(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4792032号
(P4792032)
(45)発行日　平成23年10月12日(2011.10.12)　(24)登録日　平成23年7月29日(2011.7.29)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 31/496 (2006.01)　　A61K 31/496
A61K 31/58 (2006.01)　　A61K 31/58
A61P 31/00 (2006.01)　　A61P 31/00　171
A61P 27/16 (2006.01)　　A61P 27/16

請求項の数 6　(全 13 頁)

(21)出願番号　特願2007-525752 (P2007-525752)
(86)(22)出願日　平成17年8月10日 (2005.8.10)
(65)公表番号　特表2008-509913 (P2008-509913A)
(43)公表日　平成20年4月3日 (2008.4.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/028379
(87)国際公開番号　WO2006/020689
(87)国際公開日　平成18年2月23日 (2006.2.23)
審査請求日　平成20年6月20日 (2008.6.20)
(31)優先権主張番号　60/601,475
(32)優先日　平成16年8月13日 (2004.8.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

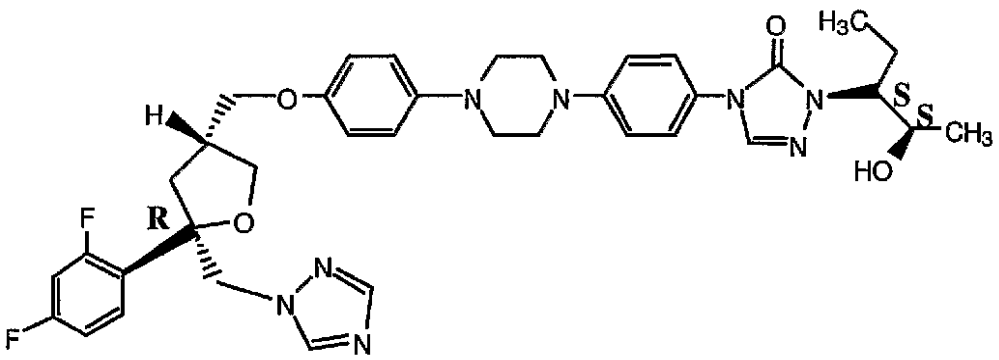
(73)特許権者　503442097
シェーリング－プラウ・リミテッド
スイス国ＣＨ－６０００，ルツェルン６，ヴェイシュトラーセ２０番
Ｗｅｙｓｔｒａｓｓｅ２０，Ｌｕｃｅｒｎｅ６，ＣＨ－６０００，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗生物質、トリアゾールおよびコルチコステロイドを含む薬学的処方物

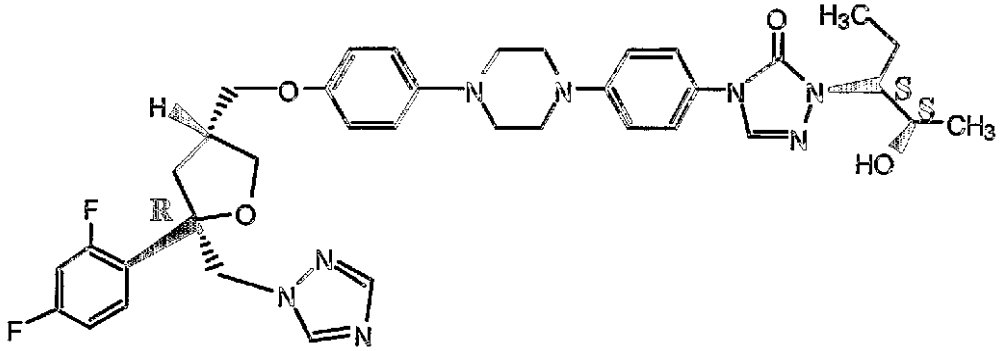
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
動物において耳の感染症を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、オルビフロキサシンまたはその薬学的に受容可能な塩の１つ；ポサコナゾール、モメタゾンフロエート一水和物および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含み、該組成物は懸濁液である、組成物。
【請求項２】
前記モメタゾンフロエート一水和物が少なくとも０．０１％の量で存在する、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記オルビフロキサシンが、少なくとも０．１％の量で存在する、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記ポサコナゾールが、少なくとも０．０１％の量で存在する、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記組成物が１日あたり１回投与される、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物が単回用量で投与される、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】

【背景技術】
【０００１】
（発明の背景）
本明細書で引用されるすべての参考文献は、その全体が参考として本明細書に援用される。Ｏｔｏｍａｘ（登録商標）耳用懸濁液（Ｏｔｉｃ　Ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎ）は、硫酸ゲンタマイシン、ＵＳＰ、吉草酸ベタメタゾン、ＵＳＰおよびクロトリマゾール、ＵＳＰを含む。Ｍｏｍｅｔａｍａｘ（登録商標）耳用懸濁液は、硫酸ゲンタマイシン、ＵＳＰクロトリマゾール、ＵＳＰおよびモメタゾンモメタゾンフロエート一水和物を含む。
【０００２】
これらの生成物に関連する問題は、そのような生成物にしばしば用いられるアミノグリコシドに起因する聴器毒性の可能性に関して存在する。したがって、これらの虚弱性に苦しまない動物において感染症の処置のための新しい組み合わせ生成物に対する必要性が存在する。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
（発明の要旨）
したがって、動物における感染症の処置のための薬学的組成物が開示され、この組成物は、オルビフロキサシンまたはその薬学的に受容可能な塩の１つ；
【０００４】
【化３】



