200835484

發明專利分割說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 97116133

※ 申請日期： 93.03.15

※IPC 分類：A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
C07D 491/12 (2006.01)
C07D 498/12 (2006.01)

原申請案號：093106848

一、發明名稱：（中文/英文）

雷帕黴素(rapamycin)或其衍生物與吡美莫司之組合的用途

USE OF A COMBINATION OF RAPAMYCIN OR ITS DERIVATIVE AND PIMECROLIMUS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 漢斯 魯道夫 豪斯
   HAUS, HANS-RUDOLF
2. 亨里特 布魯諾
   BRUNNER, HENRIETTE

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 1 人）

姓 名：（中文/英文）

漢瑞塔 莫爾

MOORE, HENRIETTA

國 籍：（中文/英文）

英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2003年03月17日；0306070.4
2. 英國；2003年03月25日；0306868.1
3. 英國；2003年08月15日；0319226.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權。

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

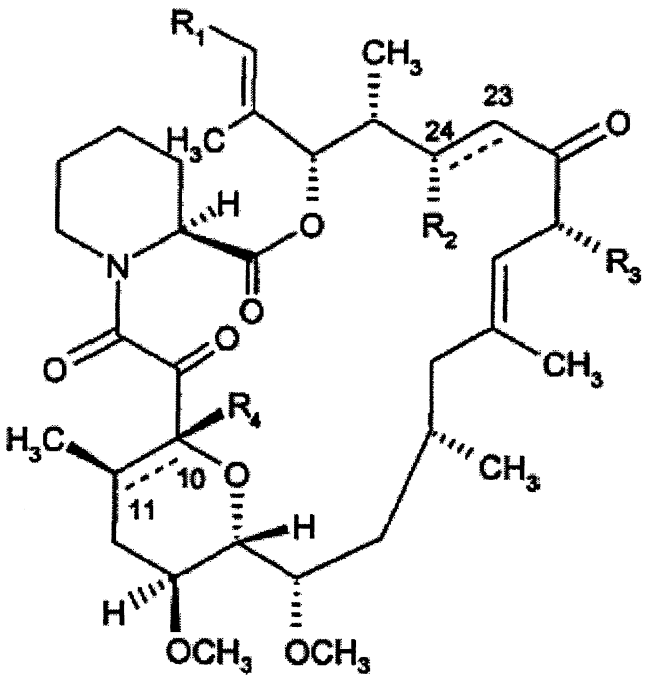
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於例如可用於治療發炎性疾病及免疫調節之疾病的醫藥組合物，包括治療自體免疫疾病。

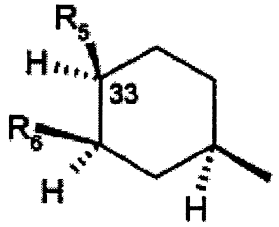
【發明內容】

本發明之一態樣係提供一種除包含至少一種醫藥學上可接受的賦形劑外亦包含雷帕黴素或雷帕黴素衍生物與下式之化合物之組合的醫藥組合物：



其中，或者

R_1為下式之基團(a)



(a)

其中

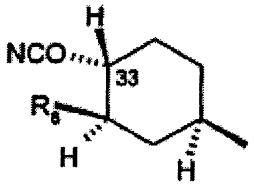
R_5為氯基、溴基、碘基或疊氮基，

R_6為羥基或甲氧基，且

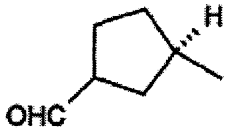
R_4為羥基且在第10、11位存在單鍵；或R_4不存在，且在第10、11位存在雙鍵，

或者

R_1為下式之基團(b)或(c)：



(b)　及



(c)

其中

R_6如上所界定，且

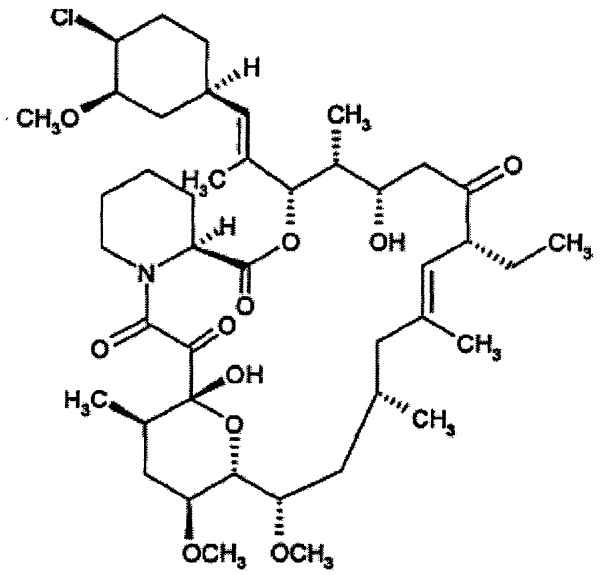
R_4為羥基且在第10、11位存在單鍵，

R_2為氧基且在第23、24位存在單鍵；R_2為視情況經保護之羥基及且在第23、24位存在單鍵或雙鍵；或R_2不存在且在第23、24位存在雙鍵；

R_3為甲基、乙基、丙基或烯丙基。

在下文中將一種包含雷帕黴素或雷帕黴素衍生物與式I之化合物之組合的醫藥組合物指定為"一種(根據)本發明之組合物"。

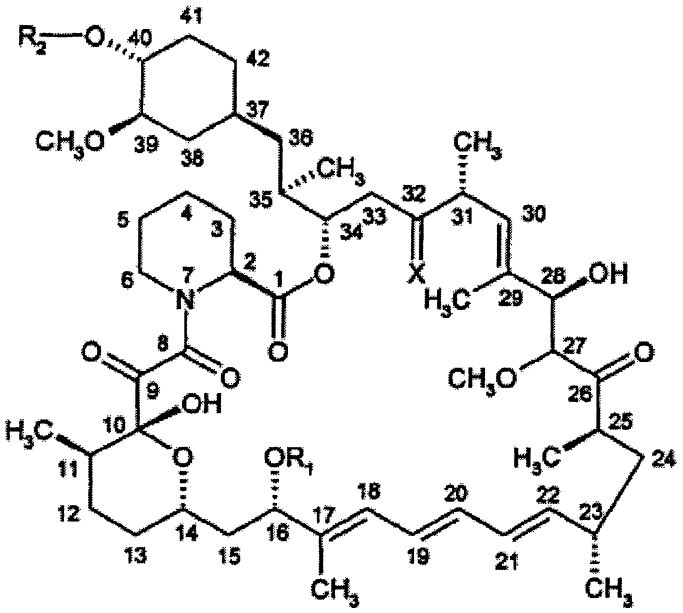
本發明之另一態樣係提供一種本發明之醫藥組合物，其中式I之化合物為下式之化合物：



吡美莫司。

吡美莫司（經INN推薦）(ASM 981;Elidel™)即{[1E-(1R,3R,4S)]1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-氯基-3-甲氧基環己基)-1-甲基乙烯基]-17-乙基-1,14-二羥基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二噁-4-氮雜三環[22.3.1.0(4,9)]二十八-18-烯-2,3,10,16-四酮，其揭示於例如EP第427 680號(實例66a之33-表-33-氯-FR 520)中。

本發明之另一態樣係提供一種本發明之醫藥組合物，其中雷帕黴素衍生物為下式之化合物或當R_2為$-CH_2-CH_2-OH$時為其之前藥，例如其生理學上可水解的醚，



II

其中

R_1為CH_3或(C_{3-6})炔基，

R_2為H、$-CH_2-CH_2-OH$、3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基-丙醯基或四唑基，且

X為=O、(H,H)或(H,OH)，

但當X為=O且R_1為CH_3時，R_2為除H之外的基團。

有代表性的式II之雷帕黴素衍生物包括：例如32-經氫化之雷帕黴素，如WO 96/41807及US 5 256 790中所描述，其以引用的方式併入本文中；例如32-脫氧雷帕黴素、16-戊-2-炔氧基-32-脫氧雷帕黴素、16-O-取代之雷帕黴素，揭示於WO 94/02136、WO 95/16691及WO 96/ 41807，其內容以引用的方式併入本文中；諸如16-戊-2-炔氧基-32(S或R)-二氫雷帕黴素、16-戊-2-炔氧基-32(S或R)-二氫-40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素、40-O-取代之雷帕黴素，如US 5 258 389、WO 94/09010、WO 92/05179、US 5 118 677、

