

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 271**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2013 PCT/FI2013/000038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060638**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2013 E 13789022 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2906213**

54 Título: **Método veterinario para aliviar la aversión al ruido**

30 Prioridad:

15.10.2012 US 201261713858 P

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

14.03.2018

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)

Orionintie 1

02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

KOKKONEN, JOHANNA;

KORPIVAARA, MIRA y

SARÉN, NINA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 659 271 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

Método veterinario para aliviar la aversión al ruido

Campo técnico

5 La presente invención se encuadra en el campo de la medicina veterinaria. En particular, la invención se refiere a dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas para su uso en un método para aliviar la aversión al ruido en un animal, en particular, un perro.

10 Antecedentes de la invención

La aversión al ruido es un problema común en los animales de compañía, en particular los perros. Normalmente, se caracteriza por un temor hacia los sonidos altos, que hace que el perro trate de evitarlo o escapar de dicho sonido. Se sabe que al menos un 20 % de los perros tienen miedo a los ruidos altos, como puedan ser los fuegos artificiales o los truenos. La aversión al ruido puede evolucionar en un excesivo temor que recibe el nombre de fobia a los ruidos. Se trata de una respuesta de miedo irracional, intensa y persistente que se puede desarrollar a cualquier edad y en cualquier raza de perro. Los síntomas de la aversión al ruido, como por ejemplo fobia, incluyen esconderse, orinar, defecar, masticar, babear, jadear, caminar, temblar, agitarse y ladrar. Sin embargo, los dueños del perro rara vez recurren a la ayuda de los veterinarios para tratar la aversión al ruido. Esto puede deberse al hecho de que, hoy en día, no existen productos médicos veterinarios aprobados para tratar la aversión al ruido y que las alternativas no médicas no han resultado del todo eficaces.

25 Las terapias médicas indicadas en la bibliografía para el tratamiento de la aversión al ruido en los animales de compañía, por lo general, o bien implican un periodo prolongado para su inicio (varias semanas) o bien causan la sedación y/o ataxia o presentan otros inconvenientes como un posible abuso humano. Sin embargo, la mayoría de los dueños de animales de compañía y los veterinarios preferirían tratar a sus mascotas que sufren de aversión al ruido con un fármaco que no promueva la sedación o ataxia y que sea eficaz al cabo de una hora o menos tras su administración.

30 Por otra parte, la sedación, como tal, no elimina necesariamente los síntomas de la aversión al ruido. Se sabe que durante la sedación inducida con agonista alfa-2, con frecuencia, los animales siguen muy sensibles a los ruidos agudos y, sobre todo, los chirridos. Por lo tanto, a pesar de la sedación, permanece la sensibilidad al ruido o incluso se potencia.

35 Por tanto, existe la necesidad de contar con un tratamiento no sedante médico eficaz contra la aversión a los ruidos altos en animales de compañía, en particular los perros, que tenga un inicio de acción rápido y que sea suficientemente fácil de administrar como para que pueda encargarse de ello el propio dueño de la mascota.

40 Dexmedetomidina y su forma racémica medetomidina son agonistas de adreno-receptores alfa-2 utilizados hoy en día como sedantes y analgésicos para perros y gatos. Dexmedetomidina y medetomidina están disponibles en el mercado como la sal clorhidrato en forma inyectable únicamente. Dexmedetomidina y medetomidina están etiquetados actualmente para sedación veterinaria en dosis que consisten en 375 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ por vía intravenosa o 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ por vía intramuscular de clorhidrato de dexmedetomidina y 750 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ por vía intravenosa o 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ por vía intramuscular de clorhidrato de medetomidina.

45 Sumario de la invención

50 Se ha descubierto ahora de manera inesperada que la aversión al ruido en los animales, en particular perros, se puede aliviar de forma eficaz a través de la administración de dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en dosis que no producen una sedación clínica en los animales objeto de la invención. Se ha descubierto asimismo que dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas puede administrarse convenientemente para aliviar la aversión al ruido por administración transmucosal, en particular, en forma de un gel transmucosal adaptado para administración oromucosal.

55 Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención, la presente invención proporciona un compuesto que es dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas para su uso en el alivio de la aversión al ruido en un animal, en particular un perro. Se describe en el presente documento un método para aliviar la aversión al ruido en animales.

60 El método para aliviar la aversión al ruido en animales, en particular perros, puede comprender la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, sin producir sedación clínica.

