

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 亞布 胡克
HUQ, ABU
2. 艾倫 J 溫加爾登
WEINGARTEN, ALLAN J.
3. 羅伯特 D 賽門斯
SIMMONS, ROBERT D.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 加拿大 CANADA
3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年08月13日；60/601,475

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種治療動物感染之醫藥組合物。

【先前技術】

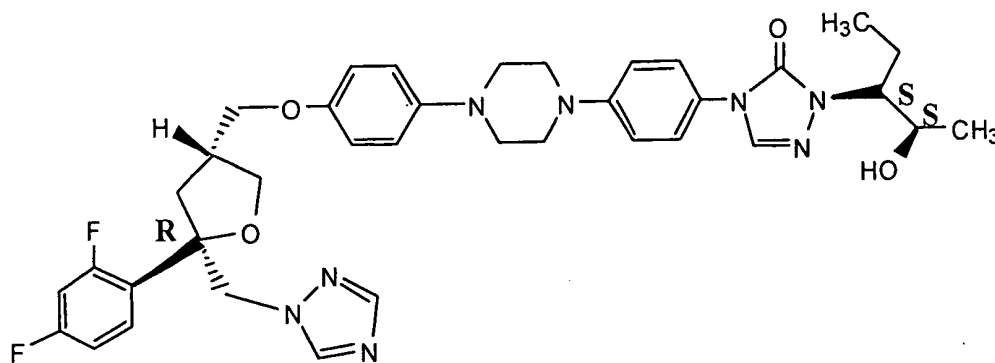
所有本文中引用之文獻之全文係以引用的方式併入本文中。Otomax[®]耳懸液劑含有硫酸健大黴素(Gentamicin Sulfate), USP、戊酸倍他米松(Betamethasone Valerate), USP及克黴唑(Clotrimazole), USP。

Mometamax[®]耳懸液劑含有硫酸健大黴素, USP、克黴唑, USP及糠酸莫米松單水合物。

由於經常用於此等產品之胺基糖苷，因此就該等產品而言存在一關於耳毒性之潛在性之問題。因此，需要用於治療動物感染且不會遭受此等缺點之新穎組合產品。

【發明內容】

因此，本發明揭示治療動物感染之醫藥組合物，其包含奧比沙星(Orbifloxacin)或其一種醫藥學上可接受之鹽；抗真菌有效量之由化學結構式I表示之化合物，該化合物包含：



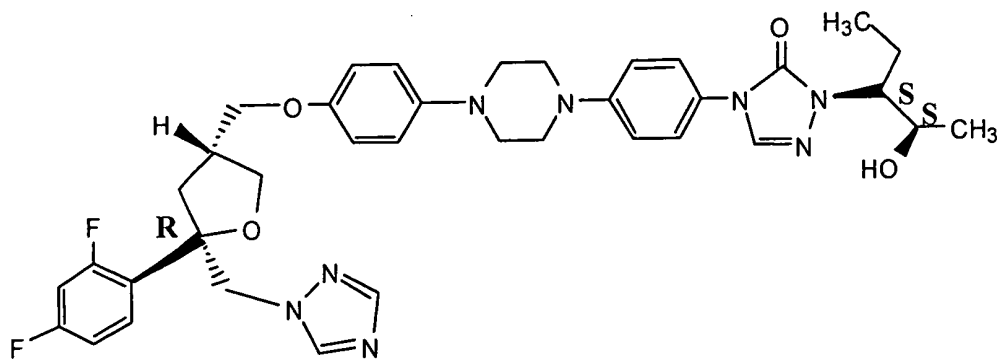
糠酸莫米松單水合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑，

其中該組合物為懸浮液。

亦揭示治療動物感染之醫藥組合物，其包含奧比沙星或其醫藥學上可接受鹽類中之一者；抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物、糠酸莫米松單水合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中該組合物為懸浮液。

