



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103781355 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201280043782. 6

(22) 申请日 2012. 07. 27

(30) 优先权数据

61/512, 817 2011. 07. 28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 03. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/048689 2012. 07. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/016686 EN 2013. 01. 31

(71) 申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 约西·吉尔甘 诺拉·塔克斯克

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224

代理人 刘粉宝

(51) Int. Cl.

A01N 43/42(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

权利要求书10页 说明书39页 附图1页

### (54) 发明名称

用拉喹莫德与干扰素- $\beta$  的组合治疗多发性硬化症

### (57) 摘要

本发明提供一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的患者方法,所述方法包含向所述患者投与拉喹莫德作为干扰素- $\beta$  的附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合。本发明还提供一种包含拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的封装和药物组合物,所述封装和药物组合物用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的患者。本发明还提供拉喹莫德,所述拉喹莫德在治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的患者中用作干扰素- $\beta$  的附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合。本发明进一步提供一种拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的用途,所述拉喹莫德和干扰素- $\beta$  用于制备治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症患者的组合。

1. 一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者经口投与日剂量的 0.6mg 拉喹莫德(laquinimod),和向所述患者定期投与药理学有效量的干扰素- $\beta$ ,其中所述量当结合在一起时比当每种药剂单独投与时更有效治疗所述人类患者。

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

3. 如权利要求 2 所述的方法,其中所述复发性多发性硬化症是复发缓解型多发性硬化症。

4. 如权利要求 1 到 3 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述量与干扰素- $\beta$  的所述量当结合在一起时有效减少所述人类患者中多发性硬化症的症状。

5. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述症状是 MRI 监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾累积、复发频率、临床恶化频率、脑萎缩、确定的进展的风险或达到确定的疾病进展的时间。

6. 如权利要求 5 所述的方法,其中根据通过库茨科(Kurtzke)扩展的残疾状态量表(EDSS)分数测量的所述达到确定的疾病进展的时间来评估所述身体残疾累积。

7. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述患者在投与拉喹莫德之前的 EDSS 分数是 0-5.5。

8. 如权利要求 6 所述的方法,其中所述患者在投与拉喹莫德之前的 EDSS 分数是 5.5 或更大。

9. 如权利要求 6 到 8 中任一项所述的方法,其中确定的疾病进展是所述 EDSS 分数的 1 分增加。

10. 如权利要求 6 到 8 中任一项所述的方法,其中确定的疾病进展是所述 EDSS 分数的 0.5 分增加。

11. 如权利要求 5 到 10 中任一项所述的方法,其中达到确定的疾病进展的时间增加 20-60%。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其中达到确定的疾病进展的时间增加至少 50%。

13. 如权利要求 1 到 12 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德是拉喹莫德钠。

14. 如权利要求 1 到 13 中任一项所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  经由皮下注射或肌肉注射投与。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且每周一次以 30mcg 肌肉投与。

16. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。

17. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。

18. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且一周三次以 22-44mcg 皮下投与。

19. 如权利要求 1 到 18 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述投与实质上先于干扰素- $\beta$  的所述投与。

20. 如权利要求 1 到 18 中任一项所述的方法,其中干扰素- $\beta$  的所述投与实质上先于

拉喹莫德的所述投与。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法。

22. 如权利要求 21 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 24 周。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 28 周。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 48 周。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 52 周。

26. 如权利要求 1 到 25 中任一项所述的方法,所述方法进一步包含投与非类固醇抗炎性药物(NSAID)、水杨酸酯、慢作用药物、金化合物、羟化氯喹(hydroxychloroquine)、柳氮磺胺吡啶、慢作用药物的组合、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制药物和 / 或抗体。

27. 如权利要求 1 到 26 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续超过 30 天。

28. 如权利要求 27 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续超过 42 天。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续 6 个月或更久。

30. 如权利要求 1 到 29 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 30%。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 50%。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 100%。

33. 如权利要求 32 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 300%。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 1000%。

35. 如权利要求 1 到 34 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述量当单独服用时和干扰素- $\beta$  的所述量当单独服用时中的每一者有效治疗所述人类患者。

36. 如权利要求 1 到 34 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述量当单独服用时、干扰素- $\beta$  的所述量当单独服用时或每种所述量当单独服用时并不有效治疗所述人类患者。

37. 一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者定期投与一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ),其中所述量当结合在一起时有效治疗所述人类患者。

38. 如权利要求 37 所述的方法,其中拉喹莫德的所述量和 IFN- $\beta$  的所述量当结合在一起时比当每种药剂单独投与时更有效治疗所述人类患者。

39. 如权利要求 37 或 38 所述的方法,其中所述多发性硬化症是复发性多发性硬化症。
40. 如权利要求 39 所述的方法,其中所述复发性多发性硬化症是复发缓解型多发性硬化症。
41. 如权利要求 37 到 40 中任一项所述的方法,其中拉啞莫德的所述量与干扰素- $\beta$  的所述量当结合在一起时有效减少所述人类患者中多发性硬化症的症状。
42. 如权利要求 41 所述的方法,其中所述症状是 MRI 监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾累积、复发频率、减少的达到确定的疾病进展的时间、减少的达到确定的复发的时间、临床恶化频率、脑萎缩、神经元功能障碍、神经元损伤、神经元变性、神经元细胞凋亡、确定的进展的风险、视觉功能退化、疲劳、减弱的活动能力、认知障碍、脑体积减小、全脑 MTR 直方图中观测到的异常、一般健康状况的退化、功能状态、生活品质和 / 或工作中症状严重程度。
43. 如权利要求 42 所述的方法,其中拉啞莫德的所述量和干扰素- $\beta$  的所述量当结合在一起时有效减少或抑制脑体积减小。
44. 如权利要求 43 所述的方法,其中脑体积通过脑体积变化百分比(PBVC)来测量。
45. 如权利要求 42 所述的方法,其中拉啞莫德的所述量和干扰素- $\beta$  的所述量当结合在一起时有效增加达到确定的疾病进展的时间。
46. 如权利要求 45 所述的方法,其中达到确定的疾病进展的时间增加 20-60%。
47. 如权利要求 45 所述的方法,其中达到确定的疾病进展的时间增加至少 50%。
48. 如权利要求 42 所述的方法,其中拉啞莫德的所述量和干扰素- $\beta$  的所述量当结合在一起时有效减少全脑 MTR 直方图中观测到的异常。
49. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述身体残疾累积通过库茨科扩展的残疾状态量表(EDSS)分数来测量。
50. 如权利要求 42 所述的方法,其中根据通过库茨科扩展的残疾状态量表(EDSS)分数测量的所述达到确定的疾病进展的时间来评估所述身体残疾累积。
51. 如权利要求 49 或 50 所述的方法,其中所述患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 0-5.5。
52. 如权利要求 49 或 50 所述的方法,其中所述患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 1.5-4.5。
53. 如权利要求 49 或 50 所述的方法,其中所述患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 5.5 或更大。
54. 如权利要求 42 到 53 中任一项所述的方法,其中确定的疾病进展是所述 EDSS 分数的 1 分增加。
55. 如权利要求 42 到 53 中任一项所述的方法,其中确定的疾病进展是所述 EDSS 分数的 0.5 分增加。
56. 如权利要求 42 所述的方法,其中减弱的活动能力通过定时 25 英尺行走测试(Timed-25Foot Walk test)来评估。
57. 如权利要求 42 所述的方法,其中减弱的活动能力通过 12 项多发性硬化症行走量表(12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12)自陈问卷来评估。
58. 如权利要求 42 所述的方法,其中减弱的活动能力通过步行指数(Ambulation

Index, AI) 来评估。

59. 如权利要求 42 所述的方法, 其中减弱的活动能力通过六分钟行走(Six-Minute Walk, 6MW) 测试来评估。

60. 如权利要求 42 所述的方法, 其中减弱的活动能力通过下肢徒手肌力测试(Lower Extremity Manual Muscle Test, LEMMT) 测试来评估。

61. 如权利要求 42 所述的方法, 其中拉喹莫德的所述量和干扰素- $\beta$  的所述量当结合在一起时有效减少认知障碍。

62. 如权利要求 61 所述的方法, 其中认知障碍通过符号数字模式测试(Symbol Digit Modalities Test, SDMT) 分数来评估。

63. 如权利要求 42 所述的方法, 其中一般健康状况通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷、个体总体印象(Subject Global Impression, SGI) 或临床医生总体印象变化(Clinician Global Impression of Change, CGIC) 来评估。

64. 如权利要求 42 所述的方法, 其中功能状态通过所述患者的简短形式的一般健康状况调查(Short-Form General Health survey, SF-36) 个体报告的问卷分数来测量。

65. 如权利要求 42 所述的方法, 其中生活品质通过 SF-36、EQ5D、个体总体印象(SGI) 或临床医生总体印象变化(CGIC) 来评估。

66. 如权利要求 64 或 65 所述的方法, 其中所述患者的 SF-36 心理方面总分(mental component summary score, MSC) 提高。

67. 如权利要求 64 或 65 所述的方法, 其中所述患者的 SF-36 身体方面总分(physical component summary score, PSC) 提高。

68. 如权利要求 42 所述的方法, 其中疲劳通过所述 EQ5D、所述患者的经修改的疲劳影响量表(Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) 分数或法国有效版的疲劳影响量表(EMIF-SEP) 分数来评估。

69. 如权利要求 42 所述的方法, 其中工作中症状严重程度通过工作效率和活动能力损害-一般健康状况(work productivity and activities impairment General Health, WPAI-GH) 问卷来测量。

70. 如权利要求 37 到 69 中任一项所述的方法, 其中拉喹莫德是拉喹莫德钠。

71. 如权利要求 37 到 70 中任一项所述的方法, 其中所述拉喹莫德经由经口投与来投与。

72. 如权利要求 37 到 71 中任一项所述的方法, 其中所述拉喹莫德每天投与。

73. 如权利要求 37 到 71 中任一项所述的方法, 其中所述拉喹莫德以多于每天一次的频率投与。

74. 如权利要求 37 到 71 中任一项所述的方法, 其中所述拉喹莫德以少于每天一次的频率投与。

75. 如权利要求 37 到 74 中任一项所述的方法, 其中所投与的所述拉喹莫德量是少于 0.6 毫克/天。

76. 如权利要求 37 到 74 中任一项所述的方法, 其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.1-40.0 毫克/天。

77. 如权利要求 76 所述的方法, 其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.1-2.5 毫克/天。

78. 如权利要求 77 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.25-2.0 毫克/天。
79. 如权利要求 78 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.5-1.2 毫克/天。
80. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.25 毫克/天。
81. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.3 毫克/天。
82. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.5 毫克/天。
83. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 0.6 毫克/天。
84. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 1.0 毫克/天。
85. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 1.2 毫克/天。
86. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 1.5 毫克/天。
87. 如权利要求 76 所述的方法,其中所投与的所述拉喹莫德量是 2.0 毫克/天。
88. 如权利要求 37 到 87 中任一项所述的方法,其中在所述定期投与开始时投与不同于所述预期剂量的起始剂量的量一段时间。
89. 如权利要求 88 所述的方法,其中所述起始剂量是所述预期剂量的所述量的两倍。
90. 如权利要求 88 或 89 所述的方法,其中在所述定期投与开始时投与所述起始剂量两天。
91. 如权利要求 37 到 90 中任一项所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  经由皮下注射或肌肉注射投与。
92. 如权利要求 91 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且每周一次以 30mcg 肌肉投与。
93. 如权利要求 91 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。
94. 如权利要求 91 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。
95. 如权利要求 91 所述的方法,其中所述干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且一周三次以 22-44mcg 皮下投与。
96. 如权利要求 37 到 95 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述投与实质上先于干扰素- $\beta$  的所述投与。
97. 如权利要求 37 到 95 中任一项所述的方法,其中干扰素- $\beta$  的所述投与实质上先于拉喹莫德的所述投与。
98. 如权利要求 37 到 95 或 97 中任一项所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法。
99. 如权利要求 98 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 24 周。
100. 如权利要求 99 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 28 周。
101. 如权利要求 64 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 48 周。
102. 如权利要求 100 所述的方法,其中所述人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 52 周。

103. 如权利要求 1 到 101 中任一项所述的方法,所述方法进一步包含投与非类固醇抗炎性药物(NSAID)、水杨酸酯、慢作用药物、金化合物、羟化氯喹、柳氮磺胺吡啶、慢作用药物的组合、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制药物和 / 或抗体。

104. 如权利要求 37 到 102 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续至少 3 天。

105. 如权利要求 104 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续超过 30 天。

106. 如权利要求 105 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续超过 42 天。

107. 如权利要求 106 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续 8 周或更久。

108. 如权利要求 107 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续至少 12 周。

109. 如权利要求 108 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续至少 24 周。

110. 如权利要求 109 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续超过 24 周。

111. 如权利要求 110 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述定期投与持续 6 个月或更久。

112. 如权利要求 37 到 111 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 20%。

113. 如权利要求 112 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 30%。

114. 如权利要求 113 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 50%。

115. 如权利要求 114 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 70%。

116. 如权利要求 115 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 100%。

117. 如权利要求 116 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 300%。

118. 如权利要求 117 所述的方法,其中拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的所述投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 1000%。

119. 如权利要求 37 到 118 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述量当单独服用时和干扰素- $\beta$  的所述量当单独服用时中的每一者有效治疗所述人类患者。

120. 如权利要求 37 到 118 中任一项所述的方法,其中拉喹莫德的所述量当单独服用时、干扰素- $\beta$  的所述量当单独服用时或每种所述量当单独服用时并不有效治疗所述人类患者。

121. 一种封装,所述封装包含:

a) 第一药物组合物, 所述第一药物组合物包含一定量的拉喹莫德和药学上可接受的载剂;

b) 第二药物组合物, 所述第二药物组合物包含一定量的干扰素- $\beta$  和药学上可接受的载剂; 和

c) 所述第一和第二药物组合物一起治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的使用说明书。

122. 如权利要求 121 所述的封装, 其中所述第一药物组合物呈液体形式。

123. 如权利要求 121 所述的封装, 其中所述第一药物组合物呈固体形式。

124. 如权利要求 123 所述的封装, 其中所述第一药物组合物呈胶囊形式。

125. 如权利要求 123 所述的封装, 其中所述第一药物组合物呈片剂形式。

126. 如权利要求 125 所述的封装, 其中所述片剂经抑制氧气接触核心的包衣包覆。

127. 如权利要求 126 所述的封装, 其中包衣包含纤维素聚合物、脱粘剂、光亮剂和色素。

128. 如权利要求 121 到 127 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物进一步包含甘露糖醇。

129. 如权利要求 121 到 128 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物进一步包含碱化剂。

130. 如权利要求 129 所述的封装, 其中所述碱化剂是葡甲胺。

131. 如权利要求 121 到 130 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物进一步包含氧化还原剂。

132. 如权利要求 121 到 128 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物是稳定的并且不含碱化剂或氧化还原剂。

133. 如权利要求 132 所述的封装, 其中所述第一药物组合物不含碱化剂并且不含氧化还原剂。

134. 如权利要求 121 到 133 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物是稳定的并且不含崩解剂。

135. 如权利要求 121 到 134 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物进一步包含润滑剂。

136. 如权利要求 135 所述的封装, 其中所述润滑剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

137. 如权利要求 135 或 136 所述的封装, 其中所述润滑剂是硬脂基富马酸钠或硬脂酸镁。

138. 如权利要求 121 到 137 中任一项所述的封装, 其中所述第一药物组合物进一步包含填充剂。

139. 如权利要求 138 所述的封装, 其中所述填充剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

140. 如权利要求 138 或 139 所述的封装, 其中所述填充剂是乳糖、单水合乳糖、淀粉、异麦芽糖、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经干燥的乳糖喷雾、无水乳糖或其组合。

141. 如权利要求 140 所述的封装, 其中所述填充剂是甘露糖醇或单水合乳糖。



142. 如权利要求 121 到 141 中任一项所述的封装,所述封装进一步包含干燥剂。
143. 如权利要求 142 所述的封装,其中所述干燥剂是硅胶。
144. 如权利要求 121 到 143 中任一项所述的封装,其中所述第一药物组合物是稳定的,水分含量不超过 4%。
145. 如权利要求 121 到 144 中任一项所述的封装,其中拉喹莫德以固体颗粒形式存在于所述组合物中。
146. 如权利要求 121 到 145 中任一项所述的封装,其中所述封装是水分渗透性每升不超过 15 毫克 / 天的密封封装。
147. 如权利要求 146 所述的封装,其中所述密封封装是最大水分渗透性不超过 0.005 毫克 / 天的泡罩包装。
148. 如权利要求 146 所述的封装,其中所述密封封装是瓶。
149. 如权利要求 148 所述的封装,其中所述瓶经热感应衬垫封闭。
150. 如权利要求 146 到 149 中任一项所述的封装,其中所述密封封装包含 HDPE 瓶。
151. 如权利要求 146 到 150 中任一项所述的封装,其中所述密封封装包含氧气吸收剂。
152. 如权利要求 151 所述的封装,其中所述氧气吸收剂是铁。
153. 如权利要求 121 到 152 中任一项所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是少于 0.6mg。
154. 如权利要求 121 到 152 中任一项所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-40.0mg。
155. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-2.5mg。
156. 如权利要求 155 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25-2.0mg。
157. 如权利要求 156 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5-1.2mg。
158. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25mg。
159. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.3mg。
160. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5mg。
161. 如权利要求 118 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 0.6mg。
162. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 1.0mg。
163. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 1.2mg。
164. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 1.5mg。
165. 如权利要求 154 所述的封装,其中所述第一组合物中拉喹莫德的所述量是 2.0mg。
166. 一种拉喹莫德,所述拉喹莫德在治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者中用作附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合。
167. 一种药物组合物,所述药物组合物包含一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ ,所述药物组合物用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者,其中所述拉喹莫德与所述干扰素- $\beta$  同步或同时投与。

168. 一种药物组合物,所述药物组合物包含一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ 。

169. 如权利要求 167 或 168 所述的药物组合物,所述药物组合物呈液体形式。

170. 如权利要求 167 或 168 所述的药物组合物,所述药物组合物呈固体形式。

171. 如权利要求 170 所述的药物组合物,所述药物组合物呈胶囊形式。

172. 如权利要求 170 所述的药物组合物,所述药物组合物呈片剂形式。

173. 如权利要求 172 所述的药物组合物,其中所述片剂经抑制氧气接触核心的包衣包覆。

174. 如权利要求 173 所述的药物组合物,其中包衣包含纤维素聚合物、脱粘剂、光亮剂和色素。

175. 如权利要求 167 到 174 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含甘露糖醇。

176. 如权利要求 167 到 175 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含碱化剂。

177. 如权利要求 176 所述的药物组合物,其中所述碱化剂是葡甲胺。

178. 如权利要求 167 到 177 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含氧化还原剂。

