



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103974704 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 06

(21) 申请号 201280057918. 9

(22) 申请日 2012. 10. 11

(30) 优先权数据

61/546, 102 2011. 10. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/059733 2012. 10. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/055907 EN 2013. 04. 18

(71) 申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 侯赛因·哈拉克 诺拉·塔克斯克

乔尔·弗拉克斯曼·凯耶

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224

代理人 刘粉宝

(51) Int. Cl.

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/135(2006. 01)

权利要求书10页 说明书34页 附图1页

(54) 发明名称

以拉喹莫德和芬戈莫德的组合治疗多发性硬化症

(57) 摘要

本发明提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的方法,所述方法包含向所述个体投与拉喹莫德作为芬戈莫德的辅助性疗法或与芬戈莫德组合。本发明还提供了一种包含拉喹莫德和芬戈莫德的封装和医药组合物,其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体。本发明还提供了作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的拉喹莫德。本发明进一步提供了拉喹莫德和芬戈莫德的用途,其用于制备供治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体用的组合。

1. 一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的方法,所述方法包含向所述个体周期性地投与一定量的拉喹莫德 (laquinimod) 和一定量的芬戈莫德 (fingolimod),其中所述量在一起服用时有效治疗所述个体。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述量的拉喹莫德或和所述量的芬戈莫德在一起投与时与当每一药剂以相同量单独投与时相比更有效治疗所述个体。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中所述多发性硬化症是复发性多发性硬化症。

4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中所述复发性多发性硬化症是复发-缓解型多发性硬化症。

5. 根据权利要求 1 到 4 中任一权利要求所述的方法,其中所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效减少所述个体的多发性硬化症的症状。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述症状是 MRI 监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾的累积、复发频率、到经确认疾病进展的时间缩短、到经确认复发的时间缩短、临床恶化频率、脑萎缩、神经元功能障碍、神经元损伤、神经元退化、神经元凋亡、经确认进展的风险、视觉功能的劣化、疲劳、受损的移动性、认知障碍、脑容量减少、全脑 MTR 直方图所观测到的异常、一般健康状况、功能状态、生活质量的劣化和 / 或关于工作的症状严重性。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效降低或抑制脑容量的减少。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中脑容量利用脑容量变化百分比 (PBVC) 测量。

9. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效延长到经确认疾病进展的时间。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中到经确认疾病进展的时间延长 20% -60%。

11. 根据权利要求 9 所述的方法,其中到经确认疾病进展的时间延长至少 50%。

12. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效减少全脑 MTR 直方图所观测到的异常。

13. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述身体残疾的累积通过库里茨克扩展残疾状态量表 (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS) 得分测量。

14. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述身体残疾的累积通过所述到经确认疾病进展的时间评估,如通过库里茨克扩展残疾状态量表 (EDSS) 得分所测量。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的方法,其中在基线时所述个体具有 0-5.5 的 EDSS 得分。

16. 根据权利要求 13 或 14 所述的方法,其中在基线时所述个体具有 1.5-4.5 的 EDSS 得分。

17. 根据权利要求 13 或 14 所述的方法,其中在基线时所述个体具有 5.5 或更大的 EDSS 得分。

18. 根据权利要求 13 到 17 中任一权利要求所述的方法,其中经确认疾病进展是所述 EDSS 得分增加 1 分。

19. 根据权利要求 13 到 17 中任一权利要求所述的方法,其中经确认疾病进展是所述 EDSS 得分增加 0.5 分。

20. 根据权利要求6所述的方法,其中受损的移动性通过时控25英尺行走测试评估。
21. 根据权利要求6所述的方法,其中受损的移动性通过12项多发性硬化症行走量表(MSWS-12)自陈问卷评估。
22. 根据权利要求6所述的方法,其中受损的移动性通过步行指数(AI)评估。
23. 根据权利要求6所述的方法,其中受损的移动性通过六分钟行走(6MW)测试评估。
24. 根据权利要求6所述的方法,其中受损的移动性通过下肢徒手肌力测试(LEMMT)测试评估。
25. 根据权利要求6所述的方法,其中所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效减少认知障碍。
26. 根据权利要求25所述的方法,其中认知障碍通过符号数字形式测试(SDMT)得分评估。
27. 根据权利要求6所述的方法,其中一般健康状况通过EuroQoL(EQ5D)问卷、个体总体印象(SGI)或临床医生对变化的总体印象(CGIC)评估。
28. 根据权利要求6所述的方法,其中功能状态通过所述个体的简短形式一般健康调查(SF-36)个体报导的问卷得分测量。
29. 根据权利要求6所述的方法,其中生活质量通过SF-36、EQ5D、个体总体印象(SGI)或临床医生对变化的总体印象(CGIC)评估。
30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述个体的SF-36心理部分总结得分(MSC)得到改良。
31. 根据权利要求28到30中任一权利要求所述的方法,其中所述个体的SF-36身体部分总结得分(PSC)得到改良。
32. 根据权利要求6所述的方法,其中疲劳通过EQ5D、所述个体的改良式疲劳影响量表(MFIS)得分或疲劳影响量表的法国有效版本(EMIF-SEP)得分评估。
33. 根据权利要求6所述的方法,其中关于工作的症状严重性通过工作效率与活动损伤一般健康(WPAI-GH)问卷测量。
34. 根据权利要求1到33中任一权利要求所述的方法,其中拉喹莫德是拉喹莫德钠。
35. 根据权利要求1到34中任一权利要求所述的方法,其中芬戈莫德是芬戈莫德盐酸盐。
36. 根据权利要求1到35中任一权利要求所述的方法,其中所述拉喹莫德和/或所述芬戈莫德通过口服投与来投与。
37. 根据权利要求1到36中任一权利要求所述的方法,其中所述拉喹莫德和/或所述芬戈莫德是每天投与的。
38. 根据权利要求1到36中任一权利要求所述的方法,其中所述拉喹莫德和/或所述芬戈莫德是比每天一次更经常地投与的。
39. 根据权利要求1到36中任一权利要求所述的方法,其中所述拉喹莫德和/或所述芬戈莫德是比每天一次更不经常地投与的。
40. 根据权利要求1到39中任一权利要求所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量小于0.6毫克/天。
41. 根据权利要求1到40中任一权利要求所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量

是 0.1-40.0 毫克 / 天。

42. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.1-2.5 毫克 / 天。

43. 根据权利要求 42 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.25-2.0 毫克 / 天。

44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.5-1.2 毫克 / 天。

45. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.25 毫克 / 天。

46. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.3 毫克 / 天。

47. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.5 毫克 / 天。

48. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 0.6 毫克 / 天。

49. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 1.0 毫克 / 天。

50. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 1.2 毫克 / 天。

51. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 1.5 毫克 / 天。

52. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述所投与拉喹莫德的量是 2.0 毫克 / 天。

53. 根据权利要求 1 到 52 中任一权利要求所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量小于 0.5 毫克 / 天。

54. 根据权利要求 1 到 53 中任一权利要求所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量是 0.01-2.5 毫克 / 天。

55. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量是 2.5 毫克 / 天。

56. 根据权利要求 54 所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量是 0.01-1 毫克 / 天。

57. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量是 0.1 毫克 / 天。

58. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量是 0.25 毫克 / 天。

59. 根据权利要求 56 所述的方法,其中所述所投与芬戈莫德的量是 0.5 毫克 / 天。

60. 根据权利要求 1 到 59 中任一权利要求所述的方法,其中在所述周期性投与开始时以不同于所述预期剂量的量的负荷剂量投与一段时间。

61. 根据权利要求 60 所述的方法,其中所述负荷剂量是所述预期剂量的量的两倍。

62. 根据权利要求 1 到 61 中任一权利要求所述的方法,其中所述个体在起始芬戈莫德疗法之前正接受拉喹莫德疗法。

63. 根据权利要求 62 所述的方法,其中所述拉喹莫德投与实质上先于所述芬戈莫德投与。

64. 根据权利要求 1 到 61 中任一权利要求所述的方法,其中所述个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法。

65. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述芬戈莫德投与实质上先于所述拉喹莫德投与。

66. 根据权利要求 64 所述的方法,其中所述个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 24 周。

67. 根据权利要求 66 所述的方法,其中所述个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 28 周。

68. 根据权利要求 67 所述的方法,其中所述个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 48 周。

69. 根据权利要求 68 所述的方法,其中所述个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 52 周。

70. 根据权利要求 1 到 69 中任一权利要求所述的方法,所述方法进一步包含投与非类固醇消炎药 (NSAID)、水杨酸盐、缓慢作用药物、金化合物、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶、缓慢作用药物的组合、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制性药物和 / 或抗体。

71. 根据权利要求 1 到 70 中任一权利要求所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续至少 3 天。

72. 根据权利要求 71 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续超过 30 天。

73. 根据权利要求 72 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续超过 42 天。

74. 根据权利要求 73 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续 8 周或更长。

75. 根据权利要求 74 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续至少 12 周。

76. 根据权利要求 75 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续至少 24 周。

77. 根据权利要求 76 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续超过 24 周。

78. 根据权利要求 77 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续 6 个月或更长。

79. 根据权利要求 1 到 78 中任一权利要求所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 20%。

80. 根据权利要求 79 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 30%。

81. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 50%。

82. 根据权利要求 81 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 70%。

83. 根据权利要求 82 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制超过 100%。

84. 根据权利要求 83 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制超过 300%。

85. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制超过 1000%。

86. 根据权利要求 1 到 85 中任一权利要求所述的方法,其中所述量的拉喹莫德或其医学上可接受的盐在单独服用时和所述量的芬戈莫德在单独服用时各自有效治疗所述个体。

87. 根据权利要求 1 到 85 中任一权利要求所述的方法,其中所述量的拉喹莫德或其医

药上可接受的盐在单独服用时、所述量的芬戈莫德在单独服用时或每一所述量在单独服用时并不有效治疗所述个体。

88. 根据权利要求 1 至 87 中任一权利要求所述的方法, 其中所述个体是人类患者。

89. 一种封装, 其包含:

a) 第一医药组合物, 其包含一定量的拉唑莫德和医药学上可接受的载剂;

b) 第二医药组合物, 其包含一定量的芬戈莫德和医药学上可接受的载剂;

c) 说明书, 其关于使用所述第一和所述第二医药组合物一起治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体。

90. 根据权利要求 89 所述的封装, 其中所述第一医药组合物、所述第二医药组合物或所述第一和所述第二医药组合物两者是呈气雾剂、可吸入粉末、可注射剂、液体、固体、胶囊或片剂形式。

91. 根据权利要求 89 所述的封装, 其中所述第一医药组合物、所述第二医药组合物或所述第一和所述第二医药组合物两者是呈液体或固体形式。

92. 根据权利要求 91 所述的封装, 其中所述第一医药组合物、所述第二医药组合物或所述第一和所述第二医药组合物两者是呈胶囊形式。

93. 根据权利要求 91 所述的封装, 其中所述第一医药组合物、所述第二医药组合物或所述第一和所述第二医药组合物两者是呈片剂形式。

94. 根据权利要求 93 所述的封装, 其中所述片剂包覆有抑制氧接触核心的包衣。

95. 根据权利要求 94 所述的封装, 其中所述包衣包含纤维素聚合物、防粘剂、增光剂或颜料。

96. 根据权利要求 89 到 95 中任一权利要求所述的封装, 其中所述第一医药组合物进一步包含甘露糖醇。

97. 根据权利要求 89 到 96 中任一权利要求所述的封装, 其中所述第一医药组合物进一步包含碱化剂。

98. 根据权利要求 97 所述的封装, 其中所述碱化剂是葡甲胺。

99. 根据权利要求 89 到 98 中任一权利要求所述的封装, 其中所述第一医药组合物进一步包含氧化还原剂。

100. 根据权利要求 89 到 96 中任一权利要求所述的封装, 其中所述第一医药组合物是稳定的且不含碱化剂或氧化还原剂。

101. 根据权利要求 100 所述的封装, 其中所述第一医药组合物不含碱化剂且不含氧化还原剂。

102. 根据权利要求 89 到 101 中任一权利要求所述的封装, 其中所述第一医药组合物是稳定的且不含崩解剂。

103. 根据权利要求 89 到 102 中任一权利要求所述的封装, 其中所述第一医药组合物进一步包含润滑剂。

104. 根据权利要求 103 所述的封装, 其中所述润滑剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

105. 根据权利要求 103 或 104 所述的封装, 其中所述润滑剂是硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁。

106. 根据权利要求 89 到 105 中任一权利要求所述的封装,其中所述第一医药组合物进一步包含填充剂。

107. 根据权利要求 106 所述的封装,其中所述填充剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

108. 根据权利要求 106 或 107 所述的封装,其中所述填充剂是乳糖、乳糖单水合物、淀粉、异麦芽酮糖醇、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经喷雾干燥乳糖、无水乳糖或其组合。

109. 根据权利要求 108 所述的封装,其中所述填充剂是甘露糖醇或乳糖单水合物。

110. 根据权利要求 89 到 109 中任一权利要求所述的封装,其进一步包含干燥剂。

111. 根据权利要求 110 所述的封装,其中所述干燥剂是硅胶。

112. 根据权利要求 89 到 111 中任一权利要求所述的封装,其中所述第一医药组合物是稳定的且具有不超过 4% 的水分含量。

113. 根据权利要求 89 到 112 中任一权利要求所述的封装,其中拉喹莫德以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

114. 根据权利要求 89 到 113 中任一权利要求所述的封装,其中所述封装是透湿性不超过 15 毫克 / 天 / 升的密封的封装。

115. 根据权利要求 114 所述的封装,其中所述密封的封装是最大透湿性不超过 0.005 毫克 / 天的泡罩包装。

116. 根据权利要求 114 所述的封装,其中所述密封的封装是瓶子。

117. 根据权利要求 116 所述的封装,其中所述瓶子是用热感应衬垫封闭的。

118. 根据权利要求 114 到 117 中任一权利要求所述的封装,其中所述密封的封装包含 HDPE 瓶。

119. 根据权利要求 114 到 118 中任一权利要求所述的封装,其中所述密封的封装包含氧吸收剂。

120. 根据权利要求 119 所述的封装,其中所述氧吸收剂是铁。

121. 根据权利要求 89 到 120 中任一权利要求所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量小于 0.6mg。

122. 根据权利要求 89 到 121 中任一权利要求所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-40.0mg。

123. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-2.5mg。

124. 根据权利要求 123 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25-2.0mg。

125. 根据权利要求 124 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5-1.2mg。

126. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25mg。

127. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.3mg。

128. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5mg。

129. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.6mg。

130. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 1.0mg。

131. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 1.2mg。

132. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 1.5mg。

133. 根据权利要求 122 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 2.0mg。

134. 根据权利要求 89 到 133 中任一权利要求所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量小于 0.5mg。

135. 根据权利要求 89 到 133 中任一权利要求所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量是 0.01-2.5mg。

136. 根据权利要求 135 所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量是 2.5mg。

137. 根据权利要求 135 所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量是 0.01-1mg。

138. 根据权利要求 137 所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量是 0.1mg。

139. 根据权利要求 137 所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量是 0.25mg。

140. 根据权利要求 137 所述的封装,其中所述第二组合物中芬戈莫德的所述量是 0.5mg。

141. 一种拉喹莫德,其作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体。

142. 一种医药组合物,其包含一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德,其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体,其中所述拉喹莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与。