【實施方式】

本發明係針對一種治療動物感染之醫藥組合物，其包含奧比沙星或其一種醫藥學上可接受鹽類；抗真菌有效量之由化學結構式I表示之化合物，該化合物包含：

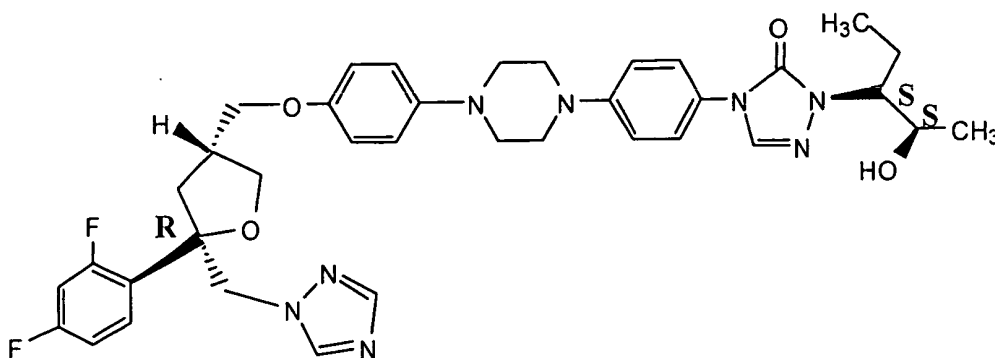


糠酸莫米松單水合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中該組合物為懸浮液。

糠酸莫米松單水合物為糖皮質激素家族中之合成類固醇激素。糖皮質激素為有效的抗發炎劑。其亦顯示止癢及血管收縮作用。其局部的用於治療諸如牛皮癬及異位性皮膚炎之皮質類固醇反應靈敏皮膚病。糠酸莫米松(ELOCON[®]洗液、乳霜及軟膏之活性組份)為抗發炎皮質類固醇，其具有化學名稱：9,21-二氯-11(β),17-二羥基-16(α)-甲基孕-1,4-二烯-3,20-二酮-17-(2糠酸鹽)。其實際上不溶於水；稍溶於

甲醇、乙醇及異丙醇；溶於丙酮及氯仿；且易溶於四氫呋喃。其在辛醇與水之間的分溶係數大於5000。莫米他松可以各種水合、結晶及鏡像異構形態存在，例如以單水合物形態存在。該產品可自 New Jersey 之 Kenilworth 的 Schering-Plough 公司購得。糠酸莫米松單水合物可以約 0.01% 至約 1%，較佳約 0.1% 之量存在。用於本發明之其它皮質類固醇包括地塞米松 (Dexamethasone)、布特可特 (Butoxycart)、羅氟奈德 (Rofleponide)、布地奈德 (Budesonide)、地氟可特 (Deflazacort)、環索奈德 (Ciclesonide)、氟替卡松 (Fluticasone)、倍氯米松 (Beclomethasone)、倍他米松 (Betamethasone)、氟輕鬆 (Fluocinolone)、強的松 (Prednisone)、潑尼松龍 (Prednisolone)、氟替潑諾 (Loteprednol) 或曲安西龍 (Triamcinolone)。

本發明進一步係關於穩定的調配物，其含有抗真菌有效量之由化學結構式 I 表示之微米化之化合物：



美國專利第 5,661,151 號揭示式 I 之化合物及其對於諸如麴菌 (Aspergillus)、念珠菌 (Candida)、隱球菌

(Cryptococcus)、鐮菌(Fusarium)及其它機緣性真菌之廣泛真菌之有效的抗真菌活性。美國專利第5,834,472號及第5,846,971號揭示用膠著劑塗佈於惰性珠粒上之結構式I化合物之口服醫藥膠囊組合物。該產品係自New Jersey之Kenilworth的Schering-Plough公司購得。普沙康唑(Posaconazole)可以約0.01%至約1%，較佳約0.11%之量存在。

用於本發明中之其它三唑抗真菌化合物包括伏立康唑(Voriconazole)、酮康唑(Ketoconazole)、氟康唑(Fluconazole)、伊曲康唑(Itraconazole)、沙康唑(Saperconazole)、奈康唑(Neticonazole)、奧昔康唑(Oxiconazole)、異康唑(Isoconazole)、硫康唑(Sulconazole)、特康唑(Tercanazole)、噻康唑(Tioconazole)，及/或其醫藥學上可接受之鹽。

奧比沙星(Orbifloxacin)為被分類為喹諾酮羧酸衍生物之有效的合成廣效性抗菌劑。其對於處理狗及貓的對奧比沙星敏感之細菌相關聯疾病是安全且有效的。適用於本發明之實務中之喹諾酮(Quinolone)及其繞射物包括(但不限於)奧比沙星、環丙沙星(Ciprofloxacin)、達氟沙星(Danofloxacin)、依諾沙星(Enoxacin)、格帕沙星(Grepafloxacin)、左氧氟沙星(Levofloxacin)、洛美沙星(Lomefloxacin)、奈啉酸(Nalidixic acid)、諾氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、司帕沙星(Sparfloxacin)、麻保沙星(Marbofloxacin)、恩諾沙星

(Enrofloxacin)、依巴沙星(Ibafloxacin)、加雷沙星(Garenoxacin)、T-3811M1、T-3811M4、T3811M6、加替沙星(Gatifloxacin)、吉米沙星(Gemifloxacin)、莫西沙星(Moxifloxacin)、雙氟沙星(Difloxacin)、蘆氟沙星(Rufloxacin)、賓氟沙星(Pradofloxacin)及曲伐沙星(Trovafloxacin)甲磺酸鹽及/或其代謝物。適用於本發明之實務中之其它喹諾酮係揭示於1996年5月30日公開之WO 96/16055；1992年4月14頒予之美國專利第5,104,868號；1996年3月5頒予之美國專利第5,496,947號；1996年3月12頒予之美國專利第5,498,615號；1998年6月23頒予之美國專利第5,770,597號；1998年11月24頒予之美國專利第5,840,333號；1997年9月30頒予之美國專利第5,672,600號；1996年2月13頒予之美國專利第5,491,139號；1996年6月25頒予之美國專利第5,530,116號；及1997年7月8頒予之美國專利第5,646,163號中，所有專利係以引用的方式併入本文中。

