



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105853422 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201610252021.1

A61K 31/225(2006.01)

(22)申请日 2013.03.26

A61P 37/02(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 25/00(2006.01)

61/616,337 2012.03.27 US

13/800,047 2013.03.13 US

(62)分案原申请数据

201380016933.3 2013.03.26

(71)申请人 梯瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦市

(72)发明人 约珥·弗拉克斯曼·凯耶

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

公司 11002

代理人 王莹 张晶

(51)Int.Cl.

A61K 31/47(2006.01)

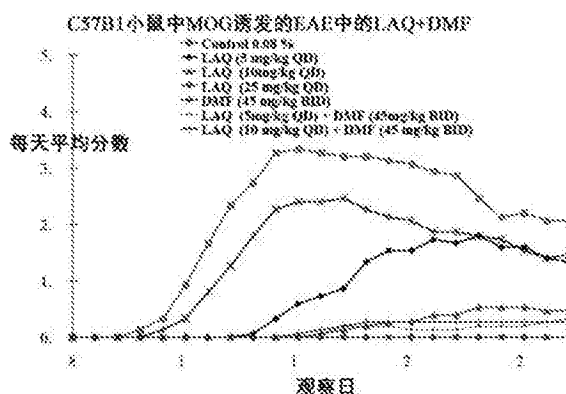
权利要求书3页 说明书29页 附图1页

(54)发明名称

联合使用拉喹莫德和富马酸二甲酯治疗多发性硬化症的方法

(57)摘要

本发明提供一种治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的方法,其包括对个体施用拉喹莫德,其用作添加治疗或与DMF联用。本发明还提供一种包含拉喹莫德和DMF的包装,用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。本发明还提供用作添加治疗或与DMF联用治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的拉喹莫德。本发明还提供一种药物组合物,其包含用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的拉喹莫德和DMF。本发明还提供拉喹莫德和DMF制备用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的组合物的用途。



1. 一定量的拉唑莫德或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有多发性硬化症(MS)或表现出临床孤立综合征(CIS)的个体的药物中的用途,其中所述药物制备成用作添加治疗或与一定量的富马酸二甲酯(DMF)或其药学上可接受的盐联合使用,其中与按等量的量单独施用每种药剂时的相比,一起施用时的量可更有效治疗所述个体。

2. 一定量的拉唑莫德或其药学上可接受的盐和一定量的DMF或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有MS或表现出CIS的个体的药物中的用途,其中与按等量的量单独施用每种药剂时的相比,一起施用时的量可更有效治疗所述个体。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述拉唑莫德为拉唑莫德钠。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中将所述药物制备成用于口服给药。

5. 根据权利要求1-4中任一项中所述的用途,其中将所述药物制备成用于每日一次给药。

6. 根据权利要求1-5中任一项中所述的用途,其中所述药物包含单位剂量为0.03-600mg的拉唑莫德。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述药物包含单位剂量为0.3mg的拉唑莫德。

8. 根据权利要求6所述的用途,其中所述药物包含单位剂量为0.6mg的拉唑莫德。

9. 根据权利要求6所述的用途,其中所述药物包含单位剂量为1.2mg的拉唑莫德。

10. 根据权利要求1和3-9中任一项中所述的用途,其中所述量的DMF通过口服给药施用。

11. 根据权利要求1和3-10中任一项中所述的用途,其中所述量的DMF每天施用。

12. 根据权利要求1-11中任一项中所述的用途,其中所述药物包括单位剂量为12-7200mg的DMF,或者所述药物制备成用作添加治疗或与12-7200mg/日的DMF联合使用。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述药物包括单位剂量为120mg的DMF,或者所述药物制备成用作添加治疗或与120mg/日的DMF联合使用。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中所述药物包括单位剂量为360mg的DMF,或者所述药物制备成用作添加治疗或与360mg/日的DMF联合使用。

15. 根据权利要求12所述的用途,其中所述药物包括单位剂量为480mg的DMF,或者所述药物制备成用作添加治疗或与480mg/日的DMF联合使用。

16. 根据权利要求12所述的用途,其中所述药物包括单位剂量为720mg的DMF,或者所述药物制备成用作添加治疗或与720mg/日的DMF联合使用。

17. 根据权利要求1-16中任一项中所述的用途,其中所述量的拉唑莫德或其药学上可接受的盐和所述量的DMF或其药学上可接受的盐当一起施用,可有效缓解所述个体的MS症状。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述症状为MRI监测的多发性硬化症疾病活性、复发率、身体残疾积累、复发的频率、临床恶化的频率、脑萎缩、证实的进展的风险或证实的疾病进展的时间。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的用途,其中所述MS是复发型MS。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中所述身体残疾积累由个体的Kurtzke扩展残疾状态量表(EDSS)分数来衡量。

21. 根据权利要求18所述的用途,其中所述身体残疾积累是通过由Kurtzke扩展残疾状

态量表(EDSS)得分衡量的证实的疾病进展时间评估。

22. 根据权利要求1和3-21中任一项所述的用途,其中DMF的施用实质上在拉喹莫德的施用之前。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中在开始拉喹莫德治疗之前,所述个体正接受DMF疗法。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的用途,其中所述药物还包括或制备成与以下药剂联合使用:施用非甾体抗炎药(NSAID)、水杨酸盐、慢作用药、金化合物、羟化氯喹、柳氮磺胺吡啶、慢作用药组合物、皮质类固醇、细胞毒素药、免疫抑制药和/或抗体。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的用途,其中所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和所述量的DMF或其药学上可接受的盐联合抑制至少30%的MS症状。

26. 根据权利要求1-25中任一项所述的用途,其中无论是所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐单独施用时,所述量的DMF或其药学上可接受的盐单独施用时,还是每一上述量单独施用时都不能有效治疗所述个体。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的用途,其中所述个体为人类患者。

28. 一种包装(package),其包含:

a) 含有一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的第一药物组合物;

b) 含有一定量的DMF或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的第二药物组合物;及

c) 用所述第一和第二药物组合物一起治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体的使用说明书。

29. 根据权利要求28所述的包装,用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

30. 拉喹莫德或其药学上可接受的盐,其用作添加治疗或与DMF或其药学上可接受的盐联用治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

31. 一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德或药学上可接受的盐、一定量的DMF或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体。

32. 根据权利要求31所述的药物组合物,其中所述拉喹莫德为拉喹莫德钠。

33. 根据权利要求31或32所述的药物组合物,其中所述拉喹莫德的量为0.03-600mg。

34. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述拉喹莫德的量为0.3mg。

35. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述拉喹莫德的量为0.6mg。

36. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中所述拉喹莫德的量为1.2mg。

37. 根据权利要求31-36中任一项所述的药物组合物,其中所述DMF的量为12-7200mg/天。

38. 根据权利要求37所述的药物组合物,其中所述DMF的量为120mg。

39. 根据权利要求37所述的药物组合物,其中所述DMF的量为240mg。

40. 根据权利要求37所述的药物组合物,其中所述DMF的量为480mg。

41. 根据权利要求37所述的药物组合物,其中所述DMF的量为720mg。

42. 根据权利要求31-41中任一项所述的药物组合物,其用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

43. a)一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;和b)一定量的DMF或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体的组合物中的用途,其中所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和所述量的DMF或其药学上可接受的盐同时或同期施用。

44. 一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德的药物组合物,与一定量的DMF联合使用,用于通过对个体周期性地施用所述药物组合物和所述量的DMF以治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

45. 一种药物组合物,其包含一定量的DMF,与一定量的拉喹莫德联合使用,用于通过对个体周期性地施用所述药物组合物和所述量的拉喹莫德以治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

46. 用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐,其中所述拉喹莫德和DMF同时、分别或顺序地被施用。

47. 一种产品,其含有同时、分别、顺序地使用的用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体的一定量的拉喹莫德和一定量的DMF。

联合使用拉喹莫德和富马酸二甲酯治疗多发性硬化症的方法

[0001] 本申请要求于2012年3月27日提交的申请号为61/616337和2013年3月13日提交的序列号为13/800047的美国临时专利申请的优先权；本申请是申请日为2013年03月26日的中国专利申请No.201380016933.3的分案申请。

[0002] 本申请要求于2012年3月27日提交的申请号为61/616337和2013年3月13日提交的序列号为13/800047的美国临时专利申请的优先权，其全部公开内容通过引用并入本文中。

[0003] 本申请中以第一作者及出版年份引用了各种出版物。在权利要求书之前的参考文件部分列出所有引用的出版物。本文中涉及的文件和出版物的公开内容通过全文引用并入于本申请中。

背景技术

[0004] 多发性硬化症(MS)是一种在世界范围内影响了超过一百万人的神经系统疾病。其最常见的病因是年轻人和中年人的神经失能，对患者及其家庭、朋友以及负责医疗保健的机构具有很大的身体、心理、社会和经济影响(欧洲共同体药物评审委员会(EMEA)指南，2006年)。

[0005] 人们普遍认为MS是由可能由感染或遗传易感叠加诱发的某种自身免疫过程所介导的，是一种损害中枢神经系统(CNS)髓鞘的慢性炎症性疾病。MS发病机理的特点是自体反应T细胞从针对髓鞘抗原的循环渗入CNS中(Bjartmar, 2002年)。除了MS的炎症阶段之外，疾病早期发生轴突丢失，并可以随着时间的推移而延长，导致渐进永久性神经损害的后续发展，并常常导致严重残疾的后续发展(Neuhaus, 2003年)。与该疾病有关的症状包括疲劳、痉挛、共济失调、虚弱、膀胱和肠紊乱、性功能障碍、疼痛、颤动、阵发性表现、视觉障碍、心理问题和认知障碍(EMEA指南，2006年)。

[0006] MS疾病活动可以通过颅部扫描来监测，包括对大脑、残疾积累以及复发率和复发严重程度进行的核磁共振成像(MRI)。通过波瑟标准(Poser, 1983年)临床确诊的多发性硬化症要求表明髓鞘脱失的神经事件于CNS中在不同的时间和位置至少发生了两次。临床孤立综合征(CIS)是一种暗示MS的单症状发病，如视神经炎、脑干症状和局部脊髓炎。经历过第二次临床发病的CIS患者，通常被认为患有临床确诊多发性硬化症(CDMS)。超过80%患有CIS和MRI病灶的患者继续发展为MS，而约有20%的患者患有自限性病程(Brex, 2002年；Frohman, 2003年)。

[0007] 《多发性硬化症治疗学》中描述了各种MS疾病阶段和/或种类(Duntiz, 1999年)。其中，复发-缓解型多发性硬化症(RRMS)是初步诊断时最为常见的形式。很多患有RRMS的个体具有5到15年的初步复发-缓解过程，随后进入继发进展型MS(SPMS)=疾病过程。炎症和髓鞘脱落导致复发，而神经传导恢复和缓解伴随着炎症的消退、脱髓鞘轴突上钠离子通道的再分配以及髓鞘形成(Neuhaus, 2003年；Noseworthy, 2000年)。

