



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

A61K 31/4174 (2006.01)*A61K 47/04* (2006.01)*A61K 31/538* (2006.01)*A61K 31/56* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)*A61P 31/10* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007108875/15, 10.08.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.08.2005(30) Конвенционный приоритет:
13.08.2004 US 60/601,475

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2008

(45) Опубликовано: 20.07.2010 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: KUMAR A BT AL: "Treatment of otitis
externa m dogs associated with malassezia
pachydermatis" Indian veterinary journal,
MADRAS, IN, vol. 79, no.7, July 2002 (2002-07),
pages 727-729. US 5661151 A, 26.08.1997. US
2003153516 A1, 14.08.2003. WO 0015234 A1,
23.03.2000. WO 03026671 A1, 03.04.2003.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 13.03.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/028379 (10.08.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/020689 (23.02.2006)

Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, "Патентные
поверенные Квашнин, Сапельников и
партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину, рег.№ 4

(72) Автор(ы):

ХАК Абу (US),
ВЕЙНГАРТЕН Аллен Дж. (US),
СИММОНС Роберт Д. (US)

(73) Патентообладатель(и):

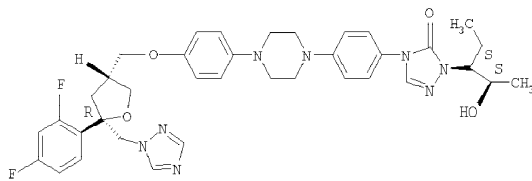
Шеринг-Плоу Лтд. (СН)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии.
Фармацевтическая композиция для лечения
ушной инфекции у животного содержит
орбифлоксацин или одну из его
фармацевтически приемлемых солей,
эффективное количество противогрибкового
фармацевтически приемлемого триазольного
соединения, моногидрат фураата мометазона
и, по крайней мере, один фармацевтически

приемлемый носитель, где названная
композиция представляет собой суспензию.
Фармацевтическая композиция для лечения
инфекции у животного содержит
орбифлоксацин или одну из его
фармацевтически приемлемых солей,
эффективное количество противогрибкового
соединения, представленного химической
структурной формулой I:



моногидрат фууроата мометазона и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, где названная композиция представляет собой суспензию. Фармацевтическая композиция для лечения ушной инфекции у животного содержит хинолоновый антибиотик, эффективное

количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения, мометазон или одну из его фармацевтически приемлемых солей и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, где названная композиция представляет собой суспензию. Указанные фармацевтические композиции обеспечивают повышение эффективности лечения животных и снижение раздражающего действия в месте введения. 3 н. и 14 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 табл.

RU 2 3 9 4 5 7 3 C 2

RU 2 3 9 4 5 7 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/4174 (2006.01)**A61K 47/04** (2006.01)**A61K 31/538** (2006.01)**A61K 31/56** (2006.01)**A61P 31/00** (2006.01)**A61P 31/10** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007108875/15, 10.08.2005**(24) Effective date for property rights:
10.08.2005(30) Priority:
13.08.2004 US 60/601,475(43) Application published: **20.09.2008**(45) Date of publication: **20.07.2010 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **13.03.2007**(86) PCT application:
US 2005/028379 (10.08.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/020689 (23.02.2006)Mail address:
**105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
V.P.Kvashninu, reg.№ 4**

(72) Inventor(s):

**KhAK Abu (US),
VEJNGARTEN Allen Dzh. (US),
SIMMONS Robert D. (US)**

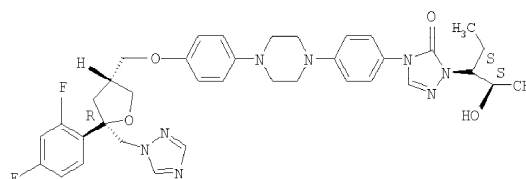
(73) Proprietor(s):

Shering-Plou Ltd. (CH)**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to veterinary. Pharmaceutical composition for treatment of ear infection in animals contains orbifloxacin or one of its pharmaceutically acceptable salts, efficient amount of antifungal pharmaceutically acceptable triazole compound, mometasone furoate monohydrate and at least one pharmaceutically acceptable carrier, where said composition represents suspension. Pharmaceutical composition for treatment of infection in animals contains orbifloxacin or one of its pharmaceutically acceptable salts, efficient amount of antifungal compound, represented by chemical structural formula



I: mometasone furoate monohydrate and at least one pharmaceutically acceptable carrier, where said composition represents suspension. Pharmaceutical composition for treatment of ear infection in animals contains quinol antibiotic, efficient amount of antifungal pharmaceutically acceptable triazole compound, mometasone or one of its pharmaceutically acceptable salts, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, where said composition represents suspension.

EFFECT: said pharmaceutical compositions ensure increase of animal treatment efficiency and reduction of irritating action in place of introduction.

17 cl, 1 ex, 1 dwg, 1 tbl

Уровень техники

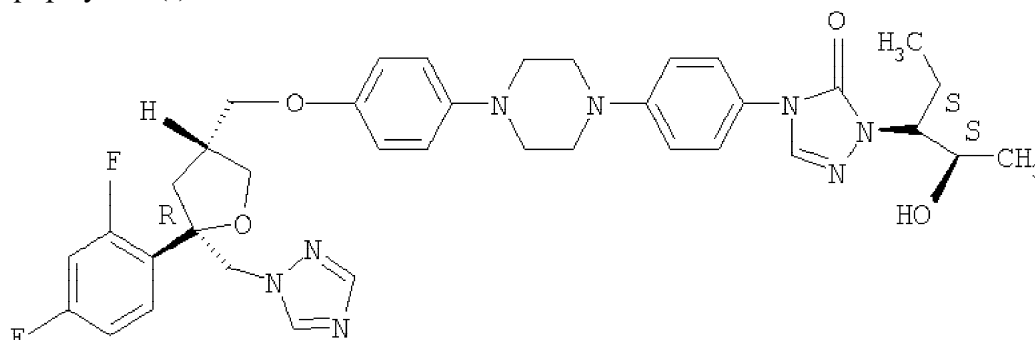
Все цитируемые в данных материалах источники полностью входят в описание в качестве ссылок.

