

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 33/00

A61K 45/06 A61P 29/00

A61P 23/00 A61P 43/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96199192.5

[43] 授权公告日 2003 年 3 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1102852C

[22] 申请日 1996.11.13 [21] 申请号 96199192.5

[30] 优先权

[32] 1995.11.13 [33] ZA [31] 95/9609

[86] 国际申请 PCT/IB96/01366 1996.11.13

[87] 国际公布 WO97/17978 英 1997.5.22

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.19

[71] 专利权人 皮特迈国际有限公司

地址 荷属安的列斯群岛博奈尔岛

[72] 发明人 P·J·梅耶

[56] 参考文献

WO93125213 1993.12.23 A61K33/00

审查员 王晓浒

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 李华英

权利要求书 4 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 含一氧化二氮的止痛药、消炎药和  
解热药的给药介质及含有这样的介  
质和药物的药物组合物

[57] 摘要

包含一氧化二氮在水、醇、醚或油中的溶液，  
以及可有可无地包含必需脂肪酸或其 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基酯  
的给药介质增强了止痛、消炎和解热药的活性。这  
些药物可与该介质结合形成药物组合物，也可通过  
该介质帮助而被吞服。

ISSN 1008-4274

1. 一种给药介质在药物制备中用于加速和/或增强止痛和/或消炎和/或解热的第一活性物质的止痛和/或消炎和/或解热活性的用途，该介质包括N<sub>2</sub>O药学上可接受的溶液，其中N<sub>2</sub>O溶液中所用溶剂选自药学上可接受的水、醇、醚或油。

2. 权利要求1的用途，其中第一活性物质包括在人类和动物体内具有止痛和/或消炎和/或解热活性的选自下列的药物：

- [1] 丙酸衍生物；
- [2] 乙酸衍生物；
- [3] 灭酸衍生物；
- [4] 奥昔康
- [5] 吡唑啉酮；
- [6] 麻醉止痛剂，以及
- [7] 糖皮质激素。

3. 权利要求2的用途，其中所述药物包括丙酸衍生物，选自：布洛芬，萘普生，苯噁洛芬，氟比洛芬，非诺洛芬，芬布芬，酮洛芬，吲哚洛芬，吡洛芬，卡洛芬，噁丙秦，普拉洛芬，舒洛芬、阿明洛芬，噻洛芬酸和布氯酸，或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求3的用途，其中所述丙酸衍生物选自：布洛芬、萘普生、氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬和酮洛芬，或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求4的用途，其中所述药物包括乙酸衍生物，选自：吲哚美辛，舒林酸，托美丁，佐美酸，双氯芬酸，阿氯芬酸，异丁芬酸，伊索克酸，阿西美辛，芬替酸和环氯茛酸；或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求5的用途，其中所述乙酸衍生物选自：托美丁、佐美酸、舒林酸、吲哚美辛和双氯芬酸，或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求2的用途，其中所述药物包括灭酸衍生物，选自：甲芬那酸，甲氯芬那酸，尼氟灭酸和托芬那酸，或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求7的用途，其中所述灭酸衍生物选自：甲芬那酸和甲氯芬

那酸；或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求 2 的用途，其中所述药物包括奥昔康衍生物，选自：美洛昔康、吡罗昔康和伊索昔康或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 2 的用途，其中所述药物包括糖皮质激素，选自：泼尼松龙和泼尼松，或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 2 的用途，其中所述药物包括吡唑啉衍生物。

12. 权利要求 1 的用途，其中所述药物包括选自下列组的成员：乙酰氨基酚、丁苯羟酸和非那酞。

13. 权利要求 1 的用途，其中所述溶液用  $N_2O$  饱和。

14. 权利要求 1 的用途，其中所述溶液包括用  $N_2O$  饱和的水溶液。

15. 权利要求 1 的用途，其中药物包括麻醉激动剂或激动剂—拮抗剂。

16. 权利要求 15 的用途，其中药物包括选自下列组的成员：吗啡，可待因，羟考酮，氢吗啡酮，左啡诺，度冷丁，右丙氧芬，美沙酮，丙吡兰，烯丙吗啡，丁丙诺啡，喷他佐辛，纳布啡，布托啡诺，美普他酚，地匹哌酮，芬太尼，氢考酮，阿片全碱和替利定，或其药学上可接受的盐。

17. 权利要求 1—16 中任何一项的用途，其中给药途径选自口服，经颊，经鼻，直肠，阴道内，肌肉内，静脉内，和皮下给药。

18. 一种适于产生止痛、消炎和/或解热反应的药物组合物，该药物组合物包含能够产生止痛、消炎和/或解热反应的药物，以及含有足以增强或加速所述止痛、消炎和/或解热反应的量的  $N_2O$  的药学上可接受的溶液，这是与含有相同量的同样药物但不含  $N_2O$  的药物组合物相比而言的，其中  $N_2O$  溶液中所用溶剂选自药学上可接受的水、醇、醚或油，其条件是，所述药物不是水杨酸甲酯或山金车油。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述药物包括选自下列组的成员：丙酸衍生物、乙酸衍生物、灭酸衍生物、水杨酸衍生物、奥昔康衍生物和吡唑啉衍生物。

20. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物包括丙酸衍生物，选自：布洛芬，萘普生，苯噁洛芬，氟比洛芬，非诺洛芬，芬布芬，酮洛芬，吲哚洛芬，吡洛芬，卡洛芬，噁丙秦，普拉洛芬，舒洛芬、阿明洛芬，噻洛

芬酸和布氯酸，或其药学上可接受的盐。

21. 权利要求 20 的药物组合物，其中所述丙酸衍生物选自：布洛芬，萘普生，氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬和酮洛芬，或其药学上可接受的盐。

22. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物包括乙酸衍生物，选自：吲哚美辛，舒林酸，托美丁，佐美酸，双氯芬酸，阿氯芬酸，异丁芬酸，伊索克酸，阿西美辛，芬替酸和环氯茛酸，或其药学上可接受的盐。

23. 权利要求 22 的药物组合物，其中所述乙酸衍生物选自：托美丁、佐美酸、舒林酸、吲哚美辛和双氯芬酸，或其药学上可接受的盐。

24. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物包括灭酸衍生物，选自：甲芬那酸，甲氯芬那酸，氟芬那酸，尼氟灭酸和托芬那酸，或其药学上可接受的盐。

25. 权利要求 24 的药物组合物，其中所述灭酸衍生物选自：甲芬那酸和甲氯芬那酸，或其药学上可接受的盐。

26. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物包括奥昔康衍生物，选自：美洛昔康，吡罗昔康和伊索昔康，或其药学上可接受的盐。

27. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物包括水杨酸衍生物，选自：乙酰水杨酸，二氟尼柳，醋水杨胺和水杨酰胺，或其药学上可接受的盐。

28. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物包括吡唑啉衍生物。

29. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述药物包括选自下列组的成员：乙酰氨基酚，丁苯羟酸和非那酞。

30. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述溶液用  $N_2O$  饱和。

31. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述溶液包括用  $N_2O$  饱和的水溶液。

32. 权利要求 18 的药物组合物，其中进一步包括至少一种必需脂肪酸或其  $C_1$ - $C_6$  烷基酯，其中所述至少一种必需脂肪酸选自：亚油酸、 $\alpha$ -亚麻酸、 $\gamma$ -亚麻酸和花生四烯酸。

33. 权利要求 18 的药物组合物，其中进一步包括维生素 F 乙基酯。

34. 权利要求 18 的药物组合物，其中进一步包括二十碳五烯酸和二十

二碳六烯酸中的至少一种成分。

35. 权利要求 18 的药物组合物，其中药物包括麻醉激动剂或激动剂-拮抗剂。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其中药物包括选自下列组的成员：吗啡，可待因，羟考酮，氢吗啡酮，左啡诺，度冷丁，右丙氧芬，美沙酮，丙吡兰，烯丙吗啡，丁丙诺啡，喷他佐辛，纳布啡，布托啡诺，美普他酚，地匹哌酮，芬太尼，氢考酮，阿片全碱和替利定，或其药学上可接受的盐。

37. 权利要求 18 的药物组合物，其中药物包含非麻醉性止痛剂，并且所述药物组合物进一步包含第 2 种药物，所述第 2 种药物包括麻醉激动剂或激动剂-拮抗剂。

38. 权利要求 37 的药物组合物，其中第 2 种药物包括选自下列组的成员：吗啡，可待因，羟考酮，氢吗啡酮，左啡诺，度冷丁，右丙氧芬，美沙酮，丙吡兰，烯丙吗啡，丁丙诺啡，喷他佐辛，纳布啡，布托啡诺，美普他酚，地匹哌酮，芬太尼，氢考酮，阿片全碱和替利定，或其药学上可接受的盐。

39. 权利要求 37 的药物组合物，其中非麻醉止痛剂包括选自下组的成员：丙酸衍生物、乙酸衍生物、灭酸衍生物、水杨酸衍生物、奥昔康衍生物和吡唑啉衍生物，或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求 37 的药物组合物，其中非麻醉止痛剂包括选自下列组的成员：布洛芬，萘普生，苯噁洛芬，氟比洛芬，非诺洛芬，芬布芬，酮洛芬，吲哚洛芬，吡洛芬，卡洛芬，噁丙嗪，普拉洛芬，舒洛芬，阿明洛芬、噻洛芬酸，布氯酸，吲哚美辛，舒林酸，托美丁，佐美酸，双氯芬酸，阿氯芬酸，异丁芬酸，伊索克酸，阿西美辛，芬替酸，环氯萘酸，甲芬那酸，甲氯芬那酸，氟芬那酸，尼氟灭酸，托芬那酸，普洛昔康，吡罗昔康，伊索昔康，乙酰水杨酸，二氟尼柳，醋水杨胺、水杨酰胺，保泰松，乙酰氨基酚、丁苯羟酸和非那酞，或其药学上可接受的盐。

41. 权利要求 18—40 任一项的药物组合物用于制备止痛、消炎或解热药物的用途。

含一氧化二氮的止痛药、消炎药和解热药  
的给药介质及含有这样的介质和药物的药物组合物

### 发明领域

本发明涉及新的止痛药，消炎药和解热药制剂。更具体地说，本发明涉及这些药剂效果的增强。

### 发明背景

#### [a]止痛药，消炎药和解热药

非麻醉性止痛药，其中大部分已知为非甾体类消炎药(NSAID)，广泛地用于缓减剧烈疼痛的口服治疗中。这类药物中，化合物的化学结构和作为止痛药，消炎药和解热药的生物学特征可有很大变化。阿司匹林，对乙酰氨基酚和非那西汀是这类药物中最早的也是最常用的；但是，最近大量比早先药物更具有各种优点的新一代非麻醉性止痛药已被开发出来。在它们对疼痛或急性或慢性炎症(特别是风湿性关节炎和骨关节炎)的持续治疗中，这些药物通常没有耐药性或成瘾性的问题；然而在它们有效剂量范围的上限，这类药物通常具有高度的有害副作用。另外，使用超过上述各药物的上限或最高限度的药剂量一般不能提高止痛或消炎效果。新的非麻醉性止痛药/非甾体消炎药化合物中的例子有二氟尼柳(Dolobid<sup>®</sup>)，布洛芬(Brufen<sup>®</sup>)，萘普生(Naprosyn<sup>®</sup>)，非诺洛芬(Fenopron<sup>®</sup>)，吡罗昔康(Feldene<sup>®</sup>)，氟比洛芬，甲芬那酸(Ponstan<sup>®</sup>)和舒林酸(Clinoril<sup>®</sup>)。关于特殊的非甾体消炎药，参见《医生工作参考》(Physicians' Desk Reference, 35版, 1981,)和《墨克索引》(The Merck Index, 第九版, Merck & Co., Rahway, New Jersey(1976))。另外，一般参见“新的非甾体抗炎药的药理研究”(Wiseman, "Pharmacological Studies with a New Class of Non-steroidal Anti-inflammatory Agents - The

**Oxicams – With Special Reference to Piroxi cam(Feldene<sup>®</sup>)”, The American Journal of Medicine, February 16, 1982:2 – 8; Foley 等人, The Management of Cancer pain, Volume II – The Rational Use of Analgesics in the Management of Cancer Pain, Hoffman – La Roche Inc., 1981;以及 Cutting's Handbook of Pharmacology, 第6版, ed. T. Z. Czaky, M. D. Appleton – Century – Crofts, 纽约, 1979, 第49章: 538 – 550。**

尽管其中某些化合物, 象阿斯匹林和对乙酰氨基酚已经被使用了多年, 但这类化合物的确切的作用机理以及这些化合物的化学结构与止痛、消炎和解热作用的关系至今仍未完全明白。John Vane 在 “Towards a better aspirin”, Nature Volume 367, 1973年1月20日, 215至216页中及其中涉及的作者的最新研究指出这些药理作用与这些化合物抑制被称为环氧酶[COX]的以两种也可能是三种异构体存在的酶的能力有关, 这对于进一步弄清这类化合物的作用模式和性质无疑是非常重要的。

当非麻醉性止痛药无效时麻醉性止痛药常被用来控制疼痛。而这类药物的化学结构和药理性质变化很大, 几乎所有的这类药在持续使用后都会产生耐药性并且可能产生成瘾。麻醉止痛药可被分为麻醉激动剂和麻醉拮抗剂。麻醉激动剂包括吗啡类, 哌替啶类和美沙酮类。某些麻醉拮抗剂为纯拮抗剂(无止痛作用), 其他麻醉拮抗剂为激动-拮抗剂[即具有止痛作用的拮抗剂]; 激动-拮抗剂一般分成吗啡类或烯丙吗啡类。很多麻醉止痛药口服无效, 但可经肠胃外给药。口服具有活性的麻醉止痛药包括可待因, 羟考酮, 哌替啶, 右丙氧芬(Doloxene<sup>®</sup>), 美沙酮, 丙吡兰, 丁丙诺啡, 喷他佐辛(Sosegon<sup>®</sup>)和纳布啡(Nubain<sup>®</sup>)。关于这些化合物的更详细的信息, 参见 Physicians' Desk Reference, 第35版, 1981, 和 The Merck Index, 第九版, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey 1976。通常也可参见上文引用的 Foley 等的文献以及 Cutting' Handbook of Pharmacology, 第六版,

ed. T.Z.Czaky, M.D., Appleton - Century - Crofts, New York, 1979, Chapter 50, 551 - 566。