を含む化学構造式Ｉによって表される化合物の抗真菌的に有効な量、モメタゾンフロエート一水和物および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含み、この組成物は懸濁液である。
【０００５】
また、動物における感染症の処置のための薬学的組成物が開示され、この組成物は、オルビフロキサシンまたはその薬学的に受容可能な塩の１つ；抗真菌的に有効な量の薬学的に受容可能なトリアゾール化合物、モメタゾンフロエート一水和物および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含み、この組成物は懸濁液である。
【発明を実施するための最良の形態】
【０００６】
（発明の詳細な説明）
本発明は、動物における感染症の処置のための薬学的組成物に関し、この組成物は、オルビフロキサシンまたはその薬学的に受容可能な塩の１つ；
【０００７】

【化４】



を含む化学構造式Ｉによって表される化合物の抗真菌的に有効な量、モメタゾンフロエート一水和物および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含み、この組成物は懸濁液である。

【０００８】

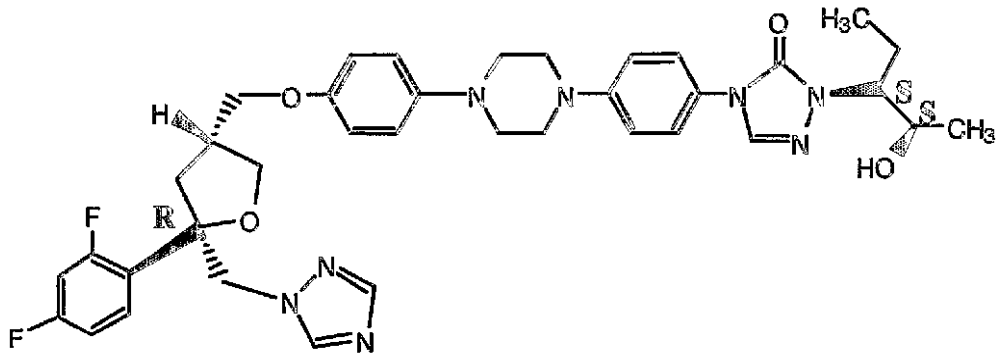
モメタゾンフロエート一水和物は、糖質コルチコイドファミリーの合成ステロイドホルモンである。糖質コルチコイドホルモンは、強力な抗炎症剤である。糖質コルチコイドホルモンはまた、止痒性作用および血管収縮作用を示す。糖質コルチコイドホルモンは、コルチコステロイド応答性皮膚疾患（例えば、乾癬およびアトピー性皮膚炎）の処置において局所的に使用される。ＥＬＯＣＯＮ（登録商標）ローション、クリーム、および軟膏の活性成分であるモメタゾンフロエートは、抗炎症性のコルチコステロイドであり、化学名９，２１－ジクロロ－１１（β），１７－ジヒドロキシ－１６（α）－メチルプレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン１７－（２フロエート）を有する。モメタゾンフロエートは、実際には、水に不溶性であり；メタノール、エタノールおよびイソプロパノールにわずかに可溶性であり；アセトンおよびクロロホルムに可溶性であり；そしてテトラヒドロフランに自由に可溶性である。オクタノールと水との間でのモメタゾンフロエートの分配係数は、５０００よりも大きい。モメタゾンは、種々の水和形態、結晶形態および鏡像異性形態（例えば、一水和物）で存在し得る。この製品は、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙから入手可能である。モメタゾンフロエート一水和物は、約０．０１％～約１％の量、好ましくは約０．１％の量で存在し得る。本発明で使用するための他のコルチコステロイドとしては、デキサメタゾン、ブトキシカート（Ｂｕｔｏｘｉｃａｒｔ）、ロフレポニド（Ｒｏｆｌｅｐｏｎｉｄｅ）、ブデソニド、デフラザコート、シクレソニド、フルチカゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ロテプレドノールまたはトリアムシノロンが挙げられる。

【０００９】

本発明はさらに、化学構造式Ｉ

【００１０】

【化５】



によって表される微粉化化合物の抗真菌的に有効な量を含む安定な処方物に関する。

【００１１】

米国特許第５，６６１，１５１号は、式Ｉの化合物および広範な真菌（例えば、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｉｓ、Ｃａｎｄｉｄａ、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｆｕｓａｒｉｕｍおよび他の日和見真菌）に対するその強力な抗真菌活性を開示する。米国特許第５，８３４，４７２号および同第５，８４６，９７１号は、結合剤と一緒に不活性ビーズにコーティングされた、構造式Ｉの化合物の経口用薬学的カプセル組成物を開示する。この製品は、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙから入手可能である。ポサコナゾールは、約０．０１％～約１％の量、好ましくは約０．１１％の量で存在し得る。

