



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707698-3 A2**

(22) Data de Depósito: 06/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/43

(54) Título: **PREPARAÇÕES NÃO ESTEROIDAIAS ANTIINFLAMATÓRIAS ORAIS LÍQUIDAS E EM PÓ PARA ADMINISTRAÇÃO A ANIMAIS**

(30) Prioridade Unionista: 06/02/2006 US 60/765.222

(73) Titular(es): Pharmaceutical Solutions, Inc.

(72) Inventor(es): Michael Strobel, Patrick Soderlund, William Soderlund

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2007003229 de 06/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/142707 de 13/12/2007

(57) Resumo: PREPARAÇÕES NÃO ESTEROIDAIAS ANTIINFLAMATÓRIAS ORAIS LÍQUIDAS E EM PÓ PARA ADMINISTRAÇÃO A ANIMAIS. Formulação solúvel de um fármaco antiinflamatório não esteroideial que pode ser administrado oralmente a animais. A formulação inclui base de fármaco antiinflamatório não esteroideial de um aminoácido e uma base forte. A formulação pode ser preparada em uma forma líquida ou seca. A formulação pode ser dissolvida na água do animal para fornecer uma dosagem apropriada de fármaco antiinflamatório não esteroideial ao animal para tratamento.

"PREPARAÇÕES NÃO ESTEROIDAIAS ANTIINFLAMATÓRIAS
ORAIS LÍQUIDAS E EM PÓ PARA ADMINISTRAÇÃO A ANIMAIS"

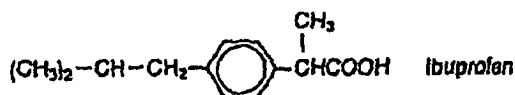
Campo da invenção

A invenção atual refere-se a uma composição
5 farmacêutica palatável para uso oral em animais, que contém
fármaco antiinflamatório não esteroidal, uma base de um
aminoácido, e uma base forte. Mais especialmente, esta
invenção refere-se a uma composição farmacêutica palatável
de um derivado de ácido propiônico, L-arginina ou L-lisina,
10 e NaOH ou outra base forte.

ANTECEDENTES

Os fármacos antiinflamatórios não esteroidais,
usualmente abreviados como NSAIDs, são fármacos com efeitos
analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. O termo "não
15 esteroidal" é utilizado para diferenciar estes fármacos de
esteróides, os quais (entre uma ampla faixa de outros
efeitos) têm uma ação semelhante depressiva-eicosanoide
anti-inflamatória. Os NSAIDs são diferentes pelo fato de
serem não narcóticos. Os NSAIDs, algumas vezes também são
20 referidos como agentes/analgésicos antiinflamatórios não
esteroidais (NSAIAs). membros deste grupo de fármacos
incluem o ibuprofen e o quetoprofen.

Ibuprofen, i.e., ácido 2-(4-isobutilfenil)
propiônico (os referidos termos a serem utilizados
25 intercambiavelmente em toda esta solicitação), é um fármaco
antiinflamatório bem conhecido tendo a seguinte estrutura:



Ibuprofen é do grupo de derivados do ácido fenil propiônico o qual mostrou, ele próprio, ser efetivo na inibição da síntese de prostaglandina em experiências com animais com inflamações. É bem conhecido que o ibuprofen é utilizado para tratar ou reduzir a dor, inflamações, e febre.

O ibuprofen tem um átomo de carbono assimétrico e está presente como o racemato na forma utilizada terapêuticamente. Sabe-se que para vários ingredientes farmacêuticamente ativos tendo um ou mais átomos de carbono assimétricos, uma forma enantiomérica com frequência é mais efetiva ou mesmo é muito mais efetiva do que a outra forma enantiomérica. Sabe-se que o (R-(-)-ibuprofen tem uma atividade substancialmente menos farmacológica do que o (S-(+)-ibuprofen. No entanto, a maioria das preparações contém a mistura racêmica porque o enantiômero (R) é convertido na forma ativa (S) in-vivo. Daqui por diante, o termo "ibuprofen" será utilizado para indicar qualquer um dos enantiômeros (R), (S), ou o racemato.

