



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105431163 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 23

(21) 申请号 201480038129. X

代理人 张广育 姜建成

(22) 申请日 2014. 02. 05

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/819, 467 2013. 05. 03 US

PCT/US2013/0053640 2013. 08. 05 US

A61K 38/24(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

C07C 59/48(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 12. 31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/014943 2014. 02. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/178931 EN 2014. 11. 06

(71) 申请人 俄勒冈健康科学大学

地址 美国俄勒冈州

申请人 由退伍军人事务部代表的美国政府

(72) 发明人 托马斯·S·斯坎伦

梅雷迪思·哈特利

安德鲁·普拉切克 马可·瑞纪

丹尼斯·布尔德特 盖尔·卡拉齐

普利亚·乔杜里

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

权利要求书2页 说明书17页 附图4页

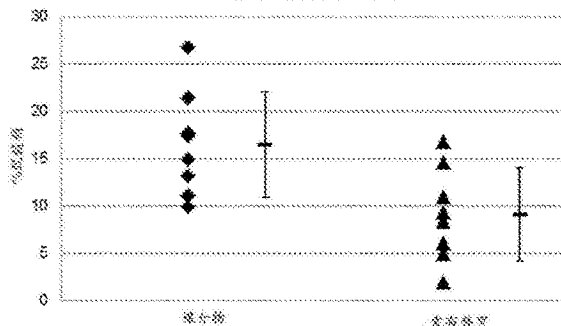
(54) 发明名称

索布替罗用于治疗髓鞘形成疾病

(57) 摘要

本文描述了治疗患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的神经退行性疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险的受试者的方法。所述方法包括施用治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐。

脱髓鞘髓鞘的百分率



1. 一种用于治疗患有 X-连接的肾上腺脑白质营养不良或具有发展出 X-连接的肾上腺脑白质营养不良的风险的受试者的方法,所述方法包括将治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐施用至所述受试者。

2. 一种用于治疗患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险的受试者的方法,所述方法包括将治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐施用至所述受试者。

3. 一种抑制有需要的患者中神经元脱髓鞘的方法,所述方法包括使所述神经元与索布替罗或其药学可接受的盐接触,其中所述患者患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险。

4. 一种促进有需要的患者中神经元髓鞘形成的方法,所述方法包括使所述神经元与索布替罗或其药学可接受的盐接触,其中所述患者患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险。

5. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况是多发性硬化、脑白质营养不良、脑白质病、特发性炎症性脱髓鞘性疾病或阿尔茨海默病。

6. 如权利要求 5 所述的方法,其中所述多发性硬化是复发-缓解型多发性硬化、原发性-进行性多发性硬化、继发性-进行性多发性硬化或进行性-复发性多发性硬化。

7. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况是脑桥中央髓鞘溶解症、急性散播性脑脊髓炎、Baló 同心硬化、马尔堡多发性硬化、肿瘤样多发性硬化、弥漫性脱髓鞘性硬化、急性出血性白质脑炎、视神经脊髓炎、慢性脱髓鞘炎性多发性神经病、Leber 遗传性视神经病、多灶性运动神经病、副蛋白血症性脱髓鞘性多发性神经病、热带痉挛性下肢轻瘫、格林-巴利综合征、幼年雷夫叙姆病、成年雷夫叙姆病 1、成年雷夫叙姆病 2、泽尔韦格综合征、X-连接的肾上腺脑白质营养不良(X-ALD)、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、佩-梅氏病、卡纳万病、亚历山大病、腓骨肌萎缩症、脑腱性黄瘤症、宾斯旺格氏病、伴有白质消失的脑白质病、有毒脑白质病、van der Knaap 病、渐进性多灶性脑白质病、马-毕氏病或横贯性脊髓炎。

8. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述格林-巴利综合征是急性炎性脱髓鞘性多发性神经病。

9. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病是多灶性获得性脱髓鞘性感觉和运动神经病。

10. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病由 HIV 感染所诱导。

11. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述 X-连接的肾上腺脑白质营养不良是肾上腺脊髓神经病。

12. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述 X-连接的肾上腺脑白质营养不良是艾迪生氏病。

13. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况是慢性轴突神经病。

14. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述方法的,其中所述疾病或病况由心室内出血、新生儿缺氧或急性缺氧性呼吸衰竭导致。

15. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况是脑性麻痹。

16. 如权利要求 1 至 15 中任一项所述的方法,其中施用所述索布替罗或其药学可接受的盐预防或缓解所述疾病或病况的至少一个症状。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其中所述症状是缺乏括约肌控制、勃起功能障碍、下肢轻瘫、共济失调、肾上腺皮质机能不全、进行性神经病、感觉异常、构音障碍、吞咽困难、阵挛或其任何组合。

18. 如权利要求 1 至 17 中任一项所述的方法,其中施用所述索布替罗或其药学可接受的盐预防或缓解对中枢神经系统髓鞘、末梢神经系统髓鞘、肾上腺皮质、睾丸间质细胞或其任何组合的损坏。

19. 如权利要求 1 至 18 中任一项所述的方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经口、肠道外或局部施用。

20. 如权利要求 19 所述方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经口施用。

21. 如权利要求 20 所述方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经肠施用。

22. 如权利要求 20 所述方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经口腔、舌下、唇下或通过吸入施用。

23. 如权利要求 22 所述方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经舌下施用。

24. 如权利要求 19 所述方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经肠胃外施用。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述索布替罗或其药学可接受的盐为经动脉内、静脉内、心室内、肌内、皮下、脊柱内、眼眶内或颅内施用。

26. 如权利要求 1 至 25 中任一项所述的方法,其中每天以约 $1\ \mu\text{g}$ 至约 $500\ \mu\text{g}$ 的剂量施用所述索布替罗或其药学可接受的盐。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其中每天以约 $10\ \mu\text{g}$ 至约 $100\ \mu\text{g}$ 的剂量施用所述索布替罗或其药学可接受的盐。

28. 如权利要求 2 至 5、7、16 至 27 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况不是 X-ALD。

29. 如权利要求 2 至 5、7、16 至 28 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况不是多发性硬化。

30. 如权利要求 2 至 5、7、16 至 29 中任一项所述的方法,其中所述疾病或病况不是脑性麻痹。

31. 一种治疗患有多发性硬化或具有发展出多发性硬化的风险的患者的方法,包括施用 $1\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 的索布替罗或其药学可接受的盐至所述患者。

索布替罗用于治疗髓鞘形成疾病

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2013 年 8 月 5 日提交的国际申请 PCT/US2013/053640 的优先权,并且要求于 2013 年 5 月 3 日提交的美国临时申请 61/819,467 的优先权,所述各申请的公开内容都通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于治疗与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况的方法。本公开还涉及索布替罗 (sobetirome) 用于治疗这样的疾病和病况的用途。

[0004] 政府支持的确认

[0005] 本发明是通过由美国国立卫生研究院资助的基金号 DK-52798 下的政府支持来完成的。政府在本发明中享有一些权利。

[0006] 联合研究协议的各方

[0007] 本申请中描述的发明是作为在联合研究协议的范围内从事的活动的结果,由俄勒冈健康与科学大学 (Oregon Health&Sciences University) 以及由退伍军人事务部代表的美国政府完成的。

背景技术

[0008] 少突胶质细胞 (OL) 生成并维持中枢神经系统 (CNS) 中的髓磷脂。在发育期间,少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 分化成 OL,并且该分化步骤依赖于甲状腺激素、三碘甲状腺原氨酸 (T3)。在脱髓鞘后,髓鞘再生可涉及 T3 依赖的 OPC 分化成 OL,这依赖于转录因子,例如,类 Kruppel 因子 9 (Klf9)。当前,可用的对脱髓鞘性疾病的治疗的疗效有限。对于一些脱髓鞘性疾病而言,没有已知的有效治疗。因此,能够在没有毒副作用的情况下促进髓鞘再生的治疗剂代表了一种未被满足的医药需求。

发明内容

[0009] 本公开表征了 CNS 活性的、无心脏毒性的,能够在不引起甲状腺毒症的情况下降低脱髓鞘作用和促进髓鞘形成的药物 (索布替罗)。索布替罗及其药学可接受的盐提供了可行的治疗,用于防止或反转病症例如多发性硬化症 (MS) 以及与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的其他疾病或病况中的脱髓鞘作用。

[0010] 本文描述了治疗患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的神经退行性疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险的受试者的方法。所述方法包括施用治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐。

[0011] 本发明的前述目的、特征和优点以及其他目的、特征和优点将从以下通过引用附图的详细描述中变得更加显而易见。

附图说明

[0012] 图 1:在溶血卵磷脂后索布替罗降低小鼠胼胝体中的脱髓鞘作用。顶图, BlackGold 染色剂对髓鞘纤维具有特异性,并且使用甲酚紫作为复染剂。小鼠接受在胼胝体中的 2 μ l PBS 或 2%溶血卵磷脂的立体定位注射。白色箭头标出了注射针的路径,并且黑色框标出了病变部位。右边示出了用框标出的病变部位的放大的图像。

[0013] 底图,用 FluoroMyelin™、抗 -PDGFR- α 和 DAPI 染色 30 μ m 脑切片。通过饮水处理来诱导甲状腺机能减退,并且甲状腺机能减退的小鼠和对照小鼠都接受媒介物注射。通过从立体定位注射溶血卵磷脂前 7 天开始每天进行腹腔 (i. p.) 注射来施用 T3 (0.4mg/kg) 和索布替罗 (1mg/kg)。在立体定位注射 2%的溶血卵磷脂后的第 8 天,麻醉小鼠,收集并处理脑用于组织分析。

[0014] 图 2:索布替罗降低患有 EAE 的小鼠的脱髓鞘作用。该散点图展示了用索布替罗和媒介物治疗 11 天后 C57BL/6 小鼠的腹外侧白质中损坏的平均百分率面积。EAE 由 MOG 35-55 肽在雌性小鼠中诱导。在免疫后的第 17 天,基于它们的 EAE 评分来随机化小鼠,然后开始每天 i. p. 注射索布替罗 (n = 8) 或媒介物 (n = 8)。在治疗 11 天后,将小鼠麻醉,并将脊髓准备用于组织评价。对于用媒介物治疗的小鼠,腹外侧脱髓鞘的平均百分率为 17.25 (SD+/-7.09),并且对于索布替罗为 9.11 (SD+/-4.96), (p<0.01)。

[0015] 图 3A 至 3D:索布替罗防止脱髓鞘和轴突损失。分别从腰椎 EAE 腹侧脊髓和胸椎 EAE 腹侧脊髓得到典型的黑金 II (Black gold II) 图像 (图 3A 至 3B) 和甲苯胺蓝图像 (图 3B 至 3C)。用索布替罗 (图 3A 和 3C) 和媒介物 (图 3B 和 3D) 治疗。在媒介物治疗的小鼠中脱髓鞘是清楚可见的,但是在索布替罗治疗的小鼠中情况不是如此。箭头标出不稳定的髓鞘;三角标号标出退化中的轴索。比例尺线 = 20 微米。

