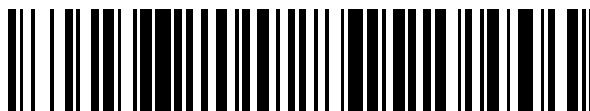


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 090**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2005 E 05762750 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 1765293**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para la administración de fármacos y métodos de tratamiento o prevención de estados usando las mismas**

30 Prioridad:

24.06.2004 US 874552

23.12.2004 US 19243

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

05.01.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MURTHY, YERRAMILLI V. S. N.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 526 090 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 farmacéuticas para la administración de fármacos y métodos de tratamiento o prevención de estados usando las mismas

5

1. Antecedentes de la invención

1.1 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de un gel para la liberación controlada o sostenida de un agente farmacéuticamente activo y a dichas composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado en un animal administrando a un animal que lo necesita las composiciones farmacéuticas. Un tipo particular de estado para el que las composiciones farmacéuticas son útiles es una infección microbiana, por ejemplo, de la piel, el oído o el ojo, 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 puedan 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 lograr un cumplimiento y una comodidad mejorados, y también reducen la gravedad y la frecuencia de los efectos secundarios. Por ejemplo, manteniendo niveles en sangre sustancialmente constantes y evitando fluctuaciones de los niveles en sangre del fármaco, tal como se asocian con 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 formulaciones de liberación inmediata convencionales.

20

Los métodos conocidos de liberación de fármacos controlada o sostenida incluyen dispositivos implantados, tales como bombas osmóticas, y fármaco dispersado en una matriz de polímero 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 experimenta normalmente baja hidrólisis *in vivo* liberando de manera continua el fármaco atrapado a lo largo del tiempo. Los productos de degradación del polímero no son tóxicos y se absorben o se metabolizan por el cuerpo. 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 cuerpo.

30

Las siguientes patentes son representativas de las que tratan sobre formulaciones de liberación de fármacos controlada o sostenida.

La patente estadounidense n.º 4.814.173 concedida a Song *et al.* da a conocer una preparación farmacéutica transmembrana para administrar un fármaco a un mamífero que comprende un polisiloxano de calidad médica, un catalizador que puede formar un elastómero, un potenciador de la permeación y un material biológicamente activo. La descripción de la patente se centra principalmente en sistemas de administración de fármacos transdérmicos, particularmente parches transdérmicos.

40

La patente estadounidense n.º 5.480.649 concedida a Akazawa *et al.* da a conocer una preparación que contiene proclaterol para su aplicación a la piel que tiene una capa que contiene fármaco proporcionada sobre un soporte y que comprende una base de gel adhesivo sustancialmente libre de agua que tiene como componentes esenciales poli(ácido acrílico), un agente de reticulación, al menos un alcohol inferior o alcohol polivalente, y del 0,1 al 5% en peso de proclaterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

La publicación internacional n.º WO 03/034988 da a conocer composiciones de una sal de un compuesto farmacológicamente activo y un contraíón lipófilo y un disolvente soluble en agua farmacéuticamente aceptable que se combinan entre sí para proporcionar una composición inyectable. Cuando se inyecta en un animal, al menos una parte de la composición precipita formando un depósito que libera lentamente el compuesto farmacológicamente activo a lo largo del tiempo.

50

Las siguientes patentes son representativas de las que tratan sobre composiciones farmacéuticas tópicas u óticas.

La patente estadounidense n.º 4.843.096 concedida a Stiefel da a conocer un tratamiento tópico para acné inflamatorio usando un gel no acuoso que contiene ácido 13-cis-retinoico. La descripción de la patente indica una formulación de gel preferida que contiene aproximadamente el 0,05% en peso de ácido 13-cis-retinoico, el 3% en peso hidroxipropilcelulosa, aproximadamente el 96,9% en peso de etanol (SDA-40B) y el 0,05% en peso de hidroxitolueno butilado.

55

La patente estadounidense n.º 4.847.267 concedida a Deckner *et al.* da a conocer una composición de tratamiento

60

- de la piel y un método para inhibir radicales libres en la piel que comprende ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y/o 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, y opcionalmente un estabilizador de sulfito de monoetanolamina o bisulfito de sodio. La composición de tratamiento de la piel también incluye agua, al menos un conservante, preferiblemente, al menos un humectante, al menos un emulsionante y/o espesante, y opcionalmente puede contener uno o más agentes quelantes, uno o más agentes gelificantes, uno o más emolientes, uno o más disolventes para el desactivador o inhibidor de radicales libres, uno o más agentes de filtro solar, una o más fragancias y/o uno o más agentes colorantes.
- La patente estadounidense n.º 5.110.809 concedida a Wang *et al.* da a conocer una formulación de gel anhidro estable para uso antifúngico tópico que contiene un imidazol, un esteroide, un sistema de codisolventes que comprende alcoholes monohidroxilados y dihidroxilados, y un gelificante de hidroxialquilcelulosa.
- 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 6.146.664 concedida a Siddiqui da a conocer composiciones estables de ácido ascórbico en un vehículo de silicona no acuoso o sustancialmente anhidro que no contiene sustancialmente oxígeno ambiental. El ácido ascórbico está presente como partículas insolubles en el vehículo de poliorganosiloxano y tiene un alto grado de biodisponibilidad y eficacia, por ejemplo en aplicaciones tópicas para reducir las arrugas y aumentar la elasticidad y el crecimiento del colágeno.
- La patente estadounidense n.º 6.214.339 concedida a Pellico da a conocer un tratamiento para otitis externa en gatos y perros que comprende administrar una composición terapéutica dienzimática sustancialmente no acuosa, en un portador de fluido de gel o líquido. Una composición ilustrativa contiene glucosa, glucosa oxidasa, yoduro de potasio y lactoperoxidasa en una mezcla de fluido de glicerol y propilenglicol.
- La patente estadounidense n.º 6.238.683 concedida a Burnett *et al.* da a conocer composiciones anhidras para la administración tópica de un medicamento que comprende (A) un potenciador de la penetración de alcohol y/o propilenglicol, (B) un humectante/disolvente de polietilenglicol, glicerina, sorbitol y/o xilitol, (C) un vehículo anhidro y (D) un medicamento.
- Las siguientes patentes son representativas de las que tratan sobre composiciones que contienen fármacos que son no acuosas y/o gelatinosas.
- La patente europea n.º 0 081 896 B1 da a conocer una formulación de medicamento tixotrópica sin agua para su administración a animales, especialmente formulaciones semisólidas estables de antibióticos macrólidos. Una formulación a modo de ejemplo es una formulación de gel esencialmente anhidro que comprende desde el 0,5-10% en peso de un fármaco, desde el 2-25% en peso de un éster de ácido graso hidroxilado de glicerina, desde el 55-97,2% en peso de un glicol o glicerina y desde el 0,3-15% en peso de un polímero soluble en agua.
- La patente estadounidense n.º 4.837.008 concedida a Rudy *et al.* da a conocer una composición de dentífrico en gel o pasta no acuosa para aplicaciones periodontales que comprende un vehículo soluble en agua, no acuoso que tiene dispersado en el mismo una sal de bicarbonato y un peróxido orgánico o inorgánico aceptable por vía oral.
- La patente estadounidense n.º 4.837.213 concedida a Caron *et al.* da a conocer un vehículo farmacéutico para administrar y proteger sustancias activas en forma de un gel anhidro que tiene una viscosidad de al menos 540 cps y que comprende aceite de parafina, al menos un éster alquílico de ácido graso y una silicona elastomérica de tipo polivinildimetilsiloxano como espesante.
- La publicación internacional n.º WO 98/36776 y la patente estadounidense n.º 6.669.958 concedida a Trager *et al.* dan a conocer ambos métodos y composiciones para el tratamiento de un huésped que padece una enfermedad proliferativa celular, en el que se administran agentes antiproliferativos en un vehículo de gel sustancialmente no acuoso que comprende al menos un disolvente polar en combinación con uno o más agentes espesantes.
- La patente estadounidense n.º 6.018.033 concedida a Chen *et al.* da a conocer geles de polisacáridos hidrófilos, hidrófobos y termorreversibles, incluyendo hidrogeles, para la administración controlada de fármacos. Componentes de gel a modo de ejemplo son copolímeros de sacarosa y un (met)acrilato o de sucrosa o una sucrosa modificada y (met)acrilatos de poli(óxido de alquileo) hidrófobos. La sucrosa puede modificarse: mediante reacción de la sucrosa con un acrilato epoxídico para formar una sucrosa hidrófila; mediante reacción en primer lugar con cloruro de metacrilato y luego con cloruro de acetilo para formar una sucrosa hidrófoba; o mediante reacción en primer lugar con cloruro de metacrilato y luego con ácidos aminocarboxílicos para formar una sucrosa termorreversible.
- La patente estadounidense n.º 6.436.455 concedida a Hei *et al.* da a conocer composiciones antimicrobianas y antivirales que contienen una especie oxidante que es un producto de reacción de la combinación de un compuesto de nitrógeno cuaternario o que puede protonarse, un compuesto oxidante y una fuente de haluro en proporciones controladas en una preparación acuosa, no acuosa, en gel, en aerosol, en fase sólida o en polvo *in situ*.

