



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

(21) PI 0720500-7 A2



(22) Data de Depósito: 18/12/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/00

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA TRATAR INFLAMAÇÃO EM GADO E OUTROS ANIMAIS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2006 US 60/870,907

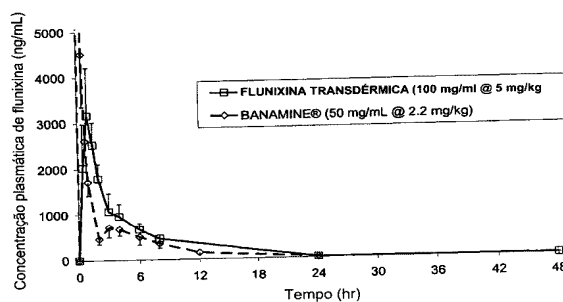
(73) Titular(es): Schering-Plough LTD.

(72) Inventor(es): Allan J. Weingarten, Cheyney Meadows, Keith Alan Freehauf, Robert D. Simmons

(74) Procurador(es): KASZNAR LEONARDOS PROPRIEDADE INTELECTUAL

(86) Pedido Internacional: PCT US2007025808 de 18/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/082507 de 10/07/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA TRATAR INFLAMAÇÃO EM GADO E OUTROS ANIMAIS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a composições e métodos para o tratamento de inflamação em animais. Mais particularmente, a invenção refere-se à administração transdérmica de um fármaco anti-inflamatório não esteroide (NSAID) em animais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Todas as patentes, pedidos, publicações, métodos de teste e outros materiais citados aqui estão incorporados por referência.

A inflamação é um processo que ocorre em resposta à lesão ou a outra estimulação anormal por agentes físicos, químicos ou biológicos, com o propósito de auxiliar a superar o estímulo anormal. A inflamação envolve reações locais do tecido e alterações morfológicas, destruição ou remoção do material prejudicial e a iniciação de reparo e/ou cura. Os sinais principais de inflamação ativa incluem vermelhidão, calor, edema, dor e redução ou perda de função; esses sinais podem se apresentar localmente e/ou sistemicamente.

20 Apesar do propósito de uma resposta inflamatória ser o de auxiliar o hospedeiro a superar um estímulo anormal, episódios inflamatórios podem ter efeitos deletérios. A curto prazo, animais febris ou com dor podem ter a ingestão de alimento e água reduzida, o que pode criar o risco de desenvolvimento de problemas relacionados a um balanço energético negativo ou desidratação. Além disso, alguns episódios inflamatórios podem levar, a longo prazo, a lesão, cicatrizes e funcionalidade reduzida.

25 Por exemplo, a doença respiratória bovina (BRD) ocorre em ambos o gado leiteiro e o gado de corte e é uma das causas principais de perda econômica para a indústria pecuária através do mundo. As perdas econômicas são atribuíveis à mortalidade excessiva, aos custos de tratamento e de prevenção e à produtividade diminuída – o gado leiteiro com BRD clínica ou subclínica não ganha peso ou produz leite assim como os animais saudáveis

30

e o gado de corte com BRD ganha menos peso, tem eficiência alimentar reduzida e geralmente produz um rendimento de carcaça menor no abatedouro. Uma correlação direta entre lesões pulmonares observadas no abatedouro e ganhos de peso reduzidos foi estabelecida no gado com infecções subclínicas de BRD. Os agentes etiológicos de BRD são organismos bacterianos tais como *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Entretanto, em infecções por BRD, a lesão pulmonar que resulta em morte ou morbidade é, geralmente, devida a uma resposta inflamatória excessiva do hospedeiro aos patógenos invasores. A curto prazo, animais febris e com dor comem e bebem menos. Além disso, ocorre lesão a longo prazo do tecido do hospedeiro, resultando em declínio da produtividade a longo prazo mesmo depois da infecção por BRD ser resolvida.

A mastite bovina é considerada ser a mais cara doença de produção enfrentada pela indústria leiteira, custando centenas de milhões de dólares por ano. A mastite bovina é tipicamente causada por agentes infecciosos, tais como *Staphylococcus aureus*, espécies de *Streptococcus* e *Escherichia coli*. Em resposta à infecção, a glândula mamária sofre um processo inflamatório, caracterizado por calor, dor, vermelhidão, edema e função prejudicada. O animal afetado geralmente desenvolve febre e come e bebe menos. Há uma diminuição transitória da produção de leite durante o estágio inflamatório agudo e o rendimento de leite para o restante da lactação é reduzido como resultado de lesão inflamatória residual.

Além do gado, outras espécies são similarmente suscetíveis a efeitos a curto prazo e a longo prazo de episódios inflamatórios induzidos por uma variedade de causas. Sem levar em consideração a espécie ou o agente causal, a lesão induzida pela inflamação desenvolve-se como neutrófilos e outras células inflamatórias que destroem o tecido afetado. Como as membranas celulares são lesadas, o ácido aracdônico é liberado. O ácido aracdônico é o substrato para a formação de várias prostaglandinas e outros eicosanoides. A liberação dessas substâncias biologicamente ativas é crítica para conduzir a resposta inflamatória que resulta em dano inflamatório adicional e lesões. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs)

modulam efetivamente a inflamação, pela interrupção da cascata do ácido aracdônico.

O uso de NSAIDs é a pedra fundamental do manuseio de processos inflamatórios na medicina humana e veterinária. Sem levar em consideração a espécie ou o sistema de órgãos afetados ou a causa, a modulação farmacológica da inflamação oferece benefícios importantes para a qualidade de vida de animais com dor ou febris, permitindo que o animal afetado coma e beba e assim aumente o potencial de recuperação. Além disso, o uso de NSAIDs auxilia a reduzir o dano excessivo que resulta em redução da funcionalidade a longo prazo, trazendo assim benefícios econômicos aos criadores de animais.

Flunixina meglumina é o ingrediente ativo de FINADYNE® e BANAMINE® (ambos disponibilizados por Schering-Plough Animal Health Corporation). Ele surgiu como um dos NSAIDs principais na medicina veterinária de animais de grande porte e é o NSAID de primeira escolha para a terapia conjunta de BRD e mastite no gado. Flunixina meglumina tem sido intensamente estudada com relação ao seu uso em conjunto com antibióticos para o tratamento de BRD e mastite.

Ambos, flunixina meglumina e base de flunixina, têm solubilidade em lipídeo muito pequena. Tradicionalmente, um composto precisa ter um grau moderado de solubilidade em lipídeos a fim de ser liberado através das camadas lipídicas da pele. Devido às características indesejáveis de solubilidade de flunixina meglumina, ela representa um desafio com relação à sua formulação como uma preparação líquida transdérmica eficaz.

Atualmente, flunixina meglumina é formulada como injeções intravenosas para o gado usando uma seringa e uma agulha, o que introduz alguns desafios. Agulhas representam problemas com relação ao acúmulo e ao descarte de material biológico penetrante, a picada de agulha é perigosa para operadores humanos e um desconforto adicional para os animais a serem tratados. O requisito para injeção intravenosa também requer alguma experiência técnica para a administração apropriada. Como resultado desses requisitos para a administração apropriada de flunixina meglumina ao

gado, alguns animais necessitados podem permanecer não tratados no interesse de reduzir o descarte de agulha, proteger operadores humanos ou devido a limitações técnicas.

Assim, há uma necessidade de uma formulação aperfeiçoada e de um método de administração, tal como uma formulação para liberação transdérmica de fármaco, que se dirijam a esses problemas. Uma dificuldade enfrentada, entretanto, quando se tenta chegar a uma formulação transdérmica é o fato de que a pele tem sido descrita como uma "caixa preta" com relação à liberação de fármaco. Isso é devido à falta de conhecimento dos mecanismos de penetração de fármaco através da epiderme e do fracionamento nas camadas subjacentes. Até o presente momento, as fronteiras para tais propriedades não foram definidas; torna-se muito difícil prever quais compostos podem ser liberados transdermicamente. Sistemas transdérmicos eficazes para liberação de um composto são quase sempre ineficazes com outros compostos e sistemas e dispositivos que funcionam em uma espécie são quase universalmente ineficazes em outras espécies. Além disso, devido à presença da barreira do estrato córneo, a transferência de massa através da pele é, geralmente, muito lenta para a absorção sistêmica rápida. Isso explica porque muito poucos, senão todos, produtos transdérmicos comercialmente disponíveis para uso humano são programados para liberação imediata do fármaco.