具体实施方式

[0016] I. 缩略语表

- [0017] ADEM 急性散播性脑脊髓炎
- [0018] AIDP 急性炎性脱髓鞘性多发性神经病
- [0019] CIDP 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病
- [0020] CNS 中枢神经系统
- [0021] EAE 实验性自身免疫性脑炎
- [0022] HDD 特发性炎性脱髓鞘性疾病
- [0023] i. p. 腹膜内
- [0024] MOG 髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白
- [0025] MS 多发性硬化症
- [0026] NMO 视神经脊髓炎
- [0027] OL 少突胶质细胞
- [0028] OPC 少突胶质细胞前体细胞
- [0029] PML 进行性多灶性脑白质病
- [0030] T3 三碘甲状腺原氨酸
- [0031] X-ALD X-连接的肾上腺脑白质营养不良
- [0032] II. 术语和方法

[0033] 除非另有注明,否则根据常规用法来使用技术术语。

[0034] 分子生物学中的常用术语的定义可在以下文献中找到:Benjamin Lewin, Genes V, Oxford University 出版社出版的 1994 (ISBN0-19-854287-9);Kendrew 等(编), The Encyclopedia of Molecular Biology, Blackwell Science Ltd. 出版,1994 (ISBN 0-632-02182-9);以及 Robert A. Meyers(编), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, VCH Publishers Inc. 出版,1995 (ISBN 1-56081-569-8)。

[0035] 为了便于浏览本公开内容的各实施方案,提供了以下的特定术语的解释:

[0036] 急性散播性脑脊髓炎 (ADEM):一种免疫介导的脱髓鞘性中枢神经系统疾病。ADEM 通常发生于病毒性感染后,但是还可在接种后或在细菌性或寄生虫性感染后发生。在一些情况下, ADEM 自发地发展。与多发性硬化症类似,该疾病涉及自体免疫性脱髓鞘,并且因此被认为是多发性硬化症临界疾病。ADEM 产生脑和脊髓中特别是白质中的多个炎性病变。这些病变通常在两个大脑半球、小脑、脑干和脊髓的皮下和中央白质或皮层灰质-白质连接中找到,但是还可涉及皮质、丘脑和基底核的室周白质和灰质。当患者罹患多于一种脱髓鞘性事件时,该疾病被称为复发性散播性脑脊髓炎或多相性散播性脑脊髓炎。

[0037] 急性出血性脑白质炎 (AHL 或 AHLE):ADEM 的超急性并且常常是致命性的形式。该疾病也被称为急性坏死性脑病 (ANE)、急性出血性脑脊髓炎 (AHEM)、急性坏死性出血性脑白质炎 (ANHLE)、Weston-Hurst 综合征或 Hurst's 疾病。

[0038] 施用:通过有效的路线将药剂例如治疗剂(例如,索布替罗或其药学可接受的盐)提供至或给予受试者。下文中描述了示例性的施用路线。

[0039] 成人雷夫叙姆病:与细胞和组织中的植烷酸过量累积相关的常染色体隐性遗传的神经性疾病。成人雷夫叙姆病被分成成人雷夫叙姆病 1 亚型和成人雷夫叙姆病 2 亚型。患有雷夫叙姆病的个体存在神经病学损坏、小脑退化和周围神经病。该病通常起始于幼年/青少年时代,具有进展性的病程,尽管存在停滞期或缓解期。症状还包括共济失调、鳞屑皮肤(鳞癣)、听觉障碍以及包括白内障和夜盲的眼问题。

[0040] 亚历山大病:非常稀有的先天性脱髓鞘性疾病。该病主要影响婴儿和幼儿,引起身体特征上的发育性延迟和变化。亚历山大病是一种脑白质营养不良。

[0041] 阿尔茨海默病:最常见的痴呆形式。阿尔茨海默病的症状包括失忆、精神错乱、易怒、侵略性、情绪不稳以及语言障碍。该病的特征是大脑皮层以及某些皮层下区域中的神经元和突触的损失。这些损失导致受影响区域的整体萎缩,包括颞叶中的退化以及额叶皮质和扣带回的部分。在罹患这些疾病的患者的脑部可通过显微镜见到淀粉样斑块和神经原纤维缠结。阿尔茨海默病的起因是未知的;但是存在一些假说,包括该病由大脑中与年龄相关的髓鞘分解所引起。

[0042] Baló 同心性硬化:与标准多发性硬化相似的脱髓鞘性疾病,但是具有这样的特点,即,脱髓鞘的组织形成同心层。患有该病的患者可存活和/或具有自发缓解。通常来说,临床病程是原发性进行性的,但是报道过复发-缓解性的病程。

[0043] 卡纳万病:引起对脑中的神经细胞的进行性损坏的常染色体隐性遗传病症。卡纳万病是一种脑白质营养不良,并且是最常见的婴儿退行性大脑疾病中的一种。该病还被称为 Canavan-Van Bogaert-Bertrand 病、天冬氨酸酰基转移酶不足和氨基酰化酶 2 不足。

[0044] 脑桥中央髓鞘溶解症 (CPM):一种因脑干中(更准确地在称为脑桥的区域中)神

经细胞的髓磷脂鞘的严重损坏而引起的神经性疾病。最常见的起因是对低血钠水平（低钠血症）的快速校正。在该病症中常常观察到的症状为下肢或四肢轻瘫、吞咽困难、构音障碍、复视和意识丧失。患者可经历闭锁综合征，其中意识功能完整但是除眨眼外的所有肌肉都麻痹。

[0045] 脑性麻痹：该术语用于一组引起身体残疾的永久性的非进行的运动障碍。脑性麻痹由对发育中的脑的运动控制中央损坏而引起，并且可发生于妊娠期间、分娩期间或者分娩后至多约三岁。患有脑性麻痹的患者表现出髓磷脂鞘的损坏。

[0046] 脑腱性黄瘤症：一种与脑或其他组织中的胆固醇（胆固醇）形式的沉积物相关以及与血浆中胆固醇水平升高但是具有正常的总胆固醇水平相关的遗传性疾病。其特征是青春期后开始的进行性小脑共济失调以及青少年白内障、幼儿或婴儿开始慢性腹泻、幼年期的神经病学缺陷以及腱性黄瘤或结节性黄瘤。该病症是黄瘤病的常染色体隐性形式。其属于称为脑白质营养不良的遗传病组。

[0047] 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病（CIDP）：获得性的免疫介导的末梢神经系统的炎性疾病。该病症有时被称为慢性复发性多发性神经病（CRP）或慢性炎性脱髓鞘性多神经根性神经病（因为其涉及神经根）。CIDP 与格林-巴利综合征紧密相关，并且其被认为是该剂型疾病的慢性同类疾病。其症状也与进行性炎性神经病相似。CIDP 的非对称变体被称为 Lewis-Sumner 综合征。该疾病的病理学特点是髓磷脂鞘的丢失。

[0048] 脱髓鞘性疾病：包括其中髓鞘被损坏或丢失或者其中髓磷脂鞘的生长或发育被损伤的任何神经系统的疾病。脱髓鞘抑制所影响的神经中的信号传导，引起对感觉、运动、意识或所述神经所涉及的其他功能的损害。脱髓鞘性病具有一些不同的因素，并且可为遗传性的或者获得性的。在一些情况下，脱髓鞘性疾病由感染剂、自体免疫应答、毒剂或创伤性损伤引起。在另一些情况下，脱髓鞘性疾病的因素是未知的（“特发性的”）或由一组因素发展而来。

[0049] Devic's 综合征：一种自体免疫性炎性疾病，其中人的免疫系统攻击视神经和脊髓，其导致视神经的炎症（视神经炎）和脊髓的炎症（脊髓炎）。脊髓病变导致腿或臂不同程度的无力或麻痹、感觉丧失和 / 或膀胱和肠功能障碍。虽然炎症还可影响脑，但是该病变与 MS 中观察到的病变不同。Devic's 病在身体免疫系统攻击髓鞘周围神经细胞的方面与 MS 相似。与标准的 MS 不同的是，该攻击不被认为是由免疫系统的 T 细胞介导的，而是由称为 NMO-IgG 的抗体介导的。这些抗体靶星形胶质细胞细胞膜中的被称为水通道蛋白 4 的蛋白质，该蛋白质充当用于跨细胞膜运输水的通道。Devic's 综合征也被称为 Devic's 并或视神经脊髓炎（NMO）。

[0050] 弥漫性脱髓鞘性硬化：一种不常见的神经退行性疾病，在临床上表现为假肿瘤性脱髓鞘性病变。该病通常开始于幼儿时期，影响 5 至 14 岁大的孩子；但是，可能存在成人病例。该病被视为 MS 的一种临界形式，并且有时被称为谢耳德氏病。

[0051] 脑脊髓炎：脑和脊髓的炎症。

[0052] 实验性自体免疫性脑脊髓炎（EAE）：一种 MS 动物模型（例如，参见 Gold 等，Brain 129:1953-1971, 2006）。EAE 动物表现出散播遍及中枢神经系统特征性的组织损伤斑块。这些斑块表示淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞对神经组织的渗透，这引起对人脑和脊髓中的围绕神经细胞轴突的髓磷脂鞘的破坏。在一些情况下，通过用髓鞘或髓鞘的各种组分免疫

易感性动物（例如，小鼠、大鼠、豚鼠或非人灵长动物）来诱导 EAE。例如，可通过用例如髓磷脂碱性蛋白、蛋白脂质蛋白或髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（MOG）等髓磷脂鞘的组分进行免疫来诱导 EAE。EAE 是对于研究自体免疫性的 CNS 组织损伤机制和对于测试潜在的 MS 治疗的有用和广泛接受的模型。EAE 还包括“被动 EAE”，其在供体动物中通过相同的方式诱导，但是涉及将从供体动物淋巴结收集的活化的 T 细胞转移至幼小的受体动物。

[0053] 格林-巴利综合征：一种急性多发性神经病，该病影响末梢神经系统。其最典型的症状是逐渐加重的麻痹、无力开始于足部和手部，并向躯干转移，并且一些亚型引起感觉上的变化或疼痛，以及自主神经系统的机能障碍。其可引起危及生命的并发症，特别是如果呼吸肌受影响或者如果涉及自主神经系统，则情况更是如此。该疾病常常通过感染而触发。急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病（AIDP）是该疾病的最常见亚型。格林-巴利综合征的其他亚型包括米勒-费舍尔综合征、急性运动轴突神经病（中国软瘫综合征）、急性运动感觉轴突神经病、急性全植物神经神经病和系统 Bickerstaff's 脑干脑炎。

