



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104470520 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201380016933. 3

(22) 申请日 2013. 03. 26

(30) 优先权数据

61/616, 337 2012. 03. 27 US

13/800, 047 2013. 03. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/033885 2013. 03. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/148690 EN 2013. 10. 03

(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 11002

代理人 谢顺星 张晶

(51) Int. Cl.

A61K 31/4704(2006. 01)

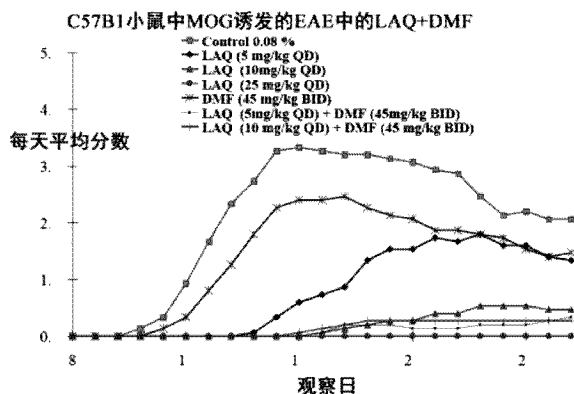
权利要求书3页 说明书29页 附图1页

(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. 一种治疗患有多发性硬化症 (MS) 或表现出临床孤立综合症 (CIS) 的个体的方法, 其包括给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. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述拉喹莫德为拉喹莫德钠。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述量的拉喹莫德通过口服给药施用。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项中所述的方法, 其中所述量的拉喹莫德每天施用。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项中所述的方法, 其中所述拉喹莫德的量为 0.03-600mg/天。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中所述拉喹莫德的量为 0.3mg/天。

7. 根据权利要求 5 所述的方法, 所述拉喹莫德的量为 0.6mg/天。

8. 根据权利要求 5 所述的方法, 所述拉喹莫德的量为 1.2mg/天。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项中所述的方法, 其中所述量的 DMF 通过口服给药施用。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项中所述的方法, 其中所述量的 DMF 每天施用。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项中所述的方法, 其中所述 DMF 的量为 12-7200mg/天。

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 所述 DMF 的量为 120mg/天。

13. 根据权利要求 11 所述的方法, 所述 DMF 的量为 360mg/天。

14. 根据权利要求 11 所述的方法, 所述 DMF 的量为 480mg/天。

15. 根据权利要求 11 所述的方法, 所述 DMF 的量为 720mg/天。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项中所述的方法, 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当一起施用, 可有效缓解所述个体的 MS 症状。

17. 根据权利要求 16 所述的方法, 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。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的方法, 其中所述 MS 是复发型 MS。

19. 根据权利要求 17 所述的方法, 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。

20. 根据权利要求 17 所述的方法, 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。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的方法, 其中拉喹莫德的施用实质上在 DMF 的施用之前。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中在开始 DMF 治疗之前, 所述个体正接受拉喹莫德治疗。

23. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的方法, 其中 DMF 的施用实质上在拉喹莫德的施用之前。

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

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的方法, 其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。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的方法, 其中施用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将 MS 的症状抑制至少 30%。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的方法, 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。

