

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 866 029**

51 Int. Cl.:

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016 PCT/EP2016/057172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156550**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016 E 16713890 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021 EP 3277266**

54 Título: **Forma de dosificación sólida oral de amlodipino y sus usos veterinarios**

30 Prioridad:

**01.04.2015 WO PCT/EP2015/057194**

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

**19.10.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHARLES, ROMAIN y  
GARCIA, ROSITA**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

ES 2 866 029 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**

Forma de dosificación sólida oral de amlodipino y sus usos veterinarios

5 La invención se refiere al campo de la sanidad animal. En particular, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende, como parte de los compuestos farmacéuticamente activos, amlodipino. La invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende un besilato de amlodipino de acuerdo con una posología particular para el tratamiento de la hipertensión en animales mamíferos no humanos.

10 Antecedentes de la invención

El amlodipino, 3-etil-5-metil-(+)-2-[(2-aminoetoxi) metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato, se describe en la patente de Estados Unidos núm. 4,430,333. El amlodipino es un bloqueador de los canales de calcio desarrollado para el tratamiento de la hipertensión humana y otras indicaciones médicas, como un agente anti-isquémico y que alivia la angina.

15 Existe en varias formas de sales de amlodipino y especialmente besilato de amlodipino disponible comercialmente como Norvasc® (Pfizer) para humanos en forma de comprimidos orales en preparaciones base de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

20 Los veterinarios usan Norvasc® para tratar la hipertensión de mamíferos no humanos y especialmente de animales pequeños tales como perros y gatos (North America Companion Animal Formulary, sexta edición de 2004, publicado por North America Compendiums Inc). Para gatos y perros, las dosis son de 0,625 a 1,25 mg/gato/día y 0,625 mg/perro/día. Esto se usó para referirse a de 1/8 a 1/4 de un comprimido de Norvasc® de 5 mg que es un comprimido sin ranura. En consecuencia, habitualmente se observa la no observancia del tratamiento de la hipertensión.

25 Además, la mayoría de los animales no aceptan fácilmente el besilato de amlodipino y especialmente Norvasc® debido a su olor fuerte y/o mal sabor (como un sabor metálico). Por lo tanto, a los animales hay que darles dichos comprimidos a la fuerza o mezclarlos con los alimentos antes de su aplicación.

30 El problema subyacente a la presente invención fue proporcionar una formulación sólida de amlodipino fácilmente aceptable por animales mamíferos no humanos, especialmente animales pequeños.

35 Además, el objetivo de la presente invención fue proporcionar una formulación sólida oral de besilato de amlodipino fácilmente aceptable por animales mamíferos no humanos, especialmente animales pequeños. Por tanto, la formulación tiene que asimilarse bien y tener una buena palatabilidad para tener eficacia terapéutica. De hecho, los requisitos que debe cumplir una formulación farmacéutica sólida adecuada para la administración a animales mamíferos no humanos son diversos: buena palatabilidad por parte de los animales, ingesta voluntaria en el mejor de los casos, estabilidad de almacenamiento buena, tendencia a absorber agua especialmente baja, buenas propiedades mecánicas, especialmente la dureza del comprimido, propiedades de desintegración y liberación buenas.

40 Por tanto, la presente invención se dirige a la preparación de una forma de dosificación sólida oral de besilato de amlodipino de sabor agradable que se dispersa homogéneamente. La formulación oral sólida de la presente invención implica el uso de portadores específicos farmacéutica y/o fisiológicamente aceptables con besilato de amlodipino.

50 Resumen de la invención

Esta presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende besilato de amlodipino, que se dispersa homogéneamente en croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y al menos un agente saborizante aceptable para animales mamíferos no humanos y especialmente para animales pequeños.

55 La presente invención también proporciona un método para preparar una forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención.

Más específicamente, la forma de dosificación sólida oral se usa en el tratamiento de la hipertensión de mamíferos no humanos.

60 Descripción detallada

La presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende besilato de amlodipino, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, al menos un agente saborizante y opcionalmente portadores fisiológicamente aceptables adicionales.

En una modalidad particular; la forma de dosificación sólida oral comprende besilato de amlodipino, que se dispersa homogéneamente en croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y al menos un agente saborizante, y opcionalmente portadores fisiológicamente aceptables adicionales.