Consequentemente, há uma necessidade de uma preparação líquida transdérmica, estável, que ofereça um modo para os operadores de administrar seguramente e convenientemente a flunixinina a animais que dela necessitem para melhorar a inflamação, enquanto minimiza a dor e o estresse do animal associados com o tratamento e o potencial dano ao tecido no sítio da injeção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção satisfaz essa necessidade pelo fornecimento de preparações aperfeiçoadas e métodos para a liberação de flunixinina e outros NSAIDs ao gado e outros animais.

Consequentemente, são descritas preparações farmacéutica-

mente aceitáveis para administração transdérmica em animais e métodos para seu uso. Tais preparações compreendem flunixinina ou seu sal farmacologicamente aceitável, um sistema de veículo farmacologicamente aceitável que compreende um sistema de solvente e uma combinação de dois agentes que intensificam a penetração. Em aspectos opcionais da invenção, as preparações líquidas transdérmicas podem incluir um agente estabilizador ou um redutor de viscosidade, tal como água, etanol, isopropanol, propileno glicol, dimetilisossorbeto ou triacetina.

Um aspecto preferido da invenção inclui uma preparação líquida transdérmica que contém:

- a) flunixinina ou um sal farmacologicamente aceitável dessa;
- b) um primeiro e um segundo intensificador de penetração dérmico; e
- c) um ou mais solventes primários apróticos.

Em um segundo aspecto preferido da invenção, um ou mais solventes ou veículos adicionais (aqui referidos como "segundo" ou solventes ou veículos "secundários") podem também ser incluídos na preparação líquida transdérmica.

Dentro dos primeiro e segundo aspectos da invenção, o primeiro intensificador de penetração dérmica pode estar presente em uma quantidade entre cerca de 2% a cerca de 20% da preparação líquida transdérmica, enquanto que o segundo intensificador de penetração dérmica pode estar presente em uma quantidade entre cerca de 2% a cerca de 50% da preparação líquida transdérmica. Em particular, o primeiro intensificador de penetração transdérmica é mentol, enquanto que xileno, D-limoneno, miristato de isopropila, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, ácido decanóico, álcool decílico, ácido oléico ou misturas desses são exemplos particulares de segundo intensificador de penetração dérmica.

A quantidade do fármaco introduzida nas preparações líquidas transdérmicas aqui descritas pode estar presente em uma quantidade entre cerca de 1 a cerca de 20% por peso (calculado com base no ácido livre de flunixinina), enquanto que a quantidade do solvente primário aprótico pode

estar, de um modo geral, entre cerca de 5 a cerca de 90% por peso. Em particular, os solventes primários apróticos úteis na presente invenção são 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, lactato de etila e éteres de glicol tais como éter monoetílico de etileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol ou éter monoetílico de dipropileno glicol, enquanto que exemplos particulares de solventes secundários incluem etanol, álcool isopropílico e álcool benzílico.

Em outro aspecto da invenção, são fornecidos métodos para o tratamento de condições inflamatórias. Alguns desses métodos incluem administrar uma quantidade eficaz de uma preparação transdérmica como descrita acima a um animal, tal como um mamífero tal como um bovino (por exemplo, vaca) que dela necessite.

A presente composição também pode incluir, opcionalmente, outros NSAIDs além de flunixina, assim como outros ingredientes farmacêuticos ativos tais como anti-microbianos, hormônios para a reprodução, intensificador de crescimento ou outra intervenção fisiológica, compostos ansiolíticos, anti-histamínicos, imunoestimulantes, vacinas e semelhantes, por exemplo.

Em outro aspecto da invenção, são fornecidos métodos para administração de preparação líquida de flunixina transdérmica, que compreendem incorporar a preparação líquida transdérmica em um dispositivo de aplicação com recipiente pressurizado e administrar uma quantidade eficaz da preparação líquida transdérmica a um animal que dela necessite.

Com o precedente e outros objetivos, vantagens e aspectos da invenção que ficarão claros a seguir, a natureza da invenção pode ser mais claramente compreendida pela referência à descrição detalhada da invenção a seguir e as reivindicações anexas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FIGURAS

A Figura 1 é um gráfico que mostra os resultados dos testes realizados no Exemplo 2, no qual a concentração plasmática média (- 1SD) de flunixina (ácido livre) vs. o tempo depois de uma única dose de 2,2 mg/kg IV de Banamine® (flunixina meglumina) (losangos ligados pela linha pontilhada) é comparada a uma dose transdérmica única de 5 mg/kg da composição

da presente invenção (+ 1 SD, quadrados ligados pela linha cheia).

A Figura 2 é um gráfico que mostra os resultados dos testes realizados no Exemplo 4, no qual a concentração plasmática média de flunixinina (ácido livre) vs. o tempo após uma dose única de 2,2 mg/kg intramuscular (IM, linha cheia) ou subcutânea (SC, linha pontilhada) de Banamine® (flunixinina meglumina) é comparada a uma dose transdérmica única de 5 mg/kg da composição da presente invenção (\pm 1 SD, quadrados ligados pela linha cheia).

A Figura 3 é um gráfico que mostra os resultados dos testes realizados no experimento descrito no Exemplo 6, no qual os dados da concentração plasmática média de flunixinina (ácido livre) são mostrados após a dosagem com 5 mg/kg de 3 formulações transdérmicas de flunixinina meglumina diferentes para mostrar algumas diferenças com intensificadores de penetração dérmica diferentes.

A Figura 4 é um gráfico que mostra os resultados dos testes realizados no experimento descrito no Exemplo 7, no qual é mostrada a eficácia antipirética de flunixinina meglumina transdérmica (ácido livre) na doença respiratória bovina que ocorre naturalmente. É mostrada a alteração na temperatura média (\pm 1 SD) após o tratamento com um antimicrobiano mais flunixinina transdérmica com 0 mg/kg (placebo), 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg.

A Figura 5 é um gráfico que mostra os resultados dos testes realizados no Exemplo 8, no qual a concentração plasmática média (\pm 1SD) de flunixinina (ácido livre) vs. o tempo depois de uma dose transdérmica única de 2,5 mg/kg da composição da presente invenção.

25 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Foi descoberto que concentrações eficazes de flunixinina ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis na circulação sistêmica com o propósito de fornecer atividade anti-inflamatória sistêmica podem ser obtidas pela via transdérmica de administração. Isso pode abranger vários tipos de liberação incluindo *pour-on*, *spot-on*, aspersão, imersão, fricção, etc.

A presente invenção refere-se a um produto NSAID para fornecimento de atividade anti-inflamatória (incluindo diminuição de febre e anal-

gesia) para animais, especialmente mamíferos tais como vacas. A presente invenção demonstra que, através de composições e métodos de liberação aperfeiçoados, a flunixinina pode se difundir eficazmente através da pele e se fracionar nas camadas subjacentes para a rápida absorção. Descobriu-se que os parâmetros farmacocinéticos da presente invenção são comparáveis àqueles obtidos pelas formulações injetáveis intramusculares equivalentes. Os valores altos de Cmax e baixos de Tmax obtidos sugerem que uma carga de fármaco suficiente foi transportada através da barreira da pele com fluxo alto. A grande área sob a curva de tempo-concentração plasmática (AUC) indica absorção completa do ativo pela circulação sistêmica. Os dados farmacocinéticos mostram a alta eficiência de penetração da barreira da pele, assim como o fracionamento tecidual das formulações atuais.

Também foi descoberto que, quando agentes intensificadores de penetração selecionados são usados simultaneamente, eles funcionam sinergicamente para fornecer atividade sistêmica aumentada. De fato, a combinação de dois agentes que intensificam a penetração é demonstrada ser significativamente superior ao uso de um único agente intensificador de penetração sozinho. As composições da presente invenção podem ser usadas para prevenir ou reduzir a inflamação associada com uma doença infecciosa, cirurgia, lesão ou outra causa.

