



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 35 949 T2** 2007.01.04

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 946 147 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 35 949.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/20668**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 948 262.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/022090**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.11.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.01.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/06** (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

752415 **19.11.1996** **US**

(73) Patentinhaber:

Cellegy Pharmaceuticals, Inc., Brisbane, Calif., US

(74) Vertreter:

König . Szynka . von Renesse, 81479 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**RUSSELL, Charmyne, Meri, Des Moines, IA 50312,
US**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNG GEEIGNET ZUR BEHANDLUNG DER PFERDELAHMHEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die für die Behandlung von Pferdelaminitis (Hufrehe), einer sehr schmerzhaften Krankheit, die die Blättchenschicht (Laminae) von Pferden befällt, geeignet sind. Insbesondere befällt Laminitis die Bereiche, wo die Gliedmaßen an die Hufen angrenzen, und kann zu chronischer Hufrehe („Founder“) oder Lahmheit führen. Bleibt die Hufrehe unbehandelt, kann die Krankheit zu der Trennung der Hufe vom Knochen führen und zu einer Verschlechterung des gesamten Gesundheitszustandes, einschließlich des Versagens von internen Organen anschließend an eine Infektion. Die Erfindung betrifft insbesondere eine Zusammensetzung, die topisch auf Pferdehufen und umgebendes Gewebe angewendet werden kann und welche eine untypische heilende Wirkung auf den Blutkreislauf im ganzen Bereich aufweist. Es werden eine Zusammensetzung, die geeignet ist, die negativen oder unerwünschten Wirkungen der Pferdelaminitis zu lindern und ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Zusammensetzung deshalb bereitgestellt.

2. Stand der Technik

[0002] Pferdelaminitis, die manchmal auch als Founder bezeichnet wird, ist eine häufige Krankheit, die schon in den frühesten Veterinärmedizinbüchern anerkannt und beschrieben wurde. In einem Bericht von Green, M. E. et al., der in Equine Medicine and Surgery, Fourth Edition, Vol. II, Colahan, P. T. et al. (Hrsg.), American Veterinary Publications, Inc. (1991), Kapitel 12, Seiten 1354–1358, veröffentlicht wurde, ist Laminitis als seine Entzündung der Blättchenschicht (Laminae) im Fuß beschrieben, die die unterstützende Bindung zwischen der Hufe und dem dritten Phalanx bildet. Laminitis wird weiters als eine Krankheit der Hufe beschrieben, dessen Ursache verschiedenartig ist. Es ist eine komplexe, multi-systemische Krankheit, die das Verdauungssystem, kardiovaskuläre System, Blut- und Nierenkrankheiten, endokrine System, Bewegungsapparat, integumentale-, und Immunsystem angreifen kann. Sie ist charakterisiert durch eine multi-systemische Anomalie, die letztendlich in einer reduzierten Durchblutung der Blutkapillaren, Ischämie, und Nekrose der Blättchenschicht resultiert. Diese Ergebnisse werden durch Schmerzen und einem Verlust der Stützfunktion begleitet. Akute Laminitis wird beschrieben als die Ereignisse, die zur Lahmheit führen und dessen Ausbruch aufweisen. Akute Laminitis kann in ein chronisches Stadium abgleiten. Das chronische Stadium folgt nach einer anhaltenden Lahmheit (länger als 48 Stunden), oder wenn das Endglied nachweislich abweicht. Chronische Laminitis ist in gewissem Maße eine Konsequenz des Verlustes der Integrität der unterstützenden, digitalen Blättchenschicht. Eine Photographie eines Pferdes, das an den Auswirkungen der Laminitis der Vorderbeine leidet, ist in [Fig. 1](#) gezeigt. Beachte, dass das Pferd eine ruhende Stellung einnimmt, in welcher das meiste Gewicht auf die Hinterbeine verlagert wird und wenig Gewichtsauflage auf die Vorderbeine ausgeübt wird.

[0003] Es gibt Berichte von Beweisen, dass Pferdelaminitis durch die Nahrungsaufnahme von zu viel Getreide; Kolik; zurückbleibende Plazenta; Erschöpfung; Nahrungsaufnahme von Schwarznussschalen; Nahrungsaufnahme von zu reichhaltigem Gras; exzessive Erschütterung; und/oder exzessives kaltes Wasser hervorgerufen wird. Trotz des Sammelns von umfangreichen Informationen über eine Periode von mehr als 300 Jahren, bleibt die Pferdelaminitis nach wie vor nicht vollständig verstanden.

[0004] Während es möglich ist, dass sich ein Pferd, das diesen Beschwerden ausgesetzt ist, ohne Interventionsbehandlung erholen kann, treten im Verlauf der Krankheit starke Schmerzen, Liegen, Hufwandverformungen und sogar Ablosung von den Hufen auf. Es werden etliche Symptome angezeigt, einschließlich: pochender digitaler Puls, warme Füße, eine abnormale Gangart, ein Umlagern des Gewichtes, oder einige Kombinationen von einigen oder allen von diesen. Wenn das Tier sich nach dem Ausbruch der Lahmheit nicht wieder erholt, verschlechtert sich die Blättchenschicht, die Füße des Tieres sind sehr schmerzhaft, und das Hufbein wird verschoben. Die Tötung des Tieres ist dann die einzige menschliche Vorgehensweise.

[0005] Aufgrund der ernsten Konsequenzen dieser Krankheit, war sie über die Jahre der Gegenstand von vielen und verschiedenen Behandlungen. Da die Krankheit eine Funktion des Verlustes der Zirkulation in der Hufregion zu sein scheint, wurden die Behandlungen in beinahe allen Fällen auf die Erhöhung der Blutversorgung und Zirkulation innerhalb der Hufe und auf benachbarte Gewebe gerichtet.

[0006] Es gibt etliche verschiedene Behandlungen die derzeit verwendet werden, um für Pferde mit Laminitis zu sorgen. In der Vergangenheit sind mehrere verschiedene Vasodilanzien verwendet worden, um die Krankheit zu behandeln und einige sind nach wie vor in Verwendung. Viele von Ihnen schließen die Verwendung von Nitroglycerin ein, welches transdermal angewendet wurde. Andere Verfahren verwenden oral verabreichtes Isosuprin, ebenfalls ein bekanntes Vasodilatanz. Die derzeitige Therapie beinhaltet die Verwendung von Anti-

koagulantien, wie Heparin, Aspirin und Trental (Pentoxifyllin). Alle derzeitigen Therapien haben einen oder mehrere Nachteile, einschließlich der Schwierigkeit der Verabreichungsweise des Wirkstoffes, Mangel an Wirksamkeit, Mangel an Zuverlässigkeit und Mangel an Einfachheit des vorgeschlagenen Behandlungsplans.

[0007] Katsuki, S. et al., in J. Cyclic Nucleotide Res. (1977) 3: 23–25, wies darauf hin, dass die Aktivität von einer Reihe von auf die glatte Muskulatur entspannend-wirkenden Mitteln, einschließlich Nitroprussidnatrium, Nitroglycerin und Natriumnitrit, mit ihrer Fähigkeit die Gewebekonzentrationen von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zu erhöhen oder mit der Bildung von Stickoxid in Verbindung zu stehen. Andere Stickstoff-enthaltende Verbindungen können ebenfalls ähnlich funktionieren, einschließlich Hydroxylamin oder Natriumazide. Diese Substanzen können auch vasodilatatorische Eigenschaften besitzen. Diese und andere Stickstoff-enthaltenden Verbindungen können dann als Stickoxid „Donatoren“ oder „Vorläufer“ bezeichnet werden.

