



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07 58589

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

MEDICAMENTO PARA ADMINISTRACION

HIGIENICA EN EL OIDO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/4174.

A61K9/00//A61P27/16//A61K31/496

A61K31/5395//A61K47/12//

A61K31/4709//A61K31/573

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

08/06/2007

SS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058589- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:16:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 51368 Leverkusen, .. Alemania Domicilio: Leverkusen, Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camvp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Iris HEEP Grüner Weg 7a, 50859 Köln, Alemania 3. Ernst BÖTTCHER Wieselweg 12, 50859 Köln, Alemania 5. Georg SCHULTE Egenstrasse 64, 42113 Wuppertal, Alemania 2. Gert DAUBE Eschenweg 12, 51766 Engelskirchen, Alemania 4. Dirk MERTIN Oskar-Erbslöh Strasse 7, 40764 Langenfeld, Alemania 6. Ukrike UMGELDER Lucasstrasse 46, 51379 Leverkusen, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/012978</u> Fecha: <u>3 de diciembre de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/061156 A3</u> Fecha: <u>15 de junio de 2006</u>			
6 Título (54) <u>MEDICAMENTO PARA ADMINISTRACION HIGIENICA EN EL OIDO</u> <u>A61P27/16 A61K31/496</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 009/000 A61K31/539S // A61K47/12</u> <u>A61K31/4709 // A61K31/573 // A61K31/4174</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u> <u>DE</u>	(32) Fecha <u>9 de diciembre de 2004</u> <u>17 de noviembre de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>102004059220.9</u> <u>102005055385.0</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>07- 42.924</u> Fecha: <u>29 de mayo de 2007</u>			

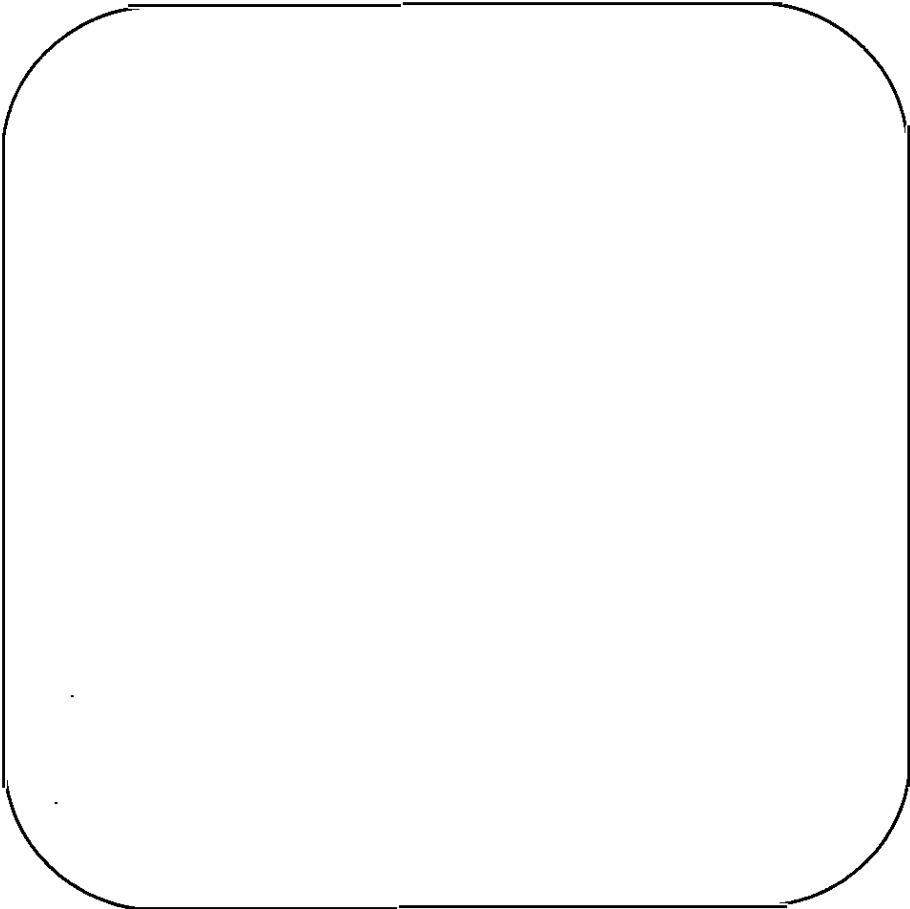
10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/061156 A2

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, R - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be absent or impeded, the alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

o concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de
res de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el
tro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio,
is comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de
vinio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su
ovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación
luntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las
aciones de competencia desleal, protección del consumidor,
posiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados
con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos
del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos
de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial
names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and
denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or
domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of
use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection
to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for
writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions
and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the
above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

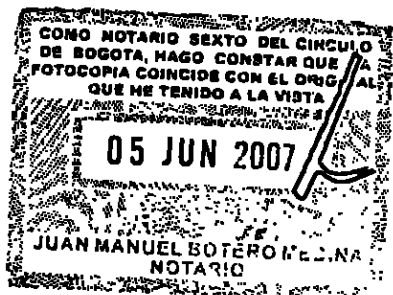
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature

[Handwritten signature]



6

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

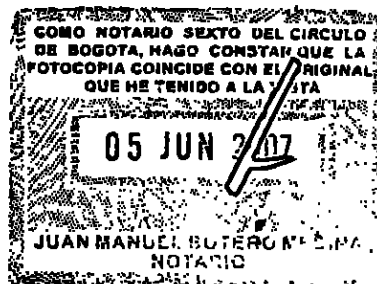
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) . (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature of the notary, written in black ink.



URNr. 1085/2005

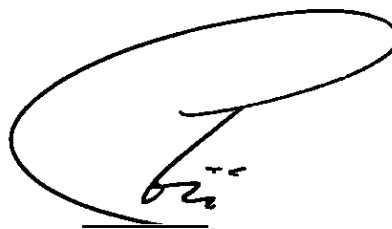
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

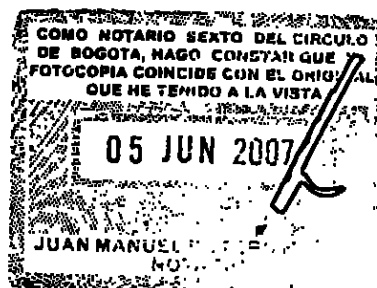
- bekannt -.

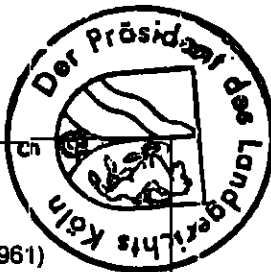
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Hage} des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

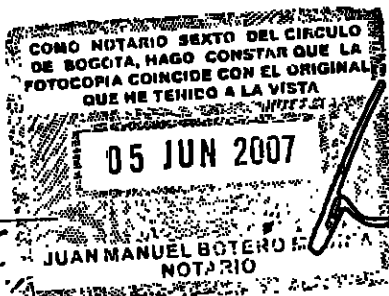
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



Kostenberechnung

§§ 110, 113 KostO.

Wert: EUR 1.000,-

Geb. 35 32,40 (1)

Geb. 35 30

geb. 9150

Umsatzsteuer

§ 15 Ia, 16

EUR 10

EUR 10

EUR 13

EUR 33

% EUR 5

Zus. EUR 38,68

gez.: Striewski, Notar

8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento. El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial de la ciudad de Bogotá, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es una empresa actualmente existente.

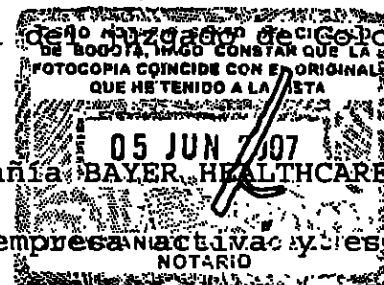
Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

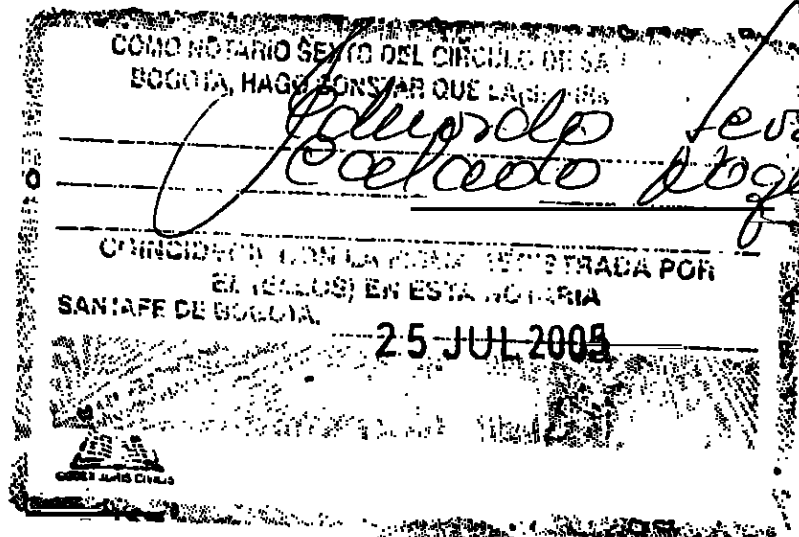


Eduardo Calado Noguera
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLÉS - ESPAÑOL
Res. 541. Febrero de 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

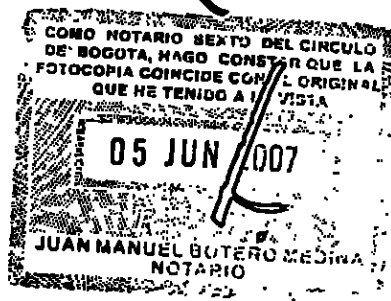
2005 JUL 25 P 12:13

nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Edwardo Calado
COYA FIRMA: APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

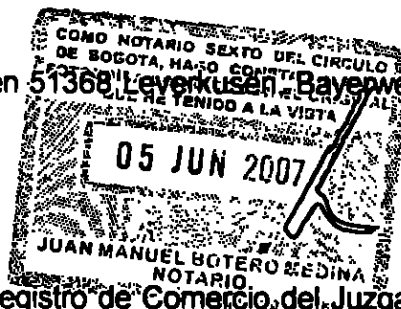
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-; que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION DE INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 Ministerio

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

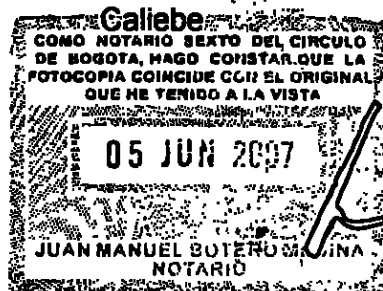
Fdo.: firma ilegible

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HERSER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA OFICIAL
Luiz Arriaga de Herser
Resolución No.590 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

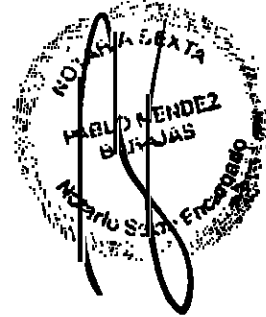
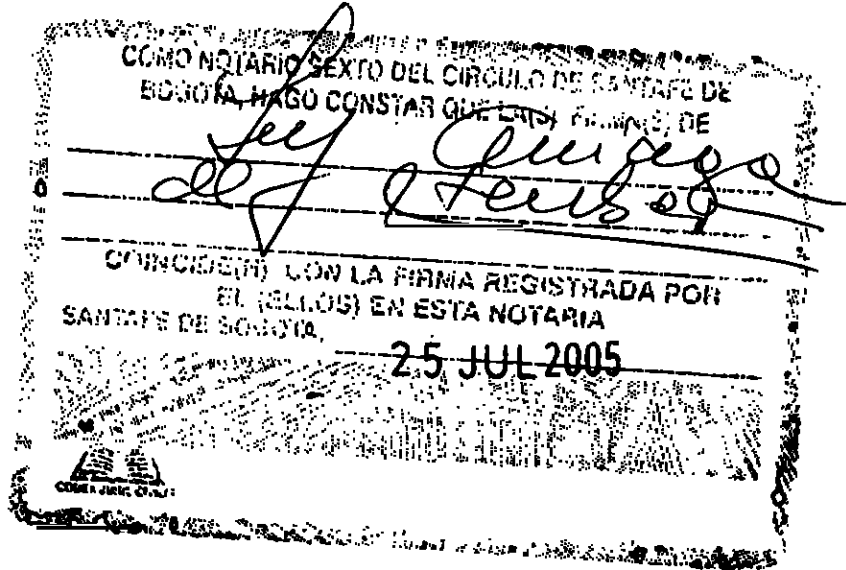
137175

Loz Ameg
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

100
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL UNION FOR THE PROTECTION OF PATENTS

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juni 2006 (15.06.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/061156 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/5395 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012978

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Dezember 2005 (03.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004059220.9 9. Dezember 2004 (09.12.2004) DE
102005055385.0 17. November 2005 (17.11.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51358 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERP, Iris [DE/DE];
Grüner Weg 7a, 50859 Köln (DE). DAUBE, Gert
[DE/DE]; Ischenweg 12, 51766 Engelskirchen (DE).
BÖTTCHER, Ernst [DE/DE]; Wieselweg 12, 50859
Köln (DE). MERTIN, Dirk [DE/DE]; Oskar-Erbstlth-Sir.
7, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 24. August 2006

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENT FOR HYGIENIC APPLICATION INSIDE THE EAR

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR HYGIENISCHEN APPLIKATION IM OHR

(57) Abstract: The invention relates to a system for hygienic application of an ear medicament - especially amongst animals which
can be reproducibly dosed even in small volumes and which is not re-ejected even when the head is shaken.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein System zur hygienischen Applikation eines Ohrenmedikaments - insbesondere
bei Tieren -, welches selbst bei geringen Volumina reproduzierbar zu dosieren ist und welches selbst bei Schütteln des Kopfes nicht
wieder herausgeschleudert wird.



