



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92731** (13) **C2**

(51) **МПК (2009)**

A61K 9/00

A61K 47/12

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/496

A61K 31/5395

A61K 31/4709

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ГІГІЄНІЧНОЇ ОБРОБКИ ВУХА

1

2

(21) a200707723

(22) 03.12.2005

(24) 10.12.2010

(86) РСТ/EP2005/012978, 03.12.2005

(31) 10 2004 059 220.9

(32) 09.12.2004

(33) DE

(31) 10 2005 055 385.0

(32) 17.11.2005

(33) DE

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) ХЕЕП ІРІС, DE, ДАУБЕ ГЕРТ, DE, БЬОТТХЕР
ЕРНСТ, DE, МЕРТІН ДІРК, DE, ШУЛЬТЕ ГЕОРГ,
DE, УМГЕЛЬДЕР УЛЬРІКЕ, DE

(73) БАЄР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ, DE

(56) UA 53917 A, 17.02.2003

UA 14535 C, 28.02.2000

UA 47160 A, 17.06.2002

EP 1 228 784 A, 07.08.2002

WO 2004/050021 A, 17.06.2004

EP 1 384 478 A, 28.01.2004

US 4 835 142 A, 30.05.1989

JP 61 167614 A, 29.07.1986

EP 0 733 357 A, 25.09.1996

FACHINFO SERVICE: "Polyspectran HC Salbe"
2003, ROTE LISTE SERVICE GMBH, BERLIN,
XP002367666 Abschnitt 2., 5.1. und 6.1

JENSEN E ET AL: "N-Substituted
(aminomethyl)benzoate 21-esters of corticosteroids
as water-soluble, solution-stable and biolabile
prodrugs" ACTA PHARMACEUTICA NORDICA,
ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM,
NL, Bd. 4, Nr. 1, 1992, Seiten 35-42

(57) 1. Лікарський засіб для лікування захворювань
вуха у людини або тварини, що містить:

- (a) протиінфекційний засіб, що є фторхінолоном,
- (b) флюїдну основу,
- (c) протигрибковий засіб,
- (d) кортикоїд,

дозований в первинну тару для одноразового введення.

2. Лікарський засіб за пунктом 1, що як фторхінолон містить енрофлоксацин.

3. Лікарський засіб за пунктом 1, що як фторхінолон містить прадофлоксацин.

4. Лікарський засіб за пунктом 1, що як фторхінолон містить марбофлоксацин

5. Лікарський засіб за одним із попередніх пунктів, що додатково містить іншу протиінфекційну речовину, таку як колоїдне срібло, нітрат срібла або сульфадіазин срібла.

6. Лікарський засіб за пунктом 1, що як протигрибковий засіб містить клотримазол, міконазол або біфоназол.

7. Лікарський засіб за пунктом 1, що як кортикоїд містить дексаметазон, бетаметазон або триамцинолон або їх похідні.

8. Лікарський засіб за пунктом 7, що містить дексаметазон-21-ацетат.

9. Лікарський засіб за одним із попередніх пунктів, в якому вміст первинної тари проявляє тиксотропні властивості.

10. Лікарський засіб за одним із попередніх пунктів, в якому вміст первинної тари має масляну флюїдну основу.

11. Лікарський засіб за одним із попередніх пунктів, в якому вміст первинної тари являє собою суспензію.

12. Лікарська форма, що містить

(i) від 0,001 до 6 ваг. % протиінфекційного засобу,

(ii) від 0,01 до 10 ваг. % протигрибкового засобу,

(iii) від 0,001 до 2 ваг. % кортикоїду,

(iv) від 99,9 до 72 ваг. % флюїдної основи.

13. Лікарська форма за пунктом 12, що як кортикоїд містить естер кортикоїду.

14. Лікарська форма за одним із пунктів 12 або 13, що відрізняється вмістом масляної флюїдної основи.

(13) **C2**

(11) **92731**

(19) **UA**

15. Лікарська форма за одним із пунктів 12-14, що містить кислоти.

16. Лікарська форма за пунктом 15, що містить органічну кислоту, зокрема сорбінову, стеаринову або пропіонову кислоту.

17. Лікарська форма за одним із пунктів 15 або 16, що містить до 30 ваг. % кислоти.

18. Лікарська форма за одним із пунктів 15-17, що містить від 0,05 до 2 ваг. % кислоти.

Винахід стосується системи як лікарського засобу для гігієнічного введення медикаменту у вуха - зокрема у тварин -, який навіть при незначних кількостях може бути дозований з можливістю відтворення та який навіть при струшуванні голови не витікає.

У собак дуже часто спостерігається запалення зовнішніх слухових проходів (Otitis externa). Дослідження, проведені Grono et al. (Grono LR: Otitis externa. In Kirk, RW (ed.): Current Veterinary Therapy VII. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980) із США показали, що частота таких захворювань становить приблизно 5-8% від загальної кількості всіх надходжень у клініку, в той час як запалення вух у котів зустрічається набагато рідше.

