(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-547035
(P2024-547035A)
(43)公表日　令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7036(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7036		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*31/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全19頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-536463(P2024-536463)
(86)(22)出願日　令和4年12月19日(2022.12.19)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月13日(2024.8.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/086649
(87)国際公開番号　WO2023/117900
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　63/291,673
(32)優先日　令和3年12月20日(2021.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　510000976
インターベット インターナショナル ベー． フェー．
オランダ国、５８３１・アー・エヌ・ボツクスメール、ウイム・ドウ・コルベルストラート・３５
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝
(74)代理人　100137213
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　耳感染症を治療するための医薬組成物

(57)【要約】
開示されているのは、動物における耳感染症を１回投与で治療するための新規医薬組成物であり、ここで、該医薬組成物は、ゲンタマイシン抗生物質、ポサコナゾール抗真菌薬及びモメタゾン抗炎症薬を含む。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
動物の耳感染症を治療するための医薬組成物であって、
（ａ）有効量のゲンタマイシン又はその薬学的に許容される塩；
（ｂ）有効量のポサコナゾール；
（ｃ）有効量のモメタゾン又はその薬学的に許容される塩；及び、
（ｄ）薬学的に許容される担体；
を含む、前記医薬組成物。
【請求項２】
ゲンタマイシン又はその薬学的に許容される塩の前記有効量が、約０．４０～約１．００％ｗ／ｖの量である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
ポサコナゾールの前記有効量が、約０．１５～約０．３５％ｗ／ｖの量である、請求項１－２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項４】
モメタゾン又はその薬学的に許容される塩の前記有効量が、約０．１５～約０．３５％ｗ／ｖの量である、請求項１－３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
増粘剤をさらに含む、請求項１－４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記組成物が、懸濁液である、請求項１－５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記薬学的に許容される担体が鉱油である、請求項１－６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記ゲンタマイシンが硫酸ゲンタマイシンである、請求項１－７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記モメタゾンが、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物である、請求項１－８のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記増粘剤が可塑化炭化水素ゲルである、請求項５－９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記可塑化炭化水素ゲルが、９５％鉱油中の５％ポリエチレンである、請求項５－１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記増粘剤が、約２５％～４０％ｗ／ｖの量で存在している、請求項５－１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
動物の耳に、請求項１－１２のいずれか１項に記載の組成物を投与することを含む、動物における耳感染症を治療する方法。
【請求項１４】
前記組成物が、１回投与される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記動物が、イヌである、請求項１３－１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記動物が、ネコである、請求項１３－１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記耳感染症が、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ

、ｂｅｔａ－ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｃａｎｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．、緑膿菌、大腸菌、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ Ｐｒｏｔｅｕｓ ｓｐｐ．、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．又はＭａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓのうちの１以上によって引き起こされる、請求項１３－１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】

請求項１－１２のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む、複数用量容器。

【請求項１９】

前記複数用量容器は、約１０用量～約１００用量含み、好ましくは、少なくとも２０用量含む、請求項１８に記載の複数用量容器。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

外耳炎は、耳介を含む外耳道の炎症性疾患である。外耳炎は、急性又は慢性（３ヶ月以上続く持続性又は再発性の耳炎）であり得る。外耳炎は、１又は複数の病因が関与している可能性がある。耳炎に罹患したイヌの外耳道から最も一般的に分離される細菌は、ブドウ球菌属種である。耳炎に一般に関連する他の細菌としては、シュードモナス属、プロテウス属、腸球菌属、連鎖球菌属及び大腸菌などがある。ブドウ球菌やシュードモナスなど一部の細菌は、バイオフィルムを生成することがあり、これらは、適切な治療にもかかわらず感染の持続をもたらし得るが、それは、抗菌薬療法が感染症の清浄化に有効であるためには、バイオフィルムを破壊する必要があるからである。マラセチア酵母も、イヌの外耳炎によくみられる別の成分である。一部のイヌは、マラセチア属種に対してアレルギー反応を示し、強い不快感や掻痒感を引き起こす。耳感染症の効果的な治療には、感染と炎症性変化の治療に加えて、そもそも耳炎を発症させた根本的な要因を確認することが含まれる。外耳炎に対しては局所療法が主な治療法であるが、個々の患者にとって、抗炎症療法や抗菌剤療法の全身的使用が適応となることもある。耳炎を患っている殆どのイヌは、その原因にかかわらず、抗炎症療法が有効である。グルココルチコイドは、短期間使用して痛みや腫れを軽減させることが可能であり、従って、コンプライアンスが改善されて、耳清浄化や投薬するために役に立つ。グルココルチコイドは、さらに、バイオフィルム形成を破壊し、慢性的な耳性変化の発生を予防するのにも役立ち得る。耳疾患を管理するためにグルココルチコイドを長期投与したり依存したりすることは、必要でない限り推奨されない。一般に、外耳炎の治療に対する第一線の治療として抗生物質の全身投与は、推奨されない。「Ｊ．Ｂａｊｗａ，Ｃａｎ Ｖｅｔ Ｊ．２０１９ Ｊａｎ；６０（１）：９７－９９，ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｍａｎｕａｌ，８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９８，ｐｐ ３７２－３７６」及び「Ａｚｉｚ ｅｔ ａｌ，Ａｓｉａｎ Ｐａｃｉｆｉｃ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｒｏｐｉｃａｌ Ｂｉｏｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｖｏｌｕｍｅ ６，Ｉｓｓｕｅ ５，２０１６，ｐｐ ３９０－３９５」を参照されたい。

【０００２】

Ｏｔｏｍａｘ（登録商標）（硫酸ゲンタマイシン、吉草酸ベタメタゾン、及び、クロトリマゾール軟膏）は、ゲンタマイシンに対して感受性の細菌及び／又は酵母（Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓ）に関連するイヌの急性及び慢性の外耳炎の治療に適応がある。Ｏｔｏｍａｘ（登録商標） Ｏｔｉｃ Ｏｉｎｔｍｅｎｔは、１グラムあたり、硫酸ゲンタマイシン（ＵＳＰ、３ｍｇのゲンタマイシン塩基に相当）、吉草酸ベタメタゾン（ＵＳＰ、１ｍｇのベタメタゾンに相当）及び１０ｍｇのクロトリマゾール（ＵＳＰ）を、可塑化炭化水素ゲルを含む鉱油ベースのシステムの中に含む。Ｏｔｏｍａｘ（登録商標）は、１日２回、７日間投与する。１９９３年６月９日に承認された「ＮＡＤＡ １４０－８９６ Ｏｔｏｍａｘ（登録商標）」を参照されたい。

