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

(11) PI 0517719-7 B1

BRPI0517719B1

(22) Data do Depósito: 03/11/2005

(45) Data de Concessão: 06/11/2018

(54) Título: COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA FARMACÊUTICA NA FORMA DE UM GEL TRANSMUCOSAL E KIT VETERINÁRIO

(51) Int.Cl.: A61K 31/415; A61K 9/00; A61K 47/10; A61K 47/38; A61K 47/02; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/11/2004 FI 20041425; 05/11/2004 US 60/625,129.

(73) Titular(es): ORION CORPORATION.

(72) Inventor(es): MIRJA HUHTINEN; PIRITTA KOISTINEN; LASSE LEINO; MARIA RANTALA; HELENA KAUKINEN; KAIJA AF URSIN.

(86) Pedido PCT: PCT FI2005000470 de 03/11/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/048501 de 11/05/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/05/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA TRANSMUCOSAL COMPREENDENDO DETOMIDINA.A presente invenção se refere a uma composição veterinária em uma formasemi-sólida adaptada para administração transmucosal para fornecer sedação e analgesia em animais de grande porte tais como cavalos e gado A composição transmucosal semi-sólida da invenção compreende detomidinaou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo. A composição fornece um início rápido de ação enquanto tendo potencial de irritação baixo na mucosa oral.

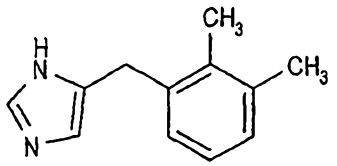
"COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA FARMACÊUTICA NA FORMA DE UM GEL TRANSMUCOSAL E *KIT* VETERINÁRIO"

Campo da Invenção

[001]A presente invenção se refere a métodos e composições farmacêuticas que são administradas em animais, particularmente por fornecer sedação, analgesia, restrição e efeito ansiolítico em animais de grande porte tal como cavalos e gado.

Antecedente da Invenção

[002]Detomidina que é 4-[(2,3-dimetilbenzil)]imidazol da fórmula I



(I)

[003]é um agente farmacêutico bem conhecido atualmente empregado como seu sal de cloridrato em uso veterinário. Solução de detomidina injetável (Domosedan®, Dormosedan® é empregada para sedação e analgesia de cavalos e gado durante vários exames e tratamentos. Detomidina e sua preparação são descritas nas Patentes U.S. 4.443.466 e 4.584.383.

[004]Administração de cloridrato de detomidina por injeção fornece sedação rápida e segura em animais de grande porte, porém a forma de dosagem tem que ser dada por um fornecedor de cuidado de animal versado tal como um veterinário. Além disso, alguns animais de grande porte são "arredios à agulha" que podem tornar a administração por injeção difícil. Portanto, outros meios para administrar detomidina foram tentados.

[005]Administração transmucosal "esguichando-se" solução injetável de detomidina sublingualmente foi descrita (Malone, J. H. e Clarke K. W., J. Vet. Anaest, 20, Dec 1993, 73-77). Sedação útil foi obtida na dose de 40 μg/kg por este método, porém a taxa na qual a sedação desenvolveu (45 minutos para efeitos máximos) foi substancialmente mais lenta do que depois da injeção intramuscular.

[006]Em outro estudo, solução injetável de detomidina foi liberada a partir de uma seringa de plástico na cavidade bucal ou oral do cavalo como tal ou misturada com meios de alimento diferentes tais como condimento de maçã e mistura de goma ou melados (Ramsay, E. C. e outros, Veterinary Anaesthesia an Analgesia, 2002, 29, 219-222). A dose de 60 μg/kg foi necessária para produzir nível adequado de sedação, que produziu inclinação da cabeça profunda em cavalos em aproximadamente 45 minutos.

[007]Finalmente, emplastros adesivos transmucosais para uso veterinário foram descritos na Publicação de Patente Internacional WO 00/19987, detomidina sendo mencionada como um dos agentes ativos adequados. Entretanto, o presente pedido constatou que tais formas de dosagem de emplastro transmucosais de detomidina causam irritação local substancial, inaceitável se aplicadas à mucosa oral de animais de grande porte tal como cavalo. Esta irritação é mais provalvelmente causada pelo próprio agente ativo detomidina e, entretanto, foi constatada ser um obstáculo maior para a administração terapêutica de detomidina por meio de formulações de emplastro transmucosais.

