

41



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-62884

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y METODO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA INFLAMACION EN EL GANADO Y EN OTROS
ANIMALES

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 17 de Junio de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-062884- -00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:26:44
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 87

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT.

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000114

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING-PLOUGH LTD.

Dirección: Weystrasse 20, P.O. Box, CH-6000
Lucerne 6

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. CHEYNEY MEADOWS, 2. ALAN KEITH FREEHAUF, 3. ROBERT D.
SIMMONS y 4. ALLAN J. WEINGARTEN

Dirección: 136 Main Street, P.O. Box 207, Peapack, New Jersey 07977 U.S.A.; 24
Reading Road, Stockton, New Jersey 08559, U.S.A.; 7 Weaver Drive, Martinsville,
New Jersey 08836, U.S.A.; 708 Forest Avenue, Westfield, New Jersey 07090, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1, 2 y 3) Estadounidense (4) Canadiense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/025808

Fecha

Diciembre 18, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/082507

Fecha

Julio 10, 2008

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y METODO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA INFLAMACION EN EL GANADO Y EN OTROS ANIMALES.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 20, 2006

(31) Número de Solicitud

60/870.907



ANEXOS

7



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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-028.018



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



Declaraciones



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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-062884- -00000-0000
Fecha: 2009-06-17 17:26:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: FASENACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,583
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800155	16/06/2009	6,975,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SUN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING- PLOUGH LTD.**

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 Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180348
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John MacCormac

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos,
el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Representante Autorizado

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones
de Edward H. Mazer -Representante autorizado de Schering - Plough Ltd.

Las certificaciones anteriores se basan en la Resolución de Junta Directiva de
Schering- Plough Ltd. fechada el 7 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,

Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 5
septiembre, 2003.

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

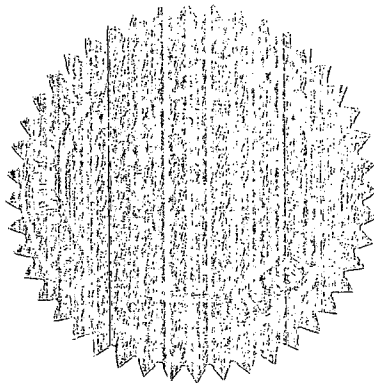
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOERE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180348
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

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,

Schering-Plough Ltd.

domiciled in

Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne, Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana Maria 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.

Poder

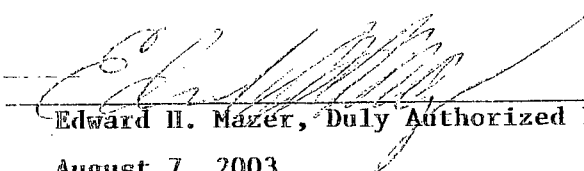
El suscrito,

domiciliado en

Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana Maria 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.

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Duly Authorized Representative

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

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, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Duly Authorized Representative
of Schering-Plough Ltd.

3. That Schering-Plough Ltd.

having its principal place of business located in
Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerne, Switzerland

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.

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

Resolution of the Board of Directors
of Schering-Plough Ltd. of November 7, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

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
Switzerland

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
suscibir 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):

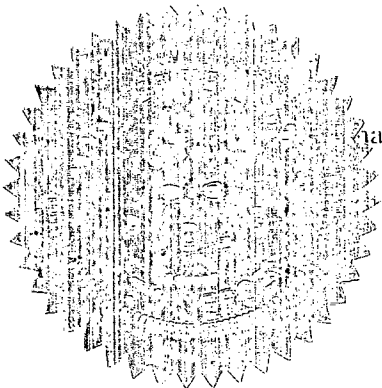
Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003



VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application SCHERING-PLOUGH LTD. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/870,907 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from MEADOWS, Cheyney to SCHERING-PLOUGH LTD., dated 07 February 2007 (07.02.2007)
VIII-3-1(i v)		an assignment from FREEHAUF, Keith, Alan to SCHERING-PLOUGH LTD., dated 14 March 2007 (14.03.2007)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 July 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/082507 A2(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2007/025808(22) International Filing Date:
18 December 2007 (18.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/870,907 20 December 2006 (20.12.2006) US(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING-PLOUGH LTD.** [CH/CH]; Weystrasse 20, P.O. Box 6, CH-6000 Lucerne (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MEADOWS**, Cheyney [US/US]; 136 Main Street, P.O. Box 207, Peapack, New Jersey 07977 (US). **FREEHAUF, Keith, Alan** [US/US]; 24 Reading Road, Stockton, New Jersey 08559 (US). **SIMMONS, Robert, D.** [US/US]; 7 Weaver Drive, Martinsville, New Jersey 08836 (US). **WEINGARTEN**,**Allan, J.** [CA/US]; 708 Forest Avenue, Westfield, New Jersey 07090 (US).(74) Agent: **MATHEY, Kiera, A.**; Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

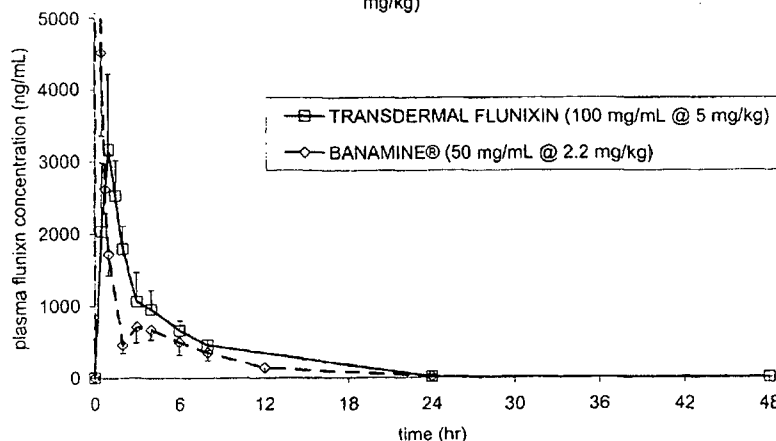
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING INFLAMMATION IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

Mean Plasma Concentration for Transdermal Flunixin 1 mL/20 kg (100 mg/mL @ 5 mg/kg) and IV BANAMINE® 1 mL/22.7 kg (50 mg/mL @ 2.2 mg/kg)



(57) Abstract: Novel transdermal preparations combining a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) such as flunixin, are disclosed. Methods for using and administering such preparation in the treatment of inflammatory conditions in bovines, including bovine respiratory disease, are also disclosed.

WO 2008/082507 A2

10

WO 2008/082507 A2



Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING INFLAMMATION IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compositions and methods for the treatment of inflammation in animals. More particularly, the invention relates to transdermal administration of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in animals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

All patents, applications, publications, test methods, and other materials cited herein are incorporated by reference.

Inflammation is a process that occurs in response to injury or other abnormal stimulation by physical, chemical, or biological agents, with the purpose of helping to overcome the abnormal stimulus. Inflammation involves local tissue reactions and morphologic changes, destruction or removal of injurious material, and the initiation of repair and/or healing. Cardinal signs of active inflammation include redness, heat, swelling, pain, and reduction or loss of function; these signs can present locally and/or systemically.

While the purpose of an inflammatory response is to help the host overcome an abnormal stimulus, inflammatory episodes can have deleterious effects. In the short-term, febrile or painful animals may have reduced feed and water intake, which can create the risk of developing problems related to a negative energy balance or dehydration. Furthermore, some inflammatory episodes can leave long-lasting residual damage, scarring, and reduced functionality.

For example, bovine respiratory disease (BRD) occurs in both dairy and beef cattle and is one of the leading causes of economic loss to the cattle industry throughout the world. Economic losses are attributable to excessive mortality, treatment and prevention costs, and decreased productivity – dairy cattle with clinical or sub-clinical BRD do not gain weight or produce milk as well as healthy animals, and beef cattle with BRD gain less weight, have reduced feed efficiency and often produce a lower grade carcass at slaughter. A direct correlation between pulmonary lesions observed at slaughter and reduced weight gains has been established in

cattle with sub-clinical BRD infections. The etiologic agents of BRD are bacterial organisms such as *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*. However, in BRD infections, the pulmonary damage that results in death or morbidity is often due to an excessive host inflammatory response to the invading pathogens. In the short term, febrile, painful animals eat and drink less. Furthermore, long-term damage to host tissues occurs, resulting in long-term declines in productivity even after BRD infection has resolved.

Bovine mastitis is considered to be the most costly production disease faced by the dairy industry, costing hundreds of millions of dollars per year. Bovine mastitis is typically caused by infectious agents such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* species, and *Escherichia coli*. In response to infection, the mammary gland undergoes an inflammatory process, characterized by warmth, pain, redness, swelling, and impaired function. The affected animal often develops a fever and eats and drinks less. There is a transient decrease in milk production during the acute inflammatory stage, and subsequent milk yield for the remainder of the lactation is reduced as a result of residual inflammatory damage.

In addition to cattle, other species are similarly susceptible to short-term and long-term effects of inflammatory episodes induced by a variety of causes. Regardless of species or causative agent, the damage brought about by inflammation evolves as neutrophils and other inflammatory cells destroy affected tissues. As cell membranes are damaged, arachidonic acid is released. Arachidonic acid is the substrate for the formation of various prostaglandins and other eicosanoids. The release of these biologically active substances is critical to driving the inflammatory response that results in additional inflammatory damage and lesions. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) effectively modulate inflammation by disrupting the arachidonic acid cascade.

Use of NSAIDs is a cornerstone of management of inflammatory processes in human and veterinary medicine. Regardless of the species or organ system affected or the cause, pharmacologic modulation of inflammation offers important quality of life benefits to painful or febrile animals, allowing the affected animal to eat and drink and thus increase the potential for recovery. Furthermore, use of NSAIDs helps to

reduce excessive damage that results in long-term reduction of functionality, thus bringing economic benefits to livestock producers.

Flunixin meglumine is the active ingredient in FINADYNE® and BANAMINE® (both available from Schering-Plough Animal Health Corporation). It has emerged as one of the leading NSAIDs in large animal veterinary medicine and is a first choice NSAID for adjunctive therapy of BRD and mastitis in cattle. Flunixin meglumine has been studied extensively in regard to its use in conjunction with antibiotics for the treatment of BRD and mastitis.

Both flunixin meglumine and flunixin base both have very poor lipid solubility. Traditionally, a compound needs to have a moderate degree of lipid solubility in order to be delivered across the lipid layers of the skin. Because of the undesirable solubility characteristics of flunixin meglumine, it presents challenges regarding formulating it into an effective transdermal liquid preparation.

Flunixin meglumine is currently formulated for intravenous injection in cattle using a syringe and needle, which introduces some challenges. Needles present challenges with respect to accumulation and disposal of sharp biowaste material, needle stick hazards for human handlers, and an additional discomfort for animals being treated. Also, the requirement for intravenous injection requires some technical expertise for proper administration. As a result of these requirements for proper administration of flunixin meglumine to cattle, some animals in need may go untreated in the interest of reducing needle waste, protecting human handlers, or because of technical limitations.

Thus, there is a need for an improved formulation and method of administration, such as a formulation for transdermal drug delivery, which addresses these problems. One difficulty faced, however, when attempting to arrive at a transdermal formulation is the fact that the skin has been described as a "black box" with regard to drug delivery. This is due to the lack of knowledge in the mechanisms of drug penetration through the epidermis and partitioning into the underlying layers. Thus far, the boundaries for such properties have not been defined; making it very difficult to predict what compounds can be delivered transdermally. Transdermal systems effective for delivering one compound are almost always ineffective with other compounds and systems and devices that work in one species are almost

universally ineffective in other species. Furthermore, due to the presence of stratum corneum barrier, the mass transfer through the skin is usually too slow for rapid, massive systemic absorption. This explains why very few, if not any, of the commercially available transdermal products for human use are designed for immediate drug delivery.

Accordingly, there is a need for stable, transdermal liquid preparation that offers a way for handlers to safely and conveniently administer flunixin to animals in need thereof to ameliorate inflammation, while minimizing the pain and stress to the animal associated with treatment and the potential for injection site tissue damage.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention fulfills this need by providing improved preparations and methods for the delivery of flunixin and other NSAIDs in cattle and other animals.

Accordingly, there are disclosed pharmaceutically acceptable preparations for transdermal administration to animals and methods for the use thereof. Such preparations comprise flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable carrier system comprising a solvent system and a combination of two penetration enhancing agents. In optional aspects of the invention, the transdermal liquid preparations can include a stabilizing or viscosity lowering agent, such as water, ethanol, isopropanol, propylene glycol, dimethylisobutylate, or triacetin.

One preferred aspect of the invention includes a transdermal liquid preparation containing:

- a) flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) a first and a second dermal penetration enhancer; and
- c) one or more aprotic primary solvents.

In a second preferred aspect of the invention, one or more additional solvents or carriers (referred to herein as "second" or "secondary" solvents or vehicles) can also be included in the transdermal liquid preparation.

Within the first and second aspect of the invention, the first dermal penetration enhancer can be present in an amount from about 2% to about 20% of the transdermal liquid preparation, while the second dermal penetration enhancer can be

present in an amount from about 2% to about 50% of the transdermal liquid preparation. In particular, one first dermal penetration enhancer is menthol, while xylene, D-limonene, isopropyl myristate, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, decanoic acid, decyl alcohol, oleic acid, or mixtures thereof are particular examples of second dermal penetration enhancers.

The amount of the drug included in the transdermal liquid preparations described herein can be present in an amount from about 1 to about 20 % by wt. (calculated on the basis of the flunixin free acid), while the amount of the aprotic primary solvent can broadly be from about 5 to about 90 % by wt. In particular, aprotic primary solvents useful in the present invention are 2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidone, ethyl lactate, and glycol ethers such as ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, or dipropylene glycol monoethyl ether, while particular examples of secondary solvents include ethanol, isopropyl alcohol, and benzyl alcohol.

In another aspect of the invention, there are provided methods of treating inflammatory conditions. Some of these methods include administering an effective amount of a transdermal preparation as described above to an animal, like a mammal such as a bovid (e.g. cow) in need thereof.

The present composition can also optionally include other NSAIDs besides flunixin, as well as other active pharmaceutical ingredients such as anti-microbials, hormones for reproduction, growth enhancement, or other physiologic intervention, anxiolytic compounds, antihistamines, immune stimulants, vaccines and the like, for example.

In another aspect of the invention, there are provided methods of administering the transdermal flunixin liquid preparation comprising incorporating the transdermal liquid preparation into a press-in bottle application device, and administering an effective amount of the transdermal liquid preparation to an animal in need thereof.

With the foregoing and other objects, advantages and features of the invention that will become apparent hereinafter, the nature of the invention may be more clearly understood by reference to the following detailed description of the invention and the appended claims.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 is a graph showing the results of the tests carried out in Example 2, in which the mean plasma concentration (-1 SD) of flunixin (free acid) vs. time after a single 2.2 mg/kg IV dose of Banamine® (flunixin meglumine) (diamonds connected by dotted line) is compared to a single 5 mg/kg transdermal dose of composition of the present invention ($+1$ SD, squares connected by solid line).

Figure 2 is a graph showing the results of the tests carried out in Example 4, in which the mean plasma concentration of flunixin (free acid) vs. time after a single 2.2 mg/kg intramuscular (IM, solid line) or subcutaneous (SC, dotted line) dose of Banamine® (flunixin meglumine) is compared to a single 5 mg/kg transdermal dose of composition of the present invention (± 1 SD, squares connected by solid line).

Figure 3 is a graph showing the results of tests carried out in the experiment described in Example 6 wherein the mean flunixin (free acid) plasma concentration data is shown following dosing of 3 different flunixin meglumine transdermal formulations at 5 mg/kg to show some differences with different dermal penetration enhancers.

Figure 4 is a graph showing the results of tests carried out in the experiment described in Example 7 wherein the antipyretic efficacy of transdermal flunixin meglumine (free acid) in naturally-occurring bovine respiratory disease is shown. The mean temperature change (± 1 SD) following treatment with an antimicrobial plus transdermal flunixin at 0 mg/kg (placebo), 2.5 mg/kg, or 5 mg/kg is shown.

