

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/585 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2008 E 08774270 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2170349**

54 Título: **Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en animales mamíferos no humanos mediante un antagonista de la aldosterona**

30 Prioridad:

26.06.2007 FR 0704584
28.04.2008 US 48419

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2013

73 Titular/es:

CEVA SANTE ANIMALE (100.0%)
Z.I. LA BALLASTIERE B.P. 126
33501 LIBOURNE CEDEX, FR

72 Inventor/es:

OVAERT, PATRICIA;
BERNAY, FLORENCE y
GUYONNET, JÉRÔME

74 Agente/Representante:

ÁLVAREZ LÓPEZ, Fernando

ES 2 433 383 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

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en animales mamíferos no humanos mediante un antagonista de la aldosterona

5 La invención se refiere a composiciones novedosas que comprenden un antagonista de la aldosterona según una posología concreta para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en animales mamíferos no humanos.

10 Las dolencias cardiacas son frecuentes en mamíferos no humanos, como el perro y el gato. Pueden ocasionar insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca corresponde a un síndrome en el que una anomalía de la función cardiaca conlleva finalmente una incapacidad del corazón para garantizar un caudal sanguíneo suficiente para cubrir las necesidades energéticas del organismo. Este fallo puede reflejar una anomalía en la contracción del músculo cardiaco ventricular (disfunción sistólica) o de llenado del corazón (disfunción diastólica), o bien ambos mecanismos.

15 En medicina veterinaria, la gravedad de la insuficiencia cardiaca se estima en el plano funcional, de acuerdo con, entre otras, la clasificación ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council) en tres clases. La clase I o asintomática, solamente se detecta por el hecho de la presencia de cardiopatía que se puede detectar en la exploración física, tal como por ejemplo un soplo cardiaco o una cardiomegalia. La clase II corresponde a una insuficiencia cardiaca inicial o moderada; se detecta por la aparición de síndromes congestivos tras el esfuerzo. La clase III corresponde a una insuficiencia cardiaca avanzada o grave, y se traduce por la aparición de síntomas clínicos incluso en reposo, con presencia de ascites y edema pulmonar.

25 Al inicio de la evolución de la enfermedad, la función cardiaca se mantiene por mecanismos de compensación, del que uno de los principales es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), gracias a su papel primordial en el mantenimiento de la volemia. El SRAA es, de hecho, una regulación endocrina cardio-renal que mantiene la homeostasia hidrosódica del organismo, es decir, el equilibrio entre los electrolitos (iones sodio (Na+), ion potasio (K+), ion magnesio (Mg2+)) y agua. Actúa según una cascada de regulación endocrina y enzimática. La activación del SRAA comienza por la secreción de una enzima por el riñón, la renina, en caso de bajada de tensión en la arteria renal. Sin embargo, existen otros estímulos, tales como una bajada de la natremia en el túbulo contorneado distal o la estimulación de las células yuxtglomerulares mediante el sistema beta-adrenérgico. La renina escinde el angiotensinógeno secretado por el hígado, para dar un decapeptido inactivo denominado angiotensina I. La angiotensina I se transforma a continuación en angiotensina II principalmente en el pulmón mediante la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). La angiotensina II actúa fijándose a sus receptores transmembrana y favorece la elevación de la tensión arterial por diferentes mecanismos. La angiotensina II tiene especialmente un potente efecto vasoconstrictor de las arteriolas, estimula la secreción de aldosterona, una hormona secretada por las glándulas suprarrenales que provoca un aumento de la volemia mediante una resorción de sodio y de agua en los riñones, en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector, estimula igualmente la secreción de vasopresina, una hormona antidiurética, que limita la pérdida de agua en la orina, y finalmente inhibe a su vez la secreción de renina.

40 En caso de insuficiencia cardiaca, la síntesis de aldosterona aumenta tras la activación del sistema renina-angiotensina. La aldosterona, una hormona mineralocorticoide sintetizada por las glándulas suprarrenales, el corazón, los vasos sanguíneos y el cerebro, actúa fijándose a los receptores mineralocorticoides. Los principales efectos biológicos de la aldosterona son:

45 - en el riñón, la estimulación de la reabsorción de sodio y de agua y de la excreción de potasio y de magnesio. La consecuencia es un aumento de la volemia.

50 - en el corazón y los vasos sanguíneos, una acción directa que conduce a la remodelación tisular del miocardio y del endotelio vascular así como al desarrollo de fibrosis en el miocardio. Estos efectos dependen de la fijación de la aldosterona a los receptores mineralocorticoides.

55 En medicina humana, los tratamientos habituales de la insuficiencia cardíaca utilizados son, entre otros, los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los betabloqueantes, los diuréticos, los vasodilatadores, los inotrópicos, los glucósidos digitálicos, y los hipertensores. Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (ECA) tales como captoprilo, enalaprilo, benazeprilo, lisinoprilo, o ramipirilo, permiten controlar la cascada del SRAA y de este modo la tensión arterial. Numerosos ensayos clínicos a gran escala han permitido demostrar la eficacia de las IEC: permiten aumentar significativamente la tasa de supervivencia en caso de insuficiencia cardíaca. Por el contrario, presentan contraindicaciones tales como la hiperpotasemia.

60 El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca humana frecuentemente implica también la combinación de un IEC y un diurético. En la actualidad se dispone de muchos diuréticos: los diuréticos del asa tales como furosemida, toresemida, bumetanida, los diuréticos tiazídicos, tales como la hidroclorotazida o la clortalidona, o incluso los secuestrantes de potasio, como el tiamtereno, amilorida, eplerenona, y espirolactona.

Las combinaciones de imidaprilo y espirolactona fueron ensayadas por Nishi I. y col. (Heart and Vessels, Vol. 21, N° 4, julio de 2006, páginas 251-255) en modelos de rata en las que la insuficiencia cardiaca se ha inducido por hipertensión. Nishi y col. demostraron que imidaprilo parece tener cierto efecto sobre el edema pulmonar y la hipertrofia ventricular, pero no demuestran de forma convincente el efecto de combinación con la espirolactona. Además, las dosis de espirolactona administradas a las ratas son bajas, del orden de 0,37 mg/kg para un perro de 10 kg según el método de cálculo por extrapolación alométrica, y los datos farmacocinéticos proporcionados por Karim A. y col. (Drug Metabolism and Disposition, 1976, Vol. 4, N° 6, páginas 547-555). Además, la fisiología de estos modelos de ratas hipertensas es muy diferente del de la insuficiencia cardiaca en perros (donde está inducida con más frecuencia por una insuficiencia valvular).

El documento US2002/0132001 describe que los pacientes humanos tienen un ciclo diurno de concentración plasmática de aldosterona y que sería necesario administrar los antagonistas de la aldosterona varias veces al día (entre 2 y 4 veces al día) para poder mantener una concentración suficiente. Esta solicitud de patente propone, por tanto, utilizar una formulación de liberación controlada o «formulación de retraso» del antagonista para conservar una concentración suficiente del antagonista de la aldosterona en el momento del máximo de la secreción de la aldosterona en pacientes humanos.

Los efectos de un antagonista de la aldosterona, la espirolactona, fueron igualmente evaluados en el caso de la insuficiencia cardiaca. Estudios experimentales han demostrado anteriormente los efectos perjudiciales de la aldosterona sobre el riñón y el sistema cardiovascular. Por tanto, se realizaron ensayos sobre la hipótesis de que el bloqueo de los efectos de la aldosterona podría tener efectos beneficiosos en la insuficiencia cardiaca, y en particular permitir una mejora de la función cardiaca y una disminución de la incidencia de problemas del ritmo.

Kovacevic A. (Farmaceutski Glasnik 1999 HR, Vol. 55, N° 6, 1999, páginas 235-238) describe diferentes fármacos susceptibles de ser utilizados para el tratamiento la insuficiencia cardiaca en perros y gatos. Concretamente se cita la espirolactona entre los diuréticos que pertenecen a la familia de los inhibidores competitivos de la aldosterona. También se ha descrito de forma general que la espirolactona se puede administrar a dosis de 1-2 mg/kg, especificando siempre que el uso de la espirolactona está contraindicado si el sujeto ya recibe inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IEC).

Hasta este momento, los cardiólogos reconocían de forma general que la espirolactona presentaba problemas de hiperpotasemia importantes a largo plazo cuando se administraba a dosis elevadas consideradas diuréticas, y que el efecto beneficioso de un antagonista de la aldosterona se podía obtener, de hecho, sin riesgo si se administraba a dosis de 0,25-1 mg/kg/día (<http://www.vetinfo4dogs.com/dogheart> -28-1-2001).

Finalmente, se ha demostrado en el ser humano, que cuando la espirolactona se administraba a dosis con un efecto diurético (≥ 50 mg), sola o combinada con un IEC, presenta efectos secundarios de hiperpotasemia incompatibles con el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y especialmente los IEC. El estudio clínico multicéntrico RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) ha demostrado el beneficio clínico de la espirolactona utilizada en dosis bajas consideradas subdiuréticas en pacientes humanos afectados de insuficiencia cardiaca. Más precisamente, el estudio RALES describe el uso de la espirolactona a dosis subdiuréticas de 1 a 25 mg/día junto con un IEC para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca humana. Esas combinaciones también se describen en la solicitud internacional WO 96/24373 y la patente EP 808172B1. En el marco del estudio RALES, 1663 pacientes con insuficiencia cardiaca grave, con una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 35 %, tratados con un IEC, diuréticos del asa, y a veces con digoxina, se incluyeron en un estudio doble ciego controlado con placebo. 822 recibieron 25 mg de espirolactona y 841 un placebo. El estudio notificó 386 muertos en el grupo placebo (46 %), comparado con 284 en el grupo de la espirolactona (35 %). El análisis de supervivencia muestra que el riesgo de mortalidad se reduce en un 30 % en los pacientes que recibieron espirolactona comparado con el grupo placebo.

Si bien era conocido que la administración de espirolactona implica un mayor riesgo de hiperpotasemia en sujetos humanos con insuficiencia cardiaca, se había establecido hasta ahora que solamente se podían usar en dichos tratamientos dosis diarias bajas de espirolactona. Constituyen en cierto modo un compromiso para reducir el efecto de la aldosterona sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, evitando los efectos secundarios, especialmente la hiperpotasemia, debidos a concentraciones elevadas del antagonista de la aldosterona. Por consiguiente, se estableció que, en los pacientes humanos, las dosis terapéuticas eficaces de espirolactona suficientes para observar un efecto protector, pero lo suficientemente bajas en relación con las dosis diuréticas, deben ser por lo general de 12,5 a 50 mg por día y paciente humano. Sin embargo, y contrariamente a lo que se había establecido previamente en términos de dosificación de los antagonistas de la aldosterona para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca humana, se ha descubierto que era posible, para un subgrupo de pacientes o sujetos específicos, constituido por animales mamíferos no humanos, reducir de manera muy importante los riesgos de mortalidad y/o de morbilidad, utilizando dosis de antagonistas de aldosterona mayores que las dosis previamente utilizadas, y esto sin inducir una variación significativa en los niveles de potasio o con pequeñas variaciones en el potasio sérico en estos sujetos. En efecto, de forma sorprendente, no se ha observado ningún efecto secundario de hiperpotasemia entre los animales mamíferos no humanos que recibieron dosis elevadas de antagonistas de la

aldosterona. En cambio, se ha demostrado una eficiencia superior inesperada en términos de supervivencia con una reducción significativa de los riesgos de mortalidad y morbilidad.

Resumen de la invención

5 La presente memoria descriptiva da a conocer una nueva composición veterinaria que comprende un antagonista de la aldosterona administrado según una posología, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinada al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca.

10 La presente invención tiene por objeto una composición veterinaria para su uso en el tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa (EVD) en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca en perros que comprende espirolactona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la espirolactona se administra en una dosis terapéutica eficaz de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma, en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y caracterizada porque dicha composición se administra como
15 tratamiento a largo plazo sin provocar un efecto secundario de hiperpotasemia. Las composiciones veterinarias según la presente invención se administran preferiblemente como tratamiento a largo plazo durante al menos 15 meses.