【００１２】

本発明で使用するための他のトリアゾール抗真菌化合物としては、ボリコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、サペルコナゾール、ネチコナゾール、オキシコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、テルカナゾール（Ｔｅｒｃａｎａｚｏｌｅ）、チオコナゾールおよび／またはそれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられる。

【００１３】

オルビフロキサシンは、キノロンカルボン酸誘導体として分類される、強力な広域性の抗菌剤である。オルビフロキサシンは安全であり、かつオルビフロキサシンの影響を受けやすい細菌に関連するイヌおよびネコにおける疾患の管理に有効である。キノロンおよびその誘導体は、本発明の実施において有用であり、オルビフロキサシン、シプロフロキサシン、ダノフロキサシン、エノキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシン、マルボフロキサシン、エンロフロキサシン、イバフロキサシン、ガレノキサシン、Ｔ－３８１１Ｍ１、Ｔ－３８１１Ｍ４、Ｔ３８１１Ｍ６、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン、ジフロキサシン、ルフロキサシン、プラドフロキサシン（Ｐｒａｄｏｆｌｏｘａｃｉｎ）およびメシル酸トロバフロキサシンおよび／またはそれらの代謝産物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の実施において有用な他のキノロンは、ＷＯ９６／１６０５５（１９９６年5月３０日公開）；米国特許第５，１０４，８６８号（１９９２年4月１４日発行）；米国特許第５，４９６，９４７号（１９９６年3月5日発行）；米国特許第５，４９８，６１５号（１９９６年3月１２日発行）；米国特許第５，７７０，５９７号（１９９８年6月２３日発行）；米国特許第５，８４０，３３３号（１９９８年１１月２４日発行）；米国特許第５，６７２，６００号（１９９７年９月３０日発行）；米国特許第５４９１１３９号（１９９６年2月１３日発行）；米国特許第５，５３０，１１６号（１９９６年6月２５日発行）；および米国特許第５６４６１６３号（１９９７年7月8日発行）（すべてが参考として本明細書に援用される）に記載されている。

【００１４】

本発明の実施において有用なキノロン化合物は、約０．０１重量％～約３０重量％の本発明の薬学的組成物を含む。好ましくは、本発明の実施において有用なキノロン化合物は、約０．１重量％～約１０重量％の本発明の薬学的組成物を含む。より好ましくは、本発明の実施において有用なキノロン化合物は、約０．５重量％～５重量％の本発明の薬学的組成物を含む。

【００１５】

オルビフロキサシンは、約０．１％～約１０％の量、好ましくは約１％の量で存在し得る。

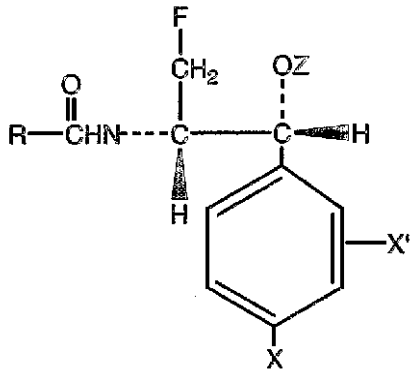
【００１６】

抗生物質のフッ素含有アナログであるクロラムフェニコールおよびチアンフェニコールは、クロラムフェニコールおよびチアンフェニコールに感受性の生物ならびにクロラムフェニコールおよびチアンフェニコールに耐性の生物に対して抗生物質活性を有することが示されている。Ｓｃｈａｆｅｒ，Ｔ．Ｗ．ら、「Ｎｏｖｅｌ　Ｆｌｕｏｒｉｎｅ－Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ　Ａｎａｌｏｇｓ　ｏｆ　Ｃｈｌｏｒａｍｐｈｅｎｉｃｏｌ　ａｎｄ　Ｔｈｉａｍｐｈｅｎｉｃｏｌ」：Ａｎｔｉｂａｃｔｅｒｉａｌ　ａｎｄ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ」、ＣＵＲＲＥＮＴ　ＣＨＥＭＯＴＨＥＲＡＰＹ　ＡＮＤ　ＩＮＦＥＣＴＩＯＵＳ　ＤＩＳＥＡＳＥ　ＰＲＯＣＥＥＤＩＮＧＳ　ＯＦ　ＴＨＥ１１ＴＨＩＣＣ　ＡＮＤ　ＴＨＥ　１９ＴＨＩＣＡＡＣ　ＡＭＥＲＩＣＡＮ　ＳＯＣＩＥＴＹ　ＯＦ　ＭＩＣＲＯＢＩＯＬＯＧＹ　１９８０、４４４－４４６を参照のこと。そのような化合物、およびそれらの製造方法の例は、米国特許第４，２３５，８９２号に記載され特許請求されている。医療従事者は、ヒトを処置するのに有用な抗生物質が家畜に投与される場合、ヒトに対する細菌耐性の転移を次第に懸念するようになる。抗生物質のクロラムフェニコールの群は、ここでヒトを処置するためにまれに使用されるので、その誘導体は、獣医学的用途に特に適切である。特に目的とするのは、３－フルオロ，３－デオキシ誘導体およびそのアシル基の薬学的に受容可能な塩である。