179. 如权利要求 167 到 175 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物不含碱化剂或氧化还原剂。

180. 如权利要求 179 所述的药物组合物,所述药物组合物不含碱化剂并且不含氧化还原剂。

181. 如权利要求 167 到 180 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物是稳定的并且不含崩解剂。

182. 如权利要求 167 到 181 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含润滑剂。

183. 如权利要求 182 所述的药物组合物,其中所述润滑剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

184. 如权利要求 182 或 183 所述的药物组合物,其中所述润滑剂是硬脂基富马酸钠或硬脂酸镁。

185. 如权利要求 167 到 184 中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包含填充剂。

186. 如权利要求 185 所述的药物组合物,其中所述填充剂以固体颗粒形式存在于所述组合物中。

187. 如权利要求 185 或 186 所述的药物组合物,其中所述填充剂是乳糖、单水合乳糖、淀粉、异麦芽糖、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经干燥的乳糖喷雾、无水乳糖或其组合。

188. 如权利要求 187 所述的药物组合物,其中所述填充剂是甘露糖醇或单水合乳糖。

189. 如权利要求 167 到 188 中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是少于 0.6mg。

190. 如权利要求 167 到 188 中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-40.0mg。

191. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.1-2.5mg。

192. 如权利要求 191 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25-2.0mg。

193. 如权利要求 192 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5-1.2mg。

194. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.25mg。

195. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.3mg。

196. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.5mg。

197. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 0.6mg。

198. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 1.0mg。

199. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 1.2mg。

200. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 1.5mg。

201. 如权利要求 190 所述的药物组合物,其中所述组合物中拉喹莫德的所述量是 2.0mg。

202. 一种一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  的用途,所述一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  用于制备治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的组合,其中所述拉喹莫德与所述干扰素- $\beta$  同步或同时投与。

203. 一种包含一定量的拉喹莫德的药物组合物,所述药物组合物作为干扰素- $\beta$  的附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的个体,这通过向所述个体定期投与所述药物组合物和所述干扰素- $\beta$  来进行。

204. 一种包含一定量的干扰素- $\beta$  的药物组合物,所述药物组合物作为拉喹莫德的附加疗法或与拉喹莫德组合用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的个体,这通过向所述个体定期投与所述药物组合物和所述拉喹莫德来进行。

## 用拉啞莫德与干扰素- $\beta$ 的组合治疗多发性硬化症

[0001] 本申请要求 2011 年 7 月 28 日提交的美国临时申请第 61/512,817 号的权益,其全部内容特此以引用的方式并入本文中。

[0002] 在本申请通篇,各个公开文献都通过第一著者和发表年份来提及。这些公开文献的完整引用呈现在紧接权利要求书前的参考文献部分中。所引用的文献和公开文献的揭露内容特此以其全文引用的方式并入本申请中,以便更充分地描述截至本文中所述的本发明的日期为止的技术现状。

### 背景技术

[0003] 多发性硬化症(MS)是一种影响了全世界超过一百万人的神经病。它是引起年轻和中年成人神经失能的最常见原因,并且对个体和其家人、朋友及负责健康护理的人造成重大的身体、心理、社会 and 财政影响(EMEA 指南,2006)。

[0004] 普遍认为,MS 是由可能由感染引发的某种自体免疫过程加上遗传倾向性所介导。它是一种损伤中枢神经系统(CNS)的髓磷脂的慢性发炎性病况。MS 发病机理的特征在于,自体反应性 T 细胞从针对髓磷脂抗原的循环浸润到 CNS 中(比亚特马尔(Bjartmar),2002)。除 MS 的发炎阶段之外,轴突损失也在疾病过程的早期出现,并且范围会随时间扩大,导致后续发生进行性、永久性神经功能缺损并且经常导致重度残疾(诺伊豪斯(Neuhaus),2003)。与此疾病相关的症状包括疲劳、强直、共济失调、虚弱、膀胱和肠紊乱、性功能障碍、疼痛、震颤、突发性表现、视觉障碍、心理问题和认知功能障碍(EMEA 指南,2006)。MS 疾病活动性、残疾累积以及复发的比率和强度可以由颅脑扫描(包括脑磁共振成像(MRI))来监测。波塞尔准则(Poser criteria)(波塞尔,1983)确定的临床确诊 MS 的诊断需要至少两个表明 CNS 中脱髓鞘在时间上和部位上分离的神经活动。临床孤立综合症(CIS)是单次单症状的暗示 MS 的发作,例如视神经炎、脑干症状和部分脊髓炎。一般认为经历二次临床发作的 CIS 患者患有临床确诊多发性硬化症(CDMS)。超过 80% 的 CIS 和 MRI 损伤患者进一步发展为 MS,而约 20% 的患者具有自限性病程(布雷克斯(Brex),2002;弗罗曼(Frohman),2003)。

[0005] 各种 MS 疾病阶段和 / 或类型描述于 多发性硬化症治疗学(Multiple Sclerosis Therapeutics) 中(邓茨(Duntiz),1999)。其中,复发缓解型多发性硬化症(RRMS)是在最初诊断时最常见的形式。许多患有 RRMS 的个体最初经历 5-15 年的复发缓解过程,然后发展为继发进展型 MS (SPMS) 疾病过程。复发是由炎症和脱髓鞘引起,而神经传导的恢复和缓解伴随有炎症消退、脱髓鞘轴突上钠通道的再分配和髓鞘再生(诺伊豪斯,2003;诺斯沃西(Noseworthy),2000)。

[0006] 在 2001 年 4 月,国际专家小组联合美国国家 MS 学会(National MS Society of America)介绍了多发性硬化症的诊断准则。这些准则后来被称为麦克唐纳准则(McDonald Criteria)。麦克唐纳准则利用了 MRI 技术,并且旨在代替波塞尔准则和更早的舒马赫准则(Schumacher Criteria)(麦克唐纳(McDonald),2001)。麦克唐纳准则由国际专家小组于 2005 年 3 月修订(波尔曼(Polman),2005),并且于 2010 年再次更新(波尔曼,2011)。

[0007] 在 MS 的复发阶段用疾病缓解疗法进行干预被认为能减少和 / 或防止神经退化

累积(霍菲尔德(Hohlfeld),2000;德斯特凡诺(De Stefano),1999)。当前多种疾病缓解药物经批准用于复发性 MS (RMS),包括 RRMS 和 SPMS (疾病缓解药物手册(The Disease Modifying Drug Brochure),2006)。这些药物包括干扰素  $\beta$  1-a (Avonex®和 Rebif®)、干扰素  $\beta$  1-b (Betaseron®)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate) (Copaxone®)、米托蒽醌(mitoxantrone) (Novantrone®)、那他珠单抗(natalizumab) (Tysabri®) 和芬戈莫德(Fingolimod) (Gilenya®)。认为其中的大多数充当免疫调节剂。认为米托蒽醌和那他珠单抗充当免疫抑制剂。然而,每一者的作用机制仅得到部分阐明。免疫抑制剂或细胞毒性剂用于在常规疗法失败之后的一些个体。然而,由这些药剂诱导的免疫反应的变化与 MS 的临床疗效之间的关系远未得到确定(EMA 指南,2006)。

[0008] 其他治疗方法包括对症治疗,它是指用以改善由疾病造成的症状的所有疗法(EMA 指南,2006);和用皮质类固醇进行的急性复发的治疗。虽然类固醇不能长时间影响 MS 的过程,但对于一些个体,它们可减小发作的持续时间和严重程度。

#### [0009] 拉喹莫德(Laquinimod)

[0010] 拉喹莫德是一种具有高口服生物可用性的新颖合成化合物,它经建议作为治疗多发性硬化症(MS)的口服制剂(波尔曼,2005;桑德伯格-沃尔海姆(Sandberg-Wollheim),2005)。拉喹莫德和其钠盐形式描述于例如美国专利第 6,077,851 号中。

[0011] 拉喹莫德的作用机制未得到充分理解。动物研究显示它造成 Th1 (T 辅助 1 细胞,产生促炎性细胞因子)到 Th2 (T 辅助 2 细胞,产生抗炎性细胞因子)的具有抗炎性特征的改变(杨(Yang),2004;布鲁克(Brück),2011)。另一研究展示(主要经由 NF $\kappa$ B 路径)拉喹莫德诱导抑制关于抗原表达和相应发炎性路径的基因(古列维奇(Gurevich),2010)。其他提出的潜在的作用机制包括抑制白细胞电子迁移到 CNS 中、增加轴突完整性、调节细胞因子产生和增加脑衍生神经营养因子(BDNF)水平(伦斯特龙(Runström),2006;布鲁克,2011)。

[0012] 在两个 III 期试验中拉喹莫德显示有利的安全性和耐受性特征(III 期 BRAVO 试验的结果加强拉喹莫德用于多发性硬化症治疗的独特特征(Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment);梯瓦制药(Teva Pharma),活性生物技术(Active Biotech)阳性拉喹莫德 3 期 ALLEGRO 后结果(Post Positive Laquinimod Phase3ALLEGRO Results))。

#### [0013] 干扰素 $\beta$ (IFN- $\beta$ )

[0014] 干扰素(IFN)是由宿主细胞响应于病原体的存在而产生和释放的细胞因子,并且允许细胞之间通讯以触发免疫系统的保护性防御。IFN- $\beta$  已在过去 15 年内用作 RRMS 的治疗。IFN 的复杂作用机制尚未完全阐明。市售 IFN- $\beta$  包括 Avonex®、Betaseron®、Extavia® 和 Rebif®。

#### [0015] 附加/组合疗法

[0016] 对 MS 患者使用拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的附加或组合疗法的作用尚未经报道。

[0017] 投与两种药物以治疗既定病况(例如多发性硬化症)引起多个潜在的问题。两种药物之间的体内相互作用是复杂的。任何单一药物的效果都与其吸收、分布和消除相关。当将两种药物引入到体内时,每种药物可以影响其他药物的吸收、分布和消除,并且因此改变

其他药物的效果。举例来说,一种药物可能抑制、活化或诱导与其他药物的消除的代谢途径有关的酶的产生(工业指南(Guidance for Industry),1999)。在一个实例中,实验上已显示组合投与 GA 与干扰素(IFN)废除任一疗法的临床有效性(布罗德(Brod),2000)。在另一实验中,据报道在与 IFN- $\beta$  的组合疗法中添加泼尼松(prednisone)对抗其正向调节作用。因此,当投与两种药物以治疗同一病况时,不可预知每种药物在人类个体中是否将补足、不影响或干扰另一药物的治疗活性。

[0018] 两种药物之间的相互作用不仅可以影响每种药物的预期治疗活性,而且所述相互作用还可以增加毒性代谢物的水平(工业指南,1999)。所述相互作用还可以加强或减轻每种药物的副作用。因此,当投与两种药物以治疗疾病时,不可预知每种药物的负面特征中将发生何种变化。在一个实例中,观测到那他珠单抗与干扰素  $\beta$ -1 的组合增加非预期副作用的风险(沃尔默(Vollmer),2008;拉迪克(Rudick),2006;克兰施米特-德马斯特斯(Kleinschmidt-DeMasters),2005;兰格-古尔德(Langer-Gould),2005)。

[0019] 另外,难以精确预测何时两种药物之间的相互作用的效果将变得明显。举例来说,当初始投与第二药物时、在两种药物达到稳态浓度之后或当中止其中一种药物时,药物之间的代谢相互作用可能变得显而易见(工业指南,1999)。

[0020] 因此,在提交时技术现状无法预测两种药物(尤其拉喹莫德与 IFN- $\beta$ )的附加或组合疗法的效果直到可得到正式组合研究的结果。

## 发明内容

[0021] 本发明提供一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者经口投与日剂量的 0.6mg 拉喹莫德,和向所述患者定期投与药学有效量的干扰素- $\beta$ ,其中所述量当结合在一起时比当每种药剂单独投与时更有效治疗所述人类患者。

[0022] 本发明提供一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者定期投与一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ ,其中所述量当结合在一起时有效治疗所述人类患者。

[0023] 本发明还提供一种封装,所述封装包含 a) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含一定量的拉喹莫德和药学上可接受的载剂;b) 第二药物组合物,所述第二药物组合物包含一定量的干扰素- $\beta$  和药学上可接受的载剂;和 c) 第一和第二药物组合物一起治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的使用说明书。

[0024] 本发明还提供拉喹莫德,所述拉喹莫德在治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者中用作附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合。

[0025] 本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物包含一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ ,所述药物组合物用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者,其中所述拉喹莫德与所述干扰素- $\beta$  同步或同时投与。

[0026] 本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物包含一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ 。

[0027] 本发明还提供一种一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  的用途,所述一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  用于制备治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综

合症的人类患者的组合,其中所述拉啞莫德与所述干扰素- $\beta$  同步或同时投与。

[0028] 本发明还提供包含一定量的拉啞莫德的药物组合物,所述药物组合物作为干扰素- $\beta$  的附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的个体,这通过向所述个体定期投与所述药物组合物和所述干扰素- $\beta$  来进行。

[0029] 本发明进一步提供包含一定量的干扰素- $\beta$  的药物组合物,所述药物组合物作为拉啞莫德的附加疗法或与拉啞莫德组合用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的个体,这通过向所述个体定期投与所述药物组合物和所述拉啞莫德来进行。

## 附图说明

[0030] 图1:图1是每天皮下(s. c.)单独或与拉啞莫德组合投与的干扰素- $\beta$  在 C57BI 小鼠的慢性 EAE 中的活性的图形表示。图展示每一组中 EAE 啮齿动物的平均临床分数(在 y 轴上)相对于天数(在 x 轴上)。

## 具体实施方式

[0031] 本发明提供一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者经口投与日剂量的 0.6mg 拉啞莫德,和向所述患者定期投与药理学有效量的干扰素- $\beta$ ,其中所述量当结合在一起时比当每种药剂单独投与时更有效治疗所述人类患者。

[0032] 在一个实施例中,多发性硬化症是复发性多发性硬化症。在另一实施例中,复发性多发性硬化症是复发缓解型多发性硬化症。

[0033] 在一个实施例中,拉啞莫德的量与干扰素- $\beta$  的量当结合在一起时有效减少人类患者中多发性硬化症的症状。在另一实施例中,症状是 MRI 监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾累积、复发频率、临床恶化频率、脑萎缩、确定的进展的风险或达到确定的疾病进展的时间。

[0034] 在一个实施例中,根据通过库茨科(Kurtzke)扩展的残疾状态量表(EDSS)分数测量的达到确定的疾病进展的时间来评估身体残疾累积。在另一实施例中,患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 0-5。在另一实施例中,患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 1-5.5。在另一实施例中,患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 0-5.5。在另一实施例中,患者在投与拉啞莫德之前的 EDSS 分数是 5.5 或更大。在另一实施例中,确定的疾病进展是 EDSS 分数的 1 分增加。在另一实施例中,确定的疾病进展是 EDSS 分数的 0.5 分增加。

[0035] 在一个实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加 10-100%。在另一实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加 20-80%。在另一实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加 20-60%。在另一实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加 30-50%。在另一实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加至少 50%。

[0036] 在一个实施例中,拉啞莫德是拉啞莫德钠。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  经由皮下注射或肌肉注射投与。

[0037] 在一个实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b。

[0038] 在一个实施例中,干扰素- $\beta$  肌肉投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  皮下投与。

在另一实施例中,干扰素- $\beta$  一个月投与 1-5 次。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  一个月投与 1-3 次。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  一周投与 1-5 次。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  一周投与 1-3 次。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  一天投与 1-5 次。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  一天投与 1-3 次。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  每隔一天投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  每天投与。

[0039] 在一个实施例中,所投与的干扰素- $\beta$  量是约 10-300mcg。在另一实施例中,所投与的干扰素- $\beta$  量是约 30-250mcg。在另一实施例中,所投与的干扰素- $\beta$  量是约 30-440mcg。在另一实施例中,所投与的干扰素- $\beta$  量是约 22-44mcg。在另一实施例中,所投与的干扰素- $\beta$  量是约 30mcg。在另一实施例中,所投与的干扰素- $\beta$  量是约 250mcg。

[0040] 在一个实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且每周一次以 30mcg 肌肉投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且一周三次以 22-44mcg 皮下投与。

[0041] 在一个实施例中,拉喹莫德的投与实质上先于干扰素- $\beta$  的投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  的投与实质上先于拉喹莫德的投与。

[0042] 在一个实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 24 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法约 24 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 28 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法约 28 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 48 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法约 48 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 52 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法约 52 周。

[0043] 在一个实施例中,拉喹莫德在早晨投与。在另一实施例中,拉喹莫德在夜晚投与。在一个实施例中,拉喹莫德与食物一起。在另一实施例中,拉喹莫德不与食物一起投与。

[0044] 在一个实施例中,干扰素- $\beta$  在早晨投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  在夜晚投与。在一个实施例中,干扰素- $\beta$  与食物一起投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  不与食物一起投与。

[0045] 在一个实施例中,拉喹莫德与干扰素- $\beta$  同步投与。在另一实施例中,拉喹莫德与干扰素- $\beta$  同时投与。在另一实施例中,拉喹莫德在干扰素- $\beta$  之前即刻或之后即刻投与。在另一实施例中,拉喹莫德在干扰素- $\beta$  之前或之后 1 小时内投与。在另一实施例中,拉喹莫德在干扰素- $\beta$  之前或之后 3 小时内投与。在另一实施例中,拉喹莫德在干扰素- $\beta$  之前或之后 6 小时内投与。在另一实施例中,拉喹莫德在干扰素- $\beta$  之前或之后 12 小时内投与。在另一实施例中,拉喹莫德在干扰素- $\beta$  之前或之后 24 小时内投与。

[0046] 在一个实施例中,所述方法进一步包含投与非类固醇抗炎性药物(NSAID)、水杨酸酯、慢作用药物、金化合物、羟化氯喹(hydroxychloroquine)、柳氮磺胺吡啶、慢作用药物的组合、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制药物和 / 或抗体。

[0047] 在一个实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续超过 30 天。在另一实施



例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续超过 42 天。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续 6 个月或更久。

[0048] 在一个实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 20%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 30%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 40%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 50%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 100%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 300%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 1000%。