WO 2006/061156 A3

Pharmaceutical for hygienic administration in the ear

The invention relates to a system, as a pharmaceutical, for hygienically administering an ear medicament, in particular in animals, which can be metered in reproducibly even in the case of small volumes and which is not flung out once again even when the head is shaken.

Inflammation of the external auditory canals (otitis externa) can quite frequently be observed in dogs. Investigations carried out by Grono et al. (Grono LR: Otitis externa. In Kirk, RW (ed.): Current Veterinary Therapy VII. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980) in the USA showed that the incidence corresponded to about 5–8% of all clinical admissions whereas, on the other hand, ear inflammations occur more rarely in the cat.

The reason for the complex course of the disease in the dog is usually a coincidence of predisposing factors (e.g. pendulous ears and a high level of cerumen production), primary factors (primary disease such as atopia or feedstuff allergy, or seborrhoea) and sustaining factors (multiplication of bacteria and yeast in the auditory canal), which factors lead to a vicious circle consisting of microbial growth, on the one hand, and inflammation on the other hand. This circle can be broken by means of local treatment with bactericidal agents, in connection with which it is advantageous also to employ yeast-destroying substances and, where appropriate, a corticoid which has an anti-inflammatory, anti-pruritic and detumescent effect and which reduces secretion.

Generally speaking, the administration of ear medicaments to animals is made more difficult by the fact that the animals frequently resist the treatment and, after treatment, attempt to remove the medicament, for example by means of shaking the head.

As a rule, after the veterinarian has diagnosed the condition and carried out the initial therapy, the otitis is treated by the owner. Problems which can delay, or call into question, the success of the treatment arise in this connection.

- The dosage imprecision which arises as a result of lay persons using relatively large multiple dispensing containers for performing administration into the ear.
- The problems of hygiene which arise as a result of secretion being aspirated into the container when the pressure is reduced prematurely or as a result of the top of the bottle making contact with secretion in the ear, and the contamination of the medicament which is caused in this way.
- The unwieldy nature of the large multiple dispensing containers leads to uncertainty when lay persons are performing administrations into the tender ears.

The abovementioned factors also call into question consistent adherence to the therapy since, because of the problems, owners frequently carry out the treatment irregularly or imprecisely. When the administration of customary preparations from multiple dispensing containers takes place while being monitored visually, it can be seen that the drops also fall at the edge of the auditory canal, or even at the side of it, since the animal moves during the treatment. When the administration takes place without any visual monitoring, i.e. by means of inserting the bottle tops of customary multiple dispensing containers into the auditory canal, it is not possible to monitor the dose and the pressure which may possibly be applied during the administration can result in the already inflamed ear being injured.

The object of the invention was therefore to find a pharmaceutical which enables the ear to be treated with a precise dose in a hygienic and simple manner.

Extensive studies have been carried out on oily solutions or suspensions which are thickened with highly disperse silicon dioxide. These latter are offered for sale as a multidose container which is usually intended for oral use. While single dosage units have also already been described on a number of occasions, this is for oral use in the form of capsules (see, for example, US 5665384, US 4450877 or WO 00/33866). Thixotropic, oily formulations have also been disclosed (FR 2790200, WO 00/01371 and WO 03/022254).

While these documents describe oily, thixotropic formulations, either the latter are taken orally, in their entirety, in the form of capsules, thereby guaranteeing

M
14

reproducible dosing, or the preparations are aliquoted into relatively large containers having higher contents of active compound (FR 2790200), with this likewise considerably facilitating reproducible dosing. The restoring force in the descriptions of the thixotropic formulations only serves the purpose of filling the capsules and not
5 that of using the formulations in practice on a patient's ear (WO 00/01371).

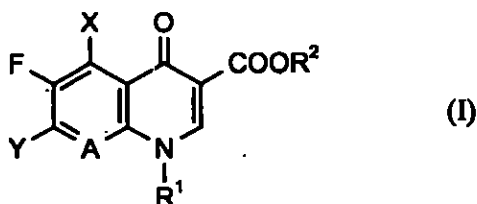
The invention therefore relates to:

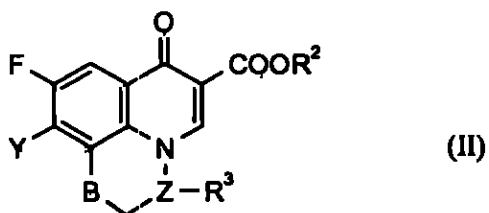
A pharmaceutical for treating diseases of the ear in humans or animals, comprising:

- (a) an anti-infective agent
 - (b) in a liquid base
- 10 aliquoted into a primary packaging means for once-only administration.

Anti-infective agents are, in particular, compounds such as penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, sulphonamides and, in particular, quinolones, which exhibit antibacterial activity. Quinolones, preferably fluoroquinolones, are, inter alia, compounds as disclosed in the following documents: US 4 670 444 (Bayer
15 AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama); specific examples of quinolones which may be mentioned are piperidic acid and nalidixic acid; examples of fluoroquinolones which may be mentioned are: benofloxacin, binfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacin, danofloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin,
20 ibafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, marbofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, orbifloxacin, pefloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, sarafloxacin and sparfloxacin.

A preferred group of fluoroquinolones are those of the formula (I) or (II):

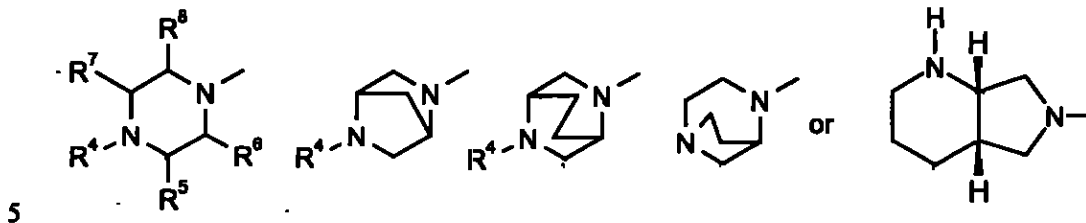




in which

X is hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, or NH₂,

Y is radicals of the structures



in which

R⁴ is optionally hydroxyl- or methoxy-substituted straight-chain or branched C₁-C₄-alkyl, cyclopropyl or acyl having 1 to 3 C atoms,

10 R⁵ is hydrogen, methyl, phenyl, thienyl or pyridyl,

R⁶ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl,

R⁷ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl,

R⁸ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl,

and also

15 R¹ is an alkyl radical having from 1 to 3 carbon atoms, cyclopropyl, 2-fluoroethyl, methoxy, 4-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl or methylamino,

R^2 is hydrogen or optionally methoxy- or 2-methoxyethoxy-substituted alkyl having from 1 to 6 carbon atoms and also cyclohexyl, benzyl, 2-oxopropyl, phenacyl, ethoxycarbonylmethyl or pivaloyloxymethyl,

R^3 is hydrogen, methyl or ethyl, and

5 A is nitrogen, $=CH-$, $=C(\text{halogen})-$, $=C(OCH_3)-$, $=C(CH_3)-$ or $=C(CN)-$,

B is oxygen, optionally methyl- or phenyl-substituted $=NH$ or $=CH_2$,

Z is $=CH-$ or $=N-$,

and the pharmaceutically utilizable salts and hydrates thereof.

The compounds of the formulae (I) and (II) can be present in the form of their
10 racemates or in enantiomeric forms.

Preference is given to compounds of the formula (I),

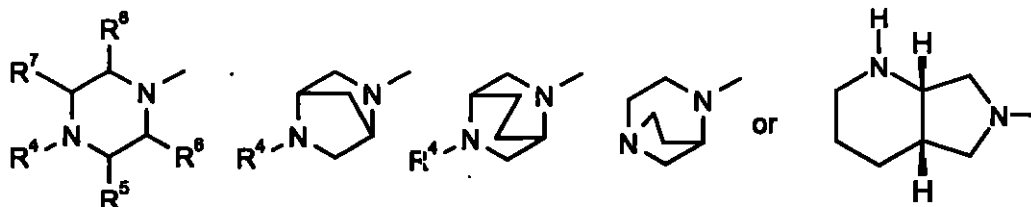
in which

A is $=CH-$ or $=C-CN$,

R^1 is optionally halogen-substituted C_1-C_3 -alkyl or cyclopropyl,

15 R^2 is hydrogen or C_{1-4} -alkyl,

Y is radicals of the structures



in which

20 R^4 is optionally hydroxyl-substituted straight-chain or branched C_1-C_3 -alkyl or oxalkyl having from 1 to 4 C atoms,

R^5 is hydrogen, methyl or phenyl,

R^7 is hydrogen or methyl,

R^6 and R^8 are hydrogen,

and the pharmaceutically utilizable hydrates and salts thereof.

5 Particular preference is given to compounds of the formula (I),

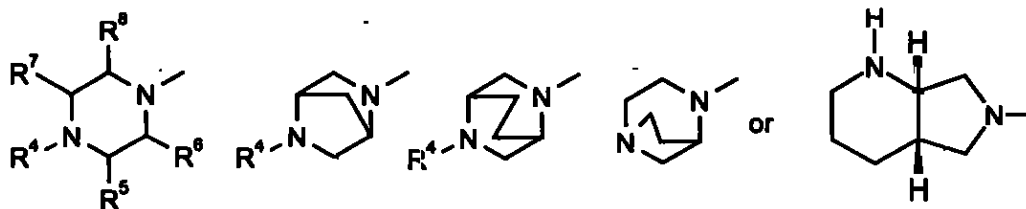
in which

A is $=CH-$ or $=C-CN$,

R^1 is cyclopropyl,

R^2 is hydrogen, methyl or ethyl,

10 Y is radicals of the structures



in which

R^4 is methyl or optionally hydroxyl-substituted ethyl,

15 R^5 is hydrogen or methyl,

R^7 is hydrogen or methyl,

R^6 and R^8 are hydrogen,

and the pharmaceutically utilizable salts and hydrates thereof.

Pharmaceutically utilizable acid addition salts and basic salts are suitable salts.

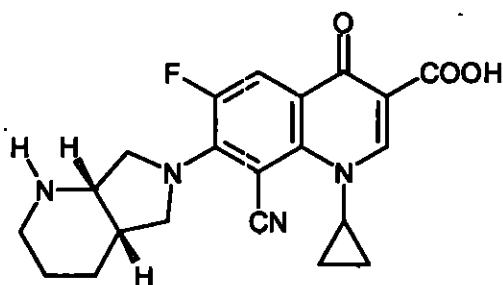
Pharmaceutically utilizable salts are to be understood, for example, as being the salts of hydrochloric acid, sulphuric acid, acetic acid, glycolic acid, lactic acid, succinic acid, citric acid, tartaric acid, methanesulphonic acid, 4-toluenesulphonic acid, galacturonic acid, gluconic acid, embonic acid, glutamic acid or aspartic acid.

