

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480022099. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/545 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 6 日

[11] 公开号 CN 1829510A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 15/14 (2006.01)

[22] 申请日 2004. 7. 19

[21] 申请号 200480022099. X

[30] 优先权

[32] 2003. 7. 31 [33] US [31] 60/492,121

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002461 2004. 7. 19

[87] 国际公布 WO2005/009436 英 2005. 2. 3

[85] 进入国家阶段日期 2006. 1. 28

[71] 申请人 法马西亚和厄普乔恩公司

地址 美国密歇根州

[72] 发明人 南希·J·布里滕

尼基·A·沃尔德伦

杰弗里·L·沃茨

约翰·W·哈尔伯格

约翰·W·伯恩斯第二

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 10 页 说明书 31 页

[54] 发明名称

抗炎剂的可分散性制剂

[57] 摘要

提供治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症性疾病的方法，所述器官比如产乳汁动物的乳房或受治疗者的耳。本发明也涉及根据本发明方法适合于输注到该器官的可分散性药物组合物，以及制备这样的组合物的方法。

1. 一种治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症疾病的方法，该方法包括通过该外口给药包括抗炎剂的药物组合物于该器官，
5 所述的组合物还包括载体，该载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体；以及与所述抗炎剂联合治疗给药第二种药物，该第二种药物选自抗菌剂，镇痛药，解热药，麻醉剂，钠通道阻滞剂，抗肿瘤剂，和抗水肿剂，其中第二种药物以不同于该抗炎剂的给药途径来给药。

10 2. 权利要求 1 的方法，其中该含有流体的器官是产乳动物的乳房，并且其中组合物以乳房内输注来给药。

3. 权利要求 2 的方法，其中该炎症疾病与乳腺炎有关。

4. 权利要求 1 的方法，其中该含有流体的器官是受治疗者的耳，并且其中组合物以输注入耳来给药。

15 5. 权利要求 4 的方法，其中该炎症疾病是与选自下列的耳疾病相关：外耳炎，中耳炎，耳漏，急性乳突炎，与耳手术操作相关的感染，耳硬化，耳痛，耳疼，耳炎症，耳出血，莱尔马耶综合征，梅尼尔病，前庭神经元炎，良性阵发性体位性眩晕，耳部带状疱疹，拉姆齐·亨特综合征，病毒性神经元炎，神经节炎，膝状疱疹，迷路炎，包括化脓性迷路炎和病毒性内淋巴迷路炎，
20 炎，外淋巴瘘，老年性耳聋，药物诱导的耳毒性，听神经瘤，气压损伤性中耳炎，传染性鼓膜炎，大疱性鼓膜炎，耳赘生物，鳞状细胞癌，基底细胞癌，其他的耳的癌症，癌变前耳的疾病，非嗜铬性神经节细胞瘤，化学感受器瘤，颈静脉球瘤，鼓室球瘤，软骨膜炎，耳湿疹样皮炎，恶性外耳道炎，软骨膜下血肿，耵聍腺瘤，耵聍栓塞，皮脂囊肿，骨瘤，瘢痕瘤，耳鸣，眩晕，骨膜感染，中耳炎，耳疖，岩锥炎，传导性和感觉神经性听力丧失，硬膜外脓肿，横窦血栓形成，硬脑膜下积脓，耳炎性脑积水，丹迪综合征，大疱性鼓膜炎，弥散性外耳炎，夹杂物，阻塞性角化病，耳真菌病，外伤，急性气压性中耳炎，急性咽鼓管阻塞，耳痛，和其并发症。

6. 权利要求 4 的方法，其中该炎症疾病是与选自下列的耳疾病相关：
30 外耳炎、中耳炎、耳漏以及具有与耳手术操作相关的炎症部分的感染。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述的第二种药物的所述的载体包括(a)水

可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油, (b)微晶蜡, 和(c))药学上可接受的非水性载体。

8. 权利要求 1 的方法, 其中所述的第二种药物包括抗菌剂。

9. 权利要求 10 的方法, 其中该抗菌剂选自以下的药物, 及其互变异构体、立体异构体、旋光异构体、盐、水合物和前药: 天然的和合成的青霉素型抗生素, 头孢菌素类, 大环内酯类, 林可酰胺类, 截短侧耳素类, 多肽类, 多粘菌素类, 磺胺类, 氯霉素, 甲砒霉素, 氟苯尼考, 四环素型抗生素, 喹诺酮类, 氟喹诺酮类, 硫母林, 环丙沙星, 粘菌素, domeclocycline, 磺胺米隆, 美他环素, 诺氟沙星, 氧氟沙星, 乙胺嘧啶, 磺胺嘧啶银, 磺胺醋酰, 磺胺异噁唑, 妥布霉素, vanemulin, 噁唑烷酮类, 糖肽类, 氨基苷类和氨基环多醇, amphenicol, 安沙霉素, carbaphenem, 头霉素, 万古霉素, 单酰胺菌素, 氧头孢烯, 全身性抗菌药物类, 抗生素型抗肿瘤剂, 硝基呋喃酮, 马波沙星。

10. 权利要求 8 的方法, 其中该抗菌剂包括噁唑烷酮。

11. 权利要求 10 的方法, 其中该噁唑烷酮选自依哌唑胺, 利奈唑胺, N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧基-1-哌嗪基)苯基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺, (S)-N-((3-(5-(3-吡啶基)噻吩-2-基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺, 2,2-二氟-N-((5S)-3-[3-氟-4-(4-乙醇酰哌嗪-1-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺和(S)-N-((3-(5-(4-吡啶基)吡啶-2-基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺盐酸化物。

12. 权利要求 8 的方法, 其中该抗菌剂包括头孢菌素。

13. 权利要求 12 的方法, 其中该头孢菌素是选自以下的药物及其互变异构体、立体异构体、旋光异构体、盐、水合物和前药: 头孢噻唑, 头孢力新, 头孢拉定, 头孢噻肟, 头孢乙腈, 头孢罗宁, 头孢呋辛, cefazidime, 头孢哌酮, cephemethcarboxylate 钠, 头孢烯, 头孢羟氨苄, 头孢唑啉钠, cefiximine, ceftaxime, 头孢噻肟, 头孢曲松, 邻-甲酰基头孢孟多, 3-乙酰基甲基-7-(iminocetamido)-cephalosporanic acid 衍生物的盐, 7-(D- α -氨基- α -(对-羟基苯基)乙酰氨基)-3-甲基-3-头孢烯-1-羧酸, syn-7-((2-氨基-1-噻唑基)(甲氧基亚胺基)乙酰基)氨基)-3-甲基-3-头孢烯-4-羧酸的盐酸盐, 头孢烯酸, 7- β -(2-(2-氨基-4-噻唑基)乙酰氨基)-3-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-四唑-5-基)硫基)甲基)-3-头孢烯-4-羧酸(新戊酰基)甲基酯, 头孢力新, 7-(D-2-萘基

甘氨酸氨基)-3-甲基-3-头孢烯-4-羧酸。

14. 权利要求 13 的方法，其中该头孢菌素是头孢噻呋或其药学上可接受的盐或形式。

15. 一种治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症疾病的方法，该方法包括通过该外口给药包括抗炎剂的药物组合物于该器官，所述的组合物还包括载体，载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体；并且所述组合物还包括选自镇痛药、解热药、麻醉剂、钠通道阻滞剂、抗肿瘤剂、和抗水肿剂的第二种药物。

16. 权利要求 4 或 15 的方法，其中该炎症疾病是与瘤形成相关的并且第二种药物包括抗肿瘤剂。

17. 权利要求 1 或 15 的方法，其中该抗炎剂选自以下药物：醋氯芬酸，阿西美辛，e-乙醚氨基己酸，扑热息痛，醋氨沙洛，乙酰苯胺，乙酰水杨酸，S-胰苷蛋氨酸，阿氯芬酸，阿氯米松，阿芬太尼，阿尔孕酮，烯丙罗定，阿明洛芬，阿洛普令，阿法罗定，aluminum bis(乙酰水杨酸盐)，安西奈德，氨基芬酸，氨基氯乙苯噁嗪酮，3-氨基-4-羟基丁酸，2-氨基-4-甲基吡啶，氨基吡酮，氨基比林，阿米西群，水杨酸铵，安吡昔康，呱氨托美丁，阿尼利定，安替比林，安曲非宁，阿扎丙宗，倍氯米松，苄达酸，贝诺酯，苯噁洛芬，苄哌吡酮，苄达明，苄吗啡，柏莫洛芬，倍他米松，倍他米松-17-戊酸酯，贝齐米特，a-没药醇，溴芬酸，对-溴乙酰苯胺，5-溴乙酰水杨酸乙酸酯，溴水杨醇，布西丁，布氯酸，布可隆，布地奈德，丁苯羟酸，丁丙二苯肼，丁丙诺啡，布他西丁，布替布芬，布托啡诺，卡马西平，卡必芬，卡洛芬，卡沙兰，三氯叔丁醇，氯泼尼松，氯乙苯噁嗪酮，水杨酸胆碱，辛可芬，桂美辛，西拉马朵，环氯茛酸，氯倍他索，氯可托龙，氯美辛，氯尼他秦，氯尼辛，氯吡酸，氯泼尼醇，clove，可待因，溴甲基可待因，磷酸可待因，硫酸可待因，可的松，可的伐唑，克罗丙胺，克罗乙胺，环佐辛，地夫可特，去氢睾酮，地素吗啡，地奈德，去羟米松，地塞米松，地塞米松-21-异烟酸酯，右奥沙屈，右吗拉胺，右丙氧芬，去氧皮质酮，地佐辛，地恩丙胺，diamorphone，双氯芬酸，二苯米唑，联苯吡胺，二氟拉松，二氟可龙，二氟尼柳，二氟泼尼酯，二氢可待因，乙酰二氢可待因酮，双氢吗啡，二羟基乙酰水杨酸铝，地美沙朵，地美庚醇，二甲基噻吩丁烯胺，吗苯丁酯，地匹哌酮，diprocetyl，

- 安乃近, 地他唑, 屈噁昔康, 依莫法宗, 苯乙氨茴酸, 甘草次酸, 依匹唑, 依他佐辛, 依特柳酯, 乙水杨胺, 依索庚嗪, 乙氧二氮偶氮苯, 乙基甲基噻吩丁烯胺, 乙基吗啡, 依托度酸, 依托芬那酯, 依托尼秦, 丁香酚, 联苯乙酸, 芬布芬, 芬克洛酸, 芬度柳, 非诺洛芬, 芬太尼, 芬替酸, 非普地醇,
- 5 非普拉宗, 夫洛非宁, 氟扎可特, 氟二氯松, 氟芬那酸, 氟地塞米松, 氟尼缩松, 氟尼辛, 氟诺洛芬, 醋酸氟西奈德, 醋酸氟轻松, 氟轻松, 氟考丁酯, 氟可龙, 氟苯乙砒, 氟米龙, 氟培龙, 氟吡汀, 氟泼尼定, 氟泼尼龙, 氟丙喹宗, 氟羟氢可松, 氟比洛芬, 氟替卡松, 福莫可他, 磷柳酸, 龙胆酸, 格拉非宁, 葡美辛, 水杨酸羟乙酯, 愈创蓝油烃, 哈西奈德, 卤倍他索, 卤米松,
- 10 卤泼尼松, 海洛因, 氢可酮, 氢可他酯, 氢化可的松, 醋酸氢化可的松, 琥珀酸氢化可的松, 半琥珀酸氢化可的松, 氢化可的松 21-赖氨酸酯, 环戊丙酸氢化可的松, 氢吗啡酮, 羟哌替啶, 异丁芬酸, 布洛芬, 异丁普生, 水杨酸咪唑, 吲哚美辛, 吲哚洛芬, 三苯唑酸, 异氟泼尼龙, 醋酸异氟泼尼龙 isoladol, 异美沙酮, 异尼辛, 伊索克酸, 伊索昔康, 凯托米酮, 酮洛芬, 酮咯酸,
- 15 对-乳酰乙氧苯胺, 来苯胺, 左洛啡烷, 左啡诺, 左芬啡烷, 洛芬太尼, 氯那唑酸, 氯诺昔康, 洛索洛芬, 赖氨酸乙酰水杨酸, 马泼尼酮, 甲氯芬那酸, 甲羟松, 甲芬那酸, 美洛昔康, 度冷丁, 甲泼尼松, 美普他酚, 美沙拉秦, 美他佐辛, 美沙酮, 甲氧异丁嗪, 甲基泼尼松龙, 醋酸甲基泼尼松龙, 甲基泼尼松龙琥珀酸钠, 甲基泼尼松龙 suleptnate, 甲嗪酸, 甲氧夫啉, 美托酮,
- 20 莫非布宗, 莫苯唑酸, 莫米松, 吗拉宗, 吗啡, 盐酸吗啡, 硫酸吗啡, 水杨吗啉, 麦罗啡, 萘丁美酮, 纳布啡, 烯丙吗啡, 水杨酸 1-萘酯, 萘普生, narceine, 奈福泮, 尼可吗啡, 尼芬那宗, 氟尼酸, 尼美舒利, 5'-硝基-2'-propoxyacetanilide, 去甲左啡诺, 去甲美沙酮, 去甲吗啡, 诺匹哌酮, 奥沙拉秦, 阿片, 奥沙西罗, 引脞酸, 奥沙普秦, 羟考酮, 羟吗啡酮, 羟布宗,
- 25 阿片全碱, 帕拉米松, 瑞尼托林, 帕沙米特, 喷他佐辛, 哌立索唑, 非那西丁, 苯吗庚酮, 非那佐辛, 盐酸非那吡啶, 非诺可, 苯哌利定, 非诺吡酮, 非诺啡烷, 乙酰水杨酸苯酯, 保泰松, 水杨酸苯酯, 非尼拉朵, 吡酮洛芬, 匹米诺定, 哌布宗, 哌立酮, pirofen, 吡拉唑酸, 哌肟米特, 吡罗昔康, 普拉洛芬, 泼尼卡酯, 泼尼松龙, 泼尼松, 泼尼瓦酯, 泼尼立定, 丙谷美辛,
- 30 普罗庚嗪, 普鲁米多, 丙帕他莫, 丙哌利定, 丙吡兰, 丙氧芬, 异丙安替比林, 普罗喹宗, 丙替嗪酸, 普罗沙唑, 雷米那酮, 瑞芬太尼, 甲硫利马唑,