5 La forma de dosificación sólida oral comprende besilato de amlodipino en una cantidad de base de amlodipino que varía de 0,5 a 0,75 % en peso del peso total de la forma de dosificación sólida. Preferentemente, dicha cantidad de base de amlodipino es de 0,6 a 0,7 %, más particularmente de 0,625 %.

10 La concentración de la forma de dosificación sólida se expresa en términos de base de amlodipino, es decir, sin la sal.

15 El término "forma de dosificación sólida oral" como se usa en la presente descripción incluye formas de dosificación que se usan convencionalmente para la administración oral, tales como comprimidos, gránulos, cápsulas y similares. Preferentemente, la forma de dosificación sólida es un comprimido.

20 La invención también se refiere preferentemente a una forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención, caracterizada porque el peso de la forma sólida completa está en el intervalo de 50 a 1000 mg, con un intervalo de peso más preferido de 100 mg a 600 mg. La forma de dosificación sólida es más particularmente un comprimido y puede ser de 100 mg, 200, 300, 400 o 500 mg.

25 En el contexto de la invención, el término "disperso homogéneamente" se refiere más particularmente a la uniformidad del contenido de besilato de amlodipino dentro de la forma de dosificación sólida oral.

30 De acuerdo con la invención, el término "comprende(n)" o "comprende" (y otros términos comparables, por ejemplo, "que contiene" y "que incluye") es "indefinido" y puede interpretarse generalmente de manera que se incluyen todas las características mencionadas específicamente y cualquier característica opcional, adicional y no especificada. De acuerdo con modalidades específicas, también puede interpretarse que la frase "que consiste esencialmente en" donde se incluyen las características especificadas y cualquier característica opcional, adicional y no especificada que no afecte materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada o la frase "consistente en" donde solo se incluyen las características especificadas, a menos que se indique de otra forma.

35 A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar del 1 al 5 % a menos que se indique de otra forma o se conozca de otra forma por el experto en la técnica. Por consiguiente, el término "aproximadamente" no se usa en la descripción.

40 De acuerdo con la invención, el término "agente(s) saborizante(s)" puede interpretarse generalmente de modo que todos los ingredientes o compuestos puedan añadirse a la masa de la composición para mejorar la palatabilidad o la calidad de la forma de dosificación sólida oral, como proteínas, grasas, carbohidratos, levaduras y una mezcla de estas. De acuerdo con una modalidad particular, dichos agentes saborizantes de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente de saborizantes de ternera artificiales o naturales, saborizantes de pollo artificiales o naturales, extracto de hígado de cerdo, saborizante de carne artificial, saborizante de miel, levadura (tal como levadura malteada) y una mezcla de estos. Los agentes saborizantes se emplean en la forma de dosificación sólida de la invención en una cantidad de 10-40 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente 20-30 % en peso, en particular 20-25 % en peso.

45 De acuerdo con una modalidad particular, la forma de dosificación sólida comprende croscarmelosa sódica en una cantidad de 1-10 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente 2-10 % en peso, en particular 3, 4, 5 o 6 % en peso.

50 De acuerdo con una modalidad particular, la forma de dosificación sólida comprende sílice coloidal anhidra en una cantidad de 0,01-5 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente 0,02-2 % en peso, en particular 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,11, 0,12 o 0,13 % en peso.

55 Como se mencionó anteriormente, la forma de dosificación sólida oral puede comprender además portadores fisiológicamente aceptables. El término "portadores fisiológicamente aceptables" como se usa en la presente descripción incluye uno o más de diluyentes, aglutinantes, desecantes, desintegrantes, agentes colorantes, estabilizadores, lubricantes/deslizantes, plastificantes y conservantes, adecuados para formas de dosificación sólidas orales y animales mamíferos no humanos, como animales pequeños (por ejemplo, perros y gatos). Los excipientes se seleccionan sobre la base de los aspectos físicos deseados de las formas de dosificación sólidas finales; por ejemplo, obtener un comprimido con la dureza y friabilidad deseadas, que sea rápidamente dispersable y fácil de tragar, etc.