Причиною комплексного захворювання у собак здебільшого є сукупність факторів, що спричиняють розвиток захворювання (наприклад, висячі вуха, сильне виділення вушної сірки), первинних (основні захворювання, такі як, наприклад, атопія або алергія на корм, себорея) та підтримуючих факторів (розмноження бактерій та грибків у слухових проходах), які виливаються в *Circulus vitiosus* (порочне коло) із розмноження мікробів, з одного боку, та запалення, з іншого. Розірвати це коло можна лише за допомогою локальної терапії антибактеріальними засобами, причому вигідним є також застосування речовин, що вбивають грибок, а також, в разі потреби, кортикоїду, який проявляє протизапальну дію, знімає свербіж, набряки та зменшує секрецію.

Як правило, введення медикаментів у вуха тварин ускладнюється тим, що тварини дуже часто опираються обробці, а після обробки намагаються позбавитися медикаменту, наприклад, струшуючи головою.

Лікування отиту, як правило, здійснює власник тварини після діагностики та початкового лікування ветеринаром. При цьому виникають проблеми, які можуть знизити успішність лікування або поставити її під загрозу:

- точність дозування, що виникає при введенні медикаменту у вуха неспеціалістом із великих багатодозових резервуарів;

- гігієнічні проблеми, які виникають в результаті потрапляння секрету в резервуар при завчасному зменшенні тиску або контакті вмісту резервуара із секретом у вусі, та пов'язане з цим зараження медикаменту бактеріями;

- незручність великих багатодозових резервуарів призводить до невпевненого введення медикаменту неспеціалістом у вуха з підвищеною чутливістю до болю.

Через описані вище фактори послідовне дотримування лікування стає під загрозу, оскільки власник тварини дуже часто через певні проблеми

здійснює обробку нерегулярно або неточно. Якщо введення звичайних засобів із великих багатодозових резервуарів відбувається під візуальним контролем, краплі потрапляють також на краї вушного каналу або навіть поряд з ним, оскільки тварина під час обробки пручається. Якщо ж обробка відбувається без візуального контролю шляхом введення кінчика звичайного багатодозового резервуара у вушний канал, то не відбувається ніякого контролю дозування, а застосований за певних обставин тиск при введенні може призвести до поранень вже запаленого вуха.

Тому задача даного винаходу полягала у приготуванні лікарського засобу, який би дозволяв здійснювати гігієнічну та просту обробку вуха при точному дозуванні.

Були проведенні численні дослідження масляних розчинів або суспензій, згущених високодисперсним діоксидом кремнію. Їх пропонують використовувати як джерела для кількох дозувань у більшості випадків перорального застосування. Часто описують також методи окремого дозування, однак з метою перорального застосування дозування відбувається у формі капсул (див., наприклад, US 5665384, US 4450877 або WO 00/33866). Крім того відомі також тиксотропні масляні композиції (FR 2790200, WO 00/01371, WO 03/022254).

У цих документах описані масляні тиксотропні композиції, які або як єдине ціле застосовують перорально у формі капсул, в результаті чого забезпечується можливість відтворення дозування, або дозують у більшій резервуарі з вищим вмістом активних речовин (FR 2790200), що також значно полегшує відтворення дозування. Ці стабілізуючі властивості описаних тиксотропних препаративних форм служать лише для наповнення капсул, а не для конкретного застосування у вусі пацієнта (WO 00/01371).

Тому об'єктом даного винаходу є:

лікарський засіб для лікування захворювань вуха у людини або тварини, що містить:

- (a) протиінфекційний засіб,

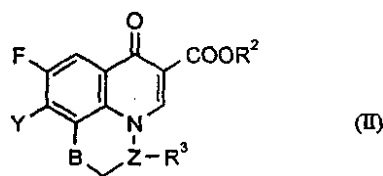
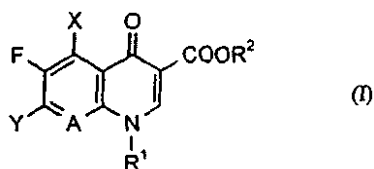
- (b) в рідкій основі,

дозований в первинну тару для одноразового введення.

Протиінфекційними засобами є зокрема антибактеріальні сполуки, такі як пеніциліни, цефалоспорины, аміноглікозиди, сульфонаміди та хінолони. Хінолони, переважно, фторхінолони, описані, наприклад, в таких документах: US 4670444 (Bayer AG), US 4472405 (Riker Labs), US 4730000 (Abbott), US 4861779 (Pfizer), US 4382892 (Daiichi), US 4704459 (Toyama), конкретними прикладами хінолонів є піпемідова кислота та налідиксина кислота; прикладами фторхінолонів є: бенофлоксацин, бінфлоксацин, циноксацин, ципрофлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, еноксацин, енроф-

локсацин, флероксацин, ібафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, марбофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, орбіфлоксацин, пефлоксацин, темофлоксацин, тозуфлоксацин, сарафлоксацин, спарфлоксацин.