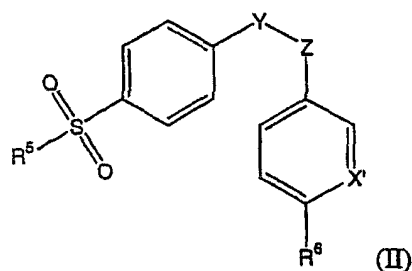
乙酰水杨胺, 水杨苷, 水杨酰胺, 水杨酰胺邻乙酸, 水杨酸, 水杨酰硫酸酯, 双水杨酯, 沙维林, 西美曲特, 舒芬太尼, 柳氮磺吡啶, 舒林酸, 超氧化物歧化酶, 舒洛芬, 琥布宗, 他尼氟酯, 替尼达普, 替诺昔康, 特罗芬那酯, 粉防己碱, 噻唑啉保泰松, 噻洛芬酸, 噻拉米特, 替利定, 替诺立定, 替可的松, 托芬那酸, 托美丁, 曲马多, 曲安西龙, 曲安奈德, 托匹星, 维米醇, 联苯丁酸, 希莫洛芬, 扎托洛芬以及佐美酸。

18. 权利要求 1 或 15 的方法, 其中该抗炎剂包括甾体。

19. 权利要求 1 或 15 的方法, 其中该抗炎剂包括非甾体抗炎药。

20. 权利要求 1 或 15 的方法, 其中该抗炎剂包括选择性 COX-2 抑制剂。

21. 权利要求 20 的方法, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是具有下式的化合物:



其中 R^5 是甲基或氨基, R^6 是氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基, X' 是 N 或 CR^7 , 其中 R^7 是氢或卤素, 并且 Y 和 Z 独立地是碳或氮原子, 是五~六员环的相邻原子, 该五~六员环在一个和多个位置被氧代、卤素、甲基或卤素甲基基团任选取代。

22. 权利要求 20 的方法, 其中该选择性 COX-2 抑制剂选自以下药物及其盐和前药: 地拉考昔, 帕瑞考昔, 塞来考昔, 伐地考昔, 罗非考昔, 艾托考昔, lumiracoxib, 2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮, (S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸, 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮, 4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 1-苄基-4-[(4-氧代哌啶-1-基)磺酰基]哌啶-4-羧酸叔丁基酯, 4-[5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

23. 权利要求 22 的方法, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是地拉考昔。

24. 权利要求 22 的方法, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是帕瑞考昔或其盐。

25. 权利要求 22 的方法, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是塞来考昔。

26. 权利要求 22 的方法，其中该选择性 COX-2 抑制剂是伐地考昔。

27. 一种药物组合物，包括载体，载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体；所述载体具有在此稳定分散的抗炎有效量的抗炎剂；还包括选自以下药物的第二种药物：

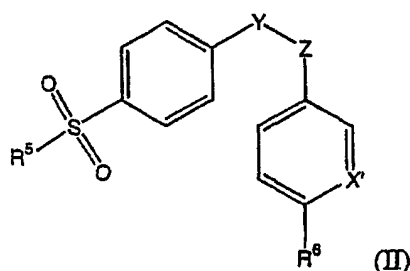
5 镇痛药、解热药、麻醉剂、钠通道阻滞剂、抗肿瘤剂和抗水肿剂。

28. 权利要求 27 的组合物，其中该抗炎剂选自以下药物：醋氯芬酸，阿西美辛，e-乙醚氨基己酸，扑热息痛，醋氨沙洛，乙酰苯胺，乙酰水杨酸，S-胰苷蛋氨酸，阿氯芬酸，阿氯米松，阿芬太尼，阿尔孕酮，烯丙罗定，阿明洛芬，阿洛泼林，阿法罗定，aluminum bis(乙酰水杨酸盐)，安西奈德，氯
10 芬酸，氨基氯乙苯噻嗪酮，3-氨基-4-羟基丁酸，2-氨基-4-甲基吡啶，氮丙吡酮，氨基比林，阿米西群，水杨酸铵，安吡昔康，呱氨托美丁，阿尼利定，安替比林，安曲非宁，阿扎丙宗，倍氯米松，苜达酸，贝诺酯，苯噻洛芬，苜哌吡酮，苜达明，苜吗啡，柏莫洛芬，倍他米松，倍他米松-17-戊酸酯，贝齐米特，a-没药醇，溴芬酸，对-溴乙酰苯胺，5-溴乙酰水杨酸，溴水杨醇，
15 布西丁，布氯酸，布可隆，布地奈德，丁苯羟酸，丁丙二苯胍，丁丙诺啡，布他西丁，布替布芬，布托啡诺，卡马西平，卡必芬，卡洛芬，卡沙兰，三氯叔丁醇，氯泼尼松，氯乙苯噻嗪酮，水杨酸胆碱，辛可芬，桂美辛，西拉马朵，环氯茛酸，氯倍他索，氯可托龙，氯美辛，氯尼他秦，氯尼辛，氯吡酸，氯泼尼醇，clove，可待因，溴甲基可待因，磷酸可待因，硫酸可待因，
20 可的松，可的伐唑，克罗丙胺，克罗乙胺，环佐辛，地夫可特，去氢睾酮，地素吗啡，地奈德，去羟米松，地塞米松，地塞米松-21-异烟酸酯，右奥沙屈，右吗拉胺，右丙氧芬，去氧皮质酮，地佐辛，地恩丙胺，diamorphone，双氯芬酸，二苯米唑，联苯吡胺，二氟拉松，二氟可龙，二氟尼柳，二氟泼尼酯，二氢可待因，乙酰二氢可待因酮，双氢吗啡，二羟基乙酰水杨酸铝，
25 地美沙朵，地美庚醇，二甲基噻吩丁烯胺，吗苯丁酯，地匹哌酮，diprocetyl，安乃近，地他唑，屈噻昔康，依莫法宗，苯乙氨茴酸，甘草次酸，依匹唑，依他佐辛，依特柳酯，乙水杨胺，依索庚嗪，乙氧二氮偶氮苯，乙基甲基噻吩丁烯胺，乙基吗啡，依托度酸，依托芬那酯，依托尼秦，丁香酚，联苯乙酸，芬布芬，芬克洛酸，芬度柳，非诺洛芬，芬太尼，芬替酸，非普地醇，
30 非普拉宗，夫洛非宁，氟扎可特，氟二氯松，氟芬那酸，二氟美松，氟尼缩松，氟尼辛，氟诺洛芬，氟轻松，氟轻松，氟轻松，氟考丁酯，氟可龙，氟苯乙砒，

氟米龙, 氟培龙, 氟吡汀, 氟泼尼定, 氟泼尼龙, 氟丙喹宗, 氟羟氢可松, 氟比洛芬, 氟替卡松, 福莫可他, 磷柳酸, 龙胆酸, 格拉非宁, 葡美辛, 水杨酸羟乙酯, 愈创蓝油烃, 哈西奈德, 卤倍他索, 卤米松, 卤泼尼松, 海洛因, 氢可酮, 氢可他酯, 氢化可的松, 醋酸氢化可的松, 琥珀酸氢化可的松, 5 半琥珀酸氢化可的松, 氢化可的松 21-赖氨酸酯, 环戊丙酸氢化可的松, 氢吗啡酮, 羟哌替啶, 异丁芬酸, 布洛芬, 异丁普生, 水杨酸咪唑, 吲哚美辛, 吲哚洛芬, 三苯唑酸, 异氟泼尼龙, 醋酸异氟泼尼龙 isoladol, 异美沙酮, 异尼辛, 伊索克酸, 伊索昔康, 凯托米酮, 酮洛芬, 酮咯酸, 对-乳酰乙氧苯胺, 来苯胺, 左洛啡烷, 左啡诺, 左芬啡烷, 洛芬太尼, 氯那唑酸, 氯诺昔康, 洛索洛芬, 赖氨酸乙酰水杨酸, 马泼尼酮, 甲氯芬那酸, 甲羟松, 甲芬那酸, 美洛昔康, 度冷丁, 甲泼尼松, 美普他酚, 美沙拉秦, 美他佐辛, 美沙酮, 甲氧异丁嗪, 甲基泼尼松龙, 醋酸甲基泼尼松龙, 甲基泼尼松龙琥珀酸钠, 甲基泼尼松龙 suleptnate, 甲嗪酸, 甲氧夫林, 美托酮, 莫非布宗, 莫苯唑酸, 莫米松, 吗拉宗, 吗啡, 盐酸吗啡, 硫酸吗啡, 水杨吗啉, 麦罗啡, 15 萘丁美酮, 纳布啡, 烯丙吗啡, 水杨酸 1-萘酯, 萘普生, narceine, 奈福泮, 尼可吗啡, 尼芬那宗, 氟尼酸, 尼美舒利, 5'-硝基-2'-propoxyacetanilide, 去甲左啡诺, 去甲美沙酮, 去甲吗啡, 诺匹哌酮, 奥沙拉秦, 阿片, 奥沙西罗, 吲哚酸, 奥沙普秦, 羟考酮, 羟吗啡酮, 羟布宗, 阿片全碱, 帕拉米松, 瑞尼托林, 帕沙米特, 喷他佐辛, 哌立索唑, 非那西丁, 苯吗庚酮, 非那佐辛, 20 盐酸非那吡啶, 非诺可, 苯哌利定, 非诺吡酮, 非诺啡烷, 乙酰水杨酸苯酯, 保泰松, 水杨酸苯酯, 非尼拉朵, 吡酮洛芬, 匹米诺定, 哌布宗, 哌立酮, 吡拉唑酸, 哌肼米特, 吡罗昔康, 吡洛芬, 普拉洛芬, 泼尼卡酯, 泼尼松龙, 泼尼松, 泼尼瓦酯, 泼尼立定, 丙谷美辛, 普罗庚嗪, 普鲁米多, 丙帕他莫, 丙哌利定, 丙吡兰, 丙氧芬, 异丙安替比林, 普罗喹宗, 丙替嗪酸, 25 普罗沙唑, 雷米那酮, 瑞芬太尼, 甲硫利马唑, 乙酰水杨胺, 水杨苷, 水杨酰胺, 水杨酰胺邻乙酸, 水杨酸, 水杨酰硫酸酯, 双水杨酯, 沙维林, 西美曲特, 舒芬太尼, 柳氮磺吡啶, 舒林酸, 超氧化物歧化酶, 舒洛芬, 琥珀布宗, 他尼氟酯, 替尼达普, 替诺昔康, 特罗芬那酯, 粉防己碱, 噻唑啉保泰松, 噻洛芬酸, 噻拉米特, 替利定, 替诺立定, 替可的松, 托芬那酸, 托美丁, 30 曲马多, 曲安西龙, 曲安奈德, 托匹星, 维米醇, 联苯丁酸, 希莫洛芬, 扎托洛芬以及佐美酸.

29. 权利要求 27 的组合物, 其中该抗炎剂包括甾体。
 30. 权利要求 27 的组合物, 其中该抗炎剂包括非甾体抗炎药。
 31. 权利要求 27 的组合物, 其中该抗炎剂包括 选择性 COX-2 抑制剂。
 32. 权利要求 31 的组合物, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是具有下式的

5 化合物:



其中 R^5 是甲基或氨基, R^6 是氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基, X' 是 N 或 CR^7 , 其中 R^7 是氢或卤素, 并且 Y 和 Z 独立地是碳或氮原子, 是五~六员环的相邻原子, 该五~六员环在一个和多个位置被氧代、卤素、甲基或卤素甲基任选地取代。

33. 权利要求 31 的组合物, 其中该选择性 COX-2 抑制剂选自以下药物及其盐和前药: 地拉考昔, 帕瑞考昔, 塞来考昔, 伐地考昔, 罗非考昔, 艾托考昔, lumiracoxib, 2-(3, 5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮, (S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸, 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮, 4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 1-苄基-4-[(4-氧哌啶-1-基)磺酰基]哌啶-4-羧酸叔丁基酯, 4-[5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

34. 权利要求 31 的组合物, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是地拉考昔。

35. 权利要求 31 的组合物, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是帕瑞考昔或其盐。

36. 权利要求 31 的组合物, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是塞来考昔。

37. 权利要求 31 的组合物, 其中该选择性 COX-2 抑制剂是伐地考昔。

38. 权利要求 31 的组合物, 其中所述的选择性 COX-2 抑制剂以大约 0.01~大约 1000 mg/ml 的浓度存在。

39. 权利要求 31 的组合物, 其中所述的选择性 COX-2 抑制剂以大约 0.1~大约 750mg/ml 的浓度存在。

40. 权利要求 31 的组合物, 其中所述的选择性 COX-2 抑制剂以大约 5~

250mg/ml 的浓度存在。

41. 权利要求 27~40 中任一项的组合物，其中两亲性油是由天然甘油三酸酯与聚乙二醇醇解反应而制备的聚乙二醇化的甘油酯。

42. 权利要求 41 的组合物，其中聚乙二醇化的甘油酯包括油酸或亚油酸的主要脂肪酸组分。

43. 权利要求 41 的组合物，其中聚乙二醇化的甘油酯包括油酸的主要脂肪酸组分。

44. 权利要求 41 的组合物，其中聚乙二醇化的甘油酯是聚乙二醇-5-油酸酯。

45. 权利要求 27 的组合物，其中该两亲性油构成组合物的大约 1%~ 大约 80%重量/体积。

46. 权利要求 27 的组合物，其中该两亲性油构成组合物的大约 3%~ 大约 25%重量/体积。

47. 权利要求 27 的组合物，其中该两亲性油构成组合物的大约 0.01%~ 大约 99%重量/体积。

48. 权利要求 27 的组合物，其中该微晶蜡构成组合物的大约 0.001%~ 大约 50% 重量/体积。

49. 权利要求 27 的组合物，其中该微晶蜡构成组合物的大约 0.1 % ~ 大约 40% 重量/体积。

50. 权利要求 27 的组合物，其中该微晶蜡构成组合物的大约 1%~ 大约 15% 重量/体积。

51. 权利要求 27-40 中任一项的组合物，其中非水性载体选自：植物油、矿物油、中链至长链脂肪酸及其烷基酯、中链至长链脂肪酸的丙二醇二酯、单-、二-和三脂肪酸甘油酯和聚乙二醇。