US 5 118 678、US 5 100 883、US 5 151 413、US 5 120 842、WO 93/11130、WO 94/02136、WO 94/02485及WO 95/14023中所描述，其全部以引用的方式併入本文中；諸如40-[3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙酸酯]雷帕黴素(亦指定為CCI 779)或40-表-(四唑基)雷帕黴素(亦指定為ABT 578)。較佳之化合物係諸如40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素(下文中之化合物A)，例如WO 94/09010之實例8中所揭示；或32-脫氧雷帕黴素；或16-戊-2-炔氧基-32(S)二氫雷帕黴素，例如WO 96/41807所揭示。雷帕黴素衍生物亦可包括(表) rapalogs，例如WO 98/02441及WO 01/14387中所揭示，諸如化合物AP23573、AP23464、AP23675或AP23841；或者衍生物，例如巴阿莫司(biolimus) 7或巴阿莫司9。雷帕黴素衍生物亦可包括雷帕黴素之前藥，例如TAFA93。

合適的雷帕黴素衍生物例如亦描述於US 3 929 992及US 5 258 389中。較佳地，本發明之組合物包含雷帕黴素，亦稱作西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素；Rapamune^{R})及/或雷帕黴素衍生物依維莫司(everolimus)(化合物A，RAD001；40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素；Certican^{R})。

本文中所引用之所有專利文獻均以引用的方式併入本文中。

本發明之另一態樣係提供一種除包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑外亦包含40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素及吡美莫司之組合的醫藥組合物，賦形劑例如可為合適的載劑

及/或稀釋劑，例如包括填料、黏合劑、崩解劑、流動調節劑、潤滑劑、糖及甜味劑、芳香劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑及/或乳化劑、增溶劑、調節滲透壓之鹽類及/或緩衝劑。

根據本發明之組合的化合物，即式I之化合物(例如吡美莫司)可為游離之形態、鹽之形態、溶劑化物之形態或鹽與溶劑化物之形態，其中鹽及/或溶劑化物存在。

本發明之另一態樣係提供一種本發明之組合物，其中式I化合物為鹽之形態。

本發明之組合物可包含一種或多種雷帕黴素衍生物(較佳為雷帕黴素或一種雷帕黴素衍生物)與一種或多種式I之化合物(較佳為一種(例如)吡美莫司)。

本發明之組合物適當地基於雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物)之乳液、微乳液、乳液預濃縮液或微乳液預濃縮液，或固態分散體，尤其為油包水型微乳液之預濃縮液或水包油型微乳液及基於式I之化合物，例如吡美莫司。

本發明之組合物可進一步包括另外的醫藥活性化合物。該等另外的活性化合物(例如)包括消炎劑及免疫調節劑。

本發明之醫藥組合物之另一態樣另外包含消炎劑及/或免疫調節劑。

一種本發明之組合物包括：

-固定組合：其中，式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物，諸如化合物A)

係在同一調配物中；

-套組(各部分之套組(kit-of-parts))：其中，式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物，諸如化合物A)均以獨立的調配物在同一包裝中出售，例如附帶共同投藥之說明書；及

-自由組合：其中，式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物，諸如化合物A)分別獨立包裝，但給出了同時投藥或相繼投藥的說明書。

本發明之另一態樣除提供同時投藥或相繼投藥的說明書之外，亦提供一種各部分之醫藥套組，其包括雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之雷帕黴素衍生物，諸如化合物A)與式I之化合物(例如吡美莫司)。

吾人令人驚訝地發現一種醫藥組合物，例如：諸如錠劑之固體，其包含雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(其包括式II之化合物，例如化合物A)與式I之化合物(例如作為活性劑的吡美莫司)之固定組合，例如經口方式之醫藥組合物。

本發明之另一態樣係提供一種呈固態分散體之形態的醫藥組合物，例如作為固定組合之經口醫藥組合物，諸如固態經口組合物，其包含雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如化合物A)及式I之化合物(例如吡美莫司)及載劑，例如纖維素，視情況在如上所提及的賦形劑的存在下。

呈固態分散體形態的組合物可以任何便利之形態來投藥，例如錠劑、膠囊、顆粒或散劑之形態。

可根據例如類似於習知方法或本文所述之方法來適當地

製備本發明之醫藥組合物，包括經口醫藥組合物。

就本發明之固定之經口組合物或組合的製備而言，例如錠劑，可使用包括以下各物之固態分散體：式I之化合物，例如吡美莫司；及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物，例如式II之化合物；及諸如纖維素之載劑，例如羥丙基甲基纖維素。固態分散體已為吾人所知或者可適當地獲得。在藉由將活性劑與載劑及視情況之另外的賦形劑混合、在加入另外的賦形劑之前或之後乾法成粒且壓縮所獲得之混合物可得到錠劑。另外的賦形劑例如包括：

-潤滑劑，例如硬脂酸鎂；

-填充劑，例如糖，諸如乳糖；

-流動劑，例如二氧化矽，諸如氣溶膠；

-崩解劑，例如聚乙烯吡咯烷酮，諸如聚烯吡酮、交聯聚烯吡酮(N-乙烯基吡咯烷酮之均聚物或共聚物)。

在本發明之經口組合物中，式I之化合物(例如吡美莫司)與雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物)之重量比不是決定性的，例如包括自約1:10至800:1的重量比。若化合物吡美莫司及化合物A用作活性劑，則較佳過量使用吡美莫司，例如吡美莫司：化合物A之合適的重量比包括(例如)自約10:1至800:1之比率。

本發明之另一態樣係提供一種以經口方式來投藥的錠劑，其包括：

-作為活性劑的化合物A及吡美莫司，例如呈固態分散體之形態；

-作為載劑之纖維素，例如羥丙基甲基纖維素；

-視情況之崩解劑，例如聚乙烯吡咯烷酮；

-視情況之流動劑，例如氣溶膠；

-視情況之潤滑劑，例如硬脂酸鎂；

-視情況之填充劑，例如糖，諸如乳糖。

本發明之另一態樣提供了一種包含下列以重量%計之各物的本發明之錠劑：

-吡美莫司：2至8%，例如4%；

-化合物A：0.05至0.25%，例如0.13%；

-羥丙基甲基纖維素(例如3 cps)：10至30%，例如21.4%；

-乳糖(例如200網目)：0.6至2.0%，例如1.2%；

-經丁基化之羥基甲苯：0.005至0.025%，例如0.013%；

-經噴霧乾燥之乳糖：25.0至70.0%，例如50.8%；

-交聯聚烯吡酮：10.0至40.0%，例如20.0%；

-二氧化氣溶膠體(Aerosil 200®)：0.5至2.5%，例如1.5%；

-硬脂酸鎂：0.5至2.0%，例如1.0 %。

該錠劑可包含(例如)約10 mg至60 mg之吡美莫司，例如30 mg；及0.1 mg至2 mg之化合物A，例如1 mg。

本發明之另一態樣係提供雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(包括式II之化合物)與式I之化合物(例如吡美莫司)的組合作為一種藥物之用途。

本發明之另一態樣係提供雷帕黴素或雷帕黴素衍生物

(例如式II之化合物)與式I之化合物(例如吡美莫司)之組合的用途，該組合可用於製造供治療發炎性腸病及與此相關之疾病的藥劑。

同許多其它的慢性發炎疾病或自體免疫疾病一樣，人類之IBD可視為由易感基因、環境與免疫系統之間的交互會聚所導致。此等因素之間相互影響的程度決定疾病的臨床表現；一如由疾病嚴重性及發生位置所定義的克羅恩氏病(CD)或潰瘍性結腸炎(UC)及各種臨床亞群。當前關於IBD之發病機理的主要假設為：其係對正常腸細菌抗原的所作出之調控失當免疫反應(參見例如Kirsner JB, Inflammatory Bowel Disease.第五版；W.B. Saunders,第208-39頁、第299-304頁；第305-14頁及第315-25頁)。在CD與UC兩者中，固有層T淋巴球均有所增加(參見例如，Selby等人，(1984), Gut; 25 (1):32-40)。主要在諸如SCID-IBD模型之實驗模型中有證據顯示：T細胞之抑制基因子集(suppressor subset)會預防對消化道中所遇到的正常菌叢起反應(參見例如，Groux H,等人, (1999), Immunol. Today; 20 (10):442-5)。在IBD中，此平衡業已受到干擾，且隨後的發炎一連串的過程發展為慢性反應。將能表現高量CD45RB($CD4^+CD45RB^{Hi}$)的同系基因$CD4^+$ T細胞轉移至SCID小鼠(SCID-IBD)後會誘發嚴重結腸炎及消耗病，其通常會在病理性$CD4^+CD45RB^{Hi}$ T細胞轉移後4-8週內導致小鼠死亡(參見例如,Powrie F等人(1993), Int. Immunol.; 5(11):1461-71)。此嚴重模型之結腸炎與人類IBD具有許多

