



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 055 385 A1** 2006.06.14

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 055 385.0**

(22) Anmeldetag: **17.11.2005**

(43) Offenlegungstag: **14.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 45/08** (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61J 1/05 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

(66) Innere Priorität:
10 2004 059 220.9 09.12.2004

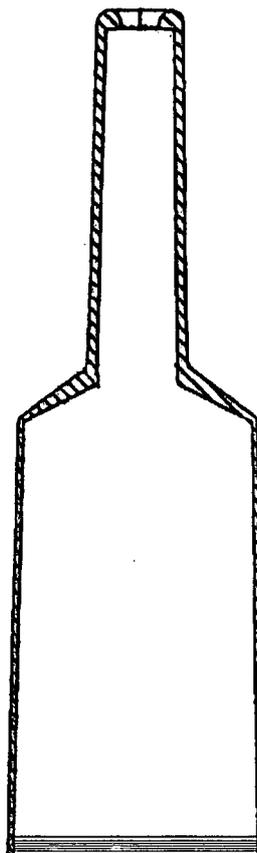
(71) Anmelder:
Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:
**Heep, Iris, Dr., 50859 Köln, DE; Daube, Gert, Dr.,
51766 Engelskirchen, DE; Böttcher, Ernst, Dr.,
50859 Köln, DE; Mertin, Dirk, Dr., 40764
Langenfeld, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Arzneimittel zur hygienischen Applikation im Ohr**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein System zur hygienischen Applikation eines Ohrenmedikaments - insbesondere bei Tieren-, welches selbst bei geringen Volumina reproduzierbar zu dosieren ist und welches bei Schütteln des Kopfes nicht wieder herausgeschleudert wird.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein System als Arzneimittel zur hygienischen Applikation eines Ohrenmedikaments – insbesondere bei Tieren –, welches selbst bei geringen Volumina reproduzierbar zu dosieren ist und welches selbst bei Schütteln des Kopfes nicht wieder herausgeschleudert wird.

Stand der Technik

[0002] Bei Hunden ist die Entzündung der äußeren Gehörgänge (Otitis externa) recht oft zu beobachten. Untersuchungen von Grono et al. (Grono LR: Otitis externa. In Kirk, RW (ed.): Current Veterinary Therapy VII. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980) aus den USA ergaben, dass die Häufigkeit bei etwa 5–8% aller Klinikseinweisungen liegt, wohingegen Ohrentzündungen bei der Katze seltener vorkommen.

[0003] Ursache für das komplexe Krankheitsgeschehen beim Hund ist meist ein Zusammentreffen von prädisponierenden Faktoren (z.B. Hängeohren, starke Ohrschmalzproduktion), primären Faktoren (Grunderkrankung wie z.B. Atopie oder Futtermittelallergie, Seborrhoe) und erhaltenden Faktoren (Bakterien- und Hefenvermehrung im Gehörgang), die in einen Circulus vitiosus aus mikrobiellem Wachstum einerseits und Entzündung andererseits münden. Aufbrechen lässt sich dieser Kreis durch eine lokale Therapie mit bakterientötenden Mitteln, wobei es vorteilhaft ist, auch hefeabtötende Substanzen sowie gegebenenfalls ein Kortikoid einzusetzen, welches entzündungshemmend, juckreizstillend, abschwellend und sekretionsvermindernd wirkt.

[0004] Generell ist die Applikation von Ohrenmedikamenten bei Tieren dadurch erschwert, dass die Tiere sich oft gegen die Behandlung wehren und nach Behandlung z.B. durch Kopfschütteln versuchen das Medikament zu entfernen.

[0005] Die Behandlung der Otitis erfolgt nach Diagnose und Initialtherapie durch den Tierarzt in der Regel durch den Besitzer. Hierbei entstehen Probleme die den Behandlungserfolg verzögern, bzw. in Frage stellen können.

- Die Dosierungenauigkeit, die durch die Applikation ins Ohr mittels größerer Mehrfachentnahmebehälter durch Laien entsteht.
- Die Hygieneprobleme, die durch das Ansaugen von Sekret in den Behälter bei frühzeitigem Drucknachlass oder Kontakt des Flaschenaufsatzes mit Sekret im Ohr und die so verursachte Kontamination des Medikaments entstehen.
- Die Unhandlichkeit der großen Mehrfachentnahmebehältnisse führt zu Unsicherheit bei der Applikation in die schmerzempfindlichen Ohren durch den Laien.

[0006] Durch die o.g. Faktoren ist auch die konsequente Einhaltung der Therapie in Frage gestellt, da Besitzer oft durch die Probleme die Behandlung unregelmäßig oder ungenau durchführen. Erfolgt die Applikation üblicher Mittel aus Mehrfachentnahmebehältern unter Sichtkontrolle, fallen die Tropfen auch an den Rand des Ohrkanals oder sogar daneben, da sich das Tier während der Behandlung bewegt. Erfolgt die Applikation ohne Sichtkontrolle, durch Einführen der Flaschenaufsätze üblicher Mehrfachentnahmebehälter in den Ohrkanal, kann keine Dosiskontrolle erfolgen und der unter Umständen angewandte Druck bei der Applikation kann zu Verletzungen im bereits entzündeten Ohr führen.

Aufgabenstellung

[0007] Aufgabe der Erfindung war es daher ein Arzneimittel zu finden, dass die dosiergenaue, hygienische und einfache Behandlung des Ohres erlaubt.