【０００３】

Ｍｏｍｅｔａｍａｘ（登録商標） Ｏｔｉｃ Ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎ（ゲンタマイシン

硫酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物、及び、クロトリマゾール；耳懸濁液）は、酵母（Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓ）及び細菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｓｐｐ．［緑膿菌を包含する］、コアグラーゼ陽性ブドウ球菌、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ、及び、β型溶血性連鎖球菌）の感受性株によるイヌの外耳炎の治療に適応がある。Ｍｏｍｅｔａｍａｘ（登録商標） Ｏｔｉｃ Ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎは、１グラムあたり、硫酸ゲンタマイシン（３ｍｇのゲンタマイシン塩基に相当）、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物（１ｍｇのモメタゾンフランカルボン酸エステルに相当）及び１０ｍｇのクロトリマゾールを、可塑化炭化水素ゲルを含む鉱油ベースのシステムの中に含む。Ｍｏｍｅｔａｍａｘ（登録商標）は１日１回、７日間投与する。Ｍｏｍｅｔａｍａｘ（登録商標）の製品添付文書及び「ＮＡＤＡ １４１－１７７ Ｆｒｅｅｄｏｍ ｏｆ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｕｍｍａｒｙ， Ｊａｎｕａｒｙ ９， ２００３」を参照されたい。

【０００４】

Ｐｏｓａｔｅｘ（登録商標） Ｏｔｉｃ Ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎ（オルビフロキサシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物、及び、ポサコナゾール；懸濁液）は、酵母（Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓ）及び細菌（コアグラーゼ陽性ブドウ球菌、緑膿菌、及び、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ）の感受性株に関連するイヌの外耳炎の治療に使用される動物薬である。Ｐｏｓａｔｅｘ（登録商標） Ｏｔｉｃ Ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎは、１グラムあたり、１０ｍｇのオルビフロキサシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物（１ｍｇのモメタゾンフランカルボン酸エステルに相当）及び１ｍｇのポサコナゾールを含む。Ｐｏｓａｔｅｘ（登録商標）は、１日１回７日間投与する。「ＮＡＤＡ １４１－２６６ ＦＯＩ， ｄａｔｅｄ Ｆｅｂｒｕａｒｙ １８， ２０１０」及びＷＯ ２００６／０２０６８９を参照されたい。

【０００５】

Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）（米国では、Ｃｌａｒｏ（登録商標）として知られている）は、２種の微生物〔Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ（細菌）、及び、Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ（酵母）〕によって引き起こされる短期間又は再発性の耳感染症（外耳炎）を患っているイヌの治療に使用される動物薬である。Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）は、３種の活性物質を含む：フロルフェニコール、テルビナフィン、モメタゾン。１用量（１ｍＬ）のＮｅｐｔｒａは、１６．７ｍｇのフロルフェニコール、１６．７ｍｇの塩酸テルビナフィン（１４．９ｍｇのテルビナフィン塩基に相当）及び２．２ｍｇのモメタゾンフランカルボン酸エステルを含む。Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）は、さらに、賦形剤として、炭酸プロピレン、プロピレングリコール、エタノール（９６％）、Ｍａｃｒｏｇｏｌ ８０００及び精製水も含む。該製品は、１ｍＬの溶液を含む１回使い切りの密封チューブに入れられて提供される。Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）の推奨用量は、感染した耳１つにつき１回回用量の容器（即ち、溶液１ｍＬ）である。Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）は、動物及びヒトの両方に対して重篤な眼刺激性の可能性があると考えられている。「ＥＭＡ／５６０４１１／２０１９， ＥＭＥＡ／Ｖ／Ｃ／００４７３５， Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ａｇｅｎｃｙ， ｕｐｄａｔｅｄ Ｏｃｔｏｂｅｒ ２０１９」及び「ｔｈｅ ＮＯＡＨ Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ （ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｏａｈｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ．ｃｏ．ｕｋ）， ａｃｃｅｓｓｅｄ Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２４， ２０２１」を参照されたい。Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）は、Ｃｌａｒｏ（登録商標） ｏｔｉｃ ｓｏｌｕｔｉｏｎとも称される。「ＮＡＤＡ １４１－４４０ Ｆｒｅｅｄｏｍ ｏｆ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｕｍｍａｒｙ， Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２０， ２０１５」を参照されたい。

【０００６】

Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）は、３種の活性物質〔テルビナフィン、フロルフェニコール、及び、酢酸ベタメタゾン〕を含む動物薬である。Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ（細菌）及びＭａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ（酵母）による短期間又は再発性の耳感

染症（外耳炎）を治療するために使用される。Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標） ｏｔｉｃ ｇｅｌは、１ｍＬあたり、オフホワイトからわずかに黄色の半透明のゲルの中に、１０ｍｇのフロルフェニコール、１０ｍｇのテルビナフィン及び１ｍｇの酢酸ベタメタゾン（０．９ｍｇのベタメタゾン塩基に相当）を含む。該製品は、賦形剤として、ブチルヒドロキシトルエン（Ｅ３２１）、ヒプロメロース、レシチン、オレイン酸、炭酸プロピレン及びグリセロールホルマールを含有している。Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）による治療には、７日間隔で２回の投与が必要である。「ＥＭＡ／３１５８１４／２０１４，ＥＭＥＡ／Ｖ／Ｃ／００３７５３，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ａｇｅｎｃｙ，Ｊｕｎｅ ２０１４」を参照されたい。

【０００７】

Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）及びＯｓｕｒｎｉａ（登録商標）は、イヌにおける、細菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ）及び酵母（Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓ）の感受性株に関連した外耳炎の治療に使用される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献１】ＷＯ ２００６／０２０６８９

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｊ．Ｂａｊｗａ，Ｃａｎ Ｖｅｔ Ｊ．２０１９ Ｊａｎ；６０（１）：９７－９９，ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｍａｎｕａｌ，８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９８，ｐｐ ３７２－３７６

【非特許文献２】Ａｚｉｚ ｅｔ ａｌ，Ａｓｉａｎ Ｐａｃｉｆｉｃ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｒｏｐｉｃａｌ Ｂｉｏｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｖｏｌｕｍｅ ６，Ｉｓｓｕｅ ５，２０１６，ｐｐ ３９０－３９５

【非特許文献３】ＮＡＤＡ １４０－８９６ Ｏｔｏｍａｘ（登録商標）

【非特許文献４】ＮＡＤＡ １４１－１７７ Ｆｒｅｅｄｏｍ ｏｆ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｕｍｍａｒｙ，Ｊａｎｕａｒｙ ９，２００３