- 5 Furthermore, the compounds according to the invention can be bound to acidic or basic ion exchangers. Examples of pharmaceutically utilizable basic salts which may be mentioned are the alkali metal salts, for example the sodium or potassium salts, the alkaline earth metal salts, for example the magnesium or calcium salts, the zinc salts, the silver salts and the guanidinium salts.

- 10 Hydrates are understood as meaning both the hydrates of the fluoroquinolones themselves and the hydrates of the their salts.

Particularly preferred fluoroquinolones which may be mentioned are those described in WO 97/31001, in particular 8-cyano-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (pradofloxacin)

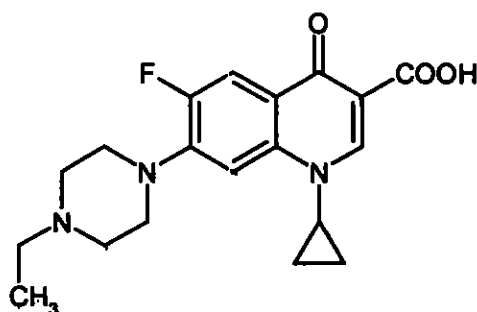
- 15 of the formula



Pradofloxacin is preferably employed in its free form as the anhydrate, e.g. in the B modification (cf. WO 00/31076), or as the trihydrate (cf. WO 2005/097 789).

Particular preference is also given to using enrofloxacin:

- 20 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid



In addition to enrofloxacin and pradofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, difloxacin and ibafloxacin may also be mentioned as being preferred quinolone anti-infective agents.

- 5 Examples of penicillins are benzylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, oxacillin, piperacillin and ticarcillin.

Examples of cephalosporins are cefalexin, cefadroxil, cefazolin, cefoxitin and ceftiofur.

- 10 Examples of macrolides which may be mentioned are erythromycin, spiramycin, tylosin and tilmicosin.

Examples of sulphonamides which may be mentioned are trimethoprim and sulphadiazine (preferably used in combination).

Examples of aminoglycosides which may be mentioned are gentamicin, kanamycin, streptomycin, neomycin and spectinomycin.

- 15 Another antibiotic which may be mentioned is the lincosamide clindamycin.

The anti-infective agent is typically employed in the formulation in a proportion of 0.001–6% by weight, preferably 0.01–1.0% by weight, particularly preferably 0.1–0.8% by weight.

- 20 Anti-infective agents which are less preferred within the meaning of this invention are derived from silver, e.g. colloidal silver, silver nitrate or silver sulphadiazine. However, these latter can be used in combination with one of the above-described anti-infective agents and/or, as described below, a corticoid where appropriate.

It is advantageous for the pharmaceutical according to the invention to comprise, in addition to the anti-infective agent and as a further pharmaceutically active constituent, an antimycotic agent such as an imidazole or a triazole, in particular, for example, clotrimazole, miconazole or bifonazole.

- 5 The antimycotic agent is typically employed in the formulation in a proportion of 0.01–10% by weight, preferably 0.1–5% by weight, particularly preferably 0.5–2% by weight.

It is furthermore advantageous for the pharmaceutical according to the invention to also comprise a corticoid in addition to the anti-infective agent and, where
10 appropriate, the antimycotic agent. It is possible to employ both the corticoids and their derivatives, in particular the esters, which are customarily used for pharmaceutical purposes. Examples of corticoids which may be mentioned are hydrocortisone, prednisolone, betamethasone, mometasone and flumethasone; preferably betamethasone, triamcinolone and, in particular, dexamethasone.

- 15 In corticoid esters, the hydroxyl groups at C17 and/or C21 are usually esterified with short-chain organic acids; this increases the potency of the corticoids; the higher degree of lipophilia leads to better penetration into the cells and, at the same time, enrichment in the skin is improved. Thus, for example, hydrocortisone counts as one of the weak glucocorticoids while hydrocortisone-17-butyrate, on the other hand,
20 counts as one of the strong glucocorticoids. Similar effects are to be observed in the case of the glucocorticoids dexamethasone/dexamethasone-21-acetate and betamethasone/betamethasone-17-valerate. Examples of corticoid esters are aclometasone propionate, betamethasone dipropionate, betamethasone valerate, clobetasol propionate, clobetasone butyrate, clocortolone hexanoate, clocortolone
25 pivalate, dexamethasone acetate, diflucortolone valerate, diflucortolone valerate, flumetasone pivalate, fluocortolone hexanoate, fluocortolone pivalate, fluprednidene acetate, fluticasone propionate, hydrocortisone butyrate, hydrocortisone aceponate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone buteprate, methylprednisolone aceponate, mometasone furoate, prednicarbate and prednisolone acetate. Betamethasone-17-
30 valerate and, in particular, dexamethasone-21-acetate are particularly preferred

corticoid esters. Triamcinolone acetonide, a ketal, may be mentioned as being another particularly preferred example of a corticoid derivative.

Within the context of this invention, the term corticoid also encompasses, in its widest meaning, the derivatives such as the esters and ketals which were detailed
5 above.

The corticoid is typically employed in the formulation in a proportion of 0.001–2.0% by weight, preferably 0.005–0.5% by weight, particularly preferably 0.05–0.2% by weight.

The following may be mentioned as being a particularly preferred active compound
10 combination: pradofloxacin, clotrimazole and dexamethasone (preferably in the form of its 21-acetate).

As explained in more detail above with regard to the quinolones, it is possible, in the case of all the pharmaceutically active constituents, to use the corresponding pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates and, where appropriate,
15 different modifications.

Optically active substances can be used in the form of their stereoisomers or as stereoisomeric mixture, e.g. as pure or enriched enantiomers or as racemates.

The liquid base can be oily or aqueous.

Natural (animal or vegetable), synthetic and semisynthetic oils or fats can be used as
20 the oily base. The oils or fats which are to be mentioned are soybean oil, sunflower oil, cottonseed oil, olive oil, groundnut oil, thistle oil, palm oil, rapeseed oil, coconut oil, maize-germ oil, castor oil and jojoba oil. Preference is given to using the medium-chain triglycerides (triglycerides containing saturated fatty acids, preferably octanoic acid and decanoic acid), propylene glycol diesters of caprylic acid/capric
25 acid, low-viscosity paraffin or sesame oil; of these, particular preference is given to using the medium-chain triglycerides and propylene glycol diesters of caprylic acid/capric acid. These oils and fats can naturally also be employed as mixtures.

Water, glycerol, propylene glycol or polyethylene glycols can be used as the aqueous base. It is likewise possible to use mixtures of these substances.

An oily base is preferred.

The oily or aqueous base is typically employed in a proportion of 99.9–72% by weight, preferably of 99.4–89.5% by weight, particularly preferably of 97.9–94.0% by weight.

In the pharmaceuticals according to the invention, a liquid pharmaceutical formulation is aliquoted in a primary packaging means. In principle, the formulations can be solutions, emulsions, suspensions, pastes or gels.

10 The formulations can comprise thickeners, e.g. cellulose derivates such as methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropyl-
methylcellulose, carboxymethylcellulose and microcrystalline cellulose; bentonites,
kaolin, pectin, starches, modified starches, waxes, agar, paraffins, gelatin, alginates,
polyvinylpyrrolidone, crospovidone, cetyl alcohol, stearates, such as magnesium
15 sterate, zinc stearate or glyceryl stearate, saturated or unsaturated long-chain
(C₈-C₂₄) fatty acids, high molecular weight polyethylene glycols (e.g. polyethylene
glycol 2000) or, preferably, silicon dioxides such as hydrophilic, precipitated, highly
disperse, precompressed or hydrophobic, methylated silicon dioxides as well as
mixed oxides composed of silicon oxide and aluminium oxide and, particularly
20 preferably, highly disperse silicon dioxides.

The use of thickeners is, for example, advantageous when one or more active compounds does/do not dissolve, or does/do not dissolve adequately, in the liquid base such that a suspension has to be employed. The thickener then serves to stabilize the suspension against sedimentation.

25 The thickener is typically employed in the formulations in a proportion of 0.1–10% by weight, preferably of 0.5–5% by weight, particularly preferably of 1.0–3.0% by weight.

Preference is given to adjusting the formulation so as to ensure that it has thixotropic properties, meaning that its viscosity is reduced by shaking and builds up once again when the formulation is at rest. This results in it being readily possible to withdraw the formulation from the primary packaging means and for the formulation to be rapidly reconstituted such that the formulation which has been administered remains in the ear and cannot be flung out by means, for example, of the head being shaken. Thixotropic formulations are prepared by adding an appropriate additive to the formulation base (liquid base), provided the latter is not already itself thixotropic. An additive of this nature is usually a suspension stabilizer or thickener such as the highly disperse silicon dioxides or hydrophobic silicon dioxide (e.g. methylated silicon dioxide). The extent of the thixotropy can be adjusted deliberately by varying the concentration.

According to the invention, the primary packaging means are single dose containers. A volume of 0.1-5.0 ml, preferably 0.2-4.0 ml, particularly preferably 0.3-2.0 ml, of withdrawable content of liquid formulation is aliquoted into these containers.

The formulations can contain further customary, pharmaceutically tolerated additives and auxiliary substances. The following examples may be mentioned:

- Preservatives, such as carboxylic acids (sorbic acid, propionic acid, benzoic acid or lactic acid), phenols (cresols, p-hydroxybenzoic esters such as methylparaben, propylparaben, etc.), aliphatic alcohols (benzyl alcohol, ethanol, butanol, etc.) or quaternary ammonium compounds (benzalkonium chloride or cetylpyridinium chloride).
- Antioxidants such as sulphites (Na sulphite or Na metabisulphite), organic sulphides (cystine, cysteine, cysteamine, methionine, thioglycerol, thioglycolic acid or thiolactic acid), phenols (tocopherols, as well as vitamin E and vitamin E-TPGS (d-alpha-tocopherylpolyethylene glycol-1000-succinate)), butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, gallic acid or its derivatives (propyl gallate, octyl gallate and dodecyl gallate), organic acids (ascorbic acid, citric acid, tartaric acid or lactic acid) and their salts and esters.

24

- Wetting agents or emulsifiers such as fatty acid salts, fatty alkyl sulphates, fatty alkyl sulphonates, linear alkylbenzene sulphonates, fatty alkylpolyethylene glycol ether sulphates, fatty alkylpolyethylene glycol ethers, alkylphenol-polyethylene glycol ethers, alkylpolyglycosides, fatty acid-N-methylglucamides, polysorbates, sorbitan fatty acid esters, lecithins and poloxamers.
- Pharmaceutically acceptable dyes such as iron oxides, carotenoids, etc.
- The formulations can also comprise cosolvents which can furthermore also reduce the viscosity. These cosolvents are usually employed in proportions of from 0.1 to 40% by weight, preferably of from 1 to 10% by weight. The following cosolvents may be mentioned by way of example: pharmaceutically tolerated alcohols such as ethanol or benzyl alcohol, dimethyl sulphoxide, ethyl lactate, ethyl acetate, triacetin, N-methylpyrrolidone, glycerol formal, propylene carbonate, benzyl benzoate, glycofurol, dimethylacetamide, 2-pyrrolidone, isopropylidene glycerol, glycerol and polyethylene glycols. Mixtures of the abovementioned solvents can also be used as cosolvent.
- Water.
- Hexyldodecanol, decyl oleate, dibutyl adipate, dimethicone, glyceryl ricinoleate, octyldodecanol, octyl stearate, propylene glycol dipelargonate and, preferably, isopropyl myristate or isopropyl palmitate, can, inter alia, be employed as spreading agents.
- Penetration enhancers (or permeation enhancers) improve the transdermal administration of pharmaceuticals and have in principle been disclosed in the prior art (see, for example, chapter 6 in Dermatopharmazie [Dermatopharmacy], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft [scientific publisher] mbH Stuttgart, 2001). Examples which may be mentioned are spreading oils such as isopropyl myristate, dipropylene glycol pelargonate, silicone oils or their copolymers with polyethers, fatty acid esters (e.g. oleyl oleate), triglycerides, fatty alcohols and linolene. DMSO, N-methylpyrrolidone, 2-pyrrolidone, dipropylene glycol

monomethyl ether, octyldodecanol, oleyl macrogol glycerides or propylene glycol laurate can likewise be used.

- It can furthermore be advantageous for the stability of the formulations if the latter comprise acids. In principle, inorganic and organic acids are suitable acids.
5 Examples of inorganic acids are hydrochloric acid, sulphuric acid, sulphurous acid and phosphoric acid. Examples of organic acids are formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, lauric acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, sorbic acid, citric acid, oxaloacetic acid, tartaric acid, methanesulphonic acid, lactic acid and ascorbic acid. Preference is given to using organic acids in oily
10 bases in particular. Preferred examples are sorbic acid, stearic acid and propionic acid. Customary acid concentrations are in the range of up to 30% by weight, preferably of from 0.5 to 25% by weight, according to the nature of the formulation and the acid employed. In most cases, however, lower acid concentrations in the range of from 0.05 to 2% by weight, preferably of from
15 0.05 to 1% by weight, are usually employed.

The primary packaging means, a single dose container, usually has the form of a tube (hose tubes, laminate tubes, blow tubes or injection stretch tubes). The single dose containers can be made of polypropylene, polyethylene, aluminium (Al), of laminate, or of mixtures of these materials. The most frequently employed material for plastic
20 tubes in general is at present polyethylene, specifically PE-LD (polyethylene-low density) and PE-HD (polyethylene-high density). Laminate tubes are multilayered tubes which are produced from aluminium oxide or silicon oxide (SiOx) and plastic coatings. The composites usually consist of PE-LD/AL/PE-LD and other layers. However, the aluminium layer can also be replaced with barrier-layer foils such as
25 thermoplastics or barrier plastics, in particular with E/VAL (E/VOH; ethylene-vinyl alcohol) and silicon oxide (SiOx). Preference is given, according to the invention, to using tubes which are made of polyethylene, polypropylene or laminate, particularly preferably of laminate or, in particular, polypropylene.

Specially sterilizable tubes composed of polypropylene are, for example, tubes
30 composed of PP/E/VAL/PP.

The tubes are opened by means of an unscrewable pin, a screw or push-pull closure with or without an additional sealing membrane, by means of a puncturable membrane including a spike, for example in the cap, by means of a peelable seal, for example in the form of a foil, or by means of a seal which can be broken off or torn
5 off. Preference is given to the tubes being opened by means of a spike, which is located in the cap, for example, being screwed or stuck into the sealing membrane of the tube. The application tip should have a certain length even in the opened state and should be rounded at the front end in order to avoid injury.

By way of example, Fig. 1 shows a tube which is suitable for use as a single dose
10 container according to the invention.

When aliquoted into single dose containers, the described formulations are particularly well suited for treating otitis externa in dogs and cats in a hygienic manner. It is particularly to be emphasized that the formulation can be dispensed in a readily reproducible manner. The use of thickeners in suspension formulations can as
15 a rule prevent any sedimentation of the suspended constituents. Thixotropic formulations are particularly advantageous since, after the single dose containers have been shaken, the formulation can be dispensed in a manner which is particularly readily reproducible, even at low active compound concentrations, and, as a result of the thixotropy and using the single-dose container, the formulation can be
20 administered simply and hygienically into the ear of the animal and can nevertheless not be flung out by, for example, the customary shaking of the head. It is likewise desirable for the formulation to have good spreading behaviour since the formulation should become well dispersed in the auditory canal after it has been administered.

The formulations are produced by the active compounds or auxiliary substances
25 which are to be dissolved or suspended being dispersed in the base. Where appropriate a mixing apparatus, or preferably a homogenizer or high-pressure homogenizer, is employed for the dispersing. The sequence in which the individual constituents are added can be varied in accordance with the formulation. After all the formulation constituents have been dispersed, the finished formulation is stored

temporarily or aliquoted directly into the single-dose containers, which are then sealed.

The pharmaceuticals according to the invention are suitable in a general manner for being used in humans and animals. They are preferably employed in animal husbandry and animal breeding for productive animals, breeding animals, zoo animals, laboratory animals, experimental animals and domestic animals, and specifically for mammals, in particular.

The productive and breeding animals include mammals such as cattle, horses, sheep, pigs, goats, camels, water buffalo, donkeys, rabbits, fallow deer, reindeer and furred animals such as mink, chinchilla and racoon, as well as birds such as domestic fowl, geese, turkeys, ducks, pigeons and ostriches. Examples of preferred productive animals are cattle, sheep, pigs and domestic fowl.

The laboratory and experimental animals include dogs, cats, rabbits and rodents such as mice, rats, guinea pigs and golden hamsters.

The domestic animals include dogs, cats, horses, rabbits, rodents such as golden hamsters, guinea pigs and mice and, in addition, reptiles, amphibia and birds for being kept domestically and in zoos.

Preference is given to using the pharmaceuticals according to the invention for domestic animals and, in particular, for dogs and cats.

The pharmaceuticals can be used both prophylactically and therapeutically.

The formulations which are described here are envisaged for local administration into the auditory canals. However, other areas of application, such as dermal, oral, rectal, vaginal or nasal administration, are possible in principle.

Examples

The percentage values for the formulations which are described here are given in weight per volume (grams of the relevant substance per 100 ml of finished formulation). The triglycerides of the caprylic/capric acid esters, for example
5 Miglyol® 812 from Sasol/Witten (e.g. used in Examples 3 and 6), are to be used as medium-chain triglycerides.

Example 1

- 0.15% pradofloxacin
- 0.05% betamethasone-17-valerate
- 10 0.5% bifonazole
- 2.0% highly disperse silicon dioxide
- propylene glycol octanoate decanoate to make up to 100%

0.5 g of betamethasone valerate is suspended, together with 1.5 g of pradofloxacin and 5 g of bifonazole, in 973 g of propylene glycol octanoate decanoate, after which
15 20 g of highly disperse silicon dioxide are added. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

Example 2

- 0.5% enrofloxacin
- 0.1% triamcinolone acetonide
- 20 1.0% clotrimazole
- 1.6% highly disperse silicon dioxide
- medium-chain triglycerides to make up to 100%

10 g of enrofloxacin are suspended, together with 2 g of triamcinolone acetonide and 20 g of clotrimazole, in 1932 g of medium-chain triglycerides after which 36 g of
25 highly disperse silicon dioxide are added. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

Example 3

0.3% pradofloxacin (trihydrate)

0.1% dexamethasone-21-acetate

1.0% clotrimazole

- 5 1.8% highly disperse silicon dioxide
medium-chain triglycerides to make up to 100%

- 5 g of clotrimazole and 0.5 g of dexamethasone acetate are suspended, together with 1.5 g of pradofloxacin (calculated without water of hydration), in 484 g of MCT after which 9 g of highly disperse silicon dioxide are added. The suspension is then
10 homogenized with a homogenizer for 10 min.

Example 4

0.3% pradofloxacin

0.1% dexamethasone 21-acetate

1.0% clotrimazole

- 15 0.8% hydroxyethylcellulose
20% lactic acid
19% isopropanol
1.6% benzyl alcohol
propylene glycol to make up to 100%

- 20 200 g of isopropanol and 16 g of benzyl alcohol are mixed in 500 g of propylene glycol. 1 g of dexamethasone acetate, 3 g of pradofloxacin and 10 g of clotrimazole are suspended in this mixture, after which 200 g of lactic acid are added. 8 g of hydroxyethylcellulose are stirred and 62 g of propylene glycol are used to make up to the final weight. The suspension is then homogenized with a homogenizer for
25 10 min.

Example 5

0.15% marbofloxacin

0.05% triamcinolone acetonide

0.5% bifonazole

0.05% propyl gallate

1.7% highly disperse silicon dioxide

propylene glycol octanoate decanoate to make up to 100%

- 5 0.15 g of propyl gallate is suspended in 1427.85 g of propylene glycol octanoate decanoate. 1.5 g of triamcinolone acetonide, 15 g of bifonazole and 4.5 g of marbofloxacin are suspended in this dispersion after which 51 g of highly disperse silicon dioxide are added. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

10 Example 6

0.3% pradofloxacin (trihydrate)

0.03% dexamethasone 21-acetate

1.0% clotrimazole

1.8% highly disperse silicon dioxide

- 15 medium-chain triglycerides to make up to 100%

3 g of pradofloxacin (calculated without water of hydration) are suspended, together with 0.3 g of dexamethasone acetate and 10 g of clotrimazole, in 968.7 g of medium-chain triglycerides after which 18 g of highly disperse silicon dioxide are added. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

20 Example 7

0.3% pradofloxacin

0.03% dexamethasone 21-acetate

1.0% clotrimazole

0.1% propyl gallate

- 25 2.3% highly disperse silicon dioxide

1.0% vitamin E

sesame oil to make up to 100%

1 g of propyl gallate is dispersed in 952.7 g of sesame oil after which 0.3 g of dexamethasone acetate, 10 g of clotrimazole and 3 g of pradofloxacin are suspended in this dispersion. The mixture is then supplemented with 10 g of vitamin E 18 g and 23 g of highly disperse silicon dioxide. The suspension is then homogenized with a
5 homogenizer for 10 min.

Example 8

0.5% enrofloxacin
0.1% dexamethasone 21-acetate
1.0% bifonazole
10 2% n-butanol
1.9% highly disperse silicon dioxide
medium-chain triglycerides to make up to 100%

0.5 g of n-butanol is mixed in 241 g of medium-chain triglycerides. 0.25 g of dexamethasone acetate, 1.25 g of enrofloxacin and 2.5 g of bifonazole are dispersed
15 in this mixture, to which 4.5 g of highly disperse silicon dioxide are then added. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

Example 9

0.3% pradofloxacin
0.1% betamethasone 17-valerate
20 1.0% clotrimazole
0.01% BHT
2.0% highly disperse, hydrophobic silicon dioxide
jojoba oil to make up to 100%

1 g of BHT is suspended in 9.7 kg of jojoba oil after which 10 g of betamethasone
25 valerate, 30 g of pradofloxacin, 180 g of highly disperse silicon dioxide and 100 g of clotrimazole are suspended therein. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

Example 10

- 0.114% pradofloxacin trihydrate
0.05% dexamethasone 21-acetate
0.5% clotrimazole
5 0.1% sorbic acid
1.8% highly disperse silicon dioxide
medium-chain triglycerides to make up to 100%

0.1 kg of sorbic acid, 0.5 kg of clotrimazole and 0.05 kg of dexamethasone 21-acetate
10 are dissolved in 92.8 kg of medium-chain triglycerides. 0.114 kg of pradofloxacin trihydrate and 1.8 kg of highly disperse silicon dioxide are dispersed in this solution. The suspension is then homogenized with a homogenizer for 10 min.

Example 11

- 15 0.114% pradofloxacin trihydrate
0.05% dexamethasone 21-acetate
0.5% clotrimazole
0.1% sorbic acid
1.7% highly disperse silicon dioxide
20 medium-chain triglycerides to make up to 100%

0.1 kg of sorbic acid, 0.5 kg of clotrimazole and 0.05 kg of dexamethasone 21-acetate
are dissolved in 70 kg of medium-chain triglycerides. 0.114 kg of pradofloxacin trihydrate and 1.7 kg of highly disperse silicon dioxide are dispersed in this solution,
25 which is supplemented with the remaining medium-chain triglycerides (22.9 kg). The suspension is then homogenized with a homogenizer for approx. 10 min.

Example 12

- 0.114% pradofloxacin trihydrate

0.05% dexamethasone 21-acetate

0.5% clotrimazole

0.1% sorbic acid

3.6% methylated silicon dioxide (Aerosil® R 972, dimethyldichlorosilane-

5 hydrophobized pyrogenic silicic acid from Degussa)

medium-chain triglycerides to make up to 100%

0.1 kg of sorbic acid, 0.5 kg of clotrimazole and 0.05 kg of dexamethasone 21-acetate
are dissolved in 95.64 kg of medium-chain triglycerides. 0.114 kg of pradofloxacin
10 trihydrate and 3.6 kg of hydrophobic silicon dioxide are dispersed in this solution.
The suspension is then homogenized with a homogenizer for approx. 10 min.

Example 13

0.114% pradofloxacin trihydrate

15 0.05% dexamethasone 21-acetate

0.5% clotrimazole

0.1% sorbic acid

2.7% methylated silicon dioxide (Aerosil® R 974, dimethyldichlorosilane-

hydrophobized pyrogenic silicic acid from Degussa)

20 medium-chain triglycerides to make up to 100%

0.1 kg of sorbic acid, 0.5 kg of clotrimazole and 0.05 kg of dexamethasone 21-acetate
are dissolved in 96.66 kg of medium-chain triglycerides. 0.114 kg of pradofloxacin
trihydrate and 2.7 kg of hydrophobic silicon dioxide are dispersed in this solution.
25 The suspension is then homogenized with a homogenizer for approx. 10 min.

Patent claims

1. A pharmaceutical for treating diseases of the ear in humans or animals, comprising:
 - (a) an anti-infective agent
 - 5 (b) in a liquid basealiquoted in a primary packaging means for once-only administration.
2. Pharmaceutical according to Claim 1, comprising a fluoroquinolone.
3. Pharmaceutical according to Claim 2, comprising enrofloxacin.
4. Pharmaceutical according to Claim 2, comprising pradofloxacin.
- 10 5. Pharmaceutical according to Claim 2, comprising marbofloxacin.
6. Pharmaceutical according to one of the preceding claims, additionally comprising another substance having an anti-infective effect, such as colloidal silver, silver nitrate or silver sulphadiazine.
7. Pharmaceutical according to one of the preceding claims, additionally
15 comprising an antimycotic agent.
8. Pharmaceutical according to Claim 7, comprising clotrimazole, miconazole or bifonazole.
9. Pharmaceutical according to one of the preceding claims, additionally comprising a corticoid.
- 20 10. Pharmaceutical according to Claim 9, comprising dexamethasone, betamethasone or triamcinolone (or their derivatives).
11. Pharmaceutical according to Claim 10, comprising dexamethasone 21-acetate.

12. Pharmaceutical according to one of the preceding claims, in which the content of the primary packaging means exhibits thixotropic properties.
13. Pharmaceutical according to one of the preceding claims, in which the content of the primary packaging means exhibits an oily liquid base.
- 5 14. Pharmaceutical according to one of the preceding claims, in which the content of the primary packaging means is a suspension.
15. Pharmaceutical formulation comprising
 - (i) from 0.001 to 6% by weight of an anti-infective agent
 - (ii) from 0.01 to 10% by weight of an antimycotic agent
 - 10 (iii) from 0.001 to 2% by weight of a corticoid
 - (iv) from 99.9 to 72% by weight of a liquid base.
16. Pharmaceutical formulation according to Claim 15, comprising, as corticoid, a corticoid ester.
17. Pharmaceutical formulation according to Claim 15 or 16, characterized by an
15 oily liquid base.
18. Pharmaceutical formulation according to one of Claims 15 to 17, comprising an acid.
19. Pharmaceutical formulation according to Claim 18, comprising an organic acid, in particular sorbic acid, stearic acid and propionic acid.
- 20 20. Pharmaceutical formulation according to Claim 18 or 19, comprising up to 30% by weight of acid.
21. Pharmaceutical formulation according to one of Claims 18 to 20, comprising from 0.05 to 2% by weight of acid.

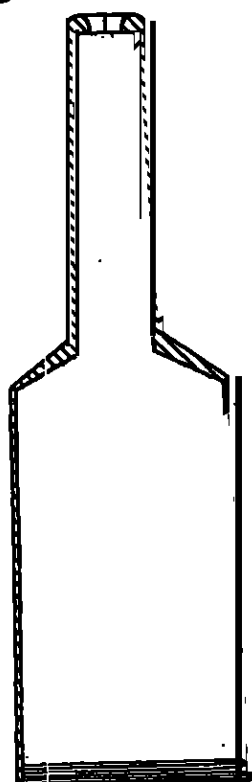
Pharmaceutical for hygienic administration in the ear

A b s t r a c t

The invention relates to a system for hygienically administering, particularly in animals, an ear medicament which can be dosed reproducibly even in the case of low volumes and which is not flung out once again even when the head is shaken.

- 1 / 1 -

Fig. 1



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL CONVENIO DE COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)
 (19) Organización mundial de la Propiedad Intelectual
 Oficina internacional
 (43) Fecha de publicación internacional PCT (10) Número de publicación internacional
 15 de junio de 2006 (15/06/2006) WQ 2006/061156 A2

(51) Clasificación internacional de patentes: (81) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible):
 A61K 9/00 (2006.1) A61K 31/5395 (2006.01) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (21) Número de solicitud internacional: (84) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible):
 PCT/EP2005/012978 ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurásico (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
 (22) Fecha de presentación internacional: Publicado:
 3 de diciembre de 2005 (03/12/2005) sin informe de búsqueda internacional y para publicar de nuevo después de la obtención del informe
 (25) Idioma de presentación: Alemán Para la aclaración de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas se remite a las declaraciones ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") al comienzo de cada edición regular de la gaceta PCT.
 (26) Idioma de publicación: Alemán
 (30) Indicaciones de prioridad:
 102004059220.9 9 de diciembre de 2004 (09/12/2004) DE
 102005055385.0 17 de noviembre de 2005 (17/11/2005) DE
 (71) Solicitante (para todos los países destinatarios excepto EE.UU.): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE)
 (72) Inventor: y
 (75) Inventor/solicitante (sólo para EE.UU.): HEEP, Iris [DE/DE]; Grüner Weg 7a, 50859 Colonia (DE). DAUBE, Gert [DE/DE]; Eschenweg 12, 51766 Engelskirchen (DE). BÖTTCHER, Ernst [DE/DE]; Oskar-Erbslöh. Str. 7, 40764 Langenfeld (DE)
 (74) Representante común: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE)

(64) Título: MEDICAMENTO PARA ADMINISTRACIÓN HIGIÉNICA EN EL OÍDO
 (57) Resumen: La invención se refiere a un sistema para la administración higiénica de un medicamento ótico, particularmente en animales, que puede dosificarse de forma reproducible incluso a bajos volúmenes y que no se vuelve deslizar fuera incluso aunque se agite la cabeza.

MEDICAMENTO PARA ADMINISTRACIÓN HIGIÉNICA EN EL OÍDO

La invención se refiere a un sistema como medicamento para administración higiénica de un medicamento ótico, particularmente en animales, que puede dosificarse de forma reproducible incluso a bajos volúmenes y que no se vuelve a deslizar fuera incluso aunque se agite la cabeza.

En perros, la inflamación de los conductos auditivos externos (otitis externa) se observa muy a menudo. Las investigaciones de Grono y col. (Grono L.R.: "Otitis externa" en Kirk, R.W (ed.): "Current Veterinary Therapy VII", W.B. Saunders Company, Filadelfia, 1980) de los EE.UU. dieron como resultado que la incidencia se encuentra en aproximadamente un 5-8% de todas las hospitalizaciones clínicas, mientras que las inflamaciones óticas apenas aparecen en gatos.

Las causas del complejo cuadro clínico en perros es principalmente un conjunto de factores de predisposición (por ejemplo, orejas colgantes, fuerte producción de cerumen), factores primarios (enfermedades subyacentes como, por ejemplo, atopia o alergia alimentaria, seborrea) y factores sobrevenidos (propagación de bacterias y levaduras en el conducto auditivo) que desembocan en un círculo vicioso de crecimiento microbiano por un lado e inflamación por otro lado. Puede romperse este círculo mediante una terapia local con agentes bactericidas, en la que es ventajoso utilizar también sustancias levaduricidas, así como dado el caso un corticoide, que actúa inhibiendo la inflamación, calmando el picor, desinflamando y reduciendo la secreción.

Generalmente, la administración de medicamentos óticos en animales se complica porque los animales se resisten a menudo al tratamiento y después del tratamiento intentan eliminar el medicamento, por ejemplo, agitando la cabeza.

5 El tratamiento de la otitis se realiza, después del diagnóstico y la terapia inicial por parte del veterinario, por regla general por parte del propietario. En este momento, aparecen problemas que retardan el éxito del tratamiento o que lo ponen en duda.

- 10 - La inexactitud de la dosificación que se genera por la administración al oído mediante un envase grande de múltiples tomas por un lego.
- El problema de higiene que se genera por la succión de secreción en el envase en la reducción de presión o contacto prematuros de la parte superior del recipiente con secreción del oído, y la contaminación del medicamento así causada.
- 15 - La poca manejabilidad de los envases grandes de múltiples tomas conduce a la incertidumbre en la administración a los oídos sensibles al dolor por un lego.

Por los factores anteriormente citados, se pone en duda el mantenimiento consistente de la terapia, ya que el propietario a menudo lleva a
20 cabo el tratamiento irregular o inexactamente por los problemas. En caso de realizar la administración de agentes habituales mediante envases de múltiples tomas con control visual, las gotas caen también en el borde del canal auditivo o incluso fuera, ya que el animal se mueve durante el tratamiento. En caso de realizar la administración sin control visual, mediante la introducción de la parte
25 superior del recipiente de un envase de múltiples tomas habitual en el canal

auditivo, no puede realizarse un control de la dosis y la presión aplicada en la administración puede conducir, según las circunstancias, a lesiones en el oído ya inflamado.

Era por tanto el objetivo de la invención encontrar un medicamento que permitiera un tratamiento del oído con dosis exacta, higiénico y sencillo.

Hay extensos trabajos de soluciones o suspensiones oleosas que se espesan con dióxido de silicio de alta dispersión. Éstos se suministran en forma de envase de múltiples dosis principalmente para aplicación oral. Se han descrito ya también muchas veces envases individuales, pero para aplicación oral en forma de cápsulas (véanse los documentos US 5665384, US 4450877 o WO 00/33866). Son igualmente conocidas formulaciones oleosas tixotrópicas (documentos FR 2790200, WO 00/01371, WO 03/022254).

En estos documentos, se describen ciertamente formulaciones oleosas tixotrópicas, pero éstas se ingieren por completo en forma de cápsulas orales, con lo que se garantiza una dosificación reproducible, o los agentes se envasan en envases grandes con elevadas proporciones de principios activos (documento FR 2790200), lo que igualmente garantiza considerablemente una dosificación reproducible. La fuerza de retroceso en las descripciones de formulaciones tixotrópicas sirve solo al fin de rellenar las cápsulas, pero no para la aplicación concreta al oído del paciente (documento WO 00/01371).

Es por tanto objeto de la invención:

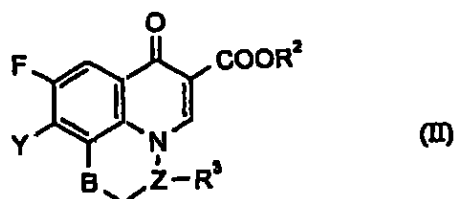
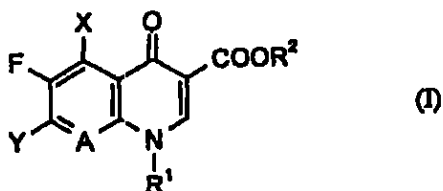
Un medicamento para el tratamiento de enfermedades del oído en hombres o animales que contiene:

- (a) un agente antiinfeccioso,
- (b) en una base fluida

envasado en un medio de envasado primario para una sola administración.

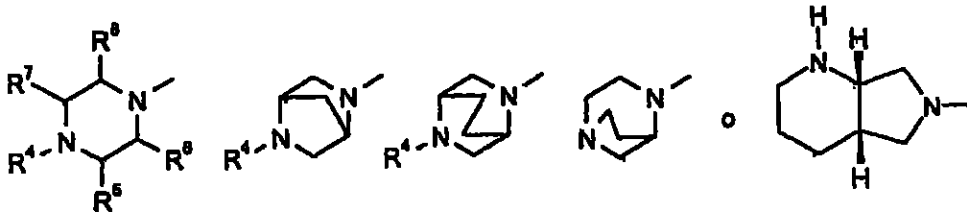
Los agentes antiinfecciosos son particularmente compuestos antibacterianos activos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, sulfonamidas y particularmente quinolonas, preferiblemente fluoroquinolonas; son entre otros compuestos como los dados a conocer en los siguientes documentos: US 4.670.44 (Bayer AG), US 4.472.405 (Riker Labs), US 4.730.000 (Abbott), US 4.861.779 (Pfizer), US 4.382.892 (Daiichi), US 4.704.459 (Toyama); como ejemplos concretos de quinolonas se citan ácido pipemídico y ácido nalidixínico; como ejemplos de fluoroquinolonas se citan: benofloxacin, binfloxacin, cinoxacin, ciprofloxacino, danofloxacino, difloxacino, enoxacin, enrofloxacino, fleroxacin, ibafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, marbofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, orbifloxacino, pefloxacino, temafloxacino, tosufloxacino, sarafloxacino, esparfloxacino.

Son un grupo preferido de fluoroquinolonas las de fórmulas (I) o (II):



en las que

- X representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, NH₂,
 Y representa restos de estructuras



en las que

- 5 R⁴ representa alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada sustituido
 dado el caso con hidroxilo o metoxi, ciclopropilo, acilo de 1 a 3
 átomos de C,
 R⁵ representa hidrógeno, metilo, fenilo, tienilo o piridilo,
 R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
 10 R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
 R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

así como

- R¹ representa un resto alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, ciclopropilo, 2-
 fluoroetilo, metoxi, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo o metilamino,
 15 R² representa hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
 dado el caso con metoxi o 2-metoxietoxi, así como ciclohexilo, bencilo 2-
 oxopropilo, fenacilo, etoxicarbonilmetilo, pivaloximetilo,
 R³ representa hidrógeno, metilo o etilo, y
 A representa nitrógeno, =CH-, =C(halógeno)-, =C(OCH₃)-, =C(CH₃)- o
 20 =C(CN),
 B representa oxígeno, =NH o =CH₂ sustituido dado el caso con metilo o
 fenilo,

Z representa $=CH-$ o $=N-$,

y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden presentarse en forma de sus racematos o en formas enantioméricas.

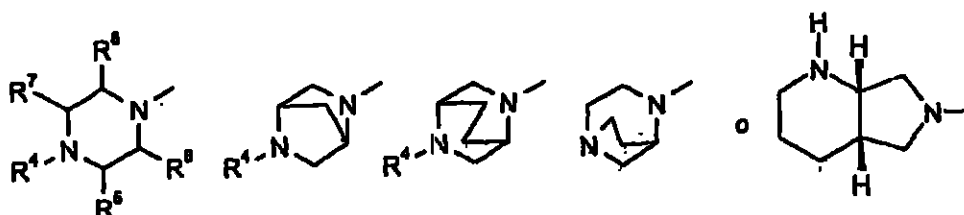
5 Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

A . representa $=CH-$ o $=C-CN$,

R¹ representa alquilo C₁-C₃ sustituido dado el caso con halógeno o ciclopropilo,

10 R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

Y representa restos de estructuras



en las que

R⁴ representa alquilo C₁-C₃ de cadena lineal o ramificada sustituido dado el caso con hidroxilo, oxalquilo de 1 a 4 átomos de C,

15

R⁵ representa hidrógeno, metilo o fenilo,

R⁷ representa hidrógeno o metilo,

R⁶ y R⁸ representan hidrógeno,

y sus hidratos y sales farmacéuticamente utilizables.

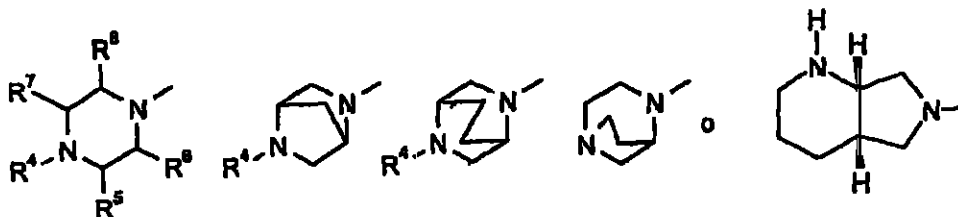
20

Tienen especial preferencia compuestos de fórmula (I)

en la que

A representa $=CH-$ o $=C-CN$,

- R¹ representa ciclopropilo,
 R² representa hidrógeno, metilo o etilo,
 Y representa restos de estructuras



5 en las que

- R⁴ representa metilo, etilo sustituido dado el caso con hidroxilo,
 R⁵ representa hidrógeno o metilo,
 R⁷ representa hidrógeno o metilo,
 R⁶ y R⁸ representan hidrógeno,

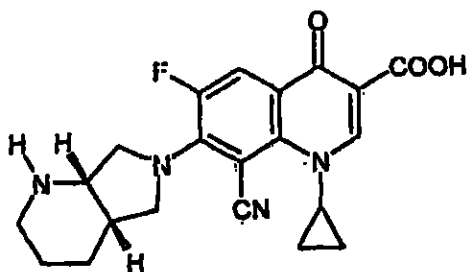
10 Y sus sales e hidratos farmacéuticamente utilizables.

Como sales, se tienen en cuenta sales de adición de ácido y sales básicas farmacéuticamente utilizables.

Se entiende como sales farmacéuticamente utilizables por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido
 15 láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Además, los compuestos según la invención pueden unirse a intercambiadores iónicos ácidos o básicos. Como sales
 básicas farmacéuticamente utilizables se citan las sales alcalinas, por ejemplo,
 20 las sales de sodio o potasio, las sales alcalinotérreas, por ejemplo, las sales de magnesio o calcio, las sales de cinc, las sales de plata y las sales de guanidinio.

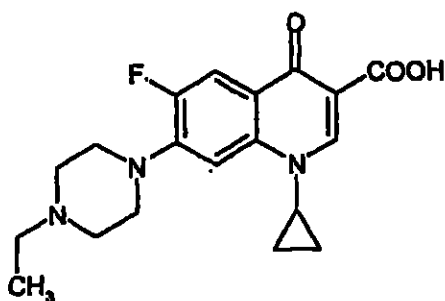
Por hidratos se entiende tanto los hidratos de fluoroquinolonas mismos como los hidratos de sus sales.

Como fluoroquinolonas especialmente preferidas se citan los compuestos descritos en el documento WO 97/31001, particularmente ácido 8-ciano-1-ciclopropil-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (pradofloxacino) de fórmula



El pradofloxacino se utiliza preferiblemente en su forma libre como anhidrato, por ejemplo, en la modificación B (véase el documento WO 00/31076) o como trihidrato (véase el documento WO 2005/097789).

Además, se utiliza de forma especialmente preferible el enrofloxacino: ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,



Además de enrofloxacino y pradofloxacino, se citan como agentes antiinfecciosos de quinolona preferidos también marbofloxacino, orbifloxacino, difloxacino e ibafloxacino.

Son penicilinas, por ejemplo, bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, oxacilina, piperacilina, ticarcilina.

Son cefalosporinas, por ejemplo, cefalexina, cefadroxilo, cefazolina, cefoxitina, ceftiofur.

- 5 Como macrólidos se citan, por ejemplo: eritromicina, espiramicina, tilosina, tilmicosina.

 Como sulfonamidas se citan, por ejemplo, trimetoprim y sulfadiazina (preferiblemente utilizada en combinación).

- 10 Como aminoglicósidos se citan gentamicina, kanamicina, estreptomina, neomicina y espectinomicina.

 Se cita además como antibiótico la lincosamida clindamicina.

 El agente antiinfeccioso se utiliza típicamente en la formulación en una proporción de 0,001-6% en peso, preferiblemente 0,01-10% en peso, con especial preferencia 0,1-0,8% en peso.

- 15 Agentes antiinfecciosos menos preferidos en el sentido de la esta invención derivan de plata, por ejemplo, plata coloidal, nitrato de plata o sulfadiazina de plata. Éstos pueden utilizarse sin embargo en combinación con uno de los agentes antiinfecciosos ya descritos anteriormente y/o como se describen a continuación, dado el caso un corticoide.

- 20 Es ventajoso si el medicamento según la invención contiene, además del agente antiinfeccioso, como componente farmacéutico activo adicional un agente antimicótico como, por ejemplo, un imidazol o un triazol, particularmente, por ejemplo, clotrimazol, miconazol o bifonazol.

- 25 El agente antimicótico se utiliza típicamente en la formulación en una proporción de 0,01-10% en peso, preferiblemente 0,1-5% en peso, con especial

preferencia 0,5-2% en peso.

Además, es ventajoso si el medicamento según la invención contiene, además del agente antiinfeccioso y dado el caso el agente antimicótico, también un corticoide. Pueden utilizarse tanto los corticoides como sus
5 derivados usados habitualmente con fines farmacéuticos, particularmente los ésteres. Como ejemplos de corticoides se citan hidrocortisona, prednisolona, betametasona, mometasona, flumetasona; preferiblemente betametasona, triamcinolona y, particularmente, dexametasona.

En el caso de los ésteres de corticoides, los grupos hidroxilo están
10 habitualmente esterificados en C17 y/o C21 con ácidos orgánicos de cadena corta, esto eleva la potencia de acción del corticoide, la mayor lipofilia conduce a una mejor penetración en las células y, simultáneamente, se mejora el enriquecimiento en la piel. Así, se cuenta por ejemplo la hidrocortisona entre los glucocorticoides débiles y el 17-butirato de hidrocortisona, por el contrario,
15 entre los fuertes. Han de esperarse efectos similares en los glucocorticoides dexametasona/21-acetato de dexametasona y betametasona/17-valerato de betametasona. Son ejemplos de ésteres de corticoides propionato de aclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, hexanoato de clocortolona,
20 pivalato de clocortolona, acetato de dexametasona, valerato de diflucortolona, valerato de diflucortolona, pivalato de flumetasona, hexanoato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednida, propionato de fluticasona, butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, aceponato de metilprednisolona,
25 furoato de mometasona, prednicarbato y acetato de prednisolona. Son ésteres

de corticoide especialmente preferidos 17-valerato de betametasona y, particularmente, 21-acetato de dexametasona. Como ejemplo especialmente preferido adicional para un derivado de corticoide se cita triamcinolona acetónido

5 En el marco de esta invención, el término corticoide comprende en su sentido más amplio también derivados como los ésteres y cetales ilustrados extensamente anteriormente.

El corticoide se utiliza típicamente en la formulación en una proporción de 0,001-2,0% en peso, preferiblemente 0,005-0,5% en peso, con especial
10 preferencia 0,05-0,2% en peso.

Se cita, por ejemplo, como combinación de principios activos especialmente preferida: pradofloxacin, clotrimazol y dexametasona (preferiblemente en forma de su 21-acetato).

En todos los componentes farmacéuticos activos pueden usarse las
15 correspondientes sales, hidratos, solvatos y, dado el caso, diferentes modificaciones, farmacéuticamente aceptables, como se ilustra con más detalle anteriormente para las quinolonas.

Las sustancias ópticamente activas pueden usarse en forma de sus estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros, por ejemplo, como
20 enantiómeros puros o enriquecidos o como racematos.

Las bases líquidas pueden ser oleosas o acuosas.

Como base oleosa pueden usarse aceites o grasas naturales (animales o vegetales), sintéticos, así como semisintéticos. Entre ellos han de contarse aceite de soja, girasol, semilla de algodón, oliva, cacahuete, cardo, palma,
25 colza, coco, mazorca de maíz, ricino y yoyoba. Preferiblemente, se usan los

triglicéridos de cadena media (triglicéridos con ácidos grasos saturados, preferiblemente de ácido octanoico y decanoico), propilenglicoldiésteres de ácido caprílico/cáprico, parafina muy fluida o aceite de sésamo; de ellos se usan con especial preferencia los triglicéridos de cadena media y
5 propilenglicoldiésteres de ácido caprílico/cáprico. Estos aceites y grasas pueden utilizarse por supuesto también como mezclas.

Como bases acuosas pueden usarse agua, glicerina, propilenglicol o polietilenglicoles. Se pueden usar igualmente mezclas de estas sustancias.

Se prefiere una base oleosa.

10 Las bases oleosas o acuosas se utilizan típicamente en una proporción de 99,9-72% en peso, preferiblemente 99,4-89,5% en peso, con especial preferencia 97,9-94,0% en peso.

En los medicamentos según la invención, se envasa una formulación de medicamento líquida en un medio de envasado primario. Las formulaciones
15 pueden ser básicamente disoluciones, emulsiones, suspensiones, pastas o geles.

Las formulaciones pueden contener espesantes, por ejemplo, derivados de celulosa como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina,
20 bentonita, caolín, pectina, almidones, almidón modificado, ceras, agar, parafina, gelatina, alginatos, polivinilpirrolidona, crospovidona, alcohol cetílico, estearatos como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de cinc o estearato de glicerilo, ácidos grasos de cadena larga saturados o insaturados (C_8 - C_{24}), polietilenglicoles de alto peso molecular (por ejemplo, polietilenglicol 2000) o
25 preferiblemente dióxidos de silicio como, por ejemplo, dióxidos de silicio

hidrófilos, precipitados, altamente dispersados, preespesados o hidrófobos metilados, así como óxidos mixtos de óxido de silicio y óxido de aluminio y con especial preferencia dióxidos de aluminio altamente dispersados.

