



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 320 360**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05786782 .2**

⑯ Fecha de presentación : **10.08.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1776109**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

⑭ Título: **Formulación farmacéutica que comprende un antibiótico, un triazol y un corticosteroide.**

⑩ Prioridad: **13.08.2004 US 601475 P**

⑬ Titular/es: **Schering-Plough Ltd.**
Weystrasse 20, P.O. Box
6000 Lucerne 6, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **21.05.2009**

⑭ Inventor/es: **Huq, Abu;**
Weingarten, Allan, J. y
Simmons, Robert, D.

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **21.05.2009**

⑬ Agente: **Ungría López, Javier**

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica que comprende un antibiótico, un triazol y un corticosteroide.

5 **Antecedentes de la invención**

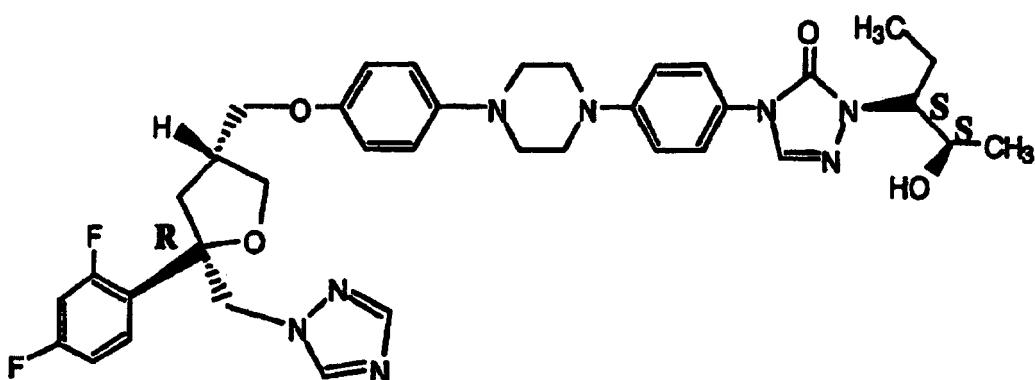
La suspensión ótica Otomax® contiene sulfato de gentamicina, USP; valerato de betametasona, USP y clotrimazol, USP. La suspensión ótica Mometamax® contiene sulfato de gentamicina, USP, clotrimazol, USP y furoato de mometasona monohidrato.

10 Existe un problema con estos productos con respecto al potencial para ototoxicidad debido a los aminoglucósidos que se usan a menudo en dichos productos. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos productos combinados para el tratamiento de infecciones en animales que no padecen estas enfermedades.

15 **Sumario de la invención**

Por consiguiente, se describen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una infección en un animal que comprende orbifloxacina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad antifúngicamente eficaz del compuesto representado por la fórmula estructural química I que comprende:

20



25

30

35

furoato de mometasona monohidrato y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicha composición es una suspensión.

40

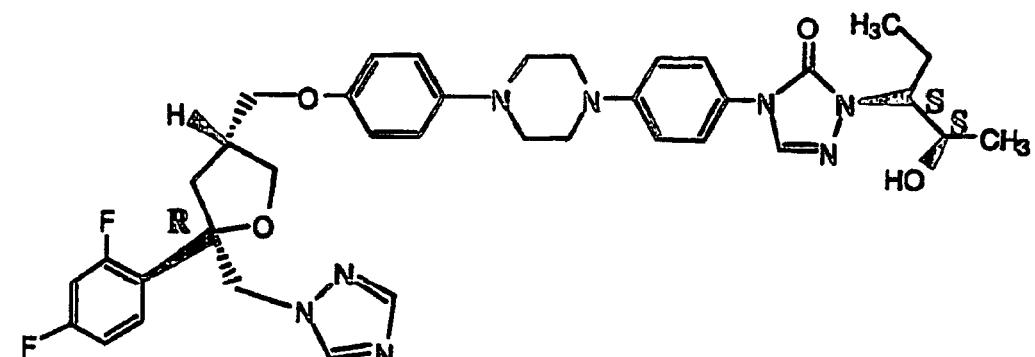
Se describen también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una infección en un animal que comprende orbifloxacina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad antifúngicamente eficaz de un compuesto de triazol farmacéutico aceptable, furoato de mometasona monohidrato y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicha composición es una suspensión.

45

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección en un animal que comprende orbifloxacina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad antifúngicamente eficaz del compuesto representado por la fórmula estructural química que comprende:

50



55

60

65

furoato de mometasona monohidrato y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición es una suspensión.

