

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 030**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2013 PCT/EP2013/061332**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13178817**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2013 E 13726226 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2854761**

54 Título: **Composiciones veterinarias orales apetitosas**

30 Prioridad:

**01.06.2012 FR 1255122**

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

**12.02.2020**

73 Titular/es:

**CEVA SANTÉ ANIMALE (100.0%)  
10 Avenue de La Ballastière  
33500 Libourne Cedex , FR**

72 Inventor/es:

**GUIMBERTEAU, FLORENCE y  
PEYROT, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 742 030 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

Composiciones veterinarias orales apetitosas

5 La presente invención tal como se reivindica tiene por objeto composiciones veterinarias orales apetitosas a base de uno o varios principios activos farmacéuticos elegidos entre espirolactona y/o benazepril, que tienen un olor y/o un sabor repulsivo para los animales, así como un procedimiento para preparar dichas composiciones veterinarias orales.

10 La administración de principios activos farmacéuticos cuyo sabor y/u olor son repulsivos es siempre problemática en el caso de los animales, y requiere generalmente la adición de un agente de palatabilidad con el fin de enmascarar el mal sabor o el olor desagradable de estas sustancias farmacéuticas y así contrarrestar el olfato desarrollado de los animales.

Los agentes de palatabilidad utilizados son generalmente aromatizantes, levaduras, proteínas, hidrolizados de proteínas, gelatina, etc... y en la mayoría de los casos productos higroscópicos con un agua residual libre elevada superior a 3%. Por tanto, se plantean grandes problemas de incompatibilidad e inestabilidad a la hora de formularlos con principios activos farmacéuticos sensibles a la humedad.

15 Para resolver este problema, el experto en la técnica ha recurrido a una separación física del principio activo farmacéutico y el agente de palatabilidad, por ejemplo, recubriendo el o los principios activos con una película protectora. Este recubrimiento también permite asimismo enmascarar el sabor del principio activo farmacéutico, limitando así las cantidades de factor de palatabilidad que se han de incorporar. Esta estrategia requiere la realización de una etapa adicional en el procedimiento de fabricación, así como un coste adicional asociado.

20 La sociedad solicitante ha descubierto que es suficiente obtener un porcentaje de agua libre residual inferior a un límite del 1,5% para superar los problemas de incompatibilidad entre el agente de palatabilidad denominado « húmedo » o higroscópico y el principio activo farmacéutico, y así obtener una estabilidad óptima después de la formulación de este último.

### Sumario de la invención

25 La presente invención tiene por tanto por objeto un procedimiento para la preparación de una composición veterinaria oral apetitosa, que comprende una etapa de mezclamiento de uno o varios principios activos farmacéuticos elegidos entre espirolactona y/o benazepril, que tienen un olor y/o un sabor repulsivo para los animales con al menos un agente de palatabilidad, higroscópico y una etapa de post-secado de la mezcla de forma que se obtenga una cantidad de agua libre residual en la mezcla de post-secado comprendida entre 0 y 1,5% en peso.

30 El contenido de agua libre residual se determina preferiblemente por el método de valoración de Karl Fischer después de la posible deducción de la cantidad de agua unida (o agua de cristalización) de los ingredientes de la composición:

$$\text{Agua libre residual} = \text{agua total por Karl Fischer} - \text{agua unida}$$

35 La presente invención se refiere igualmente a una composición veterinaria oral apetitosa que comprende al menos un principio activo farmacéutico que tiene un olor y/o un sabor repulsivo para los animales y al menos un agente de palatabilidad, estando comprendido el porcentaje de agua libre residual de dicha composición veterinaria entre 0 y el 1,5% en peso.

### Breve descripción de las figuras

40 **Figura 1:** es un gráfico que muestra la influencia del agua libre residual sobre la cantidad de productos de degradación generados durante el almacenamiento de una composición de benazepril.HCl.

**Figura 2:** es un gráfico que muestra la influencia del agua libre residual sobre la cantidad de producto de degradación (canrenona) generado durante el almacenamiento de una composición de espirolactona.

### Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere por tanto a un procedimiento para preparar una composición veterinaria oral apetitosa, que comprende : (i) una etapa de mezclamiento de uno o varios principios activos farmacéuticos elegidos entre espirolactona y/o benazepril, que tiene un olor y/o un sabor repulsivo para los animales con al menos un agente de palatabilidad, higroscópico que tiene un contenido de agua libre residual superior al 1,5% en peso con relación al peso total de la composición, y (ii) una etapa de post-secado de la mezcla con el fin de que el agua libre residual de la mezcla después de la etapa de post-secado esté comprendida entre 0 y 1,5%, con relación al peso total de la composición.

El agua libre residual se determina preferiblemente por la valoración de Karl Fischer deduciendo la cantidad de agua unida eventualmente presente en la composición.

5 La presente invención se basa de hecho en el descubrimiento de la existencia de un valor crítico del agua libre residual de la composición veterinaria oral por debajo de la cual se resuelven los problemas de incompatibilidad entre el agente de palatabilidad higroscópico y el principio activo farmacéutico y de inestabilidad de este último. Más específicamente, el agente activo farmacéutico elegido entre espironolactona y/o benazepril permanecía estable después de la formulación con el agente de palatabilidad cuando el agua libre residual obtenida después de secado era inferior al 1,5%.

10 El método de valoración de Karl Fischer es un método eficaz, rápido y fiable destinado a la determinación de la cantidad de agua en una amplia variedad de muestras o de principios activos farmacéuticos y en un amplio intervalo de concentración. Se basa en la reacción de oxidación del dióxido de azufre por yodo disuelto en metanol y una base tal como piridina, de acuerdo con la siguiente reacción:



15 En esta reacción, el ácido sulfúrico  $\text{SO}_2$  y el ácido yodhídrico  $\text{I}_2$  reaccionan solo en presencia de agua. El yodo que participa en la reacción se genera directamente en la celda de valoración por una oxidación electroquímica del yoduro hasta que se detecta yodo no reactivo. El punto final se determina por colorimetría o amperometría. Este método se utiliza principalmente para garantizar la regularidad durante la fabricación de medicamentos liofilizados.

20 Existen numerosos dispositivos en el mercado para facilitar dicha valoración. Se pueden citar como ejemplos, el valorador volumétrico Karl Fischer TIM550® comercializado por la sociedad Radiometer analytical, Titrimo KF®, el Titrimo KF® o el Coulomètre KF®.

25 El agua unida o el agua de cristalización se pueden determinar experimentalmente utilizando, por ejemplo, un análisis termogravimétrico (medición directa de las variaciones de masa en función de la temperatura). Así, el agua libre se elimina a temperaturas inferiores a aproximadamente 100°C, mientras que el agua unida se elimina solo a temperaturas superiores a 100°C. El agua unida o el agua de cristalización se puede determinar igualmente de manera teórica, cuando se conoce el grado de hidratación de una molécula.

Según el procedimiento de la presente invención, el contenido de agua libre residual del agente de palatabilidad higroscópico debe ser inferior al 1,5% en peso con relación al peso total de la composición.

30 El procedimiento según la presente invención es particularmente útil para la formulación de composiciones veterinarias orales apetitosas que comprenden uno o varios principios activos farmacéuticos que tienen un olor y/o un sabor repulsivos. Estos se eligen entre espironolactona y/o benazepril. El procedimiento es igualmente ventajoso cuando dichos principios activos farmacéuticos son inestables y sensibles a la humedad.

Entre los antagonistas de la aldosterona, se cita la espironolactona.

Entre los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, se cita benazepril y sus sales y ésteres.

Los principios activos farmacéuticos se eligen entre espironolactona y/o benazepril.

35 Estas composiciones son particularmente útiles para tratar animales no humanos afectados de insuficiencia cardíaca, como las cardiopatías congénitas o las cardiopatías adquiridas, tal como se describe principalmente en la publicación internacional WO2009/000843.

En la publicación FR2917975 se describe una composición veterinaria que comprende benazepril y/o espironolactona en forma de comprimidos o gránulos.

40 La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones veterinarias como las descritas anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la insuficiencia cardíaca en animales no humanos.

45 Las composiciones veterinarias según la presente invención pueden comprender entonces, por ejemplo, dosis diarias terapéuticamente eficaces de un antagonista del receptor de la aldosterona, la espironolactona, comprendidas entre aproximadamente 0,88 y 5 mg/kg/día (de preferencia aproximadamente 2 mg/kg/día) y dosis de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, el benazepril, comprendidas entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día (de preferencia aproximadamente 0,25 mg/kg/día).

50 Los agentes de palatabilidad que pueden ser utilizados en el procedimiento según la presente invención son igualmente bien conocidos en la técnica. Estos son, por ejemplo, aromatizantes, levaduras, proteínas, hidrolizados de proteínas, gelatina, almidón o almidón pregelatinizado, compuestos a base de ácido fosfórico, pirofosfato disódico, pirofosfato tetrasódico, etc...

La etapa de post-secado se puede realizar por cualquier medio bien conocido en la técnica, por ejemplo, sometiendo la composición a vacío parcial para acelerar el secado, o incluso por adición de un agente desecador o desecante,

tal como por ejemplo gel de sílice o silicagel, agentes desecantes del tipo cloruro de calcio anhidro, tamices moleculares, túneles de secado, sistemas de secado por microondas, etc...

Preferiblemente, las composiciones se fabrican y/o envasan bajo humedad reducida.

5 Según el procedimiento de la invención, el contenido de agua libre residual después de la etapa de secado está entre 0 y 1,5% en peso con relación al peso total de la composición.

Este contenido de agua residual se determina preferiblemente por la valoración de Karl Fischer de la que se deduce la cantidad de agua unida eventualmente presente en los ingredientes de la composición.

Las composiciones veterinarias orales obtenidas por el procedimiento descrito anteriormente presentan propiedades superiores de palatabilidad, preferiblemente superiores al 50% de ingesta espontánea.

10 Dichas composiciones veterinarias orales pueden presentarse bajo cualquier forma apropiada para una administración por vía oral. Por tanto, pueden estar, por ejemplo, en forma sólida o semisólida, de polvos, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas de gelatina, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de pastillas o de pastas.

15 Las composiciones veterinarias orales obtenidas por el procedimiento descrito anteriormente presentan además una mejor estabilidad durante el almacenamiento. De hecho, son estables durante al menos 24 meses sin condiciones de almacenamiento particulares en el sentido de las recomendaciones publicadas el 20 de mayo de 1999 por el comité VICH bajo el título VICH GL3 (Stability 1) «Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products ». De hecho, como se demuestra en los ejemplos siguientes, menos del 3% se degrada después de 24 meses de almacenamiento a temperaturas de 25-30°C y a 60-65% de humedad relativa (HR).

20 Según un segundo aspecto, la presente invención tiene por objeto composiciones veterinarias orales apetitosas, que comprenden uno o varios principios activos farmacéuticos, elegidos entre espirolactona y/o benazepril, que tienen un olor y/o un sabor repulsivo para los animales, al menos un agente de palatabilidad higroscópico y eventualmente excipientes que tienen un porcentaje de agua libre residual superior al 1,5%. El contenido de agua libre residual en las composiciones veterinarias tales como las reivindicadas, está comprendido entre 0 y 1,5% en peso.

25 Los principios activos farmacéuticos y los agentes de palatabilidad son tales como los descritos anteriormente y tales como los reivindicados.

30 Las composiciones veterinarias orales según este aspecto de la presente invención son particularmente ventajosas ya que permiten obtener de manera sencilla una palatabilidad superior al 50% de la ingesta espontánea. Presentan además características de estabilidad, durante el almacenamiento a largo plazo, superiores a las de las composiciones cuya agua libre residual es superior al 1,5%.

Igualmente, las composiciones según la invención pueden comprender cualquier otro excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como azúcares (lactosa, lactosa monohidrato, sacarosa, dextrosa, glucosa, etc.), celulosa o almidones, un agente disgregante, lubricantes, aglutinantes, diluyentes, antioxidantes, agentes de vertido, agentes complejantes, agentes conservantes, colorantes o agentes tampones, etc...

35 Como lubricante, se puede utilizar ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal o, por ejemplo, tribehenato de glicerol. Como agente disgregante, se puede utilizar croscarmelosa, crospovidona, derivados de almidones. Ejemplos de aglutinantes incluyen metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, goma xantano, povidona, celulosa microcristalina, etc...

**Ejemplos**

40 **Ejemplo 1: Preparación de composiciones veterinarias apetitosas de espirolactona.**

Se prepararon comprimidos de espirolactona según un procedimiento en dos etapas principales: granulación en húmedo seguida de una compresión.

Etapas 1: Granulación

45 Durante la etapa de granulación, los ingredientes enumerados en la Tabla 1 siguiente se mezclaron en seco, se granularon con agua en un granulador de alto cizallamiento DIOSNA y luego se secaron en una estufa.

Tabla 1:

Ingredientes de granulación	Composición en % (m/m)
Espironolactona	20
Lactosa monohidrato	40
Celulosa microcristalina	25

Ingredientes de granulación	Composición en % (m/m)
Crospovidona	5
Povidona	10

#### Etapa 2: Compresión

5 Los gránulos obtenidos al final de la etapa 1 se mezclaron a continuación con excipientes de compresión y los agentes apetitosos y luego se comprimieron usando una prensa FROGERAIS. La composición final de los comprimidos de 250 mg se da en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2:

Ingredientes de compresión	Composición en % (m/m)
Granulados de espirolactona	60
Aromatizante artificial de hígado de cerdo	15
Azúcar comprimible	20
Crospovidona	4
Estearato de magnesio	1

#### Ejemplo 2: Preparación de composiciones veterinarias apetitosas de benazepril

10 Se prepararon comprimidos de benazepril.HCl según un procedimiento en dos etapas principales: granulación en húmedo seguida de una compresión.

#### Etapa 1: Granulación

Durante la etapa de granulación, los ingredientes enumerados en la Tabla 3 siguiente se mezclaron en seco, se granularon con etanol en un granulador de alto cizallamiento DIOSNA y luego se secaron a vacío.

Tabla 3:

Ingredientes de granulación	Composición en % (m/m)
Benazepril.HCl	2
Lactosa monohidrato	60
Celulosa microcristalina	30
Crospovidona	3
Povidona	5

15

#### Etapa 2: Compresión

Los gránulos obtenidos al final de la etapa 1 se mezclaron a continuación con excipientes de compresión y los agentes apetitosos y luego se comprimieron usando una prensa FROGERAIS. La composición final de los comprimidos de 200 mg se da en la Tabla 4 siguiente.

20

Tabla 4:

Ingredientes de compresión	Composición en % (m/m)
Granulados de benazepril.HCl	50
Aromatizante artificial de pollo	20
Azúcar comprimible	25
Crospovidona	4
Estearato de magnesio	1

La lactosa monohidrato contenía 5% de agua unida. Los comprimidos del Ejemplo 2 contenían por tanto 1,5% de agua unida aportada por la lactosa monohidrato.

**Ejemplo 3: Preparación de composiciones veterinarias apetitosas de espirolactona y benazepril.HCl**

Se prepararon comprimidos combo que contenían a la vez espirolactona y benazepril.HCl, según un procedimiento de dos etapas.

La composición de los comprimidos combo se recoge en la Tabla 5 siguiente:

5

Tabla 5:

Ingredientes	Composición en % (m/m)
Granulados de benazepril.HCl y de espirolactona	66,2
Aromatizante artificial de carne de vaca	20,0
Azúcar comprimible	10,0
Crospovidona	3,0
Estearato de magnesio	0,8

**Ejemplo 4: Ensayos de estabilidad y humedad libre residual**

Los comprimidos del Ejemplo 3 se colocaron en pastilleros de polietileno de alta densidad (PEHD) y se almacenaron en cámaras climáticas a 25°C/60% de HR y 30°C/65% de HR. Se realizaron análisis regularmente durante 2 años. Los resultados se dan en la Tabla 6 siguiente.

10

Tabla 6:

Almacenamiento	Ensayo	Punto de estabilidad						
		0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Condición del almacenamiento 25°C/60% de HR	Contenido de agua libre residual (%)	0,2	0,0	0,2	0,3	0,2	0,5	0,6
	Dosificación de espirolactona (mg/comprimido)	40,3	40,2	39,8	39,4	39,9	39,8	39,9
	Producto de degradación de espirolactona (%)	0,2	0,3	0,4	0,5	0,5	0,7	0,9
Condición del almacenamiento 30°C/65% de HR	Dosificación de benazepril.HCl (mg/comprimido)	5,05	5,01	5,02	4,95	4,96	4,92	4,99
	Productos de degradación de benazepril.HCl (%)	<LOQ	0,2	0,4	0,4	0,4	0,7	0,7
	Contenido de agua libre residual (%)	0,2	0,2	0,2	0,5	0,4	0,3	1,0
	Dosificación de espirolactona (mg/comprimido)	40,3	40	39,7	39	39,9	39,8	39,7
	Producto de degradación de espirolactona (%)	0,2	0,4	0,5	0,7	0,8	1,3	1,6
	Dosificación de benazepril.HCl (mg/comprimido)	5,05	4,99	5,01	4,89	4,96	4,91	4,95
	Productos de degradación de benazepril.HCl (%)	<LOQ	0,3	0,4	0,5	0,5	0,9	1,1

Los contenidos de impurezas totales permanecen en niveles muy bajos (<3%) después de 2 años de almacenamiento cuando la humedad libre en los comprimidos permanece baja.

**Ejemplo 5: Contraejemplo**

Se almacenaron a 25°C/60% de HR comprimidos de composición idéntica a la del Ejemplo 3 de manera que se tuvieran comprimidos con contenidos de agua libre residual elevados (contraejemplo) o bajos según la presente invención. Los análisis a los 3 y 6 meses mostraron que la evolución de los productos de degradación era elevada cuando el contenido de agua libre era superior al umbral del 1,5%. A largo plazo, los comprimidos que tienen una humedad libre residual elevada no fueron suficientemente estables.

20

Tabla 7:

Producto	Ensayo	Punto de estabilidad	
		3 meses	6 meses
Ejemplo comparativo	Contenido de agua libre residual (%)	2,1	2,5
	Producto de degradación de espironolactona (%)	0,6	1,1
Invención	Contenido de agua libre residual (%)	0,6	0,3
	Producto de degradación de espironolactona (%)	0,1	0,2

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para la preparación de una composición veterinaria oral apetitosa, que comprende una etapa de mezclamiento de uno o varios ingredientes activos farmacéuticos elegidos entre espirolactona y/o benazepril, que tienen un olor y/o sabor repulsivo para los animales, con un agente de palatabilidad, higroscópico, que tiene un contenido de agua libre residual superior al 1,5% en peso con relación al peso total de la composición, y una etapa de post-secado de la mezcla, caracterizado por que el contenido de agua libre residual de la composición, después de la etapa de post-secado está comprendido entre 0 y 1,5% en peso con relación al peso total de la composición.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la composición veterinaria contiene además al menos un excipiente y/o un lubricante.
- 10 3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la etapa de post-secado se realiza por la adición de un agente desecador o desecante, siendo preferiblemente el agente desecador o desecante gel de sílice.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la composición veterinaria oral apetitosa es estable durante al menos 24 meses sin ninguna condición particular de almacenamiento.
- 15 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que menos del 3% del principio activo farmacéutico se ha degradado después de 24 meses de almacenamiento a temperaturas de 25-30°C y a 60-65% de humedad relativa.
- 20 6. Composición veterinaria oral apetitosa, caracterizada por que comprende uno o varios principios activos farmacéuticos elegidos entre espirolactona y/o benazepril, que tienen un olor y/o un sabor repulsivo para los animales, y un agente de palatabilidad higroscópico que tiene un contenido de agua libre residual superior al 1,5% en peso con relación al peso total de la composición, y caracterizada por que dicha composición presenta un contenido de agua libre residual comprendido entre 0 y 1,5% en peso con relación al peso total de la composición.
7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que la composición veterinaria contiene además al menos un excipiente y/o un lubricante.
- 25 8. Composición según la reivindicación 6 o 7, caracterizada por que la composición se presenta en forma sólida o semisólida, de polvos, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas de gelatina, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de pastillas o de pastas.
9. Composición veterinaria según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la insuficiencia cardíaca en animales no humanos.
- 30 10. Composición veterinaria según la reivindicación 9, caracterizada por que la espirolactona está presente en una dosis comprendida entre aproximadamente 0,88 y 5 mg/kg/día y de preferencia a aproximadamente 2 mg/kg/día.
11. Composición veterinaria según la reivindicación 9, caracterizada por que el benazepril está presente en una dosis comprendida entre aproximadamente 0,1 y 0,6 mg/kg/día y de preferencia a aproximadamente 0,25 mg/kg/día.

FIGURA 1

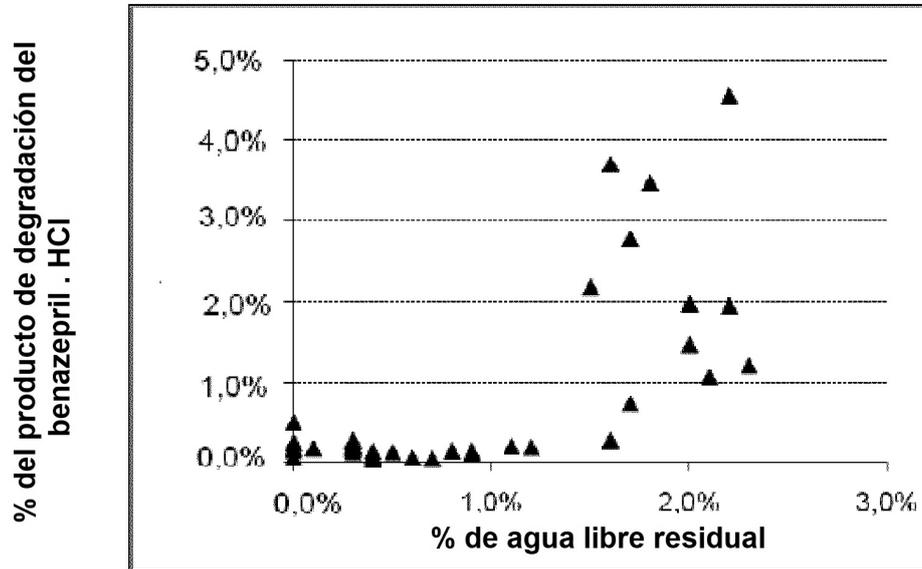


FIGURA 2

