

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.06.23	(73) Titular(es): IDEXX LABORATORIES, INC. ONE IDEXX DRIVE WESTBROOK, MAINE 04092 US
(30) Prioridade(s): 2004.06.24 US 874532 2004.12.23 US 19218	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.05.09	(72) Inventor(es): YERRAMILLI V. S. N. MURTHY US
(45) Data e BPI da concessão: 2013.02.20 062/2013	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES EM GEL DE FOSFOLÍPIDO PARA DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CONDIÇÕES UTILIZANDO AS MESMAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS NA FORMA DE UM GEL PARA LIBERTAÇÃO CONTROLADA OU SUSTIDA DE UM AGENTE FARMACEUTICAMENTE ATIVO E A MÉTODOS PARA TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UMA CONDIÇÃO NUM ANIMAL ATRAVÉS DA ADMINISTRAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS A UM ANIMAL A NECESSITAR DESTAS. UM TIPO PARTICULAR DE CONDIÇÃO PARA A QUAL AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÃO ÚTEIS É UMA INFEÇÃO MICROBIANA, P.EX., DA PELE, DO OUVIDO OU DO OLHO, ESPECIALMENTE PARA APLICAÇÕES VETERINÁRIAS.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES EM GEL DE FOSFOLÍPIDO PARA DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CONDIÇÕES UTILIZANDO AS MESMAS"

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas na forma de um gel para libertação controlada ou sustida de um agente farmacologicamente ativo e a métodos para tratamento ou prevenção de uma condição num animal através da administração das composições farmacêuticas a um animal a necessitar destas. Um tipo particular de condição para a qual as composições farmacêuticas são úteis é uma infecção microbiana, p.ex., da pele, do ouvido ou do olho, especialmente para aplicações veterinárias.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES EM GEL DE FOSFOLÍPIDO PARA DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE CONDIÇÕES UTILIZANDO AS MESMAS"

1. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1.1 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas na forma de um gel para libertação controlada ou sustida de um agente farmacologicamente ativo e a métodos para tratamento ou prevenção de uma condição num animal através da administração das composições farmacêuticas a um animal a necessitar destas. As composições farmacêuticas são adequadas para aplicações orais, tópicas, óticas e oftálmicas. Um tipo particular de condição para a qual as composições farmacêuticas são úteis é uma infeção microbiana, p.ex., da pele, do ouvido ou do olho, especialmente para aplicações veterinárias.

1.2 DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

É frequentemente desejável administrar fármacos utilizando formulações de libertação controlada ou sustida que possam manter pelo menos um nível terapêutico mínimo, por exemplo, um nível sanguíneo, do fármaco ao longo de períodos de tempo prolongados. Estas formulações de libertação controlada ou sustida reduzem a frequência de dosagem, para maior conveniência e adesão, e reduzem também a gravidade e frequência dos efeitos secundários. Por exemplo, através da manutenção de níveis sanguíneos substancialmente constantes

e evitando flutuações no nível sanguíneo do fármaco, tal como os que estão associados a formulações convencionais de libertação imediata que são administradas várias vezes por dia, as formulações de libertação controlada ou sustida podem proporcionar um melhor perfil terapêutico do que é obténível com formulações convencionais de libertação imediata.

Métodos conhecidos para libertação controlada ou sustida de fármacos incluem dispositivos implantados, tais como bombas osmóticas, e fármacos dispersos numa matriz de polímero biocompatível, que pode ser implantada, administrada oralmente ou injetada. Exemplos de polímeros biocompatíveis utilizados em tais aplicações incluem poli(ácido láctico) e poli(ácido láctico-ácido co-glicólico). O polímero sofre tipicamente hidrólise lenta *in vivo* para libertar continuamente o fármaco aprisionado ao longo do tempo. Os produtos de degradação do polímero são não-tóxicos e absorvidos ou metabolizados pelo corpo. Por exemplo, quando o polímero biocompatível é poli(ácido láctico) ou poli(ácido láctico-ácido co-glicólico), os produtos de degradação são os ácidos parentais, ácido láctico e ácido glicólico, que são absorvidos pelo corpo.

A Pat. U.S. No. 5,110,809 para Wang *et al.* divulga formulações em gel anidrido estáveis para utilização antifúngica tópica contendo um imidazol, um esteróide, um sistema de co-solventes compreendendo álcoois mono-hídricos e di-hídricos, e um agente gelificante de hidroxialquilcelulose.

A Publicação Internacional No. WO 00/09117 divulga composições farmacêuticas tópicas contendo nimesulfide, um

agente anti-inflamatório não-esteróide possuindo fraca solubilidade em água.

A Patente U.S. No. 6,214,339 para Pellico divulga um tratamento para otite externa em gatos e cães, que compreende a administração de uma composição terapêutica substancialmente não aquosa, di-enzimática, num transportador fluido líquido ou gel. Uma composição ilustrativa contém glicose, glicose-oxidase, iodeto de potássio, e lactoperoxidase numa mistura fluida de glicerol e propilenoglicol.

A Patente Euro-asiática No. EA 0002978 B1 reivindica na reivindicação principal independente um processo para a preparação de uma suspensão de fosfolípido.

O pedido de patente U.S. No. US 2004/0220264 divulga composições, métodos de produção das composições, e utilizações de composições que incluem um complexo molecular entre um fármaco farmacêutico ácido e uma substância funcional. A substância funcional pode ser um aminoácido alcalino, uma amida de aminoácido, um éster de aminoácido, ou um aminoácido relacionado. As composições são alegadamente úteis para distribuição do fármaco em tecido cutâneo.

O pedido de patente U.S. No. US 2004/0197408 divulga formulações de um copolímero de di-blocos possuindo um bloco hidrófobo e um bloco hidrófilo, um aditivo selecionado a partir de um aminoácido, e um oligopéptido. As formulações, quando misturadas com água, formam veículos de distribuição de fármacos na forma micelar.

No entanto, permanece a necessidade na técnica de composições farmacêuticas contendo fármacos, especialmente composições farmacêuticas contendo fármacos adequadas para aplicações orais, tópicas, óticas e oftálmicas, que proporcionem libertação controlada e/ou sustida do fármaco aí contido.

A citação de qualquer referência na Secção 1 deste pedido não deve ser entendida como a referência sendo técnica anterior ao presente pedido.

2. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Estas e outras características e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir do restante da divulgação, em particular, da seguinte descrição detalhada das formas de realização preferidas, as quais ilustram, a título de exemplo, os princípios da invenção.

A invenção refere-se a composições farmacêuticas que proporcionam libertação sustida ou controlada de um composto farmacêuticamente ativo.

Numa forma de realização, as composições farmacêuticas compreendem (i) um fosfolípido ou esfingomiélinea; (ii) um solvente orgânico polar aprótico; (iii) um solvente orgânico polar prótico; e (iv) um agente farmacêuticamente ativo, em que a composição farmacêutica está na forma de um gel.

Numa forma de realização, as composições farmacêuticas compreendem (i) um fosfolípido ou esfingomiélinea; (ii) um solvente selecionado de entre o grupo que consiste em

propilenoglicol substancialmente livre de outros solventes orgânicos, e glicerol formal substancialmente livre de outros solventes orgânicos; e (iii) um agente farmacêuticamente ativo, em que a composição farmacêutica está na forma de um gel. Numa forma de realização, o solvente é glicerol formal substancialmente livre de outros solventes orgânicos. Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol substancialmente livre de outros solventes orgânicos.

A invenção refere-se ainda a um método de tratamento de uma condição num animal compreendendo a administração de uma composição farmacêutica da invenção a um animal a necessitar desta.

3. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Não aplicável.

4. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a composições farmacêuticas para libertação controlada ou sustida de um agente farmacêuticamente ativo. Numa forma de realização, as composições farmacêuticas compreendem (i) um fosfolípido ou esfingomielina, (ii) um primeiro solvente orgânico, (iii) um segundo solvente orgânico, e (iv) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente farmacêuticamente ativo em quantidades relativas suficientes para causar a formação de um gel.

Noutra forma de realização, as composições farmacêuticas compreendem (i) um fosfolípido ou esfingomielina, um

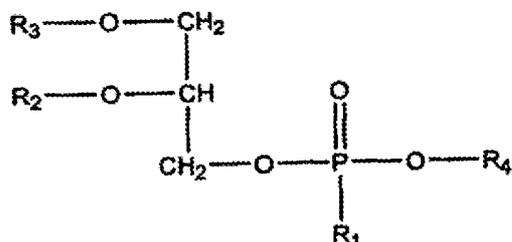
solvente selecionado a partir do grupo que consiste em propilenoglicol substancialmente livre de outros solventes orgânicos e glicerol formal substancialmente livre de outros solventes orgânicos, e (iii) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo em quantidades relativas suficientes para causar a formação de um gel.

A invenção refere-se ainda a um método de tratamento ou prevenção de uma condição num animal. O método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo a um animal a necessitar desta, através da administração por via oral, tópica, ótica, e/ou oftálmica de uma composição farmacêutica da invenção.

4.1 Definições

Tal como aqui se utiliza, o termo "gel" significa um material possuindo uma viscosidade média de pelo menos cerca de 1000 centipoise ("cP"), de preferência pelo menos cerca de 2000 cP, de maior preferência pelo menos cerca de 5000 cP, ainda de preferência pelo menos cerca de 7500 cP, e ainda de maior preferência pelo menos cerca de 10000 cP mas menos de cerca de 100000 cP, de preferência menos de cerca de 75000 cP a 20°C. Tipicamente, um gel exhibe uma interação quiescente e/ou dinâmica entre os seus componentes, p.ex., na forma de complexos de associação, que são geralmente reversíveis através da aplicação de força (p.ex., cisalhamento) e/ou temperatura para alcançar fluxo.

Tal como aqui se utiliza, o termo "fosfolípido" significa um composto possuindo a fórmula geral:



em que

R_1 é $-\text{OH}$ ou $-\text{O}^-$;

R_2 é:

(i) $-\text{H}$, ou

(ii) um grupo acilo $\text{C}_2\text{-C}_{36}$ saturado ou insaturado, linear ou ramificado;

R_3 é:

(i) $-\text{H}$,

(ii) um grupo acilo $\text{C}_2\text{-C}_{36}$ saturado ou insaturado, linear ou ramificado; ou

(iii) $-\text{C}=\text{C}-\text{R}_9$ em que R_9 é um grupo hidrocarboneto $\text{C}_1\text{-C}_{22}$ saturado ou insaturado, linear ou ramificado, opcionalmente substituído com um ou mais grupos contendo azoto;

e pelo menos um de R_2 ou R_3 não é $-\text{H}$;

R_4 é:

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

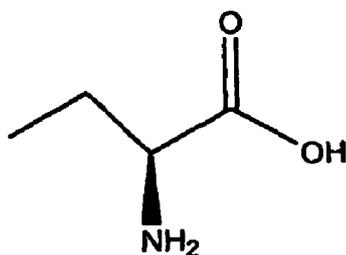
(ii) $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_5$,

em que R_5 é $-\text{N}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ ou $-\text{N}^+(\text{R}_6)(\text{R}_7)(\text{R}_8)$,

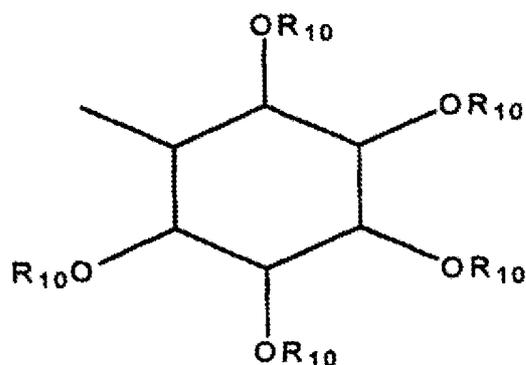
R_6 , R_7 , e R_8 são cada um independentemente $-\text{H}$, grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, ou R_6 e R_7 estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros com o azoto, e

n é um número inteiro variando de 1 a 4, de preferência 2;

(iii)



(iv)

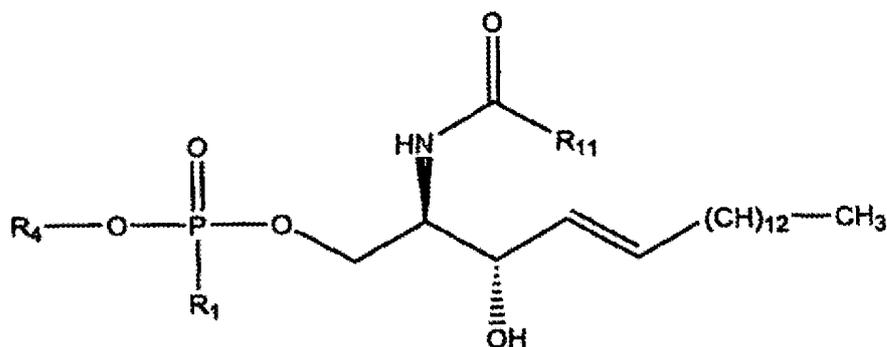


em que cada R_{10} é, independentemente -H ou $-P(O)(OH)_2$; ou

(v) $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$.

Tal como aqui se utiliza, o termo "grupo acilo C_2-C_{36} saturado ou insaturado, linear ou ramificado" significa um grupo de fórmula $-O-C(O)-R$, em que R é um grupo hidrocarboneto C_1-C_{35} que pode ser saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

Tal como aqui se utiliza, o termo "esfingomielina" significa um composto possuindo a fórmula geral:



em que

R_1 é $-OH$ ou $-O^-$;

R_4 é:

(i) $-H$; ou

(ii) $-(CH_2)_n-R_5$,

em que R_5 é $-N(R_6)(R_7)$ ou $-N^+(R_6)(R_7)(R_8)$,

R_6 , R_7 , e R_8 são cada um, independentemente, $-H$, alquilo C_1-C_3 , ou R_6 e R_7 estão ligados para formar um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros com o azoto, e

n é um número inteiro variando de 1 a 4, de preferência 2; e

R_{11} é um grupo hidrocarboneto C_1-C_{22} saturado ou insaturado, linear ou ramificado opcionalmente substituído com um ou mais grupos contendo azoto.

Tal como aqui se utiliza, o termo "ácido gordo" significa um ácido carboxílico de fórmula $R-C(O)OH$, em que R é um grupo hidrocarboneto C_6-C_{22} linear ou ramificado, saturado ou insaturado. Ácidos gordos representativos incluem, mas não se limitam a, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico e ácido linolénico.

Tal como aqui se utiliza, o termo "solvente orgânico" significa qualquer composto orgânico, ou uma mistura de

compostos orgânicos, que é um fluido a, ou acima de, cerca de 20°C, de preferência a, ou acima de, cerca de 10°C, de maior preferência a, ou acima de, cerca de 0°C, ainda de preferência a, ou acima de, cerca de -10°C. Os solventes orgânicos típicos têm um peso molecular de não mais de cerca de 500 g/mol e de preferência não mais de 100 g/mol. Quando são administrados solventes orgânicos a um animal, é preferido que os solventes orgânicos sejam compostos que não induzam significativamente demasiados efeitos adversos tais como toxicidade excessiva, irritação, ou resposta alérgica proporcionais a uma razão risco/benefício razoável (i.e., "solventes orgânicos farmacologicamente aceitáveis").

