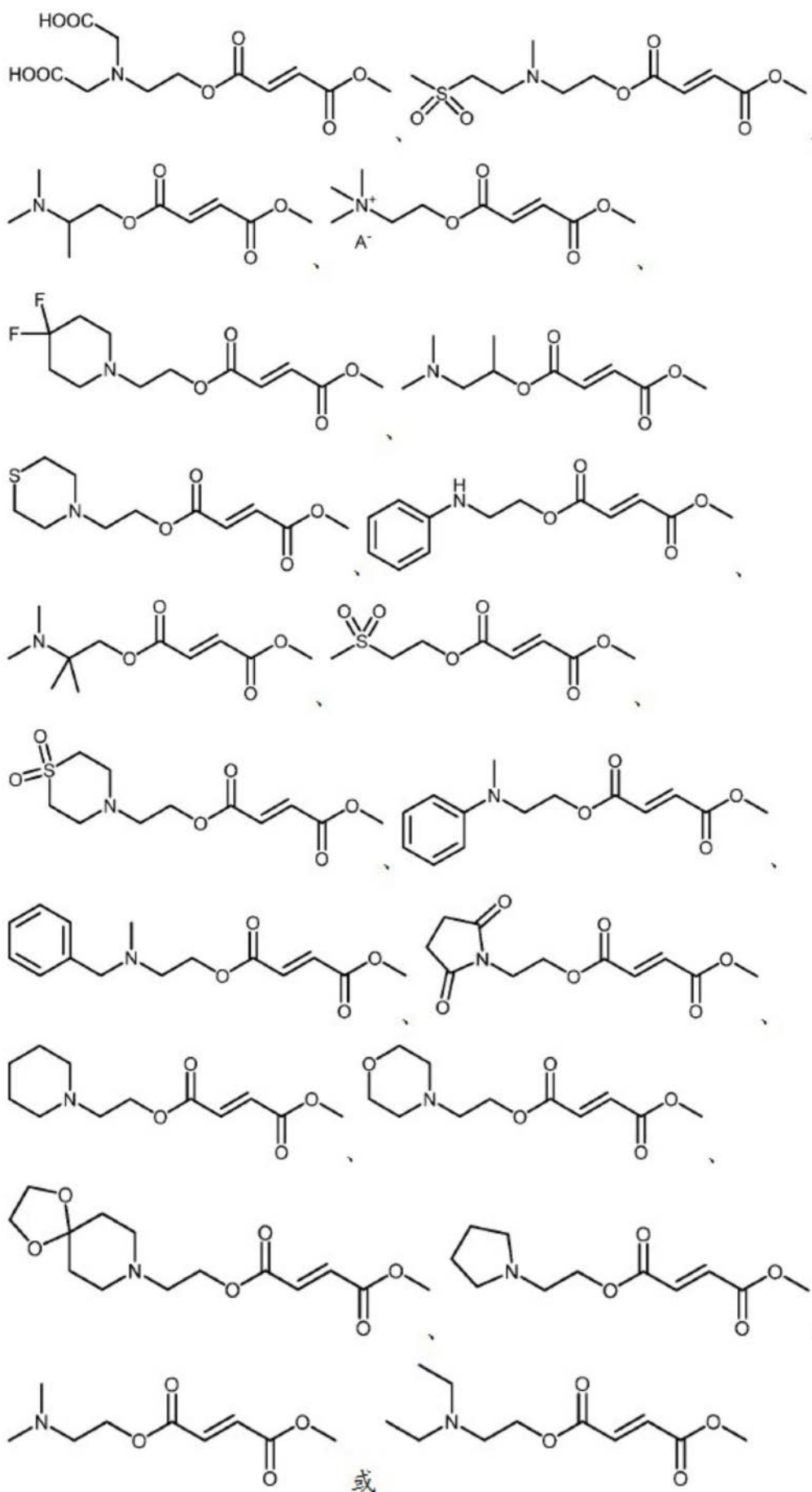
[0626] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{47} 和 R^{49} 各自独立地为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{48} 和 R^{50} 各自是氢。在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{47} 和 R^{49} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{48} 和 R^{50} 各自是氢。

[0627] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{47} 和 R^{48} 各自独立地为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{49} 和 R^{50} 各自是氢。在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{47} 和 R^{48} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{49} 和 R^{50} 各自是氢。

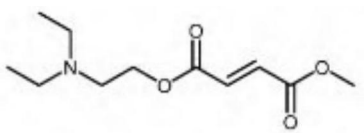
[0628] 在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{49} 和 R^{50} 各自独立地为取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{47} 和 R^{48} 各自是氢。在式 (XII) 的化合物的某些实施方案中， R^{49} 和 R^{50} 各自独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基并且 R^{47} 和 R^{48} 各自是氢。

[0629] 在一个实施方案中，式 (XII) 的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术制备，例如如公开于美国专利 No. 8,669,281B1。

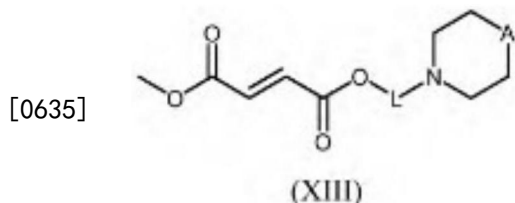
[0630] 在式 (X)、(X')、(X'')、(XI) 或 (XII) 的化合物的某些实施方案中，化合物是：



[0633] 在(XII)的化合物的某些实施方案中,化合物是



[0634] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02014/096425中公开的前药,如式(XIII)的化合物:



[0636] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0637] 其中

[0638] L是具有1至6个碳原子的烷二基;

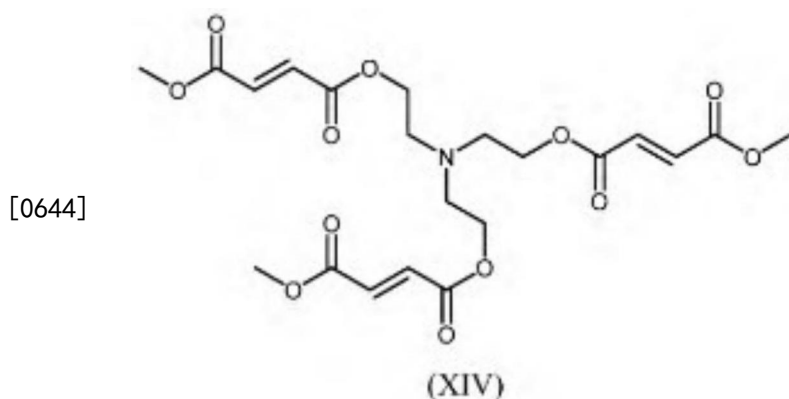
[0639] A是SO、SO₂或NR⁵³,并且

[0640] R⁵³是C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基。

[0641] 在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,L是具有2、3或4个碳原子,或具有2或4个碳原子或具有2个碳原子的烷二基。在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,L是-CH₂CH₂-。在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,A是SO或SO₂。在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,R⁵³是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、仲戊基或己基。在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,R⁵³是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,R⁵³是C₁₋₄烷基、C₃或C₄或C₅环烷基。在式(XIII)的化合物的某些实施方案中,R⁵³是甲基或异丙基。

[0642] 在一个实施方案中,式(XIII)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于W02014/096425。

[0643] 在一些实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02014/096425中公开的前药,如式(XIV)的化合物:

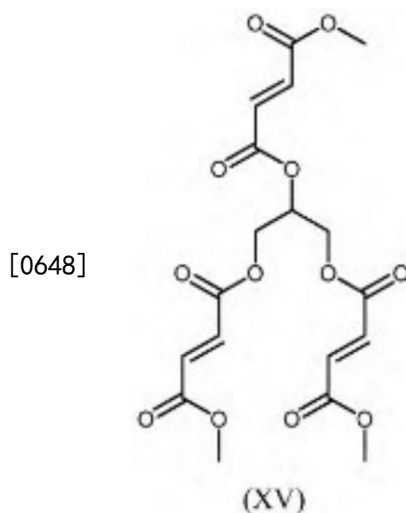


[0645] 或其包合物或溶剂合物。

[0646] 在一个实施方案中,式(XIV)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于W02014/096425。

[0647] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02014/096425中公开的前药,如式

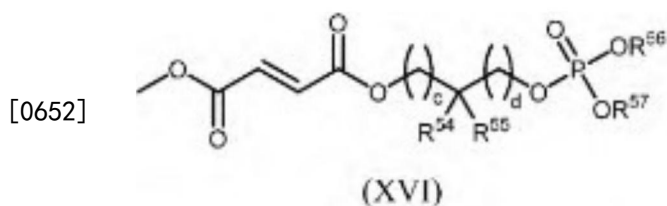
(XV) 的化合物:



[0649] 或其包合物或溶剂合物。

[0650] 在一个实施方案中,式(XV)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于W02014/096425。

[0651] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02014/096425中公开的前药,如式(XVI)的化合物:



[0653] 或其包合物、溶剂合物或立体异构体,其中

[0654] R^{54} 和 R^{55} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

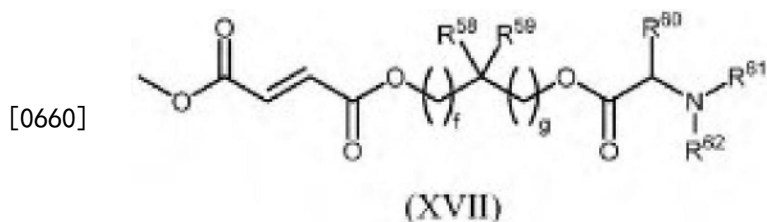
[0655] R^{56} 和 R^{57} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;并且

[0656] c和d各自独立地为0至3的整数。

[0657] 在式(XVI)的化合物的某些实施方案中, R^{54} 和 R^{55} 各自独立地为氢、甲基或乙基。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中, R^{54} 和 R^{55} 各自独立地为氢或甲基。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中, R^{54} 和 R^{55} 都是氢;或 R^{54} 是氢并且 R^{55} 是甲基。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中,c和d各自独立地为0或1。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中,c和d都是0。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中, R^{56} 和 R^{57} 各自独立地为 C_{1-5} 烷基或 C_{1-4} 烷基。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中, R^{56} 和 R^{57} 是叔丁基。在式(XVI)的化合物的某些实施方案中, R^{56} 和 R^{57} 是相同的。

[0658] 在一个实施方案中,式(XVI)的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于W02014/096425。

[0659] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02014/096425中公开的前药,如式(XVII)的化合物。



[0661] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体,其中

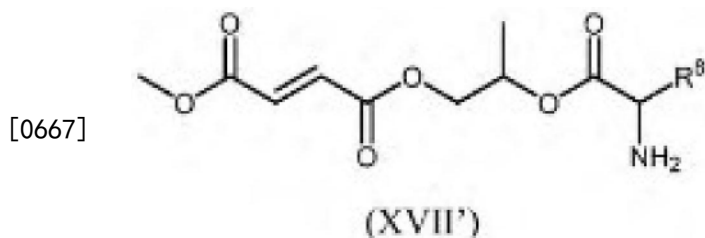
[0662] R^{58} 、 R^{59} 、 R^{61} 和 R^{62} 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 环烷基;

[0663] R^{60} 是氢、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基被下列一项或多项任选地取代:氨基、 $NH-C(NH)NH_2$ 、甲酰胺、羧酸、羟基、咪唑、吡啶、巯基、甲硫基、苯基、羟基苯基,并且其中 R^{61} 和 R^{62} 之一者以及 R^{60} 任选属于5或6元杂脂族环;并且

[0664] f 和 g 各自独立地为0至3的整数,条件是 f 和 g 两者不是0。

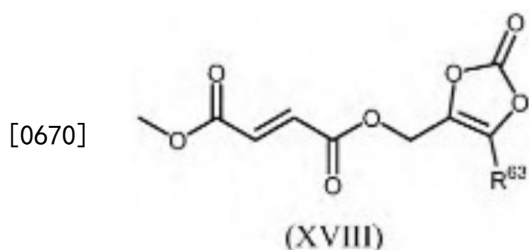
[0665] 在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, R^{61} 和 R^{62} 各自独立地为氢或 C_{1-2} 烷基。在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, R^{61} 和 R^{62} 是氢。在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, R^{61} 是氢,并且 R^{62} 是甲基。在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, f 和 g 中至少一个是0。在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, g 是0。

[0666] 在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, R^{60} 是取代的 C_{1-6} 烷基,其中取代基是下列一项或多项:卤素、硝基、腈、尿素、苯基、醛、硫酸根、氨基、 $NH-C(NH)NH_2$ 、甲酰胺、羧酸、羟基、咪唑、吡啶、巯基、甲硫基、苯基和羟基苯基。在具体的实施方案中,取代基是下列一项或多项:氨基、 $NH-C(NH)NH_2$ 、甲酰胺、羧酸、羟基、咪唑、吡啶、巯基、甲硫基、苯基和羟基苯基。在式(XVII)的化合物的某些实施方案中, R^{60} 是 $-CH_2-C_6H_5$ 。在式(XVII)的化合物的某些实施方案中,化合物是式XVII'的化合物:



[0668] 在一个实施方案中,式(XVII)或(XVII')的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于W02014/096425。

[0669] 在一个实施方案中,富马酸单烷基酯的前药是W02014/096425中公开的前药,如式(XVIII)的化合物:



[0671] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0672] 其中

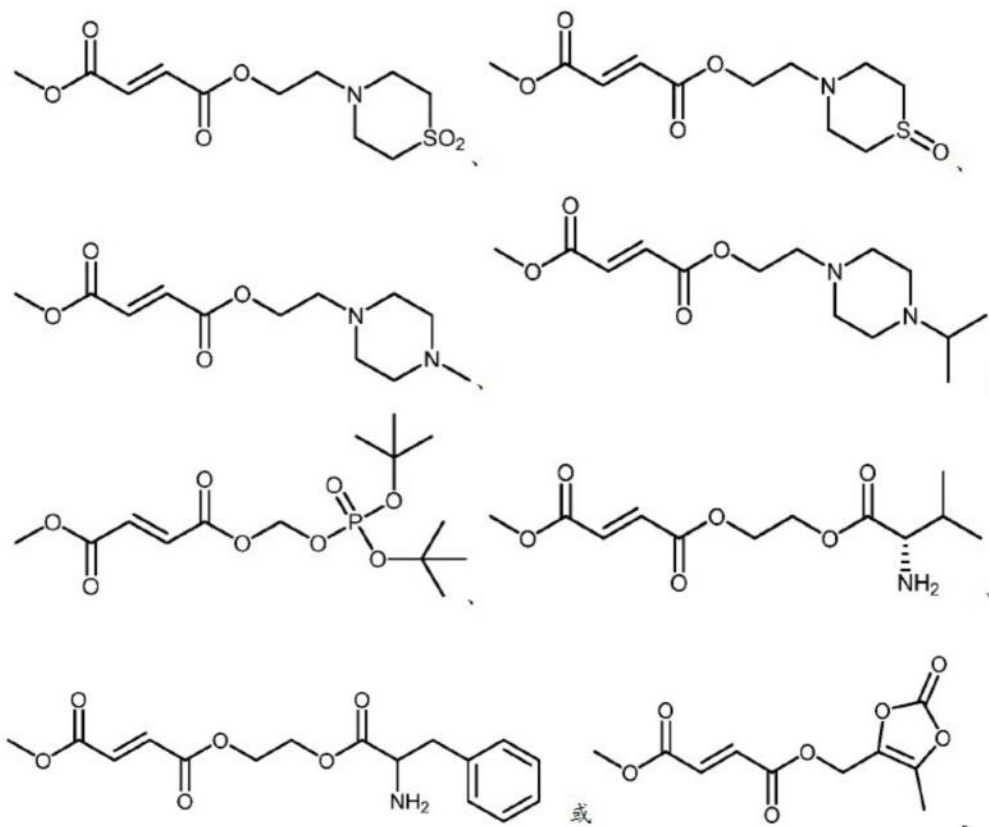
[0673] R^{63} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、巯基、任选地

被下列一项或多项取代的5或6元芳基或杂芳基:甲基、叔丁基、羟基、甲氧基、卤素、硝基、腈、胺和甲酰胺。

[0674] 在式 (XVIII) 的化合物的某些实施方案中, R^{63} 是氢、 C_{1-2} 烷基、卤素、氰基、氨基或羟基。在式 (XVIII) 的化合物的某些实施方案中, R^{63} 是氢、羟基或甲基。在式 (XVIII) 的化合物的某些实施方案中, R^{63} 是甲基。

[0675] 在一些实施方案中, 式 (XVIII) 的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备, 例如如公开于 W02014/096425。

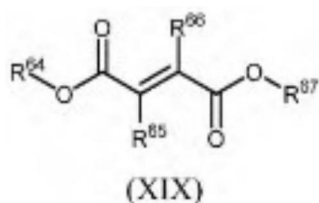
[0676] 在式 (XIII)、(XVI)、(XVII) 或 (XVIII) 的化合物的某些实施方案中, 化合物是:



[0678] 5.1.3 氘化富马酸酯

[0679] 在一些实施方案中, 富马酸酯被同位素富集氘 (^2H)。

[0680] 在具体的实施方案中, 氘化富马酸酯是美国专利申请公开号 US2014-0179779 A1 中公开的化合物, 如式 (XIX) 的化合物:

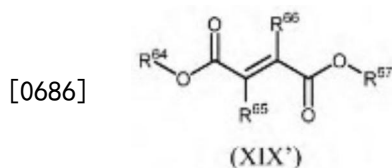


[0682] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体, 其中

[0683] R^{64} 和 R^{67} 各自独立地为氢、氘、氘化甲基、氘化乙基、 C_{1-6} 烷基、苯基、3-7 元饱和或部分不饱和单环碳环、具有 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元饱和或部分不饱和单环杂环或具有 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元杂芳基环; 并且

[0684] R^{65} 和 R^{66} 各自独立地为氢或氘,条件是式(XIX)的化合物含有至少一个氘原子并且 R^{64} 和 R^{67} 不同时是氢或氘。

[0685] 特别地,富马酸酯同位素异数体是美国专利申请公开号US2014-0179779 A1中公开的化合物,如式(XIX')的化合物:



[0687] 或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、或立体异构体

[0688] 其中

[0689] R^{64} 和 R^{67} 各自独立地为氢、氘、氘化甲基、氘化乙基或 C_{1-6} 脂族,并且

[0690] R^{65} 和 R^{66} 各自独立地为氢或氘,条件是式(XIX')的化合物含有至少一个氘原子,并且 R^{64} 和 R^{67} 不同时是氢或氘。

[0691] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{64} 是氢或 $-CH_3$ 。在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{64} 是 $-CD_3$ 。在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{64} 是 $-CD_2CD_3$ 。

[0692] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{67} 是 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{67} 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。

[0693] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{64} 是氢或 $-CH_3$ 并且 R^{67} 是 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。

[0694] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{64} 是 $-CD_3$ 并且 R^{67} 是 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。

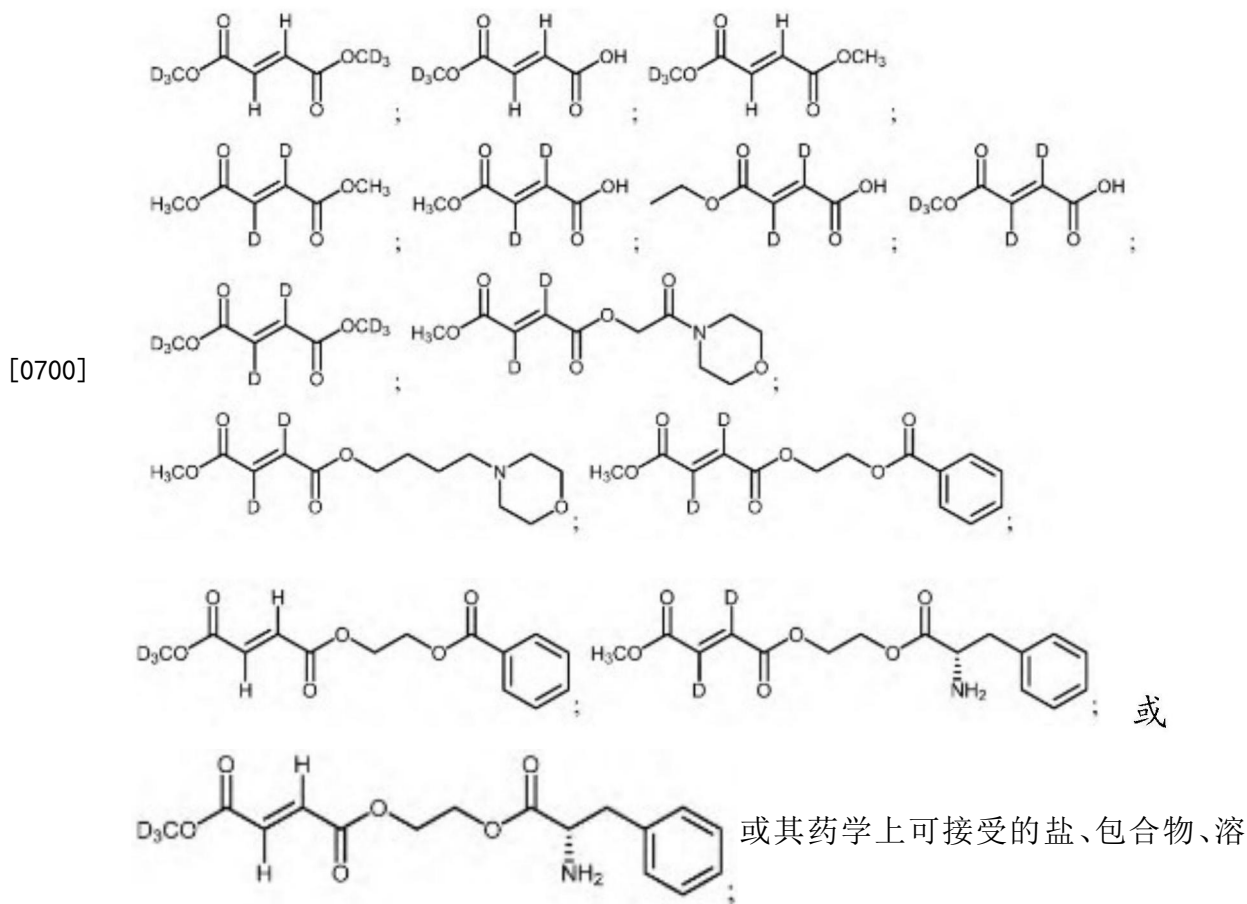
[0695] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{65} 和 R^{66} 的至少一种是氘。在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{65} 和 R^{66} 两者都是氘。