Ушная суспензия Otomax® содержит гентамицин сульфат (фармакопея США), бетаметазон валерат (фармакопея США) и клотримазол (фармакопея США). Ушная суспензия Mometamax® содержит гентамицин сульфат (фармакопея США), клотримазол (фармакопея США) и моногидрат фууроата мометазона.

Проблемность этих препаратов состоит в том, что они могут проявлять ототоксичность, обусловленную присутствием в них аминогликозидов, которые часто используются в таких составах. В соответствии с этим при лечении инфекций у животных существует потребность в новых комбинированных препаратах, которые были бы лишены этих недостатков.

Описание изобретения

В соответствии с изложенным предложена фармацевтическая композиция для лечения инфекции у животных, включающая орбифлоксацин или одну из его фармацевтически приемлемых солей, достаточное для проявления противогрибковой активности количество соединения, представленного химической структурной формулой (I):

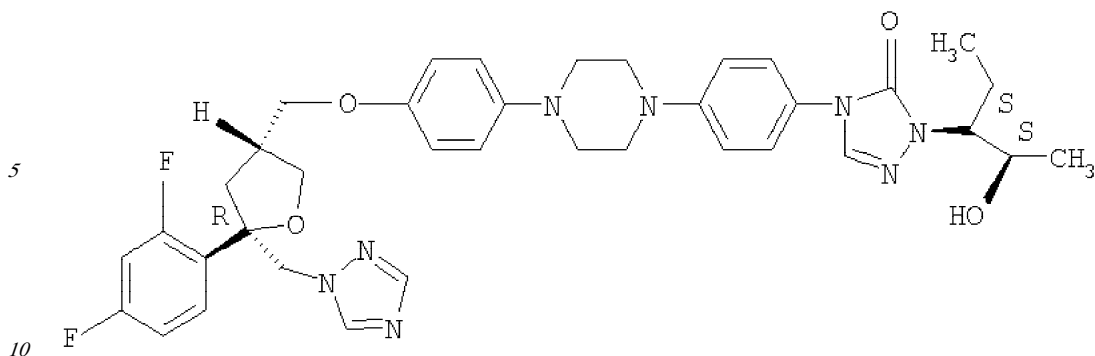


моногидрат фууроата мометазона и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, причем названная композиция представляет собой суспензию.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям для лечения инфекций у животных, содержащим орбифлоксацин или одну из его фармацевтически приемлемых солей, достаточное для проявления противогрибковой активности количество фармацевтически приемлемого триазольного соединения, моногидрат фууроата мометазона и фармацевтически приемлемый носитель, причем названные композиции представляют собой суспензию.

Детальное описание изобретения

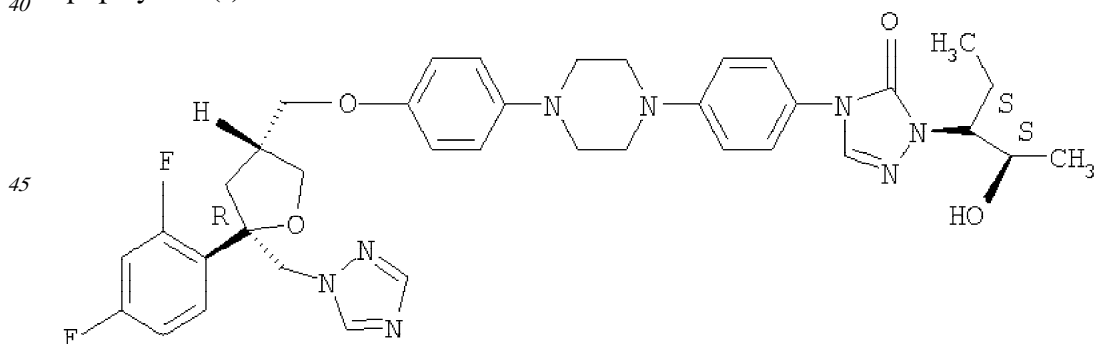
Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения инфекции у животных, включающей орбифлоксацин или одну из его фармацевтически приемлемых солей, достаточное для проявления противогрибковой активности количество соединения, представленного химической структурной формулой (I):



моногидрат фуруата мометазона и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, причем названная композиция представляет собой суспензию.

Моногидрат фуруата мометазона представляет собой синтетический стероидный гормон из группы глюкокортикоидов. Глюкокортикоидные гормоны представляют собой эффективные противовоспалительные средства. Они проявляют также антипруритную и сосудосуживающую активность. Их используют в качестве средств для наружного применения при лечении таких реагирующих на кортикостероиды дерматозов, как псориаз и атопический дерматит. Фуруат мометазона, представляющий собой активную компоненту лосьона, крема и мази ELOCON®, является противовоспалительным кортикостероидом с химическим названием 17-(2-фуруат)9,21-дихлор-11(бета)17-дигидрокси-16(альфа)-метилпрегна-1,4-диен-3,20-диона. Он практически нерастворим в воде, плохо растворим в метаноле, этаноле и изопропаноле, растворим в ацетоне и хлороформе, хорошо растворим в тетрагидрофуране. Коэффициент распределения в системе октанол-вода для этого вещества превышает 5000. Мометазон может существовать в различных гидратированных, кристаллических и энантиомерных формах, например в виде моногидрата. Этот препарат производит корпорация Schering-Plough, Кенилуорт, Нью-Джерси. Моногидрат фуруата мометазона может присутствовать в количествах от примерно 0,01 до примерно 1%, в предпочтительном случае около 0,1%. Другими кортикостероидами, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, являются дексаметазон, буюксикарт, рофлепонид, будесонид, дефлазакорт, циклесонид, флутиказон, беклометазон, бетаметазон, флуоцинолон, преднизон, преднизолон, лотепреднол или триамцинолон.