Como usados aqui, as seguintes expressões, a menos que indicado de outra maneira, devem ser compreendidas como tendo os seguintes significados:

"aplicação transdérmica" e/ou "preparação líquida transdérmica" é pretendida abranger todos tais métodos conhecidos por permitir que um ingrediente farmacologicamente ativo seja liberado pelo menos parcialmente através da pele, geralmente pela aplicação da composição que contém o ingrediente ativo e excipientes de formulação externamente sobre a superfície, isto é, pele, couro, etc. de um animal e que permite tempo suficiente para a absorção através das camadas dérmicas do animal a ser tratado. Métodos de administração incluem *pour-on*, *spot-on*, aspersão, imersão, fricção ou outros métodos evidentes para aqueles versados na técnica;

"*pour-on*" pretende abranger vias de administração nas quais uma quantidade eficaz de um ingrediente farmacologicamente ativo adequado é aplicada externamente a uma região localizada, permitindo a difusão de uma quantidade eficaz do ingrediente farmacologicamente ativo para a(s) área(s) afetada(s) ou para distribuição sistêmica ou para uma região que facilitará a liberação do ingrediente farmacologicamente ativo para a(s) área(s) afetada(s) ou para distribuição sistêmica;

"composição", "formulação" e/ou "preparação" pretende abranger um produto que compreende os ingredientes especificados aqui descritos nas quantidades especificadas aqui descritas, assim como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados aqui descritos nas quantidades especificadas aqui descritas; e

uma "quantidade eficaz" é uma dose necessária para aliviar um sintoma em particular de uma infecção ou doença.

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, a preparação líquida transdérmica contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de flunixinina ou seu sal farmacologicamente aceitável, um primeiro e um segundo intensificador de penetração dérmica e um solvente primário aprótico.

Nas formulações da invenção, a concentração de flunixinina pode estar entre cerca de 1 a cerca de 20% por peso da preparação líquida transdérmica (baseado no conteúdo de ácido livre de flunixinina), ou particularmente entre cerca de 5% a cerca de 15% por peso ou particularmente com quantidades que estão entre cerca de 7,5% a cerca de 12,5%, ou particularmente com quantidades que estão entre cerca de 9 a cerca de 11% por peso. A flunixinina pode ser introduzida na formulação como um sal farmacologicamente aceitável, em cujo caso a concentração do sal poderá ser ajustada a fim de manter a concentração preferida de flunixinina.

O sal de flunixinina farmacologicamente aceitável é preferivelmente flunixinina meglumina. Flunixinina meglumina está atualmente aprovada globalmente para uso no tratamento de BRD e de mastite. Ele se tornou a base da prática veterinária para o tratamento de condições inflamatórias. Flunixinina

meglumina é comercialmente disponibilizada, por exemplo, por ISP (Wayne, NJ) ou pode ser feito de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, os métodos descritos nas Patentes U.S. Nº 3.337.570, 3.478.040 e 3.839.344.

5 A preparação líquida transdérmica da invenção também inclui um primeiro intensificador de penetração dérmica. Em modalidades particulares da invenção, o primeiro intensificador de penetração dérmica está presente em quantidades entre cerca de 2 a cerca de 20% peso/v da preparação líquida transdérmica, particularmente entre cerca de 5 a cerca de 15%
10 peso/v ou particularmente entre cerca de 7,5 a cerca de 12,5% peso/v.

Exemplos não limitantes de um primeiro intensificador de penetração dérmica adequado incluem, mas não são limitados a terpenoides tais como mentol, cânfora, d-limoneno, nerolidol, 1-8 Cineole e misturas desses. Particularmente, o primeiro intensificador de penetração dérmica é o mentol
15 e é empregado em uma quantidade de 10% peso/v.

Um segundo intensificador de penetração dérmica também está presente na preparação líquida transdérmica da invenção. O segundo intensificador de penetração dérmica está particularmente presente em uma quantidade entre cerca de 2 a cerca de 50% peso/v da preparação líquida
20 transdérmica, particularmente entre cerca de 5 a cerca de 30% peso/v ou particularmente entre cerca de 7,5 a cerca de 12,5% peso/v.

Exemplos não limitantes de um segundo intensificador de penetração dérmica adequado incluem, mas não são limitados a um segundo terpenoide, ésteres saturados ou insaturados de ácido graxo ou diésteres de
25 propileno glicol ou glicerol, ácidos graxos saturados ou insaturados, alcoóis graxos saturados ou insaturados e misturas desses.

Particularmente, o segundo intensificador de penetração dérmica é empregado em uma quantidade de 10% peso/v e é xileno, D-limoneno, miristato de isopropila, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, ácido decanoico, álcool decílico, ácido oléico ou misturas desses. Particularmente, o
30 segundo intensificador de penetração dérmica é o dicaprilato/dicaprato de propileno glicol e/ou xileno e/ou D-limoneno e/ou miristato de isopropila.

Em uma formulação particular da invenção, o primeiro intensificador de penetração dérmica é o mentol e o segundo intensificador de penetração dérmica é dicaprilato/dicaprato de propileno glicol e/ou xileno e/ou D-limoneno e/ou miristato de isopropila.

5 Particularmente, a proporção do primeiro intensificador de penetração dérmica para o segundo intensificador de penetração dérmica é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4.

Foi descoberto que a combinação dos primeiro e segundo intensificadores de penetração dérmica fornece um aumento sinérgico da disponibilidade sistêmica de flunixina ou de seu sal farmacologicamente aceitável comparado ao uso de um único intensificador de penetração sozinho. Como descrito e, por exemplo, no Exemplo 6 e ilustrado na Figura 3, a absorção plasmática de flunixina é significativamente aumentada quando um primeiro intensificador de penetração dérmica (mentol no Exemplo 6) é empregado em combinação com um segundo intensificador de penetração dérmica (xileno no Exemplo 6).

A preparação líquida transdérmica da invenção também inclui um solvente primário aprótico. Em formulações particulares da invenção, o solvente primário aprótico está presente em uma quantidade entre cerca de 5 a cerca de 90% por peso da preparação líquida transdérmica, particularmente entre cerca de 10 a cerca de 60% por peso ou particularmente entre cerca de 20 a cerca de 50% por peso.

Exemplos não limitantes de um solvente primário aprótico adequado incluem, mas não são limitados a solventes apróticos tais como um solvente de pirrolidona, tal como 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona e/ou misturas desses, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, formal de glicerol, lactato de etila e éteres de glicol, tais como éter monoetílico de etileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol ou éter monoetílico de dipropileno glicol ou misturas desses. Particularmente, o solvente primário aprótico é 2-pirrolidona, N-metil pirrolidona, misturas desses e semelhantes.

30 Outros veículos ou solventes secundários farmacologicamente aceitáveis podem estar presentes nas formulações da presente invenção.

Exemplos não limitantes de veículos ou solventes secundários adequados incluem, mas não estão limitados à água, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, álcool benzílico, dimetilisorbida, triacetina, propileno glicol, lactato de etila, éteres de glicol tais como éter monoetílico de etileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol ou éter monoetílico de dipropileno glicol e polietileno glicóis (PEG) que têm um peso molecular médio entre 5
cerca de 200 e 400. Em particular, veículos ou solventes secundários incluem álcool isopropílico, álcool benzílico, PEG que têm um peso molecular médio entre cerca de 200 e 400, triacetina, dimetilisorbeto, etanol e água e 10
combinações desses. Esses veículos ou solventes secundários podem compreender até cerca de 80% por peso da formulação. Os veículos ou solventes secundários podem compreender entre cerca de 10% a cerca de 75% por peso. Particularmente, os veículos ou solventes secundários compreendem entre cerca de 20% a cerca de 40% por peso da formulação.

15 A adição de um ou mais de tais veículos ou solventes secundários pode ser desejável para alterar a viscosidade da formulação para fornecer um produto com as características apropriadas para aplicação transdérmica.

A preparação líquida transdérmica da invenção também pode, 20
opcionalmente, incluir um segundo composto farmacologicamente ativo ou outras classes terapêuticas de fármacos tais como antimicrobianos, agentes anti-inflamatórios, ocitocina, hormônios para reprodução, compostos intensificadores do crescimento, compostos para intervenção fisiológica, compostos ansiolíticos, anti-histamínicos, imunoestimulantes, vacinas e semelhantes, por exemplo. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, 25
uma ampla variedade de compostos/agentes farmacologicamente ativos pode ser incluída nas formulações transdérmicas baseadas em flunixinina aqui descritas. A única limitação quanto ao tipo de agente farmacológico que pode ser incluído é que o segundo agente não deve interagir significativamente ou 30
diminuir significativamente a atividade de flunixinina ou do sal farmacologicamente aceitável a ser administrado transdermicamente.