El furoato de mometasona monohidrato es una hormona esteroidea sintética de la familia de los glucocorticoides. Las hormonas glucocorticoides son agentes anti-inflamatorios potentes. Muestra también acciones antipruríticas y vasoconstrictoras. Se usa por vía tópica en el tratamiento de dermatosis sensibles a corticosteroides tales como psoriasis y dermatitis atópica. El furoato de mometasona, el componente activo de la loción, crema, y pomada ELOCON®, 5 es un corticosteroide anti-inflamatorio que tiene el nombre químico, 9,21-dicloro-11(beta),17dihidroxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17-(2furoato). Es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en metanol, etanol, e isopropanol; soluble en acetona y cloroformo; y francamente soluble en tetrahidrofurano. Su coeficiente de reparto entre octanol y agua es mayor de 5000. La mometasona puede existir en diversas formas hidratadas, cristalinas y enantioméricas, por ejemplo, en forma de monohidrato. Este producto está disponible en Schering-Plough 10 Corporation, Kenilworth, New Jersey. El furoato de mometasona monohidrato puede estar presente en cantidades de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1%, preferiblemente de aproximadamente el 0,1%. Otros corticosteroides para uso en la presente invención incluyen dexametasona, butoxicart, rofleponida, budesonida, deflazacort, ciclesonida, fluticasona, beclometasona, beta-metasona, fluocinolona, prednisona, prednisolona, loteprednol o triamcinolona.

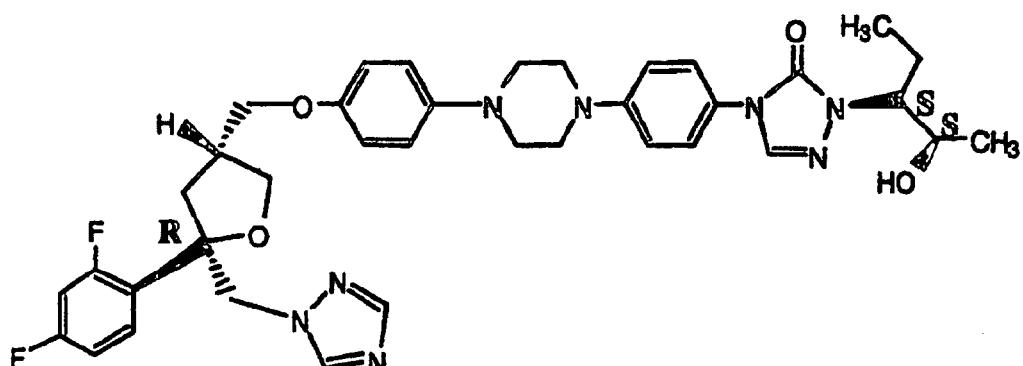
15 Esta invención también se refiere a formulaciones estables que contienen una cantidad antifúngicamente eficaz del compuesto micronizado representado por la fórmula estructural química I:

20

25

30

35



35

La Patente de Estados Unidos N° 5.661.151 describe el compuesto de fórmula I y su potente actividad antifúngica contra un amplio intervalo de hongos tales como *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, y otros hongos oportunistas. Las Patentes de Estados Unidos N° 5.834.472 y 5.846.971, describen composiciones farmacéuticas orales en 40 forma de cápsula del compuesto de fórmula estructural I recubierta sobre perlas inertes junto con un aglutinante. Este producto está disponible en Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey. El posaconazol puede estar presente en cantidades de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 1%, preferiblemente de aproximadamente el 0,11%.

45 Otros compuestos anti-fúngicos de triazol para uso en la presente invención incluyen voriconazol, quetoconazol, fluconazol, itraconazol, saperconazol, neticonazol, oxiconazol, isoconazol, sulconazol, tercanazol, toconazol, y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 La orbifloxacina es un potente agente antibacteriano sintético, de amplio espectro, clasificado como un derivado del ácido quinolona carboxílico. Es seguro y eficaz para la gestión de enfermedades en perros y gatos asociadas con bacterias susceptibles a orbifloxacina. Las quinolonas y los derivados de las mismas útiles en la práctica de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, orbifloxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, enoxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, marbofloxacina, enrofloxacina, ibafloxacina, garenoxacina, T-3811M1, T-3811M4, T3811 M6, gatifloxacina, gemifloxacina, morofloxacina, difloxacina, rufloxacina, pradofloxacina y mesilato de trovafloxacina y/o metabolitos de las mismas. Otras quinolonas útiles en la práctica de la presente invención se describen en el documento WO 96/16055 publicado el 30 de mayo de 1996; Patente de Estados Unidos N° 5.104.868 expedida el 14 de abril de 1992; Patente de Estados Unidos N° 5.496.947 expedida el 5 de marzo de 1996; Patente de Estados Unidos N° 5.498.615 expedida el 12 de marzo de 1996; Patente de Estados Unidos N° 5.770.597 expedida el 23 de junio de 1998; Patente de Estados Unidos N° 5.840.333 expedida el 24 de noviembre de 1998; Patente de Estados Unidos N° 5.672.600 expedida el 30 de septiembre de 1997; Patente de Estados Unidos N° 5.491.139 expedida el 13 de febrero de 1996; Patente de Estados Unidos N° 5.530.118 expedida el 25 de junio de 1996; y Patente de Estados Unidos N° 5.646.163 expedida el 8 de julio de 1997, todas ellas incorporadas a este documento por referencia.

