

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 193**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2009 E 09757525 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2293778**

54 Título: **Composición que comprende un antibiótico y mometasona**

30 Prioridad:

02.06.2008 US 57940 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.12.2013

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
P.O. Box 31 Wim De Körverstraat 31
5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**TULLY, ROGER;
FREEHAUF, KEITH y
BRUMFIELD, JAY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 193 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende un antibiótico y mometasona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un antibiótico (en general una quinolona o naftiridinona), un corticosteroide y ácido orgánico (generalmente un ácido graso). La presente invención también se refiere a procedimientos de tratamiento que usan dicha composición, a usos de dicha composición para fabricar medicamentos y a kits terapéuticos que comprenden dicha composición.

Antecedentes de la invención

10 La publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2006-0122159 trata formulaciones farmacéuticas útiles para tratar infecciones en animales, en particular infecciones óticas. Generalmente, se han descrito las composiciones como que comprenden un corticosteroide, un antibiótico y triazol. Incluyen, por ejemplo, suspensiones que comprenden furoato de mometasona monohidrato, orbifloxacino y posaconazol. En la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2006-0122159, que se muestra en la **Tabla 1**, se ilustra una formulación específica.

Tabla 1

Formulación del ejemplo 1 en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. N° 2006-0122159	
Ingrediente	mg/g
Orbifloxacino micronizado	10,0
Furoato de mometasona monohidrato micronizado	1,0
Posaconazol micronizado	1,0
Aceite mineral USP (40 centiestoquios)	685,0
Gel de hidrocarburo plastificado- Base de pomada (Plastibase® 50W, que tiene un 5% de polietileno y 95% de aceite mineral)	Cantidad suficiente hasta llegar a la masa total de 1 g

15 Los solicitantes han observado un incremento en al menos un producto de degradación de la mometasona en el tiempo en el que se almacena la formulación anterior a temperatura ambiente. Los solicitantes han observado además que el orbifloxacino en la formulación acelera la formación del producto de degradación. La formación del producto de degradación generalmente se puede minimizar almacenando la formulación a temperaturas más frías (p. ej., a 5 °C). No obstante, existe la necesidad de una formulación que pueda permanecer estable a temperaturas superiores (p. ej., a temperatura ambiente). La presente invención proporciona dicha formulación.

Sumario de la invención

25 En resumen, la presente invención, en general, está dirigida a composiciones (p. ej., suspensiones) que comprenden un corticosteroide y un antibiótico. Estas composiciones generalmente son estables a temperatura ambiente o superior (p. ej., a 50 °C) durante un tiempo prolongado (p. ej., 5 meses). Normalmente, las ventajas de dichas composiciones estables incluyen, por ejemplo, eliminación de los gastos y la mano de obra asociados con la refrigeración, eliminación del riesgo de pérdida de producto debido a un fallo de la refrigeración y eliminación del riesgo del producto degradado que se está administrando después del almacenamiento inadvertido sin refrigeración.

30 Por tanto, la presente invención está dirigida, en parte, a una composición farmacéutica. La composición comprende un corticosteroide, un antibiótico y un ácido orgánico. Normalmente, el ácido orgánico comprende un ácido graso que, a su vez, comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 18 átomos de carbono y tiene un punto de fusión no superior a aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, el antibiótico comprende una quinolona (en particular, una fluoroquinolona, una sal de la fluoroquinolona o un solvato de la fluoroquinolona o su sal). En otras realizaciones, el antibiótico comprende una naftiridinona (en particular una fluoronaftiridinona, una sal de la fluoronaftiridinona, o un solvato de la fluoronaftiridinona o su sal).

35 La presente invención también está dirigida, en parte, a un procedimiento para tratar una infección en un animal administrando al animal una composición descrita en lo que antecede.

La presente invención también está dirigida, en parte, a un uso de una composición descrita en lo que antecede para preparar un medicamento para tratar una infección en un animal.

40 La invención está dirigida también, en parte, a un kit terapéutico. El kit comprende una composición descrita en lo que antecede y un componente adicional. El componente adicional puede ser, por ejemplo, una herramienta de diagnóstico, una solución de limpieza ótica, un aparato para limpiar un oído, instrucciones para administrar la composición a un animal, o un dispositivo para administrar la composición a un animal.

Beneficios adicionales de la invención de los solicitantes serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la lectura de la presente memoria.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

I. La composición

5 La composición farmacéutica de la presente invención comprende un corticosteroide, un antibiótico y un ácido orgánico como se indica en las reivindicaciones. En primer lugar, se debe reconocer que esta lista de ingredientes no es exhaustiva. Por tanto, la composición puede contener (y generalmente contendrá) ingredientes adicionales. Estos ingredientes adicionales pueden incluir, por ejemplo, uno o más corticosteroides, antibióticos y/o ácidos orgánicos adicionales. Asimismo, como se comentará con más detalle más adelante a continuación, los ingredientes adicionales pueden comprender uno o más de otros ingredientes activos. Y, como se tratará también más adelante, los ingredientes adicionales pueden comprender (y generalmente comprenderán) uno o más excipientes.

En general, la composición puede estar en varias formas, en particular en formas no sólidas. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de una suspensión, solución, emulsión, pomada etc. En algunas realizaciones, la composición está en forma de una suspensión.

A. El corticosteroide

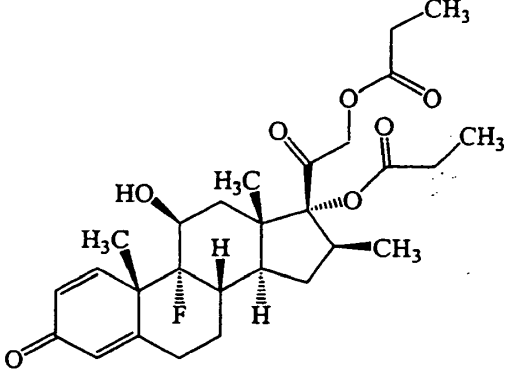
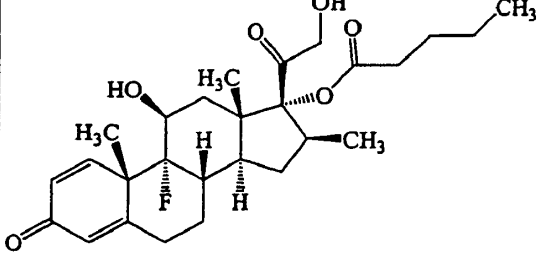
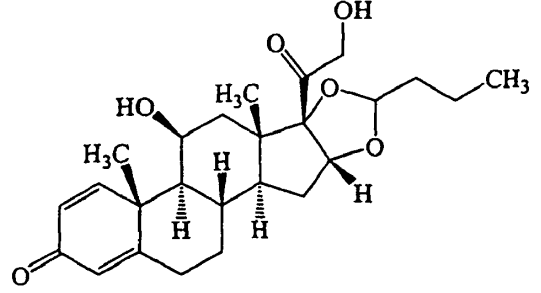
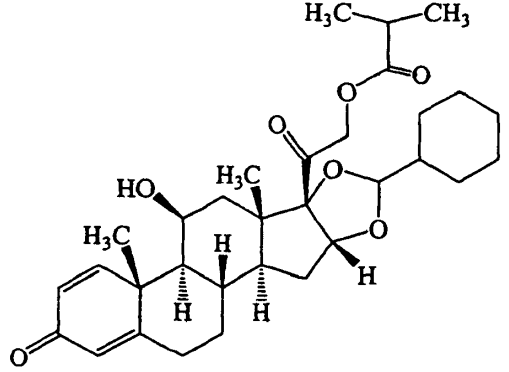
20 Generalmente, los corticosteroides son análogos naturales y sintéticos de hormonas secretadas por el eje hipotálamo-antero-hipófiso-adrenocortical (también conocido como hipófisis). Generalmente se sabe que los corticosteroides (en particular los glucocorticoides) son potentes agentes antiinflamatorios. Normalmente también muestran actividad antiprurítica y vasoconstrictora. Varios corticosteroides se usan, por ejemplo, tópicamente para tratar las dermatosis respondedoras a corticosteroides tales como psoriasis y dermatitis atópica.

Ejemplos de corticosteroides incluyen los compuestos mostrados en la Tabla 2 (así como sales de los compuestos y solvatos de los compuestos y sales):

Tabla 2

Ejemplos de corticosteroides		
Corticosteroide	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el corticosteroide	Estructura
Dipropionato de beclometasona	Beclovent® QVAR® Vanceril	

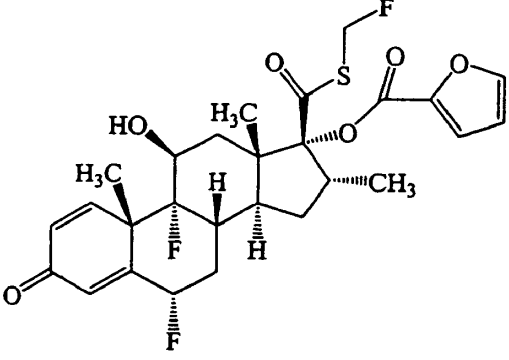
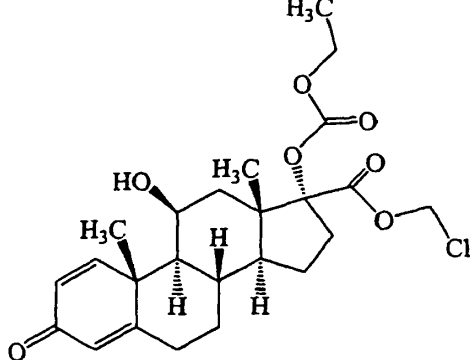
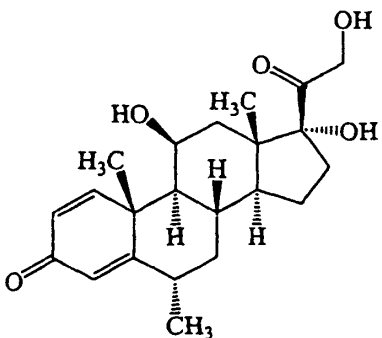
(continuación)