143. 一种医药组合物,其包含一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德。

144. 根据权利要求 142 或 143 所述的医药组合物,其中拉喹莫德是拉喹莫德钠。

145. 根据权利要求 142 到 144 中任一权利要求所述的医药组合物,其中芬戈莫德是芬戈莫德盐酸盐。

146. 根据权利要求 142 到 145 中任一权利要求所述的医药组合物,其呈气雾剂、可吸入粉末、可注射剂、液体、固体、胶囊或片剂形式。

147. 根据权利要求 142 到 145 中任一权利要求所述的医药组合物,其呈液体或固体形式。

148. 根据权利要求 147 所述的医药组合物,其呈胶囊形式。
149. 根据权利要求 147 所述的医药组合物,其呈片剂形式。
150. 根据权利要求 149 所述的医药组合物,其中所述片剂包覆有抑制氧接触核心的包衣。
151. 根据权利要求 150 所述的医药组合物,其中所述包衣包含纤维素聚合物、防粘剂、增光剂或颜料。
152. 根据权利要求 142 到 151 中任一权利要求所述的医药组合物,其进一步包含甘露糖醇。
153. 根据权利要求 142 到 152 中任一权利要求所述的医药组合物,其进一步包含碱化剂。
154. 根据权利要求 153 所述的医药组合物,其中所述碱化剂是葡甲胺。
155. 根据权利要求 142 到 154 中任一权利要求所述的医药组合物,其进一步包含氧化还原剂。
156. 根据权利要求 142 到 152 中任一权利要求所述的医药组合物,其不含碱化剂或氧化还原剂。
157. 根据权利要求 156 所述的医药组合物,其不含碱化剂且不含氧化还原剂。
158. 根据权利要求 142 到 157 中任一权利要求所述的医药组合物,其是稳定的且不含崩解剂。
159. 根据权利要求 142 到 159 中任一权利要求所述的医药组合物,其进一步包含润滑剂。
160. 根据权利要求 159 所述的医药组合物,其中所述润滑剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。
161. 根据权利要求 159 或 160 所述的医药组合物,其中所述润滑剂是硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁。
162. 根据权利要求 142 到 161 中任一权利要求所述的医药组合物,其进一步包含填充剂。
163. 根据权利要求 162 所述的医药组合物,其中所述填充剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。
164. 根据权利要求 162 或 163 所述的医药组合物,其中所述填充剂是乳糖、乳糖单水合物、淀粉、异麦芽酮糖醇、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经喷雾干燥乳糖、无水乳糖或其组合。
165. 根据权利要求 164 所述的医药组合物,其中所述填充剂是甘露糖醇或乳糖单水合物。
166. 根据权利要求 142 到 165 中任一权利要求所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量小于 0.6mg。
167. 根据权利要求 142 到 166 中任一权利要求所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-40.0mg。
168. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-2.5mg。

169. 根据权利要求 168 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25-2.0mg。

170. 根据权利要求 169 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5-1.2mg。

171. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25mg。

172. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.3mg。

173. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5mg。

174. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.6mg。

175. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 1.0mg。

176. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 1.2mg。

177. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 1.5mg。

178. 根据权利要求 167 所述的医药组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 2.0mg。

179. 根据权利要求 142 到 178 中任一权利要求所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量小于 0.5mg。

180. 根据权利要求 142 到 179 中任一权利要求所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量是 0.01-2.5mg。

181. 根据权利要求 180 所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量是 2.5mg。

182. 根据权利要求 180 所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量是 0.01-1mg。

183. 根据权利要求 182 所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量是 0.1mg。

184. 根据权利要求 182 所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量是 0.25mg。

185. 根据权利要求 182 所述的医药组合物,其中所述组合物中芬戈莫德的所述量是 0.5mg。

186. 一种一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德的用途,其用于制备供治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体用的组合,其中所述拉喹莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与。

187. 一种医药组合物,其包含一定量的拉喹莫德,其作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体,所述治疗通过向所述个体

周期性地投与所述医药组合物和所述芬戈莫德来进行。

188. 一种医药组合物,其包含一定量的芬戈莫德,其作为辅助性疗法或与拉喹莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体,所述治疗通过向所述个体周期性地投与所述医药组合物和所述拉喹莫德来进行。

189. 一种治疗封装,其用于向罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体配药或在向所述个体配药中使用,其包含:

a) 一或多个单位剂量,每一所述单位剂量包含:

i. 一定量的拉喹莫德,和

ii. 一定量的芬戈莫德

其中所述单位剂量中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在向所述个体相伴投与后有效治疗所述个体,和

b) 用于此的成品医药容器,所述容器含有所述单位剂量,所述容器进一步含有或包含指导所述封装在所述个体的所述治疗中的所述使用的标签。

190. 根据权利要求 189 所述的治疗封装,其中所述单位剂量中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在一起服用时与在所述芬戈莫德不存在下投与所述拉喹莫德或在所述拉喹莫德不存在下投与所述芬戈莫德时相比更有效治疗所述个体。

191. 一种呈单位剂型形式的医药组合物,其适用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体,其包含:

a) 一定量的拉喹莫德;

b) 一定量的芬戈莫德,

其中在向所述个体相伴投与所述组合物的所述单位剂型中的一者或多者后,所述组合物中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德有效治疗所述个体。

192. 根据权利要求 191 所述的医药组合物,其中所述单位剂量中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在一起服用时与在所述芬戈莫德不存在下投与所述拉喹莫德或在所述拉喹莫德不存在下投与所述芬戈莫德时相比更有效治疗所述个体。

以拉喹莫德和芬戈莫德的组合治疗多发性硬化症

技术领域

[0001] 本申请案要求 2011 年 10 月 12 日申请的美国临时申请案第 61/546,102 号的优先权,所述申请案的全部内容特此以引用的方式并入本文中。

[0002] 在整个本申请案中,各种出版物按出版物的第一作者和年份提及。这些出版物的完整引用呈现于紧接于权利要求书之前的参考文献部分中。本文中所提及的文件和出版物的揭示内容特此以其全文引用的方式并入本申请案中。

背景技术

[0003] 多发性硬化症 (MS) 是一种在世界范围内影响超过 1 百万人的神经疾病。其是年轻人和中年人神经残疾的最常见原因,且对个体和其家庭、朋友以及负责健康护理的团体具有重要的身体、心理、社交以及财务影响 (EMEA 指南 (EMEA Guideline),2006)。

[0004] 通常假设,MS 是由某种可能由感染引发且叠加于遗传诱因上的自体免疫过程所介导。其是损害中枢神经系统 (CNS) 的髓磷脂的慢性发炎病况。MS 的发病机制的特征在于自体反应性 T 细胞从针对髓磷脂抗原的循环进入 CNS 的浸润 (比亚特马尔 (Bjartmar),2002)。除 MS 中的发炎期以外,轴突损失发生于疾病过程早期中且可随时间变广泛,引起随后发生进行性、永久性神经损伤且往往引起严重残疾 (诺伊豪斯 (Neuhaus),2003)。与所述疾病相关的症状包括疲劳、痉挛、共济失调、虚弱、膀胱和肠紊乱、性功能障碍、疼痛、震颤、阵发性表现、视力损伤、心理问题以及认知功能障碍 (EMEA 指南,2006)。

[0005] MS 疾病活动性可通过颅扫描 (包括脑的磁共振成像 (MRI))、残疾累积以及复发的速率和严重性来监测。如通过波泽准则 (Poser criteria;波泽,1983) 所确定对临床上明确的 MS 的诊断需要至少两个在时间上和位置上独立的表明 CNS 中脱髓鞘的神经事件。临床孤立综合征 (CIS) 是提示 MS 的单一的单症状发作,如视神经炎、脑干症状以及部分性脊髓炎。通常认为经历第二次临床发作的患有 CIS 的患者患有临床上明确的多发性硬化症 (CDMS)。超过 80% 的具有 CIS 和 MRI 病灶的患者接着发展 MS,而约 20% 具有自限性过程 (布雷克斯 (Brex),2002;弗罗曼 (Frohm),2003)。

[0006] 各种 MS 疾病阶段和 / 或类型被描述于多发性硬化症治疗学 (Multiple Sclerosis Therapeutics;敦替斯 (Duntiz),1999) 中。其中,复发 - 缓解型多发性硬化症 (RRMS) 是初次诊断时的最常见形式。许多患有 RRMS 的个体具有 5-15 年的初始复发 - 缓解型过程,所述过程接着发展成继发性进行性 MS (SPMS) 疾病过程。复发由发炎和脱髓鞘造成,而神经传导的恢复和缓解伴随有发炎的消退、脱髓鞘轴突上钠通道的再分配以及髓鞘再生 (诺伊豪斯,2003;诺斯沃西 (Noseworthy),2000)。

[0007] 在 2001 年 4 月,与美国国家多发性硬化症学会 (National MS Society of America) 相关的国际小组推荐了多发性硬化症的诊断准则。这些准则称为麦克唐纳准则 (McDonald Criteria):麦克唐纳准则利用 MRI 技术且打算代替波泽准则和较老的舒马赫准则 (Schumacher Criteria) (麦克唐纳,2001)。麦克唐纳准则在 2005 年 3 月由国际小组进行修订 (波尔曼 (Polman),2005) 且在 2010 年再次更新 (波尔曼,2011)。

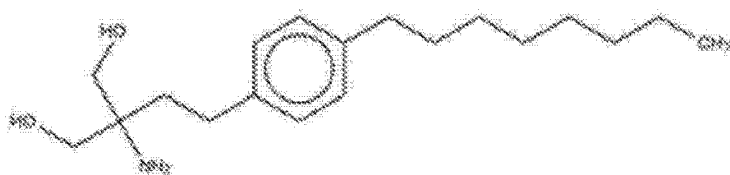
[0008] 已表明在 MS 的复发性阶段对疾病改善疗法的干预降低和 / 或防止神经退化累积 (霍菲尔德 (Hohlfeld), 2000; 德斯特凡诺 (De Stefano), 1999)。目前有许多经批准用于复发性 MS (RMS, 其包括 RRMS 和 SPMS) 的疾病改善药物 (疾病改善药物手册 (The Disease Modifying Drug Brochure), 2006)。这些药物包括干扰素 β 1-a (Avonex® 和 Rebif®)、干扰素 β 1-b (Betaseron®)、乙酸格拉默 (glatiramer acetate, Copaxone®)、米托蒽醌 (mitoxantrone, Novantrone®)、那他珠单抗 (natalizumab, Tysabri®) 以及芬戈莫德 (Fingolimod, Gilenya®)。认为其大部分起免疫调节剂的作用。认为米托蒽醌和那他珠单抗起免疫抑制剂的作用。然而, 每一者的作用机制仅已部分阐明。免疫抑制剂或细胞毒性剂在常规疗法失败后用于某些个体。然而, 远未解决由这些药剂诱导的免疫反应变化与在 MS 中的临床功效之间的关系 (EMA 指南, 2006)。

[0009] 其它治疗方法包括涉及用于改良由所述疾病所引起的症状的所有疗法的对症治疗 (EMA 指南, 2006) 和使用皮质类固醇对急性复发的治疗。尽管类固醇不影响 MS 随时间的过程, 但其可降低某些个体中发作的持续时间和严重性。

[0010] 芬戈莫德

[0011] 芬戈莫德 (Fingolimod, Gilenya™) 是一种称为神经鞘氨醇 1- 磷酸酯 (SIP) 受体调节剂的新药物类别。这些药品降低发炎且还可对中枢神经系统 (CNS) 中的细胞具有直接有益作用。在投与后, 芬戈莫德被神经鞘氨醇激酶磷酸化, 形成活性代谢物芬戈莫德 - 磷酸酯, 因此芬戈莫德是前药。芬戈莫德 - 磷酸酯以高亲和力结合神经鞘氨醇 1- 磷酸酯受体 S1PR-1、S1PR3、S1PR4 以及 S1PR5, 且由此阻断白细胞从淋巴结迁移到外周血液中的能力。这些受体也称为 EDG 受体, 且视紫质样 GPCR 家族 (最大的单个历史上成功的药物靶标家族 (GPCR SARfari : S1PR-1 (也称为 EDG1)) 的所有成员都是这类受体。芬戈莫德的治疗作用的潜在治疗机制是未知的, 但可能涉及减少淋巴细胞迁移到 CNS 中。芬戈莫德的化学结构是衍生自真菌子囊菌 (Isaria sinclairii) 的多球壳菌素 (ISP-1) 代谢物。其是神经鞘氨醇的结构类似物且经细胞中的神经鞘氨醇激酶 (最重要的是神经鞘氨醇激酶 2) 磷酸化 (波 SW (Paugh SW) 2003; 比利希 A (Billich A), 2003; 桑切斯 T (Sanchez, T), 2003)。认为磷酸 - 芬戈莫德的分子生物学在于其于五种神经鞘氨醇 -1- 磷酸酯受体中的一者, 即 S1PR1 处的活性 (赫勒 T (Hla T), 2001)。其可将淋巴细胞隔绝在淋巴结中, 防止其移动到中枢神经系统以达成多发性硬化症中的自体免疫反应, 且最初被建议作为移植后适用的抗排斥药物。已报导会刺激损伤后胶质细胞和前体细胞的修复过程 (亚历杭德罗·霍尔加 (Alejandro Horga), 2008)。还已报导芬戈莫德是大麻素受体拮抗剂 (波 SW, 2006)、cPLA2 抑制剂 (佩恩 SG (Payne SG), 2007) 以及神经酰胺合成酶抑制剂 (别尔德舍夫 EV (Berdyshev EV), 2009)。

[0012]



[0013] IUPAC : 2- 氨基 -2-[2-(4- 辛基苯基) 乙基] 丙烷 -1, 3- 二醇

[0014] 经批准药物 Gilenya 是含有 0.56mg 芬戈莫德盐酸盐（其相当于 0.5mg 芬戈莫德）的口服胶囊。

[0015] 拉喹莫德 (Laquinimod)

[0016] 拉喹莫德是一种具有高口服生物利用度的新颖合成化合物，其已被建议作为治疗多发性硬化症 (MS) 的口服调配物（波尔曼 (Polman), 2005；桑德伯格-沃尔海姆 (Sandberg-Wollheim), 2005；科米 (Comi) 等人 2008）。拉喹莫德和其钠盐形式被描述于例如美国专利第 6,077,851 号中。尚未完全了解拉喹莫德的作用机制。

[0017] 动物研究显示，其引起 Th1 (T 辅助 1 细胞，产生促炎性细胞因子) 到 Th2 (T 辅助 2 细胞，产生消炎细胞因子) 的转变，所述转变具有消炎特征（杨 (Yang), 2004；布鲁克 (Brück), 2011）。另一研究证实（主要经由 NFκB 通路），拉喹莫德诱导对与抗原呈递和相应发炎通路相关的基因的抑制（古列维奇 (Gurevich), 2010）。其它研究表明，可能的作用机制包括抑制白细胞迁移到 CNS 中、增加轴突完整性、调节细胞因子产生以及增加源自脑的神经营养因子 (BDNF) 的含量（阮斯绰姆 (Runström), 2006；布鲁克, 2011）。

[0018] 拉喹莫德在两个 III 期试验中显示有利的安全性和耐受性 (III 期 BRAVO 试验的结果加强拉喹莫德用于多发性硬化症治疗的独特特征 (Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment)；梯瓦制药公司、活性生物技术公司公布积极的拉喹莫德 3 期 ALLEGRO 结果 (Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase3ALLEGRO Results))。

[0019] 组合疗法

[0020] 投与两种药物来治疗给定病况（如多发性硬化症）产生许多潜在问题。两种药物之间的体内相互作用是复杂的。任何单一药物的作用与其吸收、分布以及消除有关。当将两种药物引入身体中时，每一药物可影响另一者的吸收、分布以及消除，且因此改变另一者的作用。举例来说，一种药物可抑制、激活或诱导在另一药物的消除的代谢途径中所涉及酶的产生（行业指南 (Guidance for Industry), 1999）。在一个实例中，在实验上已显示芬戈莫德和干扰素 (IFN) 的组合投与会消除任一疗法的临床有效性。（布罗德 (Brod) 2000）在另一实验中，已报导强的松 (prednisone) 在组合疗法中与 IFN-β 一起添加会拮抗其正调节剂作用。因此，当投与两种药物治疗同一病况时，无法预知每一者是将补充、不影响还是干扰另一者在人类个体中的治疗活性。

[0021] 两种药物之间的相互作用不仅可影响每一药物的预期治疗活性，且所述相互作用还可能增加毒性代谢物的含量（行业指南, 1999）。所述相互作用还可能增加或减少每一药物的副作用。因此，在投与两种药物治疗疾病时，无法预知每一药物的负面副特征将发生什么变化。在一个实例中，观测到那他珠单抗和干扰素 β-1a 的组合增加意料之外的副作用的风险。（沃尔默 (Vollmer), 2008；拉迪克 (Rudick) 2006；克兰施米特-德玛斯特斯 (Kleinschmidt-DeMasters), 2005；兰格-古尔德 (Langer-Gould) 2005）

[0022] 另外，难以准确预测两种药物之间的相互作用的作用将何时显现。举例来说，药物之间的代谢相互作用可在初始投与第二药物后、在两者已达到稳态浓度后或在所述药物中的一者中断后变得显而易见（行业指南, 1999）。

[0023] 因此，申请时的现有技术是两种药物（具体地说拉喹莫德和芬戈莫德）的组合疗法的作用不可预测，直到可获得组合研究的结果为止。

发明内容

[0024] 本发明提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的方法，所述方法包含向所述个体周期性地投与一定量的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德，其中所述量在一起服用时有效治疗所述个体。

[0025] 本发明还提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的人类患者的方法，所述方法包含向所述患者周期性地投与一定量的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德，其中所述量在一起服用时与当单独投与每一药剂时相比更有效治疗所述人类患者。

