

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 627**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2012 PCT/US2012/024252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12112355**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2012 E 12704489 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2675454**

54 Título: **Métodos para controlar el dolor en equinos utilizando una disolución transdérmica de fentanilo**

30 Prioridad:

15.02.2011 US 201161442878 P

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

29.09.2020

73 Titular/es:

**AUDEVARD (100.0%)
42/46 rue Médéric
92110 Clichy, FR**

72 Inventor/es:

**MARR, AMY LOUISE;
MOUZIN, DOUGLAS EUGENE;
OWENS, JANE GRANVILLE y
RIGGS, KARI LYNETTE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 784 627 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

Métodos para controlar el dolor en equinos utilizando una disolución transdérmica de fentanilo

5 Los opioides son una parte importante de la analgesia perioperatoria multimodal, especialmente para dolor moderado a severo. En la salud humana, la utilización de opioides durante y después de la cirugía para la mayor parte de cirugías de tejidos blandos y ortopédicas se considera un estándar de cuidado y se incluye en algoritmos de tratamiento específicos de procedimiento. En medicina veterinaria, la utilización de opioides resulta limitada por parámetros farmacocinéticos no deseables en muchos animales, incluyendo una baja biodisponibilidad oral y un rápido lavado de los opioides.

10 El fentanilo es un potente agonista de receptores opioides μ completos, presentando aproximadamente 100 veces las propiedades analgésicas del opioide morfina. Sin embargo, la baja biodisponibilidad oral y rápido lavado ha limitado la utilización del fentanilo en muchos animales. Además, la utilización de fentanilo en animales tales como equinos, puede resultar limitada por los efectos dependientes de la dosis en el sistema nervioso central (SNC) de excitación, estasis gastrointestinal y actividad locomotora incrementada tras la administración.

15 Se han intentado diversos métodos para administrar el fentanilo en animales a fin de superar dichas limitaciones y prolongar la duración terapéutica de la acción. Por ejemplo, algunos métodos de aplicación transdérmica tales como parches presentan potencial ventajas respecto a la administración oral y parenteral, incluyendo la administración no invasiva, la evitación del tracto gastrointestinal, la falta de metabolismo de primer pase, la administración de fármaco constante y continua y no un fenómeno de pico y valle, la potencial reducción de efectos secundarios por eliminación de los picos, la posible reducción de la falta de eficacia debida a la eliminación de valles y una frecuencia reducida de las dosis para mayor comodidad y cumplimiento. A título de ejemplo, la administración transdérmica de fentanilo en una formulación de parche se ha utilizado en caninos y en equinos.

20 Sin embargo, la utilización de parches de fentanilo en equinos introduce desventajas adicionales, entre ellas la falta de autorización normativa en equinos, la lenta tasa de administración del fentanilo en equinos, la reducida extensión de la administración de fentanilo en equinos, la posibilidad de daños en los parches aplicados en equinos, la posibilidad de consumo de los parches aplicados en equinos y la posterior toxicidad para los equinos tras el consumo, el problema del control y gestión apropiados de los parches usados, la posibilidad de desvío y utilización ilícita de los parches y la falta de control normativo y farmacovigilancia para el rastreo de sucesos adversos en equinos.

25 Por lo tanto, existe una necesidad de un método de utilización de fentanilo que supere algunas o todas las limitaciones de los opioides de administración parenteral, oral o en parche a fin de proporcionar beneficios para la gestión del dolor en medicina veterinaria. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona métodos de utilización de una formulación transdérmica de disolución farmacéutica de fentanilo que muestra propiedades deseables y proporciona ventajas relacionadas para el control del dolor en equinos. El documento US 2004/028625 y J.A. Orsini et al., Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, vol. 29, nº 6, 1 de diciembre de 2006, páginas 539 a 546, describe la administración transdérmica de analgésicos.

30 La presente invención demuestra que la barrera dérmica a la permeación de fármaco puede superarse en equinos mediante la utilización de una formulación farmacéutica transdérmica según las reivindicaciones que comprende fentanilo, un potenciador de penetración y un líquido volátil. Mediante el depósito de fentanilo en el estrato córneo de un equino tras la absorción sistémica prolongada, la presente invención supera las limitaciones de una baja biodisponibilidad oral, así como la corta duración de la acción del fentanilo administrado por vía oral y parenteral.

Breve descripción de los dibujos

35 Las enseñanzas de algunas formas de realización de la presente invención se pondrán más claramente de manifiesto haciendo referencia a la descripción junto con los dibujos adjuntos, en los que:

40 La figura 1 es una vista en perspectiva de un aplicador ensamblado conectado a un dispositivo de administración de líquido y situado sobre un animal para la distribución de una formulación en el animal. En esta perspectiva, se utiliza un canino con fines ilustrativos. Según algunas formas de realización de la presente invención, el dispositivo de administración se utiliza para distribuir una formulación en un equino.

45 La figura 2 es una vista en perspectiva de un aplicador ensamblado según algunas formas de realización.

50 La figura 2A es una vista posterior de una salida del aplicador ensamblado de la figura 2 obtenida a lo largo de la línea 2A:

55 La figura 3 es una vista en perspectiva de la sección de fondo de un aplicador según algunas formas de realización.

60

65

La figura 4 es otra vista en perspectiva de la sección de fondo de un aplicador según algunas formas de realización.

5 La figura 4A es una vista en sección transversal de la sección superior del aplicador de la figura 5 obtenida a lo largo de la línea 5A.

La figura 4B es una vista en sección transversal de la sección inferior del aplicador de la figura 4 obtenida a lo largo de la línea 4B.

10 La figura 4C es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado de la figura 2 obtenida a lo largo de la línea 4C.

La figura 5 es una vista en perspectiva de la sección superior de un aplicador según algunas formas de realización.

15 La figura 5A es una vista en sección transversal de una forma de realización diferente de una sección superior de un aplicador.

20 La figura 5B es una vista en sección transversal de una forma de realización diferente de una sección inferior de un aplicador.

La figura 5C es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado después de que la sección superior de la figura 5A se haya soldado ultrasónicamente con la sección inferior de la figura 5B.

25 La figura 6 es una vista en sección transversal de un aplicador ensamblado de la figura 2 obtenida a lo largo de la línea 6.

La figura 7A es una vista en sección transversal de otra forma de realización de una sección superior de un aplicador.

30 La figura 7B es una vista en sección transversal de otra forma de realización de una sección inferior de un aplicador.

35 La figura 7C es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado después de que la sección superior de la figura 7A se haya soldado ultrasónicamente a la sección inferior de la figura 7B.

La figura 8 es una vista en sección transversal de un aplicador ensamblado según algunas formas de realización.

40 La figura 8A es una vista en sección transversal ampliada de una parte del aplicador ensamblado de la figura 8 e indicado mediante el círculo 8A y

45 la figura 8B se encuentra una sección en sección transversal del aplicador ensamblado de la figura 8 que muestra un plano que pasa por la junta.

50 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico). La presente invención proporciona métodos de control del dolor en un equino que comprenden la administración transdérmica de una composición según las reivindicaciones que comprende fentanilo, un potenciador de la penetración y un líquido volátil, en el que la composición es una disolución. La invención proporciona además una dosis unitaria individual de la composición.

55 La presente invención proporciona varias ventajas de la administración del fentanilo en equinos. En primer lugar, la presente invención consigue ventajas inesperadas en parámetros farmacocinéticos tales como la absorción en equinos en comparación con los resultados observados en otras especies. La utilización de la presente invención en equinos resulta en una absorción que es más rápida, más extensa y a una tasa más elevada que en otras especies, tales como caninos.

60 En segundo lugar, al administrarla para el control del dolor, la presente invención permite administrar una dosis terapéuticamente eficaz inesperadamente más baja en equinos que las cantidades de dosis administradas en otras especies. Entre las ventajas específicas de las dosis más bajas administradas en equinos se incluyen una posibilidad reducida de abuso, así como un perfil de seguridad beneficioso para los individuos que administran fentanilo en equinos según los métodos reivindicados. En tercer lugar, la utilización de la presente invención proporciona ventajas en comparación con el fentanilo administrado en equinos en una formulación de parche. Por ejemplo, la presente invención proporciona la administración de fentanilo en una formulación que no resulta

fácilmente dañada o consumida por los equinos en comparación con el fentanilo administrado en equinos en una formulación de parche. Además, debido a que la presente invención es una disolución transdérmica y no un dispositivo, la invención no requiere el mantenimiento del contacto en la piel en equinos para mantener una absorción apropiada del fentanilo. En cuarto lugar, sin un depósito de fentanilo, el desvío y uso ilícito de la presente invención, así como los problemas de eliminación fuera del control de un veterinario autorizado, resultan minimizados.

En quinto lugar, la presente invención consigue ventajas inesperadas en los parámetros farmacocinéticos en equinos en comparación con los resultados observados en formulaciones de parche de fentanilo administrado en equinos. Por ejemplo, se han descrito propiedades farmacocinéticas del fentanilo en equinos tras la administración transdérmica de fentanilo mediante una formulación de parche transdérmico. El tiempo medio para conseguir la concentración plasmática media (T_{max}) tras la administración transdérmica de fentanilo (0.033 a 0.043 mg/kg) mediante un parche fue de aproximadamente 8 horas. Además, la concentración plasmática media (T_{max}) tras la administración transdérmica de fentanilo mediante un parche fue de aproximadamente 2.6 ng/ml.

En otro ejemplo, la administración transdérmica de fentanilo mediante una formulación de parche a una dosis de 0.06 a 0.067 mg/kg resultó en parámetros farmacocinéticos extremadamente variables del fentanilo en equinos. La variabilidad farmacocinética incluía un T_{max} de 8.5 a 14.5 horas y una C_{max} comprendida entre 0.67 y 5.12 ng/ml.

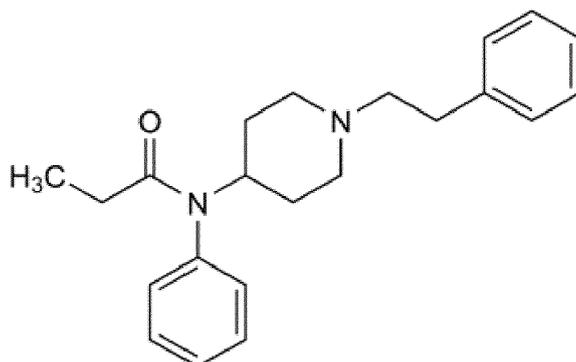
En comparación, la presente invención requiere una duración de tiempo más corta para alcanzar T_{max} y conseguir una C_{max} mucho más elevada. De esta manera, la presente invención permite que los equinos alcancen concentraciones plasmáticas mayores de fentanilo más rápidamente en comparación con el fentanilo administrado mediante una aplicación de parche tradicional.

Los métodos según la presente invención utilizan la administración de una composición en un equino para el control del dolor. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "equino" se refiere a cualquier miembro de la familia del caballo, incluyendo, por ejemplo, caballos, ponis, caballos miniatura, ponis miniatura, burros, mulos y cebras.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "control del dolor" o "controlando el dolor" se refieren a la prevención, minimización o eliminación del dolor en un equino. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "dolor" representa categorías de dolor, incluyendo dolor traumático que resulta de lesiones en los tejidos, dolor postquirúrgico, dolor de quemadura, dolor inflamatorio, dolor asociado a enfermedad (tal como cáncer, artritis o infección), dolor asociado a daños en nervios, neuropatía y otras formas de síndromes de dolor neurálgico, neuropático e idiopático, y dolor en órganos o tejidos específicos, tal como dolor ocular y corneal, dolor óseo, dolor cardíaco, dolor en la piel, dolor visceral (renal, gastrointestinal, cólico, etc.), dolor articular, dolor dental, dolor en tejidos blandos y dolor muscular. El término "dolor" incluye además dolor de gravedad variable, es decir, dolor leve, moderado y severo, así como dolor agudo y crónico.

En algunas formas de realización de la presente invención, los métodos utilizan la administración de una composición en un equino para el control del dolor durante un periodo de tiempo eficaz. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "periodo de tiempo eficaz" comprende un periodo de por lo menos 6 horas. En algunas formas de realización, un periodo de tiempo eficaz comprende un periodo de por lo menos 6 horas, un periodo de por lo menos 8 horas, un periodo de por lo menos 12 horas, un periodo de por lo menos 24 horas, un periodo de por lo menos 48 horas, un periodo de por lo menos 72 horas o un periodo de por lo menos 96 horas.

