



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201601722 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：103133660

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K31/438 (2006.01)

A61K31/225 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/09/27 美國

61/883,698

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：卡納皮爾茲 維克爾 KNAPPERTZ, VOLKER (US)；凱伊 喬伊 菲雷斯曼 KAYE, JOEL FLAXMAN (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：91 項 圖式數：3 共 100 頁

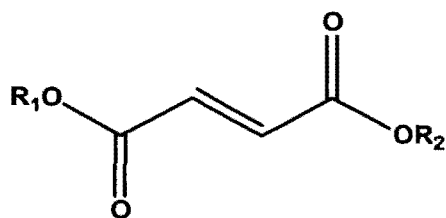
(54)名稱

用於治療多發性硬化症的拉喹莫德組合療法

LAQUINIMOD COMBINATION THERAPY FOR TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

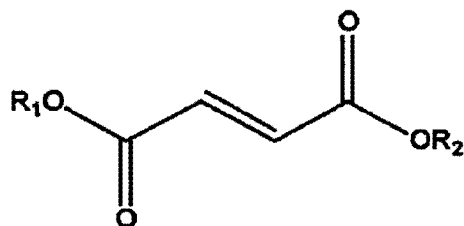
(57)摘要

本發明提供一種治療罹患某種形式之多發性硬化症(MS)或呈現臨床上分離症候群(CIS)之個體之方法，該方法包含如本文所述向該個體定期投與一定量之拉喹莫德及一定量之式(I)化合物：



。本發明亦提供如本文所述之包含拉喹莫德及式(I)化合物之包裝及醫藥組合物。本發明進一步提供該等化合物、醫藥組合物及包裝用於治療罹患某種形式之 MS 或呈現 CIS 之個體的用途。

The subject invention provides a method for treating a subject afflicted with a form of multiple sclerosis (MS) or presenting a clinically isolated syndrome (CIS) comprising periodically administering to the subject an amount of laquinimod and an amount of a compound of formula (I):



, as described herein. The subject invention also provides packages and pharmaceutical compositions comprising laquinimod and a compound of formula (I) as described herein. The subject invention further provides uses of said compounds, pharmaceutical compositions and packages in treating a subject afflicted with a form of MS or presenting a CIS.

指定代表圖：

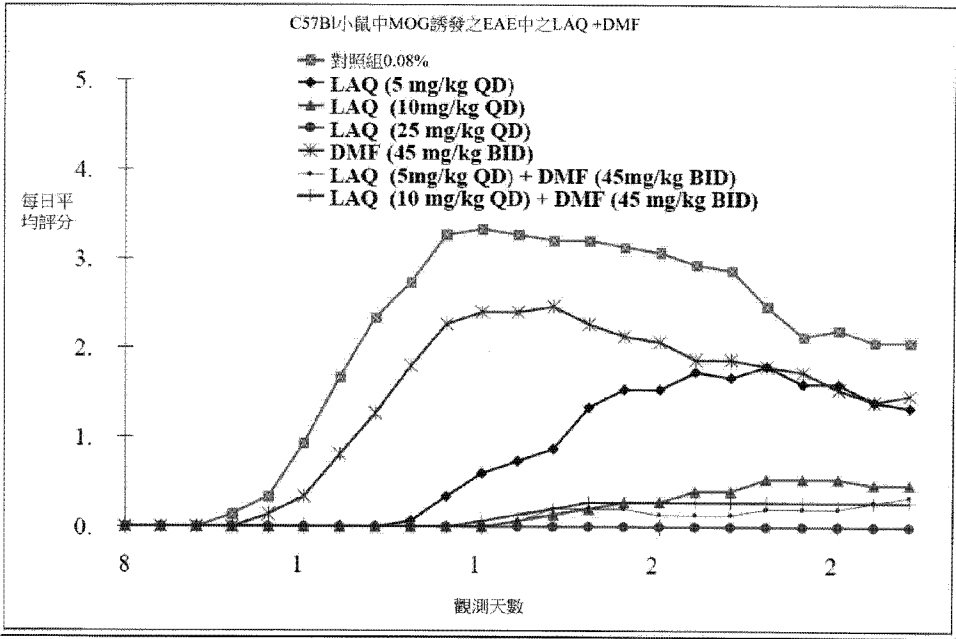


圖1

發明摘要

※ 申請案號：103133660

※ 申請日：103.9.26

※IPC 分類：A61K $\frac{31}{438}$, $\frac{31}{25}$ (2006.01)
A61P $\frac{37}{60}$ (2006.01)

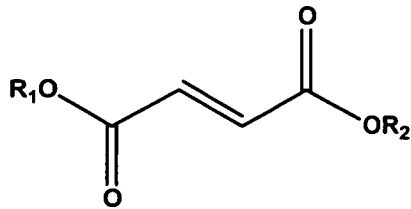
【發明名稱】

用於治療多發性硬化症的拉喹莫德組合療法

LAQUINIMOD COMBINATION THERAPY FOR TREATMENT OF
MULTIPLE SCLEROSIS

【中文】

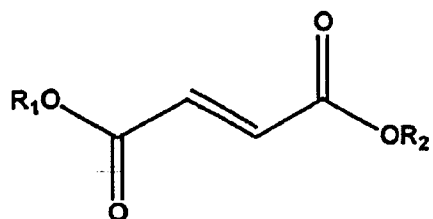
本發明提供一種治療罹患某種形式之多發性硬化症(MS)或呈現臨床上分離症候群(CIS)之個體之方法，該方法包含如本文所述向該個體定期投與一定量之拉喹莫德及一定量之式(I)化合物：



。本發明亦提供如本文所述之包含拉喹莫德及式(I)化合物之包裝及醫藥組合物。本發明進一步提供該等化合物、醫藥組合物及包裝用於治療罹患某種形式之MS或呈現CIS之個體的用途。

【英文】

The subject invention provides a method for treating a subject afflicted with a form of multiple sclerosis (MS) or presenting a clinically isolated syndrome (CIS) comprising periodically administering to the subject an amount of laquinimod and an amount of a compound of formula (I):



, as described herein. The subject invention also provides packages and pharmaceutical compositions comprising laquinimod and a compound of formula (I) as described herein. The subject invention further provides uses of said compounds, pharmaceutical compositions and packages in treating a subject afflicted with a form of MS or presenting a CIS.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療多發性硬化症的拉喹莫德組合療法

LAQUINIMOD COMBINATION THERAPY FOR TREATMENT OF
MULTIPLE SCLEROSIS

本申請案主張2013年9月27日提交之美國臨時申請案第61/883,698號的權益，該案之全部內容以引用的方式併入本文中。

貫穿本申請案，藉由第一作者及公開年份提及各個公開案。此等公開案之全部引用呈現在緊靠申請專利範圍前之參考文獻部分中。本文所提及之文件及公開案之揭示內容藉此以全文引用的方式併入本申請案中。

【先前技術】

多發性硬化症(MS)是一種影響全世界超過1百萬人的神經疾病。其為中青年中神經失能最常見病因，且對個體及其家庭、朋友及負責健康護理之團體具有嚴重的生理、心理、社會及財務影響(EMEA準則, 2006)。

一般認為，MS係由可能由感染觸發且重疊遺傳傾向性之某些種類自體免疫過程所介導。其為損壞中樞神經系統(CNS)髓鞘之慢性發炎性病狀。MS之發病機制的特徵為自體反應性T細胞自針對髓鞘抗原之循環浸潤至CNS中(Bjartmar, 2002)。除MS中之發炎性階段之外，在疾病過程中早期發生軸突損失，且隨時間推移可為大量的，導致進行性、永久性神經損傷之後續發展，且通常為嚴重殘疾(Neuhaus, 2003)。與疾病相關之症狀包括疲勞、痙攣、共濟失調、虛弱、膀胱

及腸道紊亂、性功能障礙、疼痛、顫抖、陣發性表現、視覺障礙、心理問題及認知功能障礙(EMEA準則, 2006)。

MS疾病活動性、失能積累以及復發之速率及嚴重程度可藉由顱腦掃描(包括腦磁共振成像(MRI))來監測。Poser準則(Poser, 1983)確定之臨床確診MS之診斷需要至少兩個表明CNS中脫髓鞘在時間上及位置上分離之神經事件。臨床上分離症候群(CIS)為暗示MS之單次單症狀發作, 諸如視神經炎、腦幹症狀及部分脊髓炎。一般認為經歷第二次臨床發作之CIS患者患有臨床確診的多發性硬化症(CDMS)。超過80%之CIS及MRI病灶患者進一步發展為MS, 儘管大約20%之患者具有自限性病程(Brex, 2002; Frohman, 2003)。

多發性硬化症療法(Duntiz, 1999)中描述了多個MS疾病階段及/或類型。其中, 復發緩解型多發性硬化症(RRMS)為最初診斷時的最常見形式。許多患有RRMS之個體具有5-15年之初始復發緩解過程, 其隨後進展為二次進行性MS (SPMS)疾病過程。復發由發炎及脫髓鞘引起, 然而神經傳導之恢復與緩解伴隨著炎症之消退、鈉通道在脫髓鞘軸突上再分佈及髓鞘再生(Neuhaus, 2003; Noseworthy, 2000)。

在2001年4月, 國際專家小組(international panel)聯合美國國家多發性硬化症協會(National MS Society of America)推薦了多發性硬化症之診斷準則。此等準則成為眾所周知之McDonald準則。McDonald準則利用MRI技術, 且意欲替代Poser準則及較早之Schumacher準則(McDonald, 2001)。McDonald準則由國際專家小組於2005年3月修訂(Polman, 2005), 且於2010年再次更新(Polman, 2010)。

建議在MS之復發階段進行疾病修飾治療干預以降低及/或防止積累神經退化(Hohlfeld, 2000; De Stefano, 1999)。目前許多疾病修飾藥物經審批通過用於復發型MS(RMS), 包括RRMS及SPMS (The Disease Modifying Drug Brochure, 2006)。此等包括干擾素 β 1-a (Avonex®及

Rebif®)、干擾素 β 1-b (Betaseron®)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate) (Copaxone®)、米托蒽醌(mitoxantrone) (Novantrone®)、那他珠單抗(natalizumab) (Tysabri®)及芬戈莫德(Fingolimod) (Gilenya®)。咸信其中大多數充當免疫調節劑。咸信米托蒽醌及那他珠單抗充當免疫抑制劑。然而，僅已部分闡明各自之作用機制。免疫抑制劑或細胞毒性劑用於在習知療法失敗之後的一些個體。然而，由此等試劑誘導之免疫反應之變化與MS中之臨床功效之間的關係遠未解決(EMEA準則, 2006)。

其他治療方法包括對症治療，其係指適於改善由該疾病造成之症狀的所有療法(EMEA準則, 2006)及用皮質類固醇治療急性復發。雖然類固醇不會隨時間推移影響MS之過程，但其會減少一些個體中發作之持續時間及減輕嚴重程度。

拉喹莫德(Laquinimod)

拉喹莫德(LAQ)為一種新合成之具有高口服生物可用性的化合物，其經建議作為治療多發性硬化症(MS)之口服調配物(Polman, 2005；Sandberg-Wollheim, 2005)。舉例而言，拉喹莫德及其鈉鹽形式描述於美國專利第6,077,851號中。未充分理解拉喹莫德之作用機制。動物研究顯示拉喹莫德造成Th1(T輔助1細胞，產生促炎性細胞激素)至Th2(T輔助2細胞，產生消炎細胞激素)之具有消炎特徵之改變(Yang, 2004；Brück, 2011)。另一研究表明(主要經NF κ B路徑)拉喹莫德誘導抑制關於抗原表現及相應發炎性路徑之基因(Gurevich, 2010)。推薦的其他潛在作用機制包括抑制白細胞遷移至CNS中、提高軸突完整性、調節細胞激素產生及提高腦產生之神經營養因子(BDNF)含量(Runström, 2006；Brück, 2011)。

組合療法

投與兩種藥物以治療既定病狀(諸如多發性硬化症)引發許多潛在

問題。兩種藥物之間的活體內相互作用為複雜的。任何單個藥物之作用均與其吸收、分佈及消除有關。當將兩種藥物引入至體內時，各藥物皆可影響另一者之吸收、分佈及消除，且因此改變另一者之效果。舉例而言，一種藥物可抑制、活化或誘導產生與另一藥物之消除之代謝路線有關的酶類(Guidance for Industry, 1999)。在一個實例中，實驗上已顯示組合投與GA與干擾素(IFN)廢除任一療法之臨床有效性。(Brod 2000)在另一實驗中，據報導在與IFN- β 之組合療法中添加潑尼松(prednisone)拮抗其正向調節作用。因此，當投與兩個藥物以治療相同病症時，不可預知各藥物在人類個體中是否將補足另一藥物之治療活性、對其無作用或對其有干擾。

兩種藥物之間的相互作用不僅可影響各藥物之預期治療活性，而且可提高有毒代謝物之含量(Guidance for Industry, 1999)。該相互作用亦可加劇或減輕各藥物之副作用。因此，當投與兩種藥物以治療疾病時，不可預測在各藥物之負面特徵中將出現什麼變化。在一個實例中，觀測到那他珠單抗與干擾素 β -1a之組合增加非預期副作用之風險。(Vollmer, 2008；Rudick 2006；Kleinschmidt-DeMasters, 2005；Langer-Gould 2005)

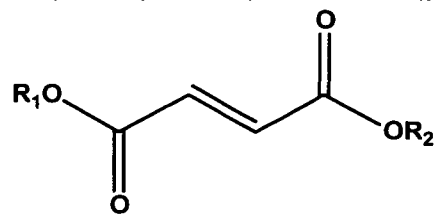
另外，難以精確預測兩種藥物之間的相互作用的效應將在何時顯現。舉例而言，藥物之間的代謝相互作用可在第二藥物的初始投與後，在兩種藥物達到穩態濃度之後或中斷一種藥物後變得顯而易見(Guidance for Industry, 1999)。

因此，提交時的技術現狀在獲得組合研究之結果前無法預測兩種藥物(詳言之拉啞莫德與第二試劑)的組合療法的效果。

【發明內容】

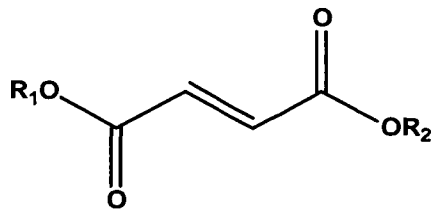
本發明提供一種治療罹患多發性硬化症(MS)形式或呈現臨床上分離症候群(CIS)之個體的方法，其包含向該個體定期投與a)一定量之

拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，及b)一定量之式(I)化合物：



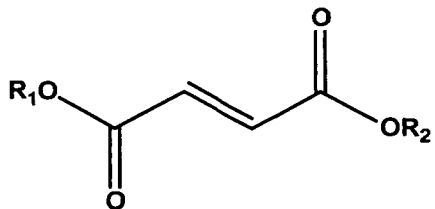
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該等量結合在一起時比單獨投與相同量之各試劑更有效治療個體。

本發明亦提供一種包裝，其包含：a)第一醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑；b)第二醫藥組合物，其包含一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑；及c)該第一及該第二醫藥組合物一起治療罹患某種形式之MS或呈現CIS之個體的使用說明書。

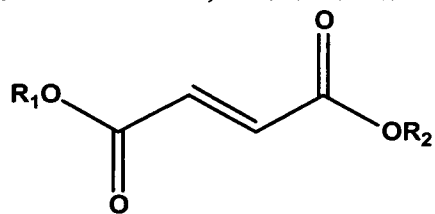
本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

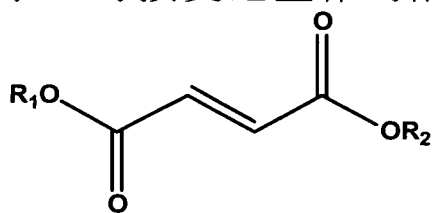
本發明亦提供一種呈單位劑型之醫藥組合物，其適用於治療罹

患MS或呈現CIS之個體，其包含：a)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；b)一定量之式(I)化合物：



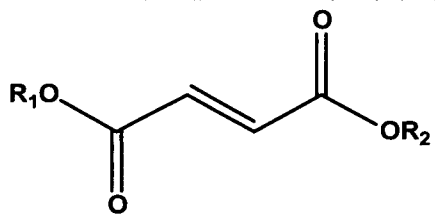
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該組合物中各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物在向該個體相伴投與一或多個該組合物之該等單位劑型時有效治療個體。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽作為附加療法或與式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽組合，或同時、同期或相伴治療罹患MS或呈現CIS之個體。

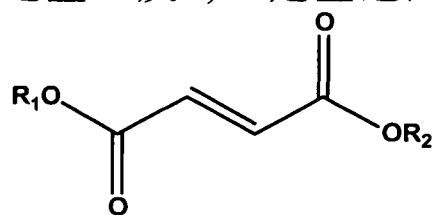
本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽組合，或同時、同期或相伴治療罹患MS或呈現CIS之個體。

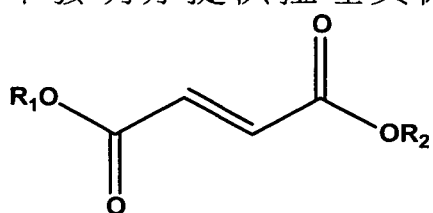
本發明亦提供以下之用途：a)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可

接受之鹽；及b)一定量之式(I)化合物：



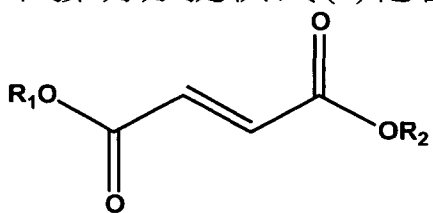
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備用以治療罹患MS或呈現CIS之個體的組合，其中該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物同時或同期投與。

本發明亦提供拉喹莫德用作附加療法或與式(I)化合物：



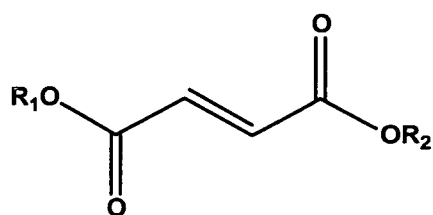
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽組合治療罹患MS或呈現CIS之個體。

本發明亦提供式(I)化合物：



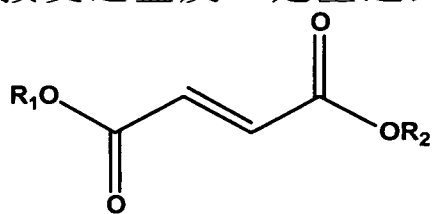
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽用作附加療法或與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽組合治療罹患MS或呈現CIS之個體。

本發明亦提供拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及式(I)化合物：



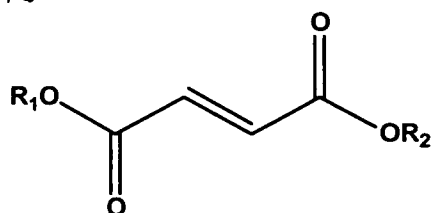
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療罹患MS或呈現CIS之個體，其中該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物同時、各別或依序投與。

本發明亦提供一種產品，其含有一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其同時、各別或依序用於治療罹患MS或呈現CIS之個體。

本發明亦提供一種供施配至或用於施配至罹患MS或呈現CIS之個體的治療包裝，其包含：a)一或多個單位劑量，各此類單位劑量包含：i)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及ii)一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該單位劑量中該等各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物在向該個體相伴投與時有效治療個體，及b)其成品醫藥容器，該容器含有該或該等單位劑量，