[0026] 本发明还提供了一种治疗罹患免疫疾病的人类患者的方法，所述方法包含向所述患者周期性地投与一定量的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德，其中所述量在一起服用时有效治疗所述人类患者，且其中所述免疫疾病是自体免疫疾病、关节炎病况、脱髓鞘病、发炎疾病、多发性硬化症、复发-缓解型多发性硬化症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、发炎性肠病、克罗恩氏病 (Crohn's disease) 或系统性红斑狼疮。

[0027] 本发明还提供了一种封装，其包含：a) 包含一定量的拉啞莫德和医药学上可接受的载剂的第一医药组合物；b) 包含一定量的芬戈莫德和医药学上可接受的载剂的第二医药组合物；以及 c) 关于使用所述第一和所述第二医药组合物一起治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的说明书。

[0028] 本发明还提供了作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的拉啞莫德。

[0029] 本发明还提供了一种包含一定量的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德的医药组合物，其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体，其中所述拉啞莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与。

[0030] 本发明还提供了一种包含一定量的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德的医药组合物，其用于治疗罹患免疫疾病的人类患者，其中所述拉啞莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与，且其中所述免疫疾病是自体免疫疾病、关节炎病况、脱髓鞘病、发炎疾病、多发性硬化症、复发-缓解型多发性硬化症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、发炎性肠病、克罗恩氏病或系统性红斑狼疮。

[0031] 本发明还提供了一种医药组合物，其包含一定量的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德。

[0032] 本发明还提供了一定的拉啞莫德和一定量的芬戈莫德的用途，其用于制备供治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体用的组合，其中所述拉啞莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与。

[0033] 本发明还提供了包含一定量的拉啞莫德的医药组合物，其作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体，所述治疗通过向所述个体周期性地投与所述医药组合物和所述芬戈莫德来进行。

[0034] 本发明还提供了包含一定量的芬戈莫德的医药组合物，其作为辅助性疗法或与拉啞莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体，所述治疗通过向所述个体周期性地投与所述医药组合物和所述拉啞莫德来进行。

[0035] 本发明还提供了一种向罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体配药或

在向所述个体配药中使用的治疗封装,其包含:a)一或多个单位剂量,每一所述单位剂量包含:i)一定量的拉喹莫德和ii)一定量的芬戈莫德,其中所述单位剂量中所述相应量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在向所述个体相伴投与后有效治疗所述个体,和b)用于此的成品医药容器,所述容器含有所述单位剂量,所述容器进一步含有或包含指导所述封装在治疗所述个体中的使用的标签。

[0036] 本发明进一步提供了一种呈单位剂型形式的医药组合物,其适用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体,其包含:a)一定量的拉喹莫德;b)一定量的芬戈莫德,其中在向所述个体相伴投与所述组合物的所述单位剂型中的一者或多者后,所述组合物中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德有效治疗所述个体。

附图说明

[0037] 图1是来自实例1的实验结果的图形表示。所述图式显示每一群组中EAE啮齿动物的临床得分(在y轴上)对诱导疾病后的天数(在x轴上)。

具体实施方式

[0038] 本发明提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的方法,所述方法包含向所述个体周期性地投与一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德,其中所述量在一起服用时有效治疗所述个体。

[0039] 本发明还提供了一种治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者周期性地投与一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德,其中所述量在一起服用时与当单独投与每一药剂时相比更有效治疗所述人类患者。

[0040] 本发明还提供了一种治疗罹患免疫疾病的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者周期性地投与一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德,其中所述量在一起服用时有效治疗所述人类患者,且其中所述免疫疾病是自体免疫疾病、关节炎病况、脱髓鞘病、发炎疾病、多发性硬化症、复发-缓解型多发性硬化症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、发炎性肠病、克罗恩氏病或系统性红斑狼疮。

[0041] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起投与时与当每一药剂以相同量单独投与时相比更有效治疗个体。

[0042] 在一个实施例中,多发性硬化症是复发性多发性硬化症。在另一实施例中,复发性多发性硬化症是复发-缓解型多发性硬化症。

[0043] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效减少个体的多发性硬化症的症状。在一个实施例中,所述症状是MRI监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾的累积、复发频率、到经确认疾病进展的时间缩短、到经确认复发的时间缩短、临床恶化频率、脑萎缩、神经元功能障碍、神经元损伤、神经元退化、神经元凋亡、经确认进展的风险、视觉功能的劣化、疲劳、受损的移动性、认知障碍、脑容量减少、全脑MTR直方图中所观测到的异常、一般健康状况、功能状态、生活质量的劣化和/或关于工作的症状严重性。

[0044] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效降低或抑制脑容量的减少。在另一实施例中,脑容量利用脑容量变化百分比(PBVC)测量。

[0045] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效延长到经确认疾病进展的时间。在另一实施例中,到经确认疾病进展的时间延长 20% -60%。在另一实施例中,到经确认疾病进展的时间延长至少 50%。

[0046] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效减少全脑 MTR 直方图中所观测到的异常。在另一实施例中,身体残疾的累积利用库里茨克扩展残疾状态量表 (Kurtzke Expanded Disability Status Scale ;EDSS) 得分测量。在另一实施例中,身体残疾的累积利用到经确认疾病进展的时间评估,如利用库里茨克扩展残疾状态量表 (EDSS) 得分所测量。

[0047] 在一个实施例中,在基线时个体具有 0-5.5 的 EDSS 得分。在另一实施例中,在基线时个体具有 1.5-4.5 的 EDSS 得分。在另一实施例中,在基线时个体具有 5.5 或更大的 EDSS 得分。在另一实施例中,经确认疾病进展是 EDSS 得分增加 1 分。在另一实施例中,经确认疾病进展是 EDSS 得分增加 0.5 分。

[0048] 在一个实施例中,受损的移动性通过时控 25 英尺行走测试来评估。在另一实施例中,受损的移动性通过 12 项多发性硬化症行走量表 (MSWS-12) 自陈问卷评估。在另一实施例中,受损的移动性通过步行指数 (AI) 评估。在另一实施例中,受损的移动性通过六分钟行走 (6MW) 测试评估。在另一实施例中,受损的移动性通过下肢徒手肌力测试 (LEMMT) 测试评估。

[0049] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效减少认知障碍。在另一实施例中,认知障碍通过符号数字形式测试 (SDMT) 得分评估。

[0050] 在一个实施例中,一般健康状况通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷、个体总体印象 (SGI) 或临床医生对变化的总体印象 (CGIC) 评估。在另一实施例中,功能状态通过个体的简短形式一般健康调查 (SF-36) 个体报导的问卷得分测量。在另一实施例中,生活质量通过 SF-36、EQ5D、个体总体印象 (SGI) 或临床医生对变化的总体印象 (CGIC) 评估。在另一实施例中,个体的 SF-36 心理部分总结得分 (MCS) 得到改良。在另一实施例中,个体的 SF-36 身体部分总结得分 (PCS) 得到改良。在另一实施例中,疲劳通过 EQ5D、个体的改良式疲劳影响量表 (MFIS) 得分或疲劳影响量表的法国有效版本 (EMIF-SEP) 得分评估。在另一实施例中,关于工作的症状严重性通过工作效率与活动损伤一般健康 (WPAI-GH) 问卷测量。

[0051] 在一个实施例中,拉喹莫德是拉喹莫德钠。在另一实施例中,芬戈莫德是芬戈莫德盐酸盐。

[0052] 在一个实施例中,经由口服投与来投与拉喹莫德和 / 或芬戈莫德。在另一实施例中,每天投与拉喹莫德和 / 或芬戈莫德。在另一实施例中,比每天一次更经常地投与拉喹莫德和 / 或芬戈莫德。在另一实施例中,比每天一次更不经常地投与拉喹莫德和 / 或芬戈莫德。

[0053] 在一个实施例中,所投与拉喹莫德的量小于 0.6 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.1-40.0 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.1-2.5 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.25-2.0 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.5-1.2 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.25 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.3 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.5 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 0.6 毫克 / 天。

在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 1.0 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 1.2 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 1.5 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与拉喹莫德的量是 2.0 毫克 / 天。

[0054] 在一个实施例中,所投与芬戈莫德的量小于 0.5 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与芬戈莫德的量是 0.01-2.5 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与芬戈莫德的量是 2.5 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与芬戈莫德的量是 0.01-1 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与芬戈莫德的量是 0.1 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与芬戈莫德的量是 0.25 毫克 / 天。在另一实施例中,所投与芬戈莫德的量是 0.5 毫克 / 天。

[0055] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德和所述量的芬戈莫德在一起服用时有效缓和个体的多发性硬化症的症状。在另一实施例中,所述症状是 MRI 监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾的累积、复发频率、临床恶化频率、脑萎缩、经确认进展的风险或到经确认疾病进展的时间。

[0056] 在一个实施例中,在周期性投与开始时以不同于预期剂量的量的负荷剂量投与一段时间。在另一实施例中,负荷剂量是预期剂量的量的两倍。

[0057] 在一个实施例中,个体在起始芬戈莫德疗法之前正接受拉喹莫德疗法。在另一实施例中,拉喹莫德的投与实质上先于芬戈莫德的投与。

[0058] 在一个实施例中,个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法。在另一实施例中,芬戈莫德的投与实质上先于拉喹莫德的投与。在另一实施例中,个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 24 周。在另一实施例中,个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 28 周。在另一实施例中,个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 48 周。在另一实施例中,个体在起始拉喹莫德疗法之前正接受芬戈莫德疗法至少 52 周。

[0059] 在一个实施例中,所述方法进一步包含投与非类固醇消炎药 (NSAID)、水杨酸盐、缓慢作用药物、金化合物、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶、缓慢作用药物的组合、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制性药物和 / 或抗体。

[0060] 在一个实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续至少 3 天。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续超过 30 天。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续超过 42 天。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续 8 周或更长。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续至少 12 周。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续至少 24 周。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续超过 24 周。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的周期性投与持续 6 个月或更长。

[0061] 在一个实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 20%。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 30%。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 50%。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与或将复发性多发性硬化症的症状抑制至少 70%。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制超过 100%。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬化症的症状抑制超过 300%。在另一实施例中,拉喹莫德和芬戈莫德的投与将复发性多发性硬

化症的症状抑制超过 1000%。

[0062] 在一个实施例中,所述量的拉喹莫德在单独服用时和所述量的芬戈莫德或在单独服用时各自有效治疗个体。在另一实施例中,所述量的拉喹莫德在单独服用时、所述量的芬戈莫德或在单独服用时或每一所述量在单独服用时并不有效治疗个体。在另一实施例中,个体是人类患者。

[0063] 本发明还提供了一种封装,其包含:a) 包含一定量的拉喹莫德和医药学上可接受的载剂的第一医药组合物;b) 包含一定量的芬戈莫德和医药学上可接受的载剂的第二医药组合物;以及 c) 关于使用所述第一和所述第二医药组合物一起治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的说明书。

[0064] 在一个实施例中,第一医药组合物、第二医药组合物或第一和第二医药组合物两者呈气雾剂、可吸入粉末、可注射剂、液体、固体、胶囊或片剂形式。在一个实施例中,第一医药组合物、第二医药组合物或第一和第二医药组合物两者呈液体形式。在另一实施例中,第一医药组合物、第二医药组合物或第一和第二医药组合物两者呈固体形式。在另一实施例中,第一医药组合物、第二医药组合物或第一和第二医药组合物两者呈胶囊形式。在另一实施例中,第一医药组合物、第二医药组合物或第一和第二医药组合物两者呈片剂形式。在另一实施例中,片剂包覆有抑制氧接触核心的包衣。在另一实施例中,包衣包含纤维素聚合物、防粘剂、增光剂或颜料。

[0065] 在一个实施例中,第一医药组合物进一步包含甘露糖醇。在另一实施例中,第一医药组合物进一步包含碱化剂。在另一实施例中,碱化剂是葡甲胺。

[0066] 在一个实施例中,第一医药组合物进一步包含氧化还原剂。在另一实施例中,第一医药组合物是稳定的且不含碱化剂或氧化还原剂。在另一实施例中,第一医药组合物不含碱化剂且不含氧化还原剂。在另一实施例中,第一医药组合物是稳定的且不含崩解剂。

[0067] 在一个实施例中,第一医药组合物进一步包含润滑剂。在另一实施例中,润滑剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,润滑剂是硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁。

[0068] 在一个实施例中,第一医药组合物进一步包含填充剂。在另一实施例中,填充剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,填充剂是乳糖、乳糖单水合物、淀粉、异麦芽酮糖醇(isomalt)、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经喷雾干燥乳糖、无水乳糖或其组合。在另一实施例中,填充剂是甘露糖醇或乳糖单水合物。

[0069] 在一个实施例中,封装进一步包含干燥剂。在另一实施例中,干燥剂是硅胶。

[0070] 在一个实施例中,第一医药组合物是稳定的且具有不超过 4% 的水分含量。在另一实施例中,拉喹莫德以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,封装是透湿性不超过 15 毫克/天/升的密封的封装。在另一实施例中,密封的封装是最大透湿性不超过 0.005 毫克/天的泡罩包装。在另一实施例中,密封的封装是瓶子。在另一实施例中,瓶子用热感应衬垫封闭。在另一实施例中,密封的封装包含 HDPE 瓶。在另一实施例中,密封的封装包含氧吸收剂。在另一实施例中,氧吸收剂是铁。

[0071] 在本发明的一个实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量小于 0.6mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.1-40.0mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.1-2.5mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.25-2.0mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.5-1.2mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹

莫德的量是 0.25mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.3mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.5mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 0.6mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 1.0mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 1.2mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 1.5mg。在另一实施例中,第一组合物中拉喹莫德的量是 2.0mg。

[0072] 在本发明的一个实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量小于 0.5mg。在本发明的另一实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量是 0.01-2.5mg。在另一实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量是 2.5mg。在另一实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量是 0.01-1mg。在另一实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量是 0.1mg。在另一实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量是 0.25mg。在另一实施例中,第二组合物中芬戈莫德的量是 0.5mg。

[0073] 本发明还提供了作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用或用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体的拉喹莫德。

[0074] 本发明还提供了一种包含一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德的医药组合物,其用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体,其中所述拉喹莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与。

[0075] 本发明还提供了一种包含一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德的医药组合物,其用于治疗罹患免疫疾病的人类患者,其中所述拉喹莫德和所述芬戈莫德同时、同期或相伴投与,且其中所述免疫疾病是自体免疫疾病、关节炎病况、脱髓鞘病、发炎疾病、多发性硬化症、复发-缓解型多发性硬化症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、发炎性肠病、克罗恩氏病或系统性红斑狼疮。

[0076] 本发明还提供了一种医药组合物,其包含一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德。

[0077] 在一个实施例中,拉喹莫德是拉喹莫德钠。在另一实施例中,芬戈莫德是芬戈莫德盐酸盐。

[0078] 在一个实施例中,组合物呈气雾剂、可吸入粉末、可注射剂、液体、固体、胶囊或片剂形式。在另一实施例中,组合物呈液体形式。在另一实施例中,组合物呈固体形式。在另一实施例中,组合物呈胶囊形式。在另一实施例中,组合物呈片剂形式。

[0079] 在一个实施例中,片剂包覆有抑制氧接触核心的包衣。在另一实施例中,包衣包含纤维素聚合物、防粘剂、增光剂或颜料。

[0080] 在一个实施例中,医药组合物进一步包含甘露糖醇。在另一实施例中,医药组合物进一步包含碱化剂。在另一实施例中,碱化剂是葡甲胺。在一个实施例中,医药组合物包含氧化还原剂。

[0081] 在一个实施例中,医药组合物不含碱化剂或氧化还原剂。在另一实施例中,医药组合物不含碱化剂且不含氧化还原剂。

[0082] 在一个实施例中,医药组合物是稳定的且不含崩解剂。在另一实施例中,医药组合物进一步包含润滑剂。在另一实施例中,润滑剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,润滑剂是硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁。

[0083] 在一个实施例中,医药组合物进一步包含填充剂。在另一实施例中,填充剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,填充剂是乳糖、乳糖单水合物、淀粉、异麦芽酮

糖醇、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经喷雾干燥乳糖、无水乳糖或其组合。在另一实施例中，填充剂是甘露糖醇或乳糖单水合物。

[0084] 在一个实施例中，组合中拉喹莫德的量小于 0.6mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.1-40.0mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.1-2.5mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.25-2.0mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.1-2.5mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.25mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.3mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.5mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 0.6mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 1.0mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 1.2mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 1.5mg。在另一实施例中，组合中拉喹莫德的量是 2.0mg。

[0085] 在一个实施例中，组合中芬戈莫德的量小于 0.5mg。在另一实施例中，组合中芬戈莫德的量是 0.01-2.5mg。在另一实施例中，组合中芬戈莫德的量是 2.5mg。在另一实施例中，组合中芬戈莫德的量是 0.01-1mg。在另一实施例中，组合中芬戈莫德的量是 0.1mg。在另一实施例中，组合中芬戈莫德的量是 0.25mg。在另一实施例中，组合中芬戈莫德的量是 0.5mg。

