[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480011485.9

[51] Int. Cl.
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 5 月 31 日

[11] 公开号 CN 1780620A

[51] Int. Cl. (续)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

[22] 申请日 2004.4.28

[21] 申请号 200480011485.9

[30] 优先权

[32] 2003. 4.28 [33] EP [31] 03009559.0

[32] 2003. 5.20 [33] US [31] 60/471,882

[86] 国际申请 PCT/EP2004/004478 2004.4.28

[87] 国际公布 WO2004/096216 英 2004.11.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.28

[71] 申请人 拜欧弗朗特拉制药股份有限公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 米夏埃尔·西克

安德烈亚斯·戈佩尔特

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 顾晋伟 刘继富

权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图 1 页

[54] 发明名称

含有利鲁唑的局部药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及利鲁唑在治疗和/或预防神经或脑疾病和/或损伤的局部药物方面的用途，以及含有利鲁唑和对治疗神经或脑疾病和/或损伤有效的药剂的局部组合制剂。

1. 利鲁唑或其药学可接受的盐，需要的话还有合适的辅药和添加剂，在生产用于治疗或预防特征为角化细胞和/或 T 细胞过度增殖的疾病的药物方面的用途。

2. 根据权利要求 1 的用途，其特征在于所述疾病选自银屑病、特应性皮炎、光化性角化病、角化过度症如表皮松解性角化过度症、持久性豆状角化过度症、毛发角化病和鱼鳞癣。

3. 根据权利要求 1 的用途，其特征在于所述疾病选自斑秃症、全秃症、亚全秃症、普秃症、扩散型斑秃、特应性皮炎、皮肤红斑狼疮、扁平苔癣、皮肤皮肌炎、特应性湿疹、特应性皮炎硬斑病、硬皮病、寻常型银屑病、psoriasis capitis、滴状银屑病、反转型银屑病、Ophiasis 型斑秃症、雄性秃、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎、接触性皮炎、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、增殖性天疱疮、瘢痕黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮、皮炎、Duhring 疱疹样皮炎、风疹、脂性渐进性坏死、结节性红斑、lichen vidal、单纯痒疹、结节性痒疹、尖锐痒疹、线性 IgA 皮肤病、多态光化皮肤病、日光性红斑、慢性萎缩性苔癣样皮炎、皮疹、药疹、慢性进行性紫癜、dihidrotic eczema、湿疹、固定药疹、光过敏皮肤反应、单纯口周苔癣样皮炎、移植物抗宿主病、痤疮、异常瘢痕瘤和白斑病。

4. 根据权利要求 1-3 的用途，其特征在于所述药物局部涂覆。

5. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于所述药物配制成药膏、凝胶、绷带、乳液、洗液、泡沫、混合相乳剂或双亲乳液体系（油/水-水/油-混合相）、脂质体、传递体、糊剂或粉末形式。

6. 根据权利要求 5 的用途，其特征在于所述乳剂是底剂 DAC（Deutscher Arzneimittel Codex（DAC Basiscreme）。

7. 根据权利要求 1-6 的用途，其特征在于利鲁唑或其药学可接受的盐包含在所述药物中的浓度为 0.01%-10%的利鲁唑，优选 0.1%-8%的利鲁唑，甚至更优选 1%-4%的利鲁唑，基于总配方的重量。

8. 根据权利要求 1-7 的用途，其特征在于利鲁唑或其药学可接受的盐包含在所述药物中的浓度为 1 μmol/l -100 mmol/l。

9. 包含利鲁唑或其药学可接受的盐和一种或多种活性成分的组合物，其减少或抑制角化细胞和/或 T 细胞的过度增殖。

10. 根据权利要求 7 的组合物，其特征在于所述活性成分选自作为维生素 D 受体激动剂的维生素 D 衍生物，尤其是钙泊三醇；作为类维生素 A 受体激动剂（RAR）的类维生素 A 衍生物，尤其是他扎罗汀；糖皮质激素受体的皮质类固醇衍生物，尤其是倍他米松和可的松；富马酸；皮肤薄化剂，尤其是氯倍他索；TNFα的拮抗剂；二氢叶酸-脱氢酶的拮抗剂，尤其是氨甲蝶呤；和免疫抑制物质，例如两性霉素、白消安、复方磺胺甲基异噁唑、苯丁酸氮芥、集落刺激因子、环磷酰胺、氟康唑、更昔洛韦、抗淋巴细胞的免疫球蛋白、正常免疫球蛋白、甲基强的松龙、奥曲肽、己酮可可碱、瑟利德米、阿佐莫单抗和克霉唑。

11. 包含利鲁唑或其药学可接受的盐和一种或多种钙调磷酸酶拮抗剂的组合物。

12. 根据权利要求 9 的组合物，其中所述钙调磷酸酶拮抗剂选自环孢菌素 A、环孢菌素 G、环孢菌素 B、环孢菌素 C、环孢菌素 D、二氢环孢菌素 D、环孢菌素 E、环孢菌素 F、环孢菌素 H、环孢菌素 I、ASM-240、吡美莫司、他克莫司、他克莫司的 13-去甲基衍生物（L-685487）和/或他克莫司的 17-乙基衍生物。

13. 根据权利要求 7-10 的组合物，如果需要还有合适的辅药和添加剂，在生产用于治疗或预防特征为角化细胞和/或 T 细胞过度增殖的疾病的药物方面的用途。

14. 用于经皮递送的局部药物，包含利鲁唑或其药学可接受的盐和局部赋形剂，其特征在于没有有效量的透皮增强剂存在。

15. 用于经皮递送的局部药物，其特征在于所述局部赋形剂选自乳液、凝胶、药膏、泡沫、绷带、混合相和双亲乳剂、各自的乳液体系（油/水-水/油-混合相）、脂质体或传递体。

16. 根据权利要求 14 或 15 的局部药物，其特征在于所述局部赋形剂是乳剂基本

DAC。

17. 根据权利要求 14-16 的局部药物，其特征在于利鲁唑或其药学可接受的盐包含在所述药物中的浓度为0.01%-10%的利鲁唑，优选0.1%-8%的利鲁唑，更优选1%-4%的利鲁唑，基于总配方的重量。

18. 根据权利要求 14-17 的局部药物，其特征在于所述药物还包含选自司立吉林、与生育酚组合的司立吉林；左旋多巴；溴麦角多环肽；溴麦角多环肽；三己芬迪；三己芬迪；金刚胺；肉毒杆菌 A 型毒素；替扎尼定；硝苯呋海因钠；氯苯氨丁酸；苯二氮卓，优选地西泮或氯硝西泮；可乐定；加巴喷丁；拉莫三嗪；二苯环庚啶；大麻素类化合物；氟西汀；帕罗西汀；舍曲林；氟伏沙明；西酞普兰；草酸依地普仑；圣约翰草；万拉法新；安非他酮；奈法唑酮；米氮平；曲拉唑酮；三环抗抑郁药，优选阿米替林、去甲替林、地昔帕明、氯米帕明、多虑平、普罗替林、曲米帕明或丙咪嗪；MAO-抑制剂，优选苯乙肼或反苯环丙胺；抗胆碱药，优选苯托品、普环啶、苯海拉明、氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、托吡酯、噻加宾、oxacarbazepine、苯妥英、氨甲酰氮卓、磷苯妥英、唑尼沙胺、氯巴詹、氯硝西泮、苯巴比妥、普里米酮、氨己烯酸、2-丙基戊酸钠、非氨酯、左乙拉西坦、巴比妥酸盐、咪唑吡啶；抗组胺药，优选多西拉敏；哌啶，优选格鲁米特或甲乙哌酮；乙氯维诺；氯醛衍生物，优选水合氯醛；和氨基甲酸酯，优选氨甲丙二酯的化合物。

19. 利鲁唑或其药学可接受的盐在制备用于治疗和/或预防神经或脑部疾病和/或损伤的局部药物方面的用途。

20. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述神经或脑部疾病和/或损伤选自帕金森氏症、脑白质肾上腺萎缩症、运动障碍、运动神经元病变如脊髓肌肉萎缩和婴儿肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化症（ALS）、原发性侧索硬化症、需要镇痉、抗焦虑或安眠作用的病症、精神分裂症、睡眠障碍和抑郁、脑血管疾病和挤压痛、脊椎、颅部或颅脊椎损伤、辐射损伤、震颤麻痹综合症、神经-AIDS、线粒体疾病、小脑机能障碍、声致损伤尤其是致聋和耳鸣、痉挛尤其是锥体性痉挛，减轻由主动脉阻断引致的脊髓

