

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/21

A61K 31/56 A61P 1/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95190687.9

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1107499C

[22] 申请日 1995.4.10 [21] 申请号 95190687.9

[30] 优先权

[32] 1994. 5. 27 [33] US [31] 08/250,555

[32] 1995. 1. 10 [33] US [31] 08/371,088

[86] 国际申请 PCT/US95/04364 1995.4.10

[87] 国际公布 WO95/32715 英 1995.12.7

[85] 进入国家阶段日期 1996.3.26

[71] 专利权人 塞勒吉医药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 斯蒂芬·R·戈芬尼

[56] 参考文献

US4118480 1978.10.03 A61K31/47

US4292299 1981.09.29 A61K9/24

审查员 周英姿

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 6 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 用于治疗肛门疾患的氧化氮供体组合物及方法

[57] 摘要

本发明公开了一种药物组合物，其含氧化氮供体，并较有利地任选含皮质类甾醇和/或外用麻醉剂。通过外部施药于疾患部位或其周围，该组合物可用于治疗肛门疾患的方法中，肛门疾患如肛裂、肛门溃疡、痔疮、提肌痉挛等。

ISSN 1008-4274

1、一种用于外用治疗肛门疾病的药物组合物，所述组合物含有有机氧化氮供体与一个载体，以选自粉剂、气雾剂、包含增稠液
5 体的溶液剂、软膏剂及栓剂的形式存在；其中，如果有机氧化氮供体只是硝化甘油且此组合物是以软石蜡或石油为基质的软膏的话，则硝化甘油以除2.0%的重量存在。

2、权利要求1的组合物，其中有机氧化氮供体是硝化甘油。

3、权利要求2的组合物，它是一种软膏。

10 4、权利要求1的组合物，其中硝化甘油是有机氧化氮供体，它以0.01%至10%重量的量存在。

5、权利要求4的组合物，其中硝化甘油是有机氧化氮供体，它以0.01%至0.5%重量的量存在。

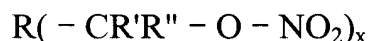
15 6、权利要求4的组合物，其中硝化甘油是有机氧化氮供体，它以0.25%至0.45%重量的量存在。

7、权利要求4的组合物，其中硝化甘油是有机氧化氮供体，它以0.07%至0.15%重量的量存在。

8、权利要求4的组合物，其中硝化甘油是有机氧化氮供体，它以0.5%重量的量存在。

20 9、权利要求1的组合物，其是一种栓剂。

10、权利要求1的组合物，其中有机氧化氮供体包含至少一种用下述通式表示的有机硝酸酯：



其中：R、R'及R''是独立存在的有机基团或氢或共价键；

25 x是从1到12的整数。

11、权利要求10的组合物，其中R是含2到12个碳的烃或氧取代

的烃；R'是含2到6个碳和0到2个氧，单个氢或一共价键；R"是氢；x从2到6。

12、权利要求11的组合物，其中至少一个有机硝酸酯选自：硝化甘油；乙二醇二硝酸酯；异丙基硝酸酯；1-单硝酸甘油酯；1,2-二硝酸甘油酯；1,3-二硝酸甘油酯；丁-1,2,4-三醇-三硝酸酯；四硝酸赤藓酯；四硝酸季戊四醇酯；异山梨糖醇单硝酸酯；异山梨糖醇二硝酸酯。

13、权利要求1的组合物，其中有机氧化氮供体包含至少一种软膏或栓剂形式的有机硝酸酯，这类有机硝酸酯可以是乙二醇二硝酸酯；异丙基硝酸酯；1-单硝酸甘油酯；1,2-二硝酸甘油酯；1,3-二硝酸甘油酯；丁-1,2,4-三醇-三硝酸酯；四硝酸赤藓酯；四硝酸季戊四醇酯；异山梨糖醇单硝酸酯；异山梨糖醇二硝酸酯。