20 El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina se administra en una dosis terapéutica eficaz de aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 0,5 mg/kg/día. El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina es benazeprilo, enalapril, una sal, o un éster farmacéuticamente aceptable de estos compuestos. Preferiblemente, el benazeprilo se administra a una dosis de 0,25 mg/kg/día y el enalapril a una dosis de 0,5 mg/kg/día.

25 La presente invención tiene por objeto también una composición veterinaria para su uso en el tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa (EVD) en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca en perros que comprende espirolactona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la espirolactona se administra en una dosis terapéutica eficaz de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma, en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y caracterizada porque dicha composición se administra como
30 tratamiento a largo plazo sin provocar un efecto secundario de hiperpotasemia, y opcionalmente en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de pimobendano o levosimendano.

35 Las composiciones veterinarias para uso en la presente invención permiten en particular reducir el riesgo de mortalidad, y/o de morbilidad, sin causar efectos secundarios de hiperpotasemia. El riesgo de mortalidad se reduce de 50 a 80 %, de 55 a 80 %, de 60 a 80 %, de 65 a 80 %, de 70 a 80 %, o de 75 al 80 % en perros reciben espirolactona, sus derivados, o sus metabolitos, con la posología prescrita de acuerdo con la invención en comparación con un grupo placebo.

40 Las composiciones veterinarias para su uso de acuerdo con la presente invención se presentan de forma que se puedan administrar por vía oral, nasal, intradérmica, cutánea o parenteral. Se presentan en forma de una disolución líquida, en forma de una suspensión, en forma sólida o semisólida, de polvo, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas duras, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de pastillas, de pastas, de implantes o de geles.

45 La presente descripción da a conocer también la utilización de cantidades terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona junto con IEC en la preparación de un medicamento veterinario destinado a tratar y/o prevenir la enfermedad valvular degenerativa en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca, y/o a reducir las tasas de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca, sin causar efectos secundarios de hiperpotasemia. La dosis terapéutica eficaz de antagonista de la aldosterona es de
50 aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma.

55 El riesgo de mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos un 50 %. De manera más preferible, el porcentaje de reducción del riesgo de mortalidad está comprendida entre aproximadamente el 80 % y del 50 %, 80 % a 55 %, 80 % a 60 %, 80 % a 65 %, 80 % a 70 %, o entre el 80 % y el 75 %, y es por ejemplo de aproximadamente el 80 %, 73 %, 67 %, 65 %, o 59 %. De acuerdo con este objeto, el riesgo de morbi/mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos un 46 %.

Breve descripción de las figuras

60 **Figura 1:** Gráfico semilogarítmico las concentraciones plasmáticas de espirolactona en 48 horas en rata, perro y mono tras la administración de 2 mg/kg/día de 22-¹⁴C espirolactona marcada por vía oral o intravenosa (●-●: material total ¹⁴C; ▲-▲: material ¹⁴C acetato de etilo; ■-■: canrenona).

Figura 2: Gráfico semilogarítmico de la concentración de canrenona en función del tiempo tras la administración de

una dosis de espironolactona de 0,8 mg/kg, 2 mg/kg, y 8 mg/kg.

Figura 3: Gráfico que representa la relación dosis respuesta entre la dosis de espironolactona y la relación log ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$) entre 15 perros con hiperaldosteronemia después de una sola administración de espironolactona por día. El gráfico muestra que la espironolactona permite restaurar la relación log ($Nax10/K$) en un intervalo de 0 a 6 horas.

Figura 4: Gráfico que representa las probabilidades de supervivencia obtenidas para una duración de 14-15 meses, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que recibieron una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que había recibido un placebo y un IEC ($p=0,011$); la espironolactona redujo en un 65 % el riesgo de mortalidad.

Figura 5: Gráfico que representa las tasas de mortalidad a 14-15 meses, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que recibieron una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que había recibido un placebo y un IEC ($p=0,0029$).

Figura 6: Gráfico que representa las probabilidades de supervivencia obtenidas para una duración de 3 años, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que recibieron una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que había recibido un placebo y un IEC ($p=0,017$); la espironolactona redujo en un 59 % el riesgo de mortalidad.

Figura 7: Gráfico que representa las probabilidades de supervivencia obtenidas para una duración de 3,5 años, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que recibieron una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que había recibido un placebo y un IEC.

Figura 8: Gráfico que representa las tasas de morbi/mortalidad a 14-15 meses, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que recibieron una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que había recibido un placebo y un IEC. La tasa de morbi/mortalidad se obtuvo sumando el número de perros muertos, sacrificados o que habían salido del ensayo debido a un empeoramiento de su insuficiencia cardíaca.

Figura 9: Gráfico que representa la evolución de la concentración de potasio plasmática media o potasemia observada en los distintos grupos de perros tratados con una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) comparada con los grupos de perros que han recibido un placebo y un IEC ($p<0,05$).

Descripción detallada

La presente invención tiene por objeto, de este modo, una composición veterinaria para su uso en el tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa (EVD) en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca en perros que comprende espironolactona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la espironolactona se administra en una dosis terapéutica eficaz de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma, en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y caracterizada porque dicha composición se administra como tratamiento a largo plazo sin provocar un efecto secundario de hiperpotasemia.

De acuerdo con la presente memoria descriptiva, los antagonistas de la aldosterona incluyen todos los agentes que se pueden fijar al receptor de la aldosterona (denominados también antagonistas del receptor de la aldosterona) y actuar en calidad de antagonista competitivo de la aldosterona por fijación en el sitio de enlace de los mineralocorticoides. A modo de ejemplo de inhibidores de la aldosterona, se pueden citar los compuestos de tipo espironolactona que incluyen un anillo de lactona unido a un núcleo esteroide.

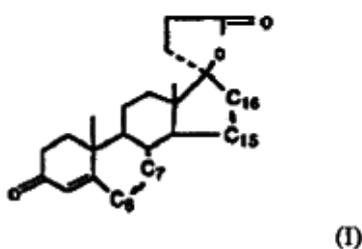
Las composiciones veterinarias están por lo tanto destinadas al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca y comprenden un antagonista del receptor de la aldosterona que, de acuerdo con la invención, es la espironolactona, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IEC), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones en cuestión incluyen una dosis terapéutica eficaz de antagonista del receptor de la aldosterona de aproximadamente 2 mg/kg/día. Estas comprenden además una dosis terapéutica eficaz de IEC de aproximadamente de 0,1 a 0,6 mg/kg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día. Se utilizan cantidades terapéuticamente eficaces de un antagonista del receptor de la aldosterona y de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, en la preparación de un medicamento veterinario destinado a reducir las tasas de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca, caracterizado porque la dosis terapéutica eficaz de antagonista del receptor de la aldosterona es de aproximadamente 2 mg/kg/día. La reducción de la tasa de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca incluye la administración de dosis terapéuticas eficaces de un antagonista del receptor de la aldosterona y de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, en el que

el antagonista del receptor de la aldosterona se administra en una dosis diaria de aproximadamente 2 mg/kg/día.

La eficacia terapéutica de la presente invención se puede expresar como tasa de mortalidad observada, pero también como riesgo de mortalidad. De este modo, en la presente invención, el riesgo de mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos el 50 % y la tasa de mortalidad en más de un 34 %. De manera más preferible, el porcentaje de reducción del riesgo de mortalidad está comprendido entre aproximadamente el 80 % y el 50 %, 80 % a 55 %, 80 % a 60 %, 80 % a 65 %, 80 % a 70 %, o entre el 80 % y el 75 %, y es por ejemplo de aproximadamente el 80 %, 73 %, 67 %, 65 %, o 59 %. De la misma manera, la tasa de mortalidad obtenida más preferiblemente está incluida en un intervalo entre 34 % y 0 %, y es por ejemplo de aproximadamente el 34 %, 30 %, 20 %, 15 %, 9 %, 6 % o 0 %. De acuerdo con este objeto, el riesgo de morbi/mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos un 46 % a 50 %.

Los antagonistas o inhibidores competitivos de la aldosterona (susceptibles de fijarse de manera competitiva sobre el receptor de la aldosterona tal como se ha descrito más arriba) pueden responder a la

(I) fórmula general I siguiente:



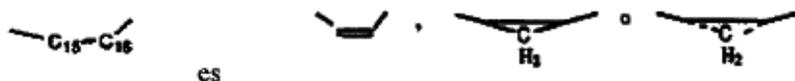
en la que

20



en la que R representa un alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, y en la que

25



Los restos de alquilo inferiores pueden ser lineales o no, preferiblemente grupos metilo, etilo, y n-propilo. Se relacionan a continuación ejemplos de compuestos de tipo espironolactona correspondientes a la fórmula I. Los procedimientos de producción de estos compuestos son bien conocidos en la técnica, y entre otros, se han descrito en la patente US 4.129.564.

30

- 7 α -acetiltio-3-oxo-4,15-androstadieno-[17(β -1')-spiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

35

- 3-Oxo-7 α -propioniltio-4,15-androstadieno-[17((β -1')-spiro 5')] perhidrofuran -2'-ona;

- 6 β ,7 β -metileno-3-oxo4,15-androstadieno-[17((β -1')-spiro-5')] perhidrofuran-2'-ona;

40

- 15 α ,16 α -metileno-3-oxo-4,7 α -propioniltio-4androsteno[17(β -1')-spiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

- 6 β ,7 β ,15 α ,16 α -dietileno-3-oxo-4-androsteno [17(β -1')-spiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

- 7 α -acetiltio-15 β ,16 β -metileno-3-oxo-4-androsteno-[17(β -1')-spiro-5']perhidrofuran-2'-ona;

45

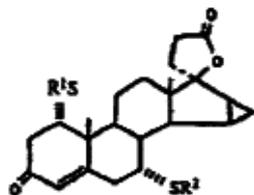
- 15 β ,16 β -metileno-3-oxo-7ss-propioniltio-4-androsteno-[17(β -1')-spiro-5']perhidrofuran-2'-ona; y

- 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetileno-3-oxo-4-androsteno-[17(β 1')-spiro-5']perhidrofuran-2'-ona.

- 10,13-dimeilspiro[2,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-1H-ciclopenta[α]fenantreno-17,5'-oxolano]-2',3-diona (canrenona)

50

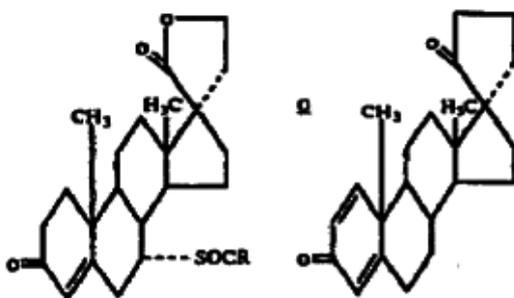
(ii) fórmula general II siguiente:



(II)

5 en la que el radical R1 es un alquilo o un acilo C1-C3 y R2 es hidrógeno o alquilo C1-C3. Los compuestos pertenecientes a esta familia son por ejemplo, el 1 α -acetiltio-15 β , 16 β -metileno-7 α -metiltio-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona; y el 15 β , 16 β -metileno-1 α ,7 α -dimetiltio-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona.

(iii) fórmula general III siguiente:

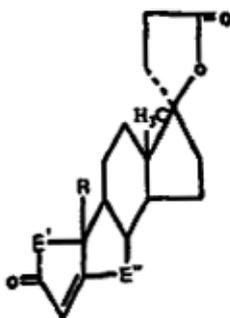


(III)

10 en la que R es un alquilo inferior, preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo, y butilo. A modo de ejemplo, se pueden citar:

- 15 - ácido 3 β ,21-dihidroxi-17 α -pregna-5,15-dieno-17 carboxílico y-lactona;
 - ácido 3 β , 21-dihidroxi-17 α -pregna-5,15-dieno-17-carboxílico lactona 3-acetato;
 - ácido 3 β , 21-dihidroxi-17 α -pregn-5-eno-17-carboxílico γ -lactona;
 20 - ácido 3 β , 21-dihidroxi-17 α -pregn-5,15-eno-17-carboxílico lactona 3-acetato;
 - ácido 21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-17-carboxílico γ -lactona;
 25 - ácido 21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4, 6-dieno-17-carboxílico γ -lactona;
 - ácido 21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-1,4-diene-17 carboxílico γ -lactona;
 - ácido 7 α -aciltio-21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-17 carboxílico γ -lactona; y
 30 - ácido 7 α -acetiltio-21-hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-17-carboxílico γ -lactona.