[0008] 2011年4月，与美国国家MS协会联合的国际专家小组推荐了多发性硬化症的诊断标准。这些标准后来被称为“麦当劳标准”(McDonald Criteria)。麦当劳标准利用MRI技术，意在代替波瑟标准和更古老的舒马赫标准(Schumacher Criteria)(McDonald, 2001年)。国

际专家小组于2005年3月对麦当劳标准进行修订(Polman, 2005年), 又于2010年进行更新(Polman, 2010年)。

[0009] 建议在MS复发阶段时用疾病改善疗法进行干预以减轻和/或预防神经退化积累(Hohlfeld, 2000年; De Stefano, 1999年)。目前存在一些批准用于复发型MS(RMS)包括RRMS和SPMS的疾病改善药物(疾病改善药物手册, 2006年)。这些药物包括干扰素 β 1-a(**Avonex®**和**Rebif®**)、干扰素 β 1-b(**Betaseron®**)、醋酸格拉替雷(**Copaxone®**)、米托蒽醌(mitoxantrone)(**Novantrone®**)、那他珠单抗(natalizumab)(**Tysabri®**)和芬戈莫德(Fingolimod)(**Gilenya®**)。其中的大部分被认为可充当免疫调节剂。米托蒽醌和那他珠单抗被认为可充当免疫抑制剂。然而, 每一种药物的作用机制仅部分得到阐明。免疫抑制剂或细胞毒性剂被用于常规治疗失败后的一些个体。然而, 这些药剂诱导的免疫应答变化与MS临床疗效之间的关系远未得到确定(EMES指南, 2006年)。

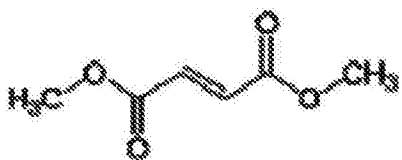
[0010] 其他治疗方法包括对症治疗(意思指用于改善由疾病引起的症状的所有疗法)(EMES指南, 2006年), 和用皮质类固醇进行的急性复发治疗。虽然类固醇不会随着时间的推移影响MS过程, 但其可以减少一些个体中发病的持续时间和严重程度。

[0011] **Panaclear®**、DMF、BG-12、FAG-201、富马酸二甲酯、反丁烯二酸二甲酯

[0012] BG-12是一种FAE(fumaric acid ester, 富马酸酯), 一种具有已知抗炎和神经保护作用的DMF(富马酸二甲酯)口服制剂。由于对淋巴细胞的抗增殖作用, FAE首先被考虑用于治疗Th1介导的疾病银屑病(Stoof等, 2001年; Mrowietz和Asadullah, 2005年)。Fumaderm, 一种FAE, 在欧洲被批准用于银屑病已有15余年。随后的研究表明DMF减少炎症基因的表达, 包括促炎细胞因子和趋化因子的表达, 并增加抗炎表达(Stoof等, 2001年; Loewe等, 2002年; Seidel等, 2009年)——可能有助于抗银屑病疗效的影响。这些发现已经引起越来越多的将DMF用在其它自身免疫或炎症疾病包括MS中兴趣(Kappos等, 2008年; Moharreh-Khiabani等, 2009年)。在动物研究中, DMF减少MOG(髓鞘少突胶质细胞糖蛋白)肽诱导的EAE(实验性自身免疫性脑脊髓炎)期间的神经胶质炎症, 并增加IL-10(白细胞介素-10)的血浆水平(Schilling等, 2006年)。各RRMS(复发缓解型MS)患者的DMF 2B阶段实验显示新的钆增强病灶、T1和T2病变显著减少且年复发率不显著下降(Kappos等, 2008年)。

[0013] DMF的作用机制目前尚不完全清楚。DMF可抑制NF- κ B(核因子 κ B)依赖型转录(Stoof等, 2001年; Gerdes等, 2007年), 由此解释了其一些抗炎效果。DMF还激活Nrf2(核因子-红细胞2p45亚基相关因子)通路(Lukashev等, 2007年; Kappos等, 2008年), 其诱导各种基因包括抗氧化基因的转录, 减少氧化神经元死亡以及帮助保持髓鞘的完整性。DMF诱导星形胶质细胞和小胶质细胞中的解毒酶(Wierinckx等, 2005年)。因此, DMF可以调节细胞主要包括星形胶质细胞(Schmidt和Dringen, 2010年)内导致细胞毒性和保护作用的谷胱甘肽(GSH)水平(Dethlefsen等, 1988年; Spencer等, 1990年)。已示出在某些情况中DMF抗炎效果包括GSH耗竭后发生的对HO-1(血红素加氧酶1)(也称为HSP32, 即热休克蛋白(32))的诱导(Lehmann等, 2007年)。HO-1可以抑制多种炎症应答(Horikawa等, 2002年并提供对抗氧化应激的保护(Min等, 2006年)。

[0014]



[0015] IUPAC名称:反丁烯二酸二甲酯。

[0016] 拉喹莫德

[0017] 拉喹莫德是一种具有高口服生物利用率的新颖合成化合物,已被建议作为口服制剂用于治疗多发性硬化症(MS)。(Polman, 2005年; Sandberg-Wollheim, 2005年)。例如,美国专利号6077851描述了拉喹莫德及其钠盐形式。拉喹莫德的作用机制并未被完全了解。动物研究表明其引起Th1(辅助T细胞1,产生促炎细胞因子)依抗炎属性向Th2(辅助T细胞2,产生抗炎细胞因子)的转化(Yang, 2004年; Brück, 2011年)。另一项研究(主要是通过NFκB通路)证明拉喹莫德诱导抑制与抗原呈递和相应炎症通路有关的基因的表达(Gurevich, 2010年)。其他研究表明潜在作用机制包括抑制白细胞游走到CNS中,提高轴突完整性,调节细胞因子的产生,以及增加脑源性神经营养因子(BDNF)的水平(伦斯特鲁姆Runström, 2006年; Brück, 2011年)。

[0018] 联合治疗

[0019] 通过施用两种药物治疗一种给定病症例如多发性硬化症产生了一些潜在问题。在体内,两种药物之间的相互作用是复杂的。任何单个药物的作用与其吸收、分布和消除有关。当两种药物进入体内时,每种药物都会影响另一种药物的吸收、分布和消除,并因此改变另一种药物的作用。例如,一种药物可以抑制、激活或者诱导另一种药物消除的代谢途径中涉及的酶的产生(行业指南, 1999年)。在一实施例中,实验表明联合施用GA和干扰素(INF)会抵消任一单独施用治疗的临床疗效(Brod, 2000年)。在另一实验中,据报道,在使用IFN-β的联合治疗中加入强的松(prednison)会对其上调作用起反作用。因而,当施用两种药物治疗同一病症时,每种药物是否会补充、不影响或干扰另一种在人类个体中的治疗活性是不可预知的。

[0020] 两种药物之间的相互作用不仅可以影响每一种药物预期治疗活性,这种相互作用还可能增加毒性代谢产物的水平(行业指南, 1999年)。这种相互作用还可能增加或减少每种药物的副作用。因此,在施用两种药物治疗一种疾病时,每种药物的负面属性将会如何变化是不可预知的。在一个实施例中,观察到联合使用那他珠单抗和干扰素β-1a增加了不可预测副作用的风险(Vollmer, 2008年; Rudick, 2006年; Kleinschmidt-DeMasters, 2005年; Langer-Gould, 2005年)。

[0021] 此外,很难精确预测两种药物之间相互作用的效果将在何时体现。例如,药物之间的代谢相互作用可能在最初施用第二种药物时、两种药物达到稳定状态浓度后或一种药物中止时变得明显(行业指南, 1999年)。

[0022] 所以,提交本申请时的技术状态是,在有有效的正式联用结果之前,两种药物特别是拉喹莫德和DMF的联合治疗的效果是不可预见的。

[0023] 附图简要说明

[0024] 图一是实施例1B中实验结果的图示。

[0025] 发明概述

[0026] 本发明提供一种治疗患有多发性硬化症(MS)或表现出临床孤立综合征(CIS)的个体的方法,其包括对个体周期性地施用一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,和一定量的富马酸二甲酯(DMF)或其药学上可接受的盐,其中一起施用时的量可有效治疗所述个体。

[0027] 本发明还提供一种包装(package),其包含:a)含有一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的第一药物组合物;b)含有一定量的DMF或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的第二药物组合物;及c)用所述第一和第二药物一起治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体的使用说明书。

[0028] 本发明还提供拉喹莫德或其药学上可接受的盐,其用作添加治疗或与DMF或其药学上可接受的盐联用治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。

[0029] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,和一定量的DMF或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体。

[0030] 本发明还提供:a)一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;和b)一定量的DMF或其药学上可接受的盐制备用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的组合物的用途,其中所述拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐同步(simultaneously)或同时(contemporaneously)被施用。

[0031] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德,与一定量的DMF联合使用,用于通过对个体周期性地施用所述药物组合物和所述量的DMF以治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。

[0032] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的DMF,与一定量的拉喹莫德联合使用,用于通过对个体周期性地施用所述药物组合物和所述量的拉喹莫德以治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。

[0033] 本发明还提供用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐,其中所述拉喹莫德和DMF同步、分别或顺序地被施用。

[0034] 本发明还提供一种含有同步、分别、顺序地使用的用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体的一定量的拉喹莫德和一定量的DMF的产品。

[0035] 发明详细说明

[0036] 本发明提供一种治疗患有多发性硬化症(MS)或表现出临床孤立综合征(CIS)的个体的方法,包括对个体周期性地施用一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和一定量的DMF或其药学上可接受的盐,其中一起施用时的量可有效治疗所述个体。在一个实施方案中,所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐的量和所述量的DMF或其药学上可接受的盐一起施用,可比单独施用同等量的每种药剂时更有效地治疗所述个体。

[0037] 在一个实施方案中,施用拉喹莫德药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述盐为拉喹莫德钠。

[0038] 在一个实施方案中,通过口服施用拉喹莫德。在另一个实施例中,每天施用拉喹莫德。

[0039] 在一个实施方案中,施用的拉喹莫德的量为每天0.0005-10mg/kg(个体每千克体重对应的毫克药物)。在另一个实施方案中,施用的拉喹莫德的量为每天0.01mg/kg。在另一

个实施方案中,施用的拉唑莫德的量为每天0.005mg/kg。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为每天5mg/kg。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为每天10mg/kg。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为每天25mg/kg。在又另一个实施方案中,拉唑莫德的量为约上述量。