52. 权利要求 51 的组合物，其中非水性载体是植物油。

53. 权利要求 51 的组合物，其中植物油选自棉子油、玉米油、麻油、大豆油、橄榄油、分馏椰子油、花生油、葵花子油、红花油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油、棕榈仁油、巴巴苏油、山毛榉坚果油、亚麻子油和菜籽油。

54. 权利要求 53 的组合物，其中植物油是棉子油。

55. 权利要求 27 的组合物，其中该非水性载体构成组合物的大约 0.5%~ 大约 99%重量/体积。

56. 权利要求 27 的组合物, 其中该非水性载体构成组合物的大约 10% ~ 大约 95% 重量/体积。

57. 权利要求 27 的组合物, 其中该非水性载体构成组合物的大约 40% ~ 大约 90% 重量/体积。

5 58. 权利要求 27 的组合物, 还包括至少一种选自以下的赋形剂: 抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、悬浮剂、润滑剂、增溶剂、乳化剂、影响渗透压的盐、着色剂、醇类、渗透剂、抗刺激剂、等渗剂和缓冲剂。

59. 权利要求 27 的方法, 其中所述的第二种药物包括麻醉剂。

60. 权利要求 27 的方法, 其中所述的第二种药物包括钠通道阻滞剂。

10 61. 权利要求 27 的组合物, 其中所述的第二种药物包括治疗有效量的麻醉剂。

62. 权利要求 61 的组合物, 其中聚乙二醇化的甘油酯是聚乙二醇-5-油酸酯; 非水性载体是棉子油; 抗炎剂选自以下的药物, 其盐和前药: 地拉考昔, 帕瑞考昔, 塞来考昔, 伐地考昔, 罗非考昔, 艾托考昔, lumiracoxib, 2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮, (S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸, 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮, 4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 1-苄基-4-[(4-氧代哌啶-1-基)磺酰基]哌啶-4-羧酸叔丁基酯, 4-[5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺; 并且第二种药物包括利多卡因。

15 20

63. 一种制品, 其包括具有氧气可透过性壁的容器或递送装置, 并且在其中含有权利要求 27 的组合物。

64. 权利要求 63 的制品, 其中所述的壁是由氧气可透过性材料包括聚乙烯构成的。

25 65. 权利要求 63 的制品, 其中所述组合物显示出长期的化学和/或物理稳定性。

抗炎剂的可分散性制剂

5 发明领域

本发明涉及治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症性疾病的方法，所述器官比如产乳汁动物的乳房或受治疗者的耳朵。本发明也涉及根据本发明方法适合于输注到该器官的可分散性药物组合物，以及制备这样的组合物的方法。

10

发明背景

乳腺炎是产乳动物例如奶牛的乳腺的炎症，最常见是由细菌感染引起的。细菌从动物的乳头管道进入并能引起急性、临床性或亚临床性乳腺炎。有超过 135 种有机体被证明是牛乳腺炎的致病病原体。三类主要的病原体是革兰氏阳性球菌、革兰氏阴性杆菌和革兰氏阳性杆菌。源于高乳汁产量的卫生学、环境因素和代谢紊乱结合起来产生适合于引发乳腺炎的条件。和乳腺炎相关的体细胞(somatic cell)计数的增加的是与感染正相关，并且与乳汁产量负相关。经常地，被感染的母牛必须从牛群中隔离并且放干乳汁(dried up)。乳腺炎经常在母牛整个生命中影响母牛，除非该疾病得到适当地治疗。在典型的牛群中，母牛的感染率平均是 10%~30%，每头母牛每年损失\$185~\$250。牛乳腺炎是乳品工业中经济上最昂贵的疾病，仅在美国每年损失估计就在 20 亿美元。这些损失的大多数是由于乳汁产量的降低。

因为由大肠杆菌乳腺炎导致的炎症和白细胞增多在从腺体不再能分离细菌之后经常持续存在，因此使用长期抗炎药物治疗在治疗乳腺炎中能是有用的。

包括抗菌剂的可分散性组合物的乳房内给药来治疗产乳汁动物中的乳腺炎是熟知的。适合于这样给药的几种组合物制备成基于油的制剂。

Parizeau 的美国专利号 3,636,194 公开了通过乳房内输液来治疗乳腺炎的组合物，包括抗生素、植物油、天然卵磷脂磷脂物质的醇可溶性级分(fraction)用来提高油在乳汁中的分散，磷脂是选自磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺和其混合物并且在所述油中以至少 0.25%的量存在。这样的组合物据说提

供快速分散到乳汁中并且缩短排乳时间(milkout times)。

英国专利申请号 1,181,527 公开了治疗乳腺炎的组合物，包括活性物质和药学上可接受的油基质，所述组合物含有由基本上完全是醇溶性材料组成的磷脂物质来提高该组合物在乳汁中的分散。

- 5 欧洲专利申请号 0 222 712 公开了含有分散于油中的一种或多种抗微生物剂的组合物，该油由棕榈酸三甘油酯和硬脂酸三甘油酯以及聚氧乙烯化的鲸蜡醇和硬脂醇的混合物组成，抗微生物剂保存在矿物油、植物油、合成的或混合的提取物的油性介质中。这样的组合物据说加速抗微生物剂在乳房中的释放，提高其生物学效力，以及缩短排乳时间。

- 10 使用抗炎剂来治疗乳腺炎也被提出过。

Isakson 和 Talley 的美国专利号 5,756,529 公开了使用吡唑基苯磺酰胺化合物来治疗伴侣(companion)动物中的炎症。这些的化合物据说对治疗以下疾病是有用的：疼痛、发热、关节疾病、跌打损伤、关节炎、肌炎、腱炎、马急腹痛(equine colic)、乳腺炎、腹膜炎、皮肤病症、烧伤、牙龈炎、超敏性、

- 15 结膜炎、眼炎症、肿胀和心肌缺血。

国际专利公开号 WO 02/22107 公开了包括在液体载体(carrier)中有一种或多种生物活性剂的组合物，该载体被改良而具有增加了水平的氧化产物，组合物中的生物活性剂包括抗-感染剂、抗肿瘤剂、免疫调节剂、解热药、镇痛药和抗炎剂(例如 COX-2 抑制剂)。这样的组合物能够以下列途径给药：

- 20 胃肠外(例如皮下、乳房内、静脉内、腹膜内或肌肉内)、局部，阴道内、口服或直肠途径。

国际专利公开号 WO 02/006865 公开了一种或多种生物活性物质在非水性载体中，其中该组合物被调节成具有大约 0.2 ~ 大约 0.5 的水活度(water activity)。提出了胃肠外、局部、口服、阴道内、直肠或乳房内途径给药。

- 25 在生物活性剂中列出的是抗感染剂、抗肿瘤剂、免疫调节剂、解热药、镇痛药和抗炎剂(例如 COX-2 抑制剂)。

国际专利公开号 WO 99/20259 公开了甲矾霉素和双氯芬酸的联合用于兽药来治疗炎症病症的相关的感染。

- 30 国际专利公开号 WO 01/60409 公开了膏组合物，包括治疗剂、烟雾硅胶(fumed silica)、粘性调节物和亲水性载体；其中该治疗剂选自如下：杀虫药，杀螨剂，杀寄生虫药，抗生素，生长促进剂，油溶性 NSAIDs，艾外麦

汀, 米尔倍霉素, nordulisporic acid, 雌激素, 黄体酮, 苯基吡唑, 取代的吡啶基甲基衍生物和 COX-2 抑制剂。该膏组合物涉及口服、局部、皮肤和皮下途径给药。这样的组合物据说施用在治疗疾病比如肺炎, 乳腺炎, 子宫炎, 鼻炎和支气管炎的兽医实践中。

- 5 美国专利申请公开号 2002/0032228 公开了使用含有杂环的化合物例如二苯基杂环衍生物来治疗腹泻性痢疾、百日咳、炭疽、平滑肌收缩病症和乳腺炎。塞来考昔和罗非考昔被列为是优选的二苯基杂环衍生物。

Gattefossé 公司的 Labrafil 产品小册子(Notice OL 0050/第 5 版)含有 Valette 的论文(1957)的摘录, 讨论了 Labrafil™M-1944CS 在耳道中的特性。

- 10 相同的论文描述了涉及将混有龙胆紫的 Labrafil™M-1944CS 注射到母牛乳头中的实验。显示 Labrafil™ 润湿了乳房实质区域的整个表面并且到达了乳房后的神经节。

- 15 Gao 等(1995)的两篇文章, 在 Pharmaceutical Research 12(6), 857-868 上的 “Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: in vitro evaluation” 和 “Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: in vivo evaluation”, 描述了含有左炔诺孕酮、Labrafil™M-1944CS 和棕榈硬脂酸甘油酯的凝胶的制备。

- 20 在美国, 耳疾病是仅次于普通感冒而列于第二位的在儿童中最频发的疾病。多数的耳疾病是针对耳的感染、过敏性反应或外伤所作的疼痛炎性反应的结果。耳感染可以是细菌、真菌或病毒原性的, 并且其精确的病原学确定还不能实践, 因为病原体经常是难以分离和培养。外耳炎(外耳感染), 中耳炎(中耳感染)和耳漏(伴有破裂耳鼓膜导致的渗出的中耳炎)列于最普遍的耳疾病中。

- 25 外耳炎, 包括外耳的耳道部分, 是普通耳科学问题, 主要是在热、潮湿天气中发生, 在游泳者中的发生频率是非游泳者中的 5 倍。在初期阶段, 症状包括耳道搔痒和疼痛, 当在外耳道施压, 耳垂牵拉(pulled)或颌移动(moved)时有触痛。在成形阶段, 在耳道内化脓并且听力可能降低。超过 90%的外耳炎病例是由于细菌和真菌感染。

- 30 病理学状况能够由组织表面尤其是上皮表面组织的气/液界面表面张力的改变而引起和导致。外耳道排列着上皮。正常下由外耳道上的上皮组织层

分泌的耳垢渗出物，向其传递特别高的表面张力。炎性副产物能够进一步增加这样的表面张力。增加的表面张力在耳炎症状和治疗中都是重要因素。此外，即使是在没有通道闭合的时候，保持在外耳道上的上皮层的增加了的表面张力也倾向于抑制治疗剂的均匀和/或有效施用。

5 在过去，外耳炎采用局部地施用表明有抗微生物活性和抗炎作用的治疗剂来治疗。含有抗菌剂例如硫酸新霉素、硫酸粘菌素、多粘菌素 B、或其组合的广谱局部地有效抗生素滴耳混悬剂，实际上所有有效的广谱，已被用于破坏病原细菌。抗真菌局部地起效剂例如制霉菌素和克霉唑已经用来破坏潜在的真菌疾病。此外，抗病毒剂阿昔洛韦已被用于治疗病毒性外耳炎包括带状疱疹。

10 经常包含于上述指出的局部起效混悬剂中的抗炎剂包括例如氢化可的松，醋酸氢化可的松和磷酸地塞米松钠，被用来控制外耳炎的炎症性过程。最常见的，抗微生物剂和抗炎剂联用来治疗原因性的触发性疾病例如细菌感染，以及炎症性过程本身。它们也经常以混悬液滴剂的形式给药于被感染的

15 耳。为了提高并且提供更均匀地将这样的药物递送到外耳道的上皮层，采用由吸收材料比如棉花制成的纱布条(wicks)将该混悬液引入耳道。然而，由于以化脓性形式存在于外耳炎中的渗出物和事实上在所有炎症病症中存在的耳垢，高表面张力抵抗这样的药物在整个外耳道的均匀分布

20 在美国，最普通的耳疾病，中耳炎，是听力丧失的导致原因，并且代表了干扰儿童期学习过程的显著残疾。见 Estrada(1997), Infect. Med.14(3), 239-244。中耳炎占每年儿童就诊的超过 35 % 并且代表了在美国每年超过 35 亿美元的医疗花费。

在中耳炎的发作中，位于管腔上皮层的气/液界面中出现相对高的表面张力，提高了打开该通道所需的开放压(opening pressure)。

25 典型地耳感染疾病比如中耳炎是用抗生素治疗方案来治疗的。见 The Merck Maraua, 第 17 版(1999), 第 7 部分, 第 84 章。抗生素的系统给药一般要求高首剂量和可感知的滞后时间来达到在耳内的治疗水平。经过非胃肠或口服途径的药物系统施用，而最后到达咽鼓管和中耳，可能具有系统副作用，并且更重要地，在真正需要应用这些药物的地方不能尤其有效的递送浓

30 缩剂量到靶组织。同时，直接应用药物因为中耳的气密室解剖学而较复杂。

在包括以下各个引用的多种的专利和公开中，建议将与药学上可接受的

载体 (vehicle)一起配制的抗菌剂与抗炎剂的组合局部施用于耳:

Cagle 等的美国专利号 6,395, 746

Cagle 等的美国专利号 6,440, 964

Cagle 等的美国专利号 6,509, 327

5 Bergamini 等的美国专利号 5,679, 665

Purwar 和 Goldman 的美国专利号 5,965, 549

美国专利申请公开号 2001/0049366

美国专利申请公开号 2002/0142999。

美国专利申请公开号 2002/0044920 公开了通过给药下列物质来治疗
10 免疫介导的耳疾病: TNF 拮抗剂和具有甾体的嘧啶合成抑制剂, 抗炎化合物
(例如非甾体抗炎药也称作 NSAID 或 COX-2 抑制剂), 细胞毒化合物, 抗肿瘤
代谢产物或二级(secondary)抗风湿剂。

美国专利申请公开号 2002/0076383 公开了在外耳道给药气溶胶形式的
组合物, 该组合物包括有效降低上皮组织层中的气/液界面表面张力的量的液
15 体表面活性剂, 铺展剂(spreading)和推进剂, 其中铺展剂选自脂质、固醇、脂
肪酸、胆固醇酯、磷酸、碳水化合物和蛋白质, 都以粉末形式。该组合物据
说提高外耳道的开放而提供保护防止外耳炎的发生。