损伤。

21. 利鲁唑或其药学可接受的盐和底剂 DAC 在制备用于治疗和/或预防以下皮肤疾病的局部药物方面的用途，所述皮肤疾病具体是银屑病、特应性皮炎、斑秃症、全秃症、亚全秃症、普秃症、扩散型斑秃、皮肤红斑狼疮、扁平苔癣、皮肤皮肌炎、特应性湿疹、硬斑病、硬皮病、寻常型银屑病、psoriasis capitis、滴状银屑病、反转型银屑病、Ophiasis 型斑秃症、雄性秃、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎、接触性湿疹、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、增殖性天疱疮、瘢痕黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮、皮炎、Duhring 疱疹样皮炎、风疹、脂性渐进性坏死、结节性红斑、lichen vidal、单纯痒疹、结节性痒疹、尖锐痒疹、线性 IgA 皮肤病、多态光化皮肤病、日光性红斑、慢性萎缩性苔癣样皮炎、皮疹、药疹、慢性进行性紫癜、dihidrotic eczema、湿疹、固定药疹、光过敏皮肤反应、单纯口周苔癣样皮炎、移植物抗宿主病、痤疮、红斑痤疮、异常瘢痕、瘢痕瘤和白斑病。

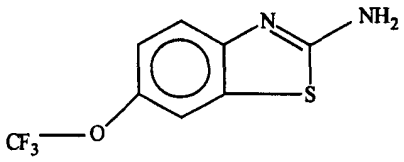
22. 根据权利要求 20 的用途，其中所述疾病选自银屑病或特应性皮炎，具体是银屑病。

含有利鲁唑的局部药物的用途

本发明涉及利鲁唑，需要的话还有合适添加剂和辅助物质，用于生产治疗以角质化细胞过度增殖为特征的疾病具体是银屑病和特应性皮炎的药物方面的用途，以及含有利鲁唑的组合物及其用途。本发明还涉及经皮和/或局部施用的含利鲁唑的药物。

现有技术

具有以下通式的利鲁唑（2-氨基-6-(三氟甲氧基)-苯并噻唑）：



是在高浓度下具有麻醉性质（Mantz *et al.*, 1992, Anesthesiology, 76: 844-848）的抗惊厥物质（Stutzmann *et al.*, 1991, J. Pharmacol., 193: 223-229）。其在局部和全身性缺血中具有神经保护作用（例如，Malgouris *et al.*, 1989, J Neurosci., 9: 3720-3727）。此外，该物质是镇静的并特别适合防止脊髓损伤（Lang-Lazdunsky *et al.*, 1999, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 117: 881-889；Romettino et al., 1991, Eur. J. Pharm., 199: 371-373）。而且，利鲁唑表现出抗焦虑性（US 4,370,338）。该物质成功用于治疗肌萎缩性侧索硬化症（ALS）并减弱疾病的发展（Bryson *et al.*, 1996, Drug Eval., 52:549-563）。利鲁唑已经在体内动物模型中成功试用于其他神经退行性疾病（Barneoud *et al.*, 1996, Neuroscience, 74: 971-983; Mary *et al.*, 1995, Neurosci. Lett., 1:92-96）。

分子水平上的作用机制尚未得到彻底阐明。高浓度下，利鲁唑抑制谷氨酸盐的某些神经突触后效应（Doble, 1996, Neurology 47(Suppl. 4), 5:S232-S241），然而，利鲁唑的正效应主要归因于通过抑制谷氨酸盐的释放来抑制谷氨酸传递（Doble，同上）。该效应又可能部分地与利鲁唑对电压门控性钠通道的抑制作用有关，但也潜在地与利鲁唑对双 P 结构域钾通道（TREK-1，TRAAK）的激活作用有关（Duprat *et al.*, Mol. Pharmacol., 2002, 57:906-912; Benoit and Escande, 1991, Pflügers Arch. 419:603-609）。

然而，利鲁唑还作用在许多其它离子通道上，例如抑制 Na^+通道（Mestre *et al.*, Fundam. Clin. Pharmacol., 2000, 14:107-117），利鲁唑通过对百日咳毒素敏感的机制干扰 NMDA 介导的应答（Huber *et al.*, Br. J. Pharmacol., 1994, 113:261-267），活化高电导钙激活的钾通道（Wu and Li, J. Investig. Med., 1999, 484-495），抑制高和低电压门控性钙流（Stefani *et al.*, Exp. Neurol., 1997, 147:115-122），减缓电压门控性 Kv1.4 钾通道的失活（Xu *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001, 229:227-237）并激活 SK3 钾通道（Grunnet *et al.*, Neuropharmacology, 2001, 40:879-887）。

发明内容

现在惊人地发现利鲁唑可以成功地抑制角化细胞和/或 T 细胞增殖，因而根据需要与合适的辅药和添加剂组合，令人惊奇地适用于治疗和/或预防以角化细胞和/或 T 细胞的过度增殖为特征的疾病发生。该疾病的例子有银屑病尤其是寻常型银屑病、psoriasis capitis、滴状银屑病、反转型银屑病、特应性皮炎、光化性角化病、角化过度症如表皮松解性角化过度症、持久性豆状角化过度症以及毛发角化病、鱼鳞癣、斑秃症、全秃症、亚全秃症、普秃症、扩散型斑秃、特应性皮炎、皮肤红斑狼疮、扁平苔癣、皮肤皮肌炎、特应性湿疹、硬斑病、硬皮病、Ophiasis 型斑秃、雄性秃、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎、接触性皮炎、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、增殖性天疱疮、瘢痕黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮、皮炎、Duhring 疱疹样皮炎、风疹、脂性渐进性坏死、结节性红斑、lichen vidal、单纯痒疹、结节性痒疹、尖锐痒疹、线性 IgA 皮肤病、多态光化皮肤病、日光性红斑、慢性萎缩性苔癣样皮炎、皮疹、药疹、慢性进行性紫癜、dihidrotic eczema、湿疹、固定药疹、光过敏皮肤反应、单纯口周苔癣样皮炎、痤疮、红斑痤疮、异常瘢痕、瘢痕瘤和白斑病以及移植物抗宿主病。优选疾病为特应性皮炎和银屑病，尤其是银屑病。

因此，本发明涉及利鲁唑或其药学上可接受的盐用来生产治疗或预防以角化细胞和/或 T 细胞的过度增殖为特征的疾病的药物方面的用途。如果需要，利鲁唑或其药学上可接受的盐可与合适的辅药和添加剂组合。

在一个优选实施方案中，疾病选自银屑病、特应性皮炎、光化性角化病、角化过

度症如表皮松解性角化过度症、持久性豆状角化过度症、毛发角化病和鱼鳞癣。

特别优选的疾病是银屑病和特应性皮炎，尤其是银屑病。

以角化细胞和/或 T 细胞的过度增殖为特征的疾病

本发明意义范围内的以角化细胞的过度增殖为特征的疾病是相比于正常表皮，患者表现出局部或全身表皮增厚的疾病。表皮增厚认为是比健康表皮增厚至少约10%、优选约 30%、尤其是约 50%、最优选约 80%的表皮。测量表皮厚度的方法为本领域技术人员所公知。例如，Wetzel *et al.*（Arch. Dermatol. Res., April 2003）描述了光学相干层析 X 射线照相法，Baulieu *et al.*（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97:4279-4284）描述了皮肤回波描记测量法（skin echographic measurement），上述两种方法代表测量表皮厚度的非侵入性方法。此外，表皮厚度可以在如描述于例如 El-Domyati *et al.*, (Exp. Dermatol., 2002; 11:398-405)或 Schopf *et al.* (J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 46:886-91)中的皮肤活组织切片上通过组织学方法确定。由于表皮在不同皮肤区域表现出不同的厚度，因此对于比较健康和患病表皮的厚度而言，需要比较相似皮肤区域内的各自表皮厚度。此外，两个个体之间在相同皮肤区域内的表皮厚度存在一定的差异。因此，优选在不是全部皮肤受疾病感染的前提下，举例来说在患病个体的左右腿处测量表皮厚度。通常，特征为角化细胞过度增殖的疾病伴随有皮肤感染区域变红，因此本领域技术人员可以仅仅根据变红来区分患者皮肤的患病区域和皮肤的健康区域。在特征为角化细胞过度增殖的疾病中表皮增厚可以例如仅仅局部发生，或如在银屑病中那样，已经可以在不能分别根据变红和病变分辨感染的银屑病患者的皮肤中检测出来。但是，在银屑病患者中，皮肤的进一步变厚在皮肤感染（＝病变）区域中也是可检测的。本发明所指的特征为角化细胞过度增殖的疾病的例子是银屑病，尤其是寻常型银屑病、psoriasis capitis、滴状银屑病、反转型银屑病、特应性皮炎、光化性角化病、角化过度症如表皮松解性角化过度症、持久性豆状角化过度症以及毛发角化病、痤疮、异常瘢痕、瘢痕瘤和鱼鳞癣。本发明所指的特别优选的疾病是特应性皮炎和银屑病，尤其是银屑病。