Stand der Technik

[0008] Es gibt umfangreiche Arbeiten zu öligen Lösungen oder Suspensionen, welche mit hochdisperssem Siliciumdioxid angedickt sind. Diese werden als Mehrdosenbehältnis zur meist oralen Anwendung angeboten. Auch Einzelabfüllungen sind bereits mehrfach beschrieben, allerdings zur oralen Anwendung in Form von Kapseln. (siehe z.B. US 5665384, US 4450877 oder WO 00/33866). Ebenso sind thixotrope, ölige Formulierungen bekannt (FR 2790200, WO 00/01371, WO 03/022254).

[0009] In diesen Dokumenten sind zwar ölige, thixotrope Formulierungen beschrieben, diese werden aber entweder als Ganzes in Form von Kapseln oral eingenommen, wodurch eine reproduzierbare Dosierung gewährleistet ist, oder die Mittel sind in größeren Behältnissen mit höheren Wirkstoffanteilen abgefüllt (FR

2790200), was ebenfalls eine reproduzierbare Dosierung erheblich erleichtert. Die Rückstellkraft in den Beschreibungen der thixotropen Formulierungen dient allein dem Zwecke der Befüllung der Kapseln, nicht aber der konkreten Anwendung am Patientenohr (WO 00/01371).

[0010] Gegenstand der Erfindung ist daher:

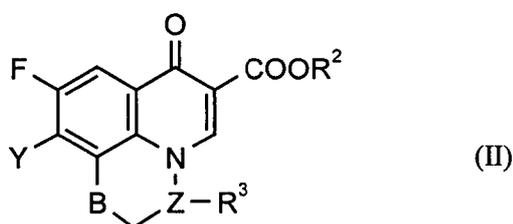
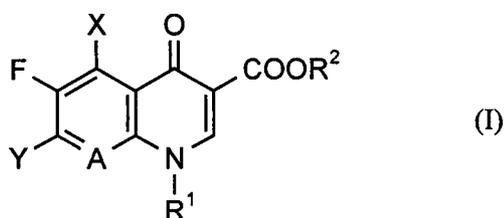
Ein Arzneimittel für die Behandlung von Erkrankungen des Ohres bei Mensch oder Tier enthaltend:

- (a) ein Antiinfektivum
- (b) in einer fluiden Grundlage

abgefüllt in einem Primärpackmittel zur Einmalapplikation.

[0011] Antiinfektiva sind insbesondere antibakteriell wirksame Verbindungen, wie Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide und insbesondere Chinolone. Chinolone, vorzugsweise Fluorchinolone, sind unter anderem Verbindungen, wie sie in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele für Chinolone seien Pipemidsäure und Nalidixinsäure genannt; als Beispiele für Fluorchinolone seien genannt: Benfloxacin, Bifloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin.

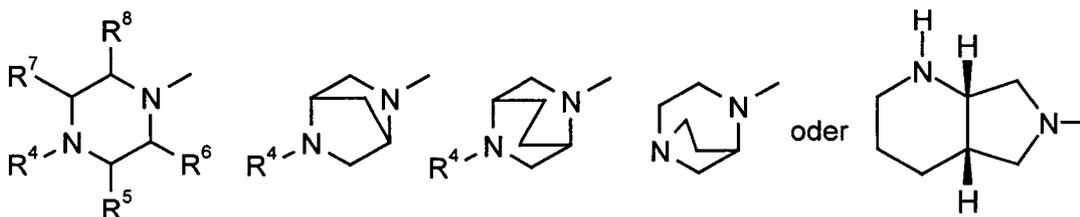
[0012] Eine bevorzugte Gruppe von Fluorchinolonen sind die der Formel (I) oder (II):



in welchen

X für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, NH₂ steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Cyclopropyl, Acyl mit 1 bis 3 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Phenyl, Thienyl oder Pyridyl steht,

R⁶ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

sowie

R¹ für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, 2-Fluorethyl, Methoxy, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl oder Methylamino steht,

R² für Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Methoxy oder 2-Methoxyethoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 6

Kohlenstoffatomen sowie Cyclohexyl, Benzyl, 2-Oxopropyl, Phenacyl, Ethoxycarbonylmethyl, Pivaloyloxymethyl steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht und

A für Stickstoff, =CH-, =C(Halogen)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- oder =C(CN) steht,

B für Sauerstoff, gegebenenfalls durch Methyl oder Phenyl substituiertes =NH oder =CH₂ steht,

Z für =CH- oder =N- steht,

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

[0013] Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können in Form ihrer Racemate oder in enantiomeren Formen vorliegen.

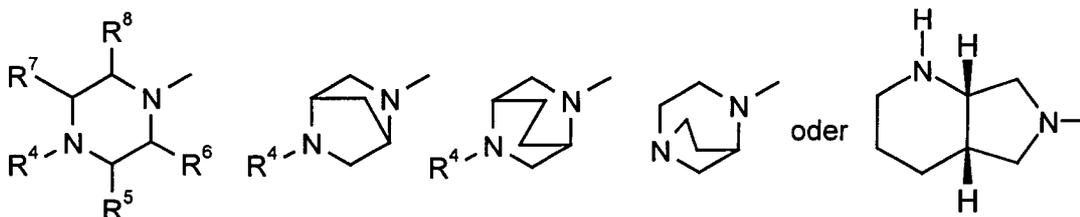
[0014] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

Y für Reste der Strukturen



steht, worin

R⁴ für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C-C₃-Alkyl, Oxalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl oder Phenyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁶ und R⁸ für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Salze.