Figure 5 is a graph showing the results of the tests carried out in Example 8, in which the mean plasma concentration (± 1 SD) of flunixin (free acid) vs. time after a single 2.5 mg/kg transdermal dose of composition of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has been found that effective concentrations of flunixin or pharmaceutically acceptable salts thereof in the systemic circulation for the purpose of providing systemic anti-inflammatory activity can be achieved by the transdermal route of administration. This can encompass various types of delivery including pour-on, spot-on, spray, dip, wipe, etc.

The present invention relates to an NSAID product for providing systemic anti-inflammatory (including anti-pyrexia and analgesia) activity for animals, especially mammals such as cows. The present invention demonstrates that, through improved compositions and methods of delivery, flunixin can effectively diffuse through the skin and further partition into the underlying layers for rapid absorption. It was discovered that the pharmacokinetic parameters of the present invention are comparable to those obtained by the counterpart intramuscular injectable formulations. The high C_{max} and the short T_{max} values obtained suggest sufficient drug cargo was carried through the skin barrier with high flux. The high area under the time-plasma concentration curve (AUC) indicates complete absorption of the active into the systemic circulation. The pharmacokinetic data shows high efficiency of skin barrier penetration, as well as tissue partitioning from the current formulations.

It has also been discovered that when selected penetration enhancing agents are used together, they function synergistically to provide increased systemic activity. In fact, the combination of two penetration enhancing agents is demonstrated to be significantly superior to the use of a single penetration enhancing agent alone. The compositions of the present invention can be used to prevent or reduce inflammation associated with an infectious disease, surgery, injury, or other cause.

As used herein, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"transdermal application" and/or "transdermal liquid preparation" is intended to encompass all such methods known for allowing a pharmaceutically active ingredient to be delivered at least partially through the skin, usually by applying the composition containing the active ingredient and formulation excipients externally to the surface,

i.e. skin, fur, etc. of an animal and allowing sufficient time for absorption through the dermal layers of the animal being treated. Methods of administration include pour-on, spot-on, spray, dip, wipe, or other methods apparent to those skilled in the art;

"pour-on" is intended to encompass routes of administration in which an effective amount of a suitable pharmaceutically active ingredient is externally applied to a localized region, allowing for diffusion of an effective amount of the pharmaceutically active ingredient to the affected area(s) or systemic distribution or a region which will facilitate delivery of the pharmaceutically active ingredient to the affected area(s) or systemic distribution;

"composition" "formulation" and/or "preparation" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients disclosed herein in the specified amounts disclosed herein, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients disclosed herein in the specified amounts disclosed herein; and

an "effective amount" is a dose required to alleviate a particular symptom of an infection or disease.

In accordance with a first aspect of the invention, the transdermal liquid preparation contains a therapeutically effective amount of flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a first and a second dermal penetration enhancer, and an aprotic primary solvent.

In the formulations of the invention, the concentration of flunixin can be from about 1 to about 20% by weight of the transdermal liquid preparation (based on the free acid content of flunixin), or particularly from about 5% to about 15% by weight, or particularly with amounts being from about 7.5% to about 12.5%, or particularly with amounts being from about 9 to about 11% by weight. The flunixin can be introduced into the formulation as a pharmaceutically acceptable salt, in which case the concentration of the salt would be adjusted in order to maintain the preferred flunixin concentration.

The pharmaceutically acceptable salt of flunixin is preferably flunixin meglumine. Flunixin meglumine is currently approved globally for use in the treatment of BRD and mastitis. It has become a mainstay of veterinary practice for the treatment of inflammatory conditions. Flunixin meglumine is commercially

available from, e.g., ISP (Wayne, NJ), or may be made according to methods known in the art, e.g., the methods described in U.S. Patent Nos. 3,337,570, 3,478,040 and 3,839,344.

The transdermal liquid preparation of the invention also includes a first dermal preparation enhancer. In particular embodiments of the invention, the first dermal penetration enhancer is present in amounts from about 2 to about 20% w/v of the transdermal liquid preparation, particularly from about 5 to about 15% w/v or particularly from about 7.5 to about 12.5% w/v.

Non-limiting examples of a suitable first dermal preparation enhancer include, but are not limited to, terpenoids such as menthol, camphor, d-limonene, nerolidol, 1-8 Cineole and mixtures thereof. Particularly, the first dermal penetration enhancer is menthol and is employed in an amount of 10% w/v.

A second dermal preparation enhancer is also present in the transdermal liquid preparation of the invention. The second dermal penetration enhancer is particularly present in an amount from about 2 to about 50% w/v of the transdermal liquid preparation, particularly from about 5 to about 30% w/v, or particularly from about 7.5 to about 12.5% w/v.

Non-limiting examples of a suitable second dermal preparation enhancer include, but are not limited to, a second terpenoid, saturated or unsaturated fatty acid esters or diesters of propylene glycol or glycerol, saturated or unsaturated fatty acids, saturated or unsaturated fatty alcohols and mixtures thereof.

Particularly, the second dermal penetration enhancer is employed in an amount of 10% w/v and is xylene, D-limonene, isopropyl myristate, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, decanoic acid, decyl alcohol, oleic acid or mixtures thereof. Particularly, the second dermal penetration enhancer is propylene glycol dicaprylate/dicaprate and/or xylene and/or D-limonene and/or isopropyl myristate.

In one particular formulation of the invention, the first dermal penetration enhancer is menthol, and the second dermal penetration enhancer is propylene glycol dicaprylate/dicaprate and/or xylene and/or D-limonene and/or isopropyl myristate.

Particularly, the ratio of the first dermal penetration enhancer to the second dermal penetration enhancer is from about 4:1 to about 1:4.

20

It has been discovered that the combination of the first and second dermal penetration enhancers provides a synergistic increase in the systemic availability of flunixin or its pharmaceutically acceptable salt compared to the use of a single penetration enhancer alone. As described, and, for example, in Example 6 and illustrated in Figure 3, the plasma uptake of flunixin is significantly enhanced when a first dermal penetration enhancer (menthol in Example 6) is employed in combination with a second dermal penetration enhancer (xylene in Example 6).

The transdermal liquid preparation of the invention also includes an aprotic primary solvent. In particular formulations of the invention, the aprotic primary solvent is present in an amount from about 5 to about 90% by weight of the transdermal liquid preparation, particularly, from about 10 to about 60% by weight, or particularly from about 20 to about 50% by weight.

Non-limiting examples of a suitable aprotic primary solvent include, but are not limited to, aprotic solvents such as a pyrrolidone solvent, such as 2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidone, and/or mixtures thereof, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone, glycerol formal, ethyl lactate, and glycol ethers such as ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, or dipropylene glycol monoethyl ether, or mixtures thereof. Particularly, the aprotic primary solvent is 2-pyrrolidone, N-methyl pyrrolidone, mixtures thereof and the like.

Other pharmaceutically acceptable secondary vehicles or solvents may be present in the formulations of the present invention. Non-limiting examples of suitable secondary vehicles or solvents include, but are not limited to, water, ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, glycerin, benzyl alcohol, dimethylisosorbide, triacetin, propylene glycol, ethyl lactate, glycol ethers such as ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, or dipropylene glycol monoethyl ether, and polyethylene glycols (PEG) having an average molecular weight between about 200 and 400. In particular, secondary vehicles or solvents include isopropyl alcohol, benzyl alcohol, and PEG having an average molecular weight between about 200 and about 400, triacetin, dimethylisosorbide, ethanol, and water, and combinations thereof. These secondary vehicles or solvents may comprise up to about 80% by weight of the formulation. The secondary vehicles or solvents may comprise from

about 10% to about 75% by weight. Particularly, the secondary vehicles or solvents comprise from about 20% to about 40% by weight of the formulation.

The addition of one or more of such secondary vehicles or solvents may be desirable to alter the viscosity of the formulation in order to provide a product with appropriate characteristics for transdermal application.

The transdermal liquid preparation of the invention can also optionally include a second pharmaceutically active compound, or other therapeutic classes of drugs such as anti-microbials, anti-inflammatory agents, oxytocin, hormones for reproduction, growth enhancement compounds, physiologic intervention compounds, anxiolytic compounds, antihistamines, immune stimulants, and vaccines and the like, for example. As will be appreciated by those of ordinary skill, a wide variety of pharmaceutically active compounds/agents can be included with the flunixin-based transdermal formulations described herein. The only limitation on the type of pharmaceutical agent which can be included is that the second agent must not significantly interact with or significantly diminish the activity of the flunixin or pharmaceutically acceptable salt being transdermally administered.

A non-limiting list of suitable pharmaceutically active compounds include those falling in the categories of anti-inflammatory agents, such as NSAIDs and corticosteroids, antibiotics, anti-pyretics, analgesics, etc. and the like. In one particular aspect, the transdermal formulations will include an antibiotic such as a fluorine-containing analog of the antibiotics chloramphenicol and thiamphenicol, which have been shown to have antibiotic activity both against organisms sensitive to and resistant to chloramphenicol and thiamphenicol. See Schafer, T. W. et al., "Novel Fluorine-Containing Analogs of Chloramphenicol and Thiamphenicol: Antibacterial and Biological Properties," in CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11th ICC AND THE 19th ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Examples of such compounds, and methods for their manufacture, are described and claimed in U.S. Patent No. 4,235,892.

Suitable NSAIDs, include, without limitation, acemetacin, acetylsalicylic acid (aspirin), alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid, carprofen, celecoxib, clidanac, deracoxib, diclofenac, diflunisal, dipyron, etodolac, fenoprofen, fentiazac, firocoxib,

72

flobufen, flufenamic acid, flufenisal, flunixin, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, indoprofen, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, miroprofen, nabumetone, naproxen, niflumic acid, oxaprozin, oxepinac, phenylbutazone, piroxicam, pirprofen, pramoprofen, sudoxicam, sulindac, suprofen, tepoxalin, tiaprofenic acid, tiopinac, tolfenamic acid, tolmetin, trioxaprofen, zidometacin, or zomepirac, pharmaceutically acceptable salts thereof and mixtures thereof. However, particularly preferred is flunixin because a history of safe and effective use in BRD and mastitis has been established. Suitable antimicrobials include, but are not limited to, compounds from classes such as aminoglycosides, beta-lactams, cephalosporins, fluoroquinolones, lincosamides, macrolides, sulfonamides and potentiated sulfonamides, tetracyclines, and fluorine-containing analogs of chloramphenicol. Suitable growth enhancing agents include, without limitation, somatotropin and zeranol. Suitable anxiolytic compounds include, without limitation, NOP-1 receptor agonists, NK-1 receptor antagonists, benzodiazepines, and phenothiazines. Suitable antihistamines include, without limitation, diphenhydramine and tripeleminamine.

Other ingredients can be added to the present composition, as desired. Such ingredients include preservatives, chelating agents, antioxidants, and viscosity modifying agents. Exemplary preservatives include without limitation methyl *p*-hydroxybenzoate (methylparaben) and propyl *p*-hydroxybenzoate (propylparaben), added in an appropriate quantity known to one skilled in the art. Exemplary chelating agents include without limitation edetate disodium and EDTA. Exemplary antioxidants include without limitation butylated hydroxyanisole, ascorbic acid, and sodium monothioglycerol, added in an appropriate quantity known to one skilled in the art. Suitable viscosity modifying agents include, without limitation, water, ethanol, isopropanol, propylene glycol, dimethylisosorbide, triacetin, or glycerol, added in an appropriate quantity known to one skilled in the art.

In order to prevent degradation of any of the active ingredients in the formulations of the present invention, the addition of at least one stabilizer has been found to be advantageous. Citric acid and maleic acid are examples of stabilizers useful in the present invention.

23

In order to prevent degradation of any of the active ingredients in the formulations of the present invention, a pH adjusting agent has been found to be advantageous.

The amount of the active agent(s) or any other excipients may be varied to alter the dose volume delivered or the physical properties of the formulation. The amount of the second pharmaceutically or therapeutically active agent will depend on transdermal bioavailability and pharmacologic synergy with other actives in the formulation and will be titrated to effect.

In some particular embodiments, the transdermal formulations in accordance with the invention have a similar plasma profile to that observed with injectable Banamine® (flunixin meglumine) (a short onset of activity and clearance from plasma within 24 hours). Because the formulations of the invention have a short onset of activity, animals will benefit from rapid relief of clinical signs. Also, because the formulations of the invention clear from plasma within 24 hours, shorter withhold times will be required prior to selling milk or meat from treated animals.

It will also be appreciated that the present invention encompasses, in one aspect, methods of treating inflammation by administering, for example, a pharmaceutically acceptable composition comprising, for example, flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to an animal by transdermal administration. The composition can be applied in a variety of ways, such as a pouring, spraying, or wiping on to any area of the animal's skin, including the back, ears, or udder, preferably the back. The amount of administered flunixin or its pharmaceutically acceptable salt is from about 1 to about 5 mg/kg flunixin active.

Formulation efforts on the product of the invention were directed at creating a pharmacokinetic profile for flunixin or its pharmaceutically acceptable salts following transdermal applications to be as similar as possible to that observed for Banamine® injectable. A formulation containing 100 mg/mL of flunixin was developed and transdermally administered at a dose of 5 mg/kg of flunixin. The data presented in Figure 1 demonstrated that the flunixin plasma profile is similar to that of a known effective profile. For example, plasma concentrations of flunixin, following a single transdermal administration of about 5 mg/kg of flunixin achieved a C_{max} of greater than 3000 ng/ml at a T_{max} of about 60 minutes. The data presented in Figure 5

show the plasma profile following transdermal administration at a dose of 2.5 mg/kg of flunixin. Following a single transdermal dose of 2.5 mg/kg, a C_{max} of about 1500 ng/mL was achieved at a T_{max} of about 90 minutes. In this example (Figure 5), the bioavailability of the flunixin transdermal solution was greater than 50%.

The present invention also includes a transdermal composition for the treatment of inflammatory conditions in an animal. Particularly, the transdermal composition comprises from about 5% to about 15% by wt of a first dermal penetration enhancer, from about 2% to about 50% by wt of a second dermal penetration enhancer, from about 5% to about 15% of flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof based on the free acid content of flunixin, from about 5% to about 90% of an aprotic primary solvent; and up to about 80% of a second vehicle or solvent, wherein the transdermal composition exhibits with respect to flunixin a C_{max} of from about 1600 to about 4800 ng/mL, and a T_{max} of from about 30 minutes to about 2 hours when administered transdermally to bovids at a flunixin dose of about 5 mg/kg. The transdermal composition exhibits with respect to flunixin a C_{max} of from about 1000 to about 2500 ng/mL, and a T_{max} of from about 60 minutes to about 2 hours, and a bioavailability of greater than 50% when administered transdermally to bovids at a flunixin dose of about 2.5 mg/kg.

In addition to greater convenience and ease of use, it is believed that a single daily administration of a transdermal product in accordance with the present invention will promote humane animal care by reducing the number of injections needed to treat animals and providing rapid relief of disease symptoms. By reducing the number of injections, manpower costs also may be significantly reduced.

In a particular method of preparing the composition of the present invention, the vehicle(s) or a portion of the vehicle(s), are added to the compounding vessel, followed by the remaining excipients and the actives. The mixture is mixed until all solids are dissolved. An additional solvent to bring the composition to final volume may be added if needed. Additives, such as those listed above, may also be included in the vessel and mixed into the formulation. The order of addition of the above vehicles, excipients, solvents and additives is not critical.

The compositions according to the present invention will generally be administered to cattle at from about 1 mg to about 5 mg of flunixin per kilogram of

body weight per day. Particularly, the compositions of the present invention will be administered to cattle at about 2.5 mg of flunixin per kilogram of body weight.

The compositions may be administered once daily or divided into multiple doses. In some circumstances, daily doses will be required to treat the animal. The precise dose will depend on the stage and severity of the condition being treated, and the individual characteristics of the animal species being treated, as will be appreciated by one of ordinary skill in the art.