28. 根据权利要求 1-27 中任一项所述的方法, 其中所述个体为人类患者。

29. 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。

30. 根据权利要求 29 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。

31. 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。

32. 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。

33. 根据权利要求 32 所述的药物组合物, 其中所述拉喹莫德为拉喹莫德钠。

34. 根据权利要求 32 或 33 所述的方法, 其中所述拉喹莫德的量为 0.03-600mg。

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

36. 根据权利要求 34 所述的药物组合物, 其中所述拉喹莫德的量为 0.6mg。

37. 根据权利要求 34 所述的药物组合物, 其中所述拉喹莫德的量为 1.2mg。

38. 根据权利要求 32-37 中任一项所述的药物组合物, 其中所述 DMF 的量为 12-7200mg/天。

39. 根据权利要求 38 所述的药物组合物, 其中所述 DMF 的量为 120mg。

40. 根据权利要求 38 所述的药物组合物, 其中所述 DMF 的量为 240mg。

41. 根据权利要求 38 所述的药物组合物, 其中所述 DMF 的量为 480mg。

42. 根据权利要求 38 所述的药物组合物, 其中所述 DMF 的量为 720mg。

43. 根据权利要求 32-42 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。

44. 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步或同时施用。

45. 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。

46. 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。

47. 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 同步、分别或顺序地被施用。

48. 一种产品,其含有同步、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。

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,其全部公开内容通过引用并入本文中。

[0002] 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

[0003] 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 (EMA) 指南, 2006 年)。

[0004] 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 (EMA 指南, 2006 年)。

[0005] 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)。

[0006] 《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)。

[0007] 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)。

[0008] 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)。

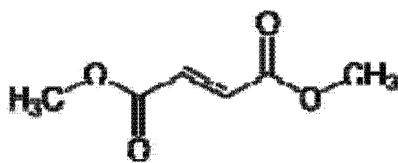
[0009] 其他治疗方法包括对症治疗 (意思指用于改善由疾病引起的症状的所有疗法) (EMES 指南, 2006 年), 和用皮质类固醇进行的急性复发治疗。虽然类固醇不会随着时间的推移影响 MS 过程, 但其可以减少一些个体中发病的持续时间和严重程度。

[0010] Panaclar®、DMF、BG-12、FAG-201、富马酸二甲酯、反丁烯二酸二甲酯

[0011] 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)。

[0012] 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 H0-1 (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)。H0-1 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)。

[0013]



[0014] IUPAC 名称 :反丁烯二酸二甲酯。

[0015] 拉喹莫德

[0016] 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)。

[0017] 联合治疗

[0018] 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。

[0019] 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)。

[0020] 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)。

[0021] 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。

[0022] 附图简要说明

[0023] 图一是实施例 1B 中实验结果的图示。

[0024] 发明概述

[0025] 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。

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] 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。

[0029] 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。

[0030] 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。

[0031] 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。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 发明详细说明

[0035] 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。

[0036] 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。

[0037] 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。

[0038] 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,施用的拉啞莫德的量为每天 0.005mg/kg。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为每天 5mg/kg。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为每天 10mg/kg。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为每天 25mg/kg。在又另一个实施方案中,拉啞莫德的量为约上述量。

[0039] 在一个实施方案中,施用的拉啞莫德的量为 0.03-600mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 0.1-120.0mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 0.1-40.0mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 0.1-2.5mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 0.25-2.0mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 0.5-1.2mg/天。在又另一个实施方案中,拉啞莫德的量约为上述量。

[0040] 在一个实施方案中,施用的拉啞莫德的量为 2.0mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 1.5mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 1.2mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为小于 1.2mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 1.0mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉啞莫德的量为 0.6mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉啞莫德的量为小于 0.6mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉啞莫德的量为 0.5mg/天。在另一个实施方案中,所施用的拉啞莫德的量为小于 0.3mg/天。在另一个实施方案中,拉啞莫德的量为 0.25mg/天。在又另一个实施方案中,拉啞莫德的量约为上述量。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 在一个实施方案中,一起施用时,所述量的拉啞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。

[0046] 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,个体在施用拉喹莫德之前的 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。

[0047] 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%。

[0048] 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。

[0049] 在一个实施方案中,个体在开始开始 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。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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。

[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 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。

[0054] 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和所述量的 DMF 或其药学上可接受的盐单独施用时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,所述量的 DMF 或其药学上可接受的盐单独施用,还是每一上述量单独施用都不能有效治疗个体。在又另一

个实施方案中,所述个体是人类患者。

[0055] 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。

[0056] 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。

[0057] 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。

[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,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。

[0059] 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。

[0060] 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。在又一个实施方案中,拉喹莫德的量约为上述量。

[0061] 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,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。在又一个实施方案中,DMF的量约为上述量。

[0063] 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。

[0064] 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,其中所述量的拉啞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。

[0065] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的拉啞莫德,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。

[0066] 本发明还提供一种药物组合物,其包含一定量的 DMF,与一定量的拉啞莫德联合使用,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啞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。

[0067] 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啞莫德或其药学上可接受的盐和 DMF 或其药学上可接受的盐,其中所述拉啞莫德和 DMF 同步、分别顺序地被施用。

[0068] 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啞莫德和一定量的 DMF 的产品。

[0069] 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。

[0070] 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。

[0071] 本申请中使用的拉啞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。拉啞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。

[0072] 拉啞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。拉啞莫德可以单独使用,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)。

[0073] 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。

[0074] 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 W02005/074899、W0 2007/047863 和

2007/146248 中均有描述。

[0075] 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：《现代药理学》(Modern Pharmaceuics) 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。

[0076] 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。

[0077] 术语

[0078] 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。

[0079] 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。

[0080] 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。

[0081] “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。

[0082] 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。

[0083] 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 $\pm 10\%$ 。

[0084] 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。同时施用是指拉喹莫德和 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喹莫德和 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喹莫德和 DMF, 从而可以观察到协同活性或累加的或相对于单独的拉喹莫德或 DMF 的活性是多于累加的活性。