【００１７】

【化６】

式Ｉ



ここで、

Ｒは、メチルもしくはエチルまたはそれらのハロゲン化誘導体、ジハロゲノ重水素化メチル、１－ハロゲノ－１－重水素化エチル、１，２－ジハロゲノ－１－重水素化エチル、アジドメチルおよびメチルスルホニルメチルからなる群より選択されるメンバーであり；

ＸおよびＸ’の各々は、NO_2、SO_2R_1、SOR_1、SR_1、$SONH_2$、SO_2NH_2、$SONHR_1$、SO_2NHR_1、COR_1、OR_1、R_1、ＣＮ、ハロゲン、水素、フェニル、ならびにNO_2、R_1、OR_1、PO_2R_1、$CONHR_1$、NHR_1、NR_1R_2、$CONR_1R_2$または$OCOR_1$によって置換されたフェニルからなる群より独立して選択されるメンバーであり、ここで、R_1およびR_2の各々は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔ－ブチル、イソブチルおよびフェニルから

なる群より独立して選択されるメンバーであり；
そしてＺは、水素、あるいは１６個までの炭素原子を有する炭化水素カルボン酸（好ましくは、炭化水素ジカルボン酸）のアシル基または１２個までの炭素原子を有するアミノ－炭化水素カルボン酸のアシル基である。
【００１８】
式Ｉの部分Ｒに対して企図されるハロゲン化基のうちで含まれるのは、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基およびトリフルオロメチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基およびトリクロロメチル基、モノブロモメチル基およびジブロモメチル基、およびヨードメチル基、ならびにモノフルオロエチル基およびジフルオロエチル基、モノクロロエチル基およびジクロロエチル基、モノブロモエチル基およびジブロモエチル基、およびヨードエチル基であり、ここでハロゲン置換基は、好ましくは、カルボニル官能基に対してα位の炭素上にある。また含まれるのは、混合型のジハロゲノアルキル基であり、その基において両方のハロゲンは好ましくはカルボニル基に対してα位の炭素に結合される（例えば、フルオロクロロメチル、フルオロブロモメチルおよびクロロブロモメチル、およびフルオロクロロエチル、フルオロブロモエチルおよびクロロブロモエチル、ならびにジクロロフルオロメチルおよびジフルオロクロロメチルのようなトリハロゲンメチル基のような基）。
【００１９】
また式Ｉの化合物のうちで含まれるのは、エステル誘導体（例えば、式Ｉの１－炭化水素カルボン酸塩（ここで、Ｚは、１６個までの炭素原子を有する炭化水素カルボン酸のアシル基であり、この誘導体は、飽和でも、不飽和でも、直鎖でも分枝鎖でも、脂肪族でも、環式でも、脂環式でも、芳香族でも、アリール脂肪族でも、アルキル芳香族でもよく、そしてヒドロキシ、１～５個の炭素原子を含むアルコキシ、カルボキシ、NO_2、NHR_1、NR_1R_2、SR_1、SOR_1またはハロゲンで置換され得、ここで、R_1およびR_2は、上で定義されるとおりである））である。
【００２０】
他の抗菌的に活性な式Ｉのエステル誘導体は、Ｚが１２個までの炭素原子を含むアミノ酸のアシル基であるものであり、この誘導体は、飽和でも、不飽和でも、直鎖でも、分枝鎖でも、環式でもよく、芳香族基を含み得、そしてヒドロキシル基で飽和され得る。
【００２１】
好ましいエステル誘導体としては、二塩基性の炭化水素カルボン酸塩（例えば、１－コハク酸エステルおよび１－パルミチン酸エステル）に由来するものが挙げられ、これは、水溶性の薬学的に受容可能なカチオン性塩（例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩）ならびにアミンとの塩（例えば、トリメチルアミン）を与える。また、好ましいものは、アミノ酸のエステル誘導体であり、これは、水溶性の薬学的に受容可能な鉱物もしくは有機酸との酸付加塩（例えば、塩酸付加塩、または硫酸付加塩、またはコハク酸付加塩）を与える。
【００２２】
したがって、本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」は、本発明の二塩基性の炭化水素カルボン酸エステルの酸性水素がカチオンで置換された塩（例えば、Ｄ－（スレオ）－１－ｐ－ニトロフェニル－２－ジクロロアセトアミド－３－フルオロ－１－プロピルヘミコハク酸ナトリウム）、ならびに酸性水素がアミンと酸付加塩を形成する塩（例えば、Ｄ－（スレオ）－１－ｐ－ニトロフェニル－２－ジクロロアセトアミド－３－フルオロ－１－プロピルヘミコハク酸Ｎ－トリメチルアミン塩）を包含する。また含まれるものは、鉱物もしくは有機酸と式Ｉの化合物のアミノ酸エステル中のアミンとの間で形成される酸付加塩（例えば、Ｄ－（スレオ）－１－ｐ－ニトロフェニル－２－ジクロロアセトアミド－３－フルオロ－１－プロピルグリシン酸塩酸塩）である。
【００２３】
二塩基性の炭化水素カルボン酸エステルの薬学的に受容可能なカチオン性塩のうちで、式Ｉに含まれるのは、アルカリ金属およびアルカリ土類金属（例えば、ナトリウム、カリ