The compositions of the present invention may be administered in a press in bottle insert application device (PIBA) to an animal in need thereof. Such a device allows a health care professional to easily dispense liquids from stock bottles into (oral) syringes. In administering the composition, the professional opens the bottle and presses the plastic adapter into the opening of the bottle and then attaches the oral syringe to the port of the adapter. Next, the professional may withdraw the dose of medication from the bottle and administer the dose. Then the cap can be replaced on the bottle to be used later. Presently, animal pour-on products generally require administering larger volumes of a composition, thus, the above-described method of administration is not appropriate. Therefore, present pour-on products are either administered in a dosing gun or a dosing cup. Such methods of administration prove difficult to accurately deliver small volumes of medication. Thus, the method of administration of the present invention using the PIBA application system allows for more accurate and convenient administration of the presently claimed pour-on liquid preparation.

The compositions according to the present invention are particularly useful for cattle, bovids, swine, other mammals, and birds. In addition to the treatment of BRD, the compositions of this invention are also suitable for the treatment of other conditions associated with inflammation such as footrot, acute mastitis, pinkeye (infectious keratoconjunctivitis), acute pneumonia, metritis and enteritis in cattle. Also, other inflammatory conditions in other species could be treated with the compositions. The dosage regimen for treatment of such diseases should be appropriate for the species and condition being treated.

Mastitis is a complex disease that occurs in lactating females, and is of particular economic importance in dairy cows and goats. Several pathogenic agents

may be involved, including *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* species. The acute form of mastitis has a sudden onset, the udder is enlarged, hot to the touch and tender; and usually the affected animal will have a fever. If not treated promptly, the udder may be permanently damaged and milk production may be decreased or lost.

Currently, acute mastitis is treated with antibiotics, anti-inflammatories and oxytocin. The use of the formulations of the present invention would be an improvement by offering a way for animal handlers to safely and conveniently administer flunixin to animals in need thereof to ameliorate inflammation, while minimizing pain and stress to the animal associated with the treatment and the potential for injection site tissue damage. Additionally, the present invention provides an improved method of administering the formulation because it overcomes the challenges of needle stick hazards and disposal of sharp biowaste material. Moreover, based on the pharmacokinetic data, transdermal flunixin allows for rapid onset of action.

Pinkeye is an acute infectious disease of cattle, sheep and other animals that is characterized by inflammation of the tissues of the eye, accompanied by nasal discharge, lacrimation and copious ocular discharge. Affected animals may display extreme discomfort, resulting in decreased feed intake and subsequent reduction in body weight gain and/or a drop in milk production. In extreme cases, permanent blindness occurs. The disease, which is caused by *Moraxella bovis* in cattle, is widespread, especially among range and feedlot cattle, the cure of which is of great economic importance to the cattle industry.

Footrot (interdigital phlegmon) is an acute infection of the interdigital space that occurs throughout the world in both beef and dairy cattle. *Fusobacterium necrophorum* is the major cause of footrot, although other organisms, including *Bacteroides melaninogenicus*, can be involved. The major symptoms include pain, severe lameness, fever, anorexia, and reduced milk production. Currently, footrot is treated by antibiotic therapy. Recommended therapy can involve treatment for up to five days. The use of the formulations of the present invention would be a useful adjunct therapy because the NSAID would reduce the inflammation caused by footrot and make the animal feel better.

EXAMPLES

The materials and methods of the present invention are further illustrated by the examples which follow. These examples are offered to illustrate, but not to limit, the claimed invention.

Some particular transdermal formulations in accordance with the present invention are set forth below.

Formulation A

Ingredient	Percent w/v
Flunixin meglumine	8.3
Menthol	10.0
2-pyrrolidone	35.0
Monothioglycerol	1.0
Xylene	qs AD

Formulation B

Ingredient	Percent w/v
Flunixin meglumine	8.3
Menthol	10.0
2-pyrrolidone	35.0
Monothioglycerol	1.0
D-limonene	qs AD

Formulation C

Ingredient	Percent w/v
Flunixin meglumine	8.3
Menthol	10.0
Isopropyl myristate	25.0
Monothioglycerol	1.0
2-pyrrolidone	qs AD

Formulation D

Ingredient	Percent w/v
Flunixin meglumine	8.3
Menthol	10.0
2-pyrrolidone	20.0
Isopropyl myristate	20.0
Monothioglycerol	1.0
Isopropyl alcohol	qs AD

EXAMPLES**EXAMPLE 1**

Ingredient	Percent (w/v)
flunixin meglumine	16.6%
2-pyrrolidone	35.0%
Menthol	10.0%
isopropyl myristate	10.0%
isopropyl alcohol	qs AD
Monothioglycerol	1.0%

In order to prepare the composition of the present invention, the vehicle(s) or a portion of the vehicle(s), are added to the compounding vessel, followed by the remaining excipients and the actives. The combination is mixed until all solids are dissolved. Although not included herein, additives, such as those mentioned in the detailed description, are also included in the vessel and mixed into the formulation. The order of addition was not critical.

EXAMPLE 2Pharmacokinetics of Flunixin in Product Described in Example 1

The Formulation of Example 1 was assessed in a pharmacokinetic study involving 6 cattle which received a single transdermal application of 1 mL/20 kg (5 mg/kg flunixin). Blood samples for determination of flunixin concentration were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 and 48 hours after dosing. The results are shown in Figure 1, in comparison to IV dosing of Banamine® at 2.2 mg/kg. This study provided evidence that the pharmacokinetic profile of the formulation from Example 1, when dosed at 5 mg/kg flunixin, is similar to that of the IV dosing of Banamine® at 2.2 mg/kg.

EXAMPLE 3

Excipient	Conc (% w/v)
Flunixin Meglumine	16.60%
2-Pyrrolidone	35.00%
Isopropyl Alcohol	8.00%
Benzyl Alcohol	20.0%
Menthol	10.0%
Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate	10.0%

The procedure to prepare the composition herein was the same as that done in Example 1.

EXAMPLE 4

Pharmacokinetics of Flunixin in Product Described in Example 3

The Formulation of Example 3 was assessed in a pharmacokinetic study involving 4 cattle which received a single transdermal application of 1 mL/20 kg (5 mg/kg flunixin). Blood samples for determination of flunixin concentration were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, and 24 hours after dosing. The results are shown in Figure 2, in comparison to intramuscular (IM) or subcutaneous (SC) dosing of Banamine® at 2.2 mg/kg. This study demonstrated that the pharmacokinetic profile of the formulation from Example 3, when dosed at 5 mg/kg flunixin, is similar to that of the IM or SC dosing of Banamine® at 2.2 mg/kg.

EXAMPLE 5

Excipient	Purpose	Conc (% w/v)	Conc (% w/v)	Conc (% w/v)
Flunixin Meglumine	Active	8.3%	8.3%	8.3%
2-Pyrrolidone	Solvent	35.0%	35.0%	35.0%
Menthol	Penetration	10.0%	10.0%	---
Crodomal CAP	Penetration	---	---	10.0%
Xylene	Penetration	Qs	---	---
D-Limonene	Penetration	---	---	Qs
Isopropyl Alcohol	Vehicle	---	---	10.0%
DEGMEE	Solvent	15.0%	qs	15.0%
Methyl Paraben	Preservative	3.0%	3.0%	3.0%

Monothioglycerol	Anti-oxidant	1.0%	1.0%	1.0%
------------------	--------------	------	------	------

The procedures to prepare the compositions herein were the same as that done in Example 1.

EXAMPLE 6

Pharmacokinetics of Flunixin in Products Described in Example 5

The Formulations of Example 5 were assessed in a pharmacokinetic study involving 6 cattle, each of which received a single transdermal application of 1 mL/20 kg (5 mg/kg flunixin). Blood samples for determination of flunixin concentration were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, and 24 hours after dosing. The results are shown in Figure 3. Figure 3 demonstrates that the plasma uptake of flunixin was enhanced when menthol is used in combination with another penetration enhancer.

Example 6 thus demonstrates the discovery that the combination of the first and second dermal penetration enhancers of the invention provides a synergistic increase in the systemic availability of flunixin meglumine compared to the use of a single penetration enhancer alone.

EXAMPLE 7

Efficacy of Transdermal Flunixin in Naturally-Occurring Bovine Respiratory Disease

The Formulation of Example 3 was evaluated in a study to determine the antipyretic efficacy of different doses in naturally-occurring bovine respiratory disease (BRD). One-hundred twenty (120) beef calves exhibiting signs of acute BRD and with rectal temperature $\geq 104.5^{\circ}\text{F}$ were selected. All 120 calves were treated with an approved antimicrobial for BRD (subcutaneous injection of Nuflor® at 2 mL/15 kg body weight) and randomly assigned to transdermal treatment with one of two doses of the Formulation described in Example 3 or with a placebo Formulation that contained no flunixin, but had all of the excipients used in the Formulation of Example 3:

Group	Number of Calves	Flunixin Active Concentration	Flunixin Dose Rate	Dose Rate Volume
-------	------------------	-------------------------------	--------------------	------------------

A	40	100 mg/mL	5 mg/kg	1 mL/20 kg
B	40	100 mg/mL	2.5 mg/kg	1 mL/40 kg
C	40	0 mg/mL (placebo)	N/A	1 mL/20 kg

At six hours following treatment, the rectal temperature of calves was assessed again. The changes in rectal temperature for each group of calves are summarized in Figure 4. Example 7 thus demonstrates the discovery that a transdermal flunixin dose using the Formulation described in Example 3 at a transdermal dose of 2.5 mg/kg or 5 mg/kg leads to a greater decrease in rectal temperature at 6 hours following dosing than that observed with placebo treatment.

EXAMPLE 8

Excipient	Conc (% w/v)
Flunixin Meglumine	16.6%
2-Pyrrolidone	35.0%
Isopropyl Alcohol	12.8%
Benzyl Alcohol	20.4%
L-Menthol	10.0%
Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate	10.0%

The procedure to prepare the composition herein was the same as that done in Example 1.

EXAMPLE 9

Pharmacokinetics of Flunixin in Product Described in Example 8

The Formulation of Example 8 was assessed in a pharmacokinetic study involving 6 cattle which received a single transdermal application of 1 mL/40 kg (2.5 mg/kg flunixin). Following dosing, animals were maintained in headgates to prevent any licking of their own or their penmates' application sites. Blood samples for determination of flunixin concentration were collected at 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, and 24 hours after dosing. The results are shown in Figure 5. These plasma data were used to estimate bioavailability based on data generated for IV dosing (2.2 mg/kg) of Banamine® (SPRI SN 06482). This study demonstrates that the flunixin

detected in the plasma of study subjects is attributable to transdermal absorption. It also generates a bioavailability estimate of greater than 50% for the transdermal formulation presented in Example 8.

WE CLAIM:

1. A transdermal liquid preparation comprising:
 - a) a first and a second dermal penetration enhancer;
 - b) an aprotic primary solvent; and
 - c) a therapeutically effective amount of flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt is flunixin meglumine.
3. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the first dermal penetration enhancer comprises from about 2 to about 20% w/v of the transdermal liquid preparation.
4. The transdermal liquid preparation of claim 3, wherein the first dermal penetration enhancer comprises from about 5 to about 15% w/v of the transdermal liquid preparation.
5. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the second dermal penetration enhancer comprises from about 2 to about 50% w/v of the transdermal liquid preparation.
6. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the ratio of the first dermal penetration enhancer to the second dermal penetration enhancer is from about 4:1 to about 1:4.
7. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the first dermal penetration enhancer is selected from the group of terpenoids consisting of menthol, camphor, d-limonene, nerolidol, or 1-8 Cineole and mixtures thereof.
8. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the second dermal penetration enhancer is selected from the group consisting of terpenoids, saturated

or unsaturated fatty acid esters or diesters of propylene glycol and glycerol, saturated or unsaturated fatty acids, saturated or unsaturated fatty alcohols, and mixtures thereof.

9. The transdermal liquid preparation of claim 8, wherein the second dermal penetration enhancer is xylene, D-limonene, isopropyl myristate, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, decanoic acid, decyl alcohol, oleic acid, or mixtures thereof.

10. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the transdermal liquid preparation comprises from about 1 to about 20 % by wt of flunixin active.

11. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the aprotic primary solvent is selected from the group consisting of a pyrrolidone solvent, N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, DMSO, acetone, glycerol formal ethyl lactate, glycol ethers, and/or mixtures thereof.

12. The transdermal liquid preparation of claim 11, wherein the glycol ether is selected from the group consisting of ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, and/or dipropylene glycol monoethyl ether.

13. The transdermal liquid preparation of claim 11, wherein the aprotic primary solvent is a 2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidone, and/or mixtures thereof.

14. The transdermal liquid preparation of claim 1, wherein the aprotic primary solvent comprises from about 5 to about 90% by wt of the transdermal liquid preparation.

15. The transdermal liquid preparation of claim 1, further comprising a second vehicle or solvent comprising up to about 80% by wt of the transdermal liquid preparation.

36

16. The transdermal liquid preparation of claim 15, wherein the second vehicle or solvent is water, ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, glycerin, benzyl alcohol, dimethylisosorbide, triacetin, propylene glycol, glycol ethers, ethyl lactate and/or mixtures thereof.

17. The transdermal liquid preparation of claim 16, wherein the glycol ether is selected from the group consisting of ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, and/or dipropylene glycol monoethyl ether.

18. The transdermal liquid preparation of claim 1, further comprising a second pharmaceutically active compound.

19. The transdermal liquid preparation of claim 18, wherein the second pharmaceutically active compound is selected from the group consisting of antimicrobials, anti-inflammatory agents, oxytocin, hormones for reproduction, growth enhancement compounds, physiologic intervention compounds, anxiolytic compounds, antihistamines, immune stimulants, and vaccines.

20. A transdermal liquid preparation of claim 1, comprising:

- a) from about 5% to about 15% by wt of said first dermal penetration enhancer;
- b) from about 2% to about 50% by wt of said second dermal penetration enhancer;
- c) from about 5% to about 15% of said flunixin based on free acid content;
- d) from about 5% to about 90% of said aprotic primary solvent; and
- e) up to about 80% of a second vehicle or solvent.

21. A method of treating inflammatory conditions, comprising administering an effective amount of a transdermal liquid preparation of claim 1 to an animal in need thereof.

22. The method of claim 21, wherein the amount of flunixin administered is from about 1 to about 5 mg/kg active content.

23. The method of claim 21, further comprising administering a second pharmaceutical agent to said animal in need thereof.

24. The method of claim 23, wherein the second pharmaceutical agent is selected from the group consisting of antimicrobials, anti-inflammatory agents, oxytocin, hormones for reproduction, growth enhancement compounds, physiologic intervention compounds, anxiolytic compounds, antihistamines, immune stimulants, and vaccines.

25. A transdermal liquid preparation for the treatment of inflammatory conditions in an animal comprising:

- a) from about 5% to about 15% by wt of a first dermal penetration enhancer;
- b) from about 2% to about 50% by wt of a second dermal penetration enhancer;
- c) from about 5% to about 15% of flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof based on the free acid content of flunixin;
- d) from about 5% to about 90% of an aprotic primary solvent; and
- e) up to about 80% of a second vehicle or solvent,

wherein said transdermal liquid preparation exhibits with respect to flunixin a C_{max} of from about 1000 to about 2500 ng/mL, a T_{max} of from about 60 minutes to about 2 hours, and a bioavailability of greater than 50% when administered transdermally to bovids at a flunixin dose of about 2.5 mg/kg.

26. A method of administering the transdermal liquid preparation of claim 1 comprising

- a) incorporating said transdermal liquid preparation into a press-in bottle application device, and

b) administering an effective amount of said transdermal liquid preparation to an animal in need thereof.