[0086] 本发明还提供了一定量的拉喹莫德和一定量的芬戈莫德的用途，其用于制备供治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体用的组合，其中所述拉喹莫德或其医药学上可接受的盐和所述芬戈莫德或其医药学上可接受的盐同时、同期或相伴投与。

[0087] 在一个实施例中，多发性硬化症是复发性多发性硬化症。在另一实施例中，复发性多发性硬化症是复发-缓解型多发性硬化症。

[0088] 本发明还提供了包含一定量的拉喹莫德的医药组合物，其作为辅助性疗法或与芬戈莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体，所述治疗通过向所述个体周期性地投与所述医药组合物和所述芬戈莫德来进行。

[0089] 本发明还提供了包含一定量的芬戈莫德的医药组合物，其作为辅助性疗法或与拉喹莫德组合使用来治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体，所述治疗通过向所述个体周期性地投与所述医药组合物和所述拉喹莫德来进行。

[0090] 本发明还提供了一种向罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体配药或在向所述个体配药中使用的治疗封装，其包含：a) 一或多个单位剂量，每一所述单位剂量包含：i) 一定量的拉喹莫德和 ii) 一定量的芬戈莫德，其中所述单位剂量中所述相应量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在向所述个体相伴投与后有效治疗所述个体，和 b) 用于此的成品医药容器，所述容器含有所述单位剂量，所述容器进一步含有或包含指导所述封装在治疗所述个体中的使用的标签。在一个实施例中，所述单位剂量中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在一起服用时与在所述芬戈莫德不存在下投与所述拉喹莫德或在所述拉喹莫德不存在下投与所述芬戈莫德时相比更有效治疗所述个体。

[0091] 本发明进一步提供了一种呈单位剂型形式的医药组合物，其适用于治疗罹患多发性硬化症或呈现临床孤立综合征的个体，其包含：a) 一定量的拉喹莫德；b) 一定量的芬戈莫德，其中在向所述个体相伴投与所述组合物的所述单位剂型中的一者或多者后，所述组合中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德有效治疗所述个体。在一个实施例中，所述单位剂量中所述各别量的所述拉喹莫德和所述芬戈莫德在一起服用时与在所述芬戈

莫德不存在下投与所述拉喹莫德或在所述拉喹莫德不存在下投与所述芬戈莫德时相比更有效治疗所述个体。

[0092] 对于前述实施例,预期本文所揭示的每一实施例适用于其它所揭示实施例中的每一者。

[0093] 芬戈莫德

[0094] 芬戈莫德混合物、组合物、其制造工艺、其用于治疗各种病况的用途以及相应剂量和方案描述于例如美国专利申请公开案第 2012-0184617 号、第 2009-0176744 号、第 2009-0082347 号以及第 2011-0152380 号、美国专利第 5,719,176 号以及佩尔蒂埃 (Pelletier) 和哈夫勒 (Hafler) (2012) “用于多发性硬化症的芬戈莫德 (Fingolimod for Multiple Sclerosis)” 新英格兰医学杂志 (New England Journal of Medicine), 366(4):339-347, 其每一者特此以其全文引用的方式并入本申请案中。

[0095] 拉喹莫德

[0096] 拉喹莫德混合物、组合物以及其制造工艺描述于例如美国专利第 6,077,851 号、美国专利第 7,884,208 号、美国专利第 7,989,473 号、美国专利第 8,178,127 号、美国申请公开案第 2010-0055072 号、美国申请公开案第 2012-0010238 号以及美国申请公开案第 2012-0010239 号, 其每一者特此以其全文引用的方式并入本申请案中。

[0097] 拉喹莫德治疗各种病况的用途以及相应剂量和方案描述于美国专利第 6,077,851 号 (多发性硬化症、胰岛素依赖型糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、发炎性肠病、牛皮癣、发炎性呼吸病症、动脉粥样硬化、中风以及阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease))、美国申请公开案第 2011-0027219 号 (克罗恩氏病)、美国申请公开案第 2010-0322900 号 (复发-缓解型多发性硬化症)、美国申请公开案第 2011-0034508 号 (脑源性神经营养因子 (BDNF) 相关的疾病)、美国申请公开案第 2011-0218179 号 (活性狼疮肾炎)、美国申请公开案第 2011-0218203 号 (类风湿性关节炎)、美国申请公开案第 2011-0217295 号 (活性狼疮关节炎) 以及美国申请公开案第 2012-0142730 号 (在 MS 患者中减轻疲劳、改善生活质量以及提供神经保护), 其每一者特此以其全文引用的方式并入本申请案中。

[0098] 如本申请案中所用的拉喹莫德的医药学上可接受的盐包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、锰盐、铜盐、锌盐、铝盐以及铁盐。拉喹莫德的盐调配物和其制备工艺描述于例如美国专利第 7,589,208 号和 PCT 国际申请公开案第 W02005/074899 号中, 其特此以引用的方式并入本申请案中。

[0099] 拉喹莫德可与根据预期投与形式适当选择并与常规制药实践一致的适合的医药稀释剂、增量剂、赋形剂或载剂 (本文中统称为医药学上可接受的载剂) 掺合投与。单位可呈适于口服投与的形式。拉喹莫德可单独投与, 但通常与医药学上可接受的载剂混合并且以片剂或胶囊、脂质体形式或以聚结粉末形式共同投与。适合的固体载剂的实例包括乳糖、蔗糖、明胶以及琼脂。胶囊或片剂可容易地调配, 且可被制成易于吞咽或咀嚼; 其它固体形式包括颗粒和松散粉末。

[0100] 片剂可含有适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂以及熔融剂。举例来说, 对于以片剂或胶囊的剂量单位形式口服投与, 可将活性药物组分与口服无毒的医药学上可接受的惰性载剂 (例如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷

酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纤维素等)组合。适合的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成胶(如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、滑石等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、三仙胶、交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠等。

[0101] 可用于调配本发明的口服剂型的技术、医药学上可接受的载剂和赋形剂的具体实例描述于例如美国专利第 7,589,208 号、PCT 国际申请公开案第 W02005/074899 号、第 W02007/047863 号以及第 2007/146248 号。

[0102] 用于制造适用于本发明的剂型的一般技术和组合物描述于以下参考文献中:现代制药学(Modern Pharmaceutics),第 9 章和第 10 章(班克(Banker)和罗德(Rhodes)编,1979);药物剂型:片剂(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(利伯曼(Lieberman)等人,1981);安斯艾尔(Ansel),药物剂型引言(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)第 2 版(1976);雷明顿氏制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第 17 版(宾夕法尼亚州伊斯顿的默克出版公司(Mack Publishing Company,Easton,Pa.),1985);制药科学进展(Advances in Pharmaceutical Sciences)(戴维·甘德顿(David Ganderton),崔佛琼斯(Trevor Jones)编,1992);制药科学进展第 7 卷(戴维·甘德顿,崔佛·琼斯,詹姆斯·麦吉尼蒂(James McGinity)编,1995);用于药物剂型的水性聚合包衣(药物和制药科学)(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)),36 系列(詹姆斯·麦吉尼蒂编,1989);药物微粒载剂:治疗应用:药物和制药科学(Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第 61 卷(阿伦·罗兰德(Alain Rolland)编,1993);药物向胃肠道的递送(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(生物学中的埃利斯霍伍德丛书:制药技术系列(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences.Series in Pharmaceutical Technology);J.G.哈迪(J.G.Hardy),S.S.戴维斯(S.S.Davis),克莱夫 G.威尔逊(Clive G.Wilson)编);现代制药学药物和制药科学(Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第 40 卷(吉尔伯特 S.班克(Gilbert S.Banker),克里斯多夫 T.罗德(Christopher T.Rhodes)编)。这些参考文献特此以全文引用的方式并入本申请案中。

[0103] 揭示了一种使用拉喹莫德与芬戈莫德治疗罹患复发性多发性硬化症或呈现 CIS 的个体(例如人类患者)的方法,所述方法提供了与每一单独药剂相比更有效的治疗。先前已在例如美国专利第 6,077,851 号中表明拉喹莫德用于复发性多发性硬化症的用途。然而,本发明者意外地发现拉喹莫德和芬戈莫德的组合与每一单独药剂相比对于治疗罹患 MS 或呈现 CIS 的个体尤其有效。

[0104] 术语

[0105] 如本文所用,且除非另有说明,否则以下术语中的每一者应具有下文阐述的定义。

[0106] 如本文所用,“拉喹莫德”意指拉喹莫德酸或其医药学上可接受的盐。

[0107] 如本文所用,“芬戈莫德”意指芬戈莫德酸或其医药学上可接受的盐。

[0108] 如本文所用,如以毫克测量的拉喹莫德或芬戈莫德的“量”或“剂量”是指制剂(无

论制剂形式如何)中所存在的拉喹莫德或芬戈莫德酸的毫克。“0.6mg 拉喹莫德的剂量”意指制剂中拉喹莫德酸的量是0.6mg,无论制剂形式如何。因此,在呈盐(例如拉喹莫德钠盐)形式时,由于存在其它盐离子,故提供0.6mg 拉喹莫德的剂量所必需的盐形式的重量将大于0.6mg(例如0.64mg)。类似地,在呈盐(例如芬戈莫德盐酸盐)形式时,由于存在其它盐离子,故提供0.5mg 芬戈莫德的剂量所必需的盐形式的重量将大于0.5mg(例如0.56mg)。

[0109] 如本文所用,“单位剂量(unit dose)”、“单位剂量(unit doses)”以及“单位剂型”意指单一药物投与实体。

[0110] 如本文所用,“约”在数值或范围的情形下意指所叙述或所主张的数值或范围的 $\pm 10\%$ 。

[0111] 如本文所用,组合物“不含”化学实体意指,所述组合物含有(如果有的话)尽管所述化学实体并非调配物的一部分且在制造制程的任一部分期间肯定不会添加但仍不可避免的化学实体的量。举例来说,组合物“不含”碱化剂意指碱化剂(如果存在的话)以重量计是所述组合物的少数组分。优选地,当组合物“不含”一种组分时,所述组合物包含小于0.1重量%、0.05重量%、0.02重量%或0.01重量%的所述组分。

[0112] 如本文所用,“碱化剂”可与术语“碱性反应组分”或“碱性剂”互换使用,且是指中和使用其的医药组合物中的质子并提高所述医药组合物的pH值的任一医药学上可接受的赋形剂。

[0113] 如本文所用,“氧化还原剂”是指包括“抗氧化剂”、“还原剂”以及“螯合剂”的化学品的群组。

[0114] 如本文所用,“抗氧化剂”是指选自由以下组成的群组的化合物:生育酚、蛋氨酸、谷胱甘肽、生育三烯酚、二甲基甘氨酸、甜菜碱、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、姜黄、维生素E、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚、甲磺酸去铁敏(deteroxime mesylate)、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、没食子酸丙酯、偏亚硫酸氢钠或偏亚硫酸氢钾、亚硫酸钠或亚硫酸钾、 α 生育酚或其衍生物、抗坏血酸钠、乙二胺四乙酸二钠、BHA(丁基化羟基苯甲醚)、所提及化合物的医药学上可接受的盐或酯以及其混合物。

[0115] 如本文所用的术语“抗氧化剂”也指类黄酮,如选自以下各项的群组的类黄酮:槲皮素(querletin)、桑色素(morin)、柚苷配基(naringenin)和橙皮素(hesperetin)、紫杉叶素(taxifolin)、阿福豆苷(afzelin)、栲素(quercitrin)、杨梅苷(myricitrin)、染料木黄酮(genistein)、芹菜素(apigenin)和鹰嘴豆素A(biochanin A)、黄酮、夫拉平度(flavopiridol)、异类黄酮(如大豆异类黄酮)、染料木黄酮(genistein)、儿茶素(catechin)(如茶叶儿茶素、表没食子儿茶素没食子酸酯)、黄酮醇、表儿茶素(epicatechin)、橙皮素、白杨黄素(chrysin)、香叶木苷(diosmin)、橙皮苷(hesperidin)、叶黄酮(luteolin)以及芸香苷(rutin)。

[0116] 如本文所用,“还原剂”是指选自由以下组成的群组的化合物:含有硫醇的化合物、硫甘油、巯基乙醇、硫甘醇、硫二甘醇、半胱氨酸、硫葡萄糖、二硫苏糖醇(DTT)、二硫-双-马来酰亚胺基乙烷(DTME)、2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)、连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲脒、偏亚硫酸氢钠以及亚硫酸氢铵。”

[0117] 如本文所用,“螯合剂”是指选自由以下组成的群组的化合物:青霉胺、曲恩汀

(trientine)、N,N'-二乙基二硫氨基甲酸酯 (DDC)、2,3,2'-四胺 (2,3,2'-tet)、新亚铜试剂 (neocuproine)、N,N,N',N'-四 (2-吡啶基甲基) 乙二胺 (TPEN)、1,10-菲咯啉 (PHE)、四亚乙基五胺、三亚乙基四胺和三 (2-羧基乙基) 膦 (TCEP)、铁草胺 (ferrioxamine)、CP94、EDTA、呈甲磺酸盐形式的去铁胺 B (deferrioxamine B, DFO) (也称为甲磺酸去铁胺 B (desferrioxamine B mesylate, DFOm))、来自诺华公司 (Novartis) 的除铁灵 (desferal) (先前为 Ciba-Giegy) 以及去铁铁蛋白 (apoferritin)。

[0118] 如本文所用,当医药组合物在储存期间保持活性医药成分的物理稳定性 / 完整性和 / 或化学稳定性 / 完整性时,所述组合物是“稳定的”。此外,“稳定的医药组合物”的特征在于其降解产物的含量与其在时间零点时的含量相比,在 40°C / 75% RH 下 6 个月后不超过 5% 或在 55°C / 75% RH 下两周后不超过 3%。

[0119] 如本文所用,“组合”意指通过同时或同期投与用于疗法中的试剂的集合体。同时投与是指投与拉喹莫德和芬戈莫德的掺合物 (无论真混合物、悬浮液、乳液还是其它物理组合)。在此情况下,所述组合可为在即将投与之前组合的拉喹莫德与芬戈莫德的掺合物或各别容器。同期投与是指同时或在接近得足以观测到相对于拉喹莫德或芬戈莫德单独的活性的协同活性的时间各别投与拉喹莫德和芬戈莫德。

[0120] 如本文所用,“相伴投与”或“相伴地”投与意指在接近得足以使每一药剂的个别治疗作用重叠的时间投与所给的两种药剂。

[0121] 如本文所用,“辅助物”或“辅助性疗法”意指用于疗法中的试剂的集合体,其中接受所述疗法的个体开始一或多种试剂的第一治疗方案,随后开始一或多种除第一治疗方案以外的不同试剂的第二治疗方案,以使并非所述疗法中所用的所有试剂都同时开始。举例来说,向已接受芬戈莫德疗法的患者增加拉喹莫德疗法。

[0122] 如本文所用,当提及拉喹莫德和 / 或芬戈莫德的量时的“有效”是指拉喹莫德和 / 或芬戈莫德当以本发明的方式使用时足以产生与合理益处 / 风险比相称的所需治疗反应而无过度不良副作用 (如毒性、刺激或过敏反应) 的量。

[0123] “向个体投与”或“向 (人类) 患者投与”意指向个体 / 患者给予、配药或施用药品、药物或治疗物以缓解、治愈或减轻与病况 (例如病理性病况) 相关的症状。

[0124] 如本文所用的“治疗”涵盖例如诱导疾病或病症 (例如 RMS) 的抑制、消退或停滞或缓和、减轻、抑制 (suppressing)、抑制 (inhibiting)、降低所述疾病或病症的严重性、消除或实质上消除或改善所述疾病或病症的症状。如施加到呈现 CIS 的患者的“治疗”可意指在已经历与多发性硬化症一致的第一临床发作且具有发展 CDMS 的高风险的患者中延迟临床上明确的多发性硬化症 (CDMS) 的发作、延迟到 CDMS 的进展、降低转化成 CDMS 的风险或降低复发频率。

[0125] “抑制”个体的疾病进展或疾病并发症意指预防或降低个体的疾病进展和 / 或疾病并发症。

[0126] 与 RMS 相关的“症状”包括与 RMS 相关的任一临床或实验室表现且不限于个体可感觉或观察到的表现。

[0127] 如本文所用,“罹患多发性硬化症的个体”或“罹患复发性多发性硬化症的个体”意指临床上已经诊断患有复发性多发性硬化症或复发性多发性硬化症 (RMS, 其包括复发 - 缓解型多发性硬化症 (RRMS) 和继发性进行性多发性硬化症 (SPMS)) 的个体。