Ejemplos de corticosteroides		
Corticosteroide	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el corticosteroide	Estructura
Dipropionato de betametasona	Diprosone Diprolene®	 <p>The structure shows the steroid nucleus of betamethasone with a fluorine atom at C-9, a double bond at C-4, and a ketone at C-3. At C-17, there is a propionate ester group. At C-21, there is another propionate ester group. Methyl groups are shown at C-10, C-13, and C-14.</p>
Valerato de betametasona	Celestone® M Betnovate®	 <p>The structure shows the steroid nucleus of betamethasone with a fluorine atom at C-9, a double bond at C-4, and a ketone at C-3. At C-17, there is a valerate ester group. At C-21, there is a hydroxyl group. Methyl groups are shown at C-10, C-13, and C-14.</p>
Budesonida	Entocort® EC Rhinocort Aqua®	 <p>The structure shows the steroid nucleus of budesonide with a fluorine atom at C-9, a double bond at C-4, and a ketone at C-3. At C-17, there is a hydroxyl group. At C-21, there is a butyrate ester group. Methyl groups are shown at C-10, C-13, and C-14.</p>
Ciclesonida	Alvesco® Omnaris®	 <p>The structure shows the steroid nucleus of ciclesonide with a fluorine atom at C-9, a double bond at C-4, and a ketone at C-3. At C-17, there is a hydroxyl group. At C-21, there is a cyclohexane ring. At C-20, there is an isobutyrate ester group. Methyl groups are shown at C-10, C-13, and C-14.</p>

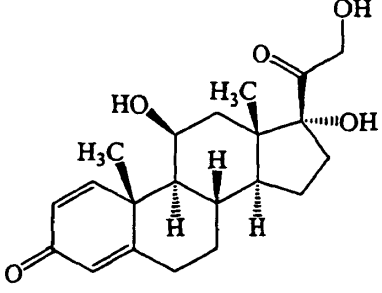
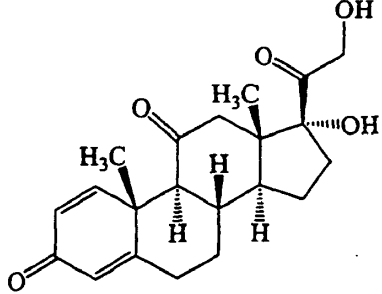
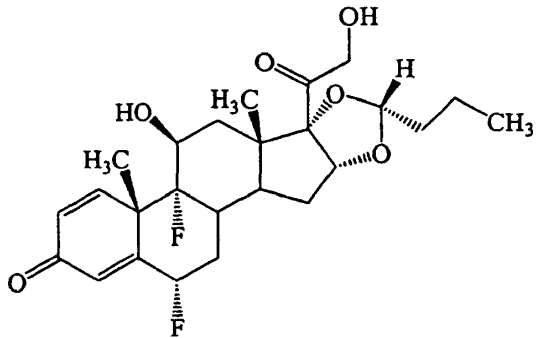
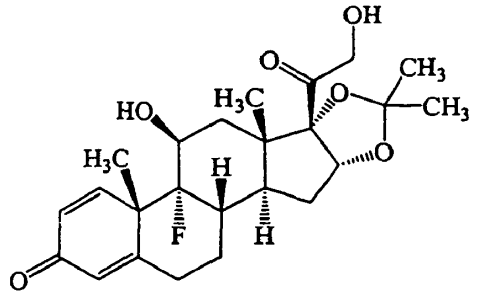
(continuación)

Ejemplos de corticosteroides		
Corticosteroide	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el corticosteroide	Estructura
Deflazacort	Calcort	
Dexametasona	Azium® Dexacort Decadron®	
Fluocinolona acetónido	Derma-Smothe/FS Retisert®	
Propionato de fluticasona	Flixotide Flovent® Flixonase	

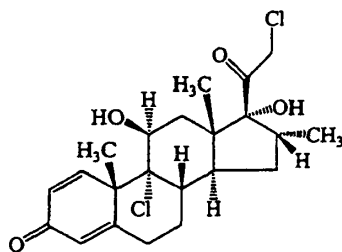
(continuación)

Ejemplos de corticosteroides		
Corticosteroide	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el corticosteroide	Estructura
Furoato de fluticasona	Veramyst®	 <p>The structure shows the fluticasone core with a furoate ester group at the 17-position. The core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a methyl group at C10, a hydroxyl group at C14, and a fluorine atom at C9. The 17-position is substituted with a furoate group (-O-CO-CH2-furan-2-yl).</p>
Etabonato de loteprednol	Alrex® Lotemax®	 <p>The structure shows the loteprednol core with two etabonate ester groups at the 17 and 21 positions. The core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a methyl group at C10, a hydroxyl group at C14, and a fluorine atom at C9. The 17-position is substituted with an etabonate group (-O-CO-CH2-CH2-O-), and the 21-position is substituted with another etabonate group (-O-CO-CH2-CH2-Cl).</p>
Metilprednisolona	Medrol®	 <p>The structure shows the methylprednisolone core with a hydroxyl group at the 17-position. The core has a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a methyl group at C10, a hydroxyl group at C14, and a methyl group at C13.</p>

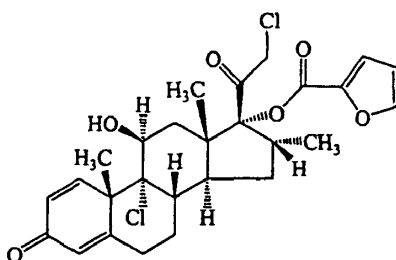
(continuación)

Ejemplos de corticosteroides		
Corticosteroide	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el corticosteroide	Estructura
Prednisolona	Prelone® Meti-Derm	
Prednisona	Deltasone Orasone® Meticorten	
Rofleponida		
Triamcinolona acetónido	Nasacort® Tricortone	

El corticosteroide comprende mometasona, una sal de mometasona o un solvato de mometasona o una sal de mometasona. La mometasona es un glucocorticoide sintético y su estructura corresponde a:



- 5 En otras realizaciones, el corticosteroide comprende un éster de mometasona, una sal de un éster de mometasona o un solvato de un éster de mometasona o una sal de éster de mometasona. En algunas de estas realizaciones, el éster de mometasona comprende furoato de mometasona. La estructura del furoato de mometasona corresponde a:



- 10 Su nombre químico es 9,21-dicloro-11(beta),17-dihidroxi-16(alfa)-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona 17-(2 furoato). El furoato de mometasona es, por ejemplo, el componente activo de la loción, crema y pomada Elocon[®] y está disponible comercialmente en Schering-Plough Corporation (Kenilworth, NJ).

- 15 Los corticosteroides pueden existir en varias formas enantioméricas. También pueden existir en varias formas cristalinas. Por ejemplo, como se ha indicado anteriormente, se puede usar un solvato de furoato de mometasona. En algunas realizaciones, por ejemplo, el solvato comprende un hidrato. Este hidrato puede ser, por ejemplo, el monohidrato.

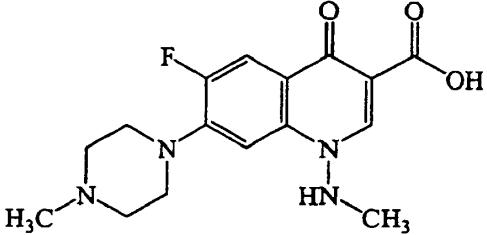
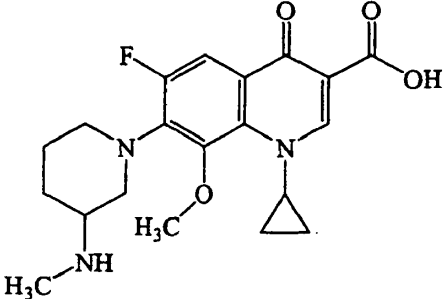
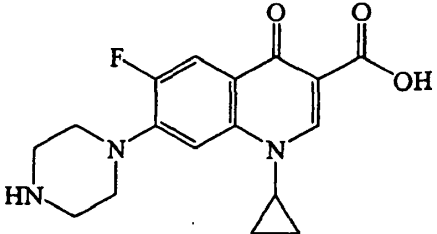
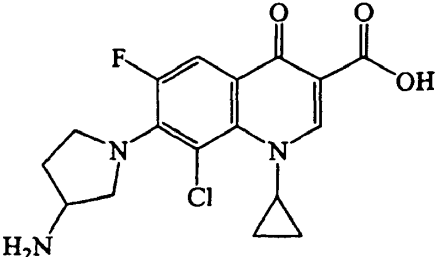
En algunas realizaciones, el corticosteroide comprende mometasona, furoato de mometasona o un solvato de mometasona o furoato de mometasona (p. ej., furoato de mometasona monohidrato).

- 20 En general, la concentración del corticosteroide total en la composición es suficiente para que el corticosteroide sea terapéuticamente eficaz a la dosis a la que se administra la composición. En algunas realizaciones, la concentración total del corticosteroide (p. ej., mometasona, furoato de mometasona y/o solvato de mometasona o furoato de mometasona) en la composición es de al menos aproximadamente 0,01% (en peso). En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, la concentración total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0% (en peso).