Uma lista não limitante de compostos farmacologicamente ativos

adequados inclui aqueles que caem nas categorias de agentes anti-inflamatórios, tais como NSAIDs e corticosteroides, antibióticos, antipiréticos, analgésicos, etc. e semelhantes. Em um aspecto em particular, as formulações transdérmicas incluirão um antibiótico tal como um análogo contendo
5 flúor dos antibióticos cloranfenicol e tianfenicol, que têm mostrado ter atividade antibiótica contra organismos sensíveis e resistentes ao cloranfenicol e tianfenicol. *Veja* Schafer, T.W. et al., "Novel Fluorine-Containing Analogs of Choramphenicol e Tiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties" em
CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11.sup. TH ICC AND THE 19.sup. TH ICAAC AMERICAN
10 SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Exemplos de tais compostos e métodos para sua fabricação estão descritos e reivindicados na Patente U.S. Nº 4.235.892.

NSAIDs adequados incluem, sem limitação, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico (aspirina), alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, celecoxib, clidanac, deracoxib, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolac, fenoprofeno, fentiazac, firocoxib, flobufeno, ácido flufenâmico, flufenisal, flunixinina, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxicam, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, miroprofeno, nabumetona, naproxeno, ácido niflumico, oxaprozina, oxepinac, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, pramoprofeno, sudoxicam, sulindac, suproprofeno, tepoxalin, ácido tiaprofenico, tiopinac, ácido tolfenâmico, tolmetina, trioxaprofeno, zidometacina ou zomepirac, seus sais
15 farmaceuticamente aceitáveis e misturas desses. Entretanto, flunixinina é particularmente preferido porque foi estabelecida uma história de uso seguro e eficaz em BRD e mastite. Antimicrobianos adequados incluem, mas não são limitados a compostos das classes tais como aminoglicosídeos, beta-lactamas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, lincosamidas, macrolídeos, sulfonamidas e sulfonamidas potencializadas, tetraciclina e análogos de cloranfenicol que contém flúor. Agentes que intensificam o crescimento incluem,
20 sem limitação, somatotropina e zexanol. Compostos ansiolíticos adequados incluem, sem limitação, agonistas do receptor de NOP-1, antagonistas do
30

receptor de NK-1, benzodiazepínicos e fenotizinas. Anti-histamínicos adequados incluem, sem limitação, difenidramina e tripelenamina.

Outros ingredientes podem ser adicionados a presente composição, como desejado. Tais ingredientes incluem conservadores, agentes quelantes, antioxidantes e agentes que modificam a viscosidade. Conservadores exemplares incluem, sem limitação, *p*-hidroxibenzoato de metila (metilparabeno) e *p*-hidroxibenzoato de propila (propilparabeno), adicionados em uma quantidade apropriada conhecida por aquele versado na técnica. Agentes quelantes exemplares incluem, sem limitação, edetato disódico e EDTA. Antioxidantes exemplares incluem, sem limitação, hidroxianisol butilado, ácido ascórbico e monotioglicerol de sódio, adicionados em uma quantidade apropriada conhecida por aquele versado na técnica. Agentes adequados que modificam a viscosidade incluem, sem limitação, água, etanol, isopropanol, propileno glicol, dimetilisorbeto, triacetina ou glicerol, adicionados em uma quantidade apropriada conhecida por aquele versado na técnica.

A fim de prevenir a degradação de qualquer um dos ingredientes ativos nas formulações da presente invenção, a adição de pelo menos um estabilizador foi encontrada ser vantajosa. O ácido cítrico e o ácido maleico são exemplos de estabilizadores úteis na presente invenção.

A fim de prevenir a degradação de qualquer um dos ingredientes ativos nas formulações da presente invenção, um agente que ajuste o pH foi encontrado ser vantajoso.

A quantidade do(s) agente(s) ativo(s) ou quaisquer outros excipientes pode ser variada para alterar a volume da dose liberada ou as propriedades físicas da formulação. A quantidade do segundo agente farmacologicamente ou terapeuticamente ativo dependerá da biodisponibilidade transdérmica e sinergia farmacológica com outros ativos na formulação e serão titulados para fazer efeito.

Em algumas modalidades particulares, as formulações transdérmicas de acordo com a invenção têm um perfil plasmático similar àquele observado com Banamine® injetável (flunixinina meglumina) (um rápido início de atividade e depuração plasmática em 24 horas). Como as formulações da

invenção têm um início de ação rápido, aos animais se beneficiarão com o rápido alívio dos sinais clínicos. Também, como as formulações da invenção são depuradas do plasma em 24 horas, períodos de isolamento mais curtos serão necessários antes de comercializar o leite ou a carne dos animais tratados.

Será também apreciado que a presente invenção abrange, em um aspecto, métodos de tratamento de inflamação pela administração, por exemplo, de uma composição farmacologicamente aceitável que compreende, por exemplo, flunixinina ou seu sal farmacologicamente aceitável, a um animal por administração transdérmica. A composição pode ser aplicada em uma variedade de maneiras, tais como um derramamento abundante, pulverização ou aplicação sobre qualquer área da pele do animal, incluindo o dorso, orelhas ou úberes, preferivelmente no dorso. A quantidade administrada de flunixinina ou de seu sal farmacologicamente aceitável está entre cerca de 1 a cerca de 5 mg/kg de flunixinina ativa.

As tentativas de formulação do produto da invenção foram dirigidas para a criação de um perfil farmacocinético para flunixinina ou seus sais farmacologicamente aceitáveis após aplicações transdérmicas que fosse tão similar quanto possível aquele observado em Banamine® injetável. Uma formulação contendo 100 mg/ml de flunixinina foi desenvolvida e administrada transdermicamente em uma dose de 5 mg/kg de flunixinina. Os dados apresentados na Figura 1 demonstraram que o perfil plasmático de flunixinina é similar àquele de um perfil eficaz conhecido. Por exemplo, as concentrações plasmáticas de flunixinina, após uma única administração transdérmica de cerca de 5 mg/kg de flunixinina, atingiram uma C_{max} maior do que 3000 ng/ml em um T_{max} de cerca de 60 minutos. Os dados apresentados na Figura 5 mostram o perfil plasmático após a administração transdérmica de uma dose de 2,5 mg/kg de flunixinina. Após uma única dose transdérmica de 2,5 mg/kg, uma C_{max} de cerca de 1500 ng/ml foi atingida em um T_{max} de cerca de 90 minutos. Nesse exemplo (Figura 5), a biodisponibilidade da solução transdérmica de flunixinina foi maior do que 50%.

A presente invenção também inclui uma composição transdérmica-

ca para o tratamento de condições inflamatórias em um animal. Particularmente, a composição transdérmica compreende entre cerca de 5% a cerca de 15% por peso de um primeiro intensificador de penetração dérmica, entre cerca de 2% a cerca de 50% por peso de um segundo intensificador de penetração dérmica, entre cerca de 5% a cerca de 15% de flunixinina ou seu sal farmacologicamente aceitável baseado no conteúdo de ácido livre de flunixinina, entre cerca de 5% a cerca de 90% de um solvente primário aprótico; e até cerca de 80% de um segundo veículo ou solvente, em que a composição transdérmica exibe com relação à flunixinina uma C_{max} entre cerca de 1600 a cerca de 4800 ng/ml e um T_{max} entre cerca de 30 minutos a cerca de 2 horas quando administrada a bovinos em uma dose de flunixinina de cerca de 5 mg/kg. A composição transdérmica exibe com relação à flunixinina uma C_{max} entre cerca de 1000 a cerca de 2500 ng/ml e um T_{max} entre cerca de 60 minutos a cerca de 2 horas e uma biodisponibilidade maior do que 50% quando administrada transdermicamente a bovinos em uma dose de flunixinina de cerca de 2,5 mg/kg.

Em adição a maior conveniência e facilidade de uso, acredita-se que uma única administração diária de um produto transdérmico de acordo com a presente invenção promoverá um cuidado mais humano para o animal pela redução do número de injeções necessárias para tratar o animal e pelo fornecimento de alívio rápido dos sintomas da doença. Os custos com recursos humanos também podem ser significativamente reduzidos com a redução do número de injeções.

Em um método particular de preparação da composição da presente invenção, o(s) veículo(s) ou uma porção do(s) veículo(s) será(serão) adicionado(s) ao recipiente da composição, seguido pelos excipientes e ativos restantes. A mistura é misturada até que todos os sólidos sejam dissolvidos. Se necessário, um solvente adicional para fornecer a composição o volume final pode ser adicionado. Aditivos, tais como aqueles listados acima, também podem ser incluídos no recipiente e misturados na formulação. A ordem de adição dos veículos acima, excipientes, solventes e aditivos não é crítica.