Настоящее изобретение относится также к стабильным лекарственным формам, содержащим достаточное для проявления противогрибковой активности количество микронизированного соединения, представленного химической структурной формулой (I):



Патент США №5661151 относится к соединению формулы I и к проявляемой им высокой фунгицидной активности по отношению к широкому спектру грибов, например к таким, как аспергиллус, кандида, криптококкус, фузариум и к другим

возможным грибам. Патенты США №5834472 и №5846971 относятся к оральным капсульным фармацевтическим композициям соединения структурной формулы I, заключенным в инертные носители вместе со связывающим средством. Этот препарат производится корпорацией Schering-Plough, Кенилуорт, Нью-Джерси. Позаконазол может присутствовать в количествах от примерно 0,01% до примерно 1%, в предпочтительном случае это примерно 0,11%.

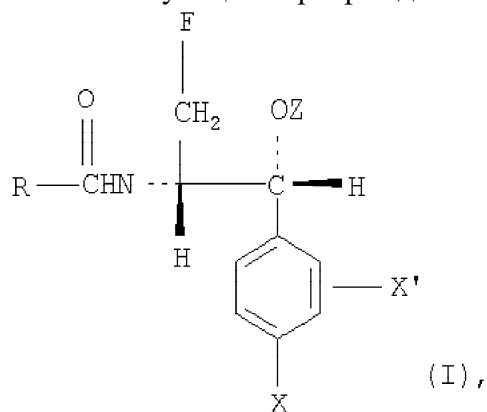
Другими триазольными соединениями с противогрибковой активностью, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, являются вориконазол, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, саперконазол, нетиконазол, оксиконазол, изоконазол, сульконазол, терканазол, тиоконазол и/или их фармацевтически приемлемые соли.

Орбифлоксацин представляет собой эффективный синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия, относящийся к производным хинолонкарбоновых кислот. Он безопасен и эффективен при лечении ассоциированных с чувствительными к орбифлоксацину бактериями болезней собак и кошек. Хинолоны и их производные, используемые в практике настоящего изобретения, включают орбифлоксацин, ципрофлоксацин, данофлоксацин, эноксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, налидиксовую кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, марбофлоксацин, энрофлоксацин, ибафлоксацин, гареноксацин, Т-3811М1, Т-3811М4, Т-3811М6, гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, дифлоксацин, руфлоксацин, прадофлоксацин и тровафлоксацин мезилат и/или их метаболиты. Другие хинолоны, которые могут быть использованы при реализации настоящего изобретения, описаны в заявке на международный патент №96/16055, опубликованной 30 мая 1996 года, в патенте США №5104868 от 14 апреля 1992 года, в патенте США №5496947 от 5 марта 1996 года, в патенте США №5498615 от 12 марта 1996 года, в патенте США №5770597 от 23 июня 1998 года, в патенте США №5840333 от 24 ноября 1998 года, в патенте США №5672600 30 сентября 1997 года, в патенте США №5491139 от 13 февраля 1996 года, в патенте США №5530116 от 25 июня 1996 года и в патенте США №5646163 от 8 июля 1997, которые включены в данные материалы в качестве ссылок.

Хинолоновые соединения, которые могут быть использованы при реализации настоящего изобретения, составляют от примерно 0,01% до примерно 30% массы соответствующей настоящему изобретению фармацевтической композиции. В предпочтительном случае хинолоновые соединения, используемые при реализации настоящего изобретения, составляют от примерно 0,1% до примерно 10% массы соответствующей настоящему изобретению фармацевтической композиции. В более предпочтительном случае хинолоновые соединения, используемые при реализации настоящего изобретения, составляют от примерно 0,5% до примерно 5% массы соответствующей настоящему изобретению фармацевтической композиции. Орбифлоксацин может присутствовать в количествах от примерно 0,1% до примерно 10%, в предпочтительном случае его около 1%.

Известно, что фторсодержащие аналоги антибиотиков хлорамфеникола и тиамфеникола проявляют антибиотическую активность как против организмов чувствительных к хлорамфениколу и тиамфениколу, так и против резистентных к ним организмов. См., например, Schafer, T.W. и др., "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties," в CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11TM ICC AND THE 19TM ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Примеры

таких соединений и способы их получения описаны и заявлены в патенте США №4235892. Медицинская общественность с растущей озабоченностью относится к переносу резистентности у бактерий на человека, когда антибиотики, используемые для лечения людей, дают домашнему скоту. Поскольку сейчас антибиотики группы хлорамфеникола редко используют для лечения людей, его производные особенно хорошо подходят для использования в ветеринарии. Особый интерес представляют соответствующие 3-фтор-3-деоксипроизводные формулы I:



где

R означает остаток, выбираемый из группы, состоящей из метальной или этильной группы или из их галогенированных производных, дигалогензамещенных дейтерометильных групп, 1-галоген-1-дейтероэтильной группы, 1,2-дигалоген-1-дейтероэтильной, азидометильной и метилсульфонилметильной групп;

