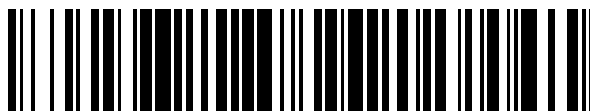


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 442**

51 Int. Cl.:
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05804165 .8**
96 Fecha de presentación: **03.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1811995**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Composición veterinaria transmucosa que comprende detomidina**

30 Prioridad:
05.11.2004 FI 20041425
05.11.2004 US 625129 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
ORION CORPORATION
ORIONINTIE 1
02200 ESPOO, FI

72 Inventor/es:
HUHTINEN, Mirja;
KOISTINEN, Piritta;
LEINO, Lasse;
RANTALA, Maria;
KAUKINEN, Helena y
AF URSIN, Kaija

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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

ES 2 388 442 T3

DESCRIPCIÓN

Composición veterinaria transmucosa que comprende detomidina

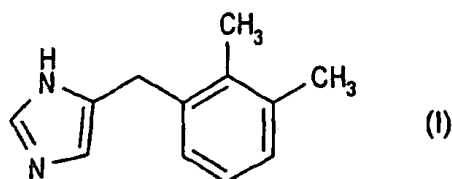
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que se administran a animales, particularmente para proporcionar un efecto de sedación, analgesia, restricción y ansiolítico en animales grandes tales como caballos y ganado.

10

Antecedentes de la invención

La detomidina que es 4-[(2,3-dimetilbencil)]imidazol de fórmula I



15

es un agente farmacéutico bien conocido usado actualmente como su sal de clorhidrato en uso veterinario. La disolución inyectable de detomidina (Domosedan®, Dormosedan®) se usa para sedación y analgesia de caballos y ganado durante diversos exámenes y tratamientos. La detomidina y su preparación se describen en las patentes estadounidenses 4.443.466 y 4.584.383.

20

La administración de clorhidrato de detomidina mediante inyección proporciona una sedación rápida y fiable en animales grandes, pero la forma farmacéutica ha de administrarse por un profesional experto en el cuidado de animales tal como un veterinario. Además, algunos animales grandes tienen "temor a las agujas" lo que puede hacer que la administración mediante inyección sea difícil. Por tanto, se han intentado otros medios para administrar detomidina.

25

Se ha descrito la administración transmucosa mediante "rociado" de disolución inyectable de detomidina por vía sublingual (Malone, J. H. y Clarke K. W., J. Vet. Anaest., 20, diciembre de 1993, 73-77). Se logró la sedación útil a la dosis de 40 µg/kg mediante este método, pero la velocidad a la que se desarrolló la sedación (45 minutos para los efectos máximos) fue sustancialmente más lenta que tras la inyección intramuscular.

30

En otro estudio, se administró la disolución inyectable de detomidina desde una jeringuilla de plástico en la cavidad bucal u oral del caballo como tal o mezclada con diferentes medios alimenticios tales como compota de manzana y mezcla de goma o melazas (Ramsay, E. C. *et al*, Veterinary Anaesthesia an Analgesia, 2002, 29, 219-222). La dosis de 60 mg/kg fue necesaria para producir un nivel de sedación adecuado, que produjo una profunda inclinación de la cabeza en caballos en aproximadamente 45 minutos.

35

Finalmente, se han descrito parches adhesivos transmucosos para uso veterinario en la publicación de patente internacional WO 00/19987 mencionándose la detomidina como uno de los agentes activos adecuados. Sin embargo, el presente solicitante ha encontrado que tales formas farmacéuticas de parche transmucoso de detomidina provoca una irritación local inaceptable sustancial si se aplica a la mucosa oral de animales grandes tales como caballos. Esta irritación está provocada lo más probablemente por el propio agente activo detomidina y por tanto se encontró que es un obstáculo principal para la administración terapéutica de detomidina a través de formulaciones de parche transmucoso.

40

Por tanto, aún existe una necesidad de productos mejorados para la administración de detomidina en animales grandes tales como caballos y ganado, proporcionando tales productos un rápido comienzo de acción, una fácil administración y un bajo potencial de irritación.

50 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma semisólida adaptada para la administración transmucosa para proporcionar el efecto de sedación, analgesia, restricción y ansiolítico en animales, que comprende detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo.

