



No. 13-199507- -00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:37:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: MÉTODOS PARA CONTROLAR EL DOLOR EN CANINOS
TRANSDERMAL DE FENTANILO

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de de 2013

P2013/000121

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-199507-00000-0000

Fecha: 2013-08-22 16:37:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000121

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis,
Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Garret Conrad NEWBOUND, 2) Terrence Patrick CLARK

Dirección: P.O. Box 6288, Indianápolis, 46206-6288 E.U.A

Nacionalidad o Domicilio: 1) Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/024218 Fecha Febrero 8, 2012

Publicación Internacional No. WO2012/112348 A1 Fecha Agosto 23, 2012

6

Título(54) MÉTODOS PARA CONTROLAR EL DOLOR EN CANINOS USANDO UNA
SOLUCIÓN TRANSDERMAL DE FENTANILO

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4468, A61K 9/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 15, 2011

(31) Número de Solicitud

61/442.884

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha Agosto de 2013



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



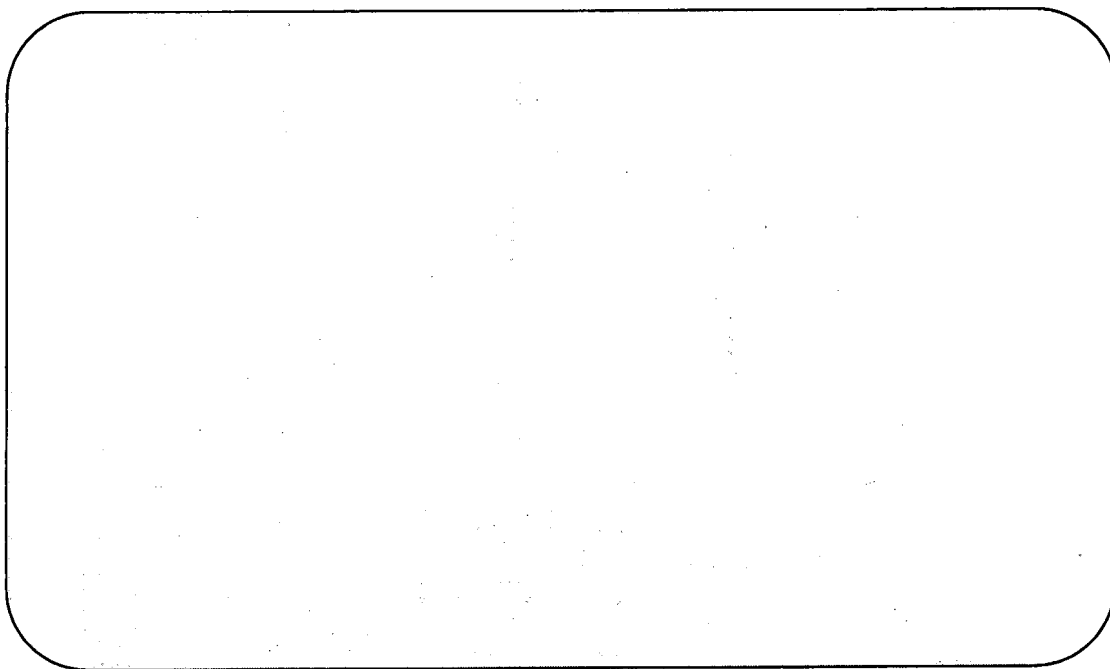
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

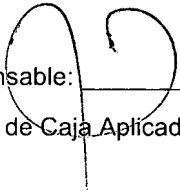
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0083190
		Bogotá D.C., Agosto 21 de 2013 - 15:53:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	522598823	21/08/2013	14.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-199507- -00000-0000
Fecha: 2013-08-22 16:37:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3



No. 13-199507- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO ☐

Fecha: 2013-08-22 16:37:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Fecha: 2013 / 08 / 22
AAAA MM DD

2020

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

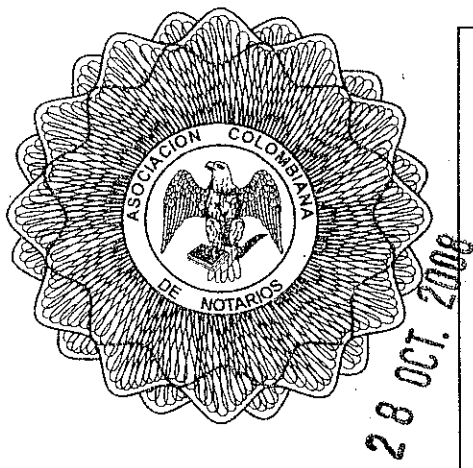
Planilla:

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD 
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

ΔNEX Δ CD

Shirley

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

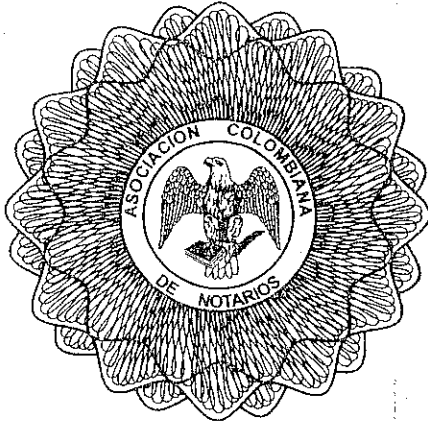
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.--

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: / 7 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERIFICADA
BOGOTÁ - Colombia
BOGOTÁ - Colombia



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

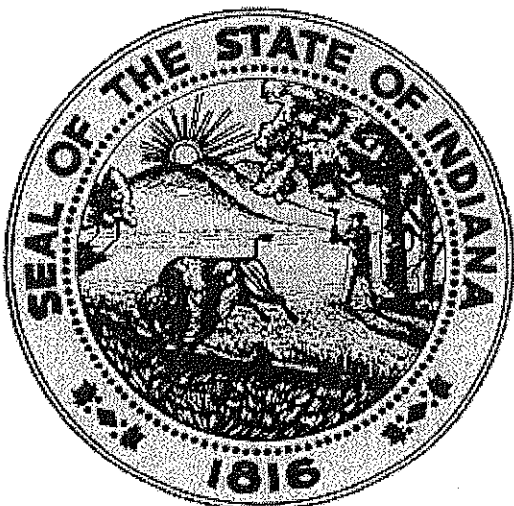
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

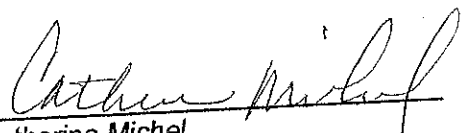
de

4. Que
con sede principal ubicada en

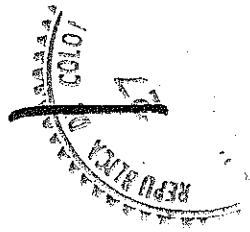
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

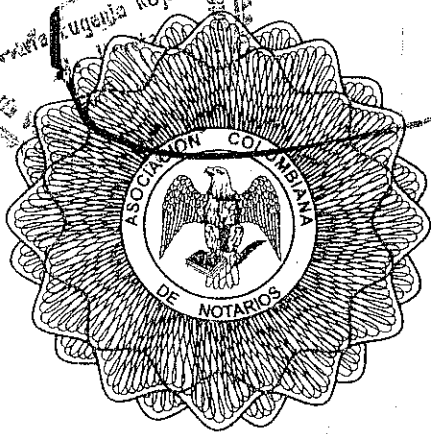
NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Notario Eugenio Rojas de Hueta



ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANC

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas



JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte García



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

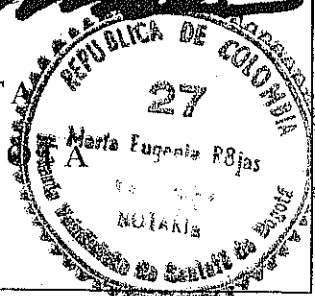
C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ.

TEL: 601-7700

Marta Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda ^(2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from NEWBOUND, Garret, Conrad to ELI LILLY AND COMPANY, dated 18 March 2011 (18.03.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from CLARK, Terrence, Patrick to ELI LILLY AND COMPANY, dated 16 March 2011 (16.03.2011)



(43) International Publication Date
23 August 2012 (23.08.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/112348 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/4468 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/024218
- (22) **International Filing Date:**
8 February 2012 (08.02.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/442,884 15 February 2011 (15.02.2011) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **NEWBOUND, Garrett, Conrad** [US/US]; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **CLARK, Terrence, Patrick** [US/US]; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).
- (74) **Agents:** **SALES, James, J.** et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).
- (81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) **Title:** METHODS FOR CONTROLLING PAIN IN CANINES USING A TRANSDERMAL SOLUTION OF FENTANYL

(57) **Abstract:** This invention provides methods of controlling pain in a canine comprising transdermally administering a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid, wherein the composition is a solution. The invention also provides a single unit dose of the composition.



WO 2012/112348 A1

METHODS FOR CONTROLLING PAIN IN CANINES USING A TRANSDERMAL SOLUTION OF FENTANYL

5 Opioids are an important part of multi-modal perioperative analgesia, especially for moderate to severe pain. In human health, the use of opioids during and after surgery for most soft tissue and orthopedic surgeries is considered as a standard of care and are included in procedure specific treatment algorithms. In veterinary medicine, the off-label use of opioids is limited by poor oral bioavailability and rapid clearance of opioids in many animals. Products currently approved by the United States Food and
10 Drug Administration (FDA) for the control of postoperative pain in canines are essentially limited to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Off-label opioid use in canines is primarily limited to single or repeat parenteral injections to treat acute pain or constant rate intravenous infusions and epidural or intrathecal injections delivered during anesthesia.

15 Fentanyl is a potent, full μ -opioid receptor agonist having approximately 100-fold the analgesic properties of the opioid morphine. However, poor oral bioavailability and rapid clearance has limited the use of fentanyl to perioperative parenteral administrations and constant rate intravenous infusions. For example, following
20 intravenous (IV) administration of fentanyl citrate to canines, the elimination half-life and clearance has been reported to range from 0.76 to 6.0 hours and 1.7 to 4.7 L/hr·kg, respectively.

25 Various methods to deliver fentanyl have been attempted in order to overcome these limitations and to prolong the therapeutic duration of action. For example, methods of transdermal application such as patches have potential advantages over oral and parenteral administration, including non-invasive dosing, avoidance of the gastrointestinal tract, lack of first pass metabolism, steady, continuous drug delivery rather than a peak and trough phenomenon, potential reduction of side effects by
30 elimination of peaks, possible reduction of lack of effectiveness due to elimination of troughs, and reduced dose frequency for convenience and increased compliance.

For extended use beyond the immediate postoperative period, transdermal delivery of fentanyl in a patch formulation has been used to treat moderate to severe pain in conscious, ambulatory canines. However, the use of fentanyl patches in canines introduces numerous additional shortcomings, including lack of regulatory approval in canines, slow onset of action, problems associated with maintaining patch contact on skin, variable fentanyl delivery rate and extent, potential inadvertent fentanyl exposure to the canine or canine owner, concern for proper control and disposal of used patches, the possibility of diversion and illicit patch use when the canine is discharged from the hospital, and lack of regulatory oversight and pharmacovigilance to track adverse events in canines.

Multiple attempts to accomplish the transdermal delivery of fentanyl without a patch have previously been unsuccessful. As a delivery method, direct drug absorption via transdermal approaches encounters the barrier nature of the skin, thus creating difficulties for most drugs to be delivered in this manner. For example, topical administration of fentanyl in a pluronic lecithin organogel did not result in measurable plasma concentration in canines.

Therefore, there exists a need for a method to use fentanyl that overcomes the limitations of parenterally-, orally-, or patch-delivered opioids in order to benefit pain management in veterinary medicine. Accordingly, the present invention provides methods of using a transdermal pharmaceutical formulation of fentanyl which exhibits desirable properties and provides related advantages for the control of pain in canines.

The present invention demonstrates that the dermal barrier to drug permeation can be overcome in canines by using a transdermal pharmaceutical formulation comprising fentanyl, a penetration enhancer, and an evaporating solvent. Through deposition of fentanyl in the stratum corneum of a canine followed by prolonged systemic absorption, the present invention overcomes the limitations of poor oral bioavailability as well as the short duration of action of orally and parenterally administered fentanyl.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

The teachings of some embodiments of the present invention will be better understood by reference to the description taken in conjunction with the accompanying drawings,
5 wherein:

FIG. 1 is a perspective view of an assembled applicator connected to a fluid delivery device and positioned on an animal for dispensing a formulation onto the animal in accordance with some embodiments;

10 FIG. 2 is a perspective view an assembled applicator in accordance with some embodiments;

15 FIG. 2A is an end view of an outlet from the assembled applicator of FIG. 2 taken along line 2A;

FIG. 3 is a perspective view of the bottom section of an applicator in accordance with some embodiments;

20 FIG. 4 is another perspective view of the bottom section of an applicator in accordance with some embodiments;

25 FIG. 4A is a cross-sectional view of the top section of an applicator of FIG. 5 taken along line 5A;

FIG. 4B is a cross-sectional view of the bottom section of an applicator of FIG. 4 taken along line 4B;

30 FIG. 4C is a cross-sectional view of the assembled applicator of FIG. 2 taken along line 4C;

FIG. 5 is a perspective view of the top section of an applicator in accordance with some embodiments;

5 FIG. 5A is a cross-sectional view of a different embodiment of a top section of an applicator;

FIG. 5B is a cross-sectional view of a different embodiment of a bottom section of an applicator;

10 FIG. 5C is a cross-sectional view of the assembled applicator after the top section of FIG. 5A is ultrasonically welded with the bottom section of FIG. 5B;

FIG. 6 is a cross-sectional side view of an assembled applicator of FIG. 2 taken along line 6;

15 FIG. 7A is a cross-sectional view of another embodiment of a top section of an applicator;

20 FIG. 7B is a cross-sectional view of another embodiment of a bottom section of an applicator;

FIG. 7C is a cross-sectional view of the assembled applicator after the top section of FIG. 7A is ultrasonically welded with the bottom section of FIG. 7B;

25 FIG. 8 is a cross-sectional view of an assembled applicator in accordance with some embodiments;

FIG. 8A is a magnified cross-sectional view of a portion of the assembled applicator of FIG. 8 and indicated by circle 8A; and

30 FIG. 8B is a cross-sectional view of the assembled applicator of FIG. 8 showing a plane passing through the joint.

5 This invention provides methods of controlling pain in a canine comprising transdermally administering a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid, wherein the composition is a solution. The invention also provides a single unit dose of the composition.

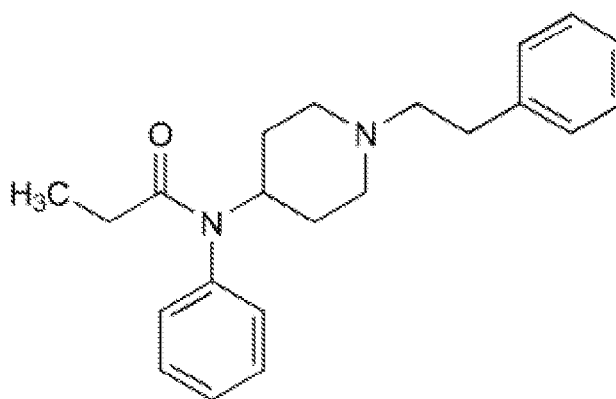
10 The present invention provides several advantages compared to fentanyl administered to canines in a patch formulation. First, the present invention achieves minimally effective plasma concentrations within hours of application and can be administered shortly before surgery to provide pre-emptive analgesia of a canine. Second, the present invention achieves a longer duration of action. Dependent upon the individual canine's responsiveness to fentanyl, a single dose of a therapeutically effective amount of the present invention could last several days. Third, because the present invention is a transdermal solution and not a device, the invention does not require the maintenance of skin contact in canines to maintain appropriate fentanyl absorption. 15 Fourth, the present invention is administered on a per kilogram basis that results in dose-proportional pharmacokinetics, thus overcoming problems with variable rate and extent of fentanyl delivered to canines in a patch formulation. Fifth, the present invention limits inadvertent exposure to the canine or the canine owner because 20 fentanyl is rapidly sequestered in the stratum corneum immediately after drying, and no fentanyl reservoir is present. Finally, without a fentanyl reservoir, diversion and illicit use of the present invention, as well as disposal concerns outside the control of a licensed veterinarian, are minimized.

25 The methods according to the present invention utilize administration of a composition to a canine for control of pain. As used herein, the terms "control of pain" or "controlling pain" refer to preventing, minimizing, or eliminating pain in a canine. As used herein, the term "pain" represents all categories of pain, including traumatic pain resulting from tissue injury, post-surgical pain, burn pain, 30 inflammatory pain, pain associated with disease (such as cancer, infection, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, or other type of arthritis), pain associated with nerve damage, neuropathy, and other forms of neuralgic, neuropathic and idiopathic

pain syndromes, and specific organ or tissue pain, such as ocular and corneal pain, bone pain, heart pain, skin pain, visceral (kidney, gall bladder, gastrointestinal, etc.) pain, joint pain, dental pain, and muscle pain. The term “pain” also includes pain of varying severity, *i.e.* mild, moderate and severe pain, as well as acute and chronic pain.

In some embodiments of the present invention, the methods utilize administration of a composition to a canine for control of pain during an effective period of time. As used herein, the term “effective period of time” comprises a period of at least 24 hours. In some embodiments, an effective period of time comprises a period of at least 24 hours, a period of at least 48 hours, a period of at least 72 hours, a period of at least 96 hours, or a period of at least 7 days.

The composition administered according to the present invention comprises fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid. Fentanyl is a full μ -opioid receptor agonist and is also known by chemical names such as *N*-Phenyl-*N*-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide, *N*-(1-phenethyl-4-piperidyl)-propionanilide, or *N*-(1-phenethyl-4-piperidinyl)-*N*-phenylpropionamide. The chemical structure of fentanyl is:



As used herein, the term “fentanyl” refers to fentanyl base, pharmaceutically acceptable salts of fentanyl, or other salts of fentanyl. The term “pharmaceutically acceptable salt” refers to an addition salt that exists in conjunction with the acidic or

basic portion of fentanyl. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002 which are known to the skilled artisan. Pharmaceutically acceptable salts of an acid addition nature are formed when fentanyl and any of its intermediates containing a basic functionality are reacted with a pharmaceutically acceptable acid. Pharmaceutically acceptable acids commonly employed to form such acid addition salts include inorganic and organic acids. Pharmaceutically acceptable salts of a base addition nature are formed when fentanyl and any of its intermediates containing an acidic functionality are reacted with a pharmaceutically acceptable base. Pharmaceutically acceptable bases commonly employed to form base addition salts include organic and inorganic bases.

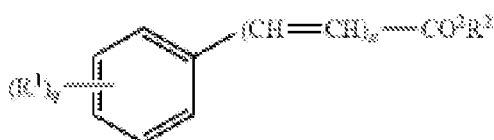
In addition to pharmaceutically acceptable salts, other salts are included in the present invention. They may serve as intermediates in the purification of compounds or in the preparation of other pharmaceutically-acceptable salts, or are useful for identification, characterization or purification.

As used herein, the term "penetration enhancer" refers to a chemical that improves the transport of drugs across the skin barrier. Penetration enhancers according to the present invention may act by disrupting the packing of skin lipids and thus altering the barrier nature of the stratum corneum, by changing the partitioning behavior of the drug at the stratum corneum-viable epidermis interface, or by affecting the thermodynamic activity of the drug. The penetration enhancers can be of low toxicity to the skin and are typically promoters of percutaneous absorption. In some embodiments, the penetration enhancer is a lipophilic chemical. Penetration enhancers and uses thereof are described, for example, in U.S. Patent Nos. 6,299,900, 6,818,226, and 6,916,486.

The penetration enhancers according to the present invention are particularly suitable for transdermal delivery of analgesics through the skin of an animal such as a canine. A number of penetration enhancers are known in the art. In some embodiments,

penetration enhancers include fatty acids, fatty acid esters, fatty alcohols, glycols and glycol esters, 1,3-dioxolanes and 1,3-dioxanes, macrocyclic ketones containing at least 12 carbon atoms, oxazolidinones and oxazolidinone derivatives, alkyl-2-(N,N-disubstituted amino)-alkanoate esters, (N,N-disubstituted amino)-alkanol alkanoates, sunscreen esters, and mixtures thereof. In some embodiments, penetration enhancers are selected from the group consisting of oleic acid, oleyl alcohol, cyclopentadecanone (CPE-218™), sorbitan monooleate, glycerol monooleate, propylene glycol monolaurate, polyethylene glycol monolaurate, 2-n-nonyl 1,3-dioxolane (SEPA™), dodecyl 2-(N,N-dimethylamino)-propionate (DDAIP) or its salt derivatives, 2-ethylhexyl 2-ethylhexanoate, isopropyl myristate, dimethyl isosorbide, 4-decyloxazolidinon-2-one (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-methyl-4-decyloxazolidinon-2-one, octyl dimethyl-para-aminobenzoate, octyl para-methoxycinnamate, octisalate, and mixtures thereof.

In some embodiments, penetration enhancers can be sunscreen esters such as the compounds described in U.S. Patent Serial Number 6,299,900. For example, the compounds can be safe skin-tolerant ester sunscreens of formula:



wherein R^1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halide, hydroxy or NR^3R^4 ; R^2 is long chain alkyl; R^3 and R^4 are each independently hydrogen, lower alkyl or R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring; n is 0 or 1; and q is 1 or 2.

In some embodiments, penetration enhancers are esters having a long chain alkyl para-aminobenzoate, long chain alkyl dimethyl-para-aminobenzoate, long chain alkyl cinnamate, long chain alkyl methoxycinnamate or long chain alkyl salicylate. In some embodiments, penetration enhancers are selected from the group consisting of

5 octyl dimethyl-para-aminobenzoate ("Padimate O"), octyl para-methoxycinnamate, octyl salicylate (also known as octisalate) or mixtures thereof. In one embodiment, the penetration enhancer is octyl salicylate.

As used herein, the term "volatile liquid" refers to any pharmacologically suitable

10 liquid composition known in the art. For example, a volatile liquid may be readily vaporizable at low temperatures or tends to evaporate rapidly. Once applied to the skin, rapid evaporation of volatile liquids according to the present invention can result in super-saturation of other ingredients of the composition. In some embodiments, volatile liquids according to the present invention include safe skin-tolerant solvents.

15 In some embodiments, the volatile liquid is a lower alkyl alcohol or a mixture of such alcohols. In some embodiments, the volatile liquid selected from the group consisting of ethanol, ethyl acetate, isopropanol, acetone, ethyl formate, methanol, methyl acetate, methyl ethyl ketone, pentan, chloroform, or mixtures thereof. In other

embodiments, the volatile liquid is ethanol or isopropanol or mixtures thereof. In one

20 embodiment, the volatile liquid is isopropanol.

The methods according to the present invention utilize administration of a composition wherein the composition is in a solution. In some embodiments of the present invention, the composition comprises fentanyl, a penetration enhancer, and a

25 volatile liquid at various amounts based on a weight per volume of the solution. In some embodiments, the composition comprises on a weight basis from about 0.1 to about 10% of fentanyl, from about 0.1 to about 10% of the penetration enhancer, and from about 80% to about 99.8% of the volatile liquid. In another embodiment, the composition comprises on a weight basis from about 1 to about 10% of fentanyl, from

30 about 1 to about 10% of the penetration enhancer, and from about 80% to about 98% of the volatile liquid. In another embodiment, the composition comprises on a weight basis from about 2 to about 8% of fentanyl, from about 2 to about 8% of the

penetration enhancer, and from about 84% to about 96% of the volatile liquid. In another embodiment, the composition comprises on a weight basis from about 3 to about 7% of fentanyl, from about 3 to about 7% of the penetration enhancer, and from about 86% to about 94% of the volatile liquid. In yet another embodiment, the composition comprises on a weight basis from about 1 to about 5% of fentanyl, from about 1 to about 5% of the penetration enhancer, and from about 90% to about 98% of the volatile liquid. In another embodiment, the composition comprises on a weight basis about 5% of fentanyl, about 5% of the penetration enhancer, and about 90% of the volatile liquid.

Furthermore, the methods according to the present invention utilize administration of a composition wherein the administration is a transdermal administration. As used herein, the term "transdermal" has its ordinary meaning in the art and refers to passage of an agent across at least one skin layer of an animal, for example a canine.

Further, the term "transdermal" is used co-terminously with the term "topical" in describing the application of agents to the skin. Both terms "topical" and "transdermal" are used herein in the broadest sense to refer to administration of a drug to the skin surface of an animal so that the drug passes through the skin layer. Unless otherwise stated or implied, the terms topical drug delivery and transdermal drug delivery are used interchangeably. From a strict drug-delivery perspective, "transdermal" is sometimes used to refer only to systemic delivery through the skin whereas "topical" requires only delivery into or on the skin for local effect. The invention described in this specification is equally applicable to both transdermal and topical modes of delivery, and is described here as "transdermal" only for convenience. The methods according to the present invention may utilize transdermal administration of the composition wherein the composition is desirably not a transdermal patch.

In carrying out the methods of this invention, the amount of fentanyl in the composition is adequate to achieve a therapeutic effect. As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount which gives the desired benefit to a canine and includes both treatment and prophylactic administration. The amount

will vary from one canine to another and will depend upon a number of factors, including the overall physical condition of the canine and the underlying cause of the condition to be treated.

5 The amount of fentanyl used for the controlling pain gives an acceptable rate of change and maintains desired response at a beneficial level. A therapeutically effective amount of the composition used in the methods of this invention may be readily ascertained by one of ordinary skill in the art using publicly available materials and procedures. In one embodiment of the present invention, the
10 therapeutically effective amount of fentanyl to be delivered can be quantified by determining milligrams of fentanyl per kilogram of canine body weight. In some embodiments, the therapeutically effective amount of fentanyl in the composition can be present in an amount of between about 0.01 and about 10 milligrams per kilogram of canine body weight. In another embodiment, the therapeutically effective amount
15 of fentanyl in the composition can be present in an amount of between about 0.1 and about 10 milligrams per kilogram of canine body weight. In yet another embodiment, the therapeutically effective amount of fentanyl in the composition can be present in an amount of between about 1 and about 5 milligrams per kilogram of canine body weight. In some embodiments, the therapeutically effective amount of fentanyl in the
20 composition can be present in an amount of between about 2 and about 4 milligrams per kilogram of canine body weight. In some embodiments, the therapeutically effective amount of fentanyl in the composition can be present in an amount of between about 2 and about 3 milligrams per kilogram of canine body weight. In one embodiment, the therapeutically effective amount of fentanyl present in the
25 composition is about 2.7 mg/kg. In one embodiment, the therapeutically effective amount of fentanyl present in the composition is about 2.6 mg/kg.

In one embodiment, the composition according to the present invention comprises on a weight basis about 5% of fentanyl in a solution (i.e., 50 mg/mL) and the
30 therapeutically effective amount of fentanyl present in the composition is about 2.7 mg/kg. In this embodiment, the methods of the present invention can be transdermally administered to a canine according to the doses shown in Table 1.

Table 1. Doses of the Composition of the Present Invention Based on Canine Body Weight

Pounds of body weight	Dose (mL)	Kilograms of body weight
6.0 to 9.3*	0.2	3.0 to 4.2
9.4 to 13.4	0.3	4.3 to 6.1
13.5 to 17.6	0.4	6.2 to 8.0
17.7 to 21.8	0.5	8.1 to 9.9
21.9 to 25.9	0.6	10.0 to 11.7
26.0 to 30.1	0.7	11.8 to 13.6
30.2 to 34.3	0.8	13.7 to 15.5
34.4 to 38.4	0.9	15.6 to 17.4
38.5 to 42.6	1.0	17.5 to 19.3
42.7 to 46.8	1.1	19.4 to 21.2
46.9 to 50.9	1.2	21.3 to 23.1
51.0 to 55.1	1.3	23.2 to 25.0
55.2 to 59.3	1.4	25.1 to 26.9
59.4 to 63.4	1.5	27.0 to 28.8
63.5 to 67.6	1.6	28.9 to 30.6
67.7 to 71.8	1.7	30.7 to 32.5
71.9 to 75.9	1.8	32.6 to 34.4
76.0 to 80.1	1.9	34.5 to 36.3
80.2 to 84.3	2.0	36.4 to 38.2
84.4 to 88.4	2.1	38.3 to 40.1
88.5 to 92.6	2.2	40.2 to 42.0
92.7 to 96.8	2.3	42.1 to 43.9
96.9 to 100.9	2.4	44.0 to 45.8
101.0 to 105.1	2.5	45.9 to 47.7
105.2 to 109.3	2.6	47.8 to 49.6
109.4 to 113.4	2.7	49.7 to 51.4
113.5 to 117.6	2.8	51.5 to 53.3
117.7 to 121.8	2.9	53.4 to 55.2
121.9 to 125.0	3.0	55.3 to 57.0

- 5 In some embodiments, the therapeutically effective amount is an amount sufficient to achieve a minimum effective plasma concentration (MEC). Generally, MEC has been defined as the minimum plasma concentration of an analgesic that is sufficient to prevent a patient from requesting a supplementary analgesic. The MEC of fentanyl in humans has been established in a population of adults undergoing abdominal surgery.

Following surgery, fentanyl was delivered at a basal IV infusion rate of 20 µg/hr with 20 microgram on demand boluses self administered by the patient when pain became unacceptable. A blood sample collected just prior to the patient administering additional analgesia was considered the MEC. Over 48 hours, the MEC ranged from 0.23 to 1.18 ng/mL (mean 0.63 ng/mL) and remained relatively constant within individual patients over the 48-hour study period. Thus, in humans where pain was alleviated at 0.2 ng/mL this remained constant over time as well as for those where pain was alleviated with 1.18 ng/mL. This suggests a 6-fold range of minimally effective fentanyl concentrations dependent on individual responsiveness.

Canines cannot request their own supplementary analgesia, thus quantifying the true MEC remains difficult and depends on an observer making inferences from presumed pain related behaviors displayed by canines. Despite these limitations, behavior-based studies have evaluated analgesia and plasma fentanyl concentration in canines to approximate analgesia and drug concentrations. The results support the notion that the MEC in canines likely overlaps with that observed in humans. Studies in canines undergoing various surgeries have shown that fentanyl concentrations ranging from 0.4-1.28 ng/ml were effective in controlling pain. A review and analysis of all studies conducted with fentanyl patches in canines suggests that a mean plasma fentanyl concentration of 0.6 ng/ml is effective at providing analgesia.

In some embodiments of the present invention, pain is associated with a surgery performed or to be performed on the canine. In one embodiment of the present invention, the composition is administered between two to four hours prior to a surgery performed or to be performed on a canine. In one embodiment, the surgery performed or to be performed on the canine is an orthopedic surgery. As used herein, the term “orthopedic surgery” refers to a surgical procedure pertaining to the preservation or restoration of the function of the musculoskeletal system, its articulations, and associated structures.

In another embodiment, the surgery performed or to be performed on the canine is a soft tissue surgery. As used herein, the term “soft tissue surgery” refers to a surgical

procedure pertaining to the preservation or restoration of the function of muscle, fat, fibrous tissue, blood vessels, or other supporting tissue of the body, for example tendons, ligaments, fascia, skin, nerves, or synovial membranes.

- 5 In another embodiment, the surgery performed or to be performed on the canine is associated with cranial cruciate rupture. In one embodiment, the surgery associated with cranial cruciate rupture is a stabilization surgery.

10 In one embodiment of the present invention, the composition is contained in a multiple-dose vial prior to administration. The multiple-dose vial containing the composition of the present invention can be made of glass, plastic, or other material. In some embodiments of the present invention, the composition is administered as a multiple dose regimen. In one embodiment, the multiple dose regimen is a time period of approximately 14 days. In another embodiment, the multiple dose regimen is a time period of approximately one month. In yet another embodiment, the multiple dose regimen is a time period of approximately two months. In another embodiment, the multiple dose regimen is a time period of approximately three months. In yet another embodiment, the multiple dose regimen is a time period of approximately four months.

20 In another embodiment of the present invention, the composition is administered as a single dose. In yet another embodiment of the present invention, the composition is administered as a single unit dose. As used herein, the term “unit dose” is a discrete amount of the composition comprising a predetermined amount of fentanyl. The amount of fentanyl is generally equal to the dosage of fentanyl which would be administered to a canine or a convenient fraction of such a dosage such as, for example, one-half or one-third of such a dosage.

30 According to the methods of the present invention, the terms “single dose” and “single unit dose” include embodiments wherein the composition can be transdermally administered as a single application and administered as multiple applications. In one embodiment, a single dose or single unit dose of the composition

can be transdermally administered to a canine in a single application at one location on the canine's skin. In another embodiment, a single dose or single unit dose of the composition is transdermally administered to a canine in a single application at one location on the canine's skin, wherein the single application is about 0.5 mL of a solution of the composition. In one embodiment, a single dose or single unit dose of the composition can be transdermally administered to a canine in multiple applications at a single location on the canine's skin. In another embodiment, a single dose or single unit dose of the composition is transdermally administered to a canine in multiple applications at a single location on the canine's skin, wherein each application has up to about 0.5 mL of a solution of the composition. In one embodiment, a single dose or single unit dose of the composition can be transdermally administered to a canine in multiple applications at more than one location on the canine's skin. In another embodiment, a single dose or single unit dose of the composition is transdermally administered to a canine in multiple applications at more than one location on the canine's skin, wherein each application has up to about 0.5 mL of a solution of the composition. In embodiments wherein multiple applications of the composition are utilized, the multiple applications can be administered to the canine over a reasonable duration of time.

In one embodiment of the present invention, the composition is transdermally administered to a canine at a dorsal location of the canine. According to the methods of the present invention, the term "dorsal" has its ordinary meaning and as used herein refers to the direction to the rear of the spine of a canine, i.e., outwardly through the canine's back. In one embodiment of the present invention, the composition is transdermally administered to a canine at a ventral location of the canine. According to the methods of the present invention, the term "ventral" has its ordinary meaning and as used herein refers to the direction to the front of the spine of a canine, i.e., frontwards through the canine's body.

The compositions of the present invention include those that also optionally contain one or more other active ingredients, in addition to fentanyl. As used herein, the term "active ingredient" or "therapeutic ingredient" refers to a therapeutically active

compound, as well as any prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates of the compound and the prodrugs. Other active ingredients may be combined with fentanyl and may be either administered separately or in the same pharmaceutical formulation. The amount of other active ingredients to be given
5 may be readily determined by one skilled in the art based upon therapy with fentanyl.

In one embodiment of the methods according to the present invention, a transdermal dispensing apparatus can be used to administer the composition to a canine. In one embodiment, the transdermal dispensing apparatus is an applicator for dispensing a
10 formulation herein described to an animal. An example of a transdermal dispensing apparatus is described, for example, in PCT Patent Application No. PCT/US2010/053206 and in U.S. Patent Application No. 12/581,658.

The applicator comprises a housing including first and second sections coupled
15 together, the first and second sections defining a channel therebetween that includes at least one outlet; a hub integral with the first section and extending therefrom, the hub defining a conduit; and a bent path connecting the conduit to the channel. In accordance with this embodiment, the conduit, the bent path and the channel are fluidly connected.

20 In accordance with still another aspect of the present invention, a method is provided for dispensing the formulation herein described from an applicator of the type having a housing including first and second sections coupled together to form a channel and a hub extending from the housing, the hub being attachable to a syringe. The method
25 comprises attaching the hub to a syringe containing a formulation; placing an outlet of the applicator on or near the animal; causing the formulation to be released from the syringe into the applicator; passing the formulation through the hub, through a bent path and then into the channel; and dispensing the formulation from the applicator through the outlet.

30 The applicators described herein can be particularly useful for transdermally delivering doses of controlled veterinary substances (e.g., fentanyl) to the coat and

skin of an animal, which may include a canine. In certain exemplary embodiments, the drug delivery device includes an applicator device or tip that is compatible with a standard luer lock syringe and consists of a housing that allows the formulation to be spread over a surface area of the animal's skin or coat. To accomplish this, the

5 applicator body includes one or more outlets that are in the form of legs or tines configured to penetrate the fur of the animal and thereby deliver the drug directly to the animal's skin or coat. In certain aspects, the outlet(s) further includes a pair of spaced prongs or feet that extend from its distal end, thereby allowing the formulation to be freely dispensed onto the surface of the animal. More particularly, because the

10 spaced feet extend outwardly from the distal end of applicator, they are the only structural portion of the assembled applicator that directly contact and seal against the surface of the animal. Moreover, since the outlet opening is positioned between the spaced apart prongs and in such a manner that it does not directly contact or seal against the surface of the animal during a dispensing operation, the formulation is able

15 to be freely dispensed and spread onto the animal without being physically impeded or interrupted.

A non-limiting illustration of an assembled applicator coupled to a fluid delivery device in accordance with the present teachings is shown in FIG. 1. More

20 specifically, FIG. 1 depicts a perspective view of a user 100 dispensing a formulation herein described onto an animal 102. In accordance with this exemplary and non-limiting illustration, a fluid delivery device 104 containing the formulation is releasably attached to an applicator device 106 and then placed on or near the surface of the animal 102. While this illustrative embodiment shows the fluid delivery device

25 104 as a standard syringe, it should be understood and appreciated herein that delivery of the formulation may be accomplished by any known fluid delivery device or connector that is releasably attachable to the applicator device 106 and having a reservoir for holding and/or storing the formulation to be dosed or dispensed. Other such non-limiting and illustrative fluid delivery devices that may also be used include,

30 but are not limited to, syringes, catheters, hubbed needles, IV tubes and cylinder fluid delivery devices.

As will be explained in detail below, the applicator devices 106 generally consist of at least two parts or halves (i.e., sections 114 and 214) that are coupled or assembled together to form the applicator structure. Unlike many other traditional applicator devices that consist of either one applicator part or two structurally complementary parts, the devices include two sections 114, 214 that are somewhat complementary in terms of structure, yet specifically shaped in such a manner that once assembled, the formulation can be dispensed therefrom without experiencing much associated leakage or residual buildup. More particularly, the sections 114, 214 are structurally shaped such that when they are coupled together, the formulation is discouraged from leaking out of the applicator body. In addition, the structural orientation of the dispensing passageway that is created between the first and second sections is shaped in such a manner that substantially all of the formulation is encouraged from being dispensed from the applicator device during a dispensing operation. As such, it should be understood and appreciated herein that at least some of the unexpected advantages are influenced by the resultant shape and configuration of the dispensing passageway that is formed by the assembled applicator sections.

Moving now to FIG. 2 a perspective view of a fully assembled applicator 106 is shown. The applicator 106 includes a housing or body 108 defining an inlet hub 110 and an outlet 112. As will be explained in more detail below, the inlet hub 110 is attachable to the drug delivery device 104 during a dispensing operation, whereas the outlet portion 112 is capable of penetrating the fur of an animal so that the formulation can be appropriately dispensed therefrom and onto the surface of the animal. The applicator 106 can be made from polyethylene, polypropylene, polyvinyl acetate, polystyrene, polyethylene terephthalate, polybutylene terephthalate, and polytetrafluoroethylene, and the like.

In terms of assembly, the applicator 106 comprises first and second sections or faces (114, 214) that are coupled or assembled together to form the housing 108. As shown in FIGS. 3 and 4, the first section 114 includes a top surface 117, a bottom surface 118, a back edge 119 integral with the inlet hub 110 and first and second sides 120, 122, the first and second sides being defined by a pair of substantially parallel outlet

ends or legs 123, 125 that extend from and partially surround a substantially flat middle section 121 that is disposed between the first and second sides 120, 122. Extending upwardly from the top surface 117 of the first preassembled section 114 and positioned substantially along its outer periphery are a pair of ribs 124, 126 that
5 are spaced from each other in a parallel fashion. In certain exemplary embodiments, the ribs 124, 126 are trapezoidal shaped and have four sides with the top and bottom sides being parallel to one another. In accordance with this exemplary embodiment, the spaced ribs 124, 126 have a groove or channel 127 that is formed therebetween.

10 In certain aspects, the groove 127 is sunken or depressed below the top surface 117 of the first section, thereby creating a channel for delivering the formulation to the outlet ends 123, 125 and ultimately onto the animal. To achieve the sunken channel formation, the groove 127 is provided as a depression below the surface 117 and has a substantially semi-circular shape. A more detailed and non-limiting exemplary
15 illustration of this semi-circular geometry can be seen with reference to FIG. 4B, which illustrates a cross-sectional view of the first section 114 taken along line 4B of FIG. 4. While this exemplary illustration shows the groove or channel 127 being semi-circular in shape, it should be understood and appreciated herein that any known geometric shape useful for establishing a channel that permits a fluid or other such
20 liquid agent to travel therethrough is envisioned and can be used.

As explained above, it should be understood and appreciated herein that the first preassembled section 114 is configured to be coupled to and molded with the second preassembled section 214 to form a fully assembled applicator device 106. In
25 addition, the channel or groove 127 that is formed between the ribs 124 and 126 is positioned and shaped in such a manner that a fluid passageway or conduit for dispensing the formulation is formed between the fluid delivery device 104 and the dispensing end of the outlet 112 once section 114 is coupled to and molded with section 214.

30 Moving now to FIG. 5, the second preassembled section 214 has a shape that is substantially similar to and which complements the first preassembled section 114;

however, it does not have a corresponding inlet hub portion or a rib and groove arrangement like that of the first section 114. Instead, the second section 214 includes a top surface 217, a bottom surface 218, and a back edge 219 having a rounded portion 221 that is substantially centrally located along the back edge 219 and is
5 configured to substantially align with the inlet hub 110 portion of the first section during assembly. To achieve this alignment, the inlet hub 110 has a flat end portion 110a that is complementarily shaped to and configured to seamlessly mate with a flat end portion 214a of the second section 214. The second preassembled section 214 also includes first and second sides 220, 222 that are defined by a pair of substantially
10 parallel outlet ends or legs 223, 225 that extend from and partially surround a substantially flat middle section 227 that is disposed between the first and second sides 220, 222. Extending outwardly from the bottom surface 218 of the second section and positioned substantially along its outer periphery is a ledge or energy director 224 that is formed by a pair of spaced grooves 226, 228. A more detailed and
15 non-limiting exemplary illustration of this geometric configuration can be seen with reference to FIG. 4A, which illustrates a cross-sectional view of the second section 214 taken along line 4A of FIG. 5.

During assembly of the applicator 106, the pair of spaced ribs 124, 126 of the first
20 preassembled section 114 are configured to substantially align with (and mate) the spaced grooves 226, 228 of the second section 214, thereby forming the passageway or channel 127 for dispensing the formulation. In accordance with certain exemplary embodiments, the passageway 127 is asymmetric relative to a seamless joint 113 that attaches the first and second sections 114, 214 together. A fully assembled view of
25 the first and second sections 114, 214 aligned and mated together can be seen in FIGS. 4C and 6, which respectively depict a cross-sectional view of the assembled applicator 106 from FIG. 2 taken along line 4C and a cross-sectional side view of the assembled applicator 106 from FIG. 2 taken along line 6.

30 As can be seen particularly in FIG. 4C, after the first and second sections are welded together, the spaced ribs 124, 126 meld into grooves 226, 228 so that a seamless joint 113 is formed between the two faces 114, 214, and the channel 127 is formed

therebetween. In particular, a substantially flat portion of the channel 127 is defined by the seamless joint 113. Once fully assembled, the channel 127 creates a fluid passageway between the inlet hub 110 and the one or more outlets 112. As shown in FIG. 2A, the distal end 112a of the applicator's outlet is open (see reference numeral 5 127a) so the formulation can be emptied from channel 127 during a dispensing application.

In another embodiment, the first and second preassembled sections 114, 214 can be coupled together to form an assembled applicator 106 by various known plastic 10 molding and manufacturing methods. However, in certain aspects, the applicator 106 is formed by ultrasonically welding the first and second preassembled sections 114, 214 together. In accordance with this exemplary and non-limiting embodiment, the first and second preassembled sections 114, 214 are mated and aligned together as explained above, and an ultrasonic weld, for instance along the ledge 224, is initiated 15 to thereby cause the sections to seamlessly meld or join together. As is readily known and appreciated by those of skill in the plastics manufacturing and welding arts, the process of ultrasonically welding two plastic parts together along an energy director that has been formed into one of the preassembled parts allows a bond to be formed that is tensile and resists the tendency of forces to tear the bond apart. Specifically, 20 the ultrasonic energy melts the point contact between the parts, thereby creating a seamless joint. Moreover, these types of welds can typically be strengthened by either increasing the weld depth, or increasing the size of the energy director to provide a larger weld area. Accordingly, it should be understood and appreciated herein that the precise shapes and sizes of the preassembled components described 25 herein are not essential, particularly as a skilled artisan would understand how to maximize the size and shapes of the components to achieve the best welded result for the specific dispensing applicator device to be assembled.

There are, however, advantages to the embodiment of the applicator 106 illustrated in 30 FIGS. 4A, 4B, and 4C. In particular, the structure of the first section 114 and second section 214 is advantageous in forming a substantially semi-circular channel 127 that encourages a formulation to be dispensed therethrough while leaving only a minimal

amount of residual remaining in the channel after use. One reason for this is because the weld path, i.e., seamless joint 113, is disposed close to the fluid path, i.e., channel 127. Another reason is because the channel 127 has a substantially flat portion, the ribs 124, 126 can be positioned closer to one another. As such, the channel 127 can be smaller thereby reducing the overall volume of the channel, which effectively reduces the amount of residual formulation remaining in the channel after dispensing the agent therethrough.

