



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89793 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/56

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ АНТИБІОТИК, ТРІАЗОЛ І КОРТИКОСТЕРОЇД

1

2

(21) a200702668

(22) 10.08.2005

(24) 10.03.2010

(86) PCT/US2005/028379, 10.08.2005

(31) 60/601,475

(32) 13.08.2004

(33) US

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) ХУК АБУ, US, УЕЙНГАРТЕН АЛЛАН ДЖ.,  
СА/US, СІММОНС РОБЕРТ Д., US

(73) ШЕРІНГ-ПЛАУ ЛТД., CN

(56) Indian Vet. J., 2002.-vol. 79. -No. 7.-P. 727-729

WO 03/026671A, 03.04.2003

US 2003/0153516 A1, 14.08.2003

WO 00/15234 A, 23.03.2000

US 5661151 A, 26.08.1997

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування інфекційних захворювань вух у тварин, яка містить орбіфлоксацин або одну з його фармацевтично прийнятних солей; фунгіцидно ефективну кількість фармацевтично прийнятної сполуки триазолу, моногідрат фууроату мометазону та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, причому зазначена композиція є суспензією.

2. Композиція за п. 1, в якій моногідрат фууроату мометазону присутній в кількості принаймні приблизно 0,01 %.

3. Композиція за п. 1, в якій орбіфлоксацин присутній в кількості щонайменше приблизно 0,1 %.

4. Композиція за п. 1, в якій фунгіцидно ефективна кількість фармацевтично прийнятної сполуки триазолу складає принаймні 0,01 %.

5. Композиція за п. 4, в якій фармацевтично прийнятною сполукою триазолу, що міститься в фунгіцидно ефективній кількості, є посаконазол.

6. Фармацевтична композиція для лікування інфекційних захворювань вух у тварин, яка містить хі-

ноліновий антибіотик, фунгіцидно ефективну кількість фармацевтично прийнятної сполуки триазолу, мометазон або одну з його фармацевтично прийнятних солей та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, причому зазначена композиція є суспензією.

7. Композиція за п. 6, в якій мометазоном є моногідрат фууроату мометазону, що присутній в кількості щонайменше приблизно 0,01 %.

8. Композиція за п. 6, в якій хіноліновий антибіотик міститься в кількості щонайменше приблизно 0,01 %.

9. Композиція за п. 6, в якій хіноліновий антибіотик вибраний з групи, яка включає орбіфлоксацин, цiproфлоксацин, данофлоксацин, еноксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, налідиксинову кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, марбофлоксацин, ібафлоксацин, гареноксацин, T-3811M1, T-3811M4, T3811M6, гатифлоксацин, геміфлоксацин, моксифлоксацин, дифлоксацин, руфлоксацин, прадофлоксацин і тровафлоксацину мезилат та/або їх метаболіти.

10. Композиція за п. 9, в якій зазначеним хіноліновим антибіотиком є орбіфлоксацин.

11. Композиція за п. 6, в якій фунгіцидно ефективна кількість фармацевтично прийнятної сполуки триазолу складає щонайменше приблизно 0,01 %.

12. Композиція за п. 6, в якій фармацевтично прийнятна сполука триазолу, що міститься в фунгіцидно ефективній кількості, вибрана з групи, яка включає вориконазол, кетоназол, флуконазол, ітраконазол, саперконазол, нетиконазол, оксиконазол, ізоконазол, сулконазол, тіконазол та/або їх фармацевтично прийнятні солі.

13. Композиція за п. 12, в якій фармацевтично прийнятною сполукою триазолу є посаконазол.

Передумови створення винаходу

Всі джерела інформації, цитовані тут, включені в цю заяву у всій своїй повноті як посилання. Суспензія Otomax® для лікування захворювань вух

містить гентаміцину сульфат, USP, бетаметазону валерат, USP та клотримазол, USP. Суспензія Mometamax® для лікування захворювань вух міс-

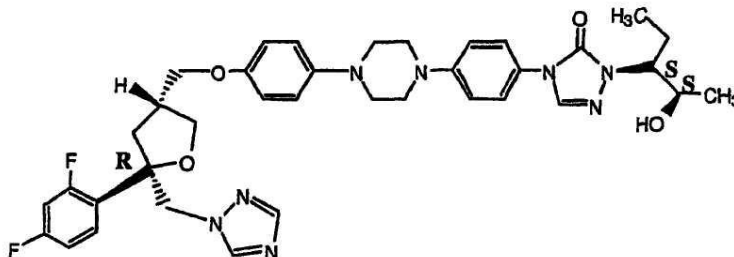
(13) C2

(11) 89793

(19) UA

тять гентаміцину сульфат, USP, клотримазол, USP та мометазону фууроату моногідрат.