La composición administrada según la presente invención comprende fentanilo, un potenciador de la penetración y un líquido volátil. El fentanilo es un agonista de receptor opioide μ completo y asimismo se conoce con nombres químicos tales como *N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida, *N*-(1-fenetil-4-piperidil)-propionanilida, o *N*-(1-fenetil-4-piperidinil)-*N*-fenilpropionamida. La estructura química del fentanilo es:



Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "fentanilo" se refiere a base fentanilo, y sales

farmacéuticamente aceptables de fentanilo. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de adición que existe junto con la parte ácida o básica del fentanilo. Entre dichas sales se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables indicadas en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, que son conocidas por el experto en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables de una naturaleza de adición de ácido se forman al reaccionar fentanilo y cualquiera de sus productos intermedios que contiene una funcionalidad básica con un ácido farmacéuticamente aceptable. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables utilizados comúnmente que forman dichas sales de adición de ácido se incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de una naturaleza de adición de base se forman al reaccionar fentanilo y cualquiera de sus productos intermedios que contiene una funcionalidad ácida con una base farmacéuticamente aceptable. Entre las bases farmacéuticamente aceptables utilizadas comúnmente que forman dichas sales de adición de ácido se incluyen bases inorgánicas y orgánicas.

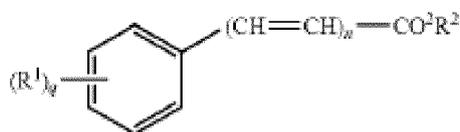
Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluye otras sales en la presente invención. Pueden servir de productos intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o resultan útiles para la identificación, caracterización o purificación.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “potenciador de la penetración” se refiere a un compuesto químico que mejora el transporte de fármacos a través de la barrera de la piel. Los potenciadores de la penetración pueden actuar mediante la disrupción de los lípidos de la piel y, de esta manera, la alteración de la naturaleza de barrera del estrato córneo, mediante la modificación de comportamiento de repartición del fármaco en la interfaz epidérmica viable del estrato córneo, o mediante su efecto sobre la actividad termodinámica del fármaco.

Los potenciadores de la penetración pueden ser de baja toxicidad para la piel y típicamente son promotores de la absorción percutánea. En algunas formas de realización, el potenciador de la penetración es un compuesto químico lipofílico. Los potenciadores de la penetración y usos de los mismos se indican en, por ejemplo, las patentes US nº 6.299.900, nº 6.818.226 y nº 6.916.486.

Los potenciadores de la penetración según la presente invención resultan particularmente adecuados para la administración transdérmica de analgésicos a través de la piel de un animal, tal como un equino. Se conocen de la técnica varios potenciadores de la penetración. Entre los potenciadores de la penetración se incluyen ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, glicoles y ésteres de glicol, 1,3-dioxolanos y 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas que contienen por lo menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas y derivados de oxazolidinona, ésteres de alquil-2-(N,N-amino disustituido)-alcanoato, alcanoatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol, ésteres de pantalla solar y mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, los potenciadores de la penetración se seleccionan de entre el grupo que consiste en ácido oleico, alcohol oleílico, ciclopentadecanona (CPE-218™), monooleato de sorbitano, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, 2-n-nonil 1,3-dioxolano (SEPA™), 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) o sus derivados sales, 2-etilhexanoato de 2-etilhexilo, miristato de isopropilo, isosórbido de dimetilo, 4-deciloazolidinon-2-ona (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-metil-4-deciloazolidinon-2-ona, dimetil-para-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo, octisalato y mezclas de los mismos. El potenciador de la penetración según la reivindicación 1 es el salicilato de octilo.

En algunas formas de realización, los potenciadores de la penetración pueden ser ésteres de pantalla solar, tales como los compuestos indicados en la patente US nº de serie 6.299.900. Por ejemplo, los compuestos pueden ser ésteres de pantalla solar tolerados por la piel y seguros de fórmula:



en la que R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haluro, hidroxi o NR³R⁴,

R² es alquilo de cadena larga,

R³ y R⁴ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos,

n es 0 o 1, y

q es 1 o 2.

En algunas formas de realización, los potenciadores de penetración son ésteres que presentan un para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, dimetil-para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, cinamato de

alquilo de cadena larga, metoxicinamato de alquilo de cadena larga o salicilato de alquilo de cadena larga. En algunas formas de realización, los potenciadores de penetración se seleccionan de entre el grupo que consiste en dimetil-para-aminobenzoato de octilo ("Padimate O"), para-metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo (asimismo conocido como octisalato) o mezclas de los mismos. Las presentes composiciones comprenden el potenciador de penetración salicilato de octilo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "líquido volátil" se refiere a cualquier composición líquida farmacológicamente adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, un líquido volátil puede ser fácilmente vaporizable a bajas temperaturas o tiende a evaporarse rápidamente. Una vez aplicado en la piel, la rápida evaporación de los líquidos volátiles según la presente invención puede resultar en la supersaturación de otros ingredientes de la composición. En algunas formas de realización, entre los líquidos volátiles según la presente invención se incluyen solventes tolerados por la piel y seguros. En algunas formas de realización, el líquido volátil es un alcohol alquílico inferior o una mezcla de dichos alcoholes. En algunas formas de realización, el líquido volátil se selecciona de entre el grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, acetato de metilo, metil-etil-cetona, pentano y cloroformo, o mezclas de los mismos. En otras formas de realización, el líquido volátil es etanol o isopropanol o mezclas de los mismos. En una forma de realización, el líquido volátil es isopropanol.

Las utilizaciones según la presente invención utilizan la administración de una composición en la que la composición se encuentra en una disolución. En algunas formas de realización de la presente invención, la composición comprende fentanilo, un potenciador de penetración y un líquido volátil en diversas cantidades en base peso por volumen de la disolución. En algunas formas de realización, la composición comprende en peso entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 10% de fentanilo, entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 10% del potenciador de penetración, y entre aproximadamente 80% y aproximadamente 99.8% del líquido volátil. En otra forma de realización, la composición comprende en peso entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% de fentanilo, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% del potenciador de penetración, y entre aproximadamente 80% y aproximadamente 98% del líquido volátil. En otra forma de realización, la composición comprende en peso entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8% de fentanilo, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8% del potenciador de penetración, y entre aproximadamente 84% y aproximadamente 96% del líquido volátil. En otra forma de realización, la composición comprende en peso entre aproximadamente 3% y aproximadamente 7% de fentanilo, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 7% del potenciador de penetración, y entre aproximadamente 86% y aproximadamente 94% del líquido volátil. En todavía otra forma de realización, la composición comprende en peso entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% de fentanilo, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% del potenciador de penetración, y entre aproximadamente 90% y aproximadamente 98% del líquido volátil. En otra forma de realización, la composición comprende en peso aproximadamente 5% de fentanilo, aproximadamente 5% del potenciador de penetración, y aproximadamente 90% del líquido volátil.

Además, las utilizaciones según la presente invención utilizan la administración de una composición en la que la administración es una administración transdérmica. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "transdérmico" presenta su significado ordinario en la materia y se refiere al paso de un agente a través de por lo menos una capa de piel de un animal, por ejemplo un equino. Además, el término "transdérmico" se utiliza coterminológicamente con el término "tópico" en la descripción de la aplicación de agentes en la piel. Ambos términos, "tópico" y "transdérmico" se utilizan en la presente memoria en el sentido más amplio para referirse a la administración de un fármaco en la superficie de la piel de un animal de manera que el fármaco pasa a través de la capa de la piel. A menos que se indique o implique lo contrario, la expresión administración de fármaco tópica o administración de fármaco transdérmica se utilizan intercambiamente. Desde una perspectiva estricta de administración de fármaco, "transdérmico" en ocasiones se utiliza para referirse únicamente a la administración sistémica a través de la piel, mientras que "tópico" requiere únicamente la administración en o sobre la piel para un efecto local. La invención descrita en la presente memoria es igualmente aplicable a los modos de administración tanto transdérmico como tópico, y se indica en la presente memoria como "transdérmico" únicamente por comodidad. Las utilizaciones según la presente invención pueden utilizar la administración transdérmica de la composición, en la que la composición no es deseablemente un parche transdérmico.

En la ejecución de las utilizaciones de la presente invención, la cantidad de fentanilo en la composición resulta adecuada para conseguir un efecto terapéutico. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que proporciona el beneficio deseado a un equino e incluye tanto el tratamiento como la administración profiláctica. La cantidad puede variar de un equino a otro y puede depender de varios factores, entre ellos el estado físico general del equino y la causa subyacente del estado que debe tratarse.

La cantidad de fentanilo utilizada para el control del dolor proporciona una tasa aceptable de cambio y mantiene la respuesta deseada en un nivel beneficioso. Una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición utilizada en los métodos de la presente invención puede ser fácilmente determinada por el experto ordinario en la materia utilizando materiales y procedimientos públicamente disponibles. En una forma de realización de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo que debe administrarse puede cuantificarse mediante

la determinación de los miligramos de fentanilo por kilogramo de peso corporal de equino. Según las reivindicaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo en la composición es de entre 0.01 y 0.1 miligramos por kilogramo de peso corporal de equino. En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo en la composición puede encontrarse presente en una cantidad de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.08 miligramos por kilogramo de peso corporal de equino. En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo en la composición puede encontrarse presente en una cantidad de entre aproximadamente 0.02 y aproximadamente 0.06 miligramos por kilogramo de peso corporal de equino. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.05 mg/kg. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.04 mg/kg. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.03 mg/kg. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.02 mg/kg. En una forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.01 mg/kg.

En una forma de realización, la composición según la presente invención comprende en peso aproximadamente 5% de fentanilo en una disolución (es decir, 50 mg/ml) y la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.04 mg/kg. En otra forma de realización, la composición según la presente invención comprende en peso aproximadamente 2,5% de fentanilo en una disolución (es decir, 25 mg/ml) y la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.04 mg/kg. En todavía otra forma de realización, la composición según la presente invención comprende en peso aproximadamente 2,3% de fentanilo en una disolución (es decir, 23 mg/ml) y la cantidad terapéuticamente eficaz de fentanilo presente en la composición es de aproximadamente 0.04 mg/kg.

En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para conseguir una concentración plasmática eficaz mínima (CEM). Generalmente, la CEM se ha definido como la concentración plasmática mínima de un analgésico que resulta suficiente para evitar que el paciente pida un analgésico suplementario. La CEM del fentanilo en el ser humano se ha establecido en una población de adultos sometidos a cirugía abdominal. Tras la cirugía, el fentanilo se administró a una tasa de infusión IV basal de 20 µg/h con bolos a demanda de 20 microgramos autoadministrados por el paciente cuando el dolor resultaba inaceptable. Se consideró una muestra de sangre recogida inmediatamente antes de que el paciente se administrase analgesia adicional como la CEM. Durante 48 horas, la CEM estaba comprendida entre 0.23 y 1.18 ng/ml (media de 0.63 ng/ml) y se mantuvo relativamente constante en pacientes individuales durante el periodo de estudio de 48 horas. De esta manera, en el ser humano, en el caso de que el dolor se aliviase con 0.2 ng/ml, se mantuvo constante la dosis asimismo para aquellos en los que el dolor se alivió con 1.18 ng/ml. Lo anterior sugiere un intervalo de factor 6 en las concentraciones de fentanilo mínimamente eficaces dependiendo de la sensibilidad individual.

Los equinos no pueden pedir su propia analgesia suplementaria, por lo que la cuantificación de la CEM real resulta difícil y depende de que un observador realice inferencias a partir de comportamientos que se presume están relacionados con dolor y que manifiestan los equinos. A pesar de estas limitaciones, los estudios basados en el comportamiento podrían evaluar la analgesia y la concentración plasmática de fentanilo en equinos para conseguir una aproximación de la analgesia y de las concentraciones de fármaco.

En algunas formas de realización de la presente invención, el dolor está asociado a la cirugía realizada o que debe realizarse en el equino. En una forma de realización, la cirugía realizada o que debe realizarse en el equino es una cirugía ortopédica. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cirugía ortopédica" se refiere a un procedimiento quirúrgico referido a la preservación o restauración de la función del sistema musculoesquelético, sus articulaciones y estructuras asociadas.

En otra forma de realización, la cirugía realizada o que debe realizarse en el equino es una cirugía de tejidos blandos. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cirugía de tejidos blandos" se refiere a un procedimiento quirúrgico referido a la preservación o restauración de la función de músculo, grasa, tejido fibroso, vasos sanguíneos u otro tejido de soporte del cuerpo, por ejemplo tendones, ligamentos, fascia, piel, nervioso o membranas sinoviales.

