

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 550**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2007 PCT/US2007/025808**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2008 WO08082507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07867799 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2120860**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y método para tratar la inflamación en ganado bovino y otros animales**

30 Prioridad:

**20.12.2006 US 870907 P**

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

**29.05.2019**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL BV (100.0%)  
Wim de Körverstraat 35  
5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**MEADOWS, CHEYNEY;  
FREEHAUF, KEITH, ALAN;  
SIMMONS, ROBERT, D. y  
WEINGARTEN, ALLAN, J.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 714 550 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas y método para tratar la inflamación en ganado bovino y otros animales

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de la inflamación en animales. Más en particular, la invención se refiere a la administración transdérmica de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en animales.

10

**Antecedentes de la invención**

La inflamación es un proceso que se produce en respuesta a una lesión u otra estimulación anormal por agentes físicos, químicos o biológicos, con el propósito de ayudar a superar el estímulo anormal. La inflamación implica reacciones tisulares locales y cambios morfológicos, destrucción o retirada de material dañino y el inicio de la reparación y/o curación. Los signos cardinales de inflamación activa incluyen enrojecimiento, calor, hinchazón, dolor y reducción o pérdida de función; estos signos pueden presentarse local y/o sistémicamente.

15

Aunque el propósito de una respuesta inflamatoria es ayudar al hospedador a superar un estímulo anormal, los episodios inflamatorios pueden tener efectos perjudiciales. A corto plazo, los animales febriles o que padecen dolor pueden tener una ingesta reducida de alimento y agua, lo que puede crear el riesgo de desarrollar problemas relacionados con un balance energético negativo o deshidratación. Además, algunos episodios inflamatorios pueden dejar un daño residual de larga duración, cicatrización y funcionalidad reducida.

20

Por ejemplo, la enfermedad respiratoria bovina (ERB) se produce tanto en ganado bovino lecheras como en ganado bovino de producción de carne y es una de las principales causas de pérdidas económicas para la industria ganadera en todo el mundo. Las pérdidas económicas son atribuibles a los costes excesivos de mortalidad, tratamiento y prevención y a la productividad reducida – las ganado bovino lecheras que padecen ERB clínica o subclínica ganan menos peso y no producen leche tan bien como los animales sanos y las ganado bovino de producción de carne que padecen ERB ganan menos peso; tienen menor eficiencia de alimentación y con frecuencia producen una res de menor calidad en la matanza. Se ha establecido una correlación directa entre las lesiones pulmonares observadas en la matanza y la reducción de la ganancia de peso en las ganado bovino con infecciones de ERB subclínicas. Los agentes etiológicos de ERB son organismos bacterianos tales como *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Sin embargo, en las infecciones de ERB, el daño pulmonar que da como resultado muerte o morbilidad con frecuencia se debe a una respuesta inflamatoria excesiva del hospedador a los patógenos invasores. A corto plazo, los animales febriles y que padecen dolor comen y beben menos. Además, se produce un daño a largo plazo en los tejidos del hospedador, dando como resultado una disminución a largo plazo de la productividad, incluso después de que se haya resuelto la infección de ERB.

25

30

35

40

La mastitis bovina se considera la enfermedad de producción más costosa que enfrenta la industria láctea, con un coste de cientos de millones de dólares por año. La mastitis bovina normalmente está provocada por agentes infecciosos tales como *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus* y *Escherichia coli*. En respuesta a la infección, la glándula mamaria experimenta un proceso inflamatorio, caracterizado por calor, dolor, enrojecimiento, hinchazón y una función alterada. El animal afectado con frecuencia desarrolla fiebre y come y bebe menos. Existe una disminución transitoria en la producción de leche durante la etapa inflamatoria aguda y el rendimiento de leche posterior durante el resto de la lactancia se reduce como resultado del daño inflamatorio residual.

45

Además de las ganado bovino, otras especies son susceptibles de manera similar a los efectos a corto y largo plazo de los episodios inflamatorios inducidos por diversas causas. Independientemente de las especies o agentes causales, el daño provocado por la inflamación evoluciona a medida que los neutrófilos y otras células inflamatorias destruyen los tejidos afectados. A medida que las membranas celulares se dañan, se libera ácido araquidónico. El ácido araquidónico es el sustrato para la formación de diversas prostaglandinas y otros eicosanoides. La liberación de estas sustancias biológicamente activas es crítica para impulsar la respuesta inflamatoria que da como resultado daño y lesiones inflamatorias adicionales. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) modulan eficazmente la inflamación mediante la interrupción de la cascada de ácido araquidónico.

50

55

El uso de AINE es una piedra angular del tratamiento de los procesos inflamatorios en medicina humana y veterinaria. Independientemente de la especie o el sistema orgánico afectado o de la causa, la modulación farmacológica de la inflamación ofrece importantes beneficios de calidad de vida a los animales que padecen dolor o febriles, lo que permite que el animal afectado coma y beba y, por tanto, que aumente el potencial de recuperación. Además, el uso de AINE ayuda a reducir el daño excesivo que da como resultado una reducción de la funcionalidad a largo plazo, lo que aporta beneficios económicos a los productores de ganado.

60

La meglumina de flunixinona es el principio activo en FINADYNE® y BANAMINE® (ambos disponibles en Schering-Plough Animal Health Corporation). Se ha convertido en uno de los principales AINE en medicina veterinaria de animales grandes y es un AINE de primera elección para la terapia adyuvante de la ERB y la mastitis en ganado

65

bovino. La meglumina de flunixin se ha estudiado exhaustivamente en relación con su uso junto con antibióticos para el tratamiento de la ERB y la mastitis.

5 Tanto la meglumina de flunixin como el flunixin base tienen muy poca solubilidad en lípidos. Tradicionalmente, un compuesto necesita tener un grado moderado de solubilidad en lípidos con el fin de que se administre a través de las capas lipídicas de la piel. Debido a las características de solubilidad indeseables de la meglumina de flunixin, presenta problemas con respecto a su formulación en una preparación líquida transdérmica eficaz.

10 La meglumina de flunixin se formula actualmente para inyección intravenosa en ganado bovino usando una jeringa y una aguja, lo que presenta algunos problemas. Las agujas presentan problemas con respecto a la acumulación y el desecho de material biorresidual afilado, peligros de pinchazos con agujas para los manipuladores humanos y una incomodidad adicional para los animales que se tratan. Además, el requisito de inyección intravenosa requiere determinada experiencia técnica para una administración adecuada. Como resultado de estos requisitos para la administración apropiada de meglumina de flunixin a las ganado bovino, algunos animales que lo necesiten pueden quedar sin tratar debido al interés por reducir el desperdicio de agujas, proteger a los manipuladores humanos o debido a limitaciones técnicas.

20 Por tanto, existe la necesidad de una formulación y un método de administración mejorados, tales como una formulación para la entrega transdérmica de fármacos, que aborde estos problemas. Sin embargo, una de las dificultades que se enfrentan cuando se intenta llegar a una formulación transdérmica es el hecho de que la piel se ha descrito como una "caja negra" con respecto a la entrega de fármacos. Esto se debe a la falta de conocimiento sobre los mecanismos de penetración de fármacos a través de la epidermis y a la repartición en las capas subyacentes. Hasta ahora, los límites para dichas propiedades no se han definido; lo que hace muy difícil predecir qué compuestos pueden entregarse por vía transdérmica. Los sistemas transdérmicos eficaces para entregar un compuesto casi siempre son ineficaces con otros compuestos y los sistemas y dispositivos que funcionan en una especie son casi universalmente ineficaces en otras especies. Además, debido a la presencia de la barrera del estrato córneo, la transferencia de masa a través de la piel por lo general es demasiado lenta para una absorción sistémica rápida y masiva. Esto explica por qué muy pocos, si no ninguno, de los productos transdérmicos disponibles en el mercado para su uso humano se diseñan para la entrega inmediata de fármacos.

