

發明專利說明書

(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： 92113583

※申請日期： 92.5.20. ※IPC 分類： A61K31/165

壹、發明名稱：(中文/英文)

治療牛及豬之感染之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING INFECTION IN
CATTLE AND SWINE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商先靈葆雅有限公司

SCHERING-PLOUGH LTD.

代表人：(中文/英文)

艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士盧森納市托普佛路 5 號

TOEPFERSTRASSE 5, CH 6004 LUCERNE, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅爾 E. 寇漢
RAUL E. KOHAN
2. 坎渥 J. 法馬
KANWAL J. VARMA
3. 羅伯 D. 賽門
ROBERT D. SIMMONS
4. 阿部 赫克
ABU HUQ
5. 肯尼士 A. 福里赫夫
KEITH A. FREEHAUF

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐澤西州紐佛嫩市摩根道郵政信箱 139 號
P. O. BOX 139, MORGAN DRIVE, NEW VERNON, NEW JERSEY
07976, U.S.A.
2. 美國紐澤西州渥倫市馬森丘路 5 號
5 MASON HILL ROAD, WARREN, NEW JERSEY 07059, U.S.A.
3. 美國紐澤西州馬汀市威佛道 7 號
7 WEAVER DRIVE, MARTINSVILLE, NEW JERSEY 08836, U.S.A.
4. 美國紐澤西州普蘭斯坡洛市布萊福道 41 號
41 BRADFORD LANE, PLAINSBORO, NEW JERSEY 08536, U.S.A.
5. 美國紐澤西州斯塔克頓市里丁路 24 號
24 READING ROAD, STOCKTON, NEW JERSEY 08559, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年05月20日；60/382,015
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年05月20日；60/382,015
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案宣稱之利益優先於2002年5月20日申請之美國臨時專利申請案第60/382,015號。

本發明係關於治療動物感染之組合物和方法。更特定而言，本發明係關於含有抗生素和非-類固醇消炎藥兩者的組合物，用來治療諸如牛和豬之類動物的感染。

將所有在本文中提及的參考文獻，全部以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

牛呼吸性疾病(BRD)發生在乳牛和肉牛兩種身上，而且是全世界畜牧業經濟損失的主因之一。這些經濟損失係歸因於過度的死亡率，降低增重，以及治療和預防成本。BRD通常稱為“牛呼吸性綜合症”，因為多因素的病因學。

因呼吸性疾病引起之死亡損失的成本，在世界各地不同。估計在美國的死亡損失是大約每年10億美元。在許多歐洲國家中的損失，範圍從75至120百萬美元。患有臨床或亞臨床BRD的牛，不像健康動物一樣地增重或產乳。患有BRD的肉牛，增重較差，具有降低的飼料效率，且通常在屠宰時產生較低等級的肉。Perino L.J., Apley M., Bovine Respiratory Disease, in CURRENT VETERINARY THERAPY 4 (FOOD ANIMAL PRACTICE), 第4版446-455 (Howard J.L., Smith R.A., 編輯, 1999)。在患有亞臨床感染的牛中，已經確立在屠宰時觀察到的肺臟病變，與降低增重之間的直接關連。Whittem T.E.等人, J. Am. Vet. Med. Assoc., 209:

814-818 (1996)。

除了產生與死亡率和發病率有關的損失之外，與治療BRD有關的重大成本，歸因於各種治療劑的成本，以及投予這些製劑的努力，連同分離和觀察這些動物的額外努力。

認為BRD的發病原理是因為與感染原結合之環境和生理學緊迫的交互作用。認為溶血性巴斯德桿菌(*Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica*)、敗血性巴斯德桿菌(*Pasteurella multocida*)和睡眠嗜血桿菌(*Haemophilus somnus*)，是牛上呼吸道正常菌叢的一部分。當環境和生理學緊迫因素，降低了天然的抵抗力，並抑制肺防禦機制時，這些生物增殖並移居下呼吸道。此外，已知各種牛病毒，像是牛鼻氣管炎病毒(IBRV)、牛病毒性下痢病毒(BVDV)、牛呼吸道融合病毒(BRSV)和副流感3病毒(PI-3)，在肺臟中有免疫抑制的影響。

同樣地，豬呼吸性疾病(SRD)亦有多因素的病因學。由敗血性巴斯德桿菌、副豬嗜血桿菌(*H. parasuis*)、支氣管敗血性博氏桿菌(*Bordetella bronchiseptica*)胸膜肺炎放線桿菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、豬鏈球菌(*Streptococcus suis*)、豬霍亂沙門氏菌(*Salmonella cholerasuis*)，和黴漿菌屬(*Mycoplasma* sp.)引起的細菌感染，在豬可導致呼吸性疾病，結果產生嚴重的經濟損失。諸如擁擠之類的緊迫、混合與移動豬隻，以及暫時的病毒感染，可能促成疾病的加劇。

這些生物可能藉著產生各種毒素，在肺臟中刺激過度的

炎症進行，這些毒素刺激各種細胞激動素的釋放，其向上-調節炎症的進行。認為這些生物中，最具毒力的溶血性巴斯德桿菌，亦產生害白血球毒素，其抑制白血球的吞噬作用，因此進一步提高其移居下呼吸道的能力。該進程經常產生細菌性支氣管肺炎的結果。

肺臟損害結果導致死亡或發病，歸因於對侵入之病原有過度的炎症反應。對宿主組織發生損害，因為嗜中性白血球、肺泡巨噬細胞和天然殺手細胞，破壞被感染的細胞。因為細胞膜受損，釋放出花生四烯酸。花生四烯酸是用來形成各種前列腺素和其他類廿碳酸的物質。這些生物活性物質的釋放，對於驅使炎症反應至肺臟病變之結果是很重要的。Mosier D.A., *Vet. Clin. North. Am. Food Animal Prac.*, 13: 483-493 (1997)。

通常，應指示BRD之治療，達到下列的目標：

1. 控制感染-在早期停止感染進行的動物中，對於重覆治療的需要明顯地降低(參見Apley M.D. & Fajt V.R., *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Prac.*, 14: 291-313 (1998)。適當抗微生物化合物的選擇，應以所涉及之生物的抗微生物敏感性、抗微生物劑在呼吸道中的含量、投藥之難易、注射位置組織損害的可能性，以及將與治療有關之疼痛和緊迫減至最少的投藥攝生法為基礎。

2. 將肺臟損害減至最少-因為炎症和後續肺臟損害的程度增加，增加了重覆治療的可能性，並降低增重的速率。Lekeux P., *Bovine Practitioner*, 29: 71-75 (1995); Scott P.R.,

J. Dairy Sci., 76(2): 414-420 (1993)。

3.降低發熱-控制感染並降低炎症，將降低發熱(發燒)，因此增加了恢復的可能性。藉著抑制與疾病和發熱有關的食慾不振，使其感覺幸福，伴隨著發熱的降低，亦可改善營養的攝取。

數年來，抗微生物治療已經是BRD療法的主軸。目前已有許多有效的微生物製劑，可用來治療BRD。紐氟樂(NUFLOR)，一種廣效性抗生素氟苯尼考的注射用調配物，已經以全球為基礎，顯示其為領導抗生素之一。指出它可用來治療和控制與溶血性巴斯德桿菌、敗血性巴斯德桿菌和睡眠嗜血桿菌有關的BRD，並在有發展出與這些細菌有關之BRD的高危險牛中，預防呼吸性疾病。亦指出紐氟樂可治療與壞疽梭形桿菌(*Fusobacterium necrophorum*)和產黑色素類桿菌(*Bacteroides melaninogenicus*)有關的牛趾間蜂窩組織炎(腐蹄病、急性趾間壞死芽胞桿菌病(*necrobacillosis*)、傳染性足皮膚炎(*pododermatitis*))。可以皮下和肌肉內，投予紐氟樂。