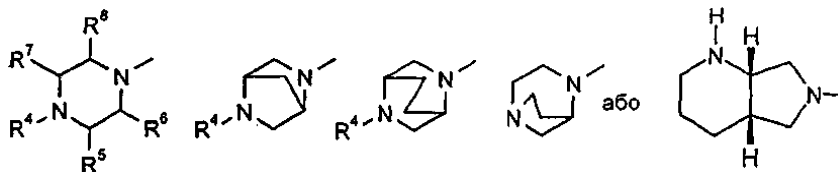
До переважної групи фторхінолонів належать сполуки формули (I) або (II):



в яких

X означає водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, NH₂,

Y означає залишки структур



в яких

R⁴ означає, в разі потреби, заміщений гідрокси або метокси нерозгалужений або розгалужений C₁-C₄-алкіл, циклопропіл, ацил, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю,

R⁵ означає водень, метил, феніл, тієніл або піридил,

R⁶ означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R⁷ означає водень або C₁-C₄-алкіл,

R⁸ означає водень або C₁-C₄-алкіл,

а також

R¹ означає алкільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, циклопропіл, 2-фторетил, метокси, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл або метиламіно,

R² означає водень або, в разі потреби, заміщений метокси або 2-метоксиетокси алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а також циклогек-

сил, бензил, 2-оксопропіл, фенацил, етоксикарбонілметил, півалоїлоксиметил,

R³ означає водень, метил або етил та

A означає азот, =CH-, =C(галоген)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- або =C(CN),

B означає кисень, в разі потреби, заміщений метилом або фенілом =NH або =CH₂,

Z означає =CH- або =N-,

та їх фармацевтично прийнятні солі і гідрати.

Сполуки формул (I) та (II) можуть існувати у формі їх рацематів або в енантімерних формах.

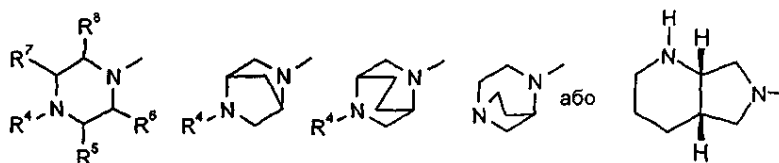
Перевагу надають сполукам формули (I), в якій

A означає =CH- або =C-CN,

R¹ означає, в разі потреби, заміщений галогеном C₁-C₃-алкіл або циклопропіл,

R² означає водень або C₁-C₄-алкіл,

Y означає залишки структур



в яких

R⁴ означає, в разі потреби, заміщений гідрокси нерозгалужений або розгалужений C₁-C₃-алкіл, оксалкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю,

R³ означає водень, метил або феніл,

R⁷ означає водень або метил,

R⁶ та R⁸ означають водень,

та їх фармацевтично прийнятним солям і гідратам.

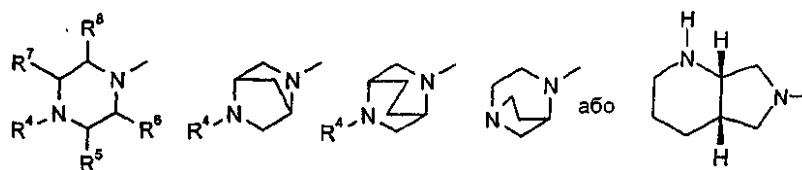
Особливу перевагу надають сполукам формули (I), в якій

A означає =CH- або =C-CN,

R¹ означає циклопропіл,

R² означає водень, метил або етил,

Y означає залишки структур



в яких

R^4 означає метил, в разі потреби, заміщений гідрокси етил

R^5 означає водень або метил,

R^7 означає водень або метил,

R^6 та R^8 означають водень,

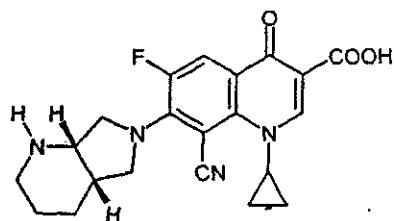
та їх фармацевтично прийнятним солям і гідратам.

Як солі придатними є фармацевтично прийнятні кислоти та основні солі.

Фармацевтично прийнятними солями є, наприклад, солі соляної, сірчаної, оцтової, гліколевої, молочної, бурштинової, лимонної, винної, метансульфонової, 4-толуолсульфонової, галактуринової, глюконової, ембонової, глютамінової або аспарагінової кислоти. Крім того сполуки згідно з винаходом можуть зв'язуватися з кислотними або основними іонообмінниками. Фармацевтично прийнятними основними солями є солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі магнію або кальцію; солі цинку, солі срібла та солі гуанідинові солі.

Під гідратами розуміють як гідрати самого фторхінолону, так і гідрати його солей.

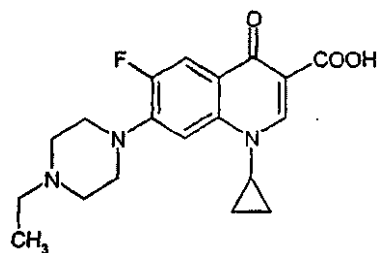
Особливо переважними фторхінолонами є описані в WO 97/31001 сполуки, зокрема 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (прадофлораксин) формули



Прадофлораксин переважно використовують в його вільній безводній формі, наприклад, в модифікації В (див. WO 00/31076), або як тригідрат (див. WO 2005/097 789).

Крім того особливо переважно використовують енрофлораксин:

1-циклопропіл-7-(4-етил-1-піперазиніл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота



Поряд з енрофлораксином та прадофлораксином переважними протиінфекційними засобами є також марбофлораксин, орбіфлораксин, дифлораксин та ібофлораксин.

