

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 412**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 15193269 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 3034071**

54 Título: **Nueva combinación**

30 Prioridad:

21.12.2011 EP 11195015

24.09.2012 EP 12185714

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2018

73 Titular/es:

ELANCO TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)

Mattenstr. 24A

4058 Basel , CH

72 Inventor/es:

GRMAS, JERNEJ;

JERALA-STRUKELJ, ZDENKA y

REVEN, SEBASTJAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 656 412 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva combinación

La presente invención se refiere a una nueva combinación de benazeprilo con pimobendan y a sus usos y procedimientos para la fabricación de dicha combinación.

5 Benazeprilo, ácido
 ((3S)-3-((2S)-1-etoxicarbonil-3-fenilpropilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-il)acético, se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y se hidroliza a benazeprilato, un material altamente específico e inhibidor potente de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en perros. Está comercialmente disponible como comprimidos recubiertos con película Fortekor® o como comprimidos aromatizados. Pimobendan, (4,5-dihidro-6-(2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-3(2H))-piridazinona, un derivado de benzimidazol-piridazinona, es una sustancia ionotrópica no simpaticomimética, no glucósido con potentes propiedades vasodilatadoras. Está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva canina que se origina a partir de insuficiencia valvular (regurgitación mitral y/o de la tricúspide) o de miocardiopatía dilatada. Está comercialmente disponible como comprimidos o cápsulas masticables con el nombre comercial Vetmedin®. El documento US2010/183718 A1 se refiere al uso de antagonistas de aldosterona para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El antagonista de aldosterona puede administrarse en combinación con otros numerosos activos, que incluyen benazeprilo y pimobendan. Se conoce bien por los veterinarios y dueños de mascotas que la administración oral de medicamentos a las mascotas puede ser muy difícil. Proporcionar medios para simplificar la administración de medicamentos a pacientes mascotas puede garantizar que los tratamientos se administren con fiabilidad, que la experiencia para el propietario y la mascota sea positiva y consecuentemente que la calidad de vida de las mascotas sea óptima.

La combinación de dos terapias recomendadas principales en una única forma de dosificación para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en perros proporcionaría enormes ventajas ya que permitiría administración más conveniente y reduciendo el número de comprimidos incrementar el cumplimiento con el régimen terapéutico múltiple propugnado por cardiólogos veterinarios.

En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar una combinación de dosis fija combinando benazeprilo, por ejemplo, en su forma clorhidrato y pimobendan. Un fármaco de combinación tal de dosis fija sería conveniente para usar, mejorar cumplimiento del veterinario y del dueño y los resultados del tratamiento.

30 Cuando se combinan dos principios activos en una forma de dosificación individual existe la posibilidad de interacciones entre los dos principios activos así como entre los principios activos y los ingredientes inactivos. Además, los dos productos activos pueden tener diferentes características de degradación que pueden dar lugar a problemas de estabilidad química de la forma de dosificación final. Además, los perfiles de liberación de los dos productos activos pueden ser diferentes lo que a su vez tendrá impacto en la eficacia farmacológica y en la seguridad de los fármacos. La combinación de dos principios activos diferentes en una forma de dosificación fija es un desafío técnico y se tienen que superar varios obstáculos antes de que se obtenga una combinación de dosis fija de fármacos que combine eficacia farmacológica y estabilidad de fármacos adecuada y se pueda producir por un procedimiento de fabricación fiable y consistente.

40 Ambos principios activos usados de acuerdo con la presente invención son fármacos difíciles de formular. Pimobendan es un fármaco escasamente soluble en agua y cuando se administra, muestra una alta intra- e inter-variabilidad entre pacientes. Clorhidrato de benazeprilo tiene un sabor fuertemente amargo, es susceptible a hidrólisis e incompatible con ingredientes que tienen un grupo amino.

45 Después de realización de pruebas extensa los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente una combinación de dosis fija que integra todas las características anteriores que resultan en un tratamiento práctico y conveniente. La combinación demuestra estabilidad óptima y perfil de liberación óptimo de ambos principios activos y es un producto de elaboración fiable y consistente. Además, la combinación de dosis fija de la invención es sorprendentemente pequeña en tamaño y muestra excelente sabor agradable garantizando así facilidad de administración.

50 En un primer aspecto la presente invención proporciona una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, en una proporción de 2: 1, por ejemplo, clorhidrato de benazeprilo en una cantidad de 1 a 20 mg, por ejemplo, 2,5, 5 o 10 mg y pimobendan en una cantidad de 1 a 10 mg, por ejemplo, 1,25, 2,5 o 5 mg, combinación de dosis fija que está en forma de un comprimido, por ejemplo, un comprimido bicapa. Preferentemente el comprimido, por ejemplo, el comprimido bicapa, comprende 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de clorhidrato de benazeprilo o 5 mg de pimobendan y 10 mg de clorhidrato de benazeprilo.

55 En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, en forma de un comprimido, por ejemplo, comprimido bicapa, para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva en fases 2 y 3 de ISACHC (clasificaciones de la New York Heart Association II, III y IV modificadas, clasificaciones de ACVIM C y D) debida a insuficiencia valvular auriculoventricular o a miocardiopatía dilatada en perros.