BRD之發病原理涉及在肺臟中重大炎症進程的發展，以及肺臟病變的後續發展，通常導致肺臟實質化。該炎症進程的程度，可判定該疾病是否產生致死、慢性的“不良行為者”，或動物平凡地恢復的結果。已經關於其降低發熱、肺實質化和與BRD有關之體重喪失的能力，調查各種消炎劑。

使用皮質類固醇，作為BRD的輔助治療，通常是禁忌的，因為其引起嚴重免疫抑制的能力。然而，已經顯示連同抗

生素一起使用非-類固醇消炎藥(NSAIDs)，在治療牛呼吸性疾病時是有利的。已經證實非類固醇消炎藥氟尼辛葡甲胺(meglumine)，在迅速降低與BRD有關之發熱時是有效的。亦已經證實氟尼辛降低肺臟實質化，並為以抗生素再度-治療所必需的。

氟尼辛葡甲胺是在菲納戴(FINADYNE)和貝那邁(BANAMINE)(兩者均獲自Schering-Plough Animal Health Corporation, Union, NJ)中的活性成分。已經顯示其為BRD之附加治療的領導NSAIDs之一。

已經就其與抗生素併用來治療BRD的應用方面，廣泛地研究了氟尼辛葡甲胺。雖然廣泛地應用於該徵候，但未曾相同的調配物中，與氟苯尼考混合使用，因為氟尼辛的主要投藥路徑是靜脈內，但氟苯尼考則是以肌肉或皮下之方式投予。再者，已經設計了氟苯尼考調配物，提供延長的抗生素血液含量，但不會預期氟尼辛在這類調配物中，將具有適當的生物利用性。此外，亦關切氟苯尼考和氟尼辛在這類調配物中，是否為可相容的。

已將氟尼辛葡甲胺與羧四環素併用，而在歐洲可買到含有氟尼辛葡甲胺和羧四環素兩者的產物。然而，這類混合產物需要每天投藥1次，持續3至5天。此外，對於細菌病原，包括通常與BRD有關的那些而言，對抗生素羧四環素的抵抗力，已經變成很常見的事。

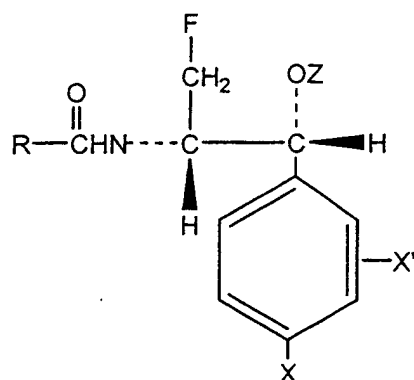
因此，需要可控制和預防感染，並使與牛呼吸性疾病及其他傳染病有關之炎症減至最少，同時對動物減少與治療

有關之痛苦和緊迫，以及注射位置組織損害之可能性的方便投藥、穩定的組合物。

【發明內容】

本發明藉著提供改良的組合物，以及治療牛呼吸性疾病，和牛和豬其他感染的方法，而滿足該需求。

本發明係關於用來治療動物之微生物感染的組合物，其包括氟尼辛或其在藥學上可接受的鹽類之一，以及式I之化合物：



式I

其中R為選自甲基或乙基，或其鹵化衍生物，二鹵代氬甲基、1-鹵代-1-氬乙基、1,2-二鹵代-1-氬乙基、疊氮甲基和甲基磺醯甲基所組成之群的成員；

X和X'分別為獨立選自NO₂、SO₂R₁、SOR₁、SR₁、SONH₂、SO₂NH₂、SONHR₁、SO₂NHR₁、COR₁、OR₁、R₁、CN、鹵素、氬、苯基和以鹵素、NO₂、R₁、PO₂R₁、CONHR₁、NHR₁、NR₁R₂、CONR₁R₂、OCOR₁或OR₁取代之苯基所組成之群的成員，其中R₁和R₂分別為獨立選自甲基、乙基、正-丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、異丁基和苯基所組成之群的成員；

且Z為氬，或具有高達16個碳原子之煙羧酸的醯基基團，

或具有高達12個碳原子之胺基烴羧酸的鹽基基團；以及該鹽基基團在藥學上可接受的鹽類。

在較佳的具體實施例中，用來治療動物之微生物感染的組合物，包括(a)氟苯尼考；(b)氟尼辛，或其在藥學上可接受的鹽類之一；和(c)從大約5%到大約80%的質子惰性極性溶劑。

本發明亦關於治療動物之微生物感染的方法，包括對需要這類治療的動物，皮下投予在治療上有效之含量、包括氟尼辛或其在藥學上可接受的鹽類之一，以及式I化合物的組合物之步驟。

在較佳的具體實施例中，該微生物感染係選自牛呼吸性疾病、豬呼吸性疾病、腐蹄病、急性乳房炎、火眼(急性傳染性結膜炎)、子宮炎和腸炎所組成之群。

本發明亦關於在易感受這類感染之動物中，預防微生物感染的方法，包括對易感受這類感染之動物，皮下投予預防含量之包括氟尼辛或其在藥學上可接受的鹽類之一，以及式I化合物的組合物之步驟。

在較佳的具體實施例中，該微生物感染是牛呼吸性疾病。

【實施方式】

當以帶有抗生素之混合調配物之形式，皮下投予氟尼辛時，其生物利用性明顯地降低。當以該方式投藥時，與藉著靜脈內路徑的同時投藥相比較，預期這將導致較差的臨床效果。

然而，驚人地發現，不管皮下投予氟尼辛葡甲胺之降低

的生物利用性，當以某些含有氟化氯黴素或甲砒黴素類似物/衍生物抗生素之調配物的形式投予時，相同劑量的氟尼辛葡甲胺，是與靜脈內投予同樣劑量之氟尼辛葡甲胺，連同分開皮下注射抗生素同樣地有效。

當在本文中使用的下列的名詞時，除非另行指定，應了解其具有下列的意義：

“醯基”意指 H-C(O)- 、烷基 -C(O)- 、烯基 -C(O)- 、炔基 -C(O)- 、環烷基 -C(O)- 、環烯基 -C(O)- 或環炔基 -C(O)- 基團，其中各種基團均如同先前的描述。與母體部分結合則是經由羰基。較佳的醯基含有低碳數烷基。適當醯基基團之非限制性的實例，包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、2-甲丙醯基、丁醯基和環己醯基。

“烷基”意指脂肪族烴基團，其可以是直線或分支的，在鏈中包括從1至大約20個碳原子。較佳的烷基基團在鏈中含有從1至大約12個碳原子。更佳的烷基基團在鏈中含有從1至大約6個碳原子。分支意指一或多個低碳數烷基基團，像是甲基、乙基或丙基，附接在直線的烷基鏈上。“低碳數烷基”意指在鏈中具有從1至大約6個碳原子的基團，其可以是直線或分支的。“經取代之烷基”一詞，意指可被一或多個相同或不同之取代基取代的烷基基團。

“芳基”意指芳香族單環或多環的環系統，包括大約6至大約14個碳原子，最好是從大約6至大約10個碳原子。可視需要以一或多個相同或不同的“環系統取代基”來取代芳基基團，且其如同在本文中之定義。

“烷氧基”意指烷基-O-基團，其中該烷基基團如同先前的描述。適當之烷氧基基團的非-限制性實例，包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基和正-丁氧基。與母體部分結合則是經由醚氧。