65 El método para aliviar la aversión al ruido en animales, en particular perros, puede comprender la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente

aceptable de las mismas, en el que el sujeto retiene la capacidad para estar de pie y caminar sin presentar signos de ataxia.

5 El método para aliviar aversión al ruido en animales, en particular perros, puede comprender la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en el que el animal tratado permanece alerta y totalmente funcional, de manera que no se deteriora la capacidad del animal para comer, moverse o responder a estímulos.

10 Se describe una composición veterinaria farmacéutica en forma de un gel transmucosal que comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo.

15 El método para aliviar la aversión al ruido en animales, en particular perros, puede comprender la aplicación de una cantidad eficaz de una composición en forma de un gel transmucosal que comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo, en la mucosa, en particular, la mucosa oral de un animal, en particular, un perro.

20 Se describe un kit veterinario que comprende a) una composición en forma de un gel transmucosal que comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo, b) un envase para contener dicha composición y c) instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa, en particular, la mucosa oral, de un animal, en particular un perro, para aliviar la aversión al ruido.

25 De acuerdo con una realización de la invención, se utiliza como principio activo dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular sal clorhidrato. De acuerdo con otra realización de la invención, se utiliza como principio activo medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular sal clorhidrato.

Descripción detallada de la invención

30 La expresión "aversión al ruido", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una mayor sensibilidad al ruido que se manifiesta como una respuesta de miedo y/o fóbica provocada por ruidos altos, como por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, fuegos artificiales, truenos, ruido del tráfico, ruido de construcción de obras, disparos.

35 La expresión "sedación clínica", tal como se utiliza en el presente documento, significa un estado de relajación caracterizado por una menor vigilancia/alerta y la disminución de las funciones del sistema nervioso central sin una pérdida total de la consciencia. Los animales parecen quedar inmovilizados o dormidos (p.ej. los perros se tumban en una superficie) y no responden a los estímulos normales. La sedación clínica en perros en una situación de estudio se puede definir por ejemplo por la postura (tumbado \pm dificultad para levantarse o incapaz de levantarse), el tono de la mandíbula (debilitada o muy débil), la respuesta a los ruidos (sin reacción) y la capacidad para llevar a cabo un procedimiento que requiere sedación y limitación.

40 La presente invención se refiere a dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas para su uso en el alivio de aversión al ruido en un animal, en particular un perro. Se ha observado que dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas son eficaces para aliviar la aversión al ruido en dosis que no producen una sedación clínica en un animal objeto de la invención. Por lo tanto, los animales tratados permanecen alerta y completamente funcionales, de modo que el tratamiento no perjudica la capacidad del animal para comer, moverse o responder a estímulos (p.ej., la llamada del dueño a su perro).

50 Dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas puede administrarse a un animal objeto de la invención que sufre una aversión al ruido p.ej., por vía intravenosa o intramuscular. Sin embargo, preferentemente, el principio activo para su uso de acuerdo con la invención se administra al animal objeto de la invención por vía transmucosal, preferentemente, la mucosa oral del animal (por vía oromucosal). El principio activo se puede administrar por vía oromucosal utilizando composiciones muy conocidas en la técnica, tales como parches, obleas, películas, soluciones o composiciones semisólidas, como emulsiones o geles. En particular, preferentemente se administra dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas a un animal objeto de la invención en forma de una composición semisólida, como un gel oromucosal.

60 La cantidad del principio activo que se administra se selecciona convenientemente para proporcionar un efecto de alivio suficiente de la aversión al ruido sin los efectos no deseados de sedación clínica. Por consiguiente, para aliviar la fobia al ruido en animales como por ejemplo un perro, se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, convenientemente en una cantidad que produce una concentración en plasma C_{max} de dexmedetomidina comprendida entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,8 ng/ml, más normalmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,7 ng/ml, preferentemente entre aproximadamente 0,15 y aproximadamente 0,6 ng/ml, más preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,5 ng/ml, por ejemplo entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,4 ng/ml. Se administra convenientemente Medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad que produce una concentración en plasma C_{max} de medetomidina

comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,4 ng/ml, preferentemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1,2 ng/ml, más preferentemente entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 1,0 ng/ml, por ejemplo entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,8 ng/ml.