[008]Portanto, ainda há uma necessidade quanto a produtos melhorados para a administração de detomidina em animais de grande porte tais como cavalos e gado, tais produtos fornecendo início rápido de ação, administração fácil e potencial de irritação baixo.

Sumário da Invenção

[009]A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica em uma forma semi-sólida adaptada para administração transmucosal por fornecer sedação, analgesia, restrição e efeito ansiolítico em animais, compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo. Em particular, a composição está na forma de emulsão ou gel transmucosal.

[010]Foi inesperadamente constatado que uma composição semi-sólida da invenção, quando aplicada na mucosa oral de animais de grande porte tal como cavalo, pode fornecer um início rápido de ação comparável à injeção intramuscular enquanto tendo potencial de irritação baixo na mucosa oral mesmo depois da dose repetida. A composição da mesma forma fornece duração mais longa de ação do que injeções intravenosas ou intramusculares. Desse modo, a presente invenção fornece uma melhoria significante sobre métodos existentes de administrar detomidina em animais de grande porte tais como cavalo e gado.

[011]Desse modo, de acordo com uma modalidade da invenção, a presente invenção fornece uma composição veterinária farmacêutica em uma forma semi-sólida adaptada para administração transmucosal compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo.

[012]De acordo com outra modalidade da invenção, a presente invenção fornece uma composição veterinária farmacêutica na forma de uma emulsão ou gel transmucosal, compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo.

[013]De acordo com uma modalidade particularmente preferida da invenção, a presente invenção fornece uma composição veterinária farmacêutica na forma de um gel transmucosal, compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo.

[014]De acordo com outra modalidade da invenção, a presente invenção fornece um *kit* veterinário compreendendo a) uma composição em uma forma semi-sólida adaptada para administração transmucosal compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo, b) um pacote para conter a referida composição, e c) instruções para administrar a referida composição na mucosa, particularmente mucosa oral, de um animal.

[015]De acordo com outra modalidade da invenção, a presente invenção fornece um *kit* veterinário compreendendo a) uma composição na forma de uma emulsão ou gel transmucosal, compreendendo detomidina ou sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo, b) um pacote para conter a referida composição, e c) instruções para administrar a referida composição na mucosa, particularmente mucosa oral, de um animal.

[016]De acordo com uma modalidade particularmente preferida da invenção, a presente invenção fornece um *kit* veterinário compreendendo a) uma composição na forma de um gel transmucosal, compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo, b) um pacote para conter a referida composição, e c) instruções para administrar a referida composição na mucosa, particularmente mucosa oral, de um animal.

[017]De acordo com outra modalidade da invenção, a presente invenção fornece um método de sedação veterinária compreendendo aplicar uma quantidade eficaz de uma composição em uma forma semi-sólida adaptada para administração transmucosal compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo, na mucosa, particularmente mucosa oral, de um animal.

[018]De acordo com ainda outra modalidade da invenção, a presente invenção fornece o uso de uma composição em uma forma semi-sólida adaptada para administração transmucosal compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingrediente ativo, na fabricação de um medicamento para administração na mucosa, particularmente mucosa oral, de um animal.

Descrição Detalhada da Invenção

[019]A presente invenção se refere a uma composição veterinária farmacêutica na forma semi-sólida adaptada para administração transmucosal, compreendendo detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um ingredien-

te ativo. O termo "semi-sólido" significa aqui o estado mecano-físico que é fluível sob tensão moderada. Preferivelmente, a composição é facilmente injetável, significando que pode facilmente ser distribuída a partir de um tubo convencional do tipo bem conhecido para formulações tópicas ou de seringa sem agulha. A composição semi-sólida deve ser viscosa o suficiente para ser capaz de permanecer na boca do animal, entretanto, a viscosidade não deve ser tão alta para que a composição possa ser engolida. Preferivelmente, o material semi-sólido deve ter uma viscosidade entre cerca de 500 a cerca de 200.000 mPas, preferivelmente de cerca de 1.000 a cerca de 100.000 mPas, mais preferivelmente de cerca de 5.000 a cerca de 50.000 mPas, por exemplo de cerca de 8.000 a cerca de 30.000 mPas.