共同特徵，且實際上於整個90年代係用於進一步增強人類中該疾病的理解，且認為其較其它模型更能反映出IBD現象。該等模型包括藉由投與外用劑或藉由基因操作所誘發的結腸炎(參見例如，Blumberg RS等人，(1999) Curr. Opin. Immunol.; 11(6):648-56；Strober W等人，(1998), Ann. lntern. Med.；128(10): 848-56；Strober W等人，(1998), Scand. J. Immunol. 48(5):453-8)。利用SCID-IBD模型，對抗TNFα、IFNγ及IL-12之抗體已證明具有暫時性及局部的有利效應(參見例如，Powrie F等人，(1994), Immunity；1(7):553-62；Simpson SJ,等人(1998), J. Exp. Med.; 187 (8):1225-34；Mackay F等人，(1998), Gastroenterology; 115(6):1464-75)。最近，亦已報導對抗CD134配位體(對OX40L，參見例如，Malmstrom V等人(2001), J. Immunol.; 166(11):6972-81)；對於CD154(參見Liu Z.等人，(2000), J. Immunol.; 164(11):6005-14；De Jong YP等人(2000), Gastroenterology; 119(3):715-23)及對抗β7整合素(integrin)或MAdCAM-1(Picarella D等人(1997), J. Immunol.; 158 (5):2099-106)之抗體亦具有利的效應。綜合這些數據顯示，可藉由抑制主要的發炎媒介子(包括TNFα，及/或與中和Th1類型分化作用及效應子功能有關之細胞素)，或藉由干擾發生於淋巴結的抗原呈現步驟或干擾該等細胞之白血球返巢(homing)的過程來消除該疾病。

本發明之另一態樣係提供雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(諸如式II之化合物，例如化合物A)與式I之化合物(例如吡

美莫司)的組合的用途，該組合可用於製造供治療選自由下列各疾病組成之群之疾病的藥劑：異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔癬、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎(vasculitide)、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多(cutaneous eosinophilia)及痤瘡。

舉例而言，鑒於所獲得之結論，指定本發明之組合或組合物用作關於以下各種疾病之一種藥物，其中式I之化合物(包括吡美莫司)及/或雷帕黴素或雷帕黴素衍生物具有醫藥活性，該等疾病例如包括發炎性疾病及免疫調節之疾病、包括自體免疫疾病，例如過敏性病症，諸如異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔癬、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多、痤瘡、哮喘；牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、風濕性關節炎、發炎性腸病(IBD)、多發性硬化症、胰島素依賴型糖尿病、修格蘭氏(Sjögren's)症候群、內源性後部葡萄膜炎(endogenous posterior uveitide)、橋本氏(Hashimoto's)甲狀腺炎、血管炎；或預防同種異體移植物(allograft)之排斥反應，例如包括腎或肝移植；或移植物對宿主之反應(graft vs host diseases)，較佳為IBD及與IBD相關聯之疾病。

本發明之另一態樣係提供一種用於治療選自由以下各疾病組成之群之疾病的方法：異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎

及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔蘚、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多及痤瘡，該方法包括對需要該治療之受驗體投予有效量之本發明組合物或本發明之部分的醫藥套組。

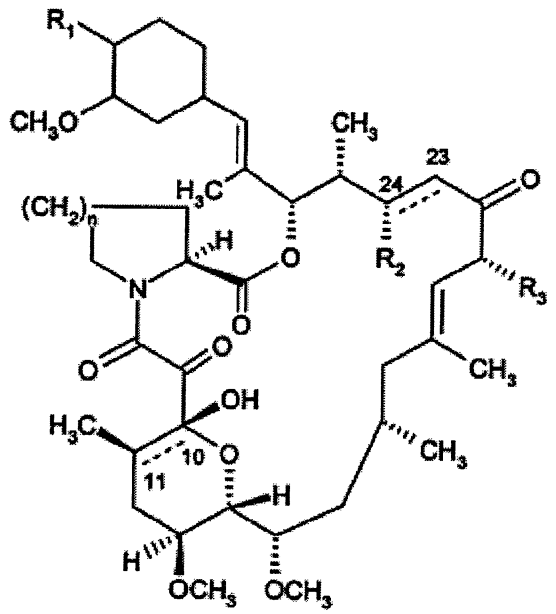
本發明之另一態樣係提供一種用於治療發炎性腸病及與此相關之疾病的方法，其包括對需要該治療之受驗體投予有效量之本發明組合物或本發明之部分的醫藥套組。

可藉由任何合適的路徑來投予本發明之組合物，例如以類似於式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物)的投藥路徑。

舉例而言，可藉由類似於如習知方法之方法，例如藉由在除至少一種醫藥學上可接受之賦形劑之外，混合組合中的或各自獨立的式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物從而來適當地製備本發明之組合物。

吾人亦已發現：包括與雷帕黴素或雷帕黴素衍生物組合之FK506的化合物類可用於治療發炎性疾病及免疫調節之疾病。

本發明之另一態樣係提供雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之雷帕黴素衍生物，諸如化合物A)與下式之化合物的組合的用途



III

(其中

R_1為羥基或經保護之羥基，

R_2為氫、羥基或經保護之羥基，

R_3為甲基、乙基、丙基或烯丙基，

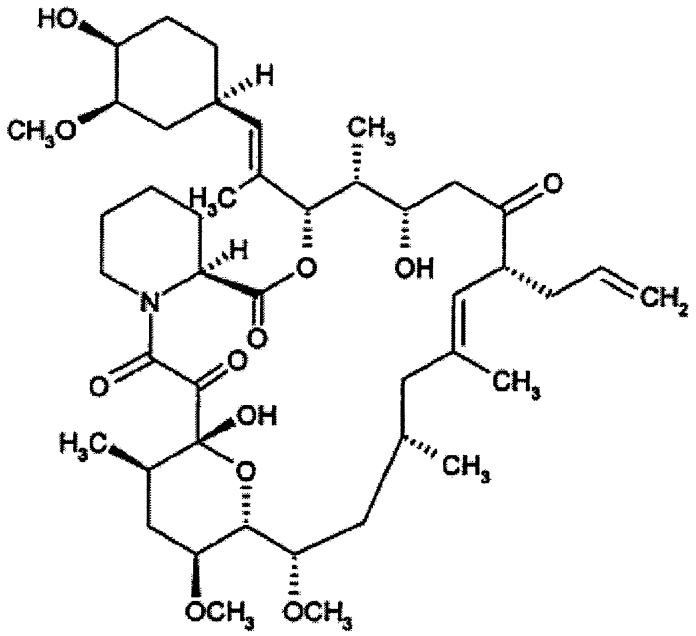
n為1或2之整數，且

直線及虛線之符號為單鍵)，其用於製造供治療選自由以下各疾病組成之群之疾病的藥劑：異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔蘚、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多及痤瘡。

本發明之另一態樣係提供雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之雷帕黴素衍生物，例如化合物A)與式III之化合物的組合的用途，其可用於製造供治療發炎性腸病的藥劑。