【非特許文献５】ＮＡＤＡ １４１－２６６ ＦＯＩ，ｄａｔｅｄ Ｆｅｂｒｕａｒｙ １８，２０１０

【非特許文献６】ＥＭＡ／５６０４１１／２０１９，ＥＭＥＡ／Ｖ／Ｃ／００４７３５，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ａｇｅｎｃｙ，ｕｐｄａｔｅｄ Ｏｃｔｏｂｅｒ ２０１９

【非特許文献７】ｔｈｅ ＮＯＡＨ Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｏａｈｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ．ｃｏ．ｕｋ），ａｃｃｅｓｓｅｄ Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２４，２０２１

【非特許文献８】ＮＡＤＡ １４１－４４０ Ｆｒｅｅｄｏｍ ｏｆ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｕｍｍａｒｙ，Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２０，２０１５

【非特許文献９】ＥＭＡ／３１５８１４／２０１４，ＥＭＥＡ／Ｖ／Ｃ／００３７５３，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ａｇｅｎｃｙ，Ｊｕｎｅ ２０１４

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

これらの動物薬の欠点は、それらの活性化合物の一部が、外耳炎を引き起こす細菌又は真菌と闘うのに最適ではないことである。

【００１１】

安全で、幅広い抗菌効果を有し、感染した各耳に１回投与される、動物の耳炎を治療するための組成物が求められている。

【課題を解決するための手段】

【００１２】
本発明者らは、いくつかの有利な特性を示す医薬組成物を形成する、選択された活性化合物の組み合わせを特定した。従って、本発明は、
（ａ）有効量のゲンタマイシン又はその薬学的に許容される塩；
（ｂ）有効量のポサコナゾール；
（ｃ）有効量のモメタゾン又はその薬学的に許容される塩；及び、
（ｄ）薬学的に許容される担体；
を含む、動物の耳感染症を治療するための医薬組成物を対象とする。
【００１３】
本発明は、ゲンタマイシン、ポサコナゾール及びモメタゾンを含む医薬組成物を対象とする。この組成物は、動物（特に、イヌ）の耳性感染症の治療において有用である。
【００１４】
高濃度のこれら３種の活性成分（ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル、ポサコナゾール）の類いない組合せと賦形剤により、単回投与で耳の感染症を治療するための安定で有効な製品が得られる。
【００１５】
特許請求されている医薬組成物は、耳感染症を治療するのに使用される既知医薬品と比較して、いくつかの有利点を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
有利点
３種の活性化合物を含む特許請求されている組成物の主な利点は、動物／イヌの耳感染症を治療又は治癒するのに１回の投与しか必要としないことである。加えて、請求されている組成物は、その組成物の取り扱い時に潜在的な有害な安全性の懸念がない安定な懸濁液として製剤することができる。
【００１７】
特許請求されている組成物は、Ｏｔｏｍａｘ（登録商標）、Ｍｏｍｅｔａｍａｘ（登録商標）、Ｐｏｓａｔｅｘ（登録商標）及びＯｓｕｒｎｉａ（登録商標）などの、治療を達成するために複数回投与することが必要な先行技術の耳の治療と比較して、単回投与の治療として投与することができる。
【００１８】
特許請求されている組成物を動物の耳に投与した場合、ゲンタマイシン耐性菌の拡散を防ぐのに充分な量のゲンタマイシンが、耳道内に残る。
【００１９】
特許請求されている組成物において使用される抗生物質であるゲンタマイシンは、フロフェニコール（Ｎｅｐｔｒａ（登録商標）及びＯｓｕｒｎｉａ（登録商標）において使用されている抗生物質）よりも広い抗菌スペクトルを有する。モメタゾンフランカルボン酸エステルは、ベタメタゾン（Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）の抗炎症成分）よりも高い抗炎症効力を示し、持続時間も長い。
【００２０】
特許請求されている医薬組成物は、自己保存型製剤であり、従って、保存剤を必要としない。この製剤は、棚上で長期間安定なままである。加速経時変化試験に基づいて、この医薬組成物は、棚上で３６ヶ月間安定なままであることが確認されている。この医薬組成物は、複数回開閉可能な複数用量ボトル内で貯蔵することもできる。一旦ユーザーが開けると、該医薬組成物は、３ヶ月間安定であることが実証されている。この特徴は、該製剤を投与する場合、獣医師に利便性を提供する。また、最大２０匹の動物を治療することが可能な複数用量容器は、各動物の治療中に発生する包装廃棄物の量を低減させる。
【００２１】
特許請求されている製剤の臨床反応は、迅速（７日以内）で、少なくとも１ヶ月間持続する。

【００２２】
医薬品有効成分（ＡＰＩ）は、治療後４５日間耳内に残存する。
【００２３】
ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾール耳用懸濁液は、イヌにおける、ゲンタマイシンに対して感受性のある細菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ、ｂｅｔａ－ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｃａｎｉｓ、緑膿菌、大腸菌、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｓｐｐ．、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ）の感受性株及びポサコナゾールに対して感受性の真菌（Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓ）に関連する外耳炎の治療に使用される。特許請求されている製剤は、複数種の細菌及び真菌による耳感染症に対して、有効である。
【００２４】
ゲンタマイシンは、Ｍｉｃｒｏｍｏｎｏｓｐｏｒａ ｐｕｒｐｕｒｅａ又はＭ．ｅｃｈｉｎｏｓｐｏｒａによる発酵によって産生される広域スペクトルアミノグリコシド抗生物質である。ゲンタマイシンは、４つの主成分（Ｃ１、Ｃ１ａ、Ｃ２、及び、Ｃ２ａ）といくつかの副成分からなる抗生物質複合体である。この薬剤は、細菌の３０Ｓリボソームサブユニットに不可逆的に結合する。特定的には、この抗生物質は、３０Ｓサブユニット内の１６Ｓ ｒＲＮＡとＳ１２タンパク質の間に留まる。これにより、翻訳開始複合体への干渉し、ｍＲＮＡの誤読を引き起こし、それにより、タンパク質合成を阻害し、殺菌効果をもたらす。「Ｐｕｂｃｈｅｍ ｈｔｔｐｓ：／／ｐｕｂｃｈｅｍ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｃｏｍｐｏｕｎｄ／Ｇｅｎｔａｍｉｃｉｎ」を参照されたい。
【００２５】
モメタゾンは、グルココルチコイド系の合成ステロイドホルモンである。グルココルチコイドホルモンは、強力な抗炎症薬である。それは、さらに、鎮痒作用及び血管収縮作用も示す。それは、乾癬やアトピー性皮膚炎などのコルチコステロイド反応性皮膚疾患の治療において、局所的に使用される。モメタゾンフランカルボン酸エステルは、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）」を有する抗炎症性コルチコステロイドである。水には実質的に溶解せず；メタノール、エタノール及びイソプロパノールにはわずかに溶解し；アセトン及びクロロホルムには溶解し；及び、テトラヒドロフランには溶解しやすい。オクタノールと水の間の分配係数は、５０００を超える。モメタゾンは、様々な水和物形態、結晶形態及びエナンチオマー形態で存在することができ、例えば、一水和物として存在し得る。
【００２６】
ポサコナゾールは、抗真菌活性を有する広域スペクトルの第二世代トリアゾール化合物である。ポサコナゾールは、チトクロームＰ４５０依存性酵素である１４－αデメチラーゼ酵素を強力に阻害する。１４－α－デメチラーゼを阻害することで、ラノステロールから真菌細胞壁の重要な成分であるエルゴステロールへの変換を妨げる。エルゴステロール合成の阻害は、真菌細胞膜の組成と完全性を変化させ、膜透過性を変化させ、そして、最終的には、真菌細胞の溶解へと至る。他のアゾール系抗真菌薬と比較して、ポサコナゾールは、ステロール１４－αデメチラーゼを著しく強力に阻害する。Ｐｕｂｃｈｅｍを参照されたい。
【００２７】
有効成分、即ち、ゲンタマイシン、ポサコナゾール又はモメタゾンの有効量は、１回の投与で動物の耳の耳感染症を治療するのに必要な有効成分の量である。
【００２８】
薬学的に許容される担体は、有効成分を患者の体表面又は体内の必要な場所に運ぶことが可能で、製剤の他の成分と適合性のある物質である。薬学的に許容される担体の例は、鉱油、イソプロピルミリステートグリセロール、ジメチルアセトアミド、モノチオグリセロール、ポリソルベート、プロピレングリコール、微結晶性セルロース、カルボキシメチ