En algunas formas de realización de la presente invención, el dolor está asociado a cólico en el equino. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cólico" comprende todas las formas de condición gastrointestinal que causan dolor, así como otras causas de dolor abdominal que no implican el tracto gastrointestinal. El cólico puede incluir un componente visceral. En equinos, el cólico puede tratarse por métodos quirúrgicos y por métodos no quirúrgicos.

En algunas formas de realización de la presente invención, el dolor está asociado a laminitis en el equino. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "laminitis" está asociado a un trastorno de los tejidos blandos en equinos. En equinos, la laminitis puede tratarse por métodos quirúrgicos y por métodos no quirúrgicos. La laminitis puede categorizarse adicionalmente como laminitis aguda o laminitis crónica.

En una forma de realización de la presente invención, la composición está contenida en un vial multidosis antes de la administración. El vial multidosis que contiene la composición de la presente invención puede estar realizado en vidrio, plástico u otro material. En una forma de realización de la presente invención, la composición se administra como un régimen de múltiples dosis.

En una forma de realización de la presente invención, la composición se administra en forma de una sola dosis. En todavía otra forma de realización de la presente invención, la composición se administra en forma de una dosis unitaria única. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición que comprende una cantidad predeterminada de fentanilo. La cantidad de fentanilo es generalmente igual a la dosis de fentanilo que se administraría en un equino o una fracción conveniente de dicha dosis, tal como, por ejemplo, una mitad o un tercio de dicha dosis.

Según la presente invención, las expresiones "dosis única" y "dosis unitaria única" incluyen formas de realización en las que la composición puede administrarse por vía transdérmica como una única aplicación y administrarse como múltiples aplicaciones. En una forma de realización, una dosis única o una dosis unitaria única de la composición puede administrarse por vía transdérmica en un equino en una única aplicación en una localización en la piel del equino. En otra forma de realización, una dosis única o dosis unitaria única de la composición se administra por vía transdérmica en un equino en una única aplicación en una localización de la piel del equino, en el que la única aplicación es aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En una forma de realización, una dosis única o una dosis unitaria única de la composición puede administrarse por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en una sola localización en la piel del equino. En otra forma de realización, una dosis única o dosis unitaria única de la composición se administra por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en una sola localización de la piel del equino, en el que cada aplicación presenta hasta aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En una forma de realización, una dosis única o una dosis unitaria única de la composición puede administrarse por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en más de una localización en la piel del equino. En otra forma de realización, una dosis única o dosis unitaria única de la composición se administra por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en más de una localización de la piel del equino, en el que cada aplicación presenta hasta aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En formas de realización en las que se utilizan múltiples aplicaciones de la composición, las múltiples aplicaciones pueden administrarse en el equino durante un tiempo de duración razonable.

En una forma de realización, la composición puede administrarse por vía transdérmica en el equino en una localización en la que se recorta el pelaje. En una forma de realización, la composición puede administrarse por vía transdérmica en el equino en una localización en la que se esquila el pelaje. En una forma de realización, la composición puede administrarse por vía transdérmica en el equino en una localización en la que se limpia la piel. Por ejemplo, la piel del equino puede limpiarse con una disolución desinfectante. En otra forma de realización, la composición puede administrarse por vía transdérmica en el equino en una localización en la que la piel no se limpia.

En una forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización dorsal del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "dorsal" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la localización de la parte superior del animal, es decir, a lo largo del dorso del equino. En una forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización ventral del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "ventral" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la dirección hacia el abdomen del equino, es decir, a lo largo de la parte ventral del cuerpo del equino.

En otra forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización en el antebrazo del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "antebrazo" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier localización proximal o distal en cualquiera de las patas delanteras del equino. En todavía otra forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización en las patas traseras del equino. Según los métodos de la presente invención, la expresión "pata trasera" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier localización proximal o distal en cualquiera de las patas traseras de un equino.

En una forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización en el cuello del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "cuello" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier localización proximal o distal en cualquier lado del cuello. En una forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización en el dorso del equino. Según los métodos de la presente invención, el término "dorsal" presenta su significado ordinario y tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier localización en el cuerpo del equino entre el cuello y el final de la columna. En otra forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en

una localización próxima a la crin.

En todavía otra forma de realización de la presente invención, la composición se administra por vía transdérmica en el equino en una localización bajo la crin. La presente forma de realización puede ofrecer ventajas adicionales de la presente invención debido a que la crin puede proteger al administrador (por ejemplo, un veterinario) respecto del sitio de administración. De esta manera, puede minimizarse la absorción accidental de la composición por parte del administrador.

Entre las composiciones de la presente invención se incluyen las que contienen opcionalmente además otro u otros principios activos, además del fentanilo. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "principio activo" o "ingrediente terapéutico" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como cualesquiera profármacos del mismo y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y los profármacos. Otros principios activos pueden agruparse con fentanilo y pueden administrarse por separado o en la misma formulación farmacéutica. La cantidad de otros principios activos que deben administrarse podrá ser fácilmente determinada por el experto en la materia con la terapia con fentanilo.

En una forma de realización de los métodos según la presente invención, puede utilizarse un aparato de distribución transdérmica para administrar la composición en un equino. En una forma de realización, el aparato de distribución transdérmica puede ser un aplicador para distribuir una formulación en la presente memoria indicado para un animal. Un ejemplo de un aparato de distribución transdérmica se describe en, por ejemplo, la solicitud de patente PCT nº PCT/US2010/053206, y en la solicitud de patente US nº 12/581.658.

Un ejemplo de un aplicador comprende una carcasa que incluye unas primera y segunda secciones acopladas entre sí, definiendo las primera y segunda secciones un canal entre ellas que incluye por lo menos una salida; un concentrador que forma una sola pieza con la primera sección y que se extiende a partir del mismo, definiendo el concentrador un conducto y un trayecto curvo que conecta el conducto con el canal. Según la presente forma de realización, el conducto, el trayecto curvo y el canal se encuentran en comunicación de líquidos.

Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para distribuir la formulación en la presente memoria descrito a partir de un aplicador del tipo que presenta una carcasa que incluye primera y segunda secciones acopladas entre sí formando un canal y un concentrador que se extiende a partir de la carcasa, pudiéndose conectar el concentrador a una jeringa. El método comprende conectar el concentrador a una jeringa que contiene una formulación; colocar una salida del aplicador en proximidad o en un sitio próximo del animal; causar que la formulación resulte liberada a partir de la jeringa en el aplicador; pasar la formulación por el concentrador, por un trayecto curvo y después al interior del canal, y distribuir la formulación del aplicador por la salida.

Los aplicadores indicados en la presente memoria pueden resultar particularmente útiles para administrar por vía transdérmica dosis de sustancias veterinarias controladas (por ejemplo, fentanilo) en el pelaje y piel de un animal, que puede incluir un equino. En determinadas formas de realización ejemplificativas, el dispositivo de administración de fármaco incluye un dispositivo aplicador o punta que es compatible con una jeringa de tipo Luer-lock estándar y consiste en una carcasa que permite extender la formulación sobre una superficie de la piel o pelaje del animal. Para conseguir lo anterior, el cuerpo del aplicador incluye una o más salidas que presentan la forma de patas o dientes configurados para penetrar en la capa de pelaje del animal y administrar de esta manera el fármaco directamente en la piel o pelaje del animal. En determinados aspectos, la salida o salidas incluyen además un par de dientes o patas espaciadas que se extienden desde el extremo distal, permitiendo de esta manera que la formulación se distribuya libremente sobre la superficie del animal. Más particularmente, debido a que las patas espaciadas se extienden hacia afuera desde el extremo distal del aplicador, son la única parte estructural del aplicador ensamblado que entra en contacto directo y crea un sellado contra la superficie del animal. Además, debido a que la abertura de salida está situada entre las puntas espaciadas y de manera que no entre en contacto directo o cree un sellado contra la superficie del animal durante una operación de distribución, la formulación puede distribuirse libremente y extenderse sobre el animal sin impedimentos o interrupciones físicas.

Una ilustración no limitativa de un aplicador ensamblado acoplado con un dispositivo de administración de líquidos según las presentes enseñanzas se muestra en la figura 1. Más específicamente, la figura 1 ilustra una vista en perspectiva de un usuario 100 que distribuye una formulación indicada en la presente memoria sobre un animal 102. Según la presente ilustración ejemplificativa y no limitativa, un dispositivo de administración de líquidos 104 que contiene la formulación se conecta de manera liberable a un dispositivo aplicador 106 y después se coloca sobre o en proximidad a la superficie del animal 102. Aunque la presente forma de realización ilustrativa muestra el dispositivo de administración de líquido 104 en forma de una jeringa estándar, debe entenderse y apreciarse en la presente memoria que la administración de la formulación puede llevarse a cabo mediante cualquier dispositivo o conector de administración de líquido conocido que sea conectable de manera liberable con el dispositivo aplicador 106 y que presente un reservorio para contener y/o almacenar la formulación que debe administrarse o distribuirse. Entre otros dispositivos de administración de líquido no limitativos e ilustrativos que asimismo pueden utilizarse se incluyen, aunque sin limitación, jeringas, catéteres, agujas conectadas a concentrador, tubos IV y dispositivos de administración de líquido cilíndricos.

Tal como se explicará en detalle a continuación, los dispositivos aplicadores 106 generalmente consiste en por lo menos dos partes o mitades (es decir, las secciones 114 y 214) que están acopladas o ensambladas entre sí formando la estructura del aplicador. Al contrario que muchos otros dispositivos aplicadores tradicionales que consisten en una parte de aplicador o dos partes estructuralmente complementarias, los dispositivos incluyen dos secciones 114, 214 que son en cierto modo complementarias en términos de estructura, aunque específicamente conformadas de manera que una vez ensambladas, la formulación puede distribuirse a partir de ellos sin experimentar las muy asociadas fugas o acumulación de residuos. Más particularmente, las secciones 114, 214 están conformadas estructuralmente de manera que, al acoplarse entre sí, la formulación es disuadida de fugarse hacia el exterior del cuerpo del aplicador. Además, la orientación estructural del paso distribuidor que se crea entre las primera y segunda secciones está conformada de manera que sustancialmente la totalidad de la formulación es inducida a ser distribuida a partir del dispositivo aplicador durante una operación de distribución. De esta manera, debe entenderse y apreciarse en la presente memoria que por lo menos algunas de las ventajas inesperadas resultan influidas por la forma y configuración resultantes del paso distribuidor que está formado por las secciones de aplicador ensambladas.

A continuación, haciendo referencia a la figura 2, se muestra una vista en perspectiva de un aplicador totalmente ensamblado 106. El aplicador 106 incluye una carcasa o cuerpo 108 que define un concentrador de entrada 110 y una salida 112. Tal como se explicará con mayor detalle a continuación, el concentrador de entrada 110 es conectable con el dispositivo de administración de fármaco 104 durante una operación de distribución, mientras que la parte de salida 112 es capaz de penetrar en la capa de pelaje de un animal de manera que la formulación pueda distribuirse apropiadamente a partir de la misma y sobre la superficie del animal. El aplicador 106 puede estar realizado en polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, poliestireno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y politetrafluoroetileno y similares.

En términos de ensamblaje, el aplicador 106 comprende unas primera y segunda secciones o caras (114, 214) que están acoplados o ensamblados entre sí formando la carcasa 108. Tal como se muestra en la figuras 3 y 4, la primera sección 114 incluye una superficie superior 117, una superficie inferior 118, un borde posterior 119 parte integral del concentrador de entrada 110 y primera y segunda caras 120, 122, estando definidas las primera y segunda caras por un par de extremos o patas de salida sustancialmente paralelos 123, 125 que se extienden a partir de, y circundan parcialmente, una sección intermedia sustancialmente plana 121 que se dispone entre las primera y segunda caras 120, 122. Extendiéndose hacia arriba desde la superficie superior 117 de la primera sección preensamblada 114 y situado sustancialmente a lo largo de su periferia externa se encuentran un par de nervaduras 124, 126 que están separadas una de otra de forma paralela. En determinadas formas de realización ejemplificativas, las nervaduras 124, 126 son de forma trapezoidal y presentan cuatro caras siendo las caras superior e inferior paralelas entre sí. Según la presente forma de realización ejemplificativa, las nervaduras espaciadas 124, 126 presentan un surco o canal 127 formado entre ellas.