As composições de acordo com a presente invenção geralmente serão administradas ao gado entre cerca de 1 mg a cerca de 5 mg de flunixinina por quilograma de peso corporal por dia. Particularmente, as composições da presente invenção serão administradas ao gado em cerca de 2,5 mg de flunixinina por quilograma de peso corporal.

As composições podem ser administradas uma vez por dia ou divididas em doses múltipls. Em algumas circunstâncias, serão necessárias doses diárias para tratar o animal. A dose precisa dependerá do estágio e da severidade da condição a ser tratada e das características individuais da espécie animal a ser tratada, como será avaliado por aquele versado na técnica.

As composições da presente invenção podem ser administradas com um dispositivo de aplicação inserido em um frasco (PIBA) a um animal necessitado. Tal dispositivo permite que o profissional de saúde distribua facilmente líquidos de frascos-estoque para seringas (orais). Ao administrar a composição, o profissional abre o frasco e pressiona o adaptador de plástico na abertura do frasco e então acopla a seringa oral na abertura externa do adaptador. Depois, o profissional pode retirar a dose da medicação do frasco e administrar a dose. Então, a tampa pode ser recolocada no frasco para ser usado mais tarde. Atualmente, produtos *pour on* para animais geralmente requerem a administração de grandes volumes de uma composição e, assim, o método de administração acima descrito não é apropriado. Portanto, os produtos *pour on* atuais são administrados tanto com uma pistola dosadora quanto com um copo dosador. Tais métodos de administração demonstram a dificuldade de liberar precisamente pequenos volumes de medicação. Assim, o método de administração da presente invenção que usa o sistema de aplicação PIBA fornece uma administração mais precisa e conveniente da preparação líquida *pour on* presentemente reivindicada.

As composições de acordo com a presente invenção são particularmente úteis para gado, bovinos, suínos, outros mamíferos e pássaros. Além do tratamento de BRD, as composições dessa invenção também são adequadas para o tratamento de outras condições associadas com inflama-

ção, tais como pododermatite, mastite aguda, conjuntivite (ceratoconjuntivite infecciosa), pneumonia aguda, metrite e enterite no gado. Outras condições inflamatórias em outras espécies também podem ser tratadas com as composições. O regime de dosagem para o tratamento de tais doenças deve ser
5 apropriado para a espécie e para a condição a ser tratada.

A mastite é uma doença complexa que ocorre em fêmeas que estão amamentando e é de importância econômica particular em vacas e cabras leiteiras. Vários agentes patogênicos podem estar envolvidos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e espécies de *Streptococcus*.
10 A forma aguda da mastite tem início súbito, o úbere está aumentado, quente ao toque e macio; e, geralmente, o animal afetado terá febre. Se não tratada rapidamente, o úbere pode ser permanentemente lesado e a produção de leite pode ser diminuída ou perdida.

Atualmente, a mastite aguda é tratada com antibióticos, anti-inflamatórios e ocitocina. O uso das formulações da presente invenção poderá trazer um aperfeiçoamento por oferecer um modo aos tratadores de animais de administrar seguramente e convenientemente a flunixinina a animais necessitados para melhorar a inflamação, enquanto minimiza a dor e o estresse do animal associados com o tratamento e o potencial de lesão tecidual no sítio da injeção. Além disso, a presente invenção fornece um método aperfeiçoado de administração da formulação por que supera os riscos de acidentes por picadas de agulha e de remoção de material biológico contaminado afiado. Além disso, baseado nos dados farmacocinéticos, flunixinina transdérmica possibilita um rápido início de ação.
20

A conjuntivite é uma doença infecciosa aguda do gado, carneiro e outros animais que é caracterizada pela inflamação dos tecidos do olho, acompanhada por descarga nasal, lacrimejamento e descarga ocular copiosa. Os animais afetados podem apresentar desconforto extremo, o que resulta em ingestão alimentar diminuída e subsequente redução no ganho de peso corporal e/ou uma queda na produção de leite. Em casos extremos, ocorre cegueira permanente. Essa doença, que é causada pela *Moraxella bovis* no gado, é amplamente difundida, especialmente entre o gado de
30

campo e confinado, cuja cura é de grande importância econômica para a indústria pecuária.

A pododermatite (fleimão interdigital) é uma infecção aguda do espaço interdigital que ocorre através do mundo em ambos, o gado de corte e o leiteiro. *Fusobacterium necrophorum* é a cusa principal de pododermatite, embora outros organismos, incluindo *Bacteroides melaninogenicus*, possam estar envolvidos. Os sintomas principais incluem dor, claudicação severa, febre, anorexia e produção de leite reduzida. Atualmente, a pododermatite é tratada com terapia com antibiótico. A terapia recomendada pode envolver o tratamento por até cinco dias. O uso das formulações da presente invenção poderá ser uma terapia adjunta útil por que o NSAID reduz a inflamação causada pela pododermatite e faz o animal se sentir melhor.

EXEMPLOS

Os materiais e métodos da presente invenção são ilustrados ainda pelos exemplos que se seguem. Esses exemplos são oferecidos para ilustrar, mas não limitar, a invenção reivindicada.

Algumas formulações transdérmicas em particular de acordo com a presente invenção estão descritas abaixo.

Formulação A

Ingrediente	Percentual peso/v
Flunixinina meglumina	8,3
Mentol	10,0
2-pirrolidona	35,0
Monotioglicerol	1,0
Xileno	qs AD

Formulação B

Ingrediente	Percentual peso/v
Flunixinina meglumina	8,3
Mentol	10,0
2-pirrolidona	35,0
Monotioglicerol	1,0
D-limoneno	qs AD

Formulação C

Ingrediente	Percentual peso/v
Flunixinina meglumina	8,3
Mentol	10,0
Miristato de isopropila	25,0
Monotioglicerol	1,0
2-pirrolidona	qs AD

Formulação D

Ingrediente	Percentual peso/v
Flunixinina meglumina	8,3
Mentol	10,0
2-pirrolidona	20,0
Miristato de isopropila	20,0
Monotioglicerol	1,0
Álcool isopropílico	qs AD

EXEMPLO 1

Ingrediente	Percentual (peso/v)
Flunixinina meglumina	16,6%
2-pirrolidona	35,0%
Mentol	10,0%
Miristato de isopropila	10,0%
Álcool isopropílico	qs AD
Monotioglicerol	1,0%

5 A fim de preparar a composição da presente invenção, o(s) veículo(s) ou uma porção do(s) veículo(s) são adicionados ao recipiente de composição, seguido pelos excipientes e ativos restantes. A combinação é misturada até que todos os sólidos estejam dissolvidos. Embora não incluídos aqui, aditivos, tais como aqueles mencionados na descrição detalhada, também são incluídos no recipiente e misturados na formulação. A ordem de
10 adição não é crítica.

EXEMPLO 2Farmacocinética de Flunixinina no Produto Descrito no Exemplo 1

A Formulação do Exemplo 1 foi avaliada em um estudo farma-

cocinético envolvendo 6 animais de criação que receberam uma única aplicação transdérmica de 1 ml/20 kg (5 mg/kg de flunixina). Amostras de sangue para determinação da concentração de flunixina foram coletadas com 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 e 48 horas após a dosagem. Os resultados são mostrados na Figura 1, em comparação com a dosagem IV de 2,2 mg/kg de Banamine®. Esse estudo forneceu a evidência de que o perfil farmacocinético da formulação do Exemplo 1, quando dosada em 5 mg/kg de flunixina, é similar àquele da dosagem IV de 2,2 mg/kg de Banamine®.

EXEMPLO 3

Excipiente	Conc. (% peso/v)
Flunixina meglumina	16,60%
2-pirrolidona	35,00%
Álcool isopropílico	8,00%
Álcool benzílico	20,0%
Mentol	10,0%
Dicaprilato/dicaprato de propileno glicol	10,0%

O procedimento para preparar essa composição foi o mesmo que foi feito no Exemplo 1.

EXEMPLO 4

Farmacocinética de Flunixina no Produto Descrito no Exemplo 3

A Formulação do Exemplo 3 foi avaliada em um estudo farmacocinético envolvendo 4 animais de criação que receberam uma única aplicação transdérmica de 1 ml/20 kg (5 mg/kg de flunixina). Amostras de sangue para determinação da concentração de flunixina foram coletadas com 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a dosagem. Os resultados são mostrados na Figura 2, em comparação com a dosagem intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) de 2,2 mg/kg de Banamine®. Esse estudo demonstrou que o perfil farmacocinético da formulação do Exemplo 3, quando dosada em 5 mg/kg de flunixina, é similar àquele da dosagem IM ou SC de 2,2 mg/kg de Banamine®.