[0049] 在一个实施例中,拉喹莫德的量当单独服用时和干扰素- $\beta$  的量当单独服用时的每一者有效治疗人类患者。在另一实施例中,拉喹莫德的量当单独服用时、干扰素- $\beta$  的量当单独服用时或每种所述量当单独服用时并不有效治疗人类患者。

[0050] 本发明还提供一种治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的方法,所述方法包含向所述患者定期投与一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ),其中所述量当结合在一起时有效治疗所述人类患者。在一个实施例中,拉喹莫德的量和 IFN- $\beta$  的量当结合在一起时比当每种药剂单独投与时更有效治疗所述人类患者。

[0051] 在一个实施例中,多发性硬化症是复发性多发性硬化症。在另一实施例中,复发性多发性硬化症是复发缓解型多发性硬化症。

[0052] 在一个实施例中,拉喹莫德的量与干扰素- $\beta$  的量当结合在一起时有效减少人类患者中多发性硬化症的症状。在另一实施例中,症状是 MRI 监测的多发性硬化症疾病活动性、复发率、身体残疾累积、复发频率、减少的达到确定的疾病进展的时间、减少的达到确定的复发的时间、临床恶化频率、脑萎缩、神经元功能障碍、神经元损伤、神经元变性、神经元细胞凋亡、确定的进展的风险、视觉功能退化、疲劳、减弱的活动能力、认知障碍、脑体积减小、全脑 MTR 直方图中观测到的异常、一般健康状况的退化、功能状态、生活品质和 / 或工作中症状严重程度。

[0053] 在一个实施例中,拉喹莫德的量和干扰素- $\beta$  的量当结合在一起时有效减少或抑制脑体积减小。在另一实施例中,脑体积通过脑体积变化百分比(PBVC)来测量。

[0054] 在一个实施例中,拉喹莫德的量和干扰素- $\beta$  的量当结合在一起时有效增加达到确定的疾病进展的时间。在另一实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加 20-60%。在另一实施例中,达到确定的疾病进展的时间增加至少 50%。

[0055] 在一个实施例中,拉喹莫德的量和干扰素- $\beta$  的量当结合在一起时有效减少全脑 MTR 直方图中观测到的异常。

[0056] 在一个实施例中,身体残疾累积通过库茨科扩展的残疾状态量表(EDSS)分数来测量。在另一实施例中,根据通过库茨科扩展的残疾状态量表(EDSS)分数测量的达到确定的疾病进展的时间来评估身体残疾累积。在另一实施例中,患者在投与拉喹莫德之前的 EDSS 分数是 0-5.5。在另一实施例中,患者在投与拉喹莫德之前的 EDSS 分数是 1.5-4.5。在另一实施例中,患者在投与拉喹莫德之前的 EDSS 分数是 5.5 或更大。在另一实施例中,确定的疾病进展是 EDSS 分数的 1 分增加。在另一实施例中,确定的疾病进展是 EDSS 分数的 0.5

分增加。

[0057] 在一个实施例中,减弱的活动能力通过定时 25 英尺行走测试(Timed-25Foot Walk test)来评估。在另一实施例中,减弱的活动能力通过 12 项多发性硬化症行走量表(12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12)自陈问卷来评估。在另一实施例中,减弱的活动能力通过步行指数(Ambulation Index, AI)来评估。在另一实施例中,减弱的活动能力通过六分钟行走(Six-Minute Walk, 6MW)测试来评估。在另一实施例中,减弱的活动能力通过下肢徒手肌力测试(Lower Extremity Manual Muscle Test, LEMMT)测试来评估。

[0058] 在一个实施例中,拉喹莫德的量和干扰素- $\beta$  的量当结合在一起时有效减少认知障碍。在另一实施例中,认知障碍通过符号数字模式测试(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)分数来评估。

[0059] 在一个实施例中,一般健康状况通过EuroQoL(EQ5D)问卷、个体总体印象(Subject Global Impression, SGI)或临床医生总体印象变化(Clinician Global Impression of Change, CGIC)来评估。在另一实施例中,功能状态通过患者的简短形式的一般健康状况调查(Short-Form General Health survey, SF-36)个体报告的问卷分数来测量。在另一实施例中,生活品质通过 SF-36、EQ5D、个体总体印象(SGI)或临床医生总体印象变化(CGIC)来评估。在另一实施例中,患者的 SF-36 心理方面总分(mental component summary score, MSC)提高。在另一实施例中,患者的 SF-36 身体方面总分(physical component summary score, PSC)提高。

[0060] 在一个实施例中,疲劳通过 EQ5D、患者的经修改的疲劳影响量表(Modified Fatigue Impact Scale, MFIS)分数或法国有效版的疲劳影响量表(EMIF-SEP)分数来评估。在另一实施例中,工作中症状严重程度通过工作效率和活动能力损害-一般健康状况(work productivity and activities impairment General Health, WPAI-GH)问卷来测量。

[0061] 在一个实施例中,拉喹莫德是拉喹莫德钠。在另一实施例中,拉喹莫德经由经口投与来投与。在另一实施例中,拉喹莫德每天投与。在另一实施例中,拉喹莫德以多于每天一次的频率投与。在另一实施例中,拉喹莫德以少于每天一次的频率投与。

[0062] 在一个实施例中,所投与的拉喹莫德量是少于 0.6 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.1-40.0 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.1-2.5 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.25-2.0 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.5-1.2 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.25 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.3 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.5 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 0.6 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 1.0 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 1.2 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 1.5 毫克/天。在另一实施例中,所投与的拉喹莫德量是 2.0 毫克/天。

[0063] 在一个实施例中,在定期投与开始时投与不同于预期剂量的起始剂量的量一段时间。在另一实施例中,起始剂量是预期剂量的量的两倍。在另一实施例中,在定期投与开始时投与起始剂量两天。

[0064] 在一个实施例中,干扰素- $\beta$  经由皮下注射或肌肉注射投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且每周一次以 30mcg 肌肉投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1b,并且每隔一天以 0.25mg 皮下投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  是干扰素  $\beta$ -1a,并且一周三次以 22-44mcg 皮下投与。

[0065] 在一个实施例中,拉喹莫德的投与实质上先于干扰素- $\beta$  的投与。在另一实施例中,干扰素- $\beta$  的投与实质上先于拉喹莫德的投与。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 24 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 28 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 48 周。在另一实施例中,人类患者在开始拉喹莫德疗法之前接收干扰素- $\beta$  疗法至少 52 周。

[0066] 在一实施例中,所述方法进一步包含投与非类固醇抗炎性药物(NSAID)、水杨酸酯、慢作用药物、金化合物、羟化氯喹、柳氮磺胺吡啶、慢作用药物的组合、皮质类固醇、细胞毒性药物、免疫抑制药物和 / 或抗体。

[0067] 在一个实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续至少 3 天。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续超过 30 天。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续超过 42 天。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续 8 周或更久。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续至少 12 周。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续至少 24 周。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续超过 24 周。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的定期投与持续 6 个月或更久。

[0068] 在一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 20%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 30%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 50%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状至少 70%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 100%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 300%。在另一实施例中,拉喹莫德和干扰素- $\beta$  的投与抑制复发性多发性硬化症的症状超过 1000%。

[0069] 在一个实施例中,拉喹莫德的量当单独服用时和干扰素- $\beta$  的量当单独服用时的每一者有效治疗人类患者。在另一实施例中,拉喹莫德的量当单独服用时、干扰素- $\beta$  的量当单独服用时或每种所述量当单独服用时并不有效治疗人类患者。

[0070] 本发明还提供一种封装,所述封装包含 a) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含一定量的拉喹莫德和药学上可接受的载剂;b) 第二药物组合物,所述第二药物组合物包含一定量的干扰素- $\beta$  和药学上可接受的载剂;和 c) 第一和第二药物组合物一起治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的使用说明书。

[0071] 在一个实施例中,第一药物组合物呈液体形式。在另一实施例中,第一药物组合物呈固体形式。在另一实施例中,第一药物组合物呈胶囊形式。在另一实施例中,第一药物组

合物呈片剂形式。在另一实施例中，片剂经抑制氧气接触核心的包衣包覆。在另一实施例中，包衣包含纤维素聚合物、脱粘剂、光亮剂和色素。

[0072] 在一个实施例中，第一药物组合物进一步包含甘露糖醇。在另一实施例中，第一药物组合物进一步包含碱化剂。在另一实施例中，碱化剂是葡甲胺。在另一实施例中，第一药物组合物进一步包含氧化还原剂。

[0073] 在一个实施例中，第一药物组合物是稳定的并且不含碱化剂或氧化还原剂。在另一实施例中，第一药物组合物不含碱化剂并且不含氧化还原剂。

[0074] 在一个实施例中，第一药物组合物是稳定的并且不含崩解剂。在另一实施例中，第一药物组合物进一步包含润滑剂。在另一实施例中，润滑剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中，润滑剂是硬脂基富马酸钠或硬脂酸镁。

[0075] 在一个实施例中，第一药物组合物进一步包含填充剂。在另一实施例中，填充剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中，填充剂是乳糖、单水合乳糖、淀粉、异麦芽糖、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经干燥的乳糖喷雾、无水乳糖或其组合。在另一实施例中，填充剂是甘露糖醇或单水合乳糖。

[0076] 在一个实施例中，封装进一步包含干燥剂。在另一实施例中，干燥剂是硅胶。

[0077] 在一个实施例中第一药物组合物是稳定的，水分含量不超过 4%。在另一实施例中，拉喹莫德以固体颗粒形式存在于组合物中。

[0078] 在一实施例中，封装是水分渗透性每升不超过 15 毫克 / 天的密封封装。在另一实施例中，密封封装是最大水分渗透性不超过 0.005 毫克 / 天的泡罩包装。在另一实施例中，密封封装是瓶。在另一实施例中，瓶经热感应衬垫封闭。在另一实施例中，密封封装包含 HDPE 瓶。在另一实施例中，密封封装包含氧气吸收剂。在另一实施例中，氧气吸收剂是铁。

[0079] 在一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是少于 0.6mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.1-40.0mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.1-2.5mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.25-2.0mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.5-1.2mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.25mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.3mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.5mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 0.6mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 1.0mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 1.2mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 1.5mg。在另一实施例中，第一组合物中拉喹莫德的量是 2.0mg。

[0080] 本发明还提供拉喹莫德，所述拉喹莫德在治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者中用作附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合。

[0081] 本发明还提供一种药物组合物，所述药物组合物包含一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ ，所述药物组合物用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者，其中所述拉喹莫德与所述干扰素- $\beta$  同步或同时投与。

[0082] 本发明还提供一种药物组合物，所述药物组合物包含一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$ 。

[0083] 在一个实施例中，药物组合物呈液体形式。在另一实施例中，药物组合物呈固体形式。在另一实施例中，药物组合物呈胶囊形式。在另一实施例中，药物组合物呈片剂形式。

在另一实施例中,片剂经抑制氧气接触核心的包衣包覆。在另一实施例中,包衣包含纤维素聚合物、脱粘剂、光亮剂和色素。

[0084] 在一个实施例中,药物组合物进一步包含甘露糖醇。在另一实施例中,药物组合物进一步包含碱化剂。在另一实施例中,碱化剂是葡甲胺。在另一实施例中,药物组合物进一步包含氧化还原剂。

[0085] 在一个实施例中,药物组合物不含碱化剂或氧化还原剂。在另一实施例中,药物组合物不含碱化剂并且不含氧化还原剂。

[0086] 在一个实施例中,药物组合物是稳定的并且不含崩解剂。在另一实施例中,药物组合物进一步包含润滑剂。在另一实施例中,润滑剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,润滑剂是硬脂基富马酸钠或硬脂酸镁。

[0087] 在一实施例中,药物组合物进一步包含填充剂。在另一实施例中,填充剂以固体颗粒形式存在于组合物中。在另一实施例中,填充剂是乳糖、单水合乳糖、淀粉、异麦芽糖、甘露糖醇、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、经干燥的乳糖喷雾、无水乳糖或其组合。在另一实施例中,填充剂是甘露糖醇或单水合乳糖。

[0088] 在一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是少于 0.6mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.1-40.0mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.1-2.5mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.25-2.0mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.5-1.2mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.25mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.3mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.5mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 0.6mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 1.0mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 1.2mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 1.5mg。在另一实施例中,组合物中拉喹莫德的量是 2.0mg。

[0089] 本发明进一步提供一种一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  的用途,所述一定量的拉喹莫德和一定量的干扰素- $\beta$  用于制备治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的人类患者的组合,其中所述拉喹莫德与所述干扰素- $\beta$  同步或同时投与。

[0090] 本发明还提供包含一定量的拉喹莫德的药物组合物,所述药物组合物作为干扰素- $\beta$  的附加疗法或与干扰素- $\beta$  组合用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的个体,这通过向所述个体定期投与所述药物组合物和所述干扰素- $\beta$  来进行。

[0091] 本发明进一步提供包含一定量的干扰素- $\beta$  的药物组合物,所述药物组合物作为拉喹莫德的附加疗法或与拉喹莫德组合用于治疗受多发性硬化症折磨或呈现临床孤立综合症的个体,这通过向所述个体定期投与所述药物组合物和所述拉喹莫德来进行。

[0092] 对于前述实施例来说,本文中所披露的每个实施例预期适用于其他所披露的实施例中的每一者。另外,封装和药物组合物实施例中所列举的要素可以用于本文中所述的方法实施例中。

[0093] 拉喹莫德

[0094] 拉喹莫德混合物、组合物和其制造方法描述于例如美国专利第 6,077,851 号、美国专利第 7,884,208 号、美国专利第 7,989,473 号、美国专利第 8,178,127 号、美国申请公开第 2010-0055072 号、美国申请公开第 2012-0010238 号和美国申请公开第 2012-0010239 号中,其中每一者都特此以其全文引用的方式并入本申请中。

[0095] 拉喹莫德用于治疗各种病况的用途和相应剂量和方案描述于美国专利第 6,077,851 号(多发性硬化症、胰岛素依赖型糖尿病、全身性红斑狼疮症、类风湿性关节炎、发炎性肠病、牛皮癣、发炎性呼吸道病症、动脉粥样硬化、中风和阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease))、美国申请公开第 2011-0027219 号(克罗恩氏病(Crohn's disease))、美国申请公开第 2010-0322900 号(复发缓解型多发性硬化症)、美国申请公开第 2011-0034508 号(脑衍生神经营养因子(BDNF)相关疾病)、美国申请公开第 2011-0218179 号(活性狼疮肾炎)、美国申请公开第 2011-0218203 号(类风湿性关节炎)、美国申请公开第 2011-0217295 号(活性狼疮关节炎)和美国申请公开第 2012-0142730 号(在 MS 患者中减少疲劳、提高生活品质和提供神经保护)中,其中每一者都特此以其全文引用的方式并入本申请中。

[0096] 市售干扰素  $\beta$  (IFN- $\beta$ )

[0097] 市售 IFN- $\beta$  包括 Avonex<sup>®</sup>、Betaseron<sup>®</sup>、Extavia<sup>®</sup> 和 Rebif<sup>®</sup>。所推荐的用于治疗 MS 的 Avonex<sup>®</sup> 剂量是每周一次注射 30mcg 到肌肉中。所推荐的用于治疗 MS 的 Betaseron<sup>®</sup> 剂量是每隔一天注射(皮下) 0.25mg。所推荐的用于治疗 MS 的 Extavia<sup>®</sup> 剂量是每隔一天皮下注射 0.25mg。所推荐的用于治疗 MS 的 Rebif<sup>®</sup> 剂量是一周三次皮下注射 22mcg 或 44mcg。

[0098] 如本申请中所使用的拉喹莫德的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、铝盐和铁盐。拉喹莫德的盐配制品和其制备方法描述于例如美国专利第 7,589,208 号和 PCT 国际申请公开第 W02005/074899 号中,所述文献特此以引用的方式并入本申请中。

[0099] 拉喹莫德可以与针对既定投药形式并且按照常规药物实践适当选择的合适药物稀释剂、增量剂、赋形剂或载剂(在本文中统称为药学上可接受的载剂)混合投与。所述单位将呈适用于经口投与的形式。拉喹莫德可以单独投与,但一般与药学上可接受的载剂混合投与,并且以片剂或胶囊、脂质体形式或以聚结粉末形式共同投与。合适固体载剂的实例包括乳糖、蔗糖明胶和琼脂。胶囊或片剂可以被配制和制得以易于吞咽或咀嚼;其他固体形式包括颗粒剂和散装粉剂。

[0100] 片剂可以含有合适的粘合剂、润滑剂、崩解性试剂(崩解剂)、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔融剂。举例来说,对于以片剂或胶囊的单位剂型经口投与,活性药物组分可以与口服、无毒、药学上可接受的惰性载剂组合,所述惰性载剂例如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纤维素等。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或  $\beta$ -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、黄耆胶或海藻酸钠)、聚维酮(povidone)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂基富马酸钠、滑石等。分解者(崩解剂)包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土(bentonite)、三仙胶(xanthan gum)、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠等。

[0101] 可以用于配制本发明的口服剂型的技术、药学上可接受的载剂和赋形剂的特定实例描述于例如美国专利第 7,589,208 号、PCT 国际申请公开第 W02005/074899 号、第 W02007/047863 号和第 W02007/146248 号中。

[0102] 用于制造适用于本发明中的剂型的一般技术和组合物描述于以下参考文献中:

现代药剂学(Modern Pharmaceutics), 第9章和第10章(班克和罗兹(Banker&Rhodes)编, 1979); 药物剂型: 片剂(Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)(利伯曼(Lieberman)等人, 1981); 安塞尔(Ansel), 药物剂型导论(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms), 第2版(1976); 雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版(麦克出版公司(Mack Publishing Company), 宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton, Pa.), 1985); 制药科学进展(Advances in Pharmaceutical Sciences)(大卫甘德顿(David Ganderton), 特雷弗琼斯(Trevor Jones)编, 1992); 制药科学进展第7卷(大卫甘德顿, 特雷弗琼斯, 詹姆斯麦金蒂(James McGinity)编, 1995); 用于药物剂型的水性聚合物包衣(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms)(药物与制药科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 系列36)(詹姆斯麦吉尼蒂编, 1989); 颗粒药物载体: 治疗应用(Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications): 药物与制药科学, 第61卷(阿兰罗兰(Alain Rolland)编, 1993); 胃肠道的药物递送(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(埃利斯霍伍德生物学图书(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences). 制药技术丛书(Series in Pharmaceutical Technology); J. G. 哈迪(J. G. Hardy), S. S. 戴维斯(S. S. Davis), 克莱夫 G. 威尔逊(Clive G. Wilson)编); 现代药剂学(Modern Pharmaceutics), 药物与制药科学, 第40卷(吉尔伯特 S. 班克(Gilbert S. Banker), 克里斯多佛 T. 罗兹(Christopher T. Rhodes)编)。这些参考文献特此以其全文引用的方式并入本申请中。