[0054] 出血：流血或血液从血管流失。

[0055] 缺氧：缺乏供给至身体组织的氧，水平低于正常水平。

[0056] 特发性炎症性脱髓鞘性疾病（IID）：宽泛的中枢神经系统病症谱，所述病症常常可基于临床、成像、检验发现和病理发现来区分。特发性炎症性脱髓鞘性病有时被称为多发性硬化的临界形式。IID 一般而言是指多发性硬化变体病症的集群，包括但不限于，视神经-脊柱 MS、Devic's 疾病、ADEM、急性出血性脑白质炎、Baló 同心硬化、谢尔德病、马尔堡多发性硬化、肿瘤样多发性硬化和孤立性硬化。

[0057] 婴儿雷夫叙姆病：与非常长链的脂肪酸和支链脂肪酸（例如植烷酸）的异化作用以及缩醛磷脂的生物合成的不足相关的过氧化物酶体生源性疾病。婴儿雷夫叙姆病是一种稀有的常染色体隐性先天性病症，并且是属于过氧化物酶体生源性疾病的 Zellweger 谱的三种过氧化物酶体生源性疾病中的一种。

[0058] 损伤：是指对细胞、组织或身体的任何类型的物理损坏。在一些情况下，神经系统（例如，CNS 或 PNS）损伤导致脱髓鞘和 / 或脱髓鞘性疾病。

[0059] 局部缺血：其中例如由一个或多个血管的缩窄或堵塞引起对身体器官、组织或部位的血液供给降低的血管现象。局部缺血有时由血管收缩、血栓形成或栓塞导致。局部缺血可导致直接的局部缺血性损伤、因降低的氧供给引起的细胞死亡所致的组织损坏。在一些情况下，局部缺血可导致脱髓鞘。

[0060] 克拉伯病：一种稀有的经常致命的退行性疾病，其影响神经系统的髓磷脂鞘。它是神经鞘脂贮积症的一种形式，因为其涉及神经鞘脂的功能障碍性代谢。该病况是以常染色体隐性模式遗传的。克拉伯病还被称为球状细胞脑白质营养不良或半乳糖神经酰胺脂贮积症。

[0061] Leber 遗传性视神经病：线粒体遗传（从母亲传给后代）的视网膜神经节细胞（RGC）及其轴突的退化，导致急性或亚急性的中央视觉丧失；其主要影响年轻的成年人。

[0062] 脑白质营养不良：是指一组影响髓磷脂鞘的生长或发育的疾病。

[0063] 脑白质病：影响脑白质的一组疾病中的任一种；其可特别地指一些疾病，包括例如，“伴有白质消失的脑白质病”和“有毒的脑白质病”。脑白质病是类脑白质营养不良疾病。

[0064] 马尔堡多发性硬化：其中中枢神经系统具有多处脱髓鞘性病变的病况，具有对于

标准多发性硬化的特征而言非典型的特征。该疾病是多发性硬化的临界形式，并且也被称为肿瘤样多发性硬化或暴发性多发性硬化。称其为肿瘤样是因为该病变是“肿瘤样的”，并且它们在临床、放射学以及有时在病理学上模拟肿瘤。

[0065] 马-毕氏病：一种进行性神经病，其特征是胼胝体脱髓鞘和坏死以及后续的萎缩。其典型地与慢性酗酒相关。

[0066] 异染性脑白质营养不良 (MLD)：一种溶酶体贮积疾病，其通常属于脑白质营养不良的家族之列，并且属于神经鞘脂贮积症，因为其影响神经鞘脂的代谢。MLD 由芳基硫酸酯酶 A 不足而直接引起。

[0067] 多灶性运动神经病 (MMN)：一种进行性恶化的病况，其中末端中的肌肉逐渐弱化。该病症，运动神经病综合征，有时会被误诊为肌萎缩性侧索硬化 (ALS)，因为在临床表现相似，尤其是存在肌肉自发性收缩。MMN 通常是不对称的，并且被认为是自体免疫性的。

[0068] 多发性硬化 (MS)：一种缓慢进行性的 CNS 疾病，其特征在于脑和脊髓中的散播的脱髓鞘斑，导致多种并且不同的神经学症状和征兆，常常伴有缓解和恶化。MS 的原因是未知的，但是疑为免疫学异常。升高的家族发生率提示遗传易感性，并且女性在一定程度上比男性更经常被影响。MS 的症状包括无力、缺乏协调、感觉异常、语言失调和视觉失调，最经常是复视。更特异性的征兆和症状取决于病变的部位以及炎性过程和巩固过程的严重程度和破坏程度。复发-缓解型多发性硬化 (RRMS) 是一种 MS 的临床病程，其特征是清楚限定的急性发作伴随完全或部分的恢复，并且发作之间没有病程进展。继发性-进行性多发性硬化 (SPMS) 是 MS 的一种临床病程，其开始是复发-缓解型，然后变成以可变的速率进行性，可能伴有偶然复发和小幅缓解。原发性-进行性多发性硬化 (PPMS) 初始以进行性形式存在。临床分离的综合征是第一神经症状，该症状可由 CNS 中的一个或多个部位处的炎症 / 脱髓鞘引起。进行性-复发性多发性硬化 (PRMS) 是一种稀有的 MS 形式 (~5%)，其特征是从开始稳定恶化的疾病状态，伴有急性复发但是没有缓解。

[0069] 髓鞘：在某些神经纤维轴突周围形成鞘（称为髓磷脂鞘）的脂质物质。髓鞘是用于加速神经冲动在神经纤维中的传导的电绝缘子。“髓鞘形成”（也称为“髓鞘化”）是指在神经纤维周围发育或形成髓磷脂鞘。类似地，“髓鞘再生”（也称为“再髓鞘化”）是指髓磷脂鞘的修复或重新，例如在损伤、暴露于毒剂、炎性应答后或在脱髓鞘性疾病的病程期间进行。

[0070] 神经退行性疾病：是指以神经系统的进行性劣化为特征的任何疾病类型。

[0071] 神经病：末梢神经系统中的功能失调或病理学变化。轴突神经病是指病症使轴突的正常功能失调。

[0072] 副蛋白血症性脱髓鞘性多发性神经病：一种周围神经病，其特征是自体抗体针对与髓磷脂结合的糖蛋白 (MAG)。抗 MAG 抗体已知髓鞘的产生，从而导致神经病。

[0073] 佩-梅氏病 (Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)：一种稀有的中枢神经系统疾病，其中协调、运动能力和智力功能受到可变程度的延迟。该病是被笼统称为脑白质营养不良中的遗传性疾病组中的一种。

[0074] 腓骨肌萎缩症 (PMA)：一组遗传和临床异质性的末梢神经系统遗传性病，其特征是进行性的肌肉组织丧失，以及跨身体多个部位的触感。该病也称为 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、Charcot-Marie-Tooth 神经病和遗传性运动和感觉神经病 (HMSN)。

[0075] 药物组合物：包含索布替罗或其药学可接受的盐，用药学可接受的赋形剂配制，并根据政府管理机构的批准制造或销售为用于治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分组合物。药物组合物可被配制成例如，用于以单元剂型经口施用（例如，片剂、胶囊剂、囊片剂、胶帽剂或糖浆剂）；用于局部施用（例如，霜剂、凝胶剂、洗剂或软膏剂）；用于经静脉内施用（例如，不含颗粒性栓塞的无菌溶液剂，或配制于适于静脉内使用的溶剂系统中）；或配制成本文描述的任何其他制剂。

[0076] 药学可接受的盐：索布替罗的盐，在可靠的医学判断下，其适用于与人和动物的组织接触而不存在过度毒性、刺激、过敏反应等，并且具有合理的收益 / 风险比。药学可接受的盐在本领域是公知的。例如，药学可接受的盐在 Berge 等, *Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 和 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Eds. P. H. Stahl 和 C. G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008 中有描述。这些盐可在最终分离和纯化本文描述的化合物期间原位制备，或者通过使自由的羧酸根与合适碱反应来单独制备。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵阳离子、伯铵阳离子、仲铵阳离子、叔铵阳离子或季铵阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基铵、二甲基铵、三甲基铵、三乙基铵、乙基铵等。

[0077] 药学可接受的赋形剂（药学可接受的载剂）：除了索布替罗或其药学可接受的盐外并且具有对患者无毒性和无炎性的性质的任何成分（例如，能够使所述活性化合物混悬或溶解的媒介物）。赋形剂可包括例如：抗粘结剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣、压缩助剂、崩解剂、染料（颜色）、软化剂、乳化剂、填料（稀释剂）、成膜剂或膜涂层、风味剂、芳香剂、助流剂（流增强剂）、润滑剂、保存剂、印墨、吸着剂、混悬剂或分散剂、甜味剂，或者水化用水。示例性赋形剂包括但不限于：丁羟甲苯（BHT）、碳酸钙、磷酸钙（二价）、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联的聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、淀粉甘露醇酸钠、山梨醇、淀粉（玉米）、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素 A、维生素 E、维生素 C 和木糖醇。

[0078] 可用于各种特定的施用模式的药学可接受的赋形剂或载剂在下文中有描述。

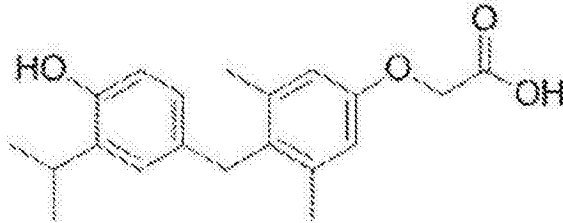
[0079] 预防、治疗或缓解疾病：“预防”是指预防性治疗或者预防本文描述的疾病、病症或病况的一个或多个症状或病况的治疗。包括施用索布替罗或其药学可接受的盐或其药物组合物的预防治疗可为紧急的、短期的或长期的。在预防治疗过程期间，所施用的剂量可为不等的。“治疗”是指用于得到有益或期望的结果（例如，临床结果）的方法。有益或期望的结果可包括但不限于，减轻或改善一个或多个症状或病况；减轻疾病或病况的程度；稳定（即，不使之恶化）疾病、病症或病况的状态；预防疾病或病况的蔓延；延迟或减缓疾病或病况的进展；以及进行缓解（部分或完全），无论是可检测的还是检测不到的。“改善（减轻）”疾病或病况意为，与没有进行治疗的程度或时间进程相比，疾病、病症或病况的程度和 / 或不期望的临床表现减轻，和 / 或进展的时间进程被减缓或拉长。

[0080] 进行性多灶性脑白质病（PML）：一种罕见并且常常致命的疾病，其特征是在多个位置中脑白质的进行性损坏和炎症。PML 几乎仅发生于具有重度免疫缺陷的人中。PML 的