[0128] 如本文所用,在“基线”时的个体是如投与拉啞莫德之前的个体。

[0129] 如本文所用的“处于发展 MS(即临床上明确的 MS) 风险中的患者”是呈现 MS 的任一已知风险因素的患者。MS 的已知风险因素包括以下中的任一者:临床孤立综合征(CIS)、提示 MS 的单一发作而无病灶、存在病灶(在 CNS、PNS 或髓磷脂鞘中的任一者中)而无临床发作、环境因素(地理位置、气候、饮食、毒素、日光)、遗传(编码 HLA-DRB1、IL7R- α 以及 IL2R- α 的基因的变异)以及免疫学要素(通过如 EB 病毒(Epstein-Barr virus)实现的病毒性感染、高亲合力 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、抗 NF-L、抗 CSF114(Glc))。

[0130] 如本文所用的“临床孤立综合征(CIS)”是指 1) 提示 MS 的单一临床发作(在本文中可与“第一临床事件”和“第一脱髓鞘事件”互换使用),其例如表现为以下各项的发作:视神经炎、视力模糊、复视、不自主快速眼动、失明、失去平衡、震颤、共济失调、眩晕、肢体笨拙、缺乏协调性、一或多个肢体的虚弱、肌肉张力改变、肌肉僵硬、痉挛、麻刺感、感觉异常、烧灼感、肌肉疼痛、面部疼痛、三叉神经痛、刺性锐痛、灼热麻刺痛、言语缓慢、言辞含糊、言语节奏变化、吞咽困难、疲劳、膀胱问题(包括尿急、尿频、尿不尽以及失禁)、肠问题(包括便秘和肠道控制缺失)、阳痿、性唤起减弱、感觉损失、热敏感性、短期记忆损失、集中力损失或判断能力或推理能力损失,和 2) 至少一个提示 MS 的病灶。在一个具体实例中,CIS 诊断将基于单一临床发作和至少 2 个测量直径为 6mm 或更大的提示 MS 的病灶。

[0131] “复发率”是每单位时间经确认复发的次数。“年复发率”是每一患者的经确认复发次数的平均值乘以 365 并除以患者依靠研究药物的天数。

[0132] “扩展残疾状态量表”或“EDSS”是经常用于对患有多发性硬化症的人的状况进行分类并标准化的评级系统。得分在代表正常神经检查的 0.0 到代表因 MS 所致的死亡的 10.0 范围内。得分是基于对功能系统(FS)的神经测试和检查,这些功能系统是控制身体功能的中枢神经系统的区域。功能系统是:锥体(行走能力)、小脑(协调性)、脑干(言语和吞咽)、感觉(触觉和疼痛)、肠和膀胱功能、视觉、心理以及其它(包括任何其它归因于 MS 的神经发现)(库里茨克 JF,1983)。

[0133] EDSS 的“经确认进展”或如通过 EDSS 得分所测量的“经确认疾病进展”被定义为,如果基线 EDSS 在 0 与 5.0 之间,那么为自基线 EDSS 增加 1 分,或者如果基线 EDSS 是 5.5,那么为增加 0.5 分。为了视为经确认进展,所述变化(1 分或 0.5 分)必须持续至少 3 个月。另外,不可在复发期间进行进展的确认。

[0134] “不良事件”或“AE”意指被投与医学产品的临床试验个体中的与治疗无因果关系的任何不幸医学发生。因此,不良事件可为任何不利且不欲的体征,包括时间上与研究性医学产品的使用相关的异常实验室发现、症状或疾病,无论是否认为与研究性医学产品相关。

[0135] “Gd 增强病灶”是指由血脑屏障崩溃导致的病灶,血脑屏障崩溃出现在使用钆造影剂的造影研究中。钆增强提供了关于病灶的年龄的信息,因为 Gd 增强病灶通常发生在病灶形成的六周时期内。

[0136] “磁化传递成像”或“MTI”是基于体相水质子与大分子质子之间的磁化相互作用(通过偶极和/或化学交换)。通过将偏共振射频脉冲施加到大分子质子,接着将这些质子的饱和度传递到体相水质子。结果是信号减弱(可见质子的净磁化降低),此取决于组织大分子与体相水之间的 MT 的量值。“MT”或“磁化传递”是指从水的氢原子核的纵向磁化的传递,所述纵向磁化已限制到以许多自由度运动的水的氢原子核的运动。使用 MTI,可看到大

分子（例如在膜或脑组织中）的存在或不存在（梅塔 (Mehta), 1996 ; 格罗斯曼 (Grossman), 1994)。

[0137] “磁共振光谱法”或“MRS”是与磁共振成像 (MRI) 相关的专用技术。MRS 用于测量身体组织中不同代谢物的含量。MR 信号产生对应于所“激发”同位素的不同分子排列的共振光谱。这一特征用于诊断某些代谢障碍, 尤其是影响脑者 (罗森 (Rosen), 2007) 以及用于提供关于肿瘤代谢的信息 (戈尔德 (Golder), 2007)。

[0138] 如本文所用, “移动性”是指与行走、行走速度、步态、腿肌肉强度、腿功能有关的能力且在有无辅助的情况下运动的能力。移动性可通过若干测试中的一者或多者来评估, 包括 (但不限于) 步行指数、时控 25 英尺行走、六分钟行走 (6MW)、下肢徒手肌力测试 (LEMMT) 以及 EDSS。移动性还可由个体通过例如问卷来报导, 包括 (但不限于) 12 项多发性硬化症行走量表 (MSWS-12)。受损的移动性是指与移动性有关的任何损伤、困难或残疾。

[0139] “T1 加权的 MRI 影像”是指着重可使病灶可视化的 T1 对比度的 MR 影像。T1 加权的 MRI 影像中的异常区域是“低信号”并呈现为暗点。这些点通常是较老病灶。

[0140] “T2 加权的 MRI 影像”是指着重可使病灶可视化的 T2 对比度的 MR 影像。T2 病灶代表新发炎活性。

[0141] “六分钟行走 (6MW) 测试”是被研发成评估患有 COPD 的患者的运动能力的常用测试 (盖亚特 (Guyatt), 1985)。其也已用于测量多发性硬化症患者的移动性 (临床试验网站 (Clinical Trials Website))。

[0142] “时控 25 英尺行走”或“T25-FW”是基于时控 25 行走的定量移动性和腿功能表现测试。将患者引导到明确标记的 25 英尺路程的一端并指示其尽可能快但安全地行走 25 英尺。时间是从开始指示的起始点和当患者已到达 25 英尺标记时的终点计算的。通过使患者返回行走相同距离来立即再次执行所述任务。患者在进行这一任务时可使用辅助性装置。T25-FW 的得分是两次完整试验的平均值。这一得分可单独地使用或用作 MSFC 合成得分的一部分 (全国 MS 协会网站 (National MS Society Website))。

[0143] 多发性硬化症的主要症状之一是疲劳。疲劳可通过若干测试来测量, 包括 (但不限于) 疲劳影响量表的法国有效版本 (EMIF-SEP) 得分和欧洲生活质量 (EuroQoL) 问卷 (EQ5D) 的降低。其它测试包括 (但不限于) 临床医生对变化的总体印象 (CGIC) 和个体总体印象 (SGI) 以及 EQ-5D, 其可用于评估 MS 患者的一般健康状况和生活质量。

[0144] “步行指数”或“AI”是由豪泽 (Hauser) 等人研发以通过评估行走 25 英尺所需的时间和辅助程度来评估移动性的评级量表。得分在 0 (无症状且完全活动的) 到 10 (卧床不起的) 范围内。要求患者尽可能快且安全地行走所标记的 25 英尺路程。检查者记录所需要的时间和辅助类型 (例如手杖、助步车、拐杖)。(豪泽, 1983)

[0145] “EQ-5D”是用作适用于一系列健康状况和治疗的、健康结果的量度的标准化问卷仪器。其提供了健康状况的、可用于健康照护的临床和经济评估以及人口健康调查的简单描述性曲线和单一指数值。EQ-5D 是由“EuroQoL”团体研发的, 其包含最初来自英国 (England)、芬兰 (Finland)、荷兰 (the Netherlands)、挪威 (Norway) 以及瑞典 (Sweden) 的七个中心的国际性、多语言、多学科研究人员的网络。EQ-5D 问卷不受专利权限限制且可从 EuroQoL 获得。

[0146] “SF-36”是具有 36 个问题的多目的、简短形式健康调查, 其产生功能性健康和良

好状态得分的 8 级曲线以及基于心理测量的身体和心理健康总结量度和基于偏好的健康效用指数。其是一般量度,如与靶向特定年龄、疾病或治疗群组的量度相对。所述调查是由罗得岛州普罗维登斯的品质测量公司 (QualityMetric, Inc. of Providence, RI) 研发的且可从其获得。

[0147] “医药学上可接受的载剂”是指适用于人和 / 或动物而无过度不良副作用 (如毒性、刺激以及过敏反应) 的与合理益处 / 风险比相称的载剂或赋形剂。其可为用于将本发明化合物递送到个体的医药学上可接受的溶剂、悬浮剂或媒剂。

[0148] 应了解当提供参数范围时,本发明也提供所述范围内的所有整数和其十分位。举例来说,“0.1-2.5 毫克 / 天”包括 0.1 毫克 / 天、0.2 毫克 / 天、0.3 毫克 / 天等直到 2.5 毫克 / 天。

[0149] 通过参考后续实验细节将更好地了解本发明,但所属领域的技术人员将易于了解所详述的具体实验仅说明如更充分地描述于其后随附权利要求书中的本发明。

[0150] 实验细节

[0151] 实例 1:拉啞莫德单独或与芬戈莫德组合在 MOG 诱导的 EAE 中的功效的评估

[0152] 在这一实验中,使用次最佳剂量的拉啞莫德 (10mg/kg) 单独或与辅助性芬戈莫德 (0.3mg/kg) 一起治疗 MOG 诱导的 EAE 小鼠,以评估拉啞莫德单独或与芬戈莫德组合的功效。小鼠的 C57B1 品系中的 MOG 诱导的实验性自体免疫性脑脊髓炎 (EAE) 是测试用于 MS 治疗的候选分子的功效的确立的 EAE 模型。

[0153] 基于拉啞莫德 (0.6 毫克 / 天) 和芬戈莫德 (0.5 毫克 / 天) 在人类中的已知有效剂量来选择剂量 (FDA 新闻发布 (FDA News Release), 2010; 美国专利申请公开案 2010-0322900)。国家卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 在下文提供了等效表面积剂量转换因数的表 (表 1), 所述表提供了解释物种之间表面积与重量比的转换因数。

[0154] 表 1:等效表面积剂量转换因数

[0155]

转为						
		小鼠 20 g	大鼠 150 g	猴子 3 kg	狗 8 kg	人 60 kg
X	小鼠	1	1/2	1/4	1/6	1/12
	大鼠	2	1	1/2	1/4	1/7
	猴子	4	2	1	3/5	1/3
	狗	6	4	1 2/3	1	1/2
	人	12	7	3	2	1

[0156] 因此,来自这一小鼠研究的数据代表了可在拉啞莫德和芬戈莫德以相应人类剂量治疗的人类患者中所预期者。

[0157] 程序

[0158] 在所有小鼠中通过注射致脑炎乳液 (MOG/CFA) 和在第一天和 48 小时后腹膜内注射百日咳毒素来诱导疾病。

[0159] • 通过口服给药来投与剂量水平为 0.3mg/kg (次最佳) 和 1mg/kg (最佳) 的芬戈莫德,每天一次 (QD)。

[0160] • 通过口服途径来投与剂量水平为 10mg/kg(次最佳)和 25mg/kg(最佳)的拉喹莫德,每天一次(QD)。

[0161] • 从疾病诱导-第1天直到研究结束为止,防治性投与芬戈莫德和拉喹莫德两者。

[0162] EAE 的诱导:

[0163] 通过在右侧腹以 0.2 毫升/小鼠的体积皮下注射致脑炎乳液来诱导 EAE。在诱导当天,以 0.2 毫升/小鼠的体积剂量腹膜内注射百日咳毒素。在 48 小时后重复注射百日咳毒素。

[0164] 测试程序:

[0165] 第 0 天:将 MOG 皮下注射到右侧腹中,腹膜内注射百日咳毒素,开始每天的拉喹莫德治疗。

[0166] 第 2 天:腹膜内注射百日咳毒素。

[0167] 第 10 天:起始对小鼠的 EAE 临床体征的评分。

[0168] 第 30 天:研究结束。

[0169] 材料:

[0170] 1. 芬戈莫德

[0171] 2. 拉喹莫德

[0172] 3. 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MT),迪夫科公司 (Difco)

[0173] 4. 百日咳毒素,西格玛公司 (Sigma)

[0174] 5. MOG35-55,制造商:纳瓦泰德公司 (Novatide)

[0175] 6. 完全弗氏佐剂 (Complete Freund's Adjuvant, CFA),西格玛公司

[0176] 7. 盐水,制造商:戴莫 S.A 公司 (DEMO S.A)

[0177] 8. 无菌重蒸馏水 (DDW)

[0178] 实验动物:

[0179] 所述研究中使用 C57BL/6 品系的健康、未经产的非怀孕雌性小鼠。

[0180] 所述动物称重为 18-22 克,且接收时为约 8 周大。

[0181] 在交付当天记录动物的体重。

[0182] 在治疗开始之前,将明显健康的动物任意地指定给各研究群组。

[0183] 通过使用耳标来个别地识别小鼠。每一笼子上的颜色编码卡提供包括笼子编号、群组编号以及识别的信息。

[0184] EAE 诱导:

[0185] 通过注射由 MOG(150.0 微克/小鼠)和含有结核分枝杆菌的 CFA(2mg MT/mL CFA)组成的致脑炎混合物(乳液)来诱导 EAE。

[0186] 将体积为 0.2ml 的乳液皮下注射到小鼠的侧腹中。

[0187] 在诱导当天和 48 小时后腹膜内注射 0.2ml 剂量体积的百日咳毒素(总量将为 $0.1+0.1=0.2$ 微克/小鼠)。

[0188] 研究设计:根据下表 2 将小鼠随机分配成 6 组。

[0189]

组别	治疗组 (治疗起始)	剂量/天	投药途径	方案
1	媒介	10 ml/kg	口服, QD	芬戈莫德和拉啞莫德两者均在从第 1 天到第 30 天每天投与
2	拉啞莫德	10 mg/kg	口服, QD	
2	拉啞莫德	25 mg/kg	口服, QD	
4	芬戈莫德	0.3 mg/kg	口服, QD	
5	芬戈莫德	1 mg/kg	口服, QD	
6	拉啞莫德+芬戈莫德	10 mg/kg + 0.3 mg/kg	口服 (QD) + 口服 (QD)	

[0190] 致脑炎乳液的制备和投与

[0191] 油状物部分:将 20mg MT 添加到 20ml CFA 中,以得到 1+1 = 2mg/ml MT)。

[0192] 液体部分:将 15mg MOG 或等效物稀释于 10ml 生理盐水中,以得到 1.5mg/ml MOG 储备溶液。

[0193] 乳液是由两个使用 Leur 锁彼此连接的注射器中的油状物和液体部分的相等部分 (1:1) 制成的,以得到 0.75mg/ml 和 1mg/ml MT。将乳液转移到胰岛素注射器中,且将 0.2ml 注射到每一小鼠的右侧腹。剂量 = 0.15 毫克 MOG 和 0.2 毫克 MT/ 小鼠。

[0194] 百日咳毒素的制备和投与:

[0195] 将 50 μ L 百日咳毒素 (200 μ g/ml) 添加到 19.95ml 盐水中,得到 500ng/ml。在致脑炎物质注射当天和 48 小时后腹膜内投与百日咳毒素 (100.0 纳克 / 0.2 毫升 / 小鼠) - 总共 200 纳克 / 小鼠。

[0196] 测试物品的制备和投与

[0197] 芬戈莫德调配物:

[0198] 对芬戈莫德进行称重,且添加无菌 DDW,从而针对 0.3mg/kg 和 1.0mg/kg 的剂量水平分别得到 0.03mg/ml 和 0.1mg/ml。针对 0.3mg/kg 和 1.0mg/kg 的剂量水平,分别以芬戈莫德的两个浓度 (0.03mg/ml 和 0.1mg/ml) 通过口服途径投与小鼠 200 微升 / 小鼠的体积剂量水平。

[0199] 拉啞莫德调配物:

[0200] 在 DDW 中制备浓度为 1.0mg/ml 和 2.5mg/ml 的拉啞莫德。将测试调配物储存在 2°C -8°C 下,直到在琥珀色瓶中使用为止。

[0201] 针对 10mg/kg 和 25mg/kg 的剂量水平,分别以拉啞莫德的两个浓度 (1.0mg/ml 和 2.5mg/ml) 通过口服途径投与小鼠 200 微升 / 小鼠的体积剂量水平。