Apesar do ibuprofen ter várias vantagens em relação a outros analgésicos, tais como a aspirina e o acetaminofen, a sua solubilidade em água é muito pobre. Para ficar claro, a solubilidade é definida nesta solicitação como a quantidade de uma substância que será dissolvida em um determinado volume de solvente sob condições específicas.

Animais não irão ingerir o ibuprofen por causa do seu gosto amargo, e assim sendo, o ibuprofen não é considerado palatável. Palatável, conforme utilizado nesta solicitação, significa aceitável ou agradável para beber ou 5 comer e, no caso de animais de criação, uma formulação ou composto que é engolida ou administrada voluntariamente pelo animal sem qualquer meio externo utilizado, como uma injeção. Assim sendo, é muito difícil administrar ibuprofen em pó ou na forma de pílula a um animal, porque o animal não 10 acha que o gosto é aceitável ou agradável e em consequência, não ingerirá o ibuprofen de livre vontade.

A patente US nr. 6.727.286 parece descrever uma composição farmacêutica para uso oral ou injetável contendo ibuprofen e um aminoácido básico, e mais especialmente, onde 15 o aminoácido é arginina. Todos os exemplos são injetáveis e a composição oral alegadamente mencionada é amarga ou não palatável. Além disso, a solubilidade é perdida com uma relação de 1:0,7 entre ibuprofen e L- arginina. Ver o exemplo 6 aqui posteriormente.

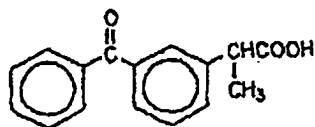
20 Da mesma forma, a patente US 5.200.558 parece descrever efeitos analgésicos aumentados do S (+) ibuprofen como sais dos aminoácidos L e D, incluindo arginina, em várias formas de dosagem, incluindo uma solução injetável. A patente US nr. 4.279.926 parece descrever o uso de sais de 25 aminoácidos básicos do ácido propiônico para alívio da dor e tratamento de condições inflamatórias. Da mesma forma, a patente US nr. 5.463.117 parece descrever a preparação de sais de ibuprofen com aminoácidos básicos. Finalmente, a

patente US nr. 6.005.005 parece descrever uma composição líquida para uso oral contendo ibuprofen e arginina.

Da mesma forma, a patente US nr. 4.859.704 e 4.861.797 parecem descrever a síntese de sais alcalino metálicos de ibuprofen para a preparação de uma formulação líquida de ibuprofen. A patente US nr. 4.309.421 parece descrever complexos solúveis em água de ibuprofen, mas com fosfolipídios, para a administração parenteral.

Outros membros da família de derivados de ácido propiônico incluem quetoprofen, naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, e oxaprozin. As propriedades fármaco dinâmicas dos derivados de ácido propiônico não diferem significativamente. Todos são inibidores efetivos de ciclooxigenase, apesar de haver uma variação considerável na sua potência.

Quetoprofen, ácido 2-(3-benzoilfenil)-propiônico (fórmula química $C_{16}H_{14}O_3$) é um da classe de ácido propiônico dos fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAID) com efeitos analgésicos e antipiréticos. Ele atua inibindo a produção no corpo de prostaglandina. A fórmula estrutural do quetoprofen é:



Apesar de uma quantidade de referências ensinarem o uso de quetoprofen, o próprio composto de quetoprofen tipicamente é utilizado com bases orgânicas e inorgânicas

adequadas ou soluções oleosas.

A patente US nr. 6.069.172 (Bertini) descreve um uso novo do enantiômero (R)-quetoprofen e seus sais com bases orgânicas e inorgânicas adequadas na terapia de 5 doenças dependentes de neutrofil e processos filogísticos em um paciente, e preparações farmacêuticas contendo tais compostos úteis para a administração oral, parenteral ou tópica.

A US nr. 5.665.384 (Courteille) descreve sais 10 estáveis, farmacêuticos de quetoprofen para a administração oral em soluções oleosas para evitar o contato direto das formas ácidas de quetoprofen com as membranas mucosas gástricas ou do duodeno. Os sais de sódio, arginina, lisina e/ou N- metilglucamina de quetoprofen são apresentados em 15 soluções de óleo vegetal de polioxietienatida, óleo de rícino, ésteres de ácidos graxos e/ou polióis. Estas soluções oleosas de quetoprofen poderão ser administradas oralmente na forma de cápsulas.