30 El documento WO 0135883 desvela una composición transdérmica analgésica y antiinflamatoria que comprende un alcaloide de aconitina (agente antiinflamatorio) y opcionalmente meglumina de flunixin, un vehículo inerte y un potenciador de la permeación seleccionados entre el grupo: éster o ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, pirrolidona, triésteres de glicerol, terpeno (como limoneno o 1-8 cineol), sulfóxido y mezclas de los mismos. Describe un método para tratar el dolor y la inflamación en seres humanos y la administración de esta composición en la piel humana.

40 En consecuencia, existe la necesidad de una preparación líquida transdérmica estable que ofrezca un medio para que los manipuladores administren flunixin de forma segura y conveniente a animales que lo necesiten para mejorar la inflamación, minimizando al mismo tiempo el dolor y el estrés del animal asociados al tratamiento y la posibilidad de daño del tejido del sitio de inyección.

### Sumario de la invención

45 La presente invención satisface esta necesidad proporcionando preparaciones y métodos mejorados para la entrega de flunixin y otros AINE en ganado bovino y otros animales.

La invención incluye una preparación líquida transdérmica de vertido que comprende:

- 50 a) un primer y un segundo potenciador de la penetración dérmica;
- b) un disolvente primario aprótico; y
- 55 c) una cantidad terapéuticamente eficaz de flunixin o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que el primer potenciador de la penetración dérmica se selecciona entre el grupo de terpenoides que consiste en mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol o 1-8 cineol y mezclas de los mismos para su uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias sistémicas en animales bóvidos.

60 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es meglumina de flunixin. En una realización, el primer potenciador de la penetración dérmica comprende del 2 al 20 % p/v de la preparación líquida transdérmica.

En una realización, el segundo potenciador de la penetración dérmica comprende del 2 al 50 % p/v de la preparación líquida transdérmica.

65

En una realización, la relación del primer potenciador de la penetración dérmica con respecto al segundo potenciador de la penetración dérmica es de 4:1 a 1:4.

5 En una realización, el primer potenciador de la penetración dérmica es mentol y el segundo potenciador de la penetración dérmica es dicaprilato/dicaprato de propilenglicol. En una realización, el segundo potenciador de la penetración dérmica se selecciona entre el grupo que consiste en terpenoides, ésteres de ácidos grasos saturados o insaturados o diésteres de propilenglicol y glicerol, ácidos grasos saturados o insaturados, alcoholes grasos saturados o insaturados y mezclas de los mismos.

10 En una realización, el segundo potenciador de la penetración dérmica es xileno, D-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido decanoico, alcohol decílico, ácido oleico o mezclas de los mismos.

15 En una realización, la preparación líquida transdérmica comprende del 1 al 20 % en peso de principio activo flunixinolida.

En una realización, el disolvente primario aprótico se selecciona entre el grupo que consiste en un disolvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, formal etil lactato de glicerol, glicol éteres y/o mezclas de los mismos.

20 En una realización, el glicol éter se selecciona entre el grupo que consiste en etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter y/o dipropilenglicol monoetil éter.

En una realización, el disolvente primario aprótico es una 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y/o mezclas de los mismos.

25 En una realización, el disolvente primario aprótico comprende del 5 al 90 % en peso de la preparación líquida transdérmica.

30 En una realización, la preparación líquida transdérmica comprende adicionalmente un segundo vehículo o disolvente que comprende hasta el 80 % en peso de la preparación líquida transdérmica en la que el segundo vehículo o disolvente es agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, alcohol bencílico, dimetilisorbida, triacetina, propilenglicol, glicol éteres, lactato de etilo y/o mezclas de los mismos.

35 En una realización, el glicol éter se selecciona entre el grupo que consiste en etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter y/o dipropilenglicol monoetil éter.

En una realización, la preparación líquida transdérmica comprende adicionalmente un segundo compuesto farmacéuticamente activo.

40 En una realización, la preparación líquida transdérmica comprende:

- a) del 5 % al 15 % en peso de dicho primer potenciador de la penetración dérmica;
- b) del 2 % al 50 % en peso de dicho segundo potenciador de la penetración dérmica;
- c) del 5 % al 15 % de dicho flunixinolida basado en el contenido de ácido libre;
- 45 d) del 5 % al 90 % de dicho disolvente primario aprótico; y
- e) hasta el 80 % de un segundo vehículo o disolvente.

En una realización, la cantidad de flunixinolida administrada es de 1 a 5 mg/kg de contenido activo.

## 50 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos realizados en el Ejemplo 2 en el que la concentración plasmática media (-1 DT) de flunixinolida (ácido libre) en función del tiempo después de una única dosis IV de 2,2 mg/kg de Banamine® (me glumina de flunixinolida) (diamantes conectados por la línea discontinua) se compara con una única dosis transdérmica de 5 mg/kg de composición de la presente invención (+ 1 DT, cuadrados conectados por la línea continua).

La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos realizados en el Ejemplo 4 en el que la concentración plasmática media de flunixinolida (ácido libre) en función del tiempo después de una única dosis de 2,2 mg/kg intramuscular (IM, línea continua) o subcutánea (SC, línea discontinua) de Banamine® (me glumina de flunixinolida) se compara con una única dosis transdérmica de 5 mg/kg de la composición de la presente invención ( $\pm$  1 DT, cuadrados conectados por la línea continua).

La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos realizados en el experimento que se describe en el Ejemplo 6 en el que se muestran datos de concentración plasmática media de flunixinolida (ácido libre) después de la dosificación de 3 formulaciones transdérmicas de me glumina de flunixinolida diferentes a 5 mg/kg para mostrar algunas diferencias con diferentes potenciadores de la penetración dérmica.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos realizados en el experimento que se describe

en el Ejemplo 7 en el que se muestra la eficacia antipirética de meglumina de flunixinio transdérmico (ácido libre) en la enfermedad respiratoria bovina de origen natural. Se muestra el cambio de temperatura media ( $\pm 1$  DT) después del tratamiento con un antimicrobiano más flunixinio transdérmico a 0 mg/kg (placebo), 2,5 mg/kg o 5 mg/kg.

5 La Figura 5 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos realizados en el Ejemplo 8, en el que la concentración plasmática media ( $\pm 1$  DT) de flunixinio (ácido libre) en función del tiempo después de una única dosis transdérmica de 2,5 mg/kg de composición de la presente invención

### Descripción detallada de la invención

10 Se ha descubierto que pueden conseguirse concentraciones eficaces de flunixinio o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la circulación sistémica con el propósito de proporcionar actividad antiinflamatoria sistémica mediante la vía de administración transdérmica a animales bóvidos. Esto puede abarcar diversos tipos de entrega, incluyendo el vertido, la aplicación puntual, la pulverización, la inmersión, la aplicación con toallitas, etc.

15 La presente invención se refiere a un producto AINE para proporcionar actividad antiinflamatoria sistémica (incluyendo antipirexia y analgesia) para animales bóvidos, especialmente ganado bovino. La presente invención demuestra que, a través de composiciones y métodos de administración mejorados, el flunixinio puede difundir eficazmente a través de la piel y repartirse adicionalmente en las capas subyacentes para una rápida absorción. Se descubrió que los parámetros farmacocinéticos de la presente invención son comparables a los obtenidos mediante las formulaciones inyectables intramusculares homólogas. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  alto y de  $T_{m\acute{a}x}$  corto obtenidos sugieren que se transportó suficiente carga de fármaco a través de la barrera cutánea con flujo alto. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) elevada indica la absorción completa del principio activo en la circulación sistémica. Los datos farmacocinéticos muestran una alta eficiencia de penetración de la barrera cutánea, así como la repartición en el tejido de las formulaciones actuales.