ルセルロースナトリウム、トリアセチン、酢酸セルロース、ミリスチン酸イソプロピル、シリカ、ステアリルアルコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、油、水又はそれらの混合物である。

【００２９】

鉱油は、透明で無臭の液体であり、さまざまな化粧品やパーソナルケア製品の中の一般的な成分である。鉱油は、高度に精製され（ｒｅｆｉｎｅｄ）、精製され（ｐｕｒｉｆｉｅｄ）、加工された石油から作られる。米国薬局方「Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　１４４３９５２」及び「ＣＡＳ　＃　８０１２－９５－１」を参照されたい。鉱油は、液体パラフィン油としても知られている〔例えば、ＣＡＳ番号：８０４２－４７－５；一般に、Ｄｒａｋｅｏｌ（登録商標）６ＶＲ（Ｐｅｎｒｅｃｏ）、Ｍａｒｃｏｌ（登録商標）５２（Ｅｘｘｏｎ　Ｍｏｂｉｌｅ）、及び、Ｋｌｅａｒｏｌ（登録商標）（Ｓｏｎｎｅｂｏｒｎ）として入手可能〕。

【００３０】

粘度向上剤としても知られている増粘剤は、本発明による組成物に組み込むことが可能であり、そして、そのような増粘剤としては、限定するものではないが、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース、ラポナイト、及び、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及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）、メチルセルロース、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、及び、ポビドンなどを挙げることができる。アカシア、カラヤガム、キサンタンガム、アラビアガム及びトラガントガムなどの天然ガムも使用することができる。他の増粘剤としては、コロイド状ケイ酸アルミニウムマグネシウム又は微粉化シリカなどがあり、これらは、食感をさらに改善するために増粘剤の一部として使用することができる。本発明の組成物は、２５％～４５％ｗ／ｖの増粘剤を含むことができる。

【００３１】

好ましい増粘剤は、可塑化炭化水素ゲルであるＰｌａｓｔｉｂａｓｅ（登録商標）５０Ｗ（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）である。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、分子量が大きく融点が高い不活性炭化水素である。それは、該鉱油の粘度を高め、従って、医薬製品の粘度を高めるための増粘剤として使用される。もう一つの好ましい増粘剤は、Ｐｉｏｎｅｅｒ（登録商標）ＰＬＷ可塑化炭化水素ゲル（Ｈａｎｓｅｎ　＆　Ｒｏｓｅｎｔｈａｌ）である。

【００３２】

最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）は、培養において目に見える細菌の発育を阻止する抗菌薬の最低濃度として定義される。治療上、この値は、抗菌薬が有効であるとみなされるために感染部位で超えなければならない濃度を推定するために使用される。

【００３３】

「感受性」ＭＩＣブレイクポイントは、臨床微生物学において、ある細菌分離株が所与の抗菌薬に対して感受性であることを示すために適用される、インビボで決定される値（μｇ／ｍＬ）である。感受性の指定は、その微生物に起因する感染症が推奨される投与計画で適切に治療され得ることを意味するカテゴリーである。抗菌薬に対する感受性は、適切な薬剤選択の指針とするために、獣医師が使用する。

【００３４】

本発明の実施形態では、ゲンタマイシン又はその薬学的に許容される塩の有効量は、約０．４０～約１．００％ｗ／ｖの量である。

【００３５】

本発明の実施形態では、ポサコナゾールの有効量は、約０．１５～約０．３５％ｗ／ｖの量である。

【００３６】

本発明の実施形態では、モメタゾン又はその薬学的に許容される塩の有効量は、約０．

１５～約０．３５％ｗ／ｖの量である。
【００３７】
本発明の実施形態では、該医薬組成物は、増粘剤又は粘度向上剤をさらに含む。
【００３８】
本発明の実施形態では、該増粘剤は、可塑化炭化水素ゲルである。
【００３９】
本発明の実施形態では、該可塑化炭化水素ゲルは、９５％鉱油中の５％ポリエチレンである。
【００４０】
本発明の実施形態では、該増粘剤は、約２５％～４０％ｗ／ｖ、約２５％～４５％ｗ／ｖ、約２８％～３５％ｗ／ｖ又は約４０％の量で存在している。
【００４１】
本発明の実施形態では、該医薬組成物は、懸濁液である。
【００４２】
本発明の実施形態では、該薬学的に許容される担体は、鉱油である。
【００４３】
代替の実施形態では、該薬学的に受容可能な担体は、グリセロール、ジメチルアセトアミド、モノチオグリセロール又はそれらの混合物である。
【００４４】
代替の実施形態では、該薬学的に許容される担体は、グリセロール、ポリソルベート、プロピレングリコール、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、水又はそれらの混合物である。
【００４５】
代替の実施形態では、該薬学的に許容される担体は、トリアセチン、酢酸セルロース、モノチオグリセロール又はそれらの混合物である。
【００４６】
代替の実施形態では、該薬学的に許容される担体は、ミリスチン酸イソプロピル、シリカ、ステアリルアルコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル又はそれらの混合物である。
【００４７】
本発明の実施形態では、該ゲンタマイシンは、硫酸ゲンタマイシンである。
【００４８】
本発明の実施形態では、該モメタゾンは、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物である。
【００４９】
本発明の実施形態では、該医薬組成物は、複数用量容器中で長期間貯蔵された場合に、安定である。
【００５０】
本発明に関連して、長期間とは、約３６ヶ月である。
【００５１】
本発明の別の実施形態では、該医薬組成物は、複数用量容器中に貯蔵される。
【００５２】
本発明の実施形態では、該複数用量容器は、約１０用量～約１００用量含み、好ましくは、少なくとも２０用量含む。
【００５３】
本発明の代替の実施形態は、動物における耳感染症を治療する方法であり、ここで、該方法は、該動物の耳に、上記医薬組成物のいずれかを投与することを含む。
【００５４】
本発明の実施形態では、該医薬組成物は、１回投与される。
【００５５】