1/5

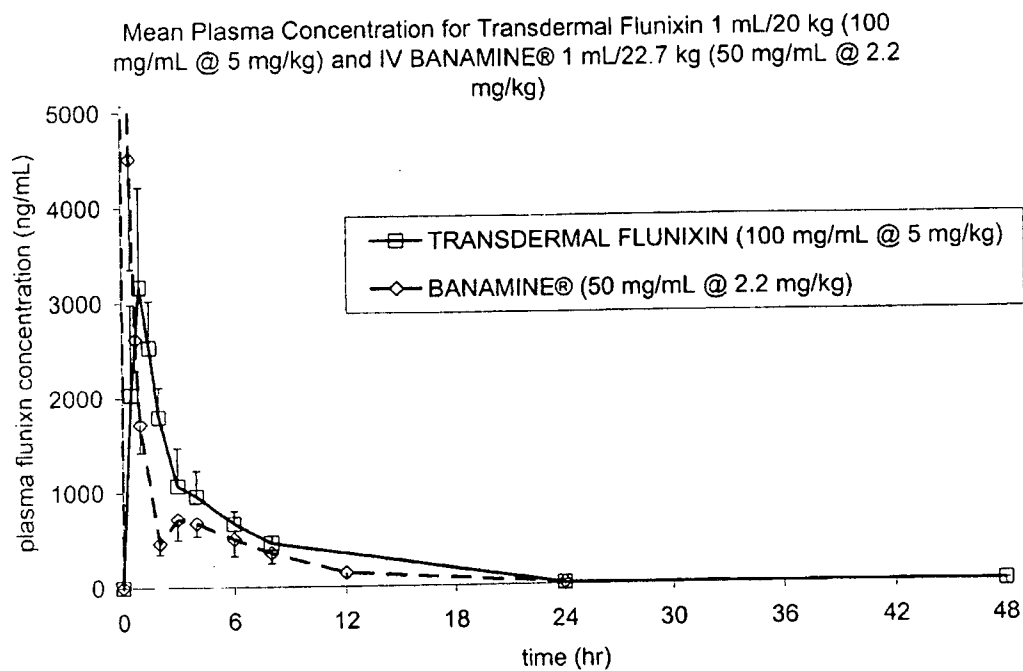


FIG. 1

40

2/5

Mean (± 1 SD) Plasma Profile Following Dosing of Transdermal
Flunixin Batch 84675-10 (100 mg/mL @ 5 mg/kg)

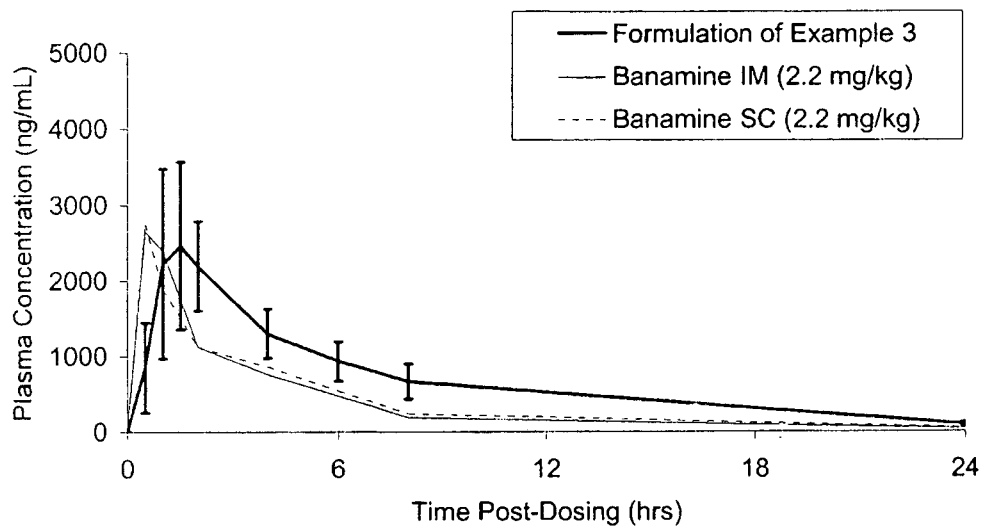


FIG. 2

91

3/5

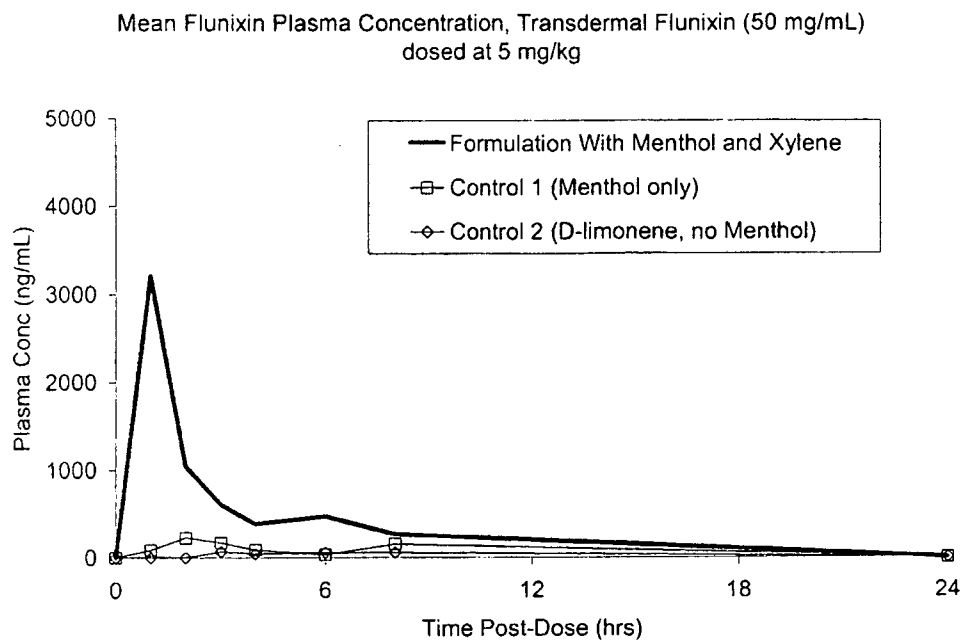


FIG. 3

4/5

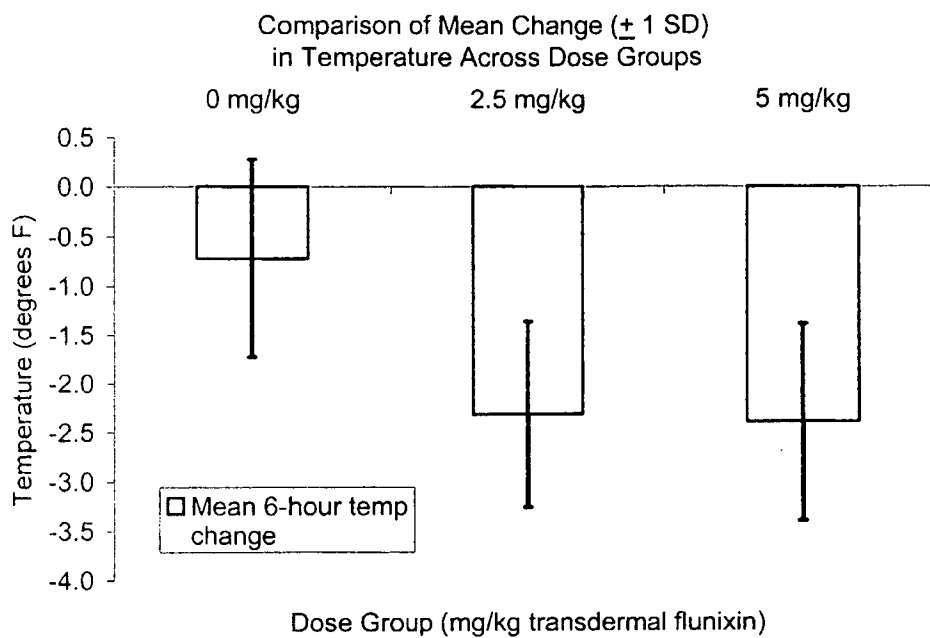


FIG. 4

5/5

Mean (+ 1 SD) Flunixin Plasma Concentration Following
Transdermal Dosing @ 2.5 mg/kg (1 mL/40 kg)

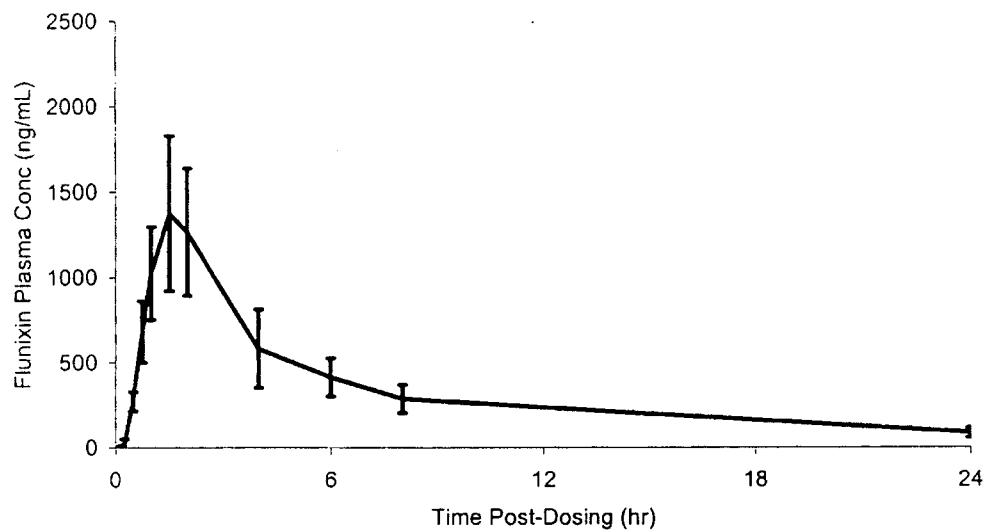


FIG. 5

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN EN EL GANADO Y EN OTROS ANIMALES

CAMPO LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones y a métodos para el tratamiento de la inflamación en los animales. Más particularmente, la invención se refiere a la administración transdérmica de un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID, por sus siglas en inglés) en los animales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Todas las patentes, solicitudes, publicaciones, métodos de ensayo, y otros materiales citados en la presente se incorporan como referencia.

La inflamación es un proceso que tiene lugar en respuesta a lesiones o a otro estímulo anormal por parte de agentes físicos, químicos, o biológicos, con el propósito de auxiliar a superar el estímulo anormal. La inflamación involucra reacciones tisulares locales y cambios morfológicos, la destrucción o eliminación del material nocivo, y la iniciación de la cicatrización y/o cura. Los signos principales de la inflamación activa incluyen coloración roja, ardor, hinchazón, dolor, y reducción o pérdida de la función; estos signos se pueden presentar a nivel local y/o en forma sistémica.

Mientras que el propósito de una respuesta inflamatoria consiste en auxiliar al huésped a superar un estímulo anormal, los episodios inflamatorios pueden tener efectos perjudiciales. A corto plazo, los animales con fiebre o dolor pueden haber reducido la ingesta de alimento y agua, lo cual puede crear el riesgo de desarrollar problemas relacionados con un balance de energía negativo o deshidratación. Más aún, algunos episodios inflamatorios pueden dejar una funcionalidad reducida, cicatrices, y un daño residuales duraderos.

Por ejemplo, la enfermedad respiratoria bovina (ERB) tiene lugar tanto en el ganado lechero como en el ganado de carne y es una de las principales causas de pérdida económica para la industria del ganado en todo el mundo. Las pérdidas económicas se atribuyen a la excesiva mortalidad, a los costos de tratamiento y prevención excesivos, y a la menor productividad – el ganado lechero con ERB clínica o sub-clínica no aumenta de peso o produce leche tan bien como los animales saludables, y el ganado de carne con ERB aumenta menos de peso, posee una menor eficiencia alimenticia y a menudo produce una res de grado menor en la matanza. Se ha establecido una correlación directa entre las lesiones pulmonares observadas en la matanza y los menores aumentos de peso en el ganado con infecciones por ERB sub-clínica. Los agentes etiológicos de la ERB son organismos bacterianos tales como *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Sin embargo, en Infecciones por ERB, el daño pulmonar que resulta en la muerte o en la morbilidad a menudo se debe a una excesiva respuesta inflamatoria en el huésped a los patógenos invasores. A corto plazo, los animales con fiebre y con dolor comen y beben menos. Más aún, a largo plazo tiene lugar el daño a los tejidos del huésped, resultando en las disminuciones a largo plazo en la productividad aún después de que se ha resuelto la infección por ERB.

Se considera que la mastitis bovina es la enfermedad más costosa para la producción que enfrenta la industria láctea, costando cientos de millones de dólares por año. La mastitis bovina es causada típicamente por agentes infecciosos tales como el *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus*, y *Escherichia coli*. En respuesta a la infección, la glándula mamaria experimenta un proceso inflamatorio, caracterizado por temperatura, dolor, coloración roja, hinchazón, y función deteriorada. El animal afectado a menudo desarrolla fiebre, come y bebe menos. Existe una disminución transitoria en la producción de leche

durante la etapa inflamatoria aguda, y el posterior rendimiento de la leche durante el resto de la lactancia se reduce como resultado del daño inflamatorio residual.

Además del ganado, otras especies son susceptibles de modo similar a los efectos a corto plazo y a largo plazo de los episodios inflamatorios inducidos por una variedad de causas. Independientemente del agente causante o de la especie, el daño ocasionado por la inflamación evoluciona como neutrófilos y otras células inflamatorias destruyen los tejidos afectados. Como las membranas celulares se encuentran dañadas, se libera ácido araquidónico. El ácido araquidónico es el sustrato para la formación de diversas prostaglandinas y otros eicosanoides. La liberación de estas sustancias biológicamente activas es decisiva para impulsar la respuesta inflamatoria que resulta en lesiones y en el daño inflamatorio adicionales. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) modulan de modo efectivo la inflamación mediante la interrupción de la cascada de ácido araquidónico.

La utilización de NSAIDs constituye la piedra angular del manejo de los procesos inflamatorios en la medicina humana y veterinaria. Independientemente del sistema orgánico o de la especie afectados o de la causa, la modulación farmacológica de la inflamación ofrece una importante calidad de beneficios a la vida de los animales con dolor o fiebre, permitiendo que el animal afectado coma y beba y de este modo aumente el potencial de recuperación. Más aún, la utilización de NSAIDs ayuda a reducir el daño excesivo que resulta en la reducción a largo plazo de la funcionalidad, conllevando de este modo beneficios económicos a los productores de ganado.

La flunixinina meglumina es el ingrediente activo en FINADYNE® y BANAMINE® (ambos disponibles de Schering-Plough Animal Health Corporation). Ha surgido como uno de los NSAIDs principales en la medicina veterinaria para animales grandes y constituye un NSAID de primera elección para la terapia

adyuvante de la ERB y de la mastitis en el ganado. La flunixinina meglumina ha sido estudiada en gran medida con respecto a su utilización en conjunción con antibióticos para el tratamiento de la ERB y de la mastitis.

Ambas flunixinina meglumina y flunixinina base poseen muy poca solubilidad lipídica. Tradicionalmente, un compuesto necesita tener un grado moderado de solubilidad lipídica con el objeto de ser suministrado a través de las capas lipídicas de la piel. Debido a las características de solubilidad no deseables de la flunixinina meglumina, ésta presenta dificultades en lo que atañe a su formulación dentro de una preparación líquida transdérmica efectiva.

La flunixinina meglumina se formula actualmente para la inyección intravenosa en el ganado utilizando una jeringa y una aguja, lo cual introduce ciertas dificultades. Las agujas presentan dificultades con respecto a la acumulación y a la disposición del material punzante para desechos biológicos, la punción con agujas constituye un peligro para los humanos que las manipulan, y una incomodidad adicional para los animales que están siendo tratados. Además, el requerimiento de la inyección intravenosa exige cierta experiencia técnica para la administración apropiada. Como resultado de estos requerimientos para la apropiada administración de flunixinina meglumina al ganado, algunos animales que lo necesitan pueden quedar sin ser tratados con el fin de reducir el gasto de agujas, de proteger a los humanos que las manipulan, o debido a limitaciones técnicas.