[0103] 披露了一种使用拉喹莫德与干扰素- $\beta$  治疗受复发性多发性硬化症折磨的人类患者的方法, 所述方法提供比单独每种药剂更有效的治疗。拉喹莫德用于复发性多发性硬化症的用途先前已在例如美国专利第 6, 077, 851 号中提出。然而, 本发明人已经意外地发现, 对于治疗复发性多发性硬化症来说, 拉喹莫德与干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 的组合与单独的每种药剂相比特别有效。

#### [0104] 术语

[0105] 如本文中所用, 并且除非另外说明, 否则以下术语中的每一者都应具有下文所阐述的定义。

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

[0107] 如本文中所用, 拉喹莫德的如以毫克为单位测量的“量”或“剂量”是指不论制剂形式如何, 制剂中存在的拉喹莫德酸的毫克数。“0.6mg 拉喹莫德的剂量”意指制剂中拉喹莫德酸的量是 0.6mg, 与制剂形式无关。因此, 当呈盐(例如拉喹莫德钠盐)形式时, 提供 0.6mg 拉喹莫德的剂量所需的盐形式的重量由于存在另一盐离子而会多于 0.6mg (例如 0.64mg)。

[0108] 如本文中所用, “约”在数值或范围的情况下意指所列举或所要求的数值或范围的 $\pm 10\%$ 。

[0109] 如本文中所用, “不含”化学实体的组合物意指组合物含有(如果有的话)一定量无法避免的化学实体, 但所述化学实体不是配制品的一部分, 并且在制造方法的任何部分期间肯定不被添加。举例来说, “不含”碱化剂的组合物意指碱化剂(如果存在的话)按重量计占组合物少数组分。当组合物“不含”一组分时, 组合物优选地包含少于 0.1 重量%、0.05 重量%、0.02 重量% 或 0.01 重量% 的所述组分。

[0110] 如本文中所用, “碱化剂”与术语“碱性反应组分”或“碱性剂”可互换地使用, 并且

是指中和使用其的药物组合物中的质子并且提升其 pH 值的任何药学上可接受的赋形剂。

[0111] 如本文中所用,“氧化还原剂”是指一组包括“抗氧化剂”、“还原剂”和“螯合剂”的化学品。

[0112] 如本文中所用,“抗氧化剂”是指选自以下各者组成的群组的化合物:生育酚、蛋氨酸、谷胱甘肽、生育三烯酚、二甲基甘氨酸、甜菜碱、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、姜黄提取物(turmerin)、维生素 E、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚、甲磺酸去铁敏、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、没食子酸丙酯、偏亚硫酸氢钠或偏亚硫酸氢钾、亚硫酸钠或亚硫酸钾、 $\alpha$  生育酚或其衍生物、抗坏血酸钠、依地酸二钠(disodium edentate)、BHA (丁基化羟基苯甲醚)、所提及化合物的药学上可接受的盐或酯和其混合物。

[0113] 如本文中所述的术语“抗氧化剂”还指类黄酮(Flavonoid),例如选自以下群组的那些:槲皮素、桑色素、柚皮素和桔皮素、紫杉叶素、阿福豆苷、栎素、杨梅树皮苷、染料木素、芹黄素和鹰嘴豆芽素 A、黄酮、夫拉平度(flavopiridol)、异黄酮(例如大豆异黄酮)、染料木素、儿茶素(例如茶儿茶素、表没食子儿茶素没食子酸酯)、黄酮醇、表儿茶素、桔皮素、白杨素、洋芫荽苷、桔皮苷、木犀草素和芸香苷。

[0114] 如本文中所用,“还原剂”是指选自以下各者组成的群组的化合物:含硫醇化合物、硫代甘油、巯基乙醇、硫代乙二醇、硫代二甘醇、半胱氨酸、硫代葡萄糖、二硫苏糖醇(DTT)、二巯基-双马来酰亚氨基乙烷(DTME)、2,6-双叔丁基-4-甲酚(BHT)、连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲脒偏亚硫酸氢钠和亚硫酸氢铵。

[0115] 如本文中所用,“螯合剂”是指选自以下各者组成的群组的化合物:青霉胺、曲恩汀(trientine)、N,N'-二乙基二硫代氨基甲酸盐(DDC)、2,3,2'-四胺(2,3,2'-tet)、新亚铜试剂(neocuproine)、N,N,N',N'-四(2-吡啶基甲基)乙二胺(TPEN)、1,10-菲罗啉(PHE)、四乙烯五胺、三乙烯四胺和三(2-羧乙基)膦(TCEP)、铁草铵、CP94、EDTA、甲烷磺酸盐形式的去铁胺 B (DFO) (也称为甲磺酸去铁敏 B (DFOM))、来自诺华(Novartis) (先前汽巴-嘉基(Ciba-Giegy)) 的甲磺酸去铁胺和去铁铁蛋白。

[0116] 如本文中所用,当组合物在储存期间保持活性药物成分的物理稳定性 / 完整性和 / 或化学稳定性 / 完整性时,药物组合物是“稳定的”。此外,“稳定药物组合物”特征在于其降解产物的水平与其在时间零点的水平相比,在 40°C / 75%RH 下 6 个月之后不超过 5% 或在 55°C / 75%RH 下两周之后不超过 3%。

[0117] 如本文中所用,“组合”意指通过同步或同时投与用于治疗中的试剂的集合。同步投与是指投与拉喹莫德与 IFN- $\beta$  的混合物(真实混合物、悬浮液、乳液或其他物理组合)。在这种情况下,组合可以是仅在投与之前合并的拉喹莫德与 IFN- $\beta$  的混合物或各别容器。同时投与是指同时或在彼此足够接近的时间各别投与拉喹莫德与 IFN- $\beta$ ,使得相对于单独的拉喹莫德或 IFN- $\beta$  的活性观测到协同活性。

[0118] 如本文中所用,“附加”或“附加治疗”意指用于治疗中的试剂的集合,其中接收治疗的个体开始一或多种试剂的第一治疗方案,随后除了所述第一治疗方案之外,开始一或多种不同试剂的第二治疗方案,以使得并非所有用于治疗中的试剂都同时开始。举例来说,向已经接收 IFN- $\beta$  治疗的患者增加拉喹莫德治疗。

[0119] 如本文中所用,当提及拉喹莫德和 / 或干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 的量时,“有效”是指



当以本发明的方式使用时,拉喹莫德和 / 或干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 的足以产生所要治疗反应而无过度不良副作用(例如毒性、刺激或过敏反应)、与合理利益 / 风险比率相称的数量。

[0120] “向个体投与”或“向(人类)患者投与”意指向个体 / 患者给出、分配或施用药品、药物或治疗以减轻、治愈或减少与例如病理病况的病况相关的症状。

[0121] 如本文中所述的“治疗”涵盖例如诱导疾病或病症(例如 RMS)的抑制、消退或停滞,或减轻、抑止、抑制、降低疾病或病症的严重程度,将其消除或实质上消除,或改善其症状。“治疗”在应用于呈现 CIS 的患者时可以意指在经历了与多发性硬化症一致的第一次临床发病并且具有罹患 CDMS 的高风险的患者中延迟临床确诊多发性硬化症(CDMS)的发作,延迟向 CDMS 的进程,降低向 CDMS 转化的风险,或降低复发频率。

[0122] 在个体中“抑制”疾病进展或疾病并发症意指在个体中预防或减少疾病进展和 / 或疾病并发症。

[0123] 与 RMS 相关的“症状”包括任何与 RMS 相关的临床或实验室表现,并且不限于个体可以感觉或观测到的症状。

[0124] 如本文中所述,“受复发性多发性硬化症折磨的个体”意指已经临床诊断为患有复发性多发性硬化症(RMS)的个体,所述复发性多发性硬化症包括复发缓解型多发性硬化症(RRMS)和继发进行型多发性硬化症(SPMS)。

[0125] 如本文中所述,“基线”处的个体是在投与拉喹莫德之前的个体。

[0126] 如本文中所述的“有罹患 MS 风险的患者”(即临床确诊 MS)是呈现 MS 的已知风险因素中任一者的患者。MS 的已知风险因素包括以下中的任一者:临床孤立综合症(CIS)、在无病变情况下 MS 的单次发作暗示、在无临床发作情况下存在病变(在 CNS、PNS 或髓鞘中的任一者中)、环境因素(地理位置、气候、饮食、毒素、日光)、遗传学(编码 HLA-DRB1、IL7R- $\alpha$  和 IL2R- $\alpha$  的基因的变异)和免疫组分(例如经艾伯斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)病毒感染、高亲合力 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、抗 NF-L、抗 CSF114(Glc))。

[0127] 如本文中所述的“临床孤立综合症(CIS)”是指 1) MS 的单一临床发作(在本文中“第一临床事件”和“第一脱髓鞘事件”可互换地使用)暗示,所述暗示例如呈现为以下的发作:视神经炎、视力模糊、复视、非自主快速眼球移动、失明、平衡缺失、震颤、共济失调、眩晕、肢体笨拙、缺乏协调、一或多个肢端虚弱、肌肉张力改变、肌肉僵硬、痉挛、发麻、感觉异常、灼热感、肌肉痛、面痛、三叉神经痛、刺痛(stabbing sharp pain)、灼麻痛(burning tingling pain)、说话迟缓、吐字不清、说话节奏改变、吞咽困难、疲劳、膀胱问题(包括尿急、尿频、排尿不尽和失禁)、肠道问题(包括便秘和肠道控制缺失)、阳痿、性唤起减少、感觉缺失、对热敏感、短期记忆缺失、集中度缺失或判断或推理缺失;和 2) MS 的至少一个病变暗示。在一特定实例中,CIS 诊断将基于单一临床发作和 MS 的至少 2 个经测量直径是 6mm 或更大的病变暗示。

[0128] “复发率”是每单位时间确定的复发的次数。“年复发率(Annualized relapse rate)”是每个患者的确定的复发次数的平均值乘以 365 并且除以患者服用研究药物的天数。

[0129] “扩展的残疾状态量表”或“EDSS”是一种常用以将患有多发性硬化症的人的病况分类并且标准化的评级系统。分数范围从 0.0 (表示正常的神经检查)到 10.0 (表示因 MS 而死亡)。分数是基于神经测试和对功能系统(FS)的检查,所述功能系统是中枢神经系统中

控制身体功能的区域。功能系统是：锥体(行走能力)、小脑(协调)、脑干(语言和吞咽)、感觉(触觉和痛觉)、肠和膀胱功能、视觉、心理和其他(包括因 MS 所致的任何其他神经发现)(库茨科 JF (Kurtzke JF), 1983)。

[0130] EDSS 的“确定的进展”或如通过 EDSS 分数测量的“确定的疾病进展”定义为相对于基线 EDSS 增加 1 分持续至少 3 个月。另外,在复发期间不能确定进展。

[0131] “不良事件”或“AE”意指被投与医疗产品的临床试验个体发生的任何不幸的医学事件,并且它与治疗不具有因果关系。因此,不良事件可能是任何不利并且非预期的征象,包括与使用研究用医疗产品在时间上相关的异常实验室发现、症状或疾病,不管是否被视为与研究用医疗产品相关。

[0132] “Gd 增强的病变”是指在使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变。由于 Gd 增强的病变典型地在病变形成的六周时间内发生,故钆增强提供了关于病变时间的信息。

[0133] “磁化传递成像(Magnetization Transfer Imaging)”或“MTI”是基于体相水(bulk water)质子与大分子质子之间的磁化相互相用(经由两极和 / 或化学交换)。通过向大分子质子施加偏共振射频脉冲,这些质子的饱和度则被传递到体相水质子。结果是信号取决于组织大分子与体相水之间的 MT 幅度而减小(可见质子的净磁化减少)。“MT”或“磁化传递”是指纵向磁化从运动受限的水的氢核传递到以许多自由度移动的水的氢核。使用 MTI,可以看到存在或不存在大分子(例如在膜或脑组织中)(梅塔(Mehta), 1996 ;格罗斯曼(Grossman), 1994)。

[0134] “磁化共振波谱法(Magnetization Resonance Spectroscopy)”或“MRS”是一种与磁共振成像(MRI)相关的专门技术。MRS 被用以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波谱。这种特征被用以诊断某些代谢障碍、尤其是影响脑的代谢障碍(罗森(Rosen), 2007),以及提供关于肿瘤代谢的信息(戈尔德(Golder), 2007)。

[0135] 如本文中所用,“活动能力”是指任何涉及行走、行走速度、步态、腿部肌肉强度、腿部功能的能力和有或无帮助下移动的能力。活动能力可以由若干测试中的一或多者来评估,包括(但不限于)步行指数、定时 25 英尺行走、六分钟行走(6MW)、下肢徒手肌力测试(LEMMT)和 EDSS。活动能力还可以由个体例如通过问卷报道,包括(但不限于)12 项多发性硬化症行走量表(MSWs-12)。减弱的活动能力是指涉及活动能力的任何损伤、困难或残疾。

[0136] “T1 加权的 MRI 影像”是指突出 T1 造影的 MR 影像,通过所述影像可以观测病变。T1 加权的 MRI 影像中的异常区域是“低强度”并且呈现为暗点。这些点一般是较早的病变。

[0137] “T2 加权的 MRI 影像”是指突出 T2 造影的 MR 影像,通过所述影像可以观测病变。T2 病变表示新的炎性活动。

[0138] “六分钟行走(6MW)测试”是经开发在 COPD 患者中评估运动能力的常用测试(盖亚特(Guyatt), 1985)。它还已经用于在多发性硬化症患者中测量活动能力(临床试验网站(Clinical Trials Website))。

[0139] “定时 25 英尺行走”或“T25-FW”是基于定时 25 行走的定量活动能力和腿部功能性能测试。患者被指引到清楚地标记的 25 英尺时程的一端,并且经指示尽可能快速但安全地行走 25 英尺。时间从起始指示开始计算,并且当患者到达 25 英尺标记时结束。通过使

患者向回行走相同距离,即刻再次执行任务。当进行这个任务时,患者可以使用辅助装置。T25-FW 的分数是两个完成的试验的平均值。这个分数可以个别地使用或用作 MSFC 复合分数的一部分(国家 MS 学会网站(National MS Society Website))。

[0140] 多发性硬化症的一种主要症状是疲劳。疲劳可以通过若干测试来测量,包括(但不限于)法国有效版的疲劳影响量表(EMIF-SEP)分数降低和欧洲生活品质(EuroQoL)问卷(EQ5D)。其他测试,包括(但不限于)临床医生总体印象变化(CGIC)和个体总体印象(SGI)以及 EQ-5D,可以用以评估 MS 患者的一般健康状况和生活品质。

[0141] “步行指数”或“AI”是一种由豪泽(Hauser)等人开发的通过评估行走 25 英尺所需的时间和辅助程度来评估活动能力的评级量表。分数范围从 0(无症状并且完全能活动)到 10(卧床不起)。患者被要求尽可能快速并且安全地行走标记的 25 英尺路程。检查人记录下所需要的时间和辅助类型(例如手杖、助行器、拐杖)。(豪泽,1983)

[0142] “EQ-5D”是一种用作适用于一系列健康状况和治疗的健康结果的量度的标准化问卷工具。它提供有关健康状况的简单描述性概评和单一指数值,可以用于健康护理的临床和经济评估以及群体健康调查中。EQ-5D 是由“EuroQoL”小组所开发,这一小组包含来自英国、芬兰、荷兰、挪威和瑞典的七个中心的国际性多语种、多学科研究人员组成的网络。EQ-5D 问卷是在公共领域中进行并且可以从 EuroQoL 获得。

[0143] “SF-36”是一个具有 36 个问题的多目的、简短形式的健康状况调查,它得到有关功能健康和幸福感分数的 8 项量表概评以及基于心理测量的身心健康概括性量度和基于偏好的健康效用指数(health utility index)。与针对特定年龄、疾病或治疗组的量度相对,它是一种通用量度。所述调查是由罗得岛州普罗维登斯(Providence, RI)的质量度量公司(QualityMetric, Inc.)开发,并且可以从所述公司获得。

[0144] “药学上可接受的载剂”是指适合用于人类和/或动物而没有过度不良副作用(例如毒性、刺激和过敏反应)并且与合理的利益/风险比率相称的载剂或赋形剂。它可以是用于向个体递送本发明化合物的药学上可接受的溶剂、悬浮剂或媒剂。

[0145] 应了解,在提供参数范围时,这一范围内的所有整数和其十分位数也由本发明提供。举例来说,“0.1-2.5 毫克/天”包括 0.1 毫克/天、0.2 毫克/天、0.3 毫克/天等直到 2.5 毫克/天。

[0146] 参考以下实验详情将更好地理解本发明,但本领域的技术人员将易于理解,详述的具体实验仅说明本发明,而本发明更完整地描述于之前的权利要求书中。

#### [0147] 实验详情

#### [0148] 实例 1:评估拉喹莫德在用醋酸格拉替雷(GA)或干扰素- $\beta$ (IFN- $\beta$ )治疗的小鼠中的附加作用

[0149] 将小鼠用单独的或附加醋酸格拉替雷(12.5mg/kg)或 IFN- $\beta$  (500,000IU/小鼠)的次最佳剂量的拉喹莫德(10mg/kg)治疗。在两种情况下,当与单独的每种治疗相比时,组合治疗都导致功效提高。

#### [0150] 实例 2:每天皮下(s.c.)单独或与拉喹莫德组合投与的干扰素- $\beta$ 在 C57BI 小鼠的慢性 EAE 中的活性

[0151] 实验性自体免疫脑脊髓炎(EAE)是人类 CNS 脱髓鞘疾病(包括 MS)的动物模型(主要在啮齿动物情况下使用)。在 C57B1 品系小鼠中选择 MOG 诱导的 EAE,这是由于它是一种

用以测试候选分子对于 MS 治疗的功效的确立的 EAE 模型。

[0152] 在这个实验中,向 C57BI 小鼠的慢性 MOG 诱导的 EAE 每天皮下(s. c.)单独或与拉啞莫德组合投与干扰素- $\beta$ 。两者都从研究开始时在 C57BI 小鼠的 MOG 诱导的 EAE 中投与。