表皮主要是由缓慢从基底膜迁移至外部的角化细胞形成。该过程期间，其从增

殖进入分化状态直至最终死亡。随后死亡的角化细胞形成皮肤表面的亚角质，其不断脱落死亡细胞。通过该过程，实现皮肤的持续再生。在特征为角化细胞过度增殖的疾病中，角化细胞的分化和增殖之间的平衡向增殖倾斜，由此包含更多角化细胞、尤其是增殖的角化细胞的表皮明显增厚。该疾病中，还经常发现畸变的屏障功能，由此超抗原或病原体可以更容易地穿透皮肤。通常还可以观察到发炎增加，例如特应性皮炎和银屑病，随后还伴随着上述皮肤变红。

令人惊奇的是，在本发明内容中已经观察到利鲁唑还对 T 细胞的过度增殖具有抑制作用。该进一步的作用一方面增加了利鲁唑和包含利鲁唑的组合物用于疾病模式以角化细胞增殖和 T 细胞过度增殖为特征的疾病的有效性，另一方面开启了将利鲁唑用于主要以 T 细胞过度增殖为特征的疾病中的可能性。

本发明所指的特征为 T 细胞过度增殖的疾病是患者局部或全身，主要是在皮肤上，出现与身体的健康区域尤其是健康皮肤相比增殖性 T 细胞数量增加的疾病。如果身体区域尤其是受检查皮肤区域包含至少约 10%，优选至少约 30%，尤其是约 50%，更优选 100%，最优选 200%或更多增殖性 T 细胞，则认为增殖性 T 细胞数量增加。本文所用术语“身体区域”可分别包含任意区域和器官，例如皮肤、造血系统和淋巴结。术语“皮肤”包含表皮、真皮和皮下组织，不过具体是表皮。增殖性 T 细胞的数量可通过本领域技术人员公知的各种方法确定。S 或 G2 期的 T 细胞数量可通过针对细胞的细胞周期的 FACS 分析对得自皮肤穿刺活组织检查的例如皮肤穿刺活组织或单细胞悬液进行组织学染色来确定。

本发明所指特征为 T 细胞过度增殖的疾病的例子是银屑病、特应性皮炎、斑秃症、全秃症、亚全秃症、普秃症、扩散型斑秃（alopecia diffusa）、特应性皮炎、皮肤红斑狼疮、扁平苔癣、皮肤皮肌炎、特应性湿疹、硬斑病、硬皮病、寻常型银屑病、psoriasis capitis、滴状银屑病、反转型银屑病、Ophiasis 型斑秃、雄性秃、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎、接触性皮炎、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、增殖性天疱疮、瘢痕黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮、皮炎、Duhring 疱疹样皮炎、风疹、脂性渐进性坏死、结节性红斑、lichen vidal、单纯痒疹、结节性痒疹、尖锐痒疹、线性 IgA 皮肤病、多态光化皮肤病、日光性红斑、慢性萎缩性苔癣样皮炎、

皮疹、药疹、慢性进行性紫癜、dihidrotic eczema、湿疹、固定药疹、光过敏皮肤反应、单纯口周苔癣样皮炎、红斑痤疮、白斑病和移植物抗宿主病。

具体而言，银屑病和特应性皮炎都是以角化细胞和 T 细胞过度增殖为特征的疾病，利鲁唑和包含利鲁唑的组合物尤其适合所述疾病的治疗，因为其通过至少两种不同的作用模式攻击所述疾病。

目前，仅有治疗这些疾病的不令人满意的疗法，其通常仅对亚种群患者有效，并且作为局部或全身应用皮质类固醇或环孢菌素的现有疗法对于特应性皮炎或银屑病经常伴随着严重的副作用。因此，需要优选没有副作用的新药物来治疗这些疾病。根据本发明可用的利鲁唑是一种这样的药物。例如，在施用至多 100mg 治疗侧索硬化症期间仅观察到较轻的副作用，其中最严重的是 anestenia（受治疗患者的 18%）和恶心（所有受治疗患者的 16%），此外，在持续治疗例如 6 个月期间，所述副作用明显减轻。此外，由于利鲁唑的亲脂性，其适合于局部涂覆，由此进一步减少副作用。

根据本发明的可用药物可用于治疗局部病变也可用于预防所述疾病的发生。因而，可以通过早期治疗没有病变的银屑病患者，例如通过施用利鲁唑来抑制表皮进一步增厚来预防具有皮肤病学表现的疾病发生。

药学上可接受的盐

根据本发明可用的利鲁唑可以具有适合施用的任意数量的形式。合适的药学上可接受的盐包含利鲁唑的盐或前体。

药学上可接受的盐的例子包含但不限于无毒的无机或有机盐，如衍生自乙酸的乙酸盐、衍生自乌头酸的乌头酸盐、衍生自抗坏血酸的抗坏血酸盐、衍生自苯甲酸的苯甲酸盐、衍生自肉桂酸的肉桂酸盐、衍生自柠檬酸的柠檬酸盐、衍生自双羟萘酸的双羟萘酸盐、衍生自庚酸的庚酸盐、衍生自甲酸的甲酸盐、衍生自富马酸的富马酸盐、衍生自谷氨酸的谷氨酸盐、衍生自乙醇酸的乙醇酸盐、衍生自盐酸的氯化物、衍生自氢溴酸的溴化物、衍生自乳酸的乳酸盐、衍生自马来酸的马来酸盐、衍生自丙二酸的丙二酸盐、衍生自扁桃酸的扁桃酸盐、衍生自甲磺酸的甲磺酸盐、衍生自萘-2-磺酸的萘-2-磺酸盐、衍生自硝酸的硝酸盐、衍生自高氯酸的高氯酸盐、衍生自磷酸的磷

酸盐、衍生自邻苯二甲酸的邻苯二甲酸盐、衍生自水杨酸的水杨酸盐、衍生自山梨酸的山梨酸盐、衍生自硬脂酸的硬脂酸盐、衍生自琥珀酸的琥珀酸盐、衍生自硫酸的硫酸盐、衍生自酒石酸的酒石酸盐、衍生自对甲苯-磺酸的甲苯-p-硫酸盐等。上述盐可通过本领域技术人员公知和现有技术所述的方法生产。

认为不是药学上可接受的其他盐如衍生自草酸的草酸盐可适合作为生产利鲁唑或其药学上可接受盐的中间体。

配方

根据本发明，术语“辅药”指药学上可接受的任何固体或液体填料、稀释剂或包装材料，只要其不与利鲁唑或其药学上可接受的盐发生不利反应。液体制剂（galenic）辅药例如是无菌水、生理盐水溶液、糖溶液、乙醇和/或油。生产片剂和胶囊的制剂辅药例如可以包含粘合剂和填料。

包含利鲁唑的药物的生产及其在根据本发明使用期间的应用通常是根据现有制药技术方法来进行的。为此，将利鲁唑与合适的药学上可接受的辅药和载体一起加工成为适合用于不同适应症和各自应用领域的药物配方。因此，可以生产表现出所需释放速率的药物，例如分别具有快速清除和/或延迟和储存效果的药物。

在特别优选的本发明用途中，上述药物局部施用来治疗或预防特征为角化细胞和/或 T 细胞过度增殖的疾病。

至于在皮肤、伤口或粘膜上的局部涂覆，优选将包含利鲁唑的药物制备成乳液、凝胶、药膏、泡沫、绷带、混合相和两亲的乳剂、对应的乳液体系（油/水-水/油-混合相）、脂质体或传递体（transferosome）。这些药物剂型为现有技术所公知，并且本领域技术人员可以容易地将利鲁唑制备成具有所述药物剂型的药物。在一个特别优选的实施方案中，药物制备成乳剂形式，尤其是底剂 DAC（basis cream DAC）（Deutsche Arzneimittel Codex）Basiscreme。

可以局部涂覆的其他剂型是粉末、糊剂或溶液。糊剂通常包含作为基础组分的亲脂和亲水添加剂，其具有高固含量以提供稠度。粉末、尤其是局部涂覆的粉末可以包含用来增加分散性、流动性和滑动性以及用来防止集聚的淀粉如小麦或米淀粉、火焰

分散的二氧化硅和/或硅石。这些添加剂也可以用作稀释剂。

因此，在本发明的优选实施方案中，包含用来治疗或预防特征为角化细胞和/或T细胞过度增殖的疾病的药物的利鲁唑制备成药膏、凝胶、绷带、乳液、洗液、泡沫、混合相乳剂或两亲乳液体系（油-水/水-油混合相）、脂质体、传递体、糊剂或粉末。

用于制备本发明的局部涂覆药物的特别合适的辅药和载体分别是例如藻酸钠作为制备合适的碱的凝胶形成剂、或纤维素衍生物例如瓜尔胶或黄原胶、无机凝胶形成剂例如氢氧化铝或膨润土（所谓触变胶凝胶形成剂）、聚丙烯酸衍生物例如 Carbopol®、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素或羧甲基纤维素例如羧甲基纤维素产品 IntraSite (Smith & Nephew, London)。此外，可以使用生物相容性的 polyoxamere，例如形成热可逆胶的 FloGel®。而且，可以考虑磷脂或两亲的低或高分子量化合物。所述凝胶可以是基于水的水凝胶或疏水有机凝胶，例如基于较低或较高分子量的石蜡碳水化合物和凡士林的混合物。其他合成生物材料可以用作载体，由此利鲁唑可以非共价或共价结合，例如直接或通过连接剂接合。