Another advantage with the illustrated embodiment of the applicator 106 is the shape of the grooves 226, 228 and the ledge 224 in the second section 214. Each groove is substantially V-shaped and the ledge 224 is substantially flat, as shown in FIG. 4A, such that when the first and second preassembled sections 114, 214 are mated and aligned together there is very little, if any, flash remaining in the channel 127. During ultrasonic welding, for example, the ultrasonic energy melts the energy director, i.e., ledge 224, to form the joint 113 between the first and second sections 114, 214. In FIG. 4C, after the first section 114 and second section 214 are welded together, the channel 127 is formed without flash forming in the channel. Flash can disrupt or obstruct the flow of the formulation passing through the channel 127. Larger amounts of residual fluid can remain in the channel after the formulation is dispensed when flash is present in the channel 127. By reducing or eliminating flash, the channel 127 maintains a substantially semi-circular shape therethrough, which as described above reduces the amount of residual formulation remaining in the channel after use.

This is not, however, the case with differently shaped grooves and/or ledge in the second section. In FIG. 5A, for example, a different embodiment of a second section 514 having a top surface 517 and bottom surface 518 is shown. In addition, a different cross-section of the second section 514 is illustrated in which grooves 526, 528 are trapezoidal. The trapezoidal grooves 526, 528 are complementary to the trapezoidal ribs 124, 126 of the first section 114 (FIG. 5B). An energy director or ledge 524 of the second section 514 is substantially flat and therefore similar to the ledge 224 in FIG. 4A. As can be seen in FIG. 5C, after the first and second sections are welded together, the spaced ribs 124, 126 meld into grooves 526, 528 so that a

seamless joint 113 is formed between the two faces 117, 518, and the channel 127 is formed therebetween. Unlike the semi-circular channel 127 shown in FIG. 4C, however, the mating of the trapezoidal grooves 526, 528 with the trapezoidal ribs 126, 128 produces flash 540 which fills a portion of the channel 127. The flash 540 reduces the size of the channel 127 such that the channel 127 no longer is semi-circular. One reason flash is produced in the channel is due to the difficulty of welding the trapezoidal grooves 526, 528 and the trapezoidal ribs 126, 128.

In FIG. 7A, another embodiment of a second section 714 having a top surface 717 and bottom surface 718 is shown. Moreover, the second section 714 includes grooves 726, 728 which are V-shaped and therefore similar to the grooves 226, 228 of FIG. 4A. The second section 714, however, also includes an energy director or ledge 724 that is not flat. Instead, the ledge 724 is pressed above the bottom surface 718 and has a semi-circular cross-section. The shape of the ledge 724 complementarily corresponds with the semi-circular channel 127 of the first section 114 shown in FIG. 7B. As can be seen in FIG. 7C, as the first and second sections are welded together, the spaced ribs 124, 126 meld into grooves 726, 728 so that a seamless joint 113 is formed between the two faces 117, 718, and the channel is formed therebetween. The channel 127 formed between the first and second sections has a substantially circular crosssection, but flash 740 forms in the channel thereby inhibiting flow therethrough. Flash is produced in the channel 127 due to the difficulty of welding the two sections together. As can be seen in FIG. 7A, for example, the ledge 724 is no longer substantially flat. In particular, there is very little material along the ledge 724 that contacts the first section 114 for ultrasonically welding the two sections together. Thus, to ensure a proper bond is formed to hold the first and second sections together, flash fills along the edges of the channel 127. Therefore, while it should be understood and appreciated herein that the precise shapes and sizes of the preassembled components described herein are not essential, it is advantageous for the preassembled components to comprise shapes and sizes that facilitate little to no flash.

A more detailed description of the various parts of the applicator 106 will now be provided. As is particularly shown in FIGS. 6, 8, 8A and 8B, the inlet hub 110 is

fluidly connected to the first section 114 by way of a path 128 that is disposed between a pair of openings 130, 132. As should be understood and appreciated herein, the fluid connection between the inlet hub 110 and the first section 114 defines a conduit for receiving the formulation from the fluid delivery device 104 to the
5 groove or channel 127. More particularly, the inlet hub 110 has a first opening 130 that is disposed at the proximal end 211 of the inlet hub 110 and functions as an insertion hole for receiving the dispensing end of the fluid delivery device (such as device 104 in FIG. 1). Opposite the first opening 130 is a second opening 132, which is fluidly connected to the groove or channel 127 of the housing 108. As such, the
10 inlet hub 110 is designed to functionally form an opening for the fluid delivery device 104 so that the formulation can be easily and conveniently dispensed therefrom.

The inlet hub 110 has a pair of winged ears 111 adapted to lock to the fluid delivery device (not shown). More particularly, the fluid delivery device (e.g., device 104 in
15 FIG. 1) is inserted into first opening 130 and securely attached to inlet hub 110 by any fastening means known in the art. Exemplary connection means include, but are not limited to, luer lock connections. Luer lock connections are well known in the field of medicine and are typically used for coupling a syringe or other such liquid or gas source to a catheter line or medical device. Moreover, as will be appreciated and
20 understood by those skilled within the relevant art, the luer connectors may be female or male in orientation and may function as luer-locking devices, luer-slip connection devices or the like. In accordance with some specific aspects, the luer lock connection is achieved between the fluid delivery device 104 and the winged ears 111 of the inlet hub 110.

25
As can be appreciated from the discussion above, the flow path 128 undergoes a significant reduction in diameter along the direction of fluid flow (i.e., from the inlet hub 110 to the distal end 112a of the outlet 112). This is necessary to adapt the applicator for connection to larger fluid delivery devices at the end of hub 110 on the
30 one hand, and on the other hand to the very small channel 127 through which the fluid is moved before being dispensed from the outlet(s) 112. This reduction in diameter causes significant pressure within path 128, which in turn can cause leakage if there

are any weak or vulnerable points such as weld seams along path 128. To address these structural issues, path 128 is bent or shaped such that it is circuitous in nature - i.e., is not a direct route between the first and second openings 130, 132 and changes direction one or more times. In this manner, path 128 is formed entirely within a
5 single section, section 114, of the applicator, which avoids weld seams being present for any of the structure that defines path 128. With reference to FIG. 8B, for example, the interface between the first and second sections, i.e., joint 113 (FIG. 2), defines a plane 800 that passes therethrough. As shown in this illustrative embodiment, the path 128 is offset from the plane 800. By locating the flow path in one section of the
10 applicator (as opposed to two sections defining a flow path therebetween) and consequently eliminating all weld seams within the area defined by the flow path 128, the occurrence of leakage as the fluid flows between the fluid delivery device 104 and the channel 127 is substantially reduced, if not eliminated.

15 The structure defining path 128 can be appreciated with reference to FIGS. 8 and 8A, wherein the conduit defined by the inlet hub 110 includes a short hollow cylindrical chamber 134 that is disposed between the first and second openings 130, 132 and terminates substantially centrally into the channel 127 at the second opening 132. Chamber 134 is typically designed such that it is dimensionally non-uniform (i.e.,
20 varies in width and height between the first opening 130 and the second opening 132). According to this aspect, the internal diameter of the chamber 134 changes to achieve the reduction in diameter and configuration needed to maintain path 128 within a single section 114 of the applicator. As mentioned above, it has been found that this configuration avoids leakage of the formulation as it flows between the fluid delivery
25 device and the channel.

In certain aspects, one or more tubes or other such enclosed tubular structures can be internally incorporated into the structural design of the present applicators. For instance, to avoid any associated leakage that may occur around the connection
30 between the fluid delivery device and the applicator or along the joint 113 that is formed between the first and second molded sections 114, 214, one or more chambers can be internally added into the inlet hub 110 portion and/or within the formed

channel 127 of the applicator body. While such additional structure can be incorporated into any of the embodiments without straying from the present teachings, it should be understood and appreciated herein that such structures are not required. More particularly, it has been found that utilizing the bent path orientation and complementary structural design of the applicator sections makes it possible to achieve a tubeless design that is not only free of manifolds, but is also capable of operating without resultant leakage.

In certain exemplary embodiments, the chamber 134 contains ridges, ledges, or other such similar structures to cause a bending configuration and stepped down diameter of the path 128. In still other aspects, the path 128 is positioned below the seamless joint 113 that is formed between the first and second sections 114, 214 and underneath the channel 127 formed therebetween.

In accordance with certain aspects, the second opening 132 directs the formulation into the channel in a direction that is substantially orthogonal to the lengthwise direction of the channel 127. Such exemplary embodiment can be seen, for instance, with reference to FIGS. 8 and 8A. While the dimensions and/or geometric shape of the second opening 132 can be adjusted to fit a specific drug delivery application, the opening 132 is substantially rectangular in shape.

In accordance with yet another illustrative aspect, the bent path 128 comprises a substantially semi-circular portion that is connected to the conduit for receiving the formulation from the fluid delivery device 104 and the channel 127. In accordance with this illustrative aspect, the bent path 128 terminates at the second opening 132, which in turn, is positioned substantially orthogonally relative to the substantially semi-circular portion of the bent path 128.

Once the formulation completely travels and circumnavigates the channel 127 and reaches the distal end 112a of the one or more outlets 112, it is now ready to be dispensed onto the surface or coat of the animal. As explained above, to spread the formulation evenly over a surface area of the animal, the outlet 112 can penetrate the

animal's fur and thereby reach the animal's skin. To accomplish this, the outlet 112 may include one or more prongs 129 for assisting with the dispensing of the formulation onto the surface of the animal. In accordance with certain embodiments, the prongs 129 comprise spaced feet or tines that are configured to penetrate the fur of the animal 102 so that the applicator 106 can substantially reach or touch the surface of the animal's body during the dispensing of the formulation. This penetration allows a more efficient topical and transdermal release of the agent. In addition, those of skill in the drug delivery and fluid dispensing arts will understand and appreciate that the addition of prongs or other such structural projections from the outlet 112 will discourage capillary action or attraction (*i.e.*, will stop the formulation from moving upwardly along the outside of the outlet) from happening during the dispensing action. The minimization and/or elimination of such capillary action effects are particularly beneficial when dealing with formulations that can be considered harmful and/or dangerous.

The present invention also includes a single dose transdermal formulation comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer selected from the group consisting of long chain alkyl para-aminobenzoate, long chain alkyl dimethyl-para-aminobenzoate, long chain alkyl cinnamate, long chain alkyl methoxycinnamate, long chain alkyl salicylate, octyl dimethyl-para-aminobenzoate, octyl para-methoxycinnamate, octyl salicylate, or mixtures thereof, and a volatile liquid selected from the group consisting of ethanol, ethyl acetate, isopropanol, acetone, ethyl formate, methanol, methyl acetate, methyl ethyl ketone, pentan, chloroform, or mixtures thereof suitable for administration. In one embodiment, the penetration enhancer is octyl salicylate. In one embodiment, the volatile liquid is isopropanol. In some embodiments, the composition comprises fentanyl at a dose of about 2.7 mg per kg of canine body weight. In some embodiments, the single dose transdermal formulation controls pain in the canine for an effective period of time. In some embodiments, an effective period of time comprises a period of at least 24 hours, a period of at least 48 hours, a period of at least 72 hours, a period of at least 96 hours, or a period of at least 7 days. In one embodiment, the single dose transdermal formulation is administered once every at

least 48 hours. In another embodiment, the single dose transdermal formulation is administered once every at least 72 hours. In yet another embodiment, the single dose transdermal formulation is administered once every at least 96 hours. In yet another embodiment, the single dose transdermal formulation is administered once every at least 7 days.

According to the methods of the present invention, the term “single dose transdermal formulation” includes embodiments wherein the composition can be transdermally administered as a single application and as multiple applications. In one embodiment, a single dose transdermal formulation of the composition can be transdermally administered to a canine in a single application at one location on the canine’s skin. In another embodiment, a single dose transdermal formulation of the composition can be transdermally administered to a canine in multiple applications at more than one location on the canine’s skin. In one embodiment, a single dose transdermal formulation of the composition is transdermally administered to a canine in a single application at one location on the canine’s skin, wherein the single application is up to about 0.5 mL of a solution of the composition. In one embodiment, a single dose transdermal formulation of the composition can be transdermally administered to a canine in multiple applications at a single location on the canine’s skin. In another embodiment, a single dose transdermal formulation of the composition is transdermally administered to a canine in multiple applications at a single location on the canine’s skin, wherein each application has up to about 0.5 mL of a solution of the composition. In another embodiment, a single dose transdermal formulation of the composition is transdermally administered to a canine in multiple applications at more than one location on the canine’s skin, wherein each application is up to about 0.5 mL of a solution of the composition. In embodiments wherein multiple applications of the composition are utilized, the multiple applications can be administered to the canine over a reasonable duration of time.

The following embodiments are also contemplated:

1. A method of controlling pain comprising transdermally administering to a canine in need thereof a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid,
wherein the composition is a solution.
- 5 2. The method of clause 1 wherein the transdermal administration is applied to a dorsal location of the canine.
3. The method of clause 1 wherein the transdermal administration is applied to a ventral location of the canine.
4. A method of controlling pain comprising transdermally administering to a canine
10 in need thereof a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid,
wherein the composition is in a solution, and
wherein the transdermal administration is applied to a dorsal location of the canine.
- 15 5. The method of any one of clauses 1 to 4 wherein the composition is administered as a single dose.
6. The method of any one of clauses 1 to 5 wherein the pain is controlled for an effective period of time.
7. The method of clause 6 wherein the effective period of time is about 96 hours.
- 20 8. A method of treating pain comprising transdermally administering to a canine in need of treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid,
wherein the composition is administered as a single dose, and
wherein the single dose is effective for the treatment of pain for about 96
25 hours.
9. The method of clause 8 wherein the transdermal administration is applied to a dorsal location of the canine.
10. The method of clause 8 wherein the transdermal administration is applied to a ventral location of the canine.
- 30 11. The method of any one of clauses 1 to 10 wherein the penetration enhancer is octyl salicylate.

12. The method of any one of clauses 1 to 11 wherein the volatile liquid is isopropanol.
13. The method of any one of clauses 1 to 12 wherein the pain is associated with a surgery performed or to be performed on the canine.
- 5 14. The method of clause 13 wherein the surgery is an orthopedic surgery.
15. The method of clause 13 wherein the surgery is a soft tissue surgery.
16. The method of any one of clauses 13 to 15 wherein the composition is administered to the canine about 2 to about 4 hours prior to the surgery.
17. The method of clause 16 wherein the composition is administered as a single dose.
- 10 18. The method of any one of clauses 1 to 17 wherein the composition is administered as a single unit dose.
19. The method of any one of clauses 1 to 18 wherein the composition comprises about 0.1 to about 10% (w/v) of fentanyl, about 0.1 to about 10% (w/v) of the penetration enhancer, and about 80 to about 99.8% (w/v) of the volatile liquid.
- 15 20. The method of any one of clauses 1 to 19 wherein the composition comprises about 3 to about 7% (w/v) of fentanyl, about 3 to about 7% (w/v) of the penetration enhancer, and about 86 to about 94% (w/v) of the volatile liquid.
21. The method of any one of clauses 1 to 20 wherein the composition comprises about 5% (w/v) of fentanyl, about 5% (w/v) of the penetration enhancer, and about
- 20 90% (w/v) of the volatile liquid.
22. The method of clause 21 wherein the penetration enhancer is octyl salicylate and the volatile liquid is isopropanol.
23. The method of any one of clauses 1 to 22 wherein the fentanyl is at a dose of about 0.1 to about 10 mg/kg of weight of the canine.
- 25 24. The method of any one of clauses 1 to 23 wherein the fentanyl is at a dose of about 1 to about 5 mg/kg of weight of the canine.
25. The method of any one of clauses 1 to 24 wherein the fentanyl is at a dose of about 2.7 mg/kg of weight of the canine.
26. The method of any one of clauses 1 to 25 wherein the composition is administered
- 30 with one or more other therapeutic ingredients.
27. The method of any one of clauses 1 to 26 wherein the composition is administered using a transdermal dispensing apparatus.

28. A single dose transdermal formulation comprising a therapeutically effective amount of a composition in solution, wherein the composition comprises
- fentanyl,
- a penetration enhancer selected from the group consisting of long chain
- 5 alkyl para-aminobenzoate, long chain alkyl dimethyl-para-aminobenzoate, long chain alkyl cinnamate, long chain alkyl methoxycinnamate, long chain alkyl salicylate, octyl dimethyl-para-aminobenzoate, octyl para-methoxycinnamate, octyl salicylate, or mixtures thereof, and
- a volatile liquid selected from the group consisting of ethanol, ethyl
- 10 acetate, isopropanol, acetone, ethyl formate, methanol, methyl acetate, methyl ethyl ketone, pentan, chloroform, or mixtures thereof.
29. The formulation of clause 28 suitable for administration at a dose of about 0.1 to about 10 mg of fentanyl per kg of canine body weight.
30. The formulation of any one of clauses 28 or 29 suitable for administration at a
- 15 dose of about 1 to about 5 mg of fentanyl per kg of canine body weight.
31. The formulation of any one of clauses 28 to 30 suitable for administration at a dose of about 2.7 mg of fentanyl per kg of canine body weight.
32. The formulation of any one of clauses 28 to 31 which is administered once every at least 72 hours.
- 20 33. The formulation of any one of clauses 28 to 31 which is administered once every at least 96 hours.

In each of the following examples, the composition of the present invention is administered to canines as a solution formulation. The embodiment of the

25 composition of the present invention utilized in each example comprised fentanyl at a concentration of 5% weight/volume (50 mg/mL), octyl salicylate at a concentration of 5% weight/volume (50 mg/mL), and isopropanol.

EXAMPLE 1

Pharmacokinetics of a Fentanyl Composition Administered as a Single Transdermal Dose at a Ventral Location of Canines

5 The pharmacokinetics of the composition of the present invention (comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid, wherein the composition is a solution) can be examined following a single transdermal administration at a ventral location of canines. Eighteen adult beagle canines can be divided into three groups of six canines (three males and 3 females). Each group can be administered a single
10 dose of the composition of the present invention comprising a fentanyl concentration of 1.3 (25), 2.6 (50) or 5.2 mg/kg (100 μ L/kg). The dose can be transdermally applied as a single dose to clipped, ventral abdominal skin from approximately the umbilicus caudally using a 1-mL tuberculin syringe. Immediately following dosing, collars can be placed on each canine through 72 hours to prevent direct licking of the application
15 site. Serial jugular venous blood samples can be collected at 0 (pre-dosing), 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168, 240, 336, 408 and 504 hours after dosing and assayed for fentanyl by LC/MS/MS.

Following administration of a single transdermal dose, fentanyl is absorbed from the
20 ventral abdominal application site within hours of application through 21 days in a dose-dependent manner (see Table 2). Fentanyl is rapidly detected with a mean absorption lag time (t_{lag}) of 0.333 hours in the 1.3 mg/kg group and 0 in the other two treatment groups. The mean maximum observed plasma concentration (C_{max}) increased with increasing doses of fentanyl and were calculated at 2.28, 2.67 and 4.71
25 ng/mL in the 1.3, 2.6 and 5.2 mg/kg dose groups, respectively. The mean time that C_{max} was achieved (t_{max}) in all groups ranged from approximately 50 to 60 hours.

Table 2. Plasma fentanyl concentrations following application of 1.3, 2.6 or 5.2 mg/kg of the composition of the present invention as a single dose to the ventral abdomen to canines

5

Time (hr)	Fentanyl Dose mg/kg (μ L/kg)					
	1.3 (25)		2.6 (50)		5.2 (100)	
	Mean (ng/mL)	SD	Mean (ng/mL)	SD	Mean (ng/mL)	SD
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.037	0.031	0.083	0.028	0.167	0.107
2	0.108	0.062	0.221	0.058	0.513	0.220
4	0.199	0.100	0.364	0.077	0.876	0.509
6	0.359	0.271	0.592	0.127	1.173	0.536
8	0.492	0.305	0.864	0.201	1.875	0.802
12	0.699	0.376	1.192	0.321	2.851	1.214
24	0.796	0.346	1.383	0.272	3.387	1.141
36	1.598	0.549	2.069	0.631	3.692	0.828
48	1.733	0.877	2.244	1.361	3.230	0.690
60	1.864	1.016	2.013	1.093	3.608	1.019
72	1.314	0.582	1.613	0.653	3.246	0.773
84	0.724	0.456	1.194	0.592	3.985	2.078
96	0.761	0.364	1.131	0.455	3.288	1.091
108	0.744	0.759	1.336	0.727	2.886	0.749
120	0.565	0.233	1.268	0.264	2.594	0.708
144	0.286	0.162	0.663	0.376	1.592	0.162
168	0.267	0.115	0.615	0.343	1.597	0.415
240	0.085	0.045	0.274	0.208	0.914	0.426
336	0.020	0.033	0.085	0.064	0.377	0.229
408	0.006	0.015	0.070	0.069	0.198	0.138
504	0.005	0.012	0.020	0.023	0.185	0.140

Mean elimination half-lives were 53.7, 69.6 and 103 hours in the 1.3, 2.6 and 5.2 mg/kg dose groups, respectively. These observations are in marked contrast to the fentanyl half-life following an intravenous injection of fentanyl citrate, where the half-life ranges from 0.76 to 6.0 hours.

10

Plasma fentanyl concentrations less than the lower limit of quantification (LLOQ, 0.025 ng/mL) were set equal to zero ng/mL for descriptive statistic calculations. The mean area under the plasma concentration-time curve calculation from time 0 to the time of the last sample at or above the lower limit of quantification LLOQ (AUC_{0-LLOQ}) from lowest to highest dose groups were 157, 269 and 645 ng-hour/mL, and were dose proportional where R^2 was 0.9818.

A presumed minimum effective plasma concentration (MEC) of 0.2 to 1.2 ng/mL was used in the present example. Mean plasma fentanyl concentrations for the 1.3 mg/kg dose group remained at or above the lower and higher end of the MEC range from 4 to 168 hours and 36 to 72 hours, respectively. In contrast, at the 2.6 mg/kg dose, the mean plasma fentanyl concentrations remained ≥ 0.2 ng/mL from 2 to 240 hours and ≥ 1.2 ng/mL from 12 to approximately 84-120 hours. With the higher dose of 5.2 mg/kg, mean concentrations remained ≥ 0.2 ng/mL from 1 to 504 hours and ≥ 1.2 ng/mL from 6 to 168 hours. Therefore, the onset of a 1.3 mg/kg dose in a canine could be from 4 to 36 hours with a duration of 3 to 7 days. For a dose of 2.6 mg/kg, the onset could be from 2 to 12 hours with a duration of 3.5 to 10 days. Finally, for a dose of 5.2 mg/kg, the onset could be from 1 to 8 hours with a duration of 7 to 17 days.

To establish a dose, both safety and effectiveness must be considered. In human beings, a dose limiting effect is opioid-induced hypercapnia and respiratory depression. Such a profound response in humans has resulted in contraindication of a fentanyl patch for post-operative pain. In contrast, this is not a problem in canines in that spontaneous respirations are maintained independent of fentanyl concentration. Plasma fentanyl concentrations as high as approximately 80 ng/mL are not fatal and reduce the respiratory rate by only approximately 11 breaths/minute (50%) in spontaneously breathing canines. Additionally, the respiratory rate, oxygen consumption and blood gases (pCO_2 , pO_2 , and pH) do not change further as concentrations increase above 100 ng/mL.

The mean $C_{\max}$ from the lowest to the highest dose in the present study were 2.28, 2.67 and 4.71 ng/mL and is well below concentrations that have a clinical impact on respiratory rates in canines. The primary dose limiting effect appeared to be decreased appetite and sedation in the 5.2 mg/kg dose group. One canine in this dose group required parenteral fluid therapy and forced feeding from 72 to 96 hours due to lack of food and water intake and 4 canines were sedated for 3 days. The 2.6 mg/kg group did not have any adverse events and had a faster presumed onset of action and longer duration than the 1.3 mg/kg group.

In summary, the 2.6 mg/kg (50 μ L/kg) fentanyl dose group demonstrated a more rapid onset of action and longer duration of action compared to the 1.3 mg/kg fentanyl dose group following administration to a ventral location of canines. Furthermore, the 2.6 mg/kg fentanyl dose group demonstrated fewer observed adverse events compared to the 5.2 mg/kg fentanyl dose group.

EXAMPLE 2

Pharmacokinetics of a Fentanyl Composition Administered as a Single Transdermal Dose at a Ventral Location Compared to a Dorsal Location of Canines

The pharmacokinetics of the composition of the present invention can be examined following a single transdermal administration of the composition to different anatomical sites on a canine. Generally, application of transdermal drugs to different anatomical sites can result in different absorption characteristics. There may be advantages of applying the composition of the present invention to sites other than the ventral abdomen. For example, dorsal inter-scapular application allows ambulatory canines to be walked to and from a treatment area for ease of application and is far from a laparotomy surgical site. However, different transdermal application sites are known to result in dissimilar drug delivery characteristics. The abdomen versus back skin in canines has been shown to differ with regard to blood flow and therefore different absorption characteristics may be apparent when drugs are applied to these sites. Therefore, the pharmacokinetics of the composition of the present invention

may differ when the composition is applied topically to the ventral abdominal versus the dorsal inter-scapular areas of canines.

Forty purpose-bred laboratory beagle canines (Marshall BioResources, North Rose, NY) were selected for the present study (20 males and 20 females, all 6 to 8 months of age at the time of dosing). Canines were administered 2.6 mg/kg (50 μ L/kg) of the composition of the present invention applied as a single dose to the dorsal interscapular region or ventral abdominal skin near the umbilicus. Canines were randomly allotted to dorsal or ventral dosing in parallel study design.

10

The mean plasma fentanyl concentrations by application site are displayed in Table 3. Plasma fentanyl concentrations rose more rapidly following dorsal application and persisted longer in the ventral application group. Mean plasma fentanyl concentrations remained above 0.6 ng/mL from 4-96 hours in the dorsal application group and 8-144 hours in the ventral application group.

15

Table 3. Plasma fentanyl concentrations by treatment group (n = 20/group) following administration of the composition of the present invention

Time (hour)	Ventral Application			Dorsal Application		
	Mean (ng/mL)	Standard Deviation (ng/mL)	C.V. (%)	Mean (ng/mL)	Standard Deviation (ng/mL)	C.V. (%)
0	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	NA
2	0.189	0.298	158.1 %	0.319	0.265	83.1 %
4	0.425	0.384	90.3 %	0.920	1.028	111.7 %
8	0.796	0.294	36.9 %	1.18	0.215	18.3 %
12	1.28	0.557	43.5 %	1.65	0.391	23.7 %
24	1.79	0.775	43.3 %	1.50	0.401	26.8 %
36	1.48	0.728	49.1 %	1.36	0.453	33.3 %

48	1.59	1.18	73.9 %	1.35	0.483	35.8 %
72	1.14	0.571	50.2 %	0.725	0.200	27.6 %
96	0.907	0.332	36.6 %	0.61	0.20	33.1 %
120	0.755	0.204	27.1 %	0.458	0.157	34.4 %
144	0.835	0.714	85.5 %	0.461	0.0887	19.2 %
168	0.536	0.123	22.9 %	0.315	0.0790	25.1 %
216	0.411	0.117	28.5 %	0.278	0.0927	33.4 %
264	0.343	0.169	49.3 %	0.178	0.0848	47.6 %
336	0.206	0.142	68.7 %	0.0842	0.0770	91.4 %
408	0.129	0.133	102.6 %	0.0418	0.0646	154.5 %
504	0.074	0.090	120.6 %	0.000	0.000	NA

NA: Not applicable

The pharmacokinetic parameters by application site group are summarized in Table 4. The $C_{\max}$ was 2.34 ± 1.29 (mean $\pm$ standard deviation) and 2.02 ± 0.84 ng/mL for the ventral and dorsal application groups, respectively. The $t_{\max}$ was 40.2 ± 29.5 and 24.8 ± 17.8 hours in the ventral and dorsal application site groups, respectively. The terminal elimination half-lives ($t_{1/2}$) for both groups were similar with values of 137 ± 58.9 and 117 ± 56.6 hours for the ventral and dorsal application site groups, respectively. Less than 20% of the $AUC_{0-\infty}$ was extrapolated for both groups, indicating that AUC_{0-LLOQ} sufficiently reflects the extent of exposure.

Table 4. Pharmacokinetic parameters by treatment group (n = 20/group) following administration of the composition of the present invention.

Parameter	Ventral Application		Dorsal Application	
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation
$C_{\max}$ (ng/mL)	2.34	1.29	2.02	0.840

$t_{\max}$ (hour)	40.2	29.5	24.8	17.8
AUC _{0-LLOQ} (ng·hour/mL)	251	75.1	170	29.0
AUC _{0-∞} (ng·hour/mL)	282	82.5	198	33.9
AUC _{0-∞} Extrapolated (%)	11.6	5.06	13.4	7.40
$t_{1/2}$ (hour)	137	58.9	117	59.6

The bioequivalence analysis results are displayed in Table 5. The dorsal to ventral ratio of the geometric means for AUC_{0-LLOQ} was 70.5% (90% CI [60.6-82.0%]) and for C_{max} ratio of the geometric means was 93.1% (90% CI [73.4-118%]).

Table 5. Ratio (dorsal:ventral) of the geometric means and 90% confidence interval of selected pharmacokinetic parameters (n = 20/group).

Parameter	Lower 90% Confidence Interval	Ration of the Geometric Means	Upper 90% Confidence Interval
AUC _{0-LLOQ}	60.6%	70.5%	82.0%
C _{max}	73.4%	93.1%	118%

5

There were no adverse events in this study. A single canine in the dorsal application group had a plasma fentanyl concentration of 13.0 ng/mL at 96 hours compared to the group mean of 0.61 ng/mL. Moderate to severe sedation would be expected at concentrations near or above 15 ng/mL. No sedation or adverse events were noted at the time of the observed elevated concentration at 96 hours and the 72 and 120 hour plasma fentanyl concentrations in this subject were below 1.0 ng/mL. Therefore, the transient spike was considered spurious and was dropped from further pharmacokinetic analysis.

10

15

The absorption of the composition of the present invention in canines is not equivalent when applied to the dorsal inter-scapular area versus the ventral abdominal area. Absorption was more rapid for dorsally applied composition of the present invention, supporting a more rapid onset of action compared to ventral application. Whereas the mean time to achieve a concentration of 0.6 ng/mL was 4 hours for dorsal application, ventral application did reach this concentration until 8 hours following dosing. The more rapid absorption associated with dorsal application was also associated with a difference in mean duration above 0.6 ng/mL. The mean time to drop below 0.6 ng/mL for dorsal and ventral application was 96 and 144 hours, respectively (see Table 3).

20

25

Dorsal administration achieved an absorption rate of ≥ 2 $\mu\text{g/kg/hour}$ from 2 to 144 hours following application with a peak of 9.8 $\mu\text{g/kg/hour}$ occurring at 12 hours. In contrast, ventral administration achieved an absorption rate of ≥ 2 $\mu\text{g/kg/hour}$ from 2

to 264 hours with a peak of 8.5 µg/kg/hour occurring at 24 hours. These results suggest that potentially analgesic infusion rates from the composition of the present invention are achieved within a few hours of application and are maintained for periods of up to 10 days.

5

In summary, both dorsal and ventral application sites resulted in absorption rates of greater than 2 µg/kg/hour within 2 hours of transdermal application to canines, but the dorsal site achieved mean plasma concentration of 0.6 ng/mL by 4 hours compared to 8 hours with ventral application. Therefore, dorsal application provides a more rapid onset of action. With such a rapid onset of action, the composition of the present invention could be applied to a canine as it enters the hospital as an anesthetic premedication with analgesic concentrations potentially occurring 2-4 hours prior to surgery. Without additional opioid administration, this single dose could have a duration of a minimum of 96 hours.

15

EXAMPLE 3

Pharmacokinetics of a Fentanyl Composition Administered as a Single Transdermal Dose at a Dorsal Location of Canines

The pharmacokinetics of the composition of the present invention (comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid, wherein the composition is a solution) can be examined following a single transdermal administration at a dorsal location of canines. Twenty purpose-bred laboratory beagle canines (10 males and 10 females) can be administered a single dose of the composition of the present invention (comprising 2.6 mg/kg of fentanyl) to the dorsal, interscapular region. Blood samples for plasma fentanyl analysis by LC-MS/MS can be collected from pre-dose administration through 21 days post-dose administration (i.e., collection at 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 336, 408 and 504 hours after dosing). Pharmacokinetics can be determined using noncompartmental pharmacokinetic analysis methods.

30

Following administration of the composition of the present invention, the mean plasma fentanyl concentrations rose rapidly with all canines demonstrating measureable plasma fentanyl concentrations (> 0.100 ng/mL) by 2 hours after dose administration (see Table 6). The mean plasma fentanyl concentrations reached the maximum value around 12 hours post-dose administration, and gradually declined thereafter until all samples were less than 0.100 ng/mL at 504 hours. The mean plasma fentanyl concentrations remained above 0.5 ng/mL from 4 through 96 hours post-dose administration.

Table 6. Mean concentration of fentanyl in canines (n = 20) following administration of the composition of the present invention.

Time (hour)	Mean (ng/mL)	Standard Deviation (ng/mL)	C.V. (%)
0	0.00	0.00	NA
2	0.319	0.265	83.1%
4	0.920	1.03	112%
8	1.18	0.215	18.2%
12	1.65	0.391	23.7%
24	1.50	0.401	26.7%
36	1.36	0.453	33.3%
48	1.35	0.483	35.8%
72	0.725	0.200	27.6%
96	1.23	2.78	226%
120	0.458	0.157	34.3%
144	0.461	0.0887	19.2%
168	0.315	0.0790	25.1%
216	0.278	0.0927	33.3%
264	0.178	0.0848	47.6%
336	0.0842	0.0770	91.4%
408	0.0418	0.0646	155%
504	0.00	0.00	NA

NA: Not applicable

The coefficient of variation (C.V.) of the plasma fentanyl samples was generally around 50%. A relatively high C.V. was observed at 96 hours due to single canine having a transiently high plasma fentanyl concentration of 13.0 ng/mL at 96 hours. The plasma fentanyl concentrations at the adjacent 72 and 120 hour samples for this

subject were both below 1.0 ng/mL. No sedation or other side-effects were observed at 96 hours, even though sedation would be expected in a canine with a plasma fentanyl concentration of 13.0 ng/mL. The cause of the transient increase in the plasma fentanyl concentration is unknown.

5

The results from the noncompartmental pharmacokinetic analysis are displayed in Table 7. The mean $C_{\max}$ was 2.58 ng/mL (2.59 standard deviation). However, the results were highly influenced by the single transiently high plasma fentanyl concentration of 13.0 ng/mL at 96 hours. Exclusion of this single sample from the mean and standard deviation calculation results in $C_{\max}$ values of 2.02 and 0.840 ng/mL, respectively.

10

Table 7. **Parameters from noncompartmental pharmacokinetic analysis (n = 20).**

Parameter	Mean	Standard deviation
$C_{\max}^{\dagger}$ (ng/mL)	2.58	2.59
$t_{\max}$ (hour)	29.0	23.6
AUC _{0-LLOQ} (ng·hour/mL)	181	59.7
AUC _{0-∞} (ng·hour/mL)	206	64.4
AUC _{0-∞} Extrapolated (%)	11.8	7.48
$t_{1/2}$ (hour)	117	61.5

15

$\dagger$ Removal of single subject's 96 hour sample of 13.0 ng/mL results in a $C_{\max}$ mean and standard deviation of 2.02 and 0.840 ng/mL, respectively.

20

The $t_{\max}$ was 29.0 (23.6) hours and the $t_{1/2}$ was 117 (61.5) hours. The percent extrapolated AUC_{0-∞} was only 11.8 (7.48) %, indicating a sufficient portion of the plasma concentration-time profile was observed to accurately quantify the AUC_{0-∞} and $t_{1/2}$. The AUC_{0-∞} was 206 (64.4) ng·hour/mL, corresponding to a large bioavailability normalized clearance (i.e. $\frac{Cl}{f}$) of 13.5 (3.44) L/hr·kg. The exclusion

of the single sample with a transiently high plasma concentration at 96 hours had minimal impact on the pharmacokinetic parameters other than $C_{\max}$ and therefore results excluding this plasma sample are not presented for the other parameters.

5 Compared to the fentanyl transdermal patch use in canines at dose rates of 50 to 100 $\mu\text{g/h}$, the mean plasma fentanyl concentrations reached 0.6 ng/mL more rapidly following a 2.6 mg/kg dose of the composition of the present invention. Following administration of the composition, the mean plasma fentanyl concentrations reached 0.6 ng/mL within 4 hours of dose administration (see Table 6) compared to 10 to 30
10 hours with transdermal patch application. Thus, analgesic concentrations will be more rapidly reached following application of the composition of the present invention compared to transdermal fentanyl patches, reducing the time pre-surgery that the fentanyl must be administered. Additionally, the mean plasma fentanyl concentrations remained above 0.6 ng/mL for 92 hours following administration of
15 the composition of the present invention, while they only remained above this concentration for 18 to 62 hours with the transdermal patch. The administration of 50 $\mu\text{g/h}$ transdermal fentanyl patch in 6 male beagle canines resulted in relatively constant plasma fentanyl concentrations from 24 to 72 hours post-application with a mean concentration of approximately 1.6 ng/mL. In comparison, the mean plasma
20 fentanyl concentration of the composition of the present invention gradually fell from 1.50 ng/mL at 24 hours to 0.725 ng/mL at 72 hours, with a mean concentration of 1.23 ng/mL (see Table 6).

The pharmacokinetic parameter results for the composition of the present invention
25 (see Table 7) were similar to a recent study of the fentanyl transdermal patch where the mean $C_{\max}$ and $t_{\max}$ values were 2.1 ng/mL and 22 hours, respectively. In that study, the size of the patch applied depended on the canine bodyweight, with an approximate targeted dose of approximately 3 $\mu\text{g/hr/kg}$ of bodyweight.

30 No adverse side-effects or application site skin reactions were observed during the study.

In summary, methods of the present invention administered at a dorsal location of canines can overcome the main limitations of orally or parenterally administered fentanyl and, in addition, many of the limitations of the fentanyl transdermal patch.

5 EXAMPLE 4

Population Pharmacokinetics of a Fentanyl Composition Administered as a Single Transdermal Dose Administered to Canines Prior to Soft Tissue or Orthopedic Surgery

10 A study of the methods of the present invention can be undertaken to determine transdermal administration of the composition of the present invention in canines undergoing surgical procedures. Enrolled canines can be randomized to receive either the composition of the present invention or the positive control subcutaneous oxymorphone (Opana® Injection, Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, Pennsylvania). Canines randomized to receive the composition of the present invention treatment group can be administered a single 2.7 mg/kg (54 µL/kg) fentanyl dose to the dorsal scapular area two to four hours prior to either orthopedic or soft-tissue surgery. Canines randomized to the positive control treatment group can be administered oxymorphone subcutaneously 2-4 hours prior to surgery, at the time of
20 extubation, and every 6 hours through 90 hours post-extubation. Oxymorphone HCl can be administered at the FDA approved dose in canines of approximately 0.1-0.2 mg/kg.

25 Plasma fentanyl concentrations can be determined from 215 canines following administration of a single dose of the composition of the present invention. A population pharmacokinetic model was fit to the resulting data, with a 1-compartment open pharmacokinetic model with first-order absorption and an absorption lag-time best fitting the data. No tested clinical covariates had a significant effect on the pharmacokinetics of the composition of the present invention. The final model
30 adequately described the population pharmacokinetics and gave results consistent with laboratory pharmacokinetic studies in healthy canines.

Using the final model population median parameter estimates (see Table 8), the estimated area under the fentanyl plasma concentration-time curve from time 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$) was 220 ng•hr/mL for a “typical” subject. Additionally, the estimated average concentration from 0 to 4 days (96 hours) for a typical clinical patient was 1.32 ng/mL, which is likely to be analgesic in canines. The estimated maximum plasma concentration (C_{max}) and time of C_{max} occurrence (t_{max}) was 1.83 ng/mL and 13.6 hours for a typical subject, respectively. Finally, the estimated terminal half-life ($t_{1/2}$) was 74.0 hr for a typical subject. The long $t_{1/2}$ is consistent with the previously recognized flip-flop pharmacokinetics of the composition of the present invention since intravenously administered fentanyl has a $t_{1/2}$ of approximately 0.76 to 6.0 hours.

Table 8. **Population pharmacokinetic model parameter estimates (n = 215 subjects). Values represented as the estimate (standard error).**

Parameter	Median	Variance (ω^2)
t_{lag} (hr)	0.552 (1.63)	0.0517 (12.3)
k_a (1/hr)	0.267 (0.167)	0.0581 (0.745)
V_F (10^3 L/kg)	1.26 (0.130)	0.346 (0.0694)
k_e (1/hr)	0.00937 (0.00165)	0.00204 (0.140)
b^*	0.301 (0.0765)	NA

*Scaler of the proportional residual error model; NA: Not applicable

The plasma fentanyl concentrations were sustained over days in the range considered to be analgesic for postoperative pain in canines. The time to reach 0.5 ng/mL in a typical canine patient administered the composition of the present invention was 1.60 hours, compared to 10 to 30 hours with fentanyl transdermal patch application in canines. The administration of 50 µg/h fentanyl transdermal patch in 6 male beagle

canines resulted in mean plasma fentanyl concentrations of approximately 1.6 ng/mL from 24 to 72 hours post-application. In comparison, the observed mean concentration of plasma fentanyl with the composition in the present study was 1.82 ng/mL from 24 to 72 hours post-application.

5

In summary, following dorsal administration to canines, a 1-compartment open pharmacokinetic model with first order absorption and an absorption lag-time best described the pharmacokinetics of a single application of the composition of the present invention at a dose of 2.7 mg/kg of fentanyl in the target clinical population.

10 For canines administered the composition of the present invention, both the observed and predicted plasma fentanyl concentrations were sustained over days in the range considered to be analgesic for postoperative pain in canines.

EXAMPLE 5

15 Comparison of a Transdermal Fentanyl Composition and Oxymorphone for the Control of Post-Operative Pain in Canines

The safety and effectiveness of the composition of the present invention compared to oxymorphone hydrochloride can be examined for the control of post-operative pain over a period of four days. Canines can be randomly assigned to a single transdermal dose of the composition of the present invention (2.7 mg/kg [1.2 mg/lb]) applied 2-4 hours prior to surgery or oxymorphone hydrochloride (0.1-0.2 mg/kg [0.22-0.44 mg/lb]) administered subcutaneously 2-4 hours prior to surgery and then administered every 6 hours subsequently through 90 hours post-surgery. Canines randomized to receive the composition of the present invention can be administered a single dose of 2.7 mg/kg (1.2 mg/lb [approximately 50 μ L/kg]) to the dorsal scapular area 2-4 hours prior to surgery. Pain can be evaluated by blinded observers using the Glasgow modified pain scale and the *a priori* criteria for treatment failure was a pain score $\geq$ 8 (20 maximum score) or adverse events necessitating withdrawal.

25
30

In the present example, 502 canines of various breeds were enrolled and were approximately equally divided between the composition of the present invention

(N=249) and oxymorphone (N=253). Canines were divided between soft tissue (N=250) and orthopedic surgical procedures (N=251). Four canines treated with the composition of the present invention were withdrawn due to lack of pain control (pain score ≥ 8) and 1 due to death unrelated to fentanyl. Eight oxymorphone-treated canines were withdrawn due to lack of pain control, 18 due to severe adverse events and 1 due to death unrelated to oxymorphone.

The primary variable for determining effectiveness was a non-inferiority evaluation of the treatment failure rate of the composition of the present invention (i.e., a composition comprising fentanyl) and oxymorphone. The upper bound for the margin of difference between fentanyl-oxymorphone treatment failure rates was to be no greater than 15% for fentanyl to be considered non-inferior to oxymorphone. The dropout rate for fentanyl was 2.01% and the dropout rate for oxymorphone was 10.76% with a mean difference of -8.7% (see Table 9). The one-sided upper 95% confidence bound was -6.2%, which was not greater than the *a priori* selected margin difference of 15%. Therefore, based on treatment failure rate, administration of the composition of the present invention (i.e., a composition comprising fentanyl) was non-inferior to oxymorphone.

Table 9. **Non-inferiority analysis of treatment failures.**

Transdermal Fentanyl Solution (N=249)		Oxymorphone (N=251)		Difference		
Treatment Failures		Treatment Failures		Mean	SE	Upper 95% CI*
n	%	n	%			
4	2.01	27	10.76	-8.7	1.5	-6.2

*The transdermal fentanyl solution dropout rate was non-inferior to the oxymorphone dropout rate as the upper 95% CI of the percent difference was contained within the 15% *a priori* margin of difference.

A secondary non-inferiority analysis compared fentanyl to oxymorphone with respect to the pain intensity scores at each pain assessment period. Pain scores were highest 2

hours following extubation in both groups where mean values were 2.32 in fentanyl- and 2.64 in oxymorphone-treated canines. Pain scores declined over the 4 day study duration such that by Day 4, mean pain scores ranged from 0.830 in fentanyl- and 1.28 in oxymorphone-treated canines. At all time points with the exception of the 1 hour pain assessment, the composition of the present invention was non-inferior to oxymorphone.

An additional secondary non-inferiority analysis compared fentanyl to oxymorphone with respect to SPID (see Table 10). The mean sum of pain intensity scores was 18.636 for fentanyl- and 21.662 for oxymorphone-treated canines, respectively. The upper bound for the SPID between fentanyl-oxymorphone was to be no greater than 26% for fentanyl to be considered non-inferior to oxymorphone. The upper bound for the SPID between fentanyl - oxymorphone was 0.432, which was not greater than 26%. Therefore, based on SPID, the composition of the present invention was non-inferior to oxymorphone.