X и X', каждый из этих остатков, выбираемый независимо от другого, выбирают из группы, состоящей из нитрогруппы, групп SO_2R^1 , SOR^1 , SR^1 , SONH_2 , SO_2NH_2 , SONHR^1 , SO_2NHR^1 , COR^1 , OR^1 , R^1 , цианогруппы, атомов галогенов, водорода, фенильной группы или галогензамещенной фенильной группы, нитрогруппы, групп R^1 , OR^1 , PO_2R^1 , CONHR^1 , NHR^1 , NR^1R^2 , CONR^1R^2 или OCOR^1 , где каждый из остатков R^1 и R^2 независимо от другого выбирают из группы, состоящей из метальной, этильной, н-пропильной, изопропильной, бутильной, трет-бутильной, изобутильной и фенильной групп, и

Z означает атом водорода или ацильную группу углеводородной карбоновой кислоты (в предпочтительном случае углеводородной дикарбоновой кислоты) с числом атомов углерода до шестнадцати или ацильную группу аминокислотной карбоновой кислоты с числом атомов углерода до двенадцати, причем названные ацильные группы могут находиться в виде фармацевтически приемлемых солей.

В число галогензамещенных групп, рассматриваемых как структурные единицы R в формуле I, входят моно-, ди- и трифторметильная, моно-, ди- и трихлорметильная, моно- и дибромметильная и иодметильная группы, а также моно- и дифторэтильная, моно- и дихлорэтильная, моно- и дибромэтильная и иодэтильная группы, в которых замещающие атомы галогенов в предпочтительном случае находятся в альфа-положении к карбонильной функциональной группе. В их число входят также смешанные дигалогеналкильные группы, у которых оба атома галогенов в предпочтительном случае связаны с атомом углерода в альфа-положении к карбонильным группам, например это такие группы, как фторхлор-, бромфтор- и бромхлор-метильные и -этильные группы, а также такие тригалогензамещенные метильные группы, как дихлорфтор- и дифторхлор-метильные группы.

В число соединений формулы I входят также сложнэфирные производные,

например, 1-карбоксилатные производные углеводов формулы I, где Z означает ацильную группу углеводородкарбоновой кислоты с числом атомов углерода до шестнадцати, которая может быть насыщенной, ненасыщенной, с линейной цепью или с разветвленной цепью, алифатической, циклической, циклоалифатической, ароматической, ариалифатической или алкилароматической и которая может быть замещена гидроксильной группой, алкоксильной группой с числом атомов углерода от одного до пяти, карбоксильной группой, нитрогруппой, группами NHR^1 , NR^1R^2 , SR^1 , SOR^1 или атомами галогенов, где R^1 и R^2 имеют приведенные выше значения.

Другими сложноэфирными производными формулы I с антибактериальной активностью являются соединения, у которых Z означает ацильную группу аминокислоты, содержащей до двенадцати атомов углерода, которая может быть насыщенной, ненасыщенной, с линейной цепью, с разветвленной цепью или циклической, которая может содержать ароматические группы и которая может быть замещена гидроксильными группами.

Предпочтительными сложноэфирными производными являются те, которые получены на основе двухосновных углеводородных карбоксилатов, например 1-сукцинатные или 1-пальмитатные эфиры, которые дают растворимые в воде фармацевтически приемлемые катионные соли, например натриевые или калиевые соли, а также соли с аминами, например с триметиламином. Предпочтение отдается также сложноэфирным производным аминокислот, которые дают растворимые в воде фармацевтически приемлемые соли в результате присоединения минеральных или органических кислот, например, это продукты присоединения хлористоводородной кислоты или серной кислоты или же янтарной кислоты.

Если в данном описании используется понятие «фармацевтически приемлемые соли», то это относится к солям, у которых кислый атом водорода от соответствующих изобретению двухосновных углеводородкарбоксилатных эфиров заменен на катион (например, это натриевая соль D-(трео)-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетамидо-3-фтор-1-пропил-полусукцината), а также к солям, у которых кислый атом водорода образует соли в результате присоединения к амину (например, это N-триметиламинная соль D-(трео)-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетамидо-3-фтор-1-пропил-полусукцината). В их число входят также соли, образованные в результате присоединения минеральных или органических кислот к аминной группе в аминокислотных эфирах соединений формулы I (например, это гидрохлорид D-(трео)-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетамидо-3-фтор-1-пропил-глицината).

В число фармацевтически приемлемых катионных солей двухосновных углеводородкарбоксилатных эфиров, соответствующих формуле I, входят соли щелочных и щелочноземельных металлов (например, натриевые, калиевые, кальциевые, алюминиевые соли) и соли с такими аминами, как триалкиламины, прокаин, дибензиламин, N-бензил-бета-фенилэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, N-алкилпиперидины с низшими алкильными группами (например, N-этилпиперидин), и N-метилглюкамин.

В предпочтительном случае R означает галогенированное производное метальной или этильной группы, Z означает атом водорода, фенильную группу, группу COR^1 или SO_2R^1 , R^1 означает метальную группу и X' означает атом водорода. В наиболее предпочтительном случае R означает дихлорметильную или дифторметильную группу.

Предпочтительным антибиотическим соединением является флорфеникол (D-(трео)-1-п-метилсульфонилфенил-2-дихлорацетамидо-3-фтор-1-пропанол). Другим предпочтительным антибиотическим соединением является D-(трео)-1-п-

метилсульфонилфенил-2-дифторацетамидо-3-фтор-1-пропанол. Способы получения этих предпочтительных антибиотических соединений и промежуточных продуктов, используемых в этих способах, описаны в патентах США №4311857, №4582918, №4973750, №4876352, №5227494, №4743700, №5567844, №5105009, №5382673, №5352832 и №5663361.