[0008] Es ist gezeigt worden, dass vaskuläre Endothelzellen Stickoxid aus L-Arginin (L-Arg), nicht jedoch aus D-Arginin synthetisieren. Siehe, Palmer R. M. J. et al., in Nature (1988) 333: 664–666. Dieser Artikel beschreibt ebenfalls wie die Freisetzung von NO aus Endothelzellen, die durch Bradykinin und das Calciumionophor A23187 induziert wurden, durch Infusion von L-Arg oder L-Zitrullin reversibel erhöht wird. Die Freisetzung von NO durch bestimmte Zellen kann hinausgezögert werden. Infolgedessen kann L-Arg als eine NO-Donator oder Vorläufer betrachtet werden, da aber die Umwandlung von L-Arg nicht unmittelbar ist und über eine langwierige Periode stattfinden kann, kann L-Arg als ein „langsam-wirkender“ NO-Vorläufer betrachtet werden. Wie hierin verwendet kann ein „langsam-wirkender“ NO-Vorläufer eine Freisetzung von NO in den Geweben, im Verlauf von wenigen Stunden bis zu einigen Stunden nach der anfänglichen Exposition zu dem „langsam-wirkenden“ NO-Vorläufer bereitstellen. Im Gegensatz dazu, stellen „schnell-wirkende“ NO-Vorläufer, wie Nitroglycerin oder Nitroprussid, im Allgemeinen unverzüglich nachweisbare Konzentration an NO in dem Plasma oder Gewebe bereit (z.B., innerhalb etwa weniger Minuten nach Exposition zu dem „schnell-wirkenden“ NO-Vorläufer und halten für einige Minuten an). Solch „schnell-wirkende“ Mittel können jedoch sehr schnell verbraucht sein. Somit kann ein schnell-wirkender NO-Donator verwendet werden, um einen Stoß an NO bereitzustellen, während ein langsam-wirkender NO-Donator verwendet werden kann, um eine mehr verzögerte, lang anhaltendes Niveau der NO Freisetzung bereitzustellen.

[0009] Eine Zusammenfassung von Hinckley, K. A., et al., die im J. Endocrinol. (1994) 143: P103 erschien, illustriert die Komplexität der Ätiologie von Laminitis. Diese Autoren kamen zu dem Schluss, dass Laminitis eine multifaktorielle Ursache hat. Diese Autoren sprechen nur von der intravenösen Verabreichung von L-Arg.

[0010] In einem Leitartikel in der Veröffentlichung, Equine Vet. J. (1996) 28(1): 1–2; diskutiert Elliott, J. die Vorzüge der Stickoxidbehandlung von Laminitis. In diesem Artikel wird darauf hingewiesen, dass NO früher als Endothel-abgeleiteter Entspannungsfaktor bekannt war, eine Anerkennung der Tatsache, dass dieses Gas kontinuierlich durch die Auskleidung der Blutgefäße als ein Ergebnis der Funktion eines in den Endothelzellen vorhandenen Enzyms, die endotheliale Stickoxidsynthase oder eNOS, produziert wird. Es wird angenommen, dass die eNOS durch einen Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration aktiviert wird, und die Umwandlung von L-Arg in NO und L-Zitrullin katalysiert. Das Stickoxid passiert biologische Membranen, bindet an das Häm-Eisen in dem löslichen Enzym Guanylatcyclase (GC). Die Aktivität von GC wird somit stimuliert, die cyclische Guanosinmonophosphat-Konzentrationen steigen und der vaskuläre glatte Muskeltonus wird reduziert. Es gibt in diesem Artikel eine Spekulation, dass die Unterbrechung des Blutflusses zu der sensitiven Blattschicht des Pferdefusses, was bei der Laminitis auftritt, mit irgendeiner Störung in dem L-Arg-NO-Weg verwickelt ist.

[0011] Der Gegenstand des Leitartikels, ein Artikel von Hinckley et al., in derselben Ausgabe, Equine Vet. J. (1996) 28(1): 17–28, beschreibt eine Behandlung, die intravenös verabreichtes L-Arg und topisch appliziertes Nitroglycerin (Glyceryltrinitrat oder GTN) verwendete. Das L-Arg wird i.v. als 10% wässrige Lösung verabreicht, während das GTN als eine 2% Salbe mittels eines Lappens bereitgestellt wird, welcher über den digitalen Gefäßen unter Verwendung von Klebeband positioniert ist. Insbesondere erhielt ein laminitisches Pony, mit einem Gewicht von 250 kg, eine Gesamtdosis von 120 g L-Arg oder 0,48 g/kg Körpergewicht bei einer Rate von etwa 40 ml/min (16 mg/kg Körpergewicht/min) für 30 Minuten. Die GTN-Lappen wurden ebenfalls einmal täglich, 12 Stunden nach der L-Arg Infusion, auf nur 3 Gliedmaßen aufgetragen. Mit der intravenösen Infusion wurden abnehmende Herzraten beobachtet, einschließlich Hypertonie und Herzarrhythmie. Einige Ponies zeigten Anzeichen von Schmerz, Schweißausbruch und Schüttelfrost. Die topische Anwendung der GTN-Lappen schien die Lahmheit von einigen der behandelten Ponies zu verbessern. Keine Verbesserung wurde bei anderen Ponies beobachtet. Es ist somit klar, dass intravenös verabreichtes L-Arg keine besonders wirksame Behandlung darstellt. Die Ergebnisse der Bilanz dieser Studie sind weiters konfus. Es gibt in dieser Studie keinen Hinweis, dass L-Arg auf eine andere Art als intravenös verabreicht werden soll und dass irgendein Nutzen von einer

weiteren Verfolgung einer Kombinationstherapie erhalten werden kann. WO 95/06467 und WO 96/05816 offenbaren ebenfalls die Verwendung von L-Arg und eines Vasodilators zum Behandeln von Pferdelaminitis. WO 96/10910 offenbart eine therapeutische Mischung aus L-Arg und Nitroglycerin, die für das Behandeln von mit einer Vasokonstriktion in Verbindung stehenden Krankheiten nützlich ist.

[0012] Lecithin Organogels werden durch Hinzufügen einer minimalen Menge Wasser zu einer Lösung aus Lecithin in einem organischen Lösungsmittel erhalten. Typischerweise, wird eine minimale Menge Wasser zu in einem organischen Lösungsmittel gelöstem Lecithin hinzugefügt. Siehe, Scartazzini, R. und Luisi, P. L., in J. Phys. Chem. (1988) 92: 829–833. Die Ergebnisse einer Untersuchung des transdermalen Transports von Scopolamin und Broxaterol durch die menschliche Haut unter Verwendung eines Sojabohnen Lecithin-Organogels ist beschrieben worden. Willmann, H. et al., in J. Pharmaceutical Sci. (1992) 81(9): 871–874. Es ist erkannt worden, dass die Rate des transdermalen Transports von Scopolamin mit dem Organogel etwa eine Größenordnung größer war im Verhältnis zu einer wässrigen Lösung des Arzneimittels bei gleicher Konzentration. Die Transportrate des Arzneimittels mit dem Organogel war jedoch im Vergleich mit der vorgehärteten Mikroemulsion des Arzneimittels (Lecithin, organisches Lösungsmittel und Arzneimittel, aber kein hinzugefügtes Wasser) nicht verschieden.

[0013] Im U.S. Patent Nr. 4,882,164, welches Ferro, A. und Steffen, H., gewährt wurde, wird eine wässrige gemischte Micelle-Lösung, welche aus Cholansäuresalzen und Lipiden besteht, für die Solubilisierung von nicht-steroiden entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs) verwendet. Zu den Cholansäuresalzen zählen Cholate, Glycocholate und Taurocholate. Zu den Lipiden gehören Phosphatidylcholine, besonders natürliche und synthetische Lecithine. Eine Formulierung in Übereinstimmung mit der Erfindung wird wie folgt beschrieben: Carprofen (50 mg), L-Arg (30 mg), wasserfreie Glycocholsäure (88,5 mg), 40% Natriumhydroxid (19 Mikroliter), Lecithin für gemischte Micellen (169 mg), 2 N HCl (to pH 6,0) und Wasser für Injektion (um ein Endvolumen von 100 ml herzustellen). Das Vorhandensein der Cholansäure ist für die beschriebene Zusammensetzung essentiell. Weiters, wird das Vorhandensein eines NO-Vorläufers oder Vasodilator nicht offenbart, gelehrt oder vorgeschlagen.