**[b]止痛、消炎和解热药的增强**

参见以 Sunshine, Laska 和 Siegel 为申请人的南非专利 83/5324, 咖啡因可被用来促进起效以及增强上述止痛, 消炎和解热药的止痛作用。

**[c]一氧化二氮气体**

一氧化二氮( $N_2O$ )为天然气, 也可人工合成。也就是常说的“笑气”。它已被作为吸入麻醉剂和止痛剂使用了多年, 特别是在牙科中。

已有报导指出, 一氧化二氮对卤烷和其他气体麻醉剂具有协同作用或可增强其效果(见 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th Ed. 1990 pp. 298 - 300)。

由于这些已知的协同作用或增强作用是基于一氧化二氮的吸入使用的, 也由于本身作为麻醉剂和止痛剂的一氧化二氮也是以吸入剂形式使用的, 因而一氧化二氮对于所有这些目的使用就被限于住院病人, 或者最好也不过是用于执业医师的会诊室治疗, 或用于护士对家庭护理病人的监护治疗。

**[d]溶液中的一氧化二氮**

已知一氧化二氮可溶于水, 据报道在 20 °C 及 2 大气压下一升气体可溶于 1.5 升水中, 参见 The Merck Index 10th Ed.p.6499。

在本申请人的公开号为 WO 93/25213 的 PCT 专利申请 PCT/EP93/01405 及其衍生的共同未决的专利申请以及它的南非相应专利 94/3895 公开了其中包含以一氧化二氮作为活性组分的皮肤药用组合物, 该组合物中也包括一种或多种必需脂肪酸或其低级烷基酯, 以及可有可无地包括一种或多种选自下列的附加活性组分: 煤焦油溶液, 胶原, 羊毛脂, 烟酰胺, 烟酸, 羊毛脂, 维生素 E, 水杨酸

甲酯，山金车油以及H-拮抗作用的抗组胺剂如二苯基醇胺盐酸盐。在上述组合中一氧化二氮溶解在水中。

已知一氧化二氮也可用作推进剂气体。主要用作推进剂气体如氯氟烃的代用品，更具体地说它可用于制造食品奶油冻如搅打过的奶油或巧克力奶油冻或用于美发剂中的速断泡沫。参见U. K. 专利1033299，U. K. 专利1105919和欧洲专利申请EP - A - 01238327。这些在先技术中没有说明一氧化二氮气体可发挥除物理用途（即减压扩张因而产生奶油冻或泡沫）之外的任何其他作用。事实上，由于它是无色、无嗅和无味但又可溶于水和油的气体，这些申请将它典型地看作是惰性气体而使用的。

上述文献中似乎没有提示一氧化二氮的水溶液对人或动物可能具有止痛或麻醉作用。就本发明人所知也没有人提出一氧化二氮可与止痛、消炎或解热药一起使用以贡献，或促进或增强它们的药理作用。

## 发明概要

现在已令人意想不到地发现，使用一氧化二氮可以惊人的简单方式增强止痛、消炎和/或解热药的效果。

本发明提供了一种与选自止痛、消炎和解热剂的药物一起使用的给药介质，该介质能增强上述药物的药理作用，该介质包括一氧化二氮在药学上可接受的载体溶剂中的溶液。

载体溶剂可为水或任何药学上可接受的醇，醚或油。油可以是有机油或矿物油。有机油可以是基于脂肪酸中具有14到20个碳原子的长链脂肪酸的必需油。该油既可以是天然的也可以是合成的，如果是天然的，它既可以是植物油也可以是动物油。作为植物油，优选那些富含 $\gamma$ -亚麻酸(GLA)的油；作为动物油，可使用牛乳脂。

优选的本发明给药介质包括用一氧化二氮饱和的水。

当与以固体口服剂型如粉末，片剂和胶囊向患者给药的药物一起作用时，增强或协同给药介质可简单地包括用于吞服药物的含有一氧化二氮气体的一定量的水。当然，在这种形式中水可以包括在饮用水

中经常发现的可溶性盐。但是优选的水为去离子水。

当被一氧化二氮增强或协同的药剂是液体制剂时，该制剂可混入溶吸了一氧化二氮的水或其他可接受的液体溶剂。同样，当用于患者的药物剂型为局部的，口腔的或阴道乳膏或油膏，或为静脉，肌肉或皮下注射剂，或为栓剂时，用于配制这些乳膏，油膏，注射剂或栓剂的配方中可包括含有一氧化二氮的，优选用一氧化二氮饱和的水以及制药行业在配制上述剂型中常用的附加赋形剂和载体。选择性地，在这种形式的药物中一氧化二氮可溶于作为药剂组成要素的油中。该油既可为液体形式的，也可为半固体形式的。例如，该油在室温下具有奶油或黄油样的稠度。

本发明另一特征是给药介质优选地为进一步包括至少一种选自油酸，亚油酸， $\alpha$ -亚麻酸， $\gamma$ -亚麻酸，花生四烯酸及任何  $C_1$  到  $C_6$  烷基酯的必需脂肪酸或其酯的一氧化二氮饱和的水。该给药介质可进一步包括作为附加的长链脂肪酸的二十碳五烯酸( $C_{20:5} \omega 3$ )和/或二十二碳六烯酸( $C_{22:6} \omega 3$ )

本发明者现已令人惊奇地发现同时作为已知的非甾体消炎剂的麻醉止痛剂和非麻醉止痛剂可与溶液中的一氧化二氮配制成新的药物组合物，当将其用于动物，特别是人类，或者以此形式相伴使用时，不仅会产生比其各自固有的性质更强的止痛、消炎或解热作用，而且这些作用比单独给药时更加迅速。

另一方面，本发明提供了一种新的用于引发止痛、消炎或解热反应的物质的药物组合物，该组合物包含止痛、消炎或解热有效量的非麻醉止痛药/非甾体消炎药或解热药或者麻醉止痛药和足以促使止痛、消炎和/或解热反应开始或增强止痛、消炎和/或解热反应的量的溶液中的一氧化二氮。

另一方面，本发明提供了一种新的用于引发止痛反应的物质的组合物，该组合物包含止痛有效量的口服止痛活性麻醉激动剂或激动-拮抗剂以及足以促使止痛反应开始或增强止痛反应的水溶液中的一氧化二氮。