EXEMPLO 5

Excipiente	Propósito	Conc. (% peso/v)	Conc. (% peso/v)	Conc. (% peso/v)
Flunixinina meglumina	Ativo	8,3%	8,3%	8,3%
2-pirrolidona	Solvente	35,0%	35,0%	35,0%
Mentol	Penetração	10,0%	10,0%	---
Crodomal AP	Penetração	---	---	10,0%
Xileno	Penetração	Qs	---	---
D-limoneno	Penetração	---	---	Qs
Álcool isopropílico	Veículo	---	---	10,0%
DEGMEE	Solvente	15,0%	qs	15,0%
Metil parabeno	Conservador	3,0%	3,0%	3,0%
Monotioglicerol	Antioxidante	1,0%	1,0%	1,0%

Os procedimentos para preparar essas composições foram iguais àqueles feitos no Exemplo 1.

EXEMPLO 6**5 Farmacocinética de Flunixinina nos Produtos Descritos no Exemplo 5**

As Formulações do Exemplo 5 foram avaliadas em um estudo farmacocinético envolvendo 6 animais de criação, cada um dos quais recebeu uma única aplicação transdérmica de 1 ml/20 kg (5 mg/kg) de flunixinina. Amostras de sangue para determinação da concentração de flunixinina foram coletadas em 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a dosagem. Os resultados são mostrados na Figura 3. A Figura 3 demonstra que a absorção plasmática de flunixinina foi intensificada quando é usado o mentol em combinação com outro intensificador de penetração.

Assim, o Exemplo 6 demonstra a descoberta de que a combinação do primeiro e segundo intensificadores de penetração dérmica da invenção fornece um aumento sinérgico na disponibilidade sistêmica de flunixinina meglumina comparado ao uso de um único intensificador de penetração sozinho.

EXEMPLO 7**Eficácia de Flunixina Transdérmica em Doença Respiratória Bovina que Ocorre Naturalmente**

A Formulação do Exemplo 3 foi avaliada em um estudo para determinar a eficácia antipirética de diferentes doses na doença respiratória bovina que ocorre naturalmente (BRD). Cento e vinte (120) bezerros de corte exibindo sinais de BRD aguda e com temperatura retal $\geq 42,7^{\circ}\text{C}$ ($104,5^{\circ}\text{F}$) foram selecionados. Todos os 120 bezerros foram tratados com um antimicrobiano aprovado para BRD (injeções subcutâneas de 2 ml/15 kg de peso corporal de Nuflor®) e aleatoriamente designados para o tratamento transdérmico com uma das duas doses da Formulação descrita no Exemplo 3 ou com uma Formulação de placebo que não contém flunixina, mas tinha todos os outros excipientes usados na formulação do Exemplo 3.

Grupo	Nº de bezerros	Concentração de flunixina ativa	Taxa de dose de Flunixina	Volume da taxa de dose
A	40	100 mg/ml	5 mg/kg	1 ml/20 kg
B	40	100 mg/ml	2,5 mg/kg	1 ml/40 kg
C	40	0 mg/ml (placebo)	N/A	1 ml/20 kg

Com seis horas de tratamento, a temperatura retal dos bezerros foi novamente avaliada. As alterações da temperatura retal de cada grupo de bezerros estão resumidas na Figura 4. Assim o Exemplo 7 demonstra a descoberta de que uma dose transdérmica de flunixina usando a Formulação descrita no Exemplo 3 em uma dose transdérmica de 2,5 mg/kg ou 5 mg/kg leva a uma diminuição maior da temperatura retal 6 horas após a dosagem do que a observada com tratamento com placebo.

EXEMPLO 8

Excipiente	Conc. (% peso/v)
Flunixina meglumina	16,6%
2-pirrolidona	35,0%
Álcool isopropílico	12,8%
Álcool benzílico	20,4%
L-Mentol	10%
Dicaprilato/dicaprato de propileno glicol	10%

O procedimento para preparar essa composição foi igual ao feito no Exemplo 1.

EXEMPLO 9

Farmacocinética de Flunixinina no Produto Descrito no Exemplo 8

5 A Formulação do Exemplo 8 foi avaliada em um estudo farmacocinético envolvendo 6 animais de criação que receberam uma aplicação transdérmica única de 1 ml/40 kg) (2,5 mg/kg de flunixinina). Após a dosagem, os animais foram mantidos em currais para prevenir qualquer lambida do próprio animal ou de seus companheiros nos sítios de aplicação. Amostras

10 de sangue para determinação da concentração de flunixinina foram coletadas em 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a dosagem. Os resultados são mostrados na Figura 5. Esses dados plasmáticos foram usados para estimar a biodisponibilidade baseada nos dados gerados pela dosagem IV (2,2 mg/kg) de Banamine® (SPRI SN 06482). Esse estudo demonstra que

15 a flunixinina detectada no plasma dos indivíduos do estudo é atribuível a absorção transdérmica. Ela também gerou uma biodisponibilidade estimada em mais do que 50% para a formulação apresentada no Exemplo 8.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação líquida transdérmica que compreende:

a) um primeiro e um segundo intensificador de penetração dérmica;

5 b) um solvente primário aprótico; e

c) uma quantidade terapeuticamente eficaz de flunixinina ou seu sal farmacologicamente aceitável.

2. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o sal farmacologicamente aceitável é flunixinina meglumina.

10 3. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o primeiro intensificador de penetração dérmica compreende cerca de 2 a cerca de 20% por peso/v da preparação líquida transdérmica.

4. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 3, na qual o primeiro intensificador de penetração dérmica compreende
15 cerca de 5 a cerca de 15% por peso/v da preparação líquida transdérmica.

5. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o segundo intensificador de penetração dérmica compreende cerca de 2 a cerca de 50% por peso/v da preparação líquida transdérmica.

6. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual a proporção do primeiro intensificador de penetração dérmica para o segundo intensificador de penetração dérmica está entre cerca de 4:1 a cerca de 1:4.

7. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o primeiro intensificador de penetração dérmica é selecionado
25 do grupo de terpenoides que consiste em mentol, canfora, d-limoneno, nerolidol ou 1-8 Cineole e misturas desses.

8. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o segundo intensificador de penetração dérmica é selecionado do grupo que consiste em terpenoides, ésteres saturados ou insaturados de ácido graxo ou diésteres de propileno glicol e glicerol, ácidos graxos saturados ou insaturados, alcoóis graxos saturados ou insaturados e misturas
30 desses.

9. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 8, na qual o segundo intensificador de penetração dérmica é o xileno, D-limoneno, miristato de isopropila, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, ácido decanóico, álcool decílico, ácido oléico ou misturas desses.

5 10. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual a preparação líquida transdérmica compreende entre cerca de 1 a cerca de 20% por peso de flunixina ativa.

10 11. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o solvente primário aprótico é selecionado do grupo que consiste em um solvente de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, DMSO, acetona, formal de glicerol, lactato de etila, éteres de glicol e/ou misturas desses.

15 12. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 11, na qual o éter de glicol é selecionado do grupo que consiste em éter monoetil de etileno glicol, éter monoetil de dietileno glicol e/ou éter monoetil de dipropileno glicol.

13. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 11, na qual o solvente primário aprótico é 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona e/ou misturas desses.

20 14. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, na qual o solvente primário aprótico compreende entre cerca de 5 a cerca de 90% do peso da preparação líquida transdérmica.

15. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda um segundo veículo ou solvente que compreende até cerca de 80% por peso da preparação líquida transdérmica.

25 16. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 15, na qual o segundo veículo ou solvente é água, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, álcool benzílico, dimetilisorbida, triacetina, propileno glicol, éteres de glicol, lactato de etila e/ou misturas desses.

30 17. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 16, na qual o éter de glicol é selecionado do grupo que consiste em éter monoetil de etileno glicol, éter monoetil de dietileno glicol e/ou éter monoetil de dipropileno glicol.

18. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um segundo composto farmacologicamente ativo.

5 19. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 18, na qual o segundo composto farmacologicamente ativo é selecionado do grupo que consiste em antimicrobianos, agentes anti-inflamatórios, ocitocina, hormônios para reprodução, compostos intensificadores do crescimento, compostos para intervenção fisiológica, compostos ansiolíticos, anti-histamínicos, imunoestimulantes e vacinas.