[0696] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{65} 和 R^{66} 中至少一种是氘并且 R^{67} 是氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{65} 和 R^{66} 两者都是氘并且 R^{67} 是氢、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。

[0697] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中, R^{64} 是 $-CD_2CD_3$,并且 R^{67} 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ 。

[0698] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中,化合物是($^2H_6$)二甲基富马酸酯、($^2H_3$)甲基富马酸酯、($^2H_3$)二甲基富马酸酯、二甲基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、甲基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、乙基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、($^2H_3$)甲基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、($^2H_6$)二甲基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、甲基(2-吗啉代-2-氧基乙基)富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、甲基(4-吗啉代-1-丁基)富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、2-(苯甲酰氧基)乙基甲基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、2-(苯甲酰氧基)乙基($^2H_3$)甲基富马酸酯、(S)-2-((2-氨基-3-苯基丙酰基)氧基)乙基甲基富马(2,3- $^2H_2$)酸酯、或(S)-2-((2-氨基-3-苯基丙酰基)氧基)乙基($^2H_3$)甲基富马酸酯;或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物或立体异构体。

[0699] 在式(XIX)或式(XIX')的化合物的某些实施方案中,化合物是:



剂合物或立体异构体。

[0701] 在一个实施方案中,式(XIX)和(XIX')的化合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备,例如如公开于美国专利申请公开号US 2014-0179779 A1。

[0702] 氘化富马酸酯可用作用于本文中提供的方法的活性剂,例如治疗多发性硬化。

[0703] 在一些实施方案中,当富马酸酯中的特定位置被指定为具有氘时,应当理解,该位置处的氘的丰度基本上大于氘的天然丰度,其为0.015%。被指定为具有氘的位置通常在所述化合物中称为氘的每个原子处具有至少3340的最小氘富集因子(50.1%氘掺入)。

[0704] 在其它实施方案中,本文提供的富马酸酯具有至少3500(每个指定的氘原子为52.5%氘掺杂)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的每个指定的氘原子的同位素富集因子。

[0705] 5.1.4盐

[0706] 在具体的方面,本文中描述的富马酸酯的范围内包括上文所述的富马酸酯的无毒性药学上可接受的盐(其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合)。酸加成盐通过将富马酸酯的溶液与药学上可接受的无毒性酸的溶液混合形成,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸根、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石氢酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、

龙胆酸盐 (gentisinate)、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖二酸盐 (saccharate)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐 (pamoate)。可接受的碱盐包括铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、锌盐和二乙醇胺盐。

[0707] 5.2 药物组合物

[0708] 在一些实施方案中,用于本发明的方法的富马酸酯被包含在药物组合物中,所述药物组合物包含治疗有效量富马酸酯和药学上可接受的载体,即药学可接受赋形剂。

[0709] 在具体的实施方案中,药物组合物包含富马酸酯;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0710] 在具体的实施方案中,药物组合物包含富马酸酯;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0711] 在具体的实施方案中,药物组合物包含富马酸酯;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。

[0712] 在具体的实施方案中,药物组合物基本上由DMF和/或富马酸单甲酯组成。

[0713] 在具体的实施方案中,药物组合物包含DMF。在具体的实施方案中,药物组合物基本上由DMF组成。在具体的实施方案中,药物组合物包含DMF,条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。在具体的实施方案中,药物组合物包含DMF和/或富马酸单甲酯,条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于药物组合物中。在具体的实施方案中,药物组合物包含DMF,条件是不存在除了DMF或富马酸单甲酯外的额外富马酸酯。

[0714] 在具体实施方案中,药物组合物可以是口服剂型,例如固体口服剂型。在具体实施方案中,药物组合物是片剂、胶囊或含有微片剂的胶囊。任选地,片剂或微片剂是肠溶衣的。在一个具体的实施方案中,药物组合物是肠溶衣的片剂或微片剂(任选地包含在胶囊中)的形式,一旦肠溶衣溶解在胃肠道中,所述肠溶衣的片剂或微片剂就起立即释放剂型的作用。

[0715] 在另一个具体实施方案中,药物组合物是受控或持续的释放组合物,任选是肠溶衣的。

[0716] 本文所述的药物制剂以本身已知的方式制备,例如通过常规混合、制粒、糖衣丸制备、溶解或冻干方法。因此,通过将富马酸酯与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物并在加入适当的助剂(若需要或必需的话)处理颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸芯,可以获得口服使用的药物制剂。

[0717] 通常,当固体口服剂型(例如片剂或微片剂)的药物负荷(或活性成分的重量百分比)显著增加时,赋形剂(或活性成分)的重量百分比必须降低(特别是若固体口服剂型的大小保持相同)。

固体口服剂型通常由于赋形剂(例如粘合剂)量的减少而变得不稳定,所述赋形剂具有将所有组分一起保持在粘合混合物中的功能。出乎意料的是,将固体口服剂型(例如,胶囊尺寸)保持相同的同时,增加DMF的量(例如,120mg至240mg)并减少粘合剂的量,固体剂型的强度或完整性不受影响。

[0718] 合适的赋形剂特别是填充剂,例如糖类,例如乳糖或蔗糖、甘露醇或山梨糖醇、纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙,以及粘合剂如淀粉糊,使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮。若需要,可以加入崩解剂,如上述的淀粉和还有羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。辅助剂尤其是流动调节剂和润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇。糖衣丸芯提供有合适的包衣(若需要),它们对胃液有抗性。为此,可以使用浓缩糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了生产对胃液有抗性的包衣,使用适当的纤维素制剂如乙酰纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的溶液。可以将染料材料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,例如用于鉴定或为了表征活性化合物剂量的组合。

[0719] 在一个实施方案中,本文所述的药物制剂包含含有肠溶衣微片剂形式的本文所述的药剂或药物组合物的胶囊。微片剂的包衣可以由不同的层组成。第一层可以是甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物/异丙基溶液,其隔离片剂芯免于来自下一应用的水悬浮液的潜在水解。然后,片剂的肠溶衣可以由甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物悬浮液水溶液赋予。

[0720] 在另一个实施方案中,提供了包含富马酸酯,如富马酸二甲酯和一种或多种赋形剂的组合物,其中组合物中富马酸酯的总量范围为例如基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)约43%w/w至约95%w/w。

[0721] 本文所述的组合物中的富马酸酯,如富马酸二甲酯的总量范围可以是例如基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的约43%w/w至约95%w/w、约50%w/w至约95%w/w、约50%w/w至约85%w/w、约55%w/w至约80%w/w、约60%w/w至约75%w/w、约60%w/w至约70%w/w或约65%w/w至约70%w/w。

[0722] 本文中描述的组合物可以包含例如基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的约43%w/w、约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、约60%w/w、约65%w/w、约70%w/w、约75%w/w、约80%w/w、约90%w/w或约95%w/w的富马酸酯,如富马酸二甲酯。例如组合物可以含有约65%至约95%w/w(例如65%w/w)DMF。

[0723] 组合物中的一些或所有富马酸酯,如富马酸二甲酯可以具有250微米或更小的粒度。例如但不限于,组合物中的至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%的富马酸酯,如富马酸二甲酯可以具有250微米或更小的粒度。可以通过筛分分析、空气淘析分析、光分析、电子计数方法、电阻计数法、沉降技术、激光衍射法、声谱法或超声衰减光谱法来测量粒度。在一个实施方案中,使用激光衍射法测量粒度。

[0724] 基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量),本文所述的组合物可以包含例如约5.0%w/w至约57%w/w的量的赋形剂总量。

[0725] 基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量),本文所述的组合物可以包含范围为例如约5%w/w至约57%w/w、约15%w/w至约57%w/w、约20%w/w至约57%w/w、约25%w/w至

约57%w/w、约30%w/w至约57%w/w、约35%w/w至约57%w/w、from约40%至约57%w/w、约45%w/w至约57%w/w、约50%w/w至约57%w/w、约55%w/w至约57%w/w、约5%w/w至约55%w/w、约5%w/w至约50%w/w、约5%w/w至约45%w/w、约5%w/w至约40%w/w、约5%w/w至约35%w/w、约5%w/w至约30%w/w、约5%w/w至约25%w/w、约5%w/w至约20%w/w、约5%w/w至约15%w/w、约15%w/w至约55%w/w、约20%w/w至约50%w/w、约25%w/w至约45%w/w、约30%w/w至约40%w/w、约35%至约40%w/w的量的赋形剂的总量。

[0726] 赋形剂可以是例如选自由以下组成的组的一种或多种：填充剂(或粘合剂)、助流剂、崩解剂、润滑剂或其任何组合。

[0727] 可以包括在组合物中的赋形剂的数量不受限制。

[0728] 填充剂或粘合剂的实例包括但不限于海藻酸铵、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、乙酸纤维素、可压缩糖、糖果糖、葡聚糖结合剂(dextrate)、糊精、葡萄糖、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、棕榈酸硬脂酸甘油酯、氢化植物油I型、异麦芽酮糖醇、高岭土、乳糖醇、乳糖、甘露醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、麦芽糖、甘露醇、中链甘油三酯、微晶纤维素、聚右旋糖、聚甲基丙烯酸酯、二甲硅油、海藻酸钠、氯化钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、糖球、磺丁基醚 β -环糊精、滑石、黄蓍胶、海藻糖(trehalose)、聚山梨酯80和木糖醇。在一些实施方案中，填充剂为微晶纤维素。微晶纤维素可以是例如PROSOLVS MCC®50、PROSOLVSMCC®90、PROSOLVSMCC®HD90、PROSOLVSMCC®90LM及其任何组合。

[0729] 崩解剂的实例包括但不限于羟丙基淀粉、海藻酸、海藻酸钙、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、粉末状纤维素、壳聚糖、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、多库酯钠、瓜尔胶、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、聚克立林钾(polacrillin potassium)、聚维酮、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉和预胶化淀粉。在一个实施方案中，崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0730] 助流剂的实例包括但不限于磷酸钙、硅酸钙、粉末状纤维素、硅酸镁、三硅酸镁、二氧化硅、滑石和胶体二氧化硅，以及无水胶体二氧化硅。在一些实施方案中，助流剂是无水胶体二氧化硅，滑石或其组合。

[0731] 润滑剂的实例包括但不限于芥花油、羟乙基纤维素、月桂酸、亮氨酸、矿物油、泊洛沙姆、聚乙烯醇、滑石、辛基十二烷醇、透明质酸钠、可灭菌的玉米淀粉、三乙醇胺、硬脂酸钙、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、I型氢化植物油、轻质矿物油、月桂基硫酸镁、中链甘油三酯、矿物油、肉豆蔻酸、棕榈酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钾、苯甲酸钠、氯化钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。在一些实施方案中，润滑剂是硬脂酸镁。

[0732] 本文所述的组合物可以包含基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)，范围为组合物的约3.5%w/w至约55%w/w的量的填充剂总量。

[0733] 填充剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)范围为约5%w/w至约55%w/w、约10%w/w至约55%w/w、约15%w/w至约55%w/w、约20%w/w至约55%w/w、约25%w/w至约55%w/w、约30%w/w至约55%w/w、约35%w/w至约55%w/w、约40%w/w至约55%w/w、约3.5%w/w至约55%w/w、约3.5%至约50%、约3.5%w/w至约40%w/w、约3.5%w/w至约30%w/w、约3.5%w/w至约25%w/w、约3.5%w/w至约20%w/w、约3.5%w/w至约15%w/w、约15%w/w至约40%w/w、约20%w/w至约35%w/w或约25%w/w至约30%w/w的总量包含在

本文中描述的组合物中。

[0734] 填充剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的约5%w/w、约7%w/w、约10%w/w、约12%w/w、约14%w/w、约16%w/w、约18%w/w、约20%w/w、约22%w/w、约24%w/w、约26%w/w、约28%w/w、约30%w/w、约32%w/w、约34%w/w、约36%w/w、约38%w/w、约40%w/w、约42%w/w、约44%w/w、约46%w/w、约48%w/w、约50%w/w、约52%w/w、约54%w/w或约55%w/w的总量包含在组合物中。

[0735] 本文中描述的组合物可以包含例如基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的范围为约0.2%w/w至约20%w/w的量的崩解剂总量。

[0736] 崩解剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)范围为约0.2%w/w至约19%w/w、约0.2%w/w至约15%w/w、约0.2%w/w至约12%w/w、约0.2%w/w至约6%w/w、约0.2%w/w至约5%w/w、约0.2%w/w至约4%w/w、约0.2%w/w至约3%w/w、约0.2%w/w至约2%w/w、约0.2%w/w至约20%w/w、约3%w/w至约20%w/w、约4%w/w至约20%w/w、约5%w/w至约20%w/w、约6%w/w至约20%w/w、约7%w/w至约20%w/w、约8%w/w至约20%w/w、约9%w/w至约20%w/w、约2%w/w至约20%w/w或约3%w/w至约20%w/w的总量包含在组合物中。

[0737] 崩解剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的约1%w/w、约2%w/w、约3%w/w、约4%w/w、约5%w/w、约6%w/w、约7%w/w、约8%w/w、约9%w/w、约10%w/w、约12%w/w、约14%w/w、约16%w/w、约18%w/w或约19%w/w的总量包含在组合物中。

[0738] 助流剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的范围为约0.1%w/w至约9.0%w/w的总量包含在组合物中。

[0739] 助流剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的范围为约0.1%w/w至约9.0%w/w、约0.1%w/w至约8%w/w、约0.1%w/w至约6%w/w、约0.1%w/w至约4%w/w、约0.1%w/w至约2.8%w/w、约0.1%w/w至约2.6%w/w、约0.1%w/w至约2.4%w/w、约0.1%w/w至约2.2%w/w、约0.1%w/w至约2.0%w/w、约0.1%w/w至约1.8%w/w、约0.1%w/w至约1.6%w/w、约0.1%w/w至约1.4%w/w、约0.1%w/w至约1.2%w/w、约0.1%w/w至约1.0%w/w、约0.1%w/w至约0.8%w/w、约0.1%w/w至约0.4%w/w、约0.2%w/w至约3.0%w/w、约0.4%w/w至约3.0%w/w、约0.6%w/w至约3.0%w/w、约0.8%w/w至约3.0%w/w、约1.0%w/w至约3.0%w/w、约1.2%w/w至约9.0%w/w、约1.4%w/w至约9.0%w/w、约1.6%w/w至约9.0%w/w、约1.8%w/w至约9.0%w/w、约2.0%w/w至约9.0%w/w、约2.2%w/w至约9.0%w/w、约2.4%w/w至约9.0%w/w、约2.6%w/w至约9.0%w/w、约2.8%w/w至约9.0%w/w、约3.0%w/w至约9.0%w/w、约4.0%w/w至约9.0%w/w、约5.0%w/w至约9.0%w/w、约6.0%w/w至约9.0%w/w、约7.0%w/w至约9.0%w/w、约8.0%w/w至约9.0%w/w、约0.5%w/w至约2.5%w/w或约1.0%w/w至约2.0%w/w的总量包含在组合物中。

[0740] 助流剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1.0%w/w、约1.2%w/w、约1.4%w/w、约1.6%w/w、约1.8%w/w、约2.0%w/w、约2.2%w/w、约2.4%w/w、约2.6%w/w、约2.8%w/w、约3%w/w、约4%w/w、约5%w/w、约6%w/w、约7%w/w、约8%w/w或约9%w/w的总量包含在组合物中。

[0741] 润滑剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)范围为约0.1%w/w

w至约3.0%w/w的总量包含在组合物中。

[0742] 润滑剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)范围为约0.1%w/w至约2%w/w、约0.1%w/w至约1%w/w、约0.1%w/w至约0.7%w/w、约0.1%w/w至约0.6%w/w、约0.1%w/w至约0.5%w/w、约0.1%w/w至约0.4%w/w、约0.1%w/w至约0.3%w/w、约0.1%w/w至约0.2%w/w、约0.2%w/w至约3.0%w/w、约0.3%w/w至约3.0%w/w、约0.4%w/w至约3.0%w/w、约0.5%w/w至约3.0%w/w、约0.6%w/w至约3.0%w/w、约0.7%w/w至约3.0%w/w、约0.8%w/w至约3.0%w/w、约0.9%w/w至约3.0%w/w、约1%w/w至约3.0%w/w、约2%w/w至约3%w/w、约0.2%w/w至约0.7%w/w、约0.3%w/w至约0.6%w/w或约0.4%w/w至约0.5%w/w的总量包含在组合物中。

[0743] 润滑剂可以例如以基于组合物的总重量(排除任何包衣的重量)的约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1.0%w/w、约2.0%w/w或约3.0%w/w的总量包含在组合物中。

[0744] 在一些实施方案中,例如,本文所述的组合物包含范围为约3.5%w/w至约55%w/w的总量的一种或多种填充剂、范围为约0.2%w/w至约20%w/w的总量的一种或多种崩解剂、范围为约0.1%w/w至约9.0%w/w的总量的一种或多种助流剂和范围为约0.1%w/w至约3.0%w/w的总量的一种或多种润滑剂。

[0745] 在一些实施方案中,例如,本文所述的组合物包含填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。在一些实施方案中,填充剂为微晶纤维素,崩解剂为交联羧甲基纤维素钠,助流剂是无水胶体二氧化硅,并且润滑剂是硬脂酸镁。在其它实施方案中,填充剂是微晶纤维素,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,助流剂是无水硅胶和滑石的组合,并且润滑剂是硬脂酸镁。

[0746] 本文所述的组合物中的成分可以是例如均质或异质混合的。组合物成分可以例如通过任何已知的方法混合,包括摇动、搅拌、在强制空气情况下混合、在旋转容器中混合等。组合物成分可以例如一次全部混合,或者逐渐加入一种或多种成分混合。组合物成分可以以任何顺序混合,例如分别、以组或作为所有成分的共混物混合。例如,在与任何或所有填充剂和/或润滑剂混合之前,可将助流剂与DMF和/或崩解剂混合。共混物也可以通过混合DMF、崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠)和粘合剂(例如微晶纤维素)的一部分,然后通过筛网或筛来制备。剩余的粘合剂可以在通过筛网或筛之前与润滑剂(例如硬脂酸镁)混合。然后可以在加入助流剂(例如无水胶体二氧化硅)之前将这两种混合物组合并混合。还可以将助流剂加入到一种或两种前述混合物中,之后将它们组合并混合以产生最终混合物。

[0747] 本文中描述的组合物可以具有流动性指数,例如范围为约8mm至约24mm。例如,流动性指数范围可以为约12mm至约22mm、约12mm至约20mm、约12mm至约18mm、约12mm至约16mm、约12mm至约14mm、约14mm至约24mm、约16mm至约24mm、约18mm至约24mm、约20mm至约24mm、约22mm至约24mm、约14mm至约22mm或约16mm至约20mm。

[0748] 流动性指数可以是例如小于18mm(例如约8mm、约12mm、约14mm、约16mm),其中助流剂的量范围为约0.1%w/w至约2.0%w/w(例如1.0%w/w)。

[0749] 流动性指数可以例如在FLODEX装置(由Hanson Research制造)上测量。例如,可以采用以下方案:将粉末样本(例如50g)装载到FLODEX装置上的圆筒中,使得粉末在距离圆筒顶部约1cm内。测试开始前允许至少30秒经过。从16mm流动盘开始,释放杆慢慢转动,直到闭合件开启而没有振动。当从顶部向下俯视时,当底部的开孔可见时,测试是阳性的。若获得