起因是一种称为 JC 病毒的多瘤病毒。该病毒广泛分布,86%的总人口存在抗体,但是其通常保持潜伏,仅仅当免疫系统被严重弱化时才引起疾病。PML 是一种脱髓鞘性疾病,其中覆盖神经细胞轴突的髓磷脂鞘被逐渐毁坏,从而损害神经冲动的传导。该病可发生于患有重度免疫缺陷的受试者(例如,人)中,例如,施用免疫抑制性药物的移植患者或接受了某些种类的药物的患者。例如,PML 已经与利妥昔单抗的施用相关联(用于治疗多发性硬化的未标记用途)。其影响主要来自脑最外部(皮层)的轴突构成的白质。症状包括无力或麻痹、视力丧失、语言损害和意识劣化。

[0081] 索布替罗:作为潜在的用于高胆固醇血症的治疗而临床研究的合成的二芳基甲烷衍生物(参见美国专利号 5,883,294,通过引用并入本文)。在文献和监管文件中发现的索布替罗的其他名称包括 QRX-431 和 GC-1。

[0082]



[0083] 受试者:动物(例如,哺乳动物,例如人)。将根据本文描述的方法治疗的受试者可为被诊断患有涉及脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全的神经退行性疾病的受试者,例如,被诊断患有多发性硬化或脑性麻痹的受试者,或者具有发展出该病况的风险的受试者。可通过本领域已知的任何方法或技术来进行诊断。本领域技术人员应理解,将根据本公开治疗的受试者可已经经历了标准测试或已经在不进行检查的情况下由于存在与该疾病或病况相关的一个或多个风险因素而被鉴定为具有风险的受试者。

[0084] 治疗有效量:在用索布替罗治疗的受试者中或细胞中足以达到期望效果的索布替罗或其药学可接受的盐的量。索布替罗的有效量取决于一些因素,包括但不限于待治疗的受试者或细胞,以及治疗组合物的施用方式。在一些实施方案中,索布替罗或其药学可接受的盐的“治疗有效量”是足以在受试者中促进髓鞘形成的量。在另一些实施方案中,索布替罗或其药学可接受的盐的“治疗有效量”是足以在受试者中抑制脱髓鞘的量。

[0085] 横贯性脊髓炎:由脊髓的灰质和白质的炎性过程导致轴突脱髓鞘而引起的神经性病征。在感染或接种后或者由于多发性硬化而特发地发生脱髓鞘。症状包括肢体无力和麻痹,以及运动、感觉和括约肌缺陷。在疾病开始时,一些患者中可发生严重的背痛。

[0086] 热带痉挛性下肢轻瘫(TSP):导致下肢轻瘫、腿无力的人嗜 T 淋巴细胞病毒对脊髓的感染。TSP 也称为 HTLV 相关的脊髓病或慢性进行性脊髓病。顾名思义,该并常见于热带地区,包括加勒比海和非洲。

[0087] Van der Knaap 病:遗传性 CNS 脱髓鞘性疾病的一种形式。该病是一种脑白质营养不良,并且也称为伴有皮层下囊肿的巨脑性白质脑病(MLC)。

[0088] X-连接的肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALD 或 X-连接的 ALD):一种罕见的遗传性代谢障碍,导致进行性脑损坏、精神衰退、肾上腺失效、肌肉抽搐、失明以及最终导致死亡。ALD 是称为脑白质营养不良的遗传病组群中的一种。肾上腺脑白质营养不良进行性地损坏髓鞘。X-连接的 ALD 男性患者可分为 7 种表型:幼年大脑型(进行性神经退行性衰退

导致植物人状态)、青少年型(与幼年大脑型相似,但是具有更慢的进展)、肾上腺脊髓神经病型(进行性神经病,下肢轻瘫,可进展至牵连大脑)、成人大脑型(痴呆,进展与幼年大脑型相似)、橄榄体-桥脑-小脑型(牵连大脑和脑干)、艾迪生病型(肾上腺不足)、无症状型(无临床表现、亚临床肾上腺机能不全或 AMN 表型)。X-连接的 ALD 女性患者可分为 5 中表型:无症状型(无神经病学牵连或肾上腺牵连)、轻度脊髓病型、中度至中度脊髓病型(与男性 AMN 表型相似)、大脑型(进行性痴呆和衰退),以及肾上腺型(原发性肾上腺机能不全)。X-连接的 ALD 患者在他们的生命过程中可由一种表型进展成另一种表型。ALD 也别称为艾迪生-希尔德病或 Siemerling-Creutzfeldt 病。

[0089] 泽尔韦格综合征:罕见的先天性病症,其特征是个体的细胞中功能性的过氧化物酶体减少或缺失。该病被归为脑白质营养不良,并且是属于过氧化物酶体生源性病症的 Zellweger 谱的三种过氧化物酶体生源性疾病中的一种。

[0090] 除非另有解释,否则本公开内容所用的所有技术术语和科学术语都具有与由本发明所属领域的技术人员所通常理解的相同的含义。除非上下文另有说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。“包含 A 或 B”意为包含 A,或者包含 B,或者包含 A 和 B。还应理解,对核酸或多肽所给出的所有碱基数或氨基酸数,以及所有分子量或分子质量值都是近似的,并且提供用于描述作用。虽然在实施或测试本公开内容中可使用与本文描述的方法和材料相似或相同的方法和材料,但是下文描述了合适的方法和材料。在产生矛盾的情况下,以包括术语解释在内的本说明书为准。此外,这些材料、方法和例子仅仅是举例说明性的,而非意图限制。

[0091] III. 几种实施方案的概述

[0092] 索布替罗或其药学可接受的盐提供了可行的治疗,用于预防和反转与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况中的脱髓鞘,和/或促进其中的髓鞘形成。

[0093] 本公开表征了一种用于治疗患有 X-连接的肾上腺脑白质营养不良或具有发展出 X-连接的肾上腺脑白质营养不良的风险的受试者的方法,通过将治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐施用至需要其的受试者来进行。本公开还表征了一种抑制患有 X-连接的肾上腺脑白质营养不良或具有发展出 X-连接的肾上腺脑白质营养不良的风险的患者的细胞中非常长链脂肪酸的积累的方法,通过使神经元与索布替罗或其药学可接受的盐接触来进行。

[0094] 在一些实施方案中,X-连接的肾上腺脑白质营养不良是幼年大脑型、青少年型、肾上腺脊髓神经病型、成年大脑型、橄榄体-桥脑-小脑型、艾迪生病型或无症状型。在另一些实施方案中,X-连接的肾上腺脑白质营养不良的表型是无症状型、轻度脊髓病型、中度至中度脊髓病型(例如,肾上腺脊髓神经病)、大脑型和肾上腺型。在某些实施方案中,X-连接的肾上腺脑白质营养不良的表型是大脑型。在另一些实施方案中,X-连接的肾上腺脑白质营养不良的表型是脊髓病型(例如,中度至重度的脊髓病)。在另一些实施方案中,X-连接的肾上腺脑白质营养不良的表型是无症状型。在另一些实施方案,X-连接的肾上腺脑白质营养不良的表型是艾迪生病型。在某些实施方案中,X-连接的肾上腺脑白质营养不良的表型是橄榄体-桥脑-小脑型。

[0095] 本公开表征了一种治疗患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的

疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险的受试者的方法。所述方法涉及施用治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐。

[0096] 本公开表征了一种抑制患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险的患者中的神经元脱髓鞘的方法,通过使所述神经元与索布替罗或其药学可接受的盐接触来进行。

[0097] 本公开表征了一种促进患有与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况或者具有发展出所述疾病或病况的风险的患者中的神经元髓鞘形成的方法,通过使所述神经元与索布替罗或其药学可接受的盐接触来进行。

[0098] 待治疗的疾病或病况可为与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的任何疾病或病况。在一些实施方案中,所述疾病或病况是多发性硬化、脑白质营养不良、脑白质病、特发性炎症性脱髓鞘性疾病或阿尔茨海默病。在所述疾病或病况是多发性硬化的一些例子中,所述多发性硬化是复发-缓解型多发性硬化、原发性-进行性多发性硬化、继发性-进行性多发性硬化或进行性-复发性多发性硬化。

[0099] 在一些实施方案中,所述疾病或病况是脑桥中央髓鞘溶解症、急性散播性脑脊髓炎、Balo 同心硬化、马尔堡多发性硬化、肿瘤样多发性硬化、弥漫性脱髓鞘性硬化、急性出血性脑白质炎、视神经脊髓炎、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、莱伯遗传性视神经病、多灶性运动神经病、副蛋白血症性脱髓鞘性多发性神经病、热带痉挛性下肢轻瘫、格林-巴利综合征、幼年雷夫叙姆病、成年雷夫叙姆病 1、成年雷夫叙姆病 2、泽尔韦格综合征、X-连接的肾上腺脑白质营养不良(X-ALD)、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、佩-梅氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、卡纳万病、亚历山大病、宾斯旺格氏病(Binswanger's disease)、腓骨肌萎缩症、脑髓性黄瘤症、伴有白质消失的脑白质病、有毒脑白质病、van der Knaap 病、渐进性多灶性脑白质病、马-毕氏病(Marchiafava-Bignami disease)或横贯性脊髓炎。

[0100] 在一些例子中,所述格林-巴利综合征是急性炎性脱髓鞘性多发性神经病。

[0101] 在一些例子中,所述慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病是多灶性获得性脱髓鞘性感觉和运动神经病。在一些例子中,所述慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病由 HIV 感染所诱导。

[0102] 在一些实施方案中,所述疾病或病况是慢性轴突神经病。

[0103] 在一些实施方案中,所述疾病或病况由心室内出血、新生儿缺氧或急性缺氧性呼吸衰竭导致。

[0104] 在一些实施方案中,所述疾病或病况是脑性麻痹。

[0105] 在一个实施方案中,所述疾病或病况不是 X-ALD。在另一个实施方案中,所述疾病或病况不是多发性硬化。在另一个实施方案中,所述疾病或病况不是脑性麻痹。在另一个实施方案中,所述疾病或病况不是脑白质营养不良。

[0106] 在所公开方法的一些实施方案中,施用所述索布替罗或其药学可接受的盐预防或缓解所述疾病或病况的至少一个症状。在一些例子中,所述症状是缺乏括约肌控制、勃起功能障碍、下肢轻瘫、共济失调、肾上腺皮质机能不全、进行性神经病、感觉异常、构音障碍、吞咽困难、阵挛或其任何组合。

[0107] 在一些实施方案中,施用所述索布替罗或其药学可接受的盐预防或缓解对中枢神经系统髓鞘、末梢神经系统髓鞘、肾上腺皮质、睾丸间质细胞或其任何组合的损坏。

[0108] 在某些实施方案中,经口、肠道外或局部施用索布替罗或其药学可接受的盐。在一些具体实施方案中,经口施用索布替罗或其药学可接受的盐。在某些实施方案中,经肠施用索布替罗或其药学可接受的盐。在一些实施方案中,经口腔、舌下、唇下或通过吸入施用索布替罗或其药学可接受的盐。在另一些实施方案中,经舌下施用索布替罗或其药学可接受的盐。在另一些实施方案中,经肠道外施用索布替罗或其药学可接受的盐。在一些具体实施方案中,经动脉内、静脉内、心室内、肌内、皮下、脊柱内、眼眶内、颅内或鞘内施用索布替罗或其药学可接受的盐。