該容器進一步含有或包含指導使用該包裝治療該個體之標籤。

【圖式簡單說明】

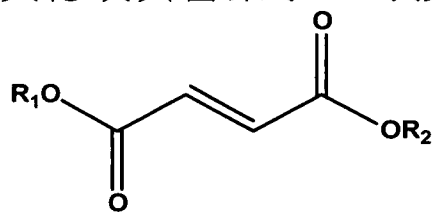
圖1為實例1B(LAQ=拉喹莫德)之實驗結果的圖示。

圖2為實例1C(LQ=拉喹莫德)之實驗結果(群組平均體重%)的圖示。

圖3為實例1C(LQ=拉喹莫德)之實驗結果(群組平均評分，平均值 $\pm$ SE)的圖示。

【實施方式】

本發明提供一種治療罹患多發性硬化症(MS)形式或呈現臨床上分離症候群(CIS)之個體的方法，其包含向該個體定期投與a)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，及b)一定量之式(I)化合物：



，其中 R_1 為H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；且 R_2 為H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該等量結合在一起時比單獨投與相同量之各試劑更有效治療個體。

在一個實施例中，MS為復發型MS。在另一實施例中，復發型MS為復發緩解型MS。

在一個實施例中，該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物結合在一起時有效減輕個體中之MS症狀。在另一實施例中，症狀為MRI監測之MS疾病活動性、復發率、肢體障礙積累、復發頻率、直到確證疾病進展之時間縮短、直到確證復發之時間縮短、臨床惡化之頻率、腦萎縮、神經元功能不全、神經元損傷、神經元退化、神經元細胞凋亡、確證進展的風險、視覺功能劣化、疲勞、行動性受損、認知障礙、腦容量減小、全腦MTR直方圖中觀測到異常、一般健康狀態、功

能狀態、生活品質的劣化和/或工作中症狀嚴重程度。

在一個實施例中，該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物結合在一起時有效減輕或抑制腦容量減小。在另一實施例中，腦容量藉由腦容量變化百分比(PBVC)來量測。

在一個實施例中，該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物結合在一起時有效延長達到確證疾病進展之時間。在另一實施例中，直到確證疾病進展之時間延長了20-60%。

在一個實施例中，該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物結合在一起時有效減少全腦MTR直方圖中觀測到之異常。

在一個實施例中，肢體障礙積累藉由庫茨科擴展失能狀態量表(Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS)評分來量測。在另一實施例中，根據藉由庫茨科擴展失能狀態量表(EDSS)評分量測之直到確證疾病進展之時間來評定肢體障礙積累。在另一實施例中，個體在基線處之EDSS評分為0-5.5。在另一實施例中，個體在基線處之EDSS評分為1.5-4.5。在另一實施例中，個體在基線處之EDSS評分為5.5或大於5.5。在另一實施例中，確證疾病進展的EDSS評分增加1分。在另一實施例中，確證之疾病進展的EDSS評分增加0.5分。

在一個實施例中，受損藉由定時25呎行走測試來評定。在另一實施例中，行動性受損藉由12項MS行走量表(MSWS-12)自陳問卷評定。在另一實施例中，行動性受損藉由步行指數(AI)評定。在另一實施例中，行動性受損藉由六分鐘行走(6MW)測試評定。在另一實施例中，行動性受損藉由下肢徒手肌力測試(LEMMT)測試評定。

在一個實施例中，該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物結合在一起時有效減輕認知障礙。在另一實施例中，認知障礙藉由符號數字模式測試(SDMT)評分評定。

在一個實施例中，一般健康狀況藉由EuroQoL(EQ5D)問卷、個體

總體印象(SGI)或臨床醫師總體印象變化(CGIC)評定。在另一實施例中，功能狀態藉由個體之簡式一般健康調查(SF-36)個體自陳問卷評分量測。在另一實施例中，生活品質藉由SF-36、EQ5D、個體總體印象(SGI)或臨床醫師總體印象變化(CGIC)來評定。在另一實施例中，個體之SF-36心理健康總分(MSC)提高。在另一實施例中，個體之SF-36身體健康總分(PSC)提高。

在一個實施例中，疲勞藉由EQ5D、個體之經修改的疲勞影響量表(MFIS)評分或法國有效版本之疲勞影響量表(EMIF-SEP)評分來評定。在另一實施例中，工作中症狀嚴重程度藉由工作效率及活動障礙一般健康(WPAI-GH)問卷量測。

在一個實施例中，拉喹莫德為拉喹莫德鈉。在另一實施例中，式(I)化合物為其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，拉喹莫德及/或式(I)化合物經由口服投與來投與。在另一實施例中，拉喹莫德及/或式(I)化合物以氣溶膠、可吸入粉末、可注射、液體、固體、膠囊或錠劑形式投與。在另一實施例中，拉喹莫德及/或式(I)化合物每天投與。在另一實施例中，拉喹莫德及/或式(I)化合物以高於每天一次之頻率投與。在另一實施例中，拉喹莫德及/或式(I)化合物以低於每天一次之頻率投與。

在本發明之一個實施例中，投與之拉喹莫德量小於0.6 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.03-600 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.1-40.0 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.1-2.5 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.25-2.0 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.5-1.2 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.25 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.3 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.5 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為0.6 mg/天。

天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為1.0 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為1.2 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為1.5 mg/天。在另一實施例中，投與之拉喹莫德量為2.0 mg/天。

在一實施例中，投與之式(I)化合物量為12-7200 mg/天。在另一實施例中，投與之式(I)化合物量為120 mg/天。在另一實施例中，投與之式(I)化合物量為360 mg/天。在另一實施例中，投與之式(I)化合物量為480 mg/天。在另一實施例中，投與之式(I)化合物量為720 mg/天。

在本發明之一個實施例中，在定期投與開始時的一段時間以不同於預期劑量之量投與拉喹莫德及/或式(I)化合物之起始劑量。在另一實施例中，起始劑量為預期劑量之量的兩倍。在另一實施例中，起始劑量為預期劑量之量的一半。

在一個實施例中，個體在開始式(I)化合物療法之前接受拉喹莫德療法。在另一實施例中，實質上在投與式(I)化合物之前投與拉喹莫德。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法。在另一實施例中，實質上在投與拉喹莫德之前投與式(I)化合物。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法至少8週。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法至少10週。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法至少24週。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法至少28週。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法至少48週。在另一實施例中，個體在開始拉喹莫德療法之前接受式(I)化合物療法至少52週。

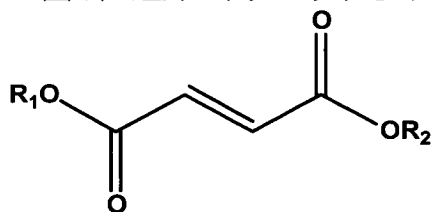
在一個實施例中，該方法進一步包含投與非類固醇消炎藥

(NSAID)、水楊酸鹽、慢作用藥物、金化合物、羥氯喹、柳氮磺胺吡啶、慢作用藥物之組合、皮質類固醇、細胞毒性藥物、免疫抑制藥物及/或抗體。

在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續至少3天。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續超過30天。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續超過42天。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續8週或8週以上。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續至少12週。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續至少24週。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續超過24週。在另一實施例中，定期投與拉喹莫德及式(I)化合物持續6個月或6個月以上。

在一個實施例中，拉喹莫德單獨服用時之量及式(I)化合物單獨服用時之量中的每一者有效治療個體。在另一實施例中，單獨服用時拉喹莫德之量、單獨服用時式(I)化合物之量或分別單獨服用時的該量對治療個體為無效的。在另一實施例中，個體為人類患者。

本發明亦提供一種包裝，其包含：a)第一醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑；b)第二醫藥組合物，其包含一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑；及c)該第一及該第二醫藥組合物一起治療罹患某種形式之MS或呈現CIS之個體的使用說明書。

在一個實施例中，第一醫藥組合物、第二醫藥組合物或第一及第二醫藥組合物兩者均為氣溶膠、可吸入粉末、可注射、液體、固體、膠囊或錠劑形式。在另一實施例中，第一醫藥組合物、第二醫藥組合物或第一及第二醫藥組合物兩者均為液體或固體形式。在另一實施例中，第一醫藥組合物、第二醫藥組合物或第一及第二醫藥組合物兩者均為膠囊形式或錠劑形式。

在一個實施例中，錠劑包覆有抑制氧氣接觸核心之包衣。在另一實施例中，包衣包含纖維素聚合物、防黏劑、光亮劑或顏料。在另一實施例中，第一醫藥組合物進一步包含甘露糖醇。在另一實施例中，第一醫藥組合物進一步包含鹼化劑。在另一實施例中，鹼化劑為葡甲胺。在另一實施例中，第一醫藥組合物進一步包含氧化還原劑。

在一實施例中，第一醫藥組合物為穩定的且不含鹼化劑或氧化還原劑。在另一實施例中，第一醫藥組合物不含鹼化劑且不含氧化還原劑。

在一個實施例中，第一醫藥組合物為穩定的且不含崩解劑。在另一實施例中，第一醫藥組合物進一步包含潤滑劑。在另一實施例中，潤滑劑以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂。

在一實施例中，第一醫藥組合物進一步包含填充劑。在另一實施例中，填充劑以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，填充劑為乳糖、單水合乳糖、澱粉、異麥芽糖、甘露糖醇、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、噴霧乾燥之乳糖、無水乳糖或其組合。在另一實施例中，填充劑為甘露糖醇或單水合乳糖。

在一實施例中，該包裝進一步包含乾燥劑。在另一實施例中，乾燥劑為矽膠。

在一個實施例中，第一醫藥組合物為穩定的且水分含量不超過

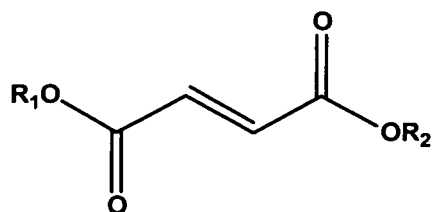
4%。在另一實施例中，拉喹莫德以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，包裝為濕氣滲透率不超過每公升15 mg/天之密封包裝。在另一實施例中，密封包裝為最大濕氣滲透率不超過0.005 mg/天之泡殼包裝。在另一實施例中，密封包裝為瓶子。在另一實施例中，瓶子經熱感應襯墊封閉。在另一實施例中，密封包裝包含HDPE瓶。在另一實施例中，密封包裝包含氧氣吸收劑。在另一實施例中，氧氣吸收劑為鐵。

在一個實施例中，第一組合物中拉喹莫德之量小於0.6 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.1-40.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.1-2.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.25-2.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.5-1.2 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.25 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.3 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.6 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為1.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為1.2 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為1.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為2.0 mg。

在一實施例中，式(I)化合物之量為12-7200 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為120 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為360 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為480 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為720 mg。

在一個實施例中，製備該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物以同時、同期或相伴投與。在另一實施例中，該包裝用於治療罹患某種形式之MS或呈現CIS之個體。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，醫藥組合物用於治療罹患MS或呈現CIS之個體，其中製備拉喹莫德及式(I)化合物以同時、同期或相伴投與。

在一個實施例中，拉喹莫德為拉喹莫德鈉。在另一實施例中，式(I)化合物為其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，醫藥組合物為氣溶膠、可吸入粉末、可注射、液體、固體、膠囊或錠劑形式。在另一實施例中，醫藥組合物呈液體或固體形式。在另一實施例中，醫藥組合物為膠囊形式或錠劑形式。

在一個實施例中，錠劑包覆有抑制氧氣接觸核心之包衣。在另一實施例中，包衣包含纖維素聚合物、防黏劑、光亮劑或顏料。

在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含甘露糖醇。在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含鹼化劑。在另一實施例中，鹼化劑為葡甲胺。在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含氧化還原劑。

在一個實施例中，醫藥組合物不含鹼化劑或氧化還原劑。在另一實施例中，醫藥組合物不含鹼化劑且不含氧化還原劑。

在一個實施例中，醫藥組合物為穩定的且不含崩解劑。在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含潤滑劑。在一個實施例中，潤滑劑以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，潤滑劑為硬脂酸反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂。

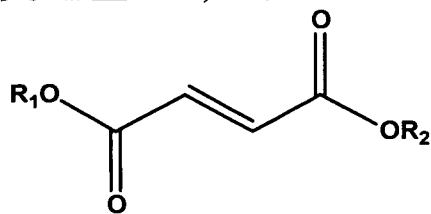
在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含填充劑。在另一實施

例中，填充劑以固體粒子形式存在於組合物中。在另一實施例中，填充劑為乳糖、單水合乳糖、澱粉、異麥芽糖、甘露糖醇、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、噴霧乾燥之乳糖、無水乳糖或其組合。在另一實施例中，填充劑為甘露糖醇或單水合乳糖。

在一個實施例中，組合物中拉喹莫德之量小於0.6 mg。在另一實施例中，組合物中拉喹莫德之量為0.03-600 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.1-40.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.1-2.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.25-2.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.5-1.2 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.25 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.3 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為0.6 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為1.0 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為1.2 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為1.5 mg。在另一實施例中，拉喹莫德之量為2.0 mg。

在一個實施例中，式(I)化合物之量為12-7200 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為120 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為240 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為480 mg。在另一實施例中，式(I)化合物之量為720 mg。

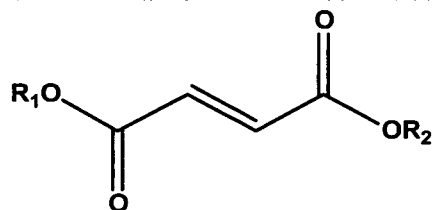
本發明亦提供一種呈單位劑型之醫藥組合物，其適用於治療罹患MS或呈現CIS之個體，其包含：a)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；b)一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該組合物中

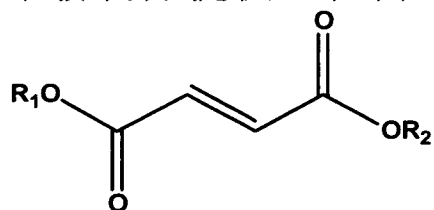
各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物在向該個體相伴投與一或多個該組合物之該等單位劑型時有效治療個體。在一個實施例中，該單位劑量中該拉喹莫德及該式(I)化合物之各別量結合在一起時與在無該式(I)化合物存在下投與該拉喹莫德或無該拉喹莫德存在下投與該式(I)化合物相比時更有效治療該個體。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽作為附加療法或與式(I)化合物：



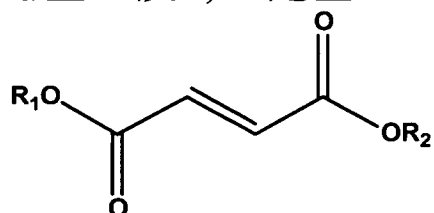
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽組合，或同時、同期或相伴治療罹患MS或呈現CIS之個體。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽組合，或同時、同期或相伴治療罹患MS或呈現CIS之個體。

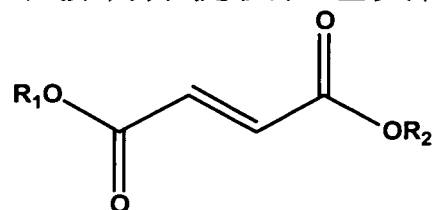
本發明亦提供以下之用途：a)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；及b)一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、

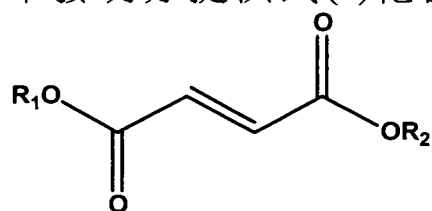
C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備用以治療罹患MS或呈現CIS之個體的組合，其中該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物同時或同期投與。

本發明亦提供拉喹莫德用作附加療法或與式(I)化合物：



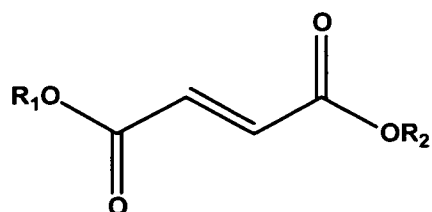
，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽組合治療罹患MS或呈現CIS之個體。

本發明亦提供式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽用作附加療法或與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽組合治療罹患MS或呈現CIS之個體。

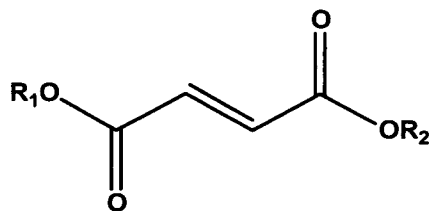
本發明亦提供拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療罹患

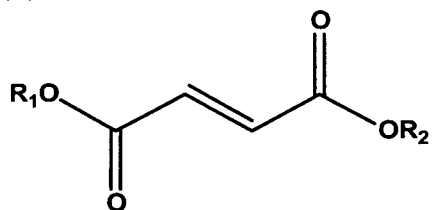
MS或呈現CIS之個體，其中該量之拉喹莫德及該量之式(I)化合物同時、各別或依序投與。

本發明亦提供一種產品，其含有一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其同時、各別或依序用於治療罹患MS或呈現CIS之個體。

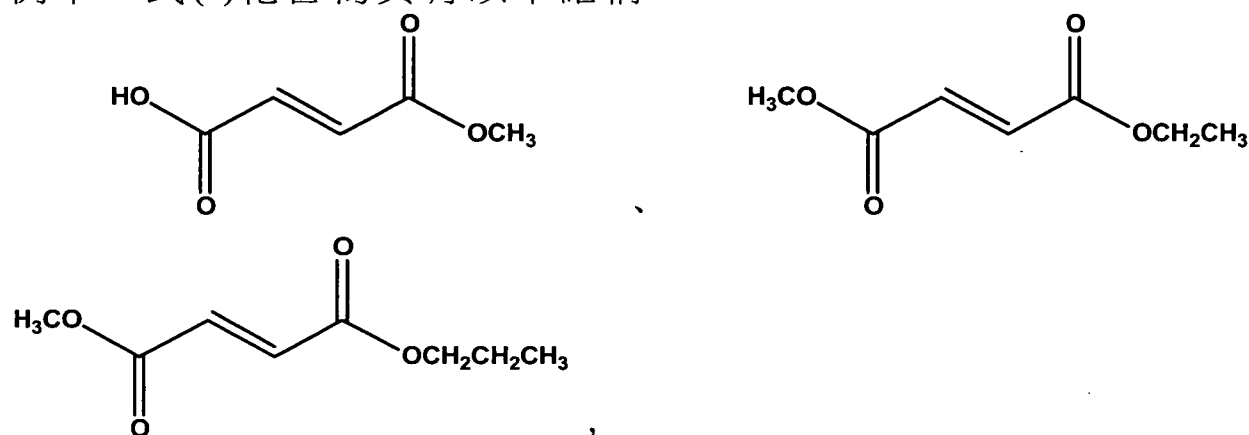
本發明亦提供一種供施配至或用於施配至罹患MS或呈現CIS之個體的治療包裝，其包含：a)一或多個單位劑量，各此類單位劑量包含：i)一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及ii)一定量之式(I)化合物：



，其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該單位劑量中該等各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物在向該個體相伴投與時有效治療個體，及b)其成品醫藥容器，該容器含有該或該等單位劑量，該容器進一步含有或包含指導使用該包裝治療該個體之標籤。在一個實施例中，該單位劑量中該拉喹莫德及該式(I)化合物之各別量結合在一起時與在無該式(I)化合物存在下投與該拉喹莫德或無該拉喹莫德存在下投與該式(I)化合物相比時更有效治療該個體。

在本發明之一實施例中，在式(I)化合物中：R₁為H、C₁-C₁₂烷

基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；且 R_2 為H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基。在另一實施例中，當 R_1 或 R_2 為H時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為H，或其醫藥學上可接受之鹽，在另一實施例中， R_1 與 R_2 相同。在另一實施例中， R_1 與 R_2 不同。在另一實施例中， R_2 為H；且 R_1 為 CH_3 。在另一實施例中， R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 CH_2CH_3 ； R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；或 R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。在另一實施例中，在另一實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之一實施例中，在式(I)化合物中： R_1 為H、 C_2 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；且 R_2 為H、 C_2 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基。在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中： R_1 為H、 C_3 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；且 R_2 為H、 C_3 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基。