También se ha descubierto que cuando los agentes potenciadores de la penetración seleccionados se usan juntos, funcionan sinérgicamente para proporcionar una mayor actividad sistémica. De hecho, se demuestra que la combinación de dos agentes potenciadores de la penetración es significativamente superior al uso de un único agente potenciador de la penetración solo. Las composiciones de la presente invención pueden usarse para prevenir o reducir la inflamación asociada a una enfermedad infecciosa, cirugía, lesión u otra causa.

30 Como se usa en el presente documento, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

35 "aplicación transdérmica" y/o "preparación líquida transdérmica" tienen por objeto abarcar todos los métodos de este tipo conocidos para permitir la entrega de un principio farmacéuticamente activo, al menos parcialmente, a través de la piel, por lo general aplicando la composición que contiene el principio activo y excipientes de formulación externamente a la superficie, es decir, la piel, el pelaje, etc. de un animal y dejando suficiente tiempo para la absorción a través de las capas dérmicas del animal que se está tratando. Los métodos de administración incluyen el incluyendo el vertido, la aplicación puntual, la pulverización, la inmersión, la aplicación con toallitas u otros métodos evidentes para los expertos en la materia;

40 "vertido" tiene por objeto abarcar vías de administración en las que una cantidad eficaz de un principio farmacéuticamente activo adecuado se aplica externamente a una región localizada, permitiendo la difusión de una cantidad eficaz del principio farmacéuticamente activo en el área o las áreas afectadas o la distribución sistémica o una región que facilitará la entrega del principio farmacéuticamente activo al área o las áreas afectadas o la distribución sistémica;

45 "composición", "formulación" y/o "preparación" tienen por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados que se desvelan en el presente documento en las cantidades especificadas que se desvelan en el presente documento, así como cualquier producto que sea resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados que se desvelan en el presente documento en las cantidades especificadas que se desvelan en el presente documento descritas; y una "cantidad eficaz" es una dosis requerida para aliviar un síntoma particular de una infección o enfermedad.

50 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, la preparación líquida transdérmica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de flunixinio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un primer y un segundo potenciador de la penetración dérmica y un disolvente primario aprótico.

55 En las formulaciones de la invención, la concentración de flunixinio puede ser de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 20 % en peso de la preparación líquida transdérmica (basada en el contenido de ácido libre de flunixinio) o, en particular, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso o, en particular, con cantidades que son de aproximadamente el 7,5 % a aproximadamente el 12,5 % o, en particular, con cantidades que son de aproximadamente el 9 a aproximadamente el 11 % en peso. El flunixinio puede introducirse en la formulación en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en cuyo caso la concentración de la sal se ajustaría con el fin de mantener la concentración de flunixinio preferida.

La sal farmacéuticamente aceptable de flunixinio es preferentemente meglumina de flunixinio. La meglumina de flunixinio está actualmente aprobada a escala mundial para su uso en el tratamiento de la ERB y la mastitis. Se ha convertido en un pilar de la práctica veterinaria para el tratamiento de afecciones inflamatorias. La meglumina de flunixinio está disponible en el mercado, por ejemplo, ISP (Wayne, NJ), o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos que se describen en las Patentes de los EE.UU. N.º 3.337.570, 3.478.040 y 3.839.344.

La preparación líquida transdérmica de la invención también incluye un primer potenciador de la preparación dérmica. En realizaciones particulares de la invención, el primer potenciador de la penetración dérmica está presente en cantidades de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 % p/v de la preparación líquida transdérmica, en particular, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 15 % p/v o, en particular, de aproximadamente el 7,5 a aproximadamente el 12,5 % p/v.

Los ejemplos no limitantes de un primer potenciador de la preparación dérmica adecuado incluyen, pero no se limitan a, terpenoides tales como mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol, 1-8 cineol y mezclas de los mismos. En particular, el primer potenciador de la penetración dérmica es mentol y se emplea en una cantidad del 10 % p/v.

También hay presente un segundo potenciador de la preparación dérmica en la preparación líquida transdérmica de la invención. El segundo potenciador de la penetración dérmica está presente, en particular, en una cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 50 % p/v de la preparación líquida transdérmica, en particular, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30 % p/v o, en particular, de aproximadamente el 7,5 a aproximadamente el 12,5 % p/v.

Los ejemplos no limitantes de un segundo potenciador de la preparación dérmica adecuado incluyen, pero no se limitan a, un segundo terpenoide, ésteres o diésteres de ácidos grasos saturados o insaturados de propilenglicol o glicerol, ácidos grasos saturados o insaturados, alcoholes grasos saturados o insaturados y mezclas de los mismos.

En particular, el segundo potenciador de la penetración dérmica se emplea en una cantidad del 10 % p/v y es xileno, D-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido decanoico, alcohol decílico, ácido oleico o mezclas de los mismos. En particular, el segundo potenciador de la penetración dérmica es dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y/o xileno y/o D-limoneno y/o miristato de isopropilo.

En una formulación particular de la invención, el primer potenciador de la penetración dérmica es mentol y el segundo potenciador de la penetración dérmica es dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y/o xileno y/o D-limoneno y/o miristato de isopropilo.

En particular, la relación del primer potenciador de la penetración dérmica con respecto al segundo potenciador de la penetración dérmica es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4.

Se ha descubierto que la combinación de los potenciadores de la penetración dérmica primero y segundo proporciona un aumento sinérgico en la disponibilidad sistémica de flunixinio o su sal farmacéuticamente aceptable en comparación con el uso de un único potenciador de la penetración solo. Como se describe, y, por ejemplo, en el Ejemplo 6 y como se ilustra en la Figura 3, la captación plasmática de flunixinio aumenta significativamente cuando se emplea un primer potenciador de la penetración dérmica (mentol en el Ejemplo 6) en combinación con un segundo potenciador de la penetración dérmica (xileno en el Ejemplo 6).

La preparación líquida transdérmica de la invención también incluye un disolvente primario aprótico. En formulaciones particulares de la invención, el disolvente primario aprótico está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 90 % en peso de la preparación líquida transdérmica, en particular, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 60 % en peso o, en particular, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 50 % en peso.

Los ejemplos no limitantes de un disolvente primario aprótico adecuado incluyen, pero no se limitan a, disolventes apróticos tales como un disolvente de pirrolidona, tal como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y/o mezclas de los mismos, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, formal de glicerol, lactato de etilo y éteres de glicol tales como etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter o dipropilenglicol monoetil éter, o mezclas de los mismos. En particular, el disolvente primario aprótico es 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, mezclas de los mismos y similares.

Puede haber presentes otros vehículos o disolventes secundarios farmacéuticamente aceptables en las formulaciones de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de vehículos o disolventes secundarios adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, alcohol bencílico, dimetilisorbida, triacetina, propilenglicol, lactato de etil, éteres de glicol tales como etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter o dipropilenglicol monoetil éter y polietilenglicoles (PEG) que tienen un peso molecular promedio de entre aproximadamente 200 y 400. En particular, los vehículos o disolventes secundarios incluyen alcohol isopropílico, alcohol bencílico y PEG que tiene un peso molecular promedio entre de aproximadamente 200 y

aproximadamente 400, triacetina, dimetilisorbida, etanol y agua, y combinaciones de los mismos. Estos vehículos o disolventes secundarios pueden comprender hasta aproximadamente el 80 % en peso de la formulación. Los vehículos o disolventes secundarios pueden comprender de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 75 % en peso. En particular, los vehículos o disolventes secundarios comprenden de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % en peso de la formulación.

La adición de uno o más de dichos vehículos o disolventes secundarios puede ser deseable para alterar la viscosidad de la formulación con el fin de proporcionar un producto con características apropiadas para la aplicación transdérmica.

