



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0213425-0 B1



(22) Data do Depósito: 18/10/2002

(45) Data de Concessão: 28/01/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTO FARMACOLOGICAMENTE ATIVO, USOS DO REFERIDO COMPOSTO E MÉTODO PARA SUAS PREPARAÇÕES

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 31/65; A01N 37/18; A61P 25/00; A61P 9/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2001 US 60/343,625.

(73) Titular(es): IDEXX LABORATORIES, INC..

(72) Inventor(es): YERRAMILI V.S.N. MURTHY; ROBERT SUVA.

(86) Pedido PCT: PCT US2002033300 de 18/10/2002

(87) Publicação PCT: WO 2003/034988 de 01/05/2003

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/04/2004

(57) Resumo: "COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTO FARMACOLOGICAMENTE ATIVO". A presente invenção fornece composições e métodos para prolongar o tempo de liberação e reduzir a toxicidade do composto farmacologicamente ativo. Os compostos compreendem um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico e um solvente farmacologicamente aceitável solúvel em água, combinados juntos para formar uma composição injetável. O contra-íon lipofílico pode ser um ácido graxo C₈-C₂₂ não saturado ou saturado, e preferivelmente pode ser um ácido graxo C₁₀-C₁₈ não saturado ou saturado. Quando injetada em um mamífero, pelo menos uma porção da composição precipita e libera o composto ativo por um tempo prolongado. Desse modo, a composição forma um depósito de droga de liberação lenta do composto ativo no mamífero. Portanto, a presente invenção permite que alguém forneça uma administração de dose controlada do composto ativo durante um período de até 15 dias ou mesmo durante um tempo mais prolongado. Muitos compostos podem ser administrados de acordo com a presente invenção incluindo, porém não limitado à, tilmicosina, oxitetraciclina, metoprolol, fluoxetina, roxitromicina, e turbinafina.

80
A

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTO FARMACOLOGICAMENTE ATIVO, USOS DO REFERIDO COMPOSTO E MÉTODO PARA SUAS PREPARAÇÕES**".

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a métodos e composições para prolongar o tempo de liberação e diminuir a toxicidade dos compostos farmacologicamente ativos.

Fundamentos da Invenção

10 A seguinte discussão dos fundamentos da invenção é meramente fornecida para auxiliar o leitor no entendimento da invenção e não é admitido descrever ou constituir técnicas anteriores à presente invenção.

É freqüentemente desejável prolongar o tempo de liberação de uma droga injetada para aumentar sua duração de ação, ou reduzir seus efeitos tóxicos. As formulações que são facilmente solúveis no corpo são freqüentemente absorvidas rapidamente e fornecem um estouro súbito de droga disponível quando oposta a uma liberação gradual e mais desejável do produto farmacologicamente ativo. Várias tentativas têm sido feitas para fornecer compostos farmacêuticos de liberação prolongada e controlada, porém não tem sucedido da superação de todos os problemas associados à tecnologia, tal como a obtenção de tempo de liberação prolongado, eficácia e estabilidade máxima, toxicidade reduzida, reprodução máxima na preparação, e a eliminação de efeitos físicos, bioquímicos ou toxicológicos indesejáveis introduzidos por materiais de matriz indesejáveis.

25 A oxitetraciclina é um antibiótico amplamente empregado e útil para tratar várias infecções em mamíferos. Em particular é empregada para tratar e prevenir infecções respiratórias em animais domésticos. Há custos significantes associados com administrações repetidas através dos meios convencionais.

30 A tilmicosina é um antibiótico de macrolídeo com duas aminas terciárias. Ela tem uma longa meia-vida de tecido e é eficaz contra uma ampla faixa de bactérias e é empregada para tratar doenças respiratórias no gado. Em níveis elevados a tilmicosina é cardiotóxica e seu uso em espéci-

81
/A

es sensíveis, tal como em gatos, cabras, porcos e cavalos foi evitado, quase totalmente devida a razões de segurança. O produto comercial, Micotil® (Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN), é uma solução do sal de difosfato e está descrito na Patente U.S. N° 5.574.020. Esta formulação é eficaz em gado, porém o antibiótico é liberado rapidamente e resulta na toxicidade em muitas espécies, incluindo cães e gatos.

Sumário da Invenção

O Pedido de Patente em Série N° 60/343.625, depositado em 19 de outubro de 2001, está aqui incorporado por referência em sua totalidade, incluindo todos os gráficos e desenhos.

A presente invenção fornece composições e método para prolongar o tempo de liberação e redução da toxicidade dos compostos farmacologicamente ativos. Os compostos compreendem um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico e um solvente solúvel em água farmacologicamente aceitável combinados juntos para formar uma composição injetável. O contra-íon lipofílico pode ser um ácido graxo C₈-C₂₂ saturado ou não saturado, e preferivelmente pode ser um ácido graxo C₁₀-C₁₈ saturado ou não saturado. Quando injetada em um mamífero, pelo menos uma porção da composição precipita e libera o composto ativo por um tempo prolongado. Desse modo, a composição forma um depósito liberando vagarosamente a droga do composto ativo no mamífero. Portanto, a presente invenção permite que alguém forneça uma administração de dose controlada do composto ativo durante um período de até 15 dias ou ainda mais prolongado. Nas modalidades preferidas, o composto farmacologicamente ativo pode ser tilmicosina, um antibiótico tal como oxitetraciclina ou doxiciclina, ou fluoxetina, roxitromicina, terbinafina, ou metoprolol, e o contra-íon lipofílico pode ser ácido decanóico, ácido láurico, ácido oléico, ácido linoléico ou ácido mirístico. Nas modalidades preferidas, o solvente farmacologicamente aceitável é N-metil pirrolidona (NMP). Em outra modalidade, o solvente farmacologicamente aceitável é propileno glicol (por exemplo, em cerca de 10%) em glicerol formal, com ou sem estabilizadores.

A presente invenção também fornece novos métodos de administração de composições e formulações da presente invenção para mamíferos. Os métodos fornecem composições de compostos ativos, que, se presentes em formas atualmente disponíveis, podem resultar na toxicidade ao mamífero tratado. Desse modo, as formulações e métodos da presente invenção permitem que alguém administre compostos que anteriormente não foram capazes de serem amplamente empregados em espécies particulares devido às considerações de segurança. Os métodos também permitem que alguém prolongue o tempo de liberação dos compostos e forneça uma dose controlada do composto ativo ao paciente tratado. Os métodos da presente invenção permitem que alguém administre o composto farmacologicamente ativo ao mamífero tratado em uma quantidade farmacologicamente eficaz durante 4-15 dias, incluindo qualquer número específico de dias até e incluindo 15 dias, ou ainda mais. O tempo preciso dependerá de várias variáveis que podem ser manipuladas para otimizar a presente invenção para uma aplicação ou composto farmacologicamente ativo particular. Preferivelmente o composto está presente no tecido tratado 4-5 dias após a injeção; e mais preferivelmente o composto está presente no tecido tratado em uma quantidade farmacologicamente eficaz durante 6 dias, ou ainda 7 dias após a injeção. Em outras modalidades, pode também ser desejável manipular as variáveis a fim de prolongar os tempos de liberação até mesmo durante mais do que 15 dias.

Em um aspecto, a presente invenção fornece composições para administração de compostos farmacologicamente ativos. As composições podem compreender um sal do composto farmacologicamente ativo com contra-íon lipofílico e um solvente solúvel em água farmacologicamente aceitável, combinados juntos sob condições para formar uma composição injetável. A composição precipita e libera o composto farmacologicamente ativo por tempo prolongado quando injetado no mamífero. Em várias modalidades, a composição da presente invenção pode compreender uma ampla variedade de compostos farmacologicamente ativos tal como tilmicosina, oxitetraciclina, doxiciclina, metoprolol, sulfametazina, trimetoprima, neomici-

na, estreptomicina, gentamicina, dibucaína, bupivacaína, benzocaína, tetra-
caína, acepromazina, itraconazol, tetraciclina, sulfonamidas, aminoglicosí-
deos, ou qualquer composto farmacologicamente ativo com funcionalidades
químicas e solubilidade apropriadas. O contra-íon lipofílico pode ser um áci-
do graxo saturado ou não saturado de qualquer número específico de car-
5 bonos entre 8 e 22, preferivelmente um ácido graxo C_8-C_{18} , e mais preferi-
velmente um ácido graxo $C_{10}-C_{18}$, tal como ácido láurico, ácido linoléico, áci-
do decanoico, e ácido mirístico. Outros contra-íons lipofílicos podem ser
também empregados, por exemplo, ácidos dicarboxílicos, tal como ácido
10 sebácico, ácidos poliméricos, tal como ácidos policarboxílicos lipofílicos, e
ácidos aromáticos, tal como ácido benzóico. O veículo farmacologicamente
aceitável pode ser um solvente orgânico. Nas modalidades preferidas, o sol-
vente pode ser pirrolidona, N-metil pirrolidona, polietileno glicol, propileno
glicol, glicerol formal, éter dimetílico de isosorbida, etanol, sulfóxido de di-
15 metila, álcool de tetraidrofurfurila, triacetina, ou qualquer combinação des-
ses, ou outro solvente constatado ter propriedades aceitáveis similares tal
como sendo não tóxico e solúvel em água.

Em outra modalidade as composições da invenção são um sal
de um composto farmacologicamente ativo com um contra-íon de ácido poli-
20 carboxílico e um solvente solúvel em água farmacologicamente aceitável,
combinados juntos sob condições para formar uma composição injetável
que precipita quando injetada em água em temperatura ambiente ou preci-
pita em ambientes fisiológicos ("*in vivo*"). A composição libera o composto
ativo por um tempo prolongado quando injetado em um mamífero. Por "áci-
do policarboxílico" é entendido uma molécula contendo pelo menos dois
25 grupos de carboxila. Nas modalidades preferidas, o ácido policarboxílico é
ácido poliaspártico, ácido poliacrílico, ácido sebácico, ácido polissebácico,
ácido polibenzóico, ou combinações destes. Por "poli" é entendido dois ou
mais.