Tal como aqui se utiliza, o termo "solvente orgânico polar aprótico" significa um solvente orgânico que tem uma constante dielétrica maior do que cerca de 20, de preferência maior do que cerca de 30, e de maior preferência maior do que cerca de 50, e não inclui um grupo funcional OH.

Tal como aqui se utiliza, o termo "solvente orgânico polar prótico" significa um solvente orgânico que tem uma constante dielétrica maior do que cerca de 20, de preferência maior do que cerca de 30, e de maior preferência maior do que cerca de 50, e inclui um grupo funcional -OH.

Tal como aqui se utiliza, o termo "agente farmacologicamente ativo" significa um composto que causa um efeito farmacológico num animal. Tipicamente, o efeito farmacológico é o tratamento ou a prevenção de uma condição num animal. Um agente farmacologicamente ativo pode incluir vantajosamente um fármaco na sua forma biologicamente

ativa, um pró-fármaco numa forma tal que a forma de fármaco biologicamente ativo seja criada *in vivo* no animal, um metabolito do fármaco, ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável de um fármaco biologicamente ativo.

O termo "animal," tal como aqui se utiliza, inclui, mas não se limita a, humanos, caninos, felinos, equinos, bovinos, ovinos, suínos, anfíbios, répteis, e aves. Animais representativos incluem, mas não se limitam a, uma vaca, um cavalo, uma ovelha, um porco, um ungulado, um chimpanzé, um macaco, um babuíno, uma galinha, um peru, um ratinho, um coelho, um rato, uma cobaia, um cão, um gato, e um ser humano. Numa forma de realização, o animal é um mamífero. Numa forma de realização, o animal é um humano. Numa forma de realização, o animal é um canino, um felino, um equino, um bovino, um ovino, ou um suíno.

O termo "condição", tal como aqui utilizado, significa uma interrupção, cessação ou distúrbio de uma função, um sistema ou um órgão corporal, e inclui doenças, defeitos, e distúrbios. Condições representativas incluem, mas não se limitam a, infeções tais como infeções bacterianas, virais, fúngicas, de leveduras e parasíticas; doenças tais como cancro; inflamação; diabetes; e insuficiência de órgãos.

Os termos "quantidade eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz," tal como aqui se utiliza, significam uma quantidade suficiente para tratamento ou prevenção de uma condição num animal.

As frases "tratamento", "tratamento de" e semelhantes incluem a melhoria ou cessação da condição especificada.

As frases "prevenção", "prevenção de" e semelhantes incluem o evitar do surgimento de uma condição.

A frase "sal farmacologicamente aceitável", tal como aqui se utiliza, é um sal formado a partir de um ácido e um grupo de azoto básico de um agente farmacologicamente ativo. Sais ilustrativos incluem, mas não se limitam a, sulfato; citrato, acetato; oxalato; cloreto; brometo; iodeto; nitrato; bissulfato; fosfato; fosfato ácido; isonicotinato; lactato; salicilato; citrato ácido; tartarato; oleato; tanato; pantotenato; bitartarato; ascorbato; succinato; maleato; gentisinato; fumarato; gluconato; glucuronato; sacarato; formato; benzoato; glutamato; metanossulfonato; etanossulfonato; benzenossulfonato; p-toluenossulfonato; pamoato (i.e., 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)); e sais de ácidos gordos tais como caproato, laurato, miristato, palmitato, estearato, oleato, linoleato e sais linolenato. A frase "sal farmacologicamente aceitável" refere-se também a um sal preparado a partir de um agente farmacologicamente ativo possuindo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional ácido carboxílico, e uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável. Bases adequadas incluem, mas não se limitam a, hidróxidos de metais alcali tais como sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalinos-terrosos tais como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como alumínio e zinco, amónia, e aminas orgânicas, tais como mono, di ou trialkilaminas não substituídas ou substituídas com hidroxilo; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, ou tris-(2-hidroxi-alkilo inferiores)aminas, tais como mono, bis, ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, ou tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-

alquilo inferior-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tais como N,N,-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, ou tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos tais como arginina, lisina e semelhantes.

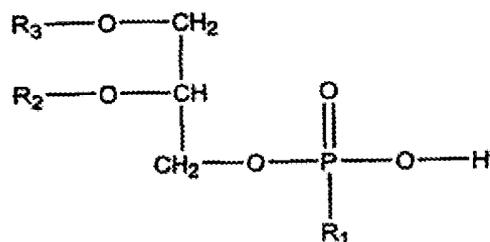
A frase "substancialmente livre de" tal como aqui se utiliza, significa menos de cerca de 5 por cento em peso, de preferência menos de cerca de 2 por cento em peso, de maior preferência menos de cerca de 1 por cento em peso, ainda de preferência menos de cerca de 0,5 por cento em peso, e ainda de maior preferência menos de cerca de 0,2 por cento em peso. Por exemplo, a frase "propilenoglicol (ou glicerol formal) substancialmente livre de outros solventes orgânicos" significa que a quantidade de outros solventes orgânicos no propilenoglicol (ou glicerol formal) é menos de cerca de 5 por cento em peso, de preferência menos de cerca de 2 por cento em peso, de maior preferência menos de cerca de 1 por cento em peso, ainda de preferência menos de cerca de 0,5 por cento em peso, e ainda de maior preferência menos de cerca de 0,2 por cento em peso da quantidade combinada do propilenoglicol (ou glicerol formal) e dos outros solventes orgânicos.

4.2 O fosfolípido

Qualquer fosfolípido farmacologicamente aceitável pode ser utilizado nas composições farmacêuticas da invenção.

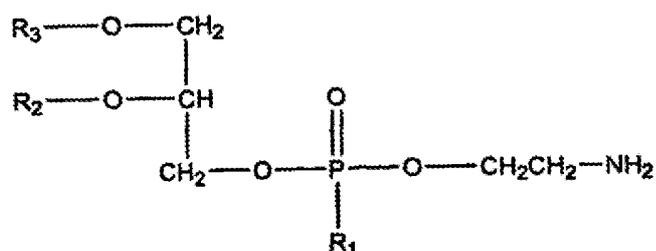
Fosfolípidos farmacologicamente aceitáveis representativos incluem, mas não se limitam a:

ácidos fosfatídicos de fórmula geral:



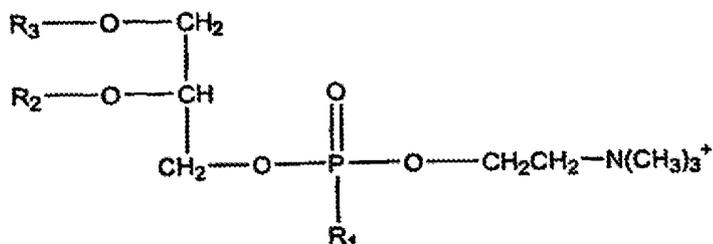
em que R_1 , R_2 e R_3 são definidos acima. Ácidos fosfatídicos adequados para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam aos 1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-fosfatos e aos 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfatos comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

fosfatidiletanolaminas de fórmula geral



em que R_1 , R_2 , e R_3 são definidos acima. Fosfatidiletanolaminas adequadas para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam às 1-acil-2-acil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas e às 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

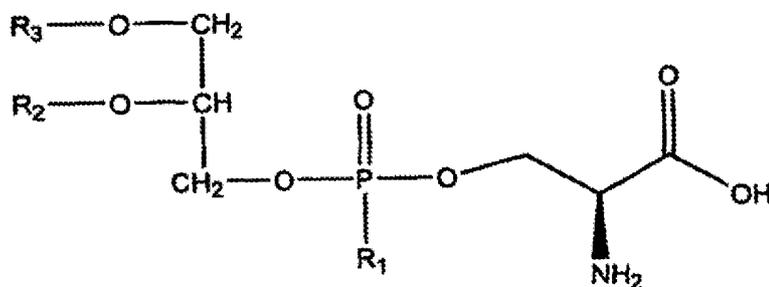
fosfatidilcolinas de fórmula geral



em que R_1 , R_2 e R_3 são definidos acima. Fosfatidilcolinas adequadas para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam às 1-acil-2-acil-*sn*-

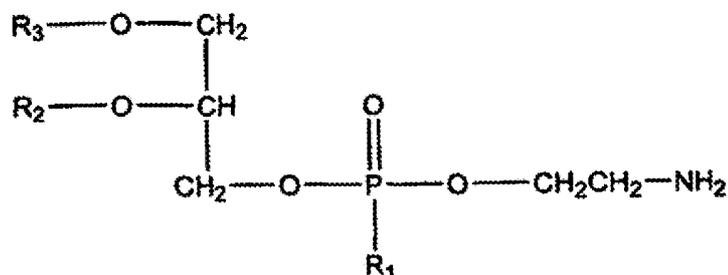
glicero-3-fosfocolinas, às 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas (série saturada), e às 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolaminas (série insaturada), comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL e Phospholipon®-50PG, Phospholipon®-53MCT, Phospholipon®-75SA, Phospholipon®-80, Phospholipon®-90NG, Phospholipon®-90H, e Phospholipon®-100H, comercialmente disponíveis em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha. Numa forma de realização, o fosfolípido é Phospholipon®-90H.

fosfatidilserinas de fórmula geral



em que R_1 , R_2 , e R_3 são definidos acima. Fosfatidilserinas adequadas para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam às 1-ácil-2-ácil-*sn*-glicero-3-[fosfo-L-serina]s e às 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-[fosfo-L-serina]s comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

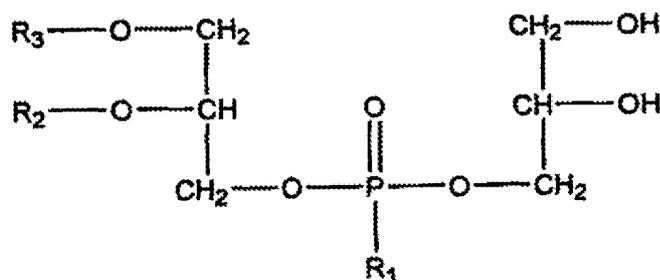
plasmalogénios de fórmula geral



em que R_1 e R_2 são definidos acima e R_3 é -C=C-R_9 , em que R_9 é definido acima. Plasmalogénios adequados para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, C16(Plasm)-12:0 NBD PC, C16(Plasm)-18:1 PC,

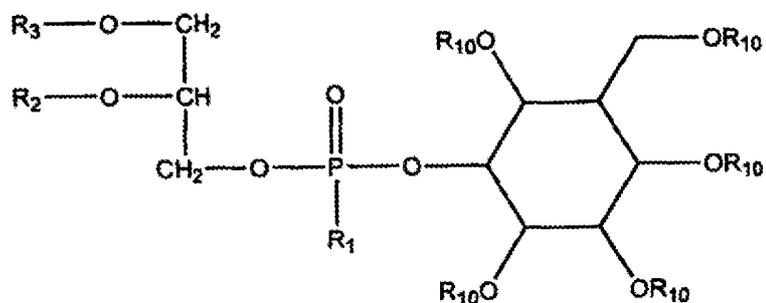
C16(Plasm)-20:4 PC, C16(Plasm)-22:6 PC, C16(Plasm)-18:1 PC, C16(Plasm)-20:4 PE, e C16(Plasm)-22:6 PE, comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

fosfatidilgliceróis de fórmula geral



em que R_1 , R_2 , e R_3 são definidos acima. Fosfatidilgliceróis adequados para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam aos 1-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)]s e aos 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-[fosfo-*rac*-(1-glicerol)]s, comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

fosfatidilinositóis de fórmula geral



em que R_1 , R_2 , R_3 , e R_{10} são definidos acima. Fosfatidilinositóis adequados para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, fosfatidilinositol, fosfatidilinositol-4-fosfato, e fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, comercialmente disponíveis em Avanti Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

A quantidade de fosfolípido na composição farmacêutica varia tipicamente de cerca de 0,1 por cento a 10 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de fosfolípido na composição farmacêutica varia de cerca de 0,5 por cento a 7 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de fosfolípido na composição farmacêutica varia de cerca de 1 por cento a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de fosfolípido na composição farmacêutica varia de cerca de 2 por cento a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de fosfolípido na composição farmacêutica é maior do que cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de fosfolípido na composição farmacêutica é maior do que cerca de 2 por cento em peso da composição farmacêutica.

Tipicamente, quanto maior for a concentração do fosfolípido na composição farmacêutica maior é a viscosidade da composição farmacêutica. Por conseguinte, é possível variar a viscosidade da composição farmacêutica variando a quantidade do fosfolípido presente na composição farmacêutica.

Um vulgar perito na técnica reconhecerá, no entanto, que a quantidade de fosfolípido presente nas composições

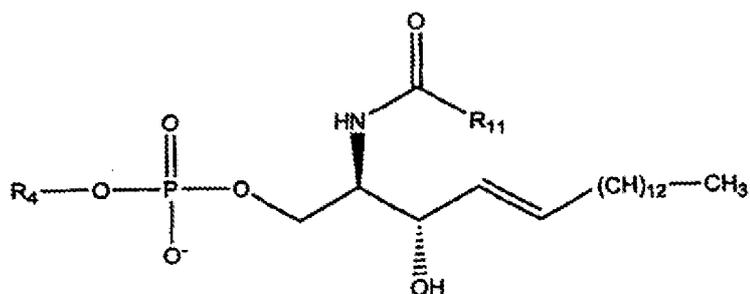
farmacêuticas da invenção pode variar amplamente dependendo dos solventes orgânicos presentes, do agente farmacologicamente ativo presente, e/ou de outros componentes adicionais presentes na composição farmacêutica.

Os fosfolípidos estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos através de métodos bem conhecidos dos peritos na técnica. Métodos representativos para obtenção de fosfolípidos são descritos em Sandra Pesch *et al.*, "Properties of Unusual Phospholipids Bearing Acetylenic Fatty Acids", *Tetrahedron*, vol. 15, no. 43, 14, 627-14634 (1997); Sepp D. Kohlwein, "Phospholipid Synthesis, Sorting, Subcellular Traffic-The Yeast Approach", *Trends in Cell Biology*, vol. 6: 260-266 (1996), Serguei V. Vinogradov, "Synthesis of Phospholipids-Oligodeoxyribonucleotide Conjugates", *Tett. Lett.*, vol. 36, no. 14, 2493-2496 (1995), e referências aí citadas.

4.3 A esfingomielina

Qualquer esfingomielina farmacologicamente aceitável pode ser utilizada nas composições farmacêuticas da invenção.

Numa forma de realização, a esfingomielina é



em que R_{11} é um hidrocarboneto C_1-C_{24} linear, saturado ou insaturado e R_4 é $-CH_2CH_2N(CH_3)_3^+$. Noutra forma de realização, R_{11} é um hidrocarboneto C_8-C_{24} linear, saturado ou insaturado e R_4 é $-CH_2CH_2N(CH_3)_3^+$. Noutra forma de realização, R_{11} é um hidrocarboneto $C_{16}-C_{24}$ linear, saturado ou insaturado e R_4 é $-CH_2CH_2N(CH_3)_3^+$.

Esfingomielinas adequadas incluem, mas não se limitam a, C2-Esfingomielina, C6-Esfingomielina, C18-Esfingomielina, C6-NBD-Esfingomielina, e C12-NBD-Esfingomielina, comercialmente disponíveis em Avant Polar Lipids Inc. de Alabaster, AL.