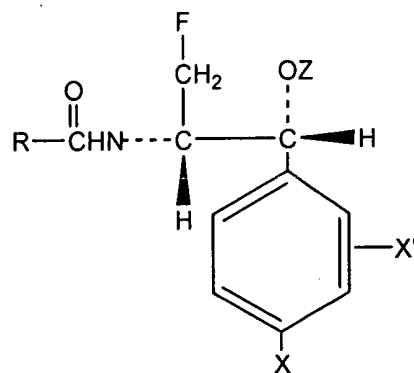
適用於本發明之實務中之喹諾酮化合物構成本發明之醫藥組合物之約0.01重量%至約30重量%。適用於本發明之實務中之喹諾酮化合物較佳構成本發明之醫藥組合物之約0.1重量%至約10重量%。適用於本發明之實務中之喹諾酮化合物更佳構成本發明之醫藥組合物之約0.5重量%至約5重量%。

奧比沙星可以約0.1%至約10%，較佳約1%之量存在。

抗生素氯黴素(chloramphenicol)及甲磺氯黴素

(thiamphenicol)之含氟類似物已顯示出具有抗菌活性，二者均與對氯黴素及甲磺氯黴素敏感且抗氯黴素及甲磺氯黴素之生物體相抵。參見第11期ICC之CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS及第19期 ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980，444-446中 Schafer, T.W.等人之"Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties"。在美國專利第4,235,892號中描述且主張該等化合物之實例及其製造方法。醫療行業變得日益關注當適用於治療人類之抗生素投與牲畜時對人類的細菌抗性之轉移。因為當前抗生素之氯黴素群係頻繁用於治療人類，所以其衍生物尤其適合牲畜使用。尤其重要者為3-氟、3-去氧衍生物。

式 I



其中R為選自由甲基或乙基或其鹵化衍生物、二鹵氟甲基、1-鹵-1-氟乙基、1,2-二鹵-1-氟乙基、疊氮甲基及甲磺醯甲基組成之群之部分；

每個X及X'為獨立地選自由NO₂、SO₂R₁、SOR₁、SR₁、

SONH₂、SO₂NH₂、SONHR₁、SO₂NHR₁、COR₁、OR₁、R₁、CN、鹵素、氫、苯基及經鹵素、NO₂、R₁、OR₁、PO₂R₁、CONHR₁、NHR₁、NR₁R₂、CONR₁R₂或OCOR₁取代之苯基組成之群之部分，其中每個R₁及R₂係獨立地選自由甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基及苯基組成之群之部分；

且Z為氫或具有高達16個碳原子之烴羧酸(較佳為烴二羧酸)之醯基或具有高達12個碳原子胺基烴羧酸之醯基；及該等醯基之醫藥學上可接受之鹽。

在式I之部分R中所涵蓋的經鹵化基團中包括單-、二-及三氟甲基、單-、二-及三氯甲基、單-及二-溴甲基、及碘甲基以及單-及二氟乙基、單-及二氯乙基、單-及二溴乙基、及碘乙基，其中此等鹵素取代基較佳在羰基官能基之α碳上。亦包括其中兩鹵素較佳與羰基之α碳結合的混合二鹵烷基，例如，諸如氟氯-、氟溴-、及氯溴甲基及氟氯-、氟溴-、及氯溴乙基之基團，及諸如二氯氟甲基及二氯氯甲基之三鹵甲基。

式I之化合物中亦包括酯衍生物，例如式I之1-烴羧酸酯，其中Z為具有高達16個碳原子之烴羧酸之醯基，其可為飽和、不飽和、直鏈或支鏈、脂族、環狀、環脂族、芳族、芳基脂族或烷基芳族且可由羥基、含有1至5個碳原子之烷氧基、羧基、NO₂、NHR₁、NR₁R₂、SR₁、SOR₁或鹵素取代，其中R₁及R₂為如上所定義。

式I之其它抗菌活性酯衍生物為彼等其中Z為含有高達12

個碳原子之胺基酸之鹽基，其可為飽和、不飽和、直鏈、支鏈或環狀，其可含有芳基且可由羥基取代。

較佳酯衍生物包括彼等衍生自例如 1-琥珀酸酯及 1-棕櫚酸酯之二元烴羧酸酯者，其提供水溶性、醫藥學上可接受之陽離子鹽，例如鈉或鉀鹽及與胺形成之鹽，例如三甲胺。亦較佳為胺基酸之酯衍生物，其提供與無機或有機酸形成之水溶性、醫藥學上可接受之酸加成鹽，例如鹽酸或硫酸或琥珀酸加成鹽。