(iv) fórmula general IV siguiente:



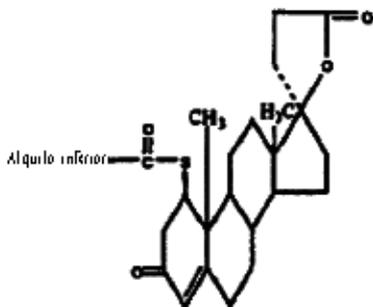
(IV)

en la que E' es un grupo seleccionado entre etileno, vinileno, y radicales tioetileno alcanoilo inferiores;

5 en la que E'' es un grupo seleccionado entre etileno, vinileno, y radicales tioetileno alcanoilo inferiores, y R es un radical metilo, salvo cuando E' y E'' son radicales etileno.

(v) fórmula general V siguiente: entre la que se pueden citar por ejemplo, la 1-acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona lactona.

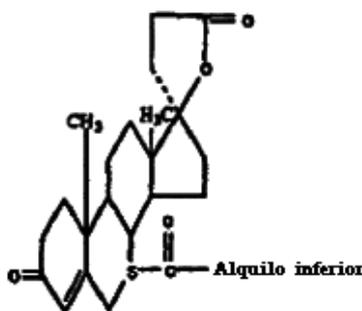
10



(V)

(vi) fórmula general VI siguiente: A modo de ejemplo, se pueden citar 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona lactona; 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androst-4-en-3-ona lactona; 1 α ,7 α -diacetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androsta-4, 6-dien-3-ona lactona; 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-androsta-1,4-dien-3-ona lactona; 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi-norandrosta-4-en-3-ona lactona; y 7 α -acetiltio-17 α -(2-carboxietil)-17 β -hidroxi--6 α -metilandrosta-1,4-dien-3-ona lactona.

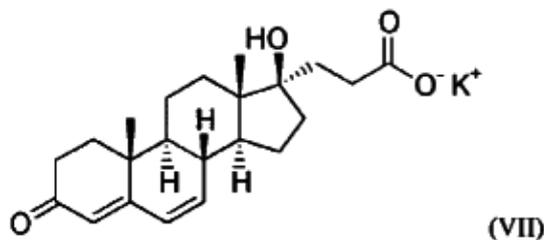
15



(VI)

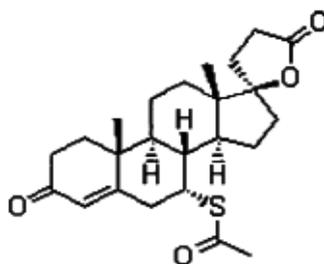
20

(vii) fórmula general VII siguiente:



A modo de ejemplo, se puede citar el 3-[(8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-1H-ciclopenta[α]fenantren-17-il]propanoato de potasio (caneroato)

Las composiciones veterinarias de acuerdo con la presente invención incluyen la espironolactona como antagonista de la aldosterona. La espironolactona utilizada de acuerdo con la presente invención es un compuesto esteroide sintético de tipo 17-Lactona que pertenece a la familia (I) descrita anteriormente. Se utiliza la 7 α -acetiltio-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona. La espironolactona es bien conocida en medicina humana, y se comercializa con las denominaciones comerciales Aldactone®, Novo-Spiroton®, Spiractin®, Spirotone®, y Berlactone®. La fórmula química general es la siguiente (<http://www.chemblink.com>):



De acuerdo con la invención, se entenderá por espironolactona, el compuesto como tal. A modo de ejemplos de derivados de espironolactona, se pueden citar los isómeros ópticamente activos de la espironolactona, los derivados monociclopropilo o bisciclopropilo de la espironolactona, o los derivados epoxi, tales como el 9 α ,11 α -epoxi espironolactona o eplerenona, o más generalmente, todos los derivados funcionalizados de la espironolactona activos, es decir que presentan la actividad terapéutica de la espironolactona de acuerdo con la presente invención. A modo de ejemplo de metabolitos de espironolactona, se pueden citar la canrenona, el ácido canrenoico, La 15 β -OH canrenona, La 21-OH canrenona, el canrenoato potásico, la 7 α -tiospironolactona, la 7 α -tiometil-espironolactona, o la 6- β -hidroxi-7- α -tiometilspironolactona.

La espironolactona se administra a dosis superiores a las que se utilizan habitualmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en seres humanos. Estas dosis se suelen calificar como dosis diuréticas y provocan efectos secundarios de hiperpotasemia en el paciente humano. Se ha descubierto mediante la presente invención que la dosis de compuestos de tipo espironolactona que tienen un efecto diurético en los animales mamíferos no humanos que son idénticas a las que producen un efecto diurético en humanos no inducen, contrariamente a lo observado en seres humanos, efectos secundarios de hiperpotasemia en el subgrupo de pacientes constituido por animales mamíferos no humanos.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención que incluyen la espironolactona como antagonista de la aldosterona son particularmente útiles cuando se administran según las posologías prescritas para el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia cardíaca, especialmente de la EVD en animales no humanos tales como el perro, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad. Las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran especialmente antes de la aparición de edema en estos animales.

En el hombre, las dosis de espironolactona convencionalmente utilizadas son de aproximadamente 1 a 25 mg/día con una media de administración diaria de 12,5 mg/día, pero en ningún caso mayor de 50 mg/día para no provocar hiperpotasemia en el ser humano. Las dosis humanas a veces se hacen corresponder con dosis en animales mediante extrapolación alométrica, procedimiento que tiene en cuenta distintos parámetros fisiológicos tales como la farmacocinética. La ecuación alométrica más aplicada es la siguiente:

$$\text{Log (CI)} = 0,5408 \times \text{Log BW} - 0,2764$$

BW: Peso corporal: peso

En consecuencia, el aclaramiento (Cl) o coeficiente de depuración plasmática de una sustancia, es decir, la capacidad de un órgano para eliminar totalmente una sustancia determinada de un determinado volumen de plasma arterial, por unidad de tiempo, se calculará mediante la siguiente ecuación: $Cl = 0,5291 \times BW^{0,5408}$.

5 Mediante el uso de esta ecuación alométrica, se calcula el aclaramiento para perros y seres humanos, con un peso (BW) de 70 kg y de 10 kg respectivamente para el ser humano y el perro. Los aclaramientos calculados de esta manera se presentan en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1:

10

Especie	Peso (kg)	Aclaramiento (l/h)
Perro	10	1,831
Ser humano	70	5,253

En consecuencia, las dosis de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, y 75 mg (dosis en mg/día para un paciente humano) extrapoladas a un perro (dosis en mg/kg/día), calculadas mediante la siguiente ecuación: $Dosis_{perro} = (Dosis_{humano} \times Cl_{perro}) / Cl_{humano}$, se presentan en la Tabla 2 siguiente:

15

Tabla 2

Dosis en mg/día (paciente humano)	Equivalente en mg/kg/día (animales mamíferos no humanos)	Efecto terapéutico en el ser humano
12,5 mg/día	0,436 mg/kg/día	Disminución significativa de la morbilidad y mortalidad, sin hiperpotasemia
25 mg/día	0,871 mg/kg/día	Disminución significativa de la morbilidad y mortalidad, sin hiperpotasemia
50 mg/día	1,743 mg/kg/día	Disminución significativa de la morbi/mortalidad y la aparición de un efecto diurético (ligero) y de una hiperpotasemia (moderada)
75 mg/día	2,614 mg/kg/día	Disminución significativa de la morbi/mortalidad y la aparición de un efecto diurético (moderado a importante) y de una hiperpotasemia (moderada a grave)

20

De acuerdo con la presente invención, las proporciones terapéuticas eficaces de antagonista de la aldosterona, sin efectos secundarios de hiperpotasemia en animales mamíferos no humanos, son de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma.

25

Se considera por lo general que estas dosis de espironolactona tienen un efecto diurético en seres humanos, y por lo tanto no se pueden utilizar en seres humanos solas o en combinación con IEC, ya que provocan un importante efecto secundario de hiperpotasemia en pacientes humanos tratados de esta forma, que no es compatible con el tratamiento deseado de la insuficiencia cardíaca.

30

Se ha comprobado de modo sorprendente que estas dosis altas de espironolactona de aproximadamente 2 mg/kg/día administrados cada 24 horas en una sola toma, no inducen efectos secundarios de hiperpotasemia similares en animales mamíferos no humanos, o solo inducen una hiperpotasemia leve y transitoria. En efecto, cuando los animales mamíferos no humanos se tratan con las composiciones de acuerdo con la presente invención, las tasas de potasio circulantes siguen siendo sustancialmente constantes o aumentan poco y de forma transitoria a concentraciones comprendidas entre 5,9 a 6,4 mmol/l o bien están comprendidas entre 6,5 y 7,5 mmol/l, y permanecen por debajo de 7,5 mmol/l. No se ha observado ningún efecto adverso importante de hiperpotasemia durante el tratamiento de los animales mamíferos no humanos como queda demostrado por otra parte de los ejemplos.

40

Las dosis de espironolactona se adaptan a cada uno de los mamíferos tratados en función del peso y de manera que se respete la posología prescrita por la presente invención de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma.

De acuerdo con la presente invención, solamente se efectúa una administración cada 24 horas de espironolactona a dosis alta, e incluso la concentración plasmática de espironolactona disminuye rápidamente 4 horas después de la

administración oral (Figura 1). La espirolactona se administra preferiblemente a animales enfermos, en una sola toma una vez por día, por ejemplo, durante la toma de alimento, tanto mezclada con la ración de alimento, como directamente en la garganta después de una comida. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran especialmente en las fases precoces de la insuficiencia cardíaca y especialmente antes de la aparición de edema en estos animales enfermos. No se ha observado ningún efecto secundario de hiperpotasemia en los animales así tratados.

Como esto se demuestra especialmente en el ejemplo 1 siguiente, la dosis diaria óptima de espirolactona se determinó en animales no humanos como perros por ejemplo. Esta dosis es, de manera sorprendente, muy superior a la dosis habitualmente utilizada para el tratamiento de pacientes humanos. Esta dosis óptima es de aproximadamente 2 mg/kg/día.

La utilización de estas nuevas posologías de espirolactona permite restablecer la relación plasmática entre el sodio y el potasio inducido por la hiperaldosteronemia reproduciendo el modelo de la insuficiencia cardíaca. La utilización de estas nuevas posologías de espirolactona permiten restablecer las concentraciones de sodio-potasio fisiológicas en orina y obtener una normalización de la relación $([Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina})$. Las dosis terapéuticamente eficaces y no tóxicas de espirolactona de acuerdo con la presente invención son de aproximadamente 2 mg/kg/día, administrada cada 24 horas en una sola toma a los animales para permitir la normalización de la relación $([Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina})$ y tratar y/o prevenir las patologías importantes en animales no humanos, que son las insuficiencias cardíacas.

Las composiciones de espirolactona administradas en una sola toma y a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/día son especialmente útiles para tratar los animales no humanos con insuficiencia cardíaca, y más particularmente a aquellos que están afectados de la enfermedad valvular degenerativa, sin efectos secundarios de hiperpotasemia.

La insuficiencia cardíaca tiene su origen en cardiopatías que pueden ser de dos categorías: cardiopatías congénitas o cardiopatías adquiridas. Las primeras son malformaciones congénitas cardíacas. A diferencia de las dolencias congénitas, las cardiopatías adquiridas aparecen durante la vida del animal, generalmente de forma tardía (> 6-8 años). Tienen orígenes variados, pero en perros predominan muy claramente dos dolencias: la enfermedad valvular degenerativa (EVD) y la cardiomiopatía dilatada (CMD).