En determinados aspectos, el surco 127 está hundido o deprimido bajo la superficie superior 117 de la primera sección, creando de esta manera un canal para administrar la formulación a los extremos de salida 123, 125 y finalmente sobre el animal. Para conseguir la formación del canal hundido, se proporciona el surco 127 como una depresión bajo la superficie 117 y presenta una forma sustancialmente semicircular. Puede observarse una ilustración ejemplificativa más detallada y no limitativa de dicha geometría semicircular en referencia a la figura 4B, que ilustra una vista de una sección transversal de la primera sección 114 obtenida a lo largo de la línea 4B de la figura 4. Aunque dicha ilustración ejemplificativa muestra el surco o canal 127 como de forma semicircular, debe entenderse y apreciarse en la presente memoria que cualquier forma geométrica conocida útil para establecer un canal que permite que un fluido u otro agente líquido viaje por el mismo se encuentra contemplada y puede utilizarse.

Tal como se ha expuesto anteriormente, debe entenderse y apreciarse en la presente memoria que la primera sección preensamblada 114 está configurada para acoplarse y moldearse con la segunda sección preensamblada 214 para formar un dispositivo aplicador totalmente ensamblado 106. Además, el canal o surco 127 formado entre las nervaduras 124 y 126 se sitúa y está conformado de manera que un paso o conducto de líquidos para distribuir la formulación se forme entre el dispositivo de administración de líquidos 104 y el extremo distribuidor de la salida 112 una vez la sección 114 se ha acoplado y moldeado con la sección 214.

A continuación, haciendo referencia a la figura 5, la segunda sección preensamblada 214 presenta una forma que es sustancialmente similar y que complementa la primera sección preensamblada 114; sin embargo, no presenta una parte de concentrador de entrada correspondiente o una organización de nervadura y surco como la de la primera sección 114. Por el contrario, la segunda sección 214 incluye una superficie superior 217, una superficie inferior 218 y un borde posterior 219 que presenta una parte redondeada 221 que se encuentra localizada sustancialmente central a lo largo del borde posterior 219 y está configurada para alinearse sustancialmente con la parte de concentrador de entrada 110 de la primera sección durante el ensamblaje. Para conseguir dicha alineación, el concentrador de entrada 110 presenta una parte terminal plana 110a que está conformada complementariamente y configurada para acoplarse perfectamente con una parte terminal plana 214a de la segunda sección 214. La segunda sección preensamblada 214 incluye además unas primera y segunda caras

220, 222 que están definidas por un par de extremos o patas de salida sustancialmente paralelos 223, 225 que se extienden a partir de, y circundan parcialmente, una sección intermedia sustancialmente plana 227 que está dispuesta entre las primera y segunda caras 220, 222. Extendiéndose hacia afuera desde la superficie inferior 218 de la segunda sección y situado sustancialmente a lo largo de su periferia externa se encuentra un resalte o director energético 224 que está formado por un par de surcos espaciados 226, 228. Una ilustración ejemplificativa más detallada y no limitativa de dicha configuración geométrica puede observarse en referencia a la figura 4A, que ilustra una vista de una sección transversal de la segunda sección 214 obtenida a lo largo de la línea 4A de la figura 5.

Durante el ensamblaje del aplicador 106, el par de nervaduras espaciadas 124, 126 de la primera sección preensamblada 114 está configurado para alinearse sustancialmente con (y acoplarse con) los surcos espaciados 226, 228 de la segunda sección 214, formando de esta manera el paso o canal 127 para distribuir la formulación. Según determinadas formas de realización ejemplificativas, el paso 127 es asimétrico respecto a una junta invisible 113 que une las primera y segunda secciones 114, 214 entre sí. Una vista totalmente ensamblada de las primera y segunda secciones 114, 214 alineadas y acopladas entre sí puede observarse en las figuras 4C y 6, que ilustran respectivamente una vista en sección transversal del aplicador ensamblado 106 de la figura 2 obtenida a lo largo de la línea 4C y una vista de una sección transversal del aplicador ensamblado 106 de la figura 2 obtenida a lo largo de la línea 6.

Tal como puede observarse particularmente en la figura 4C, después de soldar entre sí las primera y segunda secciones, las nervaduras espaciadas 124, 126 se fusionan en los surcos 226, 228 de manera que se forma una junta invisible 113 entre las dos caras 114, 214 y se forma entre ellos el canal 127. En particular, una parte sustancialmente plana del canal 127 está definida por la junta invisible 113. Una vez ensamblada, el canal 127 crea un paso de líquidos entre el concentrador de entrada 110 y una o más salidas 112. Tal como se muestra en la figura 2A, el extremo distal 112a de la salida del aplicador se encuentra abierto (ver el número de referencia 127a) de manera que la formulación puede vaciarse a partir del canal 127 durante una aplicación de distribución.

En otra forma de realización, las primera y segunda secciones preensambladas 114, 214 pueden acoplarse entre sí para formar un aplicador ensamblado 106 mediante diversos métodos conocidos de moldeo y fabricación. Sin embargo, en determinados aspectos, el aplicador 106 se forma mediante soldadura ultrasónica de las primera y segunda secciones preensambladas 114, 214 entre sí. Según dicha forma de realización ejemplificativa y no limitativa, las primera y segunda secciones preensambladas 114, 214 se acoplan y se alinean entre sí tal como se ha explicado anteriormente, y se inicia una soldadura ultrasónica, por ejemplo a lo largo del resalte 224, causando de esta manera que las secciones se suelden o unan invisiblemente entre sí. Tal como es fácilmente conocido y apreciado por el experto en la materia de la fabricación de plásticos y técnicas de soldadura, el procedimiento de soldar ultrasónicamente dos partes plásticas entre sí a lo largo de un director energético que se ha formado en una de las partes preensambladas permite formar un enlace que es extensible y resiste a la tendencia de las fuerzas a separar la unión. Específicamente, la energía ultrasónica funde el contacto puntual entre las partes, creando de esta manera una junta invisible. Además, dichos tipos de soldaduras pueden típicamente fortalecerse mediante el incremento de la profundidad de la soldadura o el incremento del tamaño del director energético para proporcionar una superficie de soldadura más grande. De acuerdo con lo anterior, debe entenderse y apreciarse en la presente memoria que las formas y tamaños precisos de los componentes preensamblados indicados en la presente memoria no resultan esenciales, particularmente porque el experto en la materia entenderá cómo maximizar el tamaño y formas de los componentes para conseguir el mejor resultado soldado para el dispositivo aplicador de distribución específico que debe ensamblarse.

Sin embargo, existen ventajas en la forma de realización del aplicador 106 ilustrado en las figuras 4A, 4B y 4C. En particular, la estructura de la primera sección 114 y de la segunda sección 214 resulta ventajosa en la formación de un canal sustancialmente semicircular 127 que induce la distribución de una formulación por el mismo, dejando sólo una cantidad mínima de residuo remanente en el canal después de la utilización. Un motivo para ello es que el trayecto de soldadura, es decir, la junta invisible 113, está dispuesta en proximidad al trayecto de líquidos, es decir, el canal 127. Otro motivo es que, debido a que el canal 127 presenta una parte sustancialmente plana, las nervaduras 124, 126 pueden situarse más próximas entre sí. De esta manera, el canal 127 puede ser más pequeño, reduciendo de esta manera el volumen total del canal, lo que reduce eficazmente la cantidad de formulación residual remanente en el canal después de la distribución del agente por el mismo.

Otra ventaja de la forma de realización ilustrada del aplicador 106 es la forma de los surcos 226, 228 y el resalte 224 en la segunda sección 214. Cada surco presenta una forma sustancialmente en V y el resalte 224 es sustancialmente plano, tal como se muestra en la figura 4A, de manera que al acoplar y alinear entre sí las primera y segunda secciones preensambladas 114, 214, queda muy poco o nada de desenrase en el canal 127. Durante la soldadura ultrasónica, por ejemplo, la energía ultrasónica funde el director energético, es decir, el resalte 224 para formar la junta 113 entre las primera y segunda secciones 114, 214. En la figura 4C, después de soldarse entre sí la primera sección 114 y la segunda sección 214, se forma el canal 127 sin formación de desenrases en el canal. El desenrase puede alterar u obstruir el flujo de la formulación que pasa por el canal 127. Pueden permanecer mayores cantidades líquido residual en el canal después de distribuir la formulación en el caso de que se encuentre presente un desenrase en el canal 127. Mediante la reducción o eliminación del desenrase, el canal

127 mantiene una forma sustancialmente semicircular en todo el recorrido, que tal como se ha indicado anteriormente reduce la cantidad de formulación residual que queda en el canal después de la utilización.

5 Sin embargo, éste no es el caso con surcos y/o resaltes de diferente forma en la segunda sección. En la figura 5A, por ejemplo, se muestra una forma de realización diferente de una segunda sección 514 que presenta una superficie superior 517 y una superficie inferior 518. Además, se ilustra una sección transversal diferente de la segunda sección 514 en la que los surcos 526, 528 son trapezoidales. Los surcos trapezoidales 526, 528 son complementarios a las nervaduras trapezoidales 124, 126 de la primera sección 114 (figura 5B). Un director energético o resalte 524 de la segunda sección 514 es sustancialmente plano y, por lo tanto, similar al resalte 224
10 en la figura 4A. Tal como puede observarse en la figura 5C, después de soldar entre sí las primera y segunda secciones, las nervaduras espaciadas 124, 126 se fusionan en los surcos 526, 528 de manera que se forma una junta invisible 113 entre las dos caras 117, 518 y se forma entre ellos el canal 127. Al contrario que el canal semicircular 127 mostrado en la figura 4C, sin embargo, el acoplamiento de los surcos trapezoidales 526, 528 con las nervaduras trapezoidales 126, 128 produce un desenrase 540 que llena una parte del canal 127. El desenrase 540 reduce el tamaño del canal 127 de manera que el canal 127 ya no es semicircular. Un motivo de que se produzca el desenrase en el canal es debido a la dificultad de soldar los surcos trapezoidales 526, 528 y las nervaduras trapezoidales 126, 128.

20 En la figura 7A, se muestra otra forma de realización de una segunda sección 714 que presenta una superficie superior 717 y una superficie inferior 718. Además, la segunda sección 714 incluye surcos 726, 728 que presentan forma de V y, por lo tanto, son similares a los surcos 226, 228 de la figura 4A. Sin embargo, la segunda sección 714 asimismo incluye un director energético o resalte 724 que no es plano. Por el contrario, el resalte 724 se presiona sobre la superficie inferior 718 y presenta una sección transversal semicircular. La forma del resalte 724 corresponde complementariamente con el canal semicircular 127 de la primera sección 114 mostrada en la figura 7B. Tal como puede observarse en la figura 7C, al soldar entre sí las primera y segunda secciones, las nervaduras espaciadas 124, 126 se fusionan en los surcos 726, 728 de manera que se forma una junta invisible 113 entre las dos caras 117, 718 y se forma entre ellas el canal. El canal 127 formado entre las primera y segunda secciones presenta una sección transversal sustancialmente circular, aunque se forma un desenrase 740 en el canal, inhibiendo de esta manera el flujo por el mismo. El desenrase se produce en el canal 127 debido a la dificultad para soldar las dos secciones entre sí. Tal como puede observarse en la figura 7A, por ejemplo, el resalte 724 ya no es sustancialmente plano. En particular, existe muy poco material a lo largo del resalte 724 que entre en contacto con la primera sección 114 para la soldadura ultrasónica de las dos secciones entre sí. De esta manera, a fin de garantizar que se forma un enlace correcto para mantener juntas las primera y segunda secciones, se llena el desenrase a lo largo de los bordes del canal 127. Por lo tanto, debe entenderse y apreciarse en la presente memoria que las formas y tamaños exactos de los componentes preensamblados que se indican en la presente memoria no son esenciales; resulta ventajoso que los componentes preensamblados comprendan formas y tamaños que faciliten poco o nada de desenrase.

40 A continuación, se proporciona una descripción más detallada de las diversas partes del aplicador 106. Tal como se muestra particularmente en las figuras 6, 8, 8A y 8B, el concentrador de entrada 110 se encuentra en comunicación de líquidos con la primera sección 114 mediante un trayecto 128 que está dispuesto entre un par de aberturas 130, 132. Tal como se entenderá y apreciará en la presente memoria, la conexión de fluidos entre el concentrador de entrada 110 y la primera sección 114 define un conducto para recibir la formulación desde el dispositivo de administración de líquidos 104 hasta el surco o canal 127. Más particularmente, el concentrador de entrada 110 presenta una primera abertura 130 que está dispuesta en el extremo proximal 211 del concentrador de entrada 110 y funciona como un orificio de inserción para recibir el extremo distribuidor del dispositivo de administración de líquidos (tal como el dispositivo 104 en la figura 1). Delante de la primera abertura 130 se encuentra una segunda abertura 132 que está conectada en comunicación de líquidos con el surco o canal 127 de la carcasa 108. De esta manera, el concentrador de entrada 110 está diseñado para formar funcionalmente una
50 abertura para el dispositivo de administración de líquidos 104 de manera que la formulación pueda distribuirse fácil y convenientemente a partir del mismo.