阳性结果,则用较小和较小的盘孔重复测试,直到测试为阴性。对于阴性结果,流盘孔的大小增加直到测试为阳性。流动性指数是样本通过三次连续测试的最小孔的直径。

[0750] 组合物可以具有例如范围为约15%至约28%的可压性指数。可压性指数范围可以是例如17%至约28%、约19%至约28%、约21%至约28%、约23%至约28%、约25%至约28%、约15%至约26%、约15%至约24%、约15%至约22%、约15%至约20%、约15%至约18%、约17%至约26%、约19%至约24%或约20%至约22%。

[0751] 组合物可以具有例如约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%或约27%的可压性指数。

[0752] 可压性指数可以例如通过公式($((V_o - V_f) / V_o) \times 100\%$)定义,其中 V_o 是颗粒的振实前体积(unsettled apparent volume),并且 V_f 是粉末的振实后体积(final tapped volume)。可压性指数可以例如如下测定:将粉末放置在容器中,并记录粉末的振实前体积(V_o)。接下来,振实粉末直到不再发生体积变化。此时,测量粉末的振实后体积(V_f)。然后通过使用上述式计算可压性指数。

[0753] 在一些实施方案中,组合物可以是粉末(未压缩)或压实(压缩)的形式。压片(compact)的形状没有限制,并且可以是例如立方体、球形或圆柱形(例如,盘状)。

[0754] 压片可以是例如片剂、胶囊或微片剂的形式。压片可以通过本领域已知的任何方法制备。例如,若压片为微片剂形式,则可以使用任何已知的方法压缩上述组合物来制造微片剂,如使用装配有多尖端工具并具有凹形尖端的旋转压片机。

[0755] 例如,可以使用多头压片工具。例如,使用例如约2mm直径的尖端具有约16个尖端至约40个尖端的多尖端工具。在这种情况下,施加的压缩力可以表示为平均kN/尖端。例如,与16多尖端一起使用的施加的2kN的压缩力产生约0.125kN/尖端的施加的压缩力。类似地,与16个多尖端工具一起使用的约15kN的施加的压缩力产生每个尖端约0.94kN的施加的压缩力。

[0756] 微片剂可以具有平均直径(不包括任何包衣),例如范围从约1mm至约3mm。例如,微片剂可具有范围为约1mm至约2.5mm的平均直径。微片剂可以具有约1.0mm、约2.0mm或约3.0mm的平均直径。

[0757] 紧凑的拉伸强度可以通过本领域已知的任何方法来确定。例如,可以采用以下方案。首先,使用仪表化旋转式压片机将压片压缩至约360mg重量,所述旋转式压片机装备为使用约10mm直径的圆形平面工具测量压缩力。接下来,使用合适的片剂硬度测定仪测量直径破碎强度,然后通过Newton(Newton, J.M., Journal of Pharmacy and Pharmacology, 26:215-216 (1974))报道的程序计算拉伸强度。另见Pandeya和Puri, KONA Powder and Particle Journal, 30:211-220 (2013), Jarosz和Parrott, J. Pharm. Sci. 72 (5):530-535 (1983) 以及Podczek, Intl. J. Pharm. 436:214-232 (2012)。

[0758] 本文所述的组合物(以压片形式)在约100MPa的施加或压缩压力下具有等于或大于1.5MPa的拉伸强度。例如,拉伸强度在施加或压缩压力约为约100MPa下在约2.0至约5.0MPa(例如约2.5至约4.5MPa、约3.0至约4.5MPa或约3.5至约4.5MPa)的范围内。例如,在约100MPa的施加或压缩压力下,拉伸强度可以为约4.0MPa。

[0759] 使用16多尖端工具制成的一个或多个微片剂形式的压片可以具有范围为约8N至约35N的硬度或断裂强度或破碎强度,此时微片剂由范围为2kN至约15kN的压缩力形成并且

微片剂的直径为2mm,厚度为2mm,并且凸面半径为1.8mm。在一个实施方案中,各具有直径2mm、厚度2mm和凸面半径1.8mm的微片剂对于约4kN至约7kN的压缩力具有范围为约17N至约24N的硬度。对于约10kN至约15kN的压缩力,硬度可以为例如约23N至约27N(例如约24N,约25N、或约26N)。硬度或断裂强度或破碎强度可以例如使用如Lachman,L.等人,The Theory& Practice of Industrial Pharmacology(第3版1986),第298页中所述的Erweka测试仪或Schleuniger测试仪来测定。

[0760] 在一些实施方案中,组合物可任选地由一个或多个包衣覆盖或部分覆盖。包衣可以是不依赖pH或依赖于pH的。包衣可以是例如肠溶衣、密封包衣或肠溶衣和密封包衣的组合。

[0761] 密封包衣可以包含例如一种或多种增塑剂、一种或多种共聚物、一种或多种聚合物或其组合。

[0762] 增塑剂可以是例如下列一项或多项:柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、苯甲酸苄酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、氯丁醇、糊精、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、甘油、单硬脂酸甘油酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甘露糖醇、矿物油羊毛脂醇、棕榈酸、聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、丙二醇、2-吡咯烷酮、山梨糖醇、硬脂酸、三醋精、柠檬酸三丁酯、三乙醇胺和柠檬酸三乙酯。

[0763] 共聚物可以是例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯共聚物或甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物。

[0764] 另外,密封包衣可以包含一种或多种聚合物,例如纤维素衍生物,如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基和甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、乙基纤维素和乙基纤维素水分散体

(AQUACOAT®, SURELEASE®)、EUDRAGIT®RL 30D、

OPADRY®, EUDRAGIT®S、EUDRAGIT®L等。

[0765] 若存在于密封包衣中,则密封包衣中的一种或多种共聚物和/或一种或多种聚合物的总量范围可以为例如基于密封包衣重量的大于0%w/w的正数量至约100%w/w。基于密封包衣的重量,密封包衣中的一种或多种共聚物和/或一种或多种聚合物的量范围可以是例如约10%w/w至约100%w/w、约20%w/w至约100%w/w、约30%w/w至约100%w/w、约40%w/w至约100%w/w、约50%w/w至约100%w/w、约60%w/w至约100%w/w、约70%w/w至约100%w/w、约80%w/w至约100%w/w或约90%w/w至约100%w/w。

[0766] 基于密封包衣的重量,密封包衣中的一种或多种共聚物和/或一种或多种聚合物的量可以是例如约10%w/w、约20%w/w、约30%w/w、约35%w/w、约40%w/w、约45%w/w、约50%w/w、约55%w/w、约60%w/w、约65%w/w、约70%w/w、约75%w/w、约80%w/w、约85%w/w、约90%w/w或约95%w/w。

[0767] 若存在于密封包衣中,则基于密封包衣的重量,密封包衣中的增塑剂的平均量可以例如为大于0%w/w正数量至约70%w/w。

[0768] 肠溶衣可以包含例如一种或多种增塑剂、一种或多种填充剂、一种或多种润滑剂、一种或多种共聚物、一种或多种聚合物及其任何组合。

[0769] 肠衣中的增塑剂可以与密封包衣中的任何增塑剂(若存在)相同或不同,并且可以是上面列出的增塑剂中的一种或多种。

[0770] 肠衣中的填充剂可以与组合物中的任何填充剂相同或不同。此外,肠衣中的填充剂可以与密封包衣中的任何填充剂(若存在)相同或不同,并且可以是上面列出的填充剂中的一种或多种。

[0771] 肠衣中的润滑剂可以与组合物中的任何润滑剂相同或不同。此外,肠衣中的润滑剂可以与密封包衣中的共聚物(若存在)相同或不同,并且可以是上面列出的润滑剂中一种或多种。在一个实施方案中,润滑剂是任选地微粉化的滑石。

[0772] 肠衣中的共聚物可以与密封包衣中的共聚物(若存在)相同或不同,并且可以是上面列出的共聚物中的一种或多种。在一个实施方案中,肠衣包含下列一种或多种:丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(EUDRAGIT®FS 30D)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-乙酸乙酯共聚物。

[0773] 在本文所述的组合物中使用的肠溶性聚合物可以通过与pH不敏感的其它已知的包衣产品混合或分层来改性。这种包衣产品的实例包括乙基纤维素、羟丙基纤维素、中性甲基丙烯酸酯和少量三甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯氯化物,目前以商品名EUDRAGIT®RS和EUDRAGIT®RL出售;没有任何官能团的中性酯分散体,以商品名EUDRAGIT®NE 30D销售;和其它pH不依赖性包衣产品。

[0774] 肠溶衣中的共聚物和/或聚合物的总量可以为例如基于肠溶衣的重量的约25%w/w至约100%w/w。

[0775] 若存在于肠溶衣中,则肠溶衣中的润滑剂的总量范围可以是例如基于肠溶衣的重量的大于0%w/w的正数量至约58%w/w。

[0776] 若存在于肠溶衣中,则肠溶衣中的填充剂的总量范围可以是例如基于肠溶衣的重量的大于0%w/w的正数量至约5.0%w/w。

[0777] 用于应用包衣材料的溶剂可以是但不限于水、丙酮、己烷、乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、仲丁醇、叔丁醇、二氯甲烷、三氯甲烷、氯仿等。

[0778] 可以通过任何已知的手段(包括喷雾)来施加包衣。在一些实施方案中,组合物包被或部分包被有一种或多种密封包衣,例如一种、两种、三种或更多种密封包衣。在一些实施方案中,组合物包被或部分包被有一种或多种肠溶衣,例如一种、两种、三种或更多种肠溶衣。在一些实施方案中,组合物包被有一种或多种密封包衣和一种或多种肠溶衣。在一些实施方案中,组合物包被有一种密封包衣和一种肠溶衣。

[0779] 在具体的实施方案中,药物组合物是片剂,例如表2中所示的片剂,并进一步用根据表3中列出的式A的密封包衣溶液和肠溶衣溶液包被(参见实施例1,下文第6.1节)。

[0780] 在具体的实施方案中,药物组合物是片剂,例如表2中所示的片剂,并进一步用根据表3中列出的式B的密封包衣溶液和肠溶衣溶液包被(参见实施例1,下文第6.1节)。

[0781] 在具体的实施方案中,药物组合物与在TECFIDERA®中相同。在另一个具体的实施方案中,药物组合物与在FUMADERM®中相同。在另一个具体的实施方案中,药物组合物含有与来自在FUMADERM®中的那些富马酸酯不同的富马酸酯。

[0782] 在一个实施方案中,药物组合物呈片剂或胶囊的形式。在一个实施方案中,药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。在一个实施方案中,药物组合物呈肠溶衣微片剂的形式。

[0783] 5.3给药方案

[0784] 本公开提供了如本文所述施用富马酸酯的给药方案。富马酸酯和本文所述的药物组合物可以通过实现其预期目的的任何方式进行施用。例如,施用可以通过肠胃外、皮下、肌内、腹膜内、透皮、含服、鞘内、颅内、鼻内或局部途径进行。在一个实施方案中,口服完成施用。施用的剂量将取决于接受者的年龄、健康和重量、并行治疗的种类(若有的话)、治疗频率以及期望效果的性质。

[0785] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的富马酸酯的量将根据所治疗的宿主和特定的施用模式而变化。然而,应当理解,任何特定受试者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合以及治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重程度。富马酸酯的量也可以取决于与其共同施用的治疗或预防剂(若有的话)。

[0786] 包含范围为约43%w/w至约95%w/w(例如约50%w/w至约80%w/w或约60%w/w至约70%w/w)的富马酸二甲酯(DMF)总量和一种或多种赋形剂的组合物以下述方式配制,使得可以在单一剂型中包含约160mg DMF至约500mg DMF(例如约240mg至约480mg DMF),所述单一剂型可以例如每天一次(QD)、每天两次(BID)或每天三次(TID)施用。例如,胶囊(例如0型)可以含有约240mg DMF。作为另一个实例,胶囊可以含有约480mg DMF。

[0787] 当向人施用富马酸酯时,化合物可以快速代谢为MMF。因此,可以基于施用后血浆中的MMF浓度来测量药代动力学性质(例如 $C_{\max}$ 和AUC)。药代动力学性质可以在单次给药或稳定状态后测定。在一些实施方案中,口服施用上述含有富马酸酯或其药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体或立体异构体剂型的受试者表现出,例如约1.5小时至约3.5小时、约1.75小时至约3.25小时、或约2小时至约2.5小时的达到最大血浆MMF浓度($T_{\max}$)的时间。

[0788] 在一些实施方案中,口服施用含有富马酸酯的上述剂型的受试者表现出约2.36h.mg/L至约5.50h.mg/L、约2.75h.mg/L至约5.10h.mg/L或约3.14h.mg/L至约4.91h.mg/L的平均MMF血浆曲线下面积0-12(AUC_{0-12})。在一个实施方案中,受试者表现出约3.93h.mg/L的平均 AUC_{0-12} 。

[0789] 在一些实施方案中,口服施用含有富马酸酯的上述剂型的受试者表现出约2.4h.mg/L至约5.6h.mg/L、约2.75h.mg/L至约5.10h.mg/L、或约3.14h.mg/L至约4.91h.mg/L的平均MMF血浆曲线下面积0-无穷大($AUC_{0-\infty}$)。在一个实施方案中,受试者表现出约3.93h.mg/L的平均 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0790] 在一些实施方案中,每天两次口服施用含有富马酸酯的上述剂型的受试者表现出约4.81h.mg/mL至约11.2h.mg/mL或约6.40h.mg/L至约10.1h.mg/L的平均MMF血浆总体曲线下面积。在一个实施方案中,当每天两次口服施用所述剂型时,受试者表现出约8.02h.mg/L的平均 $AUC_{\text{总体}}$ 。

[0791] 在一些实施方案中,口服施用含有富马酸酯的上述剂型的受试者表现出约1.45mg/L至约3.39mg/L、约1.69mg/L至约3.15mg/L或约1.93mg/L至约3.03mg/L的平均MMF血浆浓度($C_{\max}$)。在一个实施方案中,受试者表现出约2.42mg/L的平均 $C_{\max}$ 。

[0792] 在一个实施方案中,口服施用含有富马酸酯的上述剂型的受试者表现出约1.02mg/L至约2.41mg/L或约1.37mg/L至约2.15mg/L的平均 $C_{\max}$ 。在一个实施方案中,当每天两次口服施用所述剂型时,受试者表现出约1.72mg/L的平均 $C_{\max}$ 。

[0793] 另外,口服施用含有富马酸酯的上述剂型的受试者可表现出以下一种或多种药代动力学参数:(a) 约1.5小时至约3.5小时的平均血浆MMF T_{max} ; (b) 范围为约1.03mg/L至约3.4mg/L的平均血浆MMF C_{max} ; (c) 范围为约4.81h.mg/L至约11.2h.mg/L的平均血浆MMF $AUC_{总体}$; (d) 范围为约2.4h.mg/L至约5.5h.mg/L的平均血浆MMF AUC_{0-12} ; 和(e) 范围为约2.4h.mg/L至约5.6h.mg/L的平均 $AUC_{0-无穷大}$ 。

[0794] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以以范围为约1mg/kg至约50mg/kg (例如约2.5mg/kg至约20mg/kg或约2.5mg/kg至约15mg/kg) 的量施用。本文所述的化合物和药物组合物的量也将取决于施用途径、赋形剂使用以及与其它治疗性治疗共同使用的可能性(包括使用其它治疗剂)而变化,如本领域技术人员所认识。

[0795] 例如,本文所述的化合物和药物组合物可以以每天约0.1g至约1g的量,或例如以每天约100mg至约800mg的量施用于受试者,例如口服。

[0796] 本文所述的化合物和药物组合物的量可以每天一次或以每天2、3、4、5或6个相等剂量的单独施用而施用。

[0797] 除了施用作为原始化学品的药剂外,本文所述的药剂可以作为包含合适的药学上可接受的载体的药物制剂的一部分施用,所述药学上可接受的载体包括赋形剂和辅助剂,其有助于将药剂加工成药学上可使用的制剂。例如,制剂,特别是可以口服施用的那些制剂,如片剂、糖衣丸和胶囊,以及可以直肠施用的制剂,如栓剂,以及适合于通过注射或口服施用的溶液,含有约0.01至99%,优选约0.25至75%的富马酸酯,以及赋形剂。

[0798] 在一个实施方案中,组合物呈剂型的形式,使得一种组合物提供总DMF剂量。在其它实施方案中,剂型包含多种组合物,以提供总DMF剂量。例如,剂型可以包含多个压片,如微片剂,以提供期望的总DMF剂量。

[0799] 若剂型包含多个压片,如多个微片剂以提供期望的总DMF剂量,则剂型中的压片可以彼此不同。例如,剂型可以包含两种或更多种不同的微片剂类型(例如,胶囊可以包含一组仅用肠溶衣包被的微片剂和仅用密封包衣包被的另一组微片剂,或者用具有较低pH释放的肠溶衣包被的一组 and 用具有较高pH释放的肠溶衣包被的另一组)。

[0800] 在一些实施方案中,将组合物置于胶囊中。在其它实施方案中,将呈微片剂形式的组合物置于胶囊中。胶囊可包含例如约30个微片剂至约60个微片剂、约35个微片剂至约55个微片剂、约30至约50个微片剂或约40个微片剂至约50个微片剂(例如约44、约45、约46、约47或约48个微片剂)。

[0801] 剂型可以例如每天一次、两次、三次、四次、五次或六次施用。可以施用一种或多种剂型例如持续1、2、3、4、5、6或7天。可以施用一种或多种剂型例如持续1、2、3、或4周。可以施用一种或多种剂型例如持续1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或更长。可以施用一种或多种剂型,直到有需要的受试者不需要治疗、预防或改善任何疾病或状况,如例如多发性硬化。

[0802] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括口服施用每天提供总量约60mg至约1000mg富马酸二甲酯的剂型。剂型可以例如含有有效治疗、预防或改善受试者中的多发性硬化的DMF的总量。每天有效量的范围可以但不限于约60mg至约800mg DMF、约60mg至约720mg DMF、60mg至约500mg DMF、约60mg至约480mg DMF、约60mg至约420mg DMF、约60mg至约360mg DMF、约60mg至约240mg DMF、约60mg至约220mg DMF、约60mg至约200mg DMF、约

60mg至约180mg DMF、约60mg至约160mg DMF、约60mg至约140mg DMF、约60mg至约120mg DMF、约60mg至约100mg DMF、约60mg至约80mg DMF、约80mg至约480mg DMF、约100mg至约480mg DMF、约120mg至约480mg DMF、约140mg至约480mg DMF、约160mg至约480mg DMF、约180mg至约480mg DMF、约200mg至约480mg DMF、约220mg至约480mg DMF、约240mg至约480mg DMF、约300mg至约480mg DMF、约360mg至约480mg DMF、约400mg至约480mg DMF、约450mg至约500mg DMF、约480mg至约500mg DMF、约80至约400mg DMF、约100至约300mg DMF、约120至约180mg DMF或约140mg至约160mg DMF的总量。

[0803] 剂型可以含有但不限于约60mg DMF、约80mg DMF、约100mg DMF、约120mg DMF、约140mg DMF、约160mg DMF、约180mg DMF、约200mg DMF、约220mg DMF、约240mg DMF、约260mg DMF、约280mg DMF、约300mg DMF、约320mg DMF、约340mg DMF、约360mg DMF、约380mg DMF、约400mg DMF、约420mg DMF、约450mg DMF、约480mg DMF、约500mg DMF、约520mg DMF、约540mg DMF、约560mg DMF、约580mg DMF、约600mg DMF、约620mg DMF、约640mg DMF、约660mg DMF、约680mg DMF、约700mg DMF、约720mg DMF、约740mg DMF、约760mg DMF、约780mg DMF或约800mg DMF的DMF总量。

[0804] 在一些实施方案中,DMF是药物组合物中唯一的有效成分。在一个实施方案中,药物组合物基本上由DMF组成。

[0805] 对于多发性硬化(例如多发性硬化的复发形式如RR-MS)的治疗,向受试者施用的剂型可以是具有含有DMF作为唯一活性成分的微片剂的胶囊或基本上由DMF组成的微片剂,其中有效量为每天约480mg DMF,并且受试者可以每天以两粒胶囊形式接受有效量,即240mg DMF BID,以口服。对于治疗多发性硬化(例如多发性硬化的复发形式如RR-MS),向受试者施用的剂型可以是具有含有DMF作为唯一活性成分的微片剂的微胶囊或基本上由DMF组成的微片剂,其中有效量为每天约720mg DMF,并且受试者可以每天以三粒胶囊形式接受240mg DMF TID,以口服。在一个实施方案中,治疗有效量为240mg,每天两次。

[0806] 在本文所述的方法的具体实施方案中,富马酸酯是DMF,并且DMF的剂量为前7天口服施用120mg DMF BID。在某些实施方案中,剂量增加至口服施用的240mg DMF BID(即每天480mg DMF)的维持剂量。在另一个实施方案中,剂量增加到口服施用的240mg DMF TID(即每天720mg DMF)。在一个实施方案中,每天两次施用120mg持续7天,随后每天两次施用240mg作为维持剂量。