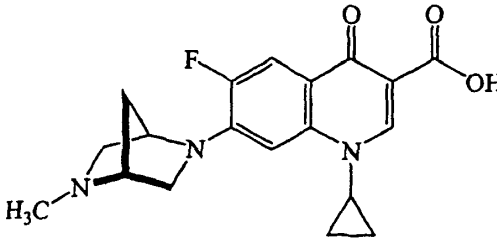
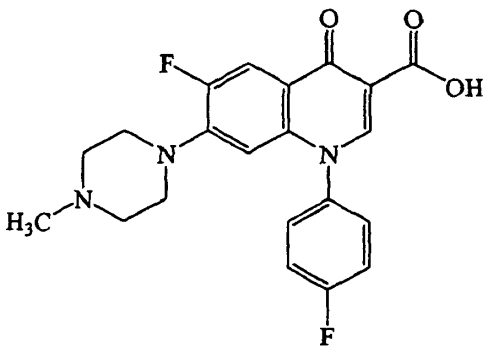
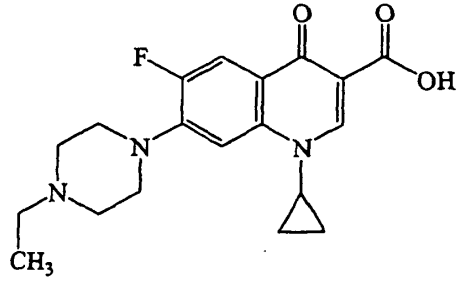
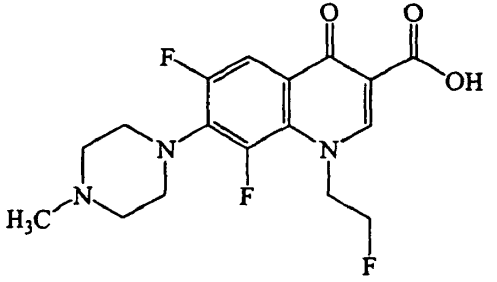
B. El antibiótico

- 25 El antibiótico comprende una fluoroquinolona, una sal de la fluoroquinolona o un solvato de la fluoroquinolona o su sal. Los antibióticos de tipo fluoroquinolona incluyen, por ejemplo, 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas, sales de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y solvatos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y sus sales. Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas incluyen los mostrados en la **Tabla 3**.

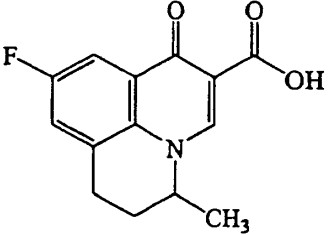
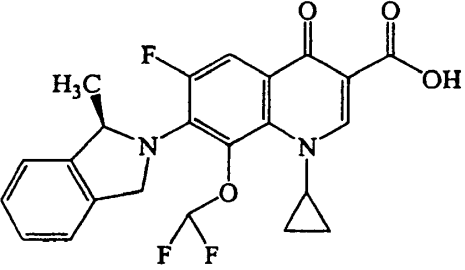
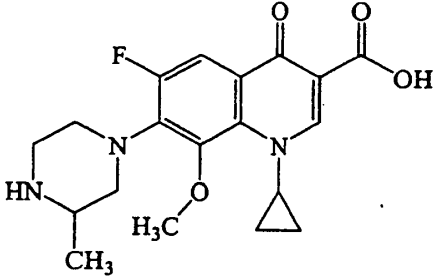
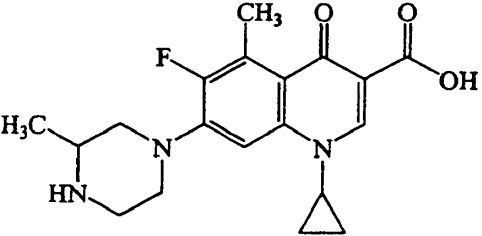
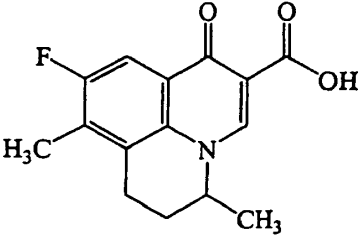
Tabla 3

Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Amifloxacino		
Balofloxacino		
Ciprofloxacino	Cipro®, Ciprobay, y Ciproxin	
Clinafloxacino		

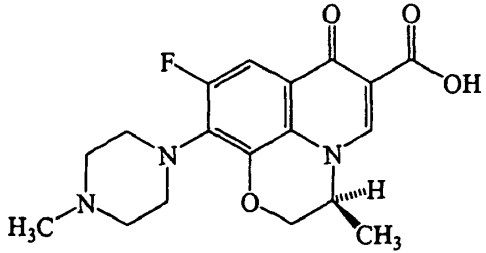
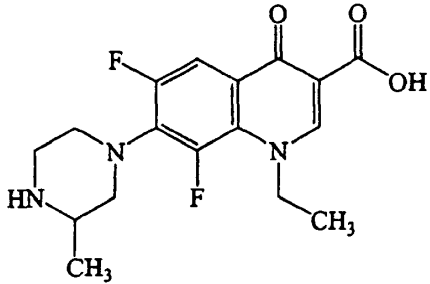
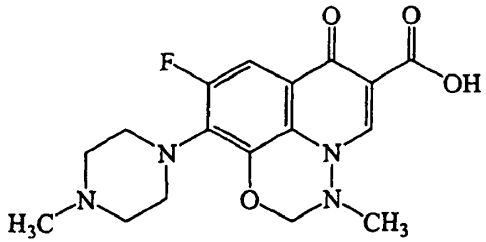
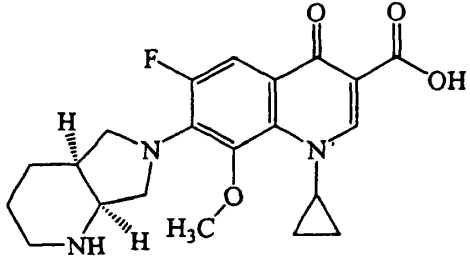
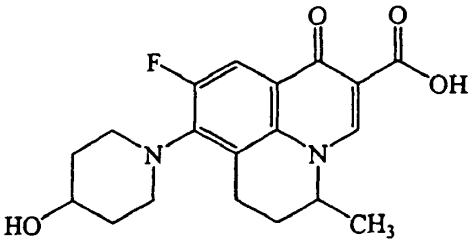
(continuación)

Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Danofloxacino	Advocin y Advocid	
Difloxacino	Dicural® y Vetequinon	
Enrofloxacin	Baytril®	
Fleroxacin	Megalone	

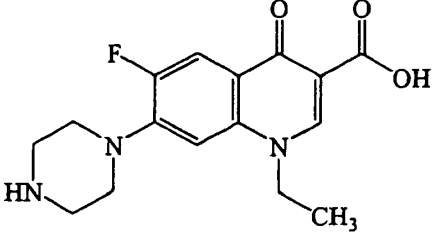
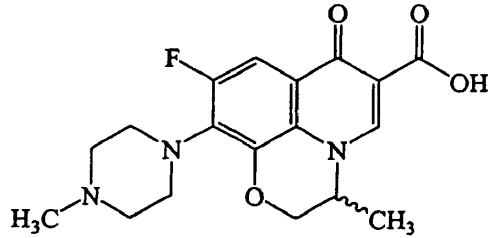
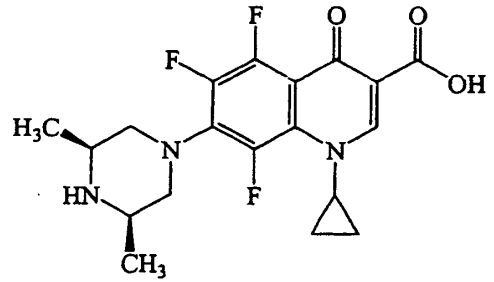
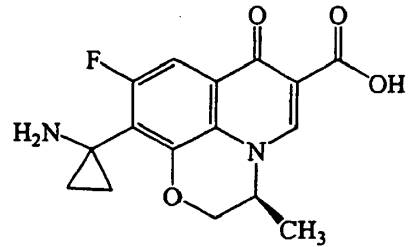
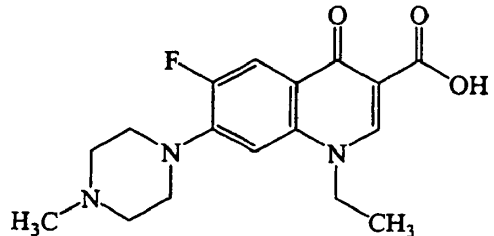
(continuación)

Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Flumequina	Flubactin	
Garenoxacina		
Gatifloxacino	Tequin® y Zymar®	
Grepafloxacino	Raxar	
Ibafloxacino		

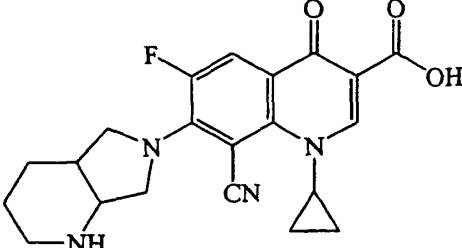
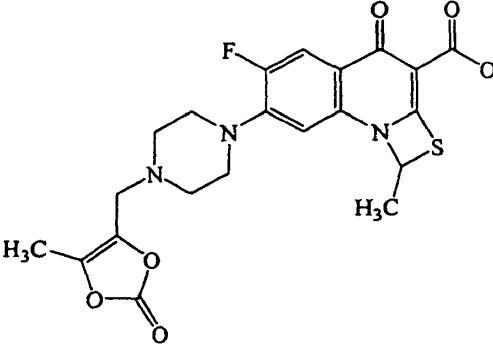
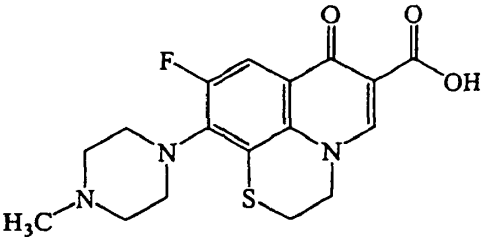
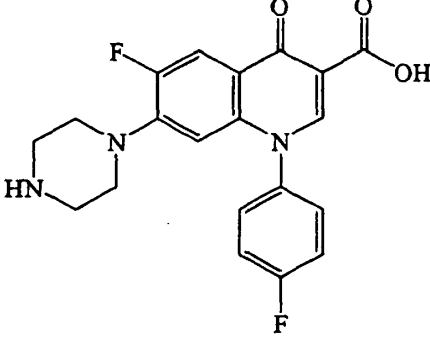
(continuación)

Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Levofloxacinó	Levaquin®, Gatigol, Tavanic, Lebact, Levox y Cravit	
Lomefloxacinó	Maxaquin®	
Marbofloxacinó	Marbocyl® y Zenequin	
Moxifloxacinó	Avelox® y Vigamox®	
Nadifloxacinó	Acuatin, Nadoxi y Nadixa	

(continuación)

Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Norfloxacinó	Noroxin®, Lexinor, Quinabic, y Janacin	
Ofloxacinó	Floxin®, Oxaldin y Tarivid	
Orbifloxacinó	Orbax® y Victas	
Pazufloxacinó		
Pefloxacinó		

(continuación)

Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Pradofloxacin		
Prulifloxacin		
Rufloxacin	Uroflox	
Sarafloxacin	Floxasol, Saraflox, Sarafin	

(continuación)

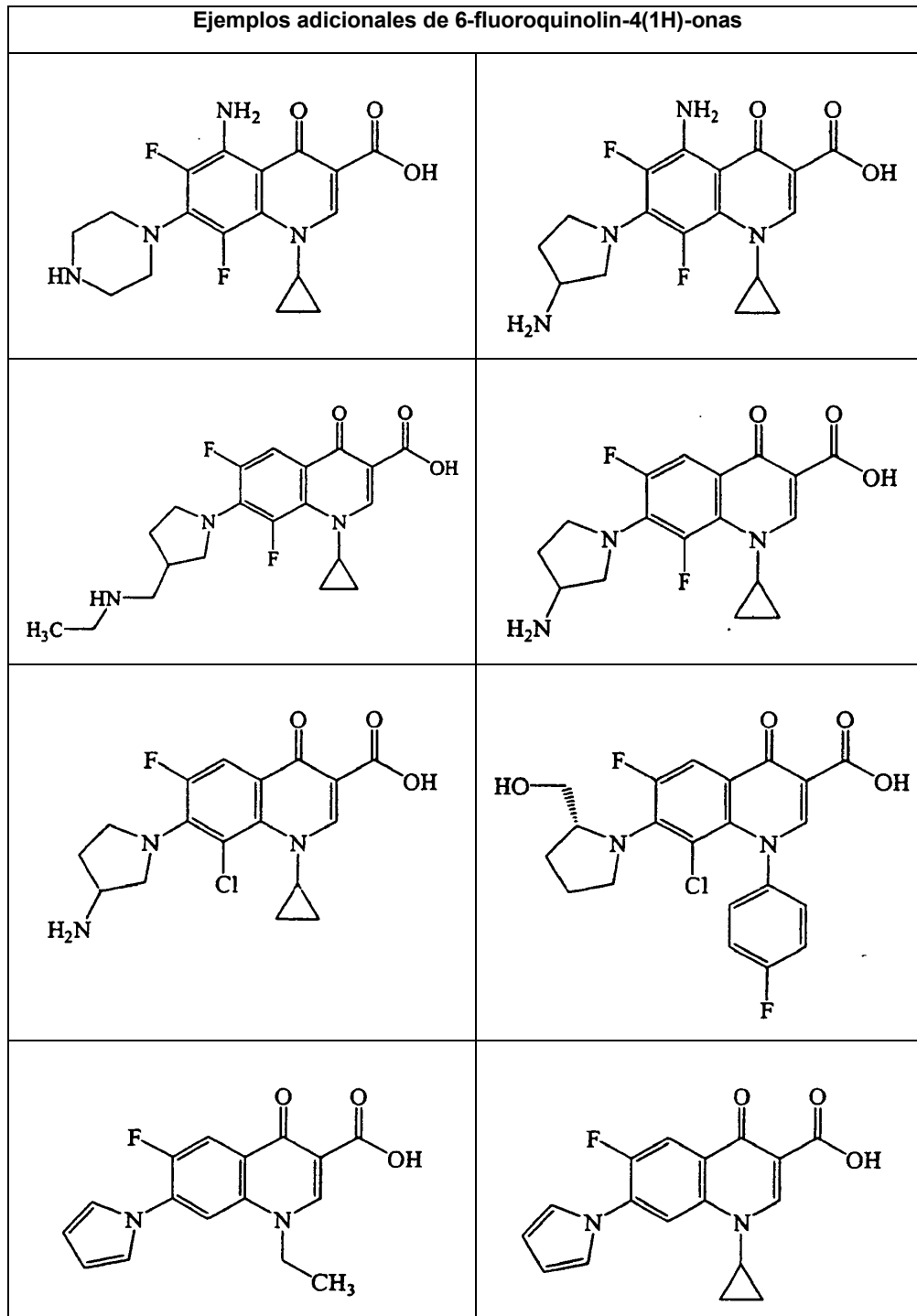
Ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas		
6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona	Estructura
Sitafloracino		
Esparfloxacino	Zagam	
Temafloracino	Omniflox	

Otros ejemplos de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas incluyen los mostrados en la **Tabla 4**.

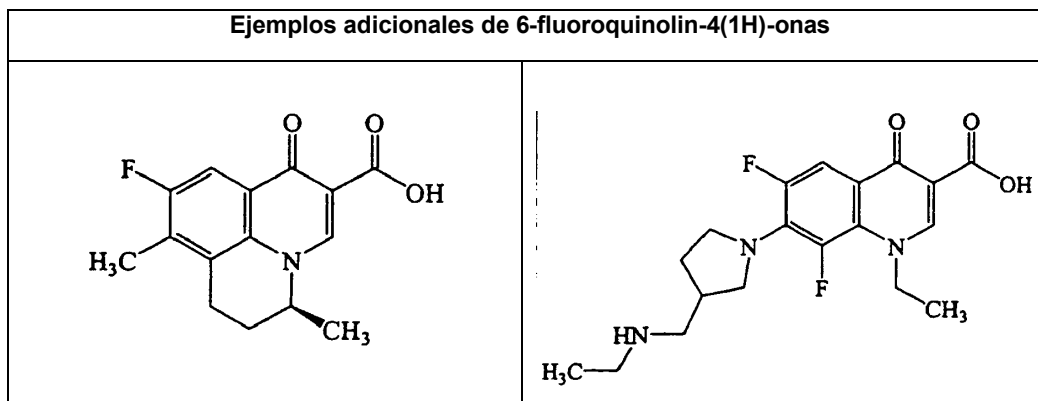
Tabla 4

Ejemplos adicionales de 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas	

(continuación)



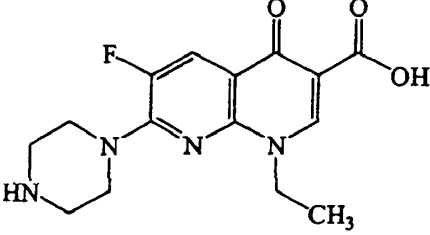
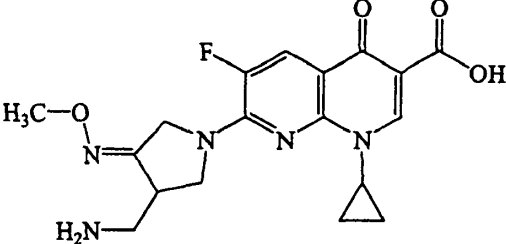
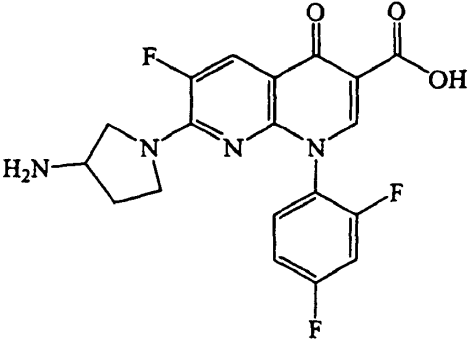
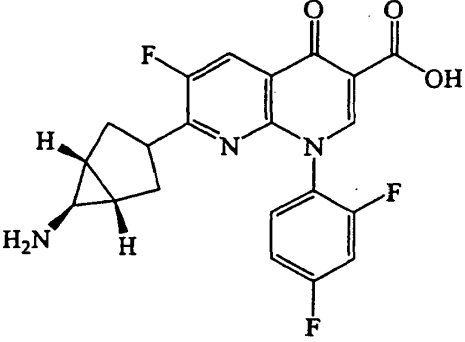
(continuación)



Véase Chu y col., "Minireview: Structure-Activity Relationships of the Fluoroquinolones," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(2), pp. 131-135 (Feb. 1989).

- 5 En algunas realizaciones, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en las 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas mostradas en la **Tabla 3**, sales de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y sus sales.
- 10 En algunas realizaciones, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en amifloxacino, balofloxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, feroxacino, garenoxacina, gatifloxacino, grepafloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, pefloxacino, pradofloxacino, sitafloxacino, esparfloxacino y temafloxacino; sales de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y sus sales.
- En algunas realizaciones, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en danofloxacino, difloxacino, enrofloxacino y sarafloxacino; sales de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y sus sales.
- 15 En algunas realizaciones, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en las 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas mostradas en la **Tabla 4**, sales de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y sus sales.
- En algunas realizaciones, el antibiótico comprende orbifloxacino, una sal de orbifloxacino o un solvato de orbifloxacino o una sal de orbifloxacino. El orbifloxacino es un potente agente antibacteriano de amplio espectro sintético conocido que es seguro y eficaz para el tratamiento de enfermedades, en particular en perros y gatos.
- 20 En algunas realizaciones, el antibiótico comprende una 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona que comprende tres anillos condensados. En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en flumequina, ibafloxacino, levofloxacino, nadifloxacino, ofloxacino, pazufloxacino, prulifloxacino y rufloxacino; sales de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoroquinolin-4(1H)-onas y sus sales. En otras realizaciones, el antibiótico comprende marbofloxacino, una sal de marbofloxacino o un solvato de marbofloxacino o una sal de marbofloxacino.
- 25 En otras realizaciones, el antibiótico comprende una naftiridinona. En general, la naftiridinona comprende una fluoronaftiridinona, una sal de la fluoronaftiridinona o un solvato de la fluoronaftiridinona o su sal. Los antibióticos de tipo fluoronaftiridinona incluyen, por ejemplo, 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas, sales de 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas y solvatos de 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas y sus sales. Ejemplos de 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas incluyen las mostradas en la **Tabla 5**.
- 30

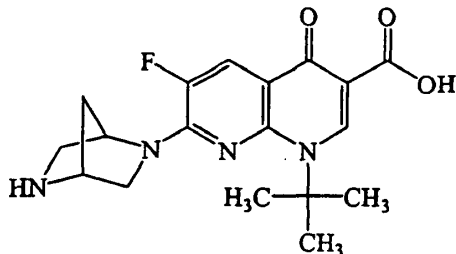
Tabla 5

Ejemplos de 6-Fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas		
6-Fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen la 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-ona	Estructura
Enoxacino	Penetrex y Enroxil	
Gemifloxacino	Factive	
Tosufloxacino		
Trovafloxacino	Trovan	

En algunas realizaciones, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en las 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas mostradas en la **Tabla 5**, sales de dichas 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas y sus sales.

