

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 716**

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2009 E 09756311 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2370070**

54 Título: **Pimobendan para uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica en gatos**

30 Prioridad:

25.11.2008 EP 08169897

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

03.01.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DAEMMGEN, JUERGEN y
JOENS, OLAF**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 716 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

Pimobendan para uso en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica en gatos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere al campo de la medicina, en particular al campo de la medicina veterinaria. La invención se refiere a inhibidores de la fosfodiesterasa tipo III (PDE III), agentes sensibilizantes al Ca^{2+} o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de la disfunción diastólica, preferiblemente relacionada con la cardiomiopatía hipertrófica (CMH) en un paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es la cardiopatía más habitual en los gatos, y la causa más habitual de insuficiencia cardíaca en esta especie (*Riesen et al., 2007; Rush et al., 1998*). Aunque se ha propuesto que una mutación genética de una o más proteínas sarcoméricas es la causa de CMH en la mayoría de los gatos, solamente se ha identificado una mutación específica para los gatos Maine Coon y Ragdoll (*Meurs et al., 2005 y 2007; Kittleson et al., 1999*). En la mayoría de los gatos en los que se ha identificado CMH, la cardiopatía es la causa final de la muerte. La CMH junto con la cardiomiopatía restrictiva (CMR) se clasifican como disfunciones diastólicas.

Cinco manifestaciones fenotípicas habituales de la CMH felina incluyen 1) hipertrofia concéntrica simétrica difusa del ventrículo izquierdo (VI); 2) hipertrofia asimétrica del tabique interventricular (TIV) con una pared libre normal del VI, de forma que el TIV invade el infundíbulo del ventrículo izquierdo durante la sístole; 3) hipertrofia asimétrica de la pared libre del ventrículo izquierdo (con un grosor normal del TIV); 4) hipertrofia medioventricular del ventrículo izquierdo con conservación de la base cardíaca y de la punta, lo que provoca obstrucción medioventricular; y 5) hipertrofia aislada del músculo papilar observada con más frecuencia en gatos Maine Coon (*Peterson et al., 1993; Fox 2003; Liu et al., 1993; Kittleson et al., 1999*).

El tratamiento de los síntomas de CMH se dirige a disminuir el gradiente del infundíbulo del ventrículo izquierdo y los síntomas de disnea, dolor torácico y síncope. La terapia médica es eficaz en la mayoría de los pacientes. La primera medicación que se usa de forma rutinaria es un β -bloqueante (metoprolol, atenolol, bisoprolol, propranolol). Si los síntomas y el gradiente persisten, se puede añadir disopiramida a los β -bloqueantes. De forma alternativa, se puede sustituir un bloqueante de los canales de calcio tal como verapamil por un beta bloqueante.

La cardiomiopatía restrictiva (CMR) es una forma de cardiomiopatía en la que las paredes son rígidas, y el corazón tiene limitada la distensión y el llenado apropiado con sangre. El ritmo y la contractilidad del corazón pueden ser normales, pero las paredes rígidas de las cavidades cardíacas (aurículas y ventrículos) les impide llenarse de manera adecuada, lo que reduce la precarga y el volumen diastólico final. Así, el flujo sanguíneo se reduce, y la sangre que normalmente entraría en el corazón se acumula en el aparato circulatorio. Con el tiempo, los pacientes de cardiomiopatía restrictiva desarrollan disfunción diastólica y finalmente insuficiencia cardíaca.

Los inhibidores de PDE III y los agentes sensibilizantes al Ca^{2+} tales como pimobendan o levosimendan son compuestos muy conocidos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) que se origina de la cardiomiopatía dilatada (CMD) o de la endocardiosis descompensada (EDC) en animales, especialmente para el tratamiento de perros que padecen insuficiencia cardíaca (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/092343). Se sabe que los inhibidores de PDE-III que incluyen los que tienen efectos sensibilizantes al Ca^{2+} y los agentes sensibilizantes al Ca^{2+} son inotrópicos y pueden incrementar la contractilidad del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, se creyó que el uso de inhibidores de PDE III que incluyen los que tienen efectos sensibilizantes al Ca^{2+} y agentes sensibilizantes al Ca^{2+} están contraindicados para el tratamiento de CMH. Documentos de la técnica anterior incluyen WO 2005/107756, que se refiere a levosimendan y a su uso para el tratamiento de insuficiencia cardíaca diastólica, Mamoru *et al.* (Effects of long-term, very-low-dose pimobendan for patients with diastolic heart failure; Journal of Cardiac Failure (2006), vol. 12, nº 8, pág. S171) se refiere a la administración de pimobendan a largo plazo, de dosis muy baja, en pacientes (seres humanos) con insuficiencia cardíaca diastólica y Groban (Diastolic dysfunction in the older Herat; Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia (2005), vol. 19, nº 2, págs. 228-236) se refiere a propuestas de cómo mejorar los procesos quirúrgicos ajustando el tratamiento perioperativo de pacientes de edad con disfunción diastólica. Los documentos WO2004/033444, WO2005/035505, WO2004/050657, WO2004/058726, WO2006/060122, WO2006/060127 se refieren a nuevos compuestos químicos que actúan como un inhibidor de PDE-III, y en ellos se describe que estos compuestos se pueden utilizar para un posible tratamiento de la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, perturbaciones del nodo SA / AV, arritmia, estenosis subaórtica hipertrófica y angina.

La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo da como resultado una dimensión interna reducida del ventrículo izquierdo y una relajación ventricular más lenta, y por lo tanto impide el llenado diastólico. El llenado diastólico alterado y el flujo sanguíneo miocárdico insuficiente dan como resultado isquemia miocárdica y, como consecuencia de la isquemia, una pérdida progresiva de cardiomiocitos. Con el tiempo, el corazón se hace más rígido y poco distensible, y el músculo hipertrofiado se sustituye por tejido fibroso que impide adicionalmente el llenado diastólico.

5 Sería de esperar que los inhibidores de PDE-III, al inhibir la degradación del segundo mensajero de catecolaminas (incremento del cAMP y Ca^{2+} citosólicos debido a la inhibición de la PDE-III) y al incrementar la sensibilidad de las proteínas contráctiles hacia el Ca^{2+} , alterasen adicionalmente la función ventricular diastólica, al administrarlos a esos pacientes. Además, el incremento de la función sistólica conduciría a un incremento adicional de la pared del ventrículo izquierdo (VI), especialmente en los segmentos en los que los cambios anatomopatológicos han dado como resultado la obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo, y así se deterioraría adicionalmente la función de bombeo del ventrículo izquierdo. Se proporcionan pruebas de esta última hipótesis mediante observaciones clínicas que se pueden hacer especialmente bajo la influencia del estrés, que se induce con frecuencia por el examen clínico de los gatos: A medida que el gato se excita, se incrementa la intensidad del soplo como resultado del ritmo cardíaco incrementado, el estado inotrópico sistólico incrementado y el caudal sanguíneo incrementado en el infundíbulo del VI, y la insuficiencia mitral resultante. La obstrucción del infundíbulo del VI, debida a la protrusión sistólica de la válvula bicúspide o a la hipertrofia en la parte superior del tabique interventricular, puede conducir a una tensión sistólica incrementada de la pared, una demanda de oxígeno miocárdica incrementada con un desequilibrio de la demanda y el aporte, un empeoramiento de la hipertrofia del VI, la aceleración de la disfunción diastólica, arritmias, y finalmente la progresión de la enfermedad con el tiempo. Esta es una de las razones por las que muchos clínicos prescriben agentes bradicárdicos para mantener el ritmo cardíaco bajo y mitigar este empeoramiento dinámico de la obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo. Además, Tilley y colaboradores demostraron la elevación perjudicial de las presiones diastólicas finales del ventrículo izquierdo que resultaron de la estimulación simpática en 19 gatos con CMH (Tilley *et al.*, 1977). Esta elevación repentina de la presión diastólica final del VI da como resultado una presión elevada de la aurícula izquierda y el subsiguiente edema pulmonar agudo. Se cree que este modelo, en el que se usó infusión de isoproterenol, imita la elevación del tono simpático asociada con sucesos estresantes en gatos, lo que puede conducir a un inicio brusco de edema pulmonar en un animal previamente bien compensado.

25 El problema subyacente en la presente invención fue proporcionar una medicación que permitiese el tratamiento de la disfunción diastólica, preferiblemente CMH, y reducir el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a disfunción diastólica, en particular CMH. En particular, el problema subyacente en la presente invención fue proporcionar una medicación que permitiese el tratamiento de CMH en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Al contrario de la doctrina general de no usar agentes inotrópicos tales como inhibidores de PDE III y agentes sensibilizantes al Ca^{2+} para el tratamiento de CMH, se ha descubierto sorprendentemente que pimobendan se puede usar para el tratamiento de gatos que padecen CMH. Pimobendan se puede usar para el tratamiento de las disfunciones diastólicas, en particular CMH y/o CMR. Así, según un aspecto, la presente invención se refiere a pimobendan para el tratamiento de un gato que padece CMH.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de pimobendan para la preparación de un medicamento/composición farmacéutica para el tratamiento de CMH, para el tratamiento de un gato que padece CMH.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

45 Descripción detallada de la invención

Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe observar que como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la", incluyen la referencia en plural, a no ser que en el contexto se indique claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una preparación" incluye una pluralidad de dichas preparaciones, la referencia al "vehículo" es una referencia a uno o más vehículos y a equivalentes de los mismos, conocidos para los expertos en la materia, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un especialista habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar entre 1 y 5% a no ser que se indique de otro modo o que la persona experta en la técnica conozca de otro modo, por ello, el término "aproximadamente" se ha omitido de la memoria descriptiva. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria pueden usarse en la práctica o en ensayos de la presente invención, se describen ahora los métodos, mecanismos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan en la misma como referencia con el fin de describir y exponer las sustancias, excipientes, vehículos y metodologías tal y como se mencionan en las publicaciones que se pueden utilizar en relación con la invención. Nada en esta memoria debe ser interpretado como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser un precedente de tal descripción en virtud de la invención anterior.

La solución al problema técnico anterior se consigue por la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

65

La invención se refiere a pimobendan para el tratamiento de una disfunción diastólica, preferiblemente de CMH y/o CMR, lo más preferiblemente de CMH, en particular para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH. La presente invención no se refiere solamente al uso específico de pimobendan para el tratamiento de CMH, también se refiere al uso de pimobendan, para la preparación de un medicamento/composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH.

La insuficiencia cardíaca provocada por una disfunción diastólica se describe en general como la incapacidad del ventrículo de relajarse de manera adecuada, e indica en general una pared ventricular más rígida. Esto provoca un llenado inadecuado del ventrículo, y por lo tanto da como resultado un volumen de eyección inadecuado. La insuficiencia de la relajación ventricular también da como resultado presiones diastólicas finales elevadas, y el resultado final es idéntico al caso de la disfunción sistólica (edema pulmonar en la insuficiencia cardíaca izquierda, edema periférico en la insuficiencia cardíaca derecha). La disfunción diastólica puede estar provocada por procesos similares a los que provocan la disfunción sistólica, en particular por causas que afectan a la remodelación cardíaca. La disfunción diastólica puede no manifestarse excepto en situaciones extremas fisiológicas si se conserva la función sistólica. Se conocen al menos dos formas de disfunción diastólica (CMH o CMR).

La CMH normalmente está asociada con, o provocada por, insuficiencia cardíaca aguda o crónica (insuficiencia cardíaca). Por lo tanto, la presente invención se refiere también a pimobendan para el tratamiento de CMH en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca.

La CMH se puede definir como obstructiva o no obstructiva. La variante obstructiva de CMH, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica (CMOH), también se ha conocido históricamente como estenosis subaórtica hipertrófica idiopática (ESHI) e hipertrofia septal asimétrica (HSA). Una variante no obstructiva de CMH es la cardiomiopatía hipertrófica apical.

Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a pimobendan para el tratamiento de CMH, en particular para el tratamiento de un paciente que padece CMH obstructiva o no obstructiva. Además, la presente invención se refiere también al uso de inhibidores de pimobendan para la preparación de un medicamento/composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente que padece CMH obstructiva o no obstructiva.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a pimobendan para el tratamiento de CMH, en particular para el tratamiento de un paciente que padece CMH obstructiva, preferiblemente cardiomiopatía obstructiva hipertrófica (CMOH) o hipertrofia septal asimétrica (HSA).

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a pimobendan para el tratamiento de CMH, en particular para el tratamiento de un paciente que padece CMH no obstructiva, preferiblemente cardiomiopatía hipertrófica apical.

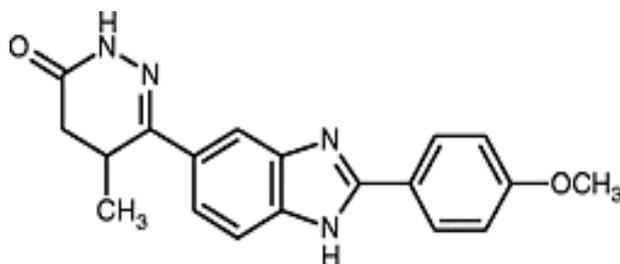
La expresión "inhibidor de PDE III", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) III que incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, que evitan la degradación del cAMP a 5'AMP y así mantienen el efecto del cAMP sobre las proteína quinasa y otras activaciones por segundos mensajeros.

La expresión "agente sensibilizante al Ca^{2+} " se refiere a cualquier compuesto, que incluye los derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, que incrementa la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles cardíacas, es decir, incrementa la fuerza contráctil desarrollada a una concentración dada de Ca^{2+} .

Los inhibidores de PDE III y el agente sensibilizante al Ca^{2+} se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 4.906.628; patente de EE.UU. n.º 4.654.342; patente de EE.UU. n.º 4.361.563; patente de EE.UU. n.º 5.569.657; patente de EE.UU. n.º 5.151.420; o documento EP B-008 391.

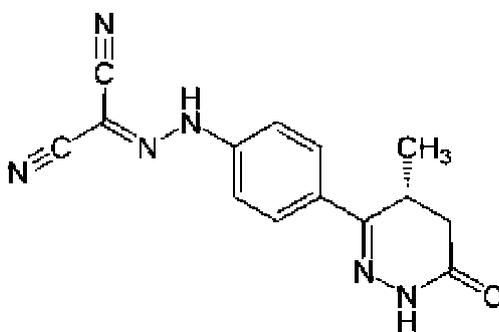
De acuerdo con la presente descripción, inhibidores de PDE III y/o los agentes sensibilizantes al Ca^{2+} son cilostazol, pimobendan, milrinona, levosimendan, amrinona, enoximona y piroximona TZC-5665 o las sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El más preferido es pimobendan.

El pimobendan (4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazinona) se describe en el documento EP B-008 391. El pimobendan tiene la fórmula:



5 El pimobendan es un compuesto muy conocido para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) que se origina de la cardiomiopatía dilatada (CMD) o de la endocardiosis descompensada (EDC) en los animales, en particular en los perros (documento WO 2005/092343). Pimobendan está también aprobado como fármaco para el tratamiento cardiovascular de seres humanos.

10 El levosimendan es un derivado de piridazona-dinitrilo. En particular, levosimendan se conoce públicamente como (R)-[[4-(1,4,5,6-Tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil) fenil] hidrazono] propanodinitrilo y se ha descrito previamente, por ejemplo, en los documentos GB 2228004, US 5.151.420 y US 5.569.657. Levosimendan tiene la fórmula:



15 El término “paciente”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un gato que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH.

20 La expresión “insuficiencia cardíaca”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad en la que un problema con la estructura o la función del corazón afecta a su capacidad de suministrar un torrente sanguíneo suficiente para cumplir las necesidades del organismo, en particular cualquier trastorno o enfermedad contráctil del corazón. Las manifestaciones clínicas son, por regla general, el resultado de los cambios en los componentes celulares y moleculares del corazón y en los mediadores que regulan el control homeostático. La insuficiencia cardíaca está provocada por varios trastornos clínicos evidentes, que incluyen el infarto de miocardio y otras formas de cardiopatía isquémica, hipertensión, valvulopatía cardíaca y cardiomiopatía, tal como cardiomiopatía hipertrófica.

25 La expresión “cantidad eficaz”, tal como se usa en la presente memoria, significa una cantidad suficiente para alcanzar una reducción de la cardiomiopatía hipertrófica en un paciente cuando se administra un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} a una dosis tal como se describe en la presente memoria. El progreso de la terapia (reducción de la disfunción diastólica, preferiblemente de CMH y/o CMR, lo más preferiblemente de CMH, tal como se describe en la presente memoria) se puede monitorizar mediante un diagnóstico cardiológico estándar, por ejemplo, mediante ecocardiografía, cateterización cardíaca, o MRI cardíaca, o formación de imágenes mediante resonancia magnética cardíaca.

35 La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable del mismo” significa, pero sin limitación, las sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de un fármaco. Los derivados, tal como se usan en la presente memoria, incluyen, pero sin limitación, cualquier forma de hidratos, solvatos, isómeros, enantiómeros, racematos, mezclas racémicas y similares del compuesto de elección. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien en la técnica, y se pueden formar con un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluensulfónico.

45 Dosis

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y su ruta de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco, requerida para evitar, detectar o detener la extensión de la enfermedad. A modo de guía general, la dosis diaria de cada ingrediente activo, preferiblemente de pimobendan, cuando se usa para los efectos indicados, oscilará entre 5 y 2.500 µg/kg de peso corporal, preferiblemente de 10 a 1.500 µg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente entre 15 y 750 µg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente entre 15 y 500 µg/kg de peso corporal, lo más preferiblemente entre 20 y 250 µg/kg de peso corporal. Esas dosis se deberían administrar una vez al día o dividir las en una administración dos veces al día. El tratamiento es recomendable en casos clínicamente evidentes, en situaciones tanto agudas como crónicas.

Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a pimobendan para la preparación de un medicamento/composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH aguda o crónica.

Preferiblemente, se usa pimobendan para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH, en el que la dosis a administrar está en el intervalo entre 5 y 2.500 µg/kg de peso corporal por día, preferiblemente en el intervalo entre 10 y 1.500 µg/kg de peso corporal por día, aún más preferiblemente en el intervalo entre 15 y 750 µg/kg de peso corporal por día, aún más preferiblemente en el intervalo entre 15 y 500 µg/kg de peso corporal por día, lo más preferiblemente en el intervalo entre 20 y 250 µg/kg de peso corporal por día.

La composición farmacéutica que comprende pimobendan para el tratamiento de la disfunción diastólica, preferiblemente de CMH y/o CMR, lo más preferiblemente de CMH, se prepara para usarla en un intervalo de dosis entre 5 y 2.500 µg/kg de peso corporal por día, preferiblemente en un intervalo de dosis entre 10 y 1.500 µg/kg de peso corporal por día, aún más preferiblemente en un intervalo de dosis entre 15 y 750 µg/kg de peso corporal por día, aún más preferiblemente en un intervalo de dosis entre 15 y 500 µg/kg de peso corporal por día, lo más preferiblemente en un intervalo de dosis entre 20 y 250 µg/kg de peso corporal por día.

Administración

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluyen las formulaciones de liberación sostenida o de liberación retardada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (inyección rápida o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas mediante el uso de formas farmacéuticas muy conocidas para las personas de experiencia habitual en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar de forma aislada, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico, seleccionado según la ruta de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

Uso combinado

Preferiblemente, pimobendan se administra en combinación con un segundo agente terapéutico activo. Preferiblemente, dicho segundo agente terapéutico activo es furosemida. La furosemida se debería administrar a una dosis de 0,5 a 5 mg/kg una o dos veces al día. Es muy posible que la furosemida se pueda retirar completamente una vez que el paciente se haya estabilizado.

Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso combinado de pimobendan con furosemida para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH. Preferiblemente, pimobendan y furosemida se administran a las dosis descritas en la presente memoria.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una terapia de combinación de dos fases para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH, que comprende en la primera fase la administración de pimobendan en combinación con furosemida, y en la segunda fase la administración de pimobendan sin usar furosemida. Preferiblemente, pimobendan y la furosemida se administran a las dosis descritas en la presente memoria.

A partir de la patofisiología de la enfermedad, sería de esperar que la mejora adicional de la función diastólica mediante la prolongación de la diástole o incrementando la proporción perfusión coronaria/aporte-demanda de oxígeno fueran objetivos claves de la farmacoterapia. Ambos efectos se podrían conseguir reduciendo el ritmo cardíaco. La reducción del ritmo cardíaco se podría inducir mediante ciertos bloqueantes de los canales de calcio de tipo L, mediante antagonistas de los β-adrenorreceptores o mediante bloqueantes de la corriente entrante

dependiente de la hiperpolarización de las células del nódulo sinoauricular. Es de esperar que pimobendan se combine de manera favorable con esos agentes, especialmente con β -bloqueantes o I_f -bloqueantes, ya que el pimobendan puede contrarrestar directamente o indirectamente el deterioro relacionado con el ritmo cardíaco de la fuerza contráctil cardíaca inherente a esos agentes, así como contrarrestar la vasoconstricción concurrente.

5 Además, el alivio del corazón mediante la vasodilatación periférica así como la mejora de la perfusión coronaria, debido a la vasodilatación coronaria directa o a la reducción de la resistencia extraparietal tras la disminución de la precarga cardíaca tal como se induce mediante pimobendan, contribuirá adicionalmente a la mejora de la función parietal diastólica.

10 Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso combinado de un inhibidor de pimobendan con un bloqueante de canales de calcio de tipo L, un antagonista de β -adrenorreceptores, y/o un I_f -bloqueante para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH.

15 “Bloqueantes de canales de calcio de tipo L” conocidos incluyen, pero sin limitación, diltiazem, verapamil y felodipina o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 “Antagonistas de los β -adrenorreceptores” conocidos incluyen, pero sin limitación, atenolol y carvedilol, propranolol, metoprolol, sotalol, timolol, bupranolol, esmolol, nebivolol, bisoprolol. Los antagonistas de β -adrenorreceptores preferidos son carvedilol, metoprolol de liberación sostenida y nebivolol.

“ I_f -bloqueantes” conocidos incluyen, pero sin limitación, cilobradina o ivabradina.

25 El bloqueante de canales de calcio de tipo L, el antagonista de β -adrenorreceptores, y/o el I_f -bloqueante, tal como se enumeraron anteriormente, incluyen también cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, el término diltiazem también significará e incluirá cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de diltiazem.

30 Según un aspecto adicional de la presente invención, pimobendan se puede usar en combinación con un inhibidor de ACE para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH.

35 “Inhibidores de ACE” conocidos incluyen, pero sin limitación, omapatrilat, MDL100240, 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 spirapril, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso combinado de pimobendan con un inhibidor de ACE para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH, en el que el inhibidor de ACE se selecciona del grupo que consiste en omapatrilat, MDL100240, 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 spirapril, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; pero los mismos no deberían considerarse como una limitación del alcance de la invención dada a conocer en la presente memoria.

50 **Ejemplo: 1**

TRATAMIENTO DE GATOS QUE PADECEN CMH

55 Se llevó un gato macho castrado de 15 años de raza mixta (madre de raza persa, padre de raza europea de pelo corto, peso corporal 6 kg) a la clínica veterinaria en marzo de 2008. El animal estaba letárgico y era incapaz de moverse. El examen del sistema cardiovascular indicó una insuficiencia circulatoria aguda, acompañada de taquicardia (>180 lpm). La investigación ecocardiográfica indicó una pared del ventrículo izquierdo y un tabique engrosados, que están relacionados con la CMH.

60 La administración inmediata de furosemida, 1 mg/kg i.v., no dio como resultado un control suficiente de la situación. Debido a la situación urgente, se aplicaron 1,25 mg de pimobendan de forma oral con la expectativa/temor de que esta medida deteriorase/pudiese deteriorar probablemente de forma adicional el estado del gato.

65 De manera sorprendente, los síntomas clínicos mejoraron y el gato se recuperó en unas cuantas horas. Debido a que el dueño había observado que el gato había estado excepcionalmente inactivo antes de la crisis aguda y a que

el gato tendió a empeorar al día siguiente, el veterinario decidió continuar con el tratamiento a una dosis de 20 microgramos/kg/día de pimobendan de forma oral. Este tratamiento todavía continúa. Hasta ahora, los datos obtenidos por medio de ultrasonidos demuestran una recuperación significativa del llenado del ventrículo izquierdo y de la función sistólica.

5

REFERENCIAS

Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. *J Vet Cardiol* 2003; 5:39-45.

10 Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine coon cats. *Circulation* 1999; 99:3172-3180.

Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats, and dogs. *Am J Cardiol* 1993; 72:944-951.

15

Meurs KM, Sanchez X, David RM, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Main coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics* 2005; 14:3587-3593.

20 Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, et al. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 2007; 90:261.

Peterson EN, Mooise NS, Brown CA, et al. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *JVIM* 1993; 7:183-189

25 Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, et al. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde* 2007; 149:65-71.

Rush JE. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Nov. 1998; 28:1459-1479

30

Tilley LP, Weitz J. Pharmacologic and other forms of medical therapy in feline cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America* Mayo 1977; 7:415-420.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Pimobendan para uso en un método para tratar un gato que padece cardiomiopatía hipertrófica.
2. Pimobendan para uso en un método según la reivindicación 1, en donde pimobendan se utiliza en forma oral o parenteral.
- 10 3. Pimobendan para uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el medicamento se prepara en una forma para ser usada en una dosis entre 5 y 2.500 µg de pimobendan por kg de peso corporal por día.
- 15 4. Pimobendan para uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el pimobendan se administra en una dosis diaria entre 5 y 2.500 µg/kg de peso corporal.
5. Pimobendan para uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el pimobendan se administra junto con furosemida.
- 20 6. Pimobendan para uso en un método según la reivindicación 5, en donde la furosemida se administra en una dosis entre 0,5 y 5 mg/kg de peso corporal una o dos veces al día.