- 5 La cantidad real del fármaco que se administra dependerá de numerosos factores, tales como la especie, la edad y el peso del sujeto que se vaya a tratar, el principio activo utilizado, la ruta de administración y el tipo de composición.

10 Para aliviar la aversión al ruido en un perro utilizando la administración oromucosal, se administra convenientemente dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $180 \mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de aproximadamente $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$, en la que la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ se refiere a microgramos de agente activo por metro cuadrado de superficie corporal del animal objeto de la invención. Para aliviar aversión al ruido en un perro utilizando la administración oromucosal, se administra convenientemente medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $360 \mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de aproximadamente $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$, en la que la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ es como se ha explicado. El gel semisólido oromucosal para su uso de acuerdo con la presente invención, preferentemente se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad de 50 a $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de $70 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a $180 \mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$, y medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad de 100 a $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de $140 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a $360 \mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$.

25 Para aliviar la aversión al ruido en un perro utilizando inyección intramuscular, generalmente se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$, por ejemplo de aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$, en la que la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ es como se ha explicado. Para aliviar la aversión al ruido en un perro utilizando inyección intramuscular, se administra convenientemente medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente sal clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $80 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$, por ejemplo de aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$, en la que la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ es como se ha explicado.

- 35 En los manuales de veterinaria, perfectamente conocidos entre las personas especializadas en la técnica, se facilitan las tablas de conversión del peso al área superficial del cuerpo para perros,

40 La composición semisólida para su uso de acuerdo con la invención puede ser por ejemplo un gel, una crema, una pomada o una pasta. Preferentemente, la composición se presenta en forma de gel o emulsión. La forma de gel es particularmente preferente.

45 Las formas farmacéuticas semisólidas para su uso de acuerdo con la invención se pueden preparar a través de métodos muy conocidos en la técnica. Se pueden preparar combinando el fármaco con diluyentes y vehículos farmacéuticos convencionales utilizados comúnmente en las formulaciones semisólidas.

50 La composición veterinaria farmacéutica semisólida particularmente adecuada para su uso en la presente invención es una forma de gel semisólido adaptado para administración transmucosal que comprende dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo. El término "semisólido" en este caso significa un estado mecano-físico que puede fluir en virtud de una tensión moderada. Preferentemente, la composición se puede introducir fácilmente en una jeringuilla, y por tanto se puede dispensar fácilmente desde un tubo convencional del tipo perfectamente conocido para formulaciones tópicas o a partir de una jeringuilla sin aguja. La composición semisólida deberá ser lo suficientemente viscosa como para poder permanecer en la boca del animal, aunque la viscosidad no deberá ser lo bastante alta como para que la composición se pueda tragar fácilmente. Preferentemente, el material semisólido deberá tener una viscosidad comprendida entre aproximadamente 500 y aproximadamente 200.000 mPas, preferentemente entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 100.000 mPas, más preferentemente entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 50.000 mPas, por ejemplo entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 30.000 mPas. De acuerdo con una realización, el material semisólido tiene una viscosidad comprendida entre aproximadamente 3000 mPas y aproximadamente 50.000 mPas, en particular entre aproximadamente 5.000 mPas y aproximadamente 20.000 mPas.

60 El gel semisólido para su uso de acuerdo con la presente invención tiene una consistencia para poderlo extender al administrarlo y se ha observado que no es irritante ni siquiera tras múltiples administraciones. Por lo tanto, la composición difiere de las composiciones transmucosales que se presentan en forma de parche, matriz, película u oblea, formas de dosis que presentan el inconveniente de una posible irritación de la mucosa.

La composición de gel puede aplicarse sobre cualquier mucosa adecuada de un animal, incluyendo la mucosa oral, nasal, vagina y rectal. En particular, la composición se aplica convenientemente en la mucosa oral del animal, p.ej., la mucosa bucal, lingual, sublingual o gingival. Para un perro, se aplica preferentemente en la mucosa bucal y/o gingival, desde la que se absorbe el principio activo a través de las membranas de la mucosa de la cavidad oral hacia la circulación y se induce el efecto farmacológico deseado. La composición de gel se aplica convenientemente por vía oromucosal en un reducido volumen utilizando un aplicador adecuado como pueda ser una jeringuilla o similares. La composición permanece en este lugar de aplicación y no es fácil de tragar. La administración de la dosis semisólida es sencilla y puede ser realizada por el dueño o cuidador del animal no entrenado en la administración de fármacos parentales. El inicio del efecto de alivio de la aversión al ruido es rápido y por lo general se inicia en el perro a los 30 minutos desde el momento de la aplicación. La duración de efecto es generalmente de aproximadamente 120 a aproximadamente 300 minutos. Por lo tanto, la ruta oromucosal es particularmente útil en situaciones críticas, como puedan ser las tormentas o los fuegos artificiales.