[0040] 在一个实施方案中,施用的拉唑莫德的量为0.03-600mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为0.1-120.0mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为0.1-40.0mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为0.1-2.5mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为0.25-2.0mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为0.5-1.2mg/天。在又另一个实施方案中,拉唑莫德的量约为上述量。

[0041] 在一个实施方案中,拉唑莫德的量为2.0mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为1.5mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为1.2mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为小于1.2mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为1.0mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉唑莫德的量为0.6mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉唑莫德的量为小于0.6mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉唑莫德的量为0.5mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉唑莫德的量为小于0.3mg/天。在另一个实施方案中,拉唑莫德的量为0.25mg/天。在又另一个实施方案中,拉唑莫德的量约为上述量。

[0042] 在一个实施方案中,通过口服施用DMF。在另一个实施方案中,每天施用DMF。

[0043] 在一个实施方案中,施用的DMF的量为0.2-120mg/kg(个体每千克体重对应的毫克药物)。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为每天12mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为每天8mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为每天6mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为每天4mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为每天2mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为每天0.005mg/kg。在又另一个实施方案中,DMF的量约为上述量。

[0044] 在一个实施方案中,施用的DMF的量为120-7200mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为120mg-720mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为720mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为小于720mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为480mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为360mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为240mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为小于240mg/天。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为120mg/kg。在另一个实施方案中,施用的DMF的量为小于120mg/天。在又另一个实施方案中,DMF的量约为上述量。

[0045] 在一个实施方案中,每天施用一次DMF。在另一个实施方案中,每天施用两次DMF。在另一个实施方案中,每天施用三次DMF。

[0046] 在一个实施方案中,一起施用时,所述量的拉唑莫德或其药学上可接受的盐和所述量的DMF或其药学上可接受的盐可有效缓解个体中多发性硬化症症状。在另一个实施方案中,所述症状为MRI监测的多发性硬化症疾病活性、复发率、身体残疾的积累、复发的频率、临床恶化的频率、脑萎缩、证实的进展的风险或证实的疾病进展的时间。

[0047] 在一个实施方案中,通过个体Kurtzke扩展残疾状态量表(Kurtzke expanded disability status scale,EDSS)分数衡量身体残疾的积累。在另一个实施方案中,由通过Kurtzke扩展残疾状态量表(EDSS)分数衡量的证实的疾病进展时间来评估身体残疾的积累。在另一个实施方案中,个体在施用拉唑莫德之前的EDSS分数为0-5.5。在另一个实施方

案中,个体在施用拉喹莫德之前的EDSS分数为5.5或更高。在另一个实施方案中,证实的疾病进展为EDSS分数增加1分。在另一个实施方案中,证实的疾病进展为EDSS分数增加0.5分。

[0048] 在一个实施方案中,与没有接受拉喹莫德治疗的患者相比,证实的疾病进展的时间增加至少30%。在另一个实施方案中,与没有接受拉喹莫德治疗的患者相比,证实的疾病进展的时间增加20-60%。在另一个实施方案中,与没有接受拉喹莫德治疗的患者相比,证实的疾病进展的时间增加30-50%。在另一个实施方案中,与没有接受拉喹莫德治疗的患者相比,证实的疾病进展的时间增加至少50%。

[0049] 在一个实施方案中,拉喹莫德施用大大超过DMF施用。在另一个实施方案中,DMF施用大大超过拉喹莫德施用。

[0050] 在一个实施方案中,个体在开始DMF治疗之前,接受拉喹莫德治疗。在另一个实施方案中,个体在开始DMF开始治疗之前,接受至少24周的拉喹莫德治疗。在另一个实施方案中,个体在开始DMF开始治疗之前,接受至少28周的拉喹莫德治疗。在另一个实施方案中,个体在开始DMF开始治疗之前,接受至少48周的拉喹莫德治疗。而在另一个实施方案中,个体在开始DMF开始治疗之前,接受至少52周的拉喹莫德治疗。

[0051] 在一个实施方案中,个体在开始拉喹莫德治疗之前,接受DMF治疗。在另一个实施方案中,个体在开始拉喹莫德治疗之前,接受至少24周的DMF治疗。在另一个实施方案中,个体在开始拉喹莫德治疗之前,接受至少28周的DMF治疗。在另一个实施方案中,个体在开始拉喹莫德治疗之前,接受至少48周的DMF治疗。而在另一个实施方案中,个体在开始拉喹莫德治疗之前,接受至少52周的DMF治疗。

[0052] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用非甾体抗炎药(NSAID)、水杨酸盐、慢作用药、金化合物、羟化氯喹、柳氮磺胺吡啶、慢作用药组合物、皮质类固醇、细胞毒素药、免疫抑制药和/或抗体。

[0053] 在一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF的周期性施用连续30天以上。在另一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF的周期性施用连续42天以上。在又一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF的周期性施用连续6个月或更久。

[0054] 在一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐的施用将MS例如复发型多发性硬化症的症状抑制至少30%。在另一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐的施用将症状抑制至少50%。在另一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐的施用将症状抑制100%以上。在另一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐的施用将症状抑制300%以上。在另一个实施方案中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐的施用将症状抑制1000%以上。

[0055] 在一个实施方案中,所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐单独施用时和所述量的DMF或其药学上可接受的盐单独施用时中的每一个可有效治疗个体。在另一个实施方案中,无论是所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐单独施用时,所述量的DMF或其药学上可接受的盐单独施用时,还是每一上述量单独施用时都不能有效治疗个体。在又一个实施方案中,所述个体是人类患者。

[0056] 本发明还提供一种包装,其包含:a)含有一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的

盐和药学上可接受的载体的第一药物组合物;b)含有一定量的DMF或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的第二药物组合物;及c)用所述第一和第二药物一起治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的使用说明书。在一个实施方案中,所述包装用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

[0057] 本发明还提供一种拉喹莫德或其药学上可接受的盐,其用作添加治疗或与DMF或其药学上可接受的盐联用治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。

[0058] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,一定量的DMF或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。在一个实施方案中,所述药物组合物用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体。

[0059] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐,和一定量的DMF或其药学上可接受的盐,用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体,其中所述拉喹莫德或其药学上可接受的盐和富马酸二甲酯或其药学上可接受的盐同时或同期被施用。

[0060] 在一个实施方案中,拉喹莫德药学上可接受的盐是拉喹莫德钠。

[0061] 在一个实施方案中,所述组合物中拉喹莫德的量为0.03-600mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.1-120.0mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.1-40.0mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.1-2.5mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.25-2.0mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.5-1.2mg。在又另一个实施方案中,拉喹莫德的量约为上述量。

[0062] 在一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.25mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为0.5mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为1.0mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为1.5mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为2.0mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为1.2mg。在另一个实施方案中,拉喹莫德的量为小于1.2mg。在另一个实施方案中,所述组合物中拉喹莫德的量为0.6mg。在另一个实施方案中,所述组合物中拉喹莫德的量为小于0.6mg。在另一个实施方案中,所述组合物中拉喹莫德的量为0.3mg。在又另一个实施方案中,拉喹莫德的量约为上述量。

[0063] 在一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为12-7200mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为720mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为小于720mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为480mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为小于480mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为360mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为小于360mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为240mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为小于240mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为120mg。在另一个实施方案中,所述组合物中DMF的量为小于120mg/天。在又另一个实施方案中,DMF的量约为上述量。

[0064] 在一个实施方案中,将DMF配制用于每天施用一次。在另一个实施方案中,将DMF配制用于每天施用两次。在另一个实施例中,将DMF配制用于每天施用三次。

[0065] 本发明还提供:a)一定量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐;b)一定量的DMF或其药学上可接受的盐制备用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的组合物的用途,其中所述量的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和所述量的DMF或其药学上可

接受的盐同时或同期被施用。

[0066] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的拉喹莫德,与一定量的DMF联合使用,用于通过对个体周期性地施用所述药物组合物和所述量的DMF以治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。

[0067] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的DMF,与一定量的拉喹莫德联合使用,用于通过对个体周期性地施用所述药物组合物和所述量的拉喹莫德以治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体。

[0068] 本发明还提供一种用于治疗患有多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体的拉喹莫德或其药学上可接受的盐和DMF或其药学上可接受的盐,其中所述拉喹莫德和DMF同步、分别顺序地被施用。

[0069] 本发明还提供一种含有同步、分别、顺序地使用的用于治疗患有MS或表现出临床孤立综合征的个体一定量的拉喹莫德和一定量的DMF的产品。

[0070] 在上述方法、药物组合物、包装、产品和用途中的任一个的实施方案中,所述多发性硬化症为复发型多发性硬化症。在另一个实施方案中,所述复发型多发性硬化症为复发-缓解型多发性硬化症。

[0071] 对于前述实施方案,本文中公开的每一个实施方案预期适用于其它公开的实施方案中的每一个。方法实施方案中列举的要素可以用于本文描述的药物组合物、包装、产品、和用途实施方案中,反之亦然。

[0072] 本申请中使用的拉喹莫德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、铝盐及铁盐。拉喹莫德的盐制剂及其制备方法在例如美国专利号7589208、PCT国际申请号W02005/074899中有所描述,其通过引用并入本申请中。

[0073] 拉喹莫德可以根据想要施用的形式,也可以遵照传统的医药实践,与适当选择出的适合的药用稀释剂、扩充剂(extender)、赋形剂或载体(本文中统称为“药学上可接受的载体”)混合施用。单位为适合口服施用的形式。拉喹莫德可以单独使用,但通常与药学上可接受的载体混合,以片剂或胶囊、脂质体或团聚型粉末的形式共同施用。适合的固体载体实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂很容易配制,也易于吞服或咀嚼;其它固体形式还包括颗粒或块状粉末(bulk powder)。

[0074] 片剂可含有适当的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和助融剂。例如,对于以片剂或胶囊剂量单位形式的口服施用,活性药物成分可以与口服无毒的药学上可接受的惰性载体如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素等相结合。适合的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或β胡萝卜素、玉米淀粉、天然胶和合成胶如阿拉伯树胶、黄芪胶、或海藻酸钠、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所使用的润滑剂包括:油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂富马酸钠、滑石等。崩解剂包括但不限于:淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠等。

[0075] 可用来配制本发明口服剂型的所述技术、药学上可接受的载体和赋形剂的具体实例在例如美国专利号7589208和PCT国际申请号W0 2005/074899、W0 2007/047863和2007/146248中均有描述。