55

Se ha encontrado de manera inesperada que la composición de la invención, cuando se aplica en la mucosa oral de animales grandes tales como caballos, puede proporcionar un rápido comienzo de acción comparable a la inyección intramuscular mientras que tiene un bajo potencial de irritación en la mucosa oral incluso tras la dosificación repetida. La composición también proporciona una duración de acción más prolongada que las inyecciones

intravenosas o intramusculares. Por tanto, la presente invención proporciona una mejora significativa con respecto a los métodos existentes de administración de detomidina a animales grandes tales como caballo y ganado.

5 Por tanto, según una realización de la invención, la presente invención proporciona una composición veterinaria farmacéutica en forma de un gel transmucoso que comprende, en peso de la composición, el 0,1 - 5% (p/p) de detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; el 0,3 - 40% (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 15% (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50% (p/p) de un codisolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80% (p/p) de agua.

10 Según otra realización de la invención, la presente invención proporciona un kit veterinario que comprende la composición definida anteriormente, un envase para contener dicha composición e instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa, particularmente la mucosa oral, de un animal.

15 Según todavía otra realización de la invención, la presente invención proporciona la composición definida anteriormente para su uso en la administración en la mucosa, particularmente la mucosa oral, de un animal.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se refiere a una composición veterinaria farmacéutica en la forma semisólida adaptada para la administración transmucosa, que comprende detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo. El término "semisólido" significa en el presente documento el estado mecano-físico que bajo tensión moderada. Preferiblemente, la composición es fácilmente inyectable, lo que significa que puede dispensarse fácilmente desde un tubo convencional del tipo bien conocido para formulaciones tópicas o desde jeringuilla sin aguja. La composición semisólida debe ser lo suficientemente viscosa como para poder permanecer en la boca del animal, sin embargo la viscosidad no debe ser tan alta que pueda tragarse la composición. Preferiblemente, el material semisólido debe tener una viscosidad de entre desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 200.000 mPas, preferiblemente desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 100.000 mPas, más preferiblemente desde aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 50.000 mPas, por ejemplo desde aproximadamente 8.000 hasta aproximadamente 30.000 mPas.

30 La composición semisólida de la presente invención tiene una consistencia extensible tras la administración. Por tanto, la presente composición difiere de intentos anteriores en que no está en forma de un parche, matriz, película u oblea, formas farmacéuticas que tienen un inconveniente de posible irritación.

35 La composición de la invención puede aplicarse en cualquier mucosa adecuada de un animal incluyendo mucosa oral, nasal, vaginal y rectal. En particular, la composición de la invención se aplica en la mucosa oral de un animal, por ejemplo mucosa bucal, lingual, sublingual o gingival. Preferiblemente, se aplica por vía sublingual desde donde se adsorbe la detomidina a través de las membranas mucosas de la cavidad oral en la circulación e induce el efecto farmacológico deseado. La vía transmucosa, por ejemplo sublingual, elimina el dolor provocado por la penetración de la aguja en la piel y es una vía particularmente viable cuando por algún motivo no puede inyectarse al animal, por ejemplo un caballo (pacientes con temor a las agujas). La composición de la invención se aplica de manera adecuada por vía sublingual en un volumen pequeño usando un aplicador adecuado tal como una jeringuilla. La composición permanece en su sitio de aplicación y no se traga fácilmente. Es especialmente útil para proporcionar un efecto de restricción, sedación, analgesia y/o ansiolítico en animales grandes, particularmente en caballos, ponis y ganado, durante diversos exámenes, tratamientos y transportes. La administración de la dosificación semisólida es fácil y puede realizarse por el dueño o cuidador del animal que no es experto en la administración de fármacos parenterales. El comienzo del efecto, por ejemplo sedación, es rápido, y generalmente empieza en el caballo en el plazo de 30 minutos, preferiblemente en el plazo de 25 minutos, más preferiblemente en el plazo de 20 minutos, desde el momento de aplicación. La duración del efecto sedante es preferiblemente de desde aproximadamente 180 hasta aproximadamente 300 minutos.