另一方面，本发明提供了一种新的用于引发止痛反应的物质的药物组合物，该组合物包含口服止痛有效量的麻醉激动剂或激动-拮抗剂，足以增强止痛作用的选自下文定义的非麻醉止痛剂，以及足以进一步增强止痛作用或促使其开始的水溶液中的一氧化二氮。

另一方面，本发明将必需脂肪酸或其酯作为上述制剂的组分提供于所有的上述各方面中。

典型地，本发明组合物的活性组分进一步与非毒性的药学上可接受的情性载体结合。

其他方面，本发明提供了加速哺乳动物止痛或消炎反应开始的方法和增强哺乳动物止痛、消炎或解热反应的方法。

#### 发明的详细描述

本发明组合物和方法中使用的非麻醉止痛剂或非甾体消炎剂可选自如下的具有止痛、消炎或解热的物质：

- [1]丙酸衍生物；
- [2]乙酸衍生物；
- [3]天酸衍生物；
- [4]奥昔康 (oxicams) ；
- [5]水杨酸衍生物；和
- [6]吡唑啉酮。

在本发明的组合物和方法中，尽管这些化合物中的一些现在主要用作消炎剂而另一些主要用作止痛剂，但是事实上大部分所关注的化合物同时具有止痛和消炎活性并且其中很多化合物还具有解热活性，以合适的剂量使用时可满足任何一种或全部上述目的。上述[1]到[4]组合物典型地含有羧酸官能团；但是有时使用的是这些酸的药学上可接受的盐，例如钠盐。

不论止痛、消炎或解热药的化学结构如何，优选使用对抑制 COX - 2 具有高度选择性，即具有尽可能专一的 COX - 2:COX - 1 抑制活性的消炎药，或优选下面的 1。参见 John Vane 的 “Towards a

“better aspirin”, Nature, Volume367, 1994年1月20日, 215 - 216页, 该文献报导有证据支持下面的假设: 这些化合物的不希望的副作用如 对胃壁的刺激和对 NSAIDs 的肾毒性作用是由于它们对 COX - 1 的抑制, 而消炎(治疗)作用是由于它们对 COX - 2 的抑制。文献报导双氯芬酸的 COX - 2:COX - 1 活性比为 2.2 而美洛昔康为 0.33, 显然本发明选择这样的产品。

这里使用的丙酸衍生物包括, 但不限于, 布洛芬, 萘普生, 苯噁洛芬, 氟吡洛芬, 非诺洛芬, 芬布芬[有时被看作为丁酸衍生物], 酮洛芬, 吲哚洛芬, 吡咯芬, 卡洛芬, 噁丙秦, 普拉洛芬, 舒洛芬, 阿明洛芬, 塞洛芬酸和布氯酸。具有相似的止痛和消炎作用的结构上相关的丙酸衍生物也应包括在这一组中。目前丙酸组优选的药物包括布洛芬, 萘普生, 氟吡洛芬, 非诺洛芬, 酮洛芬和芬布芬。

因而, 这些限定的“丙酸衍生物”为具有典型地直接或经羰基连接在环系的, 优选芳环系统上的游离 - CH(CH<sub>3</sub>) COOH 或 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH 基[也可为药学上可接受的盐基团, 例如 - CH(CH<sub>3</sub>)COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> 或 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>]的非麻醉止痛剂/非甾体消炎剂。

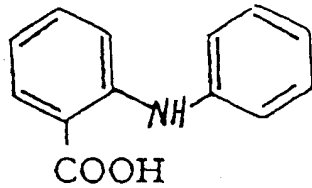
这里使用的乙酸衍生物包括, 但不限于, 吲哚美辛, 舒林酸, 托美丁, 佐美酸, 双氯芬酸, 阿氯芬酸, 异丁芬酸, 伊索克酸, 阿西美辛, 芬替酸和环氯茛酸。具有相似的止痛和消炎作用的结构上相关的乙酸衍生物也应包括在这一组中。目前乙酸组中优选的药物包括托美丁, 佐美酸钠, 舒林酸, 吲哚美辛以及特别是双氯芬酸钠。

因而, 这里限定的“乙酸衍生物”为具有典型地直接连在环系, 优选芳环或杂芳环系统上的游离 - CH<sub>2</sub>COOH 基(也可为药学上可接受的盐基团, 例如 - CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)的非麻醉止痛剂/非甾体消炎剂。

这里使用的灭酸衍生物包括, 但不限于, 甲芬那酸, 甲氯芬那酸, 氟芬那酸, 尼氟灭酸, 和托芬那酸。具有相似的止痛和消炎作用的结构上相关的灭酸衍生物也应包括在这一组中。目前灭酸组中优选的药物包括甲芬那酸和甲氯灭酸钠, 特别是甲氯芬那酸钠盐。

因而, 这里限定的“灭酸衍生物”为具有如下基本结构的非麻醉

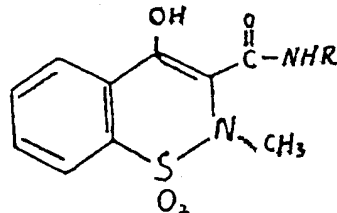
止痛剂/非甾体消炎剂:



其中该基本结构上可具有各种取代基，并且其中游离 - COOH 基也可为药学上可接受的盐的基团，例如 - COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>。

这里使用的 奥昔康 类包括但不限于，美洛昔康，吡罗昔康和伊索昔康。具有相似的止痛和消炎作用的结构上相关的“奥昔康”类也应包括在这一组中。该组中优选吡罗昔康。

因而，这里限定的“奥昔康”为具有如下通式的非麻醉止痛剂/非甾体消炎剂:



其中 R 为芳基或杂芳基环系。

这里使用的水杨酸衍生物包括，但不限于，阿斯匹林，二氟尼柳，醋水杨胺，水杨酰胺。

这里使用的吡唑啉酮类包括但不限于苯基保泰松。

本发明提供在需要治疗的哺乳动物体内加速及增强止痛和消炎反应的药物组合物，该组合物包括止痛和消炎有效量的活性药物组分及其活性药物增强辅助剂，该活性药物包括麻醉止痛剂或选自丙酸，乙酸，灭酸，和水杨酸衍生物，奥昔康，吡唑啉酮及其药学上可接受的盐的 NSAID，上述辅助剂基本包括活性药物止痛和消炎加速及增强有效量的、药学上可接受的液体或固体或半固体溶剂中的一氧化二氮溶液。

本发明也提供了一种在需要治疗的哺乳动物体内加速及增强止痛和消炎反应的有利的方法，该方法包括对该哺乳动物有机体使用止痛和消炎有效量的药物组合物的单位剂量，该药物组合物包括活性药物组分及其活性增强辅助剂，该活性药物包括麻醉止痛剂或选自丙酸，

乙酸，灭酸，和水杨酸衍生物，奥昔康，吡唑啉酮及其药学上可接受的盐的 NSAID，上述辅助剂基本包括活性药物止痛和消炎加速及增强有效量的药学上可接受的液体或固体或半固体溶剂中的一氧化二氮溶液。