La EVD que también se denomina endocarditis valvular, insuficiencia valvular o valvulopatía, representa el 80 % de las cardiopatías en perros. La EVD se caracteriza por una alteración de las válvulas atrioventriculares (mitral sobre todo, a veces mixta) que conlleva un defecto de estanqueidad durante la sístoles ventricular. se produce entonces un reflujo de sangre en el atrio que conlleva una disminución del volumen de expulsión sistólica y una sobrecarga volumétrica en el atrio. A medida que las lesiones valvulares evolucionan, se puede observar también una lesión y una ruptura de las uniones tendinosas, que aumentan la fuga valvular y el pronóstico vital. El primer medio de detección de la EVD es la auscultación; en la que el reflujo mitral aparece como un soplo (sistólico apical izquierdo), cuya intensidad se correlaciona con la importancia del reflujo, también se utiliza la ecocardiografía de manera amplia. Con la evolución de la dolencia, se observa en primer lugar una dilatación atrial, después una dilatación ventricular. En este momento, la función sistólica se ve afectada. Cuando la válvula mitral resulta afectada, la insuficiencia cardíaca resultante es en primer lugar izquierda; en los casos avanzados, puede ser global, izquierda y derecha. La aparición de mecanismos compensatorios se hará progresivamente, la aparición de una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es relativamente tardía e induce edemas e hipertensión pulmonar en caso de ICC izquierda; de ascitis en caso de insuficiencia cardíaca derecha; la evolución de la EVD se cuenta en meses o años.

La CMD es una enfermedad primitiva del miocardio en animales no humanos, perros o gatos. En su forma clásica, se manifiesta por un adelgazamiento en las paredes del miocardio ventricular y una dilatación de las cavidades cardíacas. La afectación negativa sobre la función sistólica es precoz y profunda. La CMD es una enfermedad de evolución generalmente muy rápida, con la aparición de una ICC muy fuerte y descompensada.

Las composiciones y dosificaciones anteriormente descritas son especialmente útiles para abordar los animales mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca con reflujo valvular.

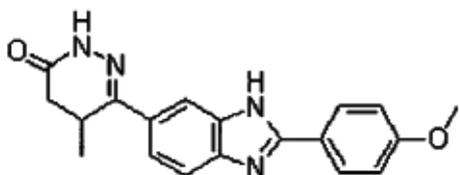
Por animales mamíferos no humanos, se entiende de manera general todas las especies de mamíferos. Preferiblemente, las composiciones están destinadas a los animales de compañía, especialmente los perros.

Las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar junto con antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanos), digitálicos, inotrópicos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, betabloqueantes y/o antagonistas del calcio.

Los antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II, también designados como ARA-II o sartanos actúan como inhibidores competitivos de la angiotensina II en el receptor AT-1, bloqueando de esta forma el efecto de la

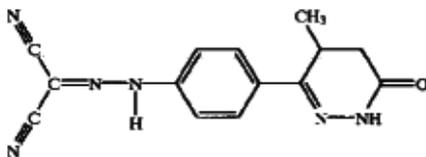
angiotensina II en el receptor AT-1 de la angiotensina. A modo de ejemplos de estos compuestos, se pueden citar candesartano, candesartano cilexétil, prosartano, irbesartano, losartano, la sal potásica de losartano, olmesartano, telmisartano, o valsartano. Éstos se utilizan en las asociaciones de acuerdo con la presente invención a dosis terapéuticas eficaces.

Las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención se administran preferiblemente asociadas con una cantidad eficaz de un inotropo o inodilatador tal que, en particular, pimobendano o levosimendano. El inotropo o inodilatador es, por ejemplo el pimobendano o levosimendano. Pimobendano corresponde al 4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazona cuya estructura química es la siguiente:



Pimobendano se describe entre otros, en las patentes US 4.361.563 y EP008391 y se comercializa por Boehringer Ingelheim con el nombre Vetmedin®. Por su mecanismo de acción (sensibilizante del calcio e inhibidor de la fosfodiesterasa III), es inotropo positivo (aumento de la contractilidad), lusitropo positivo (mejora de la relajación) y vasodilatador arterial (disminución de la postcarga), venoso (disminución de la precarga) y coronario (mejora de la oxigenación del miocardio). Su acción inotrópica positiva (vinculada a un aumento de la afinidad de la troponina para el calcio) se ejercerá sin aumento del consumo energético del miocardio. El efecto vasodilatador es intenso y directo (por inhibición de la degradación del AMPc en la célula muscular lisa de los vasos). Las dosis terapéuticas eficaces de pimobendano pueden administrarse por vía oral con las composiciones de acuerdo con la invención. Por ejemplo, estas dosis pueden ser de aproximadamente 0,25 a 2 mg/kg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día.

También se puede citar el levosimendano, que se describe como inodilatador en la patente europea EP383449, y corresponde al [[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil) fenil] hidrazono] propanonitrilo cuya estructura química es la siguiente:



Levosimendano se puede administrar oralmente o por inyección. Las dosis terapéuticas eficaces de levosimendano se pueden utilizar con las composiciones de acuerdo con la presente invención. Estas dosis pueden estar comprendidas, por ejemplo, en un intervalo entre 0,025 y 0,5 mg/kg/día según la vía de administración elegida. A modo de ejemplo, cuando se administran por vía oral, las dosis terapéuticas eficaces pueden ser de 0,1 mg/kg a 0,2 mg/kg en dos tomas (0,05 a 0,1 mg/kg mañana y tarde).

Los vasodilatadores son el nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, o nitrato de isosorbida, y/o diuréticos tales como la furosemida, bumetanida, torasemida, o tiazidas tales como el ciclopentiazida o hidroclorotiazida. Los diuréticos se utilizan en casos de signos congestivos importantes (edema pulmonar, ascitis...), a la dosis más baja necesaria. Cuando las composiciones de acuerdo con la invención se administran junto con un diurético, este es preferiblemente furosemida a una dosis de 4-8 mg/kg/día. .

Los digitálicos como la digoxina permiten en particular el tratamiento de arritmias supraventriculares, en particular la fibrilación atrial.

Las dosis diarias de estos tratamientos habituales de la insuficiencia cardiaca se adaptan a cada uno de los mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca, y tratados con las composiciones de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones son útiles para tratar y/o prevenir las enfermedades valvulares degenerativas (EVD) en perros.

Se entiende por dosis terapéutica eficaz o activa, una cantidad que pueda restablecer la relación entre el sodio y el potasio plasmáticos y/o inducir un efecto terapéutico suficiente y permitir de esta forma una reducción de la tasa de mortalidad y/o de morbilidad importante. Análogamente, se entiende por dosis terapéutica activa, una cantidad de

cada uno de los principios activos susceptible de producir en combinación un efecto terapéutico suficiente y permitir de esta forma una reducción de la mortalidad y/o de la morbilidad.

De acuerdo con la presente invención, el riesgo de mortalidad observado se reduce en un porcentaje de al menos un 50 %. De manera más preferible, el porcentaje de reducción del riesgo de mortalidad está comprendido entre aproximadamente el 80 % y del 50 %, 80 % a 55 %, 80 % a 60 %, 80 % a 65 %, 80 % a 70 %, o entre el 80 % y el 75 %, y es por ejemplo de aproximadamente el 80 %, 73 %, 67 %, 65 %, o 59 %. El efecto protector es especialmente importante en animales afectados de insuficiencia cardíaca incluyendo las fases iniciales. El riesgo de morbi/mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos un 40 % o de al menos un 46 %.

Estas composiciones de espirolactona en administración única cada 24 h junto con cantidades terapéuticas eficaces de IEC son eficaces para el tratamiento y/o la prevención de las insuficiencias cardíacas en animales mamíferos no humanos. Las composiciones de acuerdo con la presente invención son especialmente eficaces para el tratamiento de insuficiencia cardíaca con reflujo valvular. En efecto, se ha demostrado que los perros que padecen especialmente insuficiencia cardíaca debida a reflujo valvular a los que se administran las composiciones de espirolactona, sus derivados, o sus metabolitos según las posologías descritas anteriormente y en una sola toma junto con un tratamiento convencional, muestran una vida más prolongada que los perros que recibieron un tratamiento convencional en solitario. Esta posología se puede mantener como un tratamiento a largo plazo, por ejemplo de 15 meses o 36 meses, y preferiblemente durante al menos 15 meses. En efecto, a largo plazo, se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca en sujetos animales no humanos se agrava menos que la de los perros que recibieron un tratamiento convencional en solitario.

Los animales mamíferos no humanos pueden recibir preferiblemente dosis terapéuticamente eficaces de espirolactona y benazeprilo. Éstos se pueden administrar de manera secuencial o simultánea en todas las vías de administración bien conocidas en la técnica y adaptadas al tratamiento de cada uno de los animales, tales como las vías nasal, oral y parenteral. La invención permite el tratamiento de sujetos con insuficiencia cardíaca, especialmente de animales de compañía como perros. En el tratamiento de perros con insuficiencia cardíaca, se administra una dosis diaria del antagonista del receptor de aldosterona de aproximadamente 2 mg/kg/día, y una dosis diaria de inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día, preferiblemente aproximadamente 0,25 mg/kg/día de benazeprilo y 0,5 mg/kg/día de enalapril. Como se ha indicado anteriormente, las administraciones se pueden efectuar de manera simultánea o secuencial.

Las composiciones o medicamentos veterinarios para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden presentar en todas las formas apropiadas según las vías de administración deseadas, por ejemplo mediante la vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. Pueden estar, por tanto, en forma de una disolución o de una suspensión líquida nasal, oral o inyectable, o en forma sólida o semisólida, de polvo, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas duras, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de pastillas, de pastas, de implantes o de geles.

Según las fórmulas de las composiciones y medicamentos utilizados, pueden comprender además ingredientes habitualmente utilizados en farmacopea para la preparación de las formulaciones líquidas o sólidas para su administración por vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. De este modo, las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender, según el tipo de formulaciones, un agente deslizante, un lubricante y cualquier excipiente de masa adecuada, como lactosa, celulosa o almidones. Como lubricante, se puede utilizar ácido esteárico, estearato de magnesio, L-leucina o, por ejemplo, tribehenato de glicerol. Como agente desintegrante, se puede utilizar carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica reticulada o, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada. Como agente deslizante, se puede utilizar la sílice pura o el dióxido de silicio coloidal.

Las formas orales pueden ser formas de comprimidos de disolución instantánea o efervescente obtenidos añadiendo un par efervescente a la composición de la invención, o incluso en forma de comprimidos recubiertos de un revestimiento. Como par efervescente, se pueden utilizar, ácido tartárico y bicarbonato de sodio o ácido cítrico y bicarbonato de sodio.

Cuando las composiciones se presentan en forma de comprimidos, estos son, por ejemplo, comprimidos de espirolactona de 10 mg, 40 mg, u 80 mg. Los comprimidos se pueden secar para poderlos cortar y cumplir así la posología de acuerdo con la invención de una sola toma diaria.

Las preparaciones inyectables se preparan por mezcla de cantidades terapéuticamente eficaces de espirolactona y de IEC con un regulador de pH, un agente tamponante, un agente suspensor, una agente solubilizador, un estabilizador, un agente de tonicidad y /o un conservante, y por transformación de la mezcla en una inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o de perfusión, según un procedimiento clásico. En su caso, las preparaciones inyectables se pueden liofilizar según un procedimiento clásico. Los ejemplos de agentes suspensores incluyen metilcelulosa, polisorbato 80, hidroxietilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa sódica y el monolaurato de sorbitán polioxietilenado. Los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen aceite de ricino

5 solidificado mediante polioxietileno, polisorbato 80, nicotinamida, monolaurato de sorbitán polioxietileno, macrogol y éster etílico del aceite graso de aceite de ricino. Además, el estabilizante incluye sulfito de sodio, metilsulfito de sodio y éter, mientras que el conservante incluye p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, ácido sórbico, fenol, cresol y clorocresol. Un ejemplo de agente de tonicidad es el manitol. En la preparación de disoluciones o suspensiones inyectables, es deseable procurar que sean isotónicas con respecto a la sangre.