[0153] 一般设计

[0154] 在所有小鼠中通过注射致脑炎(encephalitogenic)乳液(MOG/CFA)并且在第一天和 48 小时之后腹膜内注射百日咳(Pertussis)毒素来诱导疾病。每天一次(QD)通过皮下途径投与 50,000 和 5000,000IU/小鼠剂量水平的 IFN- $\beta$ 。每天一次(QD)通过口服途径投与 10 和 25 毫克/小鼠剂量水平的拉啞莫德。IFN- $\beta$  和拉啞莫德两者都预防性从疾病诱导(第 1 天)直到研究终止投与。在预防性和治疗性方案中预防性(第 1-7 天)或从发作(第 8-18 天)治疗其他两组 500,000 剂量水平的 IFN- $\beta$  以研究 IFN- $\beta$  的活性。

[0155] 材料

[0156] 干扰素  $\beta$ -1a (IFN- $\beta$ ) (Rebif<sup>®</sup>, 44  $\mu$ g/0.5ml/注射器,等效于  $1.2 \times 10^7$  个单位(IU)/0.5ml/注射器)、拉啞莫德、PBS (西格马(Sigma))、百日咳毒素(西格马)、MOG35-55 (Mnf Novatide)、完全弗氏佐剂(Complete Freund's Adjuvant, CFA) (西格马)、生理食盐水(Mnf-DEMO S.A)。

[0157] 健康、未经产、非怀孕雌性 C57BL/6 品系小鼠用于研究中。动物在接收时称重 18-22 克并且是约 8 周大。在交付当天记录动物的体重。在治疗开始之前,将明显健康的动物任意分配到研究组。

[0158] 程序

[0159] 通过注射致脑炎混合物(乳液)诱导 EAE,所述混合物由 MOG (150.0  $\mu$ g/小鼠)和含有结核分枝杆菌(M. tuberculosis)的 CFA(1mg MG/ml CFA)组成。将 0.2ml 体积的致脑炎乳液皮下注射到每只小鼠的肋腹中(剂量=0.15mg MOG 和 0.2mg MT/小鼠)。在诱导当天和 48 小时之后腹膜内注射 0.2ml 剂量体积的百日咳毒素(总量是 0.2  $\mu$ g/小鼠;100.0ng/0.2ml/小鼠)。

[0160] 将小鼠分配到每组 13 只小鼠的以下治疗组中。

[0161] 表 1:实验设计

[0162]

| 组 | 治疗组(治疗起始)          | 剂量/天                     | 投药途径            | 方案                                                |
|---|--------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| 1 | 媒介                 | 10 ml/kg                 | SC, QD          | 拉啞莫德(从第 1 到 30 天每天)和 IFN- $\beta$ (从第 1 到 18 天每天) |
| 2 | 拉啞莫德               | 10 mg/kg                 | 口服, QD          |                                                   |
| 2 | 拉啞莫德               | 25 mg/kg                 | 口服, QD          |                                                   |
| 4 | IFN- $\beta$       | 50,000 IU/小鼠             | SC, QD          |                                                   |
| 5 | IFN- $\beta$       | 500,000 IU/小鼠            | SC, QD          |                                                   |
| 6 | 拉啞莫德+ IFN- $\beta$ | 10 mg/kg + 50,000 IU/小鼠  | 口服(QD) + SC(QD) |                                                   |
| 7 | 拉啞莫德+ IFN- $\beta$ | 10 mg/kg + 500,000 IU/小鼠 | 口服(QD) + SC(QD) |                                                   |
| 8 | IFN- $\beta$       | 500,000 IU/小鼠            | SC, QD          | 第 1 到 7 天(预防性)                                    |
| 9 | IFN- $\beta$       | 500,000 IU/小鼠            |                 | 第 8 到 18 天(治疗性)                                   |

[0163] 通过皮下途径向小鼠投与  $200 \mu\text{l}$ /小鼠体积剂量水平的各种浓度的 IFN- $\beta$  ( $2.5 \times 10^6$  和  $2.5 \times 10^5 \text{IU/ml}$ ), 分别等效于 50,000 和 500,000IU/小鼠。

[0164] 从第 1 天每天一次(QD)投与拉啞莫德制剂。在拉啞莫德与 IFN- $\beta$  投与之间维持四小时时间间隔。

[0165] 实验观测结果

[0166] 每天一次检查所有动物以检测是否有垂死的。还每周一次对小鼠进行称重。此外, 从 EAE 诱导后第 8 天每天观测小鼠, 并且对 EAE 临床征象进行评估。将分数根据下表 2 中所述的等级记录在观测结果卡上。

[0167] 表 2: 评估 EAE 临床征象

[0168]

| 分数 | 征象      | 描述                     |
|----|---------|------------------------|
| 0  | 正常行为    | 无神经学征象。                |
| 1  | 尾部无力    | 部分或整个尾部无力和下垂。          |
| 2  | 正位反射    | 动物当仰卧时难以滚动成脚着地         |
| 3  | 后腿虚弱    | 摇摆地行走 - 当小鼠行走时, 后腿不稳定  |
| 4  | 后腿麻痹    | 小鼠拖动其后腿, 但能够使用其前腿四处移动  |
| 5  | 完全麻痹    | 小鼠无法四处移动, 它看上去更瘦弱和更憔悴。 |
| 6  | 垂死 / 死亡 |                        |

[0169] 将分数是 1 和更高的所有小鼠视为生病。当出现第一临床征象时, 向所有小鼠给予浸泡在水中的食物, 其扩散到笼子的垫褥上的不同位置。出于计算目的, 推进被杀死或死亡(6)的动物的评估。

[0170] 结果解释

[0171] 疾病发病率(疾病率)的计算

[0172] • 对每一组中生病动物的数目求和。

[0173] • 如下计算疾病发病率:

[0174]

$$\text{疾病发病率} = \left( \frac{\text{治疗组中生病小鼠的数目}}{\text{对照组中生病小鼠的数目}} \right)$$

[0175] • 如下计算发病率的抑制百分比:

[0176]

$$\text{发病率抑制 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{治疗组中生病小鼠的数目}}{\text{对照组中生病小鼠的数目}} \right) \times 100$$

[0177] 死亡 / 垂死率(死亡率)的计算

[0178] • 对每一组中死亡或垂死动物的数目求和。

[0179] • 如下计算疾病死亡率：

[0180]

$$\text{疾病死亡率} = \left( \frac{\text{治疗组中死亡或垂死小鼠的数目}}{\text{对照组中死亡或垂死小鼠的数目}} \right)$$

[0181] • 如下计算死亡率的抑制百分比：

[0182]

$$\text{死亡率抑制 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{治疗组中死亡或垂死小鼠的数目}}{\text{对照组中死亡或垂死小鼠的数目}} \right) \times 100$$

[0183] 疾病持续时间的计算

[0184] • 如下计算疾病的平均持续时间(以天数表示)：

[0185]

$$\text{平均持续时间} = \left( \frac{\sum \text{每只小鼠的疾病持续时间}}{\text{组中小鼠的数目}} \right)$$

[0186] 疾病的平均发作延迟的计算

[0187] • 如下计算疾病的平均发作(以天数表示)：

[0188]

$$\text{平均发作} = \left( \frac{\sum \text{每只小鼠的疾病发作}}{\text{组中小鼠的数目}} \right)$$

[0189] • 通过从测试组减去对照组中疾病的平均发作, 计算疾病的平均发作延迟(以天数表示)。

[0190] 平均最大分数和抑制百分比的计算

[0191] • 如下计算每一组的平均最大分数(MMS)：

[0192]

$$MMS = \left( \frac{\sum \text{每只小鼠的最大分数}}{\text{组中小鼠的数目}} \right)$$

[0193] • 如下计算 MMS 的抑制百分比：

[0194]

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

[0195] 组平均分数和抑制百分比的计算

[0196] • 对测试组中每只小鼠的每天分数求和, 并且如下计算个体平均每天分数(IMS)：

[0197]

$$IMS = \left( \frac{\sum \text{小鼠的每天分数}}{\text{观测时间 (天数)}} \right)$$

[0198] • 如下计算组平均分数(GMS)：

[0199]

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

[0200] • 如下计算抑制百分比：

[0201]

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

[0202] 结果 / 讨论

[0203] 每一组的发病率、死亡率、平均最大分数(MMS)、组平均分数(GMS)、疾病持续时间、疾病发作和活性与经媒剂治疗的对照组相比的汇总展示在下表 3 中。

[0204] 表 3 :与媒剂相比的死亡率、发病率、MMS、GMS、持续时间和发作和 EAE 抑制

[0205]

| 治疗 | 死亡率 | 发病率 | 抑制%<br>1 | MMS<br>值 | 抑制%<br>2 | GMS<br>值 | 抑制% 3 | 平均发作<br>(天数) | 平均持续<br>时间(天<br>数) |
|----|-----|-----|----------|----------|----------|----------|-------|--------------|--------------------|
|----|-----|-----|----------|----------|----------|----------|-------|--------------|--------------------|

[0206]

|                                               |      |       |       |         |                  |         |                                |                      |                     |
|-----------------------------------------------|------|-------|-------|---------|------------------|---------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
| 阴性对照媒剂<br>10 ml/kg (生理盐<br>水)                 | 0/13 | 13/13 | -     | 3.2±1.0 | -                | 2.0±1.0 | -                              | 10.5±1.3             | 18.1±4.63           |
| 拉啞莫德<br>10 mg/kg                              | 0/13 | 8/13  | 38.5% | 1.8±1.7 | 43.8%<br>p= 0.04 | 0.8±0.8 | 60.0%<br>p=0.003               | 21.3±8.2<br>p=<0.001 | 9.2±8.3<br>p=0.001  |
| 拉啞莫德<br>25 mg/kg                              | 0/15 | 5/15  | 61.5% | 0.8±1.3 | 75.0%<br>p<0.001 | 0.3±0.5 | 85.0%<br>p=<0.001<br>(p<0.001) | 25.7±7.8<br>P=<0.001 | 5.0±7.4<br>p=<0.001 |
| IFN-β<br>50,000 IU/小鼠                         | 0/13 | 11/13 | 15.4% | 2.6±1.4 | 18.8%<br>P=0.2   | 1.7±1.0 | 15.0%<br>p=0.3                 | 14.9±7.3<br>p=0.003  | 15.4±7.8<br>p=0.3   |
| IFN-β<br>500,000 IU/小鼠                        | 0/13 | 12/13 | 7.7%  | 1.7±1.0 | 46.9%<br>p=0.001 | 0.9±0.7 | 55.0%<br>p=0.007<br>(p<0.001)  | 14.7±5.1<br>p<0.001  | 13.9±6.1<br>p=0.01  |
| 拉啞莫德 +<br>IFN-β<br>10 mg/kg +<br>50,000 IU/小鼠 | 0/13 | 4/13  | 69.2% | 1.0±1.7 | 68.8%<br>p=0.003 | 0.5±0.9 | 75.0%<br>p=0.001               | 26.4±7.3<br>p=<0.001 | 17.6±2.7<br>p=0.3   |
| 拉啞莫德<br>+IFN-β<br>10 mg/kg +<br>500,000 IU/小鼠 | 0/15 | 5/15  | 61.5% | 0.8±1.2 | 75.0%<br>P<0.001 | 0.2±0.3 | 90.0%<br>P<0.001<br>(p<0.001)  | 27.6±5.4<br>P<0.001  | 3.4±5.4<br>P<0.001  |
| IFN-β (第 1 到 7<br>天)<br>500,000 IU/小鼠         | 0/13 | 13/13 | 0%    | 3.1±0.3 | 3.1%<br>p=0.4    | 1.7±0.4 | 15.0%<br>p=0.4                 | 12.9±1.3<br>p<0.001  | 17.5±1.7<br>p=0.09  |
| IFN-β (第 8 到<br>30 天)<br>500,000 IU/小鼠        | 0/13 | 10/13 | 23.1% | 2.3±1.7 | 28.1%<br>p=0.1   | 1.3±1.1 | 35.0%<br>p=0.05<br>(p<0.001)   | 16.5±8.4<br>p=0.008  | 12.2±8.7<br>p=0.04  |

[0207] 与拉啞莫德(10mg/kg)组合投与 IFN-β 的群组与经拉啞莫德(10mg/kg)治疗的群

组相比的活性展示在下表 4 中。

[0208] 表 4 :单独和与 IFN- $\beta$  组合的拉喹莫德与拉喹莫德 (10mg/kg) 的比较。

[0209]

| 治疗                                           | 死亡率  | 发病率  | 抑制 % 1 | MMS           | 抑制 % 2          | GMS           | 抑制 % 3          | 平均发作 (天数)                 | 平均持续时间 (天数)               |
|----------------------------------------------|------|------|--------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 拉喹莫德 10 mg/kg                                | 0/13 | 8/13 | -      | 1.8 $\pm$ 1.7 | -               | 0.8 $\pm$ 0.8 | -               | 21.4 $\pm$ 8.2            | 9.2 $\pm$ 8.3             |
| 拉喹莫德 25 mg/kg                                | 0/15 | 5/15 | 37.5%  | 0.8 $\pm$ 1.3 | 55.5%<br>p=0.17 | 0.3 $\pm$ 0.5 | 62.5%<br>p=0.10 | 25.7 $\pm$ 7.8<br>p=0.29  | 5.0 $\pm$ 7.4<br>p=0.24   |
| 拉喹莫德 + IFN- $\beta$ 10 mg/kg + 50,000 IU/ 小鼠 | 0/13 | 4/13 | 50.0%  | 1.0 $\pm$ 1.7 | 44.4%<br>p=0.26 | 0.5 $\pm$ 0.9 | 37.5%<br>p=0.31 | 26.5 $\pm$ 7.3<br>p=0.15  | 17.6 $\pm$ 2.7<br>p=0.003 |
| 拉喹莫德+ IFN- $\beta$                           | 0/15 | 5/15 | 37.5%  | 0.8 $\pm$ 1.2 | 55.5%<br>P=0.13 | 0.2 $\pm$ 0.3 | 75.0%<br>P=0.10 | 27.6 $\pm$ 5.4<br>P=0.081 | 3.4 $\pm$ 5.4<br>p=0.091  |

[0210]

|                           |  |  |  |  |  |  |           |  |  |
|---------------------------|--|--|--|--|--|--|-----------|--|--|
| 10 mg/kg + 500,000 IU/ 小鼠 |  |  |  |  |  |  | (p<0.001) |  |  |
|---------------------------|--|--|--|--|--|--|-----------|--|--|

[0211] 与媒剂和拉喹莫德相比的活性展示在下表 5 和 6 中：

[0212] 表 5 :与媒剂相比的活性

[0213]

|                                              | 组平均分数 (GMS) | 活性  |
|----------------------------------------------|-------------|-----|
| 媒剂 (生理食盐水)                                   | 2.0         |     |
| 拉喹莫德 (10mg/kg)                               | 0.8         | 60% |
| 拉喹莫德 (25mg/kg)                               | 0.3         | 85% |
| IFN $\beta$ (50,000IU/ 小鼠)                   | 1.7         | 15% |
| IFN $\beta$ (500,000IU/ 小鼠)                  | 0.9         | 55% |
| IFN $\beta$ (50,000IU/ 小鼠) + 拉喹莫德 (10mg/kg)  | 0.5         | 75% |
| IFN $\beta$ (500,000IU/ 小鼠) + 拉喹莫德 (10mg/kg) | 0.2         | 90% |

[0214] 表 6 :与拉喹莫德相比的活性

[0215]

|  | 组平均分数 (GMS) | 活性 |
|--|-------------|----|
|  |             |    |



|                            |     |     |
|----------------------------|-----|-----|
| 媒剂(生理食盐水)                  | 2.0 |     |
| 拉啞莫德(10mg/kg)              | 0.8 | 60% |
| 拉啞莫德(25mg/kg)              | 0.3 | 85% |
| IFN $\beta$ (50,000IU/小鼠)  | 1.7 | 15% |
| IFN $\beta$ (500,000IU/小鼠) | 0.9 | 55% |

[0216] 表7:与干扰素- $\beta$  (500,000IU/小鼠)相比的活性

[0217]

|                                          | 组平均分数(GMS) | 活性    |
|------------------------------------------|------------|-------|
| IFN $\beta$ (500,000IU/小鼠)               | 0.9        | —     |
| 拉啞莫德(25mg/kg)                            | 0.3        | 66.7% |
| IFN $\beta$ (50,000IU/小鼠)+拉啞莫德(10mg/kg)  | 0.5        | 44%   |
| IFN $\beta$ (500,000IU/小鼠)+拉啞莫德(10mg/kg) | 0.2        | 78%   |
| IFN $\beta$ (500,000IU/小鼠)               | 0.9        | —     |

[0218] 在测试条件下,当与10mg/kg剂量水平的拉啞莫德组合测试时,50,000IU/小鼠和500,000IU/小鼠剂量水平的IFN- $\beta$ 在抑制EAE方面展现附加活性。

[0219] 根据GMS,当与投与媒剂的对照组相比时,与经50,000IU/小鼠和500,000IU/小鼠剂量水平的IFN- $\beta$ 和10mg/kg剂量水平的拉啞莫德治疗的群组分别是15%、55%和60%活性相比,经50,000IU/小鼠和500,000IU/小鼠剂量水平的IFN- $\beta$ 与拉啞莫德(10mg/kg)组合治疗的群组分别展现75%和90%活性。

[0220] 根据GMS,当与经10mg/kg剂量水平的拉啞莫德治疗的群组相比时,经50,000IU/小鼠和500,000IU/小鼠剂量水平的IFN- $\beta$ 与拉啞莫德(10mg/kg)组合治疗的群组分别展现37.5%和75%活性。

[0221] 需要注意,此处呈现的小鼠剂量无法通过针对体重简单调节而用以确定人类剂量,这是因为一克小鼠组织并不等效于一克人类组织。出于这一原因,国家卫生院(National Institutes of Health,NIH)提供了以下等效体表面积剂量转化因子表(表8),它提供了考虑物种之间体表面积与体重比率的转化因子。

[0222] 表8:等效体表面积剂量转化因子

[0223]

| 从 | 到     |         |               |                |               |                |
|---|-------|---------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|   |       | 小鼠 20 g | 大鼠 150 g      | 猴 3 kg         | 犬 8 kg        | 人 60 kg        |
|   | seMou | 1       | $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{4}$  | $\frac{1}{6}$ | $\frac{1}{12}$ |
|   | 大鼠    | 2       | 1             | $\frac{1}{2}$  | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1}{7}$  |
|   | 猴     | 4       | 2             | 1              | $\frac{3}{5}$ | $\frac{1}{3}$  |
|   | 犬     | 6       | 4             | $1\frac{2}{3}$ | 1             | $\frac{1}{2}$  |
|   | 人     | 12      | 7             | 3              | 2             | 1              |

