



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114450010 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 06

(21) 申请号 202080068395.2

(22) 申请日 2020.10.08

(30) 优先权数据

62/914,301 2019.10.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/054770 2020.10.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/072063 EN 2021.04.15

(71) 申请人 皮埃蒙特动物健康公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 D·I·赫普勒 G·L·登普西

D·A·埃克勒本 N·E·保尔森

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

专利代理师 全璟

(51) Int.Cl.

A61K 31/5395 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61F 11/00 (2022.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61D 7/00 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

耳用制剂、方法和装置

(57) 摘要

本发明涉及一种通过单次给药即可治疗耳部感染(尤其是耳真菌病和外耳炎)的制剂和方法。所述制剂包含添加到稠性耳用载体中的抗生素、抗真菌剂和抗炎剂。在一个实施例中,所述制剂包含治疗有效量的活性成分,其中包括马波沙星、特比萘芬和/或克霉唑和地塞米松。

1. 一种耳用制剂, 包含:
 - a) 治疗剂, 包含:
 - i) 马波沙星;
 - ii) 特比萘芬、克霉唑或其组合; 以及
 - iii) 皮质类固醇; 以及
 - b) 载体。
2. 根据权利要求1所述的制剂, 其中, 所述制剂能够以可流动的流体剂型被递送到哺乳动物耳道。
3. 根据权利要求2所述的制剂, 其中, 所述载体包含增稠剂, 使所述制剂在进入耳道后在耳道内至少停留3天, 释放治疗剂。
4. 根据权利要求3所述的制剂, 其中, 所述载体包含约10-90%w/w的增稠剂。
5. 根据权利要求4所述的制剂, 其中, 所述载体包含约10-50%w/w的增稠剂和约50-90%w/w的矿物油。
6. 根据权利要求5所述的制剂, 其中, 所述增稠剂是蜡。
7. 根据权利要求6所述的制剂, 其中, 所述载体包含约60-80%w/w的矿物油和约10-30%的蜡。
8. 根据权利要求7所述的制剂, 其中, 所述蜡是石蜡。
9. 根据权利要求8所述的制剂, 其中, 所述载体包含约65-75%w/w的矿物油和约20-30%w/w的石蜡。
10. 根据权利要求1所述的制剂, 其中, 所述制剂包含约0.1%-3%w/w的马波沙星和约0.1%-5%w/w的特比萘芬、克霉唑或其组合。
11. 根据权利要求10所述的制剂, 其中, 所述制剂包含约0.01-2.5%w/w的皮质类固醇。
12. 根据权利要求11所述的制剂, 其中, 所述载体包含约65-75%w/w的矿物油和约20-30%w/w的石蜡。
13. 根据权利要求12所述的制剂, 其中, 所述皮质类固醇选自: 安西奈德、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、新戊酸氯可托龙、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、二醋酸二氟拉松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、丙酸卤倍他索、氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、糠酸莫米松、醋酸泼尼松龙、曲安奈德及其组合。
14. 根据权利要求13所述的制剂, 其中, 所述皮质类固醇是地塞米松、氢化可的松或其组合。
15. 根据权利要求1所述的制剂, 其中, 所述制剂包含约0.1%-3%w/w的马波沙星、约0.1%-5%w/w的特比萘芬、约0.01%-2.5%w/w的皮质类固醇、约65%-75%w/w的矿物油和约20%-30%w/w的石蜡。
16. 根据权利要求15所述的制剂, 其中, 所述皮质类固醇是地塞米松、氢化可的松或其组合。
17. 根据权利要求1所述的制剂, 其中, 所述制剂的粘度为约10-80,000cPs (37°C) 或约60,000-65,000cPs (37°C)。
18. 一种耳用制剂, 包含:

a) 治疗真菌和细菌感染的治疗剂,包含:

i) 约1.5-2.0%w/w的马波沙星;

ii) 约1.0-5.0%w/w的特比萘芬、克霉唑或其组合;以及

iii) 约0.1-0.3%w/w的地塞米松;以及

b) 约20-30%w/w的蜡;以及

c) 约65-75%w/w的矿物油。

19. 根据权利要求18所述的制剂,其中,所述制剂包含约1.0-5.0%w/w的特比萘芬。

20. 根据权利要求20所述的制剂,其中,所述制剂被涂抹到患有耳部感染的哺乳动物后,留在耳道内,粘度为约10-80,000cPs (37°C)、约10,000-80,000cPs (37°C)、约20,000-80,000cPs (37°C)、约30,000-80,000cPs (37°C) 或约40,000-80,000cPs (37°C)。

21. 根据权利要求20所述的制剂,其中,所述制剂进入耳道后在耳道内停留2-7天,释放活性成分,然后消失。

22. 根据权利要求21所述的制剂,其中,所述制剂包含约1.5-2.0%w/w的马波沙星、约1.5-3.5%w/w的特比萘芬、约0.1-0.3%w/w的地塞米松、约20-30%w/w的蜡和约65-75%w/w的矿物油。