Проблема, пов'язана з цими продуктами, стосується потенційної ототоксичності, пов'язаної з аміноглікозидами, що часто використовуються в таких продуктах. Відповідно, існує необхідність в новій комбінації продуктів для лікування інфекцій у тварин, які б не мали цих недоліків.

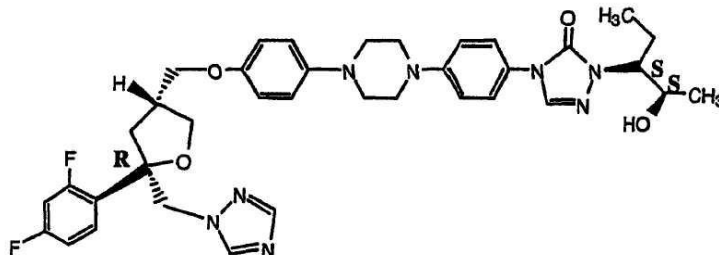


мометазону фууроату моногідрат та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, де згадана композиція є суспензією.

Також описуються фармацевтичні композиції для лікування інфекції у тварини, яка містить орбіфлораксацин або одну з його фармацевтично прийнятних солей; фунгіцидно ефективну кількість фармацевтично прийнятної сполуки триазолу, мометазону фууроату моногідрат та щонайменше

Короткий зміст винаходу

Таким чином, винахід розкриває фармацевтичні композиції для лікування інфекцій у тварин, які містять орбіфлораксацин або одну з його фармацевтично прийнятних солей; фунгіцидно ефективну кількість сполуки, представленої наступною хімічною структурною формулою I:



один фармацевтично прийнятний носій, де згадана композиція є суспензією.

Детальний опис винаходу

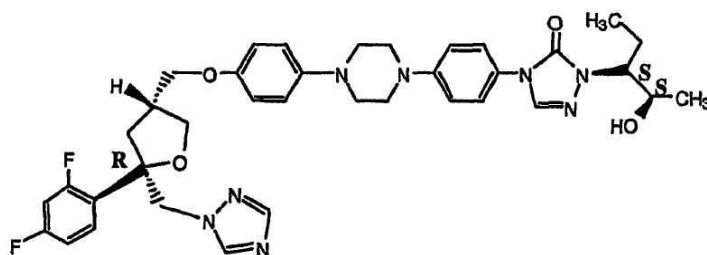
Представлений винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування інфекцій у тварин, яка містить орбіфлораксацин або одну з його фармацевтично прийнятних солей; фунгіцидно ефективну кількість сполуки, представленої наступною хімічною структурною формулою I:

мометазону фууроату моногідрат та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, де згадана композиція є суспензією.

Мометазону фууроату моногідрат є синтетичним стероїдним гормоном в сімействі глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїдні гормони є потенційними протизапальними агентами. Вони також проявляють протисвербіжну та судинозвужувальну дію. Вони використовуються як місцевий засіб при лікуванні кортикостероїд-залежних дерматозів, таких як псоріаз та атопічний дерматит. Мометазону фууроат, активний компонент ELOCON<sup>(R)</sup> лосьйону, крему та мазі, є антизапальним кортикостероїдом, який має хімічну назву 9,2-дихлор-11(бета), 17-дигідрокси-16(альфа)-метилпрегна-1,4-дієн-3,20-діон 17-(2 фууроат). Він практично нерозчинний у воді; злегка розчинний у метанолі, етанолі та ізопропанолі; розчинний в ацетоні та хлороформі; і повністю розчинний у тетрагідрофурані. Його кое-

фіцієнт розподілення між октанолом та водою становить більше, ніж 5000. Мометазон може існувати в різних гідратованих, кристалічних та енантіомерних формах, наприклад, у вигляді моногідрату. Цей продукт виробляється корпорацією Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey. Мометазону фууроату моногідрат може міститися в кількості від 0,01 до приблизно 1%, переважно близько 0,1%. Інші кортикостероїди для застосування в даному винаході включають дексаметазон, бутоксикарт, рофлепонід, будезонід, дефлазакорт, циклезонід, флутіказон, беклометазон, бетаметазон, флуоцінолон, преднізон, преднізолон, лотепреднол або триамцінолон.