65 Los compuestos de quinolona útiles en la práctica de la presente invención comprenden de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 30% en peso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Preferiblemente, los compuestos de quinolona útiles en la práctica de la presente invención comprenden de aproximadamente el

ES 2 320 360 T3

0,1% a aproximadamente el 10% en peso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Más preferiblemente, los compuestos de quinolona útiles en la práctica de la presente invención comprenden de aproximadamente el 0,5% al 5% en peso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

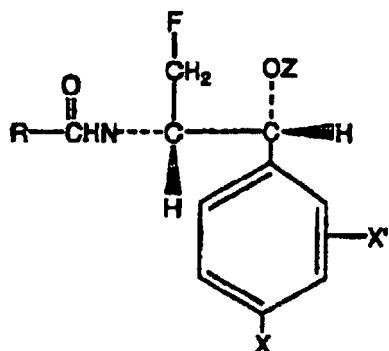
5 La orbifloxacina puede estar presente en cantidades de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, preferiblemente de aproximadamente el 1%.

10 Se ha mostrado que los análogos de antibióticos que contienen flúor cloranfenicol y tianfenicol tienen actividad antibiótica, tanto contra organismos sensibles a como resistentes a cloranfenicol y tianfenicol. Véase Schafer, T.W. *et al.*, "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloranfenicol and Tiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties," en CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11TH ICC AND THE 19TH ICAAC AMERICA SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-448. Los ejemplos de dichos compuestos y los métodos para su fabricación, se describen y reivindican en la Patente de Estados Unidos Nº 4.235.892. La profesión médica cada vez está más preocupada por la transferencia de resistencia bacteriana a los seres humanos cuando se administra al ganado antibióticos útiles para el tratamiento humano. Como el grupo cloranfenicol de antibióticos se usa infrecuentemente ahora para tratar seres humanos, sus derivados son particularmente apropiados para uso veterinario. Son de particular interés los derivados 3-fluoro, 3-desoxi que tienen la siguiente Fórmula II:

20

FÓRMULA II

25



30

35

donde R es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en metilo o etilo o un derivado halogenado del mismo, dihalogenodeuteriometilo, 1-halogeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalogeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmethyl;

40

cada uno de X y X' es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 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 , halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo sustituido con halógeno, NO_2 , R_1 , OR_1 , PO_2R_1 , CONHR_1 , NHR_1 , NR_1R_2 , CONR_1R_2 o OCOR_1 , donde cada uno de R_1 y R_2 es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo; y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarburocarboxílico (preferiblemente un ácido hidrocarburodicarboxílico) que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un amino-ácido hidrocarburocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo.

50

55

Entre los grupos halogenados contemplados para el resto R en la Fórmula II se incluyen los grupos mono-, di- y tri-fluoro, mono-, di- y tri-cloro-, mono- y di-bromo-, y yodo-metilo así como los grupos mono- y di-fluoro-, mono- y di-cloro-, mono- y di-bromo-, y yodoetilo en los que los sustituyentes halógeno están preferiblemente sobre el carbono alfa respecto a la función carbonilo. Se incluyen también grupos dihalogenoalquilo mixtos en los que ambos halógenos se unen preferiblemente por el carbono alfa a los grupos carbonilo, por ejemplo, grupos tales como fluorocloro-, fluorobromo-, y clorobromo-metilo y -etilo, así como los grupos trihalogeno-metilo tales como diclorofluoro- y difluoroclorometilo.

60

Entre los compuestos de Fórmula II se incluyen también los derivados de éster, por ejemplo 1-hidrocarburocarboxilatos de Fórmula II en la que Z es un grupo acilo de un ácido hidrocarburocarboxílico que tiene hasta 16 átomos de carbono que puede ser saturado, insaturado, de cadena lineal o de cadena ramificada, alifático, cíclico, cílico-alifático, aromático, aril-alifático, o alquil-aromático y puede estar sustituido con hidroxi, alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, carboxilo, NO_2 , NHR_1 , NR_1R_2 , SR_1 , SOR_1 , o halógeno, donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente.

65

Otros derivados éster antibacterianamente activos de Fórmula II son aquéllos en los que Z es un grupo acilo de un aminoácido que contiene hasta 12 átomos de carbono que puede ser saturado, insaturado, de cadena lineal, de cadena ramificada o cílico, que puede contener grupos aromáticos y que puede estar sustituido con grupos hidroxilo.