消炎剂也可包括糖皮质激素，例如，泼尼松。

本发明使用的麻醉止痛剂为口服活性的麻醉激动剂和麻醉激动-拮抗剂[即具有止痛作用的拮抗剂]。适于本发明使用的麻醉激动剂包括口服止痛有效的吗啡类，度冷丁类和美沙酮类，显然包括可待因，羟考酮，氢吗啡酮，左啡诺，度冷丁，右丙氧芬和美沙酮。适用于本发明的激动-拮抗剂包括口服止痛有效的吗啡类拮抗剂，显然包括丙吡兰和丁丙诺啡；以及口服止痛有效的烯丙吗啡类拮抗剂，显然包括喷他佐辛，纳布啡和布托啡诺。另一个合适的激动-拮抗剂为美普他酚。在很多情况下，本发明使用药学上可接受的酸的加成盐形式的麻醉止痛剂。例如硫酸可待因，磷酸可待因，盐酸羟考酮，羟考酮对苯二酸盐，盐酸氢吗啡酮，酒石酸左啡诺，盐酸度冷丁，茶磺酸丙氧芬，盐酸美沙酮，富马酸丙吡兰，盐酸丁丙诺啡，盐酸纳布啡和盐酸美普他酚。本发明可使用的其他麻醉止痛剂包括地匹哌酮，芬太尼，氢可酮，阿片全碱和替利定。

上述消炎剂中未提到的可用于本发明的非麻醉止痛剂还包括对乙酰氨基酚(也称作 paracetamol)，丁苯羟酸，非那西丁。

上述药品中的一些也为解热剂，如对乙酰氨基酚和吲哚美辛，以及也可用于本发明的其他解热剂，如非那西丁。

本申请使用的术语“选择的 NSAID”指任何落在上述六个结构类型中的非麻醉止痛剂/非甾体消炎剂。相似地，本申请使用的术语“选择的麻醉止痛剂”指任何具有口服活性的麻醉激动剂和麻醉拮抗剂。下面讨论中为简单明了而使用术语“选择的 NSAID”和“选择的麻醉止痛剂”。

当按照本明使选择的 NSAID[或选择的麻醉或非麻醉止痛剂或解热剂]与一氧化二氮结合时,产生了下列意想不到的效果:

- [1]选择的 NSAID[或选择的麻醉或非麻醉止痛剂或解热剂]对哺乳动物的止痛或消炎作用更快地产生;
- [2]产生相同的止痛或解热消炎作用需要更少量的选择的 NSAID[或选择的麻醉或非麻醉止痛剂或解热剂]; 以及
- [3]在所有的剂量下, 均可达到较大的止痛, 消炎或解热反应。

对于忍受疼痛的患者来说, 从服用药物到有效的减轻的开始之间的时间无疑是最重要的。本发明人发现溶液中的一氧化二氮可非常显著地缩短止痛反应的开始时间(即大大地加速其开始); 而且这完全是意想不到的。同样, 对患有炎症, 例如风湿性关节炎或骨关节炎的病人来说按照本发明的方法大大地缩短药理反应开始时间也是极其重要的, 这不仅是由于它可加速对疼痛的缓减, 也由于它更能对炎症疾病其他方面, 例如早晨僵硬的缓减。

另外, 一氧化二氮能增强止痛或消炎反应, 即能大大地减少达到预定的止痛, 消炎或解热反应所需的选择的 NSAID(或选择的麻醉或非麻醉止痛剂或解热剂)的量, 也是意想不到的, 是本发明的重要方面。这个意想不到和重要的发现将使目前作为人类止痛、消炎或解热剂的选择的 NSAID(或选择的麻醉或非麻醉止痛剂或解热剂)的建议剂量大大降低。使用剂量的降低转而将降低有害副作用的发生和/或严重程度。另外, 在给定剂量水平上, 将达到更强的止痛, 消炎或解热反应。

尽管本发明组合物优选口服使用, 但是它们也可以其他已知的止痛剂给药方式, 例如栓剂, 乳膏, 油膏, 透皮药垫、颊垫, 或经鼻给药制剂, 配制及给药。

本发明组合物可以任何适于选择的 NSAID 和/或选择的麻醉止痛剂组分给药的途径, 例如口服, 直肠或透皮方式, 非常便利地对哺乳动物给药。优选地, 本发明组合物可与任何合适的无毒的药学上可接受的情性载体材料一起配制。载体材料为药剂领域技术人员已知的材料。对于本领域技术人员, 可参见“ REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES ”(第 14 版),1970。在典型的口服制剂, 例如片剂或胶囊中, 止痛或消炎有效量的选择的 NSAID 和足

以增强止痛或消炎反应或加速其开始的量的一氧化二氮，或者止痛有效量的选择的麻醉或非麻醉止痛剂和足以增强止痛反应或加速其开始的量的一氧化二氮，或者止痛有效量的选择的麻醉止痛剂和足以增强止痛反应的选择的NSAID以及足以进一步增强止痛反应或加速其开始的一氧化二氮，与任何口服无毒的药学上可接受的惰性载体如乳糖，淀粉(药用级)，磷酸二钙，硫酸钙，高岭土，甘露糖醇和粉状糖结合。另外，如果需要，也可加入合适的粘合剂，润滑剂，崩解剂和着色剂，芳香剂和调味剂。典型的粘合剂包括淀粉，明胶，糖如蔗糖、糖蜜和乳糖，天然和合成胶如阿拉伯胶，藻酸钠，爱尔兰苔提取物，羧甲基纤维素，甲基纤维素，聚乙烯吡洛烷酮，聚乙二醇，乙基纤维素和蜡。用于这些剂型的典型的润滑剂包括，但不限于，硼酸，苯甲酸钠，乙酸钠，氯化钠，亮氨酸和聚乙二醇。合适的崩解剂包括，但不限于，淀粉，甲基纤维素，琼脂，膨润土，纤维素，木粉(wood products)，藻酸，瓜耳胶，柑桔浆，羧甲基纤维素和月桂基硫酸钠。如果需要，可在剂量单位形式中加入常规的药学上可接受的染料，即标准的FD&C染料。也可加入甜味剂，芳香剂和防腐剂，特别是在配制液体剂型时使用，例如配剂，悬浮剂或糖浆。另外，当配制的剂型是胶囊时，除上述各种物质外，还可含有液体载体如脂肪油。各种其他物质可作为涂层存在，另外它可修饰剂量单位的物理形式。例如，可用片胶，糖或二者对片剂，丸剂或胶囊涂层。这样的活性成分；一般地活性组分占剂量单位总重量的约2%到约60%。

本发明特别提供了一种局部用药制剂，其中包括至少一种非甾体消炎剂，至少一种选自油酸，亚油酸， $\alpha$ -亚麻酸， $\gamma$ -亚麻酸，花生四烯酸及其低级烷基酯的必需脂肪酸或其酯，以及溶解在皮肤病学上可接受的载体中的一氧化二氮的混合物。