De este modo, existe una necesidad de una formulación y método de administración mejorados, tales como una formulación para el suministro transdérmico del fármaco, que se encarguen de estos problemas. Una dificultad a la que se enfrenta, sin embargo, cuando se intenta llegar a una formulación transdérmica consiste en el hecho de que la piel se ha descrito como una "caja negra" con respecto al suministro de fármacos. Ello se debe a la falta de

conocimiento en los mecanismos de penetración de fármacos a través de la epidermis y de su distribución dentro de las capas subyacentes. Hasta el momento, no se han definido los límites para dichas propiedades; haciendo muy difícil que se prediga qué compuestos se pueden suministrar por vía transdérmica. Los sistemas transdérmicos efectivos para suministrar un compuesto son casi siempre inefectivos con otros compuestos y los sistemas y dispositivos que funcionan en una especie son casi universalmente inefectivos en otras especies. Más aún, debido a la presencia de la barrera de estrato córneo, la transferencia masiva a través de la piel es usualmente demasiado lenta para la absorción sistémica rápida, masiva. Ello explica por qué muy pocos, de no ser ninguno, de los productos transdérmicos disponibles en el comercio para uso humano están diseñados para el suministro inmediato de fármacos.

En consecuencia, existe una necesidad de una preparación líquida transdérmica, estable que ofrezca una manera para que quienes la manipulen administren de modo seguro y conveniente flunixinina a animales que lo necesitan para mejorar la inflamación, mientras que minimicen el dolor y la tensión al animal asociados con el tratamiento y el potencial para el daño tisular al sitio de la inyección.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención cumple con esta necesidad al proporcionar preparaciones y métodos mejorados para el suministro de flunixinina y de otros NSAIDs en el ganado y en otros animales.

En consecuencia, se divulgan preparaciones farmacéuticamente aceptables para la administración transdérmica a animales y métodos para la utilización de las mismas. Dichas preparaciones comprenden flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un sistema portador

farmacéuticamente aceptable que comprende un sistema solvente y una combinación de dos agentes mejoradores de la penetración. En aspectos opcionales de la invención, las preparaciones líquidas transdérmicas pueden incluir un agente estabilizante o de disminución de la viscosidad, tales como agua, etanol, isopropanol, propilen glicol, dimetilisosorbida, o triacetina.

Un aspecto preferido de la invención incluye una preparación líquida transdérmica que contiene:

- a) flunixina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- b) un primer y un segundo mejorador de la penetración dérmica; y
- c) uno o más solventes primarios apróticos.

En un segundo aspecto preferido de la invención, también se pueden incluir en la preparación líquida transdérmica uno o más solventes o portadores adicionales (a los que se hace referencia en la presente como solventes o vehículos "segundos" o "secundarios").

Dentro del primer y del segundo aspecto de la invención, el primer mejorador de la penetración dérmica puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 20% de la preparación líquida transdérmica, mientras que el segundo mejorador de la penetración dérmica puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% de la preparación líquida transdérmica. En particular, un primer mejorador de la penetración dérmica es el mentol, mientras que el xileno, D-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilen glicol, ácido decanoico, decil alcohol, ácido oleico, o las mezclas de los mismos son ejemplos particulares de segundos mejoradores de la penetración dérmica.

La cantidad de fármaco incluido en las preparaciones líquidas transdérmicas descritas en la presente puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso (calculada en

base al ácido libre de flunixinina), mientras que la cantidad de solvente primario aprótico puede ampliamente ser desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso. En particular, los solventes primarios apróticos útiles en la presente invención son 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, lactato de etilo, y éteres de glicol tales como monoetil éter de etilen glicol, monoetil éter de dietilen glicol, o monoetil éter de dipropilen glicol, mientras que los ejemplos particulares de solventes secundarios incluyen etanol, isopropil alcohol, y bencil alcohol.

En otro aspecto de la invención, se proveen métodos de tratamiento de afecciones inflamatorias. Algunos de estos métodos incluyen la administración de una cantidad efectiva de una preparación transdérmica según se describió precedentemente a un animal, como un mamífero tal como un bóvido (por ejemplo vaca) que lo necesita.

La presente composición también puede incluir opcionalmente otros NSAIDs además de la flunixinina, así como también otros ingredientes farmacéuticos activos tales como anti-microbianos, hormonas para la reproducción, mejoramiento del crecimiento, u otra intervención fisiológica, compuestos ansiolíticos, antihistaminas, estimulantes inmunes, vacunas y similares, por ejemplo.

En otro aspecto de la invención, se proveen métodos de administración de la preparación líquida de flunixinina transdérmica que comprenden la incorporación de la preparación líquida transdérmica dentro de un dispositivo de aplicación de frasco a presión, y la administración de una cantidad efectiva de la preparación líquida transdérmica a un animal que lo necesita.

Con los objetos precedentes y con otros, las ventajas y características de la invención que se tornarán evidentes de aquí en adelante, la naturaleza de la

invención se puede comprender más claramente a través de la referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y a las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos llevados a cabo en el Ejemplo 2, en los cuales la concentración media en plasma (-1 DS) de flunixinina (ácido libre) frente al tiempo luego de una dosis IV única de 2,2 mg/kg de Banamine® (flunixinina meglumina) (diamantes conectados a través de la línea de puntos) se compara con una dosis transdérmica única de 5 mg/kg de una composición de la presente invención ($+1$ DS, los cuadrados conectados a través de la línea íntegra).

La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos llevados a cabo en el Ejemplo 4, en los cuales la concentración media en plasma de flunixinina (ácido libre) frente al tiempo luego de una dosis intramuscular (IM, línea íntegra) o subcutánea (SC, línea de puntos) única de 2,2 mg/kg de Banamine® (flunixinina meglumina) se compara con una dosis transdérmica única de 5 mg/kg de una composición de la presente invención (± 1 DS, los cuadrados conectados a través de la línea íntegra).

La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos llevados a cabo en el experimento descrito en el Ejemplo 6 en donde se muestran los datos de la concentración media en plasma de flunixinina (ácido libre) luego de la dosificación de 3 formulaciones transdérmicas diferentes de flunixinina meglumina a 5 mg/kg para mostrar algunas diferencias con mejoradores de la penetración dérmica diferentes.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de ensayos llevados a cabo en el experimento descrito en el Ejemplo 7 en donde se muestra la eficacia antipirética de la flunixinina meglumina (ácido libre) transdérmica en la enfermedad

respiratoria bovina que ocurre naturalmente. Se muestra el cambio medio de temperatura (± 1 DS) luego del tratamiento con un antimicrobiano más la flunixinina transdérmica a 0 mg/kg (placebo), 2,5 mg/kg, o 5 mg/kg.

La Figura 5 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos llevados a cabo en el Ejemplo 8, en los cuales la concentración media en plasma (± 1 DS) de flunixinina (ácido libre) frente al tiempo luego de una dosis transdérmica única de 2,5 mg/kg de composición de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto que las concentraciones efectivas de flunixinina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la circulación sistémica para el propósito de proveer una actividad anti-inflamatoria sistémica se pueden lograr a través de la vía de administración transdérmica. Ésta puede comprender diversos tipos de suministro que incluyen vertido, pipeteado, rociado, inmersión, frotamiento, etc.

La presente invención se refiere a un producto de NSAID para proveer actividad anti-inflamatoria sistémica (que incluye anti-pirexia y analgesia) para los animales, especialmente mamíferos tales como vacas. La presente invención demuestra que, a través de composiciones y métodos de suministro mejorados, la flunixinina puede esparcirse de modo efectivo a través de la piel y distribuirse además dentro de las capas subyacentes para la absorción rápida. Se descubrió que los parámetros farmacocinéticos de la presente invención se comparan con aquéllos obtenidos a través de formulaciones inyectables intramusculares de contrapartida. Los elevados valores de $C_{m\acute{a}x}$ y los bajos valores de $T_{m\acute{a}x}$ obtenidos sugieren que se transportó una carga de fármaco suficiente a través de la barrera cutánea con alto flujo. La elevada área bajo la curva (ABC) de tiempo-concentración en plasma indica la absorción completa del activo dentro de la

circulación sistémica. Los datos farmacocinéticos muestran una alta eficiencia de penetración de la barrera cutánea, así como también la distribución en el tejido de las presentes formulaciones.

También se ha descubierto que cuando se utilizan conjuntamente agentes mejoradores de la penetración seleccionados, ellos funcionan de modo sinérgico para proveer una mayor actividad sistémica. De hecho, se demuestra que la combinación de dos agentes mejoradores de la penetración es significativamente superior a la utilización de un único agente mejorador de la penetración solo. Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para prevenir o reducir la inflamación asociada con una enfermedad infecciosa, cirugía, heridas, u otra causa.

Según se utilizan en la presente, se deberá comprender que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, poseen los siguientes significados:

“aplicación transdérmica” y/o “preparación líquida transdérmica” pretende comprender todos los dichos métodos conocidos para permitir que un ingrediente farmacéuticamente activo sea suministrado al menos en parte a través de la piel, usualmente a través de la aplicación de la composición que contiene el ingrediente activo y excipientes de formulación externamente hacia la superficie, es decir piel, pelaje, etc. de un animal y dejando un tiempo suficiente para la absorción a través de las capas dérmicas del animal que se está tratando. Los métodos de administración incluyen vertido, pipeteado, rociado, inmersión, frotamiento, u otros métodos evidentes para aquéllos expertos en la técnica;

“vertido” pretende comprender vías de administración en las cuales una cantidad efectiva de un ingrediente farmacéuticamente activo adecuado se aplica externamente a una región localizada, permitiendo la dispersión de una cantidad efectiva del ingrediente farmacéuticamente activo al(as) área(s) afectada(s) o la

distribución sistémica o una región que facilitará el suministro del ingrediente farmacéuticamente activo al(as) área(s) afectada(s) o la distribución sistémica;

“composición”, “formulación” y/o “preparación” pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados revelados en la presente en las cantidades especificadas reveladas en la presente, así como también cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados revelados en la presente en las cantidades especificadas reveladas en la presente; y

una “cantidad efectiva” es una dosis requerida para aliviar un síntoma particular de una infección o enfermedad.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, la preparación líquida transdérmica contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un primer y un segundo mejorador de la penetración dérmica, y un solvente primario aprótico.

En las formulaciones de la invención, la concentración de flunixinina puede ser desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso de la preparación líquida transdérmica (en base al contenido de ácido libre de flunixinina), o en particular desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso, o en particular con cantidades desde aproximadamente 7,5% hasta aproximadamente 12,5%, o en particular con cantidades desde aproximadamente 9 hasta aproximadamente 11% en peso. La flunixinina se puede introducir dentro de la formulación como una sal farmacéuticamente aceptable, en cuyo caso la concentración de la sal se debería regular con el objeto de mantener la concentración de flunixinina preferida.

La sal farmacéuticamente aceptable de flunixinina es con preferencia flunixinina meglumina. La flunixinina meglumina actualmente se encuentra aprobada a nivel global para utilizar en el tratamiento de la ERB y de la mastitis. Se ha

convertido en el soporte principal de la práctica veterinaria para el tratamiento de afecciones inflamatorias. La flunixin meglumina está disponible en el comercio de, *por ejemplo*, ISP (Wayne, NJ), o se puede elaborar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, *por ejemplo*, los métodos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 3.337.570, 3.478.040 y 3.839.344.

La preparación líquida transdérmica de la invención también incluye un primer mejorador de la preparación dérmica. En realizaciones particulares de la invención, el primer mejorador de la penetración dérmica se encuentra presente en cantidades desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20% p/v de la preparación líquida transdérmica, en particular desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15% p/v o en particular desde aproximadamente 7,5 hasta aproximadamente 12,5% p/v.

Ejemplos no limitativos de un primer mejorador de la preparación dérmica adecuado incluyen, pero no se limitan a, terpenoides tales como mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol, 1-8 Cineol y las mezclas de los mismos. En particular, el primer mejorador de la penetración dérmica es el mentol y se emplea en una cantidad de 10% p/v.

Un segundo mejorador de la preparación dérmica también se encuentra presente en la preparación líquida transdérmica de la invención. El segundo mejorador de la penetración dérmica en particular se encuentra presente en una cantidad desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50% p/v de la preparación líquida transdérmica, en particular desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30% p/v, o en particular desde aproximadamente 7,5 hasta aproximadamente 12,5% p/v.

Ejemplos no limitativos de un segundo mejorador de la preparación dérmica adecuado incluyen, pero no se limitan a, un segundo terpenoide, ésteres o diésteres de ácidos grasos saturados o no saturados de propilen glicol o

glicerol, ácidos grasos saturados o no saturados, alcoholes grasos saturados o no saturados y las mezclas de los mismos.

En particular, el segundo mejorador de la penetración dérmica se emplea en una cantidad de 10% p/v y es xileno, D-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilen glicol, ácido decanoico, decil alcohol, ácido oleico o las mezclas de los mismos. En particular, el segundo mejorador de la penetración dérmica es dicaprilato/dicaprato de propilen glicol y/o xileno y/o D-limoneno y/o miristato de isopropilo.

En una formulación particular de la invención, el primer mejorador de la penetración dérmica es el mentol, y el segundo mejorador de la penetración dérmica es dicaprilato/dicaprato de propilen glicol y/o xileno y/o D-limoneno y/o miristato de isopropilo.

En particular, la relación del primer mejorador de la penetración dérmica al segundo mejorador de la penetración dérmica es desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:4.

Se ha descubierto que la combinación del primer y del segundo mejoradores de la penetración dérmica provee un incremento sinérgico en la disponibilidad sistémica de flunixinina o de su sal farmacéuticamente aceptable en comparación con la utilización de un único mejorador de la penetración solo. Según se describe, y, por ejemplo, en el Ejemplo 6 y se ilustra en la Figura 3, la captación de flunixinina en plasma se mejora de modo significativo cuando se emplea un primer mejorador de la penetración dérmica (mentol en el Ejemplo 6) en combinación con un segundo mejorador de la penetración dérmica (xileno en el Ejemplo 6).

La preparación líquida transdérmica de la invención también incluye un solvente primario aprótico. En formulaciones particulares de la invención, el solvente primario aprótico está presente en una cantidad desde aproximadamente

5 hasta aproximadamente 90% en peso de la preparación líquida transdérmica, en particular, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 60% en peso, o en particular desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50% en peso.

Ejemplos no limitativos de un solvente primario aprótico adecuado incluyen, pero no se limitan a, solventes apróticos tales como un solvente de pirrolidona, tal como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, y/o las mezclas de las mismas, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal, lactato de etilo, y éteres de glicol tales como monoetil éter de etilen glicol, monoetil éter de dietilen glicol, o monoetil éter de dipropilen glicol, o las mezclas de los mismos. En particular, el solvente primario aprótico es 2-pirrolidona, N-metil pirrolidona, mezclas de las mismas y similares.

Otros vehículos o solventes secundarios farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención. Ejemplos no limitativos de vehículos o solventes secundarios adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, bencil alcohol, dimetilisorbida, triacetina, propilen glicol, lactato de etilo, éteres de glicol tales como monoetil éter de etilen glicol, monoetil éter de dietilen glicol, o monoetil éter de dipropilen glicol, y polietilen glicoles (PEG) que tienen un peso molecular promedio entre aproximadamente 200 y 400. En particular, los vehículos o solventes secundarios incluyen isopropil alcohol, bencil alcohol, y PEG que tienen un peso molecular promedio entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400, triacetina, dimetilisorbida, etanol, y agua, y las combinaciones de los mismos. Estos vehículos o solventes secundarios pueden comprender hasta aproximadamente 80% en peso de la formulación. Los vehículos o solventes secundarios pueden comprender desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 75% en peso. En particular, los vehículos o solventes

secundarios comprenden desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40% en peso de la formulación.