ウム、カルシウム、アルミニウム）の塩、ならびにアミンとの塩（例えば、トリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、Ｎ－（低級）アルキルピペリジン（例えば、Ｎ－エチルピペリジン）、およびＮ－メチルグルカミン）である。

【００２４】

好ましくは、Ｒはメチルまたはエチルのハロゲン化誘導体であり、Ｚはハロゲンであり、Ｘはフェニル、COR_1またはSO_2R_1であり、R_1はメチルであり、そしてＸ’は、水素である。最も好ましくは、Ｒは$CHCl_2$またはCHF_2である。

【００２５】

好ましい抗生物質化合物は、フロルフェニコール（Ｄ－（スレオ）－１－ｐ－メチルスルホニルフェニル－２－ジクロロアセトアミド－３－フルオロ－１－プロパノール）である。別の好ましい抗生物質化合物は、Ｄ－（スレオ）－１－ｐ－メチルスルホニルフェニル－２－ジフルオロアセトアミド－３－フルオロ－１－プロパノールである。これらの好ましい抗生物質化合物の製造のためのプロセス、およびそのようなプロセスで有用な中間体は、米国特許第４，３１１，８５７号；同第４，５８２，９１８号；同第４，９７３，７５０号；同第４，８７６，３５２号；同第５，２２７，４９４号；同第４，７４３，７００号；同第５，５６７，８４４号；同第５，１０５，００９号；同第５，３８２，６７３号；同第５，３５２，８３２号；および同第５，６６３，３６１号に記載されている。

【００２６】

また好ましい抗生物質はテトラサイクリンである。特に好ましいのは、クロロテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンである。

【００２７】

また、本発明で使用するためのものは、単独でまたはクラブラン酸、クラブラン酸カリウム、スルバクタムロドペニシラン酸（Ｓｕｌｂａｃｔａｍ　Ｌｏｄｏｐｅｎｉｃｉｌｌａｎｉｃ　ａｃｉｄ）、６－ブロモペニシラン酸、オリバン酸およびタゾバクタムのようなβラクタマーゼインヒビターと組み合わせて、アモキシシリン、アンピシリン、アンピシリン三水和物、アンピシリンナトリウム、アパルシリン、アスポキシシリン、アズロシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、カルベニシリンナトリウム、カルフェシリン、カリンダシリン、シクラシリン、クロキサシリンナトリウム、クロキサシリンベンザチン、ジクロキサシリン、ジクロキサシリンナトリウム、フルクロキサシリン、ヘタシリン、レナンピシリン、メシリナム、メタンピシリン、メチシリン、メズロシリン、ナフシリン、ナフシリンナトリウム、オキサシリン、ペニシリン酸、ペニシリンＧ、ペニシリンＧベンザチン、ペニシリンＧカリウム、ペニシリンＧナトリウム、ペニシリンＶ、フェネチシリン、フェネチシリンカリウム、ピペラシリン、ピペラシリンナトリウム、ピバンピシリン、スルベニシリン、スルタミシリン、タランピシリン、チカルシリン、セファクロール、セファドロキシル、セファドロキシル一水和物、セファマンドール、セファマンドールリチウム、セファマンドールナンフェート（Ｃｅｆａｍａｎｄｏｌｅ　Ｎａｎｆａｔｅ）、セファマンドールナトリウム、セファザフルール（Ｃｅｆａｚａｆｌｕｒ）、セファゼドン（Ｃｅｆａｚｅｄｏｎｅ）、セファゾリン、セファゾリンナトリウム、セフクリジン、セフジニール、セフェピム、セフェタメト、セフィキシム、セフルプレナム、セフメノキシム、セフメタゾールナトリウム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォペラゾンナトリウム、セフォラニド、セフォセリス、セフォタキシム、セフォタキシムナトリウム、セフォチアム、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピミゾールナトリウム、セフピラミド、セフピロム、セフポドキシム、セフプロジル、セフキノム、セフロキサジン、セフスロジン、セフスロジンナトリウム水和物（Ｃｅｆｓｕｌｏｄｉｎ　Ｓｏｄｉｕｍ　Ｈｙｄｒａｔｅ）、セフタジジム、セフタジジム五水和物、セフテゾール、セフチブテン、セフチオレン（Ｃｅｆｔｉｏｌｅｎｅ）、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフトリアキソン二ナトリウム塩、セフトリアキソンナトリウム、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリル、セファレキシン、セファロリジン、セファロスポリンＣ、セファロチン、セファロチンナトリウム、セファピリン、セファピリンナトリウム、セファ