在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中，當 R_1 或 R_2 中之一者為H時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為H，或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中，當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 。在本發明之另一實施例中，

在式(I)化合物中，當 R_1 或 R_2 中之一者為H時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為H；且當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 。

在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中， R_1 與 R_2 相同。在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中， R_1 與 R_2 不同。

在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中： R_1 為H；且 R_2 為H； R_1 為H；且 R_2 為 CH_3 ； R_1 為H；且 R_2 為 CH_2CH_3 ； R_1 為H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；或 R_1 為H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

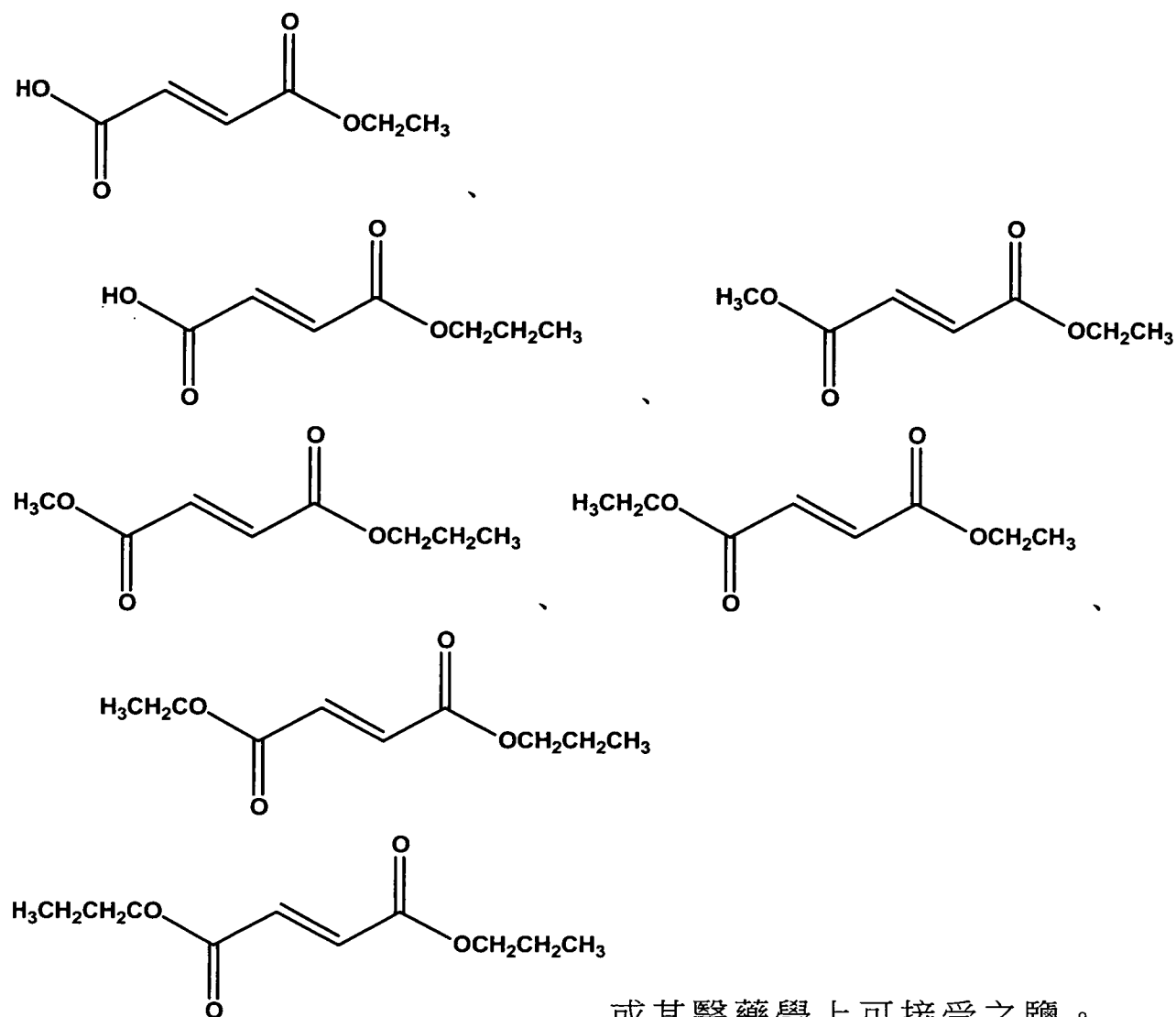
在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中： R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 CH_2CH_3 ； R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；或 R_1 為 CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中： R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 CH_2CH_3 ； R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；或 R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中： R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ； R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；或 R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

在本發明之一個實施例中，式(I)化合物具有以下結構：





或其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之一實施例中，在式(I)化合物中，R₁為H且R₂為CH₃，或R₂為H且R₁為CH₃。在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中，R₁為H且R₂為CH₂CH₃。在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中，R₁為CH₃且R₂為CH₃。在本發明之另一實施例中，在式(I)化合物中，R₁為CH₃且R₂為CH₂CH₃。在本發明之另一實施例中，式(I)化合物為反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)。

就前述實施例而言，涵蓋本文揭示之各實施例意欲適用於其他所揭示實施例中之每一者。舉例而言，方法實施例中所述之要素可用於本文所述之醫藥組合物、包裝、產品及用途實施例中且反之亦然。

如本申請案中所用之拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽包括鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、錳、銅、鋅、鋁及鐵。拉喹莫德之鹽調配物及其製

備方法描述於例如美國專利第7,589,208號及PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號，其以引用的方式併入本申請案中。

拉喹莫德可與相對於既定投藥形式適當選擇且與習知醫藥慣例一致之適合之醫藥稀釋劑、增量劑、賦形劑或載劑(在本文中共同稱為醫藥學上可接受之載劑)混合投與。該單位可呈適用於口服投與之形式。拉喹莫德可單獨投與，但通常與醫藥學上可接受之載劑混合投與，且以錠劑或膠囊、脂質體形式或以聚集粉末形式共投與。適合固體載劑之實例包括乳糖、蔗糖、明膠及瓊脂。膠囊或錠劑可容易地調配且可經製備易於吞咽或咀嚼；其他固體形式包括顆粒及散裝粉末。

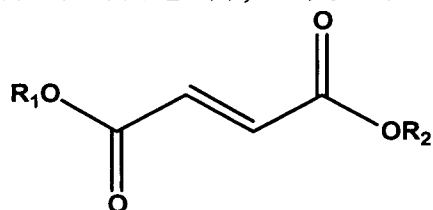
錠劑可含有適合黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、調味劑、引流劑及融化劑。舉例而言，對於呈錠劑或膠囊之單位劑型之口服投與，活性藥物組分可與醫藥學上可接受之口服無毒惰性載劑組合，該惰性載劑諸如乳糖、明膠、瓊脂、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纖維素及其類似物。適合黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米澱粉、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、聚維酮、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠、交聯羧甲纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉及其類似物。

可用於調配本發明之口服劑型的技術、醫藥學上可接受之載劑及賦形劑之特定實例描述於例如美國專利第7,589,208號、PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號、第WO 2007/047863號及第WO 2007/146248號中。

用於製造適用於本發明之劑型的一般技術及組合物描述於以下

參考文獻中：Modern Pharmaceutics, 第9章及第10章 (Banker及Rhodes編, 1979)；Pharmaceutical Dosage Forms：Tablets (Lieberman等人, 1981)；Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第2版 (1976)；Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)；Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones 編, 1992)；Advances in Pharmaceutical Sciences 第7卷. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity編, 1995)；Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity編, 1989)；Pharmaceutical Particulate Carriers：Therapeutic Applications：Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第61卷 (Alain Rolland編, 1993)；Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology；J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson編).；Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第40卷 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes編)。此等參考文獻以全文引用之方式併入本申請案中。

揭露一種治療罹患多發性硬化症(例如復發型MS)或呈現CIS之個體(例如人類患者)之方法，其使用拉喹莫德與式(I)化合物：



其中R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；且R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基，或其醫藥學上可接受之鹽，其提供比各單獨試劑有效之治療。拉喹莫德用於多發性硬化症之用途先前已在例如美國專利第6,077,851號中提

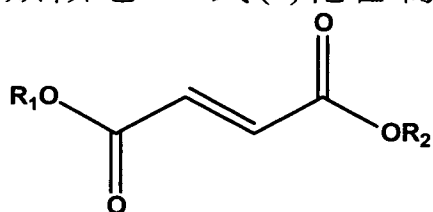
出。然而，本發明者出乎意料地發現本文提供之組合療法比各單獨試劑尤其有效治療復發型多發性硬化症。

術語

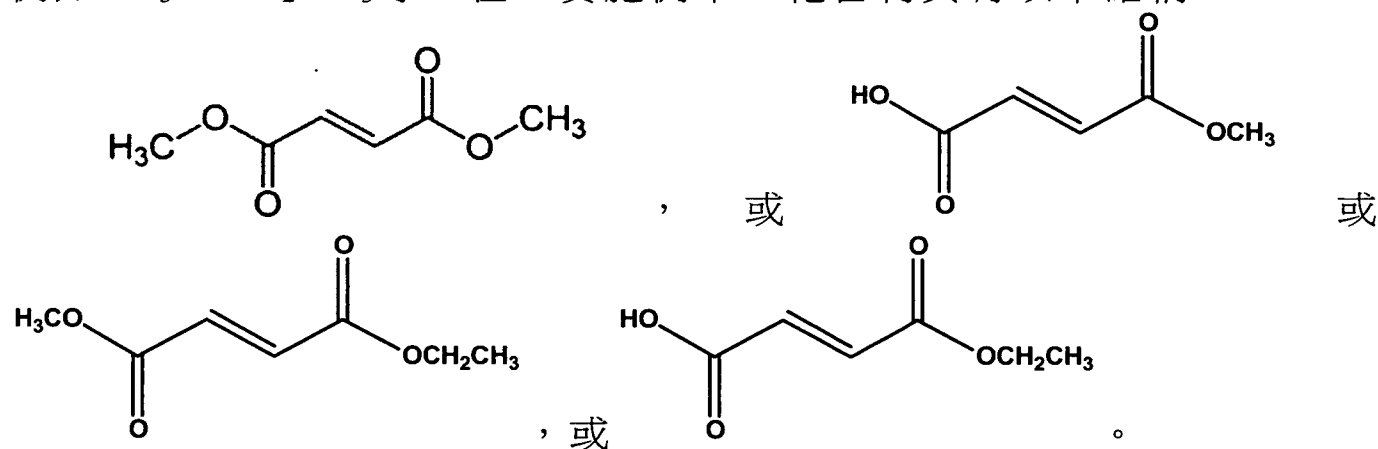
如本文所用且除非另外說明，否則以下術語中之每一者應具有下文所闡述之定義。

如本文所使用，「拉喹莫德」意謂拉喹莫德酸或其醫藥學上可接受之鹽。

類似地，「式(I)化合物」意謂具有以下結構之化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，R基團中之一或兩者為氫。在另一實施例中，氫中之一或兩者置換為另一元素或基團，例如CH₃、CH₂CH₃等。在一實施例中，化合物具有以下結構：



如本文所用，「烷基」欲包括具有指定碳原子數的兩種分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。因此，如「C₁-C_n烷基」中之C₁-C_n經定義包括具有1、2.....、n-1或n個直鏈或分支鏈排列的碳的基團，且特定言之包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基及2-乙基己基。實施例可為C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烷基、C₃-C₁₂烷基、C₄-C₁₂烷基等。「烷氧基」表

示經氧橋連接之如上文所述之烷基。

術語「烯基」係指直鏈或分支鏈非芳族烴基，其含有至少1個碳碳雙鍵，且可存在高達最大可能非芳族碳-碳雙鍵數。因此， C_2-C_n 烯基定義為包括具有1、2....、 $n-1$ 或 n 個碳之基團。舉例而言，「 C_2-C_6 烯基」意謂分別具有2、3、4、5或6個碳原子及至少1個碳-碳雙鍵之烯基，且在 C_6 烯基之情形中高達例如3個碳-碳雙鍵。烯基包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、環己烯基、乙炔基及烯丙基。如上文關於烷基所述，烯基之直鏈、分支鏈或環狀部分可含有雙鍵且若指定經取代之烯基，則可經取代。實施例可為 C_2-C_{12} 烯基。

術語「炔基」係指直鏈或分支鏈烴基，其含有至少1個碳碳參鍵，且可存在高達最大可能非芳族碳-碳參鍵數。因此， C_2-C_n 炔基定義為包括具有1、2....、 $n-1$ 或 n 個碳之基團。舉例而言，「 C_2-C_6 炔基」意謂炔基具有2或3個碳原子，及1個碳-碳參鍵，或具有4或5個碳原子，及高達2個碳-碳參鍵，或具有6個碳原子，及高達3個碳-碳參鍵。炔基包括乙炔基、丙炔基及丁炔基。如上文關於烷基所述，炔基之直鏈或分支鏈部分可含有參鍵且若指定經取代之炔基，則可經取代。實施例可為 C_2-C_n 炔基。

如本文所用，「環烷基」將意謂總共具有三至八個或此範圍內任何數目之碳原子的烷烴之環狀環(亦即環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基)。

在本發明化合物中，除非另外明確定義，否則烷基、烯基、炔基及環烷基取代基可未經取代或未經取代。舉例而言， C_1-C_{12} 烷基可經一或多個選自(但不限於)以下之取代基取代：OH、側氧基、鹵素、甲氧基、烷氧基、硝基、氰基或胺基。烷基、烯基、炔基及環烷基可藉由以本文所述之非氫基團置換一或多個氫原子達可能程度來取代。此等包括(但不限於)OH、側氧基、鹵素、烷氧基、硝基、氰基。經取

代烷基之實例包括(但不限於)經基甲基、2-經基乙基、2-經基丙基、3-經基丙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基及3-甲氧基丙基。

「其鹽」為已藉由製造化合物之酸鹽或鹼鹽改質之本發明化合物之鹽。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒的無機及有機酸加成鹽或鹼加成鹽。舉例而言，一種製備此類鹽之方式為藉由用無機鹼處理本發明化合物。式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽的實例包括例如乙酸鹽、己二酸酯、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-經基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、乙二酸鹽、雙經萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸酯、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、銨鹽、鹼金屬鹽、鈉鹽、鋅鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽、與有機鹼之鹽(諸如二環己胺鹽、N-甲基-D-還原葡萄糖胺)，以及與諸如精胺酸、離胺酸之胺基酸之鹽。

如本文所用，以毫克量測之拉喹莫德之「量」或「劑量」係指製劑中存在之拉喹莫德酸之毫克數，不管製劑為何種形式。「0.6 mg 拉喹莫德之劑量」意謂在製劑中拉喹莫德酸之量為0.6 mg，不管製劑為何種形式。因此，當呈鹽(例如拉喹莫德鈉鹽)之形式時，由於存在額外鹽離子，因此提供0.6 mg拉喹莫德之劑量需要的鹽形式之重量將大於0.6 mg(例如0.64 mg)。類似地，如按毫克量測之式(I)化合物之「量」或「劑量」係指不管何種形式之製劑中存在的化合物的毫克數。



如本文所用，「單位劑量」及「單位劑型」意謂單個藥物投與實體。

如本文所使用，「約」在數值或範圍之情況下意謂所述或所主張數值或範圍之 $\pm 10\%$ 。

如本文所用，「不含」化學實體之組合物意謂組合物即使含有亦僅含有無法避免之量的化學實體，儘管該化學實體並非調配物之一部分，且在製造過程之任何部分肯定未添加。舉例而言，「不含」鹼化劑之組合物意謂若存在鹼化劑，則按重量計為組合物之少數組分。當組合物「不含」一種組分時，組合物較佳包含低於0.1重量%、0.05重量%、0.02重量%或0.01重量%該組分。

如本文所用，「鹼化劑」可與術語「鹼反應組分」或「鹼試劑」互換使用，且係指任何醫藥學上可接受之賦形劑，該賦形劑在使用其之醫藥組合物中中和質子且升高其pH值。

如本文所用，「氧化還原劑」係指化學品之組群，其包括「抗氧化劑」、「還原劑」及「螯合劑」。

如本文所用，「抗氧化劑」係指選自由以下組成之群的化合物：生育酚、甲硫胺酸、麩胱甘肽、生育三烯酚、二甲基甘胺酸、甜菜鹼、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、薑黃萃取物(turmerin)、維生素E、抗壞血酸棕櫚酸酯、生育酚、甲磺酸去鐵鉍、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、沒食子酸丙酯、偏亞硫酸氫鈉或偏亞硫酸氫鉀、亞硫酸鈉或亞硫酸鉀、 α 生育酚或其衍生物、抗壞血酸鈉、依地酸二鈉(disodium edentate)、BHA(丁基化羥基甲氧苯)、提及之化合物的醫藥學上可接受之鹽或酯，及其混合物。

如本文所用之術語「抗氧化劑」亦指類黃酮，諸如選自以下之群者：槲皮素、桑色素、柚皮素及桔皮素、紫杉葉素、阿福豆苷、櫟

素、楊梅樹皮苷、染料木素、芹黃素及鷹嘴豆芽素A、黃酮、夫拉平度(flavopiridol)、異黃酮(諸如大豆異黃酮)、染料木素、兒茶素(諸如綠茶兒茶素、表沒食子兒茶素沒食子酸酯)、黃酮醇、表兒茶素、陳皮素、金黃素、洋芫荽苷、桔皮苷、葉黃酮及芸香苷。

如本文所用，「還原劑」係指選自由以下組成之群的化合物：含硫醇化合物、硫代甘油、巰基乙醇、硫代乙二醇、硫代二甘醇、半胱胺酸、硫葡萄糖、二硫蘇糖醇(DTT)、二巰基-雙馬來醯亞胺基乙烷(DTME)、2,6-雙第三丁基-4-甲酚(BHT)、連二亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲脒偏亞硫酸氫鈉及亞硫酸氫銨。

如本文所用，「螯合劑」係指選自由以下組成之群的化合物：青黴胺、曲恩汀(trientine)、N,N'-二乙基二硫代胺基甲酸(DDC)、2,3,2'-四胺(2,3,2'-tet)、新銅試劑、N,N,N',N'-肆(2-吡啶基甲基)乙二胺(TPEN)、1,10-啡啉(PHE)、四乙烯戊胺、三伸乙基四胺及參(2-羧基乙基)膦(TCEP)、鐵胺、CP94、EDTA、去鐵胺B(DFO)(如甲烷磺酸鹽(亦稱為去鐵敏B甲磺酸鹽(DFOM)))、來自Novartis(此前Ciba-Giegy)之甲磺酸去鐵銨及缺鐵鐵蛋白。

如本文所用，當組合物在儲存期間保持活性醫藥成分的物理穩定性/完整性及/或化學穩定性/完整性時，醫藥組合物為「穩定的」。此外，「穩定的醫藥組合物」特徵為在40°C /75%RH下6個月後降解產物之含量不超過5%或在55°C /75%RH下兩週後不超過3%，與時間0時之含量相比。

如本文所用，「組合」意謂用於同時或同期投與治療之試劑之集合。同時投與係指拉喹莫德與式(I)化合物之混雜物(真正的混合物、懸浮液、乳液或其他物理組合)之投與。在此情形下，組合可為混雜物或僅在投與之前組合的拉喹莫德及式(I)化合物之獨立容器。同期投與係指同時或以足夠接近之時間分別投與拉喹莫德及式(I)化合物，此