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 fármacos en forma micelar.

Sin embargo, sigue habiendo una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas que contienen fármacos adecuadas para aplicaciones tópicas, óticas y oftálmicas, que proporcionen liberación controlada y/o sostenida del fármaco contenido en las mismas.

La mención de cualquier referencia en la sección 4 de esta solicitud no debe interpretarse como que tal referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

2. Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender además un segundo disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol), y mezclas de los mismos.

La invención se refiere además a una composición según la reivindicación 12 ó 13 para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado en un animal que comprende administrar por vía tópica, por vía ótica o por vía oftálmica una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención. En una realización, la composición farmacéutica de la invención es adecuada para administrarse a un ser humano, mientras que en otra realización la composición farmacéutica de la invención es adecuada para administrarse a un animal no humano.

La invención se refiere además a un kit que contiene una composición farmacéutica de la invención.

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

3. Descripción detallada de la invención

3.1 definiciones

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 centipoise (“cps”), preferiblemente al menos aproximadamente 2.000 cps, más preferiblemente al menos aproximadamente 5.000 cps, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 7.500 cps y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 10.000 cps, pero menos de aproximadamente 100.000 cps, preferiblemente menos de aproximadamente 75.000 cps, a 25°C. Normalmente, un gel presenta una interacción quiescente y/o dinámica entre sus componentes, por ejemplo, en forma de complejos de asociación, que son generalmente reversibles mediante la aplicación de fuerza (por ejemplo, cizalladura) y/o temperatura para lograr el flujo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “polímero” significa una macromolécula constituida por una serie de al menos aproximadamente 10, y preferiblemente más, unidades de repetición unidas entre sí. Los polímeros típicos tienen también un peso molecular promedio en número de más de aproximadamente 500 g/mol. El polímero puede ser un homopolímero (sólo un tipo de unidad de repetición), un copolímero (dos o más tipos de unidades de repetición), una combinación de homopolímeros, una combinación de copolímeros o una combinación de uno o más homopolímeros y uno o más copolímeros.

Tal como se usa en el presente documento, el término “disolvente orgánico” significa cualquier compuesto orgánico, o una mezcla de compuesto orgánicos, que es un líquido 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 y 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 a menudo inferior a aproximadamente 100 g/mol. Disolventes orgánicos preferidos son compuestos que, cuando se administran a un animal, no inducen significativamente demasiados efectos adversos tales como toxicidad excesiva, irritación o respuesta alérgica (es decir, “disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables”) acorde con una razón beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, el término “agente farmacéuticamente activo” significa un compuesto que provoca 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 se crea la forma de fármaco biológicamente activo *in vivo* en el animal, un metabolito de fármaco, una sal farmacéuticamente aceptable o éster de un fármaco biológicamente activo, otra forma terapéuticamente aceptable de un fármaco biológicamente activo, o alguna combinación de los

mismos.

El término “animal”, tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, vaca, caballo, oveja, cerdo, unglado, chimpancé, mono, babuino, pollo, pavo, ratón, conejo, rata, cobaya, perro, gato y ser humano.

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

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

Las frases “prevenir”, “prevención de”, y similares, incluyen la evitación de la aparición de un estado.

La frase “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; pantotenato; bitartrato; ascorbato; succinato; maleato; gentisinato; fumarato; gluconato; glucaronato; sacarato; formiato; benzoato; glutamato; metanosulfonato; etanosulfonato; bencenosulfonato; p-toluenosulfonato; pamoato (es decir, 1,1'-metilen-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 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 metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco; y aminas orgánicas. Las aminas orgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, mono, di o trialkilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis o tris-(2-hidroxi-alkil inferior-aminas) tales como mono, bis o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, y N,N,-di-alkil inferior-N-(hidroxialquil inferior)-aminas (tales como N,N,-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina o N,N,-dialquil-N-tris-(2-hidroxi-etil)aminas); N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Las frases “sustancialmente no” y “sustancialmente libre de”, tal como se usan en el presente documento, significan menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, preferiblemente menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en peso, lo más preferiblemente menos de aproximadamente el 0,1 por ciento en peso. Por ejemplo, la frase “una composición farmacéutica sustancialmente libre de agua” significa que la cantidad de agua en la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente el 5 por ciento en peso, preferiblemente inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso, más preferiblemente inferior a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso, lo más preferiblemente inferior a aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

3.2 Composición farmacéutica que comprende hidroxipropilmetilcelulosa; glicerol formal; y un agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además un segundo disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol), y una mezcla de los mismos.