Предпочтительными антибиотиками являются также тетрациклины. В частности, предпочтение отдается хлортетрациклину и окситетрациклину.

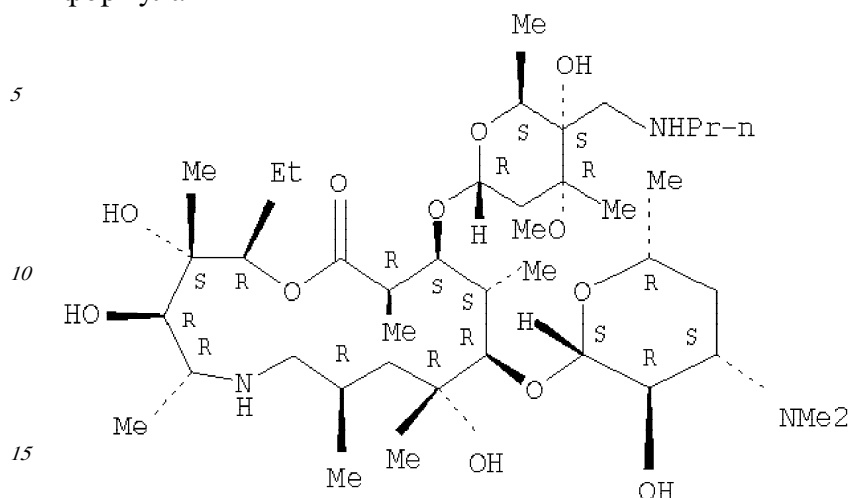
В соответствии с настоящим изобретением могут быть также использованы такие соединения, как амоксициллин, ампициллин, ампициллин тригидрат, ампициллин натрий, апальциллин, аспоксициллин, азлоциллин, бакампиициллин, карбенициллин, карбенициллин натрий, карфециллин, кариндациллин, циклациллин, клоксациллин натрий, клоксациллин бензатин, диклоксациллин, диклоксациллин натрий, флуклоксациллин, гетациллин, ленампициллин, мециллинам, метампициллин, метициллин, мезлоциллин, нафциллин, нафциллин натрий, оксациллин, пенициллиновая кислота, пенициллин G, пенициллин G бензатин, пенициллин G калий, пенициллин G натрий, пенициллин V, фенетициллин, фенетициллин калий, пиперациллин, пиперациллин натрий, пивампициллин, сульбенициллин, сультамициллин, талампициллин, тикарциллин, цефаклор, цефадроксил, цефадроксил моногидрат, цефамандол, цефамандол литий, цефамандол нанфат, цефамандол натрий, цефазафлур, цефазедон, цефазолин, цефазолин натрий, цефклидин, цефдинир, цефепим, цефетамед, цефиксим, цефлупренам, цефменоксим, цефметазол натрий, цефодизим, цефоницид, цефоперазон, цефоперазон натрий, цефоранид, цефоселис, цефотаксим, цефотаксим натрий, цефотиам, цефозопран, цефпимизол, цефпимизол натрий, цефпирамид, цефпиром, цефподоксим, цефпрозил, цефквином, цефроксадин, цефсулодин, цефсулодин натрий гидрат, цефтазидим, цефтазидим пентагидрат, цефтезол, цефтибутен, цефтиолен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефтриаксон динариевая соль, цефтриаксон натрий, цефуроксим, цефузоном, цефацетрил, цефалексин, цефалоридин, цефалоспорин C, цефалотин, цефалотин натрий, цефапирин, цефапирин натрий, цефрадин, лоракарбеф, цефбуперазон, цефокситин, цефокситин натрий, цефминокс, цефметазол, цефотетан, как в чистом виде, так и в сочетании с такими ингибиторами бета-лактамазы, как клавулановая кислота, клавуланат калия, сульбактам, лодопенициллановая кислота, 6-бромпенициллановая кислота, оливановые кислоты и тазобактам.

В соответствии с настоящим изобретением могут быть также использованы такие макролидные антибиотики, как азитромицин, брефелдин, кларитромицин, эритромицин, эритромицин эстолят, эритромицин этилсукцинат, эритромицин стеарат, йозамицин, китасамицин и тулатромицин.

Другим предпочтительным антибиотическим соединением является тилмикозин. Тилмикозин представляет собой макролидный антибиотик с химическим названием 20-дигидро-20-деокси-20-(цис-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-десмикозин, о котором сообщается в патенте США №4820695. В патенте США №4820695 описывается также инъекционная водная лекарственная форма, включающая 50% (по объему) пропиленгликоля, 4% (по объему) бензилового спирта и от 50 до 500 мг/мл активного ингредиента. Тилмикозин может присутствовать в виде основания или в виде фосфата. Было установлено, что тилмикозин может найти применение при лечении респираторных инфекций, в частности инфекций *Pasteurella haemolytica* у крупного рогатого скота, если при лечении его вводят в виде инъекций в течение 4 дней.