本発明の実施形態では、該動物は、イヌである。
【００５６】
本発明の実施形態では、該動物は、ネコである。
【００５７】
本発明の実施形態では、該耳感染症は、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓ、ｂｅｔａ－ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．、緑膿菌、大腸菌、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｓｐｐ．、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．又はＭａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓのうちの１以上によって引き起こされる。
【実施例】
【００５８】
実施例
実施例１ － 医薬組成物の調製
該医薬製剤の１７５Ｌ（１５３ｋｇ）バッチを、以下のプロセスに従って製造した：
１． パラフィン液の約８０％を主配合タンクに装入した；
２． パラフィン液の約８％をプレミックス容器に装入した；
３． 段階２のプレミックスタンクに必要量の硫酸ゲンタマイシンを装入した；ホモジナイザーを用いて約５分間混合させた；
４． モメタゾンを添加した；
（Ａ） 必要量のモメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物を秤量して５Ｌ容ボトルに入れた；
（Ｂ） そのボトルに２ｋｇの鉱油（パラフィン液）を加え、モメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物が充分に分散するまで振盪した；
（Ｃ） ボトルの内容物をプレミックス容器に移した；
（Ｄ） ボトルを１ｋｇの鉱油（パラフィン液）で３回濯ぎ、その濯ぎ液をプレミックス容器に移した；
（Ｅ） プレミックスタンクの内容物をホモジナイザーを用いて約５分間混合させた；
５． 必要量のポサコナゾールをプレミックス容器に装入した；ホモジナイザーを用いて約５分間混合させた；
６． プレミックスを混合しながら主配合タンクに装入した；プレミックスタンクをパラフィン液の一部で濯ぎ、その濯ぎ液を主配合タンクに加えた；
７． インライン循環式ホモジナイザーを用いて、主配合タンクを最低６０分間ホモジナイズした；
８． 混合しながら、必要量の可塑化炭化水素ゲルをバッチに連続的に装入した；約１８分間混合を続けた；主配合タンクの製品温度を３５℃以下に維持した；
９． バルク懸濁液を低剪断撹拌機で混合し続けながら、インライン循環式ホモジナイザーを用いて最低７０分間の均質化を開始した；
１０． 段階９の完了後、充填中のバルク懸濁液を低剪断撹拌機で混合し続けた；
１１． バッチをＨＤＰＥボトルに充填し、キャップで閉栓した。
【００５９】
得られた製剤が、表１に示されている。

【表１】

成　分	機　能	濃度 (mg/mL)	% w/v
ゲンタマイシン (硫酸塩として), 微粉化	抗生物質	8.6[a]	0.86
モメタゾンフランカルボン酸エステル (一水和物として), 微粉化	抗炎症薬	2.1[b]	0.21
ポサコナゾール, 微粉化	抗真菌薬	2.6	0.26
鉱油 / パラフィン液	油性ビヒクル	580.0	58.0
可塑化炭化水素ゲル	増粘剤	QS ～ 1.0 mL	QS to 100%

a　添加する硫酸ゲンタマイシンは、製品１ｍＬあたり８.６ｍｇのゲンタマイシン塩基となるように、純度に基づいて調節する。

b　２.１のモメタゾンフランカルボン酸エステルは、製品１ｍＬあたり２.２ｍｇのモメタゾンフランカルボン酸エステル一水和物に相当する。

【００６０】

実施例２　－　パイロット耳デプレッション試験におけるゲンタマイシン濃度

米国で実施されたゲンタマイシンに関する最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）試験によると、ゲンタマイシン耐性緑膿菌の最高ＭＩＣは、６４μｇ／ｍＬである。耳垢中のゲンタマイシン濃度を評価するため、耳デプレッション試験を実施した。耳垢中で検出されたゲンタマイシン濃度は、ゲンタマイシン耐性緑膿菌に対して有効であるのに充分な高濃度であることが確認された。

【００６１】

【表２】

投与後の時点 (時間)	耳 (右又は左)	総ゲンタマイシン濃度 (mg/g) [平均 ± STD]
24	左	11.51 ± 8.68
24	右	11.96 ±10.11
72	左	8.15 ± 2.94
72	右	8.66 ± 5.00
168	左	3.78 ± 1.55
168	右	3.97 ± 3.38
240	左	1.87 ± 1.49
240	右	2.29 ± 1.36
336	左	1.46 ± 2.08
336	右	2.25 ± 2.44

【００６２】

実施例３　イヌの耳感染症の治療における医薬組成物の有効性

本試験の目的は、８．６ｍｇ／ｍＬのゲンタマイシン、２．１ｍｇ／ｍＬのモメタゾンフランカルボン酸エステル及び２．６ｍｇ／ｍＬのポサコナゾールを含有する耳科用懸濁医薬組成物（実施例１に記載されているように調製したもの）である研究用動物医薬品（ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ　ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ　ｐｒｏｄｕｃｔ）（ＩＶＰ）の単回投与（０．８ｍＬ）の細菌性及び／又は真菌性外耳炎に対する有効性及び安全性を、複数の所在地において顧客所有のイヌで評価することであった。有効性は、登録されている製品（Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）、Ｅｌａｎｃｏ　Ｅｕｒｏｐｅ　Ｌｔｄ．）（対照製品）と比較した。