可以将本领域技术人员所公知的皮肤舒缓和/或抗炎添加剂例如合成物质和/或来自药用植物的提取物和/或物质，尤其是 bisobolol 和泛酰醇添加到药物中。此外，可以将着色剂例如调色用的黄色和/或红色的氧化亚铁和/或二氧化钛和/或香料添加到药物中。

此外，可根据本发明使用的药物可包含乳化剂。合适的乳化剂是中性、阴离子或阳离子表面活性剂，例如碱性皂、金属皂、胺皂、硫化或磺化的化合物、转化皂、长链脂肪醇、山梨聚糖和聚氧乙烯山梨醇酐的部分脂肪酸酯，例如脂肪醇（lanette）类、羊毛蜡、羊毛脂或适合于生产水包油和/或油包水乳液的其他合成产品。例如可以基于高分子量聚乙二醇制备亲水有机凝胶。该凝胶类配方是可洗的。以脂肪状和/或油状和/或蜡状成分形式作为脂质用于制备药膏、乳剂或乳液的脂质是凡士林、天然和/或合成蜡、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯例如单、二或三甘油酯、石蜡油或植物油、硬化蓖麻油或椰子油、猪油、例如基于辛酸、癸酸、月桂酸和硬脂酸的合成脂肪，例如 Softisan® 或三甘油酯的混合物如 Miglyol®。

可以使用有效渗透的酸和碱来调节 pH 值，所述的酸和碱例如盐酸、柠檬酸、氢

氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、其他缓冲体系如柠檬酸盐、磷酸盐、Tris 缓冲液或三乙醇胺。此外，可以通过添加防腐剂如苯甲酸甲酯或丙二酯（对苯基）或山梨酸来提高稳定性。

对于鼻部施用来说，可以采用鼻滴剂、鼻喷剂或鼻乳剂或药膏。鼻喷剂或干粉制剂以及气溶胶剂型适合利鲁唑或其药学可接受的盐的全身施用。此外，根据本发明的药物可以分别通过压力和气溶胶剂型以及干粉配方吸入或吹入。所述配方还可以分别用来直接、区域性应用于肺、支气管和/或喉和进行局部应用。例如，干粉配方可以以活性药剂和合适载体如乳糖和葡萄糖的粉末混合物的形式配制成活性药剂的软丸。可以采用本领域技术人员所公知的常用装置来吸入或吹入，其适合于治疗鼻腔、口腔和/或咽腔。利鲁唑或其药学可接受的盐还可以利用超声汽化器施用。除了气溶胶剂型之外，还可以使用无推进剂的手动泵系统。合适的是，推进剂的气溶胶应包含表面活性剂辅药，例如肉豆蔻酸异丙酯、聚氧乙烯山梨醇酐、脂肪酸酯、卵磷脂或大豆卵磷脂。对于原位区域性应用，适合应用例如滴注用溶液。

此外，利鲁唑或其药学可接受的盐可以全身施用药物形式使用。这包括肠道外施用的药物，其中包括注射剂和灌输剂。注射剂配制成一次性针剂或所谓的即用型注射剂形式，例如即用型注射器或一次性注射器，除此之外还有用于多次拔出的可刺入小瓶形式。注射剂的施用可以是皮下（s.c.）、肌内（i.m.）、静脉内（i.v.）或皮内（i.c.）形式。具体而言，可以生产各自合适的注射制剂，如晶体悬剂、溶液、纳米颗粒或胶体分散体系，例如水溶胶。

注射制剂还可生产为可用含水等渗稀释剂溶解或分散的浓缩剂。灌输剂还可以制备成等渗溶液、脂肪状乳液、脂质体制剂和微乳液形式。类似于注射剂，灌输剂也可以制备成可稀释的浓缩剂形式。注射剂还可以例如通过微型泵以持久灌输剂的形式应用于住院患者和门诊治疗。

可以加入亲本药物制剂，例如白蛋白、血浆、增容剂、表面活性物质、有机稀释剂、影响 pH 的物质、络合物质或聚合物物质，尤其是如影响蛋白质或聚合物吸附利鲁唑或其药学可接受的盐的物质，或者可以添加上述物质以便减少类似注射装置或包装材料例如塑料或玻璃的材料吸附利鲁唑或其药学可接受的盐。

利鲁唑或其药学可接受的盐可以结合到注射药物中的微载体或纳米颗粒上，例如结合至基于聚（甲基）丙烯酸酯、聚乳酸酯、聚乙二醇酯、聚氨基酸或聚醚氨酯的微细分散颗粒。如果利鲁唑或其药学可接受的盐分别以微细分散、分散和悬浮形式引入或在药物中作为晶体悬液，则注射药物制剂还可以例如基于“多单位原则”改进为储存（depot）制剂，或者如果利鲁唑或其药学可接受的盐封装在例如随后植入的片状或棒状剂型中，则基于“单一单位原则”。这些单一单位或多单位的植入或储存药物经常由所谓生物可降解聚合物构成，例如乳酸和羟基乙酸的聚酯、聚醚氨酯、聚氨基酸、聚（甲基）丙烯酸酯或多聚糖。

在生产根据本发明可用且配制成肠道外制剂的药物期间加入的辅药和载体优选无菌水（已灭菌的水）；影响 pH 值的物质，例如有机或无机酸或碱及其盐；调节 pH 值的缓冲物质；等渗作用（isotonization）物质，例如氯化钠、碳酸氢钠、葡萄糖和果糖；表面活性剂和表面活化物质；乳化剂，例如聚氧乙烯山梨醇酐的部分脂肪酸酯（例如 Tween®）或例如聚氧乙烯的脂肪酸酯（例如 Cremophor®）；脂肪油，例如花生油、大豆油或蓖麻油；合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和中性油（例如 Miglyol®）；以及聚合物辅药，例如明胶、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮；提高有机溶剂溶解性的添加剂，例如丙二醇、乙醇、N,N-二甲基乙酰胺、丙二醇；或形成络合物的物质，例如柠檬酸盐和尿素；防腐剂，例如苯甲酸羟丙酯和甲酯、苄醇；抗氧化剂，例如亚硫酸钠；和稳定剂，例如 EDTA。

当在优选实施方案中将根据本发明可用的药物配制为悬液时，加入防止利鲁唑或其药学可接受的盐沉淀的增稠剂、确保沉淀物可再悬浮的表面活性剂和高分子电解质、和/或络合物形成剂例如 EDTA。还可以得到活性成分与各种聚合物的络合物。所述聚合物的实例为聚乙二醇、聚苯乙烯、羧甲基纤维素、Pluronics®或聚乙二醇山梨脂肪酸酯。利鲁唑或其药学可接受的盐还可以例如带有环糊精的包合物形式引入到液体制剂中。在特定实施方案中，分散剂可以作为其他辅药加入。为了生产冻干制剂，可以使用支架形成剂（scaffolding agent）如甘露醇、葡聚糖、蔗糖、人白蛋白、乳糖、PVP 或各种明胶。

只要利鲁唑不以其基本形式包含在液体药物剂型中，就可以其酸式盐溶剂化物形

式应用在肠道外制剂中。

其他重要的全身应用剂型是以片剂、硬或软胶囊、包衣包覆的片剂、粉末、丸剂、微胶囊、压缩长方剂（oblongs）、粒剂、扁囊剂、锭剂、口香糖或袋剂形式经口施用。这些固体经口施用剂型还可以分别配制成延迟和储存体系。这里所包含的是例如通过利用脂肪、蜡状或聚合物物质或所谓的储存体系含有一种或多种微粉化活性剂、基于基质的分散和溶蚀形式的药物。如果将该药物配制成在较长时间释放利鲁唑，则可以分别加入延迟剂和控制释放用的试剂，如成膜剂或基质形成剂，例如乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、聚（甲基）丙烯酸衍生物（例如 Eurdragit®）、在有机溶液中且为水分散体形式的羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯。本文中，还可以提及生物粘附制剂，其中体内延长的停留时间是由于与身体黏膜密切接触所导致。举例来说，生物粘附聚合物的例子是 Carbomere®类。

为了使利鲁唑或其药学可接受的盐在胃肠道的不同区域受控释放，可以采用在不同位置释放的丸剂混合物。所述药物剂型例如可以分别用可溶于胃液和不溶于胃液的膜、物质、化合物或组合物的混合物包覆。影响在胃肠道不同区域释放的相同目的也可以用适当制备的具有芯的包衣包覆的片剂来实现，其中包衣在胃液中快速释放活性成分，而芯在小肠环境中释放活性成分。在胃肠道不同区域受控释放的目的还可以通过多重包衣包覆的片剂来实现。具有不同可释放活性剂的丸剂混合物可以填充到例如硬明胶胶囊中。