[020]A composição semi-sólida da presente invenção tem uma consistência espalhável na administração. Desse modo, a presente composição difere-se de tentativas mais precoces em que não está na forma de um emplastro, matriz, película ou pastilha, cujas formas de dosagem têm uma desvantagem de irritação potencial.

[021]A composição da invenção pode ser aplicada em qualquer mucosa adequada de um animal incluindo mucosa oral, nasal, vaginal e retal. Em particular, a composição da invenção é aplicada na mucosa oral de um animal, por exemplo, mucosa bucal, lingual, sublingual ou gengival. Preferivelmente, é aplicada sublingualmente a partir de onde a detomidina é absorvida através das membranas mucosais da cavidade oral na circulação e induz o efeito farmacológico desejado. A rotina transmucosal, por exemplo, sublingual, elimina a dor causada pela penetração da agulha na pele e é uma rotina particularmente praticável quando o animal, por exemplo, um cavalo, por alguma razão não pode ser injetado (pacientes arredios à agulha). A composição da invenção é adequadamente aplicada em um volume pequeno empregando um aplicador adequado tal como uma seringa ou similares. A composição permanece em seu lugar de aplicação e não é facilmente engolida. É especialmente útil fornecer restrição, sedação, analgesia e/ou efeito ansiolítico em

animais de grande porte, particularmente em cavalos, pôneis e gado, durante vários exames, tratamentos e transportes. A administração da dosagem semi-sólida é fácil e pode ser realizada pelo manipulador ou proprietário do animal que não é versado na administração de droga parenteral. O início do efeito, por exemplo, sedação, é rápido, e geralmente começa em cavalos dentro de 30 minutos, preferivelmente dentro de 25 minutos, mais preferivelmente dentro de 20 minutos, a partir do tempo de aplicação. A duração do efeito sedativo é preferivelmente de cerca de 180 a cerca de 300 minutos.

[022]A quantidade de detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta é selecionada na composição tal como para fornecer o efeito farmacológico desejado. A quantidade atual da droga administrada pode depender de numerosos fatores, tais como as espécies, idade e peso do indivíduo a ser tratado, a duração desejada de uso e o efeito a ser obtido. Deve ser notado que a presente invenção está destinada a abranger todos os usos potenciais da presente composição que deriva a partir da atividade de detomidina como um agonista alfa-2-receptor adrenérgico, por exemplo, seu uso como um sedativo, ansiolítico, analgésico, e similares. Tipicamente, detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, preferivelmente sal de cloridrato, é administrado em um indivíduo em doses variando de cerca de 1 a cerca de 200 μg/kg, mais tipicamente de cerca de 10 a cerca de 100 μg/kg, preferivelmente de cerca de 20 a cerca de 80 μg/kg.

[023]A concentração de detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta está geralmente dentro da faixa de cerca de 0,1 a cerca de 5% (p/p), preferivelmente a partir de cerca de 0,2 a cerca de 2% (p/p), adequadamente a partir de cerca de 0,5 a cerca de 1% (p/p), em peso da composição.

[024]Sais farmaceuticamente aceitáveis de detomidina podem ser preparados por métodos bem conhecidos. Sais adequados incluem sais de adição de ácido formados, por exemplo, com ácidos inorgânicos tais como ácido hidroclórico, ácido

hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico e similares. Cloridrato de detomidina é o sal preferido.

[025]A composição semi-sólida da invenção pode ser, por exemplo um gel, creme, ungüento ou pasta. Preferivelmente a composição da invenção está na forma de um gel ou emulsão. A forma de gel é particularmente preferida.

[026]As formas de dosagem semi-sólidas da invenção podem ser preparadas por métodos bem conhecidos na arte. Elas podem ser preparadas combinando-se a substância de droga com diluentes farmacêuticos convencionais e portadores geralmente empregados em formulações semi-sólidas.