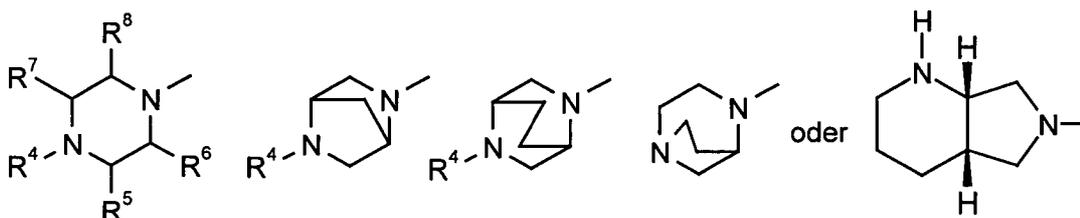
[0015] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für =CH- oder =C-CN steht,

R¹ für Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

Y für Reste der Strukturen



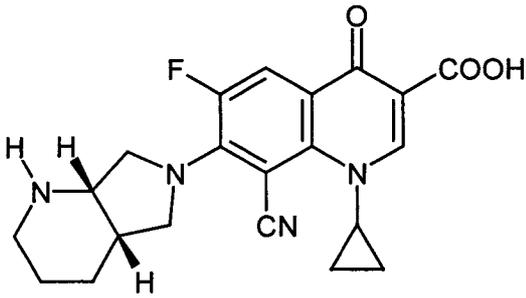
steht, worin R⁴ für Methyl, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Ethyl steht, R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht, R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht, R⁶ und R⁸ für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate.

[0016] Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage. Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

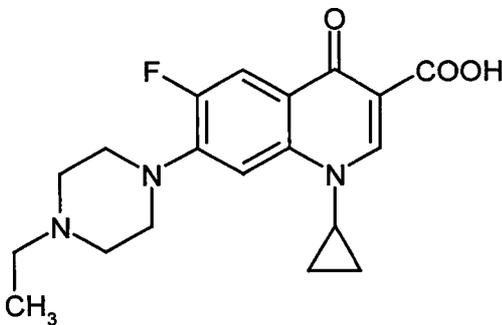
[0017] Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate der Fluorchinolone selbst als auch die Hydrate von deren Salzen verstanden.

[0018] Als besonders bevorzugte Fluorchinolone seien die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



[0019] Pradofloxacin wird bevorzugt in seiner freien Form als Anhydrat, z. B. in der Modifikation B (vgl. WO 00/31076), oder als Trihydrat (vgl. WO 2005/097 789) eingesetzt.

[0020] Weiterhin besonders bevorzugt eingesetzt wird Enrofloxacin: 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure



Neben Enrofloxacin und Pradofloxacin seien als bevorzugte Chinolon-Antiinfektiva noch Marbofloxacin, Orbifloxacin, Difloxacin und Ibafoxacin genannt.

[0021] Penicilline sind z.B. Benrylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Oxacillin, Piperacillin, Ticarcillin.

[0022] Cephalosporine sind z. B. Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefoxitin, Ceftiofur.

[0023] Als Makrolid sei z.B. genannt Erythromycin, Spiramycin, Tylosin, Tilmicosin.

[0024] Als Sulfonamide seien z.B. genannt Trimethoprim und Sulfadiazin (bevorzugt in Kombination eingesetzt).

[0025] Als Aminoglykoside seien genannt Gentamicin, Kanamycin, Streptomycin, Neomycin und Spektinomycin.

[0026] Weiterhin sei als Antibiotikum das Lincosamid Clindamycin genannt.

[0027] Das Antiinfektivum wird typischerweise in der Formulierung in einem Anteil von 0,001–6 Gew.%, bevorzugt 0,01–1,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1–0,8 Gew.-% eingesetzt.

[0028] Weniger bevorzugte Antiinfektiva im Sinne dieser Erfindung leiten sich vom Silber ab, z. B. kolloidales Silber, Silbernitrat oder Silbersulfadiazin. Diese können jedoch in Kombination mit einem der weiter oben beschriebenen Antiinfektiva und/oder, wie weiter unten beschrieben, gegebenenfalls einem Kortikoid eingesetzt werden.

[0029] Es ist vorteilhaft, wenn das erfindungsgemäße Arzneimittel neben dem Antiinfektivum als weiteren pharmazeutisch wirksamen Bestandteil ein Antimykotikum enthält, wie z. B. ein Imidazol oder ein Triazol, insbesondere z. B. Clotrimazol, Miconazol oder Bifonazol.

[0030] Das Antimykotikum wird typischerweise in der Formulierung in einem Anteil von 0,01–10 Gew.-%, be-

vorzuzug 0,1–5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5–2 Gew.-% eingesetzt.

[0031] Weiterhin ist es vorteilhaft, wenn das erfindungsgemäße Arzneimittel neben dem Antiinfektivum und gegebenenfalls dem Antimykotikum auch ein Kortikoid enthält. Es können sowohl die Kortikoide als auch ihre üblicherweise zu pharmazeutischen Zwecken verwendeten Derivate, insbesondere die Ester eingesetzt werden. Als Beispiele für Kortikoide seien Hydrocortison, Prednisolon, Betamethason, Mometason, Flumethason; bevorzugt Betamethason, Triamcinolon und insbesondere Dexamethason genannt.

