

Q.F

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063885-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:50:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

11-63885
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO III (PDE III) O
AGENTES SENSIBILIZANTES AL Ca²⁺ PARA EL TRATAMIENTO DE LA
CARDIOMIOPATIA HEPERTROFICA

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Mayo de 2011

P2011/000096

25-06-2011

No. 11-063885

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 11-063885- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:50:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000096

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH.

Dirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Juerger, DAEMMGEN; (2) Olaf, JOENS.

Dirección: (1) y (2) CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am
Rhein, Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/065618

Fecha

Noviembre 23, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/060874

Fecha

June 03, 2010

6

Título (54) INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO III (PDE III) O
AGENTES/SENSIBILIZANTES AL Ca²⁺ PARA EL TRATAMIENTO DE LA
CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/10; A61K 31/277; A61K 31/4166; A61K
31/4178; A61K 31/4412; A61K 31/444; A61K 31/501; A61K 31/635; A61P 9/04.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 25, 2008

(31) Número de Solicitud

08169897.9

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Mayo de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

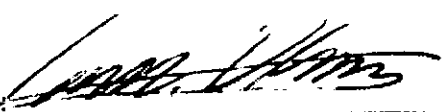
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048920

Bogotá D.C., Mayo 20 de 2011 - 16:30:31

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444403245	20/05/2011	4.568.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063885- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:50:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

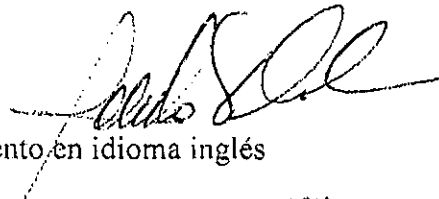
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 20 de 2011 - 16:30:32

Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés presentado ante mí.

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Ministerio de Justicia
Licencia 0041/1996



ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

ESTADO DE MISSOURI
Oficina del Secretario de Estado

Solicitado para uso en COLOMBIA
No para ser usado en los Estados Unidos de América.
El propósito de la Apostilla es el de certificar la autenticidad de la rúbrica del funcionario quien firma el documento, el cargo del funcionario quien firma el documento, y, donde fuese adecuado, la certificación del sello.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

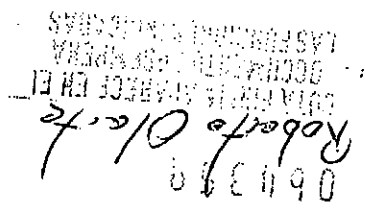
- 2. ha sido firmado por JUANITA M. NOBLE
- 3. actuando en calidad de Notario Público, Estado de Missouri
- 4. lleva el sello de JUANITA M. NOBLE - NOTARIO PÚBLICO -
ESTADO DE MISSOURI

CERTIFICA

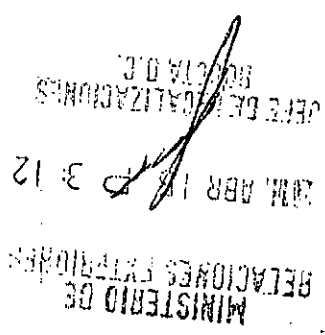
- 5. en Jefferson City, Missouri
- 6. este 24 de febrero de 2011
- 7. Por Robin Carnahan, Secretario de Estado, Estado de Missouri
- 8. No. 232026
- 9. (SELLO OFICIAL: SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO - MISSOURI)

- 10. Firma:

(firma: ilegible)



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
POR LOS
CONTENIDOS
DE ESTE DOCUMENTO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
JAN ABR 18 P 3 12
JEFE DE CALIFICACIONES
NOTA D.E.

Estado de Missouri

Condado de Buchanan

El 14 de febrero de 2011, anti mi Juanita M. Noble, Notario Público para este estado, compareció de manera personal **R. Michael Herrman**, Sub-Secretario y Director Jurídico para Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., quien doy fe de ser la persona cuyo nombre está suscrito en el presente documento quien actúa a nombre de dicha compañía y reconoció ante mí que firmó la misma para los fines expresados en el mismo.

En testimonio del cual me suscribo y coloco el sello oficial.

(firma ilegible)

Notario Público

Mi comisión vence: 3/4/12

Sello: JUANITA M. NOBLE

Notario Público, Sello Notarial

Estado de Missouri

Condado de Buchanan

Comisión No. 08495643

Mi comisión vence el 4 de marzo de 2012


JUANITA M. NOBLE
Tribunal e Integridad Judicial
Reconocida No. 0043
Injusticia 1998

5

ESTADO DE MISSOURI
Oficina del Secretario de Estado

Solicitado para uso en COLOMBIA

No para ser usado en los Estados Unidos de América.

El propósito de la Apostilla es el de certificar la autenticidad de la rúbrica del funcionario quien firma el documento, el cargo del funcionario quien firma el documento, y, donde fuese adecuado, la certificación del sello.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

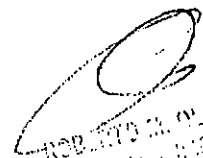
1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

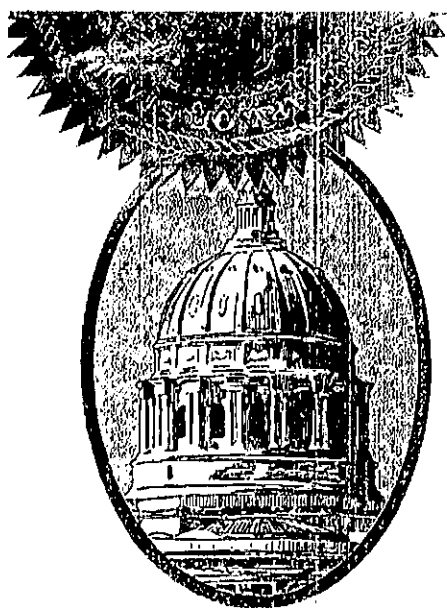
2. ha sido firmado por JUANITA M. NOBLE
3. actuando en calidad de Notario Público, Estado de Missouri
4. lleva el sello de JUANITA M. NOBLE - NOTARIO PÚBLICO -
ESTADO DE MISSOURI

CERTIFICA

5. en Jefferson City, Missouri
6. este 3 de marzo de 2011
7. Por Robin Carnahan, Secretario de Estado, Estado de Missouri
8. No. 232205
9. (SELLO OFICIAL: SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO - MISSOURI)
10. Firma:
(firma: ilegible)


ROBIN CARNAHAN
Secretary of State
Jefferson City, Missouri
March 3, 2011

6



STATE OF MISSOURI
Office of
Secretary of State

Requested for use in COLOMBIA
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
- This public document
- 2. has been signed by JUANITA M. NOBLE
- 3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC - STATE OF MISSOURI
- 4. bears the seal/stamp of JUANITA M. NOBLE - NOTARY PUBLIC - STATE OF MISSOURI

Certified

- 5. at Jefferson City, Missouri
- 6. the 24th day of FEBRUARY, 2011
- 7. by Robin Carnahan, Secretary of State, State of Missouri
- 8. No. 232026
- 9. Seal/Stamp
- 10. Signature:



Robin Carnahan
Secretary of State

OLARTE MOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.

domiciled in

2621 North Belt Highway, St. Joseph, MO 64506-2002 United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right, also to file Unfair competition actions and request injunctions in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.

domiciliado en

2621 North Belt Highway, St. Joseph, MO 64506-2002 United States of America

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual y también para presentar acciones de competencia desleal y pedir medidas cautelares a nombre de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

R. Michel

Assistant Secretary

Date/Fecha:

2/14/2011

City, Country/Ciudad, País:

USA

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

State of Missouri)

County of Buchanan)

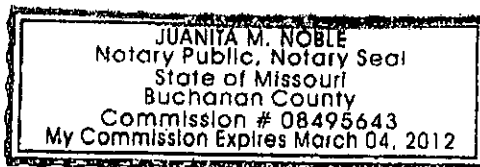
On this 14th day of Feb in the year 2011 before me, Juanita M. Noble^{Asst.}, a Notary Public in and for said state, personally appeared R. Michael Herrman, Secretary and General Counsel for Beohringer Ingelheim Vetmedica, Inc., known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument on behalf of said corporation and acknowledged to me that he executed the same for the purposes therein stated.

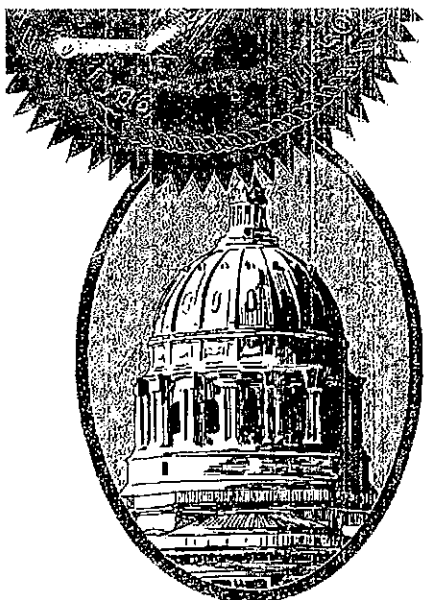
In witness whereof, I hereunto set my hand and official seal.