[0807] 在具体的实施方案中,富马酸酯是DMF,并且DMF的剂量为口服施用至少7天的120mg DMF BID,随后是口服施用的240mg DMF BID的维持剂量。

[0808] 在具体的实施方案中,富马酸酯是DMF,并且DMF的剂量是口服施用的240mg DMF BID。

[0809] 已知DMF在某些受试者中引起潮红和胃肠(GI)副作用。虽然在受试者开始治疗后不久副作用一般减退,但是在具体的实施方案中,起始剂量是在前7天口服120mg DMF BID。可以将剂量增加至240mg DMF BID(即每天480mg DMF)。在其它实施方案中,剂量可以增加至240mg DMF TID(即每天720mg DMF)。在某些实施方案中,富马酸酯与食物一起施用。在其它实施方案中,在无食物的情况下施用富马酸酯。对于经历GI或潮红副作用的那些受试者,与食物一起施用富马酸酯(例如DMF)可提高耐受性。在一个实施方案中,与食物一起施用富马酸酯如DMF减少了潮红的发生。

[0810] 在具体的实施方案中,在富马酸酯(例如DMF)的施用同时、之前和/或之后施用NSAID(例如阿司匹林)。在健康的志愿者研究中,发现在DMF给药前30分钟施用325mg非肠溶衣阿司匹林减少参与受试者的潮红的发生和严重程度。一些经历潮红及胃肠道副作用的受试者可以暂时将剂量减少到120mg DMF BID。在一个月内,应恢复240mg DMF BID或240mg DMF TID的有效剂量。

[0811] 在一个实施方案中,施用上述剂型的受试者可以在服用上述剂型之前(例如10分钟至1小时,例如前30分钟)前服用一种或多种非类固醇抗炎药(例如阿司匹林)。在一个实施方案中,施用所述剂型的受试者服用一种或多种非类固醇抗炎药(例如阿司匹林)以减少潮红。在另一个实施方案中,一种或多种非类固醇抗炎药选自阿司匹林、布洛芬、萘普生、酮洛芬、塞来昔布及其组合组成的组。在服用上述剂型前,一种或多种非类固醇抗炎药物可以以约50mg至约500mg的量施用。在一个实施方案中,在服用上述每种剂型之前,受试者服用325mg阿司匹林。

[0812] 在一些实施方案中,在服用上述剂型之前口服一种或多种非类固醇抗炎药(例如阿司匹林)的受试者与口服施用上述剂型而不施用一种或多种非类固醇抗炎药(例如阿司匹林)的受试者表现出相同的药代动力学性质(例如 C_{max} 和AUC)。

[0813] 在一个实施方案中,每天两次向患有多发性硬化的受试者施用含有240mg DMF的胶囊,总日剂量为480mg,其中胶囊含有包含约43%w/w至约95%w/w(例如约50%至约80%w/w)DMF(按不含任何包衣的微片剂的重量计)的多个微片剂。在另一个实施方案中,每天三次向患有多发性硬化的受试者施用含有240mg DMF的胶囊,总日剂量为720mg,其中胶囊含有包含约43%w/w至约95%w/w(例如约50%至约80%w/w)DMF(按不含任何包衣的微片剂的重量计)的多个微片剂。在一个实施方案中,首先用密封包衣包被微片剂,然后用肠溶衣包被。在一个实施方案中,施用胶囊剂型的受试者表现出上述一种或多种药代动力学参数。

[0814] 5.4进行性多灶性白质脑病(PML)

[0815] 进行性多灶性白质脑病(PML)是由JC病毒(JCV)引起的机会性脑感染。PML主要发生在免疫受损的个体和接受某些免疫调节疗法(包括那他珠单抗)的患者中。假定PML为宿主和病毒因子之间复杂相互作用的结果,导致潜在原型JCV的再激活和突变为神经营养形式,其能够感染中枢神经系统中的少突胶质细胞。

[0816] 在具体的实施方案中,本发明提供了监测患者并且在暗示PML的第一种体征或症状时停止用本文所述的富马酸酯(例如富马酸二甲酯(例如, **TECFIDERA**[®]))治疗,并且任选地进行合适的诊断评估。

[0817] 5.4.1监测暗示PML的体征或症状

[0818] 在具体的实施方案中,本发明提供监测正在用富马酸酯治疗的MS患者的暗示PML的第一种体征或症状。与PML相关的典型症状是多种多样的,并在数天至数周内进展。暗示PML的体征或症状包括但不限于以下典型症状:身体一侧的进行性虚弱、肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。精神功能、言语和运动也可以受到影响。额外的症状可能包括共济失调、认知功能丧失、视力丧失、平衡和协调变化以及感觉丧失。缺陷的进展通常在数周或数月内导致死亡或严重的残疾。

[0819] 与多发性硬化不同,在PML中很少发生脊髓或视神经的牵涉。相反,约三分之一的患者具有视野丧失或皮质盲,而另外三分之一的患者会显示改变的心理或行为变化

(Dworkin等人, Curr.Clin.Top.Infect.Dis., 2002, 22:181-195)。也与多发性硬化不同, 轻偏瘫是一种常见的症状。这些症状在发病时通常是亚急性的, 并且缓慢进展。通常, 患者及其家属首先通过进行每日生活的日常活动的的能力变化留意PML的发作, 甚至在神经学检查的变化前(见[094]段的W02007/100770)。

[0820] 在某些实施方案中, 监测正在用富马酸酯治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0821] 在某些实施方案中, 在患者中暗示PML的第一种体征或症状时, 对患者停止用富马酸酯的治疗。

[0822] 在一个实施方案中, 本文中提供的方法还包括在患者中暗示PML的第一种体征或症状时对患者中的PML进行诊断评估。

[0823] 5.4.2对PML进行诊断评估

[0824] 在具体的实施方案中, 本发明提供在患者中暗示PML的第一种体征或症状时对患者中的PML进行诊断评估。诊断评估可以通过本领域中已知的任何方法进行, 包括但不限于磁共振成像(MRI)、脑脊液(CSF)中的JC病毒DNA的检测、通过MRI检测一致的白质病变、评估疾病的进行性过程、或任何前述项的组合。

[0825] 在具体的实施方案中, 基于(1)CSF中JC病毒DNA的检测; (2)通过MRI检测一致的白质病变, 以及任选地(3)疾病的进行性过程的组合来诊断PML。

[0826] 如W0 2007/100770中所描述的, PML的病理学是独特的, 涉及从精确的病变到几厘米的区域的不同大小的脱髓鞘的病灶。病变一般出现在脑半球中, 不常在小脑和脑干中, 并且很少在脊髓中, 虽然它们可以出现在其他地方。围绕脱髓鞘区的周围区域的少突胶质细胞似乎大体是异常的。这些异常少突胶质细胞的核含有许多JC病毒粒子。

[0827] PML的某些临床特征有助于将其与多发性硬化相关的脱髓鞘区分开来。

[0828] 5.4.2.1. 磁共振成像(MRI)

[0829] 磁共振成像(MRI)可用于诊断PML。如表1中所示, 存在PML病变的特征, 所述特征有助于将其与其它病因区分开来(Post等人, Am.J.Neuroradiol., 1999, 20(10):1896-1906; Yousry等人, N.Engl.J.Med., 2006, 354(9):924-933; Berger等人, Ann.Neural., 1998, 44(3):341-349; Hoffmann等人, J.Neural.Neurosurg.Psychiatry, 2003, 74(8):1142-1144; Langer-Gould等人, N.Engl.J.Med., 2005, 353(4):375-381)。

[0830] 在具体的实施方案中, 患者中PML的诊断评估涉及通过MRI检测一致的白质病变。

[0831] 表1. 多发性硬化和PML的鉴别诊断(如从W0 2007/100770在29-30页取得)

[0832]

	多发性硬化	PML
新损伤的位置	主要病灶性，可以影响整个脑和脊髓，在白质和可能地灰质中； 很少看到后窝病变	弥漫性，主要皮质下，很少室周，几乎仅仅在白质中，尽管看到偶然延伸到灰质； 经常涉及后窝（小脑）
边界	锐边缘，形状主要为圆形或指样（尤其是室周），与其它单一病变汇合，可能涉及 U-纤维	III-限定的边缘，浸润性，形状不规则，局限于白质，免于灰质，对皮层推挤，破坏 U-纤维
延伸模式	病灶性，在几天/几周内病变放大，后来在几个月内尺寸缩小	弥漫性，不对称，同质性延伸，没有与其它病变的汇合，局限于白质，免于皮质，连续进展
质量效应	急性病变可以显示一些质量效应	即使在较大的病变中无质量效应（但是过程略微对皮层推挤）
T2- 加权序列	急性病变：高强度中心、等强度环、离散低强度外部环结构； 亚极性/慢性病变：高强度无环结构	弥散性高强度，与旧区域相比新牵涉区域的略微升高的强度，病变的很少的不规则信号强度
T1- 加权序列	急性病变：密集低强度（较大的病变）或等强度（小病变）、在 80% 中随时间增强信号强度，在约 20% 中降低信号强度（轴突损失）	从发作起略低强度，信号强度随时间和沿着牵涉区域降低，无信号强度的反转

[0833]	Flair 序列	高强度，尖锐绘制	高强度更明显，异常的真实延伸比在 T2 加权图像中更清楚可见
	增强	急性病变：密集同质性增强，锐边缘 亚急性病变：环增强 慢性病变：无增强	通常即使在较大病变中无增强，在 HIV+患者中，可能有一些周围增强，尤其是在疗法下
	萎缩	可能由病灶性白质变性引起的病灶性萎缩，无进展	无病灶性萎缩，因为延伸的病理学过程略对皮质推挤（组织延伸）

[0834] 5.4.2.2. 组织学和病毒学检查

[0835] 在具体的实施方案中，诊断评估包括测试在患者CSF中JC病毒DNA的存在。用于JC病毒DNA的脑脊液 (CSF) 的PCR分析是PML诊断的高灵敏度和特异性测试。该测试的特异性接近100%，灵敏度范围为60%至90% (Henson等人, Neurology, 1991, 41 (12) :1967-1971; Gibson等人, J. Med. Virol., 1993, 39 (4) :278-281; Weber等人, AIDS, 1994, 8 (1) :49-57; Weber等人, J. Infect. Dis., 1994, 169 (5) :1138-1141; Vago等人, J. Acquir. Imm. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 1996, 12 (2) :139-146)。在高度临床怀疑PML和阴性CSF结果的病例中，重复测试常常导致JC病毒DNA的检测。因此，用于JC病毒DNA的CSF的PCR分析是诊断PML的有用方法。

[0836] 在一个实施方案中，诊断评估还包括测试针对JCV的抗体在患者中的存在。在一个方面，患者中PML的诊断评估涉及评估来自患者的生物样本中抗JCV抗体的水平。通常，用富马酸酯治疗的患者的血液中针对JCV的抗体可能指示未来PML的风险，但本身不是PML的诊断。

[0837] 在一个方面，患者中PML的诊断评估涉及评估患者发展PML的风险，通过包括测试针对JCV的抗体在患者中的存在的方法进行。在一个方面，患者中PML的诊断评估涉及评估患者发展PML的风险，通过包括评估来自患者的生物样本中抗JCV抗体水平的测试的方法进行。

[0838] 很多种血清学测试可用于检测JCV，例如补体结合反应 (CFT)、血细胞凝集抑制 (HA1)、酶联免疫测定 (EIA)、放射免疫测定 (RIA)、颗粒凝集、免疫荧光 (IF)、单次辐射状溶血和Western印迹。不同技术之间的灵敏度和特异性差别很大。大多数技术将检测所有类别的抗体，而某些测定例如RIA, EIA和IF可被设计为检测一个特定的类别，例如IgM、IgG或IgA。

[0839] 在某些实施方案中，在患者的尿液、血液和/或脑脊液 (CSF) 中测试患者的JCV。在具体的实施方案中，测试包括连续取出患者血液样本、测量样本中针对JCV的IgG抗体的量，

以及比较随时间样本中抗体的量。在其它的具体实施方案中,测试包括测量样本中针对JCV的IgM抗体的量,并比较样本中IgM和IgG抗体的量。

[0840] 在某些实施方案中,测试检测患者尿液和/或血液中的血清转化和/或增加的JCV滴度,并且还包括当比较连续尿液和/或血液样本检测血清转化和/或增加的JCV滴度时取出患者脑脊液的样本;以及测试脑脊液中JCV抗体的存在。

[0841] 在一个实施方案中,诊断评估包括测试PML的临床和/或放射学症状。在某些实施方案中,测试临床症状包括测试新的或恶化的神经症状。在具体实施方案中,神经症状包括中枢性失明、精神混乱、人格改变和运动障碍中的一种或多种。在其它实施方案中,测试PML的放射学症状包括进行Gd增强型磁共振成像扫描。

[0842] 在一个实施方案中,测试测试了患者的尿液、血液和/或脑脊液中的JCV。在具体的实施方案中,监测包括连续取出患者血液的样本,测量样本中针对JCV的IgG抗体量,以及比较随时间样本中抗体的量。在一些实施方案中,测试还包括测量样本中针对JCV的IgM抗体量,并比较样本中IgM和IgG抗体的量。在一个实施方案中,监测检测患者尿液和/或血液中的血清转化和/或增加的JCV滴度,方式是当比较连续尿液和/或血液样本检测血清转换和/或增加的JCV滴度时,取出患者脑脊液的样本;和测试脑脊液中JCV的存在。

[0843] 在一个方面,患者中PML的诊断评估涉及评价患者发展PML的风险,通过包括测定来自患者的生物样本中的JCV抗体滴度的方法进行,其中患者具有阴性的先前免疫抑制剂暴露分类;其中若确定滴度高于预定水平,例如高于0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5的指数水平,则确定患者处于发展PML的较高风险,并且其中若确定滴度处于或低于预定水平,例如,处于或低于1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8或0.7的指数水平,则确定患者处于发展PML的较低风险。

[0844] 在一个方面,患者中PML的诊断评估涉及评估患者发展PML的风险,通过包括在一段时间(2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或更多个月)内测定从患者中获得的两种或更多种生物样本中JCV抗体滴度的方法进行;其中若在两种或更多种样本中确定滴度为高于零,但处于或低于预定水平,例如处于或低于1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8或0.7的指数水平,则确定患者处于发展PML的较低风险,并且其中若在两种或更多种样本中确定滴度为高于预定水平,例如高于0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5的指数水平,则确定患者处于发展PML的较高风险。

[0845] 在一个方面,患者中PML的诊断评估涉及确定患者发展PML的风险,通过包括评估生物样本中抗JCV抗体水平的方法进行。该方法包括一个或多个或所有以下步骤(参见WO 2012/166971):

[0846] (a) 形成第一反应混合物,其包含样本的第一等分试样和基底,所述基底上布置有HPVLP(主要由JCV主要衣壳蛋白VP1组成的高度纯化的病毒样颗粒);

[0847] (b) 检测结合到所述布置有HPVLP的基底上的抗JCV抗体的水平,例如通过检测标记的检测试剂,例如酶标记的抗IgG抗体,其结合到与所述基底结合的抗JCV抗体;从而评估样本中抗JCV抗体的水平(该方法可以包括对样本分类或对样本分配指示抗JCV抗体水平的值,其可以在实施方案中用于确定是否进行方法的另外的步骤,例如下述步骤(c));并且

[0848] (c) 形成含有样本的第二等分试样和溶液相HPVLP的第二反应混合物,并检测所述第二反应混合物中未结合的抗JCV抗体的水平,如通过检测能够与布置有HPVLP的基底结合

的抗JCV抗体(该方法可以包括对样本分类或对样本分配指示与可溶相HPVLP一起温育降低第二反应混合物中未结合的抗JCV抗体的水平的程度的数值,该数值可称为抑制,%抑制等)来进行,从而评估样本中抗JCV抗体的水平。

[0849] 在一个实施方案中,方法还包括(参见WO 2012/166971): (d) 在样本中的抗JCV抗体不被HPVLP或其它抗原结合的条件下形成含有第三等分试样的第三反应混合物,并检测第三反应混合物中抗JCV抗体的水平,如通过检测能够与其上布置有HPVLP的基底结合的抗JCV抗体来进行。抑制或%抑制可以计算为与步骤(d)中的结果相比,与可溶相HPVLP温育(步骤(c))降低未结合的抗JCV抗体的量的程度的函数。

[0850] 在一个方面,患者中PML的诊断评估涉及评估患者发展PML的风险的方法,该方法包括:

[0851] 在来自患者的生物样本中在抗JCV抗体确认测定中测定表示为nOD、指数或其它单位的JC病毒(JCV)抗体滴度,或其它特征,如表示为百分比抑制的亲和力或亲合力,并且将滴度或/和百分比抑制,或两种数值的函数与预定水平比较。

[0852] 在一个实施方案中,评估患者发展PML的风险的方法还包括测试样本的血清或血浆中针对JCV的IgG和IgM抗体两者,并且若血清或血浆对针对JCV的IgG和IgM抗体两者都是阴性的,则用富马酸酯开始治疗。

[0853] 5.4.3治疗PML

[0854] 据报道,JCV的细胞受体是血清素5-HT_{2A}受体(Elphick等人,Science,2004,306(5700):1380-1383)。还已经提出5HT₂拮抗剂米氮平可用于预防或治疗PML(Verma等人,J Infect Dis.,2007,196(5):709-711)。

[0855] 十六烷基氧基丙基-西多福韦(Hexadecyloxypropyl-Cidofovir)(CMX001)由于其通过抑制病毒DNA复制而抑制JVC的能力也已经作为JCV的治疗选择研究(Gosert等人,Antimicrob.Agents Chemother.,2011,55(5):2129-2136)。

[0856] 据报道,甲氟喹(mefloquine)在没有重大的毒性的情况下并且在中枢神经系统中可实现的浓度下阻断JCV复制。虽然已经报道了HIV和非HIV感染患者中用甲氟喹成功治疗PML的病例(例如Young等人,Ann.Acad.Med.Singap.,2012,41(12):620-624),但是也已经报道了用于治疗PML的甲氟喹使用的不成功的病例(Clifford等人,J.Neurovirol.,2013,19:351-358;Tyler等人,J.Neurovirol.,2013,19(4):311-313)。

[0857] 根据本文提供的方法,当PML的诊断评估指示患者中的PML或患者发展PML的风险升高时,本发明的方法还可包括向患者施用治疗剂用于治疗或预防PML。这种治疗剂可以是本领域已知的任何治疗剂。目前,还没有针对PML的确定的药物治疗。然而,已经测试了各种药物,包括阿昔洛韦、碘苷、阿糖腺苷、金刚烷胺、腺嘌呤阿拉伯糖苷、胞嘧啶阿糖核苷(阿糖胞苷,也称为ARA-C)、西多福韦,干扰素 α ,白细胞介素-2(IL-2),齐多夫定,喜树碱,拓扑替康,甲氟喹和米氮平(Koralnik,Curr.Opt.Neurol.,2004,17(3):365-370;Dworkin等人,Curr.Clin.Top.Infect.Dis.,2002,22:181-195;Seth等人,J.Neurovirol.,2003,9(2):236-246;Collazos,CNS Drugs,2003,17(12):869-887;Mamidi等人,J.Neurovirol.,2002,8(3):158-167;Przepiorka等人,Bone Marrow Transplant,1997,20(11):983-987;Redington等人,Arch.Neurol.,2002,59(5):712-718;Padgett等人,Prog.Clin.Biol.Res.,1983,105:107-117)。因此,在具体的实施方案中,此类治疗剂可以

是HAART、阿昔洛韦、碘苷、阿糖腺苷、金刚烷胺、腺嘌呤阿拉伯糖苷、胞嘧啶阿糖核苷(阿糖胞苷,也称为ARA-C)、西多福韦、干扰素 α 、白细胞介素-2(IL-2)、齐多夫定、喜树碱、拓扑替康、氯丙嗪、氯氮平、齐拉西酮(zisprasidone)、利培酮、奥氮平、十六烷氧基丙基-西多福韦(CMX001)、甲氟喹或米氮平。

[0858] 在一个实施方案中,本文提供的方法包括,当诊断评估指示存在PML时,提供至少一种选自静脉内免疫球蛋白疗法,血浆去除术和抗病毒疗法的PML治疗。在某些实施方案中,抗病毒疗法包括施用至少一种治疗有效剂量的选自胞嘧啶阿糖核苷(阿糖胞苷)、西多福韦和血清素拮抗剂的抗病毒剂。

[0859] 本文提供了使用本文所述的富马酸酯治疗患有多发性硬化的患者的方法,方式是从患者中取出血液样本;测试样本的血清或血浆中针对JCV的IgG抗体的存在;在样本对针对JCV的IgG抗体为阴性的情况下,用富马酸酯开始患者的治疗;监测患者的进行性多灶性白质脑病的体征或症状;并且在存在PML的体征或症状的情况下中断富马酸酯的施用。