[0014] NSAIDs sind Verbindungen, die strukturell von Steroiden verschieden sind und die eine entzündungshemmende Aktivität aufweisen. NSAIDs enthalten üblicherweise eine Carboxylgruppe und werden von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Salicylsäure und dergleichen abgeleitet. Unterkategorien von NSAIDs schließen Aminoarylcarbonsäure (z.B., Enfenamin, Flufenaminsäure, Isonixin, Niflumsäure und dergleichen), Arylessigsäure (z.B., Acemetacin, Alclofenac, Amfenac, Clopirac, Felbinac, Fenclofenac, Ibufenac, Indomethacin, Isoxepac, Sulindac, Zomepirac und dergleichen), Arylbuttersäure (z.B., Bumadizon, Fenbufen, Xenbucin, und dergleichen), Arylcarbonsäuren (z.B., Clinadac, Ketorolac und dergleichen), Arylpropionsäure (z.B., Benoxaprofen, Carprofen, Ibuprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Naproxen, Oxaprozin, Protizinsäure, Suprofen und dergleichen), Pyrazole, Pyrazolone, und Thiazincarboxamide. Zu speziellen Beispielen von NSAIDs zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Flunixin, Epirizol, Apazon, Fepazon, Ramifenazon, Droxicam, Aspirin, Phenylbutazon, Piroxicam, Bendazac, Ditazol, Guaiazulen, Oxaceprol, Proxazol, Tenidap und dergleichen, oder Salze davon.

[0015] Infolgedessen, bleibt ein starker Bedarf für eine wirksame Behandlung der Pferdelaminitis.

3. Zusammenfassung der Erfindung

[0016] Gemäß der Erfindung wird eine topische Zusammensetzung, die für die Behandlung der Pferdelaminitis geeignet ist, bereitgestellt, die einen schnell-wirkenden Stickoxid-(NO)-Donator, der in der Lage ist innerhalb einer bis zehn Minute(n) nach Exposition nachweisbare Konzentrationen an NO im Plasma oder Gewebe zu erzeugen, und L-Arginin (L-Arg) das in einem auf Lipid basierenden Träger dispergiert ist, welcher zumindest ein membranbildendes Lipid, zumindest ein biokompatibles aliphatisches organisches Lösungsmittel, welches Ester von Fettsäuren, die langkettige gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppen mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen beinhalten, zumindest eine Hydroxylgruppe enthaltendes aliphatisches organisches Lösungsmittel mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und zumindest einen oberflächenaktiven Stoff beinhaltet, aufweist. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist die topische Zusammensetzung weiters einen nicht-steroiden antiinflammatorischen Wirkstoff (NSAID) auf. Vorzugsweise ist die topische Zusammensetzung in der Form einer Salbe, einer Emulsion, einer Creme, eines Gels oder eines Schaumes, der die Abgabe der Wirkstoffe des schnell-wirkenden Stickstoff-Donators und L-Arg durch die Hufe, Haut oder beides eines betroffenen Pferdes ermöglicht.

[0017] Die unerwünschten Wirkungen der Pferdelaminitis können durch die topische Verabreichung der Zu-

sammensetzung der Erfindung auf die betroffenen Bereiche eines Pferdes verbessert werden. Die Wirkstoffe können in einer beliebigen Sequenz (i.e. nacheinander) oder im Wesentlichen zur selben Zeit (d.h. gleichzeitig) verabreicht werden.

[0018] Durch Nutzen der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise herausgefunden, dass die topische Aufbringung direkt auf die betroffenen Bereichen eines an den unerwünschten Wirkungen der Pferd laminitis leidenden Pferdes, welches üblicherweise an starken Schmerzen, Lahmheit, akuter Laminitis, sogar an der teilweisen Trennung der Hufe von den Gliedmaßen, reduzierte oder versagende Organfunktion, an schlechtem Appetit leidet oder beinahe den Tod erleidet, erstaunliche Ergebnisse liefert. Im speziellen zeigen die behandelten Pferde oder Ponies beachtliche Anzeichen der Besserung, einschließlich der Wiedererlangung der Fähigkeit zu stehen, verbesserte Haltung, normaler Gang, verbesserter Appetit, oder verbesserte und/oder stabilisierte Organfunktion und im Allgemeinen eine Rückkehr zu normalen Aktivitäten.

[0019] Die vorliegende Erfindung erwägt ebenfalls ein Verfahren für die Herstellung einer Kombination, die für die topische Aufbringung geeignet ist, um die unerwünschten Symptome der Pferd laminitis zu lindern, welches Folgendes aufweist:

- a. Kombinieren einer ersten Mischung, welche zumindest ein alkoholisches Lösungsmittel, zumindest einen schnell-wirkenden NO-Donator, der in der Lage ist innerhalb von einer bis zehn Minute(n) nach Exposition nachweisbare Konzentrationen an NO im Plasma oder Gewebe zu erzeugen und L-Arginin (L-Arg) aufweist, mit einer zweiten Mischung, welche zumindest ein membranbildendes Lipid und zumindest ein biokompatibles organisches Lösungsmittel aufweist; und
- b. Beimengen einer dritten Mischung, welche Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff aufweist, zu der resultierenden Mischung aus Schritt (a) in einer Menge, die wirksam ist, um eine Kombination mit einer cremartigen Textur bereitzustellen.

[0020] Diese Erfindung kann deshalb eine neuartige Behandlung für die Pferd laminitis in der Form einer neuartigen Zusammensetzung, die für die topische Aufbringung als eine Behandlung für die Pferd laminitis geeignet ist, bereitstellen.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0021] Die Erfindung wird weiters unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben, wobei

[0022] [Fig. 1](#) ein Pony darstellt, welches an den unerwünschten Auswirkungen der Pferd laminitis leidet (zurückgelehnt).

[0023] [Fig. 2](#) das Pony der [Fig. 1](#) darstellt, nachdem es auf die Behandlung unter Verwendung der Zusammensetzung und des Verfahrens der vorliegenden Erfindung angesprochen hatte (beachte die geraden Vorderbeine).

[0024] [Fig. 3](#) das genesene Pony der [Fig. 2](#) darstellt, welches mit normalen Aktivitäten, wie das Essen von Grass beschäftigt ist, während es das Gewicht normal auf die Vorder- und Hinterbeine verteilt (12 Wochen nach [Fig. 1](#)).

5. Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

5.1 Glossar

[0025] Stickoxid(NO)-Donator – Jede Substanz, die umgewandelt wird in, abgebaut oder metabolisiert wird in, oder eine Quelle von in vivo Stickoxid oder NO bereitstellt. Ein „schnell-wirkender“ NO-Donator ist ein Stickoxid-Donator, der die in vivo Erzeugung von NO im oder um die betroffenen Bereiche, Geweben, Hufen, Gliedmaßen, etc., der betroffenen Pferde innerhalb etwa einer Minute bis innerhalb etwa zehn Minuten nach der topischen Aufbringung des schnell-wirkenden Donators auf die betroffenen Bereiche, Geweben, Hufen, Gliedmaßen, etc. des betroffenen Pferdes verursacht. Ein „anhaltend-wirkender“ NO-Donators ist ein Stickoxid-Donator, der die in vivo Erzeugung von NO im oder um die betroffenen Bereiche, Geweben, Hufen, Gliedmaßen, etc., der betroffenen Pferde innerhalb etwa dreißig Minuten bis innerhalb von etwa einigen bis zu mehreren Stunden (z.B., zwei, vier, sechs, oder acht Stunden) nach der topischen Aufbringung des schnell-wirkenden Donators auf die betroffenen Bereiche, Geweben, Hufen, Gliedmaßen, etc. des betroffenen Pferdes verursacht.