[0085] “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。

[0086] 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 治疗的患者增加拉喹莫德治疗。

[0087] 本申请中在提到一定量的拉喹莫德和 / 或 DMF 时使用的“有效”是指在以本发明的方式使用时, 拉喹莫德和 / 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副作用 (如毒性刺激、或过敏反应) 的期望治疗反应。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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。

[0093] “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。

[0094] “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)。

[0095] 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。

[0096] “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。

[0097] “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。

[0098] “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，这些质子的饱和度和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）。

[0099] “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）。

[0100] “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。

[0101] “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。

[0102] 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- α 和 IL2R- α 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）。

[0103] 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。

[0104] “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理学上可接受的溶剂、悬浮剂或载体。

[0105] 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%。

[0106] 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。

[0107] 实验细节

[0108] 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。

[0109] 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

[0110] 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。

[0111] 步骤

[0112] 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。

[0113] •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）。

[0114] •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）。

[0115] •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。

[0116] EAE 诱发：

[0117] 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。

[0118] 试验步骤：

[0119] 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。

[0120] 第 2 天：腹腔内注射百日咳毒素。

[0121] 第 10 天：开始小鼠 EAE 临床症状评分。

[0122] 第 30 天：研究结束

[0123] 材料：

[0124] 1. DMF

[0125] 2. 拉喹莫德

[0126] 3. 结核分枝杆菌（MT），Difco 公司

[0127] 4. 百日咳毒素，Sigma 公司

[0128] 5. MOG 35-55，生产商：Novatide

[0129] 6. 完全弗氏佐剂（CFA），Sigma 公司

[0130] 7. 生理盐水，生产商：DEMO S.A

[0131] 8. 无菌双蒸馏水（DDW）

[0132] 实验动物:

[0133] 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。

[0134] 动物重 18-22 克,收到时约有 8 周大。

[0135] 动物的体重是在送达当天记录的。

[0136] 在治疗开始前,明显健康的动物被任意分配给研究组。

[0137] 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。

[0138] EAE 诱发:

[0139] 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。

[0140] 在小鼠肋部皮下注射量为 0.2ml 的乳剂。

[0141] 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 $0.1+0.1 = 0.2 \mu$ g/ 鼠)。

[0142] 研究设计:根据下面的表 2 将小鼠任意分配到组中。

[0143] 表 2

[0144]

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
2	拉喹莫德	0.06 mg/kg	口服, QD	

[0145]

3	拉喹莫德	0.12 mg/kg	口服, QD	从第一天到第 30 天
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 $1+1 = 2$ mg/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] 拉啞莫德制剂：

[0156] 在 DDW 中制备浓度为 0.006 和 0.012mg/ml 的拉啞莫德。在 2-8℃ 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 200 μ l/ 只小鼠、剂量水平为 0.06 和 0.12mg/kg 的两种浓度的富拉啞莫德 (0.006 和 0.012mg/ml)。富马酸二甲酯和拉啞莫德制剂均是从第 1 天开始施用，每天一次 (QD)。每天施用拉啞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：

[0159] 表 3 :EAE 临床症状评估

[0160]

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]

$$\text{发病率} = \left(\frac{\text{治疗组中生病小鼠数量}}{\text{对照组中生病小鼠数量}} \right)$$

[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]

$$\text{疾病死亡率} = \left(\frac{\text{治疗组中死亡或濒死小鼠数量}}{\text{对照组中死亡或濒死小鼠数量}} \right)$$

[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]

$$\text{平均患病持续时间} = \left(\frac{\sum \text{每只小鼠患病持续时间}}{\text{该组中小鼠数量}} \right)$$

[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]

$$\text{平均发病时间} = \left(\frac{\sum \text{每只小鼠疾病发病时间}}{\text{该组中小鼠数量}} \right)$$

[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]

$$\text{MMS} = \left(\frac{\sum \text{每只小鼠的最高分数}}{\text{该组中小鼠数量}} \right)$$

[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]

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

[0190] • 平均小组分数 (GMS) 计算如下：

[0191]

$$GMS = \left(\frac{\sum \text{每只小鼠的 IMS}}{\text{该组中小鼠数量}} \right)$$

[0192] • 抑制百分率计算如下：

[0193]

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

[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,在小鼠组中,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时,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 150 μ g/鼠和 200 μ g/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
	拉喹莫德 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
	拉喹莫德 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
	拉喹莫德 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
	DMF	45 mg/kg=>90	每日两次填喂	从第 1 天至第 30

[0221]

*		mg/kg/天	(AM/PM)	天
	拉喹莫德	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
	拉喹莫德	10 mg/kg/天	每日一次填喂(AM)	