[0032] Bei Kortikoidestern sind üblicherweise die Hydroxylgruppen an C17 und/oder C21 mit kurzkettigen, organischen Säuren verestert, dies erhöht die Wirkstärke der Kortikoide, die höhere Lipophilie führt zu einer besseren Penetration in die Zellen und gleichzeitig wird die Anreicherung in der Haut verbessert. So zählt beispielsweise Hydrocortison zu den schwachen, Hydrocortison-17-butytrat hingegen zu den starken Glukokortikoiden. Ähnliche Effekte sind bei den Glukokortikoiden Dexamethason/Dexamethason-21-acetat und Betamethason/Betamethason-17-valerat zu erwarten. Beispiele für Kortikoidester sind Aclometasonpropionat, Betamethasondipropionat, Betamethasonvalerat, Clobetasolpropionat, Clobetasolbutyrat, Clacortolonhexanoat, Clacortolonpivalat, Dexamethasonacetat, Diflucortolonvalerat, Diflucortolonvalerat, Flumetasonpivalat, Fluocortolonhexanoat, Fluocortolonpivalat, Fluprednidenacetat, Fluticasonpropionat, Hydrocortisonbutyrat, Hydrocortisonaceponat, Hydrocortisonacetat, Hydrocortisonbutepurat, Methylprednisolonaceponat, Mometasonfuroat, Prednicarbat und Prednisolonacetat. Besonders bevorzugte Kortikoidester sind Betamethason-17-Valerat und insbesondere Dexamethason-21-Acetate. Als weiteres besonders bevorzugtes Beispiel für ein Kortikoidderivat sei Triamcinolon-Acetonid, ein Ketal, genannt.

[0033] Im Rahmen dieser Erfindung umfasst der Begriff Kortikoid in seiner breitesten Bedeutung auch die Derivate wie die oben näher erläuterten Ester und Ketal.

[0034] Das Kortikoid wird typischerweise in der Formulierung in einem Anteil von 0,001–2,0 Gew.-%, bevorzugt 0,005–0,5 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–0,2 Gew.-% eingesetzt.

[0035] Beispielhaft sei als besonders bevorzugte Wirkstoffkombination genannt: Pradofloxacin, Clotrimazol und Dexamethason (bevorzugt in Form seines 21-Acetats).

[0036] Bei allen pharmazeutisch wirksamen Bestandteile können – wie oben für die Chinolone ausführlicher erläutert – die entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze, Hydrate, Solvate und gegebenenfalls verschiedene Modifikationen verwendet werden.

[0037] Optisch aktive Substanzen können in Form ihrer Stereoisomere oder als Stereoisomeregemisch verwendet werden, z.B. als reine oder angereicherte Enantiomere oder als Racemate.

[0038] Die fluide Grundlage kann ölig oder wässrig sein.

[0039] Als ölige Grundlage können natürliche (tierische oder pflanzliche), synthetische sowie halbsynthetische Öle oder Fette verwendet werden. Hierunter sind Soja-, Sonnenblumen-, Baumwollsaamen-, Oliven-, Erdnuss-, Distel-, Palm-, Raps-, Kokos-, Maiskeim-, Rizinus- und Jojobaöl zu nennen. Bevorzugt verwendet werden die Mittelkettigen Triglyceride (Triglyceride mit gesättigten Fettsäuren, bevorzugt der Octan und Decansäure), Propylenglycoldiester der Capryl-/Caprinsäure, dünnflüssiges Paraffin oder Sesamöl; hiervon besonders bevorzugt verwendet werden die Mittelkettigen Triglyceride und Propylenglycoldiester der Capryl-/Caprinsäure. Diese Öle und Fette können selbstverständlich auch als Mischungen eingesetzt werden.

[0040] Als wässrige Grundlage können Wasser, Glycerin, Propylenglykol oder Polyethylenglykole verwendet werden. Mischungen dieser Stoffe sind ebenfalls einsetzbar.

[0041] Eine ölige Grundlage ist bevorzugt.

[0042] Die ölige oder wässrige Grundlage wird typischerweise in einem Anteil von 99,9–72 Gew.-% eingesetzt, bevorzugt mit 99,4–89,5 Gew.-%, besonders bevorzugt mit 97,9–94,0 Gew.-% eingesetzt.

[0043] In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln wird eine fluide Arzneimittelformulierung in einem Primärpackmittel abgefüllt. Die Formulierungen können grundsätzlich Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pasten oder Gele sein.

[0044] Die Formulierungen können Verdickungsmittel enthalten, z. B. Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, mikrokristalline Cellulose; Bentonite, Kaolin, Pectin, Stärken, modifizierte Stärke, Wachse, Agar, Paraffine, Gelatine, Alginate, Polyvinylpyrrolidon, Crospovidon, Cetylalkohol, Stearate wie z.B. Magnesiumstearat, Zinkstearat oder Glycerylstearat, gesättigte oder ungesättigte langkettige Fettsäuren (C₈-C₂₄), hochmolekulare Polyethylenglykole (z.B. Polyethylenglykol 2000) oder bevorzugt Siliciumdioxide wie z.B. hydrophile, gefällte, hochdisperse; vorverdichtete oder hydrophobe, methylierte Siliciumdioxide sowie Mischoxide aus Siliciumoxid und Aluminiumoxid und besonders bevorzugt hochdisperse Siliciumdioxide.