[027]Emulsões da presente invenção consistem em uma fase aquosa e uma fase de óleo. As composições podem tomar a forma de uma emulsão de água-em-óleo (A/O) ou, preferivelmente, uma emulsão de óleo-em-água (O/A). Adequadamente, as emulsões compreendem a partir de cerca de 50 a cerca de 95% (p/p), preferivelmente a partir de cerca de 70 a cerca de 90% (p/p), em peso da composição, de água. A fase de óleo da emulsão pode compreender, por exemplo, vaselina, querosene, óleos vegetais incluindo óleo de amendoim ou óleo de rícino, ceras, triglicerídeos caprílicos/cápricos, álcoois graxos tal como álcool estearílico ou álcool cetílico, e similares. Adequadamente, a fase de óleo tira de cerca de 1 a cerca de 30% (p/p), preferivelmente de cerca de 3 a cerca de 20% (p/p), em peso da composição.

[028]As emulsões podem também compreender vários aditivos tais como emulsificadores, tampão, agentes umectantes, estabilizadores, preservativos, agentes espessantes e similares.

[029]Pode ser desejado empregar um emulsificador a fim de formar uma emulsão estável. Emulsificadores adequados são, por exemplo, emulsificadores aniônicos, catiônicos ou não iônicos. Emulsificadores típicos incluem ésteres graxos

polioxietilados, éteres de álcool graxos polioxietilados, ésteres glicerílicos, ésteres de sorbitano, estearatos de polietileno glicol e derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitano. Exemplos específicos incluem estearato de polietileno glicol 100 (estearato de PEG-100), monoestearato de glicerila, monoleato de glicerila, ácido esteárico, éter cetílico de polioxietileno, éter cetostearílico de polioxietileno, éter estearílico de polioxietileno, monoestearato de sorbitano, e polissorbato 60. Adequadamente, emulsificadores são empregados a partir de cerca de 0,5 a cerca de 10% (p/p), preferivelmente a partir de cerca de 1 a cerca de 3% (p/P), em peso da composição.

[030]A emulsão pode da mesma forma compreender agentes espessantes tais como parafina macia, derivados de celulose, carbômeros, álcool cetearílico, propileno glicol, butileno glicol, polietileno glicóis, lanolina hidrogenada, cera de abelha, e similares.

[031]A substância de droga está preferivelmente incluída na fase aquosa nas emulsões da invenção.

[032]Gel, quando aqui referido, é um sistema semi-sólido de fase única consistindo em macromoléculas orgânicas (agente de geleificação) uniformemente distribuídas através de um líquido de uma tal maneira que nenhum limite aparente exista entre as macromoléculas dispersas e o líquido. Uma composição transmucosal veterinária na forma de um gel foi constatada ser uma modalidade particularmente adequada da invenção.

[033]A estrutura de gel é obtenível empregando-se um agente de geleificação adequado. A quantidade do agente de geleificação é selecionada tal que o gel resultante tem as propriedades reológicas desejadas. O gel de acordo com a invenção é preferivelmente um gel aquoso (hidrogel), em que o solvente líquido compreende água. Entretanto, a formulação em gel aquosa pode da mesma forma compreender co-solventes miscíveis em água adequados. O ingrediente ativo é uniformemente dissolvido ou disperso na composição em gel. Preferivelmente, a formulação

em gel transmucosal de acordo com a invenção compreende detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, agente de geleificação, um realçador de penetração transmucosal, co-solvente orgânico miscível em água e água.

[034]O agente de geleificação pode ser qualquer polímero de formação de gel hidrofílico adequado. Preferivelmente, o agente de geleificação é selecionado a partir de derivados de celulose, ácidos poliacrílicos e copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno. Derivados de celulose e ácidos poliacrílicos são agentes de geleificação particularmente preferidos.

[035]Derivados de celulose adequados para uso como agentes de geleificação incluem éteres de celulose tais como hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxietil metil-celulose, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil etil-cellulose, hidroxicelulose e similares. Éteres de celulose preferidos incluem hidroxipropil celulose e hidroxietil celulose.

