

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 356**

51 Int. Cl.:

**A23K 10/40** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2014 PCT/IB2014/059403**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14136035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2014 E 14711004 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2988608**

54 Título: **Composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario**

30 Prioridad:

**04.03.2013 FR 1351905**

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

**15.10.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUNEL, NICOLAS;  
MARTINS, FANNY y  
GOISNARD, PATRICIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 787 356 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**

Composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de las composiciones orales para uso veterinario destinados a la prevención o al tratamiento de trastornos o patologías en los mamíferos, en particular los animales domésticos.

10 Técnica anterior

Los métodos de crianza de animales de granja y las prácticas de mantenimiento del bien estar de los animales domésticos pueden necesitar la administración a estos animales de principios activos medicamentosos.

15 En estos dos contextos relativos al mantenimiento de la salud animal, es importante que los principios activos medicamentosos se administren en calidad y cantidad apropiadas.

20 Para los animales de granja, que incluyen porcinos, ovinos, bovinos, caprinos y las aves de corral, los medicamentos, especialmente los principios activos antibióticos, se mezclan en general extemporáneamente con los alimentos o el agua. En efecto, unos alimentos para animales de granja listos para el uso y que comprenden unos medicamentos en su composición representarían una proporción muy baja de los alimentos comercializados. Se añade que tales alimentos medicamentosos deberían proponerse para una variedad de principios activos o de combinación de principios activos, y para una variedad de combinaciones de elementos nutritivos adaptados a cada especie de animales de granja. En consecuencia, los costes de fabricación de alimentos medicamentosos para animales de granja no serían compatibles con las restricciones económicas de la industria agroalimentaria. En general, los medicamentos destinados a los animales de granja se presentan en forma de granulados, los cuales se mezclan extemporáneamente con la comida, por ejemplo, con el forraje o con los granulados industriales a base de cereales. Sin embargo, estas prácticas no permiten un control preciso de la cantidad de medicamento concretamente ingerida por los animales, especialmente porque la distribución de los granulados medicamentosos en la masa del forraje o en la masa de los granulados de comida no es homogénea. A título ilustrativo, las densidades respectivas distintas de los granulados alimentarios y de los granulados medicamentosos provoca una “des-mezcla”, es decir una distribución heterogénea de los granulados medicamentosos en la masa de los granulados de alimento, debido especialmente a una decantación de los granulados medicamentosos dentro de la mezcla de granulados. Los medicamentos pueden también incorporarse al agua de bebida, con la condición de que estos sean solubles en agua y estables en forma disuelta.

35 Para los animales domésticos, en particular para los perros y los gatos, para los cuales la administración de principios activos medicamentosos se realiza de manera individual y no de manera colectiva, la práctica ilustra frecuentemente dificultades relacionadas con el mal seguimiento de los tratamientos, en particular de los tratamientos por vía oral. Se sabe especialmente que los medicamentos presentados de manera separada en formas sólidas, por ejemplo, en forma de pastillas, píldoras, cápsulas duras, cápsulas blandas, comprimidos, son difícilmente aceptados por los animales domésticos, en particular por los perros y los gatos, incluso cuando estas formas sólidas se mezclan con su comida, sea cual sea la forma de la comida, por ejemplo, piensos húmedos o croquetas. El mal seguimiento de los tratamientos medicamentosos por los animales domésticos incrementa también cuando el principio activo posee un sabor fuerte, por ejemplo, un sabor amargo, debido al sentido del olfato y del gusto muy desarrollado de estos animales.

40 La incorporación de un medicamento en la alimentación de los animales implica que las características de la composición final nutricional y medicamentosa sean conformes a las exigencias de la reglamentación que regula la comercialización de los productos de salud. Una autorización de comercialización se otorgará, especialmente, sólo si se establece con certeza que la dosis diana del principio activo se administra al animal de manera exacta y reproducible. El procedimiento de preparación de la composición debe estar, por lo tanto, perfectamente controlado.

45 Se han propuesto diversas soluciones para el suministro de medicamentos para administración oral capaces de garantizar un buen seguimiento del tratamiento por los animales.

50 Para los animales de granja, específicamente, se han propuesto unos granulados alimentarios revestidos de un gel cohesivo que contiene el principio activo (véase la solicitud PCT nº WO 96/22028).

55 Para los animales domésticos, se ha propuesto también una variedad de soluciones, en particular para reducir los problemas de seguimiento de los tratamientos medicamentosos preventivos o curativos, muy particularmente los problemas de seguimiento de los tratamientos medicamentosos por los perros y los gatos.

60 Por ejemplo, la solicitud de patente europea nº EP 1 247 456 describe unas composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos en las que el principio activo se mezcla con un agente apetitoso que comprende uno o varios aromas naturales o artificiales, especialmente levadura de cerveza, estando el agente apetitoso destinado especialmente a ocultar el sabor del principio activo. Una solución basada en un principio similar se divulga en la solicitud PCT nº

WO 03/075895, la cual describe unos comprimidos, especialmente a base de levadura de cerveza, en cuya masa se dispersan unas partículas compuestas que comprenden el principio activo de interés. Las partículas compuestas están formadas de un núcleo de material de soporte inerte que está revestido de una capa que contiene el principio activo, siendo la capa de principio activo ella misma recubierta por una capa externa protectora de un material polímero destinada a ocultar el sabor del principio activo. En los comprimidos descritos en este documento, es la masa del comprimido en la que están presentes las partículas de principio activo, por ejemplo, la masa constituida de levadura de cerveza, que posee la función de agente apetitoso. Además, la técnica utilizada en este documento necesita disponer de equipos técnicos complejos y costoso.

Con el fin de superar los problemas de seguimiento de tratamientos terapéuticos por los animales, la solicitud PCT nº WO 01/49272 propone unas formulaciones de medicamentos veterinarios orales sólidos que comprenden, dentro de una masa moldeada que contiene unos lípidos y unos agentes aromáticos, unos granulados que contienen el principio activo. En estos granulados, el principio activo está microencapsulado en una matriz de polímero, en particular una matriz de etilcelulosa.

Se han descrito también unos complementos alimentarios en los que se incorpora el principio activo de interés.

Se puede citar la solicitud PCT nº WO 01/35925 que describe unos productos alimentarios veterinarios que comprenden un principio activo medicamentoso, y en los que se oculta el sabor de dicho principio activo, estando dicho principio activo también protegido de la degradación. Este documento describe en particular unas micropartículas constituidas de alginato de calcio gelificado en cuya masa se incorpora un principio activo de interés, estando dichas micropartículas también incluidas en un material que contiene polvo de galleta y harina, haciéndose la mezcla cohesiva gracias a la presencia de un agente aglutinante.

De manera general, los procedimientos de fabricación de croquetas para animales comprenden una etapa de obtención de un núcleo de extruido bruto que comprende una mezcla de sustancias nutritivas (por ejemplo, proteínas, lípidos, glúcidos), núcleo extruido el cual está, durante una etapa final del procedimiento, revestido de una capa de grasa o de aceite en caliente, en general por vaporización o atomización de la grasa licuada, o del aceite calentado sobre la superficie del núcleo de extruido bruto. Después del enfriamiento, se obtiene el producto final, el cual es un extruido tratado por aplicación de grasa o de aceite (también denominado "extruido tratado"). Durante la etapa final del procedimiento, el calentamiento de la grasa o del aceite tiene por funciones principales (i) licuar la grasa o el aceite a fin de permitir un revestimiento del extruido bruto por vaporización o atomización y (ii) llegado el caso, esterilizar la superficie del extruido bruto por el calor y proteger la superficie del extruido bruto de una colonización por microorganismos patógenos, tales como bacterias patógenas del género *Salmonella*.

La preparación de croquetas para animales cuyo núcleo está revestido de una capa de grasa animal o vegetal según el procedimiento general descrito anteriormente se ilustra especialmente en la solicitud PCT nº WO 2012/099786. Según este procedimiento, la composición de grasa está en primer lugar licuada por calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 125°C, después la grasa líquida se atomiza sobre el núcleo de las croquetas, después las croquetas así tratadas se transportan hacia un dispositivo de enfriamiento vibrante de lecho de aire fluidizado. Otros procedimientos de obtención de croquetas para animales que comprenden una etapa de aplicación en caliente de una capa de recubrimiento externo de grasa o de aceite se describen en particular en la solicitud de patente nº US 2010/0303968 y en las solicitudes PCT nº WO 2010/138372 y WO 2011/091111. Además, numerosos procedimientos conocidos comprenden una última etapa de secado de las croquetas a alta temperatura, por ejemplo, a una temperatura de 140°C, como se describe, por ejemplo, en la solicitud PCT nº WO2011/091111 antes citada.

El tipo de procedimiento descrito anteriormente, que comprende una etapa final de recubrimiento a alta temperatura de un extruido bruto con una grasa o un aceite licuado, también se ha utilizado en el estado de la técnica, para la fabricación de croquetas para animales que comprenden, dentro del recubrimiento de grasa del extruido recubierto final, uno o varios aditivos, denominados "activos" susceptibles de ser beneficiosos para la nutrición o para la salud del animal.

Una ilustración de tal procedimiento de obtención de croquetas que comprenden un principio activo medicamentoso se expone en la solicitud PCT nº WO 2010/030614. Este documento describe la fabricación de croquetas para animales que poseen un núcleo proteico ("extruido bruto"), en los que el núcleo proteico está revestido de una capa adicional que puede contener uno o varios aditivos o componentes denominados "activos", tales como azúcares, gomas, proteínas animales o vegetales, vitaminas, ácidos grasos, o también unos agentes biológicos tales como unos microorganismos probióticos y unas enzimas. Este documento describe en particular un procedimiento de fabricación de croquetas que comprende un núcleo a base de proteínas vegetales que está revestido de una capa de grasa que comprende un microorganismo probiótico. Los núcleos a base de proteínas vegetales se preparan en una primera etapa del procedimiento. Después, la composición de revestimiento del núcleo se prepara o se mezcla por mezclamiento de los microorganismos probióticos con una composición de grasa. Después, los núcleos se revisten de una capa de la mezcla grasa/probióticos disponiendo los núcleos en un mezclador de lecho de aire fluidizado y alimentando el mezclador de lecho de aire fluidizado con la mezcla grasa/probióticos que se ha licuado previamente por calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 56°C. Después de una etapa de enfriamiento, se obtiene el

producto final (también denominado “extruido tratado”). Todas estas técnicas implican una etapa a alta temperatura en presencia de principios activos, lo que induce a una degradación más o menos importante del principio activo.

5 Existe una necesidad para unas composiciones nutricionales y medicamentosas veterinarias orales, alternativas o mejoradas con respecto a las composiciones conocidas, que permiten incorporar de manera estable y eficaz unos principios activos sensibles o amargos y que pueden fabricarse a un coste aceptable para la industria de la alimentación animal.

10 También existe una necesidad para unos procedimientos mejorados para la preparación de composiciones nutricionales y medicamentosas veterinarias orales.

#### Resumen de la invención

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de una composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario que comprende las etapas siguientes:

a) proporcionar núcleos de extruido de alimento, y

20 b) recubrir los núcleos de extruido de alimento completo proporcionado en la etapa a) con al menos una capa de materia grasa que comprende al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, a una temperatura inferior a 40°C.

25 En otro modo de realización del procedimiento, la etapa b) de recubrimiento de los núcleos de extruido comprende las etapas siguientes:

30 b1) poner en contacto los núcleos de extruido alimento completo proporcionado en la etapa a) con al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, y

35 b2) recubrir los núcleos de extruido obtenidos al final de la etapa b1) con al menos una capa de materia grasa, a una temperatura inferior a 40°C.

En otros modos de realización del procedimiento, la etapa b) de recubrimiento de los núcleos de extruido comprende las etapas siguientes:

40 b3) obtener una composición de materia grasa que comprende un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, y

45 b4) recubrir los núcleos de extruido obtenidos al final de la etapa a) con al menos una capa de la composición de materia grasa que comprende dicho principio activo obtenida al final de la etapa b3), a una temperatura inferior a 40°C.

50 Para los fines de la presente descripción, el término “principio activo” designa un principio activo de medicamento admitido por el experto en la materia, es decir, una sustancia que entra en la composición de un medicamento y que confiere a dicho medicamento sus propiedades terapéuticas, preventivas o curativas.

Para los fines de la presente descripción, un principio activo pre-acondicionado en forma disuelta o en suspensión en un líquido oleoso o en forma de granulados cerosos se puede también denominar “agente medicamentoso” o “pre-mezcla medicamentosa”.

55 La capa de materia grasa de recubrimiento comprende al menos una materia grasa de origen animal o vegetal.

60 En algunos modos de realización del procedimiento, la capa de materia grasa es sólida a una temperatura inferior a 25 °C. La grasa podrá entonces trabajarse por amasado o mezclado sin adición de calor, para obtener una textura fluida apta para su utilización como agente de recubrimiento. La capa de materia grasa puede comprender al menos una materia grasa seleccionada entre la manteca de cerdo, la grasa de cerdo, la grasa de buey, la grasa de pato o la grasa de pescado.

En otros modos de realización, la capa de materia grasa es líquida a una temperatura de 25 °C. La capa de materia grasa puede, por ejemplo, comprender un aceite de pescado.

65

En algunos modos de realización del procedimiento, el o los principios activos, incluidos en el agente medicamentoso, es o son sensibles a la humedad.

5 En algunos modos de realización del procedimiento, el principio activo está destinado a la prevención o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad crónica o de una enfermedad que necesita un tratamiento largo y repetitivo, por ejemplo, diario. Tales enfermedades pueden ser unas enfermedades crónicas hepáticas, renales, vasculares, digestivas, inflamatorias, infecciosas o también de las vías respiratorias, por ejemplo, una insuficiencia renal, o también un cáncer. El principio activo puede así seleccionarse entre el metronidazol, la neomicina, los broncodilatadores como la aminofilina, los antiinflamatorios no esteroideos como el carprofeno, el meloxicam, el robenacoxib, el mavacoxib, el firocoxib, el deracoxib, la ciclosporina, la S-adenosil-metionina, los beta-bloqueantes, los inhibidores del receptor de aldosterona, como la eplerenona o la espironolactona, la amlopidina, el pimobendan, el levosimendan, la torasemida, la furosemida, los alcaloides como la teofilina, los antiangiogénicos, etc. En el caso de una insuficiencia renal en particular, dicho principio activo se puede seleccionar entre los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (inhibidores de ACE), los inhibidores de la renina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (compuestos en "sartan" como el losartan).

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina se pueden seleccionar entre el benazepril, el enalapril, el ramipril, el quinapril, el preindopril, el lisinopril, el imidapril, el zofnopril, el trandolapril, así como las sales de estos.

20 La invención proporciona una composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario, que puede denominarse también alimento medicamentoso, que comprende un núcleo de extruido de alimento completo, estando dicho núcleo recubierto con al menos una capa de materia grasa, comprendiendo dicha capa de materia grasa al menos un principio activo en forma de partículas, estando dicho principio activo pre-acondicionado en forma disuelta o en suspensión en un líquido oleoso o en forma de granulados cerosos.

25 La presente invención se refiere también a la utilización de una composición tal como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un alicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad crónica o que necesita un tratamiento diario, por ejemplo, de la insuficiencia renal en un mamífero no humano, en particular el perro y el gato.

30 Se refiere también a una composición de pre-mezcla para la fabricación de una composición nutricional y medicamentosa que comprende una suspensión oleosa de partículas de benazepril no microencapsulado.

35 Se proporciona también según la invención una composición de pre-mezcla medicamentosa para la fabricación de una composición nutricional y medicamentosa que comprende unas partículas de benazepril no microencapsulado repartidas en un medio hidrófobo que comprende al menos una cera, en forma de granulados cerosos.

#### Descripción de las figuras

40 La figura 1 ilustra los perfiles de efecto farmacológico teórico de:

- figura 1A: comprimidos de la especialidad farmacéutica Fortekor<sup>®</sup>,

- figura 1B: composición oral veterinaria descrita en el ejemplo 1

45 En las figuras 1A y 1B, se representa (i) la curva de concentración plasmática de Benazeprilato (metabolito plasmático de Benazepril) obtenida por modelización y materializada por las curvas en línea continua, expresada en ng/ml (ordenada de la izquierda) y (ii) la curva que representa el porcentaje de inhibición de ACE (por Enzima de Conversión de la Angiotensina) materializada por las curvas en línea de puntos, expresada en porcentaje de inhibición de ACE (ordenada de la derecha).

50 En las abscisas: tiempo después de la primera administración oral, expresado en horas.

55 La figura 2 ilustra la comparación de los efectos farmacológicos teóricos (i) de la composición oral veterinaria descrita en el ejemplo 1 (línea continua) y (ii) de la especialidad farmacéutica Fortekor<sup>®</sup> (línea discontinua) a la misma dosis de 600 µg/kg de benazeprilato, sobre la inhibición de ACE plasmático. En las ordenadas: porcentaje de inhibición de ACE. En las abscisas: tiempo después de la primera administración oral, expresado en horas.

60 La figura 3 ilustra las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) medias (+/- SD) de benazeprilato observadas a D1 y D8 después del tratamiento por Fortekor (columna de cuadros) frente a la composición según la invención (Inv)(columna llena) durante los estudios A y B. En ordenadas: concentración plasmática de Benazeprilato, expresada en µg/l. En abscisas, de izquierda a derecha: (1) Estudio A, Fortekor Día 1, (2) Estudio A, Inv Día 1, (3) Estudio B, Fortekor Día 1, (4) Estudio B, Inv Día 1, (5) Estudio A, Fortekor Día 8, (6) Estudio A, Inv Día 8, (7) Estudio B, Fortekor Día 8, (8) Estudio B, Inv Día 8.

65 La figura 4 ilustra el área debajo de la curva de las concentraciones plasmáticas de benazeprilato AUC las medias de benazeprilato (+/- SD) a D1 y D8 después del tratamiento con Fortekor frente a la composición según la invención

durante los estudios A y B. En las ordenadas: valor de AUC Las medio, expresado en  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  de Benazepril. En abscisas, de izquierda a derecha: (1) Estudio A, Fortekor Día 1, (2) Estudio A, VIRBAC Día 1, (3) Estudio B, Fortekor Día 1, (4) Estudio B, Inv Día 1, (5) Estudio A, Fortekor Día 8, (6) Estudio A, Inv Día 8, (7) Estudio B, Fortekor Día 8, (8) Estudio B, Inv Día 8.

5 La figura 5 ilustra el área debajo de la curva de las concentraciones plasmáticas de benazeprilato (AUC last corr) medias (+/- SD) a D1 y D8 después del tratamiento con Fortekor frente a la composición según la invención durante los estudios A y B. En las ordenadas: valor de AUC Las medio, expresado en  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  de Benazepril. En abscisas, de izquierda a derecha: (1) Estudio A, Fortekor Día 1, (2) Estudio A, Inv Día 1, (3) Estudio B, Fortekor Día 1, (4) Estudio B, Inv Día 1, (5) Estudio A, Fortekor Día 8, (6) Estudio A, Inv Día 8, (7) Estudio B, Fortekor Día 8, (8) Estudio B, Inv Día 8.

10 La figura 6 ilustra una comparación de los perfiles farmacocinéticos de Benazeprilato después de la administración respectivamente de la composición Inv (cuadrados) y de la composición Fortekor (cruces). En las ordenadas: Concentración plasmática de Benazeprilato, expresada en  $\text{ng/ml}$ . En las abscisas, perfiles farmacocinéticos comparados de la composición Fortekor (curvas superiores con un pico estrecho) y de la composición Inv (curvas inferiores con un pico ancho), respectivamente en el tiempo 0, en el tiempo de 45 horas y en el tiempo de 175 horas. Se observa que el  $C_{\text{max}}$  de Inv es más bajo que el  $C_{\text{max}}$  con Fortekor, sin embargo, las figuras 4 y 5 muestran que los AUC son comparables, confiriendo así a Inv un perfil farmacológico mejor en el plano toxicológico, con una eficacia comparable o incluso superior.

#### Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición oral nutricional y medicamentosa, para uso veterinario.

La presente invención proporciona también nuevas composiciones veterinarias orales que son al mismo tiempo nutricionales y medicamentosas.

30 Le pareció al solicitante que existía la necesidad de composiciones destinadas a los animales que incluyan al mismo tiempo (i) los constituyentes necesarios para una alimentación completa de estos animales y (ii) uno o varios principios activos destinados a prevenir o tratar unos trastornos o patologías que podrían afectar, o que afectan, a dichos animales.

35 El solicitante se empeñó por lo tanto en la realización de composiciones para uso veterinario para administración oral que comprende unos elementos nutritivos presentes en una cantidad y en una calidad adaptadas a una alimentación completa de los animales, composiciones las cuales incluyen también al menos un principio activo que está presente en calidad o en cantidad adaptada para la prevención o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en dichos animales.

40 Para conseguir este objetivo, el solicitante se empeñó en identificar unas soluciones que permiten la coexistencia, dentro de una misma composición oral, de las sustancias necesarias para la constitución de un alimento completo, en particular unas sustancias que contienen lípidos, proteínas o glúcidos, y al menos un principio activo, y en los que, especialmente:

- 45 - el principio activo permanece estable durante un largo periodo,
- la presencia del principio activo en la composición no afecta la apetencia de los animales para esta composición,
- 50 - la formulación seleccionada permite un enmascaramiento eficaz del sabor del principio activo cuando este principio activo posee un sabor desagradable,

- el principio activo se distribuye de manera homogénea dentro de la composición, al mismo tiempo en cada unidad de dosificación y de una unidad de dosificación a otra,

55 - el principio activo se libera en calidad y en cantidad apropiadas para la obtención del efecto farmacéutico preventivo o curativo buscado, gracias especialmente a que está incluido en una composición nutricional cuyo tiempo de residencia en el estómago es largo,

60 - las características específicas de la composición no requieren la utilización de un procedimiento de preparación complejo y/o costoso, pudiendo dicha composición prepararse utilizando una cadena de fabricación industrial de tipo conocido,

- el procedimiento utilizado no afecta de manera negativa a la estabilidad del principio activo y su contenido.

65

Después de largas investigaciones, el solicitante ha elaborado un procedimiento de preparación de composiciones orales nutricionales y medicamentosas que es de realización simple y que permite la fabricación de composiciones que tienen las propiedades ventajosas especificadas anteriormente.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario que comprende las etapas siguientes:

a) proporcionar unos núcleos de extruido de alimento completo, y

10 b) recubrir los núcleos de extruido de alimento completo proporcionado en la etapa a) con al menos una capa de materia grasa que comprende al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o de una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, a una temperatura inferior a 40 °C.

15 Los núcleos de extruido proporcionados en la etapa a) abarcan (i) los núcleos de extruido que comprenden una mezcla de sustancias nutricionales que no se han sometido a una etapa de tratamiento final por aplicación en la superficie de grasa o de aceite licuado a una alta temperatura, es decir en un procedimiento "en caliente", núcleos que se denominan también núcleos "de extruido bruto", y (ii) los núcleos de extruido preparados según un procedimiento que comprende una etapa de aplicación en la superficie de grasa o de aceite licuado caliente, núcleos que se denominan también núcleos "de extruido tratados", para los fines de la presente descripción.

20 De manera sorprendente, el solicitante ha mostrado que la incorporación "en frío" de un agente medicamentoso tal como se define en la presente descripción dentro de una composición de grasa o de aceite que forma una capa de recubrimiento de un núcleo de extruido de alimento completo confiere una gran estabilidad en el tiempo al principio activo que está contenido en dicho agente medicamentoso, es decir al mismo tiempo (i) una protección del principio activo frente a una alteración por el entorno exterior y (ii) una protección del principio activo frente a una alteración provocada por un contacto de este con las sustancias contenidas en el núcleo de extruido. Se entiende que esta característica permite evitar, o al menos reducir sustancialmente, la degradación de los principios activos sensibles a la hidrólisis.

25 En particular, el hecho de que el agente medicamentoso se incorpore "en frío" en la capa de recubrimiento de grasa o de aceite, sin etapa de licuefacción por calentamiento, preserva el principio activo contenido en dicho agente medicamentoso de cualquier acción de degradación por el calor.

30 Asimismo, el solicitante ha mostrado que la incorporación "en frío" del agente medicamentoso en la capa de recubrimiento de grasa o de aceite evita, o al menos reduce sustancialmente, una penetración de la grasa o del aceite contenido en la capa de recubrimiento en la masa del núcleo de extruido. Esta característica específica previene la eventual degradación de todo o parte del principio activo contenido en el agente medicamento debido a un contacto de este último con el núcleo de extruido. Esta característica permite también, debido a la presencia de la totalidad o de la casi totalidad del agente medicamentoso en la capa de recubrimiento, controlar el perfil de liberación del principio activo, con el objetivo de obtener un efecto farmacológico óptimo.

35 Se muestra así que la combinación particular de características de la composición oral veterinaria anterior permite una liberación óptima del o de los principios activos de interés, como para inducir un efecto medicamentoso preventivo o terapéutico óptimo. En particular, se muestra que, con una composición oral veterinaria tal como se ha definido anteriormente y administrada como un alimento, se obtiene un perfil de liberación del principio activo que es del tipo de liberación lenta o prolongada, lo que permite el mantenimiento de concentraciones plasmáticas eficaces de dicho principio activo durante un tiempo más largo que con un medicamento de liberación inmediata y permitir así una actividad global incrementada de dicho principio activo sobre los sitios diana de este último en el organismo animal. Esto significa que, con una composición oral veterinaria conforme a la invención, un efecto farmacéutico preventivo o curativo dado puede obtenerse con una cantidad menor de principio(s) activo(s) que con unas composiciones convencionales (AUC equivalente y Cmax inferior al tratamiento de referencia).

40 Se ha demostrado también según la invención que la composición oral nutricional y medicamentosa que se obtiene al final del procedimiento anterior presenta excelentes propiedades de apetencia para los animales, incluso cuando el principio activo es amargo o repulsivo para el animal.

45 Es particularmente importante que el alimento presente una excelente apetencia. En efecto, se sabe que los gatos son muy sensibles al sabor de sus alimentos y este efecto es más exacerbado cuando un gato está enfermo. Un efecto secundario habitual de la enfermedad, especialmente renal, en el gato, es la pérdida de apetito. Por lo tanto es crucial conseguir tratar eficazmente a un gato enfermo antes de que éste rechace por completo alimentarse. Además, para un tratamiento cotidiano, es muy importante asegurar una muy buena apetencia, en efecto, se necesita evitar que el animal asocie el alimento medicamentoso con un sabor desagradable, lo que haría el seguimiento desastroso en pocos días.

5 Por “núcleo de extruido de alimento completo” se entiende según la invención la parte central de la composición oral que está constituida por una mezcla de elementos nutricionales, especialmente lípidos, proteínas y glúcidos, en calidad y en cantidad adaptadas para la alimentación de los animales a los que la composición oral está destinada. En otras palabras, una composición oral veterinaria conforme a la invención contiene los elementos nutritivos esenciales para los animales a los que se destina.

10 La parte central o núcleo se presenta en forma de un producto procedente de la extrusión de una materia prima nutricional o de una mezcla de materias primas nutricionales, por ejemplo, una mezcla (i) de materias primas derivadas de cereales, (ii) de materias primas derivadas de carne, de huevo o de pescado y (iii) de materias grasas de origen animal o vegetal. La utilización de un extruido es totalmente convencional en la industria agroalimentaria, en particular para fabricar las croquetas alimentarias destinadas a los animales, en particular a los animales domésticos como los perros y los gatos.

15 Como ya se ha indicado anteriormente, un núcleo de extruido abarca un núcleo de extruido bruto y un núcleo de extruido tratado, obteniéndose el núcleo de extruido tratado según un procedimiento que comprende una etapa de aplicación, en general por vaporización o atomización, a alta temperatura, de una composición de grasa o de aceite que se ha licuado previamente por calentamiento.

20 Para los fines de la presente descripción, el término “principio activo” designa un principio activo de medicamento admitido por el experto en la materia, es decir una sustancia que entra en la composición de un medicamento y que confiere a dicho medicamento sus propiedades terapéuticas, preventivas o curativas.

25 Para los fines de la presente descripción, un principio activo (i) pre-acondicionado en forma de una solución o de una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, puede también denominarse “agente medicamentoso” o “pre-mezcla medicamentosa”. Un agente medicamentoso según la invención puede comprender un único principio activo o bien una pluralidad de principios activos, por ejemplo, 2, 3 o 4 principios activos distintos.

30 En algunos modos de realización de un agente medicamentoso que comprende una pluralidad de principios activos pre-acondicionados en un líquido oleoso, todos los principios activos pueden disolverse en el líquido oleoso.

En otros modos de realización de un agente medicamentoso que comprende una pluralidad de principios activos pre-acondicionados en un líquido oleoso, todos los principios activos pueden estar en suspensión en el líquido oleoso.

35 También en otros modos de realización de un agente medicamentoso que comprende una pluralidad de principios activos pre-acondicionados en un líquido oleoso, al menos uno de los principios activos está disuelto en el líquido oleoso y al menos otro de los principios activos está en suspensión en dicho líquido oleoso.

40 Así, en la presente descripción, el término “agente medicamentoso” designa la forma física en la que se incorpora el principio activo, es decir o bien (i) en forma de una solución del principio activo en un líquido oleoso o en forma de una suspensión oleosa de dicho principio activo, o bien (ii) en forma de granulados cerosos, en los que dicho principio activo medicamentoso está incluido en un polvo de una cera hidrófoba.

45 Según la invención, un principio activo puede pre-acondicionarse por incorporación de dicho principio activo en una cera hidrófoba, es decir principalmente por incorporación de un principio activo en forma de partículas del principio activo incluidas en una cera hidrófoba a una temperatura comprendida entre 15 °C y 25 °C, por ejemplo, en forma de granulados cerosos. El principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos se presenta ventajosamente en forma de un polvo de partículas de cera hidrófoba en las que se reparte el principio activo. Preferiblemente, el principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos se presenta en forma de un polvo de partículas de cera hidrófoba en las que se reparten unas partículas del principio activo.

50 Procedimiento de obtención de una composición oral veterinaria nutricional y medicamentosa

55 En la etapa a), como ya se ha precisado anteriormente, los núcleos de extruido de alimento completo se preparan ventajosamente según unas técnicas convencionales, por ejemplo, unas técnicas de preparación de las materias primas, de mezcla de éstas, y después de extrusión, en particular de extrusión/cocción, de las mezclas obtenidas, que son habitualmente utilizadas en el campo de la fabricación de croquetas para animales, en particular para animales domésticos, incluyendo los perros o los gatos.

60 En ciertos modos de realización del procedimiento, los núcleos de extruido consisten en unos núcleos de “extruido tratado”, lo cuales se preparan según un procedimiento que comprende una etapa de tratamiento de un extruido bruto tal como se ha descrito anteriormente por aplicación de una grasa o de un aceite previamente licuado por calentamiento, como se describe, por ejemplo, en la solicitud PCT nº WO 2012/099786 o también en la solicitud de patente nº US 2010/0303968 y en las solicitudes PCT nº WO 2010/138372 y WO 2011/091111.

65

Para la preparación de los núcleos de extruidos, se pueden utilizar unas materias primas que son fácilmente accesibles en el comercio.

5 En otro modo de realización del procedimiento, la etapa b) de recubrimiento de los núcleos de extruido comprende las etapas siguientes:

10 b1) poner en contacto los núcleos de extruido de alimento completo con al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, y

b2) recubrir los núcleos de extruido obtenidos al final de la etapa b1) con al menos una capa de materia grasa, a una temperatura inferior a 40 °C.

15 En estos modos de realización del procedimiento, se ponen en contacto los núcleos de extruido con el agente medicamentoso previamente a la etapa de recubrimiento con la capa de materia grasa. En estos modos de realización, el agente medicamentoso penetra ulteriormente dentro de la capa de materia grasa de recubrimiento, dentro de la cual, especialmente, el principio activo está protegido de un deterioro por contacto con el entorno exterior.

20 La etapa b1) se puede realizar por mezclamiento del agente medicamentoso con los núcleos de extruido, previamente a la etapa de recubrimiento con la capa de materia grasa. Preferiblemente la etapa b1) se realiza a una temperatura inferior a 40 °C.

25 En otros modos de realización del procedimiento, la etapa b) de recubrimiento de los núcleos de extruido comprende las etapas siguientes:

30 b3) obtener una composición de materia grasa que comprende al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, y

35 b4) recubrir los núcleos de extruido obtenidos al final de la etapa a) con al menos una capa de la composición de materia grasa que comprende dicho agente medicamentoso obtenido al final de la etapa b3) a una temperatura inferior a 40 °C.

40 En la etapa b4) se recubren los núcleos de extruidos preferiblemente por amasado o mezcla de los núcleos de extruido, extruido bruto o extruido tratado, con una capa de materia grasa que comprende el agente medicamentoso que comprende el o los principios activos de interés. Se utiliza, preferiblemente, un agente medicamentoso que comprende un principio activo medicamentoso que se presenta o bien (i) en forma de una disolución o una suspensión oleosa del o de los principios activos, o bien (ii) en forma de un pre-acondicionamiento del o de los principios activos en un medio hidrófobo, preferiblemente una cera, es decir en forma de granulados cerosos.

45 Sea cual sea el modo de realización del procedimiento utilizado, la etapa b) de recubrimiento de los núcleos de extruido, especialmente las etapas b1) y b2) o las etapas b3) y b4), se realiza preferiblemente a una temperatura inferior a 40 °C, mejor inferior a 35 °C, preferiblemente inferior a 30 °C, y de manera muy preferida inferior a 25 °C. A estas temperaturas de realización de la etapa b), no se observa alteración del o de los principios activos ni otros constituyentes de la composición oral veterinaria. Especialmente, se evita la alteración de las proteínas contenidas en el núcleo de extruido de alimento completo, la degradación de las vitaminas y se evita también la oxidación de las grasas.

50 Según un modo de realización preferido, el conjunto del procedimiento según la invención se realiza a una temperatura tal como se indica anteriormente, a saber, inferior a 40 °C.

55 De manera general, la composición de materia grasa utilizada para la etapa b) de recubrimiento comprende al menos una materia grasa de origen animal o vegetal.

60 Como ya se ha precisado y como se detallará más adelante en la presente descripción, el principio activo puede pre-acondicionarse en forma líquida, o el principio activo está disuelto en el líquido, o el principio activo esté en suspensión en el líquido.

65 En otros modos de realización del agente medicamentoso, el principio activo está en forma de partículas y se pre-acondiciona por incorporación en una cera hidrófoba, es decir en forma de granulados cerosos.

El o los principios activos constitutivos del agente medicamentoso utilizado en la etapa b) del procedimiento se definen por otro lado en la presente descripción.

Composición de materia grasa de recubrimiento

5 La o las sustancias lipídicas contenidas en una capa de materia grasa de recubrimiento de la composición oral veterinaria pueden ser variadas e incluyen particularmente las sustancias lipídicas de origen natural, en particular las materias grasas de origen animal o vegetal.

Según algunas variantes del procedimiento, la capa de materia grasa comprende al menos una materia grasa seleccionada entre la manteca de cerdo, la grasa de cerdo, la grasa de buey, la grasa de pato o la grasa de pescado.

10 Especialmente, la materia grasa puede ser de origen variado. La materia grasa se puede seleccionar entre sebo de buey, grasa de ave de corral, aceite de soja, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de pescado, tocino o también grasa blanca.

Las sustancias lipídicas se pueden seleccionar especialmente entre:

15 (i) las sustancias lipídicas de origen natural siguientes: cera de abeja, lanolina, manteca de cerdo, grasa de cerdo, de buey o de pescado, aceite de pescado, cera de Carnauba, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, parafina, cera microcristalina, vaselina y aceite mineral, y

20 (ii) las sustancias lipídicas de origen sintético siguientes: alcohol graso, ácido graso, éster de alcohol y de ácido graso (cera blanca), aceite vegetal polioxietilenado, aceite vegetal hidrogenado, mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos.

En una variante preferida de la invención, la sustancia lipídica de origen natural es un aceite mineral. En otra variante preferida de la invención, la sustancia lipídica de origen sintético es un alcohol o un ácido graso o una mezcla de estos.

25 Ventajosamente, la mayor parte de las sustancias lipídicas contenidas en la capa de materia grasa de recubrimiento de una composición oral veterinaria conforme a la invención posee un punto de fusión superior a 30 °C, preferentemente superior a 40 °C, y se presenta por lo tanto en forma sólida a las temperaturas habituales de conservación de los productos alimentarios o farmacéuticos.

30 Preferentemente, la capa de materia grasa de recubrimiento se presenta en forma de una pasta que puede trabajarse fácilmente a una temperatura sustancialmente inferior a su punto de fusión. La pasta de materia grasa se obtiene preferiblemente por amasado, u obtención de pomada, de la sustancia lipídica o de la combinación de sustancias lipídicas constitutivas de la materia grasa de recubrimiento.

35 En algunas variantes de realización, el núcleo de extruido de alimento completo está recubierto con una pluralidad de capas de materia grasa, con al menos una capa de materia grasa de recubrimiento que comprende al menos un agente medicamentoso.

40 De manera general, el número de capas de materia grasa de recubrimiento varía de 1 a 5. La mayoría de las veces, una composición oral veterinaria según la invención comprende una sola capa de materia grasa de recubrimiento, la cual comprende al menos un principio activo medicamentoso.

45 En estos modos de realización, la capa de materia grasa de recubrimiento que comprende el o los agentes medicamentosos consiste en la capa externa de la composición, estando dicha capa externa en contacto con el entorno exterior.

50 En los modos de realización anteriores, la capa de materia grasa de recubrimiento que comprende al menos un agente medicamentoso puede consistir en grasa animal, por ejemplo, grasa de ave de corral, típicamente grasa de pato o de oca, o también manteca de cerdo.

Agente medicamentoso

55 En algunos modos de realización de una composición oral veterinaria según la invención, el o los principio(s) activo(s) de interés comprendidos en el agente medicamentoso se presentan en forma disuelta en solución oleosa, o también en forma de una suspensión en un líquido oleoso, especialmente según las características de solubilidad de dicho(s) principio(s) activo(s).

60 Por solución oleosa o líquido oleoso, se entiende una solución hidrófoba que comprende un aceite o una mezcla de aceites. Un aceite puede ser de origen natural o sintético, en particular un aceite animal, vegetal o mineral.

65 En los modos de realización en los que el principio activo está en suspensión en un líquido oleoso, dicho líquido oleoso puede comprender, además del vehículo oleoso en sí, también una o varias sustancias seleccionadas entre los agentes viscosantes, los agentes de resuspensión, los agentes antioxidantes, los agentes conservantes, los pigmentos, los agentes de aroma y los perfumes.

Los agentes viscosantes se pueden seleccionar entre la sílice, el mono, di y triestearato de aluminio y el aceite de ricino hidrogenado.

5 Los agentes de resuspensión pueden también seleccionarse entre los agentes tensioactivos anfífilos, lo que abarcan los ácidos grasos o también las lecitinas.

Los agentes antioxidantes pueden seleccionarse entre el BHA, el BHT, el propilgalato o también la vitamina E o una mezcla de estos excipientes.

10 En algunos modos de realización ventajosos de un agente medicamentoso según la invención, el principio activo se presenta en forma de partículas.

15 En estos modos de realización, el principio activo del agente medicamentoso puede ser una suspensión oleosa de las partículas de principio activo o también el agente medicamentoso puede presentarse en forma de granulados cerosos, en los que están repartidas las partículas de principio activo.

En estos modos de realización, el o los principio(s) activo(s) de interés están en forma de partículas, que se presentan preferiblemente en forma de micropartículas.

20 Ventajosamente, el tamaño medio de las micropartículas de principio activo es inferior a 400  $\mu\text{m}$ , o a 100  $\mu\text{m}$ , y mejor inferior a 80  $\mu\text{m}$ . El tamaño medio de las partículas de principio activo varía ventajosamente de 10  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$ , y va preferiblemente de 15  $\mu\text{m}$  a 35  $\mu\text{m}$ . Para medir el tamaño medio de partícula de principio activo para los fines de la presente descripción, se utiliza preferiblemente la técnica por difracción láser ("Low Angle Laser Light Scattering" o LALLS) según la farmacopea europea y en particular según la FEur 2.9.31: análisis del tamaño de las partículas por difracción de la luz láser (norma ISO 13320: 2009 & 9276.1), según la F. Eur. 2.9.35 Fineza de los polvos pero también según el método del tamizado analítico (F. Eur. 2.9.38; ISO 3310.1), clasificación según F. Eur. 2.9.12.

30 Se precisa que las partículas de principio activo medicamento contienen de manera muy preferida solamente dicho principio activo, con la exclusión de cualquier otro compuesto. Estas partículas de principio activo no encapsuladas están por lo tanto desprovistas de capa de un material que impide un contacto del o de los principios activos con el entorno exterior, y en particular están desprovistas de una capa protectora destinada a preservar el principio activo frente a una acción destructora del entorno exterior. Las partículas de principio activo son en particular desprovistas de una capa que permite ocultar el olor o el sabor del principio activo.

35 Se muestra, de manera sorprendente, que el carácter particular, preferiblemente micro-particular, del principio activo, combinado con la ausencia de capa protectora externa de las partículas o micro-partículas (no encapsulación), permite una buena adhesión y un buen mantenimiento del principio activo en la capa hidrófoba que no está en contacto con el núcleo de extruido de alimento completo.

40 Los inventores han mostrado que se obtienen ventajas específicas cuando el principio activo particular, está incluido en dicha capa de materia grasa de recubrimiento en forma de un agente medicamentoso, es decir después de un pre-acondicionamiento en una sustancia lipídica, y más específicamente cuando el principio activo se pre-acondiciona en forma disuelta en un líquido oleoso o en forma de una suspensión oleosa o en forma de granulados cerosos.

45 La utilización del principio activo en forma de un pre-acondicionamiento en forma de un agente medicamentoso, tal como se define en la presente descripción (i) permite una gran estabilidad del principio activo en la composición oral veterinaria y (ii) confiere a la composición oral veterinaria unas propiedades de apetencia que provoca una mejor observancia de la ingestión de la composición oral veterinaria por los animales. Además, en el plano práctico, es más fácil para el operario incorporar el agente medicamentoso a los núcleos extruidos, por comparación con la incorporación de uno o más principios activos que no están pre-acondicionados en forma de un agente medicamentoso.

50 Así, en algunos modos de realización de una composición oral veterinaria conforme a la invención, el agente medicamentoso comprende el o los principios activos particulares que están pre-acondicionados en forma de una suspensión oleosa.

55 Asimismo, en algunos otros modos de realización de una composición oral veterinaria conforme a la invención, el agente medicamentoso comprende el o los principios activos que están pre-acondicionados en forma de granulados cerosos, en los que se incorporan las partículas de principios activos.

60 Principios activos

65 Debido a que las composiciones orales veterinarias de la invención comprenden al mismo tiempo (i) al menos un agente medicamentoso y (ii) unos nutrimentos en calidad y cantidad apropiadas para una alimentación completa de los animales, dichas composiciones orales veterinarias son adecuadas para una utilización para la prevención o el tratamiento de enfermedades, en particular para el tratamiento de las enfermedades crónicas, que necesitan una

administración diaria de principio(s) activo(s) y durante un largo periodo de tiempo, por ejemplo, durante varios meses o varios años, o incluso durante toda la vida del animal.

5 Las enfermedades crónicas susceptibles de prevenirse o tratarse con una composición oral veterinaria según la invención engloban las enfermedades crónicas hepáticas, renales, vasculares, digestivas, inflamatorias, infecciosas o también de las vías respiratorias.

10 Una composición oral veterinaria conforme a la invención es específicamente ventajosa cuando la prevención o el tratamiento de una enfermedad necesita al mismo tiempo (i) la administración de uno o varios principios activos medicamentosos y (ii) la aplicación de un régimen alimentario adecuado.

Una composición oral veterinaria tal como se define en la presente descripción se puede utilizar especialmente para el tratamiento de la insuficiencia renal.

15 Los principios activos susceptibles de utilizarse en un agente medicamentoso constitutivo de una composición oral veterinaria de la invención engloban el metronidazol, la neomicina, los broncodilatadores como la aminofilina, los antiinflamatorios no esteroideos, como el carprofeno, el meloxicam, el robenacoxib, el mavacoxib, el firocoxib, el deracoxib, la ciclosporina, la S-adenosil-metionina, los beta-bloqueantes, los inhibidores del receptor de aldosterona, como la eplerenona o la espironolactona, la amlodipina, el pimobendan, el levosimendan, la torasemida, la furosemida, los alcaloides como la teofilina, los antiangiogénicos ...

20 En el caso de una insuficiencia renal en particular, dicho principio activo se puede seleccionar entre los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (inhibidores de ACE), los inhibidores de la renina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (compuestos en "-sartan" como el losartan).

25 Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina susceptibles de utilizarse en una composición oral veterinaria de la invención engloban el benazepril, el enalapril, el ramipril, el quinapril, el preindopril, el lisinopril, el imidapril, el zofnopril, el trandolapril, así como las sales de estos.

30 Los inhibidores de la renina susceptibles de utilizarse en una composición oral veterinaria de la invención engloban la pepstatina, los análogos peptídicos de la pepstatina tal como el H-142, las miméticas peptídicas de la pepstatina, tal como el remikiren y las miméticas no peptídicas de la pepstatina tal como el aliskiren, así como las sales de estos.

35 Los antagonistas del receptor de la angiotensina II susceptibles de utilizarse en una composición oral veterinaria de la invención engloban el valsartan, el telmisartan, el losartan, el irbesartan, el azilsartan y el omesartan, así como las sales de estos.

40 Los principios activos susceptibles de utilizarse en un agente medicamentoso constitutivo de una composición oral veterinaria de la invención engloban también el firocoxib, la ciclosporina, la S-adenosil-metionina, la eplerenona, la espironolactona, la amlodipina y el levosimendan. Como se ha indicado anteriormente, una composición oral veterinaria según la invención puede comprender, a título de principio activo medicamentoso, el benazepril o una sal de este. Tal composición oral veterinaria es útil en la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal.

45 Según algunos modos de realización, una composición oral veterinaria de la invención útil para los animales afectados, o susceptibles de ser afectados, por una insuficiencia renal comprende (i) benazepril y (ii) un núcleo de extruido de alimento completo cuya constitución cualitativa y cuantitativa en nutrientes es adecuada para un apoyo de la función renal en caso de insuficiencia renal crónica, por ejemplo, un núcleo de extruido de alimento completo que tiene un bajo contenido de fósforo así como un bajo contenido de proteínas, siendo dichas proteínas de calidad elevada.

50 Ventajosamente, el benazepril se utiliza en forma de clorhidrato de benazepril.

Ventajosamente, el benazepril o una sal de éste, está presente en una cantidad que varía del 0,0025 al 0,0100% (25 a 100 ppm) en peso, con respecto al peso total de la composición oral veterinaria. Por ejemplo, una composición oral veterinaria según la invención puede comprender aproximadamente 50 ppm en peso de benazepril o de una sal de este, con respecto al peso total de dicha composición oral veterinaria.

Núcleo de extruido de alimento completo

60 El término "extruido" se utiliza en la presente descripción según su sentido convencional conocido por el experto en la materia. El extruido de alimento completo es el producto final de un procedimiento que comprende una etapa durante la cual una mezcla apropiada de sustancias nutritivas se pasa a través de la red de un dispositivo extruidor.

65 De manera general, el experto en la materia puede fácilmente determinar la constitución cualitativa y cuantitativa apropiada en sustancias nutritivas del núcleo de extruido de alimento completo contenido en una composición oral veterinaria conforme a la invención, a partir de sus conocimientos generales en el campo de la preparación de los

alimentos para animales, incluido en el campo de los alimentos para animales domésticos tales como los perros y los gatos, lo que incluye los alimentos en forma de croquetas.

De manera general, dicho núcleo de extruido comprende unas sustancias nutritivas en calidad y cantidad apropiadas, por ejemplo, en calidad y cantidad definidas según unas normas reglamentarias, incluyendo unas normas de autoridades administrativas sanitarias, tales como la Dirección General de la Alimentación vinculada al Ministerio de la Agricultura francés, la Autoridad para la Seguridad Alimentaria Europea ("*European Food Safety Authority*" o EFSA), el centro para la Medicina Veterinaria ("*Center for Veterinarian Medicine*") vinculado a la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, o también el "*American Feed Control Officials Incorporated*" de los Estados Unidos.

Los constituyentes utilizados para preparar el núcleo de extruido de una composición oral veterinaria conforme a la invención incluyen, sin estar limitados a ellas, unas sustancias en forma de harina, unas sustancias proteínicas, y unas materias grasas, en forma de mezclas. En algunos modos de realización, el núcleo de extruido puede comprender unas proteínas, unas sustancias que contienen almidón, unas sustancias que contienen fibras, unas materias grasas, unas sustancias minerales, unas vitaminas, en forma de mezclas o de combinaciones de al menos dos de estos constituyentes.

Las sustancias proteicas abarcan la carne, y los productos derivados de la carne, de pollo, de cordero o de carnero, de pavo, de buey, de cabra o de pescado. Los productos derivados de la carne abarcan los pulmones, los riñones, los hígados, los estómagos y los intestinos.

Las sustancias que contienen almidón abarcan las sustancias derivadas de las cereales, en particular las sustancias derivadas del maíz, del trigo, del arroz, de la avena o también del sorgo.

Las sustancias que contienen unas fibras abarcan los fructo-oligosacáridos, la pulpa de remolacha, los manano-oligosacáridos, la fibra de avena, la pulpa de cítrico, la carboximetilcelulosa, así como las gomas tales como la goma arábrica, la goma guar, o también los orujos de manzana o de tomate, y unas mezclas o combinaciones de estos.

Las materias grasas abarcan las materias grasas de origen animal y las materias grasas de origen vegetal.

Las materias grasas de origen animal abarcan las que derivan del pollo, del pavo, del cerdo, del buey, o también del pescado, así como unas mezclas o combinaciones de estas.

Las materias grasas de origen animal abarcan los aceites de pescado. Las materias grasas de origen vegetal abarcan los aceites vegetales tales como los aceites de maíz, los aceites de soja, los aceites de algodón, los aceites de palma, los aceites de coco, así como las mezclas y las combinaciones de estas.

Las sustancias minerales abarcan el selenito de sodio, el fosfato monosódico, el carbonato de calcio, el cloruro de potasio, el sulfato ferroso, el óxido de zinc, el sulfato de manganeso, el sulfato de cobre, el óxido de manganeso, el yoduro de potasio, el carbonato de cobalto, así como las mezclas y las combinaciones de estos.

Las vitaminas abarcan el cloruro de colina, la vitamina E, el ácido ascórbico, el acetato de vitamina A, el pantotenato de calcio, el ácido pantoténico, la biotina, el monoitrato de tiamina, la vitamina B12, la niacina, la riboflavina, el inositol, el clorhidrato de piridoxina, la vitamina D3, el ácido fólico, la vitamina C, así como las mezclas y las combinaciones de estas.

El núcleo de extruido de alimento completo puede también comprender unos aminoácidos tales como metionina, leucina, lisina, triptófano, arginina, cisteína, ácido aspártico, taurina, así como mezclas y combinaciones de estos.

El núcleo de extruido de alimento completo puede comprender unas sustancias adicionales tales como unos agentes antioxidantes, unos agentes estabilizantes, unos agentes aglutinantes, unos agentes espesantes, unos agentes potenciadores del sabor, unos aromas, unos agentes conservantes, unos agentes de carga, unos agentes emulsionantes, unos edulcorantes, unos agentes tampón, unos colorantes, unos agentes gelificantes y unos agentes humectantes.

Los agentes emulsionantes y/o gelificantes abarcan la gelatina, los éteres de celulosa, el almidón, los éteres de almidón, los éteres de almidón y los almidones modificados. El almidón abarca el almidón no gelatinizado, el almidón completamente gelatinizado y el almidón parcialmente gelatinizado, y unas mezclas o combinaciones de estos. El almidón parcial o totalmente gelatinizado puede presentarse en forma de almidón pregelatinizado, que está hidratado en el momento del uso.

Especialmente, el núcleo de extruido de alimento completo puede comprender unas sustancias adicionales tales como unos carotenoides, unos polifenoles, unos ácidos grasos, unos probióticos, o también unos prebióticos.

En algunos modos de realización de una composición oral veterinaria conforme a la invención, la calidad y la cantidad de sustancias nutricionales se adaptan a la fisiología específica de los animales afectados de una insuficiencia renal, en particular unos gatos que sufren de una insuficiencia renal.

5 En estos modos de realización, dicho núcleo de extruido comprende unos lípidos, unos glúcidos y unas proteínas y posee un contenido reducido en fósforo y un contenido reducido en proteínas, con respecto a las normas comúnmente admitidas.

10 En algunos modos de realización, se pueden utilizar unos núcleos de extruido de alimento completo conocido, cuya composición cualitativa y cuantitativa en ingredientes se adapta a un régimen alimentario destinado a unos animales, en particular a unos gatos, afectados de una insuficiencia renal crónica. Se pueden utilizar por ejemplo, unos núcleos de extruido que son descritos en la solicitud PCT nº WO 2007/084986.

15 En estos modos de realización, dicho núcleo de extruido puede, por ejemplo, comprender (i) del 5% a 50% en peso de proteínas, (ii) del 0,001% al 1% en peso de sodio, y (iii) del 0,01% al 1% en peso de potasio, expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de dicho núcleo de extruido. En estos modos de realización, dicho núcleo de extruido puede comprender, por ejemplo, (i) del 8% al 25% en peso de proteínas, (ii) del 0,05% al 0,6% en peso de sodio, y (iii) del 0,05% al 0,9% en peso de potasio, expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de dicho núcleo de extruido. En estos modos de realización, dicho núcleo de extruido puede comprender, por ejemplo, (i) del 10% al 16% en peso de proteínas, (ii) del 0,1% al 0,5% en peso de sodio, y (iii) del 0,1% al 0,5% en peso de potasio, expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de dicho núcleo de extruido. En estos modos de realización, dicho núcleo de extruido puede comprender, por ejemplo, (i) del 5% al 30% en peso de proteínas, (ii) del 0,01% al 2% en peso de sodio, (iii) del 0,01% al 2% en peso de potasio, y (iv) del 0,2% al 1% en peso de fósforo, expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de dicho núcleo de extruido. En estos modos de realización, dicho núcleo de extruido puede comprender, por ejemplo, (i) del 25% al 50% en peso de proteínas, (ii) del 0,1% al 2% en peso de sodio, (iii) del 0,1% al 2% en peso de potasio, y (iv) del 0,2% al 1% en peso de fósforo, expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de dicho núcleo de extruido.

30 En una variante, la invención está más específicamente adaptada al tratamiento o a la prevención de la insuficiencia renal. En este caso, el núcleo de extruido de alimento completo comprende una cantidad de almidón de cómo máximo un 25% en peso, por ejemplo, una cantidad de almidón que varía del 20% al 25% en peso, por ejemplo, una cantidad de almidón que varía del 10% al 15% en peso, con respecto al peso total de dicho núcleo de extruido. Ventajosamente, el núcleo de extruido de alimento completo comprende fósforo y sodio en cantidades apropiadas.

35 Ventajosamente, dicho núcleo de extruido comprende esencialmente, o comprende exclusivamente, unas proteínas de origen animal.

40 Ventajosamente, dicho núcleo de extruido comprende también unas vitaminas, y en particular una o varias de las vitaminas siguientes: vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6, biotina, ácido fólico y vitamina B12.

45 Ventajosamente, dicho núcleo de extruido comprende uno o varios oligoelementos. En particular, dicho núcleo de extruido puede comprender uno o varios elementos adicionales seleccionados entre el cobre, el hierro, el yodo, el manganeso, el magnesio, el selenio y el zinc.

#### Otras características de la composición oral veterinaria

50 Ventajosamente, el núcleo de extruido de una composición oral veterinaria según la invención representa del 75% al 95% en peso, con respecto al peso total de dicha composición.

55 Ventajosamente, el conjunto de las capas de materia grasa que recubre dicho núcleo de extruido representa del 5% al 25% en peso, con respecto al peso total de dicha composición, entendiéndose que el peso del o de los agentes medicamentosos contenidos en al menos una de las capas de materia grasa es despreciable con respecto al peso total de la composición oral veterinaria.

60 La capa de materia grasa de recubrimiento que comprende el o los agentes medicamentosos debe estar presente en una cantidad suficiente para proteger el o los principios activos contenidos en dichos agentes medicamentosos frente a un contacto con el entorno exterior, y en particular frente a un contacto con el agua eventualmente presente en el entorno exterior, incluso en forma de agua presente en una atmósfera húmeda.

65 En algunos modos de realización de la composición oral veterinaria de la invención, la capa de materia grasa de recubrimiento que comprende el o los principios activos representa del 4% al 15% en peso, con respecto al peso total de dicha composición. En estos modos de realización, la composición oral veterinaria comprende una pluralidad de capas de materia grasa, representando la o las capas de materia grasa diferentes de la capa de recubrimiento, el agente medicamentoso que representa ventajosamente del 1% al 10% en peso, con respecto al peso total de dicha composición oral veterinaria.

5 En unos modos de realización ventajosos, una composición oral veterinaria conforme a la invención la capa de materia grasa de recubrimiento que contiene el o los principios activos representa del 0,5% al 15% en peso, siendo los porcentajes en peso expresados con respecto al peso total de dicha composición oral veterinaria. En estos modos de realización, la composición oral veterinaria comprende una pluralidad de capas de materia grasa, representando la o las capas de materia grasa diferentes de la capa de recubrimiento que comprende el agente medicamentoso ventajosamente del 4% al 10% en peso, con respecto al peso total de dicha composición oral veterinaria.

10 En los modos de realización de la composición oral veterinaria de la invención, en los que el agente medicamentoso comprende el al menos un principio activo en forma de una suspensión oleosa de este último, al menos una parte, sino la totalidad, del aceite contenido en la suspensión oleosa de principio activo de partida está presente en la capa de materia grasa de recubrimiento que comprende dicho principio activo. En estos modos de realización específicos, la capa de materia grasa que comprende el principio activo puede comprender del 0,05% al 2% en peso del aceite que proviene de la suspensión oleosa de principio activo, con respecto al peso total de dicha composición oral veterinaria.

15 Sin pretender estar ligado una teoría cualquiera, el solicitante piensa que, en los modos de realización anteriores, las partículas de principio activo son, dentro de la capa de materia grasa de recubrimiento que les comprende, recubiertas parcial o totalmente con una película del aceite que proviene de la suspensión oleosa de partida. Dicha película de aceite es susceptible de reforzar todavía más la protección del principio activo frente a acciones deletéreas eventualmente provocadas por el entorno exterior. Por otro lado, la presencia de dicha película de aceite en la superficie de las partículas de principio activo es susceptible de contribuir a las características del perfil farmacocinético de la composición oral veterinaria. Finalmente, la presencia de dicha película de aceite en la superficie de las partículas de principio activo podría también producir un efecto de ocultación del sabor o del olor del principio activo frente a la sensibilidad olfativa o gustativa de los animales y así reforzar las propiedades de apetencia de la composición oral veterinaria de la invención.

20 Además, en una composición según la invención, el principio activo está incluido en una composición nutricional, lo que conlleva que dicha composición posee un largo tiempo de residencia en el estómago. Con una composición según la invención, el vaciado gástrico está sustancialmente retrasado por comparación con el vaciado gástrico observado durante la ingesta de una formulación farmacéutica, incluso una formulación farmacéutica de liberación retrasada. En consecuencia, la inclusión del principio activo en la masa de una composición que comprende un núcleo de extruido de alimento completo contribuye sustancialmente a la obtención de un perfil farmacocinético que es particularmente adecuado para los principios activos cuyos sitios diana se localizan en el intestino delgado, tales como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina como el benazepril. A título ilustrativo, se sabe que el tiempo de residencia gástrica de un alimento seco, por ejemplo, croquetas, en la cavidad estomacal del gato es de aproximadamente 14 horas hasta 16 horas. Por definición, se espera un tiempo de residencia gástrica idéntico con una composición oral nutricional y medicamentosa según la invención, lo que permite la liberación de la totalidad del principio activo contenido inicialmente en esta composición en el estómago antes de la aparición del vaciado gástrico, y asegura así una biodisponibilidad óptima del principio activo para los sitios dianas. Estas características de una composición nutricional y medicamentosa según la invención son muy particularmente ventajosas para los principios activos cuyo efecto farmacológico se incrementa sustancialmente durante una saturación de los sitios diana por estos principios activos.

25 45 En los modos de realización de la composición oral veterinaria de la invención, en los que el principio activo se incorpora en forma de granulados cerosos, la capa de materia grasa que comprende el principio activo puede comprender del 0,05% al 2% en peso de cera, con respecto al peso total de dicha composición oral veterinaria.

50 Ventajosamente, la relación ponderal entre la capa de materia grasa de recubrimiento y el agente medicamentoso estará comprendida entre 1/5 y 1/10, preferentemente alrededor de 1/7.

En estos modos de realización, el solicitante piensa que la capa de cera que recubre las partículas de principio activo tiene las funciones descritas anteriormente para la película de aceite.

#### 55 Composición de pre-mezcla o de pre-acondicionamiento en forma de una suspensión oleosa de principio activo

60 Como se expone en la presente descripción, una primera forma de partida preferida de un principio activo, o composición de pre-mezcla preferida utilizada para la fabricación de una composición oral veterinaria conforme a la invención es una suspensión oleosa de dicho principio activo. Se trata de un modo de realización particular de un agente medicamentoso según la invención.

65 Para la suspensión oleosa, se utiliza un aceite cuyo punto de fusión es inferior a 10°C, lo que incluyen los aceites cuyo punto de fusión es inferior a 9°C, 8°C, 7°C, 6°C, 5°C, 4°C, 3°C, 2°C, 1°C o 0°C. En general, se utiliza un aceite cuyo punto de fusión es superior a -10°C.

El aceite constitutivo de la suspensión oleosa puede comprender, o consistir en, un triglicérido o una mezcla de triglicéridos, o también un éster de poliol.

5 Se puede utilizar, por ejemplo, un triglicérido de ácido cáprico y/o de ácido caprílico, que se comercializa especialmente bajo la denominación Miglyol® 810 o Miglyol® 812 por la compañía Sasol (Alemania).

Se pueden también utilizar unos triglicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico/ácido succínico, que se comercializan especialmente bajo la denominación de Miglyol® 818 por la compañía Sasol (Alemania).

10 Se pueden también utilizar unos triglicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico/ácido succínico, que se comercializan especialmente bajo la denominación de Miglyol® 829 por la compañía Sasol (Alemania).

15 Se puede también utilizar un aceite de tipo propilenglicol dicaprilato/dicaprato, que se comercializan especialmente bajo la denominación de Miglyol® 840 por la compañía Sasol (Alemania).

La suspensión oleosa comprende al menos un principio activo, ventajosamente a razón del 0,1% al 10% en peso, por ejemplo, del 0,5% al 5% en peso, por ejemplo, también alrededor del 1% en peso, con respecto al peso total de dicha suspensión oleosa.

20 La suspensión oleosa de principio activo puede también comprender uno o varios agentes de carga destinados a controlar la densidad de dicha suspensión a fin de permitir una distribución homogénea de las partículas del principio activo en la totalidad del volumen de la suspensión, y a fin de evitar, o por lo menos reducir fuertemente, la sedimentación de las partículas del principio activo. El viscosante, cuando está presente en la suspensión oleosa, representa ventajosamente del 0,5% al 3% en peso, mejor del 1% al 2% en peso, y aún mejor aproximadamente el 25 1,0% en peso, con respecto al peso total de dicha suspensión oleosa. A título ilustrativo, el viscosante puede ser un dióxido de sílice coloidal como, por ejemplo, el Aerosil® 200 (Evonik Industries).

30 La suspensión oleosa de principio activo puede también comprender al menos un agente tensioactivo que permite mejorar la resuspensión. El agente tensioactivo, cuando está presente en la suspensión oleosa, representa ventajosamente del 0,1% al 3,0% en peso, mejor del 1% al 2% en peso, y aún más aproximadamente un 1,5% en peso, con respecto al peso total de dicha suspensión oleosa. Por ejemplo, se puede utilizar un agente tensioactivo no iónico como el Tween® 80 (Sigma Chemicals).

35 Así, la presente invención se refiere también a una composición de pre-mezcla, en particular para la fabricación de una composición nutricional y medicamentosa para uso veterinario que comprende una suspensión oleosa de partículas de principio activo, por ejemplo, una suspensión oleosa de benazepril, no microencapsulado.

Composición de pre-mezcla o de pre-acondicionamiento en forma de medio hidrófobo, especialmente una cera, en la cual se incorpora el principio activo

40 Como se expone en la presente descripción, una segunda forma de inicio preferida de un principio activo, o composición de pre-mezcla preferida, utilizada para la fabricación de una composición oral veterinaria conforme a la invención consiste en una cera hidrófoba en la que se incorporan unas partículas de principio activo. Se trata de otro modo de realización particular de un agente medicamentoso según la invención.

45 Tal medio hidrófobo se obtiene preferiblemente obtenido según unas técnicas de granulación cerosa, las cuales son bien conocidas por el experto en la materia.

50 La granulación cerosa de las partículas de principio activo se puede realizar en lecho de aire fluidizado, por amasado o también por mezcla.

La etapa de granulación cerosa se puede realizar por pulverización de una solución que comprende al menos un compuesto ceroso y un disolvente.

55 En algunos modos de realización, la solución que comprende el compuesto ceroso y el disolvente puede también incluir al menos un viscosante.

Los disolventes de recubrimiento son los clásicamente utilizados por el experto en la materia. Se pueden citar a título de ejemplos el agua, el cloruro de metileno, el etanol, el isopropanol y sus mezclas.

60 Este procedimiento se realiza en lecho de aire fluidizado, por amasado, mezcla o mediante cualquier otro procedimiento industrial similar conocido por el experto en la materia.

65 La operación de secado se puede realizar en lecho de aire fluidizado, en secador rotativo al vacío o mediante cualquier técnica equivalente que permite quitar los disolventes residuales.

Los compuestos cerosos utilizados se pueden seleccionar especialmente del grupo constituido por: las ceras, las ceras Novata, las Gélucire (Gattefossé) y las Suppocire (Gattefossé), los macrogol glicéricos, los ácidos grasos (del tipo ácido esteárico), los ésteres de ácidos grasos, el monoestearato de glicerol, los Préciról (Gattefossé), los Compritol (Gattefossé).

Entre estos compuestos cerosos, se utilizan ventajosamente los compuestos cerosos hidrófobos y aún más ventajosamente unos compuestos cerosos hidrófobos que presentan un HLB bajo (balanza hidrófilo-lipófilo) y que posee un punto de fusión comprendido entre 35 y 53°C, preferiblemente entre 37 y 43°C. Se pueden citar, a título no limitativo, los compuestos cerosos comercializados bajo los nombres de Gélucires 43/01 y de Novata AB.

Estos compuestos cerosos pueden asociarse a un monoestearato de glicerol (GMS).

Se pueden utilizar unos compuestos cerosos hidrófobos que presentan un bajo HLB (balance hidrófilo-lipófilo) y que poseen un punto de fusión comprendido entre 35°C y 53°C, preferiblemente entre 37°C y 43°C, en presencia de lubricantes. Se puede citar, a título no limitativo, Gélucire 43/01 y NovataAB, eventualmente asociados al monoestearato de glicerol (GMS).

El compuesto ceroso puede también ser un palmitoestearato de glicerol, por ejemplo, el Preciról® AT05 (Gattefossé).

La solución de partida comprende también ventajosamente un agente de carga, tal como un azúcar, o también un derivado de azúcar como el manitol o el xilitol.

En la pasta de producto final, el principio activo representa ventajosamente del 0,1% al 10% en peso, mejor del 0,5% al 5% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 1% en peso, con respecto al peso total de la composición de cera que contiene éste.

Ventajosamente, el o los compuestos cerosos están presentes en una cantidad que va del 10% al 50% en peso, mejor del 15% al 40% en peso, por ejemplo, del 20% al 30% en peso, lo que comprende aproximadamente un 25% en peso, con respecto al peso total de la composición de cera que contiene éste.

En la composición de cera, el o los agentes de carga pueden estar presentes en una cantidad significativa, por ejemplo, a razón de más del 50% en peso, incluso hasta por lo menos el 75% en peso, con respecto al peso total de dicha composición de cera. El o los agentes de cargas, cuando están presentes, representan menos del 80% en peso, con respecto al peso total de la composición de cera que contiene éste.

Así, la presente invención se refiere también a una composición de pre-mezcla, en particular para la fabricación de una composición nutricional y medicamentosa para uso veterinario, que comprende una suspensión oleosa de partículas de benazepril no microencapsulado.

La presente invención se refiere también a una composición oral tal como se define en la presente descripción, para su utilización como medicamento para uso veterinario.

La invención se refiere también a una composición oral tal como se define en la presente descripción, para su utilización para la prevención o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un animal, en particular en un animal doméstico, y especialmente en el perro o el gato.

La invención se refiere en particular a una composición tal como se define en la presente descripción para su utilización para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal en un mamífero no humano.

La invención se refiere también a la utilización de una composición tal como se define en la presente descripción, para la fabricación de un nutracéutico para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal en un mamífero no humano.

La presente invención describe también un método para prevenir o tratar un trastorno o una enfermedad en un animal, que comprende una etapa durante la cual se administra a dicho animal, preferiblemente por vía oral, una cantidad apropiada de una composición oral veterinaria tal como se define en la presente descripción.

La presente invención se ilustra además por los ejemplos siguientes.

**Ejemplo 1: Preparación de una composición oral veterinaria con un principio activo pre-acondicionado en forma de una suspensión oleosa**

1.1. Preparación de la pre-mezcla medicamentosa en forma de suspensión oleosa:

El principio activo es el clorhidrato de Benazepril en forma de polvo que tiene un tamaño medio de partículas de 10 a 35 µm comercializado por la compañía Aurobindo (India).

5 Se prepara una suspensión oleosa a base de Miglyol®840 (Condea GmbH, Alemania) a la cual se añade Aerosil®200 (dióxido de sílice coloidal - 2% peso/peso) y Tween®80 (éster de polietileno y de sorbitol - 0,5% p/p).

10 Se añade el polvo del principio activo a la suspensión oleosa anterior y la suspensión oleosa se obtiene por homogeneización por agitación con la ayuda de un agitador de tipo Rotor Estator hasta obtener una suspensión homogénea. La concentración final del principio activo en la suspensión oleosa era de 1,0% en peso, con respecto al peso total de la suspensión oleosa.

### 1.2. Preparación de la composición oral veterinaria

15 Se proporciona un extruido de alimento completo mono-componente de tipo RenalCat® comercializado por la compañía Virbac Nutrition en forma de croquetas que se han tratado por pulverización de grasa líquida en caliente (núcleo de extruido tratado).

20 Los núcleos de extruido tratados se recubren por amasado en un mezclador de palas de tipo amasadora, en las condiciones de realización siguientes: introducción de los núcleos de extruido tratados, introducción de la premezcla medicamentosa preparada como se describe en el párrafo 1.1. anterior, e introducción de una masa de material hidrófobo, preferentemente de grasa de pato, manteca de cerdo o aceite de pescado, en una relación peso de pre-mezcla medicamentosa/material hidrófobo de 1/7, mezclado durante 300 segundos máximo.

25 En cada croqueta de la composición final, la capa hidrófoba que contiene el principio activo representa aproximadamente un 12% en peso, con respecto al peso total de la croqueta.

### **Ejemplo 2: Preparación de una composición oral veterinaria con un principio activo pre-acondicionado por incorporación en una cera.**

#### 2.1. Preparación del principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos

El principio activo es el clorhidrato de Benazepril en forma de polvo que tiene un tamaño medio de partículas de 15 a 30 µm comercializado por la compañía Aurobindo (India).

35 Se preparan unos granulados cerosos del principio activo por granulación seca con una mezcla de Precirol® ATO 5 (diestearato de glicerol) y de Pearlitol® 160C (manitol), a razón del 1% (peso/peso) de clorhidrato de benazepril, 25% (peso/peso) de Precirol® y 74% (peso/peso) de Pearlitol® en un dispositivo granulador de tipo Rotolab de doble capa calentador provisto de herramientas de mezcla (impeller) y de desterronado (chopper), en las condiciones de realización siguientes: Temperatura de consigna 50 a 80°C, Temperatura producto 50 a 70°C, velocidad de agitación entre 100 y 1000 rpm.

#### 2.2. Preparación de la composición oral veterinaria

45 Se proporciona un extruido de alimento completo de tipo Renal Cat® comercializado por la compañía Virbac Nutrition en forma de croquetas que se han tratado por pulverización de grasa líquida en caliente (núcleo de extruido tratado).

50 Las croquetas de extruido tratado se recubren por amasado en un mezclador de palas de tipo amasadora, en las condiciones de realización siguientes: introducción de los núcleos de extruido tratados, introducción de la premezcla medicamentosa preparada como se describe en el párrafo 2,1. anterior, e introducción de una masa de material hidrófobo, preferentemente grasa de pato, manteca de cerdo o aceite de pescado, en una relación de peso pre-mezcla medicamentosa/material hidrófobo de 1/7, mezclado durante 300 segundos máximo.

55 Se introducen los extruidos y la grasa de pato, se mezcla durante 20 segundos y después se introduce la premezcla medicamentosa (y los otros componentes tales como unas vitaminas), se mezcla durante 90 segundos.

En cada croqueta de la composición final, la capa hidrófoba que contiene el principio activo representa aproximadamente entre el 4,77% (primera variante anterior) y el 9,59% (segunda variante anterior) % en peso, con respecto al peso total de la croqueta.

### **Ejemplo 3: Estabilidad de la composición oral veterinaria**

En este ejemplo, se han evaluado las propiedades de estabilidad de las composiciones orales veterinarias tales como se describen en los ejemplos 1 y 2.

## **A. Materiales y Métodos**

Se conservan unas croquetas, de cada una de las composiciones orales veterinarias descritas en el ejemplo 1 o en el ejemplo 2, en unas bolsitas de triple capa (PE, OPP, AL) herméticamente cerradas.

5 Las bolsitas que contienen las croquetas se colocan en varios recintos cuya temperatura y porcentaje de humedad relativa (HR) se controlan.

Las condiciones de almacenamiento fueron las siguientes: (i) 5°C; (ii) 25°C, 60% HR; (iii) 30°C, 65% HR y (iv) 40°C, 75% HR.

10 La estabilidad del principio activo contenido en las croquetas se ha evaluado después de diferentes tiempos de almacenamiento en las condiciones indicadas anteriormente. La estabilidad del principio activo se ha evaluado por medición HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

Condiciones de realizaciones

15 Premezcla medicamentosa (Agente medicamentoso)

20 Columna: Uptishère ODB (longitud (cm) 25, DI (mm) 4,60, Injerto: C18, Granulometría (µm): 5, T°C horno de columna: 25°C, Caudal: 0,8 ml/min, Inyección: 20 µl, Detección UV: 240 nm, Fase móvil: KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 5 g/l (30%): Metanol (70%)  
Disolvente de dilución: MeOH/H<sub>2</sub>O (70/30).

Preparación de las soluciones

25 Solución análisis de la premezcla según el ejemplo 1: El producto se extrae con una mezcla de isooctano/MeOH/H<sub>2</sub>O y se microfiltra, se ajusta la dilución y después el producto se inyecta en la columna.

Solución análisis de la pre-mezcla según el ejemplo 2: El producto se extrae en etanol, se complementa con agua y se microfiltra, la dilución se ajusta y después el producto se inyecta en la columna.

30 Alimento medicamentoso:

35 Columna: Uptishère ODB (Longitud (cm) 25, DI (mm) 4,60, Injerto: C18, Granulometría (µm): 5, T°C horno de columna: 25°C, Caudal: 0,8 ml/min, Inyección: 40 µl, Detección UV: 240 nm, Fase móvil: KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 5 g/l (30%): Metanol (70%)  
Disolvente de dilución: MeOH/H<sub>2</sub>O (70/30).

El producto se extrae con metanol puro, la dilución se ajusta y después el producto se inyecta en la columna.

Tabla 1: Estabilidad de la pre-mezcla medicamentosa suspensión I

	1,5 mes	3 meses	6 meses	12 meses
5°C	99,6	100	99,8	98,8
25°C/60% HR	99,0	99,9	98,4	97,0
30°C/65% HR	98,5	99,0	98,3	96,8
40°C/75% HR	100	99,4	99,2	-

40

Tabla 2: Estabilidad del alimento medicamentoso fabricado a partir de I

	1,5 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5°C	102,3	98,3	95,9	98,4	102
25°C/60% HR	-	-	100,1	93,2	-
30°C/65% HR	-	-	93,3	87,8	90,6
40°C/75% HR	86,0	92,4	74,7	-	-

45

Tabla 3: Estabilidad de la pre-mezcla medicamentosa granulado ceroso II

	1,5 meses	3 meses	6 meses
25°C/60% HR	100,7	100	98,9
40°C/75% HR	97,9	97,5	92,7

Tabla 4: Estabilidad del alimento medicamentoso fabricado a partir de II

	1,5 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
25°C/60% HR	99,5	92,2	99,2	92,4	96,7	95,1	85,8
40°C/75% HR	87,6	78,9	72,1	-	-	-	

## B. Resultados

Los resultados obtenidos han mostrado que:

- 5 - para la premezcla medicamentosa conforme al ejemplo 1, el contenido en principio activo es del 99,2% después 6 meses de conservación a 40°C y al 75% de humedad relativa y es del 96,8% después 12 meses de conservación a 30°C y al 65% de humedad relativa.
- 10 - para la premezcla medicamentosa conforme al ejemplo 2, el contenido en principio activo es del 98,9% después 6 meses de conservación a 30°C y al 65% de humedad relativa y es del 92,7% después 6 meses de conservación a 40°C y al 75% de humedad relativa.
- 15 - para la composición oral veterinaria conforme al ejemplo 1, el contenido en principio activo es del 98,4% después 9 meses de conservación a 4°C y es del 93,2% después 9 meses de conservación a 25°C y al 60% de humedad relativa.
- para la composición oral veterinaria conforme al ejemplo 2, el contenido en principio activo es del 94,9% después 18 meses de conservación a 25°C y al 60% de humedad relativa.
- 20 Los resultados muestran que las características específicas de una composición oral veterinaria de la invención permiten un alto nivel de estabilidad al almacenamiento, mientras que las partículas de principio activo no están recubiertas por una capa protectora frente a la humedad, ni micro-encapsuladas, lo que va en contra de lo que espera el experto en la materia, que piensa que una encapsulación es indispensable para la conservación del principio activo.

### 25 **Ejemplo 4: Propiedades de apetencia de la composición oral veterinaria**

En este ejemplo, se han evaluado las propiedades de apetencia de composiciones orales veterinarias obtenidas según las indicaciones de los ejemplos 1 y 2.

#### 30 A. Materiales y Métodos

##### A.1. Sistema de ensayo

##### A.1.1 Caracterización

35 Se indican a continuación las características de los gatos.

Raza: Europea

40 Nombre: 21

Sexo: 10 hembras y 11 machos

45 Edad: media 2,9 años; min: 1,5 meses - max: 5,8 años

Peso: 3,88 kg; min: 2,28 kg - max: 5,45 kg

Identificación: una tarjeta de identificación se coloca en las puertas de los boxes de alojamiento de los animales que menciona el código del estudio, el número identificador, la raza, el sexo y la fecha de nacimiento del gato.

50 Los animales tenían buena salud durante su inclusión y no habían recibido ningún tratamiento en los 15 días anteriores al principio del estudio.

##### A.1.2 Condiciones de alojamiento y de mantenimiento

55 Los animales se han quedado en sus locales habituales de alojamiento. El mantenimiento se ha realizado todos los días salvo el domingo. Los parámetros del entorno se han revelado cada día. Se ha mantenido un fotoperiodo de 12h de luz y de 12h de oscuridad. La alimentación se ha distribuido todos los días salvo el domingo. Siendo un criterio del estudio, la distribución y la retirada del alimento se recogen en el párrafo "A,3,2 modalidades de administración". El agua estaba disponible *ad libitum*.

60

A.1.3 Constitución de los grupos y aclimatación

5 Durante la semana de ensayo, los animales se alimentaron individualmente por la mañana hasta aproximadamente 16h. Con el fin de acostumbrarlos a estas condiciones de alojamiento, se han colocado en jaulas individuales en las mismas condiciones la primera semana del estudio.

A.2. Tratamientos

10 Los productos se distribuyeron de manera aleatoria. El primer día del test, cada gato se coloca en una gatera por la mañana entre 7h y 9h. Se presentó al animal la alimentación, 80 g de producto ensayado. Se observó el comportamiento del gato y se detalló en las fichas de observaciones. Los comederos se retiraron entre 12h y 14h y se pesaron las cantidades restantes de croquetas.

15 Productos ensayados:

A: alimento de referencia, Renal Cat ®

B: alimento medicamentoso con granulación cerosa

20 C: alimento medicamentoso con suspensión, lote 1

D: alimento medicamentoso con suspensión, lote 2

A.3. Desarrollo del ensayo

25 A.3.1 Plan de experimento

30 El estudio se ha desarrollado durante 4 semanas. El primer día, cada gato se colocó en una jaula individual entre 7h y 9h. Se presentó al animal a alimentación, 80 g del producto ensayado. Se observó el comportamiento del gato y se detalló en las fichas de observaciones. Los comederos se retiraron entre 14h30 y 16h30 y se pesaron las cantidades restantes de croquetas.

A.3.2. Modalidades de administración

35 La primera semana, todos los animales se alimentaron con el alimento Rénal Cat ® (comercializado por la compañía Virbac Nutrition).

40 Después, para las semanas siguientes, el lunes, los animales estaban todos alimentados con el alimento de referencia, por la mañana.

Del martes al viernes, los gatos han recibido 4 días consecutivos una administración randomizada de cada uno de los productos ensayados, incluyendo el alimento de referencia.

45 Del primero al último día de ensayo, la persona que distribuye las croquetas aplicaba el esquema siguiente:

Distribución:

1: Pesar 80 g de croquetas en un recipiente, anotar la cantidad exacta en el libro "alimentación de los animales".

50 2: Distribuir el comedero con las croquetas al gato

3: Observar el animal durante la distribución y completar la ficha de observación

Retirada:

55 Entre 14h30 y 15h30, pesar el comedero (comederos + croquetas restantes) y detallarlo en libro "alimentación de los animales"

A.3.3 Signos clínicos

60 Se ha efectuado una observación clínica durante la distribución y la retirada de los comederos. Si un animal necesitaba un tratamiento, no previsto en el ámbito de este estudio, el director del estudio (veterinario) lo convenía con el jefe del tratamiento a elaborar. Sin embargo, si un plazo prolongado hubiera provocado un sufrimiento inaceptable para el animal, el director de estudio podía administrar el tratamiento apropiado, informándose al ordenante lo antes posible.  
65 Ninguno de los animales en estudio ha necesitado tratamiento además de los previstos.

B. Resultados

B.1 Consumos alimentarios

5 La primera semana de administración del Renal Cat ® se considera como la semana de aclimatación de los animales a la comida y a las condiciones de estancia. Los resultados obtenidos durante esta semana no se utilizan para los cálculos siguientes.

10 Las cantidades medias ingeridas por alimento se presentan en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Alimento	A	B	C	D
Cantidad (g)	50	50	48	50

B.2. Conclusión

15 Se alimentaron veintinueve gatos durante 4 semanas con una composición oral veterinaria según el ejemplo 1 o ejemplo 2 o con el alimento de referencia Renal Cat®. El alimento se distribuía por la mañana y se retiraba entre las 14h30 y 15h30. Los animales se observaron todos los días. Para todas las fórmulas ensayadas, se observaron algunos síntomas clínicos (vómitos) sin que eso tenga consecuencias en el estado general de los animales.

20 Todos los alimentos demuestran una buena apetencia, lo que acredita que la incorporación del benazepril en el alimento no ha modificado la toma de alimentos de los gatos.

**Ejemplo 5: Modelización del perfil de liberación del principio activo**

25 Se ha evaluado la eficacia farmacológica del principio activo contenido en una composición oral veterinaria conforme a la invención, después se han comparado los resultados de esta evaluación con el nivel de eficacia farmacológica de una formulación farmacéutica conocida que contiene el mismo principio activo.

30 El principio activo es el benazeprilato, procedente del profármaco, el benazepril tal como contenido en las composiciones orales veterinarias descritas en el ejemplo 1.

35 Se ha comparado el perfil del efecto farmacológico de las composiciones descritas en el ejemplo 1 a beneficio de efecto farmacológico de una formulación farmacéutica de comprimidos que contienen unos granulados de benazepril recubiertos de una capa de polímero, comercializados bajo la denominación Fortekor®.

A. Materiales y Métodos

40 Se han preparado tres grupos experimentales de seis gatos, respectivamente:

- Grupo 1: animales controles alimentados con una composición similar a la descrita en el ejemplo 1, pero que no contiene Benazepril;
- Grupo 2: la composición oral veterinaria descrita en el ejemplo 1 que contiene benazepril, y
- Grupo 3: la composición conocida de referencia Fortekor®

50 Para los gatos del Grupo 2, se alimentaron con la composición oral veterinaria descrita en el ejemplo 1 y han ingerido una cantidad cotidiana de Benazeprilato de aproximadamente 600 µg/kg.

Para los gatos del Grupo 3, han ingerido unos comprimidos de Fortekor® a razón de una dosis cotidiana de Benazeprilato de 600 µg/kg. Los gatos se alimentaron inmediatamente después de la ingestión de los comprimidos que contienen el Benazepril HCl.

55 El tratamiento de los gatos de cada uno de los tres grupos se ha realizado durante un tiempo de ocho días consecutivos.

60 Se han extraído regularmente muestras de sangre, a partir de cada gato de cada uno de los tres grupos durante la totalidad del ensayo. Para cada muestra de sangre extraída, se ha medido la cantidad de Benazeprilato por espectrometría de masa en modo tándem (LC-MS/MS). Para cada muestra de sangre extraída, se ha medido la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE). El porcentaje de inhibición de ACE se ha calculado utilizando el nivel sanguíneo de actividad ACE de los gatos del Grupo 1 como referencia (0% de inhibición).

Un análisis PK/PD en base al modelo fisiológico descrito por Toutain *et al.* (2000) se ha llevado a cabo para estimar la farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD) de los dos grupos ensayados.

5 Los perfiles del efecto farmacológico (porcentaje de inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE) en función del tiempo) se han determinado para las diversas composiciones utilizando el modelo descrito por King *et al.* (2003, J Vet Pharmacol Ther, Vol. 26(3): 213-224), como se describe a continuación.

#### B. Resultados

10 Se han obtenido unas curvas predictivas por modelización y se representan en las figuras 1 y 2.

15 Los resultados de la figura 1 muestran que el perfil farmacocinético y el efecto farmacológico (% de inhibición de ACE) obtenidos con la composición oral veterinaria son muy diferentes de los obtenidos con la composición Fortekor®. Se observa un “efecto retraso” en el grupo Inv (desfase en el tiempo en horas de las curvas de línea de puntos con respecto al grupo Fortekor®).

La figura 2 ilustra la comparación de las curvas de inhibición de ACE, respectivamente (i) con la composición oral veterinaria descrita en el ejemplo 1 “Inv” (línea continua) y (ii) con la composición Fortekor® (línea discontinua).

20 Los resultados de la figura 2 muestran que la composición Inv (media global del 75,14% de inhibición de ACE) es sustancialmente más eficaz que la composición de referencia Fortekor® (media global del 59,62% de inhibición de ACE).

#### 25 **Ejemplo 6: Estudio comparativo de los perfiles farmacocinéticos de una composición según la invención (Inv) y de la composición comercial Fortekor®.**

Se ha realizado un estudio comparativo de los datos farmacocinéticos (i) de una composición oral veterinaria preparada como se indica en el ejemplo 1 (“Inv”) y (ii) de la composición comercial Fortekor®.

30 El análisis de los datos farmacocinéticos se ha realizado con el programa Kinetica 5.0.

#### Resumen de las características del estudio:

35 Referencia: Fortekor 2,5 mg comprimido (clorhidrato de benazepril).

Ensayo: Inv 50 mg clorhidrato de benazepril / kg (de alimento), administración aproximada de 0,67 mg de clorhidrato de benazepril/ kg 12 gatos, europeos machos (3,7 a 4,5 kg, 3,1 a 6,4 años).

40 Administración oral durante 8 días

2 grupos en paralelo (2 x 6 gatos)

La ración alimentaria se fija a 70 g de Renal Cat® solo o 50 g Inv + 20 g Renal Cat®

45 - Fortekor + (70 g) Renal Cat® (comida específica)

- Inv (50g) + (si todo ha sido consumido) Renal Cat® (20 g)

50 Seguimiento del consumo alimentario (2h después de la administración de la comida para Fortekor y 0,5, 2 y 6h para Inv)

Extracción de sangre:

55 T0 a D-1

D1 después a 2, 6, 8, 12 h después de la administración

D2, D3, D4, D5, D6, D7 y D8 antes de la administración de la mañana

60 D4 después a 2, 6, 8, 12 h después de la administración

D8 después a 2, 6, 8, 12h, 24h (D9) y 48h (D10)

Método de análisis: LC/MS-MS, LOQ: 0,5 ng/ml para el benazepril y el benazeprilato

65

**Seguimiento de la toma alimentaria de los gatos del experimento sobre 8 comidas sucesivas (D1 a D8) a 2 h (grupo Fortekor) o 30 min., 2h, 6h y 24h (grupo Inv) después la distribución de la comida.**

Los resultados se agrupan en la tabla 6 siguiente:

5 El seguimiento alimentario se ha realizado a 30 min, 2h, 6h y 24h después de la distribución de la comida para todos los gatos.

Esta tabla permite subrayar la muy buena apetencia del producto según la invención.

10

Tabla 6

Sujeto n°	Estatus	Toma alimentaria después de 2 h sobre los 8 días	Estatus mayoritariamente observado	Toma alimentaria sobre los D1	Toma alimentaria sobre los D8
1	Grupo 1 - Fortekor®	7 x todo consumido en 2h 1 x resto 22 g después 2h	MR y / o R	MR y / o R	L o ML
2	Grupo 1 - Fortekor®	6 x todo consumido en 2h 2 x resto 3 y 15 g después 2h	MR y / o R	L	L o ML
3	Grupo 1 - Fortekor®	8 x todo consumido en 2h	MR y / o R	MR o R	MR o R
4	Grupo 1 - Fortekor®	8 x todo consumido en 2h	MR y / o R	MR o R	MR o R
5	Grupo 1 - Fortekor®	5 x todo consumido en 2h 3 x resto 15, 14 y 20 g después 2h	* MR y / o R	L o ML	L o ML
6	Grupo 1 - Fortekor®	3 x todo consumido en 2h 5 x resto 42, 40, 21, 18, y 17 g después 2h	* Tendencia a ser L o ML	L o ML	MR o R
7	Grupo 2 - Inv	8 x todo consumido en 0,5h	MR	MR	MR
8	Grupo 2 - Inv	2 x todo consumido en 0,5h 6 x todo consumido en 2h	R y MR	MR	R
9	Grupo 2 - Inv	8 x todo consumido en 0,5h	MR	MR	MR
10	Grupo 2 - Inv	3 x todo consumido en 6h 5 x todo consumido en 24h	ML y L	ML	L
11	Grupo 2 - Inv	8 x todo consumido en 0,5h	MR	MR	MR
12	Grupo 2 - Inv	5 x todo consumido en 2h 3 x todo consumido en 6h	R y L	L	R

MR muy rápido, R rápido, L lento, ML muy lento.

Tabla 6

15

Concentraciones plasmáticas de benazepril:

Tabla 7

	Tiempo desde el tratamiento	Concentración en benazepril (ng/ml)	
		Fortekor	Inv
Día 1	T0	Nd	Nd
	T2h	8,48 +/- 10,50	5,19 +/- 2,55
	T6h	Nd	4,27 +/- 2,21
	T8h	Nd	3,48 +/- 2,29
	T12h	nd	3,02 +/- 1,58
Día 2	T0	Nd	Nd
Día 3	T0	Nd	Nd
Día 4	T0	Nd	Nd
	T2h	8,08 +/- 5,06	4,54 +/- 2,28
	T6h	Nd	5,35 +/- 3,10
	T8h	Nd	4,07 +/- 3,00
	T12h	Nd	3,37 +/- 1,75
Día 5	T0	Nd	Nd
Día 6	T0	Nd	Nd
Día 7	T0	Nd	Nd
Día 8	T0	Nd	Nd
	T2h	7,21 +/- 2,56	5,21 +/- 2,17

	T6h	3,5 +/- 3,43	4,79 +/- 2,14
	T8h	2,42 +/- 2,75	3,55 +/- 1,79
	T12h	1,62 +/- 1,77	3,1 +/- 1,76
	T24h	Nd	Nd
	T48h	Nd	Nd

Se observan unas concentraciones en benazepril más bajas con Inv con respecto a Fortekor®, pero se mantienen durante 8 a 12h.

5 Comparación de los parámetros PK/PD

Tabla 8

Parámetros PK	D1	D4	D8
<b>Cmax (ng/ml)</b>			
Fortekor	7,67 ± 9,61	7,32 ± 4,89	7,21 ± 2,56
Inv	5,44 ± 2,27	5,80 ± 2,94	5,49 ± 2,16
<b>Tmax (h)</b>			
Fortekor	2,00 ± 0,02	2,02 ± 0,02	2,00 ± 0,00
Inv	3,34 ± 2,06	4,67 ± 2,06	4,00 ± 2,19
<b>AUClast (ng.h/ml)</b>			
Fortekor	8,72 ± 9,33	10,79 ± 13,09	39,98 ± 31,09
Inv	45,80 ± 20,41	48,21 ± 26,78	46,78 ± 19,66

10 Cmax es más elevado y más variable en el grupo 1 (Fortekor®) que en el grupo 2 (Inv) y Tmax es más bajo en el grupo 1 (Fortekor) que en el grupo 2 (Inv). La exposición en benazepril es más elevada después de la administración de Inv.

Resultados de la concentración plasmática de Benazeprilato

15 Parámetros farmacocinéticos del benazeprilato a D1, D4 y D8 para los grupos 1 (Fortekor®) y 2 (Inv):

Tabla 9

Parámetro PK	día de análisis			Proporción de acumulación
	D1	D4	D8	
<b>Cmax (ng/ml)</b>	<b>Cmax 1 (n=5)</b>		<b>Cmax ss</b>	<b>=Cmax ss/Cmax 1</b>
Fortekor®	57,16 ± 22,69	43,64 ± 9,51	54,80 ± 27,03	1,02 ± 0,49
Inv	15,72 ± 3,78	20,08 ± 3,42	22,23 ± 2,82	1,47 ± 0,35
<b>Cmin (ng/ml)</b>	<b>Cmin 1</b>		<b>Cmin ss</b>	<b>= Cmin ss/ Cmin 1</b>
Fortekor®	2,55 ± 1,31		2,88 ± 0,92	1,20 ± 0,22
Inv	4,57 ± 1,49		8,65 ± 3,25	2,02 ± 0,82
<b>Tmax (h)</b>				
Fortekor®	2,00 ± 0,02	2,02 ± 0,02	2,00 ± 0,00	
Inv	13,35 ± 5,49	9,66 ± 2,65	7,38 ± 3,29	
<b>AUClast (ng.h/ml)</b>				
Fortekor	279,89 ± <b>107,70</b>	270,23 ± <b>76,85</b>	476,28 ± <b>172,44</b>	1,44
Inv	242,11 ± <b>48,23</b>	356,79 ± <b>46,93</b>	504,48 ± <b>111,70</b>	1,55

20 En el steady state, el Cmax ha sido 2 veces más elevado en el grupo Fortekor® con respecto al grupo Inv.

Tabla 10 Parámetros farmacocinéticos (LC/MS-MS. LOQ 0.5 ng/ml)

AUClast (ng.h/ml)	D1	D4	D8
Fortekor®	279,89 ± <b>107,70</b>	270,23 ± <b>76,85</b>	476,28 ± <b>172,44</b>
Inv	242,11 ± <b>48,23</b>	356,79 ± <b>46,93</b>	504,48 ± <b>111,70</b>

25 Los perfiles farmacocinéticos medios de Benazeprilato se representan en la Figura 6. Los perfiles cinéticos de las concentraciones medias de benazeprilato son diferentes después de la administración de Fortekor® y después de la administración de Inv. Los Cmax medios de benazeprilato son más bajos, sea cual sea el día considerado, en el grupo tratado por Inv con respecto al grupo tratado por Fortekor®.

Las concentraciones de benazeprilato medidas antes de cada administración del comprimido, entre D2 y D8, son más elevadas después de la administración de Inv que después de la administración de Fortekor®. Se observa un mejor mantenimiento de las concentraciones mínimas de benazeprilato en el grupo 2 (Inv) con respecto al grupo 1 (Fortekor®).

5

Resultados y conclusiones del ensayo

Los dos productos, Fortekor® y Inv, están en dos formas diferentes: un comprimido y un alimento medicamentoso.

10 Las dosis medias administradas de la forma de Fortekor y de Inv son aproximadamente 600 µg/kg y aproximadamente 510 µg/kg (valores medios a D1). La dosis administrada en forma de Fortekor es por lo tanto superior a la dosis administrada en forma de Inv.

Observaciones sobre los perfiles

15

Los resultados se ilustran especialmente en las figuras 3, 4, 5 y 6.

Se está en presencia de dos formulaciones diferentes que tienen dos perfiles diferentes:

20 - La administración por vía oral del benazepril (Fortekor®) en forma de un comprimido produce un perfil de tipo “adm bolus” con un pico a 2 h (Tmax) que alcanza una concentración máxima Cmax que oscila entre 30 y 190 ng/ml seguido de un decrecimiento de las concentraciones plasmáticas (véase la Figura 3). Se observa por lo tanto una disponibilidad rápida y fuerte del benazeprilato en el plasma pero una persistencia corta en el tiempo.

25 - La administración por vía oral del benazepril (Inv) en forma de un alimento medicamentoso produce un perfil de tipo “adm perfusión / retrasada” con un aumento a lo largo del tiempo de la concentración para alcanzar una meseta (Tmax) entre 6 y 12h con una concentración máxima (Cmax) que oscila entre 10 y 71 ng/ml seguido de un decrecimiento lento de las concentraciones plasmáticas (véase la Figura 4). Se observa por lo tanto una disponibilidad más lenta y menos fuerte del benazeprilato en el plasma con una persistencia más larga y constante en el tiempo.

30

La forma de administración influye de manera significativa el perfil plasmático de benazeprilato en el gato.

35 Después de la observación de los datos farmacocinéticos y si se toma en cuenta la dosis realmente administrada, la administración del benazepril en forma de alimento medicamentoso (Inv) conduce siempre a una AUC last y a una AUC last corr del benazeprilato más fuertes que las producidas tras la administración del benazepril en forma de un comprimido (Fortekor®), como se ilustra respectivamente en las figuras 4 y 5. Se puede concluir por lo tanto que la administración del producto según la invención es al menos tan eficaz como el tratamiento de referencia, proponiendo al mismo tiempo un producto muy fácil de administrar y por lo tanto un excelente seguimiento del tratamiento. Se observa además en este ensayo que el 100% de los gatos han tomado el comprimido Fortekor, por alimentación forzada, asegurada por unos veterinarios acostumbrados a esta manipulación mientras que en la práctica, por el contrario, en el propietario del gato, la toma efectiva del comprimido será mucho más aleatoria, dependiendo del gato y de la destreza del propietario, haciendo los resultados de exposición del producto aún menos buenos para Fortekor que para el producto según la invención.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la obtención de una composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario que comprende las etapas siguientes:
- 5 a) proporcionar unos núcleos de extruido de alimento completo, y
- b) recubrir los núcleos de extruido de alimento completo proporcionados en la etapa a) con al menos una capa de materia grasa que comprende al menos un agente medicamentoso,
- 10 comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, a una temperatura inferior a 40°C.
- 15 2. Procedimiento para la obtención de una composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario que comprende las etapas siguientes:
- a) proporcionar unos núcleos de extruido de alimento completo, y
- 20 b1) poner en contacto los núcleos de extruido de alimento completo con al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, y
- 25 b2) recubrir los núcleos de extruido obtenidos al final de la etapa b1) con al menos una capa de materia grasa, a una temperatura inferior a 40°C.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa b) comprende las etapas siguientes:
- 30 b3) obtener una composición de materia grasa que comprende al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos, y
- 35 b4) recubrir los núcleos de extruido obtenidos al final de la etapa a) con al menos una capa de la composición de materia grasa que comprende dicho principio activo obtenido al final de la etapa b3), a una temperatura inferior a 40°C.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la capa de materia grasa comprende al menos una materia grasa de origen animal o vegetal.
- 40 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el principio activo medicamentoso es sensible a la humedad.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el principio activo medicamentoso se destina a la prevención o al tratamiento de un trastorno o de una enfermedad crónica.
- 45 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el principio activo medicamentoso se destina a la prevención o al tratamiento de la insuficiencia renal.
- 50 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el principio activo medicamentoso sensible a la humedad se selecciona entre los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (inhibidores de ACE), los inhibidores de la renina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II, el firocoxib, la ciclosporina, la S-adenosil-metionina, la eplerenona, la espirolactona, la amlodipina y el levosimendan.
- 55 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina se seleccionan entre el benazepril, el enalapril, el ramipril, el quinapril, el preindopril, el lisinopril, el imidapril, el zofnopril, el trandolapril, así como las sales de estos.
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que los antagonistas del receptor de la angiotensina II se seleccionan entre el valsartan, el telmisartan, el losartan, el irbesartan, el azilsartan y el omesartan, así como las sales de estos.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el principio activo medicamentoso es el benazepril o una sal de este, en forma particular, preferentemente el clorhidrato de benazepril.
- 65

5 12. Composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario que comprende un núcleo de extruido de alimento completo recubierto con al menos una capa de materia grasa, comprendiendo dicha capa de materia grasa al menos un agente medicamentoso, comprendiendo dicho agente medicamentoso (i) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de una solución o de una suspensión de dicho principio activo en un líquido oleoso o (ii) al menos un principio activo pre-acondicionado en forma de granulados cerosos.

13. Composición oral nutricional y medicamentosa para uso veterinario, caracterizada por que se obtiene mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11.

10 14. Composición según una de las reivindicaciones 12 y 13, para su utilización como medicamento para uso veterinario.

15 15. Composición según una de las reivindicaciones 12 y 13, para su utilización para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal en un mamífero no humano.

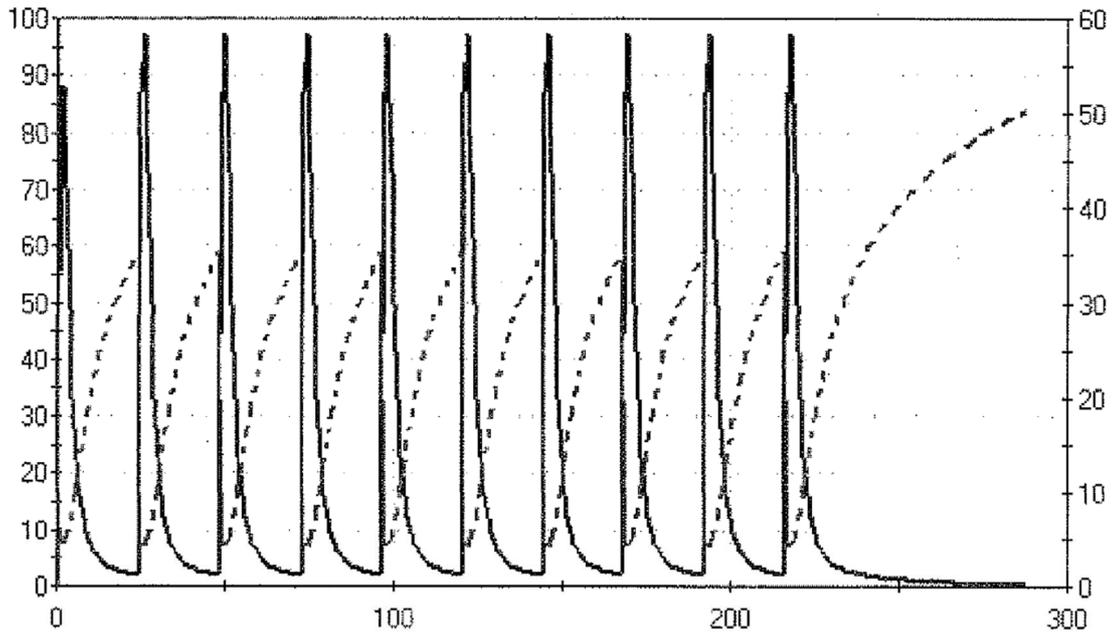


Figura 1A

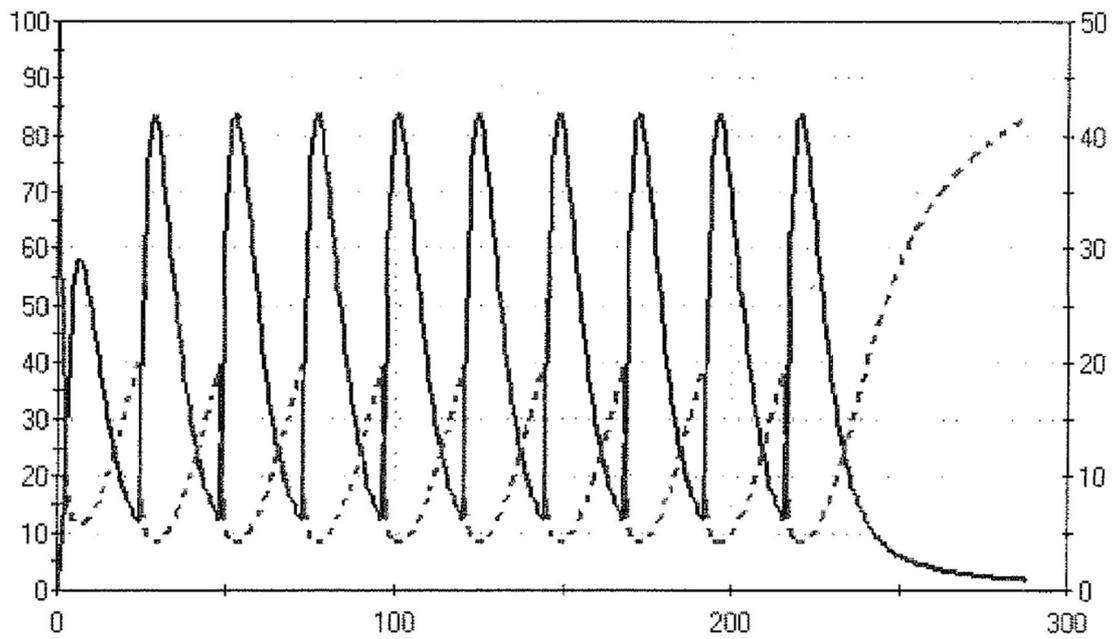


Figura 1B

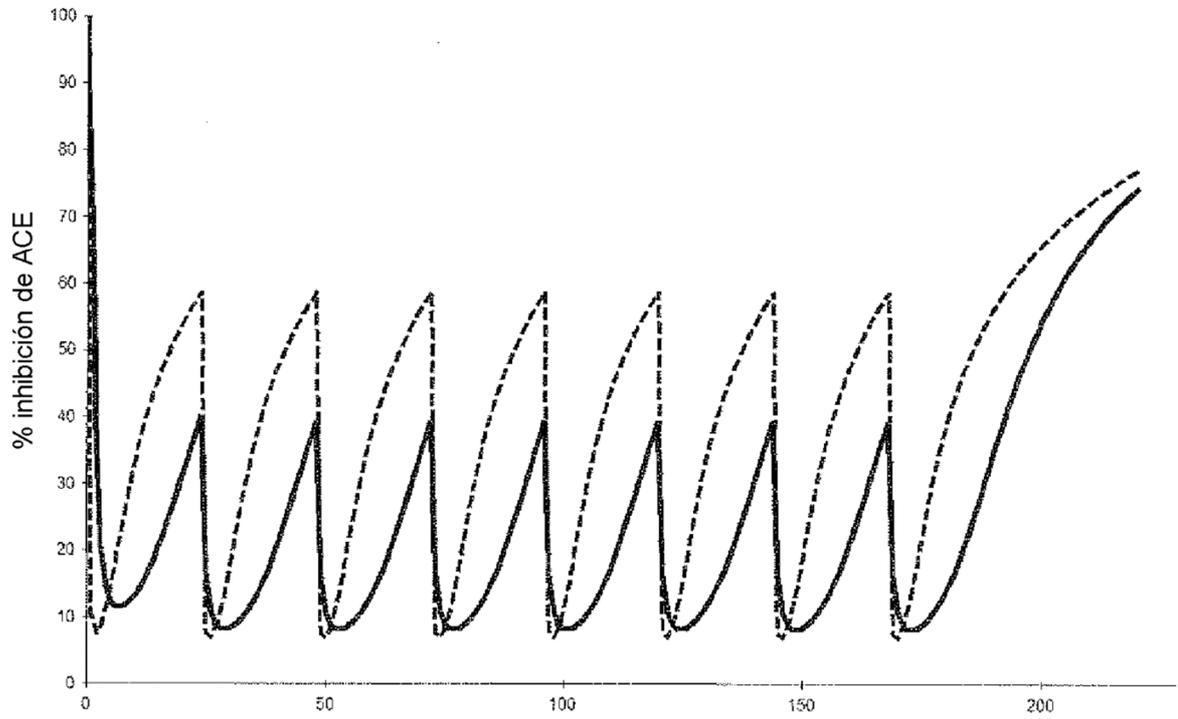


Figura 2

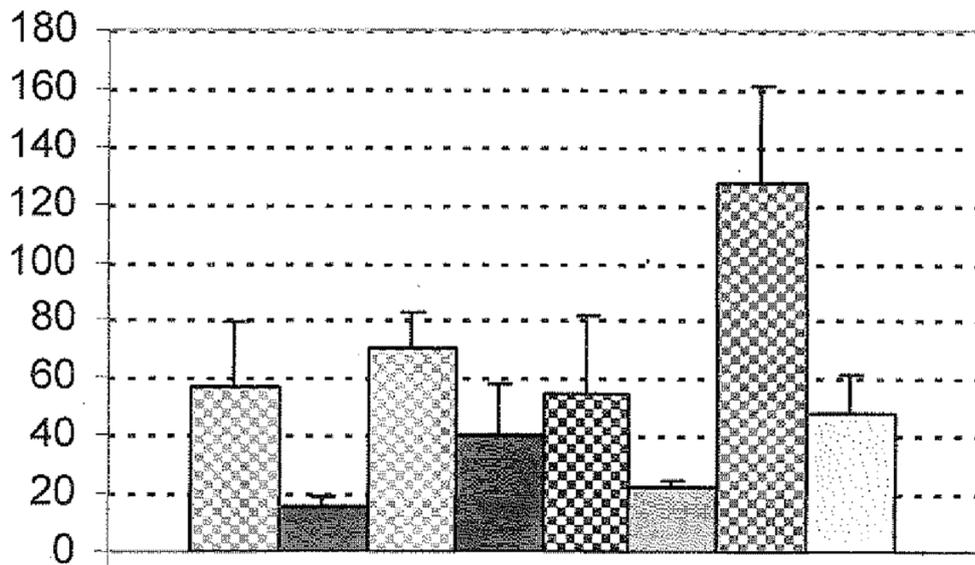


Figura 3

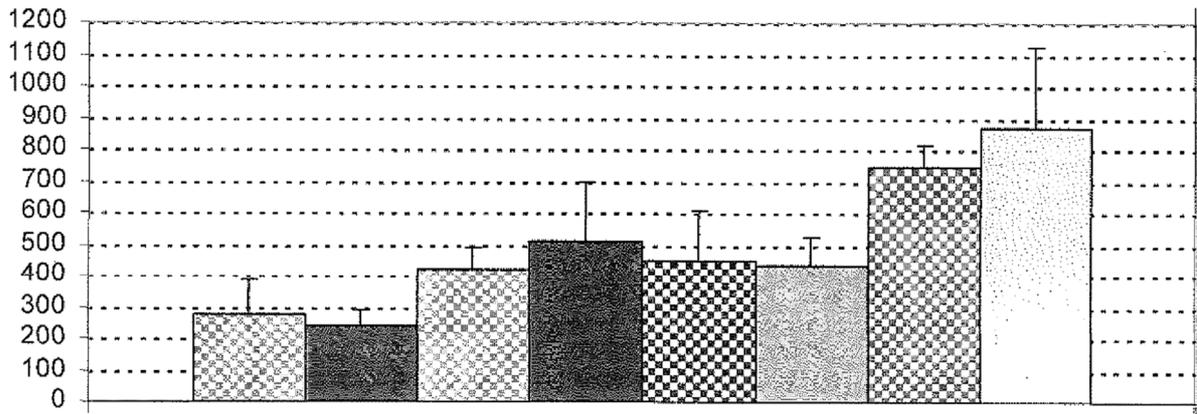


Figura 4

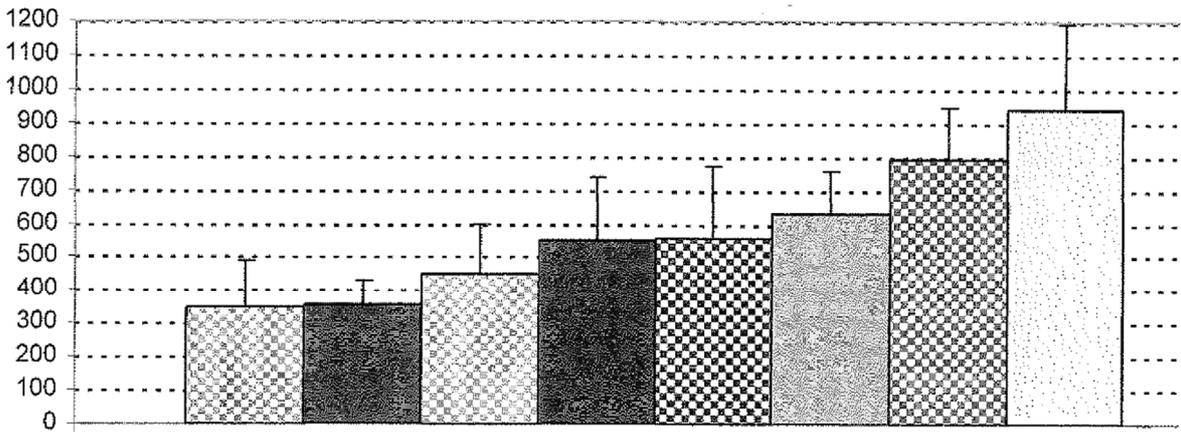


Figura 5

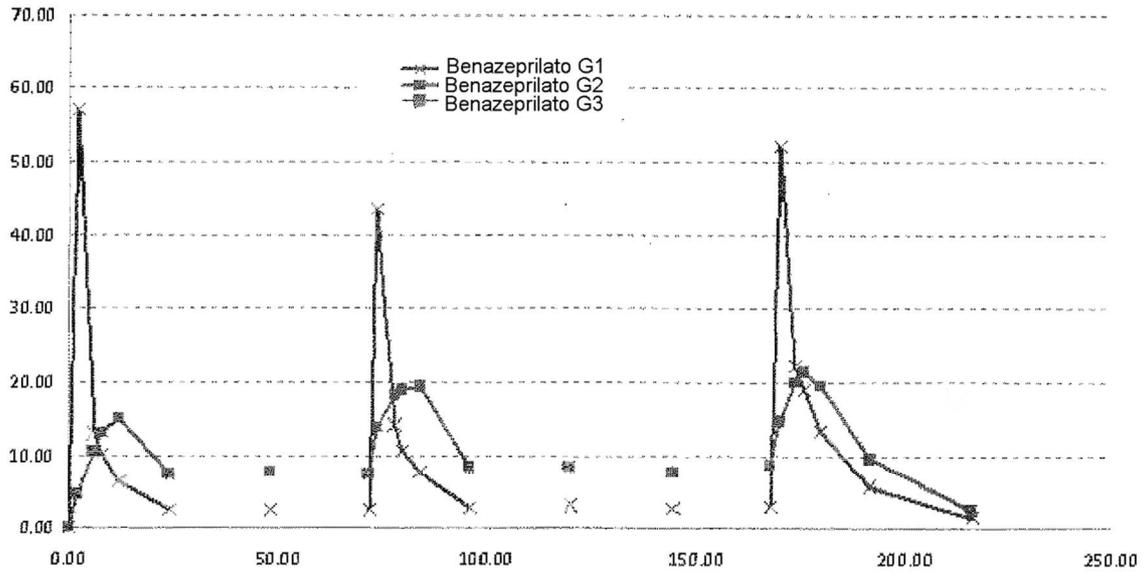


Figura 6