Table 10. Sum of pain intensity score summary statistics over the entire post-surgical period, SPID and the one-sided upper 95% confidence bound for the difference.

Statistic	Transdermal Fentanyl Solution	Oxymorphone	SPID	One-Sided Upper 95% CI*
Mean	18.636	21.662	-3.026	0.432
N	118	65		
SD	12.563	15.333		
SE	1.157	1.902		
Median	15	19		
Min	0	0		
Max	55	72		

*The SPID for fentanyl-oxymorphone was non-inferior as the upper 95% CI is contained within the 26% *a priori* margin of difference.

Canines with sedation scores ≥ 2 prior to a scheduled pain assessment were not scored for pain because excess sedation interfered with the pain assessor's ability to adequately evaluate analgesia by use of the modified Glasgow composite pain scale.

At no time was the mean sedation score ≥ 2 in either treatment group. Sedation scores were highest at the first pain assessment time, 1 hour post-extubation where the mean sedation scores were 1.67 and 1.98 in the fentanyl- and oxymorphone-treated canines, respectively. By 6 hours post-extubation, mean sedation scores in both groups were less than 1 (mild); 0.81 and 0.97 for fentanyl and oxymorphone, respectively. At 1 hour postextubation, 49% of fentanyl-treated canines had a sedation scores ≥ 2 and by 12 hours this had diminished to 7% of canines. By 24 hours, 3% of fentanyl-treated canines had a sedation scores ≥ 2 and none beyond 48 hours. The number of oxymorphone treated canines with sedation scores ≥ 2 was greater at each assessment period compared to fentanyl. At 1 hour post-extubation, 70% of oxymorphone-treated canines had a sedation scores ≥ 2 and 11% of canines remained moderately sedated at 12 hours. By 24 hours, 7% of oxymorphone-treated canines had a sedation scores ≥ 2 and 3% to 0.9% of canines were moderately sedated throughout remaining 4 day study period.

Overall, adverse events associated with oxymorphone were greater in both number and severity compared to the composition of the present invention. There were a total of 56 individual adverse events reported in 44 (17.7%) fentanyl-treated canines; 46 were categorized as mild, 9 moderate and 1 severe (see Table 11). In oxymorphone-treated canines, there were a total of 228 adverse events reported in 84 (33.7%) canines; 125 were categorized as mild, 75 moderate and 28 severe. The incidence of adverse events in fentanyl-treated canines was infrequent over time with a slightly greater incidence for some adverse events within the first 48 hours of surgery (see Table 12). Over the first 48 hours, the most frequent adverse events were diarrhea ranging from 0.4-2%, emesis ranging from 0-1.6%, hypothermia ranging from 1.5-4.4% and anorexia ranging from 0-0.8%. The incidence of adverse in oxymorphone-treated canines was higher in some categories compared to fentanyl and persisted throughout the 4 day study period (see Table 13). Over the 4 day study period, emesis ranged from 1.6-8.7% and hypothermia ranged from 1.4-9.5%. There were two deaths in this study; one each in the fentanyl- and oxymorphone- treated groups. In both instances, the deaths were judged to be unrelated to investigational or control drug treatment.

Table 11. The number of adverse events in each treatment group by adverse event severity category.

Adverse Event Severity Category	Number of Adverse Events	
	Transdermal Fentanyl Solution (N=249)	Oxymorphone (N=253)
Mild	46	125
Moderate	9	75
Severe	1	28
Total	56	228

Table 12. Adverse events by study day in dogs treated with transdermal fentanyl solution.

Adverse Event (N=249)	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Diarrhea	1 (0.4%)	5 (2.0%)	2 (0.8%))	1 (0.4%))	0 (0.0%))
Emesis	0 (0.0%)	4 (1.6%)	2 (0.8%))	2 (0.8%))	0 (0.0%))
Hypothermia	4 (1.6%)	11 (4.4%)	0 (0.0%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Pyrexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%))	1 (0.4%))	0 (0.0%))
Anorexia	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Constipation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Hypersalivation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Conjunctivitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%))	1 (0.4%))	0 (0.0%))

5

Table 13. Adverse events by study day in dogs treated with oxymorphone.

Adverse Event (N=252)	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Diarrhea	3 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (2.0%))	4 (1.6%))	0 (0.0%))
Emesis	10 (4.0%)	11 (4.4%)	22 (8.7%)	15 (6.0%)	4 (1.6%)

			)	)	)
Hypothermia	16 (6.3%)	24 (9.5%)	4 (1.6%))	5 (2.0%))	4 (1.6%))
Pyrexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%))	1 (0.4%))	0 (0.0%))
Anorexia	0 (0.0%)	5 (2.0%)	4 (1.6%))	2 (0.8%))	1 (0.4%))
Constipation	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Hypersalivation	5 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%))	0 (0.0%))	1 (0.4%))
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%))	0 (0.0%))	0 (0.0%))

In summary, a single dose of the composition of the present invention applied topically 2-4 hours prior to surgery is safe and effective for the control of pain associated with orthopedic and soft tissue surgery in canines and provides analgesia for at least 96 hours. A sustained, steady-state fentanyl delivery provided by a single preemptive dose of the composition of the present invention provides equianalgesia compared to repeated injections of oxymorphone over 96 hours with less adverse events.

EXAMPLE 6

Margin of Safety of a Single Transdermal Dose of a Fentanyl Composition
Administered at Multiples of the Therapeutic Dose to Canines

5

The margin of safety following application at a multiple dose of the composition of the present invention can be examined. Twenty-four healthy purpose bred laboratory mixed-breed hound canines (12 males/12 females) were administered a single placebo or increasing doses of the composition of the present invention to the ventral abdominal skin and observed for 14 days. Doses of the composition were administered at 2.6 (1X), 7.8 (3X), or 13.0 (5X) mg/kg based on canine body weight.

10

Plasma fentanyl concentrations increased with dose and were detectable (≥ 0.025 ng/mL) at the first sampling point 30 minutes post-dosing through 14 days in each group (see Table 14). Mean $C_{\max}$ were 3.18, 7.27 and 13.5 ng/mL and AUC_{0-LLOQ} were 323, 824 and 1272 ng•hour/mL in the 1X, 3X and 5X groups, respectively (see Table 15). Half-lives in all three dose groups were approximately 70 hours. Exposure to fentanyl, as measured by AUC_{0-LLOQ}, was dose proportional.

15

Table 14. Plasma fentanyl concentrations (ng/mL) summary statistics by treatment group (n = 6/group)

Time (hr)	1X (2.6 mg/kg)		3X (7.8 mg/kg)		5X (13.0 mg/kg)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.02	0.02	0.18	0.19	0.17	0.03
1	0.20	0.11	0.57	0.36	1.04	0.36
2	0.51	0.24	1.66	0.79	2.30	0.46
4	1.00	0.36	3.34	1.53	4.48	1.26
8	1.87	0.33	4.38	1.94	8.38	3.48
12	3.00	0.95	6.03	2.34	12.20	5.01
24	2.82	0.92	6.30	0.79	12.68	3.54
36	2.11	0.82	4.72	1.34	11.18	3.81
48	1.80	0.44	5.05	1.63	8.51	3.22
60	2.35	0.79	5.04	1.40	9.19	1.81
72	2.03	0.93	4.45	2.09	7.19	2.21
96	1.47	0.31	3.83	2.22	5.54	2.70
120	0.97	0.29	3.47	2.04	3.75	1.74
144	1.01	0.42	2.63	1.88	3.29	2.13
168	0.60	0.22	1.66	0.62	1.85	0.65
192	0.35	0.18	1.11	0.37	1.19	0.40
216	0.36	0.22	1.06	0.44	1.29	0.57
240	0.27	0.18	1.05	0.33	1.00	0.47
264	0.30	0.23	0.87	0.33	1.04	0.44
288	0.23	0.14	0.71	0.19	0.96	0.45
312	0.10	0.06	0.34	0.13	0.40	0.22
336	0.15	0.10	0.53	0.16	0.58	0.19

5

SD: Standard deviation.

Table 15. Pharmacokinetic parameters by treatment group (n = 6/group).

	1X (2.6 mg/kg)		3X (7.8 mg/kg)		5X (13.0 mg/kg)	
Parameter	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
$C_{\max}$ (ng/mL)	3.18	0.85	7.27	1.39	13.5	4.12
$t_{\max}$ (hour)	16	6.20	28	21.0	28	22.3
AUC_{0-LOQ} (ng·hour/mL)	323	80.5	824	258	1272	315
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hour/mL)	339	88.6	883	255	1333	326
$AUC_{0-\infty}$ Extrapolated (%)	4.74	3.10	7.13	3.14	4.63	2.03
$t_{1/2}$ (hour)	71.2	15.1	75.8	11.2	72.3	15.1

SD: Standard deviation

5

Sedation was not observed in the placebo group. A few incidences of slight sedation were observed in the 1X group over 24 hours beginning within 4 hours of dosing (see Table 16). In the 3X and 5X groups, sedation was evident within 1 hour of dosing through Day 5 and 4, respectively (see Table 16). Moderate to severe sedation was limited to the 3X and 5X groups, observed from 2.5 hours post-dose administration until Day 3. Canines in the 3X and 5X groups were supplemented with 40-60 mL/kg/day subcutaneous fluids (Normosol-R, Hospira, Inc., Lake Forest, IL) on Days 0 and 1 because it was determined that they were not consuming maintenance water quantities due to excess sedation.

15

Table 16. Mean sedation scores* by dose group (n = 6 per group) vs. time.

Time		Control	1X	3X	5X
Day	Hour				
0	1	0	0	0.50	1.00
0	2.5	0	0	1.33	2.50
0	4	0	0.33	2.00	2.67
1	1	0	0.33	2.17	2.83
1	2.5	0	0.17	2.00	2.83
1	4	0	0.17	2.00	2.83
2	1	0	0	1.33	2.33
2	2.5	0	0	1.33	2.33
2	4	0	0	1.33	2.33
3	—	0	0	0.33	0.50
4	—	0	0	0.33	0.33
5	—	0	0	0.33	0
6	—	0	0	0	0
7	—	0	0	0	0
8	—	0	0	0	0
9	—	0	0	0	0
10	—	0	0	0	0
11	—	0	0	0	0
12	—	0	0	0	0
13	—	0	0	0	0
14	—	0	0	0	0

*0 = no sedation, 1 = slight, 2 = moderate, 3 = severe

Mean food consumption decreased in all treated dose groups following dosing. The greatest decrease in food consumption was in the 5X group where no food was consumed on Days 0 through 2. Food consumption had returned to pretreatment amounts by Day 4 in the 1X group and Day 6 in the 3X and 5X groups. Mean body weights decreased slightly in the 1X group over 7 days and to a slightly greater extent in the 3X and 5X groups. Over the 14 day study period there were 4, 1, 4 and 3 vomiting events in the placebo, 1X, 3X and 5X groups, respectively. Over the 14 day study period there were 1, 6, 21 and 25 abnormal feces occurrences, including dark or red stools and diarrhea or mucoid feces, in the placebo, 1X, 3X and 5X groups, respectively. Abnormal feces in the 1X group was limited to Days 1 to 3 whereas in the 3X and 5X groups, abnormal feces were more sporadic beginning at Day 4 through the end of the study. Salivation was seen in a one canine in the 1X group on Days 4 and 5, one canine in the 3X group on Days 2 and 3 and three canines in the 5X

group on Days 2 to 3 with one observation on Day 10. Lacrimation was seen in one canine in the 3X group on Day 2. Miosis was observed in four canines in the 5X group on Days 0 and 1.

5 Mean heart rates decreased in a dose-dependent manner for 2 days following dose administration of the composition of the present invention and returned to rates similar to that in the placebo group from Day 3 through 14. The maximal decrease in heart rate was observed in the 5X dose group and was an approximately 50% decrease relative to the placebo controls. Mean respiration rates were more variable than heart
10 rates, but they appeared to decrease slightly in a dose-dependent manner for 2 to 3 days after dose administration. However; unlike heart rate, the maximal decrease in the mean respiration rate was similar in both the 3X and 5X dose groups at approximately 30%. The mean rectal body temperatures decreased in a dose-dependent manner, and remained below the placebo control in all treated dose groups
15 from 1 hour post-dose administration through Day 3 or 4. The maximum drop in body temperature was approximately 2, 3 and 4° C on Day 1 in the 1X, 3X and 5X groups, respectively.

Diffuse, bilateral ocular lens opacities were reported on Day 3 in one 3X canine and
20 three 5X canines by the attending veterinarian. A follow-up ophthalmic examination was conducted on Day 7 by the attending veterinarian and the ocular opacities were limited to one 3X group canine. A board-certified veterinary ophthalmologist was consulted to examine the canines on Day 8 and the Day 7 findings were confirmed by biomicroscopy following pharmacologic mydriasis. By Day 13, the lens opacities
25 were not observed in the single 3X canine as confirmed by a veterinary ophthalmologist.

There were no arrhythmias or altered cardiac indices from the ECGs recorded on Days 3 and 13. All mean hematology and serum chemistry results remained within
30 the normal range (see Tables 17, 18, and 19). The mean blood urea nitrogen (BUN) on Day 3 in both the 3X and 5X groups increased to 14.2 and 13.2 mg/dL, respectively but remained within the normal range. By Day 14, the BUN in both the

3X and 5X group were similar to Day -7 values. There were no necropsy or histopathology findings considered to be related to fentanyl treatment. There were no gross or microscopic evidence of abnormalities at the skin application site. There were no gross or microscopic evidence of abnormalities in the eyes of the four canines in the 3X and 5X groups that were observed with lens opacities over the first 7 days of the study.

Table 17. Mean red blood cell and platelet parameters by dose group (n = 6 per group) vs. time.

Parameter	Day	Control	1X	3X	5X
Red blood cells (10 ⁶ /μL)	-7	6.34	6.45	6.42	6.17
	3	5.91	6.55	6.76	6.30
	14	5.67	5.54	5.59	5.07
Hemoglobin (g/dL)	-7	14.7	15.0	15.1	14.4
	3	13.6	15.2	15.9	14.8
	14	12.8	12.6	12.8	11.6
Hematocrit (%)	-7	43.6	44.8	44.9	42.8
	3	40.8	45.6	46.9	44.0
	14	38.7	38.0	38.4	34.7
MCV (fL)	-7	68.8	69.5	69.9	69.5
	3	69.0	69.6	69.3	69.9
	14	68.2	68.7	68.8	68.5
MCH (pg)	-7	23.1	23.3	23.5	23.3
	3	23.0	23.2	23.5	23.4
	14	22.6	22.7	23.0	22.8
MCHC (g/dL)	-7	33.6	33.5	33.6	33.6
	3	33.3	33.4	33.8	33.6
	14	33.2	33.1	33.4	33.4
Reticulocytes (%)	-7	0.200	0.250	0.300	0.200
	3	0.667	0.583	0.500	0.667
	14	0.783	0.667	1.067	1.050
RDW (%)	-7	14.0	13.6	13.6	13.2
	3	14.1	13.5	13.6	13.2
	14	14.3	13.9	14.0	13.7
Platelets (10 ³ /μL)	-7	404	363	433	383
	3	337	327	394	322
	14	328	292	367	313

MCV: Mean corpuscular volume; MCH: Mean corpuscular hemoglobin; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW: Red cell distribution width.

Table 18. **Mean white blood cell parameters by dose group (n = 6 per group) vs. time.**

5

Parameter	Day	Control	1X	3X	5X
White Blood Cells (10 ³ /μL)	-7	9.66	13.2	13.3	14.6
	3	8.61	11.7	16.9	16.5
	14	7.96	8.02	10.6	13.0
Neutrophils (10 ³ /μL)	-7	4.97	7.32	7.93	7.94
	3	3.97	7.24	12.1	12.5
	14	3.88	3.79	5.72	8.08
Lymphocytes (10 ³ /μL)	-7	3.22	3.77	3.73	3.91
	3	3.21	3.09	3.12	2.50
	14	2.93	2.95	2.94	2.83
Monocytes (10 ³ /μL)	-7	0.648	0.995	0.850	1.02
	3	0.510	0.653	0.923	0.743
	14	0.477	0.475	0.668	0.817
Eosinophils (10 ³ /μL)	-7	0.670	0.900	0.617	1.49
	3	0.815	0.627	0.558	0.618
	14	0.585	0.750	1.15	1.15
Basophils (10 ³ /μL)	-7	0.0683	0.0933	0.0767	0.103
	3	0.0467	0.0367	0.0667	0.0300
	14	0.0400	0.0283	0.0400	0.0317

Table 19. Mean serum chemistry parameters by dose group (n = 6 per group) vs. time.

Parameter	Day	Control	1X	3X	5X
Sodium (mEq/L)	-7	149	149	149	150
	3	147	148	147	148
	14	144	145	146	144
Potassium (mEq/L)	-7	5.13	5.12	5.52	5.18
	3	4.92	4.92	4.52	4.60
	14	4.68	4.68	4.67	4.42
Chloride (mEq/L)	-7	115	114	115	115
	3	115	113	106	112
	14	112	112	114	113
Calcium (mg/dL)	-7	11.1	11.1	11.1	11.1
	3	10.9	10.9	11.1	10.9
	14	10.8	10.8	10.6	10.5
Inorganic Phosphorus (mg/dL)	-7	7.82	7.57	7.57	7.50
	3	8.02	7.67	7.82	7.17
	14	7.63	7.23	6.88	6.68
BUN (mg/dL)	-7	7.00	7.00	7.00	8.17
	3	6.17	8.50	14.2	13.2
	14	7.33	7.83	6.00	7.50
Creatinine (mg/dL)	-7	0.883	0.883	0.933	0.950
	3	0.683	0.683	0.700	0.650
	14	0.867	0.850	0.850	0.900
ALT (IU/L)	-7	21.2	19.0	18.5	20.3
	3	24.7	22.8	18.7	18.8
	14	23.0	22.5	24.7	21.5
AST (IU/L)	-7	16.3	17.2	17.7	20.3
	3	17.7	16.8	13.7	10.7
	14	17.0	16.7	18.0	17.2
ALP (IU/L)	-7	142	120	125	122
	3	146	135	131	127
	14	144	125	123	100
Total Billirubin (mg/dL)	-7	0.117	0.133	0.150	0.167
	3	0.183	0.183	0.217	0.183
	14	0.133	0.150	0.100	0.117

GGT (IU/L)	-7	2.17	2.67	2.17	2.50
	3	1.83	2.00	1.83	2.33
	14	1.50	2.33	2.17	2.00
CK (IU/L)	-7	207	216	198	228
	3	217	255	278	256
	14	164	165	150	120
Glucose (mg/dL)	-7	114	112	117	107
	3	118	117	124	137
	14	120	116	116	115
Total Protein (g/dL)	-7	5.58	5.62	5.63	5.53
	3	5.48	5.68	5.92	5.63
	14	5.53	5.40	5.12	5.12
Albumin (g/dL)	-7	2.70	2.77	2.77	2.63
	3	2.75	2.90	2.88	2.72
	14	2.78	2.77	2.57	2.38
Globulin (g/dL)	-7	2.88	2.85	2.87	2.90
	3	2.73	2.78	3.03	2.92
	14	2.75	2.63	2.55	2.73
	3	1.02	1.05	0.967	0.933
	14	1.02	1.05	1.00	0.900
Cholesterol (mg/dL)	-7	169	175	198	182
	3	167	169	226	200
	14	161	161	173	176

BUN: Blood urea nitrogen; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: Gamma glutamyltransferase; CK: Creatine phosphokinase; A/G: Albumin to globulin ratio

5

Adverse reactions in the 1X group were transient and included a low incidence of mild sedation, reduced food intake, modest weight loss and minimal reductions in heart rate and rectal temperature. Moderate to severe sedation emerged in the 3X and 5X groups that was associated with a dose limiting reduction in food and water intake, necessitating maintenance fluid replacement for the first two days following application. Also observed in the higher dose groups were an increased incidence of abnormal stools and transient lens opacities.

10

Sedation is an expected extension of the pharmacological effect of opioids. Mild sedation was observed sporadically in some canines in the 1X dose group over 48

15

hours and with a greater magnitude and duration in the 3X and 5X groups. These observations are consistent with previous reports where sedation increased with plasma fentanyl concentrations when parenterally administered. Sedation has been reported in canines following fentanyl transdermal patch application as well when
5 used at the recommended dose. At the higher doses of the composition of the present invention (i.e., 3X and 5X) used in this study, sedation was a dose limiting adverse event in that it resulted in lack of food and water intake requiring maintenance fluid replacement over 2 days. This was unlikely the result of nausea as the emesis rate was no different in placebo- and fentanyl-treated canines. In the 5X group, food
10 intake was eliminated altogether over 48 hours with a gradual return to baseline over 7 days. Food intake was sufficiently suppressed to cause a modest decrease in mean bodyweight. Inappetence has been described with fentanyl administration and the reduction in food intake may be a direct result of the drug, independent of sedation. A surgical standard of care is that canines are typically fasted prior to surgery and are
15 gradually offered increasing quantities of food over time post-operatively depending on the disease that necessitated surgery. Fentanyl-induced reduced food intake may be superimposed on these post-operative care practices resulting in an under awareness of this outcome.

20 The reversible bilateral lens opacities observed in one 3X and three 5X group canines on Days 3 and 7 were likely due to corneal drying caused by prolonged moderate to severe sedation. Although not reported in canines, this change has been observed in rats that were anesthetized or that had corneal drying for any reason. In such cases, the lens fibers along the posterior suture swell because of slight osmotic changes in
25 the cornea which somehow affect the aqueous and ultimately the lens. These changes are not cataracts because they are reversible. However, the changes can become irreversible if the condition(s) causing corneal drying are left unchecked. It was therefore considered likely that the extended sedation associated with 3X and 5X dosing in the present study resulted in transient corneal and lens drying, which in turn
30 caused the reversible lens opacities. These conclusions are also supported by the lack of histopathologic findings in the lens. Although not observed in the 1X group, a

prudent clinical practice is to use eye lubrication for a period of time until the normal palpebral reflex has been established following anesthesia.

5 Hypoventilation and respiratory depression were not dose limiting adverse reactions in this study. This adverse event has been described in humans in association with patch-delivered fentanyl that has resulted in acute death. As a result, transdermal patches are contraindicated for use in conjunction with surgery and necessitate prior tolerance to opioids. This is clearly not the case with administration of the composition of the present invention in canines. Reductions in respiratory rates were
10 transient and marginally dose-dependent with a maximum reduction in rate of approximately 30% in the 3X and 5X groups over the first 48 hours. These observations are further supported by fentanyl data in canines following injection and patch transdermal delivery. Plasma fentanyl concentrations as high as approximately 80 ng/mL reduce the respiratory rate by only approximately 11 breaths/minute (50%)
15 in spontaneously breathing canines. Additionally, respiratory rate, oxygen consumption, and blood gases (pCO₂, pO₂, and pH) do not change further as concentrations increase above 100 ng/mL. Sustained steady-state plasma fentanyl concentrations of approximately 2 ng/mL as delivered by a patch over 48 hours do not cause postoperative hypoventilation as confirmed by blood gas analysis. When taken
20 together, there is no data to support the necessity of prior opioid tolerance or contraindication with anesthesia for use of the composition of the present invention in canines.

Mean heart rates decreased in a dose-dependent manner following administration of
25 the composition of the present invention. Reduced heart rates have been reported with both parenteral and patch delivered fentanyl. At plasma fentanyl concentrations of 15 ng/mL, heart rates decreased by approximately 35 beats/minute (50%) and further decreases in heart rate were not observed when plasma fentanyl concentrations exceeded 15 ng/mL. The mean C_{max} in the 5X group was 13.5 ng/mL and the
30 maximum drop in heart rate was approximately 50% at 24 hours following dose application. There were no changes to cardiac indices nor were arrhythmias observed in the present study consistent with previous reports.

Although reduced rectal temperature is discussed in general terms in the opioid literature for canines, body temperature outcomes in conscious canines over time have not been reported following fentanyl administration. Opioids appear to alter the equilibrium point of the hypothalamic heat-regulatory mechanism resulting in reduced body temperature. The mean rectal body temperatures in this study decreased in a dose-dependent manner. In the 1X dose, a transient decrease in body temperature was observed with a maximum drop of 2° C at 24 hours following dosing. In anesthetized canines, mean rectal temperatures decreased 0.9° C 60 minutes into mastectomy when an administered 5 µg/kg/minute CRI of fentanyl throughout surgery, an infusion rate that overlaps with the 1X dose and was no different than placebo.

The appearance of abnormal feces that included discolored stools (dark or red), diarrhea or mucoid feces increased with the dose of the composition of the present invention over the 14 day study period. Abnormal feces in the 1X group was infrequent and limited to Days 1-3 whereas in the 3X and 5X groups, abnormal feces were more sporadic beginning at Day 4 through the end of the study. Opioids have been reported to diminish small intestinal secretions and decrease colonic propulsive peristaltic waves resulting in reduced, desiccated feces. The appearance of loose, mucoid or dark stools later in the study in the 3X and 5X groups may be related to this phenomenon or may be related to a return to feeding after marked food reduction.

All mean clinical pathology results remained within the normal range throughout the study although the mean BUN on Day 3 in both the 3X and 5X groups increased slightly from baseline. Creatinine did not show an increase in parallel with BUN and there were no gross or histological lesions in the kidneys. This was most likely associated with reduced water intake secondary to sedation that necessitated fluid replacement. Simultaneous urine samples were not collected to confirm a pre-renal association. Alternate possibilities are reduced urine output secondary to the release of antidiuretic hormone (ADH). High doses of fentanyl have been shown to have antidiuretic properties in the canine and are likely related to the release of ADH.

All abnormal health observations were completely resolved prior to necropsy on Day 14 and there were no histological abnormalities identified. These data support the safe use of the 1X dose and describe the outcome of an overdose of up to 5X the dose in the absence of opioid reversal.

5

In summary, the results from Example 6 demonstrate the margin of safety of administration of the composition of the present invention in healthy, laboratory canines when administered at 1X, 3X and 5X the proposed dose of 2.6 mg/kg (50 μ L/kg).

10

EXAMPLE 7

Naloxone Reversal of the Narcotic Effects of an Overdose of a Fentanyl Composition Administered to Canines

15 An intramuscular (IM) naloxone reversal regime to the narcotic side-effects of an overdose of the composition of the present invention in canines can be evaluated. Twenty-four healthy purpose bred laboratory beagle canines (12 males/12 females) were administered a single 13 mg/kg dose (5X overdose) of the composition of the present invention and randomized to 2 reversal regime treatment groups, 40 μ g/kg (8
20 canines) or 160 μ g/kg IM naloxone (16 canines). All canines were administered a single approximately 5X (13.0 mg/kg) overdose of the composition of the present invention (use dose of 2.7 mg/kg) to the ventral abdomen. Sixteen hours after administration of the composition of the present invention, canines were administered 8 hourly IM naloxone administrations according to their treatment assignment. All
25 canines were sedated prior to naloxone administration.

The plasma naloxone and fentanyl concentrations are displayed in Table 20. Plasma fentanyl concentrations were below the LLOQ prior to dosing in all canines and the mean fentanyl concentrations ranged from 4.60 to 6.53 ng/ml across both groups from
30 16 through 24 hours following administration of a 5X overdose (13 mg/kg) of the composition of the present invention. The plasma naloxone concentrations were also below the LLOQ prior to IM naloxone dose administration in all canines. At 5

minutes following the fifth naloxone dose administration (20.083 hr), the plasma naloxone concentrations were 10.4 ± 0.238 ng/ml and 34.7 ± 1.75 ng/ml in the 40 and 160 μ g/kg IM naloxone dose groups (Group 1 and 2), respectively. At 24 hours, the mean plasma naloxone concentrations had dropped substantially from the previous peaks in both groups, consistent with its known short duration of action and rapid clearance. No seizures or other adverse affects of naloxone administration were observed in any canines.

Table 20. **Plasma fentanyl and naloxone concentrations by IM naloxone treatment group**

Time (hr)	Plasma Fentanyl Conc. (ng/mL)				Plasma Naloxone Conc. (ng/mL)			
	40 μ g/kg IM Naloxone		160 μ g/kg IM Naloxone		40 μ g/kg IM Naloxone		160 μ g/kg IM Naloxone	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	< LLOQ	—	< LLOQ	—	< LLOQ	—	< LLOQ	—
16	4.60	1.52	5.46	1.18	< LLOQ	—	< LLOQ	—
20.083	5.92	2.47	5.80	1.43	10.4	0.672	34.7	7.02
24	5.42	2.60	6.53	2.27	2.78	0.568	12.8	3.39

SD: Standard deviation; < LLOQ: Less than lower limit of quantification for all subjects.

For unknown reasons, six canines were observed as sedated at the time of administration of the composition of the present invention (0 hr). Following a 5X overdose (13 mg/kg) of the composition of the present invention, all canines were sedated prior to naloxone administration (i.e. at 14, 15, 15.917 hr). The administration of either 40 or 160 μ g/kg IM naloxone at hourly intervals reduced the proportion of sedated canines. The mean proportion of sedated canines from 16 through 24 hours for group 1 and 2 was 0.698 and 0.438, respectively. Additionally, all canines were determined to be sedated at least once from 16 through 24 hours in

both groups. The mean proportion of sedated canines returned to 1.0 following cessation of the hourly IM naloxone administrations for both groups by 26 hours.

5 The overall effect of naloxone on reversal of the sedative effects of the composition of the present invention was statistically significant ($P < 0.001$), as was the individual effect of the 40 and 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone reversal regimes ($P < 0.001$ for both regimes). The analysis also indicated that there was significant subject-to-subject variability in the sedation response (i.e. the probability that $\sigma^2 > 0$ was < 0.05). Furthermore, the narcotic reversal affect of the 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose was 10 significantly greater than that for the 40 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose ($P = 0.0132$). The odds of a subject being sedated with a 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose was 0.353 (95% CI [0.0327-0.674]) fold that of a 40 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose. Due to high degree of correlation (near -1.00) between β_F and β_N^{40} , β_N^{160} , the value of β_F was fixed to the initial estimate of 11.5. Varying the fixed value of β_F from 1 to 30 had no affect on 15 the hypothesis test results (accurate numerical integration of the likelihood could not be achieved for values of $\beta_F > 30$), indicating the results are robust to different reasonable fixed values of β_F .

20 The rectal body temperatures across both groups dropped from 38.4 ± 0.0976 °C prior to administration of the composition of the present invention to 35.1 ± 0.0884 °C following treatment (i.e. at time 14, 15, and 15.917 hr). During IM naloxone reversal (i.e. from 16 through 24 hr), the body temperature across both groups was 37.7 ± 0.0578 °C. By 26 and 28 hours the body temperatures returned to near pre-naloxone administration values with an overall mean of 35.9 ± 0.0976 °C. The mean body 25 temperature during naloxone treatment time period (μ_N) was 2.19 ± 0.0638 °C higher than the mean during the fentanyl only time period (μ_F) ($P < 0.001$). Additionally, during the naloxone treatment time period the body temperature was 0.412 ± 0.123 °C higher in the 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose group than in the 40 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone

dose group ($P < 0.001$), indicating greater narcotic reversal effect of the higher IM naloxone dose.

5 The heart rates across both groups dropped from 101 ± 3.31 bpm prior to administration of the composition of the present invention to 64.2 ± 3.04 bpm following administration of the composition (i.e. at time 14, 15, and 15.917 hr). During IM naloxone reversal (i.e. from 16 through 24 hr), the HR across both groups returned to the pre-administration HR measurements with a value of 101 ± 2.41 bpm, and then dropped again to an overall mean of 83.1 ± 3.31 bpm following termination
10 of naloxone administration. The mean HR during naloxone treatment time period (μ_N) was 28.9 ± 1.78 bpm higher than the mean during the fentanyl only time period (μ_F) ($P < 0.001$). Finally, during the naloxone treatment time period the HR was 9.97 ± 5.11 bpm higher in the 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose group than in the 40 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dose group ($P = 0.0258$), further indicating greater narcotic
15 reversal effect of the 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone dosage.

In summary, the narcotic side-effects of an overdose of the composition of the present invention can be safely and effectively reversed by hourly administration of either 40 $\mu\text{g/kg}$ or 160 $\mu\text{g/kg}$ IM naloxone; however, the 160 $\mu\text{g/kg}$ regime is more effective.

20

EXAMPLE 8

In Vitro and In Vivo Effect of Penetration Enhancer Following Transdermal Administration of a Fentanyl Composition to Canines

25 The *in vitro* and *in vivo* effects of the penetration enhancer in the composition of the present invention can be evaluated. *In vitro* effects can be assessed by applying a fentanyl composition with a penetration enhancer and a fentanyl composition without a penetration enhancer to cadaver skin. Thereafter, the effect of fentanyl flux across the skin can be evaluated. In this experiment, octyl salicylate can be used as the
30 penetration enhancer. *In vivo* effects can be assessed by administering a single dose of the fentanyl composition with a penetration enhancer and a single dose of the fentanyl composition without a penetration enhancer to canines at a dorsal location.

Thereafter, the systemic blood level exposure of fentanyl in the canines can be evaluated. In this experiment, octyl salicylate can be used as the penetration enhancer.

- 5 In the *in vivo* experiment, Group 1 included twelve adult male beagle dogs administered a single transdermal dose of a composition comprising fentanyl at a concentration of 2.6 mg/kg (52 μ L/kg) plus octyl salicylate. A second group (Group 2) included twelve adult male beagle dogs administered a single transdermal dose of a composition comprising fentanyl at a concentration of 2.6 mg/kg (52 μ L/kg) but
10 without octyl salicylate.

- Blood samples for plasma fentanyl concentration determination were collected from pre-dosing through 21 days post-dosing from all subjects. A deconvolution analysis was conducted to determine the systemic absorption of fentanyl over time, and the
15 cumulative amount of fentanyl systemically absorbed at 21 days post-dosing was statistically compared between the two treatment groups.

- The summary statistics of the systemic fentanyl absorption rates for the two treatment groups are displayed in Table 21. The mean systemic absorption rate was greater in
20 Group 1 than Group 2 at each sampling time point through 96 hours post-dosing, indicating a substantial effect of octyl salicylate on the fentanyl absorption rate for the first 96 hours after transdermal fentanyl solution administration. After 96 hours post-dosing, the systemic fentanyl absorption rates were similar in both treatment groups.

Table 21. Systemic fentanyl absorption rate (mg/kg/hr) summary statistics by treatment group and time

	Time (hours)																
	0	1	2	4	8	1	2	3	4	9	1	24	33	40	50		
G r o u p 1	n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	12	12	12		
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2						
	M	0	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.		
	e	.	0	0	0	.	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
	a n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	12	08	06		
S D	0	6	3	8	2	4	8	7	7	5	2	2	7	01	67		
	4	4	0	9	3	2	7	6	3	0	5						
	3	3	2	8	3	1	2	7	6	1	1						
	0	0.	0.	0.	0	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.		
	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
G r o u p 2	0	7	2	7	2	3	2	2	2	3	2	36	84	80	42		
	5	5	5	0	2	8	3	8	3	3	2						
	6	6	5	0	6	0	6	3	5	1	6						
	0	0.	0.	0.	0	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.		
	.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	04	07	04	06		
G r o u p 2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	12	12	12		
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2						
	M	0	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.		
	e	.	0	0	0	.	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
	a n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	09	06		
S	0	3	1	4	1	1	3	4	3	2	2	4	8	35	29		
	1	1	6	3	4	0	7	1	5	6	6						
	9	3	3	0	0	8	7	8	3	6	3						
	0	0.	0.	0.	0	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.		
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	04	07	04	06		

The summary statistics of the cumulative systemic fentanyl absorption for the two treatment groups are displayed in Table 22. The cumulative systemic absorption at 48 hours post-dosing were 0.413 ± 0.168 (mean $\pm$ SD) and 0.193 ± 0.0943 mg/kg in Group 1 and Group 2, respectively. Similarly, the cumulative systemic absorption amounts at 96 hours post-dosing were 0.706 ± 0.272 and 0.342 ± 0.126 mg/kg in Group 1 and Group 2, respectively. Thus, at 48 and 96 hours post-dosing, over twice as much fentanyl was systemically absorbed in dogs administered transdermal fentanyl solution containing octyl salicylate than in dogs administered transdermal fentanyl solution without octyl salicylate. At 21 days (504 hours) post-dosing the cumulative systemic absorption was 1.40-fold higher in Group 1 than in Group 2 at 1.41 ± 0.550 and 1.01 ± 0.260 mg/kg, respectively. This difference in cumulative systemic absorption was statistically significant ($P < 0.05$).

Table 22. Cumulative systemic fentanyl absorption (mg/kg) summary statistics by treatment group and time

		Time (hours)															
		0	1	2	4	8	1	1	2	3	4	9	1	2	3	4	5
G r o u p 1	n	1	12	12		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		2				2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	M	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	1	1	1	1
	e a n	. 0 0	01 22	07 93	18 9	0 8	1 4	1 6	2 3	3 2	4 1	. 7 0	. 9 8	. 1 3	. 2 6	. 3 4	. 4 1
S D		0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
		. 0 0	01 35	04 30	08 65	0 6	1 0	1 0	1 1	1 4	1 6	. 2 7	. 4 5	. 5 2	. 5 3	. 5 4	. 5 0
		0				3	7	6		3	8	7	5	2	3	4	5
						1						2	8	7	7	5	0
G r o u p 2	n	1	12	12	12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		2				2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	M	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
	e a n	. 0 0	06 55	08 71	13 3	0 5	0 8	0 9	1 2	1 5	1 9	. 3 4	. 5 3	. 6 9	. 8 5	. 9 4	. 0 1
S D		0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
		. 0 0	13 0	12 5	12 0	0 4	0 7	0 7	0 8	0 9	0 9	. 1 1	. 1 1	. 1 1	. 2 2	. 3 2	. 4 2

In summary, the mean systemic fentanyl absorption rates were greater through 96 hours post-dosing in dogs that received transdermal fentanyl solution containing octyl salicylate than in dogs that received transdermal fentanyl solution without octyl salicylate.

5 Likewise, at 21 days post-dosing, the mean cumulative amount of systemically absorbed fentanyl was 1.40-fold higher ($P < 0.05$) in dogs that received the transdermal fentanyl solution containing octyl salicylate. Thus, the penetration enhancer octyl salicylate increased both the rate and extent of systemic fentanyl absorption following a single topical administration of transdermal fentanyl solution to the dorsal inter-scapular region
10 in dogs.

EXAMPLE 9

Effect of Wetting on the Amount of Topical Residual Fentanyl Wiped from the Application Site Following Transdermal Administration of a Fentanyl Composition to Canines

15

The effects of wetting the application site in canines following transdermal administration of the composition of the present invention can be evaluated. The evaluation can be performed by measuring the amount of residual fentanyl wiped from
20 the topical application site of canines following a single administration of the composition of the present invention. Canines can be randomized to 1 of 10 treatment groups (4 canines per group). The application site (dorsal, inter-scapular region) of all canines can be wiped with a cotton glove on Day -1 to confirm that no fentanyl is present prior to dose administration. Canines in five of the treatment groups (i.e., Groups 1W-
25 5W) can have the application site wetted with distilled water (via a spray bottle) approximately 5 minutes prior to cotton glove wiping. Canines in the other five treatment groups (i.e., Groups 1D-5D) can have the application site remain dry prior to cotton glove wiping. A single approximately 2.7 mg/kg (~54 μ L/kg) topical dose of the composition of the present invention can be applied to the dorsal, interscapular region to
30 all canines on Day 0. A second cotton glove wiping (wet or dry) can be conducted for each canine post-dosing according to the treatment randomization. Groups 1D and 1W

canines can be wiped on Day 0 at 8 hours post-dose administration. Canines in Groups 2D/W, 3D/W, 4D/W, and 5D/W can be wiped at 24, 48, 72, and 120 hours postdose administration, respectively. Cotton gloves can be assayed for fentanyl amounts using a validated analytical method. Summary statistics of the residual fentanyl amounts per glove, normalized for bodyweight, can be calculated by time and dry/wet application site. The effect of wetting the application site on the normalized residual fentanyl amounts can also be analyzed.

In the present example, 40 beagle canines were randomized to one of the ten treatment groups (4 canines per group). Table 23 shows the residual fentanyl amount ($\mu\text{g/kg}$ of bodyweight) detected on cotton gloves for each treatment group. Fentanyl was not measureable (i.e., measurements were below the lower limit of quantification) on any of the pre-dose administration (Day -1) cotton glove samples. At 8 hours post-dosing, the mean residual fentanyl amounts recovered from the cotton gloves were 41.0 and 35.4 $\mu\text{g/kg}$ of bodyweight with dry and wet application sites, respectively. As a percent of the nominal 2.7 mg/kg transdermal fentanyl solution dose, the mean residual fentanyl amounts were 1.52% and 1.31%, respectively. At 72 hours post-dosing, mean cotton glove residual amounts were 0.31% and 0.35% of the applied dose for dry and wet application sites, respectively; and at 120 hours post-dosing, the mean residual amounts were $< 0.28\%$ and 0.19% , respectively.

Table 23. **Residual fentanyl amount ($\mu\text{g/kg}$ of body weight) detected on cotton gloves by nominal wiping time and dry or wet application site**

Application Site		Time Post-Dosing (hours)					
		0	8	21	48	72	120
Dry	N	20	4	4	4	4	4
	Mean	<LLOQ	41.0	20.7	20.4	8.46	<7.50
	SD	NC	12.1	6.87	6.11	2.31	4.80
Wet	N	20	4	4	4	4	4
	Mean	<LLOQ	35.4	15.2	20.5	9.49	5.12
	SD	NC	21.5	9.11	15.8	4.56	1.98

< LLOQ: less than the lower limit of quantification (20 μg); NC: not calculable; SD: Standard Deviation

A linear fixed effects model analysis indicated no statistically significant main effect of the dry versus wet application site on residual fentanyl amounts ($p = 0.4568$) and no statistically significant interaction effect between the dry/wet application site and time post-dosing ($p = 0.9485$). Thus, it appears that wetting the application site had no effect on the amount of topical residual fentanyl wiped from the application site with a cotton glove following a single administration of transdermal fentanyl solution to canines.

No animals were removed and no deaths occurred during the study. Seven adverse events occurred during the study. All adverse events occurred on Day 1 or 2 of the study and involved vomiting or vomiting and inappetence. The adverse events were categorized as mild and possibly related to fentanyl treatment. No medical interventions were required.

CLAIMS

1. A method of controlling pain comprising transdermally administering to a canine in need thereof a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid,
wherein the composition is a solution.
2. The method of claim 1 wherein the transdermal administration is applied to a dorsal location of the canine.
3. The method of claim 1 wherein the transdermal administration is applied to a ventral location of the canine.
4. A method of controlling pain comprising transdermally administering to a canine in need thereof a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid,
wherein the composition is in a solution, and
wherein the transdermal administration is applied to a dorsal location of the canine.
5. The method of claim 1 wherein the composition is administered as a single dose.
6. The method of claim 1 wherein the pain is controlled for an effective period of time.
7. The method of claim 6 wherein the effective period of time is about 96 hours.
8. A method of treating pain comprising transdermally administering to a canine in need of treatment a therapeutically effective amount of a composition comprising fentanyl, a penetration enhancer, and a volatile liquid,
wherein the composition is administered as a single dose, and
wherein the single dose is effective for the treatment of pain for about 96 hours.
9. The method of claim 8 wherein the transdermal administration is applied to a dorsal location of the canine.
10. The method of claim 8 wherein the transdermal administration is applied to a ventral location of the canine.
11. The method of claim 1 wherein the penetration enhancer is octyl salicylate.
12. The method of claim 1 wherein the volatile liquid is isopropanol.

13. The method of claim 1 wherein the pain is associated with a surgery performed or to be performed on the canine.
14. The method of claim 13 wherein the surgery is an orthopedic surgery.
15. The method of claim 13 wherein the surgery is a soft tissue surgery.
16. The method of claim 13 wherein the composition is administered to the canine about 2 to about 4 hours prior to the surgery.
17. The method of claim 16 wherein the composition is administered as a single dose.
18. The method of claim 1 wherein the composition is administered as a single unit dose.
19. The method of claim 1 wherein the composition comprises about 0.1 to about 10% (w/v) of fentanyl, about 0.1 to about 10% (w/v) of the penetration enhancer, and about 80 to about 99.8% (w/v) of the volatile liquid.
20. The method of claim 1 wherein the composition comprises about 3 to about 7% (w/v) of fentanyl, about 3 to about 7% (w/v) of the penetration enhancer, and about 86 to about 94% (w/v) of the volatile liquid.
21. The method of claim 1 wherein the composition comprises about 5% (w/v) of fentanyl, about 5% (w/v) of the penetration enhancer, and about 90% (w/v) of the volatile liquid.
22. The method of claim 21 wherein the penetration enhancer is octyl salicylate and the volatile liquid is isopropanol.
23. The method of claim 1 wherein the fentanyl is at a dose of about 0.1 to about 10 mg/kg of weight of the canine.
24. The method of claim 1 wherein the fentanyl is at a dose of about 1 to about 5 mg/kg of weight of the canine.
25. The method of claim 1 wherein the fentanyl is at a dose of about 2.7 mg/kg of weight of the canine.
26. The method of claim 1 wherein the composition is administered with one or more other therapeutic ingredients.
27. The method of claim 1 wherein the composition is administered using a transdermal dispensing apparatus.