【００６３】

材料及び方法

このＧＣＰに準拠したマルチセンターフィールド試験は、陽性－対照試験で、治験責任

医師は盲検化された。それは、外耳炎に罹患している顧客所有の３１６匹のイヌで実施した。１５３匹はＩＶＰで治療し、１６３匹に対照製品で治療した。平均して、各治療群の動物は５．７歳で、体重は２４．１ｋｇ（ＩＶＰ群）及び２２．４ｋｇ（ＣＰ群）であった。試験日（ＳＤ）０日目に、ＯＴＩＳ－３採点基準（「Ｎｕｔｔａｌｌ ａｎｄ Ｂｅｎｓｉｇｎｏｒ，Ｖｅｔ Ｄｅｒｍａｔｏｌ ２０１４；２５：５３０」を参照されたい）を用いて少なくとも片方の耳で少なくとも５の耳診察スコアを呈した動物を組み入れるのに適格であるとした。ＳＤ０日目に、身体検査、耳の検査（ｏｔｔｉｃ ｓｃｏｒｉｎｇ）、スワブサンプリング及び炎症を起こした耳の治療を行った。ＳＤ７日目、１４±２日目、２８±２日目及び４２±２日目に、身体検査及び耳スコアリングを実施した。対照群の動物も、ＳＤ７日目に、製造元の指示に従った治療を受けた。耳スワブサンプルは、ＳＤ２８±２日目に採取した。ＳＤ７日目及び１４±２日目では、治療失敗の場合にのみ耳スワブサンプルを採取し、ＳＤ４２±２日目では、再発の場合にのみ耳スワブサンプルを採取した。耳炎が悪化した場合は、ＳＤ７日目以降の任意の時点でも、耳スワブサンプルを採取した。

【００６４】

主な有効性の基準は、治療成功率であり、これは、以下のように定義された：総スコアが、ＳＤ１４日目で４以下、及び、ＳＤ２８日目で３以下。ＳＤ２８日目で治療成功ではなかったイヌ、又は、ＳＤ２８日目より前に試験から離脱したイヌ（耳炎の代替治療が必要なため）は、「治療失敗」に分類された。第２の有効性基準は、中間治療成功率（ＳＤ１４日目で、スコア４以下）、再発率（ＳＤ４２日目で、スコア５以上）、及び、ＳＤ２８日目で、微生物学的治癒率とした。

【００６５】

結果

ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾール耳用懸濁液剤で治療されたイヌに関し、ＳＤ２８日目における治療成功率は、８９．５％であった。この割合は、Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）で治療されたイヌにおける治療成功率８７．２％と比較して、有意に非劣性であった（ｐ＜０．０００１）。ＳＤ１４日目における中間治療成功率は、ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾール耳用懸濁液で治療されたイヌで、９３．７％であった。この割合は、Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）で治療されたイヌにおける中間治療成功率９０．２％と比較して、有意に非劣性であった（ｐ＜０．０００１）。ＳＤ２８日目で治療成功であったイヌのＳＤ４２日目での再発率は、ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾール耳用懸濁液で治療されたイヌで、４．７％であった。この割合は、Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）で治療されたイヌでの再発率１．７％と比較して、有意に非劣性（ｐ＝０．０００２）であった。ＳＤ２８日目における微生物学的治癒率は、ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾール耳用懸濁液で治療されたイヌでは、Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓに対しては、８１．１％であり、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓに対しては、７３．５％であった。Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）で７日間の間隔で２回治療されたイヌにおいては、ＳＤ２８の微生物学的治癒率は、Ｍａｌａｓｓｅｚｉａ ｐａｃｈｙｄｅｒｍａｔｉｓに対しては、８３．８％であり、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｐｓｅｕｄｉｎｔｅｒｍｅｄｉｕｓにたいしては、９０％であった。緑膿菌、大腸菌、Ｓ．ｃａｎｉｓ及びＰ．ｍｉｒａｂｉｌｉｓに対する微生物学的治癒率は、ＩＶＰ群では、６０％～１００％の範囲であり、ＣＰ群では、４２．９％～１００％の範囲であった。

【００６６】

結論

８．６ｍｇ／ｍＬのゲンタマイシン、２．１ｍｇ／ｍＬのモメタゾンフランカルボン酸エステル及び２．６ｍｇ／ｍＬのポサコナゾールを含有する新規耳用懸濁液を０．８ｍＬの単回用量として投与した結果、イヌの外耳炎に対して有効であり、試験用量における忍容性及び安全性は良好であった。Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標）による２回の治療（ＳＤ０

日目及びＳＤ７日目）と比較した場合、ＳＤ２８日目の治療成功率、ＳＤ１４日目の中間治療成功率及びＳＤ４２日目の総合治療成功率に関して、有意な非劣性を示した。

【００６７】

ゲンタマイシン、モメタゾン及びポサコナゾールを含むＩＶＰ医薬組成物に関するこれらの結果は、対照製品（Ｏｓｕｒｎｉａ（登録商標））の結果が７日間隔で２回の投与を必要としたのに対し、１回のみの投与で達成された。

【００６８】

実施例３　－　安定性

実施例１の医薬組成物（上記表１を参照）を、加速条件下で、長期安定性について評価した。該組成物は、ＬＤＰＥキャップの付いた３５ｍＬ容の白色ＨＤＰＥボトルに包装された。各ボトルからそれぞれ０．８ｍＬずつ少なくとも２０回用量分を取り出せるように、ボトルには、２４ｍＬ以上を充填した。各用量の取り出しは、ＬＤＰＥプレスインボトルアダプター（ＰＩＢＡ）を用いて、１．０ｍＬシリンジで行った。

【００６９】

該ボトルは、加速条件下（４０℃／７５％相対湿度（ＲＨ））、冷蔵条件下（５℃／周囲湿度）、及び、長期貯蔵条件下（３０℃／６５％ＲＨ、及び、３０℃／７５％ＲＨ）で、１２カ月間維持した。

【００７０】

各ボトルから、０ヶ月、６ヶ月及び１２ヶ月の時点で、サンプルを採取した。サンプルは、外観、密度、粘度、含水量、粒度分布、重量変化、並びに、ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾールの識別及び分析について調べた。サンプルは、さらに、ａｐｉ粒子の形態（即ち、粒子がまだ結晶であるか）及びａｐｉ粒子の凝集についても評価した。

【００７１】

サンプル用量の外観については、当初、滑らかで均一な白からオフホワイトの粘性懸濁液と記載された。安定性試験下では、該サンプルは、それぞれ、適用された各条件下で、試験期間中、この外観を維持した。

【００７２】

該サンプルの初期密度値０．８５０ｇ／ｍＬ及び０．９００ｇ／ｍＬ（Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．５に従い２０℃で測定）は、全ての条件下で、安定性試験期間中維持された。

【００７３】

粘度（Ｂｒｏｏｋｆｉｅｌｄ粘度計で測定）は、当初８００～２２００センチポイズと測定された。該粘度は、安定性試験中、全ての条件でこの範囲に維持された。

【００７４】

含水量は、Ｋａｒｌ　Ｆｉｓｃｈｅｒ法で評価され、そして、当初は１．０％未満と測定された。加速条件及び長期条件では、含水量は、０．１％から０．４％へとわずかに増加した。このデータは、該組成物が、貯蔵寿命中に組成物の有効性と安全性に影響を与えるほど充分な水分を獲得しないことを示している。