4.4 O agente farmacologicamente ativo

Qualquer agente farmacologicamente ativo que seja compatível com o fosfolípido ou a esfingomielina e o solvente orgânico polar aprótico e solvente orgânico polar prótico ou que seja compatível com o fosfolípido ou a esfingomielina e o propilenoglicol substancialmente livre de outros solventes orgânicos ou glicerol formal substancialmente livre de outros solventes orgânicos, pode ser utilizado nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo está presente como um sal farmacologicamente aceitável do agente farmacologicamente ativo.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo é a zwitterião.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo é um composto básico.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo é um composto ácido.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo é um composto neutro.

A quantidade de agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas varia tipicamente de cerca de 0,01 a 30 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas varia de cerca de 0,01 a 25 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas varia de cerca de 0,01 a 20 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas varia de cerca de 0,01 a 15 por cento em peso da composição farmacêutica.

A quantidade de agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas varia tipicamente de cerca de 0,01 a 10 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas varia de cerca de 0,05 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de agente farmacologicamente ativo na composição farmacêutica é de

cerca de 0,05 a 5 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de agente farmacologicamente ativo na composição farmacêutica é de cerca de 0,1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de agente farmacologicamente ativo na composição farmacêutica é de cerca de 0,1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de agente farmacologicamente ativo na composição farmacêutica é de cerca de 0,1 a 1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Um vulgar perito na técnica reconhecerá, no entanto, que a quantidade de agente farmacologicamente ativo nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção pode variar amplamente dependendo do agente farmacologicamente ativo e quaisquer outros componentes presentes na composição farmacêutica.

Exemplos de agentes farmacologicamente ativos úteis na composição e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, agonistas α -adrenérgicos, agonistas β -adrenérgicos, bloqueadores α -adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos, inibidores da aldose-redutase, anabólicos, analgésicos (narcóticos e não-narcóticos), androgénios, anestésicos, anoréxicos, antelmínticos (p.ex., céstode, nemátode, oncocerca, esquistossoma e semelhantes),

antialérgicos, antiamebócitos, agentes anti-levedura, antiandrogénios, antianginosos, antiarrítmicos, antiarterioscleróticos, antiartríticos, antibióticos e outros antibacterianos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos, antidiuréticos, antiestrogénios, antifúngicos, antiglaucomas, antigonadotrofinas, agentes anti-gota, anti-histamínicos, anti-hiperlipoproteinémicos, anti-hipertensivos, agentes anti-hipertiroidismo, agentes anti-hipertrofia, anti-hipotensivos, agentes anti-hipotiroidismo, anti-inflamatórios, antimaláricos, antimicrobianos, agentes anti-enxaqueca, agentes anti-enjoo, antineoplásicos, antioxidantes, agentes antiparasitas, agentes antiparkinsonianos, agentes antifeocromocitoma, agentes anti-pneumocytis, agentes antiproliferativos, antiprotozoários (p.ex., leishmania, tricomonas, tripanossoma, e semelhantes), agentes antipruríticos, agentes antipsoriáticos, agentes antipsicóticos, antipiréticos, antirreumáticos, agentes anti-Rickettsia, agentes anti-seborreicos, antissépticos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, antitússicos, agentes anti-úlceras, agentes anti-urolíticos, antiveninas, antivirais, ansiolíticos, antagonistas das benzodiazepinas, broncodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio, reguladores do cálcio, cardiotónicos, agentes quelantes, quimioterapêuticos, antagonistas da colecistoquinina, agentes colelitolíticos, coleréticos, colinérgicos, inibidores da colinesterase, reativadores da colinesterase, estimulantes do sistema nervoso central e agentes descongestionantes, diuréticos, agonistas do receptor da dopamina, fármacos para tratamento ou prevenção de dor, ectoparasiticidas, enzimas, indutores enzimáticos, estrogénios, inibidores da secreção gástrica,

glucocorticoides, princípios estimulantes das gónadas, hormonas gonadotróficas, hormonas do crescimento, fatores de libertação da hormona do crescimento, estimulantes do crescimento, hemolíticos, agonistas da heparina, hepatoprotetores, hipnóticos, reforçadores do sistema imunitário, imunomoduladores, imunossuppressores, hormonas estimulantes da lactação, agonistas estimulantes de LH-RH, lipotróficos, supressores do lúpus eritematoso, corticoides minerais, mióticos, inibidores da monoamina-oxidase, mucolíticos, relaxantes musculares, antagonistas narcóticos, neuroprotetores, neutróficos, hormonas dos ovários, oxitócicos, inibidores da pepsina, estimuladores peristálticos, progestogénios, inibidores da prolactina, prostaglandinas, análogos das prostaglandinas, inibidores das proteases, estimulantes respiratórios, agentes esclerosantes, sedativos, esteroides, trombolíticos, hormonas tirotróficas, estimuladores da penetração transdérmica, uricosúricos, vasoconstritores, vasodilatadores (p.ex., cerebrais, coronários, periféricos e semelhantes), vasoprotetores, vitaminas, extratos de fontes de vitaminas, vulnerários (incluindo, mas não limitado aos listados na Pat. U.S. No. 5,719,197, cuja descrição completa é aqui incorporada por referência), e combinações destes. Outros agentes farmacologicamente ativos adicionalmente ou alternativamente aceitáveis podem ser verificados, p.ex., na Patente U.S. No. 6,221,383, cuja descrição completa é aqui incorporada por referência.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um agente antibacteriano.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um agente antifúngico.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um agente antiparasitário.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um agente anti-levedura.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um agente antiviral.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende uma hormona.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um agente anti-inflamatório.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um esteroide.

Exemplos de agentes antibacterianos úteis incluem, mas não se limitam a, antibióticos β -lactâmicos tais como penicilinas, amoxicilina, ampicilina, e cefalosporinas; antibióticos macrólidos tais como oleandomicina e eritromicina; tetraciclina tais como tetraciclina, oxitetraciclina, e clortetraciclina; penicilina procaína G; quinolonas tais como enrofloxacin, ácido nalidíxico, e norfloxacin; sulfonamidas; cloranfenicol; florfenicol; tianfenicol, aminoglicósidos tais como tobramicina, estreptomicina, canamicina, azitromicina, e gentamicina; antibióticos nucleósidos tais como polioxina B; actinorrodina; bacitracina; candicidina A; ceftiofor; clindamicina; ciclo-heximida; ciclosserina; fosfomicina; griseofulvina; metronidazole; monensina; novobiocina;

rifampina; estreptotricina; tetranactina; tilmicosina; tilosina; actinomicina D; adriamicina; bleomicina B2; glicolípidos tais como moenomicina A; mitomicina C; nojirimicina; valinomicina; e vancomicina; (Ver, p.ex., Bradford P. Smith, "Large Animal Internal Medicine", 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 644, e S. Birchard e R. Sherding, "Saunders Manual of Small Animal Practice", W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, pág. 739).

Exemplos de agentes antifúngicos úteis incluem, mas não se limitam a, terbinafina, anfotericina B, cetaconazol, clotrimazol, miconazol, 5-fluorocitosina, enilconazol, itraconazol, tiabendazol, e iodetos (Ver, p.ex., Bradford P. Smith, "Large Animal Internal Medicine", 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 576, e S. Birchard e R. Sherding, "Saunders Manual of Small Animal Practice", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, pág. 576).

Exemplos de agentes antivirais úteis incluem, mas não se limitam a, interferão (Ver, p.ex., Bradford pág. Smith, "Large Animal Internal Medicine", 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 646).

Exemplos de agentes antiparasitários úteis incluem, mas não se limitam a, benzimidazoles, tais como tiabendazol, fenbendazole, mebendazol, nitazoxanida (NTZ), oxfendazol, oxibendazol, albendazol, parbendazol e febantel; tetra-hidropiridinas tais como tartarato de morantel/pamoato de pirantel; levamisol, organofosfatos tais como haloxon, coumafos, triclorfon, e diclorvos; sais de piperazina; ivermectina; e fenotiazina (Ver, p.ex., Bradford pág. Smith, "Large Animal Internal Medicine", 2ª ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 1688).

Exemplos de agente anti-inflamatórios úteis incluem, mas não se limitam a, esteroides tais como betametazona; corticoesteroides tais como dexametazona; anti-histamínicos; e fármacos anti-inflamatórios não esteroides tais como aspirina, flunixinina meglumina, fenilbutazona, diclofenac, e ibuprofeno (Ver, p.ex., Bradford pág. Smith, "Large Animal Internal Medicine", 2^a ed., Mosby, St. Louis, 1996, pág. 645).

Exemplos de agentes anti-levedura úteis incluem, mas não se limitam a, aminoglicósidos tais como tobramicina, estreptomicina, canamicina e gentamicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende gentamicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende azitromicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende tobramicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende sal de ácido decanóico de tobramicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende sal de ácido oleico de tobramicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende sal de ácido acético de tobramicina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende terbinafina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende sal de ácido decanoico de terbinafina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende sal de ácido oleico de terbinafina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende sal de ácido acético de terbinafina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende betametazona.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende florfenicol.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende tianfenicol.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende clotrimazol.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende tilmicosina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende um composto de tetraciclina.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende cetoconazol.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende diclofenac.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende flunixinina.

Numa forma de realização, pode haver múltiplos agentes farmacologicamente ativos numa única composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende a combinação de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

As quantidades eficazes destes agentes farmacologicamente ativos são conhecidas dos peritos na técnica. Está bem dentro do alcance do perito na técnica determinar o intervalo ideal de quantidades eficazes de cada agente farmacologicamente ativo.

Numa forma de realização da invenção, quando vários agentes farmacologicamente ativos são administrados a um animal, a quantidade eficaz de cada agente farmacologicamente ativo é inferior ao que seria a sua quantidade eficaz se o outro ou outros agentes farmacologicamente ativos não fossem administrados. Neste caso, sem estar limitado a qualquer teoria, crê-se que vários agentes farmacologicamente ativos possam ser escolhidos para atuar sinergisticamente para tratar ou prevenir uma condição (p.ex., uma infecção bacteriana).

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende uma combinação de tobramicina, terbinafina e betametazona.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo compreende uma combinação de sal de ácido decanoico de tobramicina, sal de ácido decanoico de terbinafina, e betametazona.

Numa forma de realização, o agente farmacologicamente ativo tem uma porção amina e está presente na composição farmacêutica da invenção como um sal de ácido gordo ("SAG") através da conversão da porção amina num catião amônio cujo contra-íon é uma porção ácido gordo tal como as descritas na Publicação Internacional No. WO 03/034988 A2, cuja descrição completa é aqui incorporada na sua totalidade.

Sem estar limitado à teoria, crê-se que um SAG de um agente farmacologicamente ativo proporciona libertação adicional sustentada ou controlada do agente farmacologicamente ativo (tal como refletido em níveis sanguíneos mais estáveis em função do tempo). Sem desejar estar limitado à teoria, crê-se que a libertação adicional sustentada ou controlada do agente farmacologicamente ativo obtida quando se utiliza um SAG de um agente farmacologicamente ativo é porque o SAG de um agente farmacologicamente ativo é menos solúvel em água que o agente farmacologicamente ativo por si próprio ou outro sal sem ser de ácido gordo do agente farmacologicamente ativo e, por conseguinte, é absorvido pelo animal mais lentamente.

Numa forma de realização, o sal SAG do agente farmacologicamente ativo é um sal de um ácido carboxílico C₆-C₁₈.

Numa forma de realização, o sal SAG do agente farmacologicamente ativo é um sal de um ácido carboxílico C₈-C₁₈.

Numa forma de realização, o sal SAG do agente farmacologicamente ativo é um sal de um ácido carboxílico C₁₀-C₁₈.

Numa forma de realização, o sal SAG do agente farmacologicamente ativo é um sal de um ácido gordo linear insaturado.

Numa forma de realização, o sal SAG do agente farmacologicamente ativo é um sal de um ácido gordo linear saturado.

4.5 Composições farmacêuticas

4.5.1 Composições farmacêuticas compreendendo (i) um fosfolípido ou esfingomielina, (ii) um primeiro solvente orgânico, (iii) um segundo solvente orgânico, e (iv) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo.

Qualquer agente farmacologicamente ativo descrito acima pode ser utilizado nas composições farmacêuticas.

Qualquer fosfolípido ou esfingomielina descrito acima pode ser utilizado nas composições farmacêuticas.

4.5.1.1 O Primeiro solvente orgânico e o segundo solvente orgânico

Quaisquer solventes orgânicos farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados nas composições farmacêuticas da invenção. O primeiro solvente orgânico e o segundo solvente orgânico, no entanto, têm de ser miscíveis.

Solventes orgânicos adequados podem incluir pequenas quantidades de impurezas. Tipicamente, os solventes orgânicos têm uma pureza de mais de 95 por cento em peso, de preferência mais de 97 por cento em peso, de maior preferência mais de 98 por cento em peso, e ainda de preferência mais de 99 por cento em peso.

Numa forma de realização, os solventes orgânicos são designados como GRAS ("geralmente reconhecidos como seguros") pela FDA para utilização ou consumo por animais.

Noutra forma de realização, os solventes orgânicos são designados como GRAS pela FDA para utilização ou consumo por humanos.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é um solvente polar aprótico e o segundo solvente orgânico é um solvente polar prótico.

Solventes polares apróticos representativos úteis nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, carbonato de propileno, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), triacetina, e N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Solventes polares próticos representativos úteis nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, glicerol formal e dióis tais como propilenoglicol, e 1,4-butanodiol.

Quando o primeiro solvente orgânico é um solvente polar aprótico e o segundo solvente orgânico é um solvente polar prótico, a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico pode variar de cerca de 90:10 a 10:90. Numa forma de realização, a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 80:20 a 20:80. Numa forma de realização, a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 70:30 a 30:70. Numa forma de realização, a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 60:40 a 40:60. Numa forma de realização, a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico é cerca de 50:50.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico e o segundo solvente orgânico são, cada um, substancialmente livres de água. Os solventes orgânicos que são substancialmente livres de água são vantajosos uma vez que não são conducentes a crescimento bacteriano. Por conseguinte, não é normalmente necessário incluir um conservante em composições farmacêuticas que são substancialmente livres de água. No entanto, em algumas formas de realização, a composição farmacêutica não aquosa da invenção pode conter um conservante.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno e o segundo solvente orgânico é glicerol formal.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno e o segundo solvente orgânico é propilenoglicol.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno e o segundo solvente orgânico é glicerol formal glicol ou propilenoglicol e a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 80:20 a cerca de 20:80.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno e o segundo solvente orgânico é glicerol formal ou propilenoglicol e a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 75:25 a cerca de 25:75.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno e o segundo solvente orgânico é glicerol formal ou propilenoglicol e a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 60:40 a cerca de 40:60.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno e o segundo solvente orgânico é glicerol formal ou propilenoglicol e a razão do primeiro solvente orgânico para o segundo solvente orgânico varia de cerca de 50:50.