A patente US nr. 6.995.190 (Strobel et al) 20 descreve uma forma injetável de quetoprofen e uma base fraca comestível para a medicação de animais. A patente US nr. 6.995.190 não apresenta o uso de uma base de um aminoácido para aumentar a biodisponibilidade e a solubilidade do quetoprofen. Além disso, a patente US nr. 6.995.190 não 25 ensina o uso de uma base forte.

Assim sendo, tem sido difícil desenvolver certas formulações não injetáveis de fármacos antiinflamatórios não esteroidais, especialmente pós orais ou preparações

líquidas, que sejam tanto solúveis como palatáveis. A invenção atual apresenta uma forma solúvel e palatável de fármacos antiinflamatórios não esteroidais que podem ser facilmente misturados na água de alimentação de animais e serem administrados ao animal sem irritação. Além disso, a invenção atual é uma formulação não esteroidal oral que é palatável ao animal ou a uma criação de animais.

RESUMO

As realizações da invenção atual incluem, mas não são limitadas ao seguinte:

Uma formulação de fármaco antiinflamatório não esteroidal sólido e seco que pode ser administrado a animais dissolvendo-se o mesmo na água de beber do animal. A formulação inclui um fármaco antiinflamatório não esteroidal, uma base de aminoácido, e uma base forte.

Uma formulação sólida e seca de ibuprofen que pode ser administrada a animais dissolvendo-se a mesma na água de beber do animal. A formulação inclui ibuprofen, uma base de um aminoácido, e uma base forte.

Uma formulação sólida e seca de quetoprofen que pode ser administrada a animais dissolvendo-se a mesma na água de beber do animal, a formulação inclui quetoprofen, uma base de um aminoácido e uma base forte.

Uma solução de fármaco líquida anti-inflamatória não esteroidal que pode ser administrada a animais através da adição da mesma na água de beber do animal. A formulação inclui um fármaco antiinflamatório não esteroidal, uma base de um aminoácido, e uma base forte.

Uma solução líquida de ibuprofen que pode ser administrada a animais através da adição da mesma na água de beber do animal. A formulação inclui ibuprofen, uma base de um aminoácido, e uma base forte.

5 Uma solução líquida de quetoprofen que pode ser administrada a animais adicionando-se a mesma na água de beber do animal. A formulação inclui quetoprofen, uma base de um aminoácido, e uma base forte.

Um método de administração de um fármaco antiinflamatório não esteroideal para o tratamento de animais. É preparada uma formulação sólida ou líquida seca de ibuprofen. A formulação inclui um fármaco antiinflamatório não esteroideal, uma base de um aminoácido e uma base forte. A formulação é então adicionada na água de beber de um animal.

10
15

Um método para a administração de ibuprofen para o tratamento de animais. É preparada uma formulação sólida seca ou líquida de ibuprofen. A formulação inclui ibuprofen, uma base de um aminoácido e uma base forte. A formulação é então adicionada na água de beber do animal.

20

Um método de administração de quetoprofen para o tratamento de animais. É preparada uma formulação sólida seca ou líquida de quetoprofen. A formulação inclui quetoprofen, uma base de um aminoácido e uma base forte. A formulação é então adicionada na água de beber do animal.

25

DESCRIÇÃO

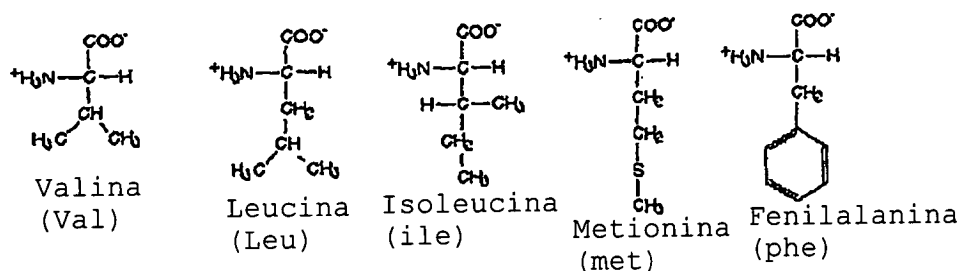
Uma realização da invenção é uma forma solúvel de um fármaco antiinflamatório não esteroideal que pode ser