La preparación líquida transdérmica de la invención también puede incluir opcionalmente un segundo compuesto farmacéuticamente activo u otras clases terapéuticas de fármacos tales como antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, oxitocina, hormonas para la reproducción, compuestos para potenciar el crecimiento, compuestos para la intervención fisiológica, compuestos ansiolíticos, antihistamínicos, estimulantes inmunitarios y vacunas, y similares, por ejemplo. Como apreciarán los expertos en la materia, puede incluirse una amplia diversidad de compuestos/agentes farmacéuticamente activos con las formulaciones transdérmicas a base de flunixinolona que se describen en el presente documento. La única limitación acerca del tipo de agente farmacéutico que puede incluirse es que el segundo agente no debe interactuar significativamente ni disminuir significativamente la actividad del flunixinolona o la sal farmacéuticamente aceptable que se administra por vía transdérmica.

Una lista no limitante de compuestos farmacéuticamente activos adecuados incluye los que pertenecen a las categorías de agentes antiinflamatorios, tales como AINE y corticoesteroides, antibióticos, antipiréticos, analgésicos, etc. y similares. En un aspecto particular, las formulaciones transdérmicas incluirán un antibiótico tal como un análogo que contiene flúor de los antibióticos cloranfenicol y tiamfenicol, que se ha demostrado que tienen actividad antibiótica contra organismos tanto sensibles como resistentes al cloranfenicol y al tiamfenicol. Véase Schafer, T. W. et al., "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties", en *CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11<sup>th</sup> ICAAC AND THE 19<sup>th</sup> ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY* 1980, 444-446. Se desvelan y reivindican ejemplos de dichos compuestos, y métodos para su fabricación, en la Patente de los EE.UU. N.º 4.235.892.

Los AINE adecuados incluyen, sin limitación, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico (aspirina), alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, celecoxib, clidanaco, deracoxib, diclofenaco, difunisal, dipirona, etodolaco, fenoprofeno, fentiazaco, firocoxib, flobufeno, ácido flufenámico, flufenisal, flunixinolona, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, miroprofeno, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxepinaco, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pramoprofeno, sudoxicam, sulindaco, suproprofeno, tepoxalina, ácido tiaprofenico, tiopinaco, ácido tolfenámico, tolmetina, trioxaprofeno, zidometacina o zomepiraco, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Sin embargo, se prefiere en particular el flunixinolona debido a que se ha establecido un historial de uso seguro y eficaz en la ERB y la mastitis. Los antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de clases tales como los aminoglucósidos, los betalactámicos, las cefalosporinas, las fluoroquinolonas, las lincosamidas, los macrólidos, las sulfonamidas y las sulfonamidas potenciadas, las tetraciclina y los análogos fluorados de cloranfenicol. Los agentes potenciadores del crecimiento adecuados incluyen, sin limitación, somatotropina y zeranol. Los compuestos ansiolíticos adecuados incluyen, sin limitación, agonistas del receptor NOP-1, antagonistas del receptor NK-1, benzodiazepinas y fenotiazinas. Los antihistamínicos adecuados incluyen, sin limitación, difenhidramina y tripelenamina.

Pueden añadirse otros ingredientes a la presente composición, según se desee. Dichos ingredientes incluyen conservantes, agentes quelantes, antioxidantes y agentes modificadores de la viscosidad. Los conservantes de ejemplo incluyen, sin limitación, *p*-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno) y *p*-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), añadidos en una cantidad apropiada conocida por los expertos en la materia. Los agentes quelantes de ejemplo incluyen, sin limitación, edetato disódico y EDTA. Los antioxidantes de ejemplo incluyen, sin limitación, hidroxianisol butilado, ácido ascórbico y monotioglicerol sódico, añadidos en una cantidad apropiada conocida por los expertos en la materia. Los agentes modificadores de la viscosidad adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol, isopropanol, propilenglicol, dimetilisorbida, triacetina o glicerol, añadidos en una cantidad apropiada conocida por un experto en la materia.

Con el fin de evitar la degradación de cualquiera de los principios activos en las formulaciones de la presente invención, se ha descubierto que es ventajosa la adición de al menos un estabilizante. El ácido cítrico y el ácido maleico son ejemplos de estabilizadores útiles en la presente invención.

Con el fin de evitar la degradación de cualquiera de los principios activos en las formulaciones de la presente invención, se ha descubierto que es ventajoso un agente de ajuste del pH.

La cantidad del agente o agentes activos o de cualesquier otros excipientes puede variarse para alterar el volumen de dosis entregado o las propiedades físicas de la formulación. La cantidad del segundo agente farmacéuticamente

o terapéuticamente activo dependerá de la biodisponibilidad transdérmica y de la sinergia farmacológica con otros principios activos en la formulación y se valorará al efecto.

5 En algunas realizaciones particulares, las formulaciones transdérmicas de acuerdo con la invención tienen un perfil plasmático similar al observado con Banamine® inyectable (meglumina de flunixinato) (un inicio corto de actividad y aclaramiento del plasma a las 24 horas). Debido a que las formulaciones de la invención tienen un inicio de actividad corto, los animales se beneficiarán del alivio rápido de los signos clínicos. Además, debido a que las formulaciones de la invención se aclaran del plasma en 24 horas, se requerirán tiempos de retención más cortos antes de vender leche o carne de animales tratados.

10 También se apreciará que la presente invención abarca, en un aspecto, métodos de tratamiento de la inflamación mediante la administración de, por ejemplo, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende, por ejemplo, flunixinato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un animal mediante administración transdérmica. La composición puede aplicarse de diversas maneras, tales como el vertido, la pulverización, la aplicación con toallitas sobre cualquier área de la piel del animal, incluyendo el lomo, las orejas o la ubre, preferentemente el lomo. La cantidad de flunixinato administrada o su sal farmacéuticamente aceptable es flunixinato activo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

20 Los esfuerzos de formulación sobre el producto de la invención se dirigieron a crear un perfil farmacocinético para el flunixinato o sus sales farmacéuticamente aceptables después de las aplicaciones transdérmicas que fuera lo más similar posible al observado para el inyectable Banamine®. Se desarrolló una formulación que contenía 100 mg/ml de flunixinato y se administró por vía transdérmica en una dosis de 5 mg/kg de flunixinato. Los datos presentados en la Figura 1 demostraron que el perfil plasmático de flunixinato es similar al de un perfil eficaz conocido. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas de flunixinato, después de una única administración transdérmica de aproximadamente 25 5 mg/kg de flunixinato, consiguieron una  $C_{máx}$  superior a 3000 ng/ml a una  $T_{máx}$  de aproximadamente 60 minutos. Los datos que se presentan en la Figura 5 muestran el perfil plasmático después de la administración transdérmica a una dosis de 2,5 mg/kg de flunixinato. Después de una dosis transdérmica única de 2,5 mg/kg, se consiguió una  $C_{máx}$  de aproximadamente 1500 ng/ml a una  $T_{máx}$  de aproximadamente 90 minutos. En este ejemplo (Figura 5), la biodisponibilidad de la solución transdérmica de flunixinato fue superior al 50 %.

30 La presente invención también incluye una composición transdérmica para el tratamiento de afecciones inflamatorias en un animal. En particular, la composición transdérmica comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso de un primer potenciador de la penetración dérmica, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 50 % en peso de un segundo potenciador de la penetración dérmica, de aproximadamente el 35 5 % a aproximadamente el 15 % de flunixinato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo basándose en el contenido de ácido libre del flunixinato, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 90 % de un disolvente primario aprótico; y hasta aproximadamente el 80 % de un segundo vehículo o disolvente, en la que la composición transdérmica presenta con respecto al flunixinato una  $C_{máx}$  de aproximadamente 1600 a aproximadamente 4800 ng/ml y una  $T_{máx}$  de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas cuando se administra por vía 40 transdérmica a bóvidos a una dosis de flunixinato de aproximadamente 5 mg/kg. La composición transdérmica presenta con respecto al flunixinato una  $C_{máx}$  de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2500 ng/ml y una  $T_{máx}$  de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 2 horas y una biodisponibilidad de más del 50 % cuando se administra por vía transdérmica a bóvidos a una dosis de flunixinato de aproximadamente 2,5 mg/kg.