60 Los desintegrantes adecuados pueden incluir, además de la croscarmelosa sódica, uno o más de glicolato sódico de almidón, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y mezclas de estos.

Los aglutinantes adecuados pueden incluir uno o más de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginato de sodio y mezclas de estos.

5 Los diluyentes adecuados pueden incluir uno o más de celulosa en polvo, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar comprimible, productos de confitería y mezclas de estos. De acuerdo con una modalidad particular, el diluyente es manitol.

10 De acuerdo con una modalidad particular, la forma de dosificación sólida comprende celulosa microcristalina, preferentemente en una cantidad de 20-50 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 25-40 % en peso, en particular de 28-35 %, y más específicamente 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 % en peso.

15 Los lubricantes y/o deslizantes adecuados pueden incluir, además de la sílice coloidal anhidra, uno o más de estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca y mezclas de estas. De acuerdo con una modalidad particular, la forma de dosificación sólida comprende estearato de magnesio, preferentemente en una cantidad de 0,05-5 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 0,8-2 % en peso, en particular 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 o 1,7 % en peso.

De acuerdo con una forma de modalidad muy específica, la forma de dosificación sólida es un comprimido, y más particularmente comprende los siguientes ingredientes:

25

Nombre del ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
(Besilato de amlodipino)	(1,73)
Base de amlodipino	1,25
Saborizante de pollo	5,00
Levadura malteada	38,00
35 Celulosa microcristalina	63,04
Croscarmelosa de sodio	10,00
Estearato de magnesio	2,60
40 Sílice coloidal anhidra	0,20
Manitol QS	200,00

45 De acuerdo con una modalidad particular, la forma de dosificación sólida oral de la invención también comprende al menos un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o un antagonista de aldosterona, como producto de combinación para un uso simultáneo, separado o secuencial. Cuando se usa simultáneamente, el besilato de amlodipino y el otro ingrediente activo seleccionado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o un antagonista de la aldosterona pueden estar comprendidos en la misma forma sólida oral. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) y los antagonistas de la aldosterona se definen a continuación.

50 La presente invención también proporciona un proceso para producir la forma de dosificación sólida oral, en el que la forma de dosificación sólida se produce mediante un proceso que comprende las etapas: a) el agente saborizante se mezcla con croscarmelosa sódica y besilato de amlodipino, y opcionalmente con celulosa microcristalina; b) la mezcla de a) se tamiza y opcionalmente se desaglomera; c) se añade sílice coloidal anhidra a la mezcla de b); y d) opcionalmente se añade un lubricante, tal como estearato de magnesio, a la mezcla de c); y e) la mezcla de c) o d) se mezcla para lograr la uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales; y/o f) opcionalmente, los gránulos finales de e) se comprimen para formar formulaciones sólidas, tales como comprimidos.

60 La etapa f) se omite si la forma de dosificación sólida es un gránulo. Si la forma de dosificación sólida es una cápsula, la etapa f) se reemplaza por la etapa g) que se lleva a cabo para formar cápsulas a partir de gránulos.

De acuerdo con una modalidad particular, el proceso comprende una etapa anterior de pesar cada uno de los ingredientes y/o materias primas.

65

De acuerdo con una modalidad particular, el besilato de amlodipino y la celulosa microcristalina se mezclan previamente y después se añaden a la mezcla de a).

5 De acuerdo con una alternativa del proceso, se añade sílice coloidal anhidra en la etapa a) (de acuerdo con esta alternativa, se omite la etapa c)). En consecuencia, el proceso para producir la forma de dosificación sólida puede comprender las siguientes etapas: a) el agente saborizante se mezcla con croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y besilato de amlodipino, y opcionalmente con celulosa microcristalina; b) la mezcla de a) se tamiza y opcionalmente se desaglomera; y d) opcionalmente se añade un lubricante, tal como estearato de magnesio, a la mezcla de b); y e) la mezcla de b) o d) se mezcla para lograr la uniformidad de los gránulos para obtener gránulos  
10 finales; y/o f) opcionalmente, los gránulos finales de e) se comprimen para formar formulaciones sólidas, tales como comprimidos.