10 20. Preparação líquida transdérmica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo:

a) entre cerca de 5% a cerca de 15% por peso do dito primeiro intensificador de penetração dérmica;

15 b) entre cerca de 2% a cerca de 50% por peso do dito segundo intensificador de penetração dérmica;

c) entre cerca de 5% a cerca de 15% da dita flunixinina baseado no conteúdo de ácido livre;

d) entre cerca de 5% a cerca de 90% do dito solvente primário aprótico; e

20 e) até cerca de 80% de um segundo veículo ou solvente.

21. Método de tratamento de condições inflamatórias, que compreende administrar uma quantidade eficaz de uma preparação líquida transdérmica como definida na reivindicação 1, a um animal que dele necessita.

25 22. Método de acordo com a reivindicação 21, no qual a quantidade de flunixinina administrada está entre cerca de 1 a cerca de 5 mg/kg de conteúdo ativo.

30 23. Método de acordo com a reivindicação 21, compreendendo ainda administrar um segundo agente farmacêutico ao dito animal necessitado.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, no qual o segundo agente farmacêutico é selecionado do grupo que consiste em antimicro-

bianos, agentes anti-inflamatórios, ocitocina, hormônios para reprodução, compostos intensificadores do crescimento, compostos para intervenção fisiológica, compostos ansiolíticos, anti-histamínicos, imunoestimulantes e vacinas.

5 25. Preparação líquida transdérmica para o tratamento de condições inflamatórias em um animal compreendendo:

a) entre cerca de 5% a cerca de 15% por peso do dito primeiro intensificador de penetração dérmica;

10 b) entre cerca de 2% a cerca de 50% por peso do dito segundo intensificador de penetração dérmica;

c) entre cerca de 5% a cerca de 15% da dita flunixinina ou um sal farmacologicamente aceitável desse baseado no conteúdo de ácido livre de flunixinina;

15 d) entre cerca de 5% a cerca de 90% do dito solvente primário aprótico; e

e) até cerca de 80% de um segundo veículo ou solvente, em que a dita preparação líquida transdérmica exibe com relação à flunixinina uma C_{max} entre cerca de 1000 a cerca de 2500 ng/ml, um T_{max} entre cerca de 60 minutos a cerca de 2 horas e uma biodisponibilidade maior do que 50% quando administrada transdermicamente a bovinos em uma dose de cerca de 2,5 mg/kg de flunixinina.

20 26. Método para administrar a preparação líquida transdérmica como definida na reivindicação 1, que compreende

a) incorporar a dita preparação líquida transdérmica em um frasco com um dispositivo de aplicação, e

25 b) administrar uma quantidade eficaz da dita preparação líquida transdérmica a um animal necessitado.

Concentração Plasmática Média para Flunixina Transdémica 1ml/20 kg (100 mg/ml @ 5 mg/kg) e Banamine® 1 ml/22,7 kg IV (50 mg/ml @ 2,2 mg/kg)

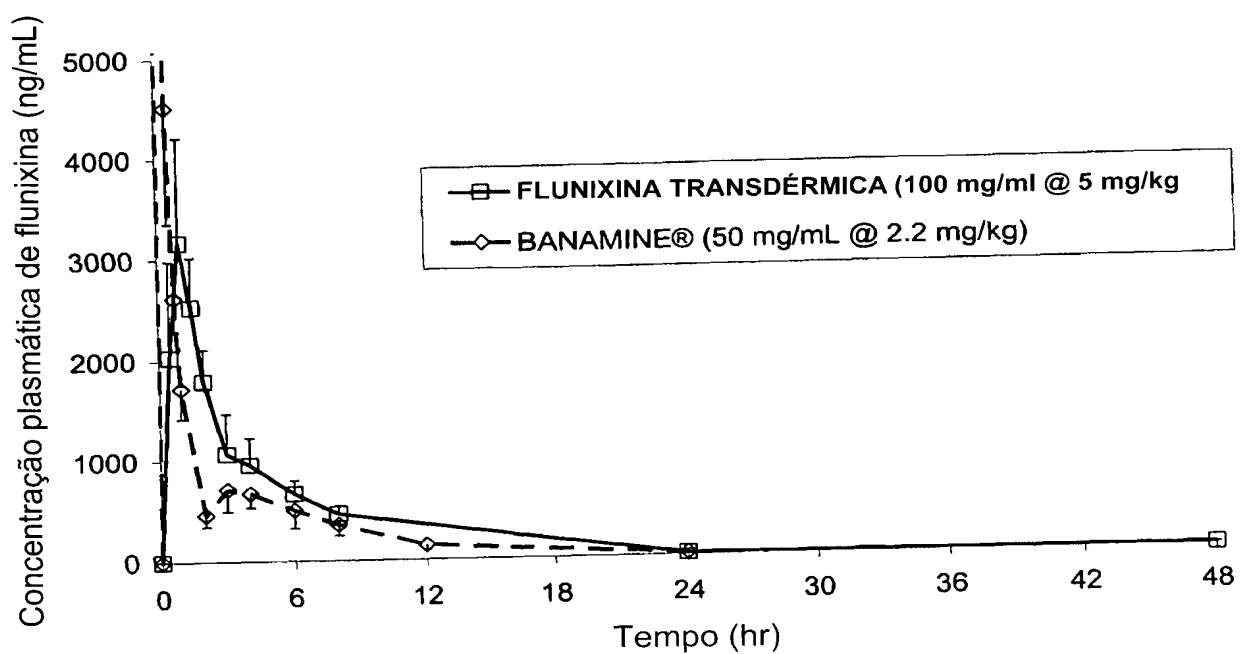


FIG. 1

Perfil Plasmático Médio (± 1 SD) Após Dosagem Transdérmica de
Flunixinina Lote 84675-10 (100 mg/ml @ 5 mg/kg)

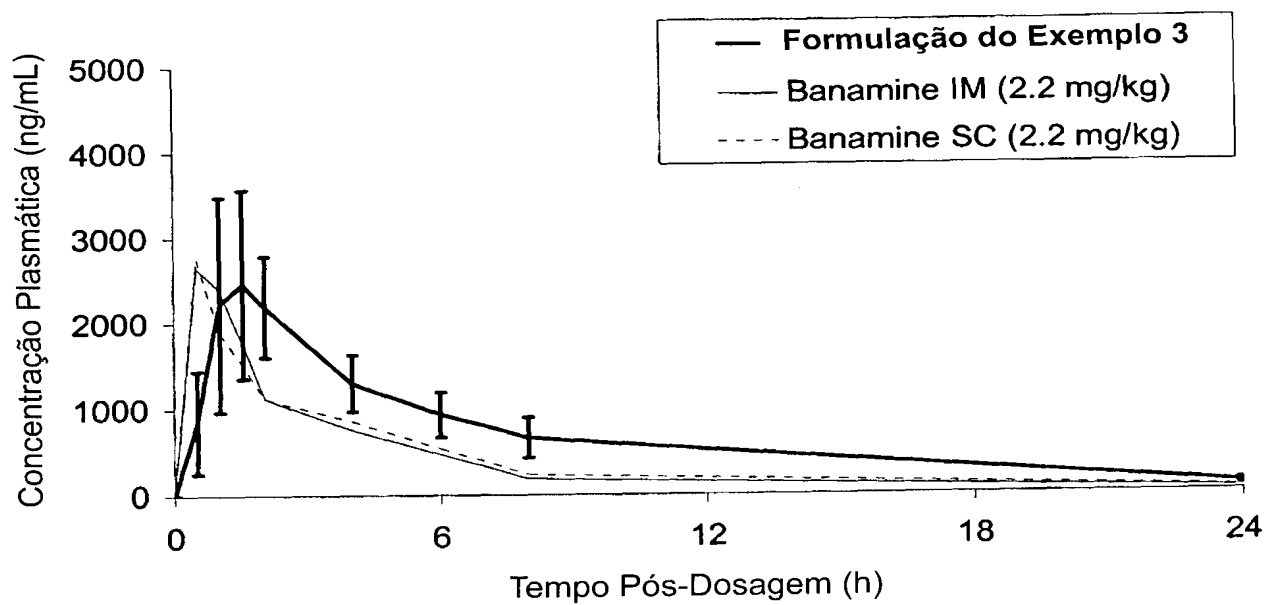


FIG. 2

Concentração Plasmática Média de Flunixin,
Flunixin Transdérmica (50 mg/ml) dosada em 5 mg/kg