[0222] * 在上午的治疗中, DMF 悬浮在拉喹莫德溶液中。

[0223] **AM/PM 表示上午 / 下午。

[0224] 试验制剂:

[0225] 拉喹莫德:在 0.08% 的甲基纤维素 (Methocel) / 水中稀释拉喹莫德。对于剂量水平为 25.0mg/kg 的拉喹莫德, 制备 2.5mg/ml 原液 (第 4 组)。对于剂量水平为 10.0mg/kg 的拉喹莫德, 制备 1.0mg/ml 原液 (第 3 组和第 7 组)。对于剂量水平为 5.0mg/kg 的拉喹莫德, 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喹莫德。从研究开始时每天对第 2、3、4、6 和 7 组的小鼠施用拉喹莫德。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与拉喹莫德组合:在上午 (AM) (第 6 和 7 组) 的填喂中, 每 1ml 拉喹莫德溶液悬浮 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%	M MS 值	抑制率 2%	GM S 值	抑制率 3%	平均 发病时间 (天)	平均 持续时间 (天)
	0/1 5	15/ 15	-	3.5 ±1.0	-	2.1 ±0.8	-	13.5 ±1.6	17.0 ±2.2
	0/1 5	10/ 15	33.3	2.1 ±1.7	40.0 P=0.0 19	0.8 ±0.7	61.9 P<0.0 01	22.7 ±6.4 P<0. 001	8.0± 6.2 P<0. 001
	0/1 5	4/1 5	73.3	0.6 ±0.2	82.9 P<0.0 01	0.2 ±0.5	90.5 P<0.0 01	28.9 ±3.8 P<0. 001	1.8± 3.7 P<0. 001
	0/1 5	0/1 5	100.0	0.0 ±0.0	100.0 P<0.0 01	0.0 ±0.0	100.0 P<0.0 01	0.0± 0.0 P<0. 001	0.0± 0.0 P<0. 001
	0/1 5	13/ 15	13.3	2.6 ±1.4	25.7 P=0.0 74	1.4 ±0.9	33.3 P=0.0 61	17.1 ±6.3 P=0. 037	13.4 ±6.2 P=0. 067
	0/1 5	4/1 5	73.3	0.4 ±0.7	88.6 P<0.0 01	0.1 ±0.2	95.2 P<0.0 01	29.0 ±4.1 P<0. 001	2.0± 4.1 P<0. 001
	0/1 5	1/1 5	93.3	0.3 ±1.0	93.4 P<0.0	0.1 ±0.5	95.2 P<0.0	30.1 ±3.4	0.9± 3.4

[0241]

				01		01	P<0. 001	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,不会过度增加不良反应或影响治疗安全)。

[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)。

[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)。

[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 对已接受拉喹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) 的拉喹莫德相比,对已接受次优剂量的拉喹莫德 (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 :用作添加治疗的拉喹莫德对已接受 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喹莫德 (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 对已接受拉喹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) 的拉唑莫德相比,对已接受次优剂量 (0.3mg) 的拉唑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唑莫德和 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唑莫德 (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唑莫德和 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唑莫德 (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唑莫德和 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唑莫德 (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唑莫德和 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唑莫德 (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唑莫德和 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唑莫德 (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唑莫德和 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唑莫德

(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喹莫德和 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喹莫德 (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喹莫德和 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喹莫德 (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喹莫德和 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喹莫德 (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喹莫德和 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喹莫德 (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喹莫德和 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喹莫德 (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喹莫德 (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，每天施用拉唑莫德（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 或拉唑莫德（经口服，0.6mg/天）相比，每天施用拉唑莫德（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 或拉唑莫德（经口服，0.6mg/天）相比，每天施用拉唑莫德（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 或拉唑莫德（经口服，0.6mg/天）相比，每天施用拉唑莫德（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 或拉唑莫德（经口服，0.6mg/天）相比，每天施用拉唑莫德（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 或拉唑莫德（经口服，0.6mg/天）相比，每天施用拉唑莫德（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唑莫德（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，每天施用拉唑莫德（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,每天施用拉喹莫德(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喹莫德 (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,每天施用拉喹莫德(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,每天施用拉喹莫德(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,每天施用拉喹莫德(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,每天施用拉喹莫德(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,每天施用拉喹莫德(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,每天施用拉喹莫德(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, Mirzapoiazova T, Garcia JG, Natarajan V. (2009). "FTY720 inhibits 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, 2002;346(3):158-64.

- [0344] 5. Billich A, Bornancin F, Dévay 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. EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis (CPMP/EWP/561/98 Rev. 1, Nov. 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 Neurol, 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, Malmö, 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.

