

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 544**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2015 PCT/EP2015/055893**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144576**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2015 E 15710803 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3122361**

54 Título: **Imepitoína para el tratamiento de la epilepsia en felinos**

30 Prioridad:

24.03.2014 WO PCT/EP2014/055843

09.05.2014 WO PCT/EP2014/059525

08.08.2014 EP 14180415

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

19.02.2020

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

(100.0%)

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

ENGEL, ODILO RANDOLF;

MICHEL, ANNALENA y

DE VRIES, FRERICH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 743 544 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

Imepitoina para el tratamiento de la epilepsia en felinos

5 ÁMBITO TÉCNICO

La presente invención está relacionada con la medicina veterinaria, en particular con el tratamiento y/o la prevención de trastornos epilépticos en animales felinos.

10 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

Las características clínicas y el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) en gatos son básicamente diferentes en comparación con los perros y otras especies. Las opciones de tratamiento son limitadas y se dispone de pocos datos (Platt 2001). La "Liga internacional contra la epilepsia" (ILAE) clasifica los estudios sobre el tratamiento humano en cuatro categorías cualitativas, desde la clase I para ensayos aleatorizados doble ciego bien controlados, con gran número de casos, hasta la clase IV para opiniones de expertos e informes de casos anecdóticos. Los conocimientos sobre el tratamiento de la epilepsia en gatos se pueden considerar como el grado de evidencia más bajo (clase IV).

Por tanto, para un especialista en la materia es muy difícil elegir un tipo de tratamiento adecuado para gatos. Además, hay suficientes pruebas que demuestran que los gatos reaccionan de manera diferente a la mayor parte de los FAE en comparación con los perros y otras especies (Pakozdy y otros, 2014). Muchos FAE tienen unas características farmacocinéticas desfavorables, una eficacia reducida o no comprobada e incluso efectos tóxicos en los gatos, lo cual limita su uso potencial como se describe detalladamente a continuación.

El diazepam oral tiene una vida media de eliminación más larga en gatos (15 - 20 h) que en perros (3 - 4 h) y los gatos no desarrollan tolerancia funcional al fármaco en comparación con otras especies, incluidas ratas, ratones, perros y humanos. Aparte de incidentes adversos no fatales como la sedación, la poliuria y la polidipsia, se ha relacionado con hepatotoxicosis idiosincrásica potencialmente mortal, necrosis hepática e insuficiencia hepática. Por tanto el diazepam oral se considera contraindicado en gatos (Smith Bailey 2009). Esta situación es similar a la de otras benzodiazepinas, como el clorazepato. En cuanto a eficacia, los agonistas completos de las benzodiazepinas tienen gran consideración como tratamiento, pero no se usan por sus posibles efectos secundarios, potencialmente letales.

El bromuro tampoco se considera suficientemente efectivo, porque las convulsiones solo se controlan en un 35% de los gatos tratados, aproximadamente, y el bromuro se relaciona con graves efectos secundarios en los gatos, sobre todo con una neumonitis alérgica idiosincrásica que ocurre en el 35 - 42% de los gatos tratados. Como este suceso adverso es potencialmente letal, el bromuro no es, al contrario que con los perros, una opción terapéutica para gatos (Boothe y otros, 2002).

El fenobarbital es el tratamiento corriente, elegido por su bajo precio, tiempo de eliminación relativamente prolongado, larga historia de uso crónico y tolerabilidad aceptable. Sin embargo, el perfil de seguridad y la farmacocinética son diferentes en el caso de los perros y otras especies. Al contrario que en los perros no está relacionado con hepatopatía y desarrollo de tolerancia a los medicamentos. En los gatos se han descrito como incidentes adversos sedación, ataxia, poliuria, polidipsia, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatías, erupciones cutáneas y coagulopatías. En un estudio reciente se informó de sedación en más del 40% de todos los casos tratados e incluso hubo dos incidentes fatales (un gato fue sacrificado porque el fenobarbital no controló las convulsiones y en cambio le produjo una sedación intensa, y otro gato tuvo un accidente fatal debido a una sedación fuerte) (Pakozdy y otros, 2013). Además, el fenobarbital tiene un fuerte efecto adictivo. En muchos casos es efectivo, pero al parecer todavía hay una proporción bastante alta de gatos epilépticos con baja respuesta (alrededor del 30%).

Aproximadamente la mitad de los gatos sanos que reciben una dosis de 20 mg/kg de zonisamida sufren reacciones adversas como anorexia, diarrea, vómitos, somnolencia y ataxia y no se ha demostrado convincentemente una eficacia suficiente.

En un estudio se demostró que el levetiracetam es algo efectivo como terapia complementaria en gatos con epilepsia refractaria bajo tratamiento con fenobarbital, pero solo en 10 gatos y en un estudio con inconsistencias metodológicas. La sedación, la inapetencia y la hipersalivación se atribuyeron a efectos secundarios. Otros fármacos solo se usaron anecdóticamente en gatos y no hay datos que respalden su uso rutinario en la práctica clínica (Pakozdy y otros, 2014). Barnes HL y otros (JAVMA 2004, 225(11): 1723-1726) analizan los signos clínicos, la causa subyacente y el resultado en 17 gatos con convulsiones.

Fromm GH y otros (1985) compararon el efecto del fármaco antiepiléptico experimental progabida, agonista del ácido gamma-aminobutírico (GABA), en el complejo trigémino de los gatos con el efecto de fármacos antiepilépticos usuales y con el efecto de varios agonistas y antagonistas del GABA. Sus experimentos indicaron que la progabida, pero no el THIP o el muscimol, debería tener propiedades antiepilépticas. Sin embargo, la razón del efecto diferencial de los tres agonistas del GABA todavía no ha sido esclarecido. Morimoto K y sus colaboradores (Morimoto K y otros, 1993) hicieron un estudio comparativo del efecto anticonvulsivo de los agonistas del GABA sobre las convulsiones inducidas gradualmente en la amígdala o el hipocampo de felinos. Demostraron que la progabida, el SKF89976A y el gamma-vinil GABA tienen potentes efectos anticonvulsivos sobre la aparición parcial y después generalizada de convulsiones límbicas. Sin embargo el agonista selectivo del receptor de GABAB baclofeno no mostró efectos anticonvulsivos sobre ningún parámetro de las convulsiones encendidas.

Quesnel AD y otros (JAVMA 1997, 210(1): 72-77) analizan el tratamiento clínico y el resultado en 30 casos de gatos con trastornos convulsivos.

Schwartz-Porsche D y otros (Epilepsia felina. En: Inderi RJ ed. Problems in Veterinary Medicine. Vol. 1, nº 4., Filadelfia,

PA, Lippincott, 1989: 628-649) ofrecen una reseña sobre la epilepsia felina. La patente WO 2013/024023 describe composiciones farmacéuticas de sabor enmascarado.

En resumen, los FAE en gatos muestran un perfil de incidentes adversos que es significativamente distinto del de los perros. El desarrollo de la tolerancia a los medicamentos, que es común para el fenobarbital y las benzodiazepinas en perros, humanos y roedores, parece ser menos importante en los gatos. La sedación es un efecto secundario común a todos los medicamentos antiepilépticos utilizados para gatos, tal como se ha mencionado anteriormente. Esto puede considerarse como una reducción importante de la calidad de vida del gato enfermo y además es un inconveniente para la interacción propietario-gato.

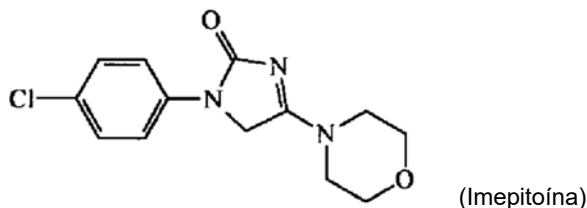
Por lo tanto el objetivo fundamental de la presente invención es proporcionar una medicación para prevenir y/o tratar trastornos epilépticos en animales felinos, que supere los problemas del estado técnico anterior.

REVELACIÓN DE LA INVENCION

Resumen de la presente invención

En un aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente aportando el uso de 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma en un método para el tratamiento y/o prevención de uno o más trastornos epilépticos en un animal felino, tal como se reivindica.

La imepitoína (AWD 131-138 o ELB 138; 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona) es una nueva sustancia química que se presentó en las conferencias EILAT IV, V y XI sobre nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) (Bialer y otros, 1999, 2001, 2013).



Fue desarrollada en la década de 1990 partiendo de una serie de imidazolinonas. Además, se ensayó en el Proyecto de detección de anticonvulsivos (ASP) patrocinado por el NINDS. La imepitoína fue seleccionada para posteriores desarrollos por su amplio espectro de acción anticonvulsiva, alto índice terapéutico y su eficacia en pruebas predictivas de efectos ansiolíticos. Se sometió a estudios clínicos de fase I, pero se suspendió el desarrollo clínico adicional para humanos. Sin embargo unos hallazgos interesantes en perros llevaron a la decisión de desarrollar la imepitoína como un nuevo FAE para la epilepsia canina. Existe una gran variedad de literatura que trata sobre la eficacia anticonvulsiva de la imepitoína en roedores, perros y primates (Löscher W y otros, 2004; Rieck S y otros, 2006; Löscher W y otros, 2013; Penderis J y otros, 2013; Rundfeldt C y otros, 2014; WO 2004/032938).

En otro aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí descritos en un método para la prevención de uno o más trastornos epilépticos en un animal felino, tal como se reivindica.

En otro aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, eligiendo el o los trastornos epilépticos del grupo constituido por: epilepsia idiopática (primaria, genética), epilepsia sintomática (secundaria, estructural/metabólica), epilepsia criptogénica (de causa desconocida, probablemente sintomática) y ataques epilépticos reactivos; preferiblemente se trata de epilepsia idiopática (primaria, genética), epilepsia sintomática (secundaria, estructural/metabólica) y epilepsia criptogénica (de causa desconocida, probablemente sintomática), con mayor preferencia de epilepsia idiopática (primaria, genética).

En este contexto y en el curso de la presente invención, los términos "epilepsia idiopática", "epilepsia primaria" y "epilepsia genética" se usan indistintamente. Lo mismo es aplicable a los términos "epilepsia sintomática", "epilepsia secundaria" y "epilepsia estructural/metabólica", que también se emplean indistintamente. Por último, los términos "epilepsia probablemente sintomática", "epilepsia criptogénica" y "epilepsia de causa desconocida" también se usan indistintamente.

En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, de acuerdo con los cuales la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una

sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales, preferiblemente en forma de una administración conjunta simultánea, secuencial y/o cronológicamente escalonada, con mayor preferencia en forma de una administración conjunta simultánea.

5 Dicho fármaco o fármacos antiepilépticos adicionales se eligen preferiblemente del grupo formado por: fenobarbital, diazepam, bromuro potásico, clorazepato, levetiracetam, gabapentina, zonisamida, pregabalina, propentofilina, taurina, topiramato.

10 Es más preferible que el animal felino haya sido tratado primero con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales, elegidos del grupo formado por: fenobarbital, diazepam, bromuro potásico, clorazepato, levetiracetam, gabapentina, zonisamida, pregabalina, propentofilina, taurina, topiramato, preferentemente con fenobarbital, antes de cambiar el tratamiento a la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o a una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

15 En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, conforme a los cuales la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse como monoterapia, es decir, no en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales como los aquí descritos y en particular con fenobarbital en forma de
20 una administración conjunta simultánea, secuencial y/o cronológicamente escalonada.

Para evitar dudas, en este contexto "monoterapia" se refiere únicamente al tratamiento con fármacos antiepilépticos. Es decir, en el curso de dicho tratamiento antiepiléptico monoterapéutico no se administra al animal felino ningún otro medicamento antiepiléptico. No obstante, puede darse el caso y/o incluso ser preferible la administración conjunta al
25 animal felino de uno o más fármacos, aunque no antiepilépticos, p.ej. en forma de una coadministración simultánea, secuencial y/o cronológicamente escalonada, para tratar y/o prevenir una o más afecciones que no sean uno o más trastornos epilépticos.

30 En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, cuando se trata de uno o más trastornos epilépticos resistentes o refractarios a los fármacos epilépticos, preferentemente resistentes o refractarios al fenobarbital, con mayor preferencia de epilepsia idiopática (primaria, genética) resistente o refractaria al fenobarbital, epilepsia sintomática (secundaria, estructural/metabólica) resistente o refractaria al fenobarbital y epilepsia probablemente sintomática (criptogénica, de causa desconocida)
35 resistente o refractaria al fenobarbital, sobre todo de epilepsia idiopática (primaria, genética) resistente o refractaria al fenobarbital.

40 En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, conforme a los cuales la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse una, dos o tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día, con mayor preferencia dos veces al día.

45 En otro aspecto más, la presente revelación propone la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí descritos, conforme a los cuales la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse a una dosis de 1 hasta 150 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 5 hasta 100 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 5 hasta 50 mg/kg de peso corporal, aún con mayor preferencia de 20 hasta 100 mg/kg de peso corporal, incluso con mayor preferencia de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, de modo que dicha dosis debe administrarse una, dos o tres veces al día, preferiblemente una o dos veces
50 al día, con mayor preferencia dos veces al día.

55 En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, conforme a los cuales debe administrarse una dosis de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, con preferencia dos veces al día.

60 En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, conforme a los cuales la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse por vía oral o parenteral, preferiblemente por vía oral.

65 En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, según los cuales el animal felino es un gato.

En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados. Al contrario que otros medicamentos antiepilépticos para felinos, la imepitoína no produce sedación u otros efectos secundarios importantes en animales felinos, incluso cuando se administra a dosis más altas, como 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, por ejemplo 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal una, dos o tres veces al día.

Además, teniendo en cuenta su forma de acción, por ser un agonista parcial en el sitio de unión a las benzodiazepinas cabría esperar efectos secundarios similares, potencialmente fatales, de la imepitoína, del mismo modo que con otras benzodiazepinas. Sin embargo la imepitoína no produce sorprendentemente ningún efecto tóxico en el hígado ni otros incidentes adversos análogos a los causados por las benzodiazepinas. Además, inesperadamente, la imepitoína es muy efectiva para controlar las convulsiones epilépticas en los gatos. Los gatos bajo tratamiento con fenobarbital que tenían convulsiones incontroladas o continuas se libraron de ellas después cambiar al tratamiento monoterapéutico con imepitoína, superando los resultados limitados del levetiracetam, que solo fue efectivo en terapia complementaria. Esto contrasta fuertemente con el caso los perros, en los cuales la imepitoína solo tiene una eficacia comparable al fenobarbital, y no se contempla como tratamiento sustitutivo de casos refractarios al fenobarbital, es decir, de pacientes que padecen trastornos epilépticos resistentes o refractarios al fenobarbital.

En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, cuando el animal felino tiene convulsiones incontroladas o continuas bajo tratamiento con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales seleccionados del grupo constituido por: fenobarbital, diazepam, bromuro potásico, clorazepato, levetiracetam, gabapentina, zonisamida, pregabalina, propentofina, taurina, topiramato, sobre todo bajo tratamiento con fenobarbital.

En otro aspecto más la presente divulgación propone la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí descritos, de manera que la administración de la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma previene completamente las convulsiones (ausencia de convulsiones), preferiblemente a dosis de 15 mg/kg de peso corporal o más, con mayor preferencia a dosis de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia a dosis de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, aún con más preferencia de 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg o 40 mg/kg de peso corporal.

En otro aspecto más, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proponiendo la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para los usos aquí reivindicados, según los cuales se va reduciendo una dosis inicial/de partida alta de la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma en el curso del tratamiento mientras se mantiene un control efectivo, preferiblemente moderado o bueno, de las convulsiones. Las dosis iniciales/de partida preferidas son de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia dosis de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, aun con mayor preferencia de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg o 40 mg/kg de peso corporal. La dosis inicial/de partida se puede reducir tras el tratamiento inicial a dosis de mantenimiento más bajas de 0,5 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1 hasta 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 5 hasta 20 mg/kg de peso corporal, aun con mayor preferencia de 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12,5 mg/kg, 15 mg/kg, 18 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg o 30 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 20 mg/kg de peso corporal. Estas dosis deben administrarse preferiblemente una, dos o tres veces al día, con mayor preferencia una o dos veces al día, sobre todo dos veces al día. La dosis inicial/de partida debe ser mayor que la dosis de mantenimiento más baja. El cambio de la dosis inicial/de partida (tratamiento inicial) a la dosis de mantenimiento más baja se puede hacer en cualquier momento del tratamiento, una vez transcurrido un día después de su inicio, preferiblemente entre dos días y nueve meses después del inicio del tratamiento, con mayor preferencia entre tres días y seis meses después del inicio, sobre todo entre tres días y tres meses después del inicio del tratamiento.

Descripción detallada de la presente invención

Antes de describir con más detalle las formas de ejecución de la presente invención debe mencionarse que, tal como se usan en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen referencias a las formas plurales, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario.

A no ser que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un especialista en el campo al que pertenece la presente invención. Todos los intervalos y valores indicados pueden variar del 1 al 5%, a no ser que se indique otra cosa o que el especialista en la materia sepa lo contrario; por lo tanto el término “aproximadamente” se ha omitido en general de la descripción y de las reivindicaciones. Aunque para poner en práctica o experimentar la presente invención se puede

emplear cualquier método y materiales análogos o equivalentes a los aquí descritos, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

5 En lo sucesivo también se alude a la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) como compuesto de la (presente) invención. El compuesto de la presente invención, si tiene un grupo suficientemente básico como por ejemplo una amina secundaria o terciaria, se puede transformar en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, trifluoroacético. ácido, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales formadas son, entre otras, hidroclouros, cloruros, hidrobromuros, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. Además, la estequiometría de las sales formadas a partir del compuesto de la presente invención puede ser múltiplo entero o no entero de uno.

15 El compuesto de la presente invención, si contiene un grupo suficientemente ácido como por ejemplo carboxilo, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, se puede transformar en sus sales fisiológicamente toleradas con bases inorgánicas y orgánicas. Como ejemplos de bases inorgánicas adecuadas cabe mencionar amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, y como ejemplos de bases orgánicas etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. Además, la estequiometría de las sales formadas a partir del compuesto de la presente invención puede ser múltiplo entero o no entero de uno.

25 También es posible que el compuesto de la presente invención esté en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, que pueden obtenerse, por ejemplo, por cristalización a partir de un disolvente o de una disolución acuosa. Además, es posible que una, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o de moléculas de agua se combinen con el compuesto de la presente invención para dar solvatos e hidratos. El término "solvato" se refiere a un hidrato, un alcoholato u otro solvato de cristalización. En el curso de la presente invención los trastornos epilépticos resistentes o refractarios a los fármacos (antiepilépticos), preferentemente los trastornos epilépticos resistentes o refractarios al fenobarbital, son los relacionados con el fracaso de ensayos adecuados de uno o dos fármacos antiepilépticos (FAE) tolerados y elegidos apropiadamente, y de los programas empleados (ya sea como monoterapias o en combinación), para lograr un éxito terapéutico sostenido (p.ej. ausencia de convulsiones o reducción significativa de la frecuencia de las convulsiones).

35 Animales felinos

En esta descripción un animal felino es un miembro de la familia Felidae (es decir, un felino). Por consiguiente puede pertenecer a la subfamilia felinae o a la subfamilia pantherinae. El término animal felino incluye el término gato, p.ej. un gato doméstico. El término gato doméstico incluye los términos Felis catus y Felis silvestris catus.

40 Dosificación

45 El régimen de dosificación del compuesto según la presente invención variará naturalmente dependiendo de factores conocidos, tales como las propiedades farmacodinámicas del agente concreto y su forma y vía 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 concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

50 Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la dosis efectiva del fármaco necesaria para evitar, contrarrestar o detener el progreso del trastorno.

Además, el compuesto de la presente invención marcado con radioisótopos (p.ej. con Tc^{99m}) se puede emplear para analizar la distribución del compuesto de la presente invención y de sus potenciales metabolitos en el cuerpo.

55 Basada en los datos científicos actualmente disponibles, la dosis de los compuestos de la presente invención, cuando se usa para conseguir los efectos indicados, estará comprendida en el intervalo de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal. Como ejemplo de dosis individual se puede indicar 20 mg/kg, 22 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg o 40 mg/kg de peso corporal. Estas dosis deben administrarse preferiblemente una, dos o tres veces al día, con mayor preferencia una o dos veces al día, sobre todo dos veces al día. Además, cuando se trata dos o tres veces al día pueden administrarse dosis iguales o diferentes.

65 Alternativamente, la dosis se puede dividir/reducir de cualquier modo, entre una dosis administrada una vez cada dos días y una dosis administrada una vez cada semana. El tratamiento es aconsejable en casos clínicamente evidentes, tanto en situaciones agudas como crónicas.

Administración

5 Las formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración parenteral u oral del compuesto de la presente invención, preferiblemente la administración oral.

El compuesto de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, como una formulación sólida, preferiblemente en forma de tableta, o como una formulación líquida.

10 Eficacia

La eficacia se basa en la proporción de animales que quedan libres de convulsiones (evitación total de convulsiones) durante un periodo de observación determinado, por ejemplo 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 24 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o incluso más. Esta ausencia de convulsiones se puede conseguir, preferiblemente sin incidentes adversos considerables, a dosis, por ejemplo, de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal o dosis de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, por ejemplo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg o 40 mg/kg de peso corporal, del compuesto de la presente invención. Durante el curso del tratamiento, la dosis inicial/de partida se puede reducir a dosis de mantenimiento más bajas para lograr los efectos indicados aquí descritos. Estas dosis de mantenimiento más bajas están preferiblemente comprendidas en el intervalo de 0,5 hasta 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 1 hasta 30 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 5 hasta 20 mg/kg de peso corporal. Ejemplos de dosis individuales son 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 12.5 mg/kg, 15 mg/kg, 18 mg/kg, 20 mg/kg, 22 mg/kg, 25 mg/kg o 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg o 25 mg/kg de peso corporal. Estas dosis también se deben administrar preferiblemente una, dos o tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día, con mayor preferencia dos veces al día.

30 En este contexto y en el contexto de la presente invención, "ausencia de convulsiones" (evitación total de convulsiones) o "libre de convulsiones" significa que un determinado animal no ha tenido una o más convulsiones en el respectivo periodo de observación, preferiblemente en un año.

35 En el contexto de la presente invención, "buen control de las convulsiones" significa que un determinado animal solo ha tenido 1 hasta 5 convulsiones en el respectivo periodo de observación, preferiblemente en un año.

40 En el contexto de la presente invención, "control moderado de las convulsiones" significa que un determinado animal dado solo ha tenido 6 hasta 10 convulsiones en el respectivo periodo de observación, preferiblemente en un año. En el contexto de la presente invención, "control deficiente de las convulsiones" significa que un determinado animal ha tenido más de 10 convulsiones en el respectivo periodo de observación, preferiblemente en un año.

Incidentes adversos importantes

45 Ventajosa y preferiblemente, tras la administración a un animal felino de las dosis y los regímenes de dosificación aquí descritos, el compuesto de la presente invención no causa/provoca incidentes adversos importantes. En este contexto y en el contexto de la presente invención, la expresión "incidentes adversos importantes" se refiere a sedación fuerte, somnolencia intensa y duradera (es decir, más de 3 horas), hepatotoxicosis, necrosis hepática, insuficiencia hepática, daño renal, insuficiencia renal, drogadicción, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatías, coagulopatías y/o muerte.

50 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

- Figura 1 Curvas de concentración media plasmática-tiempo de imepitoína tras la primera dosis oral de 30 mg/kg de imepitoína en gatos macho (M) y hembra (H) los días 0, 14 y 29 (escala semilogarítmica).
- 55 Figura 2 Resultados del análisis químico clínico de los enzimas en la sangre, empleado habitualmente para valorar la función hepática y diagnosticar patologías hepáticas (A = no tratado/control; B = imepitoína a 30 mg/kg de peso corporal dos veces al día).
- Figura 3 Medición de fosfatasa alcalina (FA) en suero tras la administración de imepitoína en dosis de 40 u 80 mg/kg de peso corporal dos veces al día, o de placebo. La FA se usa habitualmente para valorar la función hepática y diagnosticar patologías hepáticas, y una FA elevada es indicativa de diversas enfermedades. Todos los valores medidos aquí están dentro del intervalo fisiológico con varianza normal. El día 0 refleja la medición antes del inicio del tratamiento.
- 60

EJEMPLOS

65 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar más detalladamente la presente invención.

Ejemplo 1 - Farmacocinética

5 Cuando se administra por vía oral a una dosis preferida de p.ej. 30 mg/kg de peso corporal dos veces al día (dosis diaria de 60 mg/kg de peso corporal), la concentración plasmática más alta (t_{Max}) de imepitoína se alcanza en el valor mediana de 1 hora (intervalo de 0,5 a 3 horas) tras la administración, en la mayoría de los casos después de 1 hora. Esta concentración plasmática disminuye rápidamente en las siguientes 24 horas, con un tiempo de vida media $t_{1/2}$ de 1,5 horas.

10 Los valores más altos de la C_{max} de imepitoína se observan en el primer día de dosificación (día 0), entre 1 y 3 horas después de la administración de la primera dosis. Los valores medios de la C_{max} son de 7050 ng/ml para los machos ($n = 3$) y 6643 ng/ml para las hembras ($n = 3$). Los correspondientes valores de ABC_{0-6h} son 28001 ng·h/ml y 24467 ng·h/ml, respectivamente. Tras 14 y 29 días de dosificación, dos veces al día, se observa una exposición ligeramente menor de imepitoína en comparación con el primer día de dosificación, lo que indica que no se produce acumulación tras la dosificación prolongada dos veces al día.

15 La última concentración medible se encuentra tras más de 18 horas, lo cual indica que un intervalo de dosificación de 12 horas (dos veces al día) es adecuado para asegurar unos niveles plasmáticos permanentes durante un tratamiento crónico.

20 La concentración plasmática de imepitoína con el tiempo se muestra en la figura 1.

En conclusión, los datos farmacocinéticos muestran un perfil favorable para la administración a un animal felino.

Ejemplo 2 – Seguridad 1

25 Mediante un estudio aleatorizado, ciego, controlado se investiga la tolerancia a la imepitoína de gatos macho y hembra clínicamente sanos tras la administración oral repetida durante 30 días.

30 Se asignan a este estudio doce gatos domésticos de pelo corto, machos y hembras, de 1 a 3 años de edad con un intervalo de peso corporal de 2,8 a 4,4 kg. Los animales se asignan aleatoriamente a dos grupos, tres animales macho y tres hembras por grupo. La sustancia de ensayo (imepitoína) se administra por vía oral a los animales del grupo II a una dosis específica de 30 mg de imepitoína/kg de peso corporal, dos veces al día, con un intervalo de 8 a 12 h en los días 0 a 29. El grupo I se deja sin tratamiento y sirve de control.

35 No se observa mortalidad. No se encuentran pruebas de un efecto claro de la administración repetida de imepitoína a los gatos en el desarrollo del peso corporal, en el consumo de alimentos y agua, en el ritmo cardíaco, en la frecuencia respiratoria y en los parámetros de las investigaciones de laboratorio (es decir, hematología, química clínica y análisis de orina). No se observa sedación en ningún animal.

40 En cuanto al hígado, no hay diferencia entre los animales tratados con imepitoína y los no tratados (control), tal como demuestran las mediciones de los enzimas hepáticos (figura 2A + B).

45 En 3 de los 6 animales del grupo tratado se observan vómitos o asfixia temporal a partir de la segunda semana de tratamiento. Dos machos del grupo de control no tratado también muestran vómitos en una ocasión. Cabe señalar que el vómito se observa de vez en cuando en los gatos tras la administración oral, independientemente de la sustancia administrada.

En conclusión, la imepitoína a dosis preferiblemente altas muestra un perfil de seguridad favorable en animales felinos.

Ejemplo 3 – Seguridad 2

50 Se asignan a este estudio dieciocho gatos domésticos de pelo corto, machos y hembras, de 9 meses de edad con un intervalo de peso corporal de 2,3 a 4,9 kg. Los animales se reparten en tres grupos experimentales, empleando un procedimiento pseudoaleatorio de clasificación por peso corporal que dio lugar a grupos con un peso corporal medio aproximadamente igual, con tres animales macho y tres hembras por grupo. La sustancia de ensayo (imepitoína) se administra por vía oral a los animales a una dosis específica de 40 mg de imepitoína/kg de peso corporal y 80 mg de imepitoína/kg de peso corporal, dos veces al día, con un intervalo de 8 a 12 h en los días 0 a 30. El tercer grupo recibe tabletas de placebo visualmente idénticas, para evitar la identificación del grupo con placebo.

60 El examen físico un día antes del inicio del tratamiento y en los días 7, 14 y 30 del estudio incluye temperatura corporal (rectal), sistema ocular, sistema musculo-esquelético, sistema cardiovascular, sistema reproductivo, sistema linfático, conducta, sistema nervioso, sistema tegumentario, sistema respiratorio, sistema urinario y sistema gastrointestinal. Además, se analizan muestras de sangre y orina antes del tratamiento y después de 30 días. La administración oral repetida de imepitoína a gatos macho y hembra clínicamente sanos a dosis tan altas como 40 y 80 mg de imepitoína/kg de peso corporal dos veces al día durante 30 días es bien tolerada por todos los gatos, ya que ninguno de los animales murió prematuramente y no se observan incidentes adversos importantes. Durante el estudio no se observan cambios

de conducta ni sedación. En este estudio aleatorizado, ciego, controlado se observa emesis de manera intermitente en la segunda y tercera semana de tratamiento, lo cual indica un efecto transitorio a dosis elevadas. No se observa ninguna anomalía hematológica o bioquímica en el análisis de sangre (véase p.ej. figura 3), y el análisis de orina da resultados fisiológicos.

5 Inesperadamente la imepitoína muestra un perfil de seguridad favorable en animales felinos, incluso a dosis muy altas. Al contrario que con otros fármacos antiepilépticos no se observó ningún caso de sedación fuerte, somnolencia intensa y duradera (es decir, superior a 3 horas), hepatotoxicosis, necrosis hepática, insuficiencia hepática, daño renal, insuficiencia renal, drogadicción, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatías, coagulopatías y/o muerte.

10 **Ejemplo 4 – Eficacia 1**

La mayoría de los otros antiepilépticos conocidos causan sedación en los gatos, especialmente bastante pronunciada con el fenobarbital, lo cual es un problema serio para la interacción humano-animal (dueño de la mascota/animal).

15 A dos gatos se les diagnostica epilepsia, con convulsiones fuertes generalizadas. Ambos se tratan con imepitoína a una dosis inicial de 30 mg/kg de peso corporal, dos veces al día.

20 El primer gato, un gato europeo de pelo corto de 14 años, tuvo dos crisis fuertes generalizadas. Ambas duraron unos dos minutos, el gato perdió el conocimiento y se desorientó después de las convulsiones. Además, se le diagnosticó un fibrosarcoma e hipertiroidismo. El gato fue tratado dos veces al día con 100 mg de imepitoína, correspondientes a una dosis de 25 mg/kg de peso corporal. Respondió inmediatamente al tratamiento y no tuvo más convulsiones. No se observaron incidentes adversos importantes. Al principio el gato mostró un cansancio 1 – 1,5 horas después de la administración del fármaco, que duró aproximadamente dos horas. Esto se resolvió espontáneamente tras 10 días de tratamiento. Al cabo de tres meses reapareció el cansancio descrito anteriormente y entonces se rebajó la dosis hasta 20 mg/kg de peso corporal, y desapareció el cansancio. Hasta el final del periodo de observación de 6 meses el gato no tuvo ninguna otra convulsión, lo que demuestra la ausencia total de las convulsiones durante 6 meses.

30 El segundo gato, de 7 años, sufrió dos crisis generalizadas en dos días consecutivos, y el diagnóstico fue epilepsia de causa desconocida. El gato parecía estar más somnoliento antes de que ocurriera la primera crisis. También respondió inmediatamente al tratamiento con 30 mg/kg de peso corporal de imepitoína dos veces al día, pero mostró el cansancio observado en el primer gato inmediatamente después del inicio del tratamiento. Una reducción de la dosis a 10 mg/kg de peso corporal dos veces al día resolvió el cansancio, pero con esta dosis el gato sufrió nuevamente una crisis. La dosis se subió hasta 20 mg/kg de peso corporal de imepitoína dos veces al día y el gato ya no tuvo más convulsiones durante un periodo de observación de 2,5 meses. Con esta última dosis no se observó cansancio ni otros incidentes adversos.

40 Sorprendentemente y en contraste con los perros, una dosis alta de imepitoína elimina las convulsiones en los gatos epilépticos, lo cual no se logra a dosis bajas. Inesperadamente no se observaron incidentes adversos importantes.

40 **Ejemplo 5 – Eficacia 2**

45 En comparación con el estado no tratado en el momento del diagnóstico, la frecuencia y la gravedad de las crisis se reducen significativamente y al menos el 40% de los gatos incluso quedan libres de convulsiones cuando se administra a los pacientes felinos una dosis específica de p.ej. 30 mg de imepitoína/kg de peso corporal dos veces al día en un intervalo de 8 a 14 horas. Estos gatos tampoco sufren incidentes adversos importantes. En la mayoría de los demás gatos la frecuencia y la gravedad de las convulsiones disminuyen significativamente.

50 En algunos animales el tratamiento con el estándar terapéutico actual, el fenobarbital, no es efectivo y suelen darse fuertes crisis a pesar del tratamiento con dosis elevadas. La administración de dosis preferidas de imepitoína, como por ejemplo 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 25 mg/kg de peso corporal hasta 50 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia 25 mg/kg de peso corporal hasta 40 mg/kg de peso corporal, dos o tres veces al día, reduce significativamente la frecuencia y/o gravedad de las convulsiones, en el mejor de los casos hasta la completa desaparición de las convulsiones.

55 **Ejemplo 6 - Eficacia 3**

60 Dos grupos de gatos con trastornos epilépticos se tratan con imepitoína a una dosis preferida de 30 mg/kg de peso corporal dos veces al día o con fenobarbital a una dosis usual de 3,5 mg/kg de peso corporal dos veces al día. En el grupo de fenobarbital el 65% de los gatos tratados sufre al menos un incidente adverso y aproximadamente el 40% de todos los gatos tratados sufre sedación como efecto secundario. En cambio, en los grupos tratados con imepitoína disminuye en gran medida y significativamente la aparición de incidentes adversos, y aproximadamente el 30% de todos los gatos de estos grupos sufre al menos un evento adverso.

65 En el grupo de fenobarbital el 30% de los gatos tratados se consideran mal controlados y en el 70% la epilepsia estaba bien controlada. Con la imepitoína, en aproximadamente el 15% de los gatos el tratamiento no es capaz de controlar

la enfermedad adecuadamente. En el 85% de los gatos las convulsiones están bien controladas y la mayoría de ellos quedan libres de convulsiones.

Ejemplo 7 - Eficacia 4

5 Se tratan gatos con trastornos epilépticos a dosis crecientes de fenobarbital, empezando por 3 mg/kg de peso corporal dos veces al día hasta la dosis máxima tolerada. Con este protocolo de tratamiento no se puede obtener una reducción duradera y significativa de la frecuencia de las convulsiones, y las convulsiones quedan mal controladas. Este fracaso del tratamiento indica trastornos epilépticos resistentes a los fármacos. El tratamiento de estos gatos con epilepsia resistente a los fármacos se cambia ahora por imepitoína administrada a dosis altas como, por ejemplo, 30 mg/kg de peso corporal dos veces al día. En la mayoría de los casos la frecuencia de las convulsiones de estos gatos disminuyó significativamente al menos un 50%.

REFERENCIAS

15 (1) Barnes HL y otros, JAVMA 2004, 225(11): 1723-1726
 (2) Bialer M y otros, Epilepsy Research 1999, 34: 1-41
 (3) Bialer M y otros, Epilepsy Research 2001, 43: 11-58
 (4) Bialer M y otros, Epilepsy Research 2013, 103: 2-30
 20 (5) Boothe DM y otros, JAVMA 2002, 221(8): 1131-1135
 (6) Fromm GH y otros, Epilepsia 1985, 26(6): 672-681
 (7) Löscher W y otros, Epilepsia 2004, 45(10): 1228-1239
 (8) Löscher W y otros, Pharmacological Research 2013, 77: 39 -46
 (9) Morimoto K y otros, Epilepsia 1993, 34(6): 1123-1129
 25 (10) Pakozdy A y otros, Journal of Feline Medicine and Surgery 2013, 15 (4): 267-273
 (11) Pakozdy A y otros, J Vet Intern Med 2014, 28(2): 255-263
 (12) Penderis J y otros, Veterinary Record 2013, 173: 323-324
 (13) Platt SR, Journal of the American Animal Hospital Association 2001, 37: 515-517
 (14) Quesnel AD y otros, JAVMA 1997, 210(1): 72-77
 30 (15) Rieck S y otros, The Veterinary Journal 2006, 172: 86-95
 (16) Rundfeldt C y otros, CNS Drugs 2014, 28: 29-43
 (17) Schwartz-Porsche D y otros, Feline Epilepsy. En: Inderi RJ ed. Problemas en medicina veterinaria. Vol. 1, nº 4, Filadelfia, PA, Lippincott, 1989: 628-649
 (18) Smith Bailey K y otros, Journal of Feline Medicine and Surgery 2009, 11: 385-394
 35 (19) Patente WO 2004/032938
 (20) Patente WO 2013/024023

REIVINDICACIONES

1. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla en un método de tratamiento y/o prevención de uno o más trastornos epilépticos en un animal felino, por el cual la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse a una dosis de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, de manera que dicha dosis debe administrarse preferiblemente una, dos o tres veces al día, con mayor preferencia una o dos veces al día, sobre todo dos veces al día, y que la administración de la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma no produce incidentes adversos considerables tales como sedación fuerte, somnolencia intensa y prolongada (es decir, superior a las 3 horas), hepatotoxicosis, necrosis hepática, insuficiencia hepática, daño renal, insuficiencia renal, drogadicción, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatías, coagulopatías y/o muerte.
2. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según la reivindicación 1 en un método para prevenir uno o más trastornos epilépticos en un animal felino.
3. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según la reivindicación 1 o 2, eligiendo el o los trastornos epilépticos del grupo constituido por: epilepsia idiopática (primaria, genética), epilepsia sintomática (secundaria, estructural/metabólica), epilepsia probablemente sintomática (criptogénica, de causa desconocida) y ataques epilépticos reactivos; preferiblemente epilepsia idiopática (primaria, genética), epilepsia sintomática (secundaria, estructural/metabólica) y epilepsia probablemente sintomática (criptogénica, de causa desconocida), con mayor preferencia epilepsia idiopática (primaria, genética).
4. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 3, de manera que la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales, preferiblemente en forma de una administración conjunta simultánea, secuencial y/o cronológicamente escalonada, con mayor preferencia en forma de una administración conjunta simultánea.
5. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según la reivindicación 4, eligiendo el fármaco o fármacos antiepilépticos adicionales del grupo formado por: fenobarbital, diazepam, bromuro potásico, clorazepato, levetiracetam, gabapentina, zonisamida, pregabalina, propentofilina, taurina, topiramato.
6. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 5, en que uno o más trastornos epilépticos son del tipo resistente o refractario a los fármacos epilépticos, preferentemente resistentes o refractarios al fenobarbital, con mayor preferencia epilepsia idiopática (primaria, genética) resistente o refractaria al fenobarbital y epilepsia sintomática (secundaria, estructural/metabólica) resistente o refractaria al fenobarbital, y epilepsia probablemente sintomática (criptogénica, de causa desconocida) resistente o refractaria al fenobarbital, con aún mayor preferencia epilepsia idiopática (primaria, genética) resistente o refractaria al fenobarbital.
7. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 3 y 6, de modo que la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse como monoterapia, es decir, no en combinación con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales coadministrados de forma simultánea, secuencial y/o cronológicamente escalonada.
8. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 7, de manera que la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse una, dos o tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día, con mayor preferencia dos veces al día.
9. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 8, si el animal felino tiene convulsiones incontroladas o continuas bajo tratamiento con uno o más fármacos antiepilépticos adicionales elegidos del grupo formado por: fenobarbital, diazepam, bromuro potásico, clorazepato, levetiracetam, gabapentina, zonisamida, pregabalina, propentofilina, taurina, topiramato, sobre todo bajo tratamiento con fenobarbital.
10. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 9, reduciendo una dosis inicial/de partida alta de la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona (imepitoína) o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma durante el tratamiento mientras se mantiene un control efectivo, preferiblemente moderado o bueno, de las convulsiones, de modo que la dosis inicial/de partida preferida es de 20 hasta 60 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 25 hasta 40 mg/kg de peso corporal, aun con mayor preferencia de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg,

- 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg o 60 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg o 40 mg/kg de peso corporal, y la dosis inicial/de partida se reduce tras el tratamiento inicial a dosis de mantenimiento más bajas de 0,5 hasta 60 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 1 hasta 30 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia de 5 hasta 20 mg/kg de peso corporal, aun con mayor preferencia de 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg,
- 5 12,5 mg/kg, 15 mg/kg, 18 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg o 30 mg/kg de peso corporal, sobre todo de 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg o 20 mg/kg de peso corporal, de modo que estas dosis deben administrarse preferiblemente una, dos o tres veces al día, con mayor preferencia una o dos veces al día, sobre todo dos veces al día.
- 10 11. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 10, de manera que la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma debe administrarse por vía oral o parenteral, sobre todo por vía oral.
- 15 12. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 9 y 11, de modo que la administración de la 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma elimina las convulsiones (evitación total de convulsiones) en un determinado periodo de observación.
- 20 13. 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 12, en que el animal felino es un gato.
- 25 14. Una composición farmacéutica que contiene 1-(4-clorofenil)-4-(4-morfolinil)-2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para usarla según una de las reivindicaciones 1 a 13.

Figura 1

Grupo 2 – M + H – 60 mg/kg de imepitoína (dos dosis de 30 mg/kg)

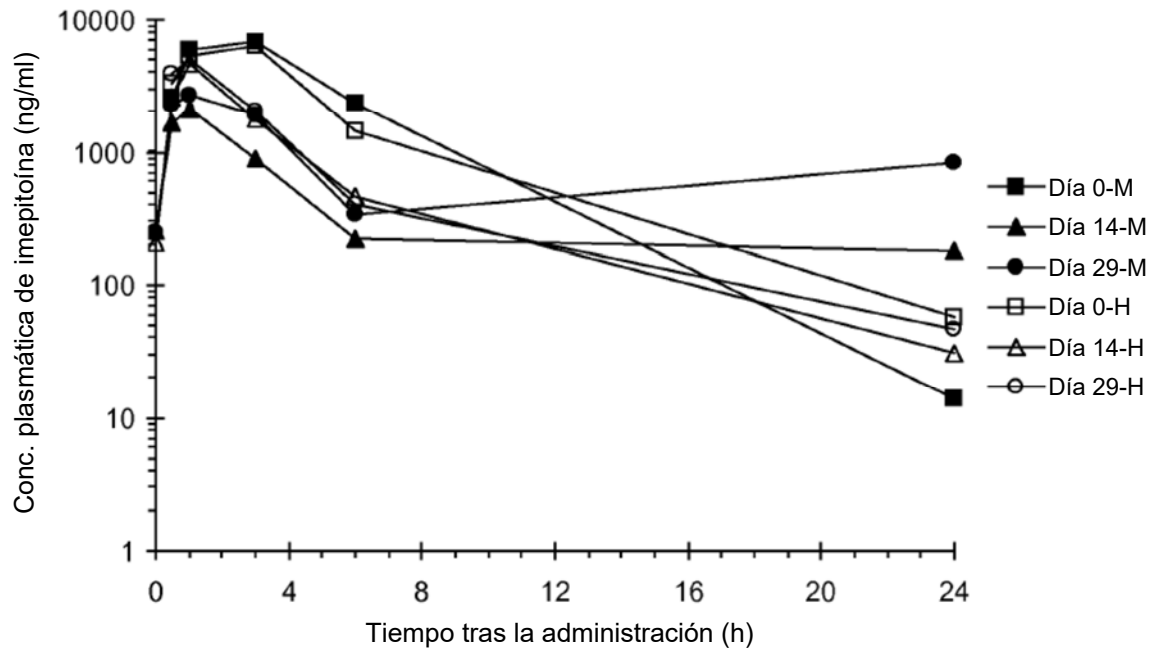


Figura 2A

Grupo	Animal n°	Sexo	Día	Parámetro				
				AST [U/L]	ALT [U/L]	AP [U/L]	GGT [U/L]	GLDH [U/L]
I	101		-1	27	49	34	<7	4
	<i>macho</i>		30	37	67	36	10	3
	104		-1	25	34	16	<7	3
	<i>macho</i>		30	20	40	17	<7	4
	105		-1	37	49	38	10	4
	<i>macho</i>		30	21	38	29	<7	<2
	110		-1	22	43	18	<7	2
	<i>hembra</i>		30	23	41	17	11	<2
	112		-1	18	35	24	<7	<2
	<i>hembra</i>		30	22	48	24	<7	<2
	113		-1	28	38	34	<7	4
	<i>hembra</i>		30	28	59	31	<7	4

Figura 2B

Grupo	Animal n° Sexo	Día	Parámetro				
			AST [U/L]	ALT [U/L]	AP [U/L]	GGT [U/L]	GLDH [U/L]
II	102	-1	21	28	51	10	2
	<i>macho</i>	15 ¹	25	44	42	<7	2
		30	14	28	43	12	<2
	103	-1	28	33	31	<7	4
	<i>macho</i>	15 ¹	45	50	26	<7	4
		30	21	35	26	16	2
	106	-1	21	29	24	<7	<2
	<i>macho</i>	15 ¹	44	71	20	11	4
		30	35	55	22	<7	3
	107	-1	26	36	12	<7	2
	<i>hembra</i>	30	26	43	16	<7	3
	109	-1	31	37	20	<7	<2
	<i>hembra</i>	30	32	52	20	<7	<2
	111	-1	24	35	20	12	2
	<i>hembra</i>	30	34	80	18	<7	<2

¹ examen adicional de animales individuales

AST = aspartato aminotransferasa

ALT = alanino aminotransferasa

AP = fosfatasa alcalina

GGT = γ -glutamil transferasa

GLDH = glutamato deshidrogenasa

Observaciones: las muestras con valores < 7 (GGT) o < 2 (GLDH) no eran medibles (concentración demasiado baja). Para evaluarlas se ajustaron las concentraciones a 3,5 (GGT) o a 1 (GLDH).

Figura 3