[0109] 在一些实施方案中,以约 $1\ \mu\text{g}$ 至约 $500\ \mu\text{g}$ 的剂量施用所述索布替罗或其药学可接受的盐。在一些例子中,以约 $10\ \mu\text{g}$ 至约 $100\ \mu\text{g}$ 的剂量施用所述索布替罗或其药学可接受的盐。

[0110] 在一些实施方案中,每天施用索布替罗或其药学可接受的盐。

[0111] 在一些具体实施方案中,将所述化合物施用至所述受试者,每天一次、每天两次、每天三次、两天一次、每周一次、每周两次、每周三次、隔周一次、每月一次或隔月一次。在某些实施方案中,每天一次将所述化合物施用至所述受试者。在另一些实施方案中,所述有效量为多于 $30\ \mu\text{g}$ (例如多于 $50\ \mu\text{g}$, 例如多于 $100\ \mu\text{g}$)。在一些实施方案中,所述有效量为每天多于 $30\ \mu\text{g}$ (例如多于 $50\ \mu\text{g}$, 例如多于 $100\ \mu\text{g}$)。在某些实施方案中,所述有效量为多于 $30\ \mu\text{g}$ (例如多于 $50\ \mu\text{g}$, 例如多于 $100\ \mu\text{g}$), 每天两次。在一些具体实施方案中,所述有效量为多于 $30\ \mu\text{g}$ (例如多于 $50\ \mu\text{g}$, 例如多于 $100\ \mu\text{g}$), 每周一次。在另一些实施方案中,所述有效量为多于 $30\ \mu\text{g}$ (例如多于 $50\ \mu\text{g}$, 例如多于 $100\ \mu\text{g}$), 每周两次。在某些实施方案中,所述有效量为至少 $30\ \mu\text{g}$ (例如多于 $50\ \mu\text{g}$, 例如多于 $100\ \mu\text{g}$), 每周三次。在一些实施方案中,所述有效量为小于 1mg (例如小于 $500\ \mu\text{g}$, 例如小于 $200\ \mu\text{g}$)。

[0112] 在一些实施方案中,本公开的方法涉及施用包含 $10\ \mu\text{g}$ 至 $100\ \mu\text{g}$ 索布替罗或其药学可接受的盐的单元剂型,每天一次、两次或三次。在一些实施方案中,本公开的方法涉及施用包含 $10\ \mu\text{g}$ 至 $75\ \mu\text{g}$ 索布替罗或其药学可接受的盐的单元剂型,每天一次、两次或三次。在另一些实施方案中,本公开的方法涉及施用包含 $30\ \mu\text{g}$ 至 $75\ \mu\text{g}$ 索布替罗或其药学可接受的盐的单元剂型,每天一次、两次或三次。在一些具体实施方案中,本公开的方法涉及施用包含 $10\ \mu\text{g}$ 至 $50\ \mu\text{g}$ 索布替罗或其药学可接受的盐的单元剂型,每天一次、两次或三次。在另一些实施方案中,本公开的方法涉及施用包含 $30\ \mu\text{g}$ 至 $50\ \mu\text{g}$ 索布替罗或其药学可接受的盐的单元剂型,每天一次、两次或三次。在另一些实施方案中,本公开的方法涉及施用包含 $50\ \mu\text{g}$ 至 $75\ \mu\text{g}$ 索布替罗或其药学可接受的盐的单元剂型,每天一次、两次或三次。

[0113] 本公开还表征了一种治疗患有多发性硬化或具有发展出多发性硬化的风险的方法,通过将治疗有效量的索布替罗或其药学可接受的盐施用至所述患者来进行。在一个例子中,提供了一种治疗患有多发性硬化或具有发展出多发性硬化的风险的方法,所述方法包括将 $1\text{mg}/(\text{kg 所述患者体重})/\text{天}$ 的索布替罗或其药学可接受的盐施用至所述患者。

[0114] 索布替罗及其药学可接受的盐的施用在下文的部分中有进一步的描述。

[0115] IV. 索布替罗或其药物组合物的施用

[0116] 可根据针对治疗与脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓磷脂鞘发育不全相关的疾病或病况的任何合适的施用路线来施用索布替罗及其药学可接受的盐。例如,标准的施用路线包括

经口、肠胃外或局部施用路线。特别地，索布替罗或其药学可接受的盐的施用路线可为经口路线（例如，经肠、口腔、舌下、唇下或通过吸入）。索布替罗或其药物组合物的肠胃外施用路线可为例如，动脉内、静脉内、心室内、肌内、皮下、脊柱内、眼眶内或颅内路线。局部施用路线可为例如，皮肤、鼻内或眼球路线。

[0117] 包含索布替罗的药物组合物在本领域中已有描述（参见例如，美国专利号 5, 883, 294, 通过引用并入本文）。

[0118] 将经口施用的索布替罗及其药学可接受的盐可被配制为液体，例如，糖浆剂、混悬剂或乳剂，或者配制为片剂胶囊剂或锭剂。

[0119] 液体组合物一般而言包括索布替罗或药学可接受的盐在合适的液体载剂中的混悬液或溶液，所述液体载剂例如具有助悬剂、防腐剂、表面活性剂、润湿剂、风味剂或着色剂的乙醇、甘油、山梨醇、非水性溶剂例如聚乙二醇、油或水。作为另一选择，可由可重构粉末来制备液体制剂。

[0120] 在一些情况下，可用水重构包含活性化合物、助悬剂、蔗糖和甜味剂的粉末，以形成混悬剂；以及可由包含活性成分、蔗糖和甜味剂的粉末制备糖浆剂。

[0121] 可使用常规用于制备固体组合物的任何合适的药物载剂来制备片剂形式的组合物。这样的载剂的例子包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖、微晶纤维素和粘合剂，例如聚乙烯吡咯烷酮。还可给片剂提供颜料膜涂层，或包括为载剂的部件的颜料。此外，可将活性化合物作为包含亲水或疏水质地的片剂配制成受控释放的剂型。

[0122] 可通过使用常规的封装方法，例如通过将活性化合物和赋形剂装于硬明胶胶囊中，从而制备胶囊剂形式的组合物。作为另一选择，可制备活性化合物的半固体基质和高分子量聚乙二醇，并将其填充至硬明胶胶囊中；或者可制备活性化合物在聚乙二醇中的溶液或在食用油（例如，液体石蜡或经分馏的椰子油）中的混悬液，并将其填充至软明胶胶囊中。将经非肠道施用的索布替罗及其药学可接受的盐可被配制用于例如经肌内或静脉内施用。

[0123] 在一些情况下，用于肌内施用的组合物包括活性成分在油（例如花生油或芝麻油）中的混悬液或溶液。用于经静脉内施用的组合物可包括包含例如以下物质的无菌等渗水性溶液：活性成分、右旋糖、氯化钠、助溶剂例如聚乙二醇，以及任选螯合剂例如乙二胺四乙酸和抗氧化剂例如偏亚硫酸氢钠。作为另一选择，可将溶液冻干，然后在即将施用前用合适的溶剂重构。

[0124] 可将用于直肠施用的索布替罗及其药学可接受的盐配制为栓剂。典型的栓剂制剂一般将包含活性成分以及粘合剂和 / 或润滑剂例如明胶或可可油，或其他低熔点植物性的或合成的蜡或脂。

[0125] 将经局部施用的索布替罗及其药学可接受的盐可被配制为经皮组合物。这样的组合物例如，垫板、活性化合物储库、控制膜、衬里和接触型粘着物。

[0126] 用于经口腔、舌下和 / 或唇下施用的制剂的非限制性例子可在以下文献中找到：美国授权前出版物号 2012/0058962、美国授权前出版物号 2013/0225626、美国授权前出版物号 2009/0117054 和美国专利号 8, 252, 329；每篇文献的公开内容都通过引用并入本文。

[0127] 对于经口腔、舌下或唇下施用而言，所述组合物可采取以如针对经口剂型所描述的常规方法配制的片剂、锭剂等形式。在一些实施方案中，用于经口腔、舌下或唇下施用的

制剂包含掩味剂、增强剂、络合剂以及上文描述的其他药学可接受的赋形剂和载剂中的一种或多种。

[0128] 掩味剂包括例如味觉受体阻断剂、掩盖活性化合物的白垩质、砂质、干燥性和 / 或涩味性质的化合物、减少哽喉的化合物以及增添风味的化合物。本公开的制剂中使用的味觉受体阻断剂可包括 Kyron T-134、从植物神秘果 (*synsepalum dulcificum*) 的果实提取的被称为神秘素的糖蛋白提取物、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、精氨酸、碳酸钠、碳酸氢钠、味导素 (gustducin) 阻断剂及其混合物。掩盖活性化合物的白垩质、砂质、干燥性和 / 或涩味性质的化合物包括天然或合成的脂肪型或其他类型香料, 例如可可、巧克力 (例如, 薄荷巧克力)、可可脂、乳级分、香草醛乳脂、蛋或蛋清、薄荷油、冬青油、留兰香油以及类似的油。减少哽喉的化合物包括高溶解度和低溶解度酸的组合。例如, 适用于此处的高溶解度酸包括氨基酸 (例如, 丙氨酸、精氨酸等)、戊二酸、抗坏血酸、苹果酸、草酸、酒石酸、丙二酸、乙酸、柠檬酸及其混合物。适于此处使用的低溶解度酸包括油酸、硬脂酸和天冬氨酸 + 某些氨基酸例如, 谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸和富马酸。实际用量将根据所使用的活性物质表现出的哽喉或灼伤的量而变化, 但是一般将在 1% 至 40% 的范围内。风味剂包括甜味剂和香料。合适的甜味剂和香料的例子包括甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、拉克替醇、异麦芽糖醇、赤藓醇、木糖醇蔗糖、甘草酸铵、芒果香精、黑樱桃香精、柠檬酸钠、胶质二氧化硅、三氯蔗糖; 葡糖酸锌; 乙基麦芽糖醇; 甘氨酸; 乙酰磺胺酸钾 (acesulfame-K); 阿斯巴甜; 糖精; 乙酰磺胺酸钾 (acesulfame K)、新橙皮苷 DC、索吗甜、甜菊苷、果糖; 木糖醇; 蜂蜜; 蜂蜜提取物; 玉米糖浆、金黄色糖浆、misri、喷雾干甘草根; glycerrhizine; 右旋糖; 葡糖酸钠; 甜菊粉; 葡糖酸 δ -内酯; 乙基香草醛; 香草醛; 标准的和高效价的甜味剂或糖浆剂或其盐, 及其混合物。合适的风味剂的气体例子包括咖啡提取物、薄荷; 唇形科 (*lamiacea*) 植物提取物; 柑橘提取物; 扁桃仁油; 巴巴苏 (babassu) 油; 琉璃苣; 黑加仑籽油; 菜籽油; 蓖麻油; 椰子油; 玉米油; 棉籽油; 月见草油; 葡萄籽油; 花生油; 芥末籽油; 橄榄油; 棕榈油; 棕榈仁油; 花生油; 葡萄籽油; 葵花油; 芝麻油; 鱼肝油; 大豆油; 氢化蓖麻油; 氢化椰子油; 氢化棕榈油; 氢化大豆油; 氢化植物油; 氢化棉籽油和蓖麻油; 部分氢化的大豆油; 豆油; 三己酸甘油酯; 三辛酸甘油酯; 三癸酸甘油酯; 三十一酸甘油酯; 三月桂酸甘油酯; 三油酸甘油酯; 三亚油酸甘油酯; 三亚麻酸甘油酯; 三辛酸 / 癸酸甘油酯; 三辛酸 / 癸酸 / 月桂酸甘油酯; 三辛酸 / 癸酸 / 亚油酸甘油酯; 三辛酸 / 癸酸 / 硬脂酸甘油酯; 饱和聚乙二醇化的甘油酯; 亚麻酸甘油酯; 辛酸 / 癸酸甘油酯; 改性的甘油三酯; 分级的甘油三酯; 黄樟素、柠檬酸、d-柠檬烯、苹果酸和磷酸或其盐, 和 / 或其混合物。