[0860] 在一个方面,实体,例如医疗保健提供者,获得由本文所述的抗JCV抗体测定得到的信息,并且响应于该信息,向患者施用本文所述的治疗。

[0861] 在另一方面,对患者进行本文所述的JCV测定,然后根据测定结果对患者进行治疗。因此,例如,若测定对于JCV是阴性的,则继续或开始或重新开始(若已经在PML的第一种体征或症状时停止富马酸酯)用富马酸酯的治疗。

[0862] 5.5全血细胞计数

[0863] 在具体的实施方案中,本发明提供在向MS患者重复施用本文所述的药物组合物(例如 **TECFIDERA**[®])的6个月后,以及此后每6至12个月获得全血细胞计数(CBC),包括淋巴细胞计数。在一个实施方案中,当患者具有持续超过六个月的小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数时中断药物组合物(例如 **TECFIDERA**[®])的施用。在具体的实施方案中,本发明提供了测量患者中的淋巴细胞计数,直到淋巴细胞减少症在患者中消退。

[0864] CBC,也称为全血细胞计数、全血计数(FBC)或全血检查(FBE)是血液测试。CBC提供了关于在血流中循环的三种一般类型的细胞的信息:白细胞(白血球)、红细胞(红血球)和血小板(凝血细胞)。CBC测量红细胞、白细胞、血红蛋白、血细胞比容和血小板。评估CBC组中的白细胞可包括白细胞计数,其是个体的血液样本中白细胞的总数,并且也可能包括白细胞差异,其鉴定和计数各种类型的白细胞如淋巴细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。评估CBC组中的红细胞可包括总红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RDW)和网织红细胞计数。CBC测试中的血小板评估可包括血小板计数、平均血小板体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)。血流中特定类型细胞异常高或低的计数可指示存在潜在的医疗状况。

[0865] CBC可以通过使用本领域公知的方法进行,其可以包括通过静脉穿刺来收集血液样本,将血液抽入含有抗凝血剂的试管中,并使用手动技术或自动分析仪计数血细胞(参见,例如Buttarelli和Plebani, Am. J. Clin. Pathol., 2008, 130 (1): 104-116)。

[0866] 在**TECFIDERA**[®]的对照和无对照临床试验中,2%的患者经历小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续至少6个月。在这些患者中,大多数淋巴细胞计数在持续疗法的情况下仍

然低于 $0.5 \times 10^9/L$ 。

[0867] 5.6患者群体

[0868] 如本文中所用,术语“患者”和“受试者”可以互换使用。将如本文所述的富马酸酯施用于有需要的受试者,即患有MS的受试者。在具体的实施方案中,医学从业人员已经将所述受试者诊断为患有MS。

[0869] 在一些实施方案中,多发性硬化的形式是复发性缓解性、继发性进行性、原发性进行性或慢性进行性多发性硬化。在一个实施方案中,多发性硬化患者是患有MS的复发形式的患者。在具体的实施方案中,患者患有复发-缓解性MS (RR-MS)。在另一个具体的实施方案中,患者患有继发性进行性MS (SP-MS)。在另一个具体的实施方案中,患者患有进行性复发性MS (PR-MS)。

[0870] 在一个实施方案中,患者没有怀孕。在另一个实施方案中,患者不是哺乳的母亲。

[0871] 在一个实施方案中,患者对本文所述的方法中施用的富马酸酯(如富马酸二甲酯)没有过敏性。在另一个实施方案中,患者对富马酸酯(如富马酸二甲酯)没有过敏性,或者不了解他对富马酸酯的过敏性。

[0872] 在一个实施方案中,患者不同时用一种或多种富马酸酯(例如富马酸二甲酯)和任何免疫抑制或抗肿瘤药物两者治疗。在某些实施方案中,患者不同时用富马酸酯(例如富马酸二甲酯)和任何免疫抑制或免疫调节药物那他珠单抗同时治疗。在某些实施方案中,患者不同时用本文所述的富马酸酯(例如富马酸二甲酯)和携带引起进行性多灶性白质脑病(PML)的已知风险的任何药物同时治疗。

[0873] 在一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前,患者从未用富马酸酯,例如富马酸二甲酯治疗。在另一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前1、2、3、4、6、8、10、或12个月或1、2、3、5、10、20、30、40、或50年患者尚未用富马酸酯,例如富马酸二甲酯治疗。

[0874] 在一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前,患者从未用任何免疫抑制或抗肿瘤药物治疗。在另一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前1、2、3、4、6、8、10、或12个月或1、2、3、5、10、20、30、40、或50年患者尚未用任何免疫抑制或抗肿瘤药物治疗。在另一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前,患者从未用任何免疫抑制或免疫调节药物或那他珠单抗治疗。在另一个实例中,在根据本文中公开的方法开始疗法前1、2、3、4、6、8、10、或12个月或1、2、3、5、10、20、30、40、或50年患者尚未用任何免疫抑制或免疫调节药物或那他珠单抗治疗。在另一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前,患者从未用任何携带引起PML的已知风险的药物治疗。在另一个实施方案中,在根据本文中公开的方法开始疗法前1、2、3、4、6、8、10、或12个月或1、2、3、5、10、20、30、40、或50年患者尚未用任何携带引起PML的已知风险的药物治疗。

[0875] 在一些实施方案中,免疫抑制或抗肿瘤药物选自以下中的一种或多种:苯丁酸氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、噻替哌、异环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴肼、替莫唑胺、六甲蜜胺、多柔比星(doxorubicine)、柔红霉素(daunorubicine)、伊达比星、表柔比星、伊立替康、甲氨蝶呤、依托泊苷、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、阿糖胞苷、白消安、氨茶非特(amonifide)、5-氟尿嘧啶、托扑替康、氮芥、博来霉素、洛莫司汀、司莫司汀、丝裂霉素C、丝裂霉素(mutamycin)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、甲氨蝶呤、三甲曲沙、雷替曲塞(raltitrexid)、氟脱氧

尿苷(flurorodeoxyuridine)、卡培他滨、替加氟、5-乙炔基尿嘧啶、6-硫鸟嘌呤、克拉屈滨、喷司他丁、替尼泊苷、米托蒽醌、洛索蒽醌、放线菌素D、长春地辛、多西他赛、氨磷汀、干扰素 α 、他莫昔芬(tamoxefen)、甲羟孕酮(edroxyprogesterone)、甲地孕酮、雷洛昔芬、来曲唑、阿那曲唑(anastrozole)、氟他胺、比卡鲁胺、视黄酸、三氧化二砷、利妥昔单抗、CAMP ATH-1、麦罗塔(mylotarg)、霉酚酸、他克莫司、糖皮质激素、柳氮磺吡啶、格拉默、富马酸酯、拉喹莫德(laquinimod)、FTY-720、干扰素tau、达克珠单抗、英利昔单抗、IL10、抗IL2受体抗体、抗IL-12抗体、抗IL6受体抗体、CDP-571、阿达木单抗、依那西普、来氟米特(Ieflunomide)、抗干扰素 γ 抗体、阿巴西普(abatacept)、氟达拉滨、环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢菌素、静脉内免疫球蛋白、5-ASA(美沙拉秦)和 β -干扰素。

[0876] 在一个实施方案中,免疫抑制或免疫调节药物选自以下中的一种或多种:钙神经素(calcinerurin)抑制剂、皮质类固醇、细胞抑制剂、亚硝基脲、蛋白质合成抑制剂、更生霉素、蒽环类抗生素、光神霉素、多克隆抗体(如atgum和胸腺球蛋白)、单克隆抗体如米莫单抗(muromonab)-CD3和巴利昔单抗、环孢素、西罗莫司、雷帕霉素、 γ -干扰素、阿片样物质、TNF结合蛋白、TNF- α 结合蛋白、依那西普、麦考酚酯、芬戈莫德(fingolimode)和嗜热菌杀酵母素(myriocin)。

[0877] 在一个实施方案中,根据本文所述的方法治疗的患者没有鉴定的导致免疫系统功能受损的系统性医学状况。

[0878] 在一个实施方案中,对于患者的一生,或者从诊断出MS,例如MS的复发形式起,患者已经免于免疫抑制剂或免疫调节治疗。

[0879] 本发明提供的各个方面的实施方案也通过以下任意一个段落进行了描述。

[0880] 实施方案1.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0881] (a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且

[0882] (b)监测所述患者的暗示所述患者中的进行性多灶性白质脑病(下文为“PML”)的体征或症状。

[0883] 实施方案2.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0884] 实施方案3.根据实施方案1或实施方案2所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时对所述患者停止用所述富马酸酯的治疗。

[0885] 实施方案4.根据实施方案1-3中任一项所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时进行针对所述患者中的PML的诊断评估。

[0886] 实施方案5.根据实施方案4所述的方法,其还包括向所述患者施用治疗剂进行所述治疗,从而当所述诊断评估指示所述患者中的PML时治疗PML。

[0887] 实施方案6.根据实施方案3所述的方法,其还包括告知所述患者在中断用所述富马酸酯治疗后继续查看暗示PML的新体征和症状持续约6个月。

[0888] 实施方案7.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0889] (a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且

[0890] (b)通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0891] 实施方案8.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0892] (a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且

[0893] (b)若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0894] 实施方案9.根据实施方案8所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的,在几天至几周内进展,并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[0895] 实施方案10.根据实施方案9所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0896] 实施方案11.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0897] 实施方案12.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[0898] 实施方案13.根据实施方案12所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的,在几天至几周内进展,并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[0899] 实施方案14.根据实施方案13所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0900] 实施方案15.根据实施方案4所述的方法,其中所述诊断评估包括针对所述患者的脑脊液中的JC病毒DNA的存在的测试。

[0901] 实施方案16.根据实施方案1-6、8、10、12和15中任一项所述的方法,其中所述暗示PML的体征或症状选自由以下组成的组:身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[0902] 实施方案17.根据实施方案1、7-10和前述任一项的从属实施方案中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[0903] 实施方案18.根据实施方案1-17中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[0904] 实施方案19.根据实施方案18所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[0905] 实施方案20.根据实施方案18所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[0906] 实施方案21.根据实施方案18所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0907] 实施方案22.根据实施方案1-21中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[0908] 实施方案23.根据实施方案22所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[0909] 实施方案24.根据实施方案17所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[0910] 实施方案25.根据实施方案17所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[0911] 实施方案26.根据实施方案17所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[0912] 实施方案27.根据实施方案17所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[0913] 实施方案28.根据实施方案18和23-27中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[0914] 实施方案29.根据实施方案24-28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[0915] 实施方案30.根据实施方案24-28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣的片剂的形式。

[0916] 实施方案31.根据实施方案24-28中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0917] 实施方案32.根据实施方案1-31中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[0918] 实施方案33.一种治疗多发性硬化患者的方法,所述方法:

[0919] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药

物组合物中;并且

[0920] (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0921] 实施方案34. 一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0922] 实施方案35. 根据实施方案33或实施方案34所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时对所述患者停止用所述富马酸酯的治疗。

[0923] 实施方案36. 根据实施方案33-35中任一项所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时进行针对所述患者中的PML的诊断评估。

[0924] 实施方案37. 根据实施方案36所述的方法,其还包括向所述患者施用治疗剂进行所述治疗,从而当所述诊断评估指示所述患者中的PML时治疗PML。

[0925] 实施方案38. 根据实施方案35所述的方法,其还包括告知所述患者在中断用所述富马酸酯治疗后继续查看暗示PML的新体征和症状持续约6个月

[0926] 实施方案39. 一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0927] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;并且

[0928] (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0929] 实施方案40. 一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0930] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;并且

[0931] (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0932] 实施方案41. 根据实施方案40所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的,在几天至几周内进展,并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[0933] 实施方案42. 根据实施方案41所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0934] 实施方案43. 一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马

酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0935] 实施方案44. 一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法，其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状，则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性；其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合；条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[0936] 实施方案45. 根据实施方案44所述的方法，其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的，在几天至几周内进展，并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化，导致意识错乱和人格变化。

[0937] 实施方案46. 根据实施方案45所述的方法，其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0938] 实施方案47. 根据实施方案36所述的方法，其中所述诊断评估包括针对所述患者的脑脊液中的JC病毒DNA的存在的测试。

[0939] 实施方案48. 根据实施方案33-38、40、42、44和47中任一项所述的方法，其中所述暗示PML的体征或症状选自由以下组成的组：身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化，导致意识错乱和人格变化。

[0940] 实施方案49. 根据实施方案33、39-42和前述任一项的从属实施方案中任一项所述的方法，其中口服完成所述施用。

[0941] 实施方案50. 根据实施方案33-49中任一项所述的方法，其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[0942] 实施方案51. 根据实施方案50所述的方法，其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[0943] 实施方案52. 根据实施方案50所述的方法，其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[0944] 实施方案53. 根据实施方案50所述的方法，其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0945] 实施方案54. 根据实施方案33-53中任一项所述的方法，其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[0946] 实施方案55. 根据实施方案54所述的方法，其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[0947] 实施方案56. 根据实施方案49所述的方法，其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[0948] 实施方案57. 根据实施方案49所述的方法，其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天，接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[0949] 实施方案58. 根据实施方案49所述的方法，其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[0950] 实施方案59. 根据实施方案49所述的方法，其中所述施用为每天施用不大于480mg

总富马酸酯。

[0951] 实施方案60.根据实施方案50和55-59中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[0952] 实施方案61.根据实施方案56-60中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[0953] 实施方案62.根据实施方案56-60中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[0954] 实施方案63.根据实施方案56-60中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0955] 实施方案64.根据实施方案33-63中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[0956] 实施方案65.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0957] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;并且

[0958] (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0959] 实施方案66.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[0960] 实施方案67.根据实施方案65或实施方案66所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时对所述患者停止用所述富马酸酯的治疗。

[0961] 实施方案68.根据实施方案65-67中任一项所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时进行针对所述患者中的PML的诊断评估。

[0962] 实施方案69.根据实施方案68所述的方法,其还包括向所述患者施用治疗剂进行所述治疗,从而当所述诊断评估指示所述患者中的PML时治疗PML。

[0963] 实施方案70.根据实施方案67所述的方法,其还包括告知所述患者在中断用所述富马酸酯治疗后继续查看暗示PML的新体征和症状持续约6个月。

[0964] 实施方案71.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0965] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中,并且

[0966] (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[0967] 实施方案72. 一种治疗多发性硬化患者的方法, 其包括:

[0968] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物; 其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合; 条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中, 并且

[0969] (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状, 则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[0970] 实施方案73. 根据实施方案72所述的方法, 其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的, 在几天至几周内进展, 并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化, 导致意识错乱和人格变化。

[0971] 实施方案74. 根据实施方案73所述的方法, 其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0972] 实施方案75. 一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法, 其包括通知正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生; 其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合; 条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[0973] 实施方案76. 一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法, 其包括若正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状, 则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性; 其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合; 条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[0974] 实施方案77. 根据实施方案76所述的方法, 其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的, 在几天至几周内进展, 并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化, 导致意识错乱和人格变化。

[0975] 实施方案78. 根据实施方案77所述的方法, 其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[0976] 实施方案79. 根据实施方案68所述的方法, 其中所述诊断评估包括针对所述患者的脑脊液中的JC病毒DNA的存在的测试。

[0977] 实施方案80. 根据实施方案65-70、72、74、76和79中任一项所述的方法, 其中所述暗示PML的体征或症状选自由以下组成的组: 身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化, 导致意识错乱和人格变化。

[0978] 实施方案81. 根据实施方案65、71-74和前述任一项的从属实施方案中任一项所述

的方法,其中口服完成所述施用。

[0979] 实施方案82.根据实施方案65-81中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[0980] 实施方案83.根据实施方案82所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[0981] 实施方案84.根据实施方案82所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[0982] 实施方案85.根据实施方案82所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0983] 实施方案86.根据实施方案65-85中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[0984] 实施方案87.根据实施方案86所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[0985] 实施方案88.根据实施方案81所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[0986] 实施方案89.根据实施方案81所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[0987] 实施方案90.根据实施方案81所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[0988] 实施方案91.根据实施方案81所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[0989] 实施方案92.根据实施方案82和87-91中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[0990] 实施方案93.根据实施方案88-92中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[0991] 实施方案94.根据实施方案88-92中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[0992] 实施方案95.根据实施方案88-92中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[0993] 实施方案96.根据实施方案65-95中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[0994] 实施方案97.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[0995] (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[0996] (b) 监测所述患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0997] 实施方案98.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者的暗示所述患者中的PML的体征或症状。

[0998] 实施方案99.根据实施方案97或实施方案98所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时对所述患者停止用所述药物组合物的治疗。

[0999] 实施方案100.根据实施方案97-99中任一项所述的方法,其还包括在暗示所述患者中的PML的第一体征或症状时进行针对所述患者中的PML的诊断评估。

[1000] 实施方案101.根据实施方案100所述的方法,其还包括向所述患者施用治疗剂进行所述治疗,从而当所述诊断评估指示所述患者中的PML时治疗PML。

[1001] 实施方案102.根据实施方案99所述的方法,其还包括告知所述患者在中断用所述药物组合物治疗后继续查看暗示PML的新体征和症状持续约6个月。

[1002] 实施方案103.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1003] (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[1004] (b) 通知所述患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[1005] 实施方案104.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1006] (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[1007] (b) 若所述患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[1008] 实施方案105.根据实施方案104所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的,在几天至几周内进展,并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[1009] 实施方案106.根据实施方案105所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[1010] 实施方案107.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括通知正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者PML已经在接受富马酸二甲酯的患者中发生。

[1011] 实施方案108.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括若正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗的多发性硬化患者形成暗示PML的任何症状,则告知所述患者联系所述患者的医生的重要性。

[1012] 实施方案109.根据实施方案108所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的典型症状是多样的,在几天至几周内进展,并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[1013] 实施方案110.根据实施方案109所述的方法,其还包括告知所述患者与PML有关的缺陷的进展通常在几周或几个月内导致死亡或严重残疾。

[1014] 实施方案111.根据实施方案100所述的方法,其中所述诊断评估包括针对所述患者的脑脊液中的JC病毒DNA的存在的测试。

[1015] 实施方案112.根据实施方案97-102、104、106、108和111中任一项所述的方法,其中所述暗示PML的体征或症状选自由以下组成的组:身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化,导致意识错乱和人格变化。

[1016] 实施方案113.根据实施方案97、103-106和前述任一项的从属实施方案中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[1017] 实施方案114.根据实施方案97-113中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包

含药学上可接受的载体。

[1018] 实施方案115.根据实施方案114所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1019] 实施方案116.根据实施方案114所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1020] 实施方案117.根据实施方案114所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1021] 实施方案118.根据实施方案97-117中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1022] 实施方案119.根据实施方案113所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1023] 实施方案120.根据实施方案113所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1024] 实施方案121.根据实施方案119或120所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1025] 实施方案122.根据实施方案113所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1026] 实施方案123.根据实施方案113所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1027] 实施方案124.根据实施方案113所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成,并且所述施用是每天施用不大于720mg富马酸二甲酯。

[1028] 实施方案125.根据实施方案113所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成,并且所述施用是每天施用不大于480mg富马酸二甲酯。

[1029] 实施方案126.根据实施方案119-125中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1030] 实施方案127.根据实施方案119-125中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1031] 实施方案128.根据实施方案119-125中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1032] 实施方案129.根据实施方案97-128中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1033] 实施方案130.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1034] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1035] (b) 向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1036] 实施方案131.根据实施方案130所述的方法,其还包括当所述患者具有小于

0.5x10⁹/L的淋巴细胞计数持续超过6个月时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1037] 实施方案132.根据实施方案131所述的方法,其还包括测量所述患者中的淋巴细胞计数,直至淋巴细胞减少症在所述患者中消退。

[1038] 实施方案133.根据实施方案130-132中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[1039] 实施方案134.根据实施方案130-133中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1040] 实施方案135.根据实施方案134所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1041] 实施方案136.根据实施方案134所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1042] 实施方案137.根据实施方案134所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1043] 实施方案138.根据实施方案130-137中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1044] 实施方案139.根据实施方案138所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1045] 实施方案140.根据实施方案133所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1046] 实施方案141.根据实施方案133所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1047] 实施方案142.根据实施方案133所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1048] 实施方案143.根据实施方案133所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1049] 实施方案144.根据实施方案134和139-143中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1050] 实施方案145.根据实施方案140-144中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1051] 实施方案146.根据实施方案140-144中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1052] 实施方案147.根据实施方案140-144中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1053] 实施方案148.根据实施方案130-147中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1054] 实施方案149.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1055] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药

物组合中;并且

[1056] (b) 向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1057] 实施方案150.根据实施方案所述的方法149,其还包括当所述患者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1058] 实施方案151.根据实施方案150所述的方法,其还包括测量所述患者中的淋巴细胞计数,直至淋巴细胞减少症在所述患者中消退。