30 Em uma modalidade, o composto farmacologicamente ativo
pode ser oxitetraciclina, o contra-íon lipofílico pode ser ácido láurico, e o sol-
vente farmacologicamente aceitável pode ser propileno glicol, polietileno gli-

col, glicerol formal, ou uma combinação apropriada desses. Em outra modalidade o composto farmacologicamente ativo pode ser tilmicosina, o contra-
5 ão lipofílico pode ser ácido láurico, e o solvente farmacologicamente aceitável pode ser propileno glicol, polietileno glicol, glicerol formal, ou uma combinação apropriada desses. Em ainda outra modalidade, as composições
podem precipitar e liberar o composto ativo por um tempo prolongado quando
10 introduzido ou injetado em um ambiente aquoso. As composições podem também formar um depósito de droga no mamífero quando injetado, o que libera o composto por um tempo prolongado.

10 Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de administração de um composto farmacologicamente ativo a um mamífero. Os métodos podem compreender preparar uma composição de um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-
15 ão lipofílico, e um solvente solúvel em água farmacologicamente aceitável, combinados juntos sob condições para formar uma formulação injetável, e injetar a composição no mamífero. Pelo menos uma porção da composição precipita e libera o composto farmacologicamente ativo por um tempo prolongado quando injetado no mamífero.

20 Em outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para prolongar o tempo de liberação de um composto farmacologicamente ativo administrado a um mamífero. Os métodos podem compreender preparar uma formulação de um sal do composto farmacologicamente ativo com um
25 contra-ção lipofílico, e um solvente solúvel em água farmacologicamente aceitável, combinados juntos sob condições para formar uma formulação injetável, e injetar a composição no mamífero, pelo menos uma porção da composição precipita e libera o composto farmacologicamente ativo por um tempo prolongado após a injeção no mamífero, dessa forma prolongando o tempo de liberação do composto. A invenção pode portanto, fornecer uma dosagem controlada do composto ativo ao animal tratado.

30 Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos para a fabricação de uma formulação injetável para a administração de um composto farmacologicamente ativo a um mamífero. Os métodos podem

compreender formar um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico, fornecendo solvente farmacologicamente aceitável solúvel em água, combinando o sal e o solvente sob condições para formar uma formulação injetável, onde pelo menos uma porção da formulação precipita e libera o composto farmacologicamente ativo por um tempo prolongado quando injetado no mamífero.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições para a administração de um composto farmacologicamente ativo a um mamífero. As composições contêm um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico e um solvente farmacologicamente aceitável, combinados juntos para formar uma composição injetável. Pelo menos uma porção do composto farmacologicamente ativo com contra-íon lipofílico dissolvido no solvente precipita *in vivo* e libera o composto ativo por um tempo prolongado quando injetado no mamífero.

A presente invenção portanto, oferece importantes vantagens sobre as formulações previamente disponíveis. A presente invenção leva em conta a liberação controlada de compostos farmacologicamente ativos para reduzir a toxicidade, particularmente em pequenos animais tal como cães e gatos. A presente invenção também oferece a vantagem de ser capaz de administrar compostos aos animais domésticos de uma maneira eficiente, por meio da qual requerendo um investimento menor no tempo e recursos do que é disponível com modos anteriores de administração de droga. O composto farmacologicamente ativo está disponível em uma formulação estável, injetável que precipita quando injetada e libera vagarosamente o composto ativo durante um período prolongado de tempo.

O sumário da invenção descrito acima não é limitante e outros aspectos e vantagens da invenção serão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada das modalidades preferidas, bem como a partir das reivindicações.

30 Breve Descrição dos Desenhos

Figura 1 é uma ilustração gráfica mostrando que a oxitetraciclina preparada de acordo com a presente invenção é liberada em solução salina

em uma taxa mais lenta do que aquela da droga livre. O solvente é DMSO, e o contra-íon lipofílico é ácido láurico.

Figura 2 é uma ilustração gráfica mostrando que o metoprolol preparado de acordo com a presente invenção é liberado em solução salina em uma taxa mais lenta do que aquela da droga livre. O ácido graxo e sol-
5 vemente são ácido láurico e N-metilpirrolidona.

Figura 3 é uma representação gráfica ilustrando que a taxa de liberação do composto farmacologicamente ativo (tilmicosina) é afetada pela extensão da cadeia do ácido graxo. Solvente: N-metil pirrolidona; contra-íon
10 lipofílico: ácido decanóico e ácido láurico.

Figura 4 é uma representação gráfica ilustrando o efeito do solvente em cinéticos de liberação *in vitro* em tilmicosina. Contra-íon lipofílico: ácido di(decanóico); tilmicosina em 100 mg/ml na formulação. As abrevia-
ções são como seguem: PEG = polietileno glicol, THFA = álcool de tetra-
15 drofurfurila, DMA = dimetil acetamida, ISO-DME= éter dimetílico de isosorbi-
da, DMSO= sulfóxido de dimetila, NMP= N-metil pirrolidona.

Figura 5 é uma representação gráfica ilustrando que a taxa de liberação do composto farmacologicamente ativo (tilmicosina) é uma função da concentração do sal de ácido graxo. Contra-íon lipofílico: ácido decanói-
20 co.

Figura 6 é uma representação gráfica ilustrando os cinéticos de liberação *in vitro* de formulação de sal de ácido graxo de fluoxetina: ácido láurico.

Figura 7 é uma representação gráfica dos farmacocinéticos de cloridrato de fluoxetina (HCl) e sal de ácido graxo de fluoxetina: ácido láurico
25 (FAS) em gatos.

Figura 8 é um plano semilogarítmico da concentração de tilmico-
sina no tecido do pulmão do gato durante 21 dias. Oito gatos machos e oito
fêmeas foram empregados e dosados com 10 mg/kg de peso do corpo para
30 todos os tipos de tecido.

Figura 9 é um plano semilogarítmico de concentração de tilmico-
sina no tecido do rim do gato durante 21 dias. Oito gatos machos e oito fê-

meas foram empregados e dosados com 10 mg/kg de peso do corpo para todos os tipos de tecido.

Figura 10 é um plano semilogarítmico da concentração de tilmicosina no tecido do fígado do gato durante 21 dias. Oito gatos machos e oito fêmeas foram empregados e dosados com 10 mg/kg de peso do corpo para todos os tipos de tecido.

Descrição Detalhada da Invenção

As composições da presente invenção podem ser preparadas empregando sais de compostos farmacologicamente ativos com funcionalidades básicas. Esses podem ser feitos empregando uma variedade de ácidos lipofílicos, ácidos graxos saturados ou não saturados, ácidos cólicos, ácidos fosfatídicos, ácidos dicarboxílicos tal como ácido sebácico ou qualquer ácido que, quando combinado com o composto farmacologicamente ativo, transmita o sal resultante insolúvel em água, porém solúvel em um solvente solúvel em água. Por "sal", entende-se dois compostos que não são covalentemente ligados porém são quimicamente ligados através de atrações iônicas. Por "miscível em água" é entendido que o solvente capaz de misturar em qualquer relação em água sem separação de duas fases. Por "solúvel em água" é entendido que o solvente tem algum nível significativo de solubilidade em soluções aquosas, por exemplo, a triacetina é considerada um solvente solúvel em água uma vez que ela é solúvel em água em uma relação de cerca de 1:14. Por um "contra-íon lipofílico", entende-se uma forma iônica de uma molécula solúvel em gordura. O contra-íon lipofílico pode preferivelmente ser um ácido graxo, porém pode ser outra molécula solúvel em gordura. O contra-íon tem pelo menos uma carga oposta àquela de um grupo químico em uma oposição ao membro de sal, dessa forma causando uma atração iônica entre as duas moléculas. Por "formulação injetável" ou "composição injetável" entende-se uma formulação ou composição que possa ser puxada em uma seringa e injetada subcutaneamente, intraperitonealmente, ou intra-muscularmente em um mamífero sem causar efeitos adversos devido à presença de materiais sólidos na composição. Os materiais sólidos incluem, porém não estão limitados a, cristais, uma massa

gomosa, e um gel. Por "composto farmacologicamente ativo" entende-se um composto químico que causa um efeito farmacológico no mamífero tratado. Por exemplo, o efeito pode ser destruir ou prevenir o crescimento de bactérias ou parasitas, reduzir a inflamação, ou outro efeito mensurável e farmacêutico no mamífero tratado.

5

Pelo verbo "precipitar" entende-se que o composto forma um precipitado ou sólido. Um precipitado é um sólido insolúvel formado em solução em temperatura ambiente *in vitro* ou em um ambiente fisiológico (*in vivo*). O precipitado pode tomar muitas formas tal como, por exemplo, um

10 sólido, um cristal, uma massa gomosa, ou um gel. Por "quantidade farmacologicamente eficaz", entende-se uma quantidade que exerce um efeito médico significativo e mensurável no mamífero tratado, resultando no progresso voltado para curar ou prevenir a doença do indivíduo, ou aliviar ou prevenir a condição que foi a razão para o tratamento. Um "solvente farmacologicamente aceitável" é um líquido que dissolve um sal do composto farmacologicamente ativo e um contra-íon lipofílico, e que é adequado para uso com seres humanos e/ou animais sem efeitos colaterais adversos indevidos (tal como toxicidade, irritação, e resposta alérgica) comensurável com uma relação de benefício/risco razoável.