如本文中所用之術語"醫藥學上可接受之鹽"因此包括其中本發明之二元烴羧酸酯中之酸性氫經陽離子置換之鹽(例如 D-(蘇)-1-對硝基苯-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙基半琥珀酸鈉)及其中酸性氫會與胺形成之酸加成鹽(例如 D-(蘇)-1-對硝基苯-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙基半琥珀酸 N-三甲胺鹽)之鹽。亦包括在式 I 化合物之胺基酸酯中形成於無機或有機酸與胺之間的酸加成鹽(例如 D-(蘇)-1-對硝基苯-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙基甘胺酸酯鹽酸鹽)。

包括於式 I 中之二元烴羧酸酯之醫藥學上可接受之陽離子鹽為鹼及鹼土金屬(例如鈉、鉀、鈣、鋁)之鹽及與諸如三烷基胺、普魯卡因(procaine)、二苄胺、N-苄基-β-苯乙基胺、N,N'-二苄基乙二胺、正(低碳)烷基哌啶(例如 N-乙基哌啶)及 N-甲基葡糖胺之胺形成之鹽。

R 較佳為甲基或乙基經鹵化之衍生物，Z 為氫，X 為苯基、COR₁ 或 SO₂R₁，R₁ 為甲基，且 X' 為氫。R 最佳為 CHCl₂ 或 CHF₂。

較佳抗生素化合物為氟甲磺氯黴素 (florfenicol) (D-(蘇)-1-對甲磺醯基苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙醇)。另一較佳抗生素化合物為D-(蘇)-1-對甲磺醯基苯基-2-二氯乙醯胺基-3-氟-1-丙醇。用於製造此等較佳抗生素化合物之方法及適用於此等方法之中間物係描述於美國專利第4,311,857號、第4,582,918號、第4,973,750號、第4,876,352號、第5,227,494號、第4,743,700號、第5,567,844號、第5,105,009號、第5,382,673號、第5,352,832號及第5,663,361號中。

亦較佳抗生素為四環素。尤其較佳為氯四環素 (chlorotetracycline)及土黴素 (oxytetracycline)。

亦用於本發明者為單獨或與諸如克拉維酸 (Clavulanic Acid)、克拉維酸鉀、舒巴坦、羅德青黴烷酸 (Lodopenicillanic acid)、6-溴青黴烷酸、歐雷凡酸 (Olivanic acid)及三唑巴坦 (Tazobactam)之 β -內醯胺酶抑制劑組合之安莫西林 (Amoxicillin)、安比西林 (Ampicillin)、安比西林三水合物 (Ampicillin Trihydrate)、安比西林鈉 (Ampicillin Sodium)、阿帕西林 (Apalcillin)、阿撲西林 (Aspoxicillin)、阿洛西林 (Azlocillin)、巴氯西林 (Bacampicillin)、羧苄西林 (Carbenicillin)、羧苄西林鈉 (Carbenicillin Sodium)、卡非西林 (Carfecillin)、卡節西林 (Carindacillin)、環己西林 (Ciclacillin)、氯唑西林鈉 (Cloxacillin Sodium)、苄星氯唑西林 (Cloxacillin Benzathine)、雙氯西林 (Dicloxacillin)、雙氯西林鈉 (Dicloxacillin Sodium)、氟氯西林

(Flucloxacillin)、海他西林(Hetacillin)、侖氯西林(Lenampicillin)、美西林(Mecillinam)、美坦西林(Metampicillin)、甲氧西林(Methicillin)、美洛西林(Mezlocillin)、萘夫西林(Nafcillin)、萘夫西林鈉(Nafcillin Sodium)、苯唑西林(Oxacillin)、盤尼西林酸(Penicillic Acid)、盤尼西林G(Penicillin G)、苜星盤尼西林G(Penicillin G Benzathine)、盤尼西林G鉀(Penicillin G Potassium)、盤尼西林G鈉(Penicillin G Sodium)、盤尼西林V(Penicillin V)、非奈西林(Phenethicillin)、非奈西林鉀(Phenethicillin Potassium)、哌拉西林(Piperacillin)、哌拉西林鈉(Piperacillin Sodium)、匹氯西林(Pivampicillin)、磺西林(Sulbenicillin)、舒他西林(Sultamicillin)、酞氯西林(Talampicillin)、替卡西林(Ticarcillin)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢羥氯苄(Cefadroxil)、頭孢羥氯苄單水合物、頭孢孟多(Cefamandole)、頭孢孟多鋰(Cefamandole Lithium)、頭孢孟多酯鈉(Cefamandole Nafate)、頭孢孟多鈉(Cefamandole Sodium)、頭孢氮氟(Cefazaflur)、頭孢西酮(Cefazedone)、頭孢唑林(Cefazolin)、頭孢唑林鈉(Cefazolin Sodium)、頭孢克定(Cefclidine)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢吡肟(Cefepime)、頭孢他美(Cefetamet)、頭孢克肟(Cefixime)、頭孢瑞南(Cefluprenam)、頭孢甲肟(Cefmenoxime)、頭孢美唑鈉(Cefmetazole Sodium)、頭孢地秦(Cefodizime)、頭孢尼西(Cefonid)、頭孢哌酮(Cefoperazone)、頭孢哌酮鈉(Cefoperazone Sodium)、頭孢