23. 根据权利要求22所述的制剂,其中,所述制剂用于单次治疗,在2天、14天或27天内实现至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的临床治愈率。

24. 一种耳用制剂,包含添加到耳部可接受载体中的马波沙星、特比萘芬和地塞米松,所述载体的粘度为约10-80,000cPs (37°C)、约10,000-80,000cPs (37°C)、约20,000-80,000cPs (37°C)、约30,000-80,000cPs (37°C) 或约40,000-80,000cPs (37°C),其中,所述载体使活性成分在耳内停留2-7天,然后排出或被吸收,且所述制剂用于单次治疗,在2天、14天或27天内实现至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的临床治愈率。

25. 一种耳用制剂,包含:1.5-2.0%w/w的马波沙星;2.0-5.0%w/w的特比萘芬;0.1-0.3%w/w的地塞米松;20-30%w/w的石蜡;以及65-75%w/w的矿物油。

26. 一种耳用制剂,包含:1.5-2.0%w/w的马波沙星;1.5-5.0%w/w的克霉唑;0.1-0.3%w/w的地塞米松;20-30%w/w的石蜡;以及65-75%w/w的矿物油。

27. 一种治疗哺乳动物耳道内感染的方法,包括将单剂量的权利要求1-26中任一项所述的制剂涂抹到患有耳部感染的哺乳动物的耳道。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中,所述耳部感染在2天、14天或27天内临床消退。

29. 根据权利要求27所述的方法,其中,所述哺乳动物是人类、犬科动物或猫科动物。

30. 一种治疗试剂盒,包括:一个注射单元,具有与递送部件实现流体连通的储存室;以及在储存室内储存的权利要求1-26中任一项所述的制剂。

耳用制剂、方法和装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年10月11日提交的第62/914,301号美国临时专利申请的《美国专利法》第119(e)条优先权的权益,所述第62/914,301号美国临时专利申请的全部内容通过本发明的整体引用,成为本发明的一部分。

发明领域

[0003] 本发明涉及治疗耳部感染(尤其是慢性耳炎)的抗真菌/抗细菌/抗炎制剂及其递送方法和装置。

背景技术

[0004] 耳部感染,尤其是耳部真菌感染是常见的耳病,通常发生在温暖潮湿的环境中。真菌性外耳炎是外耳道的真菌感染及相关并发症。据报道,多达30.4%的外耳炎患者表现出真菌性耳炎症状或耳部炎症。

[0005] 耳部真菌感染的常见症状包括耳痛、耳漏、耳聋、耳闷、耳痒和耳鸣。可能引起真菌感染或提高真菌感染率的几个因素包括:气候潮湿、存在支持真菌生长的耵聍(耳垢)、耳道结构、免疫功能较弱、糖尿病、过量使用耳部外用抗生素、长期使用广谱抗生素、使用全身性类固醇、怀孕、助听器滋生闭塞性霉菌、创伤和细菌感染。

[0006] 引起外耳炎的常见真菌包括黑曲霉菌和白色念珠菌,针对这些真菌可进行针对性治疗。其他真菌也可能引起外耳炎,可以通过相应的治疗剂进行治疗。一个尚存争议的问题是,确定适当的疗法时是否有必要鉴定致病因子。一些人认为应该在确定真菌种类后根据其敏感性进行治疗,而其他人则认为无论是哪种致病微生物,都应该根据药物的疗效和特性进行治疗。经验丰富的耳鼻喉科(ENT)医生现在无需对真菌进行培养,通过检查粗略确定典型的真菌要素,在大多数情况下即可对真菌进行常规处理,然后涂抹局部酸化剂或特定抗真菌剂。因此,根据需要,从业者可确定菌类,或者仅凭经验依照最佳做法处理可能存在的菌类。

[0007] 目前主要有四类药物可治疗真菌感染,包括多烯类、三唑类、核苷类似物和棘白菌素类。多烯类和三唑类家族的作用机制涉及一种在真菌细胞膜中发现的基本化学成分,称为麦角甾醇。药物与麦角甾醇结合,在真菌膜上形成极性孔隙,导致离子及其他分子从细胞中渗出,进而杀死细胞。核苷类似物干扰核苷酸合成,从而阻止细胞的正常能量产生、代谢和信号传导。棘白菌素类是一类通过干扰细胞壁生物合成来发挥作用的新型抗真菌剂,但已知具有胚胎毒性,对肝病患者用药时需要调整剂量。