El concentrador de entrada 110 presenta un par de orejuelas sobresalientes 111 adaptadas para la fijación al dispositivo de administración de líquidos (no representado). Más particularmente, el dispositivo de administración de líquidos (por ejemplo, el dispositivo 104 en la figura 1) se inserta en la primera abertura 130 y se fija firmemente al concentrador de entrada 110 mediante cualesquiera medios de fijación conocidos de la técnica. Entre los medios de conexión ejemplificativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, las conexiones de tipo Luer-lock. Las conexiones de tipo Luer-lock son bien conocidas en el campo de la medicina y se utilizan típicamente para acoplar una jeringa u otra fuente similar de líquido o gas con una línea de catéter o dispositivo médico. Además, tal como apreciará y entenderá el experto en la materia relevante, los conectores Luer pueden ser de orientación hembra o macho y pueden funcionar como dispositivo de fijación de tipo Luer, dispositivos de conexión de tipo Luer-slip o similar. Según algunos aspectos específicos, la conexión de tipo Luer-lock se consigue entre el dispositivo de administración de líquidos 104 y las orejuelas sobresalientes 11 del concentrador de entrada 110.

65 Tal como podrá apreciarse a partir de lo expuesto, anteriormente, el trayecto de flujo 128 experimenta una reducción significativa de diámetro a lo largo de la dirección de flujo de líquido (es decir, desde el concentrador de

entada 110 y el extremo distal 112a de la salida 112). Lo anterior resulta necesario para adaptar el aplicador a la conexión a dispositivos de administración de líquido más grandes en el extremo de concentrador 110, por una parte, y por otra parte, el canal muy pequeño 127 por el que se desplaza el líquido antes de su distribución por la salida o salidas 112. Dicha reducción de diámetro causa una presión significativa en el trayecto 128, que a su vez puede causar fugas en el caso de que existan puntos débiles o vulnerables, tales como cordones de soldadura a lo largo del trayecto 128. Para resolver dichos problemas estructurales, el trayecto 128 se curva o se conforma de manera que presente una naturaleza tortuosa, es decir, no una vía directa entre las primera y segunda aberturas 130, 132 y cambie de dirección una o más veces. De esta manera, el trayecto 128 se forma totalmente dentro de una única sección, la sección 114 del aplicador, evitando de esta manera la presencia de cordones de soldadura para cualquier parte de la estructura que define el trayecto 128. En referencia a la figura 8B, por ejemplo, la interfaz entre las primera y segunda secciones, es decir, la junta 113 (figura 2) define un plano 800 que pasa entre ellas. Tal como se muestra en la presente forma de realización ilustrativa, el trayecto 128 se encuentra desplazado respecto del plano 800. Mediante la localización del trayecto de flujo en una sección del aplicador (no en dos secciones que definen un trayecto de flujo entre ellas) y en consecuencia, eliminando todos los cordones de soldadura dentro de la zona definida por el trayecto de flujo 128, la aparición de fugas al fluir el líquido entre el dispositivo de administración de líquidos 104 y el canal 127 se reduce sustancialmente, o incluso se elimina.

La estructura que define el trayecto 128 puede apreciarse en referencia a las figuras 8 y 8A, en las que el conducto definido por el concentrador de entrada 110 incluye una cámara cilíndrica hueca corta 134 que está dispuesta entre las primera y segunda aberturas 130, 132 y termina en posición sustancialmente central en el canal 127 en la segunda abertura 132. La cámara 134 está típicamente diseñada de manera que es dimensionalmente no uniforme (es decir, varía en anchura y altura entre la primera abertura 130 y la segunda abertura 132). Según dicho aspecto, el diámetro interno de la cámara 134 cambia para conseguir la reducción de diámetro y la configuración necesaria para mantener el trayecto 128 dentro de una sola sección 114 del aplicador. Tal como se ha indicado anteriormente, se ha encontrado que dicha configuración evita las fugas de la formulación a medida que fluye entre el dispositivo de administración de líquidos y el canal.

En determinados aspectos, uno o más tubos u otras estructuras tubulares cerradas similares pueden incorporarse internamente en el diseño estructural de los presentes aplicadores. Por ejemplo, para evitar cualquier fuga asociada que puede producirse en torno a la conexión entre el dispositivo de administración de líquidos y el aplicador o a lo largo de la junta 113 que se forma entre las primera y segunda secciones moldeadas 114, 214, puede añadirse una o más cámaras internamente a la parte del concentrador de entrada 110 y/o dentro del canal formado 127 del cuerpo del aplicador. Aunque dicha estructura adicional puede incorporarse en cualquiera de las formas de realización sin apartarse de las presentes enseñanzas, debería entenderse y apreciarse en la presente memoria que dichas estructuras no resultan necesarias. Más particularmente, se ha encontrado que la utilización de la orientación curva del trayecto y diseño estructural complementario de las secciones del aplicador posibilitan la consecución de un diseño sin tubos que no sólo se encuentra libre de distribuidores, sino que asimismo es capaz de funcionar sin las fugas resultantes.

En determinadas formas de realización ejemplificativas, la cámara 134 contiene crestas, resaltes u otras estructuras similares que causan una configuración de curvado y un diámetro escalonadamente decreciente del trayecto 128. En todavía otros aspectos, el trayecto 128 se encuentra situado inferiormente a la junta invisible 113 que se forma entre las primera y segunda secciones 114, 214, y bajo el canal 127 formado entre ellas.

Según determinados aspectos, la segunda abertura 132 dirige la formulación al interior del canal en una dirección que es sustancialmente ortogonal respecto a la dirección longitudinal del canal 127. Dicha forma de realización ejemplificativa puede observarse, por ejemplo, en referencia a las figuras 8 y 8A. Aunque las dimensiones y/o la forma geométrica de la segunda abertura 132 puede ajustarse para adaptarse a una aplicación específica de administración de fármacos, la abertura 132 es de forma sustancialmente rectangular.

Según todavía otro aspecto ilustrativo, el trayecto curvo 128 comprende una parte sustancialmente semicircular que está conectada con el conducto para recibir la formulación desde el dispositivo de administración de líquidos 104 y el canal 127. Según dicho aspecto ilustrativo, el trayecto curvo 128 termina en la segunda abertura 132, que a su vez, está situada en posición sustancialmente ortogonal respecto a la parte sustancialmente semicircular del trayecto curvo 128.

Una vez la formulación ha recorrido y circunnavegado por completo el canal 127 y alcanza el extremo distal 112a de una o más salidas 112, ya se encuentra lista para la distribución sobre la superficie o pelaje del animal. Tal como se ha explicado anteriormente, para extender la formulación uniformemente sobre una zona superficial del animal, la salida 112 puede penetrar en la capa de pelaje del animal y de esta manera alcanzar la piel del animal. Para llevar a cabo lo anterior, la salida 112 puede incluir uno o más dientes 129 para ayudar en la distribución de la formulación sobre la superficie del animal. Según determinadas formas de realización, las puntas 129 comprenden patas o dientes que están configurados para penetrar en la capa de pelaje del animal 102 de manera que el aplicador 106 pueda alcanzar o tocar sustancialmente la superficie del cuerpo del animal durante la distribución de la formulación. Dicha penetración permite una liberación tópica y transdérmica más eficiente del agente. Además, el experto en las técnicas de administración de fármacos y distribución de líquidos entenderá y apreciará que la

adición de puntas u otras proyecciones estructurales similares a partir de la salida 112 reducirá la acción o atracción capilar (es decir, detendrá el desplazamiento hacia arriba de la formulación a lo largo del exterior de la salida) durante la acción de distribución. La minimización y/o eliminación de dichos efectos de acción capilar resulta particularmente beneficiosa al tratar con formulaciones que pueden considerarse dañinas y/o peligrosas.

5 La presente invención incluye además una formulación transdérmica de dosis única que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende fentanilo, un potenciador de penetración seleccionado del grupo que consiste en para-aminobenzoato de alquilo de cadena larga, dimetil-para-aminobenzoato de alquilo de cadena
10 larga, cinamato de alquilo de cadena larga, metoxicinamato de alquilo de cadena larga, salicilato de alquilo de cadena larga, dimetil-para-aminobenzoato de octilo, para-metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, o mezclas de los mismos, y un líquido volátil seleccionado del grupo que consiste en etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formato de etilo, metanol, acetato de metilo, metiletilcetona, pentano, cloroformo, o mezclas de los mismos adecuados para la
15 administración. En algunas formas de realización, la composición comprende fentanilo en una dosis de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 0.1 mg por kg de peso corporal del equino. En algunas formas de realización, la composición comprende fentanilo en una dosis de aproximadamente 0.04 mg por kg de peso corporal del equino. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única controla el dolor en el equino durante un periodo de tiempo eficaz. En algunas formas de realización, un periodo de tiempo eficaz comprende un periodo de por lo menos 6 horas, un periodo de por lo menos 8 horas, un periodo de por lo menos 12 horas, un periodo de por lo menos 24 horas, un periodo de por lo menos 48 horas, un periodo de por lo menos 72 horas o un periodo de por lo menos 96
20 horas. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 6 horas. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 8 horas. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 12 horas. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 24 horas. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez
25 cada por lo menos 48 horas. En otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 72 horas. En todavía otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única se administra una vez cada por lo menos 96 horas.

30 Según los métodos de la presente invención, la expresión "formulación transdérmica de dosis única" incluye formas de realización en las que la composición puede administrarse por vía transdérmica como una única aplicación y administrarse como múltiples aplicaciones. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición puede administrarse por vía transdérmica en un equino en una única aplicación en una localización en la piel del equino. En otra forma de realización, una formulación transdérmica de dosis única de la composición puede administrarse por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en más de una localización en la piel del
35 equino. En otra forma de realización, una formulación transdérmica de dosis única de la composición puede administrarse por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en la misma localización en la piel del equino.

40 En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10 ml de una disolución de la composición. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 8 ml de una disolución de la composición. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende entre aproximadamente 0.3 y aproximadamente 6 ml de una disolución de la composición. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 5 ml de una disolución de la
45 composición. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende entre aproximadamente 0.7 y aproximadamente 3 ml de una disolución de la composición. En algunas formas de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende entre aproximadamente 0.8 y aproximadamente 2 ml de una disolución de la composición. En una forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la composición comprende aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En otra forma de realización, la formulación transdérmica de dosis única de la
50 composición comprende aproximadamente 1.0 ml de una disolución de la composición.

55 En una forma de realización, una formulación transdérmica de dosis única de la composición se administra por vía transdérmica en un equino en una única aplicación en una localización de la piel del equino, en el que la única aplicación es aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En otra forma de realización, una formulación transdérmica de dosis única de la composición se administra por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en una sola localización en la piel del equino, en el que cada aplicación presenta hasta aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En todavía otra forma de realización, una formulación transdérmica de dosis única de la composición se administra por vía transdérmica en un equino en múltiples aplicaciones en más de una localización en
60 la piel del equino, en el que cada aplicación presenta hasta aproximadamente 0.9 ml de una disolución de la composición. En formas de realización en las que se utilizan múltiples aplicaciones de la composición, las múltiples aplicaciones pueden administrarse en el equino durante un tiempo de duración razonable.

Ejemplo 1

Estudio farmacocinético comparativo de una composición transdérmica de fentanilo administrada en equinos y caninos

Puede llevarse a cabo un estudio de los métodos de la presente invención a fin de comparar los parámetros farmacocinéticos de la composición de la presente invención tras su administración transdérmica. Por ejemplo, los parámetros farmacocinéticos del fentanilo administrado mediante la composición de la presente invención pueden evaluarse en equinos y caninos.

La composición de la presente invención puede administrarse por vía transdérmica en equinos en una dosis de aproximadamente 0.04 mg/kg. La composición puede administrarse por vía transdérmica en piel esquilada y limpia del antebrazo de los equinos. Tras la administración en los equinos, se observó la concentración plasmática media máxima durante aproximadamente cinco horas después de la administración y se calculó que era de aproximadamente 9 ng/ml. La concentración plasmática media máxima de fentanilo observada en equinos era por lo menos cuatro veces superior a la concentración terapéutica objetivo (es decir, aproximadamente 1 ng/ml) observada en caninos y en seres humanos.