La hidroxipropilmetilcelulosa tiene un peso molecular promedio suficientemente alto de manera que la hidroxipropilmetilcelulosa, el/los disolvente(s) orgánico(s) y el agente farmacéuticamente activo forman un gel cuando se combinan.

En una realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de al menos aproximadamente 7.500 g/mol.

En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de al menos aproximadamente 10.000 g/mol.

En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de al menos aproximadamente 20.000 g/mol.

- En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de al menos aproximadamente 30.000 g/mol.
- 5 En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de desde aproximadamente 7.500 hasta aproximadamente 1.000.000 g/mol.
- En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 1.000.000 g/mol.
- 10 En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 1.000.000 g/mol.
- En otra realización, el peso molecular promedio en número de la hidroxipropilmetilcelulosa es de desde aproximadamente 30.000 hasta aproximadamente 1.000.000 g/mol.
- 15 En una realización, la hidroxipropilmetilcelulosa puede estar reticulada. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que la reticulación de la hidroxipropilmetilcelulosa facilita la formación de gel.
- En otra realización, la hidroxipropilmetilcelulosa está sustancialmente no reticulada.
- 20 En una realización, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en la composición farmacéutica de la invención oscila entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10% en peso de la composición farmacéutica.
- En otra realización, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en la composición farmacéutica de la invención oscila entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 6% en peso de la composición farmacéutica.
- 25 En otra realización, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en la composición farmacéutica de la invención oscila entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 5% en peso de la composición farmacéutica.
- En otra realización, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en la composición farmacéutica de la invención oscila entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 6% en peso de la composición farmacéutica.
- 30 En otra realización, la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en la composición farmacéutica de la invención oscila entre aproximadamente el 3 y aproximadamente el 4% en peso de la composición farmacéutica.
- 35 Variando la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa, la viscosidad de la composición farmacéutica puede variarse. Normalmente, cuanto mayor es la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa, más alta es la viscosidad resultante de la composición farmacéutica.
- 40 Sin embargo, un experto habitual en la técnica reconocerá que la cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa en las composiciones farmacéuticas de la invención puede variar ampliamente dependiendo, entre otras cosas, del peso molecular, el/los disolvente(s) orgánico(s) presente(s), el agente farmacéuticamente activo presente y/u otros componentes adicionales presentes en la composición farmacéutica.
- 45 El primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico opcional pueden incluir pequeñas cantidades de impurezas. Normalmente, el/los disolvente(s) orgánico(s) tiene(n) una pureza de más de aproximadamente el 95 por ciento en peso, preferiblemente más de aproximadamente el 97 por ciento en peso, más preferiblemente más de aproximadamente el 98 por ciento en peso y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 99 por ciento en peso.
- 50 El primer disolvente orgánico es glicerol formal.
- En una realización, el segundo disolvente orgánico comprende poli(etilenglicol). En otra realización, el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular de no más de aproximadamente 500 g/mol. En otra realización, el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular de aproximadamente 400 g/mol.
- 55 En otra realización, el segundo disolvente orgánico es poli(etilenglicol). En otra realización, el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular de no más de aproximadamente 500 g/mol. En otra realización, el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular de aproximadamente 400 g/mol.
- 60 En otra realización, el segundo disolvente orgánico comprende propilenglicol. En otra realización, el segundo disolvente orgánico es propilenglicol.
- En otra realización, el segundo disolvente orgánico comprende glicerol. En otra realización, el segundo disolvente orgánico es glicerol.
- 65

ES 2 526 090 T3

La cantidad total de disolvente orgánico (es decir, el primer disolvente orgánico más el segundo disolvente orgánico, si está presente) oscila normalmente entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 98% en peso de la composición farmacéutica.

- 5 En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 98% en peso de la composición farmacéutica.
- En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 90% en peso de la composición farmacéutica.
- 10 En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 35 hasta aproximadamente el 95% en peso de la composición farmacéutica.
- 15 En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 90% en peso de la composición farmacéutica.
- En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 95% en peso de la composición farmacéutica.
- 20 En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 90% en peso de la composición farmacéutica.
- En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 55 hasta aproximadamente el 95% en peso de la composición farmacéutica.
- 25 En otra realización, la cantidad total de disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 70 hasta aproximadamente el 98% en peso de la composición farmacéutica.
- 30 La cantidad del segundo disolvente orgánico, cuando está presente, puede ser de hasta aproximadamente el 50% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- En una realización, la composición farmacéutica no contiene sustancialmente segundo disolvente orgánico.
- 35 En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de hasta aproximadamente el 40% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de hasta aproximadamente el 30% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- 40 En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de hasta aproximadamente el 20% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de hasta aproximadamente el 10% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- 45 En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de hasta aproximadamente el 5% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- 50 En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 5% en peso hasta aproximadamente el 40% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 10% en peso hasta aproximadamente el 30% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- 55 En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 5% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- En otra realización, la cantidad del segundo disolvente orgánico es de desde aproximadamente el 10% en peso hasta aproximadamente el 20% en peso de la cantidad total de disolvente orgánico.
- 60 En una realización, el primer disolvente orgánico es glicerol formal y el segundo disolvente orgánico es glicerol.
- En otra realización, el glicerol formal y el glicerol están presentes en la composición farmacéutica en una razón en volumen de aproximadamente 90:10.
- 65 En una realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol y glicerol formal.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol y desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal.

5 En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 9 hasta aproximadamente el 10% en peso de glicerol y desde aproximadamente el 78 hasta aproximadamente el 85% en peso de glicerol formal.

10 La composición farmacéutica de la invención puede prepararse simplemente añadiendo el agente farmacéuticamente activo, que comprende cada uno de un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide, al glicerol formal, así como el segundo disolvente orgánico, si está presente (normalmente de manera aproximada el 90% de la cantidad total del disolvente orgánico deseado en la composición farmacéutica final), y agitando la mezcla resultante hasta que el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) se disuelva(n). Uno o más
15 componentes de aditivos opcionales pueden añadirse simultáneamente y/o secuencialmente y la mezcla puede agitarse hasta que el/los componente(s) de aditivos se disuelva(n). Entonces se añade HPMC seguido por disolvente adicional, para proporcionar la concentración deseada del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) en la composición farmacéutica. Opcionalmente, el disolvente se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 40°C antes de añadirse la HMPC. Una vez añadidos todos los componentes deseados, la
20 disolución resultante puede homogeneizarse entonces, por ejemplo, durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos, para formar una composición farmacéutica uniforme. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que tiempos de homogenización más largos y velocidades de homogenización superiores dan como resultado una composición farmacéutica que tiene viscosidad reducida. Tras la homogenización, puede permitirse que la composición se asiente sin perturbarla hasta que se forme un gel. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que el orden de adición de los componentes al/a los disolvente(s) puede cambiarse.