美国专利申请公开号 2002/0064503 公开在外耳道给药气溶胶形式的组
合物, 其中该组合物包括有效降低上皮组织层中的气/液界面表面张力的量的
20 液体表面活性剂, 和选自固醇、脂质、脂肪酸、胆固醇酯、磷酸、碳水化合物
和蛋白质的铺展剂, 都以粉末形式。该组合物据说提高咽鼓管管腔的开放
和压力均匀化作用。

例如在以下各个引用的不同的专利和公开中, 滴耳剂被考虑作为选择性
COX-2 抑制剂的剂型:

25 美国专利申请号 2001/0041726

美国专利申请号 2001/0053764

美国专利申请号 2002/0010146

美国专利申请号 2002/0013318

Black 等的美国专利号 6,307,047

30 Adams 等的美国专利号 6,329,526

上述引用的所有专利和公开作为参考在此引入。

尽管最近在理解耳疾病的起因方面有进步,但耳疾病很多地是不可预防地并且难以有效地治疗。因此提供有效的方法和组合物来预防和治疗耳疾病及其相关并发症是有用的。

打算以乳房内给药来治疗或预防产乳汁动物的乳腺炎的组合物,以及以耳给药来治疗耳疾病的组合物,其最通常使用的包装容器和递送装置是具有氧气可透过性塑料材料,例如聚乙烯,聚丙烯等,和其混合物。使用抗乳腺炎组合物和用于治疗或预防耳疾病的组合物使用氧气可透过性包装容器和递送装置,对其中含有的组合物的长期化学和/或物理稳定性提出了严重的问题,如果该组合物包括易于氧化降解的组分例如活性药物或赋形剂。

尽管上述引用的文献公开了很多用于治疗乳腺炎或治疗耳疾病的组合物,但没有说明提供包装于氧气可透过性容器中的组合物的长期的化学和/或物理稳定性,如果该组合物包括易于氧化降解的药学上的活性剂和/或赋形剂。尽管有上述教导,本领域还还存在相对于现有治疗乳腺炎的组合物、或者相对于现有治疗或预防耳疾病的组合物具有一个或多个下述优势的药物组合物的需求:(a)长期的化学和/或物理稳定性,即使包装在氧气可透过性容器或递送装置中,尤其是当组合物包括易于氧化降解的药学上的活性剂和/或赋形剂时,(b)安全、有效地治疗乳腺炎或耳疾病的炎性部分(c)安全、有效地治疗乳腺炎或耳疾病相关的疼痛、炎症、水肿、发热和肿胀,(d)在给药组合物后最小至无刺激,(e)抗乳腺炎组合物在乳汁和乳房流体中的快速分散性以在炎症部位快速达到有效药物水平,(f)用于耳的组合物在耳的柔软(waxy)潮湿环境中的快速分散性以在炎症部位快速达到有效药物水平,(g)上皮组织气/液界面的降低的表面张力,提高耳道的开放性,和(h)对于耳发炎粘膜的防护层。

发明概述

已经开发了具有一些或全部上述优点的新型治疗方法和药物组合物。具体地,提供治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症疾病的新方法,所述器官比如产乳汁动物的乳房或者人或动物受治疗者(subject)的耳朵。该方法包括通过该外口给药抗炎剂于该器官,以及与此处定义的第二种药物联合治疗给药。该抗炎剂是以药物组合物的形式给药的,除了所述药物之外还包括载体,载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油,

(b)微晶蜡, 和(c)药学上可接受的非水性载体。

这样的组合物当置于与水性介质接触时, 具有低的界面张力。不用联系理论可相信该低的界面张力导致该组合物容易分散在乳房流体比如乳汁以及耳的更多耳垢的潮湿环境中。因此在本发明的优选方法中, 一旦给药于含有流体的器官时, 该组合物就分散在流体中。

用于本发明方法的优选抗炎剂是选择性 COX-2 抑制剂。

该方法能够例如包括将这样的组合物进行乳房内输注来治疗产乳汁动物的乳腺炎或乳房其他疾病, 或者是将这样的组合物进行耳输注来治疗和/或预防耳疾病, 并且与广泛的多种感染性生物体有关的广泛的多种炎症疾病中是有效的。此处术语“输注”包括使液体组合物经由外口流入含流体器官的任何操作而不论涉及的时间量度, 外口例如乳房内输注情况下的乳头通道或者耳输注情况下的外耳道。在上下文中, “输注”和“注射”基本上是同意义的。例如, 该组合物能够通过将乳腺炎注射器插管管口插入到乳头通道的外口中来进行乳房内给药, 并将组合物通过该管口注射到乳房中。

在另一个实施方式中, 该抗炎剂, 例如选择性 COX-2 抑制剂, 是与第二种药物联合治疗给药的。该第二种药物能够是在对治疗乳腺炎或耳疾病有用的任何治疗活性剂。这样的第二种药物包括但不限于抗菌剂、抗肿瘤剂、麻醉剂、钠通道阻滞剂、解热药、镇痛药、抗水肿剂等, 及其组合。

该第二种药物能够以不同于抗炎剂的途径来给药。或者, 两种药物以相同的途径给药, 即经由器官的外口, 例如乳房情况下的乳头通道或耳情况下的外耳道。当给药是以相同的途径时, 优选两种药物以包括上述载体的液体组合物的形式通过乳房内或耳输注来给药。尤其优选该抗炎剂和第二种药物以含有该两种药物的单一组合物形式给药。

据此, 还提供包括载体的药物组合物, 该载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油, (b)微晶蜡, 和(c)药学上可接受的非水性载体。载体稳定地分散其中的以抗炎有效量存在的抗炎剂例如选择性 COX-2 抑制剂。

在一个实施方式中, 组合物中的该抗炎剂和/或赋形剂是易于氧化降解的, 并且该组合物当包装于具有氧气可透过性壁的容器或递送装置中时, 表现出长期的化学和/或物理稳定性。

该新型组合物在水性流体中具有低的界面张力, 因此与常规基于油的制剂相比, 提高了组合物在乳汁和乳房流体中的分散能力。这导致组合物在整

个乳房中快速分布,并且因此使得该抗炎剂和/或第二种药物快速到达发炎组织,在炎症部位提供有效水平的药物。组合物在水性流体中的界面张力决定了该组合物在流体中分散和铺展所需要的能量,以及组合物中混悬的颗粒穿过油/乳汁或油/乳房流体界面边界所必要的能量。

- 5 组合物的低界面张力,与常规组合物相比,也提高了组合物在耳垢潮湿环境中的分散能力。所得的组合物在整个耳道的粘膜和含液体耳垢中的快速分布,使得该抗炎剂和/或第二种药物快速到达发炎组织,在炎症部位提供有效水平的药物。这样的组合物也能够产生对耳发炎粘膜的防护层。

- 10 优选地该方法或组合物提供对乳房或耳疾病的炎性部分的有效治疗。优选该方法或组合物对这些疾病相关的疼痛、炎症、肿胀、水肿和/或发热提供有效的治疗和/或预防。

- 15 当乳房内输注时,例如在乳腺炎的治疗中,优选的方法和组合物能够具有额外的优点。例如,优选的方法能够适当缩短排乳时间。分泌乳汁的牛的排乳时间是从给药乳腺炎治疗至恢复到可售乳汁产量的一段时期。这样给药后,在乳汁被认为适合于人消费之前,乳汁中活性剂的浓度必须降低到正常人体可接受的水平。适合的短排乳时间会降低由于乳腺炎爆发而引起的奶牛场主的金钱损失。

或者或此外,优选的方法能够在排干乳汁的母牛的乳腺炎治疗后具有产仔后(post calving)低乳汁控制时间,在幼仔中没有活性剂残留。

- 20 或者或此外,优选的方法能够具有在乳腺炎治疗后的零天屠宰肉回收期(slaughter meat withdrawal period)。这个性质是尤其重要的,因为它使得场主可在任何时间处理治疗了的母牛,而不是在治疗后要求保留并且饲养母牛特定的时间,这样做在财政上是有利的。

- 25 当耳输注给药时,例如在具有炎性部分的耳感染疾病的治疗中,优选的方法和组合物能够具有额外的优点。例如,优选的方法提高了耳道的开放性并且因此降低了声音传导的阻力,改善了听力的清晰度和敏感度。

或者或此外,优选的方法提供在耳上皮层的包覆,其保护不受水和水产生的毒素、刺激物和抗原物质的有害作用,并且帮助预防耳疾病。

- 30 不管是用于乳房内还是耳,本发明的方法和组合物的进一步的益处是它们可以至少是将抗炎剂靶向递送到炎症部位。当本发明的组合物是以包括抗炎剂和文中定义的第二种药物的形式应用时,向感染和/或炎症部位提供两种

药物的靶向递送。

不管是用于乳房内还是耳,优选的组合物的另一益处是在给药后它们引起最小至无刺激。

5 本发明组合物的另一益处是与常规油性和水性组合物相比改善了的物理稳定性,例如改善了的组合物的可再混悬性。已显示本发明组合物引起某些药物的絮凝,从而改善可再混悬性和排除悬浮块的问题以及亚有效或非有效剂量的可能递送。

10 提供了制备本发明药物组合物的方法。该方法包括以任何适当的顺序将水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油、微晶蜡,药学上可接受的非水性载体与抗炎剂例如选择性 COX-2 抑制剂混合来提供组合物,这样的组合物优选具有文中所述的长期化学和/或物理稳定性。

本发明因此提供解决本领域长期存在的几种问题的方法,并且产生超过现有技术的方法和组合物的一种或多种优势。本发明的其他特征、优势和益处由如下描述来说明。

15

发明详述

20 本发明提供治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症性疾病的方法,该方法包括以药物组合物的形式经由该外口给药抗炎剂于该器官,药物组合物包括该抗炎有效量的抗炎剂和载体,载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油,(b)微晶蜡,和(c)药学上可接受的非水性载体。本发明也提供本发明组合物在制备治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症性疾病的药物中的用途。本发明还提供用于治疗和/或预防在含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症性疾病的方法的组合物。

25 该方法尤其对治疗和/或预防伴有感染性病征的炎症有用。文中“感染性病征”包括由病原菌介导的或者是对于用抗菌剂比如抗生素药物治疗非常敏感的任何疾病、障碍或病症。

应当理解,文中所说的涉及到“抗炎剂”的方法以及包括有“抗炎剂”的组合物是包括其中使用了多于一种抗炎剂的方法和组合物。而且,除了抗炎剂的另外多于一种的治疗性活性剂能够任选地形成文中的“第二种药物”。

30 文中所用的术语“抗炎有效量”是指抗炎剂的量,当以本发明方法给药时,足够减轻、缓解、预防或延迟所治疗的炎症性疾病的一种或多种症状的发

作。文中所用的术语“治疗有效量”是指活性剂的量，当以本发明方法给药时，足够减轻、缓解、预防或延迟所治疗的疾病的一种或多种症状的发作，或者降低病原体的数量和/或活性。表述“以各治疗有效量”是指当以本发明方法联合治疗给药时，抗炎剂的量和第二种药物的量足够提供抗炎作用和选自如下的作用：抗菌、麻醉、钠通道阻滞、抗水肿、止痛、抗肿瘤、和/或解热作用。这样的量能够是相同、多于或少于在单独治疗时抗炎剂或第二种药物的治疗有效量。

文中关注的含流体器官包括乳房器官，例如产乳汁动物比如牛、山羊或绵羊的乳房。“产乳汁动物”能够是任何哺乳物种的雌性，但优选处于产乳汁目的而饲养的动物例如牛、山羊或绵羊，并且包括这样的动物，不管它们在炎性和/或感染性病症时或在治疗时是否分泌乳汁。乳房器官的天然外口是乳头通道的口。含流体器官也包括人或动物受治疗者的耳。耳的天然外口是外耳道的口。

本发明还提供治疗含有流体并且具有天然外口的器官中的炎症性疾病的方法，该方法包括经由该外口给药抗炎剂于该器官，以及以与文中定义的第二种药物联合治疗的形式以各治疗有效量给药；其中该抗炎剂是作为包括所述药物和载体的药物组合物给药的，载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体。

文中术语“联合治疗”是指治疗法，其中抗炎剂和第二种药物分别地或一起以一种提供源于这些治疗剂共同作用的有益作用的方式给药。这样的有益作用包括但不限于这些治疗剂的药动学或药效学共同作用。例如联合治疗能够使得一种或两种药物的给药较低于单独治疗中给药正常剂量的，因此降低了与高剂量相伴随的副作用的风险和发生率。或者，联合治疗能够在每种药物单独治疗的正常剂量下导致提高的治疗效果。文中的“联合治疗”不倾向于包括作为偶然地或任意地导致相继的或同时治疗的分别的单独治疗法的两种或多种治疗剂给药。

该抗炎剂和第二种药物的给药典型地进行一段指定的时期(根据所选的组合通常是几分钟、几小时、几天或几周，)。这些治疗剂能够在不同的时间以相继的方式典型地是间隔不超过大约 24 小时给药，或以基本上同时的方式给药。

当同时给药时，抗炎剂和第二种药物能够以独立的剂型或者是以共同制

剂即单一剂型的形式给药。当这两种药物相继地或以独立的剂型给药时，第二种药物能够以任何药学上可接受的剂型以任何适合的途径给药，例如以不同于抗炎剂的途径和/或剂型。或者，第二种药物，象抗炎剂那样，能够分散在载体中并且经由含流体器官的天然外口来给药，载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体。在优选实施方式中，两种药物共分散在同一载体中并以单一操作给药。

10 优选地，第二种药物配制在药学上可接受的载体中，并且抗炎剂和第二种药物给药到同一含流体器官，例如通过乳房内或耳输注。药学上可接受的载体或载体是当作为组合物的组分以在此要求的量给药时，对受治疗者没有不可接受的伤害和毒性作用。这样的载体或载体中没有赋形剂成分与组合物中的另外的赋形剂或治疗剂以有害的方式反应。

15 包括抗炎剂的药物组合物是在文中所述的载体中分散了所述药物的液体可注射或可输注组合物。文中术语“分散”是指溶解（即分子分散）或胶体分散，例如作为乳剂或混悬剂。典型地抗炎剂是以固体颗粒形式混悬在载体中。