14、权利要求1的组合物，其中有机硝酸酯供体选自一个或多个四硝酸赤藓酯或四硝酸季戊四醇酯；及异山梨糖醇二硝酸酯。

15、权利要求1的组合物，其中所述组合物以单剂型存在，每单剂包含0.05毫克至50毫克的所述氧化氮供体与可药用的载体。

16、权利要求15的组合物，其中所述氧化氮供体为硝化甘油。

17、权利要求16的组合物，其中每单剂包含0.05毫克至25毫克的硝化甘油。

18、权利要求16的组合物，其中每单剂包含0.05毫克至2.5毫克的硝化甘油。

19、权利要求16的组合物，其中每单剂包含2.5毫克至5毫克的硝化甘油。

20、权利要求1的组合物，其中所述组合物为外用形式，包括粉剂、气雾剂、包含增稠液体的溶液剂、片剂、胶囊剂、半固体、乳剂、软膏剂、凝胶、膏、栓剂，或在涂布器中。

21、权利要求1的组合物，其中还包括至少一种选自皮质类固醇和外用麻醉剂的试剂。

22、权利要求1的组合物，其中所述组合物是治疗肛裂、肛门溃疡、痔疮、提肌痉挛的组合物。

5 23、权利要求22的组合物，其中所述组合物是治疗肛裂的组合物。

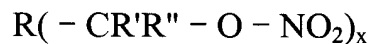
24、权利要求22的组合物，其中所述组合物是治疗肛门溃疡的组合物。

10 25、权利要求22的组合物，其中所述组合物是治疗痔疮的组合物。

26、权利要求22的组合物，其中所述组合物是治疗提肌痉挛的组合物。

15 27、一种制备用于外用治疗肛门疾病的药学组合物的方法，该方法包括稀释所述组合物，该组合物包含有机氧化氮供体和足以生产所述药物组合物的量的可药用的载体。

28、权利要求27的方法，其中有机氧化氮供体包含至少一种用下述通式表示的有机硝酸酯：



20 其中：R、R'及R''是独立存在的有机基团或氢或共价键；
x是从1到12的整数。

29、权利要求28的方法，其中R是含2到12个碳的烃或氧取代的烃；R'是含2到6个碳和0到2个氧，单个氢或一共价键；R''是氢；x从2到6。

25 30、权利要求29的方法，其中有机氧化氮供体包含下列物质中的一种或多种：硝化甘油；乙二醇二硝酸酯；异丙基硝酸酯；1-单硝酸甘油酯；1,2-二硝酸甘油酯；1,3-二硝酸甘油酯；丁-1,2,4

- 三醇-三硝酸酯; 四硝酸赤藓酯; 四硝酸季戊四醇酯; 异山梨糖醇单硝酸酯; 异山梨糖醇二硝酸酯。

31、权利要求30的方法, 其中有机氧化氮供体是硝化甘油。

5 32、一种制备用于外用治疗肛门疾病的药学组合物的方法, 该方法包括将硝化甘油和足以生产所述药物组合物的量的可药用的载体混合, 其中硝化甘油在所述药物组合物中的存在量为0.01%-10%重量。

33、权利要求32的方法, 其中硝化甘油在所述药物组合物中的存在量为0.01%-5%重量。

10 34、权利要求32或33的方法, 其中所述肛门疾病包含选自肛裂、肛门溃疡、痔疮或提肌痉挛中的一种或多种。

35、权利要求34的方法, 其中所述肛门疾病是肛裂。

36、权利要求34的方法, 其中所述肛门疾病是肛门溃疡。

37、权利要求34的方法, 其中所述肛门疾病是痔疮。

15 38、权利要求34的方法, 其中所述肛门疾病是提肌痉挛。

39、权利要求1-26中任一项的组合物在制备用于生产治疗肛门疾病的药物中的应用。

20 40、权利要求39的应用, 其中药物为外用形式, 其包含粉剂、气雾剂、包含增稠液体的溶液剂、片剂、胶囊剂、半固体、乳剂、软膏剂、凝胶、膏、栓剂, 或在涂布器中。

41、权利要求39的应用, 其中有机氧化氮供体是硝化甘油。

42、权利要求39的应用, 它是一种软膏。

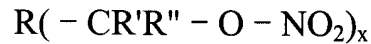
43、权利要求39的应用, 其中有机氧化氮供体在药物中以0.01%至10%重量的量存在。

25 44、权利要求39的应用, 其中有机氧化氮供体在药物中以0.01%至5%重量的量存在。

45、权利要求39的应用，其中有机氧化氮供体在药物中以0.25%至0.45%重量的量存在。

46、权利要求45的应用，其中硝化甘油是有机氧化氮供体，其在软膏中以0.07%至0.15%重量的量存在。

5 47、权利要求39的应用，其中有机氧化氮供体包含至少一种用下述通式表示的有机硝酸酯：



其中：R、R'及R''是独立存在的有机基团或氢或共价键；

x是从1到12的整数。

10 48、权利要求47的应用，其中R是含2到12个碳的烃或氧取代的烃；R'是含2到6个碳和0到2个氧，单个氢或一共价键；R''是氢；x从2到6。

49、权利要求39或47的应用，其中有机氧化氮供体包含下列物质中的一种或多种：硝化甘油；乙二醇二硝酸酯；异丙基硝酸酯；

15 1-单硝酸甘油酯；1,2-二硝酸甘油酯；1,3-二硝酸甘油酯；丁-1,2,4-三醇-三硝酸酯；四硝酸赤藓酯；四硝酸季戊四醇酯；异山梨糖醇单硝酸酯；异山梨糖醇二硝酸酯。

50、权利要求39的应用，其中所述组合物以单剂型存在，每单剂包含0.05毫克至50毫克的所述氧化氮供体与可药用的载体。

20 51、权利要求50的应用，其中所述氧化氮供体为硝化甘油。

52、权利要求50的应用，其中每单剂包含0.05毫克至25毫克的硝化甘油。

53、权利要求52的应用，其中每单剂包含0.05毫克至2.5毫克的硝化甘油。

25 54、权利要求52的应用，其中每单剂包含2.5毫克至5毫克的硝化甘油。

55、权利要求39-54中任一项的应用，其中所述药物中还包括至少一种选自皮质类固醇和外用麻醉剂的试剂。

56、权利要求39-54中任一项的应用，其中所述疾病是肛裂、肛门溃疡、痔疮、提肌痉挛。

用于治疗肛门疾患的氧化氮
供体组合物及方法

5

本发明涉及治疗肛门疾患(如肛裂、肛门溃疡、痔疮和提肌痉挛)的组合物及方法,其通过将组合物局部施用到感染的部位或邻近感染的部位。

10 一般地,肛裂、肛门溃疡、急性痔疮以及提肌痉挛(痉挛性肛部痛)是影响各年龄段、种族和性别人群的常见的肛门良性疾病。但是,如果这些状况是难以忍受的疼痛的话,它们将是不方便的,它们的治疗也将难以处理。肛裂或肛门溃疡是肛门腔末端的粘膜或衬里组织的裂缝或溃疡。