Пеніцилінами є, наприклад, бензилпеніцилін, ампіцилін, амоксицилін, оксацилін, піперацилін, тикарцилін.

Цефалоспоринами є, наприклад, цефалексин, цефадроксил, цефазолін, цефокситин, цефтіофур.

Як макроліди слід, наприклад, назвати еритроміцин, спіраміцин, тілозин, тілмікозин.

Як сульфонаміди слід, наприклад, назвати триметоприм та сульфадіазур (застосовуваний переважно у комбінації).

Як аміноглікозиди слід, наприклад, назвати гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин, неоміцин та спектиноміцин.

Крім того як антибіотики слід назвати також лінказамід та кліндаміцин.

Як правило, протиінфекційний засіб входить до складу препаративної форми у кількості від 0,001 до 6 ваг. %, переважно від 0,01 до 1,0 ваг. %, особливо переважно від 0,1 до 0,8 ваг. %.

Менш переважними протиінфекційними засобами в рамках даного винаходу є сполуки срібла, наприклад, колоїдне срібло, нітрат срібла або сульфадіазин срібла. Ці сполуки можуть бути застосовані у комбінації з одним із описаних вище протиінфекційних засобів та/або, як описано нижче, в разі потреби, застосовані разом із кортикоїдом.

Перевагу надають лікарському засобу згідно з винаходом, який окрім протиінфекційного засобу як інший фармацевтично активний компонент містить протигрибковий засіб, такий як, наприклад, імідазол або триазол, зокрема клотимазол, міконазол або біфоназол.

Як правило, протигрибковий засіб входить до складу препаративної форми у кількості від 0,01 до 10 ваг. %, переважно від 0,1 до 5 ваг. %, особливо переважно від 0,5 до 2 ваг. %.

Крім того перевагу надають лікарському засобу згідно з винаходом, який окрім протиінфекційного засобу та, в разі потреби, протигрибкового засобу містить кортикоїд. При цьому використовують як кортикоїди, так і їх похідні, зазвичай застосовувані для фармацевтичних цілей, зокрема естери. Прикладами кортикоїдів є гідрокортизон, преднізолон, бетаметазон, мометазон, флуметазон; переважно бетаметазон, триамцинолон та зокрема дексаметазон.

У випадку естерів кортикоїдів, як правило, гідроксильні групи при C17 та/або C21 переестерифіковані коротколанцюговими органічними кислотами, що підвищує силу дії кортикоїдів, вища ліпофільність покращує проникнення в клітини і одночасно підвищує концентрацію в шкірі. Так, наприклад, гідрокортизон належить до слабких, а гідрокортизон-17-бутират - до сильних глюкокортикоїдів. Подібні ефекти слід очікувати також від глюкокортикоїдів дексаметазон/дексаметазон-21-ацетат та бетаметазон/бетаметазон-17-валерат. Прикладами естерів кортикоїдів є аклометазонпропіонат, бетаметазондипропіонат, бетаметазонвалерат, клобетазолпропіонат, клобетазонбутират, клокортолонгексаноат, клокортолонпівалат, дексаметазонацетат, дифлукортолонвалерат, флуметазонпівалат, флукортолонгексаноат, флукортолонпівалат, флупредніденацетат, флутіказонпропіонат, гідрокортизонбутират, гідрокортизона-

цепонат, гідрокортизонацетат, гідрокортизонбуте-
рат, метилпреднізолон-ацепонат, мометазонфу-
роат, преднікарбат та преднізолонацетат. Особли-
во переважними естерами кортикоїдів є
бетаметазон-17-валерат та зокрема дексаметазо-
н-21-ацетат. Іншими особливо переважними
прикладми похідних кортикоїдів є триамцинолон-
ацетонід, кеталь.

В рамках цього винаходу поняття кортикоїд у
своєму широкому смислі включає як похідні, так і
описані вище естери і кеталі.

Як правило, кортикоїд входить до складу пре-
паративної форми у кількості від 0,001 до 2,0 ваг.
%, переважно від 0,005 до 0,5 ваг. %, особливо
переважно від 0,05 до 0,2 ваг. %.

Особливо переважними комбінаціями актив-
них речовин є, наприклад, прадофлосакцин, клот-
римазол та дексаметазон (переважно у формі його
21-ацетату).

У випадку всіх фармацевтично активних ком-
понентів, як зазначено вище для хінолонів, можуть
бути використані також їх відповідні фармацевтич-
но прийнятні солі, гідрати, сольвати та, в разі пот-
реби, різні модифікації.

Оптично активні речовини можуть бути засто-
совані у формі їх стереоізомерів або їх стереоізо-
мерні суміші, наприклад, як чисті або збагачені
енантіомери або як рацемати.

Рідка основа може бути масляною або вод-
ною.