10 La presente memoria descriptiva da a conocer además el uso de cantidades terapéuticamente eficaces de un antagonista de la aldosterona como la espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos y un IEC para la preparación de un medicamento de uso veterinario para la prevención y/o el tratamiento de animales no humanos con insuficiencia cardíaca, sin causar efectos secundarios de hiperpotasemia, donde dicho antagonista de la aldosterona se administra en una dosis diaria de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención se administran especialmente en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca, especialmente antes de la aparición de edemas en los animales no humanos tratados de esta forma.

15 Preferiblemente, la presente descripción da a conocer además la utilización de cantidades terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona junto con IEC en la preparación de un medicamento veterinario destinado a reducir la tasa de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos con insuficiencia cardíaca, y especialmente afectados por EVD, sin causar efectos secundarios de hiperpotasemia, donde dicho antagonista de la aldosterona se administra en una dosis diaria de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma.

20 Los antagonistas de la aldosterona que se dan a conocer en la memoria descriptiva son los que se han descrito anteriormente y preferiblemente se han seleccionado entre espironolactona o sus derivados, los metabolitos de dichos compuestos. Los IEC son, por ejemplo, alaceprilo, benazeprilo, captoprilo, cilazaprilato, delaprilato, enalaprilato, enalaprilato, fosinoprilato, fosinoprilato, imidaprilato, idaprilato, lisinoprilato, perindoprilato, quinaprilato, ramipirilo, acetato de saralasinato, perindoprilato, temocaprilato, trandolaprilato, ceranaprilato, moexiprilato, quinaprilato, espiraprilato, una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de estos compuestos. Preferiblemente, se utilizan benazeprilo, sus derivados tales como clorhidrato de benazeprilo, y/o enalaprilato.

25 Los usos según este aspecto permiten la preparación de medicamentos de uso veterinario para el tratamiento de animales mamíferos no humanos, especialmente de animales de compañía, tales como especialmente los perros. Estos usos permiten especialmente la preparación de medicamentos de uso veterinario para el tratamiento de la EVD en perros.

30 Cuando los medicamentos veterinarios se utilizan para el tratamiento de perros, la dosis diaria de antagonista de la aldosterona utilizada es de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma. La dosis diaria de inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina está comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día para benazeprilo, y 0,5 mg/kg/día para enalaprilato. Estos pueden también comprender una dosis terapéutica eficaz de un inotropeo tal como pimobendano o levisomendano. Por ejemplo, una dosis terapéutica eficaz puede estar comprendida entre 0,25-2 mg/kg/día para pimobendano y de 0,025-0,5 mg/kg/día para levisomendano.

35 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones y medicamentos veterinarios destinados al tratamiento de animales de compañía se pueden presentar en todas las formas apropiadas según las vías de administración deseadas por ejemplo mediante la vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. Pueden estar, por tanto, en forma de una disolución líquida oral o inyectable, en forma de suspensión o en forma sólida o semisólida, de polvo, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas duras, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de pastillas, de pastas, de implantes o de geles.

40 La espironolactona se administra junto con IEC. Estos últimos se pueden seleccionar entre alaceprilo, se utilizan benazeprilo, captoprilo, cilazaprilato, delaprilato, enalaprilato, enalaprilato, fosinoprilato, fosinoprilato, imidaprilato, idaprilato, lisinoprilato, perindoprilato, quinaprilato, ramipirilo, acetato de saralasinato, perindoprilato, temocaprilato, trandolaprilato, ceranaprilato, moexiprilato, quinaprilato, espiraprilato, las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

45 Los animales mamíferos no humanos reciben preferiblemente dosis terapéuticamente eficaces de espironolactona, y de benazeprilo o enalaprilato. Éstos se pueden administrar de manera secuencial o simultánea en todas las vías de administración bien conocidas en la técnica y adaptadas al tratamiento de cada uno de los animales, tales como las vías nasal, oral, intradérmica, cutánea y parenteral.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5 Se han realizado estudios farmacocinéticos de la espironolactona administrada por vía oral a diferentes especies, tales como rata, perro, y mono usando espironolactona marcada ($^{22}\text{-}^{14}\text{C}$ espironolactona). Los resultados se han presentado en la Figura 1 en forma de curvas logarítmicas, y muestran un porcentaje de radioactividad elevado en rata (66 %) y perro (76 %) y más bajo en simio (33 %) tras 4 h de administración de espironolactona por vía oral.

10 Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que al contrario de las dosis utilizadas para el tratamiento de pacientes humanos, la dosis óptima de espironolactona para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en animales de compañía tales como el perro, el gato, el caballo es de aproximadamente 2 mg/kg/día. Los cambios en los valores logarítmicos ($[\text{Na}^+]_{\text{orina}} \times 10 / [\text{K}^+]_{\text{orina}}$) inducidos por la aldosterona se midieron tras el tratamiento con la espironolactona.

15 En estos estudios se han utilizado perros de raza beagle ($n=15$) con menos de un año de edad, y con un peso entre 11,9 y 14,3 kg al principio del estudio. Previamente, se les tatuó para poderlos identificar fácilmente, y se alojaron en jaulas individuales de acero inoxidable. La temperatura de la sala se mantuvo a 17-21°C, y la humedad entre 45 y 65 %. Además, las sales se iluminaron durante 12 horas, y después se oscurecieron durante 12 horas.

20 Se utilizó el modelo de evaluación de la actividad dirigida contra la aldosterona descrito en Hofman L.M y col. (1975, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 194, 450-456). Según este modelo experimental, se inyecta aldosterona inmediatamente después de la administración de comprimidos de espironolactona (10 mg, 40 mg, u 80 mg). Se realizó un estudio preliminar para determinar el valor de ED80 para el efecto natriurético de la aldosterona sola. Todos los animales se dosificaron de manera sucesiva con un vector (grupo testigo) después en presencia de aldosterona administrada en dosis crecientes de 0, 3 $\mu\text{g/kg}$; 1 $\mu\text{g/kg}$ y 3 $\mu\text{g/kg}$. Se dejó transcurrir un periodo de eliminación de al menos 48 horas entre cada administración. La dosis óptima de aldosterona de 3 $\mu\text{g/kg}$ se seleccionó, por tanto, al finalizar este estudio preliminar, y constituye una dosis de referencia que permite establecer correlaciones con la aldosteronemia observada en perros que padecen insuficiencia cardiaca.

30 Los perros anteriormente descritos se asignaron a diferentes grupos de tratamiento (A, B, C, D, y E) y se dejó transcurrir un periodo de reposo entre los tratamientos.

35 Las dosis de espironolactona ensayadas se administraron por sonda gástrica en una sola administración. Los comprimidos de espironolactona se dividieron en dos partes, y se administró un máximo de tres comprimidos al perro con el fin de conseguir la dosis. Un grupo A de control negativo solo recibió el excipiente farmacéutico. El grupo B de control positivo solamente recibió 3 $\mu\text{g/kg}$ de aldosterona. El grupo C recibió 3 $\mu\text{g/kg}$ de aldosterona y 0,88 mg/kg de espironolactona. El grupo D recibió 3 $\mu\text{g/kg}$ de aldosterona y 2 mg/kg de espironolactona. El grupo E recibió 3 $\mu\text{g/kg}$ de aldosterona y 8 mg/kg de espironolactona. Los animales se mantuvieron en sus jaulas individuales en ayunas, y se recogieron sus orinas aproximadamente 16 h antes del tratamiento. Inmediatamente después del tratamiento se les proporcionó 200 g de alimento.

45 Se extrajeron muestras de sangre (5 ml) de la vena cefálica inmediatamente después de la administración de espironolactona, después a 3, 6, 9, 12 y 24 h tras el tratamiento. Los tubos se centrifugaron rápidamente a 1500 rpm durante 10 minutos a una temperatura de $+4^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, y el plasma se repartió entre dos tubos de propileno (1,2 ml). Las muestras se congelaron y se conservaron en la oscuridad a aproximadamente -80°C . El día del ensayo, las vejigas de los animales se vaciaron por cateterización, y después a 6 h y 24 h después del tratamiento. Análogamente, se recuperó la orina en periodos de tiempo comprendidos en $T_0\text{-}T_{6h}$; $T_{6h}\text{-}T_{12h}$ y $T_{12h}\text{-}T_{24h}$.

50 Las concentraciones plasmáticas de aldosterona se midieron a continuación mediante radioinmunoensayo en fase sólida (Coat-A-Count® Aldosterone) mediante el uso de un anticuerpo específico de la aldosterona inmovilizado en la pared del tubo de polipropileno. La ^{125}I -aldosterona marcada entra en competición con la aldosterona circulante de la muestra (200 μl) para la fijación sobre el anticuerpo. Tras calibración y recuento, la cantidad de aldosterona presente en la muestra también se ha determinado después del recuento. El intervalo está comprendido entre 25 et 1200 $\mu\text{g/ml}$.

55 Los niveles de sodio y potasio en orina se determinaron mediante un osmómetro. Se utilizó un procedimiento de detección mediante HPLC acoplada a detección UV para medir los niveles plasmáticos de espironolactona y sus metabolitos (7 α -tiometil-espironolactona y canrenona). De acuerdo con este procedimiento, 500 μl de plasma se mezclaron con acetato de etilo (80/20, V/V) como disolventes. La espironolactona, 7 α -tiometil-espironolactona del 1,1,1 tricloretano y la canrenona se extrajeron mediante extracción líquido-líquido. Los compuestos y el patrón interno (es decir, la metil-testosterona) se separaron en una columna Kromasil C18. Los niveles de cuantificación fueron de 10 $\mu\text{g/l}$ para todos los compuestos con una variación de $\pm 14\%$.

Los estudios farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de espironolactona y sus metabolitos se realizaron mediante un programa de análisis por regresión lineal (Kinética versión 4.0, THERMO ELECTRON Corporation, USA).

- 5 La respuesta Na^+/K^+ tras la administración de espironolactona se evaluó midiendo el cociente logarítmico ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$) de las concentraciones en orina de Na^+/K^+ recogidas a tiempo 0, es decir, justo después de la administración de espironolactona y 6 h después de la administración de espironolactona. No se ha incluido ninguna corrección para tener en cuenta los niveles logarítmicos iniciales de ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$), y solo se ejecutó el modelo E_{max} a partir de la administración de espironolactona. La relación del cociente logarítmico ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$) durante las primeras 6 horas de medida del efecto fue analizada en función de la dosis de espironolactona según el modelo sigmoideo clásico E_{max} Ecuación 3):

$$E \log \left(Na^+ \cdot \frac{10}{K^+} \right) = E_0 + \frac{(E_{m\acute{a}x} - E_0) \times Dosis_{espironolactona} \frac{mg}{kg}}{DE_{50} \times Dosis_{espironolactona} \frac{mg}{kg}}$$

Ec 3.

- 15 en el que E_0 es el efecto inicial medido como cambio en el valor de ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$) durante el periodo que va de 0 a 6 horas tras la administración de aldosterona sola (control positivo), $E_{m\acute{a}x}$ es la respuesta máxima de los niveles de Na^+ et K^+ expresado en términos de $\log ([Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina})$ durante el periodo que va de 0 a 6 horas tras la administración de espironolactona, ED corresponde a la cantidad de espironolactona necesaria para alcanzar el 50 % de la respuesta máxima (es decir, la mitad $\log ([Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina})_{max}$). $E_{m\acute{a}x} - E$ es la diferencia entre el efecto medido de $\log (Na^+ \cdot 10/K^+)$ en el periodo que va de 0 a 6 horas tras la administración de espironolactona, $E_{log} (Na^+ \cdot 10/K^+)$ es el efecto en presencia de espironolactona. La $Dosis_{(espironolactona, mg/kg)}$, E_0 , $E_{log} ([Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina})_{m\acute{a}x}$ y ED se obtuvieron por regresión no lineal, y n es el coeficiente de Hill que describe la relación dosis-efecto.

- 25 Se ha realizado un análisis estadístico con el programa informático STATGRAPHICS Plus versión 4.1. (Manugestics, Inc., Rockville, Maryland, EE.UU.). Los resultados se han presentado como medias \pm SD; $p < 0,05$ se considera como significativo.

- 30 La Tabla 3 siguiente presenta los parámetros farmacocinéticos de la canrenona obtenidos para cada dosis de espironolactona de 0,8 mg/kg, 2 mg/kg, y 8 mg/kg. El aclaramiento aparente para cada dosis ($Cl_{canrenona}$) es de 26 ± 8 l/kg/h⁻¹.

Tabla 3:

Parámetros	Dosis (mg/kg)		
	0,8	2,0	8,0
ABC_{inf} ($\mu g \cdot h \cdot l^{-1}$)	426,6 \pm 306,7	1099,0 \pm 358,3	4794,2 \pm 1393,4
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu g/l$)	30,9 \pm 18,3	74,7 \pm 23,9	261,9 \pm 53,8
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	5,0 \pm 2,17	5,6 \pm 2,8	6,0 \pm 1,6
$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu g/l$)	15,926 \pm 4,290	16,951 \pm 8,380	177,048 \pm 42,495
Aclaramiento (l/kg/h)	26,1 \pm 8,36	25,7 \pm 8,0	23,0 \pm 6,2

- 35 ABC_{inf} = es el área total bajo la curva de concentración de canrenona en función del tiempo calculado según la regla trapezoidal. $C_{m\acute{a}x}$ es la concentración plasmática máxima de canrenona; $T_{m\acute{a}x}$ = es el tiempo durante el cual la concentración plasmática de canrenona es máxima.

- 40 La Figura 2 representa un gráfico semilogarítmico de la concentración plasmática de canrenona durante el tiempo después de la administración oral de canrenona a dosis de 0,8 mg/kg, 2 mg/kg y 8 mg/kg a 15 perros. La concentración de canrenona fue detectada incluso hasta 5-6 h después de su administración. Las tres curvas muestran un paralelismo en sus pendientes finales. Los valores de $ABC_{canrenona}$ son de 427 ± 307 , 1099 ± 358 y 4794 ± 1393 $\mu g \cdot h \cdot l^{-1}$. Para $C_{m\acute{a}x}$, los valores correspondientes son de $30,9 \pm 18,3$, $74,7 \pm 23,9$ y $261,9 \pm 53,8$ $\mu g/l$.

- 45 Se utilizaron en este ensayo dosis de 0,8 mg/kg, 2 mg/kg y 8 mg/kg de espironolactona, y la dosis inhibidora del efecto de la aldosterona sobre el $\log ([Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina})$ se observó para las dosis de 2 mg/kg y 8 mg/kg, que

5 pudieron revertir completamente el efecto en las primeras 6 horas y 12 horas tras la dosificación. La aldosterona sola disminuyó la eliminación de Na en aproximadamente 65 % y los niveles urinarios de K aumentaron en un 25 %. La espironolactona aumentó el cociente Na/K tras el tratamiento con aldosterona. En promedio, se produjo una reducción en el log ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$) de $0,70 \pm 0,22$ a $1,14 \pm 0,18$ en las muestras de orina recogidas de 0 a 6 horas tras la administración de espironolactona. Las respuestas natriuréticas se invirtieron completamente a una dosis de espironolactona de 2 mg/kg, mientras que la dosis de 0,8 mg/kg no tuvo efecto en algunos perros. Además, se observaron otros aumentos de la eliminación de Na a dosis más elevadas de espironolactona (8 mg/kg).

10 La Figura 3 representa la relación dosis-efecto entre las dosis de espironolactona y el cociente ($[Na^+]_{orina} \times 10/[K^+]_{orina}$). La Figura 3 muestra la existencia de una relación dosis-efecto con el uso del modelo (Ecuación 3). El valor DE_{50} tras la administración de espironolactona fue de 1,09 mg/kg. El valor $E_{máx}$ (es decir, el efecto máximo posible de la espironolactona) era de 1,089 y el valor E_0 (grupo control) era de 0,527. $E_{máx} - E_0$ era de 0,5625 y correspondía a una amplitud de 100 %. En consecuencia, la dosis de espironolactona necesaria para restaurar el cociente Na+/K+ en la orina de los perros que habían recibido aldosterona y por tanto estaban en una situación similar al de la insuficiencia cardiaca era una dosis de aproximadamente 2 mg/kg (es decir $E_{(2mg/kg)} - E_0 = 0,4933$) y correspondía a la restauración del 88 % del efecto, mientras que la dosis de 0,8 mg/kg corresponde a 57 % (es decir $E_{(0,8mg/kg)} - E_0 = 0,3233$). El valor DE de $1,08 \pm 0,28$ mg/kg fue calculado a partir del modelo de $E_{máx}$. La dosis terapéutica eficaz susceptible de restaurar y normalizar los cocientes era 1,80 mg/kg por día y corresponde a una restauración del efecto al 88 %. Un máximo de perros respondieron positivamente al tratamiento con la espironolactona a razón de aproximadamente 2 mg/kg y día.

Ejemplo 2

25 Se han realizado estudios clínicos con perros afectados de insuficiencia cardiaca para evaluar los efectos a largo plazo (14-15 meses y 3 años) de tratamientos que incluyen espironolactona con una dosis de 2 mg/kg/día, así como un IEC (tal como por ejemplo clorhidrato de benazeprilo o enalapril, etc.).

30 Se han llevado a cabo estudios clínicos multicéntricos aleatorizados doble ciego controlados por placebo. Un ejemplo de estudio se ha realizado con 221 perros, cuyo diagnóstico de insuficiencia cardiaca se basaba en síntomas de cardiomegalia o cardiomiopatía persistentes tras un primer tratamiento con IEC. En 221 perros, 109 recibieron por vía oral, diariamente, una dosis de 2 mg/kg/día de espironolactona en forma de comprimidos de 10 mg, 40 mg, y/o 80 mg junto con un IEC (por ejemplo clorhidrato de benazeprilo a una dosis de 0,25 mg/kg/día). El grupo placebo de 112 perros recibió placebo junto con IEC (por ejemplo clorhidrato de benazeprilo a una dosis de 0,25 mg/kg/día).

35 Para apreciar los efectos del tratamiento, ambos grupos se examinaron cinco veces, es decir, durante el primer día de tratamiento (D1), y después durante el 84º día (D84), el 162º día (D162), el día 252 (D252), y el día 336º (D336). Este examen consistió en una exploración física de los perros, análisis de orina y sangre, y una radiografía. Además, Se llevó a cabo una ecocardiografía en los días D1, D168, y D336.

40 La eficacia y ausencia de toxicidad de la administración de una dosis de 2 mg/kg/día de espironolactona junto con un tratamiento convencional a perros afectados por insuficiencia cardiaca se comparó con los tratamientos convencionales solos en función de la tasa de mortalidad y las tasas de morbi/mortalidad, donde estas últimas engloban el conjunto de acontecimientos tales como muerte, sacrificio, o el deterioro grave de los perros. Análogamente, los efectos del tratamiento se evaluaron sobre síntomas tales como la tos y la movilidad, así como la prevención de síntomas tales como la disnea, edema pulmonar, tolerancia al esfuerzo. Los resultados obtenidos durante 15 meses se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4:

Grupos tratados	Número de perros	Probabilidad de «supervivencia» (ausencia de morbi/mortalidad)	Probabilidad de supervivencia (ausencia de mortalidad)
Espironolactona (2 mg/kg/día) + IEC (por ejemplo, clorhidrato de benazeprilo a 0,25 mg/kg/día)	109	84 %	91 %
Placebo + IEC (por ejemplo, clorhidrato de benazeprilo a 0,25 mg/kg/día)	112	67 %	74 %
Total	221		

Se han llevado a cabo otros estudios clínicos a largo plazo, y han mostrado análogamente una diferencia significativa de probabilidades de supervivencia (ausencia de mortalidad y/o de morbilidad) entre estos dos grupos de perros tratados con espironolactona + tratamiento convencional y el grupo del tratamiento convencional (grupo de referencia). Los resultados de estos estudios de diferencias se han presentado en las Figuras 2 a 6.

La Figura 4 ilustra las probabilidades de supervivencia de los perros tratados durante de 14 a 15 meses del 91 % comparado con el 74 % para el grupo de referencia (p=0,011); la Figura 5 ilustra las tasas de mortalidad obtenidas a 14-15 meses, de 6 % comparado con el 20 % para el grupo de referencia (p=0,0029); La Figura 6 ilustra las probabilidades de supervivencia de los perros tratados durante 3 años del 80 % comparado con el 64 % para el grupo de referencia (p=0,017); la Figura 7 ilustra las probabilidades de supervivencia de los perros tratados desde la fase I de la insuficiencia cardiaca posterior a una insuficiencia valvular para una duración de aproximadamente 3,5 años del 100 % comparado con el 53 %, (p=0,033); y la Figura 8 ilustra las tasas de morbi/mortalidad obtenidas a 14-15 meses, de 11 % comparado con el 25 %.

Además, se apreció una mejora en los síntomas tales como la tos y la movilidad en el grupo de perros tratados con espironolactona, así como la prevención de síntomas de disnea, edema pulmonar, tolerancia al esfuerzo, y un deterioro significativamente más leve de la tos y los síncope. El grupo control parece que muestra un deterioro más intenso y más frecuente de todos estos signos clínicos.

Ejemplo 3

Las medidas de concentración plasmática de potasio (mmol/l) se realizaron durante la duración de los tratamientos. De esta manera, se demostró que la dosis diaria de espironolactona de 2 mg/kg/día, que es habitualmente una dosis diurética en el ser humano y en el perro, no conllevan ninguna variación en la potasemia, o bien solamente variaciones leves y transitorias de la potasemia en perros. Los resultados de las medidas de potasemia realizadas en los estudios clínicos anteriormente descritos se han incluido en la Tabla 5 siguiente. Solo se observaron casos esporádicos de hiperpotasemia leve o moderado, y estos acontecimientos fueron transitorios. En efecto, estos acontecimientos de hiperpotasemia solamente se observaron una o dos veces durante las exploraciones físicas, y en algunos casos estaban presentes el día J1, antes del inicio del tratamiento.

Tabla 5:

	hiperpotasemia leve y transitoria (5,9 a 6,4 mmol/l)	hiperpotasemia moderada y transitoria (6,5 a 7,5 mmol/l)
	GRUPO DE LA ESPIRONOLACTONA	GRUPO PLACEBO
Estudio clínico 3 meses (6 análisis a lo largo de la duración del estudio)	5	210
Estudio clínico 2 meses (4 análisis a lo largo de la duración del estudio)	3	112
Estudio clínico 12 meses (5 análisis a lo largo de la duración del estudio)	3	212
	11/109 (10,1 %)	5/112 (4,5 %) 3/109 (2,8 %) 4/112 (3,6 %)

Análogamente, la Figura 9 muestra una potasemia estable en los dos grupos de perros tratados y el placebo, con algunos pocos casos de hiperpotasemia leve o moderada y de tipo transitorio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición veterinaria para su uso en el tratamiento de la enfermedad valvular degenerativa en las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca en perros que comprende espironolactona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, **caracterizada porque** la espironolactona se administra en una dosis terapéutica eficaz de aproximadamente 2 mg/kg/día en una sola toma, en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y **caracterizada porque** dicha composición se administra como tratamiento a largo plazo sin provocar un efecto secundario de hiperpotasemia.
- 10 2. Composición veterinaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina se administra en una dosis terapéutica eficaz de aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg/día, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 0,5 mg/kg/día.
- 15 3. Composición veterinaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada porque** el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina se selecciona entre benazeprilo, enalapril, una sal, o un éster farmacéuticamente aceptable de estos compuestos.
- 20 4. Composición veterinaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada porque** el benazeprilo se administra a una dosis de 0,25 mg/kg/día y el enalapril a una dosis de 0,5 mg/kg/día.
- 25 5. Composición veterinaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la espironolactona se administra a razón de 2 mg/kg/día, junto con una cantidad eficaz de inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y opcionalmente en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de pimobendano o levosimendano.
- 30 6. Composición veterinaria para su uso de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** dicha composición se administra como tratamiento a largo plazo durante al menos 15 meses.
- 35 7. Composición veterinaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se presenta en una forma que puede administrarse por vía oral, nasal, intradérmica, cutánea o parenteral.
8. Composición veterinaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se presenta en una forma que puede administrarse en forma de disolución líquida, en forma de una suspensión, en forma sólida o semisólida, de polvo, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas duras, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de pastillas, de pastas, de implantes o de geles.

FIGURA 1

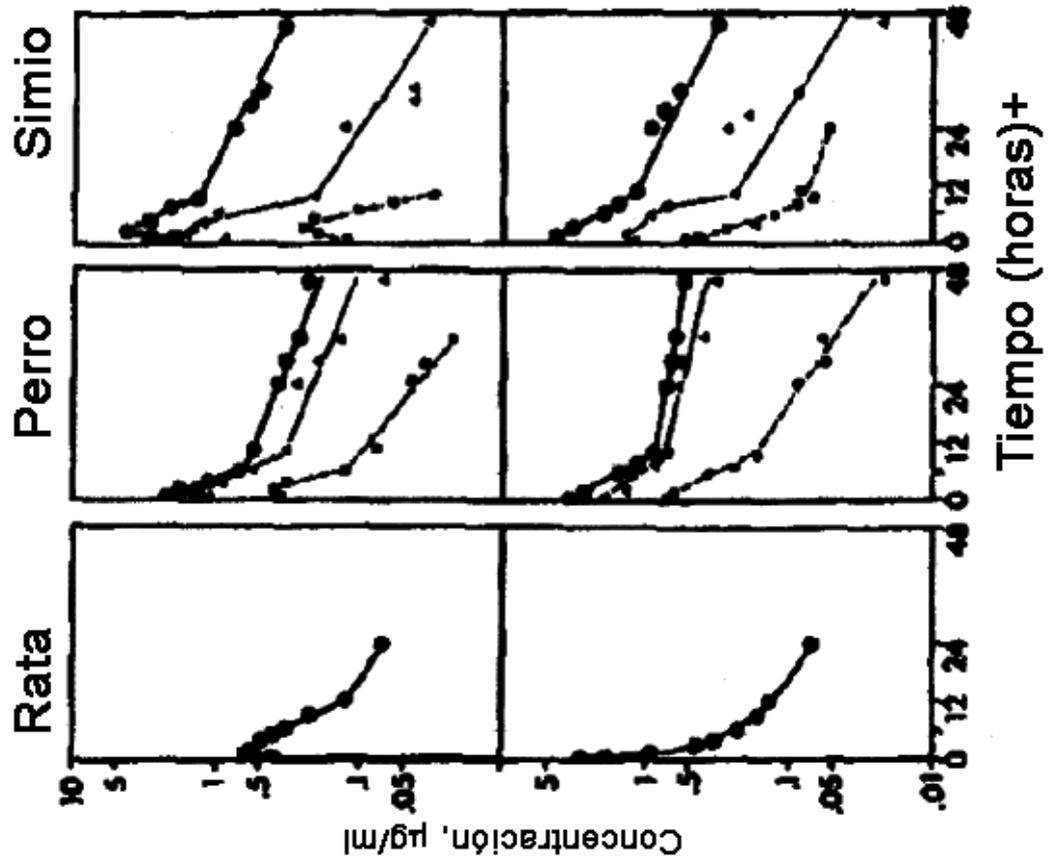


FIGURA 2

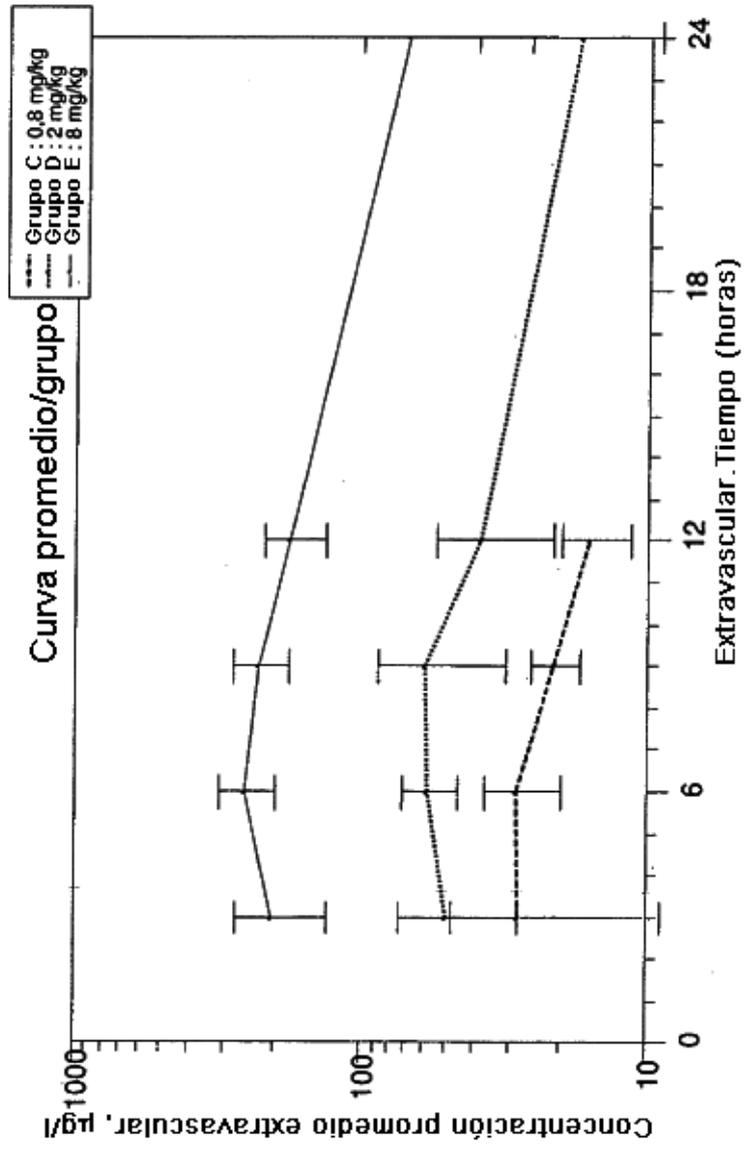


FIGURA 3

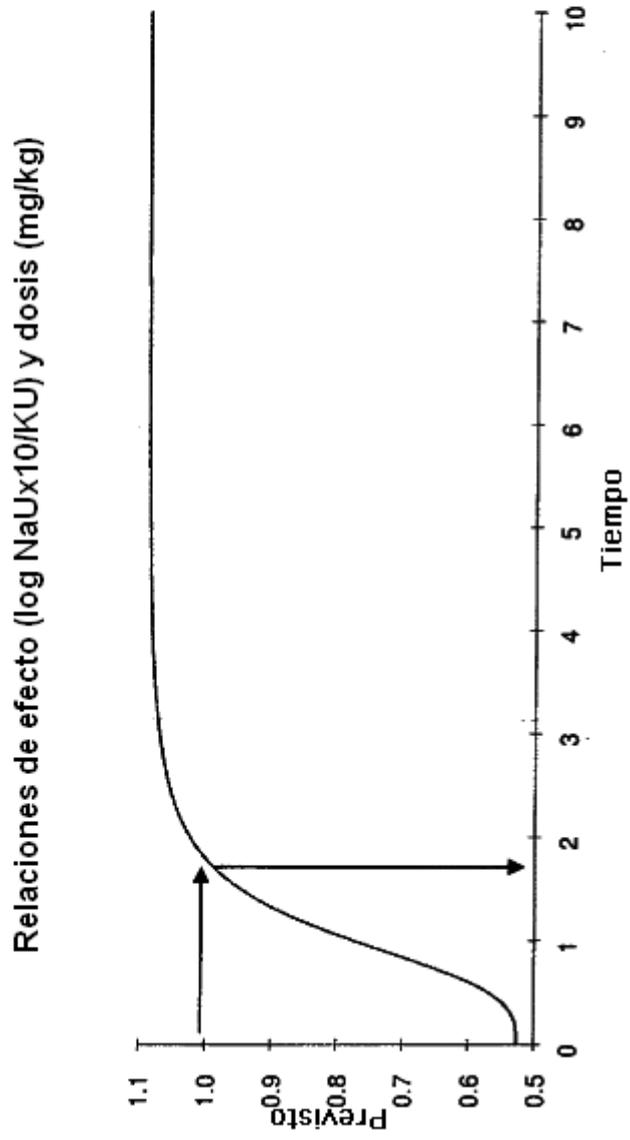


FIGURA 4

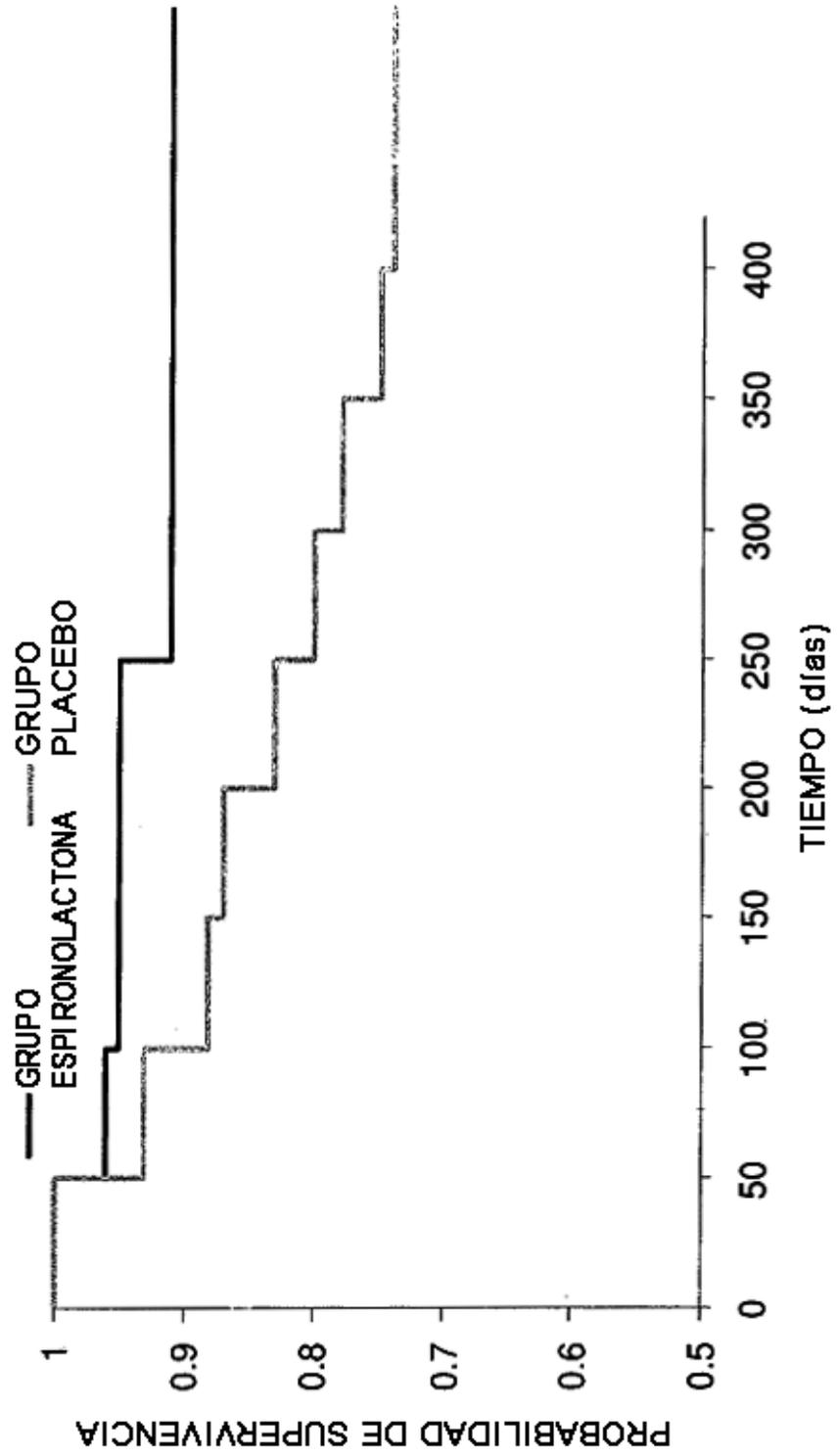


FIGURA 5

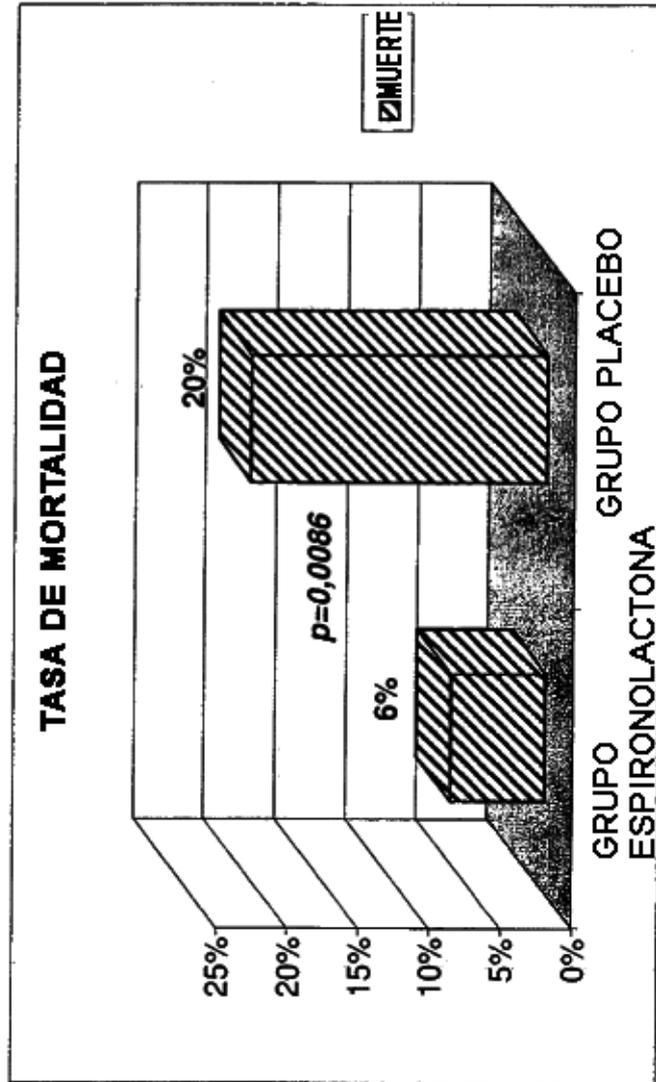


FIGURA 6

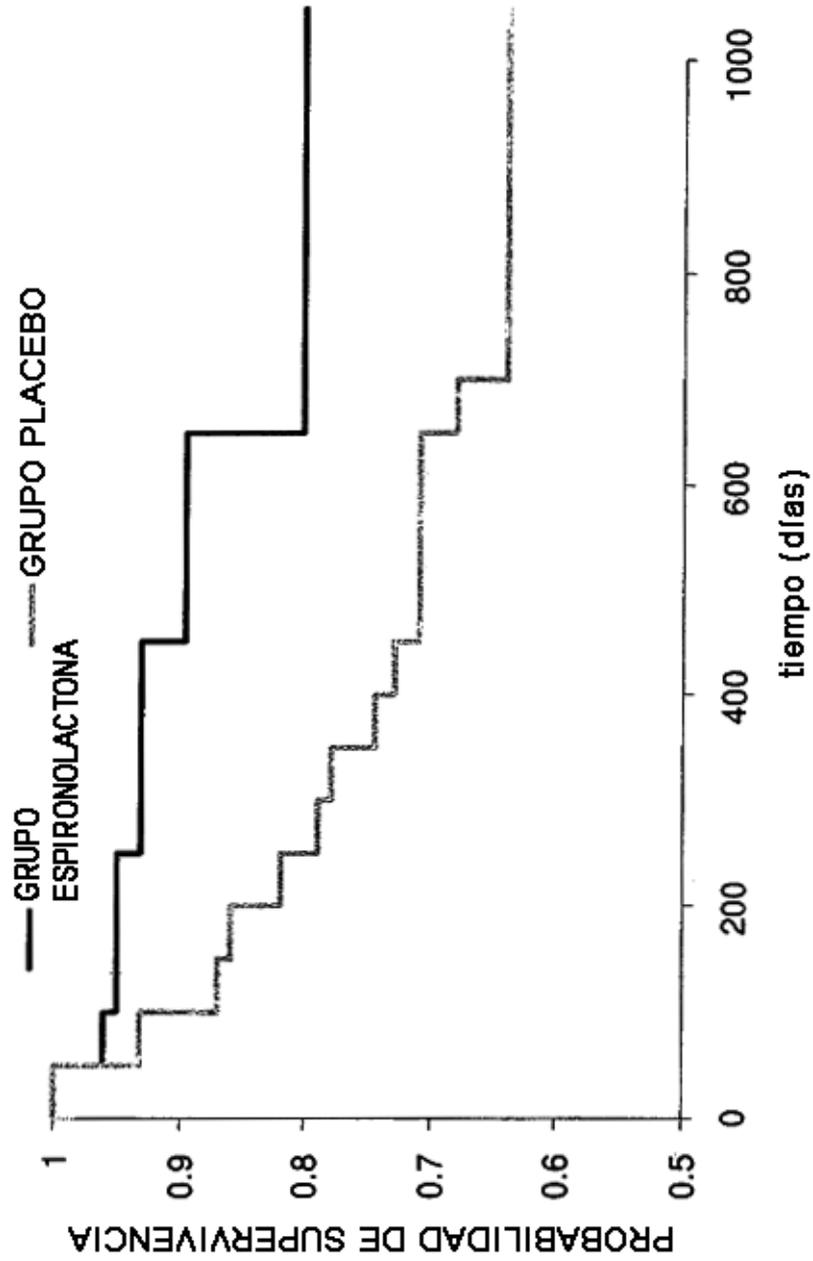


FIGURA 7

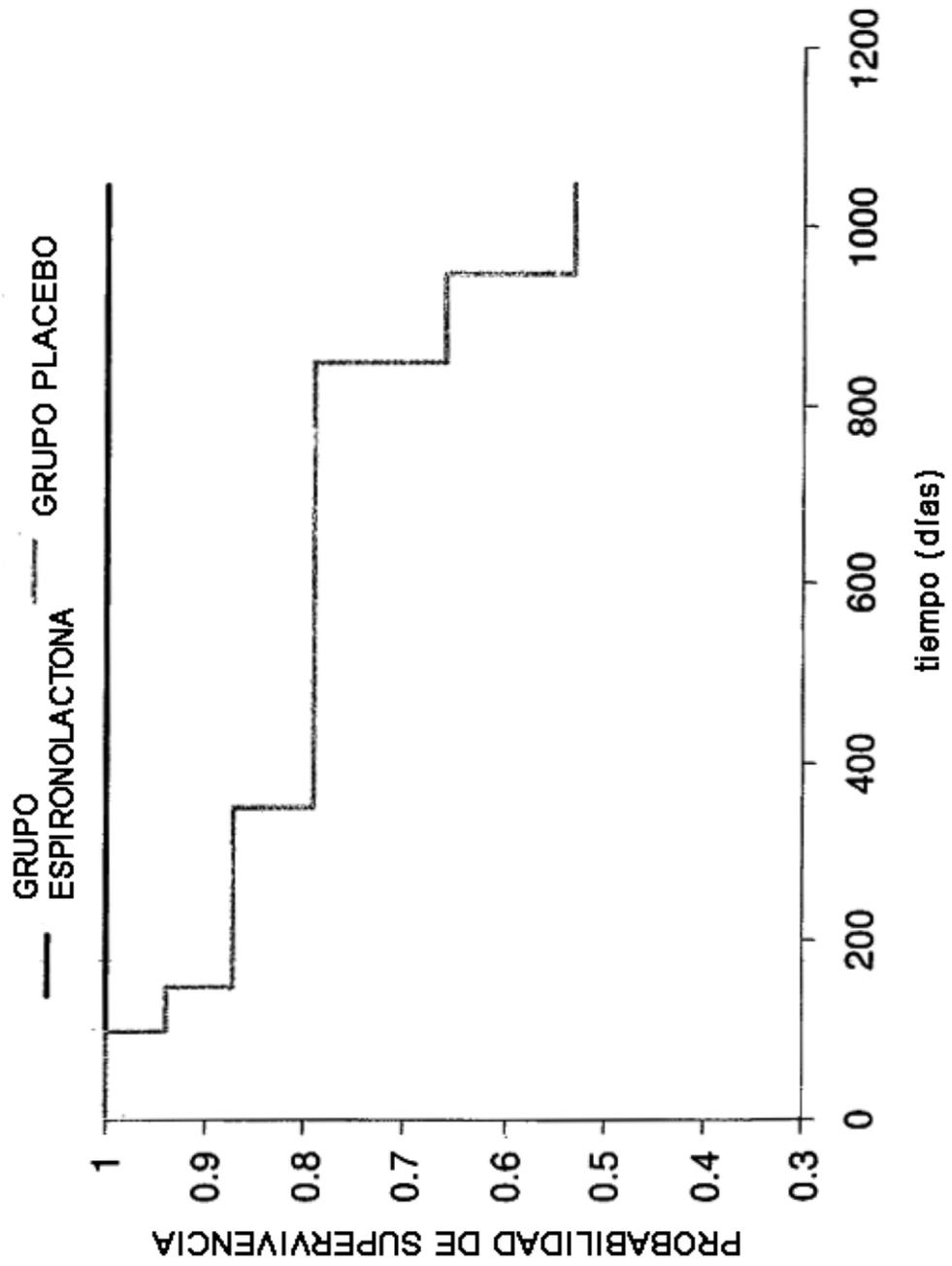


FIGURA 8

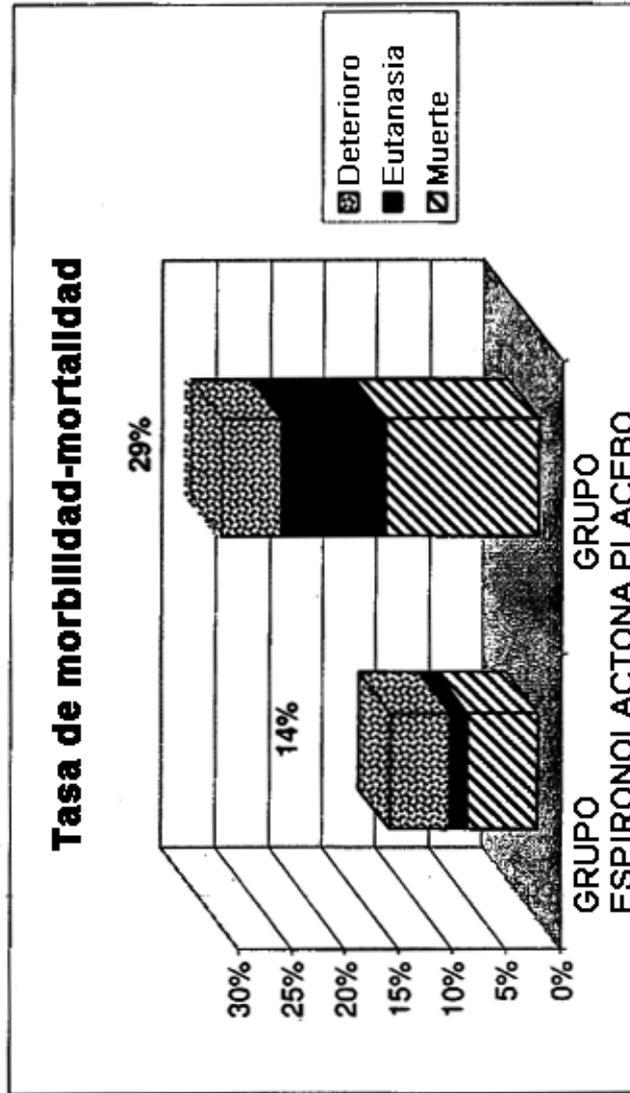


FIGURA 9