[036]Ácidos poliacrílicos adequados para uso como agentes de geleificação incluem carbômeros (da mesma forma chamados polímeros de carboxivinila). Carbômeros são ácidos acrílicos de polímeros reticulados de poliéter de polialquileno, tipicamente sacarose de polialila ou polímeros reticulados de pentaeritritol de polialila de ácido acrílico. Eles estão disponíveis, por exemplo, sob o nome comercial Carbopol em vários graus. Dispersões de carbômero aquosas são ácidas devido a grupos de carboxila livres do polímero de carbômero. A neutralização das dispersões aquosas de polímeros de carbômero causa o espessamento espontâneo através da formação de sais solúveis em água de resinas de polímero.

[037]O gel deveria ser viscoso o suficiente para ser capaz de permanecer na boca do animal, entretanto, a viscosidade não deve ser tão alta para que o gel possa ser engolido pelo animal.

[038]Os agentes de geleificação são geralmente empregados em uma quantidade adequada para fornecer um gel com uma viscosidade de cerca de 500 a cer-

ca de 200.000 mPas, preferivelmente de cerca de 1.000 a cerca de 100.000 mPas, mais preferivelmente de cerca de 5.000 a cerca de 50.000 mPas, por exemplo de cerca de 8.000 a cerca de 30.000 mPas, medida em um Viscômetro Digital Brookfield DV-II, LV-4 (fuso cilíndrico), fator de fuso 64, 12 rpm, 25°C. Tal viscosidade adequada pode ser obtida ajustando-se a quantidade do agente de geleificação e/ou ajustando-se o pH da composição. Isto é especialmente relevante onde o agente de geleificação é um ácido poliacrílico tal como carbômero quando sua viscosidade é dependente do pH da composição.

[039]A quantidade do agente de geleificação depende da natureza do agente de geleificação e da viscosidade desejada. É preferido que o gel tenha uma consistência espalhável que permite a fácil administração sublingual de um volume pequeno do gel a partir de uma seringa ou similares. Preferivelmente, a composição em gel da invenção está livre de componentes bioadesivos, tais como elastômeros ou similares. Além disso, a composição em gel da invenção não é preferivelmente uma composição em gel tipo formação de película.

[040]Geralmente, a quantidade do agente de geleificação na composição da invenção é de cerca de 0,3 a cerca de 40% (p/p), em peso da composição. No caso onde o agente de geleificação é um derivado de celulose, a quantidade do agente de geleificação é tipicamente de cerca de 0,5 a cerca de 40% (p/p), mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 30% (p/p), em peso da composição. No caso onde o agente de geleificação é um ácido poliacrílico tal como carbômero, a quantidade do agente de geleificação é tipicamente de cerca de 0,3 a cerca de 5,0% (p/p), mais preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 3,0% (p/p), em peso da composição.

[041]No caso onde o agente de geleificação é hidroxipropil celulose, ele é adequadamente empregado em uma quantidade variando de cerca de 5 a cerca de 40% (p/p), preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 25% (p/p), em peso da composição.

[042]O pH da composição está adequadamente dentro da faixa dentre cerca de 4 a cerca de 8, preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 7, mais preferivelmente de cerca de 5,5 a cerca de 6,5, particularmente entre cerca de 5,8 e 6,2. O pH pode ser ajustado com um composto básico adequado, tal como hidróxido de sódio, amina graxa ou uma amina terciária, ou com um composto ácido, tal como ácido hidroclórico. Um agente de geleificação é tipicamente um material ligeiramente ácido.