[0045] Der Einsatz von Verdickungsmitteln ist z. B. dann vorteilhaft, wenn sich ein oder mehrere Wirkstoffe nicht oder nicht ausreichend in der fluiden Grundlage lösen, sodass eine Suspension eingesetzt werden muss. Das Verdickungsmittel dient dann zur Stabilisierung der Suspension gegen Sedimentation.

[0046] Das Verdickungsmittel wird in den Formulierungen typischerweise in einem Anteil von 0,1–10 Gew.-% eingesetzt, bevorzugt mit 0,5–5 Gew.-%, besonders bevorzugt mit 1,0–3,0 Gew.-% eingesetzt.

[0047] Bevorzugt wird die Formulierung so eingestellt, dass sie thixotrope Eigenschaften hat, das heißt, sie wird durch Aufschütteln dünnflüssiger und in Ruhe baut sich die Viskosität wieder auf. Dies führt zu einer guten Entnehmbarkeit aus dem Primärpackmittel, sowie zur einer raschen Rekonstitution, damit die applizierte Formulierung im Ohr verbleibt und nicht z. B. durch Kopfschütteln herausgeschleudert werden kann. Thixotrope Formulierungen werden hergestellt, indem der Formulierungsgrundlage (fluide Grundlage) ein entsprechendes Additiv zugesetzt wird, insofern die fluide Grundlage nicht schon selbst thixotrop ist. Ein solches Additiv ist üblicherweise ein Suspensionsstabilisator oder Verdickungsmittel wie z.B. die hochdispersen Siliciumdioxide oder hydrophobes Siliciumdioxid (z. B. methyliertes Siliciumdioxid). Das Ausmaß der Thixotropie kann durch Variation der Konzentration gezielt eingestellt werden.

[0048] Die Primärpackmittel sind erfindungsgemäß Einmaldosenbehälter. Diese werden mit einem Volumen von 0,1–5,0 ml, bevorzugt 0,2–4,0 ml, besonders bevorzugt 0,3–2,0 ml entnehmbarem Inhalt an fluider Formulierung befüllt.

[0049] Die Formulierungen können weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien genannt

- Konservierungsstoffe wie zum Beispiel Carbonsäuren (Sorbinsäure, Propionsäure, Benzoesäure, Milchsäure), Phenole (Kresole, p-Hydroxybenzoesäureester wie Methylparaben, Propylparaben etc.), aliphatische Alkohole (Benrylalkohol, Ethanol, Butanol etc.), quartäre Ammoniumverbindungen (Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid)
- Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfate (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure) Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E und Vitamin-E-TPGS (d-alpha-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat)), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Gallussäure oder ihre Derivate (Propyl-, Octyl- und Dodecylgallat), organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure) und deren Salze und Ester.
- Netzmittel oder Emulgatoren wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylenglykolethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykolether, Alkylphenolpolyethylenglykolether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester, Lecithine und Poloxamere.
- Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc.
- Die Formulierungen können auch Kosolventien enthalten, die zudem auch die Viskosität herabsetzen können. Diese werden üblicherweise in Anteilen von 0,1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-% eingesetzt. Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeutisch verträgliche Alkohole wie Ethanol oder Benrylalkohol, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin, N-Methylpyrrolidon, Glycerinformat, Propylencarbonat, Benrylbenzoat, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, Glycerin und Polyethylenglykole. Auch Mischungen der vorstehend genannten Lösungsmittel können als Kosolvenz eingesetzt werden.
- Wasser
- Als Spreitmittel können unter anderem Hexyldodecanol, Decyloleat, Dibutyladipat, Dimethicon, Glycerylricinoleat, Octyldodecanol, Octylstearat, Propylenglykoldipelargonat und bevorzugt Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat eingesetzt werden.
- Penetrationsenhancer (oder Permeationenhancer) verbessern die transdermale Applikation von Arzneimitteln und sind im Prinzip im Stand der Technik bekannt (siehe z. B. Kapitel 6 von Dermatopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001). Als Beispiele seien spreitende Öle wie Isopropy-

Imyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle bzw. deren Copolymerisate mit Polyethern, Fettsäureester (z.B. Ölsäureoleylester), Triglyceride, Fettalkohole sowie Linolen genannt. DMSO, N-Methylpyrrolidon, 2-Pyrrolidon, Dipropylenglykolmonomethylether, Octyldodecanol, Oleylmacrogolglyceride oder Propylenglykollaurat können ebenfalls verwendet werden.

• Weiterhin kann es für die Stabilität der Formulierungen vorteilhaft sein, wenn sie Säuren enthalten. Als Säuren kommen grundsätzlich anorganische und organische Säuren in Frage. Beispiele für anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure, schweflige Säure und Phosphorsäure. Beispiele für organische Säuren sind Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Laurylsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Sorbinsäure, Zitronensäure, Oxalessigsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure und Ascorbinsäure. Bevorzugt eingesetzt werden organische Säuren insbesondere in öligen Grundlagen. Bevorzugte Beispiele sind Sorbinsäure, Stearinsäure und Propionsäure. Je nach Art der Formulierung und eingesetzter Säure liegen übliche Säurekonzentrationen im Bereich bis zu 30 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 25 Gew.-%. In den meisten Fällen werden jedoch geringere Säurekonzentrationen üblicherweise im Bereich 0,05 bis 2 Gew.-%, bevorzugt 0,05 bis 1 Gew.-% eingesetzt.

