

20 JAN 2005

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/194

A61P 37/06



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99812388.9

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1182844C

[22] 申请日 1999.10.29 [21] 申请号 99812388.9

[30] 优先权

[32] 1998.11.19 [33] DE [31] 19853487.6

[86] 国际申请 PCT/EP1999/008215 1999.10.29

[87] 国际公布 WO2000/030622 德 2000.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.20

[71] 专利权人 富马法姆股份公司

地址 瑞士卢塞恩

[72] 发明人 拉金德拉·K·乔希

汉斯-彼得·斯特雷贝尔

审查员 周 静

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 富马酸二烷基酯的用途

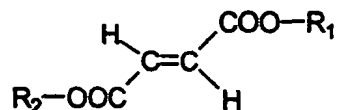
[57] 摘要

本发明涉及某些富马酸二烷基酯在制备用于移植医学或治疗自体免疫疾病的药制剂中的用途，并涉及微片剂或丸剂形式的所述组合物。为此目的，所述富马酸二烷基酯也可以与在移植医学使用的常规制剂以及免疫抑制剂，尤其是环孢菌素组合使用。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

1. 微片剂或丸剂形式的药制剂，其由一种或多种作为唯一的活性成分的分子式如下的富马酸二烷基酯和任选的适宜的载体与赋形剂组成：



其中， R_1 和 R_2 可以相同或不同，独立地代表直链的、支链的或环状的饱和或不饱和的 C_{1-20} 烷基，这些烷基可以任选地被卤素（氯、氟、碘、溴）、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基或氰基取代；所述制剂用于移植医学或多关节炎、多发性硬化，或者用于治疗自体免疫疾病如幼年发病性糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、系统性红斑狼疮（SLE）、斯耶格伦综合征、恶性贫血、慢性活动型（类狼疮）肝炎、牛皮癣、牛皮癣关节炎、神经性皮炎和节段性回肠炎。

2. 根据权利要求 1 的制剂，其包含富马酸二甲酯、富马酸二乙酯或富马酸甲基乙基酯。

3. 根据权利要求 1 或 2 的制剂，其包含相当于 10-300 毫克富马酸的量的活性成分。

富马酸二烷基酯的用途

本发明涉及富马酸二烷基酯在制备用于移植医学或治疗自体免疫疾病的药学制剂中的用途,并涉及微片剂或微丸剂形式的含有富马酸二烷基酯的药学制剂。

因此,一方面它尤其涉及富马酸二烷基酯在制备治疗、减少或抑制受者对移植物的排斥反应,即宿主抗移植物反应,或移植物对受者的排斥反应,即移植物抗宿主反应的药学制剂中的用途。另一方面,它涉及富马酸二烷基酯在制备治疗自体免疫疾病如多关节炎、多发性硬化、幼年发病性糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、系统性红斑狼疮(SLE)、斯耶格伦综合征、恶性贫血和慢性活动型(类狼疮)肝炎的药学制剂中的用途。

移植物排斥和自体免疫疾病都是以医学不良反应或免疫系统的调节障碍为基础的。细胞素如白细胞介素或肿瘤坏死因子 α (TNF- α)为影响免疫系统的基本介质。通常给予免疫抑制剂如环孢菌素对二者进行治疗。

作为总的结果,自体免疫疾病可被定义为内源性物质或抗原的耐受性的衰退。通常这种耐受性仅在抗原与免疫细胞接触时能够被保持。当这种耐受性丧失时,形成自体抗体,即对内源性组织的体液免疫应答。尚不知 TNF- α 影响的确切性质。

移植为组织或器官移植,即组织如角膜、皮肤、骨(碎骨片)、血管或筋膜,器官如肾、心、肝、肺、胰腺、肠,或个别细胞如胰岛细胞、 α -细胞和肝细胞的转移;肾是最重要的移植器官。

我们根据供者和受者之间的关联程度,区分自体移植(转移到同一个体机体的另一部位)、同系移植(转移到另一遗传学相同的个体)和同种异体移植(转移到另一同一物种的个体)。根据原始的和