En otro aspecto más la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan en forma de un comprimido bicapa, en el que (a) una formulación de pimobendan, por ejemplo, en forma de un granulado, se obtiene, (b) una formulación de clorhidrato de benazeprilo, por ejemplo, en forma de una píldora, por ejemplo, comprendiendo excipientes farmacéuticamente adicionales, se obtiene y (c) la formulación de pimobendan y clorhidrato de benazeprilo se comprime conjuntamente para formar un comprimido bicapa.

Estas y otras características, ventajas y objetivos de la presente invención se entenderán y apreciarán por aquellos expertos en la técnica por referencias a las siguientes memoria descriptiva y reivindicaciones.

Como se usa en el presente documento, el término "fármaco" quiere decir cualquier compuesto, sustancia, fármaco, medicamento o ingrediente activo que tiene un efecto terapéutico o farmacológico y que es adecuado para su administración a un mamífero, por ejemplo, un animal de compañía, por ejemplo, un perro. Estos fármacos deberían administrarse en una "cantidad terapéuticamente eficaz".

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad o concentración que es eficaz para reducir, eliminar, tratar, evitar o controlar los síntomas de una enfermedad o afección que afecte a un mamífero. El término "controlar" se desea para hacer referencia a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de las enfermedades y afecciones que afectan a un mamífero. Sin embargo, "controlar" no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de enfermedades y afecciones y se prevé que incluya el tratamiento profiláctico.

La cantidad terapéuticamente eficaz apropiada se conoce por alguien experto en la técnica y la cantidad varía con el animal de compañía tratado y la indicación que se están abordando.

Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" quiere decir un ingrediente farmacéuticamente aceptable que se usa comúnmente en la tecnología farmacéutica para preparar formulaciones de dosificación oral granuladas y/o sólidas, por ejemplo, píldoras o comprimidos. Los ejemplos de categorías de excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, cargas y diluyentes. Un experto en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados anteriormente con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación oral granulada y/o sólida, por ejemplo, píldora o comprimido. La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias que se incorporan todas en el presente documento por referencia divulgan técnicas y excipientes para formular formas de dosificación oral. Véanse *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2011); y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

El ingrediente activo benazeprilo se suministra generalmente en su forma clorhidrato.

Excipientes adecuados para formular la capa de benazeprilo de la formulación de dosis fija de la invención incluyen pero no se limitan a aquellos descritos en la Patente europea EP 1 490 037 que se incorpora en el presente documento por referencia.

Se pueden preparar píldoras de benazeprilo de acuerdo con un procedimiento descrito en la Patente Europea EP 1 490 037 que se incorpora en el presente documento por referencia.

El procedimiento para la producción de píldoras de benazeprilo se puede llevar a cabo como sigue:

- (a) partículas de sabor neutro, fisiológicamente aceptables, de grano fino con un diámetro promedio de menos de 0,8 mm, por ejemplo, de 0,05 a 0,8 mm, o de 0,09 a 0,8 mm, preferentemente 0,15 a 0,4 mm están revestidas con benazeprilo,
- (b) partículas revestidas de benazeprilo obtenidas en a) se revisten adicionalmente con una capa protectora, enmascaradora que consiste en una matriz polimérica fisiológicamente aceptable.

Materiales de vehículo fisiológicamente aceptables adecuados para producir las partículas incluyen, pero no se limitan a, celulosa, almidón, sacarosa, lactosa u otros tipos diferentes de azúcar. Preferentemente, se usan las partículas fabricadas de celulosa microcristalina, por ejemplo, como están disponibles comercialmente con el nombre Celphere CP203®, por ejemplo, de la empresa ASAHI, Japón.

Con el fin de revestir las partículas, el benazeprilo se disuelve convenientemente en un disolvente adecuado, fisiológicamente aceptable o en una mezcla de disolventes adecuada, fisiológicamente aceptable, por ejemplo, un alcohol volátil, o mezcla de alcohol-agua, por ejemplo, etanol: agua (1:1) y se aplica a las partículas por un procedimiento de pulverización. Disolventes adecuados se conocen por aquellos expertos en la técnica, se prefieren disolventes fácilmente volátiles. Después del procedimiento de pulverización, el disolvente o mezcla de disolventes se retira, preferentemente en condiciones cuidadosas, por ejemplo, al vacío. Después del procedimiento de secado, las píldoras se pueden tamizar adicionalmente.

Las partículas revestidas con benazeprilo se revisten adicionalmente preferentemente con una capa protectora, por

ejemplo, enmascaradora, que consiste en una matriz polimérica fisiológicamente aceptable.

Los polímeros que son adecuados para enmascarar se conocen por aquellos expertos en la técnica. Las clases de polímeros adecuados incluyen pero sin limitación goma laca, un polímero sobre una celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido del ácido maleico, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico base. Otros polímeros también se pueden considerar, por ejemplo, polímeros en una base de celulosa, por ejemplo, producidos a partir de ftalato acetato de celulosa o de acetato de celulosa-éter N,N-di-n-butilhidroxipropílico. Los materiales de partida para polímeros en una base de ácido acrílico o de ácido metacrílico pueden ser copolímero de metacrilato/ácido metacrílico, copolímero de 2-metil-5-vinil-piridina/metacrilato/ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de metilo/ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de metilo/anhídrido de ácido maleico o copolímero de metacrilato de metilo/anhídrido de ácido maleico.