Juanita M. Noble
Notary Public

My Commission Expires: 3/4/12

(seal)





STATE OF MISSOURI

Office of Secretary of State

Requested for use in COLOMBIA

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by JUANITA M NOBLE

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC - STATE OF MISSOURI

4. bears the seal/stamp of JUANITA M NOBLE - NOTARY PUBLIC - STATE OF MISSOURI

Certified

5. at Jefferson City, Missouri

6. the 3RD day of MARCH, 2011

7. by Robin Carnahan, Secretary of State, State of Missouri

8. No. 232205

9. Seal/Stamp

10. Signature:



Robin Carnahan
Secretary of State

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

2621 North Belt Highway, St. Joseph, MO 64506, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Secretary
of **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.**

3. That **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.**,

having its principal place of business located in
2621 North Belt Highway, St. Joseph, MO 64506-
2002 United State of America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. Unanimous
Written Consent of Directors dated November 8,
2007

Bylaws of Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.
May 19, 2009



R. Michael Herrman
Assistant Secretary
Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

R. Michael Herrman
mayor de edad y domiciliado
2621 North Belt Highway, St. Joseph, MO 64506, USA
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

3. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas
en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del)
siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

CLARTE MOURE
CLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

State of Missouri)
)
County of Buchanan)

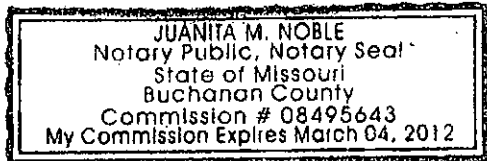
Assistant

On this 1st day of March, in the year 2011 before me, Juanita M. Noble, a Notary Public in and for said state, personally appeared R. Michael Herrman, ^{Assistant} Secretary and General Counsel for Beohringer Ingelheim Vetmedica, Inc., known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument on behalf of said corporation and acknowledged to me that he executed the same for the purposes therein stated.

In witness whereof, I hereunto set my hand and official seal.

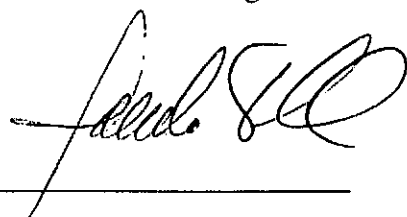
Juanita M. Noble
Notary Public

My Commission Expires: 3/4/12



Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés presentado ante mí.

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Ministerio de Justicia
Licencia 0041/1996



Caso: P01-2462

Sello: copia certificada

CESIÓN DE INVENTORES

A título oneroso, cuyo recibo y suficiencia se acusan por medio del presente, los suscritos
(los "Cedentes")

Juergen DAEMMGEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania
Olaf JOENS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano de Alemania

inventores de un invento relacionado con:

"INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO III (PDE III) O AGENTES SENSIBILIZANTES AL CA²⁺ PARA EL TRATAMIENTO DE CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA"

del cual la primera solicitud fue presentada en Europa

Serial No.: **EP 08169897.9**

Fecha de presentación: **25 de noviembre de 2008**

por medio de la presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés a nombre de

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

con domicilio en

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a quien han cedido todos los derechos y título de dicho invento para los siguientes territorios:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, México, Nigeria, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, Estados Miembros del GCC y los Emiratos Árabes Unidos.

Lo anterior sin ninguna restricción.

Cumplido y firmado en

(firma ilegible)
Juergen DAEMMGEN

(ilegible)
Fecha

(firma ilegible)
Olaf JOENS

3 de febrero de 2011
Fecha

Compareció ante mí, Christina N. Ostorga, el 3 de febrero de 2011 Olaf JOENS, persona quien suscribe la anterior Cesión de Inventores y reconoce que lo anterior fue por voluntad propia.

(firma ilegible)
Christina N. Ostorga, Notario Público
Mi comisión vence el 2-14-2014

Sello:
CHRISTINA N. OSTORGA
Notario Público – Sello Notarial
Comisión No. 10839439
Condado de Andrew
Estado de Missouri
Mi comisión vence el 2-14-2014

REGISTRO NOTARIAL UR 200/2011
1 UZ 208/2011

AUTENTICACIÓN DE FIRMA

Por medio de la presente certifico que la rúbrica que aparece en el documento es la verdadera rúbrica, suscrita en mi presencia de

Señor Dr. Juergen Daemmgen, nacido el 24 de mayo de 1949, en Mittelbacher Straße ½,
88416 Ochsenhausen, Alemania,
- identificado por su tarjeta de identidad alemana –

Biberach an der Riss, este 7 de marzo de 2011
Notaría 1 de Biberach an der Riss

(firma ilegible)
Notario Público

Sello: ilegible

REGISTRO NOTARIAL
UR 200/2011
1 UZ 208/2011
AUTENTICACIÓN DE FIRMA
1596

Se certifica conformidad de la anterior copia con el original.

Ingelheim am Rhein, el 28 de marzo de 2011 /Ge

(firma ilegible)

Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya, del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. está provisto con el timbre/sello de Horst Heintskill – Notario en Ingelheim am Rhein

Confirmado

5. en Mainz 6. el 11.04.2011

7. por la presidente de la audiencia provincial

8. bajo el número 590/2011

9. sello: ilegible

10. Firma
(ilegible)

Marliese Dicke

Cálculo de costos

Derechos para la obtención de la legalización

Valor: 3.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

según § 45 orden de costos

Derechos: 10.00€

Mainz, 11.04.11

(firma ilegible)

Heppes-Schwarz

ROBERTO M. OLARTE
Traductor e Intérprete
Resolución No. 0011
Ministerio 1993

[Firma manuscrita]

069528
Roberto Olarte
RECEBE EN EL
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

BOGOTA D.C.
JEFES DE LEGALIZACIONES
JUN. MAY 18 A 11:47

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Juergen DAEMMGEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Olaf JOENS, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"PHOSPHODIESTERASE TYPE III (PDE III) INHIBITORS OR CA²⁺-SENSITIZING AGENTS FOR THE TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY"

for which a first application was filed in **Europe**

Serial No.: **EP 08169897.9**

Filing Date: **November 25, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

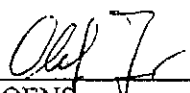
Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Mexico, Nigeria, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


 Juergen DAEMMGEN

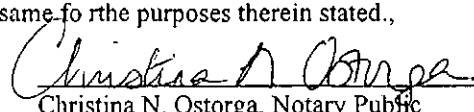
November 3, 2011
 Date


 Olaf JOENS

February 3, 2011
 Date

State of Missouri)
 County of Buchan)

On this 3rd day of February, 2011, before me, Christina N. Ostorga in and for the said state, personally appeared, Olaf JOENS known to me to be the person who executed the within Assignment of Inventors and acknowledge to me that he executed the same for the purposes therein stated.,


 Christina N. Ostorga, Notary Public

CHRISTINA N. OSTORGA
 Notary Public - Notary Seal
 STATE OF MISSOURI
 Andrew County

My Commission Expires: 2-14-2014

My Commission Expires: 2-14-2014
 Commission # 10839439



Urkundenrolle I UR 200 / 2011

Notariat 1 Biberach an der Riss* Tel. 07351/180310* Fax 07351/180366

I UZ 208 / 2011

Authentication of Signature

I hereby certify, that the signature under the document is the true signature,
subscribed in my presence, of

Mr. Dr. Juergen Daemmgen, born on 24th day of May 1949, Mittelbacher
Straße 1/2, 88416 Ochsenhausen, Germany,
- identified by his German Identical Card -



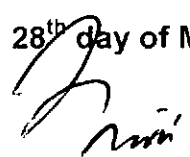
Biberach an der Riss, the 07th day of March 2011
Notariat Biberach an der Riss I

Groß
Notary Public

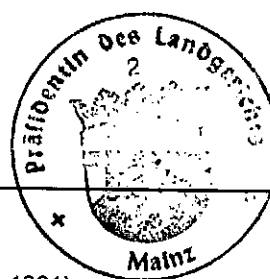
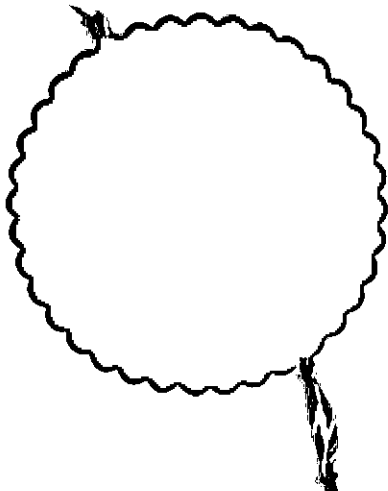
§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €	11,97 €
Summe:			74,97 €
Rechnungs-Nr.:	105864		

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 28th day of March 2011 /Ge



Notary public



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 11.04.2011
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 590/2011
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

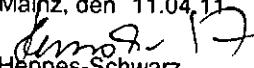
Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

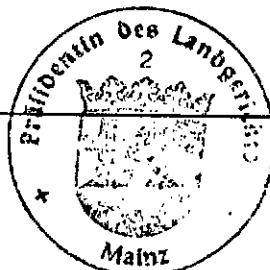
i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 11.04.11


Heppes-Schwarz

Amtsinspektorin




Marliese Dicke

Box No. VIII (II) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to international application no. PCT/EP2009065618,

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) Juergen DAEMMGEN, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

is the inventor for the subject matter for which protection is sought by way of this application.