Tras la administración transdérmica de la composición de la presente invención, la duración del tiempo requerido para conseguir una concentración plasmática terapéutica de fentanilo en equinos era inferior a una hora. Además, las concentraciones plasmáticas de fentanilo en equinos se mantuvieron superiores al umbral de concentración terapéutica durante aproximadamente 12 horas. A las aproximadamente 24 horas de la administración de la composición de la presente invención, las concentraciones plasmáticas medias de fentanilo en equinos se redujeron a aproximadamente 0.116 ng/ml. Las dosis administradas de la composición de la presente invención resultaron bien toleradas en equinos y no se observaron reacciones anormales en el sitio de aplicación. Además, los equinos en los que se administraron dosis de la composición no mostraron una excitación excesiva del SNC.

Los parámetros farmacocinéticos del fentanilo tras la administración transdérmica de la composición de la presente invención se resumen en la tabla 1. Los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en equinos en los que se había administrado la composición de la presente invención son únicos en comparación con los parámetros farmacocinéticos en caninos en los que se ha administrado la composición de la presente invención. Por ejemplo, la cantidad de fentanilo absorbida en la circulación sistémica de equinos tras la administración transdérmica de la composición es inesperadamente más elevada de lo anticipado basándose en cálculos alométricos comparativos de absorción del fentanilo en caninos. Además, resultan necesarias dosis significativamente más elevadas de fentanilo administrado por vía transdérmica para obtener una concentración plasmática de fentanilo de por lo menos 1 ng/ml en caninos.

Tabla 1. Farmacocinética del fentanilo tras la aplicación transdérmica de la composición en equinos y caninos.

Especie	Dosis (mg/kg)	C _{max} media (ng/ml)	Semivida media (horas)	Tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas > 1 ng/ml (horas)	Duración del tiempo con concentraciones > 1 ng/ml (horas)	Dosis total de fentanilo aplicada (mg)
Equina	0.04	9	26.9	<1	12	18
Canina	2.6	2.67	71.96	8 a 24	60 a 168	26

Diversos estudios sobre la administración de fentanilo mediante una formulación de parche transdérmico indican que la dosis terapéuticamente eficaz de fentanilo es inferior en equinos que en caninos. Se muestra un resumen de estos datos en la tabla 2.

Tabla 2. Dosis terapéuticamente eficaces de fentanilo tras la administración mediante parches transdérmicos (Duragesic®)*

Especie	Concentración de fentanilo en cada parche (µg/hora)	Nº de parches administrado	Cantidad media de fentanilo administrado (mg)	Peso medio del animal (kg)	Dosis total de fentanilo administrada (mg/kg)
Equina	100	2	20	425	0,047
Canina	50	1	5	15	0,33

*Fuente: Plumb's Veterinary Drug Handbook, 6a edición, 2000, Blackwell Publishing, Ames, Iowa, página 381.

Además, la composición transdérmica de la composición de la presente invención resulta en una absorción inesperadamente más elevada de fentanilo en equinos en comparación con la cantidad anticipada de absorción estimada a partir de la administración de fentanilo mediante un parche transdérmico. Por ejemplo, la dosis

5 terapéuticamente eficaz de fentanilo por vía transdérmica administrada en equinos mediante un parche transdérmico es aproximadamente 7 veces inferior a la dosis terapéuticamente eficaz de fentanilo en caninos. En contraste, la dosis terapéuticamente eficaz de fentanilo administrado por vía transdérmica en equinos mediante la composición de la presente invención es aproximadamente 70 veces inferior a la dosis terapéuticamente eficaz de fentanilo en caninos. Estos resultados sugieren que la absorción de fentanilo tras la administración transdérmica de la composición de la presente invención en equinos es única e inesperada basándose en datos comparativos de fentanilo administrado por vía transdérmica en caninos mediante un parche transdérmico.

10 Además, la administración transdérmica de la composición de la presente invención en equinos consigue menos variabilidad de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo que la administración de fentanilo en equinos mediante un parche transdérmico. Se muestra un resumen de estos datos en la tabla 3.

15 Tabla 3. Comparación de los parámetros farmacocinéticos del fentanilo en equinos tras la aplicación transdérmica de la composición o un parche transdérmico.

Especie	Forma de aplicación	Dosis (mg/kg)	C _{max} media (ng/ml)	Semivida media (horas)
Equina	Disolución transdérmica	0.033-0.043	2,6	8
Equina*	Parche transdérmico	0.06-0.067	0,67-5,12, 2000.	8,5-14,5, 2000.

*Fuente: Orsini, "Pharmacokinetics of fentanyl delivered transdermally in healthy adult horses - variability among horses and its clinical implications", J. of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 29:539-546, 2006.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de disolución transdérmica que comprende fentanilo, salicilato de octilo y un líquido volátil, en una cantidad terapéuticamente eficaz, para la utilización en el control del dolor en un equino necesitado de la misma durante un periodo de tiempo eficaz mediante administración transdérmica, en la que el fentanilo se administra a una dosis de 0.01 a 0.1 mg/kg de peso del equino.
- 10 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que el periodo de tiempo eficaz es de aproximadamente 12 horas.
- 15 3. Composición para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición se administra como una dosis única.
4. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el líquido volátil es isopropanol.
- 20 5. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el dolor está asociado a un cólico.
6. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el dolor está asociado a una cirugía realizada o que debe realizarse en el equino.
- 25 7. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende 0.1 a 10% (p/v) de fentanilo, 0.1 a 10% (p/v) del potenciador de penetración y 80% a 99.8% (p/v) del líquido volátil.
8. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición se administra con uno o más otros ingredientes terapéuticos.
- 30 9. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición se administra utilizando un aparato de distribución transdérmica.

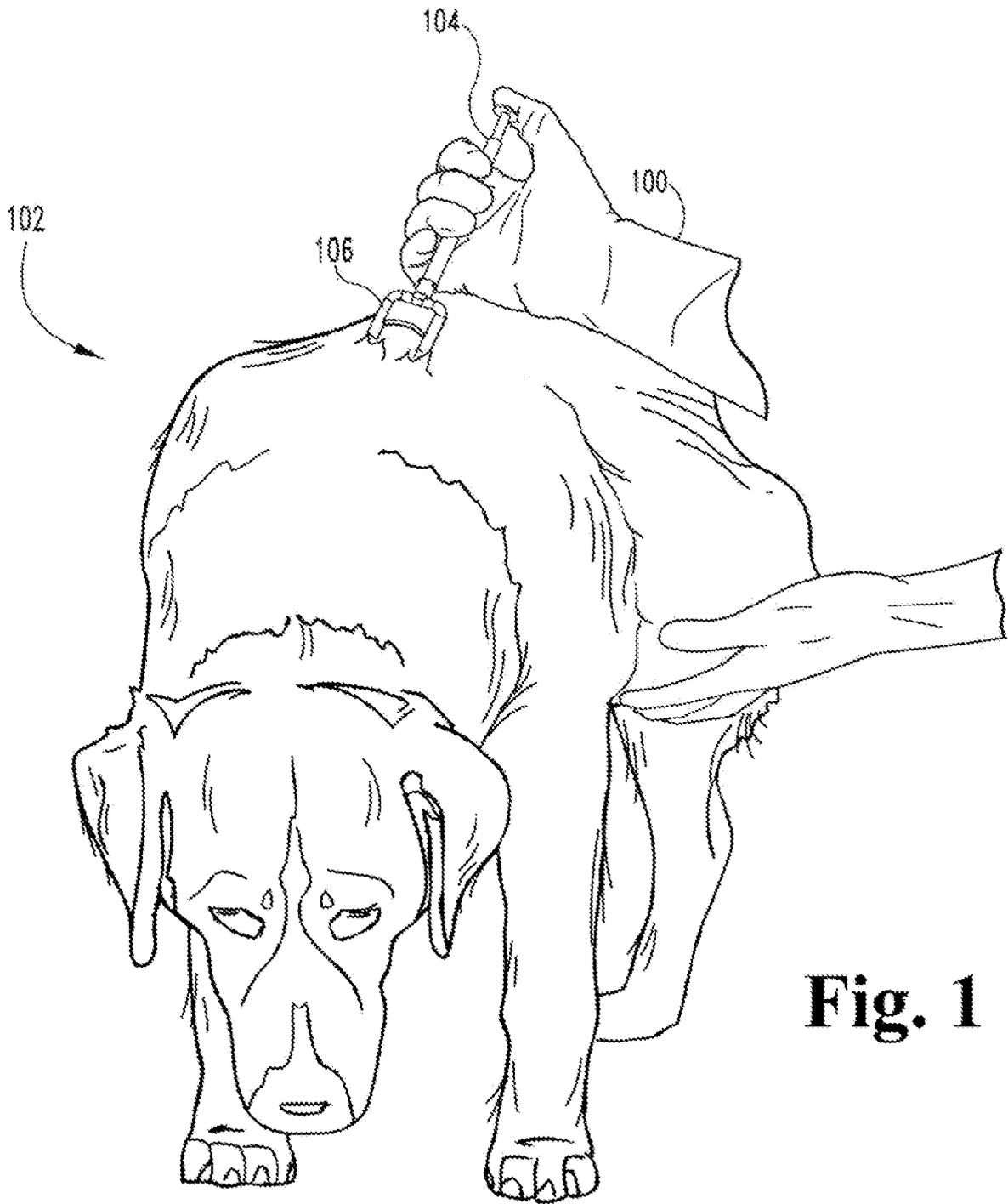
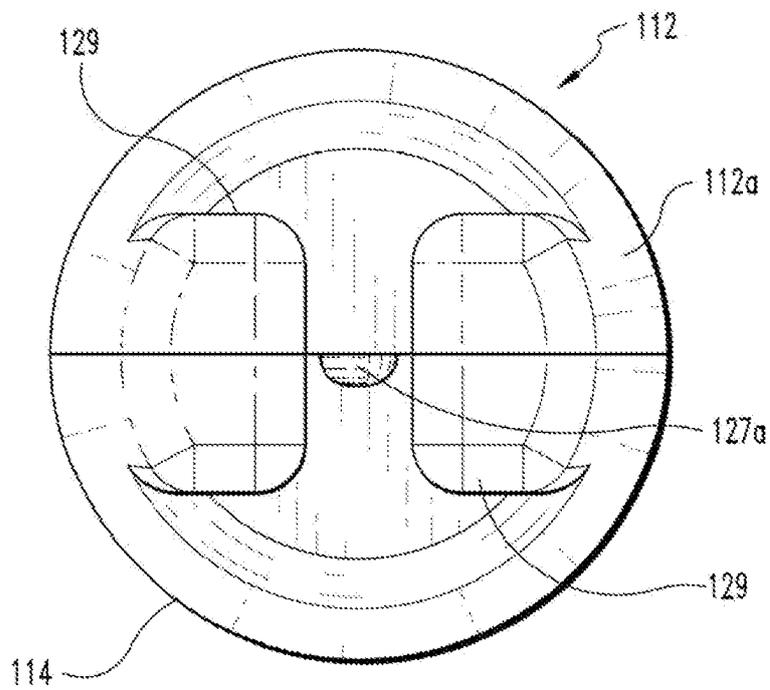
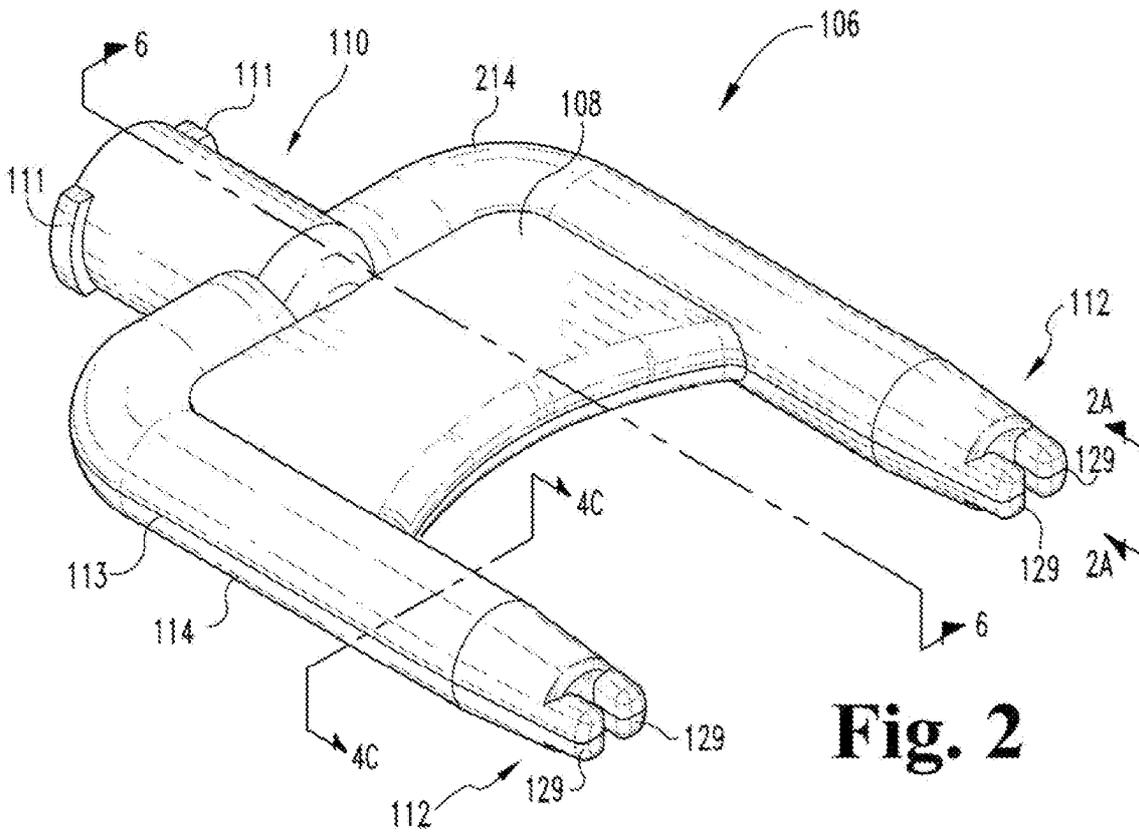