28. A single dose transdermal formulation comprising a therapeutically effective amount of a composition in solution, wherein the composition comprises

fentanyl,

a penetration enhancer selected from the group consisting of long chain alkyl para-aminobenzoate, long chain alkyl dimethyl-para-aminobenzoate, long chain alkyl cinnamate, long chain alkyl methoxycinnamate, long chain alkyl salicylate, octyl dimethyl-para-aminobenzoate, octyl para-methoxycinnamate, octyl salicylate, or mixtures thereof, and

a volatile liquid selected from the group consisting of ethanol, ethyl acetate, isopropanol, acetone, ethyl formate, methanol, methyl acetate, methyl ethyl ketone, pentan, chloroform, or mixtures thereof.

29. The formulation of claim 28 suitable for administration at a dose of about 0.1 to about 10 mg of fentanyl per kg of canine body weight.

30. The formulation of claim 28 suitable for administration at a dose of about 1 to about 5 mg of fentanyl per kg of canine body weight.

31. The formulation of claim 28 suitable for administration at a dose of about 2.7 mg of fentanyl per kg of canine body weight.

32. The formulation of claim 28 which is administered once every at least 72 hours.

33. The formulation of claim 28 which is administered once every at least 96 hours.

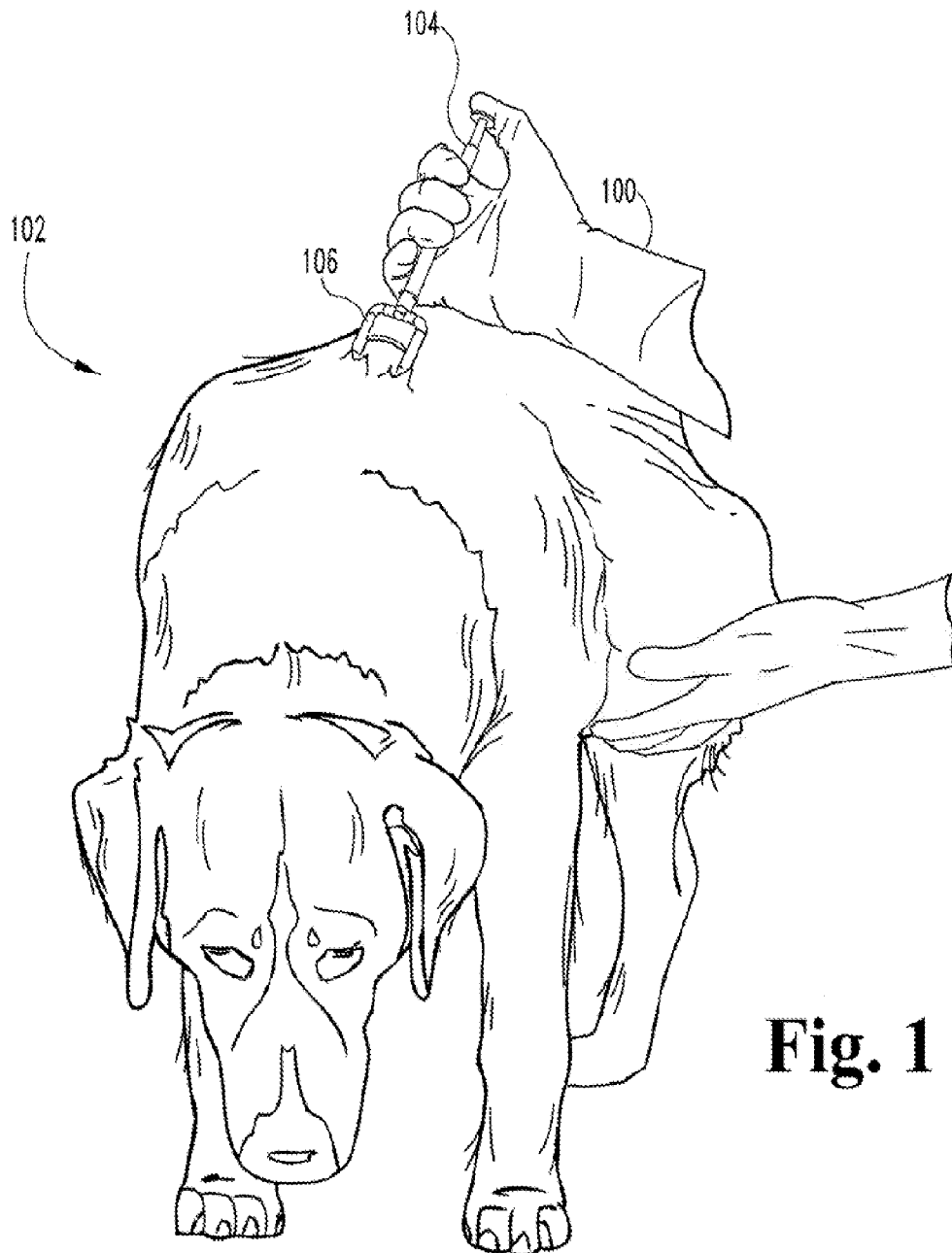


Fig. 1

2/9

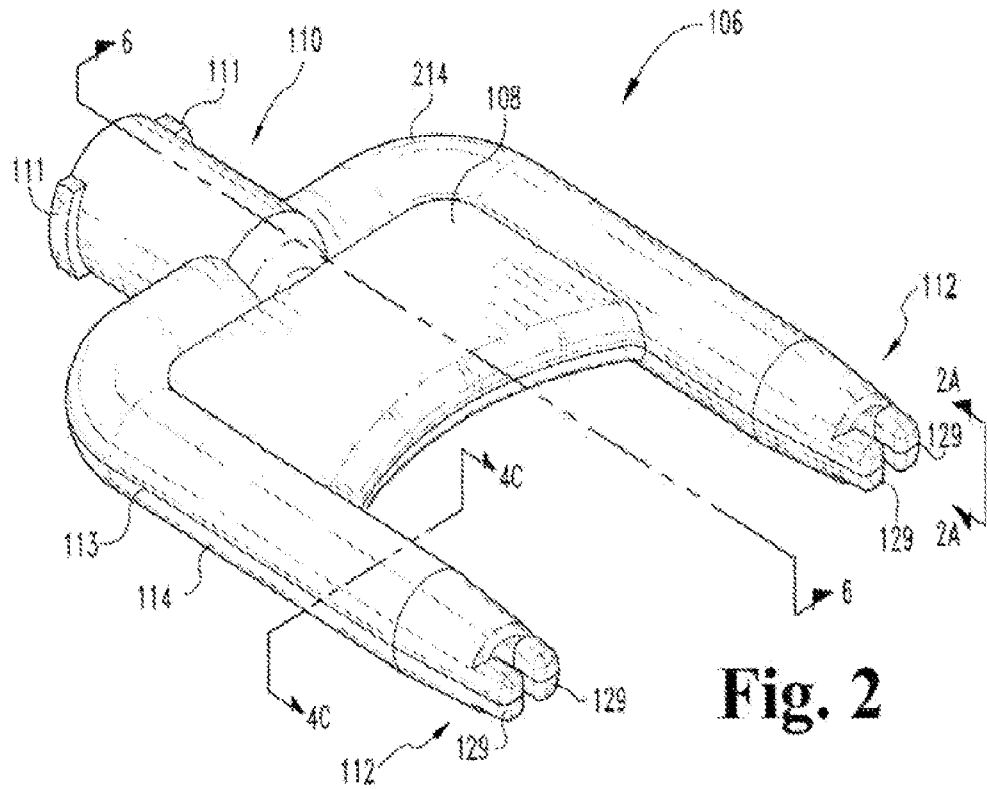


Fig. 2

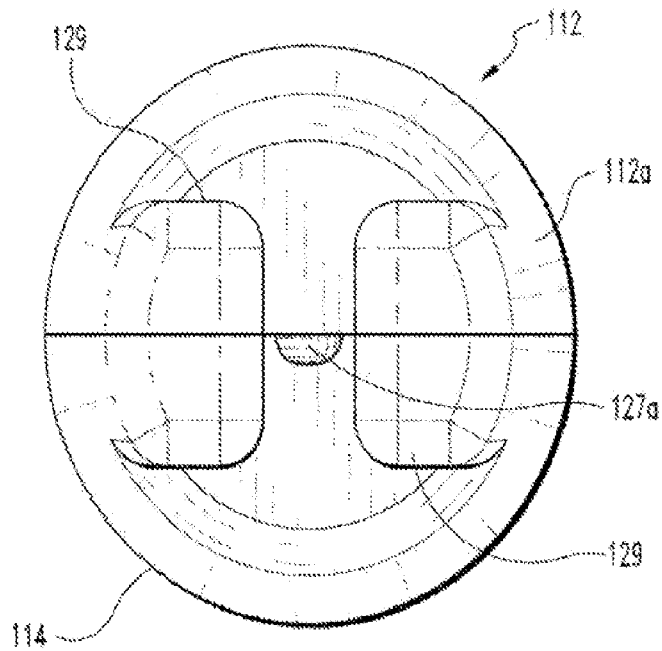


Fig. 2A

3/9

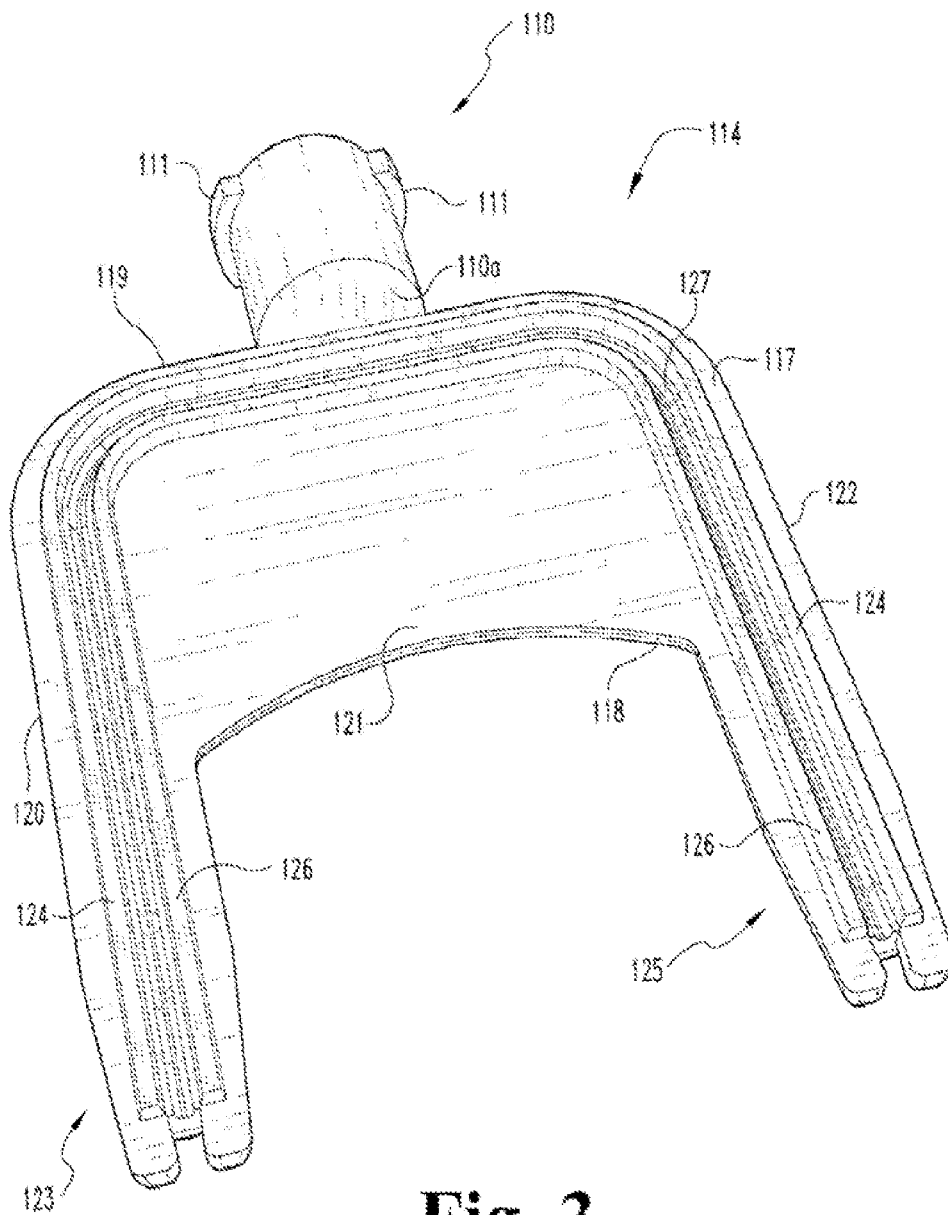


Fig. 3

4/9

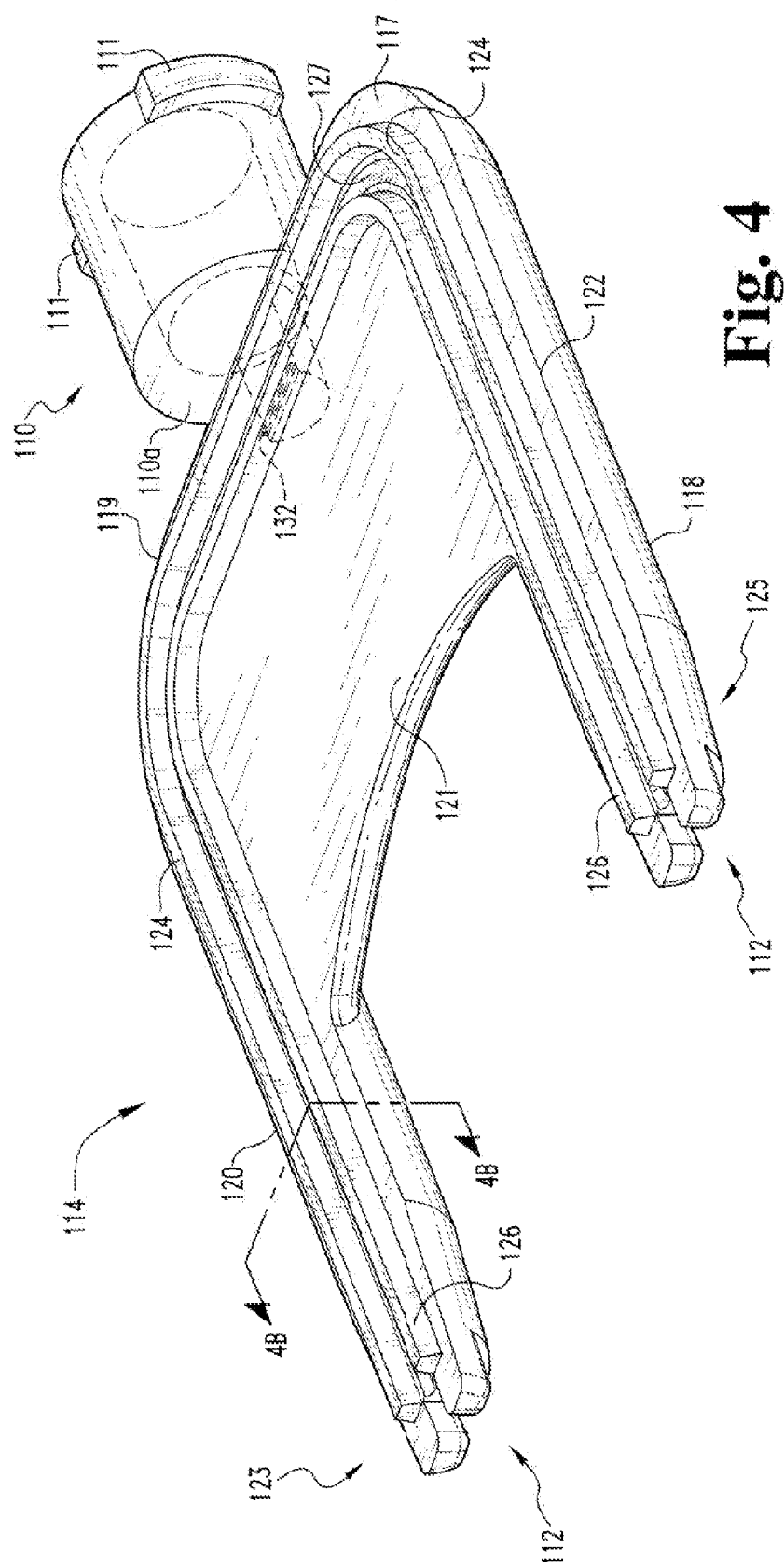


Fig. 4

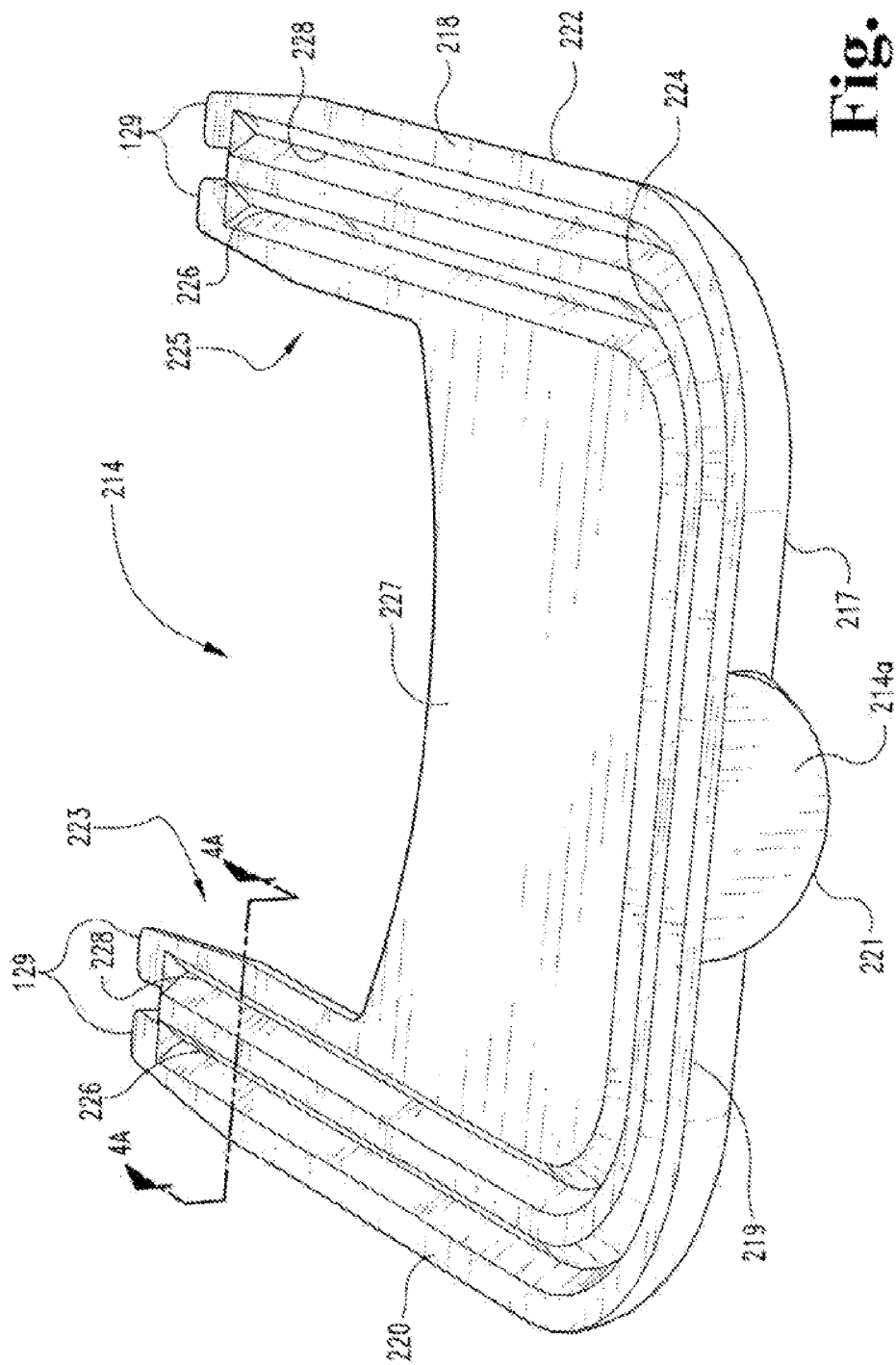


Fig. 5

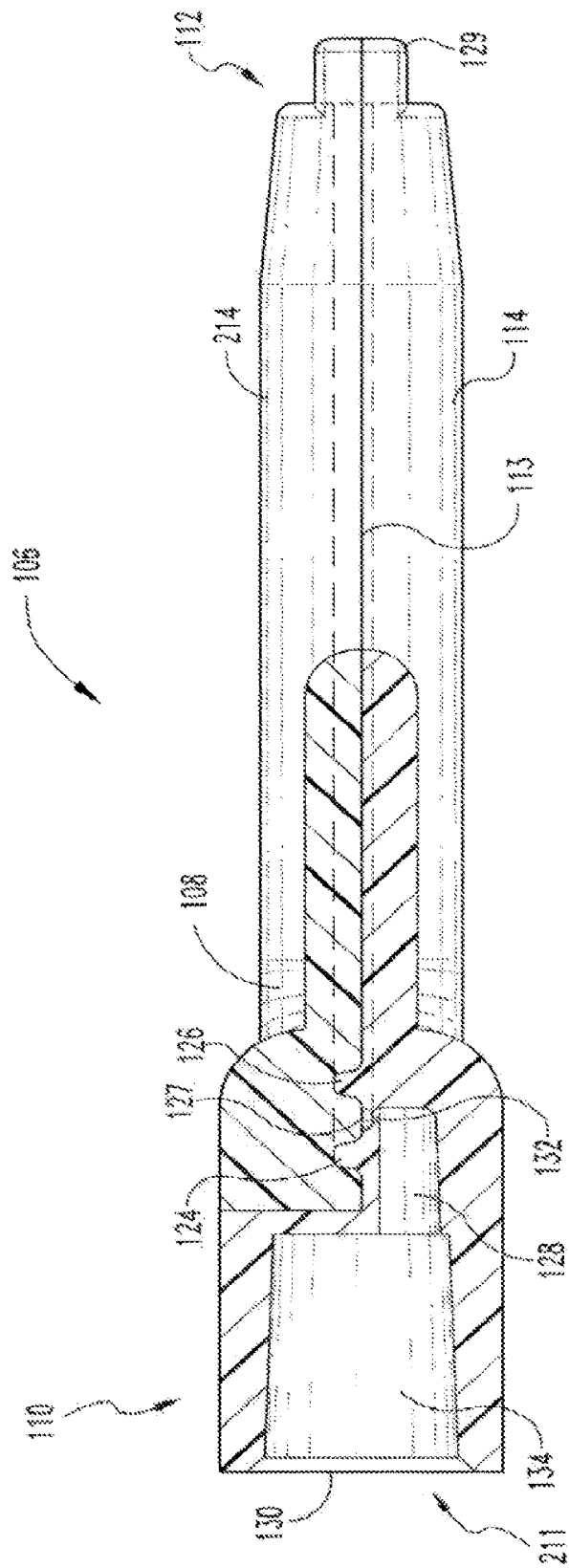


Fig. 6

Fig. 4A

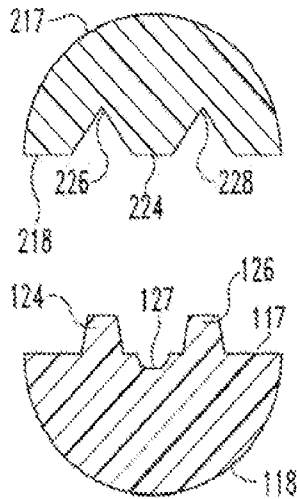


Fig. 4B

Fig. 5A

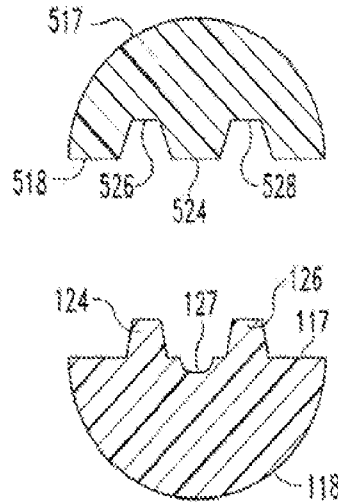


Fig. 5B

Fig. 7A

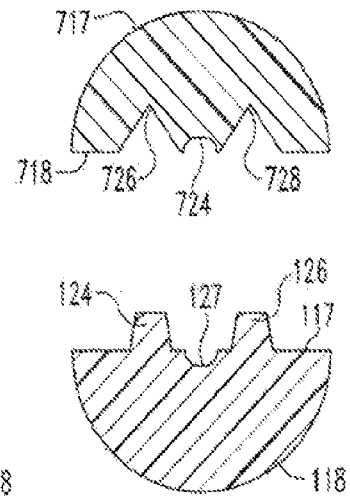


Fig. 7B

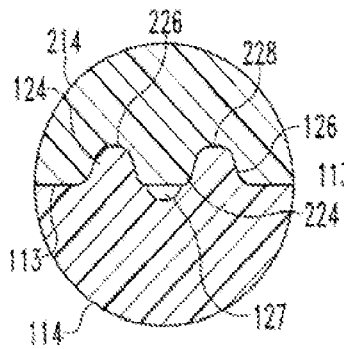


Fig. 4C

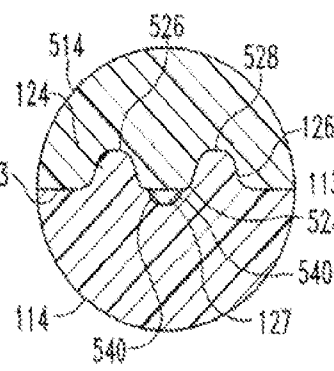


Fig. 5C

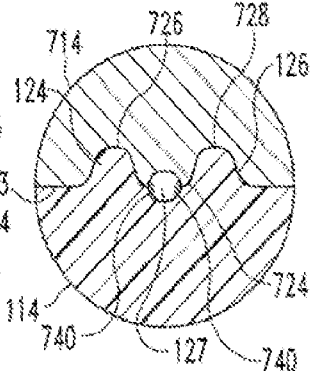
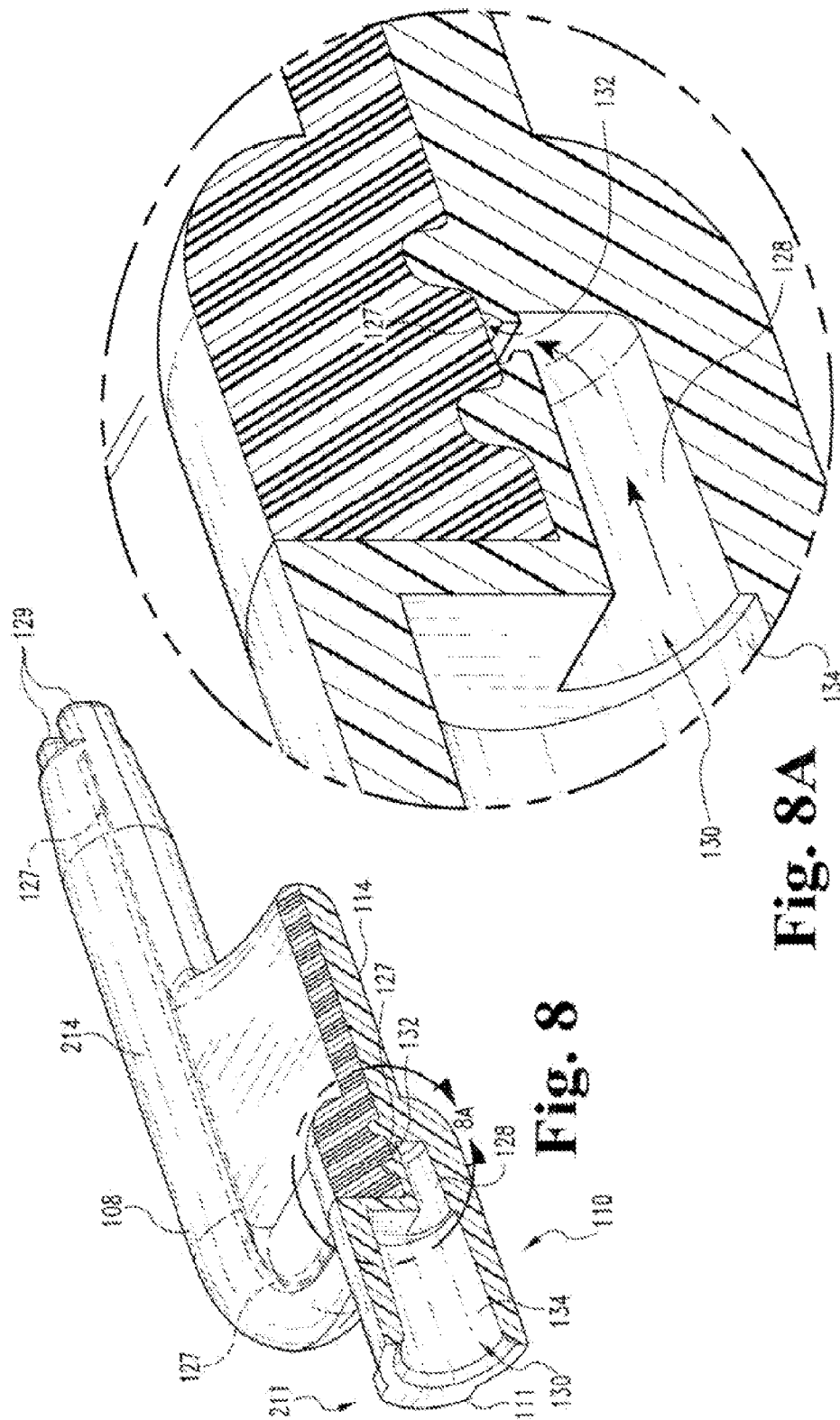


Fig. 7C



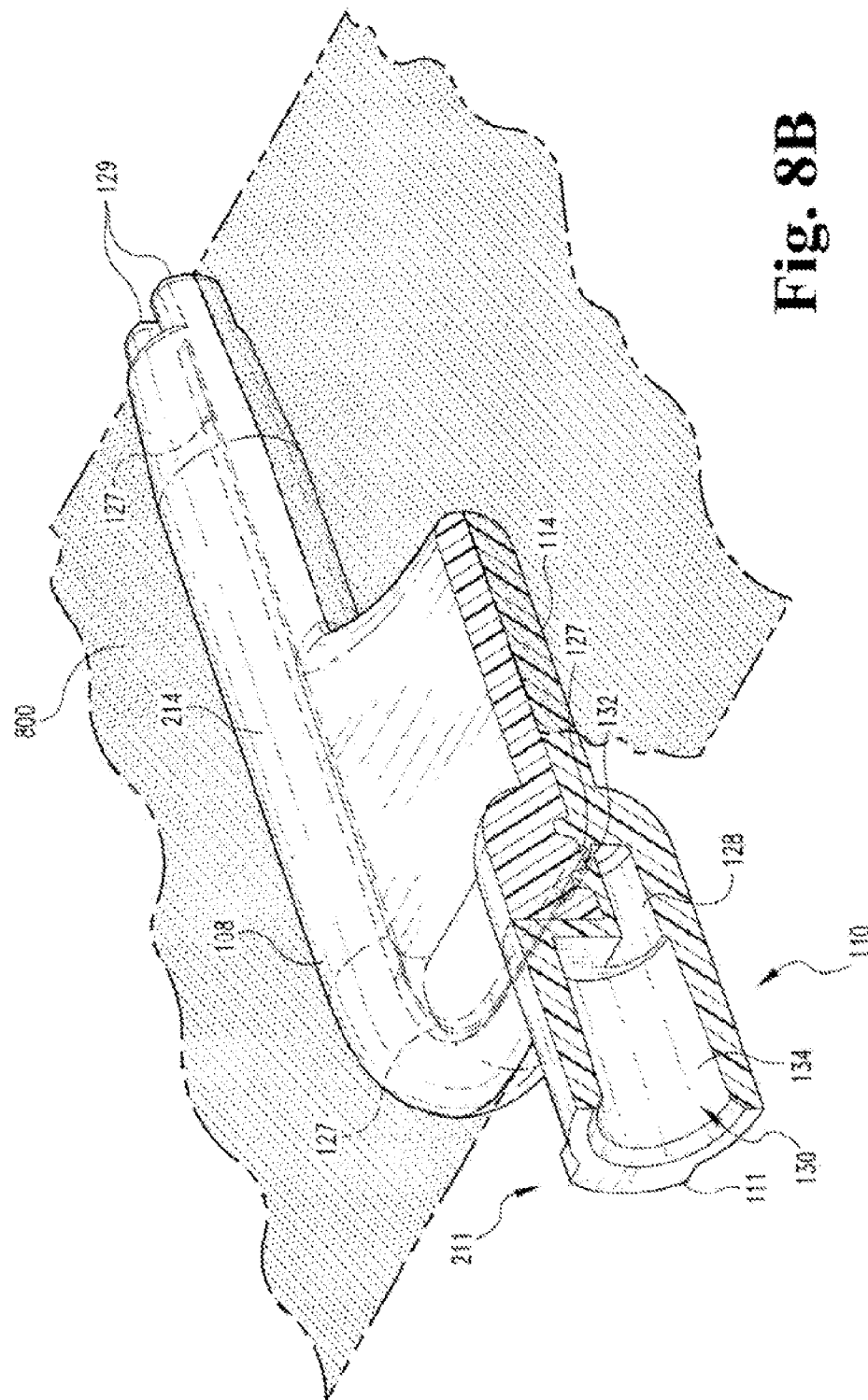


Fig. 8B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/024218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4468 A61K9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/051476 A1 (ACRUX DDS PTY LTD [AU]; REED BARRY LEONARD [AU]; MORGAN TIMOTHY MATTHI) 9 June 2005 (2005-06-09) page 4, lines 15-19; claims 1-19; example 1 -----	1-33
X	WO 2004/000275 A1 (ACRUX DDS PTY LTD [AU]; GONDA IGOR [AU]; MORGAN TIMOTHY MATTHIAS [AU];) 31 December 2003 (2003-12-31) page 5, lines 27-30; claims 1-24; example 1 -----	1-33
X	US 2004/028625 A1 (KLOSE KATHRYN TRACI-JANE [AU] ET AL) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application paragraph [0031]; claims 1-19; example 1 ----- -/-	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2012

Date of mailing of the international search report

26/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Konter, Jörg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/024218

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/000263 A1 (ACRUX DDS PTY LTD [AU]; MORGAN TIMOTHY MATTHIAS [AU]; WILKINS NINA FRA) 31 December 2003 (2003-12-31) claims 1-26; figures 7,8; example 5 -----	1-33
X	WO 2009/047779 A2 (SINGH NIKKI NIKHILESH [IN]; SINGH NATASHA NIKHILESH [IN]; TOMAR UMESH) 16 April 2009 (2009-04-16) claims 1-21; example 1 -----	1-33
X,P	WO 2011/049951 A1 (AIRCOM MFG INC [US]; LILLY CO ELI [US]; TROMPEN MICK A [US]; LYON GREG) 28 April 2011 (2011-04-28) cited in the application the whole document -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/024218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005051476 A1	09-06-2005	CA 2547382 A1 CN 1886171 A EP 1694400 A1 JP 2007512052 A US 2008226699 A1 WO 2005051476 A1	09-06-2005 27-12-2006 30-08-2006 17-05-2007 18-09-2008 09-06-2005
WO 2004000275 A1	31-12-2003	BR 0312004 A CA 2490325 A1 EP 1534241 A1 JP 2005533795 A KR 20050071373 A NZ 537435 A WO 2004000275 A1	29-03-2005 31-12-2003 01-06-2005 10-11-2005 07-07-2005 24-02-2006 31-12-2003
US 2004028625 A1	12-02-2004	NONE	
WO 2004000263 A1	31-12-2003	AU 2003240301 A1 BR 0312007 A CA 2489865 A1 EP 1534235 A1 EP 2266533 A2 JP 2006501172 A KR 20050045946 A KR 20100055542 A NZ 537360 A US 2005175680 A1 US 2010166674 A1 WO 2004000263 A1	06-01-2004 12-04-2005 31-12-2003 01-06-2005 29-12-2010 12-01-2006 17-05-2005 26-05-2010 29-09-2006 11-08-2005 01-07-2010 31-12-2003
WO 2009047779 A2	16-04-2009	NONE	
WO 2011049951 A1	28-04-2011	AR 081116 A1 AU 2010308222 A1 CA 2773173 A1 US 2011092922 A1 UY 32955 A WO 2011049951 A1	27-06-2012 15-03-2012 28-04-2011 21-04-2011 31-05-2011 28-04-2011

**MÉTODOS PARA CONTROLAR EL DOLOR EN CANINOS USANDO UNA
SOLUCIÓN TRANSDERMAL DE FENTANILO**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los opioides son una parte importante de la
analgesia perioperativa multi-modal, especialmente para dolor
moderado a severo. En salud humana, el uso de opioides
durante y después de la cirugía para la mayoría de las
cirugías ortopédicas y de tejidos blandos es considerado como
10 un estándar de cuidado y están incluidos en algoritmos de
tratamiento específicos del procedimiento. En medicina
veterinaria, el uso de opioides está limitado por la pobre
biodisponibilidad oral y rápida separación de opioides en
muchos animales. Los productos actualmente aprobados por la
15 Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos
(FDA) para el control de dolor postoperativo en caninos están
esencialmente limitados a fármacos anti-inflamatorios no
esteroideos (NSAIDs). El uso de opioides de etiquetas en
caninos está limitado principalmente a inyecciones
20 parenterales únicas o repetidas para tratar el dolor agudo o
a infusiones intravenosas a una velocidad constante e
inyecciones epidurales o intratecales suministradas durante
la anestesia.

 El fentanilo es un agonista completo del receptor
25 opioide- μ , potente, que tiene aproximadamente 100-veces las

propiedades analgésicas del opioide morfina. Sin embargo, la escasa biodisponibilidad oral y rápida separación ha limitado el uso de fentanilo a administraciones parenterales perioperativas e infusiones intravenosas a una velocidad
5 constante. Por ejemplo, después de la administración intravenosa (IV) de citrato de fentanilo a caninos, la vida media de eliminación y separación se ha reportado por variar desde 0.76 hasta 6.0 horas y 1.7 hasta 4.7 L/hr·kg, respectivamente.

10 Varios métodos para suministrar fentanilo se han intentado con el fin de superar estas limitaciones y prolongar la duración de acción terapéutica. Por ejemplo, métodos de aplicación transdérmica tales como parches tienen ventajas potenciales sobre la administración oral y parental,
15 que incluyen dosificación no invasiva, evitación del tracto gastrointestinal, carencia de primer paso del metabolismo, estable, suministro de fármaco continuo en lugar de un pico y fenómeno de crestas, reducción potencial de efectos secundarios por eliminación de picos, posible reducción de
20 carencia de efectividad debido a la eliminación de crestas, y frecuencia de dosis reducida por conveniencia y cumplimiento incrementado.

Para uso extendido más allá del periodo postoperativo inmediato, el suministro transdermal de
25 fentanilo en una formulación de parche ha sido usado para

tratar dolor moderado a severa en caninos ambulatorios, conscientes. Sin embargo, el uso de parches de fentanilo en caninos introduce numerosas desventajas adicionales, que incluyen carencia de aprobación reguladora en caninos, comienzo de acción lento, problemas asociados con el mantenimiento del parche en contacto con la piel, velocidad y extensión de suministro de fentanilo, exposición a fentanilo inadvertida potencial al canino o propietario del canino, problemas para el control apropiado y eliminación de parches usados, la posibilidad de diversión y uso de parche ilícito cuando el canino es desalojado del hospital, y carencia de supervisión reguladora y farmacovigilancia para rastrear eventos adversos en caninos.

Intentos múltiples para realizar el suministro transdérmico de fentanilo sin un parche han sido previamente no exitosos. Como un método de suministro, la absorción directa del fármaco vía procedimientos transdermales encuentra la barrera natural de la piel, de este modo creando dificultades para la mayoría de los fármacos por ser suministrados de esta manera. Por ejemplo, la administración tópica de fentanilo en un organelo de lecitina plurónica no resulta en concentración en plasma medible en caninos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por lo tanto, existe una necesidad de un método

para usar fentanilo que supera las limitaciones de opioides suministrados parenteralmente, oralmente, o de parche con el fin de beneficiar el manejo del dolor en medicina veterinaria. Por consiguiente, la presente invención
5 proporciona métodos para usar una formulación farmacéutica transdérmica de fentanilo la cual presenta propiedades deseables y proporciona ventajas relacionadas para el control de dolor en canino.

La presente invención demuestra que la barrera
10 dermal a la permeación del fármaco puede ser superada en caninos usando una formulación farmacéutica transdérmica que comprende fentanilo, un intensificador de penetración, y un solvente de evaporación. A través de la deposición de fentanilo en el estrato córneo de un canino seguido por
15 absorción sistémica prolongada, la presente invención supera las limitaciones de escasa biodisponibilidad oral así como también la corta duración de acción de fentanilo oralmente y parenteralmente administrado.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

Las enseñanzas de algunas modalidades de la presente invención serán mejor entendidas por referencia a la descripción tomada en conjunto con los dibujos acompañantes, en donde:

25 La Figura 1 es una vista en perspectiva de un

aplicador ensamblado conectado a un dispositivo de suministro de fluido y posicionado en un animal para dispensar una formulación sobre el animal de conformidad con algunas modalidades;

5 La Figura 2 es una vista en perspectiva de un aplicador ensamblado de conformidad con algunas modalidades;

 La Figura 2A es una vista final de una salida del aplicador ensamblado de la Figura 2 tomado a lo largo de la línea 2A;

10 La Figura 3 es una vista en perspectiva de la sección inferior de un aplicador de conformidad con algunas modalidades;

 La Figura 4 es otra vista en perspectiva de la sección inferior de un aplicador de conformidad con algunas
15 modalidades;

 La Figura 4A es una vista en sección transversal de la sección superior de un aplicador de la Figura 5 tomado a lo largo de la línea 5A;

 La Figura 4B es una vista en sección transversal de
20 la sección inferior de un aplicador de la Figura 4 tomado a lo largo de la línea 4B;

 La Figura 4C es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado de la Figura 2 tomada a lo largo de la línea 4C;

25 La Figura 5 es una vista en perspectiva de la

sección superior de un aplicador de conformidad con algunas modalidades;

La Figura 5A es una vista en sección transversal de una modalidad diferente de una sección superior de un aplicador;

La Figura 5B es una vista en sección transversal de una modalidad diferente de una sección inferior de un aplicador;

La Figura 5C es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado después que la sección superior de la Figura 5A es soldada ultrasónicamente con la sección inferior de la Figura 5B;

La Figura 6 es una vista lateral de sección transversal de un aplicador ensamblado de la Figura 2 tomado a lo largo de la línea 6;

La Figura 7A es una vista en sección transversal de otra modalidad de una sección superior de un aplicador;

La Figura 7B es una vista en sección transversal de otra modalidad de una sección inferior de un aplicador;

La Figura 7C es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado después que la sección superior de la Figura 7A es ultrasónicamente soldada con la sección inferior de la Figura 7B;

La Figura 8 es una vista en sección transversal de un aplicador ensamblado de conformidad con algunas

modalidades;

La Figura 8A es una vista en sección transversal amplificada de una porción del aplicador ensamblado de la Figura 8 e indicada por el círculo 8A; y

5 La Figura 8B es una vista en sección transversal del aplicador ensamblado de la Figura 8 que muestra un plano que pasa a través de la unión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 Esta invención proporciona métodos para controlar el dolor en un canino que comprende administrar transdermalmente una composición que comprende fentanilo, un intensificador de penetración, y un líquido volátil, en donde la composición es una solución. La invención también
15 proporciona una dosis unitaria individual de la composición.

La presente invención proporciona varias ventajas comparadas con el fentanilo administrado a caninos en una formulación de parche. Primero, la presente invención logra concentraciones en plasma mínimamente efectivas dentro de
20 horas de la aplicación y pueden ser administradas prontamente antes de la cirugía para proporcionar analgesia preventiva de un canino. Segundo, la presente invención logra una duración de acción más corta. Dependiente de la sensibilidad individual del canino al fentanilo, una dosis única de una
25 cantidad terapéuticamente efectiva de la presente invención

podría durar varios días. Tercero, debido a que la presente invención es una solución transdermal y no un dispositivo, la invención no requiere el mantenimiento del contacto de la piel en caninos para mantener la absorción apropiada de fentanilo. Cuarto, la presente invención se administra en una base por kilogramo que resulta en farmacocinéticas de dosis proporcionales, de este modo superando los problemas con tasa y extensión variable de fentanilo suministrado a caninos en las formulaciones de parche. Quinto, la presente invención limita exposición inadvertida al canino o al propietario del canino debido a que el fentanilo es rápidamente secuestrado en el estrato córneo inmediatamente después del secado, y no está presente el reservorio de fentanilo. Finalmente, sin un reservorio de fentanilo, la diversión y uso ilícito de la presente invención, así como también problemas de disposición fuera del control de un veterinario autorizado, son minimizados.