其他应用于生产压缩剂型例如片剂、硬或软明胶胶囊以及包衣包覆的片剂和颗粒剂的其他辅药例如是反胶合剂；润滑剂和隔离剂；分散剂例如火焰分散的二氧化硅；崩解剂例如各种淀粉、PVP、纤维素、作为粒化剂或延迟剂的酯，例如基于 Eudragit®、纤维素或 Cremophor®的蜡状和/或聚合物质。

此外，经口施用药物剂型可以包含抗氧化剂、甜味剂例如蔗糖、木糖醇或甘露醇、味道调节剂、香料、防腐剂、着色剂、缓冲剂、直接压缩赋形剂、微晶纤维素、淀粉、水解淀粉（例如 Celutab®）、乳糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、磷酸二钙、润滑剂、填料例如乳糖或淀粉、乳糖形式的粘合剂、淀粉类型分别例如小麦或玉米和米淀粉、纤维素衍生物例如甲基纤维素、羟丙基纤维素或二氧化硅、滑石、硬脂酸盐例如硬脂

酸镁、硬脂酸钙、白垩、渗硅白垩、硬脂酸、十六醇或氢化油脂等。本领域技术人员所公知的各种物质可以添加到经口施用药物剂型中。

在另一实施方案中，利鲁唑或其药学可接受的盐还可以配制成口腔治疗体系，尤其是基于渗透原理的口腔治疗体系，例如 GIT（胃肠道治疗体系）或 OROS（口腔渗透体系）。

泡腾片或小片也是其中的压缩剂型，可以经口施用并且可快速溶解或悬浮于水中，是可快速即冲即饮的药物剂型。

经口施用剂型还包括溶液，例如滴剂、汁液和悬液，其可根据现有技术已知的方法生产并且除了已提及的用于增加稳定性的辅药和添加剂之外其还可包含防腐剂，如果需要的话还包含为了更易于摄取的调味剂和为了更好分辨的着色剂以及抗氧化剂和/或维生素和甜味剂例如糖或人造甜味剂。这还适用于干汁液，其在使用前用水调配。在本发明药物剂型的优选实施方案中，可吸收的液体剂型还包含离子交换树脂。

特殊释放剂型是所谓浮动药物剂型的结构，例如基于在接触体液之后产生气体并由此浮在胃液表面的片剂或丸剂。此外，还可以配制所谓电子直接释放体系，其中活性成分的释放可通过外部电子脉冲针对个体需求而调节。

可用于直肠的药物是另一类药物剂型，其可全身施用，并且如果需要的话，也可以局部有效。其中有栓剂和灌肠剂型。灌肠剂型可以基于片剂和含水溶剂一起来制备，以实现该施用。还可以基于例如明胶或本领域公知的其他载体来提供直肠胶囊剂型。

至于栓剂，可以考虑硬油脂例如 Witepsol®、Massa Estarium®、Novata®、椰子油、甘油/明胶物质、甘油/皂-凝胶和聚乙二醇。

为了长期使全身释放的活性剂应用至多几周时间，适合使用优选基于所谓生物可降解聚合物配制的压缩植入剂。

根据本发明配制的包含利鲁唑或其药学可接受的盐的药物还可以配制成经皮系统。和上述直肠剂型一样，该剂型特征在于分别避开肝循环和肝代谢。尤其合适的经皮系统是基于不同层和/或合适的辅药和载体混合物的绷带，其可以直接的方式在较长或较短时间内释放活性成分。制造该经皮系统期间，可加入改善和/或加速透皮的物质，其增加膜穿透，例如可以是渗透促进剂如油酸、Azone®、己二酸衍生物、乙

醇、尿素、丙二醇。除了合适的辅药和载体，还可考虑将溶剂、例如基于 Eudragit® 的聚合物组分作为根据本发明可用药物的其他组分。

本研究过程中，惊人地发现利鲁唑极好地透过表皮（见实施例 3）。由此，发现：

a）利鲁唑极其适合局部应用以治疗皮肤疾病，因为利鲁唑极好地穿过由死亡细胞组成的角质化表皮层，由此留存在皮肤中的基部角化细胞和 T 细胞易于暴露在有效量的利鲁唑作用下；

b）利鲁唑可局部应用以治疗需要高血浆水平的其他疾病，如 ALS，但不加入任何透皮增强剂。由此利鲁唑令人惊奇地适合用于经皮递送而不添加任何透皮增强剂。

该发现提供了方便的局部施用方案的机会，由此有关经口施用的问题如胃肠道刺激和肝内代谢得以避开。

未配制有透皮增强剂的利鲁唑透过皮肤的发现是令人惊奇的，因为皮肤代表天然屏障，因此透过皮肤输送药剂通常具有复杂的机制。为了有效经皮递送涂覆于皮肤表面的生理活性剂（即局部涂覆），药剂必须首先从载体分配至角质层，这通常必须在从角质层分配至活表皮之前在角质层中扩散。为了克服经皮递送的有关穿过真皮层输送的某些问题，通过引入一种或多种透皮增强剂来配制生理活性剂（Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., Vol 88, No. 10, Oct 1999, pp 955-958），所述增强剂通常是易于分配到角质层中的亲脂性化学品，因此其表现出改善药物穿过皮肤屏障的作用。现在惊人地发现对于利鲁唑无需透皮增强剂。完全出乎意料的结果是以前从来没有尝试制备用来经皮递送的含利鲁唑的局部药物。本发明首次提出简易安全的利鲁唑局部递送系统，这在血药浓度（plasma exposure）方面甚至超过了经口施用。

对于 a)，实施例 3 证明利鲁唑尤其适用于局部治疗皮肤疾病，因此有效、易于控制并允许局部治疗病变。

对于 b)，利鲁唑或其药学可接受的盐被令人惊奇地证明极其适用于在需要高血浆水平情况下的经皮递送。目前，施用利鲁唑是由于其神经保护作用，尤其是用于治疗神经和脑部疾病和损伤。由此，本发明涉及经皮递送利鲁唑或其药学可接受的盐以治疗可通过施用有效量的利鲁唑治疗的疾病。这些疾病包括神经和脑部疾病和损伤，尤其是如帕金森氏症或震颤麻痹综合症(WO 94/15601)、肌萎缩性侧索硬化症（ALS）

（US 5,527,814）、脑白质肾上腺萎缩症(US 6,432,992)、运动障碍、运动神经元病变如脊髓肌肉萎缩和婴儿肌肉萎缩、原发性侧索硬化症、镇痉剂、抗焦虑药(EP 0 050 551)、精神分裂症(EP 0 305 276)、睡眠障碍(EP 0 305 277)、抑郁(EP 0 305 277)、脑血管疾病(EP 0 282 971)、脊椎、颅部或颅脊椎损伤(WO 94/13288; US 5,830,907)、辐射损伤(WO 94/15600)、神经-AIDS(WO 94/20103)、线粒体疾病(WO 95/19170)、小脑机能障碍(US 6,245,791)、声致损伤尤其是致聋和耳鸣(US 6,660,757)、痉挛尤其是锥体性痉挛(US6380208)、脊髓损伤，例如由主动脉阻断引致的脊髓损伤(US 6 239 156)。利鲁唑或其药学可接受的盐的局部配方还可以用作麻醉剂(EP 0 282 971)、解辐射药(WO 94/15600)或安眠药(EP 0 050 551)。

此外，经皮递送也适合用于可通过局部施用利鲁唑或其药学可接受的盐治疗的皮肤疾病，利鲁唑或其药学可接受的盐也可作用于皮肤以外的其他器官。对于银屑病，该疾病不仅影响皮肤，而且炎症还影响关节导致银屑病关节炎。由此，对于患有银屑病的患者局部施用利鲁唑或其药学可接受的盐可以治疗皮肤症状和影响身体其他部分的炎症。

由此，局部施用利鲁唑或其药学可接受的盐尤其适合所述皮肤疾病，尤其是银屑病。

由此，本发明的一个实施方案涉及利鲁唑用来制备经皮递送利鲁唑的局部药物的用途。

另一实施方案涉及利鲁唑用来制备治疗或预防神经和脑部疾病和损伤、减轻例如由主动脉阻断所致脊髓损伤的局部药物的用途，所述疾病尤其是帕金森氏症、震颤麻痹综合症、ALS、脑白质肾上腺萎缩症、运动障碍、运动神经元病变如脊髓肌肉萎缩和婴儿肌肉萎缩、原发性侧索硬化症、需要镇痉、抗焦虑或安眠作用的病症、精神分裂症、睡眠障碍和抑郁、脑血管疾病和挤压痛、脊椎、颅部或颅脊椎损伤、辐射损伤、神经-AIDS、线粒体疾病、小脑机能障碍、声致损伤尤其是致聋和耳鸣、痉挛尤其是锥体性痉挛。在优选用途中，局部药物不含透皮增强剂。有利的是从剂型中省略透皮增强剂，因为这些物质经常导致皮肤刺激。透皮增强剂的例子是油酸、油醇、乙氧基二甘醇（ethoxydiglycol）、月桂氮卓酮、链烷羧酸、Azone®、己二酸衍生物、乙