载体包括三种基本的成分，任选地还有其他成分。

20 三种基本成分的第一种是水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油。“两亲性油”定义为具有明显的极性区和明显的非极性区分子结构的物质。两亲性油的这两个区域结构上基本上远离，这两个区域的独特的特性明显分开。术语“乙醇不溶性”是指该两亲性油在 20℃基本上不溶于乙醇。

载体的第二种基本成分是微晶蜡。

载体的第三种基本成分是药学上可接受的非水性载体。这样的载体典型地是油，如下文中更详细描述。

25 载体组分的选择在使组合物当给药至含流体器官分散在该流体中方面是重要的。不用联系理论可以相信，在器官流体中的这样的分散导致抗炎剂和，任选第二种药物，靶向地递送到该器官的炎症部位。

30 当本发明方法包括将组合物经由乳头通道注射或输注到乳房中时，它能提供乳腺炎、乳房的其他疾病、和/或与乳房疾病相关的病症的有效治疗。“乳房内输注”是一种操作，其中液体组合物经由乳头通道引流到乳房中，而不考虑涉及的时间量程。在本文的上下文中，“输注”和“注射”是基本上同意义的。

当本发明方法包括将组合物经由外耳道注射或输注到耳中，一种描述为“耳输注”的不考虑所涉及的时间量程的方法，它能提供对耳疾病和/或其伴有的并发症有效的治疗和/或预防。患有这样的耳疾病或其伴有的并发症的受治疗者，可以是人、伴侣动物(companion animal)、马、农场家畜等。

- 5 这些耳疾病的实例包括但不限于：外耳炎(外耳感染)，中耳炎(中耳感染)，包括急性，分泌性，浆液性(serous)和慢性型中耳炎；耳漏(伴有破裂耳鼓膜引起的渗出的中耳炎)，急性乳突炎，与耳手术操作相关的感染(比如鼓膜造孔术等)，耳硬化，耳痛，耳疼，耳炎症，耳出血，莱尔马耶综合征，梅尼尔病，前庭神经元炎，良性阵发性位置性(benign paroxysmal positional)
- 10 眩晕，耳部带状疱疹，拉姆齐·亨特综合征，病毒性神经元炎，神经节炎，膝状疱疹(geniculate herpes)，迷路炎，包括化脓性迷路炎和病毒性内淋巴迷路炎，外淋巴瘘，老年性耳聋，药物诱导的耳毒性，听神经瘤，气压损伤性中耳炎，传染性鼓膜炎，大疱性鼓膜炎，耳瘤形成，鳞状细胞癌，基底细胞癌，其他的耳的癌症，癌变前期耳疾病，非嗜铬性神经节细胞瘤，化学感受器瘤，
- 15 颈静脉球肿瘤，鼓室球肿瘤(glomus tympanicum tumors)，软骨膜炎，耳湿疹样皮炎，恶性外耳道炎，软骨膜下(subperichondrial)血肿，耵聍腺瘤，耵聍栓塞，皮脂囊肿，骨瘤，瘢痕瘤，耳鸣，眩晕，骨膜感染，中耳炎，耳疖，岩锥炎，传导性和感觉神经性听力丧失，硬膜外脓肿，横窦血栓形成，硬脑膜下积液，耳炎性脑积水，丹迪综合征，大疱性鼓膜炎，弥散性外耳炎，夹
- 20 杂物，耵聍栓塞，耳真菌病，外伤，急性气压性中耳炎，急性咽鼓管阻塞，或上述感染相关的并发症(比如听力丧失，脑脓肿，发热，胆脂瘤，中耳和内耳钙化，破裂的耳鼓膜，脑膜炎，面部麻痹等)，手术后耳痛等。

本发明方法尤其适合于治疗外耳炎，中耳炎，耳漏，和具有与耳手术操作相关的炎性部分的感染。

- 25 在一个实施方式中，耳疾病是瘤形成。这样的瘤形成的实例包括但不限于，耳瘤形成，鳞状细胞癌，基底细胞癌，恶性外耳道炎，恶性非嗜铬性神经节细胞瘤，恶性颈肿瘤，恶性鼓室球肿瘤，癌变前耳疾病等。

- 抗炎剂与第二种药物的联合治疗与单独给药一种药物相比，提供增加的治疗选项。如上面指出的，抗炎剂是分散于载体中以乳房内或耳输注给药，
- 30 载体包括(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体，而第二种药物是制备成任何可接受的速释

(immediate release)或缓释药物剂型。第二种药物的适合剂型包括但不限于，混悬剂、溶液、乳剂、片剂、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、糖浆、锭剂(lozenge)、糖锭剂(dragee)、凝胶、软膏、可分散糊剂、膏剂(slurry)，喷雾剂(aerosol spray)、滴耳剂、滴鼻剂、滴眼剂、栓剂、植入剂等，并且可以

5 通过任何途径给药包括但不限于，口服，包括经口和口腔内，例如舌下、口腔等；胃肠道外，例如肌肉内、皮下、静脉内、腹腔内、关节内、真皮内、脊髓内、胸骨内、髓内(intramedullary)、滑膜内、鞘内(intrathecal)、心内、心室内、囊内、颅内等；乳房内，局部，经皮、经鼻、耳、粘膜、直肠、阴道内、肺等。

10 任选地，上述治疗剂的给药可以进一步与其他生物学活性剂和非药物治疗组合进行。

在本发明的所有实施方式中，至少抗炎剂是局部给药。这样的局部给药与其他给药途径比如肌肉内、皮下和口服途径相比的优点是抗炎剂优先地靶向其作用部位，导致治疗作用更快地开始以及更完全地递送到炎症部位。局部给药能够降低对于给定效果的总治疗剂量，并且避免肝首过效应。此外，

15 局部给药降低或者消除了除了感染部位以外的部位的继发效应，尤其是与活性剂相关的那些。活性剂的局部给药也能够通过降低其一般毒性和最小化不期望的系统副作用的风险而改善它的治疗指数。治疗指数是在药物治疗有效剂量和毒性剂量之间界限的量度，并且典型地表示为 LD_{50} (使总体的 50 % 死亡的剂量)与 ED_{50} (对总体的 50 % 治疗有效的剂量)的比例。

20

在另一个实施方式中，本发明提供适合乳房内和/或耳输注的药物组合物，包括含有(a)水可分散性并且乙醇不溶性的两亲性油，(b)微晶蜡，和(c)药学上可接受的非水性载体的载体；载体具有在载体中稳定分散的抗炎有效量的抗炎剂例如选择性 COX-2 抑制剂。

25 优选地这样的组合物降低与耳疾病相关的上皮组织的气/液界面的高表面张力，以提高耳道的开放性。上皮层气/液界面的表面张力的降低能够最小化流体蓄积，有时能够排出耳道内由于其表面张力提高而蓄积的流体，和/或使临近的和相对的耳道的上皮壁(经常由于组织的表面张力的提高耳闭合到一起)分离，因此改善声音的传导。文中所用的术语“提高开放性”是指

30 开放耳道并且减少或消除耳道阻塞以形成开放的导管。声音传导的阻力起因于体积的减少，由于炎症使上皮壁膨胀而致的通道部分阻塞或完全阻塞，从

中分泌的增加量的耳垢的蓄积,和/或其中流体的累积,包括含有免疫应答或外源性水(exogenous water)的废物。

在本发明的具体实施方式中,组合物的成分(抗炎剂和/或第二种药物和/或赋形剂成分)是易于氧化降解的。这样的组合物即使包装于氧气可透过性容器或递送装置中也表现出长期的化学和/或物理稳定性。文中术语“长期的化学和/或物理稳定性”是指该实施方式的组合物比包括同样浓度同样药物的参比组合物具有更好的化学和/或物理稳定性。上下文中“参比组合物”是指组合物缺乏两亲性油和微晶蜡之一或二者,但其他与本发明组合物相似。

氧气可透过性容器或递送装置能够由任何适合的热塑材料制成。这样的材料的实例包括但不限于,聚苯乙烯、聚丙烯腈、聚氯乙烯和具体的聚烯烃的聚合物和共聚物。例如聚烯烃包括,聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚戊烯,其共聚物和其混合物。

用于乳房内给药的组合物通常包装于注射器中,该注射器提供有用于插入到乳头中的插管口以使组合物经由乳头通道直接挤出到乳房中。乳房内混悬制剂一般用增稠的载体制备以防止药物颗粒在插管口的沉降,沉降能引起管口阻塞而导致组合物的不完全挤出。

文中抗炎剂能够除了其抗炎活性外还具有镇痛和解热的一种或二种性质。文中术语“抗炎剂”包括主要为镇痛药或解热药但具有次要的抗炎作用的化合物。文中有用的抗炎剂的实例包括但不限于,醋氯芬酸,阿西美辛, e-乙醚氨基己酸,扑热息痛,醋氨沙洛,乙酰苯胺,乙酰水杨酸(阿斯匹林), S-胰苷蛋氨酸,阿氯芬酸,阿氯米松,阿芬太尼,阿尔孕酮,烯丙罗定,阿明洛芬,阿洛普令,阿法罗定,阿司匹林铝(乙酰水杨酸盐),安西奈德,氯芬酸,氨基氯乙苯噻嗪酮,3-氨基-4-羟基丁酸,2-氨基-4-甲基吡啶,氨丙吡酮,氨基比林,阿米西群,水杨酸铵,安吡昔康,呱氨托美丁,阿尼利定, 安替比林,安曲非宁,阿扎丙宗,倍氯米松,苧达酸,贝诺酯,苯噻洛芬, 氰苯咪吡啶,苧吡酮,苧达明,苧吗啡,柏莫洛芬,倍他米松,贝齐米特, α -没药醇,溴芬酸,对-溴乙酰苯胺,5-溴乙酰水杨酸,溴水杨醇,布西丁,布氯酸,布可隆,布地奈德,丁苯羟酸,丁丙二苯肼,丁丙诺啡,布他西丁,布替布芬, butophanol, 卡马西平,卡必芬,卡洛芬,卡沙兰,塞来考昔, 三氯叔丁醇,氯泼尼松,氯乙苯噻嗪酮,三水杨酸胆碱镁,水杨酸胆碱,辛可芬,桂美辛, cinnoxiam, 西拉马朵,环氯茛酸,氯倍他索,氯可托龙,

氯美辛, 氯尼他秦, 氯尼辛, 氯吡酸, 氯泼尼醇, clove, 可待因, 溴甲基可待因, 磷酸可待因, 硫酸可待因, 可的松, 可的伐唑, 克罗丙胺, 克罗乙胺, 环佐辛, 地夫可特, 去氢睾酮, 地拉考昔, 地素吗啡, 地奈德, 去羟米松, 地塞米松, 右奥沙屈, 右吗拉胺, 右丙氧芬, 地佐辛, diamorphone, 地恩丙

5 胺, 双氯芬酸, 二苯米唑, 联苯吡胺, 二氟拉松, 二氟可龙, 二氟尼柳, 二氟泼尼酯, 二氢可待因, 乙酰二氢可待因酮, 二氢磷酸可待因, 双氢吗啡, 二羟基乙酰水杨酸铝(dihydroxyaluminum acetylsalicylate), 地美沙朵, 地美庚醇, 二甲基噻吩丁烯胺, 吗苯丁酯, 盐酸苯海拉明, 地匹哌酮, diprocetyl, 安乃近, 地他唑, dl-马来酸氯苯那敏, 屈噁昔康, 依莫法宗, 苯乙氨茴酸,

10 甘草次酸, 依匹唑, 依他佐辛, 依特柳酯, 乙水杨胺, 依索庚嗪, 依托度酸, 乙氧二氮偶氮苯, 依索庚嗪, 乙基甲基噻吩丁烯胺, 乙基吗啡, 依托度酸, 依托芬那酯, 依托尼秦, 艾托考昔, 丁香酚, 联苯乙酸, 芬布芬, fenchlofenac, 芬克洛酸, 芬度柳, 非诺洛芬, 芬太尼, 芬替酸, 非普地醇, 非普拉宗, 夫洛非宁, 氟扎可特, 氟二氯松, 氟芬那酸, 氟地塞米松, 氟尼缩松, 氟尼辛,

15 氟诺洛芬, 醋酸氟西奈德, 醋酸氟轻松, 氟轻松, 氟考丁酯, 氟可龙, 氟苯乙砒, 氟米龙, 氟培龙, 氟吡汀, 氟泼尼定, 氟泼尼龙, 氟洛芬, 氟丙嗪宗, 氟羟氢可松, 氟比洛芬, 氟替卡松, 福莫可他, 磷柳酸, 龙胆酸, 吠罗芬酸, 格拉非宁, 葡美辛, 水杨酸羟乙酯, 愈创蓝油烃, 哈西奈德, 卤倍他索, 卤米松, 卤泼尼松(haloprednone), 海洛因, 氢可酮, 氢可他酯, 氢化可的松,

20 醋酸氢化可的松, 琥珀酸氢化可的松, 氢吗啡酮, 羟哌替啶, 异丁芬酸, 布洛芬, 异丁普生, 水杨酸咪唑, 吲哚美辛, 吲哚洛芬, 三苯唑酸, 醋酸异氟泼尼龙, isoladol, 异美沙酮, 异尼辛, 伊索克酸, 伊索昔康, 凯托米酮, 酮洛芬, 酮咯酸, 对-乳酰乙氧苯胺, 来苯胺, 左洛啡烷, 左啡诺, 左芬啡烷, 洛芬太尼, 氯那唑酸, 氯诺昔康, 洛索洛芬, 赖氨酸乙酰水杨酸, 氯化溶菌

25 酶(lysozyme chloride), 马泼尼酮, 甲氯芬那酸, 甲羟松, 甲芬那酸, 美洛昔康, 哌替啶, 甲泼尼松, 美普他酚, 美沙拉秦, 美他佐辛, 美沙酮, 甲氧异丁嗪, 盐酸甲麻黄碱, 甲泼尼龙, 水杨酸甲酯, 甲嗪酸, 美托酮, 咪洛芬, 莫非布宗, 莫苯唑酸, 莫米松, 吗拉宗, 吗啡, 盐酸吗啡, 硫酸吗啡, 水杨吗啉, 麦罗啡, 萘丁美酮, 纳布啡, 烯丙吗啡, 水杨酸 1-萘酯, 萘普生, narceine,