[0050] Das Primärpackmittel, ein Einmaldosenbehälter, hat üblicherweise die Form einer Tube (Schlauchtuben, Laminattuben, Blastuben oder Spritzstrecktuben). Die Einmaldosenbehälter können aus Polypropylen, Polyethylen, Aluminium (Al), Laminat oder aus Mischungen der genannten Materialien bestehen. Häufigster Werkstoff für Kunststofftuben im allgemeinen ist derzeit Polyethylen, und zwar PE-LD (Polyethylen-Low Density) und auch PE-HD (-High Density). Laminattuben sind Mehrschicht-Tuben, die aus Aluminium- oder Siliciumoxid (SiO_x) und Kunststoffkaschierungen hergestellt werden. Meist bestehen die Verbunde aus PE-LD/AL/PE-LD und weiteren Schichten. Die Aluminiumschicht kann aber auch durch Sperrschichtfolien wie z.B. Thermoplasten oder Barrierekunststoffen insbesondere durch E/VAL (E/VOH; Ethylen-Vinyl-Alkohol) und Siliciumoxid (SiO_x) ausgetauscht werden. Bevorzugt werden erfindungsgemäß Tuben aus Polyethylen, Polypropylen oder Laminat, besonders bevorzugt aus Laminat oder insbesondere Polypropylen verwendet.

[0051] Speziell sterilisierbare Tuben aus Polypropylen stellen z.B. Tuben aus PP/E/VAL/PP dar.

[0052] Die Tuben werden mittels Abdrehstift, Schraub- oder Steckverschluss mit oder ohne zusätzliche Dichtungsmembran, mittels Durchstechmembran inklusive Dorn z.B. in der Kappe, mittels abziehbarer Versiegelung z.B. in Form einer Folie oder mittels abbrechbarer oder abreißbarer Versiegelung geöffnet. Bevorzugt werden die Tuben durch Eindrehen oder Aufstecken eines z.B. in der Kappe befindlichen Dornes in die Dichtungsmembran der Tube geöffnet. Die Applikationsspitze sollte auch im geöffneten Zustand eine gewisse Länge aufweisen und zur Vermeidung von Verletzungen am vorderen Ende abgerundet sein.

[0053] **Abb. 1** zeigt beispielhaft eine als erfindungsgemäßes Einmaldosenbehältnis geeignete Tube.

[0054] Die beschriebenen Formulierungen abgefüllt in Einmaldosenbehältnissen eignen sich besonders gut zur hygienischen Behandlung der Otitis externa an Hunden und Katzen. Besonders ist hervorzuheben, dass die Formulierung gut reproduzierbar entnommen werden kann. Falls Verdickungsmittel in Suspensions-Formulierungen eingesetzt werden, kann eine Sedimentation der suspendierten Bestandteile in der Regel verhindert werden. Besonders vorteilhaft sind thixotrope Formulierungen, da nach Aufschütteln der Einmaldosenbehältnisse die Formulierung – selbst bei geringen Wirkstoffkonzentrationen – besonders gut reproduzierbar entnommen, die Formulierung durch die Thixotropie und das Einmaldosenbehältnis einfach und hygienisch in das Tierrohr appliziert und dennoch nicht zum Beispiel durch das übliche Schütteln des Kopfes herausgeschleudert werden kann. Wünschenswert ist ebenfalls ein gutes Spreitverhalten der Formulierung, da die Formulierung nach Applikation sich gut im Gehörgang verteilen soll.

[0055] Die Formulierungen werden hergestellt, indem die zu lösenden oder zu suspendierenden Wirk-, bzw. Hilfsstoffe in die Grundlage dispergiert werden. Gegebenenfalls wird zur Dispergierung ein Rührwerk oder bevorzugt ein Homogenisator oder Hochdruckhomogenisator eingesetzt. Die Reihenfolge der Zugabe einzelner Bestandteile kann je nach Formulierung variiert werden. Nach Dispergierung aller Formulierungsbestandteile wird die fertige Formulierung zwischengelagert oder direkt in die Einmaldosenbehältnisse abgefüllt, welche anschließend verschlossen werden.

[0056] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt, und zwar insbesondere bei Säugetieren.

[0057] Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen,

Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Straußenvögel. Beispiele für bevorzugte Nutztiere sind Rind, Schaf, Schwein und Huhn.

[0058] Zu Labor- und Versuchstieren gehören Hunde, Katzen, Kaninchen und Nagetiere wie Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Goldhamster.

[0059] Zu den Hobbytieren gehören Hunde, Katzen, Pferde, Kaninchen, Nagetiere wie Goldhamster, Meerschweinchen, Mäuse, des Weiteren Reptilien, Amphibien und Vögel zur Heim- und Zoonhaltung.

[0060] Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel bei Hobbytieren, und zwar insbesondere bei Hunden und Katzen eingesetzt.

[0061] Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

[0062] Die hier beschriebenen Formulierungen sind für die lokale Applikation in die Gehörgänge vorgesehen. Andere Anwendungsbereiche sind aber im Prinzip möglich wie z. B. die dermale, orale, rectale, vaginale oder nasale Applikation.

Ausführungsbeispiel

[0063] Die Prozentangaben für die hier beschriebenen Formulierungen sind in Gewicht pro Volumen angegeben (Gramm des betreffenden Stoffes pro 100 ml fertige Formulierung). Als Mittelkettige Triglyceride sind die Triglyceride der Capryl-/Caprinsäureester zu verwenden, beispielsweise Miglyol® 812 der Fa. Sasol/Witten (z. B. verwendet in den Beispielen 3 und 6).