[0202] 芬戈莫德和拉啞莫德调配物两者均从第 1 天每天一次 (QD) 进行投与。

[0203] 拉啞莫德与芬戈莫德的投与之间每天维持六小时间隔。

[0204] EAE 临床体征:从 EAE 诱导 (第一次注射 MOG) 后第 10 天每天观测小鼠,且根据下文所呈现表中所述的等级对 EAE 临床体征进行计分。

[0205] 表 3 :EAE 临床体征的评估

[0206]

得分	体征	描述
0	行为正常	无神经体征。
1	尾巴无力	部分或整个尾巴无力且下垂。
2	翻正反射	动物在躺倒时难以滚动站起来
3	后腿虚弱	行走摇摆-小鼠行走时后腿不稳
4	后腿麻痹	小鼠拖着其后腿，但能使用其前腿来回移动
5	完全麻痹	小鼠不能来回移动，其看起来较瘦且憔悴。
6	垂死/死亡	

[0207] 认为所有得分为 1 和以上的小鼠患病。当第一临床体征出现时，给予所有小鼠浸泡在水中的食物，将食物散布于笼子的垫料上的不同地方。

[0208] 结果解释

[0209] 疾病发生率（疾病率）的计算

[0210] • 对每一组中的患病动物数求和。

[0211] • 疾病发生率被计算为

[0212]

$$\text{疾病发生率} = \left(\frac{\text{治疗组中患病小鼠数}}{\text{对照组中患病小鼠数}} \right)$$

[0213] • 发生率的抑制百分比被计算为

[0214]

$$\text{发生率的抑制 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{治疗组中患病小鼠数}}{\text{对照组中患病小鼠数}} \right) \times 100$$

[0215] 死亡 / 垂死比率（死亡率）的计算

[0216] • 对每一组中的死亡或垂死动物数求和。

[0217] • 疾病死亡率被计算为

[0218]

$$\text{疾病死亡率} = \left(\frac{\text{治疗组中的死亡或垂死小鼠数}}{\text{对照组中的死亡或垂死小鼠数}} \right)$$

[0219] • - 死亡率的抑制百分比被计算为

[0220]

$$\text{死亡率的抑制 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{治疗组中的死亡或垂死小鼠数}}{\text{对照组中的死亡或垂死小鼠数}} \right) \times 100$$

[0221] 疾病持续时间的计算

[0222] 以天表示的疾病平均持续时间被计算为

[0223]

$$\text{平均持续时间} = \left(\frac{\sum \text{每一小鼠的疾病持续时间}}{\text{所述组中的小鼠数}} \right)$$

[0224] 疾病发作的平均延迟的计算

[0225] • 以天表示的疾病平均发作被计算为

[0226]

$$\text{平均发作} = \left(\frac{\Sigma \text{每一小鼠的疾病发作}}{\text{所述组中的小鼠数}} \right)$$

[0227] • 以天表示的疾病发作的平均延迟通过从测试组减去对照组的疾病平均发作来计算。

[0228] 平均最大得分和抑制百分比的计算

[0229] • 每一组的平均最大得分 (MMS) 被计算为

[0230]

$$MMS = \left(\frac{\Sigma \text{每一小鼠的最大得分}}{\text{所述组中的小鼠数}} \right)$$

[0231] • MMS 的抑制百分比被计算为

[0232]

$$MMS \text{ 的抑制 } (\%) = \left(1 - \frac{\text{治疗组的 MMS}}{\text{对照组的 MMS}} \right) \times 100$$

[0233] 组平均得分和抑制百分比的计算

[0234] • 对测试组中每一小鼠的每天得分求和, 且个别平均每天得分 (IMS) 被计算为

[0235]

$$IMS = \left(\frac{\Sigma \text{小鼠的每天得分}}{\text{观察期 (天)}} \right)$$

[0236] • 平均组得分 (GMS) 被计算为

[0237]

$$GMS = \left(\frac{\Sigma \text{每一小鼠的 IMS}}{\text{所述组中的小鼠数}} \right)$$

[0238] • 抑制百分比被计算为

[0239]

$$GMS \text{ 的抑制 } (\%) = \left(1 - \frac{\text{治疗组的 GMS}}{\text{对照组的 GMS}} \right) \times 100$$

[0240] 结果

[0241] 每一组与媒剂治疗的对照组相比的发生率、死亡率、组平均得分 (GMS)、疾病持续时间、疾病发作以及活性的总结显示于总结表 4 中。治疗组的临床曲线以图解方式呈现于图 1 中。

[0242] 在使用剂量水平为 0.3mg/kg (次最佳剂量) 和 1mg/kg (最佳剂量) 的芬戈莫德治疗的组中, 当与投与媒剂的对照组相比时, 根据 GMS 分别观测到 56.3% 和 81.3% 活性。

[0243] 在使用剂量水平为 10mg/kg (次最佳剂量) 和 25mg/kg (最佳剂量) 的拉喹莫德治疗的组中, 当与投与媒剂的对照组相比时, 根据 GMS 分别观测到 53.1% 和 81.1% 活性。

[0244] 当与投与媒剂的对照组相比时, 根据 GMS, 在使用次最佳剂量水平为 0.3mg/kg 的芬戈莫德与次最佳剂量的拉喹莫德 (10mg/kg) 组合治疗的组中 EAE 的总阻断所呈现的活性优于最佳剂量的单独芬戈莫德 (1mg/kg) (其中观测到 81.3% 活性) 和最佳剂量的单独拉喹

莫德 (25mg/kg) (其中观测到 81.1% 活性)。

[0245] 表 4 : 测试物品 : 单独和呈组合形式的拉啞莫德和芬戈莫德

[0246] 死亡率、发生率、GMS、持续时间以及发作。

[0247]

治疗	死亡率	发生率	GMS 值	平均值	
				发作 (天)	持续时间 (天)
阴性对照媒介 10 ml/kg	1/15	15/15	3.2 ± 0.6 $p < 0.001$	9.1 ± 0.9	21.9 ± 0.9
拉啞莫德 10 mg/kg	0/15	13/15	1.5 ± 0.8 $p < 0.001$	17.1 ± 6.3 $p < 0.001$	14.1 ± 6.4 $p < 0.001$
拉啞莫德 25 mg/kg	0/15	7/15	0.6 ± 0.8 $p < 0.001$	22.9 ± 9.0 $p < 0.001$	8.1 ± 9.0 $p < 0.001$
芬戈莫德 0.3 mg/kg	0/15	13/15	1.4 ± 0.8 $p < 0.001$	16.0 ± 6.7 $p < 0.001$	15.0 ± 6.7 $p < 0.001$
芬戈莫德 1 mg/kg	0/15	8/15	0.6 ± 0.8 $p < 0.001$	21.7 ± 9.3 $p < 0.001$	7.59 ± 9.1 $p < 0.001$
拉啞莫德+芬戈莫德 10 mg/kg+0.3 mg/kg	0/15	0/15	0.0 ± 0.0 $p < 0.001$	31.0 ± 0.0 $p < 0.001$	0.0 ± 0.0 $p < 0.001$

[0248]

[0249] 结论

[0250] 在此研究中, 每一单独化合物显示疾病严重性的剂量依赖性抑制。

[0251] 然而, 尽管所测试的较低剂量 (10mg/kg 拉啞莫德和 0.3mg/kg 芬戈莫德) 个别地适度地有效, 芬戈莫德和拉啞莫德的组合当各自以其各别较低剂量投与时足够有效, 以使得其完全消除疾病。这一意外结果表明了较低且次最佳剂量的拉啞莫德和芬戈莫德可组合使用以实现大于加性治疗结果, 且提供了所述组合可用于治疗性治疗人类 MS 和 CIS 患者的证据。

[0252] 实例 2 : 对拉啞莫德作为芬戈莫德的辅助性疗法在多发性硬化症 (MS) 患者中的功效的评估

[0253] 周期性口服投与拉啞莫德 (口服 0.6 毫克 / 天或 1.2 毫克 / 天) 作为辅助性疗法用于罹患 MS 的一种形式且已接受芬戈莫德 (口服 0.5 毫克 / 天) 的人类患者提供临床上有意义的优点, 且与当单独投与芬戈莫德 (以相同剂量) 时相比更有效 (至少提供加性效应或超过加性效应) 治疗患者。

[0254] 周期性口服投与芬戈莫德 (口服 0.5 毫克 / 天) 作为辅助性疗法用于罹患 MS 的一种形式且已接受拉啞莫德 (口服 0.6 毫克 / 天或 1.2 毫克 / 天) 的人类患者提供临床上有意义的优点, 且与当单独投与拉啞莫德 (以相同剂量) 时相比更有效 (至少提供加性效应或超过加性效应) 治疗患者。

[0255] 辅助性疗法还提供了治疗患者的功效 (至少提供加性效应或超过加性效应) 而无过度不良反应或不影响治疗的安全性。与当单独投与每一药剂时相比 :

[0256] 1. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 减少多发性硬化症患者的脑容量减小 (通过脑容量变化百分比 (PBVC) 测定)。

[0257] 2. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 延长多发性硬化症患者的

到经确认疾病进展的时间 (CDP), 其中 CDP 被定义为 EDSS 从基线持续增加 ≥ 1 分持续至少 3 个月。不可在复发期间确认进展。

[0258] 3. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 减少多发性硬化症患者的全脑 MTR 直方图所观测到的异常。

[0259] 4. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 减少多发性硬化症患者的经确认复发次数且因此降低复发率。

[0260] 5. 辅助性疗法还更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 减少多发性硬化症患者的身体残疾的累积, 如通过 EDSS 的到经确认进展的时间所测量。

[0261] 6. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 减少多发性硬化症患者的 MRI 监测的疾病活动性, 如通过以下所测量: T1 加权影像上 T1Gd 增强病灶的累积数目、新 T1 低信号病灶的累积数目、新 T2 病灶的累积数目、T1 加权影像上新 T1 低信号病灶的累积数目 (黑洞)、活性 (新 T2 或 GdE-T1) 病灶的数目、GdE 病灶的存在或不存在、T1Gd 增强病灶的总体积变化、T2 病灶的总体积变化和 / 或皮质厚度。

[0262] 7. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 降低多发性硬化症患者的脑萎缩。

[0263] 8. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 减少多发性硬化症患者的复发频率、临床恶化频率以及经确认进展的风险。

[0264] 9. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 延长多发性硬化症患者的到经确认复发的时间。

[0265] 10. 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 改良多发性硬化症患者的一般健康状况 (如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估)、关于工作的症状严重性 (如通过工作效率与活动损伤一般健康 (WPAI-GH) 问卷评估) 以及生活质量。

[0266] 11. 在双盲研究阶段期间, 辅助性疗法更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 降低多发性硬化症患者的脑功能障碍 / 认知障碍 (如通过符号数字形式测试 (SDMT) 评估)。

[0267] 投与拉喹莫德 (口服 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 作为芬戈莫德 (口服 0.5 毫克 / 天) 的辅助性疗法提供临床上有意义的优点, 且与当单独投与芬戈莫德 (以相同剂量) 时相比更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 延迟呈现提示 MS 的 CIS 的患者的到临床上明确的 MS 的转化。

[0268] 投与拉喹莫德 (口服 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 作为芬戈莫德 (口服 0.5 毫克 / 天) 的辅助性疗法提供临床上有意义的优点, 且与当单独投与芬戈莫德 (以相同剂量) 时相比更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 降低处于发展 MS 的高风险中的人的临床上明确的 MS 的发展速率、脑中 MRI 检测的新病灶的出现、脑中病灶区域的累积以及脑萎缩, 且更有效减少这些人的临床上明确的 MS 的出现并预防不可逆的脑损伤。

[0269] 投与芬戈莫德 (口服 0.5 毫克 / 天) 作为拉喹莫德 (口服 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 的辅助性疗法提供临床上有意义的优点, 且与当单独投与拉喹莫德 (以相同剂量) 时相比更有效 (提供加性效应或超过加性效应) 延迟呈现提示 MS 的 CIS 的患者的到临床上明确的 MS 的转化。

[0270] 投与芬戈莫德 (口服 0.5 毫克 / 天) 作为拉喹莫德 (口服 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 的辅助性疗法提供临床上有意义的优点, 且与当单独投与拉喹莫德 (以相同剂量)

时相比更有效（提供加性效应或超过加性效应）降低处于发展 MS 的高风险中的人的临床上明确的 MS 的发展速率、脑中 MRI 检测的新病灶的出现、脑中病灶区域的累积以及脑萎缩，且更有效减少这些人的临床上明确的 MS 的出现并预防不可逆的脑损伤。

[0271] 实例 3：对拉喹莫德与芬戈莫德的组合在多发性硬化症 (MS) 患者中的功效的评估

[0272] 向罹患复发性形式的多发性硬化症的人类患者周期性口服投与拉喹莫德（0.6 毫克 / 天或 1.2 毫克 / 天）与芬戈莫德（口服 0.5 毫克 / 天）的组合与当单独投与拉喹莫德时或当单独投与芬戈莫德（以相同剂量）时相比提供治疗患者的增加的功效（至少提供加性效应或超过加性效应）。组合疗法也提供治疗患者的功效（至少提供加性效应或超过加性效应）而无过度不良副作用或不影响治疗的安全性。

[0273] 组合疗法提供临床上有意义的优点，且与当单独投与拉喹莫德或芬戈莫德（以相同剂量）时相比按以下方式更有效（至少提供加性效应或超过加性效应）治疗患者：

[0274] 1. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）减少多发性硬化症患者的脑容量减小（通过脑容量变化百分比 (PBVC) 测定）。

[0275] 2. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）延长多发性硬化症患者的到经确认疾病进展的时间 (CDP)，其中 CDP 被定义为 EDSS 从基线持续增加 ≥ 1 分持续至少 3 个月。不可在复发期间确认进展。

[0276] 3. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）减少多发性硬化症患者的全脑 MTR 直方图所观测到的异常。

[0277] 4. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）减少多发性硬化症患者的经确认复发次数且因此降低复发率。

[0278] 5. 组合疗法还更有效（提供加性效应或超过加性效应）减少多发性硬化症患者的身体残疾的累积，如通过 EDSS 的到经确认进展的时间所测量。

[0279] 6. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）减少多发性硬化症患者的 MRI 监测的疾病活动性，如通过以下所测量：T1 加权影像上 T1Gd 增强病灶的累积数目、新 T1 低信号病灶的累积数目、新 T2 病灶的累积数目、T1 加权影像上新 T1 低信号病灶的累积数目（黑洞）、活性（新 T2 或 GdE-T1）病灶的数目、GdE 病灶的存在或不存在、T1Gd 增强病灶的总体积变化、T2 病灶的总体积变化和 / 或皮质厚度。

[0280] 7. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）降低多发性硬化症患者的脑萎缩。

[0281] 8. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）减少多发性硬化症患者的复发频率、临床恶化频率以及经确认进展的风险。

[0282] 9. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）延长多发性硬化症患者的到经确认复发的时间。

[0283] 10. 组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）改良多发性硬化症患者的健康状况（如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估）、关于工作的症状严重性（如通过工作效率与活动损伤一般健康 (WPAI-GH) 问卷评估）以及生活质量。

[0284] 11. 在双盲研究阶段期间，组合疗法更有效（提供加性效应或超过加性效应）降低多发性硬化症患者的脑功能障碍 / 认知障碍（如通过符号数字形式测试 (SDMT) 评估）。

[0285] 投与拉喹莫德（口服 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天）与芬戈莫德（口服 0.5 毫克

/天)的组合提供临床上有意义的优点,且与当单独投与芬戈莫德(以相同剂量)时相比更有效(提供加性效应或超过加性效应)延迟呈现提示MS的CIS的患者的到临床上明确的MS的转化。

[0286] 投与拉喹莫德(口服0.6毫克/天和1.2毫克/天)与芬戈莫德(口服0.5毫克/天)的组合提供临床上有意义的优点,且与当单独投与芬戈莫德(以相同剂量)时相比更有效(提供加性效应或超过加性效应)降低处于发展MS的高风险中的人的临床明确的MS的发展速率、脑中MRI检测的新病灶的出现、脑中病灶区域的累积以及脑萎缩,且更有效减少这些人的临床上明确的MS的出现并预防不可逆的脑损伤。

[0287] 参考文献

[0288] 1. “**COPAXONE®**”在医师案头参考(Physician's Desk Reference), 汤普森路透(Thompson Reuters)-新泽西州蒙特维尔的医师案头参考公司(Physician's Desk Reference Inc., Montvale, NJ), 2008, 3110-3113。