[0076] 用于本发明中制备剂型的通用技术和组合物在如下参考文件中有所描述:《现代

药》(Modern Pharmaceutics)第9章和第10章(编者:Banker和Rhodes,1979年);《医药剂型:片剂》(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(Lieberman等,1981年);Ansel,《药用剂型简介第二版》(introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition),1976年;《雷明顿医药科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences),第17版(宾夕法尼亚州,Easton,马克出版公司(Mack Publishing Company),1985年);《药学前沿》(Advances in Pharmaceutical Sciences)(编辑:David Ganderton,Trevor Jones,1992年);《药学前沿》(Advances in Pharmaceutical Sciences)第七卷(编辑:David Ganderton,Trevor Jones,James McGinity,1995年);《药用剂型的水性聚合物涂料》(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms)(《药物与制药科学》(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)第36卷(编辑:James McGinity,1989年));《药物微粒载体:治疗应用:药物与制药科学》(Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences)第61卷(编辑:Alain Rolland,1993年);《胃肠道给药》(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(药学技术生物科学丛书埃利斯霍伍德著作(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences.Series in Pharmaceutical Technology);编辑:J.G.Hardy,S.S.Davis,Clive G.Wilson);《现代制药学药物和制药科学》(Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences)第40卷(编辑:Gilbert S.Banker,Christopher T.Rhodes)。这些参考文献全部内容通过引用并入本申请中。

[0077] 本申请公开一种使用拉喹莫德和DMF治疗患有多发性硬化症例如复发型多发性硬化症或表现出临床孤立综合征的个体如人类患者的方法,其提供比单独使用每种药剂更有效的治疗。以前在例如美国专利号6077851中已经建议过对多发性硬化症使用拉喹莫德。然而,本发明意外发现与单独使用每种药剂相比,拉喹莫德和DMF联用对治疗复发型多发性硬化症特别有效。

[0078] 术语

[0079] 除非另有说明,本申请中使用的下列各个术语具有如下定义。

[0080] 本申请中使用的“拉喹莫德”是指拉喹莫德酸或其药学上可接受的盐。

[0081] 除非另有说明,本申请中使用的指定“富马酸二甲酯”或“DMF”指富马酸二甲酯或其药学上可接受的盐。

[0082] “其盐”是指通过制备化合物的酸盐或碱盐改性的即溶化合物的盐。这样,术语“药学上可接受的盐”是指本发明中化合物的相对无毒的、无机或有机酸或碱加成盐。例如,制备这种盐的一种方法是用无机碱处理本发明中的化合物。

[0083] 本申请中使用的以毫克计的拉喹莫德的“量”或“剂量”是指不论制剂是什么形态,在制剂中存在的拉喹莫德酸的毫克量。“0.6mg剂量的拉喹莫德”,是指不论制剂是什么形态,拉喹莫德酸在制剂中的量为0.6mg。因而,当为盐例如拉喹莫德钠盐的形态时,由于存在额外的盐离子,必须提供0.6mg剂量的拉喹莫德的盐形态的重量要大于0.6mg(比如0.64mg)。同理,以毫克计的DMF的“量”或“剂量”,是指不论制剂是什么形态,在制剂中存在的DMF的毫克量。

[0084] 本申请中使用的“约”在数值或范围的情况中是指列举或要求保护的数值的±10%。

[0085] 本申请中使用的“组合(combination)”是用于在治疗中同时或同期施用的试剂的组合。同时施用是指拉啞莫德和DMF混合物(不论是真正的混合物、悬浮剂、乳液还是其他物理组合)的施用。在本案中,组合可以是混合物或就在施用之前组合的分装在不同容器中的拉啞莫德和DMF。同期施用是指同时或在足够接近的时间分别一起施用拉啞莫德和DMF,从而可以观察到协同活性或累加的或相对于单独的拉啞莫德或DMF的活性是多于累加的活性。

[0086] “施用”是指对个体给与、配与或应用药物、药品或治疗以缓解或治愈病理状态。“口服施用”是对个体施用即溶(instant)化合物的一种方式。

[0087] 本申请中使用的“添加(add-on)”或“添加治疗(add-on therapy)”是指治疗中使用的试剂的组合,其中接受治疗的个体开始一种或多种试剂的第一治疗方案,再开始除第一治疗方案外的一种或多种不同试剂的第二治疗方案,这样,并非治疗中使用的所有的试剂都在同一时间开始。例如,对已经接受DMF治疗的患者增加拉啞莫德治疗。

[0088] 本申请中在提到一定量的拉啞莫德和/或DMF时使用的“有效”是指在以本发明的方式使用时,拉啞莫德和/或DMF的量足以产生与合理的功效/风险比相称没有过度的不良反应(如毒性刺激、或过敏反应)的期望治疗反应。

[0089] 本申请中使用的“治疗”包括,例如诱导疾病或紊乱例如MS和RMS的抑制、复原或停滞,或缓解、减轻、压制、抑制、降低疾病或紊乱的严重程度,消除或基本消除或减轻疾病或障碍的症状。对表现出CIS的患者采用的“治疗”,可以指推迟临床确诊多发性硬化症(CDMS)的发病、推迟CDMS的进展、降低转化为CDMS的风险或者减少经历过符合多发性硬化症的首次临床发病或有患CDMS高风险的患者的复发频率。

[0090] 个体的疾病进展或疾病并发症的“抑制”,是指预防或减少个体的疾病进展和/或疾病并发症。

[0091] 与MS或RMS相关的“症状”包括与MS或RMS相关的任何临床或实验室表现,且不限于个体CE感受或观察到的。

[0092] 本申请中使用的“患有多发性硬化症的个体”或“患有MS的个体”是指临床诊断为有多发性硬化症形式的个体。

[0093] 本申请中使用的“患有复发型多发性硬化症的个体”是指临床诊断为有复发型多发性硬化症(RMS)包括复发-缓解型多发性硬化症(RRMS)和继发进展型多发性硬化症(RRMS)的个体。

[0094] “复发率”是指每单位时间证实的复发数,“年复发率”是指每位患者被证实的复发数乘以365,再除以患者施用研究药物的天数后所得的平均值。

[0095] “扩展残疾状态量表”或“EDSS”是常用于对患有多发性硬化症人群的病症进行分类和标准化的评分体系。其分数范围从代表正常神经检查的0.0分到代表因多MS死亡的10.0分。该分数基于机能系统(FS)的神经测试和检查,机能系统是指控制身体机能中枢神经系统区域。所述机能系统是:锥系统(行走能力)、小脑系统(协调)、脑干系统(说话和吞咽)、感觉神经系统(触感和痛感)、肠和膀胱机能、视觉系统、精神系统、及其它系统(包括由MS引起的任何其它神经病学发现)(Kurtzke JF,1983年)。

[0096] 由EDSS分数衡量的EDSS“证实的进展”或“证实的疾病进展”定义为:当EDSS底线在0到5.0分之间时,从EDSS底线增加1分;或当EDSS底线是5.5分时,增加0.5分。要被认定为是

证实的进展,变化(无论是1分还是0.5分)必须持续至少3个月。此外,复发期间不得证实渐进。

[0097] “不良事件”或“AE”是指施用药品的临床试验个体出现的任何不良医学事件,其与治疗没有因果关系。因而,不良事件可以是无论是否被认为是与研究药品有关的任何不利或意外的迹象,包括暂时与研究药品的使用有关的异常实验室发现、症状或疾病。

[0098] “Gd增强病灶”是指在利用钆造影剂的造影研究中出现的由血脑屏障破坏引起的病灶。钆增强提供关于病变年龄的信息,因为Gd增强病灶通常发生在病变形成六周内。

[0099] “磁化传递成像”或“MTI”是基于大体积水质子和大分子质子间(通过两极和/或化学交换)的磁化相互作用。通过对大分子质子施加偏共振射频脉冲,这些质子的饱和度随后转换为大体积水质子。根据组织大分子和大体积水之间的MT量,结果是信号减弱(可见质子的净磁化降低)。“MT”或“磁化传递”是指从运动受限水的氢原子核到多自由度运动的水的氢原子核的纵向磁化传递。用MTI可以看到(例如在膜和脑组织中)大分子的存在和不存在(Mehta,1996年;Grossman,1994年)。

[0100] “磁共振光谱”或“MRS”是与磁共振成像(MRI)有关的专业技术。MRS用于测量身体组织中不同代谢物的水平。MR信号产生对应于被“激发”的同位素的不同分子排列的共振光谱。该信号用于诊断某些代谢紊乱,特别是影响到大脑的那些代谢紊乱(Rosen,2007年),以及提供肿瘤的代谢信息(Golder,2007年)。

[0101] “T1-加权MRI图像”是指着重于通过其可将病灶可视化的T1造影的MR图像。T1-加权磁共振图像中的异常区域是“低信号”,表现为暗点。这些点一般是较久的病灶。

[0102] “T2-加权MRI图像”是指着重于通过其可将病灶可视化的T2造影的MR图像。T2病灶代表新的炎症活性。

[0103] 本申请中使用的“有患MS风险的患者”(即临床确诊MS)是表现出已知MS风险因素中任一种的患者。已知MS风险因素包括:临床孤立综合征(CIS)、暗示MS没有病灶的单次发病、(在CNS、PNS或髓鞘的任一种中)病灶出现而没有临床发病、环境因素(地理位置、气候、饮食、毒素、日照)、基因(HLA-DRB1、IL7R-alpha和IL2R-alpha编码基因的变异)及免疫组件(病毒性感染,如通过EB(Epstein-Barr)病毒、高活性CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、anti-NF-L、anti-CSF 114(Glc)的感染)。

[0104] 本申请中使用的“临床孤立综合征(CIS)”是指:1)暗示MS的单次临床发病(本文中“首次临床事件”和“首次脱髓鞘发病”可互换使用),例如其表现为视神经炎发病、视力模糊、复视、无意识快速眼球运动、失明、失去平衡、颤动、共济失调、眩晕、肢体麻木、缺乏协调、一个或多个肢端疲软、肌肉张力改变、肌强直、肌痉挛、刺痛、感觉异常、灼烧感、肌肉疼痛、面痛、三叉神经痛、刺痛、灼烧的刺痛感、说话迟缓、吐字含糊、话语节奏改变、吞咽困难、疲劳、膀胱问题(包括尿急、尿频、尿不尽、及尿失禁)、肠问题(包括便秘和肠道失控)、阳痿、性唤起减弱、失去快感、热敏感、短期记忆丧失、注意力不集中或丧失判断推理能力;和2)至少一个暗示MS的病灶。在一个具体实施例中,CIS诊断基于单次临床发病和直径测量在6mm或以上的至少两个暗示MS的病变。

[0105] “药学上可接受的载体”是指适合用于人类和/或动物的与合理的功效/风险比相称没有过度不良副作用(如毒性、刺激或过敏反应)的载体或赋形剂。其可以是用于向个体递送即溶化合物药学上可接受的溶剂、悬浮剂或载体。