[0224] 实例 3 : 临床试验(第 II 期) – 评估拉喹莫德在经醋酸格拉替雷(GA)或干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 治疗的复发性多发性硬化症(RMS)个体中的附加作用

[0225] 执行多国、多中心、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照的研究,随后是双盲活性延长期,以评估附加于醋酸格拉替雷(GA)或干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ )-1a/1b 制剂的两种日剂量的口服拉喹莫德(0.6mg 或 1.2mg)在患有复发性多发性硬化症(RMS)的个体中的安全性、耐受性和功效。

[0226] 研究持续时间

[0227] 每一合格的个体的总研究持续时间将是最多 19 个月:

[0228] • 筛选期:最多约 1 个月。

[0229] • 双盲安慰剂对照的(DBPC)治疗期:约 9 个月,除当前疗法(即皮下 GA20mg 或以下 IFN- $\beta$  制剂中任一者:Avonex<sup>®</sup>、Betaseron<sup>®</sup>/Betaferon<sup>®</sup>、Rebif<sup>®</sup>或 Extavia<sup>®</sup>)之外,每天一次经口投与 0.6 毫克/天、1.2 毫克/天拉喹莫德或安慰剂。

[0230] • 双盲活性延长(DBAE)期:向所有完成了所有 9 个月 DBPC 治疗期的个体提供机会以继续进行 DBAE 期。在这一期期间,所有个体继续他们在 DBPC 期中所使用的相同背景可注射治疗。

[0231] • 最初被分配到任一活性口服治疗组(拉喹莫德 0.6mg 或 1.2mg)的个体继续其最初口服治疗分配。将最初分配到安慰剂的个体平等地随机分到拉喹莫德 0.6mg 或 1.2mg。这一期的持续时间是 9 个月。

[0232] 研究群体

[0233] 复发性多发性硬化症(RMS)。

[0234] 研究设计

[0235] 将合格的个体平等地(1:1:1)随机分到以下治疗组之一中:

[0236] 1. GA20mg 或任一 IFN- $\beta$  制剂 + 每天经口投与拉喹莫德胶囊 0.6mg。

[0237] 2. GA20mg 或任一 IFN- $\beta$  制剂 + 每天经口投与拉喹莫德胶囊 1.2mg。

[0238] 3. GA20mg 或任一 IFN- $\beta$  制剂 + 每天口服安慰剂。

[0239] 0.6mg 拉喹莫德胶囊可以根据 2007 年 12 月 21 日公开的 PCT 国际申请公开第 WO/2007/146248 号(参看第 10 页第 5 行到第 11 页第 3 行)中公开的方法制造。

[0240] 随机化以如下方式阶层化:在每一组中,经 GA 治疗的个体的数目将等于经 IFN- $\beta$  制剂(Avonex<sup>®</sup>、Betaseron<sup>®</sup>/Betaferon<sup>®</sup>、Rebif<sup>®</sup>或 Extavia<sup>®</sup>)治疗的个体的数目。

[0241] 在 DBAE 期期间,个体继续他们在 DBPC 期中所使用的相同背景可注射治疗。最初被分配到任一活性口服组[拉喹莫德 0.6mg (第 1 组)或 1.2mg (第 2 组)]的个体继续其最初口服治疗分配。将最初分配到安慰剂的个体(第 3 组)平等地随机分到拉喹莫德 0.6mg

或 1.2mg。

[0242] 在 DBPC 期期间,在以下 11 个预定的随访月份在研究地点评估个体:-1 (筛选)、0 (基线)和此后每个月直到第 9 个月(终止/提早终止)。

[0243] 在 DBAE 期期间,在以下 6 个预定的随访月份在研究地点评估个体:第 9 [基线 EXT;终止 DBPC 期随访]、10/1AE、11/2AE、12/3AE、15/4AE 和 18/5AE 个月(终止/提早终止 DBAE 期随访)。

[0244] 在以下规定时间点执行以下评估:

[0245] 1. 在 DBPC 和 DBAE 期两者期间,在每一次研究随访时测量生命体征。

[0246] 2. 在 DBPC 期期间,在第 -1 (筛选)、0 (基线)、1、3、6 和 9 个月(终止/提早终止 DBPC 期随访)执行身体检查。在 DBAE 期期间,在第 9 (基线 EXT;终止 DBPC 期随访)、10/1AE、12/3AE 和 18/5AE 个月(终止/提早终止 DBAE 期随访)执行身体检查。

[0247] 3. 执行以下安全性临床实验室测试:

[0248] a. 有差分的全血细胞计数(CBC)-DBPC 和 DBAE 期两者的所有预定随访时。

[0249] b. 在 DBPC 和 DBAE 期两者的所有预定随访时执行血清化学(包括电解质、肝酶、肌酐、直接和总胆红素和胰淀粉酶)检查和尿分析。在出现异常胰淀粉酶结果时,测试脂肪酶。在第 -1 月(筛选)和在每次 MRI 扫描之前计算肾小球滤过率(GFR)。

[0250] c. 在空腹条件下,在 DBPC 期的第 -1 (筛选)或 0 (基线)个月执行脂质特征(总胆固醇、HDL、LDL 和三酸甘油酯)检查。

[0251] d. 在 DBPC 期期间,在第 0 (基线)、6 和 9 个月(终止/提早终止 DBPC 期随访)执行甲状腺功能测试(TSH、T3 和游离 T4)。在 DBAE 期期间,在第 9 (基线 EXT;终止 DBPC 期随访)、15/4AE 和 18/5AE 个月(终止/提早终止 DBAE 期随访)执行甲状腺功能测试(TSH、T3 和游离 T4)。

[0252] e. 在筛选随访时执行尿分析。

[0253] f. 在 DBPC 和 DBAE 期两者的每一预定研究随访时,对有生育可能的女性执行血清  $\beta$ -hCG (人绒毛膜促性腺激素  $\beta$ ) 检查。

[0254] 4. 在 DBPC 和 DBAE 期两者期间,在所有筛选后研究随访和提早终止随访时,对有生育可能的女性执行尿试纸  $\beta$ -hCG 检查。另外,在 DBAE 期期间,在预定随访之间在家执行两次尿  $\beta$ -hCG 测试:

[0255] a. 在第 13AE 和 14AE 个月(分别第 12AE 个月随访后  $30 \pm 4$  天和  $60 \pm 4$  天)。

[0256] b. 在第 16AE 和 17AE 个月(分别第 15AE 个月随访后  $30 \pm 4$  天和  $60 \pm 4$  天)。

[0257] 在预定测试执行之后的 72 小时内,由现场工作人员用电话联络个体并且询问关于测试的具体问题。在疑似怀孕(阳性尿  $\beta$ -hCG 测试结果)的情况下,呼叫者指示个体停止服用研究药物并且尽快(但在 10 天内)带着所有研究药物到达现场。

[0258] 5. 在 DBPC 期期间,在第 -1 (筛选)、0 (基线;三次记录,间隔 10 分钟,在第一剂量之前)、1、2、3、6 和 9 个月(终止/提早终止 DBPC 期随访)执行心电图(ECG)检查。在 DBAE 期期间,在第 9 (基线 EXT;终止 DBPC 期随访)、10/1AE、11/2AE、12/3AE、15/4AE 和 18/5AE 个月(终止/提早终止 DBAE 期随访)执行 ECG 检查。

[0259] 6. 在第 -1 月(筛选)(如果在筛选随访之前 6 个月内未执行的话)执行胸部 X 射线检查。

[0260] 7. 在整个研究期间监测不良事件(AE)。

[0261] 8. 在整个研究(两个期)期间监测伴随的药物治疗。

[0262] 9. 在 DBPC 期期间,在第 -1 (筛选)、0 (基线)、3、6 和 9 个月(终止 / 提早终止 DBPC 期)执行神经学评估,包括扩展的残疾状态量表(EDSS)、步行指数(AI)和功能系统分数(FS)。在 DBAE 期期间,在第 9(基线;终止 DBPC 期随访)、12/3AE、15/4AE 和 18/5AE 个月(终止 / 提早终止 DBAE 期)执行神经学评估,包括 EDSS、AI 和 FS 分数。

[0263] 10. 在 DBPC 期期间,在第 0 (基线)、6 和 9 个月(终止 / 提早终止 DBPC 期随访)执行符号数字模式测试(SDMT)。在 DBAE 期期间,在第 9(基线 EXT;终止 DBPC 期随访)、15/4AE 和 18/5AE 个月(终止 / 提早终止 DBAE 期随访)执行 SDMT。

[0264] 11. 在 DBPC 期期间,每名个体在第 0 (基线)、3 和 9 个月(终止 / 提早终止 DBPC 期随访)经历 3 次 MRI 扫描。在 DBAE 期期间,每名个体在第 9 (基线 EXT;终止 DBPC 期随访扫描)和 18/5AE 个月(终止 / 提早终止 DBAE 期随访)经历 2 次 MRI 扫描。

[0265] 12. 在 DBPC 期期间,药物动力学(PK)研究:在第 1、3 和 6 个月,从所有个体收集血液样品用于分析拉喹莫德血浆浓度。

[0266] 13. 在 DBPC 期期间,在第 0 (基线)、3 和 9 个月(终止 / 提早终止),收集全血样品用于淋巴细胞免疫表型。

[0267] 14. 健康经济情况和生活品质:在 DBPC 期期间,在第 0 (基线)和 9 个月(终止 / 提早终止)填写工作效率和活动能力损害问卷-一般健康状况(WPAI-GH) (仅美国地点)和欧洲生活品质(EuroQoL)问卷(EQ5D)。在 DBAE 期期间,在第 9 (基线 EXT;终止 DBPC 期随访)和 18/5AE 个月(终止 / 提早终止 DBAE 期随访)填写 WPAI-GH (仅美国地点)和 EQ5D 问卷。

[0268] 15. 在整个研究(两个期)期间确定 / 监测复发。

#### [0269] 复发治疗

[0270] 允许用于复发的治疗是每天 1 克静脉内甲基泼尼松龙(Methylprednisolone),持续最多连续 5 天。

#### [0271] 监测

[0272] 在整个研究过程期间,由外部独立数据监测委员会(DMC)密切监测个体。

#### [0273] MRI 活性警报准则

[0274] 倘若在 MRI 扫描上显示 5 个或更多 GdE-T1 病变, MRI 读取中心向发起者、研究者和 DMC 发出通知书。MRI 活性参数不被视为停止规则,并且关于个别个体参与试验的决定由治疗医生决断。

#### [0275] 辅助研究

[0276] 遗传药理学(PGx)评估:在 DBPC 期期间,优选在第 0 月(基线)或第 0 月后的任一其他随访时从签署了尚待道德委员会(Ethics Committees)批准的知情同意书(与核心研究的知情同意书不同)的所有个体收集血液样品以获得 PGx 参数。

[0277] 个体的数目

[0278] 约 600 名个体。

[0279] 入选 / 排除准则

#### [0280] 入选准则

[0281] 1. 个体必须如修订的麦克唐纳准则[神经病学年鉴(Ann Neurol)]

2011:69:292-302] 所定义备有文件记录为患有 MS 的诊断,处于复发疾病过程。

[0282] 2. 在随机化之前 60 天,个体必须无复发,处于稳定的神经状况,并且未用皮质类固醇治疗[静脉内(IV)、肌肉(IM)和/或口服]。

[0283] 3. 在随机化之前至少 6 个月,个体必须经稳定剂量的 GA(Copaxone<sup>®</sup>)或 IFN- $\beta$  制剂(Avonex<sup>®</sup>、Betaseron<sup>®</sup>/Betaferon<sup>®</sup>、Rebif<sup>®</sup>或 Extavia<sup>®</sup>)治疗(在随机化之前的 6 个月期间,IFN- $\beta$  制剂之间的转换是允许的;任一 IFN- $\beta$  制剂与 GA 之间的或反过来的转换是排除在外的),并且在研究过程期间不计划改变个体的可注射治疗(Copaxone<sup>®</sup> 或 IFN- $\beta$  制剂)。

[0284] 4. 个体在随机化时的 EDSS 分数必须是 1.5-4.5 (包括 1.5 和 4.5)。

[0285] 5. 个体年龄必须在 18 岁与 55 岁之间,包括 18 岁和 55 岁。

[0286] 6. 有生育可能的女性必须实施可接受的节育方法。这个研究中可接受的节育方法包括:手术绝育、子宫内避孕器(intrauterine device)、口服避孕药、避孕贴片、长效可注射避孕药、配偶的输精管切除术或双阻隔避孕法(具有杀精子剂的避孕套或隔膜)。

[0287] 7. 在进入研究之前,个体必须能够签署一份书面知情同意书并且注明日期。

[0288] 8. 个体必须在研究持续时间内自愿并且能够遵照协议要求。

[0289] 排除准则

[0290] 1. 患有非复发性进行性形式的 MS (例如 PPMS) (如卢布林(Lublin)和莱因戈尔德(Reingold),1996 定义)。

[0291] 2. 在随机化之前 60 天,发生复发、不稳定神经状况或经皮质类固醇[静脉内(iv)、肌肉(im)和/或口服(po)]或促肾上腺皮质激素的任一治疗(类固醇治疗的最后一天应在随机化前 60 天当天或随机化前 60 天之中)。

[0292] 3. 在随机化之前的 6 个月内,使用实验或研究用药物和/或参与药物临床研究。

[0293] 4. 在随机化之前的 6 个月内,使用免疫抑制剂。

[0294] 5. 在随机化之前的 2 年内,使用那他珠单抗(Tysabri<sup>®</sup>)、芬戈莫德(Gilenya<sup>®</sup>)或抗 B 细胞疗法。

[0295] 6. 早先使用以下任一者:细胞毒性剂、米托蒽醌(Novantrone<sup>®</sup>)、克拉屈滨(cladribine)、拉喹莫德、全身照射、总淋巴照射、干细胞治疗、自体骨髓移植或同种骨髓移植。

[0296] 7. 在随机化之前的 2 个月内,早先经静脉内免疫球蛋白(IVIG)或血浆取出法治疗。

[0297] 8. 在随机化之前的 2 周内,使用 CYP3A4 的中度/强抑制剂。

[0298] 9. 在随机化之前的 2 周内,使用 CYP3A4 的诱导剂。

[0299] 10. 怀孕或母乳喂养。

[0300] 11. 在筛选时,血清丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)  $\geq 2 \times \text{ULN}$  的升高。

[0301] 12. 在筛选时,血清直接胆红素  $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。

[0302] 13. 如通过病史、身体检查、ECG、实验室测试或胸部 X 射线所确定,个体患有不应

参与安全和完整研究的可能在临床上显著或不稳定的医学病状或手术病状。所述病状可以包括：

- [0303] a. 不能通过研究协议所容许的标准治疗充分控制的心血管或肺部病症。
- [0304] b. 肾病。
- [0305] c. 任何形式的急性或慢性肝病。
- [0306] d. 已知的人类免疫缺乏病毒(HIV)阳性状态。
- [0307] e. 药物和 / 或酒精滥用史。
- [0308] f. 不稳定精神病症。
- [0309] g. 在过去 5 年中,任一恶性肿瘤,除基底细胞癌(BCC)外。
- [0310] 14. 在筛选随访时,肾小球滤过率(GFR)小于 60ml/min。
- [0311] 15. 已知的钆(Gd)敏感史。
- [0312] 16. 不能成功地经历 MRI 扫描。
- [0313] 17. 早先血管内治疗慢性脑脊髓静脉功能不全(CCSVI)。
- [0314] 18. 不能投与拉喹莫德的已知的药物过敏,例如对甘露糖醇、葡甲胺或硬脂基富马酸钠过敏。

[0315] 途径和剂型

[0316] 1. GA20mg 或干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 制剂 + 每天经口投与拉喹莫德胶囊 0.6mg (一个拉喹莫德胶囊 0.6mg 和一个拉喹莫德的安慰剂胶囊) (适用于 DBPC 和 DBAE 期两者)。

[0317] 2. GA20mg/1mL 或 IFN- $\beta$  制剂 + 每天经口投与拉喹莫德 1.2mg (2 个拉喹莫德胶囊 0.6mg) (适用于 DBPC 和 DBAE 期两者)。

[0318] 3. GA20mg 或 IFN- $\beta$  制剂 + 每天经口投与安慰剂 (2 个拉喹莫德的安慰剂胶囊) (仅适用于 DBPC 期)。

[0319] 结果量度

[0320] 研究的主要目标是评估附加于 GA 或 IFN- $\beta$  制剂 (Avonex<sup>®</sup>、Betaseron<sup>®</sup>/Betaferon<sup>®</sup>、Rebif<sup>®</sup> 或 Extavia<sup>®</sup>) 的两种日剂量的口服拉喹莫德 (0.6mg 或 1.2mg) 在患有 RMS 的个体中的安全性、耐受性和功效。DBPC 期的主要功效终点：

[0321] • 在第 0 月 (基线) 到第 9 个月 (在 DBPC 期第 6 个月之后的终止 / 提早终止) 之间脑体积变化百分比 (PBVC)。

[0322] DBPC 期的关键探索性功效终点：

[0323] • 在第 0 月 (基线) 与第 9 个月 (在 DBPC 期第 6 个月之后的终止 / 提早终止) 之间全脑磁化传递率 (MTR) 直方图变化。

[0324] • 达到确定的疾病进展 (CDP) 的时间。CDP 定义为相对于基线 EDSS 持续增加  $\geq 1$  分持续至少 3 个月。在复发期间不能确定进展。

[0325] DBPC 期的探索性终点

[0326] • 在第 0 月 (基线) 与第 9 个月 (在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访) 之间皮质厚度变化百分比。

[0327] • 在第 3 和 9 个月 (在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访) 的新 T1 低强度病变的累计数目。

[0328] • 在第 9 个月 (在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访) 演变成黑洞的在第 3 个月

的活性(新 T2 或 GdE-T1)病变的数目。

[0329] • 在第 3 和 9 个月(在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访)的 GdE-T1 病变的累计数目。

[0330] • 从第 0 (基线)到 9 个月(在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访)的 T2 病变体积变化。

[0331] • 从第 0 (基线)到 9 个月(在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访)的 GdE-T1 病变体积变化。