[1059] 实施方案152.根据实施方案149-151中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[1060] 实施方案153.根据实施方案149-152中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1061] 实施方案154.根据实施方案153所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1062] 实施方案155.根据实施方案153所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1063] 实施方案156.根据实施方案153所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1064] 实施方案157.根据实施方案149-156中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1065] 实施方案158.根据实施方案157所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1066] 实施方案159.根据实施方案152所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1067] 实施方案160.根据实施方案152所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1068] 实施方案161.根据实施方案152所述的方,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1069] 实施方案162.根据实施方案152所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1070] 实施方案163.根据实施方案153和158-162中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1071] 实施方案164.根据实施方案159-163中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1072] 实施方案165.根据实施方案159-163中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1073] 实施方案166.根据实施方案159-163中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1074] 实施方案167.根据实施方案149-166中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1075] 实施方案168.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1076] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1077] (b) 向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1078] 实施方案169.根据实施方案168所述的方法,其还包括当所述患者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1079] 实施方案170.根据实施方案169所述的方法,其还包括测量所述患者中的淋巴细胞计数,直至淋巴细胞减少症在所述患者中消退。

[1080] 实施方案171.根据实施方案168-170中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[1081] 实施方案172.根据实施方案168-171中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1082] 实施方案173.根据实施方案172所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1083] 实施方案174.根据实施方案172所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1084] 实施方案175.根据实施方案172所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1085] 实施方案176.根据实施方案168-175中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1086] 实施方案177.根据实施方案176所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1087] 实施方案178.根据实施方案171所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1088] 实施方案179.根据实施方案171所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1089] 实施方案180.根据实施方案171所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1090] 实施方案181.根据实施方案171所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1091] 实施方案182.根据实施方案172和177-181中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1092] 实施方案183.根据实施方案178-182中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1093] 实施方案184.根据实施方案178-182中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1094] 实施方案185.根据实施方案178-182中任一项所述的方法,其中所述药物组合物

呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1095] 实施方案186.根据实施方案168-185中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1096] 实施方案187.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1097] (a)向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[1098] (b)向所述患者重复施用所述药物组合物的6个月后,并且此后每6至12个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1099] 实施方案188.根据实施方案187所述的方法,其还包括当所述患者具有小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数持续超过6个月时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1100] 实施方案189.根据实施方案188所述的方法,其还包括测量所述患者中的淋巴细胞计数,直至淋巴细胞减少症在所述患者中消退。

[1101] 实施方案190.根据实施方案187-189中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[1102] 实施方案191.根据实施方案187-190中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1103] 实施方案192.根据实施方案191所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1104] 实施方案193.根据实施方案191所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1105] 实施方案194.根据实施方案191所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1106] 实施方案195.根据实施方案187-194中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1107] 实施方案196.根据实施方案195所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1108] 实施方案197.根据实施方案190所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1109] 实施方案198.根据实施方案190所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1110] 实施方案199.根据实施方案190所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1111] 实施方案200.根据实施方案190所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1112] 实施方案201.根据实施方案191和196-200中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1113] 实施方案202.根据实施方案197-201中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1114] 实施方案203.根据实施方案197-201中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1115] 实施方案204.根据实施方案197-201中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1116] 实施方案205.根据实施方案187-204中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1117] 实施方案206.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1118] (a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前(i) 进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围,则考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施;并且

[1119] (b) 向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[1120] 实施方案207.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1121] (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1122] (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1123] 实施方案208.根据实施方案207所述的方法,其还包括当所述患者在3个月后具有按重复测试确认的小于 $0.7 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1124] 实施方案209.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1125] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1126] (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症,则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[1127] 实施方案210.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状,所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗,并且经历淋巴细胞减少症;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合物中。

[1128] 实施方案211.根据实施方案209或210所述的方法,其中所述体征或症状包括运动功能障碍和认知或精神病学症状。

[1129] 实施方案212.根据实施方案209-211中任一项所述的方法,其进一步包括:

[1130] 若PML是疑似的,则立即停止用所述药物组合物的治疗并且进行进一步评估。

[1131] 实施方案213.一种治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合中;所述方法包括所述次序的下列步骤:

[1132] (a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;

[1133] (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且

[1134] (c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物。

[1135] 实施方案214.一种治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,其包括:

[1136] (a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且

[1137] (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合中。

[1138] 实施方案215.根据实施方案213或214所述的方法,其中所述方法还包括在所述开始向所述患者施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物前对所述患者进行MRI。

[1139] 实施方案216.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1140] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸盐不存在于所述药物组合中;并且

[1141] (b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物前,并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数,并且

[1142] (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[1143] 实施方案217.根据实施方案206、207、209、213、214或216中任一项所述的方法,其中口服完成所述药物组合物的所述施用。

[1144] 实施方案218.根据实施方案206-217中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1145] 实施方案219.根据实施方案218所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1146] 实施方案220.根据实施方案218所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1147] 实施方案221.根据实施方案218所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣

微片剂的胶囊的形式。

[1148] 实施方案222.根据实施方案206-221中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1149] 实施方案223.根据实施方案222所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1150] 实施方案224.根据实施方案217所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1151] 实施方案225.根据实施方案217所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1152] 实施方案226.根据实施方案217所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1153] 实施方案227.根据实施方案217所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1154] 实施方案228.根据实施方案218和223-227中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1155] 实施方案229.根据实施方案224-228中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1156] 实施方案230.根据实施方案224-228中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1157] 实施方案231.根据实施方案224-228中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1158] 实施方案232.根据实施方案206-231中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1159] 实施方案233.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1160] (a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前(i) 进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于所述正常范围,则考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因的矫正措施,并且

[1161] (b) 向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[1162] 实施方案234.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1163] (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1164] (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1165] 实施方案235.根据实施方案234所述的方法,其还包括当所述患者在3个月后具有

按重复测试确认的小于 $0.7 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1166] 实施方案236.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1167] (a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1168] (b)若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症,则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[1169] 实施方案237.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状,所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗,并且经历淋巴细胞减少症;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[1170] 实施方案238.根据实施方案236或237所述的方法,其中所述体征或症状包括运动功能障碍和认知或精神病学症状。

[1171] 实施方案239.根据实施方案236-238中任一项所述的方法,其进一步包括:

[1172] 若PML是疑似的,则立即停止用所述药物组合物的治疗并且进行进一步评估。

[1173] 实施方案240.一种治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;所述方法包括所述次序的下列步骤:

[1174] (a)停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;

[1175] (b)考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且

[1176] (c)向所述患者施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物。

[1177] 实施方案241.一种治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,其包括:

[1178] (a)中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且

[1179] (b)在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中。

[1180] 实施方案242.根据实施方案240或241所述的方法,其中所述方法还包括在所述开始向所述患者施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物前对所述患者进行MRI。

[1181] 实施方案243.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1182] (a)向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1183] (b)在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物前,并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且

[1184] (c)若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[1185] 实施方案244.根据实施方案233、234、236、240、241、或243中任一项所述的方法,其中口服完成所述药物组合物的所述施用。

[1186] 实施方案245.根据实施方案233-244中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1187] 实施方案246.根据实施方案245所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1188] 实施方案247.根据实施方案245所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1189] 实施方案248.根据实施方案245所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1190] 实施方案249.根据实施方案233-248中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1191] 实施方案250.根据实施方案249所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1192] 实施方案251.根据实施方案244所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1193] 实施方案252.根据实施方案244所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1194] 实施方案253.根据实施方案244所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1195] 实施方案254.根据实施方案244所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1196] 实施方案255.根据实施方案245和250-254中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1197] 实施方案256.根据实施方案251-255中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1198] 实施方案257.根据实施方案251-255中任一项所述的方法,其中所述药物组合物

呈肠溶衣的片剂的形式。

[1199] 实施方案258.根据实施方案251-255中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1200] 实施方案259.根据实施方案233-258中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1201] 实施方案260.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1202] (a) 在开始用包含富马酸酯的药物组合物治疗所述患者前:(i) 进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii) 若发现所述淋巴细胞计数低于所述正常范围,则考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因矫正措施,并且

[1203] (b) 向所述患者施用所述药物组合物,其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[1204] 实施方案261.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1205] (a) 向所述患者重复施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1206] (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1207] 实施方案262.根据实施方案261所述的方法,其还包括当所述患者在3个月后具有按重复测试确认的小于 $0.7 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数时中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1208] 实施方案263.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1209] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1210] (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症,则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[1211] 实施方案264.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状,所述多发性硬化患者正在用包含富马酸酯的药物组合物治疗,并且经历淋巴细胞减少症;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯

镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[1212] 实施方案265.根据实施方案263或264所述的方法其中所述体征或症状包括运动功能障碍和认知或精神病学症状。

[1213] 实施方案266.根据实施方案263-265中任一项所述的方法,其进一步包括:

[1214] 若PML是疑似的,则立即停止用所述药物组合物的治疗并且进行进一步评估。

[1215] 实施方案267.一种治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于包含富马酸酯的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体、或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;所述方法包括所述次序的下列步骤:

[1216] (a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;

[1217] (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且

[1218] (c) 向所述患者施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物。

[1219] 实施方案268.一种治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,其包括:

[1220] (a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且

[1221] (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中。

[1222] 实施方案269.根据实施方案267或268所述的方法,其中所述方法还包括在所述开始向所述患者施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物前对所述患者进行MRI。

[1223] 实施方案270.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1224] (a) 向所述患者施用包含富马酸酯的药物组合物;其中所述富马酸酯是富马酸二烷基酯、富马酸单烷基酯、富马酸二烷基酯和富马酸单烷基酯的组合、富马酸单烷基酯的前药、任何前述物质的氘化形式、或任何前述物质的药学上可接受的盐、包合物、溶剂合物、互变异构体、或立体异构体或任何前述物质的组合;条件是富马酸氢乙酯钙盐、富马酸氢乙酯镁盐、富马酸氢乙酯锌盐和富马酸氢乙酯铜盐不存在于所述药物组合物中;并且

[1225] (b) 在向所述患者开始施用包含所述富马酸酯的所述药物组合物前,并且定期在用包含所述富马酸酯的所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且

[1226] (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用包含所述富马酸酯的所述药物组合物的所述治疗。

[1227] 实施方案271.根据实施方案260、261、263、267、268或270中任一项所述的方法,其

中口服完成所述药物组合物的所述施用。

[1228] 实施方案272.根据实施方案260-272中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1229] 实施方案273.根据实施方案272所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1230] 实施方案274.根据实施方案272所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1231] 实施方案275.根据实施方案272所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1232] 实施方案276.根据实施方案260-275中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1233] 实施方案277.根据实施方案276所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1234] 实施方案278.根据实施方案271所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1235] 实施方案279.根据实施方案271所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1236] 实施方案280.根据实施方案271所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1237] 实施方案281.根据实施方案271所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1238] 实施方案282.根据实施方案272和277-281中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1239] 实施方案283.根据实施方案278-282中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1240] 实施方案284.根据实施方案278-282中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣的片剂的形式。

[1241] 实施方案285.根据实施方案278-282中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1242] 实施方案286.根据实施方案260-285中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1243] 实施方案287.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1244] (a) 在开始用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗所述患者前(i)进行全血细胞计数,包括淋巴细胞计数;并且(ii)若发现所述淋巴细胞计数低于正常范围,则考虑淋巴细胞减少症的备选原因,并且在适当时采取关于所述备选原因矫正措施;并且

[1245] (b) 向所述患者施用所述药物组合物。

[1246] 实施方案288.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1247] (a) 向所述患者重复施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[1248] (b) 在用所述药物组合物开始治疗所述患者后每3个月获得全血细胞计数,包括淋巴细胞计数。

[1249] 实施方案289.根据实施方案288所述的方法,其还包括当所述患者在3个月后具有按重复测试确认的小于 $0.7 \times 10^9/L$ 的淋巴细胞计数时,中断向所述患者施用所述药物组合物。

[1250] 实施方案290.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1251] (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[1252] (b) 若所述患者在施用所述药物组合物后经历淋巴细胞减少症,则紧密监测所述患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状。

[1253] 实施方案291.一种改善多发性硬化患者的治疗中的安全性的方法,其包括监测多发性硬化患者的出现新神经学功能障碍的体征或症状,所述多发性硬化患者正在用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物治疗,并且经历淋巴细胞减少症。

[1254] 实施方案292.根据实施方案290或291所述的方法,其中所述体征或症状包括运动功能障碍和认知或精神病学症状。

[1255] 实施方案293.根据实施方案290-292中任一项所述的方法,其进一步包括:

[1256] 若PML是疑似的,则立即停止用所述药物组合物的治疗并且进行进一步评估。

[1257] 实施方案294.一种治疗患者的多发性硬化的方法,所述患者正在用不同于基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物的多发性硬化疾病改善疗法治疗;所述方法包括所述次序的下列步骤:

[1258] (a) 停止向所述患者施用所述多发性硬化疾病改善疗法;

[1259] (b) 考虑所述多发性硬化疾病改善疗法的半衰期和作用模式以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化;并且

[1260] (c) 施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的所述药物组合物。

[1261] 实施方案295.一种治疗正在用干扰素或醋酸格拉替雷治疗的患者的多发性硬化的方法,所述方法包括:

[1262] (a) 中断向所述患者施用干扰素或醋酸格拉替雷;并且

[1263] (b) 在所述中断后立即开始向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物。

[1264] 实施方案296.根据实施方案294或295所述的方法,其中所述方法还包括在所述开始向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的所述药物组合物前对所述患者进行MRI。

[1265] 实施方案297.一种治疗多发性硬化患者的方法,其包括:

[1266] (a) 向所述患者施用基本上由富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯组成的药物组合物;并且

[1267] (b) 在向所述患者开始施用所述药物组合物前,并且定期在用所述药物组合物治疗所述患者期间,完成血液测试以对所述患者中的白细胞的数目进行计数;并且

[1268] (c) 若白细胞的数目在所述治疗期间减少,则考虑停止用所述药物组合物的所述治疗。

[1269] 实施方案298.根据实施方案287、288、290、294、295、或297中任一项所述的方法,其中口服完成所述施用。

[1270] 实施方案299.根据实施方案287-298中任一项所述的方法,其中所述药物组合物包含治疗有效量的所述富马酸酯和药学上可接受的载体。

[1271] 实施方案300.根据实施方案299所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1272] 实施方案301.根据实施方案299所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣片剂的形式。

[1273] 实施方案302.根据实施方案299所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1274] 实施方案303.根据实施方案287-302中任一项所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯和/或富马酸单甲酯。

[1275] 实施方案304.根据实施方案303所述的方法,其中所述富马酸酯是富马酸二甲酯。

[1276] 实施方案305.根据实施方案298所述的方法,其中所述施用为每天两次施用240mg富马酸二甲酯。

[1277] 实施方案306.根据实施方案298所述的方法,其中所述施用为每天两次施用120mg富马酸二甲酯持续7天,接着每天两次施用240mg富马酸二甲酯作为维持剂量。

[1278] 实施方案307.根据实施方案298所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于720mg总富马酸酯。

[1279] 实施方案308.根据实施方案298所述的方法,其中所述施用为每天施用不大于480mg总富马酸酯。

[1280] 实施方案309.根据实施方案299和304-308中任一项所述的方法,其中所述药物组合物基本上由富马酸二甲酯组成。

[1281] 实施方案310.根据实施方案305-309中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈片剂或胶囊的形式。

[1282] 实施方案311.根据实施方案305-309中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈肠溶衣的片剂的形式。

[1283] 实施方案312.根据实施方案305-309中任一项所述的方法,其中所述药物组合物呈含有肠溶衣微片剂的胶囊的形式。

[1284] 实施方案313.根据实施方案287-312中任一项所述的方法,其中所述多发性硬化是多发性硬化的复发形式。

[1285] 6. 实施例

[1286] 6.1 实施例1:富马酸二甲酯的组合物

[1287] 将包含富马酸二甲酯的药物组合物制备为0号(size 0)硬明胶胶囊中的2毫米肠溶衣微片剂。每个胶囊含有120mg富马酸二甲酯或240mg富马酸二甲酯。

[1288] 6.1.1 未包衣的核心微片剂制剂

[1289] 根据如表2中所述的量将富马酸二甲酯(DMF)、交联羧甲基纤维素钠、滑石和无水胶体二氧化硅混合在一起以形成共混物。然后,将共混物通过筛(例如具有800微米孔径的筛),并且将微晶纤维素(PROSOLVSMCC®HD90)添加到共混物并混合。将硬脂酸镁添加到

共混物,并将共混物再混合。然后,将所得共混物在配备有具有2mm圆形凹形尖端的16多尖端工具的合适的旋转压片机上压制。

[1290] 以下表2提供了使用上述方法制备的分别存在于两种类型的微片剂,120mg DMF和240mg DMF中的成分的重量百分比。如第6.1.2节中所述使微片剂包衣,然后加载到胶囊中。含有用共混物A制成的微片剂的0号胶囊含有约120mg的DMF,而含有用共混物B制成的微片剂的同型胶囊含有约240mg的DMF。

[1291] 表2

成分	共混物 A		共混物 B, % w/w	
	组成, % w/w	每微片剂含量(mg)	组成, % w/w	每微片剂含量(mg)
DMF	42	3.1	65	5.2
交联羧甲基纤维素钠	5	0.37	5	0.4
Prosolv SMCC® HD90	--	--	29	2.3
Avicel PH200	44	3.2	--	--
硬脂酸镁	1.7	0.12	0.5	0.04
滑石	6.6	0.49	--	--
无水胶体二氧化硅	0.86	0.067	0.6	0.048
总计	100	7.4	100	8

[1294] 6.1.2微片剂包衣配方

[1295] 使用如表3中所述的配方A和配方B的密封包衣制剂和肠溶衣制剂,用两个包衣,即密封包衣,然后用肠溶衣包被微片剂。密封包衣制剂是基于溶剂的制剂,其使用异丙醇作为溶剂,而肠溶衣制剂基于甲基丙烯酸共聚物分散体,并提供有效的肠道保护。除了消泡剂(西甲硅油)之外,肠溶衣制剂还含有甲基丙烯酸共聚物分散体和滑石。然后,将包衣的微片剂加载到0号硬明胶胶囊中。

[1296] 表3

	成分	包衣配方 A, % w/w	包衣配方 B, % w/w
	密封包衣制剂		
[1297]	甲基丙烯酸共聚物, A 型 ²	44.0	51.7
	乙酸三乙酯	1.1	1.3
	异丙醇 ¹	54.9	47.1
	肠溶衣制剂		
	甲基丙烯酸共聚物分散体 ²	36.9	44.3
	乙酸三乙酯	2.2	2.6
	滑石, 微粉化	4.6	5.5
	西甲硅油 (30% 乳剂)	0.2	0.2
[1298]	纯化水 ¹	59.0	47.3

[1299] ¹在过程期间除去成分

[1300] ²甲基丙烯酸共聚物A型和甲基丙烯酸共聚物分散体是包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯的阴离子共聚物, 并且是各种 EUDRAGIT® 制剂中的主要物质, 其介导化合物的 pH 依赖性释放。

[1301] 6.2 实施例2: 含有微片剂的胶囊的形成

[1302] 根据下表4中所述的量将富马酸二甲酯、交联羧甲基纤维素钠、滑石和无水胶体硅混合在一起形成共混物。使共混物通过筛。将适当等级的微晶纤维素, 例如 PROSOLV SMCC® 90 或 PROSOLV SMCC® HD90 添加到共混物并混合。向共混物添加硬脂酸镁, 并且将共混物再混合。

[1303] 然后, 将共混物在配备有具有 2mm 圆形凹形尖端的多尖端工具 (例如, 16 多尖端工具) 的合适的旋转压片机上进行压制。所得到的 2mm 尺寸的微片剂用甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和柠檬酸三乙酯在异丙醇中的溶液 (参见下表4中的量) 包衣。然后, 将包衣的微片剂用由甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚山梨酯 80、月桂基硫酸钠、柠檬酸三乙酯、西甲硅油和悬浮在水中的微粉化滑石 (参见下表4中的量) 组成的第二层包衣进行包衣。

[1304] 使用胶囊机将所需量的包衣的微片剂包封在两片硬凝胶胶囊中。例如, 将包衣的微片剂包封在胶囊中, 使得富马酸二甲酯的量为约 240mg/胶囊。

[1305] 在下表4中, %w/w 是基于包衣的微片剂的总重量 (例如, 在该表中, %w/w 包括包衣的重量贡献)。

[1306] 表4

[1307]	成分	净胶囊含量, 胶囊组分的 % w/w
--------	----	--------------------

[1308]

实例号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
富马酸二甲酯	43.01	72.30	58.40	54.08	83.60	73.90	39.50	65.00	33.90	42.00
交联羧甲基纤维素钠	1.26	0.33	3.72	4.17	0.46	0.89	4.43	4.00	4.24	3.00
微晶纤维素	41.82	15.91	17.31	23.57	7.00	9.42	31.31	13.66	37.18	35.79
硬脂酸镁	1.05	0.25	0.69	0.41	0.26	0.63	1.32	0.40	1.41	0.48
无水胶体二氧化硅	1.21	0.22	0.78	0.97	0.43	0.29	0.69	0.40	0.73	0.68
甲基丙烯酸丙烯酸甲酯共聚物	1.01	1.27	0.98	1.51	0.11	1.66	1.87	1.21	1.55	1.32
甲基丙烯酸丙烯酸乙酯共聚物	6.23	4.98	11.12	8.97	4.34	8.21	9.93	7.72	9.04	9.98
柠檬酸三乙酯	1.61	1.74	2.33	2.12	0.97	1.67	2.31	2.09	2.15	2.32
滑石	2.56	2.81	4.32	3.90	2.65	3.06	8.32	5.30	9.46	4.12
西甲硅油	0.03	0.02	0.03	0.05	0.02	0.03	0.02	0.02	0.06	0.02
聚山梨酯80	0.15	0.11	0.24	0.20	0.11	0.18	0.22	0.14	0.21	0.21
月桂基硫酸钠	0.06	0.06	0.08	0.07	0.05	0.06	0.08	0.06	0.06	0.08