A quantidade total de solvente orgânico (i.e., o primeiro solvente orgânico e o segundo solvente orgânico) na composição farmacêutica varia tipicamente de cerca de 20 a cerca de 99 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade total de solvente orgânico na composição farmacêutica é de cerca de 35 a cerca de 90 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de solvente orgânico na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 35 por cento em peso da composição farmacêutica.

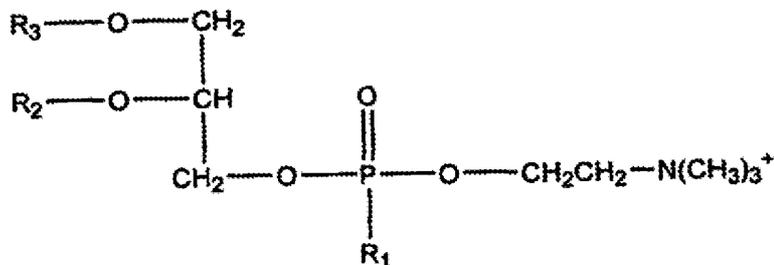
Numa forma de realização, a quantidade de solvente orgânico na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 50 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de solvente orgânico na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 75 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade de solvente orgânico na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 85 por cento em peso da composição farmacêutica.

4.5.1.2 Formulações farmacêuticas representativas

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, e o fosfolípido é



em que R_2 e R_3 são, cada um, um grupo estearóilo ou um grupo palmitóilo e a razão dos grupos estearóilo para os

grupos palmitoílo totais é de cerca de 85:15 e R_1 é O^- (Phospholipon® 90H, comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colónia, Alemanha).

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é

glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteróide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos

um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca

de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon®) 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente

aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento

em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e

betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta

numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão

do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacologicamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacologicamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacologicamente

aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal

farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmaceuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmaceuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmaceuticamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de

cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica,

e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste numa quantidade

de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmaceuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmaceuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmaceuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmaceuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta

numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de

cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de

cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca

de 50:50, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol

ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica,

terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente

aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento

em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e

betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta

numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão

do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, e o composto farmacologicamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, e o composto farmacologicamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacologicamente

aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de cerca de 60:40 a 40:60, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal

farmaceuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o primeiro solvente orgânico é carbonato de propileno, o segundo solvente orgânico é glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal é de cerca de 50:50, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmaceuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmaceuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Em cada composição farmacêutica descrita nesta secção, o glicerol formal pode ser substituído por propilenoglicol.

4.5.2 Composições farmacêuticas compreendendo (i) um fosfolípido ou esfingomielina, um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em propilenoglicol substancialmente livre de outros solventes orgânicos e glicerol formal substancialmente livre de outros solventes orgânicos, e (iii) um agente farmaceuticamente ativo.

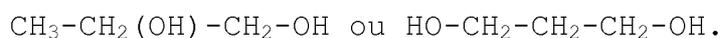
Qualquer agente farmaceuticamente ativo descrito acima que seja compatível com o fosfolípido e o propilenoglicol ou

glicerol formal pode ser utilizado nas composições farmacêuticas.

Qualquer fosfolípido ou esfingomielina descrito acima pode ser utilizado nas composições farmacêuticas.

4.5.2.1 O propilenoglicol ou glicerol formal

Propilenoglicol é um solvente orgânico representado através da fórmula:



Numa forma de realização, o propilenoglicol é 1,2-propilenoglicol. Noutra forma de realização, o propilenoglicol é 1,3-propilenoglicol. Numa forma de realização, o propilenoglicol é uma mistura de 1,2-propilenoglicol e 1,3-propilenoglicol.

O glicerol formal é um solvente orgânico de fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$ e existe como uma mistura de 5-hidroxi-1,3-dioxano e 4-hidroxi-1,3-dioxolano a uma razão de cerca de 60:40. Embora o solvente glicerol formal consista em dois compostos químicos, estando os dois compostos químicos numa razão específica de cerca de 60:40, é tipicamente considerado um "solvente" em vez de uma mistura de compostos. Isto deve-se ao 5-hidroxi-1,3-dioxano e 4-hidroxi-1,3-dioxolano estarem em equilíbrio um com o outro. Por conseguinte, o termo glicerol formal (i.e., uma mistura de 5-hidroxi-1,3-dioxano e 4-hidroxi-1,3-dioxolano numa razão de cerca de 60:40), tal como aqui se utiliza, é um solvente orgânico substancialmente livre de outros solventes orgânicos.

O propilenoglicol e o glicerol formal podem incluir pequenas quantidades de impurezas. Tipicamente, o propilenoglicol e o glicerol formal têm uma pureza de mais de 95 por cento em peso, de preferência mais de 98 por cento em peso, de maior preferência mais de 99 por cento em peso. O solvente, especialmente glicerol formal, pode incluir um estabilizador. Tipicamente, o estabilizador está presente numa quantidade de 0,5 por cento em peso ou menos, de preferência numa quantidade de 0,25 por cento em peso ou menos, e de maior preferência uma quantidade de 0,5 por cento em peso ou menos. Por exemplo, o glicerol formal comercialmente disponível contém tipicamente etilenodiaminatetraacetato (EDTA), ácido tiodipropiónico, e propilgalato como estabilizadores.

Numa forma de realização, o propilenoglicol ou o glicerol formal é substancialmente livre de água. Propilenoglicol ou glicerol formal substancialmente livre de água é vantajoso uma vez que que não são conducentes a crescimento bacteriano. Por conseguinte, não é tipicamente necessário incluir um conservante em composições farmacêuticas que sejam substancialmente livres de água. No entanto, nalgumas formas de realização, a composição farmacêutica não aquosa da invenção pode conter um conservante.

A quantidade do propilenoglicol ou do glicerol formal na composição farmacêutica varia tipicamente de cerca de 20 a cerca de 99 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade do propilenoglicol ou do glicerol formal na composição farmacêutica varia de cerca de 35 a cerca de 90 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade do propilenoglicol ou do glicerol formal na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 35 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade do propilenoglicol ou do glicerol formal na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 50 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade do propilenoglicol ou do glicerol formal na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 75 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, a quantidade do propilenoglicol ou do glicerol formal na composição farmacêutica é de pelo menos cerca de 85 por cento em peso da composição farmacêutica.

4.5.2.2 Formulações farmacêuticas representativas

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal e o fosfolípido é Phospholipon® 90H (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colónia, Alemanha).

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo é pelo menos um de um agente antibacteriano, um agente antifúngico, ou um esteroide.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende terbinafina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4

porcento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende terbinafina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende terbinafina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4

porcento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4

porcento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico, e um esteroide.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um

sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacologicamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da

composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende tobramicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina ou

um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacologicamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da

composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende azitromicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou

um éster farmacêuticamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacologicamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da

composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou

um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacologicamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 a 3 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,05 a 0,3 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, e o composto farmacologicamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacologicamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacologicamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da

composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o solvente é propilenoglicol ou glicerol formal, o fosfolípido é Phospholipon® 90H, o fosfolípido está presente numa quantidade de cerca de 1 a 2 por cento em peso da composição farmacêutica, e o composto farmacêuticamente ativo compreende gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste numa quantidade de cerca de 1 por cento em peso da composição farmacêutica, e betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta numa quantidade de cerca de 0,1 por cento em peso da composição farmacêutica.

4.5.3 Características gerais das composições farmacêuticas

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 1000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 2000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 5000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 10000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 15000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 20000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade superior a cerca de 25000 cP a 20°C.

Tipicamente, a composição farmacêutica tem uma viscosidade de menos de cerca de 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade de menos de cerca de 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 1000 cP a 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 2000 cP a 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 5000 cP a 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 10000 cP a 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 20000 cP a 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 25000 cP a 100000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 1000 cP a 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 2000 cP a 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 5000 cP a 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 10000 cP a 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 20000 cP a 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 25000 cP a 75000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 2000 cP a 25000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 5000 cP a 25000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 2000 cP a 18000 cP a 20°C.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 5000 cP a 18000 cP a 20°C.

A viscosidade é determinada utilizando um viscosímetro Brookfield DV-E (comercialmente disponível em Brookfield de Middleboro, MA).

4.5.4 Aditivos opcionais

As presentes composições farmacêuticas podem compreender opcionalmente uma quantidade adequada de um conservante farmacêuticamente aceitável, se desejado, de modo a proporcionar proteção adicional contra crescimento microbiano.

Exemplos de conservantes úteis nas composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não se limitam a, sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido parahidroxibenzóico tais como butilparabeno, álcoois tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos tais como fenol, ou compostos quaternários tais como cloretos de benzalcónio (p.ex., cloreto de benzetónio).

Numa forma de realização, as composições farmacêuticas da invenção podem conter opcionalmente uma quantidade adequada de um polímero farmacêuticamente aceitável. O polímero aumenta ainda a viscosidade da composição farmacêutica. Muitas das composições farmacêuticas da invenção perdem as suas propriedades de gel a temperaturas superiores a cerca de 40°C. Incluindo um polímero nas composições farmacêuticas, as composições farmacêuticas mantêm as suas propriedades de gel a temperaturas mais elevadas.

Polímeros adequados para utilização nas composições e nos métodos da invenção incluem, mas não se limitam a, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), quitosano, ácido poliacrílico, e ácido polimetacrílico.

Numa forma de realização, o polímero é HPMC.

Numa forma de realização, o polímero é hidroxipropilcelulose.

Numa forma de realização, o polímero é ácido poliacrílico. Numa forma de realização, o ácido poliacrílico é um ácido poliacrílico reticulado tal como Carbomer® (comercialmente disponível em Carbomer, Inc. de Westborough, MA).

Numa forma de realização, o polímero é ácido polimetacrílico.

Tipicamente, o polímero está presente numa quantidade que varia de mais de 0 a 10 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o polímero está presente numa quantidade que varia de cerca de 0,1 a 10 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o polímero está presente numa quantidade que varia de cerca de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o polímero está presente numa quantidade que varia de cerca de 1,5 a 5 por cento em peso da composição farmacêutica.

Numa forma de realização, o polímero está presente numa quantidade que varia de cerca de 2 a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.

Os componentes da composição farmacêutica (o polímero, os solventes, e o agente farmacologicamente ativo, bem como quaisquer outros componentes opcionais) são de preferência biocompatíveis e não-tóxicos e, ao longo do tempo, são simplesmente absorvidos e/ou metabolizados pelo corpo.

Numa forma de realização, as composições farmacêuticas da invenção são substancialmente livres de polímeros.

Numa forma de realização, quaisquer componentes adicionais adicionados às composições farmacêuticas da invenção são designados como GRAS pela FDA para utilização ou consumo por animais.

Noutra forma de realização, quaisquer componentes adicionais adicionados às composições farmacêuticas da invenção são designados como GRAS pela FDA para utilização ou consumo por humanos.

4.6 Métodos de tratamento de uma condição num animal

As composições farmacêuticas da invenção são úteis em medicina humana e medicina veterinária.

Numa forma de realização, o método de tratamento ou prevenção de uma condição num animal compreende a administração ao animal a necessitar desta de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo através de administração oral de uma composição farmacêutica da invenção.

Numa forma de realização, o método de tratamento ou prevenção de uma condição num animal compreende a

administração ao animal a necessitar desta de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo através de aplicação ótica de uma composição farmacêutica da invenção.

Numa forma de realização, o método de tratamento ou prevenção de uma condição num animal compreende a administração ao animal a necessitar desta de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo através de aplicação oftálmica de uma composição farmacêutica da invenção.

Numa forma de realização, o método de tratamento ou prevenção de uma condição num animal compreende a administração ao animal a necessidade desta de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo através de aplicação tópica de uma composição farmacêutica da invenção.

As composições farmacêuticas da invenção são composições viscosas. As composições viscosas contendo fármacos têm vantagens em relação a formulações líquidas menos viscosas (mais finas) para tratamento ou prevenção de condições em animais. Por exemplo, em aplicações tópicas, aplicações óticas, e aplicações oftálmicas, especialmente utilizações veterinárias, formulações líquidas mais finas são mais facilmente lavadas ou varridas de uma área alvo de distribuição que as formulações que são mais viscosas (espessas). Para tratamento de condições tais como infeções microbianas, particularmente em animais não-humanos, as vantagens de composições farmacêuticas mais espessas incluem a manutenção do agente farmacologicamente ativo,

como antibióticos, na área alvo durante períodos de tempo mais longos.

As composições farmacêuticas da invenção são particularmente úteis em medicina veterinária, especialmente para aplicações óticas. Por exemplo, quando se tratam ou previnem infecções óticas microbianas em animais de pequeno porte, tais como gatos e cães, a composição farmacêutica é tipicamente administrada numa quantidade de cerca de 0,5 mL por ouvido. Quantidades maiores, no entanto, podem ser administradas para animais maiores.

As composições farmacêuticas da invenção são vantajosas em medicina veterinária, especialmente para aplicação ótica, em comparação com composições farmacêuticas comercialmente disponíveis. Por exemplo, quando se tratam ou previnem infecções microbianas óticas em animais utilizando composições farmacêuticas comercialmente disponíveis o animal tipicamente abana a cabeça e desaloja a composição da área alvo infetada (e frequentemente totalmente para fora do ouvido). Isto ocorre facilmente com composições antibióticas comercialmente disponíveis, uma vez que possuem uma viscosidade mais baixa. No entanto, as composições farmacêuticas da presente invenção, possuindo uma viscosidade mais elevada, não são tão facilmente desalojadas, tornando-as assim mais eficazes na distribuição do agente farmacêuticamente ativo para a área alvo infetada e permanecendo presente durante longos períodos na área infetada para proporcionar libertação sustida ou controlada do agente farmacêuticamente ativo.

Vantajosamente, as composições farmacêuticas da invenção precisam de ser aplicadas com menor frequência do que as composições farmacêuticas comercialmente disponíveis. Frequentemente apenas duas doses ou uma dose única das composições farmacêuticas da invenção são eficazes no tratamento ou na prevenção de infecções microbianas óticas em animais. Em contraste, as composições farmacêuticas comercialmente disponíveis requerem tipicamente muitas mais doses. Por exemplo, OTOMAX[®] (comercialmente disponível em Schering-Plough Animal Health de Union NJ) requer 2 doses por dia durante 7 dias.

Além disso, as composições farmacêuticas da invenção são tipicamente mais lipófilas que formulações aquosas ou semi-aquosas. Sem estar limitado à teoria, acredita-se que o aumento da lipofilicidade das composições farmacêuticas da invenção torna-as mais eficazes do que formulações aquosas ou semi-aquosas, particularmente para tratamento ou prevenção de infecções do ouvido num animal, porque as composições farmacêuticas da presente invenção são mais compatíveis com o ambiente altamente lipófilo do ouvido do animal.

As composições farmacêuticas da presente invenção também aderem bem à pele e, por conseguinte, são úteis para aplicação tópica.