[0026] Lipid-basierende Träger – Jeder Träger, vorzugsweise ein pharmakologisch akzeptierter Träger, welcher aus Lipid- oder Fettbestandteilen zusammengesetzt ist, vorzugsweise solche mit einem hydrophoben und hydrophilen Anteil, und welche den transdermalen Transport des Wirkstoffes von der Hautoberfläche zu den Regionen des Körpers unterhalb der Haut ermöglichen. Wenn erst einmal unter der Haut, kann der Wirkstoff in oder um die Regionen lokalisiert bleiben, auf welche die Kombination oder Zusammensetzung von Interesse, die den Lipid-basierenden Träger teilweise beinhaltet, aufgebracht worden ist. Alternativ kann der/die Wirkstoff(e) systemisch zugänglich gemacht werden. Die Lipide schließen jene ein, die Membrane, Doppelschichten, Vesikel, Liposome, und dergleichen bilden, insbesondere biologische Membranen. Zu Beispielen für solche membranbildende Lipide zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Phospholipide, Glycolipide und Lipid vom Cholesterintyp. Bevorzugte Lipide umfassen Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylinositol und dergleichen.

[0027] Biokompatible organische Lösungsmittel – Ein organisches Lösungsmittel, welches typischerweise einen Fettsäurenester aufweist. Die Fettsäuren enthalten langkettige, gesättigte oder ungesättigte, aliphatische Gruppen mit etwa 8–50 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 12–30, noch mehr bevorzugt etwa 14–24 Kohlenstoffatome, und am meisten bevorzugt etwa 16 bis etwa 18 Kohlenstoffatome. Zu Beispielen von Fettsäuren zählen Laurin-, Myristin-, Palmitin-, Stearin-, Arachidin-, Behen-, Lignocerin-, Palmitolein-, Öl-, Linol-, Linolen-, Arachidonsäure und dergleichen. Der Alkoholanteil der Estergruppe ist im Allgemeinen eine lineare oder verzweigte niedere Alkylgruppe, die etwa 1–8 Kohlenstoffatome aufweist. Zu Beispielen von Alkoholanteilen zählen Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Isobutanol, sec-Butanol, tert-Butanol, Pentanol, Isopentanol, Hexanol, Heptanol, Octanol, Isooctanol, Cyclooctanol und dergleichen. Dementsprechend zählen zu den bevorzugten Ester, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ethylpalmitat, Ethylmyristat, Ethyloleat, Isopropylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropyloleat, und dergleichen. Andere biokompatible organische Lösungsmittel können Isooctan und Cyclooctan enthalten.

[0028] Zweite Hydroxylgruppe enthaltendes aliphatisches organisches Lösungsmittel – Ein organisches Lösungsmittel, das eine Hydroxylgruppe enthält, einschließlich jener, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die in dem vorangehenden Absatz betreffend den Alkoholanteil der Estergruppe beschrieben wurden.

[0029] Oberflächenaktiver Stoff – Jede Verbindung oder oberflächenaktives Mittel, die/das die Oberflächenspannung reduziert, wenn es in Wasser oder Wasserlösungen gelöst ist, oder welche(s) die Grenzflächenspannung zwischen zwei Flüssigkeiten, oder zwischen einer Flüssigkeit und einem Feststoff reduziert. Oberflächenaktive Stoffe, die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen ionische und nicht-ionische Detergenzien, Dispergiermittel, Benetzungsmittel, Emulgatoren oder dergleichen ein. Zu Beispielen von oberflächenaktiven Stoffen zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, das Natriumsalz eines N-(Alkylsulfonyl)glycin (EMULSIFIER STH), die Salze der linearen Alkylsulfonate (LAS), die Salze der Alkylbenzensulfonate (ABS), das Natriumsalz des Dodecylsulfats (SDS), eine nicht-ionische Reihe von 28 verwandten difunktionellen Block-Polymeren, die in primären Hydroxylgruppen enden, mit Molekulargewichten im Bereich von etwa 1.000 bis über etwa 15.000, Polyoxyalkylen-Derivate von Propylenglycol (PLURONIC), und dergleichen. Der oberflächenaktive Stoff, der in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, ist vorzugsweise pharmazeutische akzeptabel und biologisch abbaubar.

5.2 Die topische Zusammensetzung

[0030] Wie oben beschrieben, ist die vorliegende Erfindung auf eine topische Zusammensetzung für die Behandlung der Pferdelaminitis gerichtet.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform, weist die topische Zusammensetzung weiters einen nicht-steroiden anti-inflammatorischen Wirkstoff (NSAID) auf. Um die Wirksamkeit der topischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zu maximieren, werden die Wirkstoffe, wie Nitroglycerin, L-Arg und Ketoprofen (ein schnell-wirkender NO-Donator, ein nachhaltig-wirkender NO-Donator bzw. ein NSAID), gegebenenfalls mit anderen aktiven oder nicht-aktiven Bestandteilen, Dickungsmittel, Weichmacher, Füllstoffe, etc., in einem Lipid-basierenden Träger dispergiert.

[0032] Der Lipid-basierende Träger ist ein membranbildendes Lipid, wie Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylethanolamin, oder dergleichen. Das bevorzugte Membranlipid weist, wie zuvor bereits beschrieben, Lecithin auf. Somit weist der Lipid-basierende Träger zumindest ein membranbildendes Lipid, zumindest ein erstes biokompatibles aliphatisches organisches Lösungsmittel auf, welches Fettsäureester aufweist, die langkettige, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppen mit 8–50 Kohlenstoffatomen enthält, zumindest ein zweites Hydroxylgruppen enthaltendes aliphatisches organisches Lösungsmittel

tel mit 1–8 Kohlenstoffatomen und zumindest einen oberflächenaktiven Stoff auf.

[0033] Typischerweise sind die für die vorliegende Erfindung geeigneten Phospholipide von Glycerol (d.h., eine Phosphoglycerid), Sphingosin, oder anderen einfachen oder komplexen Alkoholen abgeleitet, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Serin, Glucose, Galactose, Ethanolamin, Cholin, Inositol, Mannitol und dergleichen. Der Fettsäureanteil des Lipids kann typischerweise etwa 14 bis etwa 24 Kohlenstoffatome, noch typischer etwa 16 bis etwa 18 Kohlenstoffatome, im speziellen, Palmitat, Oleat, oder Myristat aufweisen. Zu bevorzugten Lipiden zählen Sphingomyelin, Cerebrosid, Cholesterol, Cholsäure, oder Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und dergleichen. Noch bevorzugter beinhaltet der Lipid-basierende Träger Lecithin, entweder natürlich vorkommendes, natürlich abgeleitetes, synthetisches oder semi-synthetisches. Ein reines Lecithin weist ein Phosphatidylcholin auf. Das heißt, Lecithine sind Mischungen, von Diglyceriden von Fettsäuren, die mit dem Cholinester der Phosphorsäure verbunden sind. Lecithine können ebenfalls als Phosphatide sowie als Phosphoglyceride klassifiziert werden.

[0034] Ein schnell-wirkender NO Donator gemäß der Erfindung kann aus Nitroglycerin, Hydroxylamin, einem Nitrit, einem Nitroprussid, einem Azid oder einem Salz davon ausgewählt werden.

[0035] Bestimmte NSAIDs die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen jene ein, die von Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Salicylsäure und dergleichen abgeleitet sind. Ebenfalls geeignet sind jene NSAIDs die von Aminoarylcarbonsäure, Arylcarbonsäuren, Arylessigsäure, Arylpropionsäure, Arylbuttersäure, Pyrazol, Pyrazolon, und Thiazincarboxamide und dergleichen abgeleitet sind. Der NSAID wird am meisten bevorzugt aus Ketoprofen, Ibuprofen, oder Naproxen ausgewählt. Zusätzliche NSAIDs werden in dem Abschnitt „Stand der Technik“ oben beschrieben.

[0036] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, weist die topische Zusammensetzung etwa 0,5 bis 3 Gew.-% Nitroglycerin und ungefähr 6 bis 20 Gew.-% L-Arg basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung auf. Noch bevorzugter weist die topische Zusammensetzung etwa 1,0 bis 2,4 Gew.-% Nitroglycerin und ungefähr 10 bis 15 Gew.-% L-Arg basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung auf. In einer noch anderen Ausführungsform weist die topische Zusammensetzung etwa 5 bis 16 Gew.-% Nitroglycerin basierend auf dem Gewicht von in der gesamten Zusammensetzung vorhandenem L-Arg auf, noch bevorzugter etwa 7 bis 8 Gew.-% Nitroglycerin, basierend auf dem Gewicht von in der gesamten Zusammensetzung vorhandenem L-Arg. In Fällen wo die topische Kombination ein NSAID enthält, ist der NSAID vorzugsweise in einer Menge bis zu etwa 10 Gew.-%, basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung vorhanden. Andere Wirkstoffe, die ebenfalls in der topischen Kombination vorhanden sein können, schließen Analgetika, topische Anästhetika und dergleichen ein.