觀測到相對於僅拉啞莫德或該化合物之活性的協同活性。

如本文所用，「相伴投與」或「相伴」投與意謂投與以足夠接近之近似時間給出的兩種試劑以允許各試劑之個別治療作用重疊。

如本文所用，「附加」或「附加治療」意謂用於療法之試劑之集合，其中接受療法之個體在開始一或多種除第一治療方案之外的不同試劑之第二治療方案之前開始一或多種試劑之第一治療方案，使得並非用於療法之所有試劑均同時開始。舉例而言，向已接受使用式(I)化合物之療法的病患添加拉啞莫德療法或向已接受拉啞莫德療法之患者添加式(I)化合物療法。

如本文所用，當涉及拉啞莫德及/或式(I)化合物之量時，「有效」係指拉啞莫德及/或該化合物足以產生所要治療反應的量。可藉由多發性硬化症症狀之改良量測功效。此類症狀可包括MRI監測之多發性硬化症疾病活動性、復發率、肢體障礙積累、復發頻率、直到確證疾病進展之時間縮短、直到確證復發之時間縮短、臨床惡化之頻率、腦萎縮、神經元功能不全、神經元損傷、神經元退化、神經元細胞凋亡、確證進展之風險、視覺功能退化、疲勞、行動性受損、認知障礙、腦容量、全腦MTR直方圖中觀測到異常、一般健康狀況、功能狀態、生活品質及/或工作中症狀嚴重程度。

在一實施例中，有效量或方案為足以降低復發率、保持腦組織、減少或抑制腦容量減小(視情況藉由腦容量變化百分比(PBVC)量測腦容量)、延長達到確證疾病進展之時間(例如20-60%或至少50%)、減緩失能進展、減少全腦MTR直方圖中觀測到的異常、減少肢體障礙積累(視情況藉由庫茨科擴展失能狀態量表(EDSS)評分量測，例如其中肢體障礙積累藉由如庫茨科擴展失能狀態量表(EDSS)評分所量測的直到確證疾病進展之時間評定)、改善行動性受損(視情況藉由定時25呎行走測試、12項多發性硬化症行走量表(MSWS-12)自陳問卷、步行5

指數(AI)、六分鐘行走(6MW)測試或下肢徒手肌力測試(LEMMT)測試評定)、減輕認知障礙(視情況藉由符號數字模式測試(SDMT)評分評定)、改善一般健康狀況(視情況藉由EuroQoL(EQ5D)問卷、個體總體印象(SGI)或臨床醫師總體印象變化(CGIC)評定)、改善功能狀態(視情況藉由個體之簡式一般健康調查(SF-36)個體自陳問卷評分量測)、改善生活品質(視情況藉由SF-36、EQ5D、個體總體印象(SGI)或臨床醫師總體印象變化(CGIC)評定)、提高個體之SF-36心理健康總分(MSC)及/或SF-36身體健康總分(PSC)、減輕疲勞程度(視情況藉由EQ5D、個體之經修改的疲勞影響量表(MFIS)評分或法國有效版本之疲勞影響量表(EMIF-SEP)評分評定)或改善工作中症狀嚴重程度(視情況藉由工作效率及活動障礙一般健康(WPAI-GH)問卷量測)之量。

「向個體投與」或「向(人類)患者投與」意謂向個體/患者給出、施配或施用藥品、藥物或治療物以解除、治癒或減輕與例如病理學病狀的病狀相關的症狀。投與可為定期投與。如本文所用，「定期投與」意謂由一段時間分隔的重複/反覆投與。投與之間的時間段較佳時常一致。定期投與可包括例如每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、每週、每週兩次、每週三次、每週四次等投與。

如本文所用之「治療」涵蓋例如誘導疾病或病症(例如復發型MS(RMS))之抑制、消退或停滯，或緩解、減少、抑止、抑制、減輕疾病或病症之嚴重程度，將其消除或實質上消除，或改善其症狀。如施用於呈現CIS之患者的「治療」可意謂在經歷符合多發性硬化症之第一次臨床發作及具有發展CDMS之高風險之患者中，延遲臨床確診的多發性硬化症(CDMS)之發作、延遲發展為CDMS、減少轉化為CDMS之風險或減少復發頻率。

在個體中「抑制」疾病進展或疾病併發症意謂在個體中預防或減少疾病進展及/或疾病併發症。

與MS或RMS相關之「症狀」包括任何與MS或RMS相關之臨床或實驗室表現，且不限於個體可感覺或觀測到之表現。

如本文所用，「罹患多發性硬化症之個體」或「罹患復發型多發性硬化症之個體」意謂已臨床上診斷為患有多發性硬化症或復發型多發性硬化症(RMS)之個體，其包括復發緩解型多發性硬化(RRMS)及二級進行性多發性硬化症(SPMS)。

如本文所用，「基線」處之個體為投與如本文所述之組合或附加療法中之拉喹莫德或式(I)化合物之前的個體。

如本文所用之「處於發展MS之風險中的患者」(亦即臨床上界定MS)為呈現MS之任何已知風險因素之患者。MS之已知風險因素包括以下中之任一者：臨床上分離症候群(CIS)、暗示病灶之MS的單次發作、在無臨床發作情況下存在病灶(在CNS、PNS或髓鞘中之任一者中)、環境因素(地理位置、氣候、飲食、毒素、日光)、遺傳學(編碼HLA-DRB1、IL7R- α 及IL2R- α 之基因的變異)及免疫組分(諸如經艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)病毒感染、高親合力CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞、抗NF-L、抗CSF 114(Glc))。

如本文所用之「臨床上分離症候群(CIS)」係指1)暗示MS之單次臨床發作(在本文中可與「第一臨床事件」及「第一脫髓鞘事件」互換使用)，其例如呈現視神經炎發作、視覺模糊、複視、非自主快速眼動、失明、失去平衡、震顫、共濟失調、頭暈、肢體笨拙、缺乏協調、一或多個肢端無力、肌肉張力改變、肌肉僵硬、痙攣、發麻、感覺異常、灼痛感覺、肌肉疼痛、面部疼痛、三叉神經痛、刺痛、燃燒刺痛、話語遲緩、吐詞含糊、話語節奏改變、吞咽困難、疲勞、膀胱問題(包括尿急、尿頻、尿不盡及失禁)、腸問題(包括便秘及失去腸控制)、陽萎、性喚起減少、感覺缺失、對熱敏感、短期記憶缺失、注意力缺失或判斷或推理缺失，及2)至少一種暗示MS之病灶。在一特

定實例中，CIS診斷將基於單次臨床發作及至少兩個量測到直徑6 mm或6 mm以上的暗示MS之病灶。

「復發率」為每單位時間確證復發之次數。「按年計算之復發率」為各患者之確證復發次數之平均值乘以365且除以彼患者服用研究藥物之天數。

「擴展失能狀態量表」或「EDSS」為通常用於將患有多發性硬化症之人之病狀分級及標準化之分級系統。評分範圍為表示正常神經測驗之0.0至表示由於MS死亡之10.0。評分係基於功能系統(FS)之神經測試及檢查，其為控制身體功能之中樞神經系統的領域。功能性系統為：錐體(行走能力)、小腦(協調)、腦幹(說話及吞咽)、感官(觸覺及痛覺)、腸道及膀胱功能、視覺、精神及其他(包括由於MS之任何其他神經發現) (Kurtzke JF, 1983)。

EDSS之「確證進展」或由EDSS評分量測之「確證疾病進展」定義為若基線EDSS為0至5.0則自基線EDSS提高1分，或若基線EDSS為5.5則提高0.5分。變化(1分或0.5分)必須持續至少3個月以視為確證進展。另外，不能在復發期間確證進展。

「不良事件」或「AE」意謂投與藥品之臨床試驗個體中出現且與治療無因果關係之任何不適當的醫療事件。因此，不良事件可為任何不利的且非預期跡象，無論是否視為與研究用藥品相關，該跡象均包括與研究用藥品之使用暫時相關的異常實驗發現、症狀或疾病。

「Gd增強病灶」係指由血腦屏障分解引起之病灶，其出現於使用釷對比試劑之對比研究中。釷增強提供關於病灶年齡之資訊，因為Gd增強病灶典型地發生在6週病灶形成期內。

「磁化傳遞成像」或「MTI」係基於大量水質子及大分子質子之間的磁化相互作用(藉由偶極及/或化學交換)。藉由對巨分子質子施加偏共振射頻脈衝，此等質子之飽和度隨後轉移至大量水質子。視組織

巨分子與大量水之間的MT量值而定，結果為信號降低(可見質子之淨磁化降低)。「MT」或「磁化轉移」係指自受限運動之水之氫核至以許多自由度移動之水之氫核的縱向磁化之轉移。使用MTI可見存在或不存在大分子(例如在隔膜或腦組織中)(Mehta, 1996；Grossman, 1994)。

「磁化共振光譜法」或「MRS」為與磁共振成像(MRI)相關之專業技術。使用MRS來量測身體組織中不同代謝物之含量。MR信號產生對應於「受激發」之同位素的不同分子排列之共振光譜。此特徵用於診斷某些代謝障礙，尤其彼等影響大腦之代謝障礙(Rosen, 2007)以及提供關於腫瘤代謝之資訊(Golder, 2007)。

如本文所用之「行動性」係指涉及行走、行走速度、步態、腿部肌肉之強度、腿部功能及有或無幫助下移動之能力的任何能力。行動性可藉由若干測試中之一或多者評估，包括(但不限於)步行指數、定時25呎行走、六分鐘行走(6MW)、下肢徒手肌力測試(LEMMT)及EDSS。行動性亦可由個體報導，例如藉由問卷，包括(但不限於)12項多發性硬化症行走量表(MSWS-12)。行動性受損係指涉及行動性之任何減損、困難或失能。

「T1加權MRI影像」係指強調藉以觀測病灶之T1對比度的MR影像。T1加權MRI影像中之異常領域為「低信號」及呈現為暗點。此等點通常為早期病灶。

「T2加權MRI影像」係指強調藉以觀測病灶之T2對比度的MR影像。T2病灶代表新的發炎活動。

「六分鐘行走(6MW)試驗」為開發用於在COPD患者中評定運動能力之常用測試(Guyatt, 1985)。其亦已用於在多發性硬化症患者中量測行動性(Clinical Trials Website)。

「定時25呎行走」或「T25-FW」為基於定時25行走之定量行動性

性及腿部功能效能測試。將患者引導至明確標記25呎路線之一個末端，且儘可能快速但安全地經指示行走25呎。時間自起始指令開始計算，且當患者達到25呎標記時結束。緊接著再次投與任務，使患者返回行走相同距離。患者在進行此任務時可使用輔助裝置。T25-FW之評分爲兩個完成試驗之平均值。此評分可個別地使用或用作MSFC複合評分(National MS Society Website)之一部分。

多發性硬化症之一個主要症狀為疲勞。疲勞可藉由若干測試量測，包括(但不限於)法國有效版本的疲勞影響量表(EMIF-SEP)評分降低及歐洲生活品質(EuroQoL)問卷(EQ5D)。其他測試包括(但不限於)臨床醫師整體印象變化(CGIC)及個體總體印象(SGI)以及EQ-5D，其可用於評估MS患者之一般健康狀態及生活品質。

「步行指數」或「AI」為由Hauser等人開發以藉由評估行走25呎所需的時間及輔助程度來評定行動性之分級量表。評分範圍為0 (無症狀且充分活躍)至10 (臥床不起)。要求患者儘可能快速且安全地行走標記的25呎路線。審查員記錄所需時間及輔助類型(例如手杖、步行器、拐杖)。(Hauser, 1983)

「EQ-5D」為用作量測適用於一系列健康狀況及治療之健康結果之標準化問卷儀器。其提供健康狀況之簡單描述性特徵及單一指數值，其可用於健康護理之臨床及經濟評估以及人口健康調查。EQ-5D由「EuroQoL」小組開發，其包含最初來自英格蘭、芬蘭、荷蘭、挪威及瑞典之七個中心的國際多語言多學科研究者網路。EQ-5D問卷處於公共領域且可從EuroQoL獲得。

「SF-36」為具有36個問題之多用途式簡式健康調查，其產生功能性健康及幸福感評分之8-量表特徵，以及基於心理測量學之物理及精神健康綜合量測及基於偏好之健康效用指數。相較於靶向特定年齡、疾病或治療小組之量測，其為通用量測。該調查由Providence,

RI之QualityMetric, Inc.研發且可自其獲得。

「醫藥學上可接受之載劑」係指適用於人類及/或動物而無過度不良副作用(諸如毒性、刺激及過敏反應)且與合理效益/風險比相匹配之載劑或賦形劑。其可為用於向個體傳遞本發明化合物之醫藥學上可接受之溶劑、懸浮劑或媒劑。

應理解，當提供參數範圍時，本發明亦提供在彼範圍內之所有整數及其十分之一。舉例而言，「0.1-2.5mg/天」包括0.1 mg/天、0.2 mg/天、0.3 mg/天等，高達2.5 mg/天。

參考以下實驗細節將更好地理解本發明，但熟習此項技術者將容易瞭解，詳述之特定實驗僅為說明本發明，其在此後之申請專利範圍中得到更充分描述。

實驗細節

因為尚未充分闡述拉喹莫德及式(I)化合物(例如反丁烯二酸單甲酯(MMF)、反丁烯二酸二甲酯(DMF)、反丁烯二酸單乙酯(MEF)或反丁烯二酸乙酯甲酯(EMF))之作用機制，所以組合療法之作用不能預測且必須用實驗方式評估。

實例1A：單獨或與DMF組合之拉喹莫德在MOG誘發EAE中之功效之評定

在此實驗中，MOG誘發之EAE小鼠用單獨或附加DMF(25或50 mg/kg)之兩種劑量之拉喹莫德(0.06及0.12 mg/kg)處理，評定單獨或與DMF組合之拉喹莫德的功效。C57BL/6品系小鼠中MOG誘發之實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)為測試MS治療之候選分子之功效的現有EAE模型。

程序

藉由在所有小鼠中注射致腦炎乳液(MOG/CFA)且在第一天及48小時之後腹膜內注射百日咳毒素來誘發疾病。

- 藉由口服途徑每天一次(QD)投與 25 mg/kg(次最佳)及 50 mg/kg(最佳)之劑量的DMF。

- 藉由口服途徑每天一次(QD)投與0.12及0.06 mg/kg之劑量的拉喹莫德。

- DMF及拉喹莫德兩者皆自疾病誘發(第1天)直至研究終止預防性投與。

誘發EAE：

藉由在右腹肋中皮下注射每隻小鼠0.2 ml體積的致腦炎乳液誘發EAE。在誘發當天，每隻小鼠腹膜內注射0.2毫升體積劑量之百日咳毒素。48小時之後重複注射百日咳毒素。

測試程序：

第0天：皮下注射MOG至右腹肋中，腹膜內注射百日咳毒素，開始每天拉喹莫德治療。

第2天：腹膜內注射百日咳毒素。

第10天：開始對小鼠進行EAE臨床徵象評分。

第30天：研究終止。

材料：

1. DMF
2. 拉喹莫德
3. 結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*，MT)，Difco
4. 百日咳毒素，Sigma
5. MOG 35-55，製造商：Novatide
6. 完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant，CFA)，Sigma
7. 生理食鹽水，製造商：DEMO S.A
8. 無菌二次蒸餾水(DDW)

實驗動物：

研究中使用獲自Harlan Animal Breeding Center, Israel之C57BL/6品系的健康未經產未懷孕雌性小鼠。

動物在接收時稱重18-22 g且約8週大。

在傳遞當天記錄動物體重。

治療開始前，將明顯健康的動物任意分配成研究群組。

藉由使用耳標單獨地鑑別小鼠。各籠子上之彩色編碼卡給出包括籠編號、群組編號及鑑別之資訊。

EAE誘發：

藉由注射由MOG (150.0 μ g/小鼠)及含有結核分枝桿菌之CFA(2 mg MT/mL CFA)組成之致腦炎混合物(乳液)來誘發EAE。

將0.2 ml體積之乳液皮下注射至小鼠之腹肋中。

在誘發當天及48小時之後腹膜內注射0.2 ml劑量體積之百日咳毒素(總量將為每隻小鼠0.1+0.1 =0.2 μ g)。

研究設計：根據下表1將小鼠隨機分組。

群組	處理組 (處理起始)	劑量/天	投與途徑	方案
1	媒劑	10 ml/kg	口服，QD	DMF及拉喹莫德皆自第1天至第30天每天
2	拉喹莫德	0.06 mg/kg	口服，QD	
2	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)	

表1.

致腦炎乳液之製備及投與：

油部分：向20 ml CFA添加20 mg MT獲得1 + 1 = 2 mg/ml MT)。

液體部分：在10 ml標準生理食鹽水中稀釋15mg MOG或等效物

獲得1.5 mg/ml MOG儲備溶液。

乳液由在用Leur鎖彼此連接的兩個注射器中之相等部分油部分及液體部分(1:1)製成，以獲得0.75 mg/ml及1 mg/ml MT。將乳液轉移至胰島素注射器，且注射0.2 ml至各小鼠之右腹肋。劑量=0.15 mg MOG及0.2 mg MT/小鼠。

百日咳毒素之製備及投與：

向19.95 ml生理食鹽水中添加50 μ L百日咳毒素(200 μ g /ml)獲得500 ng/ml。在致腦炎物質注射當天及48小時之後腹膜內投與百日咳毒素(100.0 ng/0.2 ml/小鼠)。總共200 ng/小鼠。

測試物品之製備及投與

DMF調配物：0.08% Methocel/H₂O

2.5及5 mg/ml之濃度對應於25及50 mg/kg之劑量。針對25 mg/kg及50 mg/kg之劑量，藉由口服途徑向小鼠分別投與兩種濃度之DMF(2.5 mg/ml及5 mg/ml)，200 μ l/小鼠之體積劑量。

拉啞莫德調配物：

在DDW中製備0.006及0.012 mg/ml拉啞莫德之濃度。測試調配物在琥珀色瓶子中在2至8℃下儲存直至使用。

針對0.06 mg/kg及0.12 mg/kg之劑量，藉由口服途徑向小鼠分別投與兩種濃度之拉啞莫德(0.006 mg/ml及0.012 mg/ml)，200 μ l/小鼠之體積劑量。自第1天每日一次(QD)投與DMF及拉啞莫德調配物兩者。拉啞莫德及DMF投與之間每天保持六小時間隔。

EAE臨床徵象：自EAE誘發後第10天(第一注射MOG)每日觀測小鼠，且根據下文呈現之表2中描述的分級對EAE臨床症狀進行評分。

評分	症狀	描述
0	正常行為	無神經學症狀。
1	尾巴無力	部分或全部尾巴無力且下垂。
2	翻正反射	動物平躺時難以滾成足部著地
3	後肢虛弱	歪斜行走 - 小鼠行走時後肢不穩

4	後肢癱瘓	小鼠拖拽後肢，但能用前肢行動
5	完全癱瘓	小鼠不能行動，看起來變瘦且虛弱。
6	瀕死/死亡	

表2：EAE臨床徵象之評估

認為所有評分為1及1以上之小鼠為生病的。當出現第一臨床徵象時，向所有小鼠給予浸泡在水中的食物，其擴散到籠子的墊褥上的不同位置。

結果之解釋

疾病之發病率(疾病比率)之計算

- 將各群組中生病動物之數目求和。

- 如下計算疾病之發病率

$$\text{疾病發病率} = \left(\frac{\text{處理組中生病小鼠之數目}}{\text{對照組中生病小鼠之數目}} \right)$$

- 根據發病率如下計算抑制百分比

$$\text{發病率之抑制}(\%) = \left(1 - \frac{\text{處理組中生病小鼠之數目}}{\text{對照組中生病小鼠之數目}} \right) \times 100$$