As composições farmacêuticas da invenção podem também ser administradas por via oral. Para administrar as composições farmacêuticas por via oral, a composição farmacêutica pode, por exemplo, ser encapsulada numa cápsula, tal como uma cápsula de gelatina dura ou uma cápsula de gelatina mole, e a cápsula administrada por via oral ao animal. Cápsulas

adequadas para utilização na invenção são Shionogi Qualicaps (comercialmente disponíveis em Shionogi & Co., Ltd de Osaka, Japão). As formas de dosagem oral podem ser concebidas para libertar o composto farmacologicamente ativo no estômago imediatamente ou quase imediatamente, ou para proporcionar uma libertação sustentada do composto farmacologicamente ativo no estômago. As formas de dosagem oral podem também ser concebidas para libertar o composto farmacologicamente ativo nos intestinos imediatamente ou quase imediatamente ou para proporcionar libertação sustentada do composto farmacologicamente ativo nos intestinos. Para atrasar a libertação do composto farmacologicamente ativo até a forma de dosagem alcançar os intestinos, a cápsula é revestida com um revestimento entérico. Tipicamente, o revestimento entérico é um polímero sensível ao pH tal como Eudragit® L-100 (comercialmente disponível em DeGussa AG de Frankfurt, Alemanha). A taxa de libertação do composto farmacologicamente ativo é variada através da variação da quantidade de fosfolípido ou esfingomielina na composição farmacêutica e da presença de polímeros na composição farmacêutica.

Quando administradas através da via tópica, ótica, ou oftálmica, as composições farmacêuticas da invenção podem proporcionar libertação sustentada ou controlada do agente farmacologicamente ativo numa quantidade farmacologicamente eficaz durante até cerca de 15 dias e mesmo mais.

Numa forma de realização, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção proporcionam libertação sustentada ou controlada do agente farmacologicamente ativo numa quantidade farmacologicamente eficaz durante pelo menos cerca de 4 a cerca de 15 dias.

Noutra forma de realização, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção proporcionam libertação sustida ou controlada do agente farmacêuticamente ativo numa quantidade farmacêuticamente eficaz durante pelo menos cerca de 4 a cerca de 10 dias.

Noutra forma de realização, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção proporcionam libertação sustida ou controlada do agente farmacêuticamente ativo numa quantidade farmacêuticamente eficaz durante pelo menos cerca de 1 semana.

Numa forma de realização preferida, as composições farmacêuticas da invenção, ao proporcionarem libertação sustida ou controlada do agente farmacêuticamente ativo, têm reduzida toxicidade, particularmente em pequenos animais tais como gatos e cães. Por conseguinte, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção têm um melhor perfil terapêutico que as formulações de libertação imediata convencionais. Os métodos que envolvem a administração de um agente farmacêuticamente ativo a um animal através da aplicação tópica, ótica, ou oftálmica de uma composição farmacêutica da invenção, permitem que agentes farmacêuticamente ativos sejam administrados a animais que podiam potencialmente (se administrados em formas de dosagem atualmente disponíveis) resultar em toxicidade e mesmo morte do animal a tratar. Ao proporcionar vantajosamente libertação sustida ou controlada dos agentes farmacêuticamente ativos, a composição farmacêutica da invenção pode ser administrada menos frequentemente e portanto ser também mais fácil de utilizar, mais conveniente, e de custo mais eficaz do que

os modos convencionais de administração de agentes farmacologicamente ativos.

A quantidade do agente ou agentes farmacologicamente ativos que são eficazes no tratamento ou na prevenção de uma condição, p.ex., uma infecção bacteriana, pode ser determinada através de técnicas clínicas. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem ser opcionalmente empregues para ajudar a identificar os intervalos de dosagem óptimos. A dose exata a ser empregue dependerá também da via de administração, da gravidade da condição e do animal a tratar e pode ser decidida de acordo com o julgamento de um médico e/ou das circunstâncias de cada animal. No entanto, as quantidades de dosagem eficazes adequadas podem variar tipicamente de cerca de 0,1 mg/kg de peso corporal até cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência cerca de 1 mg/kg de peso corporal até cerca de 50 mg/kg de peso corporal, de maior preferência de cerca de 2 mg/kg de peso corporal até cerca de 30 mg/kg de peso corporal, por exemplo de cerca de 5 mg/kg de peso corporal até cerca de 100 mg/kg de peso corporal. As quantidades de dosagem eficazes aqui descritas referem-se a quantidades totais de todos os agentes farmacologicamente ativos administrados; isto é, se for administrado mais do que um agente farmacologicamente ativo, as quantidades de dosagem eficazes correspondem à quantidade total administrada.

Tipicamente, a composição farmacêutica é administrada de cerca de 1 vez por dia a cerca de 1 vez por semana até a condição ser diminuída.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada uma vez por dia até a condição ser diminuída.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada duas vezes por dia até a condição ser diminuída.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada uma vez por semana até a condição ser diminuída.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada duas vezes por semana até a condição ser diminuída.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 12 horas, até que a condição seja diminuída.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada uma única vez. Em muitos casos as composições farmacêuticas são eficazes no tratamento ou na prevenção de uma condição num animal.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada diariamente durante 1 semana.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada aproximadamente a cada 7 dias durante 4 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada aproximadamente a cada 7 dias, durante 3 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada aproximadamente a cada 7 dias, durante 2 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada duas vezes com cerca de 24 horas de intervalo.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada duas vezes com cerca de 48 horas de intervalo.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 24 horas durante cerca de 4 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 12 horas durante cerca de 4 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 24 horas durante cerca de 2 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 12 horas durante cerca de 2 semanas.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 24 horas durante cerca de 1 semana.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é administrada a cada 12 horas durante cerca de 1 semana.

Noutra forma de realização, uma quantidade de dosagem eficaz é administrada diariamente até que a condição seja diminuída. A dose total pode ser opcionalmente dividida em doses diárias e/ou em cerca de 2 a 4 doses individuais.

Numa forma de realização, a condição é uma infecção bacteriana.

Infeções bacterianas representativas que podem ser tratadas utilizando as composições farmacêuticas da invenção incluem, mas não se limitam a, infecções bacterianas causadas por bactérias do género *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Moraxella*, *Bacteroides*, *Aeromonas*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Actinobacillus*, *Streptococcus*, *Edwardsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus*, *Mycoplasma* ou *Mannheimia*.

Infeções bacterianas representativas que podem ser tratadas utilizando os agentes farmacologicamente ativos da invenção incluem, mas não se limitam a, infecções bacterianas causadas por *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinomyces pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus* sps., *Staphylococcus* sps., *Moraxella* sps., *Salmonella* sps., *Bacteroides* sps., *Peptococcus indolicus*, *Fusobacterium* sps., *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar*, *Ureaplasma* sps., *Chlamydia* sps., *Mycoplasma mycoides*, *Mycoplasma ovipneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella salmonella*, *Shigella*, *Proteus enterobacter*, *Serratia* e *Bordetella bronchiseptica*.

Numa forma de realização, a condição é uma infecção fúngica.

Numa forma de realização, a condição é uma infeção de levedura.

Sem estar limitado à teoria, crê-se que as composições farmacêuticas da invenção em que a composição farmacêutica está numa forma de um gel contendo o agente ou agentes farmacologicamente ativos permitem uma maior carga do que a que pode ser alcançada como formulações lipossómicas (quando se crê que a carga máxima seja apenas de cerca de 1 por cento em peso da composição contendo lipossomas). De facto, uma composição farmacêutica contendo agentes farmacologicamente ativos distribuídos homogeneamente em tanto como cerca de 5 por cento em peso das composições farmacêuticas, e ainda mais, é rotineiramente possível utilizando as composições da invenção. De facto, uma composição farmacêutica contendo agentes farmacologicamente ativos distribuídos homogeneamente em tanto como cerca de 25 por cento em peso das composições farmacêuticas é possível. As composições farmacêuticas da invenção são de preferência substancialmente livres de lipossomas. Numa forma de realização, as composições farmacêuticas da invenção são livres de lipossomas.

Numa forma de realização, o animal é um animal não-humano.

Noutra forma de realização, o animal é um humano.

Noutra forma de realização, o animal é um gato.

Noutra forma de realização, o animal é um cão.

Noutra forma de realização, o animal é uma vaca.

Noutra forma de realização, o animal é um porco.

Noutra forma de realização, o animal é uma ovelha.

Noutra forma de realização, o animal é um cavalo.

4.7 Preparação de composições farmacêuticas

As composições farmacêuticas da invenção compreendendo (i) um fosfolípido ou esfingomiélinea; (ii) um primeiro solvente orgânico; (iii) um segundo solvente orgânico; e (iv) um agente farmacologicamente ativo, podem ser preparadas, por exemplo, através da adição do agente ou agentes farmacologicamente ativos a uma mistura do primeiro solvente orgânico e do segundo solvente orgânico ("mistura de solventes") (tipicamente cerca de 90% da quantidade da mistura de solventes desejada na composição farmacêutica final) e agitação ou mescla da mistura resultante até que o agente ou agentes farmacologicamente ativos se dissolvam. Um ou mais aditivos opcionais podem ser adicionados simultaneamente e/ou sequencialmente e a mistura agitada ou mexida até o aditivo ou aditivos opcionais se dissolverem. O fosfolípido é então adicionado à mistura, com agitação ou mescla, e opcionalmente com aquecimento para proporcionar uma mistura de fosfolípido. Tipicamente, a mistura é aquecida a uma temperatura inferior a 100°C, de preferência menos de 70°C, de maior preferência menos de cerca de 50°C, e ainda de preferência cerca de 40°C antes do fosfolípido ser adicionado. A mistura de solventes adicional é então adicionada para proporcionar a concentração desejada do agente ou agentes farmacologicamente ativos na composição farmacêutica e a mistura de fosfolípido é deixada arrefecer

até à temperatura ambiente para proporcionar a composição farmacêutica.

De modo semelhante as composições farmacêuticas da invenção compreendendo (i) um fosfolípido ou esfingomielina, um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em propilenoglicol substancialmente livre de outros solventes orgânicos e glicerol formal substancialmente livre de outros solventes orgânicos, e (iii) um agente farmacêuticamente ativo, podem ser preparadas, por exemplo, através da simples adição do agente ou agentes farmacêuticamente ativos ao propilenoglicol ou glicerol formal (tipicamente cerca de 90% da quantidade do solvente desejado na composição farmacêutica final) e agitação ou mescla da mistura resultante, opcionalmente com aquecimento, até o agente ou agentes farmacêuticamente ativos se dissolverem. Um ou mais aditivos opcionais podem ser simultaneamente e/ou sequencialmente adicionados e a mistura agitada ou mexida até o aditivo ou aditivos opcionais se dissolverem. O fosfolípido é então adicionado à mistura, com agitação ou mescla, e opcionalmente com aquecimento para proporcionar uma mistura de fosfolípido. Tipicamente a mistura é aquecida a uma temperatura de menos de 100°C, de preferência menos de 70°C, de maior preferência menos de cerca de 50°C, e ainda de preferência cerca de 40°C antes do fosfolípido ser adicionado. O propilenoglicol ou glicerol formal adicional é então adicionado para proporcionar a concentração desejada do agente ou agentes farmacêuticamente ativos na composição farmacêutica e a mistura de fosfolípido é deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar a composição farmacêutica.

No entanto, um perito na técnica reconhecerá facilmente que são possíveis modificações aos métodos acima descritos para preparação das composições farmacêuticas da invenção, por exemplo a ordem de adição dos componentes ao solvente ou solventes pode ser mudada.

4.8 Estojos

A invenção engloba estojos que podem simplificar a administração de um agente farmacêuticamente ativo a um animal. Um estojo típico da invenção compreende uma forma de unidade de dosagem de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção. Numa forma de realização, a forma de unidade de dosagem é um recipiente (tal como um frasco, uma bolsa, um tubo, uma seringa, ou semelhantes), que pode ser vantajosamente estéril, contendo uma composição farmacêutica da invenção. O estojo pode além disso compreender uma etiqueta ou instruções impressas instruindo a utilização do agente farmacêuticamente ativo para tratar ou prevenir uma condição. Noutra forma de realização, o estojo compreende uma forma de dosagem unitária da composição farmacêutica da invenção e um conta-gotas, uma seringa, ou outro aplicador para administração da composição farmacêutica. Tipicamente, os componentes do estojo, por exemplo, a forma de dosagem unitária e as instruções, estão contidos dentro de um material de embalagem adequado.

Os seguintes exemplos são apresentados para auxiliar na compreensão da invenção e não devem ser interpretados como limitando especificamente a invenção aqui descrita e reivindicada. Tais variações da invenção, incluindo a substituição de todos os equivalentes agora conhecidos ou

posteriormente desenvolvidos, que estariam ao alcance dos peritos na técnica, e alterações na formulação ou pequenas alterações no desenho experimental, devem ser consideradas como caindo dentro do âmbito da invenção aqui incorporada.

5. EXEMPLOS

Exemplo 5.1: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na Forma de um Gel

Tobramicina (2,5 g), terbinafina (2,5 g), ácido decanóico (6,34 g), acetato de betametasona (250 mg), e cloreto de benzetônio (50 mg) foram dissolvidos em 150 mL de glicerol formal estabilizado e a mistura resultante aquecida até cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. À solução resultante foram adicionados 37,5 mL de glicerol formal estabilizado e 62,5 mL de carbonato de propileno e a solução resultante aquecida até cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. Phospholipon®-90H (2,5 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) foi adicionado à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. Hidroxipropilmetilcelulose (5 g) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 1,25% em peso de Phospholipon®.

O gel resultante continha tobramicina a 1% como um sal de ácido decanóico, terbinafina a 1% como um sal de ácido decanóico, acetato de betametasona a 0,1%, e cloreto de benzetônio a 0,02% e tinha uma viscosidade de 2,346 cP a 20°C.

**Exemplo 5.2: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Florfenicol (5 g), acetato de betametasona (500 mg), ácido oleico (4,8 g), e cloreto de benzetônio (100 mg) foram dissolvidos em 250 mL de carbonato de propileno e a mistura resultante aquecida até uma temperatura de cerca de 40-45°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. À solução resultante foram adicionados 284,5 g de glicerol formal estabilizado e a solução resultante aquecida até cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. Phospholipon®-90H (5 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro para proporcionar um gel. O gel resultante tinha uma viscosidade de 52300 cP a 20°C.

No dia seguinte, 150 mL do gel foram aquecidos até cerca de 40°C para proporcionar um líquido e foi adicionada hidroxipropilmetilcelulose (4,5 g) ao líquido a 40°C e a mistura resultante deixada a agitar a 40°C durante cerca de 15 min. A mistura foi então arrefecida até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 2% em peso de Phospholipon®.

O gel resultante continha florfenicol a 1%, terbinafina a 1% como um sal de ácido oleico, acetato de betametasona a 0,1%, e cloreto de benzetônio a 0,02% e tinha uma viscosidade de 17880 cP a 20°C.

**Exemplo 5.3: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), ácido decanóico (6,35 g), ácido acético (2,21 g), acetato de betametasona (500 mg), e cloreto de benzetônio (100 mg) foram dissolvidos em 375 mL de glicerol formal estabilizado e 90 mL de carbonato de propileno foram adicionados à solução. A mistura resultante foi aquecida até cerca de 40°C e Phospholipon®-90H (5 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) foi adicionado com agitação para proporcionar uma solução límpida. Hidroxipropilmetilcelulose (15 g) foi então lentamente adicionada à solução a 40°C com agitação. A solução foi agitada durante 15 min. e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 2,5% em peso de Phospholipon® e cerca de 3% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.