[043]Realçadores de penetração transmucosal são agentes capazes de aumentar a taxa em que a droga penetra através das membranas mucosais e entra na corrente sangüínea. Realçadores de penetração transmucosal adequados incluem, por exemplo, tensoativos, por exemplo, tensoativos aniônicos tais como sais de ácidos graxos de 5 a 30 átomos de carbono, por exemplo, lauril sulfato de sódio e outros sais de sulfato de ácidos graxos, tensoativos catiônicos tais como alquilaminas de 8 a 22 átomos de carbono, por exemplo, oleilamina, e tensoativos não inônicos tais como polissorbatos e poloxâmeros; álcoois monoídricos alifáticos de 8 a 22 átomos de carbono tais como decanol, álcool laurílico, álcool miristílico, álcool palmitílico, álcool linolenílico e álcool oleílico; ácidos graxos de 5 a 30 átomos de carbono tais como ácido oléico, ácido esteárico, ácido linoléico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido láurico e ácido cáprico e seus ésteres tais como etil caprilato, miristato de isopropila, metil laurato, palmitato de hexametileno, monolaurato de glicerila, monolaurato de polipropileno glicol e monolaurato de polietileno glicol; éter monoetílico de dietilenoglicol (Transcutol); mentol e outros óleos essenciais; ácido salicílico e seus derivados; aquil metil sulfóxidos tais como decil metil sulfóxido e dimetil sulfóxido (DMSO); azacicloalcan-2-onas 1-substituídas tal como 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona vendido sob o nome comercial AZONE; amidas tais como octilamida, oleicamida, lauramida de hexametileno, dietanolamida láurica, 3-lauramida de polietileno glicol, N,N-dietil-m-toluamida e crotamiton; e quaisquer outros compostos compatíveis com detomidina e têm atividade de realçamento de permeação transmucosal. Um ou

vários dos realçadores de penetração transmucosal podem ser empregados. A quantidade do realçador de penetração transmucosal na composição é geralmente de cerca de 0,1 a cerca de 20% (p/p), preferivelmente de cerca de 0,2 a cerca de 15% (p/p), mais preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 10% (p/p) em peso da composição, dependendo do realçador de permeação transmucosal empregado.

[044]Realçadores de penetração transmucosal são ácidos graxo de 5 a 30 átomos de carbono, particularmente miristato de isopropila; sais de sulfato de 5 a 30 ácidos graxos de carbono, particularmente lauril sulfato de sódio; e DMSO. Lauril sulfato de sódio é particularmente preferido.

[045]No caso do realçador de penetração transmucosal ser lauril sulfato de sódio, é empregado em uma quantidade variando de cerca de 0,1 a cerca de 5% (p/p), preferivelmente de cerca de 0,2 a cerca de 3% (p/p), adequadamente de cerca de 0,5 a cerca de 2% (p/p), em peso da composição. Co-solventes orgânicos miscíveis em água adequados para uso nas composições de gel da presente invenção incluem poliálcoois ou glicóis tais como propileno glicol, butileno glicol, etileno glicol, preferivelmente propileno glicol ou C_2-C_4 alcanóis tais como etanol, isopropanol, n-propanol ou butanol; ou combinações destes. Preferidos são co-solventes orgânicos não voláteis, particularmente propileno glicol. A quantidade do co-solvente orgânico miscível em água na composição é geralmente de cerca de 5 a cerca de 50% (p/p), preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 45% (p/p), mais preferivelmente de cerca de 15 a cerca de 40% (p/p), por exemplo de cerca de 20 a cerca de 35% (p/p), em peso da composição.

[046]A quantidade de água na composição em gel é geralmente de cerca de 15 a cerca de 90% (p/p), preferivelmente de cerca de 20 a cerca de 80% (p/p), mais preferivelmente de cerca de 30 a cerca de 75% (p/p), por exemplo, de cerca de 40 a cerca de 70% (p/p), em peso da composição.

[047]De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a formulação em gel transmucosal da invenção compreende, em peso da composição, 0,1 - 5% (p/p) de detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta; 0,3 - 40% (p/p) de um agente de geleificação; 0,2 - 15% (p/p) de um realçador de penetração transmucosal; 5 - 50% (p/p) de um co-solvente orgânico miscível em água; e 30 - 80% (p/p) de água.

[048]A composição em gel da invenção pode opcionalmente da mesma forma incluir outros excipientes geralmente empregados na arte, por exemplo, preservativos e/ou antioxidantes tais como álcool benzílico, metil e propil parabenos, butilidroxitolueno ou butilidroxianisol; adoçantes; agentes corantes; agentes aromatizantes; tampões; agentes de ajuste de pH; e solubilizadores tais como glicerol e similares.