“疊氮”意指-N₃基團。

“鹵”和“鹵代”意指氟、氯、溴或碘基團。較佳的是氟、氯或溴，而更佳的是氟和氯。

“鹵素”意指氟、氯、溴或碘基團。較佳的是氟、氯或溴，而更佳的是氟和氯。

“鹵烷基”和“鹵代烷基”意指如同上文定義之烷基基團，其中在該烷基上的一或多個氫原子被如同上文定義之鹵基團置換。

“環系統取代基”意指附接在芳香族或非-芳香族環系統上的取代基，例如其置換在該環系統上可利用之氫。環系統取代基可以是相同或不同的。

“可視需要經取代的”一詞，意指利用特定基團、殘基或部分的任意取代作用。

當在本文中使用时，“組合物”一詞企圖包括一產物，其包括特定含量的特定成分，以及直接或間接起因於以特定含量混合特定成分的任何產物。

“有效含量”為減輕感染或疾病之特定症狀，或保護動物對抗感染或疾病所需的劑量。

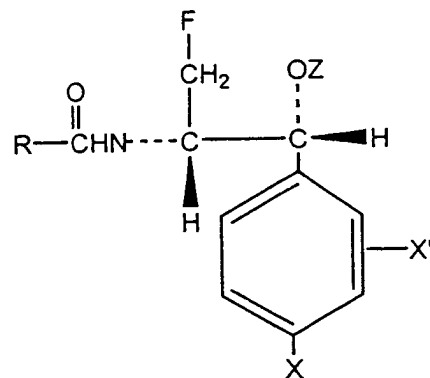
當在本文中使用时“牛”一詞時，意指牛屬的動物，像是牛。“牛科”一詞意指牛科中的動物，包括有蹄、角-中空的反芻

動物，像是牛、綿羊、山羊、野牛、鬮牛等等。當在本文中使用时，“豬”一詞意指豬科的動物，包括豬、雄豬、疣豬等等。

目前全球已批准使用氟尼辛葡甲胺來治療BRD。其已經成為獸醫慣用之治療炎症狀況的主軸。因為獸醫師經常投予NSAID療法與抗生素，故想要發展混合的氟尼辛-抗生素之注射用產物。氟尼辛葡甲胺可購自例如ISP (Wayne, NJ)，或可根據此項技藝中已知的方法來製造，例如在美國專利第3,337,570號、3,478,040號和3,839,344號中描述的方法。

已經顯示抗生素氯黴素和甲砒黴素的含氟類似物，具有抗生素活性，兩者皆對抗對氯黴素和甲砒黴素敏感並有抵抗力的生物。參見Schafer, T.W.等人，“氯黴素和甲砒黴素的新穎含氟類似物：抗細菌和生物學特性(Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties)”，在CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11th ICC AND THE 19th ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446中。在美國專利第4,235,892號中描述了這類化合物之實例，及其製造方法，並提出申請。醫學同行已經逐漸關心當將用來治療人類的抗生素投予家畜時，細菌抵抗力轉移至人類。因為目前不常使用抗生素的氯黴素群來治療人類，故其衍生物特別適合獸醫應用。其中特別感興趣的是3-氟、3-脫氧衍生物。

本發明提供用來治療家畜傳染病的新穎組合物，像是牛呼吸性疾病。這些組合物是包括與某些氯黴素衍生物混合的氟尼辛的調配物。這些調配物的最初測試，證實在投予單一劑量之後，在牛中有相對上較低的血清氟尼辛含量。在後續的臨床試驗中，當與陰性對照組，以及同時接受氟苯尼考和氟尼辛，但在分開之調配物中的組別相比較時，證實本發明之調配物具有意外高程度的效力。本發明之組合物包括氟尼辛葡甲胺和至少一個式I之抗生素：



式 I

其中R為選自甲基或乙基，或其鹵化衍生物，二鹵代氬甲基、1-鹵代-1-氬乙基、1,2-二鹵代-1-氬乙基、疊氮甲基和甲基磺醯甲基所組成之群的成員；

X和X'分別為獨立選自NO₂、SO₂R₁、SOR₁、SR₁、SONH₂、SO₂NH₂、SONHR₁、SO₂NHR₁、COR₁、OR₁、R₁、CN、鹵素、氬、苯基和以鹵素、NO₂、R₁、OR₁、PO₂R₁、CONHR₁、NHR₁、NR₁R₂、CONR₁R₂或OCOR₁取代之苯基所組成之群的成員，其中R₁和R₂分別為獨立選自甲基、乙基、正-丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、異丁基和苯基所組成之群的成員；

且Z為氬，或具有高達16個碳原子之烴羧酸(最好是烴二

羧酸)的鹽基基團，或具有高達12個碳原子之胺基-烴羧酸的鹽基基團；以及該鹽基基團在藥學上可接受的鹽類。

關於在式I中的部分R，企圖包括在這些鹵化基團中的有單-、二-和三-氟、單-、二-和三-氯-、單-、二-和三-溴-，以及碘-甲基基團，以及單-和二-氟-、單-和二-氯-、單-和二-溴-，以及碘-乙基基團，其中該鹵取代基最好是在對羧基功能為 α 的碳上。亦包括混合的二鹵代烷基，其中這兩個鹵素最好是結合對羧基基團為 α 的碳，例如像是氟氯-、氟溴-和氯溴-甲基和-乙基之類的基團，以及三鹵素-甲基基團，像是二氯氟-和二氟氯甲基。

在式I之化合物中，亦包括酯衍生物，例如式I之1-烴羧酸酯，其中Z為具有高達16個碳原子之烴羧酸的鹽基基團，其可以是飽和的、不飽和的、直鏈或支鏈的、脂肪族的、環狀的、環狀-脂肪族的、芳香族的、芳基-脂肪族的，或烷基-芳香族的，並可被羥基、含有從1至5個碳原子的烷氧基、羧基、 NO_2 、 NHR_1 、 NR_1R_2 、 SR_1 、 SOR_1 或鹵素取代，其中 R_1 和 R_2 如同上文之定義。

其他式I之具有抗細菌活性的酯衍生物，是其中Z為含有高達12個碳原子之胺基酸的鹽基基團的那些，其可以是飽和的、不飽和的、直鏈的、支鏈的或環狀的，可含有芳香族基團，並可被羥基基團取代。

較佳的酯衍生物包括衍生自二元烴羧酸酯的那些，例如1-琥珀酸酯和1-棕櫚酸酯，其提供可溶於水、在藥學上可接受的陽離子鹽類，例如鈉或鉀鹽，以及帶有胺的鹽類，例

如三甲胺。較佳的還有胺基酸的酯衍生物，其提供可溶於水、在藥學上可接受的酸加成鹽，帶有無機或有機酸，例如鹽酸鹽或硫酸，或琥珀酸加成鹽類。

因此，在本文中使用的“在藥學上可接受的鹽類”一詞時，包括其中以陽離子置換本發明之二元烴羧酸酯中酸性氫的鹽類(例如D-(蘇)-1-對-硝苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙基半琥珀酸鈉)，以及其中酸性氫與胺形成酸加成鹽的鹽類(例如D-(蘇)-1-對-硝苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙基半琥珀酸N-三甲胺鹽)。亦包括在無機或有機酸與在式I化合物之胺基酸酯中的胺之間，形成的酸加成鹽類(例如D-(蘇)-1-對-硝苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙基甘胺酸酯鹽酸鹽)。

在式I中包括之二元烴羧酸酯的在藥學上可接受之陽離子鹽類中，還有鹼金屬和鹼土金屬(例如鈉、鉀、鈣、鋁)的鹽類，以及帶有胺的鹽類，像是三烷基胺、普魯卡因、二苄基胺、N-苄基-β-苯乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、N-(低碳數)烷基六氫吡啶(例如N-乙基六氫吡啶)，和N-甲基葡糖胺。