En algunas realizaciones, el antibiótico comprende un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en enoxacino, gemifloxacino, tosufloxacino y trovafloxacino; sales de dichas -fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas y solvatos de dichas 6-fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas y sus sales.

Otros ejemplos de 6-Fluoro-1,8-naftiridin-4(1H)-onas incluyen:



5

Véase Chu et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, en la pág. 132. En algunas realizaciones, el antibiótico comprende este compuesto, una sal del mismo o un solvato del mismo o su sal.

En general, la concentración de antibiótico en la composición es suficiente para que el antibiótico sea terapéuticamente eficaz a la dosis a la que se administra la composición. En algunas realizaciones, la concentración de antibiótico en la composición (es decir, la concentración total de todos los antibióticos en la composición) es de al menos aproximadamente 0,01% (en peso). En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30% (en peso), de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% (en peso) o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5% (en peso).

10

c. El ácido orgánico

La composición de acuerdo con la invención comprende un ácido graso. El ácido graso comprende, preferentemente, al menos, 3 átomos de carbono. El ácido graso comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 18 átomos de carbono. En otras realizaciones, el ácido graso comprende de aproximadamente 4 a aproximadamente 18 átomos de carbono. En otras realizaciones más, el ácido graso comprende de aproximadamente 7 a aproximadamente 18 átomos de carbono.

15

El ácido graso puede ser un ácido graso de origen natural o un ácido sintético. También puede ser saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el ácido graso comprende una cadena alifática no ramificada que comprende al menos aproximadamente 4 átomos de carbono y es saturado o insaturado. El ácido graso tiene un punto de fusión que no es superior a aproximadamente 60 °C.

20

El ácido graso se disuelve o es miscible en, preferentemente, un vehículo presente en la composición a temperaturas a las que se usa la composición. El ácido graso también se disuelve o es miscible en, preferentemente, un vehículo presente en la composición a temperaturas a las que se almacena la composición. Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones en las que la composición es una suspensión que comprende un vehículo de aceite mineral, el ácido graso es miscible en aceite mineral a temperatura ambiente (es decir, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 °C). En dichas realizaciones, el ácido graso también es miscible en aceite mineral a temperaturas más frías o más calientes a las que la composición se puede usar o almacenar.

25

30

En algunas realizaciones, el ácido graso comprende ácido propiónico (que tiene 3 átomos de carbono). En otras realizaciones, el ácido graso comprende ácido mirístico (que tiene 14 átomos de carbono). En otras realizaciones, el ácido graso comprende ácido láurico (que tiene 14 átomos de carbono). En otras realizaciones más, el ácido graso comprende ácido oleico (que tiene 18 átomos de carbono). Debe reconocerse que la composición puede comprender más de un tipo de ácido graso. Por ejemplo, en algunas de estas realizaciones, la composición comprende ácido oleico y ácido láurico.

35

En general, la concentración de ácido graso en la composición es suficiente para reducir de forma eficaz (y, preferentemente, sustancialmente o completamente inhibir) la producción de al menos un producto de degradación del corticosteroide (p. ej., mometasona o furoato de mometasona) durante al menos 1 mes, al menos 2 meses o al menos 5 meses durante el almacenamiento en botellas de plástico de polietileno de alta densidad ("HDPE") con tapas de polietileno de baja densidad ("LDPE") a una temperatura de al menos 15 °C, al menos 20 °C, al menos 25 °C, al menos 40 °C o al menos 50 °C. En algunas realizaciones, la concentración del ácido graso es de al menos aproximadamente 0,01 % (en peso). En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, la concentración es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0% (en peso). En otras realizaciones, la concentración es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0% (en peso). En algunas realizaciones, la composición comprende ácido oleico y la concentración de ácido oleico en la composición es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0% (en peso). En otras realizaciones, la composición comprende ácido láurico y la concentración de ácido láurico es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0% (en peso).

40

45

D. Ingredientes adicionales en la composición

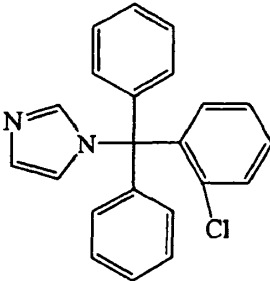
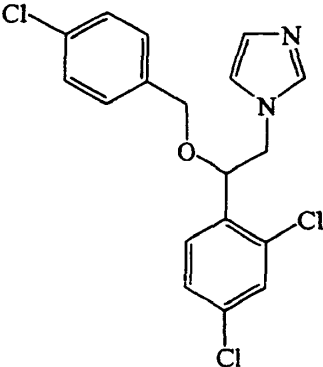
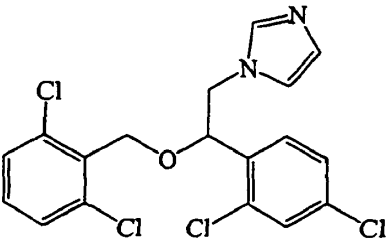
Como se ha mencionado en lo que antecede, la composición de la presente invención puede comprender (y generalmente comprenderá) otros ingredientes. Dichos ingredientes pueden ser, por ejemplo, uno o más de otros ingredientes activos y/o uno o más excipientes.

5 i. Otros ingredientes activos

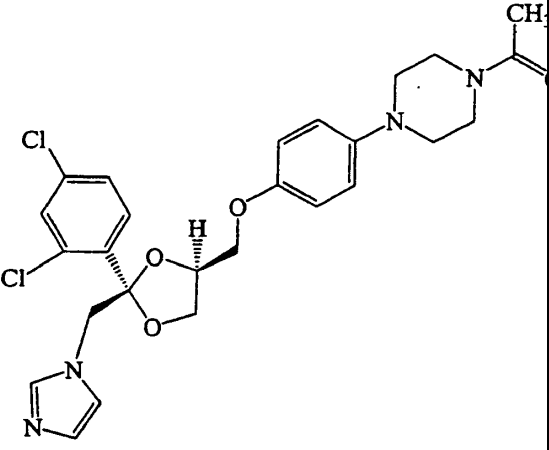
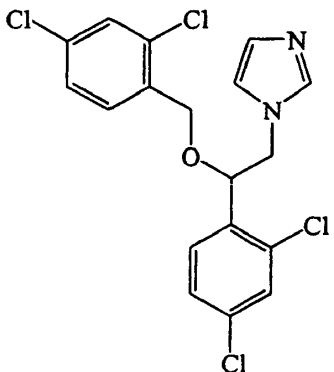
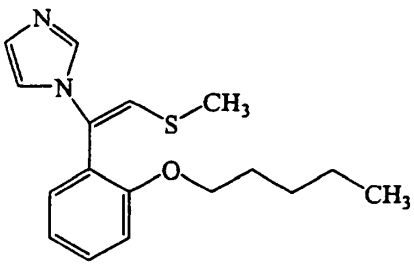
Se contempla que diversos ingredientes activos se pueden incorporar en la composición de la presente invención además del corticosteroide y el antibiótico. Cualquier ingrediente activo de este tipo, preferentemente, es adecuado para el contexto en el que la composición que se esté usando y no es significativamente perjudicial para las actividades del corticosteroide y el antibiótico.

- 10 En algunas realizaciones, la composición comprende un antifúngico. En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, el antifúngico comprende un imidazol, una sal de un imidazol o un solvato de un imidazol o su sal. Los imidazoles incluyen, por ejemplo, los mostrados en la **Tabla 6**:

Tabla 6

Ejemplos de imidazoles antifúngicos		
Imidazol	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el imidazol	Estructura
Clotrimazol	Canesten®, MyCelex®, Lotrimin®, Lotrimin AF®, Agisten, Clotrimaderm y Clotrimazole-Teva	
Econazol	Spectazole®	
Isoconazol	Travogen	

(continuación)

Ejemplos de imidazoles antifúngicos		
Imidazol	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el imidazol	Estructura
Ketoconazol	Nizoral®	
Miconazol	Monistat®	
Neticonazol	Atolant	