Beispiel 1

0,15 % Pradofloxacin
0,05 % Betamethason-17-Valerat
0,5 % Bifonazol
2,0 % Hochdisperses Siliciumdioxid
ad 100 % Propylenglykoloctanoatdecanoat
0,5 g Betamethasonvalerat werden mit 1,5 g Pradofloxacin, 5 g Bifonazol in 973 g Propylenglykoloctanoatdecanoat suspendiert und dann mit 20 g hochdisperssem Siliciumdioxid versetzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 2

0,5 % Enrofloxacin
0,1 % Triamcinolon Acetonid
1,0 % Clotrimazol
1,6 % Hochdisperses Siliciumdioxid
ad 100 % Mittelkettige Triglyceride
10 g Enrofloxacin werden mit 2 g Triamcinolon Acetonid, 20 g Clotrimazol in 1932 g Mittelkettige Triglyceride suspendiert und dann mit 36 g hochdisperssem Siliciumdioxid versetzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 3

0,3 % Pradofloxacin (-Trihydrat)
0,1 % Dexamethason-21-Acetat
1,0 % Clotrimazol
1,8 % Hochdisperses Siliciumdioxid
ad 100 % Mittelkettige Triglyceride
5 g Clotrimazol sowie 0,5 g Dexamethasonacetat werden mit 1,5 g Pradofloxacin (ohne Hydratwasser berechnet), in 484 g MCT suspendiert und dann mit 9 g hochdisperssem Siliciumdioxid versetzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 4

0,3 % Pradofloxacin
 0,1 % Dexamethason-21-Acetat
 1,0 % Clotrimazol
 0,8 % Hydroxyethylcellulose
 20 % Milchsäure
 19 % Isopropanol
 1,6 % Benrylalkohol
 ad 100 % Propylenglycol

[0064] In 500 g Propylenglykol werden 200 g Isopropanol und 16 g Benrylalkohol gemischt. Hierin werden 1 g Dexamethasonacetat, 3 g Pradofloxacin und 10 g Clotrimazol suspendiert und dann mit 200 g Milchsäure versetzt. 8 g Hydroxyethylcellulose erwerden eingerührt und mit 62 g Propylenglykol wird auf das Endgewicht eingestellt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 5

0,15 % Marbofloxacin
 0,05 % Triamcinolon Acetonid
 0,5 % Bifonazol
 0,05 % Propylgallat
 1,7 % Hochdisperses Siliciumdioxid
 ad 100 % Propylenglykoloctanoatdecanoat
 0,15 g Propylgallat werden in 1427,85 g Propylenglykoloctanoatdecanoat suspendiert. In dieser Dispersion werden 1,5 g Triamcinolon Acetonid, 15 g Bifonazol sowie 4,5 g Marbofloxacin suspendiert und dann mit 51 g hochdisperssem Siliciumdioxid versetzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 6

0,3 % Pradofloxacin (-Trihydrat)
 0,03 % Dexamethason-21-Acetat
 1,0 % Clotrimazol
 1,8 % Hochdisperses Siliciumdioxid
 ad 100 % Mittelkettige Triglyceride
 3 g Pradofloxacin (ohne Hydratwasser berechnet) werden mit 0,3 g Dexamethasonacetat und 10 g Clotrimazol in 968,7 g Mittelkettige Triglyceride suspendiert und dann mit 18 g hochdisperssem Siliciumdioxid versetzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 7

0,3 % Pradofloxacin
 0,03 % Dexamethason-21-Acetat
 1,0 % Clotrimazol
 0,1 % Propylgallat
 2,3 % Hochdisperses Siliciumdioxid
 1,0 % Vitamin E
 ad 100 % Sesamöl
 1 g Propylgallat wird in 952,7 g Sesamöl dispergiert und dann werden 0,3 g Dexamethasonacetat, 10 g Clotrimazol, sowie 3 g Pradofloxacin suspendiert. Hierin werden 10 g Vitamin E 18 g und 23 g hochdisperses Siliciumdioxid ergänzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 8

0,5 % Enrofloxacin
 0,1 % Dexamethason-21-Acetat
 1,0 % Bifonazol
 2 % n-Butanol
 1,9 % Hochdisperses Siliciumdioxid

ad 100 % Mittelkettige Triglyceride

0,5 g n-Butanol werden in 241 g Mittelkettige Triglyceride gemischt. Hierin werden 0,25 g Dexamethasonacetat, 1,25 g Enrofloxacin und 2,5 g Bifonazol dispergiert und anschließend der Ansatz mit 4,5 g hochdisperssem Siliciumdioxid versetzt. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 9

0,3 % Pradofloxacin

0,1 % Betamethason-17-Valerat

1,0 % Clotrimazol

0,01 % BHT

2,0 % Hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid

ad 100 % Jojobaöl

1 g BHT werden in 9,7 kg Jojobaöl suspendiert und darin mit 10 g Betamethasonvalerat, 30 g Pradofloxacin, 180 g hochdisperssem Siliciumdioxid und 100 g Clotrimazol suspendiert. Anschließend wird mit einem Homogenisator die Suspension für 10 min homogenisiert.