administrado a animais. A forma solúvel é uma mistura de um fármaco antiinflamatório não esteroidal com uma base de um aminoácido e uma base forte. A mistura pode ser preparada em um concentrado em pó ou líquido a ser adicionado na água para formar uma solução de estoque clara.

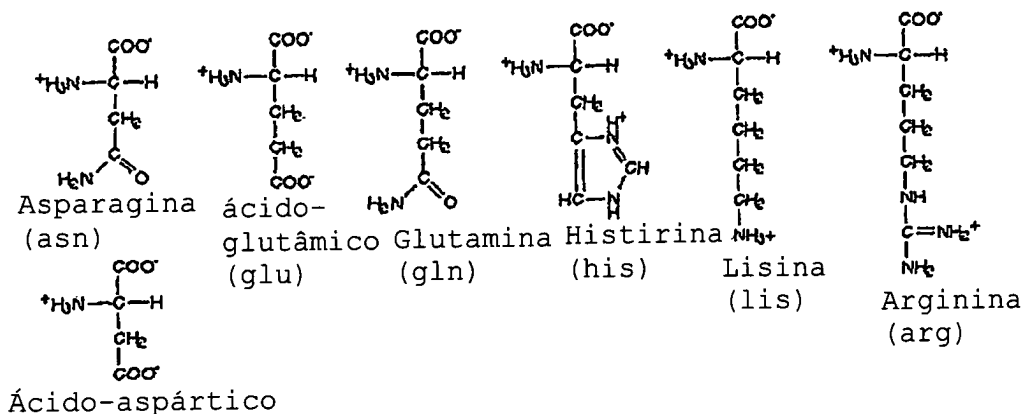
Qualquer forma de fármaco antiinflamatório não esteroidal pode ser utilizada para formar a mistura, como um fármaco antiinflamatório não esteroidal puro ou um sal de um fármaco antiinflamatório não esteroidal. Qualquer base de aminoácido poderá ser utilizada. De preferência, a base de aminoácido é a L-arginina ou a L-lisina. As estruturas dos aminoácidos diferentes cujas bases podem ser usadas na invenção atual são apresentadas abaixo. Os aminoácidos são decompostos em ácidos com grupos secundários hidrófobos, ácidos com grupos secundários hidrófilos e ácidos com grupos secundários hidrófilos e hidrófobos. Qualquer base forte poderá ser utilizada. Exemplos de bases fortes preferidas incluem hidróxido de sódio, fosfato disódico, fosfato trisódico, hidróxido de potássio e fosfato de potássio.

Tabela 1- aminoácidos

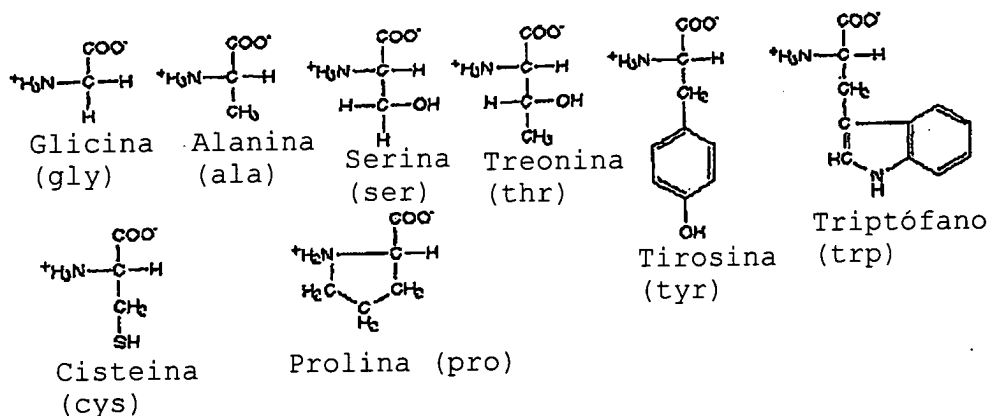
Aminoácidos com grupos secundários hidrófobos