死亡/瀕死比率之計算(死亡比率)

- 將各組群中死亡或瀕死之動物之數目求和。

- 如下計算疾病之死亡率

$$\text{疾病之死亡率} = \left(\frac{\text{處理組中死亡或瀕死小鼠之數目}}{\text{對照組中死亡或瀕死小鼠之數目}} \right)$$

- 根據死亡率如下計算抑制百分比

$$\text{死亡率抑制}(\%) = \left(1 - \frac{\text{處理組中死亡或瀕死小鼠之數目}}{\text{對照組中死亡或瀕死小鼠之數目}} \right) \times 100$$

疾病持續時間之計算

- 如下計算以天表示之疾病平均持續時間

$$\text{平均持續時間} = \left(\frac{\sum \text{各小鼠之疾病持續時間}}{\text{群組中小鼠數目}} \right)$$

疾病發作之平均延遲之計算

- 如下計算以天表示之疾病平均發作

$$\text{平均發作} = \left(\frac{\Sigma \text{小鼠之疾病發作}}{\text{群組中小鼠數目}} \right)$$

• 藉由自測試組減去對照組中之疾病平均發作計算以天表示之疾病發作之平均延遲。

平均最大評分及抑制百分比之計算

- 如下計算各組之平均最大評分(MMS)

$$MMS = \left(\frac{\Sigma \text{各小鼠之最大評分}}{\text{群組中小鼠數目}} \right)$$

- 根據MMS如下計算抑制百分比

$$MMS \text{抑制}(\%) = \left(1 - \frac{\text{處理組之MMS}}{\text{對照組之MMS}} \right) \times 100$$

群組平均評分及抑制百分比之計算

• 將測試組中各小鼠之每日評分求和，且如下計算個別平均每日評分(IMS)

$$IMS = \left(\frac{\Sigma \text{小鼠之每日評分}}{\text{觀測期(天)}} \right)$$

- 如下計算平均群組評分(GMS)

$$GMS = \left(\frac{\Sigma \text{各小鼠之IMS}}{\text{群組中小鼠數目}} \right)$$

- 如下計算抑制百分比

$$GMS \text{抑制}(\%) = \left(1 - \frac{\text{處理組之GMS}}{\text{對照組之GMS}} \right) \times 100$$

結果及結論

在小鼠群組中，根據GMS，當與投與媒劑之對照組相比較時，用50 mg/kg最佳劑量之DMF與0.06 mg/kg劑量拉啞莫德組合處理組中之EAE總阻斷展現至少與單獨之最佳劑量之DMF (50 mg/kg)及單獨之0.12 mg/kg劑量之拉啞莫德一樣有效之治療活性。

在小鼠群組中，根據GMS，當與投與媒劑之對照組相比較時，用50 mg/kg最佳劑量之DMF與0.06 mg/kg劑量拉啞莫德組合處理組中之EAE總阻斷展現優於單獨之最佳劑量之DMF (50 mg/kg)及單獨之

0.12 mg/kg劑量之拉喹莫德的治療活性。

在小鼠群組中，根據GMS，當與投與媒劑之對照組相比較時，用25 mg/kg次最佳劑量之DMF與0.06 mg/kg劑量拉喹莫德組合處理組中之EAE總阻斷展現至少與單獨之最佳劑量之DMF (50 mg/kg)及單獨之0.12 mg/kg劑量之拉喹莫德一樣有效之治療活性。

在小鼠群組中，根據GMS，當與投與媒劑之對照組相比較時，用25 mg/kg次最佳劑量之DMF與0.06 mg/kg劑量拉喹莫德組合處理組中之EAE總阻斷展現優於單獨之最佳劑量之DMF (50 mg/kg)及單獨之0.12 mg/kg劑量之拉喹莫德的治療活性。

在此研究中，單獨之各化合物顯示對疾病嚴重程度的劑量依賴性抑制。然而，儘管較低測試劑量(0.06 mg/kg拉喹莫德及25 mg/kg DMF)個別地中等有效；但DMF與拉喹莫德之組合當各自以各別較低劑量投與時如此有效使得其完全消除疾病。此出人意料之結果表明較低劑量之拉喹莫德及DMF可組合用於實現大於加合治療結果，且提供此類組合可用於治療性治療人類MS及CIS患者之證據。

實例1B：單獨或與DMF組合之拉喹莫德在MOG誘發EAE中之功效之評定

此研究之目標為評定組合拉喹莫德及DMF處理在MOG誘發EAE中的作用。選擇C57BL/6品系之小鼠，因為其是一種用於測試候選分子對MS治療之功效的現有慢性EAE模型。

材料及方法

在所有小鼠中藉由注射致腦炎乳液(MOG/CFA)來誘發疾病。自第1天至第30天(研究結束)每天經管飼給予測試物品及媒劑。

材料：

材料包括反丁烯二酸二甲酯(Sigma)、拉喹莫德、百日咳毒素(Sigma, Code #2980)、髓鞘寡樹突神經膠質細胞脂蛋白(Novatide, 5

MOG-35-55)、完全弗氏佐劑(CFA) (Sigma, Code F5881)、結核分支桿菌 H37RA MT, (Difco, Code 231141)及 Methocel(甲基纖維素(MC)) (Sigma, M7140-500G)。

使用C57BL/6品系之健康未經產未懷孕雌性小鼠。動物抵達時稱重17-20 g，且誘發時約11週大。在傳遞當天記錄動物體重。治療開始前，將明顯健康的動物任意分配成研究群組。

藉由在身體上做標記來個別地鑑別小鼠。各籠子上之彩色編碼卡提供包括籠編號、群組編號及鑑別之資訊。測試調配物由一名研究人員製備且治療及評分程序由對處理組之鑑別不知情的不同研究人員進行。

EAE誘發：

在第1天，經在兩個注射部位處在腹肋中皮下注射誘發活性EAE。在動物之右腹肋注射每隻小鼠0.2 mL體積的由MOG及含有2 mg/mL結核分支桿菌(MT)之市售CFA組成的致腦炎混合物(乳液)。在誘發當天及48小時後以每隻小鼠100 ng/0.2ml之劑量腹膜內注射百日咳毒素。MOG及MT之劑量分別為每隻小鼠150 µg及每隻小鼠200 µg。

致腦炎乳液之製備及投與：

油部分：用結核分支桿菌增濃CFA (含有1 mg/ml MT)獲得2 mg/ml MT。

液體部分：將38 mg MOG或等效物溶解於25.33 ml標準生理食鹽水中獲得1.5 mg/ml MOG。

乳液：乳液由在用Leur鎖彼此連接的兩個注射器中之相等部分之油(含有2.0 mg/ml MT之CFA)及液體部分(1.5 mg MOG)製成，以獲得0.75 mg/ml MOG。第1天在兩個注射部位(在小鼠之腹肋中)經皮下注射向各別組之小鼠投與乳液一次。所有組中MOG的劑量均為每隻小

鼠0.15 mg/0.2 ml。所有組中MT之劑量為每隻小鼠0.2 mg/0.2 ml/。

百日咳毒素之製備及投與：

向21.945 ml生理食鹽水中添加55.0 µl百日咳毒素(200 µg/ml)或等效物獲得0.5 µg/ml。在MOG乳液注射後立即針對針對每隻小鼠100 ng之劑量腹膜內注射0.2 ml 0.5 µg/ml百日咳毒素溶液。48小時後以類似方式重複百日咳毒素之注射。

群組分配：第1天，MOG EAE誘發之小鼠分配成以下處理組(15隻小鼠/組)：

表3：實驗1B之群組分配

群組	處理組	劑量/天	投與途徑	投與時段
1	煤劑(0.08% MC)	0.2 ml/小鼠	管飼bid(AM/PM)	第1天至第30天
2	拉喹莫德	5mg/kg/天	管飼qd (AM)	第1天至第30天
	0.08% MC	0.2 ml/小鼠	管飼qd (PM)	
3	拉喹莫德	10mg/kg/天	管飼qd (AM)	第1天至第30天
	0.08% MC	0.2 ml/小鼠	管飼qd (PM)	
4	拉喹莫德	25mg/kg/天	管飼qd (AM)	第1天至第30天
	0.08% MC	0.2 ml/小鼠	管飼qd (PM)	
5	DMF	45mg/kg=>90mg/kg/天	管飼bid (AM/PM)	第1天至第30天
6*	DMF	45mg/kg=>90mg/kg/天	管飼bid(AM/PM)	第1天至第30天
	拉喹莫德	5mg/kg/天	管飼qd (AM)	
7*	DMF	45mg/kg=>90mg/kg/天	管飼bid(AM/PM)	第1天至第30天
	拉喹莫德	10mg/kg/天	管飼qd (AM)	

*早晨治療時將DMF懸浮於拉喹莫德溶液中

**AM/PM指示早晨/下午。

測試調配物：

拉喹莫德：將拉喹莫德稀釋於0.08% Methocel/H₂O中。對於25.0 mg/kg拉喹莫德之劑量，製備2.5 mg/ml儲備溶液(第4組)。對於10.0 mg/kg拉喹莫德之劑量，製備1.0 mg/ml儲備溶液(第3組及第7組)。對於5.0 mg/kg拉喹莫德之劑量，製備0.5 mg/ml儲備溶液(第2組及第6組)。每天藉由以每隻小鼠0.2 ml之體積經口管飼向各別組投與拉喹莫

5

德。自研究開始時，每天向第2組、第3組、第4組、第6組及第7組之小鼠投與拉喹莫德。測試調配物在琥珀色瓶子中在2至8℃下儲存直至使用。

DMF：第5組之調配物在0.08% Methocel/H₂O中稀釋獲得4.5 mg/ml之濃度，劑量為45 mg/kg。每天兩次藉由經口管飼途徑以每隻小鼠200 µl之體積劑量向小鼠投與DMF，總劑量為每天90 mg/kg。

組合之DMF及拉喹莫德：或早晨(AM)管飼(第6組及第7組)，每1 ml拉喹莫德溶液懸浮4.5 mg DMF。(自在0.08% Methocel/H₂O溶液中稀釋的拉喹莫德1.0或0.5 mg/ml製成的儲備溶液。)

處理：根據實驗設計，所有處理組之小鼠自第1天起均每天兩次(bid)投與各別測試調配物。

實驗觀測

發病率及死亡率：

每天一次檢查所有動物以偵測是否有任何瀕死動物。每週一次對小鼠進行稱重。

EAE臨床徵象：

自EAE誘發後第8天每天觀測小鼠，且對EAE臨床徵象進行評分。根據上表2中所述的分級將評分記錄在觀測結果卡上。

認為所有評分為1及1以上之小鼠為生病的。當出現第一臨床徵象時，向所有小鼠給予浸泡在水中的食物，其擴散到籠子的墊褥上的不同位置。出於計算目的，對處死或死亡的動物進行評分。

結果說明：

與實驗1A中相同。

結果：

相比於媒劑處理對照組之各組之發病率、死亡率、MMS、GMS、疾病持續時間、疾病發作及活動之概述顯示於下文之概述表4

中：

表4

群組	死亡率	發病率	抑制1%	MMS值	抑制2%	GMS值	抑制3%	平均發作(天數)	品均持續時間(天數)
1	0/15	15/15	-	3.5±1.0	-	2.1±0.8	-	13.5±1.6	17.0±2.2
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
3	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
4	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
5	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
6	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
7	0/15	1/15	93.3	0.3±1.0	93.4 P<0.001	0.1±0.5	95.2 P<0.001	30.1±3.4 P<0.001	0.9±3.4 P<0.001

處理組之臨床特徵以圖形方式呈現在圖1中。

在測試條件下，當與5 mg/kg劑量之拉喹莫德組合測試時，45mg/kg小鼠劑量之DMF(BID)在EAE抑制中展現加合活性。當與媒劑投與對照組相比較時，相較於用45mg/kg劑量之DMF (BID)處理之組的33.3%活性(p=0.061)及用5 mg/kg劑量之拉喹莫德處理之組的61.9%活性(p<0.001)，用45 mg/kg劑量之DMF(BID)與拉喹莫德(5mg/kg)之組合處理的組根據GMS展現95.2% (p<0.001)活性。

當與媒劑投與對照組相比較時，相較於用45 mg/kg劑量之DMF (BID)處理之組的33.3%活性(p=0.061)及用10 mg/kg劑量之拉喹莫德處理之組的90.5%(p<0.001)活性，用45 mg/kg劑量之DMF(BID)與拉喹莫德(10 mg/kg)之組合處理的組根據GMS展現95.2%活性(p<0.001)。

與媒劑投與對照組相比較時，25 mg/kg劑量之拉喹莫德(QD)根據GMS展現100%活性(p<0.001)。

實例1C：單獨或與DMF組合之拉喹莫德在MOG誘發EAE中之功效之評定

此研究之目標為評定組合次最佳劑量之拉喹莫德與反丁烯二酸單乙酯(MEF)或反丁烯二酸乙酯甲酯(EMF)在MOG誘發EAE中之作用。

材料及方法

在所有小鼠中藉由注射致腦炎乳液(MOG/CFA)來誘發疾病。測試物品及媒劑自第1天至第30天(研究結束)每天經管飼投與。

材料：

材料包括反丁烯二酸單乙酯(MEF) - 反丁烯二酸二甲酯(ACROS organics, A0277233)、反丁烯二酸乙酯甲酯(EMF) (TA-2034)、拉喹莫德、百日咳毒素(Sigma, Code #2980)、髓鞘寡樹突神經膠質細胞脂蛋白(Novatide, MOG-35-55)、完全弗氏佐劑(CFA) (Sigma, Code F5881)、結核分支桿菌H37RA MT(Difco, Code 231141)及Methocel (甲基纖維素(MC) (Sigma, M7140-500G)。

使用C57BL/6品系之健康未經產未懷孕雌性小鼠。動物抵達時稱重17-20 g，且誘發時約7週大。在傳遞當天且每週一次記錄動物體重。治療開始前，將明顯健康的動物任意分配成研究群組。

EAE誘發：

在第1天，藉由在兩個注射部位處在腹肋中皮下注射誘發活性EAE，致腦炎混合物(乳液)由MOG及含有5 mg/mL結核分支桿菌(MT)之市售CFA組成，每隻小鼠0.2 mL體積，在動物之右腹肋。MOG及MT之劑量分別為每隻小鼠300 µg及每隻小鼠500 µg。在誘發當天及48小時後以每隻小鼠150 ng/0.2ml之劑量腹膜內注射百日咳毒素。

致腦炎乳液之製備及投與：

油部分：CFA (含有5 mg/ml MT)。

液體部分：將80 mg MOG或等效物溶解於26.67 ml標準生理食鹽水中獲得3 mg/ml MOG。

乳液：乳液由在用Leur鎖彼此連接的兩個注射器中之相等部分之油(含有5.0 mg/ml MT之26.67 mL CFA)及液體部分(80 mg MOG/26.67 mL PBS)製成。MOG於乳液中之濃度為1.5 mg/mL。在注射之前將乳液轉移至胰島素注射器中。在研究中，在兩個注射部位，將0.2 ml乳液注射至各小鼠之腹肋中。

百日咳毒素之製備及投與：

將90 µL百日咳毒素(200 µg/ml)添加至23.91 ml PBS中獲得750 ng/ml。在致腦炎物質注射當天及48小時後靜脈內投與百日咳毒素(150.0 ng/0.2 ml/小鼠 × 2 = 300 ng/小鼠)。

群組分配：將小鼠分配成以下處理組(15隻小鼠/組)：

表5：實驗1C之群組分配

群組	處理組	劑量/天	投與途徑	投與時段
1	媒劑(0.08%甲基纖維素)		管飼bid(AM/PM)	第1天至第30天
2	拉啞莫德	5mg/kg/天	管飼(AM)	第1天至第30天
	媒劑(0.08% MC)		管飼(PM)	
3	拉啞莫德	25 mg/kg/天	管飼(AM)	第1天至第30天
	媒劑(0.08% MC)		管飼(PM)	
4	EMF	135 mg/kg/天	管飼(AM)	第1天至第30天
	EMF	135 mg/kg/天	管飼(PM)	
5	MEF	90 mg/kg	管飼(AM)	第1天至第30天
	MEF	90 mg/kg	管飼(PM)	
6	拉啞莫德 + EMF	5 mg/kg + 135 mg/kg	管飼(AM)	第1天至第30天
	EMF	135 mg/kg	管飼(PM)	
7	拉啞莫德 + MEF	5 mg/kg + 90 mg/kg	管飼(AM)	第1天至第30天
	MEF	90 mg/kg	管飼(PM)	

測試調配物(製備及投與)：

拉啞莫德：將濃度為2.5及0.5mg/ml之拉啞莫德溶液稀釋於DDW中。測試調配物在琥珀色瓶子中在2至8℃下儲存直至使用。

EMF及MEF：

所有此等調配物均稀釋於0.08%甲基纖維素中。向小鼠每天兩次投與90 mg/kg MEF。EMF以135 mg/kg每天兩次投與。所有測試化合物

物均自第1天至實驗結束注射，體積劑量為每隻小鼠200 μ l。

實驗觀測

發病率及死亡率：

每天一次檢查所有動物以偵測是否有任何瀕死動物。

EAE臨床徵象：

從EAE誘發後第10天開始評估EAE臨床徵象，且每天繼續直至第30天。根據表2中所述之分級記錄評分。

認為所有評分為1及1以上之小鼠為生病的。將評分為5超過三天之動物記為6分，且處於人道的原因將其處死。出於計算目的，對處死或死亡的動物進行評分(6)。

資料分析及計算

與實驗1A中相同。

此外，關於EA誘發陰性對照組之驗收準則，群組應具有至少70%發病率且MMS應超過2.0。此外，為了計算疾病發作之平均延遲，考察未產生EAE之小鼠的疾病發作30天(研究結束後一天)。

結果

發病率、死亡率、MMS、GMS、疾病持續時間、疾病發作之概述顯示於概述表6中。所有處理組之疾病特徵及體重呈現於圖2及圖3中。各小鼠之個別每天評分、平均最大評分(MMS)、發病率、死亡率、群組平均評分(GMS)、疾病發作、疾病持續時間及各給藥組之臨床特徵之圖式呈現於圖3、圖2及表6中。決定在第21天較早中斷此研究而非第31天。

臨床徵象及死亡率：

因此疾病為輕度的，未觀測到死亡。籠子中發現四隻小鼠死亡，但無臨床徵象。

發疾病之病率、發作及持續時間：

媒劑處理組中疾病之發病率86.6% (13/15)。

相較於媒劑處理組，用作陽性對照的25 mg/kg之拉喹莫德顯著降低疾病發病率93.3%。5 mg/kg之拉喹莫德僅降低46.7% 8/15(活性)。

用單獨之135 mg/kg BID EMF處理抑制疾病發病率為46.6%，而其與5 mg/kg拉喹莫德組合完全消除疾病出現，100%抑制。單獨之MEF僅顯示此參數之20%抑制，然而，與LQ組合時顯示其變為66.7%。

體重：

增重之差異與疾病嚴重程度相關-嚴重程度越高，產生越大體重損失。因為疾病為輕度的，所以體重變化不顯著。媒劑處理組顯示在第23天約8%體重損失。(圖2)

平均最大評分(MMS)及群組平均評分(GMS)：

媒劑處理對照組之MMS及GMS分別為 1.9 ± 0.3 及 0.97 ± 0.1 。

與媒劑處理對照組相比，自第1天每天經口投與之5 mg/kg拉喹莫德僅顯示根據MMS及GMS對EAE的分別31.6%及34.0%抑制。相比而言，與媒劑處理組及($p \leq 0.05$)對比於5 mg/kg之LQ相比較，25 mg/kg之拉喹莫德顯示在MMS及GMS中分別94.7%及97.9%($p \leq 0.001$)的顯著活性抑制。