15 肛裂或肛门溃疡可能伴有其它系统的或局部的疾病,但它更经常地作为独立病症被发现。典型的自发性撕裂或溃疡的发生局限于肛门粘膜,通常位于远离齿状线的后中线。患有肛裂或肛门溃疡的人通常肛门疼痛或肛门流血,在大便过程中及便后疼痛尤为明显。

20 痔疮特发于下邻肛门粘膜的血管区。痔疮的症状表现为痔疮组织的流血、血栓形成或脱垂。通常,排便过程中痔疮组织内部膨胀到肛门腔内,引起流血及疼痛。随着组织的胀大,会产生更多的流血及疼痛,进而组织脱出及血栓形成。痔疮的血栓形成是引起流血及疼痛的另一原因。

25 提肌痉挛这一症状在妇女中比男子更常见。这一综合征的特征是肛门肌肉提肌的痉挛状态,这一状态是肛门括约肌综合征的一部分。患有提肌痉挛的病人常经受严重的、突发的直肠疼痛。医疗检查可发现耻骨直肠肌的痉挛,并且当直接对此肌肉施加压力时,可

重新产生疼痛。这一症状通常不伴有流血。

引起这些肛门疾患的根本原因还不清楚，但所有这些症状都与肛门括约肌的高张性有相对或绝对程度的联系。就肛裂或肛门溃疡而言，这一异常看来是内部的肛门括约肌的一个迄今未认识的问题。5 内括约肌是特异化了的，非随意的从直肠的内部环状肌肉层连生的肌肉。对一般肛裂或肛门溃疡患者肛门内部的压力的测量显示出他们对不同的刺激会产生过激的压力反应。这种肛门内压力过高的现象是由内部括约肌产生，并引起无法治愈的撕裂及溃疡及相应的疼痛。

10 肛门腔中的异常压力反应在患有症状性痔疮病的患者中也被观察到。升高的肛内压可能是这种病症发展的主要因素。我们推断伴随急性痔疮而出现的疼痛部分是由内部肛门括约肌的痉挛所引起的。同样，伴随提肌痉挛而出现的疼痛是由其肌肉痉挛本身诱导的。

15 已设计出许多不同的治疗方法用于治疗这些肛门疾患。一般的非手术治疗包括大量服用泻药及坐盆浴。坐盆浴之所以有帮助是由于这样可导致肛门括约肌机构放松。参见例如 Shafik, "Role of warm-water bath in anorectal conditions: The 'thermosphinct-eric reflex'" J. Clin. Gastroenterol., 16:304-308, 1993。

20 对肛门的局部治疗也被努力用于加速治愈、减轻疼痛、减轻肿胀及炎症。已试用了多种制剂，其中包括含有局部麻醉剂、皮质类甾醇、收敛剂及其它活性剂的制剂。然而，没有一种制剂可确定地缩短治愈时间或可靠地改善相关疼痛。

25 在某些情况下，采用手术来治疗肛门疾患。那些药物治疗疗效不佳的肛裂或肛门溃疡或痔疮常采用手术治疗。与现有的撕裂或溃疡的病因学相一致，现代水平的手术方法是对内部肛门括约肌的外

侧作括约肌切开术。在这一方法中，内部肛门括约肌被部分切开，因而降低了肛门内压。减低了的压力使得撕裂或溃疡能治愈，并减轻了伴随出现的疼痛。外科痔切除术去掉了多余的痔疮组织，许多手术还伴随进行一定限度的内部肛门括约肌切开术，用以减低肛
5 腔内压。对提肌痉挛尚无成功的手术治疗方法。

最近，已描述并阐明了自律性神经系统(肠神经系统(ENS))的第三种组分。这一神经网络使食管到肛门之间连续的肠部分均受神经支配。它是由肠神经元及传统的自律系统外部的传出及传入神经元的突起部分组成。这一系统调节肠的运动及分泌功能。ENS 一个显
10 著的特征就是肠神经元容纳及释放的化学信息的多样性。除了乙酰胆碱及去甲肾上腺素，已鉴别出各种在 ENS 中充当神经递质的肽类及非肽类物质。认为抑制性非肾上腺素能及非胆碱能神经在此处是非常重要的。

最近氧化氮(NO)被认为是肌肉的抑制性递质。已证明 NO 在动
15 物及人中介导肛门直肠的抑制反射。参见例如 Rattan 等“Nitric oxide pathway in rectoanal inhibitory reflex of opossum internal anal sphincter”*Gastroenterology*, 103:43-50, 1992; Chakder 等, “内部肛门括约肌中非肾上腺素能、非胆碱能神经元被激活后对氧化氮的释放”*Am. J. Physiol.* 264:G7-G12, 1993; O'Kelley 等“神经调控的内部肛
20 门括约肌的松弛: 氧化氮的作用”*Gut*, 34:689-693, 1993。也参见 Gillespie 等, “血红蛋白及红细胞对于 EDRF, 一种平滑肌抑制因子作用的影响, 及氧化氮对血管及非血管平滑肌的影响”。*Br. J. Pharmacol.* 95:1151-1156, 1988; Ignarro 等“用电场激发所产生的氧化氮及环 GMP 所引起的平滑肌海绵状体的松弛”, *Biochem. Biophys.*
25 *Res Commun.* 170:843-850, 1990; Butt 等“作为抑制性非肾上腺素能、非胆碱能神经递质的氧化氮”*Nature*, 345:346-347, 1990。已得到公认:

当有半胱氨酸催化时，不同有机硝酸酯会在无酶作用下释放 NO，基于此基础的 NO 的形成会直接或间接活化可溶性鸟苷酸环化酶，最终导致体内血管平滑肌的松弛。参见：Feelisch 等“有机硝酸酯降解过程中氧化氮的生成与鸟苷酸环化酶活化之间的关系”，Eur. J. Pharmacol. 139:19-30, 1987。也参见 Fung 等“有机硝酸酯作用的生化机制”，Am. J. Cardiol. 70:4B-10B, 1992。

已知有机硝酸酯，例如硝化甘油(GTN)，异山梨醇二硝酸酯(ISDN)，异山梨糖醇单硝酸酯(ISMN)，赤藓醇四硝酸酯(ETN)，季戊四醇四硝酸酯(PETN)，可引起血管舒张，几十年来被用于治疗心绞痛。参见例如 Huff 等(编辑)“医师参考手册”41 版，Medical Economics Company, Oradell, NJ, 1987, 第 780 页，1176-78, 1533 和 1984-85; Rubin, US 5,059,603(1991.10); Budavari 等(编辑)，“The Merck Index”11th Edition, Merck & Co., Rahway, N. J. 1989, P.821(硝酸异丙酯); Furg 等，“有机硝酸酯作用的生化机制”，Am.J.Cardiol.70:4B-10B,1992。

皮质类甾醇(例如：氢化可的松)已用于治疗各种良性肛门疾患很多年了。因此，对于这种治疗的研究已经显示出其一些优点，但并不是一个能再生的及有重大意义的方法。

外用麻醉药(例如：待布卡因、利多卡因、普拉莫星及其它)已用于治疗肛门疼痛。然而，任何一种减轻疼痛的方式均为短效的。

还有一些已知的其他制剂。参见例如 Suzuki 等 US 4,292,299 (1981.9), 第 5 栏 18-20 行和 26-28 行; Rubin '603, 第 7 栏, 61-65 行和实施例 1; Greiner, US 5,183,663(1993.2), 参见 Williams, US 4,118,480(1978.10); Huff 等(编辑)，“TheMerckIndex”，11th Edition, 198。

发明内容

本发明的目的是提供一种治疗肛门疾患(例如: 肛裂、肛门溃疡、痔疮及提肌痉挛)的有效方法, 该治疗包括迅速去除与这些疾患相关的疼痛。

- 5 本发明的另一目的是提供一种可用于治疗这些肛门疾患的包含有机氧化氮供体化合物的组合物。

本发明的另一目的是提供一种通过将有效量的由有机硝酸酯释放提供的氧化氮与受感染部位相接触, 从而治疗肛门疾患的方法。

- 10 本发明的再一目的是提供一种包含有机氧化氮供体化合物及可用于治疗肛门疾患的皮质类甾醇或外用麻醉剂的组合物。

本发明的再一目的是提供一种通过从有机硝酸酯释放的有效量的氧化氮和皮质类甾醇和/或外用麻醉剂与感染部位接触, 从而治疗这些肛门疾患的方法。

- 15 为实现本发明的这些及其它相关的目的, 在一方面, 本发明提供了一种用于治疗肛门疾患而没有削弱的副作用的药学组合物, 其含有一种有机氧化氮供体和载体, 任选与一种皮质类甾醇和/或外用麻醉剂联用。在一个实施方案中, 如果有机氧化氮供体只是硝化甘油, 且该组合物是以软石蜡及石油为基质的软膏, 则硝化甘油以除
20 0.5%重量外的量存在, 也可任选地除 0.2、1 和/或 2%重量外的量存在。

- 在此所用的所有的重量百分数都基于组合物的总重量。另一方面, 本发明提供了一种治疗肛门疾患的方法, 其包括将适当的肛门部位与有效量的氧化氮接触, 氧化氮优选其从有机氧化氮供体释放
25 提供的。该方法还包括任选将皮质类甾醇和/或外用麻醉剂施用于肛门部位。

本发明用于治疗肛门疾患，特别是肛裂、肛门溃疡、痔疮及提肌痉挛。在对许多患者的治疗中，副作用未被减轻。明显地，可能是意义重大地，本发明中的组合物可迅速及有效地控制肛门疼痛。

5 本发明详细说明

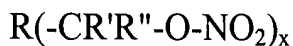
本说明书中所引用的所有参考文献均在此作为参考文献。

总的来说，术语“肛门的”包括肛门和/或较低段肠的或其邻近部位的肌肉系统组织及脉管系统组织。术语“肛门疾患”意指包括肛门和/或较低段肠的或其邻近部位的肌肉系统组织或脉管系统组织的疾患。术语“有机氧化氮供体”意味着一种有机化合物或包含有至少一种能在生理或肛门疾患治疗状态下释放氧化氮的化合物的混合物。

本发明涉及直接能影响肛门疾患(包括：肛裂、肛门溃疡、痔疮及提肌痉挛)基本病因的治疗。总之，这些疾患的病因被认为是肛门括约肌不明原因的异常现象。

依照本发明，对治疗有用的组合物可以是适当的外用剂型，其中包括栓剂。使用一种合适的生理上可接受的载体来包含有机氧化氮供体，其可任选地与其它药物如皮质类甾醇和/或外用麻醉剂结合使用。本发明中涉及的治疗肛门疾患的方法可利用任一合适来源的氧化氮。