Aminoácidos com grupos secundários hidrófilos



Aminoácidos que estão no meio



Para aumentar a palatabilidade da solução, podem ser adicionados sabores e/ou adoçantes na mistura. Qualquer tipo de adoçante e/ou sabor pode ser adicionado na mistura para melhorar a palatabilidade para os animais. Poderão ser utilizados adoçantes e sabores naturais ou artificiais.

Exemplos de adoçantes artificiais que podem ser utilizados com a mistura de ibuprofen incluem ácido cicloexil-sulfônico, sacarina (o-benzosulfimida), e aspartame (i.e., 1-aspartil-1-fenilalanina metil éster) vendido como o adoçante artificial Nutrasweet®, e

semelhantes. Se os animais não forem afetados adversamente pela inclusão de açúcar na formulação, então pode ser utilizado açúcar para adoçar a solução. Na prática real, o adoçante e o sabor são aditivos opcionais que poderão ser utilizados para aumentarem o gosto palatável da invenção atual.

De preferência, o adoçante é um adoçante artificial. Mais de preferência, o adoçante é sacarina de sódio. De preferência, o sabor utilizado é de cereja, morango ou alcaçuz. É claro, quaisquer outros adoçantes ou sabores poderão também ser utilizados. Adicionalmente, poderão ser incluídos dois ou mais sabores em uma só mistura.

Em uma realização, é formada uma forma solúvel seca de um fármaco antiinflamatório não esteroideal. De preferência, o ibuprofen ou o quetoprofen são utilizados como o material inicial. A mistura de ibuprofen ou quetoprofen particulada sólida e as bases, com ou sem sabor e adoçante, pode ser formada por qualquer método utilizando-se qualquer equipamento. Por exemplo, pequenas quantidades de cada ingrediente podem ser colocadas em uma bolsa plástica, tipicamente feita de polietileno, ou do copolímero de cloreto de polivinila-cloreto de vinilideno da Mylar® (um filme formado de polietilenotereftalato), e semelhantes. As misturas podem ser feitas em tais bolsas, através da alimentação em separado de ibuprofen particulado e bases particuladas sólidas. Então os ingredientes na bolsa podem ser misturados manualmente para transformar a mistura dos

particulados em uma mistura distribuída essencialmente homogênea. Os particulados podem ser misturados em equipamento de mistura de grande e de pequena escala. Eles podem ser misturados em um misturador de bolos doméstico, um
5 misturador Banbury de larga escala, misturadores de pás grandes e pequenas, e semelhantes.

Em outra realização, é preparada uma formulação líquida. Nesta realização, poderão ser utilizados bases secas ou líquidas. Adicionalmente, pode ser utilizada uma
10 pequena quantidade de água. Os ingredientes poderão ser misturados em qualquer ordem por qualquer método. De preferência, um pó de ibuprofen ou de quetoprofen é utilizado como a fonte de fármaco antiinflamatório não esteroidal. De preferência, o pó de ibuprofen ou de
15 quetoprofen, a base do aminoácido, uma base forte, e água desionizada são todos misturados em conjunto para formarem uma formulação de fármaco antiinflamatório não esteroidal líquida. Adoçantes e sabores podem então ser misturados na formulação líquida.

20 A base do aminoácido aumenta a biodisponibilidade do fármaco antiinflamatório não esteroidal para os animais e aumenta a solubilidade do fármaco antiinflamatório não esteroidal. Para se alcançar a biodisponibilidade e a solubilidade desejados, a relação em peso entre a base do
25 aminoácido e o fármaco antiinflamatório não esteroidal é entre 0,25 e 1,0. De preferência, a relação está entre 0,3 e 1,0. A relação em peso entre a base forte e o fármaco antiinflamatório não esteroidal está entre 0,01 e 1,0. De

preferência, a relação está entre 0,3 e 1,0. As formulações de fármacos antiinflamatórios não esteroidais sólidas da invenção atual são muito estáveis e podem ser estocadas por períodos prolongados de tempo na temperatura ambiente de 33
5 - 90 ° F (0,5 - 32 ° C) antes de serem administradas aos animais.