[0106] 可理解当提供一个参数范围,本发明同样提供所有该范围内的所有整数及其一位小数。例如,“5-10%”包括5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%等,直到10.0%。

[0107] 通过参考下面的实验细节将更好地理解本发明,但所述领域的技术人员将很容易就能知道详述的具体实验细节仅仅是对本发明作举例说明,更完整的说明在其后的权利要求书中。

[0108] 实验细节

[0109] 由于拉喹莫德和DMF的作用机制尚未全面阐述,因此不能预测联合治疗的效果,必须进行实验评估。

[0110] 实施例1A:拉喹莫德单独使用或与DMF联用对MOG诱导的EAE的疗效评估

[0111] 本实验中,用两种剂量的拉喹莫德(0.06和0.12mg/kg)单独或添加DMF(25或50mg/kg)治疗MOG诱导的EAE小鼠,以评估拉喹莫德单独使用或与DMF联用的疗效。C57BL/6株小鼠中MOG诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎是测试MS治疗候选分子疗效建立的EAE模型。

[0112] 步骤

[0113] 在第一天和48小时后通过注射致脑炎乳剂(MOG/CFA)和腹腔内注射百日咳毒素在所有小鼠中诱发疾病。

[0114] • 通过口服途径施用剂量水平为25mg/kg(次优)和50mg/kg(最优)的DMF,每日一次(QD)。

[0115] • 通过口服途径施用剂量水平为0.12和0.06mg/kg的拉喹莫德,每日一次(QD)。

[0116] • 从第一天起至研究结束,施用DMF和拉喹莫德以预防疾病诱发。

[0117] EAE诱发:

[0118] 通过在右肋按0.2ml/鼠的量皮下注射致脑炎乳剂诱发EAE。诱发当天,按0.2ml/鼠的量腹腔内注射百日咳毒素。48小时后重复注射百日咳毒素。

[0119] 试验步骤:

[0120] 第0天:在右肋皮下注射MOG,腹腔内注射百日咳毒素,开始每日拉喹莫德治疗。

[0121] 第2天:腹腔内注射百日咳毒素。

[0122] 第10天:开始小鼠EAE临床症状评分。

[0123] 第30天:研究结束

[0124] 材料:

[0125] 1.DMF

[0126] 2.拉喹莫德

[0127] 3.结核分枝杆菌(MT),Difco公司

[0128] 4.百日咳毒素,Sigma公司

[0129] 5.MOG 35-55,生产商:Novatide

[0130] 6.完全弗氏佐剂(CFA),Sigma公司

[0131] 7.生理盐水,生产商:DEMO S.A

[0132] 8.无菌双蒸馏水(DDW)

[0133] 实验动物:

[0134] 本研究中使用的是从以色列哈伦动物繁育中心(Harlan Animal Breeding Center, Israel)获得的健康未生育过的没有怀孕的雌性C57BL/6株小鼠。

- [0135] 动物重18-22克,收到时约有8周大。
- [0136] 动物的体重是在送达当天记录的。
- [0137] 在治疗开始前,明显健康的动物被任意分配给研究组。
- [0138] 小鼠均单独用耳标来识别,每个笼子上都有颜色卡,提供包括笼子号、组号和标识。
- [0139] EAE诱发:
- [0140] 通过注射由MOG(150.0 μ g/鼠)和含有CFA的结核分枝杆菌(2mg MT/mL CFA)组成的致脑炎混合物(乳剂)诱发EAE。
- [0141] 在小鼠肋部皮下注射量为0.2ml的乳剂。
- [0142] 在诱发当天及48小时后腹腔内注射0.2ml剂量的百日咳毒素(总量将达到0.1+0.1=0.2 μ g/鼠)。
- [0143] 研究设计:根据下面的表2将小鼠任意分配到组中。
- [0144] 表2
- [0145]

组	治疗组 (治疗开始)	剂量/天	给药途径	方案
1	载体	10 ml/kg	口服, QD	拉喹莫德和DMF都是从第一天到第30天
2	拉喹莫德	0.06 mg/kg	口服, QD	
3	拉喹莫德	0.12 mg/kg	口服, QD	
4	DMF	50 mg/kg	口服, QD	
5	DMF	25 mg/kg	口服, QD	
6	拉喹莫德+DMF	0.06 mg/kg + 25 mg/kg	口服, QD+口服, QD	
7	拉喹莫德+DMF	0.06 mg/kg + 50 mg/kg	口服, QD+口服, QD	

- [0146] 制备和施用致脑炎乳剂:
- [0147] 油成分:向20mlCFA中加入20mg MT,得到1+1=2mg/ml的MT。
- [0148] 液体成分:用10ml生理盐水稀释15mg MOG或等同物得到1.5mg/ml MOG原液。
- [0149] 由等量的油成分和液体成分(1:1)在以厄锁定(Leur lock)彼此连接的两个注射器中制备乳剂,得到0.75mg/ml和1mg/ml的MT。将乳剂转移到胰岛素注射器中,并将0.2ml注射进每只小鼠的右肋,剂量=0.15mg MOG和0.2mg MT/鼠。
- [0150] 制备和施用百日咳毒素:
- [0151] 将50 μ L的百日咳毒素(200 μ g/ml)加入19.95ml生理盐水中,得到500ng/ml。在注射致脑炎物质当天及48小时后,通过腹腔内注射施用百日咳毒素(100.0ng/0.2ml/鼠)。总量为200ng/鼠。
- [0152] 制备和施用试验样品:
- [0153] DMF制剂:0.08%甲基纤维素/水
- [0154] 2.5和5mg/ml的浓度分别对应25和50mg/kg的剂量水平。以口服方式分别给小鼠施用体积剂量水平为200 μ l/只小鼠、剂量水平为25和50mg/kg的两种浓度的富马酸二甲酯(2.5和5mg/ml)。
- [0155] 拉喹莫德制剂:
- [0156] 在DDW中制备浓度为0.006和0.012mg/ml的拉喹莫德。在2-8 $^{\circ}$ C温度下于琥珀色瓶中保存试验制剂,直到使用。

[0157] 以口服方式分别给小鼠施用体积剂量水平为200μl/只小鼠、剂量水平为0.06和0.12mg/kg的两种浓度的富拉喹莫德(0.006和0.012mg/ml)。富马酸二甲酯和拉喹莫德制剂均是从第1天开始施用,每天一次(QD)。每天施用拉喹莫德和富马酸二甲酯的时间间隔应保持在6小时。

[0158] EAE临床症状:从EAE诱发(首次注射MOG)后第10天起每天观察小鼠,根据下面表3中所述的分级对EAE临床症状进行评分评分:

[0159] 表3:EAE临床症状评估

分 数	症状	说明
0	行为正常	无神经病学症状
1	尾垂挂	部分或全尾柔软垂挂
2	翻正反射	动物仰面向上时翻身困难
3	后腿无力	行走蹒跚-当小鼠行走时后腿不稳
4	后退瘫痪	小鼠拖拽后腿,但可以靠前腿行走
5	全身瘫痪	小鼠无法移动,看起来瘦弱衰弱。
6	濒死/死亡	

[0161] 得1分的所有小鼠均被认为已生病。当首个临床症状出现时,给所有小鼠提供散落在笼子底部各处浸于水中的食物。

[0162] 结果分析

[0163] 计算疾病发生率(发病率)

[0164] • 统计每组生病的小鼠数量。

[0165] • 通过下式计算发病率:

$$[0166] \text{发病率} = \frac{\text{治疗组中生病小鼠数量}}{\text{对照组中生病小鼠数量}}$$

[0167] • 发病率的抑制百分率计算如下:

$$[0168] \text{发病抑制率}\% = \left(1 - \frac{\text{治疗组中生病小鼠数量}}{\text{对照组中生病小鼠数量}}\right) \times 100$$

[0169] 计算死亡/濒死率(死亡率)

[0170] • 统计每组中死亡或濒死的动物数量。

[0171] • 通过下式计算疾病死亡率:

$$[0172] \text{疾病死亡率} = \frac{\text{治疗组中死亡或濒死小鼠数量}}{\text{对照组中死亡或濒死小鼠数量}}$$

[0173] • 死亡率的抑制百分率计算如下:

[0174]
$$\text{死亡抑制率}\% = \left(1 - \frac{\text{治疗组中死亡或濒死小鼠数量}}{\text{对照组中死亡或濒死小鼠数量}}\right) \times 100$$

[0175] 计算患病持续时间

[0176] • 平均患病持续时间以天为单位计算如下：

[0177]
$$\text{平均患病持续时间} = \frac{\sum \text{每只小鼠患病持续时间}}{\text{该组中小鼠数量}}$$

[0178] 计算疾病发病平均推迟时间

[0179] • 疾病平均发病时间以天为单位计算如下：

[0180]
$$\text{平均发病时间} = \frac{\sum \text{每只小鼠疾病发病时间}}{\text{该组中小鼠数量}}$$

[0181] • 通过减去试验组的对照组中的疾病平均发病时间，计算以天计的疾病平均发病时间。

[0182] 计算平均最高分数和抑制百分率

[0183] • 每组的平均最高分数(MMS)计算如下：

[0184]
$$\text{MMS} = \frac{\sum \text{每只小鼠的最高分数}}{\text{该组中小鼠数量}}$$

[0185] • MMS的抑制百分率计算如下：

[0186]
$$\text{MMS 抑制率}\% = \left(1 - \frac{\text{治疗组 MMS}}{\text{对照组 MMS}}\right) \times 100$$

[0187] 计算小组平均得分和抑制百分率

[0188] • 统计试验组中每只小鼠的每日得分，每只平均每日分数(IMS)计算如下：

[0189]
$$\text{IMS} = \frac{\sum \text{小鼠每日分数}}{\text{观察时间(天)}}$$

[0190] • 平均小组分数(GMS)计算如下：

[0191]
$$\text{GMS} = \frac{\sum \text{每只小鼠的 IMS}}{\text{该组中小鼠数量}}$$

[0192] • 抑制百分率计算如下：

[0193]
$$\text{GMS 抑制率}\% = \left(1 - \frac{\text{治疗组 GMS}}{\text{对照组 GMS}}\right) \times 100$$

[0194] 结果与结论

[0195] 在小鼠组中，与施用载体的对照组相比，根据GMS，以50mg/kg最优剂量水平的DMF与0.06mg/kg剂量的拉啞莫德组合治疗的组中EAE的总封闭性(total blocking)呈现出至少与单独使用最优剂量(50mg/kg)的DMF和单独使用0.12mg/kg剂量的拉啞莫德同样有效的治疗活性。