醇、尿素、丙二醇、聚乙二醇（PEG）、二甲基亚砜（DMSO）、极性脂类或N-甲基-2-吡咯烷酮。

此外，本发明涉及包含利鲁唑或其药学可接受的盐的局部药物。在优选实施方案中，所述局部药物特征在于不含透皮增强剂。

在更优选的实施方案中，局部药物的特征在于由配制成水包油或油包水乳液的利鲁唑或其药学可接受的盐组成。优选的局部药物是乳液、凝胶、药膏、泡沫、绷带、混合相和双亲乳剂、各自的乳液体系（油/水-水/油-混合相）、脂质体或传递体。特别优选的剂型包含底剂DAC（DAC Basiscreme）。还优选的是该剂型不包含透皮增强剂。

底剂DAC（DAC Basiscreme）是局部使用的乳剂配方。100g该乳剂具有以下组成：

单硬脂酸甘油酯60	4.0 g
十六醇	6.0 g
中碳链甘油三酯	7.5 g
白凡士林	25.5 g
聚乙二醇-20-单硬脂酸甘油酯	7.0 g
丙二醇	10.0 g
纯净水	40.0 g

在优选实施方案中，所述局部药物含有基于总配方重量0.01%-10%的利鲁唑或其药学可接受的盐，优选0.1%-8%的利鲁唑或其药学可接受的盐，更优选1%-4%的利鲁唑或其药学可接受的盐。尤其优选的是这些量的利鲁唑或其药学可接受的盐包含在上述优选或特别优选的局部剂型中。还优选的是该剂型不包含透皮增强剂。

本发明还涉及治疗或预防下列疾病、减轻例如由主动脉阻断所致脊髓损伤的方法，所述疾病选自帕金森氏症、脑白质肾上腺萎缩症、运动障碍、运动神经元病变如脊髓肌肉萎缩和婴儿肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化症（ALS）、原发性侧索硬化症、需要镇痉、抗焦虑或安眠作用的病症、精神分裂症、睡眠障碍和抑郁、脑血管疾病和挤压痛、脊椎、颅部或颅脊椎损伤、辐射损伤、震颤麻痹综合症、神经-AIDS、线粒

体疾病、小脑机能障碍、声致损伤尤其是致聋和耳鸣、痉挛尤其是锥体性痉挛，其中根据本发明的局部药物通过涂覆于皮肤上来施用。

本发明还涉及治疗以下疾病的方法，所述疾病选自银屑病、特应性皮炎、斑秃症、全秃症、亚全秃症、普秃症、扩散型斑秃、皮肤红斑狼疮、扁平苔癣、皮肤皮肌炎、特应性湿疹、硬斑病、硬皮病、寻常型银屑病、psoriasis capitis、滴状银屑病、反转型银屑病、Ophiasis 型斑秃症、雄性秃、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎、接触性湿疹、寻常天疱疮、落叶状天疱疮、增殖性天疱疮、瘢痕黏膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、黏膜类天疱疮、皮炎、Duhring 疱疹样皮炎、风疹、脂性渐进性坏死、结节性红斑、lichen vidal、单纯痒疹、结节性痒疹、尖锐痒疹、线性 IgA 皮肤病、多态光化皮肤病、日光性红斑、慢性萎缩性苔癣样皮炎、皮疹、药疹、慢性进行性紫癜、dihidrotic eczema、湿疹、固定药疹、光过敏皮肤反应、单纯口周苔癣样皮炎和“移植物抗宿主病”、痤疮、红斑痤疮、异常瘢痕、瘢痕瘤和白斑病，其中根据本发明的局部药物通过涂覆于皮肤上来施用。

在特别优选的实施方案中，疾病选自银屑病和特应性皮炎，尤其是银屑病。

已知的适于经口施用的利鲁唑剂型例如公开在 EP 0 558 861 和 US 4,370,338 中。

适合于各自施用模式的药物剂型可以由本领域技术人员在公知的药物-身体概念基础上根据剂型说明和操作模式而生产。

与其他物质组合

在本发明的另一实施方案中，利鲁唑或其药学可接受的盐可以与其他适合治疗和/或预防特征为角化细胞和/或 T 细胞过度增殖的疾病的治疗性活性成分组合。

由此，本发明在另一方面涉及包含利鲁唑或其药学可接受的盐和已知可用于治疗或预防特征为角化细胞和/或 T 细胞过度增殖的疾病的一种或多种其他活性成分的组合物。可与利鲁唑或其药学可接受的盐组合的尤其适合的活性成分是作为维生素 D 受体激动剂的维生素 D 衍生物，尤其是钙泊三醇；作为类维生素 A 受体激动剂（RAR）的类维生素 A，例如他扎罗汀；作为糖皮质激素激动剂的皮质类固醇衍生物，例如倍他米松和可的松；富马酸；皮肤薄化剂，例如氯倍他索；TNFα的拮抗剂；二氢叶酸-

脱氢酶的拮抗剂，例如氨甲蝶呤；和免疫抑制物质，例如两性霉素、白消安、复方磺胺甲基异噁唑、苯丁酸氮芥、集落刺激因子、环磷酰胺、氟康唑、更昔洛韦、抗淋巴细胞的免疫球蛋白、甲基强的松龙、奥曲肽、己酮可可碱、瑟利德米、阿佐莫单抗、克霉唑。

另一特别优选的实施方案涉及包含利鲁唑或其药学可接受的盐和钙调磷酸酶拮抗剂的组合物。术语“钙调磷酸酶拮抗剂”在本发明的意义范围内必须理解为涉及对钙调磷酸酶活性起拮抗剂作用的物质。物质是否对钙调磷酸酶活性起拮抗剂作用可通过现有技术所述的测定钙调磷酸酶活性的分析法来确定。例如可以如 Baughman *et al.* (1995, Mol. Cell. Biol., 15: 4395-4402)所述进行分析。在此，反应体系包含 100 μmol/l $CaCl_2$、每 ml 100 μg 的牛血清白蛋白（级分 V）、40 mmol/l Tris-HCl (pH 8.0)、100 mmol/l NaCl、6 mmol/l 乙酸镁、500 μmol/l 二硫苏糖醇、40 μmol/l [^{33}P] RII-肽(600 cpm/pmol)、190 nmol/l 牛钙调蛋白、3 nmol/l 牛钙调磷酸酶、50 μmol/l 的测试对钙调磷酸酶抑制作用的物质（测试物质）和一种免疫亲和素，例如 FKBP12 和亲环蛋白。RII-肽具有序列 DLDVPIPGRFDRRVSVAAE。在丝氨酸残基处的磷酸化如 Liu *et al.* (1991, Cell, 66: 807-815) 和 Manalan and Klee (1983, PNAS, 87: 4291-4295)所述进行。该反应在不存在肽的情况下于 30℃进行 30 分钟。去磷酸化反应通过加入肽而开始并随后在 30℃下进行 10 分钟。反应的终止以及游离磷酸从磷酸化肽的分离如 Liu *et al.* 和 Manalan and Klee （同上）所述进行。无测试物质时测量的去磷酸化程度定义为 100%钙调磷酸酶活性，而无测试物质和钙调磷酸酶时测量的去磷酸化程度定义为 0%钙调磷酸酶活性。因此，各自的钙调磷酸酶拮抗剂活性可以表达为在存在各自的拮抗剂时减少钙调磷酸酶活性的百分比。用于本发明组合物中的钙调磷酸酶拮抗剂降低钙调磷酸酶活性至少约 10%，优选至少约 30%，更优选至少约 50%，最优选至少约 90%。根据本发明的钙调磷酸酶拮抗剂例如由 WO 95/040461、WO 90/14826、EP 0 378 321、WO 95/09857、WO 96/35299、EP 0 626 385、GB 1491509 和 DE 294 10 80 而公知。

优选的是，根据本发明的组合物包含一种或多种钙调磷酸酶拮抗剂，其选自环孢菌素 A、环孢菌素 G、环孢菌素 B、环孢菌素 C、环孢菌素 D、二氢环孢菌素 D、环孢菌素 E、环孢菌素 F、环孢菌素 H、环孢菌素 I、ASM-240、吡美莫司、他克莫司、

他克莫司的13-去甲基衍生物(L-685487)、L-683519和/或他克莫司的17-乙基衍生物。尤其优选的是除利鲁唑或其药学可接受的盐之外还包含吡美莫司、他克莫司和环孢菌素A的组合物。在另一优选实施方案中，组合物可以包含一种或多种上述活性成分，尤其是一种或多种特别适合的活性成分。

根据本发明的包含降低或抑制角化细胞和/或T细胞过度增殖的一种或多种其他活性成分和/或一种或多种钙调磷酸酶拮抗剂的组合物可以由本领域技术人员生产在上述公开的利鲁唑配方中，且可与各自指出的辅药和添加剂混合。