本发明可用于患者的药物治疗。优选地，有机氧化氮供体包含有至少一种有机硝酸酯，此硝酸酯包括硝酸的酯类并且可以是无环或环状化合物，其通用化学式表示如下：



25 其中：R 是一有机基团或氢原子或共价键，优选是一个含 2 到约 12 个碳原子的烃，或有氧取代的烃，特别是含 2 到 6 个碳原子

及 0 至 2 个氧原子的烃。

R'是一有机基团或氢原子或共价键，优选是含 2 至 6 个碳和 0 至 2 个氧，更优选是甲基；低级烷基(包括乙基、丙基、丁基、戊基及己基)；甲氧基；低级烷氧基；或氢。

5 R"是一个有机基团或氢原子或共价键，优选是甲基、低级烷基、甲氧基、低级烷氧基或氢，特别是氢；

x 是一个从 1 到大约 12 的整数，优选是从 2 到 6。

例如，这有机硝酸酯可为乙二醇二硝酸酯；硝酸异丙酯；甘油
-1-单硝酸酯；甘油-1,2-二硝酸酯；甘油-1,3-二硝酸酯；硝化甘油
10 (GTN)；丁-1,2,4-三醇-三硝酸酯；赤藓醇四硝酸酯(ETN)；季戊四醇
四硝酸酯(PETN)；异山梨醇单硝酸酯(ISMN)，其中可能包含异山梨
醇-2-单硝酸酯(IS2N)和/或异山梨醇-5-单硝酸酯(ISSN)；及/或异山
梨醇二硝酸酯(ISDN)，等等。一个有利的有机硝酸酯是 GTN，其它
有利的有机硝酸酯包括 ISDN，ETN，PETN，等等，这些硝酸酯在
15 对人类患者其它领域的药物治疗中使用已得到规章上的允许。

总之，包含有机硝酸酯的有机氧化氮供体是以实际治疗肛门疾
患所需的任一有效量存在的。在本发明的实际应用中，有机氧化氮
供体的浓度可以从约 0.01%-约 10%的重量。此处所有重量百分数
都基于组合物的总重量。如果 GTN 是有机硝酸酯，优选的浓度范
20 围是 0.01-5%重量。当硝化甘油是有机氧化氮供体时，它优选以
0.25-0.45%重量或 0.07-0.15%重量存在。下表列举了本发明的组合
物中其它有机硝酸酯的通常范围：

化合物	大约重量百分数
ISDN	0.01 ~ 7.5, 包含 0.3 ~ 3
25 ETN	0.01 ~ 4, 包含 0.1 ~ 1.5
PETN	0.01 ~ 4, 包含 0.1 ~ 1.5

皮质类甾醇可被任选加入本发明中的组合物。例如，皮质类甾醇可包括氢化可的松(即：11-17-21-三羟基孕-4-烯-3,20-二酮)或皮质醇，醋酸皮质醇，磷酸氢化可的松，氢化可的松 21-钠丁二酸酯，氢化可的松 tebutate，皮质酮，醋酸皮质酮，可的松，醋酸可的松，可的松 21 β -环戊基丙酸酯，磷酸可的松，去炎松 hexacetonide，磷酸地塞米松，丙缩羟强龙，倍他米松二丙酸酯，糠酸毛他松，等等。

总的来说，在肛门疾患的实际治疗中可使用任何有效剂量的皮质类甾醇。在本发明的实际使用中，皮质类甾醇的浓度范围是从约 0.001% 到 10% 重量，优选是从约 0.1% 到 5% 重量。如果此皮质类甾醇是皮质醇，其优选的浓度范围是从约 0.5% 到 2.5% 重量。如果此皮质类甾醇是氢化可的松，其优选浓度范围是从约 0.5% 到 5% 重量。如果此皮质类甾醇是磷酸地塞米松，其优选浓度范围是约 0.005% 到 0.03% 重量。

本发明的组合物也可任选含外用麻醉剂。例如，外用麻醉剂可包括待布卡因、利多卡因、普拉莫星、苯佐卡因、丁卡因，等等。总之，在对肛门疾患的实际治疗中，可采用任一有效剂量的外用麻醉剂。在本发明的实际应用中，外用麻醉剂的浓度范围是约 0.1% 到 5% 重量，其优选的浓度范围是占组合物总重量的约 0.5% 到 4%。如果此外用麻醉剂是待布卡因，其优选浓度范围是约 0.25% 到 2% 重量。如果此外用麻醉剂是苯佐卡因，其优选浓度范围是约 10% 到 20% 重量。如果此外用麻醉剂是丁卡因，其优选浓度范围是约 1% 到 2% 重量。

在本发明的实际应用中，皮质类甾醇及外用麻醉剂也可合用。

正象本领域的技术人员所认同的那样，本发明的组合物可制成适合于外用药的任何剂型，其中包括液体、气雾剂、增稠液体、乳剂、半固体、粉末或片剂或胶囊，这些剂型的药可能润滑以便插入