[0037] Wie oben beschrieben, kann die topische Zusammensetzung der Erfindung in jeder Form erhältlich sein, aber vorzugsweise als Salbe, Emulsion, Creme, Gel oder Schaum. Was wichtig ist, ist jedoch, dass der Lipid-basierende Träger die Abgabe des schnell-wirkenden Stickoxid-Donators, L-Arg und anderer prinzipieller Wirkstoffe durch die Hufe, Haut, oder beides eines betroffenen Pferdes zulässt. In einer spezifischen Ausführungsform der Erfindung, weist der Lipid-basierende Träger zumindest einen pharmazeutisch akzeptablen Alkohol auf.

[0038] Somit wird in einer bestimmten Ausführungsform eine topische Zusammensetzung für die Besserung der unerwünschten Wirkungen der Pferdelaaminitis bereitgestellt, die zumindest einen schnell-wirkenden Stickoxid(NO)-Donator, L-Arg, und zumindest einen NSAID aufweist, die in einem Lipid-basierenden Träger, der zumindest ein membranbildendes Lipid, zumindest ein erstes biokompatibles organisches Lösungsmittel, zumindest ein zweites Hydroxylgruppen enthaltendes aliphatisches organisches Lösungsmittel mit 1–8 Kohlenstoffatomen und zumindest einen oberflächenaktiven Stoff aufweist, dispergiert sind.

5.3 Die topische Verabreichung

[0039] Ein Verfahren zum Lindern oder Verbessern der unerwünschten Wirkungen der Pferdelaaminitis weist die topische Verabreichung einer effektiven Menge einer Zusammensetzung der Erfindung auf die betroffenen Bereiche eines Pferdes auf. Andere Verfahren zum Erhöhen der Attraktivität schließen die topische Verabreichung an die betroffenen Bereiche einer wirksamen Menge eines nicht-steroiden anti-inflammatorischen Wirkstoffes (NSAID) ein. Vorzugsweise wird eine topische Zusammensetzung der Erfindung, welche einen schnell-wirkenden NO-Donator, L-Arg, und einen NSAID enthält, täglich für eine Periode von etwa einigen Wochen (z.B. für zumindest eine Woche, zwei Wochen, drei Wochen oder vier Wochen) bis zu einigen Monaten (z.B., für zumindest etwa einen Monat, zwei Monate, oder drei Monate) auf die betroffenen Bereiche des Pfer-

des aufgetragen. Es ist jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass jeder der prinzipiellen Wirkstoffe sequentiell oder mehr oder weniger gleichzeitig topisch verabreicht werden kann. Weiters kann die topische Zusammensetzung einmal täglich oder mehrmals täglich, zum Beispiel, zweimal täglich oder wie benötigt aufgetragen werden.

[0040] Die tägliche Dosis des schnell-wirkenden NO-Donators reicht von etwa 0,165 bis etwa 0,7 mg/kg des Pferdes, vorzugsweise von etwa 0,2 bis etwa 0,5 mg/kg des Pferdes, und am meisten bevorzugt von etwa 0,3 bis etwa 0,4 mg/kg des Pferdes. In einer bestimmten Ausführungsform der Erfindung ist die Dosis des schnell-wirkenden NO-Donators etwa 0,33 mg/kg des Pferdes. Die tägliche Dosis des L-Arg reicht von etwa 4 bis etwa 9 mg/kg des Pferdes, vorzugsweise von etwa 5 bis etwa 8 mg/kg des Pferdes, und am meisten bevorzugt von etwa 6 bis etwa 7 mg/kg des Pferdes. Die tägliche Dosis des NSAID reicht von etwa 1,4 bis etwa 3,2 mg/kg des Pferdes, vorzugsweise von 1,7 bis etwa 3,0 mg/kg des Pferdes, und am meisten bevorzugt von etwa 2,0 bis etwa 2,8 mg/kg des Pferdes.

[0041] Wenn der schnell wirkende NO-Donator Nitroglycerin aufweist, ist die bevorzugte Dosis im Bereich von etwa 0,3 bis etwa 0,4 mg/kg des Pferdes und von etwa 6,5 bis etwa 7 mg/kg des Pferdes für L-Arg.

[0042] Die unerwünschten Wirkungen der Pferdelaminitis können durch topisches Verabreichen einer effektiven Menge einer Kombination gemäß der Erfindung, welche zumindest ein NSAID in einen Lipid-basierenden Träger enthält, zumindest einmal täglich auf die betroffenen Bereiche des Pferdes, und fortsetzen des Verabreichens besagter Kombination bis das Pferd Anzeichen der Besserung zeigt, verbessert werden. Solche Anzeichen der Besserung schließen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, das Wiedererlangen der Fähigkeit zu stehen, eine verbesserte Haltung, einen normalen Gang, einen verbesserten Appetit, oder eine verbesserte oder stabilisierte Organfunktion ein. Noch weitere Anzeichen können durch Durchführen von Blutuntersuchungen des betroffenen Pferdes erhalten werden, einschließend eines Pferdes, Pony, Esel, Grautier, Zebra und dergleichen. Zum Beispiel könnte die Blutuntersuchung normale Creatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff-Konzentrationen zeigen, wohingegen diese Konzentrationen in einem erkrankten Pferd erhöht sein würden.

5.4. Verfahren zum Herstellen der topischen Zusammensetzung.

[0043] Die vorliegende Erfindung ist weiters auf ein Verfahren zum Herstellen einer Kombination der Erfindung gerichtet, welche topisch aufgetragen werden kann, um die unerwünschten Wirkungen der Pferdelaminitis zu lindern. In einer Ausführungsform, wird die topische Kombination oder Zusammensetzung durch erstens Herstellen einer ersten Mischung, die zumindest ein alkoholisches Lösungsmittel, zumindest einen schnell-wirkenden Stickoxid(NO)-Donator, der in der Lage ist innerhalb von einer bis zehn Minute(n) nach Exposition nachweisbare Konzentrationen an NO im Plasma oder Gewebe zu erzeugen L-Arg und zumindest einen NSAID aufweist. Dann wird eine zweite Mischung hergestellt, die zumindest ein membranbildendes Lipid und zumindest ein biokompatibles organisches Lösungsmittel aufweist. Die erste und zweite Mischung wird durch Mischen kombiniert, vorzugsweise bei oder geringfügig unterhalb der Raumtemperatur.

[0044] Zu der resultierenden Mischung, welche die wesentlichen Wirkstoffe (z.B., schnell-wirkender NO-Donator, L-Arg, gegebenenfalls mit einem NSAID) enthält, wird dann eine dritte Mischung, welche Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff aufweist, in einer Menge hinzugefügt, die wirksam ist, um eine Kombination mit einer cremeartigen Textur bereitzustellen. Der bevorzugte oberflächenaktive Stoff ist PLURONIC.

5.5 Allgemeinere Aspekte der bevorzugten Ausführungsformen

[0045] Wie oben berichtet, weist eine betrachtete Zusammensetzung dieser Erfindung, im Allgemeinen, eine Kombination von L-Arg und Nitroglycerin auf, die geeigneterweise in der Form einer Creme oder Salbe hergestellt wird. Sie kann ebenfalls in der Form eines Schaums verwendet werden. Geeignete Schäume, Salben und Cremes von topisch angewendeten therapeutischen Zusammensetzungen sind im Fachgebiet erhältlich. Insbesondere weisen die topisch angewendeten Zusammensetzung dieser Erfindung die obgenannten Wirkstoffe auf und zusätzlich weisen sie nicht-aktive Verbindungen, wie geeignete Träger, die auf Wasserbasis oder organischer Basis oder einer Kombination von beiden sein können, auf.