移植的部位，我们进一步区分同位移植（转移到同一部位）和异位移植（转移到不同部位）。上述移植在现代医学中起到重要的作用。

移植医学中的主要问题是在组织、器官或细胞移植之后由于受者的免疫防御反应引起的移植物排斥。这种移植物排斥也称为宿主抗移植物反应。机体对异体蛋白的免疫防御反应经常导致移植物的排斥或溶解。在宿主抗移植物反应中，可以区分为不同的阶段。根据受者和供者之间的差异程度，这种反应以不同的速度发生，因此我们称之为急性、亚急性或慢性反应。作为动脉炎或小动脉炎的结果，急性排斥过程在 48 小时内伴随着移植物的不可逆丧失（坏死），并且不能通过给予药物影响之。作为移植物的血管病变的结果，亚急性排斥反应作为从 12 天到 4 个月的排斥危象表现显著，并伴随不可逆的功能紊乱。最后，将作为血管变化如持续数周或数年并且几乎不受药物影响的堵塞性血管病变的结果的移植物功能丧失称为慢性排斥反应。

反之亦然，移植物对受者的排斥反应，所谓的移植物抗宿主反应可以在免疫活性组织被移植时发生，即主要在骨髓移植中发生。再者，将反应的严重性分级，则有与宿主抗移植物反应基本类似的并发症结果，即动脉病和坏死。

为了避免这种排斥反应，即宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应，移植医学主要利用免疫抑制，即减弱正常免疫应答。为此目的，通常将抗淋巴细胞血清与皮质甾类和所谓的抗代谢物例如嘌呤类似物如作用于核酸和蛋白质合成并因此阻止细胞分裂和增殖的 6-巯基嘌呤和硫鸟嘌呤合用。它导致对抗体产生和细胞免疫应答的抑制。用于治疗的免疫抑制剂是特异性或非特异性地抑制或减弱机体的免疫反应的物质。非特异性免疫抑制剂为细胞生长抑制剂如烷化剂或抗代谢物。

此外，已知导致至少部分特异性免疫抑制的活性成分，如皮质甾类、抗血清、抗体 FK-506、藤霉素、mycophenolatemofetil 和基本

环孢菌素如环孢菌素 A。使用现代免疫抑制剂，其最为重要的代表物为环孢菌素，尤其是环孢菌素 A，结果是可能在最后数年显著地改善移植的结果。目前，一年后的存活率是，肝移植约为 60%、心移植约为 80%，肾移植约为 90%。

内源性免疫系统攻击内源性器官、组织和细胞的自体免疫疾病与移植物抗宿主反应类似。这些也是免疫系统的医学不良反应，可采用免疫抑制剂对其进行治疗。

使用免疫抑制剂的危险在于减弱机体对感染性疾病的防御和增加恶性疾病的风险。因此，本发明的目的是提供在移植医学中采用的，可以用于治疗，尤其是抑制、减弱和 / 或缓解宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应，但没有上述缺陷的药学制剂。

本发明的另一目的是提供可被用于治疗自体免疫疾病，尤其是多关节炎、多发性硬化、幼年发病性糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、系统性红斑狼疮（SLE）、斯耶格伦综合征、恶性贫血和慢性活动型（类狼疮）肝炎，但不具有免疫抑制缺陷的药学制剂。

本发明的目的通过使用某些富马酸二烷基酯制备用于移植医学和治疗自体免疫疾病的药学制剂，以及微片剂和微丸剂形式的含有这些富马酸二烷基酯的药学制剂来实现。在权利要求中详细表征了本发明的各主题。本发明的制剂本身不含有任何游离富马酸。

已知在给予后经生物降解进入柠檬酸循环或是其部分的药学制剂，获得增加的治疗意义——尤其是在高剂量给予时，因为它们可以缓解或治愈隐源性疾病。

例如，富马酸抑制小鼠埃利希腹水肿瘤的生长，降低丝裂霉素 C 和黄曲霉素的毒性作用，并表现出治牛皮癣和抗菌活性。在过去，当非肠道给予、经皮给予和尤其是经口服给予时，高剂量的目前已知的富马酸或其衍生物如二羟基富马酸、富马酰胺和富马腈（fumaronitrile）具有不能接受的严重的副作用和高毒性以致于在大

多数情况下，不得不放弃这种治疗。

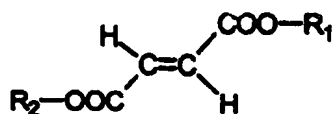
令人惊奇的是，本申请人所进行的研究已表明富马酸氢甲酯、富马酸二甲酯的代谢物最初增加外周血液的人体单核细胞（外周血液单核细胞=PBMC 细胞）和分离的单核细胞中内毒素促进的 TNF- α 的分泌。此外，本申请人能够表明富马酸对体内和体外的血凝集作用有影响，该影响可以与环孢菌素比较。