ラジン、ロラカルベフ、セフブペラゾン、セフォキシチン、セフォキシチンナトリウム、セフミノックス、セフメタゾール、セフォテタンのような化合物である。

【００２８】

また、本発明で使用するためのものは、アジスロマイシン、ブレフェルジン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンエストレート、エリスロマイシンエチルコハク酸、ステアリン酸エリスロマイシン、ジョサマイシン、キタサマイシンおよびツラスロマイシンのようなマクロライド抗生物質である。

【００２９】

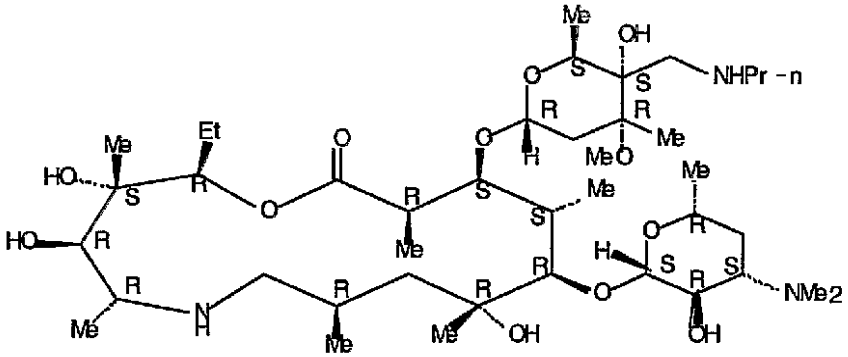
別の好ましい抗生物質化合物は、チルミコシンである。チルミコシンは、マクロライド抗生物質であり、２０－ジヒドロ－２０－デオキシ－２０－（シス－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）－デスミコシン（ｄｅｓｍｙｃｏｓｉｎ）として化学的に定義され、伝えられるところによれば、米国特許第４，８２０，６９５号に開示されている。また、米国特許第４，８２０，６９５号に開示されているものは、５０％（容量で）のポリプロピレングリコール、４％（容積で）のベンジルアルコール、および５０～５００ｍｇ／ｍｌの活性成分を含む注入可能な水性処方物である。チルミコシンは、塩基またはリン酸塩として存在し得る。チルミコシンは、４日間の処置期間にわたって注入によって投与された場合に、呼吸器感染（特に、ウシにおけるＰａｓｔｅｕｒｅｌｌａ　ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃａ感染）の処置において有用であることが見出されている。

【００３０】

本発明で使用するために適切な別の抗生物質は、ツラスロマイシンである。ツラスロマイシンは、以下の化学構造；

【００３１】

【化７】



を有する。

【００３２】

ツラスロマイシンは、１－オキサ－６－アザシクロペンタデカン－１５－オン，１３－［［２，６－ジデオキシ－３－Ｃ－メチル－３－Ｏ－メチル－４－Ｃ－［（プロピルアミノ）メチル］－α－Ｌ－リボ－ヘキソピラノシル］オキシ］－２－エチル－３，４，１０－トリヒドロキシ－３，５，８，１０，１２，１４－ヘキサメチル－１１－［［３，４，６－トリデオキシ－３－（ジメチルアミノ）－β－Ｄ－キシロ－ヘキソピラノシル］オキシ］－，（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ，１２Ｓ，１３Ｓ，１４Ｒ）として同定され得る。ツラスロマイシンは、米国特許出願第２００３／００６４９３９Ａ１（これは、その全体が参考として援用される）に示される手順にしたがって調製され得る。ツラスロマイシンは、約５．０重量％～約７０重量％の範囲の濃度レベルで、注入可能な投薬形態で存在し得る。ツラスロマイシンは、最も望ましくは、１日あたり体重１ｋｇあたり約０．２ｍｇ（ｍｇ／ｋｇ／日）～約２００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲の投薬量で、単回用量または分割用量（すなわち、１日あたり１～４回の用量）で、より好ましくは、１．２５ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇまたは５ｍｇ／ｋｇで週に１または２回投与されるが、処置されるべき被験体の種、体重および状態に依存して、バリエーションが必然

的に生じる。ツラスロマイシンは、約５．０重量％～約７０重量％の範囲の濃度レベルで、注入可能な投薬形態で存在し得る。

【００３３】

コンパニオン動物における使用が意図されるこの耳用生成物が新規である理由は、５つ存在する。フルオロキノロン系抗生物質（オルビフロキサシン）は、これまでこの型の生成物で使用されていなかった（しかし、加盟国（Ｍｅｍｂｅｒ　Ｓｔａｔｅ）ではイヌにおける尿路感染症の処置のために錠剤形態で入手可能である）。さらに、このクラスの医薬における通常の抗生物質は、特にイヌにおいて聴覚障害の発生率の増加と関連しているゲンタマイシン（または他のアミノグリコシド）である。それゆえ、この生成物は、より安全なプロフィールを有すると予期され得る。

【００３４】

抗炎症性薬は、好ましくはモメタゾンである。モメタゾンは、コルチコステロイドのクラスで一番である。したがって、この生成物は、現在獣医学で使用される他の局所用コルチコステロイド調製物よりも安全であると予期される。