55 La cantidad de detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición se selecciona de tal manera que se proporcione el efecto farmacológico deseado. La cantidad real del fármaco administrado puede depender de numerosos factores, tales como la especie, edad y peso del sujeto que va a tratarse, la duración de uso deseada y el efecto que va a lograrse. Debe observarse que la presente invención pretende abarcar todos los posibles usos de la presente composición que se derivan de la actividad de detomidina como agonista de los receptores alfa-2-adrenérgicos, por ejemplo su uso como sedante, ansiolítico o analgésico. Normalmente, la detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente sal de clorhidrato, se administra a un sujeto en dosis que oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 200 µg/kg, más normalmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 µg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 µg/kg.

65 La concentración de detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% (p/p), preferiblemente desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2% (p/p), de manera adecuada desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 1% (p/p), en peso de la composición.

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de detomidina mediante métodos conocidos. Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido formadas, por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico y ácido oxálico. El clorhidrato de detomidina es la sal preferida.

La composición semisólida de la invención está en forma de un gel.

Pueden prepararse formas farmacéuticas semisólidas de la invención mediante métodos bien conocidos en la técnica. Pueden prepararse combinando el principio activo con portadores y diluyentes farmacéuticos convencionales usados comúnmente en formulaciones semisólidas.

Gel, tal como se hace referencia en el presente documento, es un sistema semisólido monofásico que consiste en macromoléculas orgánicas (agente gelificante) distribuidas uniformemente por la totalidad de un líquido de tal manera que no existan límites evidentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Se ha encontrado que una composición transmucosa veterinaria en forma de un gel es particularmente adecuada.

La estructura de gel puede obtenerse usando un agente gelificante adecuado. La cantidad de agente gelificante se selecciona de tal manera que el gel resultante tenga las propiedades reológicas deseadas. El gel según la invención es preferiblemente un gel acuoso (hidrogel), en el que el disolvente líquido comprende agua. Sin embargo, la formulación de gel acuoso también puede comprender codisolventes miscibles en agua adecuados. El principio activo se disuelve o se dispersa uniformemente en la composición de gel.

La formulación de gel transmucoso según la invención comprende detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente gelificante, un potenciador de la penetración transmucosa, codisolvente orgánico miscible en agua y agua.

El agente gelificante puede ser cualquier polímero formador de gel hidrófilo adecuado. Preferiblemente, el agente gelificante se selecciona de derivados de celulosa, poli(ácidos acrílicos) y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno. Los derivados de celulosa y poli(ácidos acrílicos) son agentes gelificantes particularmente preferidos.

Los derivados de celulosa adecuados para su uso como agentes gelificantes incluyen éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietil-metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-etilcelulosa, hidroxicelulosa y similares. Los éteres de celulosa preferidos incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

Los poli(ácidos acrílicos) adecuados para su uso como agentes gelificantes incluyen carbómeros (también denominados polímeros de carboxivinilo). Los carbómeros son polímeros reticulados de polialquénil-poliéter de ácidos acrílicos, normalmente polímeros reticulados de polialil-pentaeritritol o polialil-sacarosa de ácido acrílico. Están disponibles por ejemplo con el nombre comercial Carbopol en diversas calidades. Las dispersiones acuosas de carbómero son ácidas debido a los grupos carboxilo libre del polímero de carbómero. La neutralización de las dispersiones acuosas de polímeros de carbómero provoca un espesamiento espontáneo a través de la formación de sales solubles en agua de resinas poliméricas.

El gel debe ser lo suficientemente viscoso como para poder permanecer en la boca del animal, sin embargo la viscosidad no debe ser tan alta que el animal pueda tragarse el gel.

Los agentes gelificantes se usan generalmente en una cantidad adecuada para proporcionar un gel con una viscosidad de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 200.000 mPas, preferiblemente desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 100.000 mPas, más preferiblemente desde aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 50.000 mPas, por ejemplo desde aproximadamente 8.000 hasta aproximadamente 30.000 mPas, medida en un viscosímetro digital Brookfield DV-II, LV-4 (husillo cilíndrico), factor de husillo 64, 12 rpm, 25°C.

Tal viscosidad adecuada puede obtenerse ajustando la cantidad de agente gelificante y/o ajustando el pH de la composición. Esto es especialmente relevante cuando el agente gelificante es un poli(ácido acrílico) tal como carbómero ya que su viscosidad depende del pH de la composición.