[0196] 在小鼠组中，与施用载体的对照组相比，根据GMS，以50mg/kg最优剂量水平的DMF与0.06mg/kg剂量的拉啞莫德组合治疗的组中EAE的总封闭性呈现出优于单独使用最优剂量(50mg/kg)的DMF和单独使用0.12mg/kg剂量的拉啞莫德的治疗活性。

[0197] 在小鼠组中，与施用载体的对照组相比，根据GMS，以25mg/kg次优剂量水平的DMC与0.06mg/kg剂量的拉啞莫德组合治疗的组中EAE的总封闭性呈现出至少与单独使用最优

剂量(50mg/kg)的DMF和单独使用0.12mg/kg剂量的拉啞莫德同样有效的治疗活性。

[0198] 与施用载体的对照组相比,根据GMS,在小组中,以25mg/kg次优剂量水平的DMF与0.06mg/kg剂量的拉啞莫德治疗的组中EAE的总封闭性呈现出优于单独使用最优剂量(50mg/kg)的DMF和单独使用0.12mg/kg剂量的拉啞莫德的治疗活性。

[0199] 在本研究中,每种化合物单独使用表现出对疾病严重性的剂量依赖性抑制。然而,尽管试验的较低剂量(0.06mg/kg拉啞莫德和25mg/kg DMF)个别一般有效;但是当按各自的较低剂量施用,DMF和拉啞莫德的组合很有效,以至于其能完全消除疾病。这种意想不到的结果表明,低剂量的拉啞莫德和DMF可以组合使用,以达到比附加的治疗结果更好的效果,并且证明这种组合可用于人类MS和CIS患者的治疗。

[0200] 实施例1B:拉啞莫德与DMF联用对MOG诱导的EAE的疗效评估

[0201] 本研究的目的是评估拉啞莫德与DMF联合治疗MOG诱导的EAE的效果。选用C57BL/6株小鼠,因为C57BL/6小鼠株是测试用于MS治疗的候选分子疗效建立的EAE模型。

[0202] 材料与方法

[0203] 通过注射致脑炎乳剂(MOG/CFA)在所有小鼠中诱发疾病。从第1天到第30天通过每天填喂来服用试验样品和载体。

[0204] 材料:

[0205] 材料包括:富马酸二甲酯(Sigma公司)、拉啞莫德、百日咳毒素(Sigma公司,编号#2980)、髓鞘少突细胞脂蛋白(Novatide公司,MOG-35-55)、完全弗氏佐剂(CFA)(Sigma公司,编号F5881)、结核分枝杆菌H37RA MT(Difco公司,编号231141)及纤维素(甲基纤维素(MC)(Sigma公司,M7140-500G)。

[0206] 使用的是健康未生育过的没有怀孕的雌性C57BL/6株小鼠。动物收到时重为17-20克,诱发时约有11周大。送达当天记录动物体重。在治疗开始前,明显健康的动物被任意分配给研究组。

[0207] 通过在身体上做标记个体识别小鼠。每个笼子上的颜色编码的卡提供包括笼子号、组号和标识。试验制剂由一名研究者配制,治疗和评分过程由不知道治疗组标识的不同研究者进行。

[0208] EAE诱发:

[0209] 第1天通过在肋部的两个注射点皮下注射来诱发活动性EAE。在动物右肋部以0.2mL/鼠的量注射由MOG和含有2mg/mL结核分枝杆菌(MT)的商用CFA组成的致脑炎混合物(乳剂)。在诱导当天及48小时后腹腔内注射剂量水平为100ng/0.2ml/鼠的百日咳毒素。MOG和MT的剂量分别为150μg/鼠和200μg/鼠。

[0210] 制备和施用致脑炎乳剂:

[0211] 油成分:用结核分枝杆菌富集CFA(含有1mg/ml MT),得到2mg/ml MT。

[0212] 液体成分:用25.33ml生理盐水稀释38mg MOG或等同物,得到1.5mg/ml的MOG。

[0213] 乳液:由等量的油成分(含有2mg/ml MT的CFA)和液体成分(1.5mg MOG)在以厄锁定彼此连接的两个注射器中制备乳剂,得到0.75mg/ml的MOG。在第1天通过在两个注射点(小鼠的两肋)皮下注射对各组的小鼠施用该乳剂。

[0214] 所有组中MOG的剂量为0.15mg/0.2ml/鼠。所有组中MT的剂量为0.2mg/0.2ml/只小鼠。

[0215] 制备和施用百日咳毒素:

[0216] 将55.0 μ L百日咳毒素(200 μ g/ml)或等同物加入21.945ml生理盐水中,得到0.5 μ g/ml。在注射MOG乳剂后,立即以剂量水平为100ng/鼠腹腔内注射的0.2ml 0.5 μ g/ml的百日咳毒素溶液。48小时后,再以类似的方式注射百日咳毒素。

[0217] 分组:

[0218] 在第1天,MOG EAE诱发的小鼠被分配到以下治疗小组(15只小鼠/组):

[0219] 表4:实验1B分组

[0220]

	治疗组	剂量/天	给药途径	给药期
	载体 0.08%MC)	0.2 ml/鼠	每日两次填喂 (AM/PM)	从第1天至第30 天
	拉啞莫德 0.08% MC	5mg/kg/天 0.2 ml/鼠	每日一次填喂(AM) 每日一次填喂(PM)	从第1天至第30 天
	拉啞莫德 0.08%MC	10mg/kg/天 0.2 ml/鼠	每日一次填喂(AM) 每日一次填喂(PM)	从第1天至第30 天
	拉啞莫德 0.08% MC	25mg/kg/天 0.2 ml/鼠	每日一次填喂(AM) 每日一次填喂(PM)	从第1天至第30 天
	DMF	45 mg/kg=>90 mg/kg/天	每日两次填喂 (AM/PM)	从第1天至第30 天

[0221]

*	DMF	45 mg/kg=>90 mg/kg/天	每日两次填喂 (AM/PM)	从第1天至第30 天
	拉啞莫德	5 mg/kg/天	每日一次填喂(AM)	
*	DMF	45 mg/kg=>90 mg/kg/天	每日两次填喂 (AM/PM)	从第1天至第30 天
	拉啞莫德	10 mg/kg/天	每日一次填喂(AM)	

[0222] *在上午的治疗中,DMF悬浮在拉啞莫德溶液中。

[0223] **AM/PM表示上午/下午。

[0224] 试验制剂:

[0225] 拉啞莫德:在0.08%的甲基纤维素(Methocel)/水中稀释拉啞莫德。对于剂量水平为25.0mg/kg的拉啞莫德,制备2.5mg/ml原液(第4组)。对于剂量水平为10.0mg/kg的拉啞莫德,制备1.0mg/ml原液(第3组和第7组)。对于剂量水平为5.0mg/kg的拉啞莫德,制备0.5mg/ml原液(第2组和第6组)。通过口服填喂以0.2ml/鼠的量每天分别对各组施用拉啞莫德。从研究开始时每天对第2、3、4、6和7组的小鼠施用拉啞莫德。在2到8℃温度下于琥珀色瓶中保存试验制剂。

[0226] DMF:在0.08%的甲基纤维素/水中稀释第5组的制剂,得到剂量水平为45mg/kg、浓度为4.5mg/ml的制剂。通过口服填喂途径对小鼠以剂量水平为200 μ l/鼠的量施用DMF,一日两次,总剂量水平为90mg/kg/天。

[0227] DMF与拉啞莫德组合:在上午(AM)(第6和7组)的填喂中,每1ml拉啞莫德溶液悬浮

4.5mg DMF。(来自在0.08%的甲基纤维素/水中稀释1.0或0.5mg/ml的拉喹莫德制成的原液。)

[0228] 治疗:根据实验设计,从第1天起对所有治疗组中的小鼠施用各自的试验制剂,一日2次(bid)。

[0229] 实验观察:

[0230] 发病率和死亡率:

[0231] 每天检查一遍所有动物,检测是否有濒死的小鼠。小鼠每星期称重一次。

[0232] EAE临床症状:

[0233] 从EAE诱发后第8天起每天观察小鼠,对EAE临床症状进行评分。根据前述表3中的分级在观察卡上记录得分。

[0234] 得1分的所有小鼠均被认为已生病。当首个临床症状出现时,给所有小鼠提供散落在笼子底部各处浸于水中的食物。为了计算目的,对牺牲或死亡的动物评分。

[0235] 结果分析

[0236] 同实验1A。

[0237] 结果:

[0238] 下面总结表5中示出与载体治疗的对照组相比,各组的发病率、死亡率、MMS、GMS、患病持续时间、疾病发病时间和活性的总结:

[0239] 表5

[0240]

	死亡率	发病率	抑制率 1%	MMS 值	抑制率 2%	GMS 值	抑制率 3%	平均发病时间 (天)	平均持续时间 (天)
	0/15	15/15	-	3.5 ±1.0	-	2.1 ±0.8	-	13.5 ±1.6	17.0 ±2.2
	0/15	10/15	33.3	2.1 ±1.7	40.0 P=0.019	0.8 ±0.7	61.9 P<0.001	22.7 ±6.4 P<0.001	8.0±6.2 P<0.001
	0/15	4/15	73.3	0.6 ±0.2	82.9 P<0.001	0.2 ±0.5	90.5 P<0.001	28.9 ±3.8 P<0.001	1.8±3.7 P<0.001
	0/15	0/15	100.0	0.0 ±0.0	100.0 P<0.001	0.0 ±0.0	100.0 P<0.001	0.0±0.0 P<0.001	0.0±0.0 P<0.001
	0/15	13/15	13.3	2.6 ±1.4	25.7 P=0.074	1.4 ±0.9	33.3 P=0.061	17.1 ±6.3 P=0.037	13.4±6.2 P=0.067
	0/15	4/15	73.3	0.4 ±0.7	88.6 P<0.001	0.1 ±0.2	95.2 P<0.001	29.0 ±4.1 P<0.001	2.0±4.1 P<0.001

[0241]

	0/1 5	1/1 5	93.3	0.3 ±1.0	93.4 P<0.0 01	0.1 ±0.5	95.2 P<0.0 01	30.1 ±3.4 P<0. 001	0.9± 3.4 P<0. 001
--	----------	----------	------	-------------	---------------------	-------------	---------------------	-----------------------------	----------------------------

[0242] 治疗组的临床表现以图表的方式展示在图1中。

[0243] 在试验条件下,当与剂量水平为5mg/kg的拉喹莫德联用试验时,剂量水平为45mg/kg小鼠(BID)的DMF表现出EAE抑制的附加活性。根据GMS,与施用载体的对照组相比,相对于用剂量水平为45mg/kg(BID)DMF治疗的小组33.3%的活性($p=0.061$)和用剂量水平为5mg/kg的拉喹莫德治疗的小组61.9%的活性($p<0.001$),用剂量水平为45mg/kg(BID)的DMF与拉喹莫德(5mg/kg)联合治疗的小组,表现出95.2%的活性($p<0.001$)。