ES 2 320 360 T3

Los derivados éster preferidos incluyen aquellos procedentes de hidrocarburocarboxilatos dibásicos, por ejemplo los ésteres 1-succinato y 1-palmitato, que proporcionan sales catiónicas solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales sódicas o potásicas así como sales con amina, por ejemplo trimetilamina.

5 Se prefieren también los derivados éster de aminoácidos que proporcionan sales de adición de ácidos solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, con ácidos minerales u orgánico, por ejemplo las sales de adición de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido succínico.

Como se usa en este documento la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye, por lo tanto, sales en 10 las que el hidrógeno ácido en los ésteres de hidrocarburocarboxilato dibásicos de esta invención se sustituye por un catión (por ejemplo, D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propil hemisuccinato sódico) así como sales en las que el hidrógeno ácido forma una sal de adición de ácidos con un amino (por ejemplo, la sal N-trimetilamina de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propil hemisuccinato). Se incluyen también las sales de adición de ácidos formadas entre ácidos minerales u orgánicos y la amina en los ésteres de aminoácido de los compuestos de 15 Fórmula II (por ejemplo, clorhidrato de D-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propil glicinato).

Entre las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los ésteres de hidrocarburocarboxilato dibásicos incluidos en la Fórmula II están las sales de metales alcalinos y alcalinotréos (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, aluminio) y las sales con una amina tal como trialquilaminas, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, 20 N,N'-dibenciletilenodiamina, N-alquil(inferior)piperidinas (por ejemplo, N-etylpiridina), y N-metil glucamina.

Preferiblemente, R es un derivado halogenado de metilo o etilo, Z es un hidrógeno, X es fenilo, COR₁, o SO₂R₁, R₁ es metilo, y X' es hidrógeno. Más preferiblemente R es CHCl₂ o CHF₂.

25 Un compuesto antibiótico preferido es florfenicol (D-(treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol). Otro compuesto antibiótico preferido es D-(treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Los procesos para la fabricación de estos compuestos antibióticos preferidos, y los intermedios útiles en dichos procesos, se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.311.857; 4.582.918; 4.973.750; 4.876.352; 5.227.494; 4.743.700; 5.567.844; 5.105.009; 5.382.673; 5.352.832; y 5.683.361.

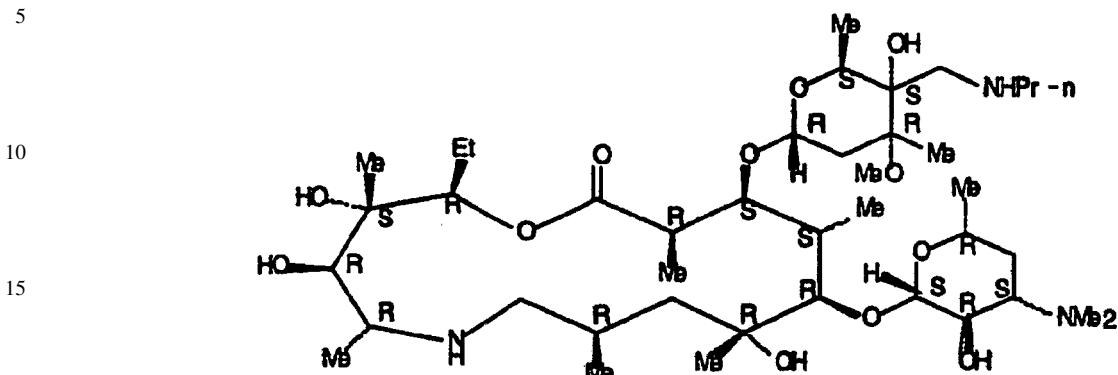
30 También son antibióticos preferidos las tetraciclinas. Se prefieren particularmente clorotetraciclina y oxitetraciclina.

En la presente invención se pueden usar también compuestos tales como amoxicilina, ampicilina, ampicilina trihidrato, ampicilina sódica, apalcilina, aspoxicilina, azlocilina, bacampicilina, carbenicilina, carbenicilina sódica, carfecilina, carindacilina, ciclecicina, cloxacilina sódica, cloxacilina benzatina, dicloxacilina, dicloxacilina sódica, flu-cloxacilina, hetacilina, lenampicilina, mecilinaam, metampicilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, nafcilina sódica, oxacilina, ácido penicílico, penicilina G, penicilina G benzatina, penicilina G potásica, penicilina G sódica, penicilina V, feneticilina, feneticilina potásica, piperacilina, piperacilina sódica, pivampicilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, ticarcilina, cefaclor, cefadroxilo, cefadroxilo monohidrato, cefamandol, cefamandol de litio, nanfato de cefamandol, cefamandol sódico, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefazolina sódica, cefalidina, cefdinir, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenam, cefmenoxima, cefmetazol sódica, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, cefoperazona sódica, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotaxima sódica, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpimizol sódico, cefpiramida, cefpirome, cefpodoxima, cefprozil, cefquinome, cefroxadina, cefsulodin, cefsulodin sódico hidrato, ceftazidime, ceftazidime pentahidrato, ceftezol, ceftibuten, ceftioleno, ceftizoxima, ceftriaxona, sal disódica de ceftriaxona, ceftriaxona sódica, cefuroxima, cefuzonam, cefacetile, cefalexin, cefaloridina, cefalosporina C, cefalotina, cefalotina sódica, cefapirina, cefapirina sódica, cefradina, loracarbef, cefbuperazona, cefoxitina, cefoxitina sódica, cefminox, cefmetazol, cefotetan, solos o en combinación con inhibidores de beta lactamasa tales como ácido clavulánico, clavulanato potásico, sulbactam, ácido yodopenicilánico, ácido 6-bromopenicilánico, ácidos olvánicos, y 50 tazobactam.