Polímeros sobre una base de ácido acrílico o ácido metacrílico se usan preferentemente de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, productos de polimerización de ácido acrílico y ésteres de ácido acrílico con un contenido bajo de grupos de amonio cuaternario, por ejemplo, como los comercialmente disponibles con los nombres Eudragit® E, L o S de la empresa Rohm, Darmstadt, Alemania. Eudragit® E es un polímero catiónico de metacrilato de dimetilaminoetilo y un éster de ácido metacrílico neutro. Eudragit®L y S son copolímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico. Eudragit®E 100 es un polímero catiónico dependiente de pH que se disuelve en los jugos gástricos a un valor de pH ácido hasta pH 5,0. Por encima de pH 5,0, es capaz de hincharse. En forma de polvo, se conoce y está comercialmente disponible como Eudragit® EPO. Eudragit® EPO tiene la ventaja de que el procedimiento se puede llevar a cabo en un medio acuoso y sin disolventes orgánicos.

El enmascaramiento se efectúa disolviendo la goma laca o el polímero en un disolvente orgánico, añadiendo opcionalmente agua, pulverizando la solución sobre las partículas que ya están revestidas con benazeprilo. El disolvente o mezcla disolvente se retira posteriormente según las condiciones cuidadosas, por ejemplo, al vacío.

Disolventes orgánicos adecuados para la disolución de los polímeros son, por ejemplo, disolventes que son relativamente fácilmente volátiles, por ejemplo, uno o más de los siguientes: metanol, etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, fenol, acetona, ácido acético, anhídrido de ácido acético, nitrometano, etilendiamina, ácido acético celosolve, por ejemplo, un acetona -mezcla de etanol, por ejemplo, en una proporción de 1:1. Se obtienen muy buenos resultados añadiendo agua, por ejemplo, aproximadamente 1 a 5 partes en volumen de agua con respecto a 10 a 50 partes en volumen de disolvente orgánico. Se prefieren mezclas de agua-acetona, por ejemplo, en una proporción de 1:30.

De forma ventajosa, suspensiones acuosas o soluciones acuosas se pueden usar, por ejemplo, se puede llevar a cabo revestimiento con Eudragit® EPO a partir de una suspensión acuosa. De acuerdo con este procedimiento, se combinan óptimamente aspectos de seguridad, protección ambiental y ventajas económicas.

De forma ventajosa, el tamaño de las partículas de soporte está en el intervalo de menos de 0,8 mm, por ejemplo, de 0,05 a 0,8 mm, o de 0,09 a 0,8 mm, preferentemente de 0,15 a 0,4 mm de diámetro. Dichas partículas doblemente revestidas, por ejemplo, revestidas en primer lugar con benazeprilo y a continuación con la matriz polimérica, se pueden procesar adicionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, por ejemplo, cargas, disgregantes, deslizantes y/o lubricantes, para obtener una mezcla, por ejemplo, mezcla seca, para formar una capa del comprimido final, por ejemplo, comprimido bicapa, de la invención.

La cantidad de píldoras de benazeprilo en la capa de benazeprilo está convenientemente entre el 5 y el 75 %, por ejemplo, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, o mayor, en peso de la capa.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el tamaño de partículas de todos los excipientes se puede ajustar a la píldora de benazeprilo, por ejemplo, que contiene benazeprilo al 5 %, por ejemplo, a un tamaño desde 200 mm a 400 mm, por ejemplo, entre 200 mm y 350 mm, para evitar la segregación durante la compresión.

Excipientes adecuados para formular la capa de pimobendan de la combinación de dosis fija de la invención, incluyen pero no se limitan a aquellos divulgados en la Solicitud de Patente publicada WO 2010/055119 que se incorpora en el presente documento por referencia.

La capa de pimobendan se puede preparar de acuerdo con un procedimiento descrito más adelante usando excipientes adecuados conocidos por los expertos en la técnica y ejemplificados a continuación.

De acuerdo con un aspecto de la invención, la capa de pimobendan se puede obtener por un procedimiento de granulación de pulverización. Por ejemplo, se puede introducir pimobendan para el granulado parcialmente a partir de una solución acuosa/etanólica y parcialmente a partir de una suspensión acuosa. Se pueden añadir cantidades apropiadas de aglutinantes, cargas y lubricantes, por ejemplo, hipromelosa, lactosa, almidón y/o estearato de magnesio para garantizar compresibilidad. Las cantidades apropiadas de un ácido, por ejemplo, ácido orgánico, por ejemplo, ácido succínico, aglutinantes y disgregantes, por ejemplo, Kollidon VA64 y/o croscarmelosa de sodio, se pueden añadir para garantizar la disgregación de comprimidos y la disolución de pimobendan de las combinaciones de dosis fija, por ejemplo, en forma de comprimidos, por ejemplo, comprimidos bicapa, de la invención.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden añadir a la formulación de benazeprilo y/o pimobendan que forman parte de la combinación de dosis fija de la invención.

5 Ejemplos de los aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y derivados de los mismos, por ejemplo, hipromelosa, por ejemplo, Pharmacoat 603; celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), copovidona, por ejemplo, Kollidon VA64; hidroxipropilcelulosa hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa METOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI) ; sacarosa; dextrosa; almidón de maíz; almidón pregelatinizado; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 50 %, por ejemplo, al 10-40 % en peso de la composición.