A mistura de fármaco antiinflamatório não esteroidal líquida ou sólida pode ser facilmente administrada a animais misturando-se a mesma na sua água de
10 beber. De preferência, a mistura é primeiramente dissolvida em uma pequena quantidade de água para formar uma solução de estoque. Por exemplo, uma pinta (0,5 l) da mistura de fármaco antiinflamatório não esteroidal poderia ser dissolvida em 1 gal (4,5 l) de água para formar uma solução
15 de estoque. Para a formulação sólida seca, a formulação poderia ser adicionada a uma pinta (0,5 l) de água e então dissolvida. A solução concentrada poderia então ser dissolvida em 1 galão (4,5 l) de água para formar a solução de estoque para a formulação líquida. A solução de estoque
20 poderia então ser adicionada na água de beber. Por exemplo, 1 oz. (29,5 cm³) de solução de estoque poderia ser utilizada por galão (4,5 l) de água de beber.

A solução de estoque pode ser adicionada diretamente na água de beber dos animais em um balde ou
25 tanque de estocagem, ou através de um dosador - qualquer dosador poderia ser utilizado. A mistura de fármaco antiinflamatório não esteroidal, quando misturada com água potável, forma uma preparação estável, palatável, que é

rapidamente consumida pelos animais. Quando administrada aos animais, o pH de uma preparação de ibuprofen palatável, estável, tipicamente é de 6,5 a 8,5, e de preferência, é em torno de 7,2.

5 A preparação de fármaco antiinflamatório não esteroidal solúvel da invenção atual pode ser administrada a qualquer animal ou ser humano através da sua água de beber. A invenção pode ser utilizada para tratar todas as formas de animais domésticos, como animais de criação, por exemplo,
10 porcos (incluindo suínos), vacas e gado leiteiro, cavalos, aves (especialmente galinhas e perus), ovelhas, cachorros, gatos, e semelhantes, assim como animais não domésticos, como veados, búfalos e semelhantes, que são mantidos em manadas e alimentados a partir de um suprimento controlado
15 de água. Especialmente, a preparação de ibuprofen foi testada em suínos, gado e cavalos.

 A preparação de ibuprofen pode ser administrada ao animal em qualquer dosagem apropriada, conforme é conhecido na arte da ciência veterinária. De preferência, a dosagem é
20 entre 10 a 30 mg de ibuprofen por quilo de peso de animal, mais de preferência, a dosagem é de aproximadamente 20 mg/kg. Para se atingir a dosagem desejada, 1 oz. (29,5 cm³) da solução de estoque pode ser adicionada a cada galão (4,5 l) da água de beber dos animais até que a quantidade
25 desejada de ibuprofen seja administrada ao animal durante um período de 24h.

Exemplos

Exemplo 1: Preparação de solução líquida de

ibuprofen

Para cada grama de pó de ibuprofen nós utilizamos 0,3625 g de uma base de L-arginina, 0,2258 g de NaOH, 0,075 g de sacarina de sódio, 0,08125 ml de cereja líquida e água desionizada para produzir uma solução aquosa de ibuprofen
5 que constitui um líquido com concentração de 32%.

Nós preparamos 5.000 ml de solução aquosa de ibuprofen. Nós utilizamos 1.280 g de ibuprofen, 464 g de L-arginina, 289 g de hidróxido de sódio, 96 g de sacarina de
10 sódio e 105 ml de concentrado de cereja. Nós adicionamos ibuprofen, 1.500 ml de água, a base de L-arginina e NaOH e foi feita a mistura. Então nós adicionamos a sacarina e o concentrado de cereja e um corante alimentício vermelho "qs" para completar um volume total de 5.000 ml de solução aquosa
15 de ibuprofen.