【００７５】

粒径は、レーザー回折法で測定した。D_{10}、D_{50}及びD_{90}で測定された粒径分布は、加速条件下、冷蔵条件下及び長期条件下で、１２ヶ月間をとおして一貫していた。該データは、D_{50}の粒径分布が、冷蔵条件下、長期条件下及び加速条件下で、試験期間を通して安定していることを示している。

【００７６】

光学顕微鏡データは、該粒子が結晶性であるかどうか（殆どが１０μｍ以下）及び凝集体の数（即ち、２５０μｍを超える粒子）を測定する。全てのサンプルについて、結晶性の基準は満たされており、加速条件下、冷蔵条件下及び長期条件下で、１２ヶ月間を通して凝集物は確認されなかった。これらのデータは、加速条件下でも凝集体が形成されないことを示している。

【００７７】

重量変化は、加速条件下、冷蔵条件下及び長期条件下において、１２ヶ月間を通して０．５％未満であった。重量変化がないことは、容器閉鎖システムが包装材料として適切であることを示している。

【００７８】

ポサコナゾールとモメタゾンフランカルボン酸エステルの識別及び分解は、ＵＶ検出器に連結した超高圧液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ／ＵＶ）によって実施した。追跡されたポサコナゾールの分解生成物は、ギ酸エステルである。モメタゾンフランカルボン酸エステルについては、１７－アルコールと化合物Ｅが追跡された。モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾールの特定された分解生成物も特定されていない分解生成物も、加速条件下、冷蔵条件下及び長期条件下で、１２ヶ月間をとおして観察されなかった。

【００７９】

ゲンタマイシンの識別及び分析は、微生物学的滴定により確認した。ゲンタマイシン分析は、加速条件下、冷蔵条件下及び長期条件下で、１２ヶ月間をとおして、９０％～１０５％に維持された。

【００８０】

利用可能なデータは、該組成物が、重要な品質属性に関して有意な変化を示さないことを示している；特別な貯蔵条件は必要ない。

【００８１】

実施例４　使用中安定性試験

シミュレートされた使用中条件下で最長３ヶ月間、実施例１の製剤の安定性を評価するために、使用中安定性試験を実施した。サンプルボトルは、初期充填量２４ｍＬを含んでいた。適切な量の製品を投与するため、ボトルの頸部にプレスインボトルアダプター（ＰＩＢＡ）を挿入して、製品をシリンジを介して投与することができるようにした。各ボトルを振盪した後、シリンジを用いて、０．８ｍＬの製品を１０のアリコートで取り出した（合計８ｍＬ）。その後、ボトルを３０℃／６５％ＲＨで貯蔵し、３ヶ月後に試験を行った。初期サンプル及び３ヶ月サンプルの結果が、表２に要約されている。

【００８２】

【表３】

表２　実施例１のOTIC製剤の使用中安定性結果

試験		許容基準[a]	初期	３ヶ月
外観		滑らかで均一な白色からオフホワイトの粘性懸濁液	滑らかで均一なオフホワイトの粘性懸濁液	滑らかで均一なオフホワイトの粘性懸濁液
２０℃における密度 (g/mL)		0.825 ～ 0.925	0.868	0.877
粘度 (cP)		800 ～ 3000	1622	1448
含水量 (%)		0.1に最も近い値で報告	0.1	0.2
ポサコナゾールの分析 (% LC)		90.0 ～ 110.0	98.6	97.3
ポサコナゾールの分解生成物 (%)	ポサコナゾール	≤ 1.0	ND	ND
	ギ酸エステル	≤ 1.0		
	未特定 (各)	≤ 1.0		
	合計	≤ 2.0		
モメタゾンフランカルボン酸エステルの分析 (% LC)		90.0 ～ 110.0	100.2	101.3
モメタゾンフランカルボン酸エステルの分解生成物 (%)	17-アルコール	≤ 1.0	ND	ND
	化合物 E	≤ 0.6		
	未特定 (各)	≤ 1.0		
	合計	≤ 2.5		
ゲンタマイシンの分析 (% LC)		90.0 ～ 130.0	96.2	106.8
包装に関する観察		白色の無傷のプラスチック製容器で、スクリューキャップが取り付けられている。漏れは見られず、ラベルははっきりと読める	白色でスクリューキャップがしっかり締められたボトルで、漏れの痕跡はない	白色のプラスチック製容器で、スクリューキャップが取り付けられており、漏れの痕跡はない。キャップを外すとPIBA装入物がある
粒子径、及び、結晶形態	段階１ (３スライド)	結晶粒子の存在を確認する。粒子の大部分が１０μm以下であることを確認する。２５０μmを超える凝集体が６個以下であれば報告する	典型的な粒子径は、５～１０μm。粒子は結晶である。３枚のスライドで２５０μmを超える凝集体は０個	典型的な粒子径は、５～１０μm。粒子は結晶である。３枚のスライドで２５０μmを超える凝集体は０個
	段階２ (追加６スライド)	２５０μmを超える凝集体の数を報告する	NA	NA
微生物学的品質	総好気性微生物の数 – TAMC (CFU/g)	$\leq 10^2$	< 100	< 100
	総複合酵母／カビの数 –TYMC (CFU/g)	$\leq 10^1$	< 10	< 10
	緑膿菌の非存在	１ｇ中に存在しない	非存在	非存在
	黄色ブドウ球菌の非存在	１ｇ中に存在しない	非存在	非存在

[a] 開発時の仕様；　ND: <0.3% (報告閾値)

【００８３】

使用中安定性試験は、実施例１の製剤の熟成サンプルに対しても、即ち、計画された２４ヶ月の貯蔵期間の終了時にも、実施した。このバッチからのサンプルボトルは、前のバッチと同じ使用中手順に従った。各ボトルを振盪した後、シリンジを用いて、０．８ｍＬの製品を１０のアリコートで取り出した（合計８ｍＬ）。その後、ボトルを３０℃／６５％ＲＨで２４ヶ月間貯蔵し、計画された２４ヶ月の貯蔵寿命の後、最大で３ヶ月後まで、試験を行った。結果は、表３に要約されている。