(ii) BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH GMBH is entitled as employer of the inventor Juergen DAEMMGEN.

(iii) An assignment from BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH GMBH to BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH dated February 16, 2009.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (II)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2010 (03.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/060874 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/10 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/065618
- (22) International Filing Date:
23 November 2009 (23.11.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08169897.9 25 November 2008 (25.11.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **DAEMMGEN, Juergen** [DE/DE]; CD Patents, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2010/060874 A1

(54) Title: PHOSPHODIESTERASE TYPE III (PDE III) INHIBITORS OR CA²⁺-SENSITIZING AGENTS FOR THE TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

(57) Abstract: The present invention relates to a phosphodiesterase type III (PDE III) inhibitor and/or Ca²⁺-sensitizing agent or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the treatment of a patient suffering from hypertrophic cardiomyopathy (HCM). According to another aspect the present invention relates to the use of a PDE III inhibitor and/or Ca²⁺-sensitizing agent for the preparation of a medicament for the treatment of a patient suffering from HCM.

- 1 -

PHOSPHODIESTERASE TYPE III (PDE III) INHIBITORS OR Ca^{2+} -SENSITIZING
AGENTS FOR THE TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

5 FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to the field of medicine, in particular to the field of veterinary medicine. The invention relates to phosphodiesterase type III (PDE III) inhibitors, Ca^{2+} -sensitizing agents or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for the treatment of diastolic dysfunction, preferably related to hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in a patient.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common heart disease in cats and the most common cause of heart failure in this species (*Riesen et al., 2007; Rush et al., 1998*). While a genetic mutation of one or more of the sarcomeric proteins has been proposed to be the cause of HCM in most cats, a specific mutation has only been identified for Maine coon and Ragdoll cats (*Meurs et al., 2005 and 2007; Kittleson et al., 1999*). In most cats identified to have HCM, the heart disease is the eventual cause for death. HCM together with restrictive cardiomyopathy (RCM) are classified as diastolic dysfunctions.

20 Five common phenotypical manifestations of feline HCM include 1) diffuse, symmetric concentric hypertrophy of the left ventricle (LV); 2) asymmetric hypertrophy of the interventricular septum (IVS) with a normal LV free wall, such that the IVS impinges into the left ventricular outflow tract during systole; 3) asymmetric hypertrophy of the left ventricular free wall (with normal thickness of the IVS); 4) mid-ventricular hypertrophy of the left ventricle with sparing of the cardiac base and the apex causing mid-ventricular obstruction; and 5) isolated papillary muscle hypertrophy most often seen in Maine Coon cats (*Peterson et al., 1993; Fox 2003; Liu et al., 1993; Kittleson et al., 1999*).

30 Treatment of symptoms of HCM is directed towards decreasing the left ventricular outflow tract gradient and symptoms of dyspnea, chest pain and syncope. Medical therapy is successful in the majority of patients. The first medication that is routinely used is a β -blocker (metoprolol, atenolol, bisoprolol, propranolol). If symptoms and gradient persist, disopyramide

- 2 -

may be added to the β -blockers. Alternately a calcium channel blocker such as verapamil may be substituted for a beta blocker.

Restrictive cardiomyopathy (RCM) is a form of cardiomyopathy in which the walls are rigid, and the heart is restricted from stretching and filling with blood properly. Rhythmicity and contractility of the heart may be normal, but the stiff walls of the heart chambers (atria and ventricles) keep them from adequately filling, reducing preload and end-diastolic volume. So blood flow is reduced, and blood that would normally enter the heart is backed up in the circulatory system. In time, restrictive cardiomyopathy patients develop diastolic dysfunction and eventually heart failure.

PDE III Inhibitors and Ca^{2+} -sensitizing agents such a pimobendan or levosimendan are well-known compounds for the treatment of heart failure (HF) originating from dilated cardiomyopathy (DCM) or decompensated endocardiosis (DCE) in animals, especially for the treatment of dogs suffering from heart failure (see for example WO 2005/092343). PDE-III inhibitors including those having Ca^{2+} -sensitizing effects and Ca^{2+} -sensitizing agents are known to be inotropic and may increase the contractility of the left ventricle. Therefore, it was believed that use of PDE III inhibitors including those having Ca^{2+} -sensitizing effects and Ca^{2+} -sensitizing agents are contraindicated for the treatment of HCM.

Concentric hypertrophy of the left ventricle results in a reduced left ventricular internal dimension and slowed ventricular relaxation, and consequently impedes diastolic filling. Altered diastolic filling and compromised myocardial blood flow result in myocardial ischemia and, as a consequence of ischemia, a progressive loss of cardiomyocytes. Over time, the heart becomes stiff and non-compliant and the hypertrophied muscle is replaced with fibrous tissue which further impedes diastolic filling. PDE-III Inhibitors by inhibiting the breakdown of the second messenger of catecholamines (increase in cytosolic cAMP and Ca^{2+} due to inhibition of PDE-III) and increasing the sensitivity of the contractile proteins towards Ca^{2+} would be expected to further impair diastolic ventricular function, when administered to those patients. Moreover, enhancing systolic function would lead to further increase of the left ventricular (LV) wall, especially in those segments, where the pathoanatomical changes have resulted in obstruction of the left ventricular outflow and would thus further deteriorate left ventricular pump function. Evidence for the latter hypothesis is given by clinical observations

- 3 -

that can be made especially under the influence of stress, which is frequently induced by clinical examination of cats: As the cat becomes excited, the murmur increases in intensity as a result of increased heart rate, increased systolic inotropic state, and increased velocity of blood flow in the LV outflow tract, and the resulting mitral regurgitation. The LV outflow tract obstruction, due either to systolic bulging of the bicuspid valve or hypertrophy at the top of the interventricular septum, may lead to increased systolic wall stress, increased myocardial oxygen demand with demand-supply mismatch, worsening of LV hypertrophy, acceleration of diastolic dysfunction, arrhythmias, and finally disease progression over time. This is one of the reasons that many clinicians prescribe bradycardic agents to keep the heart rate slow and blunt this dynamic worsening of the left ventricular outflow tract obstruction. Moreover, Tilley and co-workers demonstrated the deleterious rise in left ventricular end diastolic pressures which results from sympathetic stimulation in 19 cats with HCM (*Tilley et al., 1977*). This sudden rise in LV end diastolic pressure results in elevated left atrial pressure and subsequent acute pulmonary edema. This model, which used isoproterenol infusion, is thought to mimic the rise in sympathetic tone associated with stressful events in cats which can lead to an abrupt onset of pulmonary edema in a previously well-compensated animal.

The problem underlying the present invention was to provide a medication, which allows the treatment of diastolic dysfunction, preferably HCM and to reduce the risk of death in patients with heart failure associated with diastolic dysfunction, in particular with HCM. In particular, the problem underlying the present invention was to provide a medication which allows the treatment of HCM in patients suffering from heart failure.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

Contrary to the general doctrine not to use inotropic agents such as PDE III inhibitors and Ca^{2+} -sensitizing agents for the treatment of HCM, it has surprisingly been found that PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents can be used for the treatment of patients suffering from HCM. More in general, inotropic and vasodilator agents such as PDE III inhibitors and Ca^{2+} -sensitizing agents can be used for the treatment of diastolic dysfunctions, in particular HCM and/or RCM. Thus, according to one aspect the present invention relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents for the treatment of HCM, respectively for the treatment of a patient suffering from HCM. According to a further aspect, the present invention relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents for the treatment of

- 4 -

diastolic dysfunction, preferably in form of HCM and/or RCM, respectively for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably suffering from HCM and/or RCM.

- 5 According to a further aspect the present invention relates to use of PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents for the preparation of a medicament/pharmaceutical composition for the treatment of diastolic dysfunction, preferably HCM and/or RCM, respectively for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably HCM and/or RCM.
- 10 Preferably, the PDE III inhibitor and the Ca^{2+} -sensitizing agent, respectively, are selected from the group consisting of: cilostazol, pimobendan, milrinone, levosimendan, amrinone, enoximone and piroximone TZC-5665, pharmaceutically acceptable salts thereof, derivatives thereof, metabolites thereof and any pro-drugs thereof.

15 DESCRIPTION OF THE INVENTION

Detailed Description of the Invention

- Before the embodiments of the present invention it shall be noted that as used herein and in the appended claims, the singular forms "a", "an", and "the" include plural reference unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a preparation" includes
- 20 a plurality of such preparations reference to the "carrier" is a reference to one or more carriers and equivalents thereof known to those skilled in the art, and so forth. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meanings as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. All given ranges and values may vary by 1 to 5 % unless indicated otherwise or known otherwise by the
 - 25 person skilled in the art, therefore, the term "about" was omitted from the description. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods, devices, and materials are now described. All publications mentioned herein are incorporated herein by reference for the purpose of describing and disclosing the substances, excipients, carriers, and
 - 30 methodologies as reported in the publications which might be used in connection with the invention. Nothing herein is to be construed as an admission that the invention is not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior invention.

- 5 -

The solution to the above technical problem is achieved by the description and the embodiments characterized in the claims.