[1309] 6.3 实施例3:微片剂的形成

[1310] 根据下表5中所述的量将富马酸二甲酯、交联羧甲基纤维素钠、滑石和无水胶体硅混合在一起形成共混物1、2、4、5和6。使每种共混物通过筛。根据表5中的量将微晶纤维素 (PROSOLV **SMCC**®HD90) 添加到共混物并混合。然后,将硬脂酸镁添加到每种共混物中,并将共混物再混合。然后,将每种共混物在配备有具有2mm圆形凹形尖端的16多尖端工具的合适的旋转压片机上压制。

[1311] 可以使用与上述相同的方法制备共混物3、7、8和9。

[1312] 表5

[1313]

成分	核心微片剂的百分比 w/w 组成								
	共混物 1	共混物 2	共混物 3	共混物 4	共混物 5	共混物 6	共混物 7	共混物 8	共混物 9
富马酸二甲酯	42.0	42.0	50.0	60.0	65.0	70.0	75.0	85.0	95.0
交联羧甲基纤维素钠	5.0	5.0	3.0	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	0.4
微晶纤维素	44.0	50.0	43.0	32.0	28.3	23.0	22.0	13.0	4.0
硬脂酸镁	1.7	1.7	0.5	1.7	0.5	1.3	0.4	0.4	0.4
无水胶体二氧化硅	0.9	1.2	1.5	1.0	1.2	0.9	0.6	0.5	0.5
滑石	6.6	--	2.0	--	--	--	1.0	--	--
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[1314] 6.4 实施例4: 含有42%w/w、60%w/w和70%w/w富马酸二甲酯的压片和对照压片

[1315] 将富马酸二甲酯、交联羧甲基纤维素钠和无水胶体二氧化硅共混在一起形成共混物。使共混物通过筛。将合适等级的微晶纤维素添加到过筛的共混物, 并将共混物混合。合适等级的微晶纤维素是例如PROSOLV SMCC 90, 具有约60 μ m的通过激光衍射测得的平均粒径和约0.38至约0.50g/cm³范围的堆密度。将硬脂酸镁添加到混合的共混物, 并实现再混合。

[1316] 将各自的共混材料在合适的旋转压机(例如旋转式压片机)上压制以形成压片(10mm圆柱形压片)。

[1317] 表6提供了通过该方法制备的代表性压片的百分比。

[1318] 表6

[1319]

成分	42%	60%	70%
富马酸二甲酯	42	60	70
交联羧甲基纤维素钠	5.0	5.0	5.0
微晶纤维素	50	32	23
硬脂酸镁	1.7	1.7	1.7
无水胶体二氧化硅	1.2	1.0	0.9

[1320] 6.5 实施例5: 含有65%w/w、95%w/w和99.5%w/w富马酸二甲酯的组合物

[1321] 用如下表7中所述的量, 根据如上述实施例4中所述的方法制备4种含有DMF的共混物。

[1322] 表7

	成分	组成, 按重量计%			
		共混物 93	共混物 97	共混物 104	共混物 108
[1323]	富马酸二甲酯	65	95	99.5	95
	Prosolv SMCC 90	28.9	2	--	2
	交联羧甲基纤维素钠	5	2	--	2
	无水胶体二氧化硅	0.6	0.6	--	0.6
	硬脂酸镁	0.5	0.4	0.5	0.4
	富马酸二甲酯的粒度	14% < 250 μ	14% < 250 μ	15% < 250 μ	84% < 250 μ
	Flodex(mm)	4	4	4	6
	堆密度(g/ml)	0.66	0.66	0.74	0.69
	振实密度(g/ml)	0.79	0.78	0.83	0.83
	可压性, %	17	16	17	17

[1324] 6.6 实施例6: 告知患者

[1325] 作为示例而非限制, **TECFIDERA[®]** 标签中的说明可以如下:

[1326] 警告和注意事项

[1327] 进行性多灶性白质脑病

[1328] 监测患者并在暗示PML的第一个体征或症状时停止 **TECFIDERA[®]**, 并进行适当的诊断评估。与PML相关的典型症状是多种多样的, 在数天至数周内进展, 并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化, 导致意识错乱和人格变化。缺陷的进展通常导致数周或数月内的死亡或严重残疾。

[1329] 患者咨询信息

[1330] 进行性多灶性白质脑病

[1331] 通知患者进行性多灶性白质脑病 (PML) 已经在接受 **TECFIDERA[®]** 的患者中发生。若患者形成任何暗示PML的症状, 则告知患者联系他们的医生的重要性。告知患者与PML相关的典型症状是多种多样的, 在数天至数周内进展, 并且包括身体一侧的进行性虚弱或肢体笨拙、视觉障碍和思考、记忆和定向力的变化, 导致意识错乱和人格变化。告知患者缺陷的进展通常导致数周或数月内的死亡或严重残疾。

[1332] 告知患者在中断 **TECFIDERA[®]** 后持续约6个月继续寻找暗示PML的新体征和症状[见警告和注意事项]。

[1333] 6.7 实施例7: 告知患者-淋巴细胞减少症和淋巴细胞计数

[1334] 作为示例而非限制, **TECFIDERA**[®]标签中的说明可以如下:

[1335] 警告和注意事项

[1336] 淋巴细胞减少症

[1337] 在开始用**TECFIDERA**[®]治疗前,应当获得包括淋巴细胞计数的CBC。还应在治疗6个月后,此后每6至12个月,以及如临床指出,获得包括淋巴细胞计数的CBC。考虑在淋巴细胞计数小于 $0.5 \times 10^9/L$ 的患者中**TECFIDERA**[®]的中断持续超过6个月。鉴于中断**TECFIDERA**[®]后淋巴细胞恢复延迟的可能性,考虑追踪淋巴细胞计数,直到淋巴细胞减少症得到消退。在严重感染的患者中应考虑停止治疗,直到感染得到消退。决定是否重新开始**TECFIDERA**[®]应根据临床情况进行个性化处理。

[1338] 患者咨询信息

[1339] 淋巴细胞计数

[1340] 告知患者**TECFIDERA**[®]可以减少淋巴细胞计数。在他们开始疗法之前应该获得血液测试。在6个月的治疗后,此后每6至12个月,以及如临床指出,也推荐血液测试。

[1341] 6.8实施例8:用延迟释放的富马酸二甲酯治疗的MS患者中绝对淋巴细胞计数概貌的表征:患者管理的考虑

[1342] 延迟释放的富马酸二甲酯(DMF;也称为胃抗性DMF,和**TECFIDERA**[®]) 在临床试验中在复发性-缓解性多发性硬化(RRMS)中表明对临床和神经放射学测量值的强大功效和可接受的安全性概貌,所述临床试验包括2b期研究、3期限定和确认研究以及认可延伸研究¹⁻⁶。

[1343] 在临床试验中,DMF与潮红和胃肠事件以及减少的白细胞(WBC)和绝对淋巴细胞计数(ALC)有关。⁷

[1344] 在本研究中,在DMF治疗的MS患者中表征ALC概貌。鉴定出处于发展严重的延长淋巴细胞减少症的较大风险的患者。该研究还评估了具有和没有淋巴细胞减少症的患者中的DMF功效。

[1345] 目的

[1346] 分析的目的是提供管理DMF(作为**TECFIDERA**[®])治疗的MS患者的实际考虑因素,这通过表征ALC概貌和检查在临床试验(2b期、限定、确认和认可)中登记的具有和没有淋巴细胞减少症的患者中的功效进行。

[1347] 方法

[1348] 研究设计

[1349] 2b期研究、限定和确认是DMF作为RRMS的单一疗法的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组临床试验。

[1350] 2b期研究持续12个月,包括6个月的安慰剂对照部分(第1部分)和6个月无对照的安全延伸部分(第2部分)。在第1部分过程中,对患者相等随机给予DMF 120mg每日一次(QD)、120mg每日三次(TID)、240mg TID或安慰剂。

[1351] 限定和确认持续2年。对患者相等随机给予DMF 240mg每天两次(BID)、240mg TID或匹配的安慰剂。

- [1352] 确认还包括醋酸格拉替雷 (GA) 作为参考比较组。
- [1353] 认可是限定/确认的多中心、平行组、剂量盲法延伸, 伴随另外多达8年的随访。
- [1354] 在亲本研究中接受240mg DMF BID或TID达2年的患者在认可中保持于相同的DMF 剂量。
- [1355] 对亲本研究中接受安慰剂 (限定和确认) 或GA (确认) 的患者相等随机给予240mg DMF BID或TID。
- [1356] 关键纳入和排除标准
- [1357] 表8中总结了2b期研究、限定和确认的关键纳入和排除标准。
- [1358] 表8. 关键纳入和排除标准

[1359]	关键纳入标准
	年龄 18-55 岁
	按照 McDonald 标准 ⁸ 诊断 RRMS
	0-5.0 的 EDSS 得分
	关键的排除标准
	MS 的进行性形式或其它重大疾病
	随机化前 50 天内复发
	随机化前 30 天 (2b 期) 或 50 天 (限定, 确认) 内皮质类固醇
	预先指定的异常实验室参数, 包括 WBC <3.5 x 10 ⁹ /L 或嗜酸性粒细胞 >0.7 x 10 ³ /μL 或 >0.7 GI/L
	具有强效的免疫抑制剂或程序的先前治疗
	预先确定的清除期内使用 MS 疗法的先前治疗, 包括干扰素 β, 在随机化前 3 个月内; GA, 在随机化前 3 个月内 (2b 期, 限定) 或任何时间(确认); 或那他珠单抗, 在随机化前 6 个月内

- [1360] 缩写: EDSS, 扩大残疾状态量表; GA, 醋酸格拉替雷; WBC, 白细胞。
- [1361] 血液学
- [1362] 在2b期研究中, 每4周收集血液。
- [1363] 在限定和确认中, 在前3个月每4周, 和此后每12周, 并且在研究退出或研究完成 (若不在延伸研究中继续) 后的1个月内收集血液。
- [1364] 在认可中, 在基线和之后的每12周收集血液。
- [1365] 血液学包括血红蛋白、血细胞比容、红细胞计数、WBC计数 (具有差异) 和血小板计数。
- [1366] 根据不良事件的常用术语标准 (CTCAE; 表9) 对ALC分级。⁹表9. ALC的CTCAE v4.0分级

	CTC 0 级	CTC 1 级	CTC 2 级	CTC 3 级	CTC 4 级
[1367]	>LLN ^a	<LLN- ≥0.8 x 10 ⁹ /L	<0.8- ≥0.5 x 10 ⁹ /L	<0.5- ≥0.2 x 10 ⁹ /L	<0.2 x 10 ⁹ /L

[1368] ALC=绝对淋巴细胞计数;CTCAE=不良事件的常用术语标准

[1369] ^a正常下限 (LLN) =0.91x10⁹/L

[1370] 统计分析

[1371] 排除了将受试者转变为备选MS治疗后来自限定和确认的数据。

[1372] 包括了2b期研究的6个月无对照的安全性延伸的数据。

[1373] 使用数据截止日期。

[1374] 结果

[1375] 患者

[1376] 安全性人群包括2513名MS患者,包括用DMF 240mg BID治疗的1136名、用DMF 240mg TID治疗的1249名和用较低剂量的DMF治疗的128名(表10)。研究治疗的平均(SD)时间总计3.1(2.2)年(表10)。

[1377] 总共2470名患者具有任何基线后ALC。

[1378] 表10.研究治疗的时间

[1379]	总计 DMF^{a,b} (n=2513)	
[1380]	研究治疗的时间, 平均值(SD)年 ^c	3.1 (2.2)
	暴露于研究治疗的累积患者-年的总数	7249.96
	持续至少下列各时间的研究治疗的患者, n (%)	
	3 个月	2218 (88)
	6 个月	2099 (84)
	1 年	1869 (74)
	2 年	1602 (64)
	3 年	1377 (55)
	4 年	1001 (40)
	5 年	740 (29)
	6 年	270 (11)
	7 年	34(1)

[1381] SD=标准差

[1382] ^aDMF, 延缓释放DMF (也称为胃抗性DMF和 **TECFIDERA[®]**)

[1383] ^b包括DMF 240mg BID、DMF 240mg TID和较低剂量的DMF (120mg QD或TID)

[1384] ^c每年包括48周。

[1385] 在持续DMF治疗的情况下随时间的平均值WBC和ALC

[1386] 在用DMF 240mg BID、DMF 240mg TID或较低剂量的DMF治疗的组中, 平均基线ALC

是相似的(图1)。

[1387] 平均ALC在治疗的第一年期间减少约30%，然后稳定，贯穿整个观察期保持高于正常下限(LLN;910/mm³) (图1)。

[1388] CTC 0-4级淋巴细胞减少症的发生率

[1389] 对于大多数患者,ALC在所有时间点都在正常限度内(CTC等级0)。

[1390] 表11中显示了最差的基线后CTC等级0、1、2和3或4的发生率。

[1391] 表11.最差的基线后ALC的CTC等级发生率

n (%)	总计 DMF ^{a,b}
	(n=2513)
CTC 0 级	1533 (61)
CTC 1 级	236 (9)
CTC 2 级	528 (21)
CTC 3 或 4 级 ^c	173 (7)
无基线后 ALC	43 (2)

[1393] CTC=常见术语标准

[1394] ^aDMF,延迟释放DMF(又称为胃抗性DMF和 **TECFIDERA[®]**)

[1395] ^b包括DMF 240mg BID、DMF 240mg TID和较低剂量的DMF (120mg QD或TID)

[1396] ^c2名患者(<1%)具有CTC 4级

[1397] ALC概貌

[1398] ALC在前6个月期间在84%的患者中以及在第一年期间在76%的患者中保持大于或等于LLN;在这些患者中,0.1%和0%在任何时间时分别形成小于500/mm³的ALC,持续大于或等于6个月(表12)。

[1399] 在治疗持续大于或等于6个月的患者(N=2,099)中,2.2%(n=47)经历持续大于或等于6个月的小于500/mm³的ALC,ALC在继续疗法的情况下一般保持小于500/mm³。

[1400] 表12.在DMF治疗的前6个月或前1年内根据ALC随后在任何时间(开始治疗后长达7年)形成持续≥6个月的ALC<500/mm³的患者比例

n/N (%)	n/N (%)	
	所有 ALC≥LLN ^b	所有 ALC ≥ 800/mm ³
[1402]	3/2083 (0.1)	0/1876 (0)
	9/2219(0.4)	0/2050 (0)
	37/2446 (1.5)	16/2409 (0.7)
	至少 1 次 ALC <500/mm ³	38/251 (10)
	至少 1 次 ALC <500/mm ³	47/420 (17)
	10/24 (42)	31/61 (51)

[1403] ALC=绝对淋巴细胞计数

[1404] ^b正常下限(LLN)=0.91x10⁹/L

[1405] 具有持续≥6个月的ALC<500/mm³的患者中平均ALC变化的时间过程

[1406] 与没有持续大于或等于6个月的小于500/mm³的患者亚组中的平均计数相比,具有持续大于或等于6个月的小于500/mm³的ALC的患者亚组中的平均ALC显示更快的下降(图2)。

[1407] 在DMF治疗中断后ALC的恢复

[1408] 在具有持续至少6个月的小于500个细胞/μL的ALC的47名患者中,9名患者中断或完成研究。在9名患者中,8名在其最后一剂后至少1个月测量ALC。所有9名患者在其最后一剂DMF后显示ALC增加(图3)。剩余的38名患者在此分析时间时仍然在治疗;然而,对认可的方案改进在6个月后进行实施,并且规定若ALC小于500/mm³持续超过6个月,则必须短暂停止研究治疗。虽然停止给药,但是每4周追踪患者,直至ALC大于或等于LLN或在最后一剂后持续24周(以较早者为准)。若ALC在最后一剂后仍然小于500/mm³达24周,则必须永久中断研究治疗。

[1409] 具有淋巴细胞减少症(<LLN)的患者相对于没有淋巴细胞减少症的患者中的功效

[1410] 用DMF 240mg BID相对于安慰剂治疗的患者中在2年时按年计的复发率(ARR)降低与在限定和确认中具有淋巴细胞减少症(至少1次ALC小于LLN)的患者相对于没有淋巴细胞减少症(所有ALC大于LLN)的患者中没有实质性不同(图4A-4B)。在限定(图4A)中,DMF相对于安慰剂的调节的ARR的率比(95%CI)在具有和没有治疗相关淋巴细胞减少症的患者中分别是0.424(0.294,0.611)和0.509(0.381,0.681)。在确认(图4B),DMF相对于安慰剂的调节的ARR的率比(95%CI)在具有和没有治疗相关淋巴细胞减少症的患者中分别是0.525(0.365,0.756)和0.599(0.429,0.835)。

[1411] 研究进入前1年中的基线特征,包括EDSS得分、年龄、区域和复发次数在具有和没有淋巴细胞减少症的患者中在安慰剂和DMF组间是相似的。

[1412] 一般安全性

[1413] 如2b期、限定、确认和认可临床研究的此中间分析中鉴定,DMF治疗的患者中的淋巴细胞减少症与感染或严重感染,包括机会性感染的总体增加风险无关(表13)。在此中间报告的数据截留后,在严重延长淋巴细胞减少症(3.5年持续时间的约小于0.5x10⁹/L)的背景中报告了用DMF 240mg TID治疗的患者中的PML病例。

[1414] 表13. 根据最差的基线后CTC等级的严重感染的发生率

[1415]	总计 DMF ^{a,b} (n=2513)	
	严重感染, ^c n (%)	
	CTC 0 级	43 (3)
	CTC 1 级	13 (5.5)
	CTC 2 级	22 (4)
	CTC 3 或 4 级	5(3)

[1416] ALC,绝对淋巴细胞计数;CTC,常见术语标准。

[1417] ^aDMF,延迟释放DMF(又称为胃抗性DMF和TECFIDERA[®])

[1418] ^b包括DMF 240mg BID、DMF 240mg TID和较低剂量的DMF(120mg QD或TID)

[1419] ^c对于每个CTC等级,括号中的数目是基于该等级中具有最差基线后计数的数目中具有感染的数目的百分比,如表11中显示。

[1420] 结论

[1421] ALC概貌是充分表征的并且随时间是稳定的。在治疗的第一年期间,DMF治疗的患者的平均ALC下降了约30%,然后稳定,贯穿整个观察期保持高于LLN。

[1422] ALC在前6个月期间在84%的患者中以及在第一年期间在76%的患者中保持大于或等于LLN;在这些患者中,分别0.1%和0%在任何时间形成小于 $500/\text{mm}^3$ 的ALC,持续大于或等于6个月。

[1423] 在治疗至少6个月的患者中,小部分(2.2%)经历小于 $500/\text{mm}^3$ 的ALC持续大于或等于6个月,并且这一发现是处于后来发展严重延长淋巴细胞减少症的更大风险的那些患者的早期预测。

[1424] 除了严重延长淋巴细胞减少症的情况下单一的PML病例外,没有严重感染(包括其它机会性感染)的总体增加的风险。

[1425] 在开始用DMF治疗前,包括淋巴细胞在内的最近的CBC(即在6个月内)应当是可用的。在6个月的治疗后,此后每6到12个月,以及如临床指出,也推荐CBC(包括淋巴细胞)。⁷如产品标签中指示,考虑ALC低于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 持续超过6个月的患者中的DMF中断。DMF中断后,应当追踪ALC,直到淋巴细胞减少消退。⁷

[1426] 尽管数据有限,但在中断DMF治疗后有ALC改善的证据。

[1427] 在具有淋巴细胞减少症的患者和无淋巴细胞减少症的患者中,DMF的治疗功效表明淋巴细胞减少症不是DMF的主要作用机制。具有和没有淋巴细胞减少症的患者中的功效表明淋巴细胞减少症不是DMF的主要作用机制。

[1428] DMF的总体益处-风险仍然是有利的。连同临床和神经放射学功效,这些数据继续支持DMF作为RRMS患者的有价值的长期治疗选择。

[1429] 实施例8的参考文献

[1430] 1.Kappos L,Gold R,Miller DH,et al.Lancet 2008;372:1463-1472.

[1431] 2.Gold R,Kappos L,Arnold DL,et al.N Engl J Med2012;367:1098-1107.

[1432] 3.Fox RJ,Miller DH,Phillips JT,et al.N Engl J Med 2012;367:1087-1097.