[0289] 2. “FDA批准了首个用以减少MS复发的口服药物(FDA approves first oral drug to reduce MS relapses)”FDA新闻发布(FDA NEWS RELEASE), 2010年9月22日。

[0290] 3. 亚历杭德罗·霍尔加(Alejandro Horga);赛维尔·蒙塔尔班(Xavier Montalban)06/04/2008;神经治疗学专家评论(Expert Rev Neurother). 2008; 8(5):699-714。

[0291] 4. 巴尔克霍夫F. (Barkhof, F.) (1999) “多发性硬化症中的MRI:与扩展残疾状态量表(EDSS)相关(MRI in Multiple Sclerosis:Correlation with Expanded Disability Status Scale(EDSS))”, 多发性硬化症(Multiple Sclerosis). 5(4):283-286(摘要)。

[0292] 5. 别尔德舍夫(Berdyshev)等人(2009). “FTY720在人类肺内皮细胞中抑制神经酰胺合酶且上调二氢神经鞘氨醇1-磷酸酯形成(FTY720inhibits ceramide synthases and up-regulates dihydrosphingosine1-phosphate formation in human lung endothelial cells.)”. 生物化学杂志(Journal of Biological Chemistry) 284(9):5467-77。

[0293] 6. 比利希A(Billich A)等人(2003). “神经鞘氨醇激酶对免疫调节药物FTY720的磷酸化(Phosphorylation of the immunomodulatory drug FTY720by sphingosine kinases)”. 生物化学杂志(J Biol Chem) 278(48):47408-15。

[0294] 7. 比亚特马尔C(Bjartmar C)和福克斯RI. (Fox RI.) (2002) “多发性硬化症的病理机制和疾病进展:治疗性暗示(Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis:therapeutic implication)”, 当代药物(Drugs of Today). 38:7-29。

[0295] 8. 布雷克斯(Brex)等人, (2002)“来自多发性硬化症的MRI上异常和残疾的纵向研究(A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志(N Engl J Med.) 2002年1月17日 346(3):158-64。

[0296] 9. 布罗德(Brod)等人(2000)神经病学年鉴(Annals of Neurology), 47:127-131。

[0297] 10. 布鲁克(Brück) (2011) “对拉喹莫德作用机制的见解(Insight into the mechanism of laquinimod action.)” 神经科学杂志(J Neurol Sci.) 2011年7月15日;

306(1-2):173-9。

[0298] 11. 布伦马克 C(Brunmark C) 等人, (2002) “新的口服活性免疫调节剂拉喹莫德 (ABR-215062) 有效抑制实验性自体免疫性脑脊髓炎的发展和复发 (The new orally active immunoregulator laquinimod(ABR-215062)effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis)”, 神经免疫学杂志 (J Neuroimmunology.)130:163-172。

[0299] 12. 沙博 (Chabot) 和 雍 (Yong), 干扰素 1b 在 T 细胞 - 微神经胶质细胞相互作用的模型中增加 IL-10: 关联到 MS (Interferon-1b increases IL-10 in a model of T cell-microglia interaction:Relevance to MS), 神经病学 (Neurol.)2000, 55:1497-1505。

[0300] 13. 沙博等人, T 淋巴细胞 - 微神经胶质细胞相互作用的细胞因子产生被醋酸格拉替雷减弱: 在多发硬化症中的治疗功效的机制 (Cytokine production in T lymphocyte-microglia interaction is attenuated by glatiramer acetate:A mechanism for therapeutic efficacy in multiple sclerosis), 多发硬化症 (Mult. Scler.), 出版中。

[0301] 14. 临床试验网站 (Clinical Trials Website), 题为“氨吡啶-ER 片剂在患有多发硬化症的患者中的研究 (Study of Fampridine-ER Tablets in Patients With Multiple Sclerosis)”, 2012 年 7 月 10 日检索, <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=fampridine&cond=multiple+sclerosis&phase=2&rank=7>>。

[0302] 15. 科米 (Comi) 等人 (2007) LAQ/5062 研究团体. “两个剂量的拉喹莫德对患有复发-缓解型多发硬化症的患者 MRI 监测的疾病活动性的作用: 多中心、随机化、双盲、安慰剂对照研究 (The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis:A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study)”, 在 第 59 届美国神经学会年会 (59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology): 2007 年 4 月 28 日 - 5 月 5 日; 波士顿 (Boston), 马萨诸塞州 (MA) 呈递。

[0303] 16. 坎普斯顿 (Compston), 对多发硬化症的遗传易感性 (Compston, Genetic susceptibility to multiple sclerosis), 麦卡尔平多发硬化症 (McAlpine's Multiple Sclerosis). 马修斯 B. (Matthews, B.) 编, 伦敦 (London): 丘吉尔利文斯通 (Churchill Livingstone), 1991, 301-319。

[0304] 17. 康韦 (Conway) 和 科恩 (Cohen) (2010) “多发硬化症中的组合疗法 (Combination therapy in multiple sclerosis)”, 柳叶刀 - 神经病学 (LancetNeurol). 9:299-308。

[0305] 18. 科斯特洛 (Costello) 等人 (2007) “多发硬化症的组合疗法: 科学基本原理、临床试验以及临床实践 (Combination therapies for multiple sclerosis: scientific rationale, clinical trials, and clinical practice)”, 神经病学新见 (Current Opinion in Neurology), 20:281-285。

[0306] 19. 达尔·坎图 (Dal Canto) 等人 (1977) 多发硬化症动物模型: 小鼠中的泰勒氏病毒感染 (Multiple sclerosis. Animal model: Theiler's virus infection in mice).

美国病理学杂志 (Am. J. Path.) 88:497-500。

[0307] 20. 德·斯特凡诺 (De Stefano) 等人 (1999) “患有多发性硬化症的患者中早期轴突损伤的证据 (Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis)”, 神经病学 (Neurology). 52(增刊 2):A378。

[0308] 21. 达尼茨 M. (Dunitz, M.) 多发性硬化症治疗学 (Multiple sclerosis therapeutics) 拉迪克 (Rudick) 和古德金 (Goodkin) 编. 伦敦 (London): 泰勒和弗朗西斯公司 (Taylor&Francis), 1999。

[0309] 22. 杜雷利 (Durelli) 等人和干扰素的独立比较 (INCOMIN) 试验研究团体 (Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group). (2002) “每隔一天干扰素 β -1b 相对于每周一次干扰素 β -1a 用于多发性硬化症: 2 年前瞻性随机化多中心研究的结果 (INCOMIN) (Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN))”, 柳叶刀 (Lancet). 359:1453-60。

[0310] 23. 用于治疗多发性硬化症的医学产品的临床研究的 EMEA 指南 (EMA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis) (CPMP/EWP/561/98 修订 2006 年 11 月 1 日)。

[0311] 24. EPAR, **Rebif®**, 科学讨论 (Scientific Discussion)。

[0312] 25. 费尔南德斯 (Fernández) (2007) “多发性硬化症中的组合疗法 (Combination therapy in multiple sclerosis)”, 神经科学杂志 (Journal of the neurological sciences). 259:95-103。

[0313] 26. 菲利皮 (Filippi) 等人, 醋酸格拉替雷减小 MS 病灶发展成黑洞的比例 (Glatiramer acetate reduces the proportion of MS lesions evolving into black holes), 神经病学, 2001, 57:731-733。

[0314] 27. 费希尔 (Fischer) 等人, (1999) “多发性硬化症功能复合量度 (MSFC): MS 临床结果评估的整合方法 (The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment)” 多发性硬化症, 5(4):244-250。

[0315] 28. 费斯科 (Fisk) 等人, (1994) “测量疲劳的功能影响: 疲劳影响量表的初始验证 (Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale)”, 临床感染病 (Clin Inf Dis). 18 增刊 1:S79-83。

[0316] 29. 费斯科 (Fisk) 等人, (1994) “疲劳对患有多发性硬化症的影响 (The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis)”, 加拿大神经科学杂志 (Can J Neurol Sci.) 21:9-14。

[0317] 30. 费尔南德斯 (2007) “多发性硬化症中的组合疗法”, 神经科学杂志, 259:95-103。

[0318] 31. 弗罗曼 (Frohman) 等人, (2003) “MRI 在疑似 MS 中的效用: 美国神经病学学会的治疗学和技术评估分会的报导 (The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology)”, 神经病学. 2003 年 9 月 9 日, 61(5):602-11。

- [0319] 32. 古德 (Gold) (2008) “多发性硬化症中的组合疗法 (Combination therapies in multiple sclerosis)”, 神经病学杂志 (J Neurol) 255[增刊 1]:51-60。
- [0320] 33. 戈尔德 W(Golder W), (2007) “临床肿瘤学中的磁共振光谱学 (Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology)”, 肿瘤学 (Onkologie). 27(3):304-9。
- [0321] 34. 格罗斯曼 (Grossman) 等人, (1994) 磁化传递:神经放射学中的理论和临床应用 (Magnetization transfer:theory and clinical applications in neuroradiology)”, 放射影像学 (RadioGraphics). 14:279-290。
- [0322] 35. 行业指南 (Guidance for Industry). 体内药物代谢 / 药物相互作用研究的 - 研究设计、数据分析以及关于给药和标记的推荐 (In vivo drug metabolism/drug interaction studies -study design,data analysis,and recommendations for dosing and labeling), 美国健康和人类服务部门 (U.S.Dept.Health and Human Svcs.),FDA, 药物评估和研究中心 (Ctr.for Drug Eval.and Res.), 生物评估和研究中 (Ctr.For Biologics Eval.and Res.), 临床 / 药理学 (Clin./Pharm.), 1999 年 11 月 <<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>。
- [0323] 36. 古列维奇 (Gurevich) 等人 (2010)“拉喹莫德抑制复发 - 缓解型多发性硬化症中的抗原呈递:体外高通量基因表达研究 (Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis:in vitro high-throughput gene expression study)” (神经免疫学杂志 2010 年 4 月 15 日;221(1-2):87-94. 2010 年 3 月 27 日电子出版。
- [0324] 37. 盖亚特 (Guyatt) 等人 (1985) “6 分钟行走:患有慢性心脏衰竭的患者的运动能力的新量度 (The 6-minute walk:a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure)”, 加拿大医学会杂志 (Can Med Assoc J.), 132:919-823。
- [0325] 38. 哈夫勒 (Hafler) 和韦勒 (Weiner), MS:一种 CNS 和全身性自体免疫疾病 (MS:A CNS and systemic autoimmune disease), 当代免疫学 (Immunol. Today), 1989, 10:104-107。
- [0326] 39. 哈通 (Hartung) 等人 (2005) “在多发性硬化症治疗期间干扰素 β 的中和抗体的重要性:基于国际共识会议论文集的专家意见 (Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis:expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference)”, 欧洲神经病学杂志 (Eur J Neurol.) 12:588-601。
- [0327] 40. 豪泽 (Hauser) 等人 (1983) “进行性多发性硬化症中的密集型免疫抑制 (Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志 (New Engl J Med.) 308:173-180。
- [0328] 41. 赫勒 T(Hla T), 李 MJ(Lee MJ), 安塞兰 N(Ancellin N), 派克 JH(Paik JH), 克卢克 MJ(Kluk MJ) (2001). “溶血磷脂 - 受体揭露 (Lysophospholipids-receptor revelations)”. 科学 (Science) 294(5548):1875-8。
- [0329] 42. 霍菲尔德 (Hohlfeld) 等人 (2000) “发炎的神经保护性作用:多发性硬化症疗法的暗示 (The neuroprotective effect of inflammation:implications for the therapy of multiple sclerosis)”, 神经免疫学杂志 107:161-166。

[0330] 43. 约翰逊 (Johnson) 等人, 共聚物 1 减小复发-缓解型多发性硬化症的复发率且改良其中的残疾:III 期多中心、双盲安慰剂对照试验的结果 (Copolymer1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial). 共聚物 1 多发性硬化症研究团体 (The Copolymer1 Multiple Sclerosis Study Group), 神经病学, 1995, 45:1268。

[0331] 44. 克兰施米特-德玛斯特斯 (Kleinschmidt-DeMasters) 等人 (2005) 新英格兰医学杂志, 353:369-379。

[0332] 45. 库里茨克 JF (Kurtzke JF), (1983) “评定多发性硬化症中的神经损伤:扩展残疾状态量表 (EDSS) (Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS))”, 神经病学 33(11):1444-1452。

[0333] 46. 兰珀特 (Lampert), 自体免疫和病毒诱导的脱髓鞘疾病. 综述 (Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases. A review), 美国病理学杂志, 1978, 91:176-208。

[0334] 47. 兰格-古尔德 (Langer-Gould) 等人 (2005) 新英格兰医学杂志. 353:369-379。

[0335] 48. 卢布林市 FD (Lublin FD), 莱因戈尔德 SC (Reingold SC) (1996) “定义多发性硬化症的临床过程 (Defining the clinical course of multiple sclerosis)”, 神经病学 46:907-911。

[0336] 49. 马丁 (Martyn), 多发性硬化症的流行病学 (The epidemiology of multiple sclerosis), 麦卡尔平多发性硬化症. 马修斯 B. 编, 伦敦:丘吉尔利文斯通, 1991, 3-40。

[0337] 50. 麦克唐纳 (McDonald) 等人, 多发性硬化症的推荐诊断准则:来自多发性硬化症诊断国际小组的指南 (Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis). 神经病学年报 (Ann. Neurol), 2001, 50:121-127。

[0338] 51. 麦克唐纳, (2001) “来自多发性硬化症诊断国际小组的指南 (Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis)” 神经病学年报 50:121-127。

[0339] 52. 梅塔 (Mehta) 等人 (1996) “磁化传递磁共振成像:临床综述 (Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review)”, 磁共振成像中的论题 (Topics in Magnetic Resonance Imaging) 8(4):214-30。

[0340] 53. 米奇 (Miki) 等人 (1999) “复发-缓解型多发性硬化症:MR 影像纵向分析-T2 病灶体积变化和临床发现之间缺乏相关性 (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images-Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings)”, 放射学 (Radiology). 213:395-399。

[0341] 54. 米罗 (Milo) 和帕尼持 (Panitch) (2011) “多发性硬化症中的组合疗法 (Combination therapy in multiple sclerosis)”, 神经免疫学杂志. 231(2011):23-31。

[0342] 55. 莫拉 (Moraal) 等人 (2008) “多发性硬化症多中心临床试验环境中减去 MR 影像 (Subtraction MR Images in a Multiple Sclerosis Multicenter Clinical Trial

Setting)”, 放射学. 250(2):506-514。

[0343] 56. 多发性硬化症:其诊断、症状、类型以及阶段 (Multiple sclerosis:its diagnosis,symptoms,types and stages),2003<<http://www.albany.net/~tjc/multiple-sclerosis.html>>。

[0344] 57. 国家 MS 协会网站 (National MS Society Website),2012 年 7 月 10 日 检 索 <<http://www.nationalmssociety.org/for-professionals/researchers/clinical-study-measures/t25->

[0345] 58. 诺伊豪斯 (Neuhaus) 等人 (2003) “多发性硬化症中的免疫调节:从免疫抑制到神经保护 (Immunomodulation in multiple sclerosis:from immunosuppression to neuroprotection)”, 药理科学趋势 (Trends Pharmacol Sci.)24:131-138。

[0346] 59. 诺斯沃西 (Noseworthy) 等人 (2000)“多发性硬化症 (Multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志. 343:938-952。

[0347] 60. 奥尔森 (Olsson), 多发性硬化症的免疫学 (Immunology of multiple sclerosis), 神经病学和神经外科学新见 (Curr.Opin.Neurol. Neurosurg.), 1992, 5:195-202。

[0348] 61. EVIDENCE(干扰素剂量-反应的证据:欧洲北美比较功效 (Evidence of Interferon Dose-response:European North American Comparative Efficacy)) 研究团体和英属哥伦比亚大学 (University of British Columbia)MS/MRI 研究团体的帕尼持 (Panitch) 等人 (2002) “MS 中干扰素 β -1a 治疗团体的随机化比较研究 (Randomized comparative study of interferon(3-1a treatment regiments in MS)”, EVIDENCE 试验. 神经病学. 59:1496-1506。

[0349] 62. 帕克曼 (Parkman), 移植物抗宿主疾病 (Graft-versus-host Disease), 医学年度评论 (Ann. Rev. Med.), 1991, 42:189-197。

[0350] 63. 波 SW(Paugh SW) 等人 (2006). “神经鞘氨醇和其类似物免疫抑制剂 2-氨基-2-(2-[4-辛基苯基]乙基)-1,3-丙二醇与 CB1 大麻素受体相互作用 (Sphingosine and its analog,the immunosuppressant 2-amino-2-(2-[4-octylphenyl]ethyl)-1,3-propanediol,interact with the CB1cannabinoid receptor)”. 分子药理学 (MolPharmacol.) 70(1):41-50。