The invention relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably a PDE
5 III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the
treatment of diastolic dysfunction, preferably of HCM and/or RCM, most preferably of HCM,
in particular for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably of
HCM and/or RCM, most preferably of HCM. The present invention not only relates to the
specific use of PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably a PDE III
10 inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the
treatment of HCM, it also relates to the use PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents,
preferably, PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as
pimobendan for the preparation of a medicament/pharmaceutical composition for the
treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or
15 RCM, most preferably from HCM.

Heart failure caused by diastolic dysfunction is generally described as the failure of the
ventricle to adequately relax and typically denotes a stiffer ventricular wall. This causes
inadequate filling of the ventricle, and therefore results in an inadequate stroke volume. The
20 failure of ventricular relaxation also results in elevated end-diastolic pressures, and the end
result is identical to the case of systolic dysfunction (pulmonary edema in left heart failure,
peripheral edema in right heart failure.) Diastolic dysfunction can be caused by processes
similar to those that cause systolic dysfunction, particularly causes that affect cardiac
remodeling. Diastolic dysfunction may not manifest itself except in physiologic extremes if
25 systolic function is preserved. At least to forms of diastolic dysfunction are known (HCM or
RCM).

HCM normally is associated with or caused acute or chronic heart failure (heart failure).
Therefore, the present invention also relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing
30 agents, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect
such as pimobendan for the treatment of HCM in patients suffering from heart failure.

19
HCM can be defined as obstructive or non-obstructive. The obstructive variant of HCM, hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) has also historically been known as idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS) and asymmetric septal hypertrophy (ASH). A non-obstructive variant of HCM is apical hypertrophic cardiomyopathy.

5

Thus, according to a further aspect the present invention relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the treatment of HCM, in particular for the treatment of a patient suffering from obstructive or non-obstructive HCM. Moreover, the present invention also relates to the use of PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the preparation of a medicament/pharmaceutical composition for the treatment of a patient suffering from obstructive or non-obstructive HCM.

15 According to a further aspect the present invention relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the treatment of HCM, in particular for the treatment of a patient suffering from obstructive HCM, preferably from hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) or and asymmetric septal hypertrophy (ASH).

20

According to a further aspect the present invention relates to PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the treatment of HCM, in particular for the treatment of a patient suffering from non-obstructive HCM, preferably from apical hypertrophic cardiomyopathy.

25

The term "PDE III inhibitor" as used herein relates to phosphodiesterase (PDE) III inhibitors including pharmaceutically acceptable derivative thereof, which prevent breakdown of cAMP to 5'AMP and thus maintain the effect of cAMP on protein kinase and other secondary messenger activation.

30

- 7 -

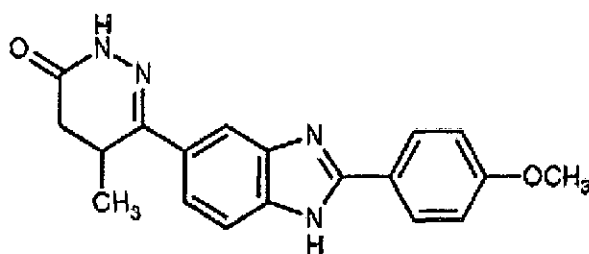
The "term Ca^{2+} -sensitizing agent" relates to any compound including pharmaceutically acceptable derivatives thereof which increases the Ca^{2+} sensitivity of cardiac contractile proteins, i.e. increase the developed contractile force at a given concentration of Ca^{2+} .

- 5 PDE III inhibitors and Ca^{2+} -sensitizing agent are well known in the art and described for instance in U.S. Patent No. 4,906,628; U.S. Patent No. 4,654,342; U.S. Patent No. 4,361,563; U.S. Patent No. 5,569,657; U.S. Patent No. 5,151,420; or EP B-008 391.

Preferred PDE III inhibitors and/or Ca^{2+} -sensitizing agents are cilostazol, pimobendan, 10 milrinone, levosimendan, amrinone, enoximone and piroximone TZX-5665 or pharmaceutically acceptable salts, derivatives, metabolites or pro-drugs thereof. Most preferred PDE III inhibitors and Ca^{2+} -sensitizing agents, respectively are pimobendan and levosimendan, or pharmaceutically acceptable salts, derivatives, metabolites or pro-drugs thereof. Most preferred is pimobendan, pharmaceutically acceptable salts, derivatives, 15 metabolites or pro-drugs thereof.

Pimobendan (4,5-dihydro-6-[2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-5-methyl-3 (2H)-pyridazinone) is disclosed in EP B-008 391, herein incorporated by reference in its entirety. Pimobendan having the formula:

20

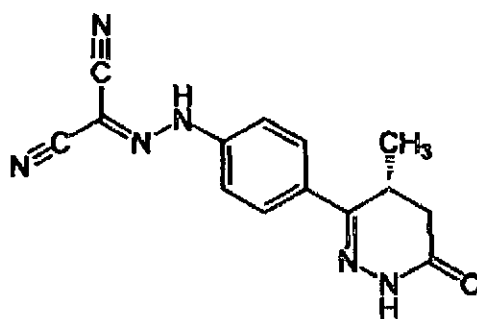


Pimobendan is a well-known compound for the treatment of heart failure (HF) originating from dilated cardiomyopathy (DCM) or decompensated endocardiosis (DCE) in animals, in 25 particular in dogs (WO 2005/092343). Pimobendan is also approved as a drug product for cardiovascular treatment of humans.

Levosimendan is a pyridazone-dinitrile derivative. In particular, levosimendan is known to the public as (R)-[[4-(1,4,5,6-Tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl) phenyl]hydrazono]

- 8 -

propanedinitrile and has been described earlier for example in GB 2228004, US 5,151,420 and US 5,569,657, herein incorporated by reference in its entirety. Levosimendan having the formula:



5

The term "patient" as used herein relates but is not limited to an animal or a person suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM. The term "patient" embraces mammal such as primates including humans.

10

In addition to primates, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention. For instance, mammals including but not limited to cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, guinea pigs, rats or other bovine, ovine, equine, canine, feline, rodent or murine species can be treated. However, the method can also be practiced in other species, such as avian species.

15

Preferred are human patients, dogs, cats and horses. Most preferred are cats. Human patients are female or male person who are suffering from heart failure. As a rule such persons are children, young adults, adults or elderly people with an age of between 6 and 80, preferably between 30 and 65 years.

20

The term "heart failure" as used herein relates to condition in which a problem with the structure or function of the heart impairs its ability to supply sufficient blood flow to meet the body's needs, in particular any contractile disorder or disease of the heart. Clinical manifestations are as a rule the results of changes to the heart's cellular and molecular components and to mediators that drive homeostatic control. Heart failure is caused by several clinical apparent disorders including myocardial infarction and other forms of ischemic heart

25

- 9 -

disease, hypertension, valvular heart disease and cardiomyopathy such as hypertrophic cardiomyopathy.

The term "effective amount" as used herein means an amount sufficient to achieve a reduction of hypertrophic cardiomyopathy in a patient when a PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent is administered at a dosage as described herein. The progress of the therapy (reduction diastolic dysfunction, preferably of HCM and/or RCM, most preferably of HCM as described herein) can be monitored by standard cardiologic diagnosis, for example, by echocardiography, cardiac catheterization, or cardiac MRI, or cardiac magnetic resonance imaging.

The term "pharmaceutically acceptable derivative thereof" means but is not limited to pharmaceutically acceptable salts, derivatives, metabolites or pro-drugs of a drug. Derivatives as used herein include but are not limited to, any hydrate forms, solvates, isomers, enantiomers, racemates, racemic conglomerate and the like of the compound of choice. Suitable pharmaceutically acceptable salts are well known in the art and may be formed with an inorganic or organic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid, acetic acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, malic acid, mandelic acid, tartaric acid, citric acid, ascorbic acid, palmitic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, benzoic acid, hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid, cinnamic acid, salicylic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid and toluenesulfonic acid.

Dosage

The dosage regimen for the compounds of the present invention will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the species, age, sex, health, medical condition, and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the effect desired.

A physician or veterinarian can determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, or arrest the progress of the disorder. By way of general

- 10 -

guidance, the daily dosage of each active ingredient, preferably of pimobendan or levosimendan, when used for the indicated effects, will range between 5 and 2.500 µg/kg bodyweight, preferably 10 to 1.500 µg/kg bodyweight, even more preferred between 15 to 750 µg/kg bodyweight, even more preferred between 15 and 500 µg/kg bodyweight, most preferred between 20 and 250 µg/kg bodyweight. Those dosages should be administered once per day or split into twice daily administration. The treatment is advisable in clinically apparent cases, both in acute as well as in chronic settings.

Thus according to further aspect the present invention relates to a PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the preparation of a medicament/pharmaceutical composition for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably of HCM and/or RCM, most preferably of acute or chronic HCM.

Preferably the PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan is used for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM, wherein the dosage to be administered is in the range between 5 and 2.500 µg/kg bodyweight per day, preferably in the range between 10 to 1.500 µg/kg bodyweight per day, even more preferred in the range between 15 to 750 µg/kg bodyweight per day, even more preferred in the range between 15 and 500 µg/kg bodyweight per day, most preferred in the range between 20 and 250 µg/kg bodyweight per day.

