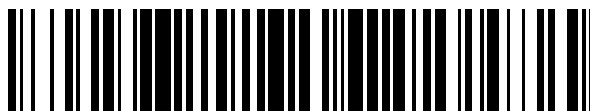


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 490 595**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)
A01N 25/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006 E 06735301 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1848270**

54 Título: **Administración transmucosal de composiciones de fármacos para tratar y prevenir trastornos en animales**

30 Prioridad:

17.02.2005 US 653964 P 16.03.2005 US 661920 P
23.03.2005 US 664181 P 23.03.2005 US 664183 P
25.03.2005 US 664938 P 25.03.2005 US 664939 P
28.03.2005 US 665525 P 11.04.2005 US 669888 P
13.04.2005 US 670651 P 27.06.2005 US 693942 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.09.2014

73 Titular/es:

ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-3500, US

72 Inventor/es:

HEIT, MARK;
BENITZ, ANTONIO;
STEADMAN, DENNIS y
PETRICK, DAVID

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 490 595 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración transmucosal de composiciones de fármacos para tratar y prevenir trastornos en animales

5 Campo de la invención

En una realización, la presente invención se refiere a la administración transmucosal de composiciones farmacéuticas en un animal para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades. En particular, las realizaciones de la invención abarcan composiciones que comprenden meloxicam para uso en el tratamiento del dolor, fiebre y/o inflamación en un animal no humano, mediante la administración transmucosal de una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz a un animal que lo necesita pulverizando el uno o más principios activos en la cavidad oral del animal. El animal no humano es un perro, gatos, caballo, vacas, cerdos, ovejas, o aves de corral.

15 Antecedente de la invención

Los compuestos farmacéuticos desarrollados originalmente para uso humano se han usado también en medicina veterinaria. Sin embargo, la eficacia de los fármacos humanos en animales no humanos es impredecible debido a las diferencias metabólicas entre los seres humanos y las diversas especies animales no humanas. Incluso para individuos pertenecientes a una misma especie, la eficacia de un fármaco concreto puede ser muy variable. Por ejemplo, se han usado antagonistas del receptor H₁ tales como clemastina como antihistaminas para seres humanos y animales. Sin embargo, se ha encontrado que las dosis que son eficaces en seres humanos son ineficaces en sujetos caninos y equinos debido a una mala biodisponibilidad oral y a una rápida eliminación de la clemastina (véase Hanson y col., Veterinary Dermatology 2004, 15, páginas 152-158; y Torneke y col., J. Vet. Pharmacol. Therap. 26, páginas 151-157, 2003). Solamente se obtuvieron niveles terapéuticos de clemastina en plasma en sujetos caninos y equinos mediante la administración intravenosa utilizando dosis relativamente altas (en comparación con seres humanos), que limitan de manera importante la utilidad de la clemastina para aplicaciones veterinarias.

Se sabe que determinados compuestos biológicamente activos se absorben mejor a través de la mucosa oral que a través de otras vías de administración, tales como a través del estómago o el intestino. Sin embargo, las formulaciones adecuadas para dicha administración a través de la mucosa oral presentan sus propios problemas. Por ejemplo, el compuesto biológicamente activo debe ser compatible el resto de componentes de la composición tales como propelentes, disolventes, etc. Se han propuesto muchas de dichas formulaciones. Por ejemplo, el documento U.S. 4.689.233 de Dvorsky y col., describe una cápsula de gelatina blanda para la administración del fármaco anticoronario nifedipina disuelto en una mezcla de poliéter alcoholes. El documento U.S. 4.755.389 de Jones y col., describe una cápsula de gelatina dura masticable que contiene nifedipina. Se describe una cápsula de gelatina masticable que contiene una solución o una dispersión de un fármaco en el documento U.S. 4.935.243 de Borkan y col. El documento U.S. 4.919.919 de Aouda y col., y el documento U.S. 5.370.862 de Klokkeers- Bethke, describen una pulverización de nitroglicerina para la administración a la mucosa oral que comprende nitroglicerina, etanol, y otros componentes. Se describe una bomba dosificadora de pulverización administrada por vía oral en Cholcha, en el documento U.S. 5.186.925. Se describen composiciones en aerosol que contienen un propelente de hidrocarburo y un fármaco para la administración a una superficie mucosal en el documento U.K. 2.082.457 de Su, el documento U.S. 3.155.574 de Silson y col., el documento U.S. 5.011.678 de Wang y col., y en Parnell en el documento U.S. 5.128.132. Debe señalarse que estas referencias describen la biodisponibilidad de soluciones mediante inhalación y no a través de las membranas a las cuales se administran.

La absorción transmucosal a través de las superficies mucosales orales permite la permeación de compuestos farmacéuticos tales como nutrientes o fármacos directamente en el torrente sanguíneo y a continuación en las células en un lapso de tiempo que comprende unos minutos. En el interior de la cavidad oral, se pueden usar numerosas superficies mucosales para administrar los compuestos farmacéuticos, incluyendo pero sin limitarse a: (i) superficies sublinguales, es decir, las membranas mucosales que revisten la base de la boca, (ii) superficies bucales, es decir, las membranas mucosales que revisten las mejillas, (iii) superficies linguales, es decir, las membranas superficiales de la lengua, (iv) superficies palatinas, es decir, las membranas que revisten el paladar de la boca, (v) superficies faríngeas, es decir, las membranas de la faringe, (vi) mucosa gingival, es decir, las encías, y el (vi) surco gingival, es decir, la cavidad formada entre los dientes y las encías. La administración oral convencional de un fármaco mediante ingestión no se lleva a cabo a menudo fácilmente por diversos motivos tales como la dificultad que un propietario puede tener para obligar a su animal a tragar un comprimido o líquido, la incapacidad de manipular a un animal al que le disgusta el sabor de la medicación y que se resiste a ser tratado, y dolencias médicas que hacen difícil a los animales ingerir formulaciones orales. En animales, estas limitaciones están a menudo exacerbadas porque el animal no se da cuenta de que el tratamiento está dirigido a mejorar la dolencia física del animal.

Los propietarios de animales y veterinarios saben bien por igual que la administración oral de un fármaco a un animal tiene inconvenientes asociados (por ejemplo, dificultad para estimular el tragado, escupiendo el animal la píldora, o fracasando en recibir la dosificación adecuada). Además, la administración oral convencional de fármacos a animales tiene desventajas, tales como el metabolismo hepático de primer paso y la degradación enzimática en el interior del tracto gastrointestinal, que impiden la administración de determinados tipos de fármacos, especialmente péptidos y proteínas. Aunque la administración intravenosa puede superar estos inconvenientes, la invasividad en el animal,

dificultades para el propietario del animal, así como el aumento en los costes aumentados y el riesgo de infección, hacen de la administración intravenosa una alternativa menos viable.

La mucosa oral ofrece una ruta atractiva de administración transmucosal para la administración sistémica del fármaco a animales. Por ejemplo, una pulverización oral que tiene una bomba para aerosol puede administrar directamente un fármaco al torrente sanguíneo. Cuando se pulverizan en la boca, las gotículas microdimensionadas se absorben inmediatamente a través del revestimiento mucosal hacia los capilares, que se encuentran cerca de la superficie del revestimiento en la boca. Este procedimiento puede proporcionar la absorción definitiva del fármaco en un lapso de tiempo corto sin producir ningún estrés extra a los órganos.

Se conocen también sistemas de administración peliculares para su uso en superficies mucosales. Estos tipos de sistemas, que son insolubles en agua y normalmente en la forma de películas laminadas, extrudidas o de material compuesto, se describen en las patentes de los Estados Unidos con números 4.517.173; 4.572.832; 4.713.243; 4.900.554; y 5.137.729. La patente de los Estados Unidos Nº 4.517.173 describe y reivindica una película que se adhiere a membrana que consiste en al menos tres capas, incluyendo una capa farmacéutica, una capa muy poco soluble en agua, y una capa intermedia. La capa farmacéutica incluye el fármaco y un derivado de celulosa seleccionado entre hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, e hidroxipropil metil celulosa. La capa muy poco soluble en agua se prepara mediante la combinación de uno o más derivados de celulosa con un ácido graso muy poco soluble en agua, y la capa intermedia está hecha de derivados de celulosa. La patente de los Estados Unidos Nº 4.572.832 se refiere a una película blanda para la administración bucal, preparada mediante el uso combinado de una proteína soluble en agua, un poliol, y un alcohol polihídrico tal como celulosa y polisacáridos, y también enseña el uso de agentes colorantes o aromatizantes. La patente de los Estados Unidos Nº 4.713.243 describe una película fina bioadhesiva mono o multicapa preparada a partir de un 40-95 % de hidroxipropil celulosa soluble en agua. 5-60 % de óxido de etileno insoluble en agua, 0-10 % de etil celulosa insoluble en agua, propil celulosa, polietileno, o polipropileno, y un medicamento. Las películas son estratificadas de tres capas e incluyen una capa bioadhesiva, una capa de depósito, y una capa externa protectora no soluble en agua. La patente de los Estados Unidos Nº 4.900.554 enseña una película adhesiva blanda aplicable a la mucosa oral que contiene un fármaco sistémico y que comprende una mezcla de un homopolímero de acetato de vinilo no soluble en agua, un polímero de ácido acrílico, y un derivado de celulosa. Finalmente, La patente de los Estados Unidos Nº 5.137.729 describe un dispositivo para uso en la cavidad oral que tiene una capa adhesiva que incluye una mezcla de un polímero de ácido acrílico, un derivado de celulosa insoluble en agua, y una preparación farmacéutica, y una capa de soporte insoluble o poco soluble en agua. La capa adhesiva contiene el compuesto farmacéutico y, tras su aplicación a la superficie mucosal, libera el fármaco.

Recientemente se ha demostrado que la administración bucal de los principios activos puede dar como resultado la absorción de los principios activos a través de la mucosa oral. Por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos con números 5.869.082, 5.955.098; 6.110.486; y 6.676.931, describen la administración de principios activos utilizando un pulverizador o cápsula para aerosol bucal. Además, las solicitudes estadounidenses publicadas con números 2005/0025717, 2005/0025716, 2005/0025715, 2005/0025714, 2005/0025713, 2005/0025712, 2005/0002867, 2004/0265239, 2004/0141923, 2004/0136915, 2004/0136914, 2004/0136913, 2004/0120896, 2004/0120895, 2004/0062716, 2003/0211047, 2003/0190286, 2003/0185761, 2003/0095927, 2003/0095926, 2003/0095925, 2003/0082107, 2003/0077229, 2003/0077228, 2003/0077227, y 2003/0039680, describen pulverizadores o cápsulas bucales para aerosol que utilizan disolventes polares y no polares, que proporcionan principios biológicamente activos para su absorción a través de la mucosa oral.

Sin embargo, la biodisponibilidad de los fármacos administrados mediante un aerosol o pulverizador, por ejemplo, al sistema respiratorio, puede depender significativamente de la formulación concreta usada, e incluso, las formulaciones en aerosol que proporcionan una biodisponibilidad satisfactoria del fármaco pueden presentar efectos secundarios indeseables tales como irritación del tejido mucosal.

Resumen de la invención

La invención es tal como se define en las reivindicaciones. El principio activo usado en la invención es meloxicam o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra las concentraciones en plasma medias de meloxicam cuando se administra usando dos formas de dosificación diferentes (suspensión oral y neblina oral transmucosal (a partir de ahora en el presente documento, "TMOM™")) a la misma dosificación (~0,2 mg/kg). La suspensión oral se administró al perro por vía oral y se tragó. La neblina se pulverizó en la cavidad oral de los perros.

La Figura 2 muestra una comparación de los parámetros farmacocinéticos para la administración de meloxicam mediante suspensión oral y la administración utilizando TMOM™ a perros a una dosificación de aproximadamente 0,2 mg/kg. La ABC representa el área bajo la curva o la cantidad total de exposición del fármaco al animal tras la administración mediante las dos formas de dosificación diferentes. La C_{max} representa la concentración máxima en plasma de meloxicam medida en ng/ml cuando se administra mediante las formas de dosificación. El T_{max} denota el

tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima en plasma de meloxicam conseguida tras la administración de ambas formas de dosificación. La $t_{0.5}$ es la velocidad de distribución o eliminación del meloxicam calculada cuando se administra mediante ambas formas de dosificación.

5 La Figura 3 muestra los resultados del ensayo de bioequivalencia en perros entre el meloxicam administrado mediante TMOM™ y la administración de una suspensión oral (~0,2 mg/kg).

La Figura 4 muestra los niveles en plasma sanguíneo cefálico y yugular de meloxicam en perros anestesiados, administrado mediante TMOM™.

10 La Figura 5 muestra las concentraciones en plasma sanguíneo de meloxicam para dos formulaciones TMOM™ de meloxicam diferentes en perros anestesiados y despiertos.

15 La Figura 6 muestra una comparación de los niveles de carprofeno en plasma sanguíneo en perros, administrado mediante comprimido ovalado, TMOM™, o inyectado.

La Figura 7 muestra parámetros farmacocinéticos y datos de bioequivalencia tras la administración de carprofeno a perros mediante comprimidos ovalados, TMOM™ e inyección subcutánea.

20 La Figura 8 muestra los niveles en plasma sanguíneo cefálico y yugular de carprofeno en perros anestesiados, administrado mediante TMOM™.

La Figura 9 muestra los niveles en plasma sanguíneo de carprofeno administrado mediante TMOM™ en perros anestesiados y despiertos.

25 La Figura 10 muestra las concentraciones promedio en plasma de fumarato de clemastina cuando se administran usando dos formas de dosificación diferentes (comprimidos normales para tragar y TMOM™) a la misma dosificación (1 mg/kg) y ambas administradas por vía oral a gatos.

30 La Figura 11 muestra una comparación de los parámetros farmacocinéticos para la administración de clemastina mediante comprimido y la administración utilizando TMOM™ a gatos a una dosificación de aproximadamente 1 mg/kg.

35 La Figura 12 muestra las concentraciones promedio en plasma de fumarato de clemastina cuando se administran usando dos diferentes formas de dosificación (comprimidos normales para tragar y TMOM™) a la misma dosificación (0,1 mg/kg) y administradas ambas mediante ruta oral a caballos. Los comprimidos se desmenuzaron y se administraron mediante tubo nasogástrico como sonda nasogástrica y se administró TMOM™ a la mucosa oral bucal. Se muestra la concentración en plasma del fumarato de clemastina en una escala logarítmica. Tras la dosificación con los comprimidos, solamente fue posible medir el fumarato de clemastina en tres puntos temporales en los que las concentraciones en plasma consiguieron niveles detectables de tal manera que la curva se representa solo gráficamente para un corto periodo de tiempo.

40 La Figura 13 muestra los parámetros farmacocinéticos tras la administración de fumarato de clemastina a caballos mediante TMOM™ y sonda nasogástrica oral.

45 La Figura 14 muestra las concentraciones promedio en plasma de fumarato de clemastina en perros tras la administración de TMOM™ y formulaciones para comprimidos a ~1,0 mg/kg.

50 La Figura 15 muestra una comparación de los parámetros farmacocinéticos para el comprimido y TMOM™ cuando se administró fumarato de clemastina a perros a una dosificación de 1 mg/kg.

La Figura 16 muestra los niveles en plasma sanguíneo cefálico y yugular de clemastina en perros anestesiados, administrado mediante TMOM™.

55 La Figura 17 muestra los niveles en plasma sanguíneo de carprofeno administrado mediante TMOM™ en perros anestesiados y despiertos.

La Figura 18 muestra una representación gráfica del porcentaje de inhibición de PK/PD frente a IgE-IDT para perros atópicos, a los que se administró fumarato de clemastina mediante TMOM™.

60 La Figura 19 muestra los niveles en plasma sanguíneo cefálico y yugular de clorhidrato de difenhidramina en perros, administrado mediante TMOM™.

65 La Figura 20 muestra los parámetros farmacocinéticos tras la administración de clorhidrato de difenhidramina a perros, administrado mediante TMOM™.

La Figura 21 muestra las concentraciones promedio en plasma de tartrato de zolpidem cuando se administró a perros usando dos formas de dosificación diferentes (TMOM™ y comprimido) a la misma dosificación (~0.5 mg/kg).

5 La Figura 22 muestra las concentraciones promedio en plasma de tartrato de zolpidem cuando se administró a gatos usando dos diferentes formas de dosificación (TMOM™ y comprimido) a la misma dosificación (~0.5 mg/kg) y administradas ambas por vía oral.

10 La Figura 23 muestra una comparación de los parámetros farmacocinéticos para la administración de tartrato de zolpidem a perros mediante suspensión oral y la administración utilizando TMOM™ para una dosificación de aproximadamente 0,5 mg/kg.

La Figura 24 muestra una comparación de los parámetros farmacocinéticos para la suspensión oral y TMOM™ cuando se administró tartrato de zolpidem a gatos a una dosificación de aproximadamente 0,6 mg/kg.

15 La Figura 25 muestra concentraciones promedio en plasma de propofol tras la administración intravenosa a ~6,0 mg/kg y la administración mediante TMOM™ a ~30,0 mg/kg.

20 La Figura 26 muestra los parámetros farmacocinéticos tras la administración de propofol a perros mediante la administración intravenosa y TMOM™

La Figura 27 muestra los niveles medios de milbemicina en plasma sanguíneo en perros, administrados mediante TMOM™ y un comprimido masticable oral.

25 La Figura 28 muestra los parámetros farmacocinéticos (corregidos para la dosificación) tras la administración de milbemicina oxima a perros mediante comprimido y TMOM™

La Figura 29 muestra las curvas de concentraciones medias en plasma para enrofloxacin en felinos, administrada mediante comprimidos y TMOM™.

30 La Figura 30 es un diagrama de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de enrofloxacin a gatos mediante comprimidos y TMOM™.

La Figura 31 es un diagrama de concentraciones de enrofloxacin en plasma yugular y cefálico en felinos tras la administración mediante TMOM™.

35 La Figura 32 es un diagrama de aceptación de la administración de TMOM™ en perros de diversos vehículos.

La Figura 33 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en perros de diversos vehículos.

40 La Figura 34 es un diagrama de aceptación de la administración de TMOM™ en felinos de diversos vehículos.

La Figura 35 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en perros de diversos vehículos.

45 La Figura 36 es un diagrama de aceptación de la administración de TMOM™ en perros de diversas formulaciones de meloxicam.

50 La Figura 37 es un diagrama de aceptación de la administración de TMOM™ en perros de diversas formulaciones de meloxicam.

La Figura 38 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en perros de diversas formulaciones de meloxicam.

55 La Figura 39 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en perros de diversas formulaciones de meloxicam.

La Figura 40 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en felinos de diversos vehículos. por número de dosis y formulación.

60 La Figura 41 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en felinos de diversos vehículos. por número de dosis y formulación.

65 La Figura 42 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en perros de diversas formulaciones de meloxicam por número de dosis y formulación.

La Figura 43 es un diagrama de la gravedad de reacciones a la administración de TMOM™ en perros de diversas formulaciones de meloxicam. por número de dosis y formulación.

La Figura 44 es un diagrama de respuesta a la administración de TMOM™ en perros y felinos.

La Figura 45 es una representación gráfica que muestra la concentración promedio de clemastina en plasma en perros a los que se les administraron dosificaciones crecientes desde 0,25 a 1 mg/kg mediante administraciones TMOM™.

Descripción detallada de la invención

A. General

Las composiciones de la presente invención son para administrarse a cualquier membrana de la superficie mucosal de la mucosa oral, incluyendo las superficies linguales, superficies sublinguales, superficies bucales, superficies palatinas, y superficies faríngeas, preferentemente superficies bucales o gingivales. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden administrar también a más de una membrana de la mucosa oral, por ejemplo, las superficies lingual y sublingual o las superficies lingual, sublingual y bucal, etc. En otras realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención se pueden administrar al área de la cavidad oral de un animal entre los dientes y las mejillas, permitiendo por tanto que las composiciones de la presente invención entren en contacto con al menos la mucosa bucal y gingival.

La administración de las composiciones de la presente invención se va a llevar a cabo utilizando un pulverizador, tal como un aerosol o pulverizador de bomba.

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para la administración transmucosal, preferentemente a la mucosa oral y más preferentemente para administración a la mucosa bucal u otras superficies mucosales orales.

Los métodos de administración transmucosales de las realizaciones descritas en el presente documento proporcionan un método de administración sencillo, seguro y muy potente para administrar fármacos a animales. Las composiciones administradas por vía transmucosal a la mucosa oral de un animal son más fáciles de administrar que, por ejemplo una píldora, se puede disminuir la cantidad de fármaco necesaria, y, a su vez, disminuir los efectos adversos, proporcionando a la vez una respuesta máxima a la dosis. Adicionalmente, las composiciones y métodos de la invención pueden proporcionar un marco de tiempo más corto necesario para conseguir la concentración máxima en plasma y una mayor biodisponibilidad.

La presente invención se describe en el presente documento utilizando algunas definiciones, que se definen a continuación y a lo largo de la solicitud.

B. Definiciones

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "principio activo de la invención" y "principio activo" se refiere a un principio activo seleccionado entre el grupo que consiste en un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiparasitario, una antihistamina, un agente cardiovascular, una hormona, un agente inmunosupresor, un nutraceutico, una vitamina, un mineral, un agente sedante/tranquilizante/modificador del comportamiento, un antiemético, y un antibiótico, o las sales, solvatos o derivados (por ejemplo, ésteres) farmacéuticamente aceptables de los mismos. El principio activo usado en la invención es meloxicam, o una sal, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "agente antiinflamatorio no esteroideo" se refiere a un compuesto no esteroideo que reduce la inflamación o las respuestas inflamatorias en un animal, por ejemplo, inhibidores de COX-1 y COX-2.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, las personas normalmente expertas en la materia entenderán el término "aproximadamente" y que variara en cierta medida en el contexto en el que el término se usa. Si existen usos del término que no están claros para las personas normalmente expertas en la materia dado el contexto en el que se usan, "aproximadamente" significará hasta más o menos del 10 % del término o cantidad concreta.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "ésteres de alcanilo" se refiere a un grupo monovalente de fórmula -C(O)-alcoxi. Preferentemente, la cadena de hidrocarburo de un grupo alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono de longitud.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "grupo alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde alquilo es tal como se define a continuación. Un grupo alcoxi puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, la cadena de alquilo de un grupo alcoxi tiene de 1

a 8 átomos de carbono de longitud. y un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono se denomina en el presente documento "alcoxi(C₁-C₈)"

El término "grupo alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturado, monovalente no ramificado (es decir, lineal) o ramificado, por ejemplo, una cadena de hidrocarburo saturado (es decir, una cadena de átomos de carbono sustituidos con hidrógeno) que tiene de 1 a 18 carbonos de longitud (denominado en el presente documento "(alquilo C₁-C₁₈)", una cadena de hidrocarburo (C₁-C₈), o una cadena de hidrocarburo (C₁-C₆). Los grupos alquilo de la presente invención pueden estar ser no sustituidos o estar opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen pero no se limitan a, grupos alquilo(C₁-C₆), tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil - 1 -propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil - 1 -propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como y octilo.

El término "grupo hidrocarburo" se puede usar de forma indistinta con el término "grupo alquilo" cuando el "grupo hidrocarburo" es un hidrocarburo saturado. Sin embargo, el término "grupo hidrocarburo" incluye además hidrocarburos no saturados monovalentes, por ejemplo, grupos alqueno y alquino. Los grupos hidrocarburo adecuados incluyen de esta manera, por ejemplo, grupos monovalentes seleccionados entre alquilo(C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), y alquino (C₂-C₈), opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, la cadena de hidrocarburo de un grupo hidrocarburo tiene de 1 a 6 átomos de carbono de longitud. denominada en el presente documento "(hidrocarburo C₁-6)". Los ejemplos de grupos hidrocarburo incluyen, pero no se limitan a los grupos alquilo descritos anteriormente, y, además, hidrocarburos insaturados tales como vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, etc.

De igual forma, el término "hidrocarburo" se refiere a una molécula que comprende carbono e hidrógeno. Los hidrocarburos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos. Los hidrocarburos adecuados de la presente invención tienen 4 o más átomos de carbono, preferentemente de 4 a 18 átomos de carbono.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "agente(s) terapéutico(s) adicional(es)" se refiere a un segundo (o tercer, etc.) fármaco (y/o una sal, solvato o éster de los mismos) farmacéuticamente aceptable añadidos en adición al principio activo y puede incluir agentes para potenciar la absorción del fármaco o las combinaciones que incluyen, pero sin limitación, potenciadores de la permeación o agentes bioadhesivos.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "animal" se refiere a cualquier animal no humano, incluyendo mamíferos, aves, reptiles, marsupiales, anfibios, y peces. En una realización preferida, el término "animal" incluye animales domesticados, tal como una vaca, caballo, oveja, cerdo, cabra, pollo, pavo, codorniz, pato, ganso, gato, perro, ratón, rata, conejo, o cobaya, y es preferentemente un perro, gato, o caballo. El término "animal" incluye también animales silvestres no domesticados y animales exóticos en cautividad, por ejemplo, "mascotas" y animales sin domesticar que se alojan en zoológicos u otros entornos en cautividad.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, los términos "agentes bioadhesivos" y "polímeros bioadhesivos" se refieren a cualquier agente que puede adherirse sobre una superficie biológica, preferentemente la mucosa oral y más preferentemente la mucosa bucal, para aumentar el tiempo en que un fármaco está en contacto con la mucosa oral, y por tanto, aumentar su absorción.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "mucosa bucal" se refiere a las membranas mucosales orales que revisten las mejillas.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "administración oral transmucosa" incluye cualquier método para administrar un principio activo en la cavidad oral de un animal en el que una porción sustancial del principio activo penetra en el torrente sanguíneo del animal mediante difusión o movimiento a través de las membranas mucosas de la cavidad oral. Por "porción sustancial" se entiende que al menos un 20 % del principio activo de la dosis administrada penetra en el torrente sanguíneo del animal por el movimiento a través de las membranas mucosas de la cavidad oral. Preferentemente, al menos un 50 %, más preferentemente, al menos un 80 % penetra en el torrente sanguíneo del animal por el movimiento a través de las membranas mucosas de la cavidad oral.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "neblina oral transmucosa" incluye formas de formulación previstas para administrarse a un animal mediante un método de administración oral transmucosa en el que la formulación se administra en la forma de gotículas que entran en contacto con la mucosa oral del animal. Las gotículas pueden tener cualquier tamaño o distribución de tamaños, e incluyen gotículas muy finas capaces de suspenderse en el aire (por ejemplo, aerosoles), o bien gotículas más gruesas del tipo proporcionado mediante dispositivos pulverizadores convencionales, que incluyen pulverizadores en bomba, pulverizadores en aerosol, etc.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "cantidad eficaz" significa

una cantidad de un principio activo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es suficiente para proporcionar el efecto local o sistémico deseado y el comportamiento a una relación beneficio/riesgo razonable relativa a cualquier tratamiento médico. En concreto, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de un principio activo, o una sal, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, que es suficiente para mitigar, mejorar, reducir sustancialmente, o producir el cese de al menos un efecto adverso asociado con la enfermedad o dolencia que se está tratando, o al menos un síntoma discernible de la dolencia, enfermedad, o enfermedad que debería tratarse por las composiciones de acuerdo con la invención. "Terapéuticamente eficaz" se refiere también a una cantidad del principio activo que da como resultado una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible, por el animal. En otra realización adicional, el término "terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de principio activo suficiente para inhibir la progresión de al menos un efecto adverso, tanto físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización adicional, el término "terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de principio activo que da como resultado un inicio retrasado de una enfermedad o dolencia. La cantidad de principio activo que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de la patología, dolencia, trastorno, o enfermedad que se va a tratar o evitar, la gravedad de la dolencia, y la edad y el peso corporal del animal que se va a tratar, pero una persona experta en la materia puede determinarla de manera rutinaria teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación,

Meloxicam es un agente antiinflamatorio no esteroideo; el término "terapéuticamente eficaz" con respecto a la cantidad de agente antiinflamatorio no esteroideo se refiere a una cantidad de agente antiinflamatorio no esteroideo capaz de ocasionar una mejora en al menos un efecto adverso asociado con el dolor, inflamación, y/o la fiebre en un animal o al menos una mejora discernible de uno de sus síntomas.

Como se usa en el presente documento, el término "reduce sustancialmente" se refiere a la capacidad de un principio activo o composición de la invención para reducir al menos un efecto adverso, por ejemplo, tal como se describe a continuación. En una realización preferida, reduce sustancialmente se refiere a la capacidad de un principio activo o composición de la invención para reducir o prevenir todos los efectos adversos asociados con la enfermedad o dolencia.

Meloxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; un efecto adverso incluye, pero no se limita a, dolor, inflamación, fiebre, y sus combinaciones.

Como se usa en el presente documento, los términos "agente aromatizante" y "agente de enmascaramiento" se refieren a cualquier agente que mejora la palatabilidad o la aceptabilidad de un agente o composición en un animal. Dichos agentes pueden mejorar el sabor, olor, o ambos, de tal manera que un animal acepta más fácilmente el tratamiento de acuerdo con la invención.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, El término "disolvente no polar" incluye, pero no se limita a, ésteres (C_2-C_6) de ácidos grasos (C_2-C_{24}), hidrocarburos (C_7-C_{18}), ésteres de alcanilo (C_2-C_6), y los triglicéridos de los ácidos correspondientes.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "administración transmucosa" se refiere a la administración del principio activo de la invención a una membrana mucosa, permitiendo por tanto la difusión del principio activo a través de la membrana mucosa.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "mucosa oral" se refiere a cualquier superficie mucosa que se encuentra en la cavidad oral o que se puede alcanzar mediante la administración a la cavidad oral, incluyendo pero sin limitarse a: (i) superficies linguales, es decir, las membranas superficiales de la lengua, (ii) superficies sublinguales, es decir, las membranas mucosales que revisten la base de la boca, (iii) superficies bucales, es decir, las membranas mucosales que revisten las mejillas, (iv) superficies palatinas, es decir, las membranas que revisten el paladar de la boca, (v) superficies faríngeas, es decir, las membranas mucosas que revisten la faringe, (vi) superficies gingivales, es decir, las membranas mucosas de las encías, y el (vi) surco gingival, es decir, la cavidad formada entre los dientes y las encías. Cuando el animal es un pez, el término "mucosa oral" incluye cualquiera de las mucosas de las branquias del pez.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "potenciador(es) de la penetración" se refiere a cualesquiera sustancia(s) usadas para aumentar el flujo de fármacos a través de la mucosa oral.

Como se usa en el presente documento, El término "agente farmacéutico" incluye, pero no se limita a, cualquier agente, compuesto o mezcla del mismo que induce un cambio fisiológico, metabólico, fenotípico, u otro cambio en el animal sin tener en cuenta la composición molecular y puede incluir, pero no se limita necesariamente a, moléculas orgánicas pequeñas, moléculas biológicas, nutrientes, vitaminas, metabolitos, alimentos, vacunas, proteínas, lípidos, e hidratos de carbono.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "farmacéuticamente

aceptable" significa homologado u homologable por un organismo regulador del gobierno federal o estatal o citado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, un adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra el principio activo de la invención. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua o una solución acuosa alcohólica (por ejemplo, etanol acuoso) y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden incluir también, por ejemplo, solución salina, solución acuosa de alcohol, o agua. Cuando se administra a un animal, los principios activos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferentemente estériles. La solución acuosa de etanol es un vehículo preferido, ya que los agentes de la invención se administran por vía transmucosal. Las presentes composiciones, si se desea, pueden contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, y/o agentes tamponantes del pH.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "disolvente polar" incluye, pero no se limita a, polietilenglicoles (PEG) de bajo peso molecular de Mw 400-1000 (preferentemente 400-600), mono y polioles de bajo peso molecular (C_2 - C_8) y alcoholes de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada (C_7 - C_{18}). Puede estar presente también glicerina, y se puede usar también agua en los pulverizadores. Un disolvente polar preferido es una solución acuosa de etanol.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, El término "disolvente no polar" incluye, pero no se limita a un hidrocarburo C_7 - C_{18} de configuración lineal o ramificada, ésteres de ácido graso, triglicéridos, o migliol.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, el término "transmucosal" se refiere a la difusión del principio activo de la invención a través de una membrana mucosa, preferentemente la mucosa oral y más preferentemente la mucosa bucal.

Tal como se indica en el presente documento y a no ser que se indique otra cosa, los términos "ABC", " T_{max} ", " C_{max} " y " t_c " tienen sus significados convencionales. Por tanto, "ABC" representa el área bajo la curva o la cantidad total de exposición del principio activo al animal tras la administración. El término " C_{max} " representa la concentración máxima en plasma del principio activo medida en las unidades indicadas, tras su administración al animal. El término " T_{max} " denota el tiempo que tarda el principio activo en alcanzar la concentración máxima en plasma en el animal tras la administración. La t_c es la velocidad de distribución o eliminación del meloxicam calculada tras su administración. La absorción t_c es la semivida de absorción calculada del principio activo.

C. Composiciones de la invención

La invención es tal como se define en las reivindicaciones. El principio activo usado en la invención es meloxicam o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal incluyen las descritas en los documentos WO 2005/030167, WO 2005/032520; WO 2005/032518; WO 2005/032519; y en el documento WO 2005/032517.

El principio o principios activos de las composiciones de las diversas realizaciones de la presente invención pueden tener una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso de la composición. En otras realizaciones, la concentración del principio activo puede ser aproximadamente el 0,05 % en peso, 0,10 % en peso, 0,5 % en peso, 1,0 % en peso, 1,5 % en peso, 2,0 % en peso, 2,5 % en peso, 3,0 % en peso, 3,5 % en peso, 4,0 % en peso, 4,5 % en peso, 5,0 % en peso, 5,5 % en peso, 6,0 % en peso, 6,5 % en peso, 7,0 % en peso, 7,5 % en peso, 8,0 % en peso, 8,5 % en peso, 9,0 % en peso, y 9,5 % en peso, inclusive de todos los valores y subintervalos entre ellos.

La invención utiliza el agente antiinflamatorio no esteroideo meloxicam, (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido) o una sal, solvato o éster del mismo. Se describen también diversas sales de meloxicam que se pueden usar también en las composiciones de acuerdo con la invención en los documentos de patente europea N° EP 0 002 482 B1, patente de los Estados Unidos 4.233.299, y la publicación PCT N° WO 99/49867.

El principio activo, así como cualquier principio activo o terapéutico presente en las composiciones de acuerdo con la invención, puede estar presente en su forma de base libre (es decir, puro o no asociado) o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la naturaleza del principio activo, las sales farmacéuticas adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, carbonato, bicarbonato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen- bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), o similares, o una de sus combinaciones. De forma adicional o alternativa, el principio activo puede estar presente en la forma de una sal de sodio, sal de potasio, sal de amonio, sal de meglumina, sal de TRIS sal con un aminoácido básico, o similares, o una de sus combinaciones.

La invención incluye también composiciones de principio activo junto con uno o más portadores, adyuvantes, o vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, denominados en su conjunto portadores, sin intención de limitar. Las composiciones y los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan para la administración transmucosal, preferentemente a la mucosa oral y más preferentemente a la mucosa bucal.

Las composiciones comprenden al menos un principio activo y son adecuadas para la administración transmucosal a la mucosa oral y más preferentemente a la mucosa bucal. En realizaciones ilustrativas de la invención, se describen métodos novedosos de administración transmucosal de al menos un principio activo y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales, y se enseñan los métodos para usar los mismos. El principio activo es meloxicam o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster del mismo.

Las composiciones de las diversas realizaciones de la presente invención pueden incluir también agentes solubilizantes, preferiblemente los agentes solubilizantes que se relacionan en la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA. Los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen, pero no se limitan a alcohol polivinílico (PVA), ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán tales como Polisorbato 80 o Tween 80, y polioles tales como glicerina.

Las composiciones de las diversas realizaciones de la presente invención pueden incluir también conservantes para inhibir o prevenir la actividad microbiana. Los ejemplos de conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a Purite®, alcohol bencílico, y benzoato de sodio. Cuando se usa etanol en una cantidad suficiente como el disolvente polar, el etanol puede servir también como conservante.

Por lo general, la velocidad de absorción de un principio activo puede aumentar dependiendo del modo de administración (por ejemplo, administración transmucosal frente a oral convencional ingerida o tragable). En algunos métodos descritos de composiciones para administración transmucosal que comprenden principios activos, se han realizado esfuerzos para controlar el tamaño y el intervalo de tamaño de las partículas de las composiciones farmacéuticas de la invención. Las formulaciones del principio activo adecuadas para la administración transmucosal se van a administrar a la mucosa oral utilizando un pulverizador.

Las ventajas de la administración transmucosal de las composiciones del principio activo de diversas realizaciones de la invención, en comparación con las formulaciones orales o intravenosas convencionales incluyen, pero no se limitan a: (1) tamaño más pequeño de la forma de dosificación; (2) dosis más pequeñas de fármaco requeridas para obtener el mismo efecto farmacológico; (3) aumento de la biodisponibilidad; (4) perfiles farmacocinéticos sustancialmente similares de las composiciones administradas tanto con el alimento como en ayunas; (5) perfiles farmacocinéticos mejorados; (6) facilidad de administración para el administrador (profesional o lego); (7) las composiciones se pueden usar junto con otros principios activos; (8) estrés o molestias reducidas para el paciente animal; (9) exposición mayor de la dosis administrada frente a la administración oral convencional ingerida o tragable; (10) capacidad de administrar a un animal inconsciente; y (11) facilidad de administración frente a sonda nasogástrica oral o pistola de bolas, particularmente en animales grandes.

La administración transmucosal de las composiciones del principio activo de la invención presentan preferentemente una mayor biodisponibilidad, requieren dosis más pequeñas, y presentan un tiempo más corto para alcanzar la concentración máxima en plasma tras la administración en comparación con las formulaciones anteriores del principio activo convencional (por ejemplo, administración oral convencional). En una realización ilustrativa, una mayor biodisponibilidad debida a la administración transmucosal de las composiciones del principio activo de la invención puede permitir un tamaño de dosis más pequeño para conseguir el mismo efecto terapéutico o profiláctico. Esto es particularmente significativo para poblaciones de animales tales como animales domésticos que pueden requerir tratamiento repetido o tratamiento de un rebaño o población completa. En otra realización ilustrativa de la invención, la administración transmucosal de las composiciones del principio activo proporciona una biodisponibilidad potenciada de tal manera que se puede reducir la dosis del principio activo, dando como resultado una disminución potencial del riesgo de toxicidad asociada con dichos principios activos. Se ha descubierto de forma sorprendente en la invención que los métodos de administración transmucosal de las composiciones del principio activo pueden permitir niveles terapéuticos y profilácticos con una dosis deseable inferior a los métodos convencionales de administración.

Se describen también métodos de administración transmucosal de composiciones del principio activo que tienen un perfil farmacocinético deseable cuando se administran a animales. El perfil farmacocinético deseable de las composiciones del principio activo incluye preferentemente, pero no se limita a: (1) el T_{max} de un principio activo, cuando se ensaya en el plasma de un animal tras la administración transmucosal, es preferentemente menor que el T_{max} para una forma convencional (es decir, una píldora) del mismo principio activo, administrada a la misma dosificación; (2) la C_{max} de un principio activo, cuando se ensaya en el plasma de un animal tras la administración transmucosal, es preferentemente mayor que el T_{max} para una forma convencional (es decir, una píldora) del mismo principio activo, administrada a la misma dosificación; y/o (3) que la ABC de un principio activo, cuando se ensaya en el plasma de un animal tras la administración transmucosal, es preferentemente mayor que el ABC para una forma convencional (es decir, una píldora) del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación.

El perfil farmacocinético deseable, tal como se usa en el presente documento, es el perfil farmacocinético medido tras

la administración transmucosal inicial de una dosis del principio activo. Las composiciones se pueden formular de la manera descrita a continuación y usando los métodos conocidos por los expertos en la materia.

Una composición transmucosal de un principio activo preferido de la invención puede presentar en el ensayo farmacocinético comparativo con una formulación no transmucosal del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación; un T_{max} no mayor de aproximadamente el 90 %, no mayor del 80 %, no mayor del 70 %, no mayor del 60 %, no mayor del 50 %, no mayor del 30 %, no mayor del 25 %, no mayor del 20 %, no mayor del 15 %, o no mayor del 10 %, del T_{max} presentado por la formulación no transmucosal del mismo principio activo. El intervalo de valores de T_{max} de una composición transmucosal del principio activo de la invención puede presentar en el ensayo farmacocinético comparativo con una formulación no transmucosal del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación puede ser el 10 %-90 % del T_{max} presentado por la formulación no transmucosal del mismo principio activo, inclusive de todos los subintervalos entre ellos (por ejemplo, 10 %-80 %, 20 %-90 %, 50 %-70 %, etc.).

Una composición transmucosal de un principio activo preferido de la invención puede presentar también en el ensayo farmacocinético comparativo con una formulación no transmucosal del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación, una C_{max} que es al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 %, aproximadamente 500 %, o aproximadamente 1000 % mayor que la C_{max} presentada por la formulación no transmucosal del mismo principio activo. El intervalo de valores de C_{max} de una composición transmucosal del principio activo de la invención puede presentar en el ensayo farmacocinético comparativo con una formulación no transmucosal del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación puede ser el 10 %-90 % de la C_{max} presentada por la formulación no transmucosal del mismo principio activo, inclusive de todos los subintervalos entre ellos (por ejemplo, 10 %-80 %, 20 %-90 %, 50 %-70 %, etc.).

Una composición transmucosal de un principio activo preferido de la invención puede presentar también en el ensayo farmacocinético comparativo con una formulación no transmucosal del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación, un ABC que es al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 100 %, aproximadamente 500 %, o aproximadamente 1000 % mayor que el ABC presentada por la formulación no transmucosal del mismo principio activo. El intervalo de valores de ABC de una composición transmucosal del principio activo de la invención puede presentar también en el ensayo farmacocinético comparativo con una formulación no transmucosal del mismo principio activo, administrado a la misma dosificación puede ser el 10 %-1000 % del ABC presentada por la formulación no transmucosal del mismo principio activo, inclusive de todos los subintervalos entre ellos (por ejemplo, 20 % a aproximadamente 1000 %, 50 % a aproximadamente 500 %, 500 % a aproximadamente 1000 %, etc.).

Cualquier forma de composición transmucosal que proporciona el perfil farmacocinético deseado es adecuada para su administración a la mucosa oral de acuerdo con los presentes métodos. Las formas de dosificación a modo de ejemplo de las formulaciones transmucosales que proporcionan dichos perfiles son dispersiones líquidas, aerosoles, pulverizadores en bomba, o neblinas de una composición de principio activo. La composición transmucosal de invención es preferentemente una forma de dosificación de neblina líquida, aunque se puede utilizar cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable para su administración transmucosal a la mucosa oral de un animal.

Las composiciones del principio activo de la invención se pueden administrar por vía transmucosal junto con un agente terapéutico adicional, por ejemplo, uno o más fármacos adicionales, potenciadores de la penetración, agentes bioadhesivos, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes, o similares, tal como se describe adicionalmente en el presente documento.

La administración transmucosal de las composiciones del agente antiinflamatorio no esteroideo meloxicam de la invención son útiles en los métodos de tratamiento o prevención del dolor, inflamación, y/o fiebre, tal como se describe adicionalmente en el presente documento.

D. Administración y composiciones terapéuticas/profilácticas

Debido a la mayor biodisponibilidad potencial y a la dosis potencial menor u otra ventaja resultante de la administración transmucosal de las composiciones de la invención, las composiciones son ventajosamente útiles en la medicina veterinaria.

Las composiciones, que comprenden uno o más principios activos de la invención, se administran por vía transmucosal a la mucosa oral, y de forma más preferente a la mucosa bucal o gingival. Las composiciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, la mucosa oral o la mucosa bucal) y se pueden administrar juntas con un agente terapéutico adicional. Se sabe que se pueden usar diversos sistemas de administración para administrar un principio activo de la invención. El modo preferido de administración puede dejarse a la discreción del

especialista, y puede depender en parte del tipo específico de las dolencias médicas de interés. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de los principios activos de la invención en el torrente sanguíneo.

Los métodos de administración transmucosal de una composición que comprende principios activos de la invención pueden ensayarse in vitro y/o in vivo, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada. Por ejemplo, se pueden usar ensayos in vitro para determinar si se prefiere la administración de un principio específico de la invención o una combinación de principios activos de la invención. También se puede demostrar que los principios activos de la invención son eficaces y seguros usando sistemas de modelos de animales de laboratorio. Se conocen en la técnica dichos ensayos in vitro e in vivo.

Las composiciones contendrán una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un principio activo de la invención, opcionalmente más de un principio activo de la invención (o sus sales, solvatos, o derivados), preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable con el fin de proporcionar la forma para la administración transmucosal al animal.

Las composiciones que se van a usar en los métodos de la invención pueden tomar la forma adecuada para el uso de administrar un fármaco por vía transmucosal mediante pulverización a la mucosa oral, preferentemente la mucosa bucal de un animal. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una pulverización oral transmucosal (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N° 6.676.931). Se describen otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin.

En una realización ilustrativa, los principios activos de la invención se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para la administración transmucosal a la mucosa oral de un animal. Usualmente, las composiciones de la invención para la administración transmucosal son soluciones alcohólicas acuosas isotónicas estériles con tampón. De manera opcional, las composiciones pueden incluir también un agente aromatizante. En general, los ingredientes se suministran tanto por separado como mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como una pulverización en aerosol o una pulverización en bomba que indica la cantidad del principio activo. Los agentes aromatizantes opcionales incluyen, por ejemplo, agentes aromatizantes animales naturales o sintéticos o potenciadores del aroma, agentes que mejoran la palatabilidad o el olor de las composiciones para un animal, y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por ejemplo, los aromatizantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, aromatizantes de hígado, pollo, ternera, o bacon. En algunos casos, las composiciones de la invención se pueden formular para que comprendan agentes específicos de la especie tales como: hígado, ternera, pollo, queso, o miel para perros; pescado, atún, sardina o aceite de hígado de bacalao para gatos; manzana, manzana/caramelo, clavo o miel para caballos; ponche de huevo, anís, alfalfa o arce para el ganado; crema de limón o crema de banana para reptiles, chocolate o mantequilla de cacahuete para los hurones; zanahoria, apio o lechuga para conejos; y tutti-frutti, piña colada o mandarina para pájaros.

Las composiciones de las diversas realizaciones de la presente invención pueden incluir también edulcorantes para mejorar la palatabilidad de las composiciones. Los ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sucralosa (comercialmente disponible como Splenda®), sacarosa, neotame, y acesulfame K.

La cantidad de un principio activo de la invención que será eficaz en el tratamiento de un trastorno, enfermedad, o dolencia concreta descrita en el presente documento puede depender a menudo de la naturaleza del trastorno, enfermedad, o dolencia, y se puede determinar mediante técnicas clínicas normalizadas. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se va a emplear en las composiciones puede depender también de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad, trastorno, o dolencia y del animal que se está tratando, y debe decidirse de acuerdo con el criterio del especialista y las circunstancias concretas de cada animal.

Las cantidades de dosificación descritas en el presente documento se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un agente de la invención, las dosificaciones preferidas corresponden a la cantidad total de cada agente administrado. Las composiciones orales contienen normalmente aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 95 % del principio activo en peso.

i. Pulverizadores en aerosol

En una realización ilustrativa, la invención abarca la administración transmucosal de una composición de la invención a la mucosa oral utilizando un pulverizador para dosificación en aerosol. Los pulverizadores para dosificación en aerosol comprenden uno o más principios activos en forma de una suspensión, emulsión, o solución y se pueden usar para la administración transmucosal de los principios activos. Una aplicación concreta comprende suspensiones farmacéuticas para la administración transmucosal de un principio activo en una forma particulada.

Una realización concreta abarca un pulverizador en aerosol de dosis medida que consiste convencionalmente en un recipiente presurizado que tiene una válvula de medida de un volumen fijo para medir dosis individuales de una

suspensión de medicamento contenido en el recipiente que se va a administrar a la mucosa oral. Por ejemplo, por conveniencia para uso veterinario, un pulverizador para dosificación en aerosol puede contener una dosis medida que permitirá una aplicación precisa de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un principio activo para cada tipo de animal, por ejemplo, un perro, gato, o caballo. Además, las dosificaciones se pueden medir para un tamaño específico de un animal individual. Por ejemplo, se pueden preparar dosis medidas para perros grandes (mayores de aproximadamente 50 libras; 22,5 kg) o pequeños (menos de aproximadamente 25 libras; 11,25 kg). A fin de asegurar la administración transmucosal de una dosis precisa de principio activo, es esencial que la suspensión se disperse de forma consistente y homogénea y que el comportamiento de la válvula sea reproducible y eficaz a lo largo de la vida del recipiente. La suspensión comprende convencionalmente partículas de principio activo dispersas en un gas licuado, que durante el uso actúa como propelente. Al presionar el accionador del vástago de la válvula de medida, la fracción propelente de la dosis medida se vaporiza rápidamente, con el fin de aerosolizar el principio activo particulado suspendido, que se administra a continuación a la mucosa oral.

Para administrar una neblina oral transmucosal, la comisura de los labios del animal (por ejemplo, del perro, del gato, o del caballo) se asirá y retirará de las encías abriendo el espacio bucal. La neblina se dirigirá normalmente de forma caudal y hacia las superficies mucosales gingivales y/o bucales. El cabezal nebulizador se deprimirá completamente, asegurando que la neblina no escape de la boca. Si la dosis es mayor de aproximadamente 300 a aproximadamente 500 microlitros, la dosis puede repartirse entre ambos lados de la boca.

Tradicionalmente, se han empleado clorofluorocarbonos tales como CFC-11, CFC-12, y CFC-114 como propelentes en inhaladores de dosis medidas. Un medicamento particulado previsto para su administración transmucosal puede tener un tamaño de partículas con un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 11 mm. Las partículas que tienen entre aproximadamente 0,05 mm y aproximadamente 11 mm pueden poseer una energía superficial elevada y pueden por tanto ser difíciles de dispersar inicialmente en el propelente, y, una vez dispersas, puede presentar tendencia a agregarse de manera indeseable y rápida, conduciendo eventualmente a la agregación irreversible de las partículas. En el caso de usar un CFC como un propelente, este problema se ha resuelto mediante la adición de un tensioactivo soluble en el CFC a fin de revestir las partículas del medicamento y para evitar la agregación por impedimento estérico. Se cree también que la presencia de tensioactivo es una ayuda para el comportamiento de la válvula. En la práctica, las partículas del medicamento se homogeneizan en el propelente líquido con la inclusión de un tensioactivo soluble en el propelente, por ejemplo, tal como lecitina, ácido oleico, o trioleato de sorbitán. El volumen de suspensión resultante se dispensa a continuación en inhaladores de dosis medida individuales y se añade un propelente con una presión de vapor elevada.

Los propelentes alternativos, que comparten algunas propiedades físicas similares a las de los propelentes de CFC usados anteriormente y que se han sugerido para uso en inhaladores de dosis medida, son los hidrofluoroalcanos, de forma notable HFA-134a y HFA-227. El propelente es normalmente material sin freón, preferentemente un hidrocarburo (C_3-C_8) lineal o ramificado. El propelente debe ser sustancialmente no acuoso y puede producir una presión en el recipiente para dosificación en aerosol de tal manera que, con el uso normal esperado, se produce una presión suficiente para expeler el disolvente desde el recipiente cuando se activa la válvula, pero no es una presión excesiva de tal manera que dañe los precintos del recipiente o la válvula.

En una realización particular, las composiciones para pulverización en aerosol de la invención, para la administración transmucosal de un principio farmacológicamente activo soluble en un disolvente no polar farmacológicamente aceptable comprende en % en peso de composición total: un propelente farmacéuticamente aceptable desde aproximadamente 5 a aproximadamente 80 %, un disolvente no polar desde aproximadamente 19 a aproximadamente 85 %, un principio activo desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 %, comprendiendo adicionalmente de forma adecuada, en peso de la composición total, un agente aromatizante o potenciador del olor opcional desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % (cuando está presente). En una realización, la composición comprende: (a) un propelente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 70 %, un disolvente no polar desde aproximadamente 25 a aproximadamente 89,9 %, principio activo desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 %, y un agente o agentes aromatizantes o potenciadores del olor opcionales desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 8 % (cuando están presentes). o (b) un propelente desde aproximadamente 20 a aproximadamente 70 %, un disolvente no polar desde aproximadamente 25 a aproximadamente 74,75 %, principio activo desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 35 %, y un agente aromatizante o potenciador del olor opcional desde aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7,5 % (cuando está presente).

Otra realización concreta de la invención comprende una composición polar para pulverización en aerosol para la administración transmucosal de un principio farmacológicamente activo soluble en un disolvente polar farmacológicamente aceptable, que también se puede administrar en forma de aerosol impulsado por un propelente. En este caso, la composición comprende un % en peso de composición total: disolvente polar acuoso desde aproximadamente 10 a aproximadamente 99 %, principio activo desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 %, comprendiendo adicionalmente de forma adecuada, en peso de la composición total, un agente aromatizante o potenciador del olor opcionales desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % (cuando están presentes) y un propelente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 10 %.

En otra realización, la composición comprende (en % en peso de la composición total): (1) un disolvente polar acuoso desde aproximadamente 20 a aproximadamente 99 %, principio activo desde aproximadamente 0,01 a

aproximadamente 15 %, un agente o agentes aromatizantes o potenciadores del olor opcionales desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % (cuando están presentes), y un propelente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 %, o (2) un disolvente polar acuoso desde aproximadamente 25 a aproximadamente 99 %, principio activo desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 25 %, un agente o agentes aromatizantes o potenciadores del olor opcionales desde aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2,5 % (cuando están presentes), y un propelente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 %.

Otra realización particular de la invención abarca un recipiente pulverizador para aerosol cerrado herméticamente que contiene una composición de la formulación para pulverización en aerosol no polar o polar, y una válvula de medida adecuada para liberar desde dicho recipiente una cantidad predeterminada de dicha composición.

Los disolventes no polares o polares deben disolver el principio activo y ser miscibles con el propelente, (es decir, el disolvente y el propelente deben formar una fase única a una temperatura entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 °C y a un intervalo de presión entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 atm (101 kPa - 303 kPa).

Las composiciones para pulverización en aerosol polares y no polares de la invención están previstas para administrarse desde un recipiente presurizado cerrado herméticamente. A diferencia de un pulverizador de bomba, que permite la entrada de aire en el recipiente después de cada activación, el recipiente para aerosol de la invención se cierra herméticamente en el momento de la fabricación. El contenido del recipiente se libera por activación de una válvula de medida, que no permite la entrada de gases atmosféricos con cada activación. Dichos recipientes están comercialmente disponibles.

ii. Pulverizadores de bomba.

Otra realización de la invención abarca un recipiente pulverizador para dosificación con bomba que contiene una composición para la administración transmucosal para la formulación para el pulverizador de bomba, y una válvula de medida adecuada para liberar desde dicho recipiente una cantidad predeterminada de dicha composición.

En una realización particular, la composición para el pulverizador de bomba de la presente invención, (es decir, composición exenta de propelente), para la administración transmucosal de un principio activo, donde dicho principio activo que es soluble en un disolvente no polar farmacológicamente aceptable comprende en % en peso de composición total: un disolvente no polar acuoso desde aproximadamente 30 a aproximadamente 99,69 %, principio activo desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 55 %, y adicionalmente de forma adecuada, un agente o agentes aromatizantes opcionales desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % (cuando están presentes).

Otra realización concreta abarca una composición polar para pulverizador de bomba de la presente invención, (es decir, composición exenta de propelente), para la administración transmucosal de un principio farmacológicamente activo soluble en un disolvente polar farmacológicamente aceptable que comprende en % en peso de composición total: un propelente farmacéuticamente aceptable desde aproximadamente 30 a aproximadamente 99,69 %, principio activo desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 60 %, comprendiendo adicionalmente de forma adecuada, en peso de la composición total, un agente o agentes aromatizantes opcionales desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % (cuando están presentes). Preferentemente, la composición comprende: (a) un disolvente polar acuoso desde aproximadamente 37 a aproximadamente 98,8 %, principio activo desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 55 %, un agente aromatizante opcional desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 % (cuando está presente). o (b) un disolvente polar acuoso desde aproximadamente 60,9 a aproximadamente 98,8 %, principio activo desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 %, un agente aromatizante opcional desde aproximadamente 0,75 a aproximadamente 7,5 % (cuando está presente).

En otra realización, la composición comprende: (a) un disolvente polar acuoso desde aproximadamente 70 a aproximadamente 99 %, un principio activo desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 %, o (b) un disolvente polar acuoso desde aproximadamente 80 a aproximadamente 99 %, y un principio activo desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 %, En otra realización adicional, el disolvente polar de la composición comprende 7,5 a 20 % de etanol, preferentemente 7,5 a 15 % de etanol en agua.

iii. Dosis y composiciones

Las cantidades de dosificación descritas en el presente documento se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un agente de la invención, las dosificaciones preferidas corresponden a la cantidad total de cada agente administrado. Las composiciones orales contienen normalmente aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 95 % del principio activo en peso.

Agentes antiinflamatorios

La invención proporciona el tratamiento o la profilaxis mediante la administración transmucosal a la mucosa oral de un animal que lo necesita, de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición que comprende un

agente antiinflamatorio no esteroideo de la invención. El agente antiinflamatorio no esteroideo es meloxicam o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los intervalos de dosificación adecuados para la administración transmucosal a la mucosa oral son generalmente de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 200 miligramos de un agente antiinflamatorio no esteroideo de la invención por kilogramo de peso corporal. En realizaciones específicas preferidas de la invención, la dosis oral de un agente antiinflamatorio no esteroideo es de aproximadamente 0,005 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, de forma más preferente de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso corporal, de forma más preferente de aproximadamente 0,03 miligramos a aproximadamente 20 miligramos por kilogramo de peso corporal, y de forma aún más preferente de aproximadamente 0,05 miligramos a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo de peso corporal. En la realización más preferida, la dosis oral es aproximadamente de 0,1 miligramos de un agente antiinflamatorio no esteroideo de la invención por kilogramo de peso corporal.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar en animales para tratar la artritis, para tratar la inflamación aguda, en situaciones posteriores a la cirugía, en el tratamiento de cólicos, o en cualquier situación donde se desea el alivio del dolor. Además, las composiciones del agente antiinflamatorio no esteroideo de acuerdo con la invención, que comprenden meloxicam, que es uno de los inhibidores de COX-2 selectivos conocidos en seres humanos, se pueden usar para tratar enfermedades, dolencias, o trastornos en animales donde la inhibición selectiva de COX-2 sería deseable y/o terapéuticamente eficaz.

Las composiciones transmucosales de las diversas realizaciones de la invención pueden administrarse también con una bomba, (por ejemplo, la composición exenta de propelente). Para la administración transmucosal de un compuesto farmacológicamente antiparasitario soluble en un disolvente polar farmacológicamente aceptable que comprende en % en peso de la composición total: aproximadamente un 30 -99,69 % de disolvente polar acuoso, aproximadamente 0,001-60 % de compuesto activo, comprendiendo adicionalmente de forma adecuada, en peso de la composición total: aproximadamente un 0,1-10 % de agente aromatizante. Preferentemente, la composición comprende: aproximadamente un 37-98,58 % de disolvente polar. aproximadamente 0,005-55 % de compuesto activo, aproximadamente un 0,5-8 % de agente aromatizante; aproximadamente un 60,9-97,06 % del disolvente polar más adecuado, aproximadamente 0,01-40 % de compuesto activo, aproximadamente un 0,75-7,5 % de agente aromatizante.

En una realización, se puede proporcionar la administración de una composición transmucosal en una única aplicación al animal. Es decir, la dosis prevista se aplica, por ejemplo, aplicando una única pulverización que comprende el volumen y la concentración previstos del principio activo a la mucosa oral del animal, proporcionando por tanto la cantidad adecuada del principio activo adecuada para tratar al animal. En otra realización, se pueden tratar animales más grandes que requieren dosis mayores de principio activo mediante aplicaciones repetidas (es decir, pulverizaciones múltiples cada una de ellas con un volumen de pulverización definido de una composición que tiene una concentración definida de un principio activo). La aplicación repetida a la mucosa oral de un animal se puede llevar a cabo en un corto periodo de tiempo (es decir, cada pulverización adicional se lleva a cabo inmediatamente después de la pulverización anterior), o cada aplicación se puede separar en el tiempo (es decir, minutos u horas) desde la pulverización anterior, dependiendo del perfil de liberación previsto del principio activo en el animal.

E: Tratamiento combinado

En determinadas realizaciones de la presente invención, los principios activos de la invención se pueden usar en un tratamiento combinado con al menos un agente terapéutico adicional. El principio activo de la invención y el agente terapéutico adicional pueden actuar aditivamente o, más preferentemente, de forma sinérgica. En una realización preferida, una composición que comprende un principio activo de la invención se administra de forma simultánea con la administración de otro agente terapéutico, que formar parte de la misma composición que el principio activo de la invención o ser una composición diferente. En otra realización, una composición que comprende un principio activo de la invención se administra antes o posteriormente a la administración de un agente terapéutico adicional. Además, el agente terapéutico adicional puede ser un principio activo de la invención. Por tanto, un tratamiento combinado de acuerdo con la presente invención puede incluir combinaciones de dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) principios activos. Por ejemplo, el tratamiento combinado puede incluir dos o más antihistamínicos, y un antihistamínico y un agente antiemético, etc.

En otra realización, las composiciones de la invención abarcan la administración de un principio activo de la invención con un segundo agente terapéutico. Los ejemplos no limitantes del segundo agente terapéutico incluyen un agente antiespasmódico muscular, un agente antiespasmódico, un inhibidor de la resorción ósea, un agente contráctil del músculo liso, un potenciador de la absorción del calcio, un relajante muscular, o una mezcla de los mismos.

En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente para tratar la incontinencia urinaria. Los agentes adecuados para tratar la incontinencia urinaria para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, darifenacina, vamicamida, detrol, ditropan, imipramina, y mezclas de los mismos.

En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente antidiarreico. Los agentes antidiarreicos adecuados para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, ondansetrón, palnosetron, tropisetron, atapulgit, atropina, bismuto, difenoxilato, loperamida, y mezclas de los mismos.

5 En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente para tratar la náusea y/o el vómito. Los agentes adecuados para tratar la náusea y/o el vómito para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, alosetron, dolasetron, granisetron, meclizina, metoclopramida, ondansetrón, palnosetron, procoperazina, prometazina, trimetobenzamida, tropisetron, y mezclas de los mismos.

10 En otra realización, el segundo agente terapéutico es un opiáceo. Los opiáceos adecuados para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, alfentanil, butorfanol, codeína, dezocina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, pentazocina, sufentanilo, tramadol, y mezclas de los mismos.

15 En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente antibacteriano. Los agentes antibacterianos adecuados para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, aminoglicósido, azol, cefalosporina, clorhexidina, GAR-936, metronidazol, pazufloxacina, penem, penicilina, rifapenteno, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfatiazol, teicoplanina, telitromicina, enrofloxacin y sus mezclas.

20 En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente para tratar una infección fúngica. Los agentes adecuados para tratar las infecciones fúngicas para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, voriconazol, griseofulvina, y mezclas de los mismos.

25 En otra realización, el segundo agente terapéutico es un sedante. Los sedantes adecuados para la administración transmucosal incluyen, pero no se limitan a, dexmedetomidina, eszopiclona, indiplon, zolpidem, y zaleplon.

En otra realización, el principio activo es un antihistamínico, un inmunosupresor, un antiemético, un antibiótico, o un agente antiparasitario administrado en combinación con un esteroide. Los ejemplos no limitantes de dichas combinaciones incluyen un antihistamínico tal como clemastina o una difenhidramina administrada en combinación con un esteroide tal como prednisona; un inmunosupresor tal como ciclosporina en combinación con un esteroide tal como prednisona; un antiemético tal como ondansetrón en combinación con un esteroide tal como prednisona; un antibiótico tal como enrofloxacin en combinación con un esteroide tal como prednisona; y un agente antiparasitario tal como tal como nitenpiram, ivermectina o milbemicina en combinación con un esteroide tal como prednisona. Se contemplan también esteroides diferentes de prednisona. Adicionalmente, el término "combinación" puede incluir combinaciones físicas del principio o principios activos con el segundo agente terapéutico (por ejemplo, un esteroide) en una forma de dosificación, así como la administración del principio o principios activos y el segundo agente terapéutico en formas de dosificación separadas (por ejemplo, la administración del principio activo mediante TMOM™ seguida o precedida por la administración del segundo agente terapéutico en cualquier forma de dosificación). Alternativamente, el principio o principios activos y un segundo agente terapéutico se pueden administrar esencialmente de forma simultánea.

30

35

40

i. Agentes bioadhesivos

De manera opcional, en algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender un agente bioadhesivo además del principio activo. Los agentes bioadhesivos de las diversas realizaciones de la invención permiten la adherencia de un principio activo a un sustrato biológico, preferentemente la mucosa oral, de forma más preferente la mucosa bucal, para mantener un contacto continuo del agente antiinflamatorio no esteroideo con el sitio de la administración. Este proceso se denomina mucoadhesión cuando el sustrato es tejido mucosal (véase, por ejemplo, Chang y col., J. Pharm. Sci. (1985) 74, 4, pp 399-405).

50 En una realización, los agentes bioadhesivos de la invención comprenden al menos un estabilizante de la superficie (por ejemplo, un estabilizante catiónico de la superficie), que se describe con más detalle a continuación. Los agentes bioadhesivos de diversas realizaciones de la invención dan como resultado la bioadhesión o la bioadhesión adicional de las composiciones transmucosales a superficies biológicas, tales como la mucosa oral o la mucosa bucal. El término bioadhesión incluye cualquier interacción atractiva entre dos superficies biológicas o entre una superficie biológica y una sintética. En el caso de agentes bioadhesivos, el término bioadhesión se usa para describir la adhesión entre las composiciones transmucosales de la invención y un sustrato biológico (es decir, la mucosa oral o la mucosa bucal) (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos nº 6.428.814 sobre "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers").

55

60

Los mecanismos que pueden ser responsables de los fenómenos de bioadhesión incluyen, pero no se limitan a, interacciones mecánicas o físicas e interacciones químicas. Los citados en primer lugar, los mecanismos mecánicos o físicos, implica la imbricación o interpenetración física entre un agente bioadhesivo y el tejido receptor, que da como resultado la humectación de la superficie bioadhesiva, la hinchazón del polímero bioadhesivo, la penetración del agente bioadhesivo en las grietas de la superficie tisular, o la interpretación de cadenas de composición bioadhesivas con las de la mucosa oral u otros de dichos tejidos relacionados. El segundo mecanismo posible de bioadhesión

65

incorpora fuerzas tales como la atracción iónica, fuerzas dipolares, interacciones de van der Waals, y enlaces de hidrógeno. Es esta segunda forma de bioadhesión, o química, la que se cree que es principalmente responsable de las propiedades bioadhesivas de las composiciones transmucosales de la invención. Sin embargo, las interacciones físicas y mecánicas pueden jugar también un papel en la bioadhesión de dichas composiciones.

Las composiciones transmucosales de diversas realizaciones de la invención, que comprenden adicionalmente un agente bioadhesivo, son útiles en cualquier situación en la que es deseable aplicar las composiciones a una superficie biológica. Las composiciones pueden revestir la superficie diana con una película continua y uniforme, que es normalmente invisible a simple vista, pero que permite la penetración del principio activo.

Los ejemplos de agentes bioadhesivos incluyen, pero no se limitan a, 23-lauril éter, aprotinina, uno de, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, ciclodextrina, sulfato de dextrano, ácido láurico, ácido láurico/propilenglicol, lisofosfatidilcolina, mentol, metoxisalicilato, oleato de metilo, ácido oleico, fosfatidilcolina, polioxietileno, polisorbato 80, sales sódicas de EDTA, glicocolato, glicodesoxicolato, lauril sulfato, salicilato, taurocolato, y taurodesoxicolato, sulfóxidos, o diversos alquil glicósidos.

ii. Potenciadores de la permeación

De manera opcional, las composiciones de diversas realizaciones de la invención pueden comprender un potenciador de la permeación para aumentar el paso de los principios activos a través de la mucosa oral. El término de potenciadores de la permeación o potenciadores de la penetración, o términos similares, se usan para describir materiales que potencian la permeación de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del principio activo a través de la mucosa oral. Los estudios han sugerido la factibilidad de la administración bucal incluso de un compuesto farmacéutico de peso molecular más bien grande utilizando un potenciador de la permeación (August y Rogers, Int. J. Pharm. (1989) 53, pp. 227-235). El flujo de principio activo a través de la mucosa oral puede aumentarse cambiando tanto la resistencia (es decir, el coeficiente de difusión) como la fuerza de impulsión (es decir, el gradiente de difusión). El flujo puede potenciarse mediante el uso de los denominados potenciadores de la permeación.

Los potenciadores de la permeación preferidos para su uso en los sistemas de administración transmucosales de diversas realizaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, agentes que desordenan la envoltura celular, disolventes, detergentes esteroideos, sales biliares, quelantes, tensioactivos, no tensioactivos, ácidos grasos, y sus mezclas, prefiriéndose más los potenciadores de las sales biliares.

Se conocen en la materia agentes que desordenan la envoltura celular que son útiles en las preparaciones farmacéuticas tópicas y funcionan también en la administración del fármaco a través de la piel o la mucosa. Se cree que estos agentes ayudan en la penetración dérmica desordenando la estructura lipídica del estrato córneo de las envolturas celulares. Se describe una lista de dichos agentes en la solicitud de patente europea nº 43.738, publicada el 13 de junio de 1982. Se cree que cualquier agente que desordena la envoltura celular se puede usar en diversas realizaciones de las composiciones y métodos de la presente invención.

Los disolventes adecuados incluyen agua; dioles, tales como propilenglicol y glicerol; monoalcoholes, tal como etanol, propanol, y alcoholes superiores; DMSO; dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; 2-pirrolidona; N-(2-hidroxietil) pirrolidona, N-metilpirrolidona, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, y otras alquil-azacicloalquil-2-onas n-sustituidas (atonas); y similares.

Otros potenciadores de la permeación que se pueden utilizar en diversas realizaciones de las composiciones y métodos de la invención incluyen DMSO o soluciones acuosas de DMSO, tal como se enseña en la patente de los Estados Unidos Nº 3.551.554 de Herschler, la patente de los Estados Unidos Nº 3.711.602 de Herschler, y la patente de los Estados Unidos Nº 3.711.606 de Herschler, y las atonas (por ejemplo, las alquil-azacicloalquil-2-onas n-sustituidas) tal como se señala en la patente de los Estados Unidos Nº 4.557.943 de Cooper.

Los potenciadores de la permeación para uso en combinación con las diversas realizaciones de las composiciones y métodos de la invención incluyen también, pero no se limitan a, POLISORBATO-80 sorbitol, y fosfatidilcolina.

F. Kits

Diversas realizaciones de la invención proporcionan también packs o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes rellenos con uno o más agentes o composiciones de la invención adecuados para al menos una administración transmucosal a la mucosa oral, por ejemplo, como una única pulverización en aerosol sobre la mucosa oral de un animal. Los recipientes y kits pueden contener más de un accionador para múltiples administraciones, accionadores ajustables para permitir el ajuste de la dosis o accionadores de diferente forma y tamaño para modular la pulverización de partículas o el tamaño de la neblina para permitir la administración de determinados tipos y tamaños de animales. Junto con dicho envase o envases se puede asociar de manera opcional un aviso en la forma indicada por el organismo gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos o biológicos, donde dicho aviso notifica la homologación o la homologabilidad por el organismo de la fabricación, uso, o venta para la administración animal. En una realización determinada, el kit contiene más de un agente antiinflamatorio no

esteroideo de la invención. En otra realización, el kit comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo de la invención y un agente terapéutico adicional, incluyendo, pero sin limitación, un promotor de la bioadhesión, un potenciador de la permeación, un agente aromatizante o enmascarador del aroma, o una de sus combinaciones.

- 5 la invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende sean ilustrativos.

G. Ejemplos

- 10 La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en los ejemplos que están previstos como ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente está comprendida en el alcance de la presente invención. Así, diversas modificaciones de la invención además de las que se muestran y se describen en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia y se pretende que queden comprendidas en las reivindicaciones adjuntas.

15 Agentes antiinflamatorios no esteroideos

- Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención según las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931, cuyas composiciones se han preparado para contener meloxicam (0,5-1,0 %), etanol, polietilenglicol 400, povidona, cloruro de sodio y agua. Alguno de los
20 siguientes ejemplos experimentales utiliza otros principios activos y no están incluidos en el ámbito de las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Formulaciones de meloxicam

- 25 En la Tabla 1 siguiente se muestra un ejemplo de una composición de acuerdo con la invención:

Tabla 1: Composición de meloxicam ilustrativa

Ingredientes	Cantidad (mg/g)
Meloxicam, BP,	4,67
Ácido bórico, NF	0,77
Cloruro de potasio, USP	0,93
Poli(alcohol vinílico), USP	5,00
Alcohol etílico, deshidratado, USP	150,00
Hidróxido de sodio, NF/FCC	1,08
Agua purificada, USP	837,57

- 30 La formulación de la Tabla 1 tiene un pH de aproximadamente 8,4, y se puede preparar mediante el siguiente método:

Preparación de solución madre de meloxicam al 0,93 %

- En un frasco de medio de 250 ml, meloxicam, BP (0,93 g) en 94,00 g de agua purificada, USP y 4,95 g de una solución de hidróxido de sodio 1 M. Después de disolver el meloxicam por completo, el pH debe ser aproximadamente de 11,5.
35 Si no es necesario un ajuste del pH, se añade agua purificada adicional para ajustar el peso total de la solución a 100 g. Si el pH no está comprendido en el intervalo de $11,5 \pm 0,2$, se añade a continuación hidróxido de sodio 1 M para ajustar el pH a un valor comprendido en este intervalo, y se añade agua purificada adicional para proporcionar un peso total de la solución de 100 g.

40 Preparación de tampón borato alcalino

- Ácido bórico, NF (12,37 g) y 14,91 g de cloruro de potasio, USP se añadieron a un matraz aforado de 1000 ml con 750 ml de agua purificada. La solución se mezcló bien, y se diluyó a 1000 ml. La solución resultante (50 ml) se mezcló con 8,6 ml de hidróxido de sodio 0,2 M en un matraz aforado de 200 ml, y se diluyó con más agua purificada para
45 proporcionar 200 ml de solución tampón de borato alcalino.

Preparación de la formulación de la Tabla 1

- La solución madre de meloxicam (preparada tal como se ha descrito anteriormente) se mezcló con 10 g de alcohol polivinílico al 5 % (solución acuosa) y se mezcló vigorosamente. A continuación, se añadieron 20 g de la solución tampón de borato alcalino (preparada tal como se ha descrito anteriormente) y se mezclaron bien. Finalmente, se añadieron 15 g de alcohol etílico deshidratado y la solución se mezcló. A continuación se ensayó y se ajustó el pH, según era necesario, con HCl 0,2 M HCl a un pH de $8,5 \pm 0,2$. Después, se añadió tampón borato alcalino adicional para proporcionar una solución al 0,47 % (p/p) de meloxicam.
55

Solubilidad del meloxicam

Meloxicam es muy poco soluble, y su solubilidad es dependiente del pH. En la Tabla 2 siguiente se muestra la solubilidad del meloxicam en diversas soluciones, como se muestra a continuación.

Tabla 2: Solubilidad del meloxicam en diversos disolventes

Disolvente	Solubilidad del meloxicam (p/v)
Agua 100 %	< 1 %
Etanol al 100 %	< 1 %
Propilenglicol al 100 %	< 1 %
PEG-400 al 100 %	< 1 %
Agua:Etanol 50:50	< 1 %
Agua:PEG-400 50:50	< 1 %
EtOH:PEG-400 50:50	< 1 %
Agua:Propilenglicol 50:50	< 1 %
Etanol:Propilenglicol 50:50	< 1 %
Povidona al 5 % en agua	< 1 %

Sin embargo, tras la adición de cantidades muy pequeñas de una solución de NaOH 1 M, el meloxicam se disolvió completamente.

Se evaluó la solubilidad del meloxicam en diversos sistemas disolventes diferentes. Se añadió suficiente meloxicam a una mezcla de 80 % de agua/15 % de EtOH/5 % de Poloxámero 188 para obtener una concentración final de meloxicam al 1 %. El meloxicam no se disuelve completamente, y la mezcla resultante tenía un pH de aproximadamente 5,8. Se añadió solución de NaOH (1 M) a la mezcla para proporcionar un pH de 10. Se observó que el meloxicam se disolvía. A continuación la solución se acidificó a un pH de 7 con HCl 0,2 M, después de lo cual se observó que el meloxicam precipitaba. Se añadió NaOH 1 M adicional, ajustando el pH a 8, y el meloxicam se volvió a disolver y permaneció en solución.

se añadió suficiente meloxicam a 100 % de agua u 85:15 de agua:etanol para proporcionar una solución de meloxicam al 1 %. Después, en cada caso, se añadió NaOH 1 M para asegurar la completa solución del meloxicam. A continuación se valoró cada solución con HCl (ac). Para el 100 % de solución acuosa, se observó la precipitación de meloxicam cuando el pH descendió hasta un valor de 7,2. Tras ajustar el pH a 10,1, el meloxicam se volvió a disolver. A continuación se redujo el pH hasta un valor de aproximadamente 7,8, y no se observó precipitación adicional. De igual forma, para el sistema disolvente 85:15 de agua:etanol, se formó un precipitado cuando el pH aparente inicial se redujo de 12 a 7,7 (mediante la adición de HCl).

Se preparó una solución de meloxicam al 1 % en un sistema disolvente 95:5 de agua:propilenglicol. Se añadió solución concentrada de NaOH (10 M) para ayudar a la solución del meloxicam. Sin embargo, el meloxicam no se disuelve debido a que la concentración de la solución de NaOH es demasiado elevada. Se determinó que la solución que tenía un valor de pH de menos de 8 produjo la precipitación del meloxicam. Para garantizar que el meloxicam permanece en solución, el pH necesita ser mayor de aproximadamente 8,0. Sin embargo, para la seguridad y la palatabilidad del animal (por ejemplo, un can), el pH debe ser menor de aproximadamente 9,0.

Estabilidad durante el almacenamiento

La estabilidad durante el almacenamiento es un punto importante a tener en cuenta cuando se prevé administrar composiciones de la formulación mediante un dispositivo de tipo pulverizador. Por ejemplo, la precipitación o la descomposición del principio activo de la invención darían como resultado la administración de menos de la dosis prevista y/o produciría un taponamiento del dispositivo de pulverización. De acuerdo con ello, se evaluaron las composiciones de la presente invención para determinar la estabilidad a 5 °C. Se disolvió el meloxicam (0,5 % p/p) en cada uno de los sistemas disolventes que se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Estabilidad durante el almacenamiento de diversas soluciones de meloxicam

Matriz (p/p)	% de meloxicam	Filtrado
Agua 100 %	0,5	No
Agua 100 %	0,5	Sí
Agua 100 %	0,75	No
Agua 100 %	0,75	Sí
95:5 Agua: Propilenglicol	0,5	No

95:5 Agua: Propilenglicol	0,5	Sí
95:5 Agua: Propilenglicol	0,75	No
95:5 Agua: Propilenglicol	0,75	Sí
95:5 Agua: EtOH	0,5	No
95:5 Agua: EtOH	0,5	Sí
95:5 Agua: EtOH	0,75	No
95:5 Agua: EtOH	0,75	Sí
Metacam®	0,5	No

Cada solución se repartió en dos alícuotas, una de las cuales se filtró, la otra permaneció sin filtrar. Tras 24 horas, cada una de las soluciones de la Tabla 3 fue transparente y amarilla, sin precipitado. Después de 7 días, solo las siguientes soluciones permanecieron exentas de precipitado: meloxicam al 0,5 % en 95:5 de agua:EtOH, meloxicam al 0,5 % en 95:5 de agua:propilenglicol, meloxicam al 0,75 % en 95:5 de agua:propilenglicol, filtradas todas. Después de 16 y 19 días, solo las siguientes permanecieron exentas de precipitado: meloxicam al 0,5 % en 95:5 de agua:EtOH, filtrada y con Metacam® (es decir, la solución de meloxicam inyectable disponible de Boehringer-Ingelheim; cada ml contiene 5,0 mg de meloxicam, 15 % de alcohol, 10 % de glicofural (tetraglicol), 5 % de poloxámero 188, 0,6 % de NaCl, 0,5 de glicina, 0,3 % de meglumina, resto de agua). Después de 27 días, solo Metacam® estaba exento de precipitado.

Estabilidad de meloxicam con diversos agentes solubilizantes

El almacenamiento de meloxicam tanto con PVA, Polisorbato 80, como glicerina indicó que la estabilidad física de la solución de meloxicam fue mayor con PVA que con Polisorbato 80 o glicerina.

Características de la pulverización

Se encontró que las soluciones acuosas de meloxicam que comprenden PVA como agente solubilizante proporcionan características de pulverización relativamente malas mediante observaciones a "simple vista" del modelo de pulverización. Se añadió etanol a estas soluciones acuosas de PVA/meloxicam a dos niveles: en un 7,5 % y un 15 %. En las Tablas 4 y 5 se muestran los resultados de los estudios de características de pulverización. El término "<10 mm" se refiere al porcentaje de partículas que tienen un diámetro de menos de 10 mm. Los términos "Dv(10)", "Dv(50)", y "Dv(90)" se refieren a tamaños de partículas por debajo de los cuales se produce el porcentaje acumulado indicado de la población. Por tanto, "Dv(10)" indica el tamaño de partículas para el cual el 10 % acumulado de la población de partículas es menor o igual al tamaño citado. El término "ovalidad" es la relación $D_{\max}/D_{\min}$ donde $D_{\max}$ es la cuerda más larga en mm que se puede representar en el modelo de pulverización que cruza el COMw (es decir, el centro de masas del modelo de pulverización) en unidades base, y $D_{\min}$ es el radio más pequeño que se puede trazar en el interior del modelo de pulverización que cruza el COMw en unidades base. La ovalidad más próxima es para 1,0, la forma más simétrica del modelo de pulverización. Se desean modelos de pulverización más simétricos. La formulación de PVA al 0,5 % tiene una ovalidad de 1,26, y de acuerdo con ello, las formulaciones de PVA al 0,25 % tienen una ovalidad de 1,51, se prefiere el modelo de pulverización de la formulación de PVA al 0,50 %.

Los niveles crecientes de metanol mejoraron las características reológicas de la composición reduciendo la viscosidad de la solución. Además, niveles mayores de etanol sirven como conservante antimicrobiano. La formulación que contiene un 15 % de etanol proporcionó una "pluma" de pulverización adecuada.

Tabla 4: Estudio de caracterización de la pulverización de meloxicam al 0,5 % con PVA al 0,5 % y 15 % de EtOH

ID de la muestra	< 10 mm	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	Duración	Ángulo de pulverización	Ovalidad
11	1,59 %	23,09	45,53	102,73	1,75	27,9	1,343
12	1,59 %	22,96	46,50	106,95	1,81	39,0	1,154
21	1,64 %	23,18	49,14	108,73	1,74	42,5	1,211
22	1,69 %	22,86	48,16	108,63	1,78	29,9	1,205
31	1,52 %	23,45	47,92	104,45	1,69	31,2	1,186
32	1,57 %	23,02	48,02	103,92	1,68	40,5	1,468
Promedio	1,60 %	23,09	47,55	105,90	1,74	35,17	1,26
Std. Dev.	0,06 %	0,21	1,30	2,55	0,05	6,22	0,12
RSD	3,7	0,9	2,7	2,4	2,9	17,7	9,5

Tabla 5: Estudio de caracterización de la pulverización de meloxicam al 0,5 % con PVA al 0,25 % y 15 % de EtOH

ID de la muestra	< 10 mm	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	Duración	Ángulo de pulverización	Ovalidad
------------------	---------	--------	--------	--------	----------	-------------------------	----------

ID de la muestra	< 10 mm	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	Duración	Ángulo de pulverización	Ovalidad
11	2,62 %	18,7	39,08	100,01	2,08	29,1	1,298
12	2,46 %	19,38	39,41	96,70	1,96	29,6	1,426
21	2,36 %	19,36	40,27	102,34	2,06	37,9	1,336
22	2,33 %	19,58	39,98	96,13	1,91	44,0	1,818
31	2,34 %	19,62	41,67	99,86	1,93	29,2	1,593
32	2,41 %	19,22	40,80	98,49	1,94	31,2	1,611
Promedio	2,42 %	19,31	40,20	98,92	1,98	33,50	1,51
Std. Dev.	0,11 %	0,33	0,94	2,31	0,07	6,13	0,20
RSD	4,5	1,7	2,3	2,3	3,6	18,3	13,0

Estabilidad de las formulaciones de meloxicam que contienen glicofural

- 5 Se usó glicofural como potenciador de la penetración para las formulaciones tópicas e intranasales, y es un componente de la formulación Metacam® inyectable. Sin embargo, como se muestra en las Tablas 4-6, a continuación, meloxicam fue menos estable en formulaciones que contenían glicofuro que en formulaciones que contenían etanol.

Tabla 6: Estabilidad de meloxicam al 0,5 % con glicofuro

Condición de estabilidad*	Peso de la pulverización	Contenido de la pulverización	Relación SC/SW	% de lo indicado en la etiqueta	Impureza B y C	Otras impurezas
Inicial	N/A	Granel 0,484 %; RSD: 0,2 %	N/A	96,80 %	N/D	Desconocido 0,7 %
25/60/2 db; n=3	98,4 mg; RSD: 1,5 %	0,461 mg; RSD: 1,1 %	0,00468; RSD: 0,4 %	92,10 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 dAb; n=3	100,2 mg; RSD: 2,5 %	0,475 mg; RSD: 2,3 %	0,00474; RSD: 0,5 %	95,00 %	Imp. B: 0,18 %	N/D
25/60/8 dAb; n=3	91,6 mg; RSD: 9,4 %	0,472 mg; RSD: 9,0 %	0,00466; RSD: 0,5 %	85,40 %	Imp. B: 0,14 %	N/D
25/60/12 dAb; n=3	99,8 mg; RSD: 2,5 %	0,467 mg; RSD: 1,3 %	0,00468; RSD: 1,0 %	93,50 %	Imp. B: 0,20 %	N/D
25/60/4 mo; n=3	100,7 mg; RSD: 0,4 %	0,473 mg; RSD: 1,1 %	0,00469; RSD: 0,9 %	94,50 %	Imp. B: 0,27 %	N/D
25/60/4 mo, ciclo**; n=3	90,5 mg; RSD: 15,1 %	0,418 mg; RSD: 14,9 %	0,00462; RSD: 0,3 %	83,60 %	Imp. B: 0,25 %	N/D
40/75/2 dAb; n=3	96,1 mg; RSD: 2,5 %	0,450 mg; RSD: 2,4 %	0,00468; RSD: 0,3 %	89,90 %	Imp. B: 0,10 %	N/D
40/75/4 dAb; n=3	86,0 mg; RSD: 12,8 %	0,411 mg; RSD: 13,0 %	0,00478; RSD: 0,3 %	82,10 %	Imp. B: 0,29 %	N/D
40/75/8 dAb; n=3	84,9 mg; RSD: 10,1 %	0,396 mg; RSD: 9,8 %	0,00466; RSD: 0,4 %	79,20 %	Imp. B: 0,33 %	N/D
40/75/12 dAb; n=3	86,0 mg; RSD: 9,5 %	0,402 mg; RSD: 9,4 %	0,00467; RSD: 0,4 %	80,40 %	Imp. B: 0,49 %	N/D
40/75/4 mo; n=3	85,4 mg; RSD: 8,0 %	0,411 mg; RSD: 8,1 %	0,00481; RSD: 2,0 %	82,20 %	Imp. B: 0,67 %	N/D

* Condiciones de estabilidad acelerada: °C/ % de humedad relativa/intervalo del ensayo ** muestras cicladas desde 5°C/16 h a 40°C/8 h N/D significa no detectado

Tabla 7: Estabilidad de meloxicam al 0,5 % con PVA al 0,5 % y 7,5 % de EtOH

Condición de estabilidad*	Peso de la pulverización	Contenido de la pulverización	Relación SC/SW	% de lo indicado en la etiqueta	Impurezas B y C	Otras impurezas
Inicial	N/A	Granel 0,475 %; RSD: 0,4 %	N/A	95,00 %	N/D	Desconocido 0,5 %
25/60/2 dAb; n=3	98,4 mg; RSD: 0,5 %	0,467 mg; RSD: 0,7 %	0,00475; RSD: 0,3 %	93,40 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 dAb; n=3	98,6 mg; RSD: 1,5 %	0,481 mg; RSD: 2,0 %	0,00488; RSD: 0,5 %	96,20 %	< 0,10 %	N/D

ES 2 490 595 T3

25/60/8 dAb; n=3	90,3 mg; RSD: 11,5 %	0,436 mg; RSD: 11,9 %	0,00483; RSD: 0,5 %	87,20 %	< 0,10 %	N/D
25/60/12 dAb; n=3	90,5 mg; RSD: 11,3 %	0,430 mg; RSD: 11,5 %	0,00475; RSD: 0,4 %	85,90 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 mo; n=3	96,7 mg; RSD: 2,4 %	0,463 mg; RSD: 3,6 %	0,00479; RSD: 1,8 %	92,70 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 mo, ciclo**; n=3	98,7 mg; RSD: 5,4 %	0,466 mg; RSD: 5,0 %	0,00472; RSD: 0,4 %	93,10 %	< 0,10 %	N/D
Condición de estabilidad*	Peso de la pulverización	Contenido de la pulverización	Relación SC/SW	% de lo indicado en la etiqueta	Impureza B y C	Otras impurezas
40/75/2 dAb; n=3	99,1 mg; RSD: 0,6 %	0,476 mg; RSD: 0,3 %	0,00480; RSD: 0,4 %	95,30 %	< 0,10 %	N/D
40/75/4 dAb; n=3	92,8 mg; RSD: 11,9 %	0,456 mg; RSD: 12,0 %	0,00491; RSD: 0,9 %	91,20 %	< 0,10 %	N/D
40/75/8 dAb; n=3	96,6 mg; RSD: 2,7 %	0,462 mg; RSD: 2,3 %	0,00478; RSD: 0,9 %	92,50 %	< 0,10 %	N/D
40/75/12 dAb; n=3	97,3 mg; RSD: 1,2 %	0,464 mg; RSD: 2,0 %	0,00477; RSD: 1,1 %	92,80 %	Imp. B: 0,18 %	N/D
40/75/4 mo; n=3	98,1 mg; RSD: 1,7 %	0,482 mg; RSD: 1,6 %	0,00491; RSD: 0,6 %	96,40 %	Imp. B: 0,54 %	N/D
* Condiciones de estabilidad acelerada: °C/ % de humedad relativa/intervalo del ensayo ** muestras cicladas desde 5°C/16 h a 40°C/8 h N/D significa no detectado						

Tabla 8: Estabilidad de meloxicam al 0,5 % con PVA al 0,5 % y 15 % de EtOH

Condición de estabilidad*	Peso de la pulverización	Contenido de la pulverización	Relación SC/SW	% de lo indicado en la etiqueta	Impureza C	Otras impurezas
Inicial	N/A	Granel 0,470 %; RSD: 0,4 %	N/A	94,00 %	N/D	Desconocido 0,5 %
25/60/2 dAb; n=3	98,5 mg; RSD: 0,5 %	0,474 mg; RSD: 1,5 %	0,00481; RSD: 0,2 %	94,70 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 dAb; n=3	98,5 mg; RSD: 1,2 %	0,485 mg; RSD: 1,5 %	0,00492; RSD: 0,3 %	97,00 %	< 0,10 %	N/D
25/60/8 dAb; n=3	90,7 mg; RSD: 8,4 %	0,454 mg; RSD: 7,7 %	0,00485; RSD: 0,7 %	90,90 %	Imp. B: 0,14 %	N/D
25/60/12 dAb; n=3	98,5 mg; RSD: 1,9 %	0,481 mg; RSD: 1,1 %	0,00488; RSD: 0,8 %	96,20 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 mo; n=3	98,8 mg; RSD: 1,2 %	0,493 mg; RSD: 2,6 %	0,00499; RSD: 3,8 %	98,50 %	< 0,10 %	N/D
25/60/4 mo, ciclo**; n=3	98,1 mg; RSD: 4,6 %	0,467 mg; RSD: 1,9 %	0,00476; RSD: 1,0 %	93,40 %	< 0,10 %	N/D
40/75/2 dAb; n=3	95,2 mg; RSD: 4,6 %	0,459 mg; RSD: 4,4 %	0,00482; RSD: 0,2 %	91,80 %	< 0,10 %	N/D
40/75/4 dAb; n=3	98,5 mg; RSD: 1,1 %	0,490 mg; RSD: 1,2 %	0,00497; RSD: 0,2 %	97,90 %	< 0,10 %	N/D
40/75/8 dAb; n=3	96,6 mg; RSD: 2,7 %	0,468 mg; RSD: 3,3 %	0,00484; RSD: 1,4 %	93,70 %	< 0,10 %	N/D
40/75/12 dAb; n=3	97,4 mg; RSD: 3,0 %	0,469 mg; RSD: 3,2 %	0,00482; RSD: 0,9 %	93,80 %	Imp. B: 0,12 %	N/D
40/75/4 mo; n=3	100,5 mg; RSD: 0,6 %	0,504 mg; RSD: 2,9 %	0,00501; RSD: 2,9 %	100,80 %	Imp. B: 0,35 %	N/D
* Condiciones de estabilidad acelerada: °C/ % de humedad relativa/intervalo del ensayo ** muestras cicladas desde 5°C/16 h a 40°C/8 h N/D significa no detectado						

5 Para la formulación con glicofulol, la concentración inicial de meloxicam fue del 96,8 % de lo indicado en la etiqueta, y disminuyó a 82,2 % en el punto temporal a los 4 meses a 40 °C/75 % de H.R. Además, se identificó una impureza "B". La concentración de impureza "B" comenzó en un 0,1 % a las 2 semanas, y aumentó a 0,7 % a los 4 meses. La formulación que contenía glicofulol mostró una ausencia de estabilidad química con el tiempo, especialmente en condiciones de estabilidad acelerada.

10 Para la formulación de etanol al 7,5 %, la concentración inicial de meloxicam fue del 95,0 % y fue del 96,4 % después de 4 meses a 40 °C/75 % de H.R. En las condiciones de 40 °C/75 % de H.R., el nivel de impureza "B" fue menor del 0,1

% a lo largo de 8 semanas de ensayo. Aparecieron niveles observables de impureza "B" a las 12 semanas (0,2 %) y aumentaron a 0,4 % a los 4 meses. Este nivel de formación de impureza "B" fue menor del observado para la formulación que contenía glicofuroil.

Para la formulación de etanol al 15 %, la concentración inicial de meloxicam fue del 94,0 % y aumentó a 100,8 % después de 4 meses a 40 °C/75 % de H.R. El aumento en la concentración de meloxicam puede ser debido a la evaporación de parte del etanol. En las condiciones de 40 °C/75 % de H.R., el nivel de impureza "B" fue menor del 0,1 % a lo largo de 8 semanas de ensayo. Aparecieron niveles observables de impureza "B" a las 12 semanas (0,1 %) y aumentaron a 0,4 % a los 4 meses. Este nivel de formación de impureza "B" fue menor del observado para la formulación que contenía glicofuroil. y la formulación que contenía etanol al 7,5 %.

Las composiciones de la presente invención, tal como se han descrito anteriormente se conformaron en un pulverizador que se administró a perros mediante la mucosa oral, entre los labios y los dientes de cada animal a una dosis diana de aproximadamente 0,2 mg/kg (aproximadamente 0,1 mg/lb) de peso corporal.

Un experto en las técnicas veterinarias reconocerá que la dosis diana puede variar dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la dolencia que se está tratando o previniendo, la especie del animal que está siendo tratada, el tamaño del animal que está siendo tratado, etc.

Además, se pueden usar diversos protocolos de tratamiento. Por ejemplo, el animal se puede tratar una vez, o de manera repetida en intervalos durante un solo día, o a intervalos durante un tiempo extendido dependiendo de la naturaleza de la dolencia tratada, el tamaño y el estado del animal tratado, etc. Por ejemplo, se pueden tratar dolencias agudas durante un periodo breve con una o más administraciones de las composiciones de acuerdo con la invención, mientras que las dolencias crónicas pueden requerir administraciones repetidas (por ejemplo, diariamente) de las composiciones durante un tiempo extendido.

Ejemplo 2: Estudio de absorción de meloxicam en perros

Se llevó a cabo un experimento cruzado de dos vías con seis perros comparando la administración oral convencional de meloxicam (es decir, una suspensión oral de Metacam®) con la administración oral transmucosal (es decir, una solución inyectable de Metacam® comercialmente disponible aplicada mediante pulverización oral transmucosal) de meloxicam. La dosis diana fue de 0,2 mg/kg de meloxicam. La dosis media de suspensión oral fue de 0,20 mg/kg (intervalo de 0,19-0,21 mg/kg), y la dosis media para uso en la administración oral transmucosal fue de 0,20 mg/kg (intervalo de 0,19-0,21 mg/kg). Se obtuvieron muestras de sangre a 0, 5, 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, y 72 horas después de la dosis.

La Figura 1 muestra que, tras la administración del meloxicam utilizando TMOM™, el tiempo de absorción, la concentración máxima en plasma, y la absorción total son comparables o mejores comparadas con el perfil de administración obtenido con la suspensión oral. Por tanto, TMOM™ proporciona un método de administración más sencillo que administra meloxicam eficazmente como formas de dosificación oral convencionales.

La Figura 2 muestra los parámetros farmacocinéticos para la administración de la suspensión oral y la administración utilizando TMOM™. La ABC representa el área bajo la curva o la cantidad total de exposición del fármaco al animal tras la administración mediante las dos formas de dosificación diferentes. La C_{max} representa la concentración máxima en plasma de meloxicam medida en ng/ml cuando se administra mediante las formas de dosificación. El T_{max} denota el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima en plasma de meloxicam tras la administración de ambas formas de dosificación. La $t_{1/2}$ es la semivida de eliminación calculada (el tiempo que tardan en disminuir las concentraciones en plasma en un 50 %) del principio activo (en este caso, meloxicam) cuando se administra mediante ambas formas de dosificación. La semivida de absorción es la cantidad de tiempo que tarda la mitad restante que permanece en el sitio de absorción hasta que se absorbe.

La Figura 3 muestra que el meloxicam administrado mediante TMOM™ parece ser bioequivalente al meloxicam administrado mediante una suspensión oral.

Ejemplo 3: Estudio de absorción de meloxicam en perros anestesiados

Se llevó también a cabo la absorción de un can anestesiado. Los sujetos que se anestesiaron fueron perros utilizando preanestésicos mínimos (isoflurano mediante un tubo endotraqueal). Se evitó la posibilidad de escape hacia el interior y de absorción por el tracto gastrointestinal obstruyendo el esófago con un catéter Foley. Se administró el meloxicam utilizando una neblina oral transmucosal, y después de 30 minutos, se lavaron las bocas de los perros para eliminar cualquier formulación de neblina oral residual. Se tomaron muestras de sangre 0, 5, 30 min, y 1, 2, 4, 8, 12, 24, y 72 horas después de la dosis. Se obtuvieron muestras de la vena yugular y cefálica 5, 30 min y 4, y 8 horas después de la dosis. La dosificación diana fue de 0,1 mg/kg (4,66 mg/ml de meloxicam en 15 % de etanol, 0,5 % de alcohol polivinílico, se ajustó el pH a 8,5. 200 ml (0,09 mg), intervalo de dosis 0,08 - 0,15 mg/kg). Los resultados se muestran en las Figuras 4 y 5.

Se confirmó con claridad la administración transmucosal de meloxicam. La Figura 4 muestra que la absorción de meloxicam fue transmucosal ya que fue imposible la absorción gastrointestinal. Se confirmó este resultado mediante los mayores niveles de meloxicam en el plasma de la yugular (es decir, la ruta de drenaje de la mucosa oral) en comparación con los niveles cefálicos (sistémicos) a los 30 min y a las 4 h. Además, los resultados muestran que se puede producir la absorción transmucosal bajo anestesia.

Adicionalmente, hasta aproximada un 90 % de la dosis en un animal despierto se administró por vía transmucosal. La Figura 5 compara las concentraciones de meloxicam en plasma en perros anestesiados y animales despiertos (a partir de los estudios previos que se muestran en la Figura 1. Administración mediante TMOM™ a 0,2 mg/kg-cefálica). Tras la corrección de la dosis mayor mediante TMOM™ administrada al animal despierto, la ABC para los animales anestesiados es comparable (-92 %) con la ABC para animales despiertos.

Ejemplo 4: Estudio de carprofeno en perros

Se llevó a cabo un experimento cruzado de tres vías con seis perros comparando la administración oral convencional de carprofeno (comprimidos ovalados Rimadyl®, 25 mg; dosis promedio 1,06 mg/lb (2,33 mg/kg) (0,93-1,14 mg/lb (2,04-2,51 mg/kg)), administración oral transmucosal de carprofeno (solución inyectable Rimadyl®, 50 mg/ml, dosis promedio 1,08 mg/lb (2,33 mg/kg) (0,96-1,14 mg/lb (2,04-2,51 mg/kg))), administración oral transmucosal de carprofeno (solución inyectable Rimadyl®, 50 mg/ml, dosis promedio 1,08 mg/lb (2,37 mg/kg) (0,96-1,16 mg/lb (2,11-2,55 mg/kg))). Se obtuvieron muestras de sangre a 0, 5, 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 12, y 24 horas después de la dosis. Los resultados se muestran en las Figuras 6 y 7.

La administración oral transmucosal fue más similar a la administración de comprimidos ovalados que la inyección subcutánea (Figura 6). La administración mediante inyección subcutánea dio como resultado una absorción más lenta y un tiempo mayor para las concentraciones máximas (T_{max}) que cualquier administración mediante comprimido ovalado o TMOM™. La Figura 7 muestra que los valores de ABC de los tres métodos de administración fueron similares, y que la C_{max} de la inyección subcutánea fue aproximadamente la mitad tanto de la del comprimido ovalado como de la administración oral transmucosal. La administración oral transmucosal dio como resultado una absorción ligeramente más rápida de carprofeno que la del comprimido ovalado - no hubo retraso y un T_{max} más corto. Los valores de C_{max} y ABC para el comprimido ovalado y la administración oral transmucosal del carprofeno fueron muy similares.

Ejemplo 5: Estudio de absorción de carprofeno en perros anestesiados

Se llevó también a cabo la absorción de un can anestesiado. Los sujetos que se anestesiaron fueron perros utilizando preanestésicos mínimos (isoflurano mediante un tubo endotraqueal). Se evitó la posibilidad de escape hacia el interior y de absorción por el tracto gastrointestinal obstruyendo el esófago con un catéter Foley. Se administró el carprofeno utilizando una neblina oral transmucosal. Se tomaron muestras de sangre 0, 5, 15, 30 min, y 1, 2, 4, 8, 12, y 24 horas después de la dosis. Se obtuvieron muestras de la vena yugular y cefálica 5, 15 y 30 y 1 y 2 horas después de la dosis. La dosis diana fue de 2,2 mg/kg (50 mg/ml de solución inyectable Rimadyl®, 300 ml (15 mg), intervalo de dosis diana 1,9 - 2,5 mg/kg). Los resultados se muestran en las Figuras 8 y 9.

La Figura 8 confirma la administración transmucosal de carprofeno dado que la absorción intestinal fue imposible, que se confirmó mediante niveles mayores de carprofeno en el plasma de la yugular en comparación con los niveles cefálicos a los 30 min. La Figura 9 muestra los niveles de carprofeno en plasma sanguíneo en perros anestesiados y diferentes (procedente de la Figura 6-cefálico). La ABC para los animales anestesiados fue aproximadamente el 25 % de la de animales despiertos.

Agentes antihistamínicos

Se preparó una composición de acuerdo con la invención de acuerdo con las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos con n^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931. Esta composición se conformó en una pulverización que se administró a perros, caballos, y gatos, a través de la mucosa bucal, entre los labios y los dientes de cada animal, a una dosis diana de aproximadamente 0,1 mg/kg o aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

Ejemplo 6

Se llevó a cabo un experimento cruzado de dos vías con seis animales (en cada especie: can, felino, equino) utilizando comprimidos de clemastina (Tavist®) y una composición para administración oral transmucosal de clemastina (25 mg/ml de fumarato de clemastina, vehículo: etanol al 75 %, agua al 25 %). La dosis diaria para sujetos caninos fue de 1 mg/kg (administración oral tanto transmucosal como en comprimidos). La dosis promedio por comprimido fue de 0,96 mg/kg (0,95-0,97 mg/kg) y la dosis de administración oral transmucosal promedio fue de 0,97 mg/kg (0,91-1,06 mg/kg) administrada en un volumen de pulverización de 400-650 ml utilizando 4 - 7 bombas del dispositivo de administración. La dosis diana para sujetos felinos fue también de 1 mg/kg para la administración oral tanto transmucosal como en comprimidos. La dosis promedio por comprimido fue de 1,07 mg/kg (0,89-1,22 mg/kg) y la dosis de administración oral

transmucosal promedio fue de 0,95 mg/kg (0,83-1,14 mg/kg) administrada en un volumen de pulverización de 100-200 ml utilizando 1 - 2 bombas del dispositivo de administración. La dosis diana para sujetos equinos fue de 0,1 mg/kg para administración oral tanto transmucosal como en comprimidos. La dosis promedio por comprimido (a través de un tubo al estómago) fue de 0,1 mg/kg (0,10-0,11 mg/kg) y la dosis de administración oral transmucosal promedio fue de 0,1 mg/kg (0,09-0,11 mg/kg) administrada en un volumen de pulverización de 1,4-1,7 ml utilizando 14 - 17 bombas del dispositivo de administración.

Se tomaron muestras de sangre 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 7, 12, y 24 horas después de la dosis. Se observó una salivación variable (ninguna a moderada, leve a grave) en los sujetos caninos y felinos, respectivamente.

Las Figuras 10 y 11 muestran una captación más rápida de clemastina en sujetos felinos utilizando administración oral transmucosal (T_{max} más corto) en comparación con la administración oral convencional. Los valores de ABC más bajos para sujetos felinos parecen ser un artefacto de la salivación observado para estos sujetos.

Las Figuras 12 y 13 muestran la biodisponibilidad significativamente mejor de la clemastina en sujetos equinos con administración oral transmucosal y una captación más rápida del fármaco (T_{max} más corto). Fue difícil comparar los parámetros PK de la aproximación con administración oral convencional (es decir, sonda nasogástrica oral) y administración oral transmucosal debida a la biodisponibilidad extremadamente mala en sujetos equinos de la clemastina en forma de comprimido. Sin embargo, la t_0 con administración oral transmucosal es similar a la notificada en la bibliografía (2,8 horas con la administración oral transmucosal frente a 2,9 horas con la sonda nasogástrica oral; Torneke y col., J. Vet. Pharmacol. Therap. 26, páginas 151-157, 2003).

Las Figuras 14 y 15 muestran una biodisponibilidad relativa de la clemastina significativamente mejor (ABC) en sujetos caninos con un pico mucho mayor (C_{max}) conseguido con la administración oral transmucosal en comparación con la administración oral convencional (es decir, mediante comprimido).

La preparación para pulverización oral transmucosal de la composición de clemastina presentó concentraciones de fármaco en plasma inesperadamente altas en perros (véanse las Figuras 14 y 15) y caballos (véanse las Figuras 12 y 13), en comparación con la administración de una dosis similar (sobre una base de mg/kg) a través de la forma de un comprimido oral a cada tipo de animal. En gatos, (véanse las Figuras 10 y 11), la clemastina fue bien absorbida, aunque el metabolismo del fármaco en estas especies es diferente del de otras especies, y consiguientemente hubo menos diferencia en las concentraciones en plasma entre la preparación para pulverización oral transmucosal y los comprimidos oral.

En perros, por ejemplo, como se puede observar en la Figura 15, la administración total de la clemastina disponible en el torrente sanguíneo, representada mediante el ABC, y la concentración máxima de clemastina, representada mediante la C_{max} , en la sangre son ambas un orden de magnitud mayor para la ruta de administración de TMOMTM que para la ruta de administración del comprimido oral. Además, la liberación máxima del antihistamínico en el torrente sanguíneo sucede más rápidamente en aproximadamente 10 minutos, tal como se muestra por los valores de T_{max} , para la ruta de administración de TMOMTM que para la ruta de administración del comprimido oral.

Por tanto, la administración de TMOMTM parece proporcionar niveles de clemastina en plasma sustancialmente mayores en animales, particularmente en perros y equinos, en comparación con las formas de dosificación oral convencionales (por ejemplo, comprimidos), y proporciona una administración significativamente más conveniente y segura alternativa a la administración intravenosa.

Ejemplo 7: Estudio de absorción en perros anestesiados

Se llevó también a cabo un estudio de absorción en perros anestesiados. Los sujetos fueron perros anestesiados utilizando preanestésicos mínimos (isoflurano mediante un tubo endotraqueal). Se evitó la posibilidad de escape hacia el interior y de absorción por el tracto gastrointestinal obstruyendo el esófago con un catéter Foley. Se administró clemastina utilizando TMOMTM. Se tomaron muestras de sangre 0, 5, 15, 30 min, y 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. Se obtuvieron muestras de la vena yugular y cefálica 5, 15 y 30 y 1 y 2 horas después de la dosis. La dosificación diana fue de 0,33 mg/kg (16,67 mg/ml de clemastina en 75 % de etanol, 25 % de agua, 200 ml (3,3 mg), intervalo de dosis 0,30 - 0,55 mg/kg).

Las Figuras 16 y 17 muestran que la clemastina se absorbió rápidamente por los sujetos caninos anestesiados mediante la ruta transmucosal. La similitud en la exposición con dosis variables (es decir, despierto es 1,0 mg/kg y anestesiado es 0,46 mg/kg) indicó que se puede haber producido la saturación (por ejemplo, absorción, metabolismo hepático), debido posiblemente a los efectos del anestésico.

Ejemplo 8: Administración oral transmucosal a sujetos caninos atópicos

Se evaluó la eficacia de la clemastina administrada mediante administración oral transmucosal en una colonia de sujetos caninos atópicos alérgicos con alimentación espontánea (perros malteses x beagle) La Figura 18 muestra la eficacia de la clemastina administrada a diversas dosificaciones (0,125, 0,5 y 1,0 mg/kg) mediante TMOMTM (16,67,

4,17 mg/ml de fumarato de clemastina, 75 % de etanol y 25 % de agua) frente a una reacción cutánea caracterizada por ronchas y erupción producida por la liberación de histamina desde los mastocitos. La administración oral transmucosal de la clemastina proporcionó aproximadamente una inhibición del 40-70 % de esta reacción durante hasta 24 horas.

Ejemplo 9: Estudio de difenhidramina en perros

Se llevó a cabo un estudio con tres perros para evaluar la administración mediante TMOM™ de difenhidramina, utilizando una formulación inyectable comercialmente disponible (Benadryl, solución estéril exenta de pirógenos que contenía 50 mg de clorhidrato de difenhidramina/ml; 3 mg/kg de dosis diana; 2,7 mg/kg de dosis promedio (2,5-2,9 mg/kg); 400 ml de volumen). Se tomaron muestras de sangre 10, 30 min, y 1, 2, 4, 8, y 12 horas después de la dosis. y las muestras a 10, 30 min y 4 h se tomaron mediante venopunción de la vena yugular y cefálica. Los resultados se muestran en las Figuras 19 y 20. Se obtuvieron concentraciones significativas de difenhidramina, y los diferenciales yugulares/cefálicos confirman la administración de difenhidramina a través de la ruta transmucosal.

Agentes cardiovasculares.

Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención de acuerdo con las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931, de tal manera que las composiciones contienen: entre aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos de digoxina por kilogramo de peso corporal, y al menos un vehículo. Dichas composiciones pueden ser terapéutica y/o profilácticamente eficaces para tratar una frecuencia cardíaca anómala/irregular, debilidad, dificultad respiratoria, tolerancia al ejercicio reducida, letargia, síncope, hipoxia, edema pulmonar, ascites, y/o pérdida de la conciencia, o similares, en animales, por ejemplo, perros y gatos. En la mayoría de los casos, la dosis total administrada de digoxina por animal es de aproximadamente 4 miligramos a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo de peso corporal por día.

Hormonas.

Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención de acuerdo con las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931, de tal manera que las composiciones contendrían: entre aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 0,5 miligramos de levotiroxina por kilogramo de peso corporal, y al menos un vehículo. de tal manera que la composición es terapéutica y/o profilácticamente eficaz para tratar una producción disminuida o no existente de hormonas tiroideas tales como tiroxina en animales.

La tasa de dosis promedio recomendada de levotiroxina es aproximadamente de 0,2 mg/kg de peso corporal, administrada una o dos veces al día para perros, y entre aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,2 mg por día para gatos. El veterinario ajusta normalmente la frecuencia de administración a la suficiencia de los niveles en sangre de levotiroxina (T₄) después de 4-12 semanas. Como la producción reducida o ausente de hormonas tiroideas es generalmente irreversible, el tratamiento continúa normalmente durante el resto de la vida del animal.

Esta composición se conforma en una pulverización que se administra a los perros a través de la mucosa bucal, entre los labios y los dientes de cada animal a una dosis diana adecuada.

En otro ejemplo, Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención de acuerdo con las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931, de tal manera que las composiciones podrían contener: insulina (procedentes de fuentes de porcino derivadas naturalmente, a partir de fuentes que implican técnicas de ADN recombinante, o una de sus combinaciones) y al menos un portador, de tal manera que la composición es terapéutica y/o profilácticamente eficaz para tratar una producción disminuida o no existente de insulina en animales.

Esta composición se conforma en una pulverización que se administra a los perros a través de la mucosa bucal, entre los labios y los dientes de cada animal a una dosis diana adecuada.

Agentes inmunosupresores

Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención de acuerdo con las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931, de tal manera que las composiciones contendrían: entre aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1 miligramo de ciclosporina A por kilogramo de peso corporal, y al menos un vehículo. de tal manera que la composición es terapéutica y/o profilácticamente eficaz para tratar una respuesta inmune potenciada o hiperactiva en animales.

La tasa de dosis promedio recomendada de ciclosporina es aproximadamente de 5 mg/kg de peso corporal por día administrados de acuerdo con el siguiente esquema. Para la dermatitis atópica, por ejemplo, las composiciones de la invención se administrarán inicialmente de forma diaria hasta que se observa una mejora clínica satisfactoria. Este será generalmente el caso tras 4 a 8 semanas. Una vez que los signos clínicos de la dermatitis atópica están

satisfactoriamente controlados, las composiciones de la invención se pueden administrar aproximadamente en días alternos. Si los signos se controlan a continuación con esta dosificación, las composiciones de la invención se pueden administrar a continuación aproximadamente cada 3 a 4 días. El cirujano veterinario ajustará la frecuencia de administración a la respuesta. El tratamiento se puede detener cuando se controlan los signos clínicos. Tras la

5

recurrencia de los signos clínicos, el tratamiento debe reanudarse con la dosificación diaria, y en determinados casos, se pueden requerir la repetición del ciclo de tratamiento.

Esta composición se conforma en una pulverización que se administra a los perros a través de la mucosa bucal, entre los labios y los dientes de cada animal a una dosis diana adecuada. Los métodos y composiciones se pueden usar

10

15 Productos nutracéuticos, vitaminas, y/o minerales

Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención de acuerdo con las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.110.486, y 6.676.931, de tal manera que las composiciones podrían contener lisina o una de sus sales farmacéuticas; y al menos un vehículo. de tal manera que la

20

composición es terapéutica y/o profilácticamente eficaz para tratar una producción disminuida o no existente o ingesta alimenticia de lisina en animales.

Esta composición se conformó en una pulverización que se administró a perros, caballos, y/o gatos a través de la

25

Agentes sedantes/tranquilizantes/modificadores del comportamiento

Se han preparado composiciones de acuerdo con la invención según las enseñanzas de una o más de las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5.869.082, 5.955.098, 6.120.486, y 6.676.931, de tal manera que las composiciones contenían:

30

35 Ejemplo 10: Zolpidem.

Se llevó a cabo un experimento cruzado de dos vías con seis animales (perros y felinos) en el que se administró a los sujetos un comprimido de zolpidem o una neblina oral transmucosal de una solución de tartrato de zolpidem al 2,5 %.

40

Se administraron comprimidos a sujetos caninos (dosis promedio de 0,55 mg/kg (0,40-0,63 mg/kg)) o una neblina oral transmucosal (dosis promedio de 0,55 mg/kg (0,42-0,62 mg/kg)). La administración de la neblina oral transmucosal utilizó un volumen de pulverización de 200-250 ml en 2-3 bombas del dispensador de la pulverización. Por comparación, la dosis promedio en un ser humano es de 0,08-0,17 mg/kg.

45

Se administraron comprimidos a sujetos felinos (dosis promedio de 0,74 mg/kg)) o una neblina oral transmucosal (dosis promedio de 0,72 mg/kg). La neblina oral transmucosal utilizó un volumen de pulverización de 100 ml en 1 bomba del dispensador de la pulverización.

50

Para ambos sujetos se tomaron muestras de sangre a 5, 15, 30 min, y 1, 2, 4 y 8 horas después de la dosis.

55

Las Figuras 21 y 22 muestran las concentraciones promedio en plasma durante el tiempo de tratamiento de los perros y gatos, respectivamente, con las composiciones de agentes adyuvantes del sueño descritas anteriormente, en comparación con dosis similares de formulaciones de comprimidos administradas por vía oral. Las Figuras 23 y 24 muestran comparaciones de los parámetros farmacocinéticos medidos y/o calculados a partir de este ensayo en

perros y gatos, respectivamente. El pico secundario en la Figura 21 refleja la absorción gastrointestinal oral. Sin embargo, incluso aunque se produce algo de absorción gastrointestinal oral, la administración transmucosal proporciona generalmente un aumento más rápido en los niveles en plasma en comparación con los métodos de administración oral convencionales. Los datos de la Figura 21 muestran que, tras la administración de tartrato de zolpidem utilizando el TMOMTM, el tiempo de absorción y la semivida de absorción son significativamente menores

60

(más cortos), y la concentración máxima en plasma es mayor, en comparación con el perfil de administración observado con el comprimido. Los datos de la Figura 22 muestran que, tras la administración del tartrato de zolpidem utilizando TMOMTM, el tiempo de absorción, la concentración máxima en plasma, y la absorción total son comparables (en el error experimental) cuando se compara con el perfil de administración observado con el comprimido.

65

La Figura 23 muestra que la administración oral transmucosal a sujetos caninos proporciona una captación más rápida del fármaco (por ejemplo, un T_{max} más corto, una C_{max} mayor, y una semivida de absorción más corta) en comparación

a la administración oral convencional con un comprimido. Además, la administración oral transmucosal proporciona una buena absorción del zolpidem (por ejemplo, un ABC mayor) en comparación con los métodos orales convencionales.

Las Figuras 23 y 24 muestran la rápida captación del fármaco en perros y gatos usando la administración oral transmucosal, con una buena concordancia farmacocinética/farmacodinámica. Sin embargo, la salivación de los sujetos felinos puede conducir a una absorción reducida (ABC baja) usando la administración oral transmucosal. Asimismo, los valores del ABC y de la C_{max} obtenidos mediante el muestreo de la yugular pueden ser mayores que los valores obtenidos mediante muestreo cefálico (Figura 24, solamente).

Uno de los sujetos caninos vomitó 12 minutos después de la administración de zolpidem mediante TMOM™. Los niveles de zolpidem en plasma en este animal permanecieron consistentes con los niveles de zolpidem en plasma observados para los perros restantes en el estudio que no habían vomitado. Esto indica que sustancialmente toda la dosis de zolpidem se absorbió en un plazo de 12 minutos desde la dosificación. Adicionalmente, esto demuestra una ventaja de la administración transmucosal en animales sobre las formas de dosificación oral convencionales (es decir, comprimidos o suspensión oral). El vómito de animal sujeto inmediatamente después de la administración de una forma de dosificación oral convencional se esperaría que diera como resultado una infradosificación del animal (debido a que el comprimido o la suspensión oral podrían eliminarse del tracto digestivo del animal antes de que tenga lugar una absorción significativa del principio activo). Por el contrario, la dosis del principio activo proporcionado al torrente sanguíneo del animal mediante la administración transmucosal parece no verse afectada relativamente por el vómito. Por tanto, la administración transmucosal proporciona una ventaja distinta en la medicina veterinaria, donde los pacientes pueden resistirse o rechazar las formas de dosificación oral convencionales.

Ejemplo 11: Propofol

Se llevó a cabo un experimento cruzado de dos vías con seis perros con una dosis diana de 6,0 mg/kg de propofol administrado mediante IV, y 30,0 mg/kg de propofol utilizando una administración oral transmucosal. La dosis IV promedio (Propofol™, 10 mg/ml) fue de 5,9 mg/kg (5,7-6,2 mg/kg), y la dosis promedio de administración oral transmucosal (propofol, 950 mg/ml) fue de 31,3 mg/kg (28,6-34,2 mg/kg; 350-550 ml utilizando 4 - 6 bombas del dispositivo de pulverización). Se obtuvieron muestras de sangre a 0, 2, 5, 15, 30 minutos y 1, 2, 4 y 6 horas después de la dosis.

En la Figura 25 se muestran las concentraciones promedio de propofol en plasma, y en la Figura 26 se proporcionan los parámetros farmacocinéticos. La captación de propofol usando la administración oral transmucosal fue rápida, aunque diferente de la administración de IV. más del 90 % del propofol administrado por vía transmucosal se absorbió en 2 horas. Sin embargo, la rápida distribución del propofol proporcionó un valor de C_{max} algo menor en comparación con la administración de IV.

Agentes antiparasitarios

Las formulaciones ilustrativas de agentes antiparasitarios se muestran a continuación de

Nitenpiram

Ingrediente	Cantidad	Cantidad ilustrativa	Cantidad ilustrativa
nitenpiram	0,1-25 %	0,5-15 %	0,6-10 %
Etanol	40-99 %	60-97 %	70-97 %
Agua	0,01-5 %	0,1-4 %	0,2-2 %
Aromas	0,05-10 %	0,1-5 %	0,1-2,5 %
Propulsor	0-20 %	0-5 %	0-4 %

Ivermectina

Ingrediente	Cantidad	Cantidad ilustrativa	Cantidad ilustrativa
Ivermectina	0,01-10 %	0,1-5 %	0,2-3 %
Etanol	10-90 %	20-75 %	25-50 %
Propilenglicol	1-90 %	5-80 %	10-75 %
Agua	0,01-5 %	0,14 %	0,2-2 %
Aromas	0,05-10 %	0,1-5 %	0,1-2,5 %
Propulsor	0-10 %	0-5 %	0-4 %

Datos biológicos

La concentración del principio activo en la formulación variará para llevar a cabo los niveles de dosis deseados a lo largo de un amplio intervalo de peso de los pacientes animales diana. Por ejemplo, se administraron a un perro de 120

libras (54,5, kg) 1 a 3 pulverizaciones de la neblina oral transmucosal que serán mayores que la concentración necesaria para tratar un perro de 12 libras (5,45 kg) con 1 a 3 pulverizaciones. El número de pulverizaciones por aplicación variará por el mismo motivo.

5 El principio activo puede variar dependiendo del espectro de parásitos objetivo en un producto cualquiera. Con miles de parásitos que infectan las especies animales diana, el(los) principio(s) activo(s) pueden variar para obtener el resultado médico deseado.

10 El área de la superficie mucosal oral tratada puede variar e incluye cualquier superficie en la cavidad oral, incluyendo las superficies bucal, gingival, lingual, o sublingual.

Ejemplo 12: Estudio de milbemicina en perros

15 Se llevó a cabo un diseño paralelo aleatorio en doce perros para comparar la administración oral convencional (es decir, comprimidos) de milbemicina con la administración oral transmucosal. Los comprimidos usados fueron Interceptor® Flavor Tab®, 5,75 mg y 11,5 mg, que proporcionan una dosis promedio de 0,78 mg/kg (0,50-0,99 mg/kg); La formulación para administración transmucosal (14,3 mg/ml de milbemicina (4,9 %) DMSO al 31,9 %, etanol al 14,7 %, 4,9 % de alcohol bencílico, Tween-20 al 2,45 %, 2,45 mg/ml de BAC, 2,45 mg/ml de extracto de hígado, 1,96 % de éster de aceite de hígado de bacalao, 17,2 % de propilenglicol y 22,1 % de agua) proporcionaron una dosis promedio (basada en un análisis posterior a la dosis) de 0,28 mg/kg (0,24-0,34 mg/kg; 200-300 ml de volumen de pulverización utilizando 2 - 3 bombas del dispositivo de pulverización). Se obtuvieron muestras de sangre a 0, 5, 15, 30 minutos y 1, 2, 4 y 8 horas después de la dosis.

25 Los resultados de este estudio se muestran en las Figuras 27 y 28. La captación de milbemicina mediante la administración oral transmucosal fue muy buena. La biodisponibilidad mediante la administración oral transmucosal y utilizando el comprimido convencional fue similar, pero la administración transmucosal mostró menos concentraciones variables en plasma.

Antibióticos

30

Ejemplo 13: Estudio de enrofloxacin en felinos

35 Se llevó a cabo un estudio cruzado de dos vías con seis gatos para comparar la administración oral convencional (es decir, comprimidos, Baytril®) con administración oral transmucosal (Baytril® 100; 100 mg de enrofloxacin, L-arginina base 200 mg, alcohol n-butílico 30 mg, alcohol bencílico (como un conservante) 20 mg y agua para inyección, c.s.). La diana fueron 5 mg/kg de enrofloxacin. La dosis del comprimido promedio fue de 4,7 mg/kg y la dosis promedio mediante TMOM™ fue de 4,9 mg/kg (250-300 ml). Se obtuvieron muestras de sangre a 5, 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. Los resultados se muestran en las Figuras 29-31, que muestran que la administración transmucosal proporciona perfiles de enrofloxacin similar a los proporcionados mediante administración convencional, sin esencialmente diferencia en los valores del ABC, C_{max}, T_{max} o t_{1/2}. Además, no se observó tiempo de retraso en la captación de enrofloxacin con TMOM™ y se consiguieron 5 significativos minutos en concentraciones en plasma. De manera consistente y significativa, concentraciones mayores en plasma de la yugular en comparación con las concentraciones cefálicas medidas en el punto temporal de 5 minutos confirman la ruta de administración transmucosal para la enrofloxacin.

45

Ejemplo 14: Estudios de aceptabilidad

50 Se evaluó la aceptabilidad de la administración oral transmucosal y de diversas formulaciones para administración oral transmucosal en sujetos animales. Los resultados se muestran en las Figuras 32-44. En su conjunto, la administración oral transmucosal parece tolerarse fácilmente por la mayoría de sujetos (véase la Figura 44).

55 Las Figuras 32 y 33 muestran la aceptación y la gravedad de la reacción en sujetos caninos de diversos vehículos, administrados mediante TMOM™. Todos los vehículos ensayados fueron aceptables para la mayoría de sujetos, aunque se encontró que las formulaciones que contenían glicofurol eran ligeramente menos aceptables.

Las Figuras 34 y 35 muestran la aceptación y la gravedad de la reacción en sujetos felinos de diversos vehículos, administrados mediante TMOM™. Se encontró que la formulación que contenía aromatizante de salmón era algo menos aceptable que otras formulaciones que contenían otros agentes aromatizantes, o sin agentes aromatizantes.

60 Las Figuras 36-39 muestran que diversas formulaciones de meloxicam fueron fácilmente aceptadas por sujetos caninos.

Las Figuras 40-43 muestran la aceptación y la gravedad de la reacción de sujetos caninos y felinos a diversos vehículos y sobre un número de dosis para la administración mediante TMOM™.

65

La Figura 44 muestra el porcentaje de satisfacción de las administraciones de dosis usando la administración mediante

TMOM™ en sujetos caninos y felinos. La administración mediante TMOM™ fue casi satisfactoria en un 99 %, y más de un 99 % de las administraciones no requirieron asistencia. Por tanto, la administración transmucosal es un método sencillo y muy eficaz para administrar principios activos a animales.

5 Ejemplo 15: Administración de múltiples dosis mediante TMOM™

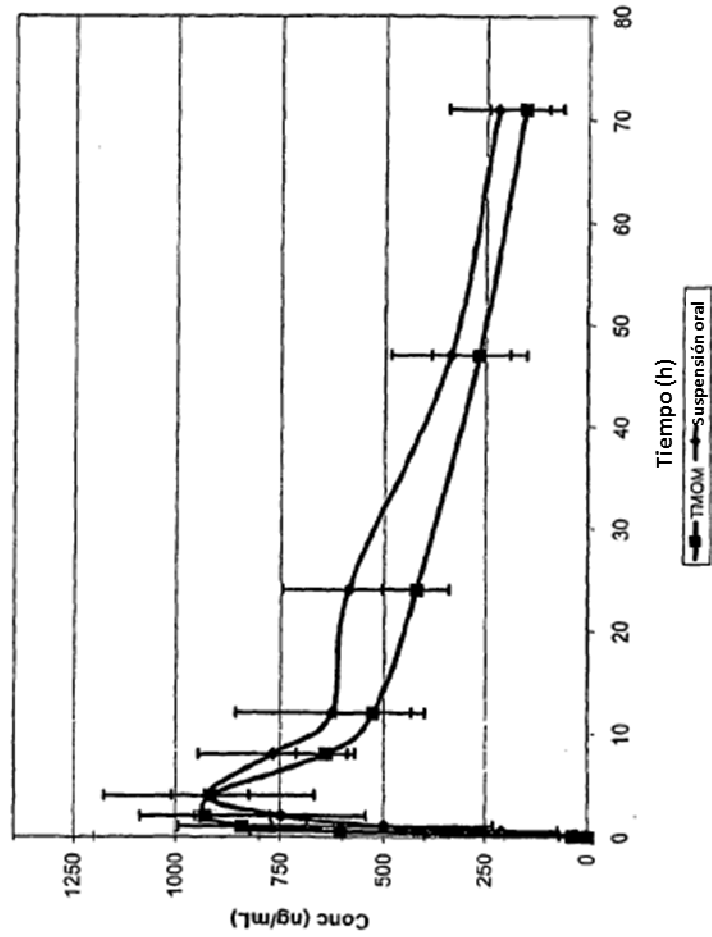
10 Se administraron a los perros diferentes dosis de clemastina utilizando múltiples administraciones mediante TMOM™. La Figura 45 muestra que un volumen de dosis creciente mediante TMOM™ (por número creciente de pulverizaciones) de una formulación que contiene 13 mg/ml de fumarato de clemastina proporcionó concentraciones crecientes en plasma. Múltiples dosis administradas a una parte de ambos, o repartida entre ambos lados de la boca proporcionan resultados similares.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende meloxicam, o una de sus sales, solvatos, o ésteres farmacéuticamente aceptables, y una solución acuosa de etanol, donde la composición tiene un pH mayor de 8 y menor de 9, para uso en un método para tratar el dolor, la inflamación y/o la fiebre en un animal no humano, donde el animal no humano es un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja o aves de corral, comprendiendo el método:

10 administrar la composición pulverizando la mucosa oral del animal no humano que la necesita, proporcionando de este modo la absorción transmucosal de una cantidad farmacéuticamente eficaz del meloxicam, o de una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, al sistema circulatorio sistémico del animal.
- 15 2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha pulverización comprende pulverizar en la mucosa oral, mucosa gingival, mucosa lingual, mucosa palatina, mucosa faríngea, mucosa sublingual o combinaciones de las mismas de un animal no humano.
3. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha pulverización comprende pulverizar en la mucosa bucal.
- 20 4. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde el meloxicam tiene una concentración de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 por ciento en peso de la composición total.
5. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho método comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional.
- 25 6. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho animal no humano está anestesiado.
7. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha pulverización es de la mucosa oral del animal dos o más veces.
- 30 8. Uso de una composición que comprende meloxicam, o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, y una solución acuosa de etanol para la fabricación de un medicamento para uso en un método de tratamiento del dolor, la inflamación y/o la fiebre en un animal no humano, donde el animal no humano es un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja o aves de corral y el método es tal como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 35 9. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición está contenida en un recipiente pulverizador, que es un recipiente para pulverización en aerosol cerrado herméticamente o un recipiente para pulverización mediante bomba, con una válvula dosificadora adecuada para liberar desde dicho recipiente una cantidad predeterminada de dicha composición.

Figura 1



Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de meloxicam tras la administración mediante Nebulina oral transmucosal y suspensión oral a 0,2 mg/kg en perros.

Figura 2

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de la dosis de meloxicam administrada a perros mediante una suspensión oral y TMOM.

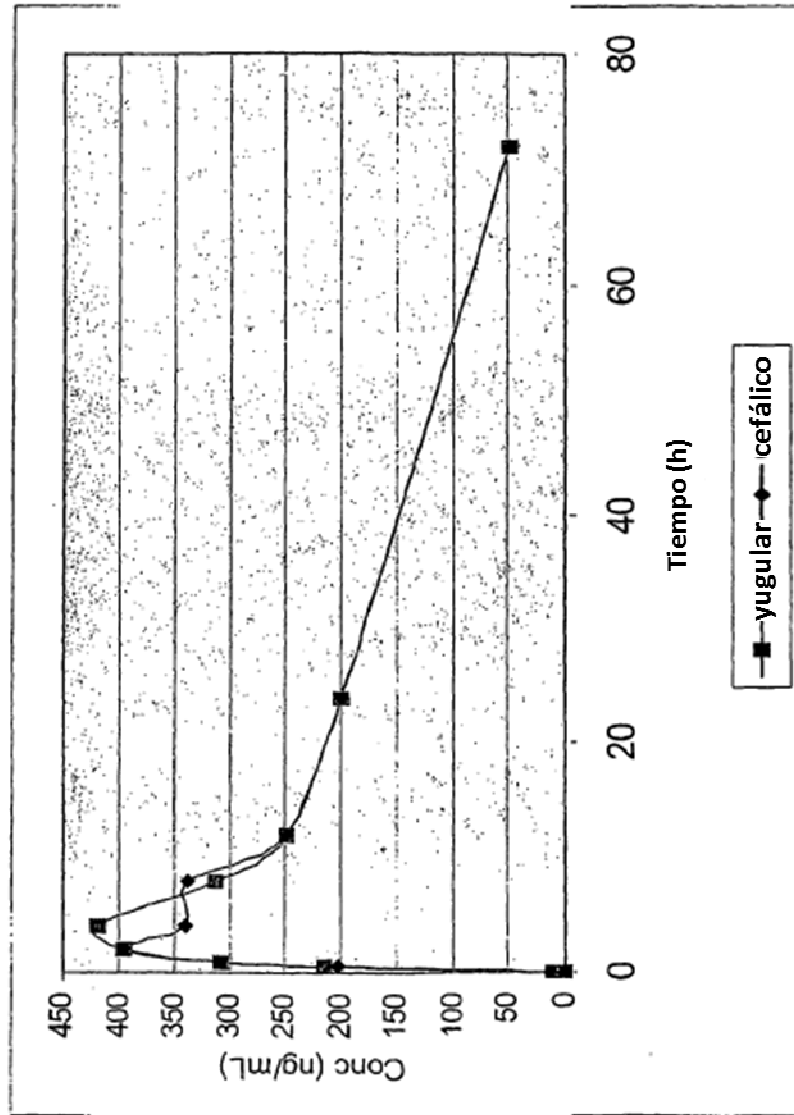
	Suspensión oral	TMOM	Test de la t emparejada según el valor p
ABC ($\mu\text{g}^*\text{h/ml}$)	32,3 (20,4-43,8)	26,8 (17,1-35,4)	0,08
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,93 $\pm$ 0,2	0,98 $\pm$ 0,1	0,76
T _{max} (h)	3,33 $\pm$ 1,0	2,50 $\pm$ 1,2	0,19
t _{1/2} (h)	30,6 (11,95-50,5)	28,8 (10,8-57,3)	0,54
Absorción t _{1/2} (min)	96,3 (38,1-242,9)	35,3 (17,6-74,3)	0,01

Figura 3

Ensayo de bioequivalencia entre meloxicam administrado mediante TMOM y una suspensión oral a 0,2 mg/kg en perros.

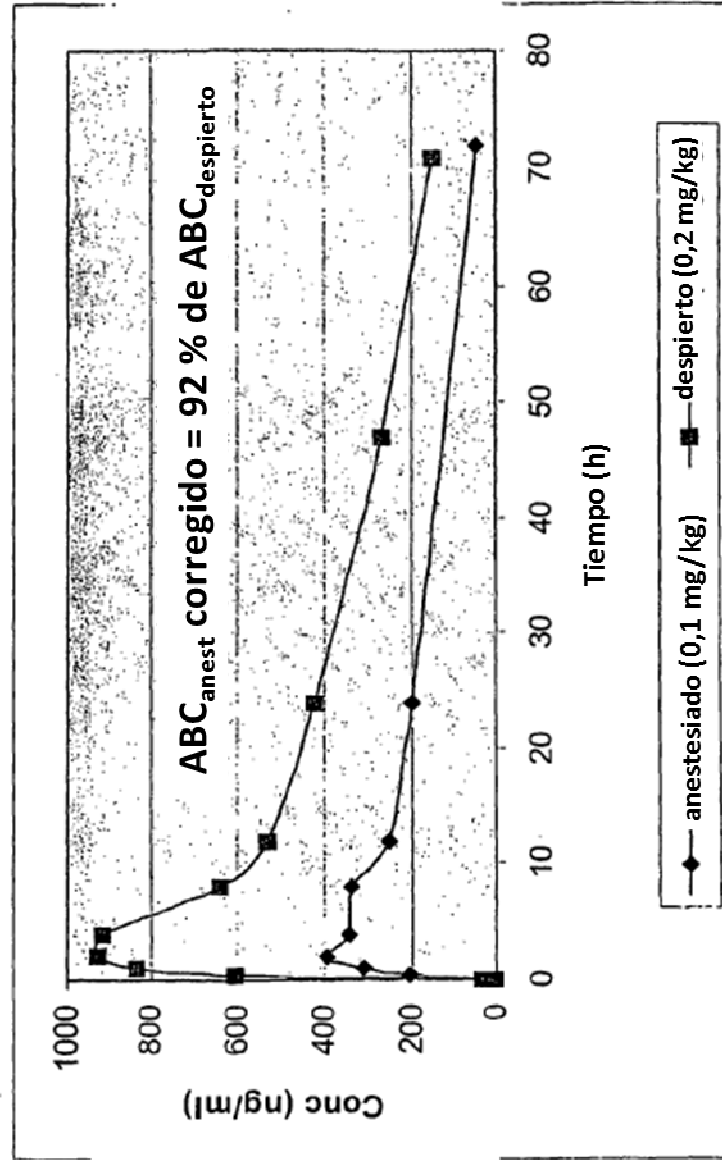
Variable farmacocinética	Media geométrica	Intervalo de confianza del 90%	
		Enlace inferior (%)	Enlace superior (%)
C_{max} (ng/ml)			
TMOM	972		
Suspensión oral	910	-19,4	41,6
ABC ($\mu\text{g}^* \text{ h/ml}$)			
TMOM	26,8		
Suspensión oral	32,3	-29,5	-2,0

Figura 4



Concentraciones medias en plasma yugular y cefálico tras la administración transmucosa oral de meloxicam a 0,1 mg/kg en tres perros anestesiados.

Figura 5



Concentraciones medias en plasma tras la administración oral transmucosal de meloxicam a 0,1 mg/kg en tres perros anestesiados y a 0,2 mg/kg en seis perros despiertos

Figura 6

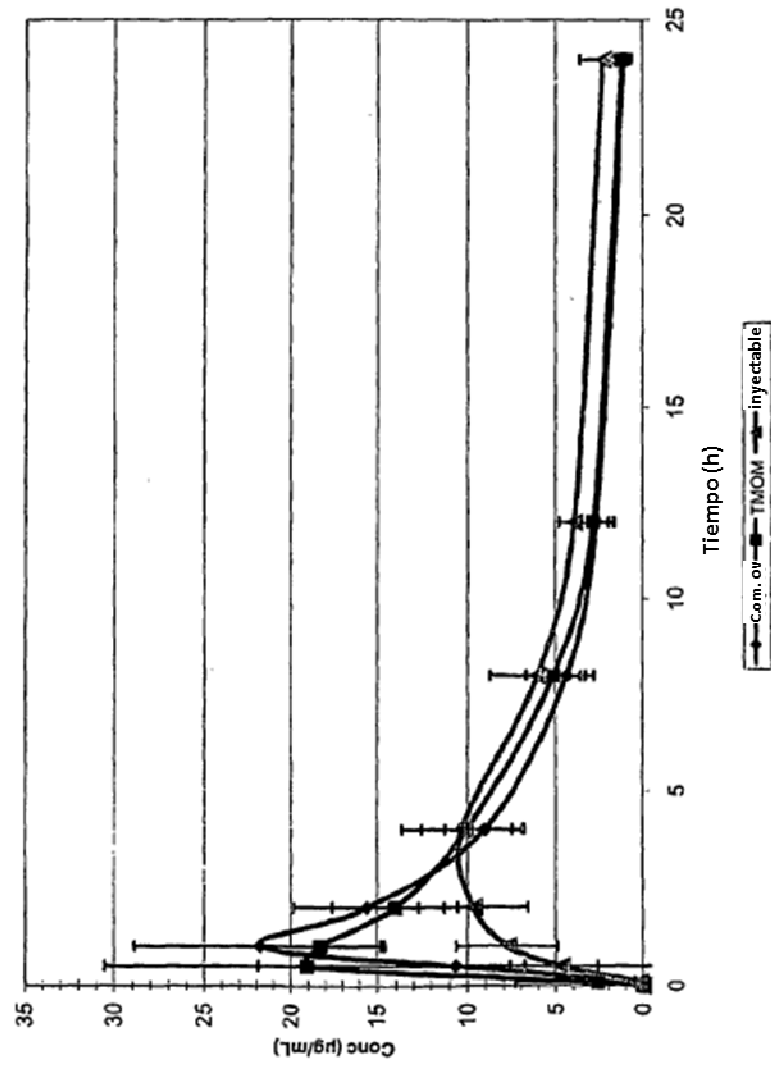


Figura 7

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de carprofeno a perros mediante comprimidos ovalados, TMOM e inyección subcutánea

	Comprimido ovalado	TMOM	Injectable	Valor p de ANOVA
ABC (ng*h/ml)	114,6 (73,4-132,0)	122,1 (95,8-173,4)	119,2 (81,2-162,1)	0,9
C _{max} (ng/ml)	22,4 ± 6,2 ^a	22,0 ± 9,1 ^a	10,6 ± 3,4 ^b	0,01
T _{max} (h)	1,1 ± 0,5 ^a	0,8 ± 0,3 ^a	3,7 ± 0,8 ^b	<0,001
t _{1/2} (h)	8,1 (6,8-9,5)	6,6 (4,3-8,6)	8,2 (6,5-7,6)	0,2
Tiempo de retraso (min)	4,3 ± 2,1 ^a	0 ± 0 ^b	0 ± 0 ^b	<0,001

Media aritmética ± SD o media geométrica (Intervalo) presentada

^{a,b}Los números con superíndices diferentes son estadísticamente diferentes, según la prueba de la t de comparación por parejas

Ensayo de bioequivalencia de carprofeno administrado a perros mediante comprimidos ovalados, TMOM e inyección subcutánea

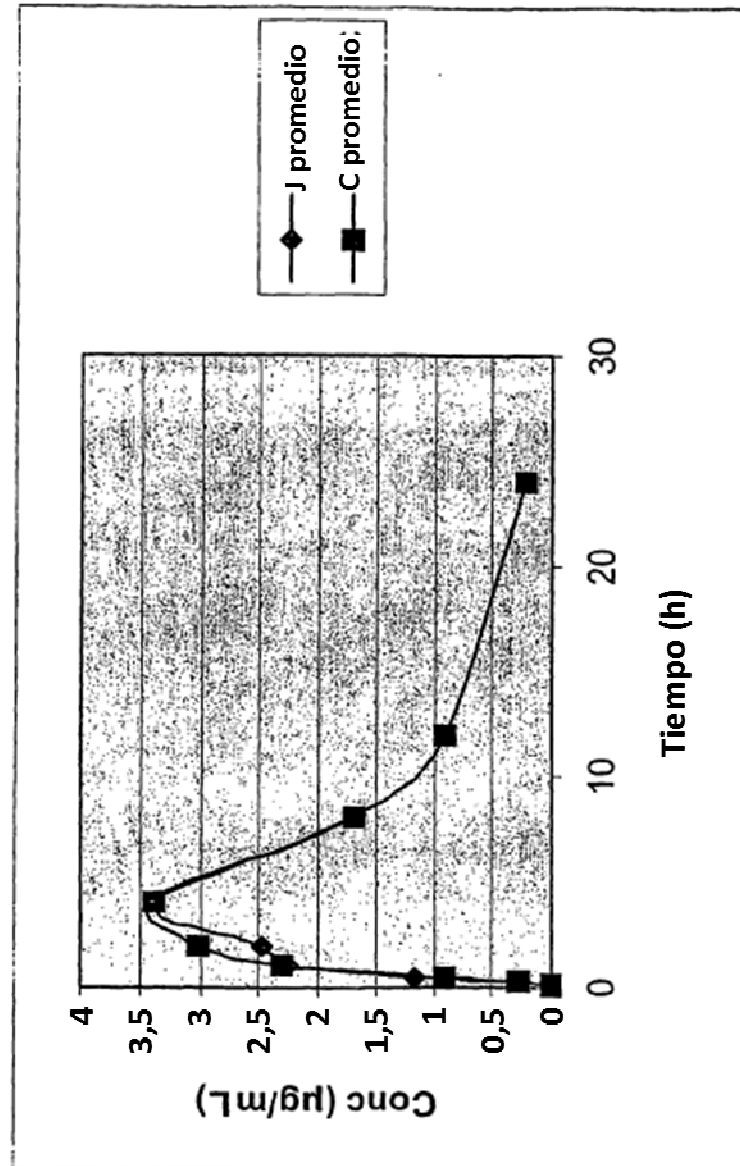
a. entre carprofeno administrado mediante comprimido ovalado y TMOM.

Variable farmacocinética	Media geométrica	Intervalo de confianza del 90%	
		Enlace inferior (%)	Enlace superior (%)
C _{max} (ng/ml)			
TMOM	20,7		
Comprimido ovalado	21,6	-31	32
ABC (µg*h/ml)			
TMOM	122		
Comprimido ovalado	115	-21	28

b. entre carprofeno administrado mediante comprimido ovalado e inyección subcutánea.

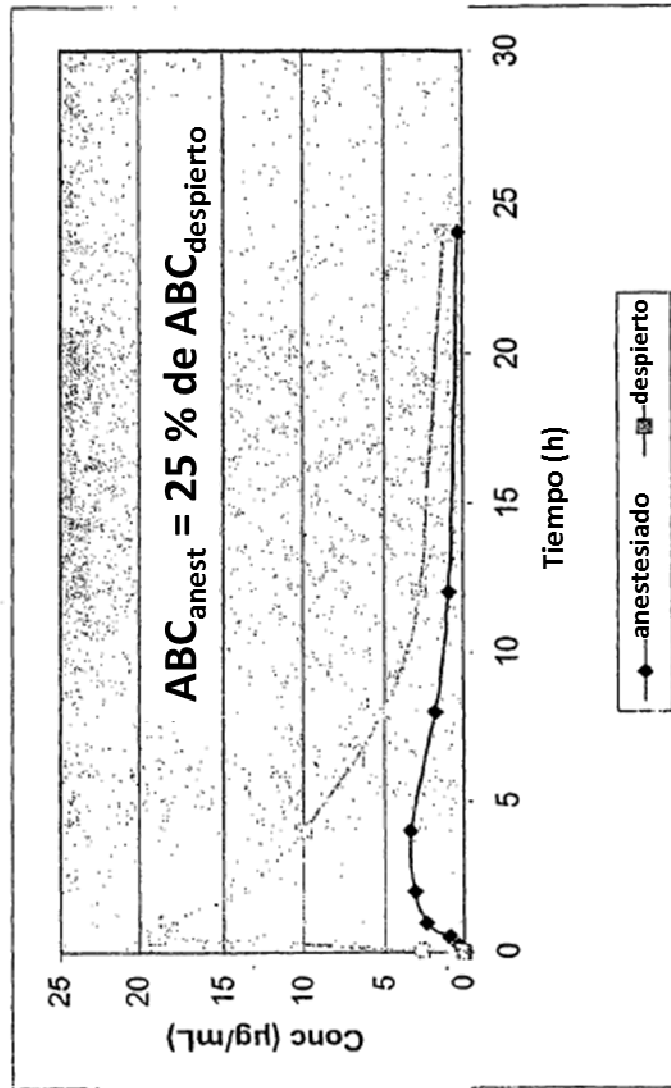
Variable farmacocinética	Media geométrica	Intervalo de confianza del 90%	
		Enlace inferior (%)	Enlace superior (%)
C _{max} (ng/ml)			
TMOM	10,1		
Comprimido ovalado	21,6	-31	-32
ABC (µg*h/ml)			
TMOM	119		
Comprimido ovalado	115	-11	22

Figura 8



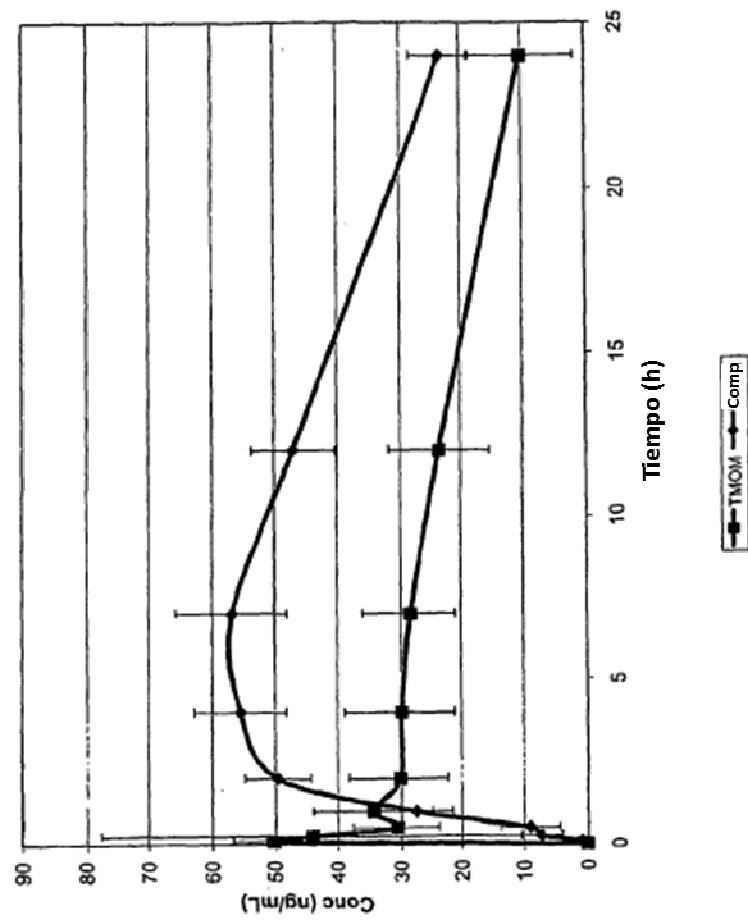
Concentraciones medias en plasma yugular y cefálico tras la administración oral transmucosal de carprofeno a 2,2 mg/kg en tres perros anestesiados

Figura 9



Concentraciones medias en plasma tras la administración oral transmucosal de carprofeno a 2,2 mg/kg en tres perros anestesiados y seis perros despiertos

Figura 10



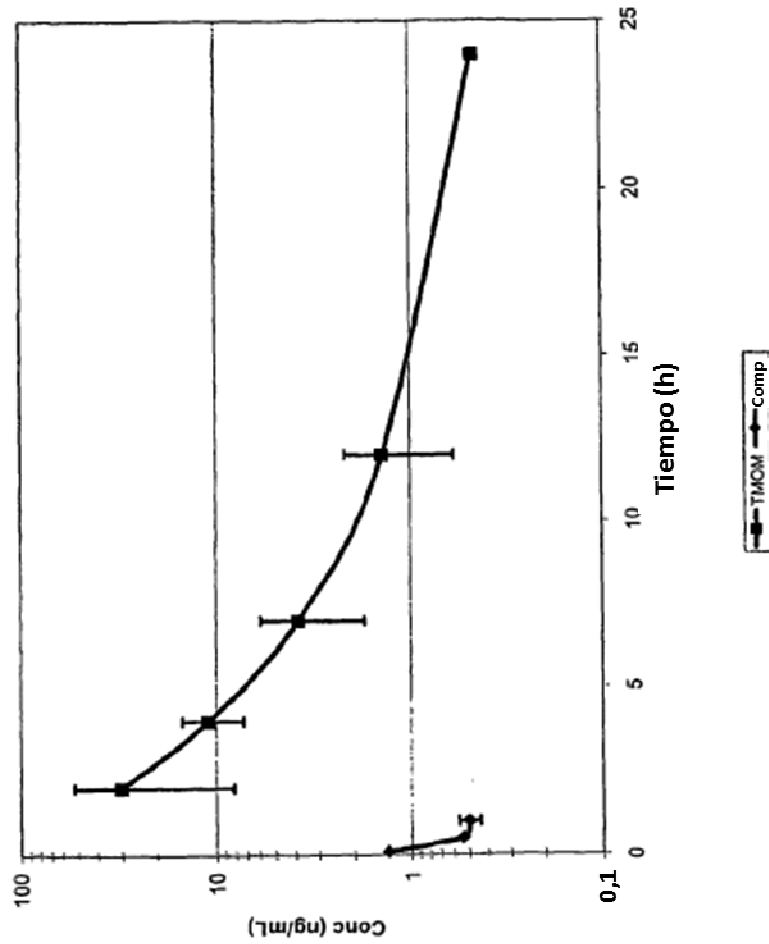
Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de clemastina tras la administración de neblina oral transmucosal y formulaciones en comprimido a 1,0 mg/kg en gatos

Figura 11

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de la dosis de fumarato de clemastina administrada a gatos mediante una suspensión oral y TMOM.

	Comprimido	TMOM	Test de la t según el valor p
ABC (ng*h/ml)	985 (825-1122)	528 (368-837)	0,002
C _{max} (ng/ml)	60,1 ± 5,7	59,6 ± 30,2	0,97
T _{max} (h)	5,2 ± 1,6	1,0 ± 1,7	0,004
t _{1/2} (h)	13,6 (10,6-19,6)	10,5 (6,1-21,3)	0,4

Figura 12



Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de clemastina tras la administración de Nebelina oral transmucosal y formulaciones en comprimido a 0,1 mg/kg en caballos.

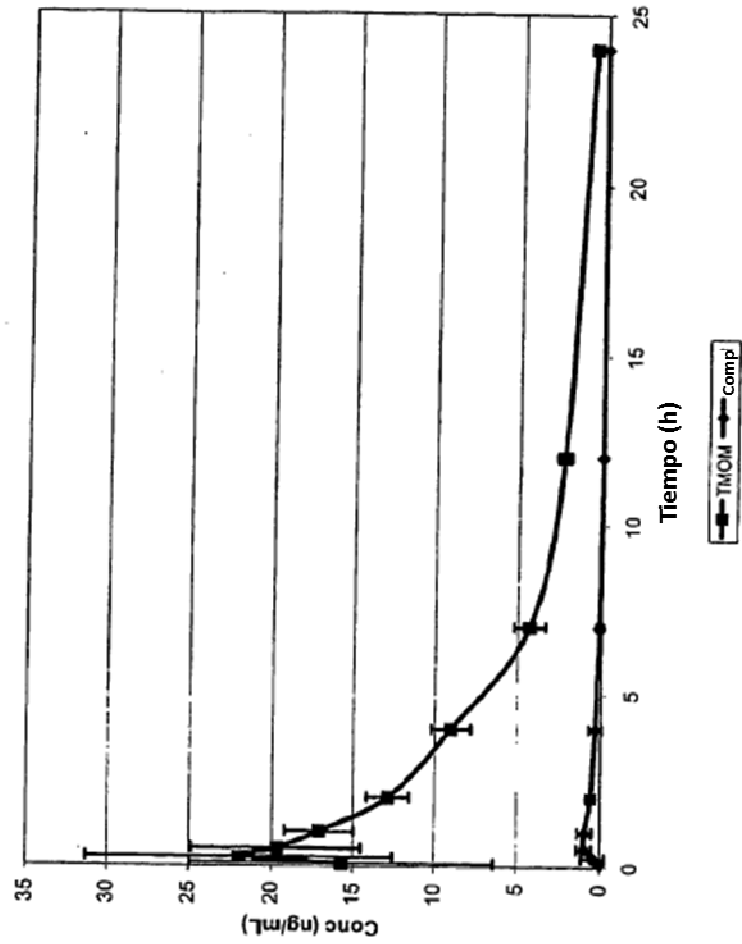
Figura 13

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de fumarato de clemastina a caballos mediante TMOM y sonda nasogástrica oral

	Sonda nasogástrica oral ¹	TMOM
T _{max} (h)	1,0 (0,50-1,50)	0,8 (0,24-1,01)
t _{1/2} (h)	2,9 (2,2-5,0)	2,8 (1,8-5,1)

¹ De Torneke, Ingvast-Larsson, Pettersson K, y col., 2003 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clemastina in healthy horses. J Vet Pharmacol Therap 25:151-157

Figura 14



Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de clemastina tras la administración
Mediante neblina oral transmucosal y comprimidos a 1,0 mg/kg en perros.

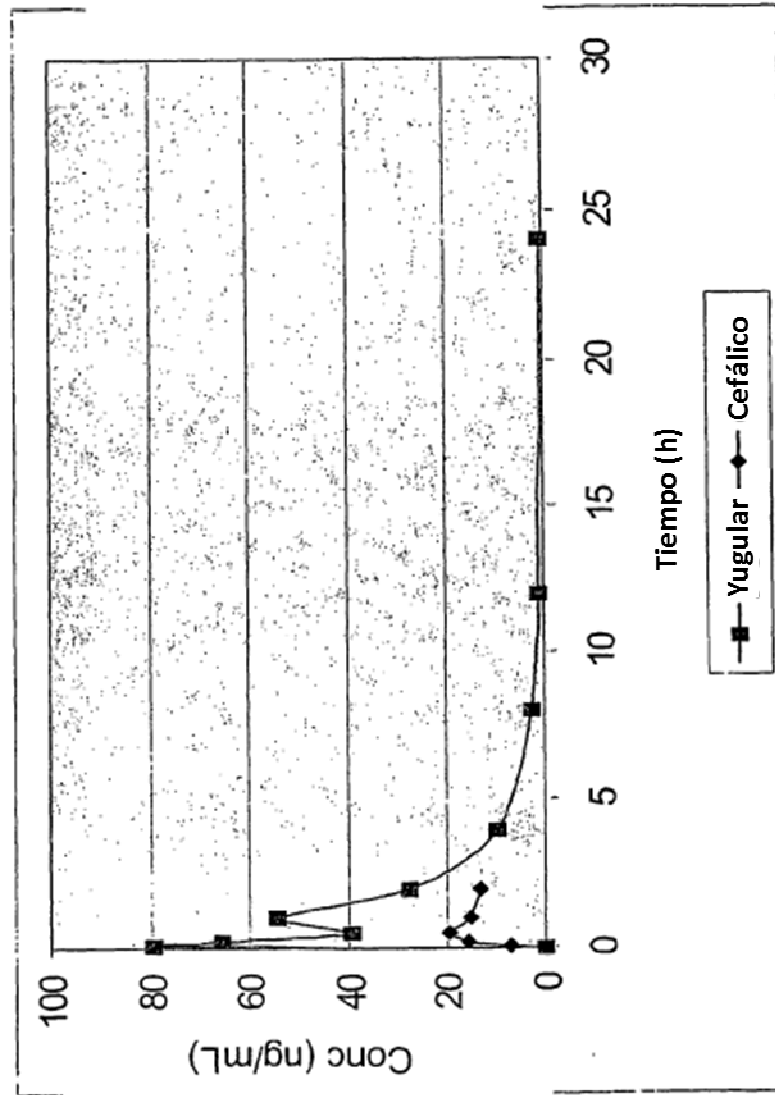
Figura 15

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de un comprimido oral y la administración de fumarato de clemastina mediante TMOM a perros.

	Comprimido	TMOM	Test de la t según el valor p
ABC (ng *h/ml)	3,4 ± 2,4	109,3 ± 14,8	<0,001
C _{max} (ng/ml)	1,1 ± 0,5	23,4 ± 8,1	<0,001
T _{max} (h)	0,63 ± 0,3	0,46 ± 0,3	0,36
t _{1/2} (h)	3,6 ± 1,3*	6,5 ± 0,7	0,001

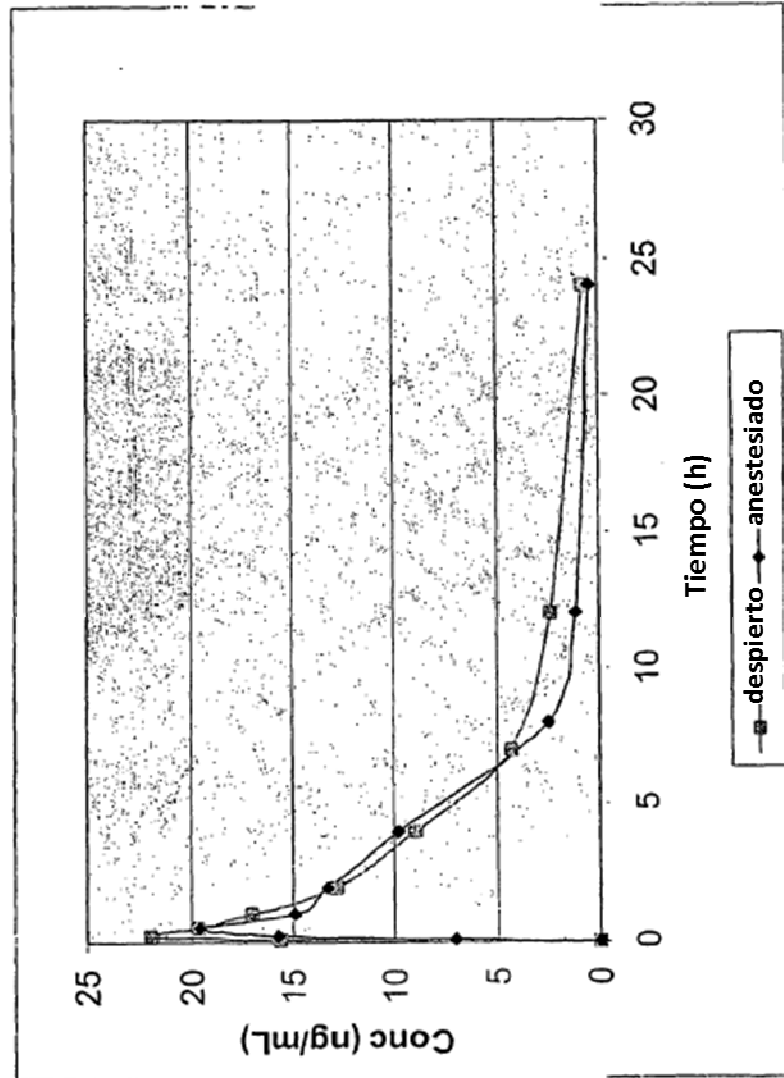
* basado en 5 de 6 animales, las bajas concentraciones conseguidas pueden reflejar una distribución más bien que la eliminación

Figura 16



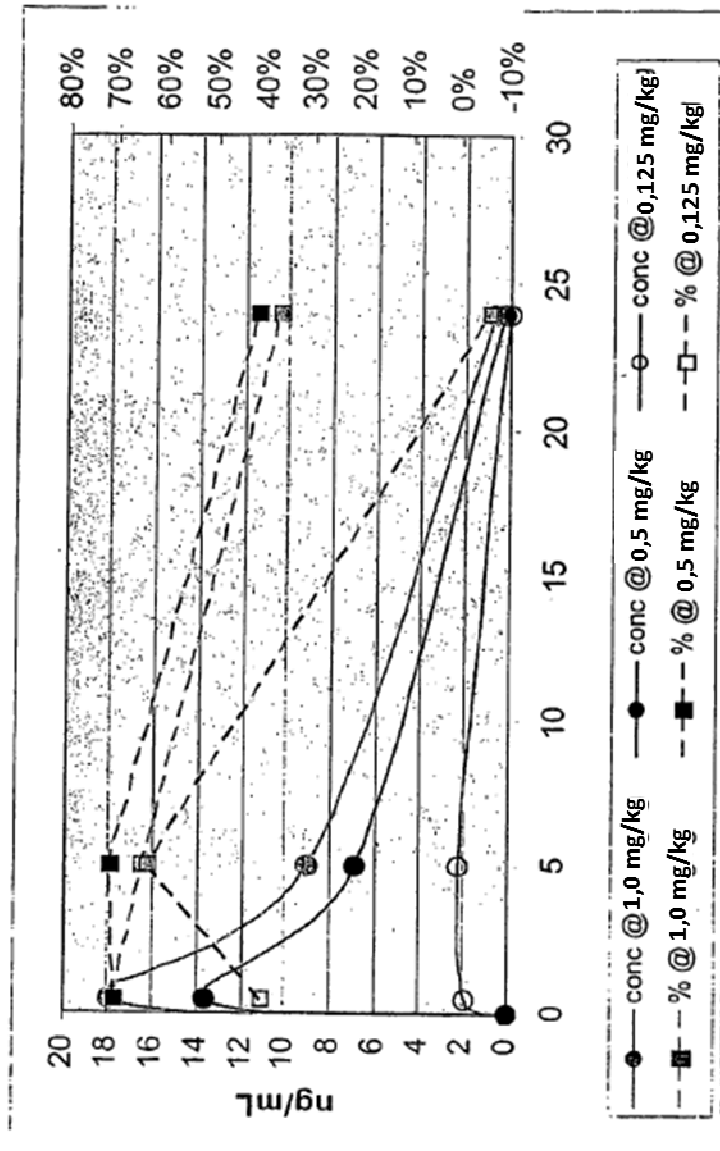
Concentraciones medias en plasma yugular y cefálico tras la administración transmucosa de clemastina a 1,0 mg/kg en tres perros anestesiados

Figura 17



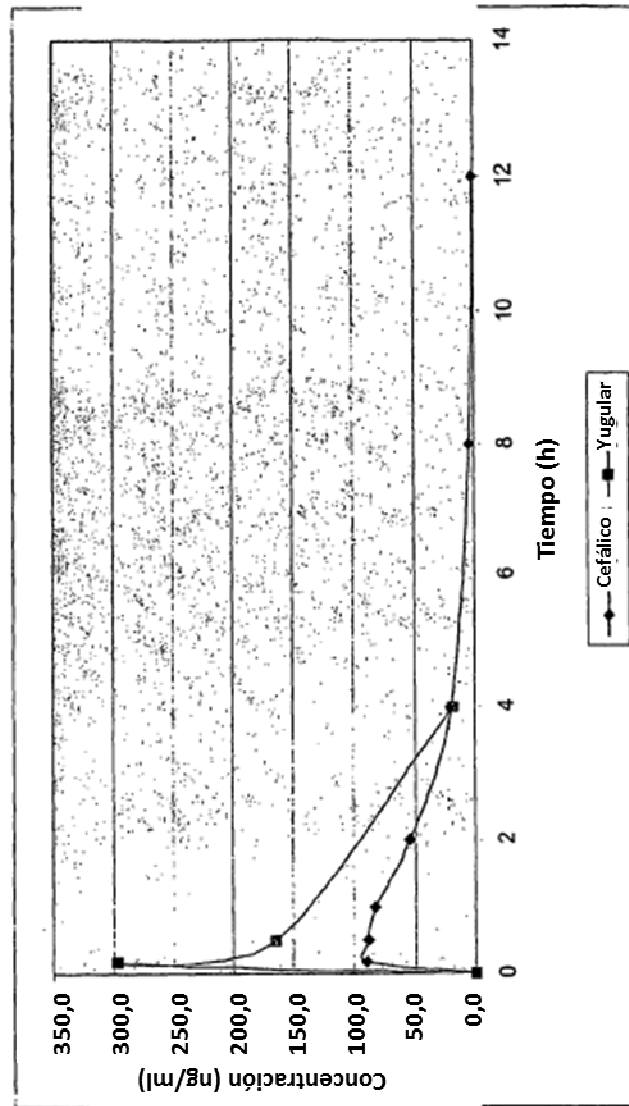
Concentraciones medias en plasma tras la administración transmucosa de clemastina A 1,0 mg/kg en tres perros anestesiados y seis perros despiertos

Figura 18



Concentraciones medias en plasma tras la administración oral transmucosa de clemastina a 1,0, 0,5 y 0,125 mg/kg en nueve perros (círculos; 3 perros por dosificación). Inhibición media del porcentaje de un test modificado para ronchas y erupciones en piel intradérmica utilizando anticuerpos dirigidos contra IgE de canes en los mismos nueve perros (cuadrados; 3 perros por tratamiento)

Figura 19



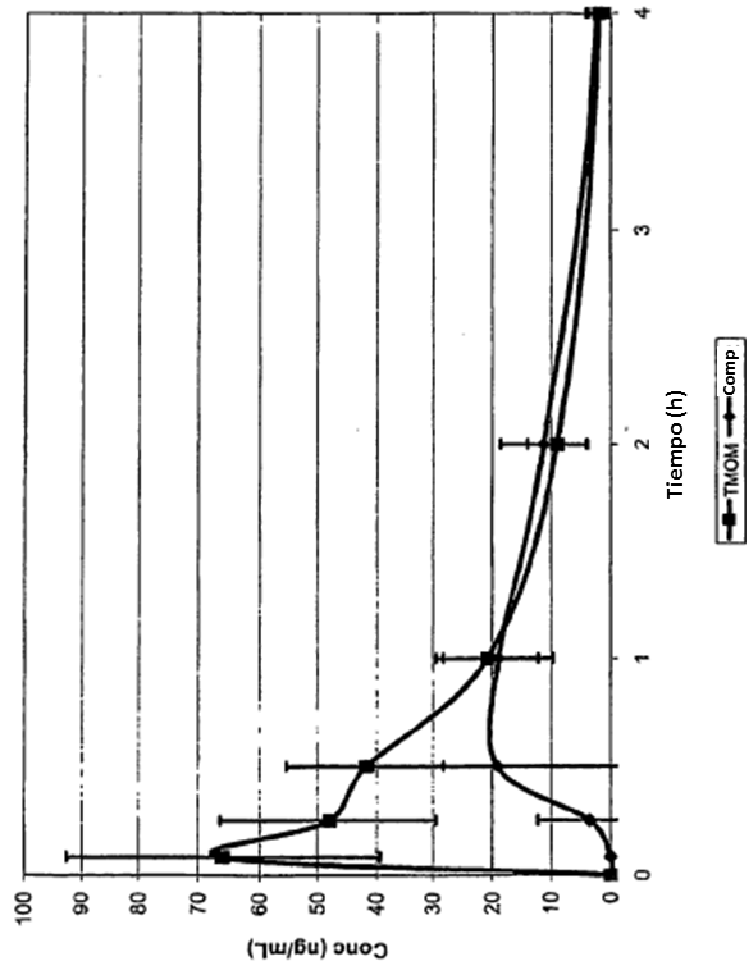
Concentraciones medias en plasma yugular y cefálico tras la administración oral transmucosa
De difenhidramina a 3,0 mg/kg en tres perros

Figura 20

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de clorhidrato de difenhidramina a perros mediante TMOM.

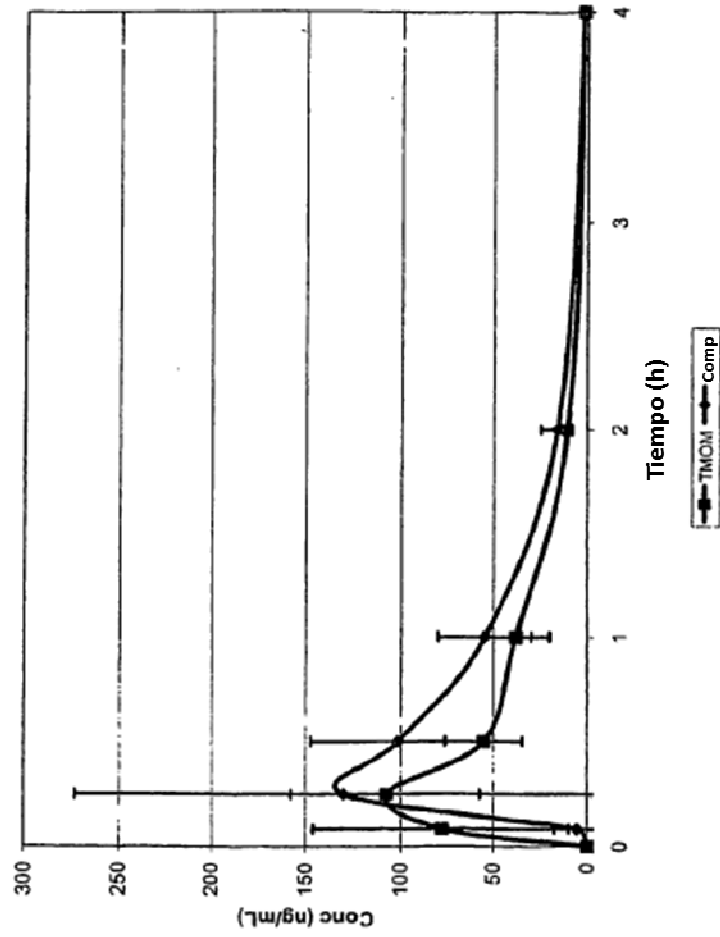
	TMOM
ABC (µg*h/ml)	289 (243-322)
C _{max} (µg/ml)	92,8 ± 23,6
T _{max} (h)	0,4 ± 0,2
t _{1/2} (h)	1,9 (1,8-2,0)
Media aritmética ± SD o media geométrica (Intervalo) presentada	

Figura 21



Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de tartrato de zolpidem tras la administración mediante neblina transmucosal y comprimido a 0,5 mg/kg en perros

Figura 22



Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de tartrato de zolpidem tras la administración mediante neblina transmucoal y comprimido a 0,6 mg/kg en gatos

Figura 23

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de tartrato de zolpidem a perros mediante comprimido y neblina oral transmucosal.

	Comprimido	TMOM	Test de la t según el valor p
ABC (ng*min/ml)	2417 ± (894-5168)	3937 (2576-6782)	0,1
C _{max} (ng/ml)	28,3 ± 16,1	68,8 ± 24,5	0,005
T _{max} (min)	52,7 ± 37,5	8,1 ± 5	0,01
t _{1/2} (h)	57,0 (49,2-74,7)	50,2 (29,7-67,9)	0,45
Absorción t _{1/2} (min)	43,5 (25,1-62,5)	4,7 (0,9-40,7)	0,005

Figura 24

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de tartrato de zolpidem a gatos mediante comprimido y neblina oral transmucosal.

	Comprimido	Neblina oral transmucosal	Valor p según ANOVA; Test de la t emparejada
ABC (ng*min/ml) ^V	8378 ± 2491	6191 ± 1993	
C _{max} (ng/ml) ^V	180 ± 107	114 ± 60	
T _{max} (min)	27,9 ± 18,3	14,1 ± 4,3	0,10; 0,12
t _{1/2} (h)	41,5 ± 4,5	40,2 ± 5,0	0,87; 0,84

^V Estos parámetros pueden sobreestimarse para TMOM debido a las características del muestreo de sangre

Figura 25

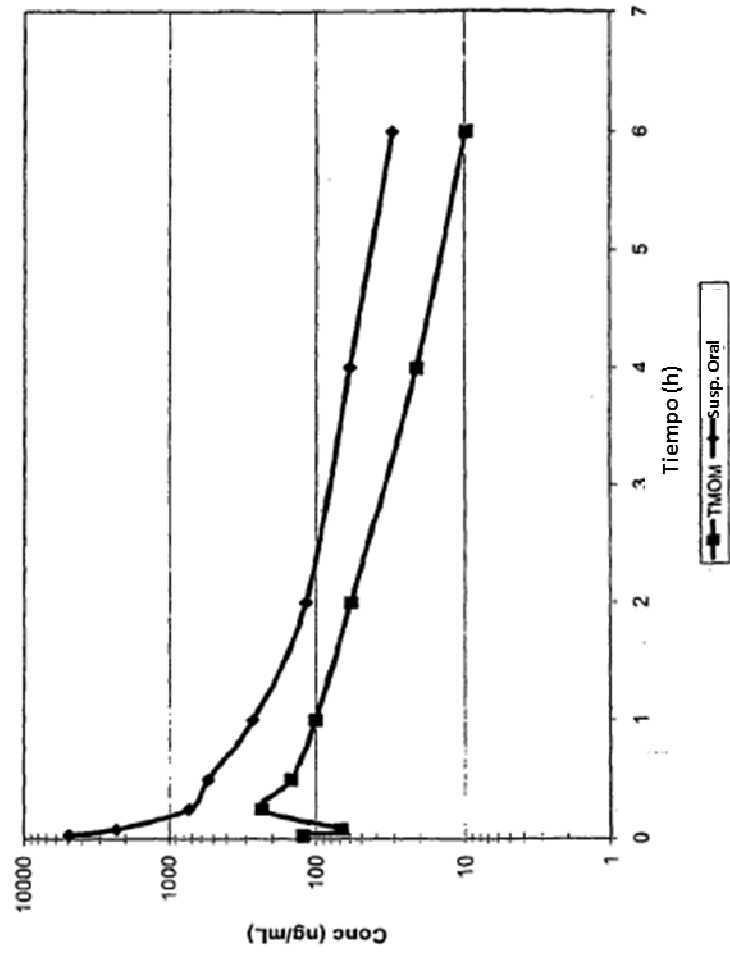
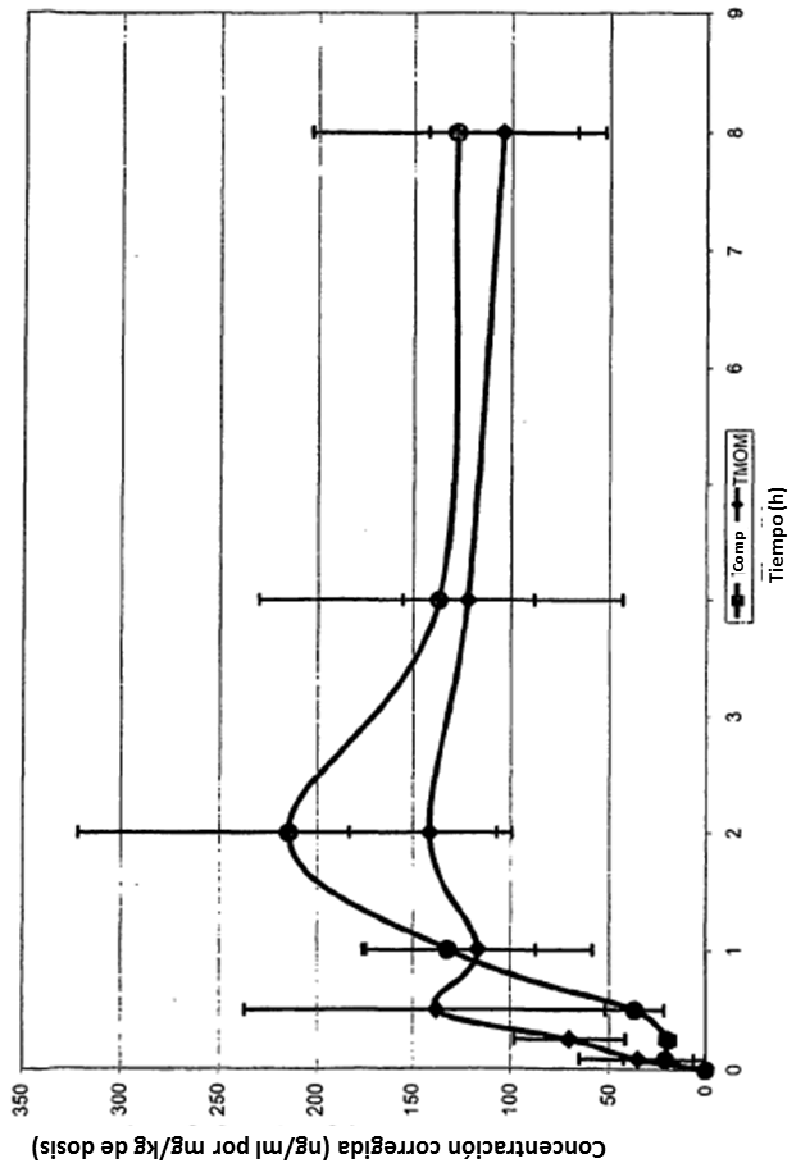


Figura 26

Parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa y mediante neblina oral transmucosal de propofol a perros.

IV		TMOM	Test de la t emparejada según el valor p
ABC/Dosis ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	219 (145-291)	7 (2-24)	< 0,001
F(%)		4 $\pm$ 3,5	
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		267 $\pm$ 256	
T _{max} (h)		12,8 $\pm$ 5,3	
t _{1/2} (h)	2,0 (1,5-2,7)	1,4 (0,6-2,3)	

Figura 27



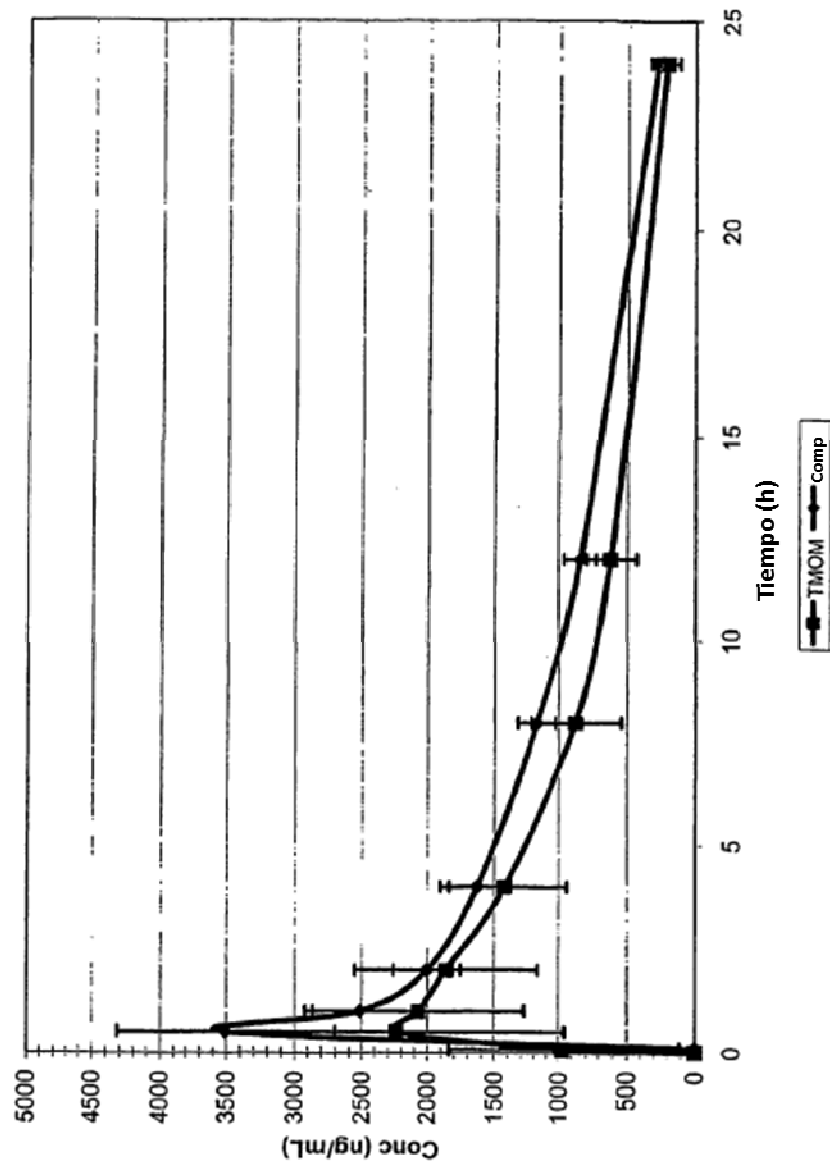
Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) (corregidas para la dosificación) de milbemicina
Tras la administración mediante neblina oral transmucosal a 0,28 mg/kg y mediante
Comprimido masticable a 0,78 mg/kg en perros

Figura 28

Parámetros farmacocinéticos (corregidos para la dosificación) tras la administración de milbemicina oxima a perros mediante comprimido y TMOM.

	TMOM		Comprimido	Test de la t, valor p
$ABC_{0 \rightarrow 8h}$ / (h*ng/ml)/(mg/kg)	943 (707-1309)		1014 (685-2037)	0,73
C_{max} corr. (ng/ml)/mg/kg	1 ^{er} Pico	2 ^o pico		
T_{max} (h)	151 ± 93	162 ± 40	226 ± 101	0,37
$t_{1/2}$	0,5 ± 0,1 ^a	2,8 ± 1,0 ^b	1,7 ± 0,5 ^c	<0,01
	7,8 (4,8-15,4)		7,9 (5,5-11,2)	0,54

Figura 29



Concentraciones medias en plasma ($\pm$ SD) de enrofloxacin tras la administración
Mediante neblina oral transmucosal y comprimidos a 5,0 mg/kg en gatos

Figura 30

Parámetros farmacocinéticos tras la administración de enrofloxacin a gatos mediante comprimidos y *TMOM*.

	Comprimido	<i>TMOM</i>	Test de la t, valor p
ABC (µg*h/ml)	24,6 (21,5-28,2)	18,1 (13,1-29,8)	0,07
C _{max} (µg/ml)	3,5 ± 0,8	2,5 ± 1,0	0,07
T _{max} (h)	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,45
t _{1/2}	7,8 (6,6-8,8)	7,5 (5,8-8,8)	0,68
Tiempo retraso (min)	2,6 ± 2,9	0 ± 0	0,07
Media aritmética ± SD o media geométrica (Intervalo) presentada			

Concentraciones alcanzadas a los cinco minutos tras la administración de enrofloxacin a gatos mediante comprimidos y *TMOM*.

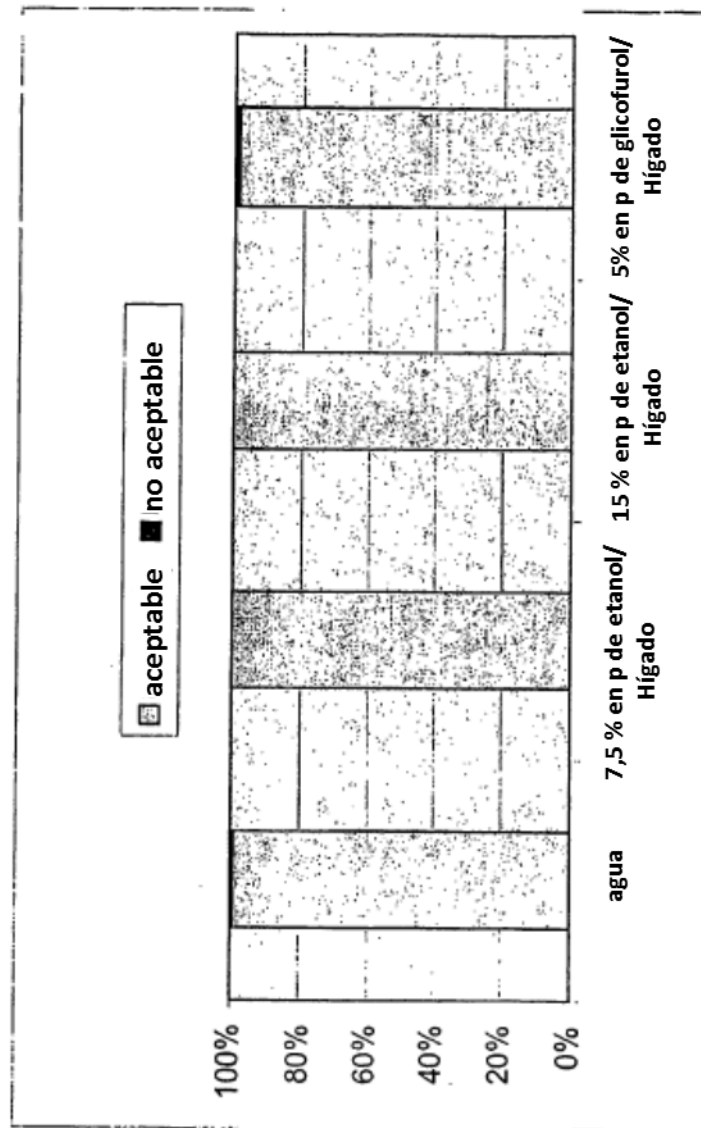
Tiempo	704	805	AMS1	lg2	QJQ1	QKD2
Comprimido	0	0	0	2,6	3,1	0,3
5 min						
<i>TMOM</i>	45	20	1485,3		1716,4	1600,4
5 min						

Figura 31

Muestreo yugular y cefálico tras la administración de enrofloxacin a gatos mediante TMOM

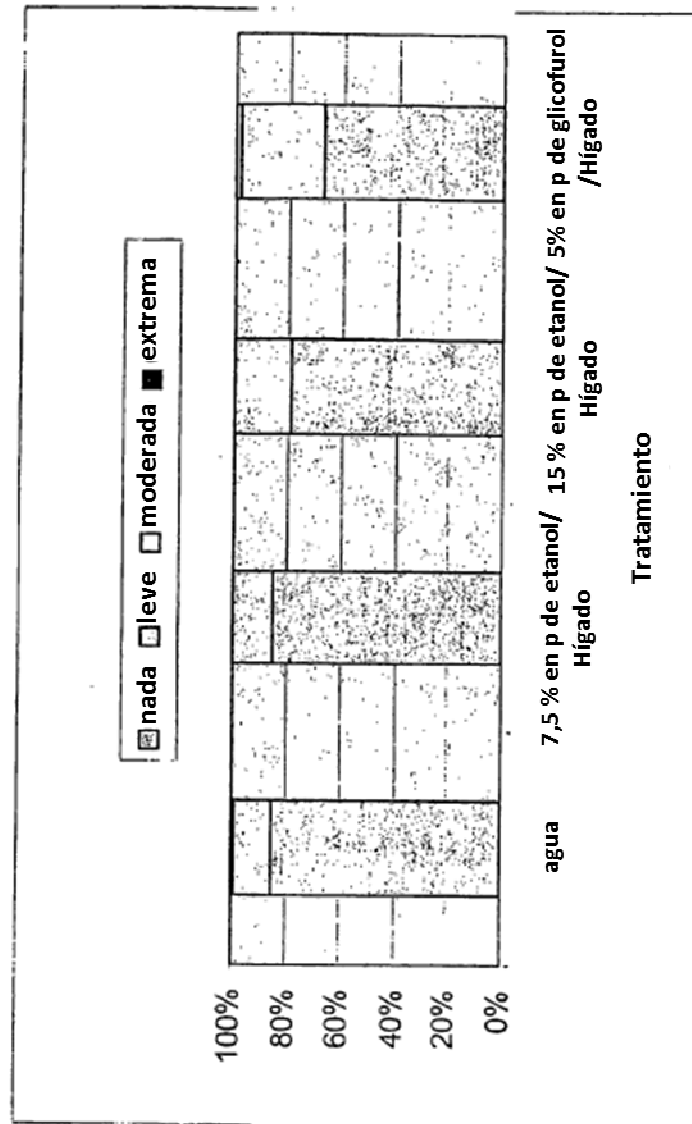
Número de ID del gato	Tiempo de la muestra de la yugular	Concentración de la muestra de la yugular	Tiempo de la muestra cefálica	Concentración de la muestra cefálica
704	0:04:16	45,7	0:04:51	45
805	0:05:35	52,2	0:08:47	20
AMS1	0:04:45	4762,8	0:06:20	1485,3
IJG2	0:09:50	30,9	0:05:56	262,7
QJQ1	0:05:51	2855,4	0:05:54	1716,4
QKD2	0:04:49	4170,7	0:07:41	1600,4

Figura 32



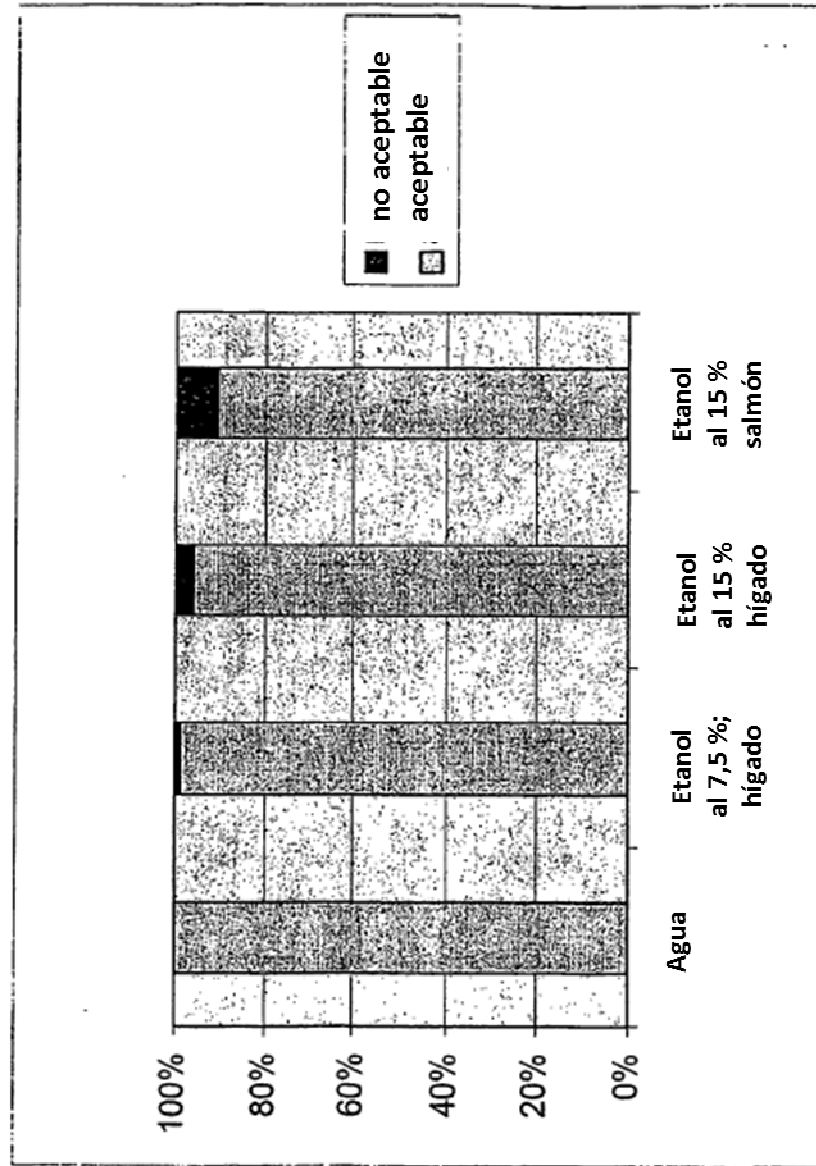
Aceptabilidad de tres vehículos aromatizados y agua administrada mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 33



Gravedad de la reacción tras la administración de tres vehículos y agua mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 34



Aceptabilidad de tres vehículos aromatizados y agua administrada mediante neblina oral transmucosal a gatos

Figura 35

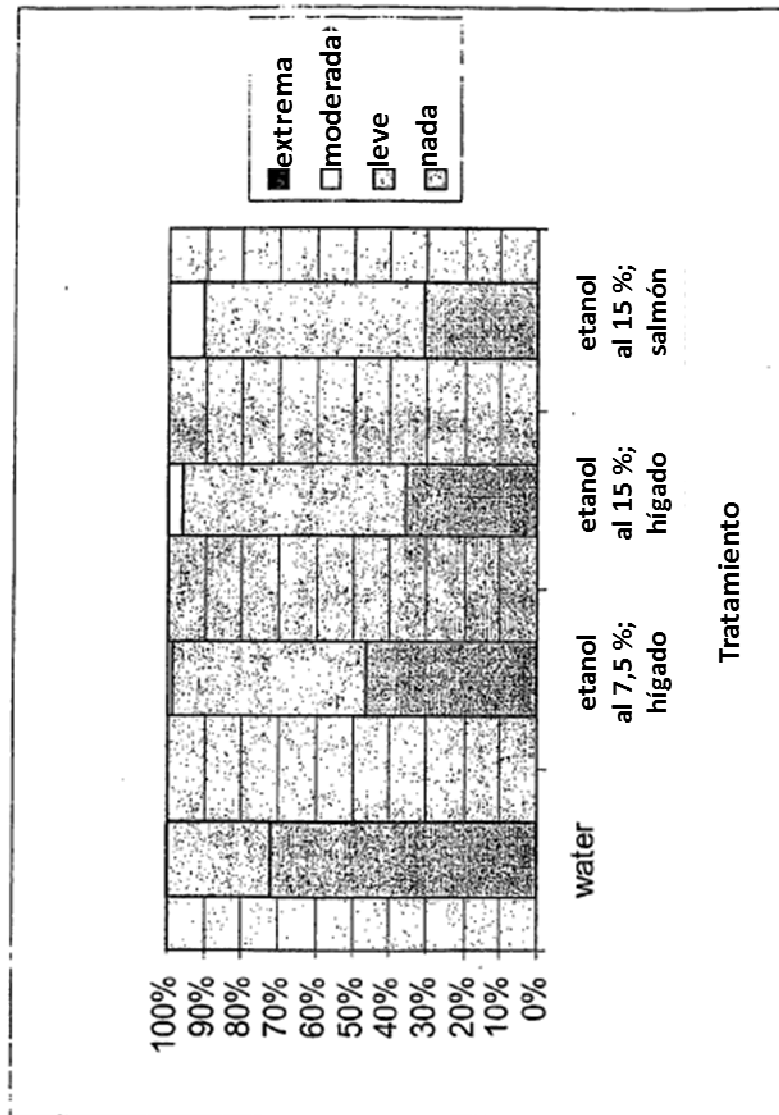
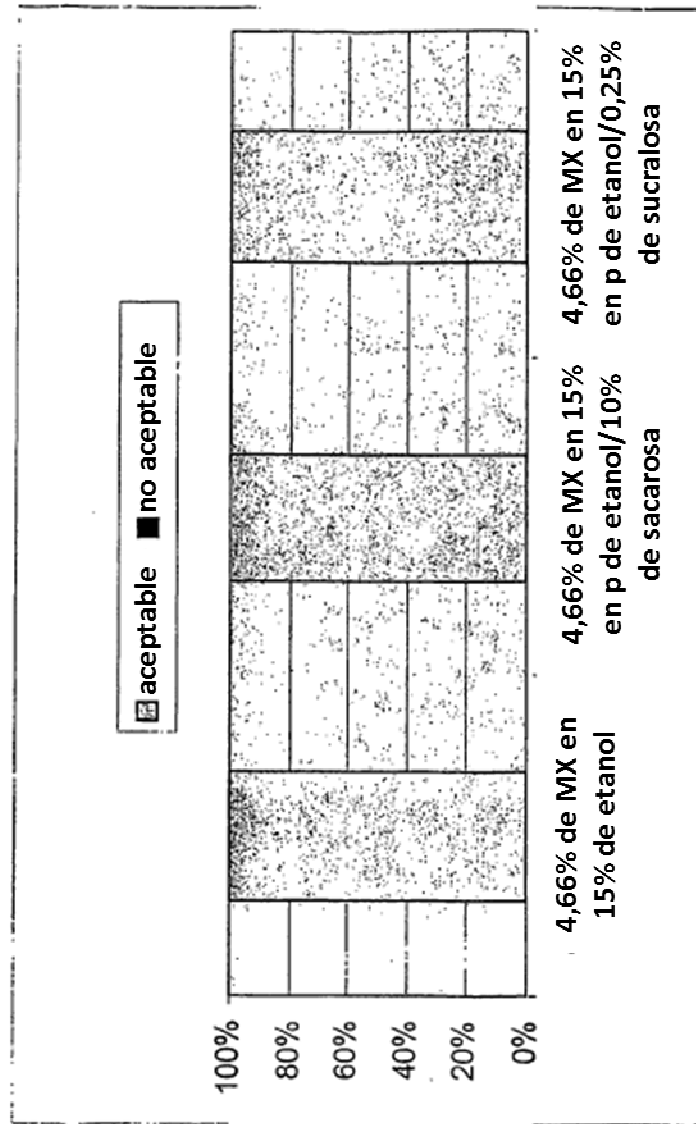
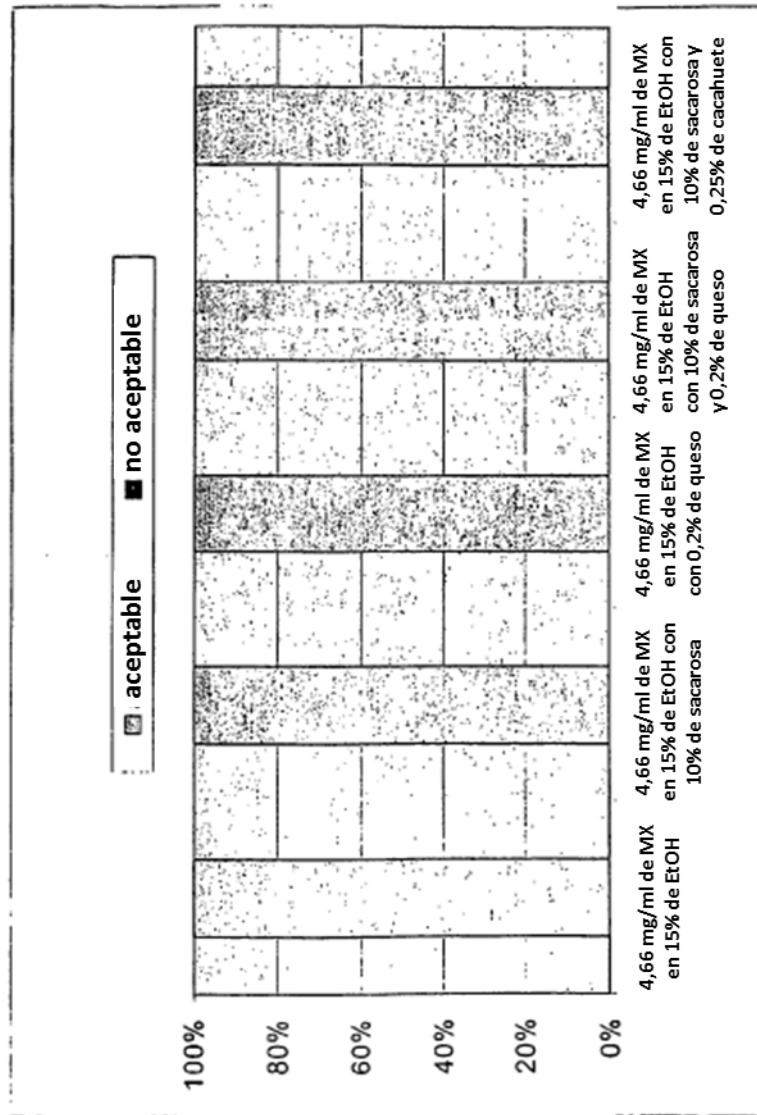


Figura 36



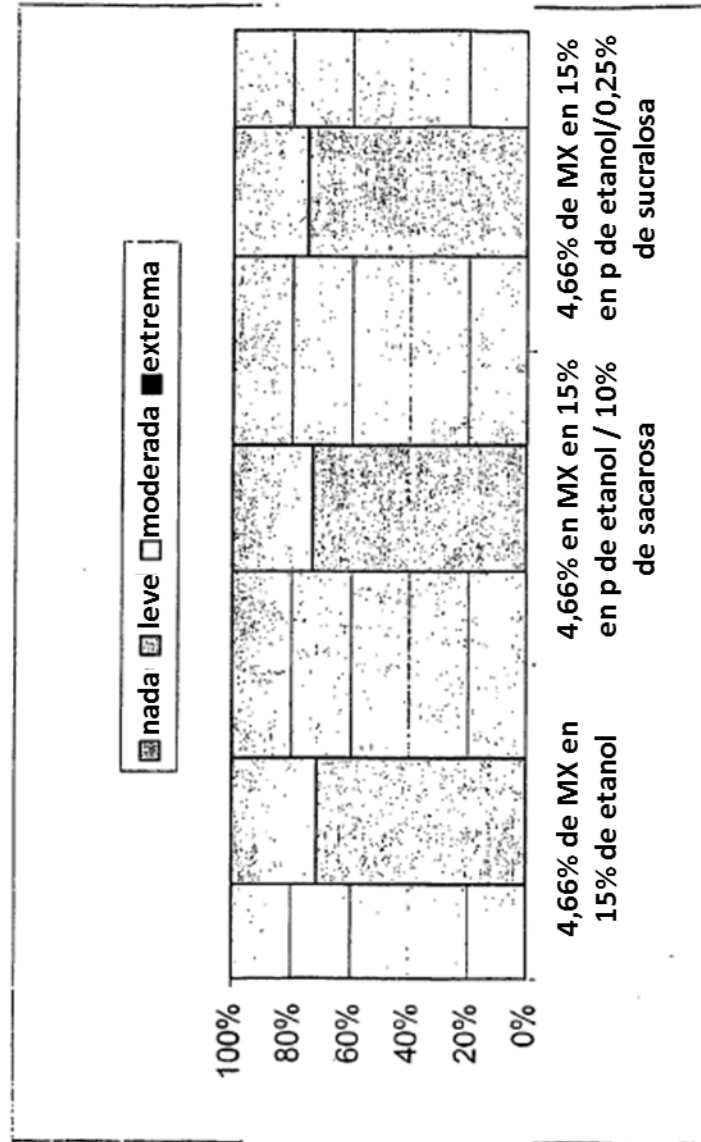
Aceptabilidad de tres formulaciones de meloxicam con y sin edulcorantes administradas mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 37



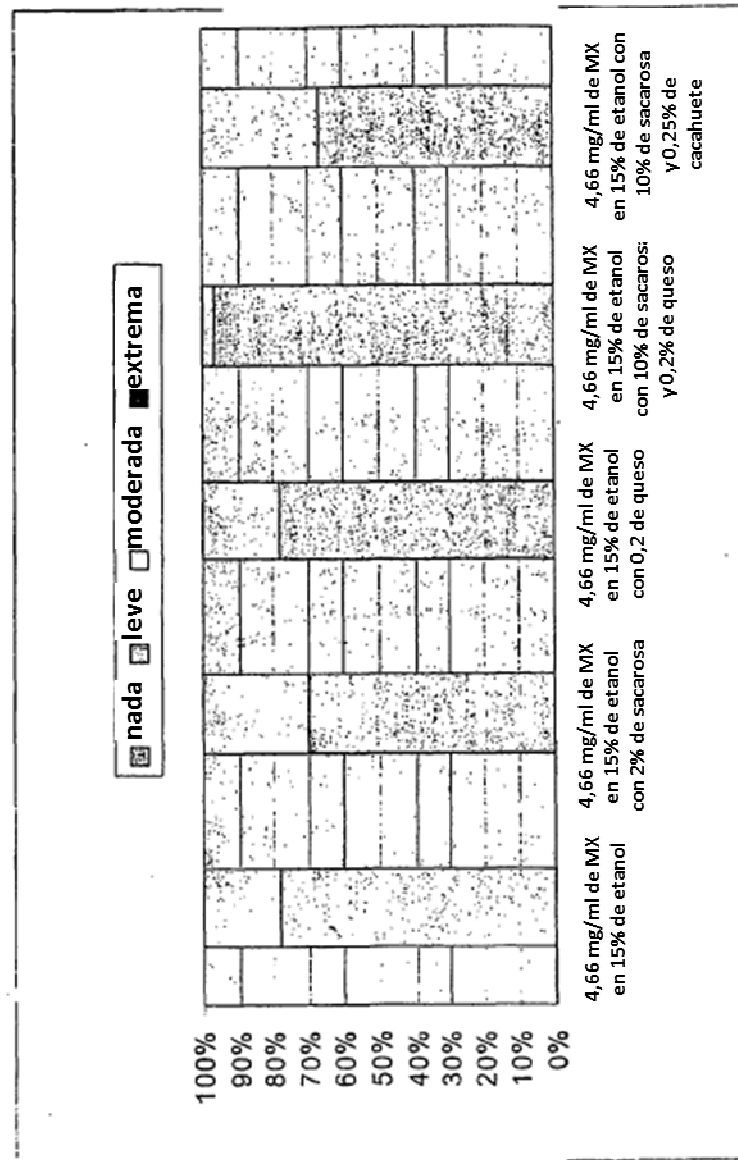
Aceptabilidad de cinco formulaciones con y sin edulcorantes y/o agentes aromatizantes administradas mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 38



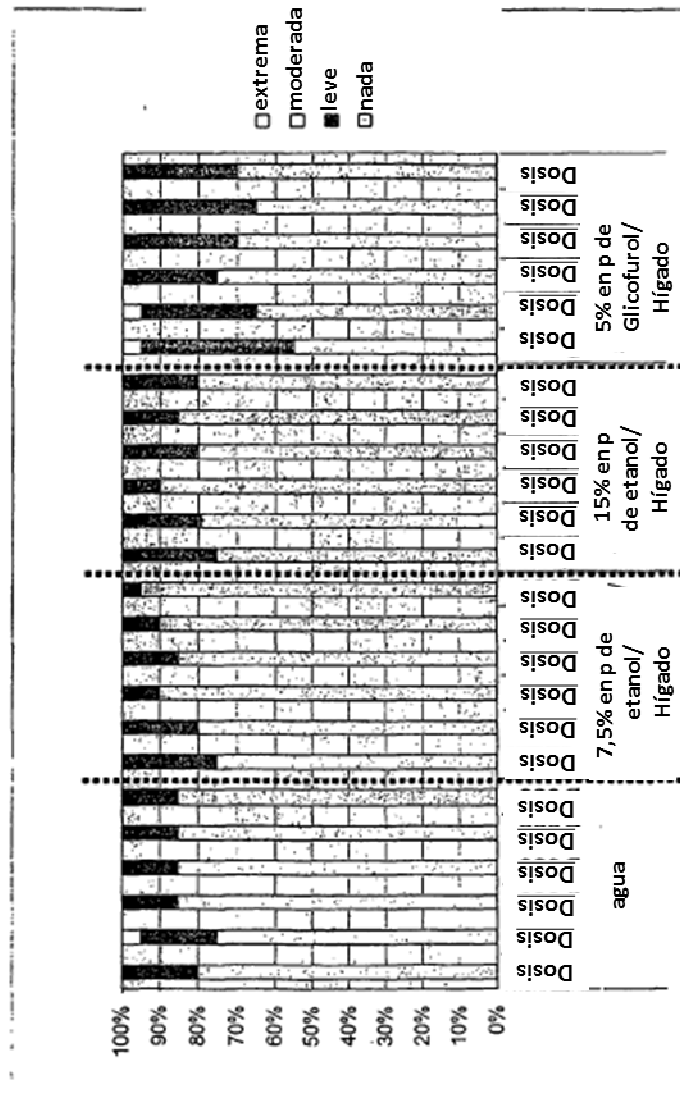
Gravedad de la reacción tras la administración de tres formulaciones de meloxicam
Con o sin edulcorantes administradas mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 39



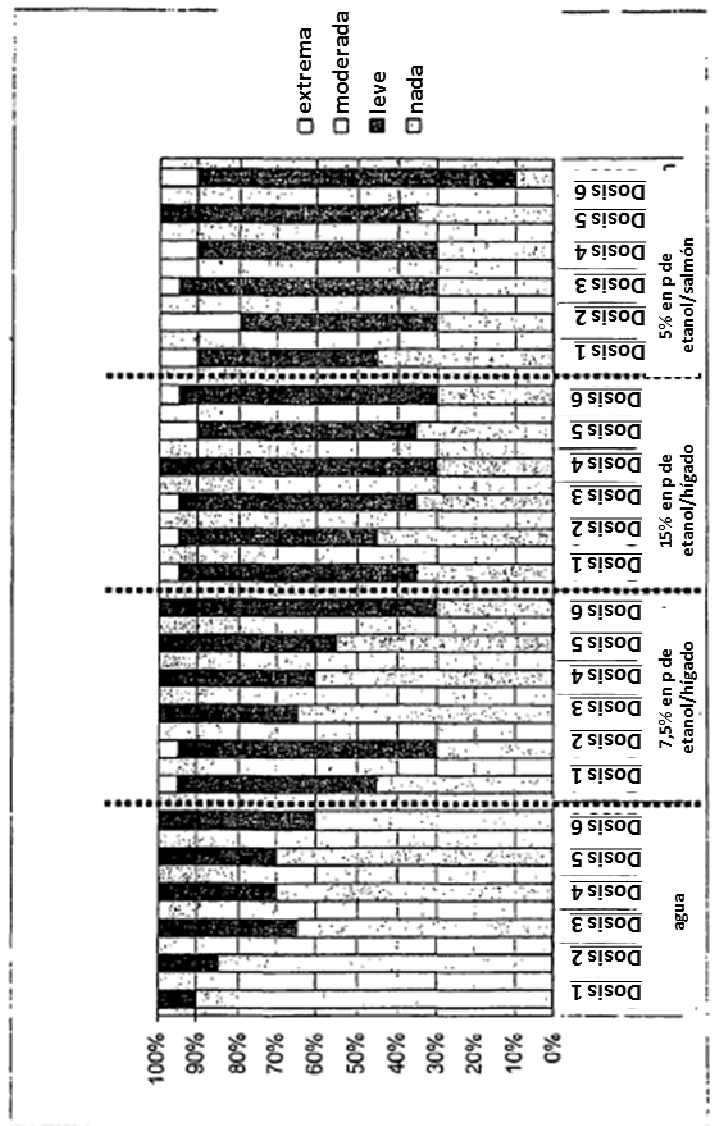
Gravedad de la reacción tras la administración de cinco formulaciones con y sin Edulcorantes y/o agentes aromatizantes mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 40



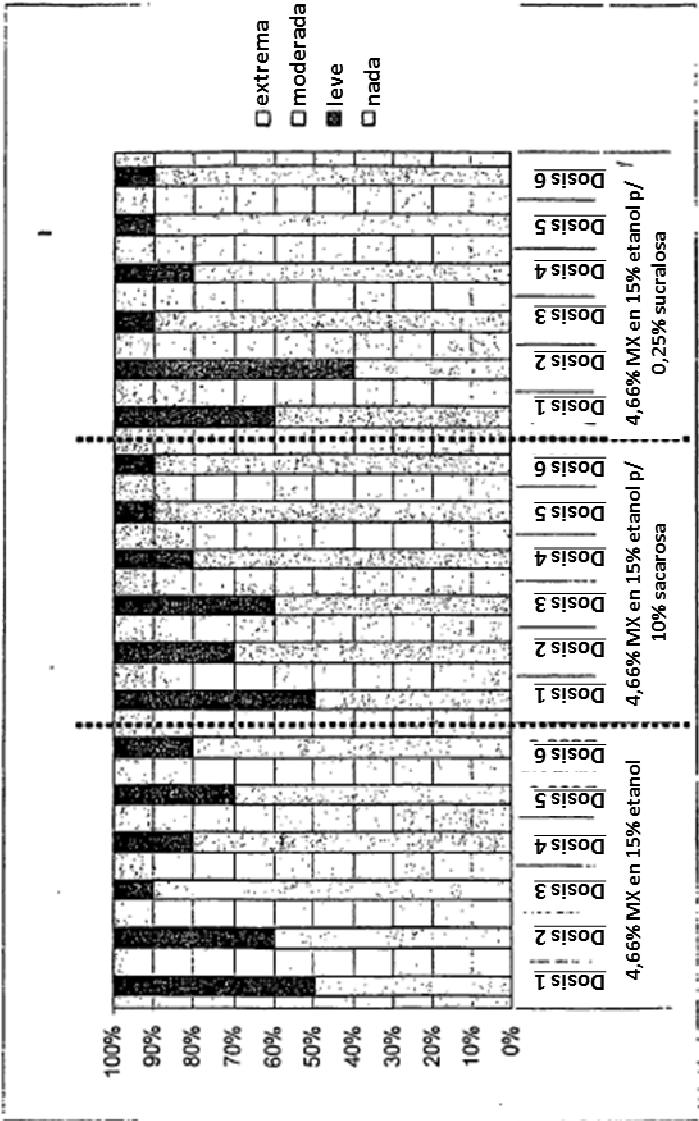
Gravedad de la reacción tras múltiples administraciones de tres vehículos y agua mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 41



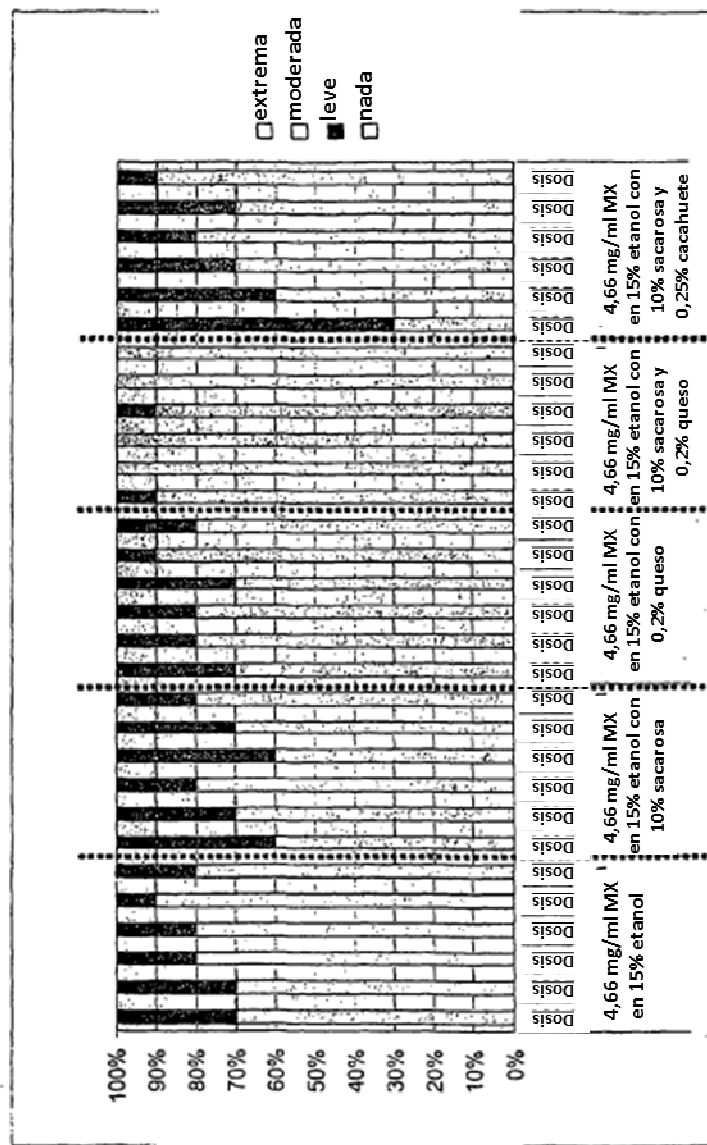
Gravedad de la reacción tras múltiples administraciones de tres vehículos y agua mediante neblina oral transmucosal a gatos

Figura 42



Gravedad de la reacción tras múltiples administraciones de tres formulaciones de meloxicam con y sin edulcorantes administrados mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 43



Gravedad de la reacción tras múltiples administraciones de cinco formulaciones con y sin edulcorantes y/o agentes aromatizantes administradas mediante neblina oral transmucosal a perros

Figura 44

Aceptabilidad global de la administración de la neblina oral transmucosal de diversos vehículos y formulaciones en perros en tres estudios diferentes

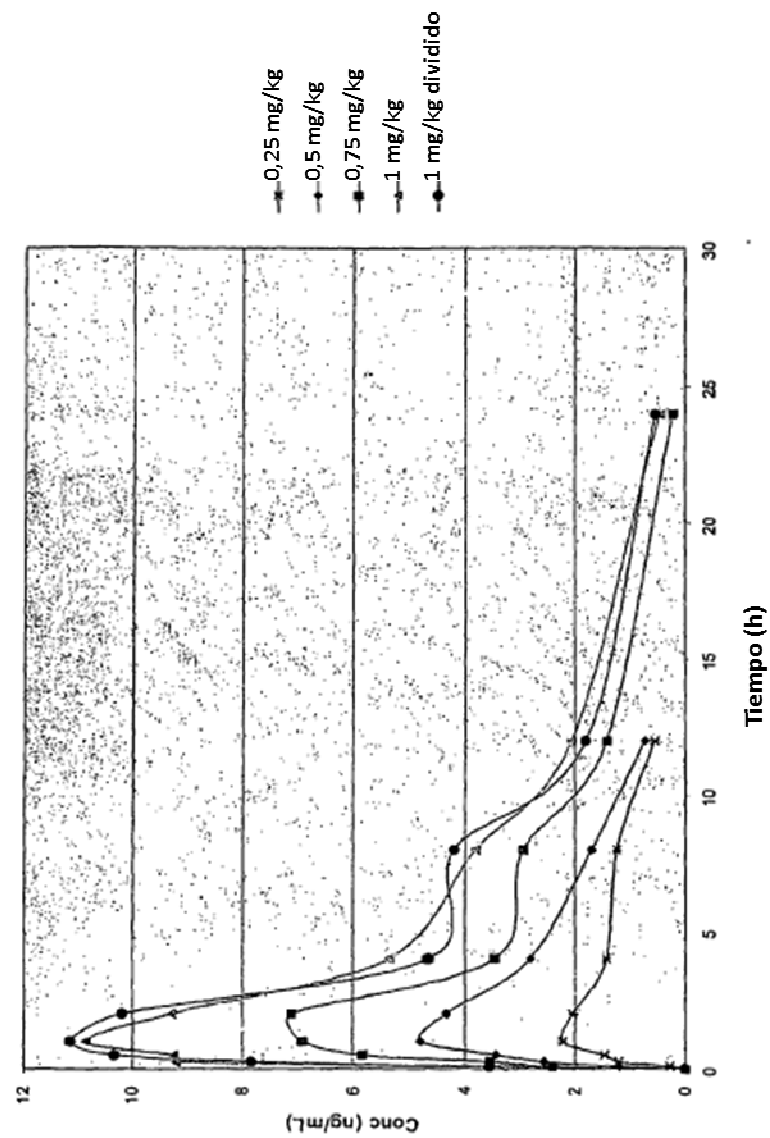
Estudio de aceptabilidad	Porcentaje de administraciones de dosis satisfactorio	Porcentaje de administraciones de dosis que no requieren asistencia	Porcentaje de administraciones de dosis considerado aceptable	Número de administraciones de dosis
nº 1	99,3	100,0	99,5	600
nº 3	99,4	100,0	100	180
nº 4	97,7*	98,7	100	300
Total	96,9	99,6	99,7	1080

* un volumen de carga inadecuado dio como resultado una dosificación incompleta

Aceptabilidad global de la administración de neblina oral transmucosal de diversos vehículos en gatos.

Estudio de aceptabilidad	Porcentaje de administraciones de dosis satisfactorio	Porcentaje de administraciones de dosis que no requieren asistencia	Porcentaje de administraciones de dosis considerado aceptable	Número de administraciones de dosis
nº 2	95,8	99,5	96,3	600

Figura 45



Concentraciones medias en plasma tras la administración oral mucosal de clemastina a
Dosis crecientes desde 0,25 a 1 mg/kg correspondientes a volúmenes de dosis crecientes
Desde 20 a 80 microlitros por kilogramo de peso corporal