关于这种剂型，现已令人惊奇地发现当在这种剂型中使用化合物双氯芬酸钠，一种已知在局部给药剂型中活性相对较低的化合物时，可在活性组分用量较低的情况下，对很多疼痛病症产生迅速而持久的缓减作用。

本申请使用的术语“低级烷基酯”指醇部分最多具有六个碳原子的酯。

优选的本发明组合物为用一氧化二氮饱和的组合物。

另外，优选的本发明组合物中必需脂肪酸组分包括上文列出的脂肪酸的酯的混合物。而且，在最优选的本发明组合物中，脂肪酸组分由被称为维生素 F 的配合物组成，关于这一点优选地使用称为维生素 F 乙酯的酯形式的维生素 F。该产品可从市场上得到，商品名称为 Vitamin F Ethyl Ester CLR 110 000 Sh.L.U./g，产自 CLR Chemicals Laboratorium Dr. Kurt Richter GmbH of Berlin, Germany。该产品中典型的脂肪酸分布状态如下：

< C <sub>16</sub>	:	0 %
C <sub>16-0</sub>	:	8,3 %
C <sub>18-0</sub>	:	3,5 %
C <sub>18-1</sub>	:	21,7 %
C <sub>18-2</sub>	:	34,8 %
C <sub>18-3</sub>	:	28,0 %
> C <sub>18</sub>	:	1,6 %
未知的	:	2,1 %

更优选的制剂中加入了称为二十碳五烯酸(C<sub>20:5</sub> ω 3)和二十二碳六烯酸(C<sub>22:5</sub> ω 3)的长链脂肪酸，该产品可从 Roche Lipid Teohnology 得到，商品名为“Ropufa '30' n - 3oil”。

### 发明的实施例

下列实施例只是为了说明本发明的，而不是限制本发明的范围。

#### 实施例 1

##### 一氧化二氮溶液的制备

在 20 °C(室温)下，在压力容器中加水至其工作体积。经流动阀和

压力调节器使该容器与一氧化二氮气源连接。以 2 bar 的压力在 48 小时内向密闭的容器内输送一氧化二氮，已测定在上述温度及压力下在那么长的时间内水可被一氧化二氮所饱和。

将所得溶液装瓶储存而用于以下的制剂和应用中。

## 实施例 2

### 一氧化二氮/维生素 F 乳剂的制备

将 30g 如上所述的维生素 F 乙基酯与 10g chremaphor, 2.2g 对羟苯甲酸甲酯, 0.08g 丁基羟基茴香醚, 0.23g 丁基羟基甲苯在 80 °C 下搅拌混合。

在室温下通过搅拌使 2.5g 丙基对羟苯甲酸钠和 2.5g Germall 115(Imidurea)溶于 942.5g 备用的一氧化二氮溶液中。

通过搅拌使上述油性组合物在水溶液中乳化，形成备用的一氧化二氮/维生素 F 乳剂。

## 实施例 3

### 含吲哚美辛的局部洗剂的制备

通过在油性组合物在水溶液中乳化前加入而将一克吲哚美辛包含于上面实施例 2 所述的备用的一氧化二氮/维生素 F 乳剂中。将作为触变剂的 Keltrol (约 9g) 加入最终的组合物而得到所需粘度的乳剂。

重新计算其他组分的量，使最终组合物中吲哚美辛的浓度为 0.1%，即 1mg/g。

## 实施例 4

### 含布洛芬的制剂的制备

通过用 8g 布洛芬代替 1g 吲哚美辛并使用 935.5g 备用的一氧化二氮溶液，按与实施例 3 相同的方式制备含布洛芬的制剂。

所得制剂中含 8mg/g 布洛芬。

## 实施例 5

### 双氯芬酸钠制剂的制备

除将 10.8g 双氯芬酸钠加入一氧化二氮水溶液而不是如吲哚美辛加入油外，以与实施例 3 相同的方式制备双氯芬酸钠制剂。再次调节其他组分的量，使最终制剂中含 10.8mg/g 双氯芬酸钠，以双氯芬酸钠作为主剂表示为 1g/100g。

## 实施例 6

### 牙科药垫的制备

将不含 Keltrol 的按实施例 3 制备的含吲哚美辛的乳剂浸渍在从用作化妆清洁垫的编织棉垫切下的条上。每条长 50mm 高 10mm，浸渍 0.5ml 无 Keltrol 的实施例 3 的乳剂。因而每条各含 0.5mg 吲哚美辛。将浸渍过的药垫包装在密封的 PVC 小袋中。

## 临床评价

### 病例 1

#### 偏头痛治疗中使用一氧化二氮与 阿斯匹林和磷酸可待因

一位高加索妇女，25 岁，患有周期发作的偏头痛。给该患者两片市场上购得的阿斯匹林片(即 1000mg 阿斯匹林+16mg 磷酸可待因)，将其压碎并悬浮在备用的一氧化二氮溶液(如实施例 1 所述)中，在预期的偏头痛发作开始时，如感觉眼前有圆点及轻微头痛时，服用该药。10 分钟内头痛缓解并且偏头痛没有发作。

以前曾尝试通过单独使用普通水中的相同的阿斯匹林片，同样在开始阶段防止偏头痛发作，证明对该患者无效。同样单独服用一氧化二氮溶液也未能防止偏头痛的发作。

### 病例 2

牛皮癣性关节炎的治疗中使用一氧化二氮，  
维生素 F 和吲哚美辛局部给药制剂

一位 50 岁的高加索妇女，患有牛皮癣性关节炎，以前曾使用金注射液，双氯芬酸钠注射剂，可的松注射剂治疗，并且住院治疗过。这些治疗收效甚小，该患者步行都非常困难。

将上述实施例 3 的制剂以 4 小时的间隔用于患病的关节处，如此处理两天后明显缓解了关节肿胀，患者竟可以自然的步态步行 1 公里。

缓减是短暂的，为了保持患者的良好状态必须继续治疗。患者反映该制剂比市场上购得的吲哚美辛的含量为 10mg/g，即为本发明制剂含量的 10 倍的软膏更有效。

### 病例 3

关节炎和背痛的治疗中使用含一氧化二氮，  
维生素 F 和布洛芬的局部给药制剂

一位近 50 岁的高加索男子，由于关节炎的折磨曾经历四次膝关节手术，该患者也患有严重的背痛以致于夜里很难享受到超过 1 到 2 小时的睡眠。

将上述实施例 4 的制剂作为洗剂，每四小时在患者的背部使用一次，一天内患者反映有所缓减。第一天治疗后，患者竟在一周内不需要进一步的治疗。

患者以前在使用市售双氯芬酸浓度高的(典型地为 116mg/g)，即比本发明制剂中该药浓度的 10 倍的市售双氯芬酸制剂时，未感觉到相同或相等程度的缓减。

### 病例 4

牙周痛治疗中使用含一氧化二氮，  
维生素 F 和布洛芬的颊用制剂

一位 40 多岁的高加索男子，由于牙周手术而感到严重的疼痛。将含 8mg 布洛芬而不是 0.5mg 吲哚美辛的实施例 6 所述的药垫施用于

疼痛部位的牙龈，数分钟后疼痛缓减。

由于患者在这次处理 4 小时前曾服 2 片市售口服制剂，其中每片含 200mg 布洛芬，250mg 扑热息痛和 10mg 磷酸可待因，但疼痛未有明显缓减，因此上述结果是特别显著的。