Як водна основа можуть бути використані при-
родні олії (тваринного або рослинного походжен-
ня), синтетичні, а також напівсинтетичні масла або
жири. Серед них слід назвати соєву, соняшникову,
бавовняну, оливкову, арахісову, чортополохову,
пальмову, рапсову, кокосову, кукурудзяну, касто-
рову олію та олію жожоба. Переважно використо-
вують середньоланцюгові тригліцериди (тригліце-
риди насичених жирних кислот, переважно
октанової та деканової кислоти), діестер пропілен-
гліколю та каприлової/капринової кислоти, рідкотек-
учий парафін або кунжутну олію; особливо пере-
важними з них є середньоланцюгові тригліцериди
та діестер пропіленгліколю і каприло-
вої/капринової кислоти. Ці того ці олії, масла та
жири можуть бути використані також як суміші.

Як водну основу використовують воду, гліце-
рин, пропіленгліколь або поліетиленгліколі. Мож-
ливими є також суміші цих речовин.

Перевагу надають масляній основі.

Як правило, масляна або водна основа вхо-
дить до складу препаративної форми у кількості
від 99,9 до 72 ваг. %, переважно від 99,4 до
89,5 ваг. %, особливо переважно від 97,9 до
94,0 ваг. %.

В лікарських засобах згідно з винаходом рідку
препаративну форму лікарського засобу дозують в
первинну тару. Препаративні форми можуть пред-
ставляти собою розчини, емульсії, суспензії, пасти
або гелі.

Препаративні форми можуть містити загусни-
ки, наприклад, похідні целюлози, такі як метилце-
люлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиметилце-
люлоза, гідроксипропілметил-целюлоза,
карбоксиметилцелюлоза, мікрокристалічна целю-
лоза; бентоніти, каолін, пектин, крохмалі, модифі-

кований крохмаль, воски, агар, парафіни, желати-
ни, альгірати, полівінілпіролідон, кросповідон, це-
тиловий спирт, стеарати, такі як, наприклад, стеа-
рат магнію, стеарат цинку або гліцерилстеарат,
насичені або ненасичені довголанцюгові жирні
кислоти (C_8 - C_{24}), високомолекулярні поліетиленг-
ліколі (наприклад, поліетиленгліколь 2000) або
переважно діоксиди кремнію, такі як, наприклад,
гідрофільні, осажені, високодисперсні; поперед-
ньо згущені або гідрофобні, метильовані діоксиди
кремнію, а також змішані оксиди із оксиду кремнію
та оксиду алюмінію, особливо переважно високо-
дисперсні діоксиди кремнію.

Використання загусників є особливо переваж-
ним, наприклад, у тому випадку, коли одна або
кілька активних речовин не розчиняються або не-
достатньо добре розчиняються в рідкій основі, так
що необхідно використовувати суспензію. У тако-
му випадку загусник використовують з метою ста-
білізації суспензії та запобігання осадженню.

Як правило, загусник входить до складу пре-
паративної форми у кількості від 0,1 до 10 ваг. %,
переважно від 0,5 до 5 ваг. %, особливо переваж-
но від 1,0 до 3,0 ваг. %.

Переважно препаративна форма приготована
таким чином, що вона проявляє тискотропні влас-
тливості, тобто внаслідок струшування вона стає
рідкотекучою, а в стані спокою в'язкість відновлю-
ється. Це сприяє полегшенню вивільнення із пер-
винної тари, а також прискоренню відновлення,
завдяки чому введена препаративна форма зали-
шається у вусі та, наприклад, при струшуванні
голови не витікає. Тискотропні препаративні фор-
ми одержують шляхом додавання до основи пре-
паративної форми (рідкої основи) відповідної до-
бавки, якщо сама рідка основа ще не є
тискотропною. Такою добавкою, як правило, є ста-
білізатор суспензії або загусник, наприклад, висо-
кодисперсні діоксиди кремнію або гідрофобний
діоксид кремнію (наприклад, метильований діок-
сид кремнію). Тискотропні властивості можна
встановлювати цілеспрямовано шляхом зміни
концентрації.

Первинною тарою згідно з винаходом є резер-
вуари для однієї дози препарату. Вони заповню-
ються 0,1-5,0 мл, переважно 0,2-4,0 мл, особливо
переважно 0,3-2,0 мл здатної до вивільнення кіль-
кості рідкої препаративної форми.

Препаративні форми можуть містити інші зви-
чайні фармацевтично прийнятні добавки та допо-
міжні речовини. Як приклади слід назвати:

- консерванти, такі як, наприклад, карбонові
кислоти (сорбінова, пропіонова, бензойна, молоч-
на кислота), феноли (крезоли, естери п-
гідроксibenзойної кислоти, такі як метилпарабен,
пропілпарабен і т.д.), аліфатичні спирти (бензило-
вий спирт, етанол, бутанол і т.д.), четвертинні
амонієві сполуки (хлорид бензалконію, хлорид
цетилпіридинію);

- антиоксиданти, такі як, наприклад, сульфіти
(сульфіт натрію, метабісульфіт натрію), органічні
сульфіди (цистин, цистеїн, цистеамін, метіонін,
тіогліцерол, тіогліколева кислота, тіомолочна ки-
слота), феноли (токоферол, а також вітамін Е та
вітамін Е-TPGS (д-альфа-
токоферилполіетиленгліколь-1000-сукцинат)), бу-