La adición de uno o más de dichos vehículos o solventes secundarios puede ser deseable para alterar la viscosidad de la formulación con el objeto de proveer un producto con características apropiadas para la aplicación transdérmica.

La preparación líquida transdérmica de la invención también puede incluir opcionalmente un segundo compuesto farmacéuticamente activo, u otras clases terapéuticas de fármacos tales como anti-microbianos, agentes anti-inflamatorios, oxitocina, hormonas para la reproducción, compuestos para el mejoramiento del crecimiento, compuestos de intervención fisiológica, compuestos ansiolíticos, antihistaminas, estimulantes inmunes, y vacunas y similares, por ejemplo. Como será apreciado por aquéllos de experiencia corriente, se puede incluir una amplia variedad de compuestos/agentes farmacéuticamente activos con las formulaciones transdérmicas basadas en flunixinina descritas en la presente. La única limitación en el tipo de agente farmacéutico que se puede incluir consiste en que el segundo agente no debe interactuar de modo significativo con o disminuir de modo significativo la actividad de la flunixinina o de la sal farmacéuticamente aceptable que se está administrando por vía transdérmica.

Una lista no limitativa de compuestos farmacéuticamente activos adecuados incluye aquéllos que caen en las categorías de agentes anti-inflamatorios, tales como NSAIDs y corticosteroides, antibióticos, anti-piréticos, analgésicos, etc. y similares. En un aspecto particular, las formulaciones transdérmicas incluirán un antibiótico tal como un análogo que contiene flúor de los antibióticos cloranfenicol y tianfenicol, los cuales han demostrado tener actividad antibiótica tanto frente a organismos sensibles a como resistentes al cloranfenicol y al tianfenicol. Véase Schafer, T. W. et al., "Novel Fluorine-

Containing Analogs of Cloranfenicol and Tiamfenicol: Antibacterial and Biological Properties," en CURRENT CHEMOTHERAPY AND INFECTIOUS DISEASE PROCEEDINGS OF THE 11.sup.TH ICC AND THE 19.sup.TH ICAAC AMERICAN SOCIETY OF MICROBIOLOGY 1980, 444-446. Ejemplos de dichos compuestos, y de métodos para su elaboración, se describen y se reivindican en la Patente Estadounidense No. 4.235.892.

Los NSAIDs adecuados, incluyen, sin limitación, acetmetacina, ácido acetilsalicílico (aspirina), alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, celecoxib, clidanac, deracoxib, diclofenac, diflunisal, dipirona, etodolac, fenoprofeno, fentiazac, firocoxib, flobufeno, ácido flufenámico, flufenisal, flunixina, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxicam, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mioprofeno, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxepinac, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pramoprofeno, sudoxicam, sulindac, suprofeno, tepoxalina, ácido tiaprofénico, tiopinac, ácido tolfenámico, tolmetina, trioxaprofeno, zidometacina, o zomepirac, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las mezclas de los mismos. Sin embargo, en particular se prefiere la flunixina debido a que se ha establecido una historia de utilización segura y efectiva en la ERB y en la mastitis. Los antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos a partir de clases tales como aminoglucósidos, beta-lactamas, cefalosporinas, fluorquinolonas, lincosamidas, macrólidos, sulfonamidas y sulfonamidas potenciadas, tetraciclinas, y análogos de cloranfenicol que contienen flúor. Los agentes mejoradores del crecimiento adecuados incluyen, sin limitación, somatotropina y zeranol. Los compuestos ansiolíticos adecuados incluyen, sin limitación, agonistas del receptor NOP-1, antagonistas del receptor NK-1, benzodiazepinas, y fenotiazinas. Las antihistaminas adecuadas incluyen, sin limitación, difenhidramina y tripelenamina.

Se pueden adicionar otros ingredientes a la presente composición, según se desee. Dichos ingredientes incluyen conservantes, agentes quelantes, antioxidantes, y agentes modificadores de la viscosidad. Los conservantes ejemplificativos incluyen sin limitación *p*-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno) y *p*-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno), adicionados en una cantidad apropiada conocida por un experto en la técnica. Los agentes quelantes ejemplificativos incluyen sin limitación edetato disódico y EDTA. Los antioxidantes ejemplificativos incluyen sin limitación hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, y monotioglicerol sódico, adicionados en una cantidad apropiada conocida por un experto en la técnica. Los agentes modificadores de la viscosidad adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol, isopropanol, propilen glicol, dimetilisosorbida, triacetina, o glicerol, adicionados en una cantidad apropiada conocida por un experto en la técnica.

Con el objeto de evitar la degradación de cualquiera de los ingredientes activos en las formulaciones de la presente invención, se ha descubierto que es ventajosa la adición de al menos un estabilizante. El ácido cítrico y el ácido maleico son ejemplos de estabilizantes útiles en la presente invención.

Con el objeto de evitar la degradación de cualquiera de los ingredientes activos en las formulaciones de la presente invención, se ha descubierto que es ventajoso un agente regulador del pH.

La cantidad del(os) agente(s) activo(s) o de cualquiera de los otros excipientes se puede variar para alterar el volumen de la dosis suministrada o las propiedades físicas de la formulación. La cantidad del segundo agente farmacéuticamente o terapéuticamente activo dependerá de la biodisponibilidad transdérmica y de la sinergia farmacológica con otros activos en la formulación y se titulará para producir efecto.

En algunas realizaciones particulares, las formulaciones transdérmicas de acuerdo con la invención tienen un perfil en plasma similar a aquél observado con la Banamine® (flunixinina meglumina) inyectable (un breve comienzo de actividad y eliminación del plasma dentro de los 24 horas). Debido a que las formulaciones de la invención poseen un breve comienzo de actividad, los animales se beneficiarán a partir del rápido alivio de los signos clínicos. Además, debido a que las formulaciones de la invención se eliminan del plasma dentro de las 24 horas, se requerirán tiempos de retención más breves antes de vender la leche o la carne de los animales tratados.

También se apreciará que la presente invención comprende, en un aspecto, métodos de tratamiento de la inflamación a través de la administración, por ejemplo, de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende, por ejemplo, flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un animal mediante la administración transdérmica. La composición se puede aplicar en una variedad de maneras, tales como vertido, rociado, o frotamiento sobre cualquier área de la piel del animal, incluyendo la parte trasera, las orejas, o la ubre, con preferencia la parte trasera. La cantidad administrada de flunixinina o de su sal farmacéuticamente aceptable es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg/kg de flunixinina activa.

Los esfuerzos de la formulación sobre el producto de la invención se dirigieron a la creación de un perfil farmacocinético para la flunixinina o sus sales farmacéuticamente aceptables siguientes a las aplicaciones transdérmicas que sean tan similares como sea posible a aquél observado para la Banamine® inyectable. Se desarrolló una formulación conteniendo 100 mg/mL de flunixinina y se administró por vía transdérmica a una dosis de 5 mg/kg de flunixinina. Los datos presentados en la Figura 1 demostraron que el perfil de flunixinina en plasma es similar a aquél de un perfil efectivo conocido. Por ejemplo, las concentraciones de

flunixinina en plasma, luego de una administración transdérmica única de aproximadamente 5 mg/kg de flunixinina lograron una $C_{m\acute{a}x}$ mayor a 3000 ng/ml en un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 60 minutos. Los datos que se presentan en la Figura 5 muestran el perfil en plasma luego de la administración transdérmica a una dosis de 2,5 mg/kg de flunixinina. Luego de una dosis transdérmica única de 2,5 mg/kg, se logró una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 1500 ng/mL en un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 90 minutos. En este ejemplo (Figura 5), la biodisponibilidad de la solución transdérmica de flunixinina fue mayor al 50%.

La presente invención también incluye una composición transdérmica para el tratamiento de afecciones inflamatorias en un animal. En particular, la transdérmica composición comprende desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso de un primer mejorador de la penetración dérmica, desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% en peso de un segundo mejorador de la penetración dérmica, desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base al contenido de ácido libre de flunixinina, desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90% de un solvente primario aprótico; y hasta aproximadamente 80% de un segundo vehículo o solvente, en donde la composición transdérmica presenta con respecto a la flunixinina una $C_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 1600 hasta aproximadamente 4800 ng/mL, y un $T_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas cuando se administra por vía transdérmica a los bóvidos en una dosis de flunixinina de aproximadamente 5 mg/kg. La composición transdérmica presenta con respecto a la flunixinina una $C_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 2500 ng/mL, y un $T_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 60 minutos hasta aproximadamente 2 horas, y una bioadisonibilidad mayor al 50%

cuando se administra por vía transdérmica a los bóvidos en una dosis de flunixinina de aproximadamente 2,5 mg/kg.

Además de la mayor conveniencia y facilidad de uso, se cree que una administración diaria única de un producto transdérmico de acuerdo con la presente invención estimulará el cuidado animal humanitario al reducir la cantidad de inyecciones necesarias para tratar a los animales y proveer el rápido alivio de los síntomas de la enfermedad. Al reducir la cantidad de inyecciones, los costos de mano de obra también se pueden reducir de modo significativo.

En un método particular de preparación de la composición de la presente invención, el(os) vehículo(s) o una porción del(os) vehículo(s), se adicionan al recipiente de formación de compuestos, seguidos por los excipientes restantes y los activos. La mezcla se mezcla hasta que todos los sólidos se disuelven. Si es necesario se puede adicionar un solvente adicional para llevar la composición hasta un volumen final. También se pueden incluir en el recipiente y mezclar dentro de la formulación aditivos, tales como aquéllos enumerados precedentemente. El orden de adición de los vehículos, excipientes, solventes y aditivos precedentes no es decisivo.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención generalmente se administrarán al ganado a desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg de flunixinina por kilogramo de peso corporal por día. En particular, las composiciones de la presente invención se administrarán al ganado a desde aproximadamente 2,5 mg de flunixinina por kilogramo de peso corporal.

Las composiciones se pueden administrar una vez al día o dividir en dosis múltiples. En algunos casos, se requerirán dosis diarias para tratar el animal. La dosis precisa dependerá de la etapa y de la gravedad de la afección que se está tratando, y de las características individuales de la especie de animal que se está tratando, según lo apreciará uno de experiencia corriente en la técnica.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar en una prensa en un dispositivo de aplicación inserto en un frasco (PIBA, por sus siglas en inglés) a un animal que lo necesita. Dicho dispositivo permite que un profesional del cuidado de la salud suministre con facilidad líquidos desde frascos surtidores hacia jeringas (orales). Al administrar la composición, el profesional abre el frasco y presiona el adaptador plástico hacia la abertura del frasco y luego sujeta la jeringa oral a la salida del adaptador. Luego, el profesional puede extraer la dosis de medicación del frasco y administrar la dosis. Luego se puede reemplazar la tapa sobre el frasco a utilizarse más tarde. En la actualidad, los productos de vertido para animales generalmente requieren la administración de mayores volúmenes de una composición, de este modo, el método de administración descrito precedentemente no es apropiado. Por consiguiente, los actuales productos de vertido se administran o bien en una pistola dosificadora o bien en una taza dosificadora. Dichos métodos de administración presentan dificultad para suministrar con precisión pequeños volúmenes de medicación. De este modo, el método de administración de la presente invención que utiliza el sistema de aplicación PIBA permite una administración más exacta y conveniente de la preparación líquida para vertido actualmente reivindicada.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son en particular útiles para el ganado, los bóvidos, los cerdos, otros mamíferos, y los pájaros. Además del tratamiento de la ERB, las composiciones de esta invención también son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones asociadas con la inflamación tales como el pietín, la mastitis aguda, la conjuntivitis (queratoconjuntivitis infecciosa), neumonía aguda, metritis y enteritis en el ganado. Además, se podrían tratar con las composiciones otras afecciones inflamatorias en otras especies. El régimen de dosificación para el tratamiento de

dichas enfermedades debería ser apropiado para la especie y la afección que se están tratando.

La mastitis es una enfermedad compleja que tiene lugar en hembras lactantes, y es de una importancia económica particular en las cabras y vacas lecheras. Pueden estar involucrados diversos agentes patógenos, que incluyen especies de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, y *Streptococcus*. La forma aguda de la mastitis tiene un comienzo repentino, la ubre se encuentra dilatada, caliente al tacto y blanda; y usualmente el animal afectado tendrá una fiebre. Si no se trata rápidamente, la ubre puede quedar dañada de modo definitivo y la producción de leche puede disminuirse o perderse.

Actualmente, la mastitis aguda se trata con antibióticos, anti-inflamatorios y oxitocina. La utilización de las formulaciones de la presente invención constituiría un avance al ofrecer una manera para que quienes manipulan a los animales administren flunixinina de modo seguro y conveniente a los animales que lo necesitan para mejorar la inflamación, mientras que minimicen el dolor y la tensión al animal asociados con el tratamiento y el potencial para el daño tisular al sitio de la inyección. Adicionalmente, la presente invención provee un método mejorado de administración de la formulación debido a que éste supera las dificultades de los peligros de la punción con agujas y de la disposición del material punzante para desechos biológicos. Más aún, en base a los datos farmacocinéticos, la flunixinina transdérmica permite un rápido comienzo de la acción.

La conjuntivitis es una enfermedad infecciosa aguda del ganado, de las ovejas y de otros animales que se caracteriza por la inflamación de los tejidos del ojo, acompañada por descarga nasal, lacrimación y una abundante descarga ocular. Los animales afectados pueden presentar una extrema incomodidad, resultando en una menor ingesta de alimentos y en la subsiguiente reducción en

el aumento del peso corporal y/o en un descenso en la producción de leche. En casos extremos, tiene lugar una ceguera permanente. La enfermedad, la cual es provocada por el *Moraxella bovis* en el ganado, se encuentra ampliamente difundida, especialmente entre el ganado de pastoreo y de engorde, la cura de la misma es de una gran importancia económica para la industria del ganado.

El pietín (flemón interdigital) es una infección aguda del espacio interdigital que tiene lugar en todo el mundo tanto en el ganado de carne como lechero. La causa principal del pietín es el *Fusobacterium necrophorum*, aunque pueden estar involucrados otros organismos, incluyendo el *Bacteroides melaninogenicus*. Los síntomas principales incluyen dolor, renguera severa, fiebre, anorexia, y una menor producción de leche. Actualmente, el pietín se trata a través de terapia con antibióticos. La terapia recomendada puede involucrar el tratamiento durante hasta cinco días. La utilización de las formulaciones de la presente invención constituiría una terapia adyuvante útil debido a que el NSAID reduciría la inflamación provocada por el pietín y haría que el animal se sintiera mejor.

EJEMPLOS

Los materiales y métodos de la presente invención se ilustran más aún a través de los ejemplos que siguen. Estos ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

Algunas formulaciones transdérmicas particulares de acuerdo con la presente invención se establecen a continuación.

Formulación A

Ingrediente	Porcentaje p/v
Flunixin meglumina	8,3

Mentol	10,0
2-pirrolidona	35,0
Monotioglicerol	1,0
Xileno	cs AD

Formulación B

Ingrediente	Porcentaje p/v
Flunixinina meglumina	8,3
Mentol	10,0
2-pirrolidona	35,0
Monotioglicerol	1,0
D-limoneno	cs AD

Formulación C

Ingrediente	Porcentaje p/v
Flunixinina meglumina	8,3
Mentol	10,0
Miristato de isopropilo	25,0
Monotioglicerol	1,0
2-pirrolidona	cs AD

Formulación D

Ingrediente	Porcentaje p/v
Flunixinina meglumina	8,3

Mentol	10,0
2-pirrolidona	20,0
Miristato de isopropilo	20,0
Monotioglicerol	1,0
Isopropil alcohol	cs AD

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Ingrediente	Porcentaje p/v
flunixina meglumina	16,6%
2-pirrolidona	35,0%
Mentol	10,0%
miristato de isopropilo	10,0%
isopropil alcohol	cs AD
Monotioglicerol	1,0%

Con el objeto de preparar la composición de la presente invención, el(os) vehículo(s) o una porción del(os) vehículo(s), se adicionan al recipiente de formación de compuesto, seguidos por los excipientes restantes y los activos. La combinación se mezcla hasta que todos los sólidos se disuelven. Aunque no están incluidos en la presente, los aditivos, tales como aquéllos mencionados en la descripción detallada, también están incluidos en el recipiente y mezclados en la formulación. El orden de adición no fue decisivo.

