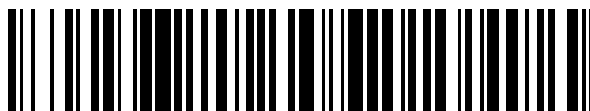


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 879**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2006** **PCT/EP2006/068231**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2007** **WO07054514**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2006** **E 06829958 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 1951227**

54 Título: **Uso de pimobendano para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca asintomática (oculta)**

30 Prioridad:

14.11.2005 EP 05110689

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.09.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**KLEEMANN, RAINER;
TROETSCHER, CHRISTIAN y
VOLLMAR, ANDREA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 631 879 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

Uso de pimobendano para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca asintomática (oculta)

5 Antecedentes de la invención

1. CAMPO TÉCNICO

10 La invención se refiere al uso de pimobendano para la preparación de un medicamento para la remodelación inversa del corazón de un paciente con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta) y su retraso en el inicio de los síntomas clínicos.

2. ANTECEDENTES

15 La insuficiencia cardíaca se divide en diferentes etapas (ISACHC - Etapas - Clase I - III). La patología del corazón comienza con ISACHC Clase I en la que se produce el soplo cardíaco o la ampliación de la cámara cardíaca, pero no hay síntomas clínicos presentes (Clase I o etapa oculta). Se sabe que el progreso de la insuficiencia cardíaca se asocia con un aumento del tamaño del corazón. En la miocardiopatía dilatada (DCM) la relación entre el grosor de la pared del ventrículo izquierdo y el diámetro de la cámara disminuye y las circunferencias de los anillos de las
20 válvulas mitral y tricúspide aumentan en proporción a la magnitud de la dilatación de la cámara. La DCM puede ser causado en primer lugar, por ejemplo, por anomalías genéticas o, en segundo lugar, por ejemplo, debido a la insuficiencia valvular que resulta en una sobrecarga de volumen cardíaco. Sin embargo, implica generalmente la remodelación cardíaca que se puede definir como expresión del genoma, cambios moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón. La remodelación cardíaca es generalmente un signo adverso y vinculado a la progresión de la insuficiencia cardíaca. La remodelación cardíaca inversa es una meta del tratamiento de la terapia de la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se ha centrado tradicionalmente en gran medida en el alivio sintomático en lugar de tratar problemas de enfermedades subyacentes. Muchos perros con DCM sintomática tienen un pronóstico
30 muy reservado (Monnet et al., 1995), y en particular, los dobermanns en general, sólo experimentan tiempos de supervivencia cortos (Calvert et al., 1982; Calvert et al., 1997). Ha habido pocos estudios que examinaron la influencia del tratamiento sobre la supervivencia en perros con DCM sintomática, aunque un subanálisis de los perros con DCM en el estudio LIVE mostró una mejora en el tiempo de fracaso del tratamiento en los perros que recibieron enalapril comparado con placebo (142.8 frente a 56.5 días, respectivamente) (Ettinger et al., 1998). En
35 general, los agentes inotrópicos positivos orales han perdido el atractivo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en pacientes humanos en los últimos años, después de que varios ensayos revelaron efectos adversos sobre la supervivencia a pesar de los beneficios hemodinámicos a corto plazo (Packer et al., 1991; Cowley and Skene, 1994). Recientemente se ha sugerido que los agentes sensibilizantes al calcio pueden producir efectos inotrópicos positivos sin producir algunos de los efectos adversos (incluyendo sobrecarga de calcio) asociados con
40 los inotrópicos positivos más tradicionales como la dobutamina, la amrinona y la milrinona.

En la insuficiencia cardíaca etapa ISACHC Clase I, en la que se produce un soplo cardíaco o ampliación de la cámara cardíaca, pero no hay síntomas clínicos, la terapia tendrá dos objetivos:

45 - reducir los cambios patológicos de las dimensiones del corazón (a los parámetros normales - "remodelación inversa")

- prolongar el tiempo hasta el inicio de los síntomas clínicos

50 Sin embargo, actualmente no hay ningún fármaco disponible que haya demostrado ser eficaz en la reducción de los cambios patológicos de las dimensiones del corazón a los parámetros normales "remodelación inversa", en etapa asintomática (ISACHC Clase I). Se ha publicado un estudio con el uso de los inhibidores de ACE en las etapas asintomáticas, pero no se mostró ningún efecto terapéutico (ensayo SVEP), ni una remodelación inversa ni una prolongación del tiempo hasta el inicio de los síntomas clínicos.

55 Cuando la patología avanza también se presentan síntomas clínicos (Clase II o III) y para esta etapa, varios fármacos mostraron un beneficio en calidad de vida y algunos también en tiempo de supervivencia. Uno de estos fármacos es inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III (PDE III) o "agentes sensibilizantes de Ca^{2+} ", por ejemplo, cilostazol, pimobendano, milrinona, levosimendán, amrinona, enoximona y piroximona TZC-5665, etc. En lugar de
60 aumentar la entrada de calcio en miocitos cardíacos, sensibilizadores del calcio consiguen su efecto inotrópico positivo sensibilizando las proteínas contráctiles al calcio citosólico existente, alterando la unión del calcio con la troponina-C. La producción de un efecto inotrópico positivo por sensibilización al calcio evita así algunos de los efectos adversos de la sobrecarga de calcio citosólico. El aumento de los niveles de calcio citosólico se ha asociado con una mayor tendencia a las arritmias y la muerte súbita. Los ensayos clínicos de uso prolongado de
65 pimobendano oral en pacientes humanos con insuficiencia cardíaca han demostrado una mejora en la tolerancia al

ejercicio y en la calidad de vida sin efectos adversos significativos sobre la supervivencia (Kubo et al., 1992; Katz et al., 1992).

Los documentos relevantes de la técnica anterior que podrían identificarse son (i) EP 1 579 862, que está dirigido al uso de inhibidores de PDE III para la reducción del tamaño del corazón en mamíferos que padecen insuficiencia cardíaca, (ii) WO 03/012030, que se dirige a las fosfodiesterasas de tipo 3 (PDE3), así como (iii) Deneke T et al. (Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 2004, 15(suppl. 1): 1/74 - 1/80), que se dirige a la terapia médica para la insuficiencia cardíaca crónica, y O'Grady MR et al. (Journal of Veterinary Internal Medicine 1997, 11: 138), que se dirige al tratamiento con inhibidores de ACE en DCM oculta.

El problema subyacente a la presente invención era proporcionar un medicamento que permitiera aumentar el tiempo sin síntomas clínicos y remodelar el tamaño del corazón para reducir el riesgo de muerte en pacientes con cardiopatía asintomática (ISACHC Clase I).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha encontrado sorprendentemente que el pimobendano se puede usar para la preparación de un medicamento capaz de prolongar el tiempo hasta el inicio de los síntomas clínicos y para la reducción del tamaño del corazón en casos de insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática.

Además, se describe en este documento un artículo de fabricación que comprende material de envasado contenido dentro del cual está una composición eficaz para prolongar el tiempo hasta el comienzo de los síntomas y para reducir el tamaño del corazón de un paciente que tiene una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática y el material de envasado comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para prolongar el tiempo hasta el inicio de los síntomas y para reducir el tamaño del corazón de un paciente que tiene una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática, en el que dicha composición comprende pimobendano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere al uso de pimobendano para la preparación de un medicamento para la prolongación del tiempo hasta el inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad cardíaca y la reducción del tamaño del corazón de un paciente que tiene una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática.

El término "inhibidor de PDE III", como se usa en este documento anteriormente y a continuación, se refiere a inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) III, que evitan la degradación de AMPc a 5'AMP y mantienen de este modo el efecto de AMPc sobre la proteína quinasa y otra activación de mensajero secundario.

Los efectos de los inhibidores de PDE III son, por regla general, inotropía positiva y vasodilatación, lo que reduce la poscarga de los pacientes con insuficiencia cardíaca que se sienten mejor.

El término agente sensibilizante de Ca^{2+} se refiere a un compuesto que aumenta la sensibilidad de Ca^{2+} de las proteínas contráctiles cardíacas, esto es, incrementa la fuerza contráctil desarrollada a una concentración dada de Ca^{2+} .

El pimobendano, conocido al público como 4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazona, por ejemplo, se describe en el documento EP 008 391 B1. El levosimendán es un derivado piridazona-dinitrilo. En particular, el levosimendán es conocido por el público como (R)-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanodinitrilo y ha sido descrito anteriormente por ejemplo en los documentos GB 2228004, US 5,151,420 y US 5,569,657.

El término "paciente" como se usa en este documento anteriormente y a continuación se refiere a un animal o una persona que tiene una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática. El término "paciente" abarca mamíferos tales como primates incluyendo seres humanos.

Además de los primates, puede tratarse una diversidad de otros mamíferos de acuerdo con el uso de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, incluyendo, pero no limitándose a vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovina, ovina, equina, canina, felina, roedor o murina. Sin embargo, el uso también se puede practicar en otras especies, tales como las especies aviares.

Se prefieren pacientes humanos, perros, gatos y caballos. Los pacientes humanos son personas de sexo femenino o masculino, que tienen una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática. Por regla general, estas personas son niños, adultos jóvenes, adultos o ancianos con edades comprendidas entre 6 y 80 años, preferiblemente entre 30 y 65 años.

El término "enfermedad cardíaca asintomática", como se usa en este documento anteriormente y a continuación, se refiere a cualquier trastorno contráctil o enfermedad del corazón sin síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca. En particular, se refiere a insuficiencia cardíaca de ISACHC - Etapas - Clase I., Se refiere a una DCM de ISACHC - Etapas - Clase I.

5 Se evaluó el grado de insuficiencia cardíaca usando una puntuación de 5 clases adaptado del Sistema Internacional de Cardiología de Animales Pequeños (ISACHC) de Clasificación de Insuficiencia Cardíaca:

Clase 1: El paciente asintomático (enfermedad cardíaca asociada sin signos clínicos)

10 La enfermedad cardíaca es detectable (por ejemplo, el soplo cardíaco, la arritmia o la ampliación de la cámara cardíaca que se detecta mediante radiografía o ecocardiografía); sin embargo, el paciente no está abiertamente afectado y no muestra signos clínicos de insuficiencia cardíaca. La necesidad de tratamiento en esta etapa es discutible pero no justificable con los datos actualmente disponibles.

15 La etapa se subdivide de la siguiente manera:

A.: Se presentan signos de enfermedad cardíaca, pero no son evidentes las señales de compensación (hipertrofia ventricular de sobrecarga de volumen o presión) (Clase IA).

20 B.: Se presentan los signos de enfermedad cardíaca y se detectan radiográficamente o ecocardiográficamente señales de compensación (hipertrofia ventricular sobrecarga de volumen o de presión) (Clase IB).

Clase II: Insuficiencia cardíaca leve a moderada

25 Los signos clínicos de insuficiencia cardíaca son evidentes en reposo o con ejercicio leve y afectan negativamente la calidad de vida. Los signos típicos de insuficiencia cardíaca incluyen intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, dificultad respiratoria leve (disnea) y ascitis de leve a moderada. La hipoperfusión en reposo generalmente no está presente (Clase II). Tratamiento en el hogar se indica a menudo en esta etapa.

30 Clase III: Insuficiencia cardíaca avanzada

A.: Los signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva avanzada son inmediatamente obvios. Estos signos clínicos pueden incluir dificultad respiratoria (disnea), ascitis marcada, intolerancia profunda al ejercicio o hipoperfusión en reposo. En los casos más graves, el paciente está moribundo y sufre de shock cardiogénico. La muerte o la debilitación severa es probable sin terapia.

35 B.: Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se dividen en dos Subcategorías:

40 1. Es posible cuidado en el hogar (Clase IIIA).

2. Es obligatoria la hospitalización (choque cardiogénico, edema potencialmente mortal, o una gran efusión pleural) (Clase IIIB).

45 El término "reducción del tamaño del corazón", como se usa en este documento anteriormente y a continuación, se refiere a una reducción del tamaño del corazón del paciente, que se diagnostica utilizando la ecocardiografía y que tiene una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, DCM asintomática.

50 El término "prolongación hasta el inicio de los síntomas clínicos", como se usa en este documento anteriormente y a continuación, se refiere al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de los cambios del corazón hasta el comienzo de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca. En particular, se refiere a la prolongación de la insuficiencia cardíaca de ISACHC Clase I a Clase II y posterior Clase III. Se refiere más particularmente a la prolongación de la insuficiencia cardíaca de DCM de ISACHC Clase I a Clase II y con posterioridad a Clase III.

55 El término "cantidad eficaz" como se utiliza en este documento significa una cantidad suficiente para conseguir una prolongación del tiempo hasta el inicio de los síntomas clínicos y la reducción del tamaño del corazón cuando se administra pimobendano en una forma de dosificación única.

60 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el pimobendano se administra en combinación con un segundo agente terapéutico activo. Dicho segundo agente terapéutico activo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de ACE, diuréticos, inhibidores de plaquetas, bloqueadores beta y antagonistas de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, glucósidos digitálicos, agentes antiarrítmicos o diuréticos en particular

65 • en el que el inhibidor del bloqueador del canal de calcio se selecciona del grupo que consiste en diltiazem, verapamilo y felodipina o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

- en el que el inhibidor de ACE se selecciona del grupo que consiste en omapatrilat, MDL100240, alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, fosinoprilato, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilato, acetato de saralasina, temocapril, trandolapril, trandolaprilato,
- 5 • ceranapril, moexipril, quinaprilat y espirapril o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o
- en el que el betabloqueador se selecciona del grupo que consiste en bisoprolol, carvediol, metoprolol, propranolol y timolol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o
- 10 • en el que el antagonista de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en acetato de saralasina, candesartán, cilexetil, valsartán, candesartán, losartán potásico, eprosartán, irbesartán, tasosartán, pomisartán y telmisartán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y/o
- en el que el antagonista de aldosterona se selecciona del grupo que consiste en espironolactona, eplerenona,
- 15 canrenona, canrenona de potasio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o
- en el que los agentes antiarrítmicos se seleccionan del grupo que consiste en amiodarona, betrilio, disopiramida, dofetilida, flecainida, ibutilida, mexiletina, tocainida, procainamida, propafenona, quinidina, sotalol o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o
- 20 • en el que el diurético se selecciona del grupo que consiste en furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida, bendroflumetazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, etozolina, triamtereno, amiloruro, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o
- 25 • en el que los glucósidos digitálicos se seleccionan del grupo que consiste en digoxina, digitoxina, g-estrofantina, β -metildigoxina, β -acetildigoxina o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Más preferiblemente, el pimobendano se administra junto con uno o más medicamentos seleccionados del grupo que consiste en uno o más inhibidores de ACE, uno o más diuréticos y uno o más glucósidos digitálicos.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación retardada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (en bolo o en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas ellas usando formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la materia farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración elegida y de la práctica farmacéutica estándar.

40 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco necesario para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno.

45 A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, preferiblemente de pimobendano, cuando se usa para los efectos indicados, oscilará entre aproximadamente 10) $\mu\text{g/kg}$ a 10 mg/kg , preferiblemente de 0.05 mg/kg a 5 mg/kg , en particular de 0.1 mg/kg a 2 mg/kg . Más preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg/kg a 1.5 mg/kg de pimobendano se administran por día.

50 El pimobendano se puede administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

55 El pimobendano se puede administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales apropiados, o mediante rutas transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en vez de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

60 El pimobendano se administra por lo general en mezcla con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente apropiados (denominados colectivamente en este documento portadores farmacéuticos) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

El pimobendano también se puede administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El pimobendano también se puede acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos que se pueden orientar. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilénóxidopolilisina sustituido con residuos de palmitoilo.

Además, el pimobendano se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianocacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará normalmente 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 portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua del medicamento, durante un periodo de horas. Los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o recubrir con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o recubrirse con un revestimiento entérico para desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del paciente.

En general, el agua, aceite apropiado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar y glicoles relacionados tales como propilenglicol o polietilenglicoles son soportes apropiados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes apropiados y, si es necesario, sustancias reguladoras. Los agentes antioxidantes, tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son agentes estabilizantes apropiados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

Los portadores farmacéuticos apropiados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo. Cuando dos o más de los dos agentes terapéuticos anteriores se administran con pimobendano, generalmente la cantidad de cada componente en una dosis diaria típica y forma de dosificación típica puede reducirse con respecto a la dosis habitual del agente cuando se administra solo, en vista del aditivo o efecto sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

Particularmente cuando se proporciona como una unidad de dosificación única, existe el potencial para una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el agente activo y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única, se formulan de modo que, aunque los ingredientes activos se combinan en una unidad de dosificación única, se minimiza el contacto físico entre los ingredientes activos (es decir, reducido). Por ejemplo, un ingrediente activo puede ser recubierto entérico. Mediante el recubrimiento entérico de 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 manera que uno de estos componentes no se libera en el estómago, sino que se libera en

los intestinos. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que efectúa una liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados.

Además, el componente de liberación sostenida puede ser adicionalmente revestido entérico de manera que la liberación de este componente se produce sólo en el intestino. Incluso otro enfoque implicaría la formulación de un producto de combinación en el que el componente se recubre con un polímero de liberación prolongada y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero tal como un grado de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad, u otros materiales apropiados como se conoce en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

Los procedimientos a modo de ejemplo para preparar las composiciones de acuerdo con la invención se describirán con más detalle a continuación. Los Ejemplos que siguen sirven únicamente como una ilustración detallada sin restringir el objeto de la invención. El estudio se realizó en perros asintomáticos.

Ejemplos

El estudio que soporta la invención se realiza con pimobendano (Vetmedin®) en perros que sufren de miocardiopatía dilatada oculta.

Los criterios de inclusión fueron los perros a los que se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva de clase I de acuerdo con la puntuación ISACHC debido a la cardiomiopatía dilatada (DCM). Los perros que tienen una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta), por ejemplo, la DCM asintomática debe tener una contractilidad reducida del corazón u otros signos de eficacia cardíaca reducida, tal como la sobrecarga de volumen o la dilatación ventricular confirmada por la ecocardiografía. Los perros permanecen bajo monoterapia hasta que se desarrollan signos de insuficiencia cardíaca congestiva, se deterioran hasta la clasificación de insuficiencia cardíaca (ISACHC) clase II o III a o b. Después de la confirmación de la congestión por radiografía de los rayos X, los perros reciben tratamiento con furosemida o si los resultados clínicos o ecocardiográficos hacen necesaria la adición de otro tratamiento de insuficiencia cardíaca (criterio de valoración primario). Los perros serán investigados en el día 0 antes del primer tratamiento y luego aproximadamente 3 meses después de la iniciación de la terapia. Con el fin de obtener datos de supervivencia a largo plazo, las visitas de control de los investigadores se repetirán cada 3-6 meses. Un Eco se realiza antes del inicio de la terapia (Día 0) y en las siguientes visitas para apoyar el diagnóstico clínico y evaluar el efecto de los fármacos sobre la contractilidad del corazón. La ecocardiografía se realiza de acuerdo con el formulario de informe cardiológico de los Wolfhounds irlandeses. El parámetro primario investigado será la puntuación de insuficiencia cardíaca (ISACHC). Otros parámetros serán la tolerancia al ejercicio, los hallazgos del sistema respiratorio y circulatorio, así como los datos ecocardiográficos.

Resultados:

Después de 4 años, el análisis provisional mostró que menos perros significativos tratados con pimobendano entraron en el estado de los síntomas clínicos (Clase II).

Un remodelado inverso del ventrículo izquierdo (LVRR, = Normalización del tamaño y función del ventrículo izquierdo) se ha demostrado en perros tratados con pimobendano (aproximadamente el 80%).

Dado que otros estudios en perros con insuficiencia cardíaca asintomática con otros fármacos no pudieron mostrar una prolongación hasta el comienzo de los síntomas clínicos, estos resultados eran inesperados y, de este modo, inventivos. Además, ningún otro estudio ha demostrado en perros con enfermedad cardíaca asintomática una remodelación inversa en la insuficiencia cardíaca y, de este modo, los resultados fueron inesperados y, de este modo, inventivos.

Referencias

Calvert, C.A., Chapman, W.C., and 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., and 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, et al. (2000) Cardiac Remodeling – Concepts and Clinical implications: A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling J. of the American College of Cardiology, Vol. 35, No.3, 569-582

Cowley, A.J. and 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., and Hanson, P.D. (1998) Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. Journal of the American Veterinary Medical Association 213: 1573-1577.
- 5 Katz, S.D., Kubo, S.H., Jessup, M., Brozena, S., Troha, J.M., Wahl, J., Cohn, J.N., Sonnenblick, E.H., and LeJemtel, T.H. (1992) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiogenic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. American Heart Journal 123: 95-103.
- 10 Kubo, S.H., Gollub, S., Bourge, R., Rahko, P., Cobb, F., Jessup, M., Brozena, S., Brodsky, M., Kirlin, P., and 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.
- 15 Monnet, E., Orton, E.C., Salman, M., and Boon, J. (1995) Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. Journal of Veterinary Internal Medicine 9: 12-17.
- 20 Kvart C, Haggstrom J, Pedersen HD et al.,(2002) Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. J Vet Intern Med. 2002 Jan Feb;16(1):80-8.
- 20 Packer, M., Carver, J.R., Rodeheffer, R.J., et al, and for the 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. El uso de pimobendano para la preparación de un medicamento para la reducción del tamaño del corazón de un paciente que tiene una insuficiencia cardíaca asintomática (oculta) y/o para la preparación de un medicamento para la prolongación del tiempo hasta el inicio de los síntomas clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta).
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que la insuficiencia cardíaca asintomática (oculta) es una miocardiopatía dilatada asintomática (oculta) (DCM).
3. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que pimobendano se utiliza en forma oral o parental.
- 15 4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que pimobendano se administra en una dosis diaria de 10 µg/kg a 10 mg/kg.
5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho paciente es un mamífero seleccionado del grupo que consiste en primates incluyendo humanos, perros, gatos y caballos.

Figura 1:

Puntuación de insuficiencia cardíaca

Se evaluó el grado de insuficiencia cardíaca usando una puntuación de 5 clases adaptada del Sistema Internacional de Cardiología de Animales Pequeños (ISACHC) de Clasificación de Insuficiencia Cardíaca:

Clase I: El paciente asintomático

(enfermedad cardíaca asociada sin signos clínicos)

La enfermedad cardíaca es detectable (por ejemplo, el soplo cardíaco, la arritmia o la ampliación de la cámara cardíaca que se detecta mediante radiografía o ecocardiografía); sin embargo el paciente no está abiertamente afectado y no muestra signos clínicos de insuficiencia cardíaca. La necesidad de tratamiento en esta etapa es discutible pero no justificable con los datos actualmente disponibles.

La etapa se subdivide de la siguiente manera:

A.: Se presentan signos de enfermedad cardíaca, pero no son evidentes las señales de compensación (hipertrofia ventricular de sobrecarga de volumen o presión) (Clase IA).

B.: Se presentan los signos de enfermedad cardíaca y se detectan radiográficamente o ecocardiográficamente señales de compensación (hipertrofia ventricular sobrecarga de volumen o de presión) (Clase IB).

Clase II: Insuficiencia cardíaca leve a moderada

Los signos clínicos de insuficiencia cardíaca son evidentes en reposo o con ejercicio leve y afectan negativamente la calidad de vida. Los signos típicos de insuficiencia cardíaca incluyen intolerancia al ejercicio, tos, taquipnea, dificultad respiratoria leve (disnea) y ascitis de leve a moderada. La hipoperfusión en reposo generalmente no está presente (Clase II).

El tratamiento en el hogar se indica a menudo en esta etapa.

Clase III: Insuficiencia cardíaca avanzada

A.: Los signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva avanzada son inmediatamente obvios. Estos signos clínicos pueden incluir dificultad respiratoria (disnea), ascitis marcada, intolerancia profunda al ejercicio o hipoperfusión en reposo. En los casos más graves, el paciente está moribundo y sufre de shock cardiogénico. La muerte o la debilitación severa es probable sin terapia.

B.: Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se dividen en dos subcategorías:

1. Es posible cuidado en el hogar (Clase IIIA).

2. Es obligatoria la hospitalización (choque cardiogénico, edema potencialmente mortal, o una gran efusión pleural) (Clase IIIB).