

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 298**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2017 PCT/FI2017/050880**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18109272**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2017 E 17828942 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.06.2021 EP 3554501**

54 Título: **Dexmedetomidina o medetomidina para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en perro**

30 Prioridad:

13.12.2016 FI 20165960

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2021

73 Titular/es:

**ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es:

**KORPIVAARA, MIRA;
NIINISTÖ, SAULI;
ORMIO, SANNA y
SARÉN, NINA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 879 298 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

Dexmedetomidina o medetomidina para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en perros

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un campo de la medicina veterinaria. En particular, la invención se refiere al tratamiento de la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros. El tratamiento comprende administrar dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

Antecedentes de la invención

La ansiedad por separación es un síndrome conductual de los animales de compañía, particularmente de los perros, caracterizada por signos de angustia cuando el animal se queda solo o se separa de la persona o personas con las que tiene apego. Los síntomas incluyen jadeo, babeo, ladridos, vocalización, desplazamiento repetitivo, temblor, micción, defecación, destructividad y comportamiento de huida. Normalmente, el comportamiento del perro cuando está solo contrasta notablemente con su comportamiento en presencia del dueño, cuando puede no presentar nunca comportamientos relacionados con la ansiedad. Algunos perros con ansiedad por separación también pueden presentar hiperapego, tal como seguir al dueño por toda la casa y permanecer cerca de él y tocarlo. Muchos perros con ansiedad por separación se muestran inquietos o dependientes cuando el dueño inicia su ritual de salida.

El control de la ansiedad por separación en los perros incluye el adiestramiento conductual y los medicamentos. La clomipramina (Clomicalm) y la fluoxetina (Reconcile) se usan con mayor frecuencia en el tratamiento de la ansiedad por separación. Ogata *et al.* desvelan en J. Vet. Behav., 6(2), 2011, 130-137 que el agonista alfa-2 clonidina es útil en el tratamiento de problemas basados en el miedo en perros, incluyendo la ansiedad por separación y la fobia al ruido. El documento WO-A-2014/060638 desvela un gel oromucoso que contiene dexmedetomidina o medetomidina para su uso en el alivio de la aversión al ruido en animales de compañía, preferentemente en perros. Las terapias médicas autorizadas para el tratamiento de la ansiedad por separación en perros generalmente implican un largo período de inicio (varias semanas) y, para ser eficaz, deben ir acompañadas de instrucciones de adiestramiento conductual bien diseñadas y dirigidas a los dueños de las mascotas. Debido a la falta de tiempo y de conocimientos, muchos dueños de animales no son capaces de seguir estas instrucciones y muchos perros quedan sin tratar. Por otra parte, la terapia actual requiere medicamentos constantes durante varios meses y como la terapia afecta al estado de ánimo y al carácter del perro también cuando el dueño está en casa, muchos dueños de perros tienen dificultades para comprometerse con la terapia.

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento médico no sedante eficaz para la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que tenga un inicio de acción rápido y una administración lo suficientemente fácil para que pueda ser realizada por el dueño de la mascota.

La dexmedetomidina y su forma racémica, la medetomidina, son adrenerorreceptores alfa-2 que están disponibles en el mercado en forma de sal de clorhidrato para la sedación veterinaria en dosis que son de 375 µg/m² por vía intravenosa o 500 µg/m² por vía intramuscular de clorhidrato de dexmedetomidina, y 750 µg/m² por vía intravenosa o 1000 µg/m² por vía intramuscular de clorhidrato de medetomidina. El clorhidrato de dexmedetomidina también está disponible para el tratamiento de la aversión al ruido en perros en forma de gel oromucoso en dosis de 125 µg/m².

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto inesperadamente que la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, puede aliviarse eficazmente administrando dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en dosis que no produzcan sedación clínica en los animales sujetos. También descubrió que el efecto de alivio de la ansiedad por separación era rápido, de manera que se evitaba el inconveniente del período de inicio largo asociado a los medicamentos actuales. También se descubrió que la terapia de la presente invención es eficaz incluso en ausencia de adiestramiento conductual, que es necesario con los medicamentos actualmente autorizados en perros. También se descubrió que una sola dosis de medicamento de acuerdo con la presente invención era eficaz para aliviar los síntomas de la ansiedad por separación durante al menos 8 horas, es decir, mucho más tiempo del que aparece el medicamento en el plasma del animal. Por lo tanto, también se evita una terapia farmacológica constante asociada a los medicamentos actuales.

Las estrategias anteriores de medicación a largo plazo se basan en el efecto constante de los medicamentos proporcionados en la neuroquímica del cerebro. Dichos cambios en la neuroquímica permiten entonces el uso eficaz del adiestramiento de modificación conductual con el objetivo de aliviar el síndrome de ansiedad por separación en general. Por el contrario, la presente invención se basa en una estrategia totalmente diferente en la que el medicamento se usa solo cuando es necesario para reducir la excitación del perro relacionada con los rituales de salida del dueño y poco después. Se ha descubierto que evitar la excitación durante este momento de reacciones más intensas mediante la atenuación de dichas reacciones tiene un efecto beneficioso sobre la tolerancia a la separación

de perros que padecen ansiedad por separación.

La invención se define por las reivindicaciones. Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención, la presente invención proporciona un compuesto que es dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como el único principio activo para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros.

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, la presente divulgación proporciona un método para tratar la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, sin producir sedación clínica.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, la presente divulgación proporciona un método para tratar la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde el sujeto conserva su capacidad de levantarse y caminar sin signos de ataxia.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, la presente divulgación proporciona un método para tratar la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde el animal tratado permanece alerta y totalmente funcional de manera que la capacidad del animal para comer, moverse o responder a estímulos no se ve alterado.

De acuerdo con otra realización de la invención, la presente invención proporciona una formulación en gel oromucoso que comprende, en peso de la composición, del 0,001 a aproximadamente el 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 0,3-40 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,2-15 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5-50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 30-80 % (p/p) de agua, para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, en donde la dexmedetomidina, la medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas se administran como el único principio activo, en donde se administra una sola dosis de la formulación en gel y donde la dosis es eficaz para aliviar los síntomas de la ansiedad por separación en 60 minutos, preferentemente en 45 minutos, mucho más preferentemente en 30 minutos. De acuerdo con un aspecto, el efecto dura al menos 8 horas.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, la presente divulgación proporciona un método para tratar la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición en forma de gel transmucosa que comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un como principio activo, en la mucosa, particularmente, la mucosa oral, de un animal de compañía, particularmente, un perro.

En otro aspecto más y de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores de la divulgación, la presente divulgación proporciona un método para tratar la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en donde el tratamiento continúa hasta que los síntomas de la ansiedad por separación desaparecen gradualmente o se reducen con el tiempo de manera que el animal ya no requiera el tratamiento.

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, la presente divulgación proporciona un kit veterinario que comprende a) una composición en forma de un gel transmucosa que comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo, b) un envase para contenga dicha composición, y c) instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa, particularmente, la mucosa oral, de un animal, particularmente, un perro, para aliviar la ansiedad por separación.

De acuerdo con una realización de la invención, se usa dexmedetomidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente la sal de clorhidrato, como principio activo. De acuerdo con otra realización de la invención, se usa medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente la sal de clorhidrato, como principio activo.

Descripción detallada de la invención

La expresión "ansiedad por separación", como se usa en el presente documento, se refiere al síndrome conductual de animales de compañía, particularmente, perros, caracterizado por signos de angustia cuando el animal se queda solo o se separa de la persona o personas con las que tiene apego. Los síntomas típicos de la ansiedad por separación incluyen jadeo, babeo, ladridos, vocalización, desplazamiento repetitivo, temblor, micción, defecación, destructividad y comportamiento de huida.

La expresión "sedación clínica", como se usa en el presente documento, significa un estado de relajación caracterizado por la reducción de la vigilancia/alerta y la depresión de las funciones del sistema nervioso central sin la pérdida total de la conciencia. Los animales parecen estar inmovilizados y dormidos (por ejemplo, los perros están tumbados sobre la superficie) y no responden a los estímulos normales. La sedación clínica en perros en un entorno de estudio puede definirse, por ejemplo, por la postura (tumbados \pm levantados con dificultad o imposibilidad para levantarse), tono mandibular (debilitado o muy débil), respuesta al ruido (sin reacción) y capacidad para realizar un procedimiento particular que requiere sedación y sujeción.

La expresión "animal de compañía", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal apto para ser tenido como mascota por los seres humanos e incluye al perro y al gato.

El término "aliviar", como se usa en el presente documento, se refiere a reducir, inhibir, prevenir, suprimir o eliminar los síntomas de la ansiedad por separación.

La presente invención se refiere a un compuesto que es dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como el único principio activo para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros. Se ha descubierto que la dexmedetomidina, la medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas son eficaces en el alivio de la ansiedad por separación en dosis que no producen sedación clínica en los animales sujetos. Por lo tanto, los animales tratados permanecen alerta y totalmente funcionales, de manera que el tratamiento no altera la capacidad del animal para comer, moverse o responder a los estímulos (por ejemplo, el dueño llamando al perro).

Puede administrarse dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas a un animal que padece ansiedad por separación, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular. Sin embargo, preferentemente el principio activo de la invención se administra a un animal sujeto por vía transmucosa, preferentemente en la mucosa oral del animal (por vía oromucosa). El principio activo puede entregarse por vía oromucosa usando composiciones bien conocidas en la técnica, tales como parches, obleas, películas, soluciones o composiciones semisólidas tales como emulsiones o geles. En particular, se prefiere administrar dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas a un animal sujeto en forma de una composición semisólida tal como un gel oromucoso.

La cantidad del principio activo que ha de administrarse se selecciona convenientemente tal como para proporcionar un efecto de alivio de la ansiedad por separación suficiente sin signos no deseados de sedación clínica. En consecuencia, para aliviar la ansiedad por separación en animales de compañía tales como el perro, se administra convenientemente dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad que produce una concentración plasmática $C_{m\acute{a}x}$ de dexmedetomidina que es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,8 ng/ml, más normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,7 ng/ml, preferentemente de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,6 ng/ml, más preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,4 ng/ml. Se administra convenientemente medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad que produce una concentración plasmática $C_{m\acute{a}x}$ de medetomidina que es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,4 ng/ml, preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2 ng/ml, más preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,0 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,8 ng/ml.

La cantidad real del fármaco que ha de administrarse puede depender de numerosos factores, tales como la especie, la edad y el peso del sujeto que ha de tratarse, el principio activo utilizado, la vía de administración y el tipo de la composición.

Para tratar la ansiedad por separación en el perro usando la administración oromucosa, se administra convenientemente dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 180 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, en donde la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ se refiere a microgramos de agente activo por metro cuadrado de área de superficie corporal del animal sujeto. Para tratar la ansiedad por separación en el perro usando la administración oromucosa, se administra convenientemente medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 360 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, en donde la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ es como se ha explicado anteriormente. Usando el gel semisólido oromucoso de acuerdo con la presente invención, se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, preferentemente en una cantidad de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 180 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, y medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad de 100 a 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 360 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.

Para el tratamiento de la ansiedad por separación en el perro usando la inyección intramuscular, se administra generalmente dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$, por ejemplo, de aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$, en donde la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ es como se ha explicado anteriormente. Para el tratamiento de la ansiedad por separación en el perro usando la inyección intramuscular, se administra convenientemente medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de clorhidrato, en una cantidad de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $80 \mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$, por ejemplo, de aproximadamente $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$, en donde la unidad $\mu\text{g}/\text{m}^2$ es como se ha explicado anteriormente.

Las tablas de conversión de peso a área de superficie corporal para perros están disponibles fácilmente en los manuales veterinarios que son bien conocidos por un experto en la materia.

La composición semisólida útil en el método de la invención puede ser, por ejemplo, un gel, una crema, una pomada o una pasta. La composición preferida es en forma de un gel o emulsión. Se prefiere particularmente la forma de gel.

Las formas farmacéuticas semisólidas para su uso de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Pueden prepararse combinando el principio activo con diluyentes y vehículos farmacéuticos convencionales utilizados habitualmente en formulaciones semisólidas.

La composición farmacéutica veterinaria semisólida particularmente adecuada para su uso en la presente invención es una forma de gel semisólido adaptada para la administración transmucosa que comprende dexmedetomidina o medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como principio activo. El término "semisólido" significa en el presente documento el estado mecano-físico que es fluido bajo una tensión moderada. Preferentemente, la composición es fácilmente susceptible de su uso con jeringa, lo que significa que puede dispensarse fácilmente desde un tubo convencional del tipo conocido para formulaciones tópicas o desde una jeringa sin aguja. La composición semisólida debe ser lo suficientemente viscosa para que sea capaz de permanecer en la boca del animal, sin embargo, la viscosidad no debe ser tan alta como para que la composición pueda tragarse fácilmente. Preferentemente, el material semisólido debe tener una viscosidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 200.000 mPas, preferentemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 100.000 mPas, más preferentemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000 mPas, por ejemplo, de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000 mPas. De acuerdo con una realización, el material semisólido tiene una viscosidad de aproximadamente 3000 mPas a aproximadamente 50.000 mPas, particularmente de aproximadamente 5.000 mPas a aproximadamente 20.000 mPas.

El gel semisólido de la presente invención tiene una consistencia untada tras la administración y se ha descubierto que no es irritante incluso después de múltiples administraciones. Por lo tanto, la presente composición difiere de las composiciones transmucosas que están en forma de parche, matriz, película u oblea, formas farmacéuticas que pueden tener el inconveniente de una irritación potencial de la mucosa.

La composición en gel puede aplicarse en cualquier mucosa adecuada de un animal, incluyendo la mucosa oral, nasal, vaginal y rectal. En particular, la composición se aplica convenientemente en la mucosa oral de un animal, por ejemplo, la mucosa bucal, lingual, sublingual o gingival. Para un perro, se aplica preferentemente en la mucosa bucal y/o gingival, desde donde el principio activo se absorbe a través de las membranas mucosas de la cavidad oral en la circulación e induce el efecto farmacológico deseado. La composición en gel se aplica convenientemente por vía oromucosa en un volumen pequeño usando un aplicador adecuado, tal como una jeringa o similar. La composición permanece en su lugar de aplicación y no se traga fácilmente. La administración de la dosificación semisólida es fácil y puede ser realizada por el dueño o el manipulador del animal que no sea experto en la administración de fármacos parenterales. El inicio del efecto de alivio de la ansiedad por separación es rápido, y generalmente comienza en el perro en 60 minutos, preferentemente en 45 minutos, mucho más preferentemente en 30 minutos, desde el momento de la aplicación. El efecto de alivio de la ansiedad por separación de una sola dosis de la composición de gel oromucoso dura normalmente al menos 8 horas, a pesar de que el medicamento aparece normalmente solo 3-4 horas en el plasma del animal.

Gel, al que se hace referencia en el presente documento, es un sistema monofásico semisólido que consiste en macromoléculas orgánicas (agente gelificante) distribuidas uniformemente en un líquido de manera que no existen límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Se ha descubierto que una composición transmucosa veterinaria en forma de un gel es particularmente adecuada para su uso en la invención.

La estructura de gel puede obtenerse usando un agente gelificante adecuado. La cantidad de agente gelificante se selecciona de manera que el gel resultante tenga las propiedades reológicas deseadas. El gel de acuerdo con la invención es preferentemente un gel acuoso (hidrogel), en donde el disolvente líquido comprende agua. Sin embargo, la formulación en gel acuoso también puede comprender cosolventes miscibles en agua adecuados. El principio activo se disuelve o dispersa uniformemente en la composición en gel.

Preferentemente, la formulación en gel transmucosa para su uso de acuerdo con la invención comprende dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, un agente gelificante, un potenciador de la penetración transmucosa, cosolvente orgánico miscible en agua y agua.

5 La concentración de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas en la composición oromucosa, por ejemplo, en la composición en gel semisólido, está convenientemente en el intervalo de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,2 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,1 % (p/p), convenientemente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,05 % (p/p), en peso de la composición.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de dexmedetomidina y medetomidina pueden prepararse mediante métodos conocidos. Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido formadas, por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico y similares. El clorhidrato es la sal preferida.

15 El agente gelificante puede ser cualquier polímero hidrófilo formador de gel adecuado. Preferentemente, el agente gelificante se selecciona de derivados de celulosa, ácidos poliacrílicos y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno. Los derivados de celulosa y los ácidos poliacrílicos son agentes gelificantes particularmente preferidos.

20 Los derivados de celulosa adecuados para su uso como agentes gelificantes incluyen éteres de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxixelulosa y similares. Los éteres de celulosa preferidos incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

25 Los ácidos poliacrílicos adecuados para su uso como agentes gelificantes incluyen carbómeros (también denominados polímeros de carboxivinilo). Los carbómeros son polímeros reticulados de polialqueniil poliéter de ácidos acrílicos, normalmente polímeros reticulados de polialil sacarosa o polialil pentaeritritol de ácido acrílico. Están disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial Carbopol en diversas calidades. Las dispersiones acuosas de carbómero son ácidas debido a los grupos carboxilo libres del polímero de carbómero. La neutralización de las dispersiones acuosas de polímeros de carbómero provoca un espesamiento espontáneo a través de la formación de sales hidrosolubles de resinas poliméricas.

30 El gel debe ser lo suficientemente viscosa para que sea capaz de permanecer en la boca del animal, sin embargo, la viscosidad no debe ser tan alta como para que el gel pueda ser tragado fácilmente por el animal.

35 Los agentes gelificantes se usan generalmente en una cantidad adecuada para proporcionar un gel con una viscosidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 200.000 mPas, preferentemente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 100.000 mPas, más preferentemente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 50.000 mPas, por ejemplo, de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 30.000 mPas, medida en un viscosímetro digital Brookfield DV-II, LV-4 (husillo cilíndrico), factor de husillo 64, 12 rpm, 25 °C. De acuerdo con una realización, los agentes gelificantes se usan en una cantidad adecuada para proporcionar un gel con una viscosidad de aproximadamente 3000 mPas a aproximadamente 50.000 mPas, particularmente de aproximadamente 5.000 mPas a aproximadamente 20.000 mPas.

45 Dicha viscosidad adecuada puede obtenerse ajustando la cantidad de agente gelificante y/o ajustando el pH de la composición. Esto es especialmente pertinente cuando el agente gelificante es un ácido poliacrílico tal como el carbómero, ya que su viscosidad depende del pH de la composición.

50 La cantidad del agente gelificante depende de la naturaleza del mismo y de la viscosidad deseada. Se prefiere que el gel tenga una consistencia untada que permita una administración oromucosa fácil de un volumen pequeño del gel desde una jeringa o similar. Preferentemente, la composición en gel de la invención está libre de componentes bioadhesivos, tales como elastómeros o similares. Por otra parte, la composición en gel de la invención preferentemente no es una composición en gel de tipo formador de película.

55 Generalmente, la cantidad del agente gelificante en la composición para su uso de acuerdo con la invención es de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 40 % (p/p), en peso de la composición. En caso de que el agente gelificante sea un derivado de celulosa, la cantidad del agente gelificante es normalmente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 40 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30 % (p/p), en peso de la composición. En caso de que el agente gelificante sea un ácido poliacrílico tal como el carbómero, la cantidad del agente gelificante es normalmente de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 5,0 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3,0 % (p/p), en peso de la composición.

60 En caso de que el agente gelificante sea hidroxipropilcelulosa, se usa convenientemente en una cantidad que varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 25 % (p/p), en peso de la composición.

65

El pH de la composición está convenientemente dentro del intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, más preferentemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, más preferentemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, particularmente entre aproximadamente 5,8 y 6,2. De acuerdo con una realización, el pH de la composición está dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5. El pH puede ajustarse con un compuesto básico adecuado, tal como hidróxido de sodio, amina grasa o una amina terciaria, o con un compuesto ácido, tal como ácido clorhídrico. Un agente gelificante es normalmente un material ligeramente ácido.

Los potenciadores de la penetración transmucosa son agentes capaces de aumentar la tasa a la que penetra el fármaco a través de las membranas mucosas y entra en el torrente sanguíneo. Los potenciadores de la penetración transmucosa adecuados incluyen, por ejemplo, tensioactivos, por ejemplo, tensioactivos aniónicos tales como sales de ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, por ejemplo, lauril sulfato de sodio y otras sales de sulfato de ácidos grasos, tensioactivos catiónicos tales como alquilaminas de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, oleilamina, y tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos y poloxámeros; alcoholes monohídricos alifáticos de 8 a 22 átomos de carbono, tales como decanol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol palmítico, alcohol linolenílico y alcohol oleílico; ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, tales como ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido láurico y ácido cáprico y sus ésteres, tales como caprilato de etilo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, palmitato de hexametileno, monolaurato de glicerilo, monolaurato de polipropilenglicol y monolaurato de polietilenglicol; dietilenglicol monoetil éter (Transcutol); mentol y otros aceites esenciales; ácido salicílico y sus derivados; alquil metil sulfóxidos tales como decil metil sulfóxido y dimetil sulfóxido (DMSO); azacicloalcan-2-onas 1-sustituidas tales como 1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona comercializada con la marca comercial AZONE; amidas tales como octilamida, oleicamida, hexametilen lauramida, dietanolamida láurica, polietilenglicol 3-lauramida, N,N-dietil-m-toluamida y crotamitón; y cualquier otro compuesto compatible con la dexmedetomidina o la medetomidina y que tenga una actividad potenciadora de la permeabilidad transmucosa. Pueden usarse uno o varios de los potenciadores de la penetración transmucosa anteriores. La cantidad del potenciador de la penetración transmucosa en la composición es generalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 15 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 % (p/p) en peso de la composición, dependiendo del potenciador de la permeación transmucosa utilizado.

Son potenciadores de la penetración transmucosa preferidos los ácidos grasos de 5 a 30 átomos de carbono, particularmente, miristato de isopropilo; sales de sulfato de ácidos grasos de 5 a 30 carbonos, particularmente, lauril sulfato de sodio; y DMSO. Se prefiere particularmente el lauril sulfato de sodio.

En caso de que el potenciador de la penetración transmucosa sea lauril sulfato de sodio, se usa en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 3 % (p/p), convenientemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2 % (p/p), en peso de la composición.

Los cosolventes orgánicos miscibles en agua adecuados para su uso en las composiciones en gel de acuerdo con la presente invención incluyen polialcoholes o glicoles tales como propilenglicol, butilenglicol, etilenglicol, preferentemente propilenglicol o alcanos C₂-C₄ tales como etanol, isopropanol, n-propanol o butanol; o combinaciones de los mismos. Se prefieren los cosolventes orgánicos no volátiles, particularmente, propilenglicol. La cantidad del cosolvente orgánico miscible en agua en la composición es generalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 45 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 40 % (p/p), por ejemplo, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 35 %, en peso de la composición.

La cantidad de agua en la composición en gel es generalmente de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 90 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 80 % (p/p), más preferentemente de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 75 % (p/p), por ejemplo, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 70 %, en peso de la composición.

De acuerdo con una realización preferida, la formulación en gel oromucoso comprende, en peso de la composición, del 0,001 a aproximadamente el 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 0,3 - 40 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80 % (p/p) de agua.

De acuerdo con otra realización preferida, la formulación en gel oromucoso comprende, en peso de la composición, del 0,005 a aproximadamente el 0,1 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 1 - 30 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,5 - 10 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 40 - 70 % (p/p) de agua.

De acuerdo con otra realización preferida, la formulación en gel oromucoso comprende, en peso de la composición,

del 0,005 a aproximadamente el 0,05 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 10 - 25 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; el 0,1 - 5 % (p/p) de lauril sulfato de sodio; el 15 - 40 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 40 - 70 % (p/p) de agua.

- 5 La composición en gel para su uso de acuerdo con la invención puede incluir opcionalmente otros excipientes utilizados habitualmente en la técnica, por ejemplo, conservantes y/o antioxidantes tales como alcohol bencílico, metil y propil parabenos, butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol; edulcorantes; agentes colorantes; agentes aromatizantes; tampones; agentes de ajuste del pH; y solubilizantes tales como glicerol y similares.
- 10 La composición para su uso de acuerdo con la invención se proporciona preferentemente a un animal sujeto por vía oromucosa desde una jeringa precargada en un volumen que varía de aproximadamente 0,05 a 5 ml, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 2 ml, aún más preferentemente de aproximadamente 0,2 a 1,5 ml, por ejemplo, 0,5 ml.
- 15 La composición para su uso de acuerdo con la invención comprende preferentemente un agente colorante. Por ejemplo, un gel coloreado puede distinguirse fácilmente de la saliva después de la administración. Si el producto en gel se descarga de la boca del animal, el dueño será capaz de notar la pérdida aproximada de gel. Además, el dueño notará fácilmente cualquier dosificación accidental en caso de que el producto entre en contacto con su piel.
- 20 La composición puede proporcionarse en forma de un kit veterinario que comprende la composición para su uso de acuerdo con la invención, un envase para contener dicha composición, e instrucciones para administrar dicha composición en la mucosa oral de un animal de compañía, particularmente, un perro, para el tratamiento de la ansiedad por separación. Preferentemente, dicho paquete es un aplicador, por ejemplo, una jeringa capaz de dosificar volúmenes fijos de la composición de la invención. La jeringa se prepara preferentemente a partir de material polimérico, tal como, HDPE. Convenientemente, el volumen de la jeringa varía de aproximadamente 0,25 a 6 ml, normalmente de aproximadamente 0,5 a 5 ml, más normalmente de aproximadamente 1 a 5 ml. Por ejemplo, la composición de la invención puede envasarse en jeringas de HDPE de 1 ml, 2 ml, 4 ml o 5 ml.
- 25 De acuerdo con una realización de la invención, la presente invención proporciona una formulación en gel oromucoso para su uso en un método para tratar la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una sola dosis de la formulación en gel oromucoso que comprende, en peso de la composición, del 0,001 a aproximadamente el 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 0,3 - 40 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80 % (p/p) de agua, en donde la dosis es eficaz para aliviar los síntomas de la ansiedad por separación en 60 minutos, preferentemente en 45 minutos, mucho más preferentemente en 30 minutos. Preferentemente, el efecto dura al menos 8 horas, por ejemplo, de 8 a 12 horas.
- 30 El animal que padece ansiedad por separación se trata convenientemente con la composición para su uso de acuerdo con la presente invención cada vez que pueden esperarse síntomas de ansiedad por separación, por ejemplo, a diario, o en uno o más días de la semana. Preferentemente, el tratamiento continúa hasta que los síntomas de la ansiedad por separación desaparecen gradualmente o se reducen con el tiempo de manera que el animal ya no requiera el tratamiento.
- 35 Normalmente, el animal que padece ansiedad por separación se trata con una sola dosis de la composición para su uso de acuerdo con la invención en la mañana de cada día de trabajo aproximadamente 30 - 60 min antes de que el animal se quede solo. Se ha descubierto que el efecto de una sola dosis es eficaz durante al menos 8 horas, es decir, más tiempo del que aparece el medicamento en el plasma del animal. Por lo tanto, el animal normalmente no muestra síntomas de ansiedad por separación cuando el dueño vuelve a casa después de su jornada laboral.
- 40 El tratamiento de la presente invención puede combinarse, si se desea, con el adiestramiento conductual que se usa habitualmente en el tratamiento de la ansiedad por separación de los animales de compañía, particularmente, de los perros. Sin embargo, se ha descubierto que el tratamiento de la presente invención es eficaz incluso en ausencia de adiestramiento conductual convencional.
- 45 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1. Gel oromucoso de HCl de dexmedetomidina

60

Ingrediente	% (p/p)
HCl de dexmedetomidina	0,01
Hidroxipropilcelulosa	15
Propilenglicol	30
Laurilsulfato de sodio	1

(continuación)

Ingrediente	% (p/p)
Hidróxido de sodio (2 M)	c.s.
Ácido clorhídrico, diluido	c.s.
Azul brillante FCF (E133)	0,003
Agua	53,987

Ejemplo 2. Gel oromucoso de HCl de medetomidina

Ingrediente	% (p/p)
HCl de Medetomidina	0,02
Hidroxipropilcelulosa	15
Propilenglicol	30
Laurilsulfato de sodio	1
Hidróxido de sodio (2 M)	c.s.
Ácido clorhídrico, diluido	c.s.
Azul brillante FCF (E133)	0,003
Agua	53,977

5

Las formulaciones de gel de los Ejemplos 1 y 2 se prepararon añadiendo propilenglicol, agente colorante, lauril sulfato de sodio y agua en un recipiente. La mezcla se agitó hasta que fue miscible y homogénea. La mezcla se calentó a 50 °C. Se añadió lentamente hidroxipropilcelulosa con agitación. El gel se enfrió a temperatura ambiente con agitación suave y se añadió el principio activo con agitación. El pH de la composición se ajustó a 6,0 mediante la adición gota a gota de una solución de HCl. Se obtuvo un gel transparente después del reposo. El gel se envasó en jeringas de HDPE de 4 ml.

10

Ejemplo 3.

15 Una hembra de Cairn terrier castrada de 10 años empezó a mostrar síntomas de ansiedad por separación después de un cambio de convivencia. Los síntomas incluían inquietud, jadeo y seguir los pasos del dueño y tratar de salir a la fuerza en el momento en que el dueño abandonaba el apartamento. Cuando el dueño regresaba después de la jornada laboral, la perra seguía temblando y jadeando detrás de la puerta en posición estática. Se administró gel de dexmedetomidina oromucoso en la mucosa bucal/gingival de la perra con una jeringa usando una dosis de 125 µg/m² de clorhidrato de dexmedetomidina por la mañana, aproximadamente 30 minutos antes de la salida del dueño. El jadeo, el seguimiento y la dependencia ya habían empezado 20 min antes de la administración. Aproximadamente 20 15 min después de la administración la perra empezó a jadear menos, ya no se aferraba a los talones del dueño, sino que se mantenía a un metro de distancia. Después de otros 5 min, el jadeo desapareció totalmente y la perra se tumbó tranquilamente en el suelo. Después de 5 min adicionales, la perra dio un "suspiro de alivio" y se fue a su propia cama a tumbarse. La perra miraba tranquilamente desde su propia cama, como solía hacer antes de desarrollar la ansiedad por separación, al dueño que se estaba preparando para el trabajo. Cuando el dueño dejó el apartamento, la perra no trató de seguir al dueño, sino que se quedó tumbada en la cama mirando tranquilamente. Cuando el dueño regresó a casa después de aproximadamente 10 horas, la perra se despertó de su cama, se estiró y vino a saludar al dueño como hacía normalmente antes de desarrollar la ansiedad por separación. Después, se administró el medicamento cada día laborable por la mañana durante 3 meses (cada dos semanas debido a las disposiciones de convivencia). 30 De hecho, la perra empezó a mostrar menos síntomas por las mañanas antes de que su dueño se fuera a trabajar. Después de 3 meses, el dueño dejó la medicación y la perra estaba bien, sin síntomas de ansiedad por separación.

25

30

Ejemplo 4.

35 Una hembra de Bichón Frisé de 6 años empezó a mostrar síntomas de ansiedad por separación después de que su dueño empezara a trabajar a tiempo completo. Los síntomas incluían ladridos durante varias horas después de que los dueños salieran de casa y vómitos frecuentes. Un especialista en conducta canina le diagnosticó a la perra ansiedad por separación y le recomendó un tratamiento con clomipramina combinado con adiestramiento conductual. El tratamiento no se inició. En cambio, se administró gel de dexmedetomidina oromucoso en la mucosa bucal/gingival de la perra con una jeringa usando una dosis de 125 µg/m² de clorhidrato de dexmedetomidina aproximadamente 40 30 min antes de que la última persona saliera de casa. Los síntomas de ansiedad por separación se aliviaron enseguida y los dueños pudieron dejar a la perra en casa sin los ladridos constantes que se oían antes a través de la puerta principal. A partir de entonces, el medicamento se administró cada vez que la perra se quedaba en casa durante períodos más largos. El medicamento fue eficaz todas las veces y los ladridos constantes desaparecieron, lo que también confirmaron los vecinos. Los vómitos frecuentes también desaparecieron.

40

45

Ejemplo 5.

50 Un perro macho de raza mixta de 9 kg de peso empezó a mostrar síntomas de ansiedad por separación. Los síntomas incluían ladridos y gemidos intensos después de aproximadamente 10 min desde que los dueños salían de casa y que duraban todo el día. Los vecinos se quejaban sobre los ruidos fuertes. En primer lugar se probó un tratamiento

tradicional de la ansiedad por separación dejando al perro solo durante un par de segundos, después volviendo y premiando al perro por su conducta tranquila, con la prolongación gradual de los períodos de separación. Sin embargo, el tratamiento no aportó ninguna mejora. Después, se administró gel de dexmedetomidina oromucoso en la mucosa bucal/gingival del perro con una jeringa usando una dosis de 125 µg/m² de clorhidrato de dexmedetomidina aproximadamente 30 min antes de la salida del dueño durante cinco días consecutivos (de lunes a viernes). Durante este período de administración, el perro no ladró. Después del primer período de administración, el perro ladró todos los días durante las primeras 3 horas y después dejó de hacerlo. Se realizó un segundo período de administración de forma similar al primero y, de nuevo, el perro no ladró durante el período de administración. Después del segundo período de administración, la situación se estabilizó de manera que el perro solo ladra durante los primeros 15 minutos después de que los dueños salen de casa y está tranquilo después. El perro aprendió a tolerar significativamente mejor la separación de los dueños. También cesaron las quejas de los vecinos.

Ejemplo 6.

Un perro macho de 3 años de edad de raza mixta que padecía de ansiedad por separación fue tratado con una terapia convencional que incluía la modificación de la conducta apoyada por un tratamiento con fluoxetina. La terapia permitió dejar al perro en casa sin problemas durante las salidas diarias al trabajo. Sin embargo, el perro seguía mostrando signos de ansiedad por separación ante salidas no programadas que no estaban relacionadas con el trabajo, especialmente por la noche. Después, se administró gel de dexmedetomidina oromucoso en la mucosa bucal/gingival del perro con una jeringa usando una dosis de 125 µg/m² de clorhidrato de dexmedetomidina aproximadamente 15 minutos antes de las salidas no programadas, tales como ir de compras o visitar a los amigos. Después de tratar al perro durante cinco de estos tipos de salidas, el perro empezó a lidiar con las salidas no programadas igual de bien que con las regulares.

Ejemplo 7.

Protocolo de estudio para confirmar el efecto beneficioso del gel oromucoso de clorhidrato de dexmedetomidina en el tratamiento de la ansiedad por separación en perros:

Centros de estudio: Un estudio multinacional en aproximadamente 10-15 centros.

Objetivos: Los objetivos de este estudio son confirmar la eficacia y la seguridad clínica del gel oromucoso de clorhidrato de dexmedetomidina frente a placebo para el alivio de los síntomas de la ansiedad por separación en perros que padecen ansiedad por separación. El producto puede administrarse hasta 3 veces al día, según sea necesario, 5-7 veces por semana durante el período de tratamiento de 2 semanas.

Diseño del estudio: Estudio clínico de campo, de grupo paralelo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado.

Criterios de elegibilidad principales: Consentimiento informado (CI) del dueño obtenido de perros de cualquier raza o sexo propiedad de clientes, edad ≥ 6 meses y ≤ 8 años, peso ≥ 2 kg, estado I o II de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA, por sus siglas en inglés). El perro ha estado con el dueño actual ≥ 3 meses. El perro está adiestrado en casa. Hay al menos cinco salidas relacionadas con ansiedad por separación a la semana. Basándose en el historial conductual y las grabaciones de vídeo durante la evaluación de referencia, el perro ha estado presentando al menos 1 de los siguientes signos de ansiedad por separación relacionados con la salida del dueño: conducta destructiva, inquietud/desplazamiento repetitivo, vocalización, micción inapropiada o defecación inapropiada.

Número de animales de estudio: Se inscribirán aproximadamente 70 perros en el estudio para obtener datos de 60 perros aleatorizados.

Producto de investigación: Gel oromucoso clorhidrato de dexmedetomidina 0,1 mg/ml para perros a dosis de 125 µg/m² administrado por el dueño según sea necesario hasta 3 veces al día con un intervalo mínimo de 2 h en la mucosa oral entre la mejilla y la encía del perro durante 2 semanas.

Producto de referencia: Gel oromucoso de placebo administrado por el dueño según sea necesario hasta 3 veces al día con un intervalo mínimo de 2 h en la mucosa oral entre la mejilla y la encía del perro durante 2 semanas.

VARIABLES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN: Eficacia:

Variable de eficacia principal: Evaluación de los signos de ansiedad por separación del perro relacionados con la salida del dueño. La primera salida medicada del día será evaluada por dos expertos independientes a partir de la grabación de vídeo durante al menos 30 minutos de acuerdo con Cannas, S. *et al.*, J. Vet. Behav.: Clin. Appl. Res. 9, 50-57, 2014, y teniendo en cuenta posibles signos adicionales de la conducta del perro durante la separación que no sean visibles en la grabación de vídeo (destrucción o eliminación en habitaciones no visibles en el vídeo, etc.), notificados por el dueño.

Variable de eficacia secundaria: Evaluación del dueño del efecto del tratamiento de estudio sobre la ansiedad por separación relacionada con las salidas del dueño.

Otras variables de eficacia: Utilizabilidad del producto.

Seguridad: Examen físico, variables de seguridad en el laboratorio, alerta observacional y alerta funcional, y eventos adversos.

- 5 Métodos estadísticos: La variable de eficacia principal (duración de los signos de ansiedad por separación) se analizará con un modelo de análisis de covarianza de medidas repetidas (RM-ANCOVA). Las variables secundarias y otras variables de eficacia se analizarán usando modelos estadísticos y/o estadísticas descriptivas, según sea adecuado.
- 10 Las variables de seguridad se analizarán usando estadísticas descriptivas, excepto las diferencias entre los grupos de tratamiento en las evaluaciones de alerta del dueño, que se analizarán usando un modelo estadístico apropiado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que es dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas como el único principio activo para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros.
2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dexmedetomidina, la medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas se administra por vía oromucosa.
- 10 3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la dexmedetomidina, la medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas se administra en forma de un gel oromucoso semisólido.
- 15 4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el gel oromucoso semisólido comprende, en peso de la composición, el 0,001 - 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; el 1 - 40 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 10 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80 % (p/p) de agua.
- 20 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el valor de $C_{\text{máx}}$ plasmática de la dexmedetomidina en el animal sujeto es de 0,05 a 0,8 ng/ml, preferentemente de 0,15 a 0,6 ng/ml, más preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 ng/ml.
- 25 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el valor de $C_{\text{máx}}$ plasmática de la medetomidina en el animal sujeto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,4 ng/ml, preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2 ng/ml, más preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,0 ng/ml.
- 30 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía oromucosa en una cantidad de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 180 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
- 35 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4 o 6, en donde se administra medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por vía oromucosa en una cantidad de 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 360 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.
- 40 9. Una formulación en gel oromucoso que comprende, en peso de la composición, del 0,001 a aproximadamente el 0,2 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 0,3 - 40 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,2 - 15 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 30 - 80 % (p/p) de agua, para su uso en el tratamiento de la ansiedad por separación en animales de compañía, particularmente, en perros, en donde la dexmedetomidina, la medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas se administran como el único principio activo, en donde se administra una sola dosis de la formulación en gel y en donde la dosis es eficaz para aliviar los síntomas de la ansiedad por separación en 60 minutos, preferentemente en 45 minutos, mucho más preferentemente en 30 minutos.
- 45 10. Una formulación en gel oromucoso para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el efecto dura al menos 8 horas.
- 50 11. Una formulación en gel oromucoso para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que comprende, en peso de la composición, del 0,005 a aproximadamente el 0,1 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 1 - 30 % (p/p) de un agente gelificante; el 0,5 - 10 % (p/p) de un potenciador de la penetración transmucosa; el 5 - 50 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 40 - 70 % (p/p) de agua.
- 55 12. Una formulación en gel oromucoso para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende, en peso de la composición, del 0,005 a aproximadamente el 0,05 % (p/p) de dexmedetomidina, medetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, el 10 - 25 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa; el 0,1 - 5 % (p/p) de lauril sulfato de sodio; el 15 - 40 % (p/p) de un cosolvente orgánico miscible en agua; y el 40 - 70 % (p/p) de agua.
- 60 13. Una formulación en gel oromucoso para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende, en peso de la composición, del 0,005 a aproximadamente el 0,05 % (p/p) de dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente, clorhidrato de dexmedetomidina.
- 65 14. Una formulación en gel oromucoso para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde se administra dexmedetomidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente, clorhidrato de dexmedetomidina, en una cantidad de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, preferentemente de 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 180 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, más preferentemente de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.

15. Una formulación en gel oromucoso para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde el tratamiento continúa hasta que los síntomas de la ansiedad por separación desaparecen gradualmente o se reducen con el tiempo de manera que el animal ya no requiera el tratamiento.