[0351] 64. 波 SW 等人 (2003). “免疫抑制剂 FTY720 被神经鞘氨醇激酶 2 型磷酸化 (The immunosuppressant FTY720is phosphorylated by sphingosine kinase type2)”. FEBS 通讯 (FEBSLett) 554(1-2):189-93。

[0352] 65. 佩恩 SG(Payne SG), 奥斯科尔里岑 CA(Oskeritzian CA), 格里菲思 R(Griffiths R), 苏布拉马尼 P(Subramanian P), 巴伯 SE(Barbour SE), 查尔方特 CE(Chalfant CE), 米尔斯坦 S(Milstien S), 斯皮格 S. (Spiegel S.) (2007). “免疫抑制药物 FTY720 与神经鞘氨醇-1-磷酸酯受体无关地抑制胞质磷脂酶 A2(The immunosuppressant drug FTY720inhibits cytosolic phospholipase A2independently of sphingosine-1-phosphate receptors.)”. 血液 (Blood) 109(3):1077-85. [doi:10.1182/blood-2006-03-011437](https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-011437)。

[0353] 66. PCT 国际申请公开案第 W01998/30227 号,1998 年 7 月 16 日公开。

- [0354] 67. PCT 国际申请公开案第 W02000/05250 号,2000 年 2 月 3 日公开。
- [0355] 68. PCT 国际申请公开案第 W02000/18794 号,2000 年 4 月 6 日公开。
- [0356] 69. PCT 国际申请公开案第 W02003/048735 号,2003 年 6 月 12 日公开。
- [0357] 70. PCT 国际申请公开案第 W02004/103297 号,2004 年 12 月 2 日公开。
- [0358] 71. PCT 国际申请公开案第 W02006/016036 号,2006 年 11 月 2 日公开。
- [0359] 72. PCT 国际申请公开案第 W02006/029393 号,2006 年 3 月 16 日公开。
- [0360] 73. PCT 国际申请公开案第 W02006/029411 号,2006 年 3 月 16 日公开。
- [0361] 74. PCT 国际申请公开案第 W02006/083608 号,2006 年 8 月 10 日公开。
- [0362] 75. PCT 国际申请公开案第 W02006/089164 号,2006 年 8 月 24 日公开。
- [0363] 76. PCT 国际申请公开案第 W02006/116602 号,2006 年 11 月 2 日公开。
- [0364] 77. PCT 国际申请公开案第 W02007/047863 号,2007 年 4 月 26 日公开。
- [0365] 78. PCT 国际申请公开案第 W02007/146248 号,2007 年 12 月 21 日公开,国际申请日期 2007 年 6 月 12 日。
- [0366] 79. PCT 国际申请公开案第 W02009/070298 号,2009 年 6 月 4 日公开。
- [0367] 80. PCT 国际申请公开案第 W02011/008274 号,2011 年 1 月 20 日公开。
- [0368] 81. PCT 国际申请公开案第 W02011/022063 号,2011 年 2 月 24 日公开。
- [0369] 82. PCT 国际申请公开案第 W02012/051106 号,2012 年 4 月 19 日公开。
- [0370] 83. 波尔曼 (Polman) 等人 (2011) “多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则 2010 年修订本 (Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010Revisions to the McDonald Criteria)”, 神经病学年鉴, 69:292-302。
- [0371] 84. 波尔曼 (Polman) 等人, (2005) “多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则 2005 年修订本 (Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2005Revisions to the McDonald Criteria)”, 神经病学年鉴, 第 58 卷第 6 期, 第 840-846 页。
- [0372] 85. 波尔曼等人, (2005) “使用拉喹莫德治疗减少复发性 MS 中活性 MRI 病灶的发展 (Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS)”, 神经病学. 64:987-991。
- [0373] 86. 泊瑟 (Poser) 等人 (1983) “多发性硬化症的新诊断准则:研究方案的指南 (New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:Guidelines for Research Protocols)”, 神经病学年鉴, 1983 年 3 月, 13(3):227-230。
- [0374] 87. 罗德里格斯 (Rodriguez) 等人 (1987) 泰勒氏鼠类脑脊髓炎:脱髓鞘和病毒存留的模型 (Theiler's murine encephalomyelitis:a model of demyelination and persistence of virus). 重症免疫学评论 (Crit. Rev. Immunol), 7:325。
- [0375] 88. 罗森 Y (Rosen Y), (2007) “磁共振神经谱学的新发展 (The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy)”, 神经病疗法 (Neurotherapeutics). 27(3):330-45。
- [0376] 89. RTT 新闻文章 (RTT News Article), 日期为 11 年 4 月 12 日, 题为“梯瓦制药公司、活性生物技术公司公布积极的拉喹莫德 3 期 ALLEGRO 结果 (Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase3ALLEGRO Results)”。
- [0377] 90. 拉迪克 (Rudick) 等人 (2006) 新英格兰医学杂志. 354:911-923。

[0378] 91. 拉迪克 R. (1999) “用于复发 - 缓解型多发性硬化症的改善疾病的药物和多发性硬化症治疗学的未来方向 (Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics)”, 神经病疗法. 56:1079-1084。

[0379] 92. 阮斯绰姆 (Runström) 等人 (2002) “治疗多发性硬化症的候选药物拉喹莫德 (ABR-215062) 抑制 IFN- β 基因剔除小鼠中实验性自体免疫性脑脊髓炎的发展 (Laquinimod (ABR-215062) a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice)”, (摘要), 瑞典马尔摩的麦谷学会 (Medicon Valley Academy, Malmö, Sweden)。

[0380] 93. 阮斯绰姆等人 (2006) “IFN- β 基因剔除和野生型小鼠中拉喹莫德抑制慢性实验性自体免疫性脑脊髓炎的发展 (Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN- β k.o. and wild type mice)” 神经免疫学杂志. 173 (2006):69-78。

[0381] 94. 萨拉马 (Salama) 等人 (2003) 多发性硬化症. 9:28-31。

[0382] 95. 桑切斯 T (Sanchez, T); 埃斯特拉达 - 埃尔南德斯 T (Estrada-Hernandez, T); 派克 JH (Paik, JH); 吴 MT (Wu, MT); 文卡塔拉曼 K (Venkataraman, K); 布林克曼 V (Brinkmann, V); 克拉费 K (Claffey, K); 赫勒 T (Hla, T) (2003). “免疫调节剂 FTY720 和磷酸化及其抑制血管内皮细胞生长因子诱导的血管渗透性的作用 (Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability.)” 生物化学杂志 278 (47):47281-90。

[0383] 96. 桑德伯格 - 沃尔海姆 (Sandberg-Wollheim) 等人 (2005) “在患者中使用高剂量口服拉喹莫德的 48 周开放安全性研究 (48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients)”, 多发性硬化症. 11:S154 (摘要)。

[0384] 97. 索伦森 PS (Sorenson PS.) (2006) “干扰素 β 的中和抗体 - 测量、临床相关性以及管理 (Neutralising antibodies to interferon- β - measurement, clinical relevance, and management)”, 神经病学杂志 253 [增刊 6]:VI/16-VI/22。

[0385] 98. 泰特尔鲍姆 (Teitelbaum) 等人, 一种合成多肽抑制实验性过敏性脑脊髓炎 (Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by a Synthetic Polypeptide), 欧洲免疫学杂志, 1971, 1:242-248。

[0386] 99. 泰特尔鲍姆等人, 使用基础聚合物抑制实验性过敏性脑脊髓炎 (Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis with Basic Polymers), 欧洲免疫学杂志, 1973, 3:273-279。

[0387] 100. 梯瓦新闻稿 (Teva Press Release), 日期为 2011 年 8 月 1 日, 题为“III 期 BRAVO 试验的结果加强拉喹莫德用于多发性硬化症治疗的独特特征 (Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment)”。

[0388] 101. 国家 MS 协会 (美国), 疾病改善药物手册 (The Disease Modifying Drug Brochure), 2006 年 10 月 19 日。

- [0389] 102. 美国专利申请公开案第 2008-0207526 号,2008 年 8 月 28 日公开(施特罗明格(Strominger)等人)。
- [0390] 103. 美国专利申请公开案第 2010-0322900 号,2010 年 12 月 23 日公开(塔西克(Tarcic)等人)。
- [0391] 104. 美国专利申请公开案第 2011-0027219 号,2011 年 2 月 3 日公开(塔西克等人)。
- [0392] 105. 美国专利申请公开案第 2011-0034508 号,2011 年 2 月 10 日公开(利亚特·哈雅丹利(Liat Hayardeny))。
- [0393] 106. 美国专利申请公开案第 2011-0217295 号,2011 年 9 月 8 日公开(哈维夫(Haviv)和塔西克)。
- [0394] 107. 美国专利申请公开案第 2011-0218179 号,2011 年 9 月 8 日公开(哈维夫和塔西克)。
- [0395] 108. 美国专利申请公开案第 2011-0218203 号,2011 年 9 月 8 日公开(约耳·凯(Joel Kaye)等人)。
- [0396] 109. 美国专利申请公开案第 2011-0230413 号,2011 年 9 月 22 日公开(苏哈勒·迪布-雅尔伯特(Suhayl Dhib-Jalbut))。
- [0397] 110. 美国专利申请公开案第 2012-0010238 号,2012 年 1 月 12 日公开(弗里斯泰特(Fristedt))。
- [0398] 111. 美国专利申请公开案第 2012-0010239 号,2012 年 1 月 12 日公开(皮亚京斯基(Piryatinsky)等人)。
- [0399] 112. 美国专利申请公开案第 2012-0142730 号,2012 年 6 月 7 日公开(塔西克等人)。
- [0400] 113. 美国专利第 3,849,550 号,1974 年 11 月 19 日颁予(泰特尔鲍姆(Teitelbaum)等人)。
- [0401] 114. 美国专利第 5,800,808 号,1998 年 9 月 1 日颁予(孔菲诺(Konfino)等人)。
- [0402] 115. 美国专利第 5,858,964 号,1999 年 1 月 12 日颁予(阿哈罗尼(Aharoni)等人)。
- [0403] 116. 美国专利第 5,981,589 号,1999 年 11 月 9 日颁予(孔菲诺等人)。
- [0404] 117. 美国专利第 6,048,898 号,2000 年 4 月 11 日颁予(孔菲诺等人)。
- [0405] 118. 美国专利第 6,054,430 号,2000 年 4 月 25 日颁予(孔菲诺等人)。
- [0406] 119. 美国专利第 6,077,851 号,2000 年 6 月 20 日颁予(比约克(Bjork)等人)。
- [0407] 120. 美国专利第 6,214,791 号,2001 年 4 月 10 日颁予(阿尔农(Arnon)等人)。
- [0408] 121. 美国专利第 6,342,476 号,2002 年 1 月 29 日颁予(孔菲诺等人)。
- [0409] 122. 美国专利第 6,362,161 号,2002 年 3 月 26 日颁予(孔菲诺等人)。
- [0410] 123. 美国专利第 7,566,767 号,2009 年 7 月 28 日颁予(施特罗明格等人)。
- [0411] 124. 美国专利第 7,589,208 号,2009 年 9 月 15 日颁予(扬松(Jansson)等人)。
- [0412] 125. 美国专利第 7,884,208 号,2011 年 2 月 8 日颁予(夫伦克耳(Frenkel)等人)。
- [0413] 126. 美国专利第 7,989,473 号,2011 年 8 月 2 日颁予(帕塔什尼克(Patashnik))。

等人)。

[0414] 127. 美国专利第 8,008,258 号,2011 年 8 月 30 日颁予(阿哈罗尼等人)。

[0415] 128. 美国专利第 8,178,127 号,2012 年 5 月 15 日颁予(萨法迪(Safadi)等人)。

[0416] 129. 沃尔默(Vollmer)等人(2008)“在复发性多发性硬化症中使用米托蒽醌的诱导疗法后的醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis)”多发性硬化症,00:1-8。

[0417] 130. 杨(Yang)等人,(2004)“拉喹莫德(ABR-215062)在路易斯大鼠中抑制实验性自体免疫性脑脊髓炎的发展,调节 Th1/Th2 平衡且诱导 Th3 细胞因子 TGF- β (Laquinimod(ABR-215062)suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis,modulates the Th1/Th2balance and induces the Th3cytokine TGF- β in Lewis rats)”,神经免疫学杂志.156:3-9。

[0418] 131. 雍(Yong)(2002)“干扰素 β 和醋酸格拉替雷在 MS 中作用的差异机制(Differential mechanisms of action of interferon- β and glatiramer acetate in MS)”神经病学,59:1-7。

[0419] 132. 邹(Zou)等人(2002)“ABR-215062 抑制实验性自体免疫神经炎与改变的 Th1/Th2 平衡相关且抑制发炎细胞迁移到外周神经组织中(Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue)”,神经药理学(Neuropharmacology). 42:731。

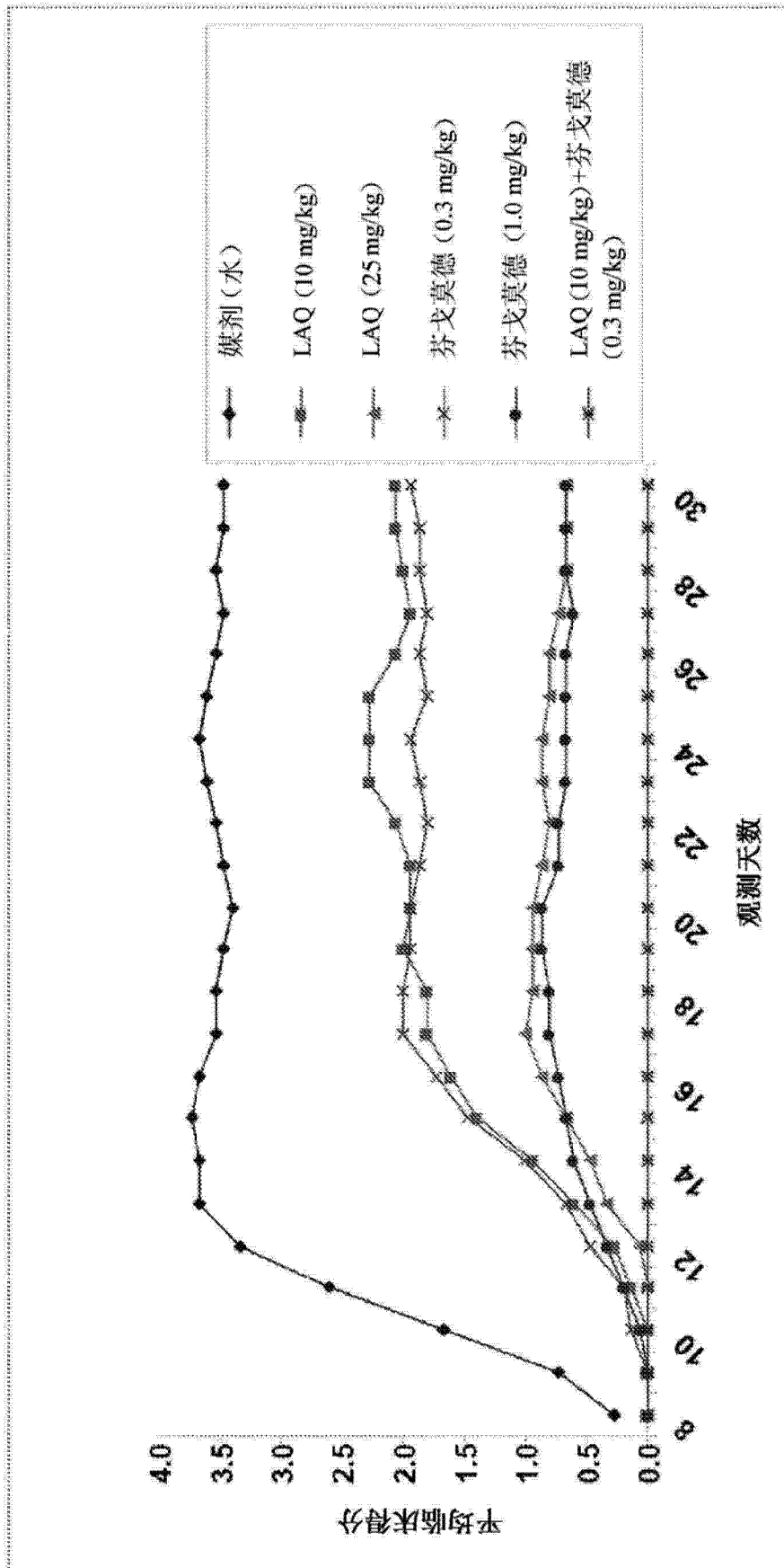


图 1