

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 285**

51 Int. Cl.:

A61K 31/64 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2015 PCT/US2015/019037**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15134792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2015 E 15758877 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022 EP 3113774**

54 Título: **Composiciones de grapiprant y procedimientos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

06.03.2014 US 201461948957 P

09.12.2014 US 201462089713 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2022

73 Titular/es:

**ELANCO ANIMAL HEALTH INCORPORATED
(100.0%)**

**2500 Innovation Way
Greenfield, IN 46140, US**

72 Inventor/es:

**RAUSCH-DERRA, LESLEY;
NEWBOLD, TAMARA;
DEVARAJ, GOPINATH y
SHIRAISHI, AKEMI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 907 285 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de grapiprant y procedimientos de uso de las mismas

Referencia cruzada

- 5 La presente solicitud reclama el beneficio a tenor de 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional US Ser. N° 61/948.957, presentada el 6 de marzo de 2014 y titulada "Composiciones de grapiprant y procedimientos de uso", y de la solicitud provisional US Ser. No. 62/089,713, presentada el 9 de diciembre de 2014 y titulada "Composiciones de grapiprant y procedimientos de uso".

Campo técnico

- 10 La presente divulgación se refiere, en general, a composiciones farmacéuticas orales de grapiprant para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación en un animal de compañía.

Antecedentes

- 15 El grapiprant es un antagonista del receptor de la prostaglandina E2 subtipo 4 (EP₄) útil para el tratamiento del dolor y la inflamación. Las formulaciones de grapiprant son valiosas porque alteran las propiedades farmacocinéticas del fármaco dentro de un organismo, como la concentración plasmática máxima, el tiempo alcanzado, la vida media y el área bajo la curva de concentración plasmática (C_{max}, T_{max}, t_{1/2} y AUC, respectivamente). Otra consideración a la hora de formular una composición farmacéutica es la palatabilidad de la forma de dosificación, que mejora el cumplimiento del animal al tomar el medicamento.

- 20 Nakao et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007, Vol. 322, No. 2, pp686-694 describe la caracterización *in vitro* e *in vivo* del CJ-023,423 (grapiprant) y lo describe como un nuevo, potente y selectivo antagonista del receptor de prostaglandina EP4 con propiedades antihiperálgicas.

El documento WO 2006/095268 divulga varias formas polimorfas de grapiprant útiles para tratar varios tipos de dolor.

Sumario

- 25 La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo.

- Brevemente, por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación abarca una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación en un animal no humano que lo necesite. La composición farmacéutica para su uso comprende administrar a un animal de compañía, seleccionado entre un perro, un gato o un caballo, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant. La composición farmacéutica se administra por vía oral. La administración puede lograr una C_{max} de grapiprant de aproximadamente 375 ng/mL a aproximadamente 10000 ng/mL a una T_{max} de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3,4 horas, como C_{max} de grapiprant de 750 aproximadamente ng/mL a aproximadamente 4000 ng/mL, o de aproximadamente 1300 ng/mL a aproximadamente 4000 ng/mL. La C_{max} de grapiprant también puede alcanzarse a una T_{max} de aproximadamente 0,7 a 1,7 horas, como una T_{max} de aproximadamente 0,5 a 1,0 horas. El grapiprant se administra a una dosis o tasa de dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del animal no humano por día (mg/kg/día), más específicamente una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg/kg/día. La composición farmacéutica puede administrarse al menos una vez al día, o al menos dos veces al día, como por ejemplo tres veces al día. La composición farmacéutica puede administrarse hasta que desaparezca la causa del dolor, por ejemplo, entre unos 6 días y unos 9 meses. El animal no humano es un animal de compañía, como un perro, un gato o un caballo. En realizaciones ejemplares, la formulación farmacéutica puede administrarse dos veces al día a una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg/kg/día durante aproximadamente 9 a aproximadamente 21 días, y la administración puede lograr una C_{max} de grapiprant de aproximadamente 750 ng/mL a aproximadamente 2200 ng/mL a una T_{max} de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,7 horas. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica puede administrarse al animal no humano entre 10 y 18 horas antes de la cirugía.

- Otro aspecto de la divulgación proporciona una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación en un animal no humano que lo necesite, seleccionado entre un perro, un gato o un caballo. La composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant y un excipiente. El excipiente puede comprender uno o más seleccionados del grupo que consiste en lactosa, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, copovidona y poloxámero. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% de grapiprant (p/p de la composición total), entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 80% de lactosa (p/p de la composición total), entre aproximadamente un 15% y aproximadamente un 80% de celulosa microcristalina (p/p de la composición total), entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 10% de glicolato de almidón sódico (p/p de la composición total), entre aproximadamente un

- 1% y aproximadamente un 10% de copovidona (p/p de la composición total), entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 3% de estearato de magnesio (p/p de la composición total) y entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 4% de poloxámero (p/p de la composición total). aproximadamente un 5% a aproximadamente un 3% de estearato de magnesio (en peso de la composición total), aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 4% de poloxámero (en peso de la composición total) y aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 1% de dióxido de silicio coloidal (en peso de la composición total). El producto farmacéutico puede comprender además entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 30% de aromatizante (en peso de la composición total), por ejemplo entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% de aromatizante (en peso de la composición total).
- 10 La divulgación también proporciona un procedimiento para tratar el dolor o la inflamación en un animal no humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral al animal no humano una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant; en la que la administración consigue una C_{max} de grapiprant de 675 ng/mL a 5000 ng/mL en las 4 horas siguientes a la administración y una vida media de menos de 14 horas. La C_{max} puede alcanzarse en la hora siguiente a la administración. La formulación farmacéutica puede administrarse una vez al día a una dosis de 3 mg/kg/día a 15 mg/kg/día durante 28 días, por ejemplo a una dosis de 3 mg/kg/día, 9 mg/kg/día o 15 mg/kg/día.

Las realizaciones y características adicionales se exponen en parte en la descripción que sigue, y en parte se harán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la memoria, o pueden ser aprendidas por la práctica de las realizaciones en la presente memoria discutidas. Una mayor comprensión de la naturaleza y las ventajas de ciertas realizaciones puede ser realizada por referencia a las porciones restantes de la memoria los dibujos, las estructuras químicas, y las descripciones, que forma una parte de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

Además de los aspectos y realizaciones ejemplares descritos anteriormente, otros aspectos y realizaciones se harán evidentes por referencia a los dibujos y por el estudio de las siguientes descripciones.

- 25 La FIG. 1 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 1, como se describe en el Ejemplo 3.
La FIG. 2 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 2, como se describe en el Ejemplo 3.
La FIG. 3 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 3, como se describe en el Ejemplo 3.
La FIG. 4 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 4, como se describe en el Ejemplo 3.
La FIG. 5 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 5, como se describe en el Ejemplo 3.
35 La FIG. 6 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 6, como se describe en el Ejemplo 3.
La FIG. 7 representa las concentraciones séricas individuales combinadas para el grapiprant a lo largo del tiempo para los grupos 1-6 de perros, como se describe en el ejemplo 3 y se muestra individualmente en las FIGS. 3-8.
40 La FIG. 8 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros machos del Grupo 1 probados con la Formulación A34, como se describe en el Ejemplo 4.
La FIG. 9 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para las perras del Grupo 1 probadas con la Formulación A34, como se describe en el Ejemplo 4.
La FIG. 10 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros machos del Grupo 2 probados con la Formulación A27, como se describe en el Ejemplo 4.
45 La FIG. 11 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para las perras del Grupo 2 probadas con la Formulación A27, como se describe en el Ejemplo 4.
La FIG. 12 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros machos del Grupo 3 probados con la Formulación A29, como se describe en el Ejemplo 4.
50 La FIG. 13 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para las perras del Grupo 3 probadas con la Formulación A29, como se describe en el Ejemplo 4.
La FIG. 14 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros macho del Grupo 4 probados con la Formulación A31, como se describe en el Ejemplo 4.
La FIG. 15 representa las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para las perras del grupo 4 probadas con la formulación A31, como se describe en el ejemplo 4.
55 La FIG. 16 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 1 agrupados por machos y hembras, como se describe en el Ejemplo 4 y se muestra individualmente en las FIGS. 8 y 9.
La FIG. 17 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 2 agrupados por machos y hembras, como se describe en el Ejemplo 4 y se muestra individualmente en las FIGS. 10 y 11.

La FIG. 18 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 3 agrupados por machos y hembras, como se describe en el Ejemplo 4 y se muestra individualmente en las FIGS. 12 y 13.

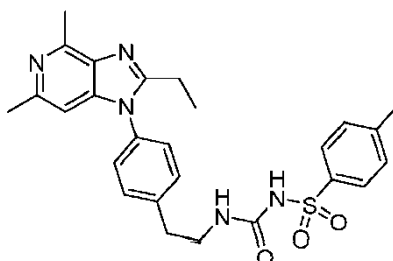
La FIG. 19 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 4 agrupados por machos y hembras, como se describe en el Ejemplo 4 y se muestra individualmente en las FIGS. 14 y 15.

La FIG. 20 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros de los Grupos 1-4, como se describe en el Ejemplo 4 y se muestra de forma diversa arriba en las FIGS. 8-19.

Descripción detallada

Grapiprant es un antagonista del receptor de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP₄). Grapiprant tiene un número de registro CAS de 415903-37-6 y también se le conoce como AT-001, CJ-023,423, RQ-7, RQ-00000007, MR10A7, AAT-007, N-{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil-N'-[(4-metilfenil)sulfonyl]urea, N-[[2-[etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]fenil]amino] carbonilo]-4-metil-benzenesulfonamida, o 2-etil-4,6-dimetil-3-(4(2-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino) carbonilo) amino)etil)fenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. La estructura química y la síntesis del grapiprant se describen en el documento WO 2002/032900 y en las patentes US nos 6,710,054, 7,141,580 y 7,479,564.

El grapiprant tiene la siguiente estructura química



Sin querer estar limitado por la teoría, la prostaglandina E2 (PGE₂) es un potente modulador implicado en la patogénesis de una variedad de enfermedades como la inflamación, el dolor, la artritis y el cáncer. La PGE₂ se une al menos a cuatro subtipos de receptores de PGE, denominados EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄. Los estudios de farmacología molecular han revelado que todos los subtipos son receptores de 7 transmembranas que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. La activación de la EP₁ estimula la liberación de calcio intracelular; la estimulación de la EP₂ y la EP₄ activan ambas la adenilato ciclasa, pero difieren en su respuesta a determinados ligandos; y la estimulación de la EP₃ inhibe la adenilato ciclasa a través de las proteínas G inhibidoras.

In vivo, grapiprant inhibe la unión de [3H]PGE a los receptores EP₄ humanos, de rata y de perro con un_{Ki} de 13 ± 4 nM, 20 ± 1 nM y 24,1 ± 2,7 nM respectivamente. Grapiprant es altamente selectivo para el receptor EP₄ sobre otros subtipos de receptores prostanoides humanos e inhibe la elevación del AMPc intracelular provocada por la PGE₂ en los receptores EP₄ humanos y de rata con pA₂ de 8,3 ± 0,03 y 8,2 ± 0,2 nM, respectivamente. La administración oral de grapiprant reduce significativamente la hiperalgesia térmica inducida por la inyección intraplantar de PGE₂ (ED₅₀ = 12,8 mg/kg). Grapiprant es eficaz en modelos de dolor inflamatorio agudo y crónico. Grapiprant reduce significativamente la hiperalgesia mecánica inducida por el modelo de carragenina y revierte la respuesta inflamatoria crónica inducida por el adyuvante de Freund. En conjunto, el grapiprant es un antagonista potente y selectivo de los receptores EP₄ humanos y de rata, y produce efectos antihiperalgésicos en modelos animales de dolor inflamatorio.

El grapiprant puede existir como cualquiera de varios polimorfos. Los polimorfos difieren entre sí en cuanto a sus propiedades físicas, datos espectrales, estabilidad y procedimientos de preparación. Ya se han descrito algunas formas cristalinas, por ejemplo la forma A, la forma B, la forma C, la forma D y la forma G, como se describe en la patente US no 7.960.407, solvato de acetato de etilo Forma I y Forma II como se describe en el documento WO 2012/157288, y De X, Forma X2, Forma X3, y Forma B4 como se describe en la solicitud en tramitación titulada "Crystalline Forms of Grapiprant".

(I) Composiciones farmacéuticas

Un aspecto de la divulgación proporciona una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación en un animal no humano que lo necesite, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant y un excipiente, como se establece en las reivindicaciones.

El grapiprant puede incluirse en la composición en una o más concentraciones. En general, la concentración de grapiprant puede oscilar entre aproximadamente el 1% y el aproximadamente 30% (p/p) de la composición total; es decir, la cantidad de grapiprant puede ser de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% en peso en relación con todos los componentes de la composición farmacéutica, incluidos el grapiprant y los excipientes. En

diversas realizaciones, la concentración de grapiprant puede ser de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 6%, de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 7%, de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 8%, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 9%, de aproximadamente el 9% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 11%, de aproximadamente el 11% a aproximadamente el 12%, de aproximadamente el 13% a aproximadamente el 14%, de aproximadamente el 14% a aproximadamente el 15%, del aproximadamente 15% al aproximadamente 16%, del aproximadamente 16% al aproximadamente 17%, del aproximadamente 17% al aproximadamente 18%, del aproximadamente 18% al aproximadamente 19%, del aproximadamente 19% al aproximadamente 20%, del aproximadamente 20% al aproximadamente 21%, del aproximadamente 21% al aproximadamente 22%, del aproximadamente 22% al aproximadamente 23%, del aproximadamente 23% al aproximadamente 24% aproximadamente, del 24% al 25% aproximadamente, del aproximadamente 25% al aproximadamente 26% aproximadamente, del 26% al 27% aproximadamente, del aproximadamente 27% al 28% aproximadamente, del aproximadamente 28% al 29% aproximadamente, o del aproximadamente 29% al 30% aproximadamente (p/p) de la composición total.

En realizaciones ejemplares, la concentración de grapiprant puede ser de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/p) de la composición total. En una realización, la concentración de grapiprant puede ser inferior a aproximadamente el 30% (p/p) de la composición total. En otra realización, la concentración de grapiprant puede ser superior a aproximadamente el 1% (p/p) de la composición total.

En algunas realizaciones, el grapiprant puede proporcionarse en una composición farmacéutica a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en un animal no humano. El grapiprant puede proporcionarse a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en el animal no humano que lo necesita durante aproximadamente 6 días, durante aproximadamente 7 días, durante aproximadamente 8 días, durante aproximadamente 9 días, durante aproximadamente 10 días, durante aproximadamente 11 días, durante aproximadamente 12 días, durante aproximadamente 13 días, durante aproximadamente 14 días, durante aproximadamente 15 días, durante aproximadamente 16 días, durante aproximadamente 17 días, durante aproximadamente 18 días, durante aproximadamente 19 días, durante aproximadamente 20 días, durante aproximadamente 21 días, durante aproximadamente 22 días, durante aproximadamente 23 días, durante aproximadamente 24 días, durante aproximadamente 25 días, durante aproximadamente 26 días, durante aproximadamente 27 días o durante aproximadamente 28 días.

En realizaciones ejemplares, el grapiprant puede proporcionarse a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en el animal no humano que lo necesite durante aproximadamente 9 días a aproximadamente 21 días. En otras realizaciones ejemplares, el grapiprant puede proporcionarse a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en el animal no humano que lo necesite durante aproximadamente 12 días a aproximadamente 14 días. En algunas realizaciones, el grapiprant puede proporcionarse a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en el animal no humano que lo necesite durante aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses o aproximadamente 9 meses, o más tiempo. En una realización, el grapiprant puede proporcionarse a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en el animal no humano que lo necesite durante menos de aproximadamente 28 días. En otra realización, el grapiprant puede proporcionarse a una concentración adecuada para aliviar el dolor o la inflamación en el animal no humano que lo necesite durante al menos aproximadamente 9 días.

En otras realizaciones, el grapiprant puede estar al menos parcialmente disuelto en un disolvente acuoso (por ejemplo, agua desionizada y/o purificada). En algunas otras realizaciones, el grapiprant puede ser formulado como una suspensión. La concentración de grapiprant dentro de la composición puede depender, al menos parcialmente, de la vía de administración y/o del número de veces que se administre la composición a un animal no humano en un periodo de tiempo predeterminado. Por ejemplo, una o más composiciones pueden estar diseñadas para la administración inyectable. Como resultado, el grapiprant dentro de la composición puede ser administrado directamente al sistema circulatorio (por ejemplo, a través de la administración intravenosa), evitando así la necesidad de absorción en el canal alimentario. En consecuencia, mayores cantidades de grapiprant pueden alcanzar los objetivos deseados en relación con las formulaciones orales, lo que conduce a una menor concentración necesaria de grapiprant en una versión inyectable estéril.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía oral una o más veces al día, como por ejemplo, al menos dos veces al día o al menos tres veces al día. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse como una solución, una suspensión, un sólido o una formulación líquida viscosa. En consecuencia, cuanto mayor sea el número de veces al día que se administre la composición al animal no humano, menor será la cantidad de grapiprant que pueda producir el resultado deseado. En realizaciones ejemplares, la composición farmacéutica puede estar formulada para la administración oral, como una solución oral o una suspensión oral o un gel oral.

Una variedad de excipientes comúnmente utilizados en las formulaciones farmacéuticas puede ser seleccionada sobre la base de varios criterios tales como, por ejemplo, la forma de dosificación deseada y las propiedades del

perfil de liberación de la forma de dosificación. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen un agente seleccionado del grupo que comprende un aglutinante, una carga, un desintegrante no efervescente, un desintegrante efervescente, un conservante, un diluyente, un agente aromatizante, un edulcorante, un lubricante, un agente de dispersión oral, un agente colorante, un agente enmascarador del sabor, un modificador del pH, un estabilizador, un agente de compactación y combinaciones de cualquiera de estos agentes.

En una realización, el excipiente puede ser un aglutinante, que mantenga unida la composición farmacéutica hasta su administración. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran los almidones, los almidones pregelatinizados, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la celulosa, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, las poliacrilamidas, la poliviniloxazolidona, los alcoholes polivinílicos, los alcoholes de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, el polietilenglicol, los polioles, los sacáridos, los oligosacáridos, los polipéptidos y sus combinaciones.

En otra realización, el excipiente puede ser una carga, que añada volumen a la composición farmacéutica para facilitar el manejo y una dosificación más precisa. Las cargas adecuadas incluyen carbohidratos, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. A modo de ejemplo no limitativo, la carga puede ser sulfato de calcio, por ejemplo, sulfato de calcio di- y tri-básico; almidón, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de calcio, talco, almidones modificados, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol.

El excipiente puede ser un desintegrante no efervescente, que permita que la composición farmacéutica se disuelva más fácilmente después de la administración sin desarrollar gas. Ejemplos adecuados de desintegrantes no efervescentes son los almidones (como el almidón de maíz, el almidón de patata y similares), los almidones pregelatinizados y modificados, los edulcorantes, las arcillas (como la bentonita), la celulosa microcristalina, los alginatos, el glicolato de almidón sódico y las gomas (como el agar, el guar, la algarroba, la karaya, la pectina y el tragacanto).

En otra realización, el excipiente puede ser un desintegrante efervescente, que permita que la composición farmacéutica se disuelva más fácilmente durante la administración mientras evoluciona el gas. A modo de ejemplo no limitativo, los desintegrantes efervescentes adecuados incluyen el bicarbonato de sodio en combinación con el ácido cítrico, y el bicarbonato de sodio en combinación con el ácido tartárico.

El excipiente puede comprender un conservante, que aumente la estabilidad y la vida útil de almacenamiento de la composición farmacéutica, en particular retrasando la degradación no deseada del principio activo. Algunos ejemplos adecuados de conservantes son los antioxidantes (como el alfa-tocoferol o el ascorbato) y los antimicrobianos (como los parabenos, el clorobutanol o el fenol). En otras realizaciones, puede utilizarse un antioxidante como el hidroxitolueno butilado (BHT) o el hidroxianisol butilado (BHA).

El excipiente puede incluir un diluyente, que disminuya las concentraciones relativas de otros componentes dentro de la composición farmacéutica. Los diluyentes adecuados para su uso incluyen sacáridos farmacéuticamente aceptables como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol y sorbitol; alcoholes polihídricos; almidones; diluyentes de compresión directa prefabricados; y mezclas de cualquiera de los anteriores.

El excipiente puede comprender un tensioactivo, que altere los parámetros de solubilidad de los otros componentes dentro de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, el tensioactivo puede ser un alcohol de poliéter alquilado, como Triton™ X-100, Surfonic™ N-100 (nonoxaynol-10) o Witconol™ NP-100; o un poloxámero, como Pluronic™, Synperonic™ o Kolliphor™. Otros ejemplos adecuados de tensioactivos son, por ejemplo, el ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico, el alquilpoliglucósido, el perfluoronanoato de amonio, el cloruro de benzalconio (BAC), el cloruro de bencetonio (BZT), el 5-bromo-5-nitro-13-dioxano, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpridinio (CPC), ciclohexil-1-hexil-maltopiranosido, decilmaltopiranosido, decilpoliglucosa, cloruro de dimetildiocetadecilamonio, bromuro de dioctadecildimetilamonio (DODAB), dipalmitoilfosfatidilcolina, óxido de laurildimetilamina, dodecilmaltopiranosido, laurilsulfato de magnesio polietoxilado de sebo (POEA), dihidrocloruro de octenidina, octilfenoxipolietoxietanol (Igepal™ CA-630), octiltioglucopiranosido (OTG), hiel de buey, nonanoiloxibenzensulfonato de sodio, monolaurato de sorbitán, surfactina y bromuro de tonozonio. En realizaciones ejemplares, el tensioactivo puede ser un poloxámero o un lauril sulfato de sodio.

El excipiente puede ser un lubricante, que permita una extracción más fácil de la composición farmacéutica de los moldes durante la fabricación y puede ayudar a la administración de la composición farmacéutica. Entre los ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados se encuentran el estearato de magnesio, el estearato de calcio, el estearato de zinc, los aceites vegetales hidrogenados, el esterotex, el monoestearato de polioxitileno, el talco, el polietilenglicol, el benzoato de sodio, el lauril sulfato de sodio, el lauril sulfato de magnesio y el aceite mineral ligero.

El excipiente puede ser un potenciador de la dispersión, que ayude a la dispersión de los componentes de la composición farmacéutica dentro del sujeto tras su administración. Los dispersantes adecuados pueden ser el almidón, el ácido alginico, las polivinilpirrolidonas, la goma guar, el caolín, la bentonita, la celulosa de madera purificada, el glicolato sódico de almidón, el silicato isomorfo y la celulosa microcristalina.

Dependiendo de la realización, puede ser deseable proporcionar un agente colorante que ayude a la visualización e identificación de la composición farmacéutica. Entre los aditivos de color adecuados se encuentran los colorantes alimentarios, farmacológicos y cosméticos (FD&C), los colorantes farmacológicos y cosméticos (D&C) o los colorantes farmacológicos y cosméticos externos (Ext. D&C). Estos colores o tintes, junto con sus correspondientes lacas, y ciertos colorantes naturales y derivados pueden ser adecuados para su uso en la presente divulgación dependiendo de la realización.

En varias realizaciones, el excipiente puede incluir un modificador de pH, que puede alterar el perfil de solubilidad y los parámetros de biodisponibilidad de los componentes dentro de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, el modificador del pH puede incluir carbonato de sodio o bicarbonato de sodio.

La fracción en peso del excipiente o de la combinación de excipientes en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente del 98% o menor, de aproximadamente del 95% o menor, de aproximadamente del 90% o menor, de aproximadamente del 85% o menor, de aproximadamente del 80% o menor, de aproximadamente del 75% o menor, de aproximadamente del 70% o menor, de aproximadamente del 65% o menor, de aproximadamente del 60% o menor, aproximadamente de 55% o menor, aproximadamente de 50% o menor, aproximadamente de 45% o menor, aproximadamente de 40% o menor, aproximadamente de 35% o menor, aproximadamente de 30% o menor, aproximadamente de 25% o menor, aproximadamente de 20% o menor, aproximadamente de 15% o menor, aproximadamente de 10% o menor, aproximadamente de 5% o menor, aproximadamente de 2%, o aproximadamente de 1% o menor del peso total de la composición farmacéutica.

En realizaciones particulares, el excipiente puede comprender uno o más seleccionados del grupo que consiste en lactosa, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, copovidona, surfactante, poloxámero y lauril sulfato de sodio.

La concentración de lactosa en la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de lactosa puede oscilar entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 95% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de lactosa puede ser de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 50%, aproximadamente del 50% al 55%, aproximadamente del 55% al aproximadamente 60%, aproximadamente del 60% al aproximadamente 65%, aproximadamente del 65% al aproximadamente 70%, aproximadamente del 70% al aproximadamente 75%, aproximadamente del 75% al aproximadamente 80%, aproximadamente del 80% al aproximadamente 85%, aproximadamente del 85% al aproximadamente 90% o aproximadamente del 90% al aproximadamente 95% (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la concentración de lactosa puede ser de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% (p/p) de la composición total.

La concentración de celulosa microcristalina en la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de celulosa microcristalina puede oscilar entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 95% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de celulosa microcristalina puede ser de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 45%, aproximadamente del 45% aproximadamente al 50%, aproximadamente del 50% aproximadamente al 55%, aproximadamente del 55% aproximadamente al 60%, aproximadamente del 60% aproximadamente al 65%, aproximadamente del 65% aproximadamente al 70%, aproximadamente del 70% aproximadamente al 75%, aproximadamente del 75% aproximadamente al 80%, aproximadamente del 80% aproximadamente al 85%, aproximadamente del 85% aproximadamente al 90%, o aproximadamente del 90% aproximadamente al 95% (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la concentración de celulosa microcristalina puede ser de aproximadamente 15% a aproximadamente 80% (p/p) de la composición total.

La concentración de glicolato de almidón sódico en la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de glicolato de almidón sódico puede oscilar entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 20% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de glicolato de almidón sódico puede ser de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 6%, de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 7%, de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 8%, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 9%, de aproximadamente el 9% a aproximadamente el 10%, aproximadamente del 10% aproximadamente al 11%, aproximadamente del 11% aproximadamente al 12%, aproximadamente del 12% aproximadamente al 13%, aproximadamente del 13% aproximadamente al 14%, aproximadamente del 14% aproximadamente al 15%, aproximadamente del 15% aproximadamente al 16%, aproximadamente del 16% aproximadamente al 17%, aproximadamente del 17% aproximadamente al 18%, aproximadamente del 18% aproximadamente al 19%, o aproximadamente del 19% aproximadamente al 20% (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la

concentración de glicolato de almidón sódico puede ser de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (p/p) de la composición total.

La concentración de copovidona en la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de copovidona puede oscilar entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 20% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de copovidona puede ser de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 6%, de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 7%, de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 8%, de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 9%, de aproximadamente el 9% a aproximadamente el 10%, aproximadamente del 10% aproximadamente al 11%, aproximadamente del 11% aproximadamente al 12%, aproximadamente del 12% aproximadamente al 13%, aproximadamente del 13% aproximadamente al 14%, aproximadamente del 14% aproximadamente al 15%, aproximadamente del 15% aproximadamente al 16%, aproximadamente del 16% aproximadamente al 17%, aproximadamente del 17% aproximadamente al 18%, aproximadamente del 18% aproximadamente al 19%, o aproximadamente del 19% aproximadamente al 20% (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la concentración de copovidona puede ser de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p) de la composición total.

La concentración de estearato de magnesio en la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de estearato de magnesio puede oscilar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de estearato de magnesio puede ser de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 1,5%, de aproximadamente el 1,5% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 2,5%, de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 3,5%, de aproximadamente el 3,5% a aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 4,5%, o de aproximadamente el 4,5% a aproximadamente el 5% (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la concentración de estearato de magnesio puede ser de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% (p/p) de la composición total.

La concentración de tensioactivo dentro de la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de tensioactivo puede oscilar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de tensioactivo puede ser de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 1,5%, de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 2,5%, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 3% a aproximadamente 3,5%, de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 4% a aproximadamente 4,5%, o de aproximadamente 4,5% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la concentración de tensioactivo puede ser de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4% (p/p) de la composición total.

La concentración de dióxido de silicio coloidal dentro de la composición farmacéutica puede variar. En general, la concentración de dióxido de silicio coloidal puede oscilar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 2% (p/p) de la composición total. En diversas realizaciones, la concentración de dióxido de silicio coloidal puede ser de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,2%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,3%, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,4%, de aproximadamente el 0,4% a aproximadamente el 0,5%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 0,6%, de aproximadamente el 0,6% a aproximadamente el 0,7%, de aproximadamente el 0,7% a aproximadamente el 0,8%, de aproximadamente el 0,8% a aproximadamente el 0,9%, de aproximadamente el 0,9% a aproximadamente el 1,0%, del aproximadamente 1,0% al 1,1% aproximadamente, del aproximadamente 1,1% al 1,2% aproximadamente, del aproximadamente 1,2% al 1,3% aproximadamente, del aproximadamente 1,3% al 1,4% aproximadamente, del aproximadamente 1,4% al 1,5% aproximadamente, del aproximadamente 1,5% al 1,6% aproximadamente, del aproximadamente 1,6% al 1,7% aproximadamente, del aproximadamente 1,7% al 1,8% aproximadamente, del aproximadamente 1,8% al 1,9% aproximadamente, o del aproximadamente 1,9% al 2% aproximadamente (p/p) de la composición total. En realizaciones ejemplares, la concentración de dióxido de silicio coloidal puede ser de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% (p/p) de la composición total.

En una realización ejemplar, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% de grapiprant (p/p), de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% de lactosa (p/p), de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 80% de celulosa microcristalina (p/p), de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de glicolato de almidón sódico (p/p), de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% de copovidona (p/p), de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 3% de estearato de magnesio (p/p), 5% a aproximadamente 3% de estearato de magnesio (p/p), aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4% de tensioactivo (p/p) y aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% de dióxido de silicio coloidal (p/p).

(i) Aromatizantes

Puede ser necesario añadir uno o más compuestos adicionales a la composición farmacéutica para aumentar la palatabilidad. El excipiente puede incluir un aromatizante que puede actuar como agente aromatizante y/o como agente enmascarador del sabor. En algunas realizaciones, el aromatizante puede comprender uno o más de un agente edulcorante, un agente salador (es decir, un agente que impregna la composición farmacéutica con un sabor salado), un agente amargante y un agente agrio. Los aromatizantes pueden elegirse entre aceites aromáticos sintéticos y aromatizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, pueden incluirse aceites de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de trébol, aceite de heno, aceite de anís, eucalipto, vainilla, aceites de cítricos (como aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo) y esencias de frutas (como manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque). En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes y/o los agentes de enmascaramiento del sabor pueden comprender una composición que contenga vainilla, por ejemplo, etilvanillina, vainillina-RHD, vainillina-Merck, vainilla-TG-old, y disolventes adecuados (por ejemplo, etanol y/o agua). En otras realizaciones, se pueden añadir otros aromatizantes que confieran otros sabores a la composición, como plátano, hígado de cerdo, carne de vacuno, etc.

En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes y/o los agentes de enmascaramiento del sabor pueden comprender una composición que contenga vainilla, como por ejemplo, pero sin limitarse a la etilvainillina, la vainillina (vainillina-RHD), el sabor de vainilla natural (vainillina-Merck), el sabor de vainilla idéntico al natural (vainilla-TG-vieja), y disolventes adecuados (por ejemplo, etanol y/o agua).

En otras realizaciones, los agentes aromatizantes y/o los agentes de enmascaramiento del sabor pueden comprender uno o más seleccionados de entre el pollo, el tocino, la ternera, el cerdo, el hígado, el pescado, la miel, el caramelo y el plátano.

En otra realización, el excipiente puede incluir un edulcorante. A modo de ejemplo no limitativo, el edulcorante puede seleccionarse entre la glucosa (jarabe de maíz), la dextrosa, el azúcar invertido, la fructosa y sus mezclas (cuando no se utiliza como vehículo); la sacarina y sus diversas sales, como la sal sódica; edulcorantes dipéptidos como el aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; edulcorantes derivados de la stevia; cloroderivados de la sacarosa como la sucralosa; alcoholes del azúcar como el sorbitol, el manitol, el xilitol y similares. También se contemplan los hidrolizados de almidón hidrogenado y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, en particular la sal de potasio (acesulfamo-K), y sus sales de sodio y calcio. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede estar formulada para su administración oral e incluir uno o más de los siguientes aromatizantes (por ejemplo, agentes edulcorantes): sucralosa, MagnaSweet®, azúcar comprimible Di-Pac® (es decir, una mezcla 97:3 de sacarosa y maltodextrina), Thaumatin T200X, Talin-Pure, OptisweetSD, extracto de stevia rebaudiósido A, y/o neotamo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que puede formularse para la administración oral puede incluir uno o más de los siguientes agentes aromatizantes y/o agentes de enmascaramiento del sabor (p. ej, agentes edulcorantes): sucralosa; una dispersión de regaliz, derivados de regaliz y extracto de regaliz (ácido glicirrónico/glicirrinato de monoamonio); MagnaSweet®; una mezcla de sacarina sódica y neohesperidina dihidrocalcona (Optisweet™ SD), 97:3 (p/p) mezcla de sacarosa y maltodextrina (Di-Pac®), taumatina 7% (edulcorante) mezclada con una maltodextrina inactiva (Thaumatin T200X), taumatina pura (Talin-Pure), extracto de stevia rebaudiósido A (glucósidos de esteviol), neotamo, y/o polioles (alcoholes de azúcar), como sorbitol, maltitol, isomalt, xilitol y glicerina.

Como se utiliza en el presente documento, "MagnaSweet®" se refiere a una composición que consiste esencialmente en uno o más edulcorantes seleccionados del grupo que consiste en ácido glicirrónico (GA), glicirrinato monoamónico (MAG), rebaudiósido A y glicerina. En algunas realizaciones, el MagnaSweet® consiste esencialmente en ácido glicirrónico (GA), glicirrinato monoamónico (MAG), rebaudiósido A y glicerina. En otras realizaciones, el MagnaSweet® consiste esencialmente en ácido glicirrónico (GA), glicirrinato monoamónico (MAG) y glicerina. En algunas realizaciones, el MagnaSweet® comprende entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 25% de GA/MAG, entre aproximadamente un 0% y aproximadamente un 15% de rebaudiósido A y entre aproximadamente un 75% y aproximadamente un 99,5% de glicerina. En otras realizaciones, el MagnaSweet® comprende de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 17% de GA/MAG, de aproximadamente 0% a aproximadamente 7,5% de rebaudiósido A, y de aproximadamente 83% a aproximadamente 91% de glicerina. En las realizaciones ejemplares, el MagnaSweet® comprende aproximadamente del 1,5% de GA/MAG, aproximadamente del 7,5% de rebaudiósido A y aproximadamente del 91% de glicerina. En otras realizaciones ejemplares, el MagnaSweet® comprende aproximadamente un 9% de GA/MAG y aproximadamente un 91% de glicerina. En otra realización ejemplar, el MagnaSweet® comprende aproximadamente un 17% de GA/MAG y aproximadamente un 83% de glicerina.

En particular, algunos edulcorantes que contienen azúcar, como los materiales que contienen sacarosa, glucosa, fructosa y maltodextrina, pueden degradar al menos parcialmente la capromorelina dentro de la composición. En consecuencia, deben evitarse las grandes concentraciones de algunos edulcorantes que contienen azúcar.

En realizaciones ejemplares, los agentes aromatizantes o enmascarantes pueden comprender al menos uno de los siguientes: taumatina, sucralosa, neotame, sacarina sódica, dihidrocalcona de neohesperidina, rebaudiósido A, esteviol glicosilada, regaliz, ácido glicirrónico, glicirrinato monoamónico, sacarosa, glucosa, fructosa, maltodextrina, sorbitol, maltitol, isomalt, glicerol y una composición que comprenda vainilla.

El excipiente puede incluir un agente enmascarador del sabor. Entre los materiales que enmascaran el sabor se encuentran los éteres hidroxipropílicos de celulosa (HPC); los éteres hidroxipropílicos de celulosa poco sustituidos (L-HPC); los éteres hidroxipropílicos de celulosa (HPMC); los polímeros de metilcelulosa y sus mezclas; el alcohol polivinílico (PVA); las hidroxietilcelulosas carboximetilcelulosas y sus sales; copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol; monoglicéridos o triglicéridos; poliglicoles de polietileno; polímeros acrílicos; mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; ftalato de acetato de celulosa; y sus combinaciones.

En algunas realizaciones, el aromatizante puede comprender un porcentaje en peso por volumen final de la composición farmacéutica de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 0,001%, dependiendo del agente seleccionado, como por ejemplo de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 0,01%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 0,01%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%. Como se ha mencionado anteriormente, la composición farmacéutica puede incluir más de un aromatizante.

(ii) Forma de dosificación

Las composiciones farmacéuticas orales en la presente memoria detalladas pueden fabricarse en una o varias formas de dosificación. Entre las formas de dosificación adecuadas se encuentran los comprimidos, incluidos los comprimidos en suspensión, los comprimidos masticables, los comprimidos efervescentes o las cápsulas; las píldoras; los polvos, como los polvos envasados estériles, los polvos dispensables y los polvos efervescentes; las cápsulas, incluidas las cápsulas de gelatina blanda o dura, como las cápsulas HPMC; pastillas; una bolsita; una pulverización; un polvo reconstituible o un batido; una pastilla; gránulos como gránulos sublinguales o bucales; gránulos; líquidos para administración oral o parenteral; suspensiones; emulsiones; semisólidos; o geles. Otras formas de dosificación adecuadas son los sistemas transdérmicos o las pastillas. El sistema transdérmico puede ser un sistema de matriz, un sistema de depósito o un sistema sin membranas de control de velocidad.

Las formas de dosificación pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales. Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de procedimientos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, o (6) fusión. Véase, por ejemplo Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros procedimientos incluyen, por ejemplo, la granulación, el secado por pulverización, el recubrimiento en bandeja, la granulación por fusión, el recubrimiento wurster, el recubrimiento tangencial, la pulverización superior, la extrusión, la coacervación y otros similares.

La cantidad de ingrediente activo que se administra a un sujeto puede variar y variará dependiendo de una variedad de factores como la edad y la salud general del sujeto, y el modo particular de administración. Los expertos en la materia apreciarán que las dosis también pueden determinarse con la orientación de Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Décima Edición (2001), Apéndice II, pp. 475-493 y el *Physicians' Desk Reference* (PDR).

(II) Procedimientos de tratamiento con una composición de grapiprant

Otro aspecto de la presente divulgación abarca un procedimiento para tratar el dolor o la inflamación en un animal no humano que lo necesite. El procedimiento comprende administrar al animal no humano una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant.

La dosis de grapiprant puede oscilar entre aproximadamente 1-10 mg de grapiprant por kilogramo de peso corporal del perro, gato o caballo al día. También se dan a conocer en el presente documento, pero no forman parte de la invención, las dosis que pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 miligramos de grapiprant por kilogramo de peso corporal del animal no humano ("mg/kg") y aproximadamente 75 mg/kg, como por ejemplo entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 7,5 mg/kg. En algunas realizaciones, la dosis de grapiprant puede oscilar entre aproximadamente 0,75 mg/kg y aproximadamente 6 mg/kg. En algunas realizaciones, la dosis de grapiprant puede oscilar entre aproximadamente 6 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg. En otras realizaciones, la dosis de grapiprant puede ser de al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,33 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,75 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 3,0 mg/kg, aproximadamente 4,0 mg/kg, aproximadamente 5,0 mg/kg, aproximadamente 6,0 mg/kg, aproximadamente 9,0 mg/kg o aproximadamente 15 mg/kg.

En realizaciones ejemplares, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 2 mg/kg de grapiprant. En otra realización ejemplar, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 3 mg/kg de grapiprant. En una realización ejemplar, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 4 mg/kg de grapiprant. En otra realización ejemplar, un animal no humano puede recibir más de una dosis de

aproximadamente 2 mg/kg de grapiprant. En una realización ejemplar, un animal no humano puede recibir menos de una dosis de aproximadamente 6 mg/kg de grapiprant.

En una realización, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 3 mg/kg de grapiprant. En una realización, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 6 mg/kg de grapiprant. En una realización, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 9 mg/kg de grapiprant. En una realización, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 15 mg/kg de grapiprant. En una realización, un animal no humano puede recibir una dosis de aproximadamente 50 mg/kg de grapiprant.

La dosificación puede dividirse en múltiples regímenes de tratamiento, dependiendo de la gravedad de las indicaciones del animal no humano. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse al animal no humano que la necesita al menos una vez al día, como por ejemplo, al menos dos veces al día, al menos tres veces al día, o varias veces al día. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse al animal no humano que la necesita entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 18 horas antes de la cirugía, como por ejemplo aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas o aproximadamente 18 horas antes de la cirugía.

La dosis de grapiprant también puede expresarse en términos de una tasa de dosificación; es decir, la cantidad total de grapiprant suministrada a un animal no humano por kilogramo de peso corporal en el transcurso de un período de 24 horas (mg/kg/día). En algunas realizaciones, la dosis de grapiprant puede oscilar entre aproximadamente 1,5 mg/kg/día y aproximadamente 12 mg/kg/día. En otras realizaciones, la dosis de grapiprant puede ser de al menos aproximadamente 0,2 mg/kg/día, aproximadamente 0,4 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 mg/kg/día, aproximadamente 0,66 mg/kg/día, aproximadamente 1,0 mg/kg/día, aproximadamente 1,5 mg/kg/día, aproximadamente 2,0 mg/kg/día, aproximadamente 4,0 mg/kg/día, aproximadamente 6,0 mg/kg/día, aproximadamente 8,0 mg/kg/día, aproximadamente 10,0 mg/kg/día, aproximadamente 12,0 mg/kg/día o aproximadamente 15,0 mg/kg/día. En realizaciones ejemplares, el animal no humano puede recibir grapiprant a una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mg/kg/día. En otras realizaciones ejemplares, el animal no humano puede recibir grapiprant a una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg/kg/día.

La dosificación puede ser en forma de formulaciones sólidas o líquidas. Por ejemplo, algunos animales no humanos, como los perros, pueden recibir una o más formulaciones orales sólidas, como una composición farmacéutica formulada para ser administrada a través de cápsulas, tapones de gel, líquidos en forma de gel (es decir, líquidos viscosos), soluciones, suspensiones, píldoras, cápsulas, comprimidos u otras formas sólidas, líquidas o nebulizadas. Por ejemplo, las cápsulas u otras formas pueden incluir diferentes concentraciones de grapiprant para permitir la dosificación de animales no humanos de una pluralidad de pesos corporales. A modo de ejemplo, las cápsulas pueden fabricarse con una concentración de grapiprant de 20 mg por cápsula, 35 mg por cápsula o 75 mg por cápsula. Como resultado, se pueden administrar diferentes combinaciones de cápsulas a los animales no humanos que necesitan tratamiento. Sólo a modo de ejemplo, un animal no humano que pese aproximadamente 15 kg y esté sometido a un régimen de tratamiento de 3 mg/kg utilizaría unos 45 mg de grapiprant por dosis. En consecuencia, el animal no humano puede recibir dos cápsulas de 20 mg para proporcionar una dosis de grapiprant cercana a los 45 mg (es decir, dentro de los 5 y 10 miligramos de la dosis deseada en función del peso corporal o dentro de una banda de dosificación). Los animales no humanos de otros tamaños sometidos a otros regímenes de tratamiento pueden ser tratados de forma similar para proporcionar una cantidad eficaz de grapiprant.

La administración puede lograr una C_{\max} de grapiprant de aproximadamente 375 ng/mL a aproximadamente 10000 ng/mL a una T_{\max} de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 3,4 horas, como una C_{\max} de grapiprant de 750 aproximadamente ng/mL a aproximadamente 8000 ng/mL, o de aproximadamente 1300 ng/mL a aproximadamente 4000 ng/mL. En otras realizaciones, la C_{\max} de grapiprant también puede alcanzarse a una T_{\max} de aproximadamente 0,7 a 1,7 horas, como una T_{\max} de aproximadamente 0,5 a 1,0 horas.

En algunas realizaciones, la C_{\max} puede variar en diferentes animales no humanos, por lo que la C_{\max} podría ser incluso mayor. Por ejemplo, la C_{\max} puede ser de aproximadamente 375 ng/mL, aproximadamente 400 ng/mL, aproximadamente 500 ng/mL, aproximadamente 600 ng/mL, aproximadamente 700 ng/mL, aproximadamente 800 ng/mL, aproximadamente 900 ng/mL, aproximadamente 1000 ng/mL, aproximadamente 1500 ng/mL, aproximadamente 2000 ng/mL, aproximadamente 2500 ng/mL, aproximadamente 3000 ng/mL, aproximadamente 3500 ng/mL, aproximadamente 4000 ng/mL, aproximadamente 4500 ng/mL, aproximadamente 5000 ng/mL, aproximadamente 5500 ng/mL, aproximadamente 6000 ng/mL, aproximadamente 6500 ng/mL, aproximadamente 7000 ng/mL, aproximadamente 7500 ng/mL, aproximadamente 8000 ng/mL, aproximadamente 8500 ng/mL, aproximadamente 9000 ng/mL, aproximadamente 9500 ng/mL, o aproximadamente 10000 ng/mL. En realizaciones ejemplares, la C_{\max} de grapiprant puede ser de 375 ng/mL a 10000 ng/mL. En otras realizaciones ejemplares, la C_{\max} de grapiprant puede ser de 750 ng/mL a 400 ng/mL. En otras realizaciones ejemplares, la C_{\max} del grapiprant puede ser de 1300 ng/mL a 400 ng/mL. En algunas realizaciones, la C_{\max} de grapiprant puede ser superior a 375 ng/mL. En otras realizaciones, la C_{\max} de grapiprant puede ser inferior a 10000 ng/mL.

En otras realizaciones, la T_{\max} puede ocurrir en un animal no humano individual en un intervalo de tiempo de 30 minutos, 1 hora o 2 horas, siendo el rango de aproximadamente 30 minutos a 2 horas para alcanzar la T_{\max} . La T_{\max}

puede ser de aproximadamente 0,4 horas, aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 0,6 horas, aproximadamente 0,7 horas, aproximadamente 0,8 horas, aproximadamente 0,9 horas, aproximadamente 1,0 horas, aproximadamente 1,1 horas, aproximadamente 1,2 horas, aproximadamente 1,3 horas, aproximadamente 1,4 horas, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 1,6 horas, aproximadamente 1,7 horas, aproximadamente 1,8 horas, aproximadamente 1,9 horas, aproximadamente 2,0 horas, aproximadamente 2,2 horas, aproximadamente 2,4 horas, aproximadamente 2,6 horas, aproximadamente 2,8 horas, aproximadamente 3,0 horas, aproximadamente 3,2 horas o aproximadamente 3,4 horas. En una realización, la T_{\max} puede ser de 0,4 a 3,4 horas. En realizaciones ejemplares, la T_{\max} puede ser de 0,7 a 1,7 horas. En otras realizaciones ejemplares, la T_{\max} puede ser de 0,5 a 1,0 horas. En algunas realizaciones, la T_{\max} puede ser superior a 0,4 horas. En otras realizaciones, la T_{\max} puede ser inferior a 3,4 horas.

El AUC puede oscilar entre aproximadamente 1000 hr*ng/mL a aproximadamente 11000 hr*ng/mL. En realizaciones ejemplares, el AUC puede oscilar entre aproximadamente 1000 hr*ng/mL a aproximadamente 1500 hr*ng/mL, desde aproximadamente 1500 hr*ng/mL hasta aproximadamente 2000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 2000 hr*ng/mL a aproximadamente 2500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 2500 hr*ng/mL a aproximadamente 3000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 3000 hr*ng/mL a aproximadamente 3500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 3500 hr*ng/mL a aproximadamente 4000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 4000 hr*ng/mL a aproximadamente 4500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 4500 hr*ng/mL a aproximadamente 5000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 5000 hr*ng/mL a aproximadamente 5500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 5500 hr*ng/mL a aproximadamente 6000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 6000 hr*ng/mL a aproximadamente 6500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 6500 hr*ng/mL a aproximadamente 7000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 7000 hr*ng/mL a aproximadamente 7500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 7500 hr*ng/mL a aproximadamente 8000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 8000 hr*ng/mL a aproximadamente 8500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 8500 hr*ng/mL a aproximadamente 9000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 9000 hr*ng/mL a aproximadamente 9500 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 9500 hr*ng/mL a aproximadamente 10000 hr*ng/mL, a partir de aproximadamente 10000 hr*ng/mL a aproximadamente 10500 hr*ng/mL, o desde aproximadamente 10500 hr*ng/mL a aproximadamente 11000 hr*ng/mL.

La vida media ($t_{1/2}$) puede oscilar entre aproximadamente 1,5 horas y aproximadamente 9 horas. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ puede oscilar entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 14 horas. En realizaciones ejemplares, la $t_{1/2}$ puede oscilar entre aproximadamente 1,5 horas y aproximadamente 2 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 2,5 horas, entre aproximadamente 2,5 horas y aproximadamente 3 horas, entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 3,5 horas, entre aproximadamente 3,5 horas y aproximadamente 4 horas, entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 4,5 horas, de aproximadamente 4,5 horas a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 5,5 horas, de aproximadamente 5,5 horas a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 6,5 horas, de aproximadamente 6,5 horas a aproximadamente 7 horas, de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 7,5 horas, de aproximadamente 7,5 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 8,5 horas, de aproximadamente 8,5 horas a aproximadamente 9 horas, de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 9,5 horas, de aproximadamente 9,5 horas a aproximadamente 10 horas, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 10,5 horas, de aproximadamente 10,5 horas a aproximadamente 11 horas, de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 11,5 horas, de aproximadamente 11,5 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 12,5 horas, de aproximadamente 12,5 horas a aproximadamente 13 horas, de aproximadamente 13 horas a aproximadamente 13,5 horas, o de aproximadamente 13,5 horas a aproximadamente 14 horas.

La duración de la administración puede ser y será variable. En general, la composición farmacéutica puede administrarse a un animal no humano que la necesite durante un periodo de entre aproximadamente 6 días y aproximadamente 9 meses. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica puede administrarse a un animal no humano que la necesite durante aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, durante aproximadamente 15 días, durante aproximadamente 16 días, durante aproximadamente 17 días, durante aproximadamente 18 días, durante aproximadamente 19 días, durante aproximadamente 20 días, durante aproximadamente 21 días, durante aproximadamente 22 días, durante aproximadamente 23 días, durante aproximadamente 24 días, durante aproximadamente 25 días, durante aproximadamente 26 días, durante aproximadamente 27 días o durante aproximadamente 28 días.

En realizaciones ejemplares, la composición farmacéutica puede administrarse a un animal no humano que la necesite durante aproximadamente 9 días a aproximadamente 21 días. En otras realizaciones ejemplares, la composición farmacéutica puede administrarse a un animal no humano que la necesite durante aproximadamente 12 días a aproximadamente 14 días. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse a un animal no humano que la necesite durante aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses o aproximadamente 9 meses. En una realización, la composición farmacéutica puede administrarse a un animal no humano que la necesite durante aproximadamente 28 días.

En algunas realizaciones ejemplares, la formulación farmacéutica puede administrarse dos veces al día a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/día a aproximadamente 4 mg/kg/día durante aproximadamente 9 días a aproximadamente 21 días, y la administración puede lograr una C_{\max} de grapiprant de aproximadamente 750 ng/mL a aproximadamente 2200 ng/mL a una T_{\max} de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,7 horas.

- 5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender una formulación oral líquida que puede utilizarse de manera similar a la formulación oral sólida anterior. Además, las formulaciones líquidas pueden administrarse en una jeringa o rociarse sobre la comida, las golosinas o los masticables del animal. Cuando el animal no humano es el ganado, la composición farmacéutica puede rociarse o incorporarse al alimento. Por ejemplo, la formulación líquida puede prepararse para comprender aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL o aproximadamente 60 mg/mL de grapiprant dentro de la formulación líquida.

- De manera similar a las formulaciones sólidas discutidas anteriormente, las diferentes concentraciones de la formulación líquida pueden utilizarse para dosificar animales no humanos de una pluralidad de pesos corporales. Como resultado, se pueden administrar diferentes volúmenes de las diferentes soluciones a los animales no humanos para proporcionar una dosis de grapiprant. Sólo a modo de ejemplo, un animal no humano que pese aproximadamente 15 kg y que esté sometido a un régimen de tratamiento de aproximadamente 3 mg/kg utilizaría aproximadamente 45 mg de grapiprant por dosis. En consecuencia, el animal no humano puede recibir aproximadamente 2,3 mL de la solución de 20 mg/mL o 1,1 mL de la solución de 40 mg/mL para proporcionar una dosis de grapiprant cercana a los 45 mg. De manera similar, si el mismo animal no humano se colocará en un régimen de tratamiento de 4,5 mg/kg, el animal podría recibir 2,3 mL de la solución de 30 mg/mL o 1,1 mL de la solución de 60 mg/mL para proporcionar una dosis de grapiprant cercana a 67,5 mg (es decir, la dosis que un animal de 15 kg debe recibir en este régimen de tratamiento). Otros animales no humanos de otros tamaños sometidos a otros regímenes de tratamiento pueden ser tratados de forma similar para proporcionar una cantidad eficaz de grapiprant.

- 25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser administrada utilizando cualquiera de una pluralidad de vías de administración. La composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, parenteral y/o tópica. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede formularse por vía oral en una formulación líquida y/o sólida, de modo que la composición puede administrarse utilizando al menos uno de los siguientes medios: un aerosol, una jeringa, una píldora, un comprimido, una cápsula, un tapón de gel o un esquema de administración basado en un líquido.

- En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse para su administración por vía subcutánea, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intracraneal, intraperitoneal o intratecal (por ejemplo, a través de una inyección o bomba dispensadora de la composición). La composición farmacéutica puede formularse como una formulación de depósito administrada por vía parenteral que puede configurarse para la liberación prolongada del grapiprant (por ejemplo, la liberación durante un período de varios días a varios meses). Además, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de gel que entra en contacto con la piel u otro tejido de los animales y, en consecuencia, se absorbe a través de ella. Alternativamente, la composición farmacéutica puede administrarse utilizando un sistema electroforético para conducir la composición a la circulación del animal no humano. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse para la administración transdérmica y/o transmucosa (por ejemplo, a través de una película o parche bucal que se aplica en la mejilla interna del animal no humano). Además, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por vía intranasal o en forma de uno o más supositorios. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse como un implante que puede disponerse dentro del tejido blando de los animales no humanos. Por ejemplo, el implante que contiene la composición puede implantarse en el tejido cutáneo, subcutáneo y/o muscular del animal no humano para una liberación prolongada. Además, la composición farmacéutica también puede formularse para ser administrada en la piel del animal no humano de forma puntual. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse para cualquier otra vía de administración adecuada conocida en la técnica. En realizaciones ejemplares, la formulación farmacéutica puede administrarse por vía oral y puede seleccionarse entre cualquier formulación farmacéutica descrita anteriormente en la Sección (I).

- 50 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse al animal no humano como parte de un régimen de alimentación diario. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar formulada para ser mezclada con el pienso u otro producto alimenticio destinado al animal no humano de manera que, cuando el animal no humano ingiera su comida diaria (por ejemplo, croquetas o comida blanda), el animal no humano también consuma la composición farmacéutica. En particular, la composición farmacéutica puede formularse como un líquido o un polvo de modo que antes de alimentar al animal no humano, la composición farmacéutica puede aplicarse (por ejemplo, rociarse) sobre el alimento. Además, en algunas realizaciones, el alimento suministrado a los animales no humanos puede proporcionarse con la composición farmacéutica ya añadida, de manera que el cuidador del animal no humano sólo tiene que proporcionarle el alimento medicado.

- Otros productos alimenticios suministrados al animal no humano pueden ser complementados con la composición de grapiprant. Por ejemplo, las golosinas blandas o duras o las masticables (por ejemplo, cuero crudo u otros productos de origen animal que se dan a los animales no humanos para su disfrute y/o enriquecimiento) pueden

complementarse con la composición de grapiprant, donde la composición de grapiprant puede incorporarse a la golosina o a la masticable o rociarse sobre la golosina o la masticable. En algunos aspectos, las golosinas o masticables pueden comprarse en una forma que ya incluye la composición de grapiprant. En otros aspectos, la composición de grapiprant puede ser añadida posteriormente a las golosinas o masticables por la persona que alimenta al animal.

Además, en algunas realizaciones, las croquetas, galletas y/o masticables pueden mezclarse con una dosis de nivel de mantenimiento de la composición que contiene grapiprant. Preferiblemente, un animal que recibe la dosis de nivel de mantenimiento es capaz de mantener un cierto nivel de consumo de alimentos. Por ejemplo, como se ha comentado anteriormente, se puede proporcionar a los animales una dosis de mantenimiento (por ejemplo, 0,2 mg/kg) de forma regular o irregular para proporcionar dosis más bajas del principio activo. Al suministrar estas dosis de mantenimiento con los productos alimenticios (por ejemplo, croquetas), galletas y/o masticables, los animales pueden disfrutar relativamente de la experiencia de recibir las dosis de mantenimiento de manera que se pierda poco o ningún ingrediente activo en el proceso de administración.

Definiciones

Los compuestos en la presente divulgación descritos tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas geométricas isoméricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

El término "animal" designa a los animales no humanos, como el "ganado" y los "animales de compañía" "El ganado" incluye vacas, ovejas, cerdos, aves de corral (por ejemplo, pollos, pavos, codornices, etc.) cabras, llamas y otros animales similares. El término "animal de compañía" incluye, pero no se limita, a perros, gatos, conejos, hurones, caballos y hámsters. Según la invención, el animal de compañía es un perro, un gato o un caballo.

El término "composición" se aplica a cualquier objeto sólido, semisólido o composición líquida diseñada para contener una cantidad específica predeterminada (dosis) de un determinado ingrediente, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo, como se mencionó anteriormente y como se comenta a continuación. Las composiciones adecuadas pueden ser sistemas de administración de fármacos, incluidos los de administración oral, bucal, rectal, tópica o de las mucosas, o implantes subcutáneos, u otros sistemas de administración de fármacos implantados; o composiciones para el suministro de minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes de cuidado bucal, aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, y similares. En una realización, las composiciones son generalmente líquidas, aunque pueden contener componentes sólidos o semisólidos. Generalmente, la forma de dosificación es un sistema de administración oral para entregar un ingrediente activo farmacéutico al canal alimentario de un animal de compañía.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant puede ser determinada por un experto en la materia (por ejemplo, un veterinario) y puede variar en función de factores, como el estado clínico, la edad, el sexo y el peso del animal de compañía, la biodisponibilidad del grapiprant y la capacidad del agente o agentes activos para provocar una respuesta deseada en el animal de compañía. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del agente o agentes activos, se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una cantidad terapéuticamente eficaz también abarca una cantidad que es efectiva, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado (por ejemplo, el aumento de peso mediante la adición de masa muscular magra).

El término "q.s." significa añadir una cantidad (por ejemplo, volumen o masa) de un ingrediente hasta alcanzar la cantidad final (por ejemplo, volumen o masa).

El término "p/v" designa una concentración de una sustancia medida en peso de la sustancia por volumen de una solución o composición.

Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o las realizaciones de la misma, los artículos "uno", "una", "el/la" y "mencionado/mencionada" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales a los enumerados.

Habiendo descrito la divulgación en detalle, será aparente que las modificaciones y variaciones son posibles sin apartarse del alcance de la divulgación definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertas realizaciones de la divulgación. Los expertos en la materia deberán apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la divulgación.

5 Ejemplo 1 - Estudio de palatabilidad de grapiprant en perros

En el estudio se utilizaron 50 perros domésticos de propiedad privada. Los perros eran una mezcla de razas, sexos (machos y hembras, todos castrados), con edades comprendidas entre 1,5 y 13 años, y un peso de entre 6,5 y 51,2 kg. El tratamiento era un comprimido aromatizado que contenía 12,5 mg de grapiprant. Se utilizaron cuatro comprimidos de diferentes sabores (A, B, C y D) para cada perro, independientemente de su peso corporal. Los sabores utilizados fueron ternera, hígado de cerdo y otras dos combinaciones de sabores. Todos los artículos de prueba fueron fabricados por Argenta Manufacturing, Manurewa, Auckland, Nueva Zelanda. La composición de los artículos de prueba se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Fórmulas de grapiprant utilizadas en el estudio de palatabilidad.

Nombre del material	Fórmula (%p/p)			
	Comprimido A	Comprimido B	Comprimido C	Comprimido D
Grapiprant	2,4	2,4	2,4	2,4
Celulosa microcristalina	40,0	35,0	35,0	35,0
Lactose Supertab secado por pulverización	45,6	40,6	40,6	40,6
Glicolato de almidón sódico	5,0	5,0	5,0	5,0
Aromatizante	Protex 3496 Sabor "A" en polvo 5,0	Sabor en polvo - Hígado de cerdo secado por atomización 15,0	Saborizante en polvo - Carne de vaca artificial PC-0125 15,0	Aroma en polvo - Artificial PC-0335 15,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5

Tabla 2: Evaluación de la palatabilidad, resultados,

Respuesta	Comprimido A N = 12	Comprimido B N = 13	Comprimido C N = 12	Comprimido D N = 13
El perro comió completamente, inmediatamente	1 (8,3%)	11 (84,6%)	8 (66,7%)	7 (53,8%)
Perro jugado, pero finalmente consumido	2 (16,7%)	1 (7,7%)	2 (16,7%)	3 (23,1%)
Metido en la boca, pero escupido por perro	3 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)
Completamente rechazado por perro	6 (50,0%)	1 (7,7%)	10 (83,3%)	10 (76,9%)
Aceptabilidad/Palatabilidad	3 (25,0%)	12 (92,3%)	10 (83,3%)	10 (76,9%)

Respuesta	Comprimido A N = 12	Comprimido B N = 13	Comprimido C N = 12	Comprimido D N = 13
Apetecible para el perro, según la evaluación del propietario	3 (25,0%)	11 (84,6%)	10 (83,3%)	9 (69,2%)
Poco apetecible para el perro, según la evaluación del propietario	9 (75,0%)	2 (15,4%)	2 (16,7%)	4 (30,8%)

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, ciego y no GCP. Según estos datos, el comprimido B fue el preferido por los animales de prueba, seguido de los comprimidos C y D. El comprimido A fue rechazado por la mayoría (75,0%) de los perros probados. En los grupos de tratamiento A y C, la evaluación de la palatabilidad por parte del propietario coincidió con el hecho de que los perros consumieran el comprimido. En estos dos casos, los perros acabaron consumiendo el comprimido; sin embargo, los propietarios informaron de que sus perros probablemente no encontraban los comprimidos apetecibles. En general, el comprimido B resultó ser la más apetecible según ambas métricas. No se aplicaron pruebas estadísticas a estos datos.

Ejemplo 2 - Otro estudio de palatabilidad de grapiprant en perros

Un total de 40 perros de propiedad privada se presentaron en dos clínicas veterinarias. Los perros eran una mezcla de razas, sexos (machos y hembras, todos castrados excepto dos hembras), con edades comprendidas entre los 15 meses y los 13 años y 10 meses, y un peso de entre 8,8 y 49,4 kg. En total, cuatro desviaciones del protocolo relacionadas con los criterios de selección.

El tratamiento fue un comprimido aromatizado que contenía 20 mg de grapiprant. Se utilizaron cuatro comprimidos de diferentes sabores (A27, A29, A31 y A34) para todos los perros, independientemente de su peso. El agente aromatizante utilizado era un derivado del hígado de cerdo. Los comprimidos se diferenciaban en la cantidad (5%, 10% o 15%) de agente aromatizante incluido. Dos de las formulaciones (etiquetadas como A27 y A34) evaluadas contenían un 15% de aromatizante de hígado de cerdo; la diferencia entre las dos formulaciones radica en el componente surfactante: La formulación A contenía poloxámero, mientras que la formulación D contenía lauril sulfato sódico. Todos los artículos de prueba fueron fabricados por Argenta Manufacturing (Manurewa, Auckland, Nueva Zelanda) y recibidos por Ricerca Laboratories (Concord, OH). La composición de los artículos de prueba fue la indicada en la Tabla 3.

Tabla 3: Formulaciones de grapiprant.

Material*	Formulación A27	Formulación A29	Formulación A31	Formulación A34
Grapiprant	8,0	8,0	8,0	8,0
Lactosa (Super-Tab)	36,0	36,0	41,0	35,0
Glicolato de almidón sódico	5,0	5,0	5,0	5,0
Celulosa microcristalina	28,0	38,0	28,0	28,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5
Sabor en polvo-Hígado de cerdo	15,0	5,0	10,0	15,0
Copovidona (Kollidon VA64)	5,0	5,0	5,0	5,0
Tensioactivo	1,0	1,0	1,0	2,0
*Las cantidades de cada componente se indican como porcentaje en peso de la formulación total.				

Después de comer el comprimido (si es el caso), se registró la evaluación del propietario sobre si creía que el perro encontraba el comprimido apetecible o no. Se observó a los perros durante 5 minutos por si presentaban regurgitación/vómitos o reacciones adversas a la administración (p. ej., formación de espuma, pellizcos en la boca, otros comportamientos anormales). Se registró la aceptación o el rechazo del producto del estudio por parte de los perros.

La relación entre cada evento adverso y el artículo de prueba se clasificó en relación con el tratamiento como sigue:

1 = Sin relación: Claramente preexistente o causada por un acontecimiento externo específico.

2 = Posiblemente relacionado: Posible asociación de fármacos según la relación del evento adverso con el tratamiento y los eventos externos.

3 = Relacionado: Fuerte sospecha de asociación con fármacos cuando se considera el tipo, el curso temporal y la relación del evento adverso con el tratamiento y los eventos externos.

Análisis de datos y resultados. Tras su entrada en la base de datos, se realizaron estadísticas de resumen categóricas para evaluar la palatabilidad de las cuatro formulaciones. Los resultados se resumen en la Tabla 4. "Aceptabilidad/Palatabilidad" se define como el porcentaje de perros a los que se les ofreció cada formulación que consumieron el comprimido en el periodo de 5 minutos, tanto si la consumieron fácilmente como si jugaron con la comprimido antes de consumirla.

Tabla 4: Resultados de la evaluación de la palatabilidad

Comportamiento de los perros	Formulación A27 N=9	Formulación A29 N=11	Formulación A31 N = 10	Formulación A34 N = 10
El perro comió completamente e inmediatamente	4	3	4	2
Perro jugado, pero finalmente consumido	1	2	1	3
Metido en la boca, pero escupido por perro	1	1	1	1
Completamente rechazado por perro	3	5	4	4
Aceptabilidad/Palatabilidad	55,6%	45,5%	50,0%	50,5%
Apetecible para el perro, según la evaluación del propietario	55,6%	36,4%	40,0%	50,0%
Poco apetecible para el perro, según la evaluación del propietario	44,4%	63,6%	60,0%	50,0%

Según estos datos, la formulación A27 fue la más aceptable para los animales de prueba, con un 55,6% que consumió el comprimido sin estímulo. Las formulaciones A31 y A34 fueron aceptadas y rechazadas por un número igual (50%) de perros probados. La formulación A29 fue rechazada por más de la mitad (55,4%) de los perros probados. Aunque las estimaciones de palatabilidad no difieren de forma apreciable entre las cuatro formulaciones, puede haber una tendencia a un efecto dosis-respuesta en el nivel de compuesto aromatizante: 5% de hígado de cerdo en polvo < [10% de hígado de cerdo = 15% de hígado de cerdo (lauril sulfato sódico como tensioactivo)] < 15% de hígado de cerdo (poloxámero). En todos los casos, excepto en dos (Formulación A31 y Formulación A29), la evaluación de la palatabilidad por parte del propietario coincidió con el hecho de que los perros consumieran o no el comprimido.

En estos casos, el perro acabó consumiendo el comprimido; sin embargo, los propietarios informaron de que los perros probablemente no encontraron el comprimido apetecible. No se aplicaron pruebas estadísticas a los datos. En este estudio de dosis única, no se notificaron acontecimientos adversos, ni se observaron comportamientos inusuales (formación de espuma, manoseo de la boca, otros comportamientos anormales).

Ejemplo 3 - Estudios farmacocinéticos de grapiprant en perros.

El objetivo de este estudio fue comparar el perfil farmacocinético de varias formulaciones de grapiprant en comprimidos con formulaciones en cápsulas y en suspensión acuosa de metilcelulosa de grapiprant con dosis de 20

mg. Se colocaron cantidades adecuadas de la mezcla de artículo de prueba/excipiente en cápsulas de gelatina para proporcionar a cada animal 20 mg de grapiprant. Como el contenido de grapiprant en la mezcla de excipientes era del 45% del peso de la mezcla, el peso total de la mezcla en cada cápsula era de 0,0440 g. La tolerancia de peso estaba dentro de $\pm 0,005$ g del peso nominal del contenido de la cápsula.

- 5 Para las suspensiones acuosas (Grupo 2), el vehículo fue 0,5% de metilcelulosa (400 centipoise) en agua. Se preparó una suspensión de 0,3 mg/mL de grapiprant añadiendo grapiprant a un vaso de precipitados calibrado y añadiendo aproximadamente el 60-90% de la metilcelulosa acuosa al 0,5% al vaso de precipitados. Se utilizó un homogeneizador para mezclar el material. Se añadió una barra de agitación al vaso de precipitados y se agitó la suspensión durante unos 5 minutos. Se retiró temporalmente la barra de agitación para ajustar el volumen con
- 10 vehículo adicional, y luego se agitó la suspensión durante otros 5 minutos antes de transferirla a un recipiente de dosificación etiquetado. La formulación se agitó continuamente en el momento de la administración de la dosis.

Se administró una dosis oral única por cápsula, suspensión o comprimido a los perros mostrados en la Tabla 5.

Tabla 5: Formulaciones utilizadas en este estudio.

Grupo	Número de animales	Formulación	Nivel de dosis nominal (mg/kg)*
1	5	20 mg de API en cápsula	2
2	5	0,3 mg/mL de suspensión de metilcelulosa Volumen de la dosis: 6,67 mL/kg	2
3	5	comprimido de 20 mg, formulación A29	2
4	5	comprimido de 20 mg, formulación A33	2
5	5	comprimido de 20 mg, formulación A31	2
6	5	comprimido de 20 mg, formulación 120314-1	2
* basado en un animal de 10 kg. En los grupos 3-6 sólo se utilizaron pastillas enteras.			

- 15 Se realizaron análisis estadísticos para determinar las diferencias en C_{max} , T_{max} y AUC. Los valores se normalizaron por mg/kg y se calcularon las medias y desviaciones estándar de los grupos para los datos numéricos. Las dosis reales administradas oscilaron entre 1,81 y 2,82 mg/kg, con una media de 2,2 mg/kg. No se encontró ningún animal muerto o considerado moribundo durante el estudio. Todos los animales eran normales a la hora de observación programada de 2 horas después de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos medios, además de la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ normalizados por dosis, se muestran en la Tabla 6.
- 20

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos medios de Grapiprant en perros machos el Día 0.

Grupo	Dosis (mg/kg)	C_{max} (ng/ mL)	T_{max} (hr)	AUC_{last} (hr*ng/ mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/ mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{max}/ Dosis$ (ng/mL)/ (mg/kg)	$AUC_{0-\infty}/ Dosis$ (hr*ng/mL)/ (mg/kg)
1	2,16	804	1,08	1580	1640	5,5	359	724
2	2,00	751	0,786	1650	1870	4,1	376	937
3	2,2	1200	0,891	2330	2340	2,17	546	1070
4	2,2	887	0,995	2050	2320	8,58	409	1160
5	2,29	697	1,4	1690	1860	5,87	311	757
6	2,14	816	1,09	2020	2560	7,52	377	1150

Tras una dosis oral única de 20 mg de cápsula de grapiprant a los perros del grupo 1, la media de la T_{max} fue de 1,08 horas, la media de la semivida terminal fue de 5,5 horas, la media de la C_{max} fue de 804 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 1640 hr*ng/mL. Tras una dosis oral única de 2 mg/kg de suspensión de grapiprant a los perros del Grupo 2, la media de la T_{max} fue de 0,786 horas, la media de la semivida terminal fue de 4,1 horas, la media de la C_{max} fue de 751 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 1870 hr*ng/mL.

Tras una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, formulación A29, a los perros del grupo 3, la media de la T_{max} fue de 0,891 horas, la media de la semivida terminal fue de 2,17 horas, la media de la C_{max} fue de 1200 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 2340 hr*ng/mL. Tras una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, formulación A33, a los perros del grupo 4, la media de la T_{max} fue de 0,995 horas, la media de la semivida terminal fue de 8,58 horas, la media de la C_{max} fue de 887 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 2320 hr*ng/mL. Tras una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, formulación A31, a los perros del grupo 5, la media de la T_{max} fue de 1,40 horas, la media de la semivida terminal fue de 5,87 horas, la media de la C_{max} fue de 697 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 1860 hr*ng/mL. Tras una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, lote 120322-1, a los perros del grupo 6, la media de la T_{max} fue de 1,09 horas, la media de la semivida terminal fue de 7,52 horas, la media de la C_{max} fue de 816 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 2560 hr*ng/mL.

La media de la T_{max} fue la más corta después de que a los perros se les administrara grapiprant en suspensión, y la $AUC_{0-\infty}$ fue la más baja después de una cápsula de grapiprant. La $t_{1/2}$ media fue la más corta, pero la C_{max} fue la más alta después de un comprimido (formulación A29). La media $t_{1/2}$ fue la más larga después de un comprimido (formulación A33). La T_{max} media fue la más larga, pero la C_{max} fue la más baja después de un comprimido (formulación A31).

Cuando se normalizó la dosis recibida, la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ fueron similares entre los grupos, con una absorción sólo ligeramente inferior (C_{max} y $AUC_{0-\infty}$) en las formulaciones en cápsula (Grupo 1), en suspensión (Grupo 2) y en comprimidos del Grupo 5; sin embargo, el análisis de la varianza (ANOVA) indicó que no había diferencias significativas entre los grupos para la C_{max} , el T_{max} y el $AUC_{0-\infty}$. Las Figuras 1-6 representan las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 1-6, respectivamente. La Figura 7 muestra las concentraciones séricas individuales combinadas de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros de los grupos 1-6.

Después de una dosis oral única nominal de 2 mg/kg de grapiprant utilizando una cápsula, una suspensión de metilcelulosa o uno de los cuatro comprimidos formulados diferentes, los parámetros farmacocinéticos variaron con la forma de la dosis. Cuando se normalizó la dosis recibida, la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ fueron similares entre los grupos, con una absorción sólo ligeramente inferior (C_{max} y $AUC_{0-\infty}$) en las formulaciones en cápsula (Grupo 1), en suspensión (Grupo 2) y en los comprimidos del Grupo 5; sin embargo, el ANOVA no indicó diferencias significativas entre los grupos para la C_{max} , el T_{max} y el $AUC_{0-\infty}$.

Ejemplo 4 - Estudios farmacocinéticos adicionales de grapiprant en perros

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil farmacocinético de varias formulaciones de comprimidos de grapiprant administradas a perros beagle macho y hembra. El artículo de prueba se probó en cuatro formulaciones: Grupo 1 (Formulación A34), Grupo 2 (Formulación A27), Grupo 3 (Formulación A29) y Grupo 4 (Formulación A31), como se ha descrito anteriormente en la Tabla 4 del Ejemplo 2. Cada formulación de comprimidos del artículo de prueba contenía 20 mg del ingrediente farmacéutico activo en una mezcla de excipientes distinta. El artículo de prueba se utilizó sin corrección de la pureza ni del contenido de sal. Se administró una dosis oral única con un comprimido entero a los perros, como se muestra a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7: Formulaciones utilizadas en este estudio.

Grupo	Número de animales	Formulación	Nivel de dosis nominal (mg/kg)*
1	4/4	comprimido de 20 mg, formulación A34	2
2	4/4	comprimido de 20 mg, formulación A27	2
3	4/4	comprimido de 20 mg, formulación A29	2
4	4/4	comprimido de 20 mg, formulación A31	2

* Basado en un peso corporal del animal de 10 kg.

Los animales recibieron una evaluación clínica detallada antes de la inclusión/aleatorización en el Día -6. Los pesos corporales de los animales estaban dentro de los límites normales para los beagle de esta edad y sexo. Tras la dosificación, no se observaron signos de regurgitación o vómito. Los perros fueron dosificados con una dosis oral nominal de 2 mg/kg de grapiprant utilizando cuatro comprimidos de diferente formulación.

Los niveles de dosis reales para el Grupo 1 variaron de 2,05 a 3,23 mg/kg, el Grupo 2 varió de 1,82 a 3,15 mg/kg, el Grupo 3 varió de 1,69 a 3,23 mg/kg, y el Grupo 4 varió de 2,05 a 3,15 mg/kg. Tras una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, formulación A34, a los perros del Grupo 1, la media de la T_{max} fue de 0,975 a 0,992 horas. La vida media terminal fue de 5,71 a 6,88 horas. La C_{max} media fue de 1.750 a 2.180 ng/mL, y el $AUC_{0-\infty}$ medio fue de 4.420 a 4.650 h·ng/mL. Después de una dosis oral única de un comprimido de grapiprant de 20 mg de la formulación A27 a los perros del Grupo 2, la media de la T_{max} fue de 0,704 a 0,709 horas. La vida media terminal fue de 6,41 a 9,22 horas. La media de la C_{max} fue de 1430 a 2460 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 3190 a 5160 h·ng/mL. Tras una dosis oral única de un comprimido de grapiprant de 20 mg de la formulación A29 a los perros del Grupo 3, la media de la T_{max} fue de 0,704 a 0,933 horas. La vida media terminal fue de 3,11 a 6,83 horas. La media de la C_{max} fue de 1270 a 1900 ng/mL, y la media del $AUC_{0-\infty}$ fue de 2840 a 3530 h·ng/mL. Tras una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, formulación A31, a los perros del Grupo 4, la media de la T_{max} fue de 0,817 a 0,933 horas. La vida media terminal fue de 5,15 a 7,42 horas. La C_{max} media fue de 1.430 a 2.160 ng/mL, y el $AUC_{0-\infty}$ medio fue de 2.860 a 3.410 h·ng/mL.

Las Figuras 8 y 9 representan las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros macho y hembra del Grupo 1, respectivamente, probados con la Formulación A34. Las Figuras 10 y 11 muestran las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros macho y hembra del Grupo 2, respectivamente, probados con la formulación A27. Las Figuras 12 y 13 muestran las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros macho y hembra del Grupo 3, respectivamente, probados con la formulación A29. Las Figuras 14 y 15 muestran las concentraciones séricas individuales de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros macho y hembra del Grupo 4, respectivamente, probados con la formulación A31.

La Figura 18 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 1 agrupados por machos y hembras, como se muestra individualmente en las Figuras 8 y 9. La Figura 12 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 2 agrupados por machos y hembras, como se muestra individualmente en las Figuras 10 y 11. La Figura 18 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 3 agrupados por machos y hembras, como se muestra individualmente en las Figuras 12 y 13. La Figura 19 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros del Grupo 4 agrupados por machos y hembras, como se describe individualmente en las Figuras 16 y 17. La Figura 20 representa las concentraciones séricas medias de grapiprant a lo largo del tiempo para los perros de los Grupos 1-4, como se muestra en las Figuras 8-19.

No se observó ninguna diferencia de sexo en ninguna de las formulaciones de comprimidos del estudio. La media de la T_{max} fue la más larga y la variabilidad del AUC fue la más baja después de una dosis oral única de 20 mg de grapiprant en comprimido, formulación A34. La media de la T_{max} fue la más corta y la $t_{1/2}$ fue la más larga y la variabilidad de la C_{max} fue la más baja después de un comprimido de la formulación A27. La formulación en comprimidos A29 tuvo la media más baja de C_{max} y $t_{1/2}$, pero presentó la mayor variabilidad para los valores de C_{max} y AUC. En general, las cuatro formulaciones eran muy similares.

Tras una dosis oral única nominal de 2 mg/kg de grapiprant utilizando cuatro comprimidos formulados diferentes, la C_{max} entre las formulaciones no difirió significativamente ($p > 0,05$), pero la T_{max} fue significativamente diferente ($p < 0,05$). La T_{max} de la formulación A34 fue significativamente mayor que la de las formulaciones A27, A29 y A31 ($p < 0,05$), ninguna otra de las configuraciones en pares difiere significativamente ($p > 0,05$). El AUC_{last} de cualquiera de las formulaciones de comprimidos no difirió significativamente de los demás cuando se hicieron comparaciones por pares ($p > 0,05$).

Ejemplo 5 - Estudio de eficacia de grapiprant en gatos

El objetivo de este estudio piloto fue validar que este sistema de puntuación del modelo/dolor puede diferenciar los animales de control positivos de los negativos en el control del dolor y la inflamación de la onicectomía y probar la eficacia de una dosis única de grapiprant en el control del dolor y la inflamación asociados a la onicectomía en gatos.

Tras un periodo de aclimatación de 7, 8 o 9 días, un total de 30 gatos adultos fueron divididos aleatoriamente entre tres grupos de tratamiento con diez animales por sexo asignados a cada grupo. Todos los animales fueron asignados aleatoriamente a un día de cirugía determinado, de manera que dentro de cada día, un número igual de gatos pertenecía a cada grupo de tratamiento. Dentro de cada día, el orden de la cirugía también fue aleatorio. El día 0, se administró a todos los animales del estudio una inyección subcutánea de butorfanol a una dosis objetivo de 0,4 mg/kg de peso corporal justo antes de la administración del tratamiento que precede a la cirugía.

- 5 A todos los animales del Grupo 1 se les administró por vía oral un comprimido de 6 mg de Control Positivo (Onsior™, robenacoxib), a los animales del Grupo 2 se les administró una cápsula de gelatina vacía como Control Negativo, y a los animales del Grupo 3 se les administró un comprimido de 20 mg de grapiprant (Formulación A34, véase la Tabla 4 del Ejemplo 2 anterior) todo ello unos 30 minutos antes de la onicectomía. No se administró un chaser de agua después de la dosificación. En los Días 1 y 2, a los animales del Grupo 1 se les administró un comprimido de 6 mg o un control positivo, mientras que a los animales de los Grupos 2 y 3 se les administró una cápsula de gelatina vacía. Los detalles del diseño del estudio experimental se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Descripción del diseño del estudio.

Grupo	Número de animales	Dosis	Ruta	Dosis
1	10	Control positivo (Onsior™)	PO	Días 0, 1 y 2: 6 mg/animal (comprimido completo de 6 mg)
2	10	Control negativo (cápsula de gelatina)	PO	Días 0, 1 y 2: 0 mg (cápsula vacía)
3	10	grapiprant (comprimido de 20 mg) Formulación A34	PO	Días 0: ~20 mg/animal (comprimido completo de 20 mg) Días 1 y 2: 0 mg (cápsula vacía)

- 10 Las variables evaluadas y los intervalos en que se determinaron se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Variables evaluadas y descripción del diseño del estudio.

Día de estudio	Actividad/Parámetro
En todo	Observaciones generales de salud (al menos una vez al día)
Hasta Días -9 a -1	Aclimatación
Día -4	Exámenes físicos
Día 1	Medidas del peso corporal
Día 1	Aleatorización
Día 0 (0,5 horas, 1 hora y cada dos horas hasta que el animal reciba dos puntuaciones consecutivas de uno)	Puntuación de sedación
Días 0 (0,5, 1, 3, 5 y 8 horas después de la extubación), 1 (24 horas después del Día 0, 1200 a 1400 y 1700 a 1900), 2 (48 horas después del Día 0, 1200 a 1400 y 1700 a 1900) y 3 (72 horas después del Día 0)	Puntuación de la analgesia

- 15 En el Día 0, los gatos recibieron por vía oral el Control Positivo (Grupo 1), el Control Negativo (Grupo 2), o grapiprant (Grupo 3) unos 30 minutos antes de la onicectomía. En los Días 1 y 2, los animales del Grupo 1 recibieron una dosis oral de control positivo, mientras que los animales de los Grupos 2 y 3 recibieron el control negativo.

- 20 Procedimiento quirúrgico. Las cirugías para el estudio se escalonaron en diferentes días. Los animales del estudio se dividieron en secuencias de 9, 9 y 12 gatos para poder realizar las cirugías en tres días. El día de la cirugía se consideró como Día 0 para esa secuencia. Todos los animales recibieron una inyección subcutánea de butorfanol a una dosis objetivo de 0,4 mg/kg de peso corporal justo antes de la administración del tratamiento que precede a la cirugía. Los gatos fueron premedicados con acepromazina (objetivo 0,05 mg/kg, subcutánea) y la anestesia se indujo con propofol (no más de 8 mg/kg, intravenoso lentamente hasta el efecto). La anestesia se mantuvo con isoflurane (0,5 a 5% en 100% de oxígeno). Los animales fueron intubados a discreción del personal veterinario.

Durante los procedimientos quirúrgicos, cada animal fue monitorizado al menos en cuanto a la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria. La onicectomía de las patas delanteras de todos los animales se realizó con bisturí quirúrgico y los tejidos blandos y la piel se cerraron con GLUture™ Topical Tissue Adhesive al finalizar la cirugía. Tras la cirugía, cada animal fue controlado periódicamente hasta su completa recuperación. Cada gato fue extubado cuando se observó que el reflejo de deglución regresaba. El tiempo de extubación (tiempo cero = T0) se registró como el final de la cirugía.

Todos los animales del estudio fueron calificados para la sedación y la analgesia según el siguiente programa de la Tabla 10.

Tabla 10: Programa de puntuación de sedación y analgesia.

Día	Tiempo	Evaluación	Comentarios
0	0	Extubación	
	30 ± 10 minutos	Puntuación de sedación	Realizado por un evaluador enmascarado
		Puntuación de la analgesia	
	1 hora ± 10 minutos	Puntuación de sedación	Como en el caso anterior
		Puntuación de la analgesia	
	3 horas ± 30 minutos	Puntuación de sedación (o hasta que el animal reciba dos puntuaciones consecutivas de 1)	Como en el caso anterior
		Puntuación de la analgesia	
	5 horas ± 30 minutos	Puntuación de sedación (o hasta que el animal reciba dos puntuaciones consecutivas de 1)	Como en el caso anterior
	8 horas ± 30 minutos	Puntuación de sedación (o hasta que el animal reciba dos puntuaciones consecutivas de 1)	Como en el caso anterior
	12 horas ± 30 minutos	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	16 horas ± 30 minutos	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	20 horas ± 30 minutos	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	24 horas ± 30 minutos	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
1	24 horas ± 1 hora (después del Día 0)	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	Mediodía 1200-1400 horas	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	A primera hora de la tarde 1700-1900 horas	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
2	4 horas ± 1 hora (después del Día 0)	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	Mediodía 1200-1400 horas	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior
	A primera hora de la tarde	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior

Día	Tiempo	Evaluación	Comentarios
	1700-1900 horas		
3	72 horas \pm 1 hora (después del Día 0)	Puntuación de la analgesia	Como en el caso anterior

Se observó a cada animal del estudio y se le dio una puntuación de sedación en puntos de tiempo específicos durante el estudio o hasta que el animal recibió dos puntuaciones consecutivas de 1. Se utilizó un sistema de puntuación de cinco puntos para calificar la sedación postoperatoria.

- 5 Las puntuaciones de analgesia se dieron en puntos de tiempo específicos durante el estudio. El evaluador enmascarado observó al gato en su jaula y luego palpó suavemente el sitio quirúrgico para evaluar el dolor. La analgesia fue calificada por el mismo evaluador durante las primeras 8 horas del estudio. Las observaciones después de 8 horas fueron realizadas por evaluadores alternativos, según fuera necesario.

10 Resultados. El gato fue evaluado como unidad experimental. Las diferencias entre los grupos de tratamiento se evaluaron con un valor alfa de 0,05. Las puntuaciones de sedación y analgesia se evaluaron mediante procedimientos apropiados para datos ordinales medidos repetidamente a lo largo del tiempo, como el procedimiento GLIMMIX (SAS Institute, Cary, NC, versión 9.3). Se asumió una distribución multinomial y se utilizó un enlace logit acumulativo. El modelo incluía el grupo de tratamiento, el tiempo y la interacción grupo-tiempo como efectos fijos. Dado el desigual espaciado de los intervalos de tiempo, se asumió una estructura simétrica compuesta (CS) o heterogénea CS para la matriz de covarianza, dependiendo del Criterio de Información de Akaike. Si la interacción entre el grupo y el tiempo era significativa, se realizaban comparaciones dentro del tiempo, comparando los grupos por parejas. Si la interacción no era significativa, se evaluaba el efecto principal del grupo. Si el efecto principal del grupo era significativo, se hacían comparaciones por pares entre los grupos. Si el algoritmo utilizado en el proceso de ajuste del modelo no convergía, se evaluaban modelos alternativos. Los valores medios se utilizan para resumir los resultados. Además, cada gato se clasificó como un éxito o un fracaso en función de la necesidad de intervención por dolor. El porcentaje de éxitos dentro de los grupos de tratamiento se evaluó utilizando procedimientos apropiados para resultados binarios, asumiendo una distribución binomial y un enlace logit. El modelo incluía el grupo de tratamiento como efecto fijo. Si el efecto del tratamiento era significativo, se hacían comparaciones por pares entre los grupos. Se presenta el porcentaje de fracaso dentro del grupo y los intervalos de confianza del 95%. Los resultados de la intervención también se evaluaron mediante procedimientos apropiados para datos binarios medidos repetidamente a lo largo del tiempo. Se asumió una distribución binomial y se utilizó un enlace logit.

30 Todos los animales fueron dosificados con éxito la formulación de prueba especificada en el Día 0 con el Control Positivo, el Control Negativo y la formulación de grapiprant. A partir de la hora siguiente a la intervención quirúrgica y durante todo el periodo de observación (72 horas), los animales del grupo de control negativo obtuvieron sistemáticamente puntuaciones de analgesia más altas que sus homólogos de los grupos de control positivo y de grapiprant. Sin embargo, esta tendencia sólo alcanzó significación estadística en el punto de tiempo del mediodía del Día 1 ($P < 0,05$). Estos resultados también se encontraron cuando se excluyeron del análisis tres animales con hallazgos en las extremidades no relacionados con el tratamiento (patas hinchadas y traumatismos en la pata), pero las diferencias no alcanzaron significación estadística en ningún punto temporal. Los animales del grupo de placebo requirieron con más frecuencia y un mayor número total de analgesia de "rescate" (butorfanol) que los de cualquiera de los otros dos grupos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

40 En resumen, la administración del artículo de prueba grapiprant se asoció con una disminución de las puntuaciones de analgesia (reducción del dolor), sin un efecto aparente en las puntuaciones de sedación en comparación con los controles de placebo. Estas relaciones fueron similares a las encontradas para el tratamiento de Control Positivo.

Ejemplo 6 - Grapiprant en comprimido oral para el tratamiento de la osteoartritis en perros

45 En un estudio de campo multicéntrico y enmascarado, los perros con osteoartritis natural fueron tratados con grapiprant a razón de 2 mg/kg una vez al día (SID), 5 mg/kg una vez al día, 4 mg/kg dos veces al día (BID), o placebo dos veces al día para evaluar el control del dolor y la inflamación. Los perros fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento y tratados por vía oral con comprimidos de la formulación A34 de 20, 60 y 100 mg, o con comprimidos de placebo (emparejados con el grupo de 4 mg/kg). (Véase el ejemplo 2, cuadro 4). El control del dolor y la inflamación fue evaluado por el propietario mediante la herramienta de evaluación validada Canine Brief Pain Inventory (CBPI), que consiste en una puntuación de la gravedad del dolor (PSS), una puntuación de interferencia del dolor (PIS) y una impresión del propietario sobre la calidad de vida del perro. La puntuación del CBPI, así como la evaluación de la osteoartritis por parte del veterinario, se llevaron a cabo en el Día 0 del estudio (línea de base) y en los Días 7, 14, 21 y 28.

En total, se examinaron 476 perros en el estudio, con 108 fallos de examen, lo que dio como resultado 336 perros en la población por protocolo. En la tabla 11 se indica el número de animales de cada grupo en la población por protocolo.

Tabla 11: Números de población del estudio por grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Por población de protocolo
Placebo	83
2 mg/kg SID	86
5 mg/kg SID	82
4 mg/kg BID	85

5

No hubo diferencias en la mediana de las puntuaciones PSS o PIS entre los grupos al inicio del estudio. Se observó una respuesta positiva (disminución de las puntuaciones PSS y PIS) en todos los grupos de tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas en los grupos de 2 y 5 mg/kg de DIM en comparación con el placebo. En los Días 14, 21 y 28, las puntuaciones de PSS difirieron significativamente ($p \leq 0,05$) entre los grupos, con mejoras estadísticamente significativas para el grupo de 2 mg/kg de SID en las comparaciones por pares con el placebo en los Días 14 y 28, y en los Días 14, 21 y 28 para el grupo de 5 mg/kg. Para las puntuaciones del SIP, los grupos difirieron significativamente ($p \leq 0,05$) en el Día 28, con mejoras estadísticamente significativas para los grupos de 2 y 5 mg/kg de SID en las comparaciones por pares con el placebo. Las estadísticas descriptivas de las puntuaciones del PSS y del PIS del CBPI figuran en las Tablas 12 y 13.

10

15

Los grupos de dosis tuvieron una eficacia similar, sin que el aumento de la dosis aportara ningún beneficio, como se muestra en las estadísticas descriptivas de las puntuaciones PSS y PIS del CBPI (Tablas 12 y 13). La mediana de la disminución de las puntuaciones de PSS desde el inicio fue de 48, 48,53 y 44,44 para los grupos de 2 mg/kg SID, 5 mg/kg SID y 4 mg/kg BID, respectivamente, en comparación con sólo 28 para el grupo de placebo. En cuanto a las puntuaciones del SIP, las medianas de las disminuciones desde el inicio fueron de 53,25, 55,27 y 52,27 para los grupos de 2 mg/kg SID, 5 mg/kg SID y 4 mg/kg BID, respectivamente, en comparación con sólo 39,13 para el grupo de placebo. Estos datos sugieren que las dosis de 2 y 5 mg/kg SID fueron eficaces y que la dosis de dos veces al día no aportó ningún beneficio.

20

Tabla 12: Estadísticas descriptivas de las puntuaciones de la gravedad del dolor (PSS).

Día de estudio		Placebo	2 mg/kg SID	4 mg/kg BID	5 mg/kg SID	valor p*
Día 0	N	83	86	85	82	0,5217 (r)
	Mediana	5,00	5,25	5,25	5,00	
	valor p+		0,9902	0,9999	0,5325	
% Cambio*: Día 7	N	79	84	83	81	0,1024 (r)
	Mediana	-14,29	-24,26	-17,39	-22,22	
	valor p+		0,0719	0,9452	0,2785	
% Cambio*: Día 14	N	81	85	80	81	0,0441 (r)
	Mediana	-22,22	-32,00	-28,29	-30,00	
	valor p+		0,0380	0,1739	0,0370	
% Cambio*: Día 21	N	75	81	77	77	0,0478 (r)

Día de estudio		Placebo	2 mg/kg SID	4 mg/kg BID	5 mg/kg SID	valor p*
	Mediana	-25,93	-35,00	-38,89	-44,44	
	valor p+		0,1260	0,1102	0,0207	
% Cambio*:	N	77	84	75	78	0,0109 (r)
	Mediana	-28,00	-48,00	-44,44	-48,53	
Día 28	valor p+		0,0250	0,1028	0,0048	
* Valores p globales generados por el análisis de la varianza con términos para el tratamiento, el lugar y la interacción entre el tratamiento y el lugar; + Comparaciones por pares con Placebo ** Porcentaje de cambio desde el Día 0						

Tabla 13: Estadísticas descriptivas de la puntuación de interferencia del dolor (PIS)

Día de estudio		Placebo	2 mg/kg SID	4 mg/kg BID	5 mg/kg SID	valor p*
Día 0	N	83	86	85	82	0,5434 (r)
	Mediana	5,67	6,00	5,83	5,50	
	valor p+		0,7963	0,9902	0,3876	
% Cambio**: Día 7	N	79	84	83	81	0,3295 (r)
	Mediana	-15,91	-27,97	-28,57	-26,92	
	valor p+		0,3039	0,4652	0,1953	
% Cambio**: Día 14	N	81	85	80	81	0,2033 (r)
	Mediana	-27,45	-33,33	-35,24	-40,00	
	valor p+		0,2817	0,3693	0,0836	
% Cambio**: Día 21	N	75	81	77	77	0,1166 (r)
	Mediana	-35,71	-47,83	-42,11	-53,85	
	valor p+		0,1777	0,2755	0,0541	
% Cambio**: Día 28	N	77	84	75	78	0,0321 (r)
	Mediana	-39,13	-53,25	-52,27	-55,27	
	valor p+		0,0416	0,1146	0,0195	
* Valores p globales generados por el análisis de la varianza con términos para el tratamiento, el lugar y la interacción entre el tratamiento y el lugar; + Comparaciones por pares con Placebo ** Porcentaje de cambio desde el Día 0						

En base a los resultados de las puntuaciones PSS y PIS del CBPI, la dosis de 2 mg/kg SID y la de 5 mg/kg SID son igualmente eficaces para controlar el dolor y la inflamación de la osteoartritis en perros. La dosis canina media estimada preliminarmente de 2 mg/kg de SID, basada en los cálculos preliminares de extrapolación de los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos de los ensayos de fase 1 y 2 en humanos, la unión a proteínas y la afinidad receptora comparativa de grapiprant entre humanos y perros, se confirmó en el estudio de campo de rango de dosis. La dosis fue eficaz en condiciones de uso sin restricciones alimentarias. Por lo tanto, estos resultados apoyan el uso de 2 mg/kg de SID administrados con o sin comida para el control del dolor y la inflamación asociados a la osteoartritis en perros.

Ejemplo 7 - Estudio de toxicidad oral de 9 meses de grapiprant en perros con una recuperación de 4 semanas (06NG032)

Se administró grapiprant por vía oral, una vez al día, durante nueve meses consecutivos a perros beagle en dosis de 0 (0,5% de metilcelulosa), 1, 6 y 50 mg/kg/día en un volumen de dosis de 5 mL/kg. Se utilizaron cuatro animales por sexo en cada grupo de dosis y dos animales adicionales por sexo en el grupo de dosis de 50 mg/kg para la recuperación. Se evaluaron diariamente los signos clínicos y el consumo de alimentos. El peso corporal se registró semanalmente. El examen oftalmológico se realizó en las semanas 20 y 38 de la fase de dosificación y en la semana 4 de la fase de recuperación. Se registraron electrocardiogramas en las semanas 13, 26 y 38 de la fase de dosificación y en la semana 4 de la fase de recuperación. Los parámetros de hematología, coagulación y química sérica se controlaron en las semanas 13, 26 y 39 de la fase de dosificación y en la semana 4 ó 5 de la fase de recuperación. Los análisis de orina se realizaron en la semana 37 de la fase de dosificación y en la semana 3 o 4 de la fase de recuperación. Las concentraciones séricas de grapiprant se midieron a las 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis del día 1 (sólo 50 mg/kg) y en la semana 38. Al final del periodo de dosificación o de recuperación, los perros fueron eutanasiados y se les practicó la necropsia. Tras el examen macroscópico, se pesaron los órganos seleccionados y se recogió un conjunto completo de tejidos que se procesaron para su examen microscópico.

No hubo muertes ni efectos relacionados con el fármaco en el peso corporal, el consumo de alimentos, la oftalmología, los electrocardiogramas, la hematología, la coagulación, el peso de los órganos o los hallazgos patológicos gruesos hasta 50 mg/kg durante el período de dosificación de 9 meses. En todos los grupos, incluido el de control, se observaron efectos gastrointestinales como heces blandas o mucosas, que a veces incluían un ligero material sanguinolento o rojo. La incidencia fue mayor en algunos animales con 1-50 mg/kg en comparación con la de los animales de control. Se observó una disminución significativa de la albúmina sérica media en las semanas 26 y 39 (hasta un -14% frente al valor de control) con 50 mg/kg y de la relación albúmina/globulina (A/G) media en la semana 39 con 6 mg/kg (-16%). Individualmente, hubo una tendencia relacionada con la dosis para el aumento de la incidencia y la disminución del tiempo de inicio, con descensos en la albúmina (hasta -41% frente al estudio previo), la proteína total (hasta -30%) y/o el calcio (hasta -18%). Estos hallazgos volvieron a la normalidad después de una inversión de un mes. Los cambios en los parámetros del suero se recuperaron al final del periodo de recuperación. No hubo hallazgos dignos de mención durante o al final del período de recuperación de 4 semanas.

Después de administraciones orales únicas o repetidas, no hubo diferencias relacionadas con el sexo en la exposición sistémica al grapiprant, no se observó acumulación de grapiprant después de un régimen de dosificación de 1, 6 y 50 mg/kg/día. La exposición sistémica media combinada a grapiprant aumentó con la dosis en el rango de dosis proporcionalmente en el rango de 1-6 mg/kg/día, más que proporcionalmente en el rango de 6-50 mg/kg/día. Debido a la leve regeneración del epitelio de la mucosa del íleon en un macho a 50 g/kg, el nivel sin efectos adversos observados fue de 6 mg/kg. La C_{max} media combinada fue de 3.480 ng/mL y el AUC_{0-24} fue de 10.600 a 6 mg/kg. La media combinada de la C_{max} fue de 49,283 ng/mL y el AUC_{0-24} fue de 138,667 ng-h/mL.

No hubo efectos relacionados con el fármaco sobre la mortalidad, el peso corporal, el consumo de alimentos, la oftalmología, los electrocardiogramas, la hematología, la coagulación, el peso de los órganos o los hallazgos patológicos gruesos en dosis de hasta 50 mg/kg administradas durante un período de dosificación de 9 meses. Aunque se observaron efectos funcionales como heces blandas o mucosas y disminuciones de la proteína total, la albúmina y el calcio en la química sérica a dosis superiores a 1 mg/kg, fueron efectos gastrointestinales secundarios causados por el antagonismo de la EP₄ y, por tanto, no fueron efectos adversos del fármaco. Mientras tanto, los cambios histopatológicos del epitelio de la mucosa en el íleon observados a 50 mg/kg se consideraron un efecto adverso del fármaco.

Ejemplo 8 - Efecto de grapiprant sobre la cojera y el dolor en perros (CL-001)

Veinte sabuesos adultos intactos fueron sometidos a una liberación quirúrgica del menisco de la rodilla derecha y se les mantuvo durante al menos 8 semanas para permitir que se desarrollara la osteoartritis. Los signos radiográficos de la osteoartritis se confirmaron en todos los perros unas 8 semanas después de la cirugía. Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos: control negativo (n = 6), control positivo (n = 7) tratado con 5 mg/kg de firocoxib al día, y grapiprant (n = 7) dosificado una vez al día a 30 mg/kg. La dosificación se basó en el peso corporal inicial.

Los exámenes físicos de referencia, los pesos corporales, la hematología, la química sérica y el análisis de orina se obtuvieron el día -1 del estudio y se repitieron el día 13. Se llevaron a cabo evaluaciones ortopédicas el Día 1, el Día 2, el Día 6 y el Día 13, incluyendo una evaluación cinética utilizando el sistema GAITRite para determinar la relación entre el miembro posterior izquierdo y el derecho para la presión máxima, la longitud de la zancada, la longitud del paso y el tiempo de apoyo, una evaluación de la cojera en una escala de 5 puntos, evaluaciones VAS de la función del miembro posterior derecho, el dolor y el derrame de la rodilla derecha, y mediciones de la amplitud de movimiento de ambas rodillas utilizando un goniómetro.

Los grupos no difirieron significativamente en ningún parámetro ortopédico, excepto en las puntuaciones de cojera más bajas en el grupo tratado con grapiprant en el Día 2 en comparación con los grupos de control negativo y positivo, y una puntuación de función más alta (menos cojera) en el control negativo en la línea de base en comparación con los grupos de control positivo y tratado con grapiprant. Tanto el grupo tratado con grapiprant como el grupo tratado con el control negativo tuvieron puntuaciones de dolor más bajas, estadísticamente significativas, en los Días 2 y 6, en comparación con la línea de base. El grupo de control positivo mejoró de forma estadísticamente significativa los ratios de presión máxima media en el Día 13 y en las puntuaciones medias de cojera y función en el Día 6 y 13 en comparación con la línea de base. Los animales tratados con grapiprant mostraron una disminución de la media de proteínas totales, albúmina y globulina.

El grapiprant administrado a 30 mg/kg durante 14 días fue eficaz en el día 2 para mejorar la cojera y el dolor en el modelo de liberación meniscal de la osteoartritis. El grapiprant administrado a 30 mg/kg se consideró seguro durante al menos un periodo de tratamiento de 14 días; sin embargo, los niveles de proteínas séricas disminuyeron ligeramente.

Ejemplo 9 -Eficacia de grapiprant para controlar el dolor y la inflamación en la onicectomía felina (FCL-12-002)

Este estudio de laboratorio controlado, no-GLP, utilizó tres grupos de tratamiento: El grupo 1 recibió una dosis de comprimidos de 20 mg de grapiprant de la formulación A34 la noche anterior (unas 12 horas) y 30 minutos antes de la cirugía; el grupo 2 fue el control negativo con cápsulas de gelatina vacías; y el grupo 3 recibió dos comprimidos de 20 mg de grapiprant de la formulación A34 30 minutos antes de la cirugía.

En cada grupo había diez gatos adultos. Los gatos fueron aclimatados durante 7 días. Los gatos se dividieron en dos secuencias de 15 gatos cada una para poder realizar las cirugías en dos días. El día de la cirugía se consideró día 0 para esa secuencia. Se retiró un gato de cada grupo tratado con grapiprant antes de realizar los procedimientos quirúrgicos. En el Día -1/0 para esa secuencia, se administró a todos los animales el artículo de prueba apropiado antes de la onicectomía. Todos los animales recibieron una dosis de butorfanol antes de la cirugía. Tras los procedimientos del día 2, todos los animales fueron trasladados a una colonia felina abierta. Los parámetros de interés del estudio incluyeron el análisis estadístico de la recuperación, la sedación, las puntuaciones de analgesia y la patología clínica.

En resumen, la administración del artículo de prueba grapiprant se asoció con una disminución de las puntuaciones de analgesia (reducción del dolor) sin un efecto aparente en las puntuaciones de sedación en comparación con el control de placebo. Ambos grupos de animales tratados con grapiprant tuvieron menos intervenciones de dolor que el control con placebo. El régimen de tratamiento del Grupo 1 se asoció con menos intervenciones para el dolor en comparación con el Grupo 3. Por lo tanto, dosificar a los gatos con grapiprant la noche antes de la cirugía fue más eficaz que proporcionar la misma cantidad total de grapiprant a los gatos sólo 30 minutos antes de la cirugía.

Ejemplo 10 - Evaluación de la linealidad de la dosis y del efecto de la alimentación en gatos (FPK-11-001).

El grapiprant se mezcló con una mezcla de excipientes como se muestra en la Tabla 14 y se administró por vía oral en cápsulas a gatos machos y hembras. Los animales fueron asignados a grupos como se muestra en la Tabla 15.

Tabla 14: Formulación de grapiprant utilizada en este estudio

Ingrediente	Componente % (en peso)
grapiprant	45
Lactosa 200 mesh	23
Fosfato dicálcico deshidratado	15
Almidón pregelantizado	5

Ingrediente	Componente % (en peso)
Celulosa microcristalina	6
Povidona	5
Polaxamer 188	1

Tabla 15: Grupos de estudio.

Grupo	Número de animales (M/F)	Nivel de dosis (mg/kg)	Alimentado/ En ayunas
1	3/3	2	Alimento
2	3/3	2	En ayunas
3	3/3	6	En ayunas
4	3/3	10	En ayunas

- 5 El día de la dosificación se definió como día 0. Tras la dosificación, se evaluaron los signos clínicos de los animales. Se tomaron muestras de sangre antes de la dosis y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la misma. Las muestras de sangre se transformaron en suero y se analizaron para determinar la concentración de grapiprant. No hubo signos clínicos relacionados con el artículo de prueba. Los resultados farmacocinéticos medios de grapiprant fueron los siguientes en la Tabla 16.

Tabla 16.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Alimentos	Sexo	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
1	2	Alimento	Macho	407	1,65	1030	1220	3,12
1	2	Alimento	Hembra	327	1,33	990	1070	2,4
2	2	En ayunas	Macho	1100	1,01	2290	1970	2,16
2	2	En ayunas	Hembra	1630	1,01	2780	2850	1,47
3	6	En ayunas	Macho	2970	0,99	3650	3750	2,79
3	6	En ayunas	Hembra	3110	1,17	6130	6350	4,98
4	10	En ayunas	Macho	4280	1,33	7430	7580	4,03
4	10	En ayunas	Hembra	7130	0,73	10700	10900	4,19

- 10 No hubo diferencias de sexo, aunque los valores de C_{max} y AUC en las hembras fueron mayores que en los machos para los gatos en ayunas, la C_{max} y el AUC fueron menores en las hembras para los gatos alimentados. Tras una dosis oral única de 2 mg/kg de cápsula de grapiprant a gatos alimentados del Grupo 1, la media de la T_{max} fue de 1,33 a 1,65 horas. La vida media terminal fue de 2,40 a 3,12 horas. La media de la C_{max} fue de 327 a 407 ng/mL, y la media del AUC_{0-∞} fue de 1070 a 1220 h*ng/mL.
- 15

Tras una dosis oral única de 2 mg/kg de cápsula de grapiprant a gatos del Grupo 2 en ayunas, la media de la T_{max} fue de 1,01 horas. La vida media terminal fue de 1,47 a 2,16 horas. La C_{max} media fue de 1.100 a 1.630 ng/mL, y el

AUC_{0-∞} medio fue de 1970 a 2.850 h*ng/mL. Tras una dosis oral de cápsula de grapiprant de 2 mg/kg, la C_{max} y el AUC fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en gatos en ayunas que en gatos alimentados, tanto en machos como en hembras. Sin embargo, el T_{max} y el t_{1/2} no fueron significativamente diferentes.

Tras una dosis oral única de 6 mg/kg de cápsula de grapiprant a gatos del Grupo 3 en ayunas, la media de la T_{max} fue de 0,99 a 1,17 horas. La vida media terminal fue de 2,79 a 4,98 horas. La media de la C_{max} fue de 2970 a 3110 ng/mL, y la media del AUC_{0-∞} fue de 3750 a 6350 hr*ng/mL.

Tras una dosis oral única de 10 mg/kg de cápsula de grapiprant a gatos del Grupo 4 en ayunas, la media de la T_{max} fue de 0,728 a 1,33 horas. La vida media terminal fue de 4,03 a 4,19 horas. La media de la C_{max} fue de 4280 a 7130 ng/mL, y la media del AUC_{0-∞} fue de 7580 a 10900 hr*ng/mL. Se produjo una mayor exposición cuando los animales fueron dosificados en estado de ayuno que en estado de alimentación, como lo demuestra el mayor AUC y C_{max} de los animales del Grupo 2 (en ayunas) que del Grupo 1 (alimentados).

La exposición (AUC_{0-∞}) a través de los grupos de animales en ayunas (Grupos 2-4) fue aproximadamente lineal a la dosis, pero menos que proporcional a la dosis. La administración única de grapiprant (por vía oral, a través de una cápsula) a gatos machos y hembras a niveles de dosis de 2 (alimentados y en ayunas), 6 y 10 mg/kg fue bien tolerada sin signos clínicos relacionados con el artículo de prueba. Se produjo una exposición significativamente mayor ($p < 0,05$) cuando los animales fueron dosificados en estado de ayuno que en estado de alimentación, como lo demuestra el mayor AUC y C_{max} de los animales del Grupo 2 (en ayunas) que del Grupo 1 (alimentados). La exposición (AUC_{0-∞}) en los grupos de animales en ayunas (Grupos 2-4) fue aproximadamente lineal a la dosis pero menos que proporcional a la misma.

Ejemplo 11 - Evaluación de la unión de grapiprant a proteínas de suero de gato mediante diálisis de equilibrio (FPK-12-002)

Concentraciones de grapiprant de 200 y 1000 ng/mL en suero de gato fueron sometidas a diálisis de equilibrio utilizando un dispositivo de Diálisis de Equilibrio Rápido (RED). Después de la diálisis, la unión a proteínas del grapiprant era alta en el suero del gato. El porcentaje de unión del grapiprant en el suero del gato a 200 y 1000 ng/mL fue del 95% y 92%, respectivamente. En estas condiciones, el cambio de la concentración de grapiprant no tuvo un efecto significativo en la unión de las proteínas del suero del gato. El compuesto de control positivo warfarina (10 µM) se unió en un 99,2% a las proteínas del plasma humano.

Ejemplo 12 - Farmacocinética de grapiprant en gatos (FPK-12-003)

Este estudio de laboratorio controlado, no-GLP, incluyó dos grupos de tratamiento de seis gatos adultos (tres por sexo) para un total de 12 animales de estudio. Todos los gatos se sometieron a una fase de aclimatación de 8 días. El Día 0, a los animales del Grupo 1 en ayunas se les administró por vía oral un comprimido de 20 mg de grapiprant (formulación A34), mientras que a los animales del Grupo 2 en ayunas se les administró por vía oral un comprimido de 20 mg de grapiprant (formulación A29). Se recogieron muestras de sangre y se procesaron para obtener suero para el análisis farmacocinético (PK). Cuatro horas después de la dosis, se ofreció comida a todos los gatos. Tras la toma de muestras de PK el Día 1, todos los animales fueron liberados en una colonia felina abierta. La variable de interés para este estudio fue el perfil PK en suero. Todos los animales fueron dosificados con éxito con la formulación del artículo de prueba designado de grapiprant. Durante el estudio no se observaron anomalías en el estado de salud general. Se midieron con éxito las concentraciones séricas de grapiprant para determinar el perfil PK como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17.

Formulación	Sexo	Stat	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{last} /Dosis (hr*mg/mL)	t _{1/2} (hr)
A29	Macho	Media	1029	1,3	4760	1182	1,7
		Dev St	818	0,3	3564	832	0,4
		CV%	79,5	43,3	74,9	-	25,3
	Hembra	Media	4413	1,2	17089	2905	1,7
		Dev St	1535	0,8	4189	1253	0,3
		CV%	34,8	65,5	24,5	-	19,3
A34	Macho	Media	1664	0,8	5785	1419	5,0

Formulación	Sexo	Stat	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{last} /Dosis (hr*mg/mL)	t _{1/2} (hr)
		Dev St	1090	0,3	2534	638	2,9
		CV%	65,5	34,6	43,8	-	57,9
	Hembra	Media	9630	1,2	29691	4606	2,5
		Dev St	4901	0,8	8780	968	0,7
		CV%	50,9	65,5	29,6	-	27,7

En general, no hubo observaciones anormales de salud general durante el estudio. Las gatas demostraron una mayor exposición sistémica que los machos tanto para las formulaciones A29 como A34. Los gatos machos demostraron una exposición del sistema similar entre las formulaciones A29 y A34. Las gatas que recibieron grapiprant en la formulación A34 demostraron una mayor exposición sistémica al grapiprant que las gatas administradas en la formulación A29. Todas las gatas recibieron una dosis de mg/kg mayor que las de los gatos macho; sin embargo, cuando se ajustó la dosis administrada (mg/kg), las gatas siguieron teniendo una mayor exposición sistémica al grapiprant que los gatos macho.

Ejemplo 13 - Farmacocinética de grapiprant en gatos (FPK-13-004)

Este estudio de laboratorio controlado, no-GLP, utilizó tres grupos de tratamiento: El grupo 1 fue dosificado con grapiprant a 2,5 mg/animal; el grupo 2 fue dosificado con grapiprant a 5 mg/animal; y el grupo 3 fue dosificado con grapiprant a 10 mg/animal. Cada dosis se administró una vez el Día 0. Se recogieron muestras de sangre y se procesaron para obtener suero para el análisis farmacocinético (PK). Cuatro horas después de la dosis, se ofreció comida a todos los gatos. Tras la toma de muestras de PK el Día 1, todos los animales fueron liberados en una colonia felina abierta.

Los parámetros farmacocinéticos medios de grapiprant se presentan en la Tabla 18 dada a continuación. Los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre machos y hembras dentro de cada grupo de dosis, por lo que los valores medios se determinaron combinando los datos de todos los animales.

Tabla 18 - Datos farmacocinéticos.

Dosis (mg)	Dosis (mg/kg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /Dosis (kg*ng/mL/mg)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{last} /Dosis (hr*ng/mL)	t _{1/2} (hr)
2,5	0,5	1,50	1060	2120	4190	8380	1,58
5	1	1,13	2690	2500	10300	9450	1,13
10	2	1,25	4430	2150	21200	10300	3,44

Los valores medios de T_{max} fueron similares entre los grupos, oscilando entre 1,13 y 1,50 horas. Los valores de la semivida de eliminación fueron similares entre las dosis de 0,5 y 1 mg/kg (1,58 y 1,13 horas, respectivamente) y aumentaron ligeramente para la dosis de 2 mg/kg (3,44 horas). Los aumentos de la C_{max} fueron aproximadamente proporcionales a la dosis, y los aumentos de los valores del AUC_{last} fueron ligeramente superiores a la proporción de la dosis. Para un aumento de la dosis de 4 veces, de 0,5 a 2 mg/kg, la C_{max} se multiplicó por 4,18 y los valores de AUC_{last} se multiplicaron por 5,06. En general, los datos indican que la dosis de 2 mg/kg fue la más eficaz para proporcionar a los gatos grapiprant.

Ejemplo 14 - Perfiles de seguridad y toxicocinéticos de grapiprant en gatos

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad felina y los perfiles toxicocinéticos de grapiprant. Veinticuatro gatos domésticos de pelo corto fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo o 3, 9 o 15 mg/kg de grapiprant en una formulación de cápsulas (3 machos y 3 hembras por grupo) una vez al día durante 28 días. Todos los gatos recibieron la medicación asignada según el protocolo. Se observó el consumo de alimentos y el comportamiento diariamente, se midió el peso corporal semanalmente y se realizaron análisis de patología clínica en sangre los Días -7, 14 y 25, y análisis de orina los Días -7 y 25. Se obtuvieron muestras de sangre seriadas para los análisis

toxicocinéticos tras las dosis del día 0 y del día 27. Se realizaron necropsias completas y evaluaciones histopatológicas tras la eutanasia humanitaria del Día 28.

El grapiprant fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos en dosis diarias de hasta 15 mg/kg durante 28 días. Todos los animales parecían normales a lo largo del estudio. Grapiprant no causó muertes ni efectos relacionados con el fármaco en el peso corporal, el consumo de alimentos, la patología clínica, el peso de los órganos, la patología macroscópica o la histopatología.

Grapiprant alcanzó rápidamente las concentraciones séricas máximas y mantuvo niveles sustanciales durante todo el estudio. La exposición al grapiprant varió con la dosis, pero los grupos de 9 mg/kg y 15 mg/kg mostraron valores medios de AUC_{last} similares. En el Día 27, las concentraciones séricas máximas de grapiprant oscilaron entre 683 ng/mL y 4950 ng/mL, y se alcanzaron entre 1 y 4 horas después de la administración. La vida media en el Día 27 osciló entre 3 y 14 horas, con un valor medio de 5 a 6 horas.

El grapiprant en una formulación de cápsula fue bien tolerado cuando se administró durante 28 días a exposiciones séricas de hasta 4950 ng/mL.

Ejemplo 15 - Estudio farmacocinético adicional de grapiprant en perros.

El objetivo de este estudio fue determinar y comparar los parámetros farmacocinéticos de grapiprant en perros beagle tras la administración oral única de una formulación de comprimidos aromatizados y una formulación de suspensión de metilcelulosa a dosis nominales de 6 mg/kg y 50 mg/kg. Para este estudio, dieciséis perros beagle, dos por sexo y por dosis, se dividieron en dos grupos en función de las dosis nominales de grapiprant, ya sea 6 mg/kg en los grupos 3A/B o 50 mg/kg en los grupos 4A/B. A cada grupo se le administró la dosis oral adecuada en un comprimido o en una formulación de metilcelulosa, utilizando el diseño cruzado que se muestra a continuación en la Tabla 19, en los Días 0 y 15 del estudio. Se tomaron muestras de sangre y se preparó el suero, se congeló y se analizó la concentración de grapiprant.

El vehículo fue metilcelulosa al 0,5% (400 centipoise) en agua. Se calentó aproximadamente medio volumen de agua destilada a unos 40-50 °C. Se pesó la metilcelulosa para obtener una concentración final del 0,5% (p/v), y se disolvió en el agua destilada calentada con agitación. El matraz con la solución de metilcelulosa se enfrió inmediatamente. El agua destilada restante se añadió al matraz para ajustar el volumen. La solución final se agitó durante al menos 30 minutos.

Para preparar suspensiones de 1,2 mg/mL y 10 mg/mL de grapiprant en el vehículo, se añadió una cantidad apropiada de grapiprant a un vaso de precipitados calibrado que contenía metilcelulosa acuosa al 0,5%, y se mezcló utilizando un vórtex. La suspensión se homogeneizó utilizando un mezclador Polytron™ con broca antiespumante incorporada. Se añadió una barra de agitación al vaso de precipitados y se agitó la suspensión durante unos 5 minutos. Se retiró temporalmente la barra de agitación para ajustar el volumen y se agitó la suspensión durante otros 5 minutos antes de transferirla a un recipiente dosificador de color ámbar etiquetado o a un vaso de cristal envuelto con papel de aluminio.

Una suspensión de dosificación se preparó cada día de dosificación. En ambos días de dosificación se alcanzó una profundidad de vórtice de entre el 75% y el 100% de la profundidad del recipiente que contenía la suspensión de 500 mg. Si se agita lo suficiente como para crear un vórtice de esta profundidad, se obtiene una mezcla homogénea, como muestran todas las muestras de la formulación que tienen entre el 93% y el 100% de la concentración nominal. Las muestras de la formulación de la dosis se transportaron a la sala de animales antes de la recogida y se recogieron (mientras se agitaban las formulaciones) justo antes de la dosificación del primer animal de cada grupo, y justo antes de la dosificación del último animal de cada grupo. Estos pasos evitan que la suspensión de 500 mg se asiente durante el transporte desde el laboratorio de formulación a la sala de animales.

Tabla 19 - Asignación de grupos y niveles de dosis.

Grupo	Número de animales	Tipo de dosificación	Día 0	Día 15
3A	2M/2F	Pastilla/Suspensión	comprimido de 60 mg	suspensión de 60 mg
3B	2M/2F	Suspensión/Comprimido	suspensión de 60 mg	comprimido de 60 mg
4A	2M/2F	Pastilla/Suspensión	cinco comprimidos de 100 mg	suspensión de 500 mg
4B	2M/2F	Suspensión/Comprimido	suspensión de 500 mg	cinco comprimidos de 100 mg

Se examinó detenidamente la sonda de ingestión después de la dosificación de todos los animales en ambos días. No se observaron cantidades notables del artículo de prueba en ningún tubo de ingestión. No hubo mortalidad. Se observaron ligeros aumentos en la incidencia de anomalías fecales, que se consideran relacionados con la exposición al grapiprant.

5 La T_{max} en el Día 0 con la dosis de 60 mg fue de 1,0 o 2,0 horas para el comprimido y de 1,0 horas para la suspensión. La C_{max} media para ambos sexos combinados fue de 5.330 ng/mL para el comprimido de 60 mg y de 4.050 ng/mL para la suspensión de 60 mg. El promedio de AUC_{last} para ambos sexos combinados fue de 19.600 hr*ng/mL para el comprimido de 60 mg y de 14.500 hr*ng/mL para la suspensión de 60 mg.

10 La T_{max} en el Día 0 con la dosis de 500 mg fue de 1,0, 2,0 o 4,0 horas para el comprimido y de 0,5, 1,0 o 2,0 horas para la suspensión. La C_{max} media para ambos sexos combinados fue de 96.100 ng/mL para el comprimido de 500 mg y de 76.800 ng/mL para la suspensión de 500 mg. El promedio de AUC_{last} para ambos sexos combinados fue de 455.000 hr*ng/mL para el comprimido de 500 mg y de 293.000 hr*ng/mL para la suspensión de 500 mg.

15 La T_{max} en el Día 15 con la dosis de 60 mg fue de 1,0 o 2,0 horas para el comprimido y de 1,0 horas para la suspensión. La C_{max} media para ambos sexos combinados fue de 6.110 ng/mL para el comprimido de 60 mg y de 3.810 ng/mL para la suspensión de 60 mg. El promedio de AUC_{last} para ambos sexos combinados fue de 17.400 hr*ng/mL para el comprimido de 60 mg y de 12.500 hr*ng/mL para la suspensión de 60 mg.

20 La T_{max} en el Día 15 con la dosis de 500 mg fue de 1,0 o 2,0 horas para el comprimido y de 1,0 horas para la suspensión. La C_{max} media para ambos sexos combinados fue de 101.000 ng/mL para el comprimido de 500 mg y de 74.200 ng/mL para la suspensión de 500 mg. El promedio de AUC_{last} para ambos sexos combinados fue de 430.000 hr*ng/mL para el comprimido de 500 mg y de 209.000 hr*ng/mL para la suspensión de 500 mg.

25 La T_{max} , la C_{max} y el AUC_{last} fueron mayores con la dosis de 500 mg que con la de 60 mg. Los valores de C_{max} y AUC_{last} fueron similares para una dosis determinada en los Días 0 y 15. Hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre el comprimido y la suspensión a ambas dosis, con una exposición (AUC_{last}) mayor en la formulación del comprimido frente a la de la suspensión. El ANOVA indicó que para las formulaciones de comprimidos frente a las de suspensión había una diferencia significativa ($p \leq 0,05$) para la C_{max} y la AUC_{last} en la dosis de 60 mg, y una diferencia significativa ($p \leq 0,05$ o $p \leq 0,01$) para la T_{max} y la AUC_{last} en la dosis de 500 mg. Las diferencias estadísticas se produjeron con y sin los datos de un animal que vomitó en los primeros 11 minutos de la dosificación. En general, los coeficientes de variación del AUC_{last} de la suspensión de 500 mg fueron del 53,7% (excluyendo los datos farmacocinéticos de un animal con emesis) el Día 0 y del 28,7% el Día 15.

30 Así, los resultados mostraron una mayor exposición (AUC) con la formulación en comprimidos en comparación con la suspensión. La diferencia entre las AUC para el comprimido y la suspensión fue estadísticamente significativa tanto para 60 mg como para 500 mg, tanto cuando se incluyeron como se excluyeron del análisis los animales con emesis. La relación de biodisponibilidad relativa (comprimido/suspensión) para ambos niveles de dosis, en ambos ensayos, fue sistemáticamente superior a 100, lo que indicó que la biodisponibilidad del comprimido era mayor que la de la suspensión. La diferencia de la relación de biodisponibilidad relativa superior a 100 persistió independientemente de que se incluyeran o excluyeran del análisis los animales con emesis.

35

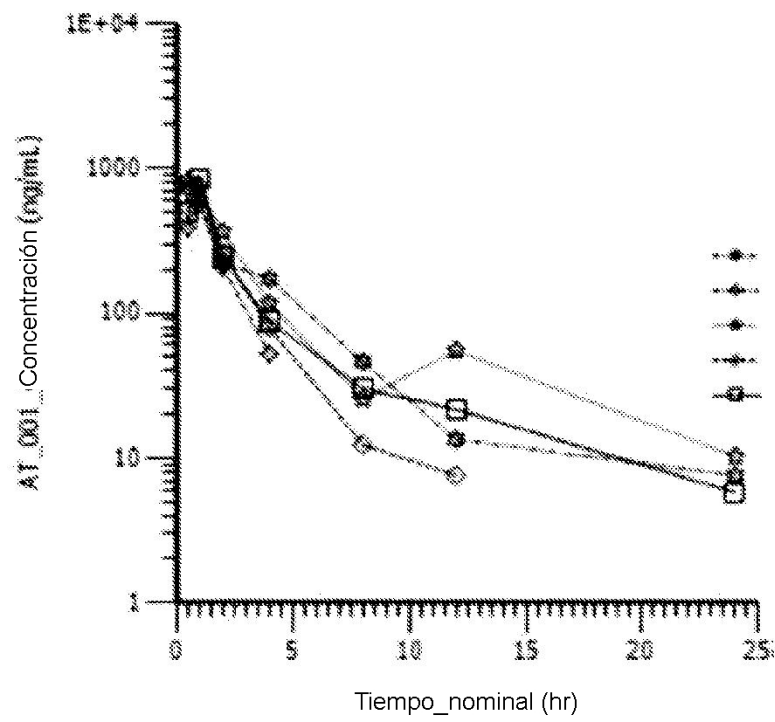
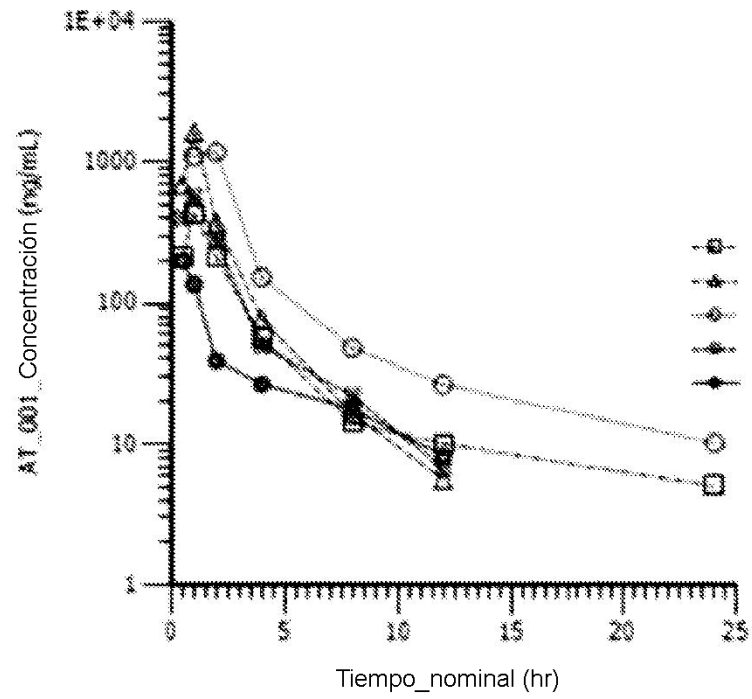
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación en un animal de compañía que lo necesite, que comprende:
 - 5 una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant y al menos un excipiente, en la que el grapiprant se administra en una dosis de 1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal del animal de compañía al día, siendo el animal de compañía un perro, un gato o un caballo.
2. La composición farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un tensioactivo, seleccionado opcionalmente entre poloxámero y lauril sulfato de sodio.
3. La composición farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 2, en la que dicho tensioactivo es del 0,1 al 5% (p/p de la composición total).
4. La composición farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 1, que comprende:
 - 15 5-15% de grapiprant (p/p de la composición total);
20-80% de lactosa (p/p de la composición total);
15-80% de celulosa microcristalina (p/p de la composición total);
1-10% de glicolato de almidón sódico (p/p de la composición total);
1-10% de copovidona (p/p de la composición total);
0,5-3% de estearato de magnesio (p/p de la composición total);
0,5-4% de tensioactivo (p/p de la composición total); y
0,1-1% de dióxido de silicio coloidal (p/p de la composición total).
5. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende además del 1% al 30% de aromatizante (p/p de la composición total) o que comprende del 5% al 15% de aromatizante (p/p de la composición total).
6. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la administración de 1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal una vez al día al animal de compañía, consigue una C_{max} de grapiprant de 375 ng/mL a 10000 ng/mL a un T_{max} de 0,4 a 3,4 horas.
7. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la administración de 2 a 4 mg de grapiprant por kilogramo de peso corporal al menos una vez al día a un animal de compañía consigue una C_{max} de grapiprant de 750 ng/mL a 4000 ng/mL a un T_{max} de 0,7 a 1,7 horas.
8. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la administración de 2 a 4 mg de grapiprant por kilogramo de peso corporal al menos una vez al día a un animal de compañía consigue una C_{max} de grapiprant de 1300 ng/mL a 4000 ng/mL a un T_{max} de 0,5 a 1,0 horas.
9. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, que cuando se administra, proporciona una tasa de dosificación de 2 a 4 mg de grapiprant por kilogramo de peso corporal del animal de compañía al día.
10. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición farmacéutica se administra al menos una vez al día o al menos dos veces al día o en la que la composición farmacéutica se administra durante 6 días a 9 meses o en la que la composición farmacéutica se administra durante 9 a 21 días o en la que la composición farmacéutica se administra durante 12 a 14 días.
11. La composición farmacéutica oral para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición farmacéutica se administra dos veces al día a una tasa de dosificación de 2 a 4 mg de grapiprant por kilogramo de peso corporal del animal de compañía al día durante 9 a 21 días y/o preferiblemente en la que la administración alcanza una C_{max} de grapiprant de 750 ng/mL a 4000 ng/mL a un T_{max} de 0,7 a 1,7 horas y/o preferiblemente en la que la administración se produce de unas 10 horas a unas 18 horas antes de que se realice una cirugía en el animal de compañía.
12. Una composición farmacéutica oral para su uso en el tratamiento del dolor o la inflamación en un animal de compañía que lo necesite, que comprende la administración oral a un animal de compañía de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant;
 - 50 en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de grapiprant se administra a una tasa de dosificación de 1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal del animal de compañía al día; y
en la que la administración logra una C_{max} de grapiprant de 675 ng/mL a 5000 ng/mL dentro de las 4 horas posteriores a la administración y una vida media de menos de 14 horas, en la que el animal de compañía es un perro, un gato o un caballo.

13. La composición farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 12, en la que la C_{\max} se alcanza dentro de la hora siguiente tras la administración de grapiprant.

14. La composición farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 12 o 13, en la que la composición farmacéutica se administra una vez al día a una tasa de dosificación de 3 o 9 mg por kilogramo de peso corporal del animal de compañía al día durante 28 días.

5



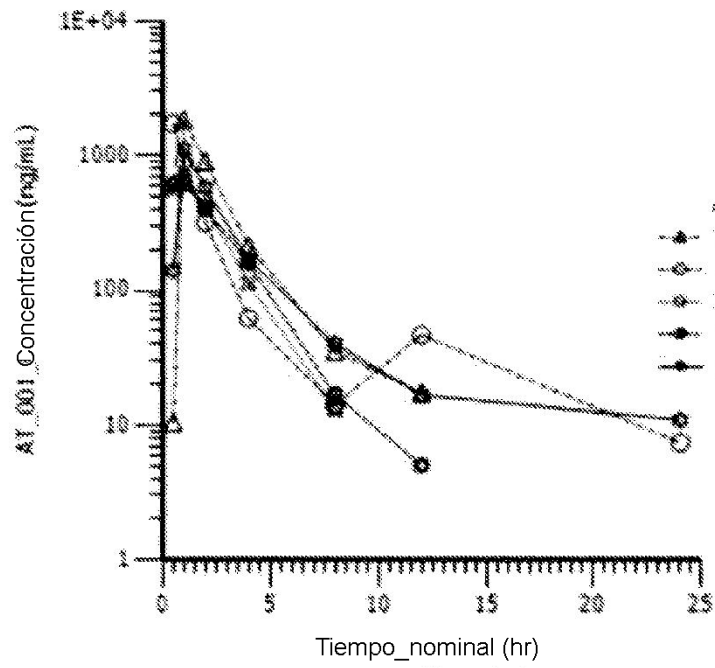


FIG. 3

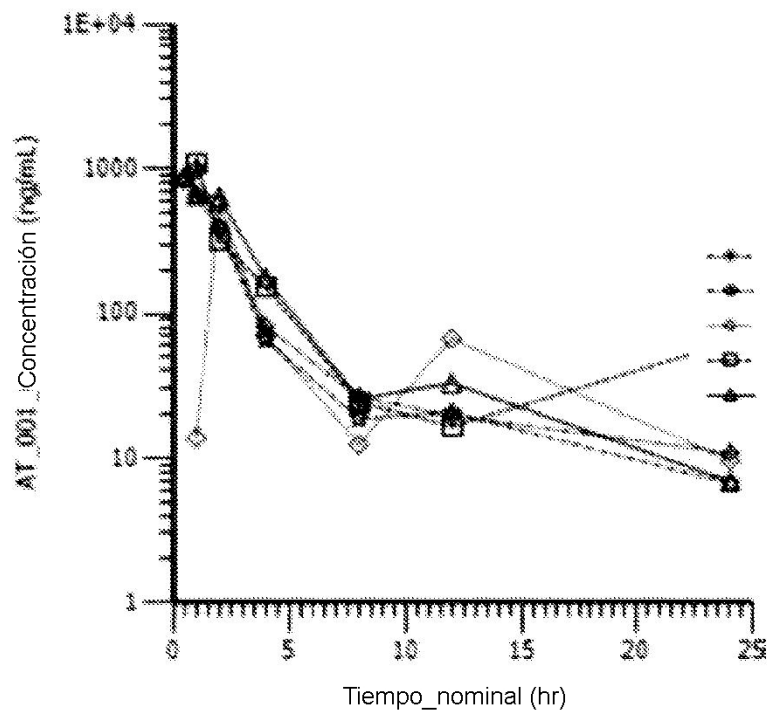


FIG. 4

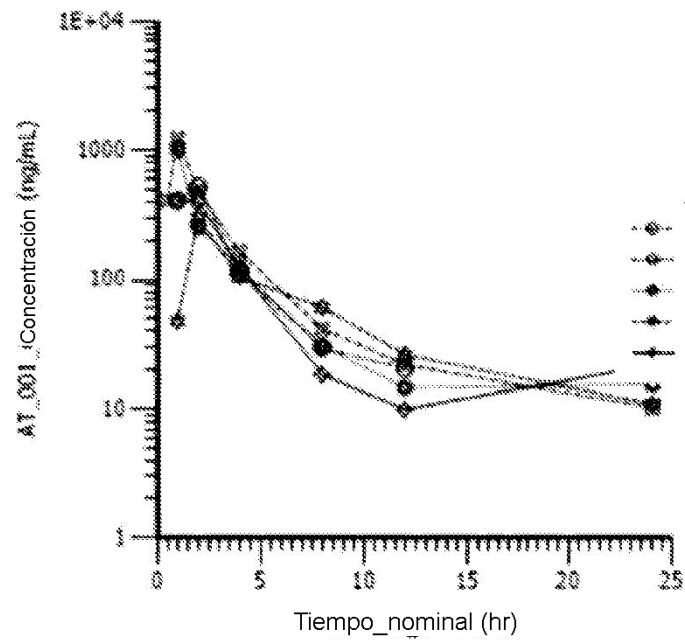


FIG. 5

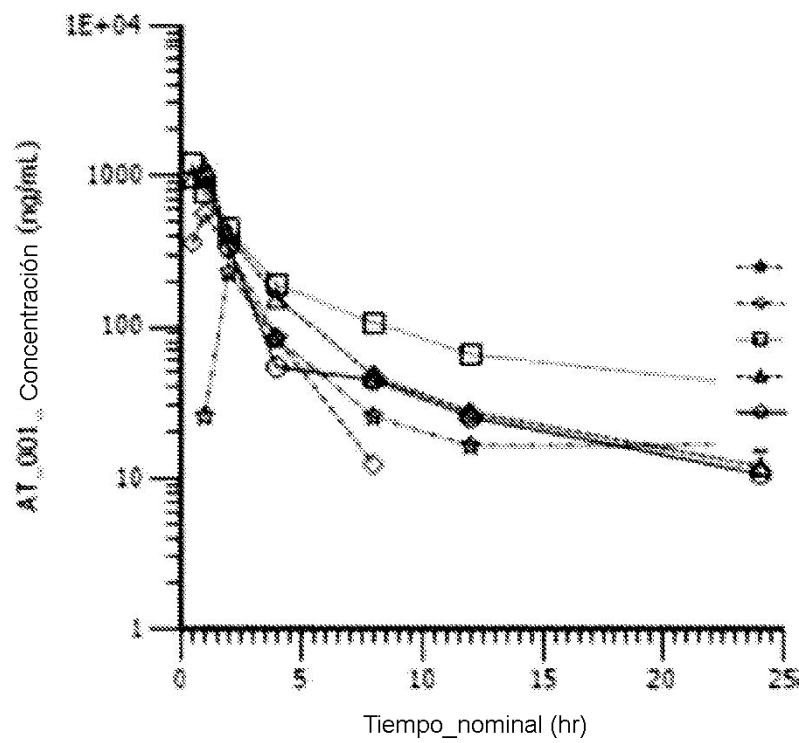


FIG. 6

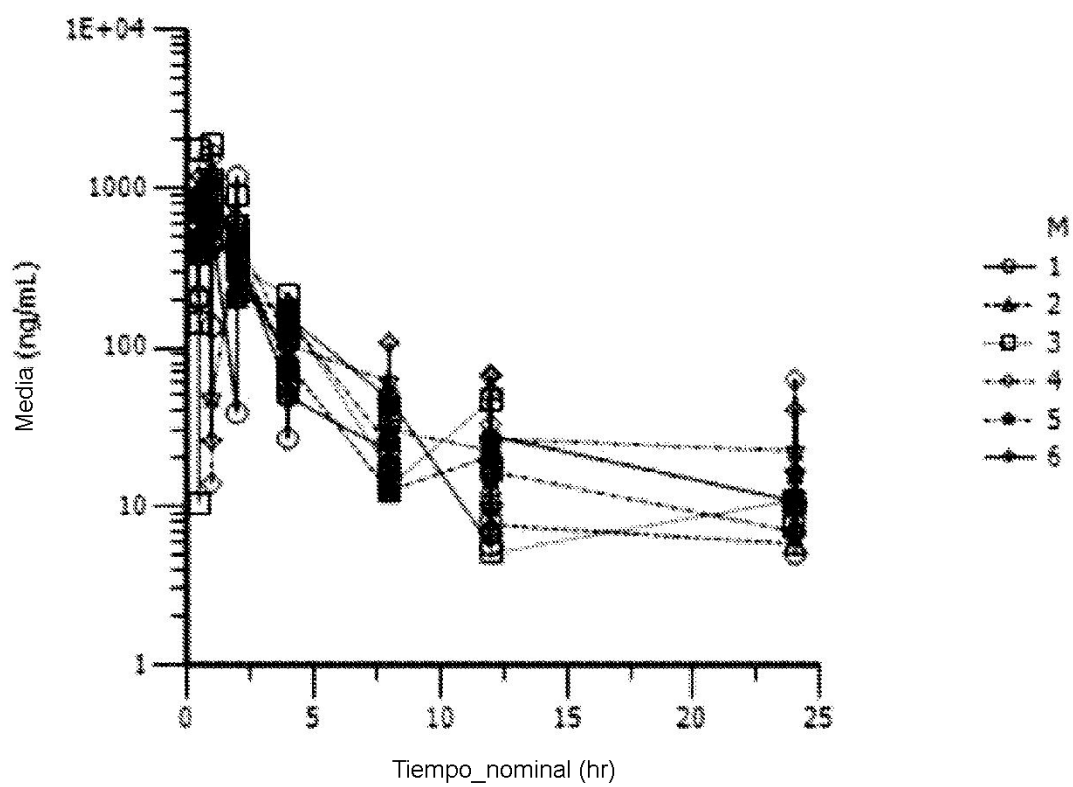


FIG. 7

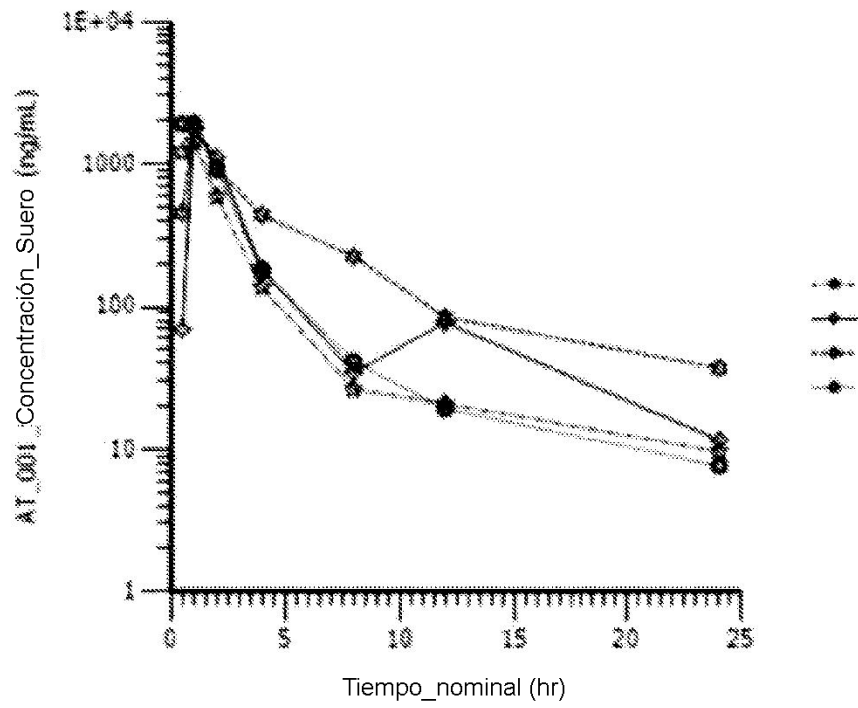


FIG. 8

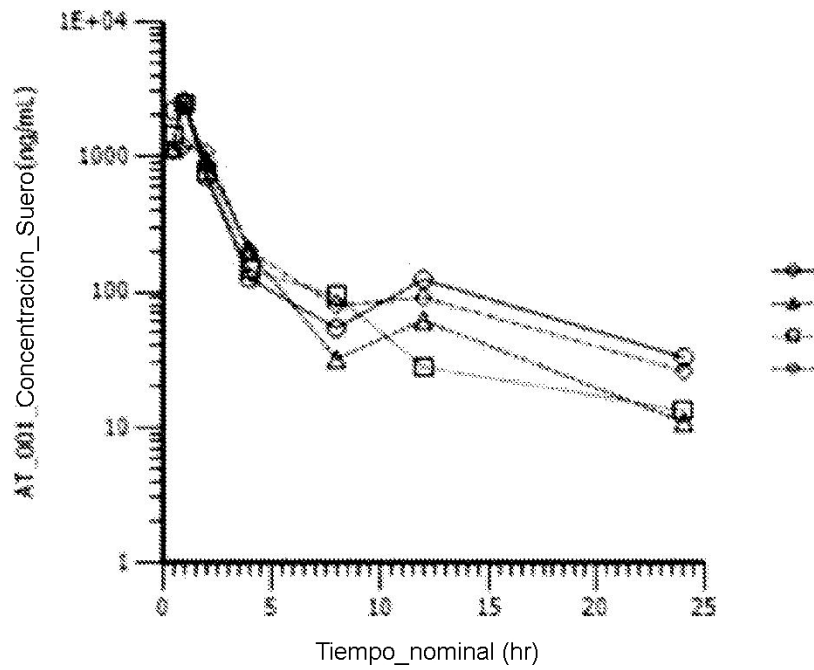


FIG. 9

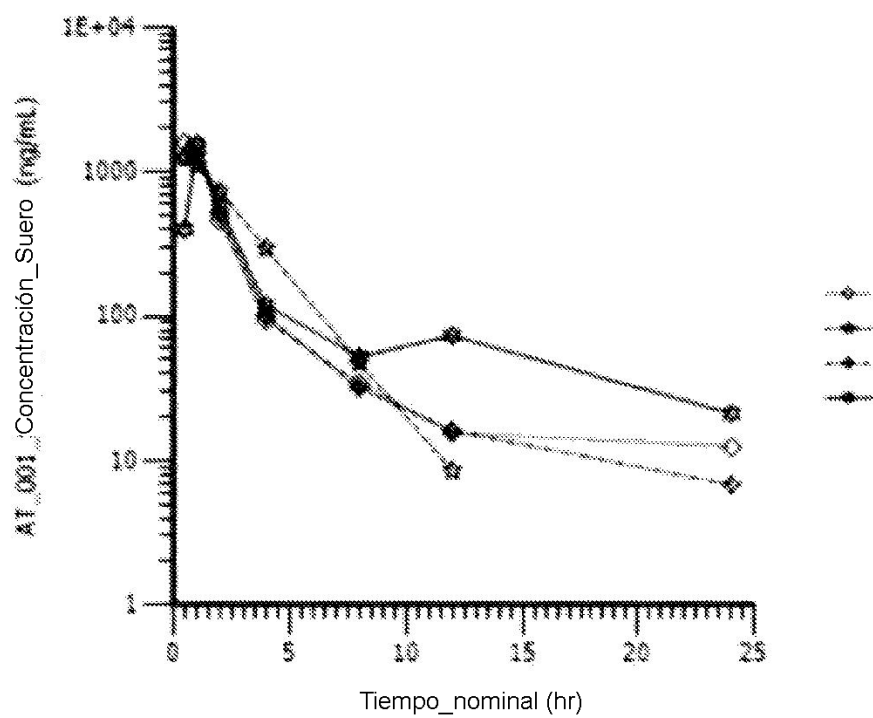


FIG. 10

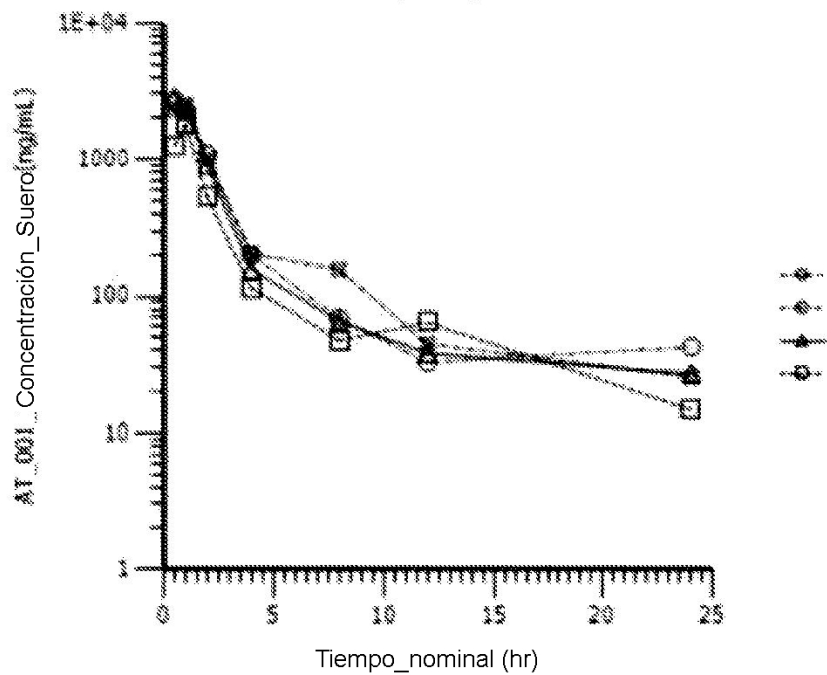


FIG. 11

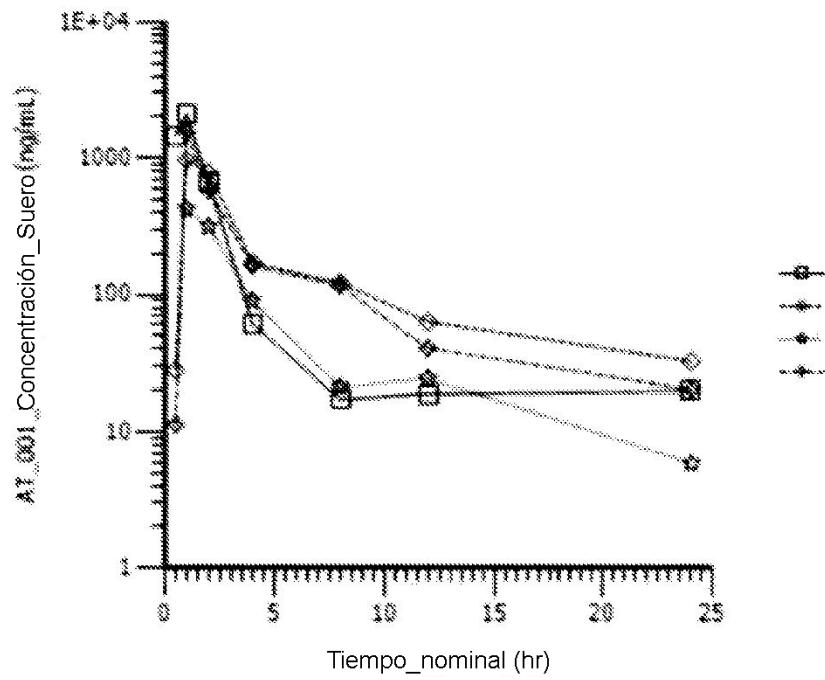


FIG. 12

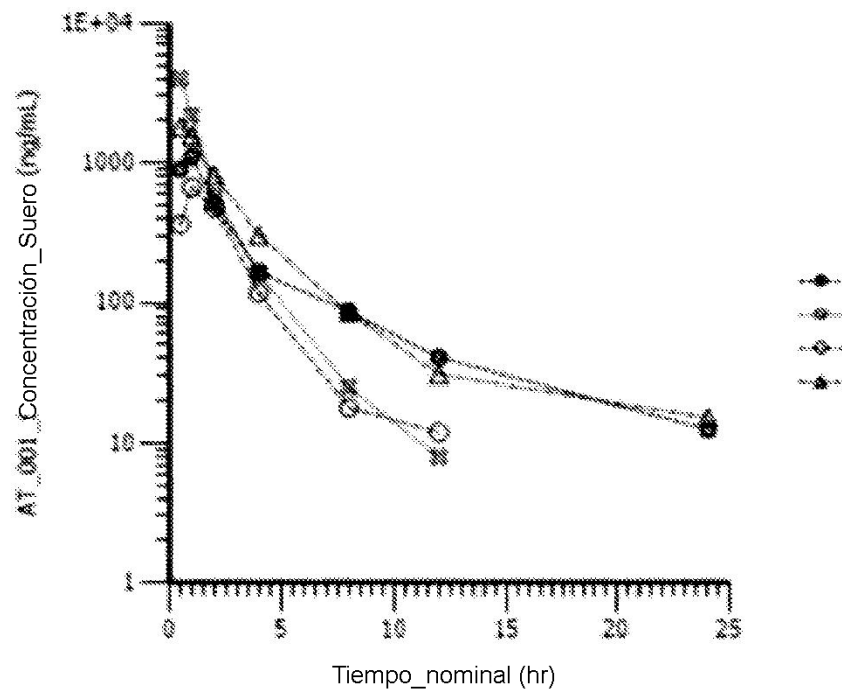


FIG. 13

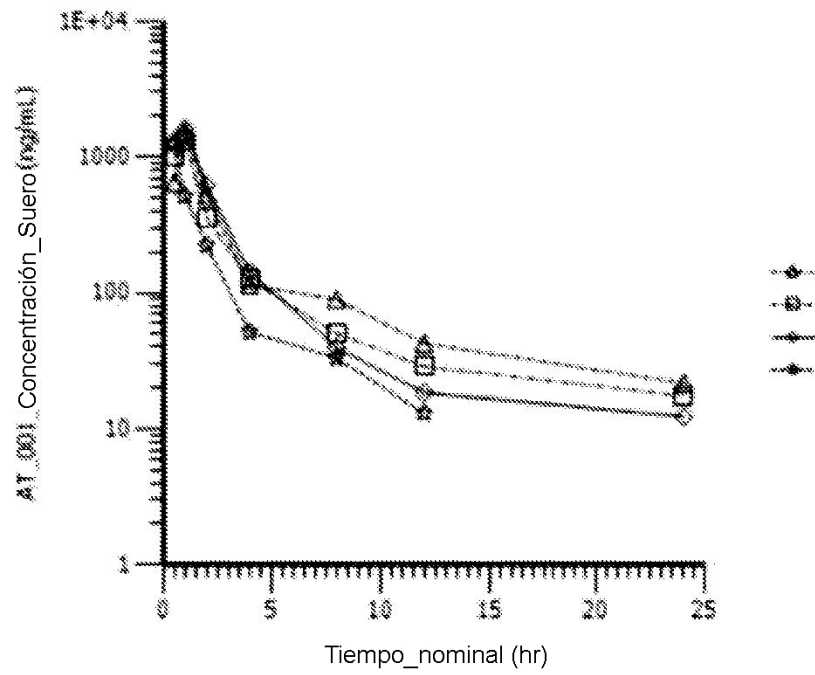


FIG. 14

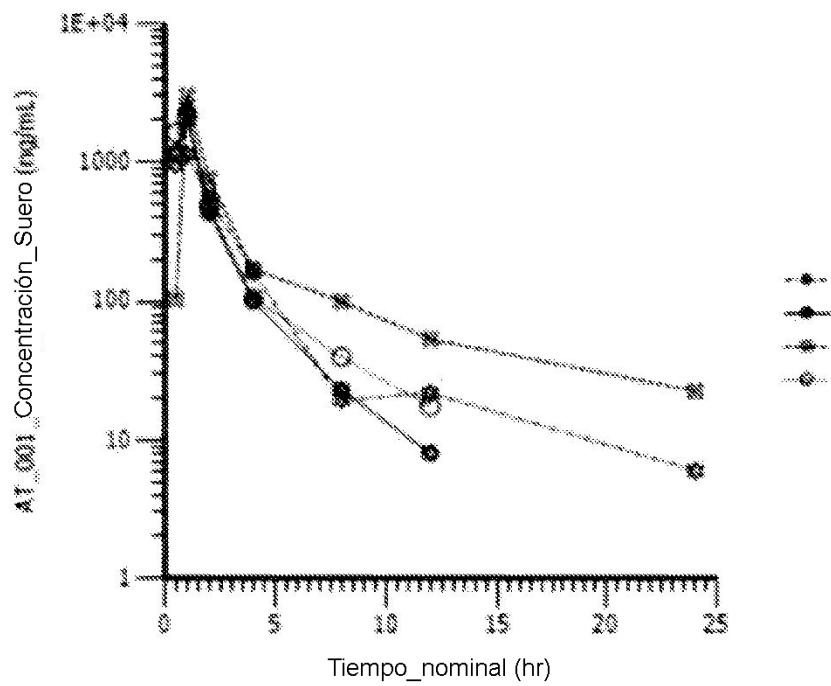


FIG. 15

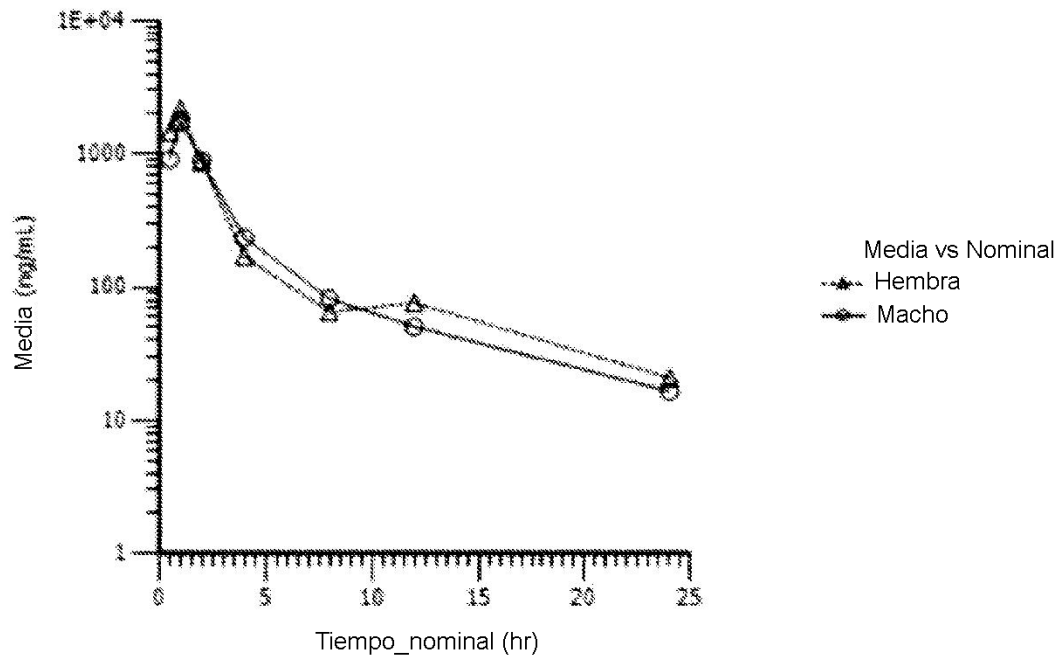


FIG. 16

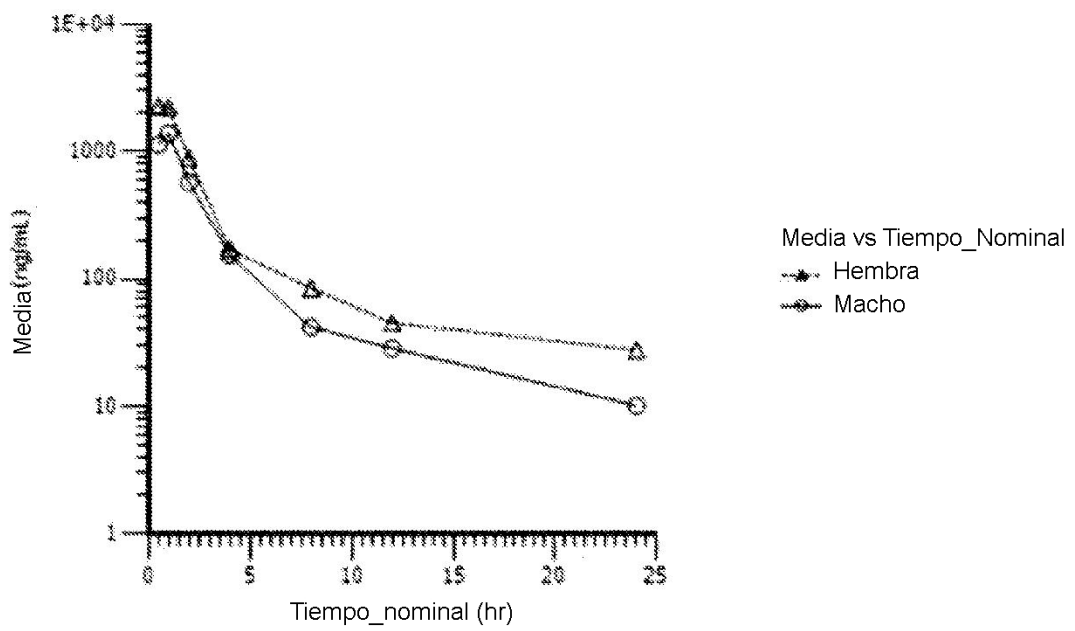


FIG. 17

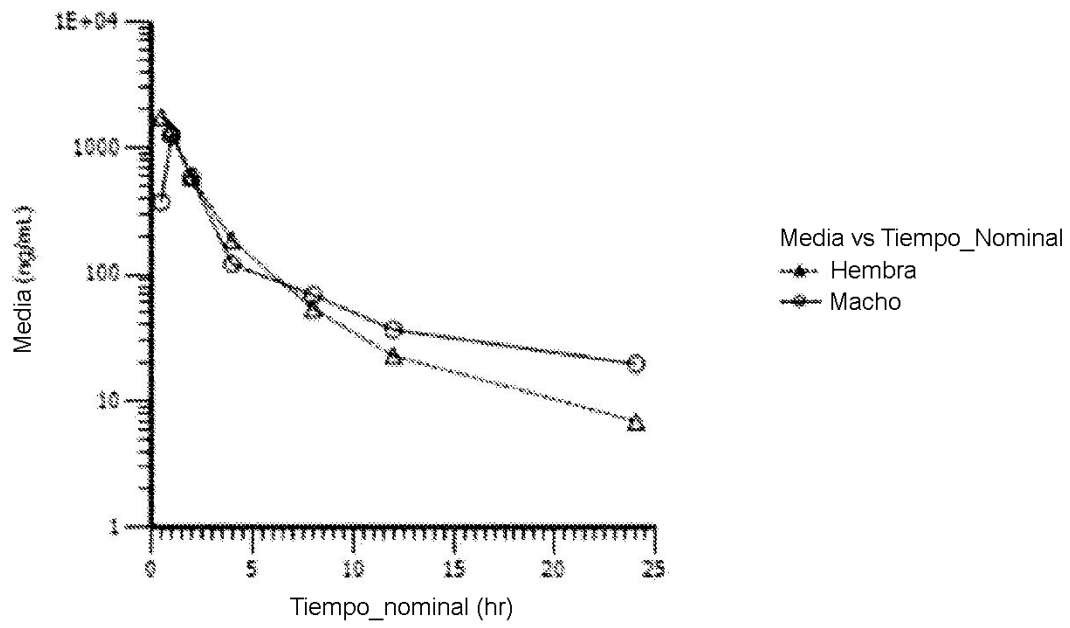


FIG. 18

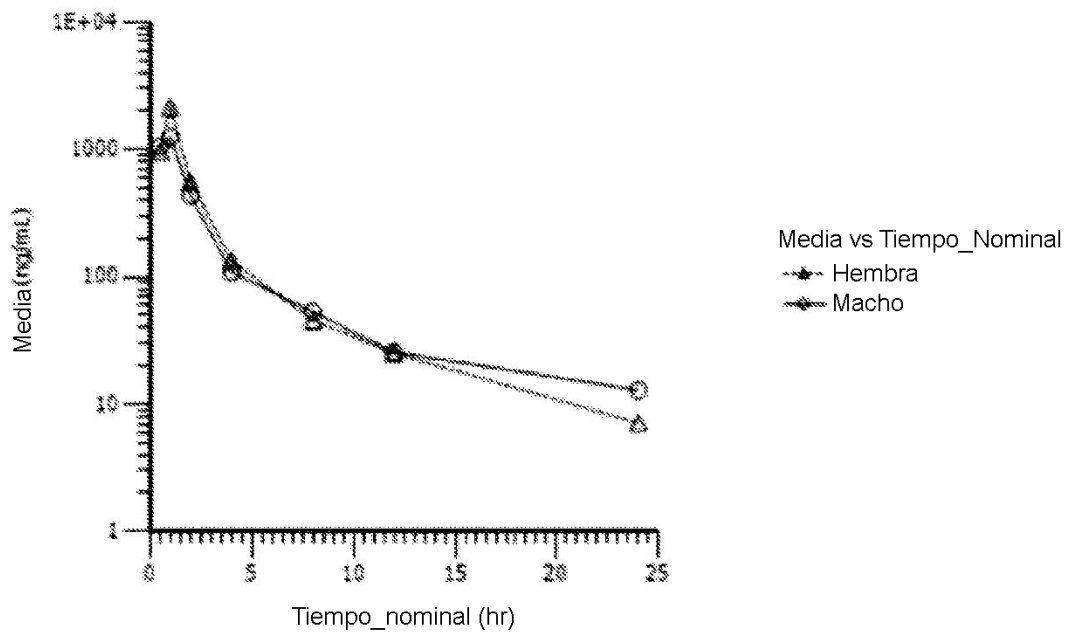


FIG. 19

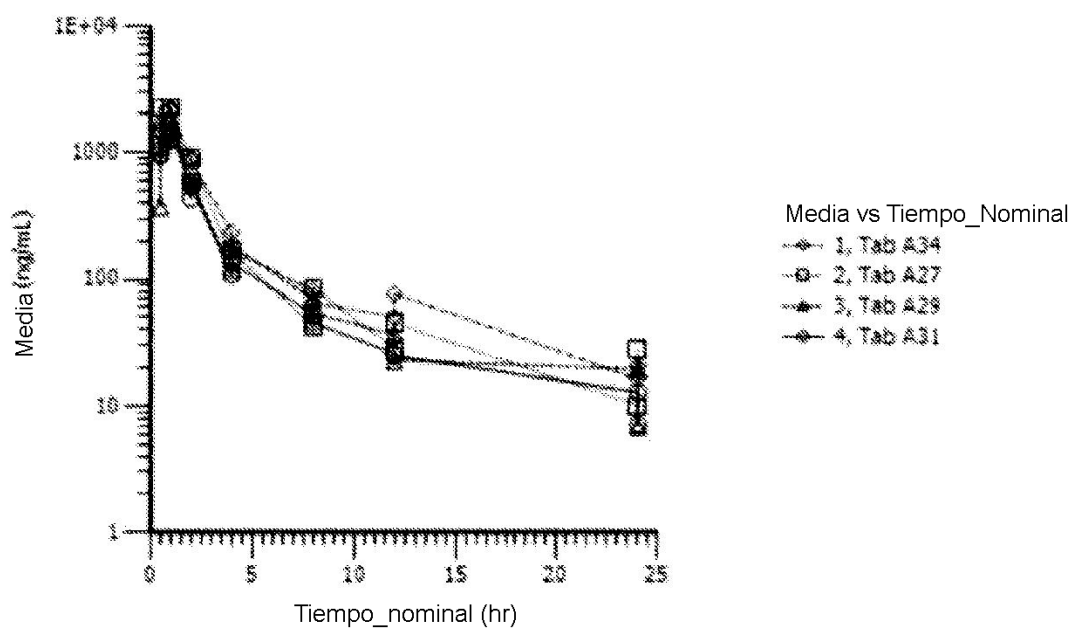


FIG. 20