



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 425 482**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)



## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2007 E 07820908 (7)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2086535**

⑭ Título: **Antagonista del receptor de angiotensina II para el tratamiento de enfermedades sistémicas en gatos**

⑯ Prioridad:

**06.10.2006 EP 06121905**

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.10.2013**

⑯ Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH (100.0%)  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

⑯ Inventor/es:

**STARK, MARCUS;  
SENT, ULRIKE y  
LANG, INGO**

⑯ Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 425 482 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Antagonista del receptor de angiotensina II para el tratamiento de enfermedades sistémicas en gatos

## 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al campo de la medicina veterinaria, especialmente a la profilaxis o tratamiento de enfermedades sistémicas en gatos. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades renales crónicas en gatos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) a un gato necesitado de dicho tratamiento.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 La extensión de la nefropatía es alta en los gatos viejos, mientras que la insuficiencia renal crónica se considera la más importante. La extensión de la nefropatía crónica (CKD) en gatos se indica que alcanza hasta el 20% con el 53% de los gatos mayores de 7 años (Lefebre, Toutain 2004, *J. Vet. Pharm. Therap.* 27, 265 – 281; Wolf AM North. Am. Vet. Congress 2006). La supervivencia en gatos con leve a moderada azotemia y signos clínicos extrarrenales (IRIS etapas 2 y 3) oscila entre 1 y 3 años. El tratamiento precoz y la terapia se consideran que influyen con acierto en el pronóstico de CKD ( Wolf AM North Am. Vet Congress 2006)

20 25 30 La insuficiencia renal crónica (CRF), al menos en su etapa final, se caracteriza, independientemente de las causas subyacentes, por lesiones estructurales irreversibles del riñón. Por esa razón, las lesiones irreversibles progresivas localizadas inicialmente en una parte de la nefrona (p. ej. glomérulos, capilares peritubulares, túbulos o tejido intersticial), son finalmente las responsables del desarrollo de lesiones en el resto, salvo inicialmente las partes no afectadas de las nefronas debido a sus interdependencias funcionales. No pueden formarse nuevas nefronas para reemplazar a otras irreversiblemente destruidas por la enfermedad. En un estudio de descubrimientos en la biopsia en gatos con azotemia renal primaria, se observó nefritis tubulointersticial en el 70%, glomerulonefropatía se produjo en el 15%, linfoma en el 11% y amiloidosis se observó en el 2% de las muestras. CRF se reconoce por la función renal reducida o la presencia de la lesión renal (Polzin, Osborne, Ross 2005 en: Ettinger SJ, Feldman CE (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6º, Vol 2. Capítulo 260, 1756 -1785).

35 La angiotensina II desempeña una parte importante en la patofisiología, particularmente como el agente más potente para aumentar la presión sanguínea en el hombre. Es sabido que además de su efecto de elevar la presión sanguínea la angiotensina II también tiene efectos activadores del crecimiento que contribuyen a la hipertrofia ventricular izquierda, espesamiento vascular, aterosclerosis, insuficiencia renal e ictus. En los animales pequeños, la inhibición de los efectos de la angiotensina II por los inhibidores de ACE se ha demostrado que presenta efectos nefroprotectores por su capacidad simultánea para reducir la presión sanguínea y controlar la proteinuria.

40 La terapia actual tiene como objetivo retardar la evolución de la enfermedad en gatos mejorando la función renal, especialmente la función glomerular manteniendo la perfusión glomerular. Esto incluye la restricción proteica en la dieta, la modificación de la ingesta de lípidos en la dieta, la restricción de fosfato y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (P.J. Barber (2004) *The Kidney*, en: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (eds.) *Feline Medicine and Therapeutics*, 3ª edición, Blackwell Publishing, Oxford, GB).

45 50 55 Los inhibidores de ACE, especialmente enalapril, benazepril, imidapril y ramipril, se han desarrollado inicialmente en pequeñas medicinas para animales para controlar la insuficiencia cardíaca crónica (CHF). Basándose en la función patofisiológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) en evolución de insuficiencia cardíaca crónica y en evolución de la lesión renal, se ha demostrado que estos agentes son útiles en el tratamiento de la crónica nefropatía (CKD) con objeto de retardar la evolución de la enfermedad y reducir la morbilidad y sufrimiento en pequeños animales, que incluyendo los gatos. Las pruebas de sonido para esto es probablemente la reciente aprobación de benazepril en Europa para el tratamiento de felino CRF (Lefebre Toutain, 2004 *J. Vet. Pharm. Therap.* 27, 265-281). Sin embargo, la nefroprotección del inhibidor de ACE fue mediada probablemente por el efecto sobre la proteinuria más que por reducción de la presión sanguínea. Esto se ha demostrado para ramipril, ya que el efecto sobre la presión sanguínea fue comparable con la del placebo aunque se redujo la proteinuria (Remuzzi et al., 2006 *J Clin Invest* 116, (2) 288-296).

60 Desde un punto de vista clínico, los inhibidores de ACE no son la diana preferida para bloquear el RAAS debido a la falta de especificidad para la angiotensina I y el fenómeno de "escape de angiotensina"; donde la serie de reacciones enzimáticas alternativas tal como catepsina, tripsina o la quimasa cardíaca pueden también convertir la angiotensina I. Además, durante el tratamiento de larga duración con inhibidores ACE, aumenta la actividad de ACE y las concentraciones de angiotensina I son altas debido a la secreción estimulada de renina (Burnier & Brunner 2000 *The Lancet*, 355 637-645).

Así, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo método terapéutico para el tratamiento o profilaxis de gatos contra la nefropatía crónica.

5 Un aspecto mucho más general de la presente descripción consiste en proporcionar una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento o profilaxis de gatos contra enfermedades sistémicas; preferiblemente contra enfermedades sistémicas que están relacionadas con angiotensina II o asociadas al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS).

10 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Descripción de las Figuras:

**Figura 1:** Inhibición del aumento de la presión sanguínea por el antagonista receptor 1 de angiotensina II

15 Descripción detallada de la invención

20 Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe observar que como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la", incluyen una referencia plural, a no ser que en el contexto se estipule claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una preparación" incluye una variedad de tales 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 empleados en esta memoria, tienen los mismos significados que los que entiende generalmente cualquier experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o experimentación de la presente invención, se describen ahora los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Nada en este documento se ha de considerar que admite que la invención no está facultada para preceder dicha descripción en virtud de invención anterior.

25 30 La solución al problema técnico anterior se consigue por la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

35 Hasta la fecha, el uso de antagonistas del receptor 1 de angiotensina II (sartanos) en gatos no está descrito por ninguna indicación. El bloqueo del receptor 1 de angiotensina II es un concepto de tratamiento que difiere del bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina como se conoce a partir de los inhibidores de ACE. El bloqueo del receptor es más específico y completo y más aguas abajo en la cascada fisiológica del sistema RAAS. La presente invención se basa en varios descubrimientos inesperados:

40 45 Se descubrió sorprendentemente que los gatos toleran una dosis farmacodinámicamente eficaz de sartanos. En un estudio al descubierto en pacientes humanos no diabéticos, hipertensos, con nefropatías proteinúricas se compararon los efectos sobre la respuesta renal de baja (80 mg una vez al día) y alta dosis (80 mg dos veces al día) de telmisartán. Los resultados reforzaron el concepto de que la inhibición de RAAS más eficaz se conseguía mediante una alta dosis de 160 mg al día. Esta dosis corresponde a una concentración en el plasma de aproximadamente  $2800 \pm 2400$  ng/ml (Cmax  $\pm$  SD), que excede las dosis no eficaces en estudios de toxicidades en animales tales como perros y ratas (Investigator broschure 1994, datos en el archivo). La dosis resultante de aproximadamente 2 a 3 mg/kg de peso corporal y día era así de esperar que es tóxica en gatos. Los estudios piloto de toxicidad han demostrado sorprendentemente que dicha dosis (hasta de 3 mg/kg) es muy tolerable en gatos.

50 55 Además, se descubrió que los sartanos bloquean eficazmente el receptor 1 de angiotensina II también en gatos. Este descubrimiento fue completamente el más inesperado, dado que la absoluta biodisponibilidad en gatos es muy baja y el tiempo de permanencia medio y la vida media en el plasma son bastante breves en gatos en comparación con los seres humanos. Se calculó la biodisponibilidad oral al 33,6% en comparación con la de los seres humanos. La media  $t_{max}$  oral fue de 0,44 horas y la  $C_{max}$  oral fue de 138,1 ng/ml. La media  $t_{1/2}$  oral fue de 2,17 horas. La media AUC  $\rightarrow \sim$  oral se calculó para 150 (ng x h /ml), y la media V/f oral fue 20,4 l/kg. La media AUC  $\rightarrow \sim$  intravenosa se calculó para 385 (ng x h /ml). La media  $t_{1/2}$  intravenosa fue 2,25 horas y la media V/f oral fue 8,8 l/kg. A partir de esta información, que se generó recientemente, puede sacarse la conclusión de que los sartanos, preferentemente telmisartán, puede utilizarse para tratar gatos con enfermedades generalizadas, preferentemente con nefropatía crónica, tal como, por ejemplo, la insuficiencia renal crónica, incluyendo la carencia renal crónica.

**Tabla 1:** Abreviaturas

| Abreviatura | Parámetros farmacocinéticos   |
|-------------|---|
| AUC         | área bajo la curva tiempo concentración en el plasma                        |
| C max       | concentración máxima medida en el plasma                                    |
| V/f         | Volumen de distribución (V) mientras que f es la absoluta biodisponibilidad |
| MRT         | Tiempo de residencia medio  |
| t 1/2       | vida media terminal   |
| t max       | tiempo para alcanzar Cmax   |

Por lo tanto, en este documento se describe la profilaxis o tratamiento de una enfermedad sistémica en gatos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 del angiotensina II (AT-1) a un gato necesitado de dicho tratamiento.

La expresión “enfermedad sistémica” tal como se utiliza en la presente significa cardiovascular tal como cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM); y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, p. ej. enfermedades cardiopulmonares, hipertensión sistémica, insuficiencia renal crónica y otras vasculopatías, o trastornos metabólicos tal como diabetes mellitus. Así, según otro aspecto, se describe en la presente la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad sistémica en gatos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato, en el que la enfermedad generalizada se selecciona del grupo de enfermedades cardiovasculares, tales como cardiomiopatía dilatada (DCM), insuficiencia de la válvula mitral (MI), cardiomiopatía hipertrófica (HCM) y otras cardiopatías adquiridas o hereditarias, hipertensión generalizada, insuficiencia renal crónica y otras vasculopatías, trastornos metabólicos tal como la diabetes mellitus.

En los seres humanos, los antagonistas (sartanos) del receptor 1 de angiotensina II (receptor de AT1) son conocidos por reducir significativamente la proteinuria tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, incluso en aquellos con insuficiencia renal crónica (CRF) leve a moderada. Además, existen pruebas publicadas para la utilización eficaz de antagonistas del receptor AT1 para el tratamiento de nefropatías en la diabetes de tipo II *Cupisti A, et al., 2003, Biomed. Pharmacother.; 57 (3-4):169-172; Rysava R, et al., 2005, Press Monit; (10(4):207-213; WO 92/10182)*. En la nefropatía tubulointersticial de los gatos se describe que es el principal descubrimiento etiológico (>70%) para CRF mientras que en los seres humanos y perros la glomerulonefropatía es más destacada comparada con los gatos. Las lesiones glomerulares se observan más a menudo en perros y seres humanos y, por consiguiente, el descubrimiento clínico de proteinuria de moderada a marcada, procedente de la pérdida de permeselectividad glomerular, es más corriente en perros y seres humanos. La nefropatía tubulointersticial observada en gatos presentaba menos proteinuria. La proteinuria se reconoce como un importante factor pronóstico de la evolución de la enfermedad en seres humanos y perros con nefropatía espontánea y la reducción de la proteinuria está asociada a la respuesta mejorada en pruebas clínicas para presentar los efectos nefroprotectores de bloqueo de RAAS por ACE o ARBs en personas que padecen nefropatía (*Karalliede & Viberti, J Human Hypertension 2006*). Debido al hecho de que existe menos proteinuria en gatos debido al origen tubulointersticial de CRF, puede esperarse que la reducción de proteinuria como efecto nefroprotector en retardar la evolución de CRF sea menos importante en esta especie. Sin embargo, en una prueba en campo clínica se ha descrito una correlación independiente y significativa entre proteinuria (determinada como UPC) y supervivencia en gatos que padecen CRF. Sorprendentemente, incluso en gatos azotémicos con únicamente proteinuria menor (acc. a IRIS, UPC < 0,25) esta correlación fue evidente (*Syme, Elliot 2006, J. Vet. Intern. Med., 20, 528-535*).

Así, la presente invención se refiere al tratamiento de la enfermedad sistémica nefropatía crónica, preferentemente la insuficiencia renal crónica, p. ej. como se define en la etapa II a IV en la Tabla 2.

El diagnóstico de la función renal reducida tal como la insuficiencia renal crónica se basa en la exclusión de causas pre- y pos-renales y marcadores sanguíneos habituales p. ej. urea y creatinina en el plasma o suero. Concentraciones anormales de estos parámetros se describen como *azotemia*. Marcadores de orina habituales de función renal reducida incluyen el peso específico de la orina, proteinuria y otros (*Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, 2005: Chronic Kidney Disease, In: Ettinger SJ, Feldman EC (ed.)Textbook of Veterinary Internal Medicine 6<sup>a</sup> edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia, EE.UU.*). La International Renal Interest Society (IRIS) ha propuesto un sistema de estadificación basado en la azotemia para definir los pacientes de CRF (*Polzin DJ, 2006: Treating feline kidney disease: an evidence-based approach, Proceedings of The North American Veterinary Conference*). Siendo la categoría principal para la estadificación de la creatinina [mg/dl] en el plasma, que se completa con dos

subcategorías independientes de la fase, relación proteína en la orina:creatinina (UPC) y presión sanguínea [mm Hg]. Con el sistema aplicado, los pacientes felinos se estadifican a lo largo de una nefropatía progresiva continua .

5 **Tabla 2.** Etapas de la nefropatía crónica felina

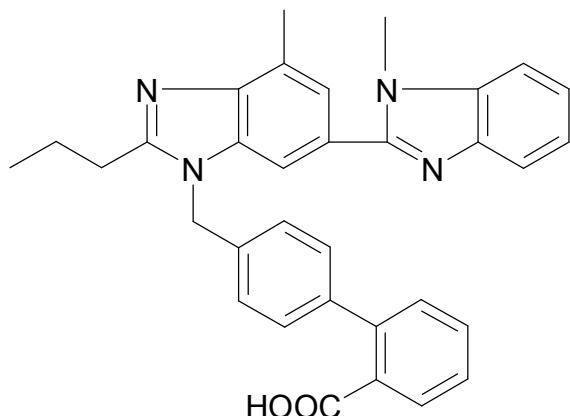
| Fase | Creatinina en el plasma (mg/dl) | Comentarios  | Subcategoría UPC (independiente de la fase) | Subcategoría presión sanguínea sistólica (mm Hg, independiente de la fase) |
|------|---------------------------------|--|---|--|
| I    | <1.6                            | No azotémica: alguna otra anomalía renal está presente             | < 0,2 = No proteinurica                     | < 150 = riesgo mínimo de lesión orgánica final                             |
| II   | 1,6 – 2,8                       | Azotémico leve: pruebas clínicas normalmente leves                 | 0,2 – 0,4 = Proteinúrico intermedio         | 150 -159 = riesgo bajo de lesión orgánica final                            |
| III  | 2.9 – 5.0                       | Azotémico moderado: muchas pruebas clínicas extrarrenales          | > 0,4 = Proteinúrico                        | 160 -179 = riesgo moderado de lesión orgánica final                        |
| IV   | > 5.0                           | Azotémico muy grave: métodos invasivos de soporte vital requeridos |   | 180 = riesgo alto de lesión orgánica final                                 |

10 Así, según una realización adicional, la presente invención se refiere al tratamiento de la insuficiencia crónica renal en gatos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) a este gato necesitado de dicho tratamiento y en el que dicha insuficiencia renal crónica se caracteriza por una cualquiera de las manifestaciones clínicas listadas en la tabla 2, o cualquiera de sus combinaciones. Por ejemplo, la presente invención se refiere al tratamiento de gatos con creatina en el plasma  $\geq 1,6$  (mg/dl de sangre), y/o con un proteinúrico  $\geq 0,2$  (subcategoría UPC), que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato necesitado de dicho tratamiento.

15 Una lista comprensiva de antagonistas del receptor de angiotensina II puede encontrarse en las páginas 2 a 22 del documento WO 92/10182 y las páginas 7 a 18 del documento WO 95/26188. Antagonistas del receptor de angiotensina II se describen, entre otros, en los documentos EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-443983, EP-A-459136, EP-A-475206, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, WO 93/20816, WO 02/092081, US 4.355.040, US 4.880.804 y US 6.028.091. Las formas que se mencionan frecuentemente son los sartanos, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán o valsartán. Los que se prefieren particularmente según la presente invención son irbesartán, losartán y telmisartán. Todos estos sartanos, o sus sales farmacéuticas o polimorfas son bien conocidas para una persona experta en la materia, y su utilización está dentro del contenido de la presente invención.

20 25 Por tanto, la presente invención se refiere al tratamiento de gatos que padecen una nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II a este gato necesitado de dicho tratamiento y en el que el antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) se selecciona del grupo consistente en: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán o valsartán, preferentemente de irbesartán, losartán y telmisartán.

30 35 El telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas descritas en el documento EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura:



5 Telmisartán está ya comercializado bajo la denominación comercial Micardis® (Boehringer Ingelheim, Alemania) para el tratamiento / profilaxis de seres humanos. Existe en dos formas polimorfas dadas a conocer en los documentos WO 00/43370, US 6.358.986 y US 6.410.742. Las sales sódicas de telmisartán y su solvato, hidrato y hemihidrato se dan a conocer en el documento WO 03/037876.

10 Así, según una realización adicional, la presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad sistémica en gatos, preferentemente de una nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente de telmisartán como se mencionó anteriormente. Más preferiblemente dicho telmisartán es Micardis®.

15 Como ya se mencionó anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que el uso de telmisartán inhibe eficazmente la respuesta a la presión del receptor de angiotensina II en gatos. Además, se ha descubierto sorprendentemente que dosis menores de 0,05 mg de telmisartán por kg de peso corporal de gato conducen a una inhibición de la respuesta a la presión sanguínea de aproximadamente 75% en la mayoría de los gatos examinados. Además, se creó un estudio en gatos de laboratorio para investigar el aumento provocado por angiotensina II en la presión sanguínea diastólica antes y después de la administración de telmisartán. Esta prueba se creó para estimar la potencia así como la duración de la acción de los sartanos, en particular de telmisartán en gatos. Aproximadamente 24 horas después de la última dosis oral, las respuestas a la presión sanguínea diastólica para aumentar las dosis intravenosas de angiotensina II se redujeron de manera significativa cuando la dosis diana de telmisartán se comparaba con el placebo. Así podría sacarse en conclusión que la administración de la dosis objetivo, a pesar de la breve vida media de eliminación y de la biodisponibilidad, en el gato administrada una vez al día es capaz de presentar la acción farmacodinámica y la duración deseadas.

20 Así, según otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una nefropatía crónica en gatos, p. ej. insuficiencia renal crónica, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para este gato necesitado de dicho tratamiento, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, aún más preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, lo más preferido aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal. Así, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es por ejemplo 0,01, 0,02, 0,03, ... 0,08, 0,09, 0,1, etc.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2 etc.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3, etc. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9, etc.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 etc.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1, etc.; ... 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0, etc.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc.; 8,1, 8,2, 8,3, ... 8,8, 8,9, 9,0 etc.; 9,1, 9,2, 9,3, ... 9,8, 9,9, 10 mg/kg de peso corporal. El antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferiblemente telmisartán puede administrarse una o tres veces al día en una dosis diaria como la mencionada anteriormente.

45 En los casos cuando se administra antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) por vía parenteral, dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente se administra telmisartán en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, dicha cantidad

terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente aproximadamente 0,15 a aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal, lo más preferido aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,25 mg/kg de peso corporal. Así, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es por ejemplo 0,01, 0,02, 0,03, ... 0,08, 0,09, 0,1, etc.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2 etc.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3, etc. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9, etc.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 etc.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 etc.; 1,1, 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 etc.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc.; 3,1, 3,2, 3,3, ... 3,8, 3,9, 4 mg/kg de peso corporal. El antagonista del receptor 1 (AT-1) de angiotensina II, preferiblemente telmisartán puede administrarse una, dos o tres veces al día en una dosis diaria como la mencionada anteriormente.

En los casos en los que se administra el antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente telmisartán, por vía oral, rectal, nasal o inhalación una dosis de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal se prefiere. Preferiblemente, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es aproximadamente 0,10 a aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente aproximadamente 0,20 a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente aproximadamente 0,25 a aproximadamente 7,0 mg/kg de peso corporal, aún más preferentemente unos 0,25 a aproximadamente 6,0 mg/kg de peso corporal, lo más preferido aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Así, dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es por ejemplo 0,03, 0,04, 0,05, ... 0,08, 0,09, 0,1, etc.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2 etc.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3, etc. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9, etc.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 etc.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 etc.; 1,1, 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 etc.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc.; 8,1, 8,2, 8,3, ... 8,8, 8,9, 9,0 etc.; 9,1, 9,2, 9,3, ... 9,8, 9,9, 10 mg/kg de peso corporal. Telmisartán puede administrarse una, dos o tres veces al día en una dosis diaria como la mencionada anteriormente.

Según otro aspecto de la invención, la presente invención se refiere al tratamiento de nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica en gatos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferiblemente telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a ese gato necesitado de dicho tratamiento, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz que produce una concentración intravenosa acumulativa de al menos 0,025 mg/kg de peso corporal (bw). Preferiblemente, dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) (sartán), preferiblemente telmisartán se administra a la concentración intravenosa acumulativa de al menos 0,05 mg/kg de bw, más preferiblemente de 0,1 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,15 mg/kg de bw aún más preferiblemente 0,2 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,25 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,40 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,5 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 0,75 mg/kg de bw, aún más preferiblemente 1 mg/kg de bw. Los límites superiores de la concentración intravenosa acumulativa de aproximadamente 1 mg/kg de bw son muy tolerables, sin embargo, las concentraciones intravenosas acumulativas de hasta 5, 4, 3 y 2 mg/kg de bw están asimismo dentro del contenido de la presente invención así como cualquier concentración intravenosa acumulativa no tóxica adicional mayor de dicho antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1). Una persona experta en la materia, en vista de lo dado a conocer en la presente memoria, está facultada para estimar que concentración intravenosa acumulativa no tóxica superior por técnicas habituales.

Opcionalmente, el antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente telmisartán, puede administrarse en combinación con otros fármacos. Dichos otros fármacos son, por ejemplo bloqueadores del canal del Ca (p. ej. Amlodipina), beta-bloqueadores (e.g. Atenolol, Carvediol), agentes sensibilizantes cardiotónicos del Ca (p. ej. Pimobendan, Levosimendan), inhibidores actuales If selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej. ramipril, benazepril, enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat). Así, según otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista (sartán) del receptor 1 de angiotensina II (AT-1), preferentemente telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con otra sustancia activa, a este gato necesitado de dicho tratamiento, en el que dicha sustancia activa adicional es un bloqueador del canal del Ca (p. ej. Amlodipina), beta-bloqueador (p. ej. Atenolol, Carvediol), agente sensibilizante cardiotónico del Ca (p. ej. Pimobendan, Levosimendan), inhibidor actual If selectivo (es decir Cilobradina, Ivabradina), inhibidor de ACE (p. ej. ramipril, benazepril, enalapril); un fármaco contra la obesidad (tales como derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat).

Telmisartán y los demás compuestos activos pueden administrarse por vía oral en una amplia variedad de diferentes formas farmacéuticas, es decir, pueden formularse con varios vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, grageas, caramelos duros, polvos, atomizadores, suspensiones acuosas, elixires, jarabes y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y varios

disolventes orgánicos no tóxicos. Además, dichas formulaciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o potenciar su sabor mediante varios agentes del tipo empleado normalmente para tales fines. En general, los compuestos de esta invención están presentes en dichas formas farmacéuticas orales a niveles de concentración que varían desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 90% en peso de la composición total, en cantidades que son suficientes para proporcionar las dosis unitarias deseadas. Otras formas farmacéuticas adecuadas para los compuestos de esta invención incluyen formulaciones de liberación controlada y dispositivos bien conocidos por aquellos que tienen práctica en la técnica.

5 Para fines de administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen varios excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico junto con varios disgregadores tales como almidón y preferentemente almidón de patata o tapioca, ácido algínico y determinados silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden emplearse también agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco o composiciones de un tipo similar

10 al de las cargas en cápsulas gelatina rellenas blandas y duras; incluidos la lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicos de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo esencial en éstos puede combinarse con varios agentes edulcorantes o potenciadores de sabor, materia colorante o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias similares combinaciones de éstos.

15 Para fines de administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse de manera adecuada si es necesario, y el diluyente líquido se hizo isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas específicas son especialmente adecuadas para inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea. En relación con esto, los 20 medios acuosos estériles empleados se obtienen fácilmente por las técnicas habituales bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, normalmente se utiliza destilada agua como diluyente líquido y la preparación final se pasa a través de un filtro bacteriano adecuado tal como un filtro de vidrio sinterizado o una tierra de diatomeas o filtro de porcelana no vidriado. Filtros preferidos de este tipo no incluyen el filtro Berkefeld, el Chamberland y el Asbestos Disk-Metal Seitz, en los que el fluido se aspira a un recipiente estéril con ayuda de una bomba de aspiración. Las etapas necesarias deberían considerarse en toda la preparación de estas soluciones inyectables para asegurar que los productos finales se obtienen en estado estéril.

25 Para fines de administración transdérmica de la forma farmacéutica del compuesto o compuestos específicos puede incluir, a modo de ejemplo, soluciones, lociones, pomadas, cremas, geles, supositorios, formulaciones de liberación lenta que limitan la velocidad y por consiguiente dispositivos. Dichas formas farmacéuticas comprenden el compuesto o compuestos específicos y pueden incluir etanol, agua, potenciador de penetración y portadores inertes tales como los materiales productores de gel, aceite mineral, agentes emulsionantes, alcohol bencílico y similares.

30 Estas combinaciones preformuladas de sustancias activas se incorporan generalmente con uno o más adyuvantes de formulación tales como manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, lactosa, sal sódica de croscarmelosa (sal sódica de carboximetiléter de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), almidón de maíz, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, celulosa microcristalina o almidón, estearato de magnesio, estearilfumarato sódico, talco, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato 35 ftalato de celulosa, acetato de polivinilo, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como la grasa hidrogenada o sus mezclas adecuadas, en preparaciones galénicas convencionales tales como comprimidos simples o recubiertos, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

40 Los comprimidos pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando la sustancia o sustancias activas con uno o más excipientes y posteriormente comprimiéndolas. Los comprimidos también pueden comprender varias capas. Ejemplos de excipientes son

- diluyentes inertes tales como manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico y lactosa;
- disgregadores tales como sal sódica de croscarmelosa (sal sódica de carboximetiléter de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida) y almidón de maíz;
- aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, celulosa microcristalina o almidón;
- lubricantes tales como estearato de magnesio, estearilfumarato sódico y talco;
- agentes para conseguir liberación retardada tales como hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y acetato de polivinilo; y
- colorantes farmacéuticamente permitidos tales como óxidos de hierro coloreados.

Además, si se utiliza telmisartán en combinación con otro fármaco utilizado para el tratamiento de nefropatía crónica, p. ej. insuficiencia renal crónica en gatos, la composición farmacéutica según la invención puede ser un kit de piezas que comprende

- 5 (a) un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de telmisartán o una de sus sales fisiológicamente aceptables y uno o más diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables; y  
 (b) un segundo recipiente que contiene otro fármaco utilizado para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad sistémica, preferentemente la insuficiencia renal crónica, o una de sus sales fisiológicamente aceptables y uno o más diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Un kit preferido de piezas comprende uno o más bloqueadores del canal del Ca (p. ej. Amlodipina), betabloqueadores (e.g. Atenolol, Carvediol), agentes sensibilizantes cardiotónicos del Ca (p. ej. Pimobendan, Levosimendan), inhibidores actuales If selectivos (es decir, Cilobradina, Ivabradina), inhibidores de ACE (p. ej. ramipril, benazepril, enalapril); fármacos contra la obesidad (tales como los derivados de Anfetamina, Sibutramina, Orlistat, Rimonabat) y similares, en el segundo recipiente.

15 Sartanos preferidos son los mencionados a modo de ejemplo anteriormente. La más preferida es la utilización de telmisartán o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como Micardis®. Las dosis preferidas que pueden utilizarse según la invención son las mencionadas anteriormente. Las vías de administración preferidas son la oral, bucal, parenteral, nasal, rectal o tópica, si bien siendo la oral administración la más preferida. La administración parenteral puede comprender inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares e intraesternales y técnicas de infusión.

#### EJEMPLOS

20 25 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención.

##### Ejemplo 1:

30 El objetivo de este estudio exploratorio fue investigar el comportamiento farmacocinético en el plasma y la biodisponibilidad absoluta de telmisartán en gatos macho y hembra después de una sola administración oral o intravenosa.

35 En este estudio se utilizaron cuatro gatos domésticos de pelo corto macho y hembra clínicamente sanos (HsdCpb: CADS) con un intervalo de peso corporal de 2,6 a 4,2 kg. Los animales se asignaron al azar a 2 grupos, 2 animales por grupo. El estudio se diseñó como una prueba de cruzamiento 2x2 (es decir, dos períodos, días 1 y 15) en la que el de la prueba artículo de la prueba telmisartán se administró mediante una sola administración oral o intravenosa a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal.

40 45 Se extrajeron muestras de sangre a 0 h (es decir, antes del tratamiento), 5 (después de la inyección i. v. solamente), 15, 30 y 60 min así como 2, 4, 8, 24, 72 y 96 h después de cada tratamiento. Se efectuaron también observaciones clínicas en estos puntos de tiempo. Se enviaron muestras de plasma al laboratorio analítico y se analizaron allí utilizando un método normalizado. Las concentraciones en el plasma medidas en cada animal se sometieron a varios cálculos farmacocinéticos.

45 50 Los resultados de este estudio pueden resumirse de la manera siguiente:

No se observaron signos clínicos específicos durante el transcurso completo del estudio.

El análisis farmacocinético para telmisartán puso de manifiesto los siguientes resultados:

| <b>Vía de administración</b>         |              |             |             |
|--------------------------------------|--------------|-------------|-------------|
| <b>Parámetro</b>                     | <i>media</i> | <i>oral</i> | <i>i.v.</i> |
| <b>t max [hora]</b>                  | <i>media</i> | 0,438       | -           |
| <b>C max [ng/ml]</b>                 | <i>media</i> | 138,10      | -           |
| <b>AUC 0 →<sup>∞</sup> [ng.h/ml]</b> | <i>media</i> | 150,426     | 384,751     |
| <b>AUC 0 →<sup>∞</sup> [ng.h/ml]</b> | <i>media</i> | 138,598     | 375,945     |
| <b>t ½ [hora]</b>                    | <i>media</i> | 2,169       | 2,252       |
| <b>Cl/f o Cl [ml/min·kg]</b>         | <i>media</i> | 171,588     | 45,535      |
| <b>V/f o V [l/kg]</b>                | <i>media</i> | 20,453      | 8,856       |
| <b>MRT [hora]</b>                    | <i>media</i> | 1,969       | 0,789       |

Los puntos estimados para la biodisponibilidad absoluta fueron 0,316 para AUC  $0 \rightarrow t$  y 0,336 para AUC  $0 \rightarrow \infty$  con intervalos de confianza respectivos al 95% de 0,086 – 1,165 y 0,090 – 1,245. Los datos individuales demostraron que la biodisponibilidad era claramente inferior en el animal nº 101 (es decir, 0,116 para AUC  $0 \rightarrow \infty$ ) en comparación con los demás animales (es decir, 0,387 – 0,582).

- 5 El artículo de ensayo telmisartán fue bien tolerado después de una sola administración oral o intravenosa a gatos a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal.
- 10 Las concentraciones medias en el plasma aumentaron hasta 15 – 30 min después de la administración oral de telmisartán y disminuyeron rápidamente después. No se pudieron encontrar concentraciones cuantificables en el plasma a las 24 h después de ambas vías, oral e intravenosa.
- 15 La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral se observó que era del 33%.
- 15 Ejemplo 2:
- 20 El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de una dosis intravenosa creciente de telmisartán en la respuesta de la presión sanguínea de gatos anestesiados después de la administración de angiotensina II. El punto final del estudio deseado inicialmente era encontrar una dosis de telmisartán que inhibía  $\geq 90\%$  de la respuesta de la presión sanguínea a la angiotensina.
- 25 En este estudio se utilizaron cuatro gatos domésticos de pelo corto machos y hembras clínicamente sanos (HsdCpb: CADS) con un intervalo de peso corporal de 2,5 a 3,5 kg. Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico y la anestesia se mantuvo mediante infusión continua del anestésico diluido. Se insertó un catéter en una arteria carótida y se conectó a un transductor de presión para el registro de la presión arterial. Se colocó otro catéter en la vena femoral para la administración de angiotensina II (A2) o del artículo de prueba telmisartán. Se registró la presión sanguínea sistólica y diastólica [mm Hg] en la arteria carótida y se analizó a intervalos discretos como se describe a continuación.
- 30 En primer lugar, se registró la presión sanguínea diastólica 6 veces cada 5 minutos. La media de estas 6 medidas se fijó según presión sanguínea de referencia. A continuación dos inyecciones a embolada de A2 se administraron a una dosis de 0,1 µg/kg en un intervalo de 10 min. El máximo aumento en la presión sanguínea diastólica obtenido de la segunda embolada de A2 en comparación con la presión sanguínea de referencia se tomó como respuesta a la presión sanguínea de angiotensina II de referencia (es decir, valor de referencia).
- 35 Cinco minutos después de obtener el valor de referencia, se administró la primera inyección de telmisartán. Treinta minuto después se registró la presión sanguínea diastólica, seguida inmediatamente de la inyección a emboladas de A2 a una dosis de 0,1 µg/kg y se obtuvo el máximo aumento en la presión sanguínea diastólica. Este procedimiento hubo de repetirse así pues hasta que se alcanzó el punto final deseado del experimento (es decir, respuesta a la presión de A2  $\leq 10\%$  de la respuesta a la presión de A2 de referencia correspondiente a la inhibición  $\geq 90\%$ ). Durante el transcurso del experimento se ha demostrado que la dosis de telmisartán ha de aumentarse en los puntos de tiempo individuales a fin de aumentar el efecto. Además, el punto final de una inhibición del 90% no pudo alcanzarse en 3 de los 4 animales aún después de varias etapas consecutivas como las descritas anteriormente de modo que el experimento se terminó en estos animales individuales antes. Al final del experimento, se practicó la eutanasia a los animales anestesiados con una sobredosis de pentobarbital sódico.
- 45 Los resultados de este estudio pueden resumirse de la manera siguiente (véase la Figura 1):
- 50 La presión sanguínea diastólica media de referencia de cada animal varió desde 82 a 99 mm Hg y la respuesta de la presión sanguínea a la angiotensina II de referencia estaba entre 34 y 63 mm Hg.
- 55 Tras el tratamiento con telmisartán, el tipo de respuesta fue similar en 3 animales (es decir, los animales nº 102, nº 151 y nº 152). En estos animales la máxima inhibición del aumento de la presión sanguínea en comparación con la respuesta a la presión sanguínea por angiotensina II de referencia fue aproximadamente 80 a 95% en contraste con la inhibición del 50% en el animal nº 101.
- 60 Sin embargo, la dosis acumulativa final del artículo de la prueba fue solamente 0,1 mg/kg en este animal mientras que esta dosis varió entre 0,34 y 0,4 mg/kg en los demás animales.
- 60 En el animal nº 101 el efecto máximo de la inhibición del 50% se alcanzó a una dosis acumulativa de 0,05 mg/kg. En los animales nº 102 y nº 152 una inhibición del 73% se alcanzó ya tras la 1<sup>a</sup> dosis de 0,04 y 0,02 mg/kg, respectivamente. En el animal nº 151 la máxima inhibición del 73% se alcanzó a una dosis acumulativa de 0,04

mg/kg. En los 4 animales, más aumento de la dosis no produjo apreciablemente mayores efectos que se relacionaron de manera apropiada con el aumento de la dosis adicional

5 En conclusión, el aumento de las dosis intravenosas del artículo de la prueba telmisartán condujo a una inhibición del aumento de la presión sanguínea diastólica en gatos anestesiados tras la administración de angiotensina II.

10 Se observó una inhibición del 73% a la dosis acumulativa de 0,04 mg/kg de telmisartán en 3 de los 4 animales. En un animal, una inhibición máxima del 50% se observó a una dosis acumulativa de 0,05 mg/kg. En los 4 animales, aumentos adicionales de la dosis no producen una relación de la respuesta a la dosis apropiada.

15 Ejemplo 3:

20 El objetivo de este estudio exploratorio al azar, controlado a ciegas fue investigar la seguridad de telmisartán en gatos macho y hembra después de la administración oral repetida durante cuatro semanas.

25 Doce gatos domésticos de pelo corto machos y hembras, clínicamente sanos de aproximadamente 1 año de vida (HsdCpb: CADS) con un intervalo de peso corporal de 2,5 - 5. Se utilizó 1 kg en este estudio. Los animales se asignaron a 3 grupos, 4 animales por grupo. Todos los animales fueron tratados con el artículo de la prueba telmisartán o con el artículo de referencia (es decir, placebo) una vez al día los días 0 a 27. El artículo de prueba/referencia se administró por vía oral a tres niveles diferentes de dosis de 0,0 (placebo; grupo I), 1 (grupo II) y 3 (grupo III) mg de telmisartán/kg de peso corporal. Las botellas con el artículo de ensayo/referencia parecían idénticas a excepción del animal nº con objeto de cumplir la prueba a ciegas.

30 Se extrajeron muestras de sangre para hematología y análisis químico clínico de los animales los días 1 (es decir, antes del primer tratamiento) y de nuevo los días 3, 7, 14 y 28. Se midieron semanalmente los pesos corporales y se efectuaron registros por electrocardiografía los días 1, 14, 21 y 28. Un examen físico detallado que incluye la determinación de la temperatura rectal y la frecuencia respiratoria se realizó los días 1, 7, 14, 22 y 28. Se determinaron la presión sanguínea sistólica (una vez al día) y la frecuencia cardíaca (dos veces al día) cinco días a la semana empezando antes del tratamiento hasta la necropsia. El buen sabor del artículo administrado fue evaluado en varios puntos de tiempo en todo el tratamiento utilizando un sistema de puntuación. El día 28 del estudio, todos los animales se sometieron a necropsia y se examinaron el estómago y los riñones desde un punto de vista histopatológico. Se analizaron los parámetros relevantes utilizando procedimientos estadísticos apropiados.

35 Los resultados de este estudio puede resumirse de la manera siguiente:

40 No se observaron descubrimientos clínicos claramente atribuibles al tratamiento con el artículo de ensayo durante todo el periodo de estudio.

45 Aunque no se observaron diferencias significativas los resultados de la evaluación del buen sabor pueden indicar un buen sabor ligeramente alterado de la formulación del artículo de la prueba. Sin embargo, el buen sabor fue predominantemente bueno o aceptable en los animales de ambos grupos tratados II y III.

50 Los exámenes físicos y el ECG no pusieron de manifiesto descubrimientos relacionados con el tratamiento en todos los puntos de tiempo de la investigación.

55 No se observaron diferencias significativas en los pesos corporales, temperatura rectal, frecuencias respiratoria y cardíaca durante el transcurso del estudio.

60 La presión sanguínea sistólica fue significativamente inferior en los grupos II y III tratados comparados con el grupo I de referencia en ocasiones individuales después del inicio del tratamiento. Además, se observaron diferencias de significación en el límite incluyendo el tiempo antes del tratamiento. Los cambios de referencia no pusieron de manifiesto diferencias significativas entre los grupos tratados y las referencias. Sin embargo, el curso de los valores medios a lo largo del tiempo puede sugerir una tendencia de una ligera reducción de la presión sanguínea sistólica en los grupos II y III comparada con el grupo I desde el día 20 en adelante.

65 No se observaron diferencias relacionadas con el tratamiento entre los grupos tratados y las referencias paralelas en los parámetros químicos hematológicos y clínicos que incluyendo el recuento diferencial de leucocitos cada día de examen durante el estudio. El análisis de orina tampoco proporcionó pruebas de ningún efecto del tratamiento.

70 Ninguno animal presentó descubrimiento específico alguno durante la necropsia.

La histopatología puso de manifiesto unos pocos descubrimientos en el estómago y riñones pero no hubo ningún descubrimiento histopatológico considerado asociado al tratamiento.

5 Debido a la naturaleza exploratoria de este estudio el número de animales por grupo de tratamiento fue más bien bajo. Teniendo en cuenta este hecho los resultados del presente estudio pueden permitir las conclusiones siguientes:

10 Un mejor sabor ligeramente alterado de la formulación del artículo de la prueba que contiene telmisartán puede identificarse.

15 El curso de los valores medios a lo largo del tiempo puede sugerir una tendencia de una ligera reducción de la presión sanguínea sistólica en los animales tratados con telmisartán hacia el final del periodo del estudio.

15 El artículo de la prueba telmisartán fue bien tolerado después de la administración oral repetida a gatos a dosis de 1 a 3 mg/kg de peso corporal.

**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) en una cantidad terapéuticamente eficaz para uso en el tratamiento de enfermedades renales crónicas en gatos, en donde dicho antagonista del receptor 1 de angiotensina II (AT-1) es un sartán.

10 2.- El sartán para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el sartán se selecciona del grupo consistente en: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 3.- El sartán para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el sartán es telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 4.- El sartán para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la cantidad terapéuticamente eficaz del sartán es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal.

25 5.- El sartán para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la composición farmacéutica se ha de administrar a un gato por vía parenteral en una dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg de sartán por kg de peso corporal, o por vía oral, rectal, nasal o por inhalación en una dosificación de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5,0 mg de sartán por kg de peso corporal.

30 6.- El sartán para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la composición farmacéutica se ha de administrar a un gato por vía oral en una dosificación de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5,0 mg de sartán por kg de peso corporal.

7.- El sartán para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la composición farmacéutica se ha de administrar a un gato en una cantidad terapéuticamente eficaz que resulta en una dosis intravenosa acumulativa del sartán de al menos aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal.

8.- El sartán para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la composición farmacéutica se ha de administrar a un gato en una cantidad terapéuticamente eficaz una vez al día.

**Figura 1:**