Exemplo 2: Preparação de mistura seca de ibuprofen

Nós utilizamos 0,3625 g de base de L-arginina, 1,0 g de pó de ibuprofen, 0,5 g de fosfato disódico, 0,075 g de sacarina de sódio e 0,02 g de pó de cereja. Nós misturamos
20 os ingredientes secos em conjunto em um misturador em V para formar uma mistura seca uniforme de ibuprofen. Nós medimos 110 g da mistura e embalamos a mesma em uma sacola de água com vedação. Quando administrada aos animais, poderia ser utilizado um pacote da mistura por galão de solução de
25 estoque ou 128 oz. (4 l) de água potável como a alimentação para o animal.

Exemplo 3: Testes de formulação de ibuprofen na criação de porcos

O produto do exemplo 1 foi testado em 4000 porcos de criação, os quais, cada um deles pesava cerca de 20 libras (9 kg). A solução aquosa de ibuprofen foi adicionada na água com uma vazão de 1 pinta (0,5 l) por galão (4,5 l) para formar uma solução de estoque. A solução de estoque foi então administrada através de um dosador com a vazão de 1 oz. (29,5 cm³) de solução de estoque por galão (4,5 l) de água de beber durante 14 dias consecutivos. Não foi notado Nenhum efeito colateral adverso durante o curso do tratamento.

Exemplo 4: Tratamento de porcos com influenza do tipo A

O produto utilizado no exemplo 3 foi administrado para os porcos com influenza do tipo A (HINI) durante os primeiros sinais da doença durante um período de cinco dias. 2000 porcos estavam no grupo de tratamento e 2000 porcos estava em um grupo de controle. 50 porcos foram escolhidos aleatoriamente em cada grupo e foi tomada a temperatura diariamente durante o período de tratamento de cinco dias. O pré-tratamento médio de temperatura retal foi de 64,8 do grupo medicado e 104,7 do grupo de controle. A tabela 1 mostra a resposta ao tratamento. A tabela 2 mostra o consumo de água para cada grupo.

Grupo/dia	Temp.-do-tratamento-(°-F)	Temp.-do-controle-(°-F)
Antes do tratamento	104.8	104.7
1	101.9	104.9
2	101.8	104.5
3	101.9	104.6
4	101.7	103.8
5	101.5	103.5

Dia	Grupo de tratamento (galões/dia)	Grupo de controle (galões/dia)
1	380	380
2	425	388
3	430	375
4	432	378
5	437	359

O consumo da alimentação foi normal no grupo de tratamento e foi reduzida em 42% no grupo de controle. A mortalidade no grupo de tratamento foi 11 ao longo das quatro semanas após o início do tratamento e 49 no grupo de controle. Foram utilizados tratamentos idênticos, além do ibuprofen, em ambos os grupos.

Exemplo 5: Tratamento de gado com pneumonia devido à *Pasturella Multocida* e Influenza

O produto utilizado no exemplo 3 foi usado para o gado. O ibuprofen foi administrado por intermédio de um tanque de estocagem juntamente com a administração de antibióticos injetáveis. O ibuprofen foi administrado com uma vazão de 10 mg/kg de peso do animal. Havia 20 animais de tratamento e 20 de controle.

Ambos os grupos responderam ao tratamento, mas o grupo do ibuprofen tinha 25% mais alimentação e 20% mais de consumo de água do que o grupo de controle e a temperatura média retal era 2,3 graus menor.

Exemplo 6: Teste de solubilidade para o líquido de ibuprofen oral somente com a L-arginina

Relação, peso/peso, de ibuprofen e L-arginina
Mistura de 1 g de ibuprofen vs X g de L arginina

Observações recuperadas de pópalaabilidade

pesado seco/filtrado oral humana

1:1Claro0,00amargo

1:0,8Claro0,00amargo

1:0,7Claro/turvo0,01 g ibuprofen muito amargo

5 1:0,6Turvo/ branco0,3 gmuito amargo

1:0,55Branco leitoso0,7 gnão palatável

1:0,50Suspensão branca1,0 gnão palatável

1:0,4Suspensão branca1,0 gnão palatável

Conclusão: A solubilidade completa é obtida com

10 mais de 1 a 0,7 e uma solubilidade razoável é maior do que
1:0,6

Exemplo 7: teste de Palatabilidade

L-arginina com NaOH misturada com ibuprofen

0,5:0,1:1 (grupo 1) contra L- arginina/ibuprofen (grupo 2)

15 no exemplo acima a 0,8:1 e 1:1.