令人惊奇的是，现已发现富马酸二烷基酯在制备用于移植医学和治疗自体免疫疾病的药学组合物中是有利的。这是因为含有这种富马酸二烷基酯的组合物在宿主抗移植物反应、移植物抗宿主反应和其它自体免疫疾病中令人惊奇地允许免疫系统的正调节。

欧洲专利申请 0188749 已描述了治疗牛皮癣的富马酸衍生物和含有其的药学组合物。治疗牛皮癣的含有富马酸和其它富马酸衍生物的混合物的药学组合物从 DE-A-2530372 获知。对这些药物来说含有游离富马酸是必须的。

DE-A-2621214 描述了治疗牛皮癣的含有作为活性成分的富马酸单乙酯及其天然盐的药物。出版物“Hautarzt (Dermatologist) (1987) 279-285”讨论了富马酸单乙酯盐的用途。从 EP 0312697 B1 已知用于治疗牛皮癣、牛皮癣关节炎、神经性皮炎和节段性回肠炎 (enteritis regionalis Crohn) 的含有富马酸单烷基酯盐和富马酸二酯的混合物的药制剂。

具体说，本发明的目的是通过使用一种或多种分子式如下的富马酸二烷基酯制备用于移植医学或治疗自体免疫疾病的药制剂来实现的：



其中，R₁ 和 R₂ 可以相同或不同，独立地代表直链的、支链的或环状

的饱和或不饱和的 C_{1-20} 烷基，这些烷基可以任选地被卤素（氯、氟、碘、溴）、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基或氰基取代。

C_{1-20} 的烷基，优选是 C_{1-8} 的烷基，最优选是 C_{1-5} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、环戊基、2-乙基己基、己基、环己基、庚基、环庚基、辛基、乙烯基、烯丙基、2-羟乙基、2 或 3-羟丙基、2-甲氧基乙基、甲氧基甲基或 2-或 3-甲氧基丙基。优选 R_1 或 R_2 中至少一个为 C_{1-5} 的烷基，尤其是甲基或乙基。更优选 R_1 和 R_2 为相同或不同的 C_{1-5} 的烷基如甲基、乙基、正丙基或叔丁基，特别优选是甲基和乙基。最优选的是 R_1 和 R_2 相同并且是甲基或乙基。特别优选是富马酸二甲酯、富马酸甲基乙基酯和富马酸二乙酯。

本发明所用的富马酸二烷基酯由本领域已知的方法制备（参见例如 EP 0312697）。

优选将该活性成分用于制备任选地在胶囊或小药囊中的片剂、微片剂、丸剂或者颗粒剂形式的口服制剂。任选地装填在胶囊或小药囊中的微片剂或丸剂形式的制剂是优选的，并且也是本发明的主题。口服制剂可以被肠溶包衣包被。胶囊可以是软或硬明胶胶囊。

根据本发明的富马酸二烷基酯可以单独或以几种化合物的混合物使用，任选地与常规载体和赋形剂组合。通过以下方式选择用量：所得的制剂含有的活性成分的量相当于 10-300 毫克富马酸。

优选的本发明的制剂含有总量为 10-300 毫克富马酸二甲酯和 / 或富马酸二乙酯。

根据优选的实施方案，丸剂的大小或微片剂的平均直径在 300-2000 微米的范围内，特别是在 500 或 1000 微米的范围内。

除了移植物抗宿主反应（参见上述）以外，以下被治疗的自体免疫疾病可以被命名为：多关节炎、多发性硬化、移植物抗宿主反应、幼年发病性糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、系统性红斑狼疮

(SLE)、斯耶格伦综合征、恶性贫血和慢性活动型(类狼疮)肝炎。自体免疫疾病在更广意义上也包括牛皮癣、牛皮癣关节炎、神经性皮炎和节段性回肠炎。

除了上述的微丸剂、微片剂、胶囊(如软或硬胶明胶胶囊)、颗粒剂和片剂形式的口服给予的制剂以外,适宜的药学制剂为软膏剂、硬膏药、洗剂或淋洗(shower)剂形式的皮肤和经皮给予的制剂,含水微分散体、水包油型乳剂形式的非肠道给予的制剂,或者栓剂或微灌肠剂形式的用于直肠给药的油性溶液,微片剂或微丸剂形式的药学制剂对上述包括牛皮癣、牛皮癣关节炎、神经性皮炎和节段性回肠炎的自体免疫疾病的治疗是优选的,并且它也是本发明的主题。