[0129] 增强剂是提高膜通透性和 / 或提高特定活性化合物的溶解度的试剂。这两个问题都对制剂的性能至关重要。增强剂可为螯合剂、表面活性剂、破膜化合物、脂肪酸或其他酸; 非表面活性剂, 例如不饱和环尿素。螯合剂可为例如 EDTA、柠檬酸、水杨酸钠或甲氧基水杨酸盐。表面活性剂可为例如, 硫酸钠、聚氧乙烯、POE-9 月桂基醚、POE-20- 十六烷基醚、苯扎氯铵、23- 月桂基醚、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基三甲基溴化铵或者两性表面活性剂或阳离子表面活性剂。破膜化合物可为例如, 粉末化的醇 (例如, 薄荷醇) 或用作亲脂性增强子的化合物。脂肪酸和其他酸包括例如, 油酸、癸酸、月桂酸月桂酸 / 丙二醇、油酸甲酯、yso- 磷脂酰胆碱和磷脂酰胆碱可用于本公开的口腔、舌下和唇下制剂的其他增强剂包括

例如,凝胶蛋白酸、葡糖氨基葡聚糖、抑肽酶、氮酮、环糊精、硫酸右旋糖酐、姜黄素、薄荷醇、聚山梨醇酯 80、亚砷、各种烷基糖苷、壳聚糖-4-硫代丁基酰胺、壳聚糖-4-硫代丁基酰胺/GSH、壳聚糖-半胱氨酸、壳聚糖-(85 度 N-脱乙酰)、聚(丙烯酸)-同半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸/GSH、壳聚糖-4-硫代乙基酰胺/GSH、壳聚糖-4-硫代乙醇酸、透明质酸、盐酸丙醇酯、胆盐、甘胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、甘氨酸脱氧胆酸钠和牛磺脱氧胆酸钠。

[0130] 缓冲材料可用于提高溶解度和增强活性化合物的吸附二者。适于本文使用的合适的缓冲材料或抗酸剂的例子包括美国食品药品监督管理局接受的任何水溶性的抗酸剂,例如,碳酸铝、氢氧化铝(或作为氢氧化铝-己糖醇稳定化聚合物、氢氧化铝-氢氧化镁共干燥凝胶、氢氧化铝-三硅酸镁凝胶、水合的氢氧化铝-蔗糖粉末)、磷酸铝、碳酸羟铝、碳酸二羟铝钠、甘氨酸铝镁、氨基乙酸二羟铝、甘氨酸二羟铝、甘氨酸二羟铝、铝酸铋、碳酸铋、碱式碳酸铋、碱式没食子酸铋、次硝酸铋、碳酸钙、磷酸钙、水合铝酸镁活化的硫酸盐、铝酸镁、硅酸铝镁、碳酸镁、甘氨酸镁、氢氧化镁、氧化镁和三硅酸镁,和/或其混合物。优选的缓冲材料或抗酸剂包括氢氧化铝、碳酸钙、碳酸镁及其混合物,以及氢氧化镁。这些化合物中的许多具有还作为掩味剂(特别可用于克服哽喉)的优点。

[0131] 其他赋形剂(例如,渗透增强剂、崩解剂、掩蔽剂、粘合剂、香料、甜味剂和掩味剂)的选择具体与活性物质相匹配,取决于预定药代动力学谱和/或感官结果。

[0132] 适于与雾化器和液体喷雾装置以及电液动力(EHD)气溶胶装置一起使用的液体药物制剂将通常含索布替罗或其药学可接受的盐以及药学可接受的载剂。优选地,所述药学可接受的载剂是液体,例如醇、水、聚乙二醇或全氟化碳。任选地,可添加另一种材料以改变溶液或混悬液的气溶胶性能。期望的是,该材料是液体,例如醇、甘醇、聚乙二醇或脂肪酸。对本领域技术人员而言,配制适于在气溶胶装置中使用的液体药物溶液或混悬液的其他方法是已知的(参见例如,美国专利号 5,112,598 和美国专利号 5,556,611,每篇文献都通过引用并入本文)。

[0133] 用于施用索布替罗(或其药学可接受的盐)的剂量和给药方案可变化,并且部分地由疾病的严重程度以及患者的年龄、体重和总健康状况决定。在一些实施方案中,每天施用所述组合物。在另一些实施方案中,施用所述组合物多于每天一次,例如,每天两次、每天三次或每天四次。在另一些实施方案,施用所述组合物,少于每天一次,例如,隔天一次,每三天一次或每周一次。

[0134] 在一些实施方案中,索布替罗(或其药学可接受的盐)的剂量为约 1 μg 至约 500 μg (例如,每天两次、每天一次、每周两次或每周一次),例如约 5 μg 至约 250 μg (例如,每天两次、每天一次、每周两次或每周一次)、约 10 μg 至约 100 μg (例如,每天两次、每天一次、每周两次或每周一次)、约 25 μg 至约 75 μg (例如,每天两次、每天一次、每周两次或每周一次),或约 50 μg 至约 100 μg (例如,每天两次、每天一次、每周两次或每周一次)。在一些具体实施例中,索布替罗的剂量(或其药学可接受的盐)为约 1 μg 、5 μg 、10 μg 、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、40 μg 、50 μg 、60 μg 、70 μg 、75 μg 、100 μg 、125 μg 、150 μg 、200 μg 、250 μg 、300 μg 、350 μg 、400 μg 、450 μg 或 500 μg (例如,每天两次、每天一次、每周两次或每周一次)。

[0135] 以下实施例提供用于阐述某些特定特征和/或实施方案。这些实施例不应解释为

将本公开内容限制于所描述的特定特征或实施方案。

[0136] 实施例

[0137] 实施例 1 :索布替罗用于治疗多发性硬化 (MS) 的用途

[0138] 该实施例描述了这样的发现,即,用索布替罗的治疗降低了两种不同的 MS 动物模型中的脱髓鞘。

[0139] 慢性脱髓鞘对 MS 中的残疾和进行性损害有贡献

[0140] 在 MS 中,炎性细胞诱导 CNS 中的多灶性脱髓鞘以及可变的轴突变性,这被称为 MS 空斑。因此,患有 MS 的人发展出多种神经病性缺陷,包括麻痹、步态损害、认知机能障碍、感觉丧失和视力下降。虽然在 MS 中作为天然修复过程的部分自发地发生髓鞘再生,但是其为不完全的,并且随着疾病的进展而倾向于变得无效。髓鞘再生的失效导致失去了它们正常传导轴突其能力的慢性脱髓鞘的轴突,从而导致神经病学机能障碍。重要的是,慢性脱髓鞘可促进进行性轴突变性的发病机理,该发病机理是永久性残疾的主要原因。

[0141] 在 MS 早期发生髓鞘再生,但是随着疾病的进展髓鞘再生失效

[0142] 在 MS 中存在自发的髓鞘再生,并且其是十分广泛的。髓鞘再生更经常地发生于典型脱髓鞘空斑的边缘处,并且在更长的疾病持续时间下倾向于变得更低效。髓鞘再生失效的原因尚未确定。OPC 存在于脱髓鞘空斑附近或所述空斑中,但是由于未确定的原因不分化成 OL 以及形成髓鞘。可能的情况是,脱髓鞘的轴突未能正确地对 OPC 发出信号。另一个理论是,慢性 MS 空斑中发展出的星形细胞“疤痕”抑制 OPC 迁移和分化,该抑制可能通过存在高分子量的透明质酸来进行。还可能的情况是,MS 空斑内或附近的活化的小神经胶质细胞和巨噬细胞释放抑制 OPC 分化的可溶因子。

[0143] 用于研究髓鞘再生的动物模型

[0144] 使用了一些动物模型来评估治疗促进髓鞘再生的效力,所述模型包括使用毒素(例如溶血卵磷脂、溴化乙锭或铜胺)诱导脱髓鞘;EAE;和 Theiler's 鼠科脑脊髓炎的模型。在 EAE 模型和 Theiler's 模型二者中,脱髓鞘是免疫介导的。在该实施例中,使用了一个毒素模型(溶血卵磷脂)和一个免疫介导的模型(EAE)来评价索布替罗。

[0145] 索布替罗降低灶性脱髓鞘的溶血卵磷脂毒素模型中的脱髓鞘

[0146] 该研究揭示,索布替罗可改变该灶性脱髓鞘模型中的脱髓鞘(图 1)。使用立体定位设备,使用在尾部具有斜面的斜面针,将溶血卵磷脂注射至胼胝体中的距前凶点 +1.000mm、+1.050mm 和 +2.000mm 的 x、y、z 坐标处。为了使创伤最小化,使用微泵注射器经四分钟注射 2 μ l 2% 的溶血卵磷脂或 2 μ l PBS,并且在收回之前将斜面针在其位置保持五分钟。8 天后收集脑,并将脑固定于多聚甲醛中。用振动切片机切出 30 μ m 的自由漂浮的切片,并用 **BlackGold®** 染色以检测髓鞘。在注射溶血卵磷脂(但是没有注射 PBS)的 C57BL/6 小鼠中,在 6 至 8 张连续切片中在胼胝体中观察到脱髓鞘(图 1)。