El gel, según se hace referencia en el presente documento, es un sistema semisólido de una sola fase que consiste en macromoléculas orgánicas (agente gelificante) distribuidas uniformemente en un líquido de tal manera que no existen fronteras aparentes entre las macromoléculas dispersadas y el líquido. Se ha observado que una composición transmucosal veterinaria en forma de gel es particularmente adecuada para su uso de acuerdo con la invención.

La estructura de gel se puede obtener utilizando un agente gelificante adecuado. La cantidad de agente gelificante se selecciona para que el gel resultante tenga las propiedades reológicas deseadas. El gel para su uso de acuerdo con la invención es preferentemente un gel acuoso (hidrogel), en el que el disolvente líquido comprende agua. Sin embargo, la formulación de gel acuosa puede comprender también co-disolventes miscibles en agua adecuados. El principio activo está uniformemente disuelto o dispersado en la composición de gel.

Preferentemente, la formulación de gel transmucosal para su uso de acuerdo con la invención comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, un agente gelificante, un potenciador de la penetración transmucosal, un co-disolvente orgánico miscible en agua y agua.

La concentración de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la composición oromucosal, p.ej., en la composición de gel semisólido se encuentra convenientemente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,2 % (p/p), preferentemente de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 0,1 % (p/p), convenientemente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 % (p/p), por peso de la composición.

Las sales farmacéuticamente aceptables de dexmedetomidina y medetomidina se pueden preparar a través de métodos conocidos. Entre las sales adecuadas se incluyen sales de adición de ácido formadas por ejemplo con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico y similares. Clorhidrato es una sal preferente.

El agente gelificante puede ser cualquier polímero de formación de gel hidrófilo adecuado. Preferentemente, el agente gelificante se selecciona entre derivados de celulosa, poli(ácidos acrílicos) y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno. Los derivados de celulosa y los poli(ácidos acrílicos) son agentes de gelificación particularmente preferentes.

Entre los derivados de celulosa adecuados para su uso como agentes gelificantes se incluyen ésteres de celulosa como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, hidroxicelulosa y similares. Los ésteres de celulosa preferentes incluyen hidroxipropil celulosa e hidroxietil celulosa.

Entre los poli(ácidos acrílicos) para su uso como agentes de gelificación se incluyen carbómeros (también llamados polímeros de carboxivinilo). Los carbómeros son polímeros de ácidos acrílicos reticulados de polialqueniil poliéter, normalmente, polímeros de ácido acrílico reticulados de polialil sacarosa o polialil pentaeritritol. Están disponibles con el nombre comercial Carbopol en diferentes calidades. Las dispersiones de carbómero acuosas son ácidas como consecuencia de los grupos carboxilo libres del polímero del carbómero. La neutralización de las dispersiones acuosas de los polímeros de carbómero causa un espesamiento espontáneo a través de la formación de sales hidrosolubles de resinas de polímero.

El gel deberá ser lo suficientemente viscoso como para poder permanecer en la boca del animal, si bien la viscosidad no deberá ser lo bastante alta como para que el animal pueda tragar el gel fácilmente.

Los agentes de gelificación se utilizan generalmente en una cantidad adecuada para proporcionar un gel con una viscosidad comprendida entre aproximadamente 500 y aproximadamente 200.000 mPas, preferentemente entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 100.000 mPas, más preferentemente entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 50.000 mPas, por ejemplo entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 30.000 mPas,

medido en un viscosímetro digital DVII, LV-4 de Brookfield (eje cilíndrico), factor del eje 64, 12 rpm, 25 °C. De acuerdo con una realización, se utilizan los agentes gelificantes en una cantidad adecuada para proporcionar una viscosidad al gel de aproximadamente 3000 mPas a aproximadamente 50.000 mPas, en particular de aproximadamente 5.000 mPas a aproximadamente 20,000 mPas.