[0008] 迄今为止最常见的疗法是多次局部涂抹溶液、乳膏、散剂或软膏,治疗持续一周至一个月不等。长期治疗方案会给患者带来不便,因为患者要么不得不多次去看初级护理医生或耳鼻喉科医生,要么在使用自用药时经常忘记按医嘱用药,导致真菌和细菌二次增殖,这可能会进一步延长治疗期。此外,许多药物对感染无法发挥多种药剂的完全疗效,这也可能会延长治疗时间。此外,滴耳剂等纯液体剂型的药物对慢性外耳炎的疗效不太理想,主要

因为液体很快就会从耳道排出,而且在重力作用下,液体不能到达耳道内所有感染区域,尤其是耳道的上半部分。而乳膏和软膏通常留在耳内,后续必须由耳鼻喉科医生去除。

[0009] 第7,220,431号美国专利公开了一种通过将制剂涂抹到哺乳动物鼓膜而向哺乳动物中耳给药的方法。所述方法并未指导如何治疗发生在耳道的感染,例如外耳炎。此种制剂的特征在于,粘度小于100,000cps,涂抹到鼓膜后会形成凝胶。然而,此专利的实际应用可能存在问题,因为一旦耳道堵塞,就无法再滴入滴耳剂。此外,待感染症状消退后,患者很难清除固化凝胶。如果固化凝胶在释放全部活性成分后在耳道内停留过久,真菌和细菌感染很可能复发。

[0010] 第8,030,297号美国专利公开了一种治疗耳病的方法,所述耳病选自梅尼埃病、自身免疫性耳病、中耳炎、由声创伤诱发的感觉神经性耳聋、由药物诱发的感觉神经性耳聋、感觉神经性耳聋、特发性感觉神经性耳聋、眩晕和耳鸣。此种方法需要鼓室内施用一种药用合成物,此种药用合成物包含含有16%-21% (按重量计) 聚氧丙烯和聚氧乙烯的热可逆水凝胶以及1mg/ml-70mg/ml的多微粒抗炎皮质类固醇。“鼓室内”给药方式和对疾病的针对性表明此专利不能治疗外耳炎。此专利也并未指导如何使用任何抗真菌剂治疗真菌感染。

[0011] 还有几可用于动物的款兽药产品。**Intervet®/Schering-Plough Animal Health®**的**POSATEX OTIC SUSPENSION™**是一种含有奥比沙星、单水糠酸莫米松和泊沙康唑的混悬剂。但它的疗效有限(仅适用于铜绿假单胞菌和酵母型厚皮马拉色菌),而且奥比沙星仅获批用于犬类。此外,它需要每天使用,持续7天。

[0012] **Med-Pharmex®**的**TRI-OTIC™**包含硫酸庆大霉素、戊酸倍他米松和克霉唑。但该配方需要涂抹到耳道,每天两次,持续7天,且疗效有限(仅适用于厚皮马拉色菌,以前称为犬糠秕孢子菌,和/或对庆大霉素敏感的细菌)。

[0013] 也有一些组合物获准用于人类,但疗效都十分有限。**Alcon®**的**CIPRODEX®**是一种含有0.3%环丙沙星和0.1%地塞米松的混悬剂(0.3%环丙沙星、0.1%地塞米松)。但它对真菌无效,且需要每天使用两次,持续七天。**CIPROHC®**是一种含有环丙沙星和氢化可的松的同类制剂,也具有局限性。**CORTISPORTN®**可用于遗传学领域,包含新霉素和多粘菌素B硫酸盐以及氢化可的松耳用溶液,但同样具有局限性,需要每天涂抹3-4次,持续不超过10天。

[0014] 因此,仍需要一种通过单次给药就能根除一系列真菌和细菌感染及并发炎症的治疗耳真菌病和外耳炎等耳部真菌感染的制剂和方法。人们急需一种能够使活性剂停留在患者耳道内从而通过单次给药即可达到耳真菌病和外耳炎较高治愈率的制剂。

发明内容

[0015] 本发明涉及通过单次给药即可治疗慢性外耳炎、同时对包括真菌和细菌在内广泛的微生物保持极高疗效的制剂、方法和装置。所述制剂包含治疗有效量的一种或多种抗菌剂、一种或多种抗真菌剂和一种或多种抗炎剂,以及7天内从耳部排出的增稠型基质。

[0016] 优选实施例包含马波沙星、地塞米松以及特比萘芬和/或克霉唑。它们共同构成了根除广泛的真菌感染及任何并发细菌感染和炎症的活性成分。所述制剂也可与麻醉剂或镇痛剂组合一起使用。例如,获准用于耳部的苯佐卡因可以显著缓解疼痛。

[0017] 本发明的制剂通过单次给药即可消除患者未遵守用药说明所致的并发症。此外，将活性药物成分 (API) 直接涂抹到感染区域的最佳方法通过大幅降低一次性剂量，降低细菌群落耐药性，从而将细菌耐药性保持在最低水平。