本發明之另一態樣係提供雷帕黴素或雷帕黴素衍生物

(例如式II之雷帕黴素衍生物，例如化合物A)與式III之化合物的組合的用途，其中式III之化合物為下式之化合物：

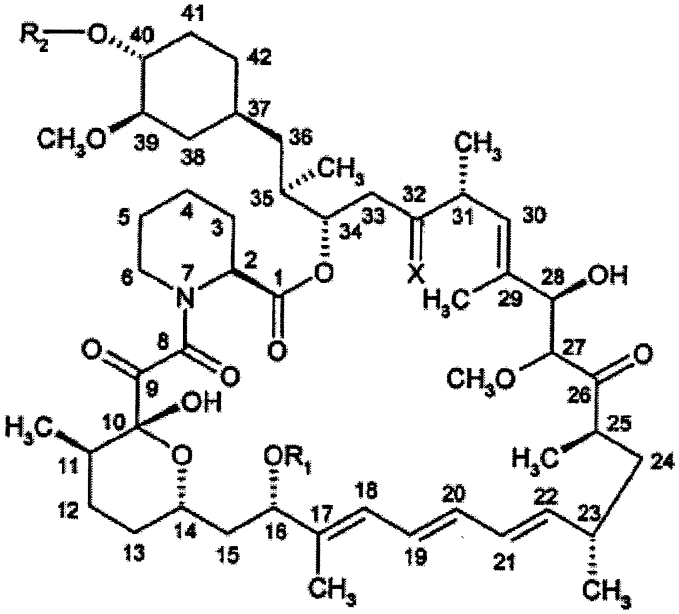


III_{FK}

。

吾人亦已發現：式II之化合物可用於治療各種與皮膚相關的疾病，例如異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔蘚、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多及痤瘡。

因此，本發明之另一態樣係提供一種對需要治療之受驗體治療以下疾病的方法：異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔蘚、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多及痤瘡，該方法包括對該受驗體投予醫藥學上有效量之下式之化合物或其當R_2為$-CH_2-CH_2-OH$時投於其前藥，例如其生理學上可水解的醚：



II

其中

R_1為CH_3或(C_{3-6})炔基，

R_2為H、$-CH_2-CH_2-OH$、3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基-丙醯基或四唑基，且

X為=O、(H,H)或(H,OH)，

但當X為=O且R_1為CH_3時，R_2為除H之外的基團。

本發明之該態樣中特別較佳的式II之雷帕黴素衍生物為40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素(其後之化合物A)、40-[3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙酸酯]雷帕黴素(亦稱作CCI779)，40-表-(四唑基)雷帕黴素(亦稱作ABT578)、32-脫氧雷帕黴素、16-戊-2-炔氧基-32(S)二氫雷帕黴素或TAFA-93。化合物A甚至更佳。

本發明進一步提供：

1.用於治療如上所界定之皮膚相關疾病的方法的如上所述之式II之雷帕黴素衍生物，例如化合物A。

2.用於製備醫藥組合物之如上所述之式II之雷帕黴素衍生物，例如化合物A，該醫藥組合物用於治療如上所界定之皮膚相關疾病。

3.用於治療如上所界定之皮膚相關疾病之方法的醫藥組合物，其包含如上所述之式II的雷帕黴素衍生物(例如化合物A)，連同其一種或多種醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

舉例而言，如下文所述，可以合乎標準的動物(standard animal)或臨床測試來展示用於治療上文所列出之疾病及病症的如上所述之式II之雷帕黴素衍生物及本發明之組合的效用。

實施本發明之方法所需之每日劑量視(例如)本發明所採用的化合物之化學性質及藥物動力學資料、個體宿主、投藥模式及所治療之病症的本質及嚴重性而定。然而，一般而言，為在較大的哺乳動物(例如人類)中得到令人滿意的結果，其所指示的每日劑量為類似的，但是與式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物之通常投藥範圍相比較而言，其範圍更窄(lower range)。

雷帕黴素或式II之雷帕黴素衍生物(例如化合物A)之較佳的每日劑量範圍為約0.1 mg至25 mg，其作為單一劑量或分開之劑量。病人之合適的每日劑量相當於式II之雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如化合物A)之例如0.1 mg至25 mg經口。

可藉由任何合適之路徑來投予本發明之組合物，例如類

似於式I之化合物(例如吡美莫司)及雷帕黴素或雷帕黴素衍生物(例如式II之化合物)的投予路徑。例如可藉由任一習知路徑，例如以經口方式(例如以錠劑、膠囊、口服溶液之形態)、經鼻方式、經肺方式(藉由吸入)或非經腸方式(例如以可注射之溶液或懸浮液的形態)，尤其是以經腸方式來投予雷帕黴素或式II之雷帕黴素衍生物(例如化合物A)。用於經口方式投藥之合適的單元劑型包含約0.05 mg至12.5 mg，通常為0.25 mg至10 mg之雷帕黴素或式II之雷帕黴素衍生物(例如化合物A)，連同其一種或多種醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明所描述之術語"治療"("treatment"或"treat")係同時指預防性(prophylactic或preventive)治療及有療效的治療(curative)或疾病改良治療，其包括治療感染疾病之或懷疑其已感染疾病之危險患者，以及治療生病之患者或經診斷正在遭受疾病或醫療病症之患者。

【實施方式】

實例1

測試方法

SCID-IBD小鼠模型

在無特異病原體條件下，於通風籠架(美國新澤西州Allentown之Allentown Caging Equipment公司的Micro-vent type 84-II)中飼養雌性BALB/cJ及C.B.17 *scid/scid*小鼠(丹麥之Bomholtgaard的Fox Chase SCID®)。經認可字號MA 1048/00(Amt der Wiener Landesregierung之Magistratabteilung

第58號)授權下執行對小鼠之實驗程序。簡言之，藉由雙色FACS分選方法，以存/歿一線間方式自BALB/c小鼠脾臟中分離$CD4^+CD45RB^{Hi}$ T淋巴球，並將其注射(2×10^5個細胞/小鼠，腹膜內方式)至6-9週大的雌性SCID小鼠體內。陰性對照組小鼠則以腹膜內方式接受PBS，且每個籠子均有一隻經此處理之小鼠以為標記，監測在該免疫缺乏群體(PBS小鼠)中可能受到的感染。

SCID小鼠首先以$CD4^+CD45RB^{Hi}$ T細胞重新架組免疫性，隨後以測試化合物或作為對照組之媒劑來處理SCID小鼠。以化合物A(RAD)及吡美莫司(ASM)作為測試化合物之用。使用不同劑量進行3個獨立的研究，每個研究均包括個別投用兩種化合物及投與組合化合物。3個研究均按照相同的基本方法：自細胞轉移後的第1天至第29天，4組小鼠中有一組係每日經口管飼方式接受兩種媒劑(安慰劑)、一組只接受化合物A、一組只接受ASM，及一組接受化合物A與吡美莫司之組合。

投與劑量：

研究1：劑量1：化合物A：0.1毫克/公斤/日，ASM：60毫克/公斤/日

研究2：劑量2：化合物A：0.1毫克/公斤/日，ASM：30毫克/公斤/日，及

研究3：劑量3：化合物A：0.05毫克/公斤/日，ASM：10毫克/公斤/日。

自始至終監測每隻小鼠之體重，並在研究結束時稱量小

鼠。

在研究結束時麻醉小鼠，且以心臟穿刺法抽取血液，以用於分離出血清，其經冷凍並在-80°貯存。

亦抽取血液至10 mM EDTA中，以製備供FACS分析之用。

自每隻小鼠取出脾及MLN、稱量並處理，以為單細胞懸浮液之FACS分析之用。

拍攝已切開之腹腔的相片，及隨後將1公分長之結腸段(恰好在直腸上方)固定於甲醛中，以為顯微解剖之用。

樣本包埋於石蠟中，切開斷面(厚3微米)，並用H&E染色。

對自每只小鼠之血液、脾及腸系膜淋巴結(MLN)所製備的細胞懸浮液執行四色FACS分析。

抗體獲自Pharmingen。將對於CD3及CD4的呈雙陽性的細胞視為淋巴球。將對於Ly-6G(脊髓分化抗原(myeloid differentiation antigen))呈陽性及對於CD3或CD4呈陰性的細胞視為嗜中性白細胞(嗜中性白細胞之細胞特性(前向及側向散射)亦使其區別於其它細胞)。

自每個細胞懸浮液中之總細胞數目及每個樣本鑒定出(使用CellQuest Pro®軟體在FACS Calibur®上分析樣本)呈陽性的細胞之百分比來計算每個樣本之細胞數目。