10 Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; almidón de maíz; almidón pregelatinizado; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona; POLIPLASDONA XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa de sodio reticulada o croscarmelosa de sodio, por ejemplo, AC-DI-SOL a partir de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulado; polisacáridos de soja; y goma guar. El disgregante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

15 Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar de repostería; azúcar comprimible; dextratos; dextrina; dextrosa; lactosa; monohidrato de lactosa; manitol; celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH101 o PH102; celulosa en polvo; sorbitol; sacarosa y talco. La carga y/o diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 80 % en peso de la composición, por ejemplo, desde aproximadamente el 15 %, el 25 %, el 35 % o el 45 % hasta aproximadamente el 60 % en peso de la composición.

20 Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y de ejemplos de lubricantes y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, por ejemplo, Aerosil 200; trisilicato de magnesio; almidones; talco; fosfato de calcio tribásico; estearato de magnesio, fumarato de estearil sodio; estearato de aluminio; estearato de calcio; carbonato de magnesio; óxido de magnesio; polietilenglicol; celulosa pulverizada y celulosa microcristalina. El lubricante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 5 % en peso de la composición; el deslizante puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 10 % en peso.

25 En determinados modos de realización ejemplares de la presente invención, la composición puede comprender excipientes adicionales que se encuentran comúnmente en composiciones farmacéuticas, los ejemplos de dichos excipientes incluyen, pero no se limitan a antioxidantes, agentes antimicrobianos, colorantes, inhibidores enzimáticos, estabilizantes, conservantes, aromas, edulcorantes y otros componentes.

30 Estos excipientes adicionales pueden comprender desde aproximadamente 0,05-11 % en peso de la composición farmacéutica total, por ejemplo, desde aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 2 % en peso de la composición total. Antioxidantes, agentes antimicrobianos, colorantes, inhibidores enzimáticos, estabilizantes o conservantes típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 0,05-1 % en peso del total de la composición farmacéutica. Los agentes edulcorantes o aromatizantes típicamente proporcionan hasta aproximadamente el 2,5 % o el 5 % en peso de la composición farmacéutica total.

35 De acuerdo con la invención se usan cantidades terapéuticamente efectivas de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, 1 a 20 mg, por ejemplo, 2,5, 5 o 10 mg de benazeprilo por combinación de dosis fija y 1 a 10 mg, por ejemplo, 1,25, 2,5 o 5 mg de pimobendan, por ejemplo, en forma de un comprimido, por ejemplo, comprimido bicapa.

40 En un aspecto de la invención, la combinación de dosis fija, por ejemplo, en forma de un comprimido, por ejemplo, comprimido bicapa, se administra a un perro en necesidad de tal tratamiento en una cantidad de 0,25 a 0,5 mg de benazeprilo/kg y 0,125 a 0,25 mg de pimobendan por kg, por ejemplo, dos veces al día, por ejemplo, separadas 12 horas, por ejemplo, por la mañana y por la noche.

45 Las combinaciones de dosis fija de la invención son útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) en perros, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva en fases 2 y 3 de ISACHC (clasificaciones de la New York Heart Association II, III y IV modificadas, clasificaciones de ACVIM C y D) debida a insuficiencia valvular auriculoventricular o a miocardiopatía dilatada en perros.

50 Las combinaciones de dosis fija de la invención muestran características de liberación de benazeprilo y pimobendan sorprendentemente buenas, por ejemplo, con eficacia y seguridad comparable con los ingredientes activos benazeprilo y pimobendan administrados solos como productos individuales, por ejemplo, como están comercialmente disponibles con los nombres Fortekor® y Vetmedin®.

55 Un objetivo adicional de la invención se refiere a procedimientos para producir los comprimidos bicapa descritos anteriormente.

5 Las capas de comprimidos que comprenden pimobendan se puede preparar disolviendo y/o suspendiendo pimobendan en un líquido de granulación, por ejemplo, etanol o mezcla de etanol/agua, junto con las cantidades apropiadas de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido orgánico, por ejemplo, ácido succínico, un tensioactivo, por ejemplo, tensioactivo no iónico, por ejemplo, polisorbato 80, y/o un aglutinante, por ejemplo, Kollidon VA64. El líquido de granulación se puede pulverizar en una mezcla seca que comprende disgregantes, cargas y otros excipientes usados de forma conveniente por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, almidón, lactosa y/o colorante, por ejemplo, colorante de óxido de hierro, por ejemplo, marrón de óxido de hierro. Se pueden tamizar granúlos después de secar y se puede añadir una mezcla seca de aglutinantes, por ejemplo, sílice coloidal, aromas, por ejemplo, aromas de carne, pescado, queso o aromas vegetarianos naturales o sintéticos y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio.

10 Se pueden obtener convenientemente píldoras de benazeprilo por los expertos en la técnica de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y descrito en el documento EP 1 490 037, que se incorpora al presente documento a modo de referencia.

15 Las capas de comprimido que comprenden clorhidrato de benazeprilo se pueden preparar usando píldoras de benazeprilo, que contienen, por ejemplo, 2,5, 5, 10, 20, 30 o 35 %, preferentemente 5, 10 o 20 %, incluso más preferentemente 5 % de benazeprilo, que se mezclan con las cantidades apropiadas de cargas, disgregantes, lubricantes, deslizantes y aromas, por ejemplo, celulosa microcristalina, crospovidona, sacarosa, por ejemplo, como está disponible comercialmente con el nombre de azúcar Di-Pac, sílice coloidal y/o estearato de magnesio, para obtener una mezcla, por ejemplo, mezcla seca, que contiene el ingrediente activo benazeprilo en forma de píldoras de benazeprilo.