También se pueden usar en la presente invención antibióticos macrólidos tales como azitromicina, brefeldina, clavritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, etil succinato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, quitasamicina y tulatromicina.

55 Otro compuesto antibiótico preferido es tilmicosina. La tilmicosina es un antibiótico macrólido que se define químicamente como 20-dihidro-20-desoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiridin-1-il)-desmicosina y que se describe e informa en la Patente de Estados Unidos N° 4.820.695. En la Patente de Estados Unidos N° 4.820.695 también se describe una formulación acuosa, inyectable, que comprende un 50% (en volumen) de propilenglicol, un 4% (en volumen) de alcohol bencílico, y de 50 a 500 mg/ml de ingrediente activo. La tilmicosina puede estar presente como la base o como un fosfato. Se ha encontrado que la tilmicosina es útil en el tratamiento de infecciones respiratorias, particularmente infecciones por *Pasteurella haemolytica* en ganado cuando se administra por inyección durante un periodo de tratamiento de 4 días.

Otro antibiótico adecuado para uso en la presente invención es tulatromicina. La tulatromicina tiene la siguiente estructura química:



La tulatromicina pueden identificarse como 1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona, 13-[[2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-C-[(propilamino)metil]- α -L-ribo-hexopiranosil]oxi]-2-ethyl-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi], (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). La tulatromicina puede prepararse de acuerdo con los procedimientos mostrados en la Publicación de Estados Unidos N° 2003/0064939 A1, que se incorpora como referencia en su totalidad. La tulatromicina puede estar presente en formas de dosificación inyectables a niveles de concentración que varían de aproximadamente el 5,0% a aproximadamente el 70% en peso. La tulatromicina se administra más deseablemente en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,2 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 200 mg/kg/día en dosis individuales o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día), y más preferiblemente 1,25, 2,5 o 5 mg/kg una o dos veces a la semana, aunque necesariamente ocurrirán variaciones dependiendo de la especie, peso y estado del sujeto que se está tratando. La tulatromicina puede estar presente en formas de dosificación inyectables a niveles de concentración que varían de aproximadamente el 5,0% a aproximadamente el 70% en peso.

Hay cinco razones por las que este producto ótico que está destinado a usarlo en animales de compañía es novedoso. El antibiótico fluoroquinolona (orbifloxacina) no se ha usado en este tipo de producto previamente (aunque está disponible en los estados miembro en forma de comprimido para el tratamiento de infecciones del tracto urinario en perros). Además, el antibiótico habitual en esta clase de medicinas es gentamicina (u otros aminoglucósidos) que se han asociado con una mayor frecuencia de sordera, particularmente en perros. Por lo tanto, puede esperarse que este producto tenga un mejor perfil de seguridad.

El fármaco anti-inflamatorio preferiblemente es mometasona. Es el primero en la clase de los corticosteroides. Por lo tanto, se espera que este producto sea más seguro que otras preparaciones corticosteroides tópicas usadas actualmente en medicina veterinaria.

El fármaco antifúngico preferiblemente es posaconazol, un fármaco con 10-400x la actividad antifúngica de los compuestos antifúngicos tradicionales usados en medicina veterinaria tales como clotrimazol, miconazol, nistatina. Será el primer uso de un triazol antifúngico en medicina veterinaria. La combinación para este producto ótico propuesto es nueva. El producto requiere sólo una aplicación al día. En resumen, la justificación para el uso del procedimiento centralizado es:

- 50 • Nuevo antibiótico en una preparación ótica sin la ototoxicidad de los aminoglucósidos usados a menudo en dichos productos;
- 55 • Nuevo corticosteroide, con un mejor perfil de seguridad cuando se compara con otros corticosterooides usados en preparaciones óticas;
- 60 • Potente fármaco anti-fúngico de triazol;
 - Nueva combinación de los tres fármacos descritos anteriormente;
 - Una sola aplicación diaria.