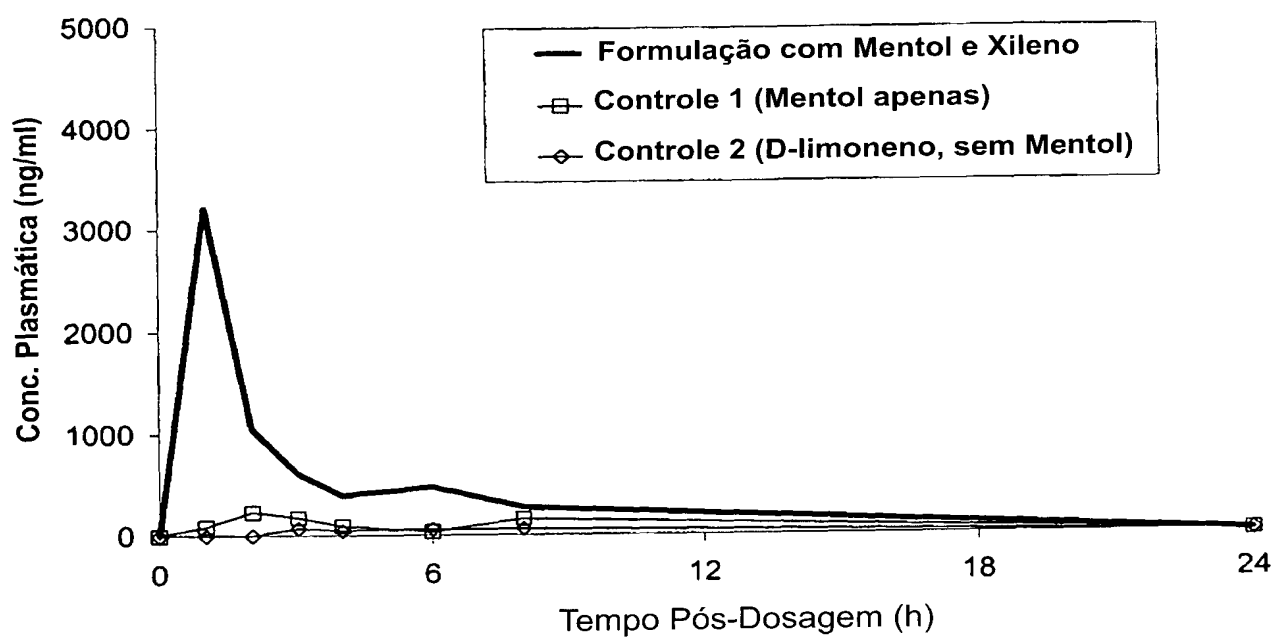
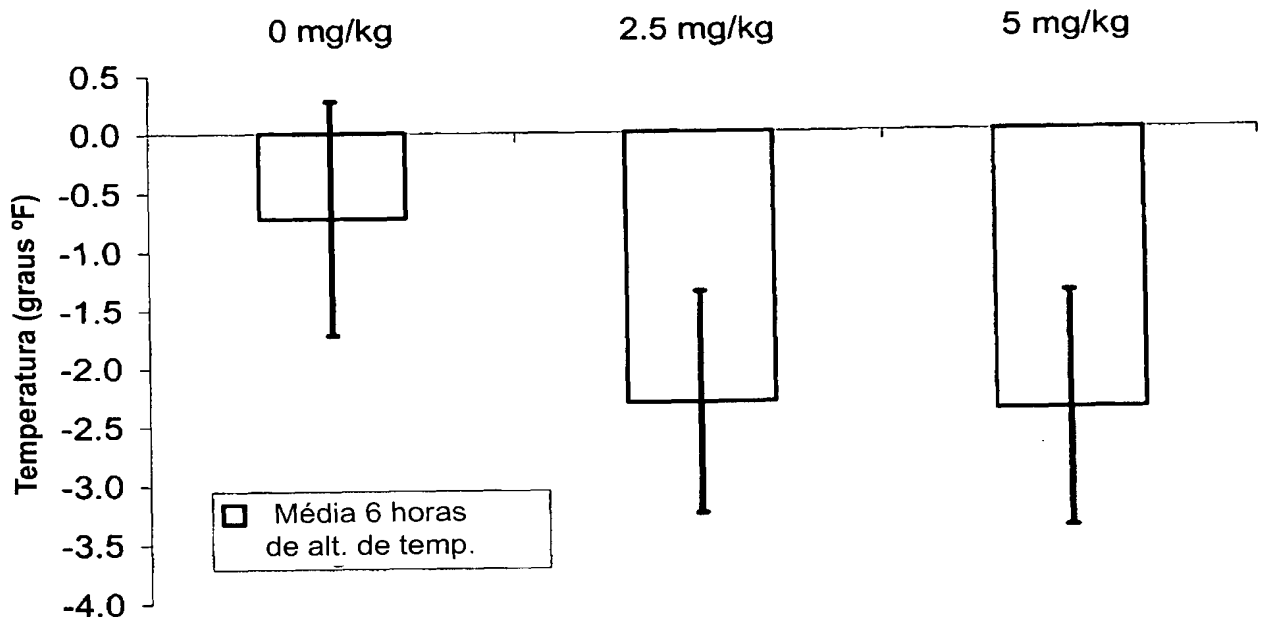


FIG. 3

Comparação de Alteração Média ($\pm 1SD$) na
Temperatura dos Grupos de Dose



Grupo de Dose (mg/kg de flunixinina transdérmica)

FIG. 4

Concentração Plasmática Média de Flunixinina (± 1 SD) Após
Dosagem Transdérmica @ 2,5 mg/kg (1 ml/40 kg)

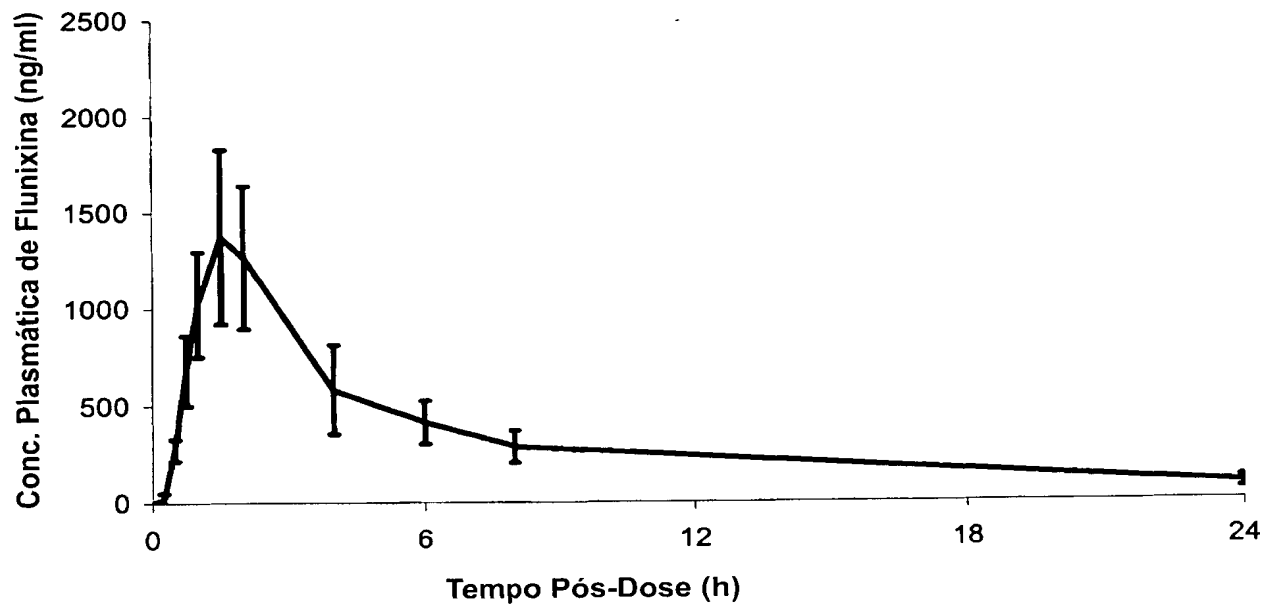


FIG. 5

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS PARA TRATAR INFLAMAÇÃO EM GADO E OUTROS ANIMAIS**".

São descritas novas preparações transdérmicas que combinam
5 um fármaco anti-inflamatório não esteroide (NSAID) tal como flunixinina.
Também são descritos métodos para usar e administrar tal preparação no
tratamento de condições inflamatórias em bovinos, incluindo doença respira-
tória bovina.