20 En la máquina para la formación de comprimidos rotatoria, la granulación para la primera capa, por ejemplo, que comprende el granulado de pimobendan, se puede colocar en la tolva y la máquina puede ajustarse hasta que la proporción deseada de peso se logra, después se puede cargar la segunda tolva de mezcla seca de píldoras de benazeprilo y la máquina puede ajustarse hasta que se obtiene el peso correcto del comprimido. Se apreciará por los expertos en la técnica que cada capa necesita corrección precisa para lograr la uniformidad de la dosificación para ambos productos activos.

25 Preferentemente la proporción de la fuerza de compresión aplicada durante la compresión del comprimido bicapa se lleva a cabo a una fuerza de 8 a 50 kN, por ejemplo, a una fuerza de 8, 10 o 17 a 30 kN, por ejemplo, a una fuerza de 17 a 29 kN.

30 En un aspecto de la invención, los comprimidos, por ejemplo, bicapa, por ejemplo, comprimidos marcados, son sorprendentemente pequeños en tamaño. Por ejemplo, un comprimido bicapa que contiene 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de benazeprilo puede tener una anchura de 6,5 a 7 mm, por ejemplo, 6,6 a 6,8 mm, una longitud de 11,5 a 12 mm, por ejemplo, 11,6 a 11,8 mm y un grosor de 4,0 a 4,5 mm. Un comprimido bicapa que contiene 5 mg de pimobendan y 10 mg de benazeprilo puede tener una anchura de 10 a 10,5 mm, por ejemplo, 10,0 a 10,2 mm, una longitud de 19 a 19,5 mm, por ejemplo, 19,0 a 19,2 mm y un grosor de 6,5 a 7,5 mm.

35 En un aspecto adicional de la invención, los comprimidos bicapa obtenidos por el procedimiento descrito anteriormente son estables en condiciones de VICH de 30 °C/65° hr, por ejemplo, durante 6, 12 o 24 meses, por ejemplo, durante 12 meses. Aún en otro aspecto, los comprimidos de la invención son estables en condiciones de VICH de 25 °C/60° hr, por ejemplo, durante 24, 36 o 48 meses, por ejemplo, durante 36 meses.

40 En otro aspecto más de la invención los comprimidos están envasados en un material de envase adecuado, por ejemplo, para garantizar la seguridad y la estabilidad, por ejemplo, en el empaquetado a prueba de niños, por ejemplo, fabricado de aluminio, por ejemplo, en blísters alu-alu, como se usa convenientemente por los expertos en la técnica.

Las combinaciones de dosis fija de la invención se describen por los siguientes modos de realización de la invención que solos o en combinación contribuyen a solucionar el objetivo de la invención:

45 1. Una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan en forma de un comprimido, por ejemplo, un comprimido bicapa.

2. Una combinación de dosis fija de acuerdo con el párrafo numerado 1 que es estable durante 24 meses, por ejemplo, durante 36 meses a 25 °C.

50 3. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior que comprende de 1 a 10 mg de pimobendan y de 1 a 20 mg de clorhidrato de benazeprilo.

4. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior que comprende 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de clorhidrato de benazeprilo, o 2,5 mg de pimobendan y 5 mg de clorhidrato de benazeprilo, o 5 mg de pimobendan y 10 mg de clorhidrato de benazeprilo.

55 5. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior, en la que la capa de benazeprilo contiene el principio activo clorhidrato de benazeprilo en la forma de píldoras de benazeprilo.

6. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior, en la que la capa de pimobendan está en forma de un granulado.
7. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros.
- 5 8. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros, en la que la combinación de dosis fija se administra dos veces al día, por ejemplo, cada 12 horas, por ejemplo, por la mañana o por la noche.
- 10 9. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros, en la que las características de liberación del clorhidrato de benazeprilo y el pimobendan de la combinación de dosis fija son equivalentes a las características de liberación del clorhidrato de benazeprilo y el pimobendan cuando se dan como productos individuales.
10. Uso de una combinación de dosis fija de cualquier párrafo numerado anterior para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros.
11. Un procedimiento para la fabricación de una combinación de dosis fija, en el que
- 15 a) se obtiene un granulado de pimobendan,
 b) se obtienen píldoras de clorhidrato de benazeprilo,
 c) las píldoras de benazeprilo obtenidos en b) se mezclan adicionalmente con excipientes para obtener una mezcla y
 d) el granulado y la mezcla obtenidos en a) y c) se comprimen juntos para obtener un comprimido bicapa.
- 20 12. Un procedimiento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en perros que comprende administrar una combinación de dosis fija de uno cualquiera de los párrafos numerados de 1 a 6.
13. Un procedimiento de acuerdo con el párrafo numerado 12, en el que la combinación de dosis fija se administra dos veces al día, por ejemplo, cada 12 horas, por ejemplo, por la mañana y por la noche.
- 25 14. Un procedimiento de acuerdo con el párrafo numerado 12 o 13, en el que las características de liberación del clorhidrato de benazeprilo y el pimobendan de la combinación de dosis fija son equivalentes a las características de liberación del clorhidrato de benazeprilo y el pimobendan cuando se dan como productos individuales.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

- 30 La composición de dos formulaciones preparadas usando procedimientos tecnológicos diferentes se muestra en la tabla 1. La realización de pruebas de las muestras descritas se llevó a cabo, los resultados del estudio se presentaron en la tabla 2.