[049]A composição da invenção é preferivelmente dada a um indivíduo animal sublingualmente a partir de uma seringa preenchida em um volume variando de cerca de 1 a 10 ml, mais preferivelmente de cerca de 2 a 5 ml, por exemplo, 3 ml.

[050]A composição da invenção compreende preferivelmente um agente corante. Por exemplo, um gel colorido pode ser facilmente distinguido a partir da saliva seguindo a administração. Se o produto de gel é espalhado na boca do animal, o proprietário será capaz de notar a perda aproximada do gel. O proprietário da mesma forma facilmente notará qualquer dosagem acidental no caso do produto entrar em contato com sua pele.

[051]Preferivelmente, a composição da invenção consiste essencialmente em ingredientes não alimentares. O termo "ingredientes não alimentares" significa aqui ingredientes que não são convencionalmente empregados como substância de alimento ou nutriente para humanos ou animais.

[052]A composição pode ser fornecida na forma de um *kit* veterinário que compreende composição da invenção, um pacote para conter a referida composi-

ção, e instruções para administrar a referida composição na mucosa oral de um animal. Preferivelmente, o referido pacote é um aplicador, por exemplo, a seringa capaz de dosar volumes fixos da composição da invenção. Seringa é preferivelmente material de polímero de forma preparada, tal como HDPE. Adequadamente, o volume da seringa varia de cerca de 1 a 20 ml, mais preferivelmente de cerca de 2 a 10 ml. Por exemplo, a composição da invenção pode ser empacotada em seringas de HDPE de 4 ml, 5 ml ou 10 ml.

[053]A invenção é também ilustrada pelos seguintes exemplos que não são significados limitar o escopo da invenção.

Exemplos

Exemplo 1.

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Detomidina	1,0
Hidroxipropil Celulose	20
Propileno Glicol	30
DMSO	5
Hidróxido de Sódio (1M)	1,1
Água	42,9
pH	5,8 - 6,2

[054]A formulação em gel do Exemplo 1 foi preparada dissolvendo-se a substância de droga em água. A esta mistura, propileno glicol, dimetilsulfóxido e hidróxido de sódio foram adicionados sob agitação. Finalmente hidroxipropil celulose foi adicionada e a formulação foi homogeneizada por agitação.

Exemplo 2.

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Detomidina	0,75
Hidroxipropil Celulose	2,2

Propileno Glicol	30
Lauril Sulfato de Sódio	1
Hidróxido de Sódio (1M)	q.s.
Água	A 100
pH	5,8 - 6,2

[055]A formulação em gel do Exemplo 2 foi preparada dissolvendo-se a substância de droga em água. A esta mistura, propileno glicol e lauril sulfato de sódio foram adicionados sob agitação. Finalmente hidroxietil celulose foi adicionada e a formulação foi homogeneizada agitando-se depois de ajustar o pH por adição de hidróxido de sódio.

Exemplo 3.

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Detomidina	0,75
Carbopol	1,0
Propileno Glicol	30
Miristato de Isopropila	1
Hidróxido de Sódio (1M)	q.s.
Água	A 100
pH	5,8 - 6,2

[056]A formulação em gel do Exemplo 3 foi preparada dissolvendo-se a substância de droga em água. A esta mistura propileno glicol foi adicionado sob agitação. Carbopol e miristato de isopropila foram primeiro misturados em um almofariz e argamassa e em seguida adicionados lentamente na solução sob agitação. Finalmente a formulação foi homogeneizada por agitação depois de ajustar o pH por adição de hidróxido de sódio.

Exemplo 4.