тилгідроксианізол, бутилгідрокси-толуол, галова кислота або її похідні (пропіл-, октил- та додецилгалат), органічні кислоти (аскорбінова, лимонна, винна, молочна кислота) та їх солі і естери;

- зв'язувальні агенти або емульгатори, такі як, наприклад, солі жирних кислот, жирні алкілсульфати, жирні алкілсульфонати, лінійні алкілбензолсульфонати, сульфати жирних алкілполіетиленгліколів, жирні алкілполіетиленгліколи, алкілфенолполіетиленгліколи, алкілполіглікозиди, N-метилглюкамід жирних кислот, полісорбати, естери сорбіту та жирних кислот, лецитини та полксамери;

- фармацевтично прийнятні барвники, такі як, наприклад, оксиди заліза, каротиноїди і т.д.;

- композиції можуть містити також співрозчинники, які також можуть знижувати в'язкість. Їх, як правило, використовують у кількості від 0,1 до 40 ваг. %, переважно від 1 до 10 ваг. %. Прикладами співрозчинників є зокрема: фармацевтично прийнятні спирти, такі як етанол або бензиловий спирт, диметилсульфоксид, етиллактат, етилацетат, триацетин, N-метилпіролідон, гліцеринформаль, пропіленкарбонат, бензилбензоат, глюкофурол, диметилацетамід, 2-піролідон, ізопропіліденгліцерол, гліцерин та поліетиленгліколи. Крім того як співрозчинник можуть бути використані суміші вказаних вище розчинників;

- вода;

- як засоби, що сприяють розтіканню, можуть бути застосовані гексилдодеканол, децилолеат, дибутиладипат, диметикон, гліцерилприцинолеат, октилдодеканол, октилстеарат, пропіленглікольдипеларгонат та переважно ізопропілміристант або ізопропілпальмітат;

- активатори проникнення полегшують трансдермальне введення та загалом є відомими з рівня техніки (див., наприклад, розділ 6 Dermatopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001). Як приклади слід назвати масла, що розтікаються, такі як ізопропілміристант, дипропіленглікольпеларгонат, силіконові масла або їх співполімери з поліетерами, естери жирних кислот (олеїловий естер олеїнової кислоти), тригліцериди, жирні спирти, а також лінолі. Крім того можуть бути використані ДМСО, N-метилпіролідон, 2-піролідон, монометилловий етер дипропіленгліколю, октилдодеканол, олеїлмакроголгліцериди або пропіленглікольлаурат;

- крім того для стабілізації препаративних форм вигідно додавати кислоти. Як кислоти використовують неорганічні та органічні кислоти. Прикладами неорганічних кислот є соляна, сірчана, сірниста та фосфорна кислота. Прикладами органічних кислот є мурашина, оцтова, пропіонова, масляна, лаурилова, пальмітинова, стеаринова, олеїнова, сорбінова, лимонна, щавелево-оцтова, винна, метансульфонова, молочна та аскорбінова кислота. Переважно використовують органічні кислоти в масляній основі. Переважними прикладами є сорбінова, стеаринова та пропіонова кислота. Залежно від виду препаративної форми та використовуваної кислоти концентрації кислот становлять загалом до 30 ваг. %, переважно від 0,5 до 25 ваг. %. Однак у більшості випадків застосовують

незначні концентрації кислот, як правило, від 0,05 до 2 ваг. %, переважно від 0,05 до 1 ваг. %.

Первинна тара, резервуар для одноразового введення зазвичай має форму туби (гнучка туба, туба із ламінованого матеріалу, пневмотуба або шприцева туба). Резервуари для одноразового введення можуть складатися із поліпропілену, поліетилену, Алюмінію (Al), ламінату або із сумішей зазначених матеріалів. Найчастіше використовуваним матеріалом для пластикової туби є поліетилен, а саме PE-LD (поліетилен низької щільності) та PE-HD (високої щільності). Туби із ламінованого матеріалу - це багатошарові туби, ламіновані із оксиду алюмінію або кремнію (SiOx) та ламінування синтетичними матеріалами. Здебільшого комбіновані матеріали складаються із PE-LD/AL/PE-LD та інших шарів. Шар алюмінію можна замінити на шар ізоляційної плівки, наприклад, термопласту або бар'єрних синтетичних матеріалів, зокрема E/VAL (E/VOH; етилен-вініловий спирт) та оксид кремнію. Переважно згідно з винаходом туби виготовляють із поліетилену, поліпропілену або ламінату, особливо переважно із ламінату або зокрема поліпропілену.

Спеціальними здатними до стабілізації тубами із поліпропілену є, наприклад, туби із PP/E/VAL/PP.

Туби відкривають за допомогою повороту олівця або нагвинченого ковпачка або ковпачка штекерного з'єднання з або без додаткової ущільнювальної мембрани, включаючи шип, наприклад, у ковпачку, за допомогою знімного ущільнення, наприклад, у формі фольги, або за допомогою ущільнення, яке можна зламати або зірвати. Переважно туби відкриваються шляхом вигинчування або проколювання ущільнювальної мембрани туби за допомогою шипа, що знаходиться, наприклад, у ковпачку. Кінчик для введення також у відкритому стані повинен мати певну довжину та для уникнення можливих поранень повинен бути закріплений на своєму передньому кінці.