Tabla 1: Composición detallada de los ejemplos 1 y 2

Combinación de pimobendan + benazeprilo	Ejemplo 1 5 + 20 mg	Ejemplo 2 5 + 20 mg
<i>Gránulo de pimobendan</i>	Comprimido monocapa	Comprimido bicapa
Pimobendan	5,00 mg	5,00 mg
Ácido succínico	65,00 mg	65,00 mg
Polisorbato 80 V	10,00 mg	10,00 mg
Copovidona (Kollidon)	25,00 mg	25,00 mg
Óxido de hierro-colorante	2,00 mg	2,00 mg
Almidón de maíz	60,00 mg	60,00 mg
Almidón pregelatinizado	60,00 mg	60,00 mg
Monohidrato de lactosa	557,20 mg	557,20 mg

ES 2 656 412 T3

Aroma vegetariano [#]	40,00 mg	/
Copovidona (Kollidon)	35,00 mg	/
Sílice coloidal	2,40 mg	2,40 mg
Estearato de magnesio	8,40 mg	8,40 mg
Peso de l. capa con pimobendan		795,00 mg
<i>Capa de benazeprilo</i>		
Píldoras de benazeprilo	100,00 mg (20 %)*	100,00 mg (20 %)*
Celulosa microcristalina		140,00 mg
Copovidona (Kollidon)		35,00 mg
Aroma vegetariano seco		40,00 mg
Sílice coloidal		0,50 mg
Ácido esteárico		2,00 mg
Peso del comprimido	970,00 mg	1112,50 mg
Ejemplo 1: comprimido monocapa con 5 mg de pimobendan y 20 mg de benazeprilo		
Ejemplo 2: comprimido bicapa con 5 mg de pimobendan y 20 mg de benazeprilo		
*De forma alternativa, se puede usar formulación de píldoras de benazeprilo al 5 %.		
[#] De forma alternativa, se puede usar aroma de carne, pescado o queso natural o sintético.		

Descripción abreviada del procedimiento:

5 Ejemplo 1: se preparan gránulos de pimobendan disolviendo una primera parte de pimobendan, ácido succínico y polisorbato 80 en etanol. Una segunda parte de pimobendan se dispersa en agua para obtener suspensión de pimobendan. Se mezcla dispersión de agua de hipromelosa con suspensión de pimobendan para obtener suspensión en agua final de pimobendan e hipromelosa. La solución de etanol preparada y la suspensión en agua está dispersada en la mezcla seca de almidón, lactosa, croscarmelosa de sodio y colorante. Los gránulos se tamizan después de secar y se añadieron la mezcla seca de aglutinante, aroma vegetariano, sílice coloidal y estearato de magnesio. 870 mg de gránulos de pimobendan (que contienen 5 mg de pimobendan) y 100 mg de píldoras de benazeprilo (que contienen 20 mg de benazeprilo) se mezclan y se pueden comprimir en comprimidos monocapa con el peso total de 970 mg.

15 Ejemplo 2: Describe los comprimidos bicapa de pimobendan y benazeprilo. Las mezclas se preparan por separado. El procedimiento para gránulos de pimobendan es el mismo que en el ejemplo 1. Las píldoras de benazeprilo (que contienen 20 mg de benazeprilo), se mezclan con celulosa microcristalina, copovidona aglutinante, aroma vegetariano seco, sílice coloidal y ácido esteárico. En la máquina para la formación de comprimidos rotatoria, la granulación para la primera capa se sitúa en la tolva y la máquina se ajusta hasta que se logra el peso deseado, después la segunda tolva se carga con mezcla seca de píldoras de benazeprilo y se sigue el mismo procedimiento hasta que se obtiene el peso del comprimido correcto. Dado que el peso está relacionado con el volumen de carga cada capa necesita corrección precisa para lograr la uniformidad de la dosificación para ambos productos activos.

Tabla 2. Resultados de estabilidad

		Ejemplo 1				Ejemplo 2			
Fuente de impureza	Retención relativa	inicial	50 °C 7 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes	inicial	50 °C 7 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes
BNZ	Rr-0,32 (IMP C)	0,17	11,62	11,82	0,33	< 0,05	1,75	1,62	0,17
BNZ	Rr-1,18 (IMP B)	0,38	0,47	0,48	0,38	0,39	0,41	0,41	0,38

		Ejemplo 1				Ejemplo 2			
BNZ	Rr-1,27 (IMP G)	0,16	0,18	0,19	0,16	0,13	0,18	0,20	0,15
Fuente de impureza	Retención relativa	inicial	50 °C 7 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes	inicial	50 °C 7 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes
PMB	Rr-0,61	< 0,05	< 0,05	0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,05
PMB	Rr-1,43 (IMP B)	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09
	SUMA	0,80	12,36	12,63	0,96	0,61	2,43	2,31	0,84

* BNZ = clorhidrato de benazeprilo, ** PMB = pimobendan

Los resultados de un estudio de estabilidad frente a estrés del ejemplo 1 y el ejemplo 2 se presentan en la tabla anterior. La estabilidad del producto se refleja y evalúa por el aumento de producto de degradación hidrolítica de benazeprilo Impureza C. Solo esta impureza se ve que tiene tendencias de aumento, otras impurezas que se detectaron, están presentes como sustancias relacionadas, o no muestran tendencia de aumento alguna.