Представлений винахід в подальшому стосується стабільних композицій, які містять фунгіцидно ефективну кількість мікронізованої сполуки, представленої хімічною структурною формулою I:



Патент США № 5,661,151 описує сполуку формули I та її фунгіцидну активність проти широкого спектру грибків, таких як *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptosporidium*, *Fusarium*, та інших умовно-патогенних грибків. Патенти США № 5,834,472 і 5,846,971 описують фармацевтичні композиції для оральних капсул сполуки структурної формули I, які наносяться на інертні гранули разом із зв'язуючим. Цей продукт виробляється корпорацією Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey. Посаконазол може міститися в кількостях від приблизно 0,01% до приблизно 1%, переважно близько 0,11%.

Інші фунгіцидні сполуки триазолу для застосування в представленому винаході включають вориконазол, кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, саперконазол, нетіконазол, оксиконазол, ізоконазол, сулконазол, терконазол, тіконазол та/або їх фармацевтично прийнятні солі.

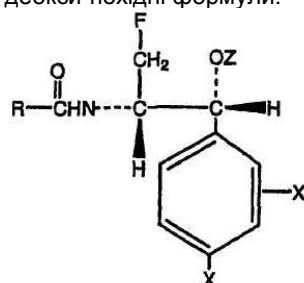
Орбіфлоксацин є ефективним, синтетичним антибактеріальним агентом широкого спектру дії, який відноситься до похідних хінолонових карбонових кислот. Він безпечний і ефективний для контролю за протіканням у собак та котів захворювань, пов'язаних з бактеріями, чутливими до орбітокацину. Хінолон та його похідні, придатні для застосування згідно з винаходом, включають, але не обмежуються ними, орбіфлоксацин, ципрофлоксацин, данофлоксацин, еноксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, налідиксинова кислота, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, марбофлоксацин, енрофлоксацин, ібафлоксацин, гареноксацин, T-3811M1, T-3811M4, T3811M6, гатіфлоксацин, геміфлоксацин, моксифлоксацин, дифлоксацин, руфлоксацин, прадофлоксацин і тровафлоксацину мезилат та/або їх метаболіти. Інші хінолони, придатні для застосування згідно з винаходом, описані в WO 96/16055, опубл. 30 травня 1996; патенті США № 5,104,868, виданому 14 квітня 1992; патенті США № 5,496,947, виданому 5 березня 1996; патенті США № 5,498,615, виданому 12 березня 1996; патенті США № 5,770,597, виданому 23 червня 1998; патенті США № 5,840,333, виданому 24 листопада 1998; патенті США № 5,672,600, виданому 30 вересня 1997; патенті США № 5,491,139, виданому 13 лютого 1996; патенті США № 5,530,116, виданому 25 червня 1996 та патенті США № 5,646,163, виданому 8 липня 1997, всі включені в заяву як посилання.

Хінолонові сполуки, придатні для застосування згідно з представленим винаходом, містяться в кількості від приблизно 0,01% до приблизно 30% від маси фармацевтичної композиції згідно з пред-

ставленим винаходом. Переважно, хінолінові сполуки, придатні для практичного застосування згідно з представленим винаходом, містяться в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 10% від маси фармацевтичної композиції. Більш переважно, хінолінові сполуки, придатні для практичного застосування згідно з представленим винаходом, містяться в кількості від приблизно 0,5% до 5% від маси фармацевтичної композиції.

Орбіфлоксацин може міститися в кількостях від приблизно 0,1% до приблизно 10%, переважно близько 1%.

Фтормісткі аналоги антибіотиків хлорамфеніколу та тіамфеніколу, як було показано, мають антибіотичну активність, як проти організмів, чутливих до хлорамфеніколу та тіамфеніколу, так і резистентних до них. Див. Schafer, T.W. та ін., "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties," (Нові фтормісткі аналоги хлорамфеніколу та тіамфеніколу: Антибактеріальні та біологічні властивості) в CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11<sup>th</sup> ICC AND THE 19<sup>th</sup> ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Приклади таких сполук та способи їх одержання описані та охороняються патентом США № 4,235,892. Медична наука все більше занепокоєється перенесенням резистентності до бактеріальних інфекцій тваринам, коли антибіотики, що є придатними для лікування людей, призначаються домашнім тваринам. Оскільки антибіотики з групи хлорамфеніколу нечасто використовуються для лікування людей, його похідні особливо придатні для ветеринарного застосування. Особливу увагу привертають 3-фтор, 3-деокси-похідні формули:



в якій R є групою, вибраною з ряду, який включає метил або етил, або їх галогеновані похідні, дигалогенодейтеріометил, 1-галогено-1-дейтеріоетил, 1,2-дигалогено-1-дейтеріоетил, азидометил та метилсульфонілметил;

кожний з X та X' є групою, незалежно вибраною з ряду, який включає NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, SOR<sub>1</sub>, SR<sub>1</sub>,

SONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SONHR<sub>1</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>1</sub>, COR<sub>1</sub>, OR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, CN, галоген, водень, феніл та феніл, заміщений галогеном, NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, OR<sub>1</sub>, PO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, CONHR<sub>1</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> або OCOR<sub>1</sub>, де кожний з R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є групою, незалежно вибраною з ряду, який включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутил, ізобутил та феніл;

Z означає водень або ацильну групу вуглеводневої карбонової кислоти (переважно вуглеводневої дикарбонової кислоти), що має до 16 атомів вуглецю, або ацильну групу амінокарбонової кислоти, яка має до 12 атомів вуглецю; та фармацевтично прийнятні солі згаданих ацильних груп.

До галогенованих груп, що розглядаються для залишку R у Формулі I, належать моно-, ди- та трифтор-, моно-, ди- та трихлор-, моно- та дибром-, та йодометильна групи, а також моно- та дифтор-, моно- та дихлор-, моно- та дибром-, та йодоетильна групи, в яких галогенові замісники переважно знаходяться на атомі вуглецю, розташованому в альфа-положенні до карбонільної групи. Сюди також включені дигалогеноалкільні групи, в яких обидва галогени переважно зв'язані з атомом вуглецю, що знаходиться в альфа-положенні до карбонільних груп, наприклад, такі групи як фторхлор-, фторбром-, та хлорбромметил та -етил, а також тригалоген-метильні групи, такі як дихлорфтор- та дифторхлорметил.

Також до сполук Формули I належать естерні похідні, наприклад, 1-карбоксилати Формули I, в якій Z є ацильною групою карбонової кислоти, яка має до 16 атомів вуглецю, і яка може бути насиченою, ненасиченою, з лінійним або розгалуженим ланцюгом, аліфатичною, циклічною, циклоаліфатичною, ароматичною, арил-аліфатичною або алкіл-ароматичною і може бути заміщеною гідроксиллом, алкоксильною групою, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, карбоксиллом, NO<sub>2</sub>, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, SR<sub>1</sub>, SOR<sub>1</sub> або галогеном, де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є такими як визначено вище.

Іншими антибактеріально активними естерними похідними Формули I є похідні, в яких Z є ацильною групою амінокислоти, яка має до 12 атомів вуглецю і яка може бути насиченою, ненасиченою, з лінійним або розгалуженим ланцюгом або циклічною, яка може містити ароматичні групи та може бути заміщеною гідроксильними групами.

Переважає естерні похідні включають похідні двоосновних карбоксилатів, наприклад, 1-сукцинатні та 1-пальмітатні естери, які утворюють водорозчинні, фармацевтично прийнятні катіонні солі, наприклад, натрієві або калієві солі, а також солі з амінами, наприклад, триметиламіном. Також перевага надається естерним похідним амінокислот, що утворюють водорозчинні, фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі з мінеральними або органічними кислотами, наприклад, кислотно-адитивні солі гідрохлоридної або сірчаної кислоти, або бурштинової кислоти.

Таким чином, в даному контексті термін "фармацевтично прийнятні солі" включає солі, в яких кислотний водень в двоосновних карбоксилатних естерах згідно з даним винаходом замінений на катіон (наприклад, D-(трео)-1-п-нітрофеніл-2-дихлорацетамідо-3-фтор-1-пропілгемісукцинат натрію), а також солі, в яких кислотний водень

утворює кислотно-адитивну сіль з аміном (наприклад, N-триметиламінова сіль D-(трео)-1-п-нітрофеніл-2-дихлорацетамідо-3-фтор-1-пропілгемісукцинату). Також сюди належать кислотно-адитивні солі, утворені між мінеральними або органічними кислотами та аміном в амінокислотних естерних сполуках Формули I (наприклад, гідрохлорид D-(трео)-1-п-нітрофеніл-2-дихлорацетамідо-3-фтор-1-пропілгемісукцинату).

