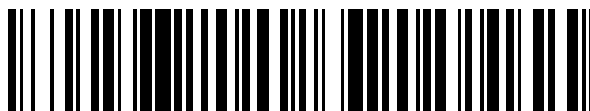


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 762**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 33/02** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10711405 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2413934**

54 Título: **Domperidona a una dosis diaria baja para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria**

30 Prioridad:

**31.03.2009 EP 09382040**

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

**15.02.2016**

73 Titular/es:

**ECUPHAR N.V. (100.0%)  
Legeweg 157 bus I  
8020 Ooskamp, BE**

72 Inventor/es:

**SABATE ELIAS, DAVID;  
HOMEDES BEGUER, JOSEP M. y  
GÓMEZ OCHOA, PABLO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 559 762 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

Domperidona a una dosis diaria baja para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al uso de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a dosis bajas para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria tal como leishmaniosis.

**Descripción de la técnica relacionada**

- 10 La leishmaniosis canina es una parasitosis que es endémica en los países de la cuenca mediterránea en los que la seroprevalencia puede alcanzar un valor del 48,4% (Alvar *et al.* 2004, Paradies *et al.* 2006).

Los parásitos *Leishmania*, de manera similar a lo que se ha descrito para otros agentes patógenos intracelulares, pueden sobrevivir y reproducirse en el organismo de perros infectados gracias a su capacidad para desviar la respuesta inmunitaria de tipo celular (Th1) a la respuesta inmunitaria de tipo humoral (Th2). En realidad, la evolución clínica de la enfermedad depende principalmente de la respuesta inmunitaria desarrollada por el animal una vez se ha infectado. Por tanto, un animal infectado resistirá la evolución de la enfermedad mientras consiga mantener un predominio de la respuesta inmunitaria celular (Th1), con una producción marcada de citocinas de tipo Th1, tales como interferón gamma o interleucina IL-2, que son responsables de la activación de los macrófagos y, a través de ello, de su potencial leishmanicida. Por el contrario, cuando la respuesta humoral (Th2) se vuelve predominante, lo que puede suceder inmediatamente tras la infección o tras un periodo de resistencia a la evolución de la enfermedad más o menos prolongado, el animal sucumbe a la enfermedad y comienza a presentar signos clínicos que pueden incluso conducir a la muerte (Chamizo *et al.* 2005, Brachelente *et al.* 2005).

En los perros, la resistencia a la enfermedad parece estar asociada a un cierto equilibrio entre las respuestas Th1 y Th2 aunque la respuesta celular (Th1) parece predominar. En especies tales como el ratón, la evolución de la enfermedad o la resistencia del animal a la enfermedad depende de una completa polarización de la respuesta inmunitaria hacia la humoral (Th2) o la celular (Th1), respectivamente. (Chamizo *et al.* 2005, Brachelente *et al.* 2005)

Por tanto, la evolución de la enfermedad parece deberse a una alteración del equilibrio entre la respuesta inmunitaria de tipo celular (Th1) y la respuesta inmunitaria de tipo humoral (Th2).

El documento ES 2246142 describe el efecto de la domperidona en el tratamiento de leishmaniosis, administrada a una dosis de 2 mg/kg/día en perros infectados con *L. Infantum*, por medio del restablecimiento del equilibrio entre la respuesta inmunitaria de tipo celular (Th1) y la respuesta inmunitaria de tipo humoral (Th2) a través de un aumento de los niveles sanguíneos de prolactina. Muestra que, a esta dosis, la domperidona puede reducir los signos clínicos de la leishmaniosis y/o reducir el nivel de anticuerpos en los animales infectados.

El documento EP 0 848 954 A describe el uso de antagonistas de dopamina, tales como domperidona, para promover la ovulación, parto y lactancia y para incrementar la ingesta alimenticia en mamíferos. Los mejores resultados en promover la ovulación se logran a una dosis por vía oral de 0,55 mg/kg/día, mientras que cuando la domperidona se usa para promover el parto, para promover la lactancia o para incrementar la ingesta alimenticia, se recomienda usarla a una mayor dosis por vía oral (1,1 mg/kg/día). Sin embargo, no se menciona nada acerca del tratamiento de la leishmaniosis.

El documento US 5 372 818 A divulga el uso de domperidona para tratar y prevenir toxicosis por festuca en el ganado. Este documento divulga que una yegua tratada inicialmente con 0,55 mg/kg/día de domperidona parió sin el desarrollo mamario adecuado y esto hizo incrementar la dosis de domperidona a 2,2 mg/kg/día.

El documento US 2003/216355 A1 divulga el uso de combinaciones de domperidona y miltefosina para prevenir enfermedades protozoicas, tales como la leishmaniosis. Sin embargo, no habla de la dosificación de domperidona.

45 Bryceson (Bryceson, A., "A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistance", Tropical Medicine and International Health, 2001, V. 6, N. 11, págs. 928-934) divulga que hay un interés por explorar las combinaciones de fármacos para tratar la leishmaniosis, pero no sugiere ninguna combinación con domperidona.

Gómez-Ochoa (Gomez-Ochoa, P *et al.*, "Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: A clinical trial", Veterinary Journal, 2009, V. 179, N.2, págs. 259-263) divulga el uso de domperidona a una dosis de 1 mg/kg dos veces al día por vía oral para tratar la leishmaniosis canina. Sin embargo, no menciona el uso de domperidona a dosis inferior a 2 mg/kg/día.

Hasta lo que se sabe, no ha habido ningún intento en el estado de la técnica de tratar o prevenir la leishmaniosis en mamíferos sanos o infectados usando domperidona a un régimen de dosis inferior a 2 mg/kg/día. Tampoco se sabe

de ningún procedimiento de prevención o tratamiento que usa domperidona a un régimen de dosis inferior a 2 mg/kg/día durante la fase latente de la enfermedad o durante brotes o acontecimientos secundarios de la enfermedad.

5 En Merck 1997, se describe una dosis recomendada de domperidona de 1 mg/kg/día, sin embargo, este régimen de dosis está restringido a una indicación diferente, concretamente como agente antiemético en perros y no para el tratamiento de leishmaniosis.

10 El artículo de revisión sobre la leishmaniosis canina y sus enfoques terapéuticos, recientemente publicado por un grupo de expertos en esta enfermedad a nivel mundial (Solano-Gallego *et al.* 2009. *Vet Parasitol*, 165:1-18) afirma que la disminución en el título de anticuerpos comúnmente no se observa hasta 6 meses (180 días) después del inicio del tratamiento cuando se usa serología (titulación de anticuerpos frente a leishmania) para monitorizar los tratamientos convencionales (entre ellos con alopurinol) de la enfermedad.

*“Estudios recientes han demostrado una disminución lenta y progresiva en los niveles de anticuerpos IgG e IgA que está asociada a mejoría clínica. Por lo tanto, recomendamos repetir una prueba serológica cuantitativa en el mismo laboratorio 6 meses después del tratamiento inicial debido a la vida media relativamente larga de la IgG” (página 12).*

15 *“Algunos perros presentarían una disminución significativa de los niveles de anticuerpos asociados con mejoría clínica dentro de los 6 meses a 1 año de tratamiento, mientras que otros podrían no tener una disminución en los títulos de anticuerpos a pesar de la mejoría clínica” (página 12).*

20 Sería de gran interés desarrollar un uso mejorado de la domperidona para el tratamiento de leishmaniosis o un procedimiento de tratamiento de leishmaniosis que permitiera disminuir la toxicidad innecesaria del principio activo, manteniendo la misma eficacia del medicamento observada a los regímenes de dosis más alta descritos en la técnica y/o que permitiera una disminución más rápida del título de anticuerpos en los mamíferos tratados.

#### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

25 La presente invención se basa en el hallazgo de que la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden usarse en un régimen de dosificación o régimen de dosis, que implica cantidades diarias totales bastante por debajo de las sugeridas hasta el momento en la técnica para prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a una disminución de la respuesta inmunitaria. El uso de niveles de dosificación más bajos puede permitir la minimización de la aparición de efectos adversos.

30 Además, se ha encontrado también que, sorprendente, los regímenes de dosificación según la presente invención permiten obtener una disminución más rápida del título de anticuerpos en los sujetos tratados en comparación con la conseguida usando los tratamientos de la técnica.

Por tanto, la presente invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento o prevención de leishmaniosis en mamíferos sanos o infectados usando domperidona con un régimen de dosificación de 0,2-1 mg/kg/día que tiene la misma eficacia o mayor que la conseguida usando los regímenes de dosis conocidos en los procedimientos de tratamiento o prevención existentes del estado de la técnica.

35 La presente invención está dirigida también a preparar formulaciones de domperidona para el tratamiento o la prevención de leishmaniosis en mamíferos sanos o infectados adaptadas para ser usadas en un régimen de dosis de 0,2-1 mg/kg/día que proporciona la misma eficacia o mayor que la conseguida usando los regímenes de dosis conocidos en los procedimientos de tratamiento o prevención existentes del estado de la técnica.

40 La presente invención está dirigida también al uso de domperidona en combinación con otros fármacos que se sabe que son útiles para el tratamiento o la prevención de leishmaniosis en mamíferos sanos o infectados (tales como agentes leishmanicidas como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina, o tales como agentes leishmanioestáticos como alopurinol) en el que el nuevo régimen de dosificación de domperidona proporciona la misma eficacia o mayor que la conseguida usando los regímenes de dosis de domperidona conocidos en los procedimientos de tratamiento o prevención existentes del estado de la técnica.

#### 45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

50 Un aspecto de la presente invención es el uso de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en el que el medicamento se prepara para la administración de una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además que el medicamento se prepare para la administración de una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

En una realización de la presente invención, el medicamento es una forma de dosificación oral destinada para su administración una vez al día. Esta realización facilita la adhesión del paciente al régimen terapéutico y por tanto el

cumplimiento con este régimen.

En una realización alternativa de la presente invención, el medicamento es una forma de dosificación oral destinada para su administración dos veces al día.

5 En una realización preferida de la presente invención, el medicamento está destinado para su uso en el tratamiento de perros.

Todavía en otra realización de la presente invención, se usa domperidona en forma de su base libre para la formulación del medicamento.

10 En una realización de la presente invención, el medicamento es para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración en la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+Th1. Ejemplos de tales enfermedades son:

- leishmaniosis
- parasitosis tales como: malaria, otras tripanosomiasis, ehrliquiosis, toxoplasmosis y coccidiosis,
- enfermedades inmunitarias que evolucionan con un aumento en linfocitos Th2 y una disminución de Th1 tales como asma, atopias, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, y

15 - enfermedades víricas que evolucionan con inmunosupresión tales como SIDA, herpesvirosis, adenovirosis, citomegalovirosis.

En una realización preferida de la presente invención, el medicamento es para el tratamiento de leishmaniosis en un mamífero o para prevenir sus síntomas tras haberse producido la infección.

20 En una realización de la presente invención, el medicamento se prepara para la administración a lo largo de un periodo de al menos 10 días, preferiblemente al menos 15 días, más preferiblemente al menos 30 días.

El uso beneficioso de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el tratamiento o la prevención de leishmaniosis en mamíferos (tales como perros) podría tener un valor elevado cuando se combina con un tratamiento convencional con un agente leishmanicida tal como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina y/o un agente leishmanioestático tal como alopurinol.

25 En una realización de la invención, se usa domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en la que el medicamento se prepara para la administración combinada de alopurinol y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

30 El uso combinado se puede facilitar incluyendo todos los ingredientes activos en una única forma de dosificación, aunque también es posible usarlos en formas de dosificación separadas.

35 En una realización de la invención, se usa domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en la que el medicamento se prepara para la administración combinada de antimonio de N-metilglucamina y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

40 En una realización de la invención, se usa domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en la que el medicamento se prepara para la administración combinada de miltefosina y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

45 Una realización de la invención es el uso de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en la que el medicamento se prepara para la administración combinada de alopurinol y antimonio de N-metilglucamina, y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

50 Una realización de la invención es el uso de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada

a una alteración de la respuesta inmunitaria, preparándose el medicamento para la administración combinada de alopurinol y miltefosina, y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

- 5 La domperidona o una sale farmacéuticamente aceptable de la misma y el agente leishmanioestático o el agente leishmanicida pueden administrarse bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

- 10 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, que comprende la etapa de administrar a dicho mamífero domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere en particular administrar una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

- 15 En una realización de la presente invención el procedimiento se caracteriza porque se administra domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como una forma de dosificación oral destinada para su administración una vez al día, lo que facilita la adhesión del paciente al régimen terapéutico y por tanto el cumplimiento con este régimen.

- 20 En una realización alternativa de la presente invención, el procedimiento se caracteriza porque se administra domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como una forma de dosificación oral destinada para su administración dos veces al día.

En una realización preferida de la presente invención, el procedimiento se usa para tratar perros.

Todavía en otra realización de la presente invención, el procedimiento se caracteriza porque se usa domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de su base libre para su incorporación en un medicamento antes de la administración al mamífero.

- 25 En una realización de la presente invención, el procedimiento de tratamiento se usa para tratar o prevenir una enfermedad asociada a una alteración en la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+Th1. En una realización preferida la enfermedad se selecciona de:

- leishmaniosis
- parasitosis tales como: malaria, otras tripanosomiasis, ehrliquiosis, toxoplasmosis y coccidiosis,
- 30 - enfermedades inmunitarias que evolucionan con un aumento en linfocitos Th2 y una disminución de Th1 tales como asma, atopias, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, y
- enfermedades víricas que evolucionan con inmunosupresión tales como SIDA, herpesvirosis, adenovirosis, citomegalovirosis.

- 35 En una realización preferida de la presente invención, el procedimiento de tratamiento se usa para tratar leishmaniosis o para prevenir sus síntomas tras haberse producido la infección.

En una realización de la presente invención, el tratamiento se mantiene a lo largo de un periodo de al menos 10 días, preferiblemente al menos 15 días, más preferiblemente al menos 30 días.

- 40 En una realización de la invención, el uso beneficioso de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el tratamiento o la prevención de leishmaniosis en mamíferos (tales como perros) podría tener un valor elevado cuando se lleva a cabo tras un tratamiento convencional con un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina y/o un agente leishmanioestático como alopurinol una vez se ha reducido la carga de parásito en el animal infectado, ayudando de ese modo al animal a recuperar una respuesta inmunológica eficaz frente a la enfermedad.

- 45 En una realización preferida la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en combinación con un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina, siendo ambos agentes administrados bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

En otra realización preferida la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en combinación con un agente leishmanioestático como alopurinol, siendo ambos agentes administrados bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

- 50 Una realización de la invención es un procedimiento para tratar a un mamífero de modo que se aumentan los niveles de prolactina en dicho mamífero previniendo y/o tratando de ese modo una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en el que se administra a dicho mamífero una combinación que comprende alopurinol y

una dosis diaria de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además administrar una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

- 5 Una realización de la invención es un procedimiento para tratar a un mamífero de modo que se aumentan los niveles de prolactina en dicho mamífero previniendo y/o tratando de ese modo una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en el que se administra a dicho mamífero una combinación que comprende antimonioato de N-metilglucamina y una dosis diaria de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además administrar una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

- 10 Una realización de la invención es un procedimiento para tratar a un mamífero de modo que se aumentan los niveles de prolactina en dicho mamífero previniendo y/o tratando de ese modo una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en el que se administra a dicho mamífero una combinación que comprende miltefosina y una dosis diaria de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además administrar una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

- 15 Una realización de la invención es un procedimiento para tratar a un mamífero de modo que se aumentan los niveles de prolactina en dicho mamífero previniendo y/o tratando de ese modo una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en el que se administra a dicho mamífero una combinación que comprende alopurinol y antimonioato de N-metilglucamina y una dosis diaria de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además administrar una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

- 20 Una realización de la invención es un procedimiento para tratar a un mamífero de modo que se aumentan los niveles de prolactina en dicho mamífero previniendo y/o tratando de ese modo una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en el que se administra a dicho mamífero una combinación que comprende alopurinol y miltefosina y una dosis diaria de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además administrar una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día y lo más preferiblemente de 0,5 mg/kg/día.

- 25 La domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el agente leishmanioestático o el agente leishmanicida pueden administrarse bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

- 30 Un aspecto de la presente invención es una composición que comprende domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, en la que la composición se prepara para la administración de una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además que la composición se prepare para la administración de una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, y lo más preferiblemente de 0,50 mg/kg/día.

En una realización de la presente invención la composición se prepara como una forma de dosificación oral para su administración una vez al día. Esta realización facilita la adhesión del paciente al régimen terapéutico y por tanto el cumplimiento con este régimen.

- 35 45 En una realización alternativa de la presente invención se caracteriza en que la composición se administra como una forma de dosificación oral destinada para su administración dos veces al día.

En una realización la composición es para el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en un perro.

Todavía en otra realización la composición comprende domperidona en forma de base libre.

- 50 En otra realización de la presente invención la composición es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, preferiblemente la enfermedad se selecciona del grupo de enfermedades asociadas a una alteración en la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+Th1. Se prefiere además que la enfermedad se seleccione de:

- leishmaniosis

- 55 - parasitosis tales como: malaria, otras tripanosomiasis, ehrliquiosis, toxoplasmosis y coccidiosis,

- enfermedades inmunitarias que evolucionan con un aumento en linfocitos Th2 y una disminución de Th1 tales como asma, atopias, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, y

- enfermedades víricas que evolucionan con inmunosupresión tales como SIDA, herpesvirosis, adenovirosis, citomegalovirosis.

5 En una realización más preferida la composición es para su uso en el tratamiento de la leishmaniosis o en la prevención de sus síntomas tras haberse producido la infección.

Todavía en otra realización la composición se prepara para la administración durante un período de al menos 10 días, preferiblemente 15 días, más preferiblemente 30 días.

10 La composición se usa de forma beneficiosa en el tratamiento o prevención de leishmaniosis en mamíferos (tales como perros) y podría tener un valor elevado cuando se combina con un tratamiento convencional con un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina y/o un agente leishmanioestático como alopurinol.

15 En una realización de la invención la composición se prepara para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en la que la composición se prepara para la administración combinada de alopurinol y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

20 En una realización de la invención la composición se prepara para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en la que la composición se prepara para la administración combinada de antimonio de N-metilglucamina y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

25 En una realización de la invención la composición se prepara para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en la que la composición se prepara para la administración combinada de miltefosina y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

30 En una realización de la invención la composición se prepara para su uso para el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria y se prepara para la administración combinada de alopurinol y antimonio de N-metilglucamina, y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

35 En una realización de la invención la composición se prepara para su uso para el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria y se prepara para la administración combinada de alopurinol y miltefosina, y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

40 Todavía en otra realización de la invención la composición se prepara para la administración combinada de domperidona o una sal farmacéuticamente de la misma y un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina, preferiblemente la composición comprende ambos agentes bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

Todavía en otra realización de la invención la composición se prepara para la administración combinada de domperidona o una sal farmacéuticamente de la misma y un agente leishmanioestático como alopurinol, preferiblemente la composición comprende ambos agentes bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

45 La composición de domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el agente leishmanioestático o el agente leishmanicida pueden administrarse bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

50 En un aspecto de la presente invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria a una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día. Se prefiere además usarla a una dosis diaria de domperidona de desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, y lo más preferiblemente de 0,50 mg/kg/día.

En una realización de la presente invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en forma de una forma de dosificación oral para su administración una vez al día. Esta realización

facilita la adhesión del paciente al régimen terapéutico y por tanto el cumplimiento con este régimen.

En una realización alternativa de la presente invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso como una forma de dosificación oral destinada para su administración dos veces al día.

5 En una realización la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en un perro.

Todavía en otra realización la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en forma de base libre.

10 En otra realización de la presente invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria, preferiblemente la enfermedad se selecciona del grupo de enfermedades asociadas a una alteración en la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+Th1. Se prefiere además que la enfermedad se seleccione de:

- leishmaniosis
- parasitosis tales como: malaria, otras tripanosomiasis, ehrliquiosis, toxoplasmosis y coccidiosis,
- 15 - enfermedades inmunitarias que evolucionan con un aumento en linfocitos Th2 y una disminución de Th1 tales como asma, atopias, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, y
- enfermedades víricas que evolucionan con inmunosupresión tales como SIDA, herpesvirosis, adenovirosis, citomegalovirosis.

En una realización más preferida la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento de la leishmaniosis o en la prevención de sus síntomas tras haberse producido la infección.

20 Todavía en otra realización la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en la administración durante un período de al menos 10 días, preferiblemente 15 días, más preferiblemente 30 días.

25 La domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se usa de forma beneficiosa en el tratamiento o prevención de leishmaniosis en mamíferos (tales como perros) y podría tener un valor elevado cuando se combina con un tratamiento convencional con un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina y/o un agente leishmanioestático como alopurinol.

30 En una realización de la invención domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en la que se prepara para la administración combinada de alopurinol y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

35 En una realización de la invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en la que se prepara para la administración combinada de antimonio de N-metilglucamina y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

40 En una realización de la invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria en la que se prepara para la administración combinada de miltefosina y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

45 En una realización de la invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria y se prepara para la administración combinada de alopurinol y antimonio de N-metilglucamina, y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

50 En una realización de la invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en el tratamiento o prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración de la respuesta inmunitaria y se prepara para la administración combinada de alopurinol y miltefosina, y una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día hasta 1 mg/kg/día, preferiblemente desde 0,3 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día, más preferiblemente desde 0,45 mg/kg/día hasta 0,55 mg/kg/día, lo más preferido de 0,5 mg/kg/día.

Todavía en otra realización de la invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en administración combinada con un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o

miltefosina, preferiblemente mediante administración combinada con ambos agentes bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

5 Todavía en otra realización de la invención la domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su uso en administración combinada con un agente leishmanioestático como alopurinol, preferiblemente mediante administración combinada con ambos agentes bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

La domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el agente leishmanioestático o el agente leishmanicida pueden administrarse bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.

10 Los compuestos activos pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación adecuada tal como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, pastillas para chupar, etc.) o por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.).

15 Las formulaciones para su administración por inyección incluyen suspensiones, disoluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas y formulaciones biodegradables o de liberación sostenida que pueden implantarse. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más componentes adicionales incluyendo agentes de suspensión, estabilizantes o de dispersión. En una realización de una formulación para su administración parenteral, el principio activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granular) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de una disolución o suspensión acuosa o aceitosa inyectable estéril. Esta disolución o suspensión puede formularse según la técnica conocida, y puede comprender, además del principio activo, componentes adicionales tales como los agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Tales formulaciones inyectables estériles pueden prepararse usando un disolvente o diluyente no tóxico aceptable por vía parenteral.

25 Otras formulaciones que pueden administrarse por vía parenteral que son útiles incluyen aquellas que comprenden el principio activo en forma microcristalina, en una preparación liposómica o como un componente de un sistema polimérico biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o implante pueden comprender materiales hidrófobos o poliméricos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero soluble con moderación o una sal soluble con moderación.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el/los principio(s) activo(s) con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y entonces, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

35 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo puede presentarse también como una inyección en bolo, un electuario o una pasta.

Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o disolución del compuesto o la sal en un vehículo líquido, por ejemplo aceites naturales, sintéticos o semisintéticos o agua con agentes aromatizantes, edulcorantes y/o colorantes.

45 Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas.

50 Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes adicionales. Pueden prepararse comprimidos preparados por compresión, mediante compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes de lubricación, tensioactivos o de dispersión. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la combinación en polvo que comprende los compuestos activos humedecidos con un diluyente inerte y opcionalmente secados y tamizados. Los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados opcionalmente y pueden formularse de modo que proporcionan una liberación modificada (es decir, lenta o controlada) del principio activo en el mismo.

55 Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en

forma de una cápsula de gelatina blanda puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar dispersiones o suspensiones.

## DEFINICIONES Y CONVENCIONES

5 Las definiciones y explicaciones a continuación son para los términos tal como se usan a lo largo de todo este documento incluyendo tanto la memoria descriptiva como las reivindicaciones.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico que lo fabrica desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

10 La expresión sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ciclohexilsulfámico (ciclámico) o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente  
15 aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

En el contexto de enfermedades infecciosas, el término prevención no se usa para designar la evitación de la infección del paciente con el agente infeccioso sino la evitación de la aparición de los signos clínicos asociados con la evolución de la enfermedad tras haberse producido la infección.

20 Cuando se mencionan las cantidades o dosis de domperidona o sales farmacéuticamente estables de la misma en esta solicitud, se refieren a las cantidades o dosis expresadas como base libre de domperidona.

El término tratamiento se usa para designar el control de la evolución de la enfermedad una vez han aparecido los signos clínicos.

25 La presente invención muestra las ventajas de reducir los efectos toxicológicos innecesarios del fármaco cuando se administra a dosis más altas al mamífero.

En caso de que el régimen de dosificación se administre una vez al día, esto tiene la ventaja adicional de facilitar el cumplimiento del régimen de dosificación terapéutico (es más fácil y más conveniente administrar el medicamento una vez al día).

30 Un agente leishmanicida se refiere a un agente que puede matar al parásito que produce leishmaniosis. Un agente leishmanioestático se refiere a un agente que no mata al parásito que produce leishmaniosis sino que en cambio puede prevenir su reproducción.

35 Por "administración combinada", ha de entenderse que puede administrarse domperidona por separado, de manera simultánea, concurrente o secuencial o junto con un agente leishmanicida como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina y/o un agente leishmanioestático como alopurinol en cualquier orden, por ejemplo la administración de domperidona puede realizarse en primer lugar, seguida de la administración del agente leishmanicida y/o el agente leishmanioestático, o la administración de domperidona puede realizarse en último lugar, precedida de la administración del agente leishmanioestático y/o el agente leishmanicida; o la administración de domperidona puede realizarse de manera concomitante con el agente leishmanioestático y/o el agente leishmanicida.

40 Por "efecto sinérgico entre la domperidona y el alopurinol" ha de entenderse el efecto observado sobre la mejoría clínica de la enfermedad, cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta. En concreto se observa que la disminución en el título de anticuerpos frente a Leishmania disminuye de forma más rápida cuando se administran ambos fármacos en combinación que cuando se administra cada uno de ellos por separado.

## EJEMPLOS

Las ventajas de la invención se ilustran más completamente con referencia a los siguientes ejemplos.

### 45 Ejemplo 1

Estudio del perfil cinético de la hormona prolactina tras la administración oral de domperidona en un perro beagle macho.

50 Se realizó el presente estudio con el objetivo de determinar el perfil cinético de la hormona prolactina en un perro macho tras la administración oral de domperidona a diferentes niveles de dosificación. Se usaron 10 animales, que recibieron una única administración oral de domperidona a seis niveles de dosificación diferentes (0,125 mg/kg, 0,250 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg y 4 mg/kg) así como un placebo, siguiendo un ensayo cruzado en 7 fases separadas por un periodo de lavado mínimo de 6 días. Durante cada una de las 7 fases se extrajeron muestras de

sangre a diferentes tiempos (t = 0 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 18 h, 36 y 48 h) para determinar las concentraciones en suero de prolactina usando un kit comercial de ensayo inmunoenzimático.

5 Aunque todas las dosificaciones produjeron un rápido aumento en las concentraciones promedio de prolactina en sangre, este aumento fue inferior en dos niveles de dosificación más bajos (0,125 y 0,250 mg/kg). Con niveles de dosificación más altos (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg y 4 mg/kg), el aumento fue más pronunciado pero similar entre ellos, no siendo posible observar una correlación dosis-efecto. En todos los casos, las concentraciones promedio de prolactina en las primeras 36 horas tras la administración de domperidona permanecieron por encima de la concentración de prolactina en el grupo tratado con el placebo.

10 Se obtuvieron los valores mayores para el área bajo la curva de prolactina calculados entre las 0 h y 12 h (ABC) tras la administración de domperidona a niveles de 0,5 mg/kg y superiores. Sin embargo, los valores obtenidos tras la administración a 1 mg/kg, 2 mg/kg y 4 mg/kg no fueron significativamente mayores que los obtenidos con la dosificación de 0,5 mg/kg.

15 Además, se obtuvieron también los valores mayores de concentración máxima de prolactina (C<sub>max</sub>) tras la administración de domperidona a niveles de dosificación de 0,5 mg/kg y superiores. Una vez más, los valores obtenidos tras su administración a 1 mg/kg, 2 mg/kg y 4 mg/kg no fueron significativamente mayores que los obtenidos con la dosificación de 0,5 mg/kg.

20 Finalmente, el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima de prolactina (T<sub>max</sub>) cuando se administró domperidona a niveles de 0,5 mg/kg y superiores fue inferior al tiempo requerido tras su administración a dosificaciones más bajas (0,125 mg/kg y 0,250 mg/kg). En este caso, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las 6 dosificaciones estudiadas.

La tabla 1 resume los valores medios de ABC-12h obtenidos en los seis grupos de tratamiento. En la última columna de cada grupo se indican los grupos frente a los cuales se observaron diferencias significativas (p<0,05).

TABLA 1

	Grupo	Dosis	Media	Dif. Est. Signific. vs. grupos
<b>ABC 0-12</b> (ng·h/ml)	A	Placebo	9,4	B, C, D, E, F, G
	B	0,5mg/kg	101,3	A, F,G
	C	1mg/kg	110,2	A, F,G
	D	2mg/kg	97,6	A, F,G
	E	4mg/kg	107,4	A, F,G
	F	0,125mg/kg	69,0	A, B, C, D, E
	G	0,250mg/kg	63,0	A, B, C, D, E

25 La tabla 2 resume los valores medios de C<sub>max</sub> obtenidos en los seis grupos de tratamiento. En la última columna de cada grupo se indican los grupos frente a los cuales se observaron diferencias significativas (p<0,05).

TABLA 2

	Grupo	Dosis	Media	Dif. Est. Signific. vs. grupos
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	A	Placebo	2,1	B, C, D, E, F, G
	B	0,5mg/kg	12,9	A, F,G
	C	1mg/kg	15,1	A, F,G
	D	2mg/kg	13,6	A, F,G
	E	4mg/kg	14,2	A, F,G
	F	0,125mg/kg	7,8	A, B, C, D, E
	G	0,250mg/kg	7,7	A, B, C, D, E

La tabla 3 resume los valores medios de  $T_{max}$  obtenidos en los seis grupos de tratamiento. En la última columna de cada grupo se indican los grupos frente a los cuales se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

TABLA 3

T <sub>max</sub> (h)	Grupo	Dosis	Media	Dif. Est. Signific. vs. grupos
	A	Placebo	19,0	B, C, D, E, F, G
	B	0,5mg/kg	3,7	A
	C	1mg/kg	2,7	A
	D	2mg/kg	5,0	A
	E	4mg/kg	4,6	A
	F	0,125mg/kg	8,6	A
	G	0,250mg/kg	7,2	A

- 5 Los resultados muestran sorprendentemente que es posible administrar niveles de dosificación de domperidona a perros por debajo de los descritos en la técnica (administración de 1 mg/kg/) mientras que se induce la producción de prolactina a niveles comparables con los producidos a la dosificación más alta descrita en la técnica. Este efecto se confirma a dosificaciones de tan solo 0,5 mg/kg.

**Ejemplo 2**

- 10 Estudio del efecto de la administración de domperidona sobre la respuesta inmunitaria celular en perros sanos

Se realizó el presente estudio para demostrar el efecto de la administración de domperidona sobre la respuesta inmunitaria celular en perros sanos a través de un ensayo controlado. Se distribuyeron aleatoriamente 20 perros de diferente raza, sexo y edad en dos grupos de 10. Los animales de uno de los dos grupos actuaron como control negativo y no recibieron ningún tratamiento. Los animales del otro grupo recibieron 0,5 mg de domperidona/kg/día, por vía oral, durante 30 días consecutivos. Durante el estudio, se atendieron varias visitas (días 0, 15, 30, 60 y 90) durante las que se realizaron algunos exámenes clínicos y se recogieron muestras de sangre para análisis bioquímico, hematológico y serológico (DAT). Se determinaron los porcentajes de monocitos y neutrófilos activados en muestras de sangre completa a través de la prueba de reducción de nitro-azul de tetrazolio (NBT).

- 15

La tabla 4 resume los valores medios del porcentaje de monocitos activados en los dos grupos, comparados mediante la prueba de la t de Student.

- 20

TABLA 4

Monocitos	Grupo A n=10	Grupo B (Tratado) n=10	Comparación estadística
	%	%	
Día 0	3,400	3,200	0,6764
Día 15	3,400	26,10	$p < 0,0001$
Día 30	3,300	26,40	$p < 0,0001$
Día 60	3,800	8,600	$p < 0,0001$
Día 90	3,200	3,100	0,8558

La tabla 5 resume los valores medios del porcentaje de neutrófilos activados en los dos grupos, comparados

mediante la prueba de la t de Student.

TABLA 5

	<b>Grupo A n=10</b>	<b>Grupo B (Tratado) n=10</b>	<b>Comparación estadística</b>
<b>Neutrófilos</b>	%	%	
Día 0	5,900	5,700	0,8354
Día 15	5,700	38,50	p<0,0001
Día 30	5,200	40,00	p<0,0001
Día 60	4,600	15,10	p<0,0001
Día 90	6,000	5,900	0,9115

5 Los resultados mostraron que en el grupo que no recibió ningún tratamiento, el porcentaje de neutrófilos y monocitos activados permaneció bajo y estable durante los 90 días monitorizados. Sin embargo, los animales tratados con domperidona padecieron un aumento estadísticamente significativo durante el tratamiento, permaneciendo alto durante al menos 30 días tras finalizar el tratamiento.

10 Los resultados mostraron sorprendentemente que la administración de domperidona a una dosificación de 0,5 mg/kg/día en perros sanos durante 30 días consecutivos, produjo un efecto de estimulación de la respuesta inmunitaria celular que persiste al menos un mes tras finalizar el tratamiento.

**Ejemplo 3**

Estudio de la respuesta de los macrófagos derivados de monocitos circulantes de un perro sano tratado con domperidona, frente a la infección *in vitro* con *Leishmania infantum*

15 El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la domperidona sobre la susceptibilidad a la infección y la capacidad leishmanicida *in vitro* de macrófagos derivados de monocitos circulantes expuestos a promastigotes de *Leishmania infantum*.

20 Está diseñado como un estudio monocéntrico prospectivo. Se han incluido un total de 10 perros, actuando cada uno de ellos como su propio control, motivo por el que no se ha considerado necesario el uso de un control negativo. Todos los animales recibieron domperidona por vía oral a una dosificación de 0,5 mg/kg/día durante 30 días consecutivos. Durante el estudio, se atendieron varias visitas en los días 0 (basal), 15 y 30 de tratamiento, y días 60 y 90 (uno y dos meses tras finalizar el tratamiento, respectivamente). Durante cada visita se recogió sangre de los animales y se procesó para aislar y cultivar monocitos-macrófagos, que entonces se cultivan conjuntamente con promastigotes de *Leishmania*. Tras 48 horas se lleva a cabo la prueba de reducción de nitro-azul de tetrazolio (NBT) en los cultivos y se midió el porcentaje de macrófagos parasitados y el número de amastigotes por macrófago. 25 También se recogen muestras de sangre en los días 0 y 90 para evaluar la salud del animal mediante análisis bioquímicos y hematológicos.

La tabla 6 resume el porcentaje de macrófagos infectados tras 48 horas de cultivo *in vitro* con promastigotes de *Leishmania infantum*.

TABLA 6

	<b>MEDIA</b>	<b>Comparación estadística vs Día 0</b>
<b>Día 0</b>	89,0	-
<b>Día 15</b>	27,2	p<0,05

<b>Día 30</b>	24,4	p<0,05
<b>Día 60</b>	82,6	NS
<b>Día 90</b>	89,5	NS

NS=Diferencias no significativas

La tabla 7 muestra el porcentaje de macrófagos NBT positivos tras 48 horas de cocultivo con promastigotes de *Leishmania infantum*.

5

TABLA 7

**MEDIA**                      **Comparación estadística vs Día 0**

<b>Día 0</b>	2,00	-
<b>Día 15</b>	61,10	p<0,05
<b>Día 30</b>	62,20	p<0,05
<b>Día 60</b>	1,70	NS
<b>Día 90</b>	1,80	NS

NS=Diferencias no significativas

La tabla 8 resume el número de amastigotes por macrófago tras 48 horas de cocultivo *in vitro* con promastigotes de *Leishmania infantum*.

TABLA 8

**MEDIA**                      **Comparación estadística vs Día 0**

<b>Día 0</b>	44,4	-
<b>Día 15</b>	9,7	p<0,05
<b>Día 30</b>	11,3	p<0,05
<b>Día 60</b>	23,1	p<0,05
<b>Día 90</b>	42,6	NS

NS=Diferencias no significativas

10

Estos resultados han mostrado un aumento significativo de la actividad fagocítica (macrófagos positivos NBT, Tabla 7) en los macrófagos en las muestras recogidas en los días 15 y 30, aunque los porcentajes de macrófagos activados volvieron a sus valores básicos normales en las muestras recogidas en los días 60 y 90. En paralelo, y en concordancia con los presentes resultados, el porcentaje promedio de macrófagos infectados, que en el cultivo celular de muestras recogidas en el día 0 fue de aproximadamente el 90%, disminuyó significativamente hasta aproximadamente el 25% en las muestras recogidas en los días 15 y 30, volviendo de ese modo a valores próximos a los básicos en las muestras recogidas en los días 60 y 90 (Tabla 6). Finalmente, el número de amastigotes por macrófago infectado siguió una dinámica similar a la descrita para los otros dos parámetros (Tabla 8).

15

20

Según los resultados obtenidos, puede concluirse que la administración diaria de 0,5 mg/kg de domperidona en perros prepara a las principales células implicadas en la inmunidad no específica (monocitos/macrófagos) para una activación eficaz frente a una infección por *Leishmania*, en condiciones experimentales *in vitro*.

**Ejemplo 4**

Estudio de la eficacia clínica de un plan de tratamiento con domperidona frente a leishmaniosis canina en sus estadios incipientes

5 El objetivo de este estudio es la evaluación de la eficacia de un plan de tratamiento oral con domperidona frente a la leishmaniosis canina en sus estadios incipientes, evaluando su efecto sobre la incidencia de enfermedad clínica en una población de animales sanos residentes en una zona altamente endémica.

10 Está diseñado como un ensayo clínico controlado en la práctica (grupo tratado frente a grupo no tratado) con 100 animales inicialmente sanos (no infectados) residentes en una zona altamente endémica, por tanto con altas posibilidades de infectarse. La mitad de los animales han recibido domperidona a una dosificación de 0,5 mg/kg/día de acuerdo con un plan de tratamiento que consiste en administrar repetidamente domperidona durante periodos de 30 días, garantizando cada cuatro meses que el tratamiento cubre el inicio y el final del periodo de actividad del insecto transmisor para garantizar un doble objetivo: en primer lugar reforzar la respuesta celular primaria del perro, de modo que cuando el insecto infecta al animal su barrera de defensa primaria está preparada para batir la resistencia de los parásitos, destruirlos y desarrollar una respuesta inmunitaria específica apropiada para el control/la eliminación de la enfermedad. En segundo lugar, equilibrar la respuesta inmunitaria de los animales que, 15 habiéndose infectado durante los periodos de menor protección, están todavía en la fase inicial de la enfermedad.

La tabla 9 muestra el porcentaje acumulado de animales con signos de leishmaniosis canina al final del estudio (segundo año de seguimiento).

TABLA 9

	<b>Animales CON signos de leishmaniosis canina</b>	<b>Animales SIN signos de leishmaniosis canina</b>	<b>Comparación estadística</b>
<b>Grupo no tratado (n=46)</b>	50%	50%	p<0,001
<b>Grupo tratado (n=45)</b>	11%	85%	

20 Tal y como se muestra en la tabla, transcurridos 2 años el 50% de los animales del grupo no tratado presentó signos indicativos del avance de la enfermedad mientras que en el grupo tratado dicho porcentaje fue estadísticamente inferior (solo un 11% de los animales que además únicamente presentaban serología positiva frente a Leishmania pero ningún signo clínico, a diferencia de los del grupo no tratado).

25 A partir de los resultados se concluye que el plan de tratamiento aplicado en el presente estudio a animales sanos residentes en una zona altamente endémica significa una disminución estadísticamente significativa del número de animales enfermos a los 2 años, por lo que confirma su eficacia clínica en la prevención de la leishmaniosis canina.

**Ejemplo 5**

30 Estudio de la eficacia clínica y seguridad de un plan de tratamiento con domperidona para el control de la leishmaniosis canina en zonas de baja incidencia.

Con el objetivo de valorar la eficacia de un plan de tratamiento oral a base de domperidona para el control de la leishmaniosis canina, se llevó a cabo un estudio controlado con 240 animales seronegativos frente a leishmania residentes en un área geográfica endémica.

35 El estudio tuvo una duración de 9 meses, empezando al inicio del período de actividad del insecto vector de la enfermedad en el área geográfica en la que se encontraban los animales y concluyendo tres meses después de la finalización de este período. La presencia del vector fue confirmada antes de iniciar el tratamiento.

La mitad de los animales (n=120) recibieron dos tratamientos de 30 días de duración a razón de 0,5mg/kg/día de domperidona por vía oral, uno al inicio y otro al final del período de actividad del vector.

Los otros 120 animales recibieron un placebo conforme a un régimen de dosificación equivalente.

A lo largo del estudio la mayoría de los perros presentaron un estado clínico normal a excepción de varios animales de ambos grupos de tratamiento, los cuales sufrieron heridas superficiales acompañadas de una leve linfadenopatía a consecuencia de peleas, y de siete animales del grupo no tratado en los que se observó la aparición de linfadenopatía y alopecia durante el último mes de seguimiento. En el control llevado a cabo al finalizar el estudio, los mismos 7 animales en los que se había observado linfadenopatía y alopecia, mostraron seropositividad frente a Leishmania (DAT $\geq$ 1/400) mientras que todos los animales del grupo tratado seguían siendo negativos. Las diferencias observadas (5,83% vs 0%) fueron estadísticamente significativas. En los 7 casos seropositivos la enfermedad fue confirmada por observación directa de amastigotes de Leishmania en el interior de macrófagos en alguna de las muestras de ganglio linfático o de médula ósea obtenidas por biopsia con aguja fina (PAAF). Ninguno de los animales del grupo tratado mostró síntomas clínicos indicativos de reacciones adversas atribuibles a la administración de la medicación durante el estudio.

La tabla 10 resume el porcentaje acumulado de animales con signos de leishmaniosis canina al final del estudio (9.º mes de seguimiento).

TABLA 10

	<b>Animales CON signos de leishmaniosis canina</b>	<b>Animales SIN signos de leishmaniosis canina</b>	<b>Comparación estadística</b>
<b>Grupo no tratado (n=120)</b>	5,8%	94,2%	p<0,001
<b>Grupo tratado (n=120)</b>	0	100%	

Los resultados obtenidos confirman la eficacia y seguridad del régimen de dosificación usado en el presente estudio, para el control de la leishmaniosis canina en animales residentes en un área geográfica endémica.

**Ejemplo 6**

Estudio de la eficacia clínica de la domperidona sola en el tratamiento de la leishmaniosis canina

Se llevó a cabo un estudio clínico en el que se incluyó un grupo de 70 perros con un estadio inicial de leishmaniosis (título de anticuerpos frente a la Leishmania entre un umbral de 1/800 y 1/1600 de positividad 1/800- y oligosintomáticos). Todos los animales fueron tratados con domperidona, por vía oral durante 30 días consecutivos, a una dosis de 1 mg/kg/12 h (los animales con un peso inferior a 30 kg) o a una dosis de 0,7 mg/kg/12 h (los demás animales).

Todos los animales fueron sometidos a varios controles clínicos transcurridos 30, 90 y 180 días desde el inicio del tratamiento, y también fueron sometidos a un control basal. Durante dichos controles se evaluaron distintos parámetros inmunológicos (título de anticuerpos frente a la Leishmania-DAT, test de Leishmanina), clínicos (síntomas clínicos, peso corporal) y analíticos (perfil bioquímico, hematología, proteinograma y análisis de orina para determinación del cociente UPC).

La valoración de la eficacia del tratamiento se llevó a cabo a partir de la evaluación global de todos los parámetros, aunque prestando especial atención a la evolución del título de anticuerpos (Ac) frente a la Leishmania así como a la evolución de los síntomas clínicos y concretamente de la linfadenopatía, un síntoma que presentaban en mayor o menor grado todos los animales en el momento de su inclusión en el estudio.

La tabla 11 resume el porcentaje de perros que muestran un título de anticuerpos menor que el título de anticuerpos a día 0.

TABLA 11

	<b>DÍA 30</b>	<b>DÍA 90</b>	<b>DÍA 180</b>
<b>Título de anticuerpos menor que a DÍA 0</b>	10%	47%	57%

Los resultados evidencian que el tratamiento resultó efectivo para frenar la evolución de la enfermedad. El título de anticuerpos disminuyó en un 47% de los animales transcurridos 90 días desde el inicio del tratamiento mientras que en ningún caso se produjo un aumento del mismo. A los 180 días dicho porcentaje había aumentado hasta el 57%.

Estas observaciones muestran que cuando se administra la domperidona sola la disminución de anticuerpos frente a Leishmania tiene lugar de forma más rápida que la disminución que se ha descrito en la bibliografía con tratamientos con otros fármacos como el alopurinol (180 días en el caso del alopurinol).

Además, los síntomas clínicos (principalmente la linfadenopatía) disminuyó progresivamente hasta su total desaparición en el 100% de los animales a lo largo de los 12 meses siguientes al inicio del tratamiento.

En general el tratamiento conlleva una clara disminución y/o estabilización tanto del título de anticuerpos como de síntomas clínicos asociados a la leishmaniosis, pudiendo este fenómeno ser atribuido a un efecto inmunomodulador indirecto de la molécula cuyo resultado final consista en un viraje de la respuesta inmunitaria Th2 a Th1.

Los datos experimentales de animales tratados con domperidona muestran que aunque a día 180 el 57% de los animales tratados experimentaron una disminución en el título de anticuerpos frente a leishmania, a día 90 el 47% de los animales experimentaron dicha disminución, lo que indica que la administración de domperidona conlleva una clara ventaja sobre la administración de los tratamientos convencionales, acelerando la disminución en el título de anticuerpos frente a leishmania.

#### **Ejemplo 7**

Estudio del efecto sinérgico de la domperidona y el alopurinol en el tratamiento de la leishmaniosis canina

En el estudio se incluyeron siete perros con síntomas clínicos compatibles con leishmaniosis (linfadenomegalia, pérdida de peso, alopecia...), título de anticuerpos positivo en la prueba de aglutinación directa (DAT) (valor de corte  $\geq 1/400$ ), e identificación directa mediante punción con aguja fina de ganglio linfático poplíteo o médula ósea. A todos ellos se les administró domperidona a una dosis de 0,5 mg/Kg/24 h durante un mes consecutivo, y alopurinol a 10 mg/Kg/12 h durante tres meses. Para la valoración de la eficacia se realizó un seguimiento clínico durante los tres meses, monitorizando los principales síntomas relacionados con la enfermedad (lesiones cutáneas, linfadenomegalia, pérdida de peso progresiva, atrofia muscular, intolerancia al ejercicio, epistaxis, cojera, onicogriposis), así como una serología DAT los días 30 y 90.

Los resultados obtenidos respecto al seguimiento clínico y el nivel de anticuerpos fueron:

- Los siete perros tuvieron una mejoría significativa respecto a la visita basal tanto el día 30 como el día 90.
- En los siete animales se observó un descenso significativo en el título de anticuerpos en el día 90 respecto al nivel basal.
- Cuatro de los siete perros tuvieron serología negativa al final del estudio.

La tabla 12 resume el porcentaje de perros que muestran un título de anticuerpos menor que a día 0, a días 30, 90 y 180 determinado mediante la prueba de aglutinación directa (DAT).

TABLA 12

	<b>DÍA 30</b>	<b>DÍA 90</b>
<b>Título de anticuerpos menor que a DÍA 0</b>	42,8%	100%

A día 30, un 42,8% de los perros muestran un título de anticuerpos menor que a día 0. A día 90 este porcentaje aumentó al 100%

El pronóstico de un perro que padece leishmaniosis está determinado por su respuesta inmunitaria. Cualquier

tratamiento capaz de corregir el desequilibrio en esta respuesta incide en el punto clave de la enfermedad.

5 Para este estudio se han empleado dos fármacos. Estos fármacos consiguen buenos resultados por separado, mediante la inmunoestimulación (domperidona) y la reducción de la actividad del parásito (alopurinol). Mediante su asociación, esta combinación es muy efectiva en el tratamiento de la leishmaniosis canina produciendo una mejoría clínica y un descenso rápido en el nivel de anticuerpos. La sinergia resultante proporciona una respuesta más eficiente y rápida.

10 Los datos experimentales de animales tratados con domperidona y alopurinol demuestran que al día 90 el 100% de los animales tratados experimentaron una disminución en el título de anticuerpos frente a leishmania (a diferencia del estudio anterior en el que a día 90 solo un 47% de los animales experimentaron dicha disminución), lo que demuestra un claro efecto sinérgico sobre la evolución de la enfermedad cuando se combinan ambos .

Sorprendentemente, se ha observado que la combinación de alopurinol y domperidona puede reducir el título de anticuerpos mucho antes del período de 180 días mencionado en la técnica (Solano-Gallego) cuando la domperidona se usa sola a dosis convencionales.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende domperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento o la prevención en un mamífero de una enfermedad asociada a una alteración en la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+Th1 seleccionada de
- 5           - leishmaniosis
- parasitosis seleccionadas de malaria, otras tripanosomiasis, ehrliquiosis, toxoplasmosis y coccidiosis,
- enfermedades inmunitarias que evolucionan con un aumento en linfocitos Th2 y una disminución de Th1 seleccionadas de asma, atopias, reacciones alérgicas de hipersensibilidad, y
- 10          - enfermedades víricas que evolucionan con inmunosupresión seleccionadas de SIDA, herpesvirosis, adenovirosis, citomegalovirosis

en la que la composición se prepara para la administración de una dosis diaria de domperidona de desde 0,2 mg/kg/día a 1 mg/kg/día.

- 15          2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se prepara para la administración de una dosis diaria de desde 0,3 mg/kg/día a 0,7 mg/kg/día.
3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque se prepara para la administración de una dosis diaria de desde 0,45 mg/kg/día a 0,55 mg/kg/día.
4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque se prepara para la administración de una dosis diaria de desde 0,50 mg/kg/día.
- 20          5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la enfermedad es leishmaniosis.
6. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque se prepara como una forma de dosificación oral para su administración una vez al día.
- 25          7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque el mamífero es un perro.
8. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque comprende domperidona en forma de la base libre.
9. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque se prepara para la administración a lo largo de un periodo de al menos 10 días.
- 30          10. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque se prepara para la administración a lo largo de un periodo de al menos 15 días.
11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque se prepara para la administración a lo largo de un periodo de al menos 30 días.
- 35          12. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque se prepara para la administración combinada de domperidona y un agente leishmanicida, tal como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina.
13. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque comprende tanto domperidona como un agente leishmanicida, tal como antimonio de N-metilglucamina o miltefosina, bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.
- 40          14. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque se prepara para la administración combinada de domperidona y un agente leishmanioestático, tal como alopurinol.
15. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende tanto domperidona como un agente leishmanioestático, tal como alopurinol bien en una única forma de dosificación o bien en formas de dosificación separadas.