根据本发明,用富马酸二烷基酯的治疗也可以与一种或多种在器官移植中常规使用的三联药物治疗制剂组合或只与环孢菌素 A 组合进行。为此目的,给予的制剂可以分别含有已知剂量或数量的活性成分的组合。同样,组合治疗可以由通过相同或不同途径平行给予单独的制剂组成。任选地,除根据本发明给予的富马酸衍生物的剂量之外,可有利地将含有的活性成分的剂量减小。

根据本本发明的用途的另一实施方案为顺序应用上述富马酸二烷基酯来改变采用免疫抑制剂如环孢菌素的药物治疗。这意味着在应用以上定义的富马酸衍生物一周或数周后可以接着进行一周或数周的环孢菌素的治疗。这使得环孢菌素 A 的剂量减少,结果使长期治疗的副作用出现的比率显著降低。

通过给予优选的微片剂形式的富马酸二烷基酯,则与富马酸衍生物和盐相比,在给予常规片剂时已经减少但仍被观察到的胃肠刺激和副作用可以进一步地减少。

推测在给予常规的片剂时,片剂的成分在肠中以过高的浓度释放,造成肠粘膜的局部刺激。这种局部刺激导致短期内很高浓度的TNF- α 的释放,这可能是形成胃肠副作用的原因。另一方面,在应用

胶囊中的肠溶包衣的微片剂的情况下,在肠上皮细胞中形成很低的活性成分的局部浓度。微片剂由胃增量释放并通过蠕动进入小肠,从而改善活性成分的分布。

这意味着相同剂量的肠溶包衣微片剂已分布在胃中并分部分进入肠中,其中活性成分以较小的剂量释放。这就避免了肠上皮细胞的局部刺激和 $\text{TNF-}\alpha$ 的释放。推测这导致与常规的片剂相比微片剂的改善的在胃肠道中的耐受性。

此外吸收得以改善,因为根据本发明使用的富马酸二烷基酯本身不是活性成分,而是所谓的前药,它必须在体内转化成活性成分。

为了说明根据本发明的用途,以下给出了不同的用于制备优选的药物的实施例。

制备实施例

大体上,可以采用典型的制片方法制备片剂或微片剂形式的本发明的口服制剂。也可以采用其它制备片剂的方法代替典型的制片方法,如直接压片和根据熔化法和喷雾干燥法制备固体分散体的方法。

片剂可以被肠溶包衣包被。肠溶包衣可以在典型的包衣锅中施加,或在流化床设备中喷施或施加。片剂也可以被薄膜包衣包被。

实施例 1

制备在胶囊内的含有 120.0 毫克富马酸二甲基酯,相当于 96 毫克富马酸的肠溶包衣的微片剂

采取必要的预防措施(口罩、手套、防护衣等),将 12.000 千克富马酸二甲酯粉碎、混合并用筛网 800 均化。然后制备具有以下组成的赋形剂混合物: 17.50 千克淀粉衍生物(STA-RX®1500)、0.30 千克微晶纤维素(Avicel® PH 101)、0.75 千克 PVP(Kollidon® 120)、4.00 千克 Primogel®、0.25 千克胶态硅酸(Aerosil®)。将活性成分

加至整个粉末混合物中，混合，用筛网 200 均化，采用 2%的聚乙烯吡咯烷酮（Kollidon® K25）水溶液以常规方式加工以得到粘合剂颗粒，然后在干燥状态下与外相混合。所述外相由 0.50 千克硬脂酸镁和 1.50 千克滑石组成。

然后以常规的方式压制该粉末混合物得到毛重为 10.0 毫克且直径为 2.0 毫米的凸形片剂。

实现抵抗胃酸的一个例子是将 2.250 千克羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP, Pharmacoat® HP50）溶液分部分溶于以下溶剂的混合物中：13.00 升丙酮、13.50 升乙醇（94wt.-%，用 2%的甲酮变性）和 1.50 升软化水。在最终溶液中加入作为增塑剂的蓖麻油（0.240 千克）并以常规方式分部分施加于片芯上。

干燥完成后，在同一设备中施加组成如下的悬浮液作为薄膜包衣：0.340 千克滑石、0.400 千克钛（VI）、氧化物 Cronus RN56、0.324 千克着色漆 L-Rot-Lack 86837、4.800 千克 Eudragit E12.5%和 0.120 千克聚乙二醇 6000、在组成如下的溶剂混合物中的 pH 11 XI：8.170 千克 2-丙醇、0.200 千克软化水和 0.600 千克三醋酸甘油酯（三醋精）。

