



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0806588-8 A2



(22) Data de Depósito: 17/01/2008
(43) Data da Publicação: 06/05/2014
(RPI 2261)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/50
A61P 9/00
A61P 9/04

(54) Título: USO LEVOSIMENDANO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA VALVULAR CRÔNICA.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 17/01/2007 US 60/880.692

(66) Prioridade Interna: 860446

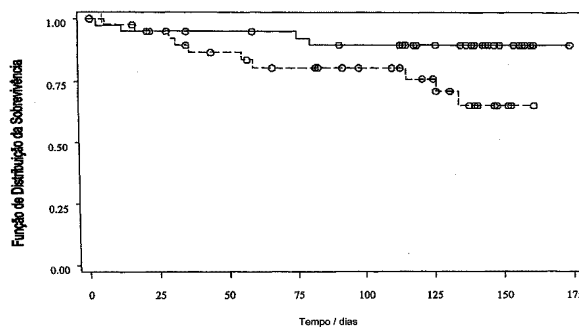
(73) Titular(es): Orion Corporation

(72) Inventor(es): Fia Westerholm, Jouko Levijoki, Minna Leppänen, Mira Korpivaara

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT FI2008000004 de 17/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/087248de
24/07/2008



"USO DE LEVOSIMENDANO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA VALVULAR CRÔNICA"

Campo da técnica

5 A presente invenção se refere a um campo da medicina veterinária. Particularmente, a presente invenção se refere a um método para o tratamento da doença valvular crônica (CVD) em animais, particularmente em cães. O método compreende a administração de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente que esteja necessitando de tal tratamento.

Antecedentes da invenção.

10 A doença valvular crônica (CVD), também referida como doença valvular degenerativa mixomatosa, é uma doença do coração comum em cães. É caracterizado por uma degeneração progressiva e a deformação das válvulas atrioventriculares, mais comumente das válvulas mitrais, resultando na insuficiência precoce da válvula mitral. Que por sua vez leva ao surgimento de um sopro sistólico no coração devido à regurgitação mitral, onde o fechamento inadequado da válvula mitral faz com que o sangue flua de volta ao átrio esquerdo. Os cães afetados finalmente desenvolvem uma sobrecarga de volume atrioventricular esquerdo, edema pulmonar, dilatação atrial e arritmia supraventricular.

15 Embora os cães com CVD possam exibir a boa qualidade de vida com a terapia padrão, tal como com diuréticos, inibidores da ACE e com a digoxina, o prognóstico de longo prazo é fraco. Os cães podem morrer repentinamente de arritmia ou uma decisão de eutanásia é tomada depois que a qualidade de vida é severamente piorada devido à falha no tratamento com diuréticos. O reparo da válvula mitral por procedimentos cirúrgicos não está atualmente disponível para animais. Assim, há uma necessidade de terapias veterinárias melhoradas para reduzir o risco de morte em animais que sofrem de CVD.

25 O levosimendano, que é o enantiômero(-) do [[4-(1,4,5,6-tetraidro-4-metil-3-piridazinil 6-oxo) fenil] hidrazono] propano dinitrila, é uma substância que é uma droga inotrópica que é atualmente usada como uma infusão intravenosa durante o período de 24 horas para o tratamento a curto prazo de pacientes humanos que sofrem de insuficiência cardíaca severa agudamente descompensada. A droga aumenta a força contrátil do miocárdio melhorando a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio. O levosimendano e um método para a sua preparação é descrito na Patente Americana US 5.569.657.

Sumário da invenção.

35 Foi encontrado agora que levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é capaz de reduzir significativamente a mortalidade, prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida em animais, particularmente cães, que sofrem da doença valvular crônica. O levosimendano foi eficaz e seguro no regime de tratamento oral de longo prazo em cães, tornando-o particularmente adequado para o tratamento veterinário da do-

ença valvular crônica.

Assim, a presente invenção fornece um método para o tratamento da doença valvular crônica (CVD) em animais, particularmente cães, compreendendo a administração a um paciente, que esteja necessitando do mesmo, uma quantidade eficaz de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também fornece um método para a redução da mortalidade em animais, particularmente cães, que sofrem de doença valvular crônica (CVD), compreendendo a administração a um paciente, que esteja necessitando do mesmo, uma quantidade eficaz de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção também fornece o uso de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento da doença valvular crônica (CVD) em animais, particularmente cães.

A presente invenção também fornece o uso de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na produção de um medicamento para a redução da mortalidade em animais, particularmente cães, que sofrem da doença valvular crônica (CVD).

A presente invenção também fornece o uso de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na produção de um medicamento para melhorar a qualidade de vida em animais, particularmente cães, que estejam sofrendo da doença valvular crônica (CVD).

Breve descrição dos desenhos.

A figura 1 mostra o efeito de 0,05 mg/kg de levosimendano (linha sólida) ou placebo (linha quebrada) fornecido oralmente duas vezes por dia durante o período de 5 meses sobre a mortalidade de cães que sofrem da doença valvular crônica.

Descrição detalhada da invenção.

O termo “doença valvular crônica” ou “CVD” significa aqui uma doença envolvendo a anormalidade de uma ou mais válvulas do coração, particularmente válvulas mitral e/ou tricúspide, causando regurgitação. Assim, a “doença valvular crônica” inclui, por exemplo, a doença valvular degenerativa crônica, a degeneração valvular atrioventricular mixomatosa, a doença valvular mitral mixomatosa, a fibrose valvular crônica, a displasia de válvula mitral, a regurgitação mitral, a regurgitação tricúspide, a doença valvular mitral, o prolapso da válvula mitral e a endocardiose.

O termo “melhorando a qualidade de vida” significa aqui a melhoria do bem-estar geral de um animal que sofre de CVD, tal melhora sendo evidente para o proprietário do animal. O termo inclui a redução de um ou mais sintomas da CVD, tais como perda de apetite, intolerância ao exercício, tosse diurna, tosse noturna, e inquietação noturna.

O termo “mg/kg” de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, significa miligrama de levosimendano ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em peso corporal em quilogramas do paciente a ser tratado, a menos que de outro modo seja indicado.

5 O termo "animal" significa aqui animais não humanos, tais como mamíferos não humanos. Diversos mamíferos não humanos podem ser tratados de acordo com a presente invenção. De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, o mamífero a ser tratado é um canino, um felino, um roedor, uma murina, um equino, espécies bovinas ou ovinas. De acordo com uma outra modalidade preferida da invenção o mamífero para ser tratado é um cão, um gato ou um cavalo. De acordo com modalidade particularmente preferida da invenção o mamífero a ser tratado é um cão.

10 Os termos "tratando", "tratar" ou "tratamento" inclui tratamento preventivo (por exemplo, profilático) e tratamento paliativo.

De acordo com presente invenção o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a um animal em uma quantidade eficaz para o tratamento da doença valvular crônica (CVD). De acordo com uma modalidade da invenção, o 15 levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade eficaz para melhorar um ou mais dos sintomas da doença valvular crônica em um animal. De acordo com uma modalidade adicional da invenção, o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade eficaz para 20 reduzir a mortalidade em um animal que sofre da doença valvular crônica (CVD). De acordo com uma modalidade adicional da invenção, o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade eficaz para melhorar a qualidade de vida em um animal que sofre da doença valvular crônica (CVD).

De acordo com uma modalidade da invenção, o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para tratar a doença valvular crônica em ani- 25 mais, particularmente em cães, com contratilidade miocárdica preservada.

De acordo com uma modalidade da invenção, o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é usado para reduzir a mortalidade causada pela doença valvular crônica em animais, particularmente em cães, com contratilidade miocárdica pre- 30 servada.

A doença valvular crônica (CVD) pode ser diagnosticada por métodos conhecidos que incluem exame físico, ecocardiografia e radiologia. O sopro sistólico evidente por cima da área valvular é uma característica típica da doença valvular crônica.

A administração de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do 35 mesmo, ao animal pode ser, por exemplo, por via oral, parenteral, transmucosa ou transdérmica. Para um tratamento a longo prazo da doença valvular crônica, a administração oral é particularmente preferida.

Em geral, o levosimendano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode ser administrado oralmente a um animal em uma dose diária adequadamente variando de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 0,3 mg/kg, por exemplo, de 0,01 mg/kg a 0,2 mg/kg dependendo da idade, peso, condição e da espécie do animal. De acordo com uma modalidade particularmente preferida da invenção, o levosimendano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é administrado oralmente a um animal, particularmente um cão, em uma dose diária variando de aproximadamente 0,03 mg/kg a aproximadamente 0,15 mg/kg, por exemplo, de aproximadamente 0,07 mg/kg a 0,12 mg/kg.

Se a administração intravenosa for desejada, o levosimendano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode ser administrado pela utilização de infusão intravenosa com uma taxa de infusão de aproximadamente 0,01 a 5 μ g/kg/min, mais tipicamente, de aproximadamente 0,02 μ g/kg/min a 3 μ g/kg/min.

O ingrediente ativo da invenção pode ser administrado diariamente ou várias vezes por dia ou periodicamente, por exemplo, semanalmente ou a cada duas semanas, dependendo da condição do animal de ser tratado. Normalmente, a administração diária, por exemplo, duas vezes diariamente, é preferida, quando o ingrediente ativo é administrado oralmente.

O levosimendano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode ser administrado sozinho ou em conjunto com outros agentes terapêuticos adequados ao tratamento da doença valvular crônica.

O levosimendano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é formulado em princípios de utilização de formas de dosagem bem conhecidos pelos médicos na técnica. É fornecido a um paciente sozinho ou, preferivelmente, em combinação com excipientes farmacêuticos adequados na forma de pílulas, grânulos, cápsulas, supositórios, emulsões, suspensões ou soluções através dos quais os teores do composto ativo na formulação são de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 100 % em peso. A escolha dos ingredientes adequados da composição é um ato rotineiro para aqueles com habilidade normal na técnica. É evidente que também podem ser usados os veículos adequados, os solventes, os ingredientes para formação de gel, os ingredientes para formação de dispersão, os antioxidantes, os corantes, os adoçantes, os agentes aromatizantes, os agentes umectantes, os componentes para controle de liberação e outros ingredientes normalmente usados neste campo da tecnologia.

Para a administração oral na forma de pílula, os veículos adequados e os excipientes incluem por exemplo, a lactose, o amido de milho, o estearato de magnésio, o fosfato de cálcio e o talco. Para a administração oral na forma de cápsula, os veículos úteis e os excipientes incluem por exemplo, a lactose, o amido de milho, o estearato de magnésio e o talco. Para o controle da liberação podem ser usados os componentes para controle da libera-

ção de composições orais. Os componentes típicos para controle de liberação incluem polímeros formadores de gel hidrofílico, tais como hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, carboximetil celuloses, ácido algínico ou uma mistura dos mesmos; as gorduras vegetais e os óleos que incluem óleos vegetais sólidos, tais como óleo de soja hidrogenado, óleo de rícino endurecido ou óleo da semente de rícino (vendido sob nome comercial Cutina HR),
5 óleo de semente de algodão (vendido sob os nomes comerciais Sterotex ou Lubritab) ou uma mistura dos mesmos; ésteres de ácido graxo, tais como triglicerídeos de ácidos graxos saturados ou as suas misturas, por exemplo, triestearatos de glicerila, tripalmitatos de glicerila, trimiristatos de glicerila, tribehenatos de glicerila (vendido sob o nome comercial Compritol) e
10 éster do ácido palmitostearico de glicerila.

As pílulas podem ser preparadas misturando o ingrediente ativo com os veículos e excipientes e comprimindo a mistura de pó em pílulas. As cápsulas podem ser preparadas misturando o ingrediente ativo com os veículos e excipientes e colocando a mistura em pó em cápsulas, cápsulas de gelatina por exemplo, duras. Tipicamente uma pílula ou uma cápsula para o tratamento de doença valvular crônica no cão compreendem de aproximadamente 0,1 mg a 2 mg, mais tipicamente 0,2 mg a 1 mg, de levosimendano, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

As formulações adequadas para a administração intravenosa, tais como injeção ou formulação de infusão compreendem soluções isotônicas estéreis de levosimendano, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e veículos, e soluções aquosas, preferivelmente, farmacologicamente aceitáveis.

Tipicamente uma solução para infusão intravenosa compreende de aproximadamente 0,001 mg/mL a 1 mg/mL, preferivelmente de aproximadamente 0,01 mg/mL a 0,1 mg/mL, de levosimendano, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. A formulação para administração intravenosa também pode estar na forma de um concentrado de infusão, que é diluído com um veículo aquoso antes do uso. Tipicamente tal concentrado de infusão compreende o levosimendano, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, dissolvido em etanol desidratado.

Os sais de levosimendano podem ser preparados por métodos conhecidos. Os sais farmacologicamente aceitáveis são úteis como os medicamentos ativos, entretanto, prefere-se que os sais sejam os sais com metais alcalinos ou metais alcalinos terrosos.

Exemplo 1.

Um estudo duplo cego controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia de longo prazo e a segurança do levosimendano e o seu efeito sobre a sobrevivência a longo prazo em cães diagnosticados com a doença valvular crônica (CVD). Os cães são escolhidos aleatoriamente para receberem ou 0,05 mg/kg de levosimendano (n = 40) ou placebo (n = 40) oralmente duas vezes por dia durante 5 meses. Todos os cães continuam recebendo

do a sua terapia de fundo (inibidores da ACE, diuréticos, beta bloqueadores e/ou digoxina). A qualidade de vida, os sintomas da CVD, a segurança e a avaliação da mortalidade são realizados por toda a duração do estudo.

5 A melhora da qualidade de vida foi determinada usando uma composição da avaliação de vários sintomas relatados pelos donos (ORSS). ORSS é uma variável composta que foi calculada pela soma das pontuações para apetite, intolerância ao exercício, tosse diurna, tosse noturna, e inquietação noturna. A pontuação dos sintomas relatados pelo proprietário pode variar de 0 (melhor possível) a 18 (pior possível).

10 A sobrevivência dos cães no grupo do levosimendano (linha sólida) e no grupo do placebo (linha quebrada) durante o período de tratamento é mostrada na Figura 1. Os cães que estavam vivos mas foram retirados do estudo ou censurados são mostrados como esferas. Pode-se ver que a adição de levosimendano oral à terapia padrão reduziu significativamente a mortalidade e prolongou a sobrevivência em cães que sofrem da doença valvular crônica (CVD). A média da pontuação dos sintomas relatados pelo proprietário dentro de
15 algum tempo de cada grupo de tratamento está resumida na Tabela 1. Em comparação com a avaliação de base (0 mês), a qualidade de vida significativamente melhorou dentro de algum tempo para o grupo do levosimendano (grupo A), mas não para o grupo do placebo (grupo C).

20 Nenhuma preocupação significativa de segurança foi identificada no grupo do levosimendano.

Tabela 1.

Pontuação dos sintomas relatados pelo proprietário dentro de algum tempo (média $\pm$ desvio padrão).

25 Tempo (meses)
Grupo de 0135
tratamento
A $5,6 \pm 2,4$ $4,1 \pm 3,2$ $4,4 \pm 4,1$ $4,4 \pm 3,4$
C (placebo) $5,4 \pm 2,2$ $5,2 \pm 3,3$ $6,7 \pm 4,9$ $7,0 \pm 4,2$

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento de doença valvular crônica (CVD) em animais, particularmente cães, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração a um paciente, que esteja necessitando do mesmo, uma quantidade eficaz de levosimendano ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Método de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado oralmente.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de 0,03 mg/kg a aproximadamente 0,15 mg/kg.

4. Método para a redução da mortalidade em animais, particularmente cães, que estejam sofrendo da doença valvular crônica (CVD), **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração a um paciente, que esteja necessitando do mesmo, uma quantidade eficaz de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado oralmente.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o levosimendano, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade diária de 0,03 mg/kg a aproximadamente 0,15 mg/kg.

7. Método para melhorar a qualidade de vida em animais, particularmente cães, que estejam sofrendo da doença valvular crônica (CVD), **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração a um paciente, que esteja necessitando do mesmo, uma quantidade eficaz de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Uso de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento da doença valvular crônica (CVD) em animais, particularmente em cães.

9. Uso de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a redução da mortalidade em animais, particularmente em cães, que estejam sofrendo da doença valvular crônica (CVD).

10. Uso de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para melhorar a qualidade de vida em animais, particularmente em cães, que estejam sofrendo da doença valvular crônica (CVD).

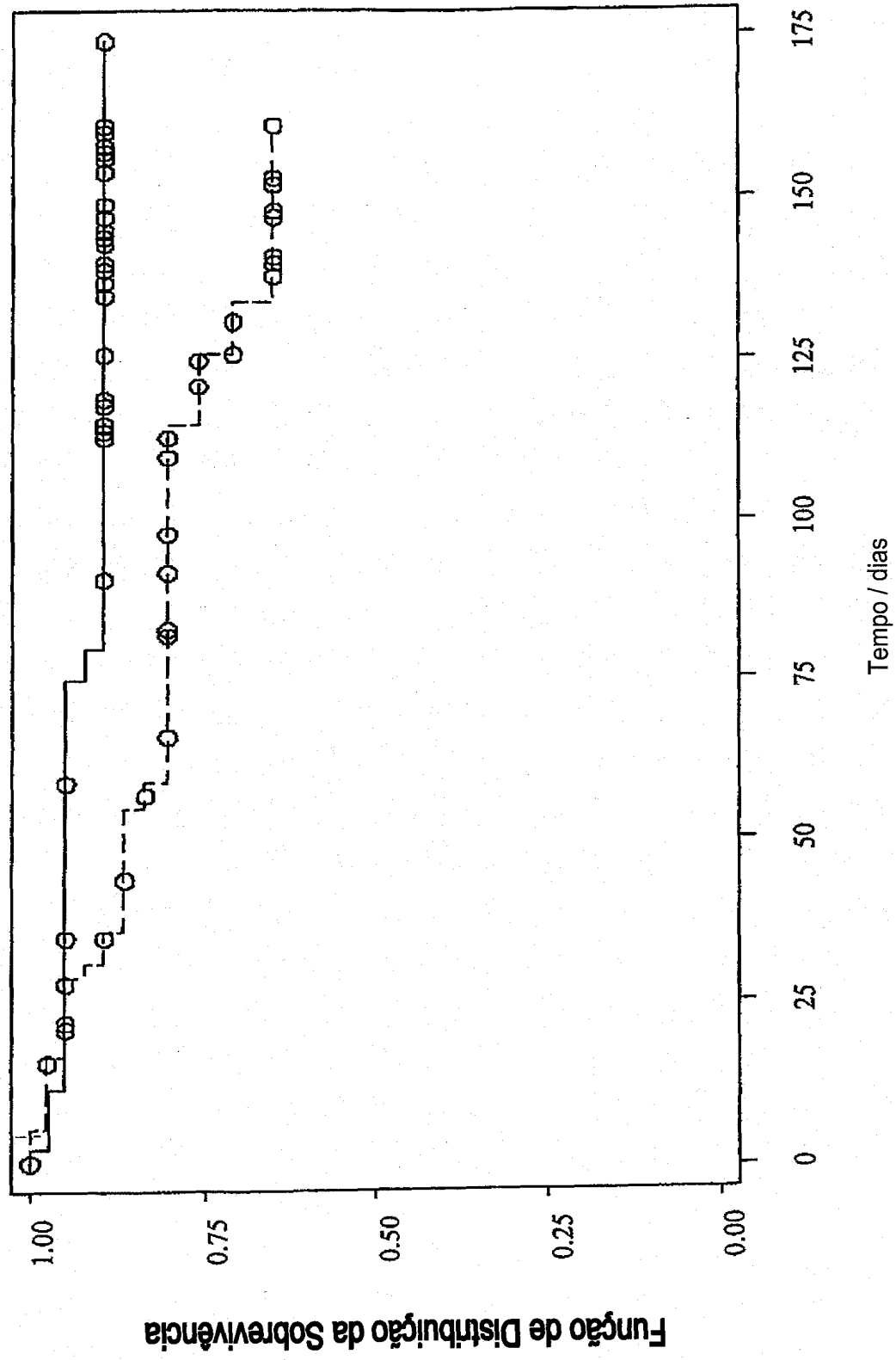


FIG. 1

RESUMO

“USO DE LEVOSIMENDANO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA VALVULAR CRÔNICA”

5 A presente invenção se refere a um método para o tratamento da doença valvular crônica (CVD) em animais, particularmente em cães, compreendendo a administração a um paciente, que esteja necessitando do mesmo, uma quantidade eficaz de levosimendano, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O levosimendano foi mostrado como reduzindo significativamente a mortalidade e por melhorar significativamente a qualidade de vida de cães que sofrem da doença valvular crônica.