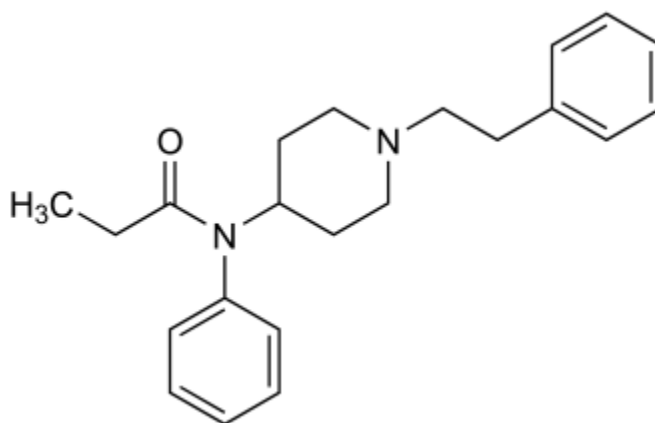
Los métodos de conformidad con la presente invención utilizan la administración de una composición a un canino para el control del dolor. Como se usa en la presente, los términos "control de dolor" o "que controla el dolor" se refieren a prevenir, minimizar o eliminar el dolor en un canino. Como se usa en la presente, el término "dolor" representa todas las categorías de dolor, que incluyen dolor traumático que resulta de lesión de tejido, dolor post-

quirúrgico, dolor por quemadura, dolor inflamatorio, dolor asociado con enfermedad (tal como cáncer, infección, osteoartritis, artritis reumatoide u otro tipo de artritis), dolor asociado con daño al nervio, neuropatía, y otras formas
5 de síndromes de dolor neurálgico, neuropático e idiopático, y dolor específico del tejido u órgano, tal como dolor ocular y corneal, dolor de huesos, dolor cardiaco, dolor de piel, dolor visceral (renal, vesícula biliar, gastrointestinal, etc.), dolor de articulación, dolor dental, y dolor muscular.
10 El término "dolor" también incluye dolor de severidad variada, es decir, dolor leve, moderado y severo, así como también dolor agudo y crónico.

En algunas modalidades de la presente invención, los métodos utilizan la administración de una composición a
15 un canino para el control del dolor durante un periodo de tiempo efectivo. Como se usa en la presente, el término "periodo de tiempo efectivo" comprende un periodo de al menos 24 horas. En algunas modalidades, un periodo de tiempo efectivo comprende un periodo de al menos 24 horas, un
20 periodo de al menos 48 horas, un periodo de al menos 72 horas, un periodo de al menos 96 horas, o un periodo de al menos 7 días.

La composición administrada de conformidad con la presente invención comprende fentanilo, un intensificador de
25 penetración, y un líquido volátil. El fentanilo es un

agonista completo del receptor opioide- μ y también es conocido por nombres químicos tales como *N*-Fenil-*N*-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil]propanamida, *N*-(1-fenetíl-4-piperidil)-propionanilida, o *N*-(1-fenetíl-4-piperidinil)-*N*-fenilpropionamida. La estructura química del fentanilo es:



10

Como se usa en la presente, el término “fentanilo” se refiere una base de fentanilo, u otras sales de fentanilo. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de adición que existe en conjunto con la porción ácida o básica de fentanilo. Tales sales incluyen las farmacéuticamente aceptables listadas en HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl y C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, las cuales se conocen por el experto en la técnica. Sales farmacéuticamente aceptables de una naturaleza de adición de ácido se forman cuando el fentanilo y cualquiera de sus intermediarios que contienen una funcionalidad básica se hacen reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Sales farmacéuticamente aceptables comúnmente empleadas para formar tales sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Sales farmacéuticamente aceptables de una naturaleza de adición de base se forman cuando el
5 fentanilo y cualquiera de sus intermediarios que contienen una funcionalidad acídica se hacen reaccionar con una base farmacéuticamente aceptable. Bases farmacéuticamente aceptables comúnmente empleadas para formar sales de adición de base incluyen bases orgánicas e inorgánicas.

10 Además de sales farmacéuticamente aceptables, otras sales están incluidas en la presente invención. Pueden servir como intermediarios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para identificación, caracterización o
15 purificación.

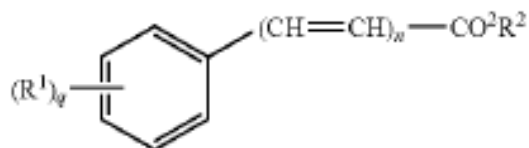
 Como se usa en la presente, el término "intensificador de penetración" se refiere a un químico que mejora el transporte de fármacos a través de la barrera de la piel. Los intensificadores de penetración de conformidad con
20 la presente invención pueden actuar rompiendo el paquete de lípidos en la piel y de este modo alterando la naturaleza de barrera del estrato córneo, cambiando el comportamiento de división del fármaco en la interfaz de la epidermis viable del estrato córneo, o afectando la actividad termodinámica
25 del fármaco. Los intensificadores de penetración pueden ser

de baja toxicidad a la piel y son típicamente promotores de la absorción percutánea. En algunas modalidades, el intensificador de penetración es un químico lipofílico. Los intensificadores de penetración y usos de los mismos se describen, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,299,900, 6,818,226, y 6,916,486.

Los intensificadores de penetración de conformidad con la presente invención son particularmente adecuados para suministro transdermal de analgésicos a través de la piel de un animal tal como un canino. Un número de intensificadores de penetración se conocen en la técnica. En algunas modalidades, los intensificadores de penetración incluyen ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, glicoles y glicol ésteres, 1,3-dioxolanos y 1,3-dioxanos, cetonas macrocíclicas que contienen al menos 12 átomos de carbono, oxazolidinonas y derivados de oxazolidinona, ésteres de alquil-2-(N,N-amino disustituido)-alcanoatos, alcanoatos de (N,N-amino disustituido)-alcanol, ésteres protectores solares, y mezclas de los mismos. En algunas modalidades, los intensificadores de penetración son seleccionados del grupo que consiste de ácido oleico, alcohol oleílico, ciclopentandecanona (CPE-218™), monooleato de sorbitán, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, 1,3-dioxolano de 2-n-nonilo (SEPA™), 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP)

o sus derivados de sal, 2-etilhexanotato de 2-etilhexilo, miristato de isopropilo, dimetil isosórbido, 4-deciloazolidinon-2-ona (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-metil-4-deciloazolidinon-2-ona, octil dimetil-para-aminobenzoato, 5 octil para-metoxicinamato, octisalato, y mezclas de los mismos.

En algunas modalidades, los intensificadores de penetración pueden ser ésteres protectores solares tales como los compuestos descritos en la Patente Estadounidense Serie 10 Número 6,299,900. Por ejemplo, los compuestos pueden ser protectores solares de ésteres tolerantes a la piel seguros, de fórmula:



15

en donde R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haluro, hidroxilo o NR^3R^4 ;

R^2 es alquilo de cadena larga;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, 20 alquilo inferior o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 elementos;

n es 0 o 1; y

q es 1 o 2.

25 En algunas modalidades, los intensificadores de

penetración son ésteres que tienen un alquil para-aminobenzoato de cadena larga, alquil dimetil-para-aminobenzoato de cadena larga, alquil cinamato de cadena larga, alquil metoxycinamato de cadena larga o alquil salicilato de cadena larga. En algunas modalidades, los intensificadores de penetración son seleccionados del grupo que consiste de octil dimetil-para-aminobenzoato ("Padimato O"), octil para-metoxycinamato, salicilato de octilo (también conocido como octilsalato) o mezclas de los mismos. En una modalidad, el intensificador de penetración es salicilato de octilo.

Como se usa en la presente, el término "líquido volátil" se refiere a cualquier composición líquida farmacológicamente adecuada conocida en la técnica. Por ejemplo, un líquido volátil puede ser fácilmente vaporizable a bajas temperaturas o tiende a evaporarse rápidamente. Una vez aplicado a la piel, la rápida evaporación de líquidos volátiles de conformidad con la presente invención puede resultar en súper saturación de otros ingredientes de la composición. En algunas modalidades, los líquidos volátiles de conformidad con la presente invención incluyen solventes tolerantes a la piel seguros. En algunas modalidades, el líquido volátil es un alcohol de alquilo inferior o una mezcla de tales alcoholes. En algunas modalidades, el líquido volátil se selecciona del grupo que consiste de etanol,

acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, metanol, acetato de metilo, metil etil cetona, pentano, cloroformo o mezclas de los mismos. En otras modalidades, el líquido volátil es etanol o isopropanol o mezclas de los
5 mismos. En una modalidad, el líquido volátil es isopropanol.

Los métodos de conformidad con la presente invención utilizan la administración de una composición en donde la composición está en una solución. En algunas modalidades de la presente invención, la composición
10 comprende fentanilo, un intensificador de penetración, y un líquido volátil a varias cantidades con base en un peso por volumen de la solución. En algunas modalidades, la composición comprende en una base en peso desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10% de fentanilo,
15 desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10% del potenciador de penetración, y desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 99.8% del líquido volátil. En otra modalidad, la composición comprende en una base en peso desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% de fentanilo,
20 desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% del potenciador de penetración, y desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 98% del líquido volátil. En otra modalidad, la composición comprende en una base en peso desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8% de fentanilo,
25 desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8% del

potenciador de penetración, y desde aproximadamente 84% hasta aproximadamente 96% del líquido volátil. En otra modalidad, la composición comprende en una base en peso desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7% de fentanilo, desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7% del potenciador de penetración, y desde aproximadamente 86% hasta aproximadamente 94% del líquido volátil. En aún otra modalidad, la composición comprende en una base en peso desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% de fentanilo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% del potenciador de penetración, y desde aproximadamente 90% hasta aproximadamente 98% del líquido volátil. En otra modalidad, la composición comprende en una base en peso aproximadamente 5% de fentanilo, aproximadamente 5% del potenciador de penetración, y aproximadamente 90% del líquido volátil.

Además, los métodos de conformidad con la presente invención utilizan la administración de una composición en donde la administración es una administración transdermal. Como se usa en la presente, el término "transdermal" tiene su significado ordinario en la técnica y se refiere a un pasaje de un agente a través de al menos una capa de piel de un animal, por ejemplo un canino. Además, el término "transdermal" es usado como co-término con el término "tópico" en la descripción de la aplicación de agentes a la piel. Ambos términos "tópico" y "transdérmico" se usan en la

presente en el sentido más amplio para referirse a la administración de un fármaco a la superficie de la piel de un animal de manera que el fármaco pasa a través de la capa de piel. A menos que se declare o implique de otro modo, los
5 términos suministro de fármaco tópico y suministro de fármaco transdermal son usados intercambiabilmente. A partir de una perspectiva estricta de suministro de fármaco, "transdermal" es algunas veces usado para referirse solamente a suministro sistémico a través de la piel mientras "tópico" requiere
10 solamente suministro dentro o sobre la piel para efecto local. La invención descrita en esta especificación es igualmente aplicable a tanto modos de suministro transdermales como tópicos, y se describe aquí como "transdermal" solamente por conveniencia. Los métodos de
15 conformidad con la presente invención pueden utilizar administración transdermal de la composición en donde la composición deseablemente no es un parche transdermal.

Para llevar a cabo los métodos of esta invención, la cantidad de fentanilo en la composición es adecuada para
20 lograr un efecto terapéutico. Como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad la cual da el beneficio deseado a un canino e incluye tanto tratamiento como administración profiláctica. La cantidad variará de un canino a otro y dependerá de un
25 número de factores, que incluyen la condición física total

del canino y la causa fundamental de la condición a ser tratada.

La cantidad de fentanilo usada para controlar el dolor da un índice aceptable de cambio y mantiene una
5 respuesta deseada a un nivel benéfico. Una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición usada en los métodos de esta invención puede ser fácilmente evaluada por uno de habilidad ordinaria en la técnica usando materiales y procedimientos públicamente disponibles. En una modalidad de
10 la presente invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo a ser suministrada puede ser cuantificada determinando miligramos de fentanilo por kilogramo de peso corporal del canino. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo en la composición
15 puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal del canino. En otra modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo en la composición puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente
20 0.1 y aproximadamente 10 miligramos por kilogramo de peso corporal del canino. En aún otra modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo en la composición puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 miligramos por kilogramo de peso
25 corporal del canino. En algunas modalidades, la cantidad

terapéuticamente efectiva de fentanilo en la composición puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 miligramos por kilogramo de peso corporal del canino. En algunas modalidades, la cantidad
5 terapéuticamente efectiva de fentanilo en la composición puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 miligramos por kilogramo de peso corporal del canino. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo presente en la
10 composición es aproximadamente 2.7 mg/kg. En una modalidad, la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo presente en la composición es aproximadamente 2.6 mg/kg.

En una modalidad, la composición de conformidad con la presente composición comprende una base en peso de
15 aproximadamente 5% de fentanilo en una solución (es decir, 50 mg/mL) y la cantidad terapéuticamente efectiva de fentanilo presente en la composición es aproximadamente 2.7 mg/kg. En esta modalidad, los métodos de la presente invención pueden ser transdermalmente administrados a un canino de conformidad
20 con las dosis mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis de la Composición de la Presente
Invención con Base en el Peso Corporal del Canino

	Libras de peso corporal	Dosis (mL)	Kilogramos de peso corporal
5	6.0 a 9.3*	0.2	3.0 a 4.2
	9.4 a 13.4	0.3	4.3 a 6.1
	13.5 a 17.6	0.4	6.2 a 8.0
	17.7 a 21.8	0.5	8.1 a 9.9
	21.9 a 25.9	0.6	10.0 a 11.7
10	26.0 a 30.1	0.4	11.8 a 13.6
	30.2 a 34.3	0.8	13.7 a 15.5
	34.4 a 38.4	0.9	15.6 a 17.4
	38.5 a 42.6	1.0	17.5 a 19.3
	42.7 a 46.8	1.1	19.4 a 21.2
15	46.9 a 50.9	1.2	21.3 a 23.1
	51.0 a 55.1	1.3	23.2 a 25.0
	55.2 a 59.3	1.4	25.1 a 26.9
	59.4 a 63.4	1.5	27.0 a 28.8
	63.5 a 67.6	1.6	28.9 a 30.6
20	67.7 a 71.8	1.7	30.7 a 32.5
	71.9 a 75.9	1.8	32.6 a 34.4
	76.0 a 80.1	1.9	34.5 a 36.3
	80.2 a 84.3	2.0	36.4 a 38.2
	84.4 a 88.4	2.1	38.3 a 40.1
25	88.5 a 92.6	2.2	40.2 a 42.0
	92.7 a 96.8	2.3	42.1 a 43.9
	96.9 a 100.9	2.4	44.0 a 45.8
	101.0 a 105.1	2.5	45.9 a 47.7
	105.2 a 109.3	2.6	47.8 a 49.6
	109.4 a 113.4	2.7	49.7 a 51.4
	113.5 a 117.6	2.8	51.5 a 53.3
	117.7 a 121.8	2.9	53.4 a 55.2
	121.9 a 125.0	3.0	55.3 a 57.0

En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva en una cantidad suficiente para lograr una concentración máxima efectiva en plasma (MEC). En general, la MEC ha sido definida como la concentración mínima
5 en plasma de un analgésico que es suficiente para prevenir a un paciente de requerir un analgésico suplementario. La MEC de fentanilo en humanos se ha establecido en una población de adultos que sufren cirugía abdominal. Después de la cirugía, el fentanilo es suministrado a una velocidad de infusión
10 basal IV de 20 $\mu\text{g/hr}$ con 20 microgramos a demanda en bolos auto-administrados por el paciente cuando el dolor llega a ser inaceptable. Una muestra de sangre recolectada solo previo a la administración al paciente de analgesia adicional fue considerada como la MEC. Durante 48 horas, la MEC varió
15 de 0.23 a 1.18 ng/mL (media 0.63 ng/mL) y permaneció relativamente constante dentro de los pacientes individuales durante el periodo de estudio de 48 horas. De este modo, en humanos donde el dolor se alivió a 0.2 ng/mL este permaneció constante con el tiempo así como también para aquellos donde
20 el dolor se alivió con 1.18 ng/mL . Esto sugiere un rango de 6 veces de concentraciones de fentanilo mínimamente efectivas dependientes de la sensibilidad individual.

Los caninos no pueden pedir sus propia analgesia suplementaria, de este modo cuantificar la MEC verdadera
25 permanece difícil y depende de un observador que hace

inferencias de dolor presumido con relación a comportamientos presentados por caninos. Debido a estas limitaciones, los estudios a base del comportamiento han evaluado la concentración de fentanilo en plasma y analgesia en caninos a concentraciones de fármaco y analgesia aproximadas. Los resultados soportan la noción de que la MEC en caninos se traslapa ampliamente con aquella observada en humano. Estudios en caninos que sufren varias cirugías han mostrado que concentraciones de fentanilo que varían de 0.4-1.28 ng/ml fueron efectivos para controlar el dolor. Una revisión y análisis de todos los estudios conducidos con parches de fentanilo en caninos sugiere que una concentración media en plasma de fentanilo de 0.6 ng/ml es efectiva para proporcionar analgesia.

En algunas modalidades de la presente invención, el dolor está asociado con una cirugía realizada o para ser realizada en el canino. En una modalidad de la presente invención, la composición se administra entre dos a cuatro horas previo a una cirugía realizada o para ser realizada en un canino. En una modalidad, la cirugía realizada o para ser realizada en el canino es una cirugía ortopédica. Como se usa en la presente, el término "cirugía ortopédica" se refiere a un procedimiento quirúrgico que pertenece a la preservación o restauración de la función del sistema músculo esquelético, sus articulaciones, y estructuras asociadas.

En otra modalidad, la cirugía realizada o a ser realizada en el canino es una cirugía del tejido blando. Como se usa en la presente, el término "cirugía de tejido blando" se refiere a un procedimiento quirúrgico que pertenece a la preservación o restauración de la función del músculo, grasa, tejido fibroso, vasos sanguíneos, u otro tejido de soporte del cuerpo, por ejemplo tendones, ligamentos, fascia, piel, nervios o membranas sinoviales.

En otra modalidad, la cirugía realizada o a ser realizada en el canino está asociada con la ruptura craneal cruzada. En una modalidad, la cirugía asociada con la ruptura craneal cruzada es una cirugía de estabilización.

En una modalidad de la presente invención, la composición está contenida en un vial de dosis múltiples previo a la administración. El vial de dosis múltiple que contiene la composición de la presente invención puede ser elaborado de vidrio, plástico u otro material. En algunas modalidades de la presente invención, la composición es administrada como un régimen de dosis múltiple. En una modalidad, el régimen de dosis múltiple es un periodo de tiempo de aproximadamente 14 días. En otra modalidad, el régimen de dosis múltiple es un periodo de tiempo de aproximadamente un mes. En aún otra modalidad, el régimen de dosis múltiple es un periodo de tiempo de aproximadamente dos meses. En otra modalidad, el régimen de dosis múltiple es un

periodo de tiempo de aproximadamente tres meses. En aún otra modalidad, el régimen de dosis múltiple es un periodo de tiempo de aproximadamente cuatro meses.

En otra modalidad de la presente invención, la
5 composición es administrada como una dosis única. En aún otra modalidad de la presente invención, la composición es administrada como una dosis unitaria individual. Como se usa en la presente, el término "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición que comprende una cantidad
10 predeterminada de fentanilo. La cantidad de fentanilo es en general igual a la dosificación de fentanilo el cual podría ser administrado a un canino o una fracción conveniente de tal dosificación como tal, por ejemplo, una mitad, o un tercio de tal dosificación.

15 De conformidad con los métodos de la presente invención, los términos "dosis única" y "dosis unitaria única" incluyen modalidades en donde la composición puede ser transdermalmente administrada como una aplicación única y administrada como aplicaciones múltiples. En una modalidad,
20 una dosis única o dosis unitaria única de la composición puede ser transdermalmente administrada a un canino en una aplicación única en una ubicación en la piel del canino. En otra modalidad, una dosis única o dosis unitaria única de la composición es transdermalmente administrada a un canino en
25 una aplicación única en una ubicación en la piel del canino,

en donde la aplicación única es aproximadamente 0.5 mL de una solución de la composición. En una modalidad, una dosis única o dosis unitaria única de la composición puede ser transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en una ubicación única en la piel del canino. En otra modalidad, una dosis única o dosis unitaria única de la composición es transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en una ubicación única en la piel del canino, en donde cada aplicación tiene hasta aproximadamente 0.5 mL de una solución de la composición. En una modalidad, una dosis única o dosis unitaria única de la composición puede ser transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en más de una ubicación en la piel del canino. En otra modalidad, una dosis única o dosis unitaria única de la composición es transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en más de una ubicación en la piel del canino, en donde cada aplicación tiene hasta aproximadamente 0.5 mL de una solución de la composición. En modalidades en donde aplicaciones múltiples de la composición son utilizadas, las aplicaciones múltiples pueden ser administradas al canino durante una duración de tiempo razonable.

En una modalidad de la presente invención, la composición es transdermalmente administrada a un canino en una ubicación dorsal del canino. De conformidad con los

métodos de la presente invención, el término "dorsal" tiene su significado ordinario y como se usa en la presente se refiere a la dirección en la parte posterior de la columna vertebral de un canino, es decir, exteriormente a través de la espalda del canino. En una modalidad de la presente invención, la composición es transdermalmente administrada a un canino en una ubicación ventral del canino. De conformidad con los métodos de la presente invención, el término "ventral" tiene su significado ordinario y como se usa en la presente se refiere a la dirección del frente de la columna espinal de un canino, es decir, de frente a través del cuerpo del canino.

Las composiciones de la presente invención incluyen aquellas que también contienen opcionalmente uno o más de otros ingredientes activos, además del fentanilo. Como se usa en la presente, el término "ingrediente activo" o "ingrediente terapéutico" se refiere a un compuesto terapéuticamente activo, así como también cualquiera de los profármacos del mismo y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del compuesto y los profármacos. Otros ingrediente activos pueden ser combinados con fentanilo y pueden ser ya sea administrados separadamente o en la misma formulación farmacéutica. La cantidad de otros ingredientes activos para ser dados puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica con base en la terapia con

fentanilo.

En una modalidad de los métodos de conformidad con la presente invención, un aparato dispensador transdérmico puede ser usado para administrar la composición a un canino.

5 En una modalidad, el aparato dispensador transdermal es un aplicador para dispensar una formulación aquí descrita a un animal. Un ejemplo de un aparato dispensador transdérmico se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente PCT No. PCT/US2010/053206 y en la Solicitud de Patente Estadounidense
10 No. 12/581,658.

El aplicador comprende un alojamiento que incluye primera y segunda secciones acopladas en conjunto, las primeras y segundas secciones definen un canal entre estas que incluyen al menos una salida; un buje integral con la
15 primera sección y que se extiende de esta, el buje define un conducto; y una trayectoria curvada que conecta el conducto al canal. De conformidad con esta modalidad, el conducto, la trayectoria curvada y el canal están fluidamente conectados.

De conformidad con todavía otro aspecto de la
20 presente invención, se proporciona un método para dispensar la formulación aquí descrita de un aplicador del tipo que tiene un alojamiento que incluye primera y segunda secciones acopladas en conjunto para formar un canal y un buje que se extiende desde el alojamiento, el buje se puede unir a una
25 jeringa. El método comprende unir el buje a una jeringa que

contiene una formulación; colocar una salida del aplicador en o cerca del animal; causar que la formulación sea liberada de la jeringa en el aplicador; pasar la formulación a través del buje, a través de una trayectoria curvada y después en el canal; y dispensar la formulación del aplicador a través de la salida.

Los aplicadores descritos en la presente pueden ser particularmente útiles para dosis de suministro transdermalmente de sustancias veterinarias controladas (por ejemplo, fentanilo) al pelo y piel de un animal, el cual puede incluir un canino. En ciertas modalidades ejemplares, el dispositivo de suministro de fármaco incluye un dispositivo o punta aplicadora que es compatible con una jeringa de cierre luer estándar y consiste de un alojamiento que permite a la formulación ser dispersada sobre un área de superficie de la piel o pelo del animal. Para realizar esto, el cuerpo del aplicador incluye una o más salidas que están en la forma de columnas o púas configuradas para penetrar la piel del animal y de este modo suministrar el fármaco directamente a la piel o pelo del animal. En ciertos aspectos, las salida(s) además incluyen un par de cánulas o pies espaciados que se extienden de su extremo distal, de este modo permitiendo a la formulación ser libremente dispensada sobre la superficie del animal. Más particularmente, debido a que el pie espaciado se extiende

exteriormente del extremo distal del aplicador, es la única porción estructural del aplicador ensamblado que directamente contacta y sella contra la superficie del animal. Sin embargo, puesto que la apertura de salida está posicionada entre las cánulas aparte espaciadas y de tal manera que no contacta o sella directamente contra la superficie del animal durante una operación de dispensación, la formulación es capaz de ser libremente dispensada y esparcida sobre el animal sin ser físicamente impedida o interrumpida.

Una ilustración no limitante de un aplicador ensamblado acoplado a un dispositivo de suministro de fluido de conformidad con las presentes enseñanzas se muestra en la FIGURA 1. Más específicamente, la Figura 1 representa una vista en perspectiva de un usuario 100 que dispensa una formulación aquí descrita sobre un animal 102. De conformidad con esta ilustración ejemplar y no limitante, un dispositivo de suministro de fluido 104 que contiene la formulación es liberablemente unido a un dispositivo aplicador 106 y después colocado en o cerca de la superficie del animal 102. Mientras esta modalidad ilustrativa muestra el dispositivo de suministro de fluido 104 como una jeringa estándar, se debe entender y apreciar aquí que el suministro de la formulación puede ser realizado por cualquier dispositivo o conector de suministro de fluido conocido que es liberablemente unido al dispositivo aplicador 106 y que tiene un reservorio para

retener y/o almacenar la formulación a ser dosificada o dispensada. Uno de tales dispositivos de suministro de fluido no limitantes e ilustrativos que también puede ser usado incluye, pero no se limita a, jeringas, catéteres, agujas de bujes, tubos IV y dispositivos cilíndricos de suministro de fluido.

Como se explicará en detalle abajo, los dispositivos aplicadores 106 en general consisten de al menos dos partes o mitades (es decir, secciones 114 y 214) que son acopladas o ensambladas juntas para formar la estructura aplicadora. Distinto de muchos otros dispositivos aplicadores tradicionales que consisten de ya sea una parte de aplicador o dos partes estructuralmente complementarias, los dispositivos incluyen dos secciones 114, 214 que son algo complementarias en términos de estructura, aún específicamente formados en una manera tal que una vez ensamblados, la formulación puede ser dispensada de este sin experimentar mucha acumulación residual o fuga asociada. Más particularmente, las secciones 114, 214 están estructuralmente conformadas de manera que cuando son acopladas en conjunto, la formulación es resistida de fugarse del cuerpo del aplicador. Además, la orientación estructura del pasaje de dispensación que se crea entre las primeras y segundas secciones es formada en una manera tal que sustancialmente toda la formulación es fomentada para ser

dispensada del dispositivo aplicador durante una operación de dispensación. Como tal, se debe entender y apreciar en la presente que al menos algunas de las ventajas inesperadas son influenciadas por la forma y configuración resultantes del pasaje de dispensación que se forma por las secciones del aplicador ensambladas.

Moviéndose ahora la Figura 2 se muestra una vista en perspectiva de un aplicador completamente ensamblado 106. El aplicador 106 incluye un alojamiento o cuerpo 108 que define un buje de entrada 110 y una salida 112. Como se explicará en más detalle abajo, el buje de entrada 110 se puede unir al dispositivo de suministro de fármaco 104 durante una operación de dispensación, mientras la porción de salida 112 es capaz de penetrar la piel de un animal de manera que la formulación puede ser apropiadamente dispensada de este y sobre la superficie del animal. El aplicador 106 puede ser elaborado de polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, poliestilreno, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, y politetrafluoroetileno, y similares.

En términos de ensamble, el aplicador 106 comprende primera y segunda secciones o caras (114, 214) que son acopladas o ensambladas juntas para formar el alojamiento 108. Como se muestra en las Figuras 3 y 4, la primera sección 114 incluye una superficie superior 117, una superficie

inferior 118, un borde posterior 119 integral con el buje de entrada 110 y primero y segundos lados 120, 122, el primero y segundo lados están definidos por un par de extremos o rebordes sustancialmente paralelos 123, 125 que se extienden
5 de y parcialmente rodean una sección media plana 121 que está dispuesta entre el primero y segundo lado 120, 122. Extendiéndose ascendentemente de la superficie superior 117 de la primera sección preensamblada 114 y posicionada sustancialmente a lo largo de su periferia exterior están un
10 par de costillas 124, 126 que son espaciadas de entre sí en forma paralela. En ciertas modalidades ejemplares, las costillas 124, 126 son de forma trapezoidal y tienen cuatro lados con los lados superior e inferior siendo paralelos entre sí. De conformidad con esta modalidad ejemplar, las
15 costillas espaciadas 124, 126 tienen una ranura o canal 127 que se forma entre estas.

En ciertos aspectos, la ranura 127 es hundida o deprimida por debajo de la superficie superior 117 de la primera sección, de este modo creando un canal para
20 suministrar la formulación a los extremos de salida 123, 125 y finalmente sobre el animal. Para lograr la formación del canal hundido, la ranura 127 se proporciona como una depresión por debajo de la superficie 117 y tiene una forma sustancialmente semi-circular. Una ilustración ejemplar no
25 limitante y más detallada de esta geometría semi-circular se

puede ver con referencia a la Figura 4B, la cual ilustra una vista en sección transversal de la primera sección 114 tomada a lo largo de la línea 4B de la Figura 4. Mientas esta ilustración ejemplar muestra la ranura o canal 127 siendo
5 semi-circular en forma, se debe entender y apreciar aquí que cualquier forma geométrica conocida útil para establecer un canal que permite a un fluido u otro de tal agente líquido viajar a través de esta se contempla y puede ser usada.

Como se explica anteriormente, se debe entender y
10 apreciar aquí que la primera sección preensamblada 114 está configurada para ser acoplada a y moldeada con la segunda sección preensamblada 214 para formar un dispositivo aplicador completamente ensamblado 106. Además, el canal o ranura 127 que se forma entre las costillas 124 y 126 está
15 posicionado y configurado en tal manera que un pasaje de fluido o conducto para dispensar la formulación se forma entre el dispositivo de suministro de fluido 104 y el extremo de dispensación de la salida 112 una vez que la sección 114 es acoplada y moldeada con la sección 214.

20 Moviéndose ahora a la Figura 5, la segunda sección preensamblada 214 tiene una forma que es sustancialmente similar a y la cual complementa la primera sección preensamblada 114; sin embargo, no tiene una porción de buje de entrada correspondiente o un arreglo de costilla y ranura
25 como aquel de la primera sección 114. Sin embargo, la segunda

sección 214 incluye una superficie superior 217, una superficie inferior 218, y un borde posterior 219 que tiene una porción redondeada 221 que está sustancialmente centralmente localizada a lo largo del borde posterior 219 y
5 está configurada para alinearse sustancialmente con la porción de buje de entrada 110 de la primera sección durante el ensamble. Para lograr este alineamiento, el buje de entrada 110 tiene una porción de extremo plano 110a que es complementariamente formada a y configurada para acoplarse
10 sin costuras con una porción de extremo plano 214a de la segunda sección 214. La segunda sección preensamblada 214 también incluye primero y segundo lados 220, 222 que son definidos por un par de extremos o rebordes de salida sustancialmente paralelas 223, 225 que se extienden de y
15 parcialmente rodean una sección media sustancialmente plana 227 que está dispuesta entre el primero y segundo lado 220, 222. Extendiéndose exteriormente de la superficie inferior 218 de la segunda sección y posicionado sustancialmente a lo largo de su periferia exterior está un poste o director de
20 energía 224 que es formado por un par de ranuras espaciadas 226, 228. Una ilustración ejemplar no limitante y más detallada de esta configuración geométrica se puede ver con referencia a la Figura 4A, la cual ilustra una vista en sección transversal de la segunda sección 214 tomada a lo
25 largo de la línea 4A de la Figura 5.

Durante el ensamble del aplicador 106, el par de costillas espaciadas 124, 125 de la primera sección preensamblada 114 es configurado para alinearse sustancialmente con (y unirse) las ranuras espaciadas 226, 228 de la segunda sección 214, de este modo formando el pasaje o canal 127 para dispensar la formulación. De conformidad con ciertas modalidades ejemplares, el pasaje 127 es asimétrico con relación a una unión sin costuras 113 que une la primera y segunda secciones 114, 214 en conjunto. Una vista completamente ensamblada de la primera y segunda secciones 114, 214 alineada y acoplada en conjunto se puede ver en las Figuras 4C y 6, las cuales representan respectivamente una vista en sección transversal del aplicador ensamblado 106 de la Figura 2 tomada a lo largo de la línea 4C y una vista lateral en sección transversal del aplicador ensamblado 106 de la Figura 2 tomada a lo largo de la línea 6.

Como se puede ver particularmente en la Figura 4C, después que las primeras y segundas secciones son soladas en conjunto, las costillas espaciadas 124, 126 se fusionan en las ranuras 226, 228 de manera que una unión sin costuras 113 se forma entre las dos caras 114, 214, y el canal 127 se forma entre estas. En particular, una porción sustancialmente plana del canal 127 es definida por uniones sin costuras 113. Una vez que es completamente ensamblado, el canal 127 crea un

pasaje de fluido entre el buje de entrada 110 y una o más salidas 112. Como se muestra en la Figura 2A, el extremo distal 112a de la salida del aplicador se abre (véase número de referencia 127a) de manera que la formulación puede ser vaciada del canal 127 durante una aplicación de dispensión.

En otra modalidad, las primeras y segundas secciones preensambladas 114, 214 pueden ser acopladas en conjunto para formar un aplicador ensamblado 106 por varios métodos de manufacturación y moldeo de plástico conocidos. Sin embargo, en ciertos aspectos, el aplicador 106 se forma soldando ultrasónicamente las primeras y segundas secciones preensambladas 114, 214 en conjunto. De conformidad con esta modalidad ejemplar y no limitante, las primeras y segundas secciones preensambladas 114, 214 son acopladas y alineadas en conjunto como se explica anteriormente, y se inicia un soldado ultrasónico, por ejemplo a lo largo del reborde 224, para de este modo causar que las secciones se fusionen sin costuras o unan en conjunto. Como es fácilmente conocido y apreciado por aquellos de habilidad en las artes de soldadura y manufacturación de plásticos, el proceso para soldar ultrasónicamente dos partes de plástico en conjunto a lo largo de un director de energía que se ha formado en una de las partes preensambladas permite formar una unión que es tensa y resiste la tendencia de las fuerzas para rasgar la unión aparte. Específicamente, la energía ultrasónica fusiona

el punto de contacto entre las partes, de este modo creando una unión sin costuras. Sin embargo, estos tipos de soldaduras pueden ser típicamente reforzados ya sea incrementando la profundidad de la soldadura o incrementando el tamaño del director de energía para proporcionar un área de soldada más grande. Por consiguiente, se debe entender y apreciar aquí que las formas y tamaños precisos de los componentes preensamblados descritos en la presente no son esenciales, particularmente ya que un experto en la técnica podría entender como maximizar las formas y tamaños de los componentes para lograr el mejor resultado de soldadura para el dispositivo aplicador dispensador específico a ser ensamblado.

Existen, sin embargo, ventajas a la modalidad del aplicador 106 ilustrado en las FIGS. 4A, 4B, y 4C. En particular, la estructura de la primera sección 114 y segunda sección 214 es ventajosa en la formación de un canal sustancialmente semi-circular 127 que fomenta una formulación a ser dispensada a través de este mientras deja solamente una mínima cantidad de residual que permanece en el canal después del uso. Una razón de esto es debido a que la trayectoria de soldadura, es decir, unión sin costuras 113, es dispuesta cercana a la trayectoria del fluido, es decir, canal 127. Otra razón es debido a que el canal 127 tiene una porción sustancialmente plana, las costillas 124, 126 pueden ser

posicionadas más cercanas entre sí. Como tal, el canal 127 puede ser más pequeño de este modo reduciendo el volumen total del canal, el cual efectivamente reduce la cantidad de formulación residual que permanece en el canal después de dispensar el agente a través de este.

Otra ventaja con la modalidad ilustrada del aplicador 106 es la forma de las ranuras 226, 228 y el reborde 224 en la segunda sección 214. Cada ranura es sustancialmente en forma de V y el reborde 224 es sustancialmente plano, como se muestra en la Figura 4A, de manera que cuando las primeras y segundas secciones preensambladas 114, 214 son acopladas y alineadas en conjunto existe muy poco, si lo hay, vacío que permanece en el canal 127. Durante la soldadura ultrasónica, por ejemplo, la energía ultrasónica fusiona el director de energía, es decir, el reborde 224, para formar la unión 113 entre la primera y segunda secciones 114, 214. En la Figura 4C, después que la primera sección 114 y la segunda sección 214 son soldadas juntas, el canal 127 el canal se forma sin vacío que se forma en el canal. El vacío puede alterar u obstruir el flujo de la formulación que pasa a través del canal 127. Grandes cantidades de fluido residual pueden permanecer en el canal después que la formulación es dispensada cuando el vacío está presente en el canal 127. Reduciendo o eliminando el vacío, el canal 127 mantiene una forma sustancialmente semi-circular

a través de esta, la cual como se describe anteriormente reduce la cantidad de formulación residual que permanece en el canal después del uso.

Esto no es, sin embargo, el caso con ranuras y/o
5 rebordes conformados de manera diferente en la segunda sección. En la Figura 5A, por ejemplo, se muestra una modalidad diferente de una segunda sección 514 que tiene una superficie superior 517 y superficie inferior 518. Además, se ilustra una sección transversal diferente de la segunda
10 sección 514 en la cual las ranuras 526, 528 son trapezoidales. Las ranuras trapezoidales 526, 528 son complementarias a las costillas trapezoidales 124, 126 de la primera sección 114 (FIG. 5B). Cualquier director de energía o reborde 524 de la segunda sección 514 es sustancialmente
15 plano y por lo tanto similar al reborde 224 en la Figura 4A. Como se puede ver en la Figura 5C, después que la primera y segunda secciones son soldadas juntas, las costillas espaciadas 124, 126 se fusionan en ranuras 526, 528 de manera que una unión sin costuras 113 se forma entre las dos caras
20 117, 518, y el canal 127 se forma entre estas. Distinto del canal semi-circular 127 mostrado en la Figura 4C, sin embargo, el acoplamiento de las ranuras trapezoidales 526, 528 con las costillas trapezoidales 126, 128 produce vacío 540 el cual llena una porción del canal 127. El vacío 540
25 reduce el tamaño del canal 127 de manera que el canal 127 no

es largo es semi-circular. Una razón por la que se produce el vacío en el canal es debido a la dificultad de soldar las ranuras trapezoidales 526, 528 y las costillas trapezoidales 126, 128.

5 En la Figura 7A, se muestra otra modalidad de una segunda sección 714 que tiene una superficie superior 717 y superficie inferior 718. Sin embargo, la segunda sección 714 incluye ranuras 726, 728 las cuales están en forma de V y por lo tanto similares a la ranuras 226, 228 de la Figura 4A. La
10 segunda sección 714, sin embargo, también incluye un director de energía o reborde 724 que no es plano. Preferentemente, el reborde 724 es oprimido arriba de la superficie inferior 718 y tiene una sección transversal semi-circular. La forma del reborde 724 corresponde complementariamente con el canal
15 semi-circular 127 de la primera sección 114 mostrada en la Figura 7B. Como se puede ver en la Figura 7C, como la primera y segunda secciones son soldadas juntas, las costillas espaciadas 124, 126 se fusionan en las ranuras 726, 728 de manera que se forma una unión sin costuras 113 entre las dos
20 caras 117, 718, y el canal se forma entre estas. El canal 127 formado entre la primera y segunda secciones tiene una sección transversal sustancialmente circular, pero el vacío 740 formado en el canal de este modo inhibe el flujo a través de estas. El vacío es producido en el canal 127 debido a la
25 dificultad de soldar las dos secciones juntas. Como se puede

ver en la Figura 7A, por ejemplo, el reborde 724 no es más sustancialmente plano. En particular, existe muy poco material a lo largo del reborde 724 que contacta la primera sección 114 para ultrasónicamente soldar las dos secciones en conjunto. De este modo, para asegurar que se forma un enlace apropiado para retener la primera y segunda secciones juntas, se llena intermitentemente junto con los bordes del canal 127. Por lo tanto, mientras se debe entender y apreciar aquí que las formas y tamaños precisos de los componentes preensamblados descritos en la presente no son esenciales, es ventajoso para los componentes preensamblados comprender formas y tamaños que facilitan el poco o ningún vacío.

Una descripción más detallada de las varias partes del aplicador 106 será ahora proporcionada. Como se muestra particularmente en las Figuras 6, 8, 8A y 8B, el buje de entrada 110 está fluidamente conectada a la primera sección 114 por medio de una trayectoria 128 que está dispuesta entre un par de aperturas 130, 132. Como se debe entender y apreciar en la presente, la conexión fluida entre el buje de entrada 110 y la primera sección 114 define un conducto para recibir la formulación a partir del dispositivo de suministro de fluido 104 a la ranura o canal 127. Más particularmente, el buje de entrada 110 tiene una primera apertura 130 que está dispuesta en el extremo próximo 211 del buje de entrada y funciona como un agujero de inserción para recibir el

extremo de dispensación del dispositivo de suministro de fluido (tal como el dispositivo 104 en la Figura 1). Opuesta a la primera apertura 130 está una segunda apertura 132, la cual está fluidamente conectada a la ranura o canal 127 del alojamiento 108. Como tal, el buje de entrada 110 está diseñado para funcionalmente formar una apertura para el dispositivo de suministro de fluido 104 de manera que la formulación puede ser fácilmente y convenientemente dispensada de este.

El buje de entrada 110 tiene un par de orejas aladas 111 adaptadas para bloquear al dispositivo de suministro de fluido (no mostrado). Más particularmente, el dispositivo de suministro de fluido (*por ejemplo*, dispositivo 104 en la Figura 1) es insertado en la primera apertura 120 y unido de manera segura al buje de entrada 110 por un medio asegurador conocido en la técnica. Medios de conexión ejemplar incluyen, pero no se limitan a, conexiones de cierre luer. Las conexiones de cierre luer son bien conocidas en el campo de medicina y son típicamente usadas para acoplamiento de una jeringa u otra de tal fuente de líquido o gas a una línea de catéter o dispositivo médico. Sin embargo, como se apreciará y entenderá por aquellos expertos en la técnica relevante, los conectores luer pueden ser machos u hembras en orientación y pueden funcionar como dispositivos de cierre luer, dispositivos de conexión deslizante luer o similares.

De conformidad con algunos aspectos específicos, la conexión de cierre luer se logra entre el dispositivo de suministro de fluido 104 y las orejas aladas 111 del buje de entrada 110.

Como se puede apreciar de la discusión anterior, la

5 trayectoria de flujo 128 sufre una reducción significativa en diámetro a lo largo de la dirección del flujo del fluido (*es decir*, del buje de entrada 110 en el extremo distal 112a de la salida 112). Esto es necesario para adaptar el aplicador para conexión a los dispositivos de suministro de fluido más

10 grande al final del buje 110 por un lado, y por el otro lado al canal muy pequeño 127 a través de los cuales el fluido se mueve antes de ser dispensado de la(s) salida 112. Esta reducción es diámetro causa presión significativa dentro de la trayectoria 128, la cual a su vez causa fuga si existen

15 algunos puntos débiles o vulnerables tales como costuras soldadas a lo largo de la trayectoria 128. Para atender estos problemas estructurales, la trayectoria 128 es curvada o formada de manera tal que es tortuosa en naturaleza - *es decir*, no es una ruta directa entre la primera y segunda

20 aperturas 130, 132 y cambia la dirección una o más veces. De esta manera, la trayectoria 128 se forma completamente dentro de una sección única, sección 114, del aplicador, el cual evita a las costuras soldadas de estar presentes para cualquier estructura que define la trayectoria 128. Con

25 referencia a la Figura 8B, por ejemplo, la interfaz entre la

primera y segunda secciones, *es decir*, unión 113 (FIG. 2), defines un plano 800 que pasa a través de estas. Como se muestra en esta modalidad ilustrativa, la trayectoria 128 se ajusta del plano 800. Localizando la trayectoria de flujo en una sección del aplicador (contraria a dos secciones que definen una trayectoria de flujo entre estas) y consecuentemente eliminando todas las costuras soldadas dentro del área definida por la trayectoria de flujo 128, la incidencia de fuga conforme el fluido fluye entre el dispositivo de suministro de fluido 104 y el canal 127 es sustancialmente reducida, sino eliminada.

La trayectoria que define la estructura 128 puede ser apreciada con referencia a las Figuras 8 y 8A, en donde el conducto definido por el buje de entrada 110 incluye una cámara cilíndrica hueca corta 124 que está dispuesta entre la primera y segunda aperturas 130, 132 y termina sustancialmente centralmente en el canal 127 en la segunda apertura 132. La cámara 134 está típicamente diseñada de manera que es dimensionalmente no uniforme (*es decir*, varía en amplitud y altura entre la primera apertura 130 y la segunda apertura 132)). De conformidad con este aspecto, el diámetro interno de la cámara 134 cambia para lograr la reducción en diámetro y duración necesaria para mantener la trayectoria 128 dentro de una sección única 114 del aplicador. Como se menciona anteriormente, se ha encontrado

que esta configuración evita la fuga de la formulación conforme fluye entre el dispositivo de suministro de fluido y el canal.