Еще одним антибиотиком, который может быть использован в рамках настоящего

изобретения, является тулатромицин. Тулатромицину соответствует химическая формула



Тулатромицин можно определить как 1-окса-6-азациклопентадекан-15-он, 13-[[2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-[(пропиламино)метил]-α-L-рибо-гексопиранозил]-окси]-2-этил-3,4,10-тригидрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеокси-3-(диметиламино)-β-D-ксило-гексопиранозил]окси]-(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). Тулатромицин может быть получен в соответствии с методикой, которая будет опубликована в заявке на патент США №2003/0064939 A1, которая в полном объеме входит в данные материалы в качестве ссылки. Тулатромицин может присутствовать в лекарственных формах для инъекций в концентрациях от примерно 5,0% до примерно 70% по массе. В оптимальном случае тулатромицин вводят в дозах от примерно 0,2 мг на кг массы тела (мг/кг/день) до примерно 200 мг/кг/день в одной единственной дозе или отдельными дозами (то есть от одной до четырех доз в день), в более предпочтительном случае в дозах 1,25, 2,5 или 5 мг/кг один или два раза в неделю, хотя может возникнуть необходимость в изменении режима приема в зависимости от вида, массы и состояния субъекта, который находится на лечении. Тулатромицин может присутствовать в лекарственных формах для инъекций в концентрациях от примерно 5,0% до примерно 70% по массе.

Есть пять причин, по которым этот препарат для ушей нашел новую область применения на животных. Фторхинолоновый антибиотик (орбифлоксацин) ранее не использовался в препаратах такого типа (хотя в странах членах ВОЗ он доступен в виде таблеток для лечения инфекций мочевыводящих путей у собак). Более того, обычным антибиотиком этого класса лекарственных препаратов является гентамицин (или другие аминогликозиды), которые ассоциируются с повышенным риском потери слуха, в частности у собак. Вследствие этого можно ожидать, что такой препарат будет более безопасным в применении.

Предпочтительным противовоспалительным средством является мометазон. Он занимает первое место в классе кортикостероидов. В соответствии с этим можно ожидать, что этот препарат будет более безопасным, чем другие кортикостероидные средства для наружного применения на ушах, используемые в настоящее время в ветеринарной медицине. В качестве противогрибкового средства предпочтение отдается позаконазолу, лекарственному средству, которое в 10-400 раз превосходит по противогрибковой активности такие традиционно используемые в ветеринарной медицине противогрибковые средства, как клотримазол, миконазол, нистатин. Это будет первый случай использования триазольного противогрибкового средства в ветеринарной медицине. Это комбинированное средство, предложенное для лечения

ушей, является новым. Этот препарат можно использовать всего лишь один раз в день. В сумме основанием для использования комбинированного препарата являются перечисляемые далее причины:

- новый антибиотик в составе средства для лечения ушей, не имеющий ототоксичности, характерной для часто используемых в таких средствах аминогликозидов;
- новый кортикостероид с улучшенными показателями безопасности по сравнению с другими кортикостероидами, используемыми в препаратах для лечения ушей;
- эффективное триазольное противогрибковое средство;
- новое сочетание трех описанных выше лекарственных средств;
- возможность использования один раз в день.

Если это необходимо, то к представленной композиции могут быть добавлены другие инертные ингредиенты. В число таких ингредиентов входят консерванты, хелатирующие реагенты, антиоксиданты и стабилизаторы. Примерами консервантов служат метиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты (метилпарабен) и пропиловый эфир п-гидроксibenзойной кислоты (пропилпарабен). Хелатирующим реагентом является, например, эделат натрия. Примерами антиоксидантов служат бутилзамещенные гидроксианизолы и натриевое производное монотиоглицерина.

Для получения соответствующих настоящему изобретению суспензионных композиций в емкость смесителя загружают наполнитель (наполнители) или часть наполнителя (наполнителей), затем прибавляют остальные разбавители и активные вещества. Такие добавки, как перечисленные выше, также могут быть загружены в смеситель и смешаны для получения лекарственной формы, при этом порядок прибавления не имеет решающего значения.

Композиции могут наноситься один раз в день или же в разделенном на несколько доз виде. Чаще всего для борьбы с инфекцией достаточно всего лишь одной дозы. В некоторых обстоятельствах при лечении животного через 48 часов после первой дозы наносят следующую дозу. В альтернативном варианте лекарство можно наносить один раз в день в течение времени до семи дней. Точный размер дозы зависит от состояния и тяжести инфекции, чувствительности инфицирующего организма к композиции и индивидуальных характеристик вида животного, находящегося на излечении; соответствующая оценка относится к компетенции обычного специалиста в этой области.

Как отмечалось выше, в число фармацевтически приемлемых разбавителей входят камеди, наполнители, связывающие средства, смазывающие средства, растворители, глиданты, дезинтегрирующие средства, солюбилизаторы, поверхностноактивные вещества, консерванты, буферные системы, фармацевтически приемлемые красители или пигменты и средства для повышения вязкости, но перечень добавок этим не ограничивается.

В число предпочтительных буферных систем входят наряду с другими гидроксид натрия, уксусная, борная, угольная, фосфорная, янтарная, яблочная, винная, лимонная, бензойная, молочная, глицериновая, глюконовая, glutаровая и glutаминовая кислоты и их натриевые, калиевые и аммонийные соли. В соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция содержит в общем случае от 0,1% до 20% буферных систем.

В число предпочтительных поверхностноактивных веществ наряду с другими входят эфиры жирных кислот с полиоксиэтиленовыми производными сорбитана, простые моноалкиловые эфиры полиоксиэтиленов, сложные моноэфиры сахарозы, а

также простые и сложные эфиры ланолина, соли алкилсульфатов, натриевые, калиевые и аммонийные соли жирных кислот.

В число предпочтительных консервантов наряду с другими входят фенол, алкиловые эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты, сорбиновая кислота и метилпарабен, о-фенилфенол, бензойная кислота и ее соли, хлорбутанол, бензиловый спирт, тимеросал, фенолмеркур-ацетат и -нитрат, нитромерсол, хлорид бензалкония, хлорид цетилпиридиния, метилпарабен и пропилпарабен. Предпочтение, в частности, отдается сорбиновой кислоте. Соответствующие настоящему изобретению композиции в общем случае содержат от 0,01% до 5% консервантов.