肛门。可根据实际的治疗情况选用上述发明中合适的一个制剂。有利地，这一组合物可以与增稠剂(包括增稠溶液或洗液)、软膏(包括乳膏和凝胶)等一起制成非常方便的剂型。

5 粘稠的溶液或洗液及软膏可以通过将活性成分与不同的凝胶剂或其他增稠剂(高粘度的)混和而成，在药物敷用过程中或过程后，使药物中的活性成分释放到皮肤及组织上。这些剂型的应用可有利地减少含液体较多(粘稠度小)的制剂所造成的药物从皮肤或组织上的流失。重要的是，这一剂型使得活性成分及任何渗透促进剂与治疗面更加持续接触，从而加快了活性成分皮下转送的速度，提供一个更准确及可控制的剂量。组合物的偶然流出及不必要的接触在这种剂型中也可被降低。

10 采用在水中可分散的粘稠剂(即，可在水中分散从而形成均一分布状态甚至溶液例如聚乙二醇及类似试剂)是很有好处的，因为它们能随时与组合物配制中的水或其它稀释剂相配伍。另外，可以使用一种乳液基质，它既可以提供所需的增稠作用，又可提供乳液基质中脂类相的润滑作用。

20 水溶性或在水中可分散的增稠基质或物质可根据组合物中所加入所需活性成分的稠度及浓度来采用聚乙二醇或具有不同粘稠度的类似物。其他适用的粘稠剂包括但并不限于可在水中分散的胶、羧乙烯基聚合物，甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及藻酸盐。

混合乳剂基质的洗液及软膏中可包含能提供基质的普通成分，其中包括诸如乙酰乙醇的脂肪醇，诸如硫酸十二烷基酯的乳化剂及水。

25 另外，外用剂型的剩余部分可以包含一种或多种常规量的常用软膏成分，如白凡士林、羊毛脂、蒸馏水及矿物油。栓剂的剩余部分可包含常规量栓剂成分，例如氧化锌和/或可可脂。

流动剂型的配制需在一个有刻度的或容积一定(例如 5 或 10cc 等)的容器中进行。大容积的容器,例如 20cc 或更大,可以提供便利的多剂量形式。盛有一个典型的单一剂量(例如从大约 0.5 克到大约 10 克的活性成分)的容器可提供方便的剂量形式。用于洗液及软膏的挤压管及棉棒涂药器在此组合物的外部敷用过程中可被使用。它适用于粘度象水一样小及粘度稍大的剂型,甚至类似粉末的组合物也可用之敷涂。

粉剂也可被采用。例如淀粉和/或滑石粉这样的惰性成分也可用于稀释活性成分成为粉末剂型。

10 本发明的组合物及方法中所涉及的组分可通过利用摇动器、撒粉装置、喷雾装置及气雾剂瓶而进行撒粉、喷粉及喷雾施药。装组合物的容器应装满任一适宜数量及浓度的组分。作为说明,一个容器可装有含有至少 10%(重量)活性成分以及含水稀释剂、任选增稠剂或生理盐类等成分的液态制剂。液态组合物可根据其中所含的任意数量的凝胶剂或表面活性剂的不同而作为低粘度物质施于半固体凝胶或乳状冻(mousses)上。这种组合物就具备足够的流动性从而使它们从容器中被喷洒及喷雾时能足够地分散开来,并可满足渗透的需要。

20 根据本发明所述的治疗方法,往被感染的肛门部位或周围部位施用或直接敷涂一定数量的活性成分或本发明的组合物,从而施用有效剂量的氧化氮优选的传递途径是从有机氧化氮供体中释放出来。所采用的活性成分或组合物的剂量大小应足够用来减轻、控制和/或治愈肛门疾患,并对由此病引起的疼痛或与此病有关的疼痛的减轻及控制有加速及显著的作用。例如,在每一次对外肛及肛门腔的末端用手指或涂药器进行施药时,可在外部施用本发明中的软膏组合物。作为说明的另一个例子,药物可以栓剂在肠内传送。以此

方式施药，如果用的是软膏，一天需用药三次或更多次，如果用的是栓剂，一天需用药一次或更多次。

本发明中对任选的皮质类甾醇和/或外用麻醉剂的实际应用产生了一个十分明显的有利的结果。当只用有机硝酸酯作为活性治疗剂治疗时，不能减轻或治愈疼痛。很明显，当将皮质类甾醇和/或外用麻醉剂与有机硝酸酯共同施用，即使不能完全止疼，但其止疼效果很明显；

即使不能完全治愈，但其治疗效果也很明显。

本发明对疼痛的减轻作用很迅速并经常很显著。

下面的实施例用于进一步说明本发明。除非另有说明，此处所有的份数及百分比(%)均是重量计。

实施例 1

一种软膏的制备：将 12.5 克在白凡士林、羊毛脂及蒸馏水中浓度为 2% 的硝化甘油(硝化甘油软膏，USP2%；E. Fougera & Co., Melville, N.Y)室温下用实验用混匀器与 37.5 克白凡士林，USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.)混合。最终混合物是 50 克浓度为 0.5% 的硝化甘油软膏。

实施例 2

室温下用实验用混合器将 12.5 克在白凡士林、羊毛脂及蒸馏水中浓度为 2% 的硝化甘油软膏(硝化甘油软膏，USP2%；E. Fougera & Co., Melville, N.Y.)与 20 克溶在白凡士林及轻质矿物油中浓度为 2.5% 的氢化可的松(氢化可的松软膏，USP2.5%；Clay Park Labs, Inc., Bronx, N.Y.)及 17.5 克白凡士林，USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.)混合。得到的混合物是 50 克含 0.5% 硝化甘油及 1% 氢化可的松的软膏。