3.3 Agentes farmacéuticamente activos

30 En una realización, el agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 está presente como una sal farmacéuticamente aceptable del agente farmacéuticamente activo.

En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 es un zwitterion.

35 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 es un compuesto básico.

En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 es un compuesto ácido.

40 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 es un compuesto neutro.

45 La cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en las composiciones farmacéuticas oscila normalmente entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 5% en peso de la composición farmacéutica.

50 En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 5% en peso de la composición farmacéutica.

55 En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 3% en peso de la composición farmacéutica.

En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 2% en peso de la composición farmacéutica.

60 En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 4% en peso de la composición farmacéutica.

65 En una realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 5% en peso de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2,5% en peso de la composición farmacéutica.

5 En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 1,5% en peso de la composición farmacéutica.

10 En otra realización, la cantidad de agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la composición farmacéutica es de desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1% en peso de la composición farmacéutica.

15 Sin embargo, un experto habitual en la técnica reconocerá que la cantidad de agente farmacéuticamente activo en las composiciones farmacéuticas según la invención puede variar ampliamente dependiendo del agente farmacéuticamente activo y cualquier otro componente presente en la composición farmacéutica.

20 El agente farmacéuticamente activo comprende cada uno de un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.

25 Los 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 procaína; quinolonas tales como enrofloxacin, ácido nalidíxico y norfloxacin; sulfonamidas; cloranfenicol; florfenicol; tiamfenicol, aminoglucósidos tales como tobramicina, estreptomina, kanamicina y gentamicinas; antibióticos nucleósidos 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; glucolípidos tales como moenomina A; mitomicina C; nojirimicina; valinomicina; y vancomicina; (véase, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª edn., Mosby, St. Louis, 1996, p. 644, y S. Birchard y R. Sherding, Saunders Manual of Small Animal Practice, W.B. Saunders Company, Filadelfia, 1994, p. 739).

35 Los ejemplos de agentes antifúngicos útiles incluyen, pero no se limitan a anfotericina B, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, 5-fluorocitosina, enilconazol, itraconazol, tiabendazol y yoduros (véanse, por ejemplo, Bradford P. Smith, Large Animal Internal Medicine, 2ª edn., Mosby, St. Louis, 1996, p. 576, y S. Birchard y R. Sherding, Saunders Manual of Small Animal Practice, W.B. Saunders Company, Filadelfia, 1994, p. 576).

40 El agente farmacéuticamente activo comprende la combinación de un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide.

Los expertos en la técnica conocen cantidades eficaces de estos agentes farmacéuticamente activos. Está muy dentro del ámbito del experto en la técnica determinar el intervalo de cantidad eficaz óptima de cada agente farmacéuticamente activo.

45 En una realización de la invención según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, la cantidad eficaz de cada agente farmacéuticamente activo es inferior a su cantidad eficaz si no se administrase(n) el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s). En este caso, sin querer restringirse a la teoría, se cree que múltiples agentes farmacéuticamente activos actúan de manera sinérgica para tratar o prevenir un estado (por ejemplo, una infección bacteriana).

50 En una realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende tobramicina.

En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende sal de ácido graso decanoico de tobramicina.

55 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende sal de ácido graso oleico de tobramicina.

60 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende sal de ácido acético de tobramicina.

En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende terbinafina.

65 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende sal de ácido graso decanoico de terbinafina.

- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende sal de ácido graso oleico de terbinafina.
- 5 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende sal de ácido acético de terbinafina.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende betametasona.
- 10 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende acetato de betametasona.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende florfenicol.
- 15 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende tianfenicol.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende cloranfenicol.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende gentamicina.
- 20 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende clotrimazol.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende tilmicosina.
- 25 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende un compuesto de tetraciclina.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende ketoconazol.
- 30 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo según la reivindicación 1 comprende una cefalosporina.
- En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una combinación de 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.
- 35 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una combinación de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, sal de ácido graso decanoico de terbinafina y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 45 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina y aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una combinación de florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende una combinación de florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, sal de ácido graso oleico de terbinafina y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso oleico de terbinafina y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 65 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende aproximadamente el 1% en peso de florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso oleico de terbinafina y aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo comprende aproximadamente el 1% en peso de gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, aproximadamente el 1% en peso de clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En una realización, un agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 tiene un resto amina y está presente en la composición farmacéutica de la invención como una sal de ácido graso ("FAS") convirtiendo el resto 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.

20 Sin querer restringirse a la teoría, se cree que un 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 estacionarios en función del tiempo). Sin querer restringirse a la teoría, se cree que la liberación sostenida o controlada adicional del agente farmacéuticamente activo obtenida cuando se usa un FAS de un agente farmacéuticamente activo se debe a que el FAS de un agente farmacéuticamente activo es menos soluble en agua 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.

30 3.4 Aditivos opcionales de la composición farmacéutica

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.

35 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 de ácido parahidroxibenzoico tales 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).

En una realización, cualquier componente adicional añadido a las composiciones farmacéuticas de la invención se designa como GRAS ("generalmente reconocido como seguro") por la FDA para su uso o consumo por animales.

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

En una realización, cualquier componente adicional añadido a las composiciones farmacéuticas de la invención es estéril cuando se administra a un animal.

50 3.5 Las composiciones farmacéuticas

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 1.000 cps a aproximadamente 25°C.

55 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 2.000 cps a aproximadamente 25°C.

60 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 5.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 10.000 cps a aproximadamente 25°C.

65 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 15.000 cps a aproximadamente 25°C.

ES 2 526 090 T3

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 20.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 5 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de más de aproximadamente 25.000 cps a aproximadamente 25°C.

Normalmente, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 10 En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad de menos de aproximadamente 75.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 15 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 1.000 cps y aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cps y aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 20 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cps y aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 10.000 cps y aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 25 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 20.000 cps y aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 30 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 25.000 cps y aproximadamente 100.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cps y aproximadamente 75.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 35 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cps y aproximadamente 75.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 10.000 cps y aproximadamente 75.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 40 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 20.000 cps y aproximadamente 75.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 45 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 25.000 cps y aproximadamente 75.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 1.000 cps y aproximadamente 25.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 50 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cps y aproximadamente 25.000 cps a aproximadamente 25°C.