До фармацевтично прийнятних катіонних солей двоосновних карбоксилатних естерів, що охоплюються Формулою I, належать солі лужних та лужноземельних металів (наприклад, натрію, калію, кальцію, алюмінію) та солі з амінами, такими як триалкіламіни, прокаїн, дибензиламін, N-бензил-бета-фенетиламін, N,N'-дибензилетилендіамін, N-(нижчий)алкілпіперидини (наприклад, N-етилпіперидин) та N-метилглуксамін.

Переважаю R є галогенованим похідним метилу або етилу, Z є воднем, X є фенілом, COR<sub>1</sub> або SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> є метилом, а X' є воднем. Найбільш переважно R є CHCl<sub>2</sub> або CHF<sub>2</sub>.

Переважаю антибіотичною сполукою є флорфенікол (D-(трео)-1-п-метилсульфонілфеніл-2-дихлорацетамідо-3-фтор-1-пропанол). Іншою переважною антибіотичною сполукою є D-(трео)-1-п-метилсульфонілфеніл-2-дифторацетамідо-3-фтор-1-пропанол. Способи одержання цих переважних антибіотичних сполук та проміжних сполук, використовуваних в цих способах, описані в патентах США №№ 4,311,857; 4,582,918; 4,973,750; 4,876,352; 5,227,494; 4,743,700; 5,567,844; 5,105,009; 5,382,673; 5,352,832 та 5,663,361.

Іншими переважними антибіотиками є тетрацикліни. Особливо переважними є хлортетрациклін і окситетрациклін.

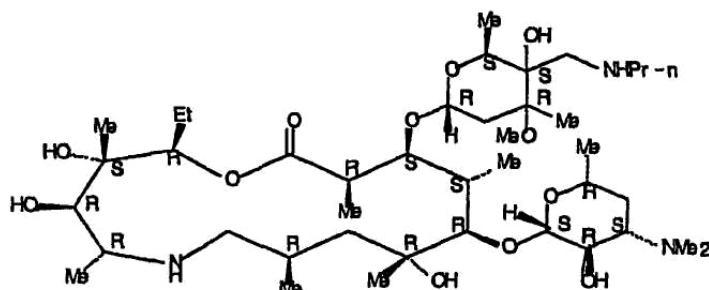
Також в даному винаході використовуються сполуки, такі як амоксицилін, ампіцилін, ампіциліну тригідрат, аміпіциліну натрієва сіль, апалцилін, аспоксицилін, азлоцилін, бакампіцилін, карбеніцилін, карбеніциліну натрієва сіль, карфецилін, кариндацилін, циклацилін, клоксациліну натрієва сіль, клоксациліну бензатин, диклоксацилін, диклоксациліну натрієва сіль, флуклоксацилін, гетацилін, ленампіцилін, мецилінам, метампіцилін, метицилін, мезлоцилін, нафцилін, нафциліну натрієва сіль, оксацилін, пеніцилінова кислота, пеніцилін G, пеніциліну G бензатин, пеніциліну G калієва сіль, пеніциліну G натрієва сіль, пеніцилін V, фенетицилін, фенетициліну калієва сіль, піперацилін, піперациліну натрієва сіль, півампіцилін, сулбеніцилін, султаміцилін, талампіцилін, тикарцилін, цефаклор, цефадроксил, цефадроксилу моногідрат, цефамандол, цефамандолу літієва сіль, цефамандолу нанфат, цефамандолу натрієва сіль, цефазафлур, цефазедон, цефазолін, цефазоліну натрієва сіль, цефклідин, цефдинір, цефепім, цефетамет, цефіксим, цефлупренам, цефменоксим, цефметазолу натрієва сіль, цефодизим, цефоніцид, цефоперазон, цефоперазону натрієва сіль, цефоранід, цефоселіс, цефотаксим, цефотаксиму натрієва сіль, цефотіам, цефозопран, цефпимізол, цефпимізолу натрієва сіль, цефпірамід, цефпіром, цефподоксим, цефпрозил, цефхіном, цефроксадин, цефсулодин, цефсулодину натрієвої солі гідрат, цефтазидим, цефтазидиму пентагідрат, цефтезол,