EJEMPLO 2

Farmacocinética de la Flunixina en el Producto Descrito en el Ejemplo 1

La Formulación del Ejemplo 1 se evaluó en un estudio farmacocinético que involucró 6 animales de ganado que recibieron una aplicación transdérmica única de 1 mL/20 kg (5 mg/kg de flunixina). Las muestras sanguíneas para la determinación de la concentración de flunixina se recogieron a las 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 y 48 horas luego de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 1, en comparación con la dosificación IV de Banamine® a 2,2 mg/kg. Este estudio proporcionó evidencia de que el perfil farmacocinético de la formulación del Ejemplo 1, cuando se dosificó a 5 mg/kg de flunixina, es similar a aquél de la dosificación IV de Banamine® a 2,2 mg/kg.

EJEMPLO 3

Excipiente	Conc (% p/v)
Flunixina meglumina	16,60%
2-Pirrolidona	35,00%
Isopropil Alcohol	8,00%
Bencil Alcohol	20,0%
Mentol	10,0%
Dicaprilato/Dicaprato de Propilen glicol	10,0%

El procedimiento para preparar la composición en la presente fue el mismo que aquél que se llevó a cabo en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Farmacocinética de la Flunixinina en el Producto Descrito en el Ejemplo 3

La Formulación del Ejemplo 3 se evaluó en un estudio farmacocinético que involucró 4 animales de ganado que recibieron una aplicación transdérmica única de 1 mL/20 kg (5 mg/kg de flunixinina). Las muestras sanguíneas para la determinación de la concentración de flunixinina se recogieron a las 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, y 24 horas luego de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 2, en comparación con la dosificación intramuscular (IM) o subcutánea (SC) de Banamine® a 2,2 mg/kg. Este estudio demostró que el perfil farmacocinético de la formulación del Ejemplo 3, cuando se dosificó a 5 mg/kg de flunixinina, es similar a aquél de la dosificación IM o SC de Banamine® a 2,2 mg/kg.

EJEMPLO 5

Excipiente	Propósito	Conc (% p/v)	Conc (% p/v)	Conc (% p/v)
Flunixinina meglumina	Activo	8,3%	8,3%	8,3%
2-Pirrolidona	Solvente	35,0%	35,0%	35,0%
Mentol	Penetración	10,0%	10,0%	---
Crodomal CAP	Penetración	---	---	10,0%
Xileno	Penetración	Cs	---	---
D-Limoneno	Penetración	---	---	Cs
Isopropil Alcohol	Vehículo	---	---	10,0%
DEGMEE	Solvente	15,0%	cs	15,0%
Metil Parabeno	Conservante	3,0%	3,0%	3,0%
Monotioglicerol	Anti-oxidante	1,0%	1,0%	1,0%

Los procedimientos para preparar la composición en la presente fueron los mismos que aquél que se llevó a cabo en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

Farmacocinética de la Flunixinina en los Productos Descriptos en el Ejemplo 5

Las Formulaciones del Ejemplo 5 se evaluaron en un estudio farmacocinético que involucró 6 animales de ganado, cada uno de los cuales recibió una aplicación transdérmica única de 1 mL/20 kg (5 mg/kg de flunixinina). Las muestras sanguíneas para la determinación de la concentración de flunixinina se recogieron a las 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, y 24 horas luego de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 3. La Figura 3 demuestra que la captación de flunixinina en plasma fue mejorada cuando se utilizó mentol en combinación con otro mejorador de la penetración.

El Ejemplo 6 demuestra de este modo el descubrimiento de que la combinación del primer y del segundo de los mejoradores de la penetración dérmica de la invención provee un incremento sinérgico en la disponibilidad sistémica de la flunixinina meglumina en comparación con la utilización de un único mejorador de la penetración solo.

EJEMPLO 7

Eficacia de la Flunixinina Transdérmica en la Enfermedad Respiratoria Bovina que Ocurre Naturalmente

La Formulación del Ejemplo 3 se evaluó en un estudio para determinar la eficacia antipirética de dosis diferentes en la enfermedad respiratoria bovina (ERB) que ocurre naturalmente. Se seleccionaron ciento veinte (120) terneros de carne que presentaban signos de ERB aguda y con una temperatura rectal $\geq 40,3^{\circ}\text{C}$ ($104,5^{\circ}\text{F}$). Todos los 120 terneros se trataron con un antimicrobiano aprobado para la ERB (inyección subcutánea de Nuflor® a 2 mL/15 kg de peso corporal) y se asignaron de modo aleatorio a tratamiento transdérmico con una de dos dosis de la Formulación descrita en el Ejemplo 3 o con una Formulación de

placebo que no contenía flunixinina, pero que tenía todos los excipientes utilizados en la Formulación del Ejemplo 3:

Grupo	Cantidad de Terneros	Concentración de Flunixinina Activa	Proporción de Dosis de Flunixinina	Volumen de Proporción de Dosis
A	40	100 mg/mL	5 mg/kg	1 mL/20 kg
B	40	100 mg/mL	2,5 mg/kg	1 mL/40 kg
C	40	0 mg/mL (placebo)	N/A	1 mL/20 kg

A las seis horas siguientes al tratamiento, se evaluó nuevamente la temperatura rectal de los terneros. Los cambios en la temperatura rectal para cada grupo de terneros se sintetizan en la Figura 4. El Ejemplo 7 de este modo demuestra el descubrimiento de que una dosis de flunixinina transdérmica utilizando la Formulación descrita en el Ejemplo 3 a una dosis transdérmica de 2,5 mg/kg o 5 mg/kg conduce a una mayor disminución en la temperatura rectal a las 6 horas siguientes a la dosificación que aquella observada con el tratamiento con placebo.

EJEMPLO 8

Excipiente	Conc (% p/v)
Flunixinina meglumina	16,6%
2-Pirrolidona	35,0%
Isopropil Alcohol	12,8%
Bencil Alcohol	20,4%
L-Mentol	10,0%

Dicaprilato/Dicaprato de Propilen glicol	10,0%
--	-------

El procedimiento para preparar la composición en la presente fue el mismo que aquél que se llevó a cabo en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 9

Farmacocinética de la Flunixinina en el Producto Descrito en el Ejemplo 8

La Formulación del Ejemplo 8 se evaluó en un estudio farmacocinético que involucró 6 animales de ganado que recibieron una aplicación transdérmica única de 1 mL/40 kg (2,5 mg/kg de flunixinina). Luego de la dosificación, los animales se mantuvieron en compartimentos (headgates) para evitar cualquier que lamieran sus propios sitios de aplicación o de los sitios de aplicación de sus compañeros. Las muestras sanguíneas para la determinación de la concentración de flunixinina se recogieron a las 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, y 24 horas luego de la dosificación. Los resultados se muestran en la Figura 5. Estos datos de plasma se utilizaron para estimar la biodisponibilidad en base a los datos generados para la dosificación IV (2,2 mg/kg) de Banamine® (SPRI SN 06482). Este estudio demuestra que la flunixinina detectada en el plasma de los sujetos en estudio se atribuye a la absorción transdérmica. Ésta también genera una estimación de biodisponibilidad mayor al 50% para la formulación transdérmica que se presenta en el Ejemplo 8.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una preparación líquida transdérmica que comprende:
 - a) un primer y un segundo mejorador de la penetración dérmica;
 - b) un solvente primario aprótico; y
 - c) una cantidad terapéuticamente efectiva de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es flunixinina meglumina.
3. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde el primer mejorador de la penetración dérmica comprende desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20% p/v de la preparación líquida transdérmica.
4. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 3, en donde el primer mejorador de la penetración dérmica comprende desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15% p/v de la preparación líquida transdérmica.
5. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde el segundo mejorador de la penetración dérmica comprende desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50% p/v de la preparación líquida transdérmica.

6. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde la relación del primer mejorador de la penetración dérmica al segundo mejorador de la penetración dérmica es desde aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:4.

7. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde el primer mejorador de la penetración dérmica está seleccionado del grupo de terpenoides integrado por mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol, o 1-8 Cineol y las mezclas de los mismos.

8. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde el segundo mejorador de la penetración dérmica está seleccionado del grupo integrado por terpenoides, ésteres o diésteres de ácidos grasos saturados o no saturados de propilen glicol y glicerol, ácidos grasos saturados o no saturados, alcoholes grasos saturados o no saturados, y las mezclas de los mismos.

9. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 8, en donde el segundo mejorador de la penetración dérmica es xileno, D-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilen glicol, ácido decanoico, decil alcohol, ácido oleico, o las mezclas de los mismos.

10. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde la preparación líquida transdérmica comprende desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20% en peso de activo flunixinina.

11. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde el solvente primario aprótico está seleccionado del grupo integrado por un solvente

de pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal lactato de etilo, éteres de glicol, y/o las mezclas de los mismos.

12. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 11, en donde el éter de glicol está seleccionado del grupo integrado por monoetil éter de etilen glicol, monoetil éter de dietilen glicol, y/o monoetil éter de dipropilen glicol.

13. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 11, en donde el solvente primario aprótico es una 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, y/o las mezclas de las mismas.

14. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, en donde el solvente primario aprótico comprende desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 90% en peso de la preparación líquida transdérmica.

15. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, que comprende además un segundo vehículo o solvente que comprende hasta aproximadamente 80% en peso de la preparación líquida transdérmica.

16. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 15, en donde el segundo vehículo o solvente es agua, etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina, bencil alcohol, dimetilisorbida, triacetina, propilen glicol, éteres de glicol, lactato de etilo y/o las mezclas de los mismos.

17. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 16, en donde el éter de glicol está seleccionado del grupo integrado por monoetil éter de etilen glicol, monoetil éter de dietilen glicol, y/o monoetil éter de dipropilen glicol.

18. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, que comprende además un segundo compuesto farmacéuticamente activo.

19. La preparación líquida transdérmica de la reivindicación 18, en donde el segundo compuesto farmacéuticamente activo está seleccionado del grupo integrado por anti-microbianos, agentes anti-inflamatorios, oxitocina, hormonas para la reproducción, compuestos para el mejoramiento del crecimiento, compuestos de intervención fisiológica, compuestos ansiolíticos, antihistaminas, estimulantes inmunes, y vacunas.

20. Una preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1, que comprende:

- a) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso de dicho primer mejorador de la penetración dérmica;
- b) desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% en peso de dicho segundo mejorador de la penetración dérmica;
- c) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% de dicha flunixinina basada en el contenido de ácido libre:
- d) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90% de dicho solvente primario aprótico; y
- e) hasta aproximadamente 80% de un segundo vehículo o solvente.

21. Un método de tratamiento de afecciones inflamatorias, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1 a un animal que lo necesita.

22. El método de la reivindicación 21, en donde la cantidad de flunixinina administrada es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg/kg de contenido de activo.

23. El método de la reivindicación 21, que comprende además la administración de un segundo agente farmacéutico a dicho animal que lo necesita.

24. El método de la reivindicación 23, en donde el segundo agente farmacéutico está seleccionado del grupo integrado por anti-microbianos, agentes anti-inflamatorios, oxitocina, hormonas para la reproducción, compuestos para el mejoramiento del crecimiento, compuestos de intervención fisiológica, compuestos ansiolíticos, antihistaminas, estimulantes inmunes, y vacunas.

25. Una preparación líquida transdérmica para el tratamiento de afecciones inflamatorias en un animal que comprende:

a) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso de un primer mejorador de la penetración dérmica;

b) desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 50% en peso de un segundo mejorador de la penetración dérmica;

c) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base al contenido de ácido libre de flunixinina;

d) desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90% de un solvente primario aprótico; y

e) hasta aproximadamente 80% de un segundo vehículo o solvente,

en donde dicha preparación líquida transdérmica presenta con respecto a la flunixinina una $C_{m\acute{a}x}$ desde aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 2500 ng/mL, un $T_{m\acute{a}x}$ desde aproximadamente 60 minutos hasta aproximadamente 2 horas, y una biodisponibilidad mayor al 50% cuando se administra por vía transdérmica a los bóvidos a una dosis de flunixinina de aproximadamente 2,5 mg/kg.

26. Un método de administración de la preparación líquida transdérmica de la reivindicación 1 que comprende

- a) la incorporación de dicha preparación líquida transdérmica dentro de un dispositivo de aplicación de frasco a presión, y
- b) la administración de una cantidad efectiva de dicha preparación líquida transdérmica a un animal que lo necesita.

p. de: SCHERING-PLOUGH LTD.



Resumen de la Revelación

Se divulgan nuevas preparaciones transdérmicas que combinan un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) tales como flunixinina. También se divulgan métodos para utilizar y administrar dicha preparación en el tratamiento de afecciones inflamatorias en bovinos, que incluyen la enfermedad respiratoria bovina.

Concentración Plasmática Media para Flunixin Transdérmico 1mL/20Kg
(100 mg/mL @ 5mg/Kg) y BANAMINE® IV 1mL/22.7 Kg (50 mg/mL @ 2.2
mg/Kg)

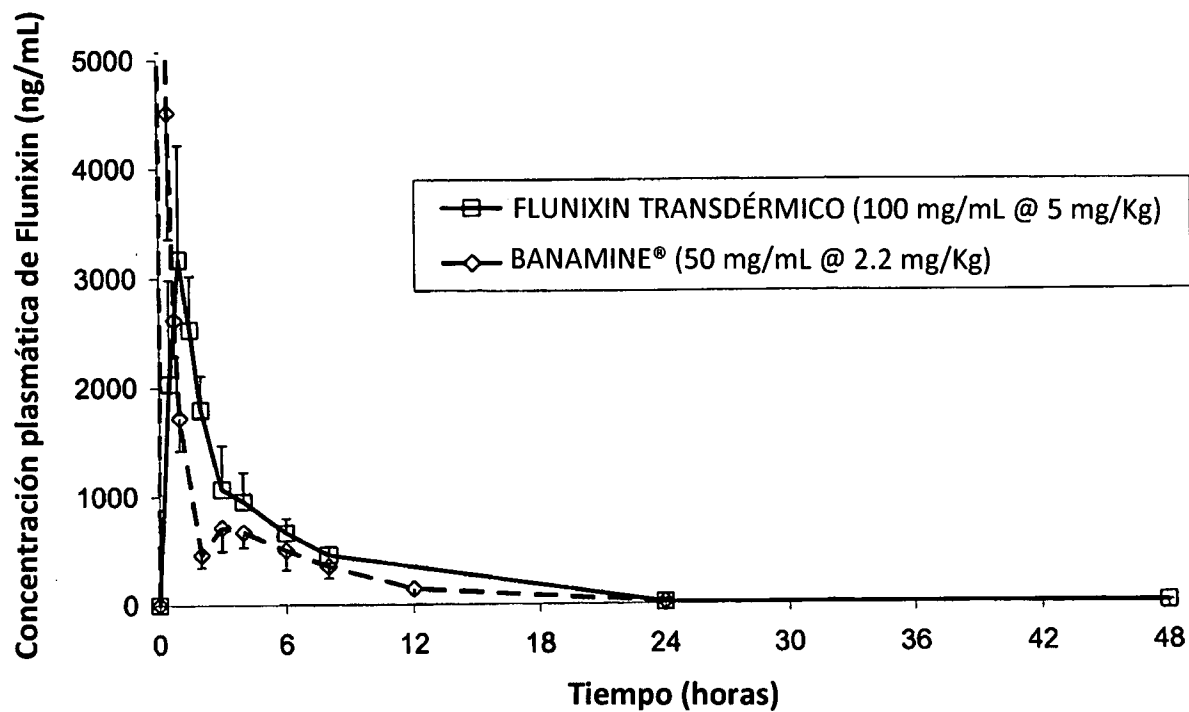


FIG. 1

2/5

Perfil plasmático medio (± 1 SD) después de la dosificación de Flunixin
Transdérmico Lote 84675-10 (100 mg/mL @ 5 mg/Kg)