[0244] 根据GMS,与施用载体的对照组相比,相对于用剂量水平为45mg/kg(BID)的DMF治疗的小组33.3%的活性($p=0.061$)和用剂量水平为10mg/kg的拉喹莫德治疗的小组90.5%的活性($p<0.001$),用剂量水平为45mg/kg(BID)的DMF与拉喹莫德(10mg/kg)联合治疗的小组,表现出95.2%的活性($p<0.001$)。

[0245] 根据GMS,与施用载体的对照组相比,剂量水平为25mg/kg(QD)的拉喹莫德表现出100%的活性($p<0.001$)。

[0246] 实施例2A:对已接受DMF的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(0.3mg)的疗效评估

[0247] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480、或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天)为复发型多发性硬化症(RMS)个体提供改进的疗效(提供至少不良反应更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良反应或影响治疗安全)。

[0248] 实施例2B:对已接受DMF的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(0.6mg)的疗效评估

[0249] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480、或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.6mg/天)为复发型多发性硬化症(RMS)个体提供改进的疗效(提供至少不良反应更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良反应或影响治疗安全)。

[0250] 实施例2C:对已接受拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(0.3mg)的疗效评估

[0251] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)为复发型多发性硬化症(RMS)个体提供改进的疗效(提供至少不良反应更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良反应或影响治疗安全)。

[0252] 实施例3A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少脑萎缩的疗效评估

[0253] 与单独施用同水平的DMF相比,对已经接受DMF(120、240、360、480、或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)为复发型多发性硬化症(RMS)个体提供减少脑萎缩的改进的疗效(提供至少不良反应更少的同等效果

或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0254] 实施例3B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少脑萎缩的疗效评估

[0255] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)为复发型多发性硬化症(RMS)个体在6个月中减少脑萎缩量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0256] 实施例4A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的降低临床确诊MS进度和预防不可逆脑损伤的疗效评估

[0257] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)提供临床意义优势并为有患MS高风险的人更有效地降低临床确诊MS发展速度、大脑中新MRI检测的病灶的出现、大脑中病灶区域积累和脑萎缩,以及更有效地减少临床确诊MS的出现和预防这些人中的不可逆脑损伤(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0258] 实施例4B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少临床确诊MS发展速度和预防不可逆脑损伤的疗效评估

[0259] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)提供临床意义优势并为有患MS高风险的人更有效地降低临床确诊MS发展速度、大脑中新MRI检测的病灶的出现、大脑中病灶区域积累和脑萎缩,以及更有效地减少临床确诊MS的出现和预防这些人中的不可逆脑损伤(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0260] 实施例5A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少新T1Gd增强病灶的累积数量的疗效评估

[0261] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在2、4和6个月测量的新T1Gd增强病灶的累积数量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0262] 实施例5B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少新T1Gd增强病灶的累积数量的疗效评估

[0263] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在2、4和6个月测量的新T1Gd增强病灶的累积数量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0264] 实施例6A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少新T2病灶的累积数量的疗效评估

[0265] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在2、4和6个月测量的新T2病灶的累积数量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0266] 实施例6B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少新T2病灶的累积数量的疗效评估

[0267] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在2、4和6个月测量的新T2病灶的累积数量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0268] 实施例7A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少新T1低信号病灶的累积数量的疗效评估

[0269] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在2、4和6个月测量的新T1低信号病灶的累积数量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0270] 实施例7B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少新T1低信号病灶的累积数量的疗效评估

[0271] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中减少在2、4和6个月测量的新T1低信号病灶的累积数量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0272] 实施例8A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少T1Gd增强病灶的总量的疗效评估

[0273] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在6个月测量的T1Gd增强病灶的总量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0274] 实施例8B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少T1Gd增强病灶的总量的疗效评估

[0275] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在6个月测量到的T1Gd增强病灶的总量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0276] 实施例9A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少T2病灶总量疗效评估

[0277] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中减少在6个月测量的T2病灶的总量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0278] 实施例9B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少T2病灶总量的疗效评估

[0279] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480、或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体中在6个月测量到T2病灶的总量(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0280] 实施例10A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少年复发率的疗效评估

[0281] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体的年复发率(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0282] 实施例10B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少年复发率的疗效评估

[0283] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480、或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体的年复发率(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0284] 实施例11A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的减少身体残疾积累的疗效评估

[0285] 与单独施用同水平的DMF相比,对已经接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体的身体残疾积累(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0286] 实施例11B:用作添加治疗的DMF对已接受拉喹莫德的人类患者的减少身体残疾积累的疗效评估

[0287] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉喹莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体的身体残疾积累(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0288] 实施例12A:用作添加治疗的拉喹莫德对已接受DMF的人类患者的延迟向临床确诊MS的转换的疗效评估

[0289] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉喹莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)提供临床意义优势并为表现出暗示MS的CIS的患者更有效地延迟向临床确诊MS的转换(提供至

少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0290] 实施例12B:用作添加治疗的DMF对已接受拉啞莫德的人类患者的延迟向临床确诊MS的转换的疗效评估

[0291] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉啞莫德相比,对已接受次优剂量的拉啞莫德(0.3mg)的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480、或720mg/天)提供临床意义优势并为表现出暗示MS的CIS的患者更有效地延迟向临床确诊MS的转换(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0292] 实施例13A:用作添加治疗的拉啞莫德对已接受DMF的人类患者的减少不良事件的次数的疗效评估

[0293] 与单独施用同水平的DMF相比,对已接受DMF(120、240、360、480或720mg/天)的人类患者每天施用用作添加治疗的拉啞莫德(经口服,0.3mg/天或0.6mg/天)减少2个月、4个月和6个月不良事件的次数(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0294] 实施例13B:用作添加治疗的DMF对已接受拉啞莫德的人类患者的减少不良事件的次数的疗效评估

[0295] 与单独施用更高剂量(0.6mg)的拉啞莫德相比,对已接受次优剂量(0.3mg)的拉啞莫德的人类患者每天施用用作添加治疗的DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少复发型多发性硬化症(RMS)个体2个月、4个月、和6个月不良事件的次数(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0296] 实施例14:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德和DMF以减少脑萎缩的疗效评估

[0297] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少脑萎缩的量,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0298] 实施例15:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德和DMF以减少T1Gd增强病灶的累积数量的疗效评估

[0299] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480、或720mg/天)减少在2个月、4个月和6个月测量的T1Gd增强病灶的累积数量,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0300] 实施例16:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德和DMF以减少新T2病灶的累积数量的疗效评估

[0301] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少在2个月、4个月和6个月测量的新T2病灶的累积数量,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0302] 实施例17:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德和DMF以减少新T1低信号病灶的累积数量的疗效评估

[0303] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少在2个月、4个月、和6个月测量的新T1低信号病灶的累积数量,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0304] 实施例18:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德和DMF以减少T1Gd增强病灶的总量的疗效评估

[0305] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少在6个月测量的T1Gd增强病灶的总量,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0306] 实施例19:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德和DMF以减少T2病灶的总量的疗效评估

[0307] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)减少在6个月测量的T2病灶的总量,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0308] 实施例20:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德和DMF以减少年复发率的疗效评估

[0309] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480、或720mg/天)减少年复发率,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。

[0310] 实施例21:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德和DMF以减少身体残疾积累的疗效评估

[0311] 与单独施用同水平的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和富马酸二甲酯(120、240、360、480或720mg/天)减少身体残疾的积累,提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全。研究期间以证实的EDSS进展时间衡量身体残疾积累(证实的EDSS进展定义为当EDSS底线在0到5.0分之间时,从EDSS底线增加1分;或当EDSS底线是5.5分时,增加0.5分)。复发期间不能证实进展。

[0312] 实施例22:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德和DMF以延迟向临床确诊MSR的转化的疗效评估

[0313] 与单独施用(同剂量的)DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啶莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)提供临床意义优势并为表现出暗示MS的CIS的患者更有效地延迟向临床确诊MS的转化(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0314] 实施例23:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德和DMF以降低临床确诊MS发展速度和预防不可逆脑损伤的疗效评估

[0315] 与单独施用(同剂量的)DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和富马酸二甲酯(120、240、360、480或720mg/天)提供临床意义优势并为有患MS高风险的人更有效地降低临床确诊MS发展速度、大脑中新MRI检测的病灶的出现、大脑中病灶区域积累和脑萎缩,以及更有效地减少临床确诊MS的出现和预防这些人中的不可逆脑损伤(提供至少不良副作用更少的同等效果或添加的或高于添加的效果,不会过度增加不良副作用或影响治疗安全)。

[0316] 实施例24:对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德和DMF的不良事件的评估

[0317] 与单独施用同剂量的DMF相比,对人类患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(经口服,0.3mg/天、0.6mg/天或1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)引起在2个月、4个月和6个月里的不良事件次数减少。

[0318] 实施例25:对复发型多发性硬化症(RMS)患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(0.3mg/天)和DMF的评估

[0319] 与当每一种药剂(同剂量的)按下面的方式单独施用,每天施用拉啞莫德(经口服,0.3mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)提供临床意义优势,并更加有效地治疗复发型多发性硬化症(RMS)患者(提供添加效果或高于添加的效果):

[0320] 1、与单独施用同水平的DMF或拉啞莫德(经口服,0.6mg/天)相比,每天施用拉啞莫德(经口服,0.3mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的证实的复发次数,从而降低复发率(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0321] 2、与单独施用同水平的DMF或拉啞莫德(经口服,0.6mg/天)相比,每天施用拉啞莫德(经口服,0.3mg/天)和DMF还更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的由证实的EDSS进展时间衡量的身体残疾积累(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0322] 3、与单独施用同水平的DMF或拉啞莫德(经口服,0.6mg/天)相比,每天施用拉啞莫德(经口服,0.3mg/天)和DMF还更有效地降低复发型多发性硬化症(RMS)患者的由T1-加权图像上的T1Gd增强病灶的累积数量、新T2病灶的累计数量、脑容量的变化、T1-加权图像上的新T1低信号病灶(黑洞)的累计数量、GdE病灶存在或不存在、T1Gd增强病灶总量的变化和/或T2病灶总量的变化来衡量的MRI监测的疾病活性(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0323] 4、与单独施用同水平的DMF或拉啞莫德(经口服,0.6mg/天)相比,每天施用拉啞莫德(经口服,0.3mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的脑萎缩(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0324] 5、与单独施用同水平的DMF或拉啞莫德(经口服,0.6mg/天)相比,每天施用拉啞莫德(经口服,0.3mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的复发频率、临床恶化频率、证实的进展风险及证实的疾病进展时间(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0325] 实施例26:对复发型多发性硬化症(RMS)患者每天施用用作联合治疗的拉啞莫德(0.6mg/天)和DMF的评估