На Фіг. показний приклад придатної туби, використовуваної як резервуар для однодозового введення згідно з винаходом.

Описані композиції, дозовані у резервуару для однодозового введення, є особливо придатними для гігієнічного лікування Otitis externa у собак та котів. Особливо слід наголосити, що препаративної форма може бути застосована з можливістю чіткого відтворення дозування. Якщо суспензійних препаративних формах використовують загусники, то за їх допомогою, як правило, можна уникнути осадження суспендованих компонентів. Особливо вигідними є тиксотропні препаративні форми, оскільки після струшування резервуару для однодозового введення дозування препаративної форми - навіть при незначних концентраціях - може бути особливо добре відтворене, препаративна форма завдяки тиксотропії може бути легко і гігієнічно введена у вуха тварини за допомогою резервуару для однодозового введення та, наприклад, при струшуванні головою не витікає з вуха. Бажаною є також висока здатність до розтікання препаративної форми, оскільки після введення препаративна форма повинна добре розподілитися у слухових проходах.

Препаративні форми одержують диспергуванням активних та, в разі потреби, допоміжних речовин, які підлягають розчиненню або суспендуванню. В разі потреби, для диспергування використовують мішалку або переважно гомогенізатор або гомогенізатор високого тиску. Послідовність додавання окремих компонентів можна варіювати залежно від препаративної форми. Після диспергування всіх компонентів препаративної форми готову композицію зберігають короткий час або безпосередньо після одержання дозують у резервуари для однодозового введення, які потім закривають.

Лікарські засоби згідно з винаходом є придатними для обробки людей та тварин. Переважно їх використовують при утримуванні та вирощуванні сільськогосподарських, племінних тварин, тварин у зоопарку, лабораторних, піддослідних та хатніх тварин, зокрема ссавців.

До сільськогосподарських та племінних тварин належать ссавці, такі як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, водяні буйволи, віслюки, кролики, лані, олені, хутрові звірі, такі як, наприклад, норка, шиншила, єнот, а також птахи, такі як, наприклад, кури, гуси, качки, голуби та страуси. Прикладами переважних сільськогосподарських тварин є велика рогата худоба, вівці, свині та кури.

До лабораторних та піддослідних тварин належать собаки, коти, кролики та гризуни, такі як миші, пацюки, морські свинки та хом'яки.

До хатніх тварин належать собаки, коти, коні, кролики, гризуни, такі як хом'яки, морські свинки, миші, а також рептилії, амфібії та птахи для утримування вдома та у зоопарку.

Переважно лікарські засоби згідно з винаходом застосовують на хатніх тваринах, зокрема на собаках та котах.

Застосування може відбуватися як з метою профілактики, так і з метою лікування.

Описані тут препаративні форми передбачені для локального введення в слухові проходи. Однак можливими є також і інші сфери застосування, наприклад, трансдермальне, пероральне, ректальне, вагінальне або назальне введення.

Приклади

Показники в % для описаних тут препаративних форм вказані у вазі на об'єм (грам відповідної речовини на 100 мл готової препаративної форми). Як середньоланцюгові тригліцериди використовують тригліцериди естерів каприлової/капринової кислоти, наприклад, Miglyol® 812 фірми Sasol/Witten (наприклад, у прикладах 3 та 6).

Приклад 1

0,15% прадофлораксацину,
0,05% бетаметазон-17-валерату,
0,5% біфеназолу,
2,0% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% пропіленглікольоктаноатдеканату
0,5 г бетаметазонвалерату, 1,5 г прадофлораксацину, 5 г біфеназолу суспендують в 973 г пропіленглікольоктаноатдеканату та після цього додають 20 г високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 2

0,5% енрофлораксацину,
0,1% триамцинолонацетоніду,
1,0% клотримазолу,
1,6% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% середньоланцюгових тригліцеридів
10 г енрофлораксацину, 2 г триамцинолонацетоніду, 20 г клотримазолу суспендують в 1932 г середньоланцюгових тригліцеридів та після цього додають 36 г високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 3

0,3% прадофлораксацину (-троїгдрату),
0,1% дексаметазон-21-ацетату,
1,0% клотримазолу,
1,8% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% середньоланцюгових тригліцеридів
5 г клотримазолу та 0,5 г дексаметазонацетату, а також 1,5 г прадофлораксацину (не враховуючи гідратну воду) суспендують в 484 г МСТ та після цього додають 9 г високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 4

0,3% прадофлораксацину,
0,1% дексаметазон-21-ацетату,
1,0% клотримазолу,
0,8% гідроксиетилцелюлози,
20% молочної кислоти
19% ізопропанолу
1,6% бензилового спирту
до 100% пропіленгліколю
В 500 г пропіленгліколю змішують 200 г ізопропанолу та 16 г бензилового спирту. Сюди суспендують 1 г дексаметазонацетату, 3 г прадофлораксацину та 10 г клотримазолу та після цього додають 200 г молочної кислоти. Примішують 8 г гідроксиетилцелюлози та за допомогою 62 г пропіленгліколю встановлюють кінцеву вагу. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 5