O gel resultante continha tobramicina a 1% como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, terbinafina a 1% como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, acetato de betametasona a 0,1%, e cloreto de benzetônio a 0,02% e tinha uma viscosidade de 3650 cP a 20°C.

**Exemplo 5.4: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Florfenicol (5 g), acetato de betametasona (500 mg), ácido oleico (4,8 g), e cloreto de benzetônio (100 mg) foram dissolvidos em 250 mL de carbonato de propileno e a mistura resultante aquecida até uma temperatura de cerca de 40-45°C

com agitação para proporcionar uma solução límpida. À solução resultante foram adicionados 284,5 g de glicerol formal estabilizado e a solução resultante foi aquecida até cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. Phospholipon®-90H (7,5 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colónia, Alemanha) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 3% em peso de Phospholipon®. O gel resultante continha florfenicol a 1%, acetato de betametasona a 0,1%, e cloreto de benzetónio a 0,02% e tinha uma viscosidade de 65300 cP a 20°C.

**Exemplo 5.5: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Tobramicina (2,5 g), terbinafina (2,5 g), ácido decanóico (6,35 g), acetato de betametasona (250 mg), e cloreto de benzetónio (50 mg) foram dissolvidos em 187,5 mL de glicerol formal estabilizado e aquecidos até cerca de 40°C. 45 mL de carbonato de propileno foram adicionados à solução e a temperatura mantida a cerca de 40°C. Phospholipon®-90H (2,5 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colónia, Alemanha) foi então adicionado à solução resultante com agitação para proporcionar uma solução límpida. Hidroxipropilmetilcelulose (10 g) foi então lentamente adicionada à solução a 40°C com agitação. A solução foi agitada durante 15 min. e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 2,5% em peso de

Phospholipon® e cerca de 4% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.

O gel resultante continha tobramicina a 1% como o sal de ácido decanóico, terbinafina a 1% como o sal de ácido decanóico, acetato de betametasona a 0,1%, e cloreto de benzetônio a 0,02% e tinha uma viscosidade de 17160 cP a 20°C.

Exemplo 5.6: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na Forma de um Gel

Florfenicol (10 g), terbinafina (10 g), ácido oleico (9,7 g), acetato de betametasona (1 g), e cloreto de benzetônio (1 g) foram dissolvidos em cerca de 500 mL de glicerol formal e a mistura resultante foi aquecida até cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução. À solução resultante a 40°C foi adicionado Phospholipon®-90H (10 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) e hidroxipropilmetilcelulose (30 g) com agitação para proporcionar uma solução. A solução foi então enchida até um volume de 1000 mL (a 40°C) com glicerol formal. A quantidade total de glicerol formal foi de 898,46 g. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 1% em peso de Phospholipon®, cerca de 1% em peso de florfenicol, cerca de 1% em peso de terbinafina como um sal de ácido oleico, cerca de 0,1% em peso de acetato de betametasona, e cerca de 0,1% em peso de cloreto de benzetônio.

**Exemplo 5.7: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), acetato de betametasona (0,5 g), ácido decanóico (6,35 g), ácido acético (2,21 g), e cloreto de benzetônio (0,5 g) foram dissolvidos em cerca de 300 mL de glicerol formal e a mistura resultante aquecida até uma temperatura de cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução. À solução resultante a 40°C foi adicionado Phospholipon®-90H (10 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) e hidroxipropilmetilcelulose (10 g) com agitação para proporcionar uma solução. A solução foi então enchida até um volume de 500 mL (a 40°C) com glicerol formal. A quantidade total de glicerol formal foi de 568,66 g. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 2% em peso de Phospholipon®, cerca de 1% em peso de tobramicina como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, cerca de 1% em peso de terbinafina como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, cerca de 0,1% de acetato de betametasona, e cerca de 0,1% de cloreto de benzetônio.

Uma formulação semelhante pode ser feita substituindo a tobramicina por azitromicina (8 g).

**Exemplo 5.8: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Cerca de 300 mL de glicerol formal foram aquecidos até cerca de 40°C e ácido decanóico (41,7 g) e tilmicosina (108,2 g, pureza de 92,4%) foram adicionados ao glicerol

formal. A mistura resultante foi agitada para proporcionar uma solução. Phospholipon®-90H (15 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) foi adicionado com agitação para proporcionar uma solução. Hidroxipropilmetilcelulose (12 g) foi então lentamente adicionada à solução a 40°C com agitação. Glicerol formal foi então adicionado para proporcionar um volume de 500 mL (a 40°C) e a solução deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 3% em peso de Phospholipon®, cerca de 2,4% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, e cerca de 20% em peso de tilmicosina como um sal de ácido decanóico.

Uma formulação semelhante pode ser feita substituindo a tilmicosina por azitromicina (100 g).

**Exemplo 5.9: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na
Forma de um Gel**

Tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), acetato de betametasona (0,5 g), ácido decanóico (6,35 g), ácido acético (2,21 g), e cloreto de benzetônio (0,5 g) foram dissolvidos em cerca de 300 mL de glicerol formal e a mistura resultante aquecida até uma temperatura de cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução. À solução resultante a 40°C foi adicionado Phospholipon®-90H (10 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) com agitação para proporcionar uma solução. A solução foi então enchida até um volume de 500 mL (a 40°C) com glicerol formal. A quantidade total de glicerol formal foi de 568,66 g. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 2% em peso de Phospholipon®,

cerca de 1% em peso de tobramicina como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, cerca de 1% em peso de terbinafina como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, cerca de 0,1% de acetato de betametasona, e cerca de 0,1% de cloreto de benzetônio. Esta composição farmacêutica de fosfolípido na forma de um gel não contém polímeros.

Exemplo 5.10: Composição Farmacêutica de Fosfolípido na Forma de um Gel

Tobramicina (5 g), terbinafina (5 g), acetato de betametasona (0,5 g), ácido decanóico (6,35 g), ácido acético (2,21 g), e cloreto de benzetônio (0,5 g) foram dissolvidos em cerca de 300 mL de glicerol formal e a mistura resultante foi aquecida até uma temperatura de cerca de 40°C com agitação para proporcionar uma solução. À solução resultante a 40°C foi adicionado Phospholipon®-90H (10 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) com agitação para proporcionar uma solução. A solução foi então enchida até um volume de 500 mL (a 40°C) com glicerol formal. A solução foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 2% em peso de Phospholipon®, cerca de 1% em peso de tobramicina como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, cerca de 1% em peso de terbinafina como uma mistura do sal de ácido decanóico e sal de ácido acético, cerca de 0,1% de acetato de betametasona, e cerca de 0,1% de cloreto de benzetônio.

Uma formulação semelhante pode ser feita substituindo a tobramicina por azitromicina (8 g).

Exemplo 5.11: Estudo Clínico

A vários cães com infeções do ouvido foi administrada a composição farmacêutica do Exemplo 5.1, 5.2, ou 5.3.

Foi seguido o seguinte protocolo para avaliar a eficácia clínica das composições farmacêuticas da invenção.

Cães com infeções do ouvido foram examinados por um veterinário no dia 0 e a cada ouvido foi atribuída uma pontuação clínica baseada nos seguintes sinais relacionados com otite externa: dor, eritema, exsudado, inchaço, odor e ulceração. A escala utilizada foi a seguinte:

Dor

0 = nenhuma

1 = ligeira/moderada: doloroso com palpação

2 = grave: doloroso quando se levanta a orelha

Eritema

0 = nenhum

1 = ligeiro/moderado: vermelhidão quase impercetível a óbvia visível com otoscópio

2 = grave: vermelho beterraba ou cereja ou eritema que se estende para a orelha

Exsudado

0 = nenhum

1 = ligeiro/moderado: pequena quantidade visível no canal auditivo

2 = grave: estende-se para fora do canal auditivo e pode estar em crosta

Inchaço

0 = nenhum

1 = ligeiro/moderado: alguma oclusão do canal auditivo

2 = grave: canal completamente obstruído

Odor

0 = nenhum

1 = ligeiro/moderado: mau cheiro evidente com a orelha levantada

2 = grave: mau cheiro evidente sem levantar a orelha para expor o canal auditivo

Ulceração

0 = nenhuma

1 = ligeira/moderada: escoriações ligeiras

2 = grave: abrasões que podem sangrar

A pontuação para dor, eritema, exsudado, inchaço, odor e ulceração foi combinada para proporcionar a pontuação clínica total que varia de 0 a 12 com 12 sendo a otite externa mais grave e 0 sendo a otite externa menos grave.

No dia 0 o cão recebeu também um exame físico, foi obtido um cotonete do ouvido para submeter para uma cultura de bactérias e leveduras, e um segundo cotonete do ouvido foi obtido para preparar um esfregaço em rolo para identificar bactérias e/ou leveduras. O ouvido dos cães foi também limpo com uma solução de limpeza sem atividade antimicrobiana e anti-inflamatória e o excesso de solução foi removido do ouvido. 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.1, 5.2, ou 5.3 foram então administrados a cada ouvido infetado e os ouvidos massajados para distribuir a composição farmacêutica.

No dia 7 (\pm 2 dias) uma pontuação clínica foi novamente atribuída a cada ouvido utilizando a mesma escala que foi utilizada no dia 0. No dia 7 (\pm 2 dias) 0,5 mL da mesma composição farmacêutica como administrada no dia 0 foram

novamente administrados a cada ouvido infectado e os ouvidos massajados para distribuir a composição farmacêutica.

No dia 14 (\pm 2 dias) uma pontuação clínica foi novamente atribuída a cada ouvido utilizando a mesma escala que foi utilizada no dia 0.

Várias raças de cães foram utilizadas no estudo de ambos os sexos, vários pesos corporais, e estados fisiológicos. Todos os cães tinham pelo menos 8 semanas de idade e em geral boa saúde. Para inclusão no estudo, os cães tinham de ter uma pontuação clínica total mínima no dia 0 de 6, não terem recebido tratamento com antimicrobianos ou anti-inflamatórios sistêmicos ou óticos no último mês, membranas timpânicas intactas, visualização de bactérias ou leveduras no esfregaço de rolo, e nenhuma infecção simultânea com *Otodectes cynotis*.

Os resultados do estudo são proporcionados abaixo na Tabela I. Os cães do Grupo A foram tratados com a composição farmacêutica do exemplo 5.1, os cães do Grupo B foram tratados com a composição farmacêutica do exemplo 5.2, e os cães do Grupo C foram tratados com a composição farmacêutica do exemplo 5.3.

TABELA I

Animal No.	Pontuação					
	Dia 0		Dia 7		Dia 14	
	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito
Grupo A¹						
1	7	7	3	3	1	1
4	3	6	2	2	0	2
7	10	0	1	0	0	0
10	9	9	4	3	2	0
13	12	12	2	0	1	0
16	2	9	3	4	0	4
19	10	6	3	3	1	2
22	12	12	6	6	5	5
25	0	12	0	6	4	5
28	10	9	4	4	2	3
Grupo B²						
2	8	8	3	0	0	0
5	6	8	2	2	2	0
8	10	0	4	0	6	0
11	0	12	0	4	0	1
14	10	10	0	0	0	0
17	8	7	0	0	0	0
20	0	10	0	2	0	0
23	9	4	4	3	2	0
26	8	7	1	2	1	1
29	7	0	3	0	1	0
Grupo C³						
3	0	8	0	6	0	6
6	8	8	2	2	1	0
9	0	8	0	2	0	2

12	10	10	4	4	2	2
15	0	10	0	0	0	0
18	8	8	8	8	8	8
21	7	6	2	2	0	1
24	0	12	0	1	0	4
27	8	8	2	1	2	0
30	10	8	1	1	1	0

¹ Os cães do Grupo A foram tratados com a composição farmacêutica do exemplo 5.1.

² Os cães do Grupo B foram tratados com a composição farmacêutica do exemplo 5.2.

³ Os cães do Grupo C foram tratados com a composição farmacêutica do exemplo 5.3.

Os dados na Tabela I mostram claramente que as composições farmacêuticas da invenção são eficazes a tratar infecções microbianas óticas em cães.

Exemplo 5.12: Estudo Clínico

A vários cães com infecções do ouvido foi administrada a composição farmacêutica do Exemplo 5.6 ou Exemplo 5.7. Os cães tratados com a composição farmacêutica do Exemplo 5.6 foram designados como Grupo A e os cães tratados com a composição farmacêutica do Exemplo 5.7 foram designados como Grupo B.

O mesmo protocolo como foi utilizado no Exemplo 5.10 foi utilizado para avaliar a eficácia clínica das composições farmacêuticas da invenção.

Os cães com infecções do ouvido foram examinados por um veterinário no dia 0 e a cada ouvido foi atribuída uma

pontuação clínica com base na utilização da escala descrita no Exemplo 5.10. A pontuação para dor, eritema, exsudado, inchaço, odor e ulceração foi combinada para proporcionar a pontuação clínica total que varia de 0 a 12 com 12 sendo a otite externa mais grave e 0 sendo a otite externa menos grave.

No dia 0 o cão recebeu também um exame físico, foi atribuída uma pontuação clínica a cada ouvido, foi obtido um cotonete do ouvido para submeter para uma cultura bacteriana e de leveduras (um cotonete com ponta Dracon foi inserido dentro do canal auditivo e depois colocado num tubo de transporte Port-A-CulTM (comercialmente disponível em BD (Becton, Dickinson and Company) de Franklin Lakes, NJ) para transporte para um laboratório de referência para cultura, e um segundo cotonete do ouvido foi obtido para preparar um esfregaço de rolo sobre para identificação de bactérias e/ou leveduras (foi inserida uma ponta Q dentro do canal auditivo que depois foi rolada sobre uma lâmina e a lâmina foi fixada com calor e corada utilizando Diff-Quick (comercialmente disponível em IMEB Inc. de Chicago, IL). 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.6 ou Exemplo 5.7 foram então administrados a cada ouvido infetado utilizando uma seringa de 1 mL e os ouvidos massajados para distribuir a composição farmacêutica.

No dia 7, uma pontuação clínica foi novamente atribuída a cada ouvido utilizando a mesma escala que foi utilizada no dia 0 e 0,5 mL da mesma composição farmacêutica que foi administrada no dia 0 foram novamente administrados a cada ouvido infetado e os ouvidos massajados para distribuir a composição farmacêutica.

No dia 14, uma pontuação clínica foi novamente atribuída a cada ouvido utilizando a mesma escala que foi utilizada no dia 0.

Várias raças de cães foram utilizadas no estudo de ambos os sexos, vários pesos corporais, e estados fisiológicos. Todos os cães tinham pelo menos 8 semanas de idade e em geral boa saúde. Para inclusão no estudo os cães tinham de ter uma pontuação clínica total mínima no dia 0 de 6, não terem recebido tratamento com antimicrobianos ou anti-inflamatórios sistêmicos ou óticos no último mês, ter membranas timpânicas intactas, mostrar visualização de bactérias ou leveduras no esfregaço de rolo, e não terem infecções simultâneas com *Otodectes cynotis*.

Os resultados do estudo são proporcionados abaixo na Tabela II. Os cães do Grupo A foram tratados com a composição farmacêutica do Exemplo 5.6 e os cães do grupo B foram tratados com a composição farmacêutica do Exemplo 5.7. Uma pontuação clínica final de 2 em cada ouvido foi considerada um tratamento eficaz.