La cantidad del agente gelificante depende de la naturaleza del agente gelificante y la viscosidad deseada. Se prefiere que el gel tenga una consistencia extensible que permite una fácil administración sublingual de un volumen pequeño del gel desde una jeringuilla o similar. Preferiblemente, la composición de gel de la invención está libre de componentes bioadhesivos, tales como elastómeros o similares. Además, la composición de gel de la invención no es preferiblemente una composición de gel de tipo formador de película.

La cantidad del agente gelificante en la composición de la invención es de desde el 0,3 hasta el 40% (p/p), en peso de la composición. En el caso en el que el agente gelificante es un derivado de celulosa, la cantidad del agente gelificante es normalmente de desde el 0,5 hasta el 40% (p/p), más preferiblemente desde el 1 hasta el 30% (p/p), en peso de la composición. En el caso en el que el agente gelificante es un poli(ácido acrílico) tal como carbómero, la cantidad del agente gelificante es normalmente de desde el 0,3 hasta el 5,0% (p/p), más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 3,0% (p/p), en peso de la composición.

En el caso en el que el agente gelificante es hidroxipropilcelulosa, se usa de manera adecuada en una cantidad que oscila entre el 5 y el 40% (p/p), preferiblemente entre el 10 y el 25% (p/p), en peso de la composición.

El pH de la composición está de manera adecuada dentro del intervalo de desde 4 hasta 8, preferiblemente desde 5 hasta 7, más preferiblemente desde 5,5 hasta 6,5, particularmente entre 5,8 y 6,2. El pH puede ajustarse con un compuesto básico adecuado, tal como hidróxido de sodio, amina grasa o una amina terciaria, o con un compuesto ácido, tal como ácido clorhídrico. Un agente gelificante es normalmente un material ligeramente ácido.

Los potenciadores de la penetración transmucosa son agentes que pueden aumentar la velocidad a la que el fármaco penetra a través de las membranas mucosas y entra en el torrente sanguíneo. Los potenciadores de la penetración transmucosa adecuados incluyen por ejemplo tensioactivos, por ejemplo tensioactivos aniónicos tales como sales de ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, por ejemplo laurilsulfato de sodio y otras sales de sulfato de ácidos grasos, tensioactivos catiónicos tales como alquilaminas de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo oleilamina, y tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos y poloxámeros; alcoholes monohidroxilados alifáticos de 8 a 22 átomos de carbono tales como decanol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol palmítico, alcohol linoléico y alcohol oleílico; ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono tales como ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido láurico y ácido cáprico y sus ésteres tales como caprilato de etilo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, palmitato de hexametileno, monolaurato de glicerilo, monolaurato de polipropilenglicol y monolaurato de polietilenglicol; monoetil éter de dietilenglicol (Transcutol); mentol y otros aceites esenciales; ácido salicílico y sus derivados; alquilmetilsulfóxidos tales como decilmetilsulfóxido y dimetilsulfóxido (DMSO); azacicloalcan-2-onas 1-sustituidas tales como 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona vendida con la marca comercial AZONE; amidas tales como octilamida, oleicamida, hexametilen-lauramida, dietanolamida láurica, 3-lauramida de polietilenglicol, N,N-dietil-m-toluamida y crotamitón; y cualquier otro compuesto compatible con detomidina y que tiene actividad de potenciación de la permeación transmucosa. Puede(n) usarse uno o varios de los potenciadores de la penetración transmucosa anteriores. La cantidad del potenciador de la penetración transmucosa en la composición es de desde el 0,2 hasta el 15% (p/p), más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 10% (p/p) en peso de la composición, dependiendo del potenciador de la permeación transmucosa usado.

Los potenciadores de la penetración transmucosa preferidos son ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, particularmente miristato de isopropilo; sales de sulfato de ácidos grasos de 5 a 30 carbonos, particularmente laurilsulfato de sodio; y DMSO. Se prefiere particularmente laurilsulfato de sodio.

En el caso de que el potenciador de la penetración transmucosa sea laurilsulfato de sodio, se usa en una cantidad que oscila entre el 0,1 y el 5% (p/p), preferiblemente entre el 0,2 y el 3% (p/p), de manera adecuada entre el 0,5 y el 2% (p/p), en peso de la composición.