[0046] Ein Bestandteil in Zusammensetzungen, die für die topische Anwendung bestimmt sind, kann eine Substanz sein, die in dem Bewirken assistiert, dass die Wirkstoffe durch die dermale Schicht passieren, um den subkutanen Angriff auf den Zustand, den es zu verbessern gilt, zu ermöglichen. Solche Dermalschicht-Penetrations-Assistenten, die sich in dieser Erfindung als nützlich erwiesen haben, schließen membranbildende Lipide und Alkohole, insbesondere wasserlösliche Alkohole, und andere gegenseitige Lösungsmittel, die be-

wirken, dass normalerweise wasserunlösliche Wirkstoffe, eine erhöhte Wasserlöslichkeit aufweisen und deshalb eine erhöhte dermale Durchdringbarkeit haben. Ethanol ist eine solche geeignete Substanz, und ist die Dermalschicht-Penetrations-Assistentensubstanz der Wahl, das es leicht erhältlich, kostengünstig, und pharmazeutisch akzeptabel ist. Weiters ist Ethanol das bevorzugte Lösungsmittel für das Lösen der wesentlichen Wirkstoffe der vorliegenden topischen Zusammensetzung für den Einbau in den Lipid-basierenden Träger.

[0047] Ein anderer häufiger Bestandteil von topisch anwendbaren Zusammensetzungen ist ein Weichmacher. Isopropylpalmitat ist ein Beispiel einer solchen Weichmachersubstanz. Andere solche Substanzen sind im Fachgebiet bekannt und für den Durchschnittsfachmann offensichtlich. Oberflächenaktive Stoffe sind gebräuchliche Bestandteile in Cremen und Salben für die transdermale Abgabe von Medikamenten. Nicht-ionische, kationische und anionische oberflächenaktiven Stoffe werden alle für die Verwendung in der Herstellung von topisch angewendeten Zusammensetzungen dieser Erfindung als geeignet erachtet. Ein geeigneter oberflächenaktiver Stoff ist ein kommerziell erhältlicher Stoff, der unter dem Namen PLURONIC verkauft wird. Andere sind dem Durchschnittsfachmann bekannt.

[0048] Zusätzlich bereitgestellte therapeutische Wirkstoffe in der topisch angewendeten Zusammensetzung hiervon, um die Pferdelaminitis häufig begleitende spezifische Zustände zu behandeln, werden als innerhalb des Schutzzumfanges der Erfindung betrachtet. Dieser Zustand ist sehr schmerzvoll. Es ist deshalb angebracht, topische Anästhetika in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zu inkludieren. Topische Analgetika sind ebenfalls geeignete Bestandteile. NSAIDs, wie Ketoprofen und Naproxen, sind nützliche Zusätze für Creme- und/oder Salbenzusammensetzungen dieser Erfindung. Weiters, sind Dickungsmittel geeignete Teile der Zusammensetzung dieser Erfindung. Hydroxymethyl oder Hydroxyethylzellulose und dergleichen können als Dickungsmittel verwendet werden.

[0049] Cremen und Salben sind bekannt dafür, dass sie eine Kombination von Bestandteilen benötigen, um die physikalischen Eigenschaften auszugleichen und um als ein wirksamer Träger oder Abgabesystem für die darin enthaltenen Medikamente zu fungieren. In Fällen wo die topisch angewendete Zusammensetzung dieser Erfindung in der Form eines Schaums aufgebracht wurde, ist es zweckmäßig herkömmliche pharmazeutisch akzeptable Treibmittel beizufügen. Entsprechend haben sich Butan, Propan, Pentan und Mischungen davon als nützlich erwiesen. Diese Gase sind relative inerte Stoffe, die in der Vergangenheit verwendet wurden, um Schäume herzustellen, und sie werden in der Erfindung von Nutzen sein. Geeigneterweise wird die flüchtige Verbindung, wie leichte Kohlenwasserstoffe oder Kohlendioxid in die Zusammensetzung dieser Erfindung in einem Druckcontainer eingearbeitet, wie eine herkömmliche Sprühdose. Wenn die Zusammensetzung freigesetzt wird, expandiert das leichte Kohlenwasserstoff-Treibmittel und wandelt die Zusammensetzung dieser Erfindung in einen Schaum für die topische Anwendung um.

[0050] Die Wirkstoffe der topisch anwendbaren Zusammensetzungen dieser Erfindung, erklärt anhand von Nitroglycerin und L-Arg, werden geeigneterweise in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 3 Gew.-% Nitroglycerin und etwa 5 bis etwa 25 Gew.-% L-Arg, basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung verwendet. Es wird bevorzugt, etwa 1 bis etwa 2,5 Gew.-% Nitroglycerin und etwa 15 bis etwa 20 Gew.-% L-Arg zu verwenden. Das Gewichtsverhältnis des schnell-wirkenden NO-Donators zu L-Arg reicht von etwa 1:5 bis ungefähr 1:50 für die gesamte Zusammensetzung. Vorzugsweise wird etwa 2 bis etwa 10 Gew.-% NSAID, bevorzugter etwa 4 bis etwa 8%, basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung verwendet. Folglich reicht das Gewichtsverhältnis von NSAID zu nachhaltig-wirkendem NO-Donator von etwa 1:1,5 bis etwa 1:5. Die Gesamtmenge an prinzipiellen Wirkstoffen kann von etwa etwa 7,5 bis etwa 45 Gew.-% reichen, vorzugsweise von etwa 15 bis etwa 35%, noch mehr bevorzugt von etwa 20 bis etwa 30%, basierend auf der gesamten Zusammensetzung.

[0051] Die Wundsalbe oder Salbe oder Lotion oder der Schaum, welche(r) topisch appliziert werden soll, enthält geeigneterweise bis zu etwa 23 Gew.-% der spezifischen Kombination der Nitroglycerin- und L-Arg-Wirkstoffe, basierend auf dem Gesamtgewicht der vollständig formulierten topischen Zusammensetzung, vorzugsweise bis zu etwa 16 Gew.-%, noch mehr bevorzugt bis zu etwa 14 Gew.-%.

[0052] Wie oben angegeben, enthält die wirksame topisch anwendbare Zusammensetzung dieser Erfindung eine Kombination aus einem schnell-wirkenden NO-Donator, wie Nitroglycerin, Azid, Hydroxylamin, und dergleichen, und L-Arg, in den oben dargelegten Mengenverhältnissen. Wenn diese aktive Zusammensetzung in der Form einer Creme oder Salbe ist, beinhalten die anderen herkömmlichen Komponenten der Creme oder Salbe einen Träger, wie Wasser oder Lösungsbenzin, welcher der Haupt- oder prinzipielle Bestandteil der Zusammensetzung sein wird, wenn die Zusammensetzung auf einer Gewicht- oder Volumsbasis betrachtet wird. Dieser Träger oder dieses Lösungsmittel wird in der Zusammensetzung in einer Menge von etwa 40 bis 90

Gew.-% der gesamten Zusammensetzung vorhanden sein, vorzugsweise etwa 60 bis etwa 85%, noch mehr bevorzugt etwa 70 bis etwa 80 Gew.-%. Weichmacher, wie Lecithin, oder dergleichen, werden in einem Mengenverhältnis von bis zu etwa 10 Gew.-%, basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung verwendet.

[0053] Herkömmliche Duftstoffe, wie Parfüme, und Farbstoffe, wie Lebensmittelfarbstoffe, können in ihrer herkömmlichen Mengenverhältnissen für ihre herkömmlichen Zwecke eingesetzt werden. Wenn notwendig, können auch Deodoranten eingesetzt werden.

[0054] Das Mengenverhältnis des Trägerstoffs, wie Wasser, oder eine Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel, wie ein Alkohol, wird die herkömmliche Menge sein, die eine glatte anwendbare Creme oder Salbe ergibt, die auf der dermalen Oberfläche für eine Zeit verbleibt, die ausreicht, um zu ermöglichen, dass im Wesentlichen der gesamte Wirkstoff aus der topischen Anwendungszusammensetzung herausgeht und in eine aktive Beziehung mit den Blutgefäßen des Pferdehufes übergeht.

