

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 243**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014 PCT/IB2014/067079**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092738**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014 E 14833231 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3082824**

54 Título: **Mirtazapina inyectable para el tratamiento de la pérdida de apetito y trastornos nutricionales en los gatos**

30 Prioridad:
20.12.2013 FR 1363226

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2018

73 Titular/es:
**VIRBAC (100.0%)
1ère Avenue - 2065 M - L.I.D.
06516 Carros, FR**

72 Inventor/es:
**DE MARI, KARINE y
SANQUER, ANNAELE**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 686 243 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

Mirtazapina inyectable para el tratamiento de la pérdida de apetito y trastornos nutricionales en los gatos

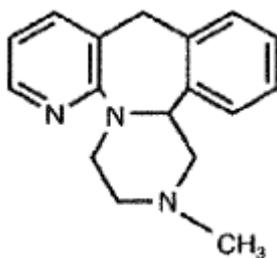
La presente invención se refiere al campo veterinario y más especialmente con objeto de la puesta a punto de medicamentos para el tratamiento de la anorexia en los animales.

- 5 El gato es un animal particularmente propenso a la anorexia, trastorno que puede manifestarse en varios contextos; por ejemplo, puede resultar de una modificación brusca de los alimentos ofrecidos, de situaciones estresantes para el animal, cambios ambientales o el envejecimiento del animal. La anorexia es también una manifestación clínica que frecuentemente acompaña a los trastornos de la salud del gato. Si el elemento desencadenante de la anorexia necesita ser diagnosticado y tratado, también es importante ayudar rápidamente al animal a recuperar una alimentación normal
- 10 para evitar el agravamiento de su patología y la aparición de otros trastornos. Además, la presencia de un dolor sea cual sea la causa (dolor dental, choque, trastornos musculoesqueléticos agudos o crónicos, etc.), náuseas y/o vómitos (después de tomar determinados medicamentos o mareo de los viajes, por ejemplo), molestias físicas parciales que dificultan el acceso a los alimentos (presencia de un collar, una escayola o un vendaje), un trastorno del comportamiento (como ansiedad, depresión, demencia, fobia, aversión a los alimentos) es probable que genere
- 15 anorexia. Por último, la anorexia es un trastorno que se observa con frecuencia durante la hospitalización y más especialmente durante el período posoperatorio; una vez más, es importante que el animal recupere rápidamente una dieta normal para ayudar a la recuperación.

El gato generalmente recupera su apetito eliminando las causas de estrés y cuando mejora su confort; pero eso no siempre es suficiente, entonces es importante llevar a cabo un tratamiento farmacológico que estimule el apetito y

20 permita el regreso a una dieta normal.

La mirtazapina ((±) -1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpirazino-(2,1-a)-pirido(2,3-c)benzazepina) es uno de los diferentes principios activos utilizados para el tratamiento de la anorexia animal; tiene la siguiente estructura química:



y se usa principalmente como antidepresivo en medicina humana.

- 25 El equipo de Quimby *et al.* ha dirigido varios estudios sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de la mirtazapina administrada por vía oral a una dosis de 1,88 mg o 3,75 mg en los gatos de la que se juzgan los efectos satisfactorios (Quimby *et al. J. Vet. Pharmacol. Therap.* 34, 388-396, 2010; *J. Vet. Intern. Med.* 2011; 25; 985-989; *The Vet. Journal*, 2013. documento WO 2013/158130); además, los autores explican su reticencia a administrar mirtazapina por vía intravenosa debido a que no esperan un efecto interesante, sobre todo porque esta vía nunca había sido explorada y
- 30 podría provocar efectos secundarios indeseables.

Sin embargo, es difícil administrar un medicamento por vía oral a un animal, especialmente si este último se niega por completo a alimentarse.

En este contexto, el solicitante ha demostrado que la administración de mirtazapina por vía parenteral estimula eficazmente el apetito en el animal y presenta datos farmacocinéticos ventajosos en comparación con su

35 administración oral.

La presente invención se refiere así a la mirtazapina (1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metilpirazino(2,1-a)pirido(2,3-c) benzazepina) para su utilización en el tratamiento de disminución o la pérdida de apetito y/o la prevención de trastornos inducidos por la desnutrición en un animal, caracterizada porque la mirtazapina se administra por vía parenteral (subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa) y está formulada en una composición veterinaria inyectable

40 líquida que comprende una concentración de mirtazapina inferior o igual al 2% en peso/volumen.

En este caso, la inyección de mirtazapina presenta las ventajas siguientes:

- presenta una buena tolerancia local;
- así administrada, la mirtazapina produce un efecto que depende menos del estado de salud del animal y, por lo tanto, más reproducible y más fiable;

- este modo de administración evita la administración del medicamento por alimentación forzada, método que es particularmente delicado en el gato anoréxico y/o que presenta un estado nauseabundo;
 - inesperadamente, la farmacocinética de la mirtazapina presenta ventajas porque es más lenta y produce un efecto prolongado;
- 5 - la concentración máxima en plasma (C_{max}) es menor, lo que evita el riesgo de sobredosis y/o intolerancia; esto es especialmente ventajoso respecto a la mirtazapina, que se sabe que tiene efectos tóxicos en el hígado;
- permite ajustar fácilmente la dosis en función del peso del gato (dosis ajustable en mg/kg), lo que permite desarrollar, en el mejor de los casos, una dosis a la vez eficaz y una buena tolerancia general;
 - por último, contrariamente a una administración oral, la administración parenteral limita el efecto del primer pase hepático, reduciendo así los problemas de intolerancia, metabolización o toxicidad.

Esta utilización de mirtazapina está dirigida a los gatos. Más específicamente, el animal tratado es un gato, especialmente un gato abisinio, abisinio de pelo largo, americano de pelo corto, americano de pelo duro, American Bobtail, American Curl, American Shorthair, American Wirehair, Angora, Angora turco, asiáticos, Australian Mist, Balinés, Balinés tradicional, Balinese, Bengal, bengalí, birmano, azul ruso, Bobtail americano, Bobtail japonés, Bobtail ruso, Bombay, British Longhair, British Shorthair, birmano, Burmilla, California Rex, California Toyger, California Spangled, celta, Ceilán, Chantilly/Tiffany, Chartreux, gato caniche, gato de Ceilán, gato de canalón, gato de la isla de Man, gato de casa, gato siberiano, gato montés noruego, gato de los bosques noruegos, gato de Sri-Lanka, gato lampiño, gato Real de Siam, gato turco de la isla de Van, Chausie, Colourpoint Shorthair, Cornish Rex, Cymric, Devon Rex, Don Bald Cat, Don Hairless, Don Sphynx, Donskoy, Egyptian Mau, European Shorthair, Europeo, Exotic Shorthair, Exótico de pelo corto, Foldex, Gatto di Ceylon, German Rex, Havana Brown, Highland Fold, Highland Straight, Japanese Bobtail, Javanais, Korat, Kurile Islands Bobtail, Kurilian Bobtail, Laperm, Lynx doméstico, Maine Coon, Malayo, Mandarín, Manx, Mau Egipcio, Munchkin, Nebelung, Neva Masquerade, Noruego, Norwegian Forest Cat, Ocicat, Ojos Azules, Oriental de pelo largo, Oriental Shorthair, Persa, Peterbald, Petersburg Sphynx, Pixie Bob, Pudelkatze, Ragdoll, Rex Cornish, Rex Devon, Rex Selkirk, Ruso, Russian Bobtail, Russian Hairless, Sagrado de Birmania, Safari, Savannah, Scottish de pelo largo, Scottish Fold, Scottish Straight, Selkirk Rex, Serengeti, Seychellois, Si-Sawat, Siamés (tipo antiguo), Siamés (moderno), Siamés Tradicional, Siberiano, Silver Laces, Singapura, Skogkatt, Snow Shoe, Sokoke, Somalí, Spangled Californien, Sphynx, Spotted Mist, Thai, The Dalles La Perm, Tiffanie, Tiffany Americano, Tiffany Inglés, Tonquinés, Toyger, Turc Van, Turkish Angora, Turkish Van, York Chocolate.

La utilización según la invención está más particularmente adaptada a gatos de razas que tienen predisposiciones a la enfermedad poliquística renal, patología a menudo relacionada con una disminución del apetito, o incluso a anorexia; se trata de gatos Maine Coon, Abyssin, Siamés, Ruso azul, Himalayo y Burmese. Esta utilización aún está particularmente adaptada a gatos de 7 años o más, y preferentemente de 9 años o más, en quienes la insuficiencia renal es más frecuente y causa pérdidas regulares de apetito.

La utilización según la presente invención tiene por objeto tratar la disminución o pérdida del apetito, en particular, estimular el apetito y/o tratar la anorexia y/o una aversión alimentara; y/o prevenir y/o tratar una afección con náuseas y/o vómitos; y/o prevenir trastornos inducidos por desnutrición en un animal incluida una pérdida de peso, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, lipidosis hepática, etc.

En el gato, la desnutrición generalmente se caracteriza por un índice corporal inferior a 3 de 5; una pérdida de peso superior a 5% en un mes o 10% en 6 meses; una anorexia de más de tres días; amiotrofia muscular generalizada e hipoalbuminemia (L. Yaguiyan-Colliard, Congreso de AFVAC 2009 en Lille).

La utilización de mirtazapina según la invención tiene un marcado interés para el tratamiento de la disminución o la pérdida del apetito y/o la desnutrición posoperatoria; de hecho, es común que un gato que se ha sometido a una intervención quirúrgica tarde en reanudar una alimentación normal, por lo tanto es ventajoso remediarlo mediante una inyección de mirtazapina administrada antes o hasta 72 horas después de la intervención y que tiene una acción efectiva y prolongada para ayudar al animal a acelerar su convalecencia. Por supuesto, si esta inyección no es suficiente, es posible renovarla al menos una vez, 2 a 7 días después de la inyección anterior. Las características farmacocinéticas de la mirtazapina cuando se inyecta son particularmente apropiadas para la anorexia posoperatoria: al final del periodo de observación clínica tras una intervención, el veterinario que constate que el animal tarda en alimentarse podrá administrar una inyección de mirtazapina. El efecto prolongado observado por este modo de administración evita tener que visitar al veterinario con demasiada frecuencia si se necesitan otras administraciones.

Según una realización particular de la invención, se refiere a la mirtazapina para su utilización en el tratamiento o prevención de la anorexia en el gato, caracterizada porque la mirtazapina se formula en un medicamento inyectable que representa un volumen administrado inferior o igual a 3 ml y cuya inyección produce un efecto de al menos 48 horas.

La mirtazapina se formula en una composición líquida inyectable que comprende preferentemente un vehículo compuesto principalmente de un disolvente, es decir agua, un disolvente orgánico o la mezcla de ambos o un aceite vegetal, un disolvente orgánico o mezcla de ambos o también la mezcla de agua con un aceite vegetal. En una variante

de la invención, el vehículo está constituido por una mezcla de aceite vegetal y un disolvente; el disolvente representa entonces de 0 a 30% de la mezcla disolvente/aceite vegetal.

Entre los aceites vegetales, se puede citar por ejemplo el aceite de palma, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de coco, 5 aceite de sésamo, o entre los aceites vegetales semisintéticos obtenidos por fraccionamiento y/o hidrólisis y/o esterificación total de los aceites vegetales naturales como por ejemplo los triglicéridos de ácidos grasos procedentes de aceites vegetales, tales como los triglicéridos de los ácidos caprílico, cáprico, linoleico, succínico (vendidos bajo los nombres comerciales de Miglyol® 810, 812, 818, 820, 829), los ésteres de propilenglicol y ácidos grasos procedentes de aceite vegetal como los ésteres de propilenglicol y de los ácidos caprílico y cáprico (vendidos bajo los 10 nombres comerciales de Miglyol® 840), así como su mezcla, así como ésteres entre los cuales están, por ejemplo, la triacetina (triacetato de glicerilo), el oleato de etilo.

Entre los disolventes orgánicos, se pueden citar por ejemplo el alcohol bencílico, etanol, N-metilpirrolidona, glicerol formal, glicofurol, éter monoetílico de dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, por ejemplo, PEG300, PEG 200 y PEG 400.

15 La selección del vehículo se lleva a cabo, de manera que se forman soluciones líquidas, dependiendo de su capacidad para disolver la sustancia activa a temperatura ambiente sin necesidad de cambiar la estructura química y la estabilidad. El vehículo elegido debe ser biocompatible y adaptarse a la vía inyectable. El vehículo se elegirá entre disolventes polares próticos, disolventes polares apróticos, disolventes apolares apróticos o su mezcla.

Según una realización particular de la invención, la mirtazapina está en solución en la composición veterinaria líquida 20 inyectable.

La composición líquida inyectable de mirtazapina también puede comprender al menos un antioxidante seleccionado de entre butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), vitamina E y sus derivados, galato de propilo y mezclas de estos.

La composición líquida inyectable comprende mirtazapina a una concentración inferior o igual a 2% p/v, 25 preferentemente entre 0,5 y 1,5% p/v, más preferentemente entre 0,75 y 1% p/v; esta composición líquida inyectable de mirtazapina se administra a un volumen que no excede de 3 ml, preferentemente es inferior o igual a 2 ml y más preferentemente está comprendida entre 0,5 y 1 ml.

La administración de la composición líquida inyectable de mirtazapina es tal que permitirá la administración de una 30 dosis de mirtazapina comprendida entre 0,2 y 2 mg/kg, más particularmente entre 0,2 y 1,5 mg/kg, o entre 0,2 y 0,5 mg/kg, o entre 0,5 y 1 mg/kg o incluso más preferentemente entre 0,4 y 0,8 mg/kg.

La composición líquida inyectable de mirtazapina se administra preferentemente en una sola dosis; alternativamente, se administra en varias tomas, preferentemente en dos dosis, estando espaciada cada dosis de 1 a 7 días o de 2 a 7 días, preferentemente de 2 a 5 días, o más adecuadamente las dos inyecciones estarán separadas por un intervalo de 24 h, 48 h o 72 h, aunque la presente invención no se limite al esquema de administración susodicho.

35 Figuras

La Figura 1 es un gráfico que representa la concentración plasmática de mirtazapina en ng/ml a lo largo del tiempo (en horas) en un gato sano después de una administración de la inyección (curva negra) y después de la administración oral (curva gris discontinua).

Las Figuras 2A y 2B son histogramas que representan el consumo de alimentos en gramos a lo largo del tiempo (en 40 horas, en el momento de la medición para 2A y acumulativo para 2B) de gatos después del tratamiento y bajo estrés. Los histogramas rayados corresponden al grupo de referencia, los histogramas negros al grupo que ha recibido el producto por administración inyectable según la invención, los histogramas grises al grupo que recibió el producto por administración oral según la técnica anterior.

Ejemplo - Ensayos de administración de mirtazapina por inyección en gatos sanos

45 El objetivo de estos ensayos es evaluar el efecto de la administración de mirtazapina por inyección subcutánea en el apetito de los gatos en comparación con la administración por vía oral (referencia positiva) y un testigo (inyección de solución salina, referencia negativa).

Estos ensayos se han realizado respetando las buenas prácticas de laboratorio establecidas por el "US Animal Welfare Actividad" y las directivas del "Canadian Council on Animal Care".

50

Materiales y métodos

- *Productos administrados*

La formulación inyectable probada es una suspensión de mirtazapina al 0,75% peso/volumen en Miglyol 812. La formulación oral probada es una solución de mirtazapina de 15 mg/ml (Summit Veterinary Pharmacy Inc.).

5 - *protocolo*

Los gatos sanos seleccionados se aclimataron previamente durante al menos siete días antes de las pruebas; durante este período, son examinados por un veterinario. Luego se reparten en tres grupos de dos gatos según un diseño experimental en cruce, cada gato recibe cada uno de los 3 tratamientos según una secuencia predeterminada:

10 - Se administran 0,5 ml de solución salina (cloruro de sodio al 0,9%) por inyección subcutánea en la zona interescapular en el grupo T0 que representa la referencia negativa;

- el grupo T1 recibe una inyección subcutánea en la zona interescapular de 0,5 ml de la formulación de mirtazapina probada (representa una administración de 3,75 mg de mirtazapina);

- el grupo T3 recibe 0,25 ml (representa una administración de 3,75 mg de mirtazapina) de la formulación líquida por administración forzada (jeringuilla) en la boca y representa la referencia positiva.

15 A fin de simular un estrés que pueda provocar una pérdida de apetito de los gatos, su entorno se modificó regularmente justo antes del inicio del estudio.

La evaluación del consumo de alimento por los gatos se hace pesando la ración propuesta (100 g) en t = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24 y 48 h después administración; si la ración se consume por completo, se propone entonces una nueva ración de 100 g.

20 La determinación de la concentración plasmática de mirtazapina se hace en muestras de sangre tomadas los días -1, 0, 14, 28 y 42 y 2, 8, 24 y 48h en relación con la administración de mirtazapina.

Resultados

- *farmacocinética*

25 El gráfico de la figura 1 representa la concentración plasmática de mirtazapina después de la administración de la inyección (curva gris) y después de la administración oral (curva negra).

De este gráfico se deduce que la farmacocinética del producto cambia sensiblemente en función del modo de administración; la inyección conduce a una C_{max} más baja y una T_{max} más tardía en comparación con la administración oral, lo que da como resultado un perfil más favorable en términos de duración de acción y toxicidad.

	C _{max} (µg/l)	T _{max} (h)	AUL _{ult} (µg/l*h)	T _{med} (h)
Formulación inyectada	58,25	9,25	1.054,9	10,885
Formulación ingerida	127,7	2	1.047,7	8,8324

30 - *Tolerancia local*

El examen de los puntos de inyección del producto muestra una buena tolerancia local.

- *Consumo de alimentos*

El consumo de alimentos está representado en las figuras 2A (consumo de alimentos medido en cada punto) y 2B (consumo de alimentos acumulado).

35 Estos ensayos demuestran el mayor efecto prolongado de la inyección en comparación con la administración oral, especialmente a partir de las 72 horas después de la administración de mirtazapina.

Por tanto, es interesante constatar que la administración de una dosis de mirtazapina por inyección subcutánea es tan eficaz como la administración de la misma dosis por vía oral para inducir un aumento del apetito, pero que la inyección presenta la ventaja de inducir el apetito durante más tiempo, esta eficacia es por lo tanto más sostenible.

REIVINDICACIONES

1. Mirtazapina para su utilización en el tratamiento de la disminución o pérdida de apetito y/o la prevención de trastornos inducidos por la desnutrición en un gato, caracterizada porque la mirtazapina se administra por vía parenteral y está formulada en una composición veterinaria líquida inyectable que comprende una concentración de mirtazapina inferior o igual al 2% en peso/volumen.
- 5 2. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para estimular el apetito.
3. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento de anorexia, náuseas, vómitos y/o aversión a los alimentos.
- 10 4. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para evitar la pérdida de peso.
5. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada porque la disminución o la pérdida de apetito y/o la desnutrición son posoperatorias.
- 15 6. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicha composición veterinaria líquida inyectable comprende un vehículo constituido mayoritariamente por un disolvente seleccionado entre el agua, un disolvente orgánico o la mezcla de ambos o un aceite vegetal, un disolvente orgánico o la mezcla de los dos o también la mezcla de disolventes con un aceite vegetal, representando entonces el disolvente de 0 a 30% de la mezcla disolvente/aceite vegetal.
7. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se administra en una cantidad que representa entre 0,2 y 2 mg/kg de peso corporal.
- 20 8. Mirtazapina para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque se administra en una cantidad que representa entre 0,4 y 0,8 mg/kg de peso corporal.
9. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se administra en una dosis única.
- 25 10. Mirtazapina para utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque se administra en dos inyecciones separadas por un intervalo de 24 h, 48 h o 72 h.
11. Mirtazapina para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento o la prevención de anorexia en gatos caracterizada porque la mirtazapina se formula en un medicamento inyectable que tiene un volumen inferior o igual a 3 ml.

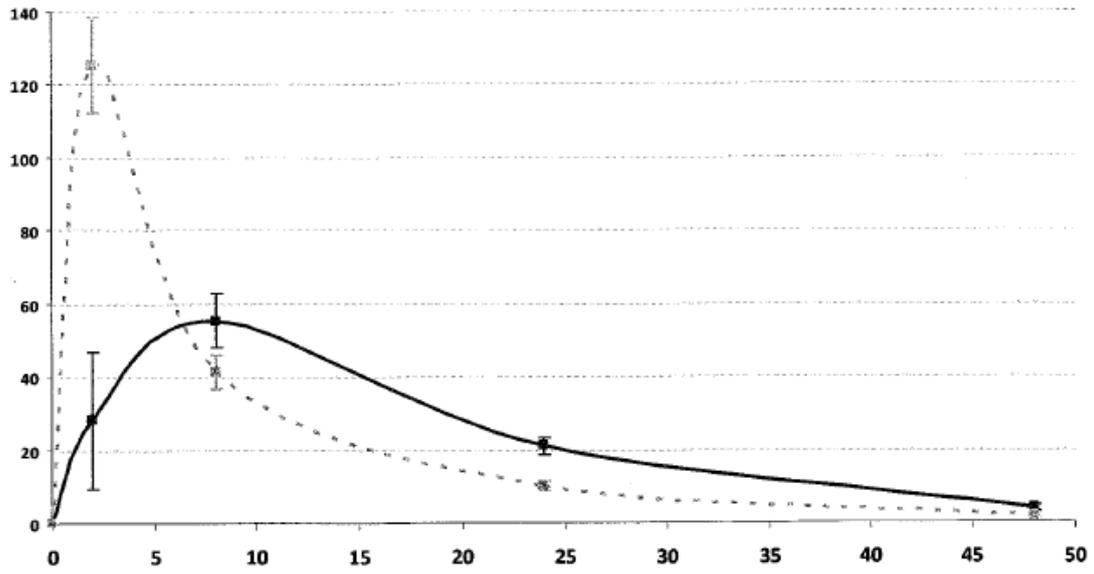


Figura 1

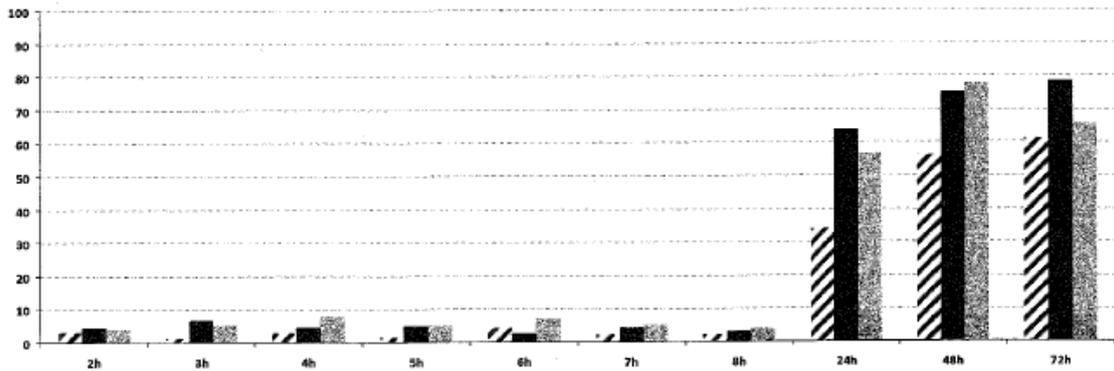


Figura 2A

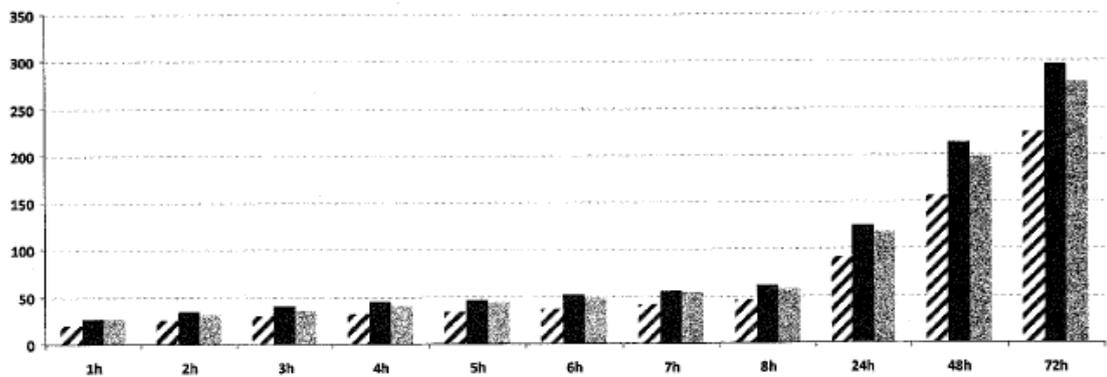


Figura 2B