

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 812**

51 Int. Cl.:

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2005 E 05766244 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1781256**

54 Título: **Composiciones en gel de fofolípido para la administración de fármacos y métodos de tratar estados usando las mismas**

30 Prioridad:

24.06.2004 US 874532

23.12.2004 US 19218

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

14.06.2013

73 Titular/es:

IDEXX LABORATORIES, INC. (100.0%)

ONE IDEXX DRIVE

WESTBROOK, MAINE 04092, US

72 Inventor/es:

MURTHY, YERRAMILLI, V., S., N.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 407 812 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones en gel de fosfolípido para la administración de fármacos y métodos de tratar estados usando las mismas

5

1. Antecedentes de la invención**1.1 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de un gel para liberación controlada o sostenida de un agente farmacéuticamente activo y a métodos para tratar o prevenir un estado en un animal mediante la administración a un animal que lo necesita de las composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para aplicaciones orales, tópicas, óticas y oftálmicas. Un tipo particular de estado para el que son útiles las composiciones farmacéuticas es una infección microbiana, por ejemplo, de la piel, el oído o los ojos, especialmente para aplicaciones veterinarias.

15

1.2 Descripción de la técnica relacionada

A menudo es deseable administrar fármacos usando formulaciones de liberación controlada o sostenida que pueden mantener al menos un nivel terapéutico mínimo, por ejemplo, un nivel en sangre, del fármaco a lo largo de periodos de tiempo prolongados. Estas formulaciones de liberación controlada o sostenida reducen la frecuencia de dosificación, para una conveniencia y conformidad adecuadas, y también reducen la gravedad y la frecuencia de los efectos secundarios. Por ejemplo, manteniendo niveles en sangre sustancialmente constantes y evitando fluctuaciones en los niveles en sangre del fármaco, tal como se asocia con las formulaciones de liberación inmediata convencionales que se administran varias veces al día, las formulaciones de liberación controlada o sostenida pueden proporcionar un mejor perfil terapéutico que el que puede obtenerse con las formulaciones de liberación inmediata convencionales.

20

25

Los métodos conocidos para la liberación de fármacos controlada o sostenida incluyen dispositivos implantados, tales como bombas osmóticas y fármaco dispersado en una matriz polimérica biocompatible, que puede implantarse, administrarse por vía oral o inyectarse. Los ejemplos de polímeros biocompatibles usados en tales aplicaciones incluyen poli(ácido láctico) y poli(ácido láctico-co-ácido glicólico). El polímero normalmente experimenta hidrólisis baja *in vivo* para liberar de manera continua el fármaco atrapado a lo largo del tiempo. Los productos de la degradación del polímero no son tóxicos y se absorben o metabolizan por el organismo. Por ejemplo, cuando el polímero biocompatible es poli(ácido láctico) o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), los productos de degradación son los ácidos originales, ácido láctico y ácido glicólico, que se absorben por el organismo.

30

35

La patente estadounidense n.º 5.110.809 concedida a Wang *et al.* da a conocer formulaciones en gel anhidras estables para uso antifúngico tópico que contienen imidazol, un esteroide, un sistema codisolvente que comprende alcoholes monohidroxilados y dihidroxilados, y un gelificante de hidroxialquilcelulosa.

40

La publicación internacional n.º WO 00/09117 da a conocer composiciones farmacéuticas tópicas que contienen nimesulfuro, un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene escasa solubilidad en agua.

La patente estadounidense n.º 6.214.339 concedida a Pellico da a conocer un tratamiento para la otitis externa en gatos y perros que comprende administrar una composición terapéutica bienzimática, sustancialmente no acuosa, en un portador líquido o fluido en gel. Una composición ilustrativa contiene glucosa, glucosas oxidadas, yoduro de potasio y lactoperoxidasa en una mezcla fluida de glicerol y propilenglicol.

45

La patente eurasiática n.º EA 0002978 B1 reivindica en la reivindicación independiente principal un procedimiento para preparar una suspensión de fosfolípido.

50

La solicitud de patente estadounidense n.º US 2004/0220264 da a conocer composiciones, métodos de obtener las composiciones y usos de las composiciones que incluyen un complejo molecular entre un fármaco farmacéutico ácido y una sustancia funcional. La sustancia funcional puede ser un aminoácido alcalino, una amida de aminoácido, un éster de aminoácido o un aminoácido relacionado. Las composiciones son útiles supuestamente para administrar el fármaco al tejido cutáneo.

55

La solicitud de patente estadounidense n.º US 2004/0197408 da a conocer formulaciones de un copolímero de dibloque que tiene un bloque hidrófobo y un bloque hidrófilo, un aditivo seleccionado de un aminoácido y un oligopéptido. Las formulaciones, cuando se mezclan con agua, forman vehículos de administración de fármaco en forma micelar.

60

Sigue habiendo una necesidad en la técnica, sin embargo, de composiciones farmacéuticas que contienen fármaco, especialmente composiciones farmacéuticas que contienen fármaco adecuadas para aplicaciones orales, tópicas,

65

ópticas y oftálmicas, que proporcionen liberación controlada y/o sostenida del fármaco contenido en ellas.

La mención a cualquier referencia en la sección 1 de esta solicitud no debe interpretarse como que tal referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

5

2. Sumario de la invención

Éstas y otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir del resto de la descripción, en particular la descripción detallada siguiente de las realizaciones preferidas, que ilustran todas ellas a modo de ejemplo los principios de la invención.

10

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan liberación sostenida o controlada de un compuesto farmacéuticamente activo.

15 En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden (i) un fosfolípido o esfingomielina; (ii) un disolvente orgánico aprótico polar; (iii) un disolvente orgánico prótico polar; y (iv) un agente farmacéuticamente activo, estando la composición farmacéutica en forma de un gel.

20 En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden (i) un fosfolípido o esfingomielina, (ii) un disolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y glicerol formal sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y (iii) un agente farmacéuticamente activo, estando la composición farmacéutica en forma de un gel. En una realización, el disolvente es glicerol formal sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos. En una realización, el disolvente es propilenglicol sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos.

25

La invención se refiere además a un método de tratar un estado en un animal que comprende administrar a un animal que lo necesita una composición farmacéutica de la invención.

3. Breve descripción de los dibujos

30

No aplicable.

4. Descripción detallada de la invención

35 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para liberación controlada o sostenida de un agente farmacéuticamente activo. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden (i) un fosfolípido o esfingomielina, (ii) un primer disolvente orgánico, (iii) un segundo disolvente orgánico y (iv) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo en cantidades relativas suficientes para producir la formación de un gel.

40

En otra realización, las composiciones farmacéuticas comprenden (i) un fosfolípido o esfingomielina, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y glicerol formal sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y (iii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo en cantidades relativas suficientes para producir la formación de un gel.

45

La invención se refiere además a un método de tratar o prevenir un estado en un animal. El método comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo mediante administración por vía oral, tópica, ótica y/u oftálmica una composición farmacéutica de la invención.

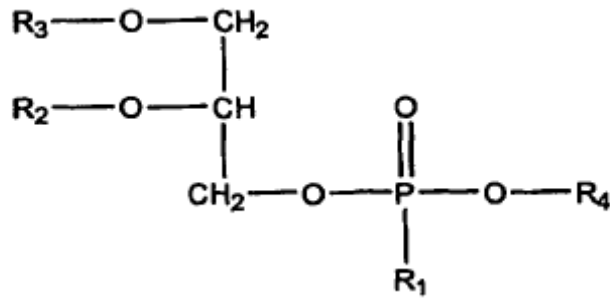
4.1 Definiciones

50

Tal como se usa en el presente documento, el término "gel" significa un material que tiene una viscosidad promedio de al menos aproximadamente 1.000 centipoises ("cP"), preferiblemente de al menos aproximadamente 2.000 cP, más preferiblemente de al menos aproximadamente 5.000 cP, incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente 7.500 cP, y lo más preferiblemente de al menos aproximadamente 10.000 cP, pero menos de aproximadamente 100.000 cP, preferiblemente menos de aproximadamente 75.000 cP a 20°C. Normalmente, un gel muestra interacción quiescente y/o dinámica entre sus componentes, por ejemplo, en la forma de complejos de asociación, que son generalmente reversibles mediante la aplicación de fuerza (por ejemplo, cizalladura) y/o temperatura para lograr el flujo.

60

Tal como se usa en el presente documento, el término "fosfolípido" significa un compuesto que tiene la fórmula general:



en la que

5 R₁ es -OH u -O⁻;

R₂ es:

(i) -H, o

10

(ii) un grupo acilo C₂-C₃₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado;

R₃ es:

15

(i) -H,

(ii) un grupo acilo C₂-C₃₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado; o

20

(iii) -C=C-R₉ en la que R₉ es un grupo hidrocarbonado, C₁-C₂₂, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen nitrógeno;

y al menos uno de R₂ o R₃ no es -H;

R₄ es:

25

(i) -H;

(ii) -(CH₂)_n-R₅,

30

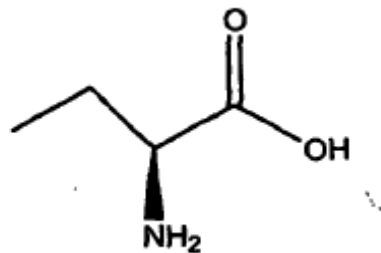
en la que R₅ es -N(R₆)(R₇) o -N⁺(R₆)(R₇)(R₈),

R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente -H, grupo alquilo C₁-C₃, o R₆ y R₇ se conectan para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con el nitrógeno, y

35

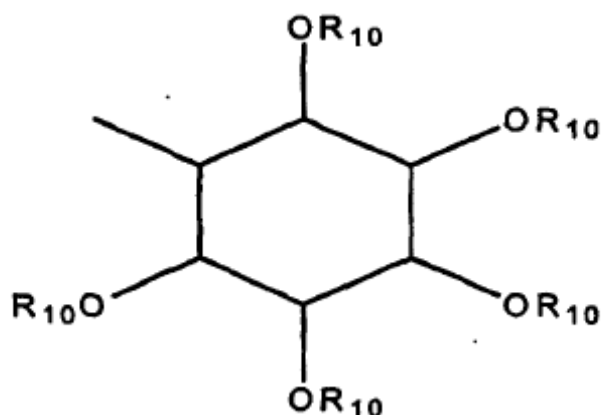
n es un número entero que oscila entre 1 y 4, preferiblemente 2;

(iii)



40

(iv)

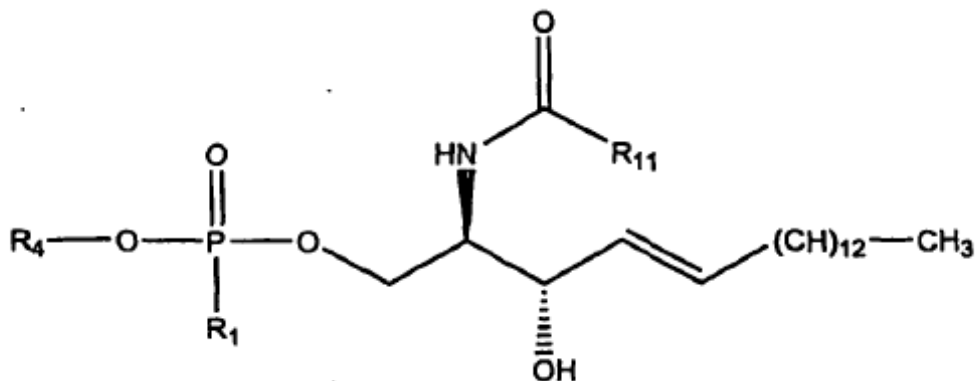


en la que cada R_{10} es independientemente -H o $-P(O)(OH)_2$; o

5 (v) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$.

Tal como se usa en el presente documento, el término “grupo acilo $\text{C}_2\text{-C}_{36}$, saturado o insaturado, lineal o ramificado” significa un grupo de fórmula $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$, en la que R es un grupo hidrocarbonado $\text{C}_2\text{-C}_{35}$ que puede ser saturado o insaturado, lineal o ramificado.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “esfingomielina” significa un compuesto que tiene la fórmula general:



15 en la que

R_1 es $-\text{OH}$ u $-\text{O}^-$;

20 R_4 es:

(i) $-\text{H}$; o

(ii) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_5$,

25 en la que R_5 es $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ o $-\text{N}^+(\text{R}_6)(\text{R}_7)(\text{R}_8)$,

R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, o R_6 y R_7 se conectan para formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros con el nitrógeno,

30 y

n es un número entero que oscila entre 1 y 4, preferiblemente 2; y

35 R_{11} es un grupo hidrocarbonado, $\text{C}_1\text{-C}_{22}$, saturado o insaturado, lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos que contienen nitrógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término “ácido graso” significa un ácido carboxílico de fórmula R-C(O)OH, en la que R es un grupo hidrocarbonado C₆-C₂₂, lineal o ramificado, saturado o insaturado. Los ácidos grasos representativos incluyen, pero no se limitan a, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido palmítico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linoléico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “disolvente orgánico” significa cualquier compuesto orgánico, o una mezcla de compuestos orgánicos, que es un fluido a o por encima de aproximadamente 20°C, preferiblemente a o por encima de aproximadamente 10°C, más preferiblemente a o por encima de aproximadamente 0°C, lo más preferiblemente a o por encima de aproximadamente -10°C. Los disolventes orgánicos típicos tienen un peso molecular de no más de aproximadamente 500 g/mol y preferiblemente de no más de 100 g/mol. Cuando se administran disolventes orgánicos a un animal, se prefiere que los disolventes orgánicos sean compuestos que no induzcan significativamente efectos secundarios indebidos tales como toxicidad excesiva, irritación o respuesta alérgica acorde con una razón de beneficio/riesgo razonable (es decir, “disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables”).

Tal como se usa en el presente documento, el término “disolvente orgánico aprótico polar” significa un disolvente orgánico que tiene una constante dieléctrica mayor que aproximadamente 20, preferiblemente mayor que aproximadamente 30 y más preferiblemente mayor que aproximadamente 50, y no incluye un grupo funcional OH.

Tal como se usa en el presente documento, el término “disolvente orgánico prótico polar” significa un disolvente orgánico que tiene una constante dieléctrica mayor que aproximadamente 20, preferiblemente mayor que aproximadamente 30 y más preferiblemente mayor que aproximadamente 50, e incluye un grupo funcional -OH.

Tal como se usa en el presente documento, el término “agente farmacéuticamente activo” significa un compuesto que produce un efecto farmacológico en un animal. Normalmente, el efecto farmacológico es tratar o prevenir un estado en un animal. Un agente farmacéuticamente activo puede incluir ventajosamente un fármaco en su forma biológicamente activa, un profármaco en una forma tal que el fármaco biológicamente activo se crea *in vivo* en el animal, un metabolito de fármaco o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un fármaco biológicamente activo.

El término “animal”, tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, seres humanos, cánidos, felinos, equinos, bovinos, ovinos, porcinos, anfibios, reptiles y aves. Los animales representativos incluyen, pero no se limitan a, una vaca, un caballo, una oveja, un cerdo, un ungulado, un chimpancé, un mono, un babuino, un pollo, un pavo, un ratón, un conejo, una rata, una cobaya, un perro, un gato y un ser humano. En una realización, el animal es un mamífero. En una realización, el animal es un ser humano. En una realización, el animal es un cánido, un felino, un equino, un bovino, un ovino o un porcino.

El término “estado”, tal como se usa en el presente documento, significa una interrupción, cese o trastorno de una función, sistema u órgano corporal e incluye enfermedades, defectos o trastornos. Los estados representativos incluyen, pero no se limitan a, infecciones tales como infecciones bacteriana, virales, fúngicas, por levaduras y parasíticas; enfermedades tales como cáncer; inflamación; diabetes; e insuficiencia orgánica.

Los términos “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usan en el presente documento, significan una cantidad suficiente para tratar o prevenir un estado en un animal.

Los términos “tratar”, “tratamiento de”, y similares, incluyen la mejora o el cese de un estado especificado.

Los términos “prevenir”, “prevención de”, y similares, incluyen evitar la aparición de un estado.

El término “sal farmacéuticamente aceptable,” tal como se usa en el presente documento, es una sal formada a partir de un ácido y un grupo de nitrógeno básico de un agente farmacéuticamente activo. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan, a sulfato; citrato, acetato; oxalato; cloruro, bromuro, yoduro, nitrato; bisulfato; fosfato; fosfato ácido; isonicotinato; lactato; salicilato; citrato ácido; tartrato; oleato; tanato; pantotenano; bitartrato; ascorbato; succinato; maleato; gentisinato; fumarato; gluconato; glucuronato; sacarato; formiato; benzoato; glutamato; metanosulfonato; etanosulfonato; bencenosulfonato; p-toluenosulfonato; pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)); y sales de ácidos grasos tales como sales de caproato, laurato, miristato, palmitato, estearato, oleato, linoleato y linolenato. El término “sal farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una sal preparada a partir de un agente farmacéuticamente activo que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico; y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono, di o trialkilaminas no sustituidas o hidroxisustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(2-hidroxi alquil inferior-aminas),

tal como mono, bis o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-dialquil inferior-N-(hidroxi alquil inferior)-amines, tales como N,N,-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

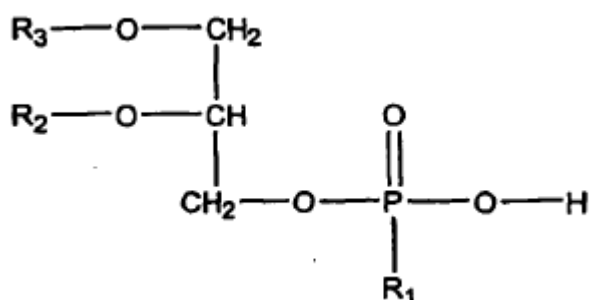
5 El término "sustancialmente libre de", tal como se usa en el presente documento, significa menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, preferiblemente menos de aproximadamente el 2 por ciento en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso y lo más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,2 por ciento en peso. Por ejemplo, la expresión "propilenglicol (o glicerol formal) sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos" significa que la cantidad de otros disolventes orgánicos en el propilenglicol (o glicerol formal) es de menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, preferiblemente menos de aproximadamente el 2 por ciento en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,2 por ciento en peso de la cantidad combinada del propilenglicol (o glicerol formal) y los otros disolventes orgánicos.

4.2 El fosfolípido

Puede usarse cualquier fosfolípido farmacéuticamente aceptable en las composiciones farmacéuticas de la invención.

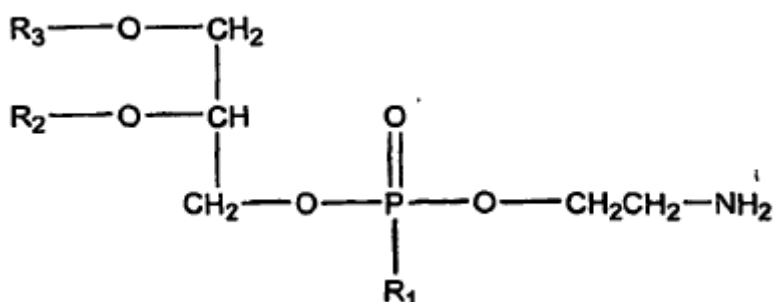
Los fosfolípidos representativos, farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a:

ácidos fosfatídicos de fórmula general:



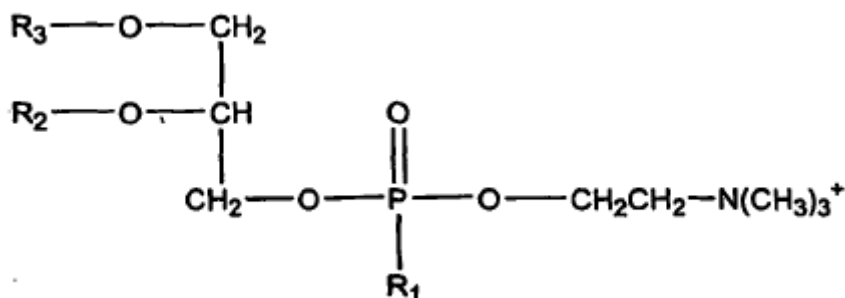
en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente. Los ácidos fosfatídicos adecuados para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los 1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-fosfatos y los 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfatos disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

fosfatidiletanolaminas de fórmula general



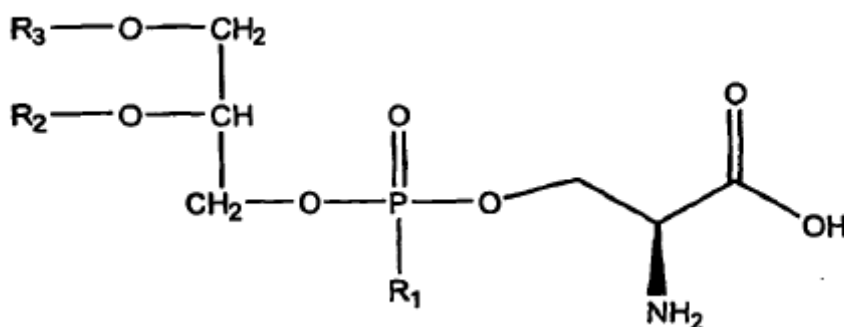
35 en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente. Fosfatidiletanolaminas adecuadas para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, las 1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas y las 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

40 fosfatidilcolinas de fórmula general



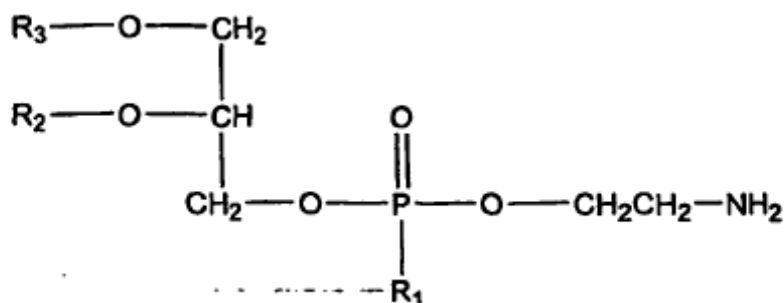
5 en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se definieron anteriormente. Fosfatidilcolinas adecuadas para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, las 1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-fosfocolinas, las 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas (serie saturada) y las 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas (serie insaturada), disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL y Phospholipon® 50PG, Phospholipon® 53MCT, Phospholipon® 75SA, Phospholipon® 80, Phospholipon® 90NG, Phospholipon® 90H y Phospholipon® 100H, disponibles comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania. En una realización, el fosfolípido es Phospholipon® 90H.

10 fosfatidilserinas de fórmula general



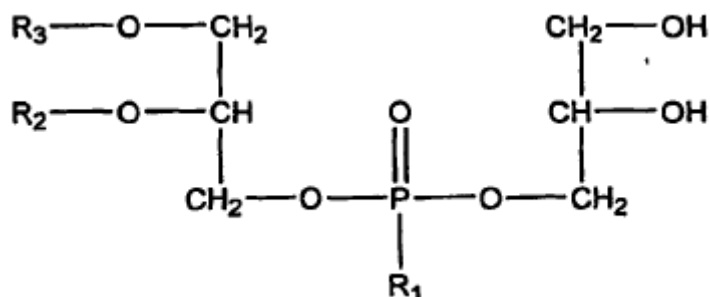
15 en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se definieron anteriormente. Fosfatidilserinas adecuadas para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, la(s)1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-[fosfo-L-serina]s y la(s) 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-[fosfo-L-serina]s disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

20 plasmalógenos de fórmula general



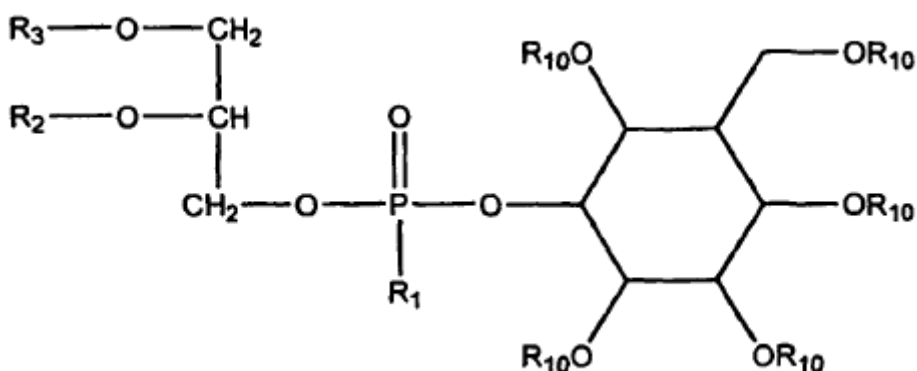
25 en la que R_1 y R_2 son tal como se definieron anteriormente y R_3 es $-\text{C}=\text{C}-\text{R}_9$, en la que R_9 se definió anteriormente. Plasmalógenos adecuados para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, C16(Plasm)-12:0 NBD PC, C16(Plasm)-18:1 PC, C16(Plasm)-20:4 PC, C16(Plasm)-22:6 PC, C16(Plasm)-18:1 PC, C16(Plasm)-20:4 PE y C16(Plasm)-22:6 PE, disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

30 fosfatidilgliceroles de fórmula general



5 en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se definieron anteriormente. Fosfatidilgliceroles adecuados para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, el/los 1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)]es y el/los 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)]es, disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

10 fosfatidilinositoles de fórmula general



15 en la que R₁, R₂, R₃ y R₁₀ son tal como se definieron anteriormente. Fosfatidilinositoles adecuados para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, fosfatidilinositol, fosfatidilinositol-4-fosfato y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, disponibles comercialmente de Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

La cantidad de fosfolípido en la composición farmacéutica normalmente oscila entre aproximadamente el 0,1 por ciento y el 10 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

20 En una realización, la cantidad de fosfolípido en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 0,5 por ciento y el 7 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad de fosfolípido en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 1 por ciento y el 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

25 En una realización, la cantidad de fosfolípido en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 2 por ciento y el 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

30 En una realización, la cantidad de fosfolípido en la composición farmacéutica es mayor que aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad de fosfolípido en la composición farmacéutica es mayor que aproximadamente el 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

35 Normalmente, cuanto mayor es la concentración del fosfolípido en la composición farmacéutica, mayor es la viscosidad de la composición farmacéutica. Por consiguiente, es posible variar la viscosidad de la composición farmacéutica variando la cantidad del fosfolípido presente en la composición farmacéutica.

40 Un experto habitual en la técnica reconocerá, sin embargo, que la cantidad de fosfolípido presente en las composiciones farmacéuticas de la invención puede variar ampliamente dependiendo de los disolventes orgánicos

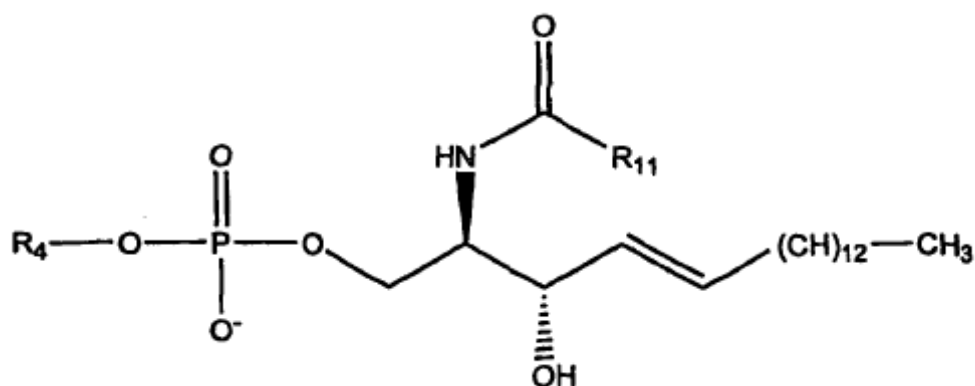
presentes, del agente farmacéuticamente activo presente y/o de otros componentes adicionales presentes en la composición farmacéutica.

Los fosfolípidos están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Métodos representativos para obtener fosfolípidos se describen en Sandra Pesch *et al.*, Properties of Unusual Phospholipids Bearing Acetylenic Fatty Acids, Tetrahedron, vol. 15, n.º 43, 14627-14634 (1997); Sepp D. Kohlwein, Phospholipid Synthesis, Sorting, Subcellular Traffic - The Yeast Approach, Trends in Cell Biology, vol. 6, 260-266 (1996), Serguei V. Vinogradov, Synthesis of Phospholipids - Oligodeoxyribonucleotide Conjugates, Tett. Lett., vol. 36, n.º 14, 2493-2496 (1995), y referencias citadas en los mismos.

4.3 La esfingomielina

Puede usarse cualquier esfingomielina farmacéuticamente aceptable en las composiciones farmacéuticas de la invención.

En una realización, la esfingomielina es



en la que R_{11} es un hidrocarburo C_1 - C_{24} lineal, saturado o insaturado y R_4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$. En otra realización, R_{11} es un hidrocarburo C_8 - C_{24} lineal, saturado o insaturado y R_4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$. En otra realización, R_{11} es un hidrocarburo C_{16} - C_{24} lineal, saturado o insaturado y R_4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$.

Las esfingomielinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, C2-esfingomielina, C6-esfingomielina, C18-esfingomielina, C6-NBD-esfingomielina y C12-NBD-esfingomielina, disponibles comercialmente de Avant Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

4.4 El agente farmacéuticamente activo

Puede usarse cualquier agente farmacéuticamente activo que sea compatible con el fosfolípido o la esfingomielina y el disolvente orgánico aprótico polar y el disolvente orgánico prótico polar o que sea compatible con el fosfolípido o la esfingomielina y el propilenglicol sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos o el glicerol formal sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos, en las composiciones farmacéuticas según la invención.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo está presente como una sal farmacéuticamente aceptable del agente farmacéuticamente activo.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es un zwitterión.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es un compuesto básico.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es un compuesto ácido.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo es un compuesto neutro.

La cantidad de agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas normalmente oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 30 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, el agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 25 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

- En una realización, el agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 5 En una realización, el agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 15 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- La cantidad de agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas normalmente oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 10 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 10 En una realización, el agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas oscila entre aproximadamente el 0,05 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- En una realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,05 hasta el 5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 15 En una realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,1 hasta el 3 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- En una realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,1 hasta el 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 20 En una realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,1 hasta el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 25 Un experto habitual en la técnica reconocerá, sin embargo, que la cantidad de agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas según la invención puede variar ampliamente dependiendo del agente farmacéuticamente activo y de otros componentes presentes en la composición farmacéutica.
- 30 Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos útiles en la composición y los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, agonistas α -adrenérgicos, agonistas β -adrenérgicos, bloqueantes α -adrenérgicos, bloqueantes β -adrenérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, anabolizantes, analgésicos (narcóticos y no narcóticos), andrógenos, anestésicos, anorexígenos, antihelmínticos (por ejemplo, anti-cestodos, nematodos, oncocercos, esquistosomas y similares), antialérgicos, antiamebianos, agentes antilevaduras, antiandrógenos, antianginales, antiarrítmicos, antiarterioscleróticos, antiartríticos, antibióticos y otros agentes antibacterianos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidiuréticos, antiestrógenos, antifúngicos, antiglaucomas, antigonadotropinas, agentes antigotosos, antihistamínicos, antihiperlipoproteínémicos, antihipertensores, agentes antihipertiroideos, agentes antihipertrofia, antihipotensores, agentes antihipotiroides, antiinflamatorios, antipalúdicos, antimicrobianos, agentes antiyaquecosos, agentes antieméticos, antineoplásicos, antioxidantes, agentes antiparasitarios, agentes antiparkinsonianos, agentes antifeocromocitoma, agentes antipneumocócicos, agentes antiproliferativos, antiprotozoarios (por ejemplo, *Leishmania*, *Trichomonas*, *Trypanosoma* y similares), agentes antipruríticos, agentes antipsoriásicos, agentes antipsicóticos, antipiréticos, antirreumáticos, agentes antirickettsia, agentes antiseborreicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, antitusivos, agentes antiulcerosos, agentes antiurólíticos, antitoxinas, antivirales, ansiolíticos, antagonistas de benzodiacepina, broncodilatadores, bloqueantes de canales de calcio, reguladores de calcio, cardiotónicos, agentes quelantes, agentes quimioterápicos, antagonistas de colecistocinina, agentes colelitólíticos, coleréticos, colinérgicos, inhibidores de colinesterasa, reactivadores de colinesterasa, estimulantes y agentes del sistema nervioso central, descongestionantes, diuréticos, agonistas de receptores de dopamina, fármacos para tratar o prevenir el dolor, ectoparasitocidas, enzimas, inductores de enzimas, estrógenos, inhibidores de la secreción gástrica, glucocorticoides, principios estimulantes de las gónadas, hormonas gonadotrópicas, hormonas de crecimiento, factores de liberación de hormona de crecimiento, estimulantes del crecimiento, hemolíticos, agonistas de heparina, hepatoprotectores, hipnóticos, reforzadores del sistema inmunitario, inmunomoduladores, inmunosupresores, hormonas estimulantes de la lactancia, agonistas estimulantes de LH-RH, lipotrópicos, supresores del lupus eritematoso, corticoides minerales, mióticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, mucolíticos, relajantes musculares, antagonistas de narcóticos, neuroprotectores, neotrópicos, hormonas ováricas, oxitócicos, inhibidores de pepsina, estimulantes peristálticos, progestágenos, inhibidores de prolactina, prostaglandinas, análogos de prostaglandina, inhibidores de proteasa, estimulantes respiratorios, agentes esclerosantes, sedantes, esteroides, trombolíticos, hormonas tirotrópicas, potenciadores de la penetración transdérmica, uricosúricos, vasoconstrictores, vasodilatadores (por ejemplo, cerebrales, coronarios, periféricos y similares), vasoprotectores, vitaminas, extractos de fuentes de vitaminas, vulnerarios (incluyendo, pero sin limitarse a, los enumerados en la patente estadounidense n.º 5.719.197, cuya descripción completa se incorpora en el presente documento como referencia), y combinaciones de los mismos. Otros agentes farmacéuticamente activos adicional o alternativamente aceptables pueden encontrarse, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.221.383, cuya descripción completa se incorpora en el presente documento como referencia.
- 60 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antibacteriano.
- 65

- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antifúngico.
- 5 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antiparasitario.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antilevaduras.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antiviral.
- 10 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una hormona.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antiinflamatorio.
- 15 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un esteroide.
- Ejemplos de agentes antibacterianos útiles incluyen, pero no se limitan a, antibióticos β -lactámicos tales como penicilinas, amoxicilina, ampicilina y cefalosporinas; antibióticos macrólidos tales como oleandomicina y eritromicina; tetraciclinas tales como tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina; penicilina G procaínica; quinolonas tales como enrofloxacin, ácido nalidíxico y norfloxacin; sulfonamidas; cloranfenicol; florfenicol; tianfenicol, aminoglucósidos tales como tobramicina, estreptomycin, kanamicina, azitromycin y gentamicina; antibióticos nucleosídicos tales como polioxina B; actinorrodina; bacitracina; candidina A; ceftiofor; clindamicina; cicloheximida; cicloserina; fosfomicina; griseofulvina; metronidazol; monensina; novobiocina; rifampina; estreptotricina; tetranactina; tilmicosina; tilosina; actinomicina D; adriamicina; bleomicina B2; glicolípidos tales como moenomicina A; mitomicina C; nojirimicina; valinomicina; y vancomicina; (véase, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 644 y S. Birchard y R. Sherding, Saunders Manual of Small Animal Practice, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, pág. 739).
- 20 Los ejemplos de agentes antifúngicos útiles incluyen, pero no se limitan a, terbinafina, anfotericina B, ketoconazol, clotrimazol, miconazol, 5-fluorocitosina, enilconazol, itraconazol, tiabendazol y yoduros (véase, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 576 y S. Birchard y R. Sherding, Saunders Manual of Small Animal Practice, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, pág. 576).
- 30 Ejemplos de agentes antivirales útiles incluyen, pero no se limitan a, interferón (véase, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 646).
- 35 Ejemplos de agente antiparasitarios útiles incluyen, pero no se limitan a, benzimidazoles; tales como tiabendazol, fenbendazol, mebendazol, nitazoxanida (NTZ), oxfendazol, oxibendazol, albendazol, parbendazol y febantel; tetrahidropiridinas tales como tartrato de morantel/pamoato de pirantel; levamisol, organofosfatos tales como haloxón, cumafós, triclorfón y diclorvos; sales de piperazina; ivermectina; y fenotiazina (véase, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 1688).
- 40 Ejemplos de agentes antiinflamatorios útiles incluyen, pero no se limitan a, esteroides tales como betametasona; corticosteroides tales como dexametasona; antihistamínicos; y fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, flunixin meglumina, fenilbutazona, diclofenaco e ibuprofeno (véase, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 645).
- 45 Ejemplos de agentes antilevaduras útiles incluyen, pero no se limitan a, aminoglucósidos tales como tobramicina, estreptomycin, kanamicina y gentamicina.
- 50 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende gentamicina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende azitromicina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende tobramicina.
- 55 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende sal de ácido decanoico de tobramicina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende sal de ácido oleico de tobramicina.
- 60 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende sal de ácido acético de tobramicina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende terbinafina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende sal de ácido decanoico de terbinafina.
- 65

- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende sal de ácido oleico de terbinafina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende sal de ácido acético de terbinafina.
- 5 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende betametasona.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende florfenicol.
- 10 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende tianfenicol.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende clotrimazol.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende tilmicosina.
- 15 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende un compuesto de tetraciclina.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende ketoconazol.
- 20 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende diclofenaco.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende flunixinina.
- 25 En una realización, puede haber múltiples agentes farmacéuticamente activos en una única composición farmacéutica.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende la combinación de un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.
- 30 Los expertos en la técnica conocen las cantidades eficaces de estos agentes farmacéuticamente activos. Está completamente dentro del ámbito del experto en la técnica determinar el intervalo de cantidad eficaz óptima de cada agente farmacéuticamente activo.
- 35 En una realización de la invención, en la que se administran a un animal múltiples agentes farmacéuticamente activos, la cantidad eficaz de cada agente farmacéuticamente activo es inferior a la que sería su cantidad eficaz si no se administrara(n) el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s). En este caso, sin restringirse a la teoría, se cree que pueden elegirse múltiples agentes farmacéuticamente activos para que actúen sinérgicamente para tratar o prevenir un estado (por ejemplo, una infección bacteriana).
- 40 En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una combinación de tobramicina, terbinafina y betametasona.
- En una realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una combinación de sal de ácido decanoico de tobramicina, sal de ácido decanoico de terbinafina y betametasona.
- 45 En una realización, el agente farmacéuticamente activo tiene un resto de amina y está presente en la composición farmacéutica de la invención como una sal de ácido graso ("FAS") convirtiendo el resto de amina en un catión amonio cuyo contraión es un resto de ácido graso tal como los descritos en la publicación internacional n.º WO 03/034988 A2, cuya descripción completa se incorpora en el presente documento en su totalidad.
- 50 Sin restringirse a la teoría, se cree que una FAS de un agente farmacéuticamente activo proporciona liberación sostenida o controlada adicional del agente farmacéuticamente activo (tal como se refleja en niveles en sangre más constantes en función del tiempo). Sin desear restringirse a la teoría, se cree que la liberación sostenida o controlada adicional del agente farmacéuticamente activo obtenida cuando se usa una FAS de un agente farmacéuticamente activo se debe a que la FAS de un agente farmacéuticamente activo es menos soluble en agua
- 55 que el propio agente farmacéuticamente activo u otra sal de ácido no graso del agente farmacéuticamente activo y, por consiguiente, se absorbe por el animal más lentamente.
- En una realización, la sal FAS del agente farmacéuticamente activo es una sal de un ácido carboxílico C₆-C₁₈.
- 60 En una realización, la sal FAS del agente farmacéuticamente activo es una sal de un ácido carboxílico C₈-C₁₈.
- En una realización, la sal FAS del agente farmacéuticamente activo es una sal de un ácido carboxílico C₁₀-C₁₈.
- 65 En una realización, la sal FAS del agente farmacéuticamente activo es una sal de un ácido graso insaturado lineal.

En una realización, la sal FAS del agente farmacéuticamente activo es una sal de un ácido graso saturado lineal.

4.5 Composiciones farmacéuticas

5 **4.5.1 Composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un fosfolípido o esfingomielina, (ii) un primer disolvente orgánico, (iii) un segundo disolvente orgánico y (iv) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo.**

10 Puede usarse cualquier agente farmacéuticamente activo descrito anteriormente en las composiciones farmacéuticas.

Puede usarse cualquier fosfolípido o esfingomielina descrito anteriormente en las composiciones farmacéuticas.

4.5.1.1 El primer disolvente orgánico y segundo disolvente orgánico

15 Puede usarse cualquier disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable en las composiciones farmacéuticas de la invención. El primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico, sin embargo, deben ser miscibles.

20 Los disolventes orgánicos adecuados pueden incluir cantidades pequeñas de impurezas. Normalmente, los disolventes orgánicos tienen una pureza mayor del 95 por ciento en peso, preferiblemente mayor del 97 por ciento en peso, más preferiblemente mayor del 98 por ciento en peso y lo más preferiblemente mayor del 99 por ciento en peso.

25 En una realización, los disolventes orgánicos se han designado GRAS (“generalmente reconocidos como seguros”) por la FDA para su uso o consumo por animales.

En otra realización, los disolventes orgánicos se han designado GRAS por la FDA para su uso o consumo por seres humanos.

30 En una realización, el primer disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar y el segundo disolvente orgánico es un disolvente prótico polar.

35 Disolventes apróticos polares representativos útiles en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, carbonato de propileno, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), triacetina y N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Los disolventes próticos polares representativos útiles en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, glicerol formal y dioles tales como propilenglicol y 1,4-butanodiol.

40 Cuando el primer disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar y el segundo disolvente orgánico es un disolvente prótico polar, la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico puede oscilar entre aproximadamente 90:10 y 10:90. En una realización, la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 80:20 y 20:80. En una realización, la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 70:30 y 30:70. En una realización, la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 60:40 y 40:60. En una realización, la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico es de aproximadamente 50:50.

50 En una realización, el primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico están cada uno sustancialmente libres de agua. Son ventajosos los disolventes orgánicos que están sustancialmente libres de agua puesto que no favorecen el crecimiento bacteriano. Por consiguiente, normalmente no es necesario incluir un conservante en las composiciones farmacéuticas que están sustancialmente libres de agua. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica no acuosa de la invención puede contener un conservante.

55 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno y el segundo disolvente orgánico es glicerol formal.

En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno y el segundo disolvente orgánico es propilenglicol.

60 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno y el segundo disolvente orgánico es glicerol formal o propilenglicol y la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 80:20 y aproximadamente 20:80.

65 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno y el segundo disolvente orgánico es

glicerol formal o propilenglicol y la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 75:25 y aproximadamente 25:75.

5 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno y el segundo disolvente orgánico es glicerol formal o propilenglicol y la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 60:40 y aproximadamente 40:60.

10 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno y el segundo disolvente orgánico es glicerol formal o propilenglicol y la razón del primer disolvente orgánico con respecto al segundo disolvente orgánico oscila entre aproximadamente 50:50.

15 La cantidad total de disolvente orgánico (es decir, el primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico) en la composición farmacéutica normalmente oscila entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad total de disolvente orgánico en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 35 hasta aproximadamente el 90 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

20 En una realización, la cantidad de disolvente orgánico en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 35 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad de disolvente orgánico en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

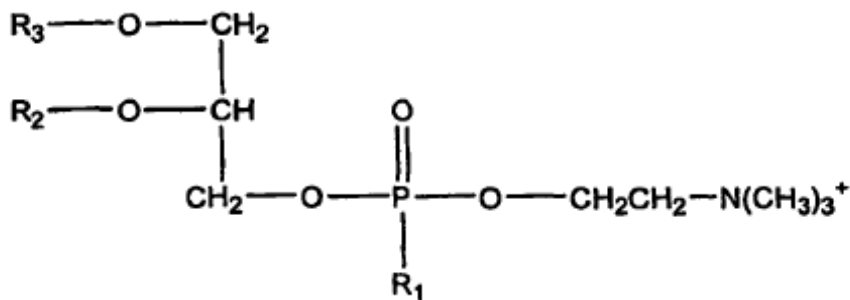
25 En una realización; la cantidad de disolvente orgánico en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 75 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad de disolvente orgánico en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 85 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

30 **4.5.1.2 Formulaciones farmacéuticas representativas.**

En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal y el fosfolípido es

35



40 en la que R₂ y R₃ son cada uno un grupo estearoilo o un grupo palmitoilo y la razón de grupos estearoilo totales con respecto a grupos palmitoilo es de aproximadamente 85:15 y R₁ es O⁻ (Phospholipon® 90H, disponibles comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania).

45 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre aproximadamente 60:40 y 40:60.

En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal es de aproximadamente 50:50.

50 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre aproximadamente 60:40 y 40:60 y el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

55 En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es

activo comprende gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal es de aproximadamente 50:50, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre aproximadamente 60:40 y 40:60, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 3 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica, y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, el primer disolvente orgánico es carbonato de propileno, el segundo disolvente orgánico es glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal es de aproximadamente 50:50, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 3 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En cada composición farmacéutica descrita en esta sección, el glicerol formal puede sustituirse por propilenglicol.

4.5.2 Composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un fosfolípido o esfingomiélinea, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y glicerol formal sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y (iii) un agente farmacéuticamente activo.

Puede usarse cualquier agente farmacéuticamente activo descrito anteriormente que sea compatible con el fosfolípido y el propilenglicol o glicerol formal en las composiciones farmacéuticas.

Puede usarse cualquier fosfolípido o esfingomiélinea descrito anteriormente en las composiciones farmacéuticas.

4.5.2.1 El propilenglicol o glicerol formal

El propilenglicol es un disolvente orgánico representado por la fórmula: $\text{CH}_3\text{-CH}_2(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OH}$ o $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$. En una realización, el propilenglicol es 1,2-propilenglicol. En otra realización, el propilenglicol es 1,3-propilenglicol. En una realización, el propilenglicol es una mezcla de 1,2-propilenglicol y 1,3-propilenglicol.

El glicerol formal es un disolvente orgánico de fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$ y existe como una mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano en una razón de aproximadamente 60:40. Aunque el disolvente glicerol formal consiste en dos compuestos químicos, estando los dos compuestos químicos en una razón específica de aproximadamente 60:40, normalmente se considera un "disolvente" más que una mezcla de compuestos. Esto se debe a que el 5-hidroxi-1,3-dioxano y el 4-hidroximetil-1,3-dioxolano están en equilibrio entre sí. Por consiguiente, el término glicerol formal (es decir, una mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano en una razón de aproximadamente 60:40), tal como se usa en el presente documento, es un disolvente orgánico sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos.

El propilenglicol y el glicerol formal pueden incluir pequeñas cantidades de impurezas. Normalmente, el propilenglicol y el glicerol formal tienen una pureza mayor del 95 por ciento en peso, preferiblemente mayor del 98 por ciento en

5 peso, más preferiblemente mayor del 99 por ciento en peso. El disolvente, especialmente glicerol formal, puede incluir un estabilizador. Normalmente, el estabilizador está presente en una cantidad del 0,5 por ciento en peso o menos, preferiblemente en una cantidad del 0,25 por ciento en peso o menos, y lo más preferiblemente en una cantidad del 0,5 por ciento en peso o menos. Por ejemplo, el glicerol formal disponible comercialmente típico contiene tetraacetato de etilendiamina (EDTA), ácido tiodipropiónico y galato de propilo como estabilizadores.

10 En una realización, el propilenglicol o el glicerol formal está sustancialmente libre de agua. El propilenglicol o el glicerol formal sustancialmente libre de agua es ventajoso puesto que no favorece el crecimiento bacteriano. Por consiguiente, normalmente no es necesario incluir un conservante en las composiciones farmacéuticas que están sustancialmente libres de agua. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica no acuosa de la invención puede contener un conservante.

15 La cantidad del propilenglicol o el glicerol formal en la composición farmacéutica normalmente oscila entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad del propilenglicol o el glicerol formal en la composición farmacéutica oscila entre aproximadamente el 35 y aproximadamente el 90 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

20 En una realización, la cantidad del propilenglicol o el glicerol formal en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 35 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad del propilenglicol o el glicerol formal en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

25 En una realización, la cantidad del propilenglicol o el glicerol formal en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 75 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

30 En una realización, la cantidad del propilenglicol o el glicerol formal en la composición farmacéutica es de al menos aproximadamente el 85 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

4.5.2.2 Formulaciones farmacéuticas representativas

35 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal y el fosfolípido es Phospholipon® 90H (disponibles comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania).

En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

40 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

45 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo es al menos uno de un agente antibacteriano, un agente antifúngico o un esteroide.

50 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo es al menos uno de un agente antibacteriano, un agente antifúngico o un esteroide.

55 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo es al menos uno de un agente antibacteriano, un agente antifúngico o un esteroide.

60 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende terbinafina.

En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende terbinafina.

65 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el

fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende terbinafina.

5 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende gentamicina.

10 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende gentamicina.

15 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende gentamicina.

20 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende tobramicina.

25 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende tobramicina.

30 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende tobramicina.

35 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende azitromicina.

40 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende azitromicina.

45 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende azitromicina.

50 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende florfenicol.

55 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende florfenicol.

60 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende florfenicol.

65 En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.

En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.

En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H, el fosfolípido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica y el compuesto farmacéuticamente activo comprende un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.

En una realización, el disolvente es propilenglicol o glicerol formal, el fosfolípido es Phospholipon® 90H y el compuesto farmacéuticamente activo comprende tobramicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad mayor de aproximadamente 25.000 cP a 20°C.

Normalmente, la composición farmacéutica tiene una viscosidad menor de aproximadamente 100.000 cP a 20°C.

5 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad menor de aproximadamente 75.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 1.000 cP y 100.000 cP a 20°C.

10 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cP y 100.000 cP a 20°C.

15 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cP y 100.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 10.000 cP y 100.000 cP a 20°C.

20 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 20.000 cP y 100.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 25.000 cP y 100.000 cP a 20°C.

25 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 1.000 cP y 75.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cP y 75.000 cP a 20°C.

30 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cP y 75.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 10.000 cP y 75.000 cP a 20°C.

35 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 20.000 cP y 75.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 25.000 cP y 75.000 cP a 20°C.

40 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cP y 25.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cP y 25.000 cP a 20°C.

45 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cP y 18.000 cP a 20°C.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cP y 18.000 cP a 20°C.

50 La viscosidad se determina usando un viscosímetro DV-E de Brookfield (disponible comercialmente de Brookfield de Middleboro, MA).

4.5.4 Aditivos opcionales

60 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un conservante farmacéuticamente aceptable, si se desea, para proporcionar protección adicional frente al crecimiento microbiano.

65 Los ejemplos de conservantes útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan

a, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico tal como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruros de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio).

5 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente una cantidad adecuada de un polímero farmacéuticamente aceptable. El polímero aumenta adicionalmente la viscosidad de la composición farmacéutica. Muchas de las composiciones farmacéuticas de la invención pierden sus propiedades de gel a temperaturas mayores de aproximadamente 40°C. Mediante la inclusión de un polímero en las composiciones farmacéuticas, las composiciones farmacéuticas mantienen sus propiedades de gel a temperaturas superiores.

Los polímeros adecuados para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), quitosano, poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico).

15 En una realización, el polímero es HPMC.

En una realización, el polímero es hidroxipropilcelulosa.

20 En una realización, el polímero es poli(ácido acrílico). En una realización, el poli(ácido acrílico) es un poli(ácido acrílico) reticulado tal como Carbomer® (disponible comercialmente de Carbomer, Inc. de Westborough, MA).

En una realización, el polímero es poli(ácido metacrílico).

25 Normalmente, el polímero está presente en una cantidad que oscila entre más del 0 al 10 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, el polímero está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1 y el 10 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

30 En una realización, el polímero está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, el polímero está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 1,5 y el 5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

35 En una realización, el polímero está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 2 y el 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

40 Los componentes de la composición farmacéutica (el polímero, los disolventes y el agente farmacéuticamente activo, así como cualquier otro componente opcional) son preferiblemente biocompatibles y no tóxicos y, a lo largo del tiempo, simplemente se absorben y/o metabolizan por el organismo.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención están sustancialmente libres de polímeros.

45 En una realización, cualquier componente adicional añadido a las composiciones farmacéuticas de la invención se designa GRAS por la FDA para su uso o consumo por animales.

En otra realización, cualquier componente adicional añadido a las composiciones farmacéuticas de la invención se designa GRAS por la FDA para su uso o consumo por seres humanos.

50 **4.6 Métodos de tratar un estado en un animal**

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en medicina humana y medicina veterinaria.

55 En una realización, el método de tratar o prevenir un estado en un animal comprende administrar al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo mediante la administración oral de una composición farmacéutica de la invención.

60 En una realización, el método de tratar o prevenir un estado en un animal comprende administrar al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo mediante la aplicación óptica de una composición farmacéutica de la invención.

65 En una realización, el método de tratar o prevenir un estado en un animal comprende administrar al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo mediante la aplicación oftálmica de una composición farmacéutica de la invención.

En una realización, el método de tratar o prevenir un estado en un animal comprende administrar al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo mediante la aplicación tópica de una composición farmacéutica de la invención.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención son composiciones viscosas. Las composiciones viscosas que contienen fármacos tienen ventajas con respecto a formulaciones líquidas menos viscosas (más ligeras) para tratar o prevenir estados en animales. Por ejemplo, en las aplicaciones tópicas, aplicaciones óticas y aplicaciones oftálmicas, especialmente en usos veterinarios, las formulaciones líquidas más ligeras se lavan o eliminan fácilmente de un zona objetivo de administración que las formulaciones que son más viscosas (más espesas). Para tratar estados tales como infecciones microbianas, particularmente en animales no humanos, las ventajas de las composiciones farmacéuticas más espesas incluyen mantener el agente farmacéuticamente activo, como antibióticos, en el zona objetivo durante periodos de tiempo más largos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles en medicina veterinaria, especialmente para aplicaciones óticas. Por ejemplo, cuando se tratan o previenen infecciones microbianas óticas en animales pequeños, tales como gatos y perros, la composición farmacéutica normalmente se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 ml por oído. Sin embargo, pueden administrarse cantidades mayores para animales mayores.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención son ventajosas en medicina veterinaria, especialmente para aplicación ótica, en comparación con composiciones farmacéuticas disponibles comercialmente. Por ejemplo, cuando se tratan o previenen infecciones microbianas óticas en animales usando composiciones farmacéuticas disponibles, el animal normalmente sacude su cabeza y expulsa la composición del zona infectada objetivo (y a menudo totalmente fuera del oído). Esto se produce fácilmente con las composiciones antibióticas disponibles comercialmente, puesto que tienen menor viscosidad. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas de la invención, que tienen una viscosidad superior, no se expulsan fácilmente, haciendo por tanto que sean más eficaces en suministrar el agente farmacéuticamente activo a la zona infectada objetiva y permaneciendo presentes durante periodos prolongados en el zona infectada para proporcionar una liberación controlada y sostenida del agente farmacéuticamente activo.

30 Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas de la invención necesitan aplicarse menos frecuentemente que las composiciones farmacéuticas disponibles comercialmente. A menudo, sólo dos dosis o una única dosis de las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas óticas en animales. En contraposición, las composiciones farmacéuticas disponibles comercialmente normalmente requieren muchas más dosis. Por ejemplo, OTOMAX® (disponible comercialmente de Schering-Plough Animal Health de Union, NJ) requiere 2 dosis por día durante 7 días.

35 Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente son más lipófilas que las formulaciones acuosas o semiacuosas. Sin restringirse a la teoría, se cree que la lipofilicidad aumentada de las composiciones farmacéuticas de la invención hace que sean más eficaces que las formulaciones acuosas o semiacuosas, particularmente para tratar o prevenir infecciones auditivas en un animal, porque las composiciones farmacéuticas de la invención son más compatibles con el entorno altamente lipófilo del oído del animal.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención también se adhieren bien a la piel y, por consiguiente, son útiles para la aplicación tópica.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden administrarse por vía oral. Para administrar las composiciones farmacéuticas por vía oral, la composición farmacéutica puede encapsularse, por ejemplo, en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda, y la cápsula puede administrarse por vía oral al animal. Cápsulas adecuadas para su uso en la invención son Shionogi Qualicaps (disponibles comercialmente de Shionogi & Co., Ltd. de Osaka, Japón). Las formas farmacéuticas orales pueden diseñarse para liberar el compuesto farmacéuticamente activo en el estómago inmediatamente o casi inmediatamente o para proporcionar liberación sostenida del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago. Las formas farmacéuticas orales también pueden diseñarse para liberar el compuesto farmacéuticamente activo en los intestinos inmediatamente o casi inmediatamente para proporcionar liberación sostenida del compuesto farmacéuticamente activo en los intestinos. Para retardar la liberación del compuesto farmacéuticamente activo hasta que la forma farmacéutica alcance los intestinos, la cápsula se recubre con un recubrimiento entérico. Normalmente, el recubrimiento entérico es un polímero sensible al pH tal como Eudragit® L-100 (disponible comercialmente de DeGussa AG de Frankfurt, Alemania). La tasa de liberación del compuesto farmacéuticamente activo se varía variando la cantidad de fosfolípido o esfingomielina en la composición farmacéutica y la presencia de polímeros en la composición farmacéutica.

60 Cuando se administran por vía tópica, ótica u oftálmica, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionar liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante hasta aproximadamente 15 días e incluso durante más tiempo.

65

- 5 En una realización, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante al menos de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 días.
- 10 En otra realización, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante al menos de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 días.
- 15 En otra realización, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante al menos aproximadamente 1 semana.
- 20 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención, al proporcionar liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo, tienen toxicidad reducida, particularmente en animales pequeños tales como gatos y perros. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas según la invención tienen un mejor perfil terapéutico que las formulaciones de liberación inmediata convencionales. Los métodos que implican administrar un agente farmacéuticamente activo a un animal mediante aplicación tópica, ótica u oftálmica de una composición farmacéutica de la invención permiten que se administren a animales agentes farmacéuticamente activos que podrían dar como resultado potencialmente (si se administran en las formas farmacéuticas disponibles en la actualidad), toxicidad e incluso la muerte del animal que está tratándose. Al proporcionar ventajosamente liberación controlada o sostenida de los agentes farmacéuticamente activos, la composición farmacéutica de la invención puede administrarse menos frecuentemente y por tanto también es más fácil de usar, más conveniente y más rentable que los modos convencionales de administrar agentes farmacéuticamente activos.
- 25 La cantidad del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) que es/son eficaz/eficaces en el tratamiento o la prevención de un estado, por ejemplo, una infección bacteriana, puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que va a emplearse también dependerá de la vía de administración, de la gravedad del estado y del animal que está tratándose y puede decidirse según el criterio de un médico y/o las circunstancias de cada animal. Las cantidades de dosificación eficaces adecuadas, sin embargo, pueden oscilar normalmente entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, por ejemplo entre aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en el presente documento se refieren a cantidades totales de todos los agentes farmacéuticamente activos administrados; es decir, si se administra más de un agente farmacéuticamente activo, las cantidades de dosificación eficaces corresponden a la cantidad total administrada.
- 30 Normalmente, la composición farmacéutica se administra desde aproximadamente 1 vez al día hasta aproximadamente 1 vez cada semana hasta que se mitiga el estado.
- 35 En una realización, la composición farmacéutica se administra una vez al día hasta que se mitiga el estado.
- 40 En una realización, la composición farmacéutica se administra dos veces al día hasta que se mitiga el estado.
- 45 En una realización, la composición farmacéutica se administra una vez a la semana hasta que se mitiga el estado.
- 50 En una realización, la composición farmacéutica se administra dos veces a la semana hasta que se mitiga el estado.
- 55 En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 12 horas hasta que se mitiga el estado.
- 60 En una realización, la composición farmacéutica se administra una sola vez. En muchos casos, las composiciones farmacéuticas son eficaces en el tratamiento o la prevención de un estado en un animal.
- 65 En una realización, la composición farmacéutica se administra diariamente durante 1 semana.
- En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 7 días durante 4 semanas.
- En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 7 días durante 3 semanas.
- En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 7 días durante 2 semanas.
- En una realización, la composición farmacéutica se administra dos veces aproximadamente con 24 horas de

separación.

En una realización, la composición farmacéutica se administra dos veces aproximadamente con 48 horas de separación.

5 En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 24 horas durante aproximadamente 4 semanas.

10 En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 12 horas durante aproximadamente 4 semanas.

En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 24 horas durante aproximadamente 2 semanas.

15 En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 12 horas durante aproximadamente 2 semanas.

En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 24 horas durante aproximadamente 1 semana.

20 En una realización, la composición farmacéutica se administra aproximadamente cada 12 horas durante aproximadamente 1 semana.

25 En otra realización, se administra una cantidad de dosificación eficaz diariamente hasta que se mitiga el estado. La dosis total puede dividirse opcionalmente en dosis diarias y/o en aproximadamente de 2 a 4 dosis individuales.

En una realización, el estado es una infección bacteriana.

30 Las infecciones bacterianas representativas que pueden tratarse usando las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, infecciones bacterianas provocadas por bacterias del género de *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Moraxella*, *Bacteroides*, *Aeromonas*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Actinobacillus*, *Streptococcus*, *Edwardsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus*, *Mycoplasma* o *Mannheimia*.

35 Las infecciones bacterianas representativas que pueden tratarse usando los agentes farmacéuticamente activos de la invención incluyen, pero no se limitan a, infecciones bacterianas provocadas por *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinomyces pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*,
40 *Moraxella spp.*, *Salmonella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus indolicus*, *Fusobacterium spp.*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma mycoides*, *Mycoplasma ovipneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Bordetella bronchoseptica*.

En una realización, el estado es una infección fúngica.

45 En una realización, el estado es una infección por levaduras.

50 Sin restringirse a la teoría, se cree que las composiciones farmacéuticas de la invención, estando la composición farmacéutica en forma de un gel que contiene el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s), permiten una carga superior de la que puede lograrse con formulaciones liposómicas (en las que se cree que la carga máxima es de aproximadamente solo el 1 por ciento en peso de la composición que contiene liposomas). De hecho, son posibles composiciones farmacéuticas que contienen agentes farmacéuticamente activos distribuidos de manera homogénea en como mucho aproximadamente el 5 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas, e incluso más, de manera rutinaria usando las composiciones de la invención. De hecho, son posibles composiciones farmacéuticas
55 que contienen agentes farmacéuticamente activos distribuidos de manera homogénea en como mucho aproximadamente el 25 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención están, de manera preferida, sustancialmente libre de liposomas. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención están libres de liposomas.

60 En una realización, el animal es un animal no humano.

En otra realización, el animal es un ser humano.

En otra realización, el animal es un gato.

65

En otra realización, el animal es un perro.

En otra realización, el animal es una vaca.

5 En otra realización, el animal es un cerdo.

En otra realización, el animal es una oveja.

10 En otra realización, el animal es un caballo.

4.7 Preparación de las composiciones farmacéuticas

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden (i) un fosfolípido o esfingomiolina; (ii) un primer disolvente orgánico; (iii) un segundo disolvente orgánico; y (iv) un agente farmacéuticamente activo, pueden prepararse, por ejemplo, simplemente añadiendo el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) a una mezcla del primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico ("mezcla de disolventes") (normalmente de manera aproximada el 90% de la cantidad de la mezcla de disolventes deseada en la composición farmacéutica final) y removiendo o agitando la mezcla resultante hasta que el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) se disuelve(n). Puede añadirse uno o más aditivo(s) opcional(es) simultánea y/o secuencialmente y removerse o agitarse la mezcla hasta que el/los aditivo(s) opcional(es) se disuelve(n). Entonces se añade el fosfolípido a la mezcla, removiendo o con agitación, y opcionalmente con calor para proporcionar una mezcla de fosfolípido. Normalmente se calienta la mezcla a una temperatura inferior a 100°C, preferiblemente inferior a 70°C, más preferiblemente inferior a aproximadamente 50°C y de la manera más preferible a aproximadamente 40°C antes de añadir el fosfolípido. Entonces se añade mezcla de disolventes adicional para proporcionar la concentración deseada del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) en la composición farmacéutica y se deja enfriar la mezcla de fosfolípido hasta temperatura ambiente para proporcionar la composición farmacéutica.

20 De manera similar, las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden (i) un fosfolípido o esfingomiolina, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y glicerol formal sustancialmente libre de otros disolventes orgánicos y (iii) un agente farmacéuticamente activo, pueden prepararse por ejemplo, simplemente añadiendo el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) al propilenglicol o glicerol formal (normalmente de manera aproximada el 90% de la cantidad del disolvente deseada en la composición farmacéutica final) y removiendo o agitando la mezcla resultante, opcionalmente con calor, hasta que el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) se disuelve(n). Puede añadirse uno o más aditivo(s) opcional(es) simultánea y/o secuencialmente y removerse o agitarse la mezcla hasta que el/los aditivo(s) opcional(es) se disuelve(n). Entonces se añade el fosfolípido a la mezcla, removiendo o con agitación, y opcionalmente con calor para proporcionar una mezcla de fosfolípido. Normalmente se calienta la mezcla a una temperatura inferior a 100°C, preferiblemente inferior a 70°C, más preferiblemente inferior a aproximadamente 50°C, y de la manera más preferible a aproximadamente 40°C antes de añadir el fosfolípido. Entonces se añade propilenglicol o glicerol formal para proporcionar la concentración deseada del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) en la composición farmacéutica y se deja enfriar la mezcla de fosfolípido hasta temperatura ambiente para proporcionar la composición farmacéutica.

45 Un experto en la técnica, sin embargo, reconocerá fácilmente que son posibles modificaciones a los métodos descritos anteriormente para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo puede cambiarse el orden de adición de los componentes al/a los disolvente(s).

4.8 Kits

50 La invención abarca kits que pueden simplificar la administración de un agente farmacéuticamente activo a un animal. Un kit típico de la invención comprende una forma farmacéutica unitaria de una composición farmacéutica según la invención. En una realización, la forma farmacéutica unitaria es un envase (tal como un vial, una bolsa, un tubo, una jeringuilla, o similares), que ventajosamente puede ser estéril, que contiene una composición farmacéutica de la invención. El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o instrucciones impresas que enseñan el uso del agente farmacéuticamente activo para tratar o prevenir un estado. En otra realización, el kit comprende una forma farmacéutica unitaria de una composición farmacéutica de la invención y un cuentagotas, una jeringuilla u otro aplicador para administrar la composición farmacéutica. Normalmente, los componentes del kit, por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria y las instrucciones, están dentro de un material de acondicionamiento adecuado.

60 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no debe interpretarse que limitan específicamente la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Debe considerarse que tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos ahora o desarrollados más tarde, que estarían dentro del ámbito de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o cambios menores en el diseño experimental, están dentro del alcance de la invención incorporada en el presente documento.

65

5. Ejemplos

Ejemplo 5.1: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

5 Se disolvieron tobramicina (2,5 g), terbinafina (2,5 g), ácido decanoico (6,34 g), acetato de betametasona (250 mg) y cloruro de bencetonio (50 mg) en 150 ml de glicerol formal estabilizado y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. A la disolución resultante se le añadieron 37,5 ml de glicerol formal estabilizado y 62,5 ml de carbonato de propileno y se calentó la disolución resultante hasta aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Se añadió Phospholipon® 90H (2,5 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Entonces se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (5 g) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 1,25% en peso de Phospholipon®.

15 El gel resultante contenía el 1% de tobramicina como una sal de ácido decanoico, el 1% de terbinafina como una sal de ácido decanoico, el 0,1% de acetato de betametasona y el 0,02% de cloruro de bencetonio y tenía una viscosidad de 2.346 cP a 20°C.

Ejemplo 5.2: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

25 Se disolvieron florfenicol (5 g), acetato de betametasona (500 mg), ácido oleico (4,8 g) y cloruro de bencetonio (100 mg) en 250 ml de carbonato de propileno y se calentó la mezcla resultante hasta una temperatura de entre aproximadamente 40 y 45°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. A la disolución resultante se le añadieron 284,5 g de glicerol formal estabilizado y se calentó la disolución resultante hasta aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Entonces se añadió Phospholipon® 90H (5 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente durante la noche para proporcionar un gel. El gel resultante tenía una viscosidad de 52.300 cP a 20°C.

30 Al día siguiente, se calentaron 150 ml del gel hasta aproximadamente 40°C para proporcionar un líquido y se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (4,5 g) al líquido a 40°C y se dejó agitar la mezcla resultante a 40°C durante aproximadamente 15 min. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 2% en peso de Phospholipon®.

35 El gel resultante contenía el 1% de florfenicol, el 1% de terbinafina como una sal de ácido oleico, el 0,1% de acetato de betametasona y el 0,02% de cloruro de bencetonio y tenía una viscosidad de 17.880 cP a 20°C.

Ejemplo 5.3: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

40 Se disolvieron tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), ácido decanoico (6,35 g), ácido acético (2,21 g), acetato de betametasona (500 mg) y cloruro de bencetonio (100 mg) en 375 ml de glicerol formal estabilizado y se añadieron 90 ml de carbonato de propileno a la disolución. Se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 40°C y se añadió Phospholipon® 90H (5 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) con agitación para proporcionar una disolución transparente. Entonces se añadió lentamente hidroxipropilmetilcelulosa (15 g) a la disolución a 40°C con agitación. Se agitó la disolución durante 15 min. y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 2,5% en peso de Phospholipon® y aproximadamente el 3% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.

50 El gel resultante contenía el 1% de tobramicina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, el 1% de terbinafina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, el 0,1% de acetato de betametasona y el 0,02% de cloruro de bencetonio y tenía una viscosidad de 3.650 cP a 20°C.

Ejemplo 5.4: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

55 Se disolvieron florfenicol (5 g), acetato de betametasona (500 mg), ácido oleico (4,8 g) y cloruro de bencetonio (100 mg) en 250 ml de carbonato de propileno y se calentó la mezcla resultante hasta una temperatura de entre aproximadamente 40 y 45°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. A la disolución resultante se le añadieron 284,5 g de glicerol formal estabilizado y se calentó la disolución resultante hasta aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Entonces se añadió Phospholipon® 90H (7,5 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente durante la noche para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 3% en peso de Phospholipon®. El gel resultante contenía el 1% de florfenicol, 1%, el 0,1% de acetato de betametasona y el 0,02% de cloruro de bencetonio y tenía una viscosidad de 65.300 cP a 20°C.

Ejemplo 5.5: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

Se disolvieron tobramicina (2,5 g), terbinafina (2,5 g), ácido decanoico (6,35 g), acetato de betametasona (250 mg) y cloruro de bencetonio (50 mg) en 187,5 ml de glicerol formal estabilizado y se calentó hasta aproximadamente 40°C. Se añadieron 45 ml de carbonato de propileno a la disolución y se mantuvo la temperatura a aproximadamente 40°C. Entonces se añadió Phospholipon® 90H (2,5 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) a la disolución resultante con agitación para proporcionar una disolución transparente. Entonces se añadió lentamente hidroxipropilmetilcelulosa (10 g) a la disolución a 40°C con agitación. Se agitó la disolución durante 15 min. y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 2,5% en peso de Phospholipon® y aproximadamente el 4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.

El gel resultante contenía el 1% de tobramicina como la sal de ácido decanoico, el 1% de terbinafina como la sal de ácido decanoico, el 0,1% de acetato de betametasona y el 0,02% de cloruro de bencetonio y tenía una viscosidad de 17.160 cP a 20°C.

Ejemplo 5.6: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

Se disolvieron florfenicol (10 g), terbinafina (10 g), ácido oleico (9,7 g), acetato de betametasona (1 g) y cloruro de bencetonio (1 g) en aproximadamente 500 ml de glicerol formal y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución. A la disolución resultante a 40°C se le añadió Phospholipon® 90H (10 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) y hidroxipropilmetilcelulosa (30 g) con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se llenó la disolución hasta un volumen de 1000 ml (a 40°C) con glicerol formal. La cantidad total de glicerol formal era de 898,46 g. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 1% en peso de Phospholipon®, aproximadamente el 1% en peso de florfenicol, aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una sal de ácido oleico, aproximadamente el 0,1% en peso de acetato de betametasona y aproximadamente el 0,1% en peso de cloruro de bencetonio.

Ejemplo 5.7: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

Se disolvieron tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), acetato de betametasona (0,5 g), ácido decanoico (6,35 g), ácido acético (2,21 g) y cloruro de bencetonio (0,5 g) en aproximadamente 300 ml de glicerol formal y se calentó la mezcla resultante hasta una temperatura de aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución. A la disolución resultante a 40°C se le añadió Phospholipon® 90H (10 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) e hidroxipropilmetilcelulosa (10 g) con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se llenó la disolución hasta un volumen de 500 ml (a 40°C) con glicerol formal. La cantidad total de glicerol formal era de 568,66 g. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 2% en peso de Phospholipon®, aproximadamente el 1% en peso de tobramicina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, aproximadamente el 0,1% de acetato de betametasona y aproximadamente el 0,1% de cloruro de bencetonio.

Puede prepararse una formulación similar sustituyendo la tobramicina por azitromicina (8 g).

Ejemplo 5.8: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

Se calentaron aproximadamente 300 ml de glicerol formal hasta aproximadamente 40°C y se añadió ácido decanoico (41,7 g) y tilmicosina (108,2 g, pureza del 92,4%) al glicerol formal. Se agitó la mezcla resultante para proporcionar una disolución. Se añadió Phospholipon® 90H (15 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se añadió lentamente hidroxipropilmetilcelulosa (12 g) a la disolución a 40°C con agitación. Entonces se añadió glicerol formal para proporcionar un volumen de 500 ml (a 40°C) y se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 3% en peso de Phospholipon®, aproximadamente el 2,4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y aproximadamente el 20% en peso de tilmicosina como una sal de ácido decanoico.

Puede prepararse una formulación similar sustituyendo la tilmicosina por azitromicina (100 g).

Ejemplo 5.9: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

Se disolvieron tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), acetato de betametasona (0,5 g), ácido decanoico (6,35 g), ácido acético (2,21 g) y cloruro de bencetonio (0,5 g) en aproximadamente 300 ml de glicerol formal y se calentó la mezcla resultante hasta una temperatura de aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución. A la

disolución resultante a 40°C se le añadió Phospholipon® 90H (10 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se llenó la disolución hasta un volumen de 500 ml (a 40°C) con glicerol formal. La cantidad total de glicerol formal era de 568,66 g. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 2% en peso de Phospholipon®, aproximadamente el 1% en peso de tobramicina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, aproximadamente el 0,1% de acetato de betametasona y aproximadamente el 0,1% de cloruro de bencetonio. Esta composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel no contiene polímeros.

Ejemplo 5.10: Composición farmacéutica de fosfolípido en forma de un gel

Se disolvieron tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), acetato de betametasona (0,5 g), ácido decanoico (6,35 g), ácido acético (2,21 g) y cloruro de bencetonio (0,5 g) en aproximadamente 300 ml de glicerol formal y se calentó la mezcla resultante hasta una temperatura de aproximadamente 40°C con agitación para proporcionar una disolución. A la disolución resultante a 40°C se le añadió Phospholipon® 90H (10 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se llenó la disolución hasta un volumen de 500 ml (a 40°C) con glicerol formal. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 2% en peso de Phospholipon®, aproximadamente el 1% en peso de tobramicina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una mezcla de la sal de ácido decanoico y la sal de ácido acético, aproximadamente el 0,1% de acetato de betametasona y aproximadamente el 0,1% de cloruro de bencetonio.

Puede prepararse una formulación similar sustituyendo la tobramicina por azitromicina (8 g).

Ejemplo 5.11: Estudio clínico

A varios perros con infecciones de oído se les administró la composición farmacéutica de los ejemplos 5.1, 5.2 ó 5.3.

Se siguió el siguiente protocolo para evaluar la eficacia clínica de las composiciones farmacéuticas de la invención.

Un veterinario examinó a los perros con infecciones de oído en el día 0 y a cada oído se le asignó una puntuación clínica basándose en los siguientes signos relacionados con otitis externa: dolor, eritema, exudado, hinchazón, olor y ulceración. Se usó la siguiente escala:

Dolor: 0 = ninguno

1= leve/moderado: dolorosa a la palpación

2= intenso: dolorosa cuando se eleva el pabellón auditivo

Eritema 0 = ninguno

1= leve/moderado: de apenas perceptible a enrojecimiento evidente visible con otoscopio

2 = intenso: rojo remolacha o cereza o el eritema se extiende al interior del pabellón auditivo

Exudado 0 = ninguno

1= leve/moderado: pequeña cantidad visible en el conducto auditivo

2 = intenso: se extiende fuera del conducto auditivo y puede formarse costra

Hinchazón 0 = ninguno

1 = leve/moderado: algo de oclusión del conducto auditivo

2 = intensa: conducto completamente ocluido

Olor 0 = ninguno

1 = leve/moderado: mal olor evidente cuando se eleva el pabellón auditivo

2 = intenso: mal olor evidente sin elevar el pabellón auditivo para exponer el conducto auditivo

Ulceración 0 = ninguna
 1 = leve/moderado: abrasiones leves
 2 = intensa: abrasiones que pueden estar sangrando

5

10

Se combinó la puntuación para dolor, eritema, exudado, hinchazón, olor y ulceración para proporcionar una puntuación clínica total que oscila entre 0 y 12 siendo 12 la otitis externa más intensa y siendo 0 la otitis externa menos intensa.

15

En el día 0, el perro también se sometió a un examen físico, se obtuvo un hisopo de oído para someterlo a un cultivo bacteriano y de levadura, y se obtuvo un segundo hisopo de oído para preparar un frotis rodado, para identificar bacterias y/o levaduras. También se lavó el oído del perro con una disolución de limpieza libre de actividad antimicrobiana y antiinflamatoria y se eliminó la disolución en exceso del oído. Entonces se administraron 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.1, 5.2 ó 5.3 a cada oído infectado y se masajearon los oídos para distribuir la composición farmacéutica.

20

En el día 7 (\pm 2 días) se asignó de nuevo una puntuación clínica a cada oído usando la misma escala que se usó en el día 0. En el día 7 (\pm 2 días) se administraron de nuevo 0,5 ml de la misma composición farmacéutica que se administró en el día 0 a cada oído infectado y se masajearon los oídos para distribuir la composición farmacéutica.

25

En el día 14 (\pm 2 días) se volvió a asignar una puntuación clínica a cada oído usando la misma escala que se usó en el día 0.

30

Se usaron diversas razas de perros en el estudio de ambos sexos, diversos pesos corporales y estados fisiológicos. Todos los perros tenían al menos 8 semanas de edad y buena salud en general. Para la inclusión en el estudio, los perros tenían una puntuación clínica total mínima en el día 0 de 6, no recibieron tratamiento con agentes antimicrobianos sistémicos u óticos o agentes antiinflamatorios en el último mes, tenían membranas timpánicas intactas, mostraron visualización de bacterias o levaduras en el frotis rodado y no tenían infecciones por *Otodectes cynotis* concurrentes.

35

Los resultados del estudio se proporcionan a continuación en la tabla I. Los perros en el grupo A se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.1, los perros en el grupo B se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.2 y los perros en el grupo C se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.3.

Tabla I

N.º de animal	Puntuación					
	Día 0		Día 7		Día 14	
	Oído izquierdo	Oído derecho	Oído izquierdo	Oído derecho	Oído izquierdo	Oído derecho
Grupo A¹						
1	7	7	3	3	1	1
4	3	6	2	2	0	2
7	10	0	1	0	0	0
10	9	9	4	3	2	0
13	12	12	2	0	1	0
16	2	9	3	4	0	4
19	10	6	3	3	1	2
22	12	12	6	6	5	5
25	0	12	0	6	4	5
28	10	9	4	4	2	3
Grupo B²						
2	8	8	3	0	0	0
5	6	8	2	2	2	0
8	10	0	4	0	6	0
11	0	12	0	4	0	1
14	10	10	0	0	0	0
17	8	7	0	0	0	0
20	0	10	0	2	0	0

23	9	4	4	3	2	0
26	8	7	1	2	1	1
29	7	0	3	0	1	0
Grupo C³						
3	0	8	0	6	0	6
6	8	8	2	2	1	0
9	0		0	2	0	2
12	10	10	4	4	2	2
15	0	10	0	0	0	0
18	8	8	8	8	8	8
21	7	6	2	2	0	1
24	0	12	0	1	0	4
27	8	8	2	1	2	0
30	10	8	1	1	1	0

¹ Los perros en el grupo A se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.1.

² Los perros en el grupo B se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.2.

³ Los perros en el grupo C se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.3.

Los datos en la tabla I muestran claramente que las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento de infecciones microbianas óticas en perros.

5 Ejemplo 5.12: Estudio clínico

A varios perros con infecciones de oído se les administró la composición farmacéutica del ejemplo 5.6 o del ejemplo 5.7. Los perros tratados con la composición farmacéutica del ejemplo 5.6 se designaron grupo A y los perros tratados con la composición farmacéutica del ejemplo 5.7 se designaron grupo B.

Se usó el mismo protocolo que el usado en el ejemplo 5.10 para evaluar la eficacia clínica de las composiciones farmacéuticas de la invención.

Un veterinario examinó a los perros con infecciones de oído en el día 0 y a cada oído se le asignó una puntuación clínica basándose en el uso de la escala descrita en el ejemplo 5.10. Se combinó la puntuación de dolor, eritema, exudado, hinchazón, olor y ulceración para proporcionar una puntuación clínica total que oscila entre 0 y 12, siendo 12 la otitis externa más intensa y siendo 0 la otitis externa menos intensa.

En el día 0, el perro también se sometió a un examen físico, se asignó una puntuación clínica a cada oído, se obtuvo un hisopo de oído para someterlo a un cultivo bacteriano y de levaduras (se insertó un hisopo de punta de Dacrón en el conducto auditivo y entonces se colocó en un tubo de transporte Port-A-Cul™ (disponible comercialmente de BD (Becton, Dickinson and Company) de Franklin Lakes, NJ) para su transporte a un laboratorio de referencia para el cultivo, y se obtuvo un segundo hisopo de oído para preparar un frotis rodado, para identificar bacterias y/o levaduras (se insertó un Q-Tip en el conducto auditivo y entonces se hizo rodar sobre un portaobjetos y se fijó el portaobjetos con calor y se tiñó usando Diff-Quick (disponible comercialmente de IMEB Inc. de Chicago, IL). Entonces se administraron 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.6 o del ejemplo 5.7 a cada oído infectado usando una jeringuilla de 1 ml y se masajearon los oídos para distribuir la composición farmacéutica.

En el día 7, se asignó de nuevo una puntuación clínica a cada oído usando la misma escala que se usó en el día 0 y se administraron de nuevo 0,5 ml de la misma composición farmacéutica que se administró en el día 0 a cada oído infectado y se masajearon los oídos para distribuir la composición farmacéutica.

En el día 14, se asignó de nuevo una puntuación clínica a cada oído usando la misma escala que se usó en el día 0.

Se usaron diversas razas de perro en el estudio de ambos sexos, diversos pesos corporales y estados fisiológicos. Todos los perros tenían al menos 8 semanas de edad y buena salud en general. Para la inclusión en el estudio, los perros tenían una puntuación clínica total mínima en el día 0 de 6, no recibieron tratamiento con agentes antimicrobianos sistémicos u óticos o agentes antiinflamatorios en el último mes, tenían membranas timpánicas intactas, mostraron visualización de bacterias o levaduras en el frotis rodado y no tenían infecciones por *Otodectes cynotis* concurrentes.

Los resultados del estudio se proporcionan a continuación en la tabla II. Los perros en el grupo A se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.6 y los perros en el grupo B se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.7. Una puntuación clínica final de 2 en cada oído, se consideró un tratamiento eficaz.

Tabla II

Nº. de animal	Puntuación					
	Día 0		Día 7		Día 14	
	Oído izquierdo	Oído derecho	Oído izquierdo	Oído derecho	Oído izquierdo	Oído derecho
Grupo A¹						
ROB01	8	8	2	2	1	1
ROB03	9	9	3	3	0	0
ROB05	6	9	0	3	0	0
ROB07	6	8	1	2	0	0
ROB09	7	8	2	2	0	0
ROB011	7	7	0	0	0	0
Grupo B²						
ROB02	9	9	3	3	0	0
ROB04	6	6	2	2	0	0
ROB06	10	10	3	3	2	0
ROB08	8	8	3	3	6	6
ROB010	7	7	1	1	0	0
ROB012	9	9	3	3	0	0

¹ Los perros en el grupo A se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.6.

² Los perros en el grupo B se trataron con la composición farmacéutica del ejemplo 5.7

5 Los datos en la tabla V muestran claramente que la infección microbiana ótica en cada perro del grupo A se trató eficazmente (100%) y que la infección microbiana ótica en cada perro del grupo B, excepto el perro ROB08, se trató eficazmente (83,3%). El perro ROB08, sin embargo, no mostró mejoría. Los datos en la tabla V muestran claramente que las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento de infecciones microbianas óticas en perros.

Ejemplo 5.13: Estabilidad de las composiciones farmacéuticas

Se incubaron las composiciones farmacéuticas, preparadas tal como se describió en los ejemplos 5.1, 5.2 y 5.3 a una temperatura de aproximadamente 40°C o aproximadamente 70°C durante hasta 7 días para monitorizar la degradación de los agentes farmacéuticamente activos en función del tiempo y la temperatura. Se determinó la concentración de los agentes farmacéuticamente activos en cada punto de tiempo mediante el siguiente procedimiento:

Se pesan 200 mg de la composición farmacéutica en un matraz volumétrico de 100 ml y se enrasa el matraz con hexano:etanol 80:20 y se agita durante aproximadamente 1 min. La HMPC precipita. Entonces se filtran 2 ml de la disolución resultante a través de un filtro de jeringuilla Acrodisc de 25 mm (0,2 µm membrana de nailon Ultipore) y se inyectan 10 µL de la disolución filtrada en una columna de HPLC analítica, Luna, 5 µm, CN 100A, 250 mm x 4.6 mm de Phenomenex. Se hace funcionar la HPLC a una velocidad de flujo de 1 ml/min. y se eluye con el 65% de hexano y el 35% de etanol sin desnaturalizar 200 Proof durante 20 min. La HPLC está equipada con un detector UV. Se detectan terbinafina y florfenicol a 223 nm y se detecta acetato de betametasona a 240 nm. La terbinafina tiene un tiempo de retención de aproximadamente 4,0 min., el acetato de betametasona tiene un tiempo de retención de aproximadamente 4,4 min. y el florfenicol tiene un tiempo de retención de aproximadamente 7,1 min.

Los resultados de las tres pruebas de estabilidad de este tipo se proporcionan en las tablas III-V.

Tabla III Estabilidad de la composición farmacéutica del ejemplo 5.1

Día	Terbinafina		Tobramicina		Acetato de betametasona	
	40°C	70°C	40°C	70°C	40°C	70°C
1	101,2	98,7	nd ¹	nd	85,6	81,3
2	101,2	98,2	nd	nd	84,7	80,1
3	101,5	96,5	nd	nd	81,8	81,1
4	101,2	97,4	nd	nd	80,0	79,9
5	97,8	94,7	nd	nd	80,9	79,2
6	98,8	94,6	nd	nd	80,7	79,5
7	99,1	92,0	nd	nd	80,6	79,1

¹ nd = no determinada

Tabla IV Estabilidad de la composición farmacéutica del ejemplo 5.2

Día	Terbinafina		Florfenicol		Acetato de betametasona	
	40°C	70°C	40°C	70°C	40°C	70°C
1	99,0	101,1	102,7	113,0	100,9	101,0
2	99,2	99,3	102,4	105,1	101,1	98,3
3	98,9	97,2	104,9	101,1	101,9	97,6
4	98,6	97,9	100,6	99,0	100,2	97,1
5	100,8	92,9	104,4	96,7	99,5	97,1
6	98,7	92,6	97,4	97,5	100,3	98,4
7	98,5	92,8	104,3	107,2	100,1	97,0

Tabla V Estabilidad de la composición farmacéutica del ejemplo 5.3

Día	Terbinafina		Tobramicina		Acetato de betametasona	
	40°C	70°C	40°C	70°C	40°C	70°C
1	99,8	98,0	nd ¹	nd	101,6	89,6
2	99,3	99,1	nd	nd	99,2	88,0
3	99,8	99,8	nd	nd	101,0	88,9
4	98,6	97,1	nd	nd	101,3	87,4
5	98,6	96,5	nd	nd	96,2	87,2
6	98,3	96,5	nd	nd	93,9	86,9
7	98,9	96,5	nd	nd	92,3	87,1

¹ nd = no determinada

Los datos en las tablas III, IV y V muestran que las composiciones farmacéuticas de los ejemplos 5.1, 5.2 y 5.3, respectivamente, tienen buena estabilidad.

5.14 Composición farmacéutica de fosfolípido para administración oral

Se combinaron 300 ml de glicerol formal estabilizado y 50 ml de propilenglicol y se calentaron hasta 40°C. A la mezcla de disolventes resultante se le añadieron 41,7 g de ácido decanoico y se agitó la mezcla para proporcionar una disolución. Entonces se añadió tilmicosina (108,2 g, pura al 92,4%) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución. Se añadió Phospholipon® 90H (15 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (12 g) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución. Se llenó la disolución hasta un volumen de 500 ml a 40°C y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 3% en peso de Phospholipon®, el 2,4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y el 20% en peso de tilmicosina como una sal de ácido decanoico.

Entonces puede colocarse el gel resultante en cápsulas de gelatina para proporcionar una cápsula que contiene tilmicosina como una sal de ácido decanoico.

5.15 Composición farmacéutica de fosfolípido para administración oral

Se combinaron 300 ml de glicerol formal estabilizado y 75 ml de carbonato de propileno y se calentaron hasta 40°C. A la mezcla de disolventes resultante se le añadieron 41,7 g de ácido decanoico y se agitó la mezcla para proporcionar una disolución. Entonces se añadió tilmicosina (108,2 g, pura al 92,4%) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución. Se añadió Phospholipon® -90H (15 g) (disponible comercialmente de Phospholipid GmbH de Colonia, Alemania) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución. Entonces se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (12 g) a la disolución a 40°C con agitación para proporcionar una disolución. Se llenó la disolución hasta un volumen de 500 ml a 40°C y entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel. El gel resultante contiene aproximadamente el 3% en peso de Phospholipon®, el 2,4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y el 20% en peso de tilmicosina como una sal de ácido decanoico.

Entonces puede colocarse el gel resultante en cápsulas de gelatina para proporcionar una cápsula que contiene tilmicosina como una sal de ácido decanoico.

5.16 Estudio clínico

Se administró tilmicosina por vía oral a un perro usando la composición farmacéutica del ejemplo 5.14. Se colocó una cantidad suficiente del gel del ejemplo 5.14 en una cápsula de gelatina para proporcionar una dosis de 20 mg/kg al perro. Entonces se le administró al perro por vía oral la cápsula de gelatina que contenía la composición farmacéutica de tilmicosina del ejemplo 5.14. Entonces se extrajo sangre del perro a diversos intervalos de tiempo y se determinó la concentración sérica de tilmicosina mediante el siguiente procedimiento:

(i) Se conectó un cartucho C-18 (disponible comercialmente de Waters Corp. de Milford, MA) a una jeringuilla de 20 ml y a una sola bomba de vacío de diafragma (disponible comercialmente de Gast Manufacturing Inc. de Benton Harbor, MI). Se acondicionó el cartucho C-18 lavando con 10 ml de metanol seguidos por 10 ml de agua desionizada a una velocidad de flujo inferior a 5 ml por min.;

(ii) se vertió 1 ml de suero en la jeringuilla y se eluyó a través del cartucho C-18;

(iii) se lavó el cartucho con 10 ml de acetonitrilo acuoso al 25% seguido por 10 ml de agua;

(iv) entonces se secó el cartucho en un desecador a gran vacío durante 10 min.;

(v) entonces se eluyó el cartucho en un matraz volumétrico de 2 ml con ácido acético al 5% en metanol y se almacenó la muestra de 2 ml resultante en el refrigerador durante la noche; y

(vi) entonces se agitó la muestra usando una mezcladora de vórtice y se filtró en un vial de cromatografía de líquidos a alta presión, HPLC, de color ámbar usando un filtro de jeringuilla Acrodisc de Pall (disponible comercialmente de Pall Corp. de East Hills, NY) para proporcionar una disolución para el análisis de tilmicosina mediante HPLC.

El análisis de HPLC se realizó inyectando 100 µL de la disolución sobre una columna analítica de 5 µm, Spherclone, 25 cm x 4,6 mm de Phenomenex equipada con una precolumna de fenil(fenilpropilo) de Phenomenex. Se hizo funcionar la HPLC a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. y se eluyó usando elución en gradiente según el siguiente perfil:

Tiempo	Porcentaje en bomba A (Acetonitrilo)	Porcentaje en bomba B (Agua)	Porcentaje en bomba C (Dibutilamina acuosa 20 mM)
--------	--------------------------------------	------------------------------	---

0,0	50	50	0
3,0	50	50	0
4,0	15	85	0
5,0	15	0	85
25,0	25	0	75
25,1	50	50	0
30,0	50	50	0

durante 30 min. Se equipó la HPLC con un detector UV que funcionaba a 280 nm. La tilmicosina eluyó con un tiempo de retención de entre 13 y 19 min.

- 5 La concentración sérica de tilmicosina en suero en función del tiempo se proporciona en la tabla VI.

Tabla VI Concentración de tilmicosina en suero en función del tiempo

Tiempo (horas)	Concentración de Tilmicosina (:g/ml)
6	0,3
12	0,23
24	0,18
48	0,1

- 10 Los resultados muestran que la administración de la composición farmacéutica proporciona tilmicosina en la sangre del perro durante al menos 48 h.

Ejemplo 5.17: Composición de fosfolípido para administración tópica

- 15 Se preparó una composición farmacéutica de manera sustancialmente igual que la composición farmacéutica descrita en el ejemplo 5.5 y con los mismos componentes, excepto porque la composición farmacéutica contenía el 0,1% de cloruro de bencetonio.

Ejemplo 5.18: Estudio clínico

- 20 A diversos perros con infecciones de oído se les administró la composición farmacéutica del ejemplo 5.17. Se siguió el siguiente protocolo par evaluar la eficacia clínica de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17.

- 25 Un veterinario examinó a los perros con infecciones de oído en el día 0 y a cada oído se le asignó una puntuación clínica usando la misma escala que se usó en el ejemplo 5.11. Si ambos oídos estaban infectados, se designó el oído derecho como el oído de estudio. En el día 0 se obtuvo un frotis rodado insertando un hisopo de punta de Dacrón en el conducto auditivo y haciendo rodar luego el hisopo sobre un portaobjetos seguido por fijación con calor y tinción del portaobjetos usando Diff-Quick. En el día 0 se obtuvo un cultivo del oído infectado de los perros insertando un hisopo de punta de Dacrón en el conducto auditivo y colocando entonces el hisopo en un tubo de transporte Port-A-Cul para el transporte a un laboratorio de referencia.

- 30 Para la inclusión en el estudio, los perros tenían que ser de 8 semanas de edad o mayores, tener una puntuación clínica mínima de 6 y tener las membranas timpánicas intactas. Además, se requería la presencia de o bien levaduras o bien bacterias en un frotis rodado. Se excluyó a los animales de la inclusión en el estudio si la puntuación clínica era menor de 6; si se les había tratado con agentes antimicrobianos sistémicos u óticos o agentes antiinflamatorios parenterales o tópicos, incluyendo corticosteroides de acción rápida en los últimos 14 días; si se les había tratado con corticosteroides parenterales o tópicos de acción prolongada en los últimos 28 días; si tenían infecciones por *Otodectes cynotis* concurrentes; o si se encontraron cuerpos extraños en el conducto auditivo.

- 40 Se dividieron los perros en dos grupos, grupo A y grupo B. A los perros en el grupo A se les administró una dosis única de 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17 en cada oído infectado en el día 0 y a los perros en el grupo B se les administró una dosis única de 1,0 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17 en cada oído infectado en el día 0. Se colocó la dosis apropiada en el conducto auditivo con una jeringuilla de 1 cc seguido por masajear el oído.

- 45 Se usaron diversas razas de perro en el estudio. Las tablas VII-X describen la raza, edad, sexo y peso de los animales en el estudio.

Tabla VII: Población del estudio por raza

50

Raza	Grupo A	Grupo B	Total
------	---------	---------	-------

Basset hound	0	1	1
Cocker spaniel	1	1	2
Collie	0	2	2
Coonhound (Red Tick)	1	0	1
Dachshund	0	1	1
Dálmata	0	1	1
Toy spaniel inglés	0	1	1
Pastor alemán	0	1	1
Labrador Retriever	1	0	1
Raza mestiza	3	1	4
Shih Tzu	3	0	3
Caniche mediano	1	1	2
Total	10	10	20

Tabla VIII: Población de estudio por edad

Edad	Grupo A	Grupo B	Total
<1 año	3	3	6
>1 y ≤5 años	3	3	6
>5 y ≤ 10 años	3	3	6
>10 años	1	1	2
Total	10	10	20

5

Tabla IX: Población de estudio por sexo

Sexo	Grupo A	Grupo B	Total
Hembra	0	2	2
Hembra esterilizada	2	4	6
Macho	3	3	6
Macho castrado	5	1	6
Total	10	10	20

Tabla X: Población de estudio por peso corporal

Peso corporal	Grupo A	Grupo B	Total
≤10 lbs	2	1	3
>10 lbs y ≤ 25 lbs	2	4	6
>25 lbs y ≤ 50 lbs	1	0	1
>50 lbs	5	5	10
Total	10	10	20

10

En el día 7 y el día 14 se asignó de nuevo una puntuación clínica al oído infectado. Los resultados del estudio se proporcionan a continuación en la tabla XI.

Tabla XI: Resultados clínicos

15

Perro	Grupo ^a	Puntuación día 0	Puntuación día 7	Puntuación día 14
1	A	7	3	4
2	B	7	2	1
3	A	9	2	3
4	B	7	4	2
5	A	7	1	1
6	B	10	4	1
7	A	12	No visita	3
8	B	8	2	1
9	A	9	2	0
10	B	9	5	2
11	A	7	0	0
12	B	9	3	0
13	A	7	2	1

14	B	8	2	0
15	A	11	6	2
16	B	9	2	1
17	A	12	7	2
18	B	9	2	1
19	A	10	4	4
20	B	8	FTC ^b	FTC ^b

^a A los perros en el grupo A se les administró una única dosis de 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17 y a los perros del grupo B se les administró una única dosis de 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17.

^b FTC= No llegó a completar el estudio.

Una puntuación clínica final de 2 o menos se consideró un éxito en el tratamiento. Los resultados en la tabla XI muestran que el 60 por ciento de los perros en el grupo A y el 100 por ciento de los perros en el grupo B se trataron con éxito.

5

La tabla XII describe los resultados del cultivo.

Tabla XII: Resultados del cultivo

Perro	Grupo ^a	Bacterias Día 0	Levaduras Día 0 ^{c,d}	Bacterias Día 14	Levaduras Día 14 ^{c,d}
1	A	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	B	Negativo	MZ (2)	NA	NA
3	A	S. intermedius (3)	MZ (4)	S. intermedius (2)	MZ (3)
4	B	S. intermedius (4)	Negativo	NA	NA
5	A	Negativo	MZ (4)	NA	NA
6	B	S. intermedius (4)	Negativo	NA	NA
7	A	S. intermedius (4)	MZ (3)	No realizado	No realizado
8	B	S. intermedius (4)	MZ (3)	NA	NA
9	A	Negativo	Negativo	NA	NA
10	B	Negativo	Negativo	NA	NA
11	A	Negativo	MZ (4)	NA	NA
12	B	S. intermedius (2)	MZ (1)	NA	NA
13	A	Negativo	MZ (2)	NA	NA
14	B	S. intermedius (1)	Negativo	NA	NA
15	A	Negativo	MZ (3)	NA	NA
16	B	S. intermedius (4)	Negativo	NA	NA
17	A	S. intermedius (4)	MZ (4)	NA	NA
18	B	S. intermedius (4)	MZ (3)	NA	NA
19	A	S. intermedius (4), Estreptococo β-hemolítico	Negativo	No realizado	No realizado
20	B	S. intermedius (4)	MZ (4)	FTC ^b	FTC

^a A los perros en el grupo A se les administró una única dosis de 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17 y a los perros del grupo B se les administró una única dosis de 0,5 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17.

^b FTC = No llegó a completar el estudio.

^c MZ indica *Malassezia pachydermatis*

* Las entradas en negrita indican fracaso en el tratamiento

^d Escala de puntuación: 1 = de 1 a 10 colonias; 2 = de 11 a 100 colonias; 3 =de 101 a 1000 colonias; 4 = > 1000 colonias.

10

Los resultados en las tablas XI y XII muestran claramente que las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento de infecciones microbianas óticas en perros.

5.19: Estudio clínico

15

Un paciente masculino aquejado de pie de atleta durante toda su vida se aplicó una única dosis de la composición farmacéutica del ejemplo 5.17 en la zona afectada del pie. Cinco días tras una única aplicación, la zona del pie en la que se aplicó la composición farmacéutica estaba suave, recuperando su color natural y libre de picor, mientras que la zona de alrededor estaba seca, escamosa, irritable y con mucho picor. El paciente indicó que la composición farmacéutica del ejemplo 5.17 era más eficaz que las cremas antifúngicas disponibles comercialmente que se había estado aplicando dos veces al día.

5.20: Composición de fosfolípido para administración tópica

Se suspendieron florfenicol (5 g), terbinafina (5 g), ácido oleico (4,85 g), acetato de betametasona (500 mg) y cloruro de benzatonio (100 mg) en 250 ml (298,4 g) de carbonato de propileno en un vaso de precipitados de vidrio de 1 litro, seco, limpio. Se calentó la mezcla hasta entre 40 y 45°C con agitación para proporcionar una disolución transparente. A la disolución resultante transparente, mantenida a una temperatura entre 40 y 45°C, se le añadieron 284,5 g de glicerol estabilizado con agitación. A la disolución resultante se le añadieron 10 g de Phospholipon® 90H con agitación mientras se mantenía la temperatura a entre 40 y 45 °C para proporcionar una disolución transparente. Se dejó enfriar lentamente la disolución hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel.

Ejemplo 5.21: Estudio clínico

A varios perros con infecciones de oído se les administró la composición farmacéutica del ejemplo 5.20. Se siguió el siguiente protocolo para evaluar la eficacia clínica de la composición farmacéutica de la invención.

Un veterinario examinó a los perros con infecciones de oído en el día 0 y a cada oído se le asignó una puntuación clínica usando la misma escala que se usó en los ejemplos 5.11 y 5.18. Si ambos oídos estaban infectados, se designó el oído derecho como el oído de estudio. En el día 0 se obtuvo un frotis rodado, insertando un hisopo de punta de Dacrón en el conducto auditivo y haciendo rodar luego el hisopo sobre un portaobjetos seguido por fijación con calor y tinción del portaobjetos usando Diff-Quick. En el día 0 se obtuvo un cultivo del oído infectado de los perros insertando un hisopo de punta de Dacrón en el conducto auditivo y colocando entonces el hisopo en un tubo transportador Port-ACul para el transporte a un laboratorio de referencia.

Para la inclusión en el estudio, los perros tenían que ser de 8 semanas de edad o mayores, tener una puntuación clínica mínima de 6 y tener las membranas timpánicas intactas. Además, se requería la presencia de o bien levaduras o bien bacterias en un frotis rodado. Se excluyó a los animales de la inclusión en el estudio si la puntuación clínica era menor de 6; si se les había tratado con agentes antimicrobianos sistémicos u óticos o agentes antiinflamatorios parenterales o tópicos, incluyendo corticosteroides de acción rápida en los últimos 14 días; si se les había tratado con corticosteroides parenterales o tópicos de acción prolongada en los últimos 28 días; si tenían infecciones por *Otodectes cynotis* concurrentes; o si se encontraron cuerpos extraños en el conducto auditivo.

A los perros se les administró una única dosis de 1 ml de la composición farmacéutica del ejemplo 5.20 en cada oído infectado en el día 0 usando una jeringuilla de 1 cc seguido por masajear el oído. Se usaron diversas razas de perro en el estudio. Las tablas XIII-XVI describen la raza, edad, sexo y peso de los animales en el estudio.

Tabla XIII: Población de estudio por raza

Raza	Número
Beagle	1
Boston Terrier	1
Brittany Spaniel	1
Cocker Spaniel	3
Dálmata	1
Dandie Dinmont Terrier	1
Golden Retriever	1
Labrador Retriever	2
Mestizo	1
Perro de agua portugués	1
Sharpei	3
Shih Tzu	2
Yorkshire Terrier	2
Total	20

Tabla XIV Población de estudio por edad

Edad	Número
<1 año	3

> 1 y ≤ 5 años	7
>5 y ≤ 10 años	2
>10 años	8
Total	20

Tabla XV: Población de estudio por sexo

Sexo	Número
Hembra	2
Hembra esterilizada	6
Macho	5
Macho castrado	7
Total	20

5

Tabla XVI: Población de estudio por peso corporal

Peso corporal	Número
≤10 lbs	2
>10 lbs y ≤ 25 lbs	5
>25 lbs y ≤ 50 lbs	8
>50 lbs y ≤ 75 lbs	3
≥ 75 lbs	2
Total	20

En el día 7 y el día 14 se asignó de nuevo una puntuación clínica al oído infectado. Los resultados del estudio se proporcionan a continuación en la tabla XVII.

10

Tabla XVII: Resultados clínicos

Perro	Puntuación día 0	Puntuación día 7	Puntuación día 14
1	6	1	3
2	7	4	1
3	6	2	1
4	8	8	8
5	11	2	4
6	6	6	0
7	10	5	1
8	10	4	0
9	9	3	7
10	10	4	1
11	6	2	2
12	10	6	1
13	6	1	0
14	9	2	0
15	10	0	0
16	10	3	3
17	9	5	4
18	12	6	0
19	6	2	7
20	6	1	0

Una puntuación clínica final de 2 o menos se consideró un éxito en el tratamiento. Los resultados en la tabla XVII muestran que el 65 por ciento de los perros se trataron con éxito.

15

La tabla XIX describe los resultados del cultivo.

20

Tabla XIX: Resultados del cultivo

Perro	Bacterias Día 0	Levaduras Día 0 ^{b,c}	Bacterias Día 14	Levaduras Día 14 ^{b,c}
1	Negativo	MZ (3)	Negativo	Negativo

2	<i>S. intermedius</i> (4), Estreptococo β -hemolítico (4)	MZ (2)	NA	NA
3	<i>S. intermedius</i> (4), Estreptococo β -hemolítico (4)	MZ (2)	NA	NA
4	<i>P. aeruginosa</i> (4), <i>S. intermedius</i> (3)	Negativo	<i>P. aeruginosa</i> (4)	Negativo
5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6	Negativo	Negativo	NA	NA
7	<i>S. intermedius</i> (4)	MZ (2)	NA	NA
8	Negativo	Negativo	NA	NA
9	<i>S. intermedius</i> (1)	MZ (1)	Negativo	MZ (1)
10	<i>S. intermedius</i> (2)	MZ (3)	NA	NA
11	Negativo	Negativo	NA	NA
12	<i>S. intermedius</i> (2)	Negativo	NA	NA
13	Negativo	MZ (2)	NA	NA
14	Negativo	MZ (2)	NA	NA
15	Negativo	MZ (2)	NA	NA
16	Negativo	Negativo	Negativo	Pendiente
17	<i>S. intermedius</i> (4)	Negativo	Negativo	Pendiente
18	Negativo	Negativo	NA	NA
19	<i>S. intermedius</i> (4)	Negativo	Negativo	Pendiente
20	Negativo	Negativo	NA	NA

^c MZ indica *Malassezia pachydermatis*

^d Escala de puntuación: 1 = de 1 a 10 colonias; 2 = de 11 a 100 colonias; 3 = de 101 a 1000 colonias; 4 = > 1000 colonias.

* Las entradas en negrita indican fracaso en el tratamiento

Los resultados en las tablas XVII y XIX muestran claramente que las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el tratamiento de infecciones microbianas óticas en perros.

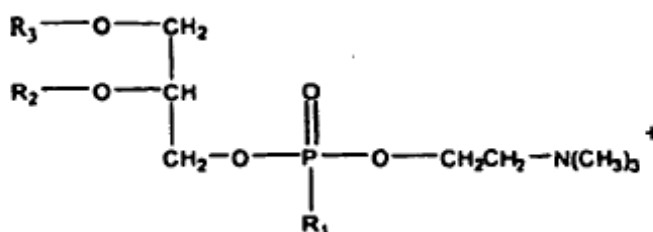
5 5.22: Composición de fosfolípido para administración tópica

Se disolvieron florfenicol (10 g), acetato de betametasona (1 g), ácido oleico (9,7 g) y cloruro de benzatonio (1 g) en 500 ml de carbonato de propileno y se calentó la mezcla resultante, con agitación, hasta una temperatura de entre aproximadamente 40 y 45°C. A la disolución calentada resultante se le añadió Phospholipon® 90H (10 g) e hidroxipropilmetilcelulosa (30 g) y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 10 min. para proporcionar una suspensión transparente. Se añadió propilenglicol a la suspensión para proporcionar un volumen de aproximadamente 1 l y se siguió agitando para proporcionar una disolución transparente. Se dejó enfriar lentamente la disolución resultante hasta temperatura ambiente para proporcionar un gel.

15

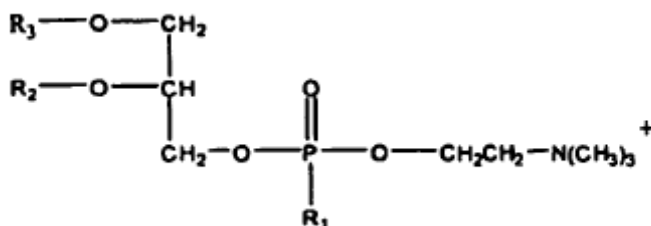
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
- 5 (i) un fosfolípido;
- (ii) un disolvente orgánico aprótico polar;
- 10 (iii) un disolvente orgánico prótico polar;
- (iv) hidroxipropilmetilcelulosa; y
- (v) un agente farmacéuticamente activo,
- 15 estando la composición farmacéutica en forma de un gel.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la razón del disolvente orgánico prótico polar con respecto al disolvente orgánico aprótico polar oscila entre 90:10 y 10:90.
- 20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la razón del disolvente orgánico prótico polar con respecto al disolvente orgánico aprótico polar oscila entre 60:40 y 40:60.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el disolvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en carbonato de propileno, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, triacetina y N-metil-2-pirrolidona y el disolvente prótico polar se selecciona del grupo que consiste en glicerol formal, propilenglicol y 1,4-butanodiol.
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el disolvente orgánico prótico polar es glicerol formal y el disolvente orgánico aprótico polar es carbonato de propileno.
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el fosfolípido tiene la estructura general:



- 35 en la que R₁ es -O⁻ y R₂ y R₃ son cada uno independientemente grupos estearoilo o grupos palmitoilo en la que la razón de grupos estearoilo con respecto a grupos palmitoilo es de aproximadamente 85:15.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, teniendo la composición farmacéutica una viscosidad que oscila entre 1.000 cP y 75.000 cP a 20°C.
- 40 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 0,5 por ciento y el 7 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 por ciento y el 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 45 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 0,1 y el 10 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 50 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 55 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 1,5 y el 5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que composición contiene agua en una cantidad inferior al 2 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición farmacéutica y la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 1,5 y el 5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo es una combinación de un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el agente farmacéuticamente activo comprende un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide y el fosfolípido tiene la estructura general:



en la que R₁ es -O⁻ y R₂ y R₃ son cada uno independientemente grupos estearoilo o grupos palmitoilo en la que la razón de grupos estearoilo con respecto a grupos palmitoilo es de aproximadamente 85:15.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60.
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición.
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que
- (i) el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en tobramicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) el agente antifúngico es terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (iii) el esteroide es betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, en la que la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60.
21. Composición farmacéutica según la reivindicación 20, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición.
22. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
23. Composición según la reivindicación 19, en la que el agente antibacteriano está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 3% en peso de la composición; la terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 3% en peso de la composición; y la betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre el 0,05 y el 0,3% en peso de la composición.
24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, en la que la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60.
25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición.
26. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente

en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

- 5
27. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición;
- la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60; y
- la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 10
28. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano es tobramicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15
29. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que el agente antibacteriano es florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20
30. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que (i) el agente antibacteriano es gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) el agente antifúngico es clotrimazol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo; (iii) el esteroide es betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25
31. Composición farmacéutica según la reivindicación 30, en la que la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60.
- 30
32. Composición farmacéutica según la reivindicación 31, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición.
33. Composición farmacéutica según la reivindicación 30, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 35
34. Composición según la reivindicación 30, en la que la gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 3% en peso de la composición; el clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 3% en peso de la composición; y la betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre el 0,05 y el 0,3% en peso de la composición.
- 40
35. Composición farmacéutica según la reivindicación 34, en la que la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60.
- 45
36. Composición farmacéutica según la reivindicación 35, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición.
37. Composición farmacéutica según la reivindicación 34, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 50
38. Composición farmacéutica según la reivindicación 34, en la que el fosfolípido está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 4 por ciento en peso de la composición;
- la razón del carbonato de propileno con respecto al glicerol formal oscila entre 60:40 y 40:60; y
- la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad que oscila entre el 1 y el 7,5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.
- 55
39. Composición según cualquiera de la reivindicación 1 a 38, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, fúngica o por levadura.
- 60
40. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que composición se prepara
- (i) combinando el agente farmacéuticamente activo, la hidroxipropilmetilcelulosa, el disolvente orgánico aprótico polar y el disolvente orgánico prótico polar para proporcionar una mezcla;
- (ii) agitando la mezcla hasta que el agente farmacéuticamente activo y la hidroxipropilmetilcelulosa se disuelven para proporcionar una solución;
- 65
- (iii) añadiendo el fosfolípido a la disolución para proporcionar una mezcla de fosfolípido; y

(iv) calentando la mezcla de fosfolípido hasta una temperatura inferior a 70°C.

5 41. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que composición se prepara

(i) combinando el agente antibacteriano, el agente antifúngico, el esteroide, la hidroxipropilmetilcelulosa, el disolvente orgánico aprótico polar y el disolvente orgánico prótico polar para proporcionar una mezcla;

10 (ii) agitando la mezcla hasta que el agente antibacteriano, el agente antifúngico, el esteroide y la hidroxipropilmetilcelulosa se disuelve para proporcionar una disolución;

(iii) añadiendo el fosfolípido a la solución para proporcionar una mezcla de fosfolípido; y

15 (iv) calentando la mezcla de fosfolípido hasta una temperatura inferior a 70°C.