实施例 3

室温下用实验用混匀器将 12.5 克在白凡士林,羊毛脂及蒸馏水中的浓度为 2% 的硝化甘油软膏(硝化甘油软膏, USP2%; E. Foug-era & Co., Melville, N.Y)与 25 克在白凡士林、轻质矿物油、丙酮亚硫酸氢钠、羊毛脂及纯化水中的浓度为 1% 的待布卡因, USP 5 (NUPERCAINAL; Ciba Consumer Pharmaceuticals, Edison, N.J.)及 12.5 克白凡士林, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.)混合。制得的混合物为 50 克的含 0.5% 硝化甘油及 0.5% 待布卡因的软膏。

实施例 4

10 室温下用实验用混匀器将 2.5 克在白凡士林、羊毛脂及蒸馏水中的浓度为 2% 的硝化甘油软膏(硝化甘油软膏, USP 2%; E. Fougera & Co., Melville, N.Y.)与 20 克在白凡士林和轻质矿物油中浓度为 2.5% 的氢化可的松(氢化可的松软膏, USP2.5%; Clay-Parklabs, Ina., Bronx, N.Y.)及 25 克在白凡士林、轻质矿物油、丙酮亚硫酸氢钠、
15 羊毛脂及纯化水中的浓度为 1% 的待布卡因(NUPERCAINAL; Ciba Consumer Pharmaceuticals, Edison, N.J.)及 2.5 克白凡士林, USP (VASELINE; Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.)混合。最终混合物为 50 克含 0.5% 硝化甘油, 1% 氢化可的松, 0.5% 待布卡因的软膏。

20 实施例 5

一名 29 岁的妇女连续 7 天由于大便而发生肛门疼痛及流血。医疗检查发现其肛门中线的后部有撕裂。病人将其治疗前所感受的疼痛估计为 7/10。她每天 3 次及便后施用实施例 1 中所制备的软膏约 500 毫克。病人报告说自从开始敷药后,疼痛消失。治疗两周后,
25 裂纹完全治愈。

实施例 6

5 一名 40 岁妇女有 3 个月的大便引起的肛痛及流血的历史。医疗检查表明其肛门中线后部的表面有撕裂。该病人将其治疗前所受疼痛估计为 7/10。病人施用实施例 1 中制备的软膏约 500 毫克，每天用药 3 次，便后也施药。治疗一周后，病人说流血仍有发生，但疼痛降为 2/10。治疗三周后，裂纹治愈，疼痛消失。

实施例 7

10 一名 36 岁的男子持续 2 年患有大便引起的肛门疼痛及流血。体检发现其肛门中线的后部有溃疡。治疗前疼痛的估计为 9/10。此病人采用氢化可的松/普拉莫星乳膏 (ANALPRAM-HC, 2.5 %; Fernda-le Laboratories, Inc., Ferndale, Mich.) 每天治疗三次并在便后也敷用。一星期的治疗以后，病人估计其疼痛减为 6/10，但其身体状况未发生实质性改变。病人于是采用大约 500 毫克的按实施例 2 的方法制备的软膏，除便后敷用外每日敷用 3 次。他报告每次敷药后均有迅速的止痛效果。这样的治疗进行一周后，溃疡面减小但未完全治愈。

实施例 8

20 一名 23 岁妇女持续一个月时间由于大便而产生肛门疼痛及流血。体检表明其肛门中线的后部的表面部分有撕裂。她在此之前曾用氢化可的松治疗，但失败了。治疗前的疼痛估计为 9/10。病人采用大约 500 毫克的依照实施例 1 所制备的软膏治疗，除便后敷用外每天还治疗三次。一星期的治疗以后，撕裂仍在，疼痛估计为 8/10。该病人于是采用依据实施例 2 的制剂大约 500 毫克治疗，每天治疗三次，便后也治疗。用实施例 2 中的软膏治疗一周后，病人报告不再流血并且疼痛消失。随后的体检表明撕裂已被治愈。

25 实施例 9

一名 27 岁妇女连续 3 天发生由大便引起的肛门疼痛及流血。

体检表明在肛门中线前部的表面有撕裂。治疗前的疼痛估计为 4/10。病人采用实施例 2 中的软膏约 500 毫克进行治疗,每日三次及便后。一星期的治疗后,病人称其疼痛减小了,疼痛估计为 2/10。体检表明其状况确有改善。又进行 15 天的治疗后,病人的疼痛感消失,撕裂被治愈。

实施例 10

一名 27 岁男子有 5 天的肛门疼痛历史。体检表明在其肛门四分体的左前外侧有 1 厘米长的栓塞化的外痔。病人采用大约 500 毫克实施例 3 中的软膏进行治疗,每日三次及便后。治疗 3 天后,病人说其肛痛及搏动明显减轻。

实施例 11

一名 57 岁男子需要治疗在其两年前所实施的下部脊柱手术而后发展起来,并已被确诊的提肌痉挛。病人采用实施例 1 中的软膏进行治疗,用量大约 500 毫克,每日除便后外还有三次进行肛内治疗。他报告说一天的治疗就使其肛肠痉挛有所改善。然后改用实施例 3 中的制剂,用量大约 500 毫克,每日除便后治疗外还有 3 次进行肛内治疗。其止疼疗效不明显,因此重新使用实施例 1 中的制剂治疗。