5 Dicha viscosidad adecuada puede obtenerse ajustando la cantidad de agente gelificante y/o ajustando el pH de la composición. Esto es especialmente pertinente cuando el agente gelificante es un poli(ácido acrílico) como por ejemplo carbómero, ya que su viscosidad depende del pH de la composición.

10 La cantidad del agente gelificante depende de la naturaleza del agente gelificante y de la viscosidad deseada. Preferentemente, el gel tiene una consistencia para ser extendido que permite una fácil administración oromucosal de un reducido volumen del gen desde una jeringuilla o similar. Preferentemente, la composición está desprovista de componentes bioadhesivos, tales como elastómeros o similares. Asimismo, la composición de gel preferentemente no es una composición de gel del tipo que forma película.

15 Generalmente, la cantidad de agente gelificante en la composición es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 40 % (p/p), por peso de la composición. En el caso en el que el agente gelificante es un derivado de celulosa, la cantidad del agente gelificante es normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % (p/p), por peso de la composición. En el caso en el que el agente gelificante es un poliácido acrílico, como por ejemplo un carbómero, la cantidad de agente gelificante es normalmente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5.0 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 % (p/p), por peso de la composición.

20 En el caso en el que el agente gelificante es hidroxipropil celulosa, se utiliza convenientemente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 % (p/p), preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25 % (p/p), por peso de la composición.

25 El pH de la composición se encuentra convenientemente en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, más preferentemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, más preferentemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, en particular entre aproximadamente 5,8 y 6,2. De acuerdo con una realización, el pH de la composición se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5. Se puede ajustar el pH con un compuesto básico adecuado, como hidróxido de sodio, una amina grasa o una amina terciaria, o con un compuesto ácido, como ácido clorhídrico. Un agente gelificante es normalmente un material ligeramente ácido.

30 Los potenciadores de penetración transmucosal son agentes capaces de aumentar la velocidad a la que el fármaco impregna las membranas mucosales y entra en el torrente sanguíneo. Entre los potenciadores de penetración transmucosal adecuados se incluyen por ejemplo tensioactivos, p.ej., tensioactivos aniónicos como sales de ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, p.ej., lauril sulfato sódico y otras sales sulfato de ácidos grasos, tensioactivos catiónicos como alquilaminas de 8 a 22 átomos de carbono, p.ej. oleilamina, y tensioactivos no iónicos como polisorbatos y poloxámeros; alcoholes monohidroxílicos alifáticos de 8 a 22 átomos de carbono como decanol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol palmítico, alcohol lonolénico, alcohol oleico; ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono como ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido láurico y ácido cáprico, y sus ésteres como caprilato de etilo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, palmitato de hexametileno, monolaurato de glicerilo, monolaurato de polipropileno glicol y monolaurato de polietileno glicol, éter monoetilico de dietileno glicol (transcutol); mentol y otros aceites esenciales; ácido salicílico y sus derivados; alquil metil sulfóxidos como decil metil sulfóxido y dimetil sulfóxido (DMSO); azacicloalcan-2-onas 1-sustituidas como 1-dodecilazacicloheptan-2-ona comercializado con la marca AZONE; amidas como octilamida, oleilamida, hexametileno lauramida, dietanolamida láurica, polietileno glicol 3-lauramida, N,N-dietil-m-toluamida y cromatiton; y cualquier otro compuesto compatible con dexmedetomidina o medetomidina y que tenga una actividad potenciadora de la permeación transmucosal. Se puede utilizar uno o varios de estos potenciadores de la penetración transmucosal. La cantidad de potenciador de penetración transmucosal en la composición está comprendida generalmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 % (p/p), preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 15 % (p/p), más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 % (p/p) por peso de la composición, dependiendo del potenciador de la permeación utilizado.

35 Los potenciadores de penetración transmucosal preferentes son ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, en particular miristato de isopropilo; sales sulfato de ácidos grasos de 5 a 30 carbonos, en particular lauril sulfato sódico y DMSO. Es preferente en particular lauril sulfato sódico.

40 En el caso de que el potenciador de la penetración transmucosal sea lauril sulfato sódico, se utiliza en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 % (p/p), preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 3 % (p/p), convenientemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 % (p/p), por peso de la composición.