[0055] Nitroglycerin und L-Arg wurden als die Wirkstoffe von bestimmten Zusammensetzungen der Erfindung festgelegt. Es ist verständlich, dass Nitroglycerin ein schnell-wirkender NO-Donator, ein unmittelbarer Vasodilatator ist, während L-Arg zuerst in NO umgewandelt werden muss, bevor es wirksam wird. Deshalb, besitzt L-Arg eine noch verzögernde Freisetzung. Es wird angenommen, dass andere unmittelbare und verzögerte Freisetzungsquellen für NO in der Bekämpfung der Pferdelaminitis mittels einer topisch applizierten Zusammensetzung wirksam sind, welche die hierin beschriebenen Kombinationen aufweist. Die Verbindungen, die mit Nitroglycerin und L-Arg vergleichbar zu sein scheinen, insofern dass sie eine bekannte Tendenz besitzen, NO entweder schnell/unmittelbar oder langsam/verzögert freizusetzen, werden hierin beschrieben. Andere werden für den Durchschnittsfachmann angesichts der hierin bereitgestellten Beschreibung offensichtlich sein. Somit können andere Vasodilanzien, wie Isoxsuprin oder Nitroprussid Nitroglycerin ersetzen. Andere NSAIDs, wie Phenylbutazon, Aspirin, Flurixin, Ibuprofen und Naproxen, können Ketoprofen ersetzen. Langsame/nachhaltig-wirkende NO-freisetzende Stoffe, die eine ähnliche Aktivität wie L-Arg aufweisen, sind für den Durchschnittsfachmann ebenfalls offensichtlich, wenn die hierin dargestellte Beschreibung in Betracht gezogen wird.

[0056] Es ist erkannt worden, dass der transdermale Transport von pharmazeutisch aktiven Verbindungen (Wirkstoffe), wie die NO-Donatoren dieser Erfindung, wesentlich verbessert werden kann. Die Wirkstoffe, d.h. Nitroglycerin, das L-Arg oder beide, sowie NSAID, werden zuerst in Ethanol oder einem anderen pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel gelöst. Dieses Lösungsmittel ist vorzugsweise auch mit Wasser kompatibel. Diese Wirkstoff enthaltende Lösung wird dann in eine topische Creme oder Salbe umgewandelt, indem es zu einem Lipid, einem oberflächenaktiven Stoff, einem biokompatiblen organischen Lösungsmittel, Wasser, einem Dickungsmittel, einem Weichmacher, einem oberflächenaktiven Stoff, und/oder anderen herkömmlichen Bestandteilen einer Creme, Salbe oder Schaum beigemischt oder mit diesen vermischt wird. Die resultierende topische Zusammensetzung wird dann auf den betroffenen Bereich der dermalen Schicht, wie etwa die Hufe eines Pferdes und das umgebende Gewebe, aufgetragen. Die verbessernden Wirkungen der so hergestellten Creme der Erfindung, ist ziemlich dramatisch und wird weiters durch die unten bereitgestellten Beispiele erläutert.

6. Beispiele

[0057] Das Folgende ist für die Zusammensetzungen und Verfahren, die durch die vorliegende Erfindung eingehend betrachtet werden, erläuternd.

6.1 Herstellung eine PLURONIC Stammlösung

[0058] Kaliumsorbat (NF, 0,3 g) und PLURONIC F 127 (NF, 20 g und erhältlich von PCCA, Houston, TX) werden zusammen mit gereinigtem Wasser (q.s. auf ein Volumen von 100 ml) kombiniert. Die resultierende 20% Pluronic Stammlösung kann gekühlt aufbewahrt werden. Dreißigprozentige (30%) und vierzigprozentige (40%) Stammlösungen können ebenfalls unter Verwendung von 30 g bzw. 40 g hergestellt werden.

6.2 Herstellung einer Lipid/biokompatiblen Lösungsmittelmischung.

[0059] Soja-Lecithin (granulös, 100 g) und Sorbinsäure (NF-FCC Pulver, 0,66 g) werden in Isopropylpalmitat (NF, 100 g oder ca. 17 ml) dispergiert. Die Mischung wird über Nacht stehen gelassen um eine sirupartige Flüssigkeit zu bilden. Andere biokompatible organische Lösungsmittel können anstelle von Isopropylpalmitat ver-

wendet werden, solange es das Lecithin (z.B. Handelssorte Soja- oder Eilecithin) auflöst. Zu Beispielen von anderen geeigneten organischen Lösungsmitteln zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Isopropylmyristat (vorzugsweise Kosmetikum-Güteklasse) oder Cyclooctan.

6.3 Herstellung eines Lecithin-PLURONIC-Gels

[0060] Ein Lecithin-PLURONIC-Gel kann durch Kombinieren von Soja-Lecithin (granulös, 10 g) mit Sorbinsäure (NF-FCC Pulver, 0,3 g) in Isopropylpalmitat (NF, 10 g oder 11,7 ml) hergestellt werden. Die Mischung wird über Nacht stehen gelassen, um eine sirupartige Flüssigkeit zu bilden. Es wird genügend 20% Pluronic-Stammlösung zu dem Sirup hinzugefügt, um das Endvolumen auf 100 ml aufzufüllen. Zu dem resultierenden Lecithin-Pluronic-Gel wird L-Arg (25 g), Nitroglycerin (0,8 g) und Indomethacin (10 g) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wird gründlich gemischt.

[0061] Alternativ, wird 52 g einer Soja Lecithin/Isopropylpalmitat-Lösung mit 19 g einer 20% Pluronic-Stammlösung vermischt. Zu dieser Mischung werden dann Ethoxydiglycol (2 g), gereinigtes Wasser (27 g), L-Arg (15 g), Ketoprofen (6 g) und Nitroglycerin (1,2 g) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wird kräftig gemischt, bis eine cremearartige Konsistenz erhalten wird.

6.4 Herstellung einer transdermalen Creme

[0062] In Isopropylmyristat (10 g) dispergiertes Lecithin (10 g) wird mit einer Lösung, welche L-Arg (15 g), Ketoprofen (6 g) und in Ethanol (10 ml) gelöstes Nitroglycerin (1,2 g) aufweist, kombiniert. Zu dieser Mischung wird eine wässrige Mischung aus Pluronic (20 g) in Wasser (q.s., 120 g) hinzugefügt. Die kombinierten Bestandteile werden gemischt, bis eine cremearartige Konsistenz erhalten wird. Die resultierende Creme kann dann direkt auf die Hufe und auf das umgebende Gewebe eines Pferdes topisch appliziert werden, um eine Behandlung für das Lindern der unerwünschten Wirkungen der Pferd laminitis bereitzustellen.

[0063] Andere geeignete Formulierungen werden unten bereitgestellt:

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge in Gramm</u>					
Beispiel Nr.	1	2	3	4	5	6
L-Arg	25	25	15	25	25	15
Ketoprofen	10	5	6	5	10	6
Ethanol (ml)	20	20	10	20	10	10
Lecithin	10	10	10	10	10	10
Pluronic	20	20	20	20	20	20
Nitroglycerin	0,6	1,2	1,2	1,0	1,2	2,4
Isopropylpalmitat	10	10	10	10	10	10
Wasser, q.s. (gesamt g)	120	120	120	120	120	120

[0064] Andere NSAIDs, wie Naproxen, Ibuprofen, und dergleichen, können anstelle von Ketoprofen verwendet werden. Andere schnell-wirkende NO-Vorläufer, wie Nitroprussid, Hydroxylamin und dergleichen, können anstelle von Nitroglycerin verwendet werden. Andere biokompatible organische Lösungsmittel, wie Isopropylmyristat, Cyclooctan, Isooctan und dergleichen, können anstelle von Isopropylpalmitat verwendet werden.