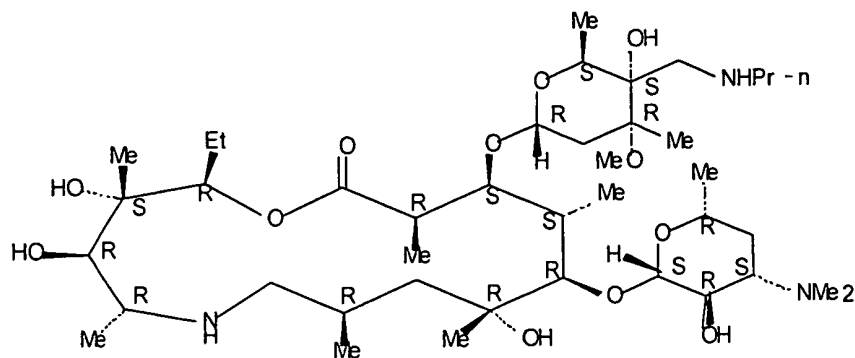
雷特 (Ceforanide)、頭孢噻利 (Cefoselis)、頭孢噻肟 (Cefotaxime)、頭孢噻肟鈉 (Cefotaxime Sodium)、頭孢替安 (Cefotiam)、頭孢唑蘭 (Cefozopran)、頭孢咪唑 (Cefpimizole)、頭孢咪唑鈉 (Cefpimizole Sodium)、頭孢匹胺 (Cefpiramide)、頭孢匹羅 (Cefpirome)、頭孢泊肟 (Cefpodoxime)、頭孢丙烯 (Cefprozil)、頭孢喹肟 (Cefquinome)、頭孢沙定 (Cefroxadine)、頭孢磺啉 (Cefsulodin)、頭孢磺啉氫氧化鈉 (Cefsulodin Sodium Hydrate)、頭孢他啉 (Ceftazidime)、頭孢他啉五水合物 (Ceftazidime Pentahydrate)、頭孢替唑 (Ceftezole)、頭孢布烯 (Ceftibuten)、頭孢噻林 (Ceftiolene)、頭孢唑肟 (Ceftizoxime)、頭孢曲松 (Ceftriaxone)、頭孢曲松二鈉鹽 (Ceftriaxone Disodium Salt)、頭孢曲松鈉 (Ceftriaxone Sodium)、頭孢呋辛 (Cefuroxime)、頭孢唑南 (Cefuzonam)、頭孢乙晴 (Cephacetrile)、頭孢氨苄 (Cephalexin)、頭孢噻啉 (Cephaloridine)、頭孢菌素C (Cephalosporin C)、頭孢噻吩 (Cephalothin)、頭孢噻吩鈉 (Cephalothin Sodium)、頭孢匹林 (Cephapirin)、頭孢匹林鈉 (Cephapirin Sodium)、頭孢拉啉 (Cephradine)、氯碳頭孢 (Loracarbef)、頭孢拉宗 (Cefbuperazone)、頭孢西丁 (Cefoxitin)、頭孢西丁鈉 (Cefoxitin Sodium)、頭孢米諾 (Cefminox)、頭孢美唑 (Cefmetazole)、頭孢替坦 (Cefotetan) 之化合物。

亦用於本發明者為諸如阿奇毒素 (Azithromycin)、佈雷菲爾德菌素 (Brefeldin)、克拉黴素 (Clarithromycin)、紅黴素

(Erythromycin)、紅黴素依託酸鹽(Erythromycin Estolate)、紅黴素乙基琥珀酸鹽(Erythromycin Ethyl Succinate)、紅黴素硬脂酸鹽(Erythromycin Stearate)、交沙黴素(Josamycin)、北裏黴素(Kitasamycin)及圖拉黴素(Tulathromycin)之大環內酯類抗生素。

另一較佳抗生素化合物為替米考星(Tilmicosin)。替米考星為化學上定義為20-二氫-20-去氧-20-(順3,5-二甲基哌啶-1-基)-脫碳糖泰樂菌素(desmycosin)且據報導揭示於美國專利第4,820,695號中之大環內酯抗生素。亦揭示於美國專利第4,820,695號中者為包含50體積%之丙二醇、4體積%之苄醇及50 mg/ml至500 mg/ml之活性成份的可注射水性調配物。替米考星可以鹼或磷酸鹽形式存在。已發現當藉由歷經4天療程之注射來投與替米考星時其適用於治療呼吸道感染，尤其是治療家畜之溶血性巴氏桿菌(*Pasteurella haemolytica*)感染。