цефтибутен, цефтіолен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефтриаксону натрієва сіль, цефтриаксону натрієва сіль, цефуроксим, цефузонам, цефасетрил, цефалексин, цефалоридин, цефалоспорин С, цефалотин, цефалотину натрієва сіль, цефалірин, цефалірину натрієва сіль, цефрадин, лоракарбеф, цефбуперазон, цефокситин, цефокситину натрієва сіль, цефмінокс, цефметазол, цефотетан, або по-одиноці, або в комбінації з інгібіторами бета-лактамази, такими як клавуланова кислота, клавуланат калію, сульбактам, йодопеніциланова кислота, 6-бромпеніциланова кислота, оліванова кислота і тазобактам.

Також в даному винаході використовуються макролідні антибіотики, такі як азитроміцин, брeфeлдін, кларитроміцин, еритроміцин, еритроміцину естолат, еритроміцину етилсукцинат, еритроміцину стеарат, йосаміцин, кітасаміцин і тулатроміцин.

іншою переважною антибіотичною сполукою є тилмікосин. Тилмікосин є макролідним антибіотиком, який хімічно визначається як 20-дигідро-20-деокси-20-(цис-3,5-диметилпіперидин-1-іл)десмікосин і який, як повідомляється, описаний в патенті США № 4,820,695. Також в патенті США № 4,820,695 описується водна композиція для ін'єкцій, яка містить 50% (за об'ємом) пропіленгліколю, 4% (за об'ємом) бензилового спирту та від 50 до 500 мг/мл активного інгредієнту. Тилмікосин може бути присутнім у вигляді основи, або у вигляді фосфату. Тилмікосин, як було виявлено, є придатним для лікування респіраторних інфекцій, особливо гемолітичних інфекцій, викликаних *Pasteurella*, у великої рогатої худоби, при введенні його шляхом ін'єкцій протягом 4-денного періоду лікування.

Іншим придатним антибіотиком для використання в представленому винаході є тулатроміцин. Тулатроміцин має наступну хімічну структуру:



Тулатроміцин може бути ідентифікований як 1-окса-6-азаціклопентадекан-15-он, 13-[[2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-[(пропіламіно)метил]- $\alpha$ -L-рибогексопіранозил]-окси]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридеоокси-3-(диметиламіно)- $\beta$ -D-ксилогексопіранозил]окси]-, (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). Тулатроміцин може бути одержаний у відповідності з методикою, викладеною в публікації заявки на патент США № 2003/0064939 A1, яка включена як посилання у всій своїй повноті. Тулатроміцин може бути присутнім в дозованих формах для ін'єкцій в концентраціях в межах від приблизно 5,0% до приблизно 70% за вагою. Тулатроміцин найбільш бажано призначати в дозах від приблизно 0,2 мг на кг ваги тіла на день (мг/кг/день) до приблизно 200 мг/кг/день в однократній або розподілених дозах (тобто, від 1 до 4 доз на день), і більш переважно 1,25; 2,5 або 5 мг/кг один або два рази на тиждень, хоча неодмінно будуть відбуватися зміни в залежності від виду, ваги та стану суб'єкту, якого належить лікувати. Тулатроміцин може бути присутнім в дозованих формах для ін'єкцій в концентраціях в межах від приблизно 5,0% до приблизно 70% за вагою.

Існує п'ять аргументів на користь того, чому цей продукт для лікування захворювань вух, який призначений для застосування на домашніх тваринах, є новим. Фторхінолоновий антибіотик (Орбіфлоксацин) не використовувався в такому типі продукту раніше (хоча він наявний в продажу у формі таблеток для лікування інфекцій сечовивід-

них шляхів у собак). Крім того, звичайним антибіотиком в цьому розділі медицини є гентаміцин (або інші аміноглікозиди), з яким пов'язано збільшення випадків глухоти, особливо у собак. Таким чином, слід очікувати, що цей продукт має кращий профіль безпеки.

Антизапальним лікарським засобом переважно є мометазон. Цей перший представник в класі кортикостероїдів. Таким чином, слід очікувати, що цей продукт буде безпечнішим, ніж інші місцеві кортикостероїдні препарати, використовувані на даний час у ветеринарній медицині.