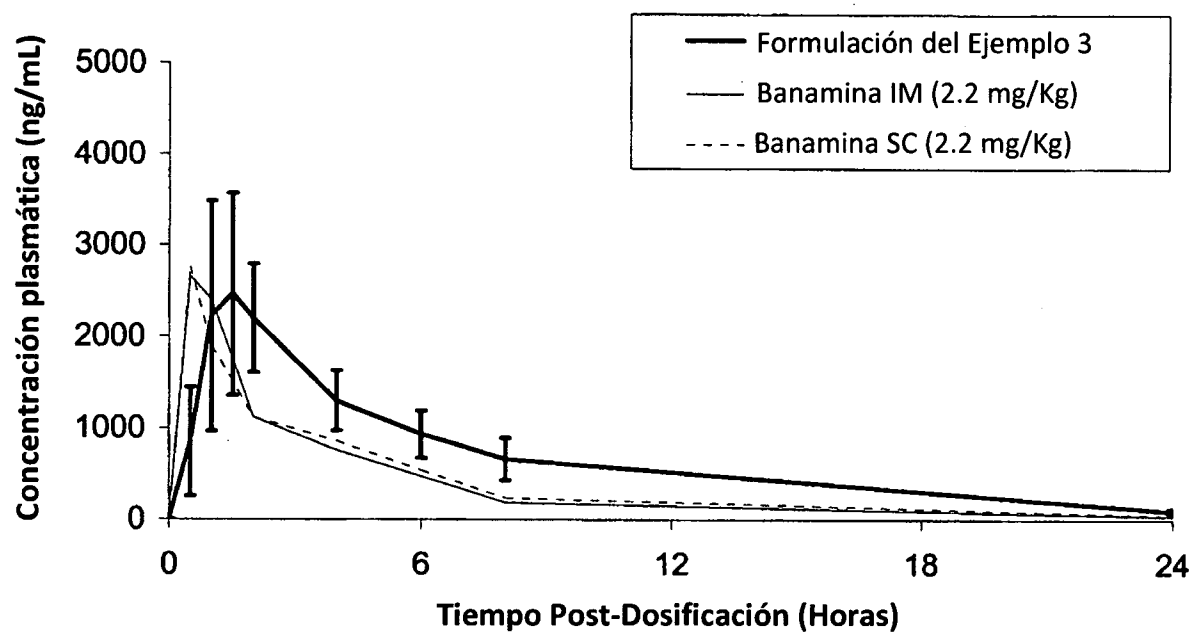


FIG. 2

3/5

Concentración Plasmática media de Flunixin, Flunixin Transdérmico (50 mg/mL) dosificado a 5 mg/Kg

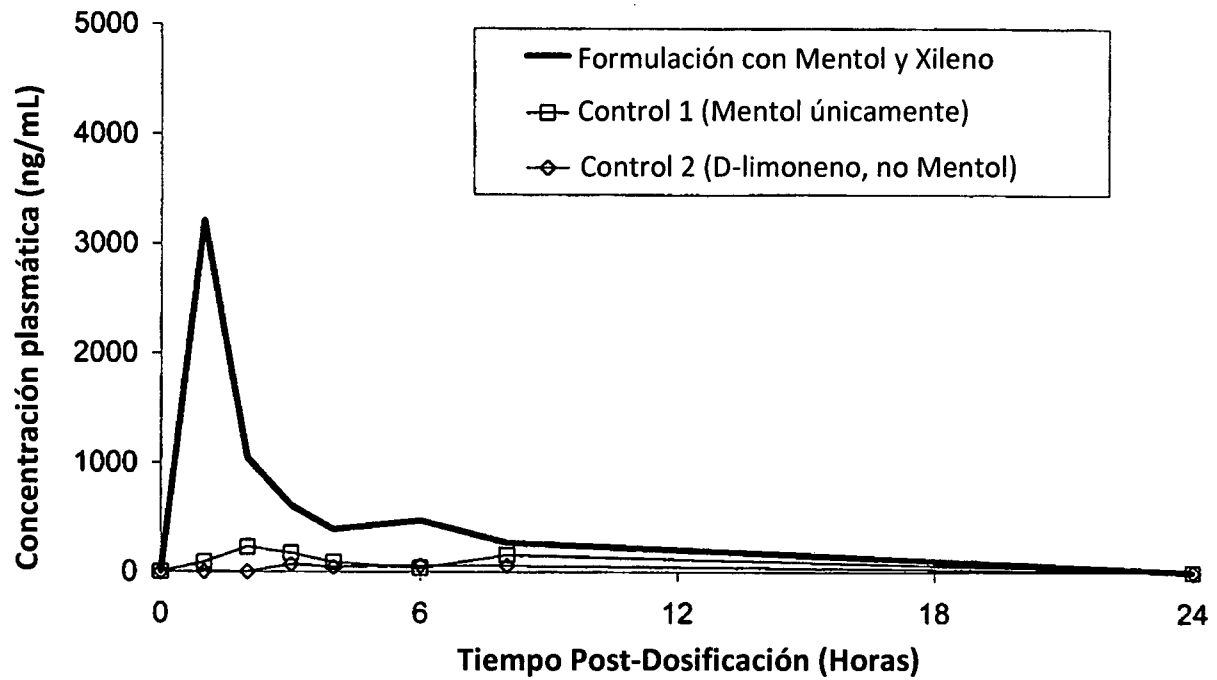


FIG. 3

4/5

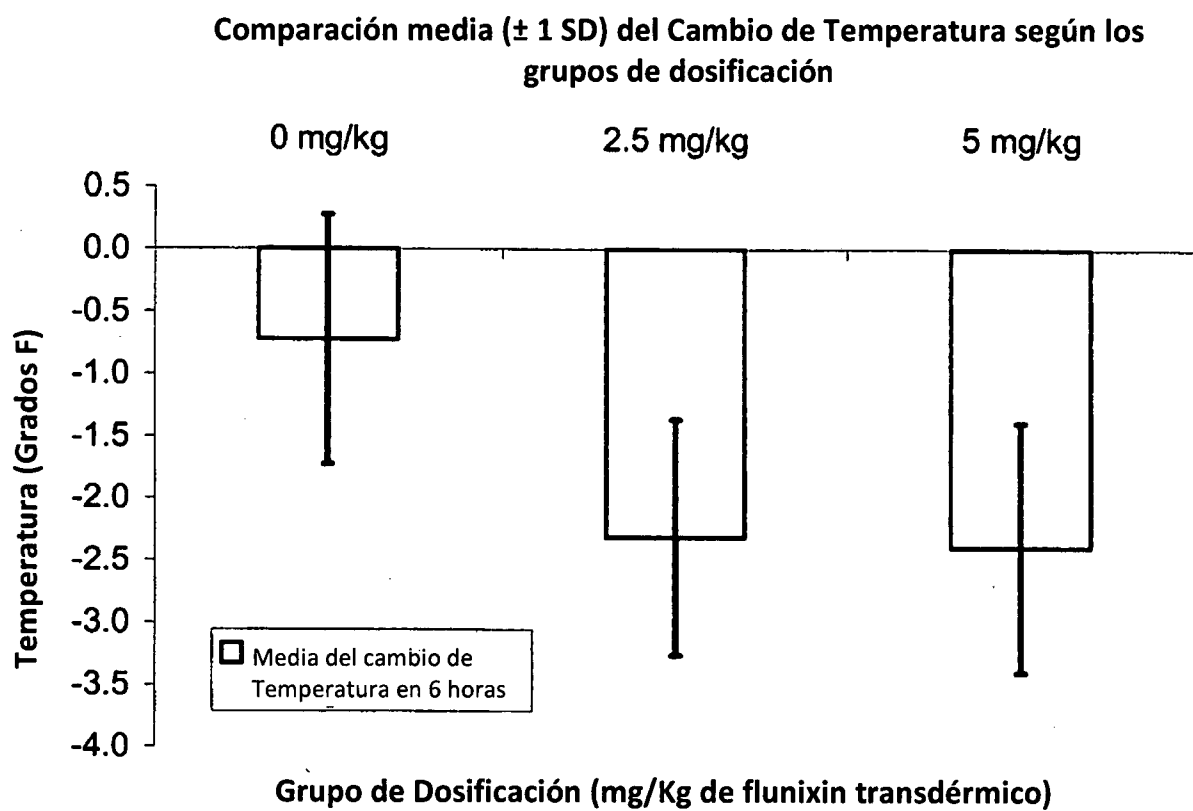


FIG. 4

83

5/5

Concentración plasmática media (± 1 SD) de Flunixin después de la dosificación transdérmica @ 2.5 mg/Kg (1 mL/40 Kg)

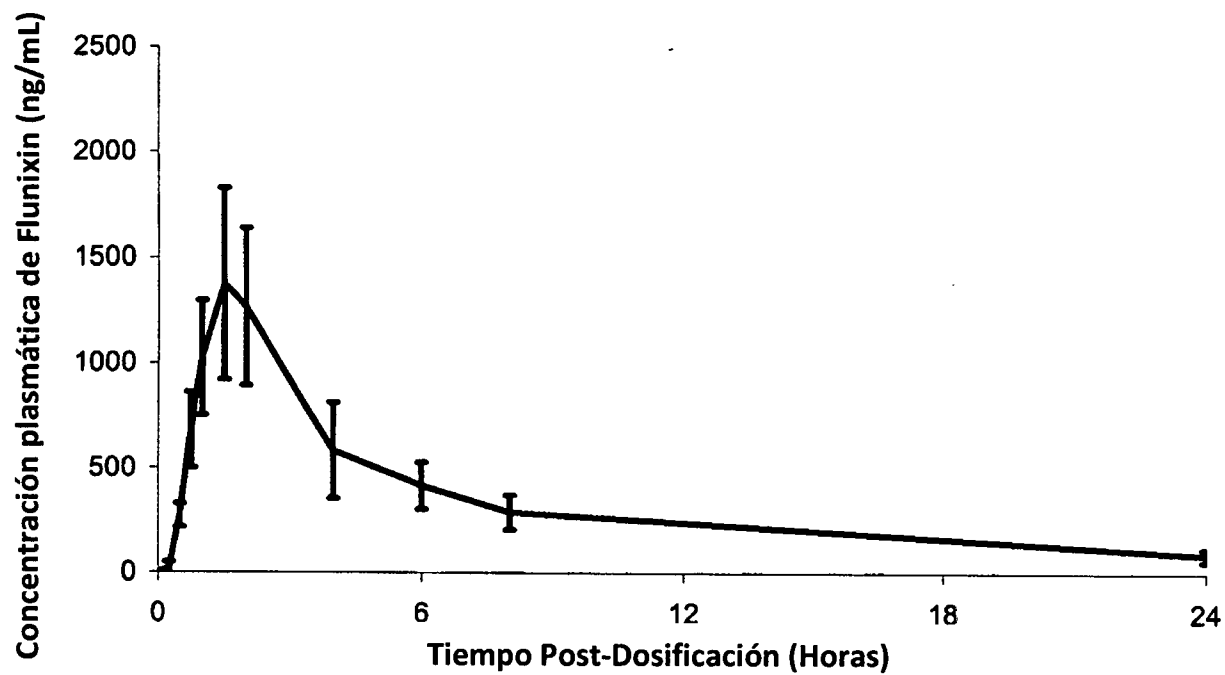


FIG. 5

84

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 July 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/082507 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01)

(74) Agent: MATHEY, Kiera, A.; Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/025808

(22) International Filing Date:
18 December 2007 (18.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/870,907 20 December 2006 (20.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-PLOUGH LTD. [CH/CH]: Weyrstrasse 20, P.O. Box 6, CH-6000 Lucerne (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

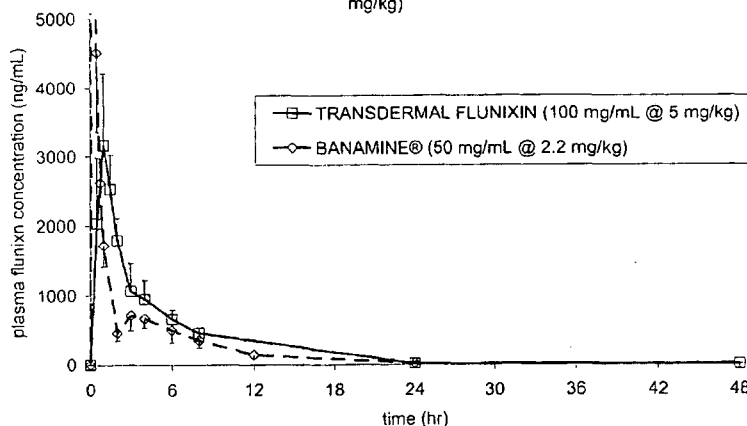
(75) Inventors/Applicants (for US only): MEADOWS, Cheyney [US/US]; 136 Main Street, P.O. Box 207, Peapack, New Jersey 07977 (US). FREEHAUF, Keith, Alan [US/US]; 24 Reading Road, Stockton, New Jersey 08559 (US). SIMMONS, Robert, D. [US/US]; 7 Weaver Drive, Martinsville, New Jersey 08836 (US). WEINGARTEN, Allan, J. [CA/US]; 708 Forest Avenue, Westfield, New Jersey 07090 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NI, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHOD FOR TREATING INFLAMMATION IN CATTLE AND OTHER ANIMALS

Mean Plasma Concentration for Transdermal Flunixin 1 mL/20 kg (100 mg/mL @ 5 mg/kg) and IV BANAMINE® 1 mL/22.7 kg (50 mg/mL @ 2.2 mg/kg)



(57) Abstract: Novel transdermal preparations combining a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) such as flunixin, are disclosed. Methods for using and administering such preparation in the treatment of inflammatory conditions in bovines, including bovine respiratory disease, are also disclosed. A transdermal liquid preparation comprising: a) a first and a second dermal penetration enhancer; b) an aprotic primary solvent; and c) a therapeutically effective amount of flunixin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2008/082507 A3

88

WO 2008/082507 A3



Declaration under Rule 4.17:

-- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

Published:

-- *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:

19 March 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/025808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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 01/35883 A (XEL HERBACEUTICALS [US]) 25 May 2001 (2001-05-25) page 14, line 21 - page 16, line 24; claims 1,7,10,12	1,2,7,8, 11,18, 19,21-24
P,A	US 2007/117828 A1 (SIMMONS ROBERT D [US] ET AL) 24 May 2007 (2007-05-24) claims 24-30	1,7,8, 11,13, 15,16, 18,19, 21-25
A	WO 2005/009510 A (UNIV CALIFORNIA [US]; MITRAGOTRI SAMIR [US]; KARANDE PANKAJ [US]; JAIN) 3 February 2005 (2005-02-03) claims	1-24



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 document 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2009

Date of mailing of the international search report

20/01/2009

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

Couckuyt, Philippe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/025808

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0135883	A	25-05-2001	AU 1780101 A CN 1450883 A	30-05-2001 22-10-2003
US 2007117828	A1	24-05-2007	NONE	
WO 2005009510	A	03-02-2005	CA 2530407 A1 US 2007269379 A1	03-02-2005 22-11-2007

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING-PLOUGH LTD

REFERENCIA	Radicación No.	9 62884
	Solicitud internacional	PCT/US2007/025808
	Fecha inicio fase nacional	20/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

9253

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 14 AGO. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

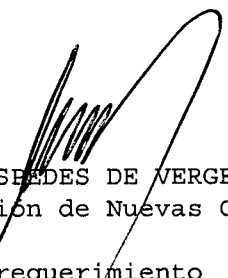
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING-PLOUGH LTD

REFERENCIA	Radicación No.	9 62884
	Solicitud internacional	PCT/US2007/025808
	Fecha inicio fase nacional	20/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9255

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la division de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 14 AGO. 2009
adpall