用於本發明之另一合適的抗生素為圖拉黴素(Tulathromycin)。圖拉黴素具有下列化學結構：



圖拉黴素經鑑定為1-氧雜-6-氮雜環十五烷-15-酮，

13-[[2,6-二去氧-3-C-甲基-3-O-甲基-4-C-[(丙胺基)甲基]- α -L-核-己哌喃糖基]氧基]-2-乙基-3,4,10-三羥基-3,5,8,10,12,14-六甲基-11-[[3,4,6-三去氧-3-(二甲胺基)- β -D-木-己哌喃糖基]氧基]-, (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)。可根據美國公開案第2003/0064939 A1號中所述之程序製備圖拉黴素，其全文以引用的方式併入本文中。圖拉黴素可以約5.0重量%至約70重量%範圍內之濃度以注射劑型存在。儘管視經治療受體之物種、重量及狀況而定可加以調整變化，然而圖拉黴素最好係每天每公斤體重約0.2毫克至約200毫克範圍內之劑量單次或分次劑量(意即，每天1至4次給藥)投藥，且更佳以每週每公斤體重1.25、2.5或5毫克之劑量一次或兩次投藥。圖拉黴素可以約5.0重量%至約70重量%範圍內之濃度以注射劑型存在。

此意欲用於寵物之耳產品為何是新穎的原因有5個。氟喹諾酮(fluoroquinolone)抗生素(奧比沙星)先前還沒有用於此種類型之產品中(雖然其在會員國中可以錠劑形態用於治療狗泌尿道感染)。而且，此類藥物中通常的抗生素為健大黴素(或其它胺基糖苷類)，其與耳聾所增加的發病率(尤其是在狗身上)具有關聯性。因此，預期該產品具有更好的安全性。

抗發炎藥較佳為莫米他松，其為皮質類固醇類中的首選。因此，咸予預期該產品比其它當前用於獸醫學之局部皮質類固醇製劑更安全。

抗真菌藥較佳為普沙康唑(posaconazole)，該藥劑具有獸

醫學所用習知抗真菌化合物之10-400倍抗真菌活性，該等習知抗真菌化合物諸如為克黴唑(clotrimazole)、咪康唑(miconazole)、制黴菌素(nystatin)。其將會成為三唑抗真菌藥在獸醫學中的最佳使用者。此所推薦之耳產品之組合使用是新穎的。該產品僅需要每天施用一次。總而言之，對於集中使用方法之正當理由為：

- 耳製劑中新穎抗生素不具常用於該等產品中之胺基糖苷類之耳毒性；
- 當與其它用於耳製劑中之皮質類固醇相比時，具有更好安全概況的新穎皮質類固醇；
- 有效的三唑抗真菌藥；
- 上述三種藥之新穎組合；
- 單獨每日施用。

必要時，可向本組合物中添加其它惰性成份。此等成份包括防腐劑、螯合劑、抗氧化劑及穩定劑。例示性防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯(methyl p-hydroxybenzoate/methylparaben)及對羥基苯甲酸丙酯(propyl p-hydroxybenzoate/propylparaben)。例示性螯合劑包括乙二胺四乙酸鈉。例示性抗氧化劑包括丁基化羥基甲氧苯及單硫代甘油鈉。

為製備本發明之懸浮液組合物，向該混和容器中添加媒劑或部分媒劑，接著添加殘餘的賦形劑及活性劑。諸如上面列出之彼等添加物亦可包括於該容器中並混入該調配物中(添加之順序不是關鍵的)。

該等組合物可每天一次或分為多劑量投藥。通常僅一個劑量將足以治療該感染。在某些狀況下，需要在一個劑量48小時後接著第二劑量以治療該動物。或者，該藥品可每天投與一次投與高達7天。如一般熟習此項技術者將瞭解，精確劑量將視該感染之階段及嚴重性；感染生物體對該組合物之敏感性；及正治療之動物種之個體特徵而定。

如上所述，醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)樹脂、填充劑、膠著劑、潤滑劑、溶劑、滑動劑、崩解劑、共溶劑、界面活性劑、防腐劑、緩衝系統、醫藥等級染料或顏料、及黏性增強劑。

較佳緩衝系統包括(但不限於)NaOH、乙酸、硼酸、碳酸、磷酸、丁二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、乳酸、甘油酸、葡糖酸、戊二酸及麩胺酸及其鈉、鉀及銨鹽。本發明之醫藥組合物通常含有0.1%至20%之緩衝系統。

較佳界面活性劑包括(但不限於)聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯單烷基醚、蔗糖單酯及羊毛脂酯及醚、烷基硫酸鹽、脂肪酸之鈉、鉀及銨鹽。

較佳防腐劑包括(但不限於)苯酚、對羥基苯甲酸之烷基酯、山梨酸、及對羥基苯甲酸甲酯、鄰苯基苯酚苯甲酸及其鹽、氯丁醇、苜醇、硫柳汞(thimerosal)、醋酸苯汞及硝酸苯汞、硝甲酚汞(nitromersol)、氯化苯甲煙銨、氯化十六烷基吡啶、對羥基苯甲酸甲酯、及對羥基苯甲酸丙酯。尤其較佳為山梨酸。本發明之組合物通常包括0.01%至5%的防腐劑。