[0147] 初始的实验力图确定如何用高剂量的 T3 诱导甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进,以及在溶血卵磷脂注射前开始施用索布替罗如何影响溶血卵磷脂注射后 8 天的脱髓鞘程度。为了诱导甲状腺机能减退,在溶血卵磷脂注射前,在饮用水中给予小鼠 0.1% 的甲巯咪唑和 0.2% 的高氯酸钾,持续两周;这些试剂的口服施用抑制甲状腺激素的产生并诱导甲状腺机能减退。T3(0.4mg/kg/天)和索布替罗(1.0mg/kg/天)二者都通过 i. p. 注射来每天施用,在溶血卵磷脂注射前施用 7 天,并在溶血卵磷脂注射后施用 8 天。甲状腺机能正常

的对照小鼠和甲状腺机能减退的小鼠每天接受 i. p. 注射媒介物, 在溶血卵磷脂注射前持续 7 天, 并在溶血卵磷脂注射后持续 8 天。施用溶血卵磷脂后 8 天 (图 1), 接受索布替罗和 T3 的小鼠具有比接受媒介物的小鼠小得多的脱髓鞘面积。甲状腺机能减退的小鼠具有比甲状腺机能正常的小鼠大得多的脱髓鞘面积。这些初始实验显示, 在溶血卵磷脂模型中甲状腺状态影响脱髓鞘, 这在以前尚未被证实, 并且还示出在该模型中索布替罗降低脱髓鞘。

[0148] 在 EAE 中索布替罗降低脱髓鞘

[0149] 为了评估索布替罗对用 MOG 35-55 肽免疫了的 C57BL/6 雌性小鼠中的 EAE 的影响而进行该研究。在免疫后十七天, 在临床疾病的顶峰处, 将小鼠随机化成每天接受索布替罗注射 (1mg/kg/天) 或媒介物。在 11 天的治疗后, 处死小鼠, 并处理用于组织学检查。对于这两组的 EAE 临床评分没有显著差异。这是因为, 这两组之间的脊髓内炎症程度相似 (表 1), 并且 EAE 中发生的许多短期麻痹对神经功能的炎症影响是次要的。然而, 在接受索布替罗的小鼠中, 腰骶髓的侧柱具有比接受媒介物的小鼠显著更低的脱髓鞘 ($p < 0.01$; 图 2)。许多影响表现出涉及保护轴突和髓鞘使其免于损坏 (图 3)。因此, 索布替罗具有降低轴突损坏和脱髓鞘的神经保护性作用。

[0150] 表 1. 针对巨噬细胞标志物 (CD11b) 和 T 细胞标志物 (CD4) 染色的腰骶髓切片的免疫荧光染色

ID	组	#	%CD11b 染色	%CD4 染色
1339 和 1340	索布替罗	8	5.76	1.24
1342	媒介物	4	3.89	1.01

[0151] 动物模型数据的概述

[0152] 在溶血卵磷脂灶性脱髓鞘模型中, 索布替罗降低脱髓鞘。该模型被广泛用于研究髓鞘修复机制, 以及用于评估药物和其他促进髓鞘再生的治疗在多发性硬化中的治疗潜在性。在多发性硬化的经典模型实验性自体免疫性脑脊髓炎 (EAE) 中, 索布替罗还降低脱髓鞘和轴突损伤。该研究显示, 索布替罗对促进髓鞘再生是有效的, 并且在多发性硬化中充当神经保护剂。

[0153] 实施例 2: 新生儿缺氧动物模型中的索布替罗

[0154] 慢性新生儿缺氧是因肺发育不良所致的气体交换不足而引起的早产性脑损伤的临床相关模型。该缺氧状态是对早产婴儿中常见的弥漫性白质损伤 (DWMI) 的显著贡献因素。慢性缺氧可引起髓鞘形成异常。在以前已经描述了慢性缺氧的小鼠模型 (Scafidi 等, Nature doi:10.1038/nature12880 [刊载前的电子版], 2013 年 12 月 5 日)。该模型可用于评价索布替罗对在缺氧后少突胶质细胞再生以及髓鞘再生的影响。

[0155] 随机选择小鼠经历缺氧饲养或充当常氧对照。将缺氧小鼠放置于密封的室中, 如以前所描述的, 通过用 N_2 置换将 O_2 浓度维持于 10.5% (Raymond 等, J Neurosci 31:17864-17871, 2011; Bi 等, J Neurosci 31:9205-9221, 2011; Jablonska 等, J Neurosci 32:14775-14793, 2012)。缺氧开始于出生后第 3 天 (P3), 并持续 8 天, 直至 P11。啮齿类动物白质少突胶质细胞发育的该时间框架重现了在妊娠 23 至 40 周时人脑中发生的变化 (Back 等, J Neurosci 21:1302-1312, 2001)。以年龄和种系相匹配的小鼠充当常氧对照。

[0156] 将缺氧小鼠和常氧对照小鼠随机化成按日接受索布替罗注射 (1mg/kg/ 日) 或媒介物。在一些例子中, 索布替罗 (或媒介物) 的施用开始于 P11。在另一些例子中, 治疗开始于 P3, 或 P3 与 P11 之间的任何时刻。可使用多个每日剂量的索布替罗 (和媒介物)。在所期望的治疗路线后, 将小鼠处死, 制备并处理脑切片, 以如所描述的来评价白质中的髓鞘厚度以及少突胶质细胞前体细胞的数量 (Scafidi 等, Nature doi:10.1038/nature12880 [刊载前电子版], 2013 年 12 月 25 日)。

[0157] 以上说明中提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文。所描述的使用本发明的装置和方法的多种改造和变化对本领域技术人员而言将是显而易见的, 没有脱离本发明的范围和精神。虽然已经结合具体的实施方案描述了本发明, 但是应理解, 不应将所要求的本发明不适当地限制于这样的具体实施方案。事实上, 所描述的用于实施本发明的模式的对于本领域技术人员显而易见的多种改造应规定为落在本发明的范围内。