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Detomidina	0,72

Hidroxipropil Celulose	15
Propileno Glicol	30
Lauril Sulfato de Sódio	1
Metil Parabeno de Sódio	0,1
Propil Parabeno de Sódio	0,1
Azul FD&C No 1	0,003
Hidróxido de Sódio (5%)/HCl (8,5%)	q.s.
Água	53,075
pH	6,0

[057]A formulação em gel do Exemplo 4 foi preparada adicionando-se propileno glicol, parabenos, lauril sulfato de sódio e água em um vaso. A mistura foi agitada até que fosse miscível e homogênea. Substância de droga e agente corante foram adicionados sob agitação. A mistura foi aquecida a 50°C. Hidroxipropil celulose foi adicionada lentamente sob agitação. O gel foi resfriado em temperatura ambiente sob agitação suave e o pH da composição foi ajustado para 6,0 por adição de solução de HCl em gotas. Gel azul claro foi obtido depois do repouso. O gel foi empacotado em seringas de HDPE de 5 ml.

Exemplo 5.

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Detomidina	0,75
Butileno Glicol	5,0
Oleato de Decila	5,0
Álcool Cetearílico	3,6
Estearato de PEG-6	2,0
Estearato glicol	1,0
Estearato de PEG-32	1,0
Cetearil Sulfato de Sódio	0,4
Água	A 100,0

[058]A formulação de emulsão do Exemplo 5 é preparada adicionando-se butileno glicol, oleato de decila, álcool cetearílico, estearato de PEG-6, estearato glicol, estearato de PEG-32 e cetearil sulfato de sódio em um vaso. A mistura é aquecida a 80°C e homogeneizada. Água (parte) é adicionada e a mistura é aquecida a 100°C sob agitação. A mistura é resfriada a 80°C e a substância de droga dissolvida no resto da água é adicionada à mistura. A mistura é homogeneizada sob vácuo e resfriada.

Exemplo 6.

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Detomidina	0,75
Triglicerídeo caprílico/cáprico	3,0
Polideceno	3,0
Vaselina	3,0
Estearato de PEG-100	1,5
Estearato de glicerila	1,5
Álcool cetearílico	1,0
Fenoxietanol	0,8
Carbômero de sódio	0,3
Água	A 100,0

[059]A formulação de emulsão do Exemplo 6 é preparada adicionando-se polideceno, vaselina, álcool cetearílico, estearato de glicerila, estearato de PEG-100 e triglicerídeo caprílico/cáprico em um vaso. A mistura é aquecida a 80°C e homogeneizada. Glicerina, fenoxietanol e a substância de droga dissolvidos em uma parte de água são misturados e aquecidos a 75°C e em seguida adicionados à mistura sob agitação. A mistura é resfriada a 40°C. Carbômero de sódio e o resto da água (20°C) são misturados e homogeneizados em outro vaso e em seguida adicionados à mistura. O pH é ajustado para 6 e a mistura é homogeneizada sob vácuo com e resfriada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição veterinária farmacêutica na forma de um gel transmucosal, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende em peso da composição, 0,1 a 5% (p/p) de detomidina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta; 0,3 a 40% (p/p) de um agente de geleificação selecionado a partir de derivados de celulose, ácidos poliacrílicos e copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno; 0,2 a 15% (p/p) de um realçador de penetração transmucosal que é um ácido graxo de 5 a 30 átomos de carbono, um sal de sulfato de um ácido graxo de 5 a 30 carbonos ou DMSO; 5 a 50% (p/p) de co-solvente orgânico miscível em água que é propileno glicol ou C_2-C_4 álcool; e 30 a 80% (p/p) de água.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade de propileno glicol é de 10 a 45% (p/p) em peso da composição.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade de propileno glicol é de 15 a 40% (p/p) em peso da composição.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de geleificação é hidroxipropil celulose ou hidroxietil celulose.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de geleificação é de 1 a 30% (p/p) em peso da composição.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de geleificação é um carbômero.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o carbômero é de 0,5 a 3,0% (p/p), em peso da composição.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a quantidade do realçador de penetração transmucosal é de 0,5 a 10% (p/p) em peso da composição.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o valor de pH da composição é de 5 a 7.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o valor de pH da composição é de 5,5 a 6,5.

11. *Kit* veterinário **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

a) uma composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10;

(b) um pacote para conter a referida composição, e

(c) instruções para administrar a referida composição na mucosa oral de um animal.

12. *Kit* veterinário, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o pacote está na forma de uma seringa.