較佳黏性增強劑包括(但不限於)甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、海藻酸鈉、卡波姆(carbomer)、聚乙烯吡咯酮、阿拉伯膠、瓜爾膠(guar gum)、三仙膠(xanthan gum)及黃蓍膠。尤其較佳為甲基纖維素、卡波姆、三仙膠、瓜爾膠、聚乙烯吡咯酮、羧甲基纖維素鈉及矽酸鎂鋁。本發明之組合物包括0.1%至5%之黏性劑。

尤其較佳增稠劑為塑性基質(Plastibase)50W：其自Bristol-Myers Squibb購得，Plastibase®50W於95%礦物油中含有5%的聚乙烯。聚乙烯為具有高分子量及高熔點之惰性烴。其用作增稠劑以增加該礦物油之黏度。其它較佳增稠劑包括羧基乙烯基聚合物、角叉菜膠、羥乙基纖維素、合成鋰皂石及纖維素醚之水溶性鹽，諸如羧甲基纖維素鈉及羧甲基羥乙基纖維素鈉。亦可使用諸如刺梧桐樹膠、三仙膠、阿拉伯膠及黃蓍膠之天然膠。膠狀矽酸鎂鋁或細分散二氧化矽可用作部分增稠劑以進一步改良紋理。

液體醫藥組合物通常包括諸如水、石油、動物油或植物油、礦物油或合成油之液體載劑。可包括生理鹽水溶液、或諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇之二醇類。此等組合物及製劑通常含有至少0.1重量%之該化合物。

一較佳類別增稠劑或膠凝劑或懸浮劑包括一類與異戊四醇之烷基醚或蔗糖之烷基醚交聯之丙烯酸均聚物，或卡波姆。卡波姆可自B.F. Goodrich以Carbopol®系列購得。尤其較佳Carbopol包括Carbopol 934、940、941、956及其混

合物。丙交酯與乙交酯單體之共聚物適用於活性劑之傳遞，該共聚物分子量在約1,000至約120,000(數量平均)範圍內。此等聚合物係描述於1993年3月30日頒予之美國專利第5,198,220號及1993年9月7日頒予之美國專利第5,242,910號(均頒於Damani)及1984年4月17日頒予之美國專利第4,443,430號(頒於Mattei)中。

可以總組合物之重量計約0.1%至約15%，較佳以約2%至約10%，更佳以約4%至約8%之量使用增稠劑。較高濃度可用於藥囊、非研磨性凝膠及齒齦下膠。

本發明之組合物可視情況含有乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、磷酸三鈣、磷酸二鈣、可壓榨蔗糖、澱粉、硫酸鈣、右旋及微晶纖維素、硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、膠狀二氧化矽、澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、交聯羧甲基纖維素鈉、及微晶纖維素、阿拉伯膠、黃蓍膠、羥基丙基纖維素、預膠凝化澱粉、明膠、聚乙烯吡咯酮、乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、及甲基纖維素。

本發明更詳細地描述於下列實例中，其僅作為說明性的，因為其中之大量修改及改變對於熟習此項技術者將是顯而易見的。

實例1

成份	mg/g
微米尺寸化之奧比沙星	10.0 [*]
微米尺寸化之糠酸莫米松單水合物	1.0 ^{**}
微米尺寸化之普沙康唑	1.0 ^{***}
礦物油USP (40厘拖(Centistoke))	685.0
增塑烴凝膠-軟膏基質(Plastibase 50W)	足量至1.0 g ^{****}

奧比沙星之實際量將基於待使用之批次的分析及水分含量而測定。糠酸莫米松單水合物之實際量將基於待使用之批次的分析及水分含量而測定。普沙康唑之實際量將基於待使用之批次的分析及水分含量而測定。該調配物可如一般熟習此項技術者已知而製備。

儘管已在本文中描述本發明之目前特定較佳實施例，然對於彼等熟習此項技術(本發明係關於其)者而言顯然可在不背離本發明之精神及範疇下對該等描述之實施例進行改變及修改。因此，本發明僅限於由附加之申請專利範圍及法律之可適用準則要求的範圍。

五、中文發明摘要：

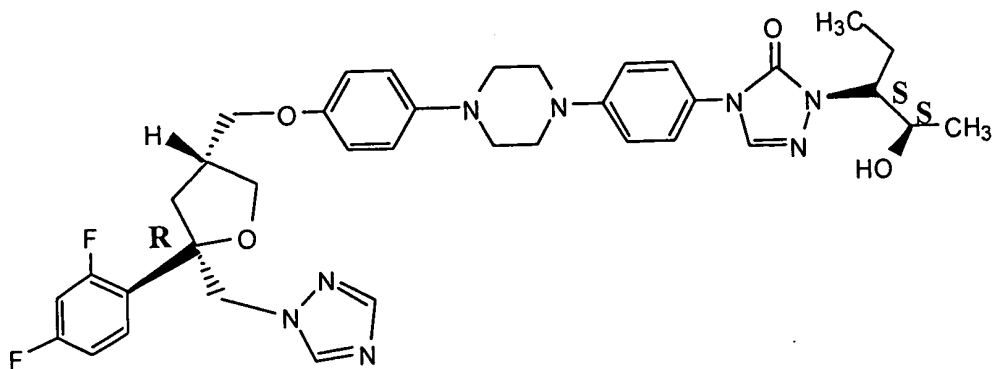
本發明揭示用於治療動物耳部感染之新穎調配物，其包含三唑抗真菌化合物、喹諾酮(quinolone)抗生素及諸如糠酸莫米松(mometasone furoate)單水合物之皮質類固醇。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