[0018] 此外，在所述制剂中使用粘性载体，可以使所述制剂在进入耳道且温度升至体温后保持粘性剂型。由于粘度较高，整个治疗制剂与感染耳道长时间保持接触，可以在至少两天、三天、四天或更多天数内连续释放活性成分。

[0019] 在各实施例中，制剂包含以下成分。

[0020] 表A

耳用制剂 (% w/w)
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-2.0%的特比萘芬、0.1-0.25%的皮质类固醇，加增稠剂和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.0-2.0%的克霉唑、0.1-0.25%的皮质类固醇，加增稠剂和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-2.0%的特比萘芬、0.1-0.25%的地塞米松，加增稠剂和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.0-2.0%的克霉唑、0.25%的地塞米松，加增稠剂和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-2.0%的特比萘芬、0.1-0.25%的地塞米松，加矿物油和石蜡。
1.5-2.0%的马波沙星、1.0-2.0%的克霉唑、0.1-0.25%的地塞米松，加矿物油和石蜡。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-2.0%的特比萘芬、0.1-0.2%的地塞米松、78-81%的矿物油和 16-19%的石蜡。
1.5-2.0%的马波沙星、1.0-2.0%的克霉唑、0.1-0.2%的地塞米松、78-81%的矿物油和 16-19%的石蜡。
1.7-1.8%的马波沙星、1.2-2.0%的特比萘芬、0.1-0.25%的地塞米松、79-80%的矿物油和 17-18%的石蜡。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-5.0%的特比萘芬、0.1-0.3%的皮质类固醇，加增稠剂和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-5.0%的特比萘芬、0.1-0.3%的地塞米松，加增稠剂和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-5.0%的特比萘芬、0.1-0.3%的地塞米松，加石蜡和矿物油。
1.5-2.0%的马波沙星、1.5-5.0%的特比萘芬、0.1-0.3%的地塞米松、65-75%的矿物油和 20-30%的石蜡。
1.5-2.0%的马波沙星、2.0-4.0%的特比萘芬、0.1-0.3%的地塞米松、65-75%的矿物油和 20-30%的石蜡。
1.5-2.0%的马波沙星、2.0-4.0%的特比萘芬、0.1-0.3%的地塞米松、70-72%的矿物油和 23-26%的石蜡。

[0023] 在本发明的另一方面，可采用所述化合物的组合物来制备一种治疗所述耳部感染的治疗剂。

[0024] 在本发明的另一方面，还提供了一种制备治疗剂的方法，包括将所述化合物的组合物与粘性载体混合在一起制作一种所述治疗合成物。

[0025] 在本发明的另一方面，还提供了一种试剂盒，包括带包装的所述合成物以及有关通过单次给药治疗耳部感染的使用说明。

[0026] 在本发明的另一方面，还提供了一种试剂盒，包括带内包装的所述合成物以及有关通过单次给药治疗耳部感染的使用说明。

[0027] 所述用于耳道的一次性耳用制剂包含粘性载体。载体可以是任何具有所需粘度、能使制剂长时间(优选至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或更长时间)停留在耳道内的本体上可接受材料。选择不同的载体可能会改变制剂的物理性质,但不会改变治疗作用。例如,本领域技术人员可以选择不同载体,将制剂制成流体、泡沫、乳膏、软膏或其他本体上可接受的剂型。

[0028] 增稠剂可以是纯天然的,例如蜡,也可以是合成或半合成聚合物等,包括多糖类、蛋白质类、醇类、硅酮或蜡。合适的增稠剂可包括蜂蜡、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、石蜡、地蜡、鲸蜡醇、玉米淀粉、甘油硬脂酸酯、瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、黄原胶、羊毛脂、微晶蜡、丙烯酸酯聚合物、聚 α 烯烃、HE纤维素、PEG-150二硬脂酸酯、山梨醇、硬脂酸、硬脂醇棕榈酸酯、泊洛沙姆407等。

[0029] 优选增稠剂不溶于水或具有低水溶性,效果持久,无耳毒性。优选载体包括矿物油和增稠剂的组合物,例如PCCA PlasticizedTM(PCCA US, TX, 货号:30-3211)专有低密度聚乙烯混合物。更优选的载体是将10-25%、15-21%或约17%或18%的美国药典(USP)或国家处方集(NF)石蜡掺合到100%(w/w) USP或NF矿物油的混合物。

[0030] 载体的特征在于,它在优选实施例中用于人类或其他哺乳动物患者时,进入受试者耳道且温度升至37℃体温后仍然是稠性流体,粘度约为10,000cPs、20,000cPs、30,000cPs、40,000cPs、50,000cPs、60,000cPs或70,000cPs。粘度至少需要达到10,000cPs、20,000cPs、30,000cPs或40,000cPs,优选至少为10,000cPs、15,000cPs、20,000cPs、30,000cPs、40,000cPs、45,000cPs、50,000cPs、55,000cPs或60,000cPs,但可以根据变化进行调整。过稠的制剂无法排出,因此粘度不宜超过80,000cPs,优选低于70,000cPs。应根据ATSM D-2394在37℃下确定动力A(绝对)粘度。