### 病例 5

使用含一氧化二氮、维生素 F 和  
吲哚美辛的颊用制剂治疗牙龈炎

选取 10 名牙齿处理后患有单纯牙龈炎的志愿者的随机样本。各个患者领取六条[6]实施例 6 所述的浸渍药液的条，按下面指示处置：

- [1] 将该药条贴于炎症区，保持，直到疼痛缓减。
- [2] 测量并记录疼痛完全缓减所需的精确时间。
- [3] 测量并记录每次使用后止痛效果的持续时间。
- [4] 记录所有的不良效果。
- [5] 记录缓减疼痛以外的所有效果。
- [6] 估计并记录对肿胀的作用。
- [7] 如疼痛再次发生，重复上述步骤。

### 调查结果

试验结果列于表 1 和 2。

从表 1 中发现：

- [1] 完全止痛所需的平均时间为 53 秒。
- [2] 连续使用时，达到完全止痛的作用时间逐渐减少。
- [3] 仅三个病人需要使用六次。
- [4] 平均总的药物释放量为每个病人 2.5mg。

患者编号	止痛作用所需时间 (秒)					
	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	第 5 次	第 6 次
1	45	50	45			
2	55	45	65	55	40	
3	65	60	65	55	45	45
4	35	40	35	45		
5	95	80	85	90	75	
6	50	45	40	40	35	
7	45	50	45	45	40	40
8	70	70	65	70	60	65
9	45	50	45	40	35	
10	50	60	75	50	45	
平均	55.5	55	56.5	54.44	46.88	50

从表 2 中发现:

- [1] 每次使用后平均止痛持续时间为 7.2 小时。
- [2] 从第一次使用的 5.78 小时到最后一次的 8.17 小时, 平均止痛作用持续时间增加了 41%。
- [3] 治疗所需总时间的平均值为 36.6 小时, 也可换算为 1.5 天。
- [4] 每个病人每天所需吲哚美辛的总量为 1.67mg。

患者编号	止痛作用持续时间 (小时)					
	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	第 5 次	第 6 次
1	5.5	7	10			
2	4	5	5.5	6.75	7.25	
3	6.5	5	7.5	7.25	8	9.5
4	6	6.5	7.5	10.5		
5	4	4	5.5	7	9.5	
6	6.75	7.25	7.25	8.5	8.75	
7	6.5	6	7	7.25	6.5	7.5
8	4.5	6	5.5	7	7.25	7.5
9	6.5	5	7	7.5	7.75	
10	7.5	8.5	8	9.5	10	
平均	5.78	6.03	7.08	7.92	8.13	8.17

总而言之，病人的意见如下：

- [1] 没有感觉到副作用。
- [2] 7 位患者感觉有轻微的麻木。麻木期限于几分钟内。但是，考虑到它带来的舒适的感受，这是可以接受的副作用。
- [3] 所有患者的炎症都得到相当大的缓减，并且只有 2 位患者需要超过六次的治疗。

#### 结论

从上述可以得出：

- [1] 有充分理由使人相信本发明的治疗方法提供了一种有效的剂量降低的口服 NSAID 治疗颊区炎症的选择性方法。
- [2] 尽管在该项实验中未采用按常规治疗的对照组，但实验结果足以使我们相信这种治疗的效果确实超过常规治疗。

### 病例 6

#### 使用含一氧化二氮、维生素 F 和双氯芬酸钠的局部给药制剂治疗偏头痛

一位 48 岁的高加索妇女，她的偏头痛病史很长，病情相当严重，常常与视觉障碍以及畏光和畏声相关，她偏头痛发作时由神经科专家检查过，她已相当痛苦。该患者的发作与经期及某些痛经有关。在她的颞部，额区以及上颈和枕区使用约 5cc 实施例 5 的双氯芬酸钠制剂。十分钟后在相同的区域再次使用该制剂，此后十五分钟内，她令人惊奇地表示疼痛已经完全消失。

以前她常在偏头痛综合症发作时服用 2 片 Disprins<sup>®</sup>(各含 300mg 阿斯匹林)，大多数情况下在约三十分钟后才能缓减。这种治疗不总是能取得成功。

### 病例 7

#### 使用含一氧化二氮、维生素 F 和双氯芬酸钠的局部给药制剂治疗偏头痛

病例 6 中的同一位神经科专家的另一位 53 岁的患有典型的偏头痛的高加索女性患者，从二十多岁开始，到过去的 2 到 3 年总要以不规则的间歇期，从约每月 3 或 4 次到一次，发生典型的偏头痛。没有明显的诱发因素，开始时患者感到恶心并有轻度视觉障碍如畏光。

典型的偏头痛发作期间，疼痛主要集中在 R - 颈背和枕部，但也发生于 R - 颞和额区，这些症状产生约 20 分钟时，在上述区域使用实施例 5 的双氯芬酸制剂，二十分钟内她的疼痛完全消退。

以前她已发现 Migril<sup>®</sup> 与 Voltaren<sup>®</sup> 栓剂可为她提供最佳的缓减效果，疼痛消退平均需要半小时。在本发明的治疗方法中不需要这些药品。

### 病例 8

使用含一氧化二氮、维生素F和双氯芬酸钠的  
局部给药制剂治疗多型性疹和晒伤后炎症

一个皮肤很白的9岁的白肤金发碧眼女孩，夏日期间在她的胸部和肩部出现疹子。它们只发生在阳光暴露部位。该症状被诊断为多型性疹。再次暴晒后症状加重，她又在阳光下呆了很短时间后的几天里，炎症更加严重，很痒很疼。在患病部位使用实施例5的双氯芬酸制剂后五分钟内，痒疼症状完全消失。一天后疹完全消失。

病例9

使用含一氧化二氮、维生素F和双氯高灭  
酸的局部制剂治疗膝部手术后的疼痛

一位做过膝部复位手术的七十多岁的老先生，五个星期后仍觉疼痛，仍需使用拐杖，但他主要抱怨夜里不舒服。这段时期必须定时服用缓减疼痛的药片。他的睡眠方式被严重影响，结果病人同时必须服用促进睡眠的药片。他反映在服用市售的含双氯芬酸二乙基铵，浓度为1.16/100g，即以双氯芬酸表示约为1g/100g的胶状制剂后，缓减效果非常差。

首次使用实施例5的双氯芬酸钠制剂后数分钟患者感觉基本上缓解了，进一步用药后，他在夜里可以两到三小时的周期睡眠，这对他来说是个很大的进步。这一效果仅是通过在膝部涂一点洗液而获得的。3星期后，使用上述制剂后夜里可以得到更长时间的缓解。由于使用了上述制剂，患者已不再需要接受任何其他类型的药物。