30 奈福泮, 尼可吗啡, 尼芬那宗, 氟尼酸, 尼美舒利, 5'-硝基-2'-propoxyacetanilide, 去甲左啡诺, 去甲美沙酮, 去甲吗啡, 诺匹哌酮, 那

可丁、oxipinac、奥沙拉秦, 阿片, 奥沙西罗, 引肟酸, 奥沙普秦, 羟考酮, 羟
吗啡酮, 羟布宗, 阿片全碱, 帕拉米松, 瑞尼托林, 帕瑞考昔, 帕沙米特,
喷他佐辛, 哌立索唑, 非那西丁, 苯吗庚酮, 非那佐辛, 盐酸非那吡啶, 非
诺可, 苯哌利定, 非诺吡酮, 盐酸去甲麻黄碱、乙酰水杨酸苯酯, 保泰松,
5 水杨酸苯酯, 非尼拉朵, 吡酮洛芬, 匹米诺定, 哌布宗, 哌立酮, 吡拉唑酸,
哌肟米特, 吡罗昔康, 吡洛芬, 普拉洛芬, 泼尼卡酯, 泼尼松龙, 泼尼松,
强的松龙戊酸酯, 泼尼立定, 丙谷美辛, 普罗庚嗪, 普鲁米多, 丙帕他莫,
丙哌利定, 丙吡兰, 异丙安替比林, 普罗喹宗, 丙替嗪酸, 普罗沙唑, 雷米那
酮, 瑞芬太尼, 甲硫利马唑, 罗非考昔, 乙酰水杨胺, 水杨苷, 水杨酰胺,
10 水杨酰胺邻乙酸, 水杨酸, 水杨酰硫酸酯, 双水杨酯, 沙维林, 沙氏菌蛋白
酶, 西美曲特, 舒多昔康, 舒芬太尼, 柳氮磺吡啶, 舒林酸, 超氧化物歧化
酶, 舒洛芬, 琥布宗, 他尼氟酯, 替尼达普, 替诺昔康, 特罗芬那酯, 粉防
己碱, 噻唑啉保泰松, 噻洛芬酸, 噻洛芬酸, 噻拉米特, 替利定, 替诺立定,
硫平酸, 硫噻洛芬, 替可的松, 托芬那酸, 托美丁, 曲马多, 曲安西龙, 托
15 匹星, 伐地考昔, 维米醇, 联苯丁酸, 希莫洛芬, 扎托洛芬, 齐多美辛, 佐美
酸等, 及其组合。

在一个实施方式中抗炎剂是甾体。适合的载体包括但不限于, 阿氯米松,
安西奈德, 倍他米松, 倍他米松 17-戊酸酯, 氯倍他索, 丙酸氯倍他索, 氯
可托龙, 可的松, 去氢睾酮, 去氧皮质酮, 地奈德, 去羟米松, 地塞米松,
20 地塞米松 21-异烟酸酯, 二氟拉松, 氟轻松, 氟轻松, 氟米龙, 氟羟氢可松, 氟
替卡松, 哈西奈德, 卤倍他索, 氢化可的松, 醋酸氢化可的松, 环戊丙酸氢化
可的松, 半琥珀酸氢化可的松, 氢化可的松 21-赖氨酸酯, 氢化可的松琥珀
酸钠, 异氟泼尼龙, 醋酸异氟泼尼龙, 甲基泼尼松龙, 醋酸甲基泼尼松龙,
甲基泼尼松龙琥珀酸钠, 甲基泼尼松龙 suleptnate, 莫米松, 泼尼卡酯, 泼
25 尼松龙, 醋酸泼尼松龙, 半琥珀酸泼尼松龙, 磷酸泼尼松龙钠, 泼尼松龙琥
珀酸钠, 醋酸强的松龙戊酸酯, 泼尼松, 曲安西龙, 曲安奈德等, 及其组合。

在另一个实施方式中, 抗炎剂是镇痛剂, 例如选自阿芬太尼, 烯丙罗定,
阿法罗定, 阿尼利定, 苄吗啡, 贝齐米特, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 氯尼他秦,
可待因, 环佐辛, 地素吗啡, 右吗拉胺, 右丙氧芬, 地佐辛, 地恩丙胺,
30 diamorphone, 二氢可待因, 双氢吗啡, 地美沙朵, 地美庚醇, 二甲基噻吩丁
烯胺, 吗苯丁酯, 地匹哌酮, 依他佐辛, 依索庚嗪, 乙基甲基噻吩丁烯胺,

乙基吗啡, 依托尼秦, 芬太尼, 海洛因, 氢可酮, 氢吗啡酮, 羟哌替啶, 异美沙酮, 凯托米酮, 左洛啡烷, 左啡诺, 左芬啡烷, 洛芬太尼, 哌替啶, 美普他酚, methazocine, 美沙酮, 美托酮, 吗啡, 麦罗啡, 纳布啡, 烯丙吗啡, 那碎因, 尼可吗啡, 去甲左啡诺, 去甲美沙酮, 去甲吗啡, 诺匹哌酮, 阿片, 5 羟考酮, 羟吗啡酮, 阿片全碱, 喷他佐辛, 苯吗庚酮, 非那佐辛, 非诺啡烷, 苯哌利定, 匹米诺定, 哌肼米特, 普罗庚嗪, 普鲁米多, 丙哌利定, 丙吡兰, 丙氧芬, 舒芬太尼, 替利定, 曲马多等, 及其组合。

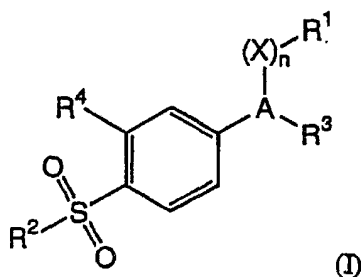
在另一实施方式中, 抗炎剂是 NSAID, 选自例如水杨酸衍生物(比如 水杨酸, 乙酰水杨酸, 水杨酸甲酯, 二氟尼柳, 奥沙拉秦, 双水杨酯, 柳氮磺吡啶等), 10 吲哚和茛乙酸(比如吲哚美辛, 依托度酸, 舒林酸等), 芬那酯类(比如 etofenamic, 甲氯芬那酸, 甲灭酸, 氟芬那酸, 氟尼酸和托芬那酸等), 杂芳基醋酸类(比如阿西美辛, 阿氯芬酸, 环氯茛酸, 双氯芬酸, fenchlofenac, 芬替酸, 吠罗芬酸, 异丁芬酸, 伊索克酸, 酮咯酸, oxipinac, 硫平酸, 托美丁, 齐多美辛, 佐美酸等), 芳基醋酸和丙酸 衍生物(比如 阿明洛芬, 苯噻洛芬, 15 布氯酸, 卡洛芬, 芬布芬, 非诺洛芬, 氟洛芬, 氟比洛芬, 布洛芬, 吲哚洛芬, 酮洛芬, 咪洛芬, 萘普生, 萘普生钠, 奥沙普秦, 吡洛芬, 普拉洛芬, 舒洛芬, 噻洛芬酸, 硫噻洛芬等), 烯醇酸类(比如昔康衍生物安吡昔康, cinnoxiam, 屈噻昔康, 氯诺昔康, 美洛昔康, 吡罗昔康, 舒多昔康和替诺昔康, 和吡唑酮衍生物氨基比林, 安替比林, 阿扎丙宗, 安乃近, 羟布宗, 20 保泰松等), 对-氨基苯酚衍生物(比如 扑热息痛等), alkanones(比如萘丁美酮等), 尼美舒利, 普罗喹宗等, 及其组合。

在优选实施方式中, 抗炎剂是选择性 COX-2 抑制剂。选择性 COX-2 抑制剂是选择性抑制环氧合酶-2(COX-2)活性的化合物。术语“选择性 COX-2 抑制剂”和“选择性环氧合酶-2 抑制剂”可互换地是指选择性地抑制环氧合酶的 COX-2 型而对环氧合酶-1(COX-1)的抑制较不显著的治疗性化合物。文中所用的术语“选择性 COX-2 抑制剂”也指在体内转变成表现为相对于 COX-1 选择性抑制 COX-2 的化合物的前药或盐。优选的选择性 COX-2 抑制剂表现出选择性因子至少大约为 10, 更优选至少大约为 50 并且更优选至少大约为 100, 其中“选择性因子”定义为 $IC_{50}(COX-1)/IC_{50}(COX-2)$, IC_{50} 是在体外或体内测验中产生酶活性 50% 抑制的化合物的浓度。 25 30

可应用于本发明的选择性 COX-2 抑制剂包括但不限于以下描述的化合

物并且包括其互变异构体、立体异构体、对映异构体、盐、水合物、前药及其组合。本领域已知的任何这样的选择性 COX-2 抑制性药物或前药都可使用。

文中有用的优选的选择性 COX-2 抑制性药物是式 (I) 化合物或其前药
5 或药学上可接受的盐:



其中:

A 是选自部分不饱和或不饱和的杂环基以及部分不饱和或不饱和的碳
10 环的取代基, 优选杂环基选自吡唑基、呋喃酮基、异噻唑基、吡啶基、环戊烯酮基和哒嗪酮基;

X 是 O, S 或 CH₂;

n 是 0 或 1;

R¹ 是选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基的至少一个取代基, 并且在可
15 取代的位置被一个或多个选自以下的基团任选地取代: 烷基, 卤烷基, 氰基, 羧基, 烷氧羰基, 羟基, 羟基烷基, 卤烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 芳基氨基, 硝基, 烷氧基烷基, 烷基亚硫酸基, 卤素, 烷氧基和烷基硫;

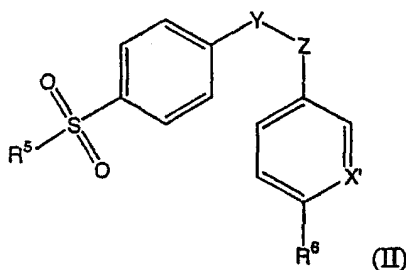
R² 是甲基, 氨基或氨基羰基烷基;

R³ 是选自以下的一个或多个基团: 氢(hydrido), 卤素, 烷基, 链烯基,
20 炔基, 氧, 氰基, 羧基, 氰基烷基, 杂环基氧(heterocyclyloxy), 烷基氧, 烷基硫, 烷基羰基, 环烷基, 芳基, 卤烷基, 杂环基, 环烯基, 芳烷基, 杂环基烷基, 酰基, 烷基硫烷基, 羟基烷基, 烷氧羰基, 芳基羰基, 芳烷基羰基, 芳烯基, 烷氧基烷基, 芳基硫烷基, 芳基氧烷基, 芳烷基硫烷基, 芳烷氧基烷基, 烷氧基芳烷氧基烷基, 烷氧羰基烷基, 氨基羰基, 氨基羰基烷基, 烷
25 基氨基羰基, N-芳基氨基羰基, N-烷基-N-芳基氨基羰基, 烷基氨基羰基烷基, 羧基烷基, 烷基氨基, N-芳基氨基, N-芳烷基氨基, N-烷基-N-芳烷基氨基, N-烷基-N-芳基氨基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, N-芳基氨基烷基,

N-芳烷基氨基烷基, N-烷基-N-芳烷基氨基烷基, N-烷基-N-芳基氨基烷基, 芳基氧, 芳烷基氧基, 芳基硫, 芳烷基硫, 烷基亚硫酸基, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, 烷基氨基磺酰基, N-芳基氨基磺酰基, 芳基磺酰基和 N-烷基-N-芳基氨基磺酰基, R^3 可以在可取代的位置被选自以下的一个或多个基团任选地取代: 烷基, 卤烷基, 氰基, 羧基, 烷氧羰基, 羟基, 羟基烷基, 卤烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 芳基氨基, 硝基, 烷氧基烷基, 烷基亚硫酸基, 卤素, 烷氧基和烷基硫; 并且

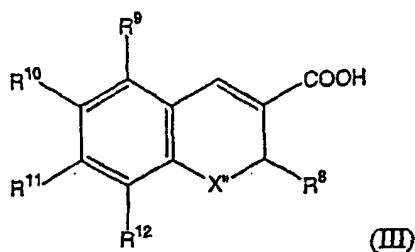
R^4 是选自氢和卤素。

选择性 COX-2 抑制性药物的具体优选群组为具有式(II)的化合物, 或其异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药:



其中 R^5 是甲基或氨基, R^6 是氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基, X' 是 N 或 CR^7 , 其中 R^7 是氢或卤素, 并且 Y 和 Z 独立地是碳或氮原子, 是五~六员环的相邻原子, 该五~六员环任选地在一个和多个位置被氧代、卤素、甲基或卤素甲基所取代。优选的这样的五~六员环是在不超过一个位置被取代的环戊烯酮, 呋喃酮, 甲基吡唑, 异噁唑和吡啶环。

选择性 COX-2 抑制性药物的另外具体优选群组是具有式(III)的化合物和其药学上可接受的盐:



其中 X'' 是 O, S 或 N-低级烷基, R^8 是低级卤烷基; R^9 是氢或卤素; R^{10} 是氢, 卤素, 低级烷基, 低级烷氧基或卤烷氧基, 低级芳烷基羰基, 低级二烷基氨基磺酰基, 低级烷基氨基磺酰基, 低级芳烷基氨基磺酰基, 低级杂芳烷基氨基磺酰基, 或者 5-或 6-员含氮杂环磺酰基; 并且 R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢, 卤素, 低级烷基, 低级烷氧基或芳基。

式(III)尤其有用的化合物是(S)-6, 8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸。

选择性 COX-2 抑制性药物的另外具体优选群组是 5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸和其衍生物。这一类的尤其有用的化合物是 lumiracoxib 及其药学上可接受的盐。

例如, 以下药物在本发明方法和组合物中是有用的: 塞来考昔, 地拉考昔, 伐地考昔, 帕瑞考昔, 罗非考昔, 艾托考昔, lumiracoxib, 2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮, (S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸, 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮, 4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(也称为 abelacoxib), 1-苄基-4-[(4-氧哌啶-1-基)磺酰基]哌啶-4-羧酸叔丁基酯, 4-[5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺和其盐, 具体而言是塞来考昔, 地拉考昔, 伐地考昔, 帕瑞考昔和其盐, 罗非考昔, 艾托考昔, lumiracoxib, 4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 1-苄基-4-[(4-氧哌啶-1-基)磺酰基]哌啶-4-羧酸叔丁基酯, 和 4-[5-(苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