En ciertos aspectos, uno o más tubos u otras de
5 tales estructuras tubulares encerradas pueden ser internamente incorporados en el diseño estructural de los presentes aplicadores. Por ejemplo, para evitar cualquier fuga asociada que pueda ocurrir alrededor de la conexión entre el dispositivo de suministro de fluido y el aplicador o
10 a lo largo de la unión 113 que se forma entre la primera y segunda secciones moldeadas 114, 124, una o más cámaras pueden ser internamente agregadas en la porción de buje de salida 110 y/o dentro del canal formado 127 del cuerpo aplicador. Mientras tal estructura adicional puede ser
15 incorporada en cualquiera de las modalidades sin extraviarse de las presentes enseñanzas, se debe entender y apreciar aquí que tales estructuras no son requeridas. Más particularmente, se ha encontrado que utilizar la orientación de trayectoria curvada y diseño estructural complementario de las secciones
20 del aplicador hace posible lograr un diseño sin tubo que no está solamente libre de colectores, sino que es también capaz de operar sin fuga resultante.

En ciertas modalidades ejemplares, la cámara 134 contiene costillas, rebordes, u otras estructuras similares
25 para causar una configuración de curvado y diámetro

descendente escalonado de la trayectoria 128. En todavía otros aspectos, la trayectoria 128 está posicionada por debajo de las uniones sin costuras 113 que se forman entre la primera y segunda secciones 114, y por debajo del canal 127
5 formado entre estas.

De conformidad con ciertos aspectos, la segunda apertura 132 dirige la formulación en el canal en una dirección que es sustancialmente ortogonal a la dirección en forma longitudinal del canal 127. Tal modalidad ejemplar
10 puede ser vista, por ejemplo, con referencia a las Figuras 8 y 8A. Mientras las dimensiones y/o formas geométricas de la segunda apertura 132 pueden ser ajustadas para fijar una aplicación de suministro de fármaco específico, la apertura 12 es sustancialmente en forma regular.

15 De conformidad con aún otro aspecto ilustrativo, la trayectoria curvada 128 comprende una porción sustancialmente semi-circular que está conectada al conducto para recibir la formulación a partir del dispositivo de suministro de fluido 104 y el canal 127. De conformidad con este aspecto
20 ilustrativo, la trayectoria curvada 128 termina en la segunda apertura 132, la cual a su vez, está posicionada sustancialmente de manera ortogonal con relación a la porción sustancialmente semi-circular de la trayectoria curvada 128.

Una vez que la formulación viaja completamente y
25 circunnavega el canal 127 y alcanza el extremo distal 112a de

una o más salidas 112, está ahora lista para ser dispensada sobre la superficie o pelo del animal. Como se explica anteriormente, para esparcir la formulación uniformemente sobre un área de superficie del animal, la salida 112 puede

5 penetrar la piel del animal y de este modo alcanzar la piel del animal. Para realizar esto, la salida 112 puede incluir uno o más cánulas 129 para asistir con la dispensación de la formulación sobre la superficie del animal. De conformidad con ciertas modalidades, los cánulas 129 comprenden pies o

10 púas espaciadas que están configuradas para penetrar la piel del animal 102 de manera que el aplicador 106 puede alcanzar o tocar sustancialmente la superficie del cuerpo del animal durante la dispensación de la formulación. Esta penetración permite una liberación tópica y transdermal más eficiente del

15 agente. Además, aquellos de habilidad en las técnicas de suministro de fármaco y dispensación de fluido emprenderán y apreciarán que la adición de cánulas u otras de tales proyecciones estructurales de la salida 112 descargarán acción o atracción capilar (es decir, detendrán la

20 formulación de moverse ascendentemente a lo largo del exterior de la salida) de que ocurra durante la acción de dispensación. La minimización y/o eliminación de tales efectos de acción capilar son particularmente benéficos cuando se trata con formulaciones que pueden ser consideradas nocivas

25 y/o peligrosas.

La presente invención también incluye una formulación transdermal de dosis única que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende fentanilo, un intensificador de penetración
5 seleccionado del grupo que consiste de alquil para-aminobenzoato de cadena larga, alquil dimetil-para-aminobenzoato de cadena larga, alquil cinamato de cadena larga, alquil metoxicinamato de cadena larga, alquil salicilato de cadena larga, octil dimetil-para-aminobenzoato,
10 octil para-metoxicinamato, salicilato de octilo, o mezclas de los mismos, y un líquido volátil seleccionado del grupo que consiste de etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, metanol, acetato de metilo, metil etil cetona, pentano, cloroformo, o mezclas de los mismos adecuada
15 para administración. En una modalidad, el intensificador de penetración es salicilato de octilo. En una modalidad, el líquido volátil es isopropanol. En algunas modalidades, la composición comprende fentanilo a una dosificación de aproximadamente 2.7 mg por kg de peso corporal el canino. En
20 algunas modalidades, la formulación transdermal de dosis única controla el dolor en el canino por un periodo de tiempo efectivo. En algunas modalidades, un periodo de tiempo efectivo comprende un periodo de al menos 24 horas, un periodo de al menos 48 horas, un periodo de al menos 72
25 horas, un periodo de al menos 96 horas, o un periodo de al

menos 7 días. En una modalidad, la formulación transdermal de dosis única es administrada una vez cada al menos 48 horas. En otra modalidad, la formulación transdermal de dosis única es administrada una vez cada al menos 72 horas. En aún otra modalidad, la formulación transdermal de dosis única es administrada una vez cada al menos 96 horas. En aún otra modalidad, la formulación transdermal de dosis única es administrada una vez cada al menos 7 días.

De conformidad con los métodos de la presente invención, el término "formulación transdermal de dosis única" incluye modalidades en donde la composición puede ser transdermalmente administrada como una aplicación única o como aplicaciones múltiples. En una modalidad, una formulación transdermal de dosis única de la composición puede ser transdermalmente administrada a un canino en una aplicación única en una ubicación en la piel del canino. En otra modalidad, una formulación transdermal de dosis única de la composición puede ser transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en más de una ubicación en la piel del canino. En una modalidad, una formulación transdermal de dosis única de la composición es transdermalmente administrada a un canino en una aplicación única en una ubicación en la piel del canino, en donde la aplicación única es hasta aproximadamente 0.5 mL de una solución de la composición. En una modalidad, una formulación

transdermal de dosis única de la composición puede ser transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en una ubicación única en la piel del canino. En otra modalidad, una formulación transdermal de dosis única de la composición es transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en una ubicación única en la piel del canino, en donde cada aplicación tiene hasta aproximadamente 0.5 mL de una solución de la composición. En otra modalidad, una formulación transdermal de dosis única de la composición es transdermalmente administrada a un canino en aplicaciones múltiples en más de una ubicación en la piel del canino, en donde cada aplicación es hasta aproximadamente 0.5 mL de una solución de la composición. En modalidades en donde aplicaciones múltiples de la composición son utilizadas, las aplicaciones múltiples pueden ser administradas al canino durante una duración de tiempo razonable.

Las siguientes modalidades también están contempladas:

1. Un método para controlar dolor que comprende administrar transdermalmente a un canino en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende fentanilo, un intensificador de la penetración, y un líquido volátil, en donde la composición es una solución.

2. El método de la cláusula 1, en donde la administración transdermal se aplica en una ubicación dorsal del canino.

3. El método de la cláusula 1, en donde la
5 administración transdermal se aplica en una ubicación ventral del canino.

4. Un método para controlar dolor que comprende administrar transdermalmente a un canino en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una
10 composición que comprende fentanilo, un intensificador de la penetración, y un líquido volátil,
en donde la composición está en una solución, y
en donde la administración transdermal se aplica en una ubicación dorsal del canino.

15 5. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 4, en donde la composición es administrada como una dosis única.

6. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 5, en donde el dolor es controlado por un periodo de tiempo efectivo.

20 7. El método de la cláusula 6, en donde el periodo de tiempo efectivo es aproximadamente 96 horas.

8. Un método para tratar dolor que comprende administrar transdermalmente a un canino en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una
25 composición que comprende fentanilo, un intensificador de la

penetración, y un líquido volátil,

en donde la composición es administrada como una dosis única, y

en donde la dosis única es efectiva para el
5 tratamiento del dolor por aproximadamente 96 horas.

9. El método de la cláusula 8, en donde la administración transdermal se aplica en una ubicación dorsal del canino.

10. El método de la cláusula 8, en donde la
10 administración transdermal se aplica en una ubicación ventral del canino.

11. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 10, en donde el intensificador de penetración es salicilato de octilo.

15 12. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 11, en donde el líquido volátil es isopropanol.

13. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 12, en donde el dolor está asociado con una cirugía realizada o a ser realizada en el canino.

20 14. El método de la cláusula 13, en donde la cirugía es una cirugía ortopédica.

15. El método de la cláusula 13, en donde la cirugía es una cirugía de tejido blando.

25 16. El método de cualquiera de la cláusulas 13 a 15, en donde la composición es administrada al canino

aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 horas previas a la cirugía.

17. El método de la cláusula 16, en donde la composición es administrada como una dosis única.

5 18. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 17, en donde la composición es administrada como una dosis unitaria única.

10 19. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 18, en donde la composición comprende aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% (p/v) de fentanilo, aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% (p/v) del intensificador de penetración, y aproximadamente 80 hasta aproximadamente 99.8% (p/v) del líquido volátil.

15 20. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 19, en donde la composición comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7% (p/v) de fentanilo, aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7% (p/v) del intensificador de penetración, y aproximadamente 86 hasta aproximadamente 94% (p/v) del líquido volátil.

20 21. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 20, en donde la composición comprende aproximadamente 5% (p/v) de fentanilo, aproximadamente 5% (p/v) del intensificador de penetración, y aproximadamente 90% (p/v) del líquido volátil.

25 22. El método de la cláusula 21, en donde el

intensificador de penetración es salicilato de octilo y el líquido volátil es isopropanol.

23. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 22, en donde el fentilo está a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg en peso del canino.

24. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 23, en donde el fentilo está a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg en peso del canino.

25. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 24, en donde el fentilo está a una dosis de aproximadamente 2.7 mg/kg en peso del canino.

26. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 25, en donde la composición es administrada con uno o más de otros ingredientes terapéuticos.

27. El método de cualquiera de la cláusulas 1 a 26, en donde la composición es administrada usando un aparato dispensador transdermal.

28. Una formulación transdermal de dosis única que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición en solución, en donde la composición comprende

fentanilo,

un intensificador de la penetración seleccionado del grupo que consiste de alquil para-aminobenzoato de cadena larga, alquil dimetil-para-aminobenzoato de cadena larga, alquil cinamato de cadena larga, alquilmtoxycinamato de

cadena larga, alquil salicilato de cadena larga, octil dimetil-para-aminobenzoato de cadena larga, octil para-metoxicinamato, salicilato de octilo, o mezclas de los mismos, y

5 un líquido volátil seleccionado del grupo que consiste de etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, metanol, acetato de metilo, metil etil cetona, pentano, cloroformo, o mezclas de los mismos.

29. La formulación de la cláusula 28, adecuada para administración a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg de fentanilo por kg de peso corporal del canino.

30. La formulación de cualquiera de la cláusulas 28 o 29, adecuada para administración a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg de fentanilo por kg de peso corporal del canino.

31. La formulación de cualquiera de la cláusulas 28 a 30, adecuada para administración a una dosis de aproximadamente 2.7 mg de fentanilo por kg de peso corporal del canino.

32. La formulación de cualquiera de la cláusulas 28 a 31, la cual es administrada una vez cada al menos 72 horas.

33. La formulación de cualquiera de la cláusulas 28 a 31, la cual es administrada una vez cada al menos 96

horas.

En cada uno de los siguientes ejemplos, la composición de la presente invención es administrada a caninos como una formulación de solución. La modalidad de la
5 composición de la presente invención utilizada en cada ejemplo comprende fentanilo a una concentración de 5% peso/volumen (50 mg/mL), salicilato de octilo a una concentración de 5% peso/volumen (50 mg/mL), e isopropanol.

10

EJEMPLO 1

**Farmacocinética de una Composición de Fentanilo Administrada
como una Dosis Transdermal Única en una Ubicación Ventral de
los Caninos**

La farmacocinética de la composición de la presente
15 invención (que comprende fentanilo, un potenciador de penetración, y un líquido volátil, en donde la composición es una solución) se puede examinar después de una administración transdermal en una ubicación ventral de los caninos. Dieciocho caninos sabuesos adultos se pueden dividir en tres
20 grupos de seis caninos (tres machos y 3 hembras). Se puede administrar a cada grupo una dosis única de la composición de la presente invención que comprende una concentración de fenilo de 1.3 (25), 2.6 (50) o 5.2 mg/kg (100 µL/kg). La dosis se puede aplicar de manera transdermal como una dosis
25 única a recortarse, la piel abdominal ventral aproximadamente

desde el ombligo por medio de la cola utilizando una jeringa con tuberculina con 1 mL. Inmediatamente después de dosificar, se pueden colocar collares en cada canino hasta el final de 72 horas para prevenir la lamedura directa del sitio de aplicación. Se pueden recolectar series de muestras de sangre de la vena yugular en 0 (pre-dosificación), 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 144, 168, 240, 336, 408 y 504 horas después de la dosificación y examinar el fentanilo mediante LC/MS/MS.

Después de la administración de una dosis transdermal única, el fentanilo se absorbe desde el sitio de aplicación abdominal dentro de las horas de aplicación hasta el final de 21 días de una manera dependiente de la dosis (ver la Tabla 2). El fentanilo se detecta rápidamente con un retraso de absorción medio (t_{lag}) de 0.333 horas en el grupo de 1.3 mg/kg y 0 en los otros dos grupos de tratamiento. La concentración en plasma observada máxima media (C_{max}) se incrementó con dosis en aumento de fentanilo y se calcularon en 2.28, 2.67 y 4.71 ng/mL en los grupos de dosis de 1.3, 2.6 y 5.2 mg/kg, respectivamente. El tiempo medio que C_{max} logró (t_{max}) en todos los grupos vario de aproximadamente 50 a 60 horas.

Tabla 2. Concentraciones de fentanilo en plasma después de la aplicación de 1.3, 2.6 o 5.2 mg/kg de la composición de la invención como una dosis única en el abdomen ventral de los caninos

		Dosis de Fentanilo mg/kg (µL/kg)					
		1.3 (25)		2.6 (50)		5.2 (100)	
	Tiempo (hr)	Media (ng/mL)	SD	Media (ng/mL)	SD	Media (ng/mL)	SD
5	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	1	0.037	0.031	0.083	0.028	0.167	0.107
	2	0.108	0.062	0.221	0.058	0.513	0.220
	4	0.199	0.100	0.364	0.077	0.876	0.509
	6	0.359	0.271	0.592	0.127	1.173	0.536
10	8	0.492	0.305	0.864	0.201	1.875	0.802
	12	0.699	0.376	1.192	0.321	2.851	1.214
	24	0.796	0.346	1.383	0.272	3.387	1.141
	36	1.598	0.549	2.069	0.631	3.692	0.828
	48	1.733	0.877	2.244	1.361	3.230	0.690
	60	1.864	1.016	2.013	1.093	3.608	1.019
	72	1.314	0.582	1.613	0.653	3.246	0.773
	84	0.724	0.456	1.194	0.592	3.985	2.078
	96	0.761	0.364	1.131	0.455	3.288	1.091
	108	0.744	0.759	1.336	0.727	2.886	0.749
15	120	0.565	0.233	1.268	0.264	2.594	0.708
	144	0.286	0.162	0.663	0.376	1.592	0.162
	168	0.267	0.115	0.615	0.343	1.597	0.415
	240	0.085	0.045	0.274	0.208	0.914	0.426
	336	0.020	0.033	0.085	0.064	0.377	0.229
	408	0.006	0.015	0.070	0.069	0.198	0.138
	504	0.005	0.012	0.020	0.023	0.185	0.140

Las vidas medias de eliminación media fueron de 53.7, 69.6 y 103 horas en los grupos de dosis de 1.3, 2.6 y 5.2, respectivamente. Estas observaciones están en contraste marcado con la vida media del fentanilo después de una inyección intravenosa de citrato de fentanilo, donde la vida media varía de 0.76 a 6.0 horas.

Las concentraciones de fentanilo menores al límite

inferior de cuantificación (LLOQ, 0.025 ng/mL) se ajustar igual a cero ng/mL para cálculos estadísticos descriptivos. El área media bajo el cálculo de la curva de concentración en plasma-tiempo desde 0 hasta el tiempo de la última muestra en o por arriba del límite inferior de cuantificación LLOQ (AUC_{0-LLOQ}) de los grupos de dosis desde más bajo hasta más alto fueron de 157, 269 y 645 ng·hora/mL, y fueron dosis proporcionales donde R^2 fue de 0.9818.

Una presunta concentración en plasma efectiva mínima (MEC) de 0.2 a 1.2 ng/mL se utilizó en el presente ejemplo. Las concentraciones medias de fentanilo en plasma para el grupo de dosis de 1.3 mg/kg permanecieron en o por arriba del punto más bajo y más alto del rango MEC de 4 a 168 horas y de 36 a 72, respectivamente. En contraste, en la dosis de 2.6 mg/kg, las concentraciones medias de fentanilo en plasma permanecieron ≥ 0.2 ng/mL de 2 a 240 horas y ≥ 1.2 ng/mL de 12 hasta aproximadamente 84-120 horas. Con dosis más alta de 5.2 mg/kg, las concentraciones medias permanecieron ≥ 0.2 ng/mL de 1 a 504 horas y ≥ 1.2 ng/mL de 6 a 168 horas. Por lo tanto, el efecto de una dosis de 1.3 mg/kg en un canino podría ser de 4 a 36 horas con una duración de 3 a 7 días. Para una dosis de 2.6 mg/kg, el efecto podría ser de 2 a 12 horas con una duración de 3.5 a 10 días. Finalmente, para una dosis de 5.2 mg/kg, el efecto podría ser de 1 a 8 horas con una duración de 7 a 17 días.

Para establecer una dosis, debe considerar tanto la seguridad como la efectividad. En seres humanos, un efecto limitante de la dosis es la hipercapnia inducida por opiáceos y depresión respiratoria. Tal respuesta profunda en humanos
5 tiene como resultado la contraindicación de un parche de fentanilo para dolor post-operatorio. En contraste, este no es un problema en los caninos en los que las respiraciones espontaneas se mantienen independientemente de la concentración de fentanilo. Las concentraciones de fentanilo
10 en plasma tan altas como aproximadamente 80 ng/mL no son fatales y reducen el ritmo respiratorio solamente a 11 exhalaciones/minuto (50%) en caninos con respiración espontanea. Adicionalmente, el ritmo respiratorio, consumo de oxígeno y gases en sangre ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, y pH) no cambian mucho
15 más cuando las concentraciones se incrementan por arriba de 100 ng/ml.

La C_{max} media de la dosis más baja a la más alta en el presente estudio fueron de 2.28, 2.67 y 4.71 ng/mL y está muy por debajo de las concentraciones que tienen un impacto
20 clínico en los ritmos respiratorios en caninos. La dosis primaria que limite el efecto parece disminuir el apetito y la sedación en el grupo de dosis de 5.2 mg/kg. Un canino en este grupo requirió terapia de fluidos parentales y alimentación forzada de 72 a 96 horas debido a la falta de
25 alimento e ingesta de agua y 4 caninos estuvieron sedados 3

días. El grupo de 2.6 mg/kg no tuvo ningún evento adverso y tuvo una presunta efecto de acción más rápido y de duración más prolongada que el grupo de 1.3 mg/kg.

En resumen, el grupo de dosis de fentanilo de 2.6 mg/kg (50 µL/kg) demostró el efecto de acción más rápido y de duración más prolongada en comparación con el grupo de dosis de fentanilo de 1.3 mg/kg después de su administración en una ubicación ventral de los caninos. Además, el grupo de dosis de fentanilo de 2.6 mg/kg demostró eventos adversos percibidos con fiebre en comparación con el grupo de dosis de fentanilo de 5.2 mg/kg.

EJEMPLO 2

Farmacocinética de una Composición de Fentanilo Administrada como una dosis transdermal única en una Ubicación Ventral Comparación con una Ubicación Dorsal de los Caninos

La farmacocinética de la composición de la presente invención se puede examinar después de la administración transdermal única de la composición en diferentes sitios anatómicos en un canino. Generalmente, la aplicación de fármacos transdérmicos en diferentes sitios anatómicos puede dar como resultado diferentes características de absorción. Puede haber ventajas en la aplicación de la composición de la presente invención en sitios distintos al abdomen ventral. Por ejemplo, la aplicación inter-escapular dorsal permite a

los caninos ambulatorios caminar y desde un área de tratamiento facilitar la aplicación y estar lejos de un sitio quirúrgico de laparotomía. Sin embargo, se sabe que diferentes sitios de aplicación transdermal dan como
5 resultado características disimilares de suministro de fármacos. La piel del abdomen versus espalda en los caninos ha demostrado diferir con respecto al flujo sanguíneo y por lo tanto pueden ser obvias diferentes características de absorción cuando los fármacos se aplican en estos sitios. Por
10 lo tanto, la farmacocinética de la composición de la presente invención puede diferir cuando la composición se aplica tópicamente en las áreas abdominales ventrales versus inter-escapulares dorsales de los caninos.

Se seleccionaron cuarenta caninos sabuesos de
15 laboratorio criados específicamente para pruebas de laboratorio (Marshall BioResources, North Rose, NY) para el presente estudio (20 machos y 20 hembras, todos de 6 a 8 meses de edad al momento de la dosificación). Se administró a los caninos 2.6 mg/kg (50 μ L/kg) de la composición de la
20 presente invención aplicada como una dosis única en la piel de la región inter-escapular dorsal o abdominal ventral cercana al ombligo. Los caninos se distribuyeron al azar para dosificación dorsal o ventral en un diseño de estudio paralelo.

25 Las concentraciones medias de fentanilo en plasma

por sitio de aplicación se muestran en la Tabla 3. Las concentraciones de fentanilo en plasma se elevaron más rápidamente después de la aplicación y continuaron prolongándose en el grupo de aplicación ventral. Las concentraciones medias del fentanilo en plasma permanecieron por arriba de 0.6 ng/mL de 4-96 horas en el grupo de aplicación dorsal y 8-144 horas en el grupo de aplicación ventral.

Tabla 3. Concentraciones de fentanilo en plasma en el grupo de tratamiento (n = 20/grupo) después de la administración de la composición de la presente invención

Tiempo (hora)	Aplicación Ventral			Aplicación Dorsal		
	Media (ng/mL)	Desviación Estándar (ng/mL)	C.V. (%)	Media (ng/mL)	Desviación Estándar (ng/mL)	C.V. (%)
0	0.000	0.000	NA	0.000	0.000	NA
2	0.189	0.298	158.1%	0.319	0.265	83.1%
4	0.425	0.384	90.3%	0.920	1.028	111.7%
8	0.796	0.294	36.9%	1.18	0.215	18.3%
12	1.28	0.557	43.5%	1.65	0.391	23.7%
24	1.79	0.775	43.3%	1.50	0.401	26.8%
36	1.48	0.728	49.1%	1.36	0.453	33.3%
48	1.59	1.18	73.9%	1.35	0.483	35.8%
72	1.14	0.571	50.2%	0.725	0.200	27.6%
96	0.907	0.332	36.6%	0.61	0.20	33.1%
120	0.755	0.204	27.1%	0.458	0.157	34.4%
144	0.835	0.714	85.5%	0.461	0.0887	19.2%
168	0.536	0.123	22.9%	0.315	0.0790	25.1%
216	0.411	0.117	28.5%	0.278	0.0927	33.4%
264	0.343	0.169	49.3%	0.178	0.0848	47.6%
336	0.206	0.142	68.7%	0.0842	0.0770	91.4%
408	0.129	0.133	102.6%	0.0418	0.0646	154.5%
504	0.074	0.090	120.6%	0.000	0.000	NA

NA: No aplica

Los parámetros farmacocinéticos del grupo de sitio de aplicación se resumen en la Tabla 4. La $C_{\max}$ fue de 2.34 ± 1.29 (media $\pm$ desviación estándar) y 2.20 ± 0.84 ng/mL para los grupos de aplicación ventral y dorsal, respectivamente.

El $t_{\max}$ fue de 40.2 ± 29.5 y 24.8 ± 17.8 horas en los grupos de sitio de aplicación ventral y dorsal, respectivamente. Las vidas medias de eliminación terminal ($t_{1/2}$) para ambos grupos fueron similares con valores de 137 ± 58.9 y 117 ± 56.6 horas para los grupos del sitio de aplicación ventral y dorsal, respectivamente. Menos del 20% de la $AUC_{0-\infty}$ se extrapoló para ambos grupos, indicando que la AUC_{0-LLOQ} refleja suficientemente el grado de exposición.

Tabla 4. Concentraciones de fentanilo en plasma en el grupo de tratamiento (n = 20/grupo) después de la administración de la composición de la presente invención

Parámetro	Aplicación Ventral		Aplicación Dorsal	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
$C_{\max}$ (ng/mL)	2.34	1.29	2.02	0.840
$t_{\max}$ (hora)	40.2	29.5	24.8	17.8
AUC_{0-LLOQ} (ng·hora/mL)	251	75.1	170	29.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hora/mL)	282	82.5	198	33.9
$AUC_{0-\infty}$ Extrapolado (%)	11.6	5.06	13.4	7.40
$t_{1/2}$ (hora)	137	58.9	117	59.6

Los resultados del análisis de bioequivalencia se muestran en la Tabla 5. La proporción dorsal a ventral de la media geométrica para AUC₀-LLOQ fue de 70.5% (90% CI [60.6–82.0%]) y la proporción de C_{max} de la media geométrica fue de 93.1% (90% CI [73.4–118%]).

Tabla 5. Proporción (dorsal:ventral) de la media geométrica e intervalo de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos seleccionados (n = 20/grupo).

Parámetro	Intervalo de Confianza del 90% Más Bajo	Proporción de la Media Geométrica	Intervalo de Confianza del 90% Más Alto
AUC ₀ -LLOQ	60.6%	70.5%	82.0%
C _{max}	73.4%	93.1%	118%

No hubo eventos adversos en este estudio. Un solo canino en el grupo de aplicación dorsal tuvo una concentración de fentanilo en plasma de 13.0 ng/mL en 96 horas en comparación la media del grupo de 0.61 ng/mL. Podrían esperarse sedación moderada a severa en concentraciones cercanas o por arriba de 15 ng/mL. No se observaron eventos de sedación o adversos al momento de la concentración elevada observada a 96 horas y las concentraciones de fentanilo en plasma de 72 y 120 horas en este sujeto estuvieron por debajo de 1.0 ng/mL. Por lo tanto, el aumento repentino temporal se consideró falso y se retiró del análisis farmacocinético adicional.

La absorción de la composición de la presente invención en los caninos no es equivalente cuando se aplica al área inter-escapular dorsal versus el área abdominal ventral. La absorción fue más rápida para la composición de la presente invención aplicada dorsalmente, sustentando un efecto de acción más rápido en comparación con la aplicación ventral. Mientras que el tiempo medio para lograr una concentración de 0.6 ng/mL fue de 4 horas para aplicación dorsal, la aplicación ventral alcanza esta concentración hasta 8 horas después de la dosificación. La absorción más rápida asociada con la aplicación dorsal también se asoció con una diferencia en la duración media por arriba de 0.6 ng/mL. El tiempo medio para llegar por debajo de 0.6 ng/mL para la aplicación dorsal y ventral fue de 96 y 144 horas, respectivamente (ver Tabla 3).

La administración dorsal logró un índice de absorción de ≥ 2 $\mu\text{g/kg/hora}$ de 2 a 144 horas después de su aplicación con un pico de 9.8 $\mu\text{g/kg/hora}$ que ocurre en 12 horas. En contraste, la administración ventral logró un índice de absorción de ≥ 2 $\mu\text{g/kg/hora}$ de 2 a 264 horas con un pico de 8.5 $\mu\text{g/kg/hora}$ que ocurre en 24 horas. Estos resultados sugieren que los índices de infusión analgésica de la composición de la presente invención se logran dentro de unas cuantas horas de la aplicación y se mantienen durante periodos de hasta 10 días.

En resumen, los sitios de aplicación tanto dorsal como ventral dan como resultado índices de absorción mayores a 2 µg/kg/hora dentro de las 2 horas de su aplicación transdermal en caninos, aunque el sitio dorsal logró una
5 concentración media en plasma de 0.6 ng/mL de 4 horas en comparación con las 8 horas con la aplicación ventral. Por lo tanto, la aplicación dorsal provee un efecto de acción más rápido. Con tal rápido efecto de acción, la composición de la presente invención podría aplicarse a un canino cuando éste
10 ingresa al hospital como una pre-medicación anestésica con concentraciones analgésicas que potencialmente ocurren 2-4 horas antes de la cirugía. Sin administración de opiáceos adicionales, la dosis única podría tener una duración de un mínimo de 96 horas.

15

EJEMPLO 3

**Farmacocinética de una Composición de Fentanilo Administrada
como una Dosis Transdermal Única en una Ubicación Dorsal de
los Caninos**

20 La farmacocinética de la composición de la presente invención (que comprende fentanilo, un potenciador de penetración, y un líquido volátil, en donde la composición es una solución) se puede examinar después de una administración transdermal única en una ubicación dorsal de los caninos. Se
25 puede administrar a veinte caninos sabuesos criados

específicamente para pruebas de laboratorio (10 machos y 10 hembras) una dosis única de la composición de la presente invención (que comprende 2.6 mg/kg de fentanilo) en la región inter-escapular-dorsal. Se pueden recolectar muestras de
5 sangre para el análisis del fentanilo en plasma mediante LC-MS/MS desde una administración pre-dosis hasta 21 días de administración post-dosis (es decir, relación a 0, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 336, 408 y 504 horas después de la dosificación). La farmacocinética se
10 puede determinar utilizando métodos de análisis farmacocinéticos no compartimentales.

Después de la administración de la composición de la presente invención, las concentraciones medias de fentanilo en plasma se elevaron rápidamente demostrando todos
15 los caninos concentraciones medibles de fentanilo en plasma (> 0.100 ng/mL) 2 horas después de la administración de la dosis (ver Tabla 6). Las concentraciones medias de fentanilo en plasma alcanzaron el valor máximo alrededor de 12 horas de la administración post-dosis, y gradualmente declinación
20 después de esto hasta que todas las muestras fueron menos a 0.100 ng/mL en 504 horas. Las concentraciones medias de fentanilo en plasma permanecieron por arriba de 0.5 ng/mL de 4 hasta 96 horas de la administración post-dosis.

Tabla 6. Concentración media de fentanilo en caninos (n = 20) después de la administración de la composición de la presente invención

	Tiempo (hora)	Media (ng/mL)	Desviación Estándar (ng/mL)	C.V. (%)
5	0	0.00	0.00	NA
	2	0.319	0.265	83.1%
	4	0.920	1.03	112%
	8	1.18	0.215	18.2%
	12	1.65	0.391	23.7%
	24	1.50	0.401	26.7%
	36	1.36	0.453	33.3%
	48	1.35	0.483	35.8%
10	72	0.725	0.200	27.6%
	96	1.23	2.78	226%
	120	0.458	0.157	34.3%
	144	0.461	0.0887	19.2%
	168	0.315	0.0790	25.1%
	216	0.278	0.0927	33.3%
	264	0.178	0.0848	47.6%
	336	0.0842	0.0770	91.4%
	408	0.0418	0.0646	155%
15	504	0.00	0.00	NA

NA: No aplica

El coeficiente de variación (C.V.) de las muestras de fentanilo en plasma generalmente fue alrededor del 50%. Se observó un C.V. relativamente alto en 96 horas debido a que un solo canino tuvo una concentración de fentanilo en plasma temporalmente alto de 13.0 ng/mL en 96 horas. Las concentraciones de fentanilo en plasma en las muestras adyacentes de 72 y 120 horas para este sujeto estuvieron ambas por debajo de 1.0 ng/mL. No se observaron efectos de sedación u otros efectos secundarios en 96 horas, aunque a

través de sedación podrían esperarse en un canino con una concentración de fentanilo en plasma de 13.0 ng/mL. La causa del incremento temporal en la concentración de fentanilo en plasma es desconocida.

5 Los resultados del análisis farmacocinético no compartimental se muestran en la Tabla 7. La C_{max} media fue de 2.58 ng/mL (desviación estándar de 2.59). Sin embargo, los resultados fueron altamente influenciados por la única concentración de fentanilo en plasma altamente temporal de 10 13.0 ng/mL en 96 horas. La exclusión de esta muestra única de los cálculos de la media y desviación estándar da como resultado valores de C_{max} de 2.02 y 0.840 ng/mL, respectivamente.

15 **Tabla 7. Parámetros de análisis farmacocinéticos no compartimentales (n = 20).**

20	Parámetro	Media	Desviación estándar
	$C_{max}^{\dagger}$ (ng/mL)	2.58	2.59
	t_{max} (hora)	29.0	23.6
	AUC_{0-LLOQ} (ng·hora/mL)	181	59.7
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hora/mL)	206	64.4
	$AUC_{0-\infty}$ Extrapolada (%)	11.8	7.48
	$t_{1/2}$ (hora)	117	61.5

25 $\dagger$ La remoción de la muestra de 96 horas de un solo sujeto de 13.0 ng/mL da como resultado una media de C_{max} y

desviación estándar de 2.02 y 0.840 ng/mL, respectivamente.

El $t_{\max}$ fue de 29.0 (23.6) horas y el $t_{1/2}$ fue de 117 (61.5 horas). El porcentaje de la $AUC_{0-\infty}$ extrapolada fue
5 solamente de 11.8 (7.48)%, que indica que se observó suficiente porción del perfil de concentración en plasma-tiempo para cuantificar con exactitud la $AUC_{0-\infty}$ y $t_{1/2}$. La $AUC_{0-\infty}$ fue de 206 (64.4) ng·hora/mL, correspondientes a una depuración normalizada de mayor biodisponibilidad (es decir
10 de (i.e. Cl/F) de 13.5 (3.44) L/hr·kg. La exclusión de la muestra única con una concentración en plasma temporalmente alta en 96 horas tuvo impacto mínimo en los parámetros farmacocinéticos distintos a $C_{\max}$ y por lo tanto los resultados que excluyen esta muestra en plasma no están
15 presentes para los otros parámetros.

En comparación con el uso del parche transdérmico de fentanilo en caninos en índices de dosis de 50 a 100 µg/h, las concentraciones medias de fentanilo en plasma alcanzaron 0.6 ng/mL más rápidamente después de una dosis de 2.6 mg/kg
20 de la composición de la presente invención. Después de la administración de la composición, las concentraciones medias de fentanilo en plasma alcanzaron 0.6 ng/mL dentro de 4 horas de administración de dosis (ver Tabla 6) en comparación con 10 a 30 horas con la aplicación del parche transdérmico. Por
25 consiguiente, las concentraciones analgésicas se alcanzarán

más rápidamente después de la aplicación de la composición de la presente invención en comparación con los parches de fentanilo transdérmicos, reduciendo el tiempo pre-cirugía en el que debe administrarse el fentanilo. Adicionalmente, las
5 concentraciones medias de fentanilo en plasma permanecieron por arriba de 0.6 ng/mL durante 92 horas después de la administración de la composición de la presente invención, mientras que la misma permaneció sólo por arriba de esta concentración durante 18 a 62 horas con el parche
10 transdérmico. La administración del parche de fentanilo transdérmico de 50 µg/h dio como resultado concentraciones de fentanilo en plasma relativamente constantes de 24 a 72 horas post-aplicación con una concentración media de aproximadamente 1.6 ng/mL. En comparación, la concentración
15 media de fentanilo en plasma de la composición de la presente invención gradualmente cae de 1.5 ng/mL en 24 horas a 0.725 ng/mL en 72 horas, con una concentración media de 1.23 ng/mL (ver Tabla 6).

Los resultados de parámetros de farmacocinética
20 para la composición de la presente invención (ver Tabla 7) fueron similares a un estudio reciente del parche transdérmico de fentanilo donde los valores medios de C_{max} y T_{max} fueron de 2.1 ng/mL y 22 horas, respectivamente. En ese estudio, el tamaño del parche aplicado depende del peso
25 corporal del canino, con una dosis especificada aproximada de

En resumen, los métodos de la presente invención administrados en una ubicación dorsal de caninos pueden superar las principales limitaciones del fentanilo administrado oral o parentalmente y, además, muchas de las limitaciones del parche transdérmico de fentanilo.

Farmacocinética de Población de una Composición de Fentanilo
Administrada como una Dosis Transdermal Única Administrada en
Caninos Antes de la Cirugía en Tejidos Blandos o Cirugía
Ortopédica

Un estudio de los métodos de la presente invención pueden realizarse para determinar la administración transdermal de la composición de la presente invención en caninos que se someten a procedimientos quirúrgicos. Los caninos enlistados se pueden distribuir al azar para recibir ya sea la composición de la presente invención o la oximorfona subcutánea de control positivo (Opana® Injection, Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, Pennsylvania). Los caninos distribuidos al azar para recibir la composición de la presente invención en el grupo de tratamiento se les puede

administrar una dosis de fentanilo única de 2.7 mg/kg (54 µL/kg) en el área escapular dorsal dos a cuatro horas antes de ya sea cirugía ortopédica o cirugía de los tejidos blandos. Se puede administrar a los caninos distribuidos al azar en el grupo de tratamiento de control positivo oximorfona subcutáneamente 2-4 horas antes de la cirugía, al momento de la extubación, y cada 6 horas hasta el final de las 90 horas de la post-extubación. Se puede administrar HCl de oximorfona en la dosis aprobada por la FDA en caninos de aproximadamente 0.1-0.2 mg/kg.

Las concentraciones de fentanilo en plasma se pueden determinar de 215 caninos después de la administración de una dosis única de la composición de la presente invención. Se ajustó un modelo farmacocinético de población a los datos resultantes, con un modelo farmacocinético abierto de 1 compartimento con absorción de primer orden y un retraso de absorción adecuando mejor los datos. Las covariables clínicas analizadas tuvieron un efecto significativo en la farmacocinética de la composición de la presente invención. El modelo final describe adecuadamente la farmacocinética de la población y da resultados consistentes con los estudios farmacocinéticos de laboratorio en caninos sanos.

Utilizando los estimados de parámetros medios de población modelo final (ver Tabla 8), el área estimada según la curva de concentración en plasma de fentanilo-tiempo del

tiempo 0 hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$) fue de 220 ng·hr/mL para un sujeto "típico". Adicionalmente, la concentración promedio estimada de 0 a 4 días (96 horas) para un paciente clínico típico fue de 1.32 ng/mL, el cual es probable que sea analgésico en los caninos. La concentración estimada en plasma máxima (C_{max}) y tiempo de aparición de C_{max} (t_{max}) fue de 1.83 ng/mL y 13.6 horas para un sujeto típico, respectivamente. Finalmente, la vida media terminal estimada ($t_{1/2}$) fue de 74.0 horas para un sujeto típico. La $t_{1/2}$ prolongada es consistente con la farmacocinética de oscilación previamente reconocida de la composición de la presente invención puesto que el fentanilo intravenosamente administrado tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 0.76 a 6.0 horas.

Tabla 8. Estimados del parámetro modelo de farmacocinética de población (n = 215 sujetos). Los valores se representaron como el estimado (error estándar).

Parámetro	Media	Varianza (μ^2)
t_{lag} (hr)	0.552 (1.63)	0.0517 (12.3)
k_a (1/hr)	0.267 (0.167)	0.0581 (0.745)
V/F (10^3 L/kg)	1.26 (0.130)	0.346 (0.0694)
k_e (1/hr)	0.00937 (0.00165)	0.00204 (0.140)
b^*	0.301 (0.0765)	NA

*Escalador del modelo de error residual proporcional; NA: No aplica

Las concentraciones de fentanilo en plasma se mantuvieron más días en el rango considerado como analgésico para dolor post-operatorio en caninos. El tiempo para alcanzar 0.5 ng/mL en un paciente canino típico administrado con la composición de la presente invención fue de 1.60 horas, en comparación con las 10 a 30 horas con la aplicación del parche transdérmico de fentanilo en caninos. La administración del parche transdérmico de fentanilo de 50 µg/h en 6 caninos sabuesos macho dio como resultado concentraciones medias de fentanilo en plasma de aproximadamente 1.6 ng/mL de 24 a 72 horas post-aplicación. En comparación, la concentración media observada de fentanilo en plasma con la composición en el presente estudio fue de 1.82 ng/mL de 24 a 72 horas post-aplicación.

En resumen, después de la administración dorsal en caninos, un modelo farmacocinético abierto de 1 compartimento con absorción de primer orden y un retraso de absorción describe mejor la farmacocinética de una sola aplicación de la composición de la presente invención a una dosis de 2.7 mg/kg de fentanilo en la población clínica objetivo. Para caninos administraciones con la composición de la presente invención, se mantuvieron tanto las concentraciones observadas como previstas de fentanilo en plasma más días en el rango considerado como analgésico para el dolor post-operatorio en caninos.

EJEMPLO 5

Comparación de una Composición de Fentanilo Transdermal y
Oximorfona para el Control de Dolor Post-Operatorio en
Caninos

5 La seguridad y efectividad de la composición de la
presente invención en comparación con el clorhidrato de
oximorfona se pueden examinar para el control del dolor post-
operatorio durante un periodo de cuatro días. Los caninos se
pueden asignar al azar a una dosis transdermal única de la
10 composición de la presente invención (2.7 mg/kg [1.2 mg/lb])
aplicada 2-4 horas antes de la cirugía o clorhidrato de
oximorfona (0.1-0.2 mg/kg [0.22-0.44 mg/lb]) administrado
subcutáneamente 2-4 horas antes de la cirugía y luego
administrarse cada 6 horas subsecuentemente hasta 90 horas
15 post-cirugía. Se puede administrar a los caninos distribuidos
al azar para recibir la composición de la presente invención
una sola dosis de 2.7 mg/kg (1.2 mg/lb [aproximadamente 50
µL/kg]) en el área escapular dorsal 2-4 horas antes de la
cirugía. El dolor se puede evaluar por observadores no
20 enterados utilizando la escala de dolor modificada de Glasgow
y los criterios a priori para la falla de tratamiento fue una
puntuación de dolor ≥ 8 (20 puntos máxima) o eventos adversos
que necesiten la eliminación.

En el presente ejemplo, se enlistaron 502 caninos
25 de varias razas y se dividieron de manera aproximadamente

equitativa entre la composición de la presente invención (N = 249) y oximorfona (N = 253). Los caninos se dividieron entre procedimientos de cirugía de tejidos blandos (N = 50) y cirugía ortopédica (N = 251). Cuatro caninos tratados con la
5 composición de la presente invención se apartaron debido a la falta de control de dolor (puntuación de dolor ≥ 8) y 1 debido a la muerte no relacionada con fentanilo. Se apartaron ocho caninos tratados con oximorfona debido a la falta de control de dolor, 18 debido a eventos adversos severos y 1
10 debido a su muerte no relacionada con la oximorfona.

La variable primaria para determinar la efectividad fue una evaluación de no inferioridad del índice de falla de tratamiento de la composición de la presente invención (es decir, una composición que comprende fentanilo) y oximorfona.
15 El límite superior para el margen de diferencia entre los índices de falla del tratamiento con fentanilo-oximorfona no fue mayor al 15% para el fentanilo que se consideró no inferior a la oximorfona. El índice de fracaso del fentanilo fue del 2.01% y el índice de fracaso de la oximorfona fue de
20 10.76% con una diferencia media de -8.7% (ver Tabla 9). El límite de confianza del 95% superior unilateral fue de -6.2%, el cual no mayor a la diferencia del margen seleccionado *a priori* de 15%. Por lo tanto, en base al índice de falla del tratamiento, la administración de la composición de la
25 presente invención (es decir, una composición que comprende

fentanilo) no fue inferior a la oximorfona.

Tabla 9. **Análisis de no inferioridad de fallas del tratamiento.**

5	Solución de Fentanilo Transdérmica (N=249)		Oximorfona (N=251)		Diferencia		
	Fallas del Tratamiento		Fallas del Tratamiento		Media	SE	Superior 95% CI*
	n	%	n	%			
	4	2.01	27	10.76	-8.7	1.5	-6.2

* El índice de fracaso de la solución de fentanilo transdermal no fue inferior al índice de fracaso de la oximorfona cuando el CI del 95% superior del porcentaje de diferencia estuvo contenido dentro del margen *a priori* del 15% de diferencia.

Un análisis de no inferioridad secundaria comparó el fentanilo con la oximorfona con respecto a las puntuaciones de intensidad de dolor en cada periodo de evaluación de dolor. Las puntuaciones de dolor fueron más altas 2 horas después de la extubación en ambos grupos donde los valores medios fueron de 2.32 en caninos tratados con fentanilo y de 2.64 en caninos tratados con oximorfona. Las puntuaciones de dolor disminuyeron en la duración del estudio de 4 días de tal modo que el Día 4, las puntuaciones de dolor medias variaron de 0.830 en caninos tratados con fentanilo y 1.28 en caninos tratados con oximorfona. En todos los puntos de tiempo con la excepción de la evaluación de dolor de 1 hora,

la composición de la presente invención no fue inferior a la oximorfona.

El análisis de no inferioridad secundario adicional comparó el fentanilo con la oximorfona con respecto al SPID (ver Tabla 10). La suma media de puntuaciones de intensidad de dolor fue de 18.636 para caninos tratados con fentanilo y de 21.662 para caninos tratados con oximorfona, respectivamente. El límite superior para la SPID entre el fentanilo-oximorfona no fue mayor al 26% para el fentanilo que no se consideró inferior a la oximorfona. El límite superior para la SPID entre el fentanilo - oximorfona fue de 0.432, el cual no fue mayor al 26%. Por lo tanto, en base a la SPID, la composición de la presente invención no fue inferior a la oximorfona.