[0031] 制剂虽稠,但仍然是可流动的流体,可通过注射器和针等注射装置进行涂抹。粘性流体留在耳道内,与组织的感染部分保持接触。这样制剂内的活性成分可以持续释放较长时间,优选至少3天,更优选至少4天,理想情况下5天,或甚至6-7天,从而持续治疗真菌和细菌感染及并发症。更重要的是,由于稠性流体停留时间较长,持续释放的活性成分也能通过防止真菌和细菌增殖来保持耳道内的卫生。此外,制剂的粘性使其能够在症状消退后逐渐从耳道排出(或被吸收)。

[0032] 在本发明的另一实施例中,载体可以是一种用于通过鼓膜造孔管(AOMT)治疗急性中耳炎的较稀液体制剂。在耳部引流的情况下,液体剂型的产品可通过鼓膜切开管穿过鼓膜。例如,第7,220,431号美国专利和第8,030,297号美国专利中介绍了此类载体。但是,一些适用于外耳道的药物可能不适合穿膜使用,必须测试每种药物的适用性。

[0033] 在本发明的另一方面,还提供了一种治疗耳部感染的方法。所述方法包括将制剂涂抹到哺乳动物耳道,通常只需给药一次或可能两次,其中所述制剂如本文所述。

[0034] 在本发明的另一方面,还提供了一种治疗耳部感染的治疗试剂盒,包括一个注射单元,具有与小管或注射器等递送部件实现流体连通的储存室;以及在储存室内储存的治疗制剂。所述治疗制剂如本文所述。所述装置优选采用一次性使用设计,使用后即丢弃。在其他实施例中,储存室可用于多次给药,但递送部件是一次性的。

具体实施方式

[0035] 本发明提供了一种治疗耳部真菌感染(尤其是外耳炎)的新型制剂和方法。本发明的制剂和方法通过将制剂一次性涂抹到耳道即可治疗甚至根除慢性外耳炎。

[0036] 本发明提供了一种治疗耳部真菌感染的新制剂,包含添加到稠性基质(在耳温或体温下粘度为10-80,000cPs)中的抗真菌剂、抗生素和抗炎剂。

[0037] 本文所述“耳部感染”是指耳内真菌和/或细菌感染。感染部位主要是耳道。在一个实施例中,术语“耳部感染”包括耳真菌病、慢性和急性外耳炎。

[0038] 本文所述“活性成分”是指对待治疗病症具有治疗作用的药物物质。

[0039] 本文所述“皮质类固醇”是指一类具有抗炎作用的类固醇,可包括但不限于:安西奈德、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、新戊酸氯可托龙、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、二醋酸二氟拉松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、丙酸卤倍他索、氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、糠酸莫米松、醋酸泼尼松龙、曲安奈德及其组合。

[0040] 本文所述“增稠剂”是指能够提高制剂粘度的光学上可接受添加剂。温度升至体温时,增稠剂可使整个制剂呈耳部可接受的粘性流体状。本发明中可采用的增稠剂示例包括但不限于低密度聚乙烯、泊洛沙姆、蜡及其组合。可通过添加矿物油来调节增稠剂的粘度。本发明中的增稠剂优选使制剂的粘度大约达到以下水平:约10-80,000cPs (37℃)、约10,000-80,000cPs (37℃)、约20,000-80,000cPs (37℃)或约40,000-80,000cPs (37℃),例如约50,000-70,000cPs (37℃)或约60,000-62,000cPs (37℃)。

[0041] 本文所述“注射单元”是指能够储存治疗剂并将治疗剂注射或递送到受试者目标区域的单元。典型注射单元包括但不限于与针或管相连的注射器,例如通过标准鲁尔锁或鲁尔接头实现连接。可按本文所述定制针或管。

[0042] 本文所述“可流动”是指室温下流体的粘度小于100,000cPs。

[0043] 除非上下文另有说明,否则权利要求书或说明书中所用词语“一个(a)”或“一个(an)”在与术语“包括”结合使用时是指一个或多个。

[0044] 术语“约”是指标注值加上或减去测量误差裕度,或者如果未指明测量方法,则加上或减去10%。

[0045] 权利要求书中所用术语“或”是指“和/或”,但明确指出此术语仅指替代方案或替代方案互斥的情况除外。

[0046] 术语“包括”、“具有”和“包含”(及其变体)是开放式系动词,在权利要求中使用时允许增加其他组成部分。

[0047] 短语“由……组成”是封闭式的,排除其他组成部分。

[0048] 短语“主要由……组成”排除其他实质组成部分,但允许包含不会显著改变本发明性质的非实质组成部分,例如使用说明、特殊包装、防腐剂、抗氧化剂等。活性药物成分属于实质范畴。