然后将肠溶包衣的微片剂装填到净重为 400 毫克硬明胶胶囊中并封口。

实施例 2

制备在胶囊内的含有 120.0 毫克富马酸二甲酯，相当于 96 毫克富马酸的肠溶包衣的微片剂

将 12.000 千克富马酸二甲酯如上粉碎并均化。然后制备组成如下的赋形剂混合物：23.20 千克微晶纤维素（Avicel® PH 200）、3.00 千克 Croscarmellose 钠（AC-Di-SOL-SD-711）、2.50 千克滑石、0.10 千克无水二氧化硅（Aerosil® 200）和 1.00 千克硬脂酸镁。然后将活性成分加至整个粉末混合物中并均匀地混合。接着通过直接压片将该

粉末混合物压成毛重为 10.0 毫克且直径为 2.00 毫米的凸形片剂。

然后,制备还含有 0.07 千克邻苯二甲酸二丁酯的 0.94 Eudragit® 的异丙醇溶液。将该溶液喷至片芯上。接着,制备在水中的 17.32 千克 Eudragit® L D-55 和 2.80 千克微滑石、2.00 千克 Macrogol 6000 与 0.07 千克 dimeticon 的混合物的悬浮液并将其喷至该芯上。

接着,将肠溶包衣的微片剂装填至具有净重为 650 毫克硬明胶胶囊中并封口。

实施例 3

制备在胶囊内的含有 50.0 毫克富马酸二甲酯,相当于 40 毫克富马酸的微丸剂

将 5.000 千克富马酸二甲酯如上粉碎并均化。此外,制备 2 升 20% (m/v) 的聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液 (Kollidon K-30)。向包衣锅中的 7.250 千克非球形 (nonpareilles) 小丸喷施部分 Kollidon K-30 溶液直至轻微湿润。然后分部分加入活性成分直至该小丸干燥。该湿润 / 干燥过程持续到已加入所有的活性成分的混合物。接着摇动该小丸直至完全干燥。

之后,将该小丸装填至硬明胶胶囊中 (126.5 毫克小丸/胶囊)。

实施例 4

制备含有 110.0 毫克富马酸二甲酯,相当于 88 毫克富马酸的肠溶包衣胶囊

将 11.000 千克富马酸二甲酯在由 14.00 千克淀粉、5.65 千克乳糖、2.00 千克微晶纤维素 (Avicel®)、1.00 千克聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon® 25) 和 2.443 千克 Primogel®组成的混合物中剧烈混合,采取必要的预防措施 (口罩、手套、防护衣),用筛网 800 均化。

以常规方式采用 2%的聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon® K25) 水溶

液将整个粉末混合物加工成粘合剂颗粒，并在干燥时与外相混合。所述外相由 0.350 千克胶态硅酸（Aerosil®）、0.500 千克硬脂酸镁和 1.500 千克滑石组成。将该均匀的混合物以 400 毫克分部分地装填到适宜的胶囊中，然后以常规的方式使其被由硬脂酸羟丙基甲基纤维素酯和作为增塑剂的蓖麻油组成的肠溶包衣包被。也可以将产物装填至适宜的由乙酸邻苯二甲酸纤维素（CAP）和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）的混合物组成的肠溶包衣胶囊中来代替采用硬明胶胶囊。

与现有技术的物质如可能导致大量肾病或淋巴增生系统疾病的环孢菌素相比，采用本发明的富马酸衍生物治疗以上所列的适应症很少导致严重的副作用。

其中，环孢菌素的免疫抑制作用是由 Th-1 细胞形成的抑制导致的。本申请人的进行的体外试验已表明富马酸酯导致 Th1 型的细胞素模式向 Th2 型的细胞素模式的转换。

特别是考虑到在移植物抗宿主反应和宿主抗移植物反应或其它自体免疫疾病如多发性硬化中通常需要的长期治疗和预防，本发明的用途的未预期的效果是最令人感兴趣的。在采用环孢菌素与富马酸衍生物的组合治疗中，前一化合物的毒副作用可以未预期地被显著降低。此外，本发明的用途在取代已知的伴有严重副作用的自体免疫疾病的皮质甾类治疗方面也是有意义的。