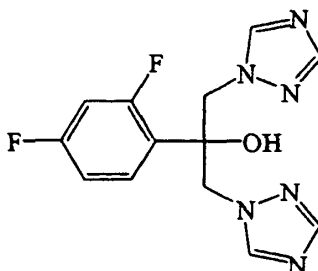
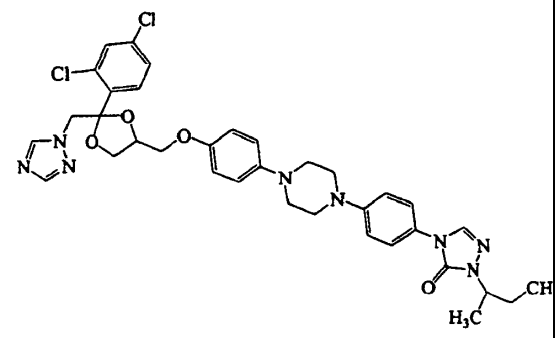
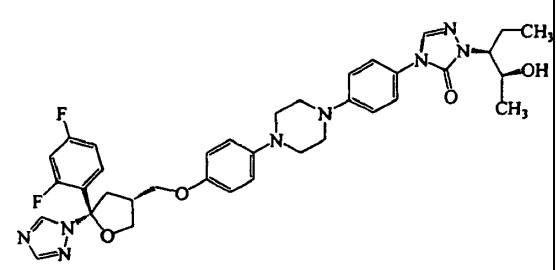
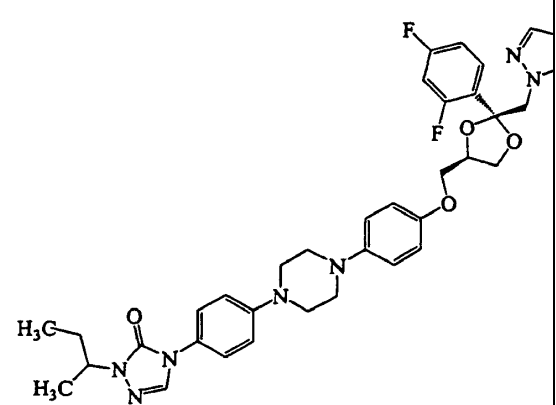
(continuación)

Ejemplos de imidazoles antifúngicos		
Imidazol	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el imidazol	Estructura
Oxiconazol	Oxistat®	
Sertaconazol	Ertaczo®	
Sulconazol	Exelderm®	
Tioconazol	Vagistat®	

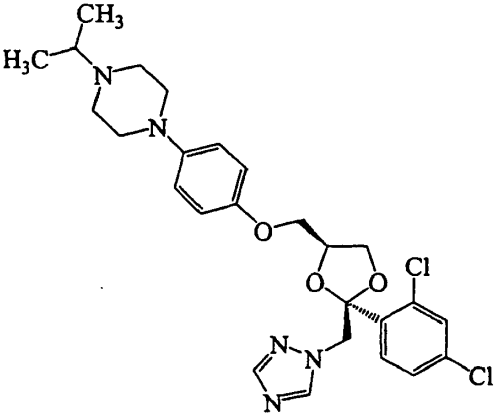
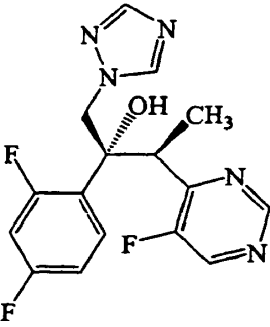
En algunas realizaciones, el antifúngico comprende un antifúngico seleccionado del grupo que consiste en los imidazoles mostrados en la **Tabla 6**, sales de dichos imidazoles y solvatos de dichos imidazoles y sus sales.

En otras realizaciones, el antifúngico comprende un triazol, una sal de un triazol o un solvato de un triazol o su sal. Los triazoles incluyen, por ejemplo, los mostrados en la **Tabla 7**:

Tabla 7

Ejemplos de triazoles antifúngicos		
Triazol	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el triazol	Estructura
Fluconazol	Diflucan® y Trican	
Itraconazol	Sporanox®	
Posaconazol	Noxafil®	
Saperconazol		

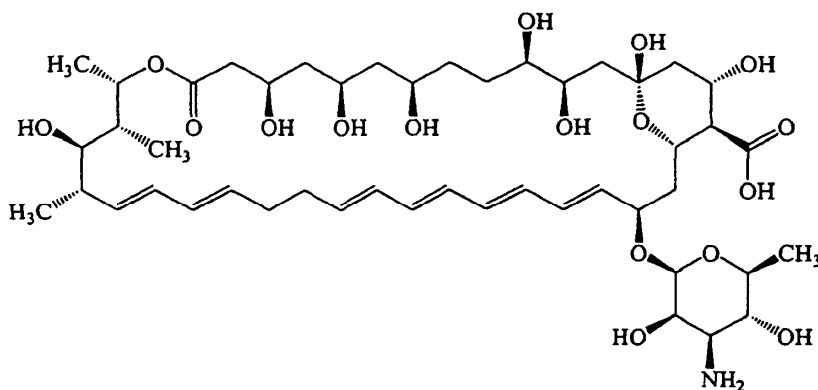
(continuación)

Ejemplos de triazoles antifúngicos		
Triazol	Ejemplos de nombres comerciales notificados para productos que contienen el triazol	Estructura
Terconazol	Terazol®	
Voriconazol	Vfend®	

En algunas realizaciones, el antifúngico comprende un antifúngico seleccionado del grupo que consiste en los triazoles mostrados en la **Tabla 7**, sales de dichos triazoles y solvatos de dichos triazoles y sus sales.

- 5 En algunas realizaciones, el antifúngico comprende posaconazol, una sal de posaconazol o un solvato de posaconazol o su sal. En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, el antibiótico comprende posaconazol. Se sabe que posaconazol tiene actividad antifúngica frente a un amplio abanico de hongos, incluidos *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium* y otros hongos oportunistas. Las discusiones relacionadas con posaconazol se pueden encontrar en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.661.151, 5.834.472 y 5.846.971.

- 10 En algunas realizaciones, el antifúngico comprende nistatina, una sal de nistatina o un solvato de nistatina o una sal de nistatina. La estructura de la nistatina corresponde a:



En general, la concentración del agente antifúngico en la composición es suficiente para que el agente antifúngico sea terapéuticamente eficaz a la dosis a la que se administra la composición. Cuando hay más de un agente antifúngico en la composición, la concentración total de todos los agentes antifúngicos es suficiente para que los agentes antifúngicos combinados sean terapéuticamente eficaces a la dosis a la que se administra la composición.

5 En algunas realizaciones, la concentración del agente antifúngico en la composición (es decir, la concentración total de todos los agentes antifúngicos en la composición) es de al menos aproximadamente 0,01% (en peso). En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, la concentración es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0% (en peso).

10 En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más antibióticos (Además de los antibióticos de tipo quinolona o naftiridinona)). Dichos antibióticos pueden incluir, por ejemplo, los antibióticos siguientes (así como sus sales, sus solvatos y solvatos de sus sales):

- A. Cloranfenicol, tiamfenicol y análogos que contienen flúor de cloranfenicol y tiamfenicol (p. ej., florfenicol o D-(treo)-1-p-metilsulfonil fenil-2-difluoroacetamido-3-fluoro-1-propanol).
- B. Tetraciclinas, tales como clortetraciclina y oxitetraciclina.
- 15 C. Amoxicilina, ampicilina, ampicilina trihidrato, ampicilina sódica, apalcilina, aspoxicilina, azlocilina, bacampicilina, carbenicilina, carbenicilina sódica, carfecilina, carindacilina, ciclacilina, cloxacilina sódica, cloxacilina benzatrina, dicloxacilina, dicloxacilina sódica, flucloxacilina, hetacilina, lenampicilina, mecilinaam, metampicilina, metecilina, mezlocilina, nafcilina, nafcilina sódica, oxacilina, ácido penicílico, penicilina G, penicilina G benzatrina, penicilina G potásica, penicilina G sódica, penicilina V, feneticilina, feneticilina potásica, piperacilina, piperacilina sódica, pivampicilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, ticarcilina, cefaclor, cefadroxil, cefadroxil monohidrato, cefamandol, cefamandol litio, cefamandol nanfato, cefamandol sódico, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefazolina sódica, cefclidina, cefdinir, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenam, cefmenoxima, cefmetazol sódico, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, cefoperazona sódica, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotaxima sódica, cefotiam, ceftazidim, cefpimizol, cefpimizol sódico, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozilo, cefquinoma, cefroxadina, cefsulodin, cefsulodin sódico hidrato, ceftazidima, ceftazidima pentahidrato, ceftazidima, ceftibuten, ceftiolena, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftriaxona sal disódica, ceftriaxona sódica, cefuroxima, cefuzonam, cefacetil, cefalexin, cefaloridina, cefalosporina C, cefalotina, cefalotina sódica, cefapirina, cefapin sódica, cefradina, loracarbef, cefbuperazona, cefoxitina, cefoxitina sódica, cefminox, cefmetazol, cefotetan, solo o en combinación con inhibidores de la β -lactamasa tales como ácido clavulánico, clavulanato sódico, sulbactam, ácido yodopenicilánico, ácido 6-bromopenicilánico, ácidos olivánicos y tazobactam.
- 20 D. Antibióticos macrólidos tales como azitromicina, brefeldina, claritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, kitasamicina, tulatromicina y tilmicosina. [45] En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más ingredientes antiinflamatorios además de los corticosteroides. Dichos ingredientes antiinflamatorios pueden incluir, por ejemplo, uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"). Los AINE incluyen, por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónico (o "profenos"), ácidos N-arilntranílicos, derivados de pirazolidina, oxicams, inhibidores de la COX-2, sulfonanilidas y licofelona. En algunas realizaciones, el AINE comprende aspirina, ibuprofeno o naproxeno. Los ingredientes antiinflamatorios también pueden incluir, por ejemplo, antihistamínicos. Los antihistamínicos incluyen, por ejemplo, agonistas de los receptores H₁, agonistas de los receptores H₂, agonistas de los receptores H₃, agonistas de los receptores H₄, estabilizantes de los mastocitos y vitamina C.
- 25
- 30
- 35
- 40

ii. Excipientes

45 Entre los excipientes contemplados en las composiciones de la presente invención se incluyen, por ejemplo, vehículos líquidos, agentes potenciadores de la viscosidad, tensioactivos, conservantes, estabilizantes, resinas, cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, codisolventes y colorantes o pigmentos de calidad farmacéutica.

50 En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención están en forma de una suspensión. Dichas composiciones incluyen, generalmente, un vehículo líquido (o "transportador"), tal como agua, petróleo, aceites animales, aceites vegetales, aceites minerales o aceite sintético. También se puede incluir solución fisiológica salina, o glicoles (p. ej., etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol). En algunas realizaciones, el vehículo líquido comprende aceite mineral.