De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere a una formulación de gránulos obtenida mediante el proceso anterior que puede administrarse en forma granular o como comprimidos después de comprimir los gránulos finales en comprimidos. Por lo tanto, la forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención es preferentemente un gránulo (o una pluralidad de tales gránulos) o un comprimido. La administración de los gránulos puede tener lugar tras mezclarlos con alimentos u ofrecer los gránulos directamente al animal mamífero no humano, por ejemplo, en un tazón. La aplicación de la forma granular permitirá una dosificación individual de amlodipino de acuerdo con el  
15 peso corporal del animal.

Los comprimidos de acuerdo con la invención tienen ventajas sorprendentes. La homogeneidad de la mezcla, las pruebas físicas en proceso, las pruebas analíticas en diferentes muestreos de la fase de formación de comprimidos y los controles a la liberación cumplen con todas las especificaciones. El perfil de disolución asegura la liberación inmediata de amlodipino. Tras garantizar un perfil de liberación inmediata de amlodipino, la cantidad de fármaco a  
20 administrar puede mantenerse lo más baja posible, lo que por consiguiente mejora el perfil de seguridad, que es especialmente importante para el tratamiento a largo plazo.

Además, la precisión de la dosificación del comprimido es excelente. Esto se debe al hecho de que de acuerdo con el proceso de fabricación de acuerdo con esta invención, se logra una excelente homogeneidad del contenido de amlodipino. Además, los comprimidos pueden dividirse en dos o cuatro mitades para poder administrar la mitad o un cuarto de la dosis por comprimido. La precisión de la dosificación y el cumplimiento tanto del animal como del propietario están asegurados. Esto es aún más importante ya que el fármaco se administra para una enfermedad crónica y un tratamiento a largo plazo.  
30

Además, la palatabilidad (es decir, la aceptación voluntaria del comprimido con o sin alimentos) del comprimido es excelente. Como se mencionó para los comprimidos en los ejemplos, la palatabilidad durante las primeras 4 semanas fue del 80 % con amlodipino y del 59 % con placebo. La facilidad de administración aumenta, por tanto, el cumplimiento del régimen de tratamiento prescrito. Esto es importante ya que el fármaco se administra para una enfermedad crónica y un tratamiento a largo plazo.  
35

La invención también se refiere preferentemente a una forma sólida oral caracterizada porque la forma sólida oral es estable durante al menos 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa.  
40

Se obtuvieron ensayos de parámetros de prueba para la degradación de amlodipino, disolución, pérdida por secado, dureza y desintegración del comprimido. Los comprimidos de acuerdo con la invención están dentro de los límites de la especificación con respecto a la degradación de amlodipino, disolución, pérdida por secado, dureza y desintegración.  
45

Los materiales de envasado adecuados para los comprimidos de acuerdo con la invención se seleccionan de, pero no se limitan a: blísteres de aluminio/aluminio, blísteres de PVC/PVDC y HDPE (frascos de polietileno de alta densidad).  
50

La hipertensión es el término médico para la presión arterial alta, que es un problema común en los mamíferos, y ahora también se reconoce como una afección común en los mamíferos no humanos, como los animales pequeños (es decir, perros y gatos).  
55

La hipertensión felina se encuentra comúnmente como una complicación de otras afecciones médicas subyacentes (la llamada "hipertensión secundaria o sistémica"), aunque la hipertensión primaria (hipertensión sin ninguna enfermedad subyacente) también puede observarse en los gatos. A diferencia de los humanos, donde la hipertensión primaria (también llamada "hipertensión esencial") es más común, la hipertensión sistémica es más común en los gatos. La hipertensión sistémica en gatos se asocia más comúnmente con la enfermedad renal aguda o crónica (CKD). Otras afecciones asociadas con el desarrollo de hipertensión secundaria en gatos incluyen hipertiroidismo, diabetes mellitus (DM), hiperaldosteronismo primario y feocromocitoma. Los aumentos crónicos sostenidos de la presión arterial (BP) provocan lesiones en varios tejidos, principalmente en los riñones, los ojos, el cerebro y el corazón. Esto se conoce comúnmente como daño de órganos objetivo (TOD).  
60  
65

De acuerdo con las pautas del Panel de Consenso de Hipertensión del Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM), la hipertensión se clasifica de acuerdo con su riesgo de TOD: riesgo mínimo (<150/95 mmHg), riesgo leve (150-159/95-99 mmHg), riesgo moderado (160-179/100-119 mmHg) y riesgo severo (> 180/120 mmHg).