实施例 12-群体研究

20 方法

TEH 组: 招募五名病人(三女二男)组成一组来参加用表面敷用硝化甘油的疗法治疗急性栓塞性外痔(TEH)的试验。他们的年龄从 23 岁到 51 岁。他们症状的持续时间从 2 天到 4 天。对这些病人的肛肠检查表明有 3 名病人的栓塞性外痔患面占肛门的一个四分体,另 2 名病人的患面占肛门的两个四分体。没有一人具有患有内痔栓塞、肛裂、脓肿及瘘管证据。所有的病人都曾使用过一种或多种表

面用药剂(ANNUSOL or ANUSOL-HC, Parke-Davis, Morris Plains, N.J.; PREPARATION H, Whitehall Laboratories, Madison, N.J.; PROCTOCREAM-HC, Reed & Carnrick, Jersey City, N.J.), 但均未减轻症状。

- 5 肛裂组: 招募十女五男组成的一个十五个病人的小组进行表面施用硝化甘油来治疗肛裂及肛门溃疡的试验。他们的年龄从 23 到 61 岁。症状持续时间从 2 天到 2 年。3 名病人患有肛门中线后部的溃疡; 11 名病人患有急性肛门中线后部的肛裂; 1 名病人患有急性肛门中线前部的肛裂。2 名病人有节段性回肠炎的病史。没有一名病人最近曾动过肛门手术。

- 10 在征得每一位病人的明确同意后, 治疗方案开始。治疗包括所需的车前草籽(每天 12 克)及坐盆浴。每天除便后用药外还有四次或四次以上用手指将大约 500 至 1000 毫克实施例 1 中的含 0.5% 硝化甘油的软膏涂于肛门外部及肛门腔的末端。开始此疗法一周后, 所有的病人均接受探询和检查。肛裂组的病人在开始治疗后 3 周再次接受检查, 之后每周或每两周检查一次, 直到肛裂治愈或八周的治疗结束。

结果

- 20 TEH 组: 所有的病人报告在用硝化甘油制剂治疗二至三分钟后, 肛门疼痛完全或几乎完全消失。硝化甘油对发生于排便之后的肛痛疗效极佳。所有病人在施用每剂硝化甘油软膏后, 疼痛均有四至六小时的减轻。所有病人对坐盆浴的需求都减小。硝化甘油软膏的采用时间平均为三天(二至六天)。在这一段常规时间的治疗后, 栓塞开始溶解。只有二位病人发生短暂头痛这一副作用(占组内总人数的 40%)。

- 25 肛裂组: 所有病人报告在施用硝化甘油软膏后 3 到 4 分钟内,

- 肛痛有显著减轻，且此镇痛效果持续二至六小时。许多病人说硝化甘油软膏的镇痛作用对于便后发生的肛痛更明显。十四名病人在清醒状态下每四到六小时用软膏一次。一名病人为得到满意的镇痛效果要求每两到三小时用药一次。在这十二名患有表面肛裂的病人中，有十人(占总人数的 83%)在两周内被治愈，其中包括那两名患有节段性回肠炎的病人。有两名在完全病愈两周后接受不连续治疗的病人其肛裂复发。但当他们再接受两周的治疗后其症状均没有再发生。剩下的两名患有肛裂的病人在接受四周连续治疗后肛裂被治愈。一名患有后部肛门溃汤的病人在两周的治疗后状况有改善，但未被完全治愈。在她的要求下做了括约肌切除术，术后一个月之内她得到完全治愈。两位患有后部肛门溃疡的病人在接受两月治疗后状况好转但未完全治愈，但他们均拒绝做括约肌切除术。有五名病人(占整组人数的 33%)表现出有限的副作用发生，即轻微、短暂的头痛。
- 15 此研究中所涉及的二十位病人在施用第一剂外用硝化甘油软膏后，其疼痛均有显著的缓解，治愈的效果也很明显。此研究中的大部分病人对于在肛门及直肠区表面敷用硝化甘油软膏均可承受。二十人中的七人(占总人数的 35%)在表面敷用硝化甘油软膏后有头痛发生。其头痛通常是自己可承受的并在大约十五分钟后得到缓解。
- 20

实施例 13

- 室温下用实验用混合器将 8.75 克在白凡士林、羊毛脂及蒸馏水中的浓度为 2% 的硝化甘油软膏(硝化甘油软膏， USP2%； E. Foug-era & Co., Melville, N.Y.)与 41.25 克白凡士林， USP 25 (VASELINE, Chesebrough-Ponds USA Co., Greenwich, Conn.)混合。得到的混合物是 50 克浓度为 0.35% 的硝化甘油软膏。

此软膏在通过对疾患部位及周围外用敷药而治疗肛门疾患方面是有效的。其镇痛及治愈的效果非常明显，诸如头疼的副作用很少发生和/或很轻微。此软膏可用于人体。

结论

- 5 从上面的描述可看出，本发明可很好地达到上面所述的所有目标及目的。

可以理解，某些特征及亚组合是有用处的，并且它们可独立于其它特征及亚组合而被单独应用。这些方面在权利要求书中应被考虑到并属于权利要求范围。

- 10 由于不脱离本发明范围可有许多实施方案，所以应当理解本发明中所涉及的所有内容均只是作为说明而被陈述，并无限制作用。