[0332] • 从基线到第 9 个月(在第 6 个月之后的终止 / 提早终止随访)的 SDMT 分数变化。

[0333] • 如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估的一般健康状况。

[0334] • 使用工作效率和活动能力损害 – 一般健康状况 (WPAI-GH) 问卷, 评估一般健康状况和症状严重程度对工作的作用。

[0335] • 年复发率 (ARR)。

[0336] • 达到第一次确定的复发的时间。

[0337] • 拉喹莫德的药物动力学。

[0338] DBAE 期的探索性终点

[0339] 对于 DBAE 期来说, 分析一组类似终点。

[0340] DPBC 期的安全性和耐受性终点

[0341] • 在第 3 和 9 个月的 GdE-T1 病变的累计数目。

[0342] • 在第 3 和 9 个月的组合独特活性 (CUA) 病变的累计数目。

[0343] • 具有不良事件的个体的数目。

[0344] • 在研究期间基于实验室测试和生命体征和 ECG 具有可能在临床上显著异常的个体的数目。

[0345] • 过早地中断研究的个体的比例 (%)、中断原因和退出的时间。

[0346] • 由于不良事件 (AE) 而过早地中断研究的个体的比例 (%) 和退出的时间。

[0347] 结果 / 讨论

[0348] 这个研究评估附加于醋酸格拉替雷 (GA) 或干扰素 -  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 的拉喹莫德在复发性多发性硬化症 (RMS) 个体中的安全性、耐受性和功效。因为拉喹莫德和 IFN- $\beta$  的作用机制尚未得到充分阐明, 所以组合疗法的作用不能被预测并且必须在实验上评估。

[0349] 每天投与拉喹莫德 (p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 作为已经接收干扰素 -  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 的患者的附加疗法在复发性多发性硬化症 (RMS) 个体中提供增加的功效 (提供附加作用或大于附加作用) 而不过度增加不良副作用或影响治疗的安全性。每天投与拉喹莫德 (p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 作为 IFN- $\beta$  的附加疗法对于治疗复发性多发性硬化症 (RMS) 患者来说还是安全的。

[0350] 在治疗复发性多发性硬化症 (RMS) 患者方面, 投与拉喹莫德 (p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天) 作为 IFN- $\beta$  的附加疗法比当 IFN- $\beta$  单独投与 (以相同剂量) 时按以下方式提供临床上有意义的优势并且更有效 (提供附加作用或大于附加作用) :

[0351] 1. 附加疗法在复发性多发性硬化症 (RMS) 患者中在减少脑体积减小 (通过脑体积变化百分比 (PBVC) 测定) 方面更有效 (提供附加作用或大于附加作用)。

[0352] 2. 附加疗法在复发性多发性硬化症 (RMS) 患者中在增加达到确定的疾病进展

(CDP) 的时间方面更有效(提供附加作用或大于附加作用),其中 CDP 定义为相对于基线 EDSS 持续增加 $\geq 1$ 分持续至少 3 个月。在复发期间不能确定进展。

[0353] 3. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在期间在减少全脑 MTR 直方图中所观测到的异常方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0354] 4. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少确定的复发次数和因此降低复发率方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0355] 5. 附加疗法还在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少如通过达到确定的 EDSS 进展的时间所测量的身体残疾累积方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0356] 6. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在降低如通过以下各者所测量的 MRI 监测的疾病活动性方面更有效(提供附加作用或大于附加作用):T1 加权的影像上 T1Gd 增强的病变的累计数目、新 T1 低强度病变的累计数目、新 T2 病变的累计数目、T1 加权的影像上新 T1 低强度病变(黑洞)的累计数目、活性(新 T2 或 GdE-T1)病变的数目、GdE 病变存在与否、T1Gd 增强的病变的总体积变化、T2 病变的总体积变化和 / 或皮质厚度。

[0357] 7. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少脑萎缩方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0358] 8. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在降低复发频率、临床恶化频率和确定的进展的风险方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0359] 9. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在增加达到确定的复发的时间方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0360] 10. 附加疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在改善一般健康状况(如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估)、工作中症状严重程度(如通过工作效率和活动能力损害 - 一般健康状况 (WPAI-GH) 问卷评估)和生活品质方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0361] 11. 附加疗法在双盲研究期期间在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少脑功能障碍 / 认知障碍(如通过符号数字模式测试 (SDMT) 评估)方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0362] 在呈现 MS 的 CIS 暗示的患者中在延迟转化为临床确诊 MS 方面,投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)作为 IFN- $\beta$  的附加疗法比当 IFN- $\beta$  单独投与(以相同剂量)时提供临床上有意义的优势并且更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0363] 在处于罹患 MS 的高风险中的人员中在降低临床确诊 MS 的罹患率、降低脑中新 MRI 检测的病变的出现率、减少脑中病变区域累积和减少脑萎缩方面,投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)作为 IFN- $\beta$  的附加疗法比当 IFN- $\beta$  单独投与(以相同剂量)时提供临床上有意义的优势并且更有效(提供附加作用或大于附加作用),并且在这些人员中在降低临床确诊 MS 的出现率和预防不可逆脑损伤方面,更有效。

[0364] 基于前文,预期使用拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)与 IFN- $\beta$  组合的疗法有类似结果。具体来说,在复发性多发性硬化症(RMS)个体中每天与 IFN- $\beta$  组合投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)比单独投与每种药剂提供增加的功效(提供附加作用或大于附加作用)而不过度地增加不良副作用或影响治疗的安全性。每天与干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ )组合投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天)对于治疗复发性多发性硬化症(RMS)患者来说还是安全的。



[0365] 在治疗复发性多发性硬化症(RMS)患者方面,与 IFN- $\beta$  组合投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)比当 IFN- $\beta$  单独投与(以相同剂量)时按以下方式提供临床上有意义的优势并且更有效(提供附加作用或大于附加作用):

[0366] 12. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少脑体积减小(通过脑体积变化百分比(PBVC)测定)方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0367] 13. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在增加达到确定的疾病进展(CDP)的时间方面更有效(提供附加作用或大于附加作用),其中 CDP 定义为相对于基线 EDSS 持续增加 $\geq 1$ 分持续至少 3 个月。在复发期间不能确定进展。

[0368] 14. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在期间在减少全脑 MTR 直方图中所观测到的异常方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0369] 15. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少确定的复发次数和因此降低复发率方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0370] 16. 组合疗法还在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少如通过达到确定的 EDSS 进展的时间所测量的身体残疾累积方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0371] 17. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在降低如通过以下各者所测量的 MRI 监测的疾病活动性方面更有效(提供附加作用或大于附加作用):T1 加权的影像上 T1Gd 增强的病变的累计数目、新 T1 低强度病变的累计数目、新 T2 病变的累计数目、T1 加权的影像上新 T1 低强度病变(黑洞)的累计数目、活性(新 T2 或 GdE-T1)病变的数目、GdE 病变存在与否、T1Gd 增强的病变的总体积变化、T2 病变的总体积变化和 / 或皮质厚度。

[0372] 18. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少脑萎缩方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0373] 19. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在降低复发频率、临床恶化频率和确定的进展的风险方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0374] 20. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在增加达到确定的复发的时间方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0375] 21. 组合疗法在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在改善一般健康状况(如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估)、工作中症状严重程度(如通过工作效率和活动能力损害 - 一般健康状况(WPAI-GH) 问卷评估)和生活品质方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0376] 22. 组合疗法在双盲研究期间在复发性多发性硬化症(RMS)患者中在减少脑功能障碍 / 认知障碍(如通过符号数字模式测试(SDMT)评估)方面更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0377] 在呈现 MS 的 CIS 暗示的患者中在延迟转化为临床确诊 MS 方面,与 IFN- $\beta$  组合投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)比当 IFN- $\beta$  单独投与(以相同剂量)时提供临床上有意义的优势并且更有效(提供附加作用或大于附加作用)。

[0378] 在处于罹患 MS 的高风险中的人员中在降低临床确诊 MS 的罹患率、降低脑中新 MRI 检测的病变的出现率、减少脑中病变区域累积和减少脑萎缩方面,与 IFN- $\beta$  组合投与拉啞莫德(p. o., 0.6 毫克 / 天和 1.2 毫克 / 天)比当 IFN- $\beta$  单独投与(以相同剂量)时提供临床上有意义的优势并且更有效(提供附加作用或大于附加作用),并且在这些人员中在降低临床确诊 MS 的出现率和预防不可逆脑损伤方面,更有效。

[0379] 参考文献

[0380] 1. “COPAXONE®”医师案头参考(Physician's Desk Reference), 汤普逊路透社(Thompson Reuters) - 医师案头参考公司(Physician's Desk Reference Inc.), 新泽西州蒙特威尔(Montvale, NJ), 2008, 3110-3113。

[0381] 2. 巴尔克霍夫 F. (Barkhof, F.) (1999) “多发性硬化症的 MRI: 与扩展的残疾状态量表(EDSS) 的相关性(MRI in Multiple Sclerosis: Correlation with Expanded Disability Status Scale(EDSS))”, 多发性硬化症(Multiple Sclerosis). 5(4):283-286(摘要)。

[0382] 3. 比亚特马尔 C (Bjartmar C), 福克斯 RI. (Fox RI.) (2002) “多发性硬化症的病理机制和疾病进展: 治疗意义(Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication)”, 今日药物(Drugs of Today). 38:7-29。

[0383] 4. 布雷克斯(Brex)等人 (2002)“对 MRI 异常的纵向研究和由多发性硬化症引起的残疾(A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志(N Engl J Med). 2002 年 1 月 17 日 346(3):158-64。

[0384] 5. 布罗德(Brod) 等人 (2000) 神经病学年鉴(Annals of Neurology), 47:127-131。

[0385] 6. 布鲁克(Brück) (2011) “对拉喹莫德作用机制的了解(Insight into the mechanism of laquinimod action)”. 神经科学杂志(J Neurol Sci). 2011 年 7 月 15; 306(1-2):173-9。

[0386] 7. 布伦马克(Brunmark) 等人 (2002) “新口服活性免疫调节剂拉喹莫德(ABR-215062)有效抑制实验性自体免疫脑脊髓炎的发生和复发(The new orally active immunoregulator laquinimod(ABR-215062)effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis)”, 神经免疫学杂志(J Neuroimmunology). 130:163-172。

[0387] 8. 沙博(Chabot) 和勇(Yong), 干扰素-1b 在 T 细胞模型中增加 IL-10- 小神经胶质细胞相互作用: 与 MS 的相关性(Interferon-1b increases IL-10 in a model of T cell-microglia interaction: Relevance to MS), 神经病学(Neurol). 2000, 55:1497-1505。

[0388] 9. 沙博(Chabot) 等人, T 淋巴细胞中的细胞因子产生 - 小神经胶质细胞相互作用因醋酸格拉替雷而衰减: 多发性硬化症的治疗功效机制(Cytokine production in T lymphocyte-microglia interaction is attenuated by glatiramer acetate: A mechanism for therapeutic efficacy in multiple sclerosis), 多发性硬化症(Mult. Scler.), 出版中。

[0389] 10. 科米(Comi) 等人 (2007) LAQ/5062 研究组. “两种剂量的拉喹莫德对复发缓解型多发性硬化症患者的 MRI 监测的疾病活动性的作用: 一种多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的研究(The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored Disease Activity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study)”, 提供在: 美国神经病学学会

第 59 届年会(59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology);2007 年 4 月 28 日 -5 月 5 日;麻萨诸塞州波士顿(Boston, MA)。

[0390] 11. 康普斯顿(Compston), 多发性硬化症遗传易感性(Genetic susceptibility to multiple sclerosis), 麦卡尔平多发性硬化症(McAlpine's Multiple Sclerosis), 马修斯 B. (Matthews, B.) 编, 伦敦: 丘吉尔利文斯顿(London:Churchill Livingstone), 1991, 301-319。

[0391] 12. 康韦(Conway) 和 科恩(Cohen) (2010) “多发性硬化症的组合疗法(Combination therapy in multiple sclerosis)”, 柳叶刀神经病学(LancetNeurol), 9:299-308。

[0392] 13. 科斯特洛(Costello) 等人 (2007) “多发性硬化症的组合疗法:科学原理、临床试验和临床实践(Combination therapies for multiple sclerosis:scientific rationale, clinical trails, and clinical practice)”, 神经病学新见(Current Opinion in Neurology), 20:281-285。

[0393] 14. 达尔坎托(Dal Canto) 等人 (1977) 多发性硬化症动物模型:小鼠的泰勒病毒感染(Multiple sclerosis. Animal model:Theiler's virus infection in mice). 美国病理学杂志(Am. J. Path. ) 88:497-500。

[0394] 15. 德斯特凡诺(De Stefano) 等人 (1999) “多发性硬化症患者中早期轴突损伤的证据(Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis)”, 神经病学(Neurology), 52(增刊 2):A378。

[0395] 16. 达尼茨 M. (Dunitz, M.) 多发性硬化症治疗学(Multiple sclerosis therapeutics), 拉迪克(Rudick) 和 戈德金(Goodkin) 编辑. 伦敦:泰勒-弗朗西斯(London:Taylor&Francis), 1999。

[0396] 17. 杜雷利(Durelli) 等人和干扰素独立比较(INCOMEM) 试验研究组(Independent Comparison of Interferon(INCOMIN) Trial Study Group). (2002)“每隔一天干扰素  $\beta$ -1b 与每周一次干扰素  $\beta$ -1a 用于多发性硬化症的比较:2 年的前瞻性随机化多中心研究的结果(INCOMIN)(Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis:results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMEM))”, 柳叶刀(Lancet), 359:1453-60。

[0397] 18. 有关用于治疗多发性硬化症的医疗产品的临床研究的 EMEA 指南(EMEA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis) (CPMP/EWP/561/98 修订 1, 2006 年 11 月)。

[0398] 19. EPAR, Rebif®, 科技讨论(Scientific Discussion)。

[0399] 20. 菲利皮(Filippi) 等人, 醋酸格拉替雷降低演变成黑洞的 MS 病变的比例(Glatiramer acetate reduces the proportion of MS lesions evolving into black holes), 神经病学(Neurol), 2001, 57:731-733。

[0400] 21. 费希尔(Fischer) 等人, (1999) “多发性硬化症功能复合量表量度(MSFC):一种用以 MS 临床结果评估的综合方法(The Multiple Sclerosis Functional Composite measure(MSFC):an integrated approach to MS clinical outcome assessment)”, 多发性硬化症(Multiple Sclerosis), 5(4):244-250。

- [0401] 22. 菲斯克(Fisk)等人,(1994)“测量疲劳的功能影响:疲劳影响量表的初期验证(Measuring the Functional Impact of Fatigue:Initial Validation of Fatigue Impact Scale)”,临床感染性疾病(Clin Inf Dis).18 增刊 1:S79-83。
- [0402] 23. 菲斯克(Fisk)等人,(1994)“疲劳对多发性硬化症患者的影响(The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis)”,加拿大神经科学杂志(Can J Neurol Sci).21:9-14。
- [0403] 24. 弗伦南德斯(Frenandez)(2007)“多发性硬化症的组合疗法(Combination therapy in multiple sclerosis)”,神经科学杂志(Journal of the neurological sciences),259:95-103。
- [0404] 25. 弗罗曼(Frohman)等人,(2003)“MRI 在疑似 MS 中的效用:美国神经病学学会治疗学与技术评估小组委员会的报告(The utility of MRI in suspected MS:report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology)”,神经病学(Neurology).2003 年 9 月 9 日,61(5):602-11。
- [0405] 26. 戈尔德(Gold)(2008)“多发性硬化症的组合疗法(Combination therapies in multiple sclerosis)”,神经病学杂志(J Neurol),255[增刊 1]:51-60。
- [0406] 27. 戈尔德 W (Golder W),(2007)“临床肿瘤学中的磁共振波谱(Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology)”,肿瘤学(Onkologie).27(3):304-9。
- [0407] 28. 格罗斯曼(Grossman)等人,(1994)“磁化传递:理论和在神经放射学中的应用(Magnetization transfer:theory and clinical applications in neuroradiology)”,放射影像学(RadioGraphics).14:279-290。
- [0408] 29. 工业指南(Guidance for Industry).体内药物代谢/药物相互作用研究-研究设计、数据分析和关于剂量和标记的建议(In vivo drug metabolism/drug interaction studies-study design,data analysis,and recommendations for dosing and labeling),美国卫生和公众服务部(U.S.Dept.Health and Human Svcs.),FDA,药物评估与研究中心(Ctr.for Drug Eval.and Res.),生物制品评估与研究中心(Ctr.for Biologies Eval.and Res.)临床/医药(Clin./Pharm.),1999 年 11 月<<http://www.fda.gov/cber/gdlns/metabol.pdf>>。
- [0409] 30. 古列维奇(Gurevich)等人(2010)“拉喹莫德在复发缓解型多发性硬化症中抑制抗原呈递:体外高通量基因表达研究(Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis:in-vitro high-throughput gene expression study)”(神经免疫学杂志(J Neuroimmunol).2010 年 4 月 15 日;221(1-2):87-94.电子出版 2010 年 3 月 27 日)。
- [0410] 31. 盖亚特(Guyatt)等人(1985)“6 分钟行走:慢性心脏衰竭患者的运动能力的一种新量度(The 6-minute walk:a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure)”,加拿大医学会杂志(Can Med Assoc J.),132:919-823。
- [0411] 32. 哈弗勒(Hafler)和韦纳(Weiner),MS:一种 CNS 和全身性自体免疫疾病(MS:A CNS and systemic autoimmune disease),今日免疫学(Immunol.Today),1989,10:104-107。
- [0412] 33. 哈通(Hartung)等人(2005)“在多发性硬化症治疗期间针对干扰素  $\beta$  的中和

抗体的作用:基于国际共识会议的会议记录的专家意见(Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis:expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference)”.欧洲神经病学杂志(Eur J Neurol). 12:588-601。

[0413] 34. 豪泽(Hauser)等人(1983)“进行性多发性硬化症中的加强的免疫抑制(Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志(New Engl J Med). 308:173-180。

[0414] 35. 拉 T (Hla T), 李 MJ (Lee MJ), 安塞兰 N (Ancellin N), 派克 JH (Paik JH), 克卢克 MJ (Kluk MJ)(2001). “溶血磷脂-受体显示(Lysophospholipids-receptor revelations)”. 科学(Science) 294(5548):1875-8。

[0415] 36. 霍菲尔德(Hohlfeld)等人(2000)“炎症的神经保护作用:多发性硬化症疗法的意义(The neuroprotective effect of inflammation:implications for the therapy of multiple sclerosis)”,神经免疫学杂志(J Neuroimmunol). 107:161-166。

[0416] 37. 约翰逊(Johnson)等人, 共聚物 1 在复发缓解型多发性硬化症中降低复发率并且改善残疾:III 期多中心、双盲安慰剂对照的试验的结果(Copolymer1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis:results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial). 共聚物 1 多发性硬化症研究组(The Copolymer1 Multiple Sclerosis Study Group), 神经病学(Neurol), 1995, 45:1268。