В число средств для повышения вязкости, которым отдается предпочтение, наряду с другими входят метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропил-метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат натрия, карбомер, повидон, камедь акации, гуаран, ксантановая камедь и трагакант. В частности, предпочтение отдается метилцеллюлозе, карбомеру, ксантановой камеди, гуарану, повидону, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, а также силикатам магния и алюминия. Соответствующие настоящему изобретению композиции содержат от 0,1% до 5% средств для повышения вязкости.

В частности, предпочтительным загустителем является Plastibase 50W, его производит Bristol-Myers Squibb; Plastibase® 50W содержит 5% полиэтилена в 95% минерального масла. Полиэтилен представляет собой инертный углеводород с высокой молекулярной массой и высокой температурой плавления. Его используют в качестве загустителя для повышения вязкости минерального масла. Другими предпочтительными загустителями являются карбоксивинильные полимеры, каррагенан, гидроксипропилцеллюлоза, лапонит и растворимые в воде соли таких простых эфиров целлюлозы, как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и натриевая соль карбоксиметил-гидроксипропилцеллюлозы. Могут быть также использованы такие натуральные камеди, как камедь карайя, ксантановая камедь, гуммиарабик и трагакант. В качестве составной части загустителей для улучшения текстурирования могут быть использованы коллоидальный силикат магния и алюминия или тонко дисперсный кремнезем.

Жидкие фармацевтические композиции в общем случае содержат такие жидкие носители, как вода, керосин, масла животного или растительного происхождения, минеральное или синтетическое масло. В их состав могут входить физиологический солевой раствор или такие гликоли, как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. В общем случае такие композиции и лекарственные формы содержат не менее 0,1 мас.% такого вещества.

В предпочтительную группу загустителей или гелирующих, или же суспендирующих агентов входит класс гомополимеров акриловой кислоты с сетчатой структурой, образованной алкиловыми эфирами пентаэритрита или алкиловыми эфирами сахарозы, или же класс карбомеров. Карбомеры поставляются на рынок компанией B.F. Goodrich под маркой Carbopol®. В число предпочтительных продуктов серии Carbopol входят, в частности, Carbopol 934, 940, 941, 956 и их смеси. Сополимеры лактидных и гликолидных мономеров с молекулярными массами для сополимера в пределах от примерно 1000 до примерно 120000 (среднечисловая молекулярная масса) могут быть использованы для улучшения биодоступности активных веществ. Эти полимеры описаны в патенте США №5198220 от 30 марта 1993 года и в патенте США №5242910 от 7 сентября 1993 года, принадлежащих Damani, а также в принадлежащем Mattei патенте США №4443430 от 17 апреля 1984 года.

Загустители могут быть использованы в количестве от примерно 0,1 до примерно 15%, в предпочтительном случае от примерно 2% до примерно 10%, в более предпочтительном случае от примерно 4% до примерно 8% из расчета на массу всей композиции. Более высокие концентрации могут быть использованы в капсулах, неабразивных гелях и гелях для десен.

Соответствующие настоящему изобретению композиции могут в соответствующих случаях содержать лактозу, маннит, сорбит, трехосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, прессованный сахар, крахмал, сульфат кальция, декстрины и микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, коллоидальный диоксид кремния, крахмал, натриевую соль гликолята крахмала, кросповидон, натриевое производное кроскармеллозы и микрокристаллическую целлюлозу, камедь акации, трагакант, гидроксипропилцеллюлозу, растворимый крахмал, желатин, повидон, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропил-метилцеллюлозу и метилцеллюлозу.

Настоящее изобретение более детально описано в следующем далее примере, который предназначен только для иллюстрации, поскольку специалист легко представит себе многочисленные модификации и вариации способа.

Пример 1

Ингредиент	мг/г
Микронизированный орбифлоксацин	10,0*
Микронизированный моногидрат фууроата мометазона	1,0**
Микронизированный позаконазол	1,0***
Фармакопейное (США) минеральное масло (40 сантистоксов)	685,0
Пластифицированный углеводородный гель - основа для мази (Plastibase 50W)	Количество, добавляемое до 1,0 g****

Соответствующее количество орбифлоксацина определяют опытным путем с учетом содержания влаги в испытываемой серии. Соответствующее количество моногидрата фууроата мометазона определяют опытным путем с учетом содержания влаги в испытываемой серии. Лекарственная форма может быть изготовлена известным среднему специалисту в данной области способом.

Сравнительный опыт по антигрибковой активности в отношении дрожжевых грибов (*Malassezia pachydermatis*) у собак

Используют композицию согласно изобретению следующего состава:

1% орбифлоксацина (антибиотик)

0,1% моногидрат фууроата мометазона (кортикостероид)

0,1% позаконазола (противогрибкий триазол)

и известную композицию (сравнительную) для лечения отита следующего состава:

0,3% сульфата гентаметазина (антибиотик)

0,1% моногидрат фууроата мометазона (кортикостероид)

1% клотримазола (противогрибкий имидазол).

Введение композиции проводят через 7 дней (со дня 0 до 6), а культуру берут 48 часов после конца лечения, т.е. на день 8. Результаты опыта сведены на чертеже.

Приведенные данные свидетельствуют о неожиданно повышенной активности заявленной композиции по сравнению с известным средством, которое даже содержит десятикратное количество противогрибкового вещества.

Сравнительный опыт по переносимости композиции у собак, страдающих от ушного воспаления

Используют композицию согласно изобретению следующего состава:

1% орбифлоксацина (антибиотик)

0,1% моногидрат фууроата мометазона (кортикостероид)

0,1% позаконазола (противогрибкий триазол)

и известную композицию (сравнительную) для лечения отита следующего состава:

0,3% сульфата гентаметазина (антибиотик)

0,1% бетаметазон валерата (кортикостероид)

1% клотримазола (противогрибкий имидазол).