本发明组合物中所用的伐地考昔能够通过任何已知的方法来制备, 例如以 Talley 等的在美国专利号 5,633, 272 中所述的方法。本发明组合物中所用的帕瑞考昔及其盐能够通过任何已知的方法来制备, 例如以 Talley 等的在美国专利号 5,932,598 中所述的方法。本发明组合物中所用的罗非考昔能够通过任何已知的方法来制备, 例如以 Ducharme 等的在美国专利号 5,474,995 中所述的方法。本发明组合物中所用的艾托考昔能够通过任何已知的方法来制备, 例如以在国际专利公开号 WO 98/03484 中所述的方法。本发明组合物中所用的 2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮能够通过任何已知的方法来制备, 例如以欧洲专利号 0 863 134 中所述的方法。本发明组合物中所用的地拉考昔能够通过任何已知的方法来制备, 例如以 Talley 等的美国专利号 5,466, 823 中所述的方法。本发明组合物中所用的 2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮能够通过任何已知的方法来制备, 例如以在国际专利公开号 WO 00/24719 中所述的方法。其他的选择性 COX-2 抑制性药物能够通过任何已知的方法来制备, 包括在披露了这样的药物的专利公开中所述的方法; 例如是在上述引用

的美国专利号 5,466,823 或在 Zhi 等的美国专利号 5,892,053 中的塞来考昔的情况下,。上面所引的所有的专利和公开都作为参考在此引入。

当抗炎剂是选择性 COX-2 抑制剂时, 在本发明组合物中的优选浓度范围是大约 0.01 ~ 大约 1000mg/ml,更优选大约 0.1 ~ 大约 750 mg/ml, 并且更优选大约 5 ~ 大约 250 mg/ml。对于除了选择性 COX-2 抑制剂的第二种药物, 适合的浓度范围能够由本领域技术人员根据公开的数据来决定。

应当理解所说的任何具体药物化合物包括该化合物的互变异构体、立体异构体、对映异构体、盐、水合物和前药, 并且除非上下文需要这样, 不具体到该药物的任何一种固态形式。

10 在一个实施方式中, 与选择性 COX-2 抑制剂联合治疗的第二种药物是抗菌剂。根据本发明适合使用的抗菌剂包括对于治疗和/或预防乳房疾病和/或耳疾病和/或与其相关的并发症有效的任何这样的药物。适合的抗菌剂包括但不限于, β -内酰胺 抗菌药类比如天然的和合成的青霉素型药物包括青霉素, 青霉素类(比如苄基青霉素, 苯氧基甲基青霉素, coxacillin, 萘夫西林, 甲氧
15 西林, 苯唑西林, 阿莫西林, 替莫西林, 替卡西林等), 青霉素酶-稳定的青霉素类, 酰基氨基和羧基青霉素类(比如哌拉西林, 阿洛西林, 美洛西林, 羧苄西林, 替莫西林, 替卡西林等), 和广谱青霉素类(比如链霉素, 新霉素, 沙霉素, 庆大霉素, 安普霉素, 阿米卡星, 大观霉素, 阿莫西林, 氨苄西林等), 先锋霉素类, 大环内酯类(比如泰洛星, 替米考星, aivlosin, 红霉素,
20 阿奇霉素, 螺旋霉素, 交沙霉素, 吉他霉素等), 林可酰胺类(比如林可霉素, 克林霉素, 吡利霉素等), 截短侧耳素(比如硫霉素, 伐奈莫林等), 多肽类, 糖肽类(比如万古霉素等), 多粘菌素(比如 多粘菌素 B, 多粘菌素 E 等), 磺胺类(比如磺胺甲噁唑, 磺胺嘧啶, 磺胺嘧啶银, 磺胺曲沙唑, 磺胺甲氧嘧啶, 磺胺, 磺胺甲噁唑, 磺胺异噁唑, 磺胺甲二唑, 磺胺米隆等, 单独或与甲氧
25 苄啶联合), 氯霉素, 甲砒霉素, 氟苯尼考, 四环素型药物(比如四环素, 氯四环素, 土霉素, doxycycline, 多西环素, 米诺环素等), 喹诺酮类和氟喹诺酮类(比如环丙沙星, 依诺沙星, 格帕沙星, 左氧氟沙星, 洛美沙星, 诺氟沙星, 氧氟沙星, 司帕沙星, 曲伐沙星, cinocacin, 萘啶酸等), 硫霉素, 粘菌素, 美罗培南, 舒巴坦, 三唑巴坦, 美他环素, 乙胺嘧啶, 磺胺醋酰, 噁唑
30 烷酮类, 例如依哌唑啉, 利奈唑啉, N-((5S)-3-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)-3-氧基-1-哌嗪基)苯基-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺, (S)-N-((3-(5-(3-吡啶基)噻吩-2-

基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺, 2,2-二氟-N-((5S)-3-[3-氟-4-(4-乙醇酰
哌嗪-1-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺, 盐酸
(S)-N-((3-(5-(4-吡啶基)吡啶-2-基)-2-氧基-5-噁唑烷基)甲基)乙酰胺等, 氨基甘
5 素(卡那霉素, 妥布霉素, 奈替米星等), 氨基环多醇类, amphenicol, 安沙霉
素, carbaphenem, 头霉素, 利福平, 单酰胺菌素, 氧头孢烯, 链霉素, 杀阳菌
素(比如奎奴普丁, 达福普汀等), 环丝氨酸, 莫匹罗星, 氧肟酸尿素, 叶酸
类似物(比如甲氧苄啶等), 抗生素型抗肿瘤剂(比如阿柔比星, 放线菌素 D,
actinoplanone, aeroplysinin 衍生物, Nippon Soda 茴香霉素, 蒽环类抗生素,
azino-micyin-A, busucaberin; 硫酸博来霉素; bryostatin-1, calicheamycin,
10 chromoximycin, 更生霉素, 柔红霉素; 蒽环霉素 B, 多柔比星, 多柔比星-
纤维蛋白原, elsamicin-A, 表柔比星, erbstatin, 依索比星, esperamicin-Alb,
福司曲星, 滑形菌素, gregatin-A, grincamycin, 除莠霉素, 伊达比星, 隐
陡头菌素, kazusamycin, kesarirhodins, 美诺立尔, 丝裂霉素, mitoxantrone,
突变霉素, 霉酚酸酯, neoenactin, 氧代赖氨酸, oxaunomycin, 培洛霉素,
15 pilatin, 吡柔比星, porothramycin, pyrindamycin A, 雷帕霉素, 根霉素, 罗
多比星, 西班牙米星, siwenmycin, sorángicin-A; 司帕霉素, 司替霉素 B, 他
利霉素, terpentecin, thiazine, tricrozarin A, 佐柔比星, 全身性抗菌药(比如
2,4-二氨基嘧啶), 硝基呋喃酮, 马波沙星等, 及其组合。

优选的抗菌剂是头孢菌素类, 包括但不限于盐酸头孢噻唑, 头孢噻唑游
20 离酸, 比如头孢噻唑晶状游离酸; 头孢噻唑钠, 其他头孢噻唑盐, 头孢氨苄,
头孢雷定, 头孢唑肟, 头孢乙腈, 头孢罗宁, 头孢呋辛, cefazidime, 头孢哌
酮, cephemethcarboxylate 钠, 头孢烯七水合物, 头孢菌素二-或三-水合物,
头孢羟氨苄一水合物, 头孢唑林钠一水合物, cefiximine, ceftaxime, 头孢唑
肟, 头孢曲松, 邻-甲酰基头孢孟多, 3-乙酰氧基甲基-7-(亚氨基
25 cetamido)-cephalosporanic 酸衍生物的盐, 7-(D- α -氨基- α -(对-羟基苯基)乙酰氨
基)-3-甲基-3-头孢烯-1-羧酸一水合物, syn-7-((2-氨基-1-噁唑基)(甲氧亚胺基)
乙酰基)氨基)-3-甲基-3-头孢烯-4-羧酸的盐酸盐, 头孢烯酸加成盐, 7- β -(2-(2-
氨基-4-噁唑基)乙酰氨基)-3-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-四唑-5-基)硫)甲
基)-3-头孢烯-4-羧酸(特戊酰氧)甲基酯, 头孢氨苄, 头孢氨苄一水合物,
30 7-(D-2-萘基甘氨酸氨基)-3-甲基-3-头孢烯-4-羧酸四水合物等。根据本发明使
用的最优选的头孢类是头孢噻唑及其药学上可接受的盐。尤其优选头孢噻唑

游离酸，最尤其是以晶状形式，和盐酸头孢噻唑。

当抗菌剂物质是头孢噻唑或其其他形式的盐时，在本发明组合物中的优选浓度是大约 1 ~ 大约 1000 mg/ml,更优选大约 5 ~ 大约 750 mg/ml, 并且更优选大约 10 ~ 大约 100 mg/ml。对于不是头孢噻唑的抗菌药物物质，在抗菌
5 上等价的适合的浓度范围能够由本领域技术人员基于公开的数据来决定。

在另一实施方式中，第二种药物是抗肿瘤剂。适合的抗肿瘤剂包括但不限于，阿那曲唑，碳酸钙，卡培他滨，卡铂，顺铂，多西紫杉醇，依氟鸟氨酸，依托泊苷，依西美坦，fluoxymestrine，吉西他滨，戈舍瑞林，伊立替康，
10 酮康唑，来曲唑，亚叶酸，左旋咪唑，megsetrol，紫杉醇，雷洛昔芬，视黄酸，硒(硒基蛋氨酸)，舒林酸砒，他莫昔芬，塞替派，托泊替康，托瑞米芬，长春碱，长春新碱，长春瑞滨等，及其组合。

在另一实施方式中，第二种药物是麻醉剂。麻醉剂包括但不限于，氨布卡因，阿莫拉酮，阿米卡因，benoxinate，苯佐卡因，贝托卡因，苯柳胺酯，布比卡因，布他卡因，氨苯丁酯，苦味酸氨苯丁酯，布坦卡因，丁胺卡因，
15 丁托西卡因，卡铁卡因，氯普鲁卡因，己基苯酰爱康因，可卡因，环美卡因，狄布卡因，异喹卡因，二甲卡因，地哌冬，二苯基羟基胺，达克罗宁，去水芽子碱，芽子碱，一氯乙烷，依替卡因， β -优卡因，福莫卡因，海克卡因，hydroprocaine，羟基普鲁卡因，羟基丁卡因，异布卡因，对-氨基苯甲酸异丁酯，凯托卡因，亮氨卡因，左沙屈尔，利多卡因，甲哌卡因，美普卡因，美布
20 卡因，美布他明，麦替卡因，奥他卡因，奥索卡因，奥昔卡因，oxyprocaine，对乙氧卡因，非那卡因，苯酚，哌罗卡因，匹多卡因，聚乙二醇单十二醚，丙吗卡因，丙胺卡因，普鲁卡因，间丁氧卡因，丙对卡因，丙哌卡因，丙氧卡因，假可卡因，吡咯卡因，replivane，罗哌卡因，水杨醇，丁卡因，托利卡因，三甲卡因，赛洛卡因等，及其组合。

25 优选的麻醉剂包括利多卡因、布比卡因、丙胺卡因、罗哌卡因、及其互变异构体、立体异构体、对映异构体、盐、水合物、前药及其组合。

在另外的实施方式中，第二种药物是钠通道阻滞剂。对本发明有用的钠通道阻滞剂包括那些以任何机理补充抗炎剂效果的药物，包括但不限于，减轻疼痛，减轻水肿等。

30 根据本发明有用的钠通道阻滞剂能够选自以下非限制性的名单：
NaV1.8(PN3)亚型钠通道阻滞剂，NaV1.3(Type III)亚型钠通道阻滞剂，羧胺，

芬那酯类，昔康类，丙胺类，pyrazinoylguanidine 半卡巴脲，氨基脲类等。

或者，根据本发明适合应用的钠通道阻滞剂能够选自以下非限制性的名单：阿米洛利，4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶，amitryptiline, anhydrotetrodotoxin, 阿普林定，azure A, benzamil, 苯并噻唑，
5 benzoxazinate, 卡维地洛，deoxytetrodotoxin, 丙吡胺，恩卡尼，ethoxytetrodotoxin, 尤普罗辛，非那可明，氟桂利嗪，加巴喷丁，异氟烷，利法利嗪，劳卡尼，1-甲基磺酰基-3-(4-苯氧基)苯基-1H-吡唑，甲氧氟烷赛洛卡因，methoxytetrodotixin, 甲基氯，2-甲基-1-[3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑]丙酮，美西律，N-acenaphth-5-基-N'-4-甲氧基萘基胍，纳依卡因，N-(2-氯-6-甲基苯基)-N-4-吡啶基尿素，N-[3-(2,6-二甲基-1-哌啶基)]- α -苯基苯乙酰胺，N-甲基
10 士的宁，1-[3-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-1H-吡唑]乙酮，奥卡西平，oxesazaine, oxybucaine, oxythazaine, pancuronium, phenamil, 苯基苯并噻唑，苯妥英，普瑞巴林，普鲁卡因胺，propafenone, 丙泮卡因雷利托林，riluzole, 石房蛤毒素，tekacaine, tetrodiaminotoxin, 河豚酸，河豚毒素，托吡酯，5-(2,3,5-
15 三氯苯基)-2,4-二氨基-嘧啶，6-(2,3,5-三氯苯基)-1,2,4-三唑-5-基胺，维拉帕米，佐拉敏，唑尼沙胺等，及其组合。

本发明适合应用的两亲性油包括所有的水可分散性和乙醇不溶性的两亲性油。

优选的这样的两亲性油是由天然三甘油酯与聚乙二醇的醇解
20 (alcohololysis)反应制备的聚乙二醇化的甘油酯，实例包括但不限于下列Gattefossé 油或来自另外制造商的基本上等价的油：Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS, Labrafil™ ISO 及其联合。