由此，本发明的另一方面是上述组合物之一用于生产治疗或预防特征为角化细胞和/或T细胞过度增殖的疾病、尤其是特应性皮炎和银屑病的药物方面的用途。在根据本发明使用根据本发明的组合物期间，上述应用利鲁唑的相同应用剂型尤其适合在皮肤感染区域上局部涂覆。

在另一方面中，本发明还涉及空间和/或时间分隔施用各活性成分，即利鲁唑、钙调磷酸酶拮抗剂和/或减少角化细胞和/或T细胞过度增殖的活性成分。

本发明的另一方面涉及包含利鲁唑和施用来治疗以下疾病、减轻例如由主动脉阻断所致脊髓损伤的化合物的局部配方制剂，所述疾病为帕金森氏症、脑白质肾上腺萎缩症、运动障碍、运动神经元病变如脊髓肌肉萎缩和婴儿肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化症（ALS）、原发性侧索硬化症、需要镇痉、抗焦虑或安眠作用的病症、精神分裂症、睡眠障碍和抑郁、脑血管疾病和挤压痛、脊椎、颅部或颅脊椎损伤、辐射损伤、震颤麻痹综合症、神经-AIDS、线粒体疾病、小脑机能障碍、声致损伤尤其是致聋和耳鸣、痉挛尤其是锥体性痉挛。优选该局部配方制剂除利鲁唑或其药学可接受的盐和上述局部赋形剂之外还包含施用目的是治疗上述疾病之一的至少一种化合物，所述化合物选自司立吉林、与生育酚组合的司立吉林；左旋多巴；溴麦角多环肽；溴麦角多环肽；三己芬迪；三己芬迪；金刚胺；肉毒杆菌A型毒素；替扎尼定；硝苯呋海因钠；氯苯氨丁酸；苯二氮卓，优选地西泮或氯硝西泮；可乐定；加巴喷丁；拉莫三嗪；二苯环庚啶；大麻素类化合物；氟西汀；帕罗西汀；舍曲林；氟伏沙明；西酞普兰；草酸依地普仑；圣约翰草；万拉法新；安非他酮；奈法唑酮；米氮平；曲拉唑酮；三环抗抑郁药，优选阿米替林、去甲替林、地昔帕明、氯米帕明、多虑平、普罗替林、

曲米帕明或丙咪嗪；MAO-抑制剂，优选苯乙肼或反苯环丙胺；抗胆碱药，优选苯托品、普环啶、苯海拉明、氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、托吡酯、噻加宾、oxacarbazepine、苯妥英、氨甲酰氮卓、磷苯妥英、唑尼沙胺、氯巴詹、氯硝西泮、苯巴比妥、普里米酮、氨己烯酸、2-丙基戊酸钠、非氨酯、左乙拉西坦、巴比妥酸盐、咪唑吡啶；抗组胺药，优选多西拉敏；哌啶，优选格鲁米特或甲乙哌酮；乙氯维诺；氯醛衍生物，优选水合氯醛；和氨基甲酸酯，优选氨甲丙二酯。在这些局部制剂中，利鲁唑或其药学可接受的盐优选包含基于总配方的重量 0.01%-10%的利鲁唑，优选 0.1%-8%，更优选 1%-4%。

由此，还展望使用包含利鲁唑和一种或多种上述化合物的上述局部制剂来治疗以下疾病或减轻例如由主动脉阻断引致的脊髓损伤，所述疾病为帕金森氏症、脑白质肾上腺萎缩症、运动障碍、运动神经元病变如脊髓肌肉萎缩和婴儿肌肉萎缩、肌萎缩性侧索硬化症（ALS）、原发性侧索硬化症、需要镇痉、抗焦虑或安眠作用的病症、精神分裂症、睡眠障碍和抑郁、脑血管疾病和挤压痛、脊椎、颅部或颅脊椎损伤、辐射损伤、震颤麻痹综合症、神经-AIDS、线粒体疾病、小脑机能障碍、声致损伤尤其是致聋和耳鸣、痉挛尤其是锥体性痉挛。

剂量

所用剂量取决于相应的疾病和相应疾病的严重性，并且取决于主治医生的判断。根据本发明可的药物优选包含每剂量约 0.01-约 500mg 活性成分，优选每剂量约 1-约 100mg 活性成分。活性成分可以每天施用一次或数次；作为替代方案活性成分可以较长时间间隔施用。

对于体外测量（实施例 1），利鲁唑对于增殖的抑制作用已经在利鲁唑浓度为 1 μmol/l 下测得。取决于皮肤的透过性、疾病的类型和严重性并且取决于剂型和应用频率，药物中不同浓度的活性成分足以通过局部涂覆产生治疗效果，优选在根据本发明可用的药物中利鲁唑或其药学可接受的盐的浓度为 1 μmol/l-100 mmol/l。

因此，在本发明的另一实施方案中，尤其适用于局部涂覆的根据本发明可用的药物特征在于包含利鲁唑或其药学可接受的盐的浓度为 1 μmol/l-100 mmol/l，优选 0.01

%-10%的利鲁唑，优选 0.1%-8%的利鲁唑，更优选 1%-4%的利鲁唑（表示为重量/重量）。

以下实施例和附图用于说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应该理解以下实施例中所公开的技术代表由本发明人发现的技术，其在本发明的实施中效果良好，由此可以认为是其实施的优选模式。然而，根据本发明的公开内容，本领域技术人员应该理解在不背离所附权利要求书阐明的本发明实质和范围的情况下，所公开的特定实施方案可以进行许多变化。所有引用的参考文献通过引用并入本文。

附图说明

图 1：利鲁唑对于角化细胞增殖的影响。将 HaCaT 角化细胞用不同利鲁唑浓度（1 μmol/l、10 μmol/l、25 μmol/l、50 μmol/l、100 μmol/l、250 μmol/l）进行处理。已观察到与对照组（KBM + 10% FCS）相比以 1 μmol/l 起始的利鲁唑对增殖的抑制作用。还使用了仅在 KBM 中孵育（KBM）的对照细胞，。

实施例

利鲁唑的制备

现有技术中描述了利鲁唑的制备。利鲁唑可以例如如 Yagupol'-skii, L. M.和 Gandel'sman L. Z. (Zh. Obshch. Khim., 1963, 33: 2301)、US 4,370,338、Jimonet *et al.* (J. Med. Chem., 1999, 2828-2843) 或 Hays *et al.* (J. Pharm. Sci., 1994, 83: 1425-1432)所述制备。

实施例 1：利鲁唑对角化细胞增殖的影响

利鲁唑对角化细胞的影响基于 HaCaT 细胞来检验。为此，将 5×10^3 个 HaCaT 角化细胞接种到 96 孔板上每孔含 200 μl KBM/10% FCS 的 60 个孔内，并且在 37℃下孵育 24 小时。孵育之后，将 6 个具有 HaCaT 细胞的孔和 1 个没有细胞的孔各用阴性对照（KMB/1% DMSO）、阳性对照（KBM/FCS/1% DMSO）或用 0.1-250 μmol/l 利鲁唑的 KBM/FCS 溶液（利鲁唑贮液：100 mmol/l 的 DMSO 溶液）处理 48 小时，并且

在37℃孵育48小时。在所有利鲁唑测试浓度下，DMSO浓度保持恒定为1%。在第二孵育期结束时，移除培养基并利用 Promega 的 Cell Titer Viability Assay（#G7571/G7572）根据制造商的说明书测定细胞增殖。与阳性对照相比荧光的下降（以 RLU 相对荧光单位）表示增殖下降。将从没有细胞的孔得到的值作为背景值从有细胞的6孔平均值中减去。至少进行4组独立的实验。结果如图1所示。可见利鲁唑在较低μmol/l 的浓度范围内已经抑制了角化细胞的增殖，在较高μmol/l 的浓度范围（100 μmol/l, 250 μmol/l）内实现了对增殖的完全抑制，即相当于阴性对照所得到的值。这表明利鲁唑特别适合治疗或预防特征为角化细胞过度增殖的疾病，尤其是治疗银屑病。

实施例2：利鲁唑对银屑病动物模型中银屑病表型的影响

利鲁唑的作用例如可以在如 Boehncke *et al.* (Arch. Dermatol. Res. 286:325-330)中所述的 SCID-小鼠动物模型中测定。为此，从银屑病患者的损伤处取纺锤状皮肤活组织并将1cm直径的移植物移植到SCID小鼠背上类似尺寸的伤口上。随后等待约2周，直至组织已粘附。

接着，可以将在乳剂基中配制的利鲁唑局部涂覆于移植的活组织上或作为溶液皮下注射到移植的活组织中。利鲁唑可以以下浓度测试，例如 1 μmol/l、10 μmol/l、100 μmol/l、1 mmol/l、10 mmol/l、20 mmol/l 和 100 mmol/l。