Tabla 10. **Suma de las estadísticas de resumen de puntuación de intensidad de dolor en el periodo post-quirúrgico completo, SPID y el límite de confianza del 95% superior unilateral para la diferencia.**

Estadística	Solución Fentanilo Transdérmica	Oximorfona	SPID	CI 95% Superior Unilateral*
Media	18.636	21.662	-3.026	0.432
N	118	65		
SD	12.563	15.333		
SE	1.157	1.902		
Media	15	19		
Min	0	0		
Máx	55	72		

*La SPID para fentanilo-oximorfona que no fue

inferior al CI del 95% superior está contenido dentro del margen *a priori* del 26% de diferencia.

Los caninos con puntuaciones de sedación ≥ 2 previo a una evaluación de dolor programada no se marcaron para dolor debido a que un exceso de sedación interfirió con la capacidad del asesor de dolor para evaluar adecuadamente la analgesia mediante el uso de la escala de color compuesta de Glasgow modificada. Jamás fue la puntuación de sedación media de ≥ 2 en ningún grupo de tratamiento. Las puntuaciones de sedación fueron más altas en el primer momento de evaluación de dolor, 1 hora post-extubación donde las puntuaciones de sedación medias fueron de 1.67 y 1.98 en los caninos tratados con fentanilo y oximorfona, respectivamente. 6 horas post-extubación, las puntuaciones de sedación medias en ambos grupos fueron menores a 1 (moderada); 0.81 y 0.97 para fentanilo y oximorfona, respectivamente. 1 hora post-extubación, 49% de caninos tratados con fentanilo tuvieron una puntuación de sedación ≥ 2 y a las 12 horas esta había disminuido a 75% de los caninos. A las 24 horas, 3% de los caninos tratados con fentanilo tuvieron una puntuación de sedación de ≥ 2 y ningún estuvo más allá de 48 horas. El número de caninos tratados con oximorfona con puntuaciones de sedación de ≥ 2 fue mayor en cada periodo de evaluación en comparación con el fentanilo. 1 hora post-extubación, el 70%

de los caninos tratados con oximorfona tuvieron una puntuación de sedación de ≥ 2 y 11% de los caninos permanecieron sedados moderadamente en 12 horas. A las 24 horas, 7% de los caninos tratados con oximorfona tuvieron una
5 puntuación de sedación de ≥ 2 y 3% a 0.9% de los caninos estuvieron sedados moderadamente durante todo el resto del periodo de estudio de 4 días.

En total, los eventos adversos asociados con la oximorfona fueron mayores tanto en número como en severidad
10 en comparación con la composición de la presente invención. Hubo un total de 56 eventos adversos individuales reportados en 44 (17.7%) caninos tratados con fentanilo; 46 fueron clasificados como leves, 9 moderados y 1 severo (ver Tabla 11). En caninos tratados con oximorfona, hubo un total de 228
15 eventos adversos reportados en 84 (33.7%) caninos; 125 fueron clasificados como leves, 75 moderados y 28 severos. La incidencia de eventos adversos en caninos tratados con fentanilo fue poca frecuencia con el tiempo con una incidencia ligeramente mayor para algunos eventos adversos
20 dentro de las primeras 48 horas de cirugía (ver Tabla 12). Al pasar las primeras 48 horas, los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea que varió de 0.4-2%, vómito que varió de 0-1.6%, hipotermia que varió de 1.5-4.4% y anorexia que varió de 0-0.8%. La incidencia de eventos adversos en
25 caninos tratados con oximorfona fue más alta en algunas

categorías en comparación con el fentanilo y persistió durante todo el periodo de estudio de 4 días (ver Tabla 13). Al pasar el periodo de estudio de 4 días, el vómito varió de 1.6–8.7% y la hipotermia varió de 1.4–9.5%. Hubo dos muertes en este estudio; una cada uno de los grupos tratados con fentanilo y oximorfona. En ambos casos, las muertes se consideraron no relacionadas con el tratamiento de fármaco de investigación o control.

Tabla 11. **El número de eventos adversos en cada grupo de tratamiento por categoría de severidad de eventos adversos.**

Categoría de Severidad de Eventos Adversos	Número de Eventos Adversos	
	Solución de Fentanilo Transdérmica (N=249)	Oximorfona (N=253)
Leve	46	125
Moderada	9	75
Severa	1	28
Total	56	228

Tabla 12. **Eventos adversos en el día del estudio en perros tratados con solución de fentanilo transdermal**

Evento Adverso (N=249)	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Diarrea	1 (0.4%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Vómito	0 (0.0%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Hipotermia	4 (1.6%)	11 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pirexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Anorexia	0 (0.0%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Constipación	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Híper-salivación	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Conjuntivitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Muerte	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)

Tabla 13. **Eventos adversos en el día del estudio en perros tratados con oximorfona.**

5	Evento Adverso (N=252)	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	Diarrea	3 (1.2%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	0 (0.0%)
	Vómito	10 (4.0%)	11 (4.4%)	22 (8.7%)	15 (6.0%)	4 (1.6%)
	Hipotermia	16 (6.3%)	24 (9.5%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)
	Pirexia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
10	Anorexia	0 (0.0%)	5 (2.0%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
	Constipación	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Híper-salivación	5 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	Conjuntivitis	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muerte	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

15 En resumen, una sola dosis de la composición de la presente invención aplicada de manera tópica 2-4 horas antes de la cirugía es segura y efectiva para el control del dolor asociado con la cirugía ortopédica o de tejido suave en caninos y proporciona analgesia por al menos 96 horas. Una liberación de fentanilo en estado estable, sostenida, proporcionada por una sola dosis preventiva de la composición de la presente invención proporciona equianalgesia comparada con las inyecciones repetidas de oximorfona por 96 horas con menos eventos adversos.

EJEMPLO 6

Margen de Seguridad de una Dosis Transdérmica única de la
composición de Fentanilo Administrada En múltiplos de la
Dosis Terapéutica para Caninos

5 El margen de seguridad enseguida de la aplicación
de una dosis múltiple de la composición de la presente
invención puede ser examinado. A veinticuatro caninos,
saludables, de raza cruzada, criados con propósitos de
investigación (12 machos/12 hembras) se les administró un
10 placebo o dosis crecientes de la composición de la presente
invención, en la piel del abdomen y se observaron por 14
días. Las dosis de la composición administrada fueron de 2.6
(1X), 7.8 (3X), o 13.0 (5X) mg/kg con base en el peso
corporal de los caninos.

15 Las concentraciones del fentanilo en el plasma
aumentaron con la dosis y fueron detectables (>0.025 ng/mL)
en el primero punto de muestreo 30 minutos después de la
dosificación, durante 14 días en cada grupo (véase la Tabla
14). Las $C_{\max}$ promedio fueron de 3.18, 7.27 y 13.5 ng/mL y las
20 AUC_{0-LLOQ} fueron de 323, 824 y 1272 ng·hora/mL en los grupos
de 1X, 3X, y 5X, respectivamente (véase la Tabla 15). Las
vidas medias en los tres grupos de dosificación fueron de
aproximadamente 70 horas. La exposición al fentanilo, cuando
se midió por AUC_{0-LLOQ}, fue proporcional a la dosis.

Tabla 14. Estadística resumida de las concentraciones de fentanilo en el plasma (ng/mL), por grupo de tratamiento (n=6/grupo)

Tiempo (hr)	1X (2.6 mg/kg)		3X (7.8 mg/kg)		5X (13.0 mg/kg)	
	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD
0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.02	0.02	0.18	0.19	0.17	0.03
1	0.20	0.11	0.57	0.36	1.04	0.36
2	0.51	0.24	1.66	0.79	2.30	0.46
4	1.00	0.36	3.34	1.53	4.48	1.26
8	1.87	0.33	4.38	1.94	8.38	3.48
12	3.00	0.95	6.03	2.34	12.20	5.01
24	2.82	0.92	6.30	0.79	12.68	3.54
36	2.11	0.82	4.72	1.34	11.18	3.81
48	1.80	0.44	5.05	1.63	8.51	3.22
60	2.35	0.79	5.04	1.40	9.19	1.81
72	2.03	0.93	4.45	2.09	7.19	2.21
96	1.47	0.31	3.83	2.22	5.54	2.70
120	0.97	0.29	3.47	2.04	3.75	1.74
144	1.01	0.42	2.63	1.88	3.29	2.13
168	0.60	0.22	1.66	0.62	1.85	0.65
192	0.35	0.18	1.11	0.37	1.19	0.40
216	0.36	0.22	1.06	0.44	1.29	0.57
240	0.27	0.18	1.05	0.33	1.00	0.47
264	0.30	0.23	0.87	0.33	1.04	0.44
288	0.23	0.14	0.71	0.19	0.96	0.45
312	0.10	0.06	0.34	0.13	0.40	0.22
336	0.15	0.10	0.53	0.16	0.58	0.19

SD: desviación estándar

Tabla 15: **Parámetros farmacocinéticos por grupo de tratamiento (n=6/grupo)**

	1X (2.6 mg/kg)		3X (7.8 mg/kg)		5X (13.0 mg/kg)	
	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD
5 C_{max} (ng/mL)	3.18	0.85	7.27	1.39	13.5	4.12
t_{max} (horas)	16	6.20	28	21.0	28	22.3
AUC_{0-LLOQ} (ng·hora/mL)	323	80.5	824	258	1272	315
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hora/mL)	339	88.6	883	255	1333	326
10 $AUC_{0-\infty}$ Extrapolado (%)	4.74	3.10	7.13	3.14	4.63	2.03
$t_{1/2}$ (horas)	71.2	15.1	75.8	11.2	72.3	15.1

SD: Desviación estándar

No se observó sedación en el grupo del placebo. Unas se observaron unas cuantas incidencias de sedación ligera en el grupo 1X por más de 24 horas, iniciando dentro de un periodo de 4 horas desde la dosificación (véase la Tabla 16). En los grupos 3X y 5X, la sedación fue evidente dentro de un periodo de 1 hora desde a dosificación durante el Día 5 y 4, respectivamente (véase la Tabla 16). La sedación moderada a severa se limitó a los grupos 3X y 5X, observada desde 2.5 horas después de la administración de la dosis, hasta el Día 3. Los caninos en los grupos 3X y 5X fueron suplementados con 40-60 mL/kg/día de fluidos subcutáneos (Normosol-R, Hospira, Inc., Lake Forest, IL), los días 0 y 1, puesto que se determinó que estos no consumían

las cantidades del agua de mantenimiento debido al exceso de sedación.

Tabla 16. **Puntuaciones* de sedación promedio por grupos de dosificación (n=6 por grupo) vs. el tiempo**

	Tiempo		Control	1X	3X	5X
	Día	Horas				
	0	1	0	0	0.50	1.00
	0	2.5	0	0	1.33	2.50
	0	4	0	0.33	2.00	2.67
	1	1	0	0.33	2.17	2.83
	1	2.5	0	0.17	2.00	2.83
	1	4	0	0.17	2.00	2.83
5	2	1	0	0	1.33	2.33
	2	2.5	0	0	1.33	2.33
	2	4	0	0	1.33	2.33
10	3	–	0	0	0.33	0.50
	4	–	0	0	0.33	0.33
	5	–	0	0	0.33	0
	6	–	0	0	0	0
	7	–	0	0	0	0
	8	–	0	0	0	0
15	9	–	0	0	0	0
	10	–	0	0	0	0
	11	–	0	0	0	0
	12	–	0	0	0	0
	13	–	0	0	0	0
	14	–	0	0	0	0

*0=sin sedación, 1=ligera, 2=moderada, 3=severa

El consumo promedio de alimentos disminuyó en todos los grupos de dosificación tratados, enseguida de la dosificación. La mayor reducción en el consumo de alimentos fue en el grupo 5X donde no se consumieron alimentos los Días 0 a 2. El consumo de alimento había regresado a las cantidades pre tratamiento cerca del Día 4 en el grupo 1X y

el Día 6 los grupos 3X y 5X. Los pesos corporales promedio se redujeron ligeramente en el grupo 1X por más de 7 días y en un grado ligeramente mayor en los grupos 3X y 5X. Durante el día 14 del periodo de estudio, se registraron 4, 1, 4, y 3 eventos de vomito en el grupo del placebo, 1X, 3X y 5X, respectivamente. Después del día 14 del periodo de estudio, se registraron 1, 6, 21, y 25 eventos de heces anormales, incluyendo heces oscuras o rojas y diarrea o heces mucosas, en los grupos de placebo, 1X, 3X y 5X, respectivamente. Las heces anormales en el grupo 1X se limitaron a los Días 1 a 3 en tanto que en los grupos 3X y 5X, las heces anormales fueron más esporádicas, comenzando el Día 4 hasta el final del estudio. Se observó salivación en un canino en el grupo 1X los Días 4 y 5, un canino en el grupo 3X los Días 2 y 3 y tres caninos en el grupo 5X los días 2 a 3 con una observación el Día 10. Se observó lagrimación en un canino en el grupo 3X, el Día 2. Se observó miosis en cuatro caninos en el grupo 5X, los Días 0 y 1.

El ritmo cardiaco promedio disminuyó en una manera dependiente de la dosis durante 2 días enseguida de la administración de la dosis de la composición de la presente invención y regreso a los ritmos similares a aquellos en el grupo del placebo desde el Día 3 al 14. La reducción máxima en el ritmo cardiaco se observó en el grupo de dosificación 5X y fue una reducción de aproximadamente 50% con relación a

los controles de placebo. Las frecuencias respiratorias fueron más variables que los ritmos cardiacos, pero estas parecían disminuir ligeramente en una manera dependiente de la dosis por 2 a 3 días después de la administración de la
5 dosis. Sin embargo, a diferencia del ritmo cardiaco, la reducción máxima en la frecuencia respiratoria fue similar tanto en el grupo de dosificación 3X y 5X, en aproximadamente 30%. Las temperaturas rectales promedio se redujeron en una manera dependiente de la dosis, y permanecieron por debajo de
10 las del control de placebo en los tres grupos de dosificación, desde 1 hora después de la administración de la dosis hasta el Día 3 o 4. La caída máxima en la temperatura corporal fue de aproximadamente 2, 3 y 4°C el Día 1, en los grupos 1X, 3X y 5X, respectivamente.

15 El veterinario asistente determinó las opacidades de las lentes oculares bilaterales, difusas, se reportaron el Día 3 en un canino 3X y tres caninos 5X. El veterinario presente llevó a cabo un examen oftálmico de seguimiento el Día 7 y las opacidades oculares se limitaron a un canino del
20 grupo 3X. Se consultó a un oftalmólogo certificado para examinar a los caninos el Día 8 y se confirmaron los descubrimientos del Día 7 por medio de biomicroscopia enseguida de la midriasis farmacológica. Cerca del Día 13, no se observaron las opacidades lenticulares en el único canino
25 3X, como lo confirmo un oftalmólogo veterinario.

No se presentaron arritmias o índices cardiacos alterados de los ECGs registrados los Días 3 y 13. Todos los resultados de hematología promedio y química del suero permanecieron dentro del rango normal (véase la Tablas 17, 5 18, y 19). El contenido promedio de urea nitrogenada en la sangre (BUN) el Día 3 tanto en el grupo 3X y 5X aumento a 14.2 y 13.2 mg/del, respectivamente, pero permaneció dentro del rango normal. Cerca del día 14, el BUN tanto en el grupo 3X y 5X fue similar a los valores del Día 7. No hubo 10 resultados de necropsia o histopatológicos considerados como relacionados con el tratamiento con fentanilo. No hubo evidencia flagrante o microscópica de anormalidades en el sitio de aplicación de la piel. No hubo evidencia flagrante o microscópica de anormalidades en los ojos de los cuatro 15 caninos en los grupos 3X y 5X, que fueran observadas con las opacidades lenticulares pasados los 7 días del estudio.

Tabla 17. **Parámetros promedio de los glóbulos rojos y las plaquetas por grupo de dosificación (n=6 por grupo)**

Parámetro	Día	Control	1X	3X	5X
Glóbulos rojos (10 ⁶ /μL)	-7	6.34	6.45	6.42	6.17
	3	5.91	6.55	6.76	6.30
	14	5.67	5.54	5.59	5.07
Hemoglobina (g/dL)	-7	14.7	15.0	15.1	14.4
	3	13.6	15.2	15.9	14.8
	14	12.8	12.6	12.8	11.6
Hematocrito (%)	-7	43.6	44.8	44.9	42.8
	3	40.8	45.6	46.9	44.0
	14	38.7	38.0	38.4	34.7
MCV (fL)	-7	68.8	69.5	69.9	69.5
	3	69.0	69.6	69.3	69.9
	14	68.2	68.7	68.8	68.5
MCH (pg)	-7	23.1	23.3	23.5	23.3
	3	23.0	23.2	23.5	23.4
	14	22.6	22.7	23.0	22.8
MCHC (g/dL)	-7	33.6	33.5	33.6	33.6
	3	33.3	33.4	33.8	33.6
	14	33.2	33.1	33.4	33.4
Reticulocitos (%)	-7	0.200	0.250	0.300	0.200
	3	0.667	0.583	0.500	0.667
	14	0.783	0.667	1.067	1.050
RDW (%)	-7	14.0	13.6	13.6	13.2
	3	14.1	13.5	13.6	13.2
	14	14.3	13.9	14.0	13.7
Plaquetas (10 ³ /μL)	-7	404	363	433	383
	3	337	327	394	322
	14	328	292	367	313

MCV: Volumen corpuscular promedio; MCH: Hemoglobina corpuscular promedio; MCHC: concentración de hemoglobina corpuscular promedio; RDW: amplitud de la distribución de glóbulos rojos.

Tabla 18. **Parámetros promedio de la química del suero por grupo de dosificación (n= 6 por grupo) vs. tiempo**

Parámetro	Día	Control	1X	3X	5X
Glóbulos blancos (10 ³ /μL)	-7	9.66	13.2	13.3	14.6
	3	8.61	11.7	16.9	16.5
	14	7.96	8.02	10.6	13.0
Neutrófilos (10 ³ /μL)	-7	4.97	7.32	7.93	7.94
	3	3.97	7.24	12.1	12.5
	14	3.88	3.79	5.72	8.08
Linfocitos (10 ³ /μL)	-7	3.22	3.77	3.73	3.91
	3	3.21	3.09	3.12	2.50
	14	2.93	2.95	2.94	2.83
Monocitos (10 ³ /μL)	-7	0.648	0.995	0.850	1.02
	3	0.510	0.653	0.923	0.743
	14	0.477	0.475	0.668	0.817
Eosinófilos (10 ³ /μL)	-7	0.670	0.900	0.617	1.49
	3	0.815	0.627	0.558	0.618
	14	0.585	0.750	1.15	1.15
Basófilos (10 ³ /μL)	-7	0.0683	0.0933	0.0767	0.103
	3	0.0467	0.0367	0.0667	0.0300
	14	0.0400	0.0283	0.0400	0.0317

Tabla 19. **Parámetros promedio de la química del suero por grupo de dosificación (n=6 por grupo) vs. tiempo**

Parámetro	Día	Control	1X	3X	5X
Sodio (mEq/L)	-7	149	149	149	150
	3	147	148	147	148
	14	144	145	146	144
Potasio (mEq/L)	-7	5.13	5.12	5.52	5.18
	3	4.92	4.92	4.52	4.60
	14	4.68	4.68	4.67	4.42
Cloro (mEq/L)	-7	115	114	115	115
	3	115	113	106	112
	14	112	112	114	113
Calcium (mg/dL)	-7	11.1	11.1	11.1	11.1
	3	10.9	10.9	11.1	10.9
	14	10.8	10.8	10.6	10.5
Fósforo inorgánico (mg/dL)	-7	7.82	7.57	7.57	7.50
	3	8.02	7.67	7.82	7.17
	14	7.63	7.23	6.88	6.68
BUN (mg/dL)	-7	7.00	7.00	7.00	8.17
	3	6.17	8.50	14.2	13.2
	14	7.33	7.83	6.00	7.50
Creatinina (mg/dL)	-7	0.883	0.883	0.933	0.950
	3	0.683	0.683	0.700	0.650
	14	0.867	0.850	0.850	0.900
ALT (IU/L)	-7	21.2	19.0	18.5	20.3
	3	24.7	22.8	18.7	18.8
	14	23.0	22.5	24.7	21.5
AST (IU/L)	-7	16.3	17.2	17.7	20.3
	3	17.7	16.8	13.7	10.7
	14	17.0	16.7	18.0	17.2
ALP (IU/L)	-7	142	120	125	122
	3	146	135	131	127
	14	144	125	123	100
Bilirrubina total (mg/dL)	-7	0.117	0.133	0.150	0.167
	3	0.183	0.183	0.217	0.183
	14	0.133	0.150	0.100	0.117

5	GGT (IU/L)	-7	2.17	2.67	2.17	2.50
		3	1.83	2.00	1.83	2.33
		14	1.50	2.33	2.17	2.00
10	CK (IU/L)	-7	207	216	198	228
		3	217	255	278	256
		14	164	165	150	120
15	Glucosa (mg/dL)	-7	114	112	117	107
		3	118	117	124	137
		14	120	116	116	115
	Proteína Total (g/dL)	-7	5.58	5.62	5.63	5.53
		3	5.48	5.68	5.92	5.63
		14	5.53	5.40	5.12	5.12
	Albumina (g/dL)	-7	2.70	2.77	2.77	2.63
		3	2.75	2.90	2.88	2.72
		14	2.78	2.77	2.57	2.38
	Globulina (g/dL)	-7	2.88	2.85	2.87	2.90
		3	2.73	2.78	3.03	2.92
		14	2.75	2.63	2.55	2.73
		3	1.02	1.05	0.967	0.933
		14	1.02	1.05	1.00	0.900
	Colesterol (mg/dL)	-7	169	175	198	182
		3	167	169	226	200
		14	161	161	173	176

BUN: Urea nitrogenada en la sangre; ALT Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; ALP: Fosfatasa alcalina; GGT: Gama glutamiltransferasa; CK: Creatina fosfoquinasa; A/G relación de albúmina a globulina

Las reacciones adversas en el grupo 1X fueron transitorias e incluyeron una baja incidencia de sedación leve, consumo reducido de alimento, pérdida de peso moderada y reducciones mínimas en el ritmo cardiaco y la temperatura

rectal. La sedación moderada a severa surgió en los grupos 3X y 5X, que estuvo asociada con una reducción limitante de la dosis en el consumo de alimento y agua, requiriéndose el reemplazo de fluidos de mantenimiento durante los primeros
5 dos días enseguida de la aplicación. También se observó en los grupos de dosificaciones más altas una incidencia elevada de heces anormales y opacidades lenticulares transitorias.

La sedación es una extensión esperada del efecto farmacológico de los opiáceos. Se observó sedación leve,
10 esporádicamente, en algunos caninos en el grupo de dosificación 1X durante 48 horas y con mayor magnitud y duración en los grupos 3X y 5X. Estas observaciones fueron consistentes con los reportes previos donde la sedación aumentó con las concentraciones de fentanilo en el plasma
15 cuando se administra parenteralmente. La sedación ha sido reportada en los caninos enseguida de la aplicación de parches transdérmicos de fentanilo cuando se usan a la dosis recomendada. A las dosis más altas de la composición de la presente invención (es decir, 3X y 5X) usadas en este
20 estudio, la sedación fue un evento adverso limitante de la dosis en que esta resultó en la ausencia de consumo de alimento y agua, requiriéndose el reemplazo de fluidos de mantenimiento durante 2 días. Esto fue probablemente resultado de náuseas, ya que la tasa de vómito no fue
25 diferente en los caninos tratados con placebo y fentanilo. En

el grupo 5X, el consumo de alimento fue eliminado enteramente durante 48 horas con un regreso gradual al índice basal durante 7 días. El consumo de alimento se suprimió de forma suficiente para provocar una reducción en el peso corporal promedio. La inapetencia ha sido descrita con la administración de fentanilo y la reducción en el consumo de alimento puede ser un resultado directo del fármaco, independientemente de la sedación. Un estándar quirúrgico de atención es que los caninos típicamente sean dejados en ayunas antes de la cirugía y gradualmente se les ofrezcan cantidades crecientes de alimento durante el tiempo post operativamente, dependiendo de la enfermedad que haya requerido la cirugía. El consumo de alimento reducido inducido por el fentanilo puede ser sobrepuesto a estas prácticas de atención post operatoria resultando en una sub apreciación de este resultado.

Las opacidades lenticulares bilaterales reversibles en un canino del grupo 3X y tres del grupo 5X los Días 3 y 7 probablemente se debió a la resequedad corneal provocada por la sedación moderada a severa prolongada. Aunque no se reportó en los caninos, este cambio ha sido observado en las ratas que fueron anestesiadas o que tuvieron resequedad corneal por alguna razón. En tales casos, las fibras lenticulares a lo largo de la sutura posterior se hincharon debido a cambios osmóticos ligeros en la córnea, los cuales

afectaron en alguna medida el humor acuoso y por último las lentes. Estos cambios no son cataratas puesto que estos son reversibles. Sin embargo, los cambios se pueden volver irreversibles si no se verifican la o las condiciones que
5 provocan la resequedad corneal. Se consideró por lo tanto que probablemente la sedación extendida asociada con la dosificación 3X y 5X en el presente estudio, resultó en la resequedad corneal y lenticular transitoria, la cual provocó a su vez opacidades lenticulares. Estas conclusiones también
10 están apoyadas por la falta de descubrimientos histopatológicos en las lentes. Aunque no se observa en el grupo 1X, una práctica clínica prudente es usar lubricación ocular por un periodo de tiempo de hasta que se haya restablecido el reflejo palpebral normal enseguida de la
15 anestesia.

La hipoventilación y la depresión respiratoria no fueron reacciones adversas limitantes de la dosis en este estudio. Estos eventos adversos han sido descritos en humanos, en asociación con el fentanilo administrado en
20 parches, que ha resultado en muerte aguda. Como resultado, los parches transdérmicos están contraindicados para ser usados en conjunción con la cirugía y requieren una tolerancia previa a los opiáceos. Claramente este no es el caso con la administración de la composición de la presente
25 invención en los caninos. Las reducciones en las frecuencias

respiratorias fueron transitorias y marginalmente dependientes de la dosis con una reducción máxima de aproximadamente 30% en los grupos de 3X y 5X durante las primeras 48 horas. Estas observaciones están apoyadas además

5 por los datos de fentanilo en los caninos enseguida de la administración por inyección y parches transdérmicos. Las concentraciones del fentanilo en el plasma tan altas como aproximadamente 80 ng/mL reducen la frecuencia respiratoria solo en aproximadamente 11 respiraciones/minuto (50%) en

10 caninos que respiran espontáneamente. Adicionalmente, la frecuencia respiratoria, el consumo de oxígeno, y los gases sanguíneos ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, y pH) no cambian adicionalmente cuando las concentraciones aumentan a más de 100 ng/mL. Las concentraciones sostenidas de fentanilo en el plasma, en

15 estado permanente, de aproximadamente 2 ng/mL, cuando se administran por medio de un parche durante 48 horas, no provocan la hipoventilación postoperatoria, como se confirma por un análisis de gases en la sangre. Cuando se toman juntos, no existen datos para apoyar la necesidad de la

20 tolerancia previa a los opiáceos o la contraindicación con la anestesia para el uso de la composición de la presente invención en caninos.

Los ritmos cardiacos medios se redujeron en una manera dependiente de la dosis enseguida de la administración

25 de la composición de la presente invención. Los ritmos

cardiacos reducidos han sido reportados con el fentanilo administrado parenteralmente y por medio de parches. A las concentraciones de fentanilo en el plasma de 15 ng/mL, los ritmos cardiacos se redujeron en aproximadamente 35 latidos/minuto (50%) y no se observaron reducciones adicionales en el ritmo cardiaco cuando las concentraciones de fentanilo en el plasma excedieron los 15 ng/mL. La C_{max} promedio en el grupo 5X fue de 13.5 ng/mL y la caída máxima en el ritmo cardiaco fue de aproximadamente 50% durante las 24 horas enseguida de la aplicación de la dosis. No hubo cambios en los índices cardiacos ni se observaron arritmias en el presente estudio, lo que resulta consistente con los reportes previos.

Aunque la temperatura rectal reducida se discute en términos generales en la literatura de los opiáceos para caninos, no se han reportado consecuencias sobre la temperatura corporal en caninos consientes con el tiempo, enseguida de la administración de fentanilo. Los opiáceos parecen alterar el punto de equilibrio del mecanismo regulador del calor hipotalámico resultando en una temperatura corporal reducida. Las temperaturas corporales, rectales, promedio en este estudio, se redujeron en una manera dependiente de la dosis. En la dosis 1X, se observó una reducción transitoria en la temperatura corporal, con una caída máxima de 2°C durante 24 horas enseguida la

dosificación. En los caninos anestesiados, las temperaturas rectales promedio se redujeron 0.9°C en 60 minutos, durante la mastectomía, cuando se administraron 5 µg/kg/minuto de CRI de fentanilo durante toda la cirugía, una velocidad de
5 infusión que se traslapa con la dosis 1X y no fue diferente al placebo.

La apariencia de las heces anormales, que incluyó heces decoloradas (oscuras o rojas), diarrea, o heces mucosas aumentó con la dosis de la composición de la presente
10 invención durante los 14 días del periodo de estudio. Las heces anormales en el grupo 1X fueron poco frecuentes y limitadas a los Días 1-3, en tanto que en los grupos 3X y 5X, las heces anormales fueron más esporádicas, comenzando el Día 4 hasta el final del estudio. Se ha reportado que los
15 opiáceos reducen las secreciones del intestino delgado y reducen las ondas peristálticas propulsoras, resultando en heces reducidas, deshidratadas. La apariencia flácida, mucosa y oscura de las posteriormente en el estudio, en los grupos 3X y 5X, puede estar relacionada con este fenómeno o puede
20 estar relacionada con el regreso a la alimentación después de una reducción marcada de la alimentación.

Todos los resultados promedio de la patología clínica permanecieron dentro del rango normal durante todo el estudio, aunque el BUN promedio del Día 3, tanto en el grupo
25 3X y 5X, aumentó ligeramente con relación al índice basal. La

creatinina no mostró un aumento en paralelo con el BUN y no se descubrieron lesiones flagrantes o histológicas en los riñones. Esto estuvo asociado probablemente con el consumo reducido de agua derivado de la sedación, lo que requirió el
5 reemplazo de fluidos. No se recolectaron muestras de orina para confirmar una asociación pre-renal. Las posibilidades alternativas son la producción reducida de orina derivada de la liberación de la hormona antidiurética (ADH). Se ha demostrado que las dosis altas de fentanilo han tienen
10 propiedades antidiuréticas en los caninos y probablemente se relacionan con la liberación de la ADH.

Todas las observaciones anormales en la salud se resolvieron completamente antes de la necropsia, el Día 14, y no se identificaron anormalidades histológicas. Estos datos
15 sustentan el uso seguro de la dosis 1X y describen el resultado de una sobredosis de hasta 5X la dosis en ausencia de inversión opiácea.

En resumen, los resultados del Ejemplo 6 demuestran el margen de seguridad de la administración de la composición
20 de la presente invención en caninos de laboratorio, saludables, cuando se administran a 1X, 3X, y 5X, de la dosis propuesta de 2.6 mg/kg (50 µL/kg).

EJEMPLO 7

**Inversión por Naloxona de los Efectos Narcóticos de una
sobredosis de una Composición de Fentanilo Administrada a los
Caninos**

5 Se puede evaluar un régimen de inversión de
naloxona intramuscular (IM) para los efectos narcóticos
secundarios de una sobredosis de la composición de la
presente invención. A 24 veinticuatro caninos Beagle criados
con propósitos de investigación, saludables (12 machos/12
10 hembras), se les administró una dosis de 13 mg/kg
(sobredosis de 5X) de la composición de la presente invención
y se asignaron al azar a 2 grupos de tratamiento con el
régimen de inversión, 40 µg/kg (8 caninos) o 160 µg/kg de
naloxona IM (16 caninos). A todos los caninos se les
15 administró una sobredosis única de aproximadamente 5X (13.0
mg/kg) de la composición de la presente invención (dosis de
uso de 2.7 mg/kg) en el abdomen. Dieciséis horas después de
la administración de la composición de la presente invención,
se administraron a los caninos administraciones horarias de
20 naloxona IM de acuerdo con su tratamiento asignado. Todos los
caninos fueron sedados antes de la administración de la
naloxona.

Las concentraciones de naloxona y fentanilo en el
plasma se muestran en la Tabla 20. Las concentraciones de
25 fentanilo en el plasma fueron inferiores al LLOQ antes de la

dosificación, en todos los caninos y las concentraciones promedio de fentanilo varían de 4.60 a 6.53 ng/ml en ambos grupos desde 16 a 24 horas enseguida de la administración de una sobredosis de 5X (13 mg/kg) de la composición de la presente invención. Las concentraciones de naloxona en el plasma también fueron inferiores al LLOQ antes de la administración IM de la dosis de naloxona en todos los caninos. A los 5 minutos enseguida de la quinta administración de la dosis de naloxona (20-083 hr), las concentraciones de naloxona en el plasma fueron de 10.4 ± 0.238 ng/mL y 34.7 ± 1.75 ng/mL en los grupos de dosis de 40 y 160 µg/kg de naloxona IM (Grupo 1 y 2) respectivamente. A las 24 horas, las concentraciones promedio en el plasma de la naloxona habían caído sustancialmente con relación a los máximos previos en ambos grupos, lo que resulta consistente con la corta duración conocida de su acción y su rápida depuración. No se observaron convulsiones u otros efectos adversos de la administración de la naloxona en ninguno de los caninos.

20

25

Tabla 20. **Concentraciones de fentanilo y naloxona en el plasma por grupo de tratamiento IM de naloxona**

Time (hr)	Conc. de fentanilo en el plasma (ng/mL)				Conc. de naloxona en el plasma (ng/mL)			
	40 µg/kg de Naloxona IM		160 µg/kg de Naloxona IM		40 µg/kg de Naloxona IM		160 µg/kg de Naloxona IM	
	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD	Promedio	SD
0	< LLOQ	—	< LLOQ	—	< LLOQ	—	< LLOQ	—
16	4.60	1.52	5.46	1.18	< LLOQ	—	< LLOQ	—
20.083	5.92	2.47	5.80	1.43	10.4	0.672	34.7	7.02
24	5.42	2.60	6.53	2.27	2.78	0.568	12.8	3.39

SD: Desviación estándar; <LLOQ: Menor que el límite inferior de cuantificación para todos los sujetos

Por razones desconocidas tres caninos se observaron sedados en el momento de la administración de la composición de la presente invención (0 hr). Enseguida de la sobredosis 5X (13 mg/kg) de la composición de la presente invención, todos los caninos se sedaron antes de la administración de la naloxona (es decir, a las 14, 15, 15,917 hr). La administración de 40 o bien de 160 µg/kg de naloxona IM a intervalos horarios redujo la proporción de los caninos sedados. La proporción promedio de los caninos sedados desde 16 a 24 horas para los grupos 1 y 2 fue de 0,698 y 0.438 respectivamente. Adicionalmente se determinó que todos los

caninos fueron sedados al menos una vez desde las 16 a las 24 horas en ambos grupos. La proporción promedio de caninos sedados regresó a 1.0 enseguida de la administración IM horarias de naloxona para ambos grupos, cerca de las 26 horas.

El efecto global de la naloxona sobre la inversión de los efectos sedantes de la composición de la presente invención fue estadísticamente significativo ($P < 0.001$), como lo fue el efecto individual de los regímenes individuales de inversión con naloxona IM de 40 y 160 $\mu\text{g/kg}$ ($P < 0.001$ para ambos regímenes). El análisis también indica que hubo una variabilidad significativa sujeto a sujeto en la respuesta a la sedación (es decir la probabilidad de que $\sigma^2 > 0$ fue < 0.05). Además, el efecto de la inversión narcótica de la dosis de 160 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM fue significativamente mayor que para la dosis de 40 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM ($P = 0.0132$). La probabilidad de que un sujeto sea sedado con una dosis de 160 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM fue de 0.353 (memoria 95% CI [0.0327–0.674)) veces que para una dosis de 40 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM. Debido al alto grado de correlación (cerca de -1.00) entre β_F y β_N^{40} , β_N^{160} , el valor de β_F se fijó como el estimado inicial de 11.5. Variar el valor fijado de β_F de 1 a 30 no tuvo efecto sobre el resultado de la prueba de hipótesis (la integración numérica exacta de la probabilidad podría no ser lograda para los valores de $\beta_F > 30$), lo que

indica que los resultados son robustos para los diferentes valores fijados razonables de β_F .

Las temperaturas corporales rectales a través de ambos grupos cayeron de $38.4 \pm 0.0976^\circ\text{C}$ antes de la administración de la composición de la presente invención a $35.1 \pm 0.0884^\circ\text{C}$ enseguida del tratamiento (es decir, en los tiempos 14, 15, y 15.917 hr). Durante la inversión por naloxona IM (es decir, desde 16 a 24 hr), la temperatura corporal a través de ambos grupos fue de $37.7 \pm 0.578^\circ\text{C}$. Cerca de las 26 y las 28 horas las temperaturas corporales regresaron a casi las temperaturas pre administración de la naloxona con un promedio global de $35.9 \pm 0.0976^\circ\text{C}$. La temperatura corporal promedio durante el periodo de tiempo del tratamiento con naloxona (μ_N) fue de $2.19 \pm 0.638^\circ\text{C}$ más alta que el promedio durante el periodo de tiempo con fentanilo solamente (μ_F) ($P < 0.001$). Adicionalmente, durante el periodo de tiempo del tratamiento con naloxona la temperatura corporal fue de $0.412 \pm 0.123^\circ\text{C}$ más alta en el grupo de dosificación de 160 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM que en el grupo de dosificación de 40 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM ($P < 0.001$), lo que indica un mayor efecto de inversión del narcótico de la dosis más alta de naloxona IM.

Los ritmos cardíacos entre ambos grupos cayeron de 101 ± 3.31 bpm antes de la administración de la composición de la presente invención a 64.2 ± 3.04 bpm enseguida de la

administración de la composición (es decir, en los tiempos 14, 15, y 15.917 hr). Durante la inversión con naloxona IM (es decir, desde 16 a 24 hr), el HR a través de ambos grupos regreso a las mediciones del HR antes de la administración con un valor de 101 ± 2.41 bpm y después cayeron otra vez a un promedio global de 83.1 ± 3.31 bpm enseguida de la terminación de la administración de naloxona. El HR promedio durante el periodo de tiempo del tratamiento con naloxona (μ_N) fue de 28.9 ± 1.78 bpm más alto que el promedio durante el periodo de tiempo del tratamiento con el fentanilo únicamente (μ_F) ($P < 0.001$). Finalmente, durante el periodo de tiempo del tratamiento con naloxona el HR fue 9.97 ± 5.11 bpm más alto en el grupo de dosificación de 160 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM que en grupo de dosificación de 40 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM ($P = 0.0258$), lo que indica adicionalmente un mayor efecto de reversión del narcótico de la dosificación de 160 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM.

En Resumen, los efectos secundarios narcóticos de una sobredosis de la composición de la presente invención pueden ser invertidos de forma segura y efectiva por medio de la administración horaria ya sea de 40 $\mu\text{g/kg}$ o 160 $\mu\text{g/kg}$ de naloxona IM; sin embargo, el régimen de 160 $\mu\text{g/kg}$ es más efectivo.

EJEMPLO 8

**Efecto in Vitro e In Vivo del Intensificador de penetración
Enseguida de la Administración Transdérmica de una
Composición de Fentanilo a Caninos**

5 Los efectos *in vitro* e *in vivo* del intensificador de penetración en la composición de la presente invención pueden ser evaluados. Los efectos *in vitro* pueden ser evaluados aplicando una composición de fentanilo con un intensificador de penetración y una composición de fentanilo sin un
10 intensificador de penetración a la piel de un cadáver. Después, el efecto del flujo de fentanilo a través de la piel puede ser evaluado. En este experimento, se puede usar salicilato de octilo como el intensificador de penetración. Los efectos *in vivo* pueden ser evaluados administrando una
15 dosis única de la composición de fentanilo con un intensificador de penetración y una dosis única de la composición de fentanilo sin un intensificador de penetración a caninos en una ubicación dorsal. Después, se puede evaluar la exposición a nivel de la sangre sistémica del fentanilo en
20 los caninos. En este experimento se puede usar salicilato de octilo como el intensificador de penetración.

 En el experimento *in vivo*, el Grupo 1 incluía 9 peros Beagle machos, adultos, a los que se administró una dosis transdérmica única de una composición que comprende fentanilo a
25 una concentración de 2.6 (mg/kg (52 µL/kg) más salicilato de

octilo. Un segundo grupo (Grupo 2) incluída doce perros Beagle machos, adultos, a los que se administró una dosis única de una composición de fentanilo a una concentración de 2.6 mg/kg (52 µL/kg) pero sin salicilato de octilo.

5 Se recolectaron muestras de sangre para la determinación de la concentración de fentanilo en el plasma, desde antes de la administración de la dosis hasta 21 días después de la dosificación, de todos los sujetos. Se llevó a cabo un análisis de desconvolución para determinar la
10 absorción sistémica del fentanilo con respecto al tiempo, y la cantidad acumulativa del fentanilo absorbido sistémicamente a los 21 días después de la dosificación se comparó estadísticamente entre los dos grupos de tratamiento.

La estadística resumida de las velocidades de
15 absorción sistémica del fentanilo para los dos grupos de tratamiento se muestra en la Tabla 21. La velocidad promedio de la absorción sistémica fue mayor en el Grupo 1 que en el Grupo 2, en cada punto de muestreo durante las 96 horas después de la dosificación, lo que indica un efecto sustancial
20 del salicilato de octilo sobre velocidad de absorción del fentanilo durante las primeras 96 horas después de la administración transdérmica de la solución de fentanilo. Después de 96 horas después de la dosificación, las velocidades de absorción sistémica del fentanilo fueron
25 similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 21. Estadísticas de sumarios de velocidad de absorción de fentanino sistémico (mg/kg/hr) por el grupo y de tratamiento y tiempo

		Tiempo (horas)																	
		0	1	2	4	8	1	1	2	3	4	9	1	24	33	40	50		
G r u p o	n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	12	12	12		
	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	e	.	0	0	0	.	0	0	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
	d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	12	08	06		
	i	0	6	3	8	2	4	8	7	7	7	5	2	2	7	01	67		
	a	4	0	0	9	3	2	7	6	5	3	0	5						
		3	2	2	8	3	1	2	7	4	6	1	1						
	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	D	.	0	0	0	.	0	0	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	04	07	04	06		
G r u p o 2	n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	12	12	12		
	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	e	.	0	0	0	.	0	0	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
	d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	14	09	06		
	i	0	3	1	4	1	1	3	4	2	3	2	2	4	8	35	29		
	a	1	6	3	3	4	0	7	0	1	5	6	6						
		9	3	0	0	0	8	7	1	8	3	6	3						
	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	D	.	0	0	0	.	0	0	0	0	0	0	0	00	00	00	00		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	04	07	04	06		

5

10

15

20

25

El sumario de las estadísticas de la absorción
cumulativa de fentanilo sistémico para los dos grupos de
tratamiento se presenta en la Tabla 2. Las absorciones
sistémicas cumulativas a 48 horas post-dosificación fueron
5 0.413 $\pm$ 0.168 (media $\pm$ SD) y 0.193 $\pm$ 0.0943 mg/kg en el Grupo
1 y Grupo 2, respectivamente. De manera similar, las
cantidades de absorción sistémica cumulativas a 96 horas
post-dosificación fueron 0.706 $\pm$ 0.272 y 0.342 $\pm$ 0.126 mg/kg
en el Grupo 1 y Grupo 2, respectivamente. De este modo, a 48
10 y 96 horas post-dosificación, más de dos veces como mucho el
fentanilo fue absorbido sistémicamente en perros
administrados con solución de fentanilo transdermal que
contiene salicilato de octilo que en perros administrados con
solución de fentanilo transdermal sin salicilato de octilo. A
15 21 días (504 horas) post-dosificación, la absorción sistémica
cumulativa fue 1.40-veces superior en el Grupo 1 que en el
Grupo 2 a 1.41 $\pm$ 0.550 y 1.01 $\pm$ 0.260 mg/kg, respectivamente.
Esta diferencia en absorción sistémica cumulativa fue
estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

20

25

25

20

15

10

5

	D	.	13	12	12	04	07	07	07	08	09	.	.	.	.	.	.	.
		0	0	5	0	19	14	14	57	48	43	1	1	1	2	2	2	2
		0										2	6	9	2	4	6	0

SD: Desviación estándar

En resumen, las velocidades de absorción medias de fentanilo sistémico fueron mayores a través de 96 horas post-dosificación en perros que recibieron solución de fentanilo transdermal que contiene salicilato de octilo que en perros que recibieron solución de fentanilo transdermal sin salicilato de octilo. Del mismo modo, a 21 días post-dosificación, la cantidad cumulativa media de fentanilo sistémicamente absorbido fue 1.40-veces superior ($P < 0.05$) en perros que recibieron la solución de fentanilo transdermal que contiene salicilato de octilo. De este modo, el salicilato de octilo intensificador de penetración incrementó tanto la velocidad como extensión de la absorción de fentanilo sistémico después de una administración tópica única de solución de fentanilo transdermal a la región inter-escapular dorsal en perros.