TABELA II

Animal No.	Pontuação					
	Dia 0		Dia 7		Dia 14	
	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito	Ouvido Esquerdo	Ouvido Direito
Grupo A¹						
ROB01	8	8	2	2	1	1
ROB03	9	9	3	3	0	0
ROB05	6	9	0	3	0	0

ROB07	6	8	1	2	0	0
ROB09	7	8	2	2	0	0
ROB011	7	7	0	0	0	0
Grupo B²						
ROB02	9	9	3	3	0	0
ROB04	6	6	2	2	0	0
ROB06	10	10	3	3	2	0
ROB08	8	8	3	3	6	6
ROB010	7	7	1	1	0	0
ROB012	9	9	3	3	0	0

¹ Os cães do Grupo A foram tratados com a composição farmacêutica do Exemplo 5.6.

² Os cães do Grupo B foram tratados com a composição farmacêutica do Exemplo 5.7.

Os dados na Tabela V mostram claramente que a infecção microbiana ótica em cada cão do Grupo A foi tratada eficazmente (100%) e que a infecção microbiana ótica em cada cão do Grupo B, exceto para o cão ROB08, foi tratada eficazmente (83,3%). O cão ROB08, no entanto, mostrou melhoria. Os dados da Tabela V mostram claramente que as composições farmacêuticas da invenção são eficazes no tratamento de infecções microbianas óticas em cães.

Exemplo 5.13: Estabilidade das Composições Farmacêuticas

A composição farmacêutica, preparada tal como descrito no Exemplo 5.1, 5.2 e 5.3 foi incubada a uma temperatura de cerca de 40°C ou cerca de 70°C durante até 7 dias para monitorizar a degradação dos agentes farmacêuticamente ativos, em função do tempo e da temperatura. A concentração

dos agentes farmacologicamente ativos foi determinada em cada momento de acordo com o procedimento seguinte:

200 mg da composição farmacêutica são pesados num balão volumétrico de 100 mL e o balão é enchido na sua capacidade com 80:20 de hexano:etanol e agitado durante cerca de 1 min. O HMPC precipita. 2 mL da solução resultante são então filtrados através de um filtro de seringa Acrodisc de 25 mm (membrana de nylon Ultipore de 0,2 µm) e 10 µL da solução filtrada são injetados numa coluna de HPLC analítica Phenomenex Luna, 5 µm, CN 100A, 250 mm × 4,6 mm. A HPLC é operada a um caudal de 1 mL/min e eluída com hexano a 65% e etanol 200 Proof não desnaturado a 35% durante 20 min. A HPLC é equipada com um detetor de UV. A terbinafina e o florfenicol são detetados a 223 nm e o acetato de betametasona é detetado a 240 nm. A terbinafina teve um tempo de retenção de cerca de 4,0 min., o acetato de betametasona teve um tempo de retenção de cerca de 4,4 min., e o florfenicol teve um tempo de retenção de cerca de 7,1 min.

Os resultados de três desses testes de estabilidade são proporcionados na Tabela III-V.

TABELA III: Estabilidade da Composição Farmacêutica do Exemplo 5.1

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

5	97,8	94,7	nd	nd	80,9	79,2
6	98,8	94,6	nd	nd	80,7	79,5
7	99,1	92,0	nd	nd	80,6	79,1

¹ nd = não determinado

TABELA IV: Estabilidade da Composição Farmacêutica do Exemplo 5.2

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

TABELA V: Estabilidade da Composição Farmacêutica do Exemplo 5.3

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

¹ nd = não determinado

Os dados nas Tabelas III, IV, e V mostram que a composição farmacêutica do Exemplo 5.1, 5.2, e 5.3, respectivamente, tem boa estabilidade.

5.14 Composição Farmacêutica de Fosfolípido Para Administração Oral

300 mL de glicerol formal estabilizado e 50 mL de propilenoglicol foram combinados e aquecidos até 40°C. À mistura de solventes resultante foram adicionados 41,7 g de ácido decanóico e a mistura foi agitada para proporcionar uma solução. Tilmicosina (108,2 g, pureza de 92,4%) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução. Phospholipon®-90H (15 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) foi adicionado à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução. Hidroxipropilmetilcelulose (12 g) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução. A solução foi enchida até um volume de 500 mL a 40°C e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 3% em peso de Phospholipon®, 2,4% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, e 20% em peso de tilmicosina como um sal de ácido decanóico.

O gel resultante pode então ser colocado em cápsulas de gelatina para proporcionar uma cápsula contendo tilmicosina como um sal de ácido decanóico.

5.15 Composição Farmacêutica de Fosfolípido para Administração Oral

300 mL de glicerol formal estabilizado e 75 mL de carbonato de propileno foram combinados e aquecidos até 40°C. À

mistura de solventes resultante foram adicionados 41,7 g de ácido decanóico e a mistura foi agitada para proporcionar uma solução. Tilmicosina (108,2 g, pureza de 92,4%) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução. Phospholipon®-90H (15 g) (comercialmente disponível em Phospholipid GmbH de Colônia, Alemanha) foi adicionado à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução. Hidroxipropilmetilcelulose (12 g) foi então adicionada à solução a 40°C com agitação para proporcionar uma solução. A solução foi enchida até um volume de 500 mL a 40°C e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente para proporcionar um gel. O gel resultante contém cerca de 3% em peso de Phospholipon®, 2,4% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, e 20% em peso de tilmicosina como um sal de ácido decanóico.

O gel resultante pode então ser colocado em cápsulas de gelatina para proporcionar uma cápsula contendo tilmicosina como um sal de ácido decanóico.

5.16 Estudo Clínico

Tilmicosina foi administrada por via oral a um cão utilizando a composição farmacêutica do Exemplo 5.14. Uma quantidade suficiente do gel do exemplo 5.14 foi colocada numa cápsula de gelatina para proporcionar uma dose de 20 mg/kg ao cão. Ao cão foi então administrado por via oral a cápsula de gelatina contendo a composição farmacêutica de tilmicosina do Exemplo 5.14. Foi então tirado sangue do cão a vários intervalos de tempo e a concentração sérica de tilmicosina determinada através do seguinte procedimento:

(i) Um cartucho C-18 (comercialmente disponível em Waters Corp. de Milford, MA) foi ligado a uma seringa de 20

mL e a uma bomba de vácuo de um único diafragma (comercialmente disponível em Gast Manufacturing Inc. de Benton Harbor, MI). O cartucho C-18 foi condicionado através de lavagem com 10 mL de metanol seguido de 10 mL de água desionizada a um caudal de menos de 5 mL por min;

(ii) 1 mL de soro foi vertido para a seringa e eluído através do cartucho C-18;

(iii) O cartucho foi lavado com 10 mL de acetonitrilo aquoso a 25% seguido de 10 mL de água;

(iv) O cartucho foi então seco num excicador sob vácuo elevado durante 10 min;

(v) O cartucho foi então eluído para um balão volumétrico de 2 mL com ácido acético a 5% em metanol e a amostra de 2 mL resultante armazenada no frigorífico de um dia para o outro; e

(vi) A amostra foi então agitada utilizando um misturador de vórtice e filtrada para um frasco âmbar de cromatografia líquida de alta pressão HPLC, utilizando um filtro de seringa Pall acrodisk (comercialmente disponível em Pall Corp de East Hills, NY), para proporcionar uma solução para análise de tilmicosina através de HPLC.

A análise de HPLC foi realizada através de injeção de 100 µL da solução numa coluna analítica phenomenex sphericlone de 5 µm 25 cm × 4,6 mm equipada com uma coluna guarda de fenil(fenilpropil) phenomenex. A HPLC foi operada a um caudal de 1,5 mL/min e eluída utilizando um gradiente de eluição de acordo com o seguinte perfil:

Tempo	Bomba A Porcento (Acetonitrilo)	Bomba B Porcento (Água)	Bomba C Porcento (Dibutilamina aquosa 20 mM)
0,0	50	50	0
3,0	50	50	0
4,0	15	85	0
5,0	15	0	85
25,0	25	0	75
25,1	50	50	0
30,0	50	50	0

durante 30 min. A HPLC foi equipada com um detetor de UV operado a 280 nm. A tilmicosina eluiu com um tempo de retenção de entre 13 e 19 min.

A concentração sérica de tilmicosina no soro em função do tempo é proporcionada na Tabela VI.

TABELA VI: Concentração de Tilmicosina no Soro em Função do Tempo

Tempo (horas)	Concentração de Tilmicosina ($\mu\text{g/mL}$)
6	0,3
12	0,23
24	0,18
48	0,1

Os resultados mostram que a administração da composição farmacêutica proporciona tilmicosina no sangue do cão durante pelo menos 48 h.

Exemplo 5.17: Composição de Fosfolípido para Administração Tópica

Uma composição farmacêutica foi preparada substancialmente da mesma maneira que a composição farmacêutica descrita no Exemplo 5.5 e com os mesmos componentes, exceto que a composição farmacêutica continha cloreto de benzetônio a 0,1%.

Exemplo 5.18: Estudo Clínico

A vários cães com infecções do ouvido foi administrada a composição farmacêutica do Exemplo 5.17. O seguinte protocolo foi seguido para avaliar a eficácia clínica da composição farmacêutica do Exemplo 5.17.

Os cães com infecções do ouvido foram examinados por um veterinário no dia 0 e a cada ouvido foi atribuída uma pontuação clínica utilizando a mesma escala como foi utilizada no Exemplo 5.11. Se ambos os ouvidos estivessem infetados, o ouvido direito era designado como o ouvido de estudo. No dia 0 um esfregaço de rolo era obtido através da inserção de um cotonete com ponta Dracon dentro do canal auditivo e depois rolando o cotonete sobre uma lâmina seguido de fixação por calor e coloração da lâmina utilizando DifQuik. No dia 0 uma cultura do ouvido infetado dos cães foi obtida através da inserção de um cotonete com ponta Dracon no canal auditivo e depois colocação do cotonete num tubo de transporte Port-A-Cul para envio para um laboratório de referência.

Para inclusão no estudo, os cães tinham de ter 8 semanas de idade ou serem mais velhos, ter uma pontuação clínica

mínima de 6, e ter membranas timpânicas intactas. Além disso, foi necessária a presença de leveduras ou bactérias num esfregaço de rolo. Os animais eram excluídos do recrutamento para o estudo se a pontuação clínica fosse de menos de 6; se tivessem sido tratados com antimicrobianos sistêmicos ou óticos ou anti-inflamatórios parentéricos ou tópicos, incluindo corticosteroides de curta ação nos últimos 14 dias; se tivessem sido tratados com corticosteroides parentéricos ou tópicos de longa ação nos últimos 28 dias; se tivessem infecções simultâneas com *Otodectes cynotis*; ou se eram verificados corpos estranhos no canal auditivo.

Os animais foram divididos em dois grupos, Grupo A e Grupo B. Aos cães do Grupo A foi administrada uma única dose de 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.17 em cada ouvido infetado no dia 0 e aos cães do Grupo B foi administrada uma única dose de 1,0 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.17 em cada ouvido infetado no dia 0. A dose apropriada foi colocada no canal auditivo com uma seringa de 1 cm³ seguido de massagem do ouvido.

Várias raças de cães foram utilizadas no estudo. As Tabelas VII-X descrevem a raça, a idade, o sexo, e o peso dos animais no estudo.

TABELA VII: População do Estudo por Raça

Raça	Grupo A	Grupo B	Total
Basset Hound	0	1	1
Cocker Spaniel	1	1	2
Collie	0	2	2
Coonhound (Red Tick)	1	0	1
Dachshund	0	1	1
Dálmata	0	1	1
Toy Spaniel Inglês	0	1	1
Pastor Alemão	0	1	1
Labrador Retriever	1	0	1
Raça Mista	3	1	4
Shih Tzu	3	0	3
Poodle	1	1	2
Total	10	10	20

TABELA VIII: População do Estudo por Idade

Idade	Grupo A	Grupo B	Total
<1 ano	3	3	6
>1 e ≤5 anos	3	3	6
>5 e ≤10 anos	3	3	6
>10 anos	1	1	2
Total	10	10	20

TABELA IX: População do Estudo por Género

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

TABELA X: População do Estudo por Peso Corporal

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

No dia 7 e no dia 14 foi novamente atribuída uma pontuação clínica ao ouvido infectado. Os resultados do estudo são proporcionados abaixo na Tabela XI.

TABELA XI: Resultados Clínicos

Cão	Grupo^a	Pontuação Dia 0	Pontuação Dia 7	Pontuação Dia 14
1	A	7	3	4
2	B	7	2	1
3	A	9	2	3
4	B	7	4	2
5	A	7	1	1
6	B	10	4	1
7	A	12	Sem visita	3
8	B	8	2	1
9	A	9	2	0
10	B	9	5	2
11	A	7	0	0
12	B	9	3	0
13	A	7	2	1
14	B	8	2	0
15	A	11	6	2
16	B	9	2	1
17	A	12	7	2

18	B	9	2	1
19	A	10	4	4
20	B	8	NCE ^b	NCE ^b

^a Aos cães do Grupo A foi administrada uma única dose de 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.17 e aos cães do Grupo B foi administrada uma única dose de 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.17.

^b NCE = Não completou o estudo.

Uma pontuação clínica final de 2 ou menos foi considerada um sucesso do tratamento. Os resultados na Tabela XI mostram que 60 por cento dos cães no Grupo A e 100 por cento dos cães no Grupo B foram tratados com sucesso.

A Tabela XII descreve os resultados da cultura.

TABELA XII: Resultados da Cultura

Cão	Grupo ^a	Bactérias Dia 0	Levedura Dia 0 ^{c,d}	Bactérias Dia 14	Levedura Dia 14 ^{c,d}
1	A	Negativo	Negativo	Negativo	Negative
2	B	Negativo	MZ (2)	NA	NA
3	A	<i>S. intermedius</i> (3)	MZ (4)	<i>S. intermedius</i> (2)	MZ (3)
4	B	<i>S. intermedius</i> (4)	Negativo	NA	NA
5	A	Negativo	MZ (4)	NA	NA
6	B	<i>S. intermedius</i> (4)	Negativo	NA	NA
7	A	<i>S. intermedius</i> (4)	MZ (3)	Não realizado	Não realizado
8	B	<i>S. intermedius</i> (4)	MZ (3)	NA	NA

9	A	Negativo	Negativo	NA	NA
10	B	Negativo	Negativo	NA	NA
11	A	Negativo	MZ (4)	NA	NA
12	B	<i>S. intermedius</i> (2)	MZ (1)	NA	NA
13	A	Negativo	MZ (2)	NA	NA
14	B	<i>S. intermedius</i> (1)	Negativo	NA	NA
15	A	Negativo	MZ (3)	NA	NA
16	B	<i>S. intermedius</i> (4)	Negativo	NA	NA
17	A	<i>S. intermedius</i> (4)	MZ (4)	NA	NA
18	B	<i>S. intermedius</i> (4)	MZ (3)	NA	NA
19	A	<i>S. intermedius</i> (4), Estreptococos β -hemolítico	Negativo	Não realizado	Não realizado
20	B	<i>S. intermedius</i> (4)	MZ (4)	NCE ^b	NCE

^a Aos cães do Grupo A foi administrada uma única dose de 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.17 e aos cães do Grupo B foi administrada uma única dose de 0,5 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5.17.