[1433] 4.Gold R,Phillips JT,Bar-Or A,et al.Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS:integrated clinical efficacy data from the DEFINE,CONFIRM,and ENDORSE studies.Poster presented at:JointECTRIMS-ACRIMS Meeting;September 10-13,2014;Boston MA.P110.

[1434] 5.Arnold DL,Fox RJ,Havrdova E,et al.Five-year follow-up of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis:MRI outcomes from DEFINE,CONFIRM,and ENDORSE.Poster presented at:JointECTRIMS-ACRIMS Meeting;September 10-13,2014;Boston MA.P059.

[1435] 6.Pozzilli C,Phillips JT,Fox RJ,et al.Long-term follow-up of the safety of delayed-release dimethyl fumarate in RRMS:interim results from the ENDORSE extension study.Poster presented at:JointECTRIMS-ACRIMS Meeting;September 10-13,2014;Boston MA.P066.

[1436] 7.TECFIDERATM(dimethyl fumarate)[prescribing information].Biogen Idec.Cambridge,MA.Rev 12/2014.

[1437] 8. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Ann Neurol 2005;58:840-846.

[1438] 9. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0, NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication#09-7473.

[1439] 6.9 实施例9:告知患者-产品特征总结

[1440] 作为示例而非限制,产品特征汇总中的**TECFIDERA[®]**用途的说明可以如下:

[1441] 特殊警告和使用注意事项

[1442] 血液/实验室测试

[1443] 在用**TECFIDERA[®]**治疗的受试者的临床试验中已经看到肾和肝实验室测试的变化。这些变化的临床意义是未知的。在治疗开始之前、治疗3和6个月后、此后每6至12个月以及如临床指出,推荐肾功能(如肌酐、血液尿素氮和尿分析)和肝功能(如ALT和AST)评估。

[1444] **TECFIDERA[®]**可以减少淋巴细胞计数。尚未在具有预先存在的低淋巴细胞计数的患者中研究**TECFIDERA[®]**,并且在治疗这些患者时应谨慎。在开始用**TECFIDERA[®]**治疗之前,必须进行包括淋巴细胞在内的目前的全血细胞计数。若发现淋巴细胞计数低于正常范围,则应考虑淋巴细胞减少症的替代原因,并酌情采取矫正措施。开始治疗后,必须每3个月进行全血细胞计数,包括淋巴细胞。若在重复测试时(在3个月时)确认淋巴细胞计数 $<0.7 \times 10^9/L$,则应当中断治疗。应当追踪淋巴细胞计数,直至恢复。

[1445] 进行性多灶性白质脑病(PML)

[1446] 在严重且延长的淋巴细胞减少症的情况下用**TECFIDERA[®]**发生了PML病例。PML是由John-Cunningham病毒(JCV)引起的机会性感染,其可能是致命的或导致严重的残疾。PML可能是由因素的组合作用引起的。风险因素包括改变或减弱的免疫系统和潜在的进一步遗传或环境风险因素。

[1447] 在用安慰剂治疗的患者的 $<1\%$ 和用**TECFIDERA[®]**治疗的患者的 6% 中观察到具有淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 的患者。在临床研究(无对照和无对照)中, 2% 的患者经历淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 达至少6个月。在这些患者中,大多数淋巴细胞计数在继续治疗的情况下保持 $<0.5 \times 10^9/L$ 。

[1448] 若在严重的延长淋巴细胞减少症的情况下继续治疗,则不能排除包括PML在内的机会性感染的风险。因此,应当紧密监测经历淋巴细胞减少症的患者出现新神经功能障碍(例如运动功能障碍、认知或精神症状)的体征和症状。若怀疑PML,则应当立即停止用**TECFIDERA[®]**治疗,并且进行进一步评估。

[1449] 用免疫抑制或免疫调节疗法的先前治疗

[1450] 当将患者从其它疾病改善疗法转变为**TECFIDERA[®]**时,尚未进行评估**TECFIDERA[®]**的疗效和安全性的对照临床研究。先前的免疫抑制疗法对**TECFIDERA[®]**治疗的患者中的PML发展的贡献是未知的。当将患者从另一种疾病改善疗法转变为**TECFIDERA[®]**时,必须考虑其它疗法的半衰期和作用方式,以避免叠加免疫效应,同时使疾病再活化的风险最小化。必须在开始**TECFIDERA[®]**之前以及在治疗期间定期进行全血细胞计数(包括淋巴细胞)(见上文的血液/实验室测试)。

[1451] **TECFIDERA®**通常可以在中断干扰素或醋酸格拉替雷后立即开始。

[1452] 根据良好临床实践,应当在疾病改善疗法之间转变时考虑MRI。

[1453] 严重肾和肝损伤

[1454] 尚未在严重肾或重度肝损伤患者中研究 **TECFIDERA®**,因此在这些患者中应当谨慎使用。

[1455] 严重活动性胃肠疾病

[1456] 尚未在严重活动性胃肠疾病患者中研究 **TECFIDERA®**,因此在这些患者中应当谨慎使用。

[1457] 潮红

[1458] 在临床试验中,34%的 **TECFIDERA®**治疗的患者经历潮红。在大多数经历潮红的患者中,它在严重程度上是轻度或中度的。

[1459] 在临床试验中,共有2,560名用 **TECFIDERA®**治疗的患者中的3名患者经历严重的潮红症状,其可能是过敏或过敏样反应。这些事件不危及生命,但是导致住院。在严重的潮红反应的情况下,开药者和患者应警惕这种可能性。。

[1460] 感染

[1461] 在III期安慰剂对照研究中,感染(60%对58%)和严重感染的发生率(2%对2%)分别在分别用**TECFIDERA®**或安慰剂治疗的患者中是相似的。在淋巴细胞计数 $<0.8 \times 10^9/L$ 或 $<0.5 \times 10^9/L$ 的患者中观察到的严重感染的发生率没有增加。在MS安慰剂对照试验中用**TECFIDERA®**治疗期间,平均淋巴细胞计数在1年时从基线降低约30%,然后稳定。平均淋巴细胞计数保持在正常范围内。在用安慰剂治疗的患者的 $<1\%$ 和用**TECFIDERA®**治疗的患者的6%中观察到淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 的患者。在临床研究(有对照和无对照)中,2%的患者经历淋巴细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 达至少6个月。在这些患者中,大多数淋巴细胞计数在继续疗法的情况下保持 $<0.5 \times 10^9/L$ 。

[1462] 若在严重的延长淋巴细胞减少症的情况下继续治疗,则不能排除包括进行性多灶性白质脑病(PML)在内的机会性感染的风险(关于更多细节,请参见上述PML小节)。

[1463] 若患者形成严重感染,则应当考虑暂停用**TECFIDERA®**治疗,并在再开始疗法前应重新评估益处和风险。应当告知接受**TECFIDERA®**的患者向医生报告感染症状。具有严重感染的患者不应该开始用**TECFIDERA®**治疗,直到感染得到消退。

[1464] 6.10 实施例10:告知患者-包装说明书

[1465] 作为示例而非限制,在包装说明中**TECFIDERA®**使用的说明可以如下:

[1466] 警告和注意事项

[1467] **TECFIDERA®**可能会影响你的白细胞计数、你的肾脏和肝脏。在你开始**TECFIDERA®**之前,你的医生将进行血液测试以对你的白细胞数目进行计数,并检查你的肾脏和肝脏是否正常。你的医生会在治疗期间定期检查这些。若你的白细胞数目在治疗期间减少,你的医生可能会考虑停止你的治疗。

[1468] 7. 通过引用并入

[1469] 本文引用各种参考文献,如专利、专利申请和出版物,其公开内容在此通过引用完整并入本文。

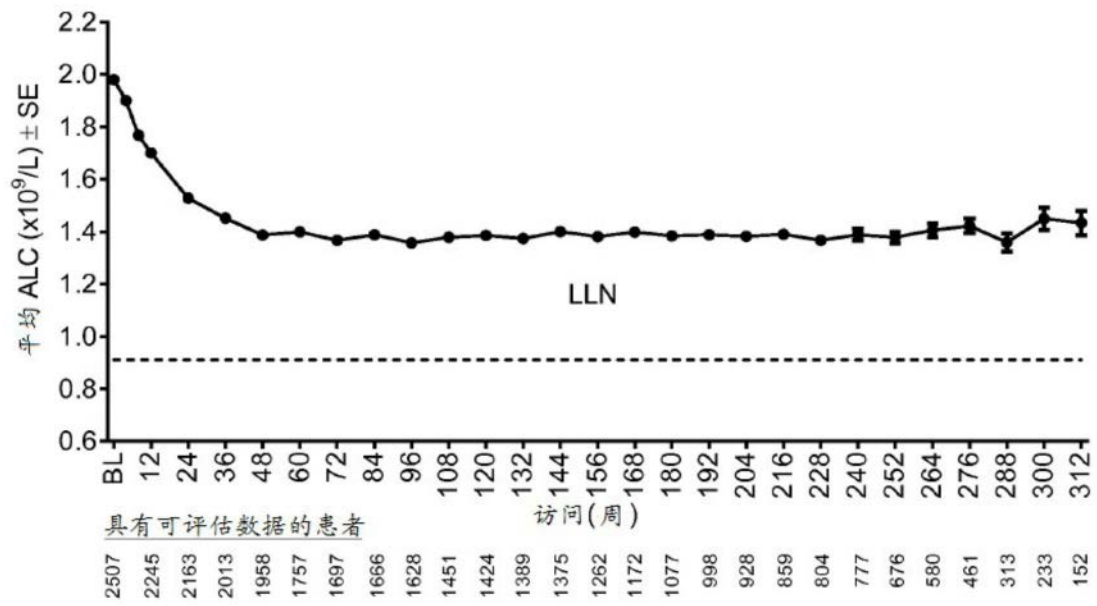


图1

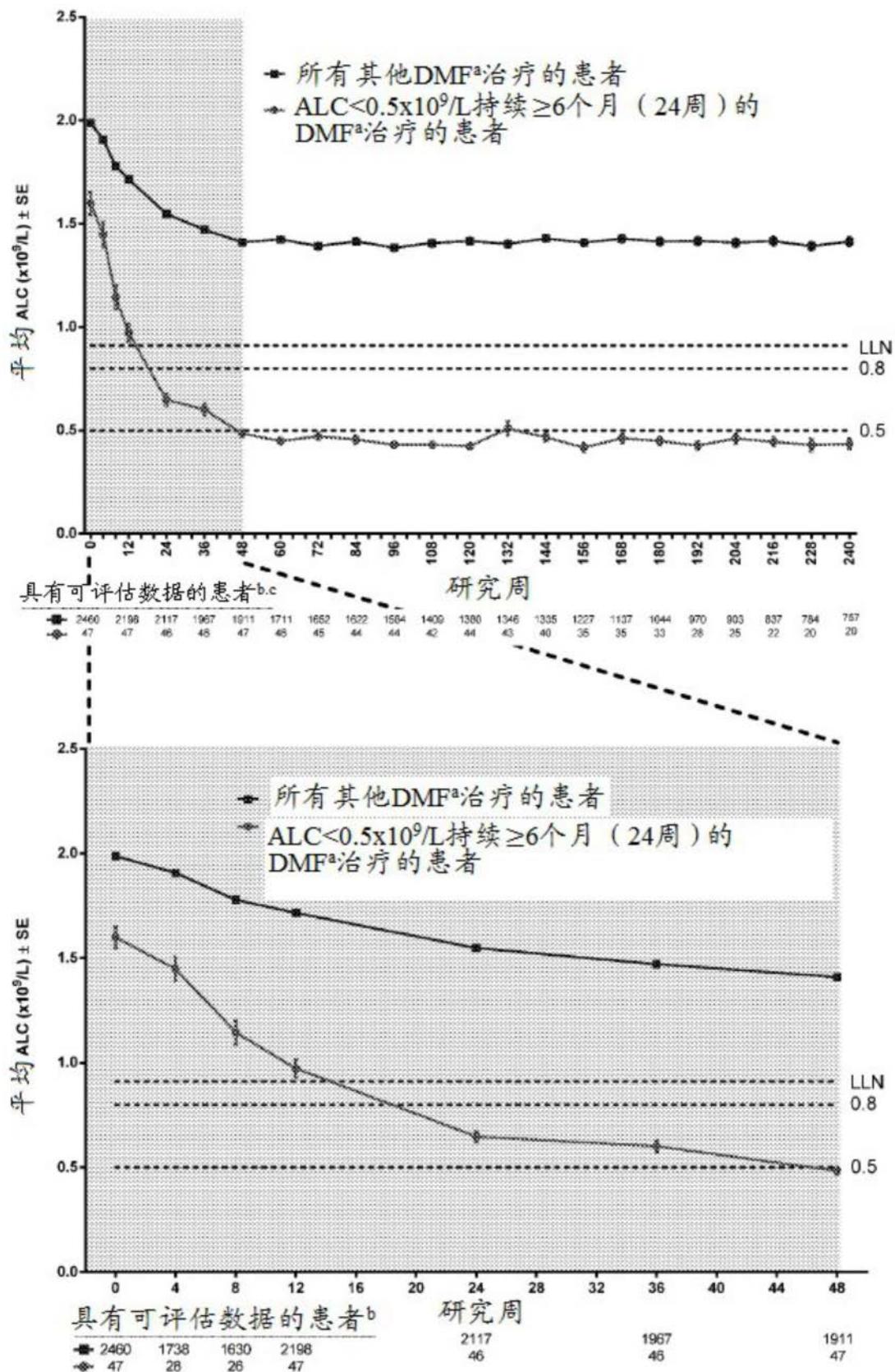


图2

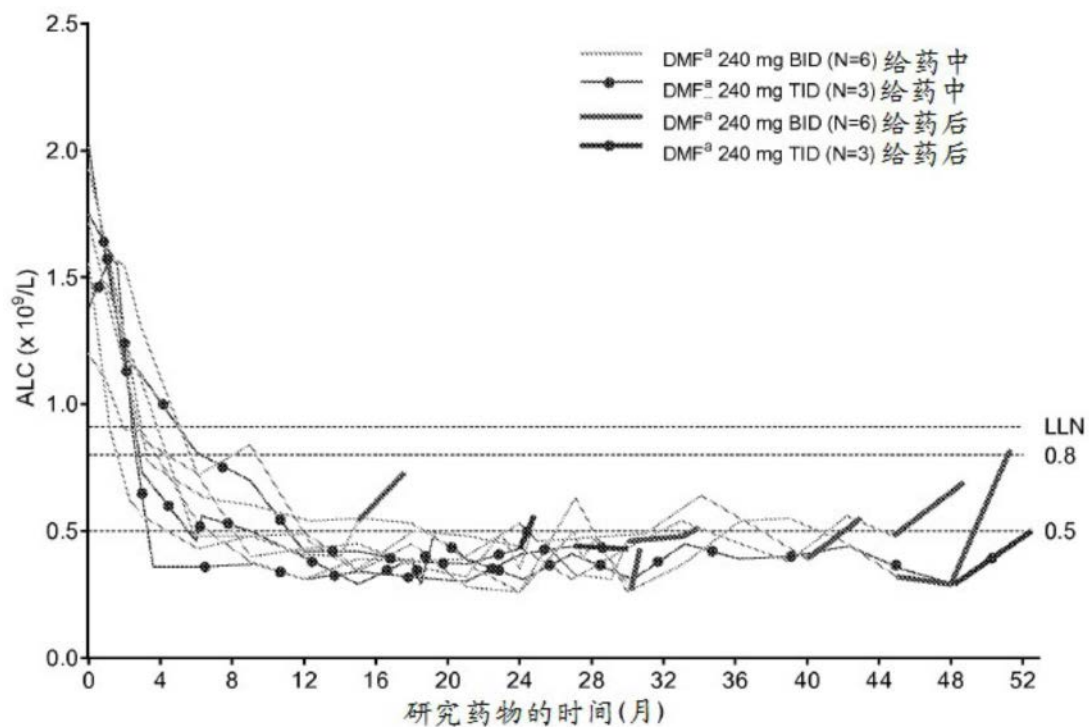


图3

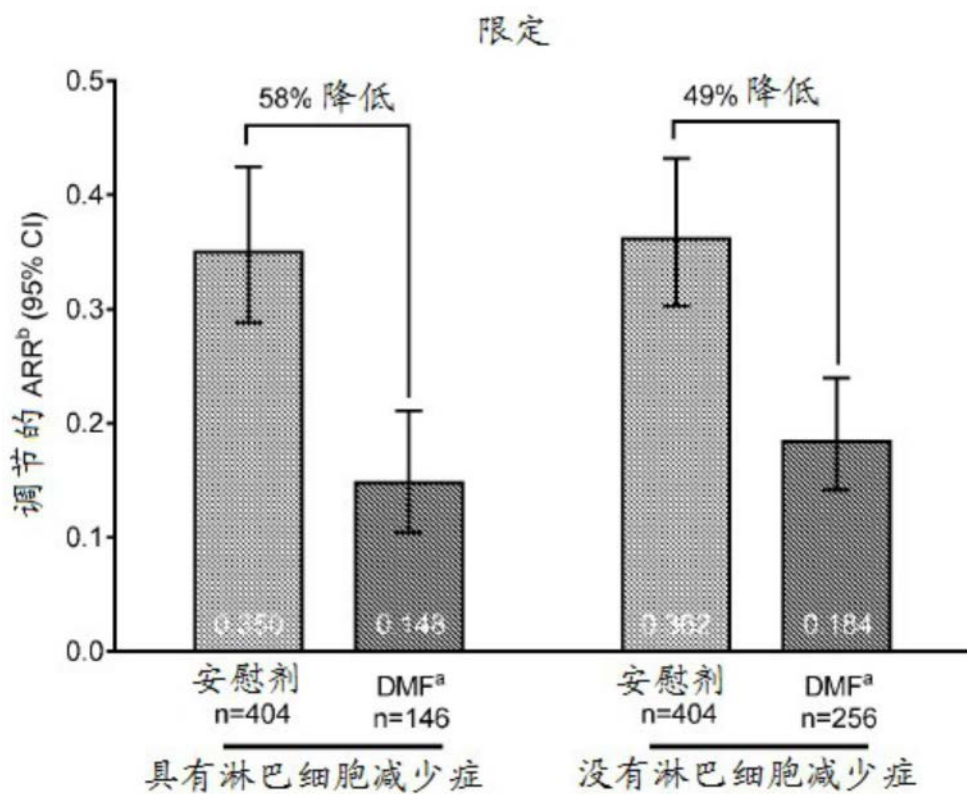


图4A

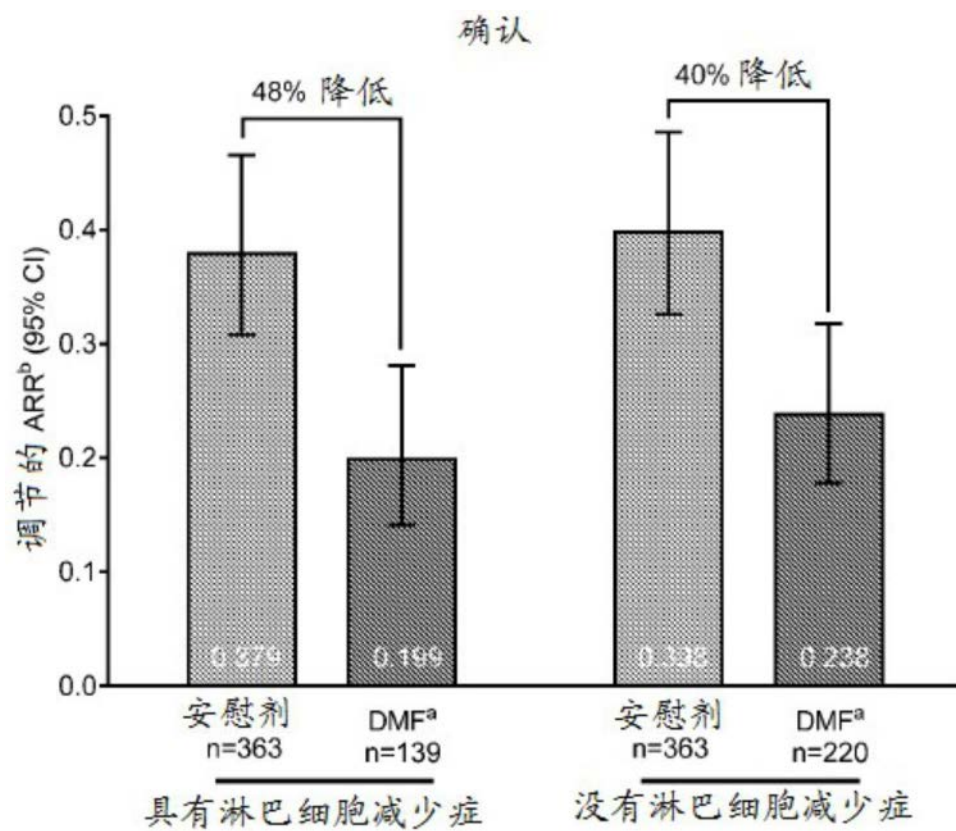


图4B