Pueden añadirse otros ingredientes inertes a la presente composición, según se deseé. Dichos ingredientes incluyen conservantes, agentes quelantes, antioxidantes y estabilizadores. Los conservantes ejemplares incluyen p-hidroxibenzoato de metilo (metilparabén) y p-hidroxibenzoato de propilo (propilparabén). Los agentes quelantes ejemplares incluyen edetato sódico. Los antioxidantes ejemplares incluyen hidroxianisol butilado y monotioglicerol sódico.

ES 2 320 360 T3

Para preparar las composiciones en suspensión de la presente invención, el vehículo o vehículos o una parte del vehículo o vehículos, se añade al recipiente de combinación, seguido de los excipientes restantes y los compuestos activos. Los aditivos, tales como aquellos indicados anteriormente, pueden incluirse también en el recipiente y mezclarse en la formulación (el orden de adición no es crítico).

5 Las composiciones pueden administrarse una vez al día o dividirse en múltiples dosis. A menudo, será suficiente una sola dosis para tratar la infección. En algunas circunstancias se requerirá una dosis seguida de una segunda dosis 48 horas después para tratar al animal. Como alternativa, la medicación puede administrarse una vez al día durante hasta 10 7 días. La dosis precisa dependerá de la fase y la gravedad de la infección, la susceptibilidad del organismo infectante para la composición, y las características individuales de la especie animal que se está tratando, como entenderá un especialista habitual en la técnica.

Como se ha indicado anteriormente, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, 15 resinas, cargas, aglutinantes, lubricantes, disolventes, emolientes, disgregantes, co-disolventes, tensioactivos, conservantes, sistemas tampón, colorantes de calidad farmacéutica o pigmentos, y agentes potenciadores de la viscosidad.

Los sistemas tampón preferidos incluyen, aunque sin limitación, NaOH, ácido acético, bórico, carbónico, fosfórico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, láctico, glicérico, glucónico, glutárico y glutámico y sus sales de sodio, 20 potasio y amonio. La composición farmacéutica de la presente invención generalmente contiene del 0,1% al 20% de sistemas tampón.

Los tensioactivos preferidos incluyen, aunque sin limitación, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitano, 25 monoalquil éteres de polioxietileno, monoésteres de sacarosa y ésteres y éteres de lanolina, sales de alquil sulfato, sales de sodio, potasio, y amonio de ácidos grasos.

Los conservantes preferidos incluyen, aunque sin limitación, fenol, ésteres de alquilo de ácido parahidroxibenzoico, ácido sóblico, y metilparabén, ácido o-fenilfenol benzoico y las sales de los mismos, clorobutanol, alcohol 30 bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúrico, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metil parabén, y propil parabén. Se prefiere particularmente el ácido sóblico. Las composiciones de la presente invención generalmente incluyen del 0,01% al 5% de conservantes.

Los agentes potenciadores de la viscosidad preferidos incluyen, aunque sin limitación, metilcelulosa, carboximeticelulosa sódica, hidroarilpropil-metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, carbómero, povidona, goma arábiga, goma guar, goma de xantano y tragacanto. Se prefieren particularmente metilcelulosa, carbómero, goma de xantano, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa sódica, y silicato de magnesio y aluminio. Las composiciones de la presente invención incluyen del 0,1% al 5% de agentes de viscosidad.

Un agente espesante particularmente preferido es Plastibase 50 W: está disponible en Bristol-Myers Squibb, Plastibase® 50 W contiene un 5% de polietileno en aceite mineral al 95%. El polietileno es un hidrocarburo inerte 40 con un alto peso molecular y un alto punto de fusión. Se usa como un agente espesante para aumentar la viscosidad del aceite mineral. Otros agentes espesantes preferidos incluyen polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietil celulosa, laponita y éteres de sales de celulosa solubles en agua tales como carboximetilcelulosa sódica y carboximetil hidroxietil celulosa sódica. Pueden usarse también gomas naturales tales como goma karaya, goma de xantano, goma arábiga, y goma de tragacanto. El silicato de magnesio y aluminio coloidal o la sílice finamente dividida pueden usarse 45 como parte del agente espesante para mejorar adicionalmente la textura.

Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente incluyen un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Pueden incluirse solución salina fisiológica, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polielenglicol. Dichas composiciones y preparaciones generalmente contienen al menos un 0,1% en peso del compuesto.