En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cps y aproximadamente 25.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 55 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 2.000 cps y aproximadamente 18.000 cps a aproximadamente 25°C.

- 60 En otra realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad que oscila entre aproximadamente 5.000 cps y aproximadamente 18.000 cps a aproximadamente 25°C.

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

- 65 La composición farmacéutica está sustancialmente libre de agua. Las composiciones farmacéuticas que están sustancialmente libres de agua son ventajosas puesto que no son propicias para el crecimiento bacteriano. Por

consiguiente, normalmente no es necesario incluir un conservante en composiciones farmacéuticas que están sustancialmente libres de agua. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica no acuosa contiene un conservante.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, 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.

10 En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, sal de ácido graso decanoico de tobramicina, sal de ácido graso decanoico de terbinafina y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 9 hasta aproximadamente el 10% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 78 hasta aproximadamente el 85% en peso de glicerol formal, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina y aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, tobramicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, betametasona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y cloruro de bencetonio.

30 En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, sal de ácido graso decanoico de tobramicina, sal de ácido graso decanoico de terbinafina, betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y cloruro de bencetonio.

35 En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina, desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y desde aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 0,1% en peso de cloruro de bencetonio.

40 En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina, desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y desde aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 0,1% en peso de cloruro de bencetonio.

45 En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 9 hasta aproximadamente el 10% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 78 hasta aproximadamente el 85% en peso de glicerol formal, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de tobramicina, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de terbinafina, aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente el 0,02% en peso de cloruro de bencetonio.

50 En una realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

55 En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, sal de ácido graso decanoico de gentamicina, sal de ácido graso decanoico de clotrimazol y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de gentamicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de clotrimazol y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de gentamicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de clotrimazol y desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 9 hasta aproximadamente el 10% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 78 hasta aproximadamente el 85% en peso de glicerol formal, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de gentamicina, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de clotrimazol y aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, betametasona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y cloruro de bencetonio.

15 En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, glicerol formal, sal de ácido graso decanoico de gentamicina, sal de ácido graso decanoico de clotrimazol, betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y cloruro de bencetonio.

20 En otra realización, la composición farmacéutica comprende desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 7% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 20% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 65 hasta aproximadamente el 86% en peso de glicerol formal, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de gentamicina, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 3% en peso de sal de ácido graso decanoico de clotrimazol, desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y desde aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 0,1% en peso de cloruro de bencetonio.

25 En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 4% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, desde aproximadamente el 9 hasta aproximadamente el 10% en peso de glicerol, desde aproximadamente el 78 hasta aproximadamente el 85% en peso de glicerol formal, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de gentamicina, aproximadamente el 1% en peso de sal de ácido graso decanoico de clotrimazol, aproximadamente el 0,1% en peso de betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente el 0,02% en peso de cloruro de bencetonio.

3.6 Composiciones para su uso según la reivindicación 12 ó 13

35 En una realización, composiciones para su uso según la reivindicación 12 ó 13 administrando al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo aplicando por vía ótica una composición farmacéutica de la invención.

40 En una realización, composiciones para su uso según la reivindicación 12 ó 13 administrando al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo aplicando por vía oftálmica una composición farmacéutica de la invención.

45 En una realización, composiciones para su uso según la reivindicación 12 ó 13 administrando al animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo aplicando por vía tópica una composición farmacéutica de la invención.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 también pueden administrarse por vía oral. Para administrar las composiciones farmacéuticas por vía oral, la composición farmacéutica, por ejemplo, puede encapsularse en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda, y administrarse la cápsula 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). Pueden diseñarse formas farmacéuticas orales para liberar el compuesto farmacéuticamente activo en el estómago inmediatamente o casi inmediatamente o para proporcionar la 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 o para proporcionar la liberación sostenida del compuesto farmacéuticamente activo en los intestinos. Para retrasar 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 velocidad de liberación del compuesto farmacéuticamente activo se varía variando, por ejemplo, la cantidad de polímero en la composición farmacéutica, el grado de reticulación del polímero y el disolvente en la composición farmacéutica.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 son composiciones viscosas. Las composiciones viscosas que contienen fármacos tienen ventajas con respecto a formulaciones líquidas menos viscosas (más diluidas) para tratar o prevenir estados en animales. Por ejemplo, en aplicaciones tópicas, aplicaciones óticas y aplicaciones oftálmicas, especialmente en usos veterinarios, formulaciones líquidas

más diluidas se arrastran o se lavan más fácilmente de una zona de administración diana que formulaciones que son más viscosas (más espesas). Para tratar estados tales como infecciones microbianas, particularmente en animales no humanos, las ventajas de composiciones farmacéuticas más espesas incluyen mantener el agente farmacéuticamente activo, como un antibiótico, en la zona diana durante periodos de tiempo más prolongados.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 son particularmente útiles en medicina veterinaria, especialmente para aplicaciones óticas. Por ejemplo, cuando se tratan o se previenen infecciones microbianas óticas en animales pequeños, tales como perros y gatos, la composición farmacéutica se administra normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5 ml por oído. Sin embargo, pueden administrarse cantidades mayores para animales más grandes.

15 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 se previenen infecciones microbianas óticas en animales usando composiciones farmacéuticas disponibles comercialmente el animal normalmente agita su cabeza y desplaza la composición de la zona infectada diana (y a menudo fuera del oído completamente). Esto se produce fácilmente con composiciones de antibióticos disponibles comercialmente puesto que tienen una viscosidad inferior. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas de la invención, que tienen una viscosidad superior, no se desplazan tan fácilmente, lo que las hace por tanto más eficaces en la administración del agente farmacéuticamente activo a la zona infectada diana y permaneciendo presentes durante periodos prolongados en la zona infectada proporcionando liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo.

25 Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas de la invención necesitan aplicarse menos frecuentemente que 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 cambio, las composiciones farmacéuticas disponibles comercialmente requieren normalmente muchas más dosis. Por ejemplo, OTOMAX® (disponible comercialmente de Schering-Plough Animal Health de Union, NJ) requiere 2 dosis al día durante 7 días.

30 Además, las composiciones farmacéuticas de la invención según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 son normalmente más lipófilas que formulaciones acuosas o semiacuosas. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que el aumento de la lipofilicidad de las composiciones farmacéuticas de la invención las hace más eficaces que formulaciones acuosas o semiacuosas, particularmente para tratar o prevenir infecciones del oído en un animal, porque las composiciones farmacéuticas de la invención son más compatibles con el entorno altamente lipófilo del oído del animal.

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

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionar liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad eficaz durante hasta aproximadamente 15 días e incluso más prolongado.

45 En una realización, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante de al menos aproximadamente 4 a aproximadamente 15 días.