45 Además de una mayor comodidad y facilidad de uso, se cree que una única administración diaria de un producto transdérmico de acuerdo con la presente invención promoverá el cuidado humano de los animales mediante la reducción del número de inyecciones necesarias para tratar los animales y proporcionando un alivio rápido de los síntomas de la enfermedad. Mediante la reducción del número de inyecciones, los costes de mano de obra también pueden reducirse significativamente.

50 En un método particular de preparación de la composición de la presente invención, el vehículo o vehículos o una porción del vehículo o vehículos, se añaden al recipiente de composición, seguidos de los excipientes restantes y los principios activos. La mezcla se mezcla hasta que todos los sólidos se disuelven. Si es necesario, puede añadirse un disolvente adicional para llevar la composición al volumen final. También pueden incluirse aditivos, tales como los 55 enumerados anteriormente, en el recipiente y mezclarse con la formulación. El orden de adición de los vehículos, excipientes, disolventes y aditivos anteriores no es crítico.

60 Las composiciones de acuerdo con la presente invención se administrarán generalmente a las ganado bovino a razón de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de flunixinato por kilogramo de peso corporal por día. En particular, las composiciones de la presente invención se administrarán a las ganado bovino a aproximadamente 2,5 mg de flunixinato por kilogramo de peso corporal.

65 Las composiciones pueden administrarse una vez al día o dividirse en múltiples dosis. En algunas circunstancias, se requerirán dosis diarias para tratar al animal. La dosis precisa dependerá del estadio y la gravedad de la afección que se esté tratando y de las características individuales de las especies animales que se estén tratando, como apreciará un experto en la materia.



Las composiciones de la presente invención pueden administrarse en un dispositivo de aplicación con inserto de presión en frasco (PIBA, por sus siglas en inglés) a un animal que lo necesite. Un dispositivo de este tipo permite a un profesional de la salud dispensar fácilmente líquidos de frascos de reserva en jeringas (orales). Durante la administración de la composición, el profesional abre la botella y presiona el adaptador de plástico en la abertura del frasco y después fija la jeringa oral al puerto del adaptador. A continuación, el profesional puede retirar la dosis de medicación del frasco y administrar la dosis. Después, la tapa puede volver a colocarse en el frasco para su uso más tarde. Actualmente, los productos de vertido sobre animales generalmente requieren la administración de volúmenes más grandes de una composición, por tanto, el método de administración descrito anteriormente no es apropiado. Por tanto, los productos de vertido presentes se administran en una pistola dosificadora o en un vaso dosificador. Dichos métodos de administración hacen difícil administrar con precisión pequeños volúmenes de medicación. Por tanto, el método de administración de la presente invención usando el sistema de aplicación PISA permite una administración más precisa y cómoda de la preparación líquida de vertido que se reivindica en el presente documento.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para ganado bovino, bóvidos. Además del tratamiento de la ERB, las composiciones de la presente invención también son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones asociadas a la inflamación tales como inflamación de las pezuñas, mastitis aguda, conjuntivitis (queratoconjuntivitis infecciosa), neumonía aguda, metritis y enteritis en bovinos. Además, podrían tratarse otras afecciones inflamatorias en otras especies con las composiciones. El régimen de dosificación para el tratamiento de dichas enfermedades debe ser apropiado para la especie y la afección que se trata.

La mastitis es una enfermedad compleja que se presenta en las hembras en periodo de lactancia y tiene una importancia económica particular en las ganado bovino y las cabras lecheras. Pueden estar implicados varios agentes patógenos, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y especies de *Streptococcus*. La forma aguda de la mastitis tiene un inicio repentino, la ubre está agrandada, caliente al tacto y sensible; y por lo general el animal afectado tendrá fiebre. Si no se trata de inmediato, la ubre puede dañarse permanentemente y la producción de leche puede disminuir o perderse.

Actualmente, la mastitis aguda se trata con antibióticos, antiinflamatorios y oxitocina. El uso de las formulaciones de la presente invención sería una mejora al ofrecer una manera para que los manipuladores de animales administren de forma segura y cómoda flunixinolona a animales que lo necesiten para mejorar la inflamación, minimizando al mismo tiempo el dolor y el estrés al animal asociados al tratamiento y la posibilidad de daño en el tejido del sitio de inyección. Adicionalmente, la presente invención proporciona un método mejorado de administración de la formulación ya que supera los problemas de los peligros de pinchazo con agujas y la eliminación de material biorresidual afilado. Además, basándose en los datos farmacocinéticos, el flunixinolona transdérmico permite un rápido inicio de acción.

La conjuntivitis es una enfermedad infecciosa aguda de las ganado bovino, las ovejas y otros animales que se caracteriza por la inflamación de los tejidos del ojo, acompañada de descarga nasal, lagrimeo y descarga ocular copiosa. Los animales afectados pueden mostrar un malestar extremo, dando como resultado una menor ingesta de alimento y la consiguiente reducción del aumento de peso corporal y/o una disminución en la producción de leche. En casos extremos, se produce ceguera permanente. La enfermedad, que es provocada por *Moraxella bovis* en ganado bovino, está muy extendida, especialmente entre las ganado bovino de campo y de corral de alimentación, cuya cura es de gran importancia económica para la industria ganadera.

La inflamación de las pezuñas (flemón interdigital) es una infección aguda del espacio interdigital que se produce en todo el mundo tanto en ganado bovino de producción de carne como en ganado bovino lecheras. *Fusobacterium necrophorum* es la principal causa de inflamación de las pezuñas, aunque pueden estar implicados otros organismos, tales como *Bacteroides melaninogenicus*. Los síntomas principales incluyen dolor, cojera grave, fiebre, anorexia y producción reducida de leche. Actualmente, la inflamación de las pezuñas se trata con terapia antibiótica. La terapia recomendada puede implicar un tratamiento de hasta cinco días. El uso de las formulaciones de la presente invención sería una terapia complementaria útil porque el AINE reduciría la inflamación provocada por la inflamación de las pezuñas y haría que el animal se sienta mejor.

**55 Ejemplos**

Los materiales y métodos de la presente invención se ilustran adicionalmente mediante los ejemplos a continuación. Estos ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

60 Algunas formulaciones transdérmicas particulares de acuerdo con la presente invención se exponen a continuación.

Formulación A

Ingrediente	Porcentaje p/v
Meglumina de flunixinolona	8,3
Mentol	10,0

2-Pirrolidona	35,0
Monotioglicerol	1,0
Xileno	csp

## Formulación B

Ingrediente	Porcentaje p/v
Meglumina de flunixino	8,3
Mentol	10,0
2-Pirrolidona	35,0
Monotioglicerol	1,0
D-limoneno	csp

## Formulación C

Ingrediente	Porcentaje p/v
Meglumina de flunixino	8,3
Mentol	10,0
Miristato de isopropilo	25,0
Monotioglicerol	1,0
2-Pirrolidona	csp

5

## Formulación D

Ingrediente	Porcentaje p/v
Meglumina de flunixino	8,3
Mentol	10,0
2-Pirrolidona	20,0
Miristato de isopropilo	20,0
Monotioglicerol	1,0
Alcohol isopropílico	csp

## Ejemplos

## 10 EJEMPLO 1

Ingrediente	Porcentaje (p/v)
Meglumina de flunixino	16,6 %
2-Pirrolidona	35,0 %
Mentol	10,0 %
Miristato de isopropilo	10,0 %
Alcohol isopropílico	csp
Monotioglicerol	1,0 %

15

Con el fin de preparar la composición de la presente invención, el vehículo o vehículos o una porción del vehículo o vehículos, se añaden al recipiente de formación de compuesto, seguidos de los excipientes restantes y los principios activos. La combinación se mezcla hasta que todos los sólidos se disuelven. Aunque no se incluyen en el presente documento, también se incluyen aditivos, tales como los mencionados en la descripción detallada, en el recipiente y se mezclan en la formulación. El orden de adición no era crítico.