Una clase preferida de agente espesante o de gelificación o de suspensión incluye una clase de homopolímeros reticulantes de ácido acrílico con un alquil éter de pentaeritritol o un alquil éter de sacarosa, o carbómeros. Los carbómeros están disponibles en el mercado en B.F. Goodrich como la serie Carbopol®. Los carbopoles particularmente preferidos incluyen Carbopol 934, 940, 941, 956, y mezclas de los mismos. Los copolímeros de monómeros de lactida y glicolida, teniendo el copolímero un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000 (media en número), son útiles para suministrar los compuestos activos. Estos polímeros se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.198.220, expedida el 30 de marzo de 1993 y la Patente de Estados Unidos N° 5.242.910, 55 expedida el 7 de septiembre de 1993, ambas de Damani, y la Patente de Estados Unidos N° 4.443.430, de Mattei, expedida el 17 de abril de 1984.

Pueden usarse agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15%, preferiblemente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10%, más preferiblemente de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 8%, en peso de la composición total. Pueden usarse mayores concentraciones para sellos, geles 60 no abrasivos y geles subgingivales.

Las composiciones de la presente invención pueden contener, opcionalmente, lactosa, manitol, sorbitol, fosfato cálcico tribásico, fosfato cálcico dibásico, azúcar compresible, almidón, sulfato cálcico, dextro celulosa y celulosa

ES 2 320 360 T3

microcristalina, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, almidón glicolato sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, y celulosa microcristalina, goma arábiga, tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, gelatina, povidona, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, y metilcelulosa.

5

La presente invención se describe más particularmente en el siguiente ejemplo que pretende ser únicamente ilustrativo ya que numerosas modificaciones y variaciones al mismo resultarán evidentes para los especialistas en la técnica.

10 Ejemplo 1

10

Ingrediente	mg/g
Orbifloxacina micronizada	10,0*
Furoato de mometasona monohidrato micronizado	1,0**
Posaconazol micronizado	1,0***
Aceite mineral USP (40 centistokes)	685,0
Gel de Hidrocarburo Plastificado - Base de Pomada (Plastibase 50W)	c.s. hasta 1,0 g****

15

20

25

30

35

40

45

50

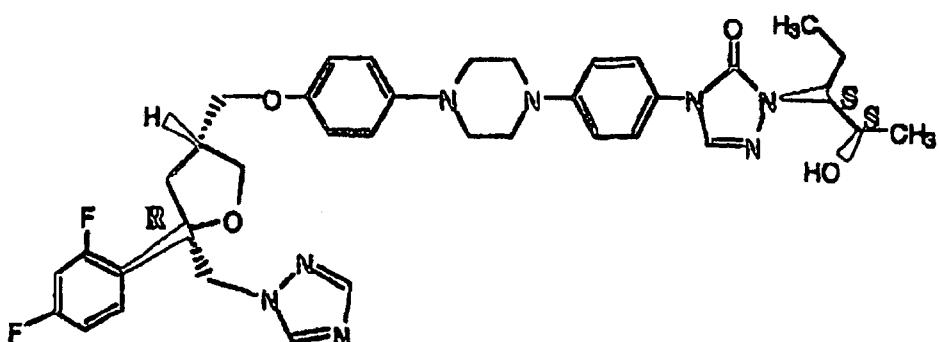
55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección ótica en un animal que comprende orbifloxacin o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad antifúngicamente eficaz de un compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable, furoato de mometasona monohidrato y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicha composición es una suspensión.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el furoato de mometasona monohidrato está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01%.
- 15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la orbifloxacin está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,1%.
- 20 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable presente en una cantidad antifúngicamente eficaz está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01%.
- 25 5. La composición, de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable presente en una cantidad antifúngicamente eficaz es posaconazol.
- 30 6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección en un animal que comprende orbifloxacin o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad antifúngicamente eficaz del compuesto representado por la fórmula estructural química I que comprende:



40 furoato de mometasona monohidrato y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicha composición es una suspensión.

45 7. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 6, en las que el furoato de mometasona monohidrato está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01%.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la orbifloxacin está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,1%.

50 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable representado por la fórmula estructural química I presente en una cantidad antifúngicamente eficaz está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01%.

55 10. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección en un animal que comprende un antibiótico o una de sus sales farmacéuticamente estables; una cantidad antifúngicamente eficaz de un compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable, un corticosteroide y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicha composición es una suspensión.

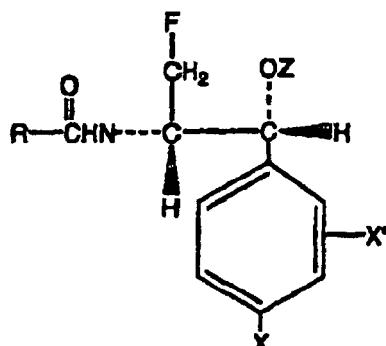
60 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el corticosteroide se selecciona entre el grupo que consiste en mometasona, furoato de mometasona, furoato de mometasona monohidrato, dexametasona, butoxicart, rofleponida, budesonida, deflazacort, ciclesonida, fluticasona, beclometasona, loteprednol, triamcinolona, betametasona, fluocinolona, prednisona, prednisolona y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el corticosteroide es furoato de mometasona monohidrato y en la que el furoato de mometasona monohidrato está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01%.