- Entre los co-disolventes orgánicos miscibles en agua adecuados para su uso en las composiciones de gel se incluyen polialcoholes o glicoles, tales como propilen glicol, blutilen glicol, etilen glicol, preferentemente propilen glicol o alcanoles de C₂-C₄ como etanol, isopropanol, n-propanol o butanol o combinaciones de los mismos. Son preferentes co-disolventes orgánicos no volátiles, en particular, propilen glicol. La cantidad de co-disolvente orgánico miscible en agua en la composición está comprendida entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 % (p/p), preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 45 % (p/p), más preferentemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 40 % (p/p), por ejemplo entre aproximadamente 20 y aproximadamente 35 % (p/p), por peso de la composición.
- 5
- 10 La cantidad de agua en la composición de gel es generalmente de aproximadamente 15 a aproximadamente 90 % (p/p), preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 75 % (p/p), por ejemplo de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 % (p/p), por peso de la composición.
- 15 De acuerdo con una realización preferente, la formulación de gel oromucosal comprende por peso de la composición, de 0,001 a aproximadamente 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, 0,3 - 40 % (p/p) de un agente gelificante; 0,2 - 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosal; 5 - 50 % (p/p) de un co-disolvente orgánico miscible en agua; y 30 - 80 % (p/p) de agua.
- 20 De acuerdo con otra realización preferente la formulación de gel oromucosal comprende por peso de la composición, de 0,005 a aproximadamente 0,1 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, 1 - 30 % (p/p) de un agente gelificante; 0,5 - 10 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosal; 5 - 50 % (p/p) de un co-disolvente orgánico miscible en agua; y 40 - 70 % (p/p) de agua.
- 25 De acuerdo con otra realización preferente, la formulación de gel oromucosal comprende por peso de la composición, de 0,005 a aproximadamente 0,05 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, 10 - 25 % (p/p) de hidroxipropil celulosa; 0,1 - 5 % (p/p) de lauril sulfato sódico; 15 - 40 % (p/p) de un co-disolvente orgánico miscible en agua; y 40 - 70 % (p/p) de agua.
- 30 La composición de gel puede incluir también opcionalmente otros excipientes comúnmente utilizados en la técnica, como por ejemplo, conservantes y/o antioxidantes como alcohol bencilico, parabenos de metilo y propilo, butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol; edulcorantes; agentes colorantes; agentes aromatizantes; tampones; agentes para ajustar el pH; y solubilizantes como glicerol y similares.
- 35 La composición se administra preferentemente a un animal objeto de la invención por vía oromucosal a partir de una jeringuilla cargada previamente en un volumen comprendido entre aproximadamente 0,05 y 5 ml, más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 2 ml, siendo aún más preferentemente entre aproximadamente 0,2 y 1,5 ml, por ejemplo 0,5 ml.
- 40 La composición comprende preferentemente un agente colorante. Por ejemplo, es posible distinguir fácilmente un gel con color de la saliva tras la administración. Si el animal descarga el producto de gel desde la boca, el dueño puede advertir la pérdida aproximada de gel. El dueño también podrá percibir fácilmente cualquier dosificación accidental en caso de que el producto entre en contacto con la piel.
- 45 La composición puede proporcionarse en forma de un kit veterinario que comprende una composición para su uso de acuerdo con la invención, un envase para contener dicha composición e instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa oral de un animal, en particular un perro, para para aliviar la aversión al ruido. Preferentemente, dicho envase es un aplicador, p.ej., una jeringuilla con la que se pueda dosificar volúmenes de dosificación fijos de la composición. Preferentemente, la jeringuilla se prepara a partir de un material de polímero, como HDPE. Convenientemente, el volumen de la jeringuilla oscila entre aproximadamente 0,25 y 6 ml, normalmente entre aproximadamente 0,5 y 5 ml, más normalmente entre aproximadamente 1 y 5 ml. Por ejemplo, la composición para su uso de acuerdo con la invención puede envasarse en jeringuillas de HDPE de 1 ml, 2 ml, 4 ml o 5 ml.
- 50
- 55 La invención quedará mejor ilustrada con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Gel oromucosal de HCl de dexmedetomidina

Ingrediente	% (p/p)
HCl dexmedetomidina	0,01
Hidroxipropil celulosa	15
Propilen glicol	30
Lauril sulfato sódico	1
Hidróxido sódico (2 M)	cantidad suficiente
Ácido clorhídrico, diluido	cantidad suficiente