EJEMPLO 9

Efecto de Humectación en la Cantidad de Fentanilo Residual Tópico Limpiado del Sitio de Aplicación Después de la Administración Transdermal de Composiciones de Fentanilo a los Caninos

Los efectos de humectación del sitio de aplicación en caninos después de la administración transdermal de la composición de la presente invención pueden ser evaluados. La evaluación puede ser realizada midiendo la cantidad de

fentanilo residual limpiado del sitio de aplicación tópica de los caninos después de una administración única de la composición de la presente invención. Los caninos fueron aleatorizados da 1 de 10 grupos de tratamiento (4 caninos por grupo). El sitio de aplicación (región inter-escapular, dorsal) de todos los caninos se puede limpiar con un guante de algodón al Día 1 para confirmar que no estuvo presente fentanilo previo a la administración de la dosis. Los caninos en cinco de los grupos de tratamiento (es decir, Grupos 1W-5W) pueden tener el sitio de aplicación humectado con agua destilada (vía una botella atomizadora) aproximadamente 5 minutos previo a limpiar con el guante de algodón. Los caninos en los otros cinco grupos de tratamiento (es decir, los Grupos 1D-5D) pueden tener el sitio de aplicación restante seco previo a la limpieza con el guante de algodón. Una dosis típica individual de aproximadamente 2.7 mg/kg (~54 µL/kg) de la composición de la presente invención puede ser aplicada a la región interescapular dorsal, en todos los caninos al Día 0. Una segunda limpieza con guante de algodón (húmero o seco) puede ser conducida para cada canino post-dosificación de conformidad con la aleatorización del tratamiento. Los caninos de los Grupos 1D y 1W pueden ser limpiados al Día 9 a 8 horas de administración post-dosis. Los caninos en los Grupos 2D/W, 3D/W, 4D/W, y 5D/W pueden ser limpiados a 24, 48, 72, y 120 horas de administración post-

dosis, respectivamente. Los guantes de algodón pueden ser sometidos a ensayo para determinar cantidades de fentanilo usando un método analítico validado. El sumario de estadísticas de las cantidades de fentanilo residual por
5 guante, normalizadas por peso corporal, pueden ser calculadas por tiempo y sitio de aplicación seco/húmedo. El efecto de humectación del sitio de aplicación en las cantidades de fentanilo residual normalizado puede también ser analizado.

En el presente ejemplo, 40 caninos beagles fueron
10 aleatorizados a uno de los diez grupos de tratamiento (4 caninos por grupo). La tabla 23 muestra la cantidad de fentanilo residual ($\mu\text{g/kg}$ de peso corporal) detectada en guantes de algodón para cada grupo de tratamiento. El fentanilo no fue medible (es decir, las mediciones estuvieron
15 por debajo del límite de cuantificación) en cualquiera de las muestras del guante de algodón de administración post-dosis (Día -1). A 8 horas post-dosificación, las cantidades de fentanilo residual medio recuperadas de los guantes de algodón fueron 41.0 y 35.4 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal con sitios
20 de aplicación secos y húmedos, respectivamente. Como un porcentaje de la dosis de solución de fentanilo transdermal nominal de 2.7 mg/kg, las medias de las cantidades de fentanilo residual fueron 1.52% y 1.31%, respectivamente. A 72 horas post-dosificación, las cantidades residuales medias
25 en el guante de algodón fueron 0.31% y 0.35% de la dosis

aplicada para sitios de aplicación seco y húmedo, respectivamente; y a 120 horas post-dosificación, las cantidades residuales medias fueron < 0.28% y 0.19%, respectivamente.

5 Tabla 23. **Cantidad residual de fentanilo ($\mu\text{g/kg}$ de peso corporal) detectada en guantes de algodón por tiempo de limpieza nominal y sitio de aplicación seco o húmedo**

10

Sitio de Aplicación		Tiempo post-dosificación (horas)					
		0	8	21	48	72	120
Seco	N	20	4	4	4	4	4
	Media	<LLOQ	41.0	20.7	20.4	8.46	<7.50
	SD	NC	12.1	6.87	6.11	2.31	4.80
Húmedo	N	20	4	4	4	4	4
	Media	<LLOQ	35.4	15.2	20.5	9.49	5.12
	SD	NC	21.5	9.11	15.8	4.56	1.98

15

< LLOQ: menor que el límite inferior de cuantificación (20 μg); NC: no calculable; SD: Desviación Estándar

20

25

Un análisis de modelo de efectos fijos lineales no indica efecto principal estadísticamente significativo del sitio de aplicación seco contra húmedo en las cantidades de fentanilo residual ($p = 0.4568$) y ningún efecto de interacción estadísticamente significativo entre el sitio de aplicación seco/húmedo y tiempo post-dosificación ($p = 0.9485$). De este modo, parece que la humectación al sitio de

aplicación no tiene efecto en la cantidad de fentanilo residual tópico limpiado del sitio de aplicación con un guante de algodón después de una administración única de solución de fentanilo transdermal a caninos.

5 No se removieron animales y no ocurrieron muertes durante el estudio. Ocurrieron siete eventos adversos durante el estudio. Todos los eventos adversos ocurrieron al Día 1 o 2 del estudio e involucraron vómito o vómito e inapetencia. Los eventos adversos fueron categorizados como leves y
10 posiblemente relacionados con el tratamiento de fentanilo. No se requirieron intervenciones médicas.

15

20

25

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5 1. Un método para controlar dolor caracterizado porque comprende administrar transdermalmente a un canino en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende fentanilo, un intensificador de la penetración, y un líquido volátil, en donde la composición
10 es una solución.

 2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la administración transdermal se aplica en una ubicación dorsal del canino.

 3. El método de conformidad con la reivindicación
15 1, caracterizado porque la administración transdermal se aplica en una ubicación ventral del canino.

 4. Un método para controlar dolor caracterizado porque comprende administrar transdermalmente a un canino en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de
20 una composición que comprende fentanilo, un intensificador de la penetración, y un líquido volátil,

 en donde la composición está en una solución, y

 en donde la administración transdermal se aplica en una ubicación dorsal del canino.

25 5. El método de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque la composición es administrada como una dosis única.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el dolor es controlado por un periodo
5 de tiempo efectivo.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el periodo de tiempo efectivo es aproximadamente 96 horas.

8. Un método para tratar dolor caracterizado
10 porque comprende administrar transdermalmente a un canino en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende fentanilo, un intensificador de la penetración, y un líquido volátil,

en donde la composición es administrada como una
15 dosis única, y

en donde la dosis única es efectiva para el tratamiento del dolor por aproximadamente 96 horas.

9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la administración transdermal se
20 aplica en una ubicación dorsal del canino.

10. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la administración transdermal se aplica en una ubicación ventral del canino.

11. El método de conformidad con la reivindicación
25 1, caracterizado porque el intensificador de penetración es

salicilato de octilo.

12. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el líquido volátil es isopropanol.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el dolor está asociado con una cirugía realizada o a ser realizada en el canino.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la cirugía es una cirugía ortopédica.

15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la cirugía es una cirugía de tejido blando.

16. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición es administrada al canino aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 horas previas a la cirugía.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la composición es administrada como una dosis única.

18. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición es administrada como una dosis unitaria única.

19. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% (p/v) de fentanilo,

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% (p/v) del intensificador de penetración, y aproximadamente 80 hasta aproximadamente 99.8% (p/v) del líquido volátil.

20. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7% (p/v) de fentanilo, aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7% (p/v) del intensificador de penetración, y aproximadamente 86 hasta aproximadamente 94% (p/v) del líquido volátil.

21. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 5% (p/v) de fentanilo, aproximadamente 5% (p/v) del intensificador de penetración, y aproximadamente 90% (p/v) del líquido volátil.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el intensificador de penetración es salicilato de octilo y el líquido volátil es isopropanol.

23. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el fentilo está a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg en peso del canino.

24. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el fentilo está a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg en peso del canino.

25. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el fentilo está a una dosis de aproximadamente 2.7 mg/kg en peso del canino.

26. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición es administrada con uno o más de otros ingredientes terapéuticos.

27. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición es administrada usando un aparato dispensador transdermal.

28. Una formulación transdermal de dosis única que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición en solución, en donde la composición comprende fentanilo,

un intensificador de la penetración seleccionado del grupo que consiste de alquil para-aminobenzoato de cadena larga, alquil dimetil-para-aminobenzoato de cadena larga, alquil cinamato de cadena larga, alquilmtoxycinamato de cadena larga, alquil salicilato de cadena larga, octil dimetil-para-aminobenzoato de cadena larga, octil para-mtoxycinamato, salicilato de octilo, o mezclas de los mismos, y

un líquido volátil seleccionado del grupo que consiste de etanol, acetato de etilo, isopropanol, acetona, formiato de etilo, metanol, acetato de metilo, metil etil cetona, pentano, cloroformo, o mezclas de los mismos.

29. La formulación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque es adecuada para administración a una dosis de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg de fentanilo por kg de peso corporal del canino.

30. La formulación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque es adecuada para administración a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg de fentanilo por kg de peso corporal del canino.

31. La formulación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque es adecuada para administración a una dosis de aproximadamente 2.7 mg de fentanilo por kg de peso corporal del canino.

32. La formulación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque se administra una vez cada al menos 72 horas.

33. La formulación de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque se administra una vez cada al menos 96 horas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para controlar dolor en un canino que comprende administrar
5 transdermalmente una composición que comprende fentanilo, un intensificador de penetración, y un líquido volátil, en donde la composición es una solución. La invención también proporciona una dosis unitaria única de la composición.

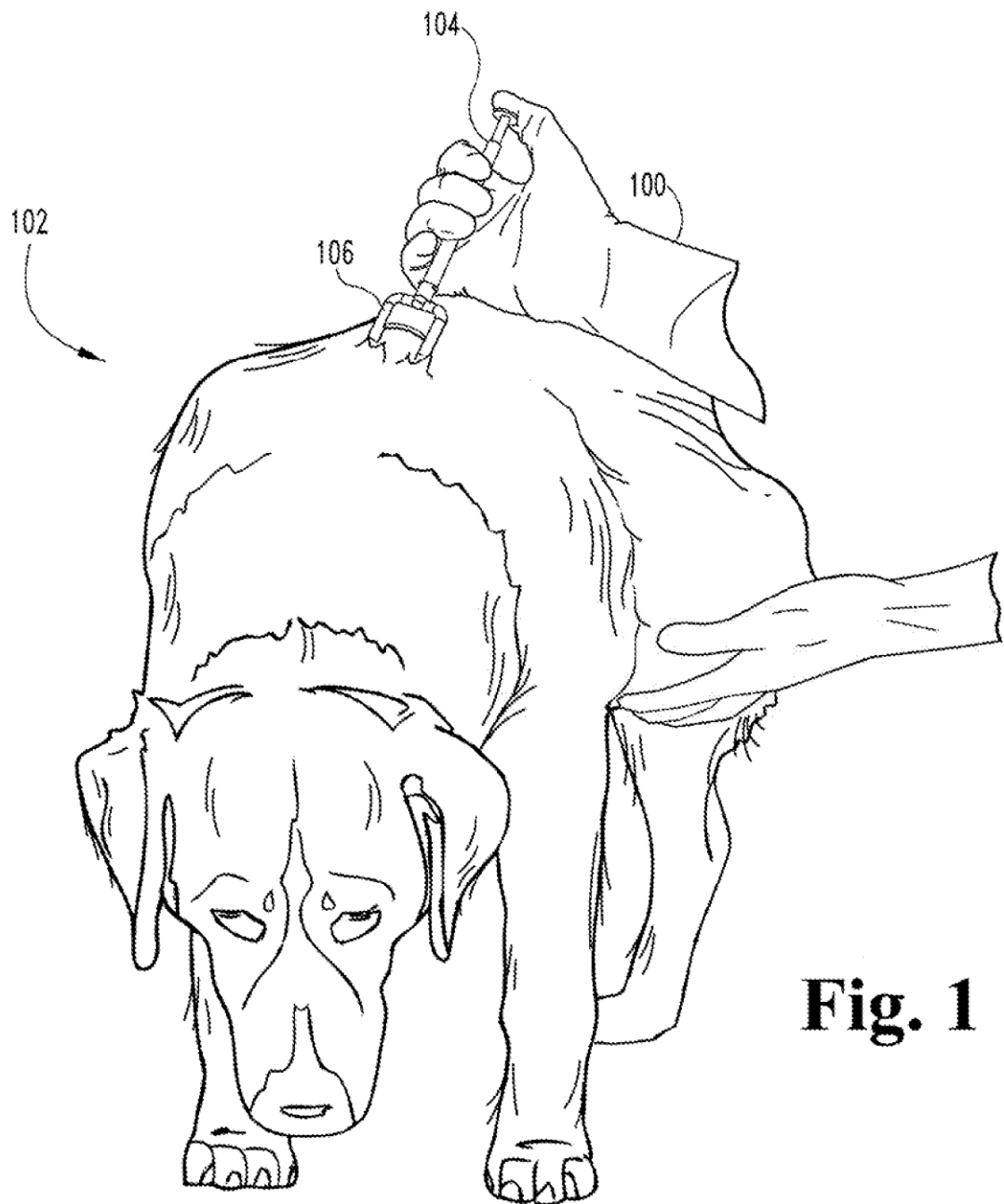
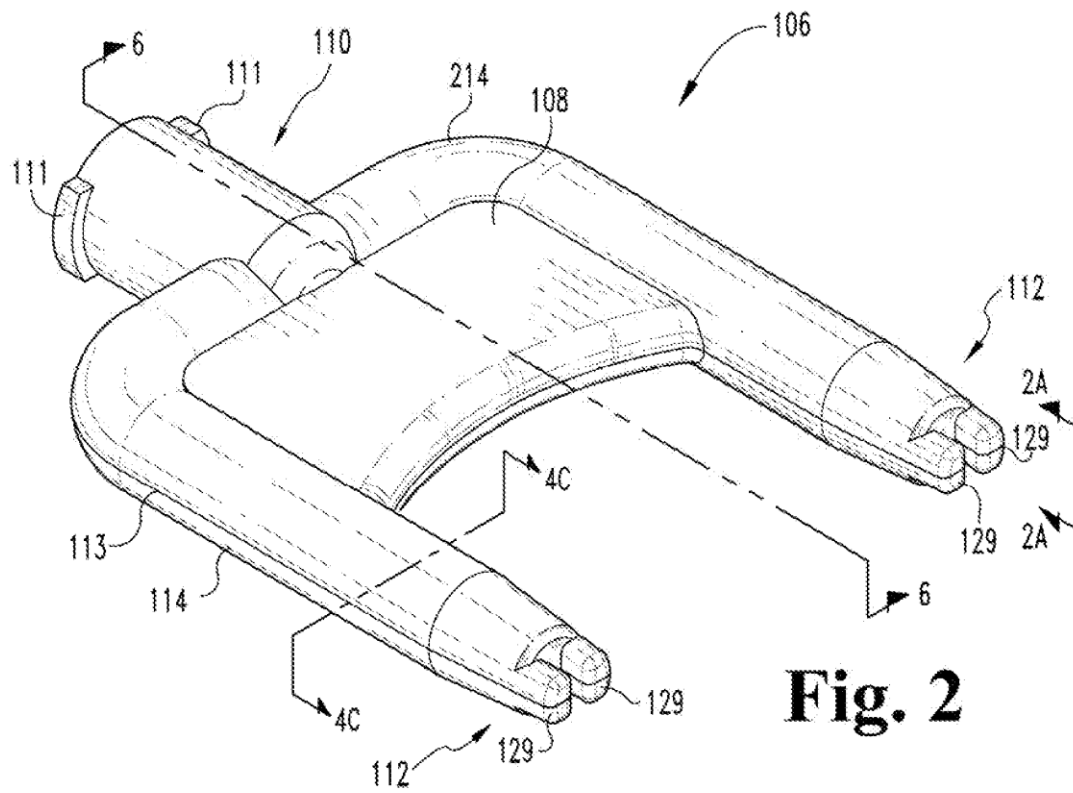
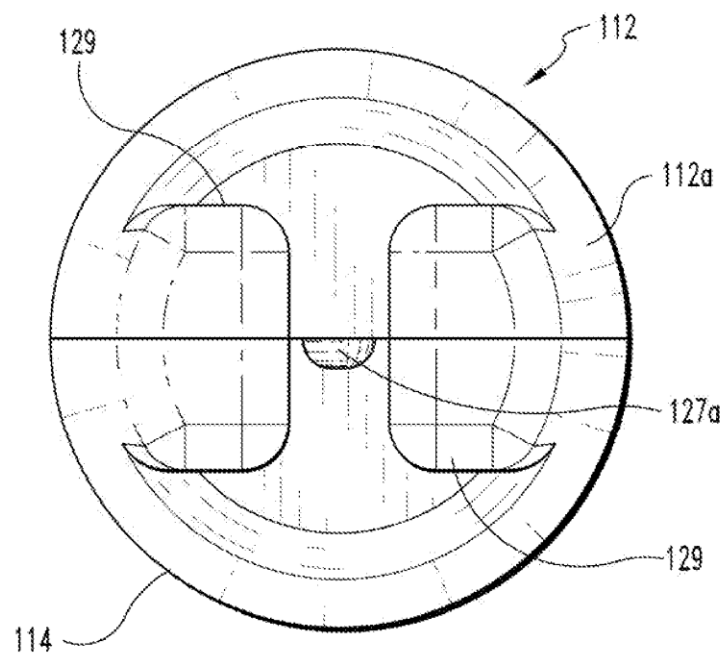
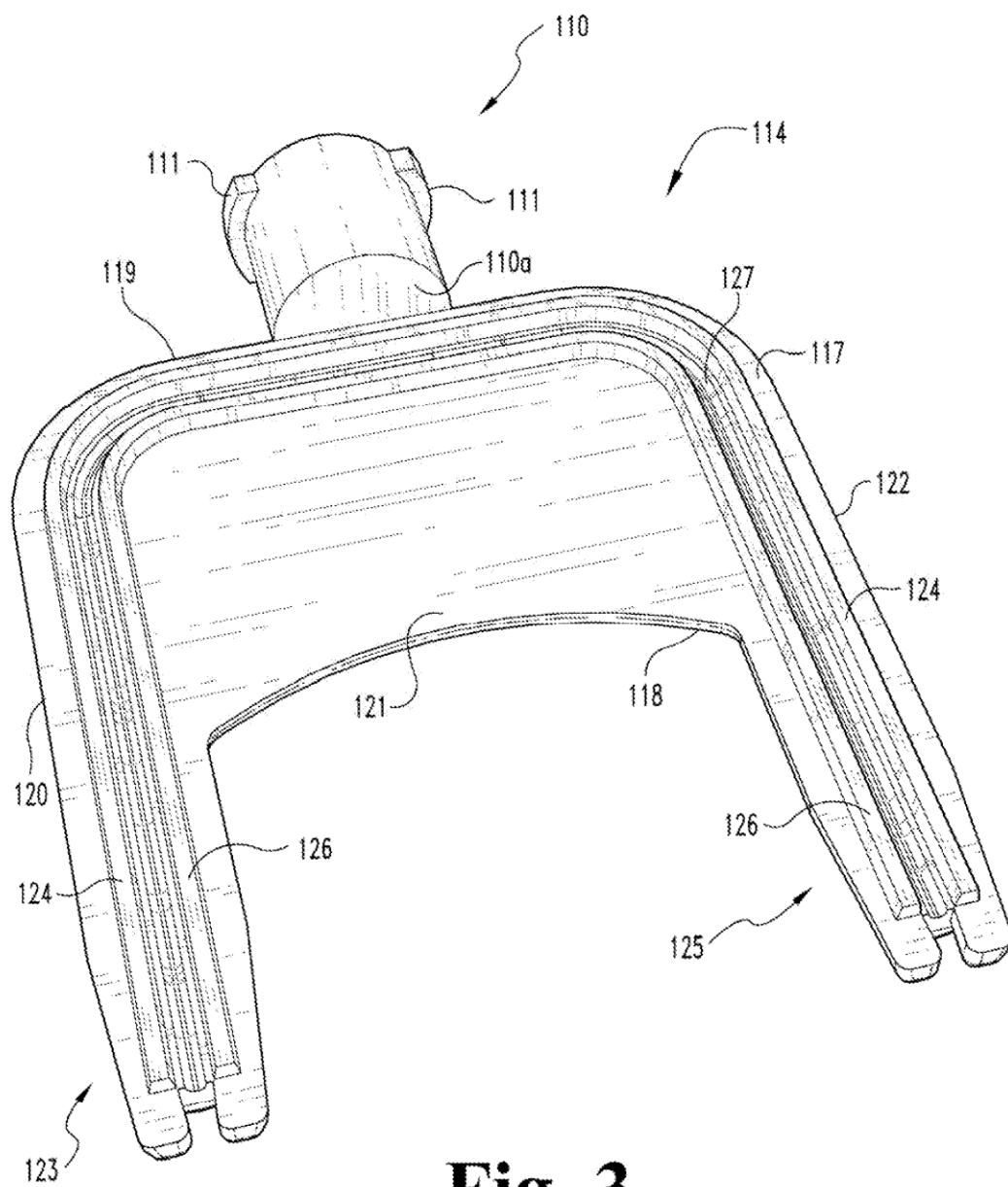
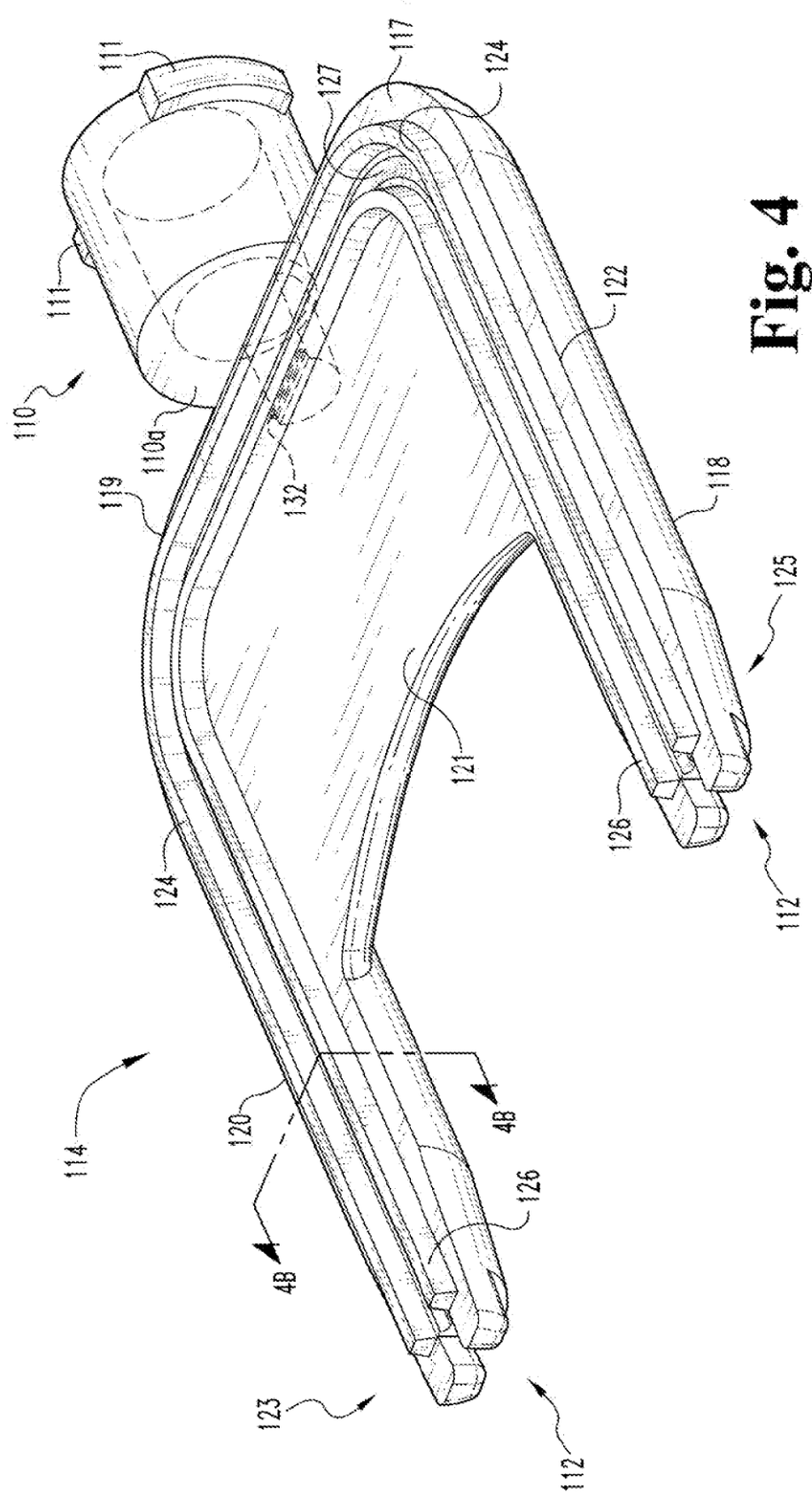


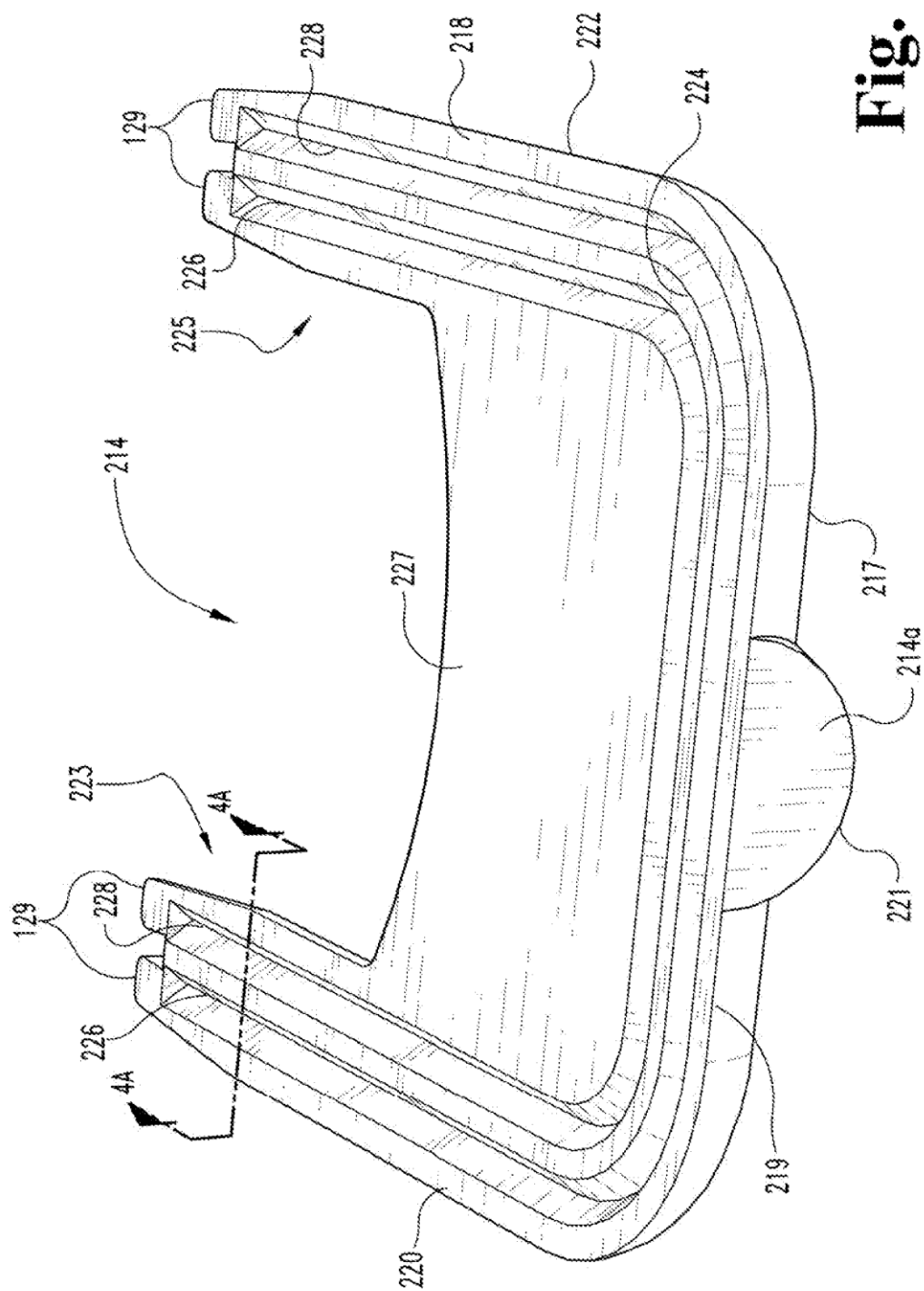
Fig. 1

**Fig. 2****Fig. 2A**

**Fig. 3**

X19141

**Fig. 4**

**Fig. 5**

X19141

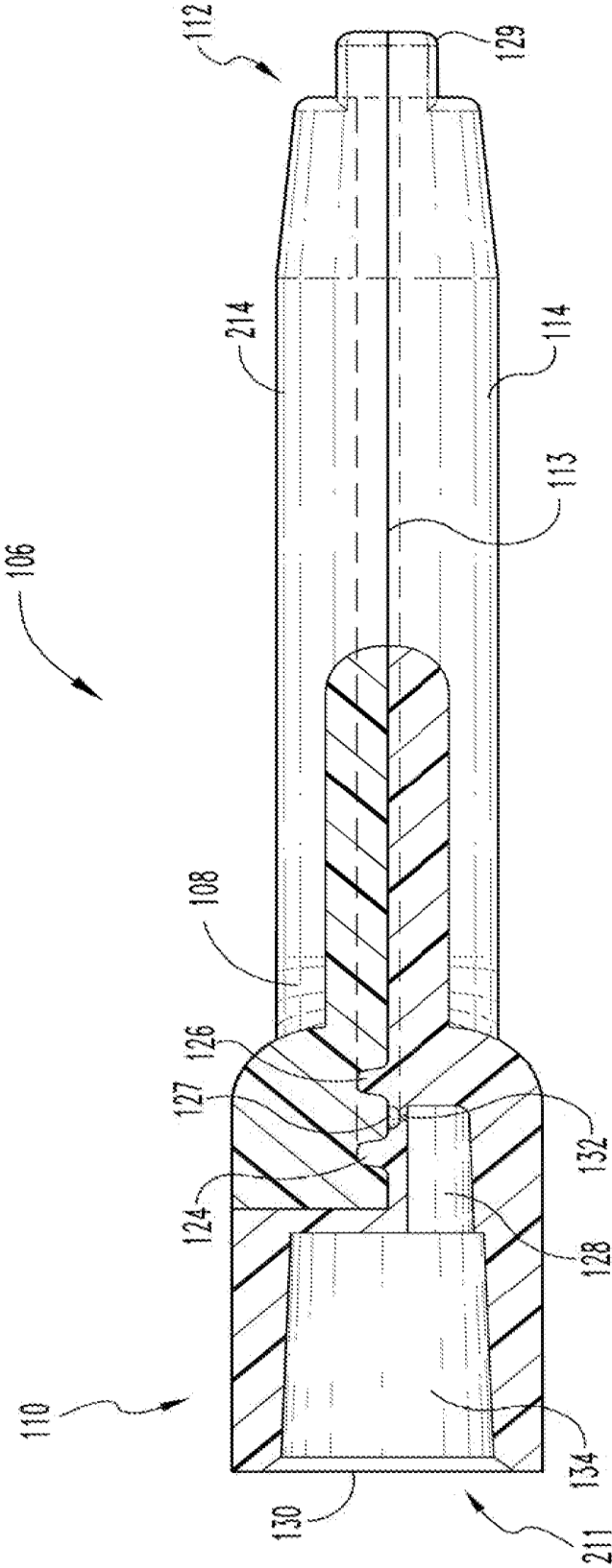
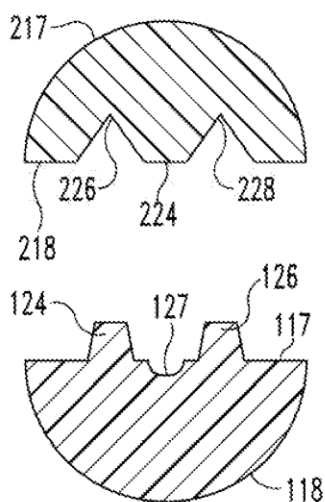
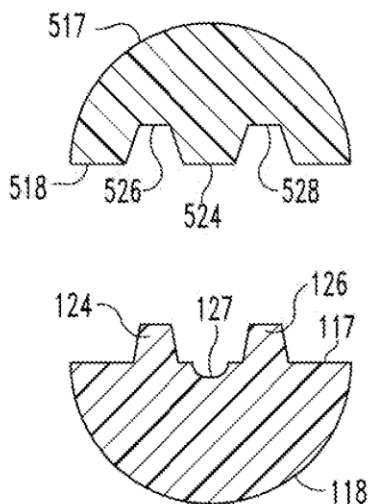
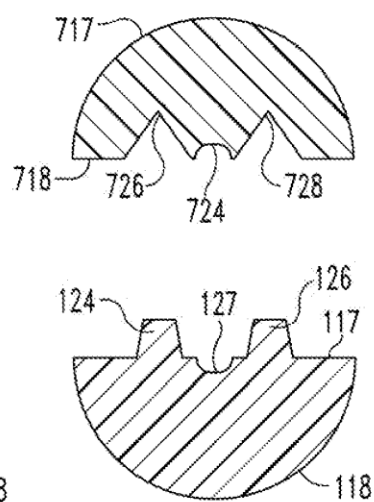
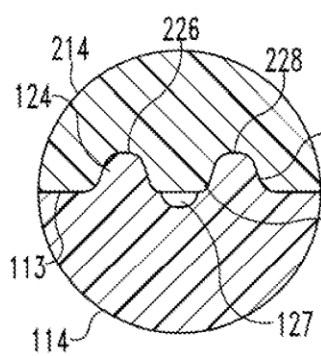
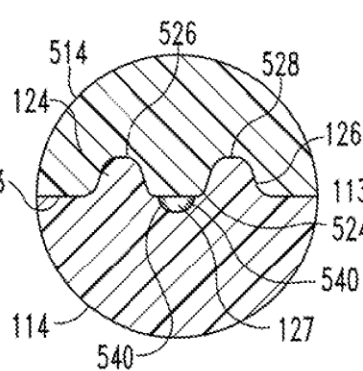
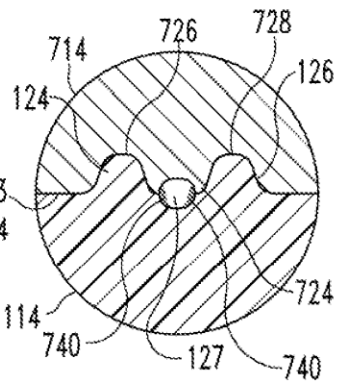
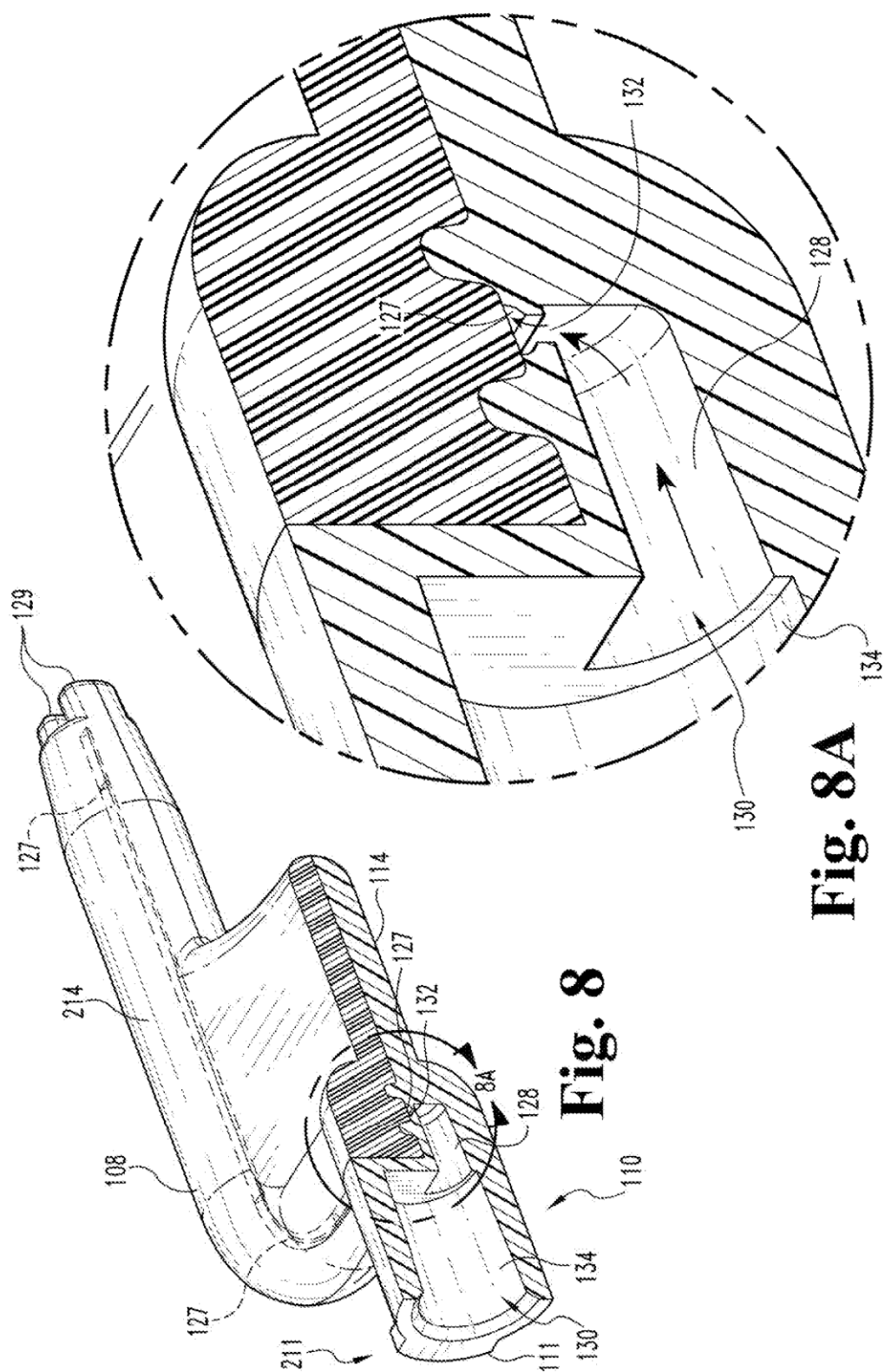


Fig. 6

Fig. 4A**Fig. 4B****Fig. 5A****Fig. 5B****Fig. 7A****Fig. 7B****Fig. 4C****Fig. 5C****Fig. 7C**

**Fig. 8A****Fig. 8**

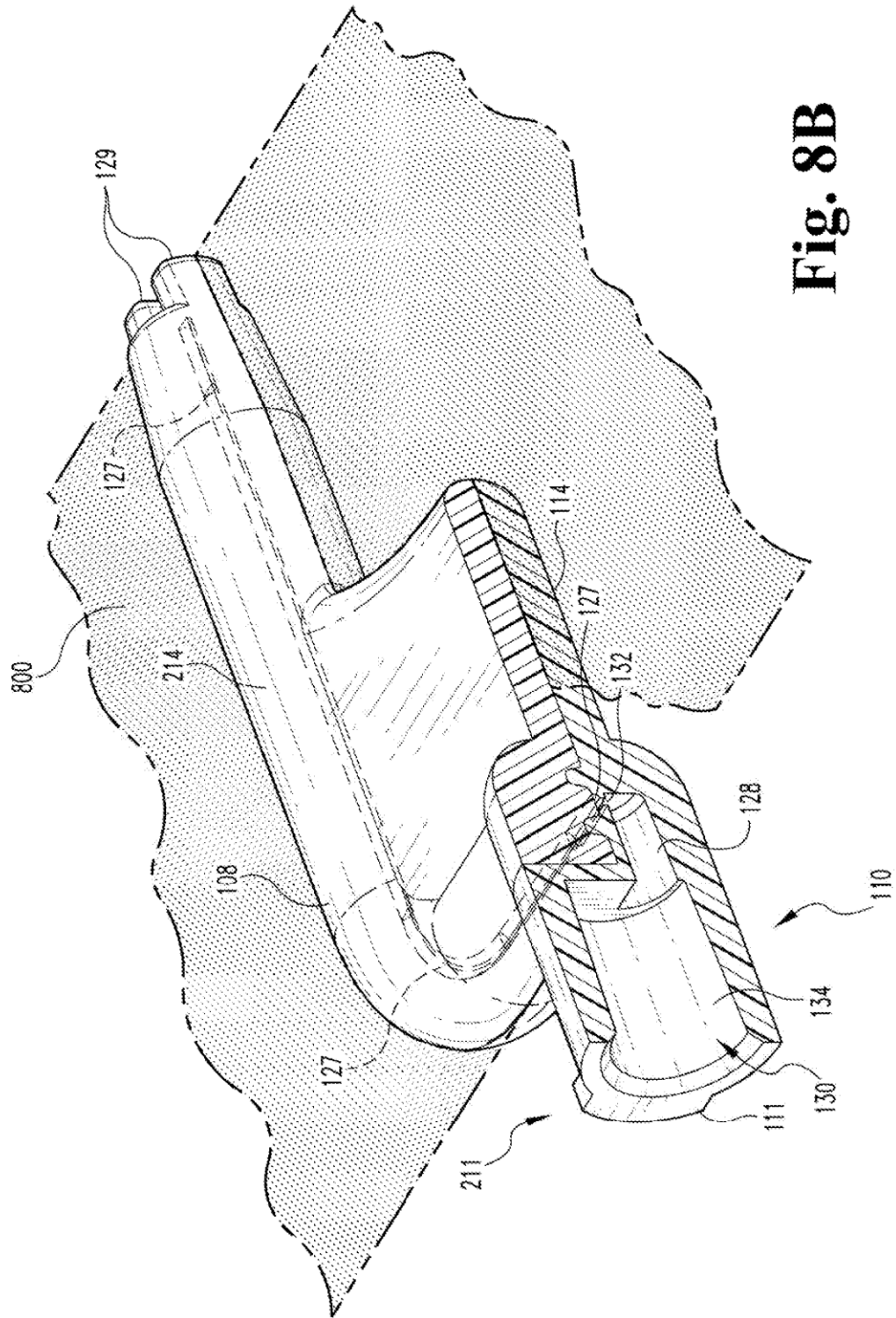


Fig. 8B

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X19141	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/024218	International filing date (<i>day/month/year</i>) 08/02/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15/02/2011
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 05 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/024218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4468 A61K9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/051476 A1 (ACRUX DDS PTY LTD [AU]; REED BARRY LEONARD [AU]; MORGAN TIMOTHY MATTHI) 9 June 2005 (2005-06-09) page 4, lines 15-19; claims 1-19; example 1	1-33
X	WO 2004/000275 A1 (ACRUX DDS PTY LTD [AU]; GONDA IGOR [AU]; MORGAN TIMOTHY MATTHIAS [AU];) 31 December 2003 (2003-12-31) page 5, lines 27-30; claims 1-24; example 1	1-33
X	US 2004/028625 A1 (KLOSE KATHRYN TRACI-JANE [AU] ET AL) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application paragraph [0031]; claims 1-19; example 1	1-33
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2012

Date of mailing of the international search report

26/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Konter, Jörg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/024218

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/000263 A1 (ACRUX DDS PTY LTD [AU]; MORGAN TIMOTHY MATTHIAS [AU]; WILKINS NINA FRA) 31 December 2003 (2003-12-31) claims 1-26; figures 7,8; example 5 -----	1-33
X	WO 2009/047779 A2 (SINGH NIKKI NIKHILESH [IN]; SINGH NATASHA NIKHILESH [IN]; TOMAR UMESH) 16 April 2009 (2009-04-16) claims 1-21; example 1 -----	1-33
X,P	WO 2011/049951 A1 (AIRCOM MFG INC [US]; LILLY CO ELI [US]; TROMPEN MICK A [US]; LYON GREG) 28 April 2011 (2011-04-28) cited in the application the whole document -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/024218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005051476 A1	09-06-2005	CA 2547382 A1	09-06-2005
		CN 1886171 A	27-12-2006
		EP 1694400 A1	30-08-2006
		JP 2007512052 A	17-05-2007
		US 2008226699 A1	18-09-2008
		WO 2005051476 A1	09-06-2005
WO 2004000275 A1	31-12-2003	BR 0312004 A	29-03-2005
		CA 2490325 A1	31-12-2003
		EP 1534241 A1	01-06-2005
		JP 2005533795 A	10-11-2005
		KR 20050071373 A	07-07-2005
		NZ 537435 A	24-02-2006
		WO 2004000275 A1	31-12-2003
US 2004028625 A1	12-02-2004	NONE	
WO 2004000263 A1	31-12-2003	AU 2003240301 A1	06-01-2004
		BR 0312007 A	12-04-2005
		CA 2489865 A1	31-12-2003
		EP 1534235 A1	01-06-2005
		EP 2266533 A2	29-12-2010
		JP 2006501172 A	12-01-2006
		KR 20050045946 A	17-05-2005
		KR 20100055542 A	26-05-2010
		NZ 537360 A	29-09-2006
		US 2005175680 A1	11-08-2005
		US 2010166674 A1	01-07-2010
		WO 2004000263 A1	31-12-2003
WO 2009047779 A2	16-04-2009	NONE	
WO 2011049951 A1	28-04-2011	AR 081116 A1	27-06-2012
		AU 2010308222 A1	15-03-2012
		CA 2773173 A1	28-04-2011
		US 2011092922 A1	21-04-2011
		UY 32955 A	31-05-2011
		WO 2011049951 A1	28-04-2011