Los codisolventes orgánicos miscibles en agua adecuados para su uso en las composiciones de gel de la presente invención incluyen polialcoholes o glicoles tales como propilenglicol, butilenglicol, etilenglicol, preferiblemente propilenglicol o alcanos C_2 - C_4 tales como etanol, isopropanol, n-propanol o butanol; o combinaciones de los mismos. Se prefieren los codisolventes orgánicos no volátiles, particularmente propilenglicol. La cantidad del codisolvente orgánico miscible en agua en la composición es de desde el 5 hasta el 50% (p/p), preferiblemente desde el 10 hasta el 45% (p/p), más preferiblemente desde el 15 hasta el 40% (p/p), por ejemplo desde el 20 hasta el 35% (p/p), en peso de la composición.

La cantidad de agua en la composición de gel es generalmente de desde el 30 hasta aproximadamente el 80% (p/p), más preferiblemente desde el 30 hasta el 75% (p/p), por ejemplo desde el 40 hasta el 70% (p/p), en peso de la composición.

La formulación de gel transmucoso de la invención comprende, en peso de la composición, el 0,1- 5% (p/p) de detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; el 0,3 - 40% (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 15% (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa, el 5 - 50% (p/p) de un codisolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80% (p/p) de agua.

La composición de gel de la invención también puede incluir opcionalmente otros excipientes usados comúnmente en la técnica, por ejemplo, conservantes y/o antioxidantes tales como alcohol bencílico, metil y propilparabenos, butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol; edulcorantes; agentes colorantes; agentes aromatizantes; tampones; agentes de ajuste del pH; y solubilizantes tales como glicerol y similares.

La composición de la invención se administra preferiblemente a un sujeto animal por vía sublingual desde una jeringuilla precargada en un volumen que oscila entre 1 y 10 ml, más preferiblemente entre 2 y 5 ml, por ejemplo 3 ml.

5 La composición de la invención comprende preferiblemente un agente colorante. Por ejemplo, un gel coloreado puede distinguirse fácilmente de la saliva tras la administración. Si el producto en gel se expulsa por la boca del animal, el dueño podrá observar la pérdida aproximada de gel. El dueño también observará fácilmente cualquier dosificación accidental en caso de que el producto entre en contacto con su piel.

10 Preferiblemente, la composición de la invención consiste esencialmente en componentes no alimenticios. El término "componentes no alimenticios" significa en el presente documento componentes que no se usan convencionalmente como sustancia alimenticia o nutriente para seres humanos o animales.

15 La composición puede proporcionarse en forma de un kit veterinario que comprende la composición de la invención, un envase para contener dicha composición e instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa oral de un animal. Preferiblemente, dicho envase es un aplicador, por ejemplo una jeringuilla que puede dosificar volúmenes fijados de la composición de la invención. La jeringuilla se prepara preferiblemente a partir de material polimérico, tal como HDPE. De manera adecuada, el volumen de la jeringuilla oscila entre aproximadamente 1 y 20 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 2 y 10 ml. Por ejemplo, la composición de la invención puede
20 envasarse en jeringuillas de HDPE de 4 ml, 5 ml o 10 ml.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

25 Ejemplo 1.

Componente	% (p/p)
Detomidina HCl	1,0
Hidroxipropilcelulosa	20
Propilenglicol	30
DMSO	5
Hidróxido de sodio (1 M)	1,1
Agua	42,9
pH	5,8-6,2

30 Se preparó la formulación de gel del ejemplo 1 disolviendo el principio activo en agua. A esta mezcla se le añadieron propilenglicol, dimetilsulfóxido e hidróxido de sodio con agitación. Finalmente, se añadió hidroxipropilcelulosa y se homogeneizó la formulación mediante agitación.

Ejemplo 2.

Componente	% (p/p)
Detomidina HCl	0,75
Hidroxipropilcelulosa	2,2
Propilenglicol	30
Laurilsulfato de sodio	1
Hidróxido de sodio (1 M)	c.s.
Agua	Hasta 100
pH	5,8-6,2

35 Se preparó la formulación de gel del ejemplo 2 disolviendo el principio activo en agua. A esta mezcla se le añadieron propilenglicol y laurilsulfato de sodio con agitación. Finalmente, se añadió hidroxietilcelulosa y se homogeneizó la formulación mediante agitación tras ajustar el pH mediante adición de hidróxido de sodio.

40 Ejemplo 3.

Componente	% (p/p)
Detomidina HCl	T
Carbopol	1,0
Propilenglicol	30
Miristato de isopropilo	1
Hidróxido de sodio (1 M)	c.s.
Agua	Hasta 100
pH	5,8-6,2

- 5 Se preparó la formulación de gel del ejemplo 3 disolviendo el principio activo en agua. A esta mezcla se le añadió propilenglicol con agitación. En primer lugar se mezclaron Carbopol y miristato de isopropilo en un mano de mortero y mortero y entonces se añadió lentamente en la disolución con agitación. Finalmente, se homogeneizó la formulación mediante agitación tras ajustar el pH mediante adición de hidróxido de sodio.

Ejemplo 4.

Componente	% (p/p)
Detomidina HCl	0,72
Hidroxipropilcelulosa	15
Propilenglicol	30
Laurilsulfato de sodio	1
Metilparabeno de sodio	0,1
Propilparabeno de sodio	0,1
Azul FD&C n.º 1	0,003
Hidróxido de sodio (5%)/HCl (8,5%)	c.s.
Agua	53,075
pH	6,0

- 10 Se preparó la formulación de gel del ejemplo 4 añadiendo propilenglicol, parabenos, laurilsulfato de sodio y agua en un recipiente. Se agitó la mezcla hasta que fue miscible y homogénea. Se añadieron el principio activo y el agente colorante con agitación. Se calentó la mezcla hasta 50°C. Se añadió lentamente hidroxipropilcelulosa con agitación. Se enfrió el gel hasta temperatura ambiente con agitación suave y se ajustó el pH de la composición a 6,0 mediante adición gota a gota de disolución de HCl. Se obtuvo un gel azul transparente tras permanecer en reposo. Se envasó
- 15 el gel en jeringuillas de HDPE de 5 ml.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición veterinaria farmacéutica en forma de un gel transmucoso que comprende, en peso de la composición, el 0,1 - 5% (p/p) de detomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; el 0,3 - 40% (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 15% (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50% (p/p) de un codisolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80% (p/p) de agua.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el codisolvente orgánico miscible en agua es un glicol o alcohol C₂-C₄.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el codisolvente orgánico miscible en agua es propilenglicol.
- 15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la cantidad de propilenglicol es de desde el 10 hasta el 45% (p/p) en peso de la composición.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la cantidad de propilenglicol es de desde el 15 hasta el 40% (p/p), en peso de la composición.
- 20 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente gelificante se selecciona de derivados de celulosa, poli(ácidos acrílicos) y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno.
- 25 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente gelificante es hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que la cantidad del agente gelificante es de desde el 0,5 hasta el 40% en peso de la composición.
- 30 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la cantidad del agente gelificante es de desde el 1 hasta el 30% (p/p), en peso de la composición.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente gelificante es un carbómero.
- 35 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la cantidad del carbómero es de desde el 0,3 hasta el 5,0% (p/p) en peso de la composición.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la cantidad del carbómero es de desde el 0,5 hasta el 3,0% (p/p), en peso de la composición.
- 40 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el potenciador de la penetración transmucosa es un ácido graso de 5 a 30 átomos de carbono, una sal de sulfato de un ácido graso de 5 a 30 átomos de carbono o DMSO.
- 45 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la cantidad del potenciador de la penetración transmucosa es de desde el 0,5 hasta el 10% (p/p) en peso de la composición.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13 ó 14, en la que el potenciador de la penetración transmucosa es laurilsulfato de sodio.
- 50 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que tiene un valor de pH de desde 5 hasta 7.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, que tiene un valor de pH de desde 5,5 hasta 6,5.
- 55 18. Kit veterinario que comprende una composición según la reivindicación 1, un envase para contener dicha composición e instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa de un animal.
19. Kit según la reivindicación 18, en el que el envase está en forma de una jeringuilla.
- 60 20. Composición según la reivindicación 1, para su uso en la administración en la mucosa de un animal.
21. Composición según la reivindicación 20, en la que dicha mucosa es mucosa oral.
22. Composición según la reivindicación 20 ó 21, para su uso para proporcionar un efecto de sedación, analgesia, restricción o ansiolítico en un caballo, poni o ganado.
- 65 23. Composición según la reivindicación 20, en la que la composición se administra a un sujeto animal por vía

sublingual desde una jeringuilla precargada en un volumen que oscila entre 1 y 10 ml.