20

## EJEMPLO 2

Farmacocinética de flunixino en el producto que se describe en el Ejemplo 1

25

La formulación del Ejemplo 1 se evaluó en un estudio farmacocinético que implicó 6 ganado bovino que recibieron una única aplicación transdérmica de 1 ml/20 kg (5 mg/kg de flunixino). Las muestras de sangre para la determinación de la concentración de flunixino se recogieron a las 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 1, en comparación con la dosificación IV de Banamine® a 2,2 mg/kg. Este estudio proporcionó pruebas de que el perfil farmacocinético de la formulación del Ejemplo 1, cuando se dosifica a flunixino 5 mg/kg, es similar a la dosificación IV de Banamine® a 2,2 mg/kg.

## EJEMPLO 3

Excipiente	Conc (% p/v)
Meglumina de flunixino	16,60 %
2-Pirrolidona	35,00 %
Alcohol isopropílico	8,00 %
Alcohol bencílico	20,0 %
Mentol	10,0 %
Dicaprilato/Dicaprato de propilenglicol	10,0 %

El procedimiento para preparar la composición del presente documento es el mismo que se realizó en el Ejemplo 1.

5

## EJEMPLO 4

Farmacocinética de flunixino en el producto descrito en el Ejemplo 3

- 10 La formulación del Ejemplo 3 se evaluó en un estudio farmacocinético que implicó 4 ganado bovino que recibieron una única aplicación transdérmica de 1 ml/20 kg (flunixino 5 mg/kg). Se recogieron muestras de sangre para la determinación de la concentración de flunixino 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 2, en comparación con la dosificación intramuscular (IM) o subcutánea (SC) de Banamine® a 2,2 mg/kg. Este estudio demostró que el perfil farmacocinético de la formulación del Ejemplo 3, cuando se dosifica a flunixino 5 mg/kg, es similar al de la dosificación IM o SC de Banamine® a 2,2 mg/kg.

15

## EJEMPLO 5

Excipiente	Propósito	Conc (% p/v)	Conc (% p/v)	Conc (% p/v)
Meglumina de flunixino	Principio activo	8,3 %	8,3 %	8,3 %
2-Pirrolidona	Disolvente	35,0 %	35,0 %	35,0 %
Mentol	Penetración	10,0 %	10,0 %	-
Crodomal CAP	Penetración	-	-	10,0 %
Xileno	Penetración	Cs	-	-
D-Limoneno	Penetración	-	-	cs
Alcohol isopropílico	Vehículo	-	-	10,0 %
DEGMEE	Disolvente	15,0 %	cs	15,0 %
Metilparabeno	Conservante	3,0 %	3,0 %	3,0 %
Monotioglicerol	Antioxidante	1,0 %	1,0 %	1,0 %

- 20 Los procedimientos para preparar las composiciones del presente documento fueron los mismos que se realizaron en el Ejemplo 1.

## EJEMPLO 6

25 Farmacocinética de flunixino en los productos que se describen en el Ejemplo 5

- Las formulaciones del Ejemplo 5 se evaluaron en un estudio farmacocinético que implicó 6 ganado bovino, cada una de las cuales recibió una única aplicación transdérmica de 1 ml/20 kg (flunixino 5 mg/kg). Las muestras de sangre para la determinación de la concentración de flunixino se recogieron 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 3. La Figura 3 demuestra que la captación plasmática de flunixino aumentó cuando se usó mentol en combinación con otro potenciador de la penetración.

30

- El Ejemplo 6 demuestra, por tanto, el descubrimiento de que la combinación de los potenciadores de la penetración dérmica primero y segundo de la invención proporciona un aumento sinérgico en la disponibilidad sistémica de meglumina de flunixino en comparación con el uso de un único potenciador de la penetración solo.

35

## EJEMPLO 7

Eficacia del flunixino transdérmico en la enfermedad respiratoria bovina de origen natural

40

- La formulación del Ejemplo 3 se evaluó en un estudio para determinar la eficacia antipirética de diferentes dosis en la enfermedad respiratoria bovina (ERB) de origen natural. Se seleccionaron ciento veinte (120) terneros de producción de carne que presentaban signos de ERB aguda y con una temperatura rectal  $\geq 40$  grados Celsius (o

104,5 °F). Los 120 terneros se trataron con un antimicrobiano aprobado para la ERB (inyección subcutánea de Nuflor® a 2 ml/15 kg de peso corporal) y se asignaron al azar al tratamiento transdérmico con una de las dos dosis de la Formulación que se describe en el Ejemplo 3 o con una Formulación de placebo que no contenía flunixin, pero tenía todos los excipientes utilizados en la formulación del Ejemplo 3:

5

Grupo	Número de terneros	Concentración del principio activo flunixin	Tasa de dosis de flunixin	Volumen de tasa de dosis
A	40	100 mg/ml	5 mg/kg	1 ml/20 kg
B	40	100 mg/ml	2,5 mg/kg	1 ml/40 kg
C	40	0 mg/ml (placebo)	N/A	1 ml/20 kg

Seis horas después del tratamiento, se evaluó nuevamente la temperatura rectal de los terneros. Los cambios de la temperatura rectal para cada grupo de terneros se resumen en la Figura 4. El Ejemplo 7 demuestra, por tanto, el descubrimiento de que una dosis de flunixin transdérmico que usa la Formulación descrita en el Ejemplo 3 a una dosis transdérmica de 2,5 mg/kg o 5 mg/kg conduce a una mayor disminución de la temperatura rectal 6 horas después de la dosis que la observada con el tratamiento con placebo.

10

#### EJEMPLO 8

Excipiente	Conc (% p/v)
Meglumina de flunixin	16,6 %
2-Pirrolidona	35,0 %
Alcohol isopropílico	12,8 %
Alcohol bencílico	20,4 %
L-Mentol	10,0 %
Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	10,0 %

15

El procedimiento para preparar la composición del presente documento es el mismo que se realiza en el Ejemplo 1.