Fig. 1



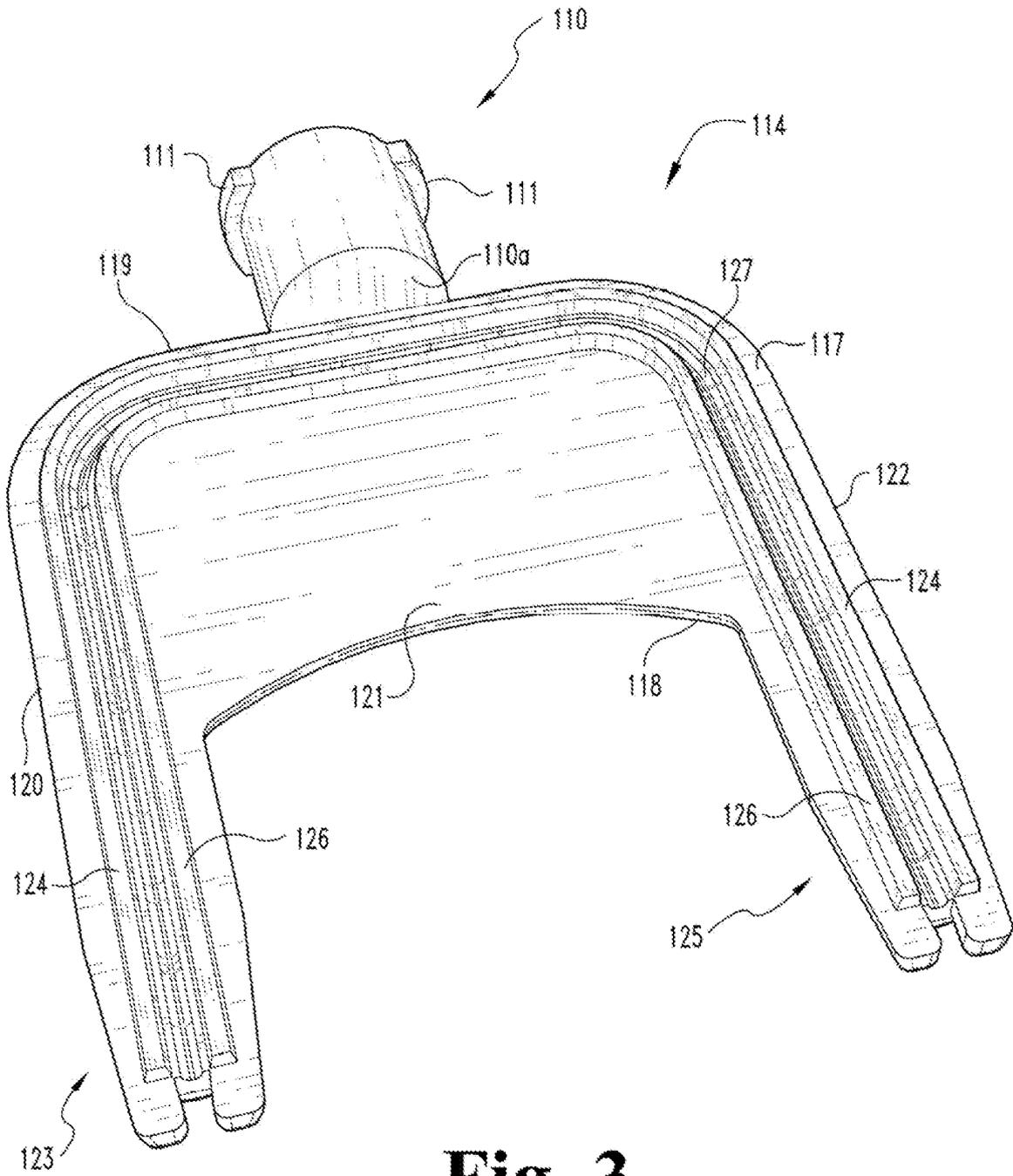


Fig. 3

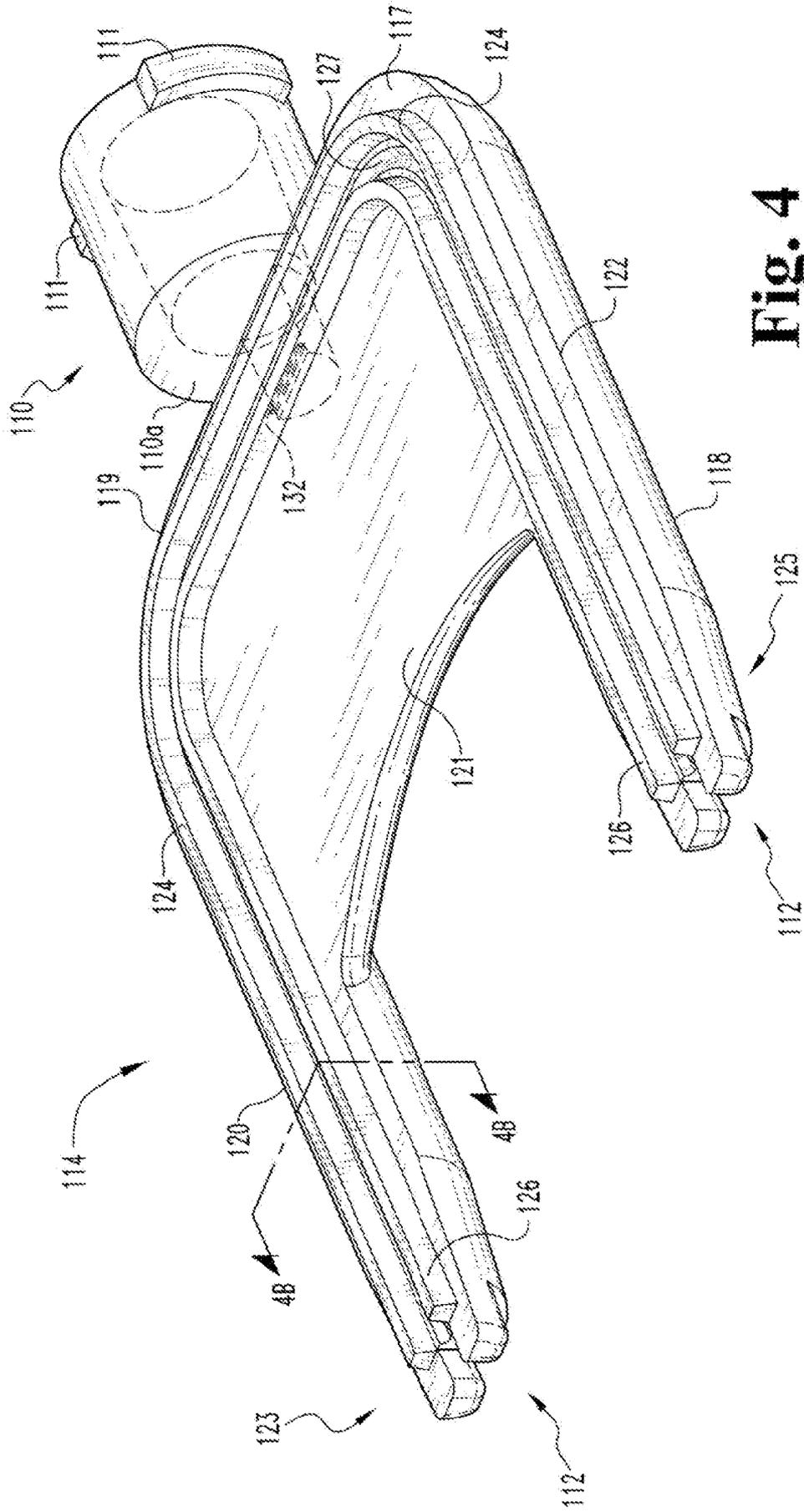


Fig. 4

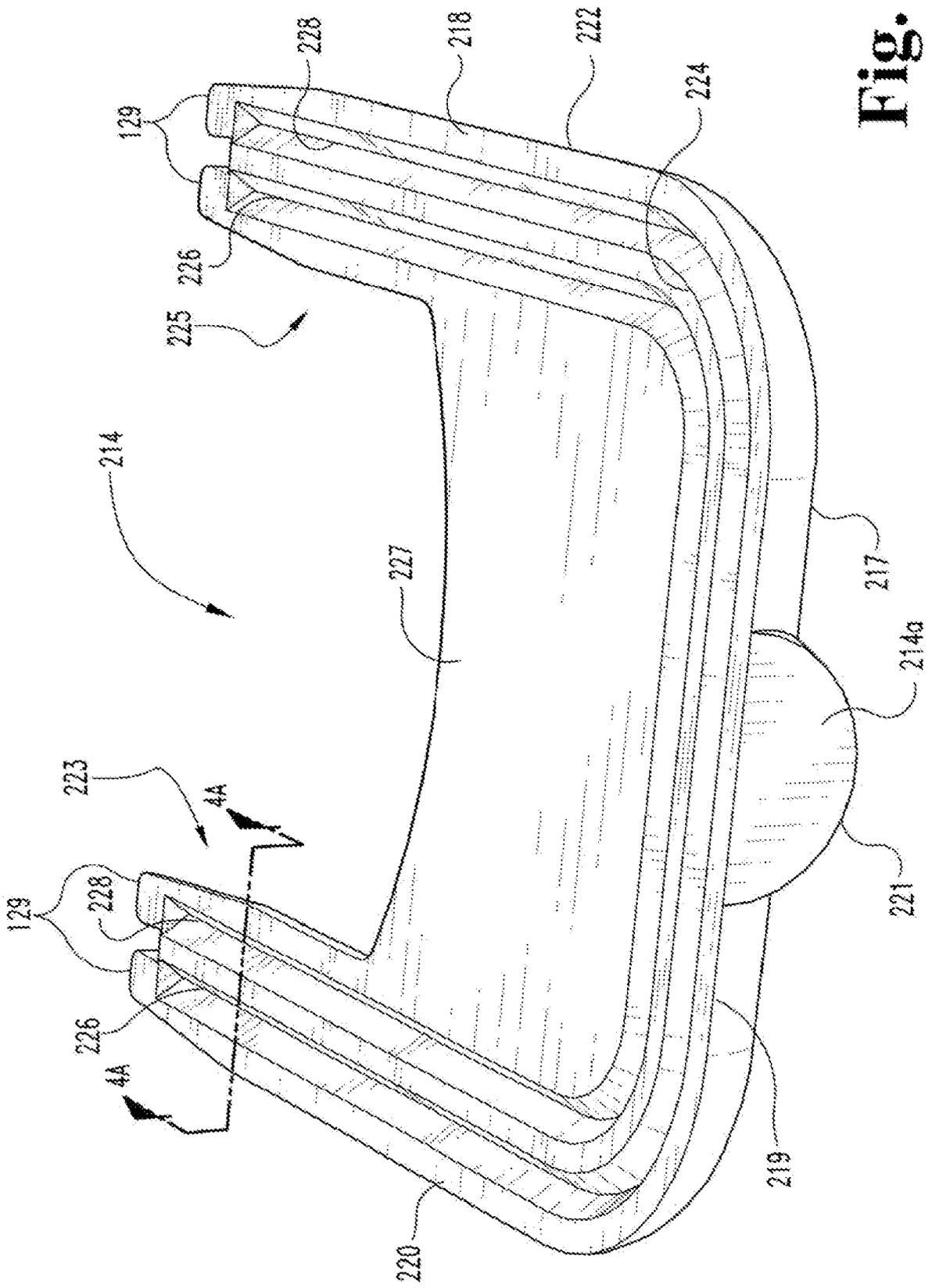


Fig. 5

Fig. 4A

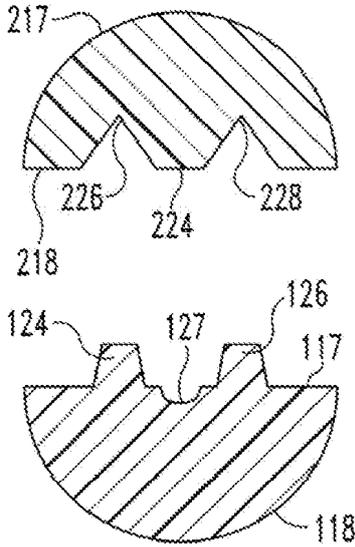


Fig. 5A

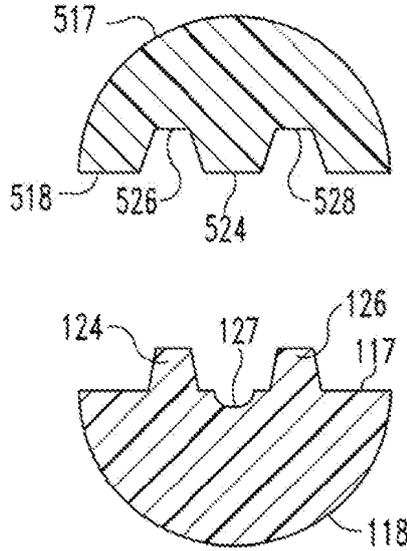


Fig. 7A