從而計算對於一組小鼠之該等數值的平均值。為進一步處理某些數據，可藉由扣除非轉移之小鼠中所建立的背景值(background value)且計算其平均細胞數目相對於經安慰

劑治療組的百分比之減少，或實際之增加來調整經測定之數值。

藉由s.e.m.數值來限定作為平均數值來呈現之全部數據。藉由重複量測分析或者藉由首先建立平均AUC與隨後施用Tukey事後校正(post hoc correction)之ANOVA多重比較測試兩者中之任一者來分析體重數據。將顯微解剖學分數表示成平均嚴重性程度分數(score)並將其與具有精確p值(StatXact-5軟體)及Bonferroni事後校正因子的Wilcoxon-Mann-Whitney測試相比較。首先分析所有其它數據之正態分佈及隨後施用ANOVA測試進行多重比較。統計顯著性取為$p<0.05$。

在$CD4^{+}CD45RB^{Hi}$ T細胞轉移至SCID小鼠中所形成的反應表明：首先T細胞擴展且接著為發炎後發症，其可量測為體重之臨界損失(critical loss)、嚴重性結腸發炎及諸如血清結合珠蛋白(haptoglobin)含量增加及嗜中性白血球增多的全身性病徵。隨時間而逐步增加的T細胞群亦導致淋巴器官之尺寸的增加，而該淋巴器官在非轉移之SCID小鼠中相當小。T細胞轉移之後的第28天有一組小鼠的發炎相對一致且已採用此作為最短時間，其中可量測經測試化合物所治療之精確治療效果。吾人發現：作為單一預防性化合物的化合物A及ASM的劑量範圍之效果，簡言之，即其對照有效劑量範圍為投予30至100 mg/kg/d之ASM及0.1至1 mg/kg/d之化合物A。在本測試中使用了次最高劑量之每種化合物及在相同的研究中測定了單獨治療及組合治療效

果。

結論

以化合物A及ASM來組合治療SCID-IBD小鼠之關於體重損失的協同效應

由疾病引起的$CD4^{+}CD45RB^{Hi}$ T細胞轉移至SCID小鼠所導致的最初之可見症狀為體重的嚴重損失，通常在轉移的21天後變得顯著。該等小鼠(指定安慰劑於該等研究，例如圖中)繼續損失體重直至死亡，其通常係在細胞轉移之後的4至8週發生。在研究過程中非轉移之小鼠(在圖中指定為"PBS(-小鼠)")體重保持穩定或者體重增加。在文中所述之3個獨立的研究中，非轉移小鼠與經媒劑治療的小鼠之間的體重的平均百分比之差經計算為16.3±1.8%。

若單獨用化合物A或單獨用ASM來治療經轉移之SCID小鼠，則僅發現以60 mg/kg/d劑量ASM所治療之小鼠具有顯著的、但是低的重量損失抑制。儘管單獨使用任一化合物之此等劑量對於體重之損失僅具有較小影響，但化合物A與ASM之組合投予卻具有顯著的保護效應，甚至在最低劑量之ASM(10 mg/kg/d)及化合物A(0.05 mg/kg/d)時，例如參見圖3。由於化合物A及ASM單獨投予之劑量對重量損失不具有或者僅具有小的顯著影響，所以組合投予的保護效應不可能為相加效應，但為協同效應。

已獲得了證明根據本發明之組合的協同效應的另外數據(未顯示)。

簡而言之，當分別使用次最高劑量之60、30及10 mg/kg/d

之ASM與0.1、0.1及0.05 mg/kg/d之化合物A時，吾人已發現在SCID-IBD模型中ASM與化合物A之組合的協同效應。僅60 mg/kg/d劑量之ASM仍會引發顯著的自身效應而所有其它單一治療組僅導致微弱的疾病抑制。

更具體言之，吾人已獲得下列結論：

-所有三個組合，最顯著的亦最低劑量的10 mg/kg/d之ASM及0.05 mg/kg/d之化合物A，未導致體重的損失(參見圖1至圖3所顯示之數據)。

-顯示了在10 mg/kg/d及0.05 mg/kg/d之低劑量組合時對結腸發炎的顯著效應。任一單獨化合物具有非常小的效應，同時在組合治療組中嚴重性分數大部分係微弱(mild)的(數據未顯示)。

- 60 mg/kg/d及30 mg/kg/d之ASM極大地減少血清結合珠蛋白含量，同時0.1 mg/kg/d或0.05 mg/kg/d之化合物A的活性較弱。此外，在低劑量研究中協同作用明顯，其中僅使用每種化合物所減少之百分比為32.7%(ASM：10 mg/kg/d)或27.4%(化合物A：0.05 mg/kg/d)，而組合治療組顯著抑制81.0%(數據未顯示)。

-在低劑量研究中，儘管組合之組中淋巴球之數目相對於經媒劑治療之小鼠有所減少(血液、脾及MLN中分別為46.5%、19.0%及48.0%)，但在任一治療組中不存在淋巴球之數目顯著的減少。在ASM及化合物A給定為較高劑量的研究中(研究2中，分別為30 mg/kg/d及0.1 mg/kg/d)存在淋巴球數目的顯著減少(在血液、脾及MLN中分別為73.0、

80.3及90.7%)而單獨治療組(ASM或化合物A分別單獨投予)中之淋巴球數目並未減少。類似地，較高劑量之ASM(研究1中，為60 mg/kg/d)與化合物A(0.1 mg/kg/d)之組合除了增強MLN中之減少(93.2%)外還導致血液(65.4%)與脾(64.8%)兩者中的顯著減少，ASM僅特定減少MLN(73.5%)中之淋巴球數目。單獨的0.1 mg/kg/d劑量之化合物A對淋巴球數目(若具有)僅具有微弱的效應。

在SCID-IBD小鼠中與化合物A組合之ASM981協同作用以減少結腸發炎

SCID-IBD小鼠中的發炎共享在克羅恩氏有病之結腸受損組織中所觀察到的許多特徵。為觀察SCID-IBD小鼠中的腸內黏膜損傷，根據已界定之形態學參數來執行結腸段的組織學檢查。與該IBD模型相關聯之嚴重性結腸炎係以大量細胞滲透為特徵，其在某些地方(in places)幾乎涉及所有的黏膜下層。該滲透係混合的且包含淋巴球、巨噬細胞、嗜中性白血球及某些嗜曙紅血球。小囊(crypt)結構的損失、大量延伸(extensive elongation)及上皮增生亦是明顯的。嚴重的發炎結腸段亦會具有小囊膿腫。按下列方案給出數值分數：白血球滲透給出0至3分數，其中1係微弱滲透，2係中等滲透且3係包括黏膜下層的嚴重滲透。Goblet細胞移除(cell depletion)給出0至2分，其中2為完全缺乏阿爾新藍(alcian blue)染色，0為標準染色量及1係中間染色量。黏膜增生及退化性病變給出0至3分，該等病變包括：小囊延伸、上皮增生、存在小囊膿腫、糜爛

(erosion)及上皮壞死。可能最高分為8且(PBS)-小鼠之計分為0。吾人發現單獨之60 mg/kg/d劑量的ASM981具有顯著效應。低於0.5 mg/kg/d劑量之化合物A非顯著活性且在該模型中亦如此。然而，兩種化合物共同將發炎減(圖5)至藉由僅各自之相加效應所未能達成的微弱程度(分數低於4)。總而言之，在SCID-IBD模型中，吡美莫司與化合物A以單獨具有最小效應之劑量來組合治療會導致高度顯著的疾病預防。吾人在體重及結腸發炎上所看出的強效應不僅僅與白血球數目相關。協同效應並非白血球數目所專有而且其可影響白血球的活性或功能以及疾病中所涉及之其它細胞的活性或功能。該等數據證實：吡美莫司與化合物A之組合協同作用於SCID-IBD小鼠模型。

實例2

製備一種包含化合物A及吡美莫司之錠劑

每個錠劑具有約750 mg之總重量，將30 mg之吡美莫司的固態分散體及含有160 mg羥丙基甲基纖維素(3 cps)載劑之1.00 mg化合物A的固態分散體與8.90 g乳糖(200網目)混合，將0.10 mg經丁基化之羥基甲苯、381.25 mg經噴霧乾燥之乳糖、150.00 mg交聯聚烯吡酮、11.25 mg二氧化氣溶膠體(Aerosil 200®)及7.50 mg硬脂酸鎂混合，將所獲得的混合物經受乾法成粒且將所獲得的顆粒狀混合物壓製成總重量為750 mg(+/-10%)的錠劑。