#### EJEMPLO 9

#### 20 Farmacocinética de flunixin en el producto que se describe en el Ejemplo 8

La formulación del Ejemplo 8 se evaluó en un estudio farmacocinético que implicó 6 ganado bovino que recibieron una única aplicación transdérmica de 1 ml/40 kg (flunixin 2,5 mg/kg). Después de la dosificación, los animales se mantuvieron en compuertas para evitar que se lamieran los sitios de aplicación propios o de sus compañeros. Las muestras de sangre para la determinación de la concentración de flunixin se recogieron 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 5. Estos datos plasmáticos se usaron para estimar la biodisponibilidad basándose en los datos generados para la dosificación IV (2,2 mg/kg) de Banamine® (SPRI SN 06482). Este estudio demuestra que el flunixin detectado en el plasma de los sujetos del estudio es atribuible a la absorción transdérmica. También genera una estimación de biodisponibilidad de más del 50 % para la formulación transdérmica que se presenta en el Ejemplo 8.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Una preparación líquida transdérmica de vertido que comprende:
- 5 a) un primer y un segundo potenciador de la penetración dérmica;  
b) un disolvente primario aprótico; y  
c) una cantidad terapéuticamente eficaz de flunixinolida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 10 en la que el primer potenciador de la penetración dérmica se selecciona entre el grupo de terpenoides que consiste en mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol o 1-8 cineol y mezclas de los mismos para su uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias sistémicas en animales bóvidos.
2. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es meglumina de flunixinolida.
- 15 3. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que el primer potenciador de la penetración dérmica comprende del 2 al 20 % p/v de la preparación líquida transdérmica.
4. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que el segundo potenciador de la penetración dérmica comprende del 2 al 50 % p/v de la preparación líquida transdérmica.
- 20 5. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que la relación del primer potenciador de la penetración dérmica con respecto al segundo potenciador de la penetración dérmica es de 4:1 a 1:4.
- 25 6. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que el primer potenciador de la penetración dérmica es mentol y el segundo potenciador de la penetración dérmica es dicaprilato/dicaprato de propilenglicol.
7. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que el segundo potenciador de la penetración dérmica se selecciona entre el grupo que consiste en terpenoides, ésteres o diésteres de ácidos grasos saturados o insaturados de propilenglicol y glicerol, ácidos grasos saturados o insaturados, alcoholes grasos saturados o insaturados y mezclas de los mismos.
- 30 8. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que el segundo potenciador de la penetración dérmica es xileno, D-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido decanoico, alcohol decílico, ácido oleico o mezclas de los mismos.
- 35 9. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde la preparación líquida transdérmica comprende del 1 al 20 % en peso de flunixinolida activa.
- 40 10. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en la que el disolvente primario aprótico se selecciona entre el grupo que consiste en un disolvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, formal etil lactato de glicerol, éteres de glicol y/o mezclas de los mismos.
- 45 11. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 10, en la que el éter de glicol se selecciona entre el grupo que consiste en etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter y/o dipropilenglicol monoetil éter.
12. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 10, en la que el disolvente primario aprótico es una 2-pirrolidona, una N-metil-2-pirrolidona y/o mezclas de las mismas.
- 50 13. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 10, en la que el disolvente primario aprótico comprende del 5 al 90 % en peso de la preparación líquida transdérmica.
14. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un segundo vehículo o disolvente que comprende hasta el 80 % en peso de la preparación líquida transdérmica en la que el segundo vehículo o disolvente es agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, alcohol bencílico, dimetilisorbida, triacetina, propilenglicol, éteres de glicol, lactato de etilo y/o mezclas de los mismos.
- 55 15. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 16, en la que el éter de glicol se selecciona entre el grupo que consiste en etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter y/o dipropilenglicol monoetil éter.
- 60 16. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un segundo compuesto farmacéuticamente activo.
- 65 17. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, que comprende:

- a) del 5 % al 15 % en peso de dicho primer potenciador de la penetración dérmica;
  - b) del 2 % al 50 % en peso de dicho segundo potenciador de la penetración dérmica;
  - c) del 5 % al 15 % de dicho flunixinolida basado en el contenido de ácido libre:
  - d) del 5 % al 90 % de dicho disolvente primario aprótico; y
  - e) hasta el 80 % de un segundo vehículo o disolvente.
- 5

18. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 17, en la que la cantidad de flunixinolida administrado es un contenido de principio activo de 1 a 5 mg/kg.

Concentración plasmática media de Flunixin transdérmico 1 ml/20 kg (100 mg/ml a 5 mg/kg) y BANAMINE® IV 1 ml/22,7 kg (50 mg/ml a 2,2 mg/kg)

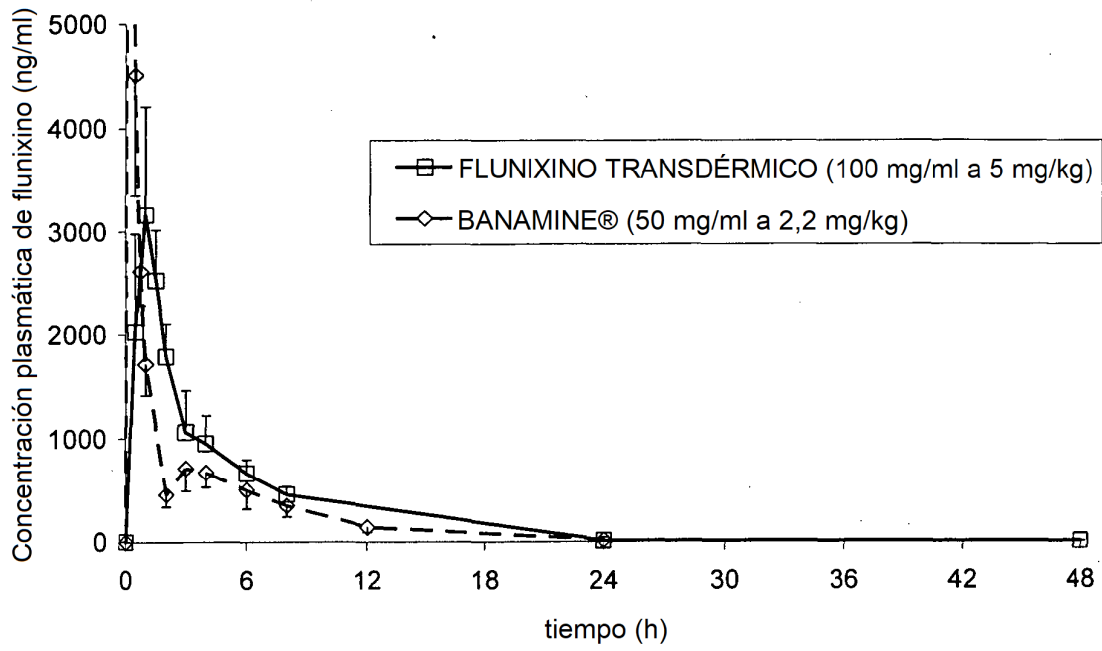


FIG. 1

Perfil plasmático medio ( $\pm 1$  DT) después de la dosificación del lote de Flunixin Transdérmico 84675-10 (100 mg/ml a 5 mg/kg)

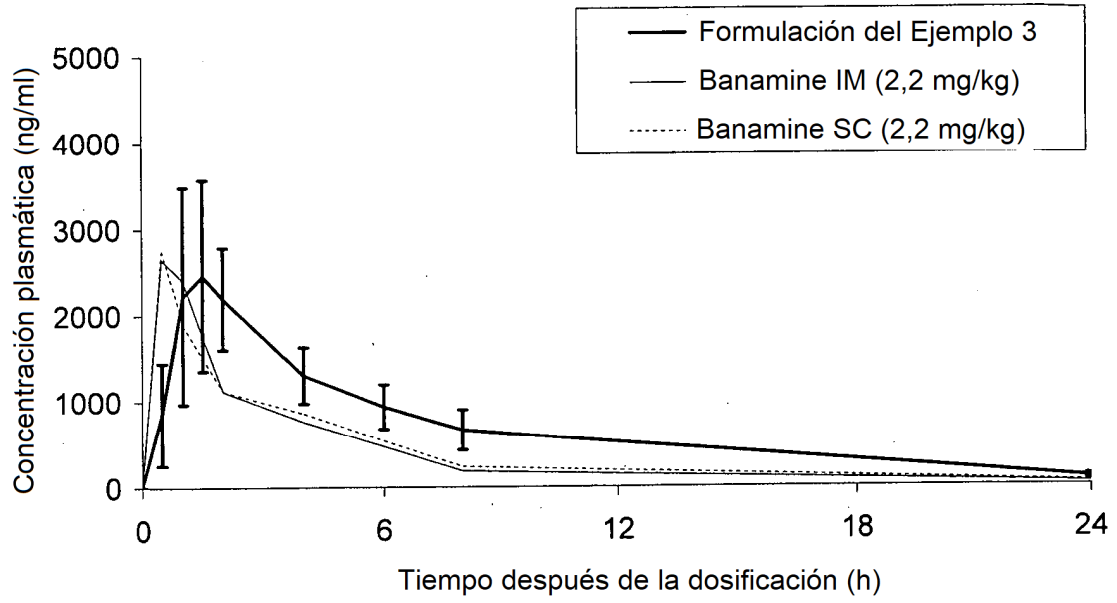


FIG. 2



Concentración plasmática media de flunixin, Flunixin Transdérmico (50 mg/ml) dosificado a 5 mg/kg