【００３５】

抗真菌薬は、好ましくはポサコナゾールであり、これは、獣医学で使用される従来の抗真菌化合物（例えば、クロトリマゾール、ミコナゾール、ナイスタチン）の１０倍～４００倍の抗真菌活性を有する薬物である。ポサコナゾールは、獣医学におけるトリアゾール抗真菌に関する第一の使用（ｆｉｒｓｔ　ｕｓｅ）である。この提案された耳用生成物についての組み合わせは新しい。この生成物は、１日あたり１回のみの適用が求められる。

要約すると、集中された手順の使用の正当化は、

・そのような生成物でしばしば使用されるアミノグリコシドの聴器毒性を有さない、耳用調製物中の新規抗生物質；

・耳用調製物で使用される他のコルチコステロイドと比較した場合に、より安全なプロフィールを有する新規コルチコステロイド；

・強力なトリアゾール抗真菌薬；

・上記の３つの薬物の新規な組み合わせ；

・１日１回の適用

である。

【００３６】

他の不活性成分が、望ましいように、本発明の組成物に添加され得る。そのような成分としては、保存剤、キレート剤、抗酸化剤および安定剤が挙げられる。例示的な保存剤としては、メチルｐ－ヒドロキシ安息香酸（メチルパラベン）およびプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸（プロピルパラベン）が挙げられる。例示的なキレート剤としては、エデト酸ナトリウムが挙げられる。例示的な抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびモノチオグリセロールナトリウムが挙げられる。

【００３７】

本発明の懸濁液組成物を調製するために、ビヒクルまたはビヒクルの一部が配合容器に添加され、その後、残りの賦形剤および賦活物（ａｃｔｉｖｅ）が添加される。添加物（例えば、上に列挙されたもの）もまたその容器に含められ、混合して処方物され得る（添加の順序は重要ではない）。

【００３８】

組成物は、１日１回または複数回用量に分けて投与され得る。多くの場合、１回のみの投与が感染症を処置するのに十分である。いくつかの状況において、１回の投与の後、４８時間後の第二の投与が、動物を処置するために必要とされる。あるいは、投薬は１日１回で７日間まで行われ得る。正確な用量は、当業者に理解されるような、感染症の段階および重篤度、感染した生物のその組成物に対する感受性、ならびに処置される動物種の個々の特徴に依存する。

【００３９】

本明細書で記載されるように、薬学的に受容可能な賦形剤としては、樹脂、充填剤、結

合剤、潤滑剤、溶剤、流動促進剤、錠剤分解物質、共溶媒、界面活性剤、保存剤、緩衝系、医薬品グレードの色素もしくは顔料、および粘度増強剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】

好ましい緩衝系としては、ＮａＯＨ、酢酸、ホウ酸、カルボン酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸（ｍａｌａｉｃ）、酒石酸、安息香酸、乳酸、グリセリン酸、グルコン酸、グルタル酸およびグルタミン酸、ならびにそれらのナトリウム塩、カリウム塩およびアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物は、一般的に、０．１％～２０％の緩衝系を含む。

【００４１】

好ましい界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノアルキルエーテル、スクロースモノエステルおよびラノリンエステル、ならびに脂肪酸のエーテル、アルキル硫酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩およびアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４２】

好ましい保存剤としては、フェノール、パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ソルビン酸、およびメチルパラベン、ｏ－フェニルフェノール安息香酸ならびにそれらの塩、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀、ニトロメルゾール、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、メチルパラベン、ならびにプロピルパラベンが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましいのは、ソルビン酸である。本発明の組成物は、一般的に、０．０１％～５％の保存剤を含む。

【００４３】

好ましい粘度増強剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、カルボマー、ポビドン、アカシア、グアールゴム、キサンタンゴムおよびトラガカントが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましいのは、メチルセルロース、カルボマー、キサンタンゴム、グアールゴム、ポビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびケイ酸アルミニウムマグネシウムである。本発明の組成物は、０．１％～５％の粘度剤を含む。

【００４４】

特に好ましい増粘剤は、Ｐｌａｓｔｉｂａｓｅ　５０Ｗである：これは、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂから入手可能であり、Ｐｌａｓｔｉｂａｓｅ（登録商標）５０Ｗは、９５％鉱油中に５％のポリエチレンを含む。ポリエチレンは、高分子量かつ高い融点を有する不活性炭化水素である。ポリエチレンは、鉱油の粘度を増加させるために増粘剤として使用される。他の好ましい増粘剤としては、カルボキシビニルポリマー、カラゲーナン、ヒドロキシエチルセルロース、ラポナイト（ｌａｐｏｎｉｔｅ）およびセルロースエーテルの水溶性塩（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウム）が挙げられる。天然ゴム（例えば、カラヤゴム、キサンタンゴム、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）もまた、使用され得る。コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウムまたは微粉かされたシリカが、質感（ｔｅｘｔｕｒｅ）をさらに改善するために、増粘剤の一部として使用され得る。

【００４５】

液体の薬学的組成物は、一般的に、液体キャリア（例えば、水、石油、動物油または植物油、鉱油または合成油）を含む。生理的食塩水、またはグリコール（例えば、エチレングリコール、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール）が含まれ得る。そのような組成物および調製物は、一般的に、少なくとも０．１重量％の化合物を含む。