ES 2 320 360 T3

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el antibiótico es un antibiótico de quinolona y en la que el antibiótico de quinolona está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,1%.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el antibiótico de quinolona se selecciona entre el grupo que consiste en orbifloxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, enoxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, marbofloxacina, ibafloxacina, garenoxacina, T-3811M1, T-3811M4, T3811M6, gatifloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina, difloxacina, rufloxacina, pradofloxacina y mesilato de trovafloxacina y/o metabolitos de los mismos.
- 15 10 15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicho antibiótico de quinolona es orbifloxacina.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable presente en una cantidad antifúngicamente eficaz está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 0,01%.
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la cantidad antifúngicamente eficaz de un compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en voriconazol, quetocanazol, fluconazol, itraconazol, saperconazol, neticonazol, oxiconazol, isoconazol, sulconazol, tioconazol y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de triazol farmacéuticamente aceptable presente en una cantidad antifúngicamente eficaz es posaconazol.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el antibiótico se selecciona entre el grupo que consiste en amoxicilina, ampicilina, ampicilina trihidrato, ampicilina sódica, apalcilina, aspoxicilina, aziocilina, bacampicilina, carbenicilina, carbenicilina sódica, carfecilina, carindacilina, ciclacilina, cloxacilina sódica, cloxacilina benzatina, dicloxacilina, dicloxacilina sódica, flucloxacilina, hetacilina, lenampicilina, mecilinaam, metampicilina, metilicina, meziocilina, nafcilina, nafcilina sódica, oxacilina, ácido penicílico, penicilina G, penicilina G benzatina, penicilina G potásica, penicilina G sódica, penicilina V, feneticilina, feneticilina potásica, piperacilina, piperacilina sódica, pivampicilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, ticarcilina, cefaclor, cefadroxilo, cefadroxilo monohidrato, cefamandol, cefamandol de litio, nanfato de cefamandol, cefamandol sódico, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefazolina sódica, cefalidina, cefdinir, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenam, cefmenoxima, cefmetazol sódico, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, cefoperazona sódica, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotaxima sódica, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpimizol sódico, cefpiramida, cefpirome, cefpodoxima, cefprozil, cefquinome, cefroxadina, cefsulodin, cefsulodin sódico hidrato, ceftazidime, ceftazidime pentahidrato, ceftezol, ceftibuten, ceftiofeno, ceftizoxima, ceftriaxona, sal disódica de ceftriaxona, ceftriaxona sódica, cefuroxima, cefuzonam, cefacetile, cefalexin, cefaloridina, cefalosporina C, cefalotina, cefalotina sódica, cefapirina, cefapirina sódica, cefradina, loracarbef, cefbuperazona, cefoxitina, cefoxitina sódica, cefminox, cefmetazol, cefotetan, en solitario o junto con inhibidores de beta lactamasa tales como ácido clavulánico, clavulanato potásico, sulbactam, ácido yodopenicilánico, ácido 6-bromopenicilánico, ácidos olvánicos, y tazobactam.
20. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 10, en las que el antibiótico se selecciona entre el grupo que consiste en antibióticos tales como azitromicina, brefeldina, claritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, etil succinato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, quitasamicina y tulatromicina.
21. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el antibiótico se selecciona entre el grupo que consiste en derivados 3-fluoro, 3-desoxi que tienen la siguiente fórmula II:

FÓRMULA II



donde R es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en metilo o etilo o un derivado halogenado del mismo, dihalogenodeuteriometilo, 1-halogeno-1-deuterioetilo, 1,2-dihalogeno-1-deuterioetilo, azidometilo y metilsulfonilmetilo;

ES 2 320 360 T3

5 cada uno de X y X' es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en NO₂, SO₂R₁, SOR₁, SR₁, SONH₂, SO₂NH₂, SONHR₁, SO₂NHR₁, COR₁, OR₁, R₁, CN, halógeno, hidrógeno, fenilo, y fenilo sustituido con halógeno, NO₂, R₁, OR₁, PO₂R₁, CONHR₁, NHR₁, NR₁R₂, CONR₁R₂ o OCOR₁, donde cada uno de R₁ y R₂ es un miembro seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo y fenilo;

10 y Z es hidrógeno o un grupo acilo de un ácido hidrocarburocarboxílico (preferiblemente un ácido hidrocarburodicarboxílico) que tiene hasta 16 átomos de carbono o un grupo acilo de un amino-ácido hidrocarburocarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos grupos acilo.

15 22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el antibiótico es florfencol.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el antibiótico es tulatromicina.

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el antibiótico es tilmicosina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65