[0049] 本文中提及药物名称时,包括药物的所有活性盐、异构体和衍生物。

[0050] 除非另有说明,所有百分比均按重量计。

[0051] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含0.01%-5%(按重量计)的马波沙星、0.01%-5%(按重量计)的特比萘芬和/或克霉唑、0.01%-

2.5% (按重量计) 的皮质类固醇、10%-70% (按重量计) 的增稠剂和30%-90% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0052] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-3% (按重量计) 的马波沙星、1%-3% (按重量计) 的特比萘芬和/或克霉唑、0.1%-0.3% (按重量计) 的皮质类固醇、15%-25% (按重量计) 的增稠剂和70%-90% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0053] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-2% (按重量计) 的马波沙星、1%-2% (按重量计) 的特比萘芬和/或克霉唑、0.1%-0.25% (按重量计) 的皮质类固醇、15%-25% (按重量计) 的增稠剂和70%-90% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0054] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-3% (按重量计) 的马波沙星、1%-3% (按重量计) 的特比萘芬和/或克霉唑、0.1%-0.3% (按重量计) 的皮质类固醇、15%-20% (按重量计) 的增稠剂和75%-80% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0055] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-2% (按重量计) 的马波沙星、1%-2% (按重量计) 的特比萘芬和/或克霉唑、0.1%-0.25% (按重量计) 的皮质类固醇、15%-20% (按重量计) 的增稠剂和75%-80% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0056] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-3% (按重量计) 的马波沙星、1%-5% (按重量计) 的特比萘芬、0.1%-0.3% (按重量计) 的皮质类固醇、20%-30% (按重量计) 的增稠剂和65%-80% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0057] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-3% (按重量计) 的马波沙星、2%-4% (按重量计) 的特比萘芬、0.1%-0.3% (按重量计) 的皮质类固醇、20%-30% (按重量计) 的增稠剂和65%-80% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0058] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-3% (按重量计) 的马波沙星、2%-4% (按重量计) 的特比萘芬、0.1%-0.3% (按重量计) 的皮质类固醇、20%-30% (按重量计) 的增稠剂和65%-75% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0059] 在一个实施例中,本发明提供了一种治疗哺乳动物耳部感染的制剂,包含1%-3% (按重量计) 的马波沙星、2%-4% (按重量计) 的特比萘芬、0.1%-0.3% (按重量计) 的地塞米松、20%-30% (按重量计) 的石蜡和65%-75% (按重量计) 的矿物油。在不影响制剂疗效的情况下,本发明中也可采用其他治疗上合适的基质代替增稠剂。

[0060] 在一个实施例中,所述皮质类固醇选自:安西奈德、苯甲酸倍他米松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、新戊酸氯可托龙、地奈德、去羟米松、地塞米松、地塞米松磷酸钠、二醋酸二氟拉松、氟轻松、醋酸氟轻松、氟氢缩松、丙酸氟替卡松、哈西奈德、丙酸卤倍他索、氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、糠酸莫米松、醋酸泼尼松龙、曲

安奈德及其组合。更优选地,皮质类固醇是地塞米松、氢化可的松、曲安奈德或其组合。

[0061] 在一个实施例中,所述载体包含矿物油和增稠剂。在一个实施例中,所述增稠剂是石蜡,所述载体包含添加到矿物油中的约11-21%w/w或约17%或18%的石蜡。在一个实施例中,所述增稠剂是石蜡,所述载体包含添加到矿物油中的约20-30%w/w或约24%或25%的石蜡。在一个实施例中,所述增稠剂是石蜡,所述载体包含添加到约65-80%w/w或约71%或72%的矿物油中的约20-30%w/w或约24%或25%的石蜡。在一个实施例中,所述增稠剂是石蜡,所述载体包含添加到约70-75%w/w或约71%或72%的矿物油中的约22-26%w/w或约24%或25%的石蜡。在一个实施例中,所述增稠剂是石蜡,所述载体包含添加到约65-80%w/w或约70-75%的矿物油中的石蜡。

[0062] 在一个实施例中,所述治疗耳部感染的方法包括以下步骤:将本发明的制剂一次性涂抹到哺乳动物耳道,其中所述制剂在涂抹到哺乳动物耳道后形成凝胶,所述凝胶在至少2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天或9天内连续释放活性成分。在一些实施例中,在将制剂涂抹到耳道前,所述方法还包括清除耳道内感染性和炎性碎屑。

[0063] 在另一实施例中,本发明是一种治疗耳部感染的制剂,包含:一种或多种抗真菌剂;一种或多种抗细菌剂;一种或多种抗炎剂;以及载体,粘度为约10-80,000cPs (37°C)、约10,000-80,000cPs (37°C)、约20,000-80,000cPs (37°C)或约40,000-80,000cPs (37°C),其中,所述载体使活性成分在耳内停留2-7天,然后排出或被吸收。

[0064] 在一个实施例中,所述耳用制剂包含添加到耳部可接受载体中的马波沙星、特比萘芬和地塞米松。优选地,使用0.1-10%的马波沙星、0.1-10%的特比萘芬和0.01-5%的地塞米松,最优选地,向所述合适载体中添加1.5-2.0%的马波沙星、1.5-5.0%的特比萘芬和0.1-0.25%的地塞米松。

[0065] 在一个实施例中,所述耳用制剂包含添加到耳部可接受载体中的马波沙星、克霉唑和地塞米松。优选地,使用0.1-10%的马波沙星、0.1-10%的克霉唑和0.01-5%的地塞米松,最优选地,向所述合适载体中添加1.5-2.0%的马波沙星、1.0-2.0%的克霉唑和0.1-0.25%的地塞米松。

[0066] 在一个实施例中,适合使用本发明所述制剂和方法治疗的哺乳动物包括:人类、犬科动物、猫科动物、牛科动物、羊科动物、猪科动物、马科动物,以及其他通常由兽医治疗耳部感染的哺乳动物。

[0067] 本发明进一步提供了一种治疗耳部感染的治疗试剂盒。在一个实施例中,所述治疗试剂盒包括一个注射单元(为注射器、针或中空管),其包括一个用于储存所述药剂的储存室。只要不影响治疗制剂的分配,管或针可以弯曲到任何适合使用的程度。

[0068] 整个试剂盒可以是一次性的,在这种情况下储存容量很小,仅容纳适用于单次给药的用量,例如1ml-1.5ml,以防浪费。或者,试剂盒可重复使用,直到治疗制剂耗尽,在这种情况下储存容量很大,可支持多次给药,例如10ml-30ml。如果患者不是人类,容量可能有所不同,例如犬类可能需要更大的剂量。

[0069] 可通过各种化合方法制备本发明所述的制剂,只要最终产品具有所需的特性,例如在室温和体温下保持流动性,同时在耳道内停留较长时间并持续释放活性成分即可。

[0070] 在本发明的一个实施例中,制剂包含以下成分。

[0071] 表B

[0072]	活性成分	用量(%w/w)
	马波沙星	1.5-1.9
	特比萘芬	1.6-2.0
	地塞米松(微粉化)	0.1-0.25
	矿物油	78-80
	石蜡	17-18
		总计100

[0073] 在本发明的一个实施例中,制剂包含以下成分。

[0074] 表C

[0075]	活性成分	用量 (% w/w)
	马波沙星	1.5-2.0
[0076]	克霉唑	1.0-2.0
	地塞米松(微粉化)	0.1-0.25
	矿物油	78-80
	石蜡	17-18
		总计 100

[0077] 在本发明的一个实施例中,制剂包含以下成分。

[0078] 表D

[0079]	活性成分	用量(%w/w)
	马波沙星	1.7-1.8
	特比萘芬	1.6-2.0
	地塞米松(微粉化)	0.1-0.25
	矿物油	78-79
	石蜡	17-18
		总计100

[0080] 表E

[0081]	活性成分	用量(%w/w)
	马波沙星	1.5-1.9
	特比萘芬	2.7-3.3
	地塞米松(微粉化)	0.1-0.3
	矿物油	70-74
	石蜡	22-26
		总计100

[0082] 表F

[0083]	活性成分	用量(%w/w)
	马波沙星	1.5-1.9

特比萘芬	2.7-3.3
地塞米松(微粉化)	0.1-0.3
矿物油	71-72
石蜡	23-24
	总计100

[0084] 制备时,可按相应的重量称取马波沙星散剂、克霉唑或特比萘芬散剂和地塞米松散剂,放入混合容器(例如烧瓶)中。

[0085] 然后可加入矿物油,将组合物混匀。最后可向容器中加入增稠剂及更多矿物油达到最终体积,混匀。可通过添加更多矿物油来调节所述制剂的粘度。

[0086] 所述方法中活性成分的合适剂量水平通常为每天约0.01-约50mg/kg,例如每天约0.25-约15mg/kg,再如每天约2.0-约14mg/kg。在此范围内,单次给药剂型中每种活性成分的剂量可以为约0.25-3.5mg/kg、0.25-14mg/kg、1.0-10mg/kg、1.5-10mg/kg、2.0-10mg/kg、2.5-8.0mg/kg、2.5-8mg/kg、2.5-7.0mg/kg、2.5-6.5mg/kg、2.5-6.0mg/kg、2.5-5.5mg/kg、2.5-5.0mg/kg、2.5-4.0mg/kg、2.5-3.5mg/kg(包括所有中间剂量,例如2.5mg/kg、2.6mg/kg、2.7mg/kg、2.8mg/kg、2.9mg/kg、3.0mg/kg、3.1mg/kg、3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg)。此剂型的组合物在整个疗程中仅需涂抹一次即可使感染临床消退,消除率高达100%。