[0326] 与当每一种药剂(同剂量的)按下面的方式单独施用,每天施用拉啞莫德(经口服,0.6mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)提供临床意义优势,并更加有效地治疗

复发型多发性硬化症(RMS)患者(提供添加效果或高于添加的效果):

[0327] 1、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,0.6mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的证实的复发次数,从而降低复发率(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0328] 2、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,0.6mg/天)和DMF还更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的由证实的EDSS进展时间衡量的身体残疾积累(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0329] 3、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,0.6mg/天)和DMF还更有效地降低复发型多发性硬化症(RMS)患者的由T1-加权图像上的T1Gd增强病灶的累积数量、新T2病灶的累计数量、脑容量的变化、T1-加权图像上的新T1低信号病灶(黑洞)的累计数量、GdE病灶存在或不存在、T1Gd增强病灶总量的变化和/或T2病灶总量的变化来衡量的MRI监测的疾病活性(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0330] 4、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,0.6mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的脑萎缩(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0331] 5、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,0.6mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的复发频率、临床恶化频率、证实的进展风险及证实的疾病进展时间(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0332] 实施例27:对复发型多发性硬化症(RMS)患者每天施用用作联合治疗的拉唑莫德(1.2mg/天)和DMF的评估

[0333] 与当每一种药剂(同剂量的)按下面的方式单独施用,每天施用拉唑莫德(经口服,1.2mg/天)和DMF(120、240、360、480或720mg/天)提供临床意义优势,并更加有效地治疗复发型多发性硬化症(RMS)患者(提供添加效果或高于添加的效果):

[0334] 1、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,1.2mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的证实的复发次数,从而降低复发率(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0335] 2、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,1.2mg/天)和DMF还更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的由证实的EDSS进展时间衡量的身体残疾积累(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0336] 3、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,1.2mg/天)和DMF还更有效地降低复发型多发性硬化症(RMS)患者的由T1-加权图像上的T1Gd增强病灶的累积数量、新T2病灶的累计数量、脑容量的变化、T1-加权图像上的新T1低信号病灶(黑洞)的累计数量、GdE病灶存在或不存在、T1Gd增强病灶总量的变化和/或T2病灶总量的变化来衡量的MRI监测的疾病活性(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0337] 4、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,1.2mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的脑萎缩(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0338] 5、与单独施用同水平的每种药剂相比,每天施用拉唑莫德(经口服,1.2mg/天)和DMF更有效地减少复发型多发性硬化症(RMS)患者的复发频率、临床恶化频率、证实的进展

风险及证实的疾病进展时间(提供添加效果或高于添加的效果)。

[0339] 参考文献:

[0340] 1.Alejandro Horga;Xavier Montalban 06/04/2008;Expert Rev Neurother.2008;8(5):699-714.

[0341] 2.Berdyshev EV,Gorshkova I,Skobeleva A,Bittman R,Lu X,Dudek SM,Mirzapopiazova T,Garcia JG,Natarajan V.(2009).“FTY720inhibits ceramide synthases and up-regulates dihydrosphingosine 1-phosphate formation in human lung endothelial cells.”.Journal of Biological Chemistry 284(9):5467-77.

[0342] 3.Bjartmar C,Fox RI.(2002)“Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis:therapeutic implication”,Drugs of Today.38:7-29.

[0343] 4.Brex PA et al.,(2002)“A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis”,N Engl J Med.Jan 17,2002346(3):158-64.

[0344] 5.Billich A,Bornancin F,Dévy P,Mechtcheriakova D,Urtz N,Baumruker T (2003).“Phosphorylation of the immunomodulatory drug FTY720 by sphingosine kinases”.J Biol Chem 278(48):47408-15.

[0345] 6.Brod et al.(2000)Annals of Neurology,47:127-131.

[0346] 7.De Stefano et al.(1999)“Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis”,Neurology.52(Suppl 2):A378.

[0347] 8.Dunitz,M.Multiple sclerosis therapeutics,Ed.Rudick and Goodkin.London:Taylor&Francis,1999.

[0348] 9.EMA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis(CPMP/EWP/561/98 Rev.1,Nove.2006).

[0349] 10.Guidance for Industry.In vivo drug metabolism/drug interaction studies—study design,data analysis,and recommendations for dosing and labeling,U.S.Dept.Health and Human Svcs.,FDA,Ctr.for Drug Eval.and Res., Ctr.For Biologics Eval.and Res.,Clin./Pharm.,Nov.1999<<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>.

[0350] 11.Gurevich et al.(2010)“Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis:invitro high-throughput gene expression study”(J Neuroimmunol.2010 Apr 15;221(1-2):87-94.Epub 2010 Mar 27.

[0351] 12.Hla T, Lee MJ,Ancellin N,Paik JH,Kluk MJ(2001).“Lysophospholipids—receptor revelations”.Science 294(5548):1875-8.

[0352] 13.Hohlfeld et al.(2000)“The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis”,J Neuroimmunol.107:161-166.

[0353] 14.Kleinschmidt-DeMasters et al.(2005)New England Journal of Medicine,353:369-379.

- [0354] 15.Langer-Gould et al.(2005)New England Journal of Medicine,353:369-379.
- [0355] 16.McDonald,(2001)“Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis”Ann.Neurol.50:121-127.
- [0356] 17.Neuhaus et al.(2003)“Immunomodulation in multiple sclerosis:from immunosuppression to neuroprotection”,Trends Pharmacol Sci.24:131-138.
- [0357] 18.Noseworthy et al.(2000)“Multiple sclerosis”,N Engl J Med.343:938-952.
- [0358] 19.Paugh SW,Cassidy MP,He H,Milstien S,Sim-Selley LJ,Spiegel S,Selley DE(2006).“Sphingosine and its analog,the immunosuppressant 2-amino-2-(2-[4-octylphenyl]ethyl)-1,3-propanediol,interact with the CB1 cannabinoid receptor.”.Mol Pharmacol.70(1):41-50.
- [0359] 20.Paugh SW,Payne SG,Barbour SE,Milstien S,Spiegel S(2003).“The immunosuppressant FTY720 is phosphorylated by sphingosine kinase type 2”.FEBS Lett 554(1-2):189-93.
- [0360] 21.Payne SG,Oskeritzian CA,Griffiths R,Subramanian P,Barbour SE,Chalfant CE,Milstien S,Spiegel S.(2007).“The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors.”.Blood 109(3):1077-85.doi:10.1182/blood-2006-03-011437.
- [0361] 22.Polman et al.(2011)“Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria”,Ann N eural,69:292-302.
- [0362] 23.Polman et al.,(2005)“Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria”,Annals of Neurology,Volume 58 Issue 6,Pages 840-846.
- [0363] 24.Polman et al.,(2005)“Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS”,Neurology.64:987-991.
- [0364] 25.Poser et al.(1983)“New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols”,Annals of Neurology,March 1983,13(3):227-230.
- [0365] 26.**Runström** et al.(2002)“Laquinimod(ABR-215062)a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice”,(Abstract),Medicon Valley Academy,Malmoe,Sweden.
- [0366] 27.Sanchez,T;Estrada-Hernandez,T;Paik,JH;Wu,MT;Venkataraman,K;Brinkmann,V;Claffey,K;Hla,T(2003).“Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability.”.The Journal of biological chemistry 278(47): 47281-90.
- [0367] 28.Sandberg-Wollheim et al.(2005)“48-week open safety study with

high-dose oral laquinimod in patients”, Mult Scler.11:S154(Abstract).

[0368] 29.U.S.Patent No.6,077,851,issued Jun 20,2000(Bjork et al).

[0369] 30.Vollmer et al.(2008)“Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis”Multiple Sclerosis,00:1-8.

[0370] 31.Yang et al.,(2004)“Laquinimod(ABR-215062)suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis,modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats”, J.Neuroimmunol.156:3-9.

[0371] 32.Freireich et al.,(1966)“Quantitative comparison to toxicity of anticancer agents in mouse,rat,hamster,dog,monkey and man.”Cancer Chemother Rep 50:219-244.

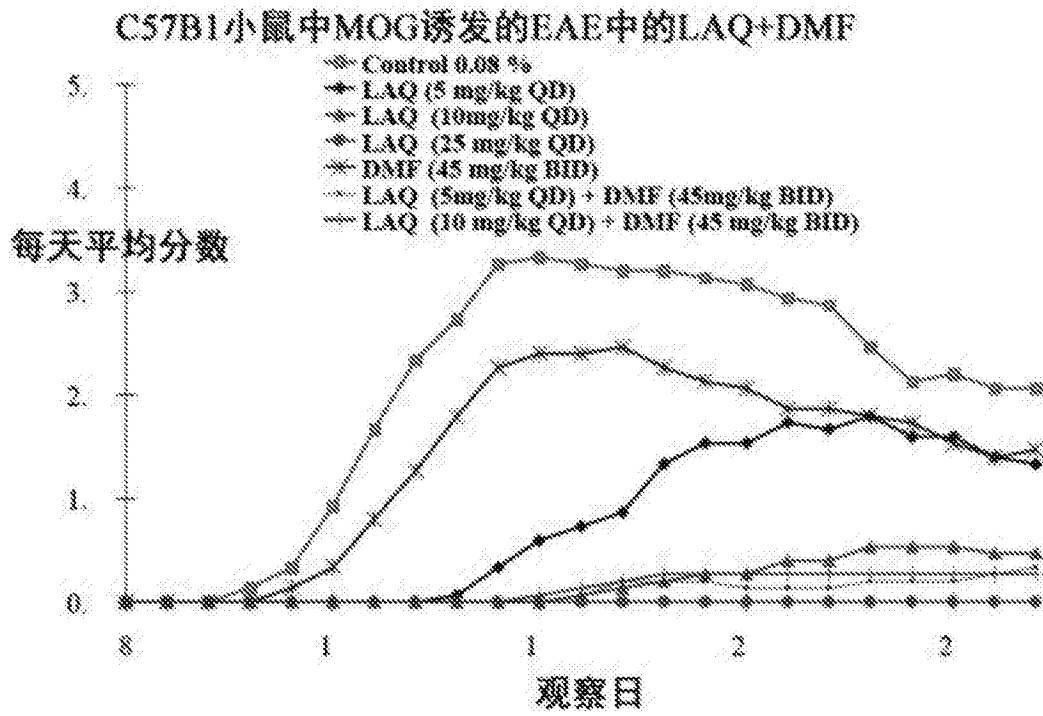


图1