- 5 Los niveles de Impureza C son significativamente más bajos para la formulación de comprimido bicapa.

Se hizo optimización adicional con respecto a la estabilidad química de acuerdo con el ejemplo 3, que tiene una composición similar a la del ejemplo 2, solo que se usaron píldoras de benazeprilo al 5 %, en vez de píldoras de benazeprilo al 20 %. Los resultados se presentan en la tabla 3 a continuación, como % de Impureza C formada.

Tabla 3: Estabilidad química de ejemplos 1, 2 y 3

% de Impureza C					
Muestra	inicial	50 °C, 7 días	40 °C, 14 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes
Ejemplo 1	0,17	11,62	No ensayado	11,82	0,33
Ejemplo 2	< 0,05	1,75	No ensayado	1,62	0,17
Ejemplo 3	< 0,05	1,00	0,59	No ensayado	No ensayado

- 10 Los resultados, obtenidos en condiciones de estrés elegidas hablan en favor de usar píldoras de benazeprilo al 5 % en vez de píldoras de benazeprilo al 20 %. Con esta optimización niveles de Impureza C formados se reducen desde el 2 % anteriormente hasta el 1 % final.

- 15 Los inventores han detectado los productos de la degradación por UPLC equipado con BEH ShieldRP18, 1,7 mm, 100 x 2,1 mm que se mantuvo en un horno de columna a 55 °C. La fase móvil A consistía en una mezcla de metanol, agua, ácido acético en proporción de volumen de 200:800: 0,2 y 0,81 g de bromuro de tetrabutilamonio y la fase móvil B consistía en una mezcla de metanol, agua y ácido acético en proporción 800:200:0,2 (V/V/V) y 0,81 g de bromuro de tetrabutilamonio. El caudal de flujo fue 0,5 ml/minuto, usando el gradiente siguiente:

Tiempo (minutos)	% A
0	95
7	95
12	60
17	20
19,5	20
20	95

y la longitud de onda de detección fue 240 y 330 nm.

Ejemplo 4: Se preparan píldoras de benazeprilo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

4.1 Preparación de una solución de benazeprilo

Composición	Peso
HCl de benazeprilo (sustancia activa)	2,856 kg
Excipientes	
etanol al 96 %	8,16 kg
agua	12,24 kg
polivinilpirrolidona	1,071 kg

- 5 Se mezclan etanol y agua en un recipiente hasta que se forma una solución homogénea. Se añade clorhidrato de benazeprilo a la mezcla disolvente y se agita durante 5 minutos hasta que se obtiene una solución transparente. Se añade subsiguientemente polivinilpirrolidona y se agita durante 10 minutos adicionales hasta que se obtiene una solución transparente.

4.2 Revestimiento de partículas con benazeprilo

Excipientes	Peso
Celphere CP 203®*	31,15 kg

Celphere® es un producto comercial de la empresa ASAHI, Japón. Consiste en partículas o píldoras de celulosa microcristalina redondos.

- 10 Las píldoras de Celphere® se sitúan en un equipo de lecho fluidizado y se calientan hasta una temperatura del producto de 35 °C. La cantidad requerida de solución de benazeprilo obtenida en la etapa 4.1 (23,9 kg) se pulveriza sobre las píldoras. Después de pulverización, las píldoras se secan hasta una temperatura de admisión de 55 °C hasta alcanzar humedad residual de < 4 %. Las píldoras se tamizaron subsiguientemente a través de un tamiz de 0,5 mm. El rendimiento de píldoras de benazeprilo es de > 95 %.

15 4.3 Enmascaramiento de las partículas

Excipientes	Peso
laurilsulfato de sodio	0,75 kg
sebacato de dibutilo	1,61 kg
Eudragit EPO®*	10,71 kg
Siloid 244 FP®	4,28 kg
agua	89,75 kg
Aerosil 200®	0,26 kg

Eudragit® es un producto comercial de la empresa Rohm, Alemania. Consta de copolímero de metacrilato de butilo-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-metacrilato de metilo (1:2:1). Siloid 244 FP® es un dióxido de silicio precipitado, que es obtenible de la compañía Grace GmbH, en Worms, Alemania. Aerosil 200® es dióxido de silicio coloidal de la empresa Degussa en Frankfurt/Main, Alemania.

- 20 Laurilsulfato de sodio y sebacato de dibutilo se disuelven en 89,75 kg de agua. Posteriormente, la Eudragit EPO® se añade a la solución y se agita cuidadosamente durante al menos 3 horas hasta una suspensión homogénea. Siloid 244 FP® se añade y la mezcla se agita hasta que se produce una suspensión homogénea. Con el fin de retirar partículas más grandes de la suspensión, la solución se tamizó a través de un tamiz de 1,0 mm antes de revestir la píldora de benazeprilo. Durante el procedimiento de revestimiento completo, la suspensión por pulverización se agita cuidadosamente, de tal forma que ninguna partícula pueda posarse en el recipiente. A continuación, se cargan 35 kg de píldoras de benazeprilo en el equipo de lecho fluidizado y se calientan a una temperatura de producto de 28 °C. La suspensión de revestimiento se pulveriza sobre las píldoras de benazeprilo. Después de pulverización, las píldoras se secan hasta una temperatura de admisión de 55 °C hasta alcanzar humedad residual de < 4 %. Las píldoras se criban subsiguientemente a través de un tamiz de 0,5 mm. El rendimiento de píldoras de benazeprilo es de > 90 %. Con el fin de evitar la adhesión de las píldoras de sabor enmascarado durante el almacenamiento, se criban 0,26 kg de Aerosil 200® sobre las píldoras a través de un tamiz de 1,4 mm. La mezcla seca se mezcló durante 10 minutos en un tambor mezclador.
- 25
- 30