50 En otra realización, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz durante de al menos aproximadamente 4 a aproximadamente 10 días.

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.

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

En otra realización, el animal es un ser humano.

60 En otra realización, el animal es un gato.

En otra realización, el animal es un perro.

En otra realización, el animal es una vaca.

65 En otra realización, el animal es un cerdo.

En otra realización, el animal es una oveja.

En otra realización, el animal es un caballo.

5 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, al proporcionar liberación controlada o sostenida del agente farmacéuticamente activo, tienen una 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 formulaciones de liberación inmediata convencionales. Las composiciones farmacéuticas para su uso según las reivindicaciones 12 ó 13 permiten que se administren agentes farmacéuticamente activos a animales que podrían dar como resultado potencialmente (si se administrasen en formas farmacéuticas disponibles actualmente) toxicidad e incluso muerte del animal que está tratándose. Proporcionando 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 administrar, más conveniente y más rentable que métodos convencionales de administración de agentes farmacéuticamente activos.

La cantidad de los agentes farmacéuticamente activos según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 que son 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 dependerá también de la vía de administración, la gravedad del estado y el animal que está tratándose y puede decidirse según el juicio de un profesional sanitario y/o las circunstancias de cada animal. Sin embargo, las cantidades de dosificación eficaz adecuadas 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 eficaz descritas en el presente documento se refieren a cantidades totales de todos los agentes farmacéuticamente activos administrados.

30 Normalmente, se aplican composiciones tópicas desde aproximadamente 1 vez cada día hasta aproximadamente 1 vez cada semana hasta que se suprime el estado.

En una realización, las composiciones tópicas son adecuadas para aplicarse una vez cada día hasta que se suprime el estado.

35 En otra realización, las composiciones tópicas son adecuadas para aplicarse una vez cada semana hasta que se suprime el estado.

En otra realización, las aplicaciones tópicas son adecuadas para aplicarse durante aproximadamente 4 semanas.

40 En otra realización, las aplicaciones tópicas son adecuadas para aplicarse durante aproximadamente 3 semanas.

En otra realización, las aplicaciones tópicas son adecuadas para aplicarse durante aproximadamente 2 semanas.

45 En otra realización, las aplicaciones tópicas son adecuadas para aplicarse durante aproximadamente 1 semana.

En una realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 7 días hasta que se suprime el estado.

50 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 7 días durante aproximadamente 4 semanas.

En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 7 días durante aproximadamente 2 semanas.

55 En otra realización, una única cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse.

En otra realización, 2 cantidades de dosificación eficaz son adecuadas para administrarse separadas aproximadamente 24 horas.

60 En otra realización, 2 cantidades de dosificación eficaz son adecuadas para administrarse separadas aproximadamente 48 horas.

65 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 24 horas hasta que se suprime el estado.

- En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 12 horas hasta que se suprime el estado.
- 5 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 24 horas durante aproximadamente 4 semanas.
- En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 12 horas durante aproximadamente 4 semanas.
- 10 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 24 horas durante aproximadamente 2 semanas.
- En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 12 horas durante aproximadamente 2 semanas.
- 15 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 24 horas durante aproximadamente 1 semana.
- En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 12 horas durante aproximadamente 1 semana.
- 20 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse aproximadamente cada 7 días durante aproximadamente 2 semanas.
- 25 En otra realización, una cantidad de dosificación eficaz es adecuada para administrarse diariamente hasta que se suprime el estado. La dosis total puede dividirse opcionalmente en dosis diarias y/o en de aproximadamente 2 a aproximadamente 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 *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., *Moraxella* spp., *Salmonella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus indolicus*, *Fusobacterium* spp., *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar*, *Ureaplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma mycoides*, *Mycoplasma ovipneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella salmonella*, *Shigella*, *Proteus Enterobacter*, *Serratia* y *Bordetella bronchoseptica*.
- 40 Sin querer restringirse a la teoría, se cree que la presencia de un gen no acuoso rodeando o encapsulando el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) permite una carga superior a la que puede lograrse en geles acuosos (donde la carga máxima se cree que es de aproximadamente el 0,3 por ciento en peso de la composición farmacéutica acuosa) o a través del uso de formulaciones liposómicas (donde se cree que la carga máxima es de aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición que contiene liposomas). De hecho, se ha formulado una composición farmacéutica que contiene agentes farmacéuticamente activos dispersados uniformemente para que contenga al menos tanto como aproximadamente el 5 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas de la invención.
- 45
- 50
- 55 **3.7 Kits**
- La invención abarca kits que pueden simplificar la administración de un agente farmacéuticamente activo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 a un animal. Un kit típico de la invención comprende una forma farmacéutica unitaria de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13. En una realización, la forma farmacéutica unitaria es un recipiente (tal como un vial, una bolsa, un tubo, una jeringa, o similar), que ventajosamente puede ser estéril, que contiene una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que instruyen sobre 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 según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un gotero, una jeringa u otro aplicador para administrar la composición farmacéutica. Normalmente, los componentes del kit, por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria y las instrucciones, están
- 60
- 65

contenidas dentro de un material de envasado adecuado.

4. Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención.

Ejemplo 4.1: Composición farmacéutica de polímero-disolvente de la invención

10 Se añadió una mezcla de aproximadamente 63 gramos de glicerol y aproximadamente 523,3 gramos de glicerol formal estabilizado a un matraz vacío. A la mezcla resultante se le añadieron aproximadamente 5 gramos de tobramicina, aproximadamente 5 gramos de terbinafina, aproximadamente 12,7 gramos de ácido decanoico, aproximadamente 0,5 gramos de acetato de betametasona y aproximadamente 0,1 gramos de conservante cloruro de bencetonio con agitación. Se agitó la disolución resultante a aproximadamente 40°C para proporcionar una disolución transparente. Entonces se añadieron aproximadamente 20 gramos de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) a la disolución transparente, y se homogeneizó la disolución resultante a aproximadamente 3000 rpm con un homogeneizador modelo GLH de Omni International (disponible comercialmente de Omni International de Marietta, GA) durante aproximadamente 3 minutos. Se permitió que la disolución homogeneizada se asentara sin perturbarla, en la oscuridad, a una temperatura de aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 12 horas. El gel resultante contenía aproximadamente el 1% en peso de tobramicina como sal de ácido decanoico, aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como sal de ácido decanoico, aproximadamente el 0,1% en peso acetato de betametasona y aproximadamente el 0,02% en peso de cloruro de bencetonio, y presentaba una viscosidad de aproximadamente 8.020 cps a 25°C.