0,15% марбофлораксацину,
0,05% триамцинолонацетоніду,
0,5% біфеназолу,
0,05% пропілгалату,
1,7% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% пропіленглікольоктаноатдеканату
0,15 г пропілгалату суспендують в 1427,85 г пропіленглікольоктаноатдеканату. Після цього у цю дисперсію суспендують 1,5 г триамцинолонацетоніду, 15 г біфеназолу та 4,5 г марбофлораксацину та додають 51 г високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 6

0,3% прадофлораксацину (-тригдрату),
0,03% дексаметазон-21-ацетату,
1,0% клотримазолу,
1,8% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% середньоланцюгових тригліцеридів
3 г прадофлораксацину (не враховуючи гідратну воду), 0,3 г дексаметазонацетату та 10 г клотримазолу суспендують в 968,7 г середньоланцюгових тригліцеридів та після цього додають 13 г високо-

дисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 7

0,3% прадофлораксацину,
0,03% дексаметазон-21-ацетату,
1,0% клотимазолу,
0,1% пропілгалату,
2,3% високодисперсного діоксиду кремнію,
1,0% вітаміну Е,
до 100% кунжутної олії

1 г пропілгалату диспергують в 952,7 г кунжутної олії та потім суспендують 0,3 г дексаметазонацетату, 10 г клотимазолу та 3 г прадофлораксацину. Після цього сюди додають 10 г вітаміну Е 18 г та 23 г високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 8

0,5% енрофлораксацину,
0,1% дексаметазон-21-ацетату,
1,0% біфоназолу
2% н-бутанолу,
1,9% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% середньоланцюгових тригліцеридів

0,5 г н-бутанолу змішують з 241 г середньоланцюгових тригліцеридів. Сюди диспергують 0,25 г дексаметазонацетату, 1,25 г енрофлораксацину та 2,5 г біфоназолу, після чого у суміш додають 4,5 г високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 9

0,3% прадофлораксацину,
0,1% бетаметазон-17-валерату,
1,0% клотимазолу,
0,01% БГТ,
2,0% високодисперсного гідрофобного діоксиду кремнію,

до 100% олії жожоби

1 г БГТ суспендують в 9,7 кг олії жожоби та сюди суспендують 10 г бетаметазонвалерату, 30 г прадофлораксацину, 180 г високодисперсного діоксиду кремнію та 100 г клотимазолу. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 10

0,114% прадофлораксацин-тригліцерату,
0,05% дексаметазон-21-ацетату,
0,5% клотимазолу,
0,1% сорбінової кислоти,
1,8% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% середньоланцюгових тригліцеридів

0,1 кг сорбінової кислоти, 0,5 кг клотимазолу та 0,05 кг дексаметазон-21-ацетату розчиняють в 92,8 кг середньоланцюгових тригліцеридів. У цей

розчин диспергують 0,114 кг прадофлораксацин-тригліцерату та 1,8 кг високодисперсного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом 10 хвилин.

Приклад 11

0,114% прадофлораксацин-тригліцерату,
0,05% дексаметазон-21-ацетату,
0,5% клотимазолу,
0,1% сорбінової кислоти,
1,7% високодисперсного діоксиду кремнію,
до 100% середньоланцюгових тригліцеридів

0,1 кг сорбінової кислоти, 0,5 кг клотимазолу та 0,05 кг дексаметазон-21-ацетату розчиняють в 70 кг середньоланцюгових тригліцеридів. У цей розчин диспергують 0,114 кг прадофлораксацин-тригліцерату та 1,7 кг високодисперсного діоксиду кремнію, після чого додають залишкову кількість середньоланцюгових тригліцеридів (22,9 кг). Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом приблизно 10 хвилин.

Приклад 12

0,114% прадофлораксацин-тригліцерату,
0,05% дексаметазон-21-ацетату,
0,5% клотимазолу,
0,1% сорбінової кислоти,
3,6% метильованого діоксиду кремнію

(Aerosil® R 972, гідрофобована диметилдихлорсиланом пірогенна кремнієва кислота фірми Degussa),

до 100% середньоланцюгових тригліцеридів

0,1 кг сорбінової кислоти, 0,5 кг клотимазолу та 0,05 кг дексаметазон-21-ацетату розчиняють в 95,64 кг середньоланцюгових тригліцеридів. У цей розчин диспергують 0,114 кг прадофлораксацин-тригліцерату та 3,6 кг гідрофобного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом приблизно 10 хвилин.

Приклад 13

0,114% прадофлораксацин-тригліцерату,
0,05% дексаметазон-21-ацетату,
0,5% клотимазолу,
0,1% сорбінової кислоти,
2,7% метильованого діоксиду кремнію

(Aerosil® R 974, гідрофобована диметилдихлорсиланом пірогенна кремнієва кислота фірми Degussa),

до 100% середньоланцюгових тригліцеридів

0,1 кг сорбінової кислоти, 0,5 кг клотимазолу та 0,05 кг дексаметазон-21-ацетату розчиняють в 96,66 кг середньоланцюгових тригліцеридів. У цей розчин диспергують 0,114 кг прадофлораксацин-тригліцерату та 2,7 кг гідрофобного діоксиду кремнію. Потім суспензію гомогенізують гомогенізатором протягом приблизно 10 хвилин.

Fig.