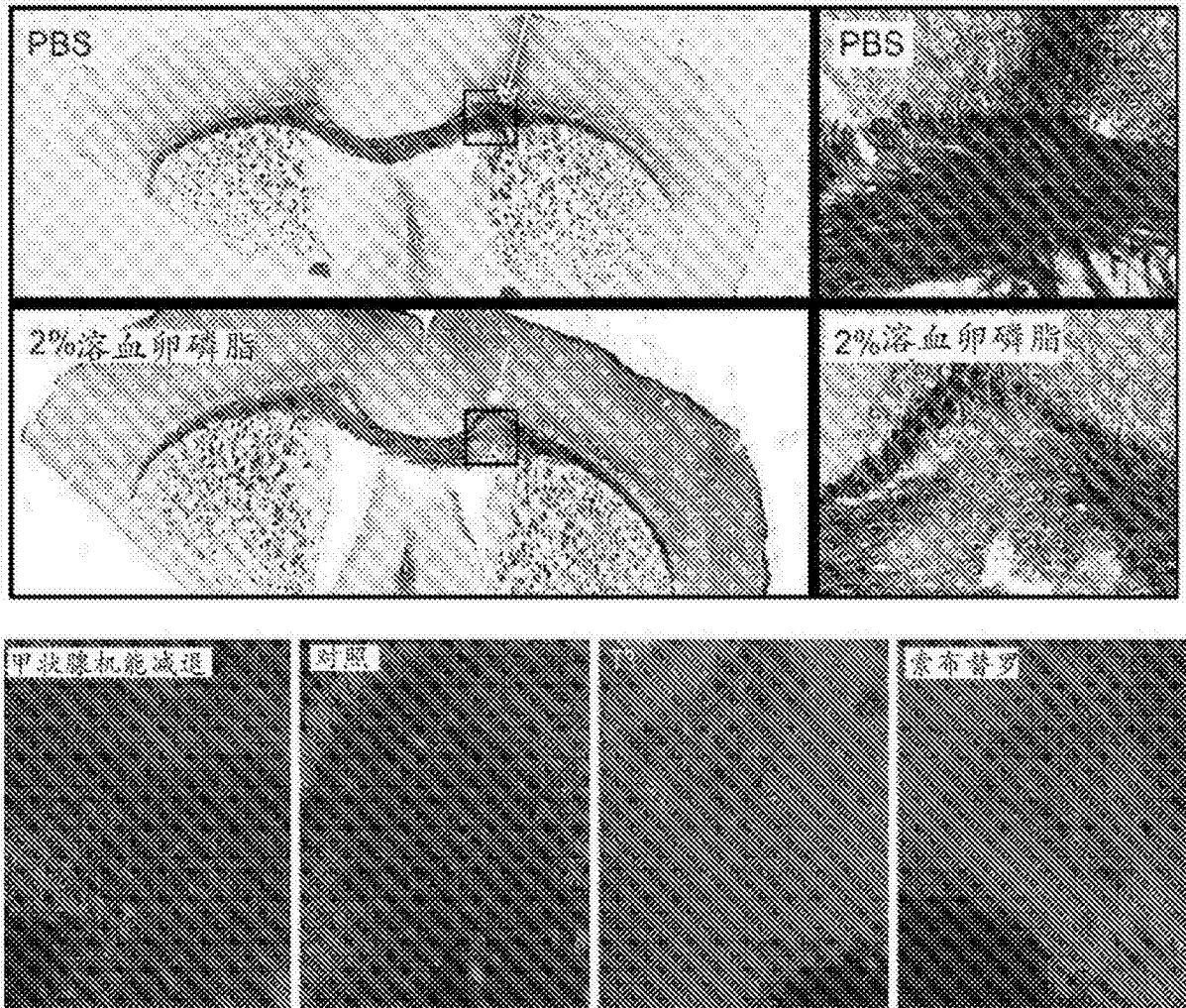


图 1

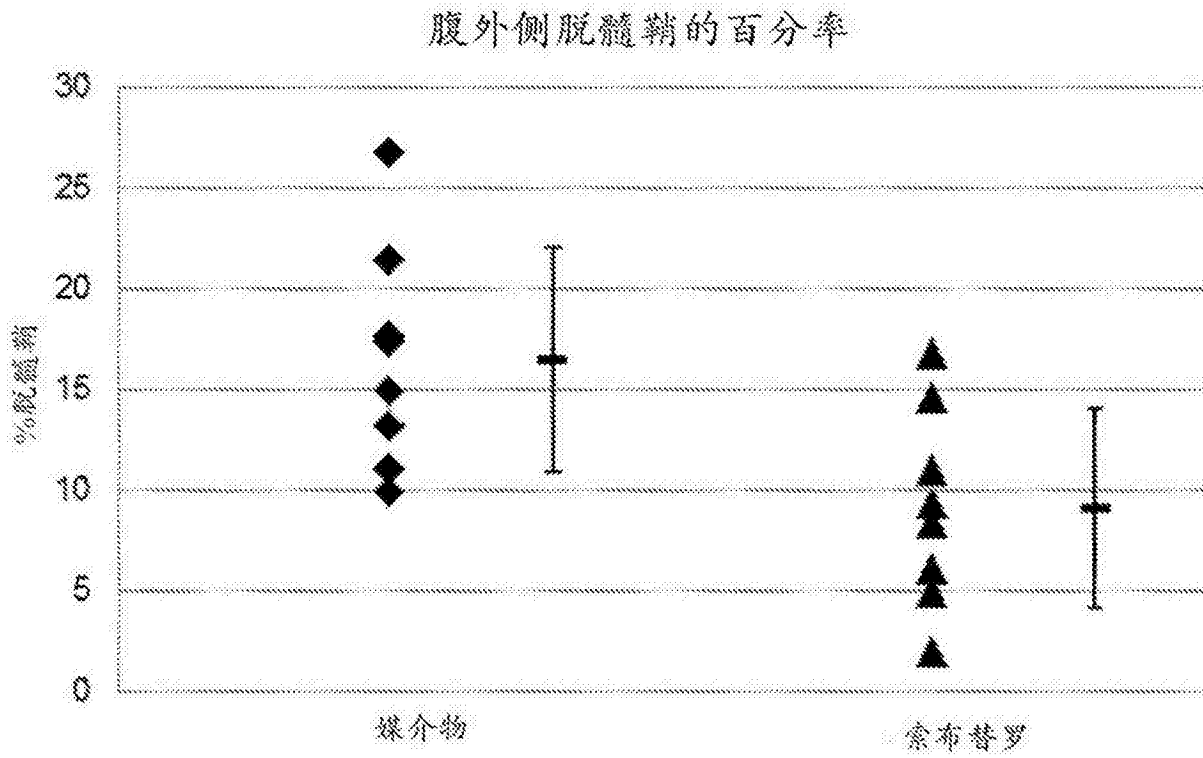


图 2

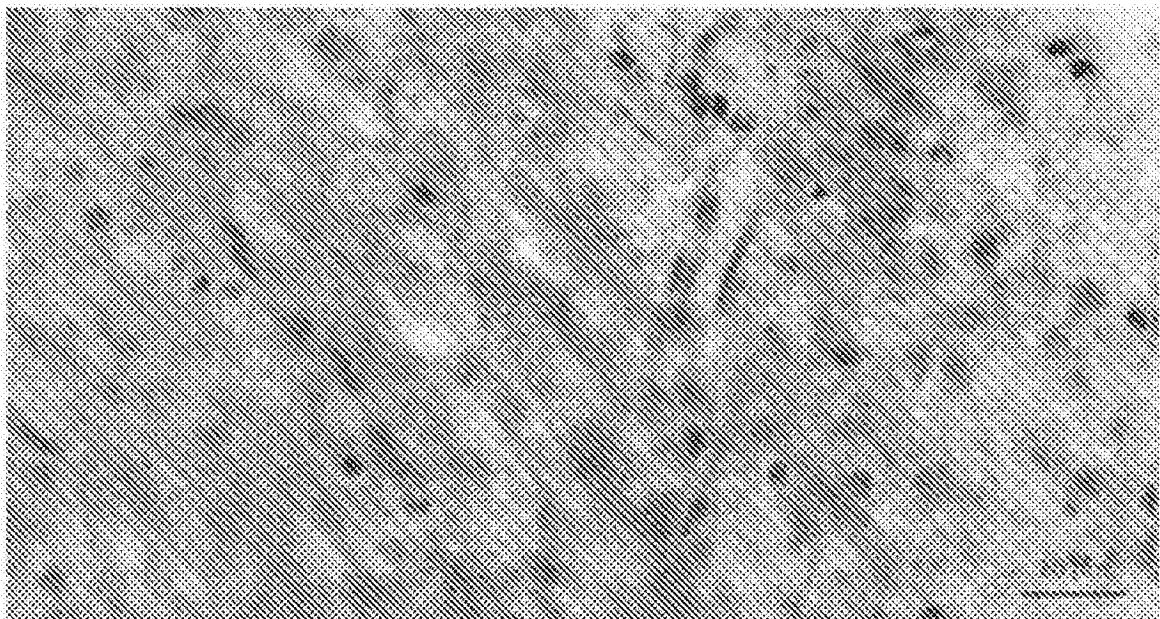


图 3A

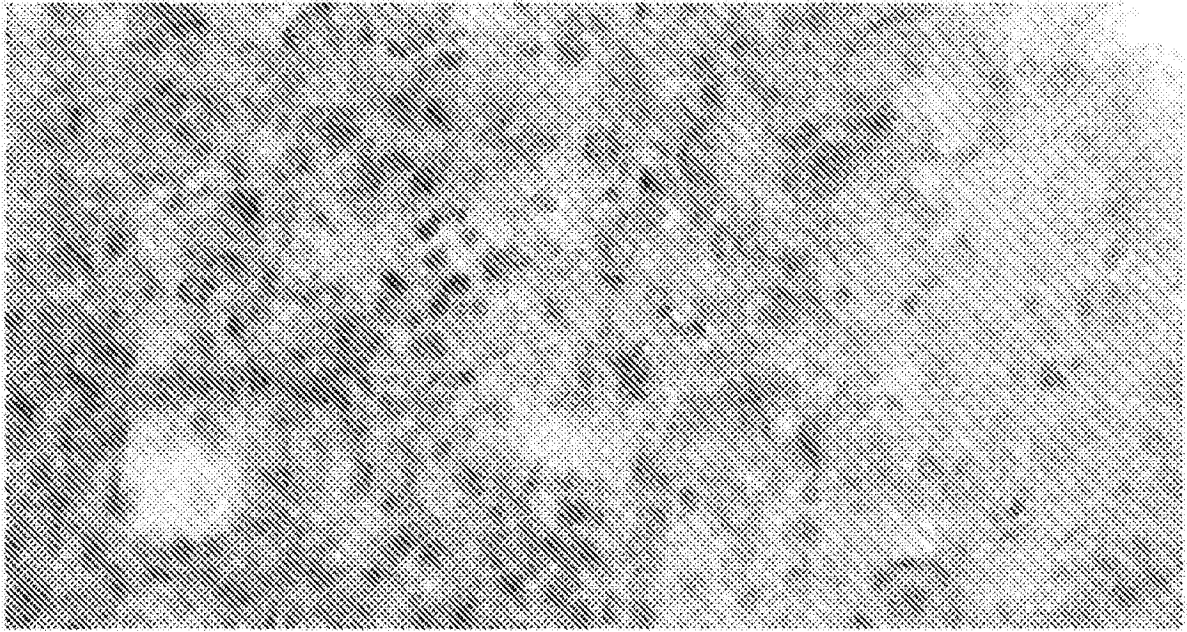


图 3B

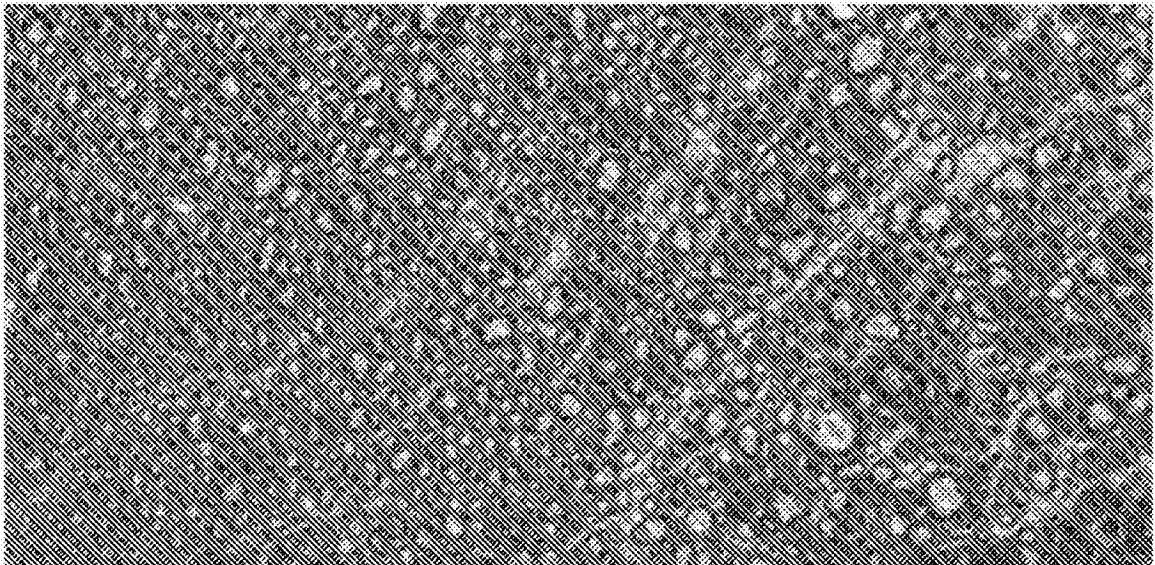


图 3C

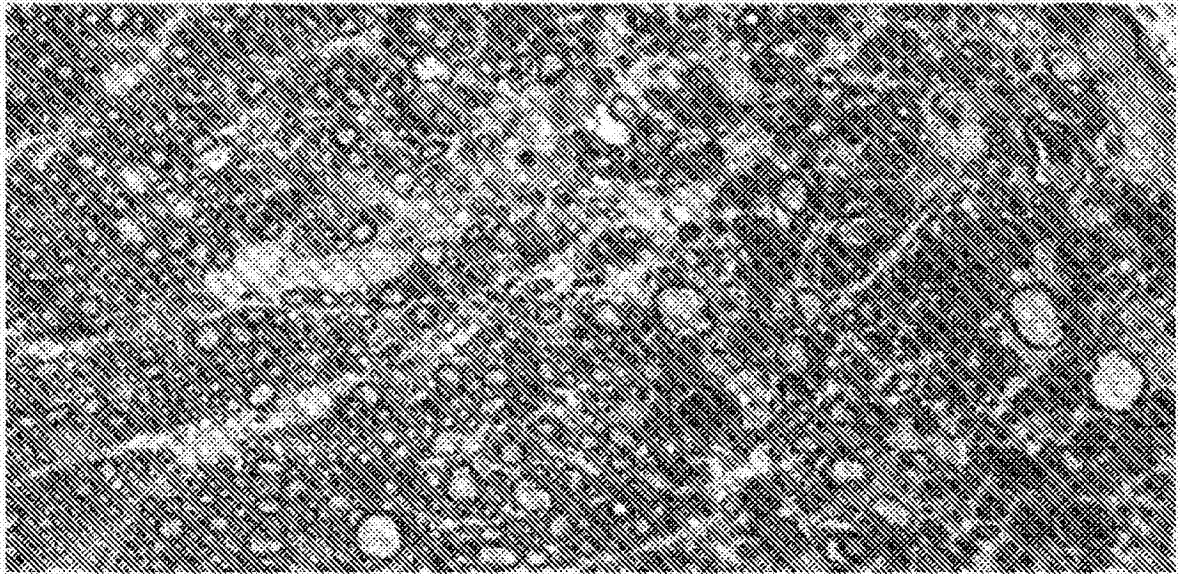


图 3D