較佳的R是甲基或乙基的鹵化衍生物，Z為氫，X為苯基、COR₁或SO₂R₁，R₁為甲基，且X'為氫。R最好是CHCl₂或CHF₂。

較佳的抗生素化合物是氟苯尼考(D-(蘇)-1-對-甲磺醯苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙醇)。其他較佳的抗生素化合物是D-(蘇)-1-對-甲磺醯苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙

醇。在美國專利第4,311,857號；第4,582,918號；第4,973,750號；第4,876,352號；第5,227,494號；第4,743,700號；第5,567,844號；第5,105,009號；第5,382,673號；第5,352,832號和第5,663,361號中描述了製造這些較佳抗生素化合物的方法，以及在這類方法中使用的中間物。

對於混合產物的調配努力，指向維持氟苯尼考想要的藥物動力學輪廓，容許一次-注射投予患有BRD的牛。發展出含有300毫克/毫升氟苯尼考和16.5毫克/毫升氟尼辛的調配物，並以40毫克/公斤氟苯尼考的劑量，和2.2毫克/公斤氟尼辛葡甲胺的劑量投予。所提供之資料，證實未改變氟苯尼考的生物利用性(參見圖1)。此外，氟尼辛組份以在臨床上相當於菲納戴的模式作用。在臨床研究中，其中該調配物可與具有2倍之多氟尼辛的相同調配物，以及單獨的紐氟樂相比擬，氟尼辛療法的益處是清楚明顯的。但較高的氟尼辛劑量似乎沒有增加的益處(參見圖3)。

臨床研究從增加臨床反應、解熱反應和減少肺實質化之改善的觀點，再度證實了氟尼辛在治療牛呼吸性疾病上，已完全確立的益處。亦證明單獨使用抗生素的優勢，特別是在診斷和治療之後關鍵性的前24小時(參見圖4、5和6)。

除了更方便和容易使用之外，咸相信根據本發明每天一次皮下投予混合產物，將藉著降低治療動物所需之多次注射，促進合乎人道的動物照顧，並提供疾病症狀更迅速的解除。藉著降低注射的次數，亦可明顯地降低人力成本。

在本發明的調配物中，氟尼辛的濃度通常是從大約1到大

約10重量%，較佳的含量是從大約1.5%到大約3.5%，而更佳的含量是至少大約1.65重量%。氟苯尼考或其他抗生素的濃度通常是從大約10%到大約50%重量/體積，較佳的含量是在大約20%到大約40%重量/體積之間，更佳的是至少大約30%重量/體積。

本發明之調配物的其他部分是在藥學上可接受的載劑，包括至少一種溶劑。在藥學上可接受的載劑佔調配物的大約40%到大約80%。

氟苯尼考在質子惰性之極性溶劑中，通常是可溶的，像是吡咯烷酮溶劑，或N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、DMSO、丙酮或甘油甲醚。較佳的吡咯烷酮溶劑是N-甲基-2-吡咯烷酮和2-吡咯烷酮。因此，這類質子惰性之極性溶劑(或這類溶劑之組合)，最好是用在含有氟苯尼考或類似抗生素的本發明之調配物中。這類溶劑最好是以調配物的大約5重量%至大約80重量%存在。較佳的是，這類溶劑以調配物的大約10%至大約35%存在。

在本發明之調配物中，可存有其他在藥學上可接受的溶劑。適當的溶劑包括水、乙醇、異丙醇、1,2-丙二醇、甘油、苯甲醇、二甲基異山梨酯(dimethylisorbide)、甘油三乙酸酯、乙二醇醚、丙二醇和聚乙二醇(PEG)。特佳的溶劑包括具有平均分子量在大約200到大約400之間的PEG、甘油三乙酸酯、二甲基異山梨酯、乙醇和水，及其組合。這些溶劑可佔調配物的0%到大約75%。較佳的是，它們佔調配物的大約15%到大約60%。更佳的是，它們佔調配物的大約

40%到大約55%。

可能想要加入一或多個這類額外的溶劑，降低調配物的黏性，以便提供具有可操作之可抽吸性的產物。特別適用於調整本發明之調配物黏性的溶劑之實例，包括水、乙醇、異丙醇、丙二醇、二甲基異山梨酯和甘油三乙酸酯，及其組合。

按照需要，可在本發明組合物中加入其他的惰性成分。這類成分包括防腐劑、螯合劑、抗氧化劑和穩定劑。代表性的防腐劑包括對-羥基苯甲酸甲酯(對羥基苯甲酸甲酯)和對-羥基苯甲酸丙酯(對羥基苯甲酸丙酯)。代表性的螯合劑包括乙二胺四乙酸鈉。代表性的抗氧化劑包括丁基化羥基苯甲醚和單硫代甘油鈉。

為了防止在本發明之調配物中的任何活性成分降解，已經發現加入至少一種穩定劑是有利的。檸檬酸是較佳的穩定劑。

為了製備本發明之組合物，在配料容器中加入媒劑(們)或一部分媒劑(們)，接著加入剩下的賦形劑和活性成分。混合該混合物，直到所有的固體溶解為止。若需要可加入額外的溶劑，使組合物達到終體積。亦可在容器中納入添加物，像是上文列舉的那些，並混合至調配物內(加入的順序不重要)。

通常將以每公斤體重每天從大約1毫克到大約100毫克的抗細菌劑，以及每公斤體重每天從大約0.5毫克到大約5毫克氟尼辛葡甲胺，將根據本發明之組合物投予牛。較佳的

是，以每公斤體重從大約20毫克到大約50毫克的抗細菌劑，將本發明之組合物投予牛。更佳的劑量將是大約40毫克/公斤的抗細菌劑。最好是以每公斤體重從大約1毫克到大約3毫克的氟尼辛葡甲胺，投予本發明之組合物。

通常將以每公斤體重每天從大約15毫克到大約100毫克的抗細菌劑，以及每公斤體重每天從大約0.5毫克到大約5毫克氟尼辛葡甲胺之劑量，將根據本發明之組合物投予豬。較佳的是，以每公斤體重從大約20毫克到大約50毫克的抗細菌劑，以及每公斤體重從大約1毫克到大約2毫克的氟尼辛葡甲胺，將本發明之組合物投予豬。

可每天一次或分成多個劑量，投予該組合物。通常僅一次給藥便足以治療感染。在某些情況下，治療動物將需要在一次給藥之後的48小時，第二次給藥。實際的給藥將視感染的階段和嚴重性、感染生物對該組合物的感受性，以及待治療之動物物種的個體特徵而定，如同熟諳此藝者已了解的。

根據本發明之組合物，對於牛和其他牛科、豬，以及其他大哺乳動物是特別有用的。除了治療牛呼吸性疾病，本發明之組合物亦適合用來治療與炎症有關的傳染病，像是豬呼吸性疾病、腐蹄病、急性乳房炎、火眼(傳染性角結膜炎)、急性肺炎、子宮炎和腸炎。治療這類疾病之劑量攝生法，如同上述。

乳房炎是複雜的疾病，其發生在泌乳的雌性，並在乳牛和山羊中具有特殊的經濟重要性。可能涉及數個致病原，

包括金黃色葡萄球菌、大腸桿菌和鏈球菌。急性型的乳房炎是突然發作，乳房變大，摸起來很熱且碰觸會痛；通常受影響的動物會發燒，若未立即治療，乳房可能永久受損，並減少產乳或完全無法產乳。

目前，以抗生素、消炎藥和催產素來治療急性乳房炎。使用本發明之調配物，將獲得超過目前已知治療乳房炎之方法的改善，因為其將一種最有效的標準治療組合，混合成單一方便投藥的調配物。