Beispiel 10

0,114% Pradofloxacin-Trihydrat

0,05 % Dexamethason-21-Acetat

0,5 % Clotrimazol

0,1 % Sorbinsäure

1,8 % Hochdisperses Siliciumdioxid

ad 100 % Mittelkettige Triglyceride

0,1 kg Sorbinsäure, 0,5 kg Clotrimazol und 0,05 kg Dexamethason-21-Acetat werden in 92,8 kg Mittelkettigen Triglyceriden gelöst. 0,114 kg Pradofloxacin-Trihydrat und 1,8 kg Hochdisperses Siliziumdioxid werden in dieser Lösung dispergiert. Anschließend wird die Suspension mit einem Homogenisator für 10 min homogenisiert.

Beispiel 11

0,114% Pradofloxacin-Trihydrat

0,05 % Dexamethason-21-Acetat

0,5 % Clotrimazol

0,1 % Sorbinsäure

1,7 % Hochdisperses Siliciumdioxid

ad 100 % Mittelkettige Triglyceride

0,1 kg Sorbinsäure, 0,5 kg Clotrimazol und 0,05 kg Dexamethason-21-Acetat werden in 70 kg Mittelkettigen Triglyceriden gelöst. 0,114 kg Pradofloxacin-Trihydrat und 1,7 kg Hochdisperses Siliziumdioxid werden in dieser Lösung dispergiert und die restlichen Mittelkettigen Triglyceride (22,9 kg) ergänzt. Anschließend wird die Suspension mit einem Homogenisator für ca. 10 min homogenisiert.

Beispiel 12

0,114% Pradofloxacin-Trihydrat

0,05 % Dexamethason-21-Acetat

0,5 % Clotrimazol

0,1 % Sorbinsäure

3,6 % methyliertes Siliciumdioxid (Aerosil® R 972, mit Dimethyldichlorsilan hydrophobierte pyrogene Kieselsäure der Fa. Degussa) ad 100 % Mittelkettige Triglyceride

0,1 kg Sorbinsäure, 0,5 kg Clotrimazol und 0,05 kg Dexamethason-21-Acetat werden in 95,64 kg Mittelkettigen Triglyceriden gelöst. 0,114 kg Pradofloxacin-Trihydrat und 3,6 kg Hydrophobes Siliziumdioxid werden in dieser Lösung dispergiert. Anschließend wird die Suspension mit einem Homogenisator für ca. 10 min homogenisiert.

Beispiel 13

0,114% Pradofloxacin-Trihydrat

0,05 % Dexamethason-21-Acetat

0,5 % Clotrimazol

0,1 % Sorbinsäure

2,7 % methyliertes Siliciumdioxid (Aerosil® R 974, mit Dimethyldichlorsilan hydrophobierte pyrogene Kieselsäure der Fa. Degussa) ad 100 % Mittelkettige Triglyceride
0,1 kg Sorbinsäure, 0,5 kg Clotrimazol und 0,05 kg Dexamethason-21-Acetat werden in 96,66 kg Mittelkettigen Triglyceriden gelöst. 0,114 kg Pradofloxacin-Trihydrat und 2,7 kg Hydrophobes Siliziumdioxid werden in dieser Lösung dispergiert. Anschließend wird die Suspension mit einem Homogenisator für ca. 10 min homogenisiert.

Patentansprüche

1. Ein Arzneimittel für die Behandlung von Erkrankungen des Ohres bei Mensch oder Tier enthaltend:
 - (a) ein Antiinfektivum
 - (b) in einer fluiden Grundlage abgefüllt in einem Primärpackmittel zur Einmalapplikation.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend ein Fluorchinolon.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 2, enthaltend Enrofloxacin.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 2, enthaltend Pradofloxacin.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 2, enthaltend Marbofloxacin.
6. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend zusätzlich eine weitere antiinfektiv wirksame Substanz wie kolloidales Silber, Silbernitrat oder Silbersulfadiazin.
7. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend zusätzlich ein Antimykotikum.
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, enthaltend Clotrimazol, Miconazol oder Bifonazol.
9. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend zusätzlich ein Kortikoid.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, enthaltend Dexamethason, Betamethason oder Triamcinolon (oder deren Derivate).
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10, enthaltend Dexamethason-21-acetat.
12. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem der Inhalt des Primärpackmittels thixotrope Eigenschaften aufweist.
13. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem der Inhalt des Primärpackmittels eine ölige fluide Grundlage aufweist.
14. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem der Inhalt des Primärpackmittels eine Suspension ist.
15. Arzneimittelformulierung enthaltend
 - (i) 0,001 bis 6 Gew.-% eines Antiinfektivums
 - (ii) 0,01 bis 10 Gew.-% eines Antimykotikum
 - (iii) 0,001 bis 2 Gew.-% eines Kortikoid
 - (iv) 99,9 bis 72 Gew.-% einer fluiden Grundlage.
16. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 15, enthaltend als Kortikoid einen Kortikoidester.
17. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 15 oder 16, gekennzeichnet durch eine ölige fluide Grundlage.
18. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 15 bis 17, enthaltend eine Säure.
19. Arzneimittelformulierung gemäß Anspruch 18, enthaltend eine organische Säure, insbesondere Sorbinsäure, Stearinsäure und Propionsäure.
20. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 18 oder 19, enthaltend bis zu 30 Gew.-% Säure.

DE 10 2005 055 385 A1 2006.06.14

21. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20, enthaltend 0,05 bis 2 Gew.-% Säure.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Abb. 1:

