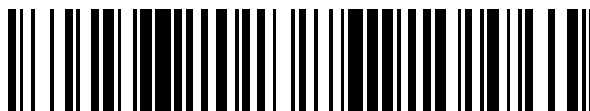


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 108**

51 Int. Cl.:

A01N 37/18 (2006.01) **A61K 31/7048** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) **A61K 31/65** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2002 E 02802160 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 1446103**

54 Título: **Composiciones inyectables para la liberación controlada de compuesto farmacológicamente activo**

30 Prioridad:

19.10.2001 US 343625 P

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

24.02.2016

73 Titular/es:

**IDEXX LABORATORIES, INC. (100.0%)
ONE IDEXX DRIVE
WESTBROOK, ME 04092, US**

72 Inventor/es:

**MURTHY, YERRAMILLI V. S. N. y
SUVA, ROBERT**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 561 108 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 inyectables para la liberación controlada de compuesto farmacológicamente activo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para prolongar los tiempos de liberación y disminuir la toxicidad de compuestos farmacológicamente activos.

10 Antecedentes de la invención

La siguiente discusión de los antecedentes de la invención se proporciona simplemente para ayudar al lector en el entendimiento de la invención y no se admite que describa o constituya estado de la técnica para la presente invención.

15 Se desea frecuentemente prolongar el tiempo de liberación de un fármaco inyectado para aumentar su duración de acción, o para reducir sus efectos tóxicos. Formulaciones que son fácilmente solubles en el cuerpo son normalmente absorbidas rápidamente y proporcionan un estallido repentino de fármaco disponible a diferencia de una liberación más deseable y gradual del producto farmacológicamente activo. Se ha hecho una variedad de intentos para
20 proporcionar compuestos farmacéuticos de liberación controlada y prolongada, pero no han tenido éxito en vencer todos los problemas asociados a la tecnología, tales como lograr un tiempo de liberación prolongado, máxima estabilidad y eficacia, toxicidad reducida, máxima reproducibilidad en la preparación, y la eliminación de efectos físicos, bioquímicos o toxicológicos no deseados introducidos por materiales de matriz no deseables.

25 El documento DE 3248328 A1 describe composiciones inyectables de liberación prolongada que comprenden aminoglucósidos.

La oxitetraciclina es un antibiótico ampliamente usado y útil para tratar diversas infecciones en mamíferos. En particular se usa para tratar y prevenir infecciones respiratorias en animales domésticos. Hay costes significativos
30 asociados a las administraciones repetidas mediante medios convencionales.

La tilmicosina es un antibiótico macrólido con dos aminas terciarias. Tiene una larga semivida en tejido y es eficaz contra un amplio intervalo de bacterias y se usa para tratar enfermedades respiratorias en ganado vacuno. A niveles elevados, la tilmicosina es cardiopélica y su uso en especies sensibles tales como gatos, cabras, cerdos y caballos
35 se ha evitado casi completamente debido a motivos de seguridad. El producto comercial, Micotil[®] (Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN) es una disolución de la sal de di-fosfato y se describe en la patente de EE.UU. N^o. 5.574.020. Esta formulación es eficaz en ganado vacuno, pero el antibiótico se libera rápidamente y produce toxicidad en muchas especies, incluyendo perros y gatos.

40 Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones y métodos para prolongar los tiempos de liberación y reducir la toxicidad de compuestos farmacológicamente activos. Los compuestos comprenden una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo y un disolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable
45 combinados juntos para formar una composición inyectable como se define en la reivindicación 1. El contraíón lipófilo puede ser un ácido graso C₈-C₂₂ saturado o insaturado, y preferentemente puede ser un ácido graso C₁₀-C₁₈ saturado o insaturado. Cuando se inyecta en un mamífero, al menos una porción de la composición precipita y libera el compuesto activo con el tiempo. Así, la composición forma un depósito de fármaco que se libera lentamente del compuesto activo en el mamífero. Por tanto, la presente invención permite proporcionar una administración de dosis controlada del compuesto activo durante periodos de hasta 15 días o incluso más. En realizaciones preferidas, el
50 compuesto farmacológicamente activo puede ser tilmicosina, un antibiótico tal como oxitetraciclina o doxiciclina, o fluoxetina, roxitromicina, turbinafina o metoprolol, y el contraíón lipófilo puede ser ácido decanoico, ácido láurico, ácido oleico, ácido linoleico, o ácido mirístico. En realizaciones preferidas, el disolvente farmacéuticamente aceptable es N-metilpirrolidona (NMP). En otra realización, el disolvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol (por ejemplo, a aproximadamente el 10 %) en glicerol formal, con o sin estabilizadores.

La presente invención también proporciona métodos novedosos de administración de composiciones y formulaciones de la presente invención a mamíferos. Los métodos proporcionan composiciones de compuestos activos que, si se presentan en formas presentemente disponibles, pueden producir toxicidad al mamífero tratado.
60 Así, las formulaciones y métodos de la presente invención permiten administrar compuestos que previamente no han sido capaces de ser usados ampliamente en especies particulares debido a consideraciones de seguridad. Los métodos también permiten prolongar los tiempos de liberación de compuestos y proporcionar una dosis controlada de compuesto activo al paciente tratado. Los métodos de la presente invención permiten administrar el compuesto farmacológicamente activo al mamífero tratado en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante 4-15 días, que
65 incluye cualquier número específico de días hasta y que incluye 15 días, o incluso más. El momento preciso dependerá de varias variables que pueden manipularse para optimizar la presente invención para un compuesto

farmacológicamente activo particular o aplicación. Preferentemente, el compuesto está presente en el tejido tratado 4-5 días después de la inyección; y más preferentemente el compuesto está presente en el tejido tratado en una cantidad farmacéuticamente eficaz 6 días, o incluso 7 días después de la inyección. En otras realizaciones, también puede desearse manipular variables de manera que prolonguen los tiempos de liberación incluso más de 15 días.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones para administración de compuestos farmacológicamente activos. Las composiciones pueden comprender una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo y un disolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable, combinados juntos en condiciones para formar una composición inyectable. La composición precipita y libera el compuesto farmacológicamente activo con el tiempo cuando se inyecta en el mamífero. En diversas realizaciones, la composición de la presente invención puede comprender una amplia variedad de compuestos farmacológicamente activos tales como tilmicosina, oxitetraciclina, doxiciclina, metoprolol, sulfametazina, trimetoprim, neomicina, estreptomycin, gentamicina, dibucaína, bupivacaína, benzocaína, tetraocaína, acepromazina, itraconazol, tetraciclina, sulfonamidas, aminoglucósidos, o cualquier compuesto farmacológicamente activo con solubilidad y funcionalidades químicas apropiadas. El contraíón lipófilo puede ser un ácido graso saturado o insaturado de cualquier número específico de carbonos entre 8 y 22, preferentemente un ácido graso C₈-C₁₈, y más preferentemente un ácido graso C₁₀-C₁₈, tal como ácido láurico, ácido linoleico, ácido decanoico y ácido mirístico. También pueden usarse otros contraíones lipófilos, por ejemplo, ácidos dicarboxílicos, tales como ácido sebáico, ácidos poliméricos, tales como ácidos poli-carboxílicos lipófilos, y ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico. El vehículo farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidona, N-metilpirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, éter dimetilico de isosorbida, etanol, sulfóxido de dimetilo, alcohol tetrahidrofurfurílico, triacetina, o cualquier combinación de éstos.

25 En otra realización, las composiciones de la invención son una sal de un compuesto farmacológicamente activo con un contraíón de ácido policarboxílico y un disolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable, combinados juntos en condiciones para formar una composición inyectable que precipita cuando se inyecta en agua a temperatura ambiente o precipita en entornos fisiológicos ("in vivo"). La composición libera el compuesto activo con el tiempo cuando se inyecta en un mamífero. Por "ácido policarboxílico" se indica una molécula que contiene al menos dos grupos carboxilo. En realizaciones preferidas, el ácido policarboxílico es ácido sebáico, ácido polisebáico, ácido polibenzoico, o combinaciones de los mismos. Por "poli" se indica dos o más.

35 En una realización, el compuesto farmacológicamente activo puede ser oxitetraciclina, el contraíón lipófilo puede ser ácido láurico, y el disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser propilenglicol, polietilenglicol, glicerol formal, o una combinación apropiada de éstos. En otra realización, el compuesto farmacológicamente activo puede ser tilmicosina, el contraíón lipófilo puede ser ácido láurico, y el disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser propilenglicol, polietilenglicol, glicerol formal, o una combinación apropiada de éstos. En otra realización adicional, las composiciones pueden precipitar y liberar el compuesto activo con el tiempo cuando se introducen o inyectan en un entorno acuoso. Las composiciones pueden también formar un depósito de fármaco en el mamífero cuando se inyectan, liberando el compuesto con el tiempo.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de administración de un compuesto farmacológicamente activo a un mamífero. Los métodos pueden comprender preparar una composición de una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo, y un disolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable, combinados juntos en condiciones para formar una formulación inyectable, e inyectar la composición en el mamífero. Al menos una porción de la composición precipita y libera el compuesto farmacológicamente activo con el tiempo cuando se inyecta en el mamífero.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de prolongación del tiempo de liberación de un compuesto farmacológicamente activo administrado a un mamífero. Los métodos pueden comprender preparar una formulación de una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo, y un disolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable, combinados juntos en condiciones para formar una formulación inyectable, e inyectar la composición en el mamífero, precipitando al menos una porción de la composición y liberando el compuesto farmacológicamente activo con el tiempo después de la inyección en el mamífero, prolongando así el tiempo de liberación del compuesto. La invención puede, por tanto, proporcionar una dosificación controlada del compuesto activo al mamífero tratado.

60 En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos de fabricación de una formulación inyectable para la administración de un compuesto farmacológicamente activo a un mamífero. Los métodos pueden comprender formar una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo, proporcionar disolvente farmacéuticamente aceptable soluble en agua, combinar la sal y el disolvente en condiciones para formar una formulación inyectable, en los que al menos una porción de formulación precipita y libera el compuesto farmacológicamente activo con el tiempo cuando se inyecta en el mamífero.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones para la administración de un compuesto farmacológicamente activo a un mamífero. Las composiciones contienen una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo y un disolvente farmacéuticamente aceptable, combinados juntos para formar una

composición inyectable. Al menos una porción del compuesto farmacéuticamente activo con contraíón lipófilo disuelto en el disolvente precipita *in vivo* y libera el compuesto activo con el tiempo cuando se inyecta en el mamífero.

- 5 Por tanto, la presente invención ofrece ventajas importantes con respecto a las formulaciones previamente disponibles. La presente invención permite la liberación controlada de compuestos farmacológicamente activos para reducir la toxicidad, particularmente en animales pequeños tales como perros y gatos. También ofrece la ventaja de ser capaz de administrar compuestos a animales domésticos de una maneja eficaz, requiriendo así una inversión más pequeña de tiempo y recursos que la que está disponible con modos previos de la administración de fármaco.
- 10 El compuesto farmacológicamente activo está disponible en una formulación estable inyectable, que precipita cuando se inyecta y libera lentamente el compuesto activo durante un periodo de tiempo prolongado.

El resumen de la invención descrito anteriormente no es limitante y otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas, así como de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 es una ilustración gráfica que muestra que la oxitetraciclina preparada según la presente invención se libera en solución salina a una velocidad más lenta que la del fármaco libre. El disolvente es DMSO, y el contraíón lipófilo es ácido láurico.

La Figura 2 es una ilustración gráfica que muestra que el metoprolol preparado según la presente invención se libera en solución salina a una velocidad más lenta que la del fármaco libre. El ácido graso y el disolvente son ácido láurico y N-metilpirrolidona.

La Figura 3 es una representación gráfica que ilustra que la velocidad de liberación del compuesto farmacológicamente activo (tilmicosina) está afectada por la longitud de cadena del ácido graso seleccionado. Disolvente: N-metilpirrolidona; contraíón lipófilo: ácido decanoico y ácido láurico.

30 La Figura 4 es una representación gráfica que ilustra el efecto del disolvente sobre la cinética de liberación *in vitro* en tilmicosina. Contraíón lipófilo: ácido di(decanoico); tilmicosina a 100 mg/ml en la formulación. Las abreviaturas son las siguientes: PEG = polietilenglicol, THFA = alcohol tetrahidrofurfurílico, DMA = dimetilacetamida, ISO-DME = éter dimetilico de isosorbida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, NMP = N-metilpirrolidona.

La Figura 5 es una representación gráfica que ilustra que la velocidad de liberación del compuesto farmacológicamente activo (tilmicosina) es una función de la concentración de la sal de ácido graso. Contraíón lipófilo: ácido decanoico.

40 La Figura 6 es una representación gráfica que ilustra la cinética de liberación *in vitro* de la formulación de fluoxetina:sal de ácido graso de ácido láurico.

La Figura 7 es una representación gráfica de la farmacocinética del clorhidrato de fluoxetina (HCl) y fluoxetina:sal de ácido graso (FAS) de ácido láurico en gatos.

La Figura 8 es una representación semilogarítmica de la concentración de tilmicosina en tejido de pulmón de gato durante 21 días. Se usaron ocho gatos macho y ocho hembra y se dosificaron con 10 mg/kg de peso corporal para todos los tipos de tejido.

50 La Figura 9 es una representación semilogarítmica de concentración de tilmicosina en tejido de riñón de gato durante 21 días. Se usaron ocho gatos macho y ocho hembra y se dosificaron con 10 mg/kg de peso corporal para todos los tipos de tejido.

La Figura 10 es una representación semilogarítmica de concentración de tilmicosina en tejido de hígado de gato durante 21 días. Se usaron ocho gatos macho y ocho hembra y se dosificaron con 10 mg/kg de peso corporal para todos los tipos de tejido.

Descripción detallada de la invención

60 Las composiciones de la presente invención se preparan usando sales de compuestos farmacológicamente activos con funcionalidades básicas. Éstas pueden prepararse usando una variedad de ácidos lipófilos, ácidos grasos saturados o insaturados, ácidos cólicos, ácidos fosfatídicos, ácidos dicarboxílicos tales como ácido sebácico o cualquier ácido que, cuando se combine con el compuesto farmacológicamente activo, convierta la sal resultante insoluble en agua, pero soluble en un disolvente soluble en agua. Por "sal" se indica dos compuestos que no están covalentemente enlazados, pero que están químicamente unidos mediante atracciones iónicas. Por "miscible con agua" se indica que el disolvente es capaz de mezclarse en cualquier relación en agua sin separación de dos fases.

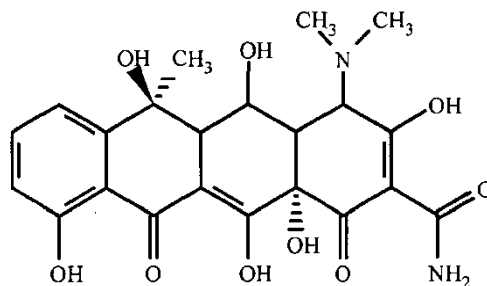
- Por “soluble en agua” se indica que el disolvente tiene algún nivel significativo de solubilidad en disoluciones acuosas, por ejemplo, la triacetina se considera un disolvente soluble en agua ya que es soluble en agua a una relación de aproximadamente 1:14. Por un “contraíón lipófilo” se indica una forma iónica de una molécula soluble en grasa. El contraíón lipófilo puede ser preferentemente un ácido graso, pero también puede ser otra molécula soluble en grasa. El contraíón tiene al menos una carga opuesta a la de un grupo químico sobre un miembro de sal opuesto, produciendo así una atracción iónica entre las dos moléculas. Por “formulación inyectable” o “composición inyectable” se indica una formulación o composición que puede sacarse en una jeringa e inyectarse subcutáneamente, intraperitonealmente o intramuscularmente en un mamífero sin causar efectos adversos debido a la presencia de materiales sólidos en la composición. Los materiales sólidos incluyen, pero no se limitan a, cristales, una masa gomosa y un gel. Por “compuesto farmacológicamente activo” se indica un compuesto químico que produce un efecto farmacológico en el mamífero tratado. Por ejemplo, el efecto puede ser para destruir o prevenir el crecimiento de bacterias o parásitos, reducir la inflamación, u otro efecto farmacéutico y medible en el mamífero tratado.
- Por el verbo “precipitar” se indica que el compuesto forma un precipitado o sólido. Un precipitado es un sólido insoluble formado en disolución a temperatura ambiente *in vitro* o en un entorno fisiológico (*in vivo*). El precipitado puede tomar muchas formas, tales como, por ejemplo, un sólido, un cristal, una masa gomosa o un gel. Por “cantidad farmacéuticamente eficaz” se indica una cantidad que ejerce un efecto medible y médicamente significativo sobre el mamífero tratado, produciendo progreso hacia la curación o prevención de la enfermedad del sujeto, o aliviando o previniendo la condición que era el motivo para el tratamiento. Un “disolvente farmacéuticamente aceptable” es un líquido que disuelve una sal del compuesto farmacológicamente activo y un contraíón lipófilo, y que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin excesivos efectos secundarios adversos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.
- Las composiciones de la presente invención ofrecen varias ventajas. Las composiciones son composiciones inyectables que contienen altas concentraciones del compuesto activo. En realizaciones preferidas, el compuesto farmacológicamente activo puede cargarse en la composición en el intervalo del 10 %-60 % (peso/volumen). Pero el experto habitual en la materia reconocerá que este intervalo puede variarse ampliamente, dependiendo de la solubilidad o insolubilidad del compuesto farmacológicamente activo, el contraíón lipófilo seleccionado, el disolvente seleccionado, la capacidad de inyección del producto final, y cualquier otra necesidad relevante de la aplicación particular. El compuesto activo también puede cargarse a tan solo el 10 %, o 5 %, o incluso el 1 % y todavía proporcionar un efecto útil. Similarmente, el compuesto activo puede cargarse al 70 %, o incluso más según requieran las necesidades. No se requieren excipientes o vehículos exóticos. Las composiciones se filtran fácilmente, simplificando así el proceso de fabricación. Se cree que la exclusión de agua de la formulación debe conferir mayor estabilidad a las formulaciones, e inhibir el crecimiento de microorganismos. Los procesos para preparar las composiciones, como se describen en el presente documento, son simples, y la administración según la presente invención debe producir reacciones más suaves en el sitio de inyección debido a la neutralización del compuesto farmacológicamente activo.
- La presente invención proporciona la capacidad de modular la velocidad de liberación y el tiempo de liberación del compuesto farmacológicamente activo. La velocidad de liberación puede modularse variando la lipofilia y el peso molecular del contraíón usado para preparar la sal. Por ejemplo, las sales de ácido láurico de tilmicosina normalmente se liberan más lentamente que las sales de decanoato. Además, mayores concentraciones de la sal en la formulación normalmente dan velocidades de liberación más lentas. La sal de decanoato de tilmicosina se libera más lentamente de una formulación de 60 % de tilmicosina-ácido graso que de una formulación de 30 % de tilmicosina-ácido graso. Similarmente, como se ha explicado en el presente documento, otras variables tales como la selección del contraíón lipófilo, selección de disolvente, concentración de sales, y otros pueden manipularse para prolongar o acortar el tiempo de liberación del compuesto activo hasta el punto deseado. Generalmente, puede ser deseable que las sales se basen en la relación molar de grupos cargados. Pero también pueden crearse satisfactoriamente sales insolubles utilizando una hemi-sal o variando de otro modo de una relación 1:1. El disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser un disolvente miscible con agua o soluble en agua, y preferentemente puede ser un disolvente miscible con agua. También pueden utilizarse mezclas de disolventes solubles en agua y/o miscible con agua. El experto habitual en la materia reconocerá que diversos disolventes solubles en agua pueden mezclarse para optimizar el resultado para una aplicación particular. Por ejemplo, una mezcla de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal puede mezclarse en diversas relaciones para proporcionar un disolvente óptimo. En algunas realizaciones, mezclar en cantidades aproximadamente uniformes puede proporcionar un disolvente adecuado.
- En otras realizaciones, las formulaciones de la invención que contienen una sal del compuesto farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo pueden combinarse con la forma sin sal del activo, con el fin de proporcionar una mayor dosis inicial de compuesto activo.
- Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, las composiciones inyectables pueden obtenerse cuando una sal se forma a partir de un agente farmacológicamente activo con un contraíón lipófilo, y se combina con un disolvente orgánico parenteral. Se cree que cuando esta formulación se inyecta en un mamífero, el disolvente puede difundir

del sitio de inyección a medida que los líquidos corporales acuosos difunden hacia el sitio, produciendo la precipitación del compuesto farmacológicamente activo en el mamífero tratado. El precipitado puede tomar muchas formas, por ejemplo, un sólido, cristales, una masa gomosa, o un gel. Así, existirá una concentración del compuesto activo que es liberada en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante un periodo de tiempo deseado. El precipitado puede actuar de depósito de fármaco en el mamífero, produciendo la liberación del compuesto durante un periodo de tiempo. Pueden obtenerse tiempos de liberación de al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días al menos 7 días, o cualquier número específico de días hasta y que incluye al menos 15 días, o incluso más, según se desee. Por "depósito de fármaco" se indica una concentración o precipitación de compuesto farmacológicamente activo dentro del cuerpo del mamífero tratado que libera una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto activo con el tiempo.

Se mostró que la longitud de cadena del ácido graso, las combinaciones particulares de ácidos grasos, el porcentaje de compuesto farmacológicamente activo:sal de contraión lipófilo en la formulación y el disolvente farmacéuticamente aceptable seleccionado influyen todos en la cinética de liberación del compuesto farmacológicamente activo. Así, la cinética de liberación del compuesto farmacológicamente activo puede gestionarse conveniente y fácilmente manipulando estas y otras variables. También se encontró que las formulaciones fueron estables para ser esterilizadas por autoclave. El experto habitual en la materia reconocerá que la presente invención puede aplicarse a muchos compuestos farmacológicamente activos que tienen una solubilidad y funcionalidad química apropiadas. Así, se contempla que la presente invención puede aplicarse a una amplia variedad de compuestos farmacológicamente activos, tales como fármacos, medicaciones, nutrientes, u otros deseables compuestos para administración a un mamífero.

El experto habitual en la materia reconocerá que algunas modificaciones a los métodos presentados en el presente documento pueden ser deseables basándose en las características particulares del compuesto farmacológicamente activo implicado. Los siguientes ejemplos no limitantes presentan aplicaciones adicionales de la presente invención y se proporcionan a modo de ejemplo solo.

Ejemplo 1: Oxitetraciclina



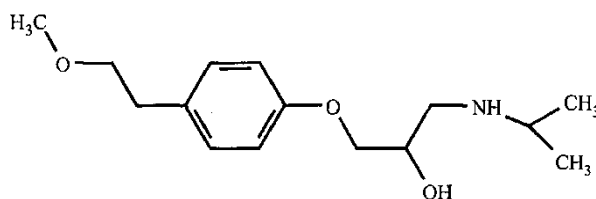
La oxitetraciclina tiene un grupo amina terciario, y la sal de clorhidrato de oxitetraciclina es fácilmente soluble en agua. Los presentes inventores han encontrado que añadir un mol de ácidos grasos a un mol de oxitetraciclina crea una sal que tiene menor solubilidad en agua, pero es más soluble que la oxitetraciclina de partida en N-metilpirrolidona (NMP). Cuando se añade agua a la formulación de NMP, la sal precipita.

La velocidad de liberación *in vitro* de la oxitetraciclina puede determinarse sellando la formulación en una bolsa de diálisis (Pierce, Rockford, IL), colocándola en un depósito de solución salina y midiendo la cantidad de fármaco en la solución salina en función del tiempo. La formulación de la presente invención se comparó con formulaciones de oxitetraciclina existentes. La Fig. 1 muestra que la formulación de oxitetraciclina de la presente invención se libera en la solución salina a una velocidad sustancialmente más lenta que la del fármaco libre.

Se preparó una composición de oxitetraciclina según la presente invención añadiendo 0,464 gramos de oxitetraciclina y 0,203 gramos de ácido láurico a 3 ml de NMP. La mezcla se agitó durante 60 minutos, produciendo una disolución transparente. 1 ml de esta disolución se selló en una bolsa de diálisis, y la bolsa se suspendió en 150 ml de solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. Se tomaron alícuotas a diversos intervalos y la concentración de oxitetraciclina se determinó mediante espectrofotometría. Los resultados en la Figura 1 muestran que la oxitetraciclina continuó difundiéndose fuera de la bolsa durante más de 120 horas, momento en el que solo aproximadamente el 50 % de la oxitetraciclina presente se había liberado.

Ejemplo 2: Metoprolol

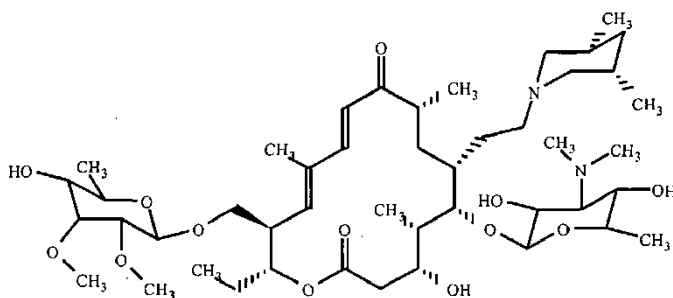
El metoprolol es un fármaco antihipertensor, antianginoso y antiarrítmico, de la siguiente estructura:



Sus sales de succinato y tartarato están disponibles comercialmente bajo varios nombres comerciales. Ambas de estas sales, además de la forma de base del fármaco, son altamente solubles en agua. La forma de base del metoprolol se preparó a partir de sal de tartarato comercialmente disponible por procedimiento convencional. Cuando el grupo amina de metoprolol se neutraliza con ácido láurico, la sal resultante es poco soluble en agua, pero fácilmente soluble en disolventes no acuosos farmacéuticamente aceptables. Se preparó una composición de metoprolol según la presente invención añadiendo 0,3224 gramos de base de metoprolol y 0,2661 gramos de ácido láurico a 2,415 ml de NMP. La mezcla se agitó durante 30 minutos, produciendo una disolución transparente. Un ml de esta disolución se selló en una bolsa de diálisis, y la bolsa se suspendió en 150 ml de solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. Se tomaron alícuotas a diversos intervalos y la concentración de metoprolol se determinó mediante espectrofotometría. Los resultados en la Figura 2 muestran que el metoprolol continuó difundiendo fuera de la bolsa durante más de 48 horas, mientras que la disolución de control de la base de metoprolol (preparada disolviendo 150 mg en 1,124 ml de NMP) difunde rápidamente.

Ejemplo 2A: Tilmicosina

La tilmicosina es un antibiótico en la clase de los macrólidos con la siguiente estructura:



Es eficaz contra un amplio intervalo de bacterias, y se usa para el tratamiento de enfermedades respiratorias en el ganado vacuno. La forma básica es moderadamente soluble en disoluciones acuosas, mientras que las sales de cloruro y fosfato son altamente solubles. A niveles elevados, la tilmicosina es cardiopélica y, por tanto, no se administra intravenosamente. Por motivos de seguridad, su uso se ha evitado casi completamente en especies sensibles tales como gatos, cabras, cerdos y caballos.

Quando los dos grupos amina de tilmicosina se neutralizan con cualquiera de varios ácidos grasos (tales como, por ejemplo, decanoico C₁₀, láurico C₁₂, mirístico C₁₄, palmítico C₁₆, esteárico C₁₈, oleico C₁₈, eláidico C₁₈, linoleico C₁₈ y erúrico C₂₂), la sal resultante es poco soluble en agua, pero fácilmente soluble en disolventes no acuosos farmacéuticamente aceptables. Cuando la formulación de la sal se sella en un casete de diálisis y se coloca en solución salina, la sal de tilmicosina precipita, y la tilmicosina se libera lentamente de la bolsa. La velocidad de liberación es una función de la longitud de cadena del ácido graso (Fig. 3), el disolvente (Fig. 4) y las concentraciones de tilmicosina-sales de ácido graso (Fig. 5).

Ejemplo 3 - Sal de tilmicosina *in vitro*

Se pusieron 10 gramos (0,0115 moles) de tilmicosina y 0,0253 moles de diversos ácidos carboxílicos (tales como, por ejemplo, ácidos decanoico, láurico, linoleico o mirístico, en ensayos individuales) en un matraz y se enrasaron a un volumen final de 100 ml con N-metil-pirrolidona y se agitaron durante 60 minutos para obtener una disolución transparente. Se taparon alícuotas de un ml de estas disoluciones en bolsas de diálisis, y las bolsas se suspendieron en matraces que contenían 150 ml de solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. Se observó que la sal precipitó en la bolsa en el plazo de aproximadamente 1 hora. Se tomaron alícuotas de solución salina a diversos intervalos y se determinó la tilmicosina por HPLC. Los resultados con sales de ácido decanoico (C-10) y ácido láurico (C-12) en la Figura 3 muestran que la tilmicosina continuó difundiendo fuera de la bolsa durante más de 120 horas. Los ácidos de longitud de cadena más larga causaron una liberación más lenta de la tilmicosina. Micotil® (Eli Lilly, Indianápolis, IN), una sal de fosfato de tilmicosina, es fácilmente soluble y difunde rápidamente de la bolsa.

Ejemplo 4 - Tilmicosina-di(ácido decanoico) en diversos disolventes

Se prepararon disoluciones de tilmicosina-sal de di(ácido decanoico) en varios disolventes miscibles con agua, combinando 10 gramos (0,0115 moles) de tilmicosina y 0,0253 moles de ácido decanoico en diversos disolventes a un volumen final de 100 ml. Se midieron las velocidades de liberación *in vitro* usando el método de diálisis del Ejemplo 1. Los resultados en la Figura 4 muestran que la velocidad de liberación varía con el disolvente, pero que todos los disolventes dan una velocidad de liberación más lenta que la observada con la sal de fosfato (Micotil (R)) mostrada en la Figura 3.

Ejemplo 5 - Efecto de la concentración de liberación de tilmicosina

Se prepararon disoluciones de tilmicosina-sal de di(ácido decanoico) combinando 30 gramos (0,0345 moles) o 60 gramos (0,0690 moles) de tilmicosina con 2 equivalentes de ácido decanoico en NMP a un volumen final de 100 ml. Se midieron las velocidades de liberación *in vitro* usando el método de diálisis del Ejemplo 1, y los datos en la Figura 5 muestran que mayores concentraciones de partida producen una velocidad de liberación más lenta.

Ejemplo 6 - Tilmicosina *in vivo*

Se formularon formulaciones de didecanoato, dilaurato y dimiristato de tilmicosina a 100 mg/ml en N-metilpirrolidona y se inyectaron subcutáneamente en gatos en la nuca a una dosificación de 45 o 75 mg/kg de peso corporal. Datos previos indican que una dosificación de 25 mg/kg de la sal de fosfato de tilmicosina es letal para los gatos. Los gatos mostraron hipotermia y letargo después de la inyección, indicativo de la biodisponibilidad del fármaco. Se encontró que la toxicidad era sustancialmente menor en formulaciones con longitudes de cadena de ácido graso superiores a C₁₀, de acuerdo con la liberación de fármaco más lenta de estas formulaciones. Todos los gatos sobrevivieron y se comportaron normalmente 3 días después de la inyección. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Niveles en sangre de tilmicosina a intervalos de tiempo específicos

Se inyectaron 100 mg/ml de una formulación de una sal de tilmicosina con ácido decanoico, ácido láurico o ácido mirístico, en N-metilpirrolidona en 9 gatos adultos sanos a las dosificaciones indicadas. Las concentraciones resultantes en glóbulos sanguíneos y plasma para cada gato individual a las 6 horas y 2 días se muestran en la Tabla 1.

Nº de gato	Ácido graso	Dosificación	6 h Glóbulos sanguíneos (µg/ml)	6 h Plasma (µg/ml)	Día 2 Glóbulos sanguíneos (µg/ml)	Día 2 Plasma (µg/ml)
1	C-12	45 mg/kg	5,8	11,3	0,9	0,5
2	C-12	75 mg/kg	5,5	18,0	1,5	1,5
3	C-12	75 mg/kg	2,5	9,9	0,9	1,0
4	C-14	45 mg/kg	2,4	7,5	0,9	1,1
5	C-14	75 mg/kg	6,7	11,6	9,1	4,6
6	C-14	75 mg/kg	3,5	6,1	1,5	0,7
7	C-10	45 mg/kg	3,7	15,9		
8	C-10	75 mg/kg	4,2	18,4		
9	C-10	45 mg/kg	3,3	9,1		

También se estudiaron sales de tilmicosina en tejido. Se administró subcutáneamente tilmicosina:sal de ácido graso diláurico en 10 % de propilenglicol en glicerol formal a 100 mg/ml a dosis de 10 mg/kg y se determinó la biodistribución en gatos.

Los métodos descritos aquí se desarrollaron para la determinación y cuantificación de tilmicosina en diversos tejidos de animal y suero, particularmente tejido de hígado, riñón y pulmón felino y suero. El experto habitual en la materia reconocerá que son posibles muchas variaciones de los métodos descritos aquí sin apartarse de la invención.

Las muestras de tejido de riñón, hígado y pulmón se recogieron 2, 3, 4, 7, 14 y 21 días después de inyectar a los animales con la formulación de tilmicosina a 10 mg/kg de peso corporal. Los resultados se presentan en las Figuras 8, 9 y 10. Se encontró que el riñón es el tejido marcador en gatos mientras que el hígado es el marcador en vacas y cerdos. Los niveles en riñón fueron coherentemente mayores que en hígado, alcanzándose C_{máx} (riñón: 13,8 mcg/g; hígado: 7,3 mcg/g) en aproximadamente 48 horas en ambos tejidos. Se encontró que la C_{máx} para pulmón era 7,5 mcg/g y se observó aproximadamente 48 horas después de inyectar la dosis. Niveles detectables de tilmicosina persistieron en los tejidos hasta el día 21 del estudio.

Se obtuvo una eficiencia de extracción de fármaco de ~98 % a una concentración de 1 mcg/g de tejido. Se determinó que el límite de detección para la tilmicosina en diversos tejidos felinos era 0,032 mcg/g. Para suero felino, se obtuvo una eficiencia de extracción de fármaco del 95 % durante un intervalo de concentración de 0,15 a 6 mcg/ml después del refuerzo. Se determinó que el límite de detección era 0,16 mcg/ml con linealidad que se extendía de 0,15 a 6 mcg/ml.

Preparación de muestras de tejido

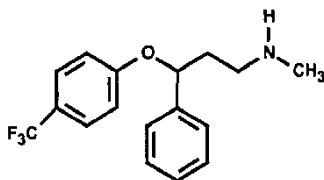
Se prepararon muestras de tejido triturando con tijeras o un bisturí sobre una toalla de papel. Se añadieron 10 ml de metanol a cada tubo y las muestras se homogeneizaron por separado durante 10 a 15 minutos. Las muestras se sonicaron sobre hielo durante un minuto y se centrifugaron a 10.000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. El extracto de metanol se decantó en tubos de centrifuga nuevos y las muestras de tejido se resuspendieron en los tubos con 10 ml de metanol y 5,0 ml de fosfato 100 mM. Los tubos se agitaron con vórtex y se centrifugaron a 10.000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. El extracto se decantó en tubos de centrifuga nuevos y se centrifugaron a 5000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. El extracto de metanol se añadió a 70 ml de agua en un matraz y dio vueltas en el matraz para mezclarse.

Cada mezcla de extractos se cargó a un cartucho de extracción en fase sólida C₁₈ Sep-Pak Plus® (SPE) (Waters, Milford, MA) usando un colector de vacío o bomba hidrostática para extraer las mezclas a través de los cartuchos. Una vez se habían cargado las muestras completamente, cada cartucho de SPE se lavó con 10 ml de agua, y a continuación con 10 ml de 25 % de acetonitrilo / agua a una velocidad de flujo inferior a 5 ml / minuto. Los cartuchos de SPE se desconectaron del aparato y se secaron completamente bajo alto vacío (26 in. Hg) en un desecador a vacío durante 10 minutos.

El analito se eluyó de los cartuchos de SPE con 5 % de ácido acético/metanol. Solo se recogieron los 2,0 ml primeros de eluato. Los matraces volumétricos se invirtieron y se mezclaron, y se guardaron durante la noche a 4 °C.

Los eluatos de muestra se filtraron a través de un filtro de PVDF de 0,22 µm y se analizaron por HPLC sobre una columna de fenilo SphereClone® 5 µm (Phenomenex, Torrance, CA).

Ejemplo 7 - Fluoxetina:



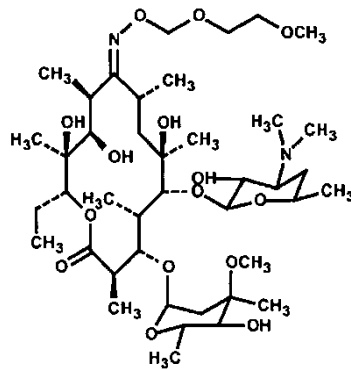
La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y se usa ampliamente para tratar trastornos psicológicos tales como el trastorno obsesivo-compulsivo en seres humanos. Se muestra que la fluoxetina es eficaz para tratar comportamiento agresivo y ansiedad por separación en perros y el comportamiento de marcado urinario en gatos. La fluoxetina se formula a 100 y 150 mg/ml como una sal de ácido láurico en 10 % de propilenglicol en glicerol formal en una relación de 1:1 de fármaco con respecto a ácido graso. Se estudió la cinética de liberación *in vitro* para ambas formulaciones a 100 mg/ml de concentración usando la técnica de diálisis descrita en el Ejemplo 1, y los resultados se presentan en la Fig 6. La base de fluoxetina en 10 % de propilenglicol en glicerol formal a 100 mg/ml se usa como control en el experimento. Aunque la formulación de base de fluoxetina se libera durante aproximadamente 160 h, la formulación 1:1 (fármaco:LA) de sal de ácido láurico se liberó durante 700 h.

La formulación de sal de ácido graso con relación 1:1,1 de fluoxetina con respecto a ácido láurico a 150 mg/ml de concentración se inyectó subcutáneamente en gatos a 20 y 30 mg/kg. Al mismo tiempo, se dosificaron dos gatos a 1 mg/kg/día por vía oral durante 28 días. Se recogieron muestras de suero hasta el día 42 y se analizaron para fluoxetina por HPLC usando 35 % de acetonitrilo en tampón fosfato, pH 2,7, sobre una columna C₁₈. Los resultados sugieren que una única inyección subcutánea de la formulación de sal de ácido graso proporciona concentraciones de fármaco comparables a dosis orales diarias hasta 42 días (Fig. 7).

La fluoxetina también se formuló como sal de ácido linoleico en 10 % de propilenglicol en glicerol formal, dando una disolución transparente. También se encontró que esta formulación precipitaba en agua.

Ejemplo 8 - Roxitromicina:

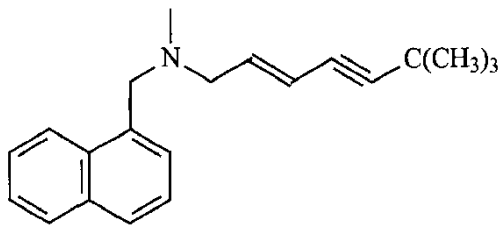
La roxitromicina es un antibiótico en la clase de los macrólidos con la siguiente estructura:



- 5 Es eficaz contra un amplio intervalo de bacterias, y se usa para el tratamiento de enfermedades respiratorias en el ganado vacuno. El grupo amina de la roxitromicina se neutralizó con ácido linoleico en 10 % de propileno en glicerol formal, produciendo una disolución transparente a 200 mg/ml. Al igual que en el caso de la tilmicosina, la sal precipitó cuando la disolución se enriqueció en agua.

Ejemplo 9 - Turbinafina

- 10 La turbinafina es un antifúngico y la estructura es como se muestra a continuación:



- 15 La turbinafina es un inhibidor específico de la escualina epoxidasa, una enzima clave en la biosíntesis del ergosterol fúngico. El grupo amina de la turbinafina se neutralizó con ácido linoleico en 10 % de propilenglicol en glicerol formal, produciendo una disolución transparente a 150 mg/ml. La sal resultante fue altamente insoluble en agua, y precipitó cuando se enriqueció en agua.

- 20 Otras realizaciones se exponen dentro de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición para administración de un compuesto farmacológicamente activo a un mamífero que comprende
- 5 una sal de un compuesto farmacológicamente activo básico y un ácido lipófilo, en la que el ácido lipófilo está seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos saturados o insaturados, ácidos cólicos, ácidos fosfatídicos, ácidos dicarboxílicos (como ácido sebácico), ácido polisebácico y ácido polibenzoico; y
- 10 un disolvente farmacéuticamente aceptable orgánico, en el que el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o una combinación de: pirrolidona, N-metilpirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, éter dimetílico de isosorbida, etanol, sulfóxido de dimetilo, alcohol tetrahidrofurfurílico y triacetina;
- 15 combinados juntos para formar una composición inyectable, en la que la composición forma un precipitado cuando la composición se introduce o inyecta en un entorno acuoso y en la que la composición libera el compuesto activo con el tiempo cuando se introduce o inyecta en el entorno acuoso.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente miscible con agua.
- 20 3.- La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto farmacológicamente activo es un antibiótico.
- 4.- La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto farmacológicamente activo es tilmicosina, oxitetraciclina, doxiciclina, fluoxetina, roxitromicina, turbinafina o metoprolol.
- 25 5.- La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto farmacológicamente activo está seleccionado del grupo que consiste en: trimetoprim, neomicina, estreptomina, gentamicina, dibucaína, bupivacaína, benzocaína, tetracaína, acepromazina, itraconazol, tetraciclinas, sulfonamidas y aminoglucósidos.
- 30 6.- La composición de la reivindicación 1, en la que el ácido lipófilo es un ácido graso C₁₀-C₂₂ saturado o insaturado.
- 7.- La composición de la reivindicación 1, en la que el ácido lipófilo es un ácido graso C₁₀-C₁₈ saturado o insaturado.
- 8.- La composición de la reivindicación 7, en la que el ácido graso está seleccionado del grupo que consiste en: ácido láurico, ácido decanoico, ácido mirístico, ácido oleico y ácido linoleico.
- 35 9.- La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende 10 % de propilenglicol en glicerol formal con o sin estabilizadores.
- 40 10.- La composición de la reivindicación 1, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es triacetina.
- 11.- La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto farmacológicamente activo es oxitetraciclina, el ácido lipófilo es ácido láurico y el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o más de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal.
- 45 12.- La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto farmacológicamente activo es tilmicosina, el ácido lipófilo es ácido láurico y el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o más de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal.
- 50 13.- Una composición farmacológicamente activa que comprende una sal de un compuesto farmacológicamente activo básico y un ácido lipófilo, seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos saturados o insaturados, ácidos cólicos, ácidos fosfatídicos y ácidos dicarboxílicos; y un disolvente farmacéuticamente aceptable orgánico en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o una combinación de: pirrolidona, N-metilpirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, éter dimetílico de isosorbida, etanol, sulfóxido de dimetilo, alcohol tetrahidrofurfurílico y triacetina;
- 55 combinados juntos para formar una composición inyectable para su uso en el tratamiento de una condición en un mamífero que es sensible al compuesto farmacológicamente activo; en la que la composición forma un precipitado y libera el compuesto activo con el tiempo cuando se inyecta en el mamífero.
- 60 14.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente miscible con agua.
- 15.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el compuesto farmacológicamente activo es un antibiótico.
- 65

- 16.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 15, en la que el antibiótico es tilmicosina, tetraciclina o doxiciclina.
- 5 17.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 15, en la que el antibiótico está seleccionado del grupo que consiste en: trimetoprim, neomicina, estreptomina, gentamicina, tetraciclinas, sulfonamidas y aminoglucósidos.
- 10 18.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el contraíón lipófilo es un ácido graso.
- 19.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 18, en la que el ácido graso es un ácido graso C₁₀-C₂₂.
- 15 20.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 19, en la que el ácido graso está seleccionado del grupo que consiste en: ácido láurico, ácido decanoico, ácido mirístico, ácido oleico y ácido linoleico.
- 21.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el contraíón lipófilo es ácido sebácico.
- 20 22.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es triacetina.
- 23.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el compuesto farmacológicamente activo es oxitetraciclina, el contraíón lipófilo es ácido láurico y el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o más de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal.
- 25 24.- La composición farmacológicamente activa para su uso de la reivindicación 13, en la que el compuesto farmacológicamente activo es tilmicosina, el contraíón lipófilo es ácido decanoico y el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o más de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal.
- 30 25.- Un método de fabricación de una formulación inyectable para la administración de un compuesto farmacológicamente activo a un mamífero que comprende:
- 35 proporcionar una sal de un compuesto farmacológicamente activo básico y un ácido lipófilo en el que el ácido lipófilo está seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos saturados o insaturados, ácidos cólicos, ácidos fosfatídicos y ácidos dicarboxílicos;
y proporcionar un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable en el que el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o una combinación de: pirrolidona, N-metilpirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, éter dimetilico de isosorbida, etanol, sulfóxido de dimetilo, alcohol tetrahidrofurfurílico y triacetina;
40 combinar juntos la sal y el disolvente orgánico farmacológicamente aceptable para proporcionar una composición inyectable,
en el que la composición forma un precipitado cuando la composición se introduce o inyecta en un entorno acuoso y en el que la composición libera el compuesto activo con el tiempo cuando se introduce o inyecta en el entorno acuoso.
- 45 26.- El método de la reivindicación 25, en el que el disolvente farmacéuticamente aceptable es un disolvente miscible con agua.
- 50 27.- El método de la reivindicación 25, en el que el compuesto farmacológicamente activo es un antibiótico.
- 28.- El método de la reivindicación 27, en el que el antibiótico es tilmicosina, tetraciclina o doxiciclina.
- 29.- El método de la reivindicación 27, en el que el antibiótico está seleccionado del grupo que consiste en: trimetoprim, neomicina, estreptomina, gentamicina, tetraciclinas, sulfonamidas y aminoglucósidos.
- 55 30.- El método de la reivindicación 25, en el que el ácido lipófilo es un ácido graso C₈-C₂₂.
- 31.- El método de la reivindicación 30, en el que el ácido graso es un ácido graso C₁₀-C₂₂.
- 60 32.- El método de la reivindicación 31, en el que el ácido graso está seleccionado del grupo que consiste en: ácido láurico, ácido decanoico, ácido mirístico, ácido oleico y ácido linoleico.
- 33.- El método de la reivindicación 25, en el que el ácido lipófilo es ácido sebácico.
- 65 34.- El método de la reivindicación 25, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable es triacetina.

35.- El método de la reivindicación 25, en el que el compuesto farmacológicamente activo es oxitetraciclina, el ácido lipófilo es ácido láurico y el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o más de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal.

5 36.- El método de la reivindicación 25, en el que el compuesto farmacológicamente activo es tilmicosina, el ácido lipófilo es ácido decanoico y el disolvente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en uno o más de polietilenglicol, propilenglicol y glicerol formal.

10 37.- El método de la reivindicación 30, en el que el ácido graso es un ácido graso C₁₀-C₁₈.

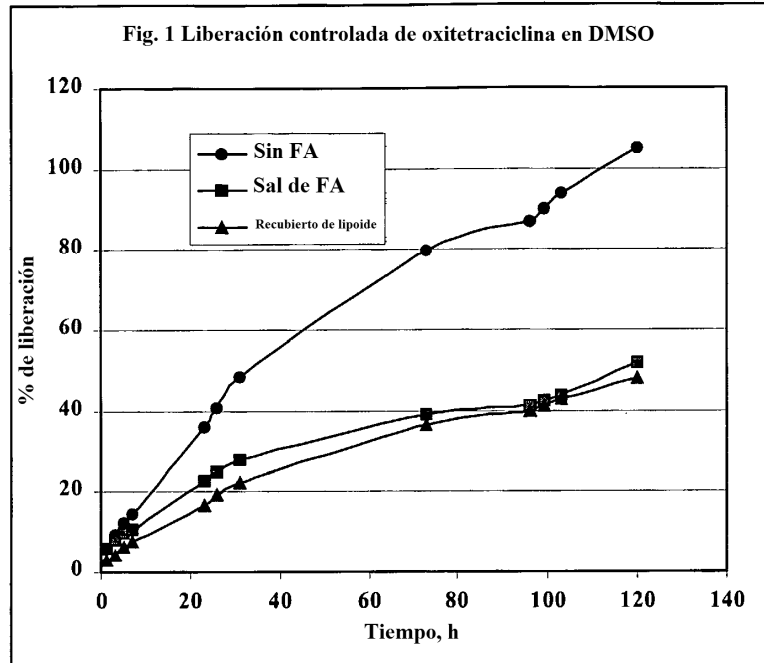


FIGURA 1

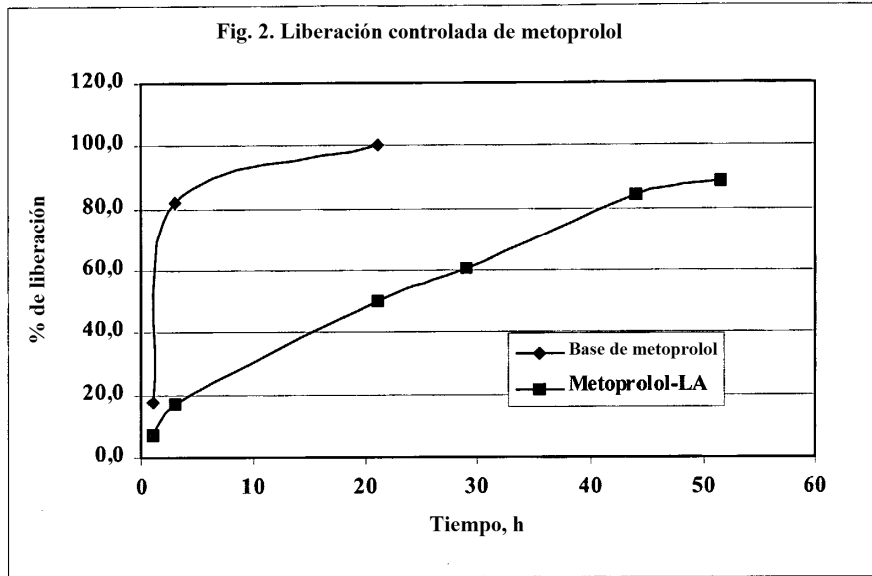


FIGURA 2

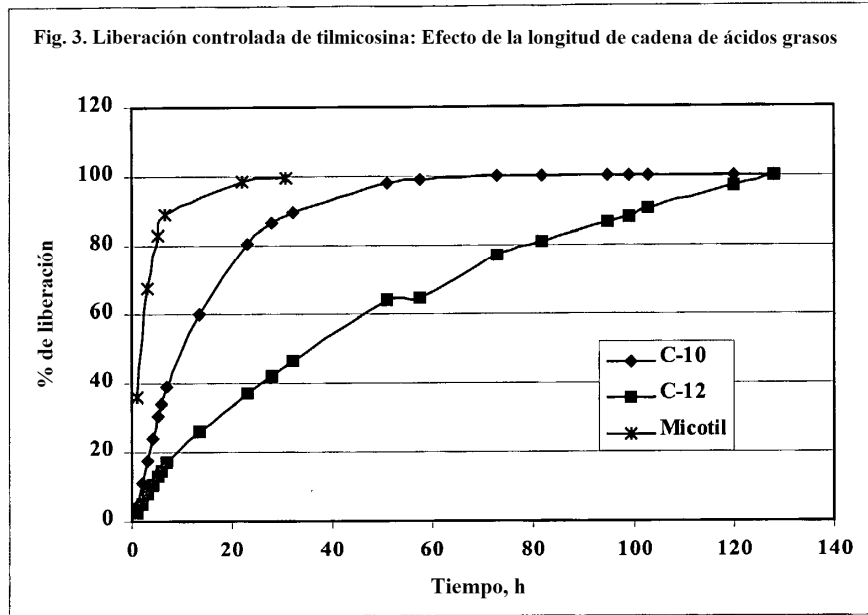


FIGURA 3

Fig. 4. Efecto del disolvente sobre la cinética de liberación *in vitro* de tilmicosina

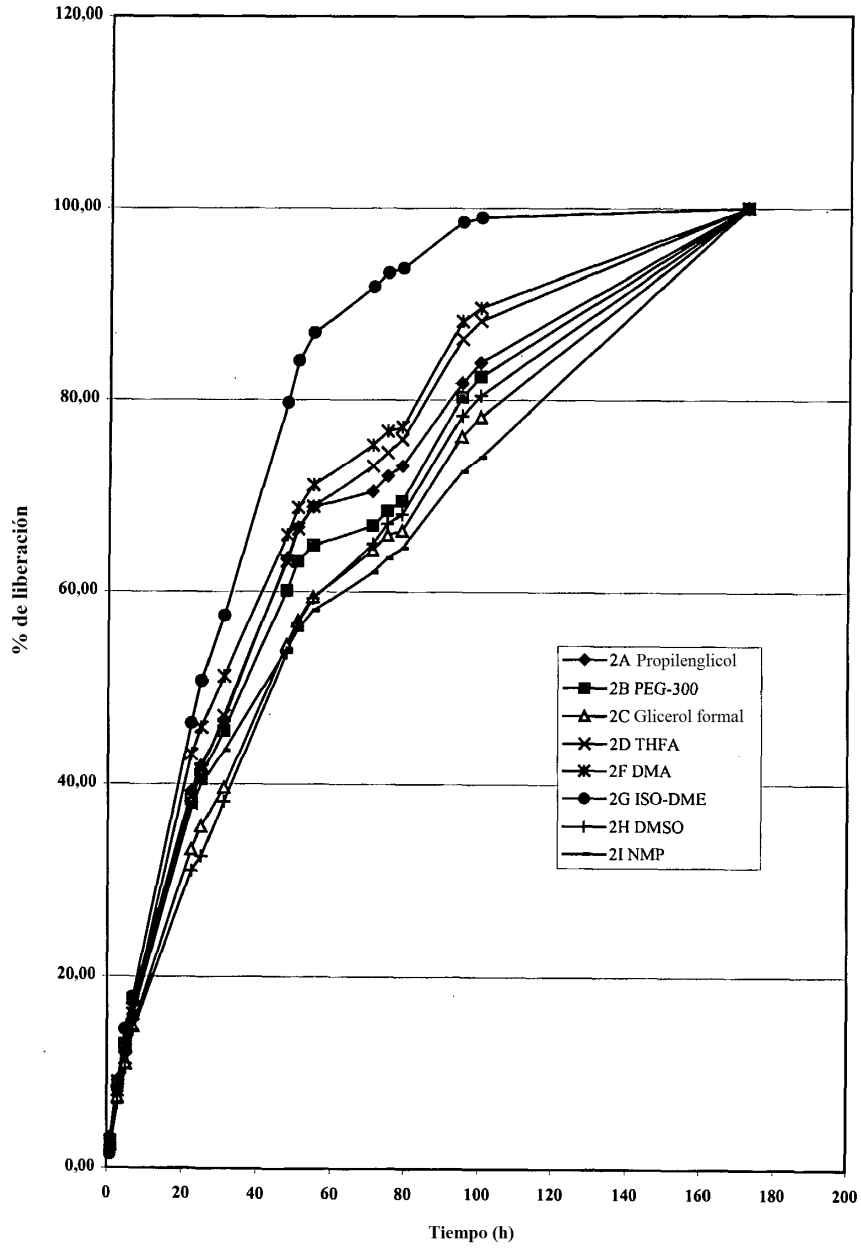


FIGURA 4

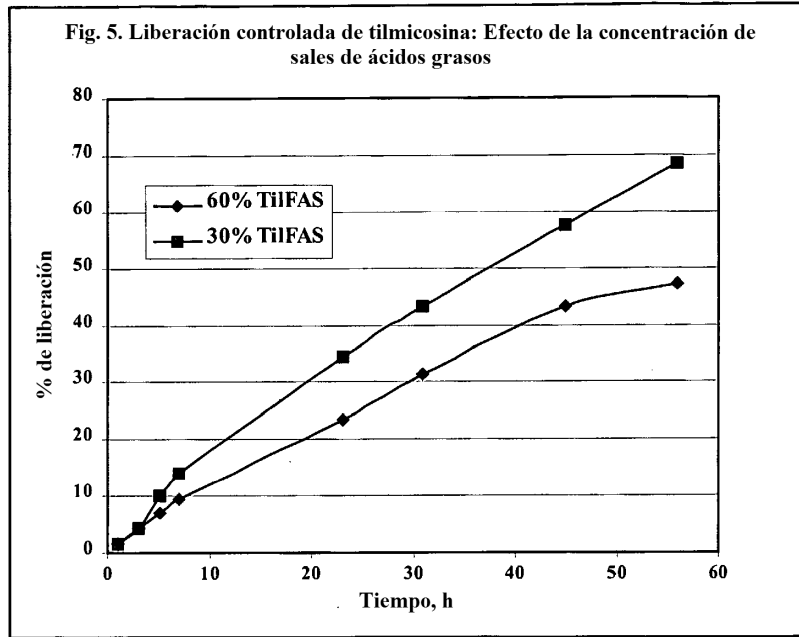


FIGURA 5

Cinética de liberación *in vitro* de formulación de FAS de fluoxetina

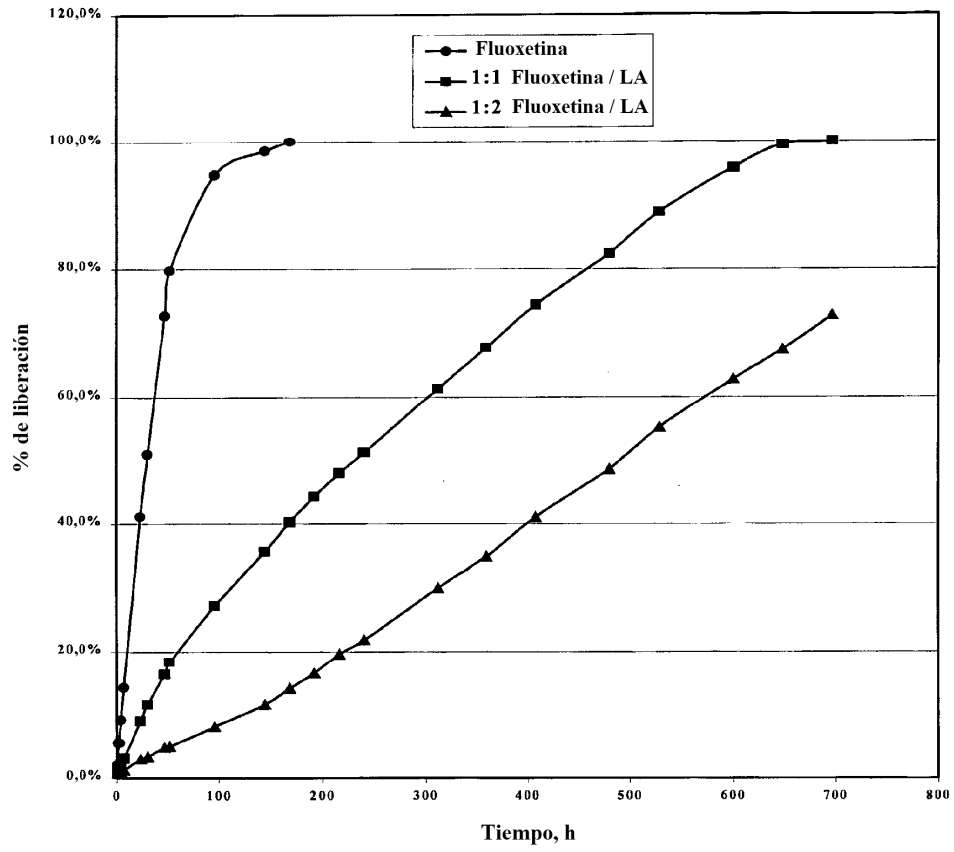