Фунгіцидним лікарським засобом переважно є посаконазол, засіб з 10-400-кратною фунгіцидною активністю в порівнянні з традиційними фунгіцидними сполуками, використовуваними у ветеринарній медицині, такими як клотримазол, міконазол, ністатин. Це буде першим застосуванням триазольного фунгіцидного засобу у ветеринарній медицині. Комбінація для такого запропонованого продукту для лікування захворювань вух є новою. Продукт застосовується лише один раз на день. В підсумку, підставою для застосування централізованої процедури є:

- Новий антибіотик в препараті для лікування захворювань вух без ототоксичності, характерної для аміноглікозидів, часто використовуваних в таких продуктах;

- Новий кортикостероїд з кращим профілем безпечності порівняно з іншими кортикостероїдами, використовуваними в препаратах для лікування захворювань вух;

- Ефективний триазольний фунгіцидний засіб;
- Нова комбінація трьох лікарських засобів, описаних вище;
- Застосування один раз на день.

При необхідності до представленої композиції можуть додаватися інші інертні інгредієнти. Такі інгредієнти включають консерванти, хелатні агенти, антиоксиданти та стабілізатори. Приклади консервантів включають метил п-гідроксибензоат (метилпарабен) та пропіл п-гідроксибензоат (пропілпарабен). Приклади хелатних агентів включають едетат натрію. Приклади антиоксидантів включають бутилований гідроксианізол та натрій-монотіогліцерол.

Для того, щоб одержати суспензійні композиції згідно з винаходом носій(ів) або частину носія(ів) додають до посудини для змішування, з наступним додаванням ексципієнтів та активних речовин, що залишилися. Додатки, такі як зазначено вище, можуть також вводитися до посудини і змішуватися з утворенням композиції (порядок додавання не є важливим).

Композиції можуть вводитися один раз на день або у вигляді розподілених багатократних доз. Часто для лікування інфекції достатнім буде лише однієї дози. В деяких обставинах для лікування тварини буде необхідним введення однієї дози з наступним повторним дозуванням через 48 годин. Альтернативно, лікування препаратом може здійснюватися один раз на день протягом періоду до 7 днів. Конкретна доза буде залежати від стадії та серйозності інфекційного захворювання, чутливості інфікованого організму до композиції та індивідуальних характеристик виду тварини, яку необхідно лікувати, що буде оцінюватися фахівцем в даній галузі.

Як зазначалось вище, фармацевтично прийнятні ексципієнти включають, але не обмежуються ними, смоли, наповнювачі, зв'язувальні речовини, мастильні речовини, розчинники, ковзні засоби, дезінтеранти, співрозчинники, поверхнево-активні речовини, консерванти, буферні системи, барвники або пігменти фармацевтичного класу та агенти, що підсилюють в'язкість.

Переважають буферні системи ексципієнти включають, але не обмежуються ними, NaOH, оцтову, борну, вугільну, фосфорну, бурштинову, малеїнову, винну, лимонну, бензойну, молочну, гліцеринову, глюконову, глутарову і глютамінову кислоти та їх натрієві, калієві та амонієві солі. Фармацевтична композиція згідно з представленим винаходом зазвичай містить від 0,1% до 20% буферних систем.

Переважають поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються ними, поліоксифіліленові естери сорбіта та жирних кислот, поліоксифіліленмоноалкілові етери, моноестери сахарози та ланолінові естери та етери, алкілсульфатні солі, натрієві, калієві та амонієві солі жирних кислот.

Переважають консерванти включають, але не обмежуються ними, фенол, алкілові естери парагідроксибензойної кислоти, сорбінову кислоту та метилпарабен, о-фенілфенолбензойну кислоту та

її солі, хлорбутанол, бензиловий спирт, тімеросал, ацетат та нітрат фенілртуті, нітромерсол, хлорид бензалконію, хлорид цетилпіридинію, метилпарабен і пропілпарабен. Особлива перевага надається сорбіновій кислоті. Композиції представленого винаходу загалом містять від 0,01% до 5% консервантів.

Переважні агенти підвищення в'язкості включають, але не обмежуються ними, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, альгінат натрію, карбомер, повідон, гуміарабік, гуарову смолу, ксантанову смолу і трагакант. Особливо переважними є метилцелюлоза, карбомер, ксантанова смола, гуарова смола, повідон, натрійкарбоксиметилцелюлоза та силікат магнію-алюмінію. Композиції представленого винаходу містять від 0,1% до 5% агентів в'язкості.