Ejemplo 4.2: Composición farmacéutica de polímero-disolvente de la invención

25 Se combinaron aproximadamente 63 gramos de glicerol, aproximadamente 5 gramos de tobramicina, aproximadamente 3,75 gramos de terbinafina, aproximadamente 3,2 gramos de ácido oleico, aproximadamente 3,9 gramos de ácido decanoico, aproximadamente 2 gramos de ácido acético, aproximadamente 0,5 gramos de acetato de betametasona y aproximadamente 0,1 gramos de conservante cloruro de bencetonio en un matraz con agitación. Se añadió glicerol formal estabilizado para proporcionar un volumen total de aproximadamente 500 ml. Entonces se sonicó la disolución resultante durante aproximadamente 10 minutos a una temperatura de aproximadamente 40°C para proporcionar una disolución transparente. Entonces se enfrió la disolución transparente hasta una temperatura de aproximadamente 20-25°C. El peso final de la disolución de aproximadamente 500 ml era de aproximadamente 605 gramos. Entonces se transfirió la disolución a un vaso de precipitados de 1 l y se equilibró en un baño de agua a aproximadamente 40°C. Entonces se añadieron aproximadamente 20 gramos de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) a la disolución transparente, que entonces se homogeneizó a aproximadamente 3000 rpm con un homogeneizador modelo GLH de Omni International (disponible comercialmente de Omni International de Marietta, GA) durante de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 minutos. Se dejó la disolución homogeneizada resultante sin perturbarla a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 5 minutos, se sonicó a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 5 minutos para eliminar todas las burbujas visibles de la disolución y se permitió que se asentara sin perturbarla, en la oscuridad, a una temperatura de aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar un gel. El gel resultante contenía aproximadamente el 1% en peso de tobramicina como una mezcla de sales de ácido decanoico, ácido oleico y ácido acético; aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una mezcla de sales de ácido decanoico, ácido oleico y ácido acético; aproximadamente el 0,1% en peso de acetato de betametasona; y aproximadamente el 0,02% en peso de cloruro de bencetonio; y presentaba una viscosidad de aproximadamente 4.188 cps a 25°C.

Ejemplo comparativo 4.3: Composición farmacéutica de polímero-disolvente de la invención

50 Se combinaron aproximadamente 126 gramos de glicerol, aproximadamente 5 gramos de florfenicol, aproximadamente 5 gramos de terbinafina, aproximadamente 6,5 gramos de ácido oleico, aproximadamente 0,5 gramos de acetato de betametasona y aproximadamente 0,1 gramos de conservante cloruro de bencetonio en un matraz. Se añadieron aproximadamente 430 gramos de polietilenglicol 400 (PEG 400) al matraz y se agitó la disolución resultante a aproximadamente 43°C durante aproximadamente 45 minutos y luego se sonicó durante aproximadamente 5 minutos para proporcionar una disolución transparente. Entonces se equilibró la disolución transparente en un baño de agua a aproximadamente 40°C, y se añadieron aproximadamente 2,5 gramos de CARBOMER™ 941 (polímero de poli(ácido acrílico) reticulado, disponible comercialmente de Noveon, Inc., de Cleveland, OH) a la disolución. Entonces se homogeneizó la disolución a aproximadamente 3000 rpm usando un homogeneizador modelo GLH de Omni International (disponible comercialmente de Omni International de Marietta, GA) durante aproximadamente 5 minutos y luego se sonicó durante aproximadamente 5 minutos para eliminar todas las burbujas visibles de la disolución. Se permitió que la disolución se asentara sin perturbarla, a una temperatura de aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar un gel transparente. El gel resultante contenía 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 0,02% en peso de cloruro de bencetonio, y presentaba una viscosidad de aproximadamente 2.002 cps a 25°C.

Ejemplo comparativo 4.4: Composición farmacéutica de polímero-disolvente de la invención

Se añadieron aproximadamente 50,4 gramos de glicerol a un primer matraz y suficiente lactato de etilo añadido para proporcionar un volumen de aproximadamente 140 ml. Se agitó la mezcla de disolventes resultante y se calentó hasta aproximadamente 40°C. Se añadieron aproximadamente 2,0 gramos de tobramicina y aproximadamente 3,8 g de ácido decanoico a la mezcla de disolventes y se agitó la disolución resultante hasta que era transparente.

En un segundo matraz se añadieron aproximadamente 2,0 gramos de terbinafina y aproximadamente 2,88 ml de ácido oleico y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 40°C. A la mezcla resultante se le añadió suficiente acetato de etilo para proporcionar un volumen de aproximadamente 60 ml. A la disolución resultante se le añadieron aproximadamente 200 mg de acetato de betametasona y aproximadamente 40 mg de cloruro de bencetonio, y se agitó la disolución a aproximadamente 40°C hasta que era transparente.

Entonces se combinaron el contenido del primer matraz y el contenido del segundo matraz y se agitaron a una temperatura de aproximadamente 40°C, y se añadieron aproximadamente 7,0 g de HPMC a la disolución resultante con agitación. Entonces se permitió que la disolución resultante se asentara sin perturbarla a una temperatura de aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar un gel.

El gel resultante contenía aproximadamente el 1% en peso de tobramicina como una mezcla de una sal de ácido decanoico y una sal de ácido oleico, aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una mezcla de una sal de ácido decanoico y una sal de ácido oleico, aproximadamente el 0,1% en peso de acetato de betametasona y aproximadamente el 0,02% en peso de cloruro de bencetonio, y presentaba una viscosidad de aproximadamente 7.170 cps a 25°C.

Ejemplo comparativo 4.5: Composición farmacéutica de polímero-disolvente de la invención

Se añadieron aproximadamente 63,0 gramos de glicerol, seguido por PEG 400 (aproximadamente 398,2 g) y ácido oleico (aproximadamente 6,5 g), a un primer matraz y se agitó la mezcla resultante y se calentó hasta aproximadamente 40°C. Se añadieron a la mezcla aproximadamente 5,0 gramos de terbinafina, aproximadamente 5,0 g de florfenicol, aproximadamente 500 mg de acetato de betametasona y aproximadamente 100 mg de cloruro de bencetonio, y se agitó la disolución resultante durante aproximadamente 1 hora a una temperatura de aproximadamente 40°C hasta que era transparente.

