

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 685**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2017** **PCT/EP2017/057970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2017** **WO17174571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2017** **E 17715161 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 3439660**

54 Título: **Utilización de pimobendán para la reducción del tamaño cardíaco y el retraso de la aparición de los síntomas clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática debido a enfermedad valvular mitral**

30 Prioridad:

06.04.2016 EP 16164041

01.06.2016 EP 16172394

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2024

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

SCHUMMER, CHRISTOPH, MATTHIAS y
JOENS, OLAF

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 981 685 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

Utilización de pimobendán para la reducción del tamaño cardíaco y el retraso de la aparición de los síntomas clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática debido a enfermedad valvular mitral

Campo de la invención

La invención se refiere al campo de la medicina, particularmente de la medicina veterinaria. En particular, la invención se refiere al pimobendán para la utilización en la reducción del tamaño cardíaco y para el retraso de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debido a enfermedad valvular mitral mixomatosa (EVMM).

Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardíaca se divide en diferentes estadios, que están definidos por diferentes sistemas de clasificación, p. ej., los sistemas de clasificación funcional del Consejo internacional de salud cardíaca en pequeños animales (ISACHC, por sus siglas en inglés) y de la Asociación cardíaca de Nueva York (NYHA) y la clasificación actualmente utilizada según las Declaraciones de consenso del Colegio Estadounidense de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM, por sus siglas en inglés, 2009).

Sistema de clasificación según el Consejo internacional de salud cardíaca en pequeños animales (ISACHC, por sus siglas en inglés):

- Clase I: asintomático (también conocido como «oculto» o «preclínico»).
- Clase IA: sin pruebas de compensación de enfermedad cardíaca subyacente (sin sobrecarga de volumen o sobrecarga de presión detectada radiográfica o ecocardiográficamente).
- Clase IB: indicios clínicos de compensación de enfermedad cardíaca subyacente (sin sobrecarga de volumen o sobrecarga de presión detectada radiográfica o ecocardiográficamente).
- Clase II: insuficiencia cardíaca leve a moderada con indicios clínicos en reposo o con ejercicio suave (se requiere tratamiento).
- Clase III: insuficiencia cardíaca avanzada; indicios clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva grave.
- Clase IIIA: es posible el tratamiento domiciliario.
- Clase IIIB: requiere hospitalización.

Sistema de clasificación funcional de la Asociación cardíaca de Nueva York (NYHA):

- Clase I: describe pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (p. ej., presencia de enfermedad cardíaca valvular crónica (ECVC), pero no hay indicios clínicos manifiestos, ni siquiera con el ejercicio).
- Clase II: describe pacientes con enfermedad cardíaca que causa indicios clínicos solo durante el ejercicio extenuante.
- Clase III: describe pacientes con enfermedad cardíaca que causa indicios clínicos con actividades diarias rutinarias o ejercicio suave.
- Clase IV: describe pacientes con enfermedad cardíaca que causa signos clínicos graves incluso en reposo.

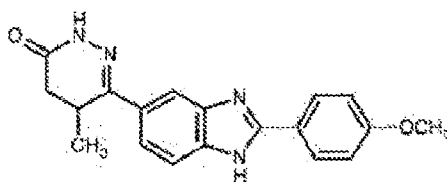
El sistema ACVIM describe cuatro estadios básicos de enfermedad e insuficiencia cardíacas:

- Estadio A: pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca pero que actualmente no presentan ningún trastorno estructural identificable del corazón (p. ej., todo perro de raza Cavalier King Charles Spaniel sin soplo cardíaco).
- Estadio B: pacientes con enfermedad cardíaca estructural (p. ej., presencia del típico soplo de regurgitación de la válvula mitral), pero que nunca han desarrollado manifestaciones clínicas causadas por insuficiencia cardíaca (debido a las importantes consecuencias clínicas para el pronóstico y el tratamiento, el panel ha subdividido este estadio en Estadio B1 y B2).
- Estadio B1: pacientes asintomáticos sin pruebas radiográficas o ecocardiográficas de remodelado cardíaco en respuesta a ECVC.
- Estadio B2: pacientes asintomáticos que presentan regurgitación valvular hemodinámicamente significativa, tal como ponen de manifiesto los hallazgos radiográficos o ecocardiográficos de agrandamiento cardíaco de lado izquierdo.
- Estadio C: pacientes con indicios clínicos pasados o presentes de insuficiencia cardíaca asociada a enfermedad cardíaca estructural.
- Estadio D: pacientes con enfermedad de estadio terminal con indicios clínicos de insuficiencia cardíaca causada por ECVC que son refractarios al «tratamiento convencional».

La patología del corazón se inicia con ISACHC clase I, NYHA clase I y ACVIM estadio B2 en presencia de soplo cardíaco o agrandamiento de cámara cardíaca pero en ausencia de síntomas clínicos (ISACHC clase I o estadio asintomático/oculto/preclínico). Los síntomas clínicos se vuelven patentes durante el curso de progresión de la enfermedad (ISACHC clase II o III, NYHA clase II, III o IV, ACVIM estadios C y D).

La progresión conocida de la insuficiencia cardíaca (M)MVD o CVHD/CVD o AVVI está asociada a un incremento del tamaño cardíaco. El remodelado cardíaco debido a cambios morfológicos en el corazón se considera generalmente un factor de riesgo y está asociado a un empeoramiento de los cambios fisiopatológicos del corazón que conducen a insuficiencia cardíaca. Un objetivo del tratamiento de la insuficiencia cardíaca es la reducción del tamaño cardíaco y el retraso de los cambios morfológicos del corazón.

Un compuesto farmacéuticamente activo conocido para tratar la insuficiencia cardíaca es el pimobendán (4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazinona), dado a conocer el documento n.º EP 0 008 391 y que presenta la fórmula siguiente:



El pimobendán es un compuesto bien conocido para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que origina, por ejemplo, en la cardiomiopatía dilatada (CMD) o en la enfermedad valvular mitral (EVM) en animales, especialmente en perros. El pimobendán también está aprobado como un producto farmacológico para el tratamiento cardiovascular en seres humanos en Japón.

Varias publicaciones dan a conocer la utilización del pimobendán en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en animales, tales como, por ejemplo, las siguientes.

El documento n.º WO 2005/092343 describe la utilización de inhibidores de PDE-III, tales como el pimobendán, para la reducción del tamaño cardíaco de pacientes que sufren insuficiencia cardíaca, sin mencionar, sin embargo, pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debido a enfermedad de la válvula mitral (EVM).

Lombard y colaboradores (Lombard CW et al., J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 2006, 42: 249-261) dan a conocer la eficacia clínica del pimobendán frente al benazepril para el tratamiento de la enfermedad valvular auriculoventricular adquirida clínica en perros.

El documento n.º WO 2007/054514 se refiere a la utilización de inhibidores de PDE-III, tales como el pimobendán, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca asintomática (también conocida como oculta o preclínica) sin mencionar, sin embargo, pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debido a enfermedad de la válvula mitral (EVM).

Häggström J et al. (J. Vet. Intern. Med. 2008, 22: 1124-1135) describen el efecto del pimobendán o benazepril hidrocloreuro sobre los tiempos de supervivencia en perros con insuficiencia cardíaca congestiva clínica causada por enfermedad valvular mitral mixomatosa de origen natural sin mencionar, sin embargo, pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debida a enfermedad de la válvula mitral (EVM).

Summerfield NJ y colaboradores (Summerfield NJ et al., J. Vet. Intern. Med. 2012, 26: 1337-1349) se refieren a un estudio clínico sobre la eficacia del pimobendán en la prevención de la insuficiencia cardíaca congestiva o la muerte súbita en perros de raza Doberman Pinscher con cardiomiopatía dilatada (CMD) preclínica. Sin embargo, son silenciosos respecto a pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debida a enfermedad de la válvula mitral (EVM).

Häggström J. et al. (J. Vet. Intern. Med. 2013, 27: 1452-1462) describen los efectos hemodinámicos y neuroendocrinos a corto plazo del pimobendán y del benazepril en perros con enfermedad valvular mitral mixomatosa clínica e insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, son silenciosos respecto a pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debida a enfermedad de la válvula mitral (EVM).

Kanno N. et al. (Journal of Veterinary Medical Science, 2007, 69(4): 373-377) se refieren a los efectos del pimobendán en la regurgitación de la válvula mitral en perros. El pimobendán incrementaba la contractilidad cardíaca, causaba vasodilatación, reducía la carga volumétrica en el ventrículo izquierdo (VI) y aurícula izquierda (AI) y mejoraba el tamaño cardíaco en perros con regurgitación mitral (RM) asintomática.

Clarke EA et al. (Journal of Veterinary Cardiology, 2012, 14(1): 165-184) es una revisión referida a la gestión farmacológica de la enfermedad valvular mitral mixomatosa en perros.

Una nota de prensa del Royal Veterinary College, University of London, de 17 de marzo de 2015 informa de algunos de los resultados obtenidos en el ensayo EPIC.

El sitio web www.epictrial.com se refiere al ensayo EPIC, un estudio para investigar los efectos del pimobendán en el retraso de la aparición de los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva causada por enfermedad de la válvula mitral (EVM).

Sin embargo, algunas otras publicaciones se refieren a los efectos cardíacos desventajosos del tratamiento con pimobendán, tales como los siguientes.

Schneider P et al. (Exp. Toxic Pathol. 1997, 49: 217-224) describen la toxicidad cardíaca comparativa del pimobendán administrado por vía IV en perros Beagle hembra.

Tissier R y colaboradores (Tissier R et al., Cardiovascular Toxicology 2005, 5(1): 43-51) dan a conocer efectos adversos de regurgitación incrementada de la válvula mitral e hipertrofia miocárdica en dos perros bajo tratamiento clínico a largo plazo (crónico) con pimobendán.

Amsallem E et al. (Cochrane Database Syst. Rev. 2005, 25: 1) encontraron que los inhibidores de fosfodiesterasa, tales como, entre otros, el pimobendán, estaban asociados a una tasa de mortalidad incrementada significativamente, de 17 %, en pacientes humanos, y además a un incremento significativo de la muerte cardíaca, la muerte súbita, las arritmias y los vértigos. Los autores concluyeron que el uso crónico de inhibidores de fosfodiesterasa debe evitarse en pacientes de insuficiencia cardíaca.

Chetboul V y colaboradores (Chetboul V et al., J. Vet. Intern. Med. 2007, 21: 742-753) muestran los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado y controlado con doble enmascaramiento sobre los efectos cardíacos adversos comparativos de la monoterapia de pimobendán y de benazepril en perros con enfermedad de la válvula mitral asintomática degenerativa leve.

Ouellet M et al. (J. Vet. Intern. Med. 2009, 23: 258-263) describen el efecto del pimobendán sobre los valores ecocardiográficos en perros con enfermedad asintomática de la válvula mitral. Sin embargo, este estudio no consiguió identificar los cambios beneficiosos a largo plazo en la gravedad de la regurgitación mitral tras la adición del pimobendán al tratamiento con inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés).

Por lo tanto, el objetivo subyacente a la presente invención es proporcionar un tratamiento médico que supere los problemas de la técnica anterior, tal como se ha descrito anteriormente.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al pimobendán para la utilización en un método de reducción del tamaño cardíaco y de retraso de la aparición de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) debido a enfermedad valvular mitral mixomatosa (EVMM), en donde el tratamiento de pimobendán produce una reducción del tamaño cardíaco del corazón ya patológicamente agrandado del paciente, tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

Las ventajas del uso o usos médicos del pimobendán según la presente invención son las siguientes:

- Prolongación de la fase preclínica (también conocida como asintomática u oculta) sin mostrar síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Retraso de la aparición de (los síntomas clínicos de) insuficiencia cardíaca congestiva.
- Incremento del tiempo de supervivencia de los pacientes tratados en comparación con el tratamiento de placebo.
- Mejora de la calidad de vida de los pacientes tratados.
- Reducción del tamaño cardíaco de los pacientes tratados en comparación con el nivel basal (es decir, antes del inicio del tratamiento).
- Mejora de la función/salida cardíaca en los pacientes tratados.
- Reducción de la muerte cardíaca súbita/eutanasia de los pacientes por motivos cardíacos.
- Reducción del riesgo de llegar a insuficiencia cardíaca congestiva.

Los problemas previamente planteados sobre la seguridad del medicamento deberían compensarse con la mayor supervivencia observada en el grupo tratado con pimobendán en el análisis de mortalidad por todas las causas. No se observó diferencia entre grupos en la tasa o tipo de efectos adversos potenciales observados. Lo anterior a pesar del

hecho de que los perros en el grupo de pimobendán permanecieron más tiempo en el estudio y, por lo tanto, estaban en riesgo de experimentar acontecimientos adversos durante un periodo más largo.

Descripción detallada de la invención

Antes de que las realizaciones de la presente invención se describan en mayor detalle, debe indicarse que, tal como se utiliza en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” o “la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto habitual en la materia a la que se refiere la presente invención. Todos los intervalos y valores proporcionados pueden variar de 1 % a 5 %, a menos que se indique otra cosa o sea conocido de otro modo por el experto en la materia; por lo tanto, el término «aproximadamente» normalmente ha sido omitido de la descripción y las reivindicaciones. Aunque pueden utilizarse cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos, dispositivos y materiales preferentes.

El término «paciente» tal como se ha utilizado anteriormente y posteriormente en la presente memoria se refiere a un animal o persona que sufre insuficiencia cardíaca (congestiva). El término «paciente» comprende mamíferos, tales como primates, incluyendo seres humanos. Además de primates, puede tratarse una variedad de otros mamíferos según el método de la presente invención. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, caballos, perros, gatos, o especies equinas, caninas y felinas. Resultan preferentes los pacientes humanos, los perros, gatos y caballos. Los pacientes humanos son personas de sexo femenino o masculino que sufren insuficiencia cardíaca. Como regla general, tales personas son niños, adultos jóvenes, adultos o personas de edad avanzada, con edades comprendida entre 6 y 80 años, preferentemente entre 30 y 65 años. Los más preferentes son perros.

La expresión «insuficiencia cardíaca», preferentemente «insuficiencia cardíaca congestiva», tal como se ha utilizado anteriormente y posteriormente en la presente memoria se refiere a cualquier trastorno o enfermedad contráctil del corazón. Las manifestaciones clínicas como regla general son el resultado de cambios en los componentes celulares y moleculares del corazón y a mediadores que actúan en el control homeostático. La insuficiencia cardíaca, preferentemente la insuficiencia cardíaca congestiva, viene acompañada como regla general por un incremento del tamaño del corazón y el deterioro de las funciones cardíacas.

La expresión «reducción del tamaño cardíaco» tal como se ha utilizado anteriormente y posteriormente en la presente memoria se refiere a una reducción del tamaño del corazón del paciente, que se diagnostica mediante ecocardiografía y que puede determinarse de acuerdo con los métodos radiográficos propuestos por James W. Buchanan et al. (Buchanan JW et al., J. Am. Vet. Med. Assoc. 1995, 206(2), 194-199) y se expresa como el cambio relativo en el tamaño del corazón vertebral. Preferentemente, el tamaño relativo del corazón de dicho paciente se reduce en por lo menos 5 %, preferentemente en por lo menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o por lo menos 30 % respecto al nivel basal, es decir, antes de iniciar el tratamiento de pimobendán, más preferentemente dentro de un periodo de 10 a 100 días, todavía más preferentemente dentro de un periodo de aproximadamente 30 a 40 días, lo más preferentemente dentro de un periodo aproximado de 35 días de tratamiento con pimobendán.

La expresión «insuficiencia cardíaca (congestiva) asintomática (oculta, preclínica) debida a enfermedad valvular mitral (EVM)» tal como se ha utilizado anteriormente y se utiliza posteriormente en la presente memoria se refiere a cualquier trastorno o enfermedad de la contractilidad del corazón que se debe/es secundaria a EVM, aunque sin ningún síntoma clínico de insuficiencia cardíaca (congestiva). En particular, se refiere a insuficiencia cardíaca de clase I de ISACHC (clase IA y/o clase IB), clase I de NYHA y estadio B2 de ACVIM.

Las expresiones «retraso de la aparición de síntomas clínicos» y «prolongación del tiempo hasta la aparición de síntomas clínicos» se han utilizado y se utilizan indistintamente posteriormente en la presente memoria y se refieren al periodo de tiempo entre el diagnóstico de los cambios morfológicos en el corazón del paciente y la aparición de síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca, preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva, debido a enfermedad de la válvula mitral (EVM). En particular, se refieren a la prolongación del tiempo entre la insuficiencia cardíaca todavía asintomática (oculta, preclínica) de clase I de ISACHC (clase IA y/o clase IB), clase I de NYHA y estadio B2 de ACVIM, y la insuficiencia cardíaca manifiesta, preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva, de clase II de ISACHC, y adicionalmente a clase III (clase IIIA y/o clase IIIB), clases II, III y IV de NYHA, y estadios C y D de ACVIM.

Para evitar ambigüedades en el curso de la presente invención, las expresiones de indicación medicinal «enfermedad de la válvula mitral (EVM)», «enfermedad valvular mitral mixomatosa (EVMM)», «enfermedad cardíaca valvular crónica (ECVC)», «enfermedad valvular crónica (EVC)» e «insuficiencia valvular ventricular auricular (IVVA)» se utilizan todas indistintamente. Respecto a la insuficiencia cardíaca de clase I de ISACHC (clase IA y/o clase IB), clase I de NYHA y estadio B2 de ACVIM son todas expresiones sinónimas y poseen el mismo significado médico.

La expresión «reducción del riesgo de llegar a insuficiencia cardíaca congestiva» tal como se ha utilizado

anteriormente y se utiliza posteriormente en la presente memoria se refiere al riesgo relativo de experimentar insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta, preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva. Preferentemente, el riesgo relativo se reduce en por lo menos 5 %, preferentemente en por lo menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o por lo menos 30 %.

La expresión «cantidad eficaz» tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad suficiente para conseguir una reducción del tamaño cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral (EVM) y/o para conseguir el retraso de la aparición de síntomas clínicos en pacientes con IC asintomática (oculta, preclínica) causada por EVM y/o para conseguir el retraso de la aparición de insuficiencia cardíaca, preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes con IC asintomática (oculta, preclínica) causada por EVM, al administrar pimobendán en una forma de una sola dosis.

En un aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según aspectos y realizaciones preferentes dadas a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde la insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral (EVM), preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral (EVM), más preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral mixomatosa (EVMM) es de estadio de clase I de ISACHC, preferentemente clase IA o clase IB de ISACHC, más preferentemente de estadio de clase IB de ISACHC, clase I de NYHA y estadio B2 de ACVIM, en donde el tratamiento de pimobendán produce una reducción del tamaño cardíaco del corazón ya patológicamente agrandado del paciente. En otras palabras, dicho paciente sufre de insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral (EVM) de clase I de ISACHC (clase IA y/o clase IB), clase I de NYHA y estadio B2 de ACVIM, y ya presenta un corazón patológicamente agrandado (p. ej., visible mediante ecocardiografía), aunque todavía no muestra ningún síntoma clínico de insuficiencia cardíaca, preferentemente insuficiencia cardíaca congestiva.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según aspectos y realizaciones preferentes dados a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde el tratamiento de pimobendán produce una prolongación del tiempo de supervivencia del paciente en comparación con el tratamiento de placebo o el tratamiento no de pimobendán. A este respecto, el tratamiento no de pimobendán se refiere a un tratamiento comparativo en el que el grupo de pacientes respectivo recibe un ingrediente farmacéutico activo diferente de pimobendán en lugar de pimobendán o un placebo. Preferentemente, dicho tratamiento de pimobendán produce una prolongación del tiempo de supervivencia del paciente de por lo menos 30 días, más preferentemente de por lo menos 2 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 3 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 4 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 5 meses, aún todavía más preferentemente de por lo menos 6 meses, en comparación con el tratamiento de placebo o el tratamiento no de pimobendán.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según los aspectos y realizaciones preferentes dados a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde el tratamiento de pimobendán produce una prolongación de la etapa preclínica sin mostrar síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva, produce un retraso de la aparición de (síntomas clínicos de) insuficiencia cardíaca congestiva, incrementa el tiempo de supervivencia de los pacientes tratados en comparación con el tratamiento de placebo, mejora la calidad de vida de los pacientes tratados, conduce a una reducción del tamaño del corazón de los pacientes tratados en comparación con el nivel basal (es decir, antes del inicio del tratamiento), mejora la función/salida cardíaca en los pacientes tratados, reduce la muerte cardíaca súbita/eutanasia de los pacientes por motivos cardíacos y/o reduce el riesgo de llegar a insuficiencia cardíaca congestiva.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según aspectos y realizaciones preferentes dados a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde el paciente es un mamífero, preferentemente un ser humano, un perro, un gato o un caballo, más preferentemente un perro.

El régimen de dosis para el pimobendán evidentemente variará según factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas y su modo y vía de administración, la especie, edad, sexo, estado de salud, afección médica y peso del receptor, la naturaleza y extensión de los síntomas, el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia del tratamiento, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. El médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, retrasar o detener el progreso del trastorno.

Como guía general, la dosis oral diaria del pimobendán, al utilizarlo para los efectos indicados, estará comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg de peso corporal DIE (digestibilidad intestinal estandarizada), en particular de entre 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg de peso corporal de pimobendán administrados por día (UE) y 0,5 mg/kg de peso corporal de pimobendán administrado por día (EE. UU.). Preferentemente, la dosis diaria de pimobendán se administra en forma de dosis de entre 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de peso corporal, preferentemente dos dosis de entre 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (UE), más preferentemente dos dosis de 0,25 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (EE. UU.).

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según aspectos y realizaciones preferentes dados a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde el pimobendán se administra a una dosis diaria de entre 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg de peso corporal D/E, en particular de entre 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg de peso corporal de pimobendán administrado por día (UE) y 0,5 mg/kg de peso corporal de pimobendán administrado por día (EE. UU.). Preferentemente, la dosis diaria de pimobendán se administra en forma de dos dosis de entre 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de peso corporal, preferentemente dos dosis de entre 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (UE), más preferentemente dos dosis de 0,25 mg/kg de peso corporal cada 12 horas (EE. UU.).

Según otro aspecto de la presente invención, se administra pimobendán en combinación con por lo menos un segundo ingrediente farmacéutico activo (IFA). Dicho segundo o segundos IFA se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en reductores de la poscarga (dilatadores arteriales) como inhibidores del enzima conversor de angiotensina (ACE), reductores de la precarga (dilatadores venosos), tales como diuréticos, inhibidores de plaquetas, beta bloqueadores y antagonistas de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, agentes antiarrítmicos (si ocurren arritmias) y/o diuréticos, en particular,

- en donde el inhibidor de ACE se selecciona del grupo que consiste en omapatrilat, MDL 100240, alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilat, acetato de saralasin, temocapril, trandolapril, trandolaprilat, ceranapril, moexipril, quinaprilat y/o espirapril, y/o
- en donde el reductor de postcarga (dilatador arterial) se selecciona del grupo que consiste en hidralazina, bloqueantes del canal del calcio diltiazem, verapamilo y amlodipina, nitropruside e inhibidores de fosfodiesterasa, tales como sildenafil, y/o
- en donde el beta-bloqueante se selecciona del grupo que consiste en bisoprolol, carvedilol, metoprolol, propranolol, atenolol, esmolol y/o timolol, y/o
- en donde el inhibidor de plaquetas se selecciona del grupo que consiste en aspirina, clopidogrel, inhibidores del factor Xa, heparina y heparinas de bajo peso molecular, y/o
- en donde el antagonista de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en acetato de saralasin, candesartán, cilexetilo, valsartán, candesartán, losartán potasio, eprosartán, irbesartán, tasosartán, pomisartán y/o telmisartán, y/o
- en donde el antagonista de aldosterona se selecciona del grupo que consiste en espironolactona, triampterenol, eplerenona, canrenona, canrenona potasio, y/o
- en donde los agentes antiarrítmicos se seleccionan del grupo que consiste en amiodarona, betrilio, disopiramide, dofetilide, flecainida, ibutilida, mexiletina, tocainida, procainamida, lidocaína, propafenona, diltiazem, verapamilo, digoxina, digitalis, quinidina y/o sotalol, y/o
- en donde el diurético se selecciona del grupo que consiste en furosemida, espironolactona, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida, bendroflumetazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, etozolina, triamtereno y/o amilorida, y/o
- en donde los agentes reductores de precarga (dilatadores venosos) se seleccionan del grupo que consiste en nitroglicerina, nitropruside e isosorbida, y/o
- en donde los agentes inotrópicos positivos se seleccionan del grupo que consiste en dobutamina, digoxina, digitalis, dopamina, amrinona y milrinona, y/o
- en donde los bloqueantes de canales modulados por nucleótidos cíclicos y activados por hiperpolarización (HCN, por sus siglas en inglés) o los agentes cronotrópicos negativos se seleccionan del grupo que consiste en cilobradina, ivabradina y adenosina.

Preferentemente, el pimobendán se administra junto con uno o más IFA seleccionados del grupo que consiste en uno o más inhibidores de la ACE y uno o más diuréticos.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según los aspectos y realizaciones preferentes dados a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde el pimobendán se administra antes, durante o después de la administración de uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la ACE, preferentemente benazeprilo, y diuréticos, preferentemente furosemida. Más preferentemente, el pimobendán se administra concomitantemente con benazeprilo y furosemida.

El pimobendán puede administrarse en formas de dosis oral tales como comprimidos, comprimidos masticables, masticables, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinciones, suspensiones, soluciones, jarabes y emulsiones. También puede administrarse en forma intravenosa (de bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, la totalidad de las cuales utiliza formas de dosis bien conocidas por el experto ordinario en las técnicas farmacéuticas. Puede administrarse por sí sola, aunque generalmente se administrará con un portador farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a pimobendán para la utilización según aspectos y realizaciones preferentes dados a conocer anteriormente y posteriormente en la presente memoria, en donde el pimobendán se administra por vía oral o parenteral, preferentemente por vía oral, más preferentemente vía oral, en la forma de un comprimido o cápsula, lo más preferentemente por vía oral en la forma de un comprimido.

El pimobendán puede administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica utilizando parches cutáneos transdérmicos. Al administrarla en forma de sistema de administración transdérmico, la administración de dosis evidentemente será continua y no intermitente durante la totalidad del régimen de administración.

El pimobendán normalmente se administra en mezcla con diluyentes, excipientes y/o portadores farmacéuticos adecuados (colectivamente denominados en la presente memoria «portadores farmacéuticos») seleccionados convenientemente con respecto a la forma deseada de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como lactosa, almidón, sucrosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral pueden combinarse con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, en caso que se desee o resulte necesario, también pueden incorporarse en la mezcla ligantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Entre los ligantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los lubricantes utilizados en dichas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los desintegrantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

El pimobendán también puede administrarse en la forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El pimobendán también puede administrarse en forma recubierta de lípido, como parte de una formulación farmacéutica sólida (ver, por ejemplo, el documento n.º WO 2015/082389).

El pimobendán también puede acoplarse con polímeros solubles a modo de portadores de fármaco direccionables. Entre dichos polímeros pueden incluirse polivinilpirrolidona, copolímero de pirán, polihidroxipropilmetacrilamido-fenol, polihidroxietilaspártamidofenol, o polietilénóxido-polilisina sustituida con residuos palmitoílo.

Además, el pimobendán también puede acoplarse con una clase de polímero biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácidos poliláctico y poliglicólico, poli(caprolactona épsilon), ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

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

En dichas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo habitualmente estará presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 % y 95 % en peso respecto al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden utilizarse diluyentes similares para preparar tabletas comprimidas. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicación a lo largo de un periodo de horas. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse con azúcar o recubrirse con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la tableta de la atmósfera, o recubrirse entéricamente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de administración líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para incrementar la aceptación del paciente. En general, son portadores adecuados para soluciones parenterales, agua, soluciones adecuadas de aceite, salina, acuosa de dextrosa (glucosa) y de azúcar relacionadas, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las soluciones para la administración parenteral preferentemente contienen una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y en caso necesario, sustancias tampón. Son agentes estabilizantes adecuados, agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, sean solos o combinados. También se utiliza ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las

soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno, y clorobutanol.

Se describen portadores farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, una obra de referencia estándar en este campo.

En el caso de que se administren dos o más de los segundos IFA anteriormente indicados, junto con pimobendán, generalmente la cantidad de cada componente en una dosis diaria típica y la forma de administración habitual pueden reducirse respecto a la dosis habitual del IFA al administrarlo por sí solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los IFA al administrarlos en combinación.

Particularmente al proporcionarlo como una sola unidad de administración, existe el potencial de una interacción química entre los IFA combinados. Por este motivo, al combinar pimobendán y por lo menos un segundo IFA en una sola unidad de administración, se formulan de manera que, aunque los IFA se combinan en una sola unidad de administración, se minimiza el contacto físico entre los IFA (es decir, se reduce). Por ejemplo, un IFA puede recubrirse entéricamente. Mediante el recubrimiento entérico de los IFA resulta posible no solo minimizar el contacto entre los IFA combinados, sino que también resulta posible controlar la liberación de uno de dichos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de dichos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Uno de los IFA también puede recubrirse con un material que produce la liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los IFA agrupados.

Además, el componente de liberación sostenida adicionalmente puede recubrirse entéricamente de manera que la liberación de este componente ocurra únicamente en el intestino. Todavía otro enfoque podría implicar la formulación de un producto de combinación en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como un grado de baja viscosidad de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados tal como se conocen en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención, aunque los mismos no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención dada a conocer en la presente memoria.

Ejemplo 1: datos de análisis preliminar.

Los estudios previos sugieren que el tratamiento de pimobendán reduce significativamente la mortalidad y morbilidad en perros con ICC. El posible beneficio del tratamiento de pimobendán de retraso de la progresión de la insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) en perros debido a enfermedad valvular mitral (EVM) todavía no ha sido demostrado. El pimobendán es una bencimidazopiridazinona con un potente efecto inotrópico positivo y vasodilatador. Este efecto combinado de la reducción de precarga y postcarga, junto con el soporte inotrópico positivo, resulta en una reducción del tamaño cardíaco y las presiones de llenado en el corazón de perros con insuficiencia cardíaca oculta causada por enfermedad valvular mitral.

La administración de pimobendán en perros que sufren insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral (EVM) prolonga el tiempo hasta la aparición de indicios clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva en aprox. 359 días (12,0 meses) en comparación con el placebo y extiende el tiempo de supervivencia (mortalidad por todas las causas) en aprox. 168 días (5,6 meses) en comparación con el placebo. Por lo tanto, el tratamiento de perros en la etapa preclínica de la insuficiencia cardíaca con pimobendán conduce a un desenlace mejorado.

Ejemplo 2: análisis preliminar de los resultados finales del estudio.

El análisis preliminar de los resultados finales de un estudio controlado con placebo y con enmascaramiento de 360 perros ha mostrado que la administración de pimobendán en perros con EVMM y pruebas ecocardiográficas y radiográficas de cardiomegalia resulta en la prolongación del período preclínico y es seguro y resulta bien tolerado.

La mediana de tiempo hasta el criterio de valoración primario es de 1228 días (IC al 95 %, 856-NA) en el grupo de pimobendán y 766 días (IC al 95 %, 667-875) en el grupo de placebo ($P=0,0038$). La prolongación del período preclínico en aproximadamente 15 meses representa un beneficio clínico sustancial.

La supervivencia global, determinada por la mortalidad por todas las causas, también era significativamente mayor en el grupo de pimobendán que en el grupo de placebo ($P=0,012$) y ello también representa un beneficio clínico significativo.

El pimobendán también causa una reducción del tamaño del corazón, en comparación con el grupo de placebo, al medirlo durante los primeros 35 días del estudio ($P < 0,0001$).

Los resultados de estudio finales ya se han publicado (Boswood A et al., J. Vet. Intern. Med. 2016, 30(6): 1765-1779).

Ejemplo 3: reducción del tamaño cardíaco.

La suma de corazón vertebral, otra medida del tamaño cardíaco, se obtuvo a intervalos periódicos (cada ocho meses), de aquellos animales que se mantuvieron en el estudio. Existen diversas maneras en las que lo anterior puede compararse entre grupos. La manera más útil de resumir y comparar la puntuación media de corazón vertebral en cada grupo durante toda la duración del estudio es generar un valor de «superficie bajo la curva» que represente un único estadístico resumen para cada perro del que se habían obtenido más de dos mediciones [Matthews JN et al., BMJ 1990, 300(6719): 230-235]. Este método ha sido utilizado anteriormente en estudios veterinarios [Häggström J et al., J. Vet. Intern. Med. 2013, 27(6): 1441-1451].

Al calcular la puntuación media de corazón vertebral para los perros en ambos grupos durante toda la duración del estudio y comparar las puntuaciones entre grupos, se obtuvieron los resultados siguientes.

De esta manera, puede observarse que la mediana de la puntuación de corazón vertebral para los perros que se mantuvieron en el estudio, al promediarse para toda la duración del estudio, era aproximadamente 0,35 vértebras inferior para los perros que recibieron pimobendán (Tabla 1). De esta manera, los resultados ecocardiográficos muestran una reducción aguda del tamaño cardíaco que resulta evidente después de un mes. Los hallazgos radiográficos indican que la diferencia de tamaño cardíaco persiste al promediar una medida de tamaño cardíaco para toda la duración del estudio.

Tabla 1

	Grupo	Mediana	Intervalo intercuartil	valor de <i>P</i> para la comparación
Tamaño de corazón vertebral (TCV)	Placebo	11,90	11,38 -12,42	$P=0,0009$
TCV	Pimobendán	11,54	11,05-12,16	

REFERENCIAS

- (1) Amsallem E et al., Cochrane Database Syst Rev 2005, 25: 1
- (2) Boswood A et al., J Vet Intern Med 2016, 30(6): 1765-1779
- (3) Buchanan JW et al., J Am Vet Med Assoc 1995, 206(2), 194-199
- (4) Chetboul V et al., J Vet Intern Med 2007, 21: 742-753
- (5) EP 0 008 391
- (6) Häggström J et al., J Vet Intern Med 2008, 22: 1124-1135
- (7) Häggström J et al., J Vet InternMed 2013, 27(6): 1441-1451
- (8) Häggström J et al., J Vet InternMed 2013, 27: 1452-1462
- (9) Lombard CW et al., J Am Anim Hosp Assoc 2006, 42: 249-261
- (10) Matthews JN et al., BMJ 1990, 300(6719): 230-235
- (11) Ouellet M et al., J Vet InternMed 2009, 23: 258-263
- (12) Schneider P et al., Exp Toxic Pathol 1997, 49: 217-224
- (13) Summerfield NJ et al., J Vet Intern Med 2012, 26: 1337-1349
- (14) Tissier R et al., Cardiovascular Toxicology 2005, 5(1): 43-51
- (15) WO 2005/092343
- (16) WO 2007/054514
- (17) WO 2015/082389
- (18) www.epictrial.com

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pimobendán para la utilización en un método de reducción del tamaño cardíaco y de retraso de la aparición de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que sufren insuficiencia cardíaca asintomática (oculta, preclínica) causada por enfermedad valvular mitral mixomatosa (EVMM), en donde el tratamiento de pimobendán produce una reducción del tamaño cardíaco del corazón ya patológicamente agrandado del paciente.
- 10 2. Pimobendán para la utilización según la reivindicación 1, en donde la reducción del tamaño cardíaco es de por lo menos 5 %, más preferentemente de por lo menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o por lo menos 30 % respecto al nivel basal, es decir, antes de iniciar el tratamiento de pimobendán, preferentemente en 10 a 100 días, más preferentemente en aproximadamente 30 a 40 días, lo más preferentemente dentro de los aproximadamente 35 días del tratamiento con pimobendán.
- 15 3. Pimobendán para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el tratamiento de pimobendán produce una prolongación del tiempo de supervivencia del paciente en comparación con el tratamiento de placebo o el tratamiento no de pimobendán, de por lo menos 30 días, más preferentemente de por lo menos 2 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 3 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 4 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 5 meses, todavía más preferentemente de por lo menos 6 meses.
- 20 4. Pimobendán para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tratamiento de pimobendán produce una prolongación de la etapa preclínica sin mostrar síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva, produce un retraso de la aparición de (síntomas clínicos de) insuficiencia cardíaca congestiva, incrementa el tiempo de supervivencia de los pacientes tratados en comparación con el tratamiento de placebo, mejora la calidad de vida de los pacientes tratados, conduce a una reducción del tamaño del corazón de los pacientes tratados en comparación con el nivel basal (es decir, antes del inicio del tratamiento), mejora la función/salida cardíaca en los pacientes tratados, reduce la muerte cardíaca súbita/eutanasia de los pacientes por motivos cardíacos y/o reduce el riesgo de llegar a insuficiencia cardíaca congestiva.
- 25 5. Pimobendán para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el paciente es un mamífero, preferentemente un ser humano, un perro, un gato o un caballo, más preferentemente un perro.
- 30 6. Pimobendán para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el pimobendán se administra a una dosis diaria de entre 0,2 mg/kg y 0,6 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 mg/kg de peso corporal.
- 35 7. Pimobendán para la utilización según la reivindicación 6, en donde la dosis diaria de pimobendán se administra como dos dosis de entre 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de peso corporal, preferentemente dos dosis de entre 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de peso corporal cada 12 horas, más preferentemente dos dosis de 0,25 mg/kg de peso corporal cada 12 horas.
- 40 8. Pimobendán para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el pimobendán se administra por vía oral o parenteral, preferentemente oral, más preferentemente oral en la forma de un comprimido o cápsula, lo más preferentemente por vía oral en la forma de un comprimido.
- 45