更优选的两亲性油是如上制备的聚乙二醇化的甘油酯，包括油酸或亚油
25 酸的主要脂肪酸(main fatty acid)组分，实例包括但不限于下列Gattefossé 油或来自另外制造商的基本上等价的油：Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™ M-1969CS, Labrafil™ M-1980CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrafil™ WL-2609BS 及其组合。

更优选的两亲性油是如上制备的聚乙二醇化的甘油酯，包括油酸的主要
30 脂肪酸组分，实例包括但不限于下列Gattefossé 油或来自另外制造商的基本上等价的油：Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-1966CS, Labrafil™

M-1980CS, 及其组合。

最优选的两亲性油是聚乙二醇-5-油酸酯, 例如Gattefossé公司的 Labrafil™ M-1944CS。

5 本发明组合中两亲性油的优选浓度范围是大约0.01%~大约99%重量/体积, 更优选大约1%~大约80%重量/体积, 更更优选大约3%~大约25%重量/体积。

微晶蜡是例如按照Handbook of Pharmaceutical Excipients第三版或 National Formulary第19版(NP 19)中定义的, 并且能够从包括Witco Corporation的大量的制造商得到。

10 本发明组合中微晶蜡的优选浓度范围是大约0.001%~大约50%重量/体积, 更优选大约0.1%~大约40%重量/体积, 更更优选大约1%~大约15%重量/体积。

本发明的药学上可接受的非水性载体能够是完全饱和的, 或者是部分或完全不饱和的。非水性载体的实例包括但不限于植物油, 矿物油, 合成油及其组合。完全饱和的非水性载体的实例包括但不限于中链至长链脂肪酸的酯(比如具有链长为大约 C_6 ~大约 C_{24} 的脂肪酸甘油三酯)。脂肪酸的混合物是从天然油(例如椰子油, 棕榈仁油, 巴巴苏油等)分离并精制的。在一些实施方式中, 中链(大约 C_8 ~大约 C_{12})甘油三酯是有用的。说明性的饱和非水性载体包括癩酸(大约 20%~大约 45%)和辛酸(大约 45%~大约 80%)。其他完全饱和的非水性载体包括但不限于饱和椰子油(典型地包括月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、癩酸和己酸和混合物), 包括那些 Huls 以商标 Miglyol™ 销售的并且具有商业名称(trade designations)810, 812, 829 和 840)。还注意的是 Drew Chemicals 销售的 NeoBee™ 产品。肉豆蔻酸异丙酯是本发明组合中有用的非水性载体的另一个实例。例如, 合成油的实例包括具有 6~24 个碳原子的饱和或非饱和脂肪酸的三甘油酯和丙二醇二酯, 酸比如, 己酸, 辛酸(辛酸), 壬酸(壬酸), 癩酸(癩酸), 十一酸, 十二酸, 十三酸, 十四酸(肉豆蔻酸), 十五酸, 十六酸(棕榈酸), 十七酸, 十八酸(硬脂酸), 十九酸, 十七酸, 二十酸, 二十一酸, 二十二酸和木蜡酸等。不饱和羧酸的实例包括油酸, 亚油酸和亚麻酸等。应当理解非水性载体能够包括脂肪酸的单-, 二-和三甘油酯或混合的甘油酯和/或丙二醇二酯, 其中至少一分子甘油与不同碳原子长度的脂肪酸酯化。本发明组合中作为载体有用的“非油”的非限制性

15

20

25

30

实例是聚乙二醇。

优选的非水性载体是植物油，比如棉子油，玉米油，麻油，大豆油，橄榄油，分馏椰子油，花生油，葵花子油，红花油，杏仁油，鳄梨油，棕榈油，棕榈仁油，巴巴苏油，山毛榉坚果油，亚麻子油，菜籽油等。最优选的非水性载体是棉子油。举例来说，棉子油可用于来自 Sigma Chemical Co.的 70% 不饱和脂肪酸的制备。

非水性载体在本发明组合物中的优选浓度范围是大约 0.5% ~ 大约 99% 重量/体积，更优选大约 10% ~ 大约 95% 重量/体积，并且更优选大约 40% ~ 大约 90% 重量/体积。

- 10 本发明组合物能够任选地还包括不与本发明必要组分起有害反应的任何常规药学赋形剂。这样的赋形剂包括但不限于，抗氧化剂，防腐剂，悬浮剂，稳定剂，增溶剂，湿润剂，润滑剂，乳化剂，影响渗透压的盐，着色剂，醇类，等渗剂，缓冲剂，渗透剂，抗刺激剂及其组合。

- 15 通过将乳腺炎注射器的插管口插入到产乳汁动物的乳房乳头通道的外口中，并将组合物输注到乳房中，能够将本发明组合物来给药治疗乳腺炎。

通过将耳注射器、耳滴剂分配器或其他适合的耳递送装置的管口插入到受治疗者耳的外耳道中，并将组合物输注到耳中，能够将本发明组合物给药来治疗或预防耳疾病。

- 20 应当理解在具体情况下给药的组合物的优选量将根据使用的具体组合物、施用方式、所治疗的具体部位和有机体以及其他因素而变化。给定目的的剂量能够用常规考虑来决定，例如，通过受主题(subject)组合物与已知药物的不同活性的惯用比较，例如以适合的常规药学方案来比较。

- 25 尽管本发明主要是涉及局部递送抗炎剂到给药器官的炎症部位，认为本发明组合物对将抗炎剂通过乳房内输注系统递送于产乳汁动物也是有用的。例如，对产乳汁动物比如牛以乳房内输注给药治疗剂通常是比其他途径比如口服或非胃肠道更有效并且便利。因此在不是乳房的炎症疾病包括例如关节炎病的治疗中，文中所述的组合物能够以乳房内输注来给药。

本发明的含有抗炎剂例如选择性 COX-2 抑制剂地拉考昔的说明性混悬液组合物具有下列组分：

选择性 COX-2 抑制剂	1 ~ 350 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	1 ~ 75%
微晶蜡	0.1 ~ 25%
棉子油	适量 ~ 100%

实施例

下列实施例说明本发明的方面，但不应当被解释为限制。

5

实施例 1

制备了以乳房内输注来给药的具有下列组分的混悬液：

帕瑞考昔游离酸	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
微晶蜡 NF	70mg/ml
棉子油 NF	适量

10 将微晶蜡和棉子油总量的大约 27% 在锅中混合加热至 85 ~ 98℃。将剩余的棉子油在制备池(manufacturing tank)中混合加热至 85 ~ 98℃。在微晶蜡完全熔化后，将锅中的微晶蜡/棉子油混合物转移到含有棉子油的制备池中并充分混合。将所得混合物冷却至 38 ~ 45℃，并将 Labrafil™ M-1944CS 加入到制备池中混合形成载体。然后将帕瑞考昔加入到载体中并将所得的组合物混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 12ml 高密度聚乙烯乳腺炎
15 注射器中。该包装的产品通过 25 ~ 40 kGy 剂量的 γ 辐射最终灭菌。

上述混悬液通过乳房内输注以 1,200 mg 帕瑞考昔/区域(quarter)/天的剂量给药于泌乳牛乳房的各感染区域。该混悬液在治疗泌乳牛乳腺炎中是有效的。

制备了以乳房内输注来给药的具有下列组分的混悬液：

地拉考昔	170 mg/ml
Labrafil™ M-1966CS	100 mg/ml
微晶蜡 NF	50mg/ml
玉米油 NF	适量

将微晶蜡和玉米油在制备池中混合加热至 85 ~ 98℃。在微晶蜡完全融化后，将所得混合物冷却至 30 ~ 45℃，并将 Labrafil™ M-1966CS 加入到制备池中混合形成载体。然后将地拉考昔加入到载体中并混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 12ml 高密度聚乙烯乳腺炎注射器中。该包装的产品以 25 ~ 40 kGy 剂量通过 γ 辐射最终灭菌。

上述混悬液通过乳房内输注以 3,400 mg 地拉考昔/区域的剂量给药于排干乳汁的母牛的乳房的所有四个区域。该混悬液在治疗排干乳汁的母牛乳腺炎中是有效的。

10

实施例 3

制备了以耳输注来给药的具有下列组分的混悬液:

罗非考昔	25 mg/ml
Labrafil™ M-1980CS	500 mg/ml
微晶蜡 NF	0.10 mg/ml
没食子酸丙酯	1.0 mg/ml
矿物油	适量

将微晶蜡和矿物油总量的大约 27% 在锅中混合加热至 85 ~ 98℃。将剩余的矿物油在制备池中混合加热至 85 ~ 98℃。在微晶蜡完全融化后，将锅中的微晶蜡/矿物油混合物转移到含有矿物油的制备池中并充分混合。将所得混合物冷却至 38 ~ 45℃，并将 Labrafil™ M-1980CS 混合加入到制备池中。将没食子酸丙酯混合加入到制备池中形成载体。将罗非考昔加入到所得载体中并将混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 20ml 聚丙烯容器中。

上述混悬液以 2.5mg 罗非考昔/kg 体重的剂量通过输注给药于犬耳。该混悬液在治疗犬外耳炎中是有效的。

20

实施例 4

制备了以乳房内输注来给药的具有下列组分的混悬液:

25

地拉考昔	300 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	50 mg/ml
微晶蜡 NF	70mg/ml
棉子油 NF	适量

将微晶蜡和棉子油总量的大约 27% 在锅中混合加热至 85~98℃。将剩余的棉子油在制备池中混合加热至 85~98℃。在微晶蜡完全熔化后，将锅中的微晶蜡/棉子油混合物转移到含有棉子油的制备池中并充分混合。将所得混合物冷却至 38~45℃，并将 Labrafil™ M-1944CS 混合加入到制备池中形成载体。然后将地拉考昔加入到所得载体中并混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 12ml 高密度聚乙烯乳腺炎注射器中。该包装的产品以 25~40 kGy 剂量通过 γ 辐射最终灭菌。

10 上述混悬液通过乳房内输注以 1,200 mg 地拉考昔/区域的剂量给药于排干乳汁的母牛的所有四个区域。该混悬液在治疗排干乳汁母牛乳腺炎中是有效的。

实施例 5

15 制备了以乳房内输注来给药的具有下列组分的混悬液：

伐地考昔	1.5mg/ml
Labrafil™ WL-2609BS	75 mg/ml
微晶蜡 NF	100mg/ml
Miglyol™ 812	适量

将微晶蜡和 Miglyol™ 812 总量的大约 30% 在锅中混合加热至 85~98℃。将剩余的 Miglyol™ 812 在制备池中混合加热至 85~98℃。在微晶蜡完全熔化后，将锅中的微晶蜡/Miglyol™ 812 混合物转移到含有 Miglyol™ 812 的制备池中并充分混合。将所得混合物冷却至 38~45℃，并将 Labrafil™ WL-2609BS 混合加入到制备池中形成载体。然后将伐地考昔加入到所得载体中并混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 12ml 高密度聚乙烯乳腺炎注射器中。该包装的产品以 25~40 kGy 剂量通过 γ 辐射最终灭菌。

上述混悬液通过乳房内输注以 30 mg 伐地考昔/区域的剂量给药于排干

乳汁的母牛的所有四个肢。该混悬液在治疗排干乳汁的母牛的乳腺炎中是有效的。

实施例 6

5 制备了以耳输注来给药的具有下列组分的混悬液:

盐酸头孢噻呋(微粉化的)	100 mg/ml
地拉考昔	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
微晶蜡 NF	0.05 mg/ml
矿物油	适量

将微晶蜡和矿物油总量的大约 27% 在锅中混合加热至 85 ~ 98°C。将剩余的矿物油在制备池中混合加热至 85 ~ 98°C。在微晶蜡完全熔化后, 将锅中的微晶蜡/矿物油混合物转移到含有矿物油的制备池中并充分混合。将所得混合物冷却至 38 ~ 45°C, 并将 Labrafil™ M-1944CS 混合加入到制备池中形成

10 载体。将盐酸头孢噻呋和地拉考昔加入到所得载体中并混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 50ml 聚丙烯容器中。

上述混悬液以 4mg 盐酸头孢噻呋/kg 体重和 4mg 地拉考昔/kg 体重的剂量通过输注给药受治疗者。该混悬液在治疗和/或预防中耳炎中是有效的。

15 实施例 7

制备了以耳输注来给药的具有下列组分的混悬液:

盐酸头孢噻呋(微粉化的)	100 mg/ml
帕瑞考昔游离酸	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
微晶蜡 NF	0.1 mg/ml
棉子油 NF	适量

将微晶蜡和棉子油在制备池中混合加热至 85 ~ 98°C。在微晶蜡完全熔化后, 将混合物冷却至 38 ~ 45°C, 并将 Labrafil™ M-1944CS 混合加入到制备池中形成载体。将盐酸头孢噻呋和帕瑞考昔加入到所得载体中并混合形成

20 均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 60ml 聚丙烯容器中。

上述混悬液以 4mg 盐酸头孢噻呋/kg 体重和 4mg 帕瑞考昔/kg 体重的剂

量通过输注给药于受治疗者的耳。该混悬液在治疗和/或预防外耳炎中是有效的。

实施例 8

5 制备了以耳输注来给药的具有下列组分的混悬液:

利多卡因	100 mg/ml
帕瑞考昔游离酸	100 mg/ml
Labrafil™ M-1944CS	700 mg/ml
微晶蜡 NF	0.1 mg/ml
棉子油 NF	适量

将微晶蜡和棉子油在制备池中混合加热至 85 ~ 98℃。在微晶蜡完全融化后, 将混合物冷却至 38 ~ 45℃, 并将 Labrafil™ M-1944CS 混合加入到制备池中形成载体。将利多卡因和帕瑞考昔加入到所得载体中并混合形成均匀的混悬液。将混悬液过滤并填装到 60ml 聚丙烯容器中。。

10 上述混悬液以 4 mg 利多卡因/kg 体重和 4 mg 帕瑞考昔/kg 体重的剂量通过输注给药于受治疗者的耳。该混悬液在治疗和/或预防外耳炎中是有效的。

本发明已进行详细地描述并参考其优选实施例, 应当明白不脱离所附权利要求的范围的修饰和变动是可能的。