Consumo de água quando 72 g de ativo de ibuprofen
são solubilizadas e misturadas com 1 galão (4,5 l) de
solução de estoque e administrada com uma vazão de 1
oz. (29,5 cm³) por galão (4,5 l) de água potável.

20 Consumo de água de porcos com 100 - 25 libras
durante 24 hr

	Galões/24h
Grupo 1	32
Grupo 2	11
Controle - nenhuma medicação	33

Conclusão: Melhora significativa na palatabilidade
oral do grupo de L-arginina/NaOH/ibuprofen em relação ao
grupo de L-arginina/ibuprofen

Esta experiência foi repetida com KOH, fosfato disódico e trisódico no lugar do NaOH com resultados idênticos. Nós também testamos somente com o NaOH é encontramos uma redução de 25% do consumo de água, mas isto
5 era melhor do que a L-arginina sozinha mas era pior do que a mistura. Apesar de terem sido apresentados exemplos específicos onde as misturas de fármacos antiinflamatórios não esteroidais solúveis em água da invenção atual foram testados em animais com certas doenças, deve ser entendido
10 que as misturas de fármacos antiinflamatórios não esteroidais poderiam ser utilizadas para o tratamento de animais com quaisquer doenças que os fármacos antiinflamatórios não esteroidais são conhecidos como sendo úteis ou ativos na cura ou no tratamento. Os exemplos
15 incluem as inflamações causadas por doenças ou ferimentos e febre de qualquer origem. Adicionalmente, a mistura de fármaco antiinflamatório não esteroidal pode ser administrada a qualquer animal.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação seca, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um fármaco antiinflamatório não esteroidal, uma base de aminoácido e uma base forte.

5 2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aminoácido é lisina.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aminoácido é arginina.

10 4. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o fármaco antiinflamatório não esteroidal é ibuprofeno.

5. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o fármaco antiinflamatório não esteroidal é cetoprofeno.

15 6. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a base forte é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, fosfato dissódico, fostafo trissódico, hidróxido potássico, e fosfato potássico.

20 7. Solução aquosa palatável, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende fármaco antiinflamatório não esteroidal, uma base de aminoácido e uma base forte.

8. Solução aquosa, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aminoácido é lisina.

25 9. Solução aquosa, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aminoácido é arginina.

10. Solução aquosa, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o fármaco antiinflamatório

não esteroidal é ibuprofeno.

11. Solução aquosa, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o fármaco antiinflamatório não esteroidal é cetoprofeno.

5 12. Solução aquosa, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a base forte é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, fosfato dissódico, fostafo trissódico, hidróxido potássico, e fosfato potássico.

10 13. Método para administrar um fármaco antiinflamatório não esteroidal a animais, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionar uma mistura líquida ou sólida compreendendo um fármaco antiinflamatório não esteroidal, uma base de aminoácido e uma base forte na água
15 da bebida dos animais.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o aminoácido é lisina.

15. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o aminoácido é arginina.

20 16. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o fármaco antiinflamatório não esteroidal é ibuprofeno.

17. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o fármaco antiinflamatório
25 não esteroidal é cetoprofeno.

18. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a base forte é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, fosfato dissódico,

fosfato trissódico, hidróxido potássico, e fosfato potássico.

RESUMO

"PREPARAÇÕES NÃO ESTEROIDAIAS ANTIINFLAMATÓRIAS ORAIS LÍQUIDAS E EM PÓ PARA ADMINISTRAÇÃO A ANIMAIS"

Formulação solúvel de um fármaco antiinflamatório
5 não esteroidal que pode ser administrado oralmente a animais. A formulação inclui base de fármaco antiinflamatório não esteroidal de um aminoácido e uma base forte. A formulação pode ser preparada em uma forma líquida ou seca. A formulação pode ser dissolvida na água do animal para fornecer
10 uma dosagem apropriada de fármaco antiinflamatório não esteroidal ao animal para tratamento.