55 Normalmente, las composiciones de la presente invención incluyen uno o más agentes potenciadores de la viscosidad (o "agentes espesantes"). La concentración del agente potenciador de la viscosidad en la composición es, generalmente, de al menos aproximadamente 0,1% (en peso). Por ejemplo, en algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15% (en peso). En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, la concentración es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% (en peso). En otras realizaciones, la concentración es de aproximadamente 2 a aproximadamente 10% (en peso) o de aproximadamente 4 a aproximadamente 8% (en peso). En algunas realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad comprende polietileno. El polietileno es un hidrocarburo inerte con un peso molecular alto y un punto de fusión elevado. Se puede usar como agente espesante para aumentar la viscosidad de, por ejemplo, un vehículo de aceite mineral. En

algunas realizaciones, el polietileno se introduce en la composición en forma de Plastibase® 50W (disponible comercialmente en Bristol-Myers Squibb). Plastibase® 50W contiene 5% de polietileno en 95% de aceite mineral. También se pueden usar (o como alternativa) otros agentes potenciadores de la viscosidad contemplados. En algunas realizaciones, por ejemplo, el agente potenciador de la viscosidad comprende, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, carbómero, povidona, goma arábica, goma guar, goma xantana o tragacanto. En otras realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad comprende metilcelulosa, carbómero, goma xantana, goma guar, povidona, carboximetilcelulosa sódica o silicato de magnesio aluminio. En otras realizaciones, el agente potenciador de la viscosidad comprende polímeros de carboxivinilo, carragenina, hidroxietilcelulosa, laponita y sales hidrosolubles de éteres de celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica y carboximetilhidroxietilcelulosa sódica. En otras realizaciones más, el agente potenciador de la viscosidad comprende gomas naturales, tales como goma karaya, goma xantana, goma arábica y goma tragacanto. En todavía otras realizaciones más, el agente potenciador de la viscosidad comprende silicato de magnesio aluminio coloidal o sílice finamente dividida, que se puede usar como parte del agente espesante para mejorar más la textura. En otras realizaciones adicionales, el agente potenciador de la viscosidad comprende homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un éter de alquilo de pentaeritritol o un éter de alquilo de sacarosa o carbómeros. Los carbómeros están disponibles comercialmente B.F. Goodrich como la serie Carbopol®. En algunas realizaciones, el carbómero es Carbopol® 934, 940, 941, 956, o una mezcla de los mismos. Los copolímeros de monómeros de lactida y glicólido pueden ser útiles para la liberación de los principios activos, en particular cuando el copolímero tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 120.000 (número promedio). Estos polímeros se describen en las patentes de EE.UU. N° 5.198.220, 5.242.910 y 4.443.430.

Los tensioactivos contemplados incluyen, por ejemplo, ésteres de polioxietilensorbitano de ácido graso, ésteres de polioxietilenoalquilo, monoésteres de sacarosa, ésteres y éteres de lanolina, sales de alquilsulfato y sales potásicas y de amonio de ácidos grasos.

Los conservantes contemplados incluyen, por ejemplo, fenol, ésteres de alquilo de ácido parahidroxibenzoico (p. ej., p-hidroxibenzoato de metilo (o "metilparaben") y p-hidroxibenzoato de propilo (o "propilparaben")), ácido sórbico, ácido o-fenilfenolbenzoico y las sales del mismo, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúrico, nitromersol, cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio. Un conservante particularmente contemplado es el ácido sórbico. En la medida en que una composición de la presente invención comprende un conservante, la concentración del conservante en la composición generalmente no es superior a aproximadamente 5% (en peso). En algunas realizaciones, por ejemplo, la concentración del conservante es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% (en peso).

Estabilizantes contemplados incluyen, por ejemplo, agentes quelantes, tales como edetato sódico. Estabilizantes contemplados también incluyen, por ejemplo, antioxidantes tales como hidroxianisol butilado y monotioglicerol sódico.

Aglutinantes contemplados incluyen, por ejemplo, gelatina, goma arábica y carboximetilcelulosa.

Lubricantes contemplados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Disgregantes contemplados incluyen, por ejemplo, almidón de maíz y ácido algínico.

Generalmente, pueden añadirse a la composición otros ingredientes inertes, según se desee. Se contempla que estos pueden incluir, por ejemplo, lactosa, manitol, sorbitol, carbonato cálcico, carbonato sódico, fosfato cálcico tribásico, fosfato cálcico dibásico, fosfato sódico, caolín, azúcar comprimible, almidón, sulfato cálcico, dextro o celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, almidón, glicolado almidón de maíz, crosopovidona, crosarmelosa sódica, celulosa microcristalina, goma tragacanto, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, povidona, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

E. Sales

Como se ha indicado anteriormente, muchos compuestos presentes en la composición de la presente invención pueden estar en forma de una sal. Por ejemplo, muchos de los antibióticos, corticosteroides y antifúngicos descritos anteriormente pueden estar en forma de una sal. Una sal puede ser ventajosa debido a una o más de sus propiedades físicas, tales como estabilidad farmacéutica en diferentes temperaturas y humedades, propiedades cristalinas y/o una solubilidad deseable en agua, aceite u otro disolvente. Normalmente, las sales de ácidos y bases se pueden formar, por ejemplo, mezclando un compuesto con un ácido o una base, respectivamente, usando varios procedimientos conocidos en la técnica en general, cuando la composición de la presente invención está destinada a administrarse in vivo (es decir, a un animal) para un beneficio terapéutico, todas las sales en la composición son, preferentemente, farmacéuticamente aceptables.

Normalmente, una sal de adición de ácido se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de base libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de ácidos inorgánicos a menudo adecuados para elaborar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos a menudo adecuados para elaborar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas,

heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Ejemplos específicos de ácidos orgánicos a menudo adecuados incluyen los ácidos cítrico, sórbico, láurico, acético, trifluoroacético, fórmico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, diglucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, ácido arilcarboxílico (p. e., benzoico), ácido atranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), alquilsulfónico (p. ej., etanosulfónico), arilsulfónico (p. ej., bencenosulfónico), pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, β -hidroxibutírico, galactárico, galaturónico, adípico, alginico, butírico, alcanfórico, alcanforsulfónico, ciclopentanosulfónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfúco, glicohéptanoico, glicerofósforo, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pícrico, tiocianico, tosílico y undecanoico.

En general, una sal de adición de ácido se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de ácido libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base inorgánica u orgánica. Ejemplos de sales de adición de base incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalino térreo (grupo IIa) y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden estar hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Por ejemplo, un compuesto de ácido libre se puede mezclar con hidróxido sódico para formar dicha sal de adición de base. Las sales orgánicas pueden formarse a partir de aminas, tales como trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, clorprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo C₁-C₆ (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

II. Preparación de las composiciones de la presente invención

En general, las composiciones de la presente invención se pueden preparar usando, por ejemplo, técnicas bien conocidas en la materia. Normalmente, cualquier vehículo que se va a usar en la composición (o una porción de dicho(s) vehículo(s) se añade/n a un vaso de mezcla, seguidos de los demás excipientes, los principios activos y el ácido graso. En general, el orden en el que se añaden los componentes al vaso no es crucial.

III. Procedimientos de tratamiento usando una composición de la presente invención

Generalmente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar infecciones en animales. Se contempla que la composición se puede usar para tratar una serie de animales, especialmente mamíferos. Dichos mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos. Otros mamíferos incluyen, por ejemplo, mamíferos de granja o ganado (p. ej., cerdos, bovinos, ovejas, cabras etc.), mamíferos de laboratorio (p. ej., ratones, ratas, gerbos etc.), mamíferos de compañía (p. ej., perros, gatos, caballos etc.) y mamíferos salvajes y del zoo (p. ej., búfalos, ciervos etc.). En algunas realizaciones, las composiciones se usan para tratar caninos (p. ej., perros). En otras realizaciones, las composiciones se usan para tratar felinos (p. ej., gatos domésticos). Se contempla que las composiciones también son adecuadas para tratar animales no mamíferos, tales como aves (p. ej., pavos, pollos etc.) y peces (p. ej., salmón, trucha, carpa japonesa etc.).

En general, las composiciones de la presente invención se administran en una forma de dosificación que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición (y particularmente los ingredientes activos) en el lugar de la infección. Para un antiinflamatorio (p. ej., un corticosteroide tal como furoato de mometasona monohidrato), una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es suficiente para aliviar, suprimir o erradicar la inflamación objetivo o efectuar una acción antiprurítica o vasoconstrictora en un tejido objetivo. Para un antiinfeccioso (p. ej., un antibiótico o antifúngico), una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es suficiente para aliviar, suprimir o erradicar una infección patogénica objetivo. En algunas realizaciones, una cantidad suficiente de la composición se administra para conseguir una concentración del antibiótico que es al menos igual al nivel de CMI₉₀ (concentración mínima inhibitoria, es decir, la concentración que inhibe el crecimiento del 90% del patógeno objetivo) del antibiótico por un patógeno diana. En la medida en que la composición comprende múltiples ingredientes activos que tienen efectos combinados sobre un tejido o patógeno objetivo deseado, la cantidad de cada ingrediente que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad que, cuando se combina con los otros ingredientes activos, provoca el efecto deseado sobre el tejido o patógeno objetivo.

Se contempla que las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía rectal, vaginal, mediante inhalación (p. ej., mediante una neblina o aerosol), transdérmica (p. ej., mediante un parche transdérmico) o parenteral (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular etc.). También se contempla que las composiciones pueden administrarse por vía oral. Por ejemplo, la composición se puede añadir en el alimento del receptor animal objetivo, bien directamente o como parte de una premezcla, o como una forma de dosificación separada.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se usa para tratar una infección ótica. En algunas de estas realizaciones, la infección ótica está en un perro. En otras realizaciones, la infección ótica está en un gato. Cuando se usa para tratar una infección ótica, la composición de la presente invención normalmente se administra en los oídos infectados del animal. Aunque se prefiere una única dosis diaria, se contempla que la

composición se puede administrar en múltiples dosis diarias. En muchos casos, una dosis es suficiente para tratar la infección, en particular cuando la composición comprende, por ejemplo, furoato de mometasona monohidrato, orbifloxacino y posaconazol. No obstante, en algunas circunstancias, puede ser deseable (o necesario) administrar una segunda dosis, por ejemplo, 48 horas después de la primera dosis para tratar completamente al animal (o garantizar que el tratamiento está completo). En otros casos, la composición se puede administrar a diario durante hasta 7 días (o más).