该乳剂或溶液每天反复涂覆1-2次。治疗3周后处死动物，移除活组织并进行组织学检验。活组织通过标准伊红和苏木精染色法染色并检验表皮厚度的变化。与仅以载体物质处理的对照小鼠比较，表皮厚度减少表明利鲁唑在动物模型中有效。

实施例3：利鲁唑对 T 细胞增殖的影响

外周血单核细胞（PBMCs）通过 Ficoll 梯度离心从外周血中分离出来。将 1×10^6 PBMCs/ml 重悬到 RPMI/10%胎牛血清（FCS）中，并且以 10 μg/ml 可溶性抗-CD3-抗体活化2天。接着，以 PBS 洗涤细胞3次并以 2×10^5 细胞/孔的浓度重悬于96孔板中。细胞与 0.1、1、10、30 和 100 μmol/l 利鲁唑/0.1% DMSO 预孵育1小时，随后

再次用 10 μg/ml 可溶性抗-CD3-抗体刺激。至于阳性和阴性对照，分别使用抗-CD3-抗体刺激的 PBMCs 和加入 0.1% DMSO 的未刺激 PBMCs。0.1% DMSO 的加入对于增殖率没有影响。再孵育 2 天之后，将细胞与每孔 1 μCi [^{3}H]-胸腺嘧啶孵育 18 小时。接着利用 Micro 96 Harvester (Skatron Instruments, Lier, Norway)将细胞回收在玻璃纤维过滤器。利用 Packard Matrix 9600 Counter (Canberra Packard, Schwadorf, Austria)对各 cpm 进行计数。该实验利用三种不同供体的血液来进行。

为了确定利鲁唑的 IC_{50}，抗-CD3-抗体刺激的细胞加 0.1%DMSO 的值设定为 100%增殖。所有其它值均除以该 100%值来获得增殖的相对百分数。所得百分数用来确定利鲁唑的理想曲线，从中得到 IC_{50}（参数的 4 个测量值；Sigma Blot）。利鲁唑的 IC_{50} 为 43μmol/l。

实施例 4：利鲁唑的局部递送

为了确定利鲁唑是否适合于局部递送，将配制在 DAC Basiscreme 中的利鲁唑经皮涂覆到雌性新西兰白兔(NZW)上。作为对照，将利鲁唑以 1%的羧甲基纤维素(MC)悬液经口施用。

将 6 只 NZW 兔用 1%MC 的利鲁唑悬液以 2.5mg/kg 体重的剂量进行单次口服。另外 6 只雌性 NZW 用 4%的利鲁唑浓乳剂制剂以 2.5mg/kg 体重的剂量进行单次皮肤涂覆。给药之后，在至多 48 小时 p.a.的各时间点，从每只动物的侧耳静脉抽取约 1ml 血液。制备血浆并测定利鲁唑含量。

单次口服利鲁唑悬液导致总计 157±46 ng × h/ml 的较低血药浓度。令人惊奇的是，单次局部涂覆导致 2 倍以上的血药浓度，高达 363±299 ng × h/ml。

该实验证明利鲁唑令人惊奇地适用于局部和经皮递送。因此含有利鲁唑的局部药物特别适用于局部涂覆来治疗皮肤疾病，因为利鲁唑极好地穿过由死亡细胞构成的角质化表皮层，并且存在于皮肤中的基底角化细胞和 T 细胞因而暴露于有效量的利鲁唑下。此外，该局部药物还令人惊奇地用于治疗和/或预防需要高血浆水平的其它疾病，如 ALS，而无需添加任何透皮增强剂。这提供了便于操作和安全的治疗从而避开经口施用治疗所引起的问题的机会。

在下述研究中证实了局部施用配制在DAC Basiscreme中的利鲁唑导致较高血药浓度的结果，该研究对6只NZW兔每天2次连续28天涂覆重复剂量的利鲁唑乳剂（存在于DAC Basiscreme中的1%、2%或4% (w/w) 利鲁唑），作为对照，另外6只兔连续8天经口施用2.5mg/kg体重的剂量。在涂覆的最后一天，在至多48小时p.a.的各时间点，从每只动物的侧耳静脉抽取约1ml血液。制备血浆并测定利鲁唑含量。

发现与以1%乳剂（129 ng*h/ml）、2%乳剂（191 ng*h/ml）和4%乳剂（347 ng*h/ml）局部施用相比，经口施用再次导致明显较低的利鲁唑血药浓度（86 ng*h/ml）；因此证实了上述结果（在所有情况下均给出平均值）。

此外，注意到涂覆利鲁唑乳剂具有良好耐受性并且没有观察到皮肤刺激，因此证实了利鲁唑的优异局部涂覆适用性，尤其是配制在DAC Basiscreme中时的优异局部涂覆适用性。

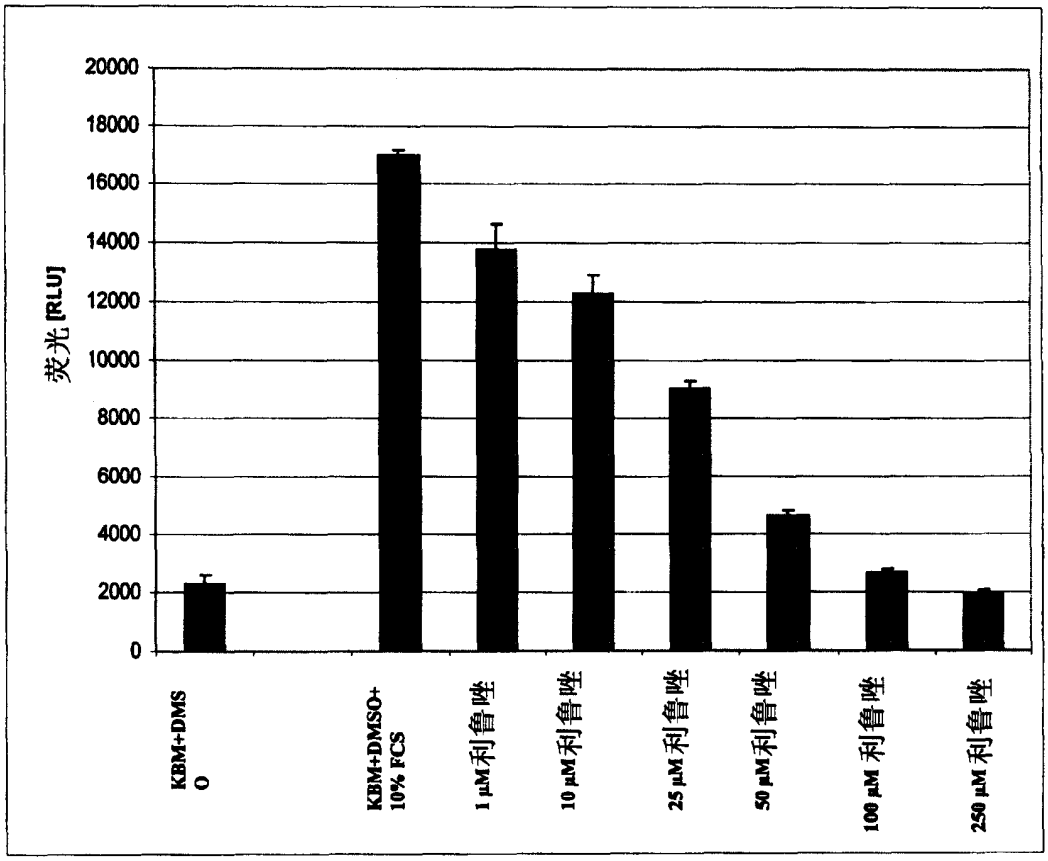
实施例5：用利鲁唑乳剂的银屑病斑块测试

对于一组24位具有至少一处足够尺寸的稳定银屑病斑块的患者（>18周岁），用底剂DAC（DAC Basiscreme）中1%、2%和4%的利鲁唑进行安慰剂和参比-对照、观察者盲化、随机、个体体内对比临床研究。使用底剂DAC（DAC Basiscreme）作为安慰剂对照。使用Daivonex®（含钙泊三醇的局部药物）作为阳性参比。

使用大Finn-chambers将100μl测试产物封闭涂覆总共11天。在第一次涂覆产物之前，进行肉眼评分、色度仪读数和超声测量的基线评估。在治疗的最后一天，在移除所述产物之后进行肉眼评分（斑块减少的肉眼评分；斑块减少是治愈的指标）、色度仪读数（皮肤颜色测量；红色变淡表示治愈）和20MHz超声测量（用于测量皮肤厚度，减少表示好转）。

利鲁唑相比于安慰剂对照，引起表示银屑病严重性的一个或多个参数好转（肉眼评分、皮肤颜色、皮肤厚度）。

图1


荧光 [RLU]
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
KBM+DMS O
KBM+DMSO+ 10% FCS
1 μM利鲁唑
10 μM利鲁唑
25 μM利鲁唑
50 μM利鲁唑
100 μM 利鲁唑
250 μM利鲁唑