得到以經口方式使用的錠劑。

實例3

在治療本文所列之疾病及病症中式II之化合物的功效

A)活體內：在過敏性或過敏原誘發之接觸性皮膚炎的模型中局部投藥後的活性

A1)噁唑酮過敏症(小鼠)：

將10 μl之2%的噁唑酮溶液施用於小鼠之腹部皮膚上以使其敏化。8天後藉由在耳廓之外周內表面上施用10 μl之2%的噁唑酮溶液來進行第二次曝露。第二次曝露後20分鐘及2小時激發反應(challenge reaction)釋放，將測試溶液施用於第二次曝露之部位。藉由參考以用於溶解測試物質的溶劑所治療之未經治療組來評價測試物質抑制發炎。第二次曝露後24小時殺死動物並稱量已分離之外耳廓。將兩個外耳廓之間的重量差用於評價；統計地比較測試組及溶劑對照組中的個體差異(藉由隨後的Dunnet測試來進行簡單的方差分析，該Dunnet測試為：若正態分佈則經由正態分佈測試，否則經由Kruska-Wallis測試及Wilcoxon- Mann-Witney U型測試)。

A2)二硝基氟苯(DNFB)過敏原(小豬)：

使用DNFB或二硝基氯苯(DNCB)以誘發接觸性過敏症為經典的實驗方法，其亦正用於人類(P.S. Friedmann及C. Moss, Models in dermatology, 1987, Maibach, Lowe編,第2卷，第275-281頁，Karger-Basel)的。鑒於小豬的皮膚與人類皮膚之間的相似性，在小豬中構建了用於物質之局部測試的相應模型。在第1天及第3天分別將100 μl各為10%之DNFB製劑施用於右大腿側及左大腿之內表面。在第14天

用直徑為5 cm的圓形標記在每頭小豬之背部的右側及左側作上記號(每只動物8個標記)且在其上施用150 μl之各為5%的DNFB製劑。測試以草本製劑組合物或其溶液之形態的物質。在每種狀況下均使用載劑作為安慰劑對照物。小心地將測試產物施用4次(首先20分鐘，隨後在釋放激發反應後6、24及32小時)。在每次施用之前估計關於變紅、腫脹及稠度(consistence)的測試面積。隨後用反射計重複定量地測定測試區域之著色。根據公式：100-L*×C*自亮度(L*)及飽和度(C*)之數據來計算紅斑指數。根據以下公式，平均紅斑指數反映活性：

$$\%\text{抑制}(24、32、48、56\text{小時}) = \frac{\Delta(\text{安慰劑}) - \Delta(\text{測試})}{\Delta(\text{安慰劑})}$$

Δ=初值之差

B)活體內：在經刺激物誘發之皮膚炎模型(小鼠)中局部投藥後的活性：

B1) 12-O-十四醯佛波醇-13-乙酸酯(TPA)誘發之皮膚炎：

以TPA來刺激測試動物係一種在局部施用後測試物質之抗消炎活性的方法(Maibach, Lowe編著 Models in Dermatology，第3卷，1987，第86-92頁，Karger-Basel)。將10 μl TPA溶液給予NMRI小鼠的右耳廓之內側及外側(2×10 μl/小鼠=2×0.5 μl TPA/小鼠)。左外耳廓保持未經處理。在刺激作用之後實行30分鐘的處理，其為：藉由將如上所述之2×μl的測試溶液施用至受刺激之耳朵的表面。藉由與僅以刺激性溶液及以測試物質所使用之溶劑來處理右耳廓

之組進行比較來執行對於測試組的評價。施用刺激物後6小時殺死動物、分離外耳廓並稱量。兩個外耳廓之重量差用於評價，藉此統計比較測試組之個體差異與對照組之個體差異(以下如A1)。

B2)經巴豆油誘發之皮膚炎

如同TPA一樣來使用巴豆油以誘發刺激物所誘發之皮膚炎，藉此可測試物質之抗消炎活性(Maibach, Lowe編著, Model in Dermatology，第3卷，1987，第86-92頁，Karger-Basel)。在NMRI小鼠的右耳廓之內側上，給予15 µl之0.23%巴豆油(在二甲基乙醯胺、丙酮及乙醇2/4/4之混合物中)。同時以刺激物來處理，將已溶解於刺激物之溶液中的測試物質施用於耳之測試部位。藉由與在耳廓上僅接受刺激物溶液的組之發炎進行比較來執行對於測試組的評價。施用刺激物後6小時殺死動物、分離外耳廓並稱量。藉由統計比較測試組之單個差異與對照組之單個差異，將兩個個體外耳廓之間的重量差用於評價(以下如A1)。

C)活體內：異位性皮膚炎(人類)：

在隨機的、雙盲研究中，以所界定之0.05至2重量%的式II之化合物(以組合物之總重量計)每日兩次(3週)地治療7至12個(總共)具有中等至嚴重異位性皮膚炎的患者。有症狀之面積為200 cm^2至1000 cm^2之皮膚。估計在治療的第一天與最後一天之間紅斑、水腫(odema)及瘙癢之合計分中的變化。記錄所研究藥物的局部耐受性及常規安全參數，包

括血液學及臨床化學。

【圖式簡單說明】

圖1至圖3

顯示了經過用2×10^5之$CD4^+CD45RB^{Hi}$ T細胞重組、經及未經吡美莫司(ASM)、化合物A及ASM+化合物A之組合的治療後SCID-IBD小鼠的體重。PBS小鼠為非經轉移之小鼠。轉移1天後開始治療並每日持續。將數據表示為相對於經媒劑治療之組的平均體重%(相對於第0日之重量)，對於每組之小鼠個數n=8(少數例外，其中n=5、6或7)±s.e.m. **$p<0.01$，*$p<0.05$，顯示了體重損失。

圖1中顯示了自使用劑量1(化合物A：0.1 mg/kg/d，ASM: 60 mg/kg/d)之結論，

圖2中顯示了自使用劑量2(化合物A：0.1 mg/kg/d，ASM: 30 mg/kg/d)之結論，且

圖3中顯示了使用劑量3(化合物A：0.05 mg/kg/d，ASM: 10 mg/kg/d)之結論。

圖4

顯示了SCIB-IBD小鼠經各種治療之後，其結腸發炎之嚴重程度，如實例1中所述給出了嚴重性分數。

溫度以攝氏度(°)給出且未經修正。

下列縮略語用於本文：

ASM	吡美莫司
AUC	曲線下之面積
ANOVA	方差分析

BW	體重
CD	克羅恩氏病
CyA	環孢菌素A
FACS	螢光活化細胞分選儀
H & E	Hæmatoxylin及曙紅
HTAB	溴化十六碳烷基三甲銨
IBD	發炎性腸病
IFN	干擾素
IL-	白細胞間介素
i.p.	腹膜內
MPO	髓過氧化酶
MLN	腸系膜之淋巴結
MTOR	雷帕黴素之哺乳動物標的
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
PBS-(小鼠)	腹膜內接受PBS而非引起疾病之T細胞的SCID小鼠
p.o.	經口方式
RAD	化合物A，依維莫司
SCID	嚴重的組合免疫缺乏
s.e.m.	平均值之標準誤差
SD	標準偏差
TMB	3,3',5,5'-四甲基聯苯胺
TNF	腫瘤壞死因子
UC	潰瘍性結腸炎

五、中文發明摘要：

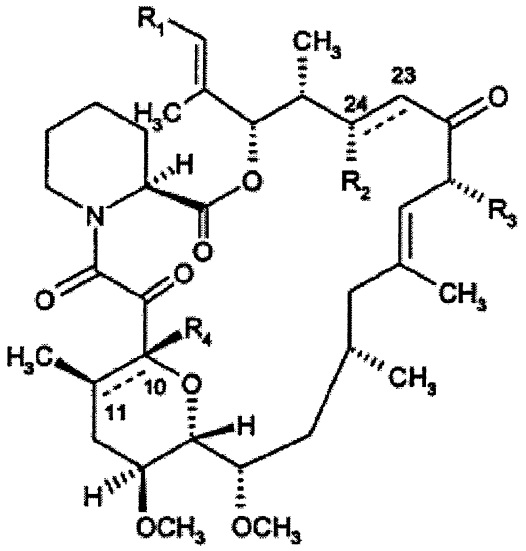
本發明係關於一種雷帕黴素(rapamycin)或雷帕黴素衍生物與式I化合物之組合之用途，其係用於製造供治療選自由以下各疾病組成之群之疾病的藥劑：異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔蘚、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多及痤瘡。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to the use of a combination of rapamycin or a rapamycin derivative and a compound of formula I for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease selected from the group consisting of atopic dermatitis, contact dermatitis and further eczematous dermatoses, seborrhoeic dermatitis, contact hypersensitivity, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigold, Epidermolysis bullosa, urticaria, angioedemas, vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias and acne.