FIGURA 6

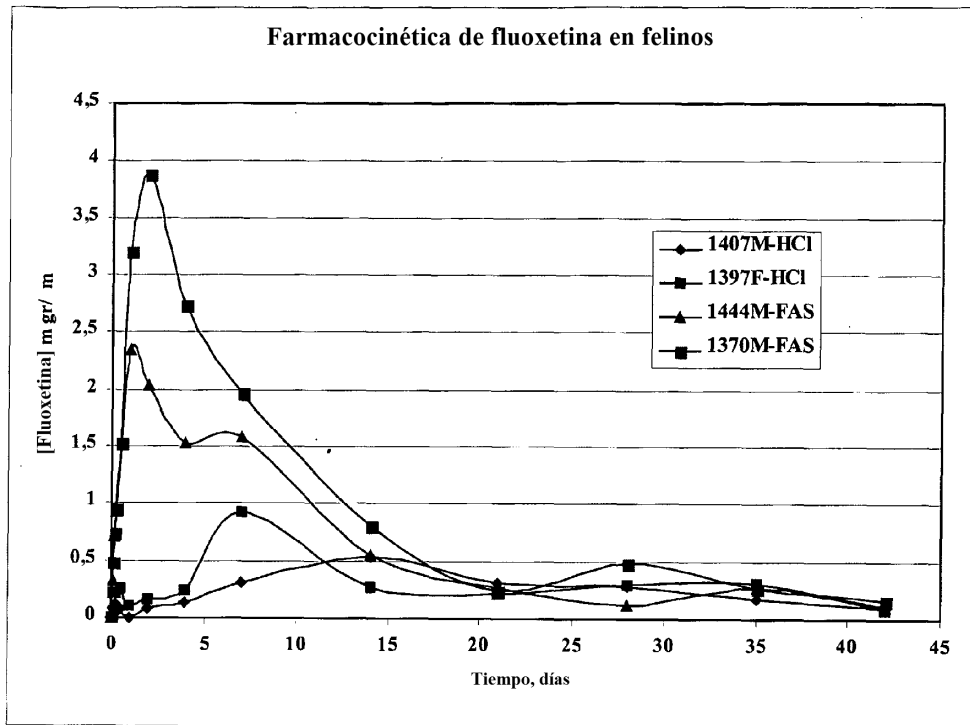


FIGURA 7

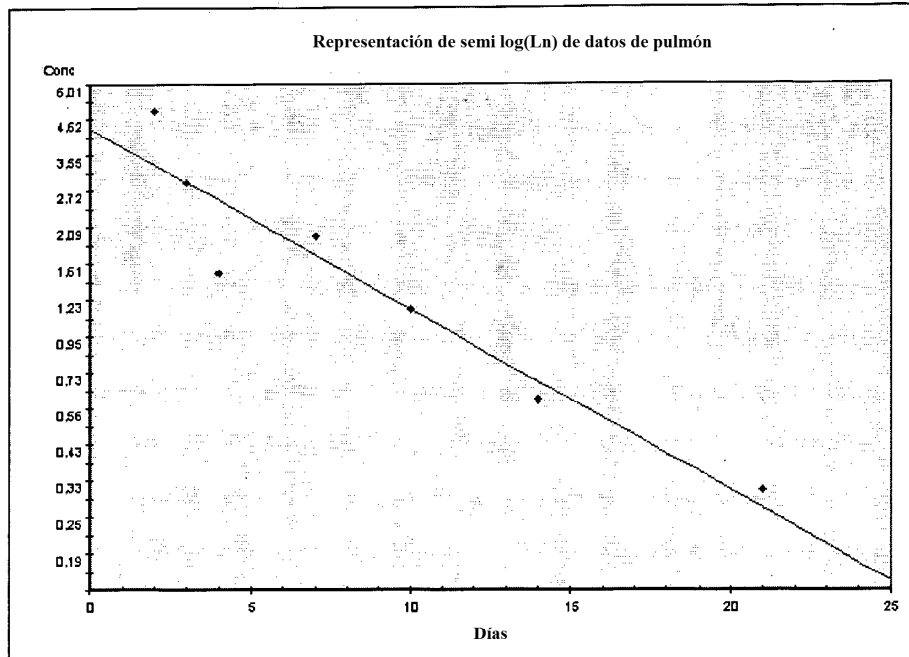


FIGURA 8

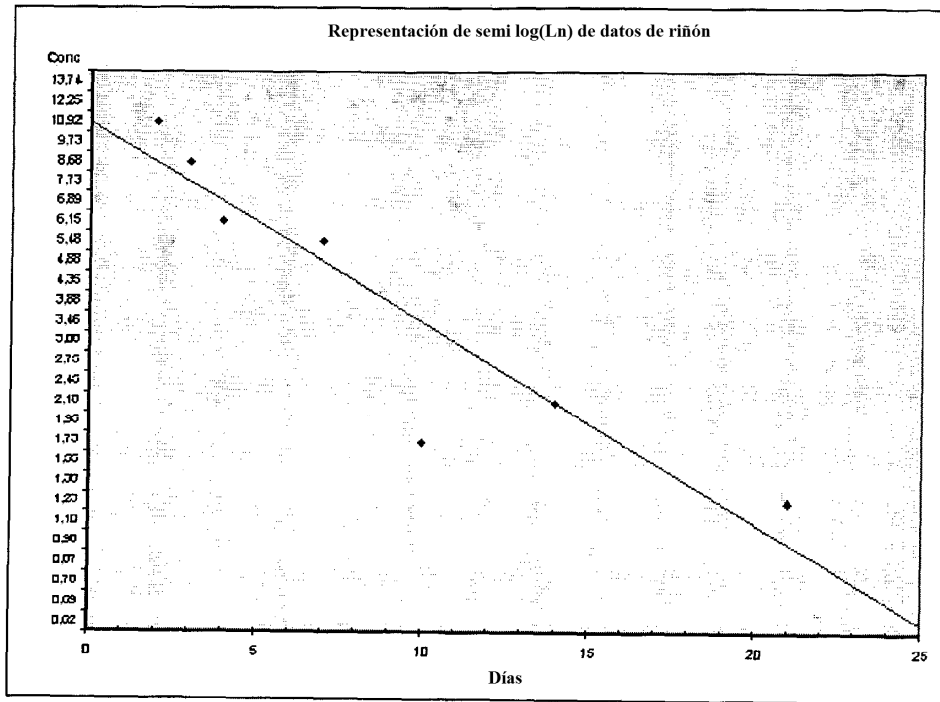


FIGURA 9

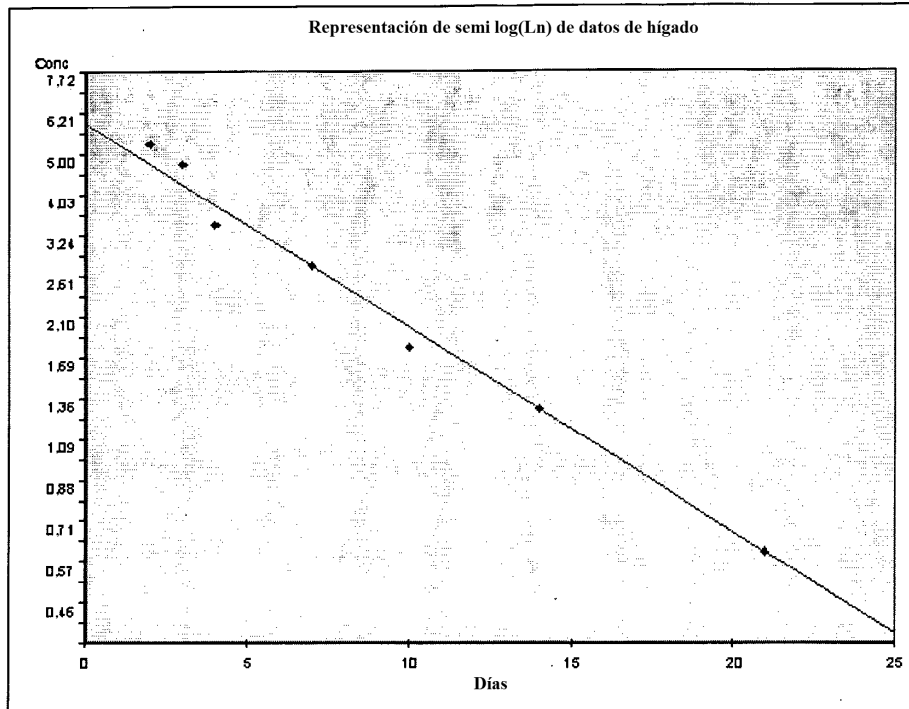


FIGURA 10