【００８４】

【表４】

表３　実施例１のOTIC製剤の熟成使用中安定性結果

試験		許容基準[1]	２４ヶ月サンプル	熟成使用中サンプル（２４＋３ヶ月）
外観		滑らかで均一な白色からオフホワイトの粘性懸濁液	滑らかで均一な白色の粘性懸濁液	滑らかで均一な白色の粘性懸濁液
２０℃における密度 (g/mL)		0.825 ～ 0.925	0.879	0.878
粘度 (cP)		800 ～ 3000	1416	1436
含水量 (%)		0.1に最も近い値で報告	0.3	0.3
ポサコナゾールの分析 (% LC)		90.0 ～ 110.0	101.4	101.1
ポサコナゾールの分解生成物 (%)	ポサコナゾール	≤ 1.0	ND	ND
	ギ酸エステル	≤ 1.0	ND	ND
	未特定 (各)	≤ 1.0	ND	ND
	合計	≤ 2.0	ND	ND
モメタゾンフランカルボン酸エステルの分析 (% LC)		90.0 ～ 110.0	101.5	101.9
モメタゾンフランカルボン酸エステルの分解生成物 (%)	17-アルコール	≤ 1.0	ND	ND
	化合物 E	≤ 0.6		
	未特定 (各)	≤ 1.0		
	合計	≤ 2.5		
ゲンタマイシンの分析 (% LC)		90.0 ～ 130.0	96.4	92.5
包装に関する観察		白色の無傷のプラスチック製容器で、スクリューキャップが取り付けられている。漏れは見られず、ラベルははっきりと読める	無傷の白色プラスチック製容器で、スクリューキャップがしっかりと取り付けられており、漏れは見られず、ラベルははっきりと読める	無傷の白色スクリュー・トップ・ボトルで、読みやすいラベルがボトルにしっかりと貼付されている。キャップを外すときにＰＩＢＡ装入物がある
粒子径、及び、結晶形態	段階１ (３スライド)	結晶粒子の存在を確認する。粒子の大部分が１０μm以下であることを確認する。２５０μmを超える凝集体が６個以下であれば報告する	典型的な粒子径は、５～１０μm。粒子は結晶である。３枚のスライドで２５０μmを超える凝集体は０個	典型的な粒子径は、５～１０μm。粒子は結晶である。３枚のスライドで２５０μmを超える凝集体は０個
	段階２ (追加６スライド)	２５０μmを超える凝集体の数を報告する	NA	NA
微生物学的品質	総好気性微生物の数 – TAMC (CFU/g))	$\leq 10^2$	<100	<100
	総複合酵母／カビの数 –TYMC (CFU/g)	$\leq 10^1$	<10	<10
	緑膿菌の非存在	１ｇ中に存在しない	非存在	非存在
	黄色ブドウ球菌の非存在	１ｇ中に存在しない	非存在	非存在

[1] 開発時の仕様；　ND: <0.3% (報告閾値)

【００８５】

熟成サンプルでは低いゲンタマイシン分析値（９２．５％　ＬＣ）が観察されたが、それでも、この製品の期待される貯蔵寿命の範囲内であった。該試験により、ゲンタマイシン、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びポサコナゾール耳用懸濁液が、ＨＤＰＥボトルに入れられて計画された長期保存条件（３０℃／６５％ＲＨ）で貯蔵された場合、初回使用後及び貯蔵寿命後、最大３ヶ月間安定であることが示された。

【００８６】

加速安定性データに基づいて、３６ヶ月の貯蔵寿命が予想される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/086649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/496 A61K31/58 A61K31/7036 A61K9/00 A61P31/04
A61P31/10
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "Mometamax", Merck Animall Health, 31 December 2016 (2016-12-31), XP093030282, Retrieved from the Internet: URL:https://www.merck-animal-health-usa.com/channel-content/species/canine/mometamax-otic-suspension [retrieved on 2023-03-09] Title; page 2 Indications; page 2, column 2 Dosage and Administration; page 2, column 3 ----- -/--	1-19

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 March 2023	24/03/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rodrigues Neibecker

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/086649

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Intervet Inc: "Compendium of Veterinary Products -Posatex Otic Suspension (MERCK ANIMAL HEALTH) Label Label Use/Dose Use/Dose Posatex Otic Suspension", Merck Animal Health, 28 February 2019 (2019-02-28), pages 1-2, XP093030301, Retrieved from the Internet: URL:https://merckusa.cvpservice.com/product/basic/view/1047303 [retrieved on 2023-03-09] Title, Description, Indications, Dosage and Administration; page 1	1-19
X,P	Anonymous: "MSD Animal Health Receives Positive CVMP Opinion for MOMETAMAX ULTRA Ear Drops, Suspension for Dogs - Corporate Home Page - MSD Animal Health", MSD Animal Health, 22 October 2022 (2022-10-22), XP093030310, Retrieved from the Internet: URL:https://www.msd-animal-health.com/2022/10/24/msd-animal-health-receives-positive-cvmp-opinion-for-mometamax-ultra-ear-drops-suspension-for-dogs/ [retrieved on 2023-03-09] page 1 title page 1, paragraph 3 page 2, paragraph 1	1-19
A	PATERSON S.: "Topical ear treatment - options, indications and limitations of current therapy : Topical ear treatment", JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE, vol. 57, no. 12, 16 October 2016 (2016-10-16), pages 668-678, XP93030428, Hoboken, USA ISSN: 0022-4510, DOI: 10.1111/jsap.12583 Retrieved from the Internet: URL:https://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1111%2Fjsap.12583> page 671, right-hand column page 672	1-19

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　47/44　(2017.01)		Ａ６１Ｋ	47/44	
Ａ６１Ｋ　47/32　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/32	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　安藤 健司
(74)代理人　100183519
弁理士　櫻田 芳恵
(74)代理人　100196483
弁理士　川嵜 洋祐
(74)代理人　100160255
弁理士　市川 祐輔
(74)代理人　100216839
弁理士　大石 敏幸
(74)代理人　100228980
弁理士　副島 由加里
(74)代理人　100151448
弁理士　青木 孝博
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬 吉和
(74)代理人　100127812
弁理士　城山 康文
(72)発明者　マーティン，シャロン・クルーズ
アメリカ合衆国、ニュージャージー・０７０６５、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者　ウェインガーテン，アラン
アメリカ合衆国、ニュージャージー・０７９４０、マディソン、ジラルダ・ファームズ・２
(72)発明者　フリーハーフ，キース
アメリカ合衆国、ニュージャージー・０７９４０、マディソン、ジラルダ・ファームズ・２
(72)発明者　ティリー，ジュリアン
アメリカ合衆国、ニュージャージー・０７９４０、マディソン、ジラルダ・ファームズ・２

Ｆターム（参考）　4C076　AA22 BB26 CC32 EE03G EE51
4C086　AA01 AA02 BC60 DA12 EA09 GA02 GA12 MA03 MA05 MA23
MA55 NA05 NA14 ZB35 ZC75