十、申請專利範圍：

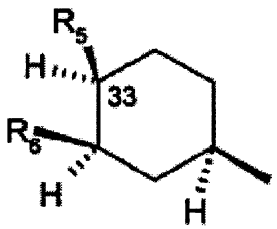
1. 一種雷帕黴素(rapamycin)或雷帕黴素衍生物與式I化合物之組合之用途，



I

其中，

R_1為式(a)基團



(a)

其中

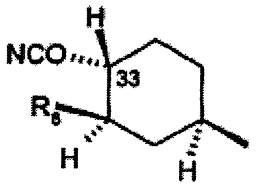
R_5為氯基、溴基、碘基或疊氮基，

R_6為羥基或甲氧基，且

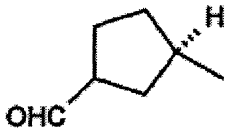
R_4為羥基，且在第10、11位置有一單鍵；或R_4不存在，但在第10、11位置有一雙鍵，

或者

R_1為式(b)或(c)基團，



(b) 及



(c)

其中

R_6如上所界定，且

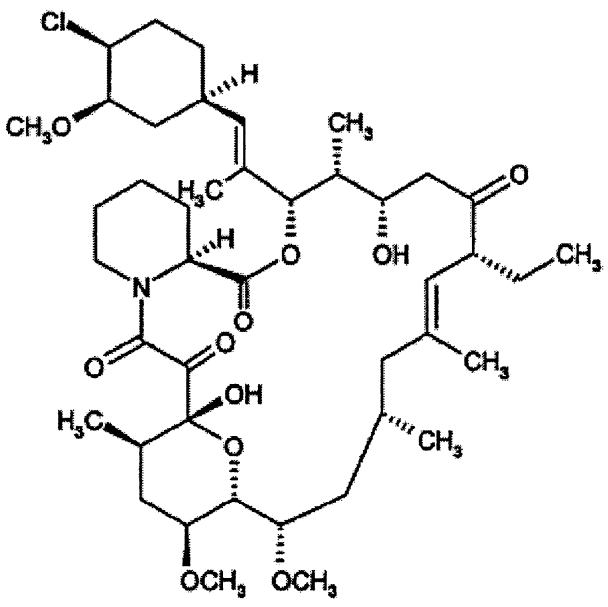
R_4為羥基，且在第10、11位置有一單鍵，

R_2為氧基，且在第23、24位置有一單鍵；R_2為視情況經保護之羥基，且在第23、24位置有一單鍵或雙鍵；或R_2不存在，但在第23、24位置有一雙鍵；

R_3為甲基、乙基、丙基或烯丙基，

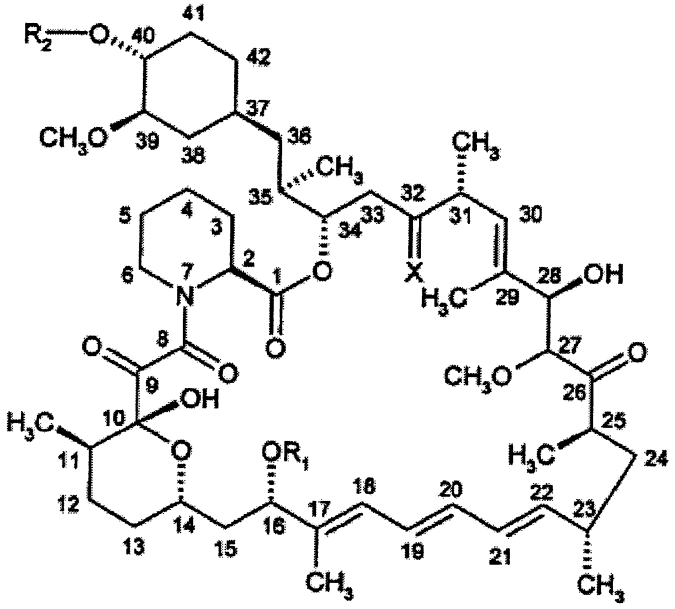
其係用於製造供治療選自由以下各疾病組成之群之疾病的藥劑：異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎及深度濕疹性皮膚病、脂溢性皮膚炎、接觸性過敏、扁平苔蘚、天皰瘡、大皰性類天皰瘡、表皮分解性水皰症、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、紅斑、皮膚嗜曙紅血球增多及痤瘡。

2. 如請求項1之用途，其中式I化合物係下式化合物：



吡美莫司(pimecrolimus)。

3. 如請求項1或2之用途，其中該雷帕黴素衍生物係下式化合物：



II

其中

R_1為甲基或(C_{3-6})炔基，

R_2為H、-CH_2-CH_2-OH、3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基-丙醯基或四唑基，

X為=O、(H,H)或(H,OH)，

但當X為=O且R_1為CH_3時，R_2不為H，或

其前藥，當R_2為-CH_2-CH_2-OH時。

4. 如請求項1或2之用途，其中該雷帕黴素衍生物為40-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素且式I化合物為吡美莫司。

十一、圖式：

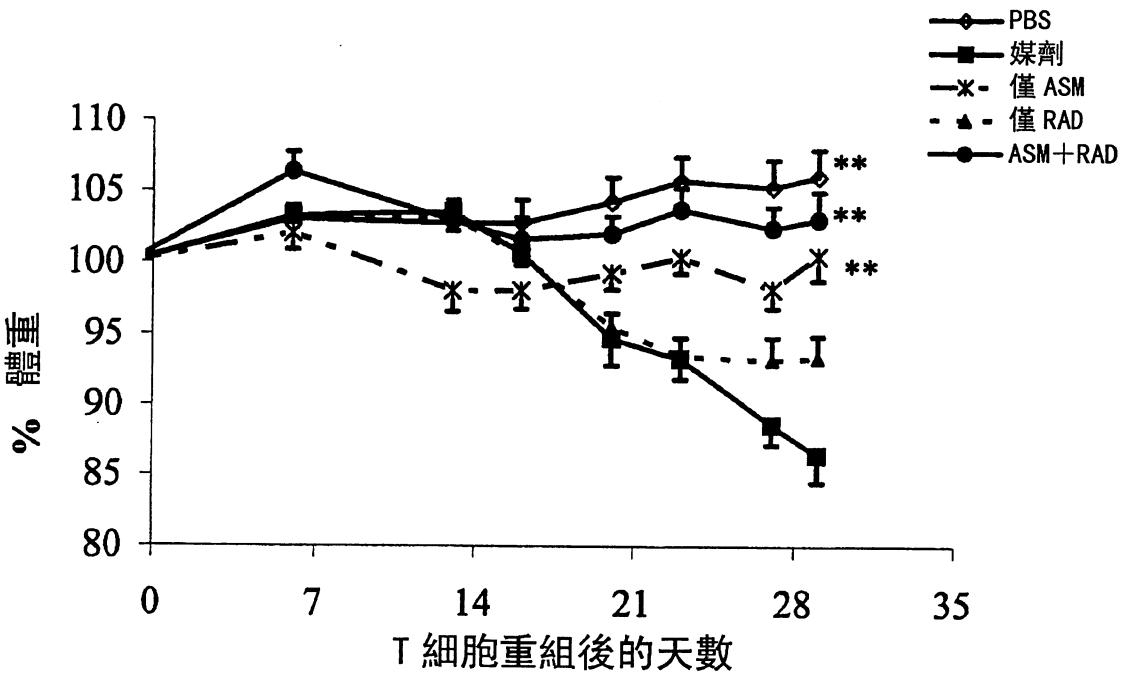

PBS
媒劑
僅 ASM
僅 RAD
ASM＋RAD
110
105
100
95
90
85
80
% 體重
0
7
14
21
28
35
T 細胞重組後的天數
**
**
**

