

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 991**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61K 31/4412** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/4166** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05716238 .0**

96 Fecha de presentación: **19.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778234**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **PIMOBENDANO A UTILIZAR PARA LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DEL CORAZÓN EN MAMÍFEROS QUE PADECEN INSUFICIENCIA CARDÍACA.**

30 Prioridad:  
**25.03.2004 EP 04007179**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.02.2012**

73 Titular/es:  
**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:  
**DAEMMGEN, Juergen;  
JÖNS, Olaf y  
KLEEMANN, Rainer**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 991 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

Pimobendano a utilizar para la reducción del tamaño del corazón en mamíferos que padecen insuficiencia cardiaca

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## 1. CAMPO TÉCNICO

10 La invención se refiere al uso de pimobendano para la preparación de una medicación para la reducción del tamaño del corazón de un paciente que padece insuficiencia cardiaca.

## 2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

15 Los agentes inotrópicos positivos intravenosos tienen una función vital en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y frecuentemente tienen como resultado una mejora a corto plazo en perros con cardiomiopatía dilatada (DCM). Muchos perros con DCM tienen un pronóstico muy reservado (Monnet y col., 1995), en particular, con Dobermans se tiene la experiencia de sólo un tiempo corto de supervivencia (Calvert y col., 1982; Calvert y col., 1997). Se han realiza-  
do pocos estudios en los que se examine la influencia del tratamiento sobre la supervivencia en perros con DCM, aun-  
que un subanálisis de los perros con DCM en el estudio LIVE mostraba una mejora en el tiempo para el tratamiento de  
20 la insuficiencia, en los perros que recibían enalapril, en comparación con los que recibían placebo (142,8 frente a 56,5 días, respectivamente) (Ettinger y col., 1998). En general, los agentes inotrópicos positivos han perdido en los últimos años preferencia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes humanos, después de que una cantidad de ensayos revelaron efectos adversos sobre la supervivencia, a pesar de los beneficios hemodinámicos a corto plazo (Packer y col., 1991; Cowley y Skene, 1994). Últimamente, se ha sugerido que los agentes de sensibilización al calcio pueden tener como resultado unos efectos inotrópicos positivos sin producir ninguno de los efectos adversos (que incluyen la sobrecarga de calcio) asociados con los inótropos positivos más tradicionales, tales como dobutamina, amri-  
25 nona y milrinona.

30 El pimobendano es un compuesto inodilatador con efectos de sensibilización al calcio, así como algunos efectos inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo III. Más que incrementar la entrada de calcio en los miocitos cardiacos, los sensibilizadores al calcio consiguen su efecto inotrópico positivo sensibilizando las proteínas contráctiles hacia el calcio existente en el citosol, alterando la unión del calcio con la troponina-C. Con la producción de un efecto inotrópico positivo mediante la sensibilización al calcio, se evita alguno de los efectos adversos de la sobrecarga de calcio citosólico. Unos niveles de calcio citosólico elevados se han asociado con una tendencia incrementada a arritmias y a muerte súbita.  
35 Ensayos clínicos del uso de pimobendano a largo plazo en pacientes humanos con insuficiencia cardiaca, han mostrado una mejora en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida sin efectos significativamente negativos en la supervivencia (Kubo y col., 1992; Katz y col., 1992).

40 El documento US 4 361 563 describe pimobendano que se utiliza para aumentar la resistencia de la contracción del miocardio.

El documento US 5 151 420 informa sobre el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva con pimobendano.

45 El documento US 4 868 182 describe el uso de antagonistas del adrenoceptor  $\alpha$  en mezcla con pimobendano, etc. en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.

50 Se conoce que el progreso de la insuficiencia cardiaca está asociado con un incremento del tamaño del corazón. En la cardiomiopatía dilatada (DCM), la proporción del espesor de la pared ventricular izquierda con el diámetro de la cámara disminuye y las circunferencias de los anillos de las válvulas mitral y tricúspide aumentan en proporción con la magnitud de la dilatación de la cámara. La DCM puede estar causada principalmente, p. ej., por anomalías genéticas o secundariamente debido a insuficiencia valvular, dando ambas causas como resultado una sobrecarga del volumen cardiaco. Sin embargo, implica generalmente una remodelación cardiaca que se puede definir como expresión genómica, cambios moleculares, celulares e intersticiales manifestados clínicamente como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón. La remodelación cardiaca es generalmente una señal negativa y está relacionada con la progresión de la  
55 insuficiencia cardiaca. Una remodelación cardiaca inversa es un objetivo del tratamiento de la terapia de la insuficiencia cardiaca.

60 La terapia de la insuficiencia cardiaca se ha enfocado tradicionalmente mucho sobre el alivio sintomático más que dirigirla hacia los problemas subyacentes de la enfermedad.

El problema subyacente de la presente invención era proporcionar una medicación que permitiera remodelar el tamaño del corazón para reducir el riesgo de muerte en pacientes con enfermedades coronarias. En particular, el problema subyacente de la presente invención era proporcionar una medicación que permitiera reducir el tamaño del corazón para reducir el riesgo de muerte en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Se ha encontrado, sorprendentemente, que pimobendano se puede utilizar para la preparacion de una medicacion para la reduccion del tamaño del corazón de un paciente que padece insuficiencia cardiaca.

Además, la invencion se refiere a un uso para la reduccion del tamaño del corazón en un paciente que padece insuficiencia cardiaca, cuyo uso comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de pimobendano.

10 Además, la invencion se refiere a un producto manufacturado que comprende el material del envase contenido dentro del cual hay una composicion eficaz para reducir el tamaño del corazón de un paciente que padece insuficiencia cardiaca y el material del envase comprende una etiqueta que indica que la composicion se puede utilizar para reducir el tamaño del corazón de un paciente que padece insuficiencia cardiaca, en donde dicha composicion comprende pimobendano.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la radiografía torácica lateral de un Cocker spaniel inglés con cardiomiopatía dilatada, mostrando edema pulmonar alveolar y alargamiento del corazón.

20 Las Figuras 2a y 2b muestran la radiografía torácica del mismo perro de la Fig. 1, después de cuatro meses de tratamiento con furosemida, enalapril, digoxina y pimobendano.

25 La Figura 3 muestra la Puntuación de la Insuficiencia Cardiaca (ISACHC) en perros tratados con pimobendano (cada columna negra a la izquierda) o con benacepril (cada columna gris a la derecha) los días 0, 7 y 56.

La Figura 4 muestra el Efecto Clínico Global en perros tratados con pimobendano (columna negra a la izquierda) o benacepril (columna gris a la derecha) el día 56.

30 La Figura 5 muestra la función de supervivencia (periodo de 56 días) en perros tratados con pimobendano (curva—○—superior) o benacepril (curva—□—inferior).

35 La Figura 6 muestra la función de supervivencia en perros tratados con pimobendano (periodo de 430 días/curva—○—superior) o con benacepril (periodo de 228 días/curva—□—inferior(periodo de 430 días/curva superior)).

La Figura 7 muestra la reduccion del tamaño medio del corazón en perros tratados con pimobendano (-0,15 v) frente a perros tratados con benacepril (+0,22 v).

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invencion se refiere al uso de pimobendano para preparar una medicacion para la reduccion del tamaño del corazón de un paciente que padece insuficiencia cardiaca.

45 El pimobendano, conocido públicamente como 4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazona, se describe, por ejemplo, en el documento de patente europea EP 008 391 B1. El levosimendano es un derivado de piridazona-dinitrilo. En particular, el levosimendano es conocido públicamente como ( R )-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazona]propanodinitrilo y se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en los documentos GB 2228004, US 5.151.420 y US 5.569.657.

50 El término "paciente" tal y como se emplea en esta memoria de aquí en adelante y de aquí hacia atrás, se refiere a un animal o a una persona que padece insuficiencia cardiaca. El término "paciente" engloba a mamíferos tales como los primates que incluyen a los seres humanos.

55 Además de los primates, se puede tratar una variedad de otros mamíferos según el método de la presente invencion. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos que incluyen, pero no están limitados a vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies de bovinos, ovinos, equinos, caninos, felinos, roedores o móridos. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales como especies aviares.

60 Se prefieren los pacientes humanos, los perros, los gatos y los caballos. Los pacientes humanos son hombres o mujeres que padecen insuficiencia cardiaca. Normalmente, dichas personas son niños, adultos jóvenes, adultos o personas mayores con una edad entre 6 y 80, preferentemente entre 30 y 65 años.

65 La expresion "insuficiencia cardiaca" tal y como se emplea en esta memoria de aquí en adelante y de aquí hacia atrás, se refiere a cualquier enfermedad contráctil o enfermedad del corazón. Las manifestaciones clínicas son general-

mente los resultados de cambios de los componentes celulares y moleculares del corazón y de los mediadores que dirigen el control homeostático. La insuficiencia cardiaca viene acompañada generalmente por un incremento del tamaño del corazón y por el deterioro de las funciones cardiacas.

- 5 Predominantemente, los pacientes padecen insuficiencia cardiaca, que es una insuficiencia cardiaca crónica congestiva, una insuficiencia cardiaca debida a infarto de miocardio o una isquemia miocárdica debida a paro cardiaco.

10 La expresión "reducción del tamaño del corazón", tal y como se emplea en esta memoria de aquí en adelante y de aquí hacia atrás, se refiere a una reducción del tamaño del corazón del paciente, que se puede determinar según los métodos radiográficos sugeridos por James W. Buchanan y col. (Buchanan 1995) y se expresa por el cambio relativo del tamaño vertebral del corazón. Preferentemente, la suma de la media relativa vertebral del corazón (VHS) de dicho paciente se reduce de 0,05 a 0,25 en 10 a 100 días, en particular aproximadamente 0,15 en aproximadamente 60 días de tratamiento con pimobendano.

- 15 La expresión "cantidad eficaz", tal y como se emplea en esta memoria significa una cantidad suficiente para conseguir una reducción del tamaño del corazón cuando dicho pimobendano se administra en forma de dosificación aislada.

20 Preferentemente, pimobendano se administra junto con un segundo agente terapéutico activo. Tal segundo agente terapéutico activo se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la ECA, diuréticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, beta-bloqueantes y antagonistas de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, glicósidos digitálicos, agentes antiarrítmicos o diuréticos, en particular

- en donde el inhibidor del bloqueador de los canales de calcio se selecciona entre el grupo consistente en diltiazem, verapamil y felodipina o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable; y/o
- en donde el inhibidor de la ECA se selecciona entre el grupo consistente en omapatrilato, MDL100240, alacepril, benacepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasin, temocapril,trandolapril, trandolaprilato, ceranapril, moexipril, quinaprilato y espirapril o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable; y/o
- en donde el betabloqueante se selecciona entre el grupo consistente en bisoprolol, carvediol, metoprolol, propranolol y timolol o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, y/o
- 30 ▪ en donde el antagonista de la angiotensina II se selecciona entre el grupo consistente en acetato de saralasin, candesartano, cilexetil, valsartano, candesartano, losartano potásico, eprosartano, irbesartano, tasosartano, pomisartano y telmisartano o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable y/o
- en donde el antagonista de la aldosterona se selecciona entre el grupo consistente en espironolactona, eplerenona, canrenona, canrenona potásica o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, y/o
- 35 ▪ en donde los agentes antiarrítmicos se seleccionan entre el grupo consistente en amiodarona, betrilio, disopiramide, dofetilida, flecainida, ibutilida, mexiletina, tocainida, procainamida, propafenona, quinidina, sotalol o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, y/o
- en donde el diurético se selecciona entre el grupo consistente en furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida, bendroflumetazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, etozolina, triamteren, amilorido, o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable, y/o
- 40 ▪ en donde los glicósidos digitálicos se seleccionan entre el grupo consistente en digoxina, digitoxina, g-estrofantina,  $\beta$ -metildigoxina,  $\beta$ -acetildigoxina o un derivado de los mismos farmacéuticamente aceptable.

- 45 Lo más preferentemente, pimobendano se administra junto con uno o varios medicamentos seleccionados entre el grupo consistente en uno o varios inhibidores de la ECA, uno o más diuréticos y uno o varios glicósidos digitálicos.

50 Pimobendano se puede administrar en forma de dosificación oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación controlada o de liberación cronometrada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas ellas bien conocidas por el experto ordinario en las técnicas farmacéuticas. Se puede administrar de forma aislada, pero generalmente se administrará con un vehículo farmacéutico, seleccionado según la ruta de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

55 El régimen de dosificación del compuesto de la presente invención variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y su ruta de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco, requerida para evitar, detectar o detener la extensión de la enfermedad.

60 A modo de guía general, la dosificación oral diaria de pimobendano, cuando se emplea para los efectos indicados, estará en el intervalo entre aproximadamente 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 10  $\text{mg}/\text{kg}$ , preferentemente desde 0,05  $\text{mg}/\text{kg}$  a 5  $\text{mg}/\text{kg}$ , en particular desde 0,1  $\text{mg}/\text{kg}$  a 2  $\text{mg}/\text{kg}$ .

65

Lo más preferentemente, se administran al día desde aproximadamente 0,1 mg/kg a 1,5 mg/kg de pimobendano.

Pimobendano se puede administrar con una única dosis diaria o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

Pimobendano se puede administrar de forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante rutas transdérmicas, empleando parches transdérmicos sobre la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será continua más que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Pimobendano se administra típicamente por mezcla por adición de diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en esta memoria vehículos farmacéuticos), seleccionados adecuadamente en relación con la forma de administración deseada, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y que sea compatible con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, se puede incorporar también en la mezcla agentes adecuados aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes empleados en estas formas de dosificación incluyen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato sódico, el acetato sódico, el cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Pimobendano se puede administrar también en forma de sistemas de liberación con liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Pimobendano también se puede acoplar con polímeros solubles como vehículos para fármacos que pueden ser diana. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituido con residuos de palmitoil.

Además, pimobendano se puede acoplar con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poliepsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener desde aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación.

En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará generalmente presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95% en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden utilizar diluyentes similares para preparar los comprimidos. Los comprimidos y las cápsulas se pueden preparar como productos de liberación controlada para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar o revestidos con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o revestidos entéricamente para una disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral, pueden contener agentes colorantes y saboreantes para incrementar la aceptación en los pacientes.

En general, el agua, las soluciones adecuadas de aceite, salina, dextrosa acuosa (glucosa) y de azúcar relacionadas y los glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se emplea ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-paraben y clorobutanol.

Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

5 Cuando se administran dos o más de los agentes terapéuticos secundarios anteriores con pimobendano, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y la forma de dosificación típica se pueden reducir en relación con la dosificación usual del agente cuando se administra de forma aislada, de cara al efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

10 Particularmente, cuando se proporciona una unidad de dosificación aislada, existe el potencial de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de fórmula 1 y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación aislada, se formulan de modo que aunque los ingredientes activos se combinan en una unidad de dosificación aislada, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede estar revestido entéricamente. Al revestir entéricamente uno de los ingredientes activos es posible no sólo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de modo que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que se libera en el intestino. Uno de los ingredientes activos puede estar también revestido con un material que produce una liberación controlada a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados.

20 Además, el componente liberado de forma controlada se puede revestir adicionalmente de forma entérica, de modo que la liberación de este componente tiene lugar sólo en el intestino. Aún otro acercamiento implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está revestido con un polímero de liberación controlada y/o entérica y el otro componente también está revestido con un polímero con un grado bajo de viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales adecuados conocidos en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento con el polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

25 De aquí en adelante se describen con más detalle procedimientos a modo de ejemplo para preparar las composiciones de acuerdo con la invención. Los Ejemplos que siguen sirven sólo como una ilustración detallada sin restringir el objeto de la invención.

#### 30 Ejemplo 1

Un estudio en doble ciego se realizó para evaluar la eficacia a largo plazo y la tolerancia a pimobendano y su efecto sobre la supervivencia a largo plazo en Cocker spaniels y Dobermans con DCM.

35 **Materiales y Métodos:** Cocker spaniels (n=10) y Dobermans (n=10) que se presentaron en el Servicio Cardiopulmonar de la R(D)SVS con DCM, se reclutaron para el estudio con el consentimiento de sus dueños. Después de una estabilización con la terapia convencional con digoxina, enalapril y frusemida, los perros recibieron adicionalmente pimobendano (Vetmedin®) o placebo empleando un diseño de estudio en doble ciego.

40 **Resultados:** El tiempo de supervivencia media para los Cockers con pimobendano era de 612 días (intervalo 61-1428) comparado con 589 (intervalo 51-1127) para el grupo con placebo. La diferencia no era estadísticamente significativa (prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney-U,  $p > 0,05$ ).

45 El tiempo de supervivencia media para los Dobermans con pimobendano era de 280 días (intervalo 42-369) comparado con 72 días (intervalo 13-196) para el grupo con placebo. La diferencia era estadísticamente significativamente diferente (prueba de la T de Student,  $p < 0,05$ ). El fármaco era bien tolerado y no se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en las dos razas.

50 **Conclusión:** El pimobendano mejoraba significativamente el tiempo de supervivencia de los Dobermans con DCM, comparado con el placebo, pero no tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia de los Cocker spaniels. La mejoría en el tiempo de supervivencia de los Dobermans es un avance importante en el tratamiento de una enfermedad que generalmente resulta en una rápida muerte tras el diagnóstico.

55 En ambas razas, la adición de pimobendano a un régimen de tratamiento convencional estaba asociado con una mejora significativa del rango de la clase NYHA del paciente. El beneficio de la terapia con pimobendano era, por tanto, aditivo al efecto beneficioso de la furosemida, el enalapril y la digoxina y se observó incluso en los Cocker spaniels que tenían lo que se podía considerar un curso clínico favorable con la terapia convencional, comparados con muchos perros con DCM (Monnet y col., 1995).

60 Una diferencia espectacular en los tiempos de supervivencia se encontró en los Pinschers Doberman tratados con pimobendano. Aunque esta raza es conocida por tener un pronóstico pobre después de desarrollar signos congestivos, se encontró una prolongación significativa del tiempo de supervivencia en animales tratados con pimobendano.

Ejemplo Comparativo 2

Se realizó un ensayo en doble ciego, aleatorio, multicéntrico, controlado positivamente para evaluar la eficacia clínica del tratamiento con pimobendano con una dosis diaria de 0,4 – 0,6 mg/kg en comparación con un tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) con hidrocloreuro de benacepril, con una dosis diaria de aproximadamente 0,25 -0,5 mg/kg de peso corporal. Ambos tratamientos se podían combinar con furosemida (hasta 8 mg/kg al día) o con fármacos antiarrítmicos, si era adecuado. El estudio se realizó en 11 centros en Europa, por cardiólogos veterinarios experimentados bajo las normas de Good Clinical Practice (GCP). La duración mínima aplicable del tratamiento eran 56 días para cada paciente. Los perros fueron examinados el Día 0 previo al primer tratamiento y el Día 7 y 56 después de iniciar la terapia. Para obtener los datos de la supervivencia a largo plazo, el investigador tenía la opción de continuar la terapia después del Día 56. En el periodo del estudio opcional, se descodificó el código de tratamiento para el animal, ya que no estaba permitido añadir pimobendano al grupo de benacepril, para mantener un grupo testigo adecuado con pimobendano. Todas las terapias concomitantes con licencia estaban permitidas. Para los análisis de la supervivencia, los animales que abandonaban o que cambiaron el tratamiento debido a un fallo de la terapia, también se evaluaron como muertos. Sin embargo, estos casos se evaluaron estadísticamente como datos censurados.

El parámetro principal para concluir sobre la eficacia era la gravedad clínica de los síntomas de la insuficiencia cardiaca, clasificados según las recomendaciones del Consejo de Sanidad Cardíaca de Animales Pequeños (International Small Animal Cardiac Health Council, ISACHC). Los parámetros secundarios eran la tolerancia al ejercicio, el comportamiento, observaciones del sistema respiratorio y circulatorio, valoración global de la eficacia, así como datos de ecocardiografía.

Globalmente, se incluyeron 76 perros, 41 en el grupo de pimobendano y 35 perros en el grupo de benacepril. Todos los perros mostraban síntomas clínicamente patentes de insuficiencia cardiaca debido a insuficiencia valvular. La duración media de los síntomas antes de la inclusión era de 4,05 meses en el grupo de pimobendano y 2,77 meses en el grupo de benacepril. No había diferencias clínicamente importantes entre los grupos en ninguno de los parámetros investigados antes del inicio de la terapia.

El parámetro principal, la clasificación de la insuficiencia cardiaca según ISACHC, fue mejorado en 84% de los casos tratados con pimobendano, pero sólo en 56% de los casos con benacepril, después del periodo de tratamiento de 56 días. En ese momento, la clasificación Ib de ISACHC (Puntuación = 2), es decir, sin síntomas clínicos, se describió para el 76% de los casos con pimobendano pero sólo para el 48% de los casos con benacepril. Las diferencias entre los grupos en relación con el parámetro principal eran estadísticamente significativas a favor del pimobendano el Día 7 ( $p = 0,0280$ ) y el Día 56 ( $p = 0,0201$ ). Consecuentemente, la eficacia global se evaluó como muy buena o buena en 85% de los casos con pimobendano pero sólo en 41% de los casos con benacepril ( $p < 0,0001$ ). Los resultados con otros parámetros secundarios estaban en consonancia con los resultados clínicos de la clasificación de la insuficiencia cardiaca.

En el periodo del estudio de 56 días, 2 perros en el grupo del pimobendano y 7 en el grupo de benacepril, murieron o fueron sometidos a eutanasia por razones cardíacas. El análisis de la supervivencia según Kaplan-Meier reveló diferencias significativas a favor de pimobendano ( $p = 0,0386$ ). El análisis de los datos de la supervivencia a largo plazo confirmó los resultados del periodo de 56 días. El tiempo de supervivencia media para los perros tratados con pimobendano era 430 días frente a 228 días para los perros que no recibían pimobendano. De nuevo, el análisis de la supervivencia según Kaplan-Meier reveló diferencias significativas a favor de pimobendano ( $p = 0,0020$ ).

Las radiografías se realizaron en vista lateral de izquierda a derecha. Para la determinación del tamaño cardíaco se empleó un sistema de escala vertebral.

En las radiografías laterales, el eje largo del corazón (L) se midió con un calibre que se extendía desde el plano ventral de la rama izquierda principal del bronquio (hilio de la bifurcación traqueal, carina) hasta el contorno más distante del vértice ventricular izquierdo. El calibre se resituó a lo largo de la columna vertebral comenzando en el borde craneal de la 4ª vértebra torácica. La longitud del corazón se registró como el número de vértebras caudales en relación con este punto y se estimó lo más cercano 0,1 de una vértebra. El eje corto perpendicular máximo (S) se midió del mismo modo, comenzando en la 4ª vértebra torácica.

La longitud en vértebras (v) de los ejes corto y largo se añadieron a continuación para obtener una suma de vértebras del corazón (VHS) que proporciona un número simple que representa el tamaño del corazón proporcional al tamaño del perro. El intervalo normal de VHS en los perros sanos es de 8,5 v hasta 10,5 v (media de 9,7 v).

La suma media de las vértebras del corazón medida en las radiografías los días 0 y 56, mostraba mejoras en perros del grupo de pimobendano. En relación con los cambios en los valores de referencia, la diferencia en el valor medio indicaba una reducción en el tamaño medio del corazón para los perros tratados con pimobendano. La diferencia media entre los grupos en relación con la eficacia clínica global era estadísticamente significativa a favor del tratamiento con pimobendano ( $p < 0,0001$ ). Véase la tabla 1. Las puntuaciones medias en el grupo testigo de benacepril mostraban un deterioro en relación con los cambios de los valores de referencia (Fig. 7). Esto muestra que una reducción del tamaño del corazón no se puede conseguir de forma rutinaria con una terapia convencional en perros con insuficiencia cardiaca, debida a insuficiencia valvular. La diferencia espectacular entre la terapia convencional (inhibidor de ECA +/- diurético

cos), el deterioro del tamaño medio del corazón en 0,22 v y el tratamiento con pimobendano con una mejoría del tamaño medio del corazón de -0.15 v, era inesperada y, por tanto, inventiva.

**Tabla 1: Sistema de escala vertebral – suma del corazón.**

Visita	Grupo	N	Min.	Máx.	Mediana	Media	SD
1	1	41	9	14,5	11,60	11,83	1,31
3	1	37	9,0	14,1	11,60	11,71	1,18
3-1	1	37	-1,9	0,8	0,00	-0,15	0,57

5

**Referencias**

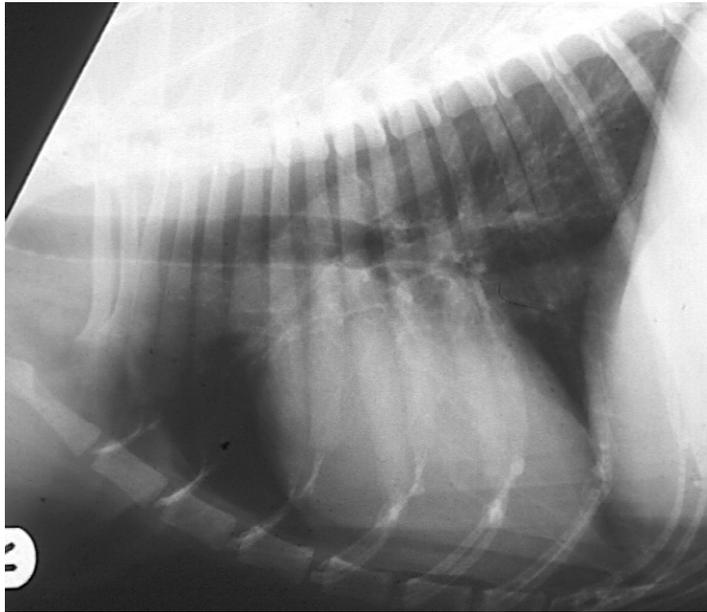
- Buchanan J W, y col. (1995) Vertebral Scale System to measure canine heart size in radiographs *JAVMA*, Vol. 206, N° 2, 194-199
- 5 Calvert, C.A., Chapman, W.C. y Toal, R.C. (1982) Congestive cardiomyopathy in Doberman Pinscher dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **181**: 598-602.
- Calvert, C.A., Pickus, C.W., Jacobs, G.J. y Brown, J. (1997) Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman Pinschers with end-stage cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **11**: 323-326.
- Cohn J N, y col. (2000) Cardiac Remodeling - Concepts and Clinical implications:  
 10 A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling *J. of the American College of Cardiology*, Vol. 35, N° 3, 569-582
- Cowley, A.J. y Skene, A.M. (1994) Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial of enoximone. *British Heart Journal* **72**: 226-230.
- Ettinger, S.J., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Jernigan, A.D., Longhofer, SL, Trimboli, W. y Hanson, P.D. (1998)  
 15 Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired insuficiencia cardiaca. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **213**: 1573-1577.
- Katz, S.D., Kubo, S.H., Jessup, M., Brozena, S., Troha, J.M., Wahl, J., Cohn, J.N., Sonnenblick, E.H. y LeJemtel, T.H. (1992) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiotonic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *American Heart Journal* **123**: 95-103.
- 20 Kubo, S.H., Gollub, S., Bourge, R., Rahko, P., Cobb, F., Jessup, M., Brozena, S., Brodsky, M., Kirlin, P. y Shanes, J. (1992) Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. The Pimobendan Multicenter Research Group. *Circulation* **85**: 942-949.
- Monnet, E., Orton, E.C., Salman, M. y Boon, J. (1995) Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **9**: 12-17.
- 25 Packer, M., Carver, J.R., Rodeheffer, R.J. y col., y para el PROMISE Study Research Group (1991) Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* **325**: 1468-1475.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Pimobendano para uso en la reducción del tamaño del corazón de un paciente que padece insuficiencia cardiaca.
2. Pimobendano según la reivindicación 1, en donde pimobendano se utiliza en forma oral o parenteral.
- 10 3. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde pimobendano se administra en un dosis diaria de 10 µg/kg hasta 10 mg/kg.
4. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde pimobendano se administra junto con un medicamento seleccionado entre el grupo consistente en bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de ECA, diuréticos, aspirina, beta-bloqueantes y antagonistas de angiotensina II.
- 15 5. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de la ECA se selecciona entre el grupo consistente en omapatrilato, MDL100240, alacepril, benacepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasin, temocapril, trandolapril, trandolaprilato, ceranapril, moexipril, quinaprilato y espirapril o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 6. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista de la angiotensina II se selecciona entre el grupo consistente en acetato de saralasin, candesartano, cilexetil, valsartano, candesartano, losartano potásico, eprosartano, irbesartano, tasosartano y telmisartano o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 7. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde pimobendano se administra junto con uno o varios medicamentos seleccionados entre el grupo consistente en uno o varios inhibidores de ECA, uno o varios diuréticos y uno o varios glicósidos digitálicos.
- 30 8. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la suma de la media relativa de vértebras del corazón (VHS) de dicho paciente se reduce en 0,05 a 0,25 durante 10 a 100 días de tratamiento con pimobendano.
- 35 9. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la insuficiencia cardiaca es insuficiencia cardiaca congestiva crónica, insuficiencia cardiaca debida a infarto de miocardio o isquemia de miocardio debida a un empeoramiento de la angina, o un paro cardiaco.
10. Pimobendano según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho paciente es un mamífero seleccionado entre el grupo consistente en primates que incluyen seres humanos, perros, gatos y caballos.

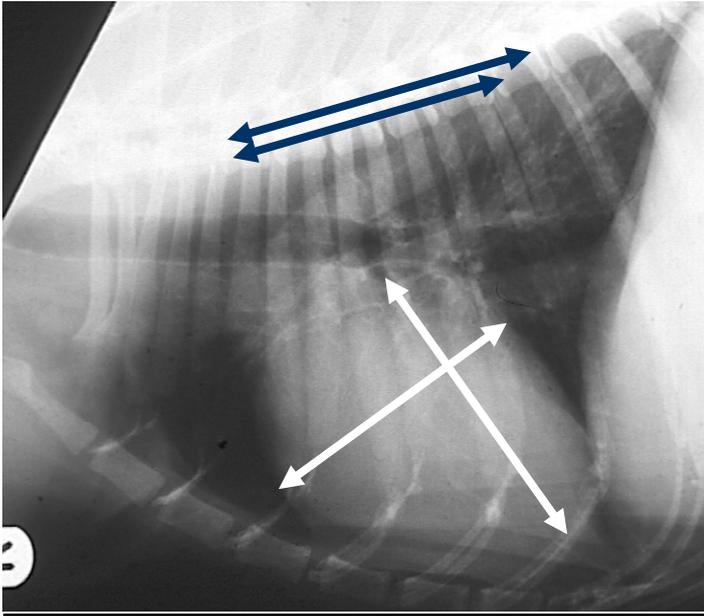


**Fig. 1**

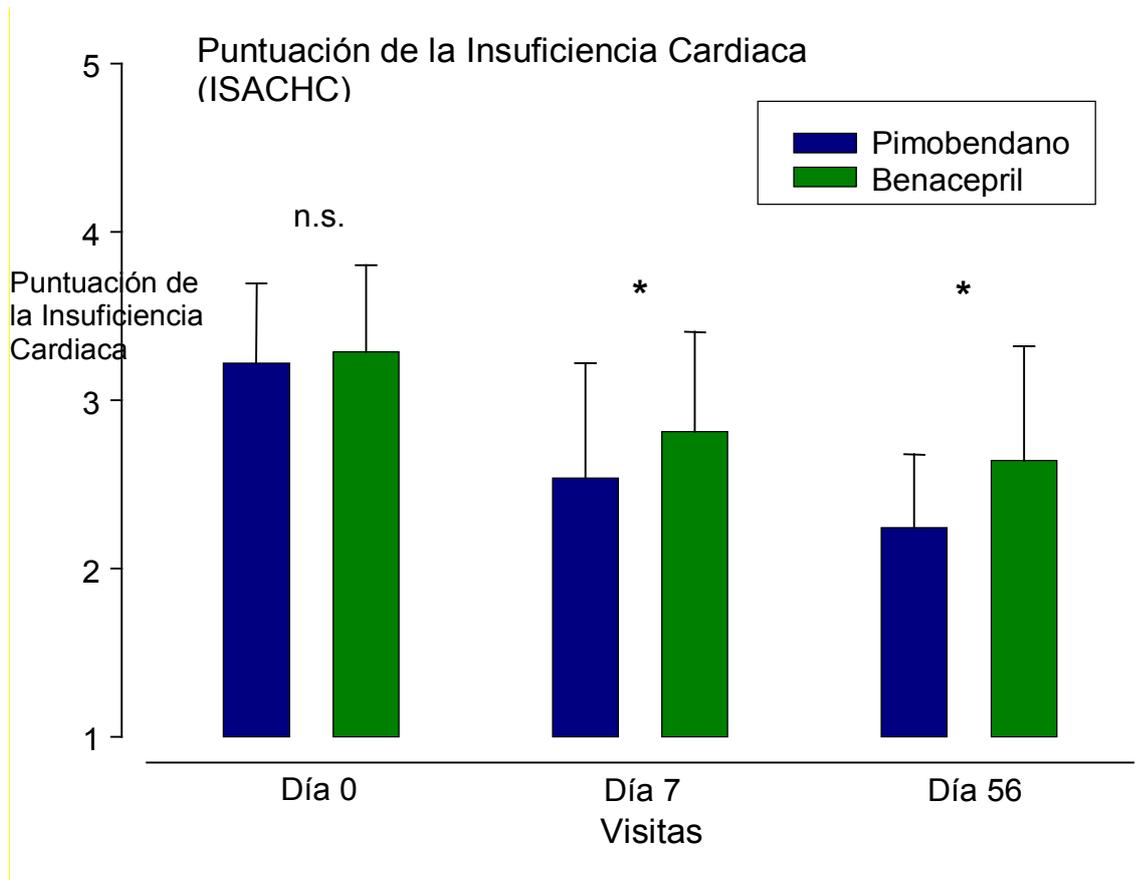


**Fig.**

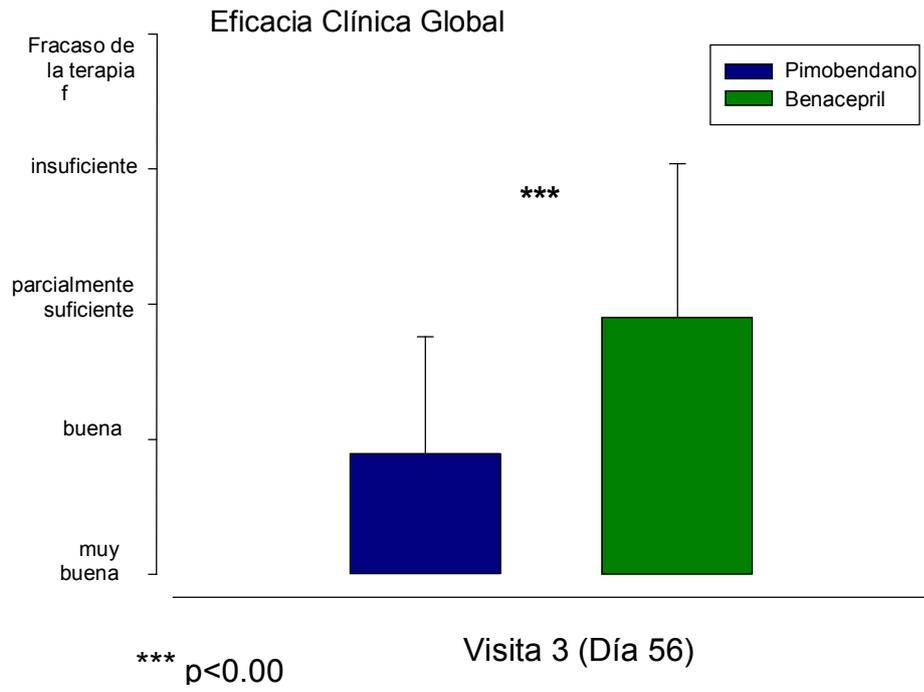
**2a**



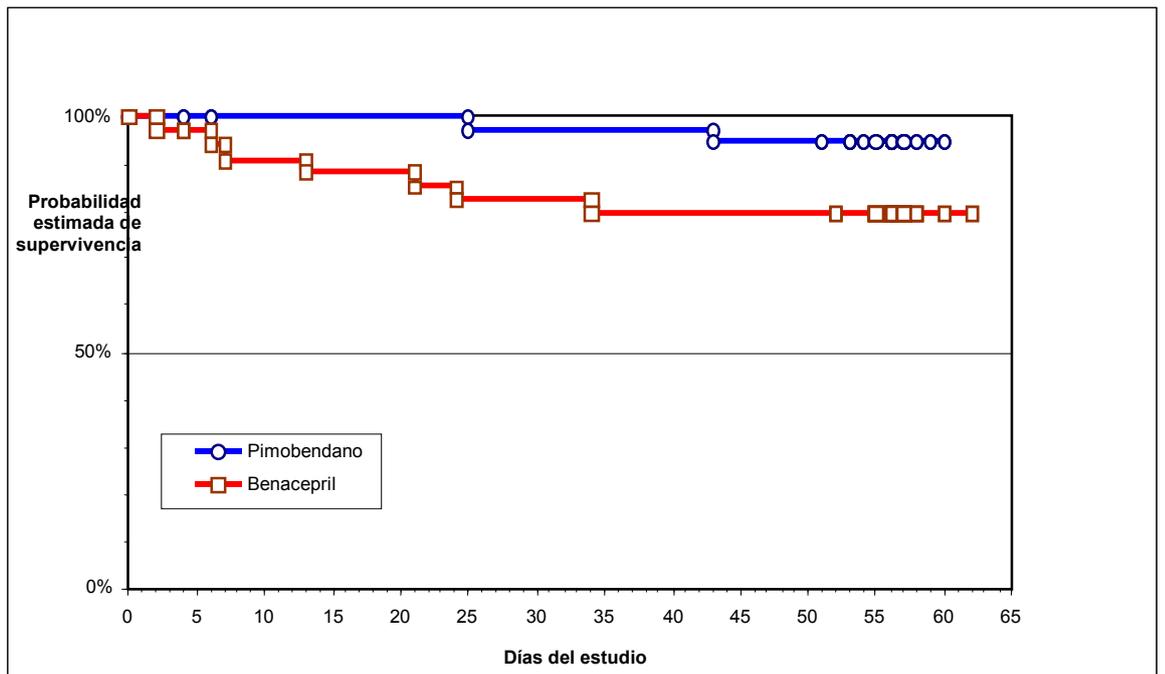
**Fig. 2b**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**