En un tubo de centrifuga de 50 ml se añadieron aproximadamente 12 g de PEG 400 seguido por aproximadamente 1,25 g de CARBOMER™ 941 (polímero de poli(ácido acrílico) reticulado, disponible comercialmente de Noveon, Inc., de Cleveland, OH). Se mezcló bien la mezcla resultante usando una mezcladora de vórtex y entonces se combinó con el contenido del primer matraz con agitación a una temperatura de aproximadamente 40°C. Se repitieron 2 veces más las etapas de añadir aproximadamente 12 g de PEG 400 seguido por aproximadamente 1,25 g de CARBOMER™ 941 (polímero de poli(ácido acrílico) reticulado, disponible comercialmente de Noveon, Inc., de Cleveland, OH) a un tubo de centrifuga de 50 ml, mezclar bien la mezcla resultante usando una mezcladora de vórtex y añadir la mezcla resultante al contenido del primer matraz con agitación a una temperatura de aproximadamente 40°C. Entonces se agitó el contenido del primer matraz durante aproximadamente 60 minutos a una temperatura de aproximadamente 40°C. Entonces se permitió que el contenido resultante del primer matraz se asentara sin perturbarlo a una temperatura de aproximadamente 20-25°C durante aproximadamente 12 horas para proporcionar un gel.

El gel resultante contenía aproximadamente el 1% en peso de terbinafina como una sal de ácido oleico, aproximadamente el 1% en peso de florfenicol, aproximadamente el 0,1% en peso de acetato de betametasona y aproximadamente el 0,02% en peso de cloruro de bencetonio, y presentaba una viscosidad de aproximadamente 35.480 cps a 25°C.

Ejemplo comparativo 4.6: Tratamiento de una infección fúngica en un ser humano usando una composición farmacéutica de la invención

Se administró la composición farmacéutica del ejemplo comparativo 4.5 al pie de un hombre de 24 años de edad que padecía pie de atleta. Se administró la composición farmacéutica una vez a la semana durante 3 semanas. Tras 3 semanas, el sujeto indicó una desaparición de los síntomas de la infección fúngica, tales como reducción del picor, el enrojecimiento y la inflamación.

Ejemplo 4.7: Estabilidad de las composiciones farmacéuticas

Se incubó una composición farmacéutica preparada tal como se describió en el ejemplo 4.1 a una temperatura de aproximadamente 40°C o aproximadamente 70°C durante hasta 7 días para monitorizar la degradación de terbinafina en función del tiempo y la temperatura. Sólo se monitorizó la terbinafina, puesto que se sabe que la terbinafina es el componente menos estable de la composición farmacéutica del ejemplo 4.1. Se determinó la concentración de terbinafina a cada punto de tiempo mediante el siguiente procedimiento de HPLC:

5 Se pesan aproximadamente 200 mg de la composición farmacéutica en un matraz volumétrico de 100 ml y se enrasa el matraz con una mezcla aproximadamente 50:50 de tampón fosfato aproximadamente 25 mM a aproximadamente pH 2,4 y una mezcla aproximadamente 50:50 de metanol:acetonitrilo y se agita durante aproximadamente 1 minuto. Entonces se filtran aproximadamente 2 ml de la disolución resultante a través de un filtro de jeringa Acrodisc de 25 mm (membrana de nailon Ultipore de 0,2 μm), y se inyectan aproximadamente 10 μL de la disolución filtrada en una columna de HPLC analítica Phenomenex Luna, 5 μm, C8 100A, 250 mm x 4,6 mm. Se hace funcionar la HPLC a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 ml/min y se eluye con aproximadamente el 50% de tampón fosfato aproximadamente 25 mM a aproximadamente pH 2,4 y aproximadamente el 50% de una mezcla aproximadamente 50:50 de metanol:acetonitrilo durante aproximadamente 40 minutos. La HPLC está equipada con un detector UV. Se detecta terbinafina a aproximadamente 223 nm.

En la tabla 1 se proporcionan los resultados de la prueba de estabilidad.

15 Tabla 1. Estabilidad de terbinafina en la composición farmacéutica del ejemplo 4.1.

Temperatura (°C)	Tiempo (días)	% de degradación
40	1	1,1
40	2	1,2
40	3	2,8
40	4	1,8
40	5	1,2
40	6	1,5
40	7	2,2
70	1	1,1
70	2	1,2
70	3	1,8
70	4	-0,3
70	5	1,9
70	6	3,0
70	7	-17,2

Los datos en la tabla 1 muestran que la composición farmacéutica del ejemplo 4.1 tiene buena estabilidad.

20 Ejemplo 4.8: Estudios clínicos

Se administraron a varios perros con infecciones en los oídos la composición farmacéutica del ejemplo 4.1 o el ejemplo comparativo 4.5.

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

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

- 30 Dolor: 0 = ausente
1 = leve/moderado: doloroso a la palpación
35 2 = grave: doloroso cuando se eleva el pabellón de la oreja
- Eritema 0 = ausente
1 = leve/moderado: de apenas perceptible a enrojecimiento obvio visible con otoscopio
40 2 = grave: rojo remolacha o cereza o el eritema se extiende por el pabellón de la oreja
- Exudado 0 = ausente
45 1 = leve/moderado: pequeña cantidad visible en el canal auditivo
2 = grave: que se extiende fuera del canal auditivo y puede formar una costra
- Hinchazón 0 = ausente

<p>¹ Se trataron los perros en el grupo A con la composición farmacéutica del ejemplo 4.1. ² Se trataron los perros en el grupo B con la composición farmacéutica del ejemplo 4.5.</p>
--

Los datos en las tablas II muestran claramente que la composición farmacéutica de la invención según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 es eficaz en el tratamiento de infecciones microbianas óticas en perros.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
- 5 un primer disolvente orgánico, en la que dicho primer disolvente orgánico es glicerol formal;
hidroxipropilmetilcelulosa; y
10 un agente farmacéuticamente activo,
en la que
el agente farmacéuticamente activo comprende cada uno de un agente antibacteriano, un agente antifúngico y un esteroide;
15 el agente antibacteriano, el agente antifúngico y el esteroide están disueltos en el disolvente;
la composición farmacéutica está en forma de un gel;
20 la composición farmacéutica está sustancialmente libre de agua; y
la composición farmacéutica proporciona liberación sostenida del agente antibacteriano, el agente antifúngico y el esteroide.
- 25 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende además un segundo disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol), y mezclas de los mismos.
- 30 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el segundo disolvente orgánico comprende glicerol.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el segundo disolvente orgánico comprende propilenglicol.
- 35 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el segundo disolvente orgánico comprende poli(etilenglicol).
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente 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.
40
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la tobramicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,5 y el 3% en peso, la terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,5 y el 3% en peso y la betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 0,5% en peso.
45
- 50 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo comprende florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 55 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el florfenicol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,5 y el 3% en peso, la terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,5 y el 3% en peso y la betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 0,5% en peso.
60
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo comprende gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
65

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,5 y el 3% en peso, el clotrimazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,5 y el 3% en peso y la betametasona o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,01 y el 0,5% en peso.
- 5
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado en un animal que comprende administrar por vía tópica, por vía ótica o por vía oftálmica una cantidad terapéuticamente eficaz de la misma.
- 10
13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que el animal es un animal no humano.