圖 1

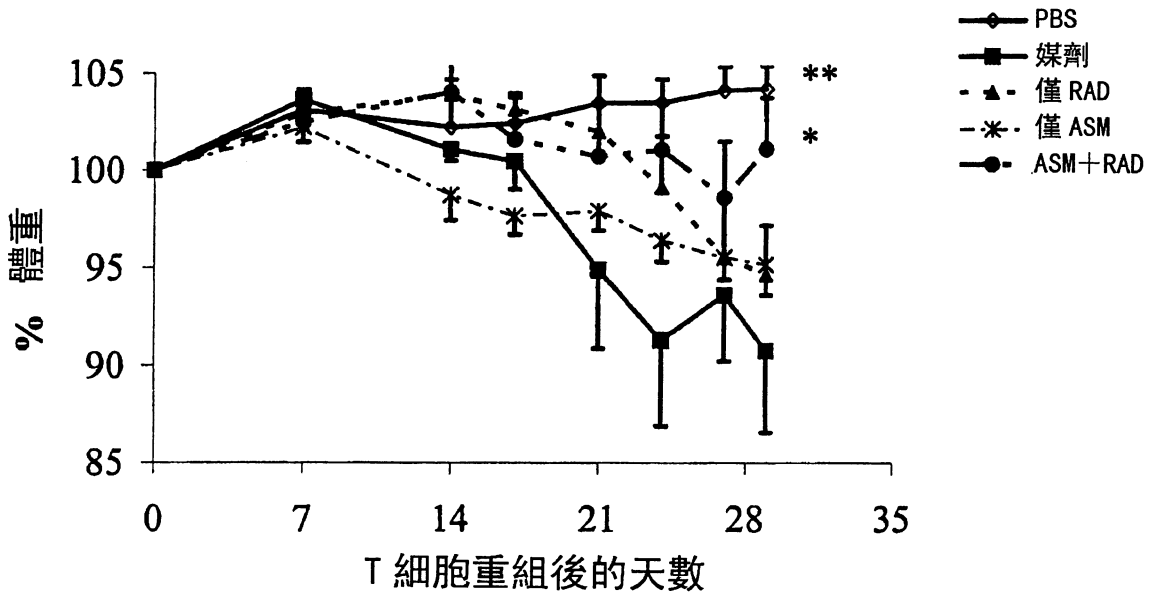

105
100
95
90
85
% 體重
0
7
14
21
28
35
T 細胞重組後的天數
**
*
PBS
媒劑
僅 RAD
僅 ASM
ASM＋RAD

圖 2

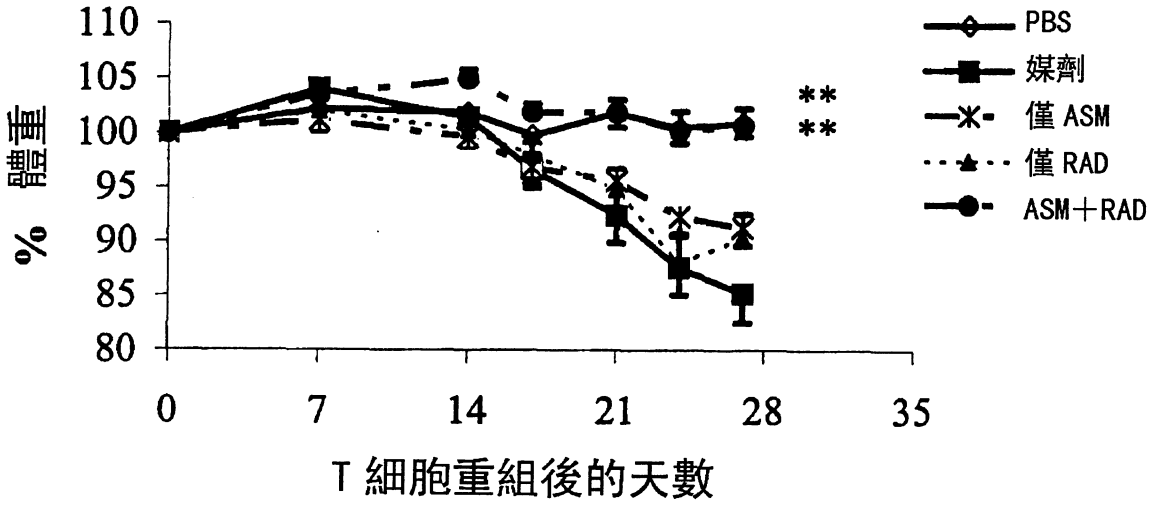

110
105
100
95
90
85
80
% 體重
0
7
14
21
28
35
T 細胞重組後的天數
**
**
PBS
媒劑
僅 ASM
僅 RAD
ASM＋RAD

圖 3

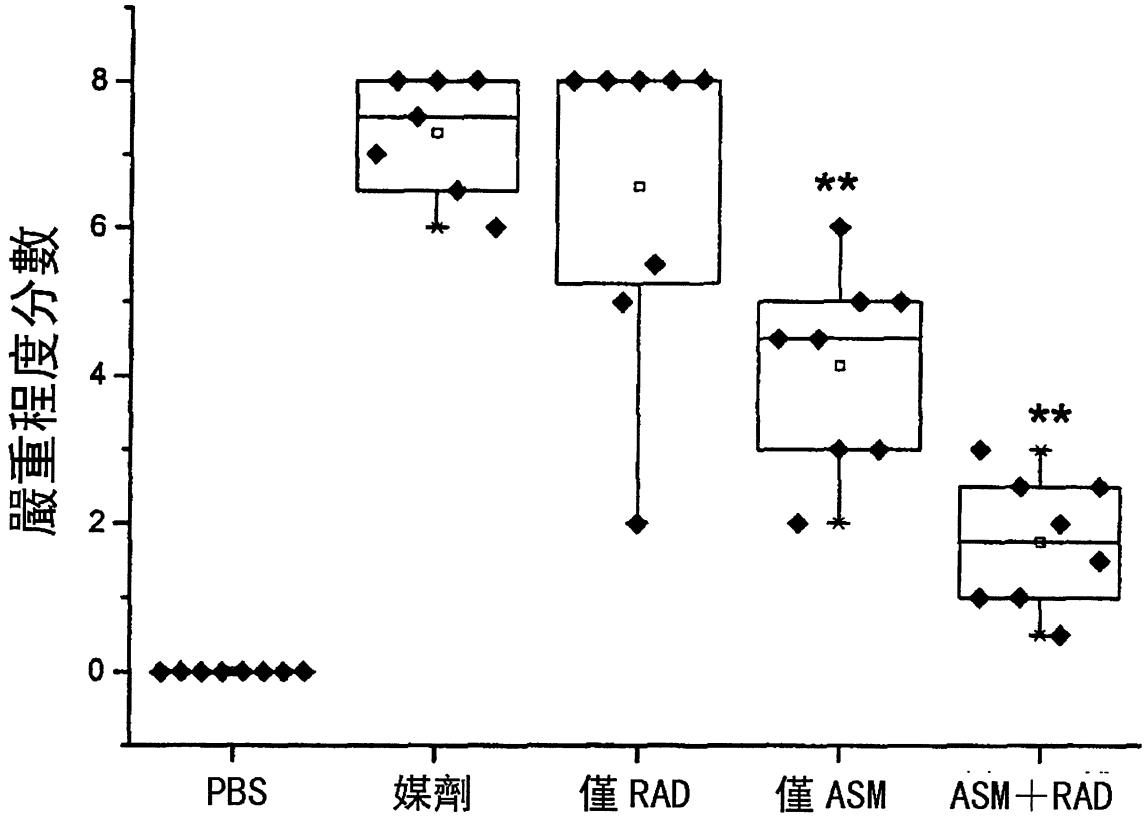


圖 4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