Generalmente, la determinación de la dosis adecuada entra dentro de la experiencia en la técnica. La dosis exacta dependerá de varios factores. Estos factores pueden incluir, por ejemplo, el tipo (p. ej., la especie y la raza), la edad, el tamaño, el sexo, la dieta, la actividad y el estado del receptor al que está destinado, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles de toxicología de la composición concreta administrada y su la composición se está administrando como parte de una terapia de combinación con uno o más principios activos. Por ejemplo, en algunas realizaciones en las que una composición de la presente invención se usa para tratar una infección ótica en un perro, la dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gotas. En otras realizaciones en las que una composición de la presente invención se usa para tratar una infección ótica en un perro, la dosis es de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg. En algunas de estas realizaciones, por ejemplo, la dosis es de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 mg.

IV. Kits terapéuticos

La presente invención también está dirigida a kits que son, por ejemplo, adecuados para usar en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En general, dicho kit comprenderá una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención y uno o más componentes adicionales. El o los componentes adicionales pueden ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: una herramienta de diagnóstico, instrucciones para administrar la composición o un aparato para administrar la composición (p. ej., una jeringa o frasco exprimible). En algunas realizaciones para tratamientos óticos, el kit puede comprender una composición de la presente invención en combinación con, por ejemplo, un aparato para limpiar un oído y/o una solución de limpieza de oídos. Ejemplos de aparatos contemplados para limpiar un oído incluyen paños de limpieza (p. ej., paños secos o toallitas con alcohol) o un limpiador reforzado de oídos (tales como Auriflush® System comercializado por Schering-Plough Corp.). Ejemplos de soluciones de limpieza de oídos contempladas incluyen Virbac Animal Health's Cerulytic® Solution (que comprende propilenglicol dicaprilato/dicaprato, alcohol bencílico, fragancia e hidroxitolueno butilado), Pfizer Inc.'s Oti-Cleans® Solution (que comprende propilenglicol-ácido málico, ácido benzoico y ácido salicílico), Vet Solutions Ear Cleaning Solution (que comprende propilenglicol, gel de aloe vera Sd alcohol 40-2, ácido láctico, glicerina, sulfosuccinato sódico de dioctilo, ácido salicílico, fragancia, ácido benzoico y alcohol bencílico) y IVX Animal Health's OtiRinse® Solution (que comprende sulfosuccinato sódico de dioctilo, ácido salicílico, ácido láctico, ácido benzoico y aloe vera).

Ejemplos

35 Ejemplo 1. Estabilización de una suspensión usando ácido oleico y ácido láurico

El objetivo de este experimento era demostrar que el ácido oleico o el ácido láurico pueden reducir la formación de al menos un producto de degradación de la mometasona en una suspensión que comprende furoato de mometasona monohidrato en combinación con orbifloxacino. En este experimento, la suspensión tenía la composición mostrada en la **Tabla 8**.

40

Tabla 8

Suspensión que comprende un compuesto de mometasona y un antibiótico de fluoroquinolona	
Componente	Concentración (mg/g)
Orbifloxacino micronizado	10,0
Furoato de mometasona monohidrato micronizado	1,0
Posaconazol micronizado	1,0
Aceite mineral	685,0
Base de pomada/gel de hidrocarburo plastificado (Plasticbase 50W)	Cantidad suficiente para llevar la masa total a 1 g (después de cualquier adición de ácido oleico o ácido láurico)

5 La suspensión se separó en sublotes. Cada sublote se combinó con ácido oleico para alcanzar una concentración de ácido oleico específica (a 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1,0%, o 2,0%), se combinó con ácido láurico para alcanzar una concentración específica de ácido láurico (0,1%, 0,2%, 0,5%, o 1,0%), o se combinó sin ácido oleico o láurico (es decir, los controles). Los sublotes se envasaron en botellas de plástico de HDPE de 7,5 g con tapas de LDPE y se introdujeron en almacenamiento de estabilidad en posición vertical. Para evitar introducir contaminantes por las etiquetas, ninguno de los envases contenía una etiqueta comercial. Cada una de las botellas se almacenó en una del siguiente conjunto de condiciones (a) una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% o (b) a 50°C en condiciones ambientales.

10 Las muestras se evaluaron con HPLC al principio del experimento y, después, en los puntos de tiempo de 1 mes, 2 meses y 5 meses después, para determinar la concentración del producto de degradación de la mometasona. Las concentraciones observadas del producto de degradación de la mometasona se muestran en la **Tabla 9**.

Tabla 9

Concentración del producto de degradación de la mometasona en el tiempo en diferentes condiciones y diferentes concentraciones de ácido oleico y ácido láurico							
Ácido añadido	Puntos de tiempo (meses) y condiciones						
	Inicial	1	1	2	2	5	5
		40 °C HR 75%	50°C Ambiente	40 °C, HR 75%	50 °C Ambiente	40 °C, HR 75%	50 ° C Ambiente
Control (ninguno)	ND	0,35 %	0,26 %	0,46 %	0,30 %	0,60 %	0,25 %
0,1% de ácido oleico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,2% de ácido oleico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,5% de ácido oleico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1,0% de ácido oleico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2,0% de ácido oleico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,1% de ácido láurico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,2% de ácido láurico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0,5% de ácido láurico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1,0de ácido láurico	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

15 En la **Tabla 9**, “ND” significa no detectado. Como se puede ver, la presencia de ambos ácidos a todos los niveles analizados inhibió la formación del producto de degradación de mometasona durante hasta 5 meses a 40°C y a una humedad relativa del 75% y a 50 °C en condiciones ambientales. Los solicitantes tampoco observaron cambios en el aspecto físico de las muestras y no se detectó ningún producto de degradación nuevo como resultado de la adición de ácido oleico o de ácido láurico.

Ejemplo 2. Formulación ótica ilustrativa que comprende ácido oleico

La **Tabla 10** siguiente ilustra una composición de la presente invención que comprende ácido oleico.

20

Tabla 10

Formulación ótica ilustrativa que comprende ácido oleico	
Componente	Concentración (mg/g)
Orbifloxacino micronizado	10,0
Furoato de mometasona monohidrato micronizado	1,0
Posaconazol micronizado	1,0
Aceite mineral	685,0
Ácido oleico	20
Base de pomada/gel de hidrocarburo pastificado (Plasticbase 50W)	Cantidad suficiente hasta llegar a la masa total de 1 g

Ejemplo 3. Formulación ótica ilustrativa que comprende ácido láurico

La **Tabla 11** siguiente ilustra una composición de la presente invención que comprende ácido láurico.

Tabla 11

Formulación ótica ilustrativa que comprende ácido oleico	
Componente	Concentración (mg/g)
Orbifloxacino micronizado	10,0
Furoato de mometasona monohidrato micronizado	1,0
Posaconazol micronizado	1,0
Aceite mineral	685,0
Ácido láurico	20
Base de pomada/gel de hidrocarburo plastificado (Plasticbase 50W)	Cantidad suficiente hasta llegar a la masa total de 1 g

5 Las palabras “comprenden”, “comprende” y “que comprende” se deben interpretar como inclusivas y no excluyentes.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa como adjetivo para indicar que el nombre al que modifica es adecuado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal o excipiente, caracteriza la sal o el excipiente como compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para el animal receptor objetivo en la medida en que el o los efectos perjudiciales superan el o los beneficios de la sal o el excipiente.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, en la que:
- la composición comprende:
- 5 mometasona, furoato de mometasona o un solvato de mometasona o furoato de mometasona, un antibiótico, y un ácido graso;
- el antibiótico comprende:
- 10 una fluoroquinolona, una sal de la fluoroquinolona o un solvato de la fluoroquinolona o su sal, o una fluoronaftiridinona, una sal de la fluoronaftiridinona, o un solvato de la fluoronaftiridinona o su sal;
- el ácido graso:
- comprende de 3 a 18 átomos de carbono, y tiene un punto de fusión no superior a aproximadamente 60 °C.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de suspensión.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el corticosteroide comprende furoato de mometasona monohidrato.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antibiótico comprende una 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona, una sal de la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona o un solvato de la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona o su sal.
- 20 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona comprende una 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona seleccionada del grupo que consiste en amifloxacino, balofloxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, fleroxacino, garenoxacina, gatifloxacino, grepafloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, pefloxacino, pradofloxacino, sitafloxacino, esparfloxacino, temafloxacino, danofloxacino, difloxacino, enrofloxacino, sarafloxacino, flumequina, ibafloxacino, levofloxacino, nadifloxacino, ofloxacino, pazufloxacino, prulifloxacino, rufloxacino y marbofloxacino.
- 25 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la 6-fluoroquinolin-4(1H)-ona comprende oribifloxacino.
7. Una composición acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende además un agente antifúngico.
- 30 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente antifúngico comprende un triazol, una sal de un triazol o un solvato del triazol o su sal.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el triazol comprende un triazol seleccionado del grupo que consiste en fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol y voriconazol.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el triazol comprende posaconazol.
- 35 11. Una composición acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 100, en la que el ácido graso comprende ácido láurico.
12. Una composición acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el ácido graso comprende ácido oleico.
- 40 13. Una composición acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición comprende además aceite mineral.
14. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección en un animal.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la infección comprende una infección ótica en un perro.
16. Un kit terapéutico, en el que el kit comprende:
- 45 una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 133, y un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 una herramienta de diagnóstico,
una solución de limpieza óptica,
un aparato para limpiar un oído,
instrucciones para administrar la composición a un animal, y
un dispositivo para administrar la composición a un animal.