火眼是牛、綿羊和其他動物的急性傳染性疾病，特徵為眼睛組織之炎症反應，其特徵在於眼睛組織的炎症反應，伴隨有鼻分泌物、流淚和豐富的眼睛分泌物。受影響的動物可能表現出極度的不適，結果導致產乳下降；在嚴重的案例中，發生永久的瞎眼。該疾病在牛中，係由廣泛分布的牛莫拉菌(*Moraxella bovis*)引起，尤其是在圈飼和飼養場的牛群中，並對畜牧業上有相當大的經濟重要性。

目前，藉著投予各種抗生素來治療火眼。使用本發明之調配物，將獲得超過目前已知治療火眼之方法的改善，因為其連同NSAID一起，提供良好的抗生素治療，降低眼睛的炎症。

腐蹄病(趾間蜂窩組織炎)是趾間隙的急性感染，其發生在全世界的肉牛和乳牛中。壞疽梭形桿菌是腐蹄病的主因，雖然其他的生物，包括產黑色素類桿菌，亦可能涉及。主要的症狀包括疼痛、嚴重跛腳、發燒、食慾缺乏和減少產乳。

目前，藉著抗生素療法來治療腐蹄病；建議療法可能涉及高達5天的治療。使用本發明之調配物來治療腐蹄病，將獲得超過目前已知治療的改善，因為其連同NSAID一起，提供已證明有效的氟苯尼考(已較少的投藥)，降低由腐蹄病引起的炎症，並使動物覺得較好。

本發明之組合物亦可在有發展出那些疾病之高危險的動物中，用來預防這些疾病。例如，可以與對治療牛呼吸性疾病建議之相同劑量，對有發展出牛呼吸性疾病之高危險的牛，投予目前提出申請之組合物。

更特定以下列的實例來說明本發明，其僅企圖作為解釋之用，因此熟諳此藝者將知曉其中的許多修改和變化。

實例

實例 1

氟苯尼考/氟尼辛組合調配物

成分	百分比(重量/體積)	百分比(重量/體積)
	調配物1A	調配物1B
	氟苯尼考300毫克/毫升	氟苯尼考300毫克/毫升
	氟尼辛16.5毫克/毫升	氟尼辛33毫克/毫升
氟苯尼考	30.0	30.0
氟尼辛葡甲胺	2.737	5.474
N-甲基-2-吡咯烷酮	25.0	25.0
丙二醇	15.0	15.0
聚乙二醇300	適量加至	適量加至
密度	1.161克/毫升	1.167克/毫升

將N-甲基-2-吡咯烷酮、丙二醇和所需之PEG 300的90%裝入配料容器中，並徹底混合。加入氟苯尼考和氟尼辛葡

甲胺，並加以攪拌，直到所有的固體溶解為止。以剩下的 PEG 300 調整體積。

實例 2

在組合產物中氟苯尼考的藥物動力學

在涉及 12 隻牛的引導藥物動力學研究中，評估實例 1 之調配物 1A (SCH 529752)，其中 6 隻皮下接受氟苯尼考(紐氟樂)，而 6 隻皮下接受調配物 1A。使用 40 毫克/公斤氟苯尼考之劑量和 2.2 毫克/公斤氟尼辛之劑量。在圖 1 中出示該結果。該預備研究提供了氟苯尼考，本發明之調配物的藥物動力學，是極類似由業已-上市之產物，紐氟樂提供之藥物動力學的良好證據。

實例 3

在組合產物中氟尼辛的藥物動力學

在第二個研究中，檢查在調配物 1A 中第二個活性組份之藥物動力學輪廓。在以已核准之單一完整氟尼辛葡甲胺產物，菲納戴之方式，和以組合產物調配物 1A 之方式投予牛之後，評估氟尼辛的藥物動力學輪廓。在四個階段，使用 6 隻牛(3 公，3 母)進行該研究。所有的動物在第 1 階段均靜脈內(IV)接受菲納戴。接著，在清除期之後，對 3 隻牛肌肉內(IM)投予菲納戴，並對 3 隻牛皮下(SQ)投予菲納戴。在下一階段，使動物交錯，並接受菲納戴 IM 或 SQ。在最後的階段，所有 6 隻牛均接受氟尼辛/氟苯尼考組合產物(調配物 1A)。所有動物均接受劑量 2.2 毫克/公斤之氟尼辛，與調配物或投藥路徑無關。

在給藥後0、0.17、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12和24小時，收集用來判定氟尼辛濃度的血液試樣。在下文表1和圖2中，概述該結果。

表1

路徑	C _{max} (毫微克/毫升)	T _{max} (小時)	AUC (0-inf) (小時*微克/毫升)	F (%)
氟尼辛IV	--	--	13.6	
氟尼辛IM	3235	0.51	10.5	78
氟尼辛SQ	2858	0.54	10.9	81
調配物1A SQ	1480	1.21	6.47	48

在研究的最後階段，以每75公斤SQ 10毫升之劑量(相當於40毫克/公斤氟苯尼考和2.2毫克/公斤氟尼辛)，給予6隻牛調配物1A。當以調配物1A之方式投予時的氟尼辛之動力學，與以菲納戴之方式投予時的氟尼辛之動力學不同。在後續的研究中，探知調配物1A本身的臨床劑量反應(下述)。

實例4

牛對在組合產物中之氟尼辛的臨床反應

因為實例3的研究證實得自組合調配物(調配物1A)之氟尼辛的生物利用性，比已核准之單一-完整產物菲納戴的更低，故從事臨床研究，在投予兩種不同濃度之氟尼辛(在組合調配物中之濃度)(調配物1A和調配物1B)時，比較牛對氟尼辛的臨床反應。

隨機地分配96頭證實有牛呼吸性疾病之典型症狀的牛，按20毫升/150公斤體重(BW)之劑量，以下列三種治療之一來治療：

表2

治療	劑量	投藥路徑	動物/治療
調配物1A	40毫克/公斤氟苯尼考& 2.2毫克/公斤氟尼辛， 1天1次×1次	SQ	32
調配物1B*	40毫克/公斤氟苯尼考& 4.4毫克/公斤氟尼辛， 1天1次×1次	SQ	32
紐氟樂	40毫克/公斤氟苯尼考， 1天1次×1次	SQ	32

*為在上文調配物1A中之氟尼辛濃度的雙倍

所有三種治療均以40毫克/公斤BW之氟苯尼考(20毫升/150公斤BW)，皮下投藥一次。調配物1A以2.2毫克/公斤BW之劑量，共同-遞送氟尼辛。調配物1B以4.4毫克/公斤BW之劑量，共同-遞送氟尼辛。在整個研究中，在各種時間點評估直腸溫度。在圖3中出示結果。在接受組合調配物的兩個治療組中，解熱反應是類似的，並在所有的時間點，均優於紐氟樂。結論是增加在組合調配物中之氟尼辛的濃度，並沒有增加益處。

實例5

氟尼辛之劑量證實研究

在劑量證實研究中，使用在實例4之研究中確認的氟尼辛最佳劑量。至於本研究，選擇175隻顯露出急性BRD之臨床症狀的肥育肉牛。限制登記證實有下列臨床症狀的牛：

- 臨床疾病指數2 (中等生病)或3 (嚴重生病)
- 至少2個呼吸特徵計分為異常(呼吸急促、呼吸困難、咳嗽、黏膿性的鼻分泌物)
- 發熱 $\geq 104.5^{\circ}\text{F}$

登記時，將牛隻任意分配至3組治療組中的一組：

表 3

治療	劑量	投藥路徑	動物/治療
調配物1A	40毫克/公斤氟苯尼考& 2.2毫克/公斤氟尼辛， 1天1次×1次	SQ	26
紐氟樂+菲納戴	40毫克/公斤氟苯尼考& 2.2毫克/公斤氟尼辛， 1天1次×1次	SQ (紐氟樂)和 IV (菲納戴)	30
紐氟樂	40毫克/公斤氟苯尼考， 1天1次×1次	SQ	30

本研究之目標是比較本發明之組合調配物的治療反應，相對於已核准之陽性對照組(菲納戴和紐氟樂，分別以其核准的投藥路徑給予)，和陰性(僅有紐氟樂)對照組。藉著臨床症狀的給分、直腸溫度和整體的肺實質化，來評估效果。

在第0天登記和治療之後，在治療後大約2、6和10小時，取得牛的直腸溫度。然後在第1、2、3和4天時，每天一次記錄牛的臨床分數；在動物的早晨觀察之後，每天一次取得直腸溫度。

在研究第4天評估治療的成功。若動物有 $\leq 103.5^{\circ}\text{F}$ 的直腸溫度、臨床疾病指數分數 ≤ 1 (稍微生病)，和正常的呼吸特徵(呼吸急促、呼吸困難、咳嗽和黏膿性鼻分泌物之異常分數小於2)，便將動物分類為治療成功。

最後，在第4天時，將牛人道地安樂死以便驗屍，並評估肺臟病變/肺臟實質化。以肉眼和觸診為基礎，對8片肺葉分別指派0、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%之分數，計算肺實質化的百分比。使用標準公式(參見Shaw等人，DISEASES OF SWINE，第8版，914 (ISU Press,

1999)，計算整體的肺臟實質化。

在圖4、5和6中，概述得自本研究的結果。

相對於僅利用氟苯尼考的投藥，在治療中加入氟尼辛，結果較迅速地降低直腸溫度($p < 0.001$ ，在治療-後2、6和10小時)。反應是相同的，無論以各別的注射筒投予氟尼辛，以及IV給予，或在皮下注射調配物1A時共同-投予(參見圖4)。

在治療中加入氟尼辛，結果產生少很多的肺實質化($p = 0.08$ [調配物1A對紐氟樂]， $p = 0.1$ [紐氟樂+菲納戴對紐氟樂])。反應是相同的，無論以各別的注射筒投予氟尼辛，以及IV給予(菲納戴)，或在皮下注射調配物1A時共同-投予(參見圖5)。

如同圖6中所示的，氟尼辛的加入，大大地改善了成功的速率($p = 0.1$ [調配物1A對紐氟樂]， $p = 0.3$ [紐氟樂+菲納戴對紐氟樂])。

實例6

氟苯尼考/氟尼辛組合調配物

成分	百分比(重量/體積)			
氟苯尼考	30.0	30.0	50.0	20.0
氟尼辛葡甲胺	2.74	2.7	4.6	1.8
N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)	25.0	--	--	--
檸檬酸	1.0	--	--	--
丙二醇	15.0	--	--	--
二甲基乙醯胺	--	11.9	30.0	--
甘油甲醛	--	適量	適量	適量
聚乙二醇(PEG) 300	適量	--	--	--

將NMP或二甲基乙醯胺、檸檬酸、丙二醇和每種調配物

所需之大約90%的PEG 300或甘油甲醛裝入配料容器中，並徹底混合。加入氟苯尼考和氟尼辛葡甲胺，並加以攪拌，直到所有的固體溶解為止。以剩下的PEG 300或甘油甲醛調整體積。

實例7

氟苯尼考/氟尼辛組合調配物

成分	含量
氟苯尼考	200毫克/毫升
氟尼辛葡甲胺	16.5毫克/毫升
對-羥基苯甲酸甲酯	1毫克/毫升
對-羥基苯甲酸丙酯	0.1毫克/毫升
N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)	250毫克/毫升
水	0.15毫升
聚乙二醇200	適量

將NMP和一部份聚乙二醇200裝入配料容器中。將氟苯尼考、對-羥基苯甲酸甲酯和對-羥基苯甲酸丙酯加至容器中，並混合直到溶解為止。加入水，接著加入氟尼辛葡甲胺，並攪拌直到固體溶解為止。若需要，適量加入聚乙二醇200至終體積。

雖然在本文中，已經描述了某些目前較佳的本發明之具體實施例，但對熟諳此藝者而言，顯然可進行不違背本發明之精神和範圍的附屬於本發明之已描述的具體實施例之變化和修改。因此，企圖使本發明僅受限於由附錄之申請專利範圍和可應用之法律規定所需的程度。

【圖式簡單說明】

圖1是顯示在單一皮下注射紐氟樂(氟苯尼考)或含有氟苯尼考和氟尼辛葡甲胺兩者的本發明組合物之後，氟苯尼考

之平均血漿濃度(\pm SD)對時間的圖。

圖2是顯示在非經腸投予貝那邁/菲納戴氟尼辛葡甲胺或本發明之氟苯尼考-氟尼辛葡甲胺混合組合物之後，氟尼辛之平均血漿濃度對時間的圖。

圖3為顯示在本發明之氟苯尼考-氟尼辛葡甲胺混合組合物內的氟尼辛之影響的圖。

圖4為顯示利用本發明之氟苯尼考-氟尼辛葡甲胺混合組合物，對患有BRD之牛的解熱反應之影響的圖。

圖5為顯示利用本發明之氟苯尼考-氟尼辛葡甲胺混合組合物，對肺實質化分數之影響的圖。

圖6為顯示利用本發明之氟苯尼考-氟尼辛葡甲胺混合組合物，對臨床成功率之影響的圖。

伍、中文發明摘要：

本發明係揭示新穎的調配物，其混合非-類固醇消炎藥 (NSAID)，像是氟尼辛 (flunixin)，與氟化之氯黴素或甲砒黴素 (thiamphenicol) 衍生物抗生素，像是氟苯尼考 (florfenicol)。亦揭示使用這類調配物來治療和預防牛和豬之傳染病的方法，包括牛呼吸性疾病和豬呼吸性疾病。

陸、英文發明摘要：

Novel formulations combining a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) such as flunixin, with a fluorinated chloramphenicol or thiamphenicol derivative antibiotic such as florfenicol are disclosed. Methods for using such formulations in the treatment and prevention of infectious diseases of bovines and swine, including bovine respiratory disease and swine respiratory disease, are also disclosed.