ES 2 656 412 T3

Ejemplos 5, 6 y 7:

Ejemplo		5	6	7	
Componente	Función	1,25 + 2,5 mg	2,5 + 5 mg	5 + 10 mg	Porcentaje
Pimobendan	Sustancia activa	1,250	2,500	5,000	0,38
Ácido succínico	Agente acidificador	15,000	30,000	60,000	4,51
Polisorbato 80	Agente humectante	2,500	5,000	10,000	0,75
Etanol ¹	Líquido de granulación, disolvente	170,000	340,000	680,000	-
Hipromelosa (Pharmacoat 603)	Aglutinante	6,250	12,500	25,000	1,88
Agua purificada-P63 ¹	Líquido de granulación, disolvente	66,500	133,000	266,000	-
Almidón de maíz	Aglutinante, disgregante	15,000	30,000	60,000	4,51
Monohidrato de lactosa NF	Carga	140,325	280,650	561,300	42,20
Almidón pregelatinizado 1551	Aglutinante, disgregante	15,000	30,000	60,000	4,51
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	Disgregante	1,250	2,500	5,000	0,38
Óxido de hierro marrón	Agente colorante	0,500	1,000	2,000	0,15
Copovidona (Kollidon VA 64)	Aglutinante	6,250	12,500	25,000	1,88
Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	Disgregante	2,500	5,000	10,000	0,75
Aroma vegetariano ²	Aroma	8,000	16,000	32,000	2,41
Sílice, anhídrido coloidal (Aerosil 200)	Deslizante	1,075	2,150	4,300	0,32
Estearato de magnesio	Lubricante	2,600	5,200	10,400	0,78
Capa de pimobendan total		217,50	435,00	870,00	65,41
Píldoras de benazeprilo al 5 %	Sustancia activa en píldoras	50,000	100,000	200,000	15,04
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	Carga	23,590	47,183	94,360	7,10
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	Carga	11,470	22,941	45,880	3,45
Sacarosa para compresión directa (Dipac)	Carga, aroma	26,760	53,529	107,040	8,05
Crospovidona (Poliplasdon XL)	Disgregante	1,720	3,441	6,880	0,52
Sílice, anhídrido coloidal (Aerosil 200)	Deslizante	0,310	0,612	1,240	0,09
Estearato de magnesio	Lubricante	1,150	2,294	4,600	0,34
Capa de benazeprilo total		115,00	230,00	460,00	34,59
Masa de comprimido total		332,50	665,00	1330,00	100,00
¹ será retirado durante el procedimiento					
² de forma alternativa, se puede usar aroma de carne, pescado o queso natural o sintético.					

Ejemplos 5, 6 y 7:

5 Se preparan gránulos de pimobendan disolviendo una primera parte de pimobendan, ácido succínico y polisorbato 80 en etanol. Una segunda parte de pimobendan se dispersa en agua para obtener suspensión de pimobendan. Se mezcla dispersión de agua de hipromelosa con suspensión de pimobendan para obtener suspensión en agua final de pimobendan e hipromelosa. La solución de etanol preparada y la suspensión en agua está dispersada en la mezcla seca de almidón, lactosa, croscarmelosa de sodio y colorante. Los gránulos se tamizan después de secar y se mezclan con copovidona, croscarmelosa de sodio, aroma, sílice coloidal y estearato de magnesio para obtener la capa de pimobendan.

10 Las píldoras de benazeprilo (conteniendo el 5 % de benazeprilo) se mezclan con celulosa microcristalina, sacarosa para compresión directa, crospovidona, sílice coloidal y estearato de magnesio para obtener una mezcla de benazeprilo.

15 En la máquina para la formación de comprimidos rotatoria, la capa de pimobendan se sitúa en la tolva y la máquina se ajusta hasta que se logra el peso deseado, después la segunda tolva se carga con la mezcla de benazeprilo y se sigue el mismo procedimiento hasta que se obtiene el peso del comprimido correcto. Ambas capas se comprimen para formar comprimidos bicapa.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan en forma de un comprimido bicapa para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros, en la que la combinación de dosis fija se administra dos veces al día.
- 5 2. Una combinación de dosis fija para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es estable durante 36 meses a 25 °C.
3. Una combinación de dosis fija para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende 5 mg de pimobendan y 10 mg de clorhidrato de benazeprilo.
- 10 4. Una combinación de dosis fija para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de clorhidrato de benazeprilo.
5. Una combinación de dosis fija para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la capa de benazeprilo contiene el principio activo clorhidrato de benazeprilo en la forma de píldoras de benazeprilo.
6. Una combinación de dosis fija para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la capa de pimobendan está en forma de un granulado.
- 15 7. Una combinación de dosis fija de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que las características de liberación para el clorhidrato de benazeprilo y el pimobendan de la combinación de dosis fija son equivalentes a las características de liberación del clorhidrato de benazeprilo y el pimobendan cuando se dan como productos individuales.