Ingrediente	% (p/p)
Azul brillante FCF (E133)	0,003
Agua	53,987

Ejemplo 2. Gel oromucosal de HCl de medetomidina

Ingrediente	% (p/p)
HCl de medetomidina	0,02
Hidroxipropil celulosa	15
Propilen glicol	30
Lauril sulfato sódico	1
Hidróxido sódico (2 M)	cantidad suficiente
Ácido clorhídrico, diluido	cantidad suficiente
Azul brillante FCF (E133)	0,003
Agua	53.977

- 5 Se prepararon las formulaciones de gel de los Ejemplos 1 y 2 añadiendo propilen glicol, agente colorante, lauril sulfato sódico y agua a un vaso. Se agitó la mezcla hasta que quedó miscible y homogénea. Se calentó la mezcla a 50 °C. Se añadió lentamente hidroxipropil celulosa con agitación. Se enfrió el gel a temperatura ambiente con agitación suave y se añadió la sustancia de fármaco con agitación. Se ajustó el pH de la composición a 6,0 por adición gota a gota de solución de HCl. Se obtuvo un gel transparente tras el reposo. Se envasó el gel en jeringuillas de HDPE de 4 ml.

Ejemplo 3

- 15 Se estudió el efecto de gel de dexmedetomidina oromucosal en perros que se sabía que sufrían aversión aguda al ruido por los fuegos artificiales de la noche de fin de año. Doce perros de razas diversas recibieron gel de dexmedetomidina oromucosal (grupo DEX) del ejemplo 1 y doce perros recibieron gel placebo que no contenía dexmedetomidina. El estudio fue doble ciego. Se administró el gel por la mucosa bucal/gingival a cada perro con una jeringuilla utilizando una dosis de 125 µg/m² de dexmedetomidina. Se permitió la repetición de la dosis hasta 5 veces cuando fue necesario (en cuanto volvieron a aparecer los signos de aversión al ruido), pero con un tiempo mínimo de 2 horas entre cada dosis. Se emprendió el estudio durante la noche de fin de año en la casa de cada uno de los perros. Se llevó un seguimiento de la eficacia utilizando la evaluación del dueño del perro del efecto del tratamiento con respecto a los signos de aversión al ruido del perro provocados por los cohetes en comparación con los años anteriores (ningún efecto, algún efecto o un buen efecto). Los resultados se indican en la Tabla 1.

- 25 Tabla 1. Evaluación del dueño del éxito global del efecto del tratamiento con respecto a los signos de aversión al ruido del perro en comparación con años anteriores.

	DEX 125 µg/m ²	Placebo
Respuesta	n (%)	n (%)
Éxito global*	8 (66,7)	3 (25,0)

*Éxito global = puntuación de los perros "buen efecto" sin ningún signo de disminución de la alerta/sedación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas para su uso en el alivio de la aversión al ruido en un animal.
- 5 2. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 1, en el que el animal es un perro.
3. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 1 o 2, en el que se administra dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas por vía oromucosal.
- 10 4. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se administra dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en forma de un gel oromucosal semisólido.
- 15 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 4, en el que el gel oromucosal semisólido comprende por peso de la composición, 0,001 - 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; 1 - 40 % (p/p) de un agente gelificante; 0,2 - 10 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosal; 5 - 50 % (p/p) de un co-disolvente orgánico miscible en agua y 30 - 80 % (p/p) de agua.
- 20 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el valor C_{max} en plasma de dexmedetomidina en el animal objeto de la invención es de 0,05 a 0,8 ng/ml, preferentemente de 0,15 a 0,6 ng/ml.
- 25 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 6, en el que el valor C_{max} en plasma de dexmedetomidina en el animal objeto de la invención es de 0,2 a 0,5 ng/ml.
8. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el valor C_{max} en plasma de medetomidina en el animal objeto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,4 ng/ml, preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2 ng/ml.
- 30 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 8, en el que el valor C_{max} en plasma de medetomidina en el animal objeto de la invención es de 0,4 a 1,0 ng/ml.
- 35 10. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oromucosal en una cantidad de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
- 40 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 10, en el que dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oromucosal en una cantidad de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 180 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
- 45 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 10, en el que dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oromucosal en una cantidad de 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
- 50 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 5, 8 o 9, en el que medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oromucosal en una cantidad de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
- 55 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 13, en el que medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oromucosal en una cantidad de 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 360 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con reivindicación 13, en el que medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oromucosal en una cantidad de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.