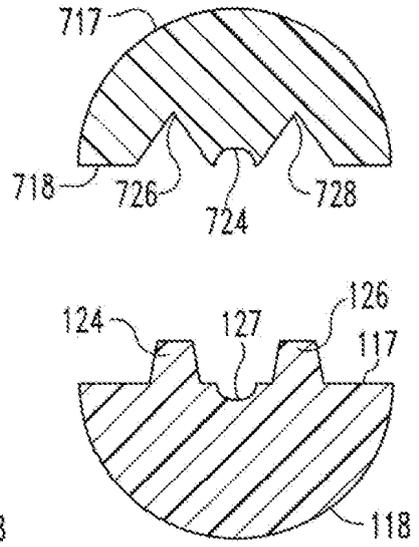


Fig. 4B

Fig. 5B

Fig. 7B

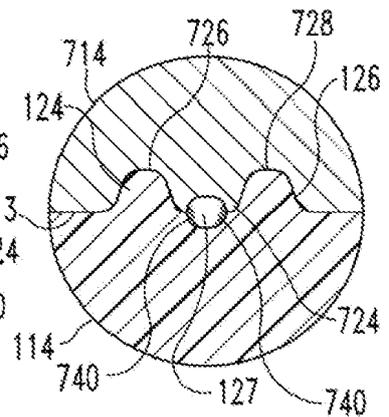
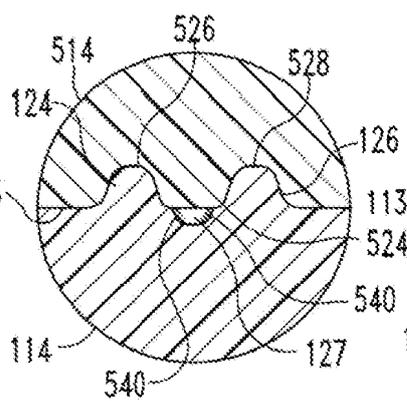
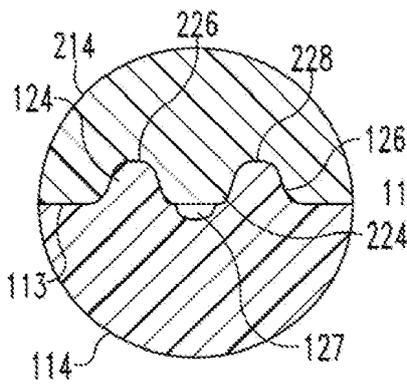
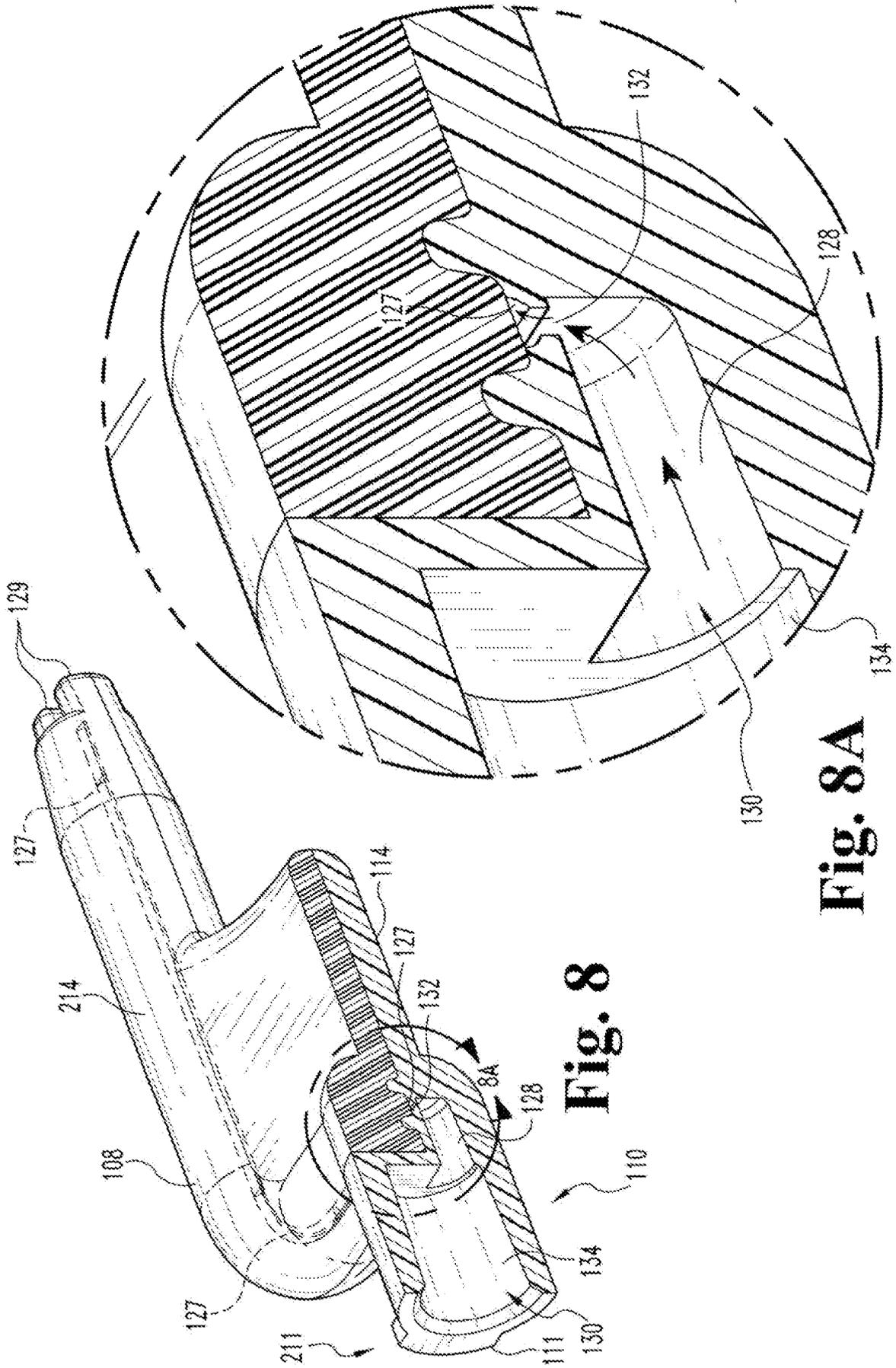


Fig. 4C

Fig. 5C

Fig. 7C



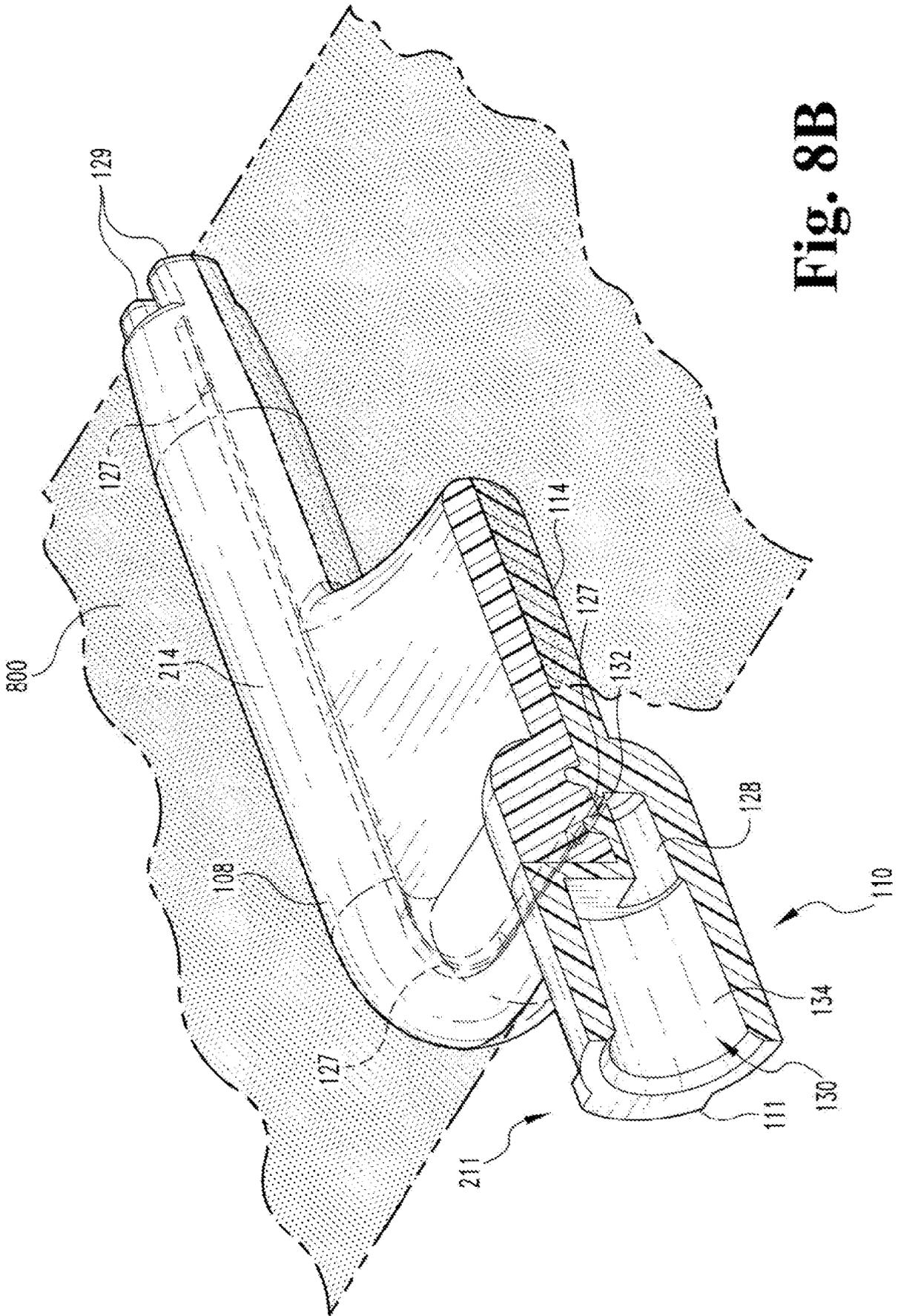


Fig. 8B