【００４６】

増粘剤またはゲル化剤または懸濁剤の好ましいクラスとしては、ペンタエリスリトールのアルキルエーテルまたはスクロースのアルキルエーテルあるいはカルボマーと架橋され

たアクリル酸のホモポリマーのクラスが挙げられる。カルボマーは、Ｂ．Ｆ．Ｇｏｏｄｒｉｃｈからｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）シリーズとして市販されている。特に好ましいＣａｒｂｏｐｏｌとしては、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９３４、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９４０、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９４１、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９５６およびそれらの混合物が挙げられる。ラクチドモノマーおよびグリコリドモノマーのコポリマー（約１，０００～約１２０，０００（数平均）の範囲の分子量を有するコポリマー）は、賦活物の送達に有用である。これらのポリマーは、米国特許第５，１９８，２２０号（１９９３年3月３０日発行）および米国特許第５，２４２，９１０号（１９９３年9月7日発行）（いずれもＤａｍａｎｉに対する特許）、ならびに米国特許第４，４４３，４３０号（１９８４年４月１７日発行）（Ｍａｔｔｅｉに対する特許）に記載されている。

【００４７】

増粘剤は、全組成物の重量で、約０．１％～約１５％、好ましくは約２％～約１０％、より好ましくは約４％～約８％の量で使用され得る。より高い濃度が、サシェ（ｓａｃｈｅｔ）、摩耗防止用（ｎｏｎ－ａｂｒａｓｉｖｅ）ゲルおよび歯肉下用（ｓｕｂｇｉｎｇｉｖａｌ）ゲルに対して使用され得る。

【００４８】

本発明の組成物は、必要に応じて、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、三塩基性のリン酸カルシウム、二塩基性のリン酸カルシウム、圧縮性糖、デンプン、硫酸カルシウム、右旋性の微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石、コロイド状の二酸化ケイ素、デンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ならびに微結晶性セルロース、アカシア、トラガカント、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポビドン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびメチルセルロースを含み得る。

【００４９】

本発明は、以下の実施例においてより具体的に記載される。この実施例に多くの改変およびバリエーションが当業者に明らかであるので、この実施例は例示のみと理解される。

【実施例】

【００５０】

（実施例１）

【００５１】

【表１】

成分	mg/g
微粉化したオルビフロキサシン	10.0*
微粉化したモメタゾンフロエート一水和物	1.0 **
微粉化したポサコナゾール	1.0***
鉱油USP (40センチストーク)	685.0
可塑化した炭化水素ゲル－軟膏基剤 (Plastibase 50W)	1.0 gまで適量****

オルビフロキサシンの実際の量は、使用されるアッセイおよびロットの含水量に基づいて決定されるべきである。モメタゾンフロエート一水和物の実際の量は、使用されるアッセイおよびロットの含水量に基づいて決定されるべきである。ポサコナゾールの実際の量は、使用されるアッセイおよびロットの含水量に基づいて決定されるべきである。この処方物は当業者に公知であるように調製され得る。

【００５２】
本発明の特定の現在好ましい実施形態が本明細書に記載されているが、記載された実施形態のバリエーションおよび改変が本発明の精神および範囲を逸脱することなくなされ得ることが、本発明に関係する当業者に明らかである。したがって、本発明が添付の特許請求の範囲および適用可能な法の規則によって規定される範囲にのみ限定されることが意図される。

フロントページの続き

(72)発明者 ハク, アブ
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８５３６, プレーンズボロ, ブラッドフォード レーン ４１
(72)発明者 ワインガーテン, アラン ジェイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０９０, ウェストフィールド, フォレスト アベニュー ７０８
(72)発明者 シモンズ, ロバート ディー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８８３６, マーティンズビル, ウィーバー ドライブ ７

審査官 安藤 公祐

(56)参考文献 国際公開第２００３／０２６６７１（WO, Ａ１）
特表２００１－５２０１８８（ＪＰ, Ａ）
国際公開第００／０１５２３４（WO, Ａ１）
特表平０９－５００６５８（ＪＰ, Ａ）
Kumar, A.; Singh, K.; Sharma, A., Treatment of otitis externa in dogs associated with Malassezia pachydermatis, Indian Veterinary Journal, ２００２年, v.79(7), p.727-9
GANIRE,J.P. et al, In vitro antimicrobial activity of orbifloxacin against Staphylococcus intermedius isolates from canine skin and ear infections, Res Vet Sci, ２００４年, Vol.77, No.1, p.67-71
AL-ABDELY,H.M. et al, Efficacy of the triazole SCH 56592 against Leishmania amazonensis and Leishmania donovani in experimental murine cutaneous and visceral leishmaniases, Antimicrob Agents Chemother, １９９９年, Vol.43, No.12, p.2910-4

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 45/06
A61K 31/496
A61K 31/58
A61P 27/16
A61P 31/00
A61P 31/04
A61P 43/00
C07D 401/04
C07D 405/14
C07J 17/00
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)
PubMed