拾壹、圖式：

公 告 本

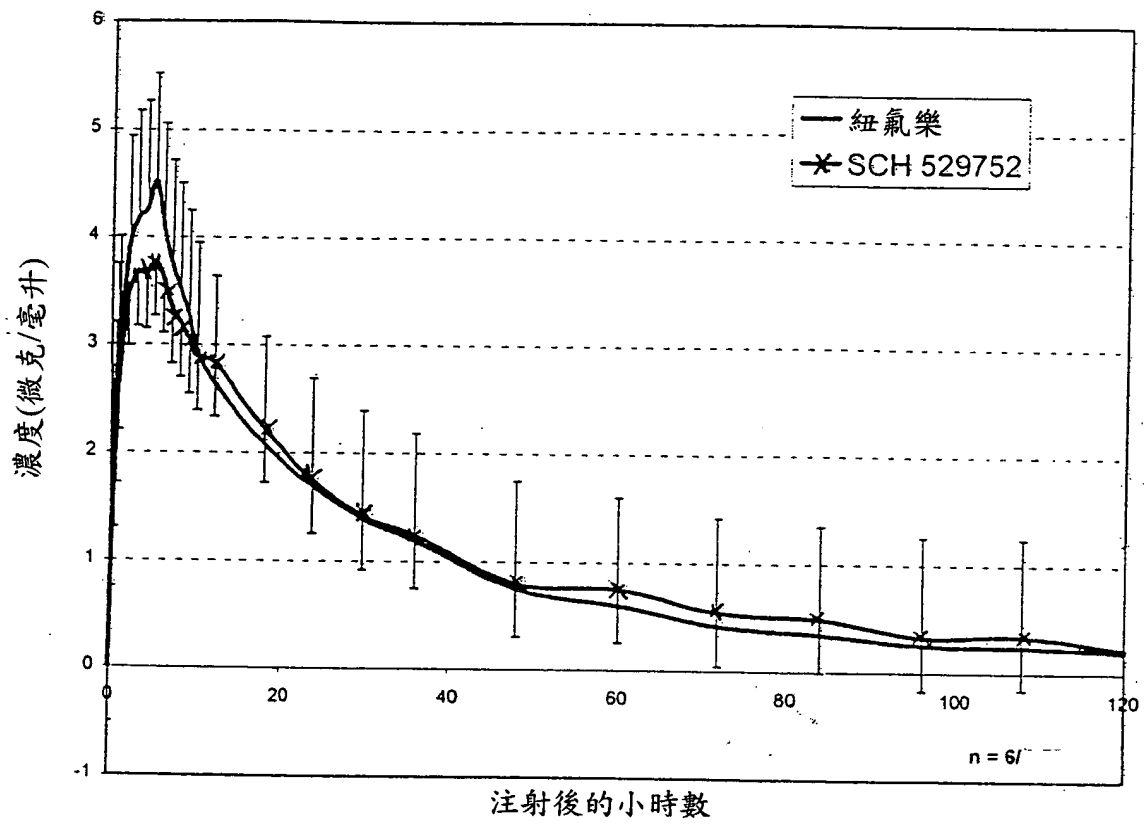


圖 1

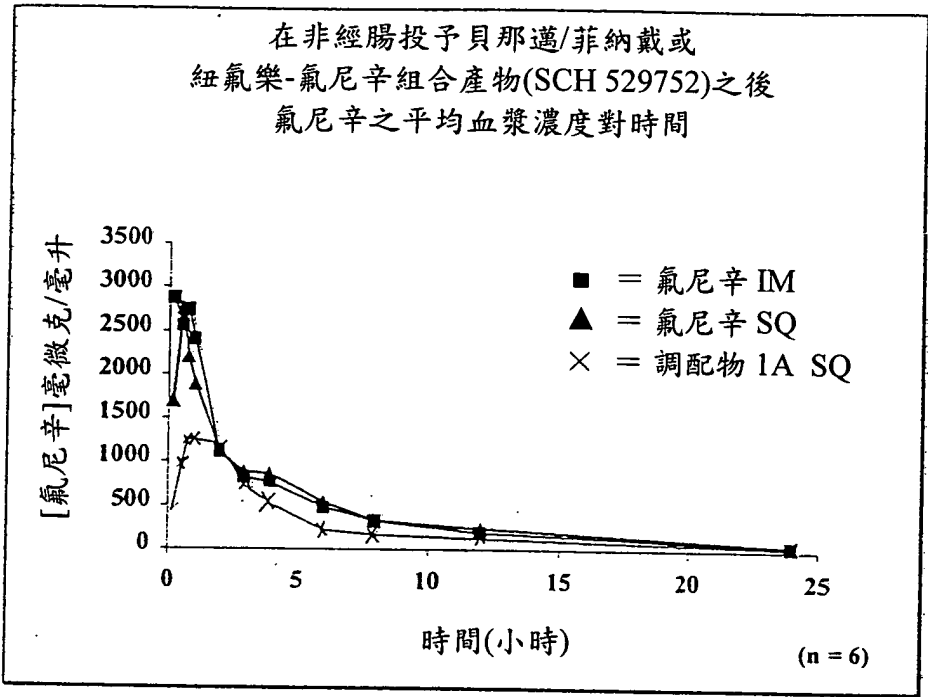


圖2

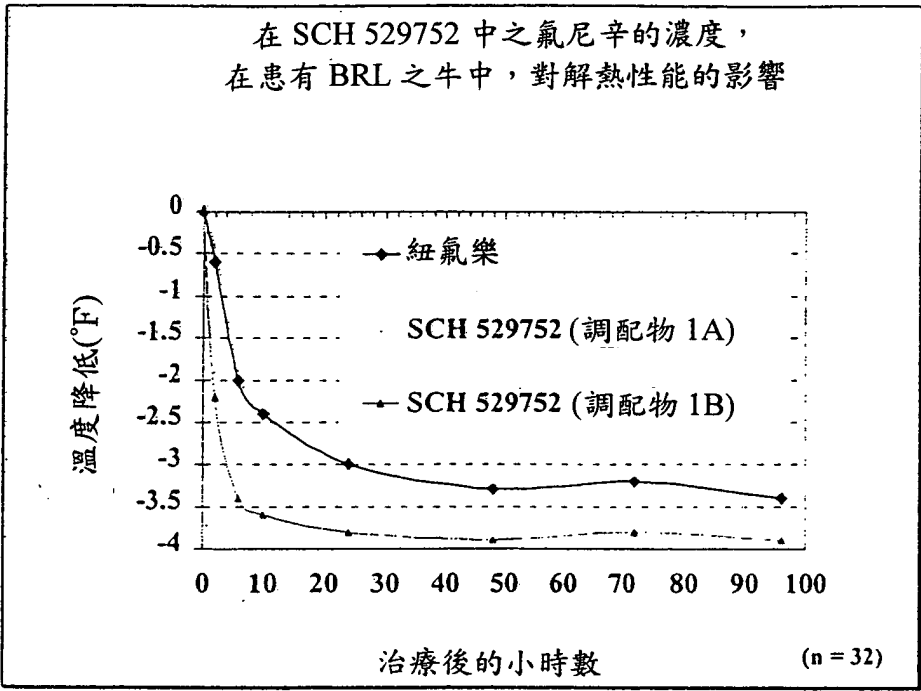


圖 3

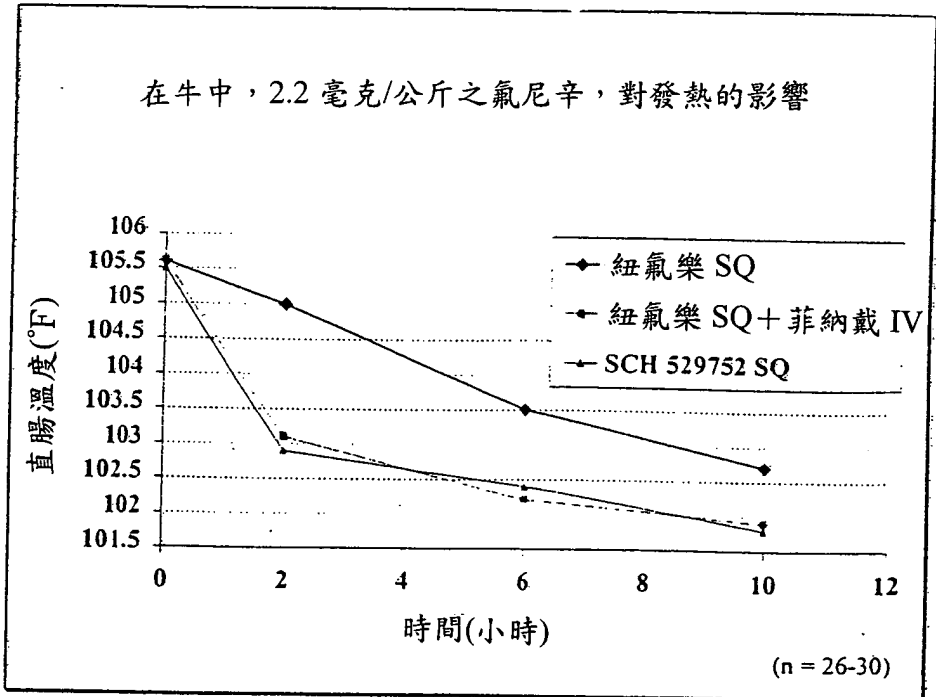


圖 4

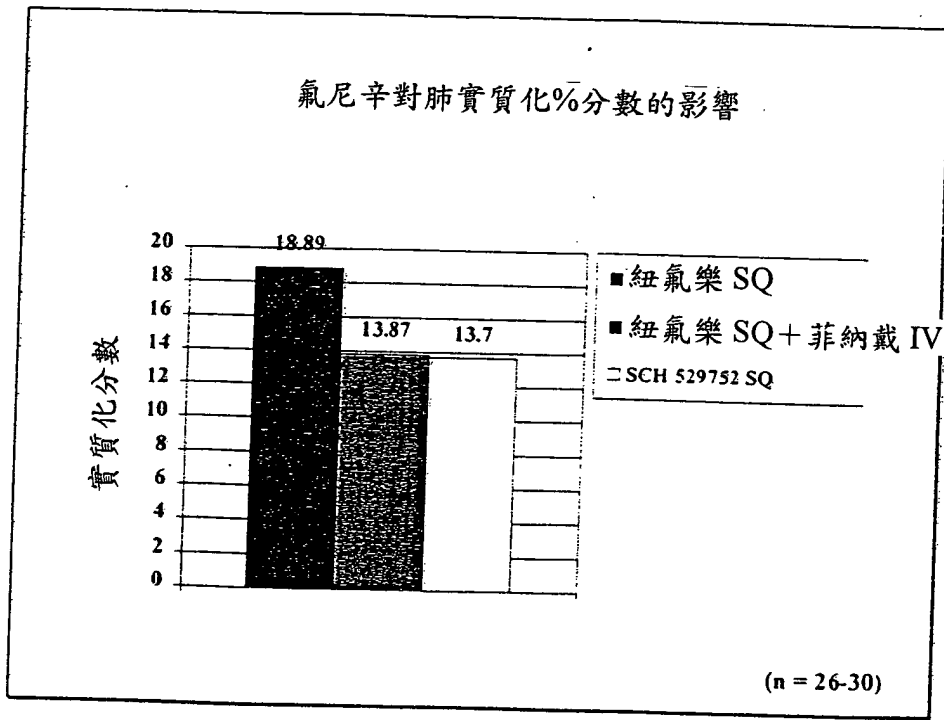


圖5

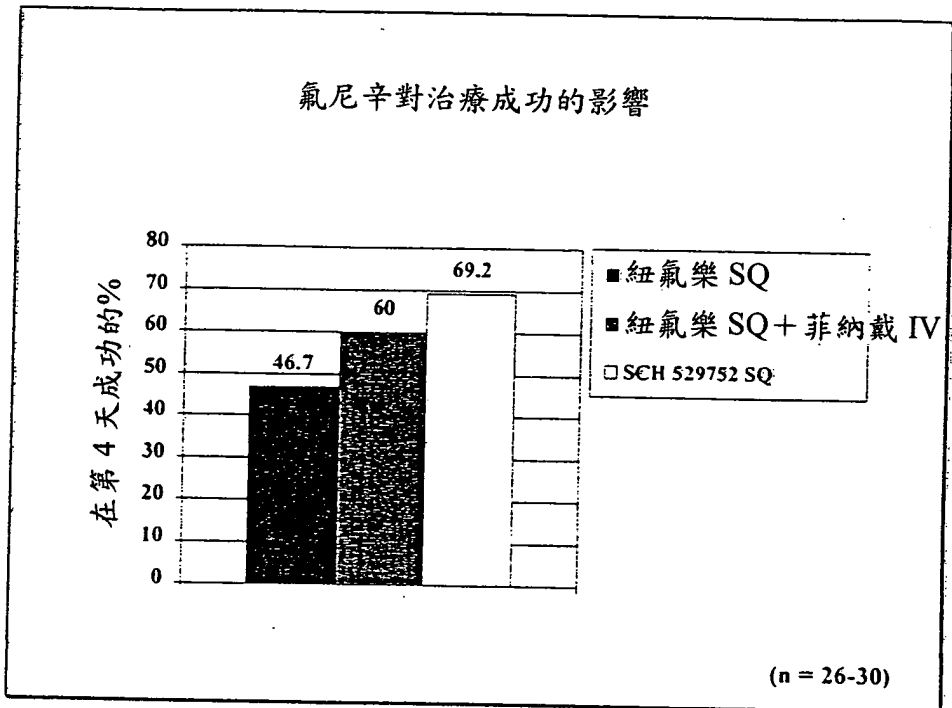


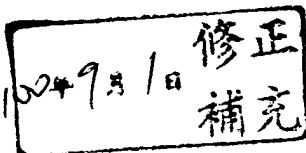
圖6

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(3)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



拾、申請專利範圍：

1. 一種組合物於製備治療牛呼吸性疾病、豬呼吸性疾病、腐蹄病、急性乳房炎、火眼、子宮炎和腸炎所組成之群之動物疾病之藥劑之用途，其中該組合物包括：
 - a) 從10%至50%重量/體積之氟尼辛或其在藥學上可接受的鹽類；
 - b) 從1%至10%重量/體積之氟苯尼考；
 - c) 從5%到80%的質子惰性極性溶劑；及
 - d) 穩定劑，其為檸檬酸。
2. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該質子惰性極性溶劑係選自吡咯烷酮溶劑、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、DMSO、丙酮和甘油甲醛所組成之群，及其組合。
3. 根據申請專利範圍第2項之用途，其中該質子惰性極性溶劑是吡咯烷酮溶劑，且該吡咯烷酮溶劑是N-甲基-2-吡咯烷酮或2-吡咯烷酮。
4. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之用途，其該組合物包括：
 - a) 從10%至50%重量/體積之氟苯尼考；
 - b) 從1%至10%重量/體積之氟尼辛葡甲胺；及
 - c) 從25%至60%之質子惰性溶劑。
5. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之用途，其中該藥劑為一種皮下組合物，包括：