The pharmaceutical composition comprising the PDE-III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably the PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan for the treatment of diastolic dysfunction, preferably of HCM and/or RCM, most preferably of HCM is prepared to be used in a dosage range between 5 and 2.500 µg/kg bodyweight per day, preferably in a dosage range between 10 to 1.500 µg/kg bodyweight per day, even more preferred in a dosage range between 15 to 750 µg/kg bodyweight per day, even more preferred in a dosage range between 15 and 500 µg/kg bodyweight per day, most preferred in a dosage range between 20 and 250 µg/kg bodyweight per day.

- 11 -

Administration

The compounds of this invention can be administered in an oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. They may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form, all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. They can be administered alone, but generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

Combined use

Preferably, the PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably the PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan are administered in combination with a second active therapeutic agent. Preferably, such second active therapeutic agent is furosemide. Furosemide should be dosed at 0.5 to 5 mg/kg once or twice daily. It may well be that furosemide can be completely withdrawn once the patient has been stabilized.

Thus, according to a further aspect the present invention relates to the combined use of a PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan pimobendan with furosemide for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM. Preferably, the PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably the PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan and the furosemide are administered at the dosages described herein.

According to a further aspect the present invention relates to a two phase combination therapy for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM, comprising in the first phase the administration of a PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan in combination with furosemide, and in the second phase the administration of the PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably the PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect

- 12 -

such as pimobendan without using furosemide. Preferably, the PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably the PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan and the furosemide are administered at the dosages described herein.

5

From the pathophysiology of the disease one would expect that further improvement of diastolic function by prolongation of diastole or enhancing coronary perfusion/oxygen supply-demand ratio should be key targets of pharmacotherapy. Both effects could be achieved by reducing cardiac rate. Reduction of heart rate could be induced by certain blockers of the L-type calcium channels, by β -adrenoreceptor antagonists or by blockers of the hyperpolarisation-dependent inward current of sinoatrial pacemaker cells. It can be expected that PDE-III inhibitors or Ca^{2+} -sensitizing agents, preferably pimobendan combines favourably with those agents, especially with β -blockers or if-blockers as PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan may counteract direct or indirect, i.e. rate related impairment of cardiac contractile force inherent to those agents as well as concurrent vasoconstriction.

Moreover, unburdening of the heart by peripheral vasodilation as well as improving coronary perfusion, due to direct coronary vasodilation or the reduction of extramural resistance following the diminution of cardiac preload as induced by PDE III inhibitors, will further contribute to the improvement of diastolic wall function.

Thus, according to a further aspect the present invention relates to the combined use of a PDE III inhibitor and/or Ca^{2+} -sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan with a L-type calcium channel blocker, a β -adrenoreceptor antagonists, and/or a if-blocker for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM.

30

Well known "L-type calcium channel blockers" include, but are not limited to diltiazem, verapamil and felodipine or pharmaceutically acceptable derivative thereof.

- 13 -

Well known "β-adrenoreceptor antagonists" include, but are not limited to atenolol and carvedilol, propranolol, metoprolol, sotalol, timolol, bupranolol, esmolol, nebivolol, bisoprolol. Preferred β-adrenoreceptor antagonists are carvedilol, sustained-release metoprolol and nebivolol.

5

Well known "if-blockers" include, but are not limited to cilobradine or ivabradine.

The L-type calcium channel blocker, a β-adrenoreceptor antagonists, and/or a if-blockers as listed above also include any pharmaceutical acceptable derivative thereof. For instance the term diltiazem shall also mean and include any pharmaceutical acceptable derivatives of diltiazem.

According to a further aspect the PDE III inhibitor and/or Ca²⁺-sensitizing agent, preferably the PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan can be used in combination with an ACE inhibitor for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM.

Well known "ACE inhibitors" include, but are not limited to omapatrilat, MDL100240, alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilat, saralasin acetate, temocapril,trandolapril,trandolaprilat,ceranapril, moexipril, quinaprilat and spirapril or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

Thus, according to a further aspect the present invention relates to the combined use of a PDE III inhibitor and/or Ca²⁺-sensitizing agent, preferably a PDE III inhibitor which exhibits additionally calcium sensitising effect such as pimobendan with ACE inhibitor for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction, preferably from HCM and/or RCM, most preferably from HCM, wherein the ACE inhibitor is selected from the group consisting of omapatrilat, MDL100240, alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, fosinoprilat, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, ramiprilat, saralasin acetate, temocapril,trandolapril,trandolaprilat,ceranapril, moexipril, quinaprilat and spirapril or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

- 14 -

EXAMPLES

The following examples serve to further illustrate the present invention; but the same should not be construed as a limitation of the scope of the invention disclosed herein.

5

Example: 1

TREATMENT OF CATS SUFFERING FROM HCM

A 15 year old castrated male tomcat of mixed breed (mother Persian, father European short hair, bodyweight 6 kg) was brought to the veterinary clinic in March 2008. The animal was
10 lethargic and unable to move. Examination of the cardiovascular system indicated acute circulatory failure, accompanied with tachycardia (>180bpm). Echocardiographic investigation indicated a thickened left ventricular wall and septum, which are related to HCM.

15 Immediate administration of furosemide, 1 mg/kg i.v. did not result in a sufficient control of the situation. Because of the desperate situation 1.25mg pimobendan were applied orally with the expectation/fear that this measure would/could probably further deteriorate the status of the cat.

20 Very much to the surprise, the clinical symptoms improved and the cat recovered within a few hours. As the owner had observed that the cat had been unusually inactive before the acute crisis and as the cat tended to deteriorate on the following day the veterinarian decided to continue the treatment at a dose of 20 microgram/kg/day pimobendan orally. This treatment is still being continued. Yet, the data obtained via ultrasound proved a significant recovery of
25 left ventricular filling and systolic function.

REFERENCES

- 30 Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. *J Vet Cardiol* 2003;5:39-45.
- Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine coon cats. *Circulation* 1999; 99:3172-3180.
- 35 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.
- 5 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
10 disease. *JVIM* 1993; 7:183-189
- 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.
- 15 Rush JE. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Veterinary Clinics of North America:
Small Animal Practice* Nov.1998; 28:1459-1479
- Tilley LP, Weitz J. Pharmacologic and other forms of medical therapy in feline cardiac disease.
Veterinary Clinics of North America May 1977; 7:415-420.

CLAIMS

1. Use of a phosphodiesterase type III (PDE III) inhibitor or a Ca^{2+} -sensitizing agent
5 for the preparation of a medicament for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction.
2. Use according to claim 1, wherein the diastolic dysfunction is hypertrophic
cardiomyopathy.
- 10 3. The use according to claim 1 or 2, wherein the PDE III inhibitor exhibits additionally calcium sensitising effects.
4. The use according to claims 1 to 3, wherein the PDE III inhibitor or Ca^{2+} -
15 sensitizing agent is selected from the group consisting of pimobendan, milrinone, levosimendan, amrinone, enoximone, and piroximone.
5. The use according to any one of claims 1 to 4, wherein the PDE III inhibitor is
pimobendan.
- 20 6. The use according to any one of claims 1 to 5, wherein the PDE III inhibitor or Ca^{2+} -sensitizing agent is utilized in oral or parenteral form.
7. The use according to any one of claims 1 to 6, wherein the medicament is
25 prepared in a form to be used in a dosage between 5 and 2.500 μg PDE III inhibitor or Ca^{2+} -sensitizing agent per kg bodyweight per day.
8. The use according to any one of claims 1 to 7, wherein the PDE III inhibitor or
 Ca^{2+} -sensitizing agent is administered in a daily dosage between 5 and 2.500 $\mu\text{g/kg}$
30 bodyweight.
9. The use according to any one of claims 1 to 8, wherein the PDE III inhibitor or
 Ca^{2+} -sensitizing agent is administered together with furosemide.

- 17 -

10. The use according to claim 9, wherein the furosemide is administered in a dosage between 0.5 to 5 mg/kg bodyweight once or twice daily.

5 11. The use according to any one of the claims 1 to 10, wherein the PDE III inhibitor or Ca^{2+} -sensitizing agent is selected from the group consisting of a β L-type calcium channel blocker, a β -adrenoreceptor antagonists, and an if-blocker.

10 12. The use according to any one of the claims 1 to 11, wherein said patient is a mammal selected from the group consisting of primates including humans, dogs, cats and horses.

13. The use according to any one of the claims 1 to 12, wherein said patient is a cat.

15

14. A PDE III inhibitor or Ca^{2+} -sensitizing agent for the treatment of a patient suffering from diastolic dysfunction.