6.5 Verwendung der transdermalen Creme bei einem Pony mit Laminitis

[0065] Ein Pony mit Laminitis (liegend, nicht in der Lage zu stehen) wurde mit etwa 5 g der transdermalen Creme des Beispiels 3 in Abschnitt 6.4, oben, dreimal täglich behandelt. Das dritte Zehenglied oder P-3 wird durch die Sohle beider Füße des Ponys beobachtet. Die Creme wird auf den Kronsaum und auf die Bereiche an der Spitze des P-3 täglich für eine Periode von drei bis 4 Wochen aufgetragen. Bei etwa Woche 3, war das Pony in der Lage, eingenaagelte Hufeisen zu akzeptieren und gerade zu stehen. Diese Verbesserung ist angesichts der anfänglichen brachen Position des Ponys bemerkenswert. Am Ende der vierten Woche, konnte das Pony frei laufen und aß normal.

[0066] Ein Pferd, gezeigt in [Fig. 1](#), ist in einer zurückgelehnten Position gezeigt, aufgrund des mit der Laminitis der Vorderbeine assoziierten Schmerzes. Das Pferd wurde auf die Leber- und Nierenfunktion untersucht (z.B., Creatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff(BUN)-Konzentrationen).

[0067] Die Blutuntersuchungen zeigen eine stark geschwächte Organfunktion (d.h., hohe Konzentrationen an Creatinin und BUN). Nach einem Monat der Behandlung unter Verwendung der transdermalen Creme des Beispiels 3 in Abschnitt 6.4, war das Pferd in der Lage aufrecht zu stehen (siehe [Fig. 2](#)) und sich normal zu bewegen ([Fig. 3](#)). Die Organfunktionsuntersuchungen, die nach der Behandlungsperiode durchgeführt wurden, bestätigen, dass die Organe des Pferdes zu einer normalen oder beinahe normalen Funktion zurückgekehrt sind.

[0068] Es sollte für den Durchschnittsfachmann offensichtlich sein, dass andere Ausführungsformen, angesichts der Lehre der vorliegenden Erfindung, leicht in Betracht gezogen werden können. Somit sollte die vorliegende Erfindung nicht auf die oben beschriebenen Ausführungsformen einschränkend ausgelegt werden, sondern die Erfindung wird ausschließlich durch die folgenden Ansprüche beschränkt.

Patentansprüche

1. Eine topische Zusammensetzung geeignet für die Behandlung von Pferdelaminitis (Hufrehe), welche einen schnell-wirkenden Stickoxid(NO)-Donator, der in der Lage ist innerhalb einer bis zehn Minute(n) nach Exposition nachweisbare Konzentrationen an NO im Plasma oder Gewebe zu erzeugen, und L-Arginin (L-Arg) das in einem auf Lipid basierenden Träger dispergiert ist, welcher zumindest ein membranbildendes Lipid, zumindest ein biokompatible aliphatisches organisches Lösungsmittel, welches Ester von Fettsäuren, die langkettige gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppen mit 8 bis 50 Kohlenstoffatomen beinhalten, zumindest eine Hydroxylgruppe enthaltendes aliphatisches organisches Lösungsmittel mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und zumindest einen oberflächenaktiven Stoff beinhaltet, aufweist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, welche weiters einen nicht-steroiden antiinflammatorischen Wirkstoff (NSAID) aufweist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin der nicht-steroidale antiinflammatorische Wirkstoff (NSAID) Ketoprofen, Ibuprofen oder Naproxen ist.

4. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der schnell-wirkende NO-donator aus der Gruppe bestehend aus Nitroglycerin, Hydroxylamin, einem Nitrit, einem Nitroprussid, einem Azid oder einem Salz davon, ausgewählt ist.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin das membranbildende Lipid Phospholipid, Glycolipid oder Lipid vom Cholesterintyp ist.

6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin das biokompatible organische Lösungsmittel einen Fettsäureester, welcher ein langkettiger Ester aus einem gesättigten oder ungesättigten Fettsäurerest mit einer Länge von 14 bis 24 Kohlenstoffatomen und einem linearen oder verzweigten Alkoholrest mit einer Länge von 1 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, aufweist.

7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der oberflächenaktive Stoff ein nicht-ionisches oder ionisches Detergens, ein Dispergiermittel, ein Benetzungsmittel oder ein Emulgator ist.

8. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Formulierung ein erweichendes Mittel aufweist.

9. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, welche ungefähr 0,5 bis 3 Gew.-% Nitroglycerin und ungefähr 5 bis 25 Gew.-% L-Arg basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung aufweist.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, welche ungefähr 1 bis 2,5 Gew.-% Nitroglycerin und ungefähr 15 bis 20 Gew.-% L-Arg basierend auf dem Gewicht der gesamten Zusammensetzung aufweist.

11. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, welche den schnell-wirkenden NO-Donator und L-Arg in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 1:5 bis ungefähr 1:50 für die gesamte Zu-

sammensetzung aufweist.

12. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, welche eine Salbe, eine Emulsion, eine Creme, ein Gel oder ein Schaum ist.

13. Verfahren zum Herstellen einer Kombination, geeignet für die topische Anwendung, um die unerwünschten Symptome von Pferdelaaminitis zu lindern, welches Folgendes aufweist:

- a. Kombinieren einer ersten Mischung, welche zumindest ein alkoholisches Lösungsmittel, zumindest einen schnell-wirkenden NO-Donator, der in der Lage ist innerhalb von einer bis zehn Minute(n) nach Exposition nachweisbare Konzentrationen an NO im Plasma oder Gewebe zu erzeugen und L-Arginin (L-Arg) aufweist, mit einer zweiten Mischung, welche zumindest ein membranbildendes Lipid und zumindest ein biokompatibles organisches Lösungsmittel aufweist; und
- b. Beimengen einer dritten Mischung, welche Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff aufweist, zu der resultierenden Mischung aus Schritt (a) in einer Menge, die wirksam ist, um eine Kombination mit einer cremeartigen Textur bereitzustellen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, worin der schnell-wirkende NO-donator aus der Gruppe bestehend aus Nitroglycerin, Hydroxylamin, einem Nitrit, einem Nitroprussid, einem Azid oder einem Salz davon, ausgewählt ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

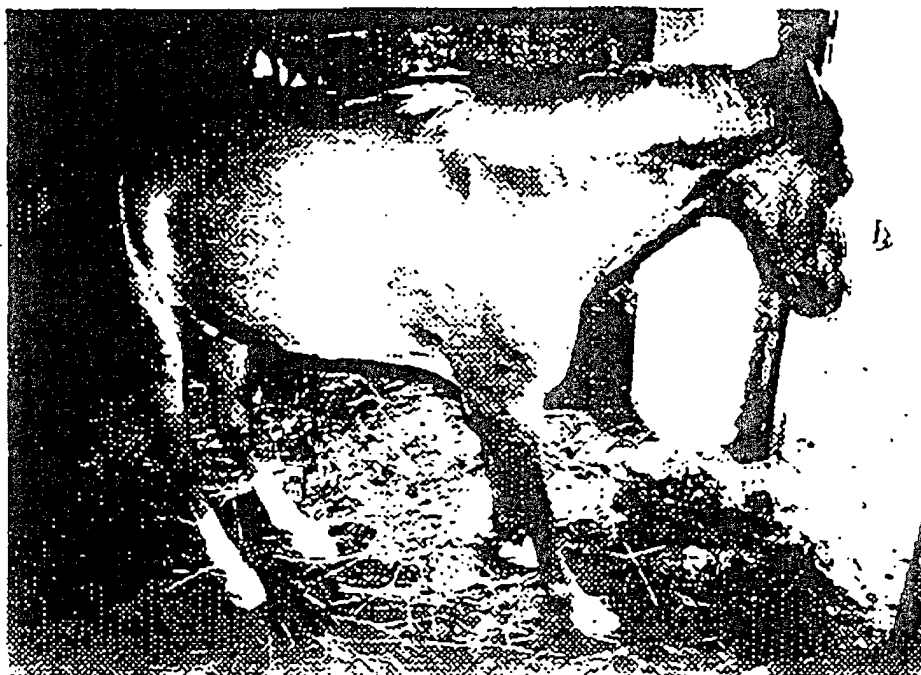


FIG. 1



FIG. 2



FIG.3