[0087] 本发明所述的制剂预计可以实现至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的治愈率。使用所述制剂治疗的患者有望在2天-27天内达到至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的治愈率,其中大多数患者在7天、14天或27天内得到临床治愈,而且基质从耳部彻底排出。当然,基质成分的百分比可能会根据选择的蜡而变化。蜡越软,所需的百分比越高。

[0088] 本文所述“临床治愈率”是指症状显著减轻或完全消除。在实施例中,在单次给药后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天或27天内,感染消退,疗效大于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%,甚至达到100%。

[0089] 在大多数情况下,所述制剂的预期足够剂量为1ml。需注意,此体积可能会因所治疗的哺乳动物类型而异,本领域普通技术人员可以根据治疗需要轻松调整用量。本领域技术人员应充分理解,可对哺乳动物耳道使用不同量的本制剂。

[0090] 在清除耳道内感染性和/或炎性碎屑后,可对感染耳道使用适量的上述制剂,填满外耳中所有可用空间。所述制剂在使用前可储存在注射器或容器中,在不降低治疗作用的情况下可在室温下储存。

[0091] 所述制剂的使用说明如下。首先,耳鼻喉科医生小心将中空管放入患者耳道内。按压柱塞或储存单元,即可将治疗制剂分配到耳道内并留在其中。在实施例中,管是柔性的,包括一个圆形尖端,使医生可在涂抹治疗制剂时尽可能减少刮擦。稠性流体经分配填满耳道内的空间,从而接触其中的感染区域,同时防止耳道内继发感染。

[0092] 给药后,可对每名患者进行检查,确保制剂留在耳道内。可在外耳道(耳窝)处用棉球堵住出口,但未尝试过用塞子“塞住”耳道。初步治疗后7天-14天可进行随访检查。预计在第14天观察到制剂的残留物,表明制剂确实能在耳道内停留14天之久。预计症状通常在三

天内得到缓解,在治疗后5天-7天内听力恢复正常。

[0093] 所述制剂可采用的理想抗炎剂是地塞米松或氢化可的松。

[0094] 以下实施例用于进一步说明本发明的优势和特征,而并非旨在限制本发明的范围。这些实施例是典型的可用示例,但也可使用本领域技术人员熟知的其他程序、方法或技术。

[0095] 实施例1

[0096] 犬外耳炎的治疗。

[0097] 本研究评估了本发明的耳用制剂在三十(30)天内治疗犬外耳炎的有效性和实际安全性。来自两个研究地点的二十四(24)只狗参加了研究。使用表B中所述制剂治疗所有24只狗。对所有24只狗进行安全性评估,对21只狗进行疗效评估。

[0098] 参加本研究的狗因出现外耳炎症状来就诊。在第0天,通过体检,包括听觉和耳镜检查,查验鼓膜是否完好,确认没有异物和耳螨,并根据红斑、渗出液、肿胀和溃疡对研究耳进行临床评分。临床评分必须至少大于等于6,才能入选研究。进行听力测试,获取用于细菌培养和真菌(酵母菌)鉴定的耳拭子,用生理盐水清洁耳部。对狗的每只感染耳使用1.0mL IVP。如果双耳均被感染,则将右耳指定为研究耳。

[0099] 在第7天(+2天)的第一次随访期间,通过听觉和耳镜检查进行耳部评估和临床评分,并就观察到的任何不良事件向主人问询。

[0100] 在第14天(± 2 天)的第二次随访期间,通过听觉和耳镜检查进行耳部评估和临床评分,并就观察到的任何不良事件向主人问询。

[0101] 在第30天(+3天)的最后一次随访期间,通过体检,包括听觉和耳镜检查,进行耳部评估和临床评分,并进行听力测试。最终临床评分必须小于等于3,并且在最后一次随访时单项临床评分均未降低,才能判定病例得到临床治愈。如果未能实现临床治愈,则获取耳拭子进行细菌培养和真菌(酵母菌)鉴定。

[0102] 根据临床评分,13只狗在第30天得到临床治愈,其中至少9只第7天即得到临床治愈。使用表E和表F中所示制剂时临床治愈数有望增加。未发现严重不良事件或使用制剂直接导致的不良事件,这证明了所述制剂的安全性。

[0103] 本文示出并描述了本发明的优选实施例,但这些实施例仅用作示例。在不脱离本发明的精神的情况下,可任意采用实施例的各种替代方案。本发明的范围由权利要求限定。