Введение композиции проводят через 14 дней (4 капельки в день). При этом животные, которым дают известную композицию, проявляют красные папулы, а животные, которым дают заявленную композицию, не проявляют папулы. Таким образом, предлагаемая композиция обладает улучшенной переносимостью по сравнению с известным средством.

Кроме того, заявитель проводил дополнительные опыты по безопасности и активности используемого в заявленном изобретении кортикостероида - мометазона, соответственно, моногидрата фууроата мометазона. Полученные экспериментальные данные (in vitro) однозначно свидетельствуют о том, что мометазон является неожиданно более эффективным ингибитором синтеза цитокинов (TNF α , IL-1 и IL-6), чем другие кортикостероиды из группы дипропионата беклометазона, дипропионата бетаметазона, валерата бетаметазона, дексаметазона и гидрокортизона. Далее, экспериментальные данные, полученные опытом по стимуляции адренокортикотропного гормона, свидетельствуют о том, что мометазон в виде моногидрата фууроата не приводит к супрессии АСТН, тогда как, например, дексаметазон приводит к 50%-ой супрессии АСТН. Несмотря на то, что в представленных выше материалах были описаны предпочтительные варианты реализации изобретения, специалисту, к которому имеет отношение изобретение, понятно, что возможны вариации и модификации описанных вариантов реализации, которые могут быть разработаны без выхода за рамки духа и сути изобретения. В соответствии с этим подразумевается, что изобретение лимитировано только притязаниями, изложенными в формуле изобретения и применимыми к нему положениями закона.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения ушной инфекции у животного, содержащая орбифлоксацин или одну из его фармацевтически приемлемых солей, эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения, моногидрат фууроата мометазона и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, где названная композиция представляет собой суспензию.

2. Композиция по п.1, где моногидрат фууроата мометазона присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

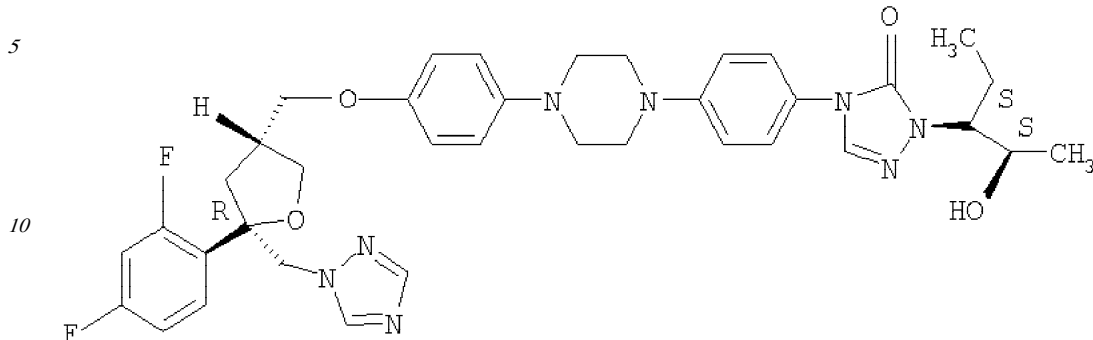
3. Композиция по п.1, где орбифлоксацин присутствует в количестве не менее примерно 0,1%.

4. Композиция по п.1, где эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

5. Композиция по п.4, где эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения представлено позаконазолом.

6. Фармацевтическая композиция для лечения инфекции у животного, содержащая

орбифлоксацин или одну из его фармацевтически приемлемых солей, эффективное количество противогрибкового соединения, представленного химической структурной формулой I



моногидрат фууроата мометазона и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, где названная композиция представляет собой суспензию.

7. Композиция по п.6, где моногидрат фууроата мометазона присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

8. Композиция по п.6, где орбифлоксацин присутствует в количестве не менее примерно 0,1%.

9. Композиция по п.6, где эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

10. Фармацевтическая композиция для лечения ушной инфекции у животного, содержащая хинолоновый антибиотик, эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения, мометазон или одну из его фармацевтически приемлемых солей и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый носитель, где названная композиция представляет собой суспензию.

11. Композиция по п.10, где фармацевтически приемлемая соль мометазона представляет собой моногидрат фууроата мометазона, причем моногидрат фууроата мометазона присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

12. Композиция по п.10, где хинолоновый антибиотик присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

13. Композиция по п.10, где хинолоновый антибиотик выбирают из группы, включающей орбифлоксацин, цiproфлоксацин, данофлоксацин, эноксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, налидиксовую кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, марбофлоксацин, ибафлоксацин, гареноксацин, Т-3811М1, Т-3811М4, Т-3811 М6, гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, дифлоксацин, руфлоксацин, прадофлоксацин и тровафлоксацин мезилат и/или их метаболиты.

14. Композиция по п.13, где названный хинолоновый антибиотик представляет собой орбифлоксацин.

15. Композиция по п.10, где эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения присутствует в количестве не менее примерно 0,01%.

16. Композиция по п.10, где эффективное количество противогрибкового фармацевтически приемлемого триазольного соединения выбирают из группы, включающей вориконазол, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, саперконазол, нетиконазол, оксиконазол, изоконазол, сульконазол, тиоконазол и/или их фармацевтически приемлемые соли.

17. Композиция по п.10, где противогрибковое фармацевтически приемлемое триазольное соединение представляет собой позаконазол.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Presence of *Malassezia pachydermatis* on Culture