El uso de agentes espesantes es ventajoso entonces, por ejemplo, si uno o varios principios activos no se disuelven o no suficientemente en la base líquida, de modo que deba utilizarse una suspensión. El agente espesante sirve entonces para la estabilización de la suspensión frente a la sedimentación.

El agente espesante se utiliza en las formulaciones típicamente en una proporción de 0,1-10% en peso, preferiblemente 0,5-5% en peso, con especial preferencia 1,0-3,0% en peso.

Se prefiere ajustar la formulación de modo que tenga propiedades tixotrópicas, es decir, con agitación se vuelva más fluida y en reposo aumente de nuevo la viscosidad. Esto conduce a una buena capacidad de extracción del medio de envasado primario, así como a una rápida reconstitución, por tanto la formulación administrada permanece en el oído y no puede deslizarse fuera incluso, por ejemplo, agitando la cabeza. Las formulaciones tixotrópicas se preparan añadiendo a la base de formulación (base líquida) un correspondiente aditivo, a menos que la base fluida no sea ya tixotrópica por sí misma. Dicho aditivo es habitualmente un estabilizante de suspensión o agente espesante como, por ejemplo, dióxidos de silicio altamente dispersados o dióxido de silicio hidrófobo (por ejemplo, dióxido de silicio metilado). La magnitud de la tixotropía puede ajustarse selectivamente mediante la variación de la concentración.

Los medios de envasado primarios son envases monodosis según la invención. Éstos se rellenan con un volumen de 0,1-5,0 ml, preferiblemente 0,2-4,0 ml, con especial preferencia 0,3-2,0 ml de contenido extraíble en

formulación líquida.

Las formulaciones pueden contener aditivos y coadyuvantes habituales adicionales farmacéuticamente aceptables. Se citan como ejemplos:

- 5 • Conservantes como, por ejemplo, ácidos carboxílicos (ácido sórbico, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido láctico), fenoles (cresoles, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico como metilparabeno, propilparabeno, etc.), alcoholes alifáticos (alcohol bencílico, etanol, butanol, etc.), compuestos de amonio cuaternario (cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio).
- 10 • Antioxidantes como, por ejemplo, sulfitos (sulfito de sodio, metabisulfito de sodio), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, tioglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico), fenoles (tocoferoles como también vitamina E y vitamina E-TPGS (1000-succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido 15 gálico o sus derivados (galato de propilo, octilo y dodecilo), ácidos orgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres.
- 20 • Humectantes o emulsionantes como, por ejemplo, sales de ácido graso, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencenosulfonatos lineales, alquilpolietilenglicoletersulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, alquilpoliglicódisos, N-metilglucamidas de ácidos grasos, polisorbatos, ésteres grasos de sorbitán, lecitina y poloxámeros.
- 25 • Colorantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, óxidos de hierro, carotenoides, etc.

- Las formulaciones pueden contener también codisolventes que pueden reducir también además la viscosidad. Éstos se utilizan habitualmente en proporciones de 0,1 a 40% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso. Como codisolventes se citan, por ejemplo: alcoholes farmacéuticamente aceptables como etanol o alcohol bencílico, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina, *N*-metilpirrolidona, formiato de glicerina, carbonato de propileno, benzoato de bencilo, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, glicerina y polietilenglicoles. Pueden utilizarse también mezclas de los disolventes citados anteriormente como codisolvente.
- Agua.
- Como agente extensor pueden utilizarse entre otros hexildodecanol, oleato de decilo, adipato de dibutilo, dimeticona, ricinoleato de glicerilo, octildodecanol, estearato de octilo, dipelargonato de propilenglicol y preferiblemente miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo.
- Los potenciadores de la penetración (o potenciadores de la permeación) mejoran la administración transdérmica de medicamentos y son conocidos en principio en el estado de la técnica (véase el capítulo 6 de "Dermatopharmazie", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001). Como ejemplos, se citan aceites extensores como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona o sus copolimerizados con poliéteres, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, éster oleílico de ácido oleico), triglicéridos, alcoholes grasos así como linoleos. Pueden usarse igualmente DMSO, *N*-

metilpirrolidona, 2-pirrolidona, dipropilenglicolmonometiléter, octildodecanol, macroglicéridos de oleilo o laurato de propilenglicol.

- 5 • Además, puede ser ventajoso para la estabilidad de las formulaciones si contienen ácidos. Como ácidos, pueden tenerse en cuenta básicamente ácidos inorgánicos y orgánicos. Son ejemplos de ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso y ácido fosfórico. Son ejemplos de ácidos orgánicos ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido láctico y ácido ascórbico. Preferiblemente,

10 se utilizan ácidos orgánicos, particularmente en bases oleosas. Son ejemplos preferidos ácido sórbico, ácido esteárico y ácido propiónico. Según el tipo de formulación y el ácido utilizado, las concentraciones de ácido habituales se encuentran en el intervalo de hasta 30% en peso,

15 preferiblemente de 0,5 a 25% en peso. En la mayoría de los casos, se utilizan sin embargo concentraciones menores de ácido, habitualmente en el intervalo de 0,05 a 2% en peso, preferiblemente 0,05 a 1% en peso.

El medio de envasado primario, un envase monodosis, tiene
 20 habitualmente la forma de un tubo (tubos flexibles, tubos laminados, tubos soplados o tubos estirados inyectados). Los envases monodosis pueden estar constituidos por polipropileno, polietileno, aluminio (Al), laminado o mezclas de los materiales citados. La materia prima más habitual en general hoy en día para tubos de plástico es el polietileno y ciertamente el PE-BD (polietileno de
 25 baja densidad) y también el PE-AD (de alta densidad). Los tubos laminados

28
55

son tubos multicapa que se preparan a partir de óxido de aluminio o silicio (SiOx) y laminación con plástico. Los materiales compuestos están constituidos principalmente por PE-BD/AL/PE-BD y capas adicionales. La capa de aluminio puede intercambiarse sin embargo por láminas de capa de barrera como, por ejemplo, termoplásticos o plásticos de barrera, particularmente por E/VAL (E/VOH, etileno-alcohol vinílico) y óxido de silicio (SiOx). Se usan preferiblemente tubos según la invención de polietileno, polipropileno o laminado, con especial preferencia de laminado o particularmente polipropileno.

Representan tubos de polipropileno esterilizables especiales, por ejemplo, tubos de PP/E/VAL/PP.

Los tubos se abren mediante clavija de destornillado, cierre a rosca o cierre de inserción con o sin membrana de sellado adicional, mediante membrana perforada que incluye mandril, por ejemplo, en la tapa, mediante precinto desprendible, por ejemplo, en forma de una lámina o mediante precinto rompible o desgarrable. Se prefiere abrir los tubos mediante atornillado o introducción de un mandril, que se encuentra por ejemplo en la tapa, en la membrana de sellado del tubo. La punta de administración debería presentar también en estado abierto una longitud conocida y estar redondeada en el extremo anterior para evitar lesiones.

La Fig. 1 muestra, por ejemplo, un tubo adecuado como envase monodosis según la invención.

Las formulaciones descritas envasadas en envases monodosis son especialmente bien adecuadas para el tratamiento higiénico de otitis externa en perros y gatos. Ha de destacarse especialmente que la formulación puede extraerse bien de forma reproducible. En el caso de utilizar agente espesante

en las formulaciones de suspensión, puede reducirse generalmente la sedimentación de los componentes suspendidos. Son especialmente ventajosas formulaciones tixotrópicas ya que, después de agitar los envases monodosis, la formulación, incluso a concentraciones bajas de principio activo, se extrae de forma especialmente bien reproducible, la formulación se administra fácil e higiénicamente al oído del animal por la tixotropía y el envase monodosis -y, sin embargo, no puede, por ejemplo, deslizarse fuera por la agitación habitual de la cabeza. Es igualmente deseable un buen comportamiento de extensión de la formulación, ya que la formulación debe repartirse bien en el conducto auditivo después de la administración.

Las formulaciones se preparan dispersando el principio activo o coadyuvante a disolver o suspender en la base. Dado el caso, se utiliza para la dispersión un agitador o preferiblemente un homogeneizador u homogeneizador de alta presión. El orden de adición de los componentes individuales puede variar según la formulación. Después de dispersar todos los componentes de formulación, se almacena provisionalmente la formulación lista o se envasa directamente en los envases monodosis, que a continuación se cierran.

Los medicamentos según la invención son adecuados en general para aplicación en hombres y animales. Se prefieren utilizar en la tenencia y cría de animales útiles, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas, a saber, particularmente en mamíferos.

A los animales útiles y de cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, asnos, conejos, gamos, renos, animales de peletería como, por ejemplo, visones, chinchillas,

mapaches, así como aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y avestruces. Son ejemplos de animales útiles preferidos vacas, ovejas, cerdos y gallinas.

Pertenecen a los animales de laboratorio y ensayo perros, gatos, conejos y roedores como ratones, ratas, conejillos de indias y hámsteres dorados.

Pertenecen a las mascotas perros, gatos, caballos, conejos, roedores como hámsteres dorados, conejillos de indias, ratones y además reptiles, anfibios y aves para tenencia doméstica y en zoológico.

Se utilizan preferiblemente medicamentos según la indicación en mascotas, a saber, particularmente en perros y gatos.

La aplicación puede realizarse tanto profiláctica como terapéuticamente.

Las formulaciones aquí descritas se proporcionan para administración local en los conductos auditivos. Sin embargo, son posibles en principio otras zonas de aplicación como, por ejemplo, administración dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal.

Ejemplos

Los datos porcentuales para las formulaciones descritas se dan en peso por volumen (gramo de sustancia referida por 100 ml de formulación lista).

Como triglicéridos de cadena media, van a usarse los triglicéridos de éster del ácido caprílico/cáprico, por ejemplo, Miglyol® 812 de la compañía Sasol/Witten (por ejemplo, usado en los ejemplos 3 y 6).

Ejemplo 1

0,15% de pradofloxacino

0,05% de 17-valerato de betametasona

0,5% de bifonazol

2,0% de dióxido de silicio altamente dispersado

hasta 100% de octanoato y decanoato de propilenglicol

Se suspenden 0,5 g de valerato de betametasona con 1,5 g de pradoxifloxacino, 5 g de bifonazol en 973 g de octanoato y decanoato de propilenglicol y después se mezcla con 20 g de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador durante 10 min.

Ejemplo 2

10 0,5% de enrofloxacin

0,1% de triamcinolona acetónido

1,0% de clotrimazol

1,6% de dióxido de silicio altamente dispersado

hasta 100% de triglicéridos de cadena media

15 Se suspenden 10 g de enrofloxacin con 2 g de triamcinolona acetónido, 20 g de clotrimazol en 1.932 g de triglicérido de cadena media y después se mezcla con 36 g de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

Ejemplo 3

20 0,3% de pradoxifloxacino (trihidratado)

0,1% de 21-acetato de dexametasona

1,0% de clotrimazol

1,8% de dióxido de silicio altamente dispersado

hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

25 Se suspenden 5 g de clotrimazol así como 0,5 g de acetato de

59

dexametasona con 1,5 g de pradofloxacino (calculado sin el agua de hidratación) en 484 g de MCT y después se mezcla con 9 g de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la dispersión durante 10 min.

5 Ejemplo 4

- 0,3% de pradofloxacino,
- 0,1% de 21-acetato de dexametasona,
- 1,0% de clotrimazol,
- 0,8% de hidroxietilcelulosa,
- 20% de ácido láctico,
- 19% de isopropanol,
- 1,6% de alcohol bencílico,
- hasta 100% de propilenglicol.

Se mezclan en 500 g de propilenglicol, 200 g de isopropanol y 16 g de alcohol bencílico. Se suspenden en ello 1 g de acetato de dexametasona, 3 g de pradofloxacino y 10 g de clotrimazol y después se mezcla con 200 g de ácido láctico. Se introducen con agitación 8 g de hidroxietilcelulosa y se ajustan al peso final con 62 g de propilenglicol. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

20 Ejemplo 5

- 0,15% de marbofloxacino
- 0,05% de triamcinolona acetónido
- 0,5% de bifonazol
- 0,05% de galato de propilo
- 1,7% de dióxido de silicio altamente dispersado

hasta 100% de octanoato y decanoato de propilenglicol.