15

20 As composições da presente invenção oferecem várias vantagens. As composições são composições injetáveis que contêm altas concentrações do composto ativo. Nas modalidades preferidas, o composto farmacologicamente ativo pode ser carregado na composição na faixa de 10% -60% (peso/volume). Porém a pessoa versada na técnica perceberá

25 que esta faixa pode ser variada amplamente, dependendo da solubilidade ou insolubilidade do composto farmacologicamente ativo, o contra-íon selecionado, o solvente selecionado, a injetabilidade do produto final, e qualquer outra necessidade relevante da aplicação particular. O composto ativo pode também ser carregado com tão pouco quanto 10%, ou 5%, ou mesmo 1% e

30 ainda fornecer um efeito útil. Similarmente, o composto ativo pode ser carregado com 70%, ou mesmo mais quando a necessidade exigir. Nenhum veículo ou excipiente exótico é requerido. As composições são facilmente filtra-

das, por meio das quais simplificando o processo de fabricação. Acredita-se que a exclusão da água da formulação deva transmitir maior estabilidade para as formulações, e inibir o crescimento de microorganismos. Os processos para a preparação das composições, como descrito aqui, são simples, e a administração de acordo com a presente invenção deve resultar em reações mais brandas no local de injeção devido à neutralização do composto farmacologicamente ativo.

A presente invenção fornece a capacidade de modular a taxa de liberação e tempo de liberação do composto farmacologicamente ativo. A taxa de liberação pode ser modulada variando-se a lipofilicidade e peso molecular do contra-íon empregado para fazer o sal. Por exemplo, os sais de ácido láurico de tilmicosina são freqüentemente liberados mais vagorosamente do que os sais de decanoatos. Além disso, as concentrações mais altas do sal na formulação freqüentemente produzem taxas de liberação mais vagarasas. O sal de decanoato de tilmicosina é liberado mais vagorosamente de uma formulação de sal de tilmicosina-ácido graxo de 60% do que de uma formulação de sal de tilmicosina-ácido graxo de 30%. Similarmente, como explicado aqui, outras variáveis tal como seleção de contra-íon lipofílico, seleção de solvente, concentração de sal, e outras podem ser manipuladas para prolongar ou encurtar o tempo de liberação do composto ativo ao ponto desejado. Geralmente, pode ser desejável para os sais ser com base na relação molar dos grupos carregados. Porém alguém pode sucessivamente criar sais insolúveis utilizando-se um hemi-sal ou variando-se de outro modo de uma relação de 1:1. O solvente farmacologicamente aceitável pode ser um solvente solúvel em água ou miscível em água, e preferivelmente pode ser um solvente miscível em água. As misturas de solventes miscíveis em água e/ou solúveis em água podem também ser utilizadas. A pessoa versada na técnica perceberá que vários solventes solúveis em água podem ser misturados para otimizar o resultado para uma aplicação particular. Por exemplo, uma mistura de polietileno glicol, propileno glicol, e glicerol formal pode ser misturada em várias relações para fornecer um solvente ótimo. Em algumas modalidades, misturar em quantidades aproxima-

damente iguais pode fornecer um solvente adequado.

Em outras modalidades, as formulações da invenção contendo um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico podem ser combinadas com a forma não salgada do ativo, a fim de fornecer
5 uma dose inicial maior do composto ativo.

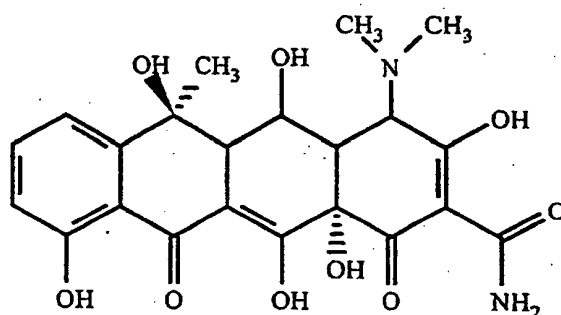
Sem desejar estarem ligadas a qualquer teoria particular, as composições injetáveis podem ser obtidas quando um sal é formado de um agente farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico, e combinado com um solvente orgânico parenteral. Acredita-se que quando esta formulação é injetada em um mamífero, o solvente pode difundir para longe do local de injeção quando os fluidos do corpo aquoso difundem em direção ao local, resultando na precipitação do composto farmacologicamente ativo no mamífero tratado. O precipitado pode tomar muitas formas, por exemplo, um sólido, cristais, uma massa gomosa, ou um gel. Existirá desse modo, uma
10 concentração do composto ativo que é liberada em uma quantidade farmacologicamente eficaz durante um período desejado de tempo. O precipitado pode atuar como um depósito de droga no mamífero resultando na liberação do composto durante um período de tempo. Os tempos de liberação podem ser obtidos em pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias,
15 pelo menos 6 dias, pelo menos 7 dias, ou qualquer número específico de dias até e incluindo pelo menos 15 dias, ou ainda por mais tempo, quando desejado. Por "depósito de droga" é entende-se uma concentração ou precipitação do composto farmacologicamente ativo, no corpo do mamífero tratado, que libera uma quantidade farmacologicamente eficaz do composto
20 ativo durante um tempo prolongado.

Foi mostrado que a extensão da cadeia do ácido graxo, as combinações particulares de ácidos graxos, o percentual de composto farmacologicamente ativo: sal de contra-íon lipofílico na formulação, e o solvente farmacologicamente aceitável selecionado, todos influenciam nos cinéticos de
30 liberação do composto farmacologicamente ativo. Desse modo, os cinéticos de liberação do composto farmacologicamente ativo podem ser convenientemente e facilmente manuseados manipulando-se essas e outras variáveis.

Foi também constatado que as formulações ficaram estáveis por ser esterilizadas por autoclave. A pessoa de versada na técnica perceberá que a presente invenção pode ser aplicada a muitos compostos farmacologicamente ativos que têm uma funcionalidade química e solubilidade apropriada. Desse modo, é considerado que a presente invenção possa ser aplicável a uma ampla variedade de compostos farmacologicamente ativos, tal como drogas, medicamentos, nutrientes, ou outros compostos desejáveis para administração a um mamífero.

A pessoa versada na técnica perceberá que algumas modificações aos métodos apresentados aqui podem ser desejáveis com base nas características particulares do composto farmacologicamente ativo envolvido. Os seguintes exemplos não limitantes apresentam ainda aplicações da presente invenção e são fornecidos com o objetivo de exemplo somente.

Exemplo 1: Oxitetraciclina



A oxitetraciclina tem um grupo de amina terciária, e o sal de cloridrato de oxitetraciclina é facilmente solúvel em água. Constatou-se que a adição de um mol dos ácidos graxos a um mol de oxitetraciclina cria um sal que tem uma solubilidade menor em água porém é mais solúvel do que a oxitetraciclina inicial em N-metilpirrolidona (NMP). Quando a água é adicionada à formulação de NMP, o sal precipita.

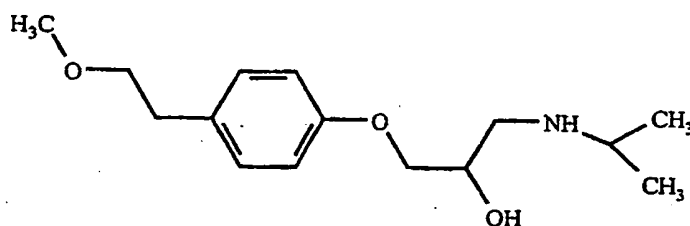
A taxa *in vitro* de liberação de oxitetraciclina pode ser determinada selando-se a formulação em uma bolsa de diálise (Pierce, Rockford, IL), colocando-a em um recipiente de solução salina, e medindo-se a quantidade de droga na solução salina como uma função de tempo. A formulação da presente invenção foi comparada com as formulações de

oxitetraciclina existentes. A Figura 1 mostra que a formulação de oxitetraciclina da presente invenção é liberada na solução salina em uma taxa substancialmente menor do que aquela da droga livre.

Uma composição de oxitetraciclina de acordo com a presente invenção foi preparada adicionando-se 0,464 grama de oxitetraciclina e 0,203 gramas de ácido láurico a 3 ml de NMP. A mistura foi agitada durante 60 minutos, resultando em uma solução clara. 1 ml desta solução foi selado em uma bolsa de diálise, e a bolsa foi suspensa em 150 ml da solução salina tamponada por fosfato, pH 7,4. As alíquotas foram removidas em vários intervalos e a concentração de oxitetraciclina foi determinada por espectrofotometria. Os resultados na Figura 1 mostram que a oxitetraciclina continuou a difundir para fora da bolsa durante mais do que 120 horas, ponto no qual somente cerca de 50% da oxitetraciclina presente foi liberada.