 - a) 300毫克/毫升之氟苯尼考；

- b) 16.5毫克/毫升的氟尼辛，或其在藥學上可接受的鹽類之一；以及
- c) 從5%到80%的質子惰性極性溶劑，
- 其中該皮下組合物，當以2.2毫克/公斤之氟尼辛劑量皮下投予牛科時，對氟尼辛顯露出1500毫微克/毫升之 C_{max} ，1小時之 T_{max} ，且在曲線下的面積為6至7。
6. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之用途，其中該組合物進一步包括第二個溶劑，其係選自水、丙二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、具有平均分子量在200到400之間的聚乙二醇、二甲基-異山梨酯、乙醇、異丙醇、甘油、1,2-丙二醇、乙二醇醚、苯甲醇所組成之群，及其組合。
 7. 根據申請專利範圍第4項之用途，其中該組合物進一步包括第二個溶劑，其係選自水、丙二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、具有平均分子量在200到400之間的聚乙二醇、二甲基-異山梨酯、乙醇、異丙醇、甘油、1,2-丙二醇、乙二醇醚、苯甲醇所組成之群，及其組合。
 8. 根據申請專利範圍第5項之用途，其中該組合物進一步包括第二個溶劑，其係選自水、丙二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、具有平均分子量在200到400之間的聚乙二醇、二甲基-異山梨酯、乙醇、異丙醇、甘油、1,2-丙二醇、乙二醇醚、苯甲醇所組成之群，及其組合。
 9. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之用途，其中該治療結果降低了動物的直腸溫度。
 10. 根據申請專利範圍第9項之用途，其中該直腸溫度的降

低，是在治療的前24小時內，降低至少3°F。

11. 根據申請專利範圍第10項之用途，其中該直腸溫度的降低，是在治療的前6小時內，降低至少3°F。
12. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之用途，其中該治療結果降低了動物的肺實質化分數，且其中在該肺實質化分數上的降低，是至14之程度。