- 5 El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir al máximo el riesgo de TOD, que se logra con una reducción persistente de la BP a valores <150/95 mmHg.

10 Por tanto, la forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención es más particularmente para uso en la prevención y/o tratamiento de animales mamíferos no humanos, más específicamente animales pequeños, con hipertensión. Dicho uso o tratamiento también puede estar asociado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o un antagonista de la aldosterona.

15 Es poco probable que los inhibidores de la ACEI por sí solos controlen la hipertensión. Pueden proporcionar un control adicional de la presión arterial con amlodipino y, preferentemente, deben usarse al mismo tiempo, especialmente si el gato tiene proteinuria. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) pueden ser, por ejemplo, captopril, enalapril, benazepril, lisinopril o ramipril.

20 El tratamiento con antagonistas de la aldosterona, como eplerenona, combinado con amlodipino, proporciona efectos renoprotectores aditivos caracterizados por reducciones tanto de la glomerulosclerosis como de la fibrosis tubulointersticial (Du y otros, AJP-Renal Physiol, 2009, Vol 297, páginas 802-808). Los antagonistas de la aldosterona son, por ejemplo, eplerenona o espironolactona,

25 La hipertensión sistémica en animales pequeños, como los gatos, puede asociarse con enfermedad renal aguda o crónica. Otras afecciones asociadas con el desarrollo de hipertensión secundaria en animales pequeños, como gatos y/o perros, incluyen hipertiroidismo, diabetes mellitus, hiperaldosteronismo primario y feocromocitoma. Los aumentos crónicos sostenidos de la BP causan lesiones en varios tejidos, principalmente en los riñones, los ojos, el cerebro y el corazón.

30 La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención es más particularmente para su uso en la prevención y/o tratamiento de mamíferos no humanos, más específicamente animales pequeños, con hipertensión sistémica en animales pequeños, tales como gatos, opcionalmente asociada con enfermedad renal aguda o crónica.

35 La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención es más particularmente para su uso en la prevención y/o tratamiento de mamíferos no humanos, más específicamente animales pequeños, con hipertensión sistémica en animales pequeños, tales como gatos y/o perros, opcionalmente asociados con hipertiroidismo, diabetes mellitus, hiperaldosteronismo primario y feocromocitoma. La forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención es más particularmente para su uso en la prevención y/o tratamiento de mamíferos no humanos, más específicamente animales pequeños, con hipertensión en animales pequeños, tales como gatos y/o perros, y/o en el

40 prevención y/o tratamiento de lesiones de los tejidos (como riñones, ojos, cerebro y/o corazón) debidas a hipertensión en animales pequeños, tales como gatos y/o perros.

45 "Animales mamíferos no humanos" pretende significar todos los animales mamíferos con la excepción de los humanos. Los animales no humanos incluyen animales domésticos, de granja y zoológicos, incluidos gatos, perros, conejos, ganado, cerdos, jabalíes, etc. De acuerdo con la presente descripción, cuando se citan gatos o perros a modo de ejemplo, puede generalizarse a cualquier otro animal pequeño, como ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados y conejos. Más específicamente, se refiere a perros y gatos, y preferentemente a gatos.

50 Además, la invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades en donde las sustancias hipotensoras tienen un beneficio terapéutico, que comprende administrar por vía oral a un animal mamífero no humano que necesite dicho tratamiento una cantidad con eficacia terapéutica de una forma de dosificación sólida como se describió anteriormente.

55 Se prefiere un método de prevención y/o tratamiento de la hipertensión, que comprende administrar por vía oral a un animal mamífero no humano que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención como se describió anteriormente. Con la mayor preferencia, el método comprende administrar un comprimido de acuerdo con la invención, como se definió anteriormente.

60 Además, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la invención para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un animal mamífero no humano con hipertensión, donde la dosis diaria de amlodipino es de 0,125-0,25 mg/kg, preferentemente en una sola toma.

65 Después de 14 o más días de tratamiento, la dosis puede duplicarse o aumentarse hasta 0,5 mg/kg una vez al día, por ejemplo, si no se ha logrado una respuesta clínica adecuada (por ejemplo, presión arterial sistólica que permanece por encima de 150 mmHg o una disminución de menos del 15 % de la medición previa al tratamiento).

La presente invención también se refiere a kits para uso veterinario destinados al tratamiento de animales mamíferos no humanos afectados por hipertensión, que tienen al menos un compartimento, para un envase separado o no, de formas de dosificación sólidas como se describió anteriormente, y que opcionalmente tienen otro compartimento de otra terapia, como ACEI o antagonista de la aldosterona. Los kits de acuerdo con la invención pueden presentar además un folleto con instrucciones para implementar el tratamiento.

La presente invención se comprenderá mejor a la vista de los siguientes ejemplos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

#### Fórmula de fabricación para comprimidos

Nombre del ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Besilato de amlodipino	1,73
Base de amlodipino	1,25
Saborizante de pollo	5,00
Levadura malteada	38,00
Celulosa microcristalina	63,04
Croscarmelosa de sodio	10,00
Estearato de magnesio	2,60
Sílice coloidal anhidra	0,20
Manitol QS	200,00

#### Proceso

- 1 - Se mezclan manualmente besilato de amlodipino y celulosa microcristalina PH 102 (5 minutos).
- 2 - El saborizante de pollo, la levadura malteada, la mezcla de amlodipino/ celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio, el manitol 100 SD, la sílice coloidal anhidra y la celulosa microcristalina PH 102 (resto) se tamizan (1,8 mm) y se cargan en el mezclador para mezclarlos (25 minutos, 17 rpm).
- 3 - El estearato de magnesio se tamiza (1,8 mm) y se carga en un mezclador para mezclarlo (5 minutos, 17 rpm).  
Transferencia de la masa del mezclador al recipiente antes de la formación de comprimidos
- 4 - La mezcla a granel se comprime en una prensa rotativa:  
Comprimido oblongo, comprimidos con forma, ranurados, peso del comprimido: 200 mg
- 5 - Los comprimidos pueden envasarse en blísters de aluminio/aluminio en el área de emblistado.

El comprimido obtenido es estable durante al menos 24 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa. Se obtuvieron ensayos de parámetros de prueba para la degradación de amlodipino, disolución, pérdida por secado, dureza y desintegración del comprimido y dentro de los límites de especificación con respecto a la degradación de amlodipino, disolución, pérdida por secado, dureza y desintegración.

### Ejemplo 2

Se comprobó la uniformidad del contenido en el comprimido completo de 10 comprimidos (y tres lotes) como se preparó en el ejemplo 1. Las 10 unidades (completas) se analizaron individualmente. Los métodos son los definidos por la Farmacopea Europea 5.2 para lograr la uniformidad de las unidades de dosificación; se calcula el valor de aceptación, tal como se define en la tabla 2.9.40.-2 de la Farmacopea Europea 5.2.

Tabla 1

Contenido de base de amlodipino	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Contenido medio (mg/tb)	1,201	1,246	1,258
X (%)	96,11	99,74	100,67
Desviación estándar del(los) porcentaje(s)	2,8012	1,5802	1,9241
Valor de aceptación (AV)	9,11	3,8	4,6
Resultados	En cumplimiento	En cumplimiento	En cumplimiento
X (%) es la media del contenido individual expresado como porcentaje de la declaración de la etiqueta.			

15 Cada contenido individual en los tres lotes cumple, por lo tanto, con los requisitos de la prueba EP actual de uniformidad de unidades de dosificación. El valor de aceptación es menor que L1 para cada lote.

### **Ejemplo 3**

20 Se comprobó la uniformidad del contenido en mitades, a partir de 10 comprimidos (y tres lotes) como se preparó en el ejemplo 1. Las 10 unidades (mitades) se analizaron individualmente. Los métodos son los definidos por la Farmacopea Europea 5.2 para lograr la uniformidad de las unidades de dosificación; se calcula el valor de aceptación, tal como se define en la tabla 2.9.40.-2 de la Farmacopea Europea 5.2.

Tabla 2

Contenido de base de amlodipino	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Contenido medio (mg/tb)	0,598	0,624	0,625
X (%)	95,78	99,78	100,05
Desviación estándar del(los) porcentaje(s)	2,9175	2,5702	2,2145
Valor de aceptación (AV)	9,7	6,2	5,3
Resultados	En cumplimiento	En cumplimiento	En cumplimiento
X (%) es la media del contenido individual expresado como porcentaje de la declaración de la etiqueta.			

40 Cada contenido individual en los tres lotes cumple, por lo tanto, con los requisitos de la prueba EP actual de uniformidad de unidades de dosificación. El valor de aceptación es menor que L1 para cada lote.

### **Ejemplo 4**

#### **Eficacia y seguridad clínica de las formas de dosificación oral preparadas en el Ejemplo 1**

50 Se incluyeron en el estudio setenta y siete gatos propiedad de los clientes (edad media 14 años). El estudio fue aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y consistió en dos fases. La mayoría de los gatos recibieron una dosis única inicial de 0,625 mg de amlodipino al día. El producto amlodipino usado en este estudio fue el comprimido diseñado para gatos, como se describió en el Ejemplo 1. Los comprimidos de placebo tenían el mismo tamaño y forma, contenían los mismos excipientes pero ningún ingrediente activo.

55 En la fase ciega, 42 gatos recibieron 0,125 mg/kg (intervalo 0,125-0,25 mg/kg) de amlodipino dado PO una vez al día durante 14 días. Si respondieron, la dosis se mantuvo igual hasta el día 28. Para los que no respondieron, la dosis se aumentó a 0,25 mg/kg. Treinta y cinco gatos recibieron placebo siguiendo el mismo protocolo. La presión arterial se midió mediante el uso de un método de oscilometría de alta definición. En el día 28, un respondedor se definió como un gato que mostraba una disminución de la SBP a < 150 mmHg o una disminución desde el valor inicial de al menos el 15 %. Después de 28 días, todos los gatos continuaron con amlodipino durante 2-3 meses en una fase abierta, los gatos placebo repitieron el mismo protocolo de aumento de dosis que en la fase ciega. La presión arterial se midió de acuerdo con las pautas de ACVIM (Brown S, Atkins C, Bagley R, y otros. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. J Vet Intern Med 2007; 21: 542-558.) mediante el uso de un dispositivo de oscilometría de alta definición (HDO).

65 La tasa de respuesta fue del 63 % en el grupo de amlodipino y del 18 % en el grupo de placebo después del aumento de la dosis desde el día 14 que se aplicó al 54 % y al 80 % de los gatos que recibieron amlodipino y placebo, respectivamente. Los gatos que recibieron amlodipino tuvieron 7,9 (CI del 95 %: 2,6 a 24,1) veces más

5 probabilidades de ser clasificados como respondedores en comparación con los que recibieron placebo (modelo de regresión logística,  $p = 0,0003$ ). Los respondedores son aquellos que cumplieron criterios de respuesta al tratamiento (PAS  $<150$  mmHg o una reducción de la SBP  $\geq 15$  %). A partir de un valor inicial de  $181,6 \pm 12,5$  y  $179,3 \pm 10,8$  mmHg, la SBP media disminuyó a  $153,6 \pm 16,9$  mmHg con amlodipino y a  $167,7 \pm 20,5$  mmHg con placebo (análisis de medidas repetidas del modelo de covarianza,  $p < 0,001$ ) el día 28. La tasa de respuesta no se vio influenciada por factores distintos al tratamiento con amlodipino (por ejemplo, presión arterial inicial, tratamiento concomitante con inhibidores de la ACE, enfermedad renal).

10 No hubo diferencias entre los grupos de amlodipino y placebo en la frecuencia de eventos adversos informados durante la fase ciega de 28 días.

### **Ejemplo 5**

15 Evaluación de la palatabilidad durante el estudio como se describe en el ejemplo 4

20 La palatabilidad se puntuó en una escala de 3 puntos durante el estudio: comprimido tomado espontáneamente de la mano o de un tazón vacío (1); comprimido tomado con comida de un tazón o administrado dentro de un alimento de sabor agradable (2); comprimido administrado directamente en la boca (3). Las puntuaciones de 1 y 2 se consideraron de sabor agradable, mientras que la puntuación de 3 se consideró sin sabor agradable. El investigador evaluó la palatabilidad y los posibles cambios sobre la base de la entrevista del propietario y los datos del diario.

25 La palatabilidad (es decir, la aceptación voluntaria del comprimido con o sin alimentos) durante las primeras 4 semanas fue del 80 % con amlodipino y del 59 % con placebo. La palatabilidad se mantuvo estable durante todo el estudio en los gatos que comenzaron con amlodipino, pero aumentó algo en los gatos de placebo cuando comenzaron el tratamiento con amlodipino. La palatabilidad general con amlodipino durante el período de tratamiento de 3 meses fue del 73 %. No hubo diferencias estadísticas entre los grupos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dosificación sólida oral que comprende besilato de amlodipino, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, al menos un agente saborizante y, opcionalmente, portadores fisiológicamente aceptables adicionales, en donde el besilato de amlodipino está en una cantidad de base de amlodipino que varía de 0,5 a 0,75 % en peso del peso total de la forma de dosificación sólida.
- 10 2. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el besilato de amlodipino se dispersa homogéneamente en croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra y al menos un agente saborizante, y opcionalmente portadores fisiológicamente aceptables adicionales.
- 15 3. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el besilato de amlodipino está en una cantidad de base de amlodipino del 0,625 % en peso del peso total de la forma de dosificación sólida.
- 20 4. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el peso de la forma sólida completa está en el intervalo de 50 a 1000 mg, con un intervalo de peso más preferido de 100 mg a 600 mg.
- 25 5. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde los agentes saborizantes están en una cantidad de 10-40 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 20-30 % en peso, en particular de 20-25 % en peso.
- 30 6. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la croscarmelosa sódica está en una cantidad de 1-10 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 2-10 % en peso, en particular 3, 4, 5 o 6 % en peso.
- 35 7. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la sílice coloidal anhidra está en una cantidad de 0,01-5 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 0,02-2 % en peso, en particular de 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,11, 0,12 o 0,13 % en peso.
- 40 8. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la forma de dosificación sólida comprende celulosa microcristalina, preferentemente en una cantidad de 20-50 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 25-40 % en peso, en particular de 28-35 %, y más específicamente de 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 % en peso.
- 45 9. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la forma de dosificación sólida comprende estearato de magnesio, preferentemente en una cantidad de 0,05-5 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida, preferentemente de 0,8-2 % en peso, en particular de 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 o 1,7 % en peso.
- 50 10. Un proceso para producir una forma de dosificación sólida oral, en el que la forma de dosificación sólida se produce mediante un proceso que comprende las etapas: a) el agente saborizante se mezcla con croscarmelosa sódica y besilato de amlodipino, y opcionalmente con celulosa microcristalina; b) la mezcla de a) se tamiza y opcionalmente se desaglomera; c) se añade sílice coloidal anhidra a la mezcla de b); y d) opcionalmente se añade un lubricante, tal como estearato de magnesio, a la mezcla de c); y e) la mezcla de c) o d) se mezcla para lograr la uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales; y/o f) opcionalmente, los gránulos finales de e) se comprimen para formar formulaciones sólidas, tales como comprimidos.
- 55 11. Una forma de dosificación sólida oral como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión en animales mamíferos no humanos, más específicamente animales pequeños, tales como un gato o un perro, opcionalmente en asociación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de la aldosterona.
- 60 12. La forma de dosificación sólida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión sistémica en animales mamíferos no humanos, más específicamente en animales pequeños, opcionalmente asociada con la enfermedad renal aguda o crónica.
- 65 13. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión en un animal mamífero no humano, donde la dosis diaria de amlodipino es de 0,125-0,25 mg/kg, preferentemente en una sola toma.
14. La forma de dosificación sólida oral de acuerdo con la reivindicación 13, en donde, después de 14 o más días de tratamiento, la dosis se duplica o aumenta posteriormente hasta 0,5 mg/kg una vez al día.

15. Un kit para uso veterinario destinado al tratamiento de la hipertensión en animales mamíferos no humanos, que tiene al menos un compartimento, para un envase separado o no, de una forma de dosificación sólida oral como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y opcionalmente tiene otro compartimento de otra terapia, como ACEI o un antagonista de la aldosterona.

5