Exemplo 2: Metoprolol

O metoprolol é uma droga anti-hipertensiva, antianginal e antiarrítmica, da seguinte estrutura:

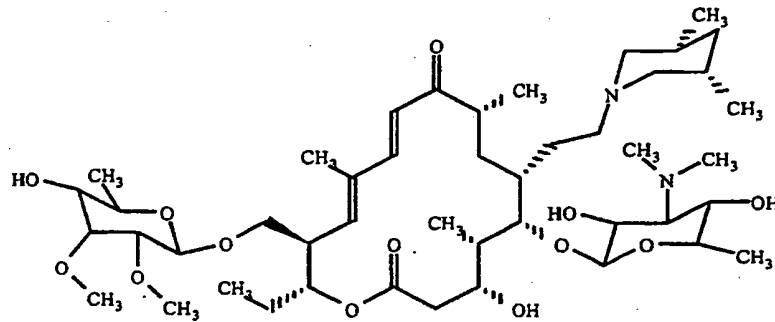


Seus sais de succinato e tartarato são comercialmente disponíveis sob vários nomes comerciais. Ambos esses sais, bem como a forma de base da droga, são altamente solúveis em água. A forma de base do metoprolol foi preparada a partir de sal de tartarato comercialmente disponível por procedimento padrão. Quando o grupo amina de metoprolol é neutralizado com ácido láurico, o sal resultante é fracamente solúvel em água, porém facilmente solúvel em solventes não aquosos farmacologicamente aceitáveis. Uma composição de metoprolol de acordo com a presente invenção foi preparada adicionando-se 0,3224 grama de base de metoprolol e 0,2661 grama de ácido láurico a 2,415 ml de NMP. A mistura foi agitada durante 30 minutos, resultando em uma solução clara. Um ml desta solução foi selado

em uma bolsa de diálise, e a bolsa foi suspensa em 150 ml de solução salina tamponada por fosfato, pH 7,4. As alíquotas foram removidas em vários intervalos e a concentração de metoprolol foi determinada por espectrofotometria. Os resultados da Figura 2 mostram que o metoprolol continuou a difundir para fora da bolsa durante mais do que 48 horas ao mesmo tempo em que a solução de controle da base de metoprolol (preparada dissolvendo-se 150 mg em 1,124 ml de NMP) é rapidamente difundida.

Exemplo 2A: Tilmicosina

A tilmicosina é um antibiótico na classe dos macrolídeos com a seguinte estrutura:



É eficaz contra uma faixa ampla de bactéria, e é empregada para o tratamento de doenças respiratórias em gados. A forma básica é moderadamente solúvel em soluções aquosas, ao mesmo tempo em que os sais de fosfato e cloreto são altamente solúveis. Em níveis elevados, a tilmicosina é cardiotóxica, e então não é intravenosamente administrada. Por razões de segurança, seu uso tem sido evitado quase completamente em espécies sensíveis tal como gatos, cabra, porcos, e cavalos.

Quando os dois grupos de amina de tilmicosina são neutralizados com quaisquer dos vários ácidos graxos (tal como, por exemplo, deca-nóico C_{10} , láurico C_{12} , mirístico C_{14} , palmítico C_{16} , esteárico C_{18} , oléico C_{18} , elaídico C_{18} , linoléico C_{18} , e erúxico C_{22}), o sal resultante é fracamente solúvel em água, porém facilmente solúvel em solventes não aquosos farmacologicamente aceitáveis. Quando a formulação do sal é selada em um casete de diálise e colocada em solução salina, o sal de tilmicosina precipita, e a tilmicosina é vagarosamente liberada da bolsa. A taxa de liberação é uma

função de cadeia longa do ácido graxo (Figura 3), o solvente (Figura 4) e a concentração de sal de ácido graxo de tilmicosina (Figura 5).

Exemplo 3- Sal de Tilmicosina *in Vitro*

10 gramas (0,0115 mol) de tilmicosina e 0,0253 mol de vários
5 ácidos carboxílicos (tal como, por exemplo, ácidos decanóico, láurico, linoléico, ou mirístico, em ensaios individuais) foram tomados em um frasco e feitos até um volume final de 100 ml com N-metil-pirrolidona e agitado durante 60 minutos para obter uma solução clara. As alíquotas de um ml dessas soluções foram seladas em bolsas de diálise, e as bolsas foram suspen-
10 sas em frascos contendo 150 ml de solução salina tamponada por fosfato, pH 7,4. O sal foi observado precipitar na bolsa durante cerca de 1 hora. As alíquotas da solução salina foram removidas em vários intervalos e a tilmicosina foi determinada por HPLC. Os resultados com sais de ácido decanóico (C-10) e ácido láurico (C-12) na Figura 3 mostram que a tilmicosina con-
15 tinuiu a difundir para fora da bolsa durante mais do que 120 horas. Os ácidos de extensão de cadeia mais longa causaram uma liberação mais lenta de tilmicosina. Micotil® (Eli Lilly, Indianápolis, IN), um sal de fosfato de tilmicosina, é facilmente solúvel e rapidamente difunde da bolsa.

Exemplo 4- Di(ácido decanóico) de Tilmicosina em vários Solventes

20 As soluções de sal de di(ácido decanóico) de tilmicosina foram preparadas em vários solventes miscíveis em água, combinando 10 gramas (0,0115 mólis) de tilmicosina e 0,0253 mólis de ácido decanóico em vários solventes para um volume final de 100 ml. As taxas de liberação *in vitro* fo-
ram medidas empregando o método de diálise do Exemplo 1. Os resultados
25 na Figura 4 mostram que a taxa de liberação varia com o solvente, porém que todos os solventes produziram uma taxa de liberação mais lenta do que aquela observada com sal de fosfato Micotil®, mostrado na Figura 3.

Exemplo 5 – Efeito da Concentração de Liberação da Tilmicosina

30 As soluções de sal de di(ácido decanóico) de tilmicosina foram preparadas combinando-se 30 gramas (0,0345 mol) ou 60 gramas (0,0690 mol) de tilmicosina com 2 equivalentes de ácido decanóico em NMP para um volume final de 100 ml. A taxa de liberação *in vitro* foi medida empre-

gando o método de diálise do Exemplo 1, e os dados da Figura 5 mostram que as concentrações iniciais mais elevadas resultaram em uma taxa de liberação mais lenta.

Exemplo 6 – Tolmicosina *in vivo*

5 As formulações de didecanoato, dilaurato, e dimiristato de tilmicosina foram formuladas em 100 mg/ml em N-metil pirrolidona e injetada subcutaneamente em gatos atrás do pescoço em uma dosagem de 45 ou 75 mg/kg de peso do corpo. Os dados anteriores indicam que uma dosagem de 25 mg/kg do sal de fosfato de tilmicosina é fatal para gatos. Os gatos mos-
10 traram hipotermia e letargia após injeção, indicativo da biodisponibilidade da droga. A toxicidade foi constatada ser substancialmente menor em formulações com comprimentos de cadeias de ácidos graxos maiores do que C₁₀, consistente com a liberação mais lenta da droga dessas formulações. Todos os gatos sobreviveram e comportaram-se normalmente 3 dias após a inje-
15 ção. Os resultados são sumarizados na Tabela 1 seguinte.

Tabela 1: Níveis de Sangue da Tilmicosina em Intervalos de Tempo Específico

20 100 mg/ml de uma formulação de um sal de tilmicosina com ácido decanóico, ácido láurico, ou ácido mirístico em N-metil pirrolidona foram injetados em 9 gatos adultos saudáveis nas dosagens indicadas. As concentrações resultantes em plasma e células sanguíneas para cada gato individual em 6 horas e 2 dias são mostradas na Tabela 1.

Nº de gato	Ácido graxo	Dosagem	Células sanguíneas 6 horas (µg/ml)	Plasma 6 horas (µg/ml)	Plasma 6 horas (µg/ml)	Células sanguíneas 2 dias (µg/ml)
1	C-12	45 mg/kg	5,8	11,3	0,9	0,5
2	C-12	75 mg/kg	5,5	18,0	1,5	1,5
3	C-12	75 mg/kg	2,5	9,9	0,9	1,0
4	C-14	45 mg	2,4	7,5	0,9	1,1
5	C-14	75 mg/kg	6,7	11,6	9,1	4,6
6	C-14	75 mg/kg	3,5	6,1	1,5	0,7
7	C-10	45 mg/kg	3,7	15,9		
8	C-10	75 MG/kg	4,2	18,4		
9	C-10	45 mg/kg	3,3	9,1		

Os sais de tilmicosina foram também estudados no tecido. Uma tilmicosina: sal de ácido graxo diláurico em 10% de propileno glicol em glicerol formal em 100 mg/ml foi administrado subcutaneamente em 10 mg/kg e a biodistribuição em gatos foi determinada.

Os métodos descritos aqui foram desenvolvidos para a determinação e a quantificação da tilmicosina em vários tecidos de animais e soro, particularmente soro e tecido do fígado, rim e pulmão do felino. A pessoa versada na técnica perceberá que muitas variações dos métodos descritos aqui são possíveis sem afastar-se da invenção.

As amostras de tecido do fígado, rim e pulmão foram coletadas 2, 3, 4, 7, 14 e 21 dias após injetar os animais com formulação de tilmicosina em 10 mg/kg de peso do corpo. Os resultados são apresentados nas Figuras 8, 9 & 10. Foi constatado que o rim é o tecido marcador em gatos ao mesmo tempo em que o fígado é o marcador em vacas e porcos. Os níveis no rim foram consistentemente mais elevados do que no fígado com Cmax (rim: 13,8 mcg/gm; Fígado: 7,3 mcg/gm) alcançados durante cerca de 48 horas em ambos tecidos. O Cmax para pulmão foi constatado ser 7,5

mcg/gm e foi observado durante cerca de 48 horas após injetar a dose. Os níveis detectáveis de tilmicosina persistiram no tecido até o dia 21 do estudo.

5 A eficiência da extração da droga de ~98% foi obtida em uma concentração de 1 mcg/gm de tecido. O limite da detecção para timlicosina em vários tecidos felinos foi determinado ser 0,032 mcg/gm. Para soro felino, a eficiência da extração da droga de 95% foi obtida em uma faixa de concentração de 0,15 a 6 mcg/ml após fortificação. O limite da detecção foi determinado ser 0,16 mcg/ml com o prolongamento da linearidade de 0,15 a 10 6 mcg/ml.

Preparação de Amostras de Tecido

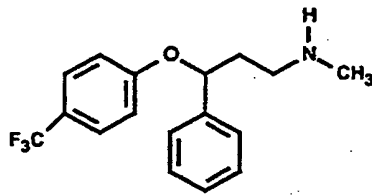
As amostras de tecido foram preparadas por moagem com tesouras ou um bisturi em uma toalha de papel. 10 ml de metanol foi adicionado à cada tubo e as amostras homogeneizadas separadamente durante 15 10 à 15 minutos. As amostras foram sonicadas no gelo durante um minuto e centrifugadas em 10.000 rpm durante 30 minutos em 4C. O extrato de metanol foi decantado em tubos de centrifuga frescos e as amostras de tecido suspensas novamente nos tubos com 10 ml de metanol e 5,0 mL de 100 mM de fosfato. Os tubos foram turbilhados e centrifugados em 10.000 rpm 20 durante 30 minutos em 4C. O extrato foi decantado em tubos de centrifuga frescos e centrifugado em 500 rpms durante 10 minutos em 4C. O extrato de metanol foi adicionado a 70 ml de água em um frasco e turbilhado no frasco para misturar.

Cada grupo de extrato foi carregado para um cartucho C₁₈ Sep-Pak Plus[®] (SPE) de extração de fase sólida (Waters, Milford, MA) empregando uma bomba hidrostática ou vários vácuos para extrair os grupos através dos cartuchos. Uma vez que a amostra tenha sido completamente carregada, cada cartucho SPE foi lavado com 10 mL de água, e em seguida com 10 mL de acetonitrila 25%/água em uma taxa de fluxo menor do que 5 30 ml/minuto. Os cartuchos SPE foram desconectados do aparelho e completamente secados sob vácuo elevado (26 em Hg) em uma jarra de dessecação a vácuo durante 10 minutos.

O análito foi eluído dos cartuchos SPE com 5% de ácido acético/metanol. Somente os primeiros 2,0 mL do eluído foram coletados. Os frascos volumétricos foram invertidos e misturados, e armazenados durante a noite em 4°C.

- 5 Os eluatos da amostra foram filtrados através de um filtro PVDF de 0,22 µm, e analisado por HPLC em uma coluna de fenila de SphereClone[®] de 5 µm (Phenomenex, Torrance, CA).

Exemplo 7- Fluoxetina:



- 10 A fluoxetina é um inibidor da recaptação de serotonina seletiva e é extensivamente empregada para tratar distúrbios fisiológicos tal como distúrbio obsessivo compulsivo em seres humanos. É mostrado que a fluoxetina é eficaz para tratar comportamento agressivo e ansiedade da separação em cachorros e comportamento de respingo de urina em gatos. A fluoxetina é formulada em 100 e 150 mg/ml como um sal de ácido láurico em
- 15 10% de propileno glicol em glicerol formal na relação de 1:1 de droga para ácido graxo. Os cinéticos de liberação *in vitro* foram estudados para ambas as formulações em 100 mg/mL de concentração empregando a técnica de diálise descrita no Exemplo 1 e os resultados apresentados na Figura 6. A base de fluoxetina em 10% de propileno glicol em glicerol formal em 100 mg/ml é
- 20 empregada como um controle na experiência. Ao mesmo tempo em que a formulação de base de fluoxetina é liberada durante cerca de 160 horas, a formulação de sal de ácido láurico de 1:1 (droga: LA) foi liberada durante 700 horas.

- 25 A formulação de sal de ácido graxo com a relação de fluoxetina para ácido láurico de 1:1,1 em 150 mg/ml da concentração foi injetada subcutaneamente em gatos em 20 e 30 mg/kg. Ao mesmo tempo dois gatos foram dosados em 1 mg/kg/dia oralmente durante 28 dias. As amostras de soro foram coletadas até o dia 42 e analisadas quanto à fluoxetina por

A terbinafina é um inibidor específico de epoxidase de esqualina, uma enzima importante na biossíntese de ergosterol fúngico. O grupo amina de terbinafina foi neutralizado com ácido linoléico em 10% de propileno glicol em glicerol formal, resultando em uma solução clara em 150 mg/ml. O sal resultante foi altamente insolúvel em água, e precipitado quando reforçado em água.

10 Ao mesmo tempo em que a invenção tem sido descrita e exemplificada em detalhes suficientes por aqueles versados nesta técnica para fazê-la e usá-la, várias alternativas, modificações, e melhoras devem ser aparentes sem afastar-se do espírito e escopo da invenção.

15 Alguém versado na técnica facilmente aprecia que a presente invenção é bem adaptada para realizar os objetivos e obter as finalidades e vantagens mencionadas, bem como aqueles inerentes aqui. As modificações aqui e outros usos ocorrerão por aqueles versados na técnica. Essas modificações são abrangidas no espírito da invenção e são definidas pelo escopo das reivindicações.

Será facilmente aparente por uma pessoa versada na técnica que modificações e substituições variantes possam ser feitas para a invenção divulgada aqui sem afastar-se do escopo e espírito da invenção.

20 Todas as patentes e publicações mencionadas no relatório descritivo são indicativas dos níveis daqueles versados na técnica à qual a invenção pertence.

25 A invenção ilustrativamente descrita aqui adequadamente pode ser praticada na ausência de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações que não seja especificadamente divulgado aqui. Os termos e expressões que foram empregados são usados como termos de descrição e não de limitação, e não há nenhuma intenção que no uso de tais termos e expressões de excluir qualquer equivalente das características mostradas e descritas ou porções destes, porém é reconhecido que várias modificações são possíveis no escopo da invenção reivindicada. Desse modo, deve ser
30 entendido que embora a presente invenção tenha sido especificadamente divulgada pelas modalidades preferidas e características opcionais, a modi-

ficação e variação dos conceitos aqui divulgados podem ser utilizadas por aqueles versados na técnica, e que tais modificações e variações são consideradas estarem no escopo desta invenção como definido pelas reivindicações anexas.

- 5 Além disso, onde as características ou aspectos da invenção estão descritos em termos de grupos Markush, aqueles versados na técnica reconhecerão que a invenção é também desse modo descrita em termos de qualquer membro individual ou subgrupo de membros do grupo Markush. Por exemplo, se X é descrito como selecionado a partir do grupo consistindo
- 10 em bromo, cloro, e iodo, as reivindicações para X sendo bromo e as reivindicações para X sendo bromo e cloro são totalmente descritas.

Outras modalidades são apresentadas nas seguintes reivindicações:

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

um sal compreendendo um composto farmacologicamente ativo básico e um ácido lipofílico, e um solvente orgânico farmacologicamente aceitável miscível em água combinados juntos para formar uma composição injetável,

em que

o ácido lipofílico é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido linoleico, ácido erúcido;

o composto farmacologicamente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo em oxitetraciclina, metoprolol, tilmicosina, fluoxetina, roxitromicina, terbinafina; e

o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo consistindo em polietileno glicol, álcool de tetraidrofurfurila, dimetilacetamida, éter dimetílico de isosorbida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, propilenoglicol e glicerol formal;

em que a razão molar de ácido lipofílico para composto farmacologicamente ativo é de pelo menos 1;

em que o sal é solúvel no solvente orgânico farmacologicamente aceitável;

em que pelo menos uma porção da composição forma um precipitado quando a composição é introduzida ou injetada em um ambiente aquoso; e

em que a composição libera o composto ativo por um tempo prolongado quando introduzida ou injetada no ambiente aquoso.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o ácido lipofílico é selecionado de um grupo consistindo dentre ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico e ácido linoleico.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o solvente farmacologicamente aceitável compreende 10%

de propileno glicol em glicerol formal.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é terbinafina e o solvente farmacologicamente aceitável compreende glicerol formal.

5 5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é oxitetraciclina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propilenoglicol e glicerol formal.

10 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é tilmicosina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propilenoglicol e glicerol formal.

15 7. Uso de um sal compreendendo um composto farmacologicamente ativo básico e um ácido lipofílico, combinados com um solvente orgânico farmacologicamente aceitável miscível em água, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição injetável para administração de um composto farmacologicamente ativo a um mamífero,

20 em que

o ácido lipofílico é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido linoleico, ácido erúxico;

25 o composto farmacologicamente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo em oxitetraciclina, metoprolol, tilmicosina, fluoxetina, roxitromicina e terbinafina; e

30 o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo consistindo em polietileno glicol, álcool de tetraidrofurfurila, dimetilacetamida, éter dimetílico de isosorbida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, propilenoglicol e glicerol formal;

em que a razão molar de ácido lipofílico para composto farmacologicamente ativo é de pelo menos 1;

em que o sal é solúvel no solvente orgânico farmacologicamente aceitável;

em que pelo menos uma porção da composição forma um precipitado quando a composição é introduzida ou injetada em um ambiente aquoso, e

em que a composição libera o composto ativo por um tempo prolongado quando injetada no mamífero.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o ácido lipofílico é selecionado de um grupo consistindo dentre ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico e ácido linoleico.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o solvente farmacologicamente aceitável compreende 10% de propileno glicol em glicerol formal.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é terbinafina e o solvente farmacologicamente aceitável compreende glicerol formal.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é oxitetraciclina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propileno glicol e glicerol formal.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é tilmicosina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propileno glicol e glicerol formal.

13. Uso de um sal compreendendo um composto farmacologicamente ativo básico e um ácido lipofílico, combinados com um solvente orgânico farmacologicamente aceitável miscível em água, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição injetável para estender o tempo de liberação de um composto farmacologicamente ativo administrado a um mamífero,

em que

o ácido lipofílico é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido linoleico, ácido erúcico;

5 o composto farmacologicamente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo em oxitetraciclina, metoprolol, tilmicosina, fluoxetina, roxitromicina e terbinafina; e

o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo consistindo em polietileno glicol, álcool de tetraidrofurfurila, 10 dimetilacetamida, éter dimetílico de isosorbida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, propilenoglicol e glicerol formal;

em que a razão molar de ácido lipofílico para composto farmacologicamente ativo é de pelo menos 1;

em que o sal é solúvel no solvente orgânico farmacologicamente 15 aceitável;

em que pelo menos uma porção da composição forma um precipitado quando a composição é introduzida ou injetada em um ambiente aquoso, e

em que a composição libera o composto ativo por um tempo pro- 20 longado quando injetada no mamífero, através disso, estendendo o tempo de liberação do composto farmacologicamente ativo.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o ácido lipofílico é selecionado de um grupo consistindo dentre ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico e ácido linoleico.

25 15. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o solvente farmacologicamente aceitável compreende 10% de propileno glicol em glicerol formal.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é terbinafina e o solvente 30 farmacologicamente aceitável compreende glicerol formal.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é oxitetraciclina, o contra-

ion lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propilenoglicol e glicerol formal.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo
5 fato de que o composto farmacologicamente ativo é tilmicosina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propilenoglicol e glicerol formal.

19. Método para preparar uma composição injetável para a ad-
10 ministração de um composto farmacologicamente ativo a um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) prover um sal compreendendo um composto farmacologicamente ativo básico e um ácido lipofílico,
em que

15 o ácido lipofílico é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido linoleico, ácido erúcido;

o composto farmacologicamente ativo é selecionado dentre o grupo consistindo em oxitetraciclina, metoprolol, tilmicosina, fluoxetina, roxitromicina e terbinafina; e

20 (b) prover um solvente orgânico farmacologicamente aceitável miscível em água; o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado dentre o grupo consistindo em polietileno glicol, álcool de tetraidrofurfurila, dimetilacetamida, éter dimetílico de isosorbida, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona, propilenoglicol e glicerol formal;

(c) combinar o sal e o solvente para formar uma composição injetável;

em que a razão molar de ácido lipofílico para composto farmacologicamente ativo é de pelo menos 1;

30 em que o sal é solúvel no solvente orgânico farmacologicamente aceitável;

em que pelo menos uma porção da composição forma um preci-

pitado quando a composição é introduzida ou injetada em um ambiente aquoso; e

em que a composição libera o composto ativo por um tempo prolongado quando introduzida ou injetada em um ambiente aquoso.

5 20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o ácido lipofílico é selecionado de um grupo consistindo dentre ácido decanóico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico e ácido linoleico.

 21. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado
10 pelo fato de que o solvente farmacologicamente aceitável compreende 10% de propileno glicol em glicerol formal.

 22. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é terbinafina e o solvente farmacologicamente aceitável compreende glicerol formal.

15 23. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é oxitetraciclina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propilenoglicol e glicerol formal.

20 24. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto farmacologicamente ativo é tilmicosina, o contra-íon lipofílico é um ácido láurico, e o solvente orgânico farmacologicamente aceitável é selecionado do grupo consistindo dentre polietilenoglicol, propilenoglicol e glicerol formal.

1/10

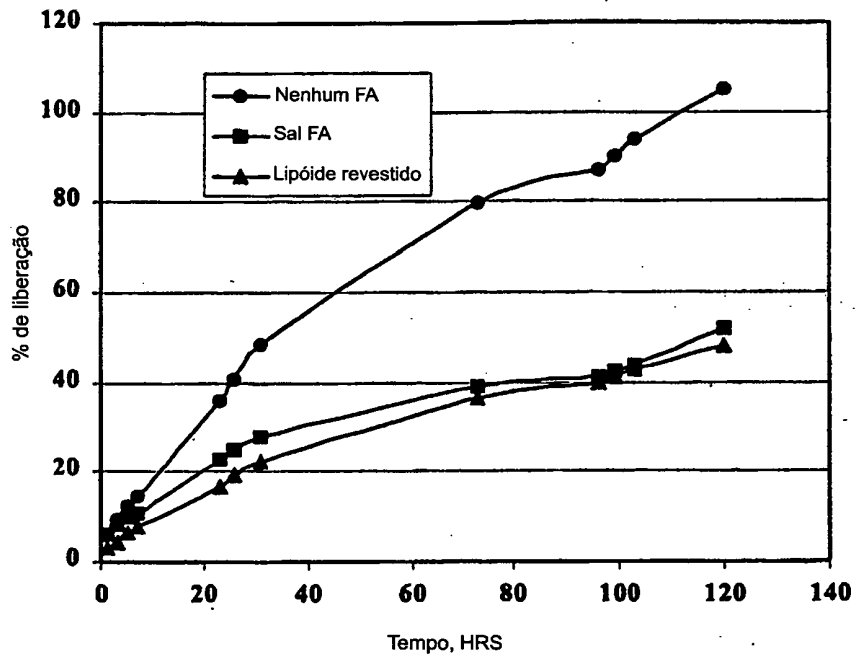


FIG. 1

2/10

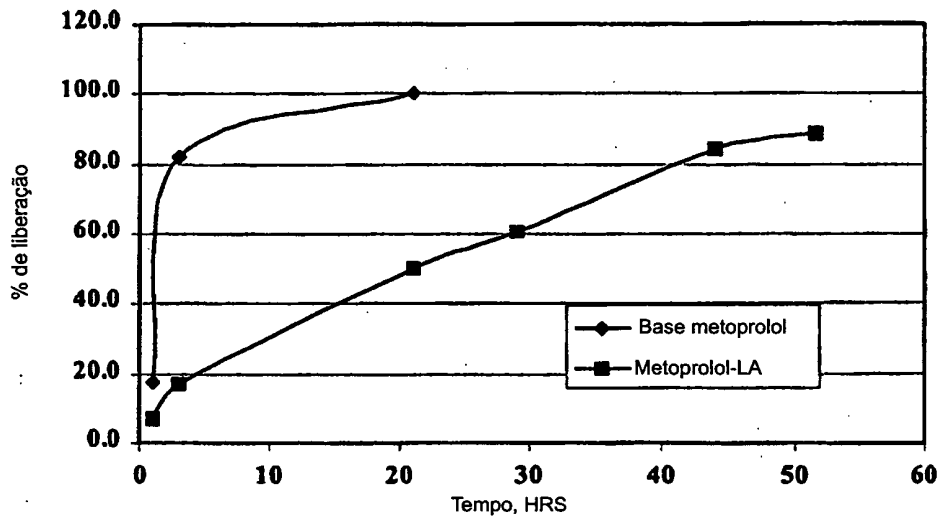


FIG. 2

3/10

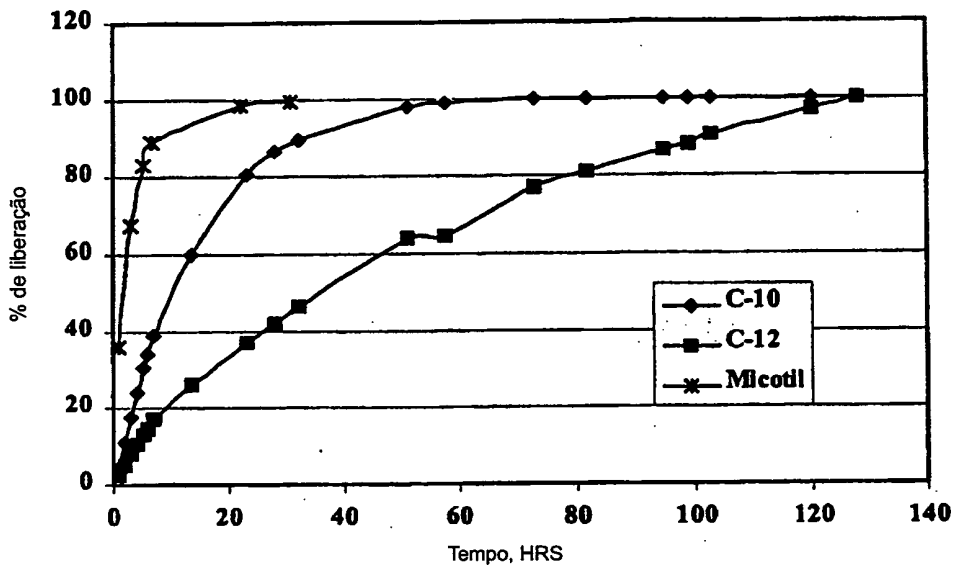


FIG. 3

4/10

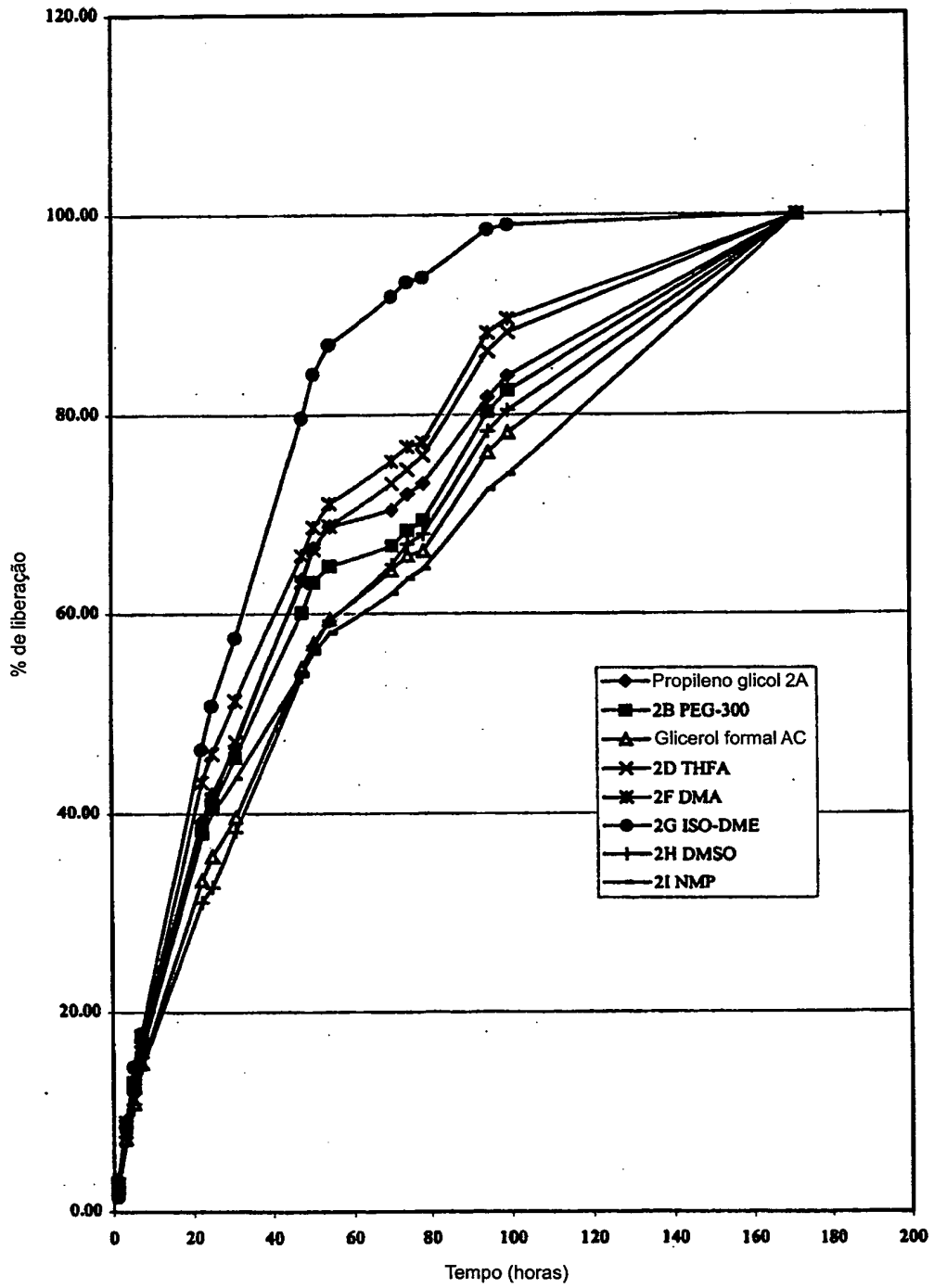


FIG. 4

5/10

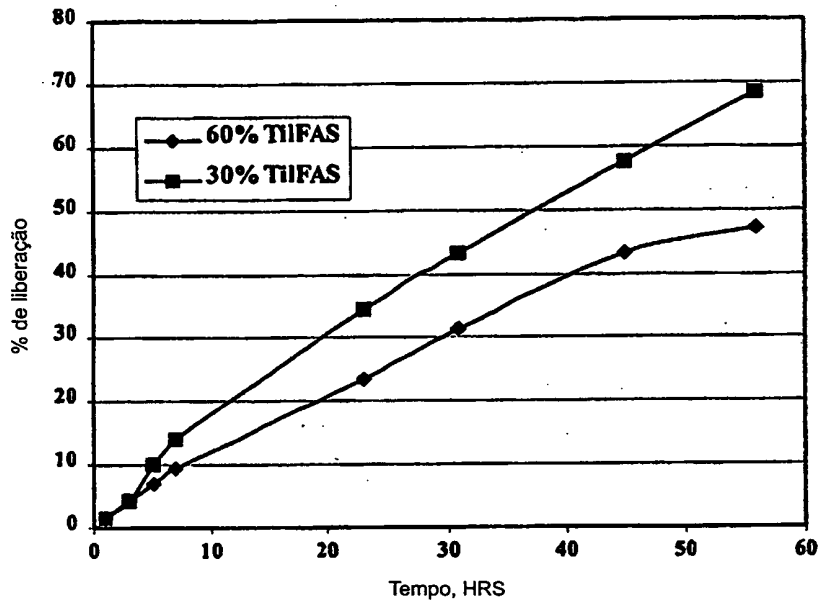


FIG. 5

6/10

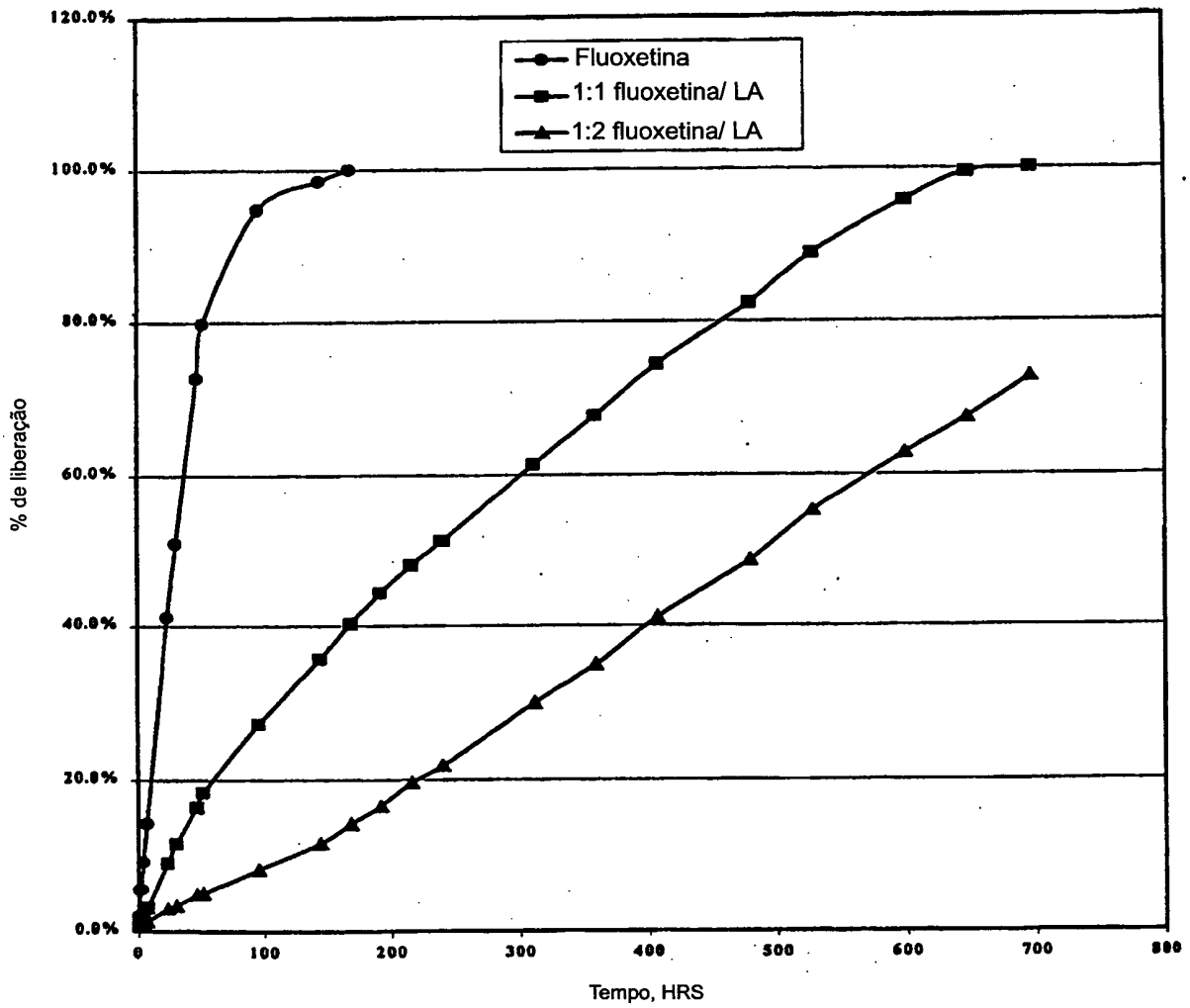


FIG. 6

7/10

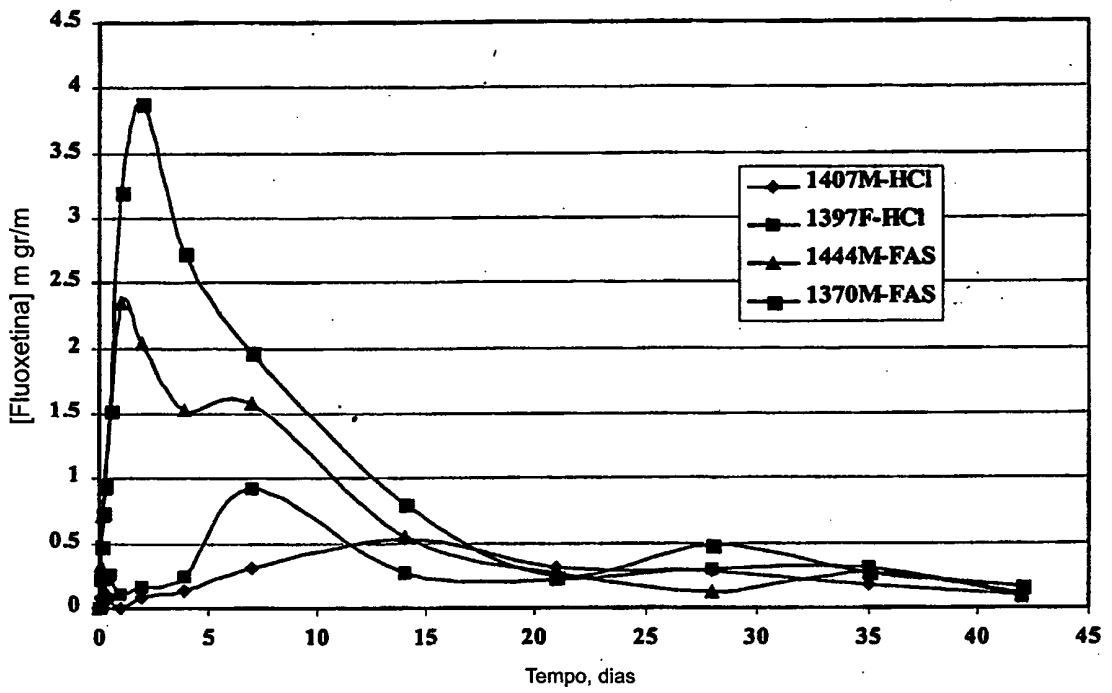


FIG. 7

8/10

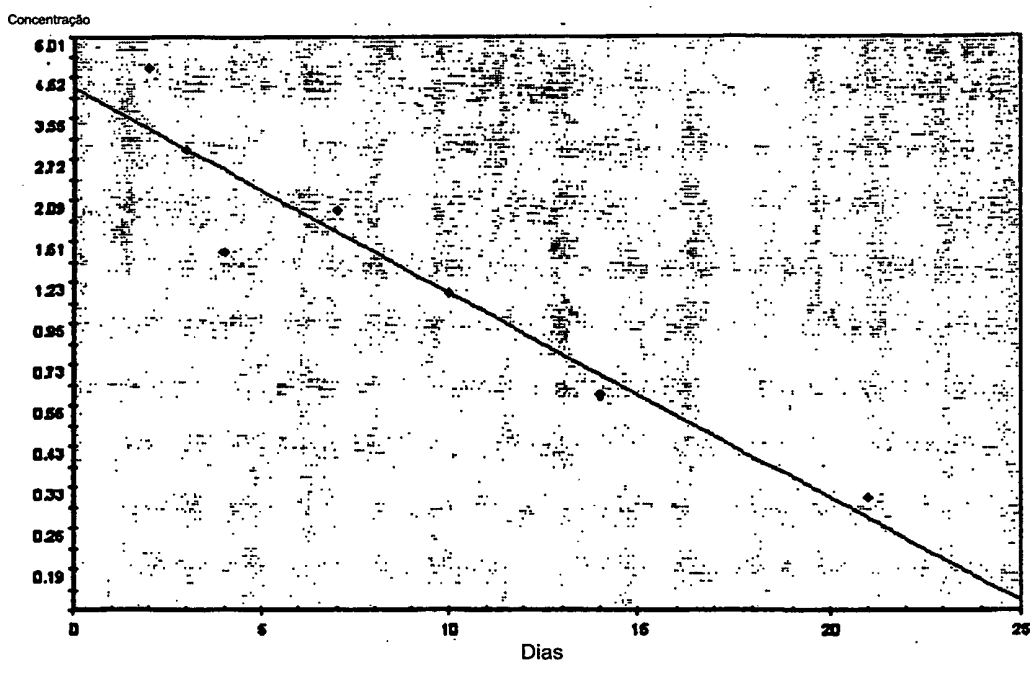


FIG. 8

9/10

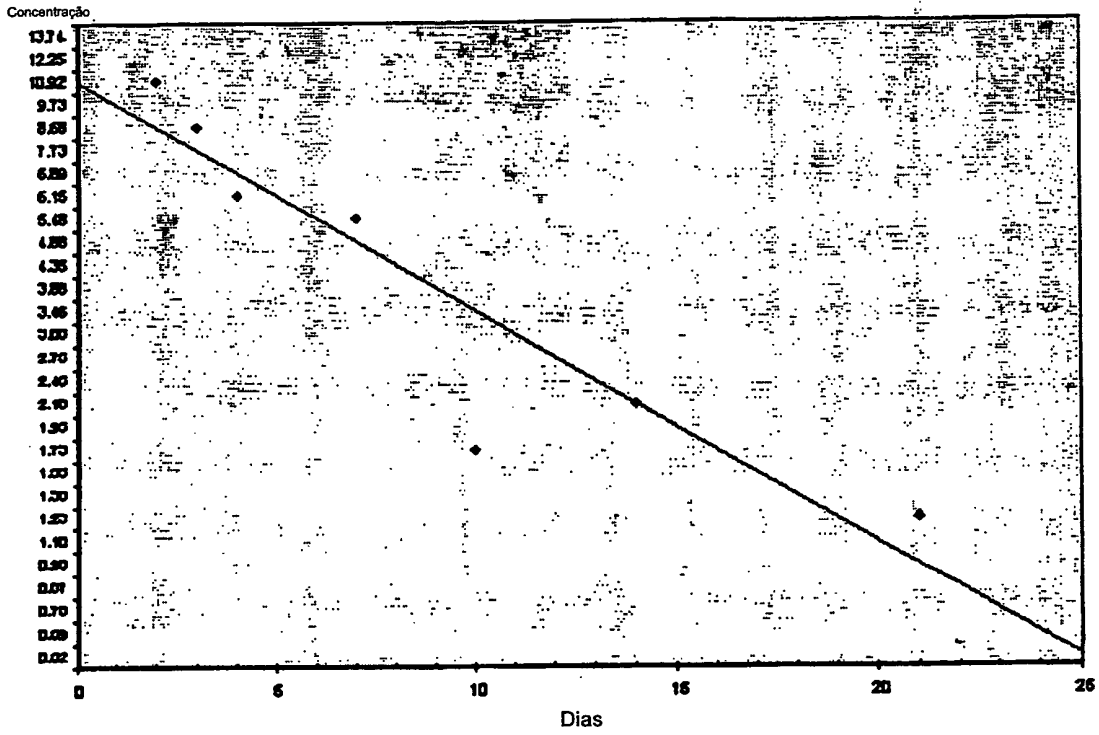


FIG. 9

10/10

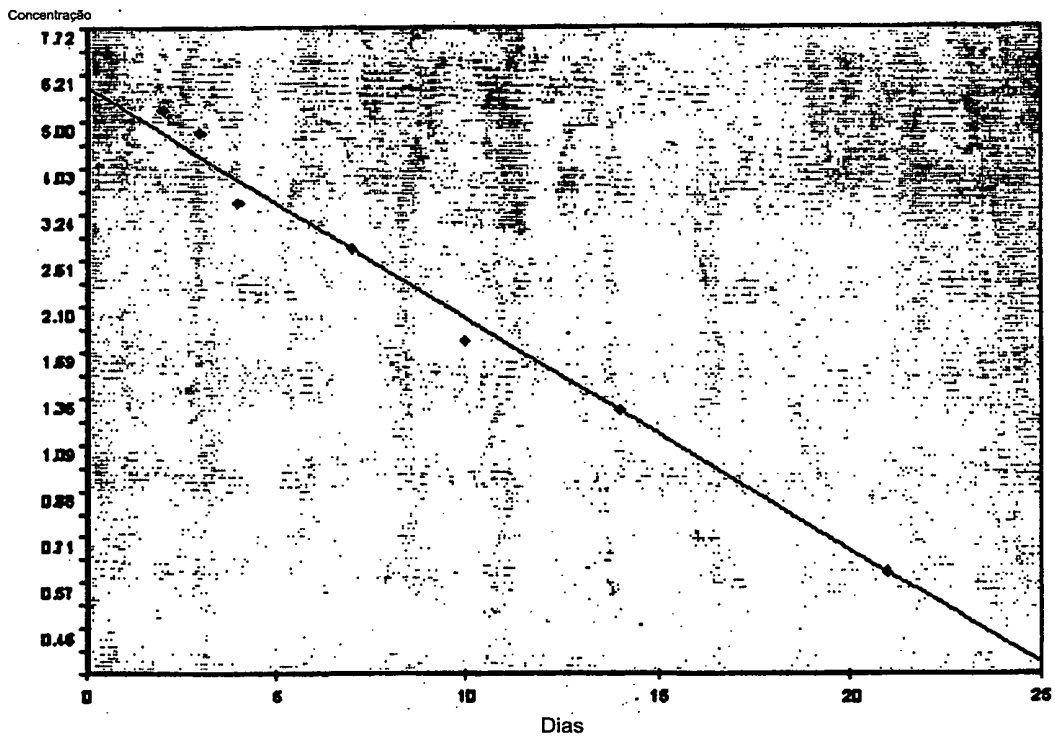


FIG. 10

92
—
A

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES INJETÁVEIS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTO FARMACOLOGICAMENTE ATIVO, USOS DO REFERIDO COMPOSTO E MÉTODO PARA SUAS PREPARAÇÕES**".

5 A presente invenção fornece composições e métodos para prolongar o tempo de liberação e reduzir a toxicidade do composto farmacologicamente ativo. Os compostos compreendem um sal do composto farmacologicamente ativo com um contra-íon lipofílico e um solvente farmacologicamente aceitável solúvel em água, combinados juntos para formar uma

10 composição injetável. O contra-íon lipofílico pode ser um ácido graxo C₈-C₂₂ não saturado ou saturado, e preferivelmente pode ser um ácido graxo C₁₀-C₁₈ não saturado ou saturado. Quando injetada em um mamífero, pelo menos uma porção da composição precipita e libera o composto ativo por um

15 tempo prolongado. Desse modo, a composição forma um depósito de droga de liberação lenta do composto ativo no mamífero. Portanto, a presente invenção permite que alguém forneça uma administração de dose controlada do composto ativo durante um período de até 15 dias ou mesmo durante um tempo mais prolongado. Muitos compostos podem ser administrados de

20 acordo com a presente invenção incluindo, porém não limitado à, tilmicosina, oxitetraciclina, metoprolol, fluoxetina, roxitromicina, e turbinafina.