20 15. A PDE III inhibitor or Ca^{2+} -sensitizing agent for the treatment of a patient suffering from hypertrophic cardiomyopathy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/10 A61K31/277 A61K31/4166 A61K31/4178 A61K31/4412
A61K31/444 A61K31/501 A61K31/635 A61P9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/107756 A (ORION CORP [FI]; HAIKALA HEIMO [FI]; KAHEINEN PETRI [FI]; LEVIJOKI JOU) 17 November 2005 (2005-11-17) page 3 page 4, line 24 - page 7, line 30	1-15
X,Y	MAMORU ET AL: "Effects of Long-term, Very-low-dose Pimobendan for Patients with Diastolic Heart Failure" JOURNAL OF CARDIAL FAILURE, CHURCHILL LIVINGSTONE, NAPERVILLE, IL, US, vol. 12, no. 8, 1 October 2006 (2006-10-01), page S171, XP005674333 ISSN: 1071-9164 abstract	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2009

Date of mailing of the international search report

28/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tullberg, Erik

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065618

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GROBAN L: "Diastolic dysfunction in the older heart" JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 19, no. 2, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 228-236, XP004849668 ISSN: 1053-0770 abstract page 233, left-hand column, lines 1-4 -----	1-15
X	WO 2004/033444 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]; LEIGHTON HARR) 22 April 2004 (2004-04-22)	1, 3, 6, 11-15
Y	page 2, lines 19-22 page 6, line 31 - page 7, line 21 page 19, lines 8-31 example 10 -----	4, 5, 7-10
X	WO 2005/035505 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]) 21 April 2005 (2005-04-21) page 2, lines 25-30 page 25, line 18 - page 26, line 27 page 6, line 29 - page 7, line 23 -----	1-3, 6, 11-15
Y		4, 5, 7-10
X	WO 2004/050657 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]; LEIGHTON HARR) 17 June 2004 (2004-06-17) page 7, line 23 - page 8, line 19 page 31, line 18 - page 32, line 30 -----	1-3, 6, 11-15
Y	page 2, lines 1-8 -----	4, 5, 7-10
X	WO 2004/058726 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]; LEIGHTON HARR) 15 July 2004 (2004-07-15) page 2, lines 1-8 page 6, lines 5-28 page 12, line 10 - page 13, line 28 -----	1-3, 6, 11-15
Y		4, 5, 7-10
X	WO 2006/060122 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; TAYLOR MALCOLM GEORGE [GB]; KLENKE BUR) 8 June 2006 (2006-06-08) page 2, lines 3-11 page 8, lines 25-29 page 8, line 31 - page 9, line 23 page 22, line 8 - page 23, line 34 -----	1-3, 6, 11-15
Y		4, 5, 7-10
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/065618

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/060127 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; TAYLOR MALCOLM GEORGE [GB]; KLENKE BUR) 8 June 2006 (2006-06-08) page 2, lines 4-12 page 8, lines 29-34 page 9, lines 5-23 page 23, line 1 - page 24, line 16	1-3, 6, 11-15
Y	-----	4, 5, 7-10
Y	EP 1 579 862 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]) 28 September 2005 (2005-09-28) page 3, paragraphs 3, 7-9 pages 4, 5, paragraph 11-23 page 5, paragraph 24 - page 6, paragraph 45 examples 1, 2 claims 1-14 figures 1-6	1-15
A	----- US 4 906 628 A (COATES WILLIAM J [GB]) 6 March 1990 (1990-03-06) cited in the application the whole document	1-15
A	----- US 4 654 342 A (SLATER ROBERT A [GB]) 31 March 1987 (1987-03-31) cited in the application the whole document	1-15
A	----- US 4 361 563 A (AUSTEL VOLKHARD ET AL) 30 November 1982 (1982-11-30) cited in the application the whole document	1-15
A	----- US 5 569 657 A (NORE PENTTI [FI] ET AL) 29 October 1996 (1996-10-29) cited in the application the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/065618

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: -

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

27

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.:

The present application does not fulfill the requirements of Article 6 PCT. The expressions "phosphodiesterase type III (PDE III) inhibitor" and "Ca²⁺ sensitizing agent" according to the subject-matter of claims 1-15 are not clear because it is not unambiguously derivable which compounds fall within or without of the scope of the expressions. For the purpose of the present procedure the expressions have been interpreted as meaning the compounds disclosed on page 4 lines 10-13 of the description of the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065618

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005107756	A	17-11-2005	CA 2564025 A1 EP 1744753 A1 JP 2007537208 T US 2008153827 A1	17-11-2005 24-01-2007 20-12-2007 26-06-2008
WO 2004033444	A	22-04-2004	AU 2003275450 A1 BR 0315103 A CA 2501534 A1 CN 1720243 A EP 1554267 A1 JP 2006504738 T KR 20050070036 A MX PA05003640 A ZA 200502711 A	04-05-2004 16-08-2005 22-04-2004 11-01-2006 20-07-2005 09-02-2006 05-07-2005 17-11-2005 26-07-2006
WO 2005035505	A	21-04-2005	NONE	
WO 2004050657	A	17-06-2004	AU 2003297562 A1 CA 2506741 A1 EP 1565472 A2 JP 2006509790 T MX PA05005661 A	23-06-2004 17-06-2004 24-08-2005 23-03-2006 23-11-2005
WO 2004058726	A	15-07-2004	AU 2003300297 A1 CA 2511496 A1 EP 1575923 A2 JP 2006513222 T MX PA05006975 A US 2007117978 A1	22-07-2004 15-07-2004 21-09-2005 20-04-2006 14-12-2005 24-05-2007
WO 2006060122	A	08-06-2006	CA 2588947 A1 EP 1833480 A2 JP 2008521805 T US 2008255134 A1	08-06-2006 19-09-2007 26-06-2008 16-10-2008
WO 2006060127	A	08-06-2006	CA 2588949 A1 EP 1830852 A2 JP 2008521806 T US 2008090827 A1	08-06-2006 12-09-2007 26-06-2008 17-04-2008
EP 1579862	A	28-09-2005	AR 048588 A1 AU 2005226906 A1 BR PI0509086 A CA 2558314 A1 CN 1929845 A WO 2005092343 A1 JP 2007529562 T KR 20060135913 A US 2009082282 A1 ZA 200606155 A	10-05-2006 06-10-2005 21-08-2007 06-10-2005 14-03-2007 06-10-2005 25-10-2007 29-12-2006 26-03-2009 28-11-2007
US 4906628	A	06-03-1990	AU 586042 B2 AU 6416686 A CN 86106546 A DE 3677316 D1 DK 491186 A EP 0220044 A2 ES 2031821 T3	29-06-1989 30-04-1987 20-05-1987 07-03-1991 18-04-1987 29-04-1987 01-01-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4906628	A	FI 864193 A GR 3001555 T3 HU 41769 A2 IL 80296 A NO 864126 A NZ 217931 A PH 22428 A PT 83530 A US 5066653 A ZW 20586 A1	18-04-1987 23-11-1992 28-05-1987 10-06-1990 21-04-1987 26-04-1989 12-09-1988 01-11-1986 19-11-1991 25-05-1988
US 4654342	A 31-03-1987	AT 37179 T AU 572252 B2 AU 3761185 A CA 1251209 A1 CA 1260471 A2 CN 85101722 A CS 248731 B2 DD 231350 A5 DE 3564941 D1 DK 9185 A EP 0150937 A2 ES 8607949 A1 ES 8703846 A1 ES 8706645 A1 FI 850140 A WO 8503076 A1 GR 850068 A1 HU 37128 A2 IE 57969 B1 IL 74031 A JP 1829076-C JP 60158181 A JP 63313775 A JP 63313776 A NO 850129 A NZ 210816 A PH 22136 A PL 251516 A1 PT 79819 A RO 92607 A1 SU 1396963 A3- ZA 8500251 A ZW 385 A1	15-09-1988 05-05-1988 18-07-1985 14-03-1989 26-09-1989 31-01-1987 12-02-1987 24-12-1985 20-10-1988 14-07-1985 07-08-1985 16-11-1986 16-05-1987 16-09-1987 14-07-1985 18-07-1985 03-05-1985 28-11-1985 02-06-1993 31-07-1988 15-03-1994 19-08-1985 21-12-1988 21-12-1988 15-07-1985 30-06-1987 01-06-1988 17-12-1985 01-02-1985 30-11-1987 15-05-1988 27-08-1986 07-08-1985
US 4361563	A 30-11-1982	AU 528825 B2 AU 5027979 A BG 60428 B2 CA 1134362 A1 CS 9104101 A3 DK 354279 A EP 0008391 A1 ES 8101067 A1 ES 8105001 A1 FI 792628 A GR 69998 A1 HK 50585 A	12-05-1983 28-02-1980 31-03-1995 26-10-1982 13-05-1992 26-02-1980 05-03-1980 01-03-1981 01-08-1981 26-02-1980 23-07-1982 12-07-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IE 48814 B1	29-05-1985
US 4361563 A		MX 9202731 A1	30-06-1992
		MY 111885 A	31-12-1985
		NL 980035 I1	01-02-1999
		PH 17515 A	13-09-1984
		SG 285 G	15-11-1985
US 5569657 A	29-10-1996	US 5512571 A	30-04-1996

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO III (PDE III) O AGENTES
SENSIBILIZANTES AL Ca^{2+} PARA EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOMIOPATÍA
HIPERTRÓFICA

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 los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo III (PDE III), los 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.

10

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.

15

20

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*).

25

30

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.

5

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.

10

15 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.

20

25

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. 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 contrác-

30

tiles 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.

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.