公告本

發明專利說明書

100年12月6日 修正
補充頁

中文說明書替換頁(100年12月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094127341

※ 申請日期：94.8.11

※IPC 分類：A61K 31/4174, 31/538, 31/56

一、發明名稱：(中文/英文)

治療動物感染之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF AN
INFECTION IN ANIMALS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商先靈葆雅有限公司

SCHERING-PLOUGH LTD.

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士盧森納市威街20號

WEYSTRASSE 20, P.O. BOX, CH-6000 LUCERNE 6, SWITZERLAND

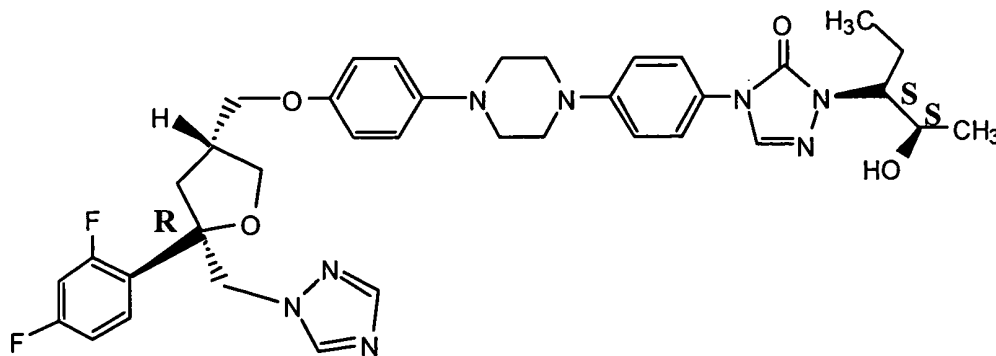
國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

修正
補充
100年(2月)6日

十、申請專利範圍：

1. 一種治療動物耳部感染之醫藥組合物，其包含奧比沙星(Orbifloxacin)或其一種藥學上可接受之鹽；抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物、糠酸莫米松(Mometasone Furoate)單水合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中該組合物為懸浮液。
2. 如請求項1之組合物，其中該糠酸莫米松單水合物係存在至少約0.01%之含量。
3. 如請求項1之組合物，其中該奧比沙星係存在至少約0.1%之含量。
4. 如請求項1之組合物，其中該抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物係存在至少約0.01%之含量。
5. 如請求項4之組合物，其中該抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物為普沙康唑(Posaconazole)。
6. 一種治療動物感染之醫藥組合物，其包含奧比沙星或其一種醫藥學上可接受之鹽；抗真菌有效量之由化學結構式I表示之化合物，該化合物包含：



糠酸莫米松單水合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中該組合物為懸浮液。

7. 如請求項6之組合物，其中該糠酸莫米松單水合物係存在至少約0.01%之含量。
8. 如請求項6之組合物，其中該奧比沙星係存在至少約0.1%之含量。
9. 如請求項6之組合物，其中該抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物係存在至少約0.01%之含量。
10. 如請求項1之組合物，其中該組合物另包含穩定劑。
11. 如請求項6之組合物，其中該組合物另包含穩定劑。
12. 一種治療動物感染之醫藥組合物，其包含喹諾酮(quinolone)抗生素；抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物、莫米他松或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中該組合物為懸浮液。
13. 如請求項12之組合物，其中該喹諾酮抗生素係選自由：
奧比沙星、環丙沙星(Ciprofloxacin)、達氟沙星(Danofloxacin)、恩諾沙星(Enrofloxacin)、格帕沙星(Grepafloxacin)、左氧氟沙星(Levofloxacin)、洛美沙星(Lomefloxacin)、奈啶酸(Nalidixic acid)、諾氟沙星(Norfloxacin)、氧氟沙星(Ofloxacin)、司帕沙星(Sparfloxacin)、麻保沙星(Marbofloxacin)、依巴沙星(Ibafloxacin)、加雷沙星(Garenoxacin)、T-3811M1、T-3811M4、T3811M6、加替沙星(Gatifloxacin)、吉米沙星(Gemifloxacin)、莫西沙星(Moxifloxacin)、雙氟沙星(Difloxacin)、蘆氟沙星(Rufloxacin)、賓氟沙星(Pradofloxacin)及曲伐沙星(Trovafloxacin)甲磺酸鹽及/或

其代謝物所組成之群。

14. 如請求項12或13之組合物，其中該喹諾酮抗生素係以至少約10%之含量存在。
15. 如請求項12之組合物，其中該抗真菌有效量之醫藥學上可接受之三唑化合物為普沙康唑。
16. 如請求項12之組合物，其中該組合物另包含穩定劑。