Se suspenden 0,15 g de galato de propilo en 1.427,85 g de octanoato y decanoato de propilenglicol. Se suspenden en esta dispersión 1,5 g de triamcinolona acetónido, 15 g de bifonazol, así como 4,5 g de marbofloxacino y después se mezcla con 51 g de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

Ejemplo 6

- 0,3% de pradofloxacino (trihidratado)
- 10 0,03% de 21-acetato de dexametasona
- 1,0% de clotrimazol
- 1,8% de dióxido de silicio altamente dispersado
- hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

Se suspenden 3 g de pradofloxacino (calculado sin agua de hidratación) con 0,3 g de acetato de dexametasona y 10 g de clotrimazol en 968,7 g de triglicéridos de cadena media y después se mezcla con 18 g de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

Ejemplo 7

- 20 0,3% de pradofloxacino
- 0,03% de 21-acetato de dexametasona
- 1,0% de clotrimazol
- 0,1% de galato de propilo
- 2,3% de dióxido de silicio altamente dispersado
- 25 1,0% de vitamina E

hasta 100% de aceite de sésamo.

Se dispersa 1 g de galato de propilo en 952,7 g de aceite de sésamo y después se suspenden 0,3 g de acetato de dexametasona, 10 g de clotrimazol, así como 3 g de pradofloxacino. Se suplementa esto con 10 g de vitamina E, 18 g y 23 g de dióxido silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

Ejemplo 8 .

- 0,5% de enrofloxacino
- 0,1% de 21-acetato de dexametasona
- 10 1,0% de bifonazol
- 2% de n-butanol
- 1,9% de dióxido de silicio altamente dispersado
- hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

Se mezclan 0,5 g de n-butanol en 241 g de triglicéridos de cadena media. Se dispersan en esto 0,25 g de acetato de dexametasona, 1,25 g de enrofloxacino y 2,5 g de bifonazol y a continuación se mezcla la preparación con 4,5 g de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

Ejemplo 9

- 20 0,3% de pradofloxacino
- 0,1% de 17-valerato de betametasona
- 1,0% de clotrimazol
- 0,01% de BHT
- 2,0% de dióxido de silicio hidrófobo altamente dispersado
- 25 hasta 100% de aceite de yoyoba.

Se suspende 1 g de BHT en 9,7 kg de aceite de yoyoba, y se suspende en esto 10 g de valerato de betametasona, 30 g de pradofloxacino, 180 g de dióxido de silicio altamente dispersado y 100 g de clotrimazol. A continuación, se homogeneiza con un homogeneizador la suspensión durante 10 min.

5 Ejemplo 10

0,114% de pradofloxacino trihidratado

0,05% de 21-acetato de dexametasona

0,5% de clotrimazol

0,1% de ácido sórbico

10 1,8% de dióxido de silicio altamente dispersado
hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

Se disuelven 0,1 kg de ácido sórbico, 0,5 kg de clotrimazol y 0,05 kg de 21-acetato de dexametasona en 92,8 kg de triglicéridos de cadena media. Se dispersan en esta solución 0,114 g de pradofloxacino trihidratado y 1,8 kg de dióxido de silicio altamente dispersado. A continuación, se homogeneiza la suspensión con un homogeneizador durante 10 min.

Ejemplo 11

0,114% de pradofloxacino trihidratado

0,05% de 21-acetato de dexametasona

20 0,5% de clotrimazol

0,1% de ácido sórbico

1,7% de dióxido de silicio altamente dispersado

hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

Se disuelven 0,1 kg de ácido sórbico, 0,5 kg de clotrimazol y 0,05 kg de 21-acetato de dexametasona en 70 kg de triglicéridos de cadena media. Se

25

dispersan en esta solución 0,114 kg de pradofloxacino trihidratado y 1,7 kg de dióxido de silicio altamente dispersado y se suplementa con los triglicéridos de cadena media restantes (22,9 kg). A continuación, se homogeneiza la suspensión con un homogeneizador durante aprox. 10 min.

5 Ejemplo 12

0,114% de pradofloxacino trihidratado

0,05% de 21-acetato de dexametasona

0,5% de clotrimazol

0,1% de ácido sórbico

- 10 3,6% de dióxido de silicio metilado (Aerosil® R 972 sílice pirógena hidrofobizada con dimetildiclorosilano de la compañía Degussa)
hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

Se disuelven 0,1 kg de ácido sórbico, 0,5 kg de clotrimazol y 0,05 kg de 21-acetato de dexametasona en 95,64 kg de triglicéridos de cadena media. Se
15 dispersan en esta solución 0,114 kg de pradofloxacino trihidratado y 3,6 kg de dióxido de silicio hidrófobo. A continuación, se homogeneiza la suspensión con un homogeneizador durante aprox. 10 min.

Ejemplo 13

0,114% de pradofloxacino trihidratado

- 20 0,05% de 21-acetato de dexametasona

0,5% de clotrimazol

0,1% de ácido sórbico

2,7% de dióxido de silicio metilado (Aerosil® R 974, sílice pirógena hidrofobizada con dimetildiclorosilano de la compañía Degussa)

- 25 hasta 100% de triglicéridos de cadena media.

Se disuelven 0,1 kg de ácido sórbico, 0,5 kg de clotrimazol y 0,05 kg de 21-acetato de dexametasona en 96,66 kg de triglicéridos de cadena media. Se dispersan en esta solución 0,114 kg de pradofloxacin trihidratado y 2,7 kg de dióxido de silicio hidrófobo. A continuación, se homogeneiza la suspensión con un homogeneizador durante aprox. 10 min.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento para el tratamiento de enfermedades del oído en hombres o animales, que contiene:
 - (a) . un agente antiinfeccioso,
 - (b) en una base líquidaenvasado en un medio de envasado primario para una sola
10 administración.
2. Medicamento según la reivindicación 1 que contiene una fluoroquinolona.
- 15 3. Medicamento según la reivindicación 2 que contiene enrofloxacin.
4. Medicamento según la reivindicación 2 que contiene pradofloxacin.
5. Medicamento según la reivindicación 2 que contiene marbofloxacin.
- 20 6. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes que contiene adicionalmente una sustancia activa antiinfecciosa adicional como plata coloidal, nitrato de plata o sulfadiazina de plata.
- 25 7. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes que

contiene adicionalmente un agente antimicótico.

8. Medicamento según la reivindicación 7 que contiene clotrimazol, micónazol o bifonazol.

5

9. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes que contiene adicionalmente un corticoide.

10. Medicamento según la reivindicación 9 que contiene dexametasona, betametasona o triamcinolona (o sus derivados).

11. Medicamento según la reivindicación 10 que contiene 21-acetato de dexametasona.

15 12. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el contenido del medio de envasado primario presenta propiedades tixotrópicas.

20 13. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el contenido del medio de envasado primario presenta una base líquida oleosa.

14. Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el contenido del medio de envasado primario es una suspensión.

25 15. Formulación de medicamento que contiene:

- (i) 0,001 a 6% en peso de un agente antiinfeccioso,
- (ii) 0,01 a 10% en peso de un agente antimicótico,
- (iii) 0,001 a 2% en peso de un corticoide,
- (iv) 99,9 a 72% en peso de una base líquida.

5

16. Formulación de medicamento según la reivindicación 15 que contiene como corticoide un éster de corticoide.

17. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones 15 ó 16,
10 caracterizada por una base líquida oleosa. •

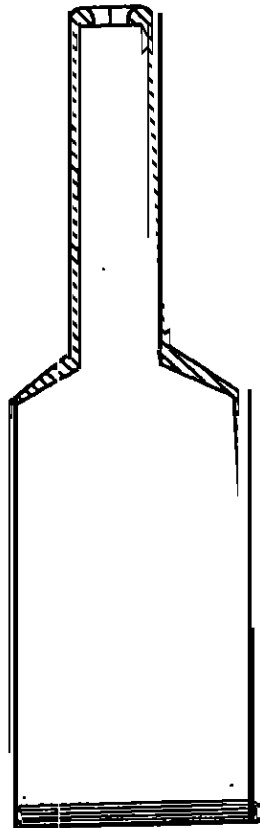
18. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones 15 a 17 que contiene un ácido.

15 19. Formulación de medicamento según la reivindicación 18 que contiene un ácido orgánico, particularmente ácido sórbico, ácido esteárico y ácido propiónico.

20. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones 18 ó 19
20 que contiene hasta 30% en peso de ácido.

21. Formulación de medicamento según una de las reivindicaciones 18 a 20 que contiene 0,05 a 2% en peso de ácido.

- 1 / 1 -

Fig.1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/012978

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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, vol. 4, no. 1, 1992, pages 35-42, XP002249867 ISSN: 1100-1801 Seite 41, Absatz "Stability of the amino acid esters Is and It"	11,16, 18-21
X	US 4 835 142 A (SUZUKI ET AL) 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application Beispiel 6-11, 15-18	11,16, 18-21
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 October 1986 (1986-10-15), "Steroid-containing ointments" XP002367668 retrieved from STN Database accession no. 105:178480 abstract -& JP 61 167614 A (MITSUBISHI YUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.; JAPAN) 29 July 1986 (1986-07-29)	11,16, 18-21 e
X	EP 0 733 357 A (DOMPE S.P.A) 25 September 1996 (1996-09-25) Seite 2, Zeile 22-26, 52-56; Seite 3, Zeile 15-17	12-14
P,X	WO 2005/077360 A (FAIRFIELD CLINICAL TRIALS, LLC; LANE, EDWARD, M) 25 August 2005 (2005-08-25) [0012], [0017]	1-10,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1228784	A	07-08-2002	CA 2370323 A1 ES 2171147 A1 US 2003068294 A1	06-08-2002 16-08-2002 10-04-2003
WO 2004050021	A	17-06-2004	AU 2003298712 A1 CA 2505298 A1 EP 1569618 A2 US 2004101560 A1	23-06-2004 17-06-2004 07-09-2005 27-05-2004
EP 1384478	A	28-01-2004	NONE	
US 4835142	A	30-05-1989	JP 1625506 C JP 2051528 B JP 60032714 A	18-11-1991 07-11-1990 19-02-1985
JP 61167614	A	29-07-1986	NONE	
EP 0733357	A	25-09-1996	AT 219930 T CA 2171999 A1 DE 69622068 D1 DE 69622068 T2 DK 733357 T3 ES 2179133 T3 HK 1012566 A1 IT MI950568 A1 JP 8325164 A PT 733357 T US 5858330 A	15-07-2002 23-09-1996 08-08-2002 20-01-2003 28-10-2002 16-01-2003 24-01-2003 23-09-1996 10-12-1996 29-11-2002 12-01-1999
WO 2005077360	A	25-08-2005	NONE	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 102004059220.9 102005055385.0	(32) Fecha 09/12/2004 17/11/2005	(33) País DE DE
		(72) Inventor(es) IRIS HEEP Y OTROS .	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09/07/2007		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/06/2006
	Fecha de presentación de la solicitud: 03/12/2005		N° publicación: WO 2006/061156 A3
	No. de solicitud PCT/EP2005/012978		
(54) Titulo: MEDICAMENTO PARA ADMINISTRACION HIGIENICA EN EL OIDO.			

Reivindicación(es):

- Un medicamento para el tratamiento de enfermedades del oído en hombres o animales, que contiene:
 - un agente antiinfeccioso,
 - en una base líquidaenvasado en un medio de envasado primario para una sola administración.
- Medicamento según la reivindicación 1 que contiene una fluoroquinolona.
- Medicamento según la reivindicación 2 que contiene enrofloxacino.
- Medicamento según la reivindicación 2 que contiene pradofloxacino.
- Medicamento según la reivindicación 2 que contiene marbofloxacino.
- Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes que contiene

- adicionalmente una sustancia activa antiinfecciosa adicional como plata coloidal, nitrato de plata o sulfadiazina de plata.
- Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes que contiene adicionalmente un agente antimicótico.
 - Medicamento según la reivindicación 7 que contiene clotrimazol, miconazol o bifonazol.
 - Medicamento según una de las reivindicaciones precedentes que contiene adicionalmente un corticoide.
 - Medicamento según la reivindicación 9 que contiene dexametasona, betametasona o triamcinolona (o sus derivados).
 - Medicamento según la reivindicación 10 que contiene 21-acetato de dexametasona.

52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058589-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 16:16:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 42,924
FECHA : MAYO 29 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800356	29/05/2007	31,949,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____ COLO 14033 841 043 8



No. 07-058589- -00000-0000

Fecha: 2007-08-08 16:16:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

74

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	7 58589
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/012978
	Fecha inicio fase nacional	09/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10964

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENIA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 07 SET. 2007
adpall

QD

1341