^b NCE = Não completou o estudo.

^c MZ denota *Malassezia pachydermatis*

* As entradas a negrito indicam falhas de tratamento

^d Escala da pontuação: 1 = 1 a 10 colónias; 2 = 11 a 100 colónias; 3 = 101 a 1000 colónias; 4 = >1000 colónias.

Os resultados na Tabela XI e XII mostram claramente que as composições farmacêuticas da invenção são eficazes no tratamento de infecções microbianas óticas em cães.

5.19: Estudo Clínico

Um paciente masculino com pé de atleta toda a vida aplicou uma única dose da composição farmacêutica do Exemplo 5.17 na área afetada do pé. Cinco dias após uma única aplicação, a área da pele em que a composição farmacêutica foi aplicada estava macia, ganhando novamente a sua cor natural, e sem prurido enquanto a área circundante estava seca, escamosa, irritada e com muito prurido. O paciente relatou que a composição farmacêutica do Exemplo 5.17 era mais eficaz do que os cremes antifúngicos comercialmente disponíveis que ele tinha estado a aplicar duas vezes por dia.

5.20: Composição de Fosfolípidos para Administração Tópica

Florfenicol (5 g), terbinafina (5 g), ácido oleico (4,85 g), acetato de betametasona (500 mg) e cloreto de benzetônio (100 mg) foram suspensos em 250 mL (298,4 g) de carbonato de propileno num copo de vidro de 1 litro limpo e seco. A mistura foi aquecida até entre 40-45°C com agitação para proporcionar uma solução límpida. À solução límpida resultante, mantida a uma temperatura entre 40-45°C, adicionou-se 284,5 g de glicerol estabilizado com agitação. À solução resultante foram adicionados 10 g de Phospholipon®-90H com agitação, mantendo a temperatura entre 40-45°C para proporcionar uma solução límpida. A solução foi deixada arrefecer lentamente até à temperatura ambiente para proporcionar um gel.

Exemplo 5.21: Estudo Clínico

A vários cães com infecções do ouvido foi administrada a composição farmacêutica do Exemplo 5.20. O seguinte protocolo foi seguido para avaliar a eficácia clínica da composição farmacêutica da invenção.

Os cães com infecções do ouvido foram examinados por um veterinário no dia 0 e a cada ouvido foi atribuída uma pontuação clínica utilizando a mesma escala como foi utilizada no Exemplos 5.11 e 5.18. Se ambos os ouvidos estivessem infetados o ouvido direito era designado como o ouvido de estudo. No dia 0 foi obtido um esfregaço de rolo através da inserção de um cotonete com ponta Dacron dentro do canal auditivo e depois rolando o cotonete sobre uma lâmina seguido de fixação por calor e coloração da lâmina utilizando DifQuik. No dia 0, uma cultura do ouvido infetado dos cães foi obtida através da inserção de um cotonete com ponta Dacron dentro do canal auditivo e, em seguida, colocando o cotonete num tubo de transporte Port-A-Cul para envio para um laboratório de referência.

Para inclusão no estudo, os cães tinham que ter 8 semanas de idade ou serem mais velhos, ter uma pontuação clínica mínima de 6, e ter membranas timpânicas intactas. Além disso, era necessário a presença de leveduras ou bactérias num esfregaço de rolo. Os animais eram excluídos do recrutamento para o estudo, se a pontuação clínica fosse inferior a 6; se tivessem sido tratados com agentes antimicrobianos sistêmicos ou óticos ou anti-inflamatórios parentéricos ou tópicos, incluindo corticosteroides de curta ação, dentro dos últimos 14 dias; se tivessem sido tratados com corticosteroides parentéricos ou tópicos de

longa ação nos últimos 28 dias; se tivessem infecções simultâneas com *Otodectes cynotis*; ou se fossem verificados corpos estranhos no canal auditivo.

Aos cães foi administrada uma dose única de 1,0 mL da composição farmacêutica do Exemplo 5,20 em cada ouvido infectado no dia 0 utilizando uma seringa de 1 cm³ seguido de massagem do ouvido. Várias raças de cães foram utilizadas no estudo. As TABELAS XIII-XVI descrevem a raça, a idade, o sexo e o peso dos animais no estudo.

TABELA XIII: População do Estudo por Raça

Raça	Número
Beagle	1
Boston Terrier	1
Brittany Spaniel	1
Cocker Spaniel	3
Dálmata	1
Dandie Dinmont Terrier	1
Golden Retriever	1
Labrador Retriever	2
Raça Mista	1
Cão de Água Português	1
Sharpei	3
Shih Tzu	2
Yorkshire Terrier	2
Total	20

TABELA XIV: População do Estudo por Idade

Idade	Numero
<1 ano	3
>1 e ≤5 anos	7

>5 e ≤10 anos	2
>10 anos	8
Total	20

TABELA XV: População do Estudo por Género

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

TABELA XVI: População do Estudo por Peso Corporal

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

No dia 7 e dia 14 uma pontuação clínica foi novamente atribuída ao ouvido infetado. Os resultados do estudo são proporcionados abaixo nas Tabelas XVII.

TABELA XVII: Resultados Clínicos

Cão	Pontuação Dia 0	Pontuação Dia 7	Pontuação Dia 14
1	6	1	3
2	7	4	1
3	6	2	1
4	8	8	8

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

Uma pontuação clínica final de 2 ou menos foi considerada um sucesso do tratamento. Os resultados da Tabela XVII mostram que 65 por cento dos cães foram tratados com sucesso.

A Tabela XIX descreve os resultados da cultura.

TABELA XIX: Resultados da Cultura

Cão	Bactéria Dia 0	Levedura Dia 0^{b,c}	Bactéria Dia 14	Levedura Dia 14^{b,c}
1	Negativo	MZ (3)	Negativo	Negativo
2	<i>S. intermedius</i> (4), Estreptococos β -hemolítico (4)	MZ (2)	NA	NA
3	<i>S. intermedius</i> (4),	MZ (2)	NA	NA

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

^c MZ denota *Malassezia pachydermatis*

^d Escala da pontuação: 1 = 1 a 10 colónias; 2 = 11 a 100 colónias; 3 = 101 a 1000 colónias; 4 = >1000 colónias.

* As entradas a negrito indicam falhas de tratamento

Os resultados da Tabela XVII e XIX mostram claramente que as composições farmacêuticas da invenção são eficazes no tratamento de infeções microbianas óticas em cães.

5.22: Composição de Fosfolípido para Administração Tópica

Florfenicol (10 g), acetato de betametasona (1 g), ácido oleico (9,7 g), e cloreto de benzetónio (1 g) foram dissolvidos em 500 mL de carbonato de propileno e a mistura resultante foi aquecida, com agitação, até uma temperatura de entre cerca de 40 e 45°C. À solução aquecida resultante foi adicionado Phospholipon®-90H (10 g) e hidroxipropilmetilcelulose (30 g) e a mistura resultante foi agitada durante cerca de 10 min para proporcionar uma suspensão límpida. Propilenoglicol foi adicionado à suspensão para proporcionar um volume de cerca de 1 L e a agitação foi continuada para proporcionar uma solução límpida. A solução resultante foi deixada arrefecer lentamente até à temperatura ambiente para proporcionar um gel.

Lisboa, 22 de março de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo:
 - (i) um fosfolípido;
 - (ii) um solvente orgânico polar aprótico;
 - (iii) um solvente orgânico polar prótico;
 - (iv) hidroxipropilmetilcelulose; e
 - (v) um agente farmacêuticamente ativo,em que a composição farmacêutica está na forma de um gel.

2. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a razão do solvente orgânico polar prótico para o solvente orgânico polar aprótico varia de 90:10 a 10:90.

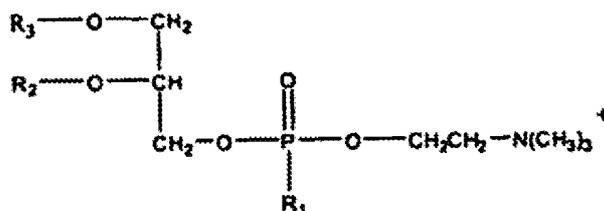
3. Composição farmacêutica da reivindicação 2, em que a razão do solvente orgânico polar prótico para o solvente orgânico polar aprótico varia de 60:40 a 40:60.

4. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o solvente orgânico polar aprótico é selecionado a partir do grupo que consiste em carbonato de propileno, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, triacetina e N-metil-2-pirrolidona e o solvente orgânico polar prótico é selecionado a partir do grupo que consiste em glicerol formal, propilenoglicol e 1,4-butanodiol.

5. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o solvente orgânico polar prótico é glicerol formal e o

solvente orgânico polar aprótico é carbonato de propileno.

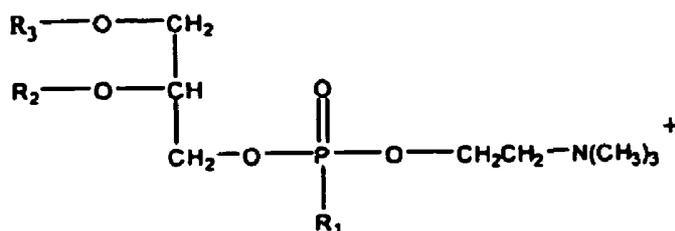
6. Composição farmacêutica da reivindicação 5, em que o fosfolípido tem a estrutura geral:



em que R_1 é $-\text{O}^-$ e R_2 e R_3 são, cada um independentemente, grupos estearoilo ou palmitoilo em que a razão de grupos estearoilo para grupos palmitoilo é de cerca de 85:15.

7. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade que varia de cerca de 1000 cP até 75000 cP a 20°C.
8. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 0,5 por cento a 7 por cento em peso da composição farmacêutica.
9. Composição farmacêutica da reivindicação 8, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 por cento a 4 por cento em peso da composição farmacêutica.
10. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 0,1 a 10 por cento em peso da composição farmacêutica.

11. Composição farmacêutica da reivindicação 10, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.
12. Composição farmacêutica da reivindicação 11, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de cerca de 1,5 a 5 por cento em peso da composição farmacêutica.
13. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição farmacêutica contém água numa quantidade de menos de 2 por cento em peso da composição farmacêutica.
14. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 por cento a 4 por cento em peso da composição farmacêutica e a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de cerca de 1,5 a 5 por cento em peso da composição farmacêutica.
15. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o agente farmacêuticamente ativo é uma combinação de um agente antibacteriano, um agente antifúngico e um esteroide.
16. Composição farmacêutica da reivindicação 5, em que o agente farmacêuticamente ativo compreende um agente antibacteriano, um agente antifúngico e um esteroide e o fosfolípido tem a estrutura geral:



em que R_1 é $-O^-$ e R_2 e R_3 são, cada um independentemente, grupos estearoilo ou grupos palmitoilo em que a razão de grupos estearoilo para grupos palmitoilo é de cerca de 85:15.

17. Composição farmacêutica da reivindicação 16, em que a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 a 40:60.
18. Composição farmacêutica da reivindicação 17, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição.
19. Composição farmacêutica da reivindicação 16, em que:
 - (i) o agente antibacteriano é selecionado a partir do grupo que consiste em tobramicina ou sal farmacêuticamente aceitável desta e florfenicol ou um éster farmacêuticamente aceitável deste;
 - (ii) o agente antifúngico é terbinafina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta;
 - (iii) o esteroide é betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta.
20. Composição farmacêutica da reivindicação 19, em que a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 a 40:60.

21. Composição farmacêutica da reivindicação 20, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição.
22. Composição farmacêutica da reivindicação 19, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.
23. Composição farmacêutica da reivindicação 19, em que o agente antibacteriano está presente numa quantidade que varia de 1 a 3% em peso da composição; a terbinafina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta está presente numa quantidade que varia de 1 a 3% em peso da composição; e a betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta está presente numa quantidade que varia de 0,5 a 0,3% em peso da composição.
24. Composição farmacêutica da reivindicação 23, em que a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 a 40:60.
25. Composição farmacêutica da reivindicação 24, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição.
26. Composição farmacêutica da reivindicação 23, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.

27. Composição farmacêutica da reivindicação 23, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição;
- a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 para 40:60; e
- a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.
28. Composição farmacêutica da reivindicação 27, em que o agente bacteriano é tobramicina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.
29. Composição farmacêutica da reivindicação 27, em que o agente bacteriano é florfenicol ou um éster farmaceuticamente aceitável deste.
30. Composição farmacêutica da reivindicação 16, em que
- (i) o agente antibacteriano é gentamicina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta; (ii) o agente antifúngico é clotrimazol ou um éster farmaceuticamente aceitável deste; (iii) o esteroide é betametasona ou um éster farmaceuticamente aceitável desta.
31. Composição farmacêutica da reivindicação 30, em que a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 a 40:60.
32. Composição farmacêutica da reivindicação 31, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição.

33. Composição farmacêutica da reivindicação 30, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.
34. Composição da reivindicação 30, em que a gentamicina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta está presente numa quantidade que varia de 1 a 3% em peso da composição; o clotrimazol ou um sal farmacêuticamente aceitável deste está presente numa quantidade que varia de 1 a 3% em peso da composição; e a betametasona ou um éster farmacêuticamente aceitável desta está presente numa quantidade que varia de 0,05 a 0,3% em peso da composição.
35. Composição farmacêutica da reivindicação 34, em que a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 a 40:60.
36. Composição farmacêutica da reivindicação 35, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição.
37. Composição farmacêutica da reivindicação 34, em que a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.
38. Composição farmacêutica da reivindicação 34, em que o fosfolípido está presente numa quantidade que varia de 1 a 4 por cento em peso da composição;
a razão do carbonato de propileno para o glicerol formal varia de 60:40 a 40:60; e

a hidroxipropilmetilcelulose está presente numa quantidade que varia de 1 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica.

39. Composição de qualquer uma das reivindicações 1 a 38 para utilização no tratamento de uma infecção bacteriana, fúngica ou de levedura.
40. Composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a composição é preparada através de:
- (i) combinação do agente farmacologicamente ativo, da hidroxipropilmetilcelulose, do solvente orgânico polar aprótico e do solvente orgânico polar prótico para proporcionar uma mistura;
 - (ii) agitação da mistura até o agente farmacologicamente ativo e a hidroxipropilmetilcelulose se dissolverem para proporcionar uma solução;
 - (iii) adição do fosfolípido à solução para proporcionar uma mistura de fosfolípido; e
 - (iv) aquecimento da mistura de fosfolípido até uma temperatura de menos de 70°C.
41. Composição farmacêutica da reivindicação 27, em que a composição é preparada através de:
- (i) combinação do agente antibacteriano, do agente antifúngico, do esteroide, da hidroxipropilmetilcelulose, do solvente orgânico polar aprótico e do solvente orgânico polar prótico para proporcionar uma mistura;
 - (ii) agitação da mistura até o agente antibacteriano, o agente antifúngico, o esteroide, e a hidroxipropilmetilcelulose se dissolverem para proporcionar uma solução;

- (iii) adição do fosfolípido à solução para proporcionar uma mistura de fosfolípido; e
- (iv) aquecimento da mistura de fosfolípido até uma temperatura de menos de 70°C.

Lisboa, 22 de março de 2013