病例10

关于关节病治疗中的一氧化二氮、维生素F  
和双氯芬酸钠的导向性研究

在多年从事研究的风湿病学家的指导下，对患有各种原因引起的关节炎的病人，对实施例5的双氯芬酸钠制剂的效果进行了导向性的、无对照的研究。患者选自他广泛的医疗实践，其中大部分数年以来尝

试过各种制剂。

在身体的患病部分按每天3到4次，每次5 - 15ml的量使用实施例5的制剂。

由单纯的患者和医生总的评估而完成效果的测量，因此该结果具有主观性因素。但是，事实上70%的患者报出了确定的结果(33%为“非常好”而37%的为“较好”)，考虑到这些患者大部分已患病多年，治疗的效果是很有意义的。一些患者反映出非常好的效果，仅有两名患者反映治疗后效果较差。

进行调查的风湿病学家认为副作用很小，发现该产品给人特别的印象是它看起来可以加速作用的开始 - 特别有利于所争论状况的病人的治疗。

这些肯定的结果必然使本申请人认为该制剂完全适合于对骨关节炎和风湿性关节炎的患者的对照试验。

### 病例 11

#### 使用含一氧化二氮，维生素 F 和甲芬那酸 的口服制剂治疗发热与疼痛

配制甲芬那酸在实施例2的备用的一氧化二氮/维生素 F 乳剂中的口服悬浮液，使其浓度为 15mg/5ml，也就是说它的浓度大大小于市售甲芬那酸制剂 50mg/5ml 的浓度。

用该制剂代替通常使用的含甲芬那酸的专卖药品对三个9到12岁的小孩给药。给药前的病情是发热到疼痛和头痛，剂量按较高浓度的专卖药品的效果而给定。

所有情况下疼痛开始缓解以及发热开始降低所用的时间都比使用专卖制剂的短。

作用持续时间与专卖药品相同。

仅有一例需要在24小时给药两次以上，但总的投药量仍少于一般的专卖药品。

这一结果更有力地说明，该制剂吸收度更高，因而较小的剂量可

达到相同或更好的效果。

### 病例 12

使用含一氧化二氮，维生素 F 和萘普生的  
局部给药制剂治疗关节痛和运动损伤

配制实施例 2 的乳剂中的含 5% 萘普生的局部给药制剂，将其用于 3 名风湿性关节炎的患者以及两名轻度运动损伤的患者，一个伤在膝部一个伤在肩部。所有风湿性关节炎患者均反映被治疗的关节运动性增强，疼痛减弱以及肿胀明显减轻。

一位患者感到这种治疗的效果好于关节内类固醇注射。另两位患者感觉疗效等于一般的口服消炎剂治疗。

所有这些患者的顺从性均好于一般口服 NSAID 的治疗，因为使用表面药品他们没有感觉到刺激胃的副作用。

在开始用药的两天内两名运动损伤患者已经恢复了他们的正常机能。缓减疼痛是在最初 15 分钟内实现的而且持续了大约六小时。

膝部损伤(从自行车运动)的第一位患者在第二天便能无跛行走路，但那时感觉还不能恢复自行车运动。

肩部损伤加重(射箭时受伤)的第二位患者在一周内便能恢复他的运动。他反映以前即口服或局部使用 NSAID，也使用其他药品和处治方法而且不运动，几个星期后才能达到这样的恢复。

### 病例 13

使用含一氧化二氮，维生素 F 和舒林酸  
的局部给药制剂治疗牛皮癣性关节炎

配制实施例 2 的乳剂中的含 5% 舒林酸的局部给药制剂并将其用于牛皮癣性关节炎患者。

这些病人已经接受过表面使用 NSAID 及口服 NSAID 的治疗，感觉上述实验材料的效果与口服产品相似，好于以前的局部给药治疗，而且作用开始快于以前所有试过的产品。

作用持续时间也明显长于其他局部给药的 NSAID。与口服给药比较的作用持续时间难于确定，这是因为它们通常的口服药剂包括每天一次的长效制剂。与长效口服制剂相比本试验材料每天的总投药量大大降低，患者感到如此低的系统剂量有利于他们执行治疗。

#### 病例 14

使用含一氧化二氮，维生素 F 和二氟尼柳的  
局部给药制剂治疗牛皮癣性关节炎、  
风湿性关节炎和晒伤炎症

配制实施例 2 的乳剂中的含 3% 二氟尼柳(diflusal)的局部给药制剂并将其用于牛皮癣性关节炎，风湿性关节炎和晒伤炎症患者。

一位双手都患风湿性关节炎的患者反映用药两分钟内疼痛减轻，两个腕关节运动性大大增强。同一天她无痛的状况下恢复了印刷公司校对日常文书的工作。以前她需要在腕关节以及第一和第二指之间的关节内注射皮质类固醇。这些注射的痛苦使她不愿继续治疗。

两位由于严重晒伤而产生炎症的患者反映使用一次该组合物后疼痛完全停止。他们不需要再次用药，直到第二天醒来，然后仅鉴定为“可能有病”，因为发红尚未完全褪去。两个患者均没有发展为水疱。

牛皮癣性关节炎患者的感受与使用舒林酸时相似，没有明显的区别。

#### 病例 15

使用含一氧化二氮，维生素 F 和  
美洛昔康的口服制剂治疗腹痛

一位由于术后腹粘连导致腹痛的患者定时服用两粒含有作为活性组分的美洛昔康的市售片剂以缓解疼痛。将这些片剂压碎并用 15ml 实施例 2 的一氧化二氮/维生素 F 乳剂冲服后，该患者感觉缓解疼痛比用普通的水冲服，甚至使用碎片剂更迅速。用一氧化二氮饱和水溶液冲服压碎的美洛昔康片时也有这样的结果。

## 实验

### 实施例 5 制剂中双氯芬酸钠的体外释放

用与 USP 溶出仪有关的装置测量按实施例 5 所述制备的洗液制剂中的双氯芬酸钠的体外释放。按照规定程序将溶出池(增强剂池)的贮液器用洗液充满并用膜(乙酸纤维素; 0.4  $\mu\text{m}$  微孔大小)覆盖, 仔细排除洗液和膜之间的空气泡。将池覆盖并将其置于含接受介质(pH6.8 的磷酸缓冲液;190ml)的溶出容器中。搅打速度为 100rpm。在 30,60,120,240 和 360 分钟时用微量吸量管吸取 250  $\mu\text{l}$  样品。通过 HPLC 分析样品中的双氯芬酸。

## 结果

将释放实验做六次, 计算各分析点的平均释放率。

测得的双氯芬酸钠从制剂中释放的释放率(或流出)为 122  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{0.5}$ , 这是相当高的数值, 因为活性组分从大多数软膏中释放的释放率, 不考虑活性组分种类, 一般约低 10 倍, 即约 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{0.5}$ 。这个高释放率可能是上文提到的加速缓减的开始的原因。但是, 到目前为止还未弄清吸收机理, 但显然本发明制剂使活性组分迅速释放, 因而也就提高了透皮吸收的能力。