單獨的90 mg/kg之MEF比媒劑-21.1糟，且在MMS及GMS中為26.8%抑制。其與5 mg/kg拉喹莫德之組合顯著優於單獨之MEF投與，且在MMS及GMS中分別顯示與媒劑處理組相比較提高的73.7及79.4抑制，但不顯著。

相比而言，相較於媒劑處理組，EMF表明疾病廢除提高，在MMS及GMS中為36.8及47.7%抑制。此活性與5 mg/kg拉喹莫德處理組類似。

其與5 mg/kg拉喹莫德之組合表明對疾病廢除之高度顯著提高，

相較於媒劑處理組在MMS及GMS中皆分別為100% ($p \leq 0.001$)抑制，以及其相比於單獨之EFM處理統計顯著($p \leq 0.05$)(參見表6)。

結論

- 5及25 mg/kg之拉喹莫德在MOG誘發之EAE中顯示劑量依賴性功效。
- 25 mg/kg之拉喹莫德顯著改善MOG誘發之EAE中的EAE臨床徵象。
- 用單獨135 mg/kg BID之EMF處理在此MOG誘發之EAE研究中高度有效。
- 用拉喹莫德+EMF組合處理顯著改善EAE臨床徵象。
- 90 mg/kg之MEF不能有效緩解EAE疾病徵象。
- 用拉喹莫德+MEF組合處理相較於單獨MEF處理顯示顯著活性，方式不顯著。
- 用135 mg / kg BID之拉喹莫德+EFM組合處理之效用與使用單獨25 mg/kg拉喹莫德處理獲得之效用類似。

表6

群組	發病率		死亡率 總計 %	平均 最大 評分	MMS 抑制%	群組平 均評分	GMS 抑制 %	平均疾 病持續 時間， 天數	平均發 作天數
	總計	抑制%							
媒劑	13/15	13.3	0	1.9 ± 0.3		0.97 ± 0.1		7.1 ± 1.1	12.9 ± 0.8
LQ 5 mg/kg	8/15	46.7	0	1.3 ± 0.4	31.6	0.64 $\pm$ 0.2	34.0	4.0 ± 1.2	17.3 ± 1.24
LQ 25 mg/kg	1/15	93.3	0	0.1 ± 0.06	94.7	0.02*** ± 0.0	97.9	0.3 ± 0.3	21.5 ± 0.5
EFM 135 mg/kg	8/15	46.7	0	1.2 $\pm$ 0.38	36.8	0.51 ± 0.2	47.4	3.3 ± 0.9	18.4 ± 1.0
單EF 90 mg/kg	12/15	20	0	2.3 ± 0.38	-21.1	1.23 ± 0.2	-26.8	7.1 ± 1.0	14.7 ± 1.0
LQ 5 mg/kg+ EFM 135 mg/kg	0/15	100	0	0 ± 0.0	100.0	0.0*** ± 0.0	100.0	0.0 ± 0.0	22.0 $\pm$ 0.0

LQ 5 mg/kg+單 EF 90 mg/kg	5/15	66.7	0	0.5 ±0.19	73.7	0.2 ±0.1	79.4	2 ± 0.92	19.3 ±1.05
-------------------------------------	-------------	-------------	----------	----------------------	-------------	-----------------	-------------	-----------------	-----------------------

實例2A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者每天投與拉喹莫德作為附加療法之評定

向已接受MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中提供改良之功效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例2B：向已接受拉喹莫德之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法之評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中提供改良之功效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中提供改良之功效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例3A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法減少腦萎縮之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o., 0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中提供改良之減小腦萎縮的功效(提供至少相同之作用但不良副作用較少, 或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例3B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法減少腦萎縮之功效評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減少腦萎縮量超過6個月(提供至少相同之作用但不良副作用較少, 或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外, 向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)的人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減小腦萎縮量超過6個月(提供至少相同之作用但不良副作用較少, 或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例4A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以降低產生臨床確診MS的速率及預防不可逆腦損傷之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o., 0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或

MEF相比較提供臨床上有意義的優勢且更有效(提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)降低處於產生MS之高風險中之人員中產生臨床確診MS的速率、腦中出現新MRI偵測病灶、腦中病灶區域積累及腦萎縮，且更有效減少此等人員中臨床確診MS的出現及預防不可逆腦損傷。

實例4B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以降低產生臨床確診MS的速率及預防不可逆腦損傷之功效評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較提供臨床上有意義的優勢且更有效(提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)降低處於產生MS之高風險中之人員中產生臨床確診MS的速率、腦中出現新MRI偵測病灶、腦中病灶區域積累及腦萎縮，且更有效減少此等人員中臨床確診MS的出現及預防不可逆腦損傷。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較提供臨床上有意義的優勢且更有效(提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)降低處於產生MS之高風險中之人員中產生臨床確診MS的速率、腦中出現新MRI偵測病灶、腦中病灶區域積累及腦萎縮，且更有效減少此等人員中臨床確診MS的出現及預防不可逆腦損傷。

實例5A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減少新T1 Gd增強之病灶的累積數目之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T1 Gd增強之病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例5B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、**EMF**或MEF作為附加療法以減少新T1 Gd增強之病灶的累積數目之功效評定

向已接受次最佳劑量拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T1 Gd增強之病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T1 Gd增強之病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例6A：向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減少新T2病灶的累積數目之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720

mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T2病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例6B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、**EMF**或**MEF**作為附加療法以減少新T2病灶的累積數目之功效評定

向已接受次最佳劑量拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T2病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T2病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例7A：向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減少新T1低信號病灶的累積數目之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或

1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T1低信號病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例7B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以減少新T1低信號病灶的累積數目之功效評定

向已接受次最佳劑量拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T1低信號病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當增加不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在2個月、4個月及6個月時所量測減少新T1低信號病灶的累積數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當增加不良副作用或影響治療之安全性)。

實例8A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減少T1 Gd增強之病灶的總體積之功效評定

向已接受MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同量之單獨MMF、DMF、**EMF**或



MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在6個月時所量測減少T1 Gd增強之病灶的總體積(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當增加不良副作用或影響治療之安全性)。

實例8B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以減少T1 Gd增強之病灶的總體積之功效評定

向已接受次最佳劑量拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在6個月時所量測減少T1 Gd增強之病灶的總體積(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當增加不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在6個月時所量測減少T1 Gd增強之病灶的總體積(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例9A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減少T2病灶的總體積之功效評定

向已接受MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在6個月時所量測減少T2病灶的總體積(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提

供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例9B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以減少T2病灶的總體積之功效評定

向已接受次最佳劑量拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在6個月時所量測減少T2病灶的總體積(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中如在6個月時所量測減少T2病灶的總體積(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例10A:向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與的拉喹莫德作為附加療法降低按年計算之復發率之功效評定

向已接受MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中降低按年計算之復發率(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例10B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或

MEF作為附加療法降低按年計算之復發率之功效評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中降低按年計算之復發率(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中降低按年計算之復發率(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例11A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減輕肢體障礙積累之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減輕肢體障礙積累(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例11B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以減輕肢體障礙積累之功效評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減輕肢體障礙積累(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

性硬化症(RMS)個體中減輕肢體障礙積累(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)的人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減輕肢體障礙積累(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例12A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以延遲向臨床確診MS轉化之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較在呈現暗示MS之CIS的患者中提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)延遲向臨床確診MS轉化。

實例12B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以延遲向臨床確診MS轉化之功效評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在呈現暗示MS之CIS的患者中提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)延遲向臨床確診MS轉化。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)的人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在呈現暗示MS之CIS的患者中提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)延遲向臨床確診MS轉化。

實例13A：向已接受MMF、DMF、EMF或MEF之人類患者投與拉喹莫德作為附加療法以減少不良事件數目之功效評定

向已接受MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)之人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天、0.6 mg/天或1.2 mg/天)作為附加療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF相比較減少經2、4或6個月之時段的不良事件數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例13B：向已接受拉喹莫德之人類患者投與MMF、DMF、EMF或MEF作為附加療法以減少不良事件數目之功效評定

向已接受次最佳劑量之拉喹莫德(0.3 mg/天)之人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與較高劑量(0.6 mg/天)單獨拉喹莫德相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減少經2、4或6個月時段之不良事件數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

此外，向已接受一定量之拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)的人類患者每天投與MMF、DMF、**EMF**或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為附加療法與投與該量之單獨拉喹莫德(0.3、0.6或1.2 mg/天)相比較在呈現暗示MS之CIS的患者中提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)延遲向臨床確診MS轉化。

天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)個體中減少經2、4或6個月時段之不良事件數目(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)。

實例14：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減少腦萎縮之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減少經6個月之腦萎縮量且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例15：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減少新T1 Gd增強之病灶的累積數目之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減少2、4及6個月時量測的新T1 Gd增強之病灶的累積數目且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例16：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減少新T2病灶的累積數目之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/

或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減少2、4及6個月時量測的新T2病灶的累積數目且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例17：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減少新T1低信號病灶的累積數目之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減少2、4及6個月時量測的新T1低信號病灶的累積數目且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例18：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減少T1 Gd增強之病灶的總體積之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減少6個月時量測的T1 Gd增強之病灶的總體積且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例19：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減少T2損傷的總體積之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減少6個月時量測的T2病灶的總體積

積且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例20：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以降低按年計算之復發率之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較降低按年計算之復發率且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。

實例21：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以減輕肢體障礙積累之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法與投與相同含量之單獨MMF、DMF、EMF或MEF及/或相同含量之單獨拉喹莫德相比較減輕肢體障礙積累且提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性。在研究期間肢體障礙積累藉由直到確證EDSS進展之時間量測，確證之EDSS進展定義為若基線EDSS為0至5.0則自基線EDSS評分提高1分，或若基線EDSS為5.5則提高0.5分。在復發期間不能確證進展。

實例22：每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於人類患者以延遲向臨床確診MS轉化之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法比單獨投與MMF、DMF、EMF或MEF及/或拉喹莫德



(相同劑量)時在呈現暗示MS之CIS的患者中提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當提高不良副作用或影響治療之安全性)延遲向臨床確診MS轉化。

實例23：向人類患者每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法以降低產生臨床確診MS的速率及預防不可逆腦損傷之功效評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF (120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法比單獨投與MMF、DMF、EMF或MEF及/或拉喹莫德(相同劑量)時在處於產生MS之高風險下的人員提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供至少相同之作用但不良副作用較少，或提供加合作用或超過加合作用而未不當增加不良副作用或影響治療之安全性)降低產生臨床確診MS的速率、腦中新MRI偵測病灶之出現、腦中病灶區域積累及腦萎縮，且在此等人員中更有效減少臨床確診MS的出現及防止不可逆腦損傷。

實例24：向人類患者每天投與拉喹莫德及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法引起之不良事件的評定

向人類患者每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天或0.6 mg/天或1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF(120、240、360、480或720 mg/天)作為組合療法歷經2、4或6個月時段導致的不良事件數目與相同劑量之MMF、DMF、EMF或MEF及/或拉喹莫德相比較減少。

實例25：向復發型多發性硬化症(RMS)患者每天投與拉喹莫德(0.3 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法的評定

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF(120、240、360、480或720 mg/天)與各試劑單獨投與(相同劑量)並

時相比較由以下方式提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供加合作用或超過加合作用)治療復發型多發性硬化症(RMS)患者：

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天)及MMF、DMF、**EMF**或MEF與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF或拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)相比較在復發型多發性硬化症(RMS)患者中更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少確證復發次數且因此減少復發率。

如直到確證之EDSS進展之時間所量測，每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天)及MMF、DMF、**EMF**或MEF與投與相同量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF或拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)相比較亦更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少復發型多發性硬化症(RMS)患者中肢體障礙積累。

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天)及MMF、DMF、**EMF**或MEF與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF或拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)相比較如T1加權像上T1 Gd增強之病灶的累積數目所量測亦更有效(提供加合作用或超過加合作用)降低復發型多發性硬化症(RMS)患者中MRI監測之疾病活動性、新T2病灶之累積數目、腦容量改變、T1加權像上新T1低信號病灶之累積數目(黑孔)、存在或不存在GdE病灶、T1 Gd增強之病灶的總體積改變及/或T2病灶的總體積改變。

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天)及MMF、DMF、**EMF**或MEF與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF或拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)相比較更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少復發型多發性硬化症(RMS)患者中之腦萎縮。

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.3 mg/天)及MMF、DMF、**EMF**或MEF與投與相同含量之單獨MMF、DMF、**EMF**或MEF或拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)相比較更有效(提供加合作用或超過加合作用)降低復發型多發性硬化症(RMS)患者中之復發頻率、臨床惡化頻率、確證進展之

風險及直到確證之疾病進展的時間。

實例26：每天投與拉喹莫德(0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於復發型多發性硬化症(RMS)患者的評定

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF(120、240、360、480或720 mg/天)與各試劑單獨投與(相同劑量)時相比較由以下方式提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供加合作用或超過加合作用)治療復發型多發性硬化症(RMS)患者：

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較在復發型多發性硬化症(RMS)患者中更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少確證復發次數且因此減少復發率。

如直到確證之EDSS進展之時間所量測，每天投與拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較亦更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少復發型多發性硬化症(RMS)患者中肢體障礙積累。

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較如T1加權像上T1 Gd增強之病灶的累積數目所量測亦更有效(提供加合作用或超過加合作用)降低復發型多發性硬化症(RMS)患者中MRI監測之疾病活動性、新T2病灶之累積數目、腦容量改變、T1加權像上新T1低信號病灶之累積數目(黑孔)、存在或不存在GdE病灶、T1 Gd增強之病灶的總體積改變及/或T2病灶的總體積改變。

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少復發型多發性硬化症(RMS)患者中之腦萎縮。

每天投與拉喹莫德(p.o.，0.6 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF

與投與相同含量之各單獨試劑相比較更有效(提供加合作用或超過加合作用)降低復發型多發性硬化症(RMS)患者中之復發頻率、臨床惡化頻率、確證進展之風險及到確證之疾病進展的時間。

實例27：每天投與拉喹莫德(1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF作為組合療法用於復發型多發性硬化症(RMS)患者的評定

每天投與拉喹莫德(p.o.，1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF(120、240、360、480或720 mg/天)與各試劑單獨投與(相同劑量)時相比較由以下方式提供臨床上有意義之優勢且更有效(提供加合作用或超過加合作用)治療復發型多發性硬化症(RMS)患者：

每天投與拉喹莫德(p.o.，1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較在復發型多發性硬化症(RMS)患者中更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少確證復發次數且因此減少復發率。

如直到確證之EDSS進展之時間所量測，每天投與拉喹莫德(p.o.，1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較亦更有效(提供加合作用或超過加合作用)減少復發型多發性硬化症(RMS)患者中肢體障礙積累。

每天投與拉喹莫德(p.o.，1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較如T1加權像上T1 Gd增強之病灶的累積數目所量測亦更有效(提供加合作用或超過加合作用)降低復發型多發性硬化症(RMS)患者中MRI監測之疾病活動性、新T2病灶之累積數目、腦容量改變、T1加權像上新T1低信號病灶之累積數目(黑孔)、存在或不存在GdE病灶、T1 Gd增強之病灶的總體積改變及/或T2病灶的總體積改變。

每天投與拉喹莫德(p.o.，1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較更有效(提供加合作用或超過加

合作用)減少復發型多發性硬化症(RMS)患者中之腦萎縮。

每天投與拉喹莫德(p.o., 1.2 mg/天)及MMF、DMF、EMF或MEF與投與相同含量之各單獨試劑相比較更有效(提供加合作用或超過加合作用)降低復發型多發性硬化症(RMS)患者中之復發頻率、臨床惡化頻率、確證進展之風險及直到確證之疾病進展的時間。

實例28：用於多發性硬化症患者之拉喹莫德組合療法

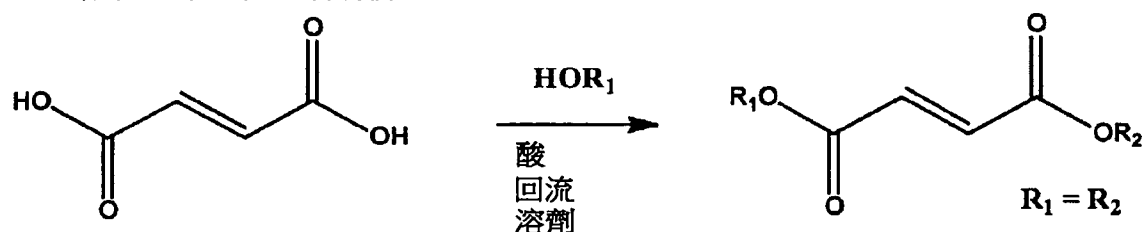
向罹患多發性硬化症形式之患者投與不為MMF、DMF、EMF或MEF之式(I)化合物於一定量之拉喹莫德之組合。

式(I)化合物與拉喹莫德之組合呈現與上述MMF、DMF、EMF或MEF與拉喹莫德之組合類似的活性。

實例29：式(I)化合物合成

藉由一般技術者已知之方法製備本發明之反丁烯二酸單烷酯及反丁烯二酸二烷酯。以下通用合成方法之變化將容易為一般技術者顯而易知且使用製備本發明方法之化合物。本發明之反丁烯二酸單烷酯及反丁烯二酸二烷酯的合成根據通用流程1或流程2進行。

流程1.合成反丁烯二酸酯。

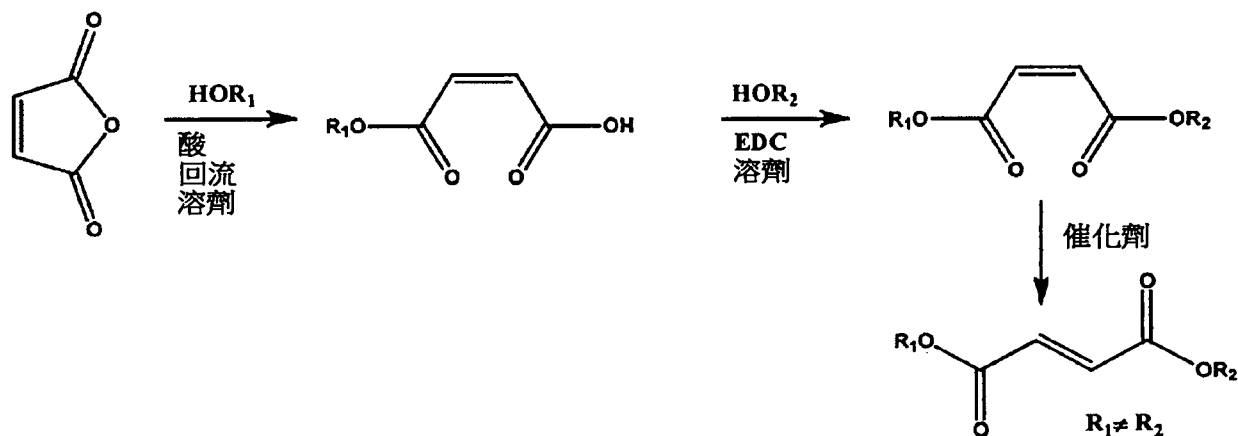


在適當醇及催化酸存在下在回流下攪拌反丁烯二酸形成所要反丁烯二酸酯。

溶劑為不會對反應物產生化學干擾之無反應性共溶劑。無反應性共溶劑之非限制性實例包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、甲基第三丁基醚、二丁醚、環戊基甲基

醚、苯甲醚、甲苯、二甲苯、庚烷及其混合物。在一個實施例中，無反應性共溶劑包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、二丁醚、苯甲醚、甲苯、庚烷及其混合物。或者，溶劑不存在且過量醇(HOR_1)充當溶劑。

流程2.合成反丁烯二酸酯.