Особливо переважним загущувальним агентом є Plastibase 50W: Він виробляється компанією Bristol-Myers Squibb під назвою Plastibase® 50W і містить 5% поліетилену в 95% мінеральному маслі. Поліетилен є інертним вуглеводнем з великою молекулярною масою та високою температурою плавлення. Він використовується як загущувальний агент для підвищення в'язкості мінерального масла. Інші переважні загущувальні агенти включають карбоксиполімерні полімери, карагенан, гідроксиполімерні полімери, лапоніт та водорозчинні солі етерів целюлози, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза та натрійкарбоксиметилгідроксиполімерні полімери. Також можуть використовуватися натуральні смоли, такі як камедь карайї, ксантанова смола, гуміарабік та трагакантова камедь. Як компонент загущувального агента може використовуватися колоїдний силікат магнію-алюмінію або вискодисперсний діоксид кремнію.

Рідкі фармацевтичні композиції зазвичай містять рідкий носій, такий як вода, вазелін, тваринні або рослинні масла, мінеральне масло або синтетичне масло. До складу можуть бути включені фізіологічний сольовий розчин або гліколіз, такі як етиленгліколь, пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Такі композиції та препарати зазвичай містять щонайменше 0,1 ваг.% сполуки.

Переважна група загущувальних або желатинувальних, або суспендувальних агентів включає групу гомополімерів акрилової кислоти, зшитих алкіловим етером пентаеритриту або алкіловим етером сахарози, або карбомери. Карбомери випускаються компанією B. F. Goodrich як серія продуктів під торгівельною маркою Carbopol®. Особлива перевага надається Carbopol 934, 940, 941, 956 та їх сумішам. Співполімери лактидних та гліколідних мономерів, співполімер, що має молекулярну масу в інтервалі від приблизно 1,000 до приблизно 120,000 (середньочислово), є придатними для доставки активних речовин. Ці полімери описані в патенті США № 5,198,220, виданому 30 березня, 1993 та патенті США № 5,242,910, виданому 7 вересня, 1993, обидва на ім'я Damani, та в патенті США № 4,443,430, на ім'я Mattei, виданому 17 квітня, 1984.

Можуть використовуватися загущувальні агенти в кількості від приблизно 0,1% до приблизно 15%, переважно від приблизно 2% до приблизно 10%, більш переважно від приблизно 4% до приблизно 8%, від загальної маси композиції. Більш високі концентрації можуть використовуватися для саше, неабразивних гелів та субгінгівальних гелів.

Композиції представленого винаходу можуть необов'язково містити лактозу, манніт, сорбіт, триосновний фосфат кальцію, двоосновний фосфат кальцію, здатний до пресування цукор, крохмаль, сульфат кальцію, декстро- та мікрокристалічну целюлозу, стеарат магнію, стеаринову кислоту, тальк, колоїдний двооксид кремнію, натрійкрохмальгліколят, кросповідон, кроскармелозу натрію та мікрокристалічну целюлозу, гуміарабік, трагакант, гідроксипропілцелюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, желатин, повідон, етилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та метилцелюлозу.

Представлений винахід більш конкретно описується наступним прикладом, який наведений лише з метою ілюстрації, оскільки численні модифікації та видозміни будуть цілком зрозумілими для фахівця в даній галузі.

#### Приклад 1

Інгредієнт	мг/г
Орбіфлораксацин мікронізований	10,0*
Мометазону фууроату моногідрат мікронізований	1,0**
Посаконазол мікронізований	1,0***
Мінеральне масло USP (40	685,0
Пластифікований вуглеводневий гель - мазева основа (Plastibase 50W)	q.s. до 1,0 г****

Діюча кількість орбіфлораксацину визначається на основі досліджень та вмісту вологи в партії, яка повинна використовуватися. Діюча кількість мометазону фууроату моногідрату визначається на основі досліджень та вмісту вологи в партії, яка повинна використовуватися. Діюча кількість посаконазолу визначається на основі досліджень та вмісту вологи в партії, яка повинна використовуватися. Композиція може бути одержана за методиками, відомими фахівцеві в цій галузі.

Хоча певні переважні втілення були описані тут, фахівцям, до яких цей винахід має відношення, буде зрозумілим, що видозміни та модифікації описаних втілень можуть бути здійснені без відхилення від духу та об'єму винаходу. Відповідно, припускається, що винахід буде обмежуватися лише до ступеня, визначеного формулою винаходу та застосовуваними нормами законодавства.