[0417] 38. 克兰施米特-德马斯特斯(Kleinschmidt-DeMasters)等人(2005)新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine). 353:369-379。

[0418] 39. 库茨科 JF (Kurtzke JF), (1983)“多发性硬化症中的神经损伤分级:一种扩展的残疾状态量表(EDSS) (Rating neurologic impairment in multiple sclerosis:an expanded disability status scale(EDSS))”,神经病学(Neurology)33(11):1444-1452。

[0419] 40. 兰珀特(Lampert), 自体免疫和病毒诱导的脱髓鞘疾病(Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases). 综述(A review), 美国病理学杂志(Am. J. Path.), 1978, 91:176-208。

[0420] 41. 兰格-古尔德(Langer-Gould)等人(2005)新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine). 353:369-379。

[0421] 42. 卢布林 FD (Lublin FD), 莱因戈尔德 SC (Reingold SC)(1996)“多发性硬化症的临床过程的定义(Defining the clinical course of multiple sclerosis)”,神经病学(Neurol). 46:907-911。

[0422] 43. 马丁(Martyn), 多发性硬化症的流行病学(The epidemiology of multiple sclerosis), 麦卡尔平多发性硬化症(McAlpine's Multiple Sclerosis). 马修斯 B. (Matthews, B.) 编, 伦敦:丘吉尔利文斯顿(London:Churchill Livingstone), 1991, 3-40。

[0423] 44. 麦克唐纳(McDonald)等人, 推荐的多发性硬化症诊断准则:国际专家组关于多发性硬化症诊断的准则(Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis:guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple

sclerosis). 神经病学年鉴(Ann. Neurol), 2001, 50:121-127。

[0424] 45. 梅塔(Mehta) 等人(1996) “磁化传递磁共振成像:一种临床复核(Magnetization transfer magnetic resonance imaging:a clinical review)”, 磁共振成像专题(Topics in Magnetic Resonance Imaging) 8(4):214-30。

[0425] 46. 三木(Miki) 等人(1999) “复发缓解型多发性硬化症:MR 影像的纵向分析-T2 病变体积变化与临床发现之间缺乏相关性(Relapsing-Remirting Multiple Sclerosis:Longitudinal Analysis of MR Images-Lack of Correlation between Changes in T2Lesion Volume and Clinical Findings)”, 放射学(Radiology). 213:395-399。

[0426] 47. 米洛(Milo) 和帕尼奇(Panitch) (2011) “多发性硬化症的组合疗法(Combination therapy in multiple sclerosis)”, 神经免疫学杂志(Journal of Neuro immunology), 231(2011):23-31。

[0427] 48. 莫拉尔(Moraal) 等人(2008) “在多发性硬化症多中心临床试验环境下的减法 MR 图像(Subtraction MR Images in a Multiple Sclerosis Multicenter Clinical Trial Setting)”, 放射学(Radiology). 250(2):506-514。

[0428] 49. 多发性硬化症:其诊断、症状、类型和阶段(Multiple sclerosis:its diagnosis, symptoms, types and stages), 2003<<http://www.albany.net/~tjc/multiple-sclerosis.html>>。

[0429] 50. 诺伊豪斯(Neuhaus) 等人(2003) “多发性硬化症的免疫调节:从免疫抑制到神经保护(Immunomodulation in multiple sclerosis:from immunosuppression to neuroprotection)”, 药理学趋势(Trends Pharmacol Sci). 24:131-138。

[0430] 51. 诺斯沃西(Noseworthy) 等人(2000) “多发性硬化症(Multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志(N Engl J Med). 343:938-952。

[0431] 52. 奥尔森(Olsson), 多发性硬化症的免疫学(Immunology of multiple sclerosis), 神经病学和神经外科学新见(Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. ), 1992, 5:195-202。

[0432] 53. 帕尼基(Panitch) 等人 EVIDENCE (干扰素剂量-反应的证据:欧洲北美比较性功效研究组(Evidence of Interferon Dose-response:European North American Comparative Efficacy)) 和英属哥伦比亚大学 MS/MRI 研究组(University of British Columbia MS/MRI Research Group). (2002) “MS 的干扰素  $\beta$ -1a 治疗方案的随机化比较研究(Randomized comparative study of interferon  $\beta$ -1a treatment regiments in MS)”, EVIDENCE 试验(The EVIDENCE Trial). 神经病学(Neurology). 59:1496-1506。

[0433] 54. 帕克曼(Parkman), 移植物抗宿主疾病(Graft-versus-host Disease), 医学年评(Ann. Rev. Med. ), 1991, 42:189-197。

[0434] 55. PCT 国际申请公开第 W02007/047863 号, 2007 年 4 月 26 日公开, 国际提交日期 2006 年 10 月 18 日。

[0435] 56. PCT 国际申请公开第 W02007/146248 号, 2007 年 12 月 21 日公开, 国际提交日期 2007 年 6 月 12 日。

[0436] 57. 波尔曼(Polman) 等人(2011) “多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则的

2010 年修订(Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010Revisions to the McDonald Criteria)”, 神经病学年鉴(Ann Neural). 69:292-302。

[0437] 58. 波尔曼(Polman)等人,(2005)“多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则的 2005 年修订(Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2005revisions to the McDonald Criteria)”, 神经病学年鉴(Annals of Neurology), 第 58 卷第 6 期, 第 840-846 页。

[0438] 59. 波尔曼(Polman)等人,(2005)“用拉喹莫德治疗使复发性 MS 中活动性 MRI 病变的发生减少(Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS)”, 神经病学(Neurology). 64:987-991。

[0439] 60. 波塞尔(Poser)等人(1983)“多发性硬化症的新诊断准则:研究方案的准则(New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:Guidelines for Research Protocols)”, 神经病学年鉴(Annals of Neurology). 1983 年 3 月, 13(3):227-230。

[0440] 61. 罗德里格斯(Rodriguez)等人(1987)泰勒鼠脑脊髓炎:脱髓鞘和病毒持久性的模型(Theiler's murine encephalomyelitis:a model of demyelination and persistence of virus). 免疫学评论综述(Crit. Rev. Immunol.), 7:325。

[0441] 62. 罗森 Y(Rosen Y), (2007)“磁共振神经谱学的近期进展(The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy)”, 神经治疗学(Neurotherapeutics). 27(3):330-45。

[0442] 63. 拉迪克(Rudick)等人(2006) 新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine). 354:911-923。

[0443] 64. 拉迪克 R. (Rudick, R.) (1999)“复发缓解型多发性硬化症的疾病缓解药物和多发性硬化症疗法的未来方向(Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics)”, 神经治疗学(Neurotherapeutics). 56:1079-1084。

[0444] 65. 伦斯特龙(Runström)等人(2002)“用于治疗多发性硬化症的候选药物拉喹莫德(ABR-215062)抑制 IFN- $\beta$  基因剔除小鼠实验性自体免疫脑脊髓炎的发生(Laquinimod(ABR-215062)a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- $\beta$  knock-out mice)”, (摘要), 医药谷学术出版社(Medicon Valley Academy), 马尔默(Malmö), 瑞典(Sweden)。

[0445] 66. 伦斯特龙(Runström)等人(2006)“通过拉喹莫德(ABR-215062)抑制 IFN- $\beta$  基因剔除和野生型小鼠中慢性实验性自体免疫脑脊髓炎的发生(Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062)in IFN- $\beta$  k.o. and wild type mice)”神经免疫学杂志(Journal of Neuroimmunology). 173(2006):69-78。

[0446] 67. 桑德伯格-沃尔海姆(Sandberg-Wollheim)等人(2005)“患者口服高剂量拉喹莫德的 48 周开放式安全性研究(48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients)”, 多发性硬化症(Mult Scler). 11:S154(摘要)。

[0447] 68. 索伦森 PS. (Sorenson PS.) (2006)“针对干扰素- $\beta$  的中和抗体—测量、临

床相关性和管理(Neutralising antibodies to interferon- $\beta$ -measurement, clinical relevance, and management)”, 神经病学杂志(J Neurol). 253[增刊 6]:VI/16-VI/22。

[0448] 69. 泰特尔鲍姆(Teitelbaum)等人, 用合成多肽抑制实验性过敏脑脊髓炎(Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by a Synthetic Polypeptide), 欧洲免疫学杂志(Eur. J. Immunol.), 1971, 1:242-248。

[0449] 70. 泰特尔鲍姆(Teitelbaum)等人, 用基本聚合物抑制实验性过敏脑脊髓炎(Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis with Basic Polymers), 欧洲免疫学杂志(Eur. J. Immunol.). 1973, 3:273-279。

[0450] 71. 美国国家MS学会(The National MS Society(USA)), 疾病缓解药物手册(The Disease Modifying Drug Brochure). 2006 年 10 月 19 日。

[0451] 72. 美国专利申请公开第 2010-0322900 号, 2010 年 12 月 23 日公开(塔西克(Tarcic)等人)。

[0452] 73. 美国专利申请公开第 2011-0027219 号, 2011 年 2 月 3 日公开(塔西克(Tarcic)等人)。

[0453] 74. 美国专利申请公开第 2011-0034508 号, 2011 年 2 月 10 日公开(利亚特哈亚德尼(Liat Hayardeny))。

[0454] 75. 美国专利申请公开第 2011-0217295 号, 2011 年 9 月 8 日公开(哈威夫(Haviv)和塔西克(Tarcic))。

[0455] 76. 美国专利申请公开第 2011-0218179 号, 2011 年 9 月 8 日公开(哈威夫(Haviv)和塔西克(Tarcic))。

[0456] 77. 美国专利申请公开第 2011-0218203 号, 2011 年 9 月 8 日公开(乔尔凯伊(Joel Kaye)等人)。

[0457] 78. 美国专利申请公开第 2012-0010239 号, 2012 年 1 月 12 日公开(皮里亚京斯基(Piryatinsky)等人)。

[0458] 79. 美国专利申请公开第 2012-0010238 号, 2012 年 1 月 12 日公开(弗里斯泰特(Fristedt))。

[0459] 80. 美国专利申请公开第 2012-0142730 号, 2012 年 6 月 7 日公开(塔西克(Tarcic)等人)。

[0460] 81. 沃尔默(Vollmer)等人(2008)“在复发性多发性硬化症中用米托蒽醌诱导疗法后使用醋酸格拉替雷(Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis)”多发性硬化症(Multiple Sclerosis), 00:1-8。

[0461] 82. 杨(Yang)等人, (2004)“拉喹莫德(ABR-215062)在路易斯大鼠中抑制实验性自体免疫脑脊髓炎的发生、调节 Th1/Th2 平衡并且诱导 Th3 细胞因子 TGF- $\beta$  (Laquinimod(ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- $\beta$  in Lewis rats)”, 神经免疫学杂志(J. Neuroimmunol). 156:3-9。

[0462] 83. 勇(Yong)(2002)“干扰素- $\beta$  和醋酸格拉替雷在 MS 中的不同作用机制(Differential mechanisms of action of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate in



MS)”神经病学(Neurology), 59:1-7。

[0463] 84. 邹(Zou) 等人 (2002) “通过 ABR-215062 抑制实验性自体免疫神经炎与 Th1/Th2 平衡改变和发炎细胞向周边神经组织中的迁移受抑制相关(Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue)”, 神经药理学(Neuropharmacology). 42:731。

[0464] 85. 临床试验网站(Clinical Trials Website), 标题是“氨吡啉-ER 片剂在多发硬化症患者中的研究(Study of Fampridine-ER Tablets in Patients With Multiple Sclerosis)”的文章, 2012 年 7 月 10 日检索, <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=fampridine&cond=multiple+sclerosis&phase=2&rank=7>>。

[0465] 86. “COPAXONE®”医师案头参考(Physician's Desk Reference). 汤普逊路透社(Thompson Reuters) - 医师案头参考公司(Physician's Desk Reference Inc.), 新泽西州蒙特威尔(Montvale, NJ), 2008, 3110-3113。

[0466] 87. 美国专利第 3,849,550 号, 1974 年 11 月 19 日发布(泰特尔鲍姆(Teitelbaum)等人)。

[0467] 88. 美国专利第 5,800,808 号, 1998 年 9 月 1 日发布(孔菲诺(Konfino)等人)。

[0468] 89. 美国专利第 5,858,964 号, 1999 年 1 月 12 日发布(阿哈罗尼(Aharoni)等人)。

[0469] 90. 美国专利第 5,981,589 号, 1999 年 11 月 9 日发布(孔菲诺(Konfino)等人)。

[0470] 91. 美国专利第 6,048,898 号, 2000 年 4 月 11 日发布(孔菲诺(Konfino)etal)。

[0471] 92. 美国专利第 6,054,430 号, 2000 年 4 月 25 日发布(孔菲诺(Konfino)等人)。

[0472] 93. 美国专利第 6,077,851 号, 2000 年 6 月 20 日发布(比约克(Bjork)等人)。

[0473] 94. 美国专利第 6,214,791 号, 2001 年 4 月 10 日发布(阿尔农(Arnon)等人)。

[0474] 95. 美国专利第 6,342,476 号, 2002 年 1 月 29 日发布(孔菲诺(Konfino), 等人)。

[0475] 96. 美国专利第 6,362,161 号, 2002 年 3 月 26 日发布(孔菲诺(Konfino)等人)。

[0476] 97. 亚历杭德罗霍尔加(Alejandro Horga); 赛维尔蒙塔尔班(Xavier Montalban) 06/04/2008; 神经治疗学专家评论(Expert Rev Neurother). 2008;8(5):699-714。

[0477] 98. 美国专利第 7,589,208 号, 2009 年 9 月 15 日发布(扬松(Jansson)等人)。

[0478] 99. 美国专利第 7,884,208 号, 2011 年 2 月 8 日发布(夫伦克尔(Frenkel)等人)。

[0479] 100. RTT 新闻(RTT News)11 年 4 月 12 日的标题是“梯瓦制药, 活性生物技术阳性拉喹莫德 3 期 ALLEGRO 后结果(Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase3ALLEGRO Results)”的文章。

[0480] 101. 梯瓦报刊(Teva Press)2011 年 8 月 1 日的标题是“(Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment)”的发布。

[0481] 102. 美国专利第 7,989,473 号, 2011 年 8 月 2 日发布(帕塔什尼克(Patashnik)等人)。

- [0482] 103. 美国专利第 8,178,127 号,2012 年 5 月 15 日发布(萨法迪(Safadi)等人)。
- [0483] 104. 国家 MS 学会网站(National MS Society Website),2012 年 7 月 10 日检索 <<http://www.nationalmssociety.org/for-professionals/researchers/clinical-study-measures/t25->
- [0484] 105. 萨拉马(Salama)等人(2003)多发性硬化症(Multiple Sclerosis).9:28-31。

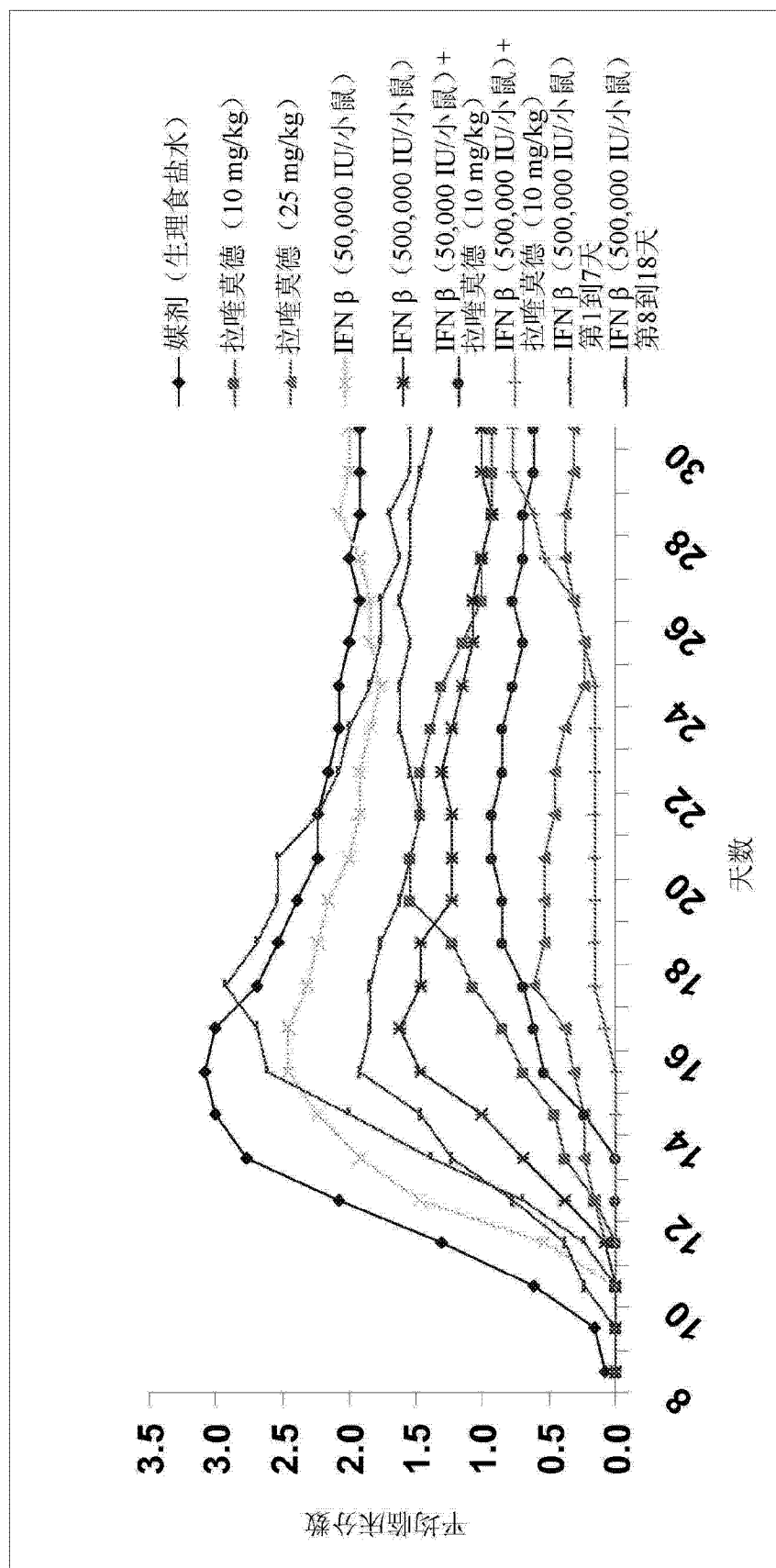


图 1