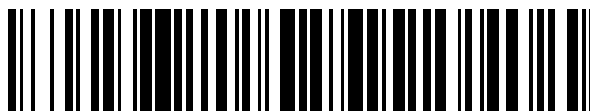


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 210**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2014** **PCT/EP2014/076073**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2014** **E 14824382 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016** **EP 2925305**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas mejoradas de pimobendán**

30 Prioridad:

04.12.2013 HU P1300702

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

07.12.2016

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

LACZAY, PÉTER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 593 210 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas mejoradas de pimobendán

5 ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención está relacionada con el campo de la medicina, en particular con el de la medicina veterinaria. La presente invención se refiere a mejoras de las formulaciones orales del inhibidor de fosfodiesterasa pimobendán, utilizadas para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo producido por insuficiencia valvular o por cardiomiopatía

10 dilatada, y a métodos de elaboración de las formulaciones.

INFORMACIÓN PRECEDENTE

15 El pimobendán (4,5-dihidro-6-(2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-3(2H))-piridazinona) es un derivado de benzimidazol-piridazona que fue descrito en la patente EP 0 008 391 como una sustancia de acción cardiotónica, hipotensiva y anti trombótica.

La patente EP 0 439 030 revela la baja solubilidad del pimobendán en medios acuosos caracterizados todavía por una gran dependencia del pH. Según el sistema de tampón utilizado, a un pH comprendido entre 1 y 3 se disuelven aproximadamente de 100 a 300 mg/litro, pero a pH 5 solo se disolverá aproximadamente 1 mg/litro. Este fenómeno produjo en los humanos unas concentraciones fuertemente fluctuantes en sangre, que a menudo constituían unos niveles demasiado bajos. Estas características de absorción insatisfactoria se explicaron por la gran dependencia del pH de la solubilidad del pimobendán en medios acuosos y por las condiciones de fluctuación del pH en el tracto gastrointestinal de los sujetos de ensayo. Según esta patente, la baja solubilidad y la gran dependencia del pH de la solubilidad del pimobendán se pueden superar utilizando una mezcla seca íntima de pimobendán y ácido cítrico pulverizados, la cual lleva aproximadamente una parte en peso de pimobendán por no menos de unas cinco partes en peso de ácido cítrico y vehículos farmacéuticamente activos, y se llena en cápsulas o se comprime en forma de tabletas para la administración oral. Se dice que las concentraciones fuertemente fluctuantes en sangre pueden evitarse mediante la microesfera ácida causada por la velocidad de disolución del ácido cítrico y formada alrededor de las partículas de pimobendán. Dicha microesfera es siempre ácida y asegura una disolución y absorción fiable, prácticamente independiente del pH. La patente WO 2005/084647 se refiere a una nueva formulación sólida que contiene pimobendán dispersado homogéneamente en un ácido polivalente seleccionado del grupo formado por ácido cítrico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico o su anhídrido, y una sustancia saborizante. Según dicha publicación, la elevada cantidad de ácido cítrico y su sabor ácido no son fácilmente aceptados por la mayoría de animales. Por tanto estas formulaciones tienen que administrarse a los animales mediante alimentación forzada o mezclarse con la comida antes de su administración. Según la patente WO 2005/084647, estas dificultades pueden superarse usando esta nueva formulación, preferiblemente en forma de tabletas. Más preferida es una tableta que se caracteriza por contener 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendán y además ácido cítrico, preferiblemente en una proporción de 50 mg/g de formulación sólida, saborizante bovino artificial y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La patente WO 2010/055119 revela una nueva formulación que lleva pimobendán y un ácido orgánico carboxílico, en la cual el ácido orgánico carboxílico es únicamente ácido succínico y la relación ponderal de ácido succínico a pimobendán es por lo menos de 11:1.

La patente WO 2010/010257 se refiere al uso de una composición de recubrimiento para ser aplicada sobre una composición farmacéutica sólida de veterinaria preparada a partir de pimobendán mediante un método de aplicación de un film que contiene una sustancia apetitosa en polvo, un aglutinante y un disolvente.

La patente EP 2 338 493 ofrece nuevas formas cristalinas de pimobendán con unas características de solubilidad tales que para asegurar una resorción satisfactoria de la sustancia no se requiere la adición de un ácido orgánico o de un aldehído del mismo.

Otros antecedentes del estado técnico son los siguientes:

La patente AU 2012 101 682 A4 se refiere a una preparación farmacéutica sólida de pimobendán y ácido cítrico para su administración oral a un mamífero, que incluye uno o más excipientes fisiológicamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de pimobendán respecto al ácido cítrico en una relación ponderal de 1:5 o menos aproximadamente, con una proporción de ácido cítrico de al menos 1,3% p/p de la preparación, la cual va recubierta con una capa saborizante de enmascaramiento.

La patente JP 2007 191419 A se refiere a una preparación de pimobendán para administración oral, que comprende pimobendán, ácido fumárico y polioxietilen (105) polioxipropilen (5) glicol.

La patente WO 2007/038796 se refiere a composiciones que comprenden un glicérido poliglicosilado tal como el Gelucire y un compuesto de tipo esteroide.

Por lo que respecta a sus propiedades biofarmacéuticas, el pimobendán se puede clasificar en la Clase IV del Sistema de clasificación de sustancias biofarmacéuticas (BSC). Esto significa que presenta unas características moleculares desafiantes, tales como baja solubilidad y permeabilidad, ambas consideradas como limitadoras de la absorción. Las insuficientes propiedades de absorción del pimobendán se pueden explicar principalmente por la gran dependencia del pH de su solubilidad en medios acuosos y por las condiciones fluctuantes de pH en los tractos gastrointestinales de los animales que son objeto de tratamiento. Es sabido que el pH de los jugos gástricos también puede variar dentro de un margen bastante amplio, concretamente entre 1 y 5, dependiendo de la presencia de comida. Se vio que el pH gástrico de los perros en ayunas variaba entre 0,9 y 2,5, mientras que el pH gástrico puede aumentar 2-3 unidades en la primera hora postprandial. Además los jugos intestinales también se caracterizan por un pH fluctuante entre 3 y 7,5.

Conforme al estado técnico, la absorción insuficiente del pimobendán debida a la gran dependencia del pH de su solubilidad se previene administrando simultáneamente grandes cantidades de un ácido orgánico en la formulación o usando una forma cristalina diferente (polimorfa) de la sustancia.

Por tanto la presente invención tiene por objeto proporcionar una formulación mejorada de pimobendán que supere los problemas del estado técnico precedente.

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

Ahora el presente inventor ha podido superar sorprendentemente la gran dependencia del pH de la solubilidad del pimobendán y asegurar una tasa de disolución muy satisfactoria en todas las condiciones de pH representativas del tracto gastrointestinal y por tanto una absorción satisfactoria, incluso si hay fluctuaciones considerables de pH en el tracto gastrointestinal, sin utilizar un ácido orgánico carboxílico ni modificar la forma cristalina de la sustancia, aplicando el método de integración en un lípido (recubrimiento lípido). Las partículas de pimobendán embebidas en lípido se preparan usando la tecnología de congelación por atomización descrita por ejemplo en la patente US 4 865 851. La congelación por atomización (también conocida como enfriamiento por atomización) es uno de los métodos utilizados para producir micropartículas o más concretamente microesferas. Son partículas sólidas aproximadamente esféricas de tamaño micrométrico en las cuales el fármaco está distribuido uniformemente dentro de todo el volumen de la partícula. Las partículas embebidas de las formulaciones orales muestran una disolución rápida y sustancial del pimobendán para cada pH representativo del tracto gastrointestinal de los animales tratados, asegurando una absorción adecuada del fármaco, con independencia de las condiciones tan variantes de pH. La tecnología de congelación por atomización elaborada para producir las partículas embebidas en lípidos es rápida, fácil de ampliar a gran escala y poco costosa. Es ecológica y no requiere disolvente en el proceso de formulación y producción. El uso de partículas embebidas en lípidos permitió formular preparaciones orales apetitosas de pimobendán que se disuelven rápida y sustancialmente en todas las condiciones de pH representativas del medio o medios del tracto gastrointestinal, sin incluir ningún compuesto de carácter ácido.

En un aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente mediante una composición que comprende pimobendán en forma de partículas recubiertas de una matriz de vehículo formada por uno o más de ellos farmacéuticamente aceptables y escogidos de los grupos siguientes:

- (a) glicéridos poliglicolizados,
- (b) una mezcla de al menos un glicérido poliglicolizado y al menos un polietilenglicol (PEG).

En otro aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente mediante un proceso de preparación de una composición como la descrita aquí, que consiste en

- (a) dispersar partículas de pimobendán en una matriz de vehículo fundido,
- (b) atomizar la dispersión obtenida en la etapa (a), y
- (c) enfriar y recoger las partículas recubiertas.

En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente preparando una composición que comprende pimobendán en forma de partículas recubiertas de una matriz de vehículo que puede obtenerse mediante los procesos de elaboración de una composición aquí revelados.

En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente preparando una composición para la administración oral a animales de sangre caliente, preferiblemente animales de compañía, en particular perros, que contiene una cantidad veterinariamente efectiva de la composición aquí descrita, uno o más excipientes fisiológicamente aceptables y opcionalmente cantidades veterinariamente efectivas de otro u otros ingredientes activos seleccionados de los grupos constituidos por inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), antagonistas de aldosterona y/o diuréticos de asa.

Empleando la composición farmacéutica según la presente invención se puede superar la baja solubilidad del pimobendán y su gran dependencia del pH, sin administrar simultáneamente elevadas cantidades de ácido orgánico o sin usar una forma cristalina diferente (polimorfa) de la sustancia, tal como lo demuestra la disolución rápida y

sustancial del compuesto activo para cada pH representativo del medio o medios del tracto gastrointestinal de los animales. La disolución prácticamente independiente del pH asegura una absorción satisfactoria, incluso en unas condiciones de pH fluctuantes de los sujetos tratados.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

Antes de describir más en detalle las formas de ejecución de la presente invención debe tenerse en cuenta que, tal como se usan aquí y en las reivindicaciones anexas, la formas singulares "un" y "el" incluyen referencias al plural, a no ser que el contexto indique lo contrario.

A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen los significados comúnmente entendidos por cualquier experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores indicados pueden variar un 1 hasta un 5%, a no ser que el experto en la materia lo señale o conozca de forma distinta; por consiguiente el término "aproximadamente" se ha omitido normalmente en la descripción y en las reivindicaciones. Aunque en la práctica o en los ensayos de la presente invención se puede usar cualquier método y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas aquí se incorporan por referencia con fines descriptivos y reveladores de las sustancias, excipientes, vehículos y metodologías referidas en las publicaciones que podrían emplearse en relación con la presente invención. Nada en este documento debe interpretarse como una aceptación de que la presente invención no tiene derecho a antedatar dicha revelación en virtud de invenciones anteriores.

En un aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente mediante el proceso de preparación de una composición como la descrita aquí, que consiste en

- (a) dispersar partículas de pimobendán, preferiblemente con un tamaño medio de partícula inferior a 20 μm , en una matriz de vehículo fundido tal como (i) glicéridos poliglicolizados, preferiblemente estearoil macrogol-32 glicéridos, con mayor preferencia Gelucire 50/13, o (ii) glicéridos poliglicolizados, preferiblemente estearoil macrogol-32 glicéridos, con mayor preferencia Gelucire 50/13, y polietilenglicoles, preferiblemente con un peso molecular medio de 1.500 a 20.000 g/mol, con mayor preferencia con un peso molecular medio de 4.000 a 6.000 g/mol, sobre todo PEG 6000, de modo que la matriz de vehículo tenga un punto de fusión de 40°C a 80°C, con mayor preferencia de 50°C a 70°C, usando técnicas de dispersión convencionales, por ejemplo mediante un mezclador de gran cizallamiento, para obtener una dispersión, preferiblemente una suspensión homogénea;
- (b) atomizar la dispersión obtenida en la etapa (a) usando atomizadores corrientes tales como atomizadores rotativos, boquillas presurizadas o neumáticas y/o boquillas sónicas, preferiblemente montadas en un aparato estándar de congelación/enfriamiento por atomización, con mayor preferencia usando un sistema de atomización con boquilla bifluido presurizada o neumática, montada en un aparato estándar de congelación/enfriamiento por atomización, a presiones de gas atomizador de 1 a 10 bar, preferiblemente de 2 a 8 bar y con mayor preferencia de 3 a 6 bar; y
- (c) enfriar y recoger las partículas recubiertas mediante técnicas convencionales de enfriamiento y recolección, por ejemplo aplicando una corriente de aire frío o de gas inerte, tal como nitrógeno seco, preferiblemente a una temperatura de 0° a 30°C, con mayor preferencia a una temperatura de 3° a 15°C, con mayor preferencia a una temperatura de 5° a 15°C, sobre todo a una temperatura de 4° a 8°C, al aparato atomizador y recogiendo las partículas, preferiblemente en un separador ciclónico o en un filtro de bolsa.

Según otro aspecto, la presente invención ofrece composiciones farmacéuticas de administración oral a animales de compañía, en particular a perros, las cuales contienen partículas de pimobendán embebidas en un vehículo lípido adecuado.

Según otro aspecto más, la presente invención ofrece un método para asegurar una disolución fiable, rápida y sustancial del pimobendán a cada estado de pH representativo del tracto gastrointestinal de los animales tratados, que consiste en recubrir el pimobendán con un vehículo adecuado e incorporar las partículas embebidas a las formulaciones orales, por ejemplo a tabletas.

Para superar de manera efectiva la gran dependencia del pH de la solubilidad del pimobendán y obtener partículas recubiertas que se disuelvan rápida y sustancialmente en todas las condiciones de pH representativas del tracto gastrointestinal de los perros, el diámetro medio de las partículas de pimobendán recubiertas debería ser con preferencia menor de 50 μm . El punto de fusión del vehículo debe ser suficientemente elevado para evitar que las partículas recubiertas se derritan en la boca, pero no tan alto que el propio pimobendán se funda y/o se degrade químicamente durante el proceso de recubrimiento. Por consiguiente el vehículo o una mezcla de vehículos utilizada en la presente invención como matriz vehicular deben tener un punto de fusión de 40°C a 80°C y preferiblemente de 50°C a 70°C.

Los vehículos adecuados para el recubrimiento del pimobendán se eligen de los grupos formados por glicéridos poliglicolizados y por una mezcla de al menos un glicérido poliglicolizado y al menos un polietilenglicol (PEG). Los glicéridos poliglicolizados son mezclas de glicéridos de ácidos grasos y ésteres de polioxietileno con ácidos grasos. En estas mezclas los ácidos grasos son saturados o insaturados y los glicéridos son mono-, di- o triglicéridos o

mezclas de los mismos en cualquier proporción. Como ejemplos adecuados de glicéridos poliglicolizados cabe citar, sin limitarse a ellos, los macrogolglicéridos de lauroilo o los macrogolglicéridos de estearoilo.

En un grupo particular de composiciones los glicéridos poliglicolizados contenidos en la matriz de vehículo tienen un valor del balance hidrófilo-lipófilo (BHL) superior a 10. En otro grupo particular de composiciones los glicéridos poliglicolizados que lleva la matriz de vehículo son dispersables en agua. En otro grupo particular de composiciones los glicéridos poliglicolizados son macrogolglicéridos de estearoilo. En aún otro grupo particular de composiciones el glicérido poliglicolizado es de estearoilo macrogol-32 glicéridos (por ejemplo Gelucire 50/13). Los estearoilo macrogol-32 glicéridos son semisólidos/sólidos a temperatura ambiente y tienen un punto de fusión de 50°C.

Los polietilenglicoles USP (PEGs), también conocidos como macrogols, son polímeros hidrófilos de oxietileno. Los PEGs de peso molecular medio superior a 900 g/mol son en general semisólidos o sólidos a temperatura ambiente. En la presente invención es adecuado para los PEGs un intervalo de peso molecular medio comprendido entre 1.500 y 20.000 g/mol. Los productos comercialmente disponibles incluyen sin limitarse a ellos PEG 1500, PEG 4000 y PEG 6000. En un grupo particular de composiciones el o los PEGs presentes en la matriz de vehículo tienen un peso molecular medio comprendido entre 4.000 y 6.000 g/mol. En otro grupo particular de composiciones de esta forma de ejecución este PEG tiene un peso molecular medio de 6.000 g/mol aproximadamente. Según una forma de ejecución de la presente invención la matriz de vehículo empleada para recubrir el pimobendán consta de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, escogidos de los grupos de glicéridos poliglicolizados y polietilenglicoles.

En otra forma de ejecución de la presente invención, la matriz de vehículo es un glicérido poliglicolizado. El glicérido poliglicolizado es por conveniencia de macrogolglicéridos de lauroilo o de estearoilo, en particular de estearoilo macrogol-32 glicéridos.

En otra forma de ejecución de la presente invención, la matriz de vehículo contiene una mezcla de al menos un glicérido poliglicolizado y al menos un polietilenglicol. En esta forma de ejecución el glicérido poliglicolizado es por conveniencia de estearoilo macrogol-32 glicéridos y los estearoilo macrogol-32 glicéridos están adecuadamente en una proporción del 10-100% en peso del componente de matriz vehicular de la composición y preferiblemente representa el 20-50% en peso de dicho componente. El polietilenglicol presente en esta forma de ejecución tiene por conveniencia un peso molecular medio comprendido entre 4.000 y 6.000 g/mol y el PEG está adecuadamente en una proporción del 10-100% en peso del componente de matriz vehicular de la composición y preferiblemente del 30-80% en peso de dicho componente. Preferiblemente en esta forma de ejecución solo está presente un glicérido poliglicolizado y un polietilenglicol.

En un grupo particular de formulaciones de esta forma de ejecución, este glicérido poliglicolizado pertenece a los estearoilo macrogol-32 glicéridos y el PEG tiene un peso molecular medio de 6.000 g/mol. Preferiblemente los estearoilo macrogol-32 glicéridos y el polietilenglicol 6000 están presentes de manera independiente entre sí en unas proporciones del 10% en peso hasta el 100% en peso del componente de matriz vehicular de la composición, preferiblemente del 20% en peso hasta el 75% en peso de dicho componente, con mayor preferencia del 20% en peso hasta el 50% de dicho componente.

Las partículas recubiertas de lípido según la presente invención contendrán 1 hasta 80%, preferiblemente 5 hasta 30%, con mayor preferencia 10 hasta 20% de pimobendán en relación peso a peso (p/p).

Las partículas recubiertas de lípido según la presente invención se caracterizan por un valor de la mediana (D50) de la distribución del tamaño de partícula generalmente inferior a 500 µm, preferiblemente inferior a 300 µm, con mayor preferencia inferior a 250 µm y sobre todo inferior a 200 µm. El control del tamaño de partícula es necesario para asegurar que la disolución del pimobendán a partir del subsiguiente producto formulado sea rápida y sustancial en cualquier condición de pH representativa del tracto gastrointestinal de los animales tratados. A este respecto se prefieren las partículas recubiertas que tienen un valor D50 inferior a 200 µm. El valor D50 representa la mediana del tamaño de partícula en una determinada distribución, es decir el valor del tamaño de partícula por debajo del cual hay un 50% de todas las partículas. Así, por ejemplo, un valor D50 de 200 µm significa que el 50% de todas las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 200 µm.

Las partículas recubiertas de lípido según la presente invención se pueden preparar atomizando una dispersión de pimobendán en una matriz de vehículo fundido y enfriando las partículas así obtenidas, y este proceso constituye otra característica de la presente invención. La dispersión se puede preparar añadiendo partículas de pimobendán al vehículo fundido o a la mezcla de vehículos o, como alternativa, mezclando los ingredientes de la dispersión en estado sólido y fundiendo la matriz de vehículo. Las partículas de pimobendán se pueden dispersar en la matriz de vehículo fundido usando técnicas convencionales, por ejemplo mediante un mezclador de gran cizallamiento. En general la temperatura de la matriz de vehículo fundido debe ser de 20-40°C por encima de su punto de fusión. En general el vehículo o la mezcla de vehículos utilizados para recubrir las partículas de pimobendán deberían tener un punto de fusión comprendido en el intervalo de 40 a 80°C, preferiblemente de 50 a 70°C, y la temperatura de la matriz de vehículo fundido debe ser de 20-40°C superior a su punto de fusión. Las técnicas de atomización que se pueden aplicar incluyen el uso de atomizadores convencionales tales como los de tipo rotativo, boquillas a presión y

boquillas sónicas. El uso de un atomizador de boquilla bifluido montada en un aparato de congelación/enfriamiento por atomización es particularmente conveniente.

En general durante el proceso de atomización la dispersión fundida se suministrará al cabezal del atomizador a una temperatura comprendida en el intervalo de 70°C hasta 100°C, preferiblemente de 75°C hasta 95°C, con mayor preferencia de 75°C hasta 90°C, dependiendo la temperatura exacta de la matriz de vehículo utilizada en particular. El gas de atomización suministrado a la boquilla puede ser aire o un gas inerte como el nitrógeno. La presión del gas de atomización está comprendida entre 1 y 10 bar, preferiblemente entre 2 y 8 bar, y con mayor preferencia entre 3 y 6 bar. Es deseable controlar la presión del gas de atomización para producir partículas del tamaño preferido.

Las partículas recubiertas se pueden solidificar y recoger empleando técnicas corrientes. Las partículas recubiertas se pueden solidificar convenientemente aplicando una corriente de aire frío o de nitrógeno seco a la cámara de atomización, a una temperatura entre 0°C y 30°C, preferiblemente entre 3°C y 15°C, con mayor preferencia entre 5°C y 15°C, sobre todo entre 4°C y 8°C. Las partículas recubiertas de lípido se recogen en forma de un polvo que fluye libremente, usando un separador ciclónico o un filtro de bolsa. Las partículas recubiertas son de forma esférica y tienen un valor D50 inferior a 500 µm, preferiblemente inferior a 300 µm, con mayor preferencia inferior a 250 µm y sobre todo inferior a 200 µm.

Las partículas recubiertas de lípido de la presente invención se pueden incorporar a una composición farmacéutica de administración oral, empleando otros ingredientes farmacológicamente activos y/o vehículos y/o excipientes fisiológicamente aceptables.

Las composiciones según la presente invención pueden incluir por ejemplo tabletas, gránulos, polvos, suspensiones, pastas orales y geles. Las tabletas masticables son la forma de dosificación especialmente preferida.

Por consiguiente, en una forma de ejecución, la presente invención se refiere a una formulación oral de pimobendán, preferiblemente una tableta, que comprende

- una cantidad veterinariamente efectiva de pimobendán como sustancia activa en forma de partículas recubiertas de lípido, y
- excipientes fisiológicamente aceptables.

La proporción de pimobendán en las formulaciones orales está comprendida preferiblemente en el intervalo del 0,01% al 10% en peso, con mayor preferencia del 0,5% al 1,0% en peso, respecto a toda la formulación.

Las formulaciones orales de pimobendán conforme a la presente invención también pueden contener cantidades veterinariamente efectivas de otros ingredientes activos seleccionables entre inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), antagonistas de aldosterona y/o diuréticos de asa. Como ejemplos de ingredientes activos que pueden usarse en combinación con las partículas de pimobendán recubiertas de lípido según la presente invención cabe citar: benazepril (nº CAS 86541-75-5), espironolactona (nº CAS 52-01-7) y/o furosemida (nº CAS 54-31-9), todos ellos, independientemente entre sí, en forma libre o de una sal fisiológicamente aceptable y preferiblemente embebidos en una matriz de vehículo (lípido). Esto es, las sustancias activas adicionales también se pueden añadir a las formulaciones orales de pimobendán en forma de partículas embebidas en lípido, producidas mediante el uso de la técnica de congelación por atomización, es decir, partículas recubiertas con una matriz de vehículo (lípido). Las formulaciones orales de pimobendán conforme a la presente invención también llevan preferiblemente cantidades veterinariamente efectivas de benazepril en forma libre o de una sal fisiológicamente aceptable, preferiblemente embebida en una matriz de vehículo. El contenido de las sustancias activas adicionales en las formulaciones orales de la presente invención puede estar comprendido en el intervalo del 0,01 % al 50% en peso, preferiblemente del 0,1 al 20% en peso, respecto al peso total de la formulación/composición. Las composiciones orales de pimobendán se pueden formular utilizando excipientes convencionales fisiológicamente aceptables. Así, por ejemplo, las tabletas se pueden preparar usando agentes aglutinantes (p.ej. almidón pregelatinizado, polivinil pirrolidina o hidroxipropil metil celulosa), cargas (p.ej. lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato cálcico), lubricantes (p.ej. estearato magnésico, talco o sílice coloidal), desintegrantes (p.ej. almidón o almidón glicolato sódico) o agente humectantes (p.ej. lauril sulfato sódico). Las formulaciones de tabletas según la presente invención contienen además uno o más saborizantes atractivos, naturales o sintéticos, fisiológicamente aceptables. Los agentes saborizantes preferidos son saborizante bovino artificial, hígado en polvo y levaduras de cerveza. El contenido de agentes saborizantes en las formulaciones de tabletas de la presente invención está comprendido preferiblemente en el intervalo del 1,0% en peso hasta el 60% en peso, con mayor preferencia del 5,0% en peso hasta el 30% en peso, respecto al peso total de la formulación/composición.

La formulación de pastas orales o geles de la presente invención puede contener excipientes farmacológicamente aceptables, por ejemplo espesantes (p.ej. goma xantana, polivinil pirrolidonas, poliacrilatos de tipo carbopol, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxietil celulosa, dióxido de silicio o combinaciones de ellos), humectantes (p.ej. glicerina), conservantes (p.ej. alcohol bencílico, ácido benzoico, benzoatos o p-hidroxibenzoatos), agentes para ajustar el pH (bases o ácidos), aglutinantes, cargas, agentes surfactantes o dispersantes. Los citados excipientes farmacológicamente aceptables son conocidos de los especialistas en el campo de la tecnología de la formulación

veterinaria. Las formulaciones de pastas orales y de geles de la presente invención también contienen saborizantes atractivos veterinariamente aceptables. Como agentes saborizantes aptos para las composiciones de la presente invención cabe mencionar, por ejemplo, el saborizante bovino artificial, extractos alimentarios tales como el hígado desecado o el extracto de malta y saborizantes de miel.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar según técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Así, por ejemplo, las tabletas se pueden preparar por compresión directa de una mezcla seca de las partículas de pimobendán recubiertas de lípido con excipientes y opcionalmente con otras sustancias activas o por granulación húmeda. Las formulaciones de pastas orales o de geles se pueden obtener dispersando en vehículos adecuados las partículas de pimobendán recubiertas de lípido y opcionalmente otros ingredientes activos.

Si se desea, las composiciones para usar conforme a la presente invención se pueden presentar en un envase o en un dispositivo dispensador que contenga una o más dosis unitarias. El envase puede llevar por ejemplo una lámina metálica o de plástico, tal como un blíster.

Las formulaciones de la presente invención son adecuadas para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo debido a insuficiencia valvular o a cardiomiopatía dilatada en animales de compañía, sobre todo en perros.

La eficacia se basa en una disolución satisfactoria y en la subsiguiente absorción de la sustancia activa. Los perfiles de disolución obtenidos de la formulación de tabletas según la presente invención y los de las tabletas disponibles comercialmente, ambas con un contenido de 5 mg de pimobendán, se compararon a valores de pH tamponados a 1,2, 4,5 y 7,5, es decir en condiciones de pH representativas de diferentes partes/medios del tracto gastrointestinal de animales de compañía. Las concentraciones del pimobendán disuelto se determinaron por un método de UHPLC validado.

Las formulaciones orales según la presente invención muestran una gran palatabilidad, que significa la aceptación o la ingestión voluntaria de las formulaciones por animales de sangre caliente, por ejemplo animales de compañía, en particular perros. La aceptación de las formulaciones orales que contienen partículas de pimobendán recubiertas de lípido y otros ingredientes adicionales adecuados según la presente invención se ensayó en perros.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

Figura 1: perfiles de disolución comparativos de las formulaciones de tabletas que contienen 5 mg de pimobendán, preparadas según el ejemplo 3 de la presente invención frente a unas disponibles comercialmente en forma de pastillas masticables, respectivamente en una región de pH altamente ácida (1,2). Condiciones de ensayo: V = 1000 ml, velocidad de giro = 100 rpm; condiciones cromatográficas: UHPLC Agilent Infinity 1290, RP18, 50 x 3,0 mm, columna de 1,7 μ m, 27:73% v/v de acetonitrilo : tampón de fosfato como fase móvil, caudal 0,4 ml/min, longitud de onda de detección 290 nm.

Figura 2: perfiles de disolución comparativos de las formulaciones de tabletas que contienen 5 mg de pimobendán, preparadas según el ejemplo 3 de la presente invención frente a unas disponibles comercialmente en forma de pastillas masticables, respectivamente en una región de pH moderadamente ácida (4,5). Las condiciones de ensayo son las mismas que en la figura 1.

Figura 3: perfiles de disolución comparativos de las formulaciones de tabletas que contienen 5 mg de pimobendán, preparadas según el ejemplo 3 de la presente invención frente a unas disponibles comercialmente en forma de pastillas masticables, respectivamente en una región de pH neutro (7,5). Las condiciones de ensayo son las mismas que en la figura 1.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle, aunque no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención aquí revelada.

Ejemplo 1 – Recubrimiento de pimobendán con lípido

Se fundió Gelucire 50/13 (18,0 kg) en un recipiente de acero inoxidable y se subió la temperatura hasta 85°C. Al lípido fundido se le añadió pimobendán (2,0 kg) con un tamaño medio de partícula < 20 μ m. La dispersión fundida se agitó en un mezclador de elevado cizallamiento para obtener una suspensión homogénea y se bombeó hacia un aparato de congelación por atomización. La mezcla se atomizó mediante un sistema atomizador de boquilla bifluido a presiones de atomización de 3 hasta 6 bar. Las gotitas atomizadas se enfriaron introduciendo aire en la cámara de atomización a una temperatura de 5 hasta 10°C y las partículas sólidas se recogieron en un separador ciclónico. El pimobendán recubierto de lípido comprendía partículas esféricas con un tamaño medio de 90 μ m.

Ejemplo 2 – Recubrimiento de pimobendán con lípido

Se fundió Gelucire 50/13 (4,5 kg) y PEG 6000 (13,5 kg) en un recipiente de acero inoxidable, a la vez que se subía

la temperatura a 90°C. Luego se añadió pimobendán (2 kg) con un tamaño de partícula < 20 µm. La dispersión fundida se agitó en un mezclador de elevado cizallamiento para obtener una suspensión homogénea y esta mezcla se enfrió por atomización tal como se describe en el ejemplo 1, para dar un producto recubierto de lípido de tamaño de partícula y forma similares. Por ejemplo, se produjeron tres lotes distintos con valores D50 de 118 µm, 136 µm y 166 µm, respectivamente.

Ejemplo 3 – Formulación de tabletas

En un mezclador rotativo se mezcló pimobendán - embebido en una matriz de vehículo constituida por Gelucire 50/13 y PEG 6000 - con un saborizante de hígado de cerdo, levadura en polvo y otros excipientes. La mezcla resultante se comprimió en tabletas, utilizando una prensa adecuada de pastillas y troqueles idóneos.

<i>Tabletas comprimidas directamente</i>	<i>Porcentaje (% p/p)</i>
Pimobendán recubierto de lípido	6,3
Lactosa	20,5
Hígado de cerdo en polvo	20,0
Celulosa microcristalina	19,0
Almidón pregelatinizado	11,2
Almidón glicolato sódico	10,0
Levadura en polvo	10,0
Talco	2,0
Estearato magnésico	1,0

Ejemplo 4 - Formulación de tabletas

En un mezclador rotativo se mezcló pimobendán recubierto de Gelucire 50/13 con furosemida y los excipientes, y luego la mezcla se comprimió en tabletas, utilizando una prensa adecuada de pastillas y troqueles idóneos.

<i>Tableta oral</i>	<i>Porcentaje (% p/p)</i>
Pimobendán recubierto de lípido	3,1
Furosemida	5,0
Lactosa	25,0
Celulosa microcristalina	21,9
Saborizante bovino artificial	20,0
Almidón pregelatinizado	14,0
Almidón glicolato sódico	8,0
Talco	2,0
Estearato magnésico	1,0

Ejemplo 5 - Formulación de tabletas

Las partículas de pimobendán recubiertas de lípido, preparadas según el ejemplo 2, se mezclaron con benazepril recubierto de lípido cuyas partículas estaban embebidas en una matriz de vehículo que comprendía diestearato de glicerina, levadura en polvo, aroma sintético de hígado y otros excipientes en un mezclador rotativo, y la mezcla resultante se comprimió en tabletas, utilizando una prensa adecuada de pastillas.

<i>Tabletas comprimidas directamente</i>	<i>Porcentaje (% p/p)</i>
Pimobendán recubierto de lípido	6,3
Benazepril recubierto de lípido	12,5
Levadura en polvo	25,0
Almidón glicolato sódico	15,0
Celulosa microcristalina	13,2
Lactosa monohidrato	12,5
Almidón pregelatinizado	10,0
Aroma sintético de hígado	3,5
Talco	2,0

Ejemplo 6 – Disolución *in vitro*

La absorción del pimobendán depende en gran medida de la tasa de disolución de la sustancia activa en unas condiciones variables de pH representativas del tracto gastrointestinal. Los perfiles de disolución del pimobendán de las tabletas preparadas según el ejemplo 3 de la presente invención y de otras disponibles comercialmente en forma de pastillas masticables, ambas con un contenido de 5 mg de sustancia activa, se compararon a diferentes valores de pH representativos del tracto gastrointestinal. Los resultados están representados en las figuras 1 a 3. Como se

deduce de estos datos, el pimobendán de la formulación de las tabletas preparadas según la presente invención se disolvió rápida y sustancialmente a cada pH ensayado. A pH 1,2 la velocidad y la tasa de disolución a partir de la formulación según la presente invención y de las tabletas masticables comercialmente disponibles fue casi la misma. Sin embargo a pH 4,5 y 7,5, la disolución de la sustancia activa fue más rápida y extensa a partir de la formulación de las tabletas según la presente invención que a partir del producto de referencia. Estos resultados demuestran claramente que la formulación de tabletas preparadas conforme a la presente invención asegura una disolución muy satisfactoria del pimobendán en todas las condiciones representativas del tracto gastrointestinal, aunque haya en él fluctuaciones considerables de pH, sin necesidad de contener las grandes cantidades de cualquier ácido orgánico presentes en el producto comercialmente disponible.

		Tasa de disolución (%) – pH 1,2				
Tiempo (min)	0	10	15	20	30	45
Formulación según el ejemplo 3	0	86,8	91,0	92,7	94,1	96,2
Formulación comercial	0	74,9	90,0	93,7	93,8	94,5

		Tasa de disolución (%) – pH 4,5				
Tiempo (min)	0	10	15	20	30	45
Formulación según el ejemplo 3	0	88,2	92,3	93,2	93,8	93,8
Formulación comercial	0	62,0	77,8	85,7	88,7	88,4

		Tasa de disolución (%) – pH 7,5				
Tiempo (min)	0	10	15	20	30	45
Formulación según el ejemplo 3	0	85,0	89,6	89,8	90,4	90,7
Formulación comercial	0	58,6	71,9	78,4	81,1	81,8

Ejemplo 7 – Disolución *in vitro*

Los perfiles de disolución de pimobendán y de benazepril a partir de las tabletas preparadas conforme al ejemplo 5, que contenían 2,5 mg de pimobendán y 5 mg de benazepril, se compararon con los de formulaciones de tabletas masticables comercialmente disponibles en tampones de pH 1,2, 4,5 y 7,5. Los resultados obtenidos del presente estudio demuestran que la disolución del pimobendán y del benazepril a partir de la formulación que contiene ambas sustancias activas de forma embebida en lípido es más lenta que la de las respectivas formulaciones comerciales que llevan exclusivamente una sustancia activa, es decir pimobendán o benazepril, y la tasa de disolución de ambos compuestos activos a los 45 minutos es mayor a partir de la combinación que a partir de las monoformulaciones comerciales a cada condición de pH representativa del tracto gastrointestinal de los perros.

Tasa de disolución (%) – pH 1,2											
Tiempo (min)	0	10		15		20		30		45	
		Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena
Formulación según el ejemplo 5	0	32	33	48	47	62	59	82	78	89	88
Formulación comercial de pimobendán	0	63	--	75	--	83	--	87	--	87	--
Formulación comercial de benazepril	0	--	56	--	71	--	76	--	80	--	84
Pimo = pimobendán; Bena = benazepril											

Tasa de disolución (%) – pH 4,5											
Tiempo (min)	0	10		15		20		30		45	
		Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena
Formulación según el ejemplo 5	0	38	24	55	37	67	48	82	63	82	69
Formulación comercial de pimobendán	0	58	--	68	--	72	--	74	--	73	--
Formulación comercial de benazepril	0	--	34	--	45	--	53	--	58	--	63
Pimo = pimobendán; Bena = benazepril											

Tasa de disolución (%) – pH 7,5											
Tiempo (min)	0	10		15		20		30		45	
		Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena	Pimo	Bena
Formulación según el ejemplo 5	0	43	33	59	48	70	60	80	73	81	78
Formulación comercial de pimobendán	0	51	--	60	--	64	--	67	--	67	--
Formulación comercial de benazepril	0	--	54	--	61	--	63	--	62	--	60
Pimo = pimobendán; Bena = benazepril											

Ejemplo 8 – Ensayo de palatabilidad (aceptación)

- 5 Se experimentó con 30 perros macho y hembra de distintas razas y edades en un refugio de animales. La persona encargada del ensayo ofreció durante 3 días a cada perro una dosis única diaria de la tableta formulada según el ejemplo 3 de la presente invención y adaptada al peso corporal del animal. En el caso de las formulaciones de tabletas según la presente invención, la tableta se ofreció en un primer momento con la mano durante 30 segundos. Cuando el perro no tomó la formulación, ésta se dejó en su cuenco vacío. El perro tuvo de nuevo 30 segundos para
- 10 tomar la formulación. Cuando uno de dichos ofrecimientos hizo que el perro comiera voluntariamente la formulación, esto se valoró como aceptación o toma voluntaria de la tableta. Cuando el perro escupió la tableta, esto se valoró como no aceptada. Se observó una toma voluntaria en 82 de las 90 posibles oportunidades (es decir, ofrecidas a 30 animales durante 3 días), lo cual significa un porcentaje de aceptación del 91,1%.

15 REFERENCIAS

1. EP 0 008 391
2. EP 0 439 030
3. EP 2 338 493
- 20 4. WO 2005/084647
5. WO 2010/010257
6. WO 2010/055119

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende pimobendán en forma de partículas recubiertas con una matriz de vehículo constituida por uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de los grupos siguientes:

- (a) glicéridos poliglicolizados,
(b) una mezcla de al menos un glicérido poliglicolizado y al menos un polietilenglicol (PEG).

2. Composición según la reivindicación 1, cuya matriz de vehículo comprende las siguientes sustancias:

estearoil macrogol-32 glicéridos y polietilenglicol 6000; y preferiblemente es una mezcla de estearoil macrogol-32 glicéridos y polietilenglicol 6000.

3. Composición según la reivindicación 2, en la cual los estearoil macrogol-32 glicéridos y el polietilenglicol 6000 están presentes de manera independiente entre sí en unas proporciones del 10% en peso hasta el 100% en peso del componente de matriz vehicular de la composición, preferiblemente del 20% en peso hasta el 75% en peso de dicho componente, con mayor preferencia del 20% en peso hasta el 50% de dicho componente.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que consta de:

	Porcentaje (% p/p)
Pimobendán recubierto de lípido	6,3
Lactosa	20,5
Hígado de cerdo en polvo	20,0
Celulosa microcristalina	19,0
Almidón pregelatinizado	11,2
Almidón glicolato sódico	10,0
Levadura en polvo	10,0
Talco	2,0
Estearato magnésico	1,0

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo valor mediana (D50) de la distribución del tamaño de las partículas recubiertas, es decir del pimobendán en forma de partículas recubiertas con una matriz de vehículo, es inferior a 500 μm , preferiblemente inferior a 300 μm , con mayor preferencia inferior a 250 μm y sobre todo inferior a 200 μm , y cuyas partículas recubiertas son preferiblemente de forma esférica.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, cuyo contenido de pimobendán en las partículas recubiertas está comprendido en el intervalo del 1 en peso hasta el 80% en peso, preferiblemente del 5 en peso hasta el 30% en peso, con mayor preferencia del 10 en peso hasta el 20% en peso.

7. Proceso de preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que consiste en

- (a) dispersar partículas de pimobendán en una matriz de vehículo fundido,
(b) atomizar la dispersión obtenida en la etapa (a), y
(c) enfriar y recoger las partículas recubiertas.

8. Proceso de preparación de una composición según la reivindicación 7, que consiste en

- (a) dispersar partículas de pimobendán, preferiblemente con un tamaño medio de partícula inferior a 20 μm , en una matriz de vehículo fundido tal como (i) glicéridos poliglicolizados, preferiblemente estearoil macrogol-32 glicéridos, con mayor preferencia Gelucire 50/13, o (ii) glicéridos poliglicolizados, preferiblemente estearoil macrogol-32 glicéridos, con mayor preferencia Gelucire 50/13, y polietilenglicoles, preferiblemente con un peso molecular medio de 1.500 a 20.000 g/mol, con mayor preferencia con un peso molecular medio de 4.000 a 6.000 g/mol, sobre todo PEG 6000, de modo que la matriz de vehículo tenga un punto de fusión de 40°C a 80°C, con mayor preferencia de 50°C a 70°C, usando técnicas de dispersión convencionales, por ejemplo mediante un mezclador de gran cizallamiento, para obtener una dispersión, preferiblemente una suspensión homogénea;
(b) atomizar la dispersión obtenida en la etapa (a) usando atomizadores corrientes tales como atomizadores rotativos, boquillas presurizadas o neumáticas y/o boquillas sónicas, preferiblemente montadas en un aparato estándar de congelación/enfriamiento por atomización, con mayor preferencia usando un sistema de atomización con boquilla bifluido presurizada o neumática, montada en un aparato estándar de congelación/enfriamiento por atomización, a presiones de gas atomizador de 1 a 10 bar, preferiblemente de 2 a 8 bar y con mayor preferencia de 3 a 6 bar; y
(c) enfriar y recoger las partículas recubiertas mediante técnicas convencionales de enfriamiento y recolección, por ejemplo aplicando una corriente de aire frío o de gas inerte, tal como nitrógeno seco, preferiblemente a una temperatura de 0° a 30°C, con mayor preferencia a una temperatura de 3° a 15°C, con mayor preferencia a una

temperatura de 5° a 15°C, sobre todo a una temperatura de 4° a 8°C, al aparato atomizador y recogiendo las partículas, preferiblemente en un separador ciclónico o en un filtro de bolsa.

9. Composición que contiene pimobendán en forma de partículas recubiertas con una matriz de vehículo, la cual puede obtenerse mediante el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8.

10. Composición según la reivindicación 9, que consta de:

	Porcentaje (% p/p)
Pimobendán recubierto de lípido	6,3
Lactosa	20,5
Hígado de cerdo en polvo	20,0
Celulosa microcristalina	19,0
Almidón pregelatinizado	11,2
Almidón glicolato sódico	10,0
Levadura en polvo	10,0
Talco	2,0
Estearato magnésico	1,0

11. Composición farmacéutica para administración oral a animales de sangre caliente, preferiblemente animales de compañía, en particular perros, que contiene una cantidad veterinariamente efectiva de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 10, uno o más excipientes fisiológicamente aceptables y opcionalmente cantidades veterinariamente efectivas de otro u otros ingredientes activos seleccionados de los grupos constituidos por inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), antagonistas de aldosterona y/o diuréticos de asa.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la cual uno u otros ingredientes activos opcionales seleccionados de los grupos constituidos por inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), antagonistas de aldosterona y/o diuréticos de asa son, independientemente entre sí, benazepril, espironolactona, furosemida y/o derivados de los mismos, en forma libre o de una sal fisiológicamente aceptable preferiblemente embebida en una matriz de vehículo; de modo que uno o más ingredientes activos opcionales son benazepril, en forma libre o de una sal fisiológicamente aceptable que está preferiblemente embebida en una matriz de vehículo.

13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 en forma de tabletas.

14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que contiene pimobendán en el intervalo del 0,01% en peso al 10% en peso respecto al peso de toda la composición farmacéutica, preferiblemente del 0,5% en peso al 1,0% en peso respecto al peso de toda la composición farmacéutica.

15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, donde el o los otros ingredientes activos opcionales están presentes en la composición, de manera independiente entre sí, en el intervalo del 0,01% en peso al 50% en peso respecto al peso de toda la composición farmacéutica, preferiblemente del 0,1% en peso al 20% en peso respecto al peso de toda la composición farmacéutica.

Figura 1

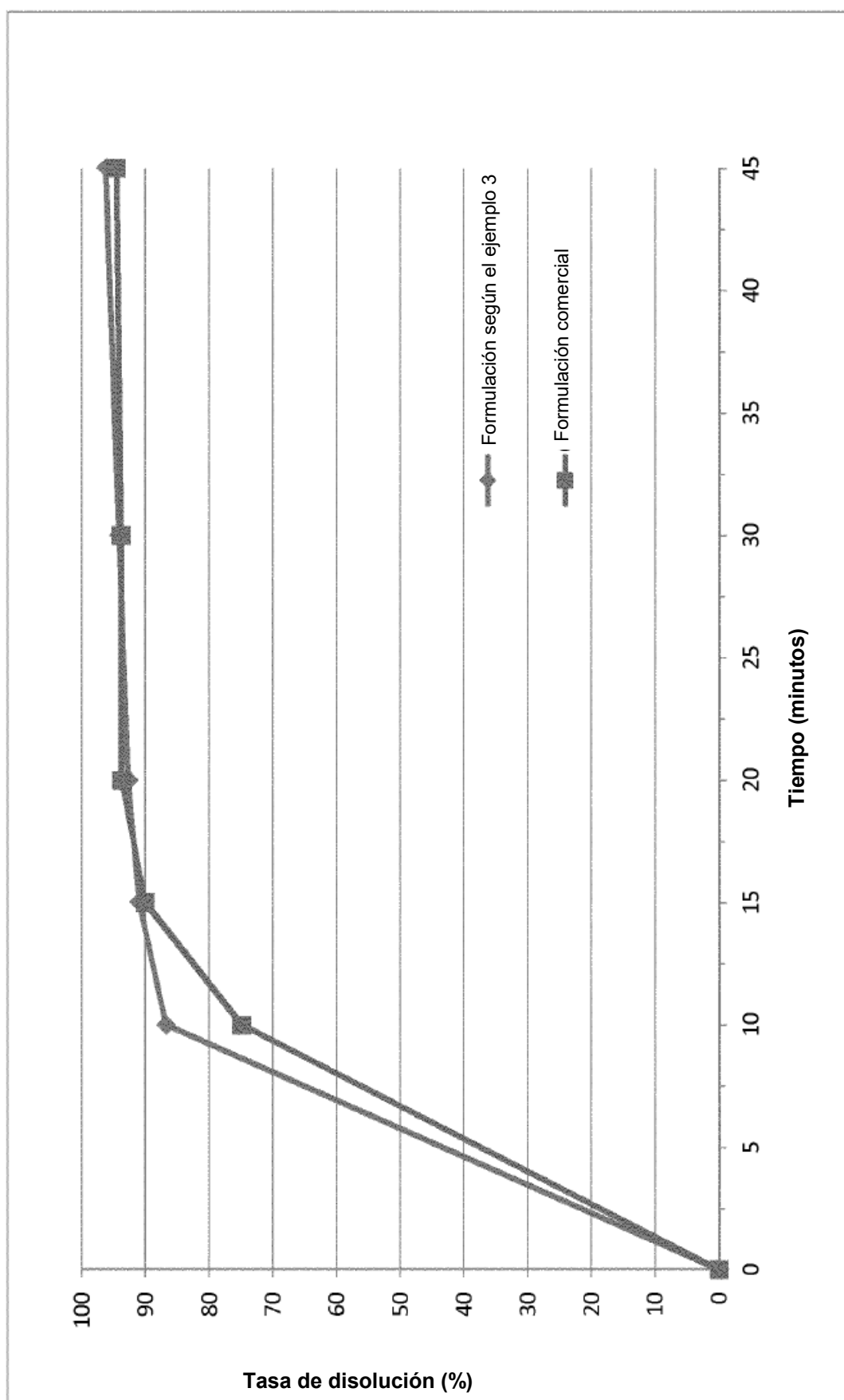


Figura 2

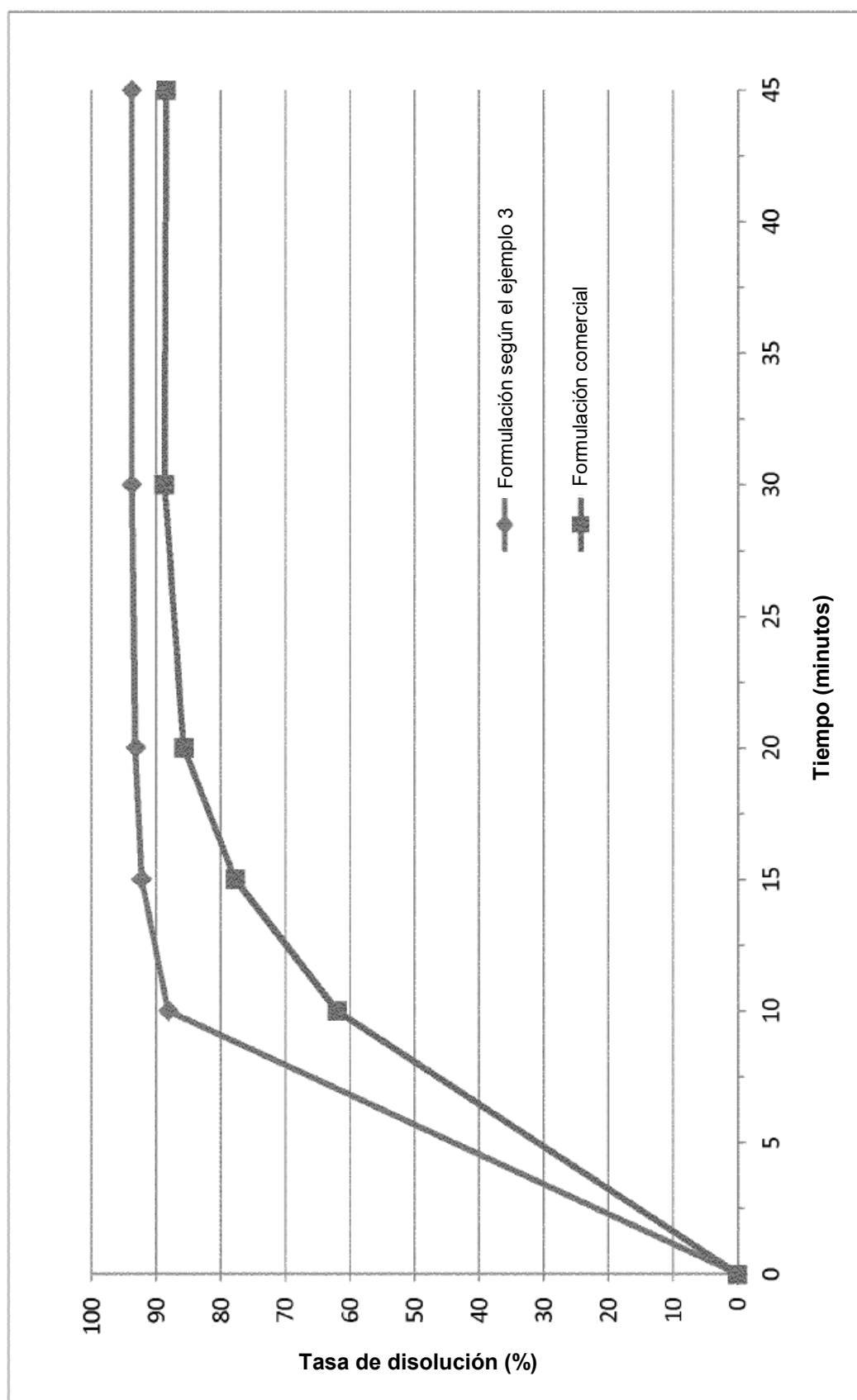


Figura 3