在適當醇(1當量)及催化酸存在下在回流下攪拌順丁烯二酸酐形成所要順丁烯二酸單烷酯。在適當醇及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽存在下攪拌順丁烯二酸單烷酯形成所要順丁烯二酸二烷酯，其異構化成所要反丁烯二酸酯。在，例如多種胺催化劑、酸催化劑或溴存在下發生異構化。

溶劑為不會對反應物產生化學干擾之無反應性共溶劑。無反應性共溶劑之非限制性實例包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、甲基第三丁基醚、二丁醚、環戊基甲基醚、苯甲醚、甲苯、二甲苯、庚烷及其混合物。在一個實施例中，無反應性共溶劑包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、二丁醚、苯甲醚、甲苯、庚烷及其混合物。

適合反應參數描述於 WO 2012/170923 A1 ; Organic Syntheses,

Coll. 第7卷, 第93頁 (1990); 第63卷, 第183頁 (1985); 及 J. Chem. Educ., 1991, 68 (12), 第1050頁中, 其各自之內容以引用的方式併入本文中。本發明方法中所用之化合物亦可藉由以下中所述之技術製備: Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, (Prentice Hall) 第5版 (1996), March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure, Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience) 第5版 (2007)及其中之參考文獻, 其以引用之方式併入本文中。然而, 此等可並非藉以合成或獲得所要化合物之僅有方式。

反丁烯二酸(目錄號 W248800, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)、反丁烯二酸二甲酯(目錄號 D95654, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)、反丁烯二酸單甲酯(目錄號 651419, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)及反丁烯二酸單乙酯(目錄號 128422, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)市場有售。順丁烯二酸酐亦市場有售(目錄號 M625, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)。

本發明化合物可具有自發性互變異構形式。在化合物可以互變異構形式存在(諸如酮-烯醇互變異構體)之情況下, 預期各互變異構形式包括於本發明內, 不論其以平衡形式存在或主要以一種形式存在。

本發明亦欲包括本文所揭示之化合物上存在的所有原子同位素。同位素包括具有相同原子數但質量數不同之彼等原子。作為一般實例但非限制性地, 氫之同位素包括氕及氘。碳之同位素包括C-13及C-14。

經同位素標記之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術使用適當經同位素標記之試劑代替所採用未經標記之試劑製備。

參考文獻:

1. Berdyshev et al. (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.

2. Billich et al. (2003) 「 Phosphorylation of the immunomodulatory drug FTY720 by sphingosine kinases.」 **J Biol Chem**, 278(48):47408-15.

3. Bjartmar and Fox (2002) 「 Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis : therapeutic implication 」 , **Drugs of Today**, 38:7-29.

4. Brex 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.

5. Brod et al. (2000) **Annals of Neurology**, 47:127-131.

6. Brück et al., (2011) "Insight into the mechanism of laquinimod action", **J. Neurol Sci.** 306:173-179.

7. De Stefano et al. (1999) 「 Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis.」 **Neurology**, 52(Suppl 2):A378.

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

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

10. 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.

11. Frohman et al. (2003) 「 The utility of MRI in suspected MS :

report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology」, **Neurology**. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.

12. Golder W, (2007) "Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology", **Onkologie**. 27(3) : 304-9.

13. Grossman et al., (1994) Magnetization transfer : theory and clinical applications in neuroradiology」, **RadioGraphics**. 14:279-290.

14. 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>>.

15. 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.

16. Hauser et al. (1983) 「Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis,」 **New England Journal of Medicine**, 308:173-180.

17. Hla et al. (2001) 「Lysophospholipids--receptor revelations.」 **Science**, 294(5548):1875-8.

18. Hohlfeld et al. (2000) 「The neuroprotective effect of inflammation : implications for the therapy of multiple sclerosis.」 **J Neuroimmunol.**, 107:161-166.

19. Horga and Montalban 06/04/2008 ; **Expert Rev Neurother.**, 2008 ; 8(5):699-714.

20. Kleinschmidt-DeMasters et al. (2005) **New England Journal of Medicine**, 353:369-379.

21. Kurtzke JF, (1983) 「 Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS) 」 , **Neurology** 33(11):1444-1452.

22. Langer-Gould et al. (2005) **New England Journal of Medicine**, 353:369-379.

23. McDonald, (2001) 「 Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis 」 **Ann. Neurol.**, 50:121-127.

24. Mehta et al. (1996) 「 Magnetization transfer magnetic resonance imaging : a clinical review 」 , **Topics in Magnetic Resonance Imaging** 8(4):214-30.

25. National MS Society Website, retrieved July 10, 2012 < <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/index.aspx>>

26. Neuhaus et al. (2003) 「 Immunomodulation in multiple sclerosis : from immunosuppression to neuroprotection. 」 **Trends Pharmacol Sci.**, 24:131-138.

27. Noseworthy et al. (2000) 「 Multiple sclerosis 」 , **N Engl J Med.**, 343:938-952.

28. Paugh et al. (2003) 「 The immunosuppressant FTY720 is phosphorylated by sphingosine kinase type 2. 」 **FEBS Lett**, 554(1-2):189-93.

29. Paugh et al. (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.

30. Payne et al. (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.

31. PCT International Application Publication No. WO 2007/0047863, published April 26, 2007.

32. PCT International Application Publication No. WO 2007/0146248, published December 21, 2007.

33. Polman et al. (2005) 「 Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. 」 **Neurology**. 64:987-991.

34. Polman et al. (2011) 「 Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. 」 **Ann Neural**, 69:292-302.

35. Polman et al., (2005) 「 Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the McDonald Criteria. 」 **Annals of Neurology**, 58(6):840-846.

36. Poser et al. (1983) 「 New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : Guidelines for Research Protocols. 」 **Annals of Neurology**, March 1983, 13(3):227-230.

37. Rosen Y, (2007) 「 The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy 」 , **Neurotherapeutics**. 27(3):330-45.

38. Rudick et al. (1999) 「 Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS : Multiple Sclerosis Collaborative Research Group 」 . **Neurology**. 53:1698-1704.

39. 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.

40. Sanchez, et al. (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.

41. Sandberg-Wollheim et al. (2005) 「48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients.」 **Mult Scler.** 11:S154 (Abstract).

42. The National MS Society (USA), **The Disease Modifying Drug Brochure**, October 19, 2006.

43. U.S. Patent No. 6,077,851, issued Jun 20, 2000 (Bjork et al).

44. U.S. Patent No. 7,589,208, issued September 15, 2009 (Jansson et al).

45. Vollmer et al. (2008) 「Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis.」 **Multiple Sclerosis**, 00:1-8.

46. 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.

【符號說明】

無

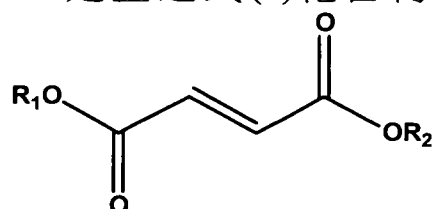


申請專利範圍

1. 一種治療罹患某種形式之多發性硬化症(MS)或呈現臨床上分離症候群(CIS)之個體之方法，其包含向該個體定期投與

a) 一定量之拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽，及

b) 一定量之式(I)化合物：



其中

R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

當R₁或R₂中之一者為CH₃時，則R₁或R₂中之另一者不為CH₃，或

其醫藥學上可接受之鹽，

其中該等量結合在一起時比單獨投與相同量之各試劑時更有效治療該個體。

2. 如請求項1之方法，其中該MS為復發型MS或復發緩解型MS。
3. 如請求項1或2之方法，其中該量之拉喹莫德及該量之該式(I)化合物結合在一起時有效減輕該個體中之MS症狀，其中該症狀較佳為MRI監測之MS疾病活動性、復發率、肢體障礙積累、復發頻率、直到確證疾病進展之時間縮短、直到確證復發之時間縮短、臨床惡化之頻率、腦萎縮、神經元功能不全、神經元損

傷、神經元退化、神經元細胞凋亡、確證進展之風險、視覺功能劣化、疲勞、行動性受損、認知障礙、腦容量減小、全腦MTR直方圖中觀測到異常、一般健康狀況、功能狀態、生活品質的劣化及/或工作中症狀嚴重程度。

4. 如請求項3之方法，其中該量之拉啞莫德及該量之該式(I)化合物結合在一起時有效
 - a) 降低或抑制腦容量減少，
 - b) 延長達到確認疾病進展之時間，
 - c) 減少全腦MTR直方圖中觀測到的異常，或
 - d) 減輕認知障礙。
5. 如請求項4之方法，其中腦容量藉由腦容量變化百分比(PBVC)量測，直到確證疾病進展之時間延長了20-60%，或認知障礙藉由符號數字模式測試(SDMT)評分評定。
6. 如請求項3之方法，其中該肢體障礙積累藉由庫茨科擴展失能狀態量表(Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS)評分量測，或藉由如庫茨科擴展失能狀態量表(EDSS)評分所量測之直到確證疾病進展之時間量測。
7. 如請求項6之方法，其中該個體在基線處之EDSS評分為0-5.5、1.5-4.5或5.5或5.5以上。
8. 如請求項6或7之方法，其中確證疾病進展為該EDSS評分增加1分或0.5分。
9. 如請求項3之方法，其中行動性受損藉由定時25呎行走測試(Timed-25 Foot Walk test)、12項MS行走量表(MSWS-12)自陳問卷、步行指數(AI)、六分鐘行走(6MW)測試或下肢徒手肌力測試(LEMMT)測試來評定。
10. 如請求項3之方法，其中一般健康狀況藉由EuroQoL(EQ5D)問



卷、個體總體印象(SGI)或臨床醫師總體印象變化(CGIC)評定。

11. 如請求項3之方法，其中功能狀態藉由該個體之簡式一般健康調查(SF-36)個體自陳問卷評分量測。
12. 如請求項3之方法，其中生活品質藉由SF-36、EQ5D、個體總體印象(SGI)或臨床醫師總體印象變化(CGIC)來評定。
13. 如請求項11或12之方法，其中該個體之SF-36心理健康總分(MSC)提高及/或該個體之SF-36身體健康總分(PSC)提高。
14. 如請求項3之方法，其中疲勞藉由該EQ5D、該個體之經修改的疲勞影響量表(MFIS)評分或法國有效版本之疲勞影響量表(EMIF-SEP)評分來評定。
15. 如請求項3之方法，其中工作中症狀嚴重程度藉由工作效率及活動障礙一般健康(WPAI-GH)問卷量測。
16. 如請求項1至15中任一項之方法，其中拉喹莫德為拉喹莫德鈉。
17. 如請求項1至16中任一項之方法，其中該式(I)化合物為其醫藥學上可接受之鹽。
18. 如請求項1至17中任一項之方法，其中該拉喹莫德及/或該式(I)化合物經由口服投與方式投與，或以氣溶膠、可吸入粉末、可注射物、液體、固體、膠囊或錠劑形式投與。
19. 如請求項1至18中任一項之方法，其中該拉喹莫德及/或該式(I)化合物每天投與。
20. 如請求項1至18中任一項之方法，其中該拉喹莫德及/或該式(I)化合物以高於每天一次之頻率或低於每天一次之頻率投與。
21. 如請求項1至20中任一項之方法，其中所投與之拉喹莫德之該量為：小於0.6 mg/天、0.03-600 mg/天、1-40.0 mg/天、0.1-2.5 mg/天、0.25-2.0 mg/天、0.5-1.2 mg/天、0.25 mg/天、0.3 mg/天、0.5 mg/天、0.6 mg/天、1.0 mg/天、1.2 mg/天、1.5 mg/天或2.0 mg/天。

mg/天。

22. 如請求項1至21中任一項之方法，其中所投與之該式(I)化合物之該量為：12-7200 mg/天、120 mg/天、360 mg/天、480 mg/天或720 mg/天。
23. 如請求項1至22中任一項之方法，其中在該定期投與開始時以不同於預期劑量之量投與拉喹莫德及/或該式(I)化合物之起始劑量持續一段時間。
24. 如請求項23之方法，其中該起始劑量為該預期劑量之量的兩倍，或該起始劑量為該預期劑量之量的一半。
25. 如請求項1至24中任一項之方法，其中該個體在開始該式(I)化合物療法之前接受拉喹莫德療法。
26. 如請求項1至24中任一項之方法，其中該個體在開始拉喹莫德療法之前接受該式(I)化合物療法。
27. 如請求項26之方法，其中該個體在開始拉喹莫德療法之前接受該式(I)化合物療法持續至少8週、至少10週、至少24週、至少28週、至少48週或至少52週。
28. 如請求項1至27中任一項之方法，其進一步包含投與非類固醇消炎藥(NSAID)、水楊酸鹽、慢作用藥物、金化合物、羥氯喹、柳氮磺胺吡啶、慢作用藥物之組合、皮質類固醇、細胞毒性藥物、免疫抑制藥物及/或抗體。
29. 如請求項1至28中任一項之方法，其中拉喹莫德及該式(I)化合物之該定期投與持續至少3天、超過30天、超過42天、8週或8週以上、至少12週、至少24週、超過24週或6個月或6個月以上。
30. 如請求項1至29中任一項之方法，其中該量之拉喹莫德在單獨採用時及該量之該式(I)化合物在單獨採用時各自皆有效治療該個體，或其中該量之拉喹莫德在單獨採用時、該量之該式(I)化合



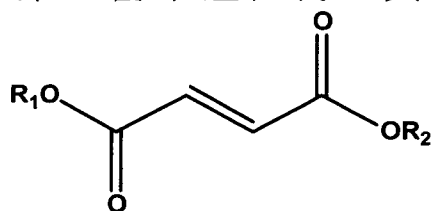
物在單獨採用時或各所述量在單獨採用時均不能有效治療該個體。

31. 如請求項1至30中任一項之方法，其中該個體為人類患者。

32. 一種包裝，其包含：

a) 第一醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑；

b) 第二醫藥組合物，其包含一定量之式(I)化合物：



其中

R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

當R₁或R₂中之一者為CH₃時，則R₁或R₂中之另一者不為CH₃，

或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑；及

c) 該第一及該第二醫藥組合物一起治療罹患某種形式之MS或呈現CIS之個體的使用說明書。

33. 如請求項31之包裝，其中該第一醫藥組合物、該第二醫藥組合物或該第一及該第二醫藥組合物兩者均為氣溶膠、可吸入粉末、可注射物、液體、固體、膠囊或錠劑形式。

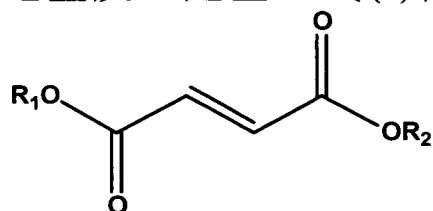
34. 如請求項33之包裝，其中該等錠劑包覆有抑制氧氣接觸核心的包衣。

35. 如請求項34之包裝，其中該包衣包含纖維素聚合物、防黏劑、

光亮劑或顏料。

36. 如請求項32至35中任一項之包裝，其中該第一醫藥組合物進一步包含甘露糖醇、鹼化劑、氧化還原劑、潤滑劑及/或填充劑。
37. 如請求項36之包裝，其中該鹼化劑為葡甲胺。
38. 如請求項32至36中任一項之包裝，其中該第一醫藥組合物為穩定的且不含鹼化劑或氧化還原劑，較佳該第一醫藥組合物不含鹼化劑且不含氧化還原劑。
39. 如請求項32至38中任一項之包裝，其中該第一醫藥組合物為穩定的且不含崩解劑。
40. 如請求項36之包裝，其中該潤滑劑以固體粒子形式存在於該組合物中。
41. 如請求項36或40之包裝，其中該潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂。
42. 如請求項36之包裝，其中該填充劑以固體粒子形式存在於該組合物中。
43. 如請求項36或42之包裝，其中該填充劑為乳糖、單水合乳糖、澱粉、異麥芽糖、甘露糖醇、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、噴霧乾燥之乳糖、無水乳糖或其組合。
44. 如請求項32至43中任一項之包裝，其進一步包含乾燥劑。
45. 如請求項44之包裝，其中該乾燥劑為矽膠。
46. 如請求項32至45中任一項之包裝，其中該第一醫藥組合物為穩定的且水分含量不超過4%。
47. 如請求項32至46中任一項之包裝，其中拉喹莫德以固體粒子形式存在於該組合物中。
48. 如請求項32至47中任一項之包裝，其中該包裝為濕氣滲透率不超過每公升15 mg/天之密封包裝。

49. 如請求項48之包裝，其中該密封包裝為最大濕氣滲透率不超過0.005 mg/天的泡殼包裝，或瓶子。
50. 如請求項49之包裝，其中該瓶子用熱感應襯墊封閉。
51. 如請求項48至50中任一項之包裝，其中該密封包裝包含HDPE瓶。
52. 如請求項48至51中任一項之包裝，其中該密封包裝包含氧氣吸收劑。
53. 如請求項52之包裝，其中該氧氣吸收劑為鐵。
54. 如請求項32至53中任一項之包裝，其中該第一組合物中拉喹莫德之該量為：小於0.6 mg、1-40.0 mg、0.1-2.5 mg、0.25-2.0 mg、0.5-1.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.5 mg、0.6 mg、1.0 mg、1.2 mg、1.5 mg或2.0 mg。
55. 如請求項32至54中任一項之包裝，其中該式(I)化合物之該量為：12-7200 mg、120 mg、360 mg、480 mg或720 mg。
56. 如請求項32至55中任一項之包裝，其中該量之拉喹莫德及該量之該式(I)化合物經製備以同時、同期或相伴投與。
57. 如請求項32至56中任一項之包裝，其用於治療罹患某種形式之MS或呈現CIS之個體。
58. 一種醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一定量之式(I)化合物：



其中

R_1 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 ，或其醫藥學上可接受之鹽，

及至少一種醫藥學上可接受的載劑。

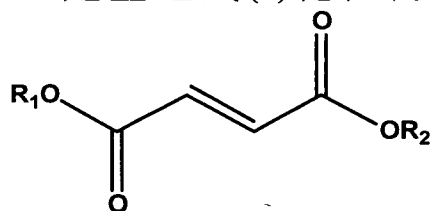
59. 如請求項 58 之醫藥組合物，其用於治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體，其中該拉喹莫德及該式 (I) 化合物經製備以同時、同期或相伴投與。
60. 如請求項 58 或 59 之醫藥組合物，其中拉喹莫德為拉喹莫德鈉。
61. 如請求項 58 至 60 中任一項之醫藥組合物，其中該式 (I) 化合物為其醫藥學上可接受之鹽。
62. 如請求項 58 至 61 中任一項之醫藥組合物，其為氣溶膠、可吸入粉末、可注射物、液體、固體、膠囊或錠劑形式。
63. 如請求項 62 之醫藥組合物，其中該等錠劑包覆有抑制氧氣接觸核心之包衣。
64. 如請求項 63 之醫藥組合物，其中該包衣包含纖維素聚合物、防黏劑、光亮劑或顏料。
65. 如請求項 58 至 64 中任一項之醫藥組合物，其進一步包含甘露糖醇、鹼化劑、氧化還原劑、潤滑劑及/或填充劑。
66. 如請求項 65 之醫藥組合物，其中該鹼化劑為葡甲胺。
67. 如請求項 58 至 65 中任一項之醫藥組合物，其不含鹼化劑或氧化還原劑，該醫藥組合物較佳不含鹼化劑且不含氧化還原劑。
68. 如請求項 58 至 67 中任一項之醫藥組合物，其為穩定的且不含崩解劑。
69. 如請求項 65 之醫藥組合物，其中該潤滑劑以固體粒子形式存在於該組合物中。



70. 如請求項65或69之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉或硬脂酸鎂。
71. 如請求項65之醫藥組合物，其中該填充劑以固體粒子形式存在於該組合物中。
72. 如請求項65或71之醫藥組合物，其中該填充劑為乳糖、單水合乳糖、澱粉、異麥芽糖、甘露糖醇、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、噴霧乾燥之乳糖、無水乳糖或其組合。
73. 如請求項58至72中任一項之醫藥組合物，其中該組合物中拉喹莫德之該量為：小於0.6 mg、0.03-600 mg、0.1-40.0 mg、0.1-2.5 mg、0.25-2.0 mg、0.5-1.2 mg、0.25 mg、0.3 mg、0.5 mg、0.6 mg、1.0 mg、1.2 mg、1.5 mg或2.0 mg。
74. 如請求項58至73中任一項之醫藥組合物，其中該式(I)化合物之該量為12-7200 mg、120 mg、240 mg、480 mg或720 mg。
75. 一種呈單位劑型之醫藥組合物，其適用於治療罹患MS或呈現CIS之個體，其包含：

a) 一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；

b) 一定量之式(I)化合物：



其中

R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

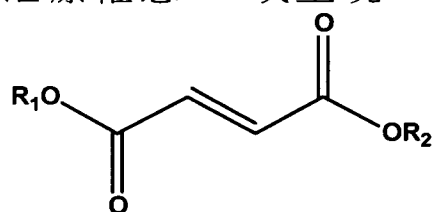
R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

當R₁或R₂中之一者為CH₃時，則R₁或R₂中之另一者不為

CH₃，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該組合物中該等各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物在向該個體相伴投與一或多個該組合物之該等單位劑型時有效治療該個體。

76. 如請求項75之醫藥組合物，其中該單位劑量中該等各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物結合在一起時與在無該式(I)化合物存在下投與該拉喹莫德或在無該拉喹莫德存在下投與該式(I)化合物相比更有效治療該個體。
77. 一種醫藥組合物，其包含一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽作為附加療法或與式(I)化合物組合，或同時、同期或相伴治療罹患MS或呈現CIS之個體：



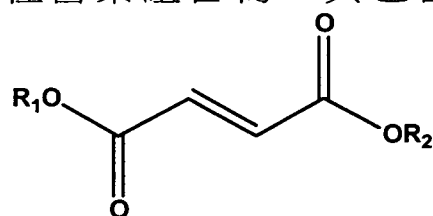
其中

R₁為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

R₂為H、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基或C₃-C₈環烷基；及

當R₁或R₂中之一者為CH₃時，則R₁或R₂中之另一者不為CH₃，或其醫藥學上可接受之鹽。

78. 一種醫藥組合物，其包含一定量之式(I)化合物：



其中

R_1 為 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

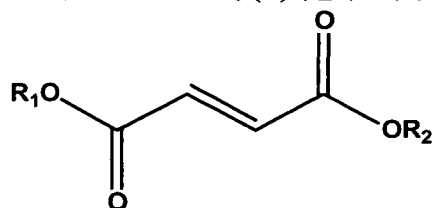
當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 ，或其醫藥學上可接受之鹽，

作為附加療法或與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽組合，或同時、同期或相伴治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體。

79. 一種以下物質之用途，

a) 一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；及

b) 一定量之式(I)化合物：



其中

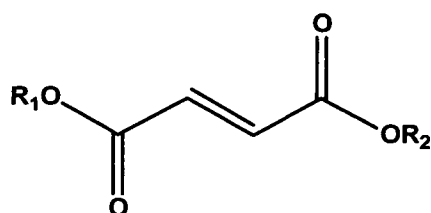
R_1 為 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 ，或其醫藥學上可接受之鹽，

其用於製備用以治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體的組合，其中該量之拉喹莫德及該量之該式(I)化合物同時或同期投與。

80. 一種拉喹莫德，其用作附加療法或與式(I)化合物組合：



其中

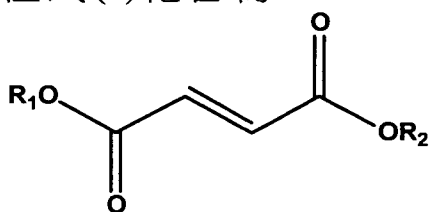
R_1 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 ，或其醫藥學上可接受之鹽，

用於治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體。

81. 一種式(I)化合物，



其中

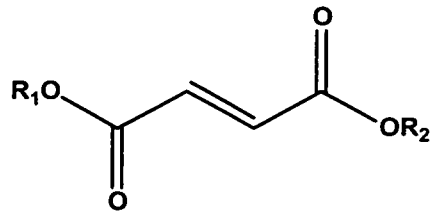
R_1 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 ，或其醫藥學上可接受之鹽，

其作為附加療法或與拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽組合用於治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體。

82. 一種拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一種式(I)化合物，



其中

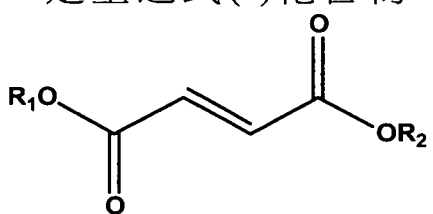
R₁ 為 H、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 炔基或 C₃-C₈ 環烷基；及

R₂ 為 H、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 炔基或 C₃-C₈ 環烷基；及

當 R₁ 或 R₂ 中之一者為 CH₃ 時，則 R₁ 或 R₂ 中之另一者不為 CH₃，或其醫藥學上可接受之鹽，

其用於治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體，其中該拉喹莫德及該式(I)化合物同時、各別地或依序投與。

83. 一種產品，其含有一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及一定量之式(I)化合物：



其中

R₁ 為 H、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 炔基或 C₃-C₈ 環烷基；及

R₂ 為 H、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 炔基或 C₃-C₈ 環烷基；及

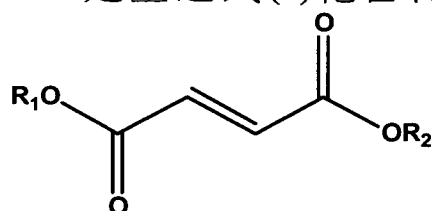
當 R₁ 或 R₂ 中之一者為 CH₃ 時，則 R₁ 或 R₂ 中之另一者不為 CH₃，及，或其醫藥學上可接受之鹽，

其用於同時、各別地或依序用於治療罹患 MS 或呈現 CIS 之個體。

84. 一種治療包裝，其供施配至或用於施配至罹患MS或呈現CIS之個體，其包含

a) 一或多個單位劑量，所述單位劑量各自包含：

- i) 一定量之拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽，及
- ii) 一定量之式(I)化合物：



其中

R_1 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基或 C_3 - C_8 環烷基；及

當 R_1 或 R_2 中之一者為 CH_3 時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為 CH_3 ，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該單位劑量中該等各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物在向該個體相伴投與時有效治療該個體，及

b) 用於其的成品醫藥容器，該容器含有該或該等單位劑量，該容器進一步含有或包含指導使用該包裝治療該個體之標籤。

85. 如請求項84之治療包裝，其中該單位劑量中該等各別量之該拉喹莫德及該式(I)化合物結合在一起時與在無該式(I)化合物存在下投與該拉喹莫德或在無該拉喹莫德存在下投與該式(I)化合物相比更有效治療該個體。

86. 如請求項1至31中任一項之方法、如請求項32至57中任一項之包裝、如請求項58至78中任一項之醫藥組合物、如請求項79至83中任一項之用途或如請求項84或85之治療包裝，其中在該式(I)

化合物中：

R_1 為 H、 C_2-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_2-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；或

其中在該式(I)化合物中：

R_1 為 H、 C_3-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基；及

R_2 為 H、 C_3-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 炔基或 C_3-C_8 環烷基。

87. 如請求項86之方法、包裝、醫藥組合物、用途或治療包裝，其中在該式(I)化合物中，當 R_1 或 R_2 中之一者為H時，則 R_1 或 R_2 中之另一者不為H，或其醫藥學上可接受之鹽。

88. 如請求項86或87之方法、包裝、醫藥組合物、用途或治療包裝，其中在該式(I)化合物中， R_1 與 R_2 相同或 R_1 與 R_2 不同。

89. 如請求項86之方法、包裝、醫藥組合物、用途或治療包裝，其中在該式(I)化合物中：

R_1 為 H；且 R_2 為 H；

R_1 為 H；且 R_2 為 CH_2CH_3 ；

R_1 為 H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 H；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 CH_2CH_3 ；

R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 CH_2CH_3 ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；

R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ；或

R_1 為 $CH_2CH_2CH_3$ ；且 R_2 為 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

90. 如請求項1至31中任一項之方法、如請求項32至57中任一項之包裝、如請求項58至78中任一項之醫藥組合物、如請求項79至83中任一項之用途或如請求項84或85之治療包裝，其中在該式(I)化合物中， R_1 為 H 且 R_2 為 CH_3 ，或 R_1 為 H 且 R_2 為 CH_2CH_3 ，或 R_1 為 CH_3 且 R_2 為 CH_2CH_3 。
91. 如請求項86之方法、包裝、醫藥組合物、用途或治療包裝，其中該式(I)化合物為反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)。

圖式

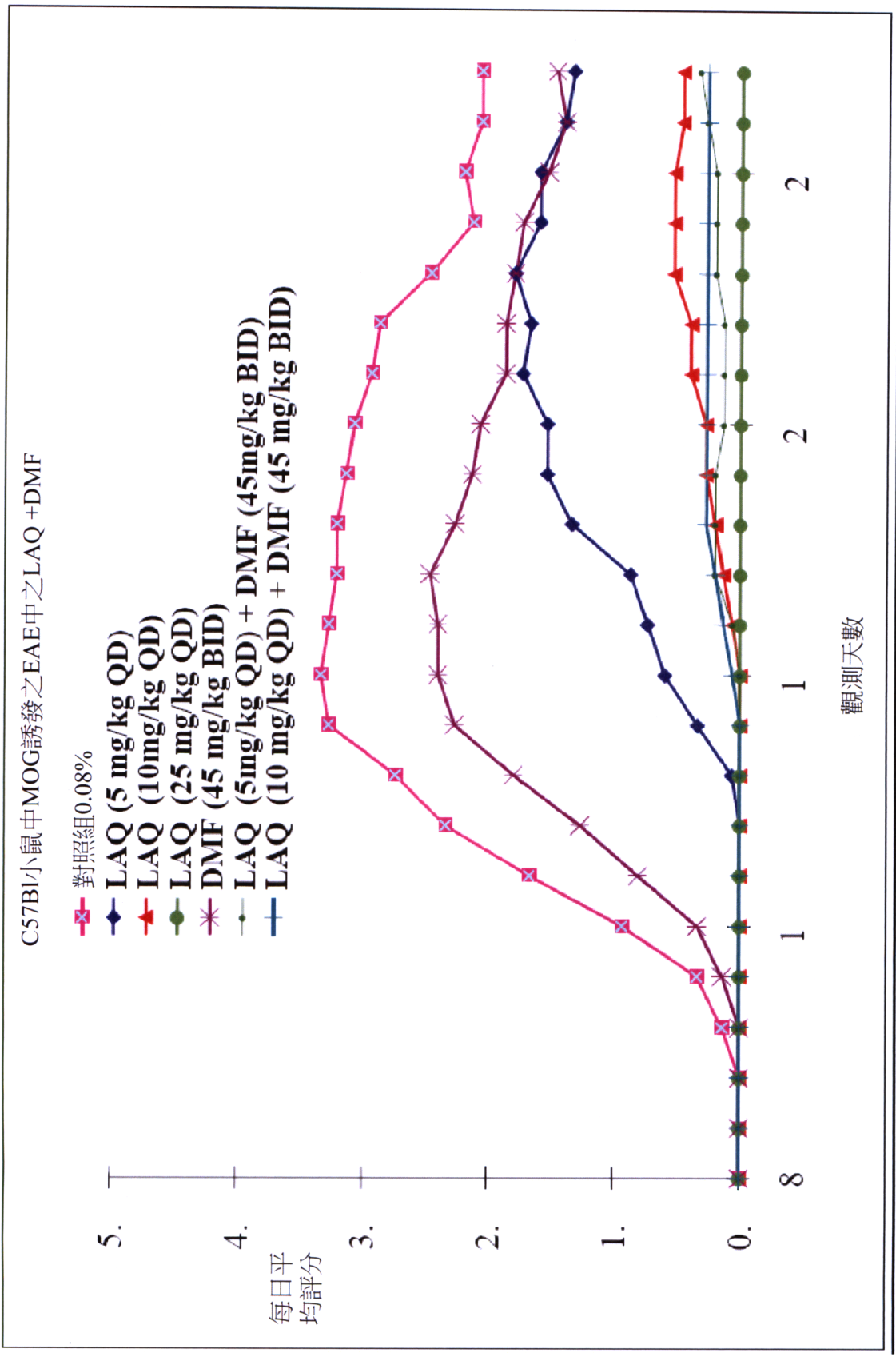


圖1

群組平均體重之百分比

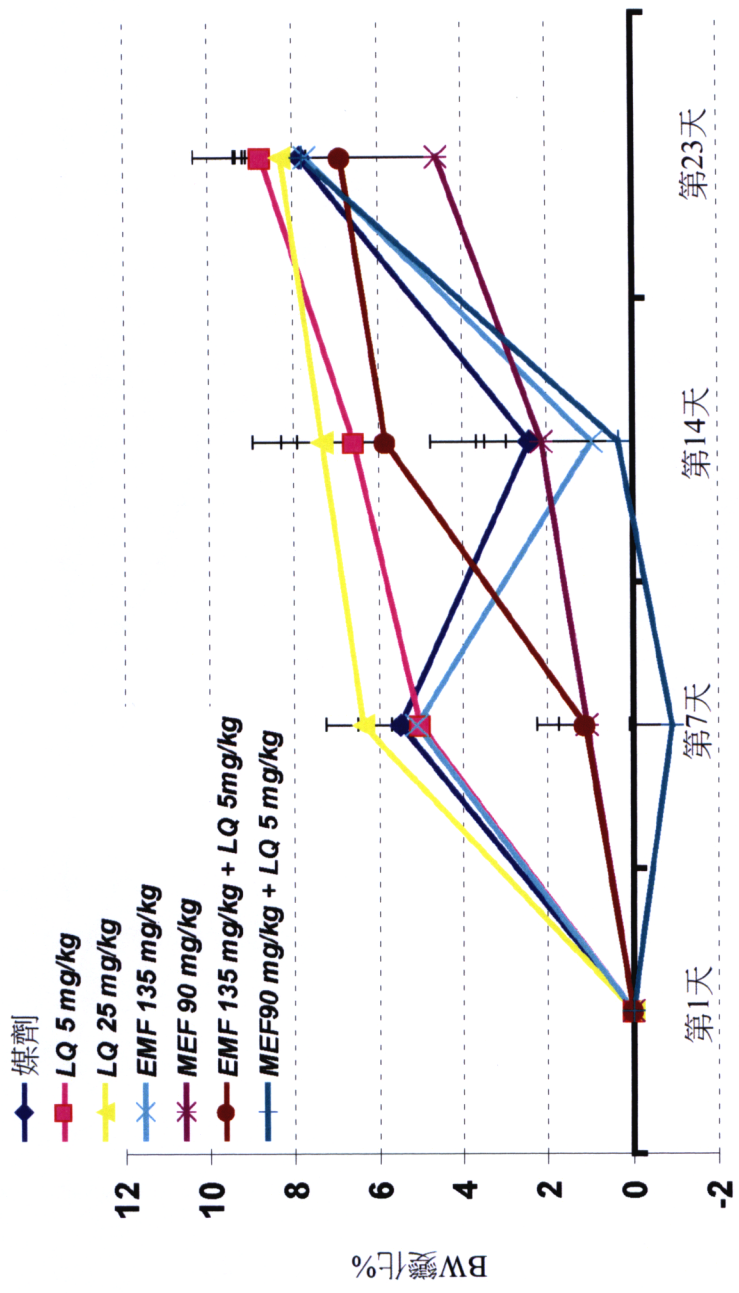


圖2

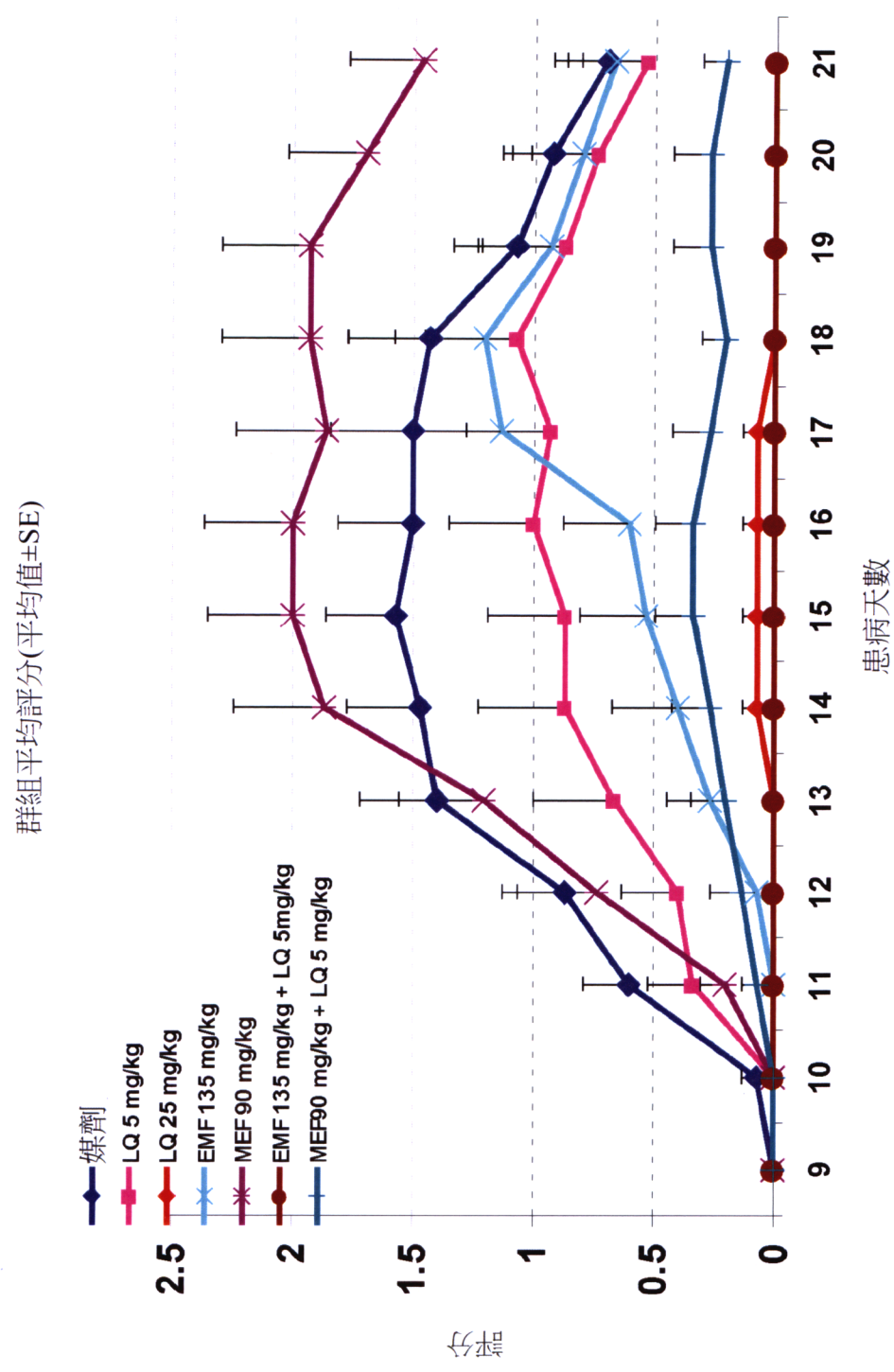


圖3