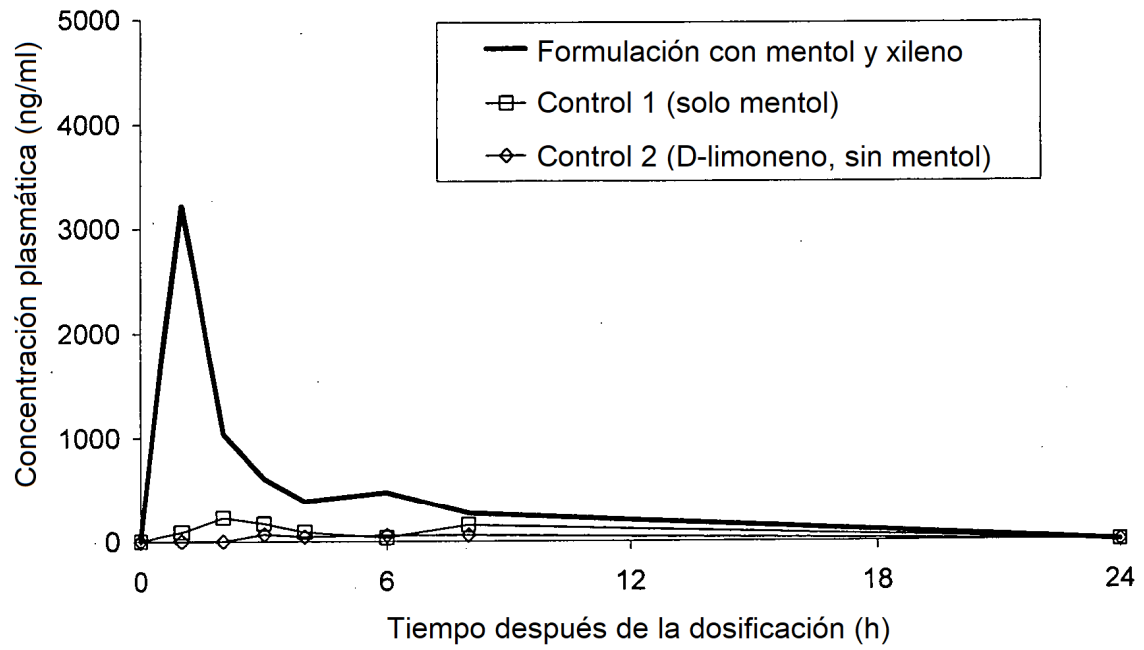


FIG. 3

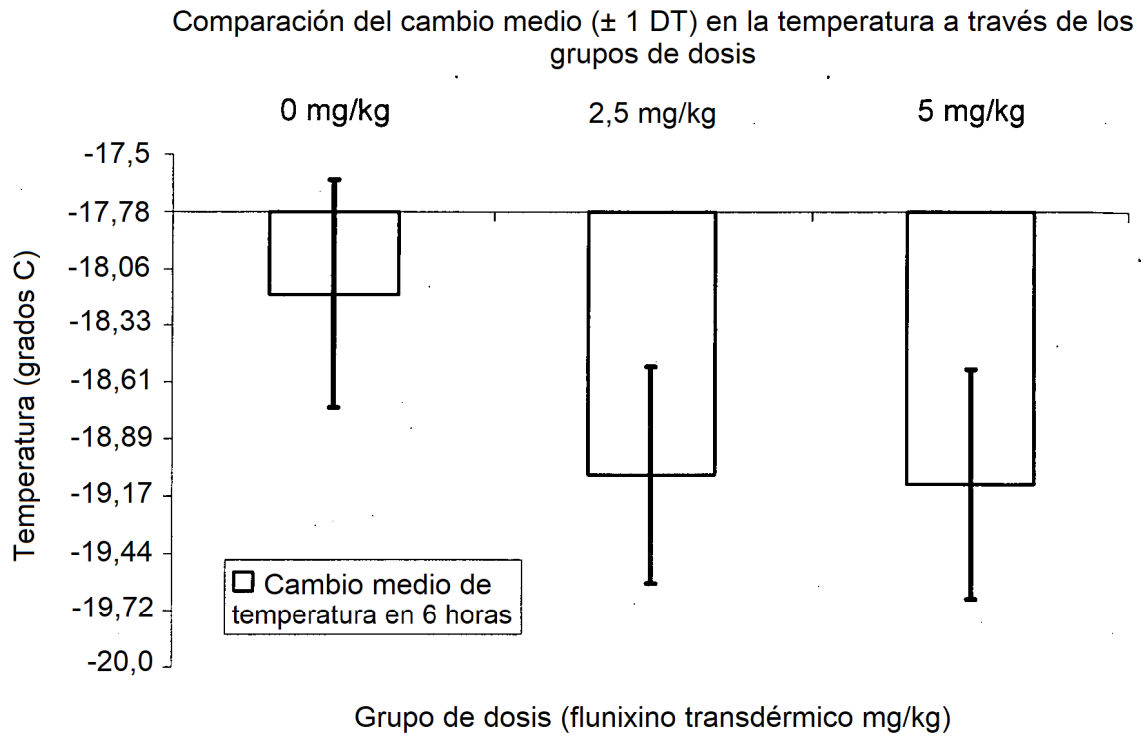


FIG. 4

Concentración plasmática media de flunixin (+ 1 DT) después de la dosificación transdérmica a 2,5 mg/kg (1 ml/40 kg)

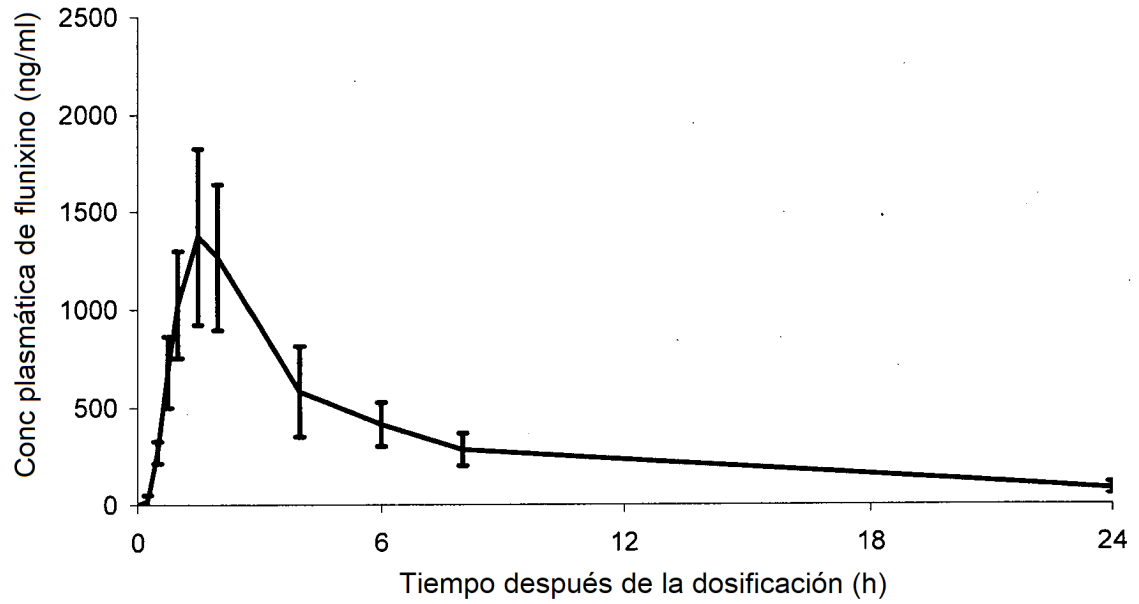


FIG. 5