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 se pueden usar inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} para el tratamiento de pacientes que padecen CMH. Más en general, se pueden usar agentes inotrópicos y vasodilatadores tales como inhibidores de PDE III y agentes sensibilizantes al Ca^{2+} para el tratamiento de las disfunciones diastólicas, en particular CMH y/o CMR. Así, según un aspecto, la presente invención se refiere a inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} para el tratamiento de CMH, respectivamente para el tratamiento de un paciente que padece CMH. Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} para el tratamiento de la disfunción diastólica, preferiblemente en forma de CMH y/o CMR, respectivamente para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente que padece CMH y/o CMR.
- Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} para la preparación de un medicamento/composición farmacéutica para el tratamiento de una disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, respectivamente para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR.
- Preferiblemente, el inhibidor de PDE III y el agente sensibilizante al Ca^{2+} , respectivamente, se seleccionan del grupo que consiste en: cilostazol, pimobendan, milrinona, levosimendan, amrinona, enoximona y piroximona TZC-5665, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los derivados de los mismos, los metabolitos de los mismos y cualquier profármaco de los mismos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

- La invención se refiere a inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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 inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, para el tratamiento de CMH, también se refiere al uso de inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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).

10 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 inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, para el tratamiento de CMH en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca.

15 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.

20 Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, para el tratamiento de CMH, en particular para el tratamiento de un paciente que padece CMH obstructiva o no obstructiva.

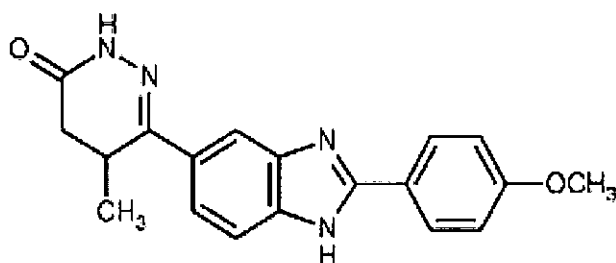
25 Además, la presente invención se refiere también al uso de inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, para la preparación de un medicamento/composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente que padece CMH obstructiva o no obstructiva.

30 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a inhibidores de PDE III y/o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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).

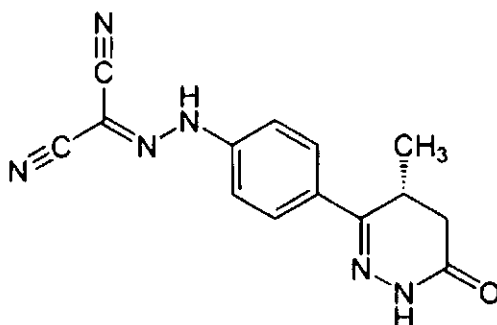
- Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a inhibidores de PDE III y/o
- 5 agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, para el tratamiento de CMH, en particular para el tratamiento de un paciente que padece CMH no obstructiva, preferiblemente cardiomiopatía hipertrófica apical.
- 10 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 quinasas y otras activaciones por segundos mensajeros.
- 15 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+} .
- 20 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° 4.906.628; patente de EE.UU. n° 4.654.342; patente de EE.UU. n° 4.361.563; patente de EE.UU. n° 5.569.657; patente de EE.UU. n° 5.151.420; o documento EP B-008 391.
- 25 Los inhibidores de PDE III y/o los agentes sensibilizantes al Ca^{2+} preferidos son cilostazol, pimobendan, milrinona, levosimendan, amrinona, enoximona y piroximona TZC-5665 o las sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los inhibidores de PDE III y los agentes sensibilizantes al Ca^{2+} más preferidos, respectivamente,
- 30 son pimobendan y levosimendan, o las sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El más preferido es pimobendan, y las sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El pimobendan (4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazinona) se describe en el documento EP B-008 391, incorporado en la presente memoria como referencia en su totalidad. El pimobendan tiene la fórmula:



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.

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, incorporados en la presente memoria como referencia en su totalidad. Levosimendan tiene la fórmula:



El término “paciente”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere, pero sin limitación, a un animal o a una persona que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH. El término “paciente” abarca mamíferos tales como los primates, que incluyen los seres humanos.

Además de los primates, se puede tratar una variedad de otros mamíferos según el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar los mamíferos, que incluyen, pero sin limitación, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales como especies aviares.

Se prefieren los pacientes humanos, los perros, los gatos y los caballos. Los más preferidos son los gatos. Los pacientes humanos son mujeres u hombres que padecen insuficiencia cardíaca. Como regla general, tales personas son niños, adultos jóvenes, adultos o personas mayores con una edad de entre 6 y 80, preferiblemente entre 30 y 65 años.

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.

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.

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 ra-

cémicas 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.

10 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 o levosimendan, cuando se usan 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 un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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 el inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, preferiblemente en el intervalo entre 10 y 1.500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, aún más preferiblemente en el intervalo entre 15 y 750 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, aún más preferiblemente en el intervalo entre 15 y 500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, lo más preferiblemente en el intervalo entre 20 y 250 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día.

La composición farmacéutica que comprende el inhibidor de PDE-III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente el inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, preferiblemente en un intervalo de dosis entre 10 y 1.500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, aún más preferiblemente en un intervalo de dosis entre 15 y 750 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, aún más preferiblemente en un intervalo de dosis entre 15 y 500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal por día, lo más preferiblemente en un intervalo de dosis entre 20 y 250 $\mu\text{g/kg}$ 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, el inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente el inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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 un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, con furosemida para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica, preferiblemente CMH y/o CMR, lo más preferiblemente CMH. Preferiblemente, el inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente el inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan y la 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 un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan, en combinación con furosemida, y en la segunda fase la administración del inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente el inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan sin usar furosemida. Preferiblemente, el inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente el inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como pimobendan y la furosemida se administran a las dosis descritas en la presente memoria.

30

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 los inhibidores de PDE-III o agentes sensibilizantes al Ca^{2+} , preferiblemente pimobendan, se combinen de manera favorable con esos agentes, especialmente con β -bloqueantes o I_f -bloqueantes, ya que el inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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.

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 los inhibidores de PDE III, contribuirá adicionalmente a la mejora de la función parietal diastólica.

Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso combinado de un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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.

Los “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.

Los “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.

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

El bloqueante de canales de calcio de tipo L, el antagonista de β -adrenorreceptores, y/o el I_1 -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.

5

Según un aspecto adicional, el inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente el inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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.

10

Los "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.

15

Así, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso combinado de un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} , preferiblemente un inhibidor de PDE III que exhibe adicionalmente un efecto sensibilizante al calcio tal como 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.

20

25

EJEMPLOS

30

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.

Ejemplo: 1**TRATAMIENTO DE GATOS QUE PADECEN CMH**

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.

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.

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.

REFERENCIAS

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

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.

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III (PDE III) o un agente sensibilizante al Ca^{2+} para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que la disfunción diastólica es cardiomiopatía hipertrófica.
- 15 3. El uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el inhibidor de PDE III exhibe adicionalmente efectos sensibilizantes al calcio.
4. El uso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} se selecciona del grupo que consiste en pimobendan, milrinona, levosimendan, amrinona, enoximona, y piroximona.
- 20 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el inhibidor de PDE III es pimobendan.
6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} se utiliza en forma oral o parenteral.
- 25 7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el medicamento se prepara en una forma para ser usada en una dosis entre 5 a 2.500 μg de inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} por kg de peso corporal por día.
- 30 8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} se administra en una dosis diaria entre 5 y 2.500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal.
9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} se administra junto con furosemida.

10. El uso según la reivindicación 9, en el que la furosemida se administra en una dosis entre 0,5 y 5 mg/kg de peso corporal una o dos veces al día.

5 11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} se selecciona del grupo que consiste en un bloqueante de canales de calcio de tipo L, un antagonista de β -adrenorreceptores, y un I_f -bloqueante.

10 12. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho paciente es un mamífero seleccionado del grupo que consiste en primates que incluyen seres humanos, perros, gatos y caballos.

13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho paciente es un gato.

15 14. Un inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} para el tratamiento de un paciente que padece disfunción diastólica.

20 15. Un inhibidor de PDE III o agente sensibilizante al Ca^{2+} para el tratamiento de un paciente que padece cardiomiopatía hipertrófica.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III (PDE III) y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de un paciente que padece cardiomiopatía hipertrófica (CMH). Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de PDE III y/o agente sensibilizante al Ca^{2+} para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece CMH.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/065618

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

11 May 2011 (11.05.2011)

Applicant's or agent's file reference

P01-2462PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2009/065618

International filing date (day/month/year)

23 November 2009 (23.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

JOENS, Olaf

DE

DE

Boehringer Ingelheim GmbH

Telephone No.

CD Patents

Facsimile No.

Binger Straße 173

E-mail address

55216 Ingelheim am Rhein

☐ Notifications by e-mail authorized

Germany

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Hewitson Anne

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 89 75

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/065618

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

19 January 2011 (19.01.2011)

Applicant's or agent's file reference

P01-2462PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2009/065618

International filing date (day/month/year)

23 November 2009 (23.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

DAEMMGEN, Juergen
CD Patents
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

DAEMMGEN, Juergen
Boehringer Ingelheim GmbH
Corporate Patents
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Schranner Franziska

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 89 75

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-2462PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/065618	International filing date (day/month/year) 23/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/11/2008
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the International application in the language in which it was filed
☐ a translation of the International application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of International search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/10 A61K31/277 A61K31/4166 A61K31/4178 A61K31/4412
A61K31/444 A61K31/501 A61K31/635 A61P9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 2005/107756 A (ORION CORP [FI]; HAIKALA HEIMO [FI]; KAHEINEN PETRI [FI]; LEVIJOKI JOU) 17 November 2005 (2005-11-17) page 3 page 4, line 24 - page 7, line 30	1-15
X,Y	MAMORU ET AL: "Effects of Long-term, Very-low-dose Pimobendan for Patients with Diastolic Heart Failure" JOURNAL OF CARDIAL FAILURE, CHURCHILL LIVINGSTONE, NAPERVILLE, IL, US, vol. 12, no. 8, 1 October 2006 (2006-10-01), page S171, XP005674333 ISSN: 1071-9164 abstract	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2009

Date of mailing of the international search report

28/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tullberg, Erik

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065618

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GROBAN L: "Diastolic dysfunction in the older heart" JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 19, no. 2, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 228-236, XP004849668 ISSN: 1053-0770 abstract page 233, left-hand column, lines 1-4	1-15
X	WO 2004/033444 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]; LEIGHTON HARR) 22 April 2004 (2004-04-22)	1,3,6, 11-15
Y	page 2, lines 19-22 page 6, line 31 - page 7, line 21 page 19, lines 8-31 example 10	4,5,7-10
X	WO 2005/035505 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]) 21 April 2005 (2005-04-21) page 2, lines 25-30 page 25, line 18 - page 26, line 27 page 6, line 29 - page 7, line 23	1-3,6, 11-15
Y		4,5,7-10
X	WO 2004/050657 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]; LEIGHTON HARR) 17 June 2004 (2004-06-17) page 7, line 23 - page 8, line 19 page 31, line 18 - page 32, line 30	1-3,6, 11-15
Y	page 2, lines 1-8	4,5,7-10
X	WO 2004/058726 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; HAMILTON GREGORY S [US]; LEIGHTON HARR) 15 July 2004 (2004-07-15) page 2, lines 1-8 page 6, lines 5-28 page 12, line 10 - page 13, line 28	1-3,6, 11-15
Y		4,5,7-10
X	WO 2006/060122 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; TAYLOR MALCOLM GEORGE [GB]; KLENKE BUR) 8 June 2006 (2006-06-08) page 2, lines 3-11 page 8, lines 25-29 page 8, line 31 - page 9, line 23 page 22, line 8 - page 23, line 34	1-3,6, 11-15
Y		4,5,7-10
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065618

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/060127 A (ARTESIAN THERAPEUTICS INC [US]; TAYLOR MALCOLM GEORGE [GB]; KLENKE BUR) 8 June 2006 (2006-06-08) page 2, lines 4-12 page 8, lines 29-34 page 9, lines 5-23 page 23, line 1 - page 24, line 16	1-3, 6, 11-15
Y	-----	4, 5, 7-10
Y	EP 1 579 862 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]) 28 September 2005 (2005-09-28) page 3, paragraphs 3, 7-9 pages 4, 5, paragraph 11-23 page 5, paragraph 24 - page 6, paragraph 45 examples 1, 2 claims 1-14 figures 1-6	1-15
A	----- US 4 906 628 A (COATES WILLIAM J [GB]) 6 March 1990 (1990-03-06) cited in the application the whole document	1-15
A	----- US 4 654 342 A (SLATER ROBERT A [GB]) 31 March 1987 (1987-03-31) cited in the application the whole document	1-15
A	----- US 4 361 563 A (AUSTEL VOLKHARD ET AL) 30 November 1982 (1982-11-30) cited in the application the whole document	1-15
A	----- US 5 569 657 A (NORE PENTTI [FI] ET AL) 29 October 1996 (1996-10-29) cited in the application the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/065618

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: -

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.:

The present application does not fulfill the requirements of Article 6 PCT. The expressions "phosphodiesterase type III (PDE III) inhibitor" and "Ca²⁺ sensitizing agent" according to the subject-matter of claims 1-15 are not clear because it is not unambiguously derivable which compounds fall within or without of the scope of the expressions. For the purpose of the present procedure the expressions have been interpreted as meaning the compounds disclosed on page 4 lines 10-13 of the description of the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005107756 A	17-11-2005	CA 2564025 A1 EP 1744753 A1 JP 2007537208 T US 2008153827 A1	17-11-2005 24-01-2007 20-12-2007 26-06-2008
WO 2004033444 A	22-04-2004	AU 2003275450 A1 BR 0315103 A CA 2501534 A1 CN 1720243 A EP 1554267 A1 JP 2006504738 T KR 20050070036 A MX PA05003640 A ZA 200502711 A	04-05-2004 16-08-2005 22-04-2004 11-01-2006 20-07-2005 09-02-2006 05-07-2005 17-11-2005 26-07-2006
WO 2005035505 A	21-04-2005	NONE	
WO 2004050657 A	17-06-2004	AU 2003297562 A1 CA 2506741 A1 EP 1565472 A2 JP 2006509790 T MX PA05005661 A	23-06-2004 17-06-2004 24-08-2005 23-03-2006 23-11-2005
WO 2004058726 A	15-07-2004	AU 2003300297 A1 CA 2511496 A1 EP 1575923 A2 JP 2006513222 T MX PA05006975 A US 2007117978 A1	22-07-2004 15-07-2004 21-09-2005 20-04-2006 14-12-2005 24-05-2007
WO 2006060122 A	08-06-2006	CA 2588947 A1 EP 1833480 A2 JP 2008521805 T US 2008255134 A1	08-06-2006 19-09-2007 26-06-2008 16-10-2008
WO 2006060127 A	08-06-2006	CA 2588949 A1 EP 1830852 A2 JP 2008521806 T US 2008090827 A1	08-06-2006 12-09-2007 26-06-2008 17-04-2008
EP 1579862 A	28-09-2005	AR 048588 A1 AU 2005226906 A1 BR PI0509086 A CA 2558314 A1 CN 1929845 A WO 2005092343 A1 JP 2007529562 T KR 20060135913 A US 2009082282 A1 ZA 200606155 A	10-05-2006 06-10-2005 21-08-2007 06-10-2005 14-03-2007 06-10-2005 25-10-2007 29-12-2006 26-03-2009 28-11-2007
US 4906628 A	06-03-1990	AU 586042 B2 AU 6416686 A CN 86106546 A DE 3677316 D1 DK 491186 A EP 0220044 A2 ES 2031821 T3	29-06-1989 30-04-1987 20-05-1987 07-03-1991 18-04-1987 29-04-1987 01-01-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4906628	A	FI 864193 A	18-04-1987
		GR 3001555 T3	23-11-1992
		HU 41769 A2	28-05-1987
		IL 80296 A	10-06-1990
		NO 864126 A	21-04-1987
		NZ 217931 A	26-04-1989
		PH 22428 A	12-09-1988
		PT 83530 A	01-11-1986
		US 5066653 A	19-11-1991
		ZW 20586 A1	25-05-1988
US 4654342	A 31-03-1987	AT 37179 T	15-09-1988
		AU 572252 B2	05-05-1988
		AU 3761185 A	18-07-1985
		CA 1251209 A1	14-03-1989
		CA 1260471 A2	26-09-1989
		CN 85101722 A	31-01-1987
		CS 248731 B2	12-02-1987
		DD 231350 A5	24-12-1985
		DE 3564941 D1	20-10-1988
		DK 9185 A	14-07-1985
		EP 0150937 A2	07-08-1985
		ES 8607949 A1	16-11-1986
		ES 8703846 A1	16-05-1987
		ES 8706645 A1	16-09-1987
		FI 850140 A	14-07-1985
		WO 8503076 A1	18-07-1985
		GR 850068 A1	03-05-1985
		HU 37128 A2	28-11-1985
		IE 57969 B1	02-06-1993
		IL 74031 A	31-07-1988
		JP 1829076-C	15-03-1994
		JP 60158181 A	19-08-1985
		JP 63313775 A	21-12-1988
		JP 63313776 A	21-12-1988
		NO 850129 A	15-07-1985
		NZ 210816 A	30-06-1987
		PH 22136 A	01-06-1988
		PL 251516 A1	17-12-1985
		PT 79819 A	01-02-1985
		RO 92607 A1	30-11-1987
		SU 1396963 A3-	15-05-1988
		ZA 8500251 A	27-08-1986
		ZW 385 A1	07-08-1985
US 4361563	A 30-11-1982	AU 528825 B2	12-05-1983
		AU 5027979 A	28-02-1980
		BG 60428 B2	31-03-1995
		CA 1134362 A1	26-10-1982
		CS 9104101 A3	13-05-1992
		DK 354279 A	26-02-1980
		EP 0008391 A1	05-03-1980
		ES 8101067 A1	01-03-1981
		ES 8105001 A1	01-08-1981
		FI 792628 A	26-02-1980
		GR 69998 A1	23-07-1982
		HK 50585 A	12-07-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IE 48814 B1	29-05-1985
US 4361563 A		MX 9202731 A1	30-06-1992
		MY 111885 A	31-12-1985
		NL 980035 I1	01-02-1999
		PH 17515 A	13-09-1984
		SG 285 G	15-11-1985
US 5569657 A	29-10-1996	US 